



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106943124 B

(45)授权公告日 2020.07.07

(21)申请号 201610894427.X

(74)专利代理机构 北京市磐华律师事务所

11336

(22)申请日 2013.09.10

代理人 高伟 赵楠

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106943124 A

(51)Int.Cl.

A61B 5/02(2006.01)

(43)申请公布日 2017.07.14

A61B 5/026(2006.01)

(30)优先权数据

A61B 3/10(2006.01) (续)

61/699,257 2012.09.10 US

61/799,502 2013.03.15 US

(62)分案原申请数据

201380057266.3 2013.09.10

(56)对比文件

US 2012004562 A1, 2012.01.05,

(73)专利权人 俄勒冈健康科学大学

US 2008094637 A1, 2008.04.24,

地址 美国俄勒冈州

US 2010241001 A1, 2010.09.23,

(72)发明人 大卫·黄 贾雅莉 贾森·托考耶
谭鸥

WO 2011097631 A2, 2011.08.11,

US 6685646 B2, 2004.02.03,

US 2011164218 A1, 2011.07.07,

US 2011176716 A1, 2011.07.21,

审查员 刘琳

权利要求书3页 说明书24页 附图23页

(54)发明名称

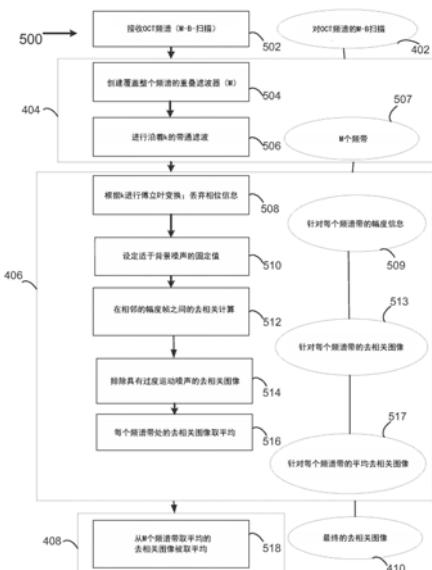
联实施例，用于实施这种方法的系统，以用于诊断某些眼部疾病的这种方法和系统的用途。

用光学相干断层扫描血管造影对局部循环进行量化

(57)摘要

在人眼中血管床内的眼内血液流动的减少与某些眼部疾病相关联，所述眼部疾病例如包括青光眼、糖尿病性视网膜病变和年龄相关性黄斑变性。用于对各种眼内血管床的一个或多个中的血液流动量化的可靠方法可提供对眼部疾病病理生理学的血管组成的深入了解。利用超高速光学相干断层扫描(OCT)，开发出用于对不同眼内区域内的微循环进行成像的一种称为频谱分离幅度去相关血管造影(SSADA)的新的3D血管造影算法，所述眼内区域例如包括眼部视盘，颞椭圆，视乳头周围视网膜，视乳头周围脉络膜，黄斑视网膜，黄斑脉络膜，视网膜中央凹无血管区，以及无灌注区域。如本文所述，用于量化SSADA结果的方法被开发出来并用于检测早期眼部疾病中灌注的变化。本文还描述了与用于定量测量在不同眼内血管部位处的血液流动的方法相关的内容。

CN 106943124 B



[转续页]

[接上页]

(51)Int.Cl.

G06T 7/00(2017.01)

A61B 3/12(2006.01)

1. 一种由光学相干断层扫描 (OCT) 装置执行的用于测量样本区域中活体血液流动的方法, 所述方法包括:

获取针对所述区域的OCT频谱的数字M-B扫描, 其中单个的数字M-B扫描包括相同扫描位置处的多个B扫描;

在获得所述数字M-B扫描之后, 将OCT频谱的所述M-B扫描频谱地分割成所述OCT频谱的多个频谱带的各个图像;

从所述多个频谱带的所述M-B扫描的去相关值获取流图像;

从OCT频谱的所述M-B扫描获取反射强度图像;

识别所述反射强度图像中的一个或更多界标;

