

## 视标引导的自适应光学眼底成像视场精确定位

刘瑞雪<sup>1,2</sup>, 郑贤良<sup>1,2</sup>, 夏明亮<sup>3</sup>, 鲁兴海<sup>1</sup>, 宣丽<sup>1</sup>

- (1. 中国科学院长春光学精密机械与物理研究所, 应用光学国家重点实验室, 吉林 长春 130033;
2. 中国科学院大学, 北京 100049;
3. 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所, 江苏 苏州 215163)

**摘要:** 自适应光学眼底相机, 由于较高的成像分辨率和人眼等晕角的存在, 单次成像的视场被限制在 $1^\circ$ 左右。必须实现单个视场的精确定位和多个视场的图像拼接, 才能得到完整的眼底图像。为了精确定位, 文中分析视标引导成像视场的原理, 设计了新型的视标引导系统。平行光照明视标, 并通过透镜聚焦于人眼瞳孔中心, 这样能够精确测量眼底成像视场的位置。基于此搭建的自适应光学系统可在 $22.6^\circ$ 的眼底范围内成像, 精度达到 $0.003^\circ$ 。这套系统成功实现了单个细胞的追踪和眼底血管的大视场拼接, 这将有益于液晶自适应光学系统在临床眼科的应用和推广。

**关键词:** 液晶自适应光学; 视标引导; 视网膜成像

**中图分类号:** O439   **文献标志码:** A   **文章编号:** 1007-2276(2015)06-1794-06

## Accurate fixation of adaptive optics fundus imaging field of view based on visual target guidance

Liu Ruixue<sup>1,2</sup>, Zheng Xianliang<sup>1,2</sup>, Xia Mingliang<sup>3</sup>, Lu Xinghai<sup>1</sup>, Xuan Li<sup>1</sup>

- (1. State Key Lab of Applied Optics, Changchun Institute of Optics, Fine Mechanics and Physics, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130033, China;
2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;
3. Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215163, China)

**Abstract:** For the high imaging resolution of the adaptive optics (AO) fundus camera and the existence of the eye isoplanatic angle, a single adaptive optics imaging field of view was limited to  $1^\circ$ . To get a complete fundus image, accurate fixation of one single field of view and image mosaicking of multiple fields of view must be achieved. In order to accurately track fundus imaging area, the principle to guide imaging field of view with a visual target was analyzed and a novel visual target system was designed. Parallel light was used to illuminate the target and focused to the center of the human pupil through a lens before the eye. In this way, the retinal position of the imaging field of view could be precisely measured. The visual target guidance system was introduced into a liquid crystal adaptive optics camera. The imaging field ranged to  $22.6^\circ$  on the retina. The fixation accuracy was achieved to  $0.003^\circ$ . This set

收稿日期: 2014-10-05; 修订日期: 2014-11-10

基金项目: 国家自然科学基金(60736042, 1174274, 1174279); 上海宝山区科学技术委员会资助项目(bkw2013117, CXY-2012-25)

作者简介: 刘瑞雪(1986-), 男, 博士生, 主要从事液晶自适应眼底成像方面的研究。Email: lrx\_86@163.com

导师简介: 宣丽(1957-), 女, 研究员, 博士生导师, 博士, 主要从事液晶光学方面的研究。Email: xuanli@ciomp.ac.cn

of adaptive optics system successfully tracked single retinal photoreceptor cell and got stitched images of fundus blood vessels, which was beneficial for application and popularization of liquid crystal AO system in clinical ophthalmology.

