

## 마이크로 내시경 및 첨단 광 단층촬영기법을 이용한 생체 이미징

### Endoscopic Bio-Imaging Using Optical Coherence Tomography

안예찬\*<sup>†</sup>, Matthew Brenner\*\*, Zhongping Chen\*\*

Yeh-Chan Ahn\*<sup>†</sup>, Matthew Brenner\*\* and Zhongping Chen\*\*

**초 록** 광 단층촬영기법은 의료영상진단 기기로 최근에 주목받고 있는 분야이다. 현재 병원 초음파보다 공간 해상도가 10-100배 우수하지만 침투깊이가 조직 내에서 1-2 mm로 얇기 때문에 인체 내 장기 이미징을 위하여서 반드시 내시경 기법을 동반하여야 한다. 본 연구를 통하여 고속 광 단층촬영기법을 소개하고 초소형 기전공학 기술을 바탕으로 개발된 내시경을 사용하여 New Zealand white rabbit의 식도와 위장 벽을 3차원으로 이미징한 결과를 고찰하였다. 개발된 내시경에는, 2축 스캔 반사경이 정전기력에 의하여 구동하는 구동부 위에 위치하여, 입력광을 2축으로 스캔할 수 있도록 하는 구조를 포함하고 있다. 내시경의 외경은 6 mm이며 스캔 반사경의 직경은 1.2 mm 였다. 3.5초 동안 스캔하면서 3차원 이미지를 획득하였다. 3차원 이미지는 200개의 2차원 이미지를 쌓아서 구현되었으며 각각의 2차원 단면이미지는 200×500 픽셀들로 구성되었다. 이미지의 공간해상도는 공기 중에서 8  $\mu$ m 였다.

**주요용어:** 광 단층촬영기법, 내시경, 2축 스캔 반사경, 초소형 기전공학기술, 소화기 내시경 단층촬영

**Abstract** Optical coherence tomography(OCT) is an emerging medical diagnostic tool that draws great attention in medical and biological fields. It has a 10-100 times higher spatial resolution than that of the clinical ultrasound but lower imaging depth such as 1-2 mm. In order to image internal organs, OCT needs an endoscopic probe. In this paper, the principle of Fourier-domain optical coherence tomography with high-speed imaging capability was introduced. An OCT endoscope based on MEMS technology was developed. It was attached to the Fourier-domain OCT system to acquire three-dimensional tomographic images of gastrointestinal tract of New Zealand white rabbit. The endoscope had a two-axis scanning mirror that was driven by electrostatic force. The mirror stirred an incident light to sweep two-dimensional plane by scanning. The outer diameter of the endoscope was 6 mm and the mirror diameter was 1.2 mm. A three-dimensional image rendered by 200 two-dimensional tomographs with 200×500 pixels was displayed within 3.5 seconds. The spatial resolution of the OCT system was 8  $\mu$ m in air.

**Keywords:** Optical Coherence Tomography, Endoscope, Two-Axis Scanning Mirror, Microelectromechanical System (MEMS) Technology, Gastrointestinal Imaging

#### 1. 서 론

Optical coherence tomography(OCT)는 광을 이용한 첨단 실시간 단층촬영기법으로서 생체조직을 고해상도, 비침습적으로 촬영할 수 있는 기술이

다[1]. 현재 조직의 이상 유무는 일부 조직을 떼어 내어 고정 시키고 염색하여 현미경 하에서 진단하는 일련의 생검 과정을 거쳐 판단하게 된다. 그러나 떼어낸 조직 샘플의 수가 한정적일 수밖에 없으므로 조직검사의 정확도는 의사의 경험에

상당히 의존한다. 하지만 OCT는 광을 이용한 비 침습적 단층촬영기법이기 때문에, 출혈 없이 병변 주변에서 많은 샘플을 얻을 수 있어 조직검사의 정확도를 향상시킬 수 있다. 기능적으로 보면 도플러 초음파와 유사하지만 공간해상도 및 침투 깊이에 있어서 차이가 있다. 공간 해상도는 OCT가 10-100배 좋지만 OCT의 침투깊이는 1-2 mm 정도로 매우 얇다. 따라서 내부 장기를 촬영하기 위해서는 광섬유를 이용하여 내부 장기까지 접근할 수 있는 마이크로 내시경의 개발이 필수적이다.

