



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0002902
(43) 공개일자 2020년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 23/223 (2018.01) A61B 6/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 23/223 (2013.01)
A61B 6/4241 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7033237
(22) 출원일자(국제) 2018년04월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년11월08일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/058859
(87) 국제공개번호 WO 2018/189051
국제공개일자 2018년10월18일
(30) 우선권주장
10 2017 003 517.2 2017년04월11일 독일(DE)

(71) 출원인
악시움 인사이츠 게엠베하
독일, 함부르크 22607, 노트케스트라제 85
(72) 발명자
그뤼너, 플로리안
독일, 함부르크 22761, 루루퍼 쇼제 149, 함부르크 대학 내
희켄, 크리스토프
독일, 마그데부르크 39114, 베티나-폰-아르남-스트라제 9
블루멘도르프, 플로리안
독일, 함부르크 22761, 루루퍼 쇼제 149, 함부르크 대학 내
(74) 대리인
김홍균

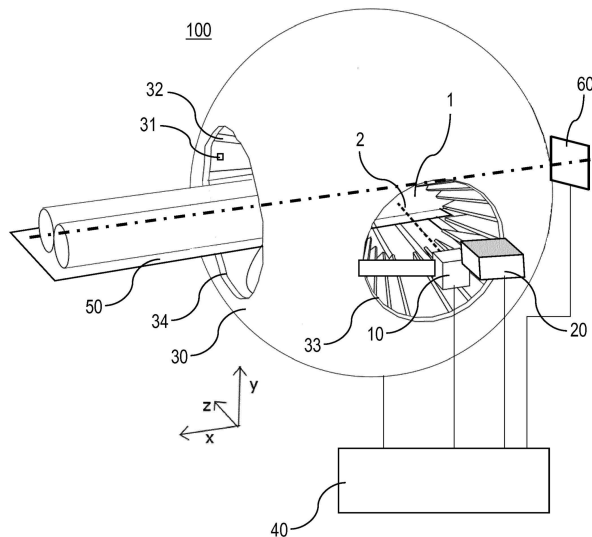
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 X-레이 형광 측정을 위한 방법 및 측정 장치

(57) 요약

형광 타겟 입자의 존재가 검사되는 대상(1)에서 검출되고 존재하는 타겟 입자가 대상(1)에서 국소화되는 X-레이 형광 측정 방법은 (a) 소스 디바이스(10)에 의해, 제 1 투영 방향에 평행한 X-레이 빔 방향으로 대상(1)를 통해 연장되는 X-레이 빔(2)을 생성하는 단계, (b) 소스 디바이스와 대상(1)이 서로에 대해 상대적으로 이동함으로써 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



소스 디바이스(20)에 의해 설정되는, 제 1 투영 평면에서의 다수의 스캔 위치에서 X-레이 빔(2)으로 대상(1)에 방사선을 조사하는 단계, (c) 소스 디바이스(10)에 단단히 연결되어, 다수의 공간 방향으로 X-레이 방사선을 검출하도록 배열된 다수의 스펙트럼 선택 검출기 요소(31) 및 X-레이 빔 방향에 대해 방사상 방향으로 연장되어 대상(1)에서 산란된 X-레이 방사선으로부터 검출기 요소(31)를 차폐하고 검출기 요소(31)가 대상(1)에서 X-레이 빔의 체적 내 모든 위치로부터의 X-레이 방사선을 검출할 수 있는 방식으로 배열되는 복수의 스크린 라멜라(32)를 포함하는 검출기 어레이 디바이스(30)를 사용하여, 각각의 스캔 위치에서 복수의 공간 방향으로 대상(1)로부터 방출된 X-레이 방사선을 검출하는 단계, 및 (d) 검출된 X-레이 방사선에서 타겟 입자의 X-레이 형광을 검출하고, X-레이 형광이 검출되는 경우 대상(1)에서 타겟 입자를 국소화하기 위해 검출기 요소의 검출기 신호를 처리하는 단계를 포함한다. 다수의 미리 결정된 스캔 위치의 각각에 대해, 대상로부터 나오는 X-레이 방사선의 에너지 스펙트럼이 각각의 검출기 요소로 측정되고 유의한 검출기 요소(31)의 서브셋이 탐색되어, 검출기 요소의 검출기 신호는 나머지 검출기 요소(31)와 비교하여 증가된 통계적 유의성으로 타겟 입자의 X-레이 형광의 검출을 용이하게 하고, 적어도 하나의 스캔 위치에서 유의한 검출기 요소(31)가 발견되면, 타겟 입자의 존재가 검출되고 이 스캔 위치는 타겟 입자가 제 1 투영 평면에 국소화되는 타겟 스캔 위치로서 확립되거나, 또는 유의한 검출기 요소(31)가 스캔 위치에서 발견되지 않으면, 타겟 입자의 존재가 검출되지 않는다. X-레이 형광 측정 장치 또한 기술된다.

(52) CPC특허분류

A61B 6/4275 (2013.01)

A61B 6/485 (2013.01)

G01N 2223/076 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

형광 타겟 입자(fluorescing target particle)의 존재가 검사되는 대상(object)(1)에서 검출되고 존재하는 타겟 입자가 대상(1)에서 국소화되는 X-레이 형광 측정(X-ray fluorescence measurement) 방법에 있어서,

(a) 소스 디바이스(source device)(10)에 의해, X-레이 빔(X-ray beam)(2)을 생성하는 단계, 여기서 X-레이 빔은 제 1 투영 방향에 평행한 X-레이 빔 방향으로 대상(1)을 통해 연장되고,

(b) 제 1 투영 평면(projection plane)에서의 다수의 스캔 위치에서 X-레이 빔(2)으로 대상(1)을 조사하는 단계, 여기서, 상기 스캔 위치는 소스 디바이스와 대상(1)이 서로에 대해 이동함으로써 소스 디바이스(20)에 의해 설정되고,

(c) 소스 디바이스(10)에 단단히 연결되는 검출기 어레이 디바이스(detector array device)(30)를 사용하여, 각각의 스캔 위치에서 복수의 공간 방향으로 대상(1)로부터 방출된 X-레이 방사선을 검출하는 단계, 여기서, 상기 검출기 어레이 디바이스(30)는 다수의 공간 방향으로 X-레이(X-ray) 방사선을 검출하도록 배열된 다수의 스펙트럼 선택 검출기 요소(detector elements)(31) 및 X-레이 빔 방향에 대해 방사상 방향으로 연장되어 대상(1)에서 산란된 X-레이 방사선으로부터 검출기 요소(31)를 차폐하고 검출기 요소(31)가 대상(1)에서 X-레이 빔의 체적 내 모든 위치로부터의 X-레이 방사선을 검출할 수 있는 방식으로 배열되는 복수의 스크린 라멜라(screen lamellas)(32)를 포함하고,

(d) 검출된 X-레이 방사선에서 타겟 입자(target particles)의 X-레이 형광을 검출하고, X-레이 형광이 검출되는 경우 대상(1)에서 타겟 입자를 국소화하기 위해 상기 검출기 요소의 검출기 신호를 처리하는 단계를 포함하고,

- 다수의 미리 결정된 스캔 위치의 각각에 대해, 대상으로부터 나오는 X-레이 방사선의 에너지 스펙트럼이 각각의 검출기 요소로 측정되고 유의한 검출기 요소(significant detector element)(31)의 서브세트가 탐색되어, 검출기 요소의 검출기 신호는 나머지 검출기 요소(31)와 비교하여 증가된 통계적 유의성으로 타겟 입자의 X-레이 형광의 검출을 용이하게 하고,

- 적어도 하나의 스캔 위치에서 유의한 검출기 요소(31)가 발견되면, 타겟 입자의 존재가 검출되고 이 스캔 위치는 타겟 입자가 제 1 투영 평면에 국소화되는 타겟 스캔 위치로서 확립되거나, 또는 유의한 검출기 요소(31)가 스캔 위치에서 발견되지 않으면, 타겟 입자의 존재가 검출되지 않는 X-레이 형광 측정 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

- 다수의 미리 결정된 스캔 위치 각각에 대해, 유의한 검출기 요소(31)의 서브세트는 유의한 검출기 요소(31)의 검출기 신호가 최대 통계적 유의성(significance)을 가진 타겟 입자의 X-레이 형광의 검출을 용이하게 하는 방식으로 탐색되는 X-레이 형광 측정 방법.

청구항 3

전술한 항들 중 어느 한 항에 있어서,

- 다수의 미리 결정된 스캔 위치 각각에 대해, 유의한 검출기 요소(31)의 서브세트는 검출기 요소(31)를 폐기함으로써 탐색되며, 그 검출기 신호는 나머지 검출기 요소(31)의 합산 신호에 대한 통계적 유의성을 상승시키지 않는 X-레이 형광 측정 방법.

청구항 4

전술한 항들 중 어느 한 항에 있어서,

- 다수의 미리 결정된 스캔 위치 각각에 대해, 유의한 검출기 요소(31)의 서브세트는 2 단계(two-stage) 선택에 의해 탐색되고, 여기서
- 검출기 요소(31)가 폐기되어 주로 배경 X-레이 산란 방사선을 검출하는 제 1 선택 단계와,
- 추가의 검출기 요소(31)가 폐기되어 그 검출기 신호가 나머지 검출기 요소(31)의 합산 신호에 대한 통계적 유의성을 증가시키지 않는 제 2 선택 단계로 이루어진 X-레이 형광 측정 방법.

청구항 5

전술한 항들 중 어느 한 항에 있어서,

- 다수의 미리 결정된 스캔 위치 각각에 대해, 유의한 검출기 요소(31)의 서브세트는 검사 대상(1)에 대한 사전 정보에 기초하여 미리 확립되는 미리 정해진 검출기 요소(31)의 서브세트에서 탐색되는 X-레이 형광 측정 방법.

청구항 6

전술한 항들 중 어느 한 항에 있어서,

- 제 1 직경을 갖는 제 1 X-레이 빔에 의한 예비 측정에서 단계 (a) 내지 (d)가 실시되어, 타겟 입자의 존재가 검출되는 경우 제 1 투영 평면에서 타겟 스캔 영역을 나타내는 예비 타겟 스캔 위치를 확립되고,
- 제 1 직경과 동일하거나 제 1 직경보다 작은 제 2 직경을 갖는 제 2 X-레이 빔에 의한 메인 측정에서 단계 (a) 내지 (d)가 실시되어, 탐색(seek-after) 타겟 스캔 위치가 타겟 스캔 영역 내에 설정되는 X-레이 형광 측정 방법.

청구항 7

전술한 항들 중 어느 한 항에 있어서,

- 검출기 어레이 디바이스(30)는 X-레이 빔의 전방 방향으로 절반-공간을 커버하는 표면 상에 검출기 요소(31)의 배열을 포함하고, 및/또는
- 검출기 어레이 디바이스(30)는 구형 표면 또는 원통형 표면 상에 검출기 요소(31)의 배열을 포함하는 X-레이 형광 측정 방법.

청구항 8

전술한 항들 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 하나의 타겟 스캔 위치가 확립되는 경우,

- X-레이 빔(2)이 제 1 투영 방향으로부터 벗어나는 제 2 투영 방향에 평행하게 연장되는 방식으로 소스 및 검출기 어레이 디바이스(10, 30)를 스위블링하는 단계,
- 제 1 투영면으로부터 벗어난 제 2 투영면에서 타겟 스캔 위치를 포함하는 스캐닝 라인을 따라 다수의 스캔 위치에서 X-레이 빔(2)으로 대상(1)에 조사하는 단계, 및
- 스캐닝 라인을 따라 타겟 입자의 위치를 검출하는 단계를 더 포함하는 X-레이 형광 측정 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

- 소스 및 검출기 어레이 디바이스(10, 30)의 스위블링은 제 2 투영 방향이 제 1 투영 방향에 직각으로 배향되고 제 2 투영 평면이 제 1 투영 평면에 수직으로 배향되는 방식으로 발생하는 X-레이 형광 측정 방법.

청구항 10

전술한 항들 중 어느 한 항에 있어서,

- 대상(1)의 적어도 하나의 흡수 투영 이미지를 수집하는 단계를 더 포함하는 X-레이 형광 측정 방법.

청구항 11

전술한 항들 중 어느 한 항에 있어서,

- 대상(1)은 인간 피험자이고, 및/또는
- 타겟 입자는 요오드에서 금까지의 질량수 범위 내에서 질량수를 갖는 원자를 함유하고, 마커 물질 또는 약물로 기능화되는 X-레이 형광 측정 방법.

