

1. 서론

광 결맞음 현미경(optical coherence microscopy, 이하 OCM)은 광 결맞음 단층촬영(optical coherence tomography, 이하 OCT)의 한 분야로써 높은 산란 조직 또는 물질 등에서 깊이 방향에 대한 정보를 높은 해상도를 가지고 *en-face*의 영상 정보를 파괴나 절개 없이 영상화 할 수 있는 기술이다. OCT는 1987년에 개발된 optical coherence domain reflectometry(OCDR) [1]를 확장 응용한 것으로, 1991년 MIT의 James G. Fujimoto 교수 그룹의 David Huang에 의해서 처음 개발되었다 [2]. 기본적인 OCT 시스템은 시간 가간섭성(coherence)이 매우 짧은 광원을 이용한 마이켈슨 간섭계(Michelson interferometer)로 구성된다. 또한 단면 영상을 얻기 위하여 낮은 개구수(numerical aperture)

점 밖의 빛이 제거되어 투과 깊이가 매우 한정적인 단점이 있다. 1994년에 J. A. Izatt이 위와 같은 OCT와 공초점 현미경의 장점들을 모은 OCM을 처음으로 제안하였다 [3]. OCM은 공초점 현미경과 같이 높은 개구수의 대물렌즈를 이용하여 최소한의 깊이만을 스캔하고 x-y 평면상에서 고해상도를 갖는 *en-face*영상을 획득한다. 그리고 OCM은 간섭 거리 내에 있지 않는 신호를 제거함으로써 공초점 현미경의 핀홀 역할을 대신 할 수 있어 신호대 잡음비가 공초점 현미경보다 높아 산란 특성을 가진 물질에 대해 고해상도를 유지하며 500 μm 이상의 깊은 영역의 정보까지 비침습적으로 측정할 수 있다.

2. 저가간섭 간섭계 (Low-Coherence Interferometry)

특집 ━ Optical Microscopy & Biomedicine

Optical Coherence Microscopy

이상원*

를 가진 렌즈를 사용하기 때문에 긴 초점심도(depth of focus) 내에서 공초점 현미경보다 훨씬 깊은 단면 영상을 획득할 수 있다. 낮은 개구수의 렌즈를 사용할 경우 횡축 해상도는 약 10 ~ 25 μm 가 되기 때문에 살아있는 세포의 변화를 영상화하기에는 OCT의 해상도로는 충분하지 않다. 반면에 공초점 현미경은 높은 개구수의 대물렌즈와 핀홀을 사용하여 초점 밖에서 나오는 신호를 제거하여 초점면에 있는 신호만을 획득하여 영상화한다. 따라서 높은 횡축 해상도를 가지고 깊이 방향에 대한 광절편 이미지 획득이 가능하나 초점 심도가 매우 짧고 핀홀에 의해 초

OCM은 OCT와 마찬가지로 저가간섭 간섭계인 마이켈슨 간섭계로 구성된다 (그림 1). 광원을 통해 나온 빛은 광분배기에서 샘플단과 기준단으로 양분된다. 샘플단으로 입사한 빛은 대물렌즈를 통해 조직에 집광되며 조직 내부에 존재하는 상이한 층 사이에서 발생하는 굴절률 차이에 의해 산란이나 반사를 일으키게 된다. 조직에서 산란(또는 반사)된 빛 중에서 대물렌즈의 초점심도 안에서 산란(또는 반사)된 빛만 간섭계로 역입사되어 기준 거울에서 반사되어 나온 빛과 광분배기에서 결합된다. 이때, 사용된 광원의 저가간섭성에 의해 기준 거울에서 반

* 한국전자통신연구원 융합기술연구부문 BT융합연구부

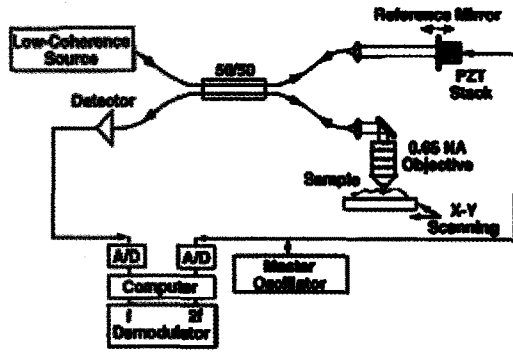


그림 1. OCM 시스템 개략도 (4)

사된 빛과 조직에서의 산란(또는 반사) 빛 사이의 광경로 차가 가간섭거리 안에 있는 경우에만 보강 또는 상쇄 간섭을 일으키게 된다. 이와 같은 간섭 현상은 시간영역(time-domain) 방법 또는 푸리에 영역(Fourier-domain) 방법으로 검출하여 영상을 구현하게 된다. 그림 1은 시간영역 방법의 OCM의 개략도 한 예를 보여준다 [4].