基于所识别的一个或更多界标对所述流图像进行分段, 以获得分段的流图像; 以及

基于所述分段的流图像, 确定针对所述样本的所述区域的流动指数和血管密度。

2. 根据权利要求1所述的方法, 还包括:

从所述反射强度图像获取正面反射图像;

从所述分段的流图像获取正面分段流图像;

识别所述正面反射图像上的一个或更多界标; 以及

基于所述正面反射图像上所识别的所述一个或更多界标, 对所述正面分段流图像进行遮掩, 以生成分段的正面流图像;

其中所述分段的正面流图像被用来确定所述流动指数和所述血管密度。

3. 根据权利要求2所述的方法, 其中:

获取所述正面反射图像包括识别所述反射强度图像的各个横向位置处的所述反射强度图像的最大反射; 以及

获取所述正面分段流图像包括识别所述分段的流图像的各个横向位置处的所述分段的流图像的最大去相关值。

4. 根据权利要求2所述的方法, 其中根据以下公式来执行对所述流动指数的确定:

$$\frac{\int_A D \times V dA}{\int_A dA}$$

其中D对应于来自所述流图像的所述去相关值, A对应于所述分段的正面流图像的区域, 并且如果所述区域的各个位置被确定为具有血管, 则V具有为1的值, 并且如果所述区域的所述各个位置被确定为不具有血管, 则V具有为0的值。

5. 根据权利要求2所述的方法, 其中根据以下公式来执行对血管密度的确定:

$$\frac{\int_A V dA}{\int_A dA}$$

其中A对应于所述分段的正面流图像的区域, 并且如果所述区域的各个位置被确定为具有血管, 则V具有为1的值, 并且如果所述区域的所述各个位置被确定为不具有血管, 则V具有为0的值。

6. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述一个或更多界标包括内界膜 (ILM), 神经管开口 (NCO), 内段/外段 (IS/OS) 的结合, 视网膜色素上皮细胞 (RPE), 或者中央凹无血管区

(FAZ)。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中对所述流图像进行分段是利用关于所述所识别的一个或更多界标而定向的椭圆形的掩码来执行的,以获得所述分段的流图像。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述流动指数对应于所述分段的流图像的分段区域中的平均去相关值。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述血管密度对应于由血管所占据的所述分段的流图像的分段区域的百分比。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述流图像是OCT血管造影。

11. 一种用于定量地测量活体样本中的血液流动的系统,所述系统包括:

光学相干断层扫描(OCT)装置,用以在所述活体样本上执行对OCT频谱的M-B扫描,其中单个M-B扫描包括相同扫描位置处的多个B扫描;以及

一个或更多处理器,耦合至所述OCT装置并适配用于使得所述OCT装置用以:

利用频谱幅度分离去相关血管造影(SSADA)成像过程来从所述M-B扫描获取流图像,所述流图像包括从针对多个频带的所述M-B扫描确定的去相关值;

从OCT频谱的所述M-B扫描获取反射强度图像;

识别所述反射强度图像中的一个或更多界标;

基于所识别的一个或更多界标对所述流图像进行分段,以获得分段的流图像;以及

基于所述分段的流图像,确定针对所述活体样本的流动指数和血管密度。

12. 根据权利要求11所述的系统,其中所述一个或更多处理器还被适配用于使得所述OCT装置用以:

从所述反射强度图像获取正面反射图像;

从所述分段的流图像获取正面分段流图像;

识别所述正面反射图像上的一个或更多界标;以及

基于所述正面反射图像上所识别的所述一个或更多界标,对所述正面分段流图像进行遮掩,以生成分段的正面流图像;

其中所述OCT装置用以利用所述分段的正面流图像来确定所述流动指数和所述血管密度。

13. 根据权利要求12所述的系统,其中:

为了获取所述正面反射图像,所述OCT装置用以识别所述反射强度图像的各个横向位置处的所述反射强度图像的最大反射;以及

为了获取所述正面分段流图像,所述OCT装置用以识别所述分段的流图像的各个横向位置处的所述分段的流图像的最大去相关值。

14. 根据权利要求12所述的系统,其中根据以下公式来确定所述流动指数:

$$\frac{\int_A D \times V dA}{\int_A dA}$$

其中D对应于来自所述流图像的所述去相关值,A对应于所述分段的正面流图像的区域,并且如果所述区域的各个位置被确定为具有血管,则V具有为1的值,并且如果所述区域的所述各个位置被确定为不具有血管,则V具有为0的值。

15. 根据权利要求12所述的系统,其中根据以下公式来确定血管密度:

$$\frac{\int_A VdA}{\int_A dA}$$

其中A对应于所述分段的正面流图像的区域,并且如果所述区域的各个位置被确定为具有血管,则V具有为1的值,并且如果所述区域的所述各个位置被确定为不具有血管,则V具有为0的值。

16. 根据权利要求11所述的系统,其中所述一个或更多界标包括内界膜(ILM),神经管开口(NCO),内段/外段(IS/OS)的结合,视网膜色素上皮细胞(RPE),或者中央凹无血管区(FAZ)。

17. 根据权利要求11所述的系统,其中对所述流图像进行分段是利用关于所述所识别的一个或更多界标而定向的椭圆形的掩码,以获得所述分段的流图像。

18. 根据权利要求11所述的系统,其中所述流动指数对应于所述分段的流图像的分段区域中的平均去相关值。

19. 根据权利要求11所述的系统,其中所述血管密度对应于由血管所占据的所述分段的流图像的分段区域的百分比。

20. 根据权利要求11所述的系统,其中所述流图像是OCT血管造影。

用光学相干断层扫描血管造影对局部循环进行量化

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2012年9月10日提交的、题为“用光学相干断层扫描血管造影对局部循环进行量化(QUANTIFICATION OF LOCAL CIRCULATION WITH OCT ANGLOGRAPHY)”、号为61/699,257的美国临时专利申请的优先权；以及要求于2013年3月15日提交的、名为“在活自体内定量的光学血流成像(IN VIVO QUANTITATIVE OPTICAL FLOW IMAGING)”、号为61/799,502的美国临时专利申请的优先权。明确地要求这些临时申请的优先权，并且这些临时申请的公开通过引用被全部合并于此。

[0003] 本申请是分案申请，其原申请的国际申请号为PCT/US2013/059047，国际申请日是2013年9月10日，中国国家申请号为201380057266.3，进入中国的日期为2015年4月30日，发明名称为“用光学相干断层扫描血管造影对局部循环进行量化”。

技术领域

[0004] 本公开一般涉及生物医学成像领域，以及更具体地，涉及与光学相干断层扫描和血管造影相关联的方法、设备和系统。

[0005] 对政府的支持给予致谢。

[0006] 本发明通过政府支持在由美国国立卫生研究院颁发的第R01-EY013516号的基金下进行。政府在本技术中享有一定的权利。

背景技术

[0007] 糖尿病性视网膜病变、年龄相关性黄斑变性和青光眼是典型的眼部疾病，其中已经观察到血管紊乱和循环障碍。例如，越来越多的证据表明，在视神经眼部微循环功能障碍影响青光眼的进展。因此，眼部循环量化对于眼科疾病诊断而言是很重要的。

[0008] 目前，一些方法已用于测量眼部灌注。荧光素血管造影(FA)在健康和疾病方面提供了有用的定性信息；但是，它仅示出肤浅的视网膜血管，但并没有评估深入灌注，诸如在视神经乳头(ONH)中的微循环、脉络膜血流。此外，注入染料会引起恶心和过敏反应，使得其不适用于常规青光眼评估的工具。激光多普勒血流仪【例如海德堡视网膜流量计(HRF)】和激光散斑血流仪两者都可以显示疾病和正常对照组之间的差异，在激光多普勒血流仪中对流过较小视网膜区域的毛细管血流进行采样，而激光散斑血流仪提供对血流速度进行局部采样。然而，用这些方法所提供的测量由于依赖性较小采样区域的信号强度和位置，因而对于诊断应用而言变化太多。已经提出用磁共振成像(MRI)来定量地成像ONH灌注；然而，对于该方法而言的主要限制因素是ONH的较小尺寸和有限的分辨率，以检测病灶(focal)循环或轻微循环功能不全(insufficiency)。