OCT 내시경의 종류는 크게 측면스캔과 정면스캔으로 나누거나 구동부가 인체 내부에 존재하는 형식과 외부에 존재하는 형식으로 나눌 수 있다 [2]. 현재 OCT 내시경은 내시경 전체를 기계적으로 움직여 (직선운동 또는 회전운동) 2차원 이미지를 획득하는 형태가 대부분을 차지한다. 그러나 이런 체적운동을 동반한 내시경은 고속운전이 불가능하기 때문에 이미지 획득에 걸리는 시간이 길고, 히스테리시스 같은 문제로 인해 재현성이 떨어진다. 한편 조기에 암의 퍼진 정도를 파악하기 위해서 3차원 단층촬영이 필요해짐에 따라 고속스캔 및 재현성이 확보되는 3차원 OCT 내시경이 필요하게 되었다. 본 연구에서는 체적운동을 동반하지 않으며, 고속운전이 가능하며, 재현성이 뛰어난 3차원 OCT 내시경을 초소형기계기술 (MEMS technology)을 이용하여 개발[3]하였고 이를 이용하여 촬영된 3차원 이미지를 고찰하고자 한다.

## 2. 실험

### 2.1. OCT 장치 구조

OCT는 Fig. 1과 같이 주로 마이켈슨(Michelson) 간섭계를 사용하여 구성한다. OCT시스템에서의 광원은 저간섭성 광원(low coherence source)을 사용하며 이러한 광원은 광 분리기(beam splitter)를 통해 두 경로로 나뉘어진다. 샘플단으로 향한 광은 측정하고자 하는 샘플 내부에 있는 산란면(scattering surface)에서 반사되어 광 분리기 쪽으로 회귀하고, 참조단으로 향한 광은 반사경(reference mirror)에서 반사되어 광 분리기쪽으로 되돌아온다. 참조단은 샘플 쪽의 신호에 맞추어 간섭신호를 만드는데 사용된다. 광 분리기로 되돌

아온 두 신호는 광 검출기(photodetector)로 가게 되며 검출된 신호는 신호처리를 거쳐 이미지로 만들어진다. 참조단의 광 길이가 샘플단 내의 어떤 하나의 산란면이 가지는 광 길이와 동일할 때에 간섭무늬가 발생한다.

따라서 참조단의 반사경을 전후로 스캔하면 (A-scan), 샘플단에 위치한 각각의 산란면에서 반사된 신호의 간섭무늬를 모두 얻을 수 있다. 이때 반사율이 높은 산란면일수록 강한 간섭무늬를 만들어 낸다. 결국 A-scan은 샘플의 깊이 방향 스캔이며 이를 통해 샘플의 깊이 방향 반사율 분포를 획득하게 된다. 2차원 반사율 분포를 얻기 위하여, 측정하고자 하는 샘플 내 영역을 입사광 방향과 수직인 방향으로 샘플단을 이동하며 스캔 (B-scan)하는 동안 신호검출을 계속한다. 샘플단의 스캔을 통해 2차원 단층촬영 이미지를 형성시킬 수 있다. 또한 A 및 B-scan과 수직되는 방향으로 샘플단을 서서히 움직이며 (C-scan) 2차원 단층촬영을 지속적으로 촬영하고 이들을 적층하면 3차원 단층촬영 이미지도 획득할 수 있게 된다. A, B, C-scan 과정은 Fig. 2를 참조하기 바란다.