**Key words:** liquid crystal adaptive optics; visual target guidance; retinal imaging

## 0 引言

视网膜是人体重要的组织结构,它是人类视觉产生的重要部位<sup>[1]</sup>。此外,许多疾病的发生都会在视网膜上表现出来<sup>[2-3]</sup>。利用眼底相机对视网膜成像,无损地观察其形态变化,能够为诊断多种疾病提供图像依据。由于人眼像差的存在,临床使用的传统相机的分辨率较低,约  $20\ \mu\text{m}$ ,对于更微小的视网膜细节无法分辨。而自适应光学(Adaptive Optics, AO)技术<sup>[4]</sup>能够实时地探测和补偿人眼像差<sup>[5-7]</sup>,从而实现达到衍射极限的成像<sup>[8-9]</sup>。对于  $6\ \text{mm}$  的人眼瞳孔,分辨率可达  $3\ \mu\text{m}$ <sup>[10]</sup>。这样有利于发现视网膜更加细小的变化,从而更早更及时的发现病变和诊断疾病<sup>[11]</sup>。

临床使用的传统眼底相机,视场一般在  $30^\circ$  以上,一次拍摄便包含了黄斑、视盘等重要的视网膜部位。而对于自适应光学眼底相机,分辨率大大提高,但由于人眼等晕角的存在,单次成像的视场被限制在  $1^\circ$  ( $300\ \mu\text{m}$ ) 左右。因此,为了得到更全面的眼底图像,使图像有临床诊断的价值,必须实现单个视场的精确定位和多个视场的图像拼接。

直接对眼底视场的精确定位并不容易。如果不借助于其他眼科测量设备,一个人眼的屈光度、眼轴长度等参数都不知道。这样对于人眼和自适应光路组成的整个光学系统来说,一个透镜(人眼晶状体)的焦距和物距(人眼轴长)都是未知的,因此很难一次性就找准视网膜的像面位置。许多高分辨率的眼底成像仪器,比如共聚焦扫描显微镜(Scanning Laser Ophthalmoscope, SLO) 和光学相干层析技术(Optical Coherence Tomography, OCT),均采用振镜扫描的方法实现多个视场拍摄并进行拼接<sup>[12]</sup>。振镜的位置位于在系统的瞳面,采用这种方法就需要构建新的瞳面,提高了系统的复杂程度。

文中使用视标引导眼底视场的成像区域,并改进了普通视标的定位方法。借鉴远心系统中孔径光

阑确定主光线的作用,将其思想运用于人眼眼底视场的定位,来保证眼底视场定位的准确性。使用这种结构能够稳定人眼瞳孔位置,提高系统的定位精度。将这种视标结构加入液晶自适应光学眼底成像光路中<sup>[13-14]</sup>,实现了对眼底血管的多个视场精确地连续追迹和大范围自适应光学成像。

## 1 视标引导成像视场的方法及设计要求

图1中给出了人眼盯视物体时,人眼视线与光轴之间的关系。人眼视网膜上黄斑中心凹是视觉细胞分布最密集、视觉最敏锐的区域,当人眼盯视物体时,最中心的视场便成像在此位置。连接观察的物体与黄斑中心凹,并通过晶状体节点的连线,便是人眼的视轴。人眼为了尽可能的看清事物,总是令光线尽可能地瞳孔中心穿过。连接观察的物体与黄斑中心凹,并通过瞳孔中心的连线,便是人眼的视线。在对眼底成像时,如果对眼底照明的光源与盯视物体来自同一个方向,那系统的光轴与视轴重合,此时眼底相机拍摄的图像即为黄斑中心凹的图像。而如果照明光源与盯视物体之间存在着一定角度  $\alpha$ , 那成像系统光轴与视轴不同,照明眼底的区域也会偏离中心相同的角度  $\alpha$ , 成像时便会对照明的这一区域成像,从而实现利用视标引导不同的眼底区域进行成像。

