



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0059820
(43) 공개일자 2018년06월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G02B 21/00 (2006.01) *G01B 9/02* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
G02B 21/0028 (2013.01)
G01B 9/02029 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7009975
- (22) 출원일자(국제) 2016년09월12일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년04월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/051369
- (87) 국제공개번호 WO 2017/044969
국제공개일자 2017년03월16일
- (30) 우선권주장
62/217,508 2015년09월11일 미국(US)

- (71) 출원인
시몬 프레이저 유니버스티
캐나다 브이5에이 1에스6 브리티시 콜롬비아 베나
비 유니버시티 드라이브 8888 이노베이션 오피스
- (72) 발명자
사루닉, 마린코
캐나다 브리티시 콜롬비아 브이5에이 4제트1 베나
비 1201-9266 유니버시티 크레센트
지안, 이판
캐나다 브리티시 콜롬비아 브이5에이 0에이4 베나비
2707-7088 솔즈베리 애비뉴
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김정훈

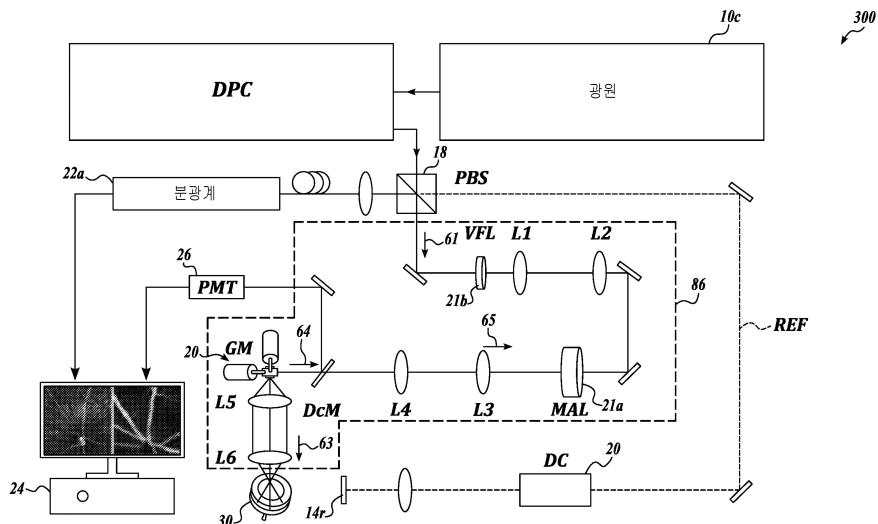
전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 코히렌스-케이트 파면-센서리스 적응 광학계 다중-광자 현미경 및 관련 시스템 및 방법

(57) 요약

일 실시 예에서, 센서리스 적응 광학 이미징 시스템은 광원, 파면 수정 엘리먼트를 갖는 광 전달 유닛, 및 광 소스에 의해 방출되고, 광 전달 유닛을 통해 전송되는 광에 기초하여 OCT 이미지를 획득하도록 구성되는 광 간섭 단층촬영(optical coherence tomography; OCT)을 포함한다. 상기 시스템은 또한 OCT 이미지를 처리하고, 파면 수정 엘리먼트의 파라미터들의 조정을 결정할 수 있는 프로세싱 유닛을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 시스템은 광 전달 유닛을 통해 전달되는 광에 기초하여 MPM 이미지를 획득하는 다중-광자 현미경(multi-photon microscopy; MPM) 센서를 포함한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

G01B 9/02038 (2013.01)

G01B 9/02044 (2013.01)

G01B 9/02067 (2013.01)

G01B 9/02091 (2013.01)

G02B 21/0076 (2013.01)

(72) 발명자

쿠아, 유니스 미셸

캐나다 브리티시 콜롬비아 브이5제이 4지6 베나비
7175 말버러 애비뉴

보노라, 스텔파노

이탈리아 파도바 35127 비아 베니에르 118

자와드즈키, 로버트 제이.

미국 캘리포니아 95834 새크라멘토 307 오이바디웨
이

명세서

청구범위

청구항 1

센서리스 적응 광학 이미징 시스템(sensorless adaptive optics imaging system)에 있어서,

광원(source of light);

적어도 하나의 과면 수정 엘리먼트를 갖는 광 전달 유닛(optical delivery unit);

상기 광원에 의해 방출되고 상기 광 전달 유닛을 통해 전송되는 광에 기초하여 광 간섭 단층촬영(Optical Coherence Tomography; OCT) 이미지들을 획득하도록 구성되는 광 간섭 단층촬영(OCT) 센서; 및

프로세싱 유닛;

-상기 OCT 이미지들을 처리하고,

상기 과면 수정 엘리먼트의 파라미터들의 조정을 결정하도록 구성됨-

을 포함하는 센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 광원에 의해 방출되고 상기 광 전달 유닛을 통해 전달되는 광에 기초하여 MPM(multi-photon microscopy) 이미지들을 획득하도록 구성되는 다중-광자 현미경(multi-photon microscopy; MPM) 센서를 더 포함하고, 상기 프로세싱 유닛은 상기 MPM 이미지들을 처리하도록 추가로 구성되는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 OCT A-스캔들(A-scans)의 획득은 상기 MPM 센서의 획득과 동기화되는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 OCT 이미지들 및 상기 MPM 이미지들은 공동-등록되는(co-registered)

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 5

제 2 항에 있어서,

상기 광 전달 유닛 내에 다이크로익 미러(dichroic mirror; DcM)를 더 포함하고, 상기 DcM은 상기 광을 분리하도록 구성되어 MPM 신호가 하나의 센서로 진행하고 OCT 신호가 다른 센서로 진행하는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 과면 수정 엘리먼트는 투과성이고, 동공을 한정하는 대물 렌즈들에 인접하여 위치하는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 7

제1항에 있어서,

타겟의 축 방향 운동은 획득 동안 트래킹을 사용하여 보상되는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 과면 수정 엘리먼트의 파라미터들의 조정은 초점 스팟 사이즈를 최소화하는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 과면 수정 엘리먼트의 파라미터들의 조정은 시스템 수차를 감소시키는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 과면 수정 엘리먼트의 파라미터의 조정은 제르니케 모드들(Zernike modes)에 기초하는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 제르니케 모드들은 디포커스(defocus), 난시(astigmatism) 및 코마(coma)를 포함하는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 과면 수정 엘리먼트의 파라미터들의 조정은 루코스 다항식들(Lukosz polynomials)에 기초하는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 과면 수정 엘리먼트의 파라미터들의 조정은 상기 과면 수정 엘리먼트에 자연적인 모드들에 기초하는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 14

제1항에 있어서,

상기 과면 수정 엘리먼트는 변형 가능한

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 15

제1항에 있어서,

적어도 하나의 파면 수정 엘리먼트는 다중-액추에이터 적응 렌즈(multi-actuator adaptive lens; MAL)인
센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 광 전달 유닛은 변형 가능한 가변 초점 렌즈(deformable variable focus lens; VL)를 더 포함하는
센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 17

제16항에 있어서,

하나의 파면 수정 엘리먼트는 우퍼(woofer)이고, 다른 파면 수정 엘리먼트는 트위터(tweeter)인
센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 18

제1항에 있어서,

적어도 하나의 파면 수정 엘리먼트는 투과성인
센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 19

제1항에 있어서,

상기 파면 수정 엘리먼트는 공간 광 변조기(spatial light modulator), 변형 가능한 미러(deformable mirror),
액정(liquid crystal) 및 디지털 마이크로-미러 디스플레이(digital micro-mirror display)로 구성된 그룹으로
부터 선택되는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 20

제1항에 있어서,

상기 파면 수정 엘리먼트는 상기 위상에 영향을 주는 공간 광 변조기인
센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 21

제1항에 있어서,

상기 프로세싱 유닛은 동공 분할을 사용하여 파면을 보정하도록 추가로 구성되는
센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 22

제2항에 있어서,

상기 MPM 이미지들 및 상기 OCT 이미지들에 대해 상이한 광원이 사용되는
센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 OCT 이미지들에 대한 광원이 턴온되는 동안 상기 MPM 이미지들에 대한 광원은 턴 오프되고, 반대의 경우도 마찬가지인

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 24

제22항에 있어서,

파면 보정은 OCT 광원 ON 및 MPM 광원 OFF로 수행되는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 25

제24항에 있어서,

상기 MPM 광원은 파면 보정이 수행된 후에 턴온되는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 26

제1항에 있어서,

상기 광 전달 유닛은 스캐닝 빔(scanning beam)을 전달하도록 구성되는 스캐닝 미러(scanning mirror)를 더 포함하는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 27

제25항에 있어서,

상기 스캐닝 빔은 눈의 동공에 전달되는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 28

제1항에 있어서,

상기 광원은 파장 가변 레이저(wavelength swept laser)인

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 29

제2항에 있어서,

상기 광원은 광대역 광원인

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 30

제1항에 있어서,

상기 OCT 센서는 고속 검출기인

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 31

제1항에 있어서,

상기 OCT 이미지들은 망막 이미지들인

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 32

제2항에 있어서,

상기 OCT 이미지들은 2-D B-스캔 이미지들을 포함하는 3-D OCT 볼륨 이미지들이고, 상기 2-D B-스캔 이미지들은 1-D A-스캔 이미지들을 포함하는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 33

제32항에 있어서,

상기 MPM 이미지들은 상기 3D OCT 볼륨 이미지를 내의 사용자-선택 깊이 영역으로부터 조명도(intensities)를 추출하고 맵핑함으로써 생성된 정면 이미지들(en face images)에 기초한 2-D C-스캔들(scans)인

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 34

제1항에 있어서,

상기 시스템은 기준 미러(reference mirror)를 갖는 기준 암(reference arm)을 더 포함하고, 상기 기준 미러의 위치는 코히レン스 게이팅(coherence gating)을 위해 조정되는

센서리스 적응 광학 이미징 시스템.

청구항 35

센서리스 적응 광학계를 사용하여 이미지들을 획득하는 방법에 있어서,

광 전달 유닛을 통해 광을 타겟으로 전송하는 단계-상기 광 전달 유닛은 적어도 하나의 파면 수정 엘리먼트를 포함함-;

OCT 센서에 의해 타겟의 OCT A-스캔들(scans)을 획득하는 단계;

OCT A-스캔 이미지들을 2-D OCT B-스캔 이미지들로 어셈블링하는 단계;

상기 OCT B-스캔 이미지들을 3-D OCT 볼륨으로 어셈블링하는 단계;

상기 3-D OCT 볼륨 내에서 적어도 하나의 OCT 2-D C-스캔 이미지를 선택하는 단계;

상기 OCT 2-D C-스캔 이미지의 메리트 함수들(merit functions)을 결정하는 단계; 및

상기 파면 수정 엘리먼트를 조정하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서,

상기 파면은 제르니케 모드들에 의해 표현되는

방법.

청구항 37

제35항에 있어서,

상기 제르니케 모드들의 계수들은 상기 OCT 2-D C-스캔 이미지들의 메리트 함수들에 기초하여 선택되는

방법.

청구항 38

제37항에 있어서,

상기 메리트 함수들은 제르니케 모드들의 최적 계수들을 얻기 위해 힐 클라이밍 알고리즘(hill climbing algorithm)을 사용하여 처리되는

방법.

청구항 39

제35항에 있어서,

다중-광자 현미경(multi-photon microscopy; MPM) 2-D C-스캔 이미지들을 획득하는 단계
를 더 포함하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서,

MPM 2-D C-스캔 이미지들을 평균화하는 단계
를 더 포함하는 방법.

청구항 41

제39항에 있어서,

상기 OCT 이미지들 및 상기 MPM 이미지들을 공동-등록하는(co-registering) 단계
를 더 포함하는 방법.

청구항 42

제39항에 있어서,

상기 OCT 1-D A-스캔들은 고속 검출기에 의해 획득되고, 상기 MPM 2-D C-스캔 이미지들은 광 증배관(photo-multiplier tube; MPM) 검출기에 의해 획득되는

방법.

청구항 43

제39항에 있어서,

상기 MPM 2-D C-스캔 이미지들은 OCT 볼륨 내의 상기 사용자-선택 깊이 영역으로부터 조명도(intensities)를 추출하고 맵핑함으로써 생성된 정면(en face)에 기초하는
방법.

청구항 44

제39항에 있어서,

상기 MPM 2-D C-스캔 이미지들은 3-D OCT 볼륨 내에서 사용자-선택 깊이 영역으로부터 조명도(intensities)를 추출하고 맵핑함으로써 생성된 정면 이미지들(en face images)에 기초하는
방법.

청구항 45

제35항에 있어서,

상기 파면 수정 엘리먼트는 다중-액추에이터 적응 렌즈(multi-actuator adaptive lens; MAL)인

방법.

청구항 46

제35항에 있어서,

가변 초점 렌즈(variable focus lens; VL)를 더 포함하는

방법.

청구항 47

제35항에 있어서,

상기 과면 수정 엘리먼트는 투과성인

방법.

청구항 48

제35항에 있어서,

상기 광 전달 유닛은 스캐닝 빔을 전달하도록 구성된 스캐닝 미러를 포함하는

방법.

청구항 49

제35항에 있어서,

파장 가변 레이저(wavelength swept laser)에 의해 광을 발생시키는 단계를 더 포함하는

방법.

청구항 50

제35항에 있어서,

광대역 광원에 의해 광을 발생시키는 단계를 더 포함하는

방법.

청구항 51

제48항에 있어서,

상기 스캐닝 미러는 스캐닝 빔을 눈의 동공에 전달하도록 구성되는

방법.

청구항 52

제39항에 있어서,

상기 MPM 2-D C-스캔 이미지들은 상기 OCT 2-D C-스캔 이미지들에 대한 광 에너지와 다른 광 에너지를 필요로 하는

방법.

