

文章编号: 0258-7025(2009)Supplement 1-0181-04

频域光学相干层析成像及其在眼科中的应用

王伟超 刘宇嘉 Tobias Braeuler 席鹏* 周传清 江旻珊 任秋实

(上海交通大学生命科学与技术学院, 上海 200240)

摘要 光学相干层析成像(OCT)是一种具有高分辨率、非接触、非侵入的成像技术,它通过测量生物组织的后向散射光的干涉信号,对生物组织的内部结构进行层析成像。OCT 技术作为一种诊断技术被广泛应用于医学领域,特别是眼科图像诊断。由于频域 OCT(FD-OCT)无需进行纵向扫描就可得到全部深度位置的特征信息,因此成像速度比传统时域 OCT(TD-OCT)快,更适用于眼科应用。构建了一套基于光纤的频域光学相干层析成像系统,纵向分辨率达到了 $10\ \mu\text{m}$,扫描速度达到了每秒 24000 次以上。通过调节系统可对眼底视网膜成像,实现临床诊断。

关键词 医用光学; 光学相干层析; 眼科; 频域; 视网膜

中图分类号 O436 文献标识码 A doi: 10.3788/CJL200936s1.0181

Frequency-Domain Optical Coherent Tomograph and the Application in Ophthalmology

Wang Weichao Liu Yujia Tobias Braeuler Xi Peng Zhou Chuanqing
Jiang Minshan Ren Qiushi

(School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200240 China)

Abstract Optical coherence tomography (OCT) is a high resolution, contact-free and non-invasive optical imaging approach. By measuring the interference signal of the backscattering light of the tissues, OCT can obtain the interior structure of the tissues. As a diagnostic technique, OCT has been widely used in medical examination, especially in ophthalmological imaging diagnosis. Frequency-domain OCT (FD-OCT) has a better performance in the imaging speed than that of time-domain OCT (TD-OCT), as it can obtain the characteristic information of the whole depth without mechanical scanning. Therefore, it is more applicable to ophthalmology. We constructed a fiber based FD-OCT imaging system, of which the axial resolution is less than $10\ \mu\text{m}$ and scanning speed is more than 24000 times per second. The system can image the retinal tissue structure for clinical diagnosis.

Key words medical optics; optical coherence tomography; ophthalmology; frequency-domain; retina

1 引言

由于光学成像技术能提供无创的诊断图像,因此它在医学领域具有重要的意义。光学相干层析成像(OCT)是近十年发展起来的一种基于光学相干特性的新型医学成像技术。OCT 的概念是 1991 年由 D. Huang 等^[1]提出的,他们采用 OCT 技术成功地对人眼视网膜的显微结构和冠状动脉壁成像。

1993 年,演示了人类视网膜的活体光学相干层析成像^[2]。1995 年,开始眼科的临床研究^[3]。十多年的时间里,光学领域的科研工作者广泛展开 OCT 系统研制与应用研究^[4],在各方面都获得了巨大进展。

OCT 除了能对透明组织成像外,还可以对非透明组织有效成像。由于它具有非接触性和非侵入性的特点,因此可在自然条件下进行实时在体测量。

基金项目: 国家 973 计划(2005CB724302)、国家 863 计划(2008AA030118)、上海市科委科研计划(07DZ22010 资助课题)。

作者简介: 王伟超(1985-),男,博士研究生,主要从事生物医学光学成像方面的研究。E-mail: iori526@163.com

导师简介: 任秋实(1963-),男,教授,博士生导师,主要从事激光生物医学方面的研究。E-mail: renqsh@sjtu.edu.cn

* 通信联系人。E-mail: xipeng@sjtu.edu.cn

OCT 采用近红外光作为光源,因此不会给人体带来危害。经实验证实,OCT 技术在眼科、牙科、心血管疾病、胃肠道检测、乳腺癌早期诊断、皮肤癌的早期诊断以及发育生物学等研究中,都具有重要的应用价值^[5]。但是到目前为止,眼科依旧是 OCT 应用的主要领域,其中最重要的原因是因为眼介质的高透光性。OCT 已经成为研究眼底部分的一项常规手段,在研究眼前部分应用的相对较少,但是有研究显示 OCT 对于角膜病理的细节和房角及虹膜的结构改变的成像和测量有很大帮助^[6]。最近,Bagayev 等^[7]成功用 OCT 监视了激光角膜消融。

OCT 利用宽带光源的低相干特性,通过测量样品后向散射光的干涉信号对生物组织的内部微观结构进行高分辨率层析成像^[8]。传统的时域 OCT 有很多致命的瓶颈,由于受到扫描速度等因素的影响,使得真正意义上的实时成像成为一种空想。而低相干测量技术中的频域干涉法是通过一个分光镜把光束分成多个波长的光波干涉而测量获得,相比之下,它具有无需进行纵向扫描的突出特点。本实验的频域 OCT(FD-OCT)系统相比普通 OCT 系统,加入了分光光栅、CCD 等器件。光栅分光后,由线阵 CCD 做探测元件来提取光谱,接收时间比起普通 OCT 系统中点探测器的接收时间大为增加,还增加了采集的数据。

