

전임상용 Spectral CT 및 생체형광 융합
영상진단시스템 개발

Development of preclinical dual-modal imaging system
based on Spectral CT and biofluorescence technique

한국전기연구원

국가과학기술연구회

제 출 문

국가과학기술연구회 이사장 귀하

본 보고서를 “ 전임상용 Spectral CT 및 생체형광 융합 영상진단시스템 개발”과제의 최종(단계)보고서로 제출합니다.

2017 . 1 .

주관연구기관명 : 한국전기연구원
위탁기관명 : 경희대학교

주관연구책임자 : 진 승 오

연 구 원 : 김 인 수

” : 배 영 민

” : 신 기 영

” : 강 동 구

” : 정 보 수

” : 이 원 주

” : 이 정 석

보고서 초록

과제관리번호	16-12-N0101-50	해당단계 연구기간	2015. 1. 1 - 2016. 12. 31	단계 구분	1 / 1
연구사업명	한국전기연구원 주요사업				
연구과제명	대 과 제 명	전기융합 의료기기 기술 개발			
	세 부 과 제 명	전임상용 Spectral CT 및 생체형광 융합 영상진단시스템 개발			
연구책임자	전 승 오	해당단계 참여연구원수	총 : 8 명 내부 : 7 명 외부 : 1 명	해당단계 연구비	정부: 1,711,675 천원 기업: 0 천원 계: 1,711,675 천원
연구기관명 및 소속부서명	한국전기연구원 첨단의료기기연구본부		참여기업명		
국제공동연구	상대국명 :		상대국연구기관명 :		
위 탁 연 구	연구기관명 : 경희대학교		연구책임자 : 이 수 열		
요약(연구결과를 중심으로 개조식 500자이내)					보고서 면수 129
<p>전임상 영상진단기술은 생리학적, 환경적 변화에 반응하는 동물의 기관, 조직, 세포 또는 분자 수준에서의 변화를 관찰하는 것으로 신약 개발과 같은 연구를 위해 살아있는 동물을 대상으로 특정 대상체를 시각화하는 기술임. 이러한 비침습적이고 생체내의 변화를 관찰할 수 있는 영상 기법은 동물의 장기적인 변화에 대한 모니터링이 필요한 경우에 특히 중요한 기술임. 본 연구에서는 고출력 LED를 이용하여 140 x 140mm의 FOV에서 90% 이상의 광 균일도를 가지는 생체 형광 여기 광원 및 조사 광학계를 설계하고 제작하였음. 또한, 시료로부터 방출되는 미세한 형광의 검출을 위한 방출광 필터 내장형 고감도 카메라를 제작하였음. 또한 Spectral CT 이미징을 위해 단파장 X선 소스가 필요 없는 포톤 카운팅 검출기의 에너지 캘리브레이션 기술을 개발하였으며 검출기 획득 데이터의 전처리 및 조정제와 비조영제 물질을 분리하는 기술, 고속 Gray/Spectral CT 재구성 기술을 개발하였음. 최종적으로 생체 형광 영상과 Spectral CT 영상을 융합할 수 있는 전임상용 Multi-modal Spectral CT 융합 영상진단시스템을 개발하였음. 이 시스템을 2회의 동물 실험을 통해 성능을 검증하였음. 본 연구에서는 생체 형광 검출 기술, Spectral CT 영상처리 기술, 고정밀 제어 시스템 설계 및 제작 기술을 확보하였음.</p>					
색 인 어 (각 5개 이상)	한 글	전임상 영상진단, 단층촬영, 형광영상, 융합영상진단,			
	영 어	Pre-clinical imaging, Computed tomography, Fluorescence imaging, multi-modal			

요 약 문

I. 제 목

전임상용 Spectral CT 및 생체형광 융합 영상진단시스템 개발

II. 연구개발의 목적 및 필요성

- 전임상 영상진단기술은 생체내에서 작용하는 분자 및 세포 수준에서 역동적인 상호반응을 영상으로 진단하고 가시화 하는 기술로서, 새로운 약제 개발, 암의 조기진단 및 유전자-중기세포치료의 모니터링 등 다양한 의료영상 진단 및 치료기술 영역에 확장성을 갖고 있는 첨단 융복합 기술 분야임.
- 또한, 해부학적인 영상과 기능적인 영상정보를 결합하여 분자수준에서의 변화를 조기에 관찰할 수 있는 융합형 multimodal imaging 기기에 대한 수요 증가, 고출력/고균질 광원기술, 저선량/고해상도 검출기술 및 영상처리 기술의 빠른 변화 등에 대하여 국내 연구진의 적극적인 대응과 선도적 기술개발이 필요함.
- 최근, 신기술로 대두되고 있는 Spectral CT 기술은 기존 X-선으로 획득할 수 있는 정보를 제공할 뿐만 아니라, 기존 X선 영상 기술의 단점인 물질 구분 기능 등을 보완할 수 있는 장점이 있음. 따라서 Spectral CT와 생체형광 영상의 장점을 결합하는 전임상용 융합 영상 기술의 개발이 중요함.
- 전임상용 Spectral CT 및 생체형광 융합 영상진단 기기개발을 위하여 Spectral CT 영상처리/재구성 알고리즘 기술, 형광 영상 파원 및 검출기 하드웨어 모듈 제작 기술, 융합 영상 진단 시스템 설계 기술 등의 핵심 기술이 개발되어야 함.

III. 연구개발의 내용 및 범위

- Gray CT 고속 영상 재구성 핵심 기술 개발 :
480 view 투영 영상 데이터를 이용하여 pixel pitch가 50um인 1536 x 1536 x 1536 pixel 조건에서 영상 복원 시간 3분 50초 이내의 FDK 알고리즘 개발
- 다중해상도 Spectral CT 영상 재구성 핵심 기술 개발 :
다중에너지 X-선 이미징을 위한 포톤 카운팅 검출기의 에너지 캘리브레이션, 영상 전처리, 물질 분리, 다중해상도 Spectral CT 영상 재구성 핵심 기술 개발
- 다파장 생체형광 여기 광원 및 형광검출 모듈 핵심 기술 개발 :
125 x 125mm 이상의 field of view를 가지는 Epi-fluorescence 타입의 생체 형광 영상 장치 개발
- 전임상용 Multi-modal Spectral CT 융합 영상진단시스템 개발 :
다차원 영상 융합 및 고정밀 통합제어 기술개발, Spectral CT 및 생체형광 융합 영상 획득을 위한 통합 시스템 제작, 시스템 통합 영상 획득 시험 및 영상 평가

IV. 연구개발결과

- 1536 x 1536 x 1566 pixel 조건에서 3분 50초 이내의 Gray CT 영상복원 알고리즘과 256 x 256 x 256 pixel 조건에서 FDK 모드로 40초 이내, ITR 모드로 15분 이내의 다중해상도 Spectral CT 영상 복원 알고리즘을 개발하였음.
- Spectral CT 이미징을 위해 단파장 X-선 소스가 필요 없는 포톤 카운팅 검출기의 에너지 캘리브레이션을 기술을 개발하였음. 또한 검출기 획득 데이터를 전처리하고, 조영제와 비조영제 물질을 분리하는 물질 분리 기술을 개발하였음.
- 고효율 LED를 이용하여 여기광 필터 내장형 광원을 개발하고, 광원과 광

가이드, 그리고 광 homogenizer로 구성된 90% 이상의 광 균일도를 가지는 생체 여기 광원을 개발하였음. 또한 140 x 140mm의 FOV를 가지는 방출광 필터 내장형 고감도 카메라를 제작하였음. 개발된 생체 형광 여기 광원과 고감도 형광 카메라를 결합하여 생체 형광 영상 장치를 개발하였음.

- 생체 형광 영상과 Spectral CT 영상을 융합할 수 있는 전임상용 Multi-modal Spectral CT 융합 영상진단시스템을 개발하였음. 또한 종양의 형광 영상과 X선 영상의 Co-registration 기술을 개발하였고, 동물 실험을 통해 성능을 검증하였음.

V. 연구개발결과의 활용계획

- 본 연구과제에서 개발된 선행 기술 및 기술동향 분석 결과를 기반으로, 전임상용 생체형광 및 Spectral CT 융합영상시스템 분야의 후속 연구를 발굴하고, 광원 및 형광 검출 모듈 기술, CT 및 영상재구성 기술 분야에서 원천 및 핵심 기술을 강화함.
- 또한, 후속 사업화 기술 개발 단계에서는 세계 최고 수준의 핵심기술 개발을 위하여, 우리연구원과 MOU 체결 대형 병원을 중심으로 전임상 영상진단 기술 분야의 수요자 요구 및 임상기술로의 확장성 등과 관련한 응용 어플리케이션을 확보하고, 사업화 제품의 사용자 만족도를 극대화 할 수 있는 기술 개발을 추진함.
- 기존에 수행했던 X-선 영상진단기기 분야의 기술 이전을 통해 확보한 상용화 경험을 활용하여 전임상용 생체형광 및 Spectral CT 융합영상시스템 분야의 기술 사업화를 추진함.
- 최근, 영상 진단 분야에서도 기기간 융복합 추세와 함께, 나노-바이오 기술을 접목하여 동시에 진단 및 치료가 가능한 테라그노시스 기술의 연구 개발에 활용하며, 국내 다수 사용자 그룹과의 활발한 기술교류를 통하여, 잠재적인 마케팅 효과와 제품화 가능성을 극대화할 수 있는 제품화 기술의 핵심 IP 확장에 활용함.

S U M M A R Y

Preclinical imaging technology is a technique for visualizing a specific object in living animals for research such as drug development by observing changes in animal, organ, tissue, cell, or molecular levels in response to physiological and environmental changes. This non-invasive and in vivo imaging technique is particularly important when monitoring for long-term changes in the animal is necessary.

In this study, the multi-modal imaging system, in which the spectral CT and the biofluorescence imaging is fused, was developed, and the applicability of it to the preclinical study was estimated. In detail, the biofluorescence imaging is composed of the high brightness LED-based fluorescence excitation light source with the light uniformity more than 90% and the fluorescence camera embedded with emission filters of which the field of view was 140 x 140 mm. The spectral CT system based on the rotation gentry is composed of the photon counting type of the spectral X-ray detector. In addition, an effective energy calibration technique for the photon counting detector that do not require monochromatic X-ray for spectral CT imaging was developed. A variety of data processing techniques for preprocessing, material decomposition, gray CT, and spectral CT reconstruction were investigated.

Finally, the preclinical multi-modal spectral CT fusion imaging system that can combine bio-fluorescence images with spectral CT images was implemented by integrating the bio-fluorescence imaging, the spectral CT, the image processing, and the high precision control system into a single frame. This system, with which it was possible to image the whole body of small animal, was verified through animal experiments.

C O N T E N T S

Chapter 1 Overview of research and development task	9
Section 1 Outline and necessity of research subjects	9
Section 2 R&D goals	11
Chapter 2 Status of domestic and overseas technology development	12
Chapter 3 R&D contents and results	15
Section 1 Image preprocessing and material decomposition	15
Section 2 Gray CT and Spectral CT image reconstruction	42
Section 3 Multi-wavelength optics and fluorescent detection module	55
Section 4 Preclinical Multi-modal Spectral CT Image diagnostic system	77
Chapter 4 Goal achievement and contribution	120
Chapter 5 Plan of Utilization of Results of R&D	123
Chapter 6 References	124

목 차

제 1 장 연구개발과제의 개요	9
제 1 절 연구개발과제의 개요 및 필요성	9
제 2 절 연구 개발 목표	11
제 2 장 국내외 기술개발 현황	12
제 3 장 연구개발 수행 내용 및 결과	15
제 1 절 이미지 전처리 및 물질분리	15
제 2 절 Gray CT 및 Spectral CT 영상 재구성	42
제 3 절 다파장 생체형광 여기 광원 및 형광 검출 모듈	55
제 4 절 전임상용 Multi-modal Spectral CT 융합 영상진단시스템	77
제 4 장 목표달성도 및 관련분야에의 기여도	120
제 5 장 연구개발결과의 활용계획	123
제 6 장 참고문헌	124

제 1 장 연구개발과제의 개요

제 1 절 연구개발과제의 개요 및 필요성

최근, 영상 진단 분야에서는 기간간 융복합 추세와 함께, 나노-바이오 기술을 접목하여 동시에 진단 및 치료가 가능한 테라그노시스 기술에 대한 수요가 급격히 증가하고 있다.

전임상용 영상진단 기술은 2012년 5억 달러 규모에서 2017년 10억 달러 규모로 성장할 것으로 예측되어, 13.6%의 연평균 성장율을 기록할 것으로 예상된다(MarketsandMarkets, 2013). 이는, 질병의 다변화와 신약 개발 연구의 증가, 융합형 기능영상에 대한 수요 증가, 종양학, 염증 질환, 신경학, 심장학 분야에 바이오 제약 회사들의 기술 투자가 증가되었기 때문으로 분석되었다.

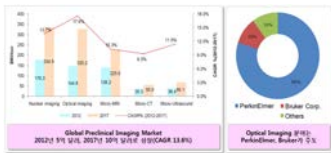


그림 1-1-1. 전임상 영상진단기기 세계 시장 현황 및 key player

기능영상이 가능한 형광 영상진단기기와 핵의학 영상진단기기가 가장 큰 시장점유율을 갖고 있으며, 형광 영상진단기기가 가장 높은 성장률을 나타내고 있다. 형광 영상진단기기 분야는 PerkinElmer와 Bruker가 주도하고 있는데, 특히, PerkinElmer는 스탠포드대학에서 스핀오프한 XENOMEN을 포함하여 Caliper Life Science를 2011년 인수(6억 달러 규모)하여 형광 영상진단기기 분야의 주도권을 확보하고 있다. 형광 영상진단기기는, MRI의 촬영 시간, PET의 낮은 해상도, SPECT의 낮은 민감도 등에 기술적 제약점에 비하여 높은 민감도와 낮은 가격으로 폭 넓은 사용자층을 확보하고 있다. 이와 같은 장점과 spectral X-선 기기의 융합 영상진단을 통하여 다양한 전임상 영상 정보를 제공함으로써 높은 시장성을 확보할 수 있을 것으로 예측된다.

전임상 융합 영상진단기술은 국내의 생의학 및 생화학 분야의 다양한 기초 연구 결과를 국민 보건 및 의료산업 혁신으로 견인할 수 있는 허브형 연구로서 미국의 경우, NIH 로드맵에 따라서, 과학자들의 분자나 세포 수준의 기초 연구를 수행하는 실험대(bench)에서 환자의 병상(bedside)로 연결(bench-to-bedside)하기 위하여 중개연구 활성화와 제반 인프라에 집중적인 투자를 진행하고 있다 (중개연구의 개념과 성공 조건, STEPI, 2013).

전임상 융합 영상진단기기는 나노-바이오-메디컬 융복합 기술 분야로써, 제약 및 생의학 분야의 기초 과학 지식, 형광 및 영상 기술에 대한 융복합적인 이해가 필요하므로, 국내 전문 기업의 부재로 대부분 수입에 의존하고 있다. 또한, 전임상용 융합 영상진단 기술은, 미래 의도산업의 급속한 변화에 대응하고 나노-바이오 분야의 신약 및 생의학 분야의 신기술을 신산업으로 견인하여, 국가 의도산업 경쟁력과 국민보건 향상을 위한 중개연구의 핵심요소로써, 독자적인 기술 확보를 위한 융복합형 연구개발이 필수적이라고 판단된다.

기존의 전임상용 생체형광 영상진단기기는, 높은 민감도와 낮은 가격의 장점이 있으며, 고감도의 형광 검출과 다양한 동물모델 및 시약을 보유하고 있어 소동물용 마이크로 MRI, PET 등에 비해 활용도가 높지만, 투과깊이의 한계와 낮은 해상도의 한계점을 갖고 있다. 반면 X-선 영상은 고해상도의 해부영상과 다차원 영상정보를 쉽게 획득할 수 있으나, 기능영상을 제공하는데 한계가 있어 전임상 영상진단기술 분야에서 단독 모달리티로서 활용도에 한계가 존재한다. 따라서, 기능적인 정보와 해부학적인 정보를 결합한 융합 영상진단기기의 개발이 필요하다.

최근, 신기술로 대두되고 있는 Spectral CT 기술은 기존 X-선의 높은 공간해상도와 갖추면 서도, 기존 X-선 영상 기술의 단점인 물질 구분 기능 등을 보완할 수 있는 장점이 있다. 이와 같은 점에서, Spectral CT와 생체형광의 장점을 결합하는 전임상용 융합 영상기기를 개발이 중요하다.

특히, 전임상용 Spectral CT 및 생체형광 융합 영상진단 기기개발을 위하여 Spectral CT 영상처리/재구성 알고리즘 기술, 형광 영상 광원 및 검출기 하드웨어 모듈 제작 기술, 융합 영상 진단 시스템 설계 기술 등의 핵심 기술이 개발되어야 한다.



그림 1-1-2. 단일영상진단기기의 기술적 제약점 및 Spectral CT 융합의 필요성

제 2 절 연구 개발 목표

1. 연구 목표 :

생체 형광 영상 기술과 Spectral CT 기술이 결합된 융합 영상 진단 기술을 개발하고, 전임상 연구에서의 활용 가능성을 평가함.

2. 세부 연구 내용

- Gray CT 고속 영상 재구성 핵심 기술 개발
- 다중해상도 Spectral CT 영상 재구성 핵심 기술 개발
- 다과장 생체형광 여기 광원 및 형광 검출 모듈 핵심 기술 개발
- 전임상용 Multi-modal Spectral CT 융합 영상진단시스템 개발



그림 1-2-1. 전임상용 Spectral CT 및 생체형광 융합 영상진단시스템 기술 구성도

제 2 장 국내외 기술개발 현황

제 1 절 국내외 기술 및 연구동향

1. 국외 현황

- PerkinElmer와 Bruker를 중심으로 다수의 해외 업체에서 기존의 형광 영상진단기술과 X-선 기술을 적용한 제품 유형을 상용화하여 판매하고 있다.
- PerkinElmer의 Lumina XR 제품의 경우, 비교적 저해상도의 형광 카메라와 기존 X-ray 검출 기술을 탑재한 모델을 중심으로 다수의 제품 모델을 보유하고 있다.
- Bruker의 경우, 최근 고해상도의 형광 영상과 Cerenkov radiation 검출 기능을 탑재한 Xtreme 모델을 출시하였으며, Cerenkov radiation 기능을 적용함으로써 기존의 핵의학 영상진단기기 시장을 대체하고자 하는 시도를 하고 있다.
- PerkinElmer와 Bruker를 중심으로 Berthold Tech., UVP 등의 업체에서도 여기광원의 출력과 형광 카메라의 해상도에서 보편적인 수준의 제품을 출시하여 판매하고 있다.
- 최근 Helmholtz 연구소는 고해상도 CT 영상을 기반으로 형광 영상을 획득하여 재구성함으로써, 국지화 정밀도가 향상된 형광 영상을 획득하는 기술을 개발하여 IEEE Trans. Med. Imag.에 발표하고, 이에 따른 후속연구로 neck tumor와 lung tumor에 대한 상세한 실험을 수행하여 Nature Methods에 발표하였다.

2. 국내 현황

- 전임상분야의 높은 연구 잠재력을 가진 일부 연구자들에 의해 연구수준이 유지되고 있지만 대부분은 시판장비를 그대로 사용하고 있는 수준이다. 장비 개발을 하고 있는 기업이 거의 없으며 형광분광 분야에서 기술 개발력과 산업기술력이 떨어진다.
- 국내 네오사이언스 사는 형광표지 된 조직 및 개체로부터 형광신호를 이미징하고 분석할 수 있는 보급형의 광학영상장비를 판매하고 있으나 융합 의료영상시스템 개발은 이루어지고 있지 않다.
- X-ray 영상 및 단층영상기술 분야에서는 1998년 디지털 X-ray 기술 개발 과제를 중심으로 지속적으로 기술개발이 진행되었다. 전기연, ETRI, 경희대, 서울대 등 의료영상 및 단층영상 진단기술을 확보하고 있다.
- 최근 압축검출 및 다중해상도 기술분야는 비교적 초기단계에 있으며, 저선량 고속영상을 위한 지속적인 연구수행이 필요하다.
- 연세대를 중심으로 Spectral CT 기술 개발이 일부 진행 중이나, 다해상도 Spectral CT 및 형광영상 융합 기술 분야에 대한 연구가 없으며, 전임상용 융합 기술 개발에 대한 집중도가 필요하다.

제 2 절 특허동향

1. 국외 현황

명칭	국가	출원번호 (출원일)	등록번호 (등록일)	출원인 /등록인	발명자
Integrated microtomography and optical imaging systems	미국	2011-164640 (2011/06/20)	2012-0321033 (2012/12/20)	Caliper tech corp	Daniel G. STEARNS
Multispectral Imaging Systems and Methods	미국	2014-149012 (2014/01/07)	-	Caliper life sciences, inc	Peter J. Miller
Multi-mode internal imaging	미국	2004-881707 (2004/06/29)	7190991	Xenogen corp	Michael D. Cable
Surface construction using combined photographic and structured light information	미국	2006-429420 (2006/05/04)	8044996 (2011/10/25)	Xenogen corp	Bradley W. Rice
Triple-modality imaging system	미국	2007-446925 (2007/10/17)	2010-0030069 (2010/02/04)	DKFZ Deutsches Krebsforschungs-zentrum	Peter, Jörg
Systems and methods for bioluminescent computed tomographic reconstruction	미국	2011-304063 (2011/11/23)	8428692 (2013/04/23)	University of Iowa Research Foundation	Ge Wang
Exact local computed tomography based on compressive sampling	미국	2010-264834 (2010/04/15)	-	VIRGINIA TECH	Ge Wang
<ul style="list-style-type: none"> • 형광 영상기분분야에서는 스탠포드대학에서 벤처로 창업한 Xenogen과 이를 인수한 Caliper life sciences(PerkinElmer가 제인수)의 특허를 중심으로 심층분석을 하였음. 다파장 형광 검출 관련 특허와 융합 영상특허를 다수 보유하고 있으며, 이에 대한 회피전략을 도출하였음. • X-선 영상기술분야에서는 Ge Wang 교수 연구팀을 중심으로 압축검출 기술의 적용을 위한 영상재구성 기술과 영상 융합기술에 대한 특허를 출원하고 있으며, 관련 기술에 대한 우리 연구팀의 자체적인 지재권을 발굴하여 출원 중에 있음. • 또한, 본 연구기간에서 Spectral CT 융합영상진단기술 관련 특허 출원을 강화할 계획임. 					

2. 국내 현황

분 야	특허명	등록번호	출원인
형광영상관련	혈관 이미징용 형광 프로브 및 그의 용도	2015-0025615 (2015.03.11.)	한국화학연구원
	광파이버 내장형 트랜스듀서를 이용한 형광과 광음향의 신호검출용 형광-광음향 검출용 소형 광학프로브	2013-0121380 (2013.11.06.)	한국광기술원
	발광과 형광을 동시에 측정할 수 있는 전립선 암세포주	2013-0042274 (2013.04.26)	한국기초과학지원연구원
	형광 및 라만 신호 다중표적에 대한 형광 및 라만 신호 동시검출방법 및 이를 이용한 다중표적 동시검출용 의학영상장치	2012-0015227 (2012.02.21)	서울대학교산학협력단
	소동물 형광영상 동시관찰 광학 분자영상장치	2011-1106633 (2012.01.10)	전남대학교산학협력단
CT관련	X-선 마이크로 단층촬영스캐너의 호흡 게이트 신호 발생 방법	2011-0085054 (2011.07.27)	나노포커스레이
	다목적 기능의 엑스선 마이크로 단층촬영장치	2007-0731299 (2007.06.15)	루터알렘
포논카운팅 디텍터 관련	에너지 선택적 X-선 단일 광자 계수형 독출 칩 및 과일-업 보정 방법	2011-0059988 (2011.06.08)	한국전기연구원
	방사선 검출기의 불균일성 보정 방법	2013-1347254 (2013.12.26)	연세대학교 원주산학협력단
	고속 대면적 광자 계수형 엑스선 동영상 센서, 이를 포함하는 엑스선 동영상 촬상 시스템 및 픽셀 데이터 독출 방법	10-1031591 (2011.04.20)	특센테크놀로지

제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과

제 1 절 이미지 전처리 및 물질 분리

1. 다중 에너지 X-선 영상 획득

가. 포톤 카운팅 X-선 검출기 개요

포톤 카운팅 X-선 검출기(photon counting X-ray detector, PCXD)는 X-선 변환 물질과 펄스 계수 기능을 갖는 독출 회로로 구성되며, 대표적인 변환 물질로 Si, CdTe, CZT 등을 사용한다. 본 과제의 실험에 사용되는 검출기는 이탈리아 Pixirad 사가 제작한 검출기로서 변환물질로 CdTe를 사용하며 검출 에너지를 조정할 수 있는 독출회로를 가지고 있다. 동작 원리 및 사양은 다음과 같다.

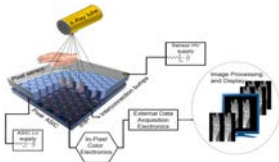


그림 3-1-1. 포톤 카운팅 X-선 검출기 동작 원리 (출처: R. Bellazzini, Pixirad)

표 3-1-1. Pixirad 포톤 카운팅 X-선 검출기 독출 회로 사양

	PIXIE-II 독출회로	PIXIE-III 독출회로
Active area	30.7 x 24.8 mm	31.8 x 25 mm
organized matrix	512 x 476 pixels	512 x 402 pixels
Pixel size	60 μ m hexagonal	62 μ m square
Mode	pixel mode	Pixel Mode Neighbor Pixel Inhibit Mode(NPI) Pixel Summing Mode(PSM)
Position resolution (MTF)	11 lp/mm at 50 %	11 lp/mm at 50 %, 8 lp/mm with high modulation factor in the PSM
Threshold Adjustment	Self-calibration circuit	
Energy bin	2 discriminators	
Counter depth	15 bits	

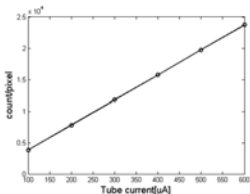


그림 3-1-2 관전류 증가에 따른 검출기 계수값

나. 포톤 카운팅 X-선 검출기 응답 특성

포톤 카운팅 X-선 검출기의 입력 X-선 flux에 대한 선형성을 측정한 실험 결과를 그림 3-1-2에 나타내었다. 실험 조건은 관전압 80kVp, 2mm Al 추가 필터를 사용하였으며, 관전류는 100, 200, 300, 400, 500, 600μA 에 대해 측정하였다. 이를 통해 적어도 600μA 이하에서 선형성이 관찰되는 것으로 미루어 보아 해당 조건에서 pile-up현상은 크지 않은 것으로 판단된다. 또한 X-선 노출 시간에 따른 검출기의 선형성을 측정한 실험 결과를 그림 3-1-3 에 나타내었다.

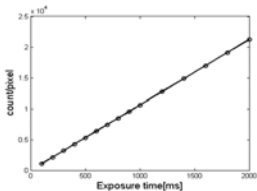


그림 3-1-3 노출 시간 증가에 따른 검출기 계수값

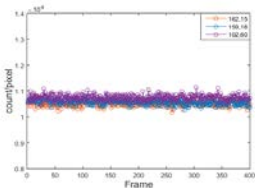


그림 3-1-4 연속 프레임 영상의 특정 픽셀의 계수값

검출기에서 임의의 픽셀에 대한 temporal stability를 확인하기 위하여 일정한 조사조건에서 연속 프레임을 획득하여 특정 픽셀의 응답 특성을 확인하였으며 그 결과를 그림 3-1-4에 나타내었다.

그림 3-1-4에서 계수 값 샘플의 분산값 σ^2 이 평균값 μ 과 유사하게 관찰되었으며, 이는 X-선 발생과정에서 기인한 통계적 노이즈 (quantum noise)에 의한 것으로 사료된다. (한 예로, (162.15) 위치에서, $\sqrt{\mu} = 102, \sigma = 99$)

2. 포톤 카운팅 X-선 검출기의 Energy Calibration

가. 기존 연구

(1) 개요

포톤 카운팅 X-선 검출기의 정밀한 energy calibration을 위해서는 싱크로트론 또는 방사선 동위원소 등을 사용하는 “monochromatic 소스 기반 방법”을 이용해야 하지만 보다 실용적인 energy calibration을 위해 자체 장비만으로도 energy calibration이 가능한 “polychromatic 소스 기반 방법”이 필요하다.

Polychromatic 소스 기반 방법은 X-선 소스에서 방사되는 스펙트럼의 최대 에너지를 이용하는 방법으로서, Duane-Hunt 법칙에 따라 X-선 소스에서 방사되는 스펙트럼의 최대 에너지는 X-선 소스에 걸리는 관전압과 같기 때문에 X-선 소스 관전압과 포톤 카운팅 X-선 검출기의 전압레벨(threshold DAC)을 매핑할 수 있다는 아이디어에 기반한다.

X-선 소스의 관전압을 고정하고, 소스에서 방사되는 X-선을 검출하는 PCXD의 전압레벨을 한 단계씩 증가시키며 영상을 획득하면, X-선 소스에서 방사되는 스펙트럼의 최대 에너지보다 높은 PCXD의 전압레벨 에너지에서는 카운트가 되지 않는 현상이 발생한다. 이 때 전압레벨의 가우시안 분포도의 평균에 따라 전체 pixel의 개수

에서 50%의 pixel이 카운트가 되지 않는 PCXD의 전압레벨을 X-선 소스의 관전압으로 매핑한다. 동일한 방식으로 X-선 소스의 관전압을 변경해가며 PCXD의 전압레벨과 관전압 에너지를 매칭하여 전압레벨-에너지 간 매핑함수를 유도하였다.

Polychromatic 소스 기반의 방식은 정확한 reference energy를 제공하는 monochromatic 방식에 비하여 정확도와 정밀도 측면에서 상대적으로 다소 부정확한 면이 존재하지만 추가적인 측정 장비 및 특수 환경을 조성할 필요 없이 X-선 소스와 PCXD 검출기 자체 장비만으로 진행된다는 점과 energy calibration에 필요한 총 소비 시간적인 측면에서 상당히 효율적인 방법으로 판단된다.

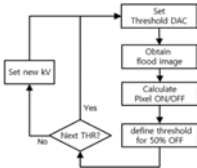


그림 3-1-5. Polychromatic X-선 소스를 이용한 energy calibration 흐름도

그러나 본 연구팀은 polychromatic X-선 소스에서 방사되는 스펙트럼이 PCXD에 노출되는 시간에 따라 매칭되는 전압레벨이 달라지는 현상을 관찰하였다. 이로 인하여 PCXD의 전압레벨과 photon energy간의 상관관계를 나타내는 매핑함수도 노출시간에 따라 달라질 수 있다. 따라서 본 연구에서는 노출시간에 따른 매핑함수의 오차를 완화하는 방법을 제시하고 검증하고자 하였다.

나. Polychromatic X-선 소스 기반 방식

(1) 기존 기술 문제점

X-선 소스에서 방사되는 스펙트럼은 확률적 분포이며, 최대 에너지(관전압의 peak 전압)에 가까운 에너지의 photon은 그 분포량이 다른 낮은 에너지에 비해 상대적으로 그 양이 매우 작다. 따라서 이 점을 고려하여 노출시간은 최대한 늘려 최대 에너지를 가지는 photon의 검출량을 높여야 정확한 energy calibration이 가능한 것이다. 한편, X-선 소스의 스펙트럼과 상관없이 PCXD 자체 내부의 회로에서 발생하는 electronic noise(또는 kTC noise)가 존재한다. 따라서 최대 에너지를 가지는 photon의 검출량을

증가시키기 위해 노출 시간을 과도하게 증가시켜 energy calibration을 수행하면 electronic noise로 인해 부정확한 매핑함수가 유도될 가능성이 존재한다.