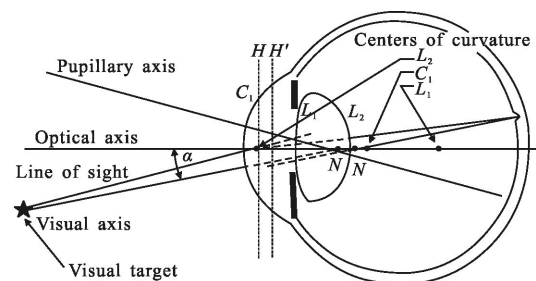


图1 人眼的光轴、视轴、瞳孔轴与视线

Fig.1 Optical axis, visual axis, pupillary axis and line of sight

然而如果直接在眼前放置视标,由于眼球转动时,瞳孔位置也随之变化,会造成人眼瞳孔与光学系

统瞳面的偏轴,如图 2 所示。这样每一次改变视标位置都需要重新对人眼定位和调整,将瞳面移回原来的位置,操作变得繁琐。而且很有可能,移回到原位时视标只有很少的光甚至没有光进入人眼,这就影响了视标引导定位的作用。而且,由于瞳面的变动,视标相对于透镜移动的孔径角与真正的定位角度  $\alpha$  不同,这样就难以判定眼底成像区域到底移动了多少。

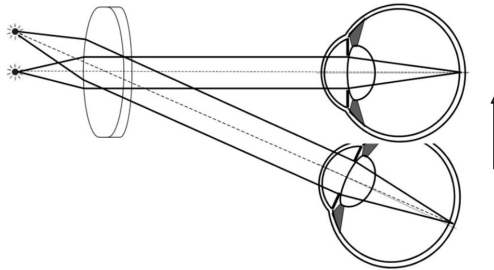


图 2 视标位置的改变引起人眼的位移

Fig.2 Eye displacement caused by position change of the visual target

要测量像面的垂轴距离,最常见的光学测量方法就是使用物方远心系统。它的特殊之处在于把系统的孔径光阑设定在物镜的像方焦平面上,这样从物体上各点发出的光经过物镜之后,主光线均通过像方焦点,而在物方平行于主光轴。这样,无论物体位置怎么改变,即便是没有准确对准(比如系统景深的影响)而形成弥散斑,弥散斑的中心仍能在主光线位置,因此不影响测量结果。

对于视标与人眼组成的系统来说,人眼瞳孔是系统的孔径光阑。在物方远心光路中,孔径光阑是固定不动的,这样才能起到遮拦作用,保证主光线一直经过孔径光阑中心。而人眼瞳孔随着人眼的转动而移动,因此需要寻找方法将其固定。

综上所述,新的视标结构需要满足两点设计要求:(1) 保证视标移动的同时瞳孔能够一直维持原位。(2) 能够精确测量眼底成像视场的移动距离。

## 2 视标设计

上节提到,人眼可以自主寻找光源,让视线经过瞳孔中心,可以利用人眼的这一特性固定瞳孔。也就是说,不是先把孔径光阑固定,而是通过视标光来引

导孔径光阑固定住。那么,不管视标位置如何移动,都要让视标发出的光在像方经过一个固定的位置。因此,设计如图 3 的结构:制造平行光照亮视标,不管视标位置如何移动,光线经透镜后聚于透镜的像方焦点。将人眼瞳孔中心与此焦点对准,则人眼无论如何随视标转动,其中心均保持固定。

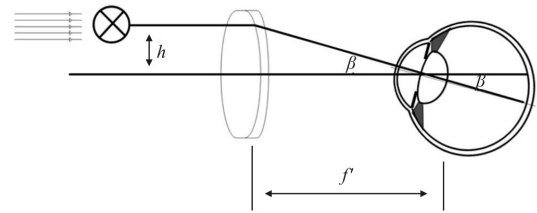


图 3 精确定位视标结构

Fig.3 Construction of the visual target

如果视标的初始位置在自适应系统的光轴上,现在偏离一个垂轴距离  $h$ ,那么视线与光轴之间的夹角  $\beta$  可由三角函数计算出:

$$\beta = \arctan \frac{h}{f'} \quad (1)$$

式中: $f'$ 为眼前透镜的像方焦距。可以看到,在眼底视标成像的位置(黄斑中心凹)和系统光轴指向的位置之间的角度,度数也为  $\beta$ 。可以设定黄斑中心凹处为零点,因为人眼为了定清视标,此位置永远和视标共轭。如果知道被测人眼的眼轴长度,便可以计算出系统光轴指向的位置(也就是自适应光学系统要照明和成像的位置)与黄斑中心凹的距离。对于同一个人眼来说,人眼眼轴长度为一个常量,因此角度  $\beta$  便可以表示所定位的位置。