청구항 12

검사되는 대상(1)에 형광 타겟 입자를 국소화하도록 형성된 X-레이 형광 측정 장치 (100)에 있어서,

- 대상(1)을 수용하도록 형성된 유지 디바이스(50),
- 검사 대상(1)을 통해 연장되어 제 1 투영 방향에 평행한 X-레이 빔 방향으로 X-레이 빔을 생성하도록 형성된 소스 디바이스(10),
- 소스 디바이스(10)에 단단히 연결되어, 복수의 공간 방향으로 대상(1)로부터 방출된 X-레이 방사선을 검출하도록 형성되고, 다수의 공간 방향으로 X-레이 방사선을 검출하도록 배열된 다수의 스펙트럼 선택 검출기 요소(detector elements)(31) 및 X-레이 빔 방향에 대해 방사상 방향으로 연장되어 대상(1)에서 산란된 X-레이 방사선으로부터 검출기 요소(31)를 차폐하고 검출기 요소(31)가 대상(1)에서 X-레이 빔의 체적 내 모든 위치로부터의 X-레이 방사선을 검출할 수 있는 방식으로 배열되는 복수의 스크린 라멜라(screen lamellas)(32)를 포함하는 검출기 어레이 디바이스(30),
- 소스 및 검출기 어레이 디바이스(10, 30)와 홀딩 디바이스(50)가 서로에 대해 이동함으로써 X-레이 빔 (2)이 다수의 스캔 위치에서의 제 1 투영 평면에서 대상(1)을 스캔하는 스캐닝 디바이스(20), 및
- 검출된 X-레이 방사선에서 타겟 입자의 X-레이 형광을 검출하고, X-레이 형광이 검출되면 대상(1)에서 타겟 입자를 국소화하기 위해 검출기 요소의 검출기 신호를 처리하는 컨트롤 디바이스(40)를 포함하고,
- 컨트롤 디바이스(40)는 다수의 미리 결정된 스캔 위치의 각각에 대해, 유의한 검출기 요소(31)의 서브세트를 탐색하도록 형성되어, 상기 검출기 요소의 검출기 신호는 나머지 검출기 요소(31)와 비교하여 증가된 통계적 유의성으로 타겟 입자의 X-레이 형광의 검출을 용이하게 하고, 적어도 하나의 스캔 위치에서 유의한 검출기 요소(31)가 발견되면, 타겟 입자의 존재가 검출되고 이 스캔 위치는 타겟 입자가 제 1 투영 평면에서 국소화되는 타겟 스캔 위치로서 확립되거나, 또는 유의한 검출기 요소(31)가 스캔 위치에서 발견되지 않으면, 타겟 입자의 존재가 검출되지 않는 X-레이 형광 측정 장치.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

- 컨트롤 디바이스(40)는 유의한 검출기 요소(31)의 서브세트를 얻도록 형성되며, 상기 검출기 요소의 검출기 신호는 최대 통계적 유의성을 갖는 타겟 입자의 X-레이 형광의 검출을 용이하게 하는 X-레이 형광 측정 장치.

청구항 14

제 12 항 또는 제 13항에 있어서,

- 컨트롤 디바이스(40)는 검출기 요소(31)를 폐기함으로써 유의한 검출기 요소(31)의 서브세트를 얻도록 형성되며, 검출기 신호는 나머지 검출기 요소(31)의 합산 신호에 대한 통계적 유의성을 상승시키지 않는 X-레이 형광 측정 장치.

청구항 15

제 12 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

- 컨트롤 디바이스(40)는 2 단계 선택에 기초하여 유의한 검출기 요소(31)의 서브세트를 탐색하도록 형성되며,
- 제 1 선택 단계에서, 검출기 요소(31)가 폐기되어 주로 배경 X-레이 산란 방사선을 검출하고,
- 제 2 선택 단계에서, 추가의 검출기 요소(31)가 폐기되어, 그 검출기 신호는 나머지 검출기 요소(31)의 합산 신호의 통계적 유의성을 상승시키지 않는 X-레이 형광 측정 장치.

청구항 16

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

- 검출기 어레이 디바이스(30)는 X-레이 빔의 전방 방향으로 절반-공간을 커버하는 표면 상에 검출기 요소(31)의 배열을 포함하고, 및/또는
- 검출기 어레이 디바이스(30)는 구형 표면 또는 원통형 표면 상에 검출기 요소(31)의 배열을 포함하는 X-레이 형광 측정 장치.

청구항 17

제 12 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

- X-레이 빔(2)이 제 1 투영 방향으로부터 벗어나는 제 2 투영 방향에 평행하게 연장되는 방식으로 소스 및 검출기 어레이 디바이스(10, 30)를 스위블링하는 스위블 디바이스(60)를 포함하고,
- 스캐닝 디바이스(20)는 X-레이 빔(2)이 제 1 투영 평면으로부터 벗어난 제 2 투영 평면에서 스캐닝 라인을 따라 대상(1)을 스캔하도록, 서로에 대한 소스 및 검출기 어레이 디바이스(10, 30) 및 홀딩 디바이스(50)를 이동하고,
- 컨트롤 디바이스(40)는 적어도 하나의 타겟 스캔 위치가 확립된 경우 스캐닝 라인을 따라 타겟 입자의 위치를 검출하는 X-레이 형광 측정 장치.

청구항 18

제 17 항에 있어서

- 소스 및 검출기 어레이 디바이스(10, 30)의 스위블링을 위한 스위블 디바이스(60)는 제 2 투영 방향이 제 1 투영 방향에 직각으로 배향되고 제 2 투영 평면이 제 1 투영 평면에 수직으로 배향되는 방식으로 형성된 X-레이 형광 측정 장치.

청구항 19

제 12 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

- 검출기 어레이 디바이스(30) 및 컨트롤 디바이스(40)는 대상(1)의 적어도 하나의 흡수 투영 이미지를 촬영하는 X-레이 형광 측정 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 X-레이 형광 측정 방법으로, 보다 상세하게는 X-레이 형광 이미징 방법에 관한 것이다. 이 방법을 통해, 형광 표적 입자(fluorescing target particles)가 검사될 대상(object), 보다 구체적으로는 피검체(test subject)의 몸 내부에 존재하는지 여부를 검출하고, 대상에 존재하는 타겟 입자는 국소화된다. 또한, 본 발명은 이러한 방법을 실시하기 위한 X-레이 형광 측정 장치, 보다 구체적으로 X-레이 형광 이미징 장치에 관한 것이다. 본 발명은 X-레이 형광 이미징, 보다 구체적으로는 의학 목적 및 이와 관련하여 인간과 같은 크기의 스케일을 갖는 대상에 적용된다.

배경 기술

[0002] 의료 영상(imaging)의 과제는 검사되는 신체 및/또는 약동학(pharmacokinetics)의 병리학적(pathological) 변화의 검출, 특성화 및 모니터링이며, 이로써 체내 약물의 분포가 생체 내(in vivo)에서 측정된다. 이들 방법을 개선하기 위해 "분자 이미징"으로 알려진 기술이 개발되고 있어, 예를 들면, 조기 종양 진단 및 종양 조직 또는 약동학적 검사의 더 나은 특성화를 허용하도록 하고 있다. 이와 관련하여, 특성화(characterizing)는 치료에 대한 계층화된 접근법을 가능하게 하여 치유 가능성을 증가시킨다. 의약에서의 분자 이미징은 보다 구체적으로 체내 바이오 마커(biomarkers), 예를 들어 종양 조직 내 항체 등의 국소화를 목표로 하며, 체내 약물 분포의 생체 내 측정을 가능하므로, 적용된 약물 양의 비율이 몇시에 어떤 장소에 존재하는 지를 조사할 수 있다. 이것은 타겟 부위에 충분한 양으로 존재하지 않는 약물이 임상 효과를 가질 수 없기 때문에 시험 단계에서 이미 새로운 약물의 효과를 더 빨리 시험할 수 있다.

[0003] 현재까지, 분자 이미징 분야에서, 핵 의학 방법으로서 환자에게 결정적인 단점이 있음에도 양전자 방출 단층 촬영(PET: positron emission tomography)이 확립되어 오고 있다. 여기에는 상대적으로 높은 선량(dose), 영향을 받지 않는 기관(organ)의 노출, 무선 의약품(radiopharmaceuticals)의 짧은 수명이 포함되어, 후속 검사에 새로운 주사, 4 내지 6 mm의 낮은 공간 해상도(resolution) 및 제한된 시간적 해상도가 필요하므로, 종양 치료 또는 치료의 관련 과정을 검사할 수 없다. 보다 구체적으로는 오랜 기간에 걸친 약동학 검사는 사실상 불가능하다. 약물 운반체(drug carrier)를 통해 목표 부위로 약물을 가져와서 방출할 경우, PET의 "진단 시간 윈도우"가 너무 짧게 된다.

[0004] PET에 대한 대안으로서 현재 수년간 논의되어 오고 있는 X-레이 형광 이미징(XRF 이미징)으로, PET의 단점을 피할 수 있다. XRF 이미징에서 바이오 마커(biomarker)는 금 나노 입자 등에 결합되며, 이는 스캐닝 X-레이 빔에 의해 여기되어 엑스레이 형광을 방출한다. X-레이 형광의 검출은 바이오 마커의 국소화를 가능하게 한다. XRF 이미징 신호는 신체로부터 방출된 X-레이 방사선의 측정된 스펙트럼에서 좁게 제한된 에너지 범위에 있기 때문에, X-레이 형광의 에너지-선택적 검출에 의해 바이오 마커의 검출을 서포트 한다. 그러나, 종래의 XRF 이미징 방법은 아래 설명된 단점을 특징으로 하며, 현재까지는 상대적으로 낮은 감도와 의료용으로 너무 높은 방사선량으로 작은 동물 모델(마우스, 작은 동물 팬텀)에 대해 테스트만 할 수 있었다. 반면, 환자 크기의 검사 대상에 대해서는 현재까지 검사를 시행하지 않고 있다.

[0005] XRF 이미징 방법의 주요 단점은 PET와 달리 배경이 없지 않고 배경의 진폭이 검사 대상의 크기에 따라 급격히 증가한다는 것이다. 따라서, 종래의 XRF 이미징 방법은 큰 물체와 관련하여 너무 낮은 감도를 가지므로, 이러한 기술은 환자에게 임상적으로 사용하기에는 문제가 되지 않는다. 금 나노 입자 등의 예상 농도는 작은 동물 모델에서 알려져 있지만(예를 들면, N. Manohar 등의 벤치 탑 X-레이 형광 계산 단층 촬영을 사용한 종양이 있는 쥐에서의 금 나노 입자 분포의 정량적 영상화” Sci Rep” 6 : 22079 참고문헌(2016년)), 이러한 XRF 이미징 방법은 감도가 더 이상 충분하지 않기 때문에 인간에서 이들 금 나노 입자 양(these gold nanoparticle

quantities)을 검출 할 수 없었다.

[0006] XRF 이미징 배경이 물체의 크기에 따라 증가하는 이유는 동시에 확률이 증가하여 조사된 X-레이 광자(photon)가 여러 개의 Compton 산란(scattering)을 경험하기 때문이다. 산란의 결과로서 광자 에너지는 감소될 수 있어, 산란된 광자는 형광 광자와 동일한 에너지 범위에서 검출된다. 이들은 공통 에너지 범위에서 배경 광자와 신호 광자(signal photon)로 구별될 수 없기 때문에, 바이오 마커의 검출 감도는 제한적이다. 그 신호가 통계적으로 중요하지 않기 때문에, 배경의 감소없이 대략 일백만 광자의 의심스러운 XRF 이미징 에너지 범위에 있는 배경에서 예를 들면 1000개의 신호 광자가 손실될 수 있다. 현재까지, XRF 이미징 배경을 감소시키기 위해, 콜리메이터(collimator) 구조가 제안되어 왔지만, 그 기능을 수행하기 위해서는 농축 조영제(enriched contrast agent)를 갖는 체적(volumn)이 물체의 어디에 있는지에 대한 사전 정보가 필요하다. 또한, 종래의 콜리메이터는 신호가 손실되는 결과로서 검출기 요소의 시야를 제한하며, 이는 더 높은 방사선의 선량에 의해서만 보상될 수 있다.

[0007] 마지막으로, X-레이 형광 이미징은 대규모 싱크로트론(synchrotron) 설치 시에 또는 기존의 소형 X-레이 튜브로만 현재까지 검사되어 오고 있다. 그러나, 싱크로트론 설치가 너무 크고 기존의 X-선 튜브는 발산이 너무 큰 방사선 및/또는 발산이 작은 광선의 강도가 너무 낮은 방사선을 방출하여 에너지 대역폭이 너무 크기 때문에 임상 적용에는 적합하지 않다.

[0008] DE 10 2012 023 344 A1에 기술된 바와 같이, 더 낮은 에너지 범위에서 필터링된 콜리메이트 상태의 X-레이 공급원(source)을 사용하여 물체에서의 조영제 분산에 대한 X-레이 형광 분석이 개시되어 있다. 여기서, X-레이 형광을 통해 생성된 X-레이 방사선은 다수의 산란된 X-레이로부터 콜리메이터 리브(leave)와 분리된 후, 모노 크로메이터(monochromator) 결정층(crystal layer) 및 X-레이 검출기로 에너지 선택적으로 측정된다. 물체에 대한 측정 장치의 회전 및 변위를 통해 컴퓨터 단층 촬영 이미징이 용이하게 된다. DE 10 2012 023 344 A1에 따른 기술로 큰 물체에 대한 의료 영상을 달성할 수 있지만, 실제 적용은 다음과 같은 단점으로 인해 제한된다. 우선, 모노 크로메이터 결정층에서는, 모노 크로메이터 결정에 대한 반사의 브래그 조건(bragg condition)이 다른 방향에 대해 충족되지 않기 때문에, 여기 빔 방향에 수직으로 방출된 형광 광자만이 검출될 수 있다. 즉, 더 구체적으로 브래그 조건이 광자 방향으로부터 충족되지 않기 때문에, 예를 들어 물체에서 빔 체적이 시작될 때 방출되는 광자는 빔 방향에 수직은 아니지만 리브를 통과할 수 있다. 하지만, 모노 크로메이터 결정에는 반사되지 않는다. 따라서, 이 광자는 신호 광자임에도 불구하고 측정된 신호에 기여하지 않으므로, DE 10 2012 023 344 A1에 기술된 기술이 매우 비효율적이 될 수 있다. 둘째, 낮은 신호 수율로 인해 낮은 신호 대 잡음비에 기인하는 실질적인 단점이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 이 발명의 목적은 X-레이 형광 측정, 특히 X-레이 형광 이미징을 위한 개선된 방법 및/또는 종래 기술의 단점을 피하는 개선된 X-레이 형광 측정 장치를 제공하는 것이다. 이 발명은 특히 민감도가 높은 대상에서의 타겟 입자(target particle)의 X-레이 광도를 검출하고, 배경을 보다 효율적으로 억제하며, 방사선 강도를 낮추고 및/또는 공간 분해능을 개선하도록 할 수 있다. 이 발명은 더 특별히 이전에 불가능했던 대형 물체의 검사를 가능하게 하고 특히 인간에 대한 임상 X선 형광 이미징을 용이하게 할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 이들 목적은 독립항의 특징을 갖는 X-레이 형광 측정 방법 및 X-선 형광 측정 장치에 의해 달성된다. 본 발명의 유리한 실시예 및 적용은 종속항으로부터 명백해질 것이다.

