

전임상 혈관분석을 위한 초분광 이미징 시스템의 활용

최세운*, 우영운**

Application of Hyperspectral Imaging System to Analyze Vascular Alteration for Preclinical Models

Se-woon Choe*, Young Woon Woo**

요약

본 논문에서는 초분광 이미징시스템을 이용하여 획득된 헤모글로빈 포화이미지와 다양한 이미지프로세싱을 통해 얻어진 실시간 혈관 변화과정을 마이크로미터/밀리초 부터 밀리미터/시간에 이르는 시공간 해상도로 제공하여, 다양한 질병에 기인한 혈관의 생성 및 변화 등과 같은 고유한 생리적 특성뿐만 아니라 혈관간의 산소이동, 혈관질환의 치료효과의 검증 등 다목적 영상장비로의 개발이 가능하다. 이는 질병으로 인한 혈관의 변이과정을 관찰하기 위해 최근 다양한 임상 및 전임상 영상장비들이 개발되고 있으나 높은 개발비용과 환자들이 감수해야하는 위험부담에 비해 상대적으로 낮은 해상도와 제한된 만족도를 제공한다 한계점을 극복할 수 있다. 새로운 혈관의 생성 및 기존의 모세혈관 변화는 암 전이 및 발전과정 뿐만 아니라 다양한 질병의 종류에 따라 다른 특성을 보이며 이를 통한 생리학적인 분석이 가능하므로 혈관의 연구를 통한 질병종류 및 유무의 판단은 진단 과정의 핵심 요소이며 새로운 치료법의 효과를 평가할 수 있는 중요한 근거가 될 것으로 기대한다.

▶ Keyword : 초분광 이미징 시스템, 혈관화, 헤모글로빈 포화도, 이미지프로세싱.

Abstract

We present microscopy based hyperspectral imaging system that successively shows high spatial (micrometer) and temporal resolutions (milisecond), and acquired pseudocolor hemoglobin saturation map a result of various image processing techniques can provide additional information such as oxygen transport, abnormal vascularity and therapeutic effects besides structural and physiological measurements in various diseases. To increase understanding of vascular defects several optical methods of imaging for preclinical/clinical assessment have been developed so far. However, they have some limitations for

•제1저자 : 최세운 •교신저자 : 우영운

•투고일 : 2015. 2. 16. 심사일 : 2015. 3. 4. 게재확정일 : 2015. 3. 16.

* 동명대학교 의용공학과(Department of Biomedical Engineering, Tongmyong University)

** 동의대학교 멀티미디어공학과(Department of Multimedia Engineering, Dong-Eui University)

※ 이 논문은 2014학년도 동의대학교 교내연구과제(2014AA424)에 의해 지원되었음.

outcoming resolution and user satisfaction level compared to its cost. A hyperspectral imaging system has shown a wide range of vascular characteristics associated with hypervascularity, aberrant angiogenesis or abnormal vascular remodeling in many diseases. This vascular characteristic is considered as a key component to diagnose and detect a type of disease as evidenced by them.

▶ Keyword : Hyperspectral imaging, Vascularization, Hemoglobin saturation, Image processing.

I. 서 론

모세혈관의 형태와 기능은 다양한 질병의 종류에 따라 매우 다른 특성을 보이며 혈관의 관찰을 통한 질병유무의 판단은 진단 과정의 핵심 요소이며 새로운 치료법의 효과를 평가할 수 있는 중요한 근거가 된다. 예를 들면 과혈관성, 비정상적인 신생혈관생성, 기형적 혈관의 변이, 신생혈관의 손상 등은 암, 정동맥 기형증, 당뇨, 류머티즘성 관절염 질환, 안과질환 등의 질병에서 나타날 수 있는 혈관에 관련된 고유한 특징이며 이를 근거로 임상에서는 질병유무를 확인할 수 있다 [1]. 이러한 비정상적인 혈관의 형태 (vascular structure) 와 생리학적 기능 (physiological function)을 관찰하기 위하여 다양한 장비들이 임상과 전임상의 분야에서 널리 응용되어 사용되고 있는데, 이들 진단영상 장비 중, 환자들에게 저렴하면서 방사선에 대한 피폭위험이 없고, 선택적 ROI가 상대적으로 쉬우면서 다양한 생리학적 기능이 추가된 높은 해상도의 영상을 제공할 수 있는 의학학을 이용한 영상진단 장비들이 각광받고 있는 추세이다 [2].