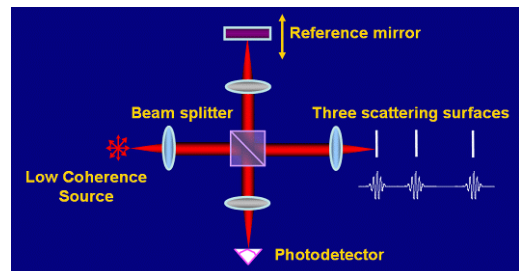


Fig. 1 Structure of Michelson interferometer based time-domain optical coherence tomography.

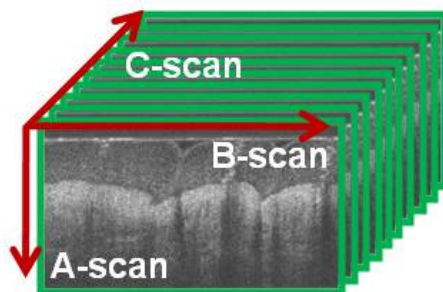


Fig. 2 Procedure to reconstruct a three-dimensional image using a optical coherence tomography system

Fig. 1은 참조단 반사경을 시간에 따라 스캔하면서 A-scan 이미지(깊이방향 반사율 분포)를 하나의 검출기로 획득하는 시간 도메인 OCT 구조임에 반하여, Fig. 3은 격자(grating)를 사용하여 빛을 푸리에 도메인으로 변환시키고 라인스캔 카메라로 다파장 신호를 동시에 획득하는 푸리에 도메인 OCT 구조이다. 한 번의 라인 스캔 카메라 노출로 얻어진 다파장 신호를 푸리에 변환시켜 깊이방향 반사율 분포를 한꺼번에 얻어낼 수 있기 때문에 A-scan 속도가 시간 도메인 OCT에 비해 매우 빠르다. 푸리에 도메인 OCT에도 같은 저간섭성 광원 및 마이켈슨 간섭계를 사용하지만 참조단 반사경은 스캔하지 않고 고정되어 있다. 광 분리기에서 참조단 고정 반사경까지의 광 길이를 광 분리기에서 샘플의 최상단까지의 광 길이와 흔히 일치시킨다. 여기서 z축을 샘플의 깊이 방향 또는 입사광의 방향으로 정의하면, 샘플의 최상단 지점이 z축의 원점이 된다.

빛을 생체 내 깊은 위치까지 침투시키기 위하여 근적외선 영역의 파장을 가진 광원을 사용하며 (본 실험에서는 중심파장 1310 nm 사용함), 공간해상도를 좋게 하기 위하여 광대역의 광원 (본 실험에서는 FWHM 90 nm 사용하여 공기중 공간해상도 8 mm 확보함)을 사용한다.

샘플 내 반사체가  $z = 0$ 의 위치에 있을 때 라인 스캔 카메라(본 실험에서는  $1 \times 1024$  라인 어레이, 47 kHz 라인스캔 속도를 가진 카메라 사용함)에는 광원의 스펙트럼(Gaussian 스펙트럼)이 검출된다(Fig. 4a). 샘플 내 반사체의 깊이 z가 깊어지면, 즉 참조단과 샘플단의 광경로 차이가 증가하면 카메라 픽셀을 따라 (또는 파수 도메인 또는 k-도메인을 따라) 고주파의 코사인 변조가 광원의 스펙트럼을 엔벨로프 삼아 중첩된다(Fig. 4b-d). 또 반사체에서 반사율이 높을수록 카메라에 잡히는 신호의 강도(intensity)가 커진다. 샘플단의 광 경로 차이 네가에 대하여 해당하는 코사인 변조신호를 Fig. 4에서 자세히 보였다. k-도메인에서의 코사인 변조를 상단에, z-도메인(깊이 도메인 또는 광 경로차 도메인)에서 반사체의 위치를 하단에 표시하였다. 카메라에 검출된 신호를 k-도메인에서 z-도메인으로 푸리에 변환하여 얻은 복소신호는, z의 함수인 크기와 위상을 갖게 되는데 반사체가 있던 위치에서 복소신호의 크기가 피크를 보여줌으로써 반사체의 위치를 알려준다.

