

바이오 이미징의 난제와 그 희망으로 떠오르는 파면 제어 기술

여러 연구 분야 중, 의료 광학 분야는 기초 연구 내용과 실제 적용 내용 간에 큰 간극이 있다. 기초 연구 분야에서는 이미 수십, 수백 년 전부터 세포 단위의 생명체를 관찰할 수 있는 현미경의 이론 및 기술이 확립되어 단일 세포의 관측과 연구가 가능하였다. 심지어 최근 십여 년 사이에는 나노미터 단위의 거동을 관찰할 수 있는 초고해상도 현미경 시스템들이 등장하여 세포 내 분자활동을 직접 연구할 수 있는 길이 열리게 되었다. 하지만 실제 의료 현장에서 응용, 특히 세포를 비침습 방식으로 관찰할 수 있는 광학 기술들을 살펴보면 지난 수백 년 동안 발전이 매우 더디었다.

의료 분야 자체의 특성 상 매우 보수적인 기술 적용이 이루어지는 이유도 있지만, 가장 큰 문제는 피부에서의 빛의 산란이 너무 심해, 대부분의 광학 영상 기술들이 제대로 작동하지 않는다는 데 있다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 컴퓨터단층촬영, 자기공명

영상, 양전자단층촬영 등의 혁신 기술들이 개발되어 신체 내부를 볼 수 있는 기술들이 개발됐지만, 이 기술들은 세포 수준의 영상을 얻기에는 아직 해상도가 떨어지고, X-ray 등에 과다 노출되었을 때에는 세포가 손상되는 치명적인 문제도 있다.

이러한 문제들을 극복하기 위해서는 세포와 상호작용이 가장 활발한 가시광선 영역의 빛을 사용하여 인체 내부를 들여다보는 것이 가장 이상적이다. 하지만 반대로 이러한 점 때문에 가시광선은 조직을 이루고 있는 세포층을 통과하면서 복잡하게 산란되어 피부 속 세포나 조직들의 관측을 매우 어렵게 한다.

조직 내 산란과 이미징

인체에서 빛의 산란은 피부 조직 내 세포 수준에서 발생하는 굴절률의 복잡한 분포로 인해 발생한다. 특히 세포막을 형성하고 있는 지질층, 세포질의 대부분

을 형성하고 있는 물, 세포 내 조직 등의 여러 경계면에서의 굴절로 인해 일어난다. 굴절이 한 번 일어날 경우 굴절이라 칭하지만 여러 개의 경계면에서 굴절이 반복되어 빛의 경로가 무작위적으로 뒤섞이는 경우를 우리는 다중 산란이라고 부른다. 다중 산란을 통해 무작위적으로 뒤섞여 있는 빛을 통해 의미있는 정보, 즉 이미지를 추출하기란 불가능에 가깝다고 알려져 왔다.

하지만 최근 소개된 파면 제어 기술은 이러한 빛의 다중 산란을 효과적으로 제어함으로써 다양한 분야에 응용 가능성을 보이고 있다. 따라서 광학 영상에서 큰 장애물이었던 다중 산란을 파면 제어 기술을 통해 극복하고, 더 나아가 이를 효과적으로 사용할 수 있는 최근의 연구 동향에 대해 살펴보고자 한다.

산란의 결정성과 위상 제어

산란이란 큰 의미로 빛이 임의의 물질과 상호작용한 후 텅겨져 나오는 현상을 의미한다. 이는 물체가 에너지를 흡수하여 더 긴 파장의 빛을 방출하는 비탄성 산란, 여러 개의 광자가 물질과 반응하여 다양한 파장의 빛의 방출이 가능한 비선형 산란 등을 포함한다. 일반적인 세포는 가시광선영역에서의 흡수는 크지 않기 때문에 물질과 상호작용 후 빛의 경로만 바뀌는 탄성 산란만 고려하여도 무방하다. 이 경우는 결맞음 산란(coherent scattering)에 해당되기 때문에 빛이 물질에 맞기 전과 후의 위상간에 관계가 항상 일정하게 정의가 된다. 다시 말해, 산란이 여러 번 일어난 후 광 경로를 살펴보게 되면 그 복잡성으로 인해 마치 그 경로가 무작위적이고, 확률적으로 정의된다고 착각할 수 있지만, 실제로는 맥스웰 방정식(Maxwell

equation)으로 기술되는 유일한 해에 해당하는 정해진 경로를 택하고 있다는 것이다.