Electronic noise의 효과를 확인하기 위해 X-선 발생장치의 조사 노출과 객체가 없는 상황에서 검출기 계수 노출시간을 1, 5, 10초로 하여 일정한 threshold에 대한 영상을 촬영하여 단위 면적 1 mm^2 당 계수된 값을 관찰하였다. 그 결과 X-선의 조사가 없음에도 불구하고 아래 그림 3-1-6 과 같이 특정 threshold DAC 이하에서 (그림 3-1-6에서는 2 미만 값에 해당) 매우 큰 값들이 count됨을 확인할 수 있었다. 이는 PCXD에서 발생하는 electronic noise에 기인한다고 추정된다.

결론적으로 보다 정확한 energy calibration을 위해서는 위에서 설명한 두 요인을 적절히 고려하여 최적의 노출시간을 선정하여야 한다.

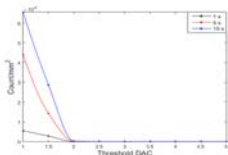


그림 3-1-6. X-선 노출이 없을 때 PCXD의 카운트 수

(2) 제안 방법

제안한 방법에서는 최적의 노출시간을 선정하여 검출기 픽셀의 전압레벨과 입사 X-선의 에너지 관계를 추정하고자 한다.

이를 위해 먼저 energy calibration을 위해 고려하는 pixel을 선별한다. Dead pixel을 제외하고, 또한 mAs의 증가에 따라 선형적인 특성을 보이는 pixel들만을 선별하여 energy calibration에 사용하였다. 이는 보다 안정된 결과를 얻기 위한 과정으로 필수적 과정이다.

사전 정의된 관전압에 의한 X-선 스펙트럼에 대하여, PCXD의 threshold 전압레벨을 증가시키면서 영상을 촬영하고 각 전압레벨의 영상에서 전체 pixel의 개수 중 pixel 카운트가 0이 되는 pixel의 비율 (fraction of OFF pixel)을 계산하였다. 이러한 방식으로 노출시간을 1초에서 30초까지 1초 간격으로 늘려가며 반복수행하여 fraction of OFF pixel을 계산하고 그 값이 0.5가 되는 전압레벨(transition threshold DAC)을 노출시간별로 나열하여 관찰하였다.

본 연구에서는 X-선 소스의 관전압은 40, 45, 50, 55, 60kVp, 관전류는 $50\mu\text{A}$ (pileup

효과를 최소화하기 위해 관전류를 낮게 설정), 그리고 X-선 소스에서 방사되는 low energy photon으로 인해 발생할 수 있는 원하지 않는 효과들을 최소화하기 위해 X-선 소스에 두께 2mm의 aluminum filter를 추가하고 약 240mm의 Source-to-Detector 거리(SDD)에서 데이터를 획득하였다.

그 결과 transition 전압레벨이 노출시간이 증가할수록 수렴하지 않고 계속적으로 증가하는 현상을 확인할 수 있었다. 이는 X-선 소스에서 방사되는 peak energy 근처의 X-선 photon 수의 확률적 분포와 PCXD에서 발생하는 electronic noise가 함께 영향을 주었기 때문으로 추정되며 특히, electronic noise에 의한 카운트 값은 검출기의 노출 시간에 비례하는 특성을 가지고 있기 때문에 약 15초의 노출시간 이후부터는 electronic noise의 영향이 더욱 지배적으로 작용하여 transition 전압레벨이 선형적으로 증가하는 것으로 판단된다. 따라서 다음과 같은 방법에 따라 electronic noise를 최소화되는 지점의 노출시간을 결정하였다.

Electronic noise가 지배적인 구간의 transition 전압레벨에 대해 1차 선형 피팅을 수행하였다. 이 후, 1차 선형 피팅의 값과 실험을 통해 얻은 transition 전압레벨 사이의 첫 교차 지점을 찾고 이를 이용해 photon energy와 PCXD의 전압레벨간의 매핑합수를 도출하였다. ($THR_DAC = 0.8554 \times E + 1.8793$, THR_DAC 는 PCXD의 전압레벨, E 는 photon energy를 의미함)



그림 3-1-7. Energy calibration을 위한 데이터 획득 software 화면 구성.

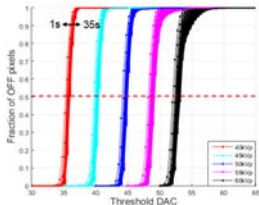


그림 3-1-8. 관전압 40, 45, 50, 55, 60 kVp에서 Fraction of OFF pixel 커브. 노출시간은 1초에서 30초까지이며 관전압은 $50\mu A$. 빨간색 점선은 Fraction of OFF pixel 50%에서 transition 전압레벨을 의미.

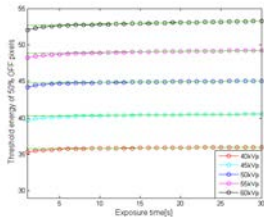


그림 3-1-9. 각 관전압과 노출시간에서 fraction of OFF pixel의 값이 50%가 되는 transition 전압레벨. 5개의 초록색 선형라인은 electronic noise가 지배적인 15초 이후의 값의 1차 선형 피팅 결과를 나타냄.

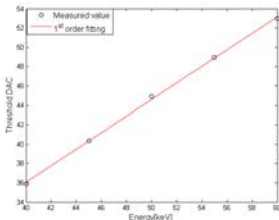


그림 3-1-10. PCXD의 전압레벨과 입사 X-선 에너지 사이의 매핑함수

다. 실험 내용

(1) 실험 조건

모든 물질은 고유의 X-선 감쇠계수(mass attenuation coefficient)를 가지고 있고 X-선 에너지가 피사체 물질의 k-오비탈 전자 결합 에너지 값 이상의 경우 감쇠계수가 불연속적으로 갑자기 증가하는 현상이 발생하는데, 이러한 현상을 이용하여 매핑함수의 정확도를 확인하고자 하였다.

이에 따라 energy calibration의 정확도를 확인하기 위해 iodine의 k-edge에 기반한 실험을 설계하였다. 보다 구체적으로 Iodine에 대한 X-선의 감쇠량과 관련되는 대조도(C_i)를 구하여 k-edge 에너지 (33.17keV)에서 불연속적 감쇠가 관찰되는지 확인하는 실험을 진행하였다. K-edge 에너지를 포함하는 광대역 스펙트럼의 X-선을 포톤 카운팅 검출기에 조사하고, 검출기의 에너지 threshold에 대응하는 전압레벨을 낮은 값에서 높은 값으로 순차적으로 증가시키며 제작된 팬텀(그림 3-1-11)을 연속 촬영하여 투영 영상들을 획득하였다.

이 후 획득한 영상을 바탕으로 K-edge 이전 및 이후의 특정 에너지 폭(band width)에서의 정규화된 카운트 기댓값(N_i)을 계산하였다. 참고로, 이는 물질 고유의 감쇠계수와 상관성을 가진다. i 는 전체 전압레벨 폭의 개수를 의미하며, 최종적으로 서로 이웃한 정규화된 카운트 기댓값(N)의 차이를 의미하는 대조도($C_i = N_i - N_{i+1}$)를 계산하였다. Iodine의 대조도를 관찰하면 K-edge (33.17keV)에 해당하는 전압레벨을 넘어서는 순간에 가장 큰 대조도를 보일 것으로 가정하였다.

세부적인 촬영 조건은 X-선 소스의 관전압 60kVp, 관전류 100 μ A, 노출시간 5초,

두께 2mm의 aluminum filter를 추가하였으며 source-to-object distance (SOD) 및 source-to-detector distance (SDD)는 각각 202mm 및 240mm로 설정하여 팬텀을 촬영하였다. 또한, PCXD의 전압레벨 범위는 0.1의 단위로 25부터 40까지 증가시켜가며 촬영하였다.

제작된 팬텀은 40mm의 두께의 원기둥 모양의 아크릴 내부에 1.0M 농도의 iodine 수용액, 2.5M 농도의 $CuSO_4$ 수용액과 6mm 두께의 aluminum 막대를 넣어 고정하여 제작하였다.

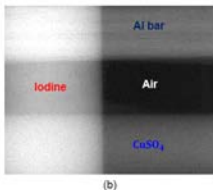
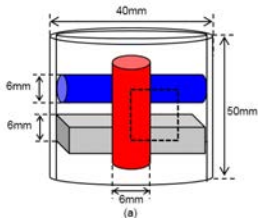


그림 3-1-11 (a) Energy calibration의 정확도 확인을 위해 제작된 iodine, $CuSO_4$ 수용액, Al 막대로 구성된 팬텀. (b) (a)의 검정색 점선 영역을 촬영한 투영 영상.

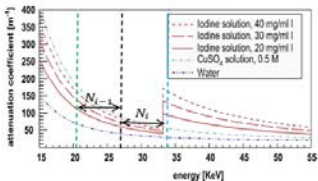


그림 3-1-12. Iodine의 감쇠계수 곡선에서 특정 에너지 폭의 정규화된 카운트의 기댓값 N_I 와 N_{I-1} 를 설명하는 개념도.

(2) 실험 결과

Iodine의 대조도(C)가 PCXD의 전압레벨 30.7에서 최대값을 가지는 것으로 확인하였고 이를 앞서 유도한 매핑함수를 통해 에너지 단위(keV)로 변환을 하면 33.7keV인 것으로 확인할 수 있었다. 실제 iodine의 k-edge energy 33.17keV와 비교하였을 때, 약 1.24%의 오차를 보였다.

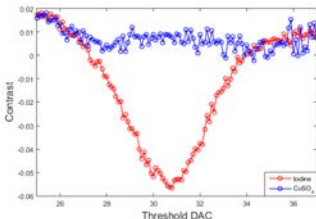


그림 3-1-13. 포논 카운팅 검출기로 촬영한 두영 영상에서 Iodine, $CuSO_4$ 의 대조도(C)

3. 포톤 카운팅 영상 처리 기법

가. 전처리

(1) Bad pixel correction

Bad pixel은 투영 영상 자체 뿐만 아니라 단층 영상을 복원하는 과정에서 ring artifact 등을 유발할 수 있기 때문에 단층 영상 재구성 이전에 보정작업이 필요하다. 본 연구에서는 2차에 걸쳐 bad pixel을 보정하는 작업을 진행하였다.

Bad pixel 보정을 위해 먼저, pixel의 카운트가 전혀 되지 않는 dead pixel과 정상적인 pixel의 카운트보다 15배 이상으로 카운트되는 hot pixel로 구분하여 검출하였다. 따라서 1차적으로 bad pixel을 선별하고 주변 pixel을 이용한 보간법으로 해당 픽셀을 보정하였으며, 2차적으로는 flat field correction 작업 이후에 발생하는 bad pixel을 추가로 선별하여 주변 pixel을 이용한 보간법으로 해당 pixel을 보정하였다.

Bad pixel correction의 작업을 거친 후의 영상에서 대부분의 bad pixel이 제거되었음을 그림 3-1-14를 통해 확인하였다.

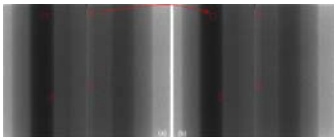


그림 3-1-14. (a) PCXD로 촬영한 raw 영상. (b) Bad pixel 보정 영상.

(2) Flat field correction

FFC(flat field correction)는 X-선 감쇠 객체 없이 빈 공간을 촬영하여 얻은 air 영상, 즉 white 영상을 획득하여 이를 객체를 촬영한 영상에 나누어 줌으로써 위치에 따른 X-선 노출량의 차이 및 검출기 픽셀 감도의 차이에 따른 영상의 불균일성을 보정하였다.

본 PCXD는 X-선 변환물질로서 CdTe 결정을 사용하는데, 촬영한 영상에서는 crossing-line의 artifact이 부분적으로 발생하기 때문에 FFC를 이용하여 이를 완화할 수 있었다. FFC에 사용하는 white 영상을 획득할 때 검출기의 바이어스 전압의 변화 때문에 발생할 수 있는 카운트의 변화 가능성이 존재하므로, white 영상(White_img)과 object 영상(Object_img)을 연속적으로 촬영하여, 촬영 시간 차이를 줄여줌으로써 그 가능성을 최소화하고자 하였다 (그림 3-1-15).

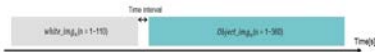


그림 3-1-15. White 영상과 object 영상을 획득하는 과정의 도식화.

또한 본 연구에서는 white 영상을 획득할 때 110장의 영상을 획득하고 영상 획득 초기 바이어스 변화가 일어날 가능성이 높은 초반 10장의 영상을 제외한 100장의 영상의 평균 영상만을 최종 white 영상으로 사용하였다.

$$FFC(x, y) = -\ln \left(\frac{Object_img(x, y)}{\frac{1}{100} \sum_{i=1}^{110} White_img(x, y)} \right)$$

그림 3-1-16는 FFC과정을 거친 후 crossing-line의 artifact이 최소화된 영상을 보여 준다.

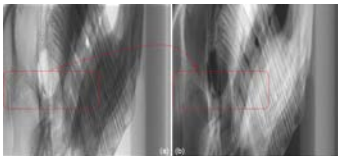


그림 3-1-16. (a) Flat field correction 이전 영상 및 (b) 이후 영상.

(3) Detector seam 보간

본 PCXD의 activity area는 61.8 x 25 mm로 30.7 x 25 mm 크기의 모듈 2개가 연결되어 있는 구조이다. 이러한 구조적인 특성으로 두 모듈 사이의 약 180 μ m의 홈 (=seam)이 존재하기 때문에, 촬영된 476(row수) x 1024(column수) 크기의 영상에서 해당 column pixel들의 정보가 획득되지 않았다. 따라서 획득되지 않은 정보를 보상하기 위한 과정을 수행하였다.



그림 3-1-17. (a) Seam 미고려시 구슬의 지름 차이. (b) Seam 고려시 지름 차이.

Detector의 seam을 보상하기 위해 두 모듈 사이에 476×3 의 pixel 매트릭스를 추가시키고 2D 선형 보간법을 사용하여 pixel 매트릭스의 값을 계산하였다. Seam 보상의 효과를 확인하기 위하여 동일한 크기의 구슬을 사용하여 한 구슬은 두 모듈 사이에, 나머지 구슬들은 하나의 모듈에만 투영되도록 위치하고 영상을 촬영하였다. 이때 투영된 영상에서 모듈 사이에 위치한 구슬의 지름을 측정된 결과 detector seam의 존재로 하나의 모듈에만 투영되는 구슬의 지름과 차이를 보였으나, seam을 보상한 후의 모든 구슬들의 지름이 동일해짐을 확인하였다 (그림 3-1-17).

(4) Pixel arrangement 변환

사용된 PCXD의 픽셀 배치는 그림 3-1-18에서 알 수 있듯이 hexagonal 모양의 pixel 들로 배치되어 있다. 이로 인해 각 row마다 pixel들이 엇갈려 위치하고 방향별 거리도 column 방향(그림3-1-19의 x축 방향)으로 약 $60\mu\text{m}$ 이며 row 방향(그림3-1-19의 y축 방향)으로는 약 $52\mu\text{m}$ 로 서로 일치하지 않는다. 그 결과로 검출된 데이터를 매트릭스 형태로 저장하여 디스플레이하는 경우, 실제 객체의 크기가 아닌 왜곡된 투영 영상으로 보여지게 된다. 따라서 pixel 배열을 square로 재구성해야하며 row 방향으로도 pixel의 중심 사이의 거리가 $60\mu\text{m}$ 가 되도록 추가적으로 처리 작업을 수행하였다.

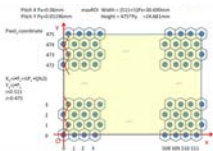


그림 3-1-18. 벌집 형태의 매트릭스(honeycomb matrix)로 된 Pixirad-2 PCXD의 hexagonal pixel 배열 (출처: Pixirad).

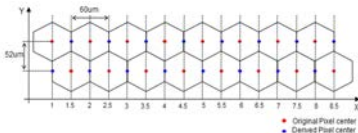


그림 3-1-19. Hexagonal pixel 배열을 square pixel 배열로 변환하기 위한 과정. 빨간색 점은 본래의 pixel 중심점이며 파란색 점은 변환된 pixel 중심점.

먼저 hexagonal의 배열을 square의 배열로 변경하기 위해 그림 3-1-19과 같이 각 row 방향으로 pixel의 중심과 중심 사이에 예비 pixel 값을 1차 선형 보간법으로 계산하여 채워 넣어 pixel의 중심과 중심사이의 거리를 $30\mu\text{m}$ 가 되도록 하였다. 이 때 row 방향의 pixel 총 개수는 1024에서 두 배 늘어난 2048개, column 방향의 pixel 총 개수는 476개이었다. 마지막으로 모든 pixel의 중심과 중심사이의 거리를 $60\mu\text{m}$ 로 일치시키기 위해 2D 선형 보간법을 사용하여 최종적으로 412×1024 의 $60\mu\text{m}$ 의 pixel pitch를 가지는 영상을 획득하였다.

나. 물질 분리: Material Cancellation

(1) 개요

최근 CT의 발전은 단순히 객체 내부의 구조적 단면상 뿐 만 아니라 구조물의 물질 특성을 강조 또는 분리하여 영상화하는 spectral CT로 발전하고 있다. 특히 임상 및 전임상 분야에서 고유의 k-edge를 가지는 조영제를 선별하여 표현하는 기능 중심으로 혈관 및 병변 강조 영상의 재구성에 활발히 적용되고 있다. Spectral CT 영상을 획득하기 위해 회전 갠트리에 X-선 튜브와 검출기를 두 개씩 장착하거나 (dual source CT)를 장착하거나 X-선 관전압을 빠르게 스위칭하는 방법으로 듀얼에너지 영상을 얻는 방식(fast kVp switching) 등이 상용화되었다. 그러나 이러한 방법은 에너지 간 시간차에 의한 재구성 오차가 발생할 수 있으며, 경우에 따라서는 환자 촬영 시간 및 피폭량이 증가하는 단점이 있다.

본 연구팀에서는 포톤 카운팅 X-선 검출기를 활용하므로 서로 다른 에너지 영상을 동시에 획득할 수 있기 때문에 촬영 시간의 단축 및 환자에게 가해지는 피폭량도 최소화 가능하다. 이에 spectral CT 영상을 획득하는데 있어 매우 효과적인 측면이 있다. 여기에서는 포톤 카운팅 검출기를 이용하여 얻어진 듀얼에너지 투영 영상을 이용하여 weighted subtraction을 통해 k-edge를 가지는 물질만을 선택적으로 강조하고 배경 물질을 제거(cancellation)하고자 하였다.

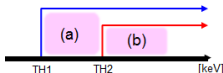


그림 3-1-20. (a) 저에너지 threshold, (b) 고에너지 threshold

(2) 방법

물질 분리를 위해서는 서로 다른 에너지 밴드(energy band)를 가진 두 영상이 필요 하다. 즉, 분리하고자 하는 물질의 k-edge 에너지를 기준으로 이보다 낮은 에너지를 촬영한 영상(P_{low})과 높은 에너지를 촬영한 영상(P_{high})을 얻는다. 이 후 두 영상의 weighted subtraction을 통해 물질 분리 된 최종 영상(P_{mat})을 획득할 수 있으며, 아래와 같은 식으로 표현될 수 있다.

$$P_{low} = -\ln \frac{I_{TH1} - I_{TH2}}{W_{TH1} - W_{TH2}}$$

$$P_{high} = -\ln \frac{I_{TH2}}{W_{TH2}}$$

$$P_{mat} = P_{low} - \alpha P_{high}$$

I는 객체를 촬영한 투영 영상, W는 white 영상을 의미하며, weighted factor(α)는 제거하고자 하는 물질의 CNR(contrast to noise ratio)을 최소로 만드는 값으로 sinogram 영상에서 계산하며, 아래 식과 같다. 여기에서, μ_m 과 σ_m 은 제거하고자 하는 물질의 평균값과 분산, μ_b 과 σ_b 은 배경의 평균값과 분산을 의미한다.

$$CNR = \frac{|\mu_m - \mu_b|}{\sqrt{\sigma_m^2 + \sigma_b^2}}$$

계산된 α 를 이용하여 weighted subtraction을 계산하여 물질분리를 수행한다. 최종 영상 P_{mat} 는 sinogram 영상이며 사용자가 제거하고자 싶은 물질이 제거된 영상이 다. 이 후, 물질 분리된 sinogram을 FBP(filtered back-projection) 알고리즘 등을 사용하여 CT 영상화가 가능하다.

(3) 팬텀 실험

물질 분리 영상을 획득하기 위해 본 연구팀은 X-선 이미징에 사용되는 대표적 조영제인 iodine과 10keV 이상에서 k-edge가 없는 $CuSO_4$ 수용액으로 구성된 팬텀을

제작하여 촬영하였다. 이 때 농도에 상관없이 물질 분리가 가능한지 확인하기 위해 iodine의 농도는 0.5M와 0.05M, $CuSO_4$ 수용액의 농도는 1M와 1.5M로 세팅하였다. 팬텀 body에 해당하는 아크릴 실린더는 직경 30mm, 높이 30mm로 물질을 넣을 수 있도록 내부에 직경 5mm의 hole을 총 5개 만들었으며, 총 5개의 hole 중에서 농도가 다른 iodine과 $CuSO_4$ 수용액을 각각 2개의 hole에 채우고 남은 한 개의 hole은 빈 공간(air)으로 남겨두었다. 그림 3-1-21은 완성된 팬텀의 모형을 보여준다.

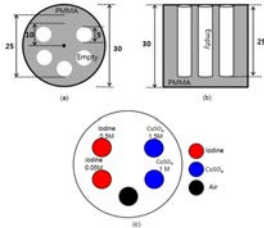


그림 3-1-21. (a) 제작된 팬텀 body의 윗면, (b) 제작된 팬텀의 옆면, (c) 다른 농도의 iodine과 $CuSO_4$ 수용액이 채워진 팬텀의 윗면.

제작된 팬텀에서 iodine만이 분리된 영상을 획득하기 위한 실험을 진행하기 위해 본 PCXD의 두 개의 전압레벨(TH1)과 전압레벨(TH2)을 15keV와 33.2keV로 설정하였다. 이 때, TH2는 iodine의 k-edge 위치와 유사한 약 33.2keV에 해당하도록 하였다. 그 밖의 촬영 조건은 관전압 60kVp, 관전류 100 μ A, 노출시간 1s/view, SDD 240.6mm, SOD 202.37mm, 360도 회전 시 360view였다. 촬영된 투영 영상은 bad pixel 보정과 pixel arrangement의 보정작업을 거쳐 412x1024의 영상크기와 60 μ m의 pixel pitch를 가지도록 하였다.

그런 다음 촬영 영상을 처리하여 앞에서 설명한 물질 분리 방법에 따라 iodine k-edge 에너지 기준으로 낮은 에너지 밴드를 가지는 영상(15-33.2 keV에 해당하는 P_{low})과 높은 에너지 밴드를 가지는 영상(33.2 keV 이상에 해당하는 P_{high})을 획득하였다. 특정 물질을 제거하기 위한 weighted factor(α)를 구하기 위해 각 물질의 CNR을 계산하였다. 그 결과, 그림 3-1-22와 같이 iodine의 CNR이 최소가 되는 α 는 0.94

이며 $CuSO_4$ 의 CNR이 최소가 되는 α 는 1.53으로 확인되었다. 이 값을 weighted subtraction에 적용하여 iodine과 $CuSO_4$ 를 분리한 sinogram을 각각 그림 3-1-23 (c) 및 (d)에 나타내었다. Iodine과 $CuSO_4$ 를 분리한 sinogram에 해당하는 FBP 단층 영상을 그림 3-1-24에 나타내었다.

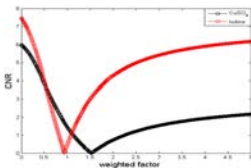


그림 3-1-22. Iodine과 $CuSO_4$ 수용액의 weighted factor에 따른 CNR 그래프
빨간선은 iodine, 검은선은 $CuSO_4$ 를 의미.

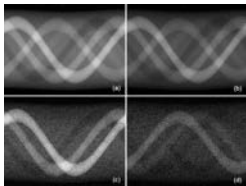


그림 3-1-23. (a) 15keV-33.2keV 에너지 대역 영상. (b) 33.2keV 이상의 에너지 대역 영상. (c) $CuSO_4$ 가 제거된 영상 (Iodine 분리) (d) Iodine이 제거된 영상 ($CuSO_4$ 분리).

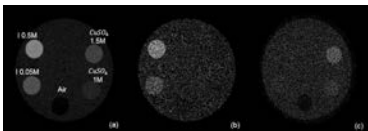


그림 3-1-24. (a) 일반적인 CT 영상, (b) CuSO_4 를 제거한 Iodine CT 영상, (c) Iodine을 제거한 CuSO_4 CT 영상.

(4) 소동물 실험

물질 분리를 소동물 영상에 적용하기 위해 iodine 조영제 (ExiTron Nano P)가 주입된 실험용 쥐를 준비하였다. Iodine 조영제는 마취가 진행된 실험용 쥐의 오른쪽 뒷다리와 복부에 약 $200\mu\text{l}$ 를 주입하고 약 1시간 뒤에 촬영을 시작하였다. 그림 3-1-25은 iodine 조영제가 주입된 실험쥐의 촬영을 위해 갠트리 stage에 놓아둔 모습이며 빨간색 선의 단면 영상을 획득하고자 하였다.

준비된 실험용 쥐에서 iodine만이 분리된 영상을 획득하기 위해 본 PCXD의 TH1 및 TH2를 각각 15 keV와 33.2 keV로 설정하였다. 기타 촬영조건은 판전압 60kVp, 판전류 $100\mu\text{A}$, 노출시간 1초, SDD 240.6mm, SOD 202.37mm, 갠트리 회전 각도 360도, 480view였다. 촬영한 투영 영상은 bad pixel 보정과 pixel arrangement의 보정작업을 거쳐 412×1024 의 영상크기, $60\mu\text{m}$ pitch를 가지도록 하였다.

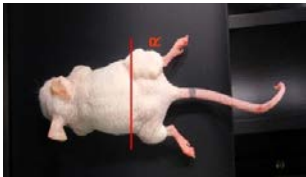


그림 3-1-25. Iodine 조영제가 주입된 실험 쥐. 빨간색 선은 복원 CT 영상의 단면.

소동물 촬영 영상의 물질분리를 위한 weight factor를 결정하기 위해 iodine k-edge 에너지 기준으로 15keV와 33.2 keV 사이를 에너지 밴드로 하는 낮은 에너지 밴드를 가지는 영상 P_{low} 와 33.2 keV 이상의 에너지 밴드로 하는 높은 에너지 밴드를 가지는 영상 P_{high} 를 획득하였다. 원하는 물질을 제거하기 위한 weighted factor(α)를 구하기 위해 각 물질의 CNR을 계산한 결과 그림 3-1-26와 같이 iodine 조영제의 CNR이 최소가 되는 α 는 0.90이며 soft tissue의 CNR이 최소가 되는 α 는 1.32였다.

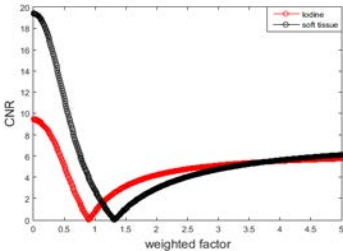


그림 3-1-26. Iodine과 soft tissue의 weighted factor에 따른 CNR 그래프. 빨간선은 iodine, 검은선은 soft tissue를 의미.

따라서, soft tissue의 CNR이 최소가 되는 weighted factor 1.32를 이용하여 iodine 조영제를 분리한 또는 강조한 sinogram을 그림 3-1-27(c)에 나타내었고 iodine 조영제의 CNR이 최소가 되는 weighted factor 0.90을 이용하여 soft tissue를 분리한 또는 강조한 sinogram을 그림 3-1-27 (d)에 나타내었다. 최종적으로 iodine 조영제만을 분리한 sinogram 영상을 2D FBP 알고리즘을 사용하여 385x385 크기의 iodine CT 영상을 그림 3-1-28 (a)에 나타내었다.

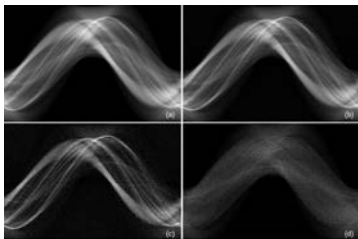


그림 3-1-27. (a) 15-33.2 keV 에너지 밴드 영상, (b) 33.2 keV 이상의 에너지 밴드 영상, (c) soft tissue를 제거하여 iodine을 분리한 결과, (d) iodine을 제거하여 soft tissue를 분리한 결과

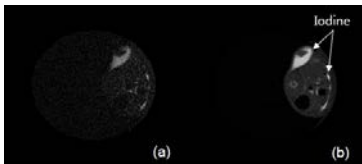


그림 3-1-28. (a) Soft tissue가 제거된 iodine CT 영상, (b) 일반적인 CT 영상.

4. 물질 분리: Material Decomposition

가. 기존 기술 분석

(1) Imaging physics model 기반 방식

효율적인 다중에너지 X-선 영상 획득을 위하여 한번의 엑스선 노출로 복수의 에너지 영상을 획득 가능한 포톤 카운팅 검출기를 사용할 수 있으며, 포톤 카운팅 검출기에 의해 검출된 영상신호는 다음의 식으로 표현된다.

$$\lambda_i(A_1, A_2, A_3, A_4) = \int_0^{\infty} S_i(E) \Phi(E) \exp\left(-\sum_{\alpha=1}^4 f_{\alpha}(E) A_{\alpha}\right) D(E) dE$$

λ_i : 에너지 bin i 로 입사하는 포톤 수의 기대값

$S_i(E)$: 에너지 민감도 함수 (bin sensitivity function)

$\Phi(E)$: X-선 스펙트럼 (spectral x-ray photon fluence)

$D(E)$: 입사 엑스선에 대한 검출기 흡수 효율
(detector absorption efficiency)

$f_{\alpha}(E)$: 엑스선 에너지에 따른 물질의 감쇠계수

A_{α} : 기저 물질 α 의 선적분 값 (α 는 기저 물질의 index)

여기에서 물질분리(material decomposition)란 복수의 bin 값에 대한 연립방정식을 풀어 A_{α} 값을 구하는 과정으로 정의된다. 따라서 정밀한 물질분리 결과를 얻기 위해서는 엑스선 스펙트럼, 검출기 흡수 효율, 에너지 민감도 함수 등의 imaging physics 모델 파라미터를 정확히 예측하는 과정이 필수적이다. 한편, 포톤 카운팅 검출기 기반의 다중에너지 획득 시스템을 가정하여 설명하였지만 다중 노출에 기반한 다중에너지 획득 방법에서도 동일하게 해당된다.

위의 모델 파라미터를 정확히 측정하여 사용하면 비교적 정밀한 물질 분리 결과를 기대할 수 있으나 실제 환경에서는 측정 오차에 민감한 것으로 알려져 있다. 한 예로, J. Schlomka 등은 이를 위해 싱크로트론에서 발생시킨 모노크로메틱 엑스선을 이용하여 DRF를 측정하여 물질분리에 적용하였다. 그림 3-1-29은 에너지 민감도 함수, 검출기 흡수 효율에 의해 결정되는 검출기 응답 특성 (detector response function, DRF)의 예를 보여주며 이를 정확하게 측정하는 것이 물질분리 성능에 중요하다.