청구항 53

비 일시적 컴퓨터 판독 가능 매체에 있어서, 그 구성들이 컴퓨터로 하여금 센서리스 적응 광학계(sensorless adaptive optics)를 사용하여 이미지들을 획득하고 처리하도록 하고, 상기 이미지들은:

광 전달 유닛(a n)을 통해 광을 타겟으로 전송하는 단계-상기 광 전달 유닛은 적어도 하나의 과면 수정 엘리먼트를 포함함-;

OCT 센서에 의해 타겟의 1-D 깊이 프로파일의 OCT A-스캔들(scans)을 획득하는 단계;
 상기 OCT A-스캔들을 2-D OCT B-스캔 이미지들로 어셈블링하는 단계;
 상기 OCT B-스캔 이미지들을 3-D OCT 볼륨으로 어셈블링하는 단계;
 상기 3-D OCT 볼륨 내에서 적어도 하나의 OCT 2-D C-스캔 이미지를 선택하는 단계;
 상기 OCT 2-D C-스캔 이미지의 메리트 함수들(merit functions)을 결정하는 단계; 및
 메리트 함수들에 기초하여 과면 수정 엘리먼트를 조정하는 단계
 를 포함하는 방법에 의해 획득되고 처리되는 비 일시적 컴퓨터 편독 가능 매체.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 일반적으로 영상 획득 및 처리에 관한 것으로, 특히 눈의 영상-기반 진단을 위한 방법 및 장치에 관한 것이다.
- [0002] 본 출원은 2015년 9월 11일자로 출원된 미국 특허 출원 제62/217508호의 우선권을 주장하며, 그 전체가 본원에 참조로서 명시적으로 포함된다.

배경 기술

- [0003] 다중-광자 현미경(Multi-Photon Microscopy; MPM)은 분자 특이적 콘트라스트를 갖는 생물 표본에서 3-D 이미지들을 획득하는데 사용되는 이미징 기술이다. 빠른 현미경 검사(vivo microscopy)를 위한 MPM의 사용은 망막(안구 뒤의 빛에 민감한 조직)의 비 침습 진단 영상과 같은 응용을 포함하는 단일 광자 현미경 검사에 비해 여러 잠재적인 이점을 갖는다. 단일 광자 여기 형광이 있는 기준 현미경과 비교하여, MPM은 조직 산란 및 흡수가 낮은 근적외선(Near Infrared; NIR)으로 더 긴 파장의 빛을 사용한다. 근적외선 빛의 사용은 가시 파장에 민감한 광전도 안료를 포함하는 망막을 이미징하는데 특히 유용하다. 단일 광자 프로세스와 달리, 2-광자 여기 형광(Two-Photon Excited Fluorescence TPEF)과 같은 MPM 기술은 광학 단면 효과를 제공하는 방사 조도가 가장 높은 초점 주변의 좁은 축 방향 범위에서만 발생한다. 하지만, 안구 조직에서의 MPM 이미징의 단점은 비선형 효과를 유도하는데 필요한 높은 필스 에너지이다. 따라서 입사 노출 에너지를 최소화하는 것이 비-침습적 이미징, 특히 망막의 섬세한 조직에 중요하다.
- [0004] MPM은 낮은 레벨의 초점 이탈 산란에 의해 비교적 영향을 받지 않지만, 샘플 및 광학 경로로부터의 과면 수차는 초점 스폷을 흐리게 만든다. MPM 신호는 접속된 스폷 사이즈에 2차적으로 비례하기 때문에, 큰 개구 수를 가진 회절-제한 초점에 접근하기 위해 과면 성형을 통해 신호 대 잡음비의 현저한 개선이 달성될 수 있다.
- [0005] 일부 기준의 기술은 MPM에 적응 광학(Adaptive Optics; AO)을 적용하여 굴절 이상을 보정하고 조직에서 회절 제한된 초점을 촉진한다. 이러한 종래의 AO 시스템은 과면 수차를 검출하기 위해 HS-WFS(Hartmann-Shack Wavefront Sensor)를 사용하고, 폐쇄형 피드백 루프 제어에서, 변형가능 미러와 같은 적응 형 엘리먼트의 형상을 안내하여 검출된 과면 수차를 보정한다. HS-WFS는 후방-반사(back-reflections)에 민감하기 때문에, 종래의 AO 시스템은 렌즈 대신 곡면 거울을 사용하고, 장 초점 거리를 사용하여 축외 수차를 최소화한다. 또한, 과면 센서의 사용은 변형 가능한 엘리먼트인, WFS와 시스템의 동공면의 광학적 결합을 필요로하는 시스템에 상당한 설계 제약을 가한다. 추가적으로, 두꺼운 조직 샘플 또는 다중-레이어 샘플이 과면 측정 기능에 부정적인 영향을 주기 때문에, HS-WFS는 일반적으로 샘플에 단일 산란면이 있는 경우에만 유용하다.
- [0006] 또한, 종래의 MPM 기술은 고출력 레이저 여기 에너지를 사용하는 이미지 획득에 비교적 긴 시간, 예를 들어, 6 - 7 분이 필요할 수 있다. 따라서, 이러한 종래의 기술은 환자의 눈을 상대적으로 긴 기간 동안 높은 스트레스를 받게 한다.
- [0007] 따라서, 상대적으로 빠르고, 망막에 높은 광-유도 스트레스를 야기하지 않는 안구 이미징 방법, 시스템 및 장치가 여전히 필요하다.

발명의 내용

도면의 간단한 설명

[0008]

전술한 측면들 및 본원에 개시된 주제의 많은 부수적인 이점들은 첨부된 도면과 함께 고려될 때, 다음의 상세한 설명을 참조함으로써 더 잘 이해될 것이며, 더욱 쉽게 이해될 것이다:

도 1 내지 도 3은 본 개시된 기술의 실시예들에 따른 이미지 획득 시스템들의 개략도이다.

도 4는 본 개시된 기술의 일 실시예에 따라 획득된 눈의 샘플 단면도이다.

도 5a 및 5b는 본 개시된 기술의 일 실시예에 따른 이미지 획득 및 분석의 흐름도이다.

도 6a 내지 도 6f는 본 개시된 기술의 일 실시예에 따라 획득된 이미징 아이 팬텀(imaging eye phantom)의 구조들의 샘플 이미지들이다.

도 7a 내지 도 7c는 본 개시된 기술의 일 실시예에 따라 획득된 눈의 망막의 샘플 이미지들이다.

도 7d는 본 개시된 기술의 일 실시예에 따른 단계들에 대한 이미지 강도의 그래프이다.

도 8a 내지 8d는 본 개시된 기술의 일 실시예에 따라 획득된 눈의 망막의 샘플 이미지들이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009]

대표적인 이미지 획득 및 프로세싱 시스템의 다양한 실시예의 특정 세부사항들 및 관련 방법들이 아래에서 설명된다. 시스템 및 방법들은 눈의 이미징 및 진단에 사용될 수 있다. 관련 기술 분야의 당업자는 또한 그 기술이 추가적인 실시예들을 가질 수 있고, 이러한 기술이 도 1 내지 도 8g를 참조하여 아래에서 설명되는 실시예들의 몇 가지 세부사항 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다.

[0010]

효과적이기 위해서는, 망막 영상을 위한 적응 광학계(Adaptive Optics; AO)와 다중-광자 현미경(Multi-Photon Microscopy MPM)의 조합이 빠르고(초 단위로), 망막에서의 고-에너지 레이저 노출을 최소화해야 한다. 통상의 기술자는 적응 광학계 또는 파면 수정 엘리먼트(예를 들어, 적응 렌즈, 적응 거울, 적응형 액정)가, 초점의 초점 길이, 사이즈 및 왜곡 등과 같은, 광학 시스템의 광학 특성들을 변경/조정하기 위해, 동위상면(phase front), 수차 등을 수정하도록 빛에 작용할 수 있다는 것을 알 것이다. 본 기술의 일부 실시예에서, MPM 이미징은 분리 된 검출 시스템을 사용하는 동일한 광원을 사용하는 깊이-해상도 파면 센서리스 AO(Depth-Resolved Wavefront Sensorless; WSAO)와 결합되지만 검출 시스템은 별도이다. WSAO는 일반적으로 AO 자체의 일부이거나 연관된 광 센서에 의존하지 않고도 자체 광학 특성을 변경할 수 있다. MPM 현미경 검사에 사용되는 빛은 일반적으로 웨토초 수준의 지속시간에 있는 펄스 열을 포함한다. 웨토초 펄스 레이저는 코히런스(coherence) 길이가 미크론 정도인 광 간섭 단층촬영(Optical Coherence Tomography; OCT)에 적합한 대역폭(수십 나노 미터)을 갖도록 선택될 수 있다. 샘플로부터 후방-산란된 여기 광의 일관된 검출은 샘플의 OCT-유사 횡단 시각화를 가능하게 한다. 적어도 일부 실시예에서, OCT 검출의 고감도로 인해, 샘플의 횡단면 프로파일이 포커싱된 범위보다 훨씬 크게 시각화될 수 있다.

[0011]

OCT 이미지들은 샘플에서 여기 범의 이미지-유도된 WSAO 수차 보정에 사용될 수 있다. OCT 검출에 사용된 후방-산란 광은 단일 광자 프로세스이기 때문에 OCT 이미지들은 저전력에서 획득될 수 있다. 수차 보정 후, 여기 레이저의 강도는 전용 고감도 검출기를 사용하여 획득되는 MPM 이미징을 수행하기 위해 증가될 수 있다. MPM 및 OCT 이미지 획득 서브-시스템은 획득 동안 이미지들의 정확한 공동-등록을 보장하기 위해 동일한 소스 및 광 전달 유닛 전달 광학계(WSAO를 포함함)를 공유할 수 있다.

[0012]

도 1은 본 개시된 기술의 실시예에 따른 이미지 획득 시스템(100)의 개략도이다. 간단히 언급하면, 도 1은 소스 암 내에 광원(10a), 기준 암(reference arm)(REF) 내의 미러(14r), 광학 전달 유닛(86) 내의 샘플(30) 상의 광을 지향시키는 광 전달 유닛, 검출 암 내의 분광계(다시 말해, OCT 센서 또는 검출기)(22a), 및 범 스플리터(18)를 포함한다. 범 스플리터는 광원(source-light)을 기준 암 및 광 전달 유닛으로 분할한다. 기준 미러는 일반적으로 기준 암의 경로-길이를 늘리거나 줄이기 위해 앞뒤로 움직일 수 있도록 이동 스테이지(translation stage)에 설치된다. 기준 거울 및 샘플로부터 돌아오는 광-빔은 범-스플리터로 되돌아 가고, 소스 및 검출기 암들로 더 분리된다. 광원은 광대역 광원일 수 있다. 예를 들어, 광원의 전폭-반-최대(Full-Width-Half-Max; FWHM) 스펙트럼 폭은 10nm 내지 150nm의 범위 일 수 있다.

[0013]

스펙트럼 영역 OCT 시스템들은 샘플 및 기준 암들에서 반환된 광으로부터 생성된 간섭을 측정하기 위해 분광 검출 방법을 사용한다. 일반적으로, 검출기 암을 나가는 간섭 광은 격자를 통해 분산된다. 스펙트럼은 라인-스캔

카메라를 사용하여 획득된다. 결과적인 스펙트럼은 깊이 의존성(다시 말해, 축 방향) 반사율 프로파일(A-스캔들(scans))을 얻기 위한 역 푸리에 변환 및 관련 신호 처리(간접계 신호의 복소 포락선(complex envelope) 획득과 같은)를 위해 프로세서로 전송 될 수 있다. 축 해상도는 일반적으로 약 3-10 μm 의 소스 코히런스 길이에 의해 결정된다. 프로브 빔을 표본 또는 생물학적 조직을 가로 질러 축 방향으로 스캐닝하는 동안, 획득된 축 방향 반사 프로파일의 시퀀스로부터 2 차원 단층 이미지들(B-스캔들(B-scans))이 생성된다. 도 1에 도시된 시스템의 세부사항이 아래에서 설명된다.

[0014] 광원(source light)(10a)은 레이저(예를 들어, Menlo Systems, Germany에 의한 1560 nm 펨토초 레이저)를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 레이저는 레이저 출력에서 120 nm(또는 다른) 대역폭 및 47 fs(또는 다른) 펄스 지속 기간을 가질 수 있다. 광원(10a)은 또한 광원을 예를 들어 1560nm에서 780nm까지 주파수-배가 시키기 위한 2차-고조파-발생(Second-Harmonic-Generating; SHG) 모듈(도시되지 않음)을 포함할 수 있다. 아래에서 더욱 상세히 설명된 것과 같이, MPM 여기 소스뿐만 아니라 OCT 광원으로 780 nm의 광장이 사용될 수 있다. 도시된 실시예에서, MPM 신호(일반적으로 더 짧은 펄스는 더 큰 MPM 신호를 제공함)를 최소화하도록, 780nm 광은 광학 엘리먼트들로부터 그룹 지연 분산을 보상하고, 샘플에서 대략적인 변환-제한 펄스 주기를 제공하기 위해 분산-사전-압축(Dispersion-Pre-Compression; DPC)(16)을 통해 지향된다. 일부 실시예에서, 분산 사전 압축은 상이한 샘플, 예를 들어 마우스 아이(mouse eye)를 수용하도록 조정 가능할 수 있다. 펄스 분산 사전-보상 후에, 광은 펠리클 빔 스플리터(Pellicle Beam Splitter; PBS)(18)에 의해 분할될 수 있다. 일부 실시예에서, 빔(50) 내의 전력의 95 % (또는 다른 비율)는 빔(53)으로서 광 전달 유닛을 통해 샘플을 향하여 지향될 수 있고, 전력의 5 %(또는 다른 비율)는 빔(51)으로서 기준 암(REF)을 향하고, 이것은 빔(52)으로서 PBS(18)를 통해 다시 반사하고, 추가로 빔(57)으로서 미러들(14a 내지 14c)로 반사한다. "빔(bean)" 및 "광(beam)"이라는 용어는 가시 또는 비가시(예를 들어, 적외선) 스펙트럼에서 전자기 복사를 나타내기 위해 본 출원에서 상호 교환 적으로 사용된다.