혈관의 형태를 관찰하기 위한 방법으로 가장 유용하게 쓰이는 방법 중 하나로는 혈관내로 다양한 형광물질 (fluorescent dyes, quantum dots 등)을 투여한 후 형광 현미경을 이용하여 혈관 내에 흐르는 혈류의 속도, 투과성, 산소포화도 등을 측정하는 방법이 있다. 이를 위해서 광대역 형광 이미징 장비, 다광자 현미경과 같은 장비가 유용하게 쓰이며, 레이저 도플러는 모세혈관의 상대적인 관류현상을 측정하는데 유용하게 쓰이고 있다. 광음향 영상 (Photoacoustic Tomography)을 이용하면 혈관내의 산소포화도 및 혈관의 형태를 할 수 있으며, 광간섭 단층 영상 (Optical Coherence Tomography)는 광원의 피부 침투성의 한계 때

문에 광범위한 응용분야로의 적용은 한계가 있으나 주로 다량의 얇은 막과 내부조직의 투명도가 높은 안과질환용 진단장비에는 유용하게 쓰이고 있다 [3]. 도플러를 이용한 광간섭 단층 영상은 기존의 광간섭 단층 영상 장비에 추가적으로 도플러 기능이 탑재되어 혈관의 흐름 및 속도까지 측정할 수 있는 유용한 장비로 각광받고 있다. 하지만 대부분 단독으로 쓰이는 장비는 물론 복합영상장비 활용의 경우에는 후처리 기능을 이용하여 보정하고, 직접적인 모세혈관의 작용과 기능에 대해 제한적으로 제공하며 특히 혈관의 연결성, 실시간 변이 상황, 혈관 진행경로 등의 중요한 요소들의 정보를 동시에 제공하는 것에는 한계가 있다 [4].

반면 초분광 이미징 시스템의 경우 가변성 액체크리스털 필터(LCTF: Liquid Crystal Tunable Filter)를 이용하여 파장별 흑백영상을 획득한 후 헤모글로빈 포화이미지 (Hemoglobin Saturation Image)를 생성하여 공간해상도가 단일 셀의 마이크로미터 단위부터 혈관의 전체를 볼 수 있는 센티미터 단위까지, 시간해상도는 밀리초 (/ms) 단위에서 시간 (/h) 까지 사용자의 요구에 따라 다양한 해석이 가능하며, 혈관의 생성 및 변화 등과 같은 고유한 생리적 특성뿐만 아니라 혈관간의 산소이동, 혈관질환의 치료효과와 검증 등 다양한 분야로의 응용을 통해 분자 영상학의 한 축으로 증가하는 추세이다. 특히 전임상 연구의 한 방법으로 설치류의 배면에 윈도우 챔버를 설치하고 광학을 이용하여 피부 표피내의 혈관을 관찰함으로써 혈관 관련 질환과 암 등 혈관의 변화가 질병의 발생, 전이 및 치료에 밀접하게 연관되어있는 질병들의 메커니즘 규명 및 진단에 활발하게 사용되고 있다. 이는 설치류 뿐 만이 아닌 일반 소동물 부터 대동물에 이르기까지 응용범위가 매우 넓으며 현재 장간막 조직, 정소거근, 대뇌, 배면 등의 광범위한 혈관연구에 적용되고 있다. 또한 다양한 혈관 질환 및 암 관련 질병의 치료목적으로 새롭게 개발된 약물이나 레이저를 이용한 새로운 치료방법 등 검증되지 않은

것들의 효과와 안정성을 확인할 수 있는 중요한 검증도구로 널리 쓰이고 있다 [5].

초분광 이미징 시스템을 통해 얻어진 이미지들을 컴퓨터로 전송한 후 다양한 소프트웨어(C++, Matlab, LabView, Fortran 등)를 이용하여 실시간 분석을 실행하고, 각각의 병적특성을 갖는 혈관주변에서 선택된 ROIs (Region of Interests)의 산소포화도 변화, 동/정맥의 변화, 모세혈관 내에서의 혈관신생, 혈관의 물리적 특성 변화 (두께, 길이, 유동 혈액의 부피 등)는 주로 이미지 프로세싱을 응용한 후처리 과정을 통해 얻어지게 되며 이렇게 얻어진 데이터들은 진단 및 치료방법 개발에 중요한 역할을 하게 된다 [6].

이 논문에서는 동정맥 기형증을 유발하는 설치류의 배면에 윈도우 챔버를 설치하여 인가된 외상으로부터 발생하는 주변 기존혈관의 기능적 변화와 혈관의 연결과정, 혈액의 산소포화도의 변화 등의 생리학적 정보를 실시간으로 분석하고 이미지 프로세싱을 이용해 동/정맥 비율의 변화를 보여준다. 이는 정동맥 기형증의 메커니즘을 설명하는 중요한 지표로 사용이 가능할 것으로 기대하며 기형증의 발전과정을 표현할 수 있는 지표로의 사용이 가능하다. 또한 이러한 전임상실험을 통해 모세혈관내의 단순한 동/정맥의 연결부위가 심각한 기형증으로 발전하게 되는 과정과 그 결과 생명에 위협을 주는 질환의 치료효과 등을 분석하는데 중요한 역할을 한다. 이러한 결과 분석 및 판단은 초분광 이미징시스템의 응용으로 가능하며, 이 시스템의 디자인 및 실험방법, 컴퓨터를 이용한 실시간 분석 및 확인에 관한 연구방법은 본 논문의 2장에서 살펴보기로 하고 3장에서는 실험결과를 통해 제안된 시스템의 활용도 및 중요성을 보이며 결론 및 향후 연구방향은 4장에서 논의하도록 한다.

