

Angiographic PIV 기법을 이용한 혈액유동의 in-vitro 연구

김국배* · 임남윤** · 정성용** · 이상준**

In vitro application of Angiographic PIV technique to blood flows

Guk Bae Kim*, Nam Yun Lim**, Sung Yong Jung** and Sang Joon Lee†

Abstract

To diagnose the vascular diseases from the viewpoint of hemodynamics, we need detailed quantitative hemodynamic information of related blood flows with a high spatial resolution of tens micrometer and a high temporal resolution in the order of millisecond. For investigating in-vivo hemodynamic phenomena of vascular circulatory diseases, a new diagnosing technique combining a medical radiography and PIV method was newly developed. This technique called 'Angiographic PIV system' consists of a medical X-ray tube, an X-ray CCD camera, a shutter module for generating double pulse-type X-ray, and a synchronizer. Through several preliminary tests, the feasibility of the Angiographic PIV technique was verified. For in-vivo applications to real blood flows, we developed tracer microcapsules, which were optimized to this system, made of a contrast material of iodine and a matrix material of PVA (polyvinylpyrrolidone). In near future, the Angiographic PIV technique will be used for understanding hemodynamic phenomena of vascular diseases and for their early detection.

Key Words : Cardiac vascular disease(심혈관계 질환), Angiographic PIV, Medical X-ray tube (의료용 X 선관), Shutter system (셔터장치)

1. 서 론

심혈관계 질환은 암에 이어 한국인의 두 번째 사망 원인으로, 식생활의 서구화로 인해 환자 수가 급격하게 증가 하고 실정이다. 최근, 혈액의 재순환 영역이나 매우 낮은 전단응력 영역의 발생 등과 같은 비정상적인 혈액유동이 심혈관계 질환의 발전기전 중 하나로 새로이 대두됨에 따라⁽¹⁾ 보다 혈액유동에 대한 정량적이고 정확한 유동정보가 요구되고 있다. 실제, 심혈관계 질환이 주로 발생하는 세동맥 내부 혈액유동을 유체역학적 관점에서 분석하기 위해서는 혈류의 유동정보를 적어도 수십 μm 의 공간분해능과 수 ms 단위의 시

간분해능으로 측정하여야 한다.

현재 병원에서는 초음파 도플러 반향 심장도 검사(ultrasonic Doppler echo cardiography)나 MRI(Magnetic Resonance Imaging), X 선 혈관조영술(X-ray angiography)과 같은 임상용 진단기법들이 심혈관계 질환을 진단하고 연구하는데 사용되고 있다. 하지만 이와 같은 진단장비로는 고분해능으로 혈류역학적 유동정보를 획득하기 힘들다. 초음파 도플러 장비는 각도 의존성이 큰 1 차원 적인 측정기술로 오차율이 크다는 단점이 있고, MRI의 경우 시간분해능이 떨어져 실시간 측정이 어렵고 공간분해능 또한 충분하지 않다. X 선 혈관조영술은 혈관의 구조를 보여주는 동시에 요오드와 같은 조영제를 이용하여 구한 시간밀도곡선으로부터 혈류 속도를 구할 수 있으나,⁽²⁾ 이것 역시 공간분해능이 낮고 정확도에 제한이 있어 심혈관계 질환과 관련된 복잡한 혈액유동의 혈유변학적 특성을 고분해능으로 획득하기에는 적합하지 않다.

한편, 유체역학 분야에서 활발하게 사용되고 있는 정량적인 속도장 측정기법인 PIV(particle image

† 포항공과대학교 기계공학과

E-mail : sjlee@postech.ac.kr

* 포항공과대학교 시스템바이오다이나믹스 연구센터

** 포항공과대학교 기계공학과

velocimetry)는 높은 공간분해능과 수 μs 이하의 시간분해능을 갖는 정량적인 유동장 정보를 제공한다. 하지만 일반적으로 PIV 기법은 유동 내 입자영상을 획득하기 위해 레이저 등과 같은 가시광선을 사용하기 때문에, 생체와 같은 불투명한 물질의 내부 유동이나 혈액과 같은 불투명한 유체 유동에 적용하는 것은 불가능하다.