[0015] 일부 실시예에서, 광 전달 유닛(86)은 눈(30) 내의 샘플의 표면을 가로 질러 광을 스캔하기 위해 하나 이상의 스캐닝 미러들(20) 예를 들어, 갈바노미터-스캐닝 미러들(Galvanometer-Scanning Mirrors)(GM) 또는 MEMS 스캐닝 미러들을 가질 수 있다. 초점 거리가, 예를 들어 60mm 및 200mm인 두 개의 렌즈들(f_1 및 f_2)은 공액면(conjugate plane)을 GM로부터, 초점 거리가 예를 들어 8mm 인 대물 렌즈(f_{obj})로 릴레이(relay) 할 수 있다. 또한, 미러(14d)는 스캐닝 미러들(20)로부터 나오는 광을 PBS(18)로 지향한다. 적응 광학계(Adaptive Optics; AO) 렌즈 또는 변형 가능한 미러(21)와 같은 파면 수정기, 예를 들어 다중-액추에이터 적응 렌즈(Multi-actuator Adaptive Lens; MAL)는 대물 렌즈(f_{obj})에 인접하여 배치될 수 있다. 당업자는 다른 적절한 유형의 파면 수정기 또는 적응 엘리먼트들 또는 적응 광학계 엘리먼트들 또는 적응 광학계, 예를 들어, 액정 공간 광 변조기, 변형 가능한 미러, 또는 임의의 다른 공간 광 변조기, 예를 들어, 수차 보정 및 파면 최적화를 위해 파면을 수정하는데 사용될 수 있는 위상 및/또는 강도에 영향을 미치는 디지털 마이크로 미러 디스플레이를 알 것이다. 적어도 일부 실시예에서, 투과성 변형 가능 컴포넌트 또는 파면 수정기(예를 들어, 렌즈인 적응 광학계(adaptive optics)(21))는 콤팩트 광학 구성을 가능하게 하고, 이것은 시력 과학 실험실 또는 임상 설정에서 이러한 기술을 사용할 때 중요할 수 있다. 적응 광학계에 대해 투과성 엘리먼트들을 사용하는 이점은, 추가의 광학 릴레이를 필요로 하지 않는 미리 정의된 동공면에 인접하게 파면 수정(또는 보정) 엘리먼트가 배치될 수 있고, 따라서 광학 시스템(100)의 끝 프린트를 더 감소 시킨다는 것이다.

[0016] 후방 산란된 여기 광(54)은 다이크로익 미러(dichroic mirror; DcM)에 의해 광(56)으로서 다시 전송될 수 있고, 스캐닝 미러(20)에서 디-스캔될 수 있다. 디-스캐닝된 빔은 빔 스플리터(18)에서 기준 암 광(52)으로 재결합되고, 광(57, 58)으로서 분광계(22a)(OCT 센서라고도 함)로 지향된다. 샘플 광(56) 및 기준 광(52)은 분광계 검출기(22a) 상에 간접 패턴을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 간접 패턴은 연관된 소프트웨어와 함께 그래픽 프로세싱 유닛(Graphical Processing Unit; GPU)(24)을 사용하여 단면 이미지들로 처리될 수 있다. 일부 실시예에서, 중앙 처리 장치(Central Processing Unit; CPU) 또는 GPU/CPU 조합은 관련 소프트웨어와 함께 사용될 수 있다. 일부 다른 실시예에서, 관련 소프트웨어와 함께 임베디드 프로세서 또는 FPGA(Field Programmable Gate Array) 프로세서 또는 주문형 집적 회로(Application Specific Integrated Circuit; ASIC)가 사용될 수 있다.

[0017] 후방 산란된 여기 광(54)은, 스캐닝 미러(20)에 의한 디-스캐닝 없는 광-배율 튜브(Photo-Multiplier Tube; PMT)(26)와 같은 검출기 또는 MPM 센서로 다이크로익 미러(DcM)에 의해 광(55)으로서 반사되는 샘플(30)로부터의 2-광자 여기 형광 방출을 포함한다. 일부 실시예에서, 2-광자 여기 형광(또는 다중-광자 신호)은 스캐닝 미러들에 의해 디-스캐닝될 수 있다. PMM 대신에 임의의 다른 광 검출기를 MPM 센서로 사용할 수 있다. 일부 실시

예에서, 쇼트-패스 필터(Short-Pass Filter; SPF) 및 포커싱 렌즈(f_3)는 잔여 여기 광을 거부하기 위해 PMT(다시 말해, MPM 센서)에 앞서 배치된다. 많은 실시예에서, 후방 산란된 여기 광(54)은 여기 광 및 2-광자 여기 형 광 광 모두를 포함한다. 여기 광은 2차 또는 3차 고조파 발생 광과 같은 다중-광자 광을 포함할 수 있다. 또한, 여기 광은 2-광자 여기 형광 광보다 몇 배 많은 에너지를 전달할 수 있다. 따라서, SPF는 2-광자 여기 형광 광 또는 다중-광자 광만을 PMT 검출기(다시 말해, MPM 센서)로 보내는데 사용될 수 있다.

[0018] 일부 실시 예에서, OCT A-스캔들의 획득은 MPM 센서의 획득과 동기화되고, 이것은 OCT 및 MPM 이미지들이 모두 올바르게 등록된다.

[0019] 인간의 눈에 광 전달을 위한 이중 파면 수정 엘리먼트들을 사용하여 기술된 광학 시스템은 WSAO에 대한 OCT 이미지들을 사용하여 수차 보정을 갖는 MPM 이미징에 용이하게 적용될 수 있다. 수차 보정의 중요성은, 망막으로부터의 MPM 신호를 생성하는데 필요한 광 에너지를 최소화하기 위해, 망막의 최소 가능한 초점 위치를 유지하도록 강조된다(회절은 완전한 동공 조명으로 제한됨).

[0020] 비선형 프로세스를 여기시키기 위해, 짧은 지속 시간의 펄스 광원이 바람직할 것이다. 광 배율 튜브와 같은 고감도 MPM 센서는 최종 렌즈와 피검자의 눈 사이에 위치하고, 다이크로익 미러를 사용하여 눈으로부터의 2-광자 여기 형광(Two-Photon Excited Fluorescence; TPEF)을 반사하지만 여기 빔을 통과시킨다. 수차 보정 단계 동안 레이저 출력이 감소 될 수 있다. 대안적으로, 인간에 대한 최소 전력 노출 수준을 유지하기 위한 기준이 임상전의 이미징의 경우보다 훨씬 중요하기 때문에, 동일한 파장의 두 번째 저전력 연속파(Continuous Wave; CW) 광대역 광원이 펨토초 레이저 입력과 함께 정렬될 수 있다; 저전력 소스는 펨토초 레이저를 끈 상태로 최적화하기 위해 사용될 수 있으며, 수차 보정이 이루어진 후에는 저전력 레이저를 끄고 MPM 이미징을 위해 펨토초 레이저를 켜 수 있다.

[0021] 도 2는 본 개시된 기술의 일 실시예에 따른 이미지 획득 시스템(200)의 개략도이다. 간략하게 말하면, OCT 시스템(200)에서, 광대역 광원(예를 들어, 도 1의 광원(10a))은 조정가능한 주파수 광원(10b)으로 대체된다. 검출기 어레이(예를 들어, 도 1의 분광계(22a))는 단일 검출기(22b)(또는 평형 검출용 이중 검출기)로 대체된다. 일부 실시예에서, 그레이팅은 도 2의 시스템에서 필요하지 않을 수 있다. 상기 소스(10b)의 파장은 중심 파장을 중심으로 전형적으로 10 nm 내지 100 nm의 스펙트럼 범위 내에서 비교적 신속하게(예를 들어, 10 kHz -1 MHz의 속도로) 조정될 수 있다. 순시 선폭(조정가능한 필터의 스펙트럼 범위)은 일반적으로 0.1nm보다 좋다. 일부 실시예에서, 이러한 소스의 평균 전력은 일반적으로 어플리케이션에 따라 0.1mW 내지 40mW의 범위이다. 상기 소스(10b)는 전기적으로 동작될 수 있다. 아날로그 디지털 변환기(Analog to Digital Converter; ADC)를 추가하여 후속 디지털 처리를 위한 검출기 전류를 디지털화 할 수 있다. 도 2에 도시 된 시스템의 세부 사항들이 아래에서 설명된다.

[0022] 검출기(22b)(OCT 검출기 또는 고속 검출기 또는 OCT 센서라고도 함)는 광을 전기로 변환하는 광-다이오드일 수 있다. OCT 센서 또는 검출기는 최대 수백 MHz의 대역폭을 가진 고속 검출기 일 수 있다. OCT 센서 또는 검출기는 0.1-2 GSamples/second 의 변환 속도로, 고속 아날로그-디지털(A/D) 변환기, 예를 들어, 8-비트 또는 12-비트 변환기와 결합될 수 있다. 상대적으로 높은 변환율은 10,000 lines/s에서 100 만 lines/s의 전형적인 라인-속도(A-스캔들의 획득 속도)를 달성하는 데 도움이된다.

[0023] 눈(30) 내의 망막을 이미징하는 광원(10b)은 파장-변환 레이저(wavelength-swept laser)(예를 들어, 1060 nm를 중심으로 하는 80 nm 광원의 전폭-반-최대(Full-Width-Half-Max; FWHM) 스펙트럼을 갖는 Axsun Inc. 의 파장 스위프 레이저). 일반적으로, 파장-변환 레이저에 의해 생성된 광의 파장은 협 대역이지만, 또한 시간의 함수, 다시 말해 주어진 시간주기에서의 파장 스윕(sweep)이다. 일부 실시예에서, 광원의 라인 속도는 약 50 %의 둑티 사이클을 갖는 100kHz 일 수 있다. 이미징 속도를 증가시키기 위해, 실시간으로 A-스캔들을 정렬하도록 FBG(Fiber Bragg Grating)와 함께 '이중 버퍼링' 접근법이 일부 실시예에서 구현될 수 있다.

[0024] OCT 시스템(200)은 광 전달 유닛(86) 및 기준 경로(REF)를 포함한다. 광 전달 경로(86b)는 이미지화되는 대상의 눈동자에(예를 들어, 눈(30)에) 스캐닝 빔(71)을 전달하기 위해 파면 수정 엘리먼트(21a 및 21b)(예를 들어, 변형 가능한 렌즈(MAL 및 VL), 릴레이 렌즈들(f_1-f_6), 및 스캐닝 미러들(20)(예를 들어, 검류계 장착 거울(Galvanometer mounted Mirrors; GM))을 포함할 수 있다. 파면 수정 엘리먼트(21a)는 콜리메이팅 렌즈(collimating lens)(L_{c2})의 위치에 배치될 수 있으며, 이것은 광섬유로부터의 광(70)을 시준한다. 이러한 광학 평면은 광학 릴레이를 통해 적응 광학 엘리먼트 또는 파면 수정기(21b)(예를 들어, ARCTIC 316-AR850, Lyon, France의 변형 가능한 가변 초점 렌즈 VL)에 접합된다. 일부 실시예에서, 이중 파면 수정 엘리먼트(21a 및 21b)

b)는 '우퍼-트위터(woofer-tweeter)' 적응 광학 시스템을 생성할 수 있다. 예를 들어, 파면 수정 엘리먼트(21b)(VL 또는 "우퍼")는 저차 수차(low order aberrations)를 보정할 수 있는 반면, 파면 수정 엘리먼트(21a)는 고차 수차(higher order aberrations)(MAL 또는 "트위터")를 보정할 수 있다. 두 개의 추가적인 레레이이는 광학 평면을 스캐닝 미러(20)(예를 들어, XY 갈바노미터가 미러 GM 또는 MEMS 스캐닝 미러들 또는 범을 스캐닝 하는 다른 방법)에 부착하고, 이후 대상의 눈동자에 접합 시키는데 사용된다. 일부 실시예에서, 동공에서의 $1/e^2$ 범 직경은 약 5mm이다. 돌아오는 광(72)은 광학 요소들을 통해 다시 전파되고, 기준 경로(REF)로부터의 기준 범과 함께 OCT 센서 또는 검출기(22b)에 의해 획득될 수 있다. 일부 실시예에서, 광섬유 커플러들 FC1 및 FC2는 광섬유-순환기들(fiber-optic circulators)로 대체 될 수 있다.

[0025] 일부 실시예에서, 파면 수정 엘리먼트(21b)(예를 들어, 가변 초점 렌즈)는 기계적으로 움직이는 렌즈 또는 동공 평면 없이 대략 -6 디옵터까지 대상의 눈의 변화를 수용 할 수 있다. 일부 실시예에서, 가변 초점 렌즈(21b)의 비선형성 및 비교적 느린 응답 시간으로 인해, 초점은 안내로서의 단면 OCT 이미지를 사용하여 관심 망막 층에 수동으로 조절될 수 있다. 망막 내의 초점 위치는 렌즈의 형태가 변화함에 따라 층의 밝기가 동적으로 변하면서 쉽게 관찰된다.

[0026] 일부 실시예에서, 렌즈는 Thorlabs Inc. 및 Edmund Optics, Inc.의 표준 색변환 더블릿(standard achromatic doublets)일 수 있다. 광학 전달 유닛의 전체 길이는 1.5m일 수 있고, 슬릿 램프베이스(slit lamp base)에 장착된 광학 브래드 보드에 적합하도록 접힐 수 있으며, 따라서 대상의 눈에 대한 이미징 시스템의 3 차원 변환을 제공한다. 광학 전달 유닛은 친-레스트(chin-rest) 및 3 차원 자유도를 갖도록 기계적으로 설계 및 어셈블리될 수 있다. 일부 실시예에서, 최종 광학 레이의 직경에 의해 제한되는 시야는 $4^\circ \times 4^\circ$ 이다. 적절한 렌즈들을 사용하여 원하는 대로 시야를 확장하거나 축소할 수 있다.