[0009] 光学相干断层扫描(OCT)是一种已被广泛用于诊断和管理眼部疾病的一种成像技术。作为相干检测技术，OCT可以检测提供了关于血流信息的反向散射光的多普勒频移。多普勒OCT已经用于测量患有青光眼、视神经病变和糖尿病性视网膜病变的患者的人体总的视网膜血液流动(TRBF)。用这种方法，来自中央视网膜血管的全局血流可被量化，但局部微

循环因为速度范围太低以至于不能精确地进行多普勒测量而不能得到解决。为了测量局部微循环,我们最近开发出了利用超高速OCT来提供高质量的三维(3D)血管造影的频谱幅度分离去相关血管造影(SSADA)算法。因为SSADA基于各向同性维度分辨率单元中的反射率变化,因此其对于横向和轴向运动同样敏感。因此,其可能提供不依赖于光束入射角的局部微血管灌注的更公正的估计。相比而言,多普勒和相位方差OCT血管造影相比于横向流动而言对于轴向流动更敏感。因此,SSADA会是用于对在不同血管床内微循环的血管造影进行定量的良好基础。

[0010] 由于生物组织的高散射和吸收性质,生物组织和脉管系统的活体内三维映射是困难的。一些目前的方法具有较慢的扫描速度,使得难以在活体内进行三维成像。仍然缺乏具有更快扫描速度的其它一些技术,因为它们无法在不产生重叠图像的情况下深入地扫描到生物组织内,需要使用侵入性操作来扫描感兴趣的组织。目标在于更深入成像的许多技术通常无法提供具有移动材料(例如,血流)的组织的深入成像。因此,用于有效地对结构和/或组织移动(诸如血液流动)进行成像的方法具有显著的临床重要性。

[0011] 光学相干断层扫描(OCT)是用于对生物组织进行高分辨率、深度分辨横截面的和3维(3D)成像的一种成像模态。在其许多应用中,特别是眼部成像已经发现具有广泛的临床应用。在过去十年中,由于光源和检测技术的发展,傅立叶域OCT(包括频谱(基于频谱仪的)OCT和扫频源OCT)已经证实在灵敏度和成像速度方面具有优于那些时间-域OCT系统的优越性能。傅立叶域OCT的高速度使得其更容易不仅对结构进行成像,而且更容易对血液流动进行图像。该功能扩展最初由多普勒OCT证实,其通过评估相邻A线扫描之间的相位差异来对血液流动进行成像。虽然多普勒OCT能够对较大血管内的血液流动进行成像并对其进行测量,但是其难于将小血管内的缓慢流动与血管外组织中的生物运动区分开来。在视网膜血管的成像过程中,多普勒OCT面临使得大多数血管几乎垂直于OCT光束的附加约束,并且因此,多普勒移位信号的可检测性关键取决于光束入射角。因此,不依赖于光束入射角的其它技术对于视网膜和脉络膜血管造影而言是特别具有吸引力的。

[0012] 几种基于OCT的技术已被成功地开发,以对活体内人眼中的微血管网络进行成像。一个示例是光学微血管造影术(OMAG),其可以解决(resolve)视网膜和脉络膜层两者中的微细血管。OMAG通过使用改良的希尔伯特变换以便将散射信号从静态和移动的散射体分离来工作。通过沿着慢扫描轴应用OMAG算法,可以实现毛细血管血流的高灵敏度成像。然而,OMAG的高灵敏度需要通过解决多普勒相移来精确地去除团块(bulk)运动。因此,很容易从系统或生物相的不稳定性形成伪影。诸如相位方差和多普勒方差之类的其它相关方法已被开发,以从微血管血流检测小的相位变化。这些方法不要求非垂直光束入射并可以检测横向和轴向流动二者。它们还成功地将视网膜和脉络膜微血管网络可视化。然而,这些基于相位的方法也需要非常精确地去除由于团块组织的轴向运动所造成的背景多普勒相移。伪影也会由OCT系统中的相位噪声和横向组织运动被引入,而这些也需要被去除。

