文章编号　2095-1531(2014)01-0098-07

液晶自适应光学视网膜校正成像技术研究

郑贤良[1,2],刘瑞雪[1,2],夏明亮[3],曹召良[1],宣　丽[1*]
(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 江苏省医用光学重点研究室,江苏 苏州 215163)

摘要:为了实现对人眼视网膜的高分辨率成像,解决偏振能量损失、成像视场小和普适性差等问题,对液晶自适应光学技术及其在人眼视网膜成像中的应用进行了研究。通过开环光路的设计方案,避免了闭环液晶自适应系统的偏振光能量损失;在光路中加入可变视场光阑,利用小视场照明进行波前探测、大视场照明进行像差校正和成像的方法扩大了成像视场;使用脉冲光照明的方案减小曝光量;通过偏振光照明提高能量利用率、等效无穷远视标配合补偿镜以及改进后的视标提高盯视稳定性等一系列方法,提高系统普适性。校正后成像的清晰度和对比度获得了明显提高;高分辨率眼底成像视场直径从200 μm扩大到500 μm;曝光量减小到原来的1/2～1/3;对前期难以获得清晰成像的样本,取得了效果良好的视网膜视觉细胞自适应图像。

关　键　词:自适应光学;液晶波前校正器;视网膜成像;开环;大视场
中图分类号:O439; TH74　　**文献标识码**:A　　doi:10.3788/CO.20140701.0098

Retinal correction imaging system based on liquid crystal adaptive optics

ZHENG Xian-liang[1,2], LIU Rui-xue[1,2], XIA Ming-liang[3], CAO Zhao-liang[1], XUAN Li[1*]
(1. *State Key Laboratory 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. *Jiangsu Key Laboratory of Medical Optics, Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou* 215163, *China*)
* *Corresponding author, E-mail: xuanli@ciomp.ac.cn*

Abstract: In order to realize high resolution retinal imaging, the technique of Liquid Crystal Adaptive Optics (LC-AO) and its utilize in retinal imaging is under investigation. Problems are settled in the research such as energy loss by polarization, limitation on field of view(FOV) and universality of LC-AO system in retinal imaging. Open-loop adaptive optics system is introduced to avoid the energy loss by polarization in closed-loop system. View field of imaging system is expanded by adhibition of an alterable diaphragm. Exposure ratio is

收稿日期:2013-10-17;**修订日期**:2013-12-19
基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 60736042, No. 1174279, No. 1174274);苏州市科技发展计划资助项目(No. ZXS201001)

reduced by a pulsed light source. Illumination is polarized to increase energy efficiency. Trial lens and dynamic, advanced target at infinite are used to increase the stability of pupil and reduce the impact of individual differences on human-eyes. Definition and contrast of images after correction are remarkably increased. FOV is enhanced from 200 μm to 500 μm. Exposure ratio is reduced to 1/2 ~ 1/3. High definition images are taken from samples with low resolution before. Most problems of LC-AO system for high resolution retinal imaging are settled.

Key words: adaptive optics; liquid crystal wavefront corrector; retinal imaging; open-loop; large field observation

1 引 言

对人眼进行疾病检查时,需要对视网膜进行成像。现有的眼底成像设备主要包括眼底相机[1-2]、共焦扫描激光检眼镜[3]和光学相干断层成像[4-5]等,这些设备的空间分辨率最高只有15 ~ 20 μm,无法对视网膜细胞和毛细血管进行有效分辨,原因是人眼具有复杂且动态变化的像差[6]。早在 1961 年前苏联的 M. S. Smirnov 就对人眼高阶像差进行了测量[7]。近年来,为了提高视网膜成像设备的分辨率,研究者采用了用于校正大气湍流的自适应光学技术[8-9],其中液晶校正器由于具备体积小、功耗小、像素密度高、校正能力强、成本低[10]等优势,成为研究热点,主要用于人眼视网膜高分辨校正成像。