이는 마치 펀볼 게임에서 구슬을 특정 속도 및 방향으로 일정하게 쏘줄 수 있다면 항상 같은 경로로 튀어나가는 것과 같다. 펀볼의 속도 및 방향에 대응되는 빛의 성질은 파장, 편광, 그리고 위상이 되며 이 세 가지 조건이 같다면 아무리 복잡한 물질을 통과하더라도 빛은 항상 일정한 광경로를 지나게 된다. 위에서 언급한 빛의 성질, 그리고 산란의 개념을 다시 살펴보면 마치 빛의 파장, 편광, 또는 위상을 알맞게 조절하여 빛의 광경로를 선택할 수 있지 않을까 하는 생각을 가지게 될 수 있을 것이다. 마치, 펀볼 게임에서 구슬의 속도와 방향을 정확하게 제어하여 원하는 지점으로 가게 하는 것이다.

최근 이와 같은 아이디어를 실제로 구현하여 다중 산란 후 빛을 한 지점에 모이도록 입사 빛의 파면(위상)을 제어 할 수 있음을 네덜란드의 Mosk 그룹에서 최초로 입증하였다. 산란이 심한 물질을 통과한 후 빛은 무작위적인 보강 간섭과 상쇄 간섭으로 인해 스펙클(speckle)이라 불리는 좁쌀무늬와 같은 복잡한 빛의 분포를 보인다. 이때 통과한 대부분의 빛이 특정 위치에서만 보강간섭을 하도록 입사 파면의 위상을 조절하면 결과적으로 마치 산란층이 없는 것과 같이 한 지점에 광에너지를 모아줄 수 있다.

Mosk 그룹은 파면 제어기(spatial light modulator)를 사용하여 입사되는 빛의 위상을 임의로 조절하여 산란층을 통과한 빛이 한 지점에 모이게 할 수 있음을 보였다. 이는 이미지를 형성하거나 빛을 이용한 광치료를 구현하는 제1의 필수



글_박용근

KAIST 물리학과 교수
yk.park@kaist.ac.kr

글쓴이는 서울대학교 기계항공 공학과 졸업 후 미국 MIT에서 석사학위를 받았으며 미국 하버드-MIT Health Science and Technology 학과에서 박사학위를 받았다. KAIST 물리학과의 조교수로 재직 중이며, 질병 연구를 위한 광학 기술을 연구하고 있다.



글_박정훈

KAIST 물리학과 연구원
beetlebum@kaist.ac.kr

글쓴이는 고려대학교 물리학과를 졸업 후, 현재 KAIST 물리학과 석·박사통합과정 학위중에 있다.

조건으로서 피부 내의 조직들을 비침습적으로 진단, 치료할 수 있는 새로운 개념을 최초로 제안했다고 볼 수 있다.

빛의 자유도

빛의 산란은 앞서 언급했듯이 파장과도 관련되어 있다. 이는 물질의 굴절률이 파장에 따른 분산을 보이기 때문이다. 이러한 특성 때문에 세포 이미징에 강력한 힘을 발휘하는 다광자 흡수, 또는 라식 수술 등에 쓰이는 펄스 레이저 등의 기술은 조직 내에서는 사용이 불가능하였다. 최근 이스라엘의 Silberberg 그룹은 파면 제어 기술을 사용하여 각각의 파장이 모두 한 지점에 보강간섭을 일으킬 수 있는 결맞춤을 형성하여 펄스 레이저 역시 펄스 폭을 유지한 채 산란이 심한 물질을 통과할 수 있음을 보였다. 이 기술을 통해 다광자 흡수를 이용하여 보다 깊은 곳에 위치한 조직을 관측하거나, 혹은 펄스 레이저를 이용한 비침습적 수술 과정을 가까운 미래에 가능케 할 것이라 기대된다.

본 연구진은 이와 반대로 굴절률의 분산을 이용하여 여러 파장의 빛을 다른 지점에 집속 가능함을 선보였다. 이는 굴절률의 차이로 인해 서로 다른 파장의 빛이 산란이 심한 물질을 통과할 때 서로 다른 경로를 따르게 된다는 것에 착안한 것으로, 최근 대두되고 있는 광감작제(photo sensitizer)를 이용한 광역학치료(photodynamic therapy)에 직접적인 응용이 가능할 것이라 사료된다. 더 나아가 산란층의 복굴절을 이용하여 산란층을 통과한 빛이 임의의 편광을 갖도록 제어할 수 있음을 밝혔다. 이를 통해 회절 한계에 해당하는 크기의 광초점들을 각기 다른 편광을 갖게 제어했으며, 이 또한 추후 금속 나노 막대 등의 플라즈몬 공명을 이용한 광학열 치료에 효과적인 에너지 전달 방법으로서 적용 가능할 것으로 기대된다.