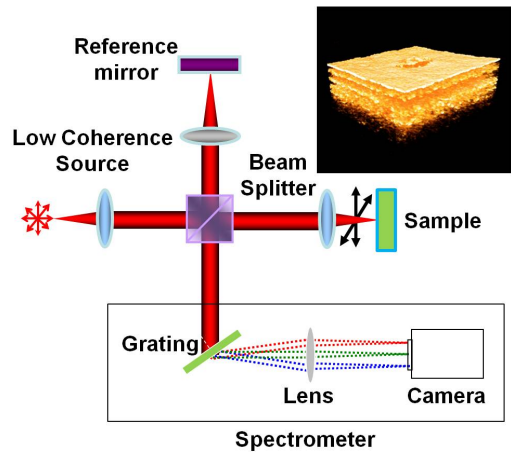


Fig. 3 Schematic diagram of Fourier-domain optical coherence tomography system

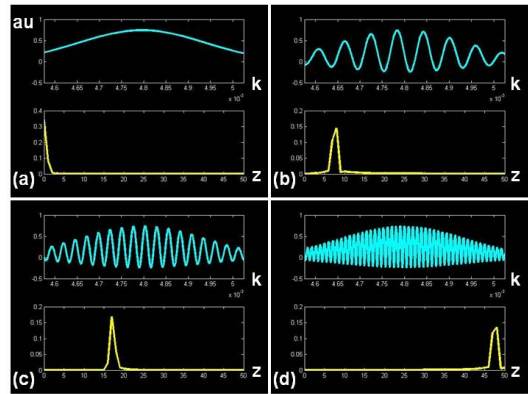


Fig. 4 Typical signal processing of Fourier-domain optical coherence tomography system

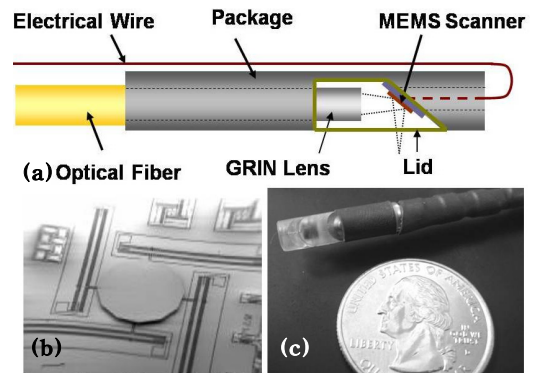


Fig. 5 (a) A schematic diagram of OCT endoscope based on a 2-axis MEMS mirror, (b) A mirror on a 2-axis actuator with vertical comb structure, (c) A photo of the OCT endoscope

본 연구에서 개발한 내시경은 시간 도메인 및 푸리에 도메인 OCT 시스템에 모두 사용 가능하지만 본 논문에서는 고속 이미징이 가능한 푸리에 도메인 OCT 시스템을 사용하였다.

## 2.2. 고속 3차원 내시경

MEMS 기술은 저전력 소모, 고속성, 안정성, 스캔 패턴의 다양성, 집적성 등의 장점을 가지고 있기 때문에 최근에 공초점현미경, 세포정렬, 2광자 형광이미징에 사용된 예가 있다[4-7]. MEMS 기술은 OCT 분야에도 응용이 가능하여 1축반사경을 사용한 경우[8,9], 마이크로모터를 이용한 회전모드를 사용한 경우[10], 전기능동형 폴리머를 사용한 경우[11] 등 기초적인 연구가 시작되었다. 본 연구에서는 MEMS 기술을 사용하여 2축으로 스캔 가능한 초소형, 고속스캔 반사경과 이를 사용한 OCT 내시경에 대해 소개할 것이다.