2 OCT 原理与结构

标准时域 OCT(TD-OCT)系统的核心是一个迈克尔逊干涉仪。光源发出的低相干光经过分光镜分别入射到参考镜和样品组织,一路经透镜扩束投射在全反射镜上发生反射作为参考光,另一路由透镜共焦系统聚焦在样品上作为信号光,参考光与样品后向散射的信号光产生的干涉信号被探测器接受。由于来自样品不同深度的散射信号具有不同的相位延迟,对应参考臂的某一位置,只有来自样品某一特定深度的散射信号才能与参考光相干,由于光源的相干长度很短,只有信号光与参考光处在近似等光程时才能产生干涉信号,使系统成像能具有高分辨率。在 OCT 中扫描过程分为横向扫描和纵向扫描。纵向扫描可通过光学延迟或者频谱反推的方法得到;而横向扫描即 XY 方向的扫描可通过移动样品组织或者将探测光扫描整个样品组织来实现。两者结合就可以得到样品组织的断层图像以及三维结构。

时域 OCT 一般通过移动参考镜来实现光学延迟。与时域 OCT 相比,在频域 OCT 中,直接测量的是干涉信号的光谱,它只需横向扫描,而相对耗时

的纵向扫描则由光谱测量所取代。根据衍射层析成像(Diffraction tomography)的相关理论^[9],介质内散射势与被接收到的散射场信号之间存在傅里叶变换关系,即

$$F_s(z) \propto FT\{A_s(K)\}, \quad (1)$$

式中 $F_s(z)$ 为散射势能, $A_s(K)$ 为由样品内返回的背向散射场的光谱。由于干涉图样和光谱强度之间互为傅里叶正逆变换,在光谱仪的输出端,将光谱强度进行傅里叶逆变换就可以得到与通过低相干干涉测量法得到的相同信号。样品不同深度的信息通过对所测光谱的傅里叶逆变换得到,因此,费时的、机械的 OCT 深度扫描就被光谱测量所代替了。

本实验研制了一套基于光纤的频域 OCT 系统,如图 1 所示。下面通过对频域 OCT 系统各个部分的基本特性及功能作用的分析讨论,来了解该系统的主要硬件部分。

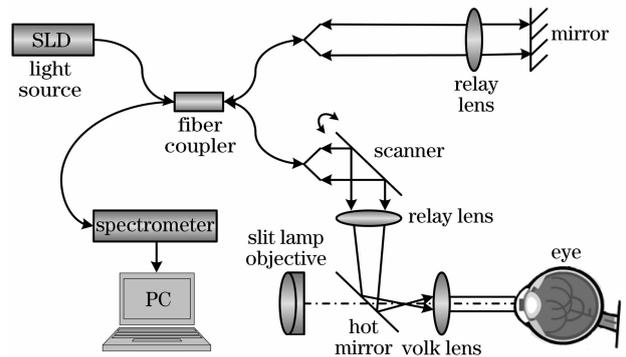


图 1 基于光纤的频域 OCT 系统光路图

Fig. 1 Schematic diagram of fiber-based frequency-domain optical coherent tomograph

2.1 光源

光源必须满足三个基本条件:近红外光谱、短相干长度、高辐照度。用近红外光源是基于在这一波段光能够穿透足够深的组织。由于光频率较高(蓝光或更高)时,平均散射长度较短,成像深度会局限于几百微米,仅能成表浅层面的像。但是,在 $2 \mu\text{m}$ 或更长的波段,水的吸收系数增大,同样会减小探测深度。另一方面,由

$$\Delta z_{\text{FWHM}} = \frac{2 \ln 2}{\pi} \frac{\bar{\lambda}^2}{\Delta \lambda_{\text{FWHM}}} \quad (2)$$

知道波长越短分辨率越高,但是如果波长增大,为保持同样的分辨率,光源的带宽必须以二次方的趋势增大。其中, Δz_{FWHM} 为聚焦光束最小束腰间距离的半峰全宽, $\bar{\lambda}$ 为光源的中心波长, $\Delta \lambda_{\text{FWHM}}$ 为光源带宽的半峰全宽。因此,为了方便选择光源,应尽量选择短波光源。然而由于血红蛋白在 700 nm 以下吸收系数较