Love[11] 和 Vargas-Martin[12] 在 1997 和 1998 年分别报道了利用液晶波前校正器校正人眼像差的实验,但都没有获得视网膜的高分辨率图像。2001 年西班牙 Murcia 大学[13]、2003 年美国 Lawrence Livermore 国家实验室[14]以及 2003 年中国科学院光电技术研究所和南开大学[15]研究人员也利用液晶波前校正器对人眼的波前畸变进行校正研究。2007 年日本大阪大学医学研究院利用 768 pixel × 768 pixel 液晶波前校正器和 784 微透镜阵列探测器补偿 39 岁 700 度近视人眼像差,并获得了锥状视觉细胞图像[16]。液晶自适应光学技术虽然能够应用于人眼视网膜校正成像,但是还存在着偏振能量损失、校正视场小、普适性差等问题。

由于液晶校正器只能对线偏振光进行校正,而目标发出光一般是自然光,因此需要将自然光转换为偏振光,因而会损失一半能量。针对这一问题,G. D. Love 提出在液晶层后面放置 1/4 波片和反射镜,使入射的自然光在反射过程中旋转 90°,从而在互相垂直的两个偏振方向上获得相同的位相调制量,对非偏振光进行校正[17],但该结构会导致校正量减小、驱动电压增高和响应速度变慢等结果。后来 G. D. Love 进一步提出在一个液晶盒里灌注两层液晶的方法,通过垂直排列的两液晶层实现对非偏振光的校正[18]。该方法虽然解决了驱动电压方面的问题,但还存在校正量减小和响应速度变慢的缺陷。

除了能量利用率问题,对某些组织(如血管)的成像需要使用可见光进行照明。此时,在探测和成像过程中的曝光会对人眼产生强烈刺激,导致眼球抖动、眨眼或瞳孔缩小等问题。因此虽然对视觉细胞的近红外成像已有报道,但对视网膜血管的高分辨率成像却难以实现。

一般情况下,眼底自适应成像的视场只有 100 ~ 200 μm。在该视场中,血管往往只有孤立的小段,无法看清全貌,这给病情诊断带来困难。因此,需要扩大自适应光学系统的校正成像视场,以满足实际应用需求。

普适性是临床非常关心的一个指标。目前的眼底自适应成像系统都是实验性系统,还没有考虑普适性问题。在测试中发现,部分参与者的视网膜细胞图像对比度较低,无法满足临床诊断要求。对视标进行盯视时,部分被测者会在盯视过程中逐渐失去对视标的感知[19],部分被测者在主观看清的情况下,屈光度与理想情况差异较大。这些原因都能造成瞳孔漂移或屈光度变化:前者会使瞳孔偏离光轴,影响像差探测甚至造成瞳孔边缘探测出错;后者会造成照明光焦面的偏离,使

波前探测器的光点能量分散，降低探测精度和视觉细胞层的光能密度及成像对比度[20]。因此，可以看出个体差异会导致系统的普适性很差。

中国科学院长春光学精密机械与物理研究所从2000年开始，对液晶自适应光学技术及其在人眼视网膜成像中的应用进行研究，以期解决偏振能量损失、成像视场小和普适性差等问题。该研究工作在2007年转移到苏州医工所。本文将对该工作的研究进展进行详细论述。

2 闭环液晶自适应视网膜校正成像系统

为了对人眼视网膜成像进行深入了解，以期解决目前存在的关键问题，课题组在充分考虑了光学设计对系统的重要性的情况下[21-23]，设计并搭建了如图1所示的闭环液晶自适应光路，并对不同近视程度的人眼进行了视网膜校正成像[24]。为了减少对人眼的刺激，选用808 nm的激光进行眼底照明。在该实验中把十字线视标放置在距人眼200 mm的位置，利用盯视视标的方法稳定人眼。当被测人眼盯视视标时，眼底反射光将会聚焦在人眼前200 mm的位置处。该设置方案可以利用人眼的适度自调节功能来减少离焦像差。该方案可以对近视度－5D的人眼实现有效校正成像。由于液晶波前校正器只能对线偏振光进行位相调制，因此加入了偏振片以获得线偏振光。整个光路中，透镜组L1-L2、L3-L4、L4-L5保证了人眼瞳孔、波前探测器和液晶波前校正器三者共轭。所用的液晶波前校正器(PFP512，BNS)尺寸为7.68 mm×7.68 mm，分辨率为512×512，像素尺寸为15 μm×15 μm。图2是对－3D近视、2D散光样本MX的视网膜细胞自适应校正成像，其波前像差的PV值从6 μm降低到0.12 μm。可以看出，经过校正可以获得视网膜细胞的成像，但是清晰度不理想且对比度低。