샘플단과 기준단으로 들어가는 빛의 복소 전기장(complex electric field)을 각각 $\tilde{E}_s(t) = E_{s0}e^{-i\omega t}$ 와 $\tilde{E}_r(t) = E_{r0}e^{-i\omega(t-\tau)}$ 라고 했을 때, 두 빛이 서로 다른 경로를 가지고 진행하여 광분배기에서 하나로 합쳐졌을 때 합성 필드는 중첩의 원리에 의해서 $\tilde{E}_t(t) = \tilde{E}_s(t) + \tilde{E}_r(t+\tau)$ 가 된다. 포토다이오드로 검출되는 빛은 다음과 같다 [5].

$$I_{\text{detector}} = \left\langle \frac{\eta e}{h\nu} \left(\frac{|\tilde{E}_s(t) + \tilde{E}_r(t+\tau)|^2}{2\eta_0} \right) \right\rangle \quad (1)$$

$$= \frac{\eta e}{h\nu} \left(\frac{1}{\eta_0} \right) \left[\frac{1}{2} |E_{s0}|^2 + \frac{1}{2} |E_{r0}|^2 + \text{Re} \left\{ \tilde{E}_s(t) \cdot \tilde{E}_r^*(t+\tau) \right\} \right]$$

- η : the detector quantum efficiency,
- e : the electronic charge
- $h\nu$: the photon energy,
- η_0 : the intrinsic impedance of free space

만약 두 빛의 편광이 같다면 위 수식에서 내적은 최대가 된다. 광원의 상관함수(correlation function, $\Gamma_{SR}(\tau)$)와 표준화된 상관함수(normalized correlation function, γ_{SR})을 각각 $\Gamma_{SR}(\tau) = \langle E_s(t) E_r^*(t+\tau) \rangle$ 와 $\gamma_{SR}(\tau) = \Gamma_{SR}(\tau) / \sqrt{I_{s0} I_{r0}}$ 라고 하면 위 수식은 다음과 같이 표현된다.

$$I_{\text{detector}} = \frac{\alpha}{2} [I_{s0} + I_{r0} + 2\sqrt{I_{s0} I_{r0}} \text{Re} \{ \gamma_{SR}(\tau) \}] \quad (2)$$

여기서 α 는 상수이며 $I_{s0} = |E_{s0}|^2$, $I_{r0} = |E_{r0}|^2$ 이다. 또한 $\text{Re} \{ \gamma_{SR} \}$ 는 $\gamma_{SR} \cos(2\pi\nu_0\tau)$, $\nu_0 = c/\lambda_0$ 로 정의할 수 있다. 따라서 포토다이오드에서 검출되는 신호는 아래와 같이 직류(DC) 신호와 코사인 함수의 교류(AC) 신호의 합으로 표현된다.

$$I_{\text{detector}} = \frac{\alpha}{2} [I_{s0} + I_{r0} + 2\sqrt{I_{s0} I_{r0}} \gamma_{SR}(\tau) \cos(2\pi\nu_0\tau)] \quad (3)$$

3. 해상도 (Resolution)와 투과 깊이 (Penetration Depth)

OCM은 OCT와 마찬가지로 깊이 해상도는 시스템에서 사용되는 광원에 의해 결정된다. 높은 깊이 분해능을 얻기 위해서 짧은 가간섭 길이와 가우시안(Gaussian) 분포에 가까운 스펙트럼을 갖는 광원을 사용한다. 따라서 일반적인 레이저와 같은 광원은 사용될 수 없고 대역폭이 넓은 superluminescent diode(SLD)가 가장 많이 사용된다. 펄스초 모드록 Ti:Sapphire 레이저와 비선형 광섬유(nonlinear fiber)를 이용한 초광대역 광원, 또는 레이저빔이 일정 대역에 걸쳐 빠르게 반복 발진되는 파장가변 레이저광원(wavelength-swept laser source) 등이 사용되기도 한다. 깊이 해상도(δz)는 다음의 공식과 같이 광원의 중심파장(λ_0^2)과 대역폭($\Delta\lambda$)에 의해서 결정된다 [3, 5].

$$\delta z = \frac{2 \ln 2}{\pi} \frac{\lambda_0^2}{\Delta\lambda} \quad (4)$$

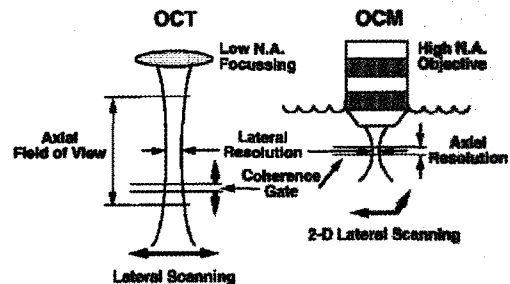


그림 2. OCT와 OCM에서 샘플단에 위치시키는 대물렌즈 비교

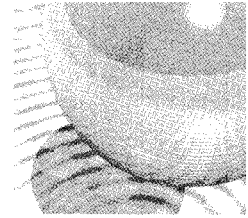


그림 2는 OCT와 OCM에서 샘플단에 위치시키는 대물 렌즈를 비교하는 그림이다. 그림 2의 왼쪽과 같이 OCT에서는 단면단층 영상을 얻기 위해서 깊은 초점심도가 필요하다. 따라서 낮은 개구수의 렌즈를 사용한다. 반면에 OCM에서는 횡축방향에 대하여 고해상도의 영상을 얻기 위하여 높은 개구수의 대물렌즈를 사용하여 빛을 집속한다(그림 2 우). 횡축 해상도는 공초점 현미경과 마찬가지로 빛이 얼마나 작게 초점이 맺히느냐에 결정된다. 일반적으로 현미경의 분해능을 정의할 때 레일리 기준(Rayleigh's criterion)에 따른다. 무한히 먼 물체에서 출발한 광선이 렌즈를 통과하고 초점이 맺힐 때 렌즈가 완벽하다 하더라도 회절에 의해서 에어리 무늬(Airy pattern) 또는 에어리 디스크(Airy disc)가 나타나게 된다. 이때 서로 다른 두 점이 구분되기 위해서는 한 점에서의 최대 밝은 점(중심점)이 다른 점의 첫 번째 어두운 부분에 위치해야 한다는 것이다. 그러나 이보다 좀 더 쉽게 측정할 수 있는 방법으로 에어리 디스크에서 최대 밝은 중심점에서 밝기가 어두워지는 반직폭(full width of half maximum, FWHM)을 측정하는 것이다. 따라서 횡축 방향에 대한 해상도는 다음과 같이 정의된다 [6].

