



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0039064
(43) 공개일자 2020년04월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 21/45 (2006.01) G01J 3/45 (2006.01)
G01J 9/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 21/45 (2013.01)
G01J 3/45 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0118096
(22) 출원일자 2018년10월04일
심사청구일자 2018년10월04일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
기초과학연구원
대전광역시 유성구 엑스포로 55(도룡동)
(72) 발명자
김문석
서울특별시 성북구 인촌로 30 307호 (안암동2가)
최원식
서울특별시 노원구 노원로1가길 10, 802동 1001호 (공릉동, 청솔8단지)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인남춘

전체 청구항 수 : 총 7 항

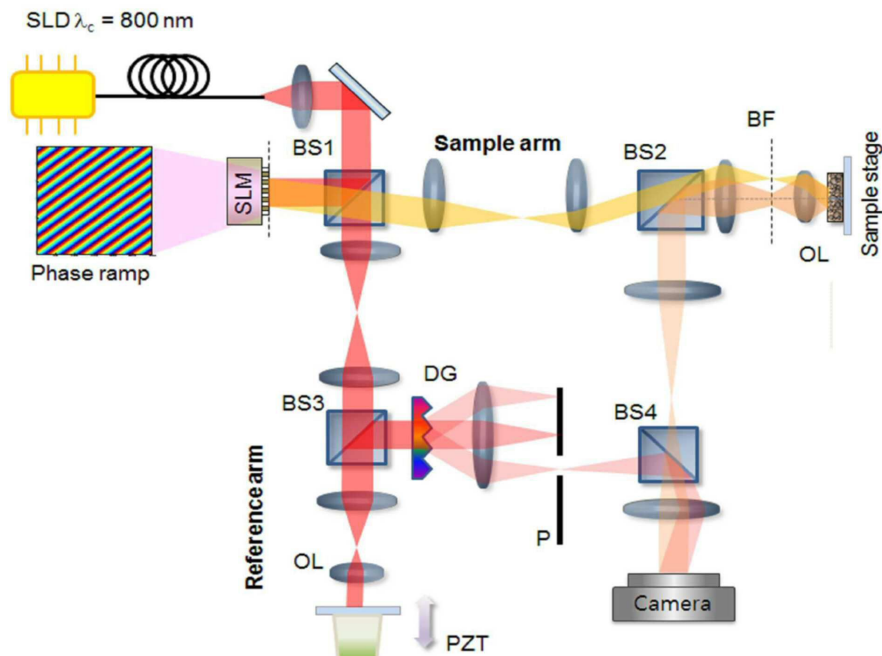
(54) 발명의 명칭 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템

(57) 요약

본 발명은 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템에 관한 것으로, 평면파를 조사하는 광원부와, 상기 광원부로부터 조사되는 상기 평면파의 각도를 조절하는 각도 조절 미러와, 상기 각도 조절 미러에 의해 각도가 조절된 상기 평면파를 참조파와 샘플파로 분할하고, 기준 미러로부터 반사되는 상기 참조파와 상기

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



타겟 오브젝트로부터 반사되는 상기 샘플과 간의 간섭에 의한 간섭파를 형성하는 광학 간섭계와, 상기 간섭파를 획득하는 카메라 모듈과, 상기 각도 조절 미러가 상기 평면파의 각도를 순차적으로 조절하도록 제어하고, 각각의 각도의 상기 평면파에 대응하여 상기 카메라 모듈에 의해 획득되는 간섭파를 이용하여 시분해 반사 행렬을 생성하고, 상기 시분해 반사 행렬에 기초하여 상기 타겟 오브젝트를 이미징하는 이미징 제어부를 포함하는 것을 특징으로 한다. 이에 따라, 속도가 느린 공간 광 변조기를 대신하여 2축 갈바노미터 스캐닝 미러와 같은 각도 조절 미러를 이용하여 빠른 측정 속도로 생체 조직과 같은 매질 내부에 있는 타겟 오브젝트의 고해상도 이미지를 획득할 수 있다.

(52) CPC특허분류

G01J 9/02 (2013.01)

(72) 발명자

조용현

서울특별시 성북구 인촌로27길 34-14 (안암동5가)
12-41번지 301호

윤석찬

서울특별시 성북구 종암로25길 30, 102동 902호(종암동, 삼성 래미안아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 IBS-R023-D1-2018-a00

부처명 기초과학연구원

연구관리전문기관 기초과학연구원

연구사업명 기초과학연구단사업

연구과제명 분자분광학 및 동력학 연구

기 여 율 1/1

주관기관 기초과학연구원

연구기간 2018.01.01 ~ 2018.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템에 있어서,
 평면파를 조사하는 광원부와,
 상기 광원부로부터 조사되는 상기 평면파의 각도를 조절하는 각도 조절 미러와,
 상기 각도 조절 미러에 의해 각도가 조절된 상기 평면파를 참조파와 샘플파로 분할하고, 기준 미러로부터 반사되는 상기 참조파와 상기 타겟 오브젝트로부터 반사되는 상기 샘플파 간의 간섭파를 형성하는 광학 간섭계와,
 상기 간섭파를 획득하는 카메라 모듈과,
 상기 각도 조절 미러가 상기 평면파의 각도를 순차적으로 조절하도록 제어하고, 각각의 각도의 상기 평면파에 대응하여 상기 카메라 모듈에 의해 획득되는 간섭파를 이용하여 시분해 반사 행렬을 생성하고, 상기 시분해 반사 행렬에 기초하여 상기 타겟 오브젝트를 이미징하는 이미징 제어부를 포함하는 것을 특징으로 하는 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서,
 상기 각도 조절 미러는 2축 갈바노미터 스캐닝 미러를 포함하는 것을 특징으로 하는 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템.

청구항 3

제1항에 있어서,
 상기 광학 간섭계는 탈축 간섭계를 포함하는 것을 특징으로 하는 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템.

청구항 4

제1항에 있어서,
 상기 이미징 제어부는 각각의 상기 간섭파로부터 획득한 상기 타겟 오브젝트의 스펙트럼을 각도 고정된 고정 참조파를 기준으로 하는 고정 스펙트럼으로 변환한 후 상기 시분해 반사 행렬을 생성하는 것을 특징으로 하는 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템.

청구항 5

제4항에 있어서,
 상기 시분해 반사 행렬은
 상기 샘플로 입사되는 입사파의 파형 벡터와 상기 타겟 오브젝트로부터 반사되는 반사파의 파형 벡터로 구성되고;
 상기 이미징 제어부는
 (a) 상기 시분해 반사 행렬을 상기 입사파의 파형 벡터 및 상기 반사파의 파형 벡터의 차이와, 상기 입사파의 파형 벡터로 구성된 입사 경로 수차 보정 행렬로 재구성하고,
 (b) 상기 입사 경로 수차 보정 행렬에서 상기 반사파와 상기 입사파 간의 차이 스펙트럼의 복소합 토달 세기가 최대가 되는 최적 입사 경로 수차 보정 세트를 산출하고,

