관절염 진단용 광음향 이미징 시스템 개발을 위한 선행 연구

The Journal Korean Society of Physical Therapy

■윤종인, 박지원[1]
■대구가톨릭대학교 의료과학대학 의공학과, [1]대구가톨릭대학교 의료과학대학 물리치료학과

A Preliminary Study on Developing a Photoacoustic Imaging System for Inflammatory Arthritis Diagnosis

Jong-In Youn, PhD; Ji-Won Park, PT, MT, PhD[1]

Department of Biomedical Engineering, College of Medical Science, Catholic University of Daegu; [1]Department of Physical Therapy, College of Medical Science, Catholic University of Daegu

Purpose: The goal of this study was to investigate the feasibility for the early diagnosis of inflammatory arthritis by the reconstruction of three-dimensional photoacoustic imaging with a tissue phantom.

Methods: Q-switched Nd:YAG laser (l = 532 nm) was applied to a tissue phantom to generate photoacoustic waves, and the acquired photoacoustic signals at different positions around the sample were used to recombine the distribution of the optical absorption and the images were subsequently generated through a reconstruction algorithm.

Results: From the acquired photoacoustic signals, the surface andinner core of the phantom was clearly distinguished. Furthermore, the back-projection algorithm was able to reconstruct two-dimensional and three-dimensional photoacoustic images that contained the optical absorption property information of the tissue phantom.

Conclusion: The results indicate that the photoacoustic imaging technique has many advantages such as high optical contrast and high acoustic resolution. The acquired images can be used for the early diagnosis of inflammatory arthritis by the structural information obtained from the region of interest.

Keywords: Photoacoustic imaging, Thermoelastic expansion, Tissue phantom, Inflammatory arthritis

논문접수일: 2010년 6월 23일
게재승인일: 2010년 8월 8일
교신저자: 박지원, mylovept@hanmail.net

Ⅰ. 서론

관절염(arthritis)은 성인에게 나타나는 기능 장애와 관절 통증의 가장 흔한 원인으로 물리치료사가 치료해야 할 근골격계 질환 중 높은 비중을 차지하고 있으며, 관절염의 종류는 류마토이드 관절염(rheumatoid arthritis), 골관절염(osteoarthritis), 혈우병성 관절염(haemophilic arthritis), 통풍(gout) 등 다양하게 분류한다.[1]

관절염을 치료하기 위하여 진단이 차지하는 부분은 매우 크다고 할 수 있는데 현재까지 관절염의 진단은 주로 임상양상과 단순 방사선 촬영, 관절 조영술과, 자기 공명 촬영 등으로 이루어져 왔다.[1-4] 이러한 진단법들은 각각의 장점을 지니고 있으나 단순 방사선 촬영에서는 관절연골을 직접 볼 수 없으므로 연골 두께의 감소 및 퇴화를 정확히 평가할 수 없고 관절 연골의 초기 변화를 발견하기 어렵다.[5-7] 관절 조영술은 침습적 검사로 인하여 환자들에게 불편함을 야기하므로 일반적인 임상적 사용에 있어서는 이상적이지 않다.[4] 자기 공명 영상 촬영은 단순 방사선 촬영으로 볼 수 없는 인대, 반월상 연골 및 연골 손상 정도 등의 근골격계를 잘 관찰할 수 있지만 연골의 초기 손상 상태에 관한 정보의 제공에는 제한점이 있다.[8-13] 최근에는 고자장 MR System과 Software를 기반으로 하여 관절 연골의 형태 및 그 구성의 변화에 대한 생체내 양적 분석이 가능한 T2 map 기법이 사용되고 있다.[12,14,15] 하지만 기본적으로 고비용으로 진료의가 직접적으로 검사하기에는 어려운 단점이 존재하며, 물

리치료 중재 후 즉각적인 효과를 규명하는 데 있어서도 시공간적인 제한이 따르게 된다.