$$\Delta x = \frac{0.61\lambda_0}{NA} \quad (5)$$

그림 3은 공초점 현미경과 OCM의 해상도를 비교하는 그래프이다. 그림 3(a)는 대물렌즈의 개구수에 따른 공초점 현미경의 해상도 변화를 보여주며, 그림 3(b)는 OCM과 공초점 현미경의 깊이 해상도에 대한 차이를 보여준다 [3, 7]. 대물렌즈의 개구수에 따라 OCM과 공초점 현미경의 횡축 해상도는 크게 차이가 나지 않지만, 공초점

현미경의 깊이 방향 해상도가 0.3 ~ 0.5 NA 영역에서 나빠지는 것을 볼 수 있다. 일반적으로 0.4 ~ 0.8 NA 영역의 대물렌즈를 사용하는 OCM의 경우 깊이 해상도는 광대역 광원의 특성에 의해서 1 ~ 5 μm 의 깊이 해상도를 가지며 2 μm 미만의 횡축 해상도를 갖는다 [7-10].

OCT및 OCM은 가간섭 게이팅(coherence gating) 기법을 통하여 신호를 얻는 반면 공초점 현미경은 공초점 게이팅(confocal gating) 기법으로 빛을 검출한다. 두 기법은 초점 밖에서 발생한 원하지 않는 산란 빛을 제거할 수 있는 공통점이 있다. 공초점 게이팅은 핀홀을 사용하여 공간상에서 초점 밖의 산란 빛을 제거하는 반면에 가간섭 게이팅은 빛이 샘플에서 돌아다니는 경로상에서 초점 밖의 광자를 제거한다 [7]. 공초점 현미경에서 핀홀에서 상당수의 빛이 걸러지기 때문에 이미지 투과 깊이는 한계가 있으며 가간섭 게이팅을 이용하여 이를 극복하고자 몇몇 그룹에서 연구가 이루어졌었다. A. J. Izatt은 공초점 현미경의 투과 깊이 한계는 5~8번의 평균 자유 경로(mean free path) 범위 안에서 결정된다고 발표하였다 [3, 7]. 그리고, J. M. Schmitt은 몬테 카를로 시뮬레이션(Monte Carlo simulation)을 통하여 2~4번의 평균 자유 경로 범위 안에서 투과 깊이에 한계가 있다고 발표하였다 [7, 8]. 이에 반하여 공초점 게이팅과 가간섭 게이팅을 동시에 사용한 OCM의 경우에는 투과 깊이의 한계는 15~19번의 평균 자유 경로 범위 안에서 결정된다 [3]. 그림 4는 대물렌즈의 개구수에 따른 공초점 현미경과 OCM에서 샘플로 입사한 빛의 평균 자유 경로 수를 보여준다. OCM이 공초점 현미경보다 자유 경로 수가 많기 때문에 2~3배 깊게 볼 수 있음을 알 수 있다. 그림 5는 실제 구강 조직에서 공초점 현미경과 OCM의 투과 깊이

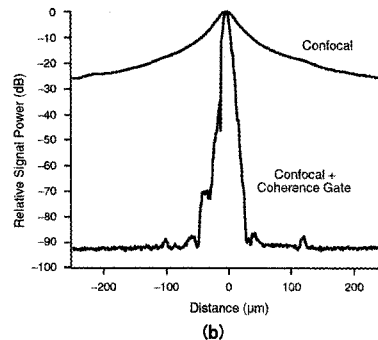
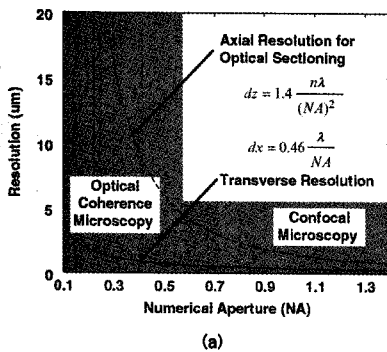


그림 3. 공초점 현미경과 OCM에서의 해상도 비교. (a) 대물렌즈의 개구수(NA)에 따른 공초점 현미경의 해상도 변화 (b) 공초점 현미경과 OCM의 깊이 해상도 비교 [3, 7].

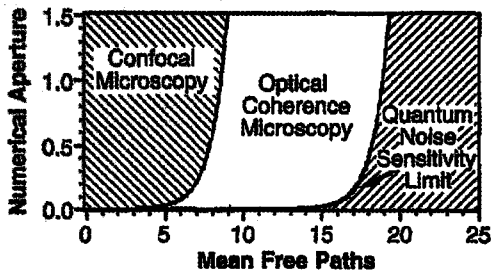


그림 4. 대물렌즈의 개구수에 따른 빛의 평균 자유 경로(mean free path) (3)