- (c) 상기 최적 입사 경로 수차 보정 세트를 이용하여 상기 시분해 반사 행렬을 보정하고,
- (d) 보정된 상기 시분해 반사 행렬이 상기 반사파의 파형 벡터와, 상기 입사파의 파형 벡터 및 상기 반사파의 파형 벡터의 차로 구성된 반사 경로 수차 보정 행렬로 재구성하고,
- (e) 상기 반사 경로 수차 보정 행렬에서 상기 반사 경로 수차 보정 행렬에 대응하는 역위상의 입사파와 반사파 간의 차이의 스펙트럼의 복소합 토달 세기가 최대가 되는 최적 반사 경로 수차 보정 세트를 산출하고,
- (f) 상기 최적 반사 경로 수차 보정 세트를 이용하여 보정된 상기 시분해 반사 행렬을 재보정하며,
- (g) 재보정된 상기 시분해 반사 행렬 내의 동일한 반사파 성분들의 누적에 의해 상기 타겟 오브젝트를 이미징하는 것을 특징으로 하는 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 이미징 제어부는

상기 (a) 과정 내지 상기 (f) 과정을 재보정된 상기 시분해 반사 행렬에 대해 기 등록된 기준에 따라 반복적으로 수행하며;

상기 (g) 과정은 반복적인 수행 후에 수행하는 것을 특징으로 하는 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 이미징 제어부는

상기 카메라 모듈에 의해 획득된 간섭파의 전체 뷰 필드를 복수의 서브 필드로 분할하고, 각각 상기 서브 필드에 대한 시분해 반사 행렬을 생성하고, 상기 (a) 과정 내지 상기 (g) 과정을 수행하여 각각의 상기 서브 필드에 대한 이미지를 생성한 후 통합하여 상기 타겟 오브젝트를 이미징하는 것을 특징으로 하는 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 2축 갈바노미터 스캐닝 미러와 같은 각도 조절 미러를 이용하여 빠른 측정 속도로 생체 조직과 같은 매질 내부의 타겟 오브젝트의 고해상도 영상의 획득이 가능한 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 생물학적 조직에 전파되는 광파는 굴절률에 따른 속도차와 내부 구조에 의한 산란 때문에 파면 왜곡(Wavefront distortion)을 경험하게 된다. 이는 광학 초점의 흐려짐(Blurring)과 분해능을 감소시키는 원인으로 작용한다. 다중 산란을 제외한 파면 왜곡은 종종 샘플 야기 수차(sample-induced aberration)로 불리고, 전파각에 따라 다른 위상 지연에 의해 발생한다. 포커싱된 스팟(Spot)이 많은 각도파의 겹침(Coherent superposition)이기 때문에, 샘플 야기 수차는 초점의 부정확한 형성을 야기하고, 초점의 흐려짐의 원인이 된다.

[0003] 이전의 적응 광학 분야에서 생물학적 조직 내 깊은 곳에 위치하는 타겟 오브젝트를 이미징하는데 있어, 회절 한계까지 공간 분해능을 높이기 위해 샘플 야기 수차의 보상을 위한 많은 노력이 이루어졌다. 전통적인 적응 광학 현미경에서는, 각도별 위상 지연을 직접 측정하기 위해 파면 센서가 개구면(Pupil plane)에 위치하였고, 추후에 파면 형성기(Wavefront shaping device)에 의해 보상되었다.

[0004] 이와 같은 파면 측정 방법은 샘플 야기 수차의 정확한 측정을 위한 가이드 스타로 점광원이 요구된다. 때문에 외인성 입자(exogenous particle)를 샘플에 삽입하거나 형광 입자를 발현시킬 필요가 있었다.

- [0005] 파면 측정 방법은 측정 깊이가 깊어질수록 측정 시간은 느려지는데, 이는 파면을 측정할 때 목표로 하는 점광원 이외에서 오는 신호는 노이즈로 작용하기 때문이다. 따라서, 충분한 SNR (Signal to Noise Ratio)를 보장하기 위해, 여러 번의 반복 측정이 요구되고 있다.
- [0006] 다른 접근 방법으로 이미지 강도 또는 선명도를 최적화시키는 방법이 있는데, 이 방법은 파면 성형 장치를 반복적으로 제어해야 한다. 이른바 센서리스 접근 방법은 파면 측정 방법에 비해 보다 깊은 위치에서의 동작이 가능하나, 파면 제어와 이미지 획득을 여러 번 반복해야 하므로 더 많은 측정 시간이 소요되는 단점이 있다.
- [0007] 기존의 적응 광학 현미경은 대부분 형광 이미징을 위해 개발되었고, 여기 및 방출이 색상에 의해 쉽게 구분되었다. 형광 이미징을 이용하는 방법들은 분자 특이성(Molecular specificity)으로 인해 생명 과학 분야에서 생물학적 연구에 매우 중요하지만, 특수 치료 분야 등에 있어서 라벨링 에이전트의 관리가 중요한 의약품에 대해서는 그 사용이 제한적이다.
- [0008] 형광 이미징과 관련된 또 다른 중요한 이슈는 적응 광학 보정 동작의 속도 문제이다. 형광 이미징이 비결맞음 처리 과정이기 때문에, 수차가 물리적 파면 성형기에 의해서만 보정이 가능하고, 후처리 과정을 통한 보정은 불가능하다.
- [0009] 대부분의 기존 알고리즘에서는 이미지를 여러 번 획득하여 수차 보정을 반복적으로 업데이트하는 것이 불가피하므로, 수차 보정의 속도를 보다 빠르게 하는 기술이 요구되고 있으며, 수차 보정 속도는 고심도 이미징의 성능을 좌우하는 요소가 된다.
- [0010] 본 발명자에 의해 출원된 한국등록특허 제10-168873호 "광 간섭 단층 영상 촬영 장치"와 논문 "Imaging deep within a scattering medium using collective accumulation of single-scattered waves(Nature Photonics 9, 253-258, 2015)"에서는 CASS(Collective accumulation of single scattering)으로 표현된 방법을 제안하였다.
- [0011] CASS 방법은 시분해 검출(Time-gated detection)과 공간 입출력 상관 관계(Spatial input-output correlation)를 결합하고 있다. CASS 방법은 매질에 의해 산란되지 않고 타겟 오브젝트에 의해 한번 산란한 단일 산란파를 우선적으로 누적하는데 특징이 있다. 이는 이미징 심도를 현저히 증가시켜서, 깊이 11 Scattering mean free path 이상에서 1.5 μm 의 공간 분해능이 유지된다.
- [0012] 그러나, 생물학적 조직 안에서는 단일 산란파의 누적을 방해하는 샘플 유도 수차가 주된 제약으로 작용되고, 획득 가능한 이미징 깊이는 현저히 알아진다.
- [0013] 이에 본 발명자는 논문 "High-resolution adaptive optical imaging within thick scattering media using closed-loop accumulation of single scattering(Nature Communications volume 8, Article number: 2157, 2017)"에서 산란과 수차를 동시에 보정할 수 있는 CLASS(Closed-loop accumulation of single scattering)으로 표현된 방법을 제안하였다.
- [0014] CLASS 방법에서는 시분해 반사 행렬을 각도별 스펙트럼으로 변환한 후, 각도별 빛의 파면의 위상 변화를 수치적으로 찾아내어 보상함으로써, 타겟 오브젝트의 이미징에 필요한 단일 산란 누적 광신호를 극대화하여 이미지를 최적화하고 있다.
- [0015] 발명자가 제안한 CASS, CLASS 방법과 같은 시분해 홀로그래프 이미징 방식은 평면파를 이용한 간섭계 방식으로 샘플광과 참조광의 간섭 이미지를 획득한다. 이 때 샘플광과 참조광의 시간적 파면(Temporal wavefront)의 차이가 광원의 가간섭 거리 이내로 제한된다. 따라서 세밀한 시분해 정보를 얻기 위해 가간섭 거리가 짧은 광원을 이용할 경우, 마이크로 스케일의 시간적 파면 오차가 허용된다.
- [0016] 마이크로 스케일에서 샘플광의 시간적 파면을 참조광의 시간적 파면에 맞추기 위해, 기존의 시분해 홀로그래프 이미징 방식에서는, 도 1에 도시된 바와 같이, 액정을 기본 매질로 구성한 공간 광 변조기(Spatial light modulator)를 사용하여 샘플에 조사되는 입사파의 각도를 변조하였다. 그러면, 샘플광의 시간적 파면은 유지하면서 공간적 파면만 바꿀 수 있었다.
- [0017] 그런데, 이러한 액정을 이용한 공간 광 변조기는 기본적으로 변환 속도가 10Hz 정도 수준을 가지고 있어, 시분해 반사 행렬을 측정하는 속도가 매우 느린 단점이 있다. 따라서, 기존의 시분해 홀로그래프 이미징 방식에서는 시분해 반사행렬을 측정하는데 걸리는 시간이 십분 이상으로 생체를 실시간으로 관찰하는 것이 불가능한 것으로 여겨졌다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0018] 이에 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해소하기 위해 안출된 것으로써, 속도가 느린 공간 광 변조기를 대신하여 2축 갈바노미터 스캐닝 미러와 같은 각도 조절 미러를 이용하여 빠른 속도로 생체 조직과 같은 매질 내부의 타겟 오브젝트의 측정이 가능한 고속 이미징 시스템을 제공하는데 그 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0019] 상기 목적은 본 발명에 따라, 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템에 있어서, 평면파를 조사하는 광원부와, 상기 광원부로부터 조사되는 상기 평면파의 각도를 조절하는 각도 조절 미러와, 상기 각도 조절 미러에 의해 각도가 조절된 상기 평면파를 참조파와 샘플파로 분할하고, 기준 미러로부터 반사되는 상기 참조파와 상기 타겟 오브젝트로부터 반사되는 상기 샘플파 간의 간섭파를 형성하는 광학 간섭계와, 상기 간섭파를 획득하는 카메라 모듈과, 상기 각도 조절 미러가 상기 평면파의 각도를 순차적으로 조절하도록 제어하고, 각각의 각도의 상기 평면파에 대응하여 상기 카메라 모듈에 의해 획득되는 간섭파를 이용하여 시분해 반사 행렬을 생성하고, 상기 시분해 반사 행렬에 기초하여 상기 타겟 오브젝트를 이미징하는 이미징 제어부를 포함하는 것을 특징으로 하는 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템에 의해서 달성된다.