II. 연구 방법

1. 초분광 이미징 시스템

초분광 이미징 시스템은 기존 Zeiss AxioImager microscope 플랫폼으로 사용하며 설치류의 배면에 설치된 윈도우 챔버를 영상화하기 위해 100W 텅스텐 할로겐 램프를 광원으로 사용한다. 초분광 영상을 얻기위해 해상도 1388×1024 픽셀의 12비트 유동범위를 갖고 -20°C까지 냉각이 가능한 CCD (Charge Coupled Device) 카메라를 이용하게 되며, 보다 고해상도의 영상 혹은 빠른 적혈구의 이동과 같이 초당 많은 프레임을 요구하는 영상획득을 위해서는

-50°C까지 냉각이 가능한 EMCCD (Electron Multiplying Charge Coupled Device) 카메라를 사용하기도 한다. 전임상 모델의 모세혈관부터 대동맥에 이르는 다양한 크기 혈관의 분석을 위해 2.5×, 5×, 10× 와 20× 등의 다양한 렌즈를 사용하고, 선택가능한 파장대의 초분광 영상을 획득하기 위해 C-mounted LCTF를 CCD 카메라의 전단에서 이용하게 되면 400nm~720nm 대역의 10nm의 밴드폭을 갖는 영상의 획득이 가능하게 된다.

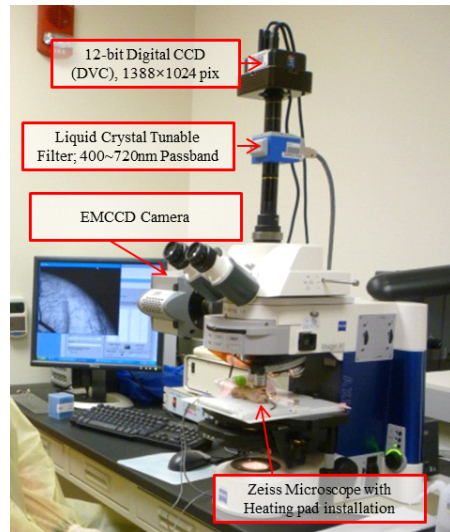


그림 1. 초분광 이미징 시스템
Fig. 1. Hyperspectral Imaging System

2. 영상획득 장비

초분광 이미징영상 획득을 위해 LabView 프로그램을 이용하면 CCD카메라 및 LCTF의 제어가 가능하게 되고 이를 통해 사용자가 선택된 파장에서의 사용자의 요구에 맞는 노출 시간동안 특정한 이득이 반영되어 자동적으로 획득된 초분광 이미지의 저장이 가능하다. 정/동맥내의 산소변화량을 위해서는 이렇게 자동화된 시스템을 이용하여 헤모글로빈 포화도 (HbSat: Hemoglobin Saturation maps)를 만들어내기 위한 특정파장의 초분광 이미지를 저장해야하는데, 이는 LCTF를 이용하여 총 16장의 500nm~575nm 파장대역의 이미지를 5nm의 간격으로 획득이 가능하며 연결된 컴퓨터에 자동으로 저장된다. 영상획득의 전체 소요시간은 설정된 광원의 노출시간에 따라 약간의 변동은 있으나 대부분 약 10초 내외의 시간이 소요된다. 이렇게 획득된 영상이미지는 Matlab을 이용하여 헤모글로빈 산소포화도 지도를 만드는데 사용된다.

3. 전임상실험을 위한 윈도우 챔버 설치

배면 내 이미지 획득을 위하여 윈도우 챔버를 마우스모델에 다음과 같은 절차에 따라 설치하고, 설치가 완료된 마우스 모델은 그림 2와 같다.

- ① 타이타늄 소재의 지름 12mm의 윈도우 챔버 및 기타 수술도구들을 고압/고온으로 살균한다.
- ② 케타민 (100mg/kg)과 자일리진 (10mg/kg) 용액을 마우스모델의 무게에 따라 혼합 제조한 후 복막 내에 주입한다.
- ③ 약 10분 정도 후 마우스모델의 마취상태를 확인하고 저체온증 방지를 위해 37°C의 온도에 맞춰진 히팅패드로 이동한다.
- ④ 윈도우 챔버를 설치하기 위하여 배면의 한쪽 면을 윈도우 챔버의 지름만큼 (1.2cm) 완벽하게 제거한다.
- ⑤ 마우스모델의 종류 및 실험의 목적에 따라 cancer cell / wound / drug / nanoparticle 등의 삽입 / 주입 적용한다.
- ⑥ 적용을 마친 윈도우 챔버 상단에 유리로 된 커버슬립 (#2, 지름 12mm)을 덮고 타이타늄 링을 이용하여 고정한다.
- ⑦ 윈도우 챔버의 설치가 끝나고 마취에서 회복된 후 마우스 모델은 24시간 물과 사료를 자유롭게 접촉할 수 있는 시설로 옮겨져 12시간동안 암명의 조명이 제어되는 환경 내에서 관리하게 된다.