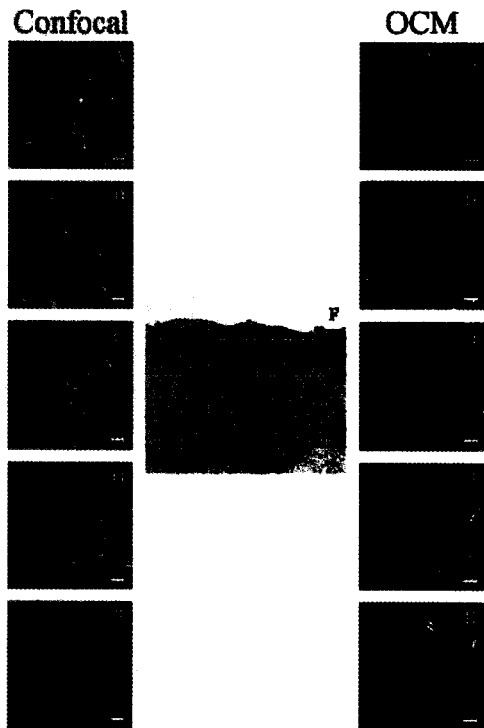


그림 5. 공초점 현미경과 OCM을 이용하여 깊이에 따른 영상 비교(9)

를 비교하였다 [9]. 여기서 사용된 구강 조직은 과다형성층(hyperplasia)과 과도각화증층(hyperkeratosis)이다. 그림에서 보는 바와 같이 공초점 현미경에서는 300 μm 깊이부터 영상이 나빠지는 것을 볼 수 있는 반면 OCM에서는 350 μm 깊이까지도 세포 조직들이 나타나는 것을 볼 수 있다.

4. 스캐닝 시스템

OCM에서 샘플을 스캐닝하는 방식은 크게 점주사 방

식(point illumination)과 전역주사 방식(full-field illumination)으로 나눌 수 있다. 점주사 방식은 공초점 현미경과 똑같다. 여기서는 점주사 방식의 스캐닝만 설명하고 전역주사 방식은 전역OCT/OCM(full-field OCT/OCM)에서 따로 다루고자 한다. 스캐닝 시스템은 크게 x-y 스캐닝 파트, 빛을 전달 시켜주는 광 부품, 그리고 빛을 모아주는 대물렌즈로 나눌 수 있다. 일반적으로 x-y 스캐닝 파트는 갈바노미터(galvanometer) 거울을 가장 많이 사용한다. 경우에 따라서는 x축의 경우 비디오 속도의 영상을 얻기 위해서 10 ~ 15 kHz의 속도를 갖는 공명 갈바노미터(resonant galvanometer)를 사용하기도 한다. 그림 6은 갈바노미터 거울로 스캐닝할 경우의 이미지 평면(image plane)을 보여준다 [10]. 그림 6의 두 번째 갈바노미터 거울과 대물렌즈 사이에 2개의 릴레이 렌즈를 놓게 되면 스캐닝 시스템은 완성된다. 그림 6(a)는 두 축의 갈바노미터 거울 사이에 2개의 릴레이 렌즈를 놓아 두 번째 거울에서 텔레센트릭 면(telecentric plane)을 형성시킨다. 이 스캐닝 방식이 가장 이상적인 스캐닝 방식이지만 몇 개의 렌즈가 필요하며 광 경로가 길어지는 단점이 있다. 그림 6(b)는 두 축의 갈바노미터 미러가 가까울 때 사용하는 방법이다. 두 갈바노미터 거울 사이의 정중앙에 텔레센트릭 면이 위치하게 되어 두 거울 사이의 거리가 짧을수록 완벽에 가까운 텔레센트릭 시타(telecentricity)를 형성하며 이미지 평면의 굴곡을 최소화 시킬 수 있다. 그림 6(b) 방식은 광 경로가 상대적으로 매우 짧기 때문에 손에 들고 쓸 수 있는 내시경 시스템에 많이 사용된다.

최근에는 생체 조직을 *in vivo*로 영상을 얻고자 내시경 형태의 스캐닝 시스템 개발에 관한 연구가 많이 진행되고

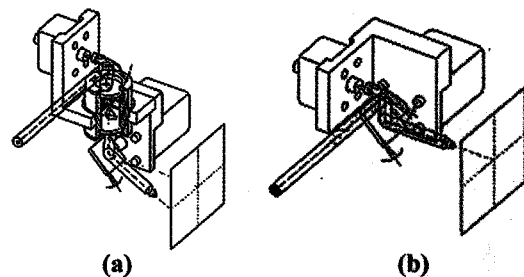


그림 6. 갈바노미터 스캐너를 이용한 빛 전달 방법 (10). (a) x-y축 사이의 거리가 길어 릴레이 렌즈를 놓고 스캐닝하는 방식, (b) x-y축 사이의 거리가 짧아 릴레이 렌즈 없이 스캐닝하는 방식.

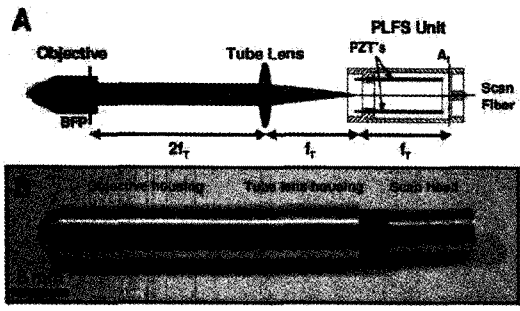
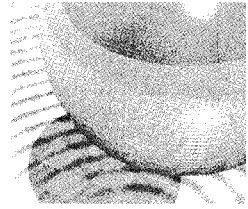


그림 7. 내시경 형태의 스캐너 [16]

있다. OCT나 공초점 현미경의 경우 이미 많은 연구진들에 의해서 미세 전자 기계 시스템 (microelectromechanical system, MEMS) [11, 12], 압전 스캐너 (piezo-electric scanner) [13, 14], 전자기 액추에이터 (electromagnetic actuator) [15] 등을 사용한 내시경 형태의 스캐닝 시스템을 구현하였다. OCM도 2010년에 A. D. Aguirre에 의해서 내시경 형태의 스캐닝 시스템이 도입되었다 (그림 7) [16]. A. D. Aguirre는 압전 레버 스캐너 (piezolever scanner) [17]를 이용하여 내시경을 만들었으며, 전체 외경은 8 mm, 길이는 60 mm로 제작되었다. 또한 횡축 해상도는 2 μm 미만인 것으로 발표되었다. 이는 향후 MEMS나 압전 스캐너 등으로도 충분히 내시경 OCM을 구현할 수 있을 것으로 예상된다.