[0011] 본 발명의 제 1 일반적인 측면에 따르면, 상기 언급된 목적은 X-레이 형광 측정을 위한 방법에 의해 달성되며, 여기서 형광 타겟 입자의 존재는 검사 대상에서 검출되며 존재할 수 있는 임의의 타겟 입자는 적어도 하나의 투영 평면(이하, 제 1 투영 평면)에서 대상에 국한된다.

[0012] 소스 장치에 의해 X-레이 빔이 생성되고, 이는 제 1 투영 방향과 평행한 X-레이 빔 방향으로 대상을 통과한다. X-레이 빔은 바람직하게는 일정한 직경 또는 작은 발산(예를 들어 $\leq 1\text{mrad}$)을 갖는 니들 빔(needle beam)(연필 빔)이다. X-레이 빔의 직경은 XRF 이미징 방법의 공간 분해능을 정의하고, 따라서 바람직하게는 0.1 mm 이상, 보다 특히 0.2 mm 이상 및/또는 1 mm 이하, 더욱 특히 2 mm 이하이다.

[0013] 대상은 제 1 투영 평면의 다수의 스캔 위치에서 X-레이 빔으로 조사(스캔)된다. 스캔 위치(조사가 발생하는 위

치)는 스캐닝 장치에 의해 설정되며, 이를 통해 소스 장치와 대상이 서로에 대해 이동된다. 각각의 스캔 위치에 대해, X-레이 빔은 상이한 좌표에서 제 1 투영 평면과 교차한다. 바람직하게는 X-레이 빔은 제 1 투영 평면에 수직으로 배향된다. 스캔 위치는 행렬로서 행 방향 및 열 방향으로 제 1 투영면에 분포된다.

[0014] 각각의 스캔 위치에서, 복수의 공간 방향으로 대상으로부터 방출된 X-레이 방사선은 소스 장치에 안전하게 연결된 검출기 어레이 장치를 사용하여 검출된다. 스캐닝 장치에 의해, 소스 및 검출기 장치 및 대상이 서로에 대해 이동된다. 바람직하게는, 소스 및 검출기 장치는 고정 장착된 대상에 대해 이동된다.

[0015] 검출기 어레이 장치는 대상 주위에 복수의 다양한 공간 방향으로 분포되는 스펙트럼 선택적 검출기 요소(픽셀이라고도 함)의 배열을 갖는다. 검출기 요소는 곡선 형태의 어레이 표면을 따라 배열되며, 단면이 만곡되며 및/또는 평평한 구성 요소 표면으로 구성된다. 각각의 스캔 위치에 대해, 대상을 빠져 나가는 검출된 X-레이 광자의 에너지 스펙트럼은 각각의 스펙트럼에 민감한 검출기 요소로 측정되고, 이들 개별 스펙트럼은 선택된 및/또는 모든 검출기 요소의 합산(sum) 에너지 스펙트럼으로 결합될 수 있다. 검출기 요소들에 의한 에너지 스펙트럼의 측정은 DE 10 2012 023 344 A1과 본질적인 차이를 나타내며, 여기서 검출기는 특정 에너지를 가지며 X-레이 빔 방향에 수직으로 방출되는 신호 광자만을 측정할 수 있다. 또한, 상기 인용된 작은 동물 모델 등으로부터 예상되는 소량의 타겟 입자의 경우에 개별 검출기 요소에서의 신호 광자의 수는 너무 작아서, 그 유의성에 대한 어떤 결정이 어렵거나 심지어 배제될 수도 있기 때문에, 합산 에너지 스펙트럼(합산 신호)의 형성은 개별 검출기 요소의 스펙트럼을 고려하는 것보다 더 유리하다.

[0016] 검출기 요소는 복수의 공간 방향으로 X-레이 방사선의 검출을 위해 배열된다. "검출기 요소"는 개별적인 스펙트럼 분해 검출 요소, 다수(예를 들어, 4 x 4)의 검출 요소들의 조합 또는 다수의 검출 하위 요소들로 구성된 검출 구성요소일 수 있다. 다수의 검출 요소의 조합은 특히 검출된 X-레이 광자의 통계에 이점을 가질 수 있다. 이와 관련하여 광자가 거의 동시에 감지되고 하위 요소를 통해 이를 보장하기 때문에, 하위 요소로 구성된 구성 요소는 레이저 기반 톰슨(Thomson) 소스를 소스 장치로 사용하는 경우 스펙트럼 분해능 검출을 위한 이점을 얻을 수 있으므로, 검출기 시간 윈도우당 1개 이하의 광자가 하위 요소별로 검출하게 된다.

[0017] 또한, 검출기 어레이 장치는 복수의 스크린 라멜라(screen lamellas)를 가지며, 이는 대상의 X-레이 빔에 대해 방사상 방향으로 대상과 검출기 요소 사이에서 연장되고, 대상 내에 산란된 X-레이 방사선으로부터 검출기 요소를 차폐하거나 특히, X-레이 외부에 곱하고, 검출기 요소가 대상의 X-레이 빔의 부피 내의 모든 위치로부터 X-레이 방사선을 검출할 수 있는 방식으로 배열된다. 보다 구체적으로, 각각의 개별 검출기 요소는 대상에서의 X-레이 빔의 체적(volume) 내 모든 위치로부터 X-레이 방사선을 검출할 수 있다. 스크린 라멜라가 배치되어, 자유(차단되지 않은) 시선이 대상에서의 X-레이 빔의 전체 체적에서 탐지기 요소까지 연장되고, 대상의 직접 조사되지 않은 체적인 다른 곳으로부터 검출기 요소까지의 시선은 스크린 라멜라에 의해 차단된다. 스크린 라멜라는 바람직하게는 각각 일정한 두께를 갖는 평평한 리브(leave)일 수 있거나, 또는 대안 적으로 빔을 향하여 점점 가늘어지는 두께 경사도(gradient)를 가질 수 있다. 라멜라의 유한 크기로 인해, 소량의 신호 광자가 흡수되지만, 흡수된 신호 광자의 비율이 바람직하게는 10 % 미만이기 때문에 X-레이 형광 측정에서 에러(error)로 무시할 수 있다.

[0018] 스크린 라멜라는 유리하게는 스캔 위치에서 현재 조사된 체적 외부에 있는 대상의 체적으로부터 산란된 방사선의 차폐를 통해 배경 감소에 제 1 기여를 제공한다.

[0019] 검출기 요소의 검출기 신호는 검출된 X-레이 방사선에서 타겟 입자의 X-레이 형광을 검출하기 위해 그리고 X-레이 형광의 검출시 대상에서 타겟 입자를 국소화하기 위해 처리된다. 본 발명에 따르면, 다수의 미리 결정된 스캔 위치 각각에 대해 검출기 요소의 서브세트(subset)가 식별되고(유의한 또는 식별된 검출기 요소로 알려짐), 상기 검출기 요소의 검출기 신호는 나머지 검출기 요소와 비교하여 증가된 통계적 유의성을 갖는 타겟 입자의 X-레이 형광의 검출을 용이하게 한다. 각각의 스캔 위치 또는 스캔 위치(예를 들어, 스캔 위치의 매트릭스에서 모든 제 2 스캔 위치)의 선택을 위해서만 유의한(또는 식별된) 검출기 요소의 그룹이 탐색된다. 이와 관련하여, 특히 검출기 요소(즉, 식별된 서브세트)의 합산 신호(합산 스펙트럼)의 유의성은 검출기 요소의 서로 다른 서브 세트의 합산 신호(합산 스펙트럼)의 유의성과 비교된다.

[0020] 유의한 검출기 요소(significant detector element)가 나머지 검출기 요소의 검출기 신호를 고려하지 않고 유의한 검출기 요소의 검출기 신호에 기초하여 적어도 하나의 스캔 위치에서 발견되는 경우, 타겟 입자의 존재 및 유의한 검출기 요소가 발견되는 이 스캔 위치는 적어도 하나의 타겟 스캔 위치로서 확립된다. 타겟 스캔 위치는 타겟 입자가 위치하는 제 1 투영 평면에서의 좌표를 나타낸다. 그렇지 않으면, 스캔 위치가 아닌 곳에서 유의한 검출기 요소가 식별되면, 대상에서 타겟 입자가 검출되지 않는 것으로 검출된다.

- [0021] 유의한 검출기 요소의 선택은 배경 감소에 실질적으로 유리하게 가장 많이 기여한다. 본 발명의 이러한 측면은 보다 구체적으로, 본 발명자들에 의해 신체에서 조사된 광자의 다중 콤프턴(Compton) 산란에 의해 생성된 고유 백그라운드(intrinsic background)의 면밀한 조사에 기초한다. 배경의 감소에 가장 결정적인 사안은 백그라운드(background)가 방향에 의존하는 즉, 이방성(anisotropic)이지만, 반면에, 타겟 입자의 형광 신호는 즉, 어떤 방향도 구별하지 못하는 등방성(isotropic)으로 방출된다. 다시 말해서, 발명자들은 백그라운드의 X-레이 방사선이 다수의 콤프턴 산란, 특히 임상 적용에서와 같이 큰 물체와 관련하여 불균일한 특수 분포(이방성)를 갖는다는 것을 발견하였다. X-레이 빔이 타겟 입자에 부딪혀 X-레이 형광이 생성되는 스캔 위치에서, 검출기 어레이 장치의 검출기 요소는 X-레이 빔 방향에 대해 각각의 경우에 다른 배경을 갖는 다양한 공간 방향으로 X-레이 형광을 검출한다. 유의한 검출기 요소를 찾아냄으로써, 이들 검출기 요소가 검출되는데, 그 X-레이 형광 합산 스펙트럼은 나머지 검출기 요소와 비교하여 비교적 낮은 배경 신호로 검출된다. 결과적으로, 고유 배경의 이방성의 정량적 결과가 방향-의존적 검출의 도움으로 배경의 감소로 바뀌게 된다.
- [0022] 본 발명자들은 다수의 콤프턴 산란으로 인해 신호 에너지 범위의 에너지를 갖는 광자의 이방성이 여기(excitation)에 사용되는 X-레이 광자의 에너지에 의존한다는 것을 보다 구체적으로 발견했다. 여기에 사용되는 X-레이 광자는 바람직하게는 이방성이 최대인 에너지를 갖는다. 유리하게도, 이것은 배경의 효과적인 억제에 용이하게 한다. 이방성이 최대인 에너지는 실험 테스트(예들 들어, 팬텀(phantom)) 또는 수치 시뮬레이션을 통해 결정될 수 있다. 바람직하게는 여기 X-레이 빔의 광자에너지는 약 85 keV의 골드 타겟 입자의 경우에, 타겟 입자에서 형광 요소의 K 에지(edge)보다 위에서 좁은 에너지 간격으로 선택된다.
- [0023] 컴퓨터 시뮬레이션의 도움으로, 본 발명자들은 배경이 약 600 내지 1000 배만큼 감소될 수 있으며, 그에 따라 유효도가 크게 증가하며, 실제로는 직경이 30cm인 테스트 팬텀을 사용하여 최소 선량으로 인간 이미징에 대한 요구 사항을 충족시킬 수 있다. 유리하게는 임상 응용, 예를 들어 종양 진단에서, 소량의 테스트 입자가 인간 등의 대상에서 검출될 수 있다. 이것은 특정 방향으로만 측정되는, 더 구체적으로 식별된 검출기 요소의 합산 스펙트럼의 도움으로 측정되는 신호와 배경(background)에 의해서 달성된다. 명백한 바와 같이, 이들 방향은 전체 고체 각도(solid angle)의 단지 30% 내지 40%를 형성한다. 그러나, 이러한 제한은 효과적인 유의성을 높이는 열쇠이다. 본 발명에 따라 달성된 유의성의 증가만이 인간의 의료 영상화에 요구되는 감도를 허용한다.
- [0024] 본 발명에 따른 방법은 모든 종래의 XRF 이미징 방법과 상이하며, 여기서 측정은 보통 한 방향으로만(일반적으로 조사 방향으로 90도 이상) 행해지거나 및/또는 콜리메이터는 항상 빔 체적의 한 섹션의 관찰만을 허용한다. 전체 빔 체적을 따른 검출을 위한 형광 신호의 전체적인 유의성에 대하여 모든 방향의 개별 기여에 의한 정량적 검사는 현재까지 알려져 있지 않다. 보다 구체적으로, DE 10 2012 023 344 A1에 따른 기술과 비교하여, 모든 공간 방향으로부터 형광 광자의 검출 수율이 상당히 개선되어 배경 신호가 급격히 감소된 검출이 달성된다. 이로써, 용량 및 조사 시간과 관련한 방법의 상당히 높은 효율을 달성할 수 있다.
- [0025] 본 발명자들은 최대 형광 신호를 기대할 수 있는 모든 공간 방향에서의 등방성 검출이 동시에 최대 배경 검출을 생성할 것이라는 것을 추가로 발견했다. 형광 신호의 결과적 유의성(significance)이 너무 작아서, 특히 인체 시험 대상의 크기의 물체와 관련하여, 의학적으로 무관한 크기의 금 나노 입자 등의 양만을 측정할 수 있었다. 그럼에도 불구하고, 본 발명에서 유의한 검출기 요소의 선택을 통해 X-레이 방사선이 검출되는 공간 방향을 연역적으로 선택하는 것이 제안된다. 본 발명자들의 수치 분석은 예를 들어 검출이 대략 40%의 모든 가능한 공간 방향에서 상당한 배경 감소를 제공한다는 것을 보여주고 있다.
- [0026] 보다 구체적으로 본 발명의 기본 개념을 제공하는 경우, 큰 물체와 관련한 콤프턴(Compton) 배경의 이방성에 대한 정량적 검사는 발명자들에 의해 처음으로 실시되어, X-레이 형광 측정에서 유의한(식별된) 검출기 요소로부터의 합산 신호만 측정할 수 있다.
- [0027] 본 발명은 X-레이 형광 이미징이 임상 실습에서 이미징 방식으로서 인간에게 사용될 수 있도록 고유 배경의 급격한 감소를 허용한다. 조기 종양 진단으로서 기능하기 위해 CT 및 MRT와 같은 종래 기술의 달성 가능한 감도가 너무 낮은 반면, 본 발명에 따른 X-레이 형광 측정은 동시에 PET 이미징의 앞서 언급된 단점을 피하면서 감도의 현저한 증가를 가능하게 한다. 본 발명은 감도 증가를 정량화할 수 있도록 한다. 따라서, X-레이 형광 이미징의 가능성은 다른 이미징 방식과 비교하여 정량적으로 특징을 가질 수 있다.
- [0028] 본 발명의 제 2 일반적인 측면에 따르면, 상기 언급된 목적은 검사 대상 물체에 형광 타겟 입자를 국부화하도록 구성된 X-레이 형광 측정 장치에 의해 달성된다. 이 X-레이 형광 측정 장치는 물체를 수용하는 홀딩 디바이스(a holding device), 제 1 투영 방향에 평행한 X-레이 빔 방향으로 검사될 대상을 통해 연장되어 X-레이 빔을 발생시키는 소스 디바이스(source device), 복수의 공간 방향으로 물체로부터 방출된 X-레이 방사선을 검출하는 검