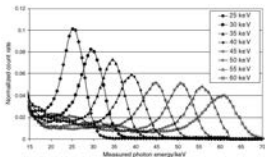


그림 3-1-29 포톤 카운팅 검출기 응답 특성의 예 (J. Schlomka외, PMB 2008)

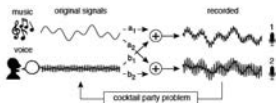


그림 3-1-30 Blind source separation 개념도

(2) Model-free 방식

Model-free 방식은 기존 imaging physics model 기반 방식과 달리, 검출기의 응답 특성 등 이미징 모델을 직접 측정하는 대신 신호 데이터의 통계적인 특성에 기반하여 물질 분리를 시도한다. 따라서 본 보고서에서 “Model-free” 라는 표현은 imaging physics model을 직접 추정하지 않는다는 의미로 사용하였다. 이 방식은 직접 정밀한 측정이 어려운 검출기 응답 특성이나 엑스선 스펙트럼 등의 추정을 필요로 하지 않으므로 물질 분리 과정이 단순화되는 장점이 있다. 또한 특정 이미징 방법에 의존하지 않으므로 다중에너지 영상을 획득하는 방법이 달라져도 같은 방법을 적용할 수 있다.

Model-free 방식에서는 그림 3-1-30과 같이 blind source separation 의 원리에 기반하여 주성분 분석(principal component analysis, PCA)이나 독립성분분석(independent component analysis, ICA)중 하나를 택하여 적용할 수 있다. PCA를 다중에너지 엑스선 영상분석에 활용한 초기 사례로 Kalukin은 5개 bin의 다중에너지 엑스선 데이터에 PCA를 적용하여 mineral sample의 분석에 활용하였다 (A. R. Kalukin 외, IEEE Trans. Nuclear Science, vol. 47, no. 5, 2000). Kang은 다중에너지 엑스선 영상에 ICA 기법을 최초로 적용하여 모노크로메틱 엑스선 시뮬레이션을 통해 물질 분리 가능성을 확인하였다 (D. -G. Kang 외, IEEE Proc. ICIP 2009). 그러나 이 방법은 노이즈가 없고, 모노크로메틱 단과장 엑스선을 가정한 것으로서 실제 엑스선 영상의 특성에도 부합하지는 추가적인 연구가 필요하다.

나. Model-free 물질 분리

(1) 목적

본 과제에서는 실제 시스템에서 얻어진 다중에너지 X-선 영상의 물질분리에 적용할 수 있는 ICA 기반 model-free 방식을 제시하고 시뮬레이션 및 실험 영상 실험을 통해 적용 가능성을 검증하는 것을 목표로 한다.

(2) 방법

제시하는 방식은 unmixing matrix를 추정하는 analysis phase (offline)와 얻어진 unmixing matrix를 이용하여 물질분리를 수행하는 decomposition phase (online)로 구성

된다 (그림 3-1-31 참조). Analysis phase는 online 입력 다중에너지 영상에 대한 decomposition을 수행하기 위하여 decomposition matrix를 계산하는 과정으로 사전에 획득된 offline 테스트 영상 또는 촬영된 영상의 일부를 활용 가능하다

Analysis phase에서는 다음의 단계를 순차적으로 수행한다.

Step 1: 다중에너지 테스트 영상을 촬영한 후 다중에너지 영상을 구성하는 모든 픽셀에 대해 에너지 수를 dimension으로 하는 벡터로 저장.

Step 2: 각 dimension의 평균과 subtraction을 수행, zero mean 벡터로 저장.

Step 3: Step 2 결과의 covariance matrix를 계산.

Step 4: Covariance matrix의 eigenvalue, eigenvector를 계산.

Step 5: Step 4의 결과를 이용하여 decorrelation 및 normalization 수행.

Step 6: Step 5의 결과에 임의의 각도 rotation별 statistical independence measure를 계산함. 이 때, measure로서 mutual information, entropy, nongaussianity 등을 고려 가능.

Step 7: Statistical independence measure를 최소화하는 rotation matrix를 구하여 decomposition matrix로 산출함. 한편, statistical independence measure를 계산하지 않고 사용자가 가장 적합하다고 생각하는 기준을 설정하여 (예, 특정 물질의 selectivity) rotation angle을 수동으로 결정할 수도 있음.

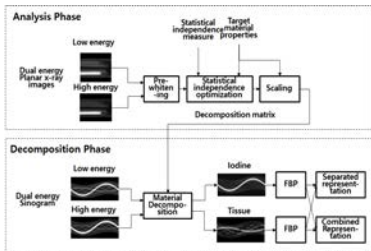


그림 3-1-31. Model-free 물질분리 예시

Decomposition phase는 analysis phase에서 계산한 decomposition matrix를 이용하여 입력 다중에너지 영상에 대해 다음의 과정을 수행한다.

Step 8: 다중에너지 영상의 모든 픽셀에 대해 에너지 수를 dimension으로 하는 벡터로 만든 후 dimension의 평균값과 subtraction을 수행.

Step 9: Step 8의 결과에 decomposition matrix를 곱하여 물질별 density 영상을 구성. 이때 물질별 density 영상은 unmixing matrix 기반의 선형 연산으로 계산되므로 물질별 projection 영상으로 간주함. 따라서 단층 영상 재구성을 위해 projection 영상으로부터 물질별 sinogram 데이터를 구성할 수 있음.

Step 10: Step 9로부터 구성한 물질별 sinogram을 단층 영상으로 재구성. 단층 영상을 재구성하는 방법으로 FBP(filtered backprojection) 기반의 방식이나 반복 재구성(iterative tomographic reconstruction) 방식 등을 적용 가능.

Step 11: Step 10에서 얻어진 물질별 단층 영상을 개별적으로 보여주거나 각 물질을 color 좌표계로 매핑하여 한번에 보여주는 등 다양한 표현 방식 가능.

다. 실험 결과

(1) 모의 실험

X-선 생성을 위해 관전압 40kVp (저에너지), 80kVp (고에너지), 텅스텐(W) 타겟 물질, 추가 필터 Al 2mm, SpekCalc 사용하였다 (G. Poludniowski 외, The Institute of Cancer Research, UK.). 그림 3-1-32는 위 조건에서 X-선 소스에서 발생시킨 스펙트럼을 시뮬레이션한 결과로서 저에너지 및 고에너지 스펙트럼이 겹치는 영역이 존재하고 단일 파장이 아닌 polychromatic X-선을 모사한다. X-선 검출 영상을 모사하기 위해 에너지에 따른 quantum detection efficiency를 반영하고 quantum limited detection를 가정하여 노이즈를 생성하였다 (Poisson noise 고려). 또한 X-선과 물질의 interaction 모델을 고려하기 위해 NIST X-ray linear attenuation coefficients를 사용하였다. 피사체의 물질별 density를 정의하기 위해 사람의 뇌를 촬영한 X-선 영상과 유사한 해부학적 정보를 반영하였으며, 이를 통해 물질의 다양한 density 조합에 대한 결과를 볼 수 있도록 하였다.

위의 조건에서 합성된 듀얼 에너지 X-선 영상에 대하여 제안한 model-free 기법을 적용한 결과를 그림 3-1-33에 나타내었다. 이 결과에서 조영제(iodine)와 뼈(cortical bone)가 분리되어 표현될 수 있음을 확인할 수 있으며, 또한 Poisson image noise 및 polychromatic X-선 조건에서도 ICA 기반의 model-free 물질분리 기법을 적용할 수 있음을 확인할 수 있었다.

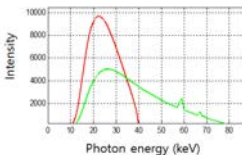


그림 3-1-32. 모의 실험에 사용된 X-선 소스 스펙트럼

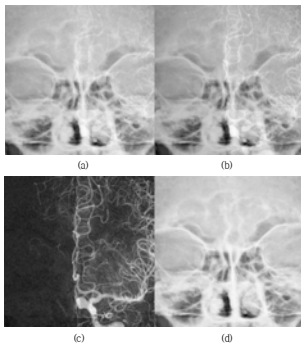


그림 3-1-33. 모의 실험 결과. (a) 저에너지 입력 영상, (b) 고에너지 입력 영상, (c) 물질 분리 결과 iodine 영상, (d) 물질 분리 결과 cortical bone 영상.

(3) 간접방식 평판형 검출기 기반 영상 실험

간접방식 평판형 검출기를 사용하여 듀얼에너지 촬영 영상데이터를 획득하는 실험을 수행하였다. 실험을 위해 저에너지 40kVp/450uA, 고에너지 80kVp/150uA, 텅스텐(W) 타겟 물질, 추가 필터 1mm Al + 30mm PMMA, 노출시간 장당 1s, 총 360도에서 1도 간격으로 360장을 촬영하였다. 간접방식 디지털 X-선 평판형 검출기 사용하였으며 사용 모델은 Hamamatsu C7942CK-12 model (CsI, 50um pixel, 2240x2240)이었다. 실험에 사용한 팬텀은 진단 에너지 영역 (diagnostic X-ray energy)에서 K-edge가 존재하는 대표적인 조영제 물질인 iodine과 K-edge가 존재하지 않는 CuSO_4 물질로 구성되어 제시한 방법으로 두 물질이 분리 가능한지 확인하고자 하였다. 물질 분리 적용 후 CT 재구성을 위해 Fan-beam FBP algorithm을 적용하여 단면 영상을 확인하였다.

실제 X-선 영상에 대해 ICA기반의 model-free 기법을 적용한 결과를 그림 3-1-34에 나타내었다. 이 결과를 통해 진단 에너지 영역내 K-edge가 있는 조영제(iodine)와 그렇지 않은 물질(CuSO_4)을 분리하여 표현할 수 있음을 확인하였다. 결론적으로, 모의실험과 유사하게 실제 영상에 대해서도 K-edge를 가지는 대표적 조영제인 iodine을 분리할 수 있음을 확인하였다.

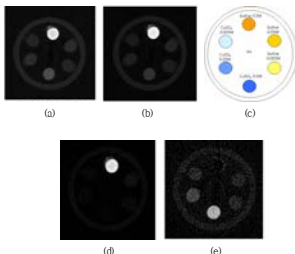


그림 3-1-34 (a) 저에너지 영상, (b) 고에너지 영상, (c) 촬영 팬텀 구성, (d) iodine 분리 영상 (e) CuSO_4 분리 영상

(4) 직접방식 포톤 카운팅 검출기 기반 영상 실현

직접방식 포톤 카운팅 검출기를 사용하여 듀얼에너지 촬영 영상데이터를 획득하는 실험을 수행하였다. 촬영 조건은 전압인 60kVp/100uA, 텅스텐(W) 타겟, 추가필터 2mm Al, 회전각 360도, 노출시간 0.5s/view, 총 480 view였다. Pixirad사가 제작한 직접 방식 포톤 카운팅 검출기인 Pixirad-II 모델 (2 PIXIE-II ASIC Chips, 60 um hexagonal pixel arrangement, 2 energy threshold)을 사용하였다. 저에너지 및 고에너지 영상을 위한 검출기의 energy threshold는 각각 15keV 및 33keV였다. Energy threshold는 검출기에서 획득한 영상에 개발한 model-free 물질 분리 알고리즘을 적용 후 단층 재구성 알고리즘을 적용하여 단층 영상에서의 물질 분리 결과를 확인하고자 하였다. 여기에서, model-free 알고리즘 적용시 anlaysis phase의 decomposition matrix를 구성하기 위한 주요 파라미터로서 rotation angle을 결정하기 위해 iodine 및 CuSO₄의 selectivity가 가장 높게 판단되는 값으로 설정하였다. 쉐넬은 간접방식 평판형 검출기 기판 실험과 유사하게 iodine과 CuSO₄ 물질을 농도별로 구성하였다.

획득한 듀얼 에너지 영상에 ICA기반의 model-free 기법을 적용한 결과를 그림 3-1-35에 나타내었다. 이 결과를 통해 진단 에너지 영역내 K-edge가 있는 조영제 (iodine)와 그렇지 않은 물질(CuSO_4)을 분리하여 표현할 수 있음을 확인할 수 있었다.

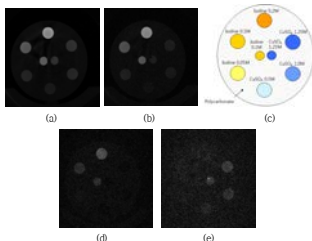


그림 3-1-35. (a) 저에너지 영상, (b) 고에너지 영상, (c) 촬영 패턴 구성, (d) Iodine 분리 영상 (e) CuSO_4 분리 영상

제 2 절 Gray CT 및 Spectral CT 영상 재구성

1. CT/Spectral CT 구현을 위한 갠트리

CT는 소스와 디텍터가 물체를 360도 회전하면서 촬영한 projection 영상을 수학적 기법을 통하여 단층영상을 합성하는 방법으로, 그림 3-2-1과 같이 물체 회전 방식과 갠트리 회전 방식으로 구현 가능하다.

물체회전 방식은 소스와 디텍터가 고정된 상태로 turn table위에 물체를 올려놓고 회전하면 되기 때문에 하드웨어적으로 구현이 비교적 간단한 장점이 있으나 turn table의 직경으로 인해 디텍터와 물체 사이의 거리를 좁히는데 제약이 있다. 특히 전임상을 위한 살아있는 마우스의 경우 turn table에 수직으로 세우기가 어려우며, 튜브에 마우스를 넣어 고정시키게 되면 형광영상을 촬영할 수 없는 문제가 있다. 갠트리 회전 방식은 turn table에 비해 디텍터와 물체 사이의 거리에 대한 제약이 덜하지만 회전 갠트리를 구현하기가 복잡한 단점이 있다.

본 과제에서는 1차년도에는 turn table 방식으로 시스템을 구성하여 CT 알고리즘 개발과 CT 시스템 개발을 위한 사전 연구를 진행하였고, 2차년도에 갠트리 회전 방식을 구현하여 연구를 수행하였다.

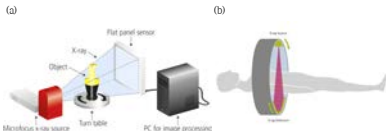


그림 3-2-1. CT에서 회전방식에 따른 분류 (a)물체회전 방식, (b)갠트리 회전 방식

가. 주요 부품

(1) X선 소스

X선 영상 획득을 위해서 X선 소스와 디텍터가 필수 부품으로 전임상 분야에 적용 가능한 micro focus 튜브는 표 3-1-2와 같다. 주요 제조사는 Hamamatsu사, SourceRay사, Spellman사가 있다. 표 3-2-1의 L10101모델은 Wang Ge 2014년 논문에서 사용한 모델이며, SB-90-1K와 SB-120-350 모델은 Wang Ge 2013년 논문에서 사용한 모델이다. 본 과제에서는 X선 소스의 부피, 관전압/관전류, focal spot 크기, 동선 권의성, 별도 파워서플라이 필요 유무 등을 고려하여 회전 갠트리 구조에 적합한 Spellman사의 XRB011 모델을 선택하였다. XRB011 모델은 튜브와 전원장치가 결합된 monoblock 형태의 X선 소스이다.

XRB011모델은 PC와 RS232, Ethernet, Analog interface를 통해 제어가 가능하다. X선 소스의 크기는 152.4 x 127 x 274.57 mm이고, 입력 전압은 24Vdc, 4A이며, 무게는 약 9kg임. X선은 focal spot지점에서 좌우대칭으로 40도 각도 이내로 방출된다.

표 3-2-1. X선 소스 제조사 및 모델별 특성

Company	Model	Focal spot size	Tube voltage	Tube current	Operation
Hamamatsu	L10101*	5-30um	20-100kVp	10-200uA	Continuous
Hamamatsu	L9631	15-80um	40-110kVp	10-800uA	Continuous
Hamamatsu	L10951	15-80um	40-110kVp	10-800uA	Continuous
Hamamatsu	L8601-01	5-7um	20-90kVp	0-250uA	Continuous
Hamamatsu	L10321	5-30um	20-100kVp	10-200uA	Continuous
Hamamatsu	L8121-03	7-50um	40-150kVp	0-500uA	Continuous
SourceRay	SB-80-1K**	>33um	35-80kVp	20-1000uA	Cont/Pulse
SourceRay	SB-120-350**	75-500um	60-120kVp	20-350uA	Cont/Pulse
Spellman	XRB011	33um	35-80kVp	0-700uA	Cont/Pulse

(2) 디텍터

싱글 디텍터를 이용하여 Spectral CT 영상 획득을 위해서는 Photon counting detector(PCD)를 사용해야만 가능하다. 표 3-2-2는 2013년 논문에서 조사된 의료영상 분야에 사용한 PCD이다. 그러나 Quantum detector사에서 판매중인 Medipix 계열의 디텍터는 센싱 영역이 최대 28 x 28 mm로 전임상에 사용할 만큼 충분한 센싱 영역이 제공되지 않으며, X-ray imaging europe사의 경우도 센싱 영역이 최대 43 x 28 mm로 전임상 시험을 위한 누드 마우스의 폭을 충분히 커버하지는 못하다.

Pixirad사의 Pixirad-2 모델은 센싱 영역이 60 x 25 mm로 30 x 25 mm의 센서 모듈 2개를 결합한 것이다. Pixirad-2 디텍터는 센서의 냉각을 위해 냉각수를 공급해 주어야 하며, 디텍터가 -30℃의 조건에서 동작하기 때문에 공기와의 접촉면에서 결로가 발생할 수 있기 때문에 질소 gas와 같은 dry air를 공급하여야 한다. 또한, C와의 통신은 ethernet interface를 이용하며, 디텍터의 동작을 위해 별도의 전원 공급 장치가 필요하다.

표 3-2-2. 의료 영상 분야의 Single photon counting detector(K. Taguchi와 J. S. Iwanczyk 2013년 논문)

Index	Name/ASIC	Operation mode	Maximum count rates (Mcounts/s)	Pixel size (mm x mm)	Maximum count rates (Mcounts/s)	No. of energy thresholds per pixel	Thruput capability	Anti-chatter
1	DSMCCT-1 (Refs. 7 and 9)		5.5	1000 x 1000	5.5	2	20	No
2	DNSMCT-2 (Ref. 20)		5.5 ^a	800 x 800	22 ^a	4	20	No
3	Siemens 2010 (Refs. 17 and 26)		NA	225 x 225	NA	2 or 4 ^b	NA ^c	No
4	Chemical (Ref. 16)		13.5 ^d	300 x 300	150 ^d	4	10	No
5	Hamamatsu (Refs. 30 and 31)		0.2	1000 x 1000	0.2	0	10	No
6	GMI C/A (Refs. 8 and 9)		0.2	400 x 1000	3.5	4	10	No
7	Molga/SCX (Refs. 15, 28, and 32)	PMF/SPMF	0.25 ^e	55 x 55	60.4 ^e	2	10 with 2 x 75 (3-side binarized)	No
		PMF/CSMF	0.036 ^f	55 x 55	11.4 ^f	1		Yes
		SPF/SPMF	0.14 ^g	130 x 130	17 ^g	8		No
		SMF/CSMF	0.054 ^h	130 x 130	2.9 ^h	4+4 ⁱ		Yes
8	CEV (Ref. 13)		3.3	250 x 800	26	1	NA	No
9	Siemens-Detector (Refs. 21 and 22)		2.0	1000 x 1000	2.0	3	10	No
10	MicroDose II (Silicon strip) (Refs. 24-26)		0.036 ^j	50 x 50	NA	2	10	Yes ^k
11	KTH Silicon strip (Refs. 25, 27, and 36-37)		2.5 or 7.8 ^l	600 x 500	200 or 600 ^l	0 ⁿ	20 ⁿ	No

본 과제에서는 상용 PCD 중 전임상에 적용가능하며, 회전 갠트리 구조에 적용할 수 있는 Pixirad-2 디텍터를 선택하였다. Pixirad-2 디텍터에는 냉각수 공급과 배출을 위한 2개의 라인과, 질소 가스 공급을 위한 1개의 라인, 통신 라인 1개, 전원 라인 1개의 총 5개의 라인이 회전 갠트리 동작에 간섭을 주지 않도록 설계하여야 한다.



그림 3-2-2. Pixirad사의 Pixirad-2 디텍터

나. 물체 회전 방식

(1) 설계

Turn table은 가로 x 세로가 310 x 310mm이며, 높이는 75mm로 그림 3-2-3과 같이 중심부에 177mm 홀이 있는 구조로 설계하였다. 중심부의 홀의 역할은 홀의 하단 부위에 X선 튜브를 고정하여 아래에서 위 방향으로 X선을 발생시키고, turn table 상단에 물체를 놓고, 물체 위에 X선을 가시광으로 변환하는 신일레이터를 배치하여 X선 영상

을 촬영하기 하도록 하였다.

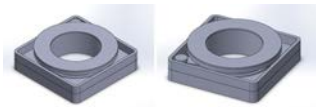


그림 3-2-3. 물체회전 방식을 위한 Turn table

X선 소스, turn table, 디텍터의 배치는 그림 3-2-4와 같다. X선 소스와 디텍터 사이의 거리는 350mm이고 X선 소스와 물체사이의 거리는 180mm로 설계하였다. 그리고 X선 소스의 focal spot의 위치와 turn table의 표면의 높이가 일치하도록 설계하였으며, turn table의 상단이 디텍터의 센싱 영역의 하단부에 위치하도록 하였다.

• **Known** : Source to collimator distance(SCD) = 31.75, Collimator thickness(CT) = 10, Source to object distance(SOD) = 180, Source to detector distance(SDD) = 350, detector height(DH) = 24.5, detector width(DW) = 61.62
 • **Unknown** : Maximum object height(MOH), Maximum object width(MOW), Collimated beam angle of height(CBAh), Collimated beam angle of width(CBAw), Collimator hole height(CHH), Collimator hole width(CHW)

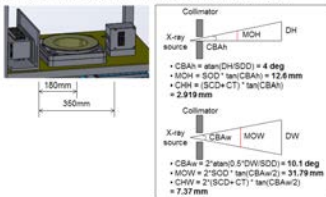


그림 3-2-4. X선 소스, turn table, 디텍터 배치

또한 그림 3-2-5와 같이 X선 소스의 focal spot점이 turn table의 회전중심축과 디텍터의 센싱 영역의 가로축 중앙에 위치하도록 align하였으며, 이를 통해 CT 영상 복원시 발생하는 geometric 오차를 최소화 할 수 있다.

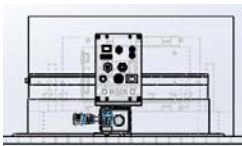


그림 3-2-5. X선 소스, turn table, 디텍터의 align

(2) Turn table 제작

실제 제작된 turn table은 그림 3-2-6과 같다. 형광 영상 촬영시 빛 반사를 최소화 하기 위해 아노다이징처리를 하였으며, turn table은 모터에 의해 구동되며, 벨트-풀리 구조를 이용하여 무한 회전이 가능하다. 모터 드라이버에 의해 컨트롤되며 0.1도 단위로 제어가 가능하며, CT 촬영시 turn table 상부에 물체를 놓고 turn table을 회전시켜 X선 영상 촬영을 할 수 있다. Turn table 하단에는 볼트로 고정시킬 수 있는 홈이 있어 광학 테이블과 같은 고정판을 이용하여 영상 획득이 가능하다.



그림 3-2-6. 제작된 turn table

다. 갠트리 회전 방식

(1) 설계

회전 갠트리는 X선 소스와 디텍터를 고정하는 부품과 이를 회전시킬 수 있는 회전체, 전체를 고정시킬 수 있는 지지대 등으로 구성되며, X선 소스와 디텍터는 1차년도

에 결정된 Spellman사의 XRB011 모델, Pixirad-2 디텍터를 그대로 사용하였다.

X선 소스와 디텍터를 3D 도면화 한 후 회전 겐트리 설계를 위해 각 부품의 배치에 대한 아이디어 스케치는 그림 3-2-7과 같다. 측정 물체를 올려놓을 수 있는 베드와 회전체에 고정된 X선 소스와 디텍터가 필요하다.

CT 영상 획득을 위해 X선 소스와 베드까지의 거리, 베드와 디텍터까지의 거리, CT 영상 획득을 위한 ROI, iso-center 결정 등이 중요한 설계 요소로 작용한다. 또한 X선 소스 및 디텍터와 연결되는 전원/통신/냉각 라인 등을 회전에 방해를 주지 않도록 배치하여야 하며, 회전 시 무게 중심이 iso-center와 일치하지 않을 경우 위치 정확도가 떨어질 수 있기 때문에 무게 중심을 위한 더미 부하 또한 고려할 필요가 있다. 또한 융합영상시스템 개발을 위해 베드와 형광 카메라까지의 거리, X선 차폐를 위한 프레임 설계를 위해 지지대의 결합 부위에 대해 고려하여야 한다. 지지대는 회전 겐트리의 자중으로 인해 변형과 회전시 흔들림이 발생하지 않아야 한다.



그림 3-2-7. 회전겐트리 아이디어 스케치

이러한 설계 요소를 고려한 1차 설계안은 그림 3-2-8과 같다. X선 소스와 디텍터가 한 플레이트 위에 고정되며, X선 영상의 확대/축소를 위해 이 플레이트가 1차 유도를 가져 좌우로 움직일 수 있도록 하였다. X선 소스와 물체사이의 거리 조절로 확대 또는 축소 영상 획득이 가능하며, 회전시 겐트리의 무게중심을 조절하기 위한 더미 부하가 상/하로 배치되어 있다. 이 더미 부하는 X선 소스와 디텍터가 확대/축소 모드를 위해 이동시 반대 방향으로 이동하여 균형을 잡을 수 있도록 설계하였다.

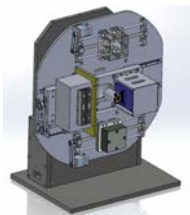


그림 3-2-8. 회전갠트리 1차 설계안

그림 3-2-9는 X선 영상에서 기본 모드와 확대 모드를 위해 X선 소스와 디텍터가 이동한 모습을 나타낸다. 디텍터의 최대 검출 영역을 고려하여 확대 배율을 결정할 수 있다.

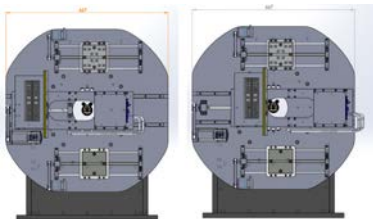


그림 3-2-9. X선 소스와 디텍터의 위치 제어 (a) 기본모드 (b) 확대모드

그림 3-2-8과 그림 3-2-9의 1차 설계안에서 더미 부하의 제어를 위한 모터가 플레이트의 상단과 하단에 배치되어 있는데 이로 인해 회전 갠트리의 직경이 커지는 문

제가 발생한다. 이 경우 전체 시스템의 폭이 넓어지기 때문에 회전 갠트리의 직경을 줄이기 위해 그림 3-2-10과 같이 모터를 벨브 구동 방식에서 직축 구동 방식으로 재 설계하였다.

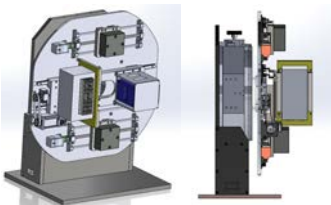


그림 3-2-10. 회전갠트리 2차 설계안

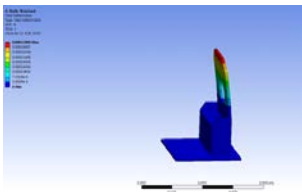


그림 3-2-11 갠트리 지지대의 FEM 분석

회전 갠트리 지지대는 60kg 정도의 부하를 받고 있기 때문에 이러한 부하로 인한 지지대의 변형 정도를 FEM 시뮬레이션을 하였다. 시뮬레이션에서, 60kg의 부하가 지지대 상단에 수직방향으로 작용한다는 조건을 설정하였다. 분석 결과 최대 변형량이 0.3mm로 나타나 설계 허용 한계치인 1mm 이내 조건을 만족하였다.

(2) 회전 갠트리 제작

2차 설계안으로 제작한 갠트리 부품 및 조립 사진은 그림 3-2-12와 같다. 각 파트의 가공 오차 및 주요 부품 조립 정도를 검증하였으며, 부품 조립시 주요 거리를 실측하여 설계치와 비교하였다.

X선 소스와 디텍터 사이의 높이 편차는 기준면에서 디텍터의 센싱 영역의 중심점까지의 높이(73.945mm), X선 소스의 focal spot 지점에 해당하는 부분의 높이(73.99mm)의 차로 계산하였으며, 실측한 높이 편차는 0.045mm로 계산되었다. 이는 45 μ m에 해당하는 편차로 디텍터의 1 pixel 높이 (52 μ m) 이내에 해당된다. X선 소스와 디텍터 사이의 측면 편차는 기준면에서 디텍터 측면까지의 거리 76.79mm와 X선 소스의 측면까지의 거리 76.36mm의 차이 -0.43mm로 계산된다. 0.43mm는 디텍터 픽셀 기준으로 7pixel에 해당하는 양으로 이를 보정하기 위해 0.4mm의 feeler gauge를 이용하여 편차를 보정하였다.

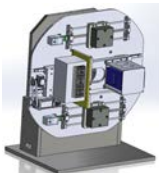


그림 3-2-12. 회전갠트리 조립 테스트 및 부품 위치 실측

회전갠트리 조립이 완성된 모습은 그림 3-2-13(b)와 같다. 설계안인 그림 3-2-13(a)와 비교하였을 때 설계안대로 제작됨을 확인 할 수 있다. 모터와 X선 소스, 디텍터 등에서 나오는 전원/통신/냉각 등을 위한 라인들이 갠트리의 회전, 스테이지의 이동 동작에 영향을 주지 않도록 선을 정리하였다. 이 회전 갠트리는 냉각수와 절소가스 공급 등으로 인해 무한회전하지 않고 0도에서 360도 사이에서 왕복 회전하도록 설계하였다.

갠트리의 회전 속도는 0 ~ 2 RPM 사이에서 제어 가능하도록 설계/제작하였으며, 이동 스테이지는 최대 분당 50cm 이동 할 수 있도록 설계/제작하였다. 또한 갠트리의 밸런스 조절을 위한 더미 부하는 최대 분당 60cm 이동 할 수 있도록 설계/제작하였으며, 두 개의 더미 부하가 동시에 움직이도록 제작하였다.

(a)



(b)



그림 3-2-13 회전갠트리 설계안(a)과 실제 제작된 갠트리(b)

(3) 회전 갠트리 성능 검증

이동스테이지의 반복 정확도를 측정하기 위하여 스테이지 한쪽끝에서 다른쪽 끝까지 최대로 이동하는 실험을 3회 실시하였다. Zoom value는 기본위치를 0으로 하였고, 반대쪽 끝까지 이동하였을 때를 100으로 설정하였으며, 측정된 거리는 갠트리 플랫폼의 끝에서 디텍터가 있는 쪽 스테이지의 시작점까지의 거리를 측정하였다.

실험결과 zoom value 0일 때 평균 거리는 166.91mm이며, zoom value가 100일 때 75.48mm로 나타났으며, 3회 반복시 표준편차의 최소값은 0.16mm이며, 최대값은 0.8mm로 나타났다(표 3-2-3).