5. 신호처리

OCM의 간섭계에서 발생한 간섭신호는 시간영역 방법 또는 푸리에 영역 방법으로 검출한다. OCT에서의 시간영역 방법은 간섭계의 기준 거울을 긴 거리의 움직임 ($\sim 3 \text{ mm}$)에 의해 발생하는 도플러 주파수에 의한 진폭 변조 (amplitude modulation)를 검출하여 영상을 획득한다. 그러나 OCM에서는 기준단에서의 광 경로 길이를 샘플단에서의 초점이 맺히는 길이까지로 맞춰놓고 위상을 변조시켜 (phase modulation) 간섭 신호를 포토다이오드로 검출한다 [7]. 따라서 기준단은 샘플의 다른 깊이에서 영상을 얻을 때만 움직이게 된다. 그림 1과 같이 압전 소자 (PZT)를 사용하여 아주 작은 움직임 ($\ll 1 \mu\text{m}$)으로 위상을 변조시키는 방법이 처음 사용되었다 [3, 4, 9]. 이때 발생하는 간섭신호의 프린지 (fringe)는 1개 또는 1.5개가 나타나게 되는데 프린지 세기의 RMS 값을 취하여 신호를 복조 (demodulation)하게 된다.

다른 방법으로는 그림 8과 같이 회절격자를 이용하여 위상을 변조시키는 방법이다 [16, 18]. 평행 빛이 회절격자에 의해 분산되고 이는 볼록 거울에 의해 갈바노미터 거울에 집속된다. 집속된 빛은 갈바노미터의 피벗 중심에서 약간 떨어진 지점에 위치하게 된다. 회절격자의 홈 개수가 적고 볼록 거울의 초점 거리가 짧으면 그룹 지연 (group delay)이 없으며 빛이 피벗 중심에서 떨어져있기 때문에 위상 지연 (phase delay)만 발생하게 된다. 따라서 갈바노미터의 작은 움직임에 의해서 1-MHz 이상의 헤테로다인 주파수를 발생시킬 수 있게 된다 [18]. 이와 유사한 방법으로 안정적인 헤테로다인 주파수를 발생시키기 위하여 앞에서 설명한 회절격자를 이용한 위상 지연 발생기와 전기광학 변조기 (electro-optic modulation)를 같이 사용하기도 한다 [16]. 회절격자를 이용한 위상 지연 발생기에서 빛을 갈바노미터 거울의 피벗 중심에 놓게 되면 위상 지연은 발생되지 않는다. 따라서 빛이 회절격자로 들어가기 전에 전기광학 변조기를 먼저 통과하게 되면 1~2 MHz의 안정적인 헤테로다인

다른 방법으로는 그림 8과 같이 회절격자를 이용하여 위상을 변조시키는 방법이다 [16, 18]. 평행 빛이 회절격자에 의해 분산되고 이는 볼록 거울에 의해 갈바노미터 거울에 집속된다. 집속된 빛은 갈바노미터의 피벗 중심에서 약간 떨어진 지점에 위치하게 된다. 회절격자의 홈 개수가 적고 볼록 거울의 초점 거리가 짧으면 그룹 지연 (group delay)이 없으며 빛이 피벗 중심에서 떨어져있기 때문에 위상 지연 (phase delay)만 발생하게 된다. 따라서 갈바노미터의 작은 움직임에 의해서 1-MHz 이상의 헤테로다인 주파수를 발생시킬 수 있게 된다 [18]. 이와 유사한 방법으로 안정적인 헤테로다인 주파수를 발생시키기 위하여 앞에서 설명한 회절격자를 이용한 위상 지연 발생기와 전기광학 변조기 (electro-optic modulation)를 같이 사용하기도 한다 [16]. 회절격자를 이용한 위상 지연 발생기에서 빛을 갈바노미터 거울의 피벗 중심에 놓게 되면 위상 지연은 발생되지 않는다. 따라서 빛이 회절격자로 들어가기 전에 전기광학 변조기를 먼저 통과하게 되면 1~2 MHz의 안정적인 헤테로다인



그림 8. 회절격자를 이용한 위상 변조기의 개략도 [18]. (A) 위에서 본 단면, (B) 옆에서 본 단면.

FC: fiber collimator, TS: translation stage, DCP: dispersion compensation prism, G: grating, CM: curved mirror, SM: scanning mirror, DPM: double-pass mirror.

주파수를 발생시킬 수 있다. 이렇게 발생된 간섭신호는 log-demodulated envelope [18] 방법이나 boxcar-averaging demodulation [16] 방법으로 검출하게 된다.