관절염에 대한 치료는 물리치료사에게 중요한 업무로 자리잡아 왔으며 최근에는 다양한 치료기법에 의한 효과를 신체조성,[5,6] K-WOMAC Index,[2] 균형검사,[2,3] 근력검사,[3] 체력,[16] 등속성 근기능 검사,[5] 골밀도 검사,[6] 등을 이용하여 규명하려는 연구들이 수행되어 왔다. 하지만 대부분 관절내에서의 염증을 직접적인 상태에서 평가하는 것이 아닌 임상적 양상이나 간접적인 방법으로 치료 효과를 규명하는 것에 그쳐 왔다. 따라서 물리치료 연구 분야에서도 간단한 측정법을 통해 관절염의 진행 상태를 측정하고 치료 후 객관적인 데이터에 근거한 염증의 상태를 파악하는 것은 치료기술의 발전에 있어서도 중요한 부분을 차지할 수 있다.

관절염의 진단에 있어서 조기 진단은 치료의 예후를 결정하는데 있어서 중요한 부분을 차지한다. 일반적으로 연골의 염증 및 퇴화로 인한 관절염의 진단을 위해 사용되어 온 관절 조영술, 자기 공명 영상 촬영, 초음파 음향 이미징 기술 등은 조기 진단을 하는 데 어려움이 있다.[11] 따라서 적합한 치료나 새로운 약물의 개발을 위해서는 관절염의 진단과 염증의 정도를 조기에 모니터링하는 기술이 절대적으로 필요하다.

이러한 필요성을 충족할 수 있는 기술로서 광음향 이미징 기법이 대두되고 있다. 광음향 이미징은 높은 광 대조비와 초음파 해상도를 결합한 형태로서, 레이저 빛이 조직에 투과되면 열탄성팽창으로 인해 초음파가 발생하게 된다.[10,17-20] 광음향파에 의해 생성된 이 빛은 초음파 변환기에 의해 측정할 수 있으며, 얻어진 신호는 reconstruction 알고리즘을 통해 생체조직의 각 위치에 따른 광 흡수 분포도로 이미지를 구현할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 조직의 광흡수 분포도를 통해 조직의 형태와 생리적인 변화를 알 수 있고, 광학적 특성을 통해 관절의 비정상적인 산소도나 류마티즘에 의해 증가된 혈관형성에 관한 정보를 얻을 수 있는 광음향 시스템을 제작하고 tissue phantom으로 이미징 알고리즘을 분석한 후 삼차원으로 광음향 이미지를 재구성하는 것을 목적으로 하였다.

II. 연구방법

1. Tissue phantom 제작

생체조직에는 빛이 조직에 입사함에 따라 광학적 특성이 존재하는데, 이 광학적 특성에는 흡수계수, 산란계수, 굴절률과 이방성계수 등이 있다. 본 실험에 사용된 tissue phantom은 생체조직과 유사한 형태로 제작하기 위해 실리콘과 산란물질들을 적정한 비율로 만들었다.[14] Tissue phantom의 제작을 위해 실리콘과 산란물질인 TiO2 0.5%를 초음파를 이용하여 섞어주고 경화제와 함께 넣은 후 직경이 6.3 mm인 틀에 부은 후 중심에 철심(직경: 0.5 mm)을 위치시킨 후 약 2일간 굳혀서 완성하였다. Tissue phantom의 중앙에 철심을 넣은 이유는 관절의 중앙 뼈와 유사한 형태로 제작하기 위함이며, 또한 이 철심은 단면의 광음향 이미징 구현시 중앙의 위치를 파악할 수 있는 지표로도 사용될 수 있도록 하였다. 완성된 tissue phantom은 적분구의 샘플위치에 위치시켜서 할로겐 광원을 투과시켜 적분구에 부착된 spectrometer (Ocean optics, USB4000)를 통해 300~1100 nm 파장대의 반사값과 투과값을 얻어내었다. 얻어진 값들을 Inverse-adding doubling 프로그램을 이용하여 산란계수와 흡수계수를 알아냄으로써 본 연구에서 사용된 Q-switched Nd:YAG laser의 532 nm 파장에서 가장 산란이 많이 일어나고 thermal expansion과 광음향이 잘 일어날 수 있도록 하는 광학적 특성을 지니고 있는 tissue phantom을 완성하였다. 완성된 샘플은 X-ray 영상장비를 통해 철심 위치를 체크하였다(Figure 1).

Figure 1. Tissue phantom with a steel wire (up) and it's X-ray image (down).