[0020] 여기서, 상기 각도 조절 미러는 2축 갈바노미터 스캐닝 미러를 포함할 수 있다.

[0021] 그리고, 상기 광학 간섭계는 탈축 간섭계를 포함할 수 있다.

[0022] 또한, 상기 이미징 제어부는 각각의 상기 간섭파로부터 획득한 상기 타겟 오브젝트의 스펙트럼을 각도 고정된 고정 참조파를 기준으로 하는 고정 스펙트럼으로 변환한 후 상기 시분해 반사 행렬을 생성할 수 있다.

[0023] 그리고, 상기 시분해 반사 행렬은 상기 샘플로 입사되는 입사파의 파형 벡터와 상기 타겟 오브젝트로부터 반사되는 반사파의 파형 벡터로 구성되고; 상기 이미징 제어부는 (a) 상기 시분해 반사 행렬을 상기 입사파의 파형 벡터 및 상기 반사파의 파형 벡터의 차이와, 상기 입사파의 파형 벡터로 구성된 입사 경로 수차 보정 행렬로 재구성하고, (b) 상기 입사 경로 수차 보정 행렬에서 상기 반사파와 상기 입사파 간의 차이 스펙트럼의 복소합 토탈 세기가 최대가 되는 최적 입사 경로 수차 보정 세트를 산출하고, (c) 상기 최적 입사 경로 수차 보정 세트를 이용하여 상기 시분해 반사 행렬을 보정하고, (d) 보정된 상기 시분해 반사 행렬이 상기 반사파의 파형 벡터와, 상기 입사파의 파형 벡터 및 상기 반사파의 파형 벡터의 차로 구성된 반사 경로 수차 보정 행렬로 재구성하고, (e) 상기 반사 경로 수차 보정 행렬에서 상기 반사 경로 수차 보정 행렬에 대응하는 역위상의 입사파와 반사파 간의 차이의 스펙트럼의 복소합 토탈 세기가 최대가 되는 최적 반사 경로 수차 보정 세트를 산출하고, (f) 상기 최적 반사 경로 수차 보정 세트를 이용하여 보정된 상기 시분해 반사 행렬을 재보정하며, (g) 재보정된 상기 시분해 반사 행렬 내의 동일한 반사파 성분들의 누적에 의해 상기 타겟 오브젝트를 이미징할 수 있다.

[0024] 그리고, 상기 이미징 제어부는 상기 (a) 과정 내지 상기 (f) 과정을 재보정된 상기 시분해 반사 행렬에 대해 기록된 기준에 따라 반복적으로 수행하며; 상기 (g) 과정은 반복적인 수행 후에 수행할 수 있다.

[0025] 그리고, 상기 이미징 제어부는 상기 카메라 모듈에 의해 획득된 간섭파의 전체 뷰 필드를 복수의 서브 필드로 분할하고, 각각 상기 서브 필드에 대한 시분해 반사 행렬을 생성하고, 상기 (a) 과정 내지 상기 (g) 과정을 수행하여 각각의 상기 서브 필드에 대한 이미지를 생성한 후 통합하여 상기 타겟 오브젝트를 이미징할 수 있다.

발명의 효과

[0026] 상기 구성에 따라 본 발명에 따르면, 속도가 느린 공간 광 변조기를 대신하여 2축 갈바노미터 스캐닝 미러와 같은 각도 조절 미러를 이용하여 빠른 속도로 생체 조직과 같은 매질 내부의 타겟 오브젝트를 고해상도로 획득이 가능한 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 한국등록특허 제10-168873호에 도시된 실험 셋업이고,

도 2는 본 발명에 따른 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템의 예를 나타낸 도면이고,

도 3a는 기존의 시분해 홀로그램 이미징 방식에서 참조파와 샘플파 간의 간섭 현상을 설명하기 위한 도면이고,

도 3b는 본 발명에 따른 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템에서 참조파와 샘플파 간의 간섭 현상을 설명하기 위한 도면이고,

도 4a는 본 발명에 따른 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템을 통해 획득된 각도별 홀로그램 스펙트럼과 이를 고속 푸리에 변환하여 획득한 이미지를 나타낸 것이고,

도 4b는 도 4a의 홀로그램 스펙트럼을 고정 참조파를 기준으로 하여 변환하여 얻은 고정 스펙트럼과 이를 고속 푸리에 변환하여 획득한 이미지를 나타낸 것이고,

도 5 및 도 6은 본 발명에 따른 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템에서의 각 행렬 및 각 수차 보정 세트를 나타낸 도면이고,