푸리에 영역 OCM의 원리는 푸리에 영역 OCT의 원리와 똑같으며 기준단의 어떠한 움직임 없이 파장가변 광원 또는 분광기를 이용하여 간섭신호를 검출한다 [19, 20]. 그림 9는 푸리에 영역 방법 중에 하나인 파장가변 광원을 이용한 OCM 개략도의 한 예를 보여준다 [19]. 앞의 수식 3에서 보여준 간섭신호는 다음과 같이 바꿔 쓸 수 있다.

$$I(k) = I_r(k) + I_s(k) + 2\sqrt{I_r(k)I_s(k)} \sum_n \alpha_n \cos(kz_n) \quad (6)$$

k : wavenumber ($2\pi/\lambda$)

위 수식에서 보는 바와 같이 간섭신호는 파장에 따른 주파수(깊이)의 합으로 표현되며, 이를 푸리에 변환(Fourier transform)을 하면 깊이 정보를 얻을 수 있다. 푸리에 영역 방법이 신호대 잡음비가 높은 장점이 있으나 *en-face* 영상을 얻는데 있어 시간적 제약이 있게 된다. 시간영역 OCM은 기준단을 멈춰놓고 *en-face* 영상을 직접 얻으나 푸리에 영역 OCM은 3차원 볼륨 영상을 얻은 후 *en-face* 단면을 재구성하기 때문에 영상 획득 속도가 상대적으로 느리다. 최근에는 고속 카메라 또는 고속 파장가변 광원 때문에 이것이 극복되기는 하였다. 높은 개구수(>0.8 NA)를 갖는 대물렌즈를 사용할 경우에는 초점심도가 매우 짧기 때문에 3차원 볼륨 영상을 먼저 얻는 푸리에 영역 방법보다 시간영역 방법이 더 효과적이다.

6. 전역 OCT/OCM (Full-field OCT/OCM)

전역 OCT/OCM(full-field OCT/OCM, 이하 FF-OCT/OCM)은 앞에서 기술한 시간 영역 및 푸리에 영역

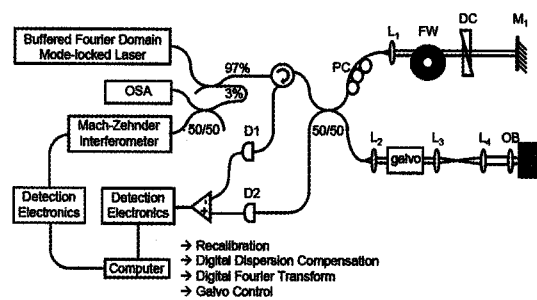


그림 9. 파장가변 광원을 이용한 푸리에 영역 OCM 시스템 개략도 [19]

OCM과 다른 기술을 적용하지만 저가간섭 간섭계를 사용하여 고해상도의 *en-face* 영상을 제공한다는 점에서 같기 때문에 여기서 간략히 원리만 설명하고자 한다. FF-OCT/OCM은 1998년 E. Beaufrepaire에 의해 처음 발표되었으며 [21], 텅스텐-할로겐 광원과 Linnik 형태의 마이켈슨 간섭계를 사용한다 [22]. 텅스텐-할로겐 광원은 백색광으로 가간섭 길이가 매우 짧아 깊이 해상도가 $\sim 1 \mu\text{m}$ 가 되고 높은 개구수의 대물렌즈를 사용하기 때문에 고해상도의 *en-face* 영상을 얻을 수 있다. 또한 빛을 대물렌즈를 통하여 샘플에 전역으로 주사하기 때문에 스캐닝 파트가 필요 없는 장점이 있다. FF-OCT/OCM은 기준단에서 압전 소자의 작은 떨림으로 위상 변조를 시켜 간섭신호를 일으키고 CCD 카메라로 검출한다. CCD 카메라로 검출된 신호는 다음과 같다 [21, 22].

$$I(a_x, a_y, t) = I_{incoherent}(a_x, a_y) + I_{coherent} \cos[\varphi(a_x, a_y) + \psi \sin(\omega t + \theta)] \quad (7)$$

ψ : the amplitude of the modulation
 θ : initial phase
 ω : angular frequency of the modulation ($=2\pi f$)

여기서 ψ 는 PZT의 인가 전압에 의해 조절되며, θ 는 CCD 카메라와의 트리거에 의해서 결정된다. FF-OCT/OCM은 변조되는 한 주기 동안 네 개의 이미지 (4ω)를 얻어 한 개의 *en-face* 이미지를 얻게 된다. 네 개의 이미지 (E1, E2, E3, E4)를 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$E_p(a_x, a_y) = N \int_{p-T/4}^{p+T/4} I(a_x, a_y, t) dt, p = 1, 2, 3, 4 \quad (8)$$

위에서 얻은 네 개의 이미지와 다음 식에 의해서 한 개의 *en-face* 이미지가 얻어진다 [22].

$$I_{coherent}^2 (N/2f)^2 \cong (E_1 - E_2 - E_3 + E_4)^2 + (E_1 - E_2 + E_3 - E_4)^2 \quad (9)$$

7. OCM 영상의 예와 응용

OCM은 공초점 현미경과 마찬가지로 고해상도의 *en-face* 영상을 얻을 수 있기 때문에 생체조직을 *in vitro* 또

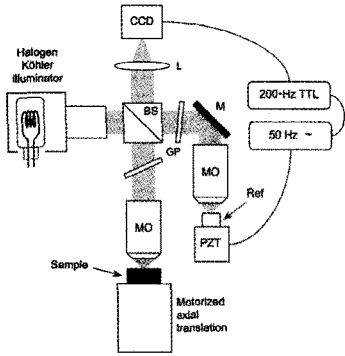
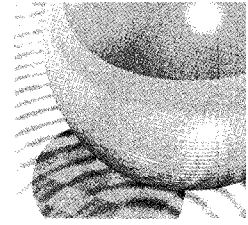


그림 10. 전역 OCT/OCM의 기본 개략도 (22)