[0013] 迄今为止,大多数的前述方法已经基于频谱OCT,它提供了用于评估相移的高相位稳定性或区分由血流导致的相差。与频谱OCT相比,扫频源OCT从相邻两个周期的调谐(tuning)和定时变化引入相位变化的另一来源。这使得基于相位的血管造影噪声更大。为了在扫频源OCT上使用基于相位的血管造影方法,需要用于降低系统相位噪声的更复杂的方法。另一方面,扫频源OCT提供优于频谱OCT的几个优势,诸如更长的成像范围,对于深度

依赖性更小的信号转降(roll off),并且由于边缘(fringe)被消除,运动引入的信号损失更少。因此,不依赖于相位稳定性的血管造影方法可以是用于充分利用扫频源OCT优势的最佳选择。在本上下文中,基于幅度的OCT信号分析可以是有利的眼科微血管成像的。

[0014] 在微血管成像中与OCT应用相关联的一个难题来自于在从活体或原位生物样品中获得的OCT图像中普遍存在散斑。散斑是带有随机路径长度的光波相干总和的结果,且其通常被认为是降低OCT图像质量的噪声来源。各种方法已被开发,以减少空间域中的散斑,诸如角度复合、频谱复合,以及应变复合。散斑将“类似椒盐”噪声增加到OCT图像上并诱导可显著降低对比度的随机调制在干涉频谱上进行。

[0015] 尽管是一个噪声源,但是散斑也携带信息。由于随机相量的相干叠加而形成散斑图样。作为散斑的结果,OCT信号在宏观均一的区域内变得随机。如果成像下的样品是静态的,则散斑图样是暂时固定的。然而,当光子通过移动的颗粒(诸如在流动血液中的红血细胞)反向散射时,所形成的散斑图样将随着时间推移迅速改变。散斑去相关长期以来在超声成像和激光散斑技术中被使用,以检测来自诸如红血细胞之类的移动粒子的光学散射。这种现象也通过实时OCT反射图像清楚地显现出来。血液流动的散射图样随着时间的推移快速变化。这由以下事实导致,即血流驱动随机分布的血细胞通过成像体积(体素),导致所接收到的反向散射信号的去相关,所述信号是散射体随着时间推移所进行位移的函数。血液流动的去相关和静态组织之间的对比可用于提取用于血管造影的血流信号。

[0016] 散斑现象已在散斑方差OCT中使用,以便微血管的可视化。在具有血流的区域处的散斑图样具有较大的时序变化,这可通过帧间散斑方差来量化。被称为“散斑方差”的这种技术已与扫频源OCT一起使用,通过计算OCT信号强度的方差证实在肿瘤中毛细管检测上的显著改进。散斑方差方法的关键优势在于它不会遭受相位噪声伪影,并且无需复杂的相位校正方法。相关映射是另一种基于幅度的方法,其最近也证实了在活体内的动物大脑和人体皮肤微循环的扫频源OCT映射。这些基于幅度的血管造影方法良好地适于扫频源OCT,并且提供代替基于相位方法的有价值的替代方案。然而,这样的方法仍遭受在轴向维度上的团块运动噪声,其中OCT分辨率非常高。因此,基于幅度的扫频源血管造影方法将是最佳的,其能够减少团块运动的噪声而不显著牺牲流信号。例如,视网膜和脉络膜流的成像尤其可通过这种噪声降低来改善,如在眼底中,流动信号主要是在横向维度上而不是在轴向维度上。