图 4 所示将设计的视标整合到自适应光学系统中。视标采用中心波长 530 nm 的发光二极管进行照明。采用绿色光源照明是因为人眼绿光波段十分敏感,对微小细节分辨能力强,有益于人眼盯视。光线经过透镜 L6 后变为平行光。视标采用马耳他十字形状,调节支臂的长短可调节图案的空间频率,以适应不同视力的人眼。实验中采用一个可调节小孔光阑实现调节作用。530 nm 二极管、L6 透镜和马耳他十字分划板三者整体固定在一个三维调整架上,调节精度 0.005 mm。眼前透镜 L7 焦距为 100 mm,有效通光口径为 40 mm。为了减小人眼的刺激性,自适应光学系统使用近红外 785 nm 波长进行波前像差探测,

使用 808 nm 波长进行波前像差校正。因此使用分色片 BS3(透射近红外,反射可见光)将视标系统耦合进自适应光路中。系统 808 nm 照明光源设计以平行光入射人眼,也就是照明光源位于眼前 0D 的位置。因此,视标必须引导人眼晶状体对 808 nm 的屈光度为 0D。考虑到视标选用的照明光为 530 nm,人眼对这两种波长有 1D 的色散,因此视标位置放置在眼前 1D 的位置。这样,正常人眼或近视程度在 1D 以内的眼睛可以直接使用此系统成像;其他屈光不正的人眼需要佩戴补偿镜,再使用本系统成像。

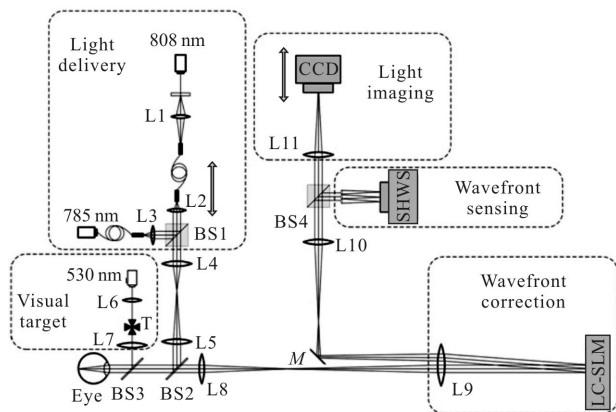


图 4 带有新型视标结构的自适应光学眼底相机示意图

Fig.4 Schematic of the adaptive optics fundus camera with the novel visual target

这样,当人眼盯清眼前 1D 位置的绿色视标时,人眼对近红外光表现为 0D 的屈光度。785 nm 的探测光首先聚焦到人眼视网膜细胞层上,形成光斑并反射出人眼进入自适应光学系统。这个光点将在哈特曼波前探测器的 CCD 面板上成像。接收到的光点信号将被传输到计算机,用于计算波面像差,并相应地控制液晶波前校正器做出改变,为补偿做好准备。此时 808 nm 成像光开始照明眼底,此时反射光的波面经过液晶校正器的调制,人眼像差被校正。校正过的成像光进入成像相机,得到高分辨率的眼底图像。

### 3 实验结果及讨论

#### 3.1 定位范围

从公式(1)可知,通过控制视标垂轴的位移,就能够改变视线与光轴的夹角,从而调节要自适应成像的区域。可以看到,最大不能超过眼前透镜 L7 的半径。对于选用的透镜 L7,焦距为 100 mm,有效通光口径为 40 mm,可算出最大约为  $11.3^\circ$ ,也就是说,