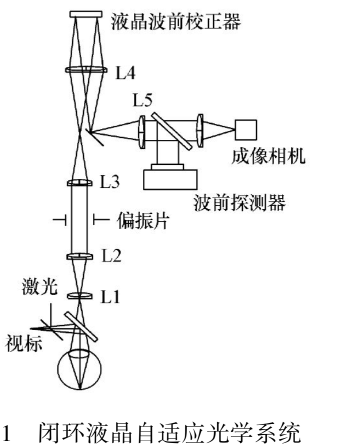
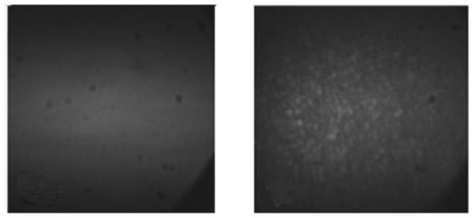


图1 闭环液晶自适应光学系统

Fig.1 Closed-loop optical system based on LCWFC



(a) 校正前 (b) 校正后
(a) Before correction (b) After correction

图2 闭环校正视觉细胞层图像

Fig.2 Images of photoreceptor layer in closed-loop system

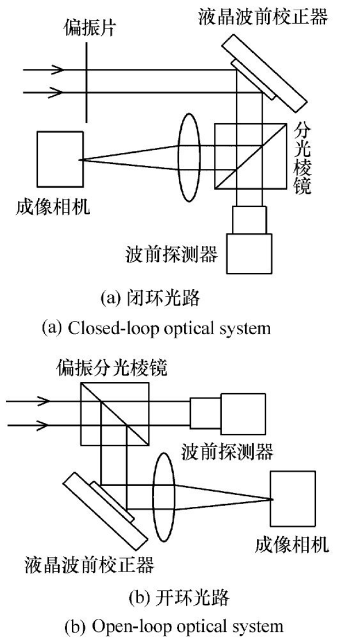
由于在光路中加入了偏振片，使得光能损失一半。而出于安全考虑，眼底照明光的能量又受到严格限制。因此须研究如何解决液晶自适应光学系统的偏振能量损失问题。

3 提高能量利用效率的开环光路方案

针对液晶自适应光学系统的偏振能量损失问题，提出如图3所示的设计方案。相对于图3(a)的传统设计，在图3(b)中，利用偏振分束棱镜(PBS)把自然光分成两束线偏振光，一束进入哈特曼波前探测器用于探测波前畸变；另一束入射到液晶校正器上，被校正后最后进入CCD相机进行成像。该设计避免了闭环液晶自适应系统的偏振光能量损失，将能量利用率提高了一倍。但是在该设计中，哈特曼探测器探测不到液晶校正器校正后的残差，因此无法进行闭环控制，而是一个开环自适应校正光路。

在闭环光路中，波前探测器探测校正残差，人眼的抖动或眨眼都可能导致波前探测出错，而且探测错误会进行累加从而导致校正出现偏差[25-26]。而开环光路直接探测出眼光像差，系统