따라서, 실험적 방법으로 생체 혹은 인체 내부의 혈액유동을 고분해능으로 측정하는 것은 기존의 의학적/공학적 측정기법으로는 아직까지 어려운 실정이다. 더군다나, 심혈관계 질환과 관련된 수 mm의 내경을 갖는 작은 혈관 내부 혈액유동의 유체역학적 정보를 수십 μm 의 공간분해능으로 정량적으로 획득한 바는 아직까지 없다.

최근 본 연구진은 물체에 대한 투과력이 있는 방사광 가속기의 X 선을 이용한 X-ray PIV 기법을 개발하여 소개한 바 있다.⁽³⁾ 이 X-ray PIV 기법은 방사광 가속기의 매우 작은 크기의 광원 및 높은 광량(flux)을 PIV 기법의 광원으로 사용하는 것으로, 생체 내부 유동 및 미세 유동현상 연구에 효과적으로 사용할 수 있다.⁽⁴⁻⁷⁾ X-ray PIV 기법은 심혈관계 질환 관련된 혈액유동을 관측·진단할 수 있는 후보임에도 불구하고, 방사광 가속기 X 선의 높은 피폭량과 낮은 광에너지(photon energy)로 인해 인체와 같은 비교적 두꺼운 생체 샘플에 대해서는 안전성이 확보되지 않아 임상 적용은 어려운 실정이다. 이 문제를 해결하기 위해서는 현재 병원에서 사용되고 있는 임상용 X 선관(X-ray tube)을 PIV 시스템의 광원으로 사용하는 새로운 X-ray PIV 시스템을 개발하여야 한다.

X 선관을 이용하여 유체유동을 해석한 연구는 다음과 같이 몇 차례 수행된 바 있다. Jenneson 등⁽⁸⁾은 X 선관을 사용하여 식물의 뿌리를 가시화하였고, Xiao 와 Amano⁽⁹⁾는 고속의 고체 로켓 추진체 유동을 가시화하였다. 또한 Seeger 등⁽¹⁰⁾은 거품기 등의 유체 속도를 조사한 바 있다. 하지만 일련의 연구들은 심혈관계 질환과 관련된 미세한 혈관 내부의 혈류를 측정하기에는 공간분해능이 너무 낮고, detector로 TV 카메라를 사용하기 때문에 빠른 시간분해능이 요구되는 PIV 기법을 적용하는 것은 불가능하다.

본 연구에서는 임상용 X 선관 및 PIV 전용 X 선 CCD 카메라 등을 사용하여 기존의 X 선 혈관 조영술과 PIV 기법의 장점을 결합한 Angiographic PIV 시스템을 새로이 개발하였다. 본 X-ray PIV 시스템은 심혈관계 질환과 관련된 미세 혈관 내부의 혈액유동을 유체역학적 관점으로 해석할 수 있을 정도의 높은 시간·공간분해능을 가지도록 구성되었다.

2. Angiographic PIV 시스템의 구성

Angiographic PIV 시스템을 구축하기 위해 일부 장비는 일체 개발하고 나머지는 주문제작 하였다. 본 시스템에서 요구되는 디텍터는 두 개의 연속적인 X 선을 PIV 모드로 기록할 수 있어야 하며, 미세혈관 내 혈액의 유동구조를 해석하기 위해 높은 공간분해능과 감광도(sensitivity)를 갖춰야 한다. 현재 상용화되어 있는 X 선 CCD 센서의 픽셀(pixel) 크기는 50 μm 이상이기 때문에 높은 공간분해능을 확보하는 것은 거의 불가능하다. 더군다나, PIV 기법에 필수인 frame straddling 기능을 지원하는 X 선 디텍터는 상용화되어 있지 않다. 따라서 frame straddling 기능을 탑재한 고해상도 X 선 CCD 카메라를 주문 제작하였다. 이 CCD 카메라는 X 선을 가시광영역의 빛으로 형광시켜주는 CsI scintillation crystal 이 CCD 센서 표면에 장착되어있는 PIV 전용 cooled CCD 카메라이다. 본 시스템에 사용된 X 선 CCD 카메라의 사양은 Table 1 에 요약되어 있다.