在眼底成像的区域最大为以黄斑中心凹为圆心,对瞳孔孔径角为  $11.3^\circ$  的范围内成像。整体成像视场角度约  $22.6^\circ$ 。相比临床传统眼底相机大约  $30^\circ$  的视场,成像的范围还比较小。在后期选用数值孔径更大的透镜将有利于定位范围的增大。

该自适应光学系统在视标引导下,成功得到距离中心凹  $1^\circ$  和  $10^\circ$  的视觉锥细胞图如图 5(a),(b)所示,图(a)距中心凹  $1^\circ$  区域,图(b)距中心凹  $10^\circ$  区域。白色图例为  $100 \mu\text{m}$ 。可以看到,距离中心凹近的视场,锥细胞小而密集;而较远的位置锥细胞排列疏松,而且会有较粗血管出现。

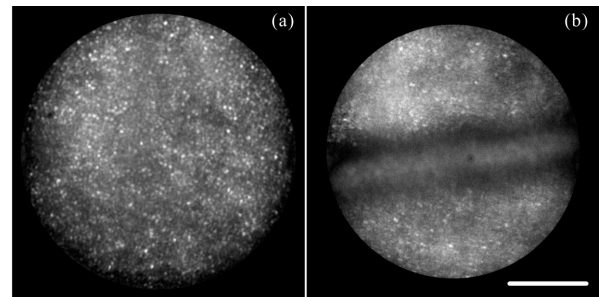


图 5 自适应光学视网膜锥细胞图像

Fig.5 Adaptive optics images of cones

#### 3.2 定位精度

在理想情况下,该盯视系统的定位精度与控制视标的步进电机的步长相匹配。视标轴向距离调节精度  $0.005 \text{ mm}$ ,对应眼底孔径角约  $0.003^\circ$ ,若人眼轴长按  $24 \text{ mm}$  计算,对应眼底轴向移动精度约  $1 \mu\text{m}$ 。

然而,人眼眼底是不断颤动的。人眼的颤动是为了更好的盯清视标。颤动的频率在上百到上千赫兹,对于自适应光学系统普遍十几帧到几十帧的成像速度来说,每相邻的两幅图像都会有相对的位移。关于人眼微颤的研究有很多,文中将直接定位视网膜上某一个特定的细胞,观察其在采集的多幅图像中坐标的变化。这一个细胞的位置变化就代表了眼底的垂轴定位精度。

图 6(a)所示,在一张视觉细胞图像中,选择比较明显的一个细胞作为参考细胞。采集 100 帧图像,记录此细胞的坐标,并绘制在一张图像上,如图 6(b)所示。根据统计,68%(1 倍方差)的坐标值位于参考细胞周围直径  $30 \mu\text{m}$  的范围内,如图 6(b)中小白圈所示。95%(2 倍方差)的坐标值分布在参考细胞周围直径约  $50 \mu\text{m}$  的范围内,如图 6(b)中大白圈所示。

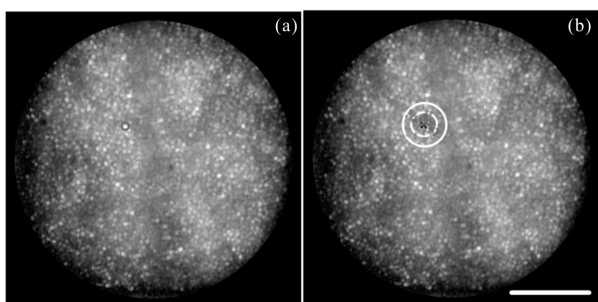


图 6 单个细胞追迹

Fig.6 Tracking of a single cell

单次成像视场  $1^\circ$  大约为  $300\ \mu\text{m}$ 。也就是说,绝大部分成像区域在  $1/6$  个视场内波动。这个波动是人眼本身的生理反应。一般来说,只要将要观察的细胞和血管移动到视场中心就能够长时间的观察其运动或形态。