출기 어레이 디바이스(detector array device), 소스 및 검출기 어레이 디바이스와 유지 디바이스가 서로에 대해 이동될 수 있는 스캐닝 디바이스(scanning device) 및 검출기 어레이 디바이스의 검출기 신호를 수신하고 처리하는 컨트롤 디바이스(control device)를 포함한다. 바람직하게, X-레이 형광 측정 장치는 본 발명의 제 1 일반적인 측면에 따른 방법을 수행하도록 설계된다.

[0029] 예를 들어, K. Khrennikov 등. 『Phys. 『비선형 정권에서 조정 가능한 전 광학적 Quasimonochromatic Thomson X-ray 소스』 Lett.』, Vol. 114, p. 195003 (2015) 참조 문헌에 기재된 바와 같이, 소스 디바이스는 바람직하게는 소형 레이저 기반 톰슨 소스(상대론적 전자(relativistic electron)에서 레이저 광의 톰슨 산란에 기초하여 X-레이 방사선을 생성하는 X-레이 방사선 소스)이지만, 싱크로트론 소스(synchrotron source) 또는 일반적으로 X-레이 소스 예를 들어 X-레이 튜브를 포함할 수도 있으며, 이는 타겟 입자 요소의 K 에지 위에 있는 에너지 범위에서 충분히 낮은 발산 및 높은 강도로 X-레이 방사선을 생성한다. 검출기 어레이 디바이스는 소스 디바이스에 고정적으로 연결되고, 본 발명의 제 1 측면을 참조하여 상술한 바와 같은 다수의 스펙트럼 선택 검출기 요소(pectrally selective detector element) 및 복수의 스크린 라멜라(screen lamella)를 갖는다. 스캐닝 디바이스를 이용하여, 먼저 소스 및 검출기 어레이 디바이스를 둘째로 홀딩 디바이스를 서로에 대해 이동시킬 수 있어, X-레이 빔은 다수의 스캐닝 위치에서 제 1 투영 평면의 물체를 스캐닝 할 수 있다.

[0030] 컨트롤 디바이스(컴퓨팅 장치, 평가 장치 또는 제어 및 평가 장치라고도 함)는 검출기 요소의 다수의 미리 결정된 스캔 위치, 검출기 신호 특히, 합산 신호 선호하게는 합산 스펙트럼 각각에 대해 유의한 검출기 요소의 서브세트를 식별하도록 구성되며, 그 검출기 요소는 나머지 검출기 요소와 비교하여 증가된 통계적 유의성(sytatistical significance)을 갖는 타겟 입자의 X-레이 형광의 검출을 용이하게 한다. 그리고, 적어도 하나의 스캔 위치에서 유의한 검출기 요소가 발견되는 경우 타겟 입자의 존재를 검출하고 이 스캔 위치를 타겟 스캔 위치로서 확립하여 그 위치에서 타겟 입자가 제 1 투영 평면에 위치하거나, 검출기 요소가 스캔 위치에 없는 경우 어떤 타겟 입자도 검출되지 않는 것을 검출한다. 컨트롤 디바이스는 예를 들어 검출기 신호의 처리를 수행하기 위한 프로그램을 실행하거나 검출기 신호의 처리를 수행하기 위한 특수 컴퓨터로서 구성된 컴퓨터이다. 컨트롤 디바이스는 예를 들어 소스, 스캔 및 검출기 어레이 디바이스를 제어하거나 동일한 디바이스로부터 신호를 수신하기 위해 X-레이 형광 측정 장치의 구성 요소와 결합된다.

[0031] X-레이 형광 이미징에서 본 발명의 바람직한 응용에 따르면, 검사 대상은 인간 또는 동물 시험 대상 또는 그것의 신체 부분이다. 타겟 입자는 경구 또는 기타 투여 또는 주사 등을 통해 미리 시험 대상에게 공급되었다. 보다 구체적으로는 피험자(test subject)의 신체 내로의 주사를 통한 타겟 입자의 공급을 갖는 예비 단계(preparatory step)는 본 발명의 일부가 아니다. 다른 대안으로, 생물학적으로 지양된 물체도 검사될 수 있다. 타겟 입자는 조사된 광자 특히, 나노입자로 구성되며, 이는 특히, 15keV 이상의 에너지를 갖는 조사된 광자로 X-레이 형광을 여기시키기에 적합하고, 바람직하게는 요오드(iodine)에서 금까지의 질량수 범위 내에서 질량수(mass number)를 가진다. 이들 요소는 K-셸(shell) 형광 광자가 피험자의 신체에서 충분한 투과율을 가져 타겟 입자가 (광학 형광과 대조적으로) 임의의 깊이에서 검출될 수 있다는 이점을 갖는다. 또한, 타겟 입자는 마커 물질(marker substance)로 작용화된다. 마커 물질(또는 바이오 마커)은 예를 들어 피검체의 일부 예를 들면, 미리 결정된 세포 또는 세포 그룹 또는 종양 세포 또는 조직 등의 미리 결정된 조직에 특이적으로 결합하는 물질을 포함한다. 그러나, 타겟 입자는 또한 약물로 기능화될 수 있어 생체 내 약동학적 검사를 허용할 수 있다.

[0032] 검사 대상에 형광성 목표 입자가 존재한다는 것은, 예를 들어 구두로 또는 다른 방법으로 채취하거나 주사된 경우처럼 사전에 주입된 타겟 입자가 특정 결합을 통해 검사된 대상의 적어도 하나의 하위 영역에서 농축(enrich)되었음을 의미한다. 타겟 입자의 존재를 검출하는 단계는, 예를 들어 조직 또는 세포 그룹 등 적어도 하나의 하위 영역에서 타겟 입자의 농축(농도(concentration))을 검출하는 것을 포함한다. 타겟 입자의 국소화는 적어도 제 1 투영 평면과 관련하여, 바람직하게는 3 개의 모든 공간 치수(spatial dimension)와 관련하여 농축 부위를 검출하는 것을 포함한다. 본 발명은 특히 의료 적용에 대한 다음과 같은 장점을 갖는다. 의료용 X-레이 형광 이미징의 고유 배경을 크게 줄일 수 있기 때문에, 허용 가능한 방사선 량으로, 최소량의 기능화된 금 나노 입자가 체내에서 검출될 수 있어 조기 종양 진단 등을 가능하게 할 수 있다.

[0033] 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면, 유의한 검출기 요소의 서브세트는 다수의 미리 결정된 스캔 위치 각각에 대해 탐색(seek after)되며, 유의한 검출기 요소의 검출기 신호 특히 합산 신호는 최대 통계적 유의성을 갖는 타겟 입자의 X-레이 형광 검출을 용이하게 한다. 컨트롤 디바이스는 검출기 신호로부터 검출기 요소를 선택하도록 구성되며, 그 합산 신호는 타겟 입자의 탐색된 X-레이 형광이 최대 통계적 유의성으로 검출될 수 있다. 그러므로, 유리하게는 X-레이 형광 측정의 최대 감도가 달성된다. 이와 관련하여, 최대 감도는 보다 구체적으로 검

출기 요소의 또 다른 서브세트가 신호의 유의성이 적은 합산 신호를 갖는 것을 의미한다.

[0034] 유리하게는 유의한 검출기 요소의 서브세트를 식별하기 위해 다양한 방법이 이용 가능하다. 바람직한 제 1 변형 예에 따르면, 검출기 요소의 검출기 신호는 바람직하게는 컨트롤 디바이스를 이용하여 고려된 스캔 위치에서 타겟 입자의 탐색된 X-레이 형광의 출현(appearance)을 단계적으로 분석하는 단일 단계 방법이 제공된다. 고려된 검출기 요소 및 나머지 검출기 요소의 검출기 신호에 대한 합산 신호에서 X-레이 형광의 통계적 유의성이 검사된다. 이들 검출기 요소는 폐기되며, 그 검출 신호는 나머지 검출기 요소의 합산 신호에 대한 통계적 유의성을 증가시키지 않는다. 폐기되지 않은 모든 검출기 요소는 유의한 검출기 요소 그룹을 형성한다. 단일 단계 방법은 유의한 검출기 요소를 높은 공정 속도로 구축할 수 있다는 장점이 특히 유리하다.

[0035] 바람직한 제 2 변형예에 따르면, 제 1 선택 단계에서 검출기 요소가 폐기되고 주로 배경 X-레이 산란 방사선을 검출하고, 제 2 선택 단계에서 추가 검출기 요소가 폐기되는 2 단계(two-stage) 방법이 제공된다. 검출 신호는 나머지 검출기 요소의 합산 신호의 통계적 유의성을 증가시키지 않는다. 제 1 선택 단계에서 주로 배경 X-레이 산란 방사선을 검출하는 검출기 요소의 검출은 검출기 요소에 의한 스펙트럼 선택적 검출에 기초한다. 배경 광자만이 나타날 수 있는 (배경) 에너지 범위는 배경 광자 및 형광 광자 모두가 나타날 수 있는 (형광) 에너지 범위의 평가를 위한 참조로 사용된다. 고려된 검출기 요소의 검출기 신호가 순수한 배경 에너지 범위의 신호 진폭과 통계학적으로 크게 다르지 않은 배경 에너지 범위의 진폭을 제공하는 경우 보다 구체적으로는 예상 신호 진폭 (형광 범위)보다 상당히 큰 경우, 검출기 요소는 주로 배경 X-레이 산란 방사선을 검출하는 것으로 검출되어 폐기된다. 바람직하게는 컨트롤 디바이스로 수행되는 2 단계 방법은 유의한 검출기 요소가 정밀하고 재현성 있게 확립될 수 있다는 이점이 특히 유리하다.

[0036] 유리하게는, 상술한 변형예는 사전 선택과 더 구체적으로 결합될 수 있으며, 여기서 다수의 사전 결정된 스캔 위치 각각에 대해 검출기 요소의 초기 서브세트가 사전 선택되며, 이는 검사된 대상에 대한 선험적인 정보(사전 정보)에 기초하여 미리 설정된다. 이로써, 미리 정해진 초기 서브세트 내부에서 식별될 유의한 검출기 요소의 서브세트가 탐색된다. 선행 정보는 예를 들어 수치 시뮬레이션, 실험 시뮬레이션, 물체의 기존 영상, 예를 들어 CT 또는 MRT 검사의 환자 영상 및/또는 이미 알려진 타겟 입자의 국산화(예: 간상 종양) 또는 약동학 검사의 대상 볼륨에 기초할 수 있다. 유리하게는, 유의한 검출기 요소의 선택이 초기 서브세트를 고려하여 단순화되고 공정 속도가 상승된다.