2. 광음향 시스템 구성

본 연구의 시스템에서 광음향을 만들어내기 위한 광원으로는 14 ns의 펄스폭을 가진 frequency doubled Q-switched Nd:YAG laser (l = 532 nm, LS2139, Lotis TII, Minsk, 벨라루스)를 사용하였다. 사용된 acoustic sensor는 10 MHz immersion type 센서로 (XMS-310-B, Olympus, 미국) 직경이 3 mm이고 길이가 3 mm인 실린더 형태이다. 본 시스템을 이용한 모든 실험에서는 25 Hz의 repetition rate와 20 mJ/ cm^2 이하의 pulse energy (maximum permissible exposure from European regulations, ANSI limit from USA)로 유지하였다. PI 시스템은 3차원 영상을 얻기 위해 3축 전동모터가 달린 X-Y-Z coordinate system이 장착되었고, 생체조직의 투과가 상대적으로 좋으면서 조직 내 chromophore들의 흡수가 일어나는 532 nm로 튜닝된 14 ns의 펄스폭과 25 Hz의 pulse repetition rate을 가진 Q-switched Nd:YAG laser를 샘플에 조사하였다. 샘플과 immersion type acoustic transducer는 water

tank에 담그고, 레이저 빔이 조사되는 곳에 transducer를 위치시켜 샘플을 X-Y평면을 축으로 50씩 회전시키면서 72 steps 광음향이 나오는 신호를 획득하였다. 광음향 신호는 preamplifier (PR5072, Olympus, 미국)를 통해 증폭되고, 획득된 증폭신호는 디지털 oscilloscope (TDS 540B, Tektronics)에 의해 저장되었으며 PC로 전송되어 back-projection 알고리즘을 이용해 이미지화하였다 (Figure 2). X-Y평면으로 광음향신호의 획득이 끝나면 Z-축으로 샘플을 2mm씩 이동하면서 위의 과정을 반복하였다. 여기에 사용된 Back-projection알고리즘은 얻어진 신호를 시간 도메인에서 이미지 도메인으로 변환한 후에 각 각도에서 얻어진 신호를 바탕으로 재구성하였다. 알고리즘에서 사용된 음파속도는 생체조직 내 속도를 기준으로 하여 1540 m/sec로 설정하여 실험을 진행하였다.

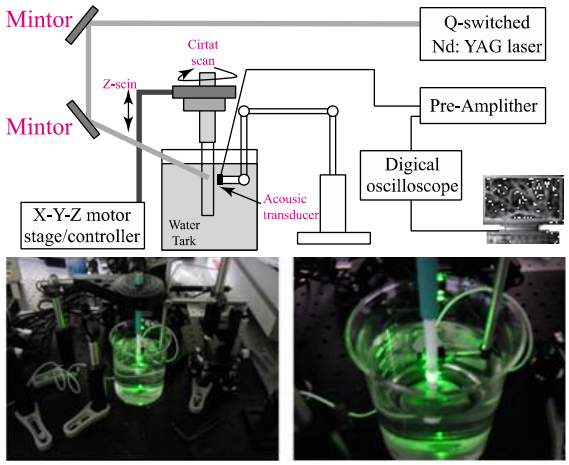

Figure 2. Schematic of photoacoustic imaging system (up) and photographs of the system (down).

III. 결과

1. 광음향을 통해 얻어진 1차 신호처리

제작된 tissue phantom에서 얻어진 raw data는 다음과 같다 (Figure 3). 얻어진 신호에서 왼쪽 처음에 강하게 나오는 광음향 신호는 물과 tissue phantom의 경계면에서 반사되어 나오는 표면을 가리키며 두 번째 나오는 신호는 tissue phantom의 중앙부분에 위치한 철심과 실리콘의 경계면에서 반사되어 나오는 신호이다.

Figure 1의 신호를 바탕으로 2차원 이미지를 구현하기 위한 방법을 서술하면, 위치 $\vec{r}$ 와 시간 t 의 함수로 표현되는 광 음향 신호 $p(\vec{r},t)$ 의 일반적인 공식은 다음과 같이 표현된다.[18]

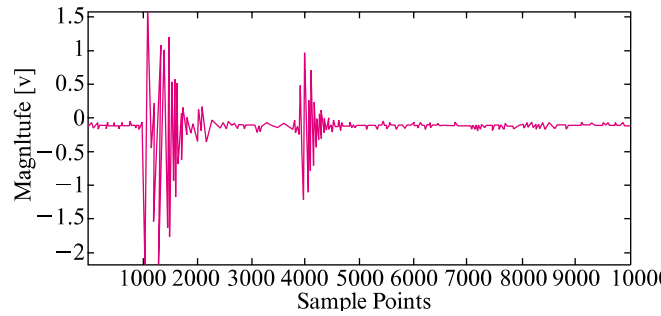

Figure 3. Photoacoustic signal (raw data) acquiredby the acoustic transducer.