산란 물질 내 목표지점 표식

앞서 살펴본 기술들은 산란이 심한 물질을 통과한 후 빛의 공간적 분포 상태를 제어하였다. 하지만 실제로 의학적인 가치를 지니기 위해서는 신체 내부의

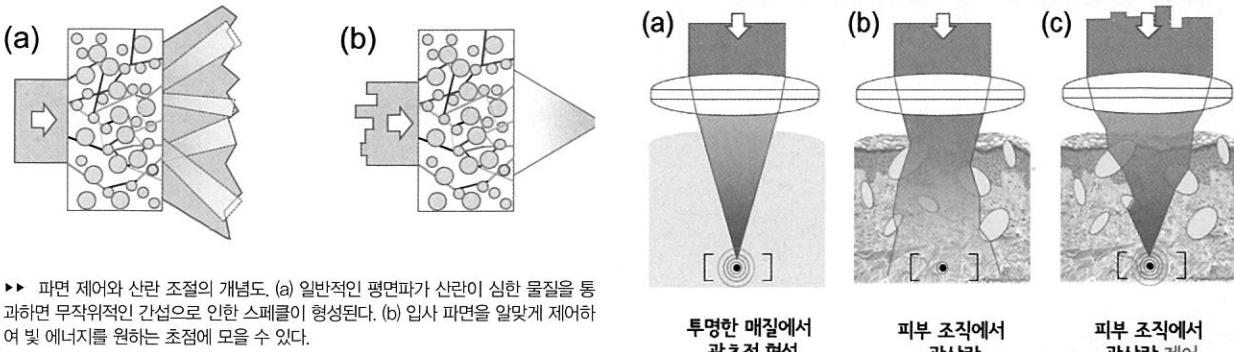
목표 지점을 설정해줄 수 있는 새로운 기술이 필요하다. 최근 미국의 Lihong Wang 그룹에서는 이런 문제점을 해결하기 위해 초음파를 이용하여 목표지점에서 산란된 빛만 추적할 수 있는 시간반전 기술을 개발하였다. 음파는 압력파로서 음파가 직접된 지점의 산란자는 초음파의 주파수로 떨리게 된다. 일반적인 탄성 충돌에서는 빛의 주파수(파장)가 변하지 않는데 반해, 초음파로 떨리는 산란자에서 산란된 빛은 이에 해당되는 주파수만큼 주파수가 변하게 된다.

이와 같이 특정 주파수의 꼬리표가 달린 빛은 다른 경로를 통해 산란된 빛, 즉 주파수가 변형되지 않은 빛과 구분이 가능하다. 빛의 간섭이 같은 파장끼리만 일어남을 활용하면, 빛의 위상을 저장할 수 있는 홀로그래피 기술을 통해 해당 꼬리표가 달린 빛을 시간반전시켜 근원이 되었던 목표 산란자에 다시 직접시킬 수 있다. 이 기술은 일반적인 산란의 경우 대부분의 에너지가 넓은 공간으로 퍼져나가는데 반해 암이나 기타 질병의 원인이 되는 세포가 있는 위치에 대부분의 광에너지를 직접시킬 수 있다는 결정적인 장점이 있다.

초고해상도 이미징

본 연구진은 최근 산란을 이용하여 초고해상도 광초점 형성이 가능함을 선보였다. 이는 일반적인 산란은 이미지 형성 및 광초점 형성에 적합하지 않는다는 기존 관념을 뒤엎는 것이다. 본 연구 내용은 산란의 근본적인 성질, 즉 입사된 빛의 파면을 무작위적으로 변환시킨다는 특성을 살펴보면 그 결과를 자연스럽게 도출할 수 있다. 임의의 평면파가(하나의 공간 주파수에 대응되는) 산란층을 통과한 후에는 스펙터럼을 패턴을 형성하게 된다. 이는 곧 하나의 공간 주파수를 갖는 평면파가 여러 개의 공간 주파수에 해당하는 다수의 평면파로 변환되었다는 것을 의미한다.