도 7은 본 발명에 따른 샘플 내의 타겟 오브젝트를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템의 효과를 설명하기 위한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 이하에서는 첨부된 도면들을 참조하여 본 발명에 따른 실시예에 대해 상세히 설명한다.
- [0029] 도 2는 본 발명에 따른 샘플(SP) 내의 타겟 오브젝트(TO)를 측정하기 위한 고속 이미징 시스템(100)의 예를 나타낸 도면이다. 도 1을 참조하여 설명하면, 본 발명에 따른 고속 이미징 시스템(100)은 광원부(110), 각도 조절 미러(130), 광학 간섭계(150), 카메라 모듈(120) 및 이미징 제어부(140)를 포함한다.
- [0030] 광원부(110)는 매질(M) 내에 타겟 오브젝트(TO)를 갖는 샘플(SP)로 평면파를 조사한다. 본 발명에서는, 도 1에 도시된 바와 같이, 광원부(110)가 레이저 광원(111)과 적어도 하나의 렌즈(112, 113)로 구성되는 것을 예로 한다.
- [0031] 광원부(110)를 구성하는 레이저 광원(111)으로는 초연속 레이저가 사용되는 것을 예로 하는데, 중심 파장이 대략 450 nm에서 800 nm인 Ti-Sapphire 펄스 레이저가 적용되는 것을 예로 한다. 레이저 광원(111)으로부터 조사되는 레이저는 렌즈(112, 113)를 거쳐 평면파로 각도 조절 미러(130)를 향하게 된다.
- [0032] 각도 조절 미러(130)는 광원부(110)로부터 조사되는 평면파의 각도를 조절한다. 본 발명에서는 각도 조절부가 2축 갈바노미터 스캐닝 미러가 적용되는 것을 예로 한다. 2축 갈바노미터 스캐닝 미러는 공간 광 변조기의 처리 속도와 비교할 때 수십 배의 처리 속도 증가 효과를 가져오게 된다.
- [0033] 본 발명에서는 상기와 같이 각도 조절 미러(130)가 광학 간섭계(150)의 후술할 광 분할기(BS1)에 의해 평면파가 샘플파와 참조파로 분할되기 전단, 즉 광 분할기(BS1)와 광원부(110) 사이에 배치된 상태에서, 광원부(110)에서 조사되는 평면파의 각도를 조절하게 되고, 이에 따라 광 분할기(BS1)에 의해 분할된 참조파 또한 각도가 조절된 상태를 갖는다.
- [0034] 도 1에 도시된 바와 같은 기존의 시분해 홀로그램 이미징 방식에서는 광 분할기(BS1)에 의해 참조파와 샘플파를 분할된 후, 샘플파 만이 공간 광 변조기에 의해 각도가 조절되었다. 이와 같은 구조는 공간 광 변조기가 샘플파의 시간적 파면(Temporal front)은 유지시키고 공간적 파면(Wavefront)만을 바꾸어주어 전 관측영역에서 간섭 무늬를 만들 수 있기 때문에 가능하다. 반면, 기존의 시분해 홀로그램 이미징 방식의 공간 광 변조기의 위치에 각도 조절 미러(130)를 배치시키게 되면, 각도 조절 미러(130)에 의해 참조파의 시간적 파면(Temporal front)이 달라져, 도 3a에 도시된 바와 같이, 일부 영역에서만 간섭 무늬가 만들어진다.
- [0035] 이에, 본 발명에서는 광원부(110)로부터의 평면파가 샘플파와 참조파로 분할되기 전에 각도 조절 미러(130)가 각도를 조절하게 되어, 도 3b에 도시된 바와 같이, 샘플파와 참조파의 시간적 파면(Temporal front)이 일치한다. 따라서, 광학 간섭계(150) 내의 전체 관측 영역에서 간섭 무늬를 형성하게 된다.
- [0036] 다시, 도 2를 참조하여 설명하면, 광학 간섭계(150)는 각도 조절 미러(130)에 의해 각도가 조절된 평면파를 참조파와 샘플파로 분할하고, 기준 미러로부터 반사되는 참조파와 타겟 오브젝트(TO)로부터 반사되는 샘플파 간의 간섭에 의해 간섭파를 형성한다.
- [0037] 본 발명에서는 광학 간섭계(150)가 탈축 간섭계가 적용되는 것을 예로 하는데, 도 2에서는 Mach-Zhender 간섭계가 적용되는 것을 예로 한다. 도 2를 참조하여 설명하면, 각도 조절 미러(130)에 의해 각도가 조절된 평면파는 상술한 바와 같이, 광 분할기(BS1)를 통과하면서 샘플파와 참조파로 분할된다.
- [0038] 광 분할기(BS1)에 의해 분할된 참조파는 광 분할기(BS2)를 통과한 후, 기준 미러(RM)에 의해 반사된 후, 다시

광 분할기(BS2)로볼 반사되어 회절 격자(DG)를 통과하면서 1차 회절빔이 광 분할기(BS4)을 향하게 된다.