仅进行一次校正,一般不会出现错误累加的情形,因此系统更加稳定。相对于变形镜的磁滞现象,液晶校正器的校正精度和重复性精度高[27],因此可以确保开环系统的校正精度。利用改进的开环液晶自适应光学校正成像系统,获得了照明直径 200 μm 的人眼视网膜细胞层的图像(见图 4)。经测量,开环校正后系统残差的 PV 值约为 0.16λ,RMS 值为 0.05λ,达到衍射极限水平且系统稳定。与图 2 的闭环校正效果相比,开环校正后成像的清晰度和对比度都有明显提高。

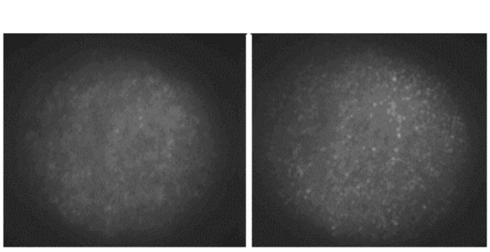


(a) 闭环光路
(a) Closed-loop optical system

(b) 开环光路
(b) Open-loop optical system

图 3　液晶自适应校正光路的闭环、开环光路对比

Fig. 3　Closed and open optical systems based on LCWFC



(a) 校正前　(b) 校正后
(a) Before correction　(b) After correction

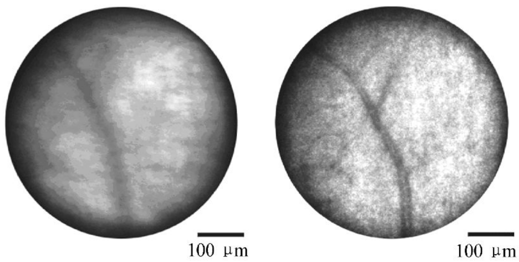
图 4　开环校正视觉细胞层图像

Fig. 4　Images of photoreceptor layer in open-loop system

虽然人眼自适应校正成像已经获得了较好的图像,但是成像视场较小,最大视场角约为 0.6°,对应眼底区域直径只有 200 μm,不利于临床上对病灶的寻找。因此需要研究扩大成像视场的方法。

4　大视场校正成像的实现

为了实现大视场成像,提出了单光源可变视场光阑的方法,在照明光路像面放置可变视场光阑,控制眼底照明区域大小。光阑小孔直径为 0.8 ~ 1 mm,照明眼底约 100 μm 区域,以提高哈特曼探测器的波前探测精度;大孔设计直径 6 mm,可以在眼底形成直径为 500 μm 的照明和成像区域。为了减少对人眼的刺激,使用脉冲光照明方案,在像差探测和成像时进行曝光,将曝光量减小到原来的 1/2 ~ 1/3。利用改进的系统对活体人眼视网膜进行了自适应像差校正成像。



(a) 校正前　(b) 校正后
(a) Before correction　(b) After correction

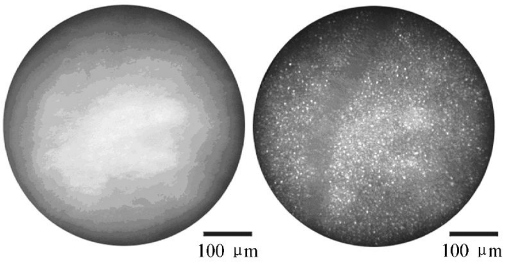
图 5　561 nm 波长下眼底微细血管自适应成像结果

Fig. 5　Images of blood vessels under illumination at 561nm

图 5 是在波长 561 nm 处眼底微细血管的成像,图 6 是在波长 808 nm 处视网膜细胞的像[28]。可以看出,利用大小光阑切换的方法,将成像视场从 200 μm扩大为 500 μm。

5　系统普适性

为了提高对不同人群的成像效果,设计了更具普适性的自适应光学系统[20]。对于一般的开环自适应系统,由于探测和成像分别利用人眼出射光的两个不同偏振态,在成像部分,即使忽略其它光学原件的能量损失,出眼光的能量利用率也不会超过 50%。利用人眼的保偏特性[21,29],采用