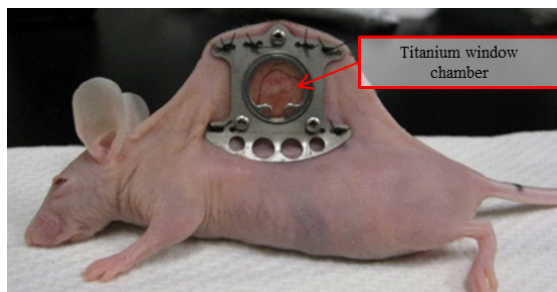


그림 2. 윈도우챔버 설치 마우스모델
Fig. 2. Window chamber installed mouse model

4. 마우스모델

동정맥 기형증 (Arteriovenous Malformation)을 연구하기 위해 유전적으로 변형된 마우스모델 (Activin-receptor-like kinase 1 gene deficient mouse)에 윈도우 챔버를 설치한다. 이 마우스모델은 외상이 없는 경우에는 일반 마우스

모델과 같은 혈관분포를 보이나, 타목시펜(tamoxifen)이 주입된 후 외상이 인가될 때에만 동정맥 기형증의 증상을 나타낸다 [7]. 동정맥 기형증을 간단하게 요약하자면, 일반 마우스모델과 변형된 마우스모델을 비교함으로써 쉽게 설명이 가능하다. 일반 마우스모델은 심장으로부터 나오는 산소포화도가 높은 동맥혈이 동맥-모세혈관-정맥의 순서로 진행되는 반면, 동정맥 기형증을 나타내는 마우스모델에서는 동맥-정맥으로 연결되는 형태의 혈관계를 갖게 되어 동맥혈이 가지고 있는 높은 혈류속도와 혈압으로 인해 동맥과 정맥의 연결부위 혹은 일반 정맥에서의 혈관이 파열되어 출혈이 발생하는 증상을 갖게 된다 [8]. 따라서 동정맥 기형증의 발전정도를 평가하기 위해서 동맥과 정맥혈의 변화, 동맥혈의 주입으로 인한 혈관의 확장정도 등이 유용한 정보로 사용되며 이러한 정보는 초분광 이미징 시스템을 통해 분석될 수 있다. 동정맥 기형증을 유발하기 위해 윈도우 챔버가 설치된 마우스모델에 16개 이지의 주사바늘로 외상을 인가하고 유리 커버슬립을 덮은 후 상기 윈도우 챔버 설치의 ⑦단계로 도입한다.

5. In vivo 초분광 이미징 및 포스트 프로세싱

초분광 이미징 획득 과정 중 마우스모델은 아이소플루레인 (isoflurane) 1%~1.5% 을 이용한 호흡기 마취를 통해 그림 3과 같이 현미경의 플랫폼에 위치되며, 각각의 ROI마다 LCTF를 이용하여 총 16장의 500nm~575nm 파장대역의 이미지를 5nm의 간격으로 획득하게 된다.

헤모글로빈 포화 이미지를 얻기 위해서는 혈액의 유동이 없는 무혈관 지역의 백그라운드에서 얻어진 수치를 기준으로 무산소 및 유산소포화도의 값을 측정할 수 있다. 또한, 헤모글로빈의 광 흡수치는 식(1)과 선형 최소자승 회귀분석 (Linear Least-Square Regression)을 이용하여 유도 할 수 있다 [6].

$$A_{\lambda} = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) = \epsilon_{\lambda}^{HbO_2} [HbO_2]L + \epsilon_{\lambda}^{Hb-R} [Hb-R]L + SL \quad (1)$$

수식 1에서 A_{λ} 은 파장 λ 에서의 광흡수치, L 는 ROI의 픽셀 값, I_0 는 무혈관 지역의 백그라운드 픽셀 값, ϵ 값은 특이 파장에서의 유산소(HbO_2) 및 무산소($Hb-R$) 헤모글로빈 흡광계수를 나타낸다. $[HbO_2]$ 와 $[Hb-R]$ 은 유산소와 무산소의 헤모글로빈 농도를 나타내며 L 은 경로길이, S 는 파장 λ 에서 경로길이에 따른 빛의 산란계수를 의미한다.