표 3-2-3. 이동 스테이지의 반복성 실험 결과

Zoom value	trial 1	trial 2	trial 3	Average	S.D.
0	166.63	167.07	167.03	166.91	0.24
20	148.5	149.18	148.76	148.81	0.34
40	129.33	130.05	129.35	129.57	0.41
45	125.51	124.15	125.56	125.07	0.80
60	111.43	111.95	111.97	111.78	0.30
80	93.5	93.15	93.23	93.29	0.18
85	89.48	89.15	89.26	89.29	0.16
90	84.83	84.34	84.89	84.68	0.30
100	75.51	75.24	75.7	75.48	0.23

표 3-2-3의 결과를 바탕으로 zoom value에 대한 갠트리에서 스테이지까지의 거리를 그래프로 표현하면 그림 3-2-14와 같다. 회귀식으로는 $y = -0.9125x + 166.59$ 로 표현되며, R^2 값은 0.9998로 높게 나타났다. 이 식을 이용하면 zoom value값에 따라 실제 스

테이지의 이동거리를 예측할 수 있다.

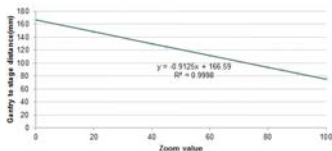


그림 3-2-14 이동 스테이지의 zoom value에 대한 갠트리부터 스테이지까지의 거리

표 3-2-4 이동 스테이지의 zoom value에 따른 주요 거리 및 확대 배율값

Zoom value	d1			d2	SOD (surf to surf)	SOD	SDD	ODD	Mag.
	trial 1	trial 2	avg.						
0	166.47	166.57	166.52	20.48	170.62	202.37	240.6	38.23	1.188911
10	154.01	154.35	154.18	32.82	158.28	190.03	240.6	50.57	1.266116
20	141.8	142.05	141.925	45.08	146.03	177.78	240.6	62.82	1.353358
30	129.65	129.48	129.565	57.44	133.67	165.42	240.6	75.18	1.45448
40	117.33	117.36	117.345	69.66	121.45	153.2	240.6	87.4	1.570496
50	105.13	105.15	105.14	81.86	109.24	140.99	240.6	99.61	1.706504
60	92.52	92.84	92.68	94.32	96.78	128.53	240.6	112.07	1.871937
70	80.78	80.24	80.51	106.49	84.61	116.36	240.6	124.24	2.067721
80	68.32	67.81	68.065	118.94	72.17	103.92	240.6	136.68	2.315242
90	55.57	55.16	55.365	131.64	59.18	90.93	240.6	149.67	2.645991
100	43.57	43.69	43.63	143.37	47.44	79.19	240.6	161.41	3.038262

표 3-2-3의 실험은 회전갠트리를 기준으로 소스쪽 이동 스테이지까지의 거리를 측정하였고, 디렉터쪽 이동 스테이지까지의 거리를 추가로 측정하였다. 또한 표 3-2-3 실험의 경우 확대비율로는 2.17배가 최대 배율이기 때문에 확대배율을 증가시키기 위해 이동 스테이지의 이동 한계를 증가시켰다. 수정된 갠트리의 SOD, SDD, ODD 값과 확대 배율을 계산하면 표 3-2-4와 같다. Zoom value가 0일 때 측정된 X선 영상은 물체의 실제 크기보다 약 1.19배 확대되며, zoom value가 100일 때 3.03배까지 확대되었다. 또한 zoom value에 따른 SOD와 SDD, ODD 값을 계산함으로써 CT 영상 복원을 위한 초기치로 사용가능하다.

표 3-2-4에서 d1은 회전 갠트리에서 스테이지까지의 거리이고, d2는 회전 갠트리에

서 디텍터까지의 거리를 의미한다. SOD는 X선 소스부터 물체까지의 거리이며, SDD는 X선 소스부터 디텍터까지의 거리, ODD는 물체부터 디텍터까지의 거리이며, Mag.는 확대배율을 의미한다.

설계상 d1+d2는 187이며, 실측하였을 경우 모든 zoom value값에 대한 d1+d2의 평균치는 187.0023mm로 나타났다. 평균 오차는 0.002273mm이며 μm 로 환산시 2.273 μm 이었다. Zoom value에 따른 확대배율 값을 검증하기 위하여 zoom value 0과 100에서 육각 나사를 X선 촬영하여 나사산사이의 거리를 계산하였으며, 실제 획득한 X선 영상은 그림 3-2-15와 같다.

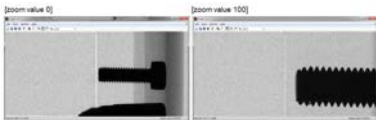


그림 3-2-15 Zoom value 값 0과 100에 대한 X선 영상

촬영된 X선 영상에서 표 3-2-5와 같이 연속된 4점의 위치를 추출하였다. 촬영된 X선 영상에서 zoom value 값이 0일 때 나사산의 평균 거리는 14.01889 pixel로 계산되었으며, zoom value 100일 때 나사산의 평균 거리는 35.67592 pixel로 계산되었다. Zoom value 값이 0일 때 1.18배 확대되기 때문에 확대 효과가 없다면 실제 피치는 11.76385 pixel이 될 것으로 예상할 수 있다(표 3-2-6). 이 11.76385 pixel을 1.18배, 3.038배 확대시키면 각 배율에 따른 피치값을 계산할 수 있다. 실험에 사용한 M4 나사의 실제 피치는 0.7mm이고, 확대 효과가 없는 위치에서 계산된 피치는 11.76385 pixel 이므로 단위를 mm로 환산할 경우 0.705831 mm가 되며, 0.005831mm 즉, 5.831 μm 의 오차가 발생함을 알 수 있다.

표 3-2-5. Zoom value에 따른 나사산의 연속된 4점 위치 좌표 추출

Zoom value	P1		P2		P3		P4	
	u	v	u	v	u	v	u	v
0	574	285	588	285	602	285	616	286
100	704	421	740	422	775	422	811	423

CT 영상 복원을 위해 갠트리의 회전 정확도 검증이 필수적이기 때문에 갠트리의 각도를 1도씩 증가시켜 회전 오차를 측정하였다(그림 3-2-16). 오차 측정은 회전갠트

리에 부착된 0.0025도 단위로 측정이 가능한 고정밀 엔코더를 이용하여 제어 각도 대 실제 회전 각도를 비교하였다.

표 3-2-6. Zoom value에 따른 나사산의 측정 거리와 예상 거리 값 비교

Zoom value	dist(1,2)	dist(2,3)	dist(3,4)	Avg. (Measured)	Mag. (known)	Dist. (Calculated)
virtual 0	-	-	-	-	1	11.76385
0	14	14	14.03567	14.01189	1.188911	13.98617
100	36.013886	35	36.01389	35.67592	3.038262	35.74165

실험은 zoom value가 0일 때와 스테이지를 이동시켜 zoom value가 100인 지점에서 두 번 반복 실험하였다. Zoom value를 다르게 하여 실험한 이유는 스테이지의 이동에 따른 무게 중심이 더미 부하를 통해 잘 조절되는지를 동시에 검증하기 위해서이다. 만약 회전 오차의 경향이 다르다면 무게 중심이 맞지 않음을 간접적으로 확인할 수 있기 때문이다.



그림 3-2-16 겐트리 회전 정확도 검증 실험. zoom value 0의 조건임

실험 결과 그림 3-2-17과 같이 0-350도까지 회전에 따른 오차 범위는 -0.0175도 ~ 0.02도 사이로 나타났다. 또한 zoom value 0과 zoom value 100에서 오차의 경향이 0-90도 구간, 270-360도 구간에서 다르게 나타나는 것은 zoom value에 따른 스테이지 이동시 더미 로드 대 한 무게 중심의 보정이 완벽하지 않음을 의미한다. 그러나 이 차이가 0.01도에 불과하기 때문에 480 view의 CT 영상을 획득할 때 회전 이동 각 0.75도 대비 1.3%에 불과하기 때문에 무시할 수 있는 수준이다. 또한 오차범위 -0.0175도 ~ 0.02도에서 최소/최대값을 더하면 0.0375도이며, 겐트리 회전각 0.75도 대비 5% 수준이다.

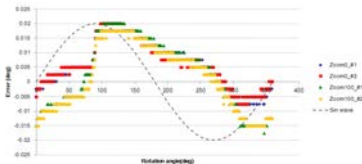


그림 3-2-17. 겐트리 회전 정확도 비교

(4) 회전 겐트리 기타 부품 설계/제작

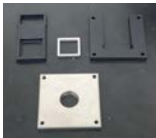
X선 소스의 경우 40도 콘빔 형태로 X선이 방출되지만 실제 영상을 촬영하기 위해 필요한 각도는 최대 22도이기 때문에 콜리메이터와 X선 출력 에너지 조절을 위한 알루미늄 필터를 설계하였다. 설계 요구사항으로는 콜리메이터에 알루미늄 필터를 장착 가능하여야 하며, 필요에 의해 알루미늄 필터의 두께를 조절할 수 있어야 한다. 이를 위해 그림 3-2-18과 같이 알루미늄 필터를 슬라이딩 결합/제거가 가능한 구조로 설계하였으며, 콜리메이터 부분의 재질은 텅스텐으로 가공하였다.



그림 3-2-18 콜리메이터와 알루미늄 필터

설계안을 반영하여 실제 제작된 콜리메이터는 그림 3-2-19와 같다. 그림 3-2-19 (a)의 하단부에 있는 부품이 텅스텐으로 가공한 콜리메이터이며, 상단부에 있는 부품을 알루미늄 필터를 장착하기 위한 구조물이다. 알루미늄 필터는 1mm에서 4mm의 두께까지 결합이 가능한 구조로 제작되었으며, 콜리메이터는 X선 소스의 X선 방출부 인근에 있는 4개의 홀에 결합할 수 있다.

(a)



(b)



그림 3-2-19. 제작된 캘리메이터 및 알루미늄 필터 삼입부 (a) 조립 전 (b) 조립 후

2. Gray CT 영상 재구성

가. Gray CT 영상 재구성 기술

임의의 피사체에 대한 단층영상을 획득할 수 있는 CT 장치에서, 피사체에 대하여 촬영되어진 투영데이터를 이용하여 2D의 단층영상을 재구성하는 방법으로 역과역투영법(FBP, Filtered Back Projection)이 가장 널리 사용된다. FBP 방법은 수학적으로 Radon transform과 Fourier slice theorem에 기반하고 있다.

3차원 피사체에 대한 3차원 영상을 재구성하기 위한 알고리즘은 1984년 Feldkamp, Davis와 Kress에 의해 소개된 FDK 방법이 가장 널리 사용되고 있다. FDK 방법은 점광원을 가지는 X-선 광원으로부터 조사되는 X-선이 conebeam의 형태로 피사체를 통과하여 2차원의 검출기에 도달한 X-선을 획득하여 이에 대하여 3차원 영상재구성 체적소와 2차원 검출기의 화소의 X-선 경로를 계산하여 영상을 재구성하게 된다. FDK 영상 재구성 알고리즘의 수식은 다음과 같다.

$$\tilde{p}^C(\theta, a, b) = \left(\frac{R^2}{\sqrt{R^2 + a^2 + b^2}} p^C(\theta, a, b) \right) * g^P(a) \quad (1)$$

$$f(x_v, y_v, z_v) = \sum_{\theta} \frac{R^2}{U(x_v, y_v, \theta)} \text{Interpolation}(\tilde{p}^C(\theta, a(x_v, y_v, \theta), b(x_v, y_v, z_v, \theta))) \quad (2)$$

$$U(x_v, y_v, \theta) = R + x_v \cos \theta + y_v \sin \theta \quad (3)$$

$$a(x_v, y_v, \theta) = R \frac{x_v \sin \theta - y_v \cos \theta}{R + x_v \cos \theta + y_v \sin \theta} \quad (4)$$

$$b(x_v, y_v, z_v, \theta) = z_v \frac{R}{R + x_v \cos \theta + y_v \sin \theta} \quad (5)$$

이때, $p^C(\theta, a, b)$ 는 투영각도 θ 에서 촬영되어진 투영데이터이고, R 은 X-선 광원과 회전 좌표계의 중심인 원점까지 거리이며, $g^P(a)$ 는 투영데이터에 적용되는 ramp-filter이다. $\tilde{p}^C(\theta, a, b)$ 는 위와 같이 컨볼루션을 적용하여 필터링된 투영데이터이다.

$f(x_v, y_v, z_v)$ 는 3차원으로 재구성되는 영상을 나타내며, 이는 체적소 각각의 좌표계 x_v, y_v, z_v 에 대하여 계산되어진 U, a, b 에 해당하는 $\tilde{p}^C(\theta, a, b)$ 값을 찾고 보간하여 투영각도에 대하여 합산함으로써 영상을 재구성하게 된다.

해석적인 영상재구성 방법인 FDK는, 반복적인 영상재구성 방법에 비하여 비교적 연산량이 작고 계산 방법이 단순하지만 대용량의 체적 영상을 처리하기 위해서는 여전히 다수의 고성능의 계산장치를 병렬로 사용해야 할 필요가 있다. 최근에는 CPU 대신 GPU를 사용하여 영상재구성을 수행하는 방법들이 널리 사용되고 있다. 본 연구에서는 단정밀도 부동소수점(Single Precision Floating Point) 연산이 가능한 GPU 중에서 12 GB 수

준의 on-board 메모리 용량을 갖춘 Nvidia사의 GTX Titan X 모델의 GPU 시스템을 사용하여 영상재구성 시스템을 구현하였다. GTX Titan X는 3072개의 CUDA 코어를 가지고 있으며, 12 GB의 메모리를 최대 336.5 GB/s의 대역폭으로 접근 가능하다.

표 3-2-7. 주요 GPU 시스템의 Engine 및 Memory 성능 비교

구분	Engine 규격			Memory 규격			
	Core	Base Clock (MHz)	Boost Clock (MHz)	Clock	Standard config.	Interface width	Band Width (GB/sec)
GTX960	1,024	1,127	1,178	7 Gbps	2GB	128-bit	112
GTX1080	2,560	1,607	1,733	10 Gbps	8GB	256-bit	320
Titan X	3,584	1,417	1,531	10 Gbps	12GB	384-bit	480

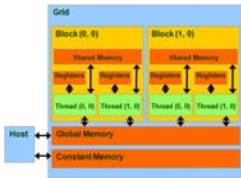


그림 3-2-20. GPU 시스템의 메모리 구조(출처: Nvidia)

본 연구에서는 480 view의 투영데이터를 촬영하여 FDK 알고리즘을 사용하여 50 μ m 크기를 갖는 1536 x 1536 x 1536 체적소에 대하여 총 230초 이내에 영상재구성이 수행 되도록 GTX Titan X를 탑재하여 영상재구성 시스템을 개발하였다.

CT 촬영장치가 피사체를 일회전 하면서 480 view의 투영데이터를 촬영하여 1536 x 1536 x 1536의 체적소의 영상재구성하기 위해서는 3.624×10^9 개의 체적소가 필요하며, 만약, 단정밀도 부동소수점을 사용하는 경우, 14.5 GB의 메모리를 필요로 하게 된다. 따라서, GTX Titan X의 내부메모리 최대치인 12 GB를 초과하게 된다. 따라서 본 연구에서는 체적소를 두 개의 768 x 1536 x 1536 체적소로 분리하여 각각의 영상재구성에서 약 7.25 GB를 사용하도록 알고리즘을 분할하였다.

또한, 영상재구성 처리 속도를 향상하기 위하여, 한 장의 1536 x 1536 크기의 영상을

32 x 32 크기의 부분 영상으로 분할하고, 분할 된 부분 영상에 대하여 GPU의 Global memory보다 빠른 속도로 접근 가능한 Per-block shared memory를 사용하였다. CUDA Toolkit에서는 Compute Capability에 따라 조금씩 차이가 있으나 최소 48 KB 크기의 Per-block shared memory를 할당하여 사용할 수 있다.

나. Gray CT 영상 재구성 결과

본 실험에서는 일반적인 CT 영상재구성을 위하여, 투영데이터의 각도 방향 샘플링이 충분하고, 촬영 영역의 제한에 의한 투영데이터의 절단 등이 없는, FDK 영상재구성에 적절한 투영데이터를 획득하여 사용하였다.

표 3-2-8. CT 영상획득을 위한 실험 조건

Tube voltage [kVp]	Tube current [uA]	Added filter [mm]	Threshold DAC [keV]	Detector sensor temp. [°C]	Exposer time [sec]
60	10	2 (Aluminum)	15, 33	-30	1
HV mode	SDD [mm]	SOD [mm]	Total view	Pixel pitch [um]	
AutoHV (TonDelay : 1 sec)	240.6	202.37 mm	480	50	

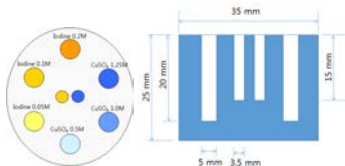


그림 3-2-21. CT 촬영에 사용된 팬텀 구성

CT scan에서 획득한 투영데이터는 50um 픽셀 pitch를 갖는 검출기에서 1235 x 495 크기로 촬영되었으며, 전체 직경이 35mm이고 높이가 25mm인 원기둥 형태의 투명 폴리카보네이트를 가공하여, 내부에 직경이 5mm인 6개의 실린더 형태의 주입구와 3.5mm

인 2개의 실린더 형태의 주입구를 가공하여 각각 다른 농도의 Iodine와 CuSO_4 를 주입하여 촬영하였다.

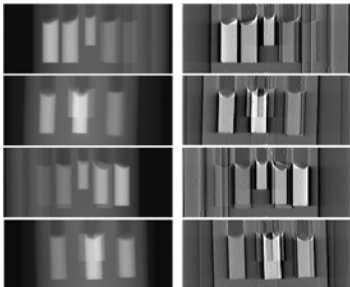


그림 3-2-22. 2차원 투영데이터(위에서부터 0, 90, 180, 270도) 및 필터가 적용된 투영데이터

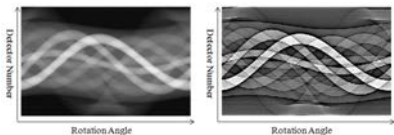


그림 3-2-23. 2차원 투영데이터의 중심 검출기 라인에서 추출한 Sinogram 데이터 및 필터가 적용된 Sinogram

본 실험에서는 자체 제작한 팬텀을 사용하여 일회전하는 동안 480 view의 투영데이

터를 획득하였으며, 0, 90, 180, 그리고 270도에서 촬영된 2차원 투영데이터와 3차원 영상재구성을 위하여 FDK 알고리즘에 적용되는 필터가 적용된 투영데이터를 그림 3-2-22에 나타내었다. 일회전하는 동안 획득된 480 view의 투영데이터에 대하여 검출기의 중심 라인에서 추출한 투영데이터를 회전 각도 방향으로 재정렬한 sinogram을 그림 3-2-23에 나타내었다.

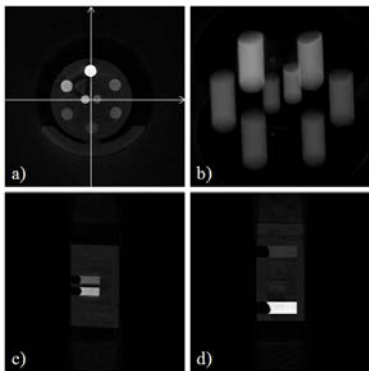


그림 3-2-24. a)재구성된 단면영상 b)3차원 렌더링 영상 c)가로축 단면 영상 d)세로축 단면 영상

본 실험에서 촬영한 투영데이터를 앞서 설명한 FDK 알고리즘에 적용하여 재구성되어진 3차원 재구성 영상의 각각의 축방향 단면 영상 및 3차원 렌더링 영상을 그림 3-2-24에 나타내었다. 실험에 사용되어진 팬텀 내부의 실린더의 형태가 3차원 형상으로 재구성 된 것을 알 수 있다.

3. Spectral CT 영상 재구성

가. 다중해상도 Spectral CT 영상 재구성 기술

임의의 피사체에 대하여 CT 촬영이 진행될 때, 피사체 보다 작은 크기의 검출기를 사용하거나, 각도 방향으로 촬영 횟수가 작거나, 또는 검출기 화소의 이동작 등 다양한 이유로 투영데이터의 불완전성이 발생할 수 있다. 이와 같이 촬영한 투영데이터의 불완전성은 재구성되는 영상에 다양한 형태의 인공물(artifacts)을 야기하게 된다. 특히, 피사체 보다 작은 크기의 검출기를 사용하는 경우, 투영데이터의 절단(truncation)이 발생하여 bright-band artifacts를 야기하게 되고, 각도 방향의 촬영 횟수가 작은 경우에는 streak artifacts가 발생하여 재구성된 영상의 화질이 급격히 저하하게 된다.

최근에는 이와 같은 문제에 대하여 반복적 영상재구성 알고리즘이 빠른 속도로 발전하여 불완전한 투영데이터로부터 상대적으로 높은 화질의 영상을 획득하는 기술들이 제안되고 있다. 대표적인 반복적 영상재구성 방법은 ART(Algebraic Reconstruction Technique)을 기반으로 하는 SART(Simultaneous Algebraic Reconstruction Technique)와 SIRT(Simultaneous Iterative Reconstruction Technique)이 있으며, SART의 수렴속도를 향상 기법으로 OS-SART(Ordered-Subset Simultaneous Algebraic Reconstruction Technique)이 있다. 최근에는 재구성된 영상의 희박성(sparseness)을 제약조건으로 하여 불완전한 투영데이터로부터 영상을 복원하는 압축검출(Compressed Sensing) 기반의 알고리즘들이 제안되고 있다.

본 연구에서는 관심영역(ROI, Region Of Interest)에 대한 투영데이터의 샘플링에 의하여 관심영역 바깥의 영역에 대한 투영데이터가 각도 방향으로 매우 낮은 해상도로 샘플링되어 투영데이터의 해상도가 서로 다른 경우, 이를 효과적으로 활용하여 영상재구성을 수행하는 다중해상도 영상재구성 기술 개발을 수행하였다. 이를 위하여 본 연구에서는 반복적 영상재구성 방법 중에서 수렴특성이 우수한 OS-SART 방법을 적용하였다.

OS-SART 방법은, 앞서 설명한 바와 같이, ART 방법에 기초하고 있다. 우선, J 개의 요소를 갖는 재구성 영상을 $f = (f_1, f_2, \dots, f_j, f_{j+1}, \dots, f_J)$ 라고 하고, I 개의 요소를 갖는 검출기를 $p = (p_1, p_2, \dots, p_i, p_{i+1}, \dots, p_I)$ 라고 하고, n 개의 투영데이터를 촬영할 때, 선형 시스템 모델은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$Af = p = \begin{bmatrix} A_1 \\ \vdots \\ A_n \end{bmatrix} f = \begin{bmatrix} p_1 \\ \vdots \\ p_n \end{bmatrix} \quad (6)$$

이때, A_i 은 투영 매트릭스로서 투영데이터 요소와 재구성 영상 요소를 선형적인 관계로 나타낸다. OS-SART는 ART를 기반으로 전체 투영데이터를 인덱스 집합 $V = \{1, \dots, N\}$ 에서 $V = \{1, \dots, N\} = \bigcup_{1 \leq r \leq T} V_r$ 를 만족하는 $V_r = \{V_1^r, \dots, V_{N(r)}^r\}$ 와 같이 부분집합으로 분리하여 재구성 영상의 요소를 업데이트하는 방식으로 수행되며, 수학적

으로는 다음과 같이 표현된다.

$$f_j^{k+1,n} = f_j^{k+1,n-1} + \lambda \frac{1}{a_M^+} \sum_{m=1}^M \frac{a_{n,mj}}{a_J^+} \left(p_{n,m} - \sum_{j=1}^J a_{n,mj} f_j^{k+1,n-1} \right) \quad (7)$$

$$\text{where } a_M^+ = \sum_{m=1}^M a_{n,mj} \text{ and } a_J^+ = \sum_{j=1}^J a_{n,mj}$$

투영데이터의 불완전성이 있는 경우, 반복적 영상재구성 방법은 효과적인 것으로 알려져 있으나 많은 양의 연산처리를 필요로 하는 단점이 있다. 따라서, 본 연구에서는 관심영역에 대한 투영데이터 절단을 보완하기 위하여 외삽법을 적용하기 위한 방법으로 반복적 영상재구성 방법을 적용하였다. OS-SART에 의하여 재구성된 영상으로부터 불완전한 투영데이터를 보완할 수 있는 투영데이터를 추출하고, 이를 관심영역 투영데이터와 결합하여 인공물이 저장된 다중해상도 영상을 재구성할 수 있도록 하였다. 본 연구에서는 256 x 256 x 256 체적소에 대하여 최대 75%의 투영데이터 절단이 있는 경우에 대한 다중해상도 영상재구성 핵심 기술 개발을 수행하였다.

나. 다중해상도 Spectral CT 영상재구성 실험결과

투영데이터의 불완전성은 다양한 형태로 나타날 수 있는데, 본 연구에서는 각도 방향 샘플링이 비교적 작은 경우와 검출기 방향으로 절단이 있는 투영데이터에 대한 실험을 수행하였다. 그림 3-2-25에는 각도 방향 샘플링이 480, 240, 120, 60 view이고 검출기 방향으로 절단이 없는 투영데이터를 나타내었다. 이러한 투영데이터를 사용하여 재구성한 각각의 단층영상을 그림 3-2-26에 나타내었다. 일반적으로 각도 방향의 샘플링이 작은 경우에는 그림 3-2-26의 c)와 d)에 비교적 뚜렷하게 나타난 바와 같이 streak artifacts가 나타나게 된다.

그림 3-2-27에는 검출기 방향으로 절단된 투영데이터를 나타내었으며, 이와 같이 검출기 방향으로 불완전한 투영데이터는 원형의 관심영역을 중심으로 매우 높은 크기의 왜곡을 포함하는 bright-band artifacts를 동반하게 되며, 이러한 artifacts로 인하여 화질의 급격한 저하를 일으키게 된다.

이와 같은 bright-band artifacts를 제거하기 위하여, 절단되어진 투영데이터 부분을 외삽하는 방법이 널리 사용되고 있다. 특히, 절단되지 않은 투영데이터를 선행되어진 촬영에서 일부 얻을 수 있다면 이를 활용하여 외삽을 위한 데이터를 계산하는 방법을 사용할 수 있다. 그림 3-2-29에는 절단되지 않은 투영데이터를 각각 240 view, 120 view, 60 view를 사용하여 절단된 투영데이터를 계산하고 이를 외삽하여 재구성한 단층영상을 나타내었다. 투영데이터가 60 view인 경우에는 관심영역 바깥에 streak artifacts가 다수 동반되는 것을 알 수 있다. 이와 같이, 선행되어진 촬영 데이터에 FDK 방법을 적용하여 일차적인 영상을 재구성하고 이로부터 필요한 투영데이터를 계산하고, 관심영역에 대하여 높은 해상도로 촬영한 절단되어진 투영데이터와 결합한 후, 다시 FDK 방

범을 적용하여 최종 영상을 재구성하는 방법을 적용하였다. 이와 같은 방법은 두 번의 backward projection과 한번의 forward projection이 필요하며, 본 연구에서는 총 40초이 내에 영상재구성이 가능하였다.

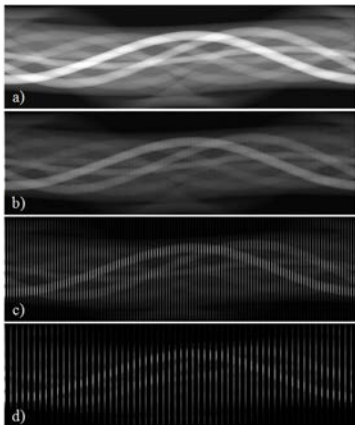


그림 3-2-25. 검출기 방향으로 절단이 없고 각도 방향 샘플링이 a) 480 view b) 240 view c) 120 view d) 60 view 인 투영데이터

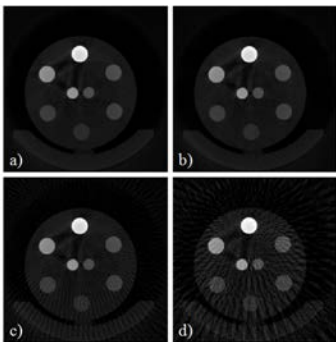


그림 3-2-26. 검출기 방향으로 절단이 없고 각도 방향 샘플링이 a) 480 view b) 240 view c) 120 view d) 60 view 의 투영데이터를 사용하여 재구성한 단층 영상



그림 3-2-27. 검출기 방향으로 절단된 투영데이터

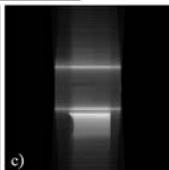
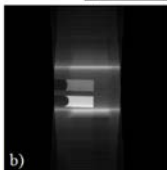
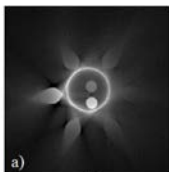


그림 3-2-28. 검출기 방향으로 절단된 투영데이터에 대한 a) 재구성된 단층 영상 b) 가로축 단층 영상 c) 세로축 단층 영상

선행되어진 촬영에서 각도 방향 투영데이터 샘플링이 작은 경우에는 그림 3-2-29에서 보여진 바와 같이 streak artifacts가 다수 나타나게 되며, 이로 인한 관심영역 주변에서 잠재적인 화질의 저하를 동반하게 된다. 본 연구에서는 앞서 서술한 OS-SART 방법의 알고리즘을 구현하였으며, 이를 이용하여 반복적 영상재구성 방법을 적용하였다. 그림 3-2-30에서는 절단되지 않은 60 view의 투영데이터에 반복적 영상재구성 방법을 이용하여 재구성한 단층 영상과 이로부터 계산된 투영데이터와 관심영역에 대하여 고해상도로 촬영되어진 투영데이터를 결합하여 FDK 방법으로 재구성된 영상을 나타내었다. 반복적 영상재구성을 위해서는 다수의 backward projection과 forward projection을 반복적으로 수행함으로써 실제 촬영에서 얻어진 투영데이터와 계산되어진 투영데이터의 오차가 점점 감소하는 방향으로 알고리즘이 동작하게 된다. 본 연구에서는 60 view의 투영데이터에 대하여 일회의 backward projection과 forward projection 연산이 6초 이내에 수행되도록 구현하였으며, 그림 3-2-30에 나타난 데이터의 실험에서는 대략 325초 정도의 시간이 소요되었다.

본 연구에서 개발되어진 다중해상도 영상재구성 기술과 물질분리 기술을 적용하여 그림 3-2-31에는 Iodine과 CuSO_4 에 대하여 재구성한 영상을 나타내었다. Iodine을 추출한 480 view의 절단되지 않은 투영데이터에 FDK 알고리즘을 직접 적용하여 재구성한 영상에서는 전체 영역에 대한 영상이 Iodine에 대하여 선택적으로 영상이 재구성된 것을 알 수 있다. Iodine을 추출한 60 view의 절단되지 않은 투영데이터와 관심영역에 대하여 480 view의 절단된 투영데이터를 사용하여 반복적 영상재구성법을 적용하여 재구성된 영상에서는 관심영역과 더불어 관심영역 외부에 있는 팬텀의 재구성 영상을 확인할 수 있다. CuSO_4 를 추출한 투영데이터에 대해서도 동일한 형태의 영상재구성 결과를 확인할 수 있다.