$$\left(\nabla^2 - \frac{1}{\upsilon_s^2}\frac{\partial^2}{\partial t^2}\right) p(\vec{r},t) = -\frac{\beta}{\kappa\upsilon_s^2}\frac{\partial^2 T(\vec{r},t)}{\partial t^2} \tag{1.1}$$

왼쪽 공식은 파동의 진행을 나타내고 오른쪽 공식은 레이저 광원에 의한 온도 상승을 나타낸다. 여기서, u_s는 소리의 속도를, k는 isothermal compressibility (물과 soft tissue에서 약 5 × $10^{-10}$$Pa^{-1}$ 값을 가짐), b는 부피 팽창에 의한 열 계수 (근육조직에서 약 4 × $10^{-4}$$K^{-1}$ 값을 가짐)를 의미한다. 여기서 온도 상승과 관련된 함수 T 는 thermal confinement 조건 하에서 단위 시간당 부피의 증가량을 나타내는 함수 H 와 다음과 같은 관계를 가지며

$$\rho C_V \frac{\partial T(\vec{r},t)}{\partial t} = H(\vec{r},t) \tag{1.2}$$

H 는 광 에너지 흡수량 $A(\vec{r})$ 와 비례관계에 있다. 여기서 r는 밀도를 나타내며 (물과 soft tissue에서 약 1000 Kg/m^3값을 가짐), C_V는 일정 부피에서의 열용량을 나타낸다. 식 (1.1)과 식 (1.2)를 이용하여 다시 표현하면 다음과 같이 표현된다. 여기서, C_P는 일정 압력에서의 열용량을 나타낸다.

$$\left(\nabla^2 - \frac{1}{\upsilon_s^2}\frac{\partial^2}{\partial t^2}\right) p(\vec{r},t) = -\frac{\beta}{C_P}\frac{\partial H}{\partial t} \tag{1.3}$$

식 (1.3)에서 알 수 있는 것은 시간에 따라 변하는 heating, 즉 광원이 펄스 형태로 조사되었을 경우에만 광 음향 신호가 만들어진다는 것이다.

레이저 에너지가 이미지 평면에서 균일하다고 가정하면 $A(\vec{r})$ 은 광 흡수량의 분포를 나타내며 식 (1.3)은 다음과 같이 표현된다.

$$p(\vec{r},t)=\frac{I_0\beta}{4\pi C_P}\iiint\frac{d^3r'}{|r-r'|}A(\vec{r})T'(t') \quad (1.4)$$

결국 광 음향 신호는 생체조직 내부의 광 흡수율의 상대적인 크기를 나타냄을 알 수 있다. Figure 1과 같이 구성된 시스템을 통하여 얻어진 광음향 신호는 back-projection algorithm을 이용하여 생체조직 내부의 광 흡수율 분포를 나타내는 2차원 영상으로 재구성될 수 있다. 재구성에 사용되는 공식은 다음과 같다.[18]

$$A(\vec{r})=-\frac{r_0^2C_P}{2\pi I_0\upsilon_s^4\beta}\int_{\theta_0}d\theta_0\frac{1}{t}\frac{\partial p(\vec{r}_0,t)}{\partial t}\Bigg|_{t=|\vec{r}_0-\vec{r}|/\upsilon_s} \quad (1.5)$$

여기서 θ_0 는 스캔에 사용된 각도이다. 참고로 생체조직 내부의 소리 속도는 1540 m/sec를 사용하였다.

2. 광음향 신호를 이용한 다차원 영상 획득

Figure 4는 위와 같은 방식을 이용하여 tissue phantom으로부터 얻어진 광음향 신호를 2차원으로 재구성하여 이미지화 한 것이다. Figure 4a는 팬텀의 철심을 기준으로 원형으로 5°씩 돌리면서 얻은 A-scan(깊이 방향) 초음파 신호들의 조합을 영상으로 나타낸 것이고, Figure 4b는 Figure 4a를 재구성하여 얻은 팬텀의 단면 영상이다. 따라서 생체조직 내부의 3차원 광 흡수율 분포는 각각의 ΔZ 위치에서 식 (1.5)를 이용하여 얻은 단면 영상들의 조합으로 쉽게 구할 수 있다. Figure 4b의 광음향 이미지에서 알 수 있듯이 철심의 크기가 실제 철심의 크기에 비해 상대적으로 작게 나타남을 볼 수 있다. 이는 레이저 빛이 tissue phantom의 깊이 방향으로 진행 시 빛의 확산 및 흡수로 인해 광음향 신호가 약해졌음을 알 수 있다.