한편, PIV 계산 수행 시 에러(error) 백터를 최소화시키기 위해서는 보다 선명한 입자영상이 요구된다. 이를 위해서는 X 선관의 광원크기(source size)가 작아야 유리하기 때문에,⁽⁸⁾ 본 시스템의 광원으로 광원크기가 0.3/0.6mm 이고 관전압과 관전류가 각각 40-150 kVp, 100/300 mA 인 이고 X 선관을 사용하였다. 광점합소자(photocoupler) 칩을 이용한 외부 스위치와 동기장치(delay generator)의 TTL 신호를 이용하여 X 선관 및 CCD 카메라, 셔터 모듈 등을 동기시켰다.

임상용으로 제작된 X 선관은 단일 펄스로 X 선이 방출하게 되기 때문에, PIV 기법에 적용하기 위해서는 단일 펄스를 두 개의 연속된 펄스로 나누어 주는 셔터 시스템이 필요하다. 또한 각 펄스의 노출시간(exposure time) 및 시간간격(time interval)을 조절할 수 있어야 하며, X 선관 및 CCD 카메라와 정확하게 동기시킬 수 있어야 한다. 이를 위해 본 연구에서는 회전디스크를 이용한 셔터 장치를 새롭게 개발하였다. 이 장치는 X 선 튜브에서 나오는 하나의 긴 X 선 펄스를 두 개의 chopped 된 X 선 펄스로 만들고, 각 펄스가 CCD 카메라의 두 개의 독립적인 영상 프레임에 기록될 수 있도록 동기화 시켰다.

Table 1 Specification of X-ray CCD camera

Effective area	36 × 23.6 mm ²
Number of pixel	4000 ^(H) × 2672 ^(V)
Cell size (pixel pitch)	9 μm
Scintillator thickness	100 μm
Readout mode	Fast repetition for PIV