### 3.3 自适应光学追迹成像

将多个小视场拼接为一个大视场,特别是沿视网膜血管的走势进行追迹拼接,将对临床诊断疾病有重要意义。

眼底要移动 1 个视场,对下一个相邻的视场进行成像,孔径角需要变动  $1^\circ$ ,根据公式(1)可算出,视标需垂轴位移  $1.745\ \text{mm}$ 。考虑到每次成像大约有  $1/6$  个视场的抖动,为了不漏下细节,移动的距离要能够保证相邻两次成像有重叠部分,因此相邻两次移动的距离都会小于  $1.745\ \text{mm}$ 。

同时,在对血管成像时,根据第一幅血管的走势,来判断下一幅图像应该移动的方位和距离,从而调节视标,引导眼球向相反方向转动,从而实现对接管的追迹成像。

图 7 是获得的沿血管走向的追迹图像。从图中

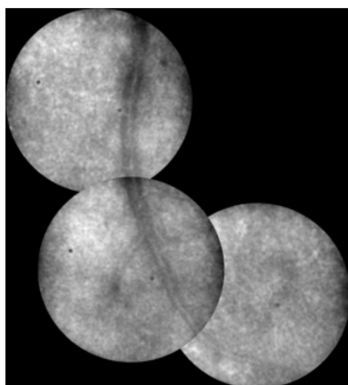


图 7 对视网膜血管的追迹成像

Fig.7 Tracing imaging of retinal blood vessels

可以看到,从上到下血管直径由大约  $20\ \mu\text{m}$  慢慢减小为  $7\ \mu\text{m}$  左右,这几乎是视网膜上最微细的血管。观察其形态由粗变细的过程,血管壁光滑,也没有血管瘤等异物,说明这是健康的眼底血管,没有全身性疾病发生。

国际上曾有研究人员提出多重共轭的方法扩大了自适应光学系统的成像范围<sup>[5]</sup>。由于人眼等晕角的存在,单个自适应光学成像视场通常在  $1^\circ$  左右。如果需要达到临床诊断的要求,需要多个视场拼接或者大视场同时成像。多重共轭的方法扩大自适应光学系统的成像范围,这的确是一种非常好的扩大视场的方法,并取得了不错的效果。然而,这种方法还存在一定局限性,比如每个小视场需要单独的校正区域和探测区域,这就需要有足够大的探测器面板和校正器面板,这会大大提高整个系统的成本。使用视标引导,如果对多个视场成像,虽然需要分次完成,但操作并不繁琐,无需加工定制特殊的校正器和探测器,成本低廉,便于系统的小型化和产业化。

### 3.4 存在的问题

文中介绍的新型视标盯视系统,能够对眼底成像区域进行精确定位,但是还存在一些问题。

比如,这种方法利用了人眼本身的盯视能力,使视标引导视线与系统光轴产生偏移,从而可以在离轴方向定位。但是,对于弱视力甚至是盲视力的人群则不能使用这种方法。对于这些病人,无法利用人眼的主观判断,必须辅助于客观定位的机制,比如扫描系统,从而满足更广泛人群的需要。

另外,人眼盯视一个物体可以保持几秒或几十秒的状态,但不能坚持太久。现系统中视标的三维位移台依靠手动调节,移动速度较慢,导致在人眼稳定期内拍摄的图像较少。在下一步工作中,将通过图像处理的方法,自动识别血管及其走向,快速、准确地自动控制视标移动并进行追迹成像。

## 4 结论

文中分析了视标成像的原理,设计了新型的视标系统。利用人眼可以自主寻找光源,并让视线经过瞳孔中心的能力,保证视标移动的同时瞳孔能够一直维持原位。制造平行光照亮视标,使人眼瞳孔中心与光线焦点对准,则人眼无论如何随视标转动,其中