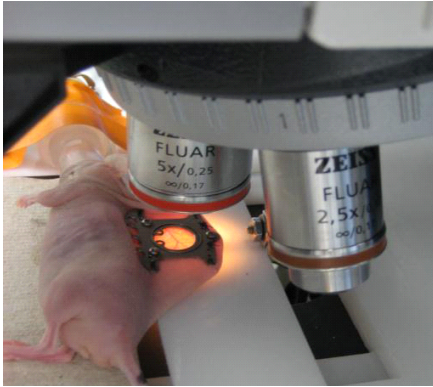


그림 3. 초분광 이미징 플랫폼
Fig. 3. A close view of the window chamber installed mouse being imaged

헤모글로빈 포화이미지 획득 이후 동정맥 기형증 마우스모델의 정동맥 MVD (Mean Vascular Density) 변화 측정을 위하여 segmentation, adaptive thresholding, numerical analysis 등과 같은 포스트 이미지 프로세싱을 실시하며, 상기된 두 종류의 마우스모델을 통해 실시간 데이터 분석을 통해 그 변화를 확인하고자 한다. 정동맥의 구분은 헤모글로빈의 산소포화도 값을 기준으로 하며 식 (2)의 adaptive thresholding method를 이용하여 사용하며, $T(x,y)$ 임계치 값은 $m(x,y)$ 는 지역평균과 $\sigma(x,y)$ 값 $|I(x,y)-m(x,y)|$ 를 이용하여 계산식을 보다 간단하게 전개함으로써 계산과정을 가속화 한다 [9].

$$T(x,y) = m(x,y) \left[1 + k \left(\frac{\sigma(x,y)}{1 - \sigma(x,y)} - 1 \right) \right] \quad (2)$$

III. 실험 및 결과 분석

초분광 이미징 장비를 이용해 일반 마우스모델 (n=5)과 동정맥 기형증을 유발한 마우스모델 (n=5)에 상기와 같이 윈도우챔버를 설치하고 챔버 중심에 외상을 인가하여 다음과 같이 프로세스 하였고 그림4에서 간략하게 설명하였다.

- ① 초분광 이미징 장비를 이용해 윈도우 챔버 중심의 외상이 인가된 부위에 LCTF를 이용하여 500nm부터 575nm까지 5nm 파장 간격으로 16장 획득한다.
- ② 식 (1)을 통해 pseudocolormap을 산출해내고 이를 바탕으로 헤모글로빈의 산소포화도를 생성한다. 산소포화도에서 붉은 색으로 표현되는 부분은 산소포화도가 100%에 가까운 동맥혈이 흐르는 혈관을 의미하고

질은 푸른색으로 갈수록 산소포화도가 0%에 가까운 정맥혈이 흐르는 혈관을 나타낸다.

- ③ 외상ROI 내의 관심 혈관 헤모글로빈 산소포화도 맵을 가지고 식 (2)를 통해 추가적인 classification을 실행하였다. 각 마우스 모델의 산소포화도를 기준으로 동맥(붉은색, Oxy)과 정맥(푸른색, Deoxy) 혈관 구별해 낼 수 있으며 각각의 MVD를 구해낼 수 있다.
- ④ 이 과정을 마우스모델에 윈도우챔버를 설치한 날로부터 7일 동안 매일 반복한다.

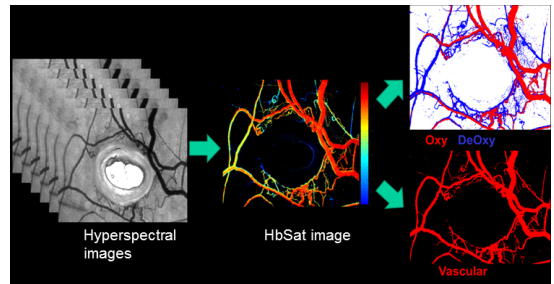
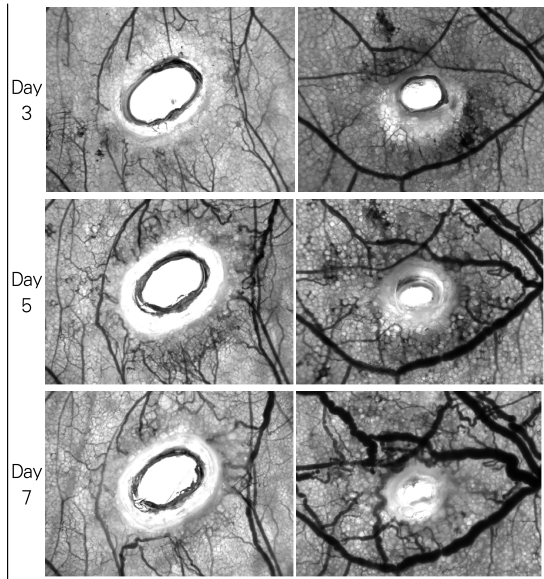


그림 4. 초분광 이미지 획득 및 이미지 후처리 방식
Fig. 4. Acquisition of hyperspectral images and post process of hemoglobin saturation maps