[0017] 虽然通过噪声降低方法来改善定性的血流测量具有巨大的价值,但是确定感兴趣的区域内的定量血流测量在临幊上是非常希望的。迄今为止,尽管存在用于测量全局视网膜血流的几种方法,但它们具有显著的局限性,并且在临幊上不使用。例如,超声彩色多普勒成像不具有足够的空间分辨率来测量视网膜血管。其可测量较大的眼球后血管的速度和阻力指标。虽然研究已经表明使用超声彩色多普勒成像在正常组和青光眼组之间的差异,测量上的可变因素限制其用于临幊诊断的可能性。双向激光多普勒测速仪可测量在个体的视网膜血管内的速度和流量,但总体视网膜血液流动的测量太费时而不实用。迪康的搏动眼部血流分析器可分析眼内压,但是已被证明具有与眼部循环的较差相关性。最后,双角度多普勒OCT具有需要特殊硬件的限制性,所述硬件不与现有的商业OCT设计相兼容。

[0018] 如上所述,多普勒OCT就其本身而言,难以将在小血管内的缓慢流动与血管外组织内的生物运动区分开来,以及由于大多数血管几乎垂直于OCT光束而难以检测和限定血管

解剖。然而,多普勒频移可以提供有价值的定量速度信息。因此,与多普勒OCT结合使用的最佳的团块噪声降低的基于幅度的扫频源血管造影方法(例如,经由双重扫描,同时或接近同时完成)可允许对总体视网膜血流(TRBF)的测量,包括视神经盘周围的静脉和动脉的测量。

发明内容

[0019] 如下文所述,已经建立了一种用于定量的眼部血流测量的新的量化系统。具体地,本文所述的方法能够测量ONH(例如整个视盘/颞椭圆,视乳头周围的视网膜,视乳头周围的脉络膜)和黄斑(例如黄斑视网膜,黄斑脉络膜,视网膜中央凹的无血管区和非灌注区域)中的循环。本文描述从患有眼部疾病的患者所获得的与来自正常受试者的结果进行比较的不同循环的定量。

[0020] 一个实施例涉及用于定量地测量眼部血管床中血液流动的方法。在某些实施例中,用于定量地测量眼部血管床中血液流动的该方法可包括以下步骤:选择有待定量地测量血液流动的眼部血管床,扫描眼部血管床以便从眼部血管床获得OCT频谱的M-B扫描,将OCT频谱的M-B扫描分离成M频谱带,并从M频谱带确定对血液流动的定量测量。在另外的实施例中,将OCT频谱的M-B扫描分离成M频谱带的步骤可包括创建覆盖OCT频谱的重叠滤波器,并且用重叠滤波器滤波该OCT频谱。在进一步的另一实施例中,从M频谱带确定对血液流动的定量测量的步骤可包括创建针对M频谱带的去相关图像并将组合针对M频谱带的去相关图像进行,以创建血液流动图像,和/或创建针对M频谱带的去相关图像的步骤可包括确定针对每个频谱带的幅度信息并计算适于每个频谱带的相邻幅度帧之间的去相关。

[0021] 另外的其它实施例涉及如上所述的用于定量地测量眼部血管床中血液流动的方法,其进一步包括去除背景噪声的步骤。本文所述的方法还可任选地包括组合针对M频谱带的去相关图像,以创建血液流动图像的步骤,其包括将针对每个频谱带的去相关图像取平均以创建适于每个频谱带的平均去相关图像,以及将来自M频谱带的平均去相关图像取平均。从其获得定量的血液流动测量的眼部血管床可包括视神经头,黄斑,眼部视盘,颞椭圆,视乳头周围视网膜,视乳头周围脉络膜,黄斑视网膜,黄斑脉络膜,视网膜中央凹的无血管区,或非灌注的区域。

[0022] 其它实施例涉及本文所述的用于定量地测量眼部血管床中血液流动的方法用于诊断眼部疾病目的的用途。在该方面,应当指出的是诸如青光眼,糖尿病性视网膜病变和年龄相关性黄斑变性的头部疾病均与受损的眼内血液流动和循环相关联。

[0023] 又一实施例涉及有利于用于定量地测量眼部血管床中血液流动的特定系统。在某些实施例中,这样的系统可包括光学相干层析成影装置和一个或多个处理器,所述处理器被耦合到OCT装置,并且适于使得所述装置从眼部血管床获得OCT频谱的M-B扫描,将OCT频谱的M-B扫描分离成M频谱带,并且从M频谱带确定对血液流动的定量测量。