[0037] 본 발명의 보다 유리한 실시예에 따르면, X-레이 형광 측정은 예비 측정과 메인 측정 두 단계로 이루어지며, 다른 로컬 해상도로 1차, 더 큰 값, 2차, 더 작은 배율을 갖는 각 경우에서 발명에 따른 방법이 X-레이 빔을 사용하여 수행된다. 그러나, 제 1 빔이 반드시 더 커야 할 필요는 없다. 통계적 평가를 위한 충분한 데이터를 얻기 위해 더 적은 선량(dose)이 적용되고 그 후에 인접한 픽셀이 추가되지만, 그것은 제 2 빔만큼 클 수 있다. 이 변형은 예비 스캔 데이터를 두 번째 측정에 추가로 사용할 수 있다는 장점이 있다. 예비 측정에서 첫 번째 투영 평면의 타겟 스캔 영역을 나타내는 예비 타겟 스캔 위치는 타겟 입자의 존재가 감지되는 경우 제 1 직경의 제 1 X-레이 빔으로 설정된다. 제 2 직경의 제 2 X-레이 빔을 사용한 메인 측정에서는 타겟 스캔 영역 내에 탐색된 타겟 스캔 위치가 설정된다. 유리하게는, 예비 측정을 사용하여 타겟 입자가 대상에서 검출 가능한지 그리고 어떤 대상 스캔 영역에서 국부적으로 검출될 수 있는지를 빠른 속도로 발견할 수 있다. 타겟 입자의 X-레이 형광이 검출되지 않으면 메인 측정을 생략할 수 있다. 타겟 입자의 X-레이 형광이 검출되면 메인 측정이 타겟 입자의 정밀한 국소화를 제공하므로, 타겟 스캔 영역("타겟 영역으로 확대")에만 제한함으로써 메인 측정에 걸리는 시간을 줄일 수 있다.

[0038] 검출기 어레이 디바이스는 방사선 조사 윈도우를 통해 X-레이 빔을 방사하고 도입 윈도우(4π 검출기)을 통해 대상을 검출기 어레이 디바이스에 선택적으로 도입하기 위해 고체 각(solid angle) 영역을 제외하고 대상을 완전히 둘러싸는 것이 가능하다. 조사 윈도우는 X-레이 빔의 직경에 맞게 조정된 작은 측면 치수를 가지고 있다. 도입 윈도우에는 대상의 모양과 크기, 그리고 선택적으로 홀딩 디바이스의 일부에 의존하는 측면 치수가 있다. 유리하게는, 대상으로부터의 거의 모든 X-레이 광자가 거기서 검출된다.

[0039] 본 발명의 대안적 실시예에 따르면, 검출기 어레이 디바이스는 X-레이 빔의 전방 방향으로 절반 공간만을 커버하는 표면 상에 검출기 요소의 배열을 포함한다. 발명가들은 유의한 검출기 요소(significant detector element)들이 주로 전방 방향의 절반 공간에서 발견된다는 것을 발견했다. 본 발명의 실시예는 검출기 어레이 디바이스의 단순화된 구성 및 검사 대상에 대한 단순화된 액세스를 가능하게 한다.

[0040] 본 발명의 다른 바람직한 실시예에 따르면, 검출기 어레이 디바이스는 구형 표면 및/또는 원통형 표면을 따라 검출기 요소의 배치를 구성할 수 있다. 이 경우 스크린 라벨라의 방사상 배열이 단순화된다.

[0041] 제 1 투영 평면에서의 타겟 입자의 국소화는 일반적으로 검사중인 물체에 대한 평가 가능한 이미지 정보 및 타겟 입자의 위치를 제공한다. 완전한 이미징을 위해, 본 발명의 특히 바람직한 실시예에 따르면, 물체에 대한 소스 디바이스 및 검출기 어레이 디바이스의 스윙블링(swivelling)은 제 1 투영 평면에서 타겟 입자의 국소화 후에 제공되어 스윙블된 상태에서 X-레이 빔은 대상을 통해 제 1 투영 방향으로부터 벗어나는 제 2 투영 방향에 평행하게 연장된다. 스윙블링을 수행하기 위해, X-레이 형광 측정 장치에는 스윙블(swivel) 디바이스가 제공되며, 바람직하게는 스캐닝 디바이스와 함께 소스 및 검출기 어레이 디바이스는 대상(object)의 홀딩 디바이스에 대해 스윙블 가능하므로, X-레이 빔은 제 2 투영 방향에 평행하게 연장된다.

[0042] 스윙블 된 상태에서, X-레이 빔을 통한 대상의 추가 조사(irradiation)는 다수의 스캔 위치에서 발생하며, 이 경우 제 1 투영 평면으로부터 벗어난 제 2 투영 평면의 스캐닝 라인으로 제한되며, 이에 의해 스캐닝 라인은 미리 설정된 타겟 스캔 위치 및 바람직하게는 컨트롤 디바이스를 사용하여 스캔 라인을 따라 타겟 입자의 위치 검출을 포함한다. 제 1 투영 평면에서의 스캔 위치 및 제 2 투영 평면에서의 스캐닝 라인상의 스캔 위치에 대한 장소(site) 정보를 이용하여, 대상에서의 타겟 입자의 위치가 완전히 특성화된다.

[0043] 제 2 투영 방향은 일반적으로 제 1 빔 방향과 평행하지 않으며, 즉, 스캔 방향이 공간에서 서로 교차할 수 있게 해야 하므로, 이 교차점은 두 스캔 방향이 각각 신호를 표시하는 경우 타겟 입자의 국소화를 마크(mark)한다. 그러나, 본 발명의 바람직한 변형에 따르면, 소스 및 검출기 어레이 디바이스의 스윙블링이 발생하여, 제 2 투영 방향이 제 1 투영 방향에 직각으로 배향되고 제 2 투영 평면이 제 1 투영 평면에 수직으로 배향된다.

발명의 효과

[0044] 본 발명의 다른 바람직한 실시예에 따르면, 대상의 적어도 하나의 흡수 투영 이미지의 촬영이 제공될 수 있다. 유리하게, 이 경우 검출기 요소는 예를 들면 검사 대상 피험자에 대한 해부학적 정보를 확립하기 위해 X-레이 형광을 검출하고 종래의 X-레이 흡수 이미지를 검출하는 이중 기능을 수행한다. 바람직하게는, 예를 들어 후속 진단을 위한 대상 이미지를 얻기 위해, 흡수 투영 이미지는 제 1 투영 평면에서의 타겟 스캔 위치 또는 공간에서의 타겟 위치의 완전한 특성화와 결합된다.

도면의 간단한 설명

[0045] 도 1 내지 도 6은 구형 표면 상에 검출기 요소의 배열을 갖는 본 발명에 따른 X-레이 형광 측정 장치의 바람직한 실시예의 개략도이다.

도 7 내지 9는 원통형 표면 상에 검출기 요소들의 배열을 갖는 본 발명에 따른 X-레이 형광 측정 장치의 바람직한 실시예의 개략도이다.

도 10 및 11은 본 발명에 따른 방법의 바람직한 실시예의 특징을 설명하기 위한 플로우 차트이다.

도 12는 유의한 검출기 요소의 선택을 도시한다.

도 13은 타겟 스캔 위치에서의 스펙트럼 합산 신호를 도시한다.

도 14는 측정 가능한 X-레이 스펙트럼을 사용하여 본 발명에 따라 달성된 배경 억제를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 본 발명의 실시예에는 X-레이 형광 측정 장치의 특징 및 보다 구체적으로 검사 될 대상에서 형광 타겟 입자의 존재를 검출하고 타겟 입자 형광이 검출되는 경우 표적 입자의 국소화하기 위한 방법이 아래에 기술되어 있다. X-레이 형광 측정 장치의 세부 사항, 예를 들어 소스 디바이스, 스캐닝 디바이스, 검출기 요소 또는 스윙블 디바이스의 세부 사항은 종래 기술의 대응하는 기계적, 전기적 또는 X-레이 광학 컴포넌트로부터 그 자체로 알려진 바와 같이 실현될 수 있으므로, 여기에서는 상세히 설명하지 않는다. 의료 영상에서의 적용을 위해, X-레이 형광 측정 장치에는 종래 기술, 예를 들어 홀딩 디바이스, 작동 디바이스, 표시 디바이스 등을 작동시키기 위한 드라이브 등을 가질 수 있다.

[0047] 예로서, 소스 및 검출기 어레이 디바이스가 스캔 위치의 설정을 위해 정지 위치에 있는 대상에 대해 이동되는 실시예가 참조된다. 본 발명은 예를 들어 종래의 싱크로트론 소스(synchrotron source)와 같은 고정 소스와 관련하여 사용 가능하므로, 대상은 고정 위치 소스 및 검출기 어레이 디바이스에 대해 이동된다.

[0048] 도 1 내지 도 6은 구면 상에 검출기 요소(31)(하나의 검출기 요소가 예로서 도시됨)의 배열을 갖는 X-레이 형광

측정 장치(100)의 다른 형태의 사시도를 개략적으로 도시한다. 이로써 검출기 요소(31)의 배열은 물체를 거의 완전히(도 1 내지 3) 둘러싸거나 X-레이 빔의 전방 방향으로 절반 공간만 둘러싸고 있다(도 4 내지 6).

[0049] 도 1에 따르면, X-레이 형광 측정 장치(100)는 예를 들어 개략적으로 도시된 환자 등의 대상(1)을 수용하기 위한 소파 등의 홀딩 디바이스(holding device)(50), 제 1 투영 방향(z 방향)으로 X-레이 빔(2)을 발생시키는 소스 디바이스(source device)(10), 스캐닝 디바이스(scanning device)(20), 소스 디바이스(10)에 단단히 연결된 검출기 어레이 디바이스(detector array device)(30)(도 1에서만 개략적으로 도시됨), 검출기 어레이 디바이스(30) 및 선택적으로 제공된 스윙블 디바이스(swivel device)(60)의 검출기 신호를 수신하고 처리하는 컨트롤 디바이스(control device)(40)를 포함한다. 바람직하게는, 서보모터(servomotor), 소스 및 검출기 어레이 디바이스(10, 30)를 구비 한 기계식 드라이브를 포함하는 스캐닝 디바이스(20)는 제 1 투영 평면(x-y 평면)에 평행하게 행 방향 및 열 방향으로 이동될 수 있어, X-레이 빔(2)이 제 1 투영 평면에 수직인 대상(1)에 걸쳐 스캔된다. 스윙블 디바이스(60)에 의해, 소스 및 검출기 어레이 디바이스(10, 30)는 스캐닝 디바이스(20)와 함께 회전될 수 있어, X-레이 빔이 제 2 투영 방향(예를 들어, 음의 y 방향)으로 지향된다. 나머지 도 2 내지 도 6에는 홀딩 디바이스, 스캐닝 디바이스, 컨트롤 디바이스 및 스윙블 디바이스가 도시되어 있지 않지만, 도 1에 도시된 바와 같이 제공된다.

[0050] 소스 디바이스(10)는 예컨대 레이저 기반 톰슨(Thomson) 소스 타입의 소스(source)이다. 검출기 어레이 디바이스(30)는 내부면 상에 예를 들어 120cm의 내부 직경을 갖는 중공 구체(hollow sphere)의 형태를 가지며, 그 내부면 상에는 검출기 요소(31)가 배치되고, 이들 사이에서 스크린 라멜라(32)를 중공 구체 안으로 돌출시킨다. 중공 구체는 완전한 구체(도 1 내지 3) 또는 반구(도 4 내지 6)이다. 검출기 요소(31) 및 스크린 라멜라(32)가 개략적으로 도시되어 있다. 실제로, 검출기 요소의 개수 및 크기, 스크린 라멜라(32)의 개수, 크기 및 방향은 특정한 측정 작업에 따라 선택된다. 검출기 요소(31)는 대상(1)에서 방출된 X-레이 방사선의 스펙트럼의 검출을 위해 구성되고, 그들은 예를 들어 Amptek에 의해 제조된 CdTe 형태의 검출기 요소로 이루어져 있다. 스크린 라멜라(32)는 대상에 조사된 체적이 확대되는 방향을 향해 즉, X-레이 빔(2)을 향해 감소하는 두께를 가진 플레이트 또는 평면 다이어프램(diaphragm)이다(도 3의 개략적 단면 참조). 스크린 라멜라(32)는 예를 들어 몰리브덴(molybdenum)으로 구성된다. 예를 들면, 최대 3600개의 스크린 라멜라(32)가 제공된다. 검출기 어레이 디바이스(30)는 대상(1)과 함께 홀딩 디바이스(50)를 위한 조사 윈도우(33) 및 도입 윈도우(34)를 포함하는 2 개의 개구를 추가로 갖는다. 게다가, 액세스 윈도우(35)가 추가로 제공될 수 있다(도 2 참조).

[0051] 도 7 내지 도 9는 원통형 표면 상에 검출기 요소(31)의 배열을 갖는 X-레이 형광 측정 장치(100)의 다양한 사시도를 개략적으로 도시하며, 이에 의해 실린더의 평평한 단부면(end face) 상에 있는 검출기 요소는 도시되지 않는다. 대상은 검출기 요소로 거의 완전히 둘러싸여 있다. 대안적으로, 검출은 X-레이 빔(미도시)의 전방 방향으로 절반 공간에서 제공될 수 있다. 도 7 내지 도 9에는 홀딩 디바이스, 스캐닝 디바이스, 컨트롤 디바이스 및 스윙블 디바이스가 도시되어 있지 않지만, 도 1에 도시된 바와 같이 제공된다.

[0052] 본 발명에 따른 X-레이 형광 측정은 타겟 입자를 함유하는 용액이 미리 주입 된 대상(1)에서 실시된다. 대상(1)은 X-레이 형광 측정 장치(100) 내로 도입되어, X-레이 빔(2)이 대상(1)의 관심있는 부분으로 향할 수 있다. 소스 디바이스(10)가 작동되어 X-레이 빔(2)이 스캔 디바이스(20)로 대상(1) 전반을 스캔한다. 복수의 공간 방향으로 대상로부터 방출된 X-레이 방사선은 검출기 어레이 디바이스(30)로 검출된다. 도 10 및 11의 플로우 차트에 도시된 바와 같이, 검출기 신호는 후술되는 컨트롤 디바이스(40)에 의해 수신되고 처리된다.