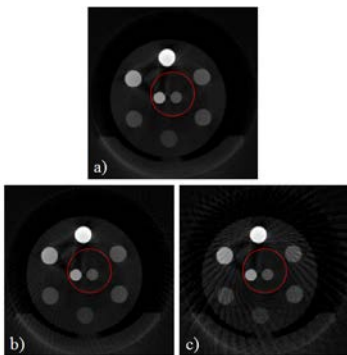


그림 3-2-29. 절단되지 않은 투영데이터 a) 240 view b) 120 view c) 60 view를 사용하여 절단된 투영데이터를 외삽하여 재구성한 단층 영상

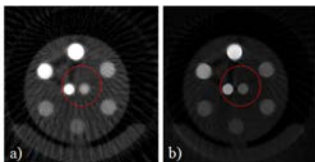


그림 3-2-30. a) 절단되지 않은 60 view의 투영데이터에 반복적 영상재구성 방법을 이용하여 재구성한 단층 영상 b) a)로부터 투영데이터를 계산하여 외삽하여 재구성한 단층 영상

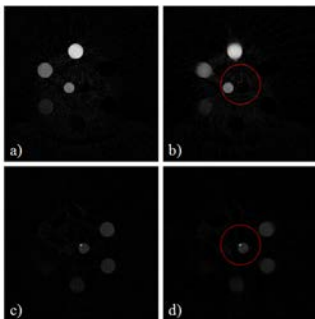


그림 3-2-31. a) Iodine을 추출한 480 view의 절단되지 않은 투영데이터에서 재구성된 영상 b) Iodine을 추출한 60 view의 절단되지 않은 투영데이터와 관심영역에 대하여 480 view의 절단된 투영데이터에서 재구성된 영상 c) CuSO_4 를 추출한 480 view의 절단되지 않은 투영데이터에서 재구성된 영상 d) CuSO_4 를 추출한 60 view의 절단되지 않은 투영데이터와 관심영역에 대하여 480 view의 절단된 투영데이터에서 재구성된 영상

제 3 절 다파장 생체형광 여기 광원 및 형광 검출 모듈

1. 전임상용 생체 형광 영상 장치 개발 방향

형광 영상 장치는 형광 물질을 여기(excitation) 시키기 위한 형광 광원과 형광 물질로부터 방출(emission)되는 방출광을 검출하기 위한 검출기로 구성된다. 특히, 형광 광원은 형광 물질의 여기를 위해서 협대역광(narrow band light)는 출력할 수 있어야 한다.

일반적인 형광 영상을 얻기 위한 형광 영상 장치는 투과식과 반사식이 있으며, 전임상용 생체 형광 영상 기술에서는 마우스 등으로 대표되는 소동물 시료의 투과가 어렵기 때문에, 반사식의 형광 영상 장치 구조가 널리 활용되고 있다. 그림 3-3-1는 생체 형광 영상 장치에서 널리 사용되는 epi-illumination(반사식)타입의 형광 영상 장치의 구조를 보여준다. Xenon lamp, metal halide 등의 광대역 광원과 광대역 광원으로부터 협대역 광광을 투과시키기 위한 여기광 필터(excitation filter)로 구성된 조사광학계(illumination optics)와 형광 물질로부터 나오는 방출광 만을 검출기에 전달하기 위한 방출광 필터(emission filter)와 검출기(camera)로 구성된 영상광학계(imaging optics)로 구성된다.

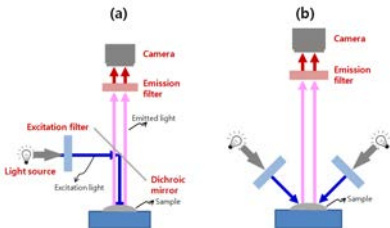


그림 3-3-1 Epi-illumination 형광 영상 장치의 구조.

(a) Dichroic mirror 사용, (b) Dichroic mirror 미사용

그림3-3-1(a)는 dichroic mirror를 이용하여 조사 광학계와 영상 광학계를 결합한 구조이며, dichroic mirror의 투과대역 특성을 여기광과 방출광이 분리되도록 설계함으로써, 여기광이 검출기(camera)로 들어가는 것을 감소시킬 수 있다. 이러한 dichroic mirror 사용 구조는 검출기에서의 백그라운드 노이즈를 낮춤으로써, 더 낮은 형광 현상을 관찰할 수 있는 장점이 있는 반면에, 광학 설계 측면에 대면적의 관찰 영역 설계가 어렵고, 관찰하고자 하는 형광 물질이 변경될 때, dichroic mirror도 같이 변경하여야 등 기구적인 측면에

서의 한계를 가지고 있기 때문에, 형광현미경 등에서 사용되고 있다. 이에 반해, dichroic mirror의 사용 없이, 여기광과 방출광을 광학 필터만을 통해 분리하는 구조 (그림3-3-1(b))는 여기광에 의한 백그라운드 노이즈가 커질 수 있는 문제점에도 불구하고, 조사광학계와 영상광학계를 단순한 구조로 결합시킬 수 있으며, 일반적인 광학 부품 등을 통해 대면적 형광 영상의 구현이 용이하다는 장점을 가지고 있다.

본 연구에서는 마우스 등의 소동물의 전신(whole body)의 영상을 얻기 위한 대면적 Field of view (FOV) 얻기 위해, 그림3-3-1(b)의 형광 영상 장치 구조를 채택하고 이를 위한 형광 영상 장치를 개발하고자 하였다.

여기광의 입사에 의해서 방출되는 방출광의 세기는 아래 식에 의해서 결정된다. Quantum yield는 형광물질의 물성이며, 결과적으로 방출광의 세기는 여기광의 세기에 비례하며, 따라서, 시료의 관찰을 위한 FOV 내에서 여기광을 가능한 공간적으로 균일한 세기를 가지도록 조사할 필요가 있다.

$$\Phi(\text{Quantum yield}) = \frac{\text{Number of photons emitted(emission)}}{\text{Number of photons absorbed(excitation)}}$$

이에 따라, 본 연구의 생체 형광 영상 장치에서는 대면적 FOV(125mm x 125mm)에서 80% 이상의 높은 균일도(uniformity)로 여기광을 조사할 수 있는 조사광학계를 설계하고자 하였다.

한편, 형광 영상 기반의 전임상 연구에서는 fluorescein, GFP(green fluorescent protein), Cy5 등의 가시광 여기 대역(400~700nm)을 가지는 형광 물질이 널리 사용되고 있기 때문에, 가시광 대역에서 광을 조사할 수 있는 광원의 선정 및 제작이 필요하다. 본 연구에서는 연색지수 (color rendering index, CRI)가 90 이상인 White LED를 선정하고 이를 기반으로 하는 생체 형광 여기 광원을 설계하고 제작하고자 하였다.

전임상연구에서 형광 물질을 체내에 투여하고 이들의 거동을 관찰하기 위해서 형광 영상 기술이 활용되고 있다. 생체 내 형광 물질에 의해서 방출되는 방출광은 시료의 피부를 통해 산란되거나 흡수 된 후에 생체를 벗어나기 때문에, 검출기에 도달하는 방출광의 세기는 상당히 낮은 수준이다. 이에 따라, 형광을 검출하기 위해서는 낮은 Dart current, Readout noise 특성을 가지는 검출기를 선정하여야 한다. 이에 따라, 본 연구에서는 이러한 기준에 적합한 검출기를 선정하고 이를 기반으로 영상 광학계를 구성하고자 하였다.

2. 다과장 생체 형광 여기 광원의 개발

가. 백색광 LED 기반의 생체 형광 광원 개발

(1) 백색광 LED 선정

앞에서 언급하였듯이, 생체 형광 여기 광원은 가시광 파장 대역(400~700nm)에서 광대역 특성을 가져야 하며, 넓은 영역에 조사할 수 있도록 고출력의 광세기가 요구된다. 광대역 광원으로는 Xenon 램프가 가장 대표적인데, 그림3-3-2(a)는 Xenon 램프(Exelite, Cermax)의 분광 스펙트럼을 나타낸다. Xenon 램프는 높은 연색지수(C95)로 형광 여기 광원이나 의료용 광원으로 널리 사용되어 왔으나, 낮은 효율과 이에 따른 열 발생, 그리고, 램프 구동계가 복잡하다는 단점을 가지고 있다.

최근에는, LED 기술이 발전함에 따라, 일반 조명뿐만 아니라, 의료용 광원 등 특수한 영역의 광원으로 개발되고 있다. 본 연구에서는 고출력 및 고연색성을 특성을 가지는 LED로 Luminus 사의 CBT-140을 선정하였으며, 형광 여기 광원의 개발에 활용하였다. 그림3-3-2(b)는 데이터시트에서 제공하는 CBT-140의 분광스펙트럼으로, 90 이상의 연색지수를 가진다. 특히, 2500 Lumen 이상의 nominal lumen 값을 가지며, 이는 약 150W 급 Xenon 램프와 유사한 광세기이다. 따라서, FOV 광세기를 향상시키기 위해서, 두 개의 CBT-140 LED를 이용한 광원을 개발하고자 하였다.

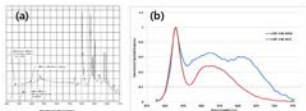


그림 3-3-2. 램프 별 분광스펙트럼. (a) Xenon lamp (Exelite) (b) LED (CBT-140)

그림 3-3-3은 본 연구에서 구현하고자 하는 Dual LED 기반의 생체 형광 광원의 광학부 구조를 나타낸다. 각각의 LED는 LED의 냉각을 위한 cooler에 장착되며, LED에서 출력되는 빛은 condensor 광학계에 의해서 광가이드(light guide)에 집속된다. LED에서 출력되는 빛은 가시광 대역의 특성을 가지고 있기 때문에, 형광 물질 여기를 위한 협대역 광을 투과시키기 위한 여기광 필터가 condensor 광학계와 광가이드 사이에 삽입된다. 특히, 전임상용 동물 실험에서는 다양한 형광 물질이 사용되기 때문에, 복수개의 여기광 필터 변경이 가능하도록, 모터 구동을 통한 필터 휠 위치제어 모듈이 추가되었다.

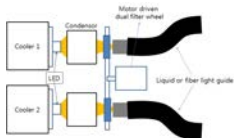


그림 3-3-3. Dual LED 타입 생체 형광 여기 광원의 구조

(2) LED cooler 설계

LED 구동 과정에서 발생하는 열을 효율적으로 배출하기 위해서, heat pipe와 냉각 팬으로 구성되는 LED cooler를 구성하고자 하였다. 그림3-3-4에 나와 있는 공식을 이용하여 열용량을 설계하였다.



그림 3-3-4. LED cooler의 열 용량 설계

그림 3-3-5는 대기 온도 (atmosphere temperature, T_a) 별 LED의 junction 온도 (T_j)를 유지하기 위한 LED cooler의 thermal resistance 값을 보여준다. CBT-140 LED는 junction 온도가 90도까지 100%의 출력을 유지하는 것으로 알려져 있다. 이에 따라, 아래 그래프에서, 대기 온도(광원 내부 온도)가 50°C에서 thermal resistance가 -0.27°C/W 이하의 값을 가지는 cooler를 선정하여야 함을 의미한다. 본 연구에서는, 이러한 사양에 적합한 상용 cooler를 선정하고자 하였다. 선정된 cooler는 LED와 접면과 냉각 팬이 heat pipe로 연결되며, 냉각팬을 통해 열을 방출하는 구조를 가진다. 특히, 냉각 팬의 1000, 1400, 1650 rpm에서 thermal resistance의 값이 0.26, 0.2, 0.18°C/W를 가진다.

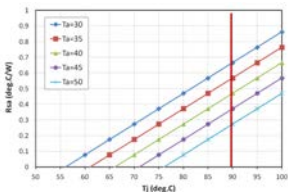


그림 3-3-5. CBT-140에서 junction 온도별 Cooler의 thermal resistance 변화

LED cooler로부터 방출되는 열을 광원 밖으로 전달하기 위한 공기 흐름에 적합한 air inlet과 outlet의 위치를 설정하기 위해서, 유한 요소 해석 기법을 이용하여 냉각팬에서 발생하는 공기의 흐름을 해석하였다. 상용 소프트웨어인 Comsol multiphysics(v.5.0)를 이용하여 그림 3-3-6(a)에 나와 있는 바와 같이 모델링한 후에, inlet과 outlet 그리고, 냉각팬에 의한 inflow 상에서의 공기 흐름을 예측하였다. 그 결과, 그림 3-3-6(b)에 나와 있는 바와 같이 측면에 inlet과 상부에 outlet을 배치한 구조를 제안할 수 있었다.

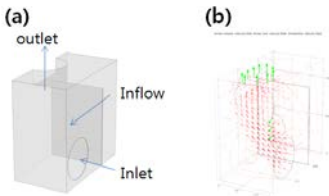


그림 3-3-6. 광원 내부의 공기 유동 해석 결과

(3) 광 집속을 위한 Condensor 설계

CBT-140의 발광부의 지름은 약 4.6mm이며, 원형의 발광부로부터 거의 180° 조사 각 영역에서 빛을 방출한다. 따라서, 이를 효율적으로 집속하여 광가이드로 전달하기 위한 condensor의 설계가 필요하다. 본 연구에서는, 저가의 효율적인 광집속 광학계를 개발하기 위해서, 상용 메이커에서 판매하는 렌즈를 기반으로 한 condensor를 설계하였다. 특히, Ray-tracing 기반의 광시뮬레이션 소프트웨어인 Zemax를 이용하였다.

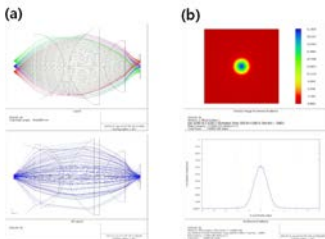


그림 3-3-7. LED condensor의 설계

설계 초기 단계에서는 sequential-mode에서 렌즈 데이터를 최적화하였으며, 그 결과는 그림3-3-7(a)에 나와 있는 바와 같다. 설계를 위한 주요 조건으로는 LED 발광부의 지름은 4.6mm, 광가이드의 지름과 N.A.(numerical aperture)은 각각 5mm, 0.59가 되도록 하였으며, 광가이드와 인접한 렌즈와 광가이드 사이에는 두께 1mm의 필터가 삽입될 수 있는 공간을 형성되도록 condensor를 설계하였다.

그림 3-3-7(a)에서 sequential-mode에서 최적화한 렌즈 데이터를 이용한 ray-tracing 결과를 보여준다. 그림에 나와 있는 바와 같이, 3 종의 구면 및 비구면 렌즈가 직렬로 배열되며, 광학계의 총 길이는 49.6mm 였다. 또한, 광가이드와 인접한 렌즈 사이에는 6mm의 거리가 형성되었음을 확인할 수 있었다. 최적화된 렌즈 데이터를 기반으로 하여 non-sequential-mode에서의 ray-tracing 수행하였으며, 그 결과는 그림 3-3-7(b)에 나와 있다. 시뮬레이션 결과, condensor의 광전달 효율은 약 76%이었으며, 집속된 spot의 지름은 전달된 빛의 90%가 4mm 이내 지름에 집중될 수 있음을

확인하였다.

(4) 생체 형광 여기 광원의 제작

앞에서 설계한, LED cooler, LED condensor 및 광학계의 배치 구조를 기반으로 하여 광원 장치를 설계하였으며, 광원 장치의 전체적인 구성을 나타내는 블록다이어그램은 그림3-3-8에 나와 있는 바와 같다. 두 개의 LED 각각에 LED 전류를 공급하기 위한 두 개의 LED driver가 내장되며, 내장된 LED driver는 20A까지의 정전류를 LED에 공급할 수 있으며, dimming 및 전류 제어 방식으로 LED의 광세기를 조절할 수 있다. Condensor와 광가이드(light guide) 사이에는 여기광 필터가 내장된 필터 휠이 삽입되어, 서보타입의 모터(Herkulex, Dongbu Co.)에 의해서 위치제어가 이루어지도록 하였다.

광원제어기(controller)는 PIC33FJ64 microcontroller를 이용하여 광원 장치를 제어하고 통신할 수 있도록 자체 제작하였다 (그림3-3-9는 광원제어기의 주요 회로). 광원 제어기의 주요 기능으로는 1) 전류 제어 방식으로 두 개까지의 LED driver의 전류 제어, 2) 필터 휠의 위치 제어 기능 (wheel origin, wheel rotation) 구현, 3) USB 2.0 인터페이스를 통한 원격 제어, 4) keypad와 display를 통한 제어 신호 입력 및 상태 출력 등이 있으며, USB 2.0 또는 keypad를 통해, LED ON/OFF, 10 Level LED intensity control, Filter wheel position control 등의 기능을 제어할 수 있도록 firmware를 제작하였다.

3D 모델링 소프트웨어인 solidworks를 이용하여, 앞에서 설명한 광원 제어기, LED cooler, LED condensor, 필터 휠 및 필터 휠 구동계를 통합한 생체 형광 여기 광원의 제작을 위한 설계를 수행하였다. 광원의 3D 모델링 결과인 그림3-3-10(a)에 나와 있는 바와 같이, 측면과 상부에 LED 냉각용 공기 흐름을 위한 inlet과 outlet이 위치해 있으며, 전면부에는 광원의 현재 상태를 보여주는 LCD display와 입력 버튼, 그리고, light guide와 연결할 수 있는 port가 설치되어 있다.

Light guide port의 위치의 내부에는 그림3-3-10(b)에 나와 있는 바와 같이, 필터 휠, condensor, LED가 광축을 따라 정렬되는 구조를 가진다. Condensor는 앞에서 설명한 렌즈 3개로 구성된 광학계의 기구를 구현하기 위한 동축 실린더 구조로 설계되어 LED 전면부에 장착되었다. LED의 뒷면에는 LED를 냉각시키기 위한 LED cooler가 장착되며, 광원을 콤팩트하게 구현하기 위해서, LED driver와 controller, 전원부(power supply)가 수직 방향으로 내장된 구조를 가지며, 필터 휠에는 총 7종의 필터가 내장될 수 있다.

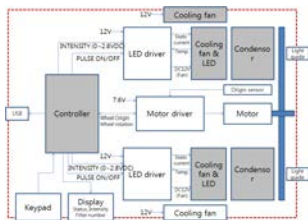


그림 3-3-8. 생체 형광 여기 광원 구조

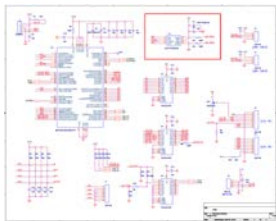


그림 3-3-9. 광원제어기의 주요 회로

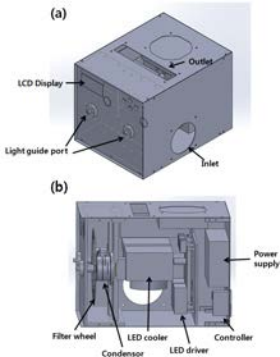


그림 3-3-10. 생체 여기 광원의 3D 모델링

3D 모델링된 광원 구조를 기반으로 하여 알루미늄 소재의 기계가공을 통해 각각의 부품을 제작하고 조립하여, 그림3-3-11에 나와 있는 바와 같은 생체 여기 광원 장치를 제작하였다. 280 x 320 x 240mm의 외관 사이즈를 가지며, core 지름이 5.1mm 인 liquid 타입의 광가이드 (77569, Newport Co.)를 장착하여 빛을 전달할 수 있다.

각각의 LED로부터 출력되어 광가이드를 통해 전달되는 광세기를 Lux meter(545, Testo Co.)를 이용하여 평가하였다. 그림3-3-12(a)는 광세기를 level 10으로 설정하였을 때, 광가이드의 끝면에서 거리 별로 광세기를 측정한 결과를 보여준다. 300mm 미만의 거리에서는 사용된 계측기의 측정 한계(<100,000 Lux)로 인해서, 측정이 어려웠으며, 300mm의 거리에서 약 19,000 Lux의 값을 나타내었다. 그림3-3-12(b)는 설정 광세기의 level에 따른 Lux 값을 보여주는데, 본 실험은 광가이드의 끝면에서 500mm 거리에서의 Lux값을 측정한 결과로써, 설정된 level을 증가시키에 따라, Lux 값도 비례적으로 증가하는 경향을 가진다. 결과적으로, level의 최대 설정치(level 10)에서 약 5400 Lux 값을 가지는 것을 확인하였다.



그림 3-3-11. 제작된 생체 여기 광원 장치

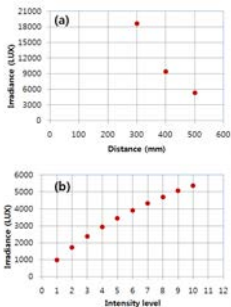


그림 3-3-12. 제작된 광원의 Lux 측정 실험 결과.

(a) 거리에 따른 Lux 값 변화, (b) 설정된 level에 따른 Lux 값 변화

나. 광 Homogenizer 개발

(1) 광 homogenizer의 설계

앞에서 설명하였듯이, 전임상용 생체 형광 영상 장치의 조사광학계는 넓은 관찰면적 (125 x 125mm)에 도달하는 여기광의 광세기가 균일하도록 설계하여야 한다. 그러나, 광가이드를 통해 출력되는 광의 프로파일은 균일도가 떨어지기 때문에, 이를 균일한 프로파일로 조정하기 위한 광 homogenizer가 요구된다.

본 연구에서는 조사 영역 내에서 균일도가 80% 이상을 목표로 하는 광 homogenizer를 설계하고 제작하고자 하였다. 일반적으로 조사광의 균일도를 향상시키기 위한 광학적 방법으로는 microlens array나 light pipe를 이용하는 방법이 있다. Microlens 방식은 광학부품이 고가이며, 이를 구현하기 위한 추가적인 광학부품들이 소요되기 때문에, 본 연구에서는 내부 전반사(Total internal reflection)를 이용한 light pipe 방식을 이용하여 광 homogenizer를 설계하고자 하였다.

조사 영역은 125 x 125mm 이상, 2) working distance (광 homogenizer로부터 조사 영역까지의 거리) 400mm, 그리고, 3) 80% 이상의 균일도 등의 조건을 기반으로, Zemax 등의 ray-tracing 기반의 광시뮬레이션 소프트웨어를 이용하여 설계를 진행하였다. 우선, light pipe를 이용한 균일화 효과를 확인하기 위해서, light pipe가 있을 때와 없을 때 조사 영역에서의 빛의 조사 세기 패턴을 시뮬레이션하였으며, 그 결과는 그림 3-3-13과 같다. Light pipe 없이, 광가이드를 이용하여 직접 조사할 때 조사 패턴은 원형의 가우시안 분포를 가지는 것으로 나타났다 (그림3-3-13(a)). 이에 반해, light pipe를 삽입할 경우, light pipe를 나오는 빛은 그림3-3-13(b)에 나와 있는 바와 같이 균일도 향상된 프로파일을 가지는 것을 예측할 수 있었다.

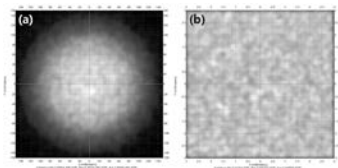


그림3-3-13. Light pipe의 균일화 효과 시뮬레이션 결과

이에 따라, 그림3-3-14(a)에 나와 있는 바와 같이, 광 homogenizer는 균일도를 증가시키는 light pipe와 light pipe로부터 나오는 빛을 스크린에 조사하기 위한 projection lens로 구성된 광학계로 모델링하고 최적화 과정을 수행하였다. 그림

3-3-14(b)는 광 homogenizer에서의 ray-tracing의 전형적인 예를 보여준다. 전반사를 위한 임계각(critical angle)보다 큰 ray는 그림에 나와 있는 바와 같이 light pipe를 통해 전송되며, projection lens를 통해 스크린에 조사되는 경로를 거친다. 특히, 본 연구에서 사용된 light pipe는 사각형의 형태를 가지기 때문에, ray-tracing 결과 스크린에서는 사각형으로 빔(beam) 패턴으로 shaping 되는 것을 확인할 수 있다.

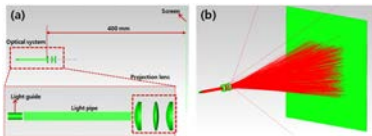


그림 3-3-14. 광 homogenizer의 설계.

(a) 광 homogenizer의 구조, (b) 광 homogenizer에서의 ray-tracing

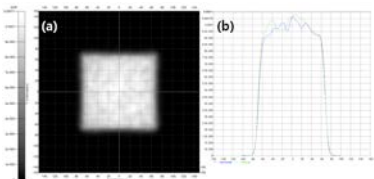


그림 3-3-15. 광 homogenizer의 시뮬레이션 결과.

(a) 조사 패턴, (b) 조사 패턴의 프로파일

그림 3-3-15는 최적화된 광 homogenizer를 이용하여 시뮬레이션 결과를 보여준다. 그림3-3-15(a)는 스크린에서의 조사 패턴으로 사각형의 영역으로 빛에 조사됨을 확인할 수 있었다. 또한, 그림3-3-15(b)는 조사 패턴의 프로파일을 보여 준다. 아래 식을 이용하여 조사 패턴의 균일도를 계산하였으며, 그 결과, 설계 목표인 125x125mm의 조사영역에서는 90%이상의 균일도를 가지는 것으로 확인되었다.

$$d(\text{Uniformity}) = \frac{E_{\min}}{E_{\text{av}}}, \text{ where :}$$

E_{\min} : the lowest value for the illuminance of the area

$$E_{\text{av}} = \frac{(E_1 + E_2 + \dots + E_n)}{n}$$

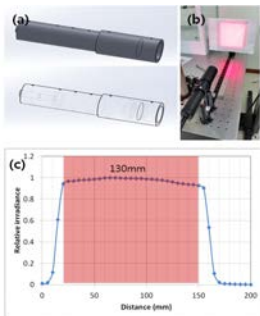


그림 3-3-16. 광 homogenizer의 설계 및 제작.

(a) 광 homogenizer의 3D 모델링, (b) 제작된 광 homogenizer,

(c) 조사 영역의 광세기 프로파일

(2) 광 homogenizer의 제작 및 평가

앞의 설계 결과를 기반으로 하여, 광 homogenizer의 구조를 그림 3-3-16(a)와 같이 3D 모델링하였으며, 알루미늄의 기계가공을 통해 그림3-3-16(b)와 같이 제작하였다. 광 homogenizer는 그림에 나와 있는 바와 같이 light pipe와 projection lens의 두 부분으로 구성되며, 초점 조절을 위해서 projection lens의 위치를 광축 방향으로 조정할 수 있도록 하였다.

그림3-3-16(b)에서는 광원에서 발생한 빛은 광가이드를 통해 homogenizer로 전달되

고, 400mm 거리에 위치한 스크린에 최종적으로 조사된 패턴으로, 시뮬레이션 결과와 유사하게 사각형의 패턴을 보여주고 있다. Optical power meter (PM100D, Thorlabs Co.)를 이용하여 조사 영역에서의 광세기 프로파일을 그림3-3-16(c)과 같이 측정하였다. 그래프에서 약 130mm의 영역에서 일정한 광세기를 보이고 있으며, 약 92%의 균일도를 가지고 있는 것으로 평가되었다.

다. 조사 광학계의 특성 평가

앞에서 설명하였듯이, 생체 형광 영상 장치를 위한 조사 광학계는 LED 기반의 생체 형광 여기 광원 장치와 광가이드, 광 homogenizer로 구성된다. 특히, 광가이드는 높은 N.A. 값(0.59)을 가지는 liquid 타입 (77569, Newport Co.)을 선정하였으며, 최종적으로 구성하였다.

생체 형광 여기 광원 장치의 내부에는 가시광 대역에서 여기광을 가지는 형광물질에 적용할 수 있도록 다음과 같은 여기광 필터들을 선정하였다.

표 3-3-1. 여기광 필터 목록

Wheel position	Center wavelength (nm)	Bandwidth (nm)
1	ND	
2	430	24
3	480	30
4	500	20
5	545	25
6	592	21
7	640	30
8	650	45

여기광의 필터가 없을 때(N.D. 위치), 광 homogenizer로부터 출력되는 빛을 spectrophotometer(MK350N Plus, UPRtek)을 이용하여 측정한 분광 스펙트럼은 그림 3-3-17에 나와 있는 바와 같다. LED 메이커 (Luminus Co.)에서 제공하는 분광스펙트럼 데이터 (그림3-3-2(b)참조)와 유사하게 전형적인 백색광 LED의 스펙트럼 형태를 보이고 있으며, 측정된 연색지수는 90 이상으로 평가되었다.

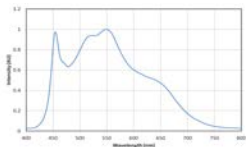


그림 3-3-17. 백색광 LED의 분광 스펙트럼

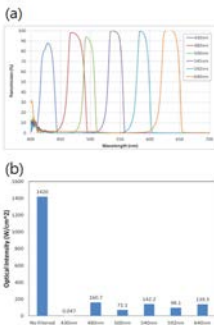


그림 3-3-18. 여기 광원의 특성 평가.

(a) 여기광 필터의 투과도 평가. (b) 여기광 별 optical power 측정 결과

여기광 필터를 투과하였을 때의 필터 투과도(Transmission)를 그림 3-3-18(a)와 같이 평가하였다. 그림에서 430nm 대역의 여기광 필터를 제외하고 90% 이상의 투과도를 보

이고 있는 것으로 평가되었다. 또한, optical power meter (PM100D, Thorlabs Co.)를 광 가이드에 근접시켜서 측정한 각 여기광 필터를 투과한 빛의 세기는 그림3-3-18(b)에 나와 있는 바와 같다. 생체 여기 광원에서 Level 10으로 설정하였을 때의 값으로, 백색광의 경우 $1.420\text{W}/\text{cm}^2$ 로 측정되었으며, 각 여기광 필터 별로 광세기 측면에서 약간의 변동성을 가지는 것을 확인하였다.

3. 필터 내장형 생체 형광 검출기 개발

가. 검출기 선정

앞에서 언급하였듯이, 생체 내에서 발생하는 형광은 피부를 통과하면서 흡수와 산란으로 인해, 매우 낮은 양의 photon 만이 검출기에 도달한다. 따라서, 형광 영상에 적합한 검출기의 선정이 필요하며, 주요한 검토 파라미터로는 Dark current (암전류)와 Readout noise 등이 있다. 특히, Dark current (암전류)와 Readout noise는 구동되는 동안의 이미지 센서 온도에 민감한 특성을 가지고 있기 때문에, 생체 형광 영상을 위해서는 자체적 냉각장치가 부착된 검출기가 요구된다. 또한, 최근의 생체 영상 기술의 개발 방향이 높은 해상도를 요구하기 때문에, 고해상도 영상 센서가 채택되어야 하며, 생체 형광 영상 장치에서 검출기가 가장 고가인 구성 부품인 걸 감안하면 가능한 저가가 바람직한 것으로 사료된다.

검출기 선정을 위해서 고려해야 할 점들을 기반으로 인터넷 조사를 통해, 다양한 검출기를 비교 분석하였으며, 본 연구에서는 소니 ICX-694 CCD 영상 센서를 사용하는 검출기를 선정하였다. 소니 ICX-694 CCD 영상센서는 가시광 영역대에서 60% 이상의 quantum efficiency를 가지며, 해상도는 2758×2208 pixel인 것으로 알려져 있다(그림 3-3-19 참조). 또한, TEC cooling 방식을 통해 0.002 e/s 의 Dark current와 3 e (RMS)의 Readout Noise를 가지는 것으로 확인되었으며, 전면 커버의 해체를 통해 내부의 구조 변경이 용이한 장점을 가지고 있다. 또한, 가격적인 측면에서 미화 4,000 달러 아래에서 구매가 가능하기 때문에, 저가의 생체 형광 영상 장치 개발에 적합한 것으로 사료된다.

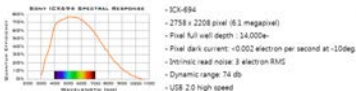


그림 3-3-19. 선정된 검출기의 사양

또한, 검출기의 검출한계 뿐 만 아니라, 검출기에 형광 영상을 투사하기 위한 렌즈의 선정에 대해서 검토가 필요하다. 본 연구에서는 인터넷 조사를 통해, C-mount 장착이 가능하고, F/#가 낮은 렌즈를 선정하였다. 선정된 렌즈는 0.95의 F/#를 가지며, 초점거리가 25mm를 가진다.