하나의 공간 주파수만으로는 절대로 초점을 만들 수 없지만, 그 재료가 되는 공간 주파수가 많아질수록 더 작은 초점을 형성할 수 있다. 여기서 주목할 점은 산란을 통해서는 근접장에 해당하는 공간 주파수



▶▶ 파면 제어와 산란 조절의 개념도. (a) 일반적인 평면파가 산란이 심한 물질을 통과하면 무작위적인 간섭으로 인한 스펙클이 형성된다. (b) 입사 파면을 알맞게 제어하여 빛 에너지를 원하는 초점에 모을 수 있다.

▶▶ 파면 제어를 통한 OCT 투과 깊이 향상 (a) 산란이 없는 매질에서는 쉽게 광초점을 형성할 수 있다. (b) 하지만 산란이 심한 피부와 같은 매질에서는 일반적인 방법으로 광초점을 얻기 어렵다. 이로 인해 OCT의 투과 깊이는 심한 제약을 받는다. (c) 파면 제어를 통하여 피부 조직과 같이 산란이 심한 매질 내에서도 효과적인 광초점 형성이 가능해 OCT의 투과 깊이를 증가시킬 수 있다.

도 발생된다는 것이다. 근접장을 공기중을 진행하며 기하 급수적으로 사라지기 때문에 일반적인 광학현미경으로는 이 성분들을 제어할 수 없으며, 이러한 이유로 일반적인 광학계로는 초고해상도 광초점 형성이 불가능하다.

이에 반해 다중 산란을 이용하면 적은 수의 공간 주파수만을 제어하여도 이에 부수적으로 발생하는 근접장까지 제어 가능하다. 본 연구진은 이와 같이 일반 광학계로 쉽게 제어 가능한 공간 주파수 성분들의 파면을 제어하여 근접장까지 효과적으로 제어, 초고해상도 광초점을 만들 수 있음을 선보였다. 해당 기술은 앞으로 나노스케일 리소그래피, 세포단위의 광치료 및 초고해상도 이미징 기술로 확대, 응용 가능할 것으로 기대된다.

산란 제어 연구와 질병 정복

파면 제어 기술을 통한 파면 제어 기술은 최근 들어 여러 분야에 확대 응용되고, 특히 의료 광학 기술 분야에서 사용될 수 있는 다양한 기초 연구 기술이 활발히 적용되고 있다. 한 예가, 광간섭 단층 영상기술(Optical Coherence Tomography, OCT)에서의 산란 제어이다. 90년도 초반 미국 MIT에서 개발된 OCT는 최근 안과에서 비침습성 진료를 하는데 큰 도움을 주고 있다. 하지만 이 기술의 핵심은 한 번 산란되어 관측자에게 돌아오는 빛을 측정하는데 기반하므로 산란이 심한 물질에 대해서는 적용이 불가

능하다. 이러한 제한으로 인해 신체 내 가장 투명한 눈의 진단에는 큰 위력을 발휘하지만 일반적인 신체 기관의 질병 진단에는 많은 어려움이 따른다. 본 연구진은 산란 제어 기술을 OCT에 접목 시킴으로써, 기존 OCT 기술이 가지고 있던 근본 한계인 투과 깊이를 획기적으로 증가시킬 수 있음을 보인바 있다. 또한 최근에는 파면 제어 기술을 통해 산란이 심한 벽을 통해서도 2차원 영상 전달이 가능함도 소개하였다.

질병 정복은 인류가 탄생부터 계속 꿈꿔왔던 이를 수 없는 꿈과 같았다. 이 꿈을 이루기 위해서는 질병의 진단과 치료가 모두 가능해야 한다. 과학 기술의 눈부신 발달 속도에 비추어 질병의 진단과 치료 기술들은 여태까지 매우 제약되어 있으며, 아직까지도 대부분의 질병 진단은 생체검사에 의존하고 있으므로 조기진단이 어려운 상황이다. 질병의 진단 이후에도 질병 부위의 절개 혹은 비특이적인 화학요법에 의존하여 환자의 회복 및 삶의 질을 저해하고 있다.

이에 반해 빛을 인체 내에 효과적으로 전달할 수만 있다면 질병의 비침습적인 진단과 치료가 가능할 것이다. 앞서 살펴본 바와 같이 최근 몇 년간 빛의 파면 제어를 통해 산란이 심한 물질을 통과한 빛의 특성을 조절할 수 있는 혁신적인 기술들이 개발됐으며, 이는 앞으로도 질병 극복이라는 인류의 공통된 목표를 이루기 위해 더욱 폭발적으로 증가하는 핵심 연구분야가 될 것이라고 전망한다. **ST**