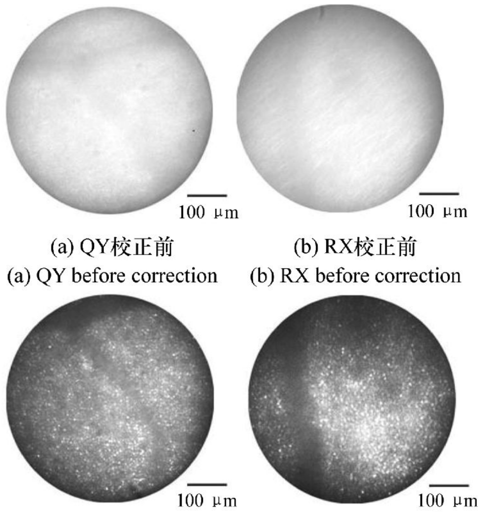
(a) 校正前
(a) Before correction
(b) 校正后
(b) After correction

图6 808 nm 波长下视网膜视觉细胞自适应成像结果

Fig. 6 Images of photoreceptor layer under illumination at 808 nm

偏振光进行照明,并对同样偏振态的出眼光进行成像。根据实际测量,改进后的系统能量利用率提高了近20%,解决了部分人眼反射率低的问题。系统按照屈光0D设计,采用补偿镜配合等效无穷远视标,人眼在看清视标时,照明光也聚焦于视觉细胞层;此时睫状肌处于放松状态,避免了人眼屈光调节差异。在长时间盯视,尤其是盯视静止目标的情况下,人眼会产生视觉疲劳,在没有新刺激的情况下甚至会逐渐失去对目标的感知。使用外围静止、中间十字线周期闪现的视标,闪现周期为1 s,通过亮暗变化使人眼保持兴奋,提高盯视过程中的稳定性。视觉细胞层是人眼视网膜结构中的强反射层,当照明光焦面位于视觉细胞层时,哈特曼波前探测器的光点能量集中;而焦面偏离该层时,波前探测器的光点能量会分散。通过哈特曼波前探测器光点的能量集中度,判断照明光是否聚焦到视觉细胞层。经过上述的一系列措施,使得系统对不同的人眼都基本可以获得清晰的校正成像。

使用该系统对多名志愿者进行自适应校正成像实验,其中RX(近视-4.5D,26岁)在先前的实验中获得的图像较模糊,难以满足临床诊断要求。图7是志愿者QY(近视-3D、散光1D,27岁)的视网膜视觉细胞自适应图像。实验结果表明,前期难以获得清晰成像的RX,在本系统中获得了清晰成像,且和QY的清晰度差别不大,均能满足临床诊断需求。因此,该项工作大大提高了液晶自适应视网膜校正成像系统的普适性,为将来的临床使用提供了技术保障。



(a) QY校正前
(a) QY before correction
(b) RX校正前
(b) RX before correction
(c) QY校正后
(c) QY after correction
(d) RX校正后
(d) RX after correction

图7 视网膜视觉细胞自适应成像结果

Fig. 7 Images of photoreceptor layer

6 结 论

本文概述了液晶自适应人眼视网膜高分辨率成像系统的研究进展。使用开环自适应校正光路,将能量利用率相对闭环光路提高了一倍,提高了液晶自适应系统对偏振光的能量利用率。使用快速可变视场光阑,将自适应校正后的成像视场扩大到500 μm,提高了系统在临床诊断中的性能。利用脉冲光照明的方法,在波前探测和成像时进行曝光,将曝光量减少到原先的1/2~1/3,进一步改善了系统能量利用率低的情况。通过改进视标位置和视标形状,提高了系统的普适性。

通过以上研究工作,在一定程度上解决了液晶自适应人眼视网膜高分辨率成像存在的问题,使得系统具备了临床应用基础。

参考文献:

[1] WIGGINS R L,VAUGHAN K D,FRIEDMANN G B. Holography using a fundus camera[J]. *Appl. Opt.*,1972,11(1):

179-181.