나. 검출기 설계

생체 형광 영상 기술에서는 방출광 필터를 통해 형광에 기인하는 photon 만을 검출기에 전달하여야 하기 때문에, 낮은 형광을 검출하기 위해서는 방출광 필터의 삽입이 필요하다.

본 연구에서는, 콤팩트한 검출기의 개발을 위해서, 방출광 필터를 내부에 장착하는 필터 내장형 검출기 구조를 그림 3-3-20에 나와 있는 바와 같이 제안한다.

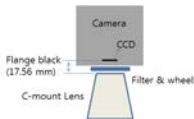


그림 3-3-20. 필터 내장형 검출기의 구조

C-mount 렌즈에서 렌즈의 flange로부터 영상 센서의 거리를 의미하는 flange back은 17.56mm이기 때문에, 그 사이에 필터 휠이 내장될 수 있는 구조를 설계하여야 한다. 본 연구에는 3D 모델링 소프트웨어인 Solidworks를 이용하여 방출광 필터가 장착된 필터 휠이 내장될 수 있는 구조를 설계하고자 하였다. 그림3-3-21은 필터 내장형 검출기의 3D 모델링 결과를 보여준다. 평판형 body frame에 검출기 몸체(camera body)와 필터 휠 서보 모터(filter wheel servo motor) 등이 고정되며, 두께 3mm의 필터 휠은 렌즈와 카메라 몸체 사이에서 회전할 수 있는 구조로 설계되었다. 필터 휠에는 총 8종의 방출광 필터가 내장될 수 있으며, 필터 휠 서보 모터를 통해 위치 제어가 가능하다.

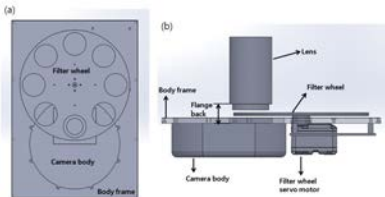


그림 3-3-21. 필터 내장형 검출기 3D 모델링.

(a) Top view, (b) Side view

그림 3-3-22는 방출광 필터 내장형 검출기의 외관을 보여준다. Filter wheel servo motor와 motor controller는 body frame 외부에 고정되는 구조를 가지며, camera cover는 외부의 빛이 영상 센서에 도달하지 못하는 구조로 설계되어 장착되었다. 또한, 렌즈는 camera cover에 장착되어 일정한 Flange back을 유지하도록 설계하였다.

그림 3-3-22의 형태로 설계된 필터 내장형 검출기는 알루미늄 소재의 기계 가공을 통해 각각의 부품이 가공되어 조립되었다. 또한, black anodization 과정을 통해, 표면에서의 반사를 최소화시켰다.

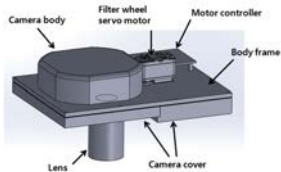


그림 3-3-22. 방출광 필터 내장형 검출기 외관 설계

4. 생체 형광 영상 장치 평가

가. 생체 형광 영상 장치의 구조

일반적인 생체 형광 영상 장치는 그림3-3-23(a)에 나와 있는 바와 같이, 복수개의 조사광학계가 검출기(camera)를 중심으로 대칭적으로 배치되는 구조를 가진다. 일반적으로, 조사광학계의 물체 중심축과 광축(optical axis)이 일치하기 때문에, 검출기(camera)의 FOV(Field of view)에 조사하기 위해서는 조사광학계의 중심축이 회전해야 한다. 특히, 생체 형광 영상 장치의 조사광학계 정렬을 위해서는 그림3-3-23(a)에 나와 있는 바와 같이 조사광학계의 회전 및 병진 이동이 가능한 복잡한 고정용 기구부를 설계해야 하는 문제를 가지고 있다.

본 연구에서는 위에서 언급한 복잡한 기구부를 단순화시키기 위한 구조를 그림 3-3-23(b)에 나와 있는 바와 같이 제안하였다. 조사광학계의 중심축과 광축이 일치하지 않는 굴절 조사광학계 (refractive illumination optics)를 구현함으로써, 생체 형광 영상 장치의 조사광학계 고정용 기구부를 병진 이동만으로 정렬이 가능하도록 하였다.

굴절 조사광학계는 광 homogenizer 전면에 glass wedge를 삽입함으로써 간단히 구현이 가능하며, 그림3-3-24(a)는 굴절 조사광학계의 구조를 보여줌. Projection lens 다음에 glass wedge가 위치하면, glass wedge에 의한 굴절에 의해서 광축이 기울어지게 된다. 특히, wedge각 (wedge angle)이 다른 glass wedge로 변경함으로써, 물체 조사 영역 상에서의 중심축과 광축의 offset을 조절할 수 있다. 그림3-3-24(b)은 wedge각이 서로 다른 glass wedge를 적용하였을 때의 중심축과 광축의 offset의 변화를 실험적으로 보여준다.

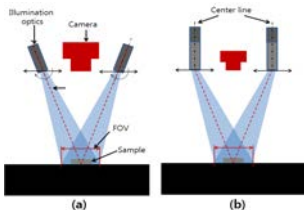


그림 3-3-23. 생체 형광 영상 장치의 구조

(a) Conventional type, (b) Refractive illumination type

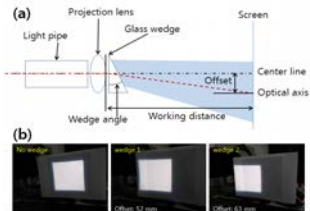


그림 3-3-24. 굴절 조사광학계(refractive illumination optics)의 구조.

(a) 굴절 조사광학계의 구조, (b) Glass wedge에 따른 offset의 변화

나. 생체 형광 영상 장치의 설계 및 제작

앞에서 설명한 굴절 조사광학계와 필터 내장형 검출기를 결합하여 모듈 형태의 생체 형광 영상 장치 구조를 설계하고자 하였다. 상용 정밀 레일(precision rail, Namil Optics Co.)위에, 2개의 굴절 조사광학계가 필터 내장형 검출기(camera with internal emission filter)를 중심으로 대칭적으로 배치되도록 하였으며, 검출기 및 조사광학계의 고정 지그는 기계 가공을 통해 제작하고 조립하였다. 결과적으로, 레일 이동의 단순한 기구부로 조사광학계를 검출기의 FOV에 정렬시킬 수 있었다.

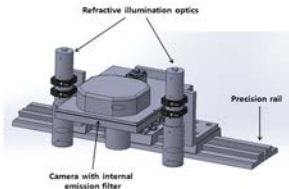


그림 3-3-25. 생체 형광 영상 모듈의 3D 모델링.

다. 생체 형광 영상 장치의 평가

생체 형광 영상 모듈에 장착된 2개의 굴절 조사 광학계를 카메라의 FOV에 정렬시킨 시켰을 때, 조사 영역에서의 균일도를 평가하였다. 그림3-3-26은 조사 영역에서의 광세기의 프로파일을 보여준다. Working distance 400mm에서 140mm의 조사 영역에서의 균일도(Uniformity)는 90.9%로 평가되었다. 이 값은 단일 조사광학계에서의 균일도에 비해서는 낮은 값으로, 이는 굴절 조사광학계의 각각의 광세기 편차에 기인하는 것이나, 본 연구의 설계 목표인 80% 이상은 충분히 달성한 것으로 사료된다.

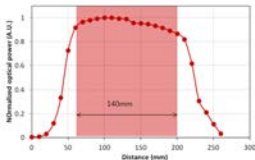


그림 3-3-26. 생체 형광 영상 모듈에서의 조사 프로파일.

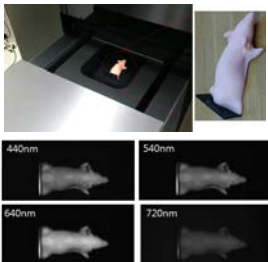


그림 3-3-27. 생체 형광 영상 모듈의 영상 획득 실험 결과

생체 형광 영상 모듈에 내장된 검출기의 가시광 대역(400~700nm)에서의 영상 획득 가능성을 평가하기 위한 실험을 수행하였다. 검출기 전면의 가시광 대역의 투과도 조절이 가능한 LCTF (Liquid crystal tunable filter, Perkinelmer Co.)를 이용하여 협대역 영상을 얻었으며, 전형적인 영상 예는 그림 3-3-27에 나와 있는 바와 같다. 각 파장별로 10nm의 협대역에서의 분광 영상으로써, 400~700nm의 다양한 파장의 협대역에서 영상의 획득이 가능함을 확인하였다.

제 4 절 전임상용 Multi-modal Spectral CT 융합 영상진단시스템

1. 1차 융합 영상진단시스템 개발

가. 통합 제어 기술

(1) 융합영상진단 시스템의 파트별 통신 방식

융합 영상진단시스템은 형광영상 획득을 위한 카메라, 여기광원, 필터휠, X선 소스, 회전 테이블(rotary table), X선 디텍터, 칠러 등의 주요 파트로 구성되어 있다. 또한 필터휠과 회전 테이블은 모터가 내장되어 있으며, 이 모터 컨트롤을 위한 모터 드라이버가 사용된다.

각 주요부품별 통신 방식은 그림 3-4-1과 같이 USB2.0, RS232, USB3.0, Ethernet의 다양한 통신 인터페이스를 사용하였다. 이렇게 다양한 통신 인터페이스를 효과적으로 제어하기 위한 컨트롤러는 NI사의 PXIe 세시와 PXI 컨트롤러를 이용하였다. PXIe 세시는 RS232 통신포트 확장을 위한 보드, DAQ 보드 등을 추가로 장착하여 다양한 통신 인터페이스를 사용할 수 있도록 설계되었다.

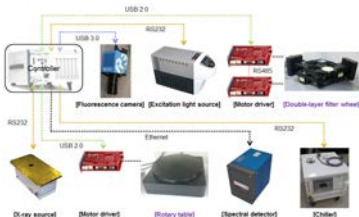


그림 3-4-1. 1차 융합 영상진단시스템의 제어/통신 구조

개발된 1차 융합영상진단시스템 제어 UI는 그림 3-4-2와 같다. Pixirad 사에서 제공하는 램프 라이브러리와 회전스테이지의 모터 컨트롤러 라이브러리를 이용하여 Spectral CT 제어 코드 개발하였다. 프로그램은 전체 과정을 6단계로 나누어 1단계는 통신관련 세팅, 2단계는 디텍터와 회전 스테이지 초기화, 3단계는 디텍터의 Threshold값 설정 및 CT 프로젝션 수와 회전 속도 설정, 4단계는 영상획득 관련 세팅, 5단계는 Multi-projection 영상 획득, 6단계는 영상 저장 등으로 구성된다.

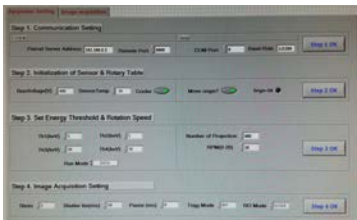


그림 3-4-2. 1차 융합 영상진단시스템 제어 UI

(2) Pixirad-2 디텍터 통신

Pixirad-2 디텍터는 전면부는 X선 영상 검출을 위한 센싱부가 있으며, 후면에는 표 3-4-1과 같이 다양한 I/O 포트가 있다. PC에서 디텍터의 영상을 획득하기 위해서는 Gigabit ethernet 연결을 해야 하며, 데이터 통신을 위한 주요 파라미터는 표 3-4-2와 같다.

표 3-4-1. Pixirad-2 디텍터의 I/O 및 기능

ETH		Gigabit Ethernet connection
AIR INL		Connection for dry air tube
SYNC	IN	Connection for trigger in
	OUT	Connection for trigger out
SRV		Reserved for service purposes only
WTR	IN	Connection for water cooling inlet tube
	OUT	Connection for water cooling outlet tube
FUSE		Fuse 5x20mm 8A
+24V DC IN		Power supply connector
PWR		Power switch

표 3-4-2. Pixirad-2 data configuration / data interface

Type	Gigabit Ethernet (aka GbE or 1 GigE)
Cable	Category 5 cable or better (including Cat 5e and Cat 6)
Gigabit Ethernet	the PC embedded Gigabit Ethernet
IP address	192.168.0.x (x ≥ 2)
Subnet-mask	255.255.255.0
Firewall	Disabled

(3) X선 소스 통신

XR011 모델은 아날로그, 이더넷, RS232 통신을 통해 제어 및 상태모니터링이 가능하다. RS232 시리얼 인터페이스 프로토콜은 <STX><CMD><,><ARG><,><CS><ETX>와 같은 데이터 형식을 따르며, <STX>, <CMD>, <,>, <ARG>, <,>, <CS>, <ETX>에 대한 설명은 표 3-4-3에 나와 있다.

표 3-4-3. 시리얼 인터페이스 데이터 형식

<STX>	= 1 ASCII 0x02 Start of Text character
<CMD>	= 2 ASCII characters representing the command ID
<,>	= 1 ASCII 0x2C character
<ARG>	= Command Argument
<,>	= 1 ASCII 0x2C character
<CS>	Checksum
<ETX>	= 1 ASCII 0x03 End of Text character

XR011 X선 소스의 관전압, 전류 설정 및 모니터링, X선 On/Off를 위한 명령어 목록은 표 3-4-4와 같다. 만약 관전압을 80kV로 설정하고자 한다면 PC에서 시리얼 통신을 통해 "<STX>10,800,<CS><ETX>"의 형태로 전송하면 X선 소스에서는 관전압을 80kV로 설정한다. 그리고 관전류를 0.2mA로 설정하기 위해 "<STX>11,200,<CS><ETX>"로 전송하면 X선 소스의 관전류가 0.2mA로 설정된다.

표 3-4-4. XRB011 X선 소스의 RS232 통신 명령어 목록

Command name	<CMD>	<ARG>	Range
Set KV	10	1-4 ASCII	0-Max KV
Set MA	11	1-4 ASCII	0-Max mA
Request KV Setpoint	14	None	
Request MA Setpoint	15	None	-
Request Status	22	None	-
Request Software Version	23	None	-
Request Model Number	26	None	-
Tickle Watchdog	27	None	-
Enable Watchdog	28	1-2 ASCII	1-10
Ramp Time	29	1-4 ASCII	1-1000
User Configuration	31	4 ASCII	-
Reset Faults	52	None	-
Get KV monitor	60	None	-
Get MA monitor	61	None	-
Get X-Ray Status	98	None	-
Turn X-ray On/Off	99	1 ASCII	0 or 1

X선 소스의 통신 상태를 확인하기 위해 XRB011 X선 소스에 전원을 공급하고, RS232 통신을 통해 X선 소스의 상태를 제어 및 모니터링 할 수 있다.



그림 3-4-3. RS232 통신을 통한 X선 소스 동작 테스트

(4) 여기광원 통신

형광 영상을 위한 여기 광원은 그림 3-4-4와 같이 PhotoFluor II NIR(89 North, USA) 광원을 사용하였다. 모터에 의해 제어되는 필터휠의 이동 속도는 약 250ms이며, 광원에 사용된 램프는 200W 메탈할라이드램프(metal halide lamp)이며, 수명은 1500시간이었다.

(a)



(b)



그림 3-4-4. 형광 영상을 위한 여기광원 (a) 광원 전면부 (b) 광원 후면부

여기 광원은 RS232통신을 통해 제어할 수 있으며, 통신 명령어는 표 3-4-5와 같이 단순한 프로토콜로 구성되어 있다.

표 3-4-5. 시리얼 통신을 위한 명령어

Functions	Serial commands
Get Ballast Temperature	'b'
Get Lamp Temperature	'l'
Download System Data	'd'
Reset External Data	'r'
Jump to Boot Mode	'Z'
Right Char	'>'
Left Char	'<'
Up Char	'^'
Down Char	'v'
Reset Unit	'x'
Get Unit State	's'
Gey System/External Data	'g'
Jump to blocked NDF Filter Pos	'0'
Jump to NDF Filter Pos 1	'1'
Jump to NDF Filter Pos 2	'2'
Jump to NDF Filter Pos 3	'3'
Jump to NDF Filter Pos 4	'4'
Jump to NDF Filter Pos 5	'5'
Turn Lamp Off	'o'
Close shutter	'-'
Open shutter	'+'

(5) 모터 컨트롤러 통신

모터 컨트롤러는 모터에 의해 동작되는 주요 부품을 제어하는데 사용되며, 모터 컨트롤러는 필터휠에 2개, 회전테이블에 1개 연결된다. 필터휠은 2중 휠 구조로 되어 있기 때문에 각각의 휠을 구동하기 위해 2개의 모터와 2개의 컨트롤러가 필요하다.

모터 컨트롤러는 상용 컨트롤러(Ezi-step plus-R, Fastech, 대한민국)를 사용하였다. 이 컨트롤러는 Daisy-chain을 통해 최대 16축까지 구동이 가능하며, 제어방식은 32bit DSP에 의한 PWM 구동 방식을 이용한다. 회전속도는 최대 3,000 rpm까지 제어가 가능하며, 위치제어의 경우 상대값 이동 모드와 절대값 이동 모드로 제어할 수 있다.

PC와의 통신은 RS-485 직렬통신을 하며, 통신 속도는 9,600 ~ 921,600 bps이다. 모터 컨트롤러는 RS-485 통신을 이용하지만 컨트롤러는 기본적으로 485 통신을 지원하지 않는다. 485 통신을 위해서는 485 통신이 지원되는 별도의 통신 보드를 이용하거나 USB to 485 컨버터를 사용하는 방법이 있다. 본 과제에서는 간단한 시스템 구성을 위해 USB to 485 컨버터를 사용하여 모터 컨트롤러와 데이터 통신을 하도록 구현하였다.

PC에서 모터 컨트롤러와의 통신은 그림 3-4-5와 같이 랩뷰 프로그램을 통해 개발하였다.

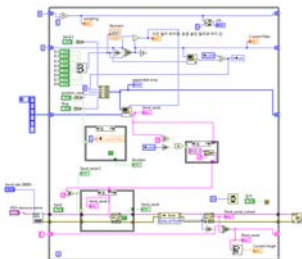


그림 3-4-5. 랩뷰 프로그램을 이용한 필터 휠 제어 코드

나. 융합영상진단 시스템 개발

(1) 융합영상진단 시스템 하드웨어 구조 설계

형광영상과 X선/CT 영상 시스템을 융합하기 위한 시스템 설계에서 각 주요 파트의 위치와 거리 계산이 필수적이다. 융합영상진단 시스템 개발을 위해 고려해야 할 가능한 많은 종류의 거리와 각도를 그림 3-4-6과 같이 정의하였다. 그림 3-4-6은 2D에서의 거리이며, 실제 제작을 위해서는 3D 상에서의 거리를 고려하여야 한다.

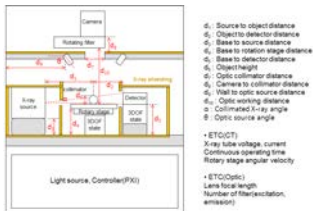


그림 3-4-6. 융합영상진단 시스템 개발을 위한 설계 파라미터

융합영상진단 시스템의 개발 방향을 Table위에 올려놓는 table top 방식과 스탠딩 방식에서 이 시스템은 차폐등으로 인한 시스템 자체의 무게와 CT 동작을 위한 저전동이 요구되기 때문에 스탠딩 방식으로 개발하기로 결정하였다.

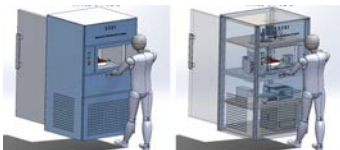


그림 3-4-7. 스탠딩 방식의 융합영상시스템

그림 3-4-7과 같이 스탠딩 방식의 경우 유저의 눈높이, 사용이 편리한 도어의 위치를 고려하여 전체시스템의 높이와 내부 배치를 결정하였다. 시스템 내부는 총 4층 구조로 이루어지며, 1층에는 필터와 여기 광원이 위치하고, 2층에는 컨트롤러, 3층에는 X선 소스와 회전스테이지, 디텍터 등이 위치하며, 4층에는 형광 카메라와 조명이 위치한다.

형광 필터휠은 그림 3-4-8 (a)와 같이 V자 형태로 설계하였다. 그 이유는 그림 3-4-8 (b)와 같이 여기광이 회전 테이블로 조사될 때 필터휠의 지지대가 V자형이 아닐 경우 빛을 간섭하는 현상이 발생하기 때문이다. 각 휠당 5개의 필터를 장착할 수 있으며, 2중 필터휠 구조로 최대 10개의 필터 장착이 가능하다.

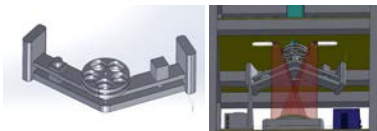


그림 3-4-8 형광 영상을 위한 2중 필터휠

(2) 융합영상진단 시스템 차폐 설계

차폐 설계를 위해 X선의 사용조건에 따라 납 두께 계산하여야 한다. 일반인의 법적 허용 선량은 0.02 mSv/w이므로 차폐체의 누설선량은 0.02 mSv/w보다 작도록 설계하여야 한다. 또한, 차폐 계산을 위해서는 관전류, 사용시간, 사용빈도, X선 소스와 케이스까지의 거리 등을 고려하여야 한다.

차폐계산은 NCRP No. 49, 51, 79등을 참고하여 계산하여야 하며, barrier transmission B는 아래 식으로 계산된다. 여기서 P는 주당 노출율, W는 작업량, U는 X선 사용 요건, T는 사용 환경, d는 X선 소스로부터의 거리, m은 보정계수를 의미한다.

$$B = \frac{P d^2}{W U T} \cdot m$$

융합영상진단 시스템 내부의 2층은 X선 소스를 배치하여 상향으로 조사하여 사용할 가능성이 있기 때문에 가동하중은 아래식과 같이 3 mA·min/주로 계산된다.

$$\frac{3.5s \times \frac{1min}{60s} \times 1mA}{회} \times 10회/일 \times 5일/주 \approx 3mA \cdot min/주$$

X선과 CT 영상을 주요 촬영할 3층의 가동하중은 아래식과 같이 100 mA·min/주로 계산된다.

$$\frac{2\text{min} \times 1\text{mA}}{\text{회}} \times 10\text{회/일} \times 5\text{일/주} \approx 100\text{mA} \cdot \text{min/주}$$

2층의 차폐를 위한 납 두께는 아래식을 이용하면 약 3mm로 계산된다.

$$B(2\text{층}) = \frac{0.02mSv/w \times (0.175m)^2}{3mA \cdot \text{min}/w \times 1 \times 1} = 2.04 \times 10^{-4}$$

$$2.04 \times 10^{-4} = 0.1 \frac{t}{0.064\text{cm}}$$

$$t \approx 0.24\text{cm}$$

같은 방식으로 계산하면 3층의 차폐를 위한 납 두께는 4mm로 계산되었다. 융합영상진단 시스템 개발을 위하여 전체 시스템 중 차폐 영역을 정의하고 위에서 계산된 납 두께를 참고하여 그림 3-4-9와 같이 차폐 캐비닛의 설계 도면을 도출하였다. 도면을 통해 예상되는 차폐 캐비닛의 무게는 약 400kg이었다.



그림 3-4-9. 차폐 캐비닛 설계도면

(3) 융합영상진단 시스템 디자인

시스템의 완성도를 높이기 위해 외관디자인을 진행하였다. 디자인 도면은 그림 3-4-10과 같이 시료 투입을 위한 도어가 전면부에 있으며, 장비의 상태를 나타내기 위한 LED가 중앙 상단부에 있다. 장비 후면부에는 장비의 유지 보수를 위한 도어를 설계 및 디자인에 반영하였다.

(a)



(b)



그림 3-4-10. 1차 융합영상진단 시스템 디자인 (a) 3D 설계도 (b) 표면 렌더링 추가

(4) 융합영상진단 시스템 제작

형광영상을 위한 2중 필터휠은 설계안과 같이 제작되었으며(그림 3-4-11), X선이 산란되어 형광카메라에 영향을 주는 것을 방지하기 위해서 필터휠에 있는 5개의 필터 중 1개는 납유리를 배치하였다.



그림 3-4-11. 2중 필터휠 개발

차폐 캐비닛은 그림 3-4-12와 같이 제작되었다. 그림은 도색하기전 상태이며, 도색 후 디자인 파트가 부착되어야 한다.



그림 3-4-12. 차폐 캐비닛 제작

차폐 캐비닛의 도색 및 디자인 파트가 결합된 1차 융합영상진단 시스템은 그림 3-4-13과 같다.



그림 3-4-13. 1차 융합영상진단 시스템 개발

1차 융합영상진단 시스템의 차폐 성능을 시험하기 위하여 X선 소스들 최대 출력인 80kV, 0.7mA조건에서 선량계로 누설 선량을 측정하였다. 측정결과 누설 선량을 측정 한 6개 지점에서 선량값이 0.179, 0.059, 0.179, 0.059, 0.179, 0.119 $\mu\text{Sv/h}$ 로 측정되어 자연 상태에서 존재하는 방사선 수치에 해당하여, 차폐 캐비닛의 차폐 성능을 검증할 수 있었다.

(1) 메인 컨트롤러

1차 시작기는 메인 컨트롤러가 시작기 내부에 있으며, 외부 PC에서 메인 컨트롤러와의 통신을 통해 장비를 제어할 수 있었음. 메인 컨트롤러 역시 OS가 탑재된 임베디드 형태이기 때문에 메인 컨트롤러와 PC 모두 제어 및 통신 프로그램을 개발하여야 하는 불편함이 있었다.

PC는 X선 디텍터와 ethernet으로 연결되며, X선 소스, 칠러, 여기광원과 RS232통신으로 연결되고, 형광 카메라는 USB 통신을 통해 영상 데이터를 획득하도록 설계하였다. PC에 3개의 RS232 포트가 지원되지 않기 때문에 USB 컨버터를 이용하였다.

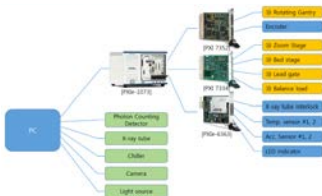


그림 3-4-14. 뚝한 제어를 위한 주요 파트별 데이터 통신 블록도

- 88 -

어 있으며, X-Ray, 각 Stage의 Motor제어, Photon Counting Detector 등이 모두 모듈화 되어 있다. 생산자-소비자 구조의 프레임워크로 구성된 각 모듈은 서로 Queue와 Event 구조를 통해 메시지를 주고받거나 명령을 내릴 수 있으며, 이를 통해 Spectral CT 영상 획득을 위한 각 장치들의 유기적인 제어가 가능하다.

모듈들은 어플리케이션 실행 시 각각 로드되며, 명령을 기다리게 됨. 각 장치 별 모듈화를 통해 추후 장치의 추가, 업그레이드와 변경사항에 따른 수정을 쉽게 할 수 있도록 설계하였다.



그림 3-4-15. 통합 제어 프로그램 Main VI

(2) 모터 컨트롤

회전 Gentry의 이동식 무게추를 포함한 6축 모션 제어를 위해 독립된 모듈이 제작되어 있으며, Spectral CT 영상획득 및 개별 확대 영상을 빠르게 획득하기 위해 6축이 동시에 움직일 수 있다. 각 축은 Motion 모듈의 프런트패널로 제어할 수 있으며 Spectral CT 영상획득 과정을 컨트롤하는 모듈(Spectral CT 모듈)에서도 제어할 수 있다.

Spectral CT 모듈에서 사용자 이벤트를 통해 Motion 모듈로 각 축을 제어하는 명령을 전달하고, 현재 위치와 단계 등을 피드백하여 Spectral CT 모듈에 정보를 전달한다(그림 3-4-16). 또한, Spectral CT모듈은 이 정보를 바탕으로 다음 시퀀스로 넘어갈 것인지, 또는 Motion 오류 여부를 판단한다.



그림 3-4-16. 6 Axis Motion Module

Labview를 통해 개발한 6축 모션 제어 코드는 그림 3-4-17과 같다. 정해진 절차에 의해 동작해야 하며 PC의 리소스를 효율적으로 관리하기 위해 이벤트기반의 시퀀스 문으로 구현하였다.

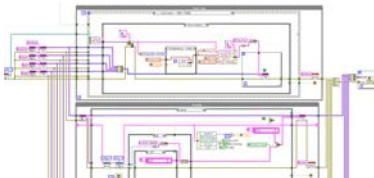


그림 3-4-17. 모션 제어를 위한 labview 코드

나. 융합영상진단 시스템 개발

(1) 융합영상진단 시스템 하드웨어 구조 설계

2차 융합영상진단 시스템 하드웨어의 내부 부품 배치는 그림 3-4-18과 같이 1층에는 모터 컨트롤을 위한 전원, 제어장치와 필터, 온도센서 등이 있고, 2층에는 X선 튜브, 디텍터, 회전 갠트리, 이동 스테이지, 베드, 납 게이트, LED 인디케이터 등이 배치되며, 3층에는 형광 영상을 위한 카메라, 조명, 온도센터, 메인 컨트롤러가 배치된다.

X선 차폐는 회전갠트리가 있는 2층만 차폐가 되며, 2층과 3층사이의 차폐는 납 게이트를 이용하여 X선이 촬영될 때는 납 게이트를 close 시키고, 형광 모드일때만 open 시킨다.

2차 시작기 제작을 위해 모든 부품을 3차원 캐드 프로그램을 이용하여 3D 모델로 변환하였으며, 시작기 설계를 위해 그림 3-4-19와 같이 하드웨어 배치하여 제작 가능성 및 전체 시스템의 부피와 무게 등을 검토하였다.

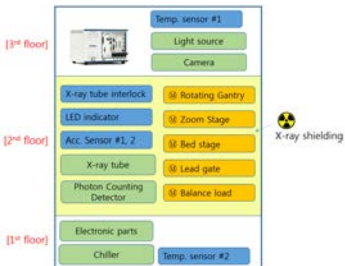


그림 3-4-18. 융합영상진단시스템 시작기 내부 부품 배치

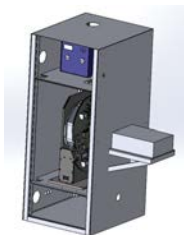


그림 3-4-19. 융합영상진단 시스템의 주요 부품 배치(3D 설계)

2층에서 X선 및 CT 촬영을 위해 물체가 갠트리 내부로 이동하기 위한 모터 컨트롤이 가능한 베드가 필수적이다. 베드는 X선에 투과될 수 있는 물질로 제작되어야 하며, 베드위에 올려질 물체의 하중으로 인해 발생하는 변형이 최소화 되어야 한다. 물체이송 베드는 그림 3-4-20과 같이 설계되었다. 그림의 좌측 부분이 모터와 결합될 부분이며, 그림 상에서 우측에 물체가 올려지게 되며, 고정부에서 물체가 올려질 부분까지의 길이가 길기 때문에 변형을 최소화하기 위해 베드 아래에 보강 구조물을 추가하였다.

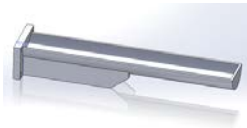


그림 3-4-20. 물체이동 베드 디자인

베드의 변형정도를 예측하기 위해 FEM 시뮬레이션을 이용하였다. 베드의 재질은 강도가 높은 폴리카보네이트(Polycarbonate, PC)로 설정하였으며, 그림 3-4-20의 오른쪽 끝부분에 중력방향(상→하 방향)으로 20N의 힘과 4.9N의 force를 인가하여 변형량을 계산하였다. FEM 시뮬레이션 결과 4.9N의 조건에서는 0.15mm, 20N의 조건에서 최대 0.49mm의 변형이 발생하는 것으로 나타났다.