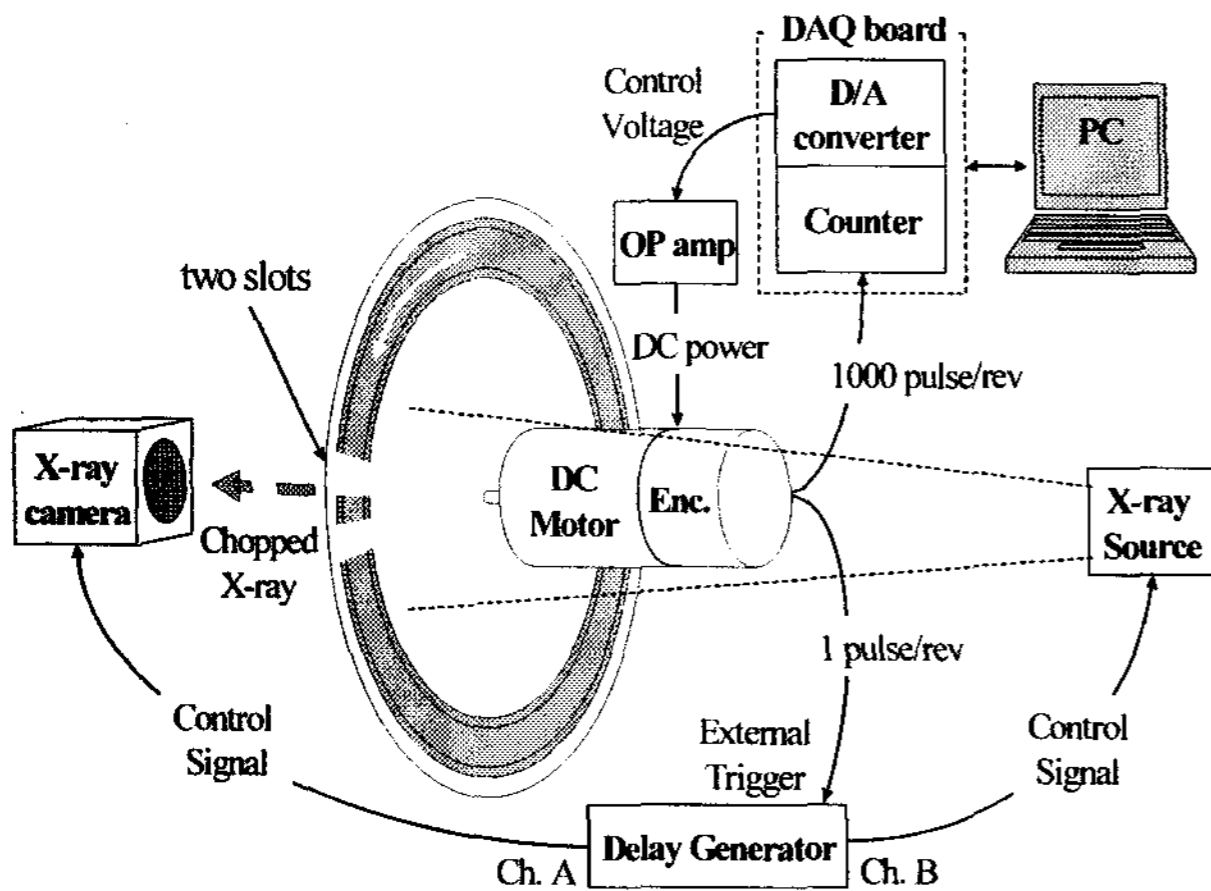


Fig. 1 Schematic diagram of Angiographic PIV system

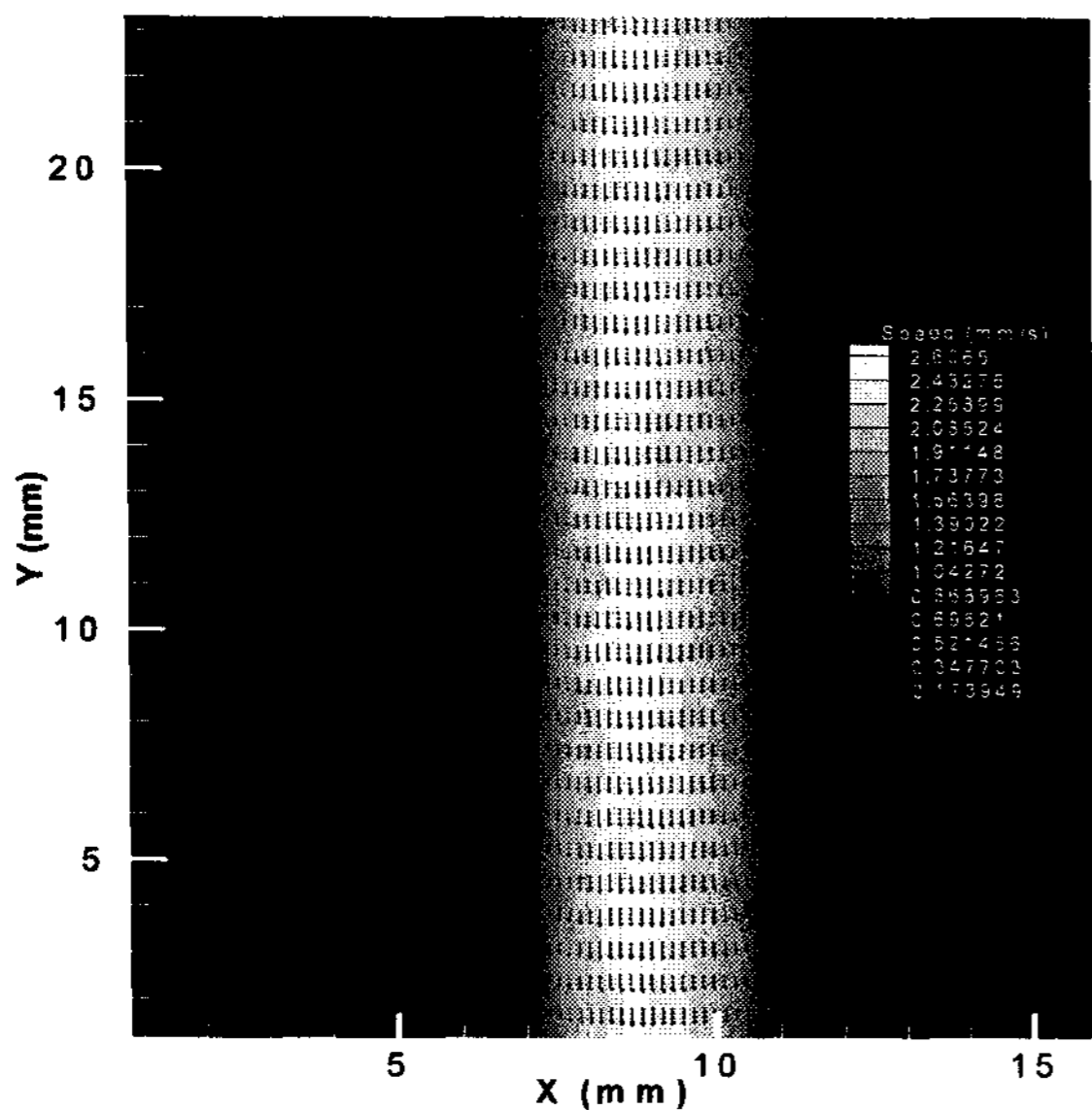


Fig. 2 Typical velocity field distribution of a tube flow

개발된 셔터장치는 인코더를 포함한 DC 서보 (servo) 모터와 제어 유닛, 그리고 X 선 차폐를 위한 디스크로 구성된다. 효과적인 X 선 차폐를 위해 디스크에는 납판이 장착되어 있으며, 회전하는 디스크를 다른 모듈과 동기시키기 위해 두 개의 채널을 갖는 DC 서보 모터가 사용되었다. 첫 번째 인코더 채널은 디스크의 회전속도를 측정하기 위해서 1 회전에 1000 펄스를 출력하고, 다른 인코더 채널은 X 선 CCD 카메라와 X 선관을 동기시키기 위해 1 회전에 1 펄스만을 출력하게 된다. 디스크의 회전속도를 조절하기 위해 D/A converter 와 counter 를 포함한 DAQ 보드를 사용하였으며, 이는 DC 서보 모터와 피드백(feedback) 제어를 하게 된다. X 선 펄스의 길이와 두 펄스 사이의 시간 간격은 디스크의 배치와 모터의 회전속도로 조절

가능하다.

본 셔터장치는 600 rpm 의 회전속도에서 1 ms 이하의 매우 짧은 노출시간을 만들어 낼 수 있다. 이 결과는 기존의 프로그램 입력이 가능한 상용 X 선 셔터 시스템과 비교했을 때 월등히 우수한 성능이다. 그림 1 은 본 연구에서 구축한 시스템의 개략도로, 실제 개발하고자 하는 Angiographic PIV 시스템의 시작품 단계에 해당한다.

3. Angiographic PIV 의 성능 평가