[0027] 다중-광자 현미경(Multi-Photon Microscopy; MPM)에 사용되는 경우, 도 1을 참조하여 도시된 바와 같이, OCT 엔진은 펄스 펨토초 레이저 및 분광계 기반 OCT 센서/검출 시스템으로 변형될 수 있다. 도 2 및 도 1에 도시된 실시예에서, OCT 데이터는 GPU(Graphics Processing Unit) 플랫폼 및/또는 CPU 플랫폼을 사용하여 실시간으로 처리되고 표시될 수 있다. 일부 실시예에서, GPU 프로세싱은 파면 수정기에 대한 제어, 메리트 함수 계산 및 소프트웨어에서의 망막 위치의 실시간 축 추적과 통합될 수 있다.

[0028] OCT의 위의 구현에서, 푸리에 영역(Fourier Domain; FD)은 종종 분광계 기반(Spectrometer Based; SD) OCT와 교환 가능하게 사용된다. 또한, FD는 때때로 SD 및 파장 가변 스윕트 소스(Swept Source; SS) OCT를 모두 설명하는 데 사용된다. SS OCT의 또 다른 용어는 OFDI(Optical Frequency Domain Imaging)이다. 일부 실시예들에서, 이러한 기술들은 이하에서 설명되는 시간 영역(Time Domain; TD) OCT에 상보적일 수 있다.

[0029] 시간 영역 OCT에서, 광원은 일반적으로 광대역 소스이다. 축 방향(또는 깊이) 거리 측정은, 단일 검출기(또는 평형 검출용 이중 검출기)와 같은 OCT 센서를 사용하여 간접계 신호를 동시에 모니터링하는 동안 참조 미러를 앞뒤로 지속적으로 움직여서(일반적으로 동력 전달 스테이지 사용) 수행할 수 있다. 간접계 신호는 A-스캔들을 생성하기 위해 (프로세서 외부 또는 내부에서) 복조된다. 프로브 범을 표본 또는 생물학적 조직을 가로질러 축 방향으로 스캐닝하는 동안 획득된 축 방향 반사 프로파일의 시퀀스로부터 2 차원 단층 이미지들(B-스캔들)이 생성된다. 따라서, 일부 실시예들에서, 도 1 내지 도 3의 OCT 시스템들은, 예를 들어, 참조 미러를 이동 가능하게 하고, 도 2에서 또는 도 1 및 도 3에서 분광기를 교체하는 것과 같이 단일 검출기(또는 이중 평형 검출기)와 같은 OCT 센서를 사용함으로써 시간 영역 OCT로 대체 될 수 있다. 광원은 광대역 소스일 수 있다. 따라서, 기준 암은 기준 미러를 가지며, 기준 미러 위치는 OCT A-스캔뿐만 아니라 B-스캔 및 3-D 볼륨을 생성하고 코히런스 게이팅에 대하여 조정된다.

[0030] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 이미지 획득 시스템(300)의 개략도이다. 도시된 실시예는 일반적으로 도 2에 도시된 실시예와 유사하다. 시스템(300)은 광원(10c)에 의해 방출된 광의 경로에 두 개의 파면 수정 엘리먼트(21a, 21b)를 포함한다. 일부 실시예에서, 파면 수정 엘리먼트(21a, 21b)는 "트위터-우퍼"쌍으로서 동작할 수 있다. 예를 들어, 파면 수정 엘리먼트(21b)(VFL 또는 "우퍼")는 저차 수차를 보정 할 수 있는 반면, 파면 수정 엘리먼트(21a)는 고차 수차(MAL 또는 "트위터")를 보정 할 수 있다. 예시된 실시예에서, 고차 수차 보정뿐만 아니라 초점의 미세 조정을 위해 적응 광학(또는 파면 보정) 엘리먼트(21a)(MAL)가 사용되었다. 일부 실시예에서, 보정된 모드는 각각 제르니케 모드 4, 3, 5, 7, 8, 12, 6, 9에 상응하는 디 포커스, 두 개의 난시, 두 개의 코마, 구 및 두 개의 트레포일들(trefoils)일 수 있다. 높은 모드들은 제한없이 수정할 수도 있다. 우리는 제르니케 모드에 대해 언급하고 있지만 제안된 발명은 파면을 설명하는 다른 방법에도 적용할 수 있다. 예를 들어, 제르니케 모드에 대한 대안은 다른 직교 기초 세트, 예를 들어, 루코스 다향식일 수 있다. 일부 다른 실시예들에

서, 비-직교 기반이 또한 사용될 수 있다. 모든 파면 수정 엘리먼트에는 고유한 자연 모드가 있다. 이러한 모드는 직교일 수 있지만 반드시 필요한 것은 아니다. 때로는 이러한 모드가 직각이 아닐 수도 있다. 모드는 파면에 영향을 주는 액추에이터 기능과 적응 또는 파면 수정 엘리먼트의 선형 조합일 수 있다. 때로는 파면 수정기가 이러한 모드를 사용하여 작동하는 것이 더 편리할 수 있다. 일부 실시예에서, "우파" 및 "트위터"의 상대 위치는 도시된 위치와 관련하여 상호 교환 될 수 있다.

[0031] 도 4는 본 개시된 기술의 일 실시예에 따라 획득된 인간의 눈의 샘플 단면도(400)이다. 5 명의 연구 지원자들이 촬영되었다. 각막의 최대 출력은 $750 \mu\text{W}$ 였다. 망막 영상은 방습 없이 시행되었다. 파장이 가시 광선 스펙트럼 밖에 있었기 때문에, 영상 빔은 동공을 수축시키지 않았고, 동공이 5mm보다 큰 대상은 쉽게 이미지화될 수 있다. 이미징은 이마와 친 레스트(chin rest)가 있는 테이블에 앉은 채로 수행되었고; 이미징하는 동안 바이트 바를 사용하지 않았다. 오퍼레이터는 적외선 광선의 위치를 관찰할 수 있는 동공 카메라의 안내에 따라 이미징 빔을 대상의 눈에 정렬한다.

[0032] 단면도는 일반적으로 망막에 수직인 방향(Z- 방향)으로 다중 A-스캔을 포함한다. 일부 실시예에서, A-스캔들은 OCT 스캐닝에 의해 획득될 수 있다. 시스템(100, 200, 및/또는 300)은 A-스캔들을 획득하는데 사용될 수 있다. 다중 1-D A-스캔들은 단면 2-D B-스캔으로 어셈블리될 수 있다. 망막의 단면 B-스캔 이미지는 OCT 데이터에 대해 일반적인 것과 같이 대수 강도 스케일로 나타낼 수 있다. 다중 2-D B-스캔들은 C 방향으로 2-D B-스캔들을 결합하여 3-D OCT 볼륨으로 어셈블리될 수 있다. 예를 들어, 3-D OCT 볼륨에는 150 개의 A-스캔들을 포함하여 80 개의 B-스캔들이 포함될 수 있다.

[0033] 단면도(400)에 대해, 오퍼레이터는 안내로서 B-스캔 이미지들을 갖는 가변 초점 렌즈를 사용하여 초점을 관심 망막 층(310)(다시 말해, 감광 층)으로 조절하였다. 도시된 실시예에서, 관심 층(310)의 두께(t)는 약 $10 \mu\text{m}$ 이었지만, 전체 관심 망막 층의 두께(T)는 약 $250 \mu\text{m}$ 이었다. 소프트웨어 툴에서, 오퍼레이터는 초점을 맞추기 위해 망막 층을 상호 작용하게 선택할 수 있고, 소프트웨어의 축 방향 추적을 활성화하여 이미지 품질 메트릭에 사용된 얼굴 이미지를 실시간으로 표시할 수 있다. 단면 이미지(400)에 대해, 대상은 깜박거리고 고정 타겟에 초점을 맞추도록 명령 받았고, 그 때 수차 보정은 도 5를 참조하여 후술되는 바와 같이 WSAO 알고리즘을 사용하여 개시된다. 처음 5 개의 모드를 최적화하는 데 필요한 시간은 약 4 초이고, 그 후 대상은 깜박이고 다시 초점을 맞출 수 있다. 운영자는 첫 번째 최적화 후 이미지를 저장하거나, 또 다른 약 2 초를 필요로 하는 마지막 세 가지 모드의 최적화를 계속하기로 선택할 수 있다. 저장하는 동안 수집된 데이터는 사후 처리를 위해 디스크로 스트리밍된다.

[0034] 파면 수차는 일련의 직교 정규 제르니케 다항식들(또는 모드들)을 사용하여 표현되고, 이것은 각 제르니케 모드를 독립적으로 최적화 할 수 있게 해준다. 일 실시예에서, 상기 방법은 우선 두 개의 난시($Z = 3, 5$)와 두 개의 코마($Z = 7, 8$)가 뒤 따르는 디 포커스($Z = 4$)에 대해 최적화한다. 각각의 제르니케 모드에 대해, 최적화는 파면 수정 엘리먼트(예를 들어, MAL)의 액추에이터에 적용되는 각각의 제르니케 모드의 10 개의 상이한 계수에 대한 OCT 볼륨을 획득함으로써 수행된다. 각 계수 값에 대해, 정면 이미지(en face image)가 추출되고, 가장 밝은 이미지를 생성한 계수가 최적 값으로서 선택된다. 다음 제르니케 모드의 최적화는 이전에 최적화된 모드의 조합을 시작점으로 사용하여 힐 클라이밍 방식(hill climbing fashion)으로 계속된다. 분광계의 획득 매개 변수에 따라 최적화는 약 4 초 내에 완료될 수 있다. 인간의 눈을 이미징할 때 최적화는 약 4 초 이내에 수행되어야 한다. 이것이 환자의 편의를 위해 바람직하다. 약 4 초 후, 사람은 주시할 수 없고, 깜박임이 필요하다. 한편, 마취된 쥐들을 영상화 할 때, 수차 보정은 30 초 또는 1 분 정도 걸릴 수 있다.

[0035] 일부 실시예에서, 필요한 파면 수정은 동공 분할(pupil segmentation) 또는 당업자에게 잘 알려진 다른 접근법을 사용하여 추정될 수 있다. 동공 분할은 파면 수차가 일반적으로 동공과 공액인 평면에서 빔의 단면 프로파일을 따라 세그먼트로 나누어서 파면 수차를 추정하는 파면 센서없는 적응 광학의 한 방법이다. 특정 빔 세그먼트로부터 획득된 이미지의 기준 이미지(다시 말해, 중앙 세그먼트)에 대한 측 방향 이동은 그 세그먼트에서의 파면의 상대 슬로프(relative slope)를 추론하는데 사용될 수 있다. 동공을 가로 지르는 파면 기울기 변화를 측정한 후에, 이들은 통상의 기술자에 의해 어셈블리될 수 있고, 파면 수정 엘리먼트를 제어하여 수차를 제거 또는 감소시킬 수 있다.

[0036] 도 5a는 본 개시된 기술의 일 실시예에 따른 제안된 센서리스 적응 광학계 OCT 방법(500A)의 하이 레벨 설명의 흐름도이다. 일부 실시예들에서, 방법(500A)에 도시된 일부 단계들은 생략될 수 있고 추가로/또는 도 5a에 도시되지 않은 일부 단계들이 추가될 수 있다.

[0037] 예시된 방법(500A)은 단계(505A)에서 시작한다. 단계(510A)에서, 간접계의 광 전달 유닛 내의 표본(specimen)과

기준 암 내의 미러에 광이 전송된다(예를 들어, 도 2에서 설명된 바와 같이). 단계(515A)에서, 표본으로부터 후방 산란된 광은, 예를 들어 도 2에 도시된 바와 같이 커플러에서 또는 도 1에 도시된 바와 같이 빔 스플리터에서 기준 거울로부터 되돌아오는 광과 간섭된다.

[0038] 단계(520A)에서, 간섭은 예를 들어 도 2에 도시된 바와 같은 검출기(다시 말해, OCT 센서) 또는 도 1에 도시된 바와 같은 분광계와 같은 다른 OCT 센서를 사용하여 모니터링된다. 데이터는 1-차원 OCT A-스캔들을 생성하도록 처리된다. 빔은 3-D 데이터 세트를 생성하도록 샘플을 가로 질러 스캔된다.

[0039] 단계(525A)에서, (파면 모드들)의 파면 계수들을 최적화하기 위해 3-D 데이터-세트들을 사용하여 조직 볼륨 내의 위치가 선택된다. 일부 실시예에서, 획득 중에 축 방향 운동을 보상하기 위해, 실시간 자동화 망막 추적 소프트웨어가 최적화 프로세스 동안 조직 내의 정확한 충을 추출하는데 사용될 수 있다. 다음으로, 단계(530A)에서, 파면을 최적화하기 위해 파면 모드(예를 들어, 파면이 제르니케 다향식들 또는 모드들을 사용하여 표현되는 경우, 제르니케 템(term))가 선택된다. 단계(535A)에서, 파면(또는 제르니케) 계수는 선택된 위치에서 이미지를 처리함으로써 최적화된다.

[0040] 단계(540A)에서, 본 방법은 최적의 계수를 파면 수정 면의 적절한 액추에이터에 적용한다.

[0041] 단계(545A)에서, 방법은 모든 파면(또는 제르니케) 모드가 처리되었는지를 검사한다. 더 많은 모드가 최적화될 필요가 있는 경우, 방법은 단계(550A)에서 다음 모드를 선택하고 단계(535A-545A)를 반복한다.

[0042] 단계(555A)에서, 이미지는 추가로 분석된다(또는 관측을 위해 디스플레이된다). 단계(560A)에서, 다른 위치들로부터 후방 산란된 광에 대해 더 많은 웨이브 프론트가 최적화될 필요가 있는 경우, 방법은 단계(530A)로 진행하고 단계(535A) 이후의 단계를 반복한다. 그렇지 않으면, 더 이상의 파면들이 최적화될 필요가 없으면, 방법은 단계(565A)에서 종료한다.