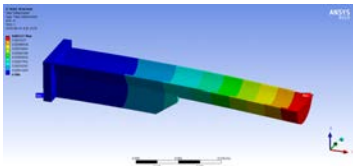


그림 3-4-21. 베드의 FEM 분석 결과

(2) 융합영상진단 시스템 차폐 설계

2차 시작기는 X선 소스의 위치가 고정되어 있는 것이 아닌 360도 회전하는 방식이기 때문에 상하/좌우 모든 방향에 대해 차폐 계산을 하여야 한다. 그림 3-4-22에서 1차선 차폐를 위한 각 위치별로 요구되는 차폐 두께는 표 3-4-6과 같다. A, B, C, D 모든 방향에서 적어도 2.9mm 이상의 납을 이용하여 차폐재를 설계하여야 한다.

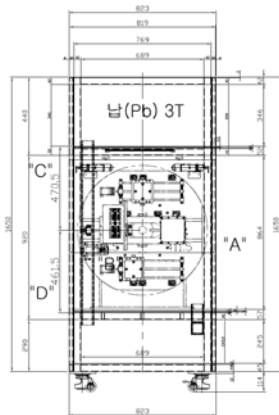


그림 3-4-22. 차폐 계산을 위한 시작기의 주요 치수

X선은 그림 3-4-22와 같이 A, B, C, D 4방향으로 1차선에 대한 차폐를 고려하여야 하며, 장비의 전면부(E)와 후면부(F) 방향으로의 누설선에 대한 차폐 또한 고려하여야 한다. 표 3-4-7은 E와 F 방향으로 누설선을 차폐하기 위한 납 두께를 나타낸다.

표 3-4-6. 주요 위치별 1차선 차폐를 위한 납 두께 계산

$B_{px} = \frac{0.1P d_{xi}^2}{WUT}$				
관심지점	A(오른쪽 도어)	B(왼쪽도어)	C(케비넷 상부)	D(케비넷 하부)
P(mSv/w)	0.02	0.02	0.02	0.4
d_{xi} (m)	0.51	0.51	0.57	0.56
W(mA·min/w)	14.7	14.7	14.7	14.7
I(mA)	0.7	0.7	0.7	0.7
T(표1 참조)	1	1	1	1
U	1	1	1	1
B_{px}	약 2×10^{-5}	약 2×10^{-5}	약 3×10^{-5}	약 3×10^{-5}
$n = -1 \lg(B)$				
$t = n \times TVL$	납 2.9mm	납 2.9mm	납 2.8mm	납 2.8mm

표 3-4-7. 주요 위치별 2차선 차폐를 위한 납 두께 계산

$B_{Lx} = \frac{0.1P \times d_{sec}^2 \times 600 \times I}{WT}$		
관심지점	E(케비넷 시료 투입구)	F(케비넷 시료 투입구 반대)
P(mSv/w)	0.02	0.02
d_{sec} (m)	0.87	0.34
W(mA · min/w)	14.7	14.7
U	1	1
T(표1 참조)	1	1
I(mA)	0.7	0.7
B_{Lx}	약 4×10^{-2}	약 7×10^{-3}
계산식	$n = -1 \lg(B)$	
$t = n \times TVL$	약 0.9mm	약 1.13mm

표 3-4-6과 표 3-4-7에서 계산된 납 두께로 차폐 하였을 경우 예상되는 피폭 선량은 표 3-4-8과 같다. 일반인의 경우 연간 허용되는 양이 1mSv인데 반해 차폐체를 통해 누설되는 연간 피폭선량의 최대치는 0.79mSv로 계산되어 허용 조건을 만족한다. 또한 이 계산치는 장비 표면에서의 값으로 사용자는 장비로부터 적어도 1m이상 떨어져서 사용하기 때문에 작업자의 안전을 보장할 수 있다.

표 3-4-8 예상 피폭선량

$P = \frac{B_{ex} 10 W U T}{d_{pi}^2} \times 50 w/y$				
관심지점	A(오른쪽 도어)	B(왼쪽도어)	C(케비넷 상부)	D(케비넷 하부)
$B(\frac{1}{10})^{\frac{t}{TVZ}}$	2.8×10^{-5}	2.8×10^{-5}	2.8×10^{-5}	2.8×10^{-5}
피폭선량(연간)	약 0.79mSv/y	약 0.79mSv/y	약 0.63mSv/y	약 0.65mSv/y
$P = (\frac{B_{Lx} \times 10 \times W \times T}{d_{sec}^2 \times 600 \times I} + \frac{B_{Ry} \times 10 \times \alpha \times W \times T \times F}{d_{sec}^2 \times d_{rcs}^2 \times 400}) \times 50 w/y$				
관심지점	E(케비넷 시료 투입구)		F(케비넷 시료 투입구 반대)	
$B(\frac{1}{10})^{\frac{t}{TVZ}}$	2.8×10^{-5}		2.8×10^{-5}	
피폭선량(연간)	약 0.01mSv/y		약 0.08mSv/y	

표 3-4-6부터 표 3-4-8까지 차폐체의 납 두께와 예상 피폭 선량을 계산하였고, 이 수치들을 기반으로 차폐체를 설계하였으며, 결과적인 차폐체 도면은 그림 3-4-23과 같다.



그림 3-4-23. 2차 시작기 차폐체 설계도면

(3) 융합영상진단 시스템 디자인

2차 시작기의 디자인은 1차 시작기와 디자인 통일성을 위하여 색상과 크기를 비슷한 컨셉으로 진행하였으며, 기존 전면부에만 있던 3개의 LED에 장비에서 돌출된 물체이송부 좌/우 측면에 2개를 추가 배치하여 장비의 측면에서도 시스템의 동작여부 등 상태를 파악할 수 있도록 하였다 (그림 3-4-24).



그림 3-4-24. 2차 시작기 디자인

그림 3-4-24의 디자인대로 개발하기 위한 실제 차폐 캐비닛에 조립될 디자인 파트는 그림 3-4-25와 같다.

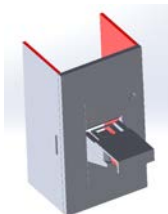


그림 3-4-25. 2차 시작기 디자인 파트 제작 도면

(4) 융합영상진단 시스템 제작

그림 3-4-20의 물체이송베드들 모터에 의해 제어되는 구조로 개발하였다. 이 베드부는 실험용 쥐등의 물체를 갠트리 내부로 이송시키는 역할을 하기 때문에 이동 위치의 반복 정확도가 요구되는 파트이다.



그림 3-4-26. 물체이송 베드부

따라서 물체이송 베드위에 15개의 특징점이 있는 체크판 모양의 팬텀을 이용하여 30회 왕복시켜 위치정확도를 검증하였다. 위치 검증방법은 30번 실험하여 측정된 각 특징점들의 평균위치를 계산한 뒤 이 평균점과 30번 반복 측정된 특징점사이의 RMSE를 계산하였다. 30회 반복 실험을 하였을 때 각 특징점의 위치는 그림 3-4-27과 같다. 또한 각 15개 특징점의 평균 오차와 표준편차는 그림 3-4-28과 같다.

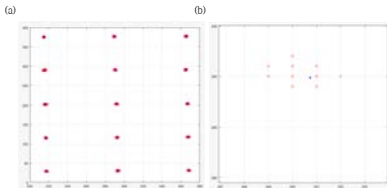


그림 3-4-27. 30회 반복실험시 각 마커의 측정 위치 (a), 한 마커를 확대하였을 때 측정 값의 분포(b)

30회 반복 실험에서 평균 반복오차는 약 0.9 pixel로 나타났다. 0.9 pixel은 mm로 환산시 약 53 μ m에 해당하여, 반복 위치 정확도가 높음을 알 수 있다.

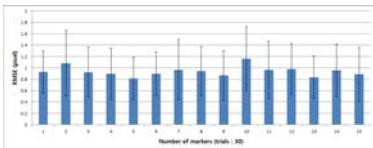


그림 3-4-28. 30회 반복 실험시 각 마커의 위치 오차 및 표준편차 값

실제 제작된 차폐 캐비닛은 그림 3-4-29와 같다. 장비의 좌우측에 1층부터 3층까지 커버할 수 있는 도어가 1개씩 있으며, 이 도어의 틈으로 외부의 빛이 들어올 경우 형광영상에 노이즈로 작용하기 때문에 도어 테두리에 고무제질의 가이드를 부착하여 빛을 차단 시켰다. 2층은 방사선 영상을 촬영하는 부분이므로 X선 차폐를 위한 도어가 좌우측에 배치하였다. 전면부에 돌출된 물체이송부는 슬라이딩 도어식으로 수동개폐되며, 산란선이 나오는 것을 방지하기 위해 납으로 차폐하여 제작하였다.



그림 3-4-29. 제작된 차폐 캐비닛

최종 완성된 2차 시작기는 그림 3-4-30과 같다. 전면부에 비상 상황을 대비하기 위한 비상정지 스위치와 카메라, X선, 전원의 상태를 모니터링하기 위한 LED 인디케이터가 있다. 2차 시작기를 동작시키기 위해서는 시작기 근처에 질소가스 공급장치가 필수적이며, 이 질소가스는 디텍터에 공급되어 X선 센서와 공기와의 접촉면에 결로가 생기는 것을 방지하는 역할을 한다.



그림 3-4-30. 최종 완성된 2차 시작기

2차 시작기의 동작을 위해서는 PC에 제어프로그램이 설치되어야 한다. 제어 프로그램에서는 각 중요 부품(모터, X선 소스, 디텍터, 카메라, 칠러)의 세부 설정이 가능하며, 형광영상, X선 영상, CT 영상 촬영이 가능하도록 개발되었다. 사용자 UI는 그림 3-4-31과 같으며, 프로그램 하단에 온도 조건 유지가 필요한 중요 부품에서 특정 온도에 도달하지 않을 경우 LED로 에러 출력을 하도록 개발하였다.

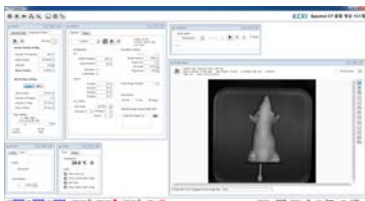


그림 3-4-31. 2차 시작기 사용자 UI

3. Co-registration 알고리즘 개발

가. 영상 스티칭

(1) 스티칭 및 Co-registration을 위한 보정판 설계

Pixirad-2디텍터는 센싱 영역이 60 x 25 mm 이므로 실험용 누드 마우스의 X선 영상을 한 번에 촬영할 수 없다. 누드 마우스의 길이는 주렁에 따라 다르지만 본 실험을 위해 사용한 누드 마우스의 평균 길이는 약 80mm 정도이다. 따라서 마우스의 전체 X선 영상을 획득하기 위하여 마우스의 위치를 이동시켜 5-6번 영상을 획득한 뒤 한 장의 영상으로 합성하여야 하며, 이를 스티칭(stitching)이라고 한다.

스티칭 및 co-registration을 위한 보정판은 형광영상을 위한 카메라, X선 영상을 위한 디텍터에서 동일한 지점을 영상화 할 수 있는 특징이 있어야 한다. 따라서 보정판은 그림 3-4-32와 같이 체스판의 격자 패턴을 이용하였으며, 검정색 PCB에 메탈 마스크를 올릴 수 있도록 설계하였다. 이 메탈 마스크 부분은 남으로 제작하여 X선 영상에서 PCB와 메탈 마스크 사이의 명암 차이가 발생하도록 하였다. 또한 스티칭을 위한 X선 영상 촬영시 특징점의 위치정보를 파악하기 위하여 격자에 남으로 숫자를 표현하였다. 스티칭시 영상과의 correlation 값이 차이가 나도록 KERI 문자를 16mm간격으로 표시하였다.



그림 3-4-32. 스티칭/Co-registration을 위한 chess board 형태의 보정판

영상 스티칭 알고리즘은 2차 시작기의 시스템 특성상 물체가 올려진 베드가 일정 간격으로 이동하여 영상을 촬영하기 때문에 그리고 X선 영상의 raw data 특성상 추출된 특징점의 수가 많지 않은 특징이 있다. 따라서 스티칭 분야에서 많이 쓰이는 SIFT(Scale-Invariant Feature Transform), SURF(Speeded-Up Robust Features)와 같은 기존알고리즘을 사용하지 않고, 첫 번째 영상의 일부 구간을 추출하여 다음 영상을

라인단위로 스캔하여 correlation 값이 가장 높은 위치를 정합하도록 하였다.

마우스가 올라진 베드를 이동하면서 5장의 영상을 획득하였고, 스티칭 알고리즘을 통해 계산된 결과는 그림 3-4-33과 같다. 스티칭한 영상에서 이미지가 겹치는 부분에 일부 명암차이가 발생하긴 하지만 이는 raw 데이터를 스티칭 했기 때문이며, raw 데이터를 보정할 경우 이러한 현상은 사라질 수 있다.



그림 3-4-33. X선 영상의 스티칭 결과 (좌)Raw image (우) 스티칭 결과



그림 3-4-34. Co-registration을 위한 flow chart

나. 2D 영상 co-registration 알고리즘

(1) 형광 영상과 X선 영상의 co-registration

형광 영상과 스티칭된 X선 영상을 co-registration하기 위해서는 형광 영상과 스티칭

된 X선 영상 사이의 Homography를 계산하여 대응점을 계산하는 방법을 이용하였다.

스티칭과 co-registration 과정을 플로우차트로 나타내면 그림 3-4-34와 같다. Homography 계산을 위하여 스티칭된 X선 보정판 영상과 형광 카메라의 보정판 영상에서 특징점을 추출하면 그림 3-4-35와 같으며, 특징점의 위치는 각자의 4모서리 점으로 하였다.

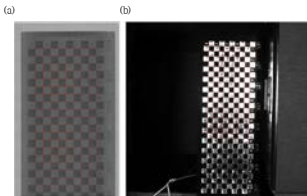


그림 3-4-35. Homography 계산을 위한 특징점 추출 (a)스티칭된 X선 영상 (b)카메라 영상

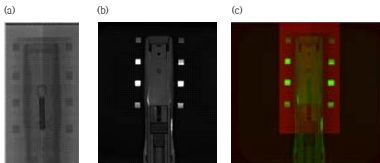


그림 3-4-36. Co-registration 결과 (a)스티칭된 x선 영상 (b)카메라 영상 (c)카메라 영상에서 Co-registration을 위한 영역 추출

계산된 Homography의 정확성을 검증하기 위하여 x-ray 영상의 특징점을 이용한 카메라쪽 예측점과 실제 카메라 영상의 특징점과 거리 오차를 계산하였다. 계산결과 오차는 0.8458 pixel이며, 표준편차는 0.4742 pixel로 계산되었으며, 카메라의 해상도는 1549 x 1487로 1549픽셀에서 0.8458 pixel의 오차는 0.054%의 수준으로 co-registration

정확도가 높음을 확인 할 수 있다. Co-registration 결과는 그림 3-4-36과 같다.

(2) 팬텀을 이용한 형광 영상과 X선 영상의 co-registration

형광영상과 X선 영상의 Co-registration 알고리즘을 검증하기 위하여 투명 폴리카보네이트에 그림 3-4-37 (a)과 같이 팬텀을 가공하였다. 팬텀 중앙부에 두 개의 작은 홀이 있으며, 외곽에 6개의 홀이 있다. 중앙에 있는 홀 중에 한 개는 0.5M의 Iodine 수용액을 주입하였고, 또다른 홀에는 AF680 형광물질이 있는 플라스틱 stick을 삽입하였다. 외곽의 6개 홀에는 물과 air를 일정 간격을 두고 주입하였다(그림 3-4-37 (b)).

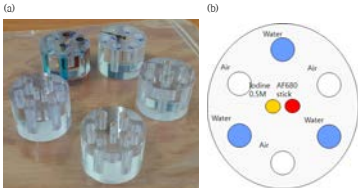


그림 3-4-37. (a) 가공된 팬텀, (b) Co-registration 알고리즘 검증을 위한 팬텀과 구성 물질

알고리즘 검증을 위해 그림 3-4-38과 같이 2차 시작기 베드에 팬텀을 고정한 뒤 형광영상과 X선 영상을 연속적으로 촬영하였다. 본 실험에서는 Co-registration 성능만을 검증하기 위한 것으로 팬텀의 길이가 스티칭을 해야 할 만큼 길지 않기 때문에 스티칭 없이 Co-registration 하였다.



그림 3-4-38. 2차 시작기 베드에 제작한 캔텀 고정

촬영된 형광영상은 그림 3-4-39 (b)와 같이 형광 물질이 있는 곳에서 밝게 빛나는 영상을 획득 할 수 있다. 그러나 형광물질 이외의 캔텀의 영상 역시 획득되었기 때문에 그림 3-4-39 (a)와 같이 형광 물질이 삽입되지 않은 캔텀을 영상을 획득한 뒤 그림 3-4-39 (c)와 같이 두 영상의 차를 구하여 순수 형광에 대한 영상을 획득하였다. 이 영상에서는 캔텀 자체에 대한 성분이 무시할 수 있을 정도로 나타나지 않았다.

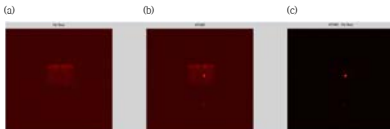


그림 3-4-39. 캔텀의 형광영상 (a) 형광물질이 없는 캔텀영상 (b) 형광물질 삽입 후 캔텀영상 (c) 두 영상의 차분 영상

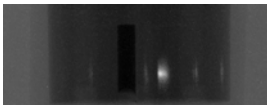
그림 3-4-40은 형광물질이 삽입된 캔텀의 X선 영상으로 0.5M의 iodine이 주입된 부분은 주위 영상과 비교하였을 때 contrast 차이가 명확하게 나타났으며, air가 있는 외곽의 3개 홀은 컨트라스트 차이가 작지만 X선 영상을 통해 확인 할 수 있다.



그림 3-4-40. 팬텀의 X선 영상

두 영상의 Co-registration을 위하여 그림 3-4-32의 보정판을 이용하여 형광 영상과 X선 영상을 촬영하였고, 격자 무늬에서 특징점을 추출한 뒤 Homography 행렬을 계산하였다. 계산된 Homography 행렬과 X선 영상을 이용하여 형광 카메라 좌표로 대응된 X선 영상을 계산하였다. 이렇게 계산된 형광 좌표계의 X선 영상과 형광 카메라로 획득한 형광영상을 merging 시킨 결과는 그림 3-4-41과 같다. X선 영상에서의 Iodine과 형광 물질이 모두 한 영상에서 표현될 수 있다. 또한 그림 3-4-41 (b)와 같이 co-registration 된 결과를 Jet color map으로 표현하면 형광부위를 더욱 확연하게 나타낼 수 있다.

(a)



(b)

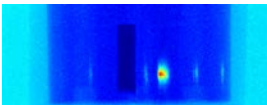


그림 3-4-41. 2가지 컬러맵을 통해 표현한 Co-registration 결과 (a) Gray color map (b) Jet color map

팬텀 스터디를 통해 X선 영상은 빛이 굴절이나 산란 또는 반사되는 특성이 없기 때문에 팬텀의 형상에 대한 영향을 거의 받지 않는 반면, 형광 영상의 경우 카메라와 형광 물질 사이에 빛을 왜곡 시킬 요소가 있을 경우 형광 물질이 없는 위치에서 형광 영상이 검출될 가능성이 있다. 또한 팬텀은 투명한 재질로 제작되었기 때문에 팬텀의 중앙부에 있는 형광물질이 검출되었지만 빛을 투과할 수 없거나 투과도가 낮은 물질에서는 형광 영상의 검출 능력이 떨어질 수밖에 없다.

다. 3D 영상 co-registration 알고리즘

(1) 스테레오 비전을 이용한 surface 3D 영상 획득

형광영상용 카메라를 이용하여 물체의 3D 영상을 획득하기 위해서는 모아레 패턴 또는 라인 패턴 레이저 등을 이용하여 한다. 이에 앞서 스테레오 카메라와 포인트 스캔 방식을 이용하여 물체 표현에 대한 3D 영상을 획득하고, CT 데이터를 매칭하는 실험을 진행하였다. 실험에 사용한 팬텀은 액상 수지를 UV로 경화하는 방식의 3D 프린터를 이용하여 제작하였으며, 제작된 팬텀은 그림 3-4-42와 같다.



그림 3-4-42. 3D 영상 획득을 위한 마우스 팬텀

실험을 위한 환경 구축은 스테레오 카메라와 프로젝터를 이용하였고, 프로젝터는 프로그램에 의해 검정색 배경에 흰색 도트가 카메라의 ROI내에서 일정한 간격으로 움직이도록 설정하였다. 스테레오 카메라는 30cm 거리에 두 대의 CMOS 카메라를 지그에 고정하였고 IEEE 1394 통신을 통해 PC로 영상데이터를 전송하였다.



그림 3-4-43. 스테레오 비전과 프로젝터를 이용한 실험 세팅

스테레오 카메라를 통해 획득한 마우스 팬텀의 스캔 결과는 그림 3-4-44와 같다. 영상의 흰색 부분은 마우스 팬텀으로 인한 음영부분이며, 이 두 영상정보와 스테레오 카메라의 기하학적 정보를 통해 3차원 표면 영상을 재구성할 수 있다. 스테레오 카메라의 기하학적 정보는 Matlab camera calibration toolbox를 이용하여 계산하였다.

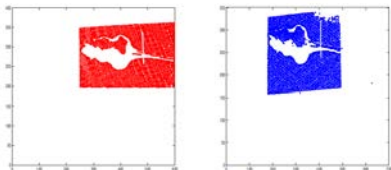


그림 3-4-44. 좌/우 카메라의 스캔 결과 영상

스테레오 카메라의 위치와 마우스 팬텀의 표면 3D 복원 결과는 그림 3-4-45와 같다. 그림 3-4-42에서 마우스 팬텀이 없는 배경 부위는 3차원 복원 후 제거하여 마우스의 표면 결과만 나타내도록 설정하였다.

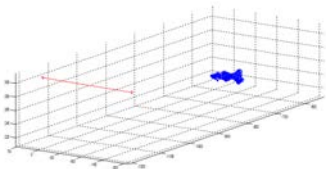


그림 3-4-45. 카메라의 위치(붉은색 다이아몬드 표시)와 팬텀 표면의 3D 복원 결과

(2) CT 3D 영상 획득

카메라를 통해 계산된 3D 좌표와 CT의 3D 좌표를 co-registration하기 위해 그림 3-4-46과 같이 CT 영상 획득 실험을 진행하였다. 실험에 사용된 X-ray tube는 Hamamatsu사의 L8121-03모델이며, 디텍터는 Hamamatsu사의 C7942CK-112를 이용하였다. 소스와 마우스팬텀의 회전 중심까지의 거리는 335mm이고, 소스와 디텍터까지의 거리는 432.5mm로 세팅하였다.

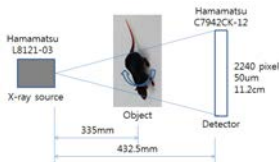


그림 3-4-46. 팬텀의 CT 영상 획득을 위한 실험 세팅

CT 영상획득을 위해 물체를 360도 회전시키면서 1도당 1view씩의 영상을 촬영하였고, 복원된 CT영상에서 마우스 팬텀의 표면 정보만을 3D로 표현하면 그림 3-4-47과 같다. CT 3D 데이터와 스테레오 카메라를 통한 3D 데이터는 스케일과 좌표축이 맞지 않기 때문에 ICP(iterative closest point)알고리즘을 통해 스케일과 좌표축을 일치시켰다. ICP 알고리즘은 컴퓨터 그래픽스에서 주로 사용되었으며, 어떠한 모델에 대

한 측정 데이터가 있을 때 이 측정 데이터를 모델에 매칭하기 위해 스케일 변환, 회전, 이동을 계산하는데 사용되는 알고리즘이다.

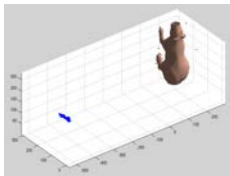


그림 3-4-47. 팬텀의 CT 복원 결과와 스테레오 비전을 통한 surface 복원 결과

마우스 팬텀을 스테레오 카메라를 이용하여 표면 3D 정보를 계산한 것과 CT를 통해 복원한 표면 3D 좌표를 co-registration한 결과는 그림 3-4-48과 같다. 스테레오 카메라에서 3D 좌표를 계산할 때 렌즈의 왜곡 보정 등을 수행하지 않았기 때문에 CT 데이터와 정확히 일치하지 않지만 co-registration 됨을 확인할 수 있다.

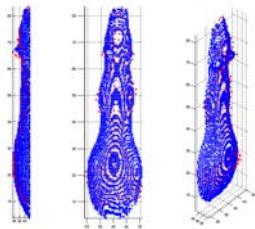


그림 3-4-48. Surface 3D 좌표와 CT의 Co-registration 결과

(3) 3D co-registration 추후 연구 방향

본 과제에서 스테레오 카메라를 통해 마우스 팬텀의 3D 좌표를 계산하였지만 전임상 장비에서 형광영상을 위해 스테레오 카메라를 쓰는 것은 비효율적이며, 형광 카메라와 3차원 복원을 위한 스테레오 카메라를 추가로 설치하는 것도 공간적인 측면, 비용적인 측면에서 적절하지 않다. 추후 라인 형태 또는 모아레 패턴을 만들 수 있는 레이저 조사기와 형광 카메라를 이용하여 마우스 팬텀의 표면 3D 좌표를 계산하고, CT 데이터와 co-registration이 필요하다.

5. 전임상 시험

가. 일반 사항

동물실험은 동물보호법을 준수하여야 하며, 동물 실험에 대한 일반적 원칙인 다음의 3R 원칙(replacement, refinement, reduction)에 따라 실험 설계를 하여야 한다.

- Replacement (대체) : 동물실험을 수행 하지 않고도 연구의 목적을 달성할 수 있는 방법이 있다면 이것으로 동물실험을 대신하는 것을 말함. 최근 조직배양이나 컴퓨터를 이용한 모의실험기법이 발달하면서 동물실험을 대체할 방법이 증가하고 있음. 동물실험을 해야 할 때라도 좀더 하등한 동물 종으로 실험이 가능하다면 고등한 동물 종을 하등한 동물 종으로 대체해야 함.
- Reduction (감소) : 가능한 실험에 사용되는 동물의 수를 줄이는 것으로, 보다 적은 수의 동물을 사용하여 필적할 만한 정보를 얻거나, 동일한 동물수로부터 더 많은 정보를 얻기 위한 방법을 모색하는 것을 말함. 이 때에도 통계적으로 유의한 자료와 결과를 얻을 만큼의 수는 사용되어야 함. 그러나 동시에 통계적 분석법을 잘 활용하여 최소한의 동물수로도 의미 있는 분석을 할 수 있도록 함. 통계적으로 의미 있는 분석을 할 수 있는 실험설계만이 윤리적으로도 허용될 수 있음.
- Refinement (개선) : 동물실험을 대체할 수 없어 최소한으로 동물을 이용할 경우 동물에게 가해지는 비인도적 처치(inhumane procedures)의 발생을 감소시켜 주는 것. 즉, 통증과 스트레스를 경감시키고 동물의 행복을 향상시켜 주는 것을 말함. 실험도안, 실험방법 및 기술 등을 개선하여 동물실험의 필요성을 줄이는 동시에 동물에 가해지는 통증이나 고통을 감소시킴. 적절한 진통제와 마취제를 사용해야 하며, 필요한 경우 인도적인 방법으로 안락사를 시키고, 질병에 걸리지 않도록 위생적인 환경과 충분한 먹이, 충분한 공간, 운동할 수 있는 여건을 제공해야 함.

동물실험 수행 절차는 (1) 동물실험 계획 입안(동물 종, 품질, 동물 수, 사육환경 고려), (2) 동물실험계획서 제출(동물실험윤리위원회 심의), (3) 동물의 검수와 검역, (4) 실험동물의 사육관리, (5) 실험조작(마취, 외과적 처치, 통증 관리), (6) 실험종료 후 처치(안락사, 폐기물)의 과정을 따라 진행된다.

나. 실험 방법

동물 실험을 위해 서울아산병원의 동물실험윤리위원회(IACUC, Institutional Animal Care and Use Committee)를 통과하였다 (검수번호: 2016-14-225, 연구명 : 마우스 이중 이식 모델을 이용한 Multi-modal 영상 장비의 성능 평가).

표 3-4-9. 실험 동물 특성

동물종	품종/계통	성별	나이	체중	수량	미생물 성장
Mouse	BALB/c-nu	F	6주령	20	14	SPF

마우스 Xenograft model의 생성 성공률은 80% 정도가 되며, mortality도 10%가 된다. 따라서 실험에 필요한 마우스 수(N) = 5(목표수)/(0.9 (생존률) * 0.8(모델 형성율)) = 6.94 마리이다. 즉, 즉 1번 실험에 7마리가 필요하며, 2회 실험에 총 14마리가 필요하다.

실험에 사용된 동물은 표 3-4-9와 같이 Nude Mouse(Balb/c-nu)이며, 피부에 사람 유방암 세포를 배양시킨 쥐(Xenograft model)를 사용하여 생체형광 영상과 X-ray, CT 영상 촬영에 사용하였다.

생체형광 영상 촬영을 위해서는 실험전에 쥐의 꼬리 정맥을 통해 종양에 표적되어 가는 프로브(형제)를 투여하며, 프로브 투여 후 일정 시간이 지나면 이 물질은 종양에 active targeting 된다. 실험을 위해 nude mouse는 1차로 호흡 마취하였으며(그림 3-4-49), 2차로 마취제를 복강 주사하여 10분 정도 마취 상태를 유지하도록 하였다.



그림 3-4-49. 동물 실험을 위한 호흡 마취

동물 실험은 모두 2차에 걸쳐 이루어졌으며, 1차 동물실험의 목표는 2차 시작기를 통해 형광영상 검출 및 X선영상/CT 영상 획득 여부를 확인하는 것이다. 그리고 2차 동물실험의 목표는 형광 조영제의 농도를 다르게 주입하였을 경우 2차 시작기로 그 차이를 검출할 수 있는지와 마우스에 X선 조영제를 주

입하였을 때 조영제로 인한 컨트라스트 증대 효과가 나타나는지 검증하는 것이다.

실험에 사용된 X선 조영제는 Miltenyi Biotec사의 ExiTron nano 12000 조영제를 사용하였다. ExiTron nano 12000 조영제는 전임상 CT 촬영을 위해 개발된 알칼라인 금속 기반의 나노 입자 조영제(alkaline earth metal-based nanoparticulate contrast agent)이다. 이 나노 입자는 그림 3-4-50과 같은 형태의 구조이며, 평균 지름은 100nm이다. 이 조영제는 액상의 형태이며, 조영제로 인한 contrast 증강 실험을 위해 꼬리 정맥을 통해 200 uL를 주입하였다.



그림 3-4-50. ExiTron nano 12000 나노 파티클의 개략도



그림 3-4-51. 1차/2차 동물실험 준비 과정

1차/2차 동물실험은 그림 3-4-51과 같이 동물실험윤리위원회를 통과한 후 실험 목적을 달성하기 위한 최소한의 동물을 이용하여 실험하였다. 그림 3-4-51에서 좌측 하단의 사진은 형광 조영제를 꼬리 정맥을 통해 주입한 쥐와 형광 조영제를 피부에 직접 주입한 쥐를 형광영상 촬영하기 위한 것이다. 이 실험을 통해 종양에 타겟팅된 조영제의 영상과 조영제 자체의 형광 밝기를 검증할 수 있다. 2차 실험에서는 조영제 농도에 따른 형광 형상 비교와 꼬리 정맥에 X선 조영제를 투입한 뒤 조영제로 인한 contrast 증대 효과를 시작기를 통해 촬영 가능한지 검증할 수 있다.