개발된 Angiographic PIV 시스템을 평가하기 위해 불투명한 튜브 내부의 간단한 관유동을 측정하였다. 튜브의 내경은 4 mm 이며, 불투명한 폴리머 재질로 만들어 졌다. 본 실험에서 실제 X 선관으로부터 방출된 하나의 펄스 노출시간은 100 ms 이며, 셔터장치를 사용하여 5 ms 의 노출시간을 갖는 2 개의 X 선 펄스를 20 ms 간격으로 만들었다. 유동은 위에서 아래 방향으로 흐르고 있으며, 사용된 입자는 X 선 흡수율이 큰 산화텅스텐을 사용하였다.

측정된 연속된 유동영상으로부터 PIV 속도장 처리기법을 적용하여 그림 2 과 같은 정량적인 평균속도장 정보를 얻을 수 있다. 벽면에서의 유동이 느리고 관 중앙부분의 유동이 빠른 전형적인 관유동의 속도장 분포를 보여준다. 이 때, 속도벡터 간 공간분해능은 91 μm 이다.

4. Angiographic PIV 기법용 추적입자 개발

개발된 Angiographic PIV 기법을 임상용으로 적용하기 위해 필요한 또 하나의 요구조건은, 생체에 적합한 전용 추적입자를 개발하여야 한다는 것이다. 본 연구에서는 생체적합성을 검증 받은 PVA(polyvinylpyrrolidone)을 추적입자의 matrix 물질로 사용하였으며, X-ray에 대한 흡수대비 (absorption-contrast)가 크고 현재 임상용으로 사용되고 있는 요오드(iodine)계열의 조영제(contrast material, CM)인 Iopamidol을 bioactive compound로 사용하였다. PVA와 CM을 캡슐화(encapsulation)하는 방법으로 약물전달시스템(drug delivery system) 연구에서 사용되고 있는 방법 중의 하나인 W/O-에멀전 (water in oil emulsion)방식을 선택하였다. 본 방식은 지용성(oil-soluble) 용매 안에 수용성(water-soluble)인 PVA와 CM 혼합액을 수십 마이크로미터 크기의 droplet으로 만든 후, PVA를 cross-linking 시켜 CM을 캡슐화함으로써 최종적으로 CM microcapsule을 제작하였다.