[0053] 본 발명에 따른 X-레이 형광 측정은 보다 구체적으로 본 발명자들의 다음 고려에 기초한다. 배경의 방향 의존성 또는 이방성에 대한 지식 외에도 두 가지 필수 요구 사항이 다음 방법을 통해 충족된다.

[0054] (1) 이 방법은 스캐닝 X-레이 빔(2)을 따라 타겟 입자의 위치에 대한 사전 지식을 전제로 하지 않는다. 종래의 XRF 이미징 방법은 스캐닝을 여러 번 수행((환자의 종양이 위치한 장소를 그 시기에는 알지 못하므로)해야 하는 결과로서 이를 전제로 하기 때문에, 선량이 상당히 높다.

[0055] (2) 다중 콤프턴(Compton) 산란은 최대로 감소될 수 있다. 단순히 콤프턴 산란된(Compton-scattered) 광자는 형광 광자와 동일한 영역에서 나오기 때문에 막을 수 없다.

[0056] 요구 사항 (1)은 스캐닝 빔을 따라 제한적으로 보이는 체적(viewing volume)만을 허용하는 콜리메이터(collimator) 및/또는 측정 방법(예를 들어 DE 10 2012 023 344 A1에서 기재)을 배제한다. 그럼에도 불구하고 많은 다른 방법들이 배경을 상당히 줄일 수 있기 때문에 이 제한을 사용하지만, 신호를 너무 많이 약화시켜 최대 감도가 되도록 할 수 없다. 그러나, 요구 사항 (2)는 이러한 콜리메이터를 허용하는데, 이는 물론 니들

(needle) 빔 체적을 차단하지 않고 빔 체적 외부의 모든 영역을 최대한 차단한다.

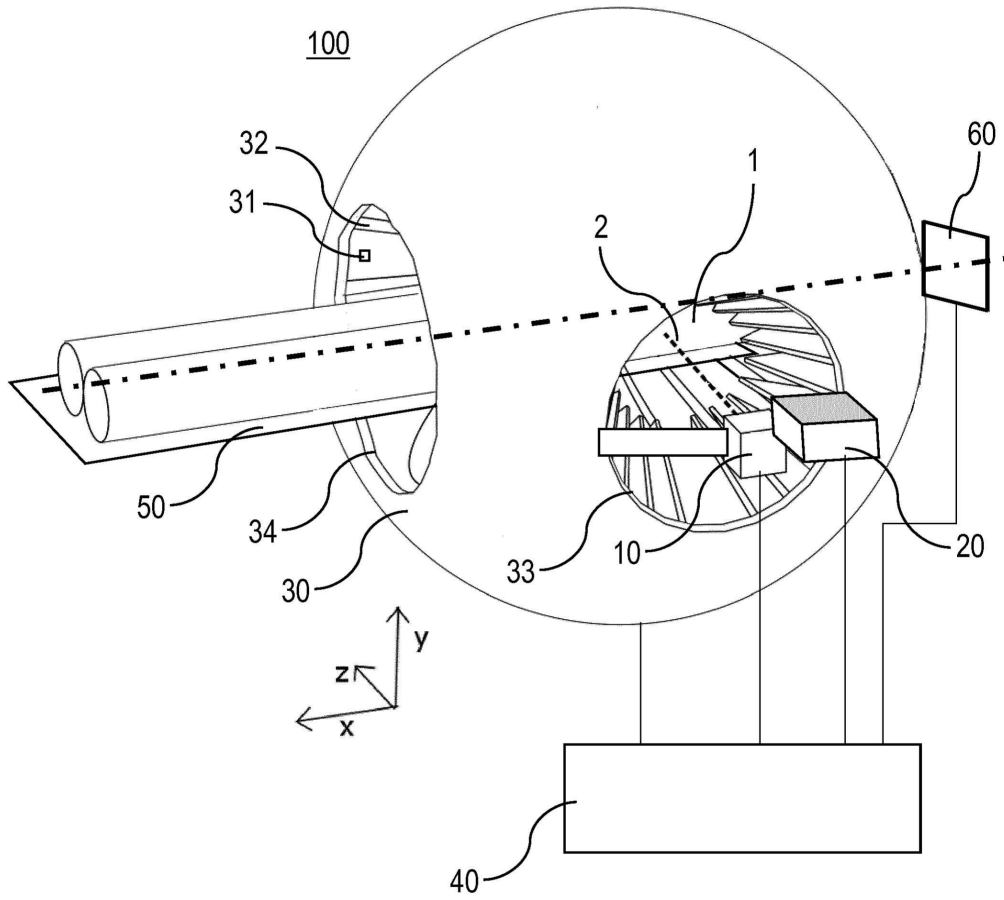
- [0057] 스캐닝 엑스레이 빔 (2)을 따라 배열된 방사상 스크린 라멜라(32)에 의해 두 가지 요건이 모두 충족될 수 있다. 이들은 전체 빔 볼륨의 시야를 제한하지 않고 빔 체적 외부에서 다시 한번 산란된 광자를 차단한다.
- [0058] 인자(factor)(570)에 의한 백그라운드(background) 감소의 필수 이득은 상술한 바와 같이, 스크린 라멜라(lamellas)(32)으로 인해 제 1 배경 감소가 존재한 후, 모든 기존의 검출기 요소의 서브세트의 식별을 통해, 소위 검출기 신호의 "공간 필터링"에 의해 달성된다. 이 방법은 도 12에 도시된 배경의 이방성을 기초로 한다(도 14 참조). 도 12는 종래의 방법(도 12A) 및 본 발명에 따른 방법 (도 12B)에서의 신호 처리를 고려하여 검출기 요소(31) 및 검출기 요소(31)의 전개도를 개략적으로 도시한다. 선택된 검출기 요소(31)의 식별은 다음의 고려 사항에 기초한다.
- [0059] (1) 예를 들어, 대상(1) 주위의 빔 방향을 따른 원통형 표면 상에 있는 각각의 검출기 요소(또는 픽셀)(31)는 특정 에너지 분해능을 갖는 자체 검출기이며, 즉 각 픽셀은 에너지 스펙트럼을 측정한다.
- [0060] (2) 각각의 검출기 요소(31)는 신호 및 배경 광자 모두의 입력을 갖는다. 이와 관련하여, 신호 광자들은 빔 체적 내부의 모든 장소로부터 방출 및 검출될 수 있다. XRF 이미징이 환자와 관련해서도 기능할 수 있으려면, 즉 큰 물체에서도 여전히 높은 감도가 가능하도록 하려면 신호 광자의 수를 지나치게 줄이지 않고 기존 방법보다 배경을 훨씬 더 줄여야 한다.
- [0061] (3) 본 발명에 따른 배경 감소는 더 이상 모든 픽셀이 판독되는 것이 아니라 특정 픽셀만 판독되도록 픽셀 선택에 기초한다. 너무 많은 (또는 모든) 픽셀을 읽을 경우, 너무 많은 배경이 감지되어 신호 광자가 완전히 마스킹(masking) 된다. 반대로, 아주 적은 픽셀만 읽는다면 배경은 줄어들지만 신호도 줄어들게 된다. 본 발명에 따른 방법은 각각의 경우에 그 픽셀을 정확하게 신호 처리로부터 반복적으로 폐기함으로써 명확한 최적에 근접하거나 심지어는 최적의 상태에 이르게 한다. 이러한 픽셀의 제거로 인해 나머지 픽셀의 합산 신호의 유의성을 증가시킬 수 있다. 제거될 다음 픽셀이 더 이상 유의성(significance)을 증가시키지 않으면 픽셀 선택 방법이 종료된다. 그런 다음, 도 12B의 상황에 도달한다. 여전히 존재하는 픽셀의 합산 스펙트럼은 최대 신호 유의성을 가지며, 도 13에 예로서 도시된 바와 같이 신호 곡선에 도달한 결과로서, 형광 신호가 바로 인식될 수 있다.
- [0062] 도 10 및 11은 유의한 검출기 요소의 식별을 보여주는 2 단계 변형을 도시한다. 여기서 제 1 선택 단계(도 10의 적합치가 없는 배경-기반 픽셀 선택)에서 검출기 요소가 폐기되며 주로 배경 X-레이 산란 방사선을 검출한다. 제 2 선택 단계(도 11의 적합치(fit)를 갖는 유의성-기반 픽셀 선택)에서, 추가 검출기 요소가 폐기되며, 이 검출 신호는 나머지 검출기 요소의 합산 신호의 통계적 유의성을 증가시키지 않는다. 대안적으로, 유의한 검출기 요소(significant detector element)의 식별 성능은 도 10에 따른 방법으로 제한될 수 있다.
- [0063] 유의한 검출기 요소를 식별하기 전에, 니들 X-레이 빔(2)은 횡단면을 따라 대상(1)을 스캐닝하며, 이에 의해 각 단계는 스캔 위치로 불린다. 따라서, 대상(1)의 투영면에서의 모든 위치가 커버된다. X-레이 빔(2)은 투영 평면을 수직으로 만난다.
- [0064] 그 후, 식별된 검출기 요소는 각각의 스캔 위치에 대해 개별적으로 선택된다. 이는 검출과 병행하여 또는 그 후에 발생될 수 있다. 이를 테면, 모든 검출기 요소로부터의 검출과정 동안에 데이터가 저장된다.
- [0065] 형광 신호가 존재하는 경우, 즉 두 개의 금 형광 선(도 13 참조)은 순수한 배경 영역에 의해 고려된 검출기 엘리먼트의 합산 신호의 에너지 스펙트럼에서 서로 분리되며, 신호 영역의 왼쪽과 오른쪽에서도 마찬가지로 배경 영역이 있다(도 13 참조). 배경 영역에는 배경 광자만 있고 신호 광자는 없을 수 있다. 따라서 이 영역은 기준 값이다. 형광 신호가 없다면, 신호 영역은 배경 영역과 통계적으로 크게 다르지 않을 것이다.
- [0066] 단계(S1_3 내지 S1_7)에서, 도 10에 따른 방법은 3 개의 배경 영역(B1, B2 및 B3)(도 13)의 입력이 너무 많이 감소될 때까지, 추가 고려로부터 검출기 요소를 폐기한다(즉, 이들 픽셀의 검출된 에너지 스펙트럼을 무시한다). 만약 존재한다면, 두 신호 영역에서 배경 상승의 통계적 유의성(significance)은 예를 들어 ≥ 2 (단계(S1_2)에서 테스트)의 값을 초과한다. 신호가 존재하지 않으면, 이 종료 기준에 도달하지 못하고 알고리즘은 마지막 남은 픽셀에서 (또는 모든 픽셀의 80 %가 이미 폐기된 경우) 정지한다(단계 S1_10).
- [0067] 단계(S1_2)(전이 조건)에서 테스트가 완료되면, 제 2 알고리즘이 시작된다 (도 11). 여기서 추가 픽셀 선택을 위해 여전히 남아있는 픽셀의 모든 스펙트럼이 합산 스펙트럼에 완전히 더해지고, 신호의 유의성이 2 개의 신호 영역에 의한 적합치 함수(fit function)를 통해 직접 결정된다(단계 S2_1 내지 S2_8). 이 알고리즘의 중요한 장점은 적합치 함수가 배경 영역을 더 잘 매핑하고(도 10의 제 1 단계에서 배경은 근사치로 모든 영역에 대해 일

정하다고 가정), 형광 신호를 적합치에 의한 배경으로부터 구별할 수 있다. 즉, 형광 광자 대 배경 광자의 수는 합산 스펙트럼으로부터 결정될 수 있고, 따라서 픽셀이 폐기되어 신호보다 배경에 더 많이 기여한다는 것은 적합치를 통해서만 이루어진다.