[0043] 도 5b는 본 개시된 기술의 일 실시예에 따른 이미지 획득 및 분석 방법(500)의 흐름도이다. 일부 실시예들에서, 방법(500B)에 도시된 일부 단계들은 생략될 수 있고 추가로/또는 도 5에 도시되지 않은 일부 단계들이 추가될 수 있다.

[0044] 예시된 방법(500B)은 단계(505B)에서 시작한다. 단계(510B)에서, 오퍼레이터(또는 컴퓨터)는 OCT-스캔들을 선택한다. 일부 실시예에서, OCT 스캔들은 팬토초 레이저 또는 파장 변환 레이저 또는 광대역 슈퍼 발광 다이오드(broad-band superluminiscent diode) 또는 다른 광대역 광원을 포함하는 광원을 사용하여 획득할 수 있다. 일 반적으로, OCT 스캔은 상대적으로 낮은 에너지를 사용하므로 눈의 망막에 가해지는 스트레스를 줄인다.

[0045] 단계(515B)에서, 1-D A-스캔들이 획득된다. A-스캔들은 예를 들어, 망막 및 눈의 주위 조직을 나타낼 수 있다. 단계(520B)에서, 2-D B-스캔에 필요한 모든 1-D A-스캔들이 획득되었는지 여부를 검증하기 위해 A-스캔들의 카운트가 취해진다. 모든 A-스캔들이 획득된 경우, 방법은 단계(525B)에서 A-스캔으로부터 2-D B-스캔을 어셈블리하는 단계로 진행한다. 그렇지 않으면, 방법은 단계(515B)로 복귀한다.

[0046] 단계(530B)에서, B-스캔들의 카운트가 취해진다. 3-D OCT 볼륨에 필요한 모든 2-D B-스캔들이 아직 어셈블리되지 않았다면, 방법은 단계(515B)로 되돌아 간다. 그렇지 않으면, 요구된 2D B-스캔들이 획득된 경우, 방법은 2-D B-스캔들로부터 3-D OCT 볼륨을 조립하는 단계로 진행한다.

[0047] 단계(540B)에서, 3-D OCT 볼륨 상에서 메리트 함수가 실행될 수 있다. 일부 샘플 메리트 함수는 3-D OCT 볼륨의 주어진 면에서 광도, 명암비, 평면의 경계선 수 및 선명도 등이 될 수 있다. 일부 다른 메리트 함수는 또한 특정 공간 스펙트럼 영역 또는 몇몇 다른 공간 주파수 특성에서의 전력을 포함할 수 있다. 메리트 함수들이 결정된 후에, 최적의 메리트 함수는, 예를 들어, 메리트 함수들을, 파면 보정 엘리먼트의 액추에이터(들)에 적용된 Zernike(또는 파면 모드) 계수들의 상이한 값들로 획득된 다른 이미지들의 메리트 함수들과 비교함으로써 선택될 수 있다. 일부 실시예에서, 예를 들어 가장 높은 이미지 세기 또는 이미지 선명도를 제공하는 메리트 함수는 단계(545B)의 적응 광학(Adaptive Optics; AO) 또는 파면 조정을 위해 선택될 수 있다. 또한, 일부 실시예에서, 이미지 불규칙성은 단계(540B)에서 평가될 수 있다. 예를 들어, 대상이 눈을 깜박이거나 크게 움직이면 3-D OCT 볼륨이 유효하지 않게 되고, 이것은 메리트 함수의 값에 반영될 것이며, 예를 들어 단계(515B)에서 시작하는 특정 3-D OCT 볼륨에 대한 측정을 반복할 필요성을 의미할 것이다.

[0048] 단계(545B)에서, 적응 광학(AO) 파라미터가 조정된다. 예를 들어, 파면 수정 엘리먼트들(21, 21a, 21b)(MAL, VL, VFL)은 수차를 변경/감소 시키도록 조정될 수 있다. 일부 실시예에서, 제르니케 또는 파면 모드는 파면 수정 엘리먼트들(21, 21a, 21b)을 조정함으로써 최적화될 수 있다. 예를 들어, 각 제르니케 또는 파면 모드에 대

해 MAL은 다양한 계수 값을 단계적으로 수행할 수 있다. 단계(545B) 후에, 방법은 단계(515B)로 되돌아 가서 A-스캔들의 획득을 계속한다.

[0049] 메리트 함수를 계산한 후, 방법은 단계(550B)로 진행하여 C-스캔들이 어셈블리되고 그것들의 메리트 함수가 결정될 수 있다. 예를 들어, 샘플 C-스캔들은 도 4에 도시된 망막 층(310)을 따라 3-D OCT 볼륨으로부터 생성될 수 있다. 단계(550B)에서, 메리트 함수가 C-스캔들에 대해 결정될 수 있다. 예를 들어, 관심 층에 대응하는 정면 이미지(*en face* image)는 OCT 볼륨으로부터 추출되어 메리트 함수를 계산할 수 있다. 일부 실시예에서, 3-D OCT 볼륨은 단지 하나의 2-D B-스캔을 포함 할 수 있다.

[0050] 단계(555B)에서, 파면 수정 엘리먼트는 대응 액추에이터를 사용하여 조정될 수 있다. 일부 실시예에서, 획득 동안 축 방향 운동을 보상하기 위해, 실시간 자동화 망막 추적 소프트웨어가 최적화 프로세스를 통해 정확한 망막 층을 추출하는데 사용될 수 있다. 힐 클라이밍 알고리즘(또는 다른 극값-탐색 알고리즘(extremum-seeking algorithms))을 사용하여, 가장 밝은 이미지를 얻은 계수를 식별하고, MAL의 액추에이터에 적용 할 수 있으며, 다음 제르니케 모드를 검색 할 수 있다. 예를 들어, 파면 수정 엘리먼트들(21, 21a, 21b)(MAL, VL, VFL)은 예를 들어 하나 이상의 적응 광학 엘리먼트들의 초점 길이를 변경하도록 조정될 수 있다. 파면을 보정하기 위한 최적의 계수를 얻기 위해 다른 최적화 알고리즘을 사용할 수 있다.

[0051] 단계(560B)에서, 본 방법은 파면 보정 파라미터들의 조정이 완료되었는지를 검증한다. 조정이 완료되면, 단계(565)에서 상기 방법은 최적 파라미터를 파면 수정 엘리먼트에 적용할 수 있다. 최적의 파라미터는 단계(550B)로부터 계산된 메리트 함수에 기초할 수 있다.

[0052] 일부 실시예에서, OCT 이미징은 다중 광자 현미경(MPM)과 결합된다. 단계(570B)에서, 시스템은 다중 광자 현미경(MPM) C-스캔들로 전환된다. 일반적으로 MPM 스캔은 차례로 OCT 스캔보다 망막에 더 많은 스트레스를 가하는 더 높은 에너지를 필요로 한다. 하지만, 이러한 단계에서 적응 광학 엘리먼트 또는 파면 수정 엘리먼트(예를 들어, MAL, VL, VFL)가 수차를 최소화하기 위해 이미 적절하게 조정될 수 있으므로, 광원을 단단하게 포커싱하고 소스의 상대적으로 낮은 전력을 사용하여 예를 들어 2-5초 정도의 비교적 빠른 MPM 스캔을 용이하게 한다.

[0053] 단계(575B)에서, 본 방법은 최종 MPM C-스캔들이 획득되었는지를 검증한다. 더 많은 MPM C-스캔들이 획득되어야 하는 경우, 방법은 단계(580B)로 진행하여 추가적인 C-스캔들을 획득한다. 일부 실시예들에서, 단계(580B)에서 MPM C-스캔들을 획득하는 것과 함께, 방법은 또한 단계(590B)에서 OCT 스캔들을 획득할 수 있다. 이러한 OCT 스캔을 사용하여 MPM 스캔 등록을 향상시키기 위해 환자의 눈을 정렬하고 등록할 수 있다. 예를 들어, 적어도 일부 실시예에서, MPM 스캔은 비교적 낮은 신호 대 잡음비(S/N)를 초래한다. 따라서, 최소한 노이즈가 랜덤인 경우, 다중 MPM C-스캔들을 합산하여 S/N 비를 향상시킬 수 있다. 단계(580B)로부터의 MPM C-스캔을 적절하게 합산하고 평균화하기 위해, 단계(590B)로부터의 대응하는 OCT 스캔은 MPM C-스캔의 정확한 물리적 위치를 확인하는 것을 도울 수 있다. MPM C-스캔은 단계(585B)에서 평균화될 수 있다. 이러한 방법은 단계(595B)에서 종료될 수 있다.

[0054] 본 발명의 기술은 종래 기술에 비해 몇 가지 장점을 구현한다. 장점의 몇 가지 예시는 다음과 같다.

[0055] 1. 고 에너지 MPM C-스캔들은 적응 광학 최적화(예를 들어, 수차 보정, 초점 깊이 선택 등)가 저에너지 OCT 스캔들에 기초하여 이미 수행된 후에 실행된다. 결과적으로, 망막에 가해지는 스트레스가 줄어 듈다;

[0056] 2. 센서리스 적응 광학 설계(예를 들어, 파면 수정 렌즈들 MAL, VL)는 보다 작은 시스템 크기 및 시스템 단순화(예를 들어, 후방 산란광으로부터 센서를 분리하는 것과 관련된 문제가 없음)를 초래한다;

[0057] 3. 동일한 광 전달 경로(예를 들어, 광 전달 경로(86))는 MPM 및 OCT 스캔들("공동등록(coregistration)")을 위해 사용된다;

[0058] 4. 적응 광학 최적화는 메리트 함수(예를 들어, 콘트라스트, 세기 등) 및/또는 제르니케 함수(또는 다른 적절한 함수) 또는 다른 적절한 파면 모드들의 적용에 기초한다;

[0059] 5. 최적화 알고리즘(들)을 사용하여 파면 수차를 추정하는 소형, 센서리스 적응 광학 OCT 시스템; 및

[0060] 6. 최적화를 위한 OCT의 사용은 코히런스 게이티드 깊이 분해 이미지들을 제공하므로, 다중 샘플들이 있는 경우에도 정확한 층 선택적인 수차 보정이 가능하다.

[0061] 본 발명의 기술의 몇몇 대표적인 적용 예기가 도 6a-8d를 참조하여 설명된다.

[0062] 도 6a-6f는 본 개시된 기술의 일 실시예에 따라 획득된 이미지 생성 팬텀의 구조의 샘플 이미지이다. MPM 이미

지의 품질에 대한 OCT-이미지-유도 WSAO(예를 들어, 파면 수정 엘리먼트들(21, 21a, 21b)) 과면 보정의 영향이 이미징 팬텀에서 입증되었다. 형광 색소(기본 과장에서 단일 광자가 아닌, 780nm에서 2 광자 과정으로 여기 가능한(excitatable))로 염색된 렌즈 종이를 투명 에폭시 층으로 덮고 현미경 커버 슬립으로 밀봉한다. 에폭시 및 커버 슬립의 목적은 OCT 이미지 유도 WSAO를 이용한 수차 보정의 증명을 위한 왜곡을 도입하는 것이다. 렌즈 종이의 섬유는 팬텀 내에서 관심 신호를 나타내는 색소로부터 TPEF 신호를 개선하려는 의도로 OCT에 대한 구조적 후방-산란 이미지를 제공한다. 최적화를 위해 OCT 데이터를 사용하여, 도 6A-6F의 수차 보정 전후에 동일한 위치로부터의 TPEF 이미지들이 제공된다. 특히, 도 6a 및 도 6d는 OCT 정면 이미지를 나타낸다. 도 6b 및 6e는 적응 광학(AO) 최적화없이 MPM 이미지들(예를 들어, 2-광자 여기 형광 이미지)이다. 도 6b는 AO 최적화없이 획득되고, 도 6c는 도 6a에 대응하는 OCT 이미지들을 사용하여 최적화된 계수로 획득된다. 유사하게, 도 6e는 적응 광학(AO) 최적화없이 획득된 MPM 이미지이고, 도 6f는 도 6d에 대응하는 AO 최적화로 획득된 MPM 이미지이다. OCT 정면 이미지는 샘플의 구조적 외형을 나타내지만, 큰 얼룩 때문에 특히 심미적인 품질이 반드시 필요한 것은 아니다. OCT의 목적은 MPM을 개선하기 위해 깊이-수차 보정 및 초점 평면의 단면 조준을 제공하는 것이다; 그러므로 정교한 구조적 이미지들을 갖는 것이 이 설명에 대하여 중요하지 않았다. 최적화 후에 획득된 MPM 이미지(다시 말해, 2-광자 여기 형광 또는 TPEF 이미지)는 수차 보정 이전에 획득된 이미지와 비교하여 더 밝고 더 상세하게 포함된다. 제시된 TPEF 이미지들은 평균 10-20 프레임들이다.

[0063] 본 발명의 일 실시예는 큰 스트로크(stroke) 및 공간 주파수를 갖는 단일 과면 수정 엘리먼트가 이용 가능하지 않을 경우, "우퍼-트위터(woofer-tweeter)" 구성은 사용하는 것이다. 일 실시예에서, MAL은 고차 수차 보정뿐만 아니라 초점의 미세 조정을 위해 사용되었다. MAL은 최대 4 차 제르니케 다항식 또는 모드까지 수차를 보정할 수 있지만, 인간 망막 영상과 같은 응용에 대하여, 동공에서 5 mm 범위에 대해 가장 큰 영향을 미치는 수차 보정을 제한할 수 있다. 사용된 모드는 제르니케 모드 4, 3, 5, 7, 8, 12, 6, 9에 각각 해당하는 디 포커스, 2 개의 난시, 2 개의 코마, 구 및 2 개의 트레 포일이었다. 일반화된 WSAO 최적화 알고리즘에는 각 제르니케 모드에 대하여 MAL을 다양한 계수 값을 통해 스텝핑하는 단계를 포함한다. 각 단계에서, OCT 볼륨이 획득되고, 관심 층에 대응하는 정면 이미지가 추출된다.