- [0039] 한편, 광 분할기(BS1)에 의해 분할된 샘플파는 광 분할기(BS3)를 통과한 후 대물 렌즈(OL)를 통과한 후 샘플(SP)로 입사되고, 샘플(SP)로부터 반사된 샘플파는 샘플(SP)에 대한 정보를 포함한 상태로 다시 대물 렌즈(OL)를 통과한 후 광 분할기(BS3)로부터 반사되어 광 분할기(BS3)로 향하게 된다.
- [0040] 그리고, 광 분할기(BS4)로 각각 향하는 샘플파와 참조파는 광 분할기(BS4)를 거치면서 상호 간섭에 의한 간섭파를 형성하여 카메라 모듈(120)로 향하게 되고, 카메라 모듈(120)에 의해 간섭파가 획득된다.
- [0041] 여기서, 샘플파 및 참조파의 경로에는 렌즈들이 배치될 수 있다. 도 2에 도시된 광학 간섭계(150)의 구성은 본 발명에 따른 고속 이미징 시스템(100)을 구현하기 위한 하나의 예로서, 도 2에 도시된 구성에 본 발명의 기술적 사상이 국한되지 않음은 물론이다.
- [0042] 이미징 제어부(140)는 각도 조절 미러(130)가 평면파의 각도를 순차적으로 조절하도록 제어한다. 그리고, 이미징 제어부(140)는 각각의 각도에 대한 평면파에 대응하여 카메라 모듈(120)에 의해 획득되는 간섭파를 이용하여 시분해 반사 행렬을 생성하고, 시분해 반사 행렬에 기초하여 샘플(SP) 내의 타겟 오브젝트(TO)를 이미징한다.
- [0043] 본 발명에서는 이미징 제어부(140)가 상술한 CLASS(Closed-loop accumulation of single scattering) 방법을 통해 시분해 반사 행렬을 이용하여 타겟 오브젝트(TO)를 이미징하는 것을 예로 한다.
- [0044] 보다 구체적으로 설명하면, 타겟 오브젝트(TO)에 대해 획득된 간섭파, 즉 각도 조절 미러(130)에 의해 각도가 조절되면서 획득된 간섭파들로부터 시분해 반사 행렬 $E_S(\vec{r}^o; \vec{r}^i, \tau_0)$ 이 구성된다. 시분해 반사 행렬은 위치 $\vec{r}^i$ 에서의 파의 조명에 대한 이미지 평면 $\vec{r}^o$ 에서의 후방 산란파의 복소장 맵을 포함한다. 여기서, 시간적 분해(Temporal gating)가 적용된 비행시간(flight time) τ_0 은 기준 미러(RM)의 위치에 의해 설정된다.
- [0045] 상술한 바와 같이, 본 발명에 따른 고속 이미징 시스템(100)은 도 1에 도시된 기존의 이미징 시스템과는 달리 참조파가 샘플파와 함께 각도가 변한다. 파형 벡터 $\vec{k}^i$ 에 대해, $E_{in}(\vec{r}, z=0; \vec{k}^i) = E_S^0 \exp[-i\vec{k}^i \cdot \vec{r}]$ 이고, 샘플(SP)로부터의 후방 산란파를 $E_S(\vec{r}_o; \vec{k}^i, \tau_0)$ 라 한다. 여기서, $\vec{r}_o$ 는 카메라 모듈(120)과 연결된 샘플(SP) 평면에서의 공간 좌표이고, τ_0 은 기준 미러에 의해 설정되는 게이팅 시간(Gating time)이다.
- [0046] 본 발명에서는 $I(\vec{r}_o; \vec{k}^i, \tau_0) = |E_S(\vec{r}_o; \vec{k}^i, \tau_0) + E_R(\vec{r}_o)|^2$ 로 주어지는 인터페로그램을 획득하기 위해 카메라 모듈(120)에 참조파를 [수학식 1]과 같이 도입하고, 여기서, 파형 벡터는 $\vec{k}^i + \vec{k}_{DG}$ 이다.
- [0047] [수학식 1]
- [0048] $E_R(\vec{r}_o) = E_R^0 \exp[-i\vec{k}^i \cdot \vec{r}_o - i\vec{k}_{DG} \cdot \vec{r}_o]$
- [0049] $|\vec{k}_{DG}|$ 가 $E_S(\vec{r}_o; \vec{k}^i, \tau_0)$ 의 공간 주파수 대역폭(오브젝트 렌즈의 개구수에 의해 설정됨)보다 큰 조건에서, $\vec{k}_{DG}$ 에 대한 I 의 힐버트 변환에 의해 $I(\vec{r}_o; \vec{k}^i, \tau_0)$ 에서 간섭항이 [수학식 2]와 같이 얻어진다.
- [0050] $E_{GM}(\vec{r}_o; \vec{k}^i, \tau_0) = E_S(\vec{r}_o; \vec{k}^i, \tau_0)(E_R^0 \exp[-i\vec{k}^i \cdot \vec{r}_o])^*$
- [0051] $E_{GM}(\vec{r}_o; \vec{k}^i, \tau_0)$ 은 $(E_R^0 \exp[-i\vec{k}^i \cdot \vec{r}_o])^*$ 를 포함하는 회전하는 참조파의 프레임 내에서 후방 산란파의 복소장 맵이다. 여기서, CLASS 방법을 적용하기 위해, 참조파의 각도가 조절되지 않은 복소장 맵인 $E_S(\vec{r}_o; \vec{k}^i, \tau_0)$ 의 추출이 필요하다.
- [0052] 즉, 이미징 제어부(140)는 각각의 간섭파에 대한 홀로그램 스펙트럼을 각도가 고정된 고정 참조파를 기준으로 하는 고정 스펙트럼으로 변환한 후 시분해 반사 행렬을 생성하게 된다. 도 4a의 상단 이미지는 본 발명에 따른

고속 이미징 시스템(100)을 통해 획득된 각도별 홀로그래프 스펙트럼을 나타낸 것이고, 도 4의 하단 이미지는 상단 이미지를 고속 푸리에 변환하여 획득한 이미지이다. 그리고, 도 4b의 상단 이미지는 도 4a의 홀로그래프 스펙트럼을 고정 참조파를 기준으로 하여 변환하여 얻은 고정 스펙트럼이고, 도 4b의 하단 이미지는 고정 스펙트럼을 고속 푸리에 변환하여 획득한 이미지이다.

[0053] 여기서, 도 4b의 하단 이미지를 상술한 CASS 방법을 이용하여 Coherent하게 누적하면 CASS 방법에 따른 타겟 오브젝트(TO)의 이미징이 가능하게 되는데, 본 발명에서는 산란파 수차를 동시에 보정할 수 있는 CLASS 방법을 적용하는 것을 예로 한다.

[0054] 도 5의 (a)는 시분해 반사 행렬의 예를 나타낸 도면이다. 시분해 반사행렬은, 도 5의 (a)에 도시된 바와 같이, 샘플(SP)로 입사되는 입사빔의 파형 벡터, 즉 입사파 벡터 $\vec{k}^i$ 와, 샘플(SP)로부터 반사되는 반사빔의 파형 벡터, 즉 반사파 벡터 $\vec{k}^o$ 로 구성된다.

[0055] 그리고, 시분해 반사 행렬을, 도 5의 (b)에 도시된 입사 경로 수차 보정 행렬로 재구성한다. 여기서, 입사 경로 수차 보정 행렬은 반사파 벡터와 입사파 벡터의 차와, 입사파 벡터로 구성된다.

[0056] 그런 다음, 입사 경로 수차 보정 행렬에서 반사빔과 입사빔 간의 차이 스펙트럼($\Delta\vec{k}$)의 복소합 토탈 세기가 최대가 되는 최적 입사 경로 수차 보정 세트 $\theta_i(\vec{k}^i)$ 를 산출한다.

[0057] 산출된 최적 입사 경로 수차 보정 세트를 이용하여 시분해 반사 행렬을 보정하게 되면, 입사 경로에서 야기되는 수차의 보정이 가능하게 된다.

[0058] 이하에서는, 입사 경로에서 발생하는 수차의 보정 과정을 이론적으로 설명한다.

[0059] 먼저, 입사 경로에서 야기되는 각도별 수차를 $\phi_i(\vec{k}^i)$ 라 하고, 이를 보정하기 위한 입사 경로 수차 보정 세트를 상술한 바와 같이, $\theta_i(\vec{k}^i)$ 로 가정한다.

[0060] 임의의 입사 경로 수차 보정 세트 $\theta_i^{(1)}(\vec{k}^i)$ 를 반사빔과 입사빔 간의 차이 스펙트럼($\Delta\vec{k}$)에 적용하면, [수학식 3]과 같이 표현될 수 있다. 여기서, [수학식 3]의 도출 과정은 상술한 논문 "High-resolution adaptive optical imaging within thick scattering media using closed-loop accumulation of single scattering(Nature Communications volume 8, Article number: 2157, 2017)"에 기재되어 있는 바, 그 상세한 설명은 생략한다.

[0061] [수학식 3]

$$\begin{aligned}\mathcal{E}_{CLASS}^{(1)}(\Delta\vec{k}) &= \sum_{\vec{k}^i} \mathcal{E}_o(\vec{k}^i + \Delta\vec{k}) e^{i\theta_i^{(1)}(\vec{k}^i)} \\ &= \sqrt{\gamma} \mathcal{O}(\Delta\vec{k}) \cdot \sum_{\vec{k}^i} P_i^a(\vec{k}^i) P_o^a(\vec{k}^i + \Delta\vec{k}) e^{i\theta_i^{(1)}(\vec{k}^i)} + \sqrt{\beta} \sum_{\vec{k}^i} \mathcal{E}_o^M(\vec{k}^i + \Delta\vec{k}) e^{i\theta_i^{(1)}(\vec{k}^i)}\end{aligned}$$

[0062] 그런 다음, 반사빔과 입사빔 간의 차이 스펙트럼($\Delta\vec{k}$)의 복소합 토탈 세기가 최대화하는 $\theta_i^{(1)}(\vec{k}^i)$ 의 세트를 [수학식 4]를 통해 산출하여, 최적 입사 경로 수차 보정 세트를 산출한다.