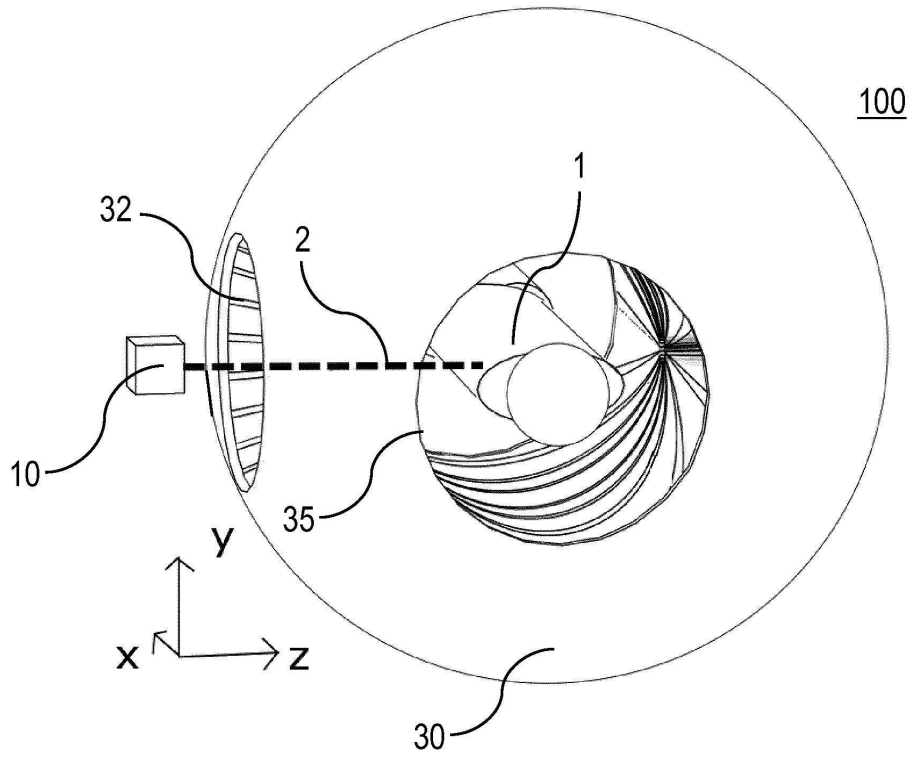
- [0068] 이 "적합치 기반(fit-based)" 픽셀 선택은 제거될 다음 검출기 요소가 더 이상 증가하지 않는 즉시(단계 S2_10), 유의성을 감소시킨다(추가 배경을 제거하지만, 신호가 너무 많기 때문에, 더 이상 아무것도 얻을 수 없다). 단계(S2_11)의 결과로서, 식별된 검출기 요소의 최적 선택이 출력된다. 그리고, 타겟 입자가 검출된 스캔 위치가 타겟 스캔 위치로서 출력된다.
- [0069] 그 후, 소스, 검출기 어레이 및 스캐닝 디바이스(10, 20, 30)를 포함하는 조합은 제 2 투영 평면(x-z 평면)에서 타겟 스캔 위치에 따라 스캐닝 라인을 스캐닝하기 위해 스윙블 디바이스(swivel device)(60)로 선회된다. 스캔 라인에 따른 스캔 위치는 z 방향으로 타겟 입자의 위치를 산출함으로 인해, 제 1 투영 평면에서의 스캔 위치와 함께 타겟 입자의 좌표를 산출할 수 있다.
- [0070] 도 14는 도 12에 도시된 검출기 요소(31)의 시뮬레이션된 X-레이 스펙트럼을 사용하여 본 발명의 장점을 추가로 설명한다. 도 14A는 콜리메이터가 사용되는 경우 측정될 X-레이 스펙트럼을 도시한다. 그러나, 본 발명에 따른 방법은 적용되지 않는다(도 12A에 따른 모든 검출기 요소의 사용). 측정 신호는 콤프턴 산란에 의해 강하게 오버레이(overlay) 된다(1 내지 5 회). 도 14B는 본 발명에 따라 측정될(도 12B에 따른 식별된 검출기 요소의 사용) X-레이 스펙트럼을 도시하고 상당한 배경 감소를 특징으로 한다. 도 14b에서 2 개의 형광 라인으로부터의 신호의 통계적 유의성은 표준 편차의 10 배 이상이다.
- [0071] 상기 설명, 도면 및 청구 범위에 개시된 본 발명의 특징은 다양한 실시예에서 본 발명의 실현을 위해 개별적으로 또한 조합 또는 하위 조합으로 중요할 수 있다.