大,而且考虑到散射长度的关系,对于应用于生物医学中的光学相干层析成像,一般将光源波长选择在 850 nm 附近。要求短相干长度是基于 OCT 光源时间相干函数和轴向点分布函数宽度之间的关系。通常,光源带宽越宽,图像对比度和分辨率越高。但在获得宽带光源带来的好处的同时,也必须注意到它带来的参考光和样品光之间的不易匹配^[10],还有样品光聚焦在组织内散射引起的色差。需要高辐照度是因为生物组织内部深层的后向散射光很弱,提高辐照度有利于提高动态范围和探测灵敏度。

目前,OCT 中最常用的光源是超辐射二极管(SLD),它是一种以内部单程增益为特征的光发射器件^[11]。它的光学特性介于半导体激光器和发光二极管之间。与半导体激光器相比,SLD 可靠性高、反馈噪声小、相干长度短;与一般的发光二极管相比,SLD 具有较高输出功率和较小的光束发散角,易于提高光纤耦合效率和系统信噪比。

SLD 在带宽、输出功率和相干长度等方面的优越性,使之被广泛应用于光纤陀螺、光学相干层析成像等领域。本实验所采用的光源为 Superlum 公司生产的 SLD-371-HP2-DIL-PD,它的主要特点和参数包括:近红外光,中心波长 $\lambda_0 = 843$ nm;光谱范围宽,半峰全宽达到 45.5 nm;光谱纹波(Spectral ripple)为 1.9%;最大工作电流为 179 mA,最高输出功率达 12 mW;光谱平坦,平坦度达到 0.36 dB。由(2)式计算可得在真空中 SLD-371-HP2-DIL-PD 的相干长度为 6.89 μm 。

由于超级发光二极管对驱动电流/电压非常敏感,因此任何 SLD 驱动电路的设计都必须避免暂态脉动、驱动过载、负压等现象。另外,针对带制冷封装的模块(PD),驱动应该有许多注意事项需要考虑,以确保 SLD 发光器的温度稳定,避免过热或者过冷,从而能够保证 SLD 模块有较长的寿命和稳定的输出功率。本文采用 Superlum 公司提供的 PILOT4 作为 SLD 的电流和温度控制驱动器,它采用 RS232 接口连接 SLD 模块,使用 +9 V/1.8 A 的直流电源供电,可用于驱动该公司任何封装形式的带制冷的 SLD 模块。在利用 PILOT4 对 SLD 模块供应电流之前,将 PILOT4 预热至少 1 h,使 SLD 达到最佳的技术指标。

2.2 光谱仪

在频域 OCT 系统中,光谱仪的核心是衍射光栅和 CCD 探测器,首先光栅将从样品臂返回的样品光分成多个波段的单色光,当它们与成分相似的参

考光干涉后,在面阵或线阵 CCD 上产生干涉条纹,形成干涉光谱。

本实验使用 Wasatch Photonics 公司生产的光栅,光栅常数为 1200 line/mm,中心波长为 830 nm,波长范围为 730~930 nm,尺寸为直径 50.8 mm,衬底材料为 B270 玻璃。

在频域 OCT 中,可以利用面阵或线阵光电探测阵列采集干涉图样,这一点与时域 OCT 使用光电二极管进行单点探测不同。本实验所采用的 OCT 实验装置中,采用 e2v 公司 AViiVA 系列线阵 CCD 进行干涉图样采集,它具有 Camera Link 接口,易于在系统中整合,兼容各种功能强大的高速采集卡。在实验中光谱采集时间为 36 μs 。

2.3 裂隙灯

实验使用裂隙灯作为照明系统,提供人眼结构内部和外部的图像,有助于 OCT 成像的定位。裂隙灯主要由裂隙系统、观察系统、运动滑台和头架 4 部分组成,本系统采用的是美国 Reichert 公司 Xcel 255 Slit Lamp,通过一个视频摄像机来采集眼底二维图像。

3 实验与结果

下面简单介绍实验所用到的数据采集、图像处理算法。第一步是要确定光谱上的采样点和采样范围。这里定义均匀分布的频率 ω 的采样范围为 ω -space,有 2048 个采样点等距分布。第二步是获取干涉图像。干涉图像是每个采样点经过下式计算得到的^[12]

$$P = P_r + P_s + 2\sqrt{P_r \times P_s} \cos\left(2\pi \times \frac{\text{OPD}}{\lambda_0}\right), \quad (3)$$

式中 P 为探测器探测到的功率, P_r 为参考臂的功率, P_s 为样品后向散射光的功率,OPD 为光程差, λ_0 为光源的中心波长。第三步是进行 ω -space 的插值。首先对 ω -space 中的采样谱进行快速傅里叶变换,然后对变换后的数据进行零填充,再利用快速傅里叶逆变换到 ω -space 中,在频域进行 ω 插值。第四步是对采样数据进行快速傅里叶变换产生 A-scan。对每一个频域强度 $I(\omega)$ 进行色散补偿后,再进行快速傅里叶变换。