[0064] [수학식 4]

$$\max_{\theta_i^{(1)}(\vec{k}^i)} \sum_{\Delta\vec{k}} |\mathcal{E}_{CLASS}^{(1)}(\Delta\vec{k})|^2$$

[0065] [수학식 4]에서 개별적인 $\theta_i^{(1)}(\vec{k}^i)$ 를 0에서 2π 까지 변화시키면서 반사빔과 입사빔 간의 차이 스펙트럼($\Delta\vec{k}$)의

복소합 토탈 세기를 최대화하는 특정값 $\theta_i^{(1)}(\vec{k}^i)$ 를 최적 입사 경로 수차 보정 세트로 찾게 된다.

[0067] 이때, 단일 산란파만 상기와 같은 복소합 토탈 세기의 최대화 과정에 관여하게 되고, 다중 산란파는 관여하지 않는다는 점에 주목할 수 있다. 상이한 각도에 의해 획득되는 다중 산란파의 맵은 서로 상관관계가 없기 때문에, 위상 보정을 곱한 후에도 전체적인 세기가 변하지 않는다. 따라서, 반시뮬의 스펙트럼의 토탈 세기를 최대화 과정은 단일 산란파의 수차 보정에만 기여하게 된다.

[0068] 상기와 같은 과정을 통해 산출된 최적 입사 경로 수차 보정 세트는 도 5의 (c)에 도시된 바와 같다. 여기서, 본 발명에서는 최적 입사 경로 수차 보정 세트를 입사 경로 보정 행렬에 반영한 후 시분할 반사 행렬 형태로 재구성함으로써, 시분할 반사 행렬의 입사 경로의 수차가 보정되는 것을 예로 한다. 이 때, 최적 입사 경로 수차 보정 세트는 입사 경로 보정 행렬의 각각의 열에 반영되는데, 하나의 열에는 동일한 최적 입사 경로 수차 보정값이 반영된다.

[0069] 상기와 같이, 시분할 반사 행렬의 입사 경로의 수차가 보정되면, 시분할 반사 행렬을 반사 경로 수차 보정 행렬로 재구성한다. 여기서, 반사 경로 수차 보정 행렬은 도 6의 (a)에 도시된 바와 같이, 반사파 벡터와, 입사파 벡터 및 반사파 벡터의 차로 구성된다.

[0070] 보다 구체적으로 설명하면, 반사 경로 수차 보정 행렬은 반사빔에 따른 입사빔의 변화를 나타내는 것으로, 반사빔이 입사빔($-\vec{k}^o$)으로 하여 타겟 오브젝트(TO)로 입사되고, 입사빔이 반사빔($-\vec{k}^i = -(\vec{k}^o - \Delta\vec{k})$)으로 검출되는 것을 가정한다. 이와 같은 역 과정(Phase conjugation)을 통해, 반사 경로 수차 보정 행렬에 대응하는 역 위상의 입사빔과 반사빔 간의 차이 스펙트럼에 임의의 반사 경로 수차 보정 세트 $\vec{\theta}_o^{(1)}(\vec{k}^o)$ 가 반영되면, [수학식 5]와 같이 표현될 수 있다.

[0071] [수학식 5]

$$\begin{aligned} \mathcal{E}_{CLASS}^{pc}(\Delta\vec{k}) = & \sqrt{\gamma} \mathcal{O}^{-1}(\Delta\vec{k}) \cdot \sum_{\vec{k}^o} P_o^a(\vec{k}^o)^* P_i^{(1)}(\vec{k}^o - \Delta\vec{k})^* \exp i\theta_o^{(1)}(\vec{k}^o) \\ & + \sqrt{\beta} \sum_{\vec{k}^o} \mathcal{E}_o^M(\vec{k}^o - \Delta\vec{k})^* \exp [i\theta_i^{(1)}(\vec{k}^i)] \exp i\theta_o^{(1)}(\vec{k}^o) \end{aligned}$$

[0072]

[0073] 그런 다음, [수학식 4]에서와 동일하게, 역위상의 입사빔과 반사빔 간의 차이 스펙트럼의 복소합 토탈 세기가 최대가 되게 하는 $\vec{\theta}_o^{(1)}(\vec{k}^o)$ 를 산출하여 최적 반사 경로 수차 보정 세트를 산출하게 된다. 도 6의 (b)는 상기와 같이 산출된 최적 반사 경로 수차 보정 세트의 예를 나타낸 도면이다.

[0074] 그런 다음, 최적 반사 경로 수차 보정 세트를 이용하여 다시 시분할 반사 행렬이 보정되는데, 최적 반사 경로 수차 보정 세트가 반사 경로 보정 행렬에 반영된 후 시분할 반사 행렬 형태로 재구성되어 보정되는 것을 예로 한다. 여기서, 최적 반사 경로 수차 보정 세트는 반사 경로 보정 행렬의 각각의 행에 반영되는데, 하나의 행에는 동일한 최적 반사 경로 수차 보정값이 반영된다. 여기서, 본 발명에서는 상술한 입사 경로의 수차 보정과 반사 경로의 수차 보정 과정이 기 등록된 기준에 따라 반복적으로 수행되는 것을 예로 한다.

[0075] 상기와 같은 과정을 통해, 수차 보정이 완료되면, 시분할 반사 행렬 내의 동일한 반사빔 성분들의 누적에 의해 최종적인 이미지가 획득된다. 여기서, 반사빔 성분들의 누적을 통한 이미지 획득은 상술한 CASS 방법에 대응하게 된다. 즉, 누적 과정을 통해 다중 산란의 영향을 제거하게 된다.

[0076] 도 7의 좌측 상단 이미지는 시분해 반사 행렬의 다른 예를 나타낸 도면이다. 이는 샘플(SP)의 한점에 조명해서 반사되어 나온 이미지에 대한 시분해 반사 행렬을 나타낸 것으로, 수차에 의한 영향을 보정하지 않게 되면, 도 7의 우측 상단 이미지와 같이 이미징된다. 도 7의 좌측 하단 이미지는 상술한 방법을 통해 수차의 보정 과정을 거친 시분해 반사 행렬을 나타낸 것으로 대각 성분이 두드러진 것을 확인할 수 있으며, 이를 이용하여 이미징하게 되면 도 7이 우측 하단 이미지와 같이 깨끗한 점 형태의 이미지를 얻을 수 있게 된다.

[0077] 한편, 본 발명에 따른 고속 이미징 시스템(100)의 이미징 제어부(140)는 카메라 모듈(120)에 의해 획득된 간섭파의 전체 뷰 필드를 복수의 서브 필드로 분할하고, 각각의 서브 필드에 대한 시분해 반사 행렬을 생성하여 상

술한 이미징 과정을 수행할 수 있다. 그리고, 이미징 제어부(140)는 각각의 서브 필드에 대한 이미지들을 통합하여 타겟 오브젝트(TO)를 이미징할 수 있다.