[2] 王肇圻,许妍.基于眼模型的数字眼底相机设计[J].光学 精密工程,2008,16(9):1567-1571.
WANG ZH Q,XU Y. Design of digital retina camera based on eye model[J]. *Opt. Precision Eng.*,2008,16(9):1567-1571.(in Chinese)

[3] WEBB R H,HUGES G W,DELORI F C. Confocal scanning laser ophthalmoscope[J]. *Appl. Opt.*,1987,26(8):1492-1499.

[4] NASSIF N A,CENSE B,PARK B H,*et al.*. In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve[J]. *Opt. Express.*,2004,12(3):367-376.

[5] LEITGEB R,HITZENBERGER C,FERCHER A. Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography[J]. *Opt. Express.*,2003,11(8):889-894.

[6] HOFER H,ARTAL P,SINGER B,*et al.*. Dynamics of the eye's wave aberration[J]. *J. Opt. Soc. Am. A*,2001,18(3):497-506.

[7] SMIRNOV M S. Measurement of the wave aberrations of the eye[J]. *Biophysics*(USSR),1961,6:776-795.

[8] 曹召良,李小平,宣丽,等.液晶自适应光学的研究进展[J].中国光学,2012,5(1):12-19.
CAO ZH L,LI X P,XUAN L,*et al.*. Recent progress in liquid crystal adaptive optical techniques[J]. *Chinese Optics*,2012,5(1):12-19.(in Chinese)

[9] 林旭东,薛陈,刘欣悦,等.自适应光学波前校正器技术发展现状[J].中国光学,2012,(4):337-351.
LIN X D,XUE CH,LIU X Y,*et al.*. Current status and research development of wavefront correctors for adaptive optics[J]. *Chinese Optics*,2012,(4):337-351.(in Chinese)

[10] DALIMIER E,DAINTY C. Comparative analysis of deformable mirrors for ocular adaptive optics[J]. *Optics Express*,2005,13(11):4275-4285.

[11] LOVE G D. Wave-front correction and production of Zernike modes with a liquid-crystal spatial light modulator[J]. *Appl. Opt.*,1997,36(7):1517-1520.

[12] VARGAS-MART N F,PRIETO P M,ARTAL P. Correction of the aberrations in the human eye with a liquid-crystal spatial light modulator:limits to performance[J]. *J. Opt. Soc. Am. A.*,1998,15(9):2552-2562.

[13] FERN NDEZ E J,IGLESIAS I,ARTAL P. Closed-loop adaptive optics in the human eye[J]. *Opt. Lett.*,2001,26:746-748.

[14] WILLIAMS D R. Adaptive optics for the human eye[J]. Frontiers in Optics,OSA Technical Digest(CD),2003:MM1.

[15] QUAN W,WANG ZH Q,MU G G,*et al.*. Correction of the aberrations in the human eyes with SVAG1 thin-film transistor liquid-crystal display[J]. *Optik.-Int. J. Light Electron. Opt.*,2003,114(10):467-471.

[16] KITAGUCHI Y,BESSHO K,YAMAGUCHI T,*et al.*. In vivo measurements of cone photoreceptor spacing in myopic eyes from images obtained by an adaptive optics fundus camera[J]. *Jpn. J. Ophthalmol.*,2007,51(6):456-461.

[17] LOVE G D. Liquid-crystal phase modulator for unpolarized light[J]. *Appl. Opt.*,1993,32(13):2222-2223.

[18] LOVE G D,MAJOR J V,PURVIS A. Liquid-crystal prisms for tip-tilt adaptive optics[J]. *Opt. Lett.*,1994,19(15):1170-1172.

[19] RIPPS H,WEALE R A. Flash bleaching of rhodopsin in the human retinal[J]. *J Physiol.*,1969,200(1):151-159.