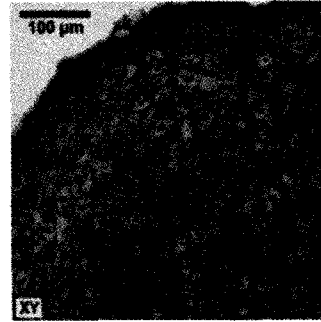


그림 12. FF-OCM을 이용하여 얻은 사람의 식도 세포 영상 (22)

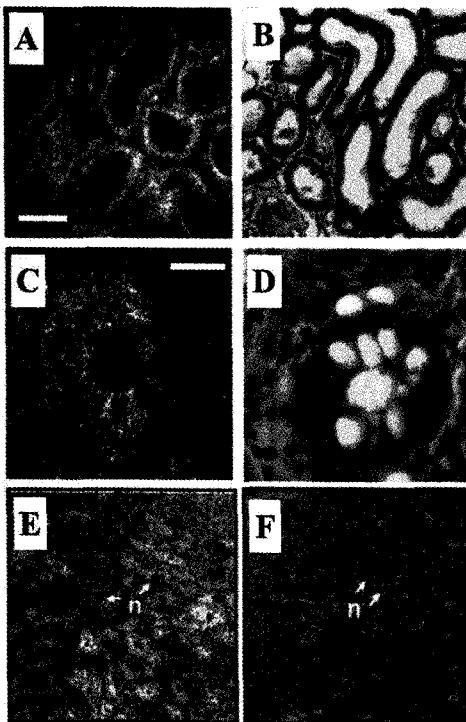


그림 11. 다양한 생체조직에 대한 OCM 영상과 조직학 영상 비교 (16,19)

는 *in vivo*로 세포 단위까지 관찰할 수 있다. 그림 11의 (A)와 (B)는 쥐의 신장 세포에 대한 OCM 영상과 H&E 염색한 조직 현미경 (histology) 영상을 보여준다. 또한 (C)와 (D)는 사람의 결장 (colon)의 점막(mucosa)층을 보여준다 [19]. (E)와 (F)는 사람의 식도(esophagus) 세포를 OCM 및 조직학 영상으로 얻은 이미지이다 [16]. 그림 12는 FF-OCM을 이용하여 얻은 사람의 식도 세포를 영상화한 것이다 [22]. 공초점 현미경을 사용하여 인체 장기에서 정상조직이 암 조직으로 변하는 과정에서 세포 핵의 크기가 커지는 등의 현상들을 볼 수 있듯이 OCM도 공초점 현미경과 마찬가지로 이러한 세포의 변화를 모니터링하는데 사용할 수 있다. 만약 영상의 속도가 100 fps 이상으로 매우 빨라질 수 있다면 정적인 세포의 모양만을 관찰하는 것뿐만 아니라 세포에서의 이온채널변화와 같은 동적인 변화까지 측정할 수 있을 것으로 예상할 수 있다.

OCM은 이광자 현광 현미경 또는 이차하모닉 현미경과 결합한다면 생체 조직의 구조 영상뿐만 아니라 특정 구성성분에 대한 영상을 동시에 보여줄 수 있다. 최근 몇

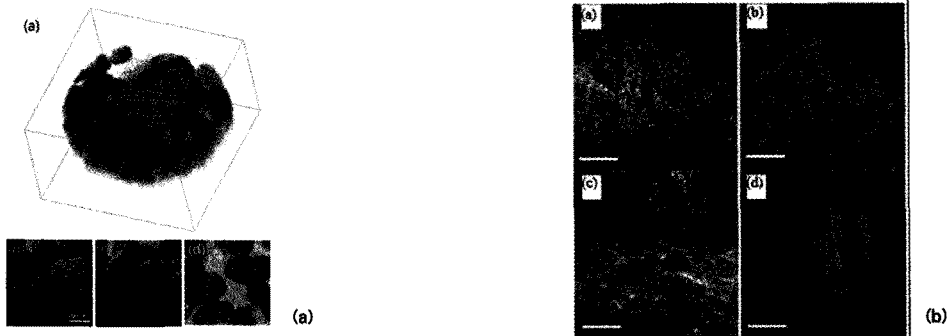


그림 13. (a) 소장에 대한 OCM과 이광자 현광 현미경 영상 (b) 토끼의 실장 (위)과 쥐 꼬리 근육 (아래)에 대한 OCM과 이차하모닉 현미경 영상 (b) (24, 25)

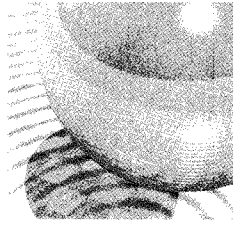
그룹에서 OCM과 이광자 형광 현미경 또는 이차하모닉 현미경을 결합하여 생체조직의 다양한 영상을 동시에 구현하고자 하는 연구가 진행되었다 [23-25]. 그림 13 (b)는 토끼 심장과 쥐 꼬리 근육에 대하여 OCM 영상과 이차하모닉 현미경을 내시경 시스템으로 만들어 얻은 영상을 동시에 보여주고 있다.