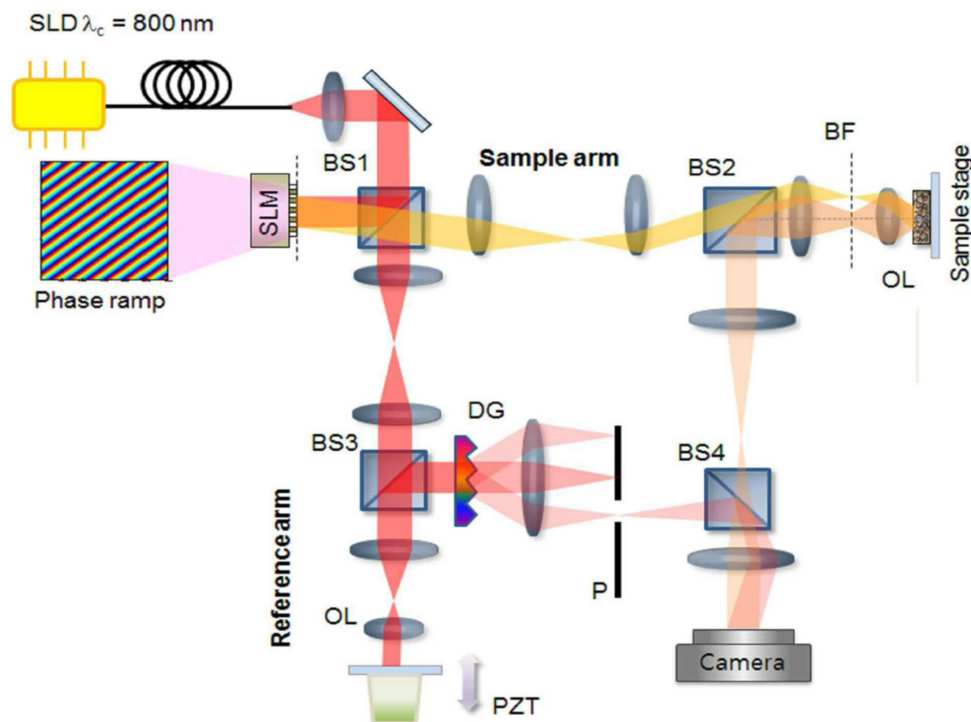
[0078] 이상에서 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 발명의 권리범위에 속하는 것이다.

부호의 설명

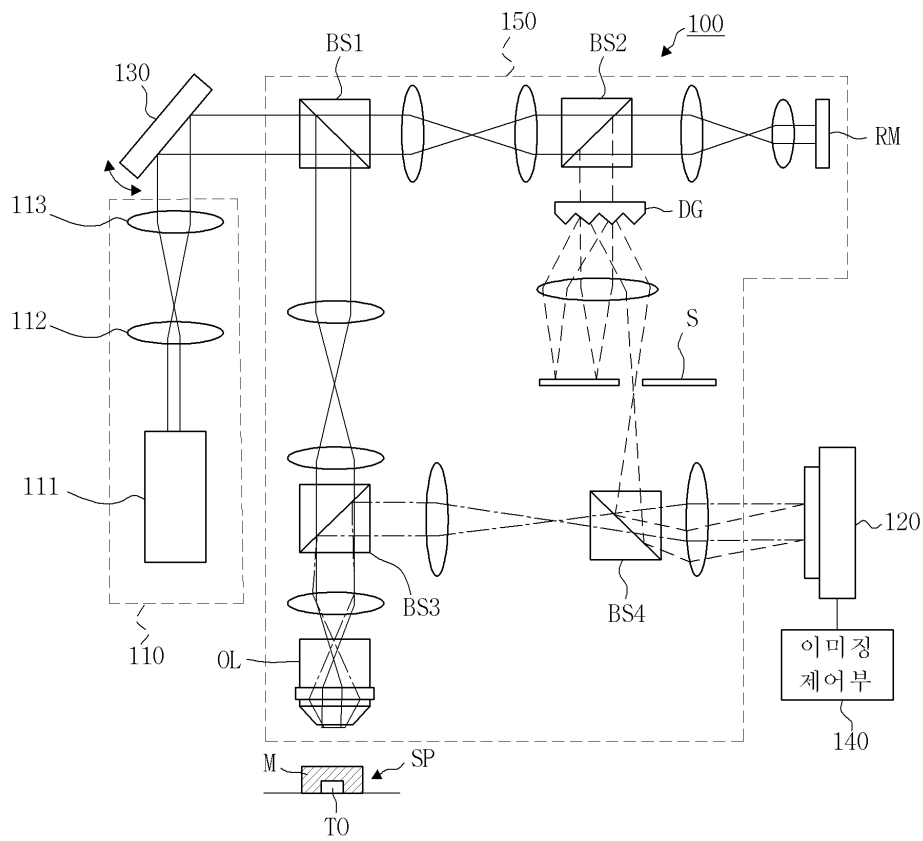
[0079] 100 : 고속 이미징 시스템 110 : 광원부
111, 112 : 렌즈 120 : 카메라 모듈
130 : 각도 조절 미러 140 : 이미징 제어부
150 : 광학 간섭계
BS1, BS2, BS3, BS4 : 광 분할기 OL : 대물 렌즈
DG : 회절 격자