[0064] 여기에서 제안된 시스템 및 방법은 전술한 수차에 국한되지 않으며, 다른 과면-수정 또는 보정 엘리먼트들 및 다른 순서의 제르니케 다항식(또는 다른 과면 수차 모드 차수)에 적용 가능하다.

[0065] 획득 중 축 운동을 보정하기 위해 실시간 자동화 망막 추적 알고리즘이나 방법 또는 소프트웨어를 사용하여 최적화 과정에서 올바른 망막 층을 추출한다. 이미지 품질 메트릭은 OCT 이미지 선명도를 포함한 다른 파라미터들도 사용할 수 있지만 정면 OCT 이미지의 강도를 기반으로 계산된다. 힐 클라이밍 알고리즘을 사용하여 가장 밝은 이미지를 얻은 계수가 MAL에 적용되고, 다음 제르니케 모드가 검색된다. 통상의 기술자는 힐 클라이밍 알고리즘의 세부 정보(예를 들어, https://en.wikipedia.org/wiki/Hill_climbing)를 찾는 위치를 알 수 있다. 최적의 계수를 찾기 위해 다른 최적화 알고리즘을 사용할 수도 있다. 이러한 실시예에서, 모드 당 10 개의 단계를 사용 하였지만, 최적화 시간을 단축시키기 위해 이러한 단계를 감소시킬 수 있다. 최적화 과정에서 OCT 볼륨 크기는 150 x 80 A-스캔들로 구성되었으며 정면 이미지 수집 및 처리 속도는 초당 12.5 프레임에 해당한다. 일부 스캔에서, OCT 볼륨 내의 사용자가 선택한 심도 영역의 강도를 추출하고 매핑함으로써 정면 이미지가 생성된다. 이러한 2-D 정면 이미지의 밝기는 각 픽셀의 강도를 합산하여 계산되고, WSAO 최적화를 위한 메리트 함수로 사용된다.

[0066] 도 7a 내지 도 7c는 현재 개시된 기술의 일 실시예에 따라 획득된 눈의 망막의 샘플 이미지이다. 적응 광학계의 영향은 시야가 축소된 정면 이미지에서 증명된다. 인간 망막의 이미지는 약 3°의 망막 편심률에서 획득된다. 먼저 대상의 중심을 대략 OCT 시스템의 중앙 시야와(광각 모드에서) 정렬한 다음 대상에 오프 축 고정 대상(off axis fixation target)에 초점을 맞추도록 명령하여 획득한 이미지를 사용한다. 수차 보정은 시각화를 위해 증가된 작은 시야에서 수행된다. 광 수용체 층의 외관 변화는 최적화 전후에 보다 밝고 선명한 원형 광 수용체 구조로 관찰될 수 있다. 도 7a는 메트릭 함수 최적화를 통한 수차 보정 후에 획득된 작은 시야상의 정면 이미지를 도시하고, 도 7b는 최적화 전의 정면 이미지를 도시한다. 따라서, 도 7a의 스포츠들(95a)은 도 7b의 유사 스포츠들(95b)보다 더 밝아지고 잘 정의된다. 동일한 영역은 더 큰 시야로 최적화된 후에 도 7c에 제시된다.

[0067] 도 7d는 현재 개시된 기술의 일 실시예에 따른 단계에 대한 이미지 강도의 그래프이다. 수평축은, 예를 들어 도 5의 단계(550B)에서 수행되는 단계의 수를 나타낸다. 세로 축은 메리트 함수의 결과를 보여준다. 특히, 이미지 강도가 사용되지만, 이미지 콘트라스트와 같은 다른 메리트 함수가 또한 사용될 수 있다. 여기에 제시된 특정 수차 모드들은 디포커스(DEF), 난시(Ast1 및 Ast2) 및 코마(Com1 및 Com2)이다. 각 수차 모드에 대한 검은 점들

은 그 모드에 대한 국부적인 이미지 세기 최대치를 나타내며, 일반적으로 특정 모드에 대한 최상의 달성을 가능한 수차 보정을 나타낸다. 메리트 함수의 값은 힐 클라이밍 최적화 중 각 모드에 대해 제시되지만 다른 최적화 기법에도 가능하다. 최대 메리트 함수에 해당하는 계수가 선택되는 알고리즘의 '힐 클라이밍' 효과가 명확하게 관찰된다.

[0068] 도 8a~8d는 본 개시된 기술의 일실시 예에 따라 획득된 눈의 망막의 샘플 이미지이다. 다른 망막 편심률에서 동일한 대상으로부터 얻은 일련의 광 수용체 이미지들은 시신경 헤드(optic nerve head)로부터 중심을 향해 수평축을 따른다. 각 망막 위치에서 가능한 최상의 이미지를 얻기 위해 시스템이 다시 최적화된다. 큰 편심률의 원뿔형 감광체는 중심부 근처의 밀집된 원추형보다 크다. 분해능의 한계는 단단히 채워진 원뿔의 모양이 시스템의 해상도에 접근하는 낮은 이심률에서 볼 수 있다.

[0069] 일반적으로 샘플 결과는 고해상도 이미징을 위한 파면 센서리스 적응 광학(WSAO) 발명 기술이 다양한 망막 특징에 대해 매우 유연할 수 있음을 보여준다. 바깥쪽 망막(광 수용체 모자이크(photoreceptor mosaic))의 수차 보정 외에도 시신경 헤드의 구조에 대한 수차를 보정할 수 있다. 이미지 정보가 수차 보정에 사용되기 때문에, 이미지 기반 최적화가 수행되는 해부학적 특징은 일반적으로 알려져 있지만, 선형적으로 알려지지 않은 해부학적 특징에 적용될 수 있다.

[0070] 후술하는 기술의 많은 실시예는 프로그램 가능한 컴퓨터 또는 제어기에 의해 실행되는 루틴을 포함하는 컴퓨터 또는 제어기 실행 가능 명령의 형태를 취할 수 있다. 당업자는 이러한 기술이 이하에 도시되고 기술된 것 이외의 컴퓨터/제어기 시스템상에서 실시될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 이러한 기술은 아래에서 설명되는 하나 이상의 컴퓨터 실행 가능 명령어를 수행하도록 특별히 프로그램, 구성 또는 구성되는 특수 목적 컴퓨터, 제어기 또는 데이터 프로세서에 구현 될 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 일반적으로 사용되는 "컴퓨터" 및 "컨트롤러"라는 용어는 임의의 데이터 프로세서를 지칭하며, 인터넷 어플라이언스 및 휴대용 장치(팜-탑 컴퓨터, 웨어러블 컴퓨터, 셀룰러 또는 이동 전화, 멀티 프로세서 시스템, 프로세서 기반 또는 프로그램 가능한 가전 제품, 네트워크 컴퓨터, 미니 컴퓨터 등)를 포함할 수 있다. 이를 컴퓨터에 의해 처리되는 정보는 CRT 디스플레이 또는 LCD를 포함하는 임의의 적합한 디스플레이 매체에 의해 제공될 수 있다.

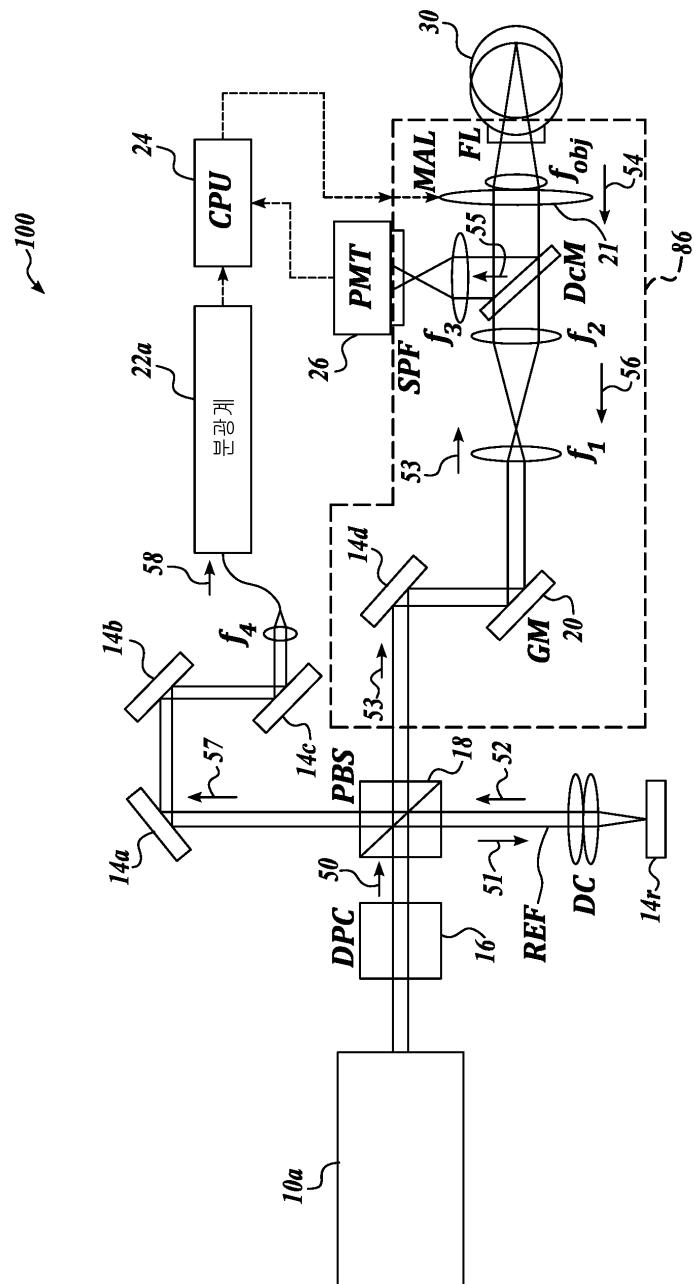
[0071] 통신 네트워크를 통해 연결된 원격 처리 장치로 작업 또는 모듈을 수행하는 분산 환경에서도 기술을 구현할 수 있다. 분산 컴퓨팅 환경에서, 프로그램 모듈 또는 서브 루틴은 로컬 및 원격 메모리 저장 장치에 위치 할 수 있다. 후술되는 기술의 측면은 자기적 또는 광학적으로 판독 가능하거나 제거 가능한 컴퓨터 디스크를 포함하는 컴퓨터 판독 가능 매체 상에 저장되거나 배포될 수 있을 뿐만 아니라 네트워크를 통해 전자적으로 분배될 수 있다. 기술의 측면에 대해 특정 데이터의 데이터 구조 및 전송 또한 기술의 실시예의 범위 내에 포함된다.

[0072] 전술한 내용으로부터, 본 기술의 특정 실시예가 설명의 목적으로 본 명세서에 기재되었지만, 본 개시 내용을 벗어나지 않고 다양한 수정이 이루어질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 특정 실시예와 관련된 다양한 장점 및 특징이 이들 실시 예와 관련하여 상술되었지만, 다른 실시예들은 또한 이러한 장점을 및/또는 특징들을 나타낼 수 있으며, 모든 실시예들이 기술의 범위 내에 속하는 이러한 장점을 및/또는 특징들을 반드시 필요로 하는 것은 아니다. 따라서, 본 명세서는 여기에 명시적으로 도시되거나 설명되지 않은 다른 실시예를 포함할 수 있다.

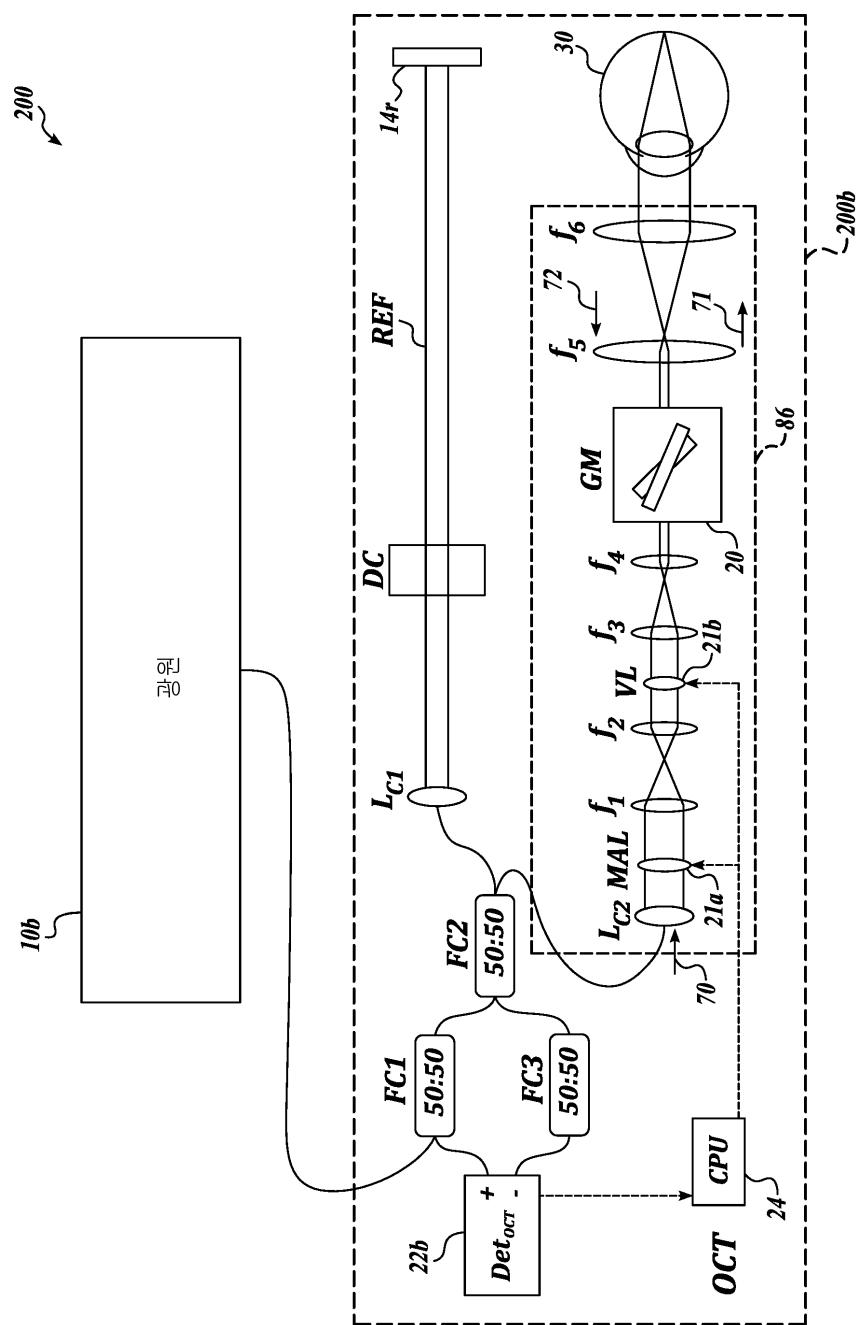
[0073] 독점적인 소유권 또는 권리가 청구되는 본 발명의 실시예들은 다음과 같이 정의된다:

도면

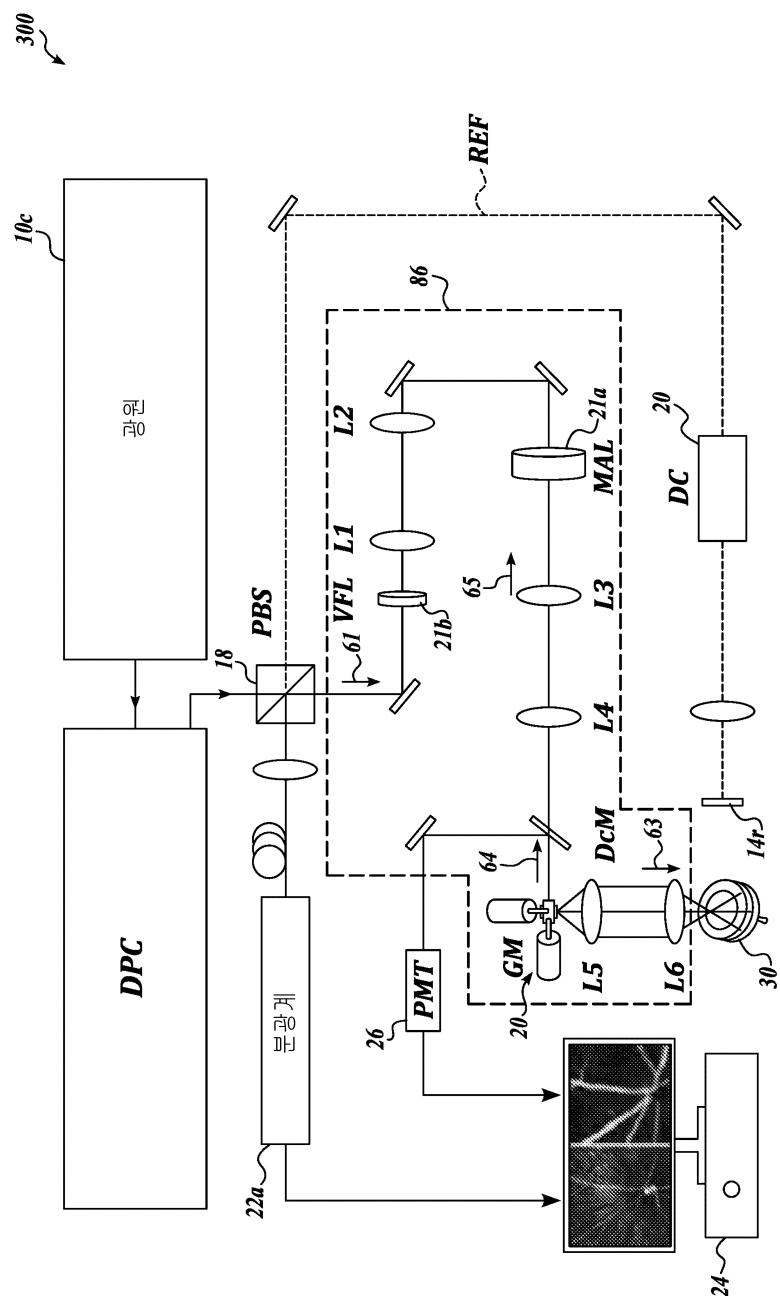
도면1



도면2



도면3



도면4

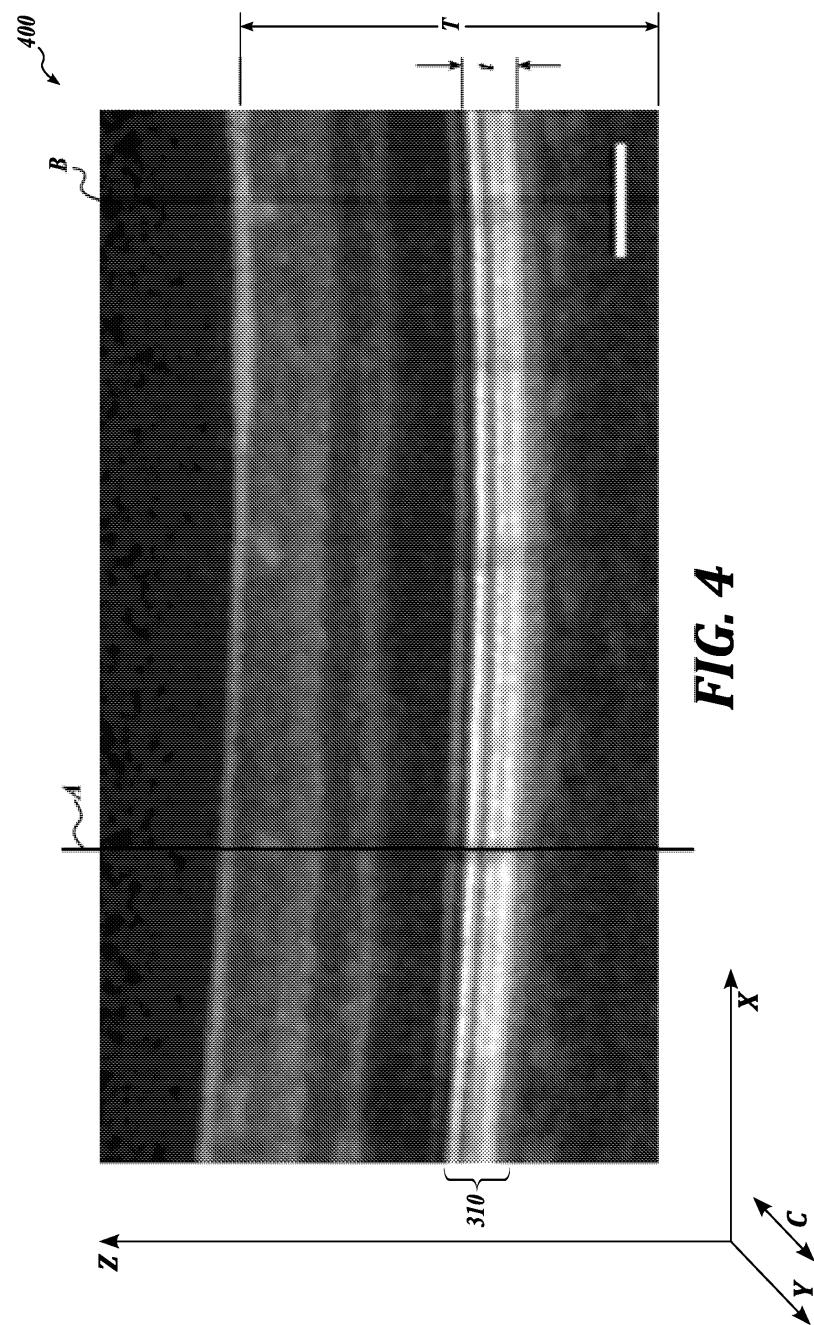
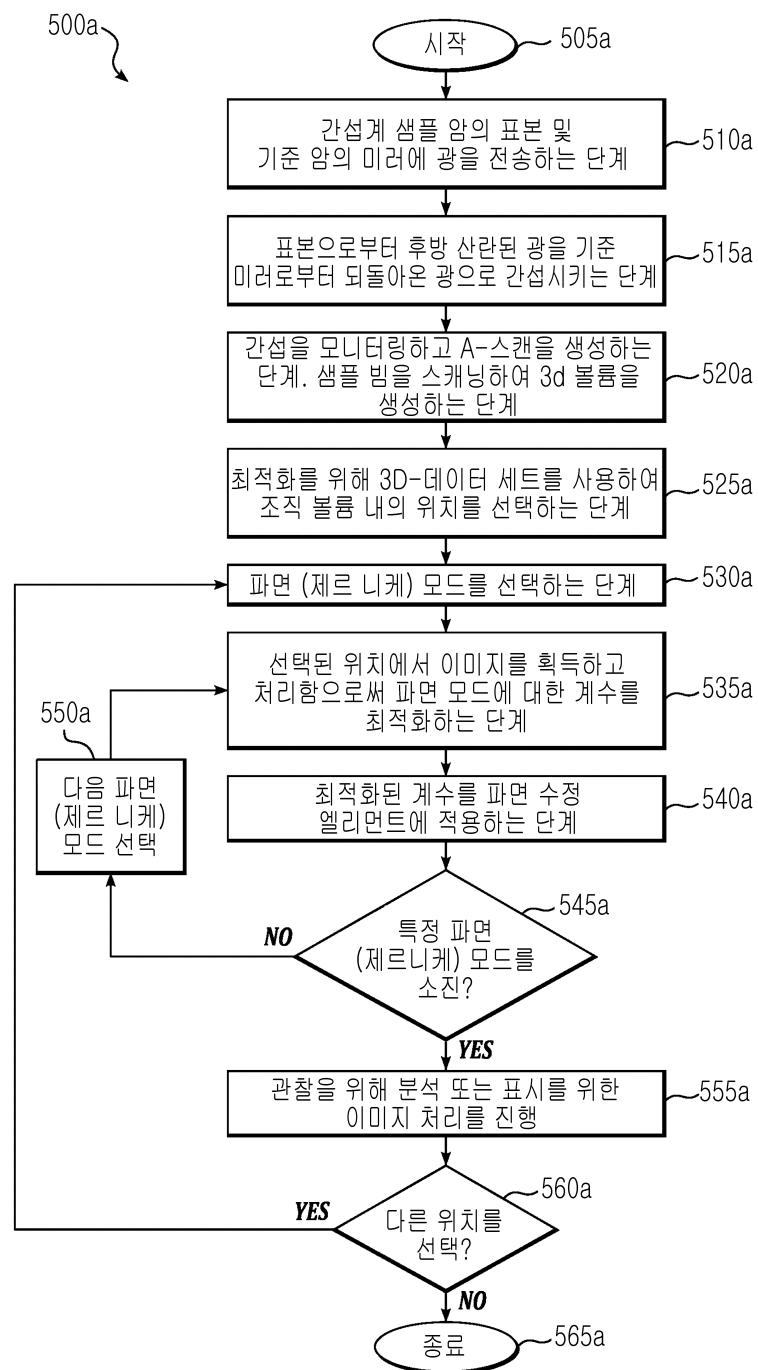
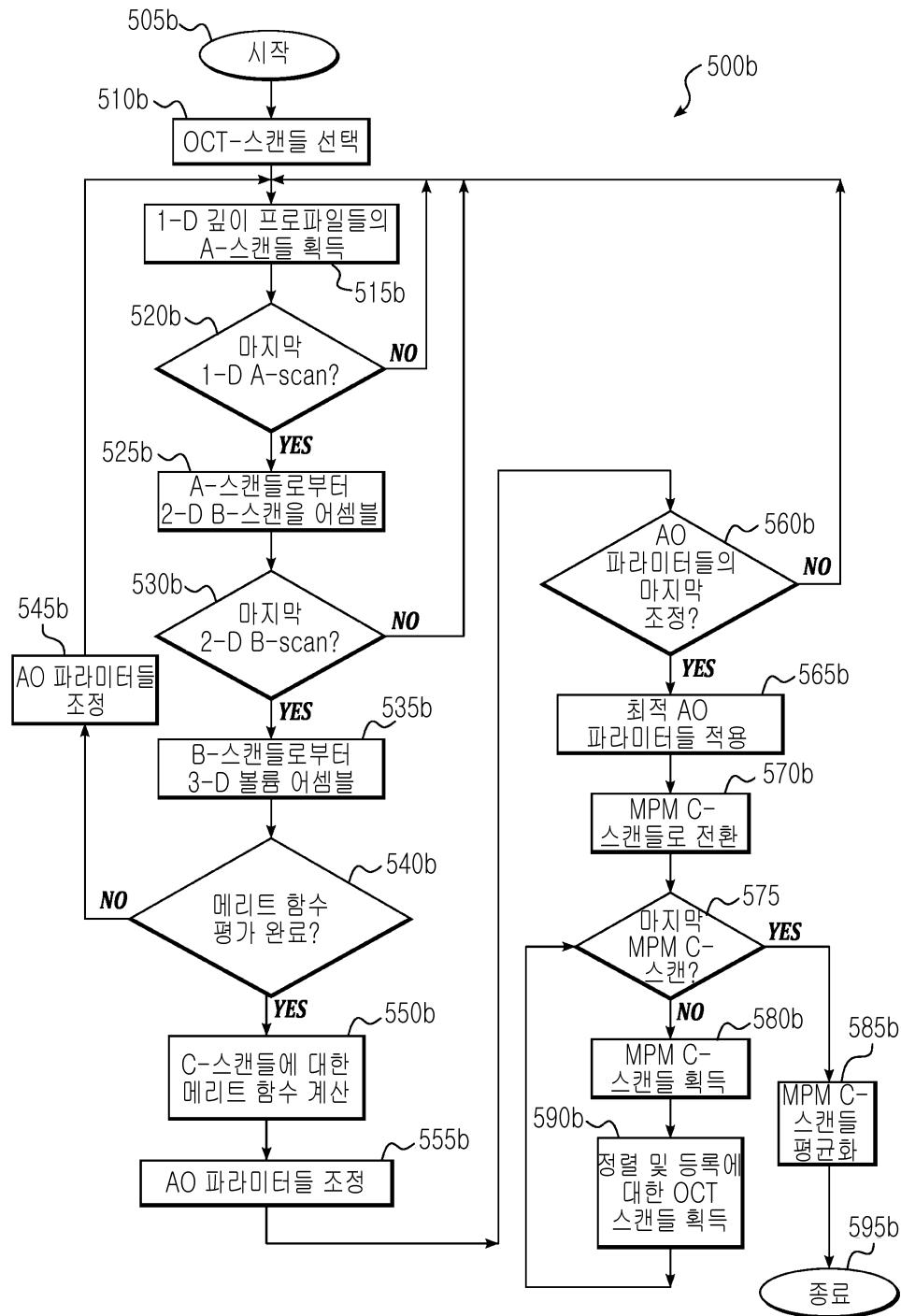