3차원 이미지를 만들기 위해 먼저 tissue phantom을 PI 시스템의 Z-축 방향으로 위치시키고 circular rotation을 행하였다. circular rotation은 1.5° 간격으로 총 240개의 A-sacn 광음향 신호를 얻었고, Z-축 방향으로 300 mm씩 아래로 이동하면서 총 32개의 cross-section 이미지를 얻었다. 따라서 얻어진 삼차원 볼륨이미지의 크기는 약 9.6 mm이다. 식 (1.7)을 이용하여 얻은 광음향 신호의 재구성을 통하여 2차원 cross-sectional 영상들을 Figure 5a와 같이 순차적으로 stack하여 3차원 viewer program인 Image J를 통하여 3방향(transverse, sagittal & frontal views)에 대한 단면 영상을 구현하였다(Figure 5b).

IV. 고찰

초음파를 이용한 의료장비는 의술의 발전을 가져왔고 많은 진단에 초음파를 이용한 영상이 참고자료로 사용되고 있다. 초음파 의료영상장비의 작동 원리는 외부에서 발사된 초음파가 인체의 피부조직을 통과하고 각 부위에서 반사된 초음파를 탐지함으로 영상으로 전환이 가능하다.[18]

초음파 장치와 광음향 이미징 장치는 모두 피부를 이동하는 초음파의 속도가 정확히 측정되어야만 정확한 영상처리가 가능한 원리를 갖고 있다. 초음파의 반응속도를 측정하는 방법은 여러 가지 형태로 접근할 수 있지만 실제 속도를 측정할 수 있는 기술적인 방법에는 제한이 있다.[17,18] 우선 음파의 속도를 피부

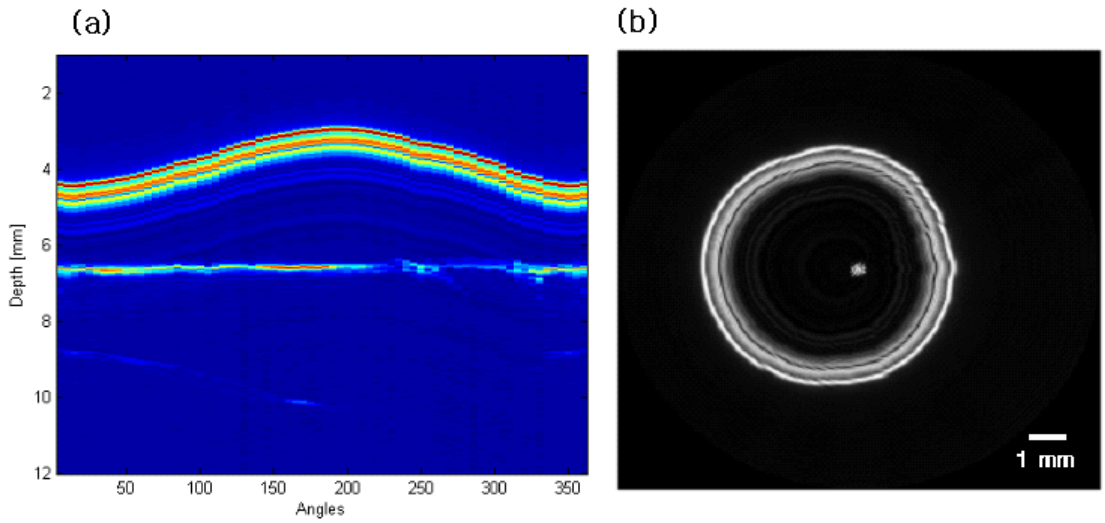

Figure 4. Photoacoustic raw data with a spherical shape scanning at 5ostepwise increase (a) and tissue phantom cross-sectional image after reconstruction (b).