X-ray PIV 시스템에 적합한 CM 캡슐 추적입자를 만들기 위해 PVA 와 CM 의 농도, 부피비, 교반기의 속도 및 크기 등을 변화시키면서 취득한 입자영상을 비교하는 연구를 수행하였으며, 최종적

으로 본 시스템에 적합한 20-60 μm 직경의 CM microcapsule 추적입자를 만들 수 있었다. 그림 3은 제작된 CM microcapsule의 X선 영상 및 SEM(scanning electron microscope) 영상을 보여주고 있다. X선 영상(Figs. 2A & 2B)에서 볼 수 있듯이, CM 캡슐화 유무에 따라 X선의 흡수도 차이가 크며, intensity 분포에서도 정량적으로 차이가 남을 확인할 수 있다.

제작된 CM microcapsule을 사용하여 Angiographic PIV 시스템의 in-vitro 적용 연구를 위해, 원형관 내부에 글리세린 유동 및 혈액유동을 흘려 보내고 이 흐름의 정량적인 속도장 결과를 획득하는 연구를 수행하고 있다.

5. 결 론

본 연구에서는 임상용 혈관조영술과 PIV 속도장 측정기법의 장점을 합친 새로운 Angiographic PIV 시스템을 개발하였다. 일련의 성능 평가과정을 통해 본 시스템은 기존의 의학적/공학적인 측정기법들보다 우수한 공간분해능 및 시간분해능을 가지는 것으로 나타났다. 또한, 생체적합한 전용 추적입자를 개발함으로써 본 기법을 인체에 적용할 수 있는 가능성을 확보하게 되었다. 추후, 본 시스템을 동물실험에 적용할 예정이며, 앞으로 심혈관계 질환과 관련된 혈류의 유동특성에 대한 다양한 유체역학적 정보를 in vivo로 제공할 뿐만 아니라 새로운 임상장비로도 개발될 수 있을 것으로 사료된다.

후 기

본 연구는 2007년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 시스템바이오다이 나믹스 국가핵심연구센터(R15-2004-033-06002-0)의 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Malek, A., Alper, S. and Izumo, S., 1999, "Hemodynamic Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis," JAMA, Vol.282, pp. 2035~2042.
- 2) Tenjin, H. et al., 1998, "Evaluation of Intraaneurysmal Blood Velocity by Time-Density Curve Analysis and Digital Subtraction Angiography," Am. J. Neuroradiol., Vol. 19, pp. 1303~1307.
- 3) Lee, S. J. and Kim, G. B., 2003, "X-ray Particle Image Velocimetry for Measuring Quantitative Flow Information Inside Opaque Objects," J. Appl. Phys., Vol. 94, pp. 3620~3623.