도면

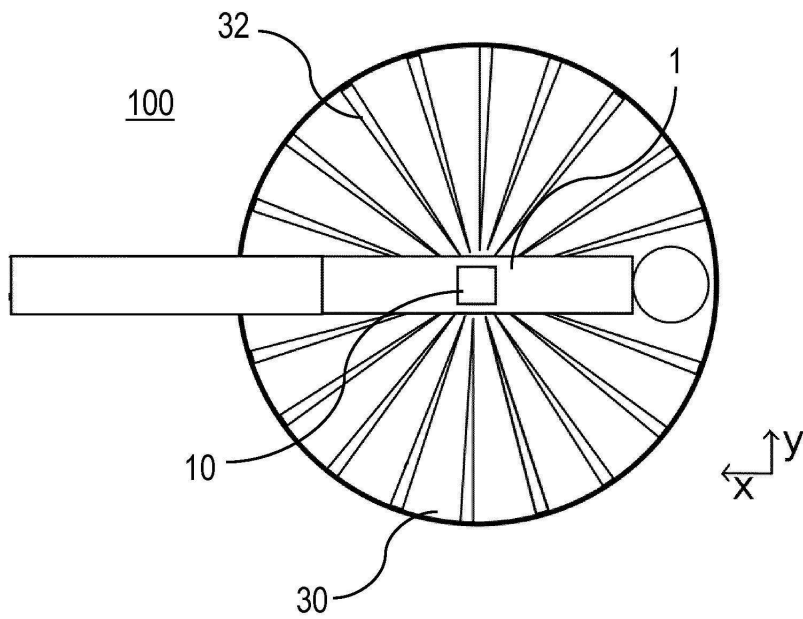
도면1



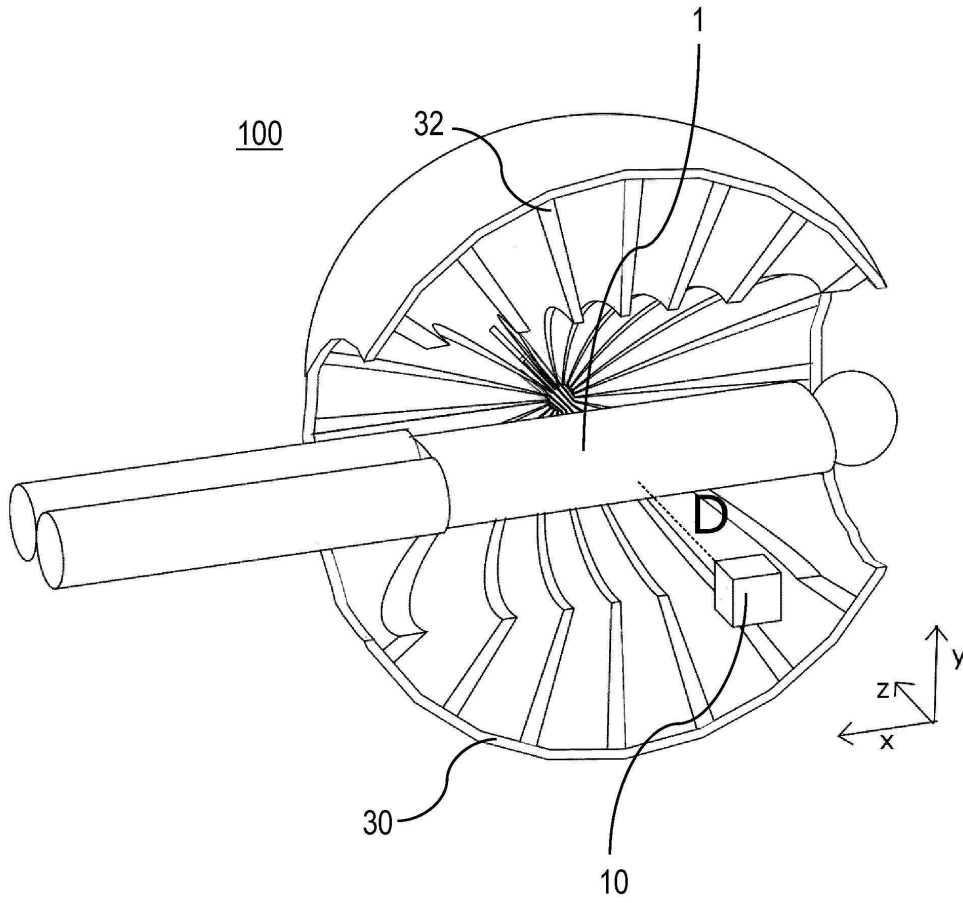
도면2



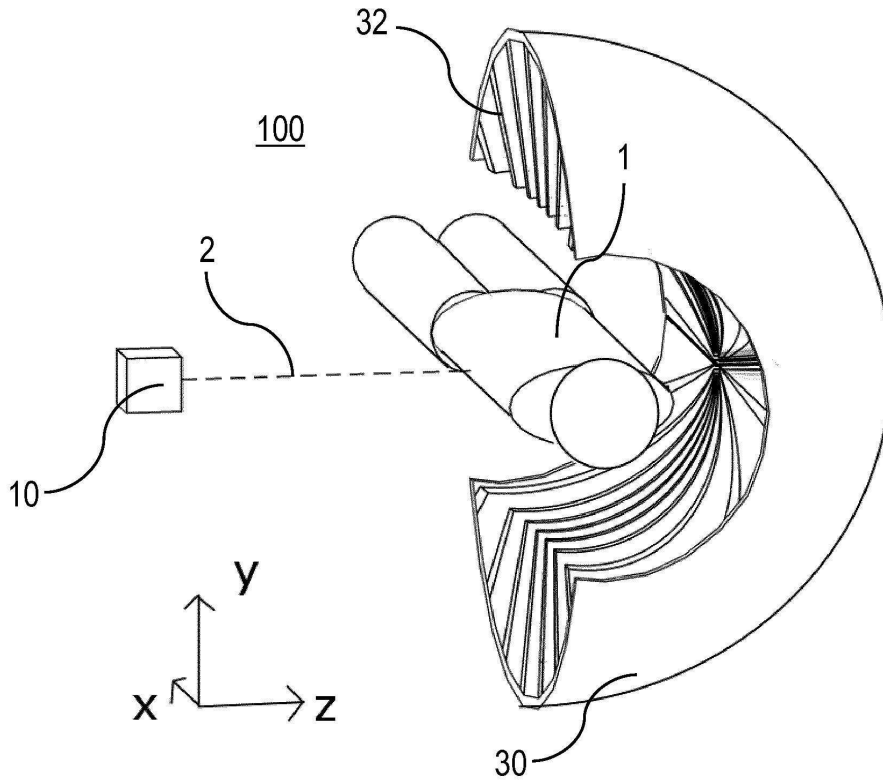
도면3



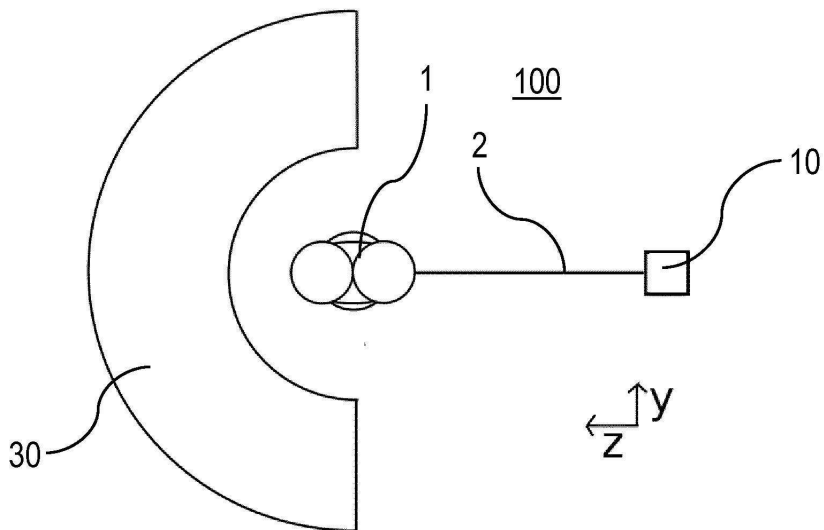
도면4



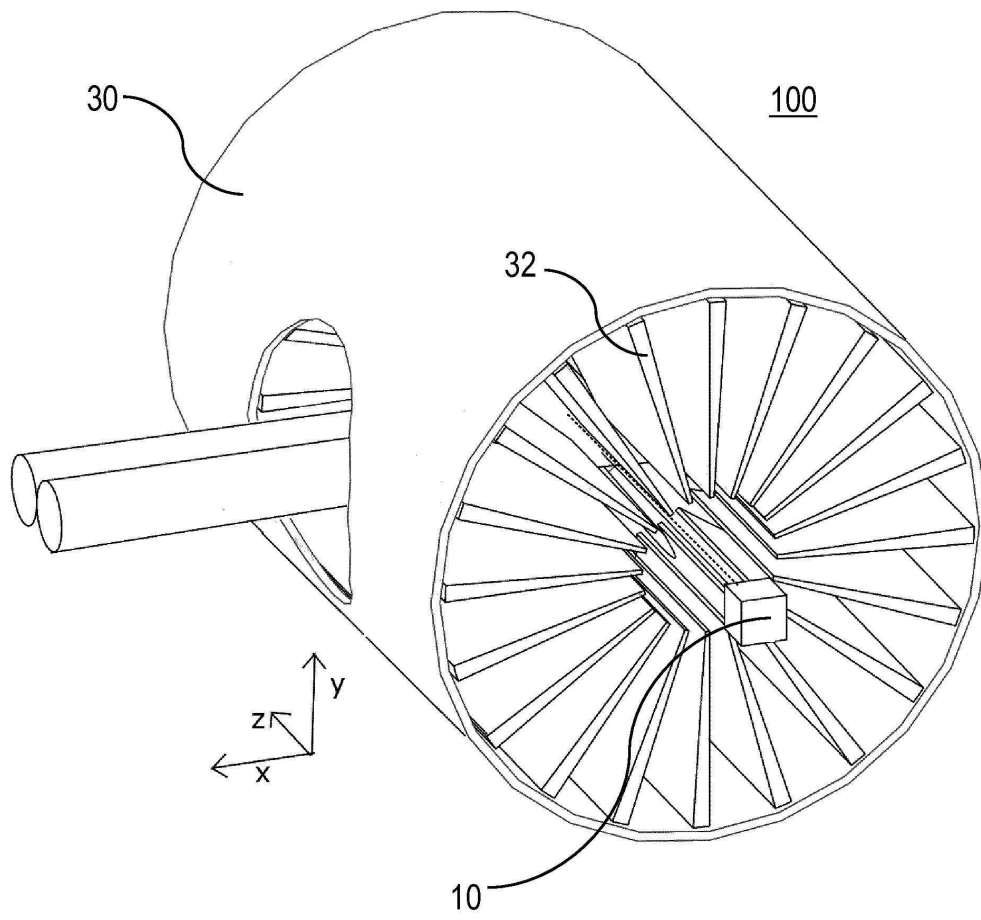
도면5



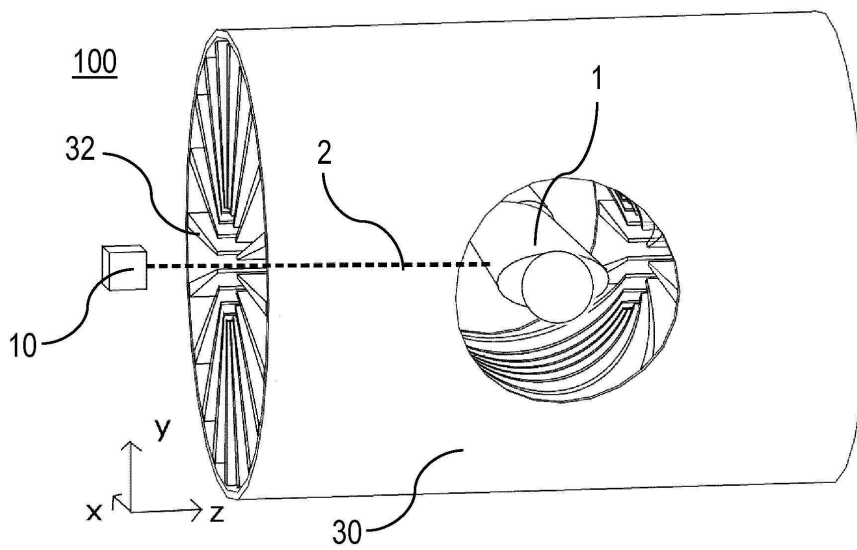
도면6



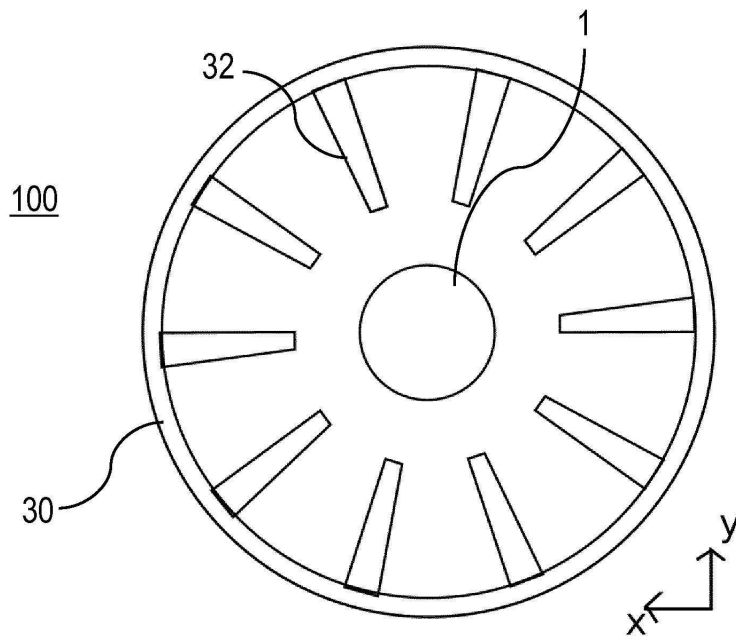
도면7



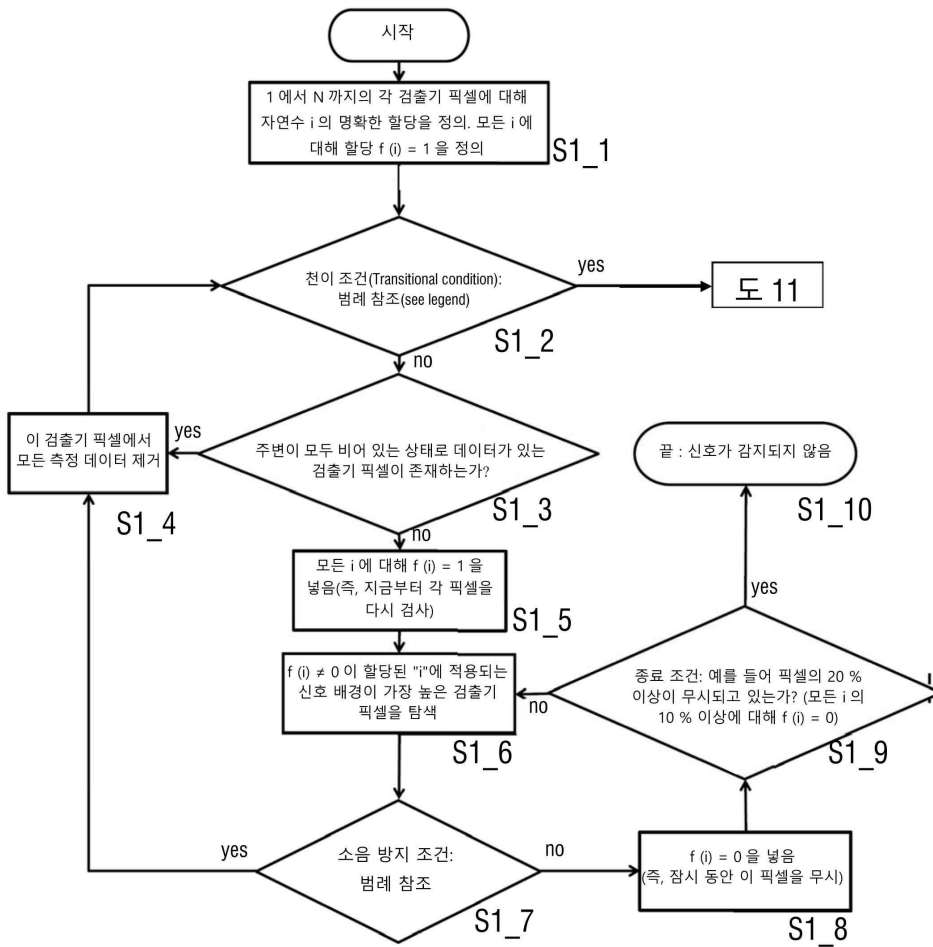
도면8



도면9



도면10



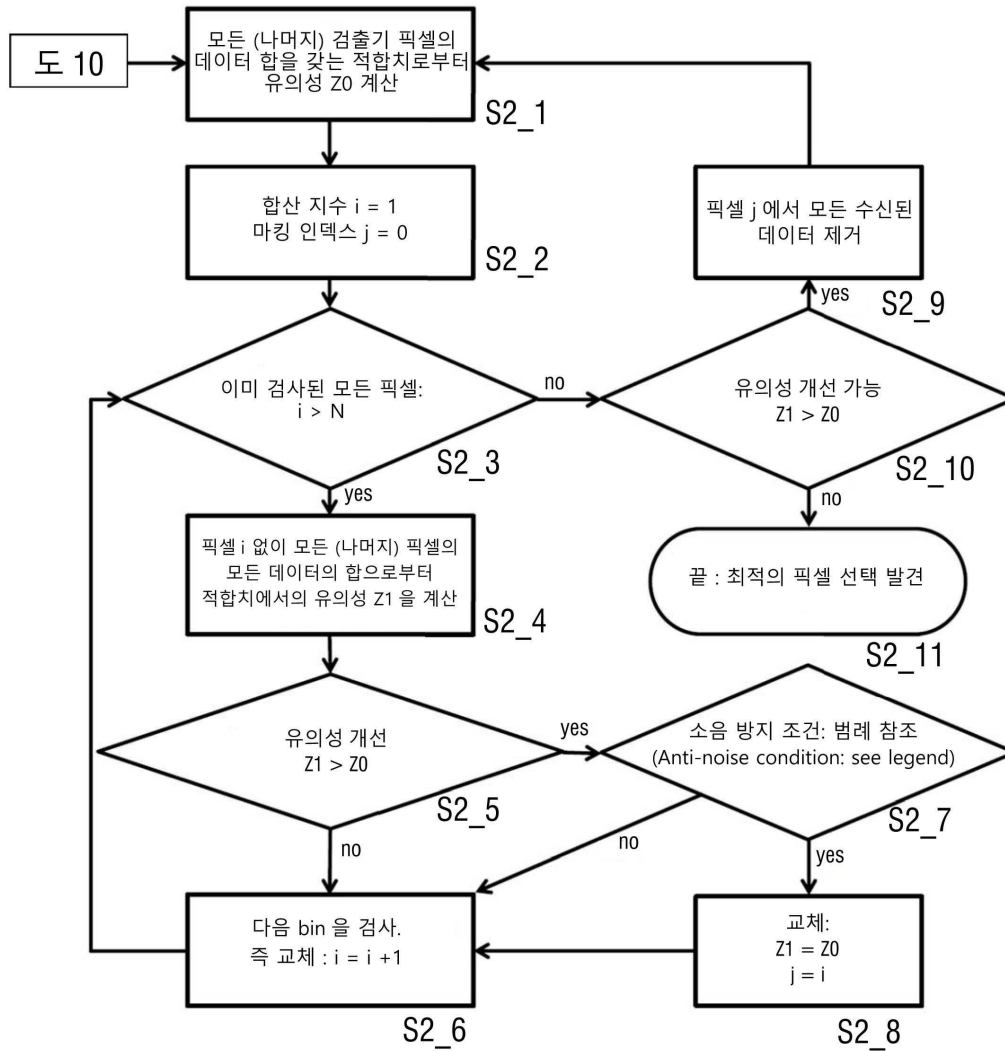
예: - 이 검출기 위치에서 예상되는 간단한 콤프턴 산란의 최대 값은 얼마인가?
- 또는 검출기 픽셀이 최대 또는 최소 z 위치에 있는가? (범 축을 따라)
- 또는 하나 이상의 인접한 검출기 픽셀이 비어 있는가?



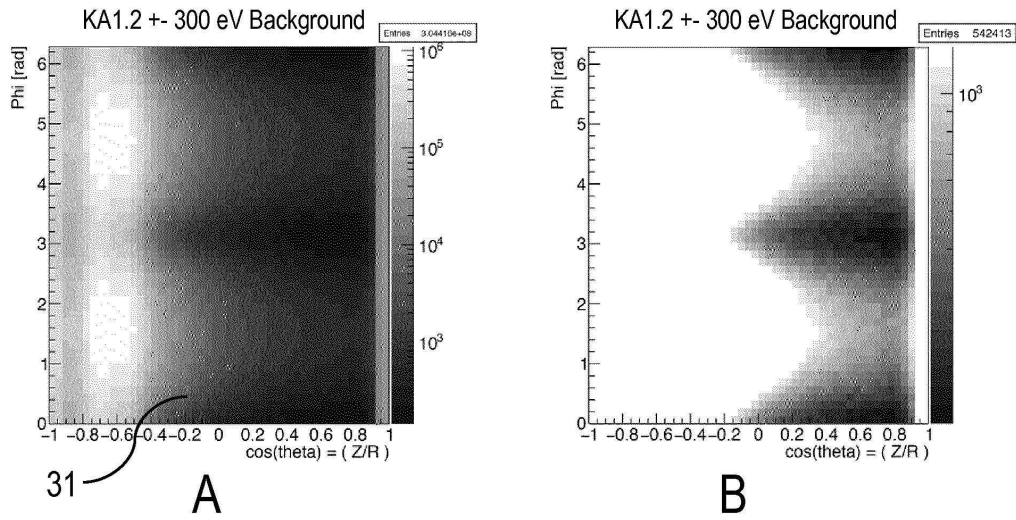
- 적합치의 감소된 χ^2 값에서의 조건: 예 ; $\chi^2 < 2$ AND $\chi^2 > 0.5$
- 유의성 Z에 대한 AND/OR 임계 값이 초과됨: $Z > 2\sigma$

도면11

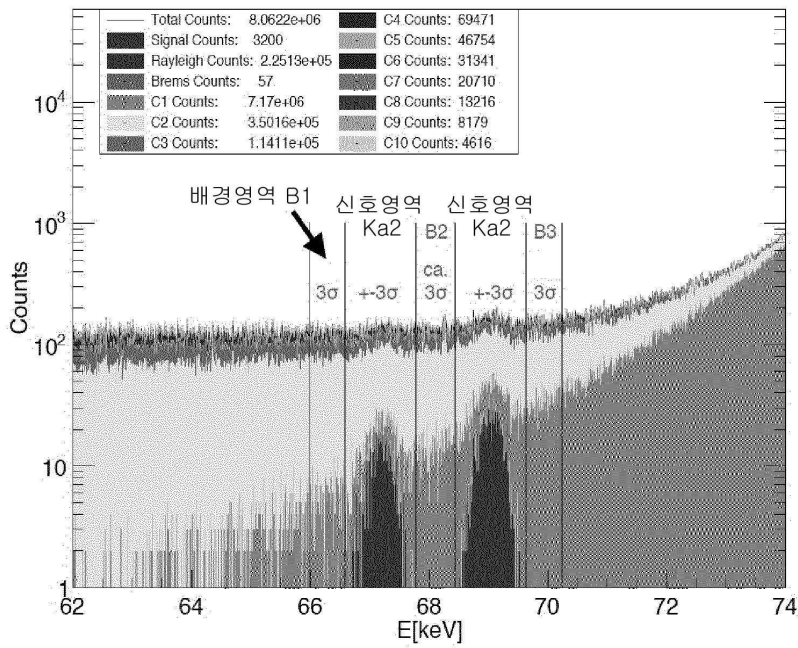
적합치를 갖는 유의성 기반 픽셀 선택



도면12



도면13



도면14