FIG. 4

도면5a

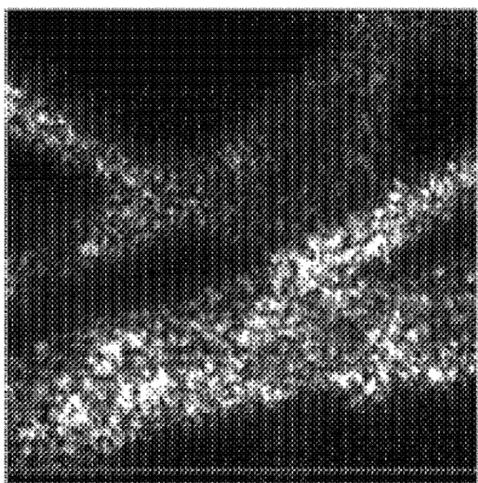


도면5b



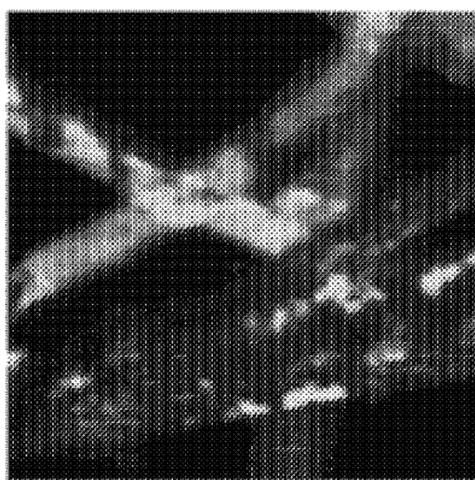
도면6a

En face OCT



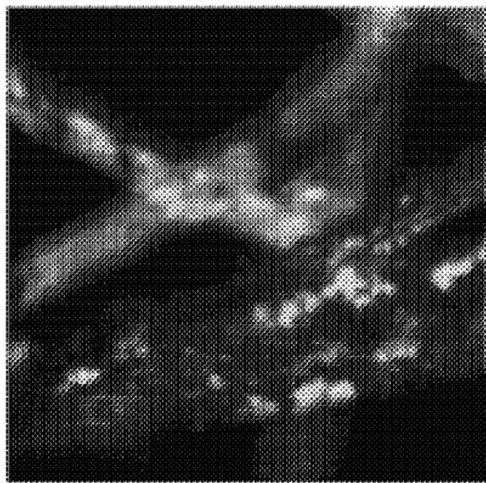
도면6b

TPEF AO OFF



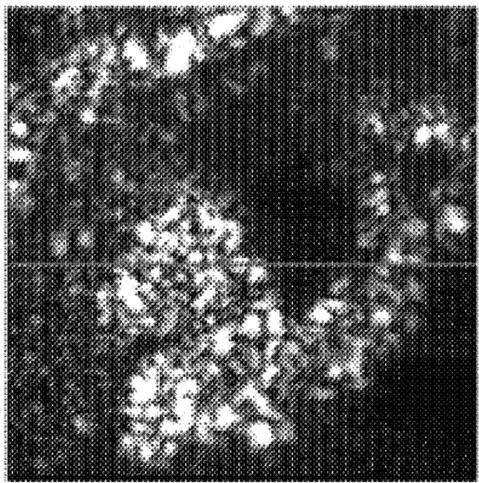
도면6c

TPEF AO On



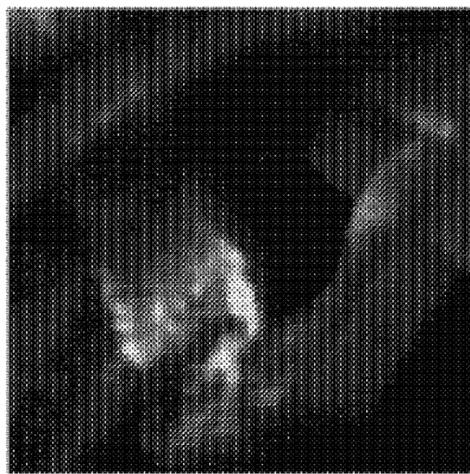
도면6d

En face OCT



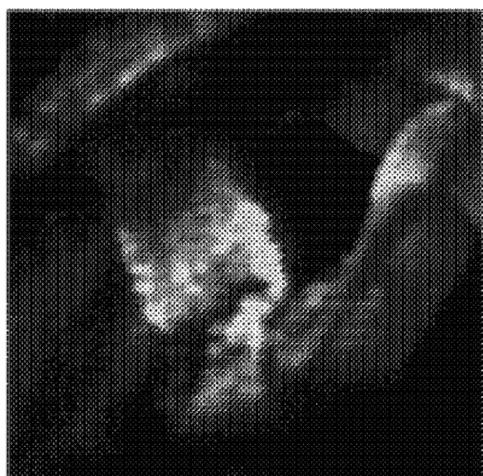
도면6e

TPEF AO OFF

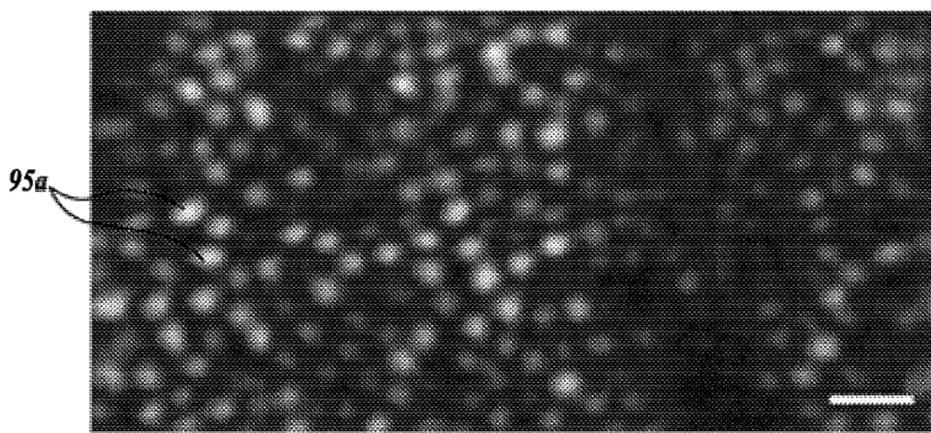


도면6f

TPEF AO On



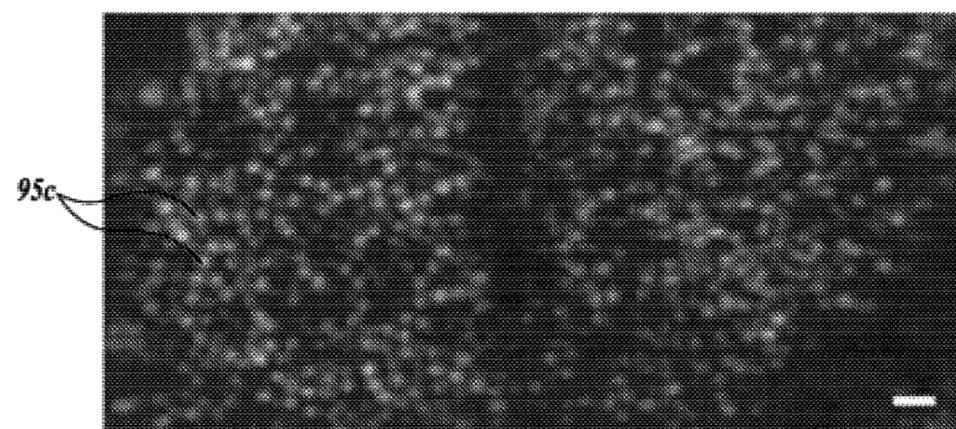
도면7a



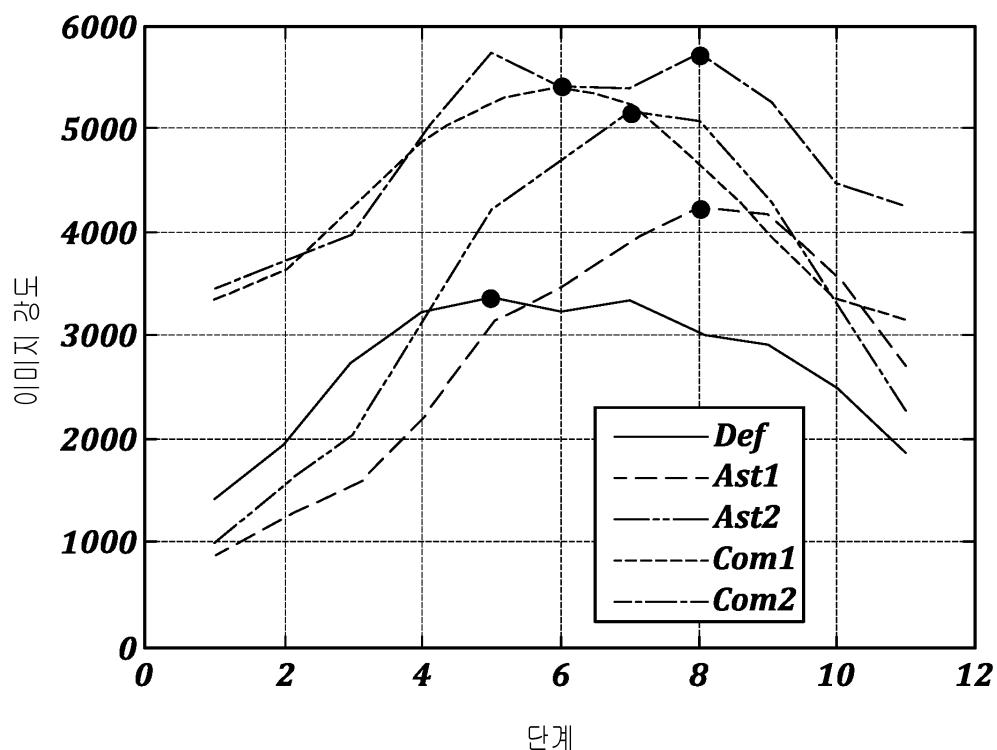
도면7b



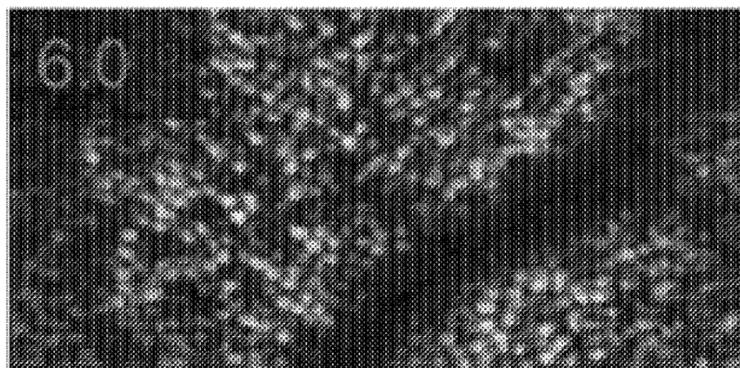
도면7c



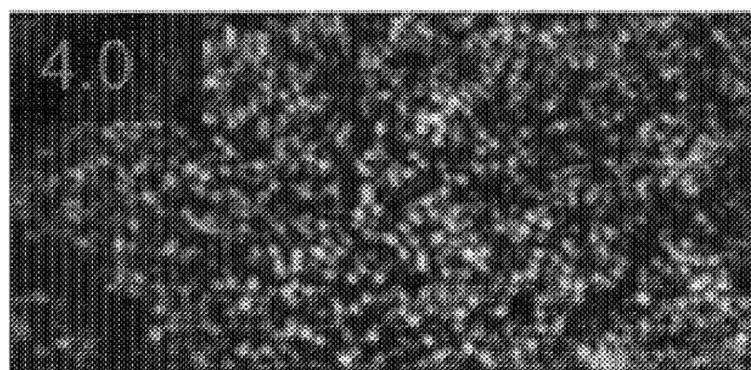
도면7d



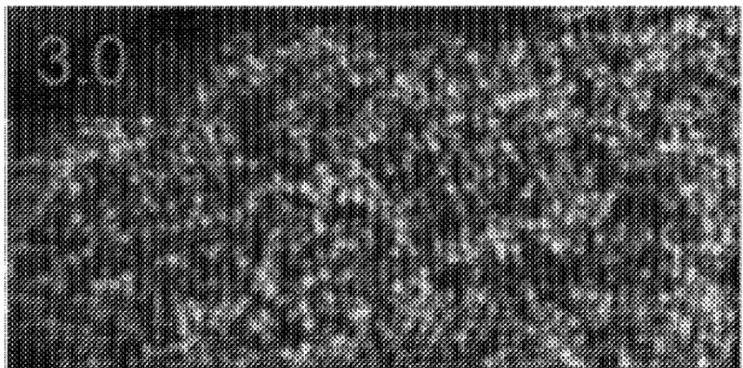
도면8a



도면8b



도면8c



도면8d