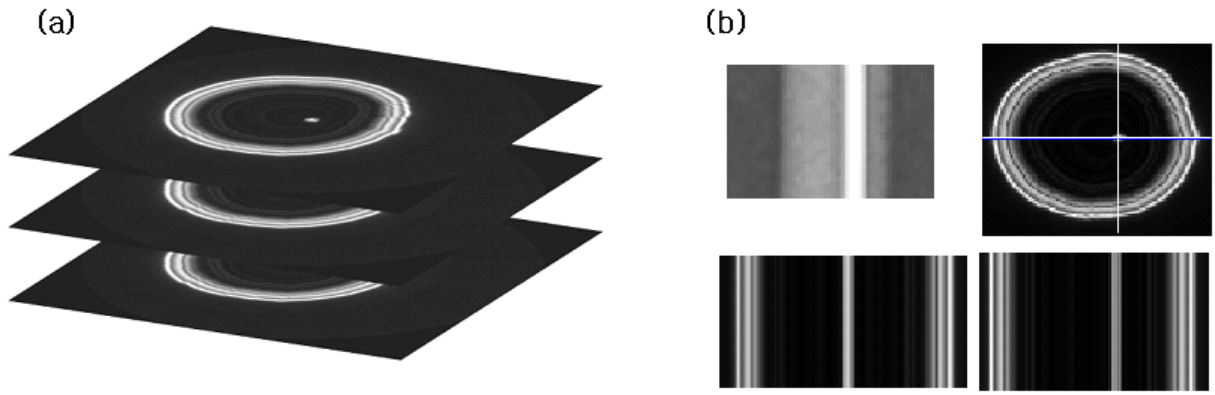

Figure 5. Stack of 2-D cross-sectional images of tissue phantom (a), and photoacoustic 3-D images of tissue phantom (b): X-ray image of the scanned tissue phantom volume (up-left), transverse view of the phantom (up-right), sagittal view of the phantom (down-left), and frontal view of the phantom (down-right).

조직 내에서 수분과 기타 인체에 포함된 액체의 간섭을 피해서 정확히 측정할 수 있는 센서가 없다. 음파속도 측정은 간접적인 측정에 의존해야 하는데 전자장비가 피부조직 내에 장치될 수 있을 정도로 소형화된다고 해도 무선, 유선장비에 상관없이 음파측정에 사용되는 신호가 피부조직내의 액체와 간섭을 일으켜 정확한 측정이 힘들다. 피부조직 및 인체 내의 온도를 실시간으로 측정할 수 있는 장비의 개발 또한 이와 같은 이유에서 곤란을 겪고 있다.

초음파 영상기 및 광음향 이미징 시스템에 사용되는 음파의 속도는 평균적으로 1540 m/s로 정해져 있다. 하지만 정밀한 측정을 통해 얻은 결과는 피부조직의 종류에 따라 최소 1350 m/s에서 1700 m/s에 이르는 다양한 속도장을 보이고 있다. 실제 음파속도와 영상 재구성에 사용되는 음파속도가 커다란 차이를 보인다면 재구성된 영상의 정확도가 떨어질 수 있다. 최근 사용되기 시작한 광음향 이미징 기술은 초음파 영상기와 작동원리가 유사하지만 일정한 간격으로 발사되는 빛을 이용해서 초음파를 만드는 방법에 초음파 음원의 차이가 있다. 발사된 빛은 피부조직에 열팽창(thermoelastic expansion) 현상을 야기하고 이로 인해 초음파가 발생된다.