Fig. 5(a)와 (c)는 고속 3차원 내시경의 개념도 및 사진을 나타낸다. 이 내시경은 MEMS 기술을 사용하여 만든 스캔 반사경, 피그 테일 GRIN 렌즈, 튜브형 하우징 및 투명 리드로 구성된다. 본 내시경을 Fig. 3의 샘플단에 부착하였다. Fig. 3의 샘플단으로 들어오는 광은 GRIN렌즈를 지나면서 집속되고 스캔 반사경의 2축운동에 의해 샘플 위에서 스캔된다. 한편 샘플의 산란면들에서 반사된 광은 위와는 역순으로 Fig. 3의 광 분리기에 이르게 된다.

스캔 반사경은, 단결정 실리콘 수직 빗살구조물(vertical comb structure) (Fig. 5b 참고)을 가진 2축구동부에 의해 정전기력에 의해 스캔된다 (다양한 힘에 의해 구동되는 예는 참고문헌[7, 12-15] 참고). 반사경의 직경은 1.2 mm, 두께는 1.5-2  $\mu\text{m}$ 이며, 관성을 최소화하면서 20  $\mu\text{m}$  보강 트러스의 백본에 의해 지지되도록 하여 원치 않는 모드 및 동변형의 가능성을 제거하였다. 1310 nm에서 반사율을 향상시키기 위하여 반사경의 표면에 100 nm 두께의 금 박막을 코팅시켰다. 최대 구동전압은 100 V이고 일정한 속도로 구동되는 선형스캐너가 되도록 증폭기를 설계하였다. 각 축의 공진주파수는 각각 1.8 kHz와 2.4 kHz로서 100 Hz미만인 운전 주파수보다 매우 큰 값을 가지고 있다. 광학적 스캔 각도는 20° 이다.

이미지 획득 방법은 아래와 같다. 고속 3차원 내시경을 내부 장기내의 병변 주위에 고정시키고 구동부에 일정파형의 전압을 가하면 반사경의 미세 움직임에 의해 집속된 광이 병변 주변을 스캔하고 이 때 마이컬슨 간섭계가 신호를 검출하게 된다. 본 구동 방법은 내시경 전체의 체적운동 대신에 매우 가벼운 반사경의 움직임을 사용하기 때문에 고속운전이 가능하고 반복성도 매우 뛰어나다.

## 3. 실험 결과 및 고찰

Fig. 6은 개발된 내시경의 스캔 성능을 테스트 하기 위하여 원거리에 위치한 종이위에 스캔 패턴을 그려본 것이다. 각 축의 스캔 속도비에 따라서 다양한 패턴을 형성시킬 수 있었다. 정사각형의 패턴에서부터 왜곡된 것은 종이가 광학 축에 정확히 수직으로 배치되지 못했으며 종이 자체의 무게 때문에 종이의 평평도를 유지하지 못했기 때문이다.

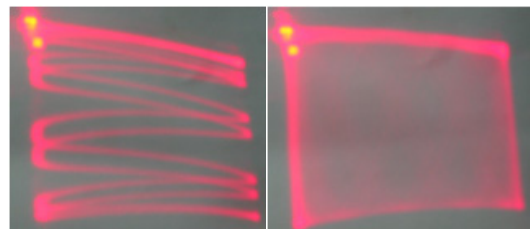


Fig. 6 Scanning test with the developed OCT endoscope based on the 2-axis MEMS mirror

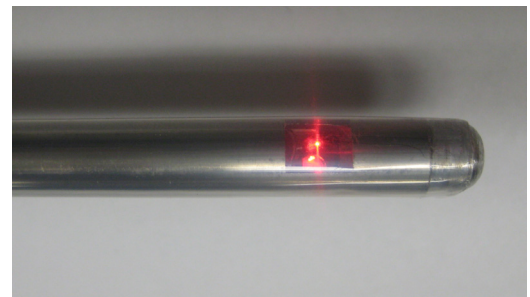


Fig. 7 A rigid OCT endoscope based on the 2-axis MEMS mirror with a scan window. Whole probe was sealed by a medical grade transparent plastic tube. Visible light was reflected by the 2-axis mirror and shines the tube inner surface.