[20] 齐岳,孔宁宁,李大禹,等.高分辨率开环液晶自适应光学视网膜成像系统[J].光学学报,2012,32(10):1011003.
QI Y,KONG N N,LI D Y,*et al.*. High resolution open-loop adaptive optics system for retinal imaging based on liquid crystal spatial light modulator[J]. *Acta Optica Sinica*,2012,32(10):1011003.(in Chinese)

[21] 李零印,王一凡,王骥.靶场光学测量中的变焦距光学系统[J].中国光学,2011,4(3):240-246.
LI L Y,WANG Y F,WANG J. Varifocal optical system to optical measurement of shooting range[J]. *Chinese Optics*,2011,4(3):240-246.(in Chinese)

[22] 徐亮,赵建科,周艳,等.长焦距、大视场空间观测相机光学系统设计[J].光学与光电技术,2010,8(6):64-66.
XU L,ZHAO J K,ZHOU Y,*et al.*. Optical design of the space observation camera with long focal length and wide field of view[J]. *Opt. Optoelectronic Technology*,2010,8(6):64-66.(in Chinese)

[23] 杨振刚,陈海清.红外光学系统焦距测量的研究[J].光学与光电技术,2011,9(6):33-35.
YANG ZH G,CHEN H Q. Infrared optic systems focus measurement[J]. *Opt. Optoelectronic Technology*,2011,9(6):33-35.(in Chinese)

[24] BUENO J M. Depolarization effects in the human eye[J]. *Vision Research*,2001,41(21):2687-2696.

[25] 程少园,胡立发,曹召良,等.人眼视网膜成像自适应光学系统的初步试验和改进[J].光子学报,2009,38(6):1491-1493.
CHENG SH Y,HU L F,CAO ZH L,*et al*.. Primary experiment and improvement design of adaptive optics system for human retinal imaging[J]. *Acta Optica Sinica*,2009,38(6):1491-1493.(in Chinese)

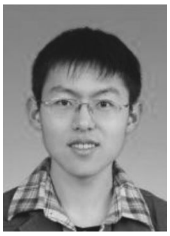
[26] MU Q Q,CAO ZH L,LI D Y,*et al*.. Liquid crystal based adaptive optics system to compensate both low and high order aberrations in model eye[J]. *Opt. Express*,2007,15:1946-1953.

[27] KELLY T,MUNCH J. Wavelength dependence of twisted nematic liquid crystal phase modulators[J]. *Opt. Commun.*,1998,156:252-258.

[28] KONG N N,LI CH,XIA M L,*et al*.. Optimization of the open-loop liquid crystal adaptive optics retinal imaging system[J]. *J. Biomed. Opt.*,2012,17(2):10774-10781.

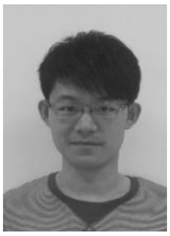
[29] HOCHHEIMER B F,KUES H A. Retinal polarization effects[J]. *Appl. Opt.*,1982,21(21):3811-3818.

作者简介:

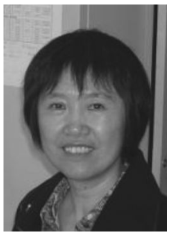


郑贤良(1986—),男,江苏常州人,博士研究生,2009年于南京大学获得学士学位,主要从事人眼像差特性方面的研究。E-mail:zheng_xl@sina.cn

曹召良(1974—),男,河南济源人,博士,研究员,2008年于中国科学院长春光学精密机械与物理研究所获得博士学位,主要从事液晶自适应光学及衍射光学方面的研究。E-mail:caozlok@ciomp.ac.cn



刘瑞雪(1986—),男,山东滨州人,博士研究生,2009年于山东大学获得学士学位,主要从事视网膜自适应光学成像方面的研究。E-mail:lrx_86@163.com



宣　丽(1957—),女,江苏常州人,博士,研究员,博士生导师,主要从事液晶光学方面的研究。E-mail:xuanli@ciomp.ac.cn

夏明亮(1983—),男,甘肃庆阳人,博士,助理研究员,2011年于中国科学院长春光学精密机械与物理研究所获得博士学位,主要从事哈特曼波前探测器及液晶自适应光学系统控制方面的研究。E-mail:mingliangxia@hotmail.com