표 1에서는 초분광 이미징 시스템을 통해 획득된 이미지 중 570nm에서의 이미지를 실험시작 Day1부터 Day7까지 48시간 간격으로 나타내었다. Control group은 일반 마우스 모델을 의미하며 Experimental group은 동정맥기형증이 유발되도록 조작된 마우스 모델을 의미한다. 570nm에서의 이미지는 혈액이 광원을 가장 많이 흡수하는 파장중의 일부분이므로 혈관과 혈관이 없는 배면의 그레이스케일 레벨이 가장 대조적으로 보이며 혈액이 존재하는 공간은 검은색, 혈액이 존재하지 않는 부분은 회색에 가깝게 표현된다. 이미지 중심의 밝은 부분은 정동맥 기형을 유발하기 위해 인가된 외상이며 그로인한 혈관의 변화는 control group의 일반 마우스모델과는 확연한 차이를 보인다.

표 1. 일반 마우스모델과 동정맥기형증 모델의 초분광 이미지 비교
Table 1. Comparison of acquired images for control mouse model vs. mutant mouse model

Day	Control group	Experimental group
Day 1		

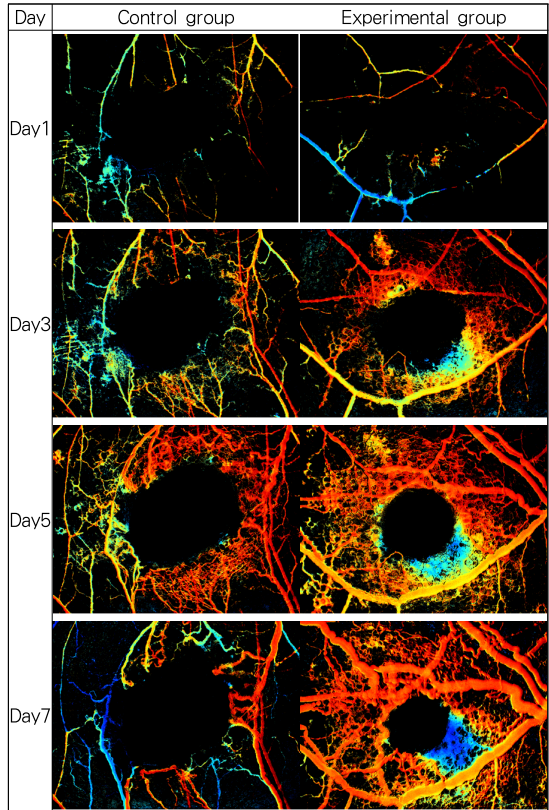


일반 마우스모델의 경우 외상으로 인한 혈관의 큰 변화는 확인되지 않으나, 동정맥 기형 마우스모델의 경우 Day3 이후 외상주변의 혈관의 변화가 일반 마우스모델과는 확연한 차이를 보인다. 이는 동정맥 기형증의 대표적인 특성인 혈관의 확장 및 새로운 혈관의 생성, 동맥과 정맥의 연결로 인한 결과로 설명할 수 있으며 같은 마우스모델을 이용한 정기적 관찰을 통해 혈관구조 변화의 특성분석이 가능하다. 동정맥 기형 마우스모델 내의 외상 주변에서 비교적 어렵게 나타나는 현상은 용혈된 혈액으로, 새로운 혈관의 생성과정 중에 느슨해진 혈관 세포벽을 통해 유출이 이루어짐을 알 수 있으며 이러한 현상은 혈관의 생성이 끝나는 Day5 이후에 자연스럽게 사라지게 된다 [10]. 이와 같이 초분광 이미징 시스템을 이용하여, 동정맥 기형증의 혈관변화 및 특성은 일반 마우스모델과의 비교를 통해 분석이 가능하고, 비교결과를 통해 Day3에는 새로운 혈관들의 생성, Day5는 혈관생성의 완료 및 기존의 동정맥과의 결합, Day7에는 새롭게 분화/연결된 혈관들로 유입되는 고속, 고압의 동맥혈 때문에 생기는 혈관의 팽창현상을 확인할 수 있다.

동맥과 정맥의 결합을 확인하기 위하여 헤모글로빈 산소포화도를 식(1)을 통해 얻으면 표 2와 같은 영상을 얻어낼 수 있다. 앞서 기술한 것과 마찬가지로 붉은색은 산소포화도가 100%에 가까운 동맥혈을, 푸른색은 산소포화도가 0%에 가까운 정맥혈을 나타낸다.