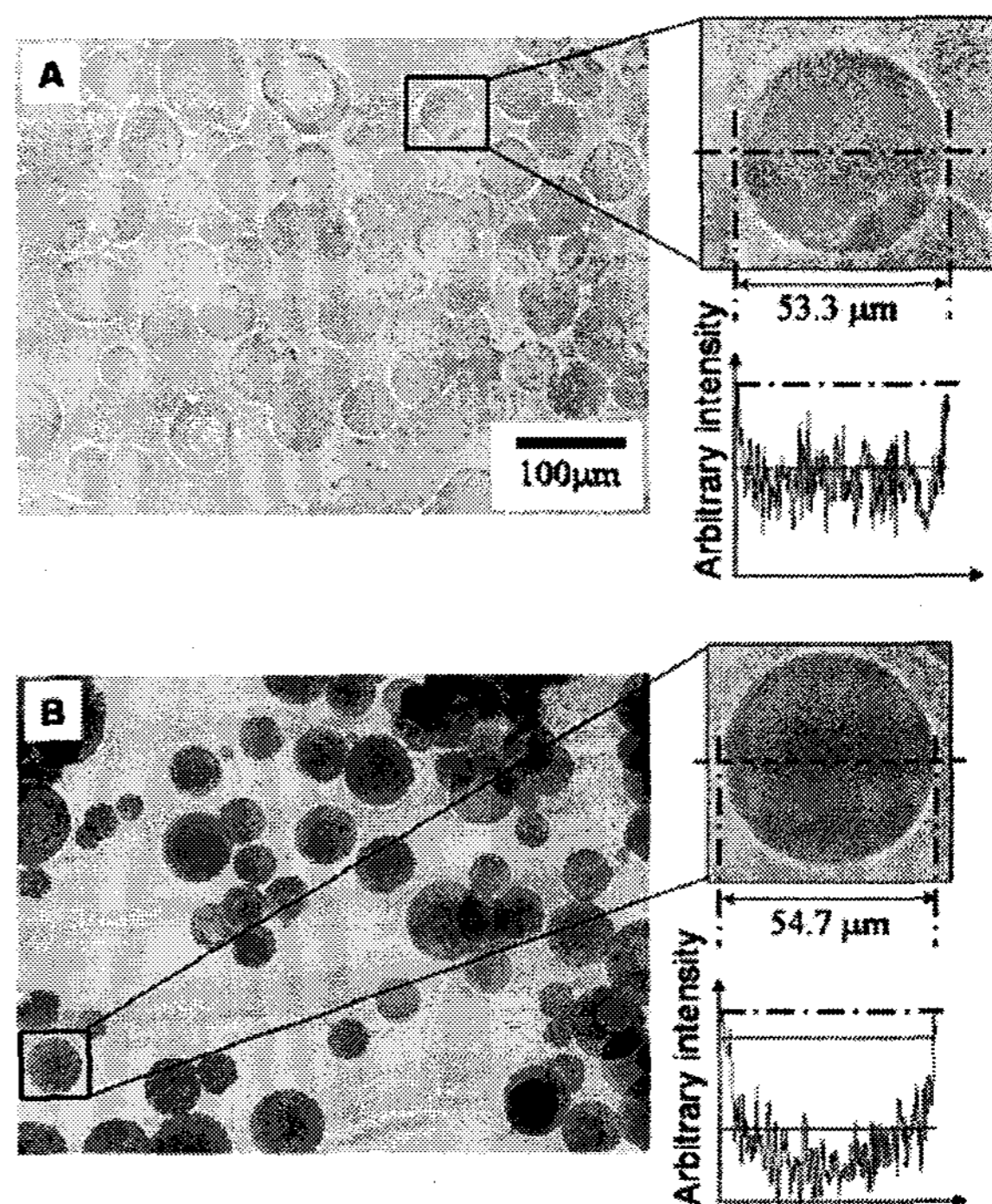


Fig. 3 CM microcapsules for Angiographic PIV method; (A) X-ray image of microcapsules without CM; (B) X-ray image of CM microcapsules

- 4) Lee, S. J. and Kim, G. B., 2005, "Synchrotron Micro-imaging Technique for Measuring the Velocity Field of Real Blood Flows," J. Appl. Phys., Vol. 97, 064701.
- 5) Lee, S. J. and Kim, S., 2005, "Simultaneous Measurement of Size and Velocity of Microbubbles Moving in An Opaque Tube using an X-ray Particle Tracking Velocimetry Technique," Exp. in Fluids, Vol. 39, pp. 492~497.
- 6) Kim, G. B. and Lee, S. J., 2006, "X-ray PIV Measurements of Blood Flows without Tracer Particles," Exp. in Fluids, Vol. 41, pp. 195~200.
- 7) Lee, S. J., Kim, G. B., Kim, S., Kim, Y. M. and Yoon, H. S., 2007, "X-ray Micro-imaging of Flows in Opaque Conduits," J. Visualization, Vol. 10, pp. 29~32.
- 8) Jenneson, P. M., Gilboy, W. B., Morton, E. J. and Gregory, P. J., 2003, "An X-ray Micro-tomography System Optimized for the Low-dose Study of Living Organisms," Appl. Radiat. Isotopes, Vol. 58, pp. 177~181.
- 9) Xiao, Y. and Amano, R. S., 2005, "New Method to Determine the Velocities of Particles on a Solid Propellant Surface in a Solid Rocket Motor," J. Heat Trans. ASME, Vol. 127, pp. 1057~1061.
- 10) Seeger, A. et al., 2001, "X-ray Based Assessment of the Three-dimensional Velocity of the Liquid Phase in a Bubble Column," Exp. in Fluids, Vol. 31, pp. 193~201.