Fig. 7은 New Zealand white rabbit의 식도와 위장의 3차원 단면이미지를 획득하기 위한 목적으로 휘어지지 않는 외경 6 mm 강성 하우징을 가진 내시경의 사진이다. 기도는 항상 열려있지만 식도는 항상 닫혀있기에 내시경이 어느 정도의 강성을 가져야만 한다. 하우징은 스테인리스 강으로 만들었고 스캔을 위한 창을 내고 전체적으로 의료용 투명튜브를 덧입혀 밀폐시켰다. 1310 nm의 빛은 눈에 보이지 않는 적외선 영역이므로 가시광선 영역의 빛을 넣어서 반사경에서 반사된 빛이 투명튜브에 조사되고 있는 것을 Fig. 7에서 보였다.

Fig. 8은 고속 3차원 내시경을 사용하여 New Zealand white rabbit의 식도와 위장 벽의 3차원 단면이미지를 얻은 결과이다. 고속 3차원 내시경을 토끼의 구강을 통하여 집어넣고 기존의 내시경의 가이드를 받아 원하는 부위에 위치시킨 후 3.5초 동안 스캔하면서 3차원 이미지를 획득하였다. 3차원 이미지는 200개의 2차원 이미지를 쌓아서 구현되었으며 각각의 2차원 단면이미지(우측의 흑백이미지)는  $200 \times 500$  pixel들로 구성되어 있다. 스캔된 물리적 면적은  $1 \times 1$  mm<sup>2</sup>였다. Fig. 8에서 식도벽 및 위장벽의 마이크로 조직구조를 잘 보여주고 있다. 특히 식도 및 위장은 근육구조를 가지고 있기 때문에 겹겹이 있는 층 구조를 지니고 있었다.

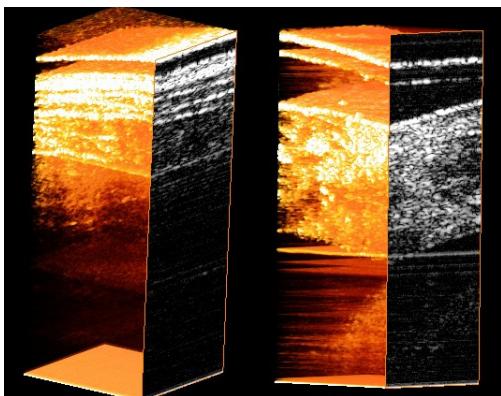


Fig. 8 (a) Ex vivo esophagus image of New Zealand white rabbit, (b) Ex vivo stomach image of the rabbit. Each image consists of 200 frames of cross-sectional images with  $200 \times 500$  pixels and was taken in 3.5 seconds. The black and white images show typical cross-sectional images. Physical size of the three-dimensional images is  $1 \times 1 \times 2.5$  mm<sup>3</sup>

#### 4. 결론

본 논문을 통하여 먼저 최신 의료 영상기기인 Optical coherence tomography(OCT)의 원리를 소개하였다. OCT는 침투깊이의 한계로 인하여 생체 내부 장기의 단층 촬영을 위하여서는 내시경이 필요한데 본 연구에서는 생체 내부 장기의 고속 단층촬영을 위하여 반복성 및 고속성을 발휘하는 OCT 내시경을 제작하였다. 제작된 내시경은 초소형 기전공학기술을 사용한 2축 스캔 반사경을 기반으로 하였다. 이를 이용하여 New Zealand white rabbit의 식도와 위장에서 3차원 마이크로 조직구조를 촬영하였고 내시경의 장점인 고속운전 및 높은 재현성을 증명하였다.

#### 후 기

본 연구는 한국연구재단 원자력연구기반확충사업 (2011-0006286)의 지원을 받아 수행되었다. 내시경 제작 관련 Advanced MEMS의 도움을 감사드린다.