도면

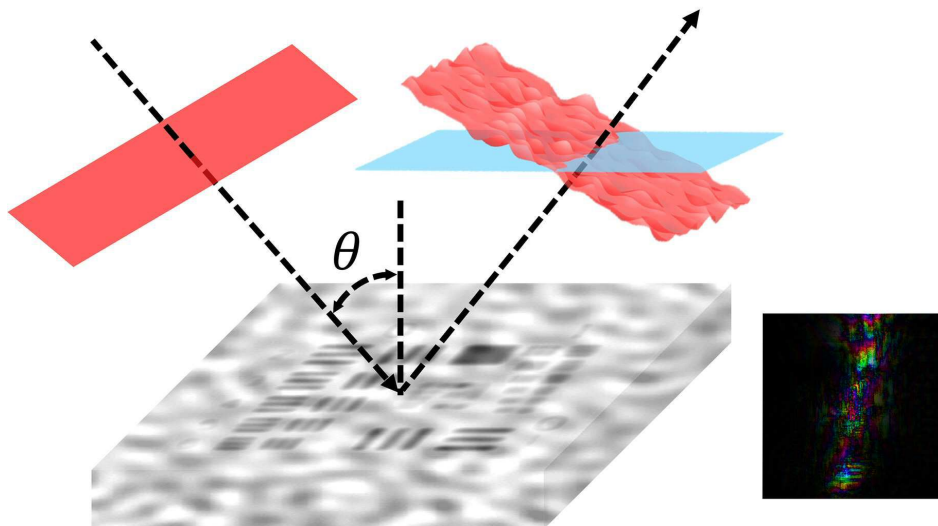
도면1



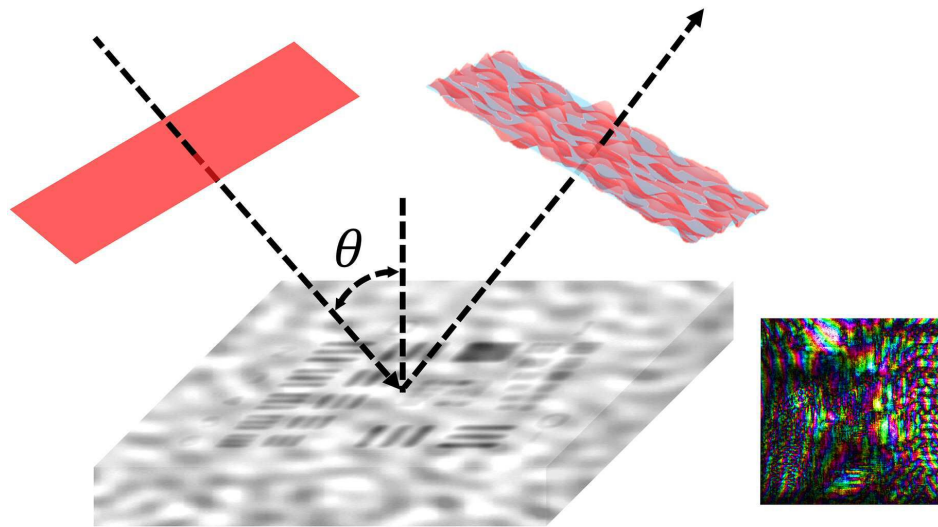
도면2



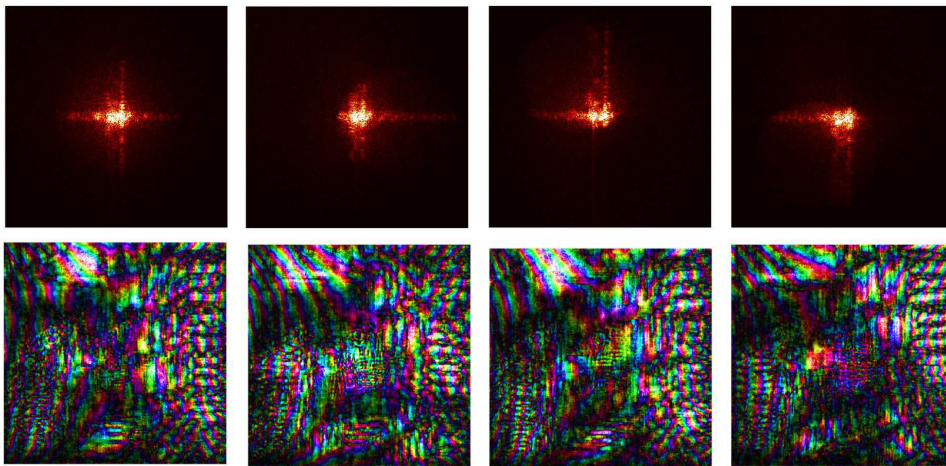
도면3a



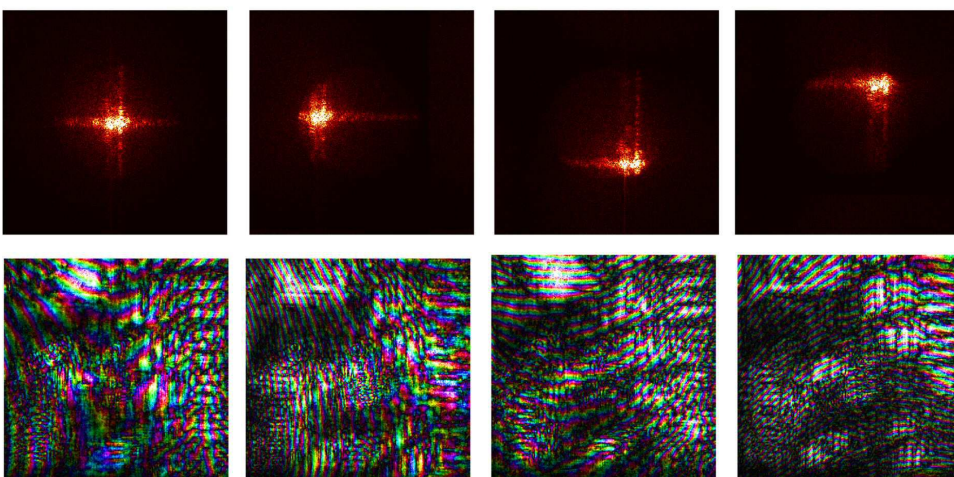
도면3b



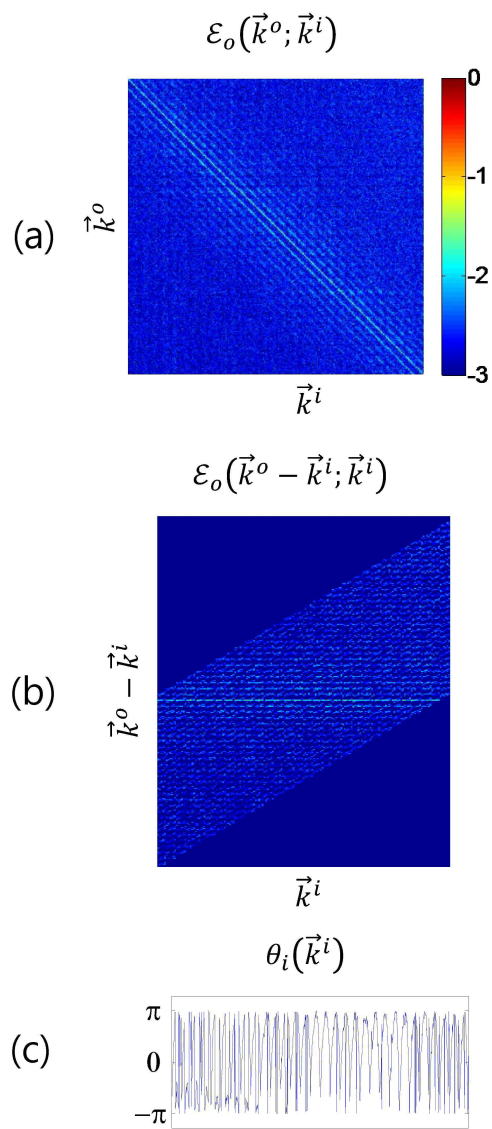
도면4a



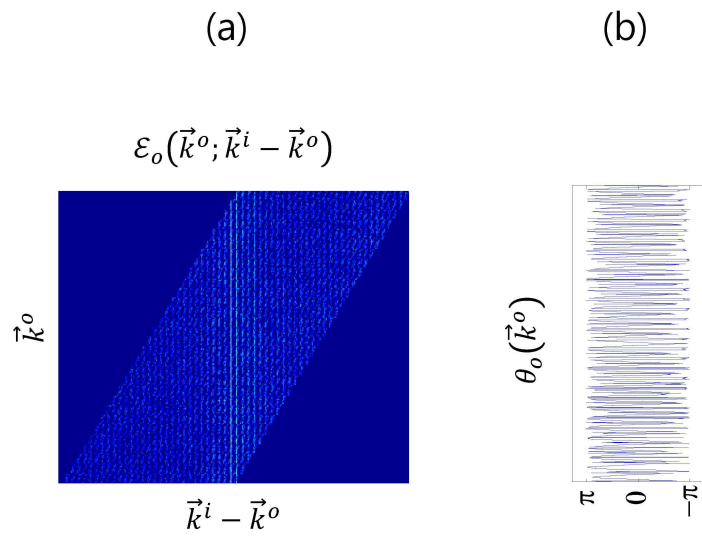
도면4b



도면5



도면6



도면7