8. 결론

빛의 간섭 원리를 이용한 OCM은 OCT와 공초점 현미경들의 장점들을 모아 놓은 집합체라 할 수 있다. OCM은 높은 개구수의 대물렌즈를 이용하여 최소한의 깊이만을 스캔하고 x-y 평면상에서 OCT보다 해상도가 좋으면서 공초점 현미경 수준의 해상도를 갖는다. 또한 OCM은 간섭 거리 내에 있지 않는 신호를 제거함으로써 공초점 현미경의 핀홀 역할을 대신 할 수 있어 신호대 잡음비가 공초점 현미경보다 높아 산란 특성을 가진 물질에 대해 500 μm 이상의 깊은 영역의 정보까지 비침습적으로 측정할 수 있다. 이러한 장점에도 불구하고 생체조직을 때어 현미경 형태로 봐야하기 때문에 아직까지 OCM은 크게 각광받지 못하였다. 그러나 몸 속의 장기를 *in vivo*로 보기 위하여 내시경 형태의 공초점 현미경에 관하여 많은 연구가 많이 이루어졌듯이 이제 막 시작된 내시경 형태의 OCM에 관한 활발히 이루어지면 향후 OCM을 이용한 임상 실험들이 많이 이루어질 것으로 예상된다. 또한 영상 속도가 빨라지고 이광자 형광영상이나 이차하모닉 영상과 같은 다른 영상 기법들과 결합된다면 생체 조직에 대해 많은 정보를 얻을 수 있을 것이다.

참고 문헌

- [1] R. C. Youngquist, S. Carr, and D. E. N. Davies, *Opt. Lett.* 12, 158 (1987).
- [2] D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto, *Science* 254, 1178 (1991).
- [3] J. A. Izatt, M. R. Hee, G. M. Owen, E. A. Swanson, and J. G. Fujimoto, *Opt. Lett.* 19, 590 (1994).
- [4] J. A. Izatt, M. D. Kulkarni, H.-W. Wang, K. Kobayashi, and M. V. Sivak, Jr., *IEEE J. Select. Topics Quantum Electron.* 2, 1017 (1996).
- [5] M. Hee, in *Handbook of Optical Coherence Tomography*, ed. by B. Bouma, G. Tearney (Marcel Dekker, New York, 2002).
- [6] A. R. Hibbs, in *Confocal Microscopy for Biologists*, ed. by A. R. Hibbs (Springer, New York, 2004).
- [7] A. D. Aguirre and J. G. Fujimoto, in *Optical Coherence Tomography: Technology and Applications*, ed. by W. Drexler and J. G. Fujimoto (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008).
- [8] J. M. Schmitt, A. Knüttel, M. Yadlowsky, *J. Opt. Soc. Am. A* 11, 2226 (1994).
- [9] A. L. Clark, A. Gillenwater, R. Alizadeh-Naderi, A. K. El-Naggar, and R. Richards-Kortum, *J. Biomed. Opt.* 9, 1271 (2004).
- [10] E. H. K. Stelzer, in *Handbook of Biological Confocal Microscopy*, ed. by J. B. Pawley (Plenum Press, New York, 1995).
- [11] D. L. Dickensheets, and G. S. Kino, *J. Microelectromech. Syst.* 7, 38 (1998).
- [12] Y. Pan, H. Xie, and G. K. Fedder, *Opt. Lett.* 26, 1966 (2001).
- [13] F. Helmchen, M. S. Fee, D. W. Tank, and W. Denk, *Neuron* 31, 903 (2001).
- [14] S. A. Boppart, B. E. Bouma, C. Pitris, G. J. Tearney, J. G. Fujimoto, and M. E. Brezinski, *Opt. Lett.* 22, 1618 (1997).
- [15] A. L. Polglase, W. J. McLaren, S. A. Skinner, R. Kiesslich, M. F. Neurath, and P. M. Delaney, *Gastrointest. Endosc.* 62, 986 (2005).
- [16] A. D. Aguirre, J. Sawinski, S.-W. Huang, C. Zhou, W. Denk, and J. G. Fujimoto, *Opt. Express* 5, 4222 (2010).
- [17] J. Sawinski and W. Denk, *J. Appl. Phys.* 102, 034701 (2007).
- [18] A. D. Aguirre, P. Hsiung, T. H. Ko, I. Hartl, and J. G. Fujimoto, *Opt. Lett.* 28, 2064 (2003).



[19] S.-W. Huang, A. D. Aguirre, R. A. Huber, D. C. Adler, and J. G. Fujimoto, *Opt. Express* 15, 6210 (2007).

[20] C. Xu, C. Vinegoni, T. S. Ralston, W. Luo, W. Tan, and S. A. Boppart, *Opt. Lett.* 31, 1079 (2006).

[21] E. Beaurepaire, A. C. Boccara, M. Lebec, L. Blanchot, and H. Saint-Jalmes, *Opt. Lett.* 23, 244 (1998).

[22] A. Dubois, K. Grieve, G. Moneron, R. Lecaque, L. Vabre, and C. Boccara, *Appl. Opt.* 43, 2874 (2004).

[23] E. Beaurepaire, L. Moreaux, F. Amblard, and J. Mertz, *Opt. Lett.* 24, 969 (1999).

[24] 정보수, 이병학, 장민성, 남효석, 양보기, 장명호, 도준상, 김기현, 한국광학회 2011년도 동계학술발표회, 115-1 (2011)

[25] G. Liu and Z. Chen, *J. Biomed. Opt.* 16, 036009 (2011).

약 력



이 상 원

2010년 9월-현재 한국전자통신연구원 융합기술 연구부문 BT융합연구부, 선임 연구원

2009년 9월 Beckman Laser Institute, University of California, Irvine, 박사후과정
-2010년 8월

2009년 3월 고려대학교 보건과학연구소, 연구교수
-2009년 8월

2008년 9월 연세대학교 의료공학기술사
-2009년 2월
업단, 박사후과정

2008년 8월 연세대학교 의공학과, 공학박사

2004년 2월 연세대학교 의공학과, 공학석사

2002년 2월 연세대학교 의용전자공학과, 공학사