心均保持固定,同时能够精确测量眼底成像视场的移动距离。将设计的视标系统加入到液晶自适应光学系统中,可对眼底 $22.6^\circ$ 的视场内进行成像;系统定位精度可达 $0.003^\circ$ ,考虑到人眼本身的抖动,定位精度达到 $(1/6)^\circ$ ;并依靠其高精度定位能力,实现了对眼底微细血管的追迹成像和大视场拼接。希望这项设计能够加深人们对视网膜的了解,有益于疾病的早期诊断。

#### 参考文献:

- [1] Roorda A, Williams D R. The arrangement of the three cone classes in the living human eye [J]. *Nature*, 1999, 397 (6719): 520–522.
- [2] Wolfing J I, Chung M, Carroll J, et al. High-resolution retinal imaging of cone-rod dystrophy [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(6): 1019 e1011.
- [3] Huang G, Qi X, Chui T Y, et al. A Clinical planning module for adaptive optics SLO imaging[J]. *Optom Vis Sci*, 2012, 89(5): 593–601.
- [4] Yu Xin, Han Xingzi, Hu Xinqi. Wavefront sensorless adaptive optics correction for high-resolution space remote sensing system[J]. *Acta Optica Sinica*, 2011, 31(9): 158–165. (in Chinese)
- [5] Cheng Shaoyuan, Cao Zhaoliang, Hu Lifa, et al. Optical design of miniaturization aberration correcting system for human eye [J]. *Infrared and Laser Engineering*, 2010(2): 288–291. (in Chinese)
- [6] Yu Hao, Huang Linhai, Huang Lixin, et al. Experiment of full field compensation with two-deformable mirrors adaptive optics system [J]. *Infrared and Laser Engineering*, 2011, 40(8): 1542–1546. (in Chinese)
- [7] Zhang Yunhai, Shen Jianxin, Liang Chun, et al. Image enhancement methods for observing human retina cells with adaptive optics[J]. *Applied Laser*, 2009(5): 443–446. (in Chinese)
- [8] Liang J, Williams D R, Miller D T. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics [J]. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 1997, 14(11): 2884–2892.
- [9] Qi Y, Xia M, Li D, et al. Analysis of the unmodulated diffraction beam of the phase-only liquid crystal spatial light modulator and a method for reducing its influence [J]. *Journal of Optics*, 2012, 14 (10): 105705.
- [10] Liu R, Qi Y, Zheng X, et al. Flood-illuminated adaptive optics ophthalmoscope with a single curved relay mirror [J]. *Photonics Research*, 2013, 1 (3): 124–129
- [11] Zheng Xianliang, Liu Ruixue, Xia Mingliang, et al. Research in retinal imaging system based on liquid crystal adaptive optics [J]. *Chinese Journal of Optics*, 2014(1): 0098–0105. (in Chinese)
- [12] Cheng Shaoyuan, Cao Zhaoliang, Hu Lifa, et al. Design of scanning laser ophthalmoscope system with LC adaptive optics [J]. *Infrared and Laser Engineering*, 2011, 40 (2): 253–257. (in Chinese)
- [13] Li C, Xia M, Mu Q, et al. High-precision open-loop adaptive optics system based on LC-SLM [J]. *Opt Express*, 2009, 17(13): 10774–10781.
- [14] Li C, Xia M, Li D, et al. High-resolution retinal imaging through open-loop adaptive optics [J]. *J Biomed Opt*, 2010, 15(4): 046009.
- [15] Zoran Popovic, Jörgen Thaug, Per Knutsson, et al. Dual Conjugate Adaptive Optics Prototype for Wide Field High Resolution Retinal Imaging [M]. USA: Adaptive Optics Progress, 2012, 10: 5772/53640.