광음향 이미징 장치에서 발생된 초음파를 탐지하기 위해서 사용되는 센서는 acoustic 센서로 생체조직 내 액체에 간섭을 적게 받는 특징이 있다. 광음향 이미징 기술은 가슴과 뇌와 같은 동물이나 인간의 조직을 이미징하는 데 있어서 높은 대조비와 공간적 분해능을 동시에 얻을 수 있는 기술이다. 이는 초음파 이미징의 높은 분해능과 광 이미징의 높은 대조비를 성공적으로 결합시킬 수 있기 때문이다. 광음향 이미징 기술이 활용될 수 있는 분야들로는 (1) 레이저 기반의 광음향 토모그래피를 이용한 피부 조직에 대한 미시적 이미징, (2) 근적외선 혹은 라디오파를 이용한 유방암의 조기 검진, (3) 해부학적 정보와 생리적 정보를 동시에 제공해 줄 수 있는 작은 동물들에 대한 이미징 등을 들 수 있다. 최근 개발되고 있는 광학을 이용한 연골의 진단에는 근적외선 분광학기법(near- infrared spectroscopy)을 이용하여 관절 윤활액(synovial fluid)을 측정함으로써 관절염의 상태를 예측하는 기술과 근적외선 확산광 토모그래피(NIR diffuse optical tomography, DOT)를 이용하여 관절염을 진단하거나 광결맞음성 단층촬영기술(optical coherence tomography, OCT)을 이용하여 이미지를 구현해내는 등 다양한 기술들이 있다.[8,9,14,18,19] 그러나 광학과 조직의 고질적인 문제인 조직 내 빛의 산란으로 인해 기존의 광학 이미징 기술로는 임상에서 조직내부의 관절속을 비침습적인 방법으로 측정할 수 없으며, 병변을 구분하기에는 그 이미지의 질이 현저하게 떨어진다. 예를 들어 DOT의 경우 공간해상도가 약 5 mm밖에 되지 않기 때문에 손이나 발의 관절과 같은 작은 관절을 관찰하기에는 충분하지 않다. 반면 광음향 이미징 기술은 현재 복합물질 응고제의 성분분석이나 광음향분광기술의 형태로 연구 및 산업분야에서 활발하게 개발되고 있다. 의학적 적용의 관점에서 보면 이 광음향 이미징은 범용으로 쓰이는 X선과는 다른 비이온화 파(non-ionizing wave)로서 생체조직에 무해하고, 순수한 광 이미징 기술의 단점인 광산란으로 인한 조직 내 투과깊이의 제한을 극복할 수 있다.

본 연구를 통해 광음향 이미징 기술이 생체조직을 비침습적인 방법으로 구현해 낼 수 있음을 확인할 수 있었다. 하지만 얻어진 광음향 신호의 공간 해상도는 초음파 주파수와 rotating angle의 간격에 의존하므로 적절한 주파수를 설정하고 rotating angle을 최소화하면서 실시간으로 이미지를 구현해내는 데는 어려움이 있는 것으로 사료된다. 향후 트랜스듀서 어레이 방식을 채택하여 섬세한 scanning을 통해 공간해상도를 좀 더 향상시키고, 일정하지 않은 광흡수 분포로 인해 발생하는 원하지 않는 에러를 없애고 대조도를 높이기 위한 여러 신호처리 방법들을 구현해 볼 계획이다. 그 중에서도 최근 개발된 delay-and-sum-

focus-forming 알고리즘을 적용하여 향상된 어레이 방식의 시스템으로 샘플의 부피에 따라 이동하는 음향과 신호 응답 처짐이 동일한 부분을 선택적으로 윈도우하여 이미지화하는 시도를 해보고자 한다. 또한 유사연구에서 고려하지 않았던 생체조직 각 위치에서의 광음향 속도를 연부조직의 값으로 지정하여 계산하였는데 다양한 모델링을 통해 생체조직 내 광음향 속도의 차이가 어떻게 실제로 이미징에 영향을 미치는지도 구현해볼 계획이다. 또한 본 연구는 광음향 이미징 시스템의 장점인 높은 광 대조비와 초음파 해상도를 이용하여 관절 내 혈류역학 변화나 헤모글로빈 농도, 혈액 내 산소포화도 등과 같은 여러 가지 다양한 기능성 이미징 시스템을 추가 개발함으로써 물리치료 분야에서 사용할 수 있는 임상 진단 장비를 구축하는 데 도움이 될 것이다.

V. 결론

본 연구를 통하여 개발된 삼차원 photoacoustic imaging 시스템은 높은 광 대조비와 초음파 해상도를 결합한 형태로서, 레이저 빛이 조직에 투과되면 열탄성팽창으로 인해 초음파가 발생하게 된다. 광음향파에 의해 생성된 이 빛은 초음파 변환기에 의해 측정할 수 있으며, 얻어진 신호는 reconstruction 알고리즘을 통해 생체조직의 각 위치에 따른 광 흡수 분포도로 이미지를 구현할 수 있다. 본 연구에서는 tissue phantom을 통해 이미징 기술 및 알고리즘을 구현하고 삼차원 광음향 시스템으로 삼차원 이미지를 재구성함으로써 관절염 진단에 맞는 임상 기기 시스템 개발의 계기를 마련할 수 있다.