[0024] 通过阅读本说明书,其它实施例对于本领域内的技术人员而言将是显而易见的。

附图说明

[0025] 通过下面结合附图的详细描述将很容易地理解本文所描述的实施例。在所附附图的图中通过示例而非限制性的方式示出实施例。

[0026] 图1是将现有技术的技术与本文所描述技术在关于血管连通性和去相关信号/噪

声(DSNR)方面进行比较的示图。

[0027] 图2示意性地示出对利用带通滤波器来创建各向同性分辨率单元的OCT成像分辨率单元的修改。

[0028] 图3示意性地示出用于获得OCT频谱的M-B-扫描模式。

[0029] 图4是示出用于创建去相关(流动)图像的示例性方法的流程图,所述方法使用频谱分离技术以及整个OCT频谱范围内的全部信息。

[0030] 图5是示出图4所示示例性方法的附加示例性方法的流程图。

[0031] 图6示意性地示出分离成不同频谱带的2D频谱干涉图。

[0032] 图7示意性地示出用于创建去相关(流动)图像的图4和图5所示的方法,所述方法使用频谱分离技术以及整个OCT频谱范围内的全部信息。

[0033] 图8是示出用于排除具有过度运动噪声的去相关图像的示例性方法的流程图。

[0034] 图9示意性地示出用于收集图像信息的活体内成像系统。

[0035] 图10示出根据本文所描述各种实施例的活体内成像系统的实施例。

[0036] 图11示出根据本文所描述各种实施例的用于活体内成像的制品的实施例。

[0037] 图12示出使用根据本文所描述各种实施例的成像方法的视神经乳头的活体3-D体积结构图像。

[0038] 图13示出使用根据本文所描述各种实施例的成像方法的黄斑的活体3-D体积结构图像。

[0039] 图14示出使用根据现有技术方法和根据本文所描述各种实施例的方法的黄斑视网膜循环的活体内图像。

[0040] 图15示出使用根据现有技术方法和根据本文所描述各种实施例的方法来描绘血管连通性和信噪比(SNR)的活体内图像。

[0041] 图16示出使用根据本文所描述各种实施例的方法的活体内图像,其包括多个环的圆形扫描模式和针对单根血管的多普勒角度估计。

[0042] 图17A-D示出使用根据本文所描述各种实施例的方法的活体内图像,包括与SSADA结合的多个环的圆形扫描多普勒OCT,以提供总体视网膜血液流动(TRBF)的测量。

[0043] 图18示意性地示出用于血液流动定量的OCT造影扫描模式。

[0044] 图19示意性地示出各向同性分辨率单元的创建。

[0045] 图20是示出用于进行定量的血液流动测量的示例性方法的流程图。

[0046] 图21示出各种眼部血管床的特定区段。

[0047] 图22示出适于视神经头(OHN)的示例性替代分段方法。

[0048] 图23示出用于检测视盘边缘的示例性方法。

[0049] 图24示出用于量化ONH血液流的示例性方法。

[0050] 图25示出对中央凹的无血管区和非灌注的其它区域的检测。

[0051] 图26示出OCT血管造影,其示出青光眼中ONH血液流动的减少。

具体实施方式

[0052] 在以下的详细描述中,参照形成本文一部分的附图。应当理解的是,可以使用其它实施例,并且可以做出结构上或逻辑上的改变。

[0053] 各种操作可以有助于理解本文所描述实施例的方式描述成依次的多个分立的操作；然而，描述的顺序不应当被解释成意味着这些操作是依赖于顺序的。

[0054] 描述可使用基于透视性的描述，例如上/下，前/后和顶部/底部。这些描述仅仅用于便于论述，而并不意欲限制本文所描述实施例的应用。

[0055] 描述可使用短语“在一个实施例中 (in a embodiment)”或“在多个实施例中 (in embodiments)”，可分别指代一个或多个相同或不同的实施例。此外，如相对于本文所描述实施例使用的术语“包括”，“包含”，“具有”等是同义的。