#### 참고문헌

- [1] D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory and C. A. Puliafito, "Optical coherence tomography," *Science*, Vol. 254, pp. 1178 (1991)
- [2] Z. Yaqoob, J. Wu, E. J. McDowell, X. Heng, and C. Yang, "Methods and application areas of endoscopic optical coherence tomography," *J Biomed Opt.*, Vol. 11, No. 6, pp. 063001 (2006)
- [3] W. Jung, D. T. McCormick, Y.-C. Ahn, A. Sepehr, M. Brenner, B. Wong, N. C. Tien and Z. Chen, "In vivo three-dimensional spectral domain endoscopic optical coherence tomography using a microelectromechanical system mirror," *Opt. Lett.*, Vol. 32, No. 22, pp. 3239-3241 (2007)
- [4] S. Kwon, G. L. Liu, K.-H. Jeong and L. P. Lee, "Micro confocal line scanning system for high density microfluidics," *Proc. IEEE/LEOS*



- Optical MEMS*, Hawaii, USA, pp. 10-11 (2003)
- [5] Y. C. Pei, W. Wilson, J. C. Liao and M. C. Wu, "Cell addressing and trapping using novel optoelectronic tweezers," *Proceedings MEMS*, Maastricht, The Netherlands, pp. 21-24 (2004)
- [6] W. Piyawattanametha, R. P. J. Barretto, T. H. Ko, B. A. Flusberg, E. D. Cocker, H. Ra, D. Lee, O. Solgaard and M. J. Schnitzer, "Fast-scanning two-photon fluorescence imaging based on a microelectromechanical systems two dimensional scanning mirror," *Opt. Lett.*, Vol. 31, pp. 2018-2020 (2006)
- [7] D. T. McCormick and N. C. Tien, "A mems based optical fiber scanning probe," *Proc. IEEE/LEOS Optical MEMS*, Lugano, Switzerland, pp. 207-208 (2002)
- [8] Y. Pan, H. Xie and G. K. Fedder, "Endoscopic optical coherence tomography based on a microelectromechanical mirror," *Opt. Lett.*, Vol. 26, pp. 1966-1968 (2001)
- [9] J. M. Zara, S. Yazdanfar, K. D. Rao, J. A. Izatt and S. W. Smith, "Electrostatic micromachine scanning mirror for optical coherence tomography," *Opt. Lett.*, Vol. 28, pp. 628-630 (2003)
- [10] P. H. Tran, D. S. Mukai, M. Brenner and Z. Chen, "In vivo endoscopic optical coherence tomography by use of a rotational microelectromechanical system probe," *Opt. Lett.*, Vol. 29, pp. 1236-1238 (2004)
- [11] Y. Wang, M. Bachman, G. P. Li, S. Guo, B. J. F. Wong and Z. Chen, "Low voltage polymer-based scanning cantilever for in vivo optical coherence tomography," *Opt. Lett.*, Vol. 30, pp. 53-55 (2005)
- [12] A. Garnier, T. Bourouina, E. Orsier, T. Masuzawa, H. Fujita, T. Hiramoto and J. C. Peuzin, "A fast, robust and simple 2-D micro-optical scanner based on contactless magnetostrictive actuation," *IEEE. 13th Conference on MEMS*, Miyazaki, Japan, pp. 715-720 (2000)
- [13] E. Thielicke and E. Obermeier, "Microactuators and their technologies," *Mechatronics*, Vol. 10, pp. 431-455 (2000)
- [14] H. Toshiyoshi, W. Piyawattanametha, C. T. Chan and M. C. Wu, "Linearization of electrostatically actuated surface micro-machined 2D optical scanner," *J Microelectromech Syst.*, Vol. 10, (2001)
- [15] R. A. Conant and R. S. Muller, "Cyclic fatigue testing of surface-micromachined thermal actuators," *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition*, Anaheim, USA, Vol. 66, pp. 273-277 (1998)