Author Contributions

Research design: Youn JI, Park JW
Acquisition of data: Youn JI
Analysis and interpretation of data: Youn JI, Park JW
Drafting of the manuscript: Youn JI, Park JW
Administrative, technical, and material support: Youn JI, Park JW
Research supervision: Youn JI, Park JW

Acknowledgement

이 논문은 2007년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업 연구임.
(KRF-313-2007-2-D00961)

참고문헌

1. Kim SM, Song JM. The efficacy of community-bsed rehabilitation exercise to improve physical function in old women with knee arthritis. J Kor Soc Phys Ther. 2010;22(1):9-17.
2. Yi SJ, Lee HJ, Woo YK. Validity and reliability of the western ontario and m cmaster universities osteoarthritis index (WOMAC)-VA 3.0 in hip and knee osteoarthritis patients. Journal of the Korean Academy of University Trained Physical Therapists. 2008;15(2):20-9.
3. Lee HY. Comparison of effects among tai-chi exercise, aquatic exercise, and a self-help program for patients with knee osteoarthritis. Journal of Korean Academy of Nursing. 2006;36(3):571-80.
4. Cho JH, Park CS, Lee SY et al. MR T2 map technique: how to assess changes in cartilage of patients with osteoarthritis of the knee. Korean Journal of Medical Physics. 2009;20(4):298-307.
5. Jee YS, Choi PB, Kim CJ et al. Influence of each other rehabilitative exercise therapies` modes on body composition and isokinetic functional levels in patients with osteoarthritis. Korean Journal of Sports Medicine. 2006;24(1):55-63.
6. Choi PB, Lee DT, Jin JK. Effects of aqua-exercises and knee joint-exercises on body composition and bone mineral density levels in elderly with osteoarthritis. The Korean Journal of Physical Education-Humanities and Social Sciences. 2007;46(2s):379-87.
7. Hong SH, Kong KY, Chung HW et al. Sonographic evaluation of femoral articular cartilage in the knee. Journal of the Korean Radiological Society. 2000;42:983-7.
8. Beuthan J, Netz U, Minet O et al. Light scattering study of rheumatoid arthritis. Quantum Electronics. 2002;32(11):945-52.
9. Canvin JM, Bernatsky S, Hitchon CA et al. Infrared spectroscopy: shedding light on synovitis in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2003;42(1):76-82.
10. Eysel HH, Jackson M, Nikulin A et al. A novel diagnostic test for arthritis: multivariate analysis of infrared spectra of synovial fluid. Biospectroscopy. 1998;3(2):161-7.
11. Klippel JH, Crofford L, Weyand cm et al. Primer on the rheumatic diseases. 12th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 2001:209-32.
12. Liess C, Lusse S, Karger N et al. Detection of changes in

cartilage water content using MRI T2 mapping in vivo. Osteoarthritis Cartilage. 2002;10(12):907-13.
13. McCauley TR, Disler DG. MR imaging of articular cartilage. Radiology. 1998;209(3):629-40.
14. Pogue BW, Patterson MS. Review of tissue simulating phantoms for optical spectroscopy, imaging and dosimetry. J Biomed Opt. 2006;11(4):041102.
15. Smith HE, Mosher TJ, Dardzinski BJ et al. Spatial variation in cartilage T2 of knee. J Magn Reson Imaging. 2001;14(1):50-5.
16. Tsang WW, Hui-Chan CW. Effects of exercise on joint sense and balance in elderly men: Tai Chi versus golf. Med Sci Sports Exerc. 2004;36(4):658-67.
17. Xu M, Wang LV. Photoacoustic imaging in biomedicine. Rev Sci Instrum. 2006;77(4):041101.
18. Xu M, Wang LV. Time-domain reconstruction for thermoacoustic tomography in a spherical gemoetry. IEEE Trans Med Imaging. 2002;21(7):814-22.
19. Xu Y, Iftimia N, Jiang H et al. Imaging of in vitro and in vivo bones and joints with continuous-wave diffuse optical tomography. Opt Express. 2001;8(7):447-51.
20. Xu Y, Iftmia W, Jiang H et al. Three dimensional diffuse optical tomography of bones and joints. J Biomed Opt. 2002;7(1):88-92.