다. 실험 결과

(1) 형광 영상

생체형광 영상 측정 결과 그림 3-4-52의 실험 1에서 좌측의 마우스는 꼬리 정맥에 형광 조영제를 투입한 결과 영상이며, 우측은 조영제를 피부에 주입한 결과 영상이다. 좌측 영상을 통해 조영제가 마우스의 전신에 퍼져있지만 특히 유방암 종양부위만 밝게 촬영되는 것을 확인 할 수 있으며, 피부에 주입된 원액의 경우 좌측 마우스에 비해 형광의 밝기가 확연히 차이나는 것을 확인 할 수 있다.

실험 2의 결과 영상에서는 조영제의 양을 20mg/ml, 10mg/ml, 0.1mg/ml 주입하였을 때 농도에 따라 종양 부위 영상의 contrast 차이가 명확하게 차이나는 것을 확인할 수 있었다.

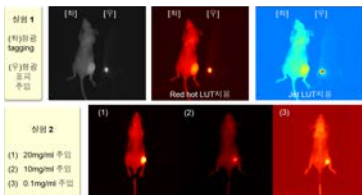


그림 3-4-52. 1차/2차 동물실험의 형광 영상 결과

(2) X선 영상

PCD 는 센싱 면적이 6 x 3cm or 2.36 x 1.18 inch이므로 일반적인 누드 마우스의 길이 약 10cm or 3.93 inch(꼬리 길이 제외) 의 full body 영상을 획득하기 위해서 적어도

4장 이상의 영상을 획득한 뒤 한 장의 영상으로 붙여야 한다. 본 실험에서는 stitching 성능을 높이기 위해 6장의 영상을 획득한 뒤 1장의 영상으로 stitching 하였다(그림 3-4-53).

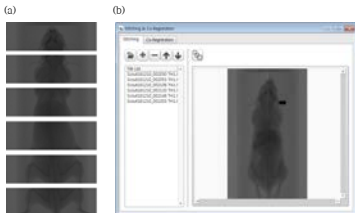


그림 3-4-53. X선 영상 스티칭 (a) Raw data (b) 개발 프로그램을 통한 스티칭 결과

(3) 형광영상과 X선 영상의 Co-registration

형광의 기능적 정보와 X선의 해부학적 정보를 동시에 획득하기 위해 co-registration 기능이 필요하며, 자체 개발한 co-registration method를 사용하여 형광영상과 X선 영상의 co-registration 결과는 그림 3-4-54, 그림 3-4-55와 같다.

Co-registration은 형광영상을 통해 마우스의 전신 영상을 획득한 후, (1) 중앙으로 나타난 곳만 X선 영상을 촬영하여 co-registration하는 방법(그림 3-4-54)과, (2) 스티칭을 통해 마우스의 전신 X선 영상을 촬영하여 co-registration하는 방법(그림 3-4-55) 두 가지를 테스트 하였다.

두 가지 방법 모두 co-registration이 성공적으로 수행되어 형광 영상과 X선 영상이 잘 융합된 결과를 나타냈다.

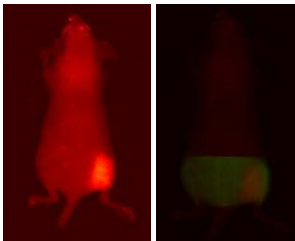


그림 3-4-54. 형광 Full body, X선 영상 국소부위 co-registration 결과

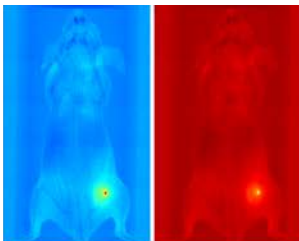


그림 3-4-55. Full body co-registration 결과

(4) CT 촬영 결과

복원된 CT 영상에서 각 slice의 2D 단층 영상을 그림 3-4-56과 같이 확인 할 수 있다.

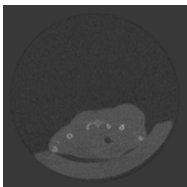


그림 3-4-56. 마우스 단층 영상

라. 조영제 투입 영상

조영제를 통한 혈관의 contrast 증대 효과를 관찰하기 위해 마우스에 200ul 조영제를 주입한 뒤 X-ray영상을 촬영하였을 때 조영제가 X-ray영상에 명확히 나타나지 않았다. 조영제가 영상에 나타나지 않은 것은 마우스의 혈액 순환 속도가 빨라서 조영제가 혈액에 희석되었을 것이라는 전제하여 두 가지 농도를 이용하여 실험을 진행하였다.

실험 방법은 조영제 원액과 1/10희석액을 마우스 표피아래에 주입한 뒤 X-ray영상을 획득하였다. 실험 결과 원액의 경우 그림 3-4-57과 같이 조영제 주입 부위가 어둡게 나타나지만 1/10희석액의 경우 육안으로 식별이 되지 않았다.

이를 통해 조영제 200ul는 쥐 전체 혈액의 약 1/10정도에 해당하기 때문에 조영제를 주입하였을 때 contrast가 증대된 혈관의 X-ray 영상으로 명확히 나타나지 않는 것으로 결론지을 수 있다.



그림 3-4-57. 조영제 농도에 따른 contrast 변화 테스트

실험에 사용된 ExiTron nano 12000은 장기간 혈관을 통해 순환되며, 쿠퍼(Kupffer) 세포의 포식 작용으로 인해 간과 비장에 축적되는 특성이 있다. 따라서 조영제가 간에 충분히 축적될 수 있도록 조영제를 주입한 뒤 8시간 후에 다시 X선 영상을 획득하였다. 이렇게 획득한 X선 영상과 마우스가 없는 상태의 X선 영상을 획득한 뒤 Flat field correction을 거친 후(그림 3-4-58) 차분 영상을 계산하여 마우스 이외의 베드나 다른 요소들이 나타나지 않도록 처리하였다(그림 3-4-59 (a)). 그림 3-4-59 (a) 영상은 전반적으로 어둡게 나타났기 때문에 컨트라스트 스트레칭(Contrast stretching)을 통해 대비를 증가 시켰다(그림 3-4-59 (b)).

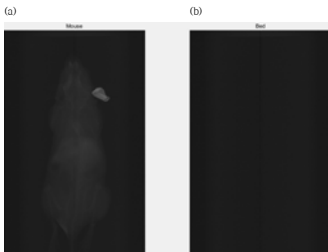


그림 3-4-58. X선 raw 데이터 (a) 마우스 영상 (b) 마우스가 없는 순수 bed 영상

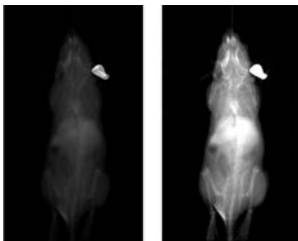


그림 3-4-59. (a) 베드 영상과의 차분 영상 결과 (b) X선 영상 화질 개선을 위한 Contrast stretching 결과

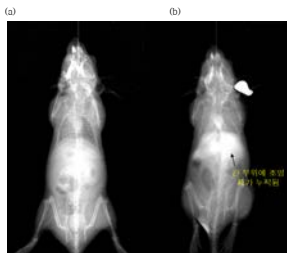


그림 3-4-60. 조영제 효과 비교 (a) 조영제 미투여취, (b) 조영제 투여취

그림 3-4-60은 간 부위에 축적되는 조영제(ExiTron nano 12000)를 투입하여 조영제 영상 획득이 가능한지 테스트한 결과이다. 그림 3-4-60 (a)와 같이 조영

제를 투입하지 않는 쥐는 간 부위의 밝기 변화가 나타나지 않았지만, 조영제를 투입한 쥐는 8시간 뒤 간 부위에서 밝기 변화가 나타났다(그림 3-4-60 (b)).

마. 동물 실험 소결론

1차/2차 동물 실험을 통해 본 연구를 통해 개발된 2차 시작기는 마우스의 표면에 있는 종양에 대해 형광영상 검출이 가능하였을 뿐만 아니라, X선 조영제 (Exitron nano 12000)가 간에 누적된 결과 영상 검출이 가능하였다. 또한 본 연구과제에서 개발된 영상 Co-registration 기능을 통해 형광영상과 X선 영상이 정합된 결과 영상을 통해 기능적 영상과 해부학적 영상을 동시에 확인할 수 있다.

제 4 장 목표달성도 및 관련분야에의 기여도

1. 주요 연구 목표 및 달성 실적

가. 주요 연구 목표

○ Gray CT 고속 영상 재구성 핵심 기술 개발 :

480 view 투영 영상 데이터를 이용하여 pixel pitch가 50um인 1536 x 1536 x 1536 pixel 조건에서 영상 복원 시간 3분 50초 이내의 FDK 알고리즘 개발

○ 다중해상도 Spectral CT 영상 재구성 핵심 기술 개발 :

다중에너지 X-선 이미징을 위한 포톤 카운팅 검출기의 에너지 캘리브레이션, 영상 전처리, 물질 분리, 다중해상도 Spectral CT 영상 재구성 핵심 기술 개발

○ 다파장 생체형광 여기 광원 및 형광검출 모듈 핵심 기술 개발 :

125 x 125mm 이상의 field of view를 가지는 Epi-fluorescence 타입의 생체 형광 영상 장치 개발

○ 전임상용 Multi-modal Spectral CT 융합 영상진단시스템 개발 :

다차원 영상 융합 및 고정밀 동합제어 기술개발, Spectral CT 및 생체형광 융합 영상 획득을 위한 통합 시스템 제작, 시스템 통합 영상 획득 시험 및 영상 평가

나. 달성 실적

○ 1536 x 1536 x 1566 pixel 조건에서 3분 50초 이내의 Gray CT 영상복원 알고리즘과 256 x 256 x 256 pixel 조건에서 FDK 모드로 40초 이내, ITR 모드로 15분 이내의 다중해상도 Spectral CT 영상 복원 알고리즘을 개발하여 연구 목표를 달성하였음.

○ Spectral CT 이미징을 위해 단파장 X-선 소스가 필요 없는 포톤 카운팅 검출기의 에너지 캘리브레이션을 기술을 개발하였음. 또한 검출기 획득 데이터를 전처리하고, 조영제와 비조영제 물질을 분리하는 물질 분리 기술을 개발하여 연구 목표를 달성하였음.

○ 고출력 LED를 이용하여 여기광 필터 내장형 광원을 개발하고, 광원과 광가이드, 그리고 광 homogenizer로 구성된 90% 이상의 광 균일도를 가지는 생체 여기 광원을 개발하였음. 또한 140 x 140mm의 FOV를 가지는 방출광 필터 내장형 고감도 카메라를 제작하였음. 개발된 생체 형광 여기 광원과 고감도 형광 카메라를 결합하여 생체 형광 영상 장치를 개발하여 연구 목표를 달성하였음.

○ 생체 형광 영상과 Spectral CT 영상을 융합할 수 있는 전임상용 Multi-modal

Spectral CT 융합 영상진단시스템을 개발하였음. 또한 종양의 형광 영상과 X선 영상의 Co-registration 기술을 개발하였고, 동물 실험을 통해 성능을 검증하여 연구목표를 달성하였음.

2. 기술적 성과

가. 논문 실적

- J. S. Lee, D.-G. Kang, S. O. Jin, I. Kim, S. Y. Lee, "Energy Calibration of a CdTe Photon Counting Spectral Detector with Consideration of its Non-Convergent Behavior," *Sensors* 2016, 16(4), 518.
- J. S. Lee, K.-Y. Shin, D.-G. Kang, S. Y. Lee, S. O. Jin, I. Kim, M. A. A. Hegazy and K. Kim, "An Improved Method for Energy Calibration of Photon Counting X-Ray Detectors," *IEEE NSS/MIC*, Strasbourg, France, 29 October - 5 November, 2016.
- Y. M. Bae, S. O. Jin, I. Kim, K. Y. Shin, D. C. Heo, D. -G. Kang: 'Detection of biomarkers using LSPR substrate with gold nanoparticle array', *Journal of nanomaterials*, vol. 2015, pp. 1-6.
- Y. M. Bae, S. O. Jin, I. Kim, K.-Y. Shin: 'FRET-based detection of enzymatic reaction of botulinum on microfluidic device', *Journal of nanomaterials*, vol. 2015.

나. 특허 실적

(1) 국외 특허 출원

- Three-dimensional image generating method and system using multi-energy x-ray image and optical image/D. -G. Kang 외(미국 15/320,238, 2016.12.19.), (중국 201580033056.X, 2016.12.19.), (PCT KR2015/012832, 2015.11.27.).

(2) 국내 특허 출원

- 대면적 형광 영상용 광원 장치/배영민 외/10-2016-0174788/2016.12.20
- 엑스선 영상과 형광 영상 결합 장치 및 그 방법/신기영 외/10-2016-0146946/2016.11.4
- 단층 촬영을 위한 관심 영역 설정 방법 및 시스템/강동구 외/10-2015-0188449/2015.12.29.
- 대면적 형광 영상 장치/배영민 외/10-2015-0169179/2015.11.30.
- 다중 에너지 엑스선 촬영 및 광학 영상을 이용한 입체 영상 생성 방법 및 시스템/강동구 외/10-2015-0159883/2015.11.13.

3. 사회/경제적 성과

전임상 영상진단기기는 Perkinelmer, Bruker와 같은 다국적 기업으로부터 전량 수입에 의존하고 있는 상황이며, 본 연구 과제를 통하여 관련 기술의 산업도입 및 기술도입을 분

석하여 기술개발 전략을 수립하였다. 본 연구에서 개발한 기술성과를 기반으로 후속적인 연구개발을 통하여 전임상용 영상진단기기의 자체 기술을 확보함으로써, 시장의 니즈에 부합하는 융합영상 시스템으로 확장 및 해외 시장 진출의 경쟁력을 확보할 수 있다.

국내 관련 기업 및 제약 산업 유관 기업의 기술 사업화 전략을 분석하고, 요소기술 확보를 통한 산업 경쟁력 기반을 강화하였으며, 또한, 바이오-나노-메디컬 융복합 기술 개발과 관련한 국가정책에 부응할 수 있는 혁신 기반을 강화하였다.

제 5 장 연구개발결과의 활용계획

- 본 연구과제에서 개발된 선행 기술 및 기술동향 분석 결과를 기반으로, 전임상용 생체형광 및 Spectral CT 융합영상시스템 분야의 후속 연구를 발굴하고, 광원 및 형광 검출 모듈 기술, CT 및 영상재구성 기술 분야에서 원천 및 핵심 기술을 강화함.
- 또한, 후속 사업화 기술 개발 단계에서는 세계 최고 수준의 핵심기술 개발을 위하여, 우리연구원과 MOU 체결 대형 병원을 중심으로 전임상 영상진단 기술 분야의 수요자 요구 및 임상기술로의 확장성 등과 관련한 응용 어플리케이션을 확보하고, 사업화 제품의 사용자 만족도를 극대화 할 수 있는 기술 개발을 추진함.
- 기존에 수행했던 X-선 영상진단기기 분야의 기술 이전을 통해 확보한 상용화 경험을 활용하여 전임상용 생체형광 및 Spectral CT 융합영상시스템 분야의 기술 사업화를 추진함.
- 최근, 영상 진단 분야에서도 기기간 융복합 추세와 함께, 나노-바이오 기술을 접목하여 동시에 진단 및 치료가 가능한 테라그노시스 기술의 연구 개발에 활용하며, 국내 다수 사용자 그룹과의 활발한 기술교류를 통하여, 잠재적인 마케팅 효과와 제품화 가능성을 극대화할 수 있는 제품화 기술의 핵심 IP 확장에 활용함.

제 6 장 참고문헌

1. V. Rebuffel, J. M. Dinten, "Dual-energy X-ray imaging: Benefits and limits," Proc. 9th European Conference on Nondestructive Testing, Berlin, Sept. 2006.
2. Y. Zou, M. D. Silver, "Analysis of fast kV-switching in dual energy CT using a pre-reconstruction decomposition technique," Proc. SPIE Medical Imaging 2008, vol. 6913, pp. 691313-1-691313-12, Mar. 2008.
3. F. E. Carroll et al., "Pulsed tunable monochromatic X-ray beams from a compact source: new opportunities," Am. J. Roentgenol., vol. 181, no. 5, pp. 1197-1202, Nov. 2003.
4. D. J. Pole, K. Popovic, M. B. Williams, "Contrast imaging with a monochromatic x-ray scanner," Proc. SPIE Medical Imaging 2008, vol. 6913, pp. 691344-1-10, Mar. 2008.
5. R. Ballabriga et al., "The Medipix3 prototype, a pixel readout chip working in single photon counting mode with improved spectrometric performance," IEEE Trans. Nucl. Sci., vol. 54, no. 5, pp. 1824-1829, Oct. 2007.
6. D.-G. Kang, J. Lee, Y. Sung, S. Lee, "Practical energy response estimation of photon counting detectors for spectral X-ray imaging," Proc. SPIE Medical Imaging, vol. 7622, San Diego, CA, USA, Feb. 2010.
7. J. Choi, D. -G. Kang, S. Kang Y. Sung, J. C. Ye, "A unified statistical framework for material decomposition using multienergy photon counting x-ray detectors," Medical Physics, vol. 40, no. 9, Oct. 2013.
8. G. Poludniowski, P. M. Evans, "Calculation of x-ray spectra emerging from an x-ray tube. Part I. Electron penetration characteristics in x-ray targets," Medical Physics, vol. 34, no. 6, pp. 2164-2174, 2007.
9. G. Poludniowski, "Calculation of x-ray spectra emerging from an x-ray tube. Part II. X-ray production and filtration in x-ray targets," Medical Physics, vol. 34, no. 6, pp. 2175-2186, 2007.
10. G. Poludniowski, G. Landry, F. DeBlois, P. M. Evans, F. Verhaegen, "SpekCalc: a program to calculate photon spectra from tungsten anode x-ray tubes," Phys. Med. Biol., vol. 54, no. 433, 2009.
11. J. H. Hubble, S. M. Seltzer, "Tables of x-ray mass attenuation coefficients and mass energy absorption coefficients 1 keV to 20 MeV for elements Z D 1 to 92 and 48 additional substances of dosimetric interest," Report NISTIR, 5632, Apr. 1996.
12. R. Kalukin, M. V. Geet, R. Swennen, "Principal components analysis of multienergy X-Ray computed tomography of mineral samples," IEEE Trans. Nuclear Science, vol. 47, no. 5, Oct. 2000.
13. D.-G. Kang, Y. Sung, S. Kim, S. Lee, C. Kim, "Object decomposition based on

- independent component analysis of multi-energy X-ray projections," *Proc. IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)*, pp. 4121-4124, Cairo, Egypt, Nov. 2009.
14. J. P. Ronaldson, R. Zainon, N. J. A. Scott, S. P. Gieseg, A. P. Butler, P. H. Butler, N. G. Andersonm, "Toward quantifying the composition of soft tissues by spectral CT with Medipix3," *Phys. Med. Biol.*, vol. 39, pp. 6847-6857, 2012.
 15. J. P. Schlomka, E. Roessl, R. Dorscheid, S. Dill, G. Martens, T. Istel, C. Baumer, C. Herrmann, R. Steadman, G. Zeitler, A. Livne, R. Proksa, "Experimental feasibility of multi-energy photon-counting k-edge imaging in pre-clinical computed tomography," *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, pp. 4031-4047, 2008.
 16. J. R. Bennett, A. M. T. Opie, Q. Xu, H. Yu M. Walsh, A. Butler, P. Butler, G. Cao, A. Mohs, G. Wang, "Hybrid spectral micro-CT: system design, implementation, and preliminary results," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 61, pp. 246-253, 2014.
 17. P. He, B. Wei, W. Cong, G. Wang, "Optimization of k-edge imaging with spectral CT," *Med. Phys.*, vol. 39, pp. 6572-6579, 2012.
 18. E. Roessl, R. Proksa, "K-edge imaging in x-ray computed tomography using multi-bin photon counting detectors," *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, pp. 4679-4696, 2007.
 19. E. Roessl, B. Brendel, K. J. Engel, J. P. Schlomka, A. Thran, R. Proksa, "Sensitivity of photon-counting based k-edge imaging in X-ray computed tomography," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 30, pp. 1678-1690, 2011.
 20. F. Cassol Brunner, M. Dupont, M. Meessen, Y. Boursier, H. Ouamara, A. Bonissent, C. Kronland-Martinet, J. Clémens, F. Debarbieux, C. Morel, "First k-edge imaging with a micro-CT based on the XPAD3 hybrid pixel detector," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 60, pp. 103-108, 2013.
 21. N. G. Anderson, A.P. Butler, N. J. A. Scott, N. J. Cook, J. S. Butzer, N. Schleich, M. Firsching, R. Grasset, N. de Ruiter, M. Campbell, P.H. Butler, "Spectroscopic (multi-energy) CT distinguishes iodine and barium contrast material in MICE," *Eur. Radiol.* vol. 20, pp. 2126-2134, 2010.
 22. D. P. Cormode, E. Roessl, A. Thran, T. Skajaa, R. E. Gordon, J.-P. Schlomka, V. Fuster, E. A. Fisher, W. J. M. Mulder, R. Proksa, Z. A. Fayad, "Atherosclerotic plaque composition: analysis with multicolor CT and targeted gold nanoparticles," *Radiology*, vol. 256, pp. 774-782, 2010.
 23. M. Zuber, E. Hamann, R. Ballabriga, M. Campbell, M. Fiederle, T. Baumbach, T. Koenig, "An investigation into the temporal stability of CdTe-based photon counting detectors during spectral micro-CT acquisitions," *Biomed. Phys. Eng. Express*, vol. 1, 025205, 2015.
 24. R. Ballabriga, J. Alozy, G. Blaj, M. Campbell, M. Fiederle, E. Frojdh, E. H. M. Heijne, X.

- Llopart, M. Pichotka, S. Procz, L. Tlustos, W. Wong, "The Medipix3RX: a high resolution, zero dead-time pixel detector readout chip allowing spectroscopic imaging," *J. Inst.*, vol. 8, C02016, 2013.
25. H. Zeller, S. Dufreneix, M. Clark, P. H. Butler, A. P. H. Butler, "Charge sharing between pixels in the spectral Medipix2 X-ray detector," *Proc. IVCNZ 09*, Wellington, New Zealand, pp. 363-366, 2009.
26. K. Taguchi, E. C. Frey, X. Wang, J. S. Iwanczyk, W. C. Barber, "An analytical model of the effects of pulse pileup on the energy spectrum recorded by energy resolved photon counting X-ray detectors," *Med. Phys.*, vol. 38, pp. 3957-3969, 2010.
27. X. Llopart, M. Campbell, R. Dinapoli, D. San Segundo, E. Pernigotti, "Medipix2: a 64-k pixel readout chip with 55- μ m square elements working in single photon counting mode," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 49, pp. 2279-2283, 2002.
28. L. Tlustos, R. Ballabriga, M. Campbell, E. Heijne, K. Kincade, X. Llopart, P. Stejskal, "Imaging properties of the Medipix2 system exploiting single and dual energy thresholds," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 53, pp. 367-372, 2006.
29. T. Koenig, M. Zuber, E. Hamann, A. Cecilia, R. Ballabriga, M. Campbell, M. Ruat, L. Tlustos, A. Fauler, M. Fiederle, T. Baumbach, "How spectroscopic x-ray imaging benefits from inter-pixel communication," *Phys. Med. Biol.* vol. 59, pp. 6195-6213, 2014.
30. T. Koenig, E. Hamann, S. Procz, R. Ballabriga, A. Cecilia, M. Zuber, X. Llopart, M. Campbell, A. Fauler, T. Baumbach, M. Fiederle, "Charge summing in spectroscopic x-ray detectors with high-Z sensors," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 60, pp. 4713-4718, 2013.
31. C. Ponchut, J. L. Visschers, A. Fornaini, H. Graafsma, M. Maiorino, G. Mettievier, D. Calvet, "Evaluation of a photon-counting hybrid pixel detector array with a synchrotron X-ray source," *Nucl. Instr. Meth. A*, vol. 484, pp. 396-406, 2002.
32. T. Koenig, J. Schulze, M. Zuber, K. Rink, J. Butzer, E. Hamann, A. Cecilia, A. Zwerger, A. Fauler, M. Fiederle, U. Oelfke, "Imaging properties of small-pixel spectroscopic X-ray detectors based on cadmium telluride sensors," *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, pp. 6743-6759, 2012.
33. M. Fiederle, D. Greiffenberg, J. Idarragab, J. Jakubek, V. Kralc, C. Leibel, C. Leroy, G. Lordb, S. Pospisilc, V. Sochord, M. Suk, "Energy calibration measurements of Medipix2," *Nucl. Instr. Meth. A*, vol. 591, pp. 75-79, 2008.
34. R. Ballabriga, G. Blaj, M. Campbell, M. Fiederle, D. Greiffenberg, E. H. M. Heijne, X. Llopart, R. Plackett, S. Procz, L. Tlustos, D. Turecek, W. Wonga, "Characterization of the Medipix3 pixel readout chip," *J. Inst.*, vol. 6, C01052, 2011.
35. J. P. Donaldson, M. Walsh, S. J. Nik, J. Donaldson, R. M. N. Doesburg, D. van Leeuwen, R. Ballabriga, M. N. Clyne, A. P. H. Butler, P. H. Butler, "Characterization of Medipix3

- with the MARS readout and software," , J. Inst., vol. 6, C01056, 2011.
36. R. K. Panta, M. F. Walsh, S. T. Bell, N. G. Anderson, A. P. Butler, P. H. Butler, "Energy calibration of the pixels of spectral X-ray detectors," IEEE Trans. Med. Imag., vol. 34, pp. 697-706, 2015.
 37. M. Das, B. Kandel, C. S. Park, Z. Liang, "Energy calibration of photon counting detectors using X-ray tube potential as a reference for material decomposition applications," Proc. SPIE Medical Imaging., vol. 9412, 14, 2015.
 38. J. S. Lee, D.-G. Kang, S. O. Jin, I. Kim, S. Y. Lee, "Energy calibration of a CdTe photon counting spectral detector with consideration of its non-convergent behavior," Sensors, vol. 16, 518, 2016.
 39. J. S. Iwanczyk, E. Nygård, O. Meirav, J. Arenson, W. C. Barber, N. E. Hartsough, N. Malakhov, J. C. Wessel, "Photon counting energy dispersive detector arrays for X-ray imaging," IEEE Trans. Nucl. Sci., vol. 56, pp. 535-542, 2009.
 40. V. Ntziachristos, "Fluorescence molecular imaging," , Annu. Rev. Biomed. Eng., vol.8, pp. 1-33, 2005.
 41. V. Ntziachristos, J. Ripoll, L. V. Wang, R. Weissleder, "Looking and listening to light: the evolution of whole-body photonic imaging," , Nat. biotech., vol. 23, pp. 313-320, 2005.
 42. F. Leblond, S. C. Davis, P. A. Valdes, B. W. Pogue, "Pre-clinical whole-body fluorescence imaging: Review of instruments, methods, and applications," , J. Photochem. Photobiol. B, vol. 98, pp. 77-94, 2010.
 43. S. Gioux, V. Kianzad, R. Ciocan, S. Gupta, R. Oketokoun, J. V. Frangioni, "High-power, computer-controlled, Light-Emitting Diode-based light sources for fluorescence imaging and imaging guided surgery," , Molecular Imaging, vol. 8, pp. 156-165, 2009.
 44. H. R. Morris, C. C. Hoyt, P. Miller, P. J. Treado, "Liquid crystal tunable filter raman chemical imaging," , Appl. Spectrosc., vol. 50, pp. 805-811, 2005.
 45. N. Lee, S. H. Choi, T. Hyeon, "Nano-sized CT Contrast agents," , Adv. Mater. vol. 25, pp. 2641-2660, 2013.
 46. R. Voelkel, K. J. Weible, "Lase beam homogenizing: Limitation and constraints," , SPIE Europe Optical Systems Design, 2008.
 47. H.-J. Chang, W.-H. Wang, Y.-L. Chang, T.-R. Jeng, C.-T. Wu, L. Angot, C.-H. Lee, P.-C. Wang, "Light-Emitting Diode-assisted narrow band imaging video endoscopy system in head and neck cancer," , Clin. Endosc., vol. 48, pp. 142-146, 2015.
 48. G. Lu, B. Fei, "Medical hyperspectral imaging: a review," , J. Biomed. Opt., vol. 19, pp. 010901, 2014.
 49. G. Hong, J. C. Lee, J. T. Robinson, U. Raaz, L. Xie., N. F. Huang, J. P. Cooke, H. Dai, "Multifunctional in vivo vascular imaging using near-infrared II fluorescence," , Nat.

- Med., vol. 18, pp.1841-1846, 2012.
50. J. R. Bennett, A. M. T. Opie, Q. Xu, H. Yu, M. Walsh, A. Butler, et al., "Hybrid spectral micro-CT: System design, implementation, and preliminary results," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 61, pp. 246-253, 2014.
51. L. Li, Z. Chen, W. Cong, and G. Wang, "Spectral CT modeling and reconstruction with hybrid detectors in dynamic-threshold-based counting and integrating modes," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 34, pp. 716-728, 2015.
52. Q. Xu, H. Yu, J. Bennett, P. He, R. Zainon, R. Doesburg, et al., "Image reconstruction for hybrid true-color micro-CT," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 59, pp. 1711-1719, 2012.
53. Q. Yang, W. Cong, Y. Xi, and G. Wang, "Spectral X-ray CT image reconstruction with a combination of energy-integrating and photon-counting detectors," *PLoS ONE*, vol. 11, 2016.
54. I. Glass, A. P. H. Butler, P. H. Butler, P. J. Bones, and S. J. Weddell, "Physiological gating of the MARS spectral micro CT scanner," in *International Conference Image and Vision Computing New Zealand*, 2013, pp. 317-322.
55. B. Zhao, H. Ding, Y. Lu, G. Wang, J. Zhao, and S. Molloy, "Dual-dictionary learning-based iterative image reconstruction for spectral computed tomography application," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, pp. 8217-8229, 2012.
56. P. He, H. Yu, P. Thayer, X. Jin, Q. Xu, J. Bennett, et al., "Preliminary experimental results from a MARS Micro-CT system," *Journal of X-Ray Science and Technology*, vol. 20, pp. 199-211, 2012.
57. P. He, H. Yu, J. Bennett, P. Ronaldson, R. Zainon, A. Butler, et al., "Energy-discriminative performance of a spectral micro-CT system," *Journal of X-Ray Science and Technology*, vol. 21, pp. 335-345, 2013.
58. W. McLaughlin and D. Vizard, "Kodak in vivo imaging system: precise coregistration of molecular imaging with anatomical X-ray imaging in animals," *Nature Methods Application Notes*, pp. 26-28, 2006.
59. J.-P. Dillenseger, B. Guillaud, C. Goetz, A. Sayeh, R. Schimpf, A. Constantinesco, et al., "Coregistration of datasets from a micro-SPECT/CT and a preclinical 1.5 T MRI," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 702, pp. 144-147, 2013.

주 의

1. 이 보고서는 국가과학기술연구회에서 시행한 주요사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 국가과학기술연구회에서 시행한 주요사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니됩니다.