표 2. 일반 마우스모델과 동정맥기형증 마우스 모델의 헤모글로빈 산소포화도 비교

Table 2. Comparison of hemoglobin saturation maps for control mouse model vs. mutant mouse model



동정맥 기형증 마우스 모델과 일반 마우스모델의 외상인가 후 혈관변화의 차이는 시간이 지날수록 극명하게 드러난다. 먼저 일반 마우스 모델의 경우 새로운 혈관의 분화로 야기되는 용혈현상, 새로운 혈관의 생성, 동정맥의 연결의 징후를 설명하기 힘들 정도인 반면, 동정맥 기형증 마우스모델의 경

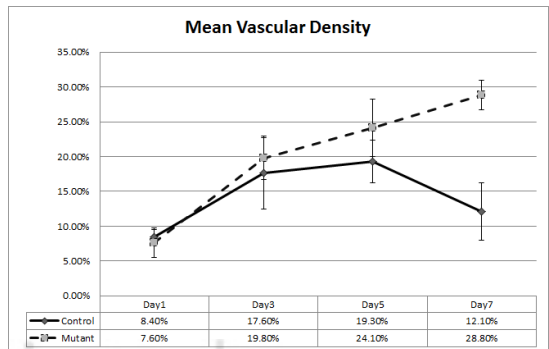


그림 5. 마우스모델 MVD의 변화 비교
Fig. 5. Comparison of MVD for each mouse model

우 동/정맥에서 용혈된 혈액, 혈관의 신생, 동정맥 연결 혈관의 확장현상을 쉽게 판별해 낼 수 있다. 보다 정량적인 분석을 위하여 식 (2)를 이용하여 혈관만을 분석한 결과, 각각의 마우스모델별 MVD는 그림 5와 같이 나타낼 수 있다.

그림 5에서 보는 것과 같이 동정맥 기형증 마우스모델의 MVD는 SPSS를 이용해 통계 분석한 결과 일반 마우스 모델과 Day7 이후에 큰 차이를 보이며 ($p<0.01$) MVD가 100% 이상 증가됨을 알 수 있고, 표 2에서 확인한 것처럼 Day3이후부터 혈관의 분포가 급증함을 알 수 있다. 하지만 혈관의 생성 및 확장의 경우 동정맥의 결합에 기인함을 확인하기 쉽지 않으므로, 식 (2)를 이용하여 동맥과 정맥을 구별하여 MVD를 계산해낸 결과는 그림 6과 같다.

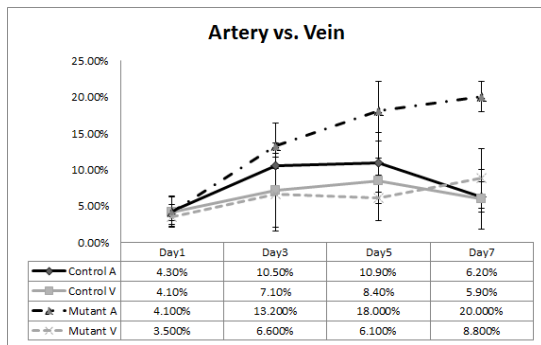


그림 6. 마우스 동정맥 MVD의 변화 비교 (A: 동맥, V: 정맥)
Fig. 6. Comparison of MVD for artery and vein for each mouse model (A: Artery, V: Vein)

그림 6에서 보는 것과 같이 일반 마우스모델과 동정맥기형증 마우스모델의 동맥과 정맥의 MVD는 Day3을 기점으로 큰 차이를 보인다. 일반 마우스모델의 경우 동맥 (Control-A)와 정맥 (Control-V)은 통계적으로 큰 차이를 보이고 있지 않으며 균형 있는 분포를 보이는 반면, 동정맥 기형증 마우스모델의 경우 동맥 (Mutant-A)과 정맥 (Mutant-V)의 MVD는 Day3부터 동맥의 MVD가 정맥보다 100% 이상의 증가율을 보이며 Day5는 약 200%, Day7에는 약 150%가 증가됨을 알 수 있다. 따라서, 동정맥 기형증 마우스모델의 경우 혈관의 생성, 동정맥 혈관의 연결, 혈관의 확장 등의 이유로 MVD가 Day 3 이후에 급증하였고 동맥과 정맥의 MVD 역시 Day 3 이후에 통계적으로 큰 차이를 보였다.