系统的点扩展函数(PSF)表征了系统的分辨率,可由静态反射响应得到。实验测量了一个镜面在空气中的系统静态反射响应,其结果如图 2,由图 2 可见,系统的纵向分辨率为 10 μm 。

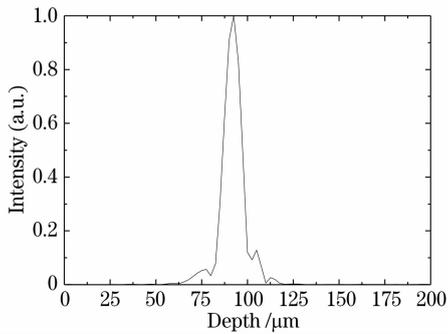


图 2 镜面在空气中的系统静态反射响应

Fig. 2 Static reflex response of the mirror in air

通过调节系统可对眼底视网膜成像。在本工作中,共有 5 名受试者自愿参与了本次试验。图 3 显示的是在暗室自然瞳孔大小下(未经瞳孔放大),对一位受试者的左眼视网膜(近视程度为-2D)进行的频域 OCT 成像结果,并标出了各层结构所对应的位置。从上至下结构依次代表:视网膜神经纤维层、节细胞层、内丛状层、内颗粒层、外丛状层、外颗粒层、光感受器层、视网膜色素上皮层、脉络膜毛细血管层和脉络膜大中血管层。

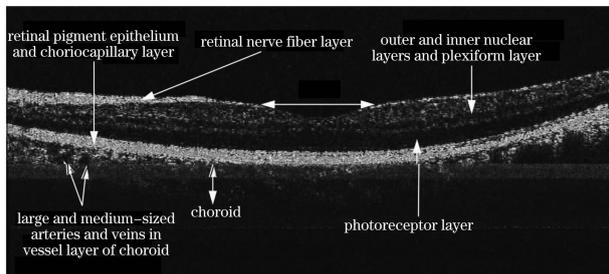


图 3 在体 OCT 人眼视网膜成像图

Fig. 3 In vivo OCT image of human retina reveals the layered biological structure

4 结 论

本文构建了一套基于光纤的频域 OCT 系统,

并利用光谱探测来实现高速采样,取代时域 OCT 中的纵向扫描。通过数据采集和图像处理算法,可利用该系统对眼底视网膜进行成像。图像中各层结构分明,具有高分辨率,应用在眼科临床诊断上有重大的意义。

参 考 文 献

- Huang D., Swanson E. A., Lin C. P. *et al.*. Optical coherence tomography[J]. *Science*, 1991, **254**(5035): 1178~1181
- Swanson E. A., Izatt J. A., Hee M. R. *et al.*. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography [J]. *J. Opt. Soc. Am.*, 1993, **18**(21): 1993~2011
- Fujimoto J. G., Brezinski M. E., Tearney G. J. *et al.*. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography [J]. *Nature Medicine*, 1995, **1**(9): 970~972
- Fercher A. F., Hitzinger C. K., Drexler W. *et al.*. In vivo optical coherence tomography [J]. *Am. J. Ophthalmology*, 1993, **116**(1): 113~114
- Cheng Ming, Chen Jianwen. The advance and the potential applications of optical coherence tomography[J]. *Physics*, 1997, **26**(5): 295~299
陈 敏,陈建文. 光学层析造影术新进展及应用前景[J]. *物理*, 1997, **26**(5): 295~299
- H. Hoerauf, R. Birngruber. Handbook of Optical Coherence Tomography ed GJ Tearney and BE Bouma[M]. New York: Marcel Dekker, 2002
- Bagayev S. N., Gelikonov V. M., Gelikonov G. V. *et al.*. Optical coherence tomography for in situ monitoring of laser corneal ablation[C]. *SPIE*, 2002, ??: 633~
- Schmitt J. M. Optical coherence tomography (OCT): a review [J]. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, 1999, **5**(4): 1205~1215
- M. Born, E. Wolf. Principles of Optics: Electromagnetic Theory of Propagation, Interference and Diffraction of Light [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1999. 187~190
- C. K. Hitzinger, A. Baumgartner, A. F. Fercher. Dispersion induced multiple signal peak splitting in partial coherence interferometry [J]. *Opt. Commun.*, 1998, **154**(4): 179~185
- K. Inoue. Room temperature cw operated superluminescent diodes for optical pumping of Nd:YAG laser[J]. *Jpn. J. Appl. Phys.*, 1976, **15**(11): 2191~2194
- Tumlinson A. R., Hofer B., Winkler A. M. *et al.*. Inherent homogenous media dispersion compensation in frequency domain optical coherence tomography by accurate *k*-sampling[J]. *Appl. Opt.*, 2008, **47**(5): 687~693