IV. 결론

본 논문에서는 마우스모델을 이용한 전임상 실험을 통해

초분광 이미징시스템의 역할을 보여주었다. 윈도우챔버를 설치한 일반 마우스모델과 동정맥기형증 마우스모델을 이용하여 500nm~575nm까지의 비침습적 다분광 이미지를 획득하였고 수학적 분석을 통해 헤모글로빈 산소포화맵을 생성하였다. 헤모글로빈 산소포화맵은 실시간 혈관 변화과정을 마이크로미터/밀리초 부터 밀리미터/시간에 이르는 시공간 해상도로 제공하여, 다양한 질병에 기인한 혈관의 생성 및 변화, 혈관간의 산소이동 등 혈관의 물리적 및 생리학적 고유정보가 가능하다. 이를 이용하여 인체의 혈관질환중 하나인 동정맥기형증을 전임상 동물에서 발현한 마우스모델을 통해 시간에 따른 혈관의 변화와 혈액의 이동에 관한 정보를 얻을 수 있었고, 또한 이미징프로세싱 기술을 이용하여 혈관 전체의 MVD와 동/정맥의 MVD를 계산해냄으로써 혈관질환의 발달과정, 즉 동맥-모세혈관-정맥의 혈관구조가 동맥-정맥으로 변화하는 현상을 실시간으로 표현할 수 있었다. 이러한 의공광학을 이용한 전임상 진단/치료효과 검증 기기로서의 사용이 가능한 초분광 이미징 시스템은 혈관질환 진단기기, 치료제 효과의 정량분석기, 비침습적 혈관 조형기, 바이오 재료의 생착성 및 생분해 능력 검증기, 인공관절 및 인공장기의 생착성 검증기 등의 의료기기 제조 산업으로 응용범위가 다양해질 것으로 기대한다.

향후 임상용 진단치료기기로서의 초분광 이미징 시스템개발을 위해, 현재 상용화 되어있는 혈관질환 치료제 및 항암치료제를 마우스모델에 주입하여 치료효과를 검증하는 시스템을 구축하여 활발하게 관련연구를 진행 중에 있으며, 전임상 뿐만 아니라 임상에서 응용이 가능한 초분광 이미징 시스템 개발을 위해 추가 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

- [1] B. N. Perry, J. L. Arbiser, "The duality of angiogenesis: implications for therapy of human disease," *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 126, No. 10, pp. 2160-2166, November 2006.
- [2] R. G. M. Kolkman, J. H. G. M. Klaessens, E. Hondebrink, J. C. W. Hopman, F. F. M. de Mul, W. Steenbergen, J. M. Thijssen, T. G. van Leeuwen, "Photoacoustic determination of blood vessel diameter," *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 49, No. 20, pp. 4745-4756, September 2004.

- [3] X. Wang, G. Ku, M. A. Wegiel, D. J. Bornhop, G. Stoica, L. V. Wang, "Noninvasive photoacoustic angiography of animal brains in vivo with near infrared light and an optical contrast agent," *Optics Letters*, Vol. 29, No. 7, pp. 730-732, October 2004.
- [4] X. Wang, X. Xie, G. Ku, L. V. Wang, G. Stoica, "Noninvasive imaging of hemoglobin concentration and oxygenation in the rat brain using high-resolution photoacoustic tomography," *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 11, No. 2, pp. 024015, May 2006.
- [5] J. Qin, L. Shi, H. Wang, R. Rief, R. K. Wang, "Functional evaluation of hemodynamic response during neural activation using optical microangiography integrated with dual wavelength laser speckle imaging," *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 19, No. 2, pp. 026013, February 2014.
- [6] S. Choe, Y. W. Woo, "Application of Optimized Gompertz Algorithm for Estimation of Controlled Drug Release," *Journal of The Korea Society of Computer and Information*, Vol. 19, No. 12, pp. 219-225, December 2014.
- [7] S. P. Oh, T. Seki, K. A. Goss, T. Imamura, Y. Yi, P. K. Donahoe, L. Li, K. Miyazono, P. Dijke, S. Kim, "Activin receptor-like kinase 1 modulates transforming growth factor-beta 1 signaling in the regulation of angiogenesis," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 97, pp. 2626-2631, March 2000.
- [8] C. L. Shovlin, "Hereditary haemorrhagic telangiectasia pathophysiology, diagnosis and treatment," *Blood Reviews*, Vol. 24, pp. 219-225, September 2010.
- [9] T. R. Singh, S. Roy, O. I. Singh, T. Sinam, K. M. Singh, "A new local adaptive thresholding technique in binarization," *International Journal of Computer Science Issues*, Vol. 8, pp. 271-277, November 2011.
- [10] I. G. Fleetwood, G. K. Steingerg, "Arteriovenous malformations," *Lancet*, Vol. 359, No. 9309, pp. 863-873, March 2002.

저 자 소 개



최 세 운

2001: 홍익대학교
전자전기공학부 공학사.
2004: University of Florida,
Electrical and
Computer Eng. 공학석사.
2008: University of Florida,
Biomedical Eng. 공학석사.
2011: University of Florida,
Biomedical Eng. 공학박사.
현 재: 동명대학교 의용공학과 조교수
관심분야: Embedded system,
Biomedical
instrumentation,
Biomedical Optics
Email : sewoon@tu.ac.kr



우 영 운

1991년 8월 : 연세대학교 본대학원
전자공학과(공학석사)
1997년 8월 : 연세대학교 본대학원
전자공학과(공학박사)
1997년 9월~현재 : 동의대학교
멀티미디어공학과 교수
관심분야 : 지능시스템, 패턴인식,
퍼지이론, 의료정보
E-mail : ywwoo@deu.ac.kr