[0056] “A/B”形式的短语意思是“A或B”。“A和/或B”形式的短语意思是“(A)，(B)，或(A和B)”。 “A,B和C中的至少一个”形式的短语意思是“(A)，(B)，(C)，(A和B)，(A和C)，(B和C)或(A,B和C)”。 “(A) B”形式的短语意思是“(B) 或 (AB)”，即A是可选的。

[0057] 在本文所描述的各种实施例中，提供用于生物医学成像的方法、设备和系统。在本文所描述的示例性实施例中，计算系统可被赋予所公开制品和/或系统的一个或多个组件，并且可用于执行本文所公开的一种或多种方法。

[0058] 在各种实施例中，样品的结构和/或流动信息可使用基于频谱干涉检测的光学相干断层扫描 (OCT) (结构) 和 OCT 血管造影 (结构和流动) 成像来获得。取决于应用，这样的成像可以是二维 (2-D) 或三维 (3-D) 的。结构成像可具有相对于现有技术方法的扩展的深度范围，并且流动成像可以实时方式进行。如本文所公开的结构成像和流动成像的一者或两者可用于产生2-D或3-D图像。

[0059] 除非另有说明或解释，否则本文所用的所有技术和科学术语均根据常规用法使用，并且具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。虽然类似或等同于本文所述那些的方法、系统和设备/材料可在本公开的实践或测试中使用，但是合适的方法、系统和设备/材料描述如下。

[0060] 本文提及的所有出版物，专利申请，专利和其它参考文献都通过引用被全部合并于此。在存在冲突的情况下，以包括术语解释的本说明书为准。此外，这些方法，系统，设备，材料，以及示例仅是说明性的，而并非意欲进行限制。

[0061] 为了便于评述公开的各种实施例，提供对特定术语的下列解释：

[0062] A-扫描：一种反射率图样，其包含有关具有感兴趣项目（例如，轴向深度扫描）的结构的空间尺寸和位置的信息。

[0063] 自相关：信号与自身的相互关联；在作为它们之间时间间隔函数的观察结果之间的相似性。例如，自相关可用于寻找重复图样，诸如被埋在噪声下的周期性信号的存在，或用于识别在由其谐振频率所隐含信号中的丢失的基本频率。

[0064] B-扫描：横截面断层扫描，其可通过横向合并一系列轴向深度扫描（例如，A-扫描）来实现。

[0065] 互相关：作为施加到波形中一个上的时间滞后函数的两个波形的相似性测量。

[0066] 去相关：用于减少信号中的自相关、或一组信号中的互相关同时保持信号其它方面的一种处理。例如，去相关可用于增强在图像的各像素中发现的差异。在两幅图像中的相应像素之间的相关性或相似性缺乏的测量也可描述去相关。去相关处理的最终结果是信号内的微弱信息可以被增强，以导致（例如，存在）有意义的细微差异。例如，可以计算去相关以发现图像之间的差异。

[0067] 图1所示是现有技术的基于幅度的OCT信号分析方法与基于血管连通性和去相关信/噪比(DSNR)的本文所描述实施例的比较示图100。全频谱去相关方法100例如可被用作用于比较目的的基准值,但是,如前面所描述的那样,其对轴向团块运动是敏感的,所述运动导致所产生的结果图像中的显著噪声。在像素平均方法112中,几个相邻像素中的信号组合导致去相关信噪比(DSNR)的改进。像素平均方法112的改进的DSNR又导致微循环的更高质量的图像(与全频谱去相关方法100相比),这可通过测量在OCT血管造影中所显示的微血管网络的血管系统来进行评估。如本文中所描述的那样,频谱分离去相关122通过降低由于轴向团块运动所导致的噪声而进一步提高DSNR(与通过像素平均方法112所提供的提高相比)。这可通过在下面的本文所描述的方法来完成(例如,降低有效分辨率单元的轴向尺寸)。

[0068] 频谱分离去相关方法122的提高的DSNR又导致微循环的更高质量的图像(与全频谱去相关方法100和像素平均法112相比),这可通过测量在OCT血管造影中所显示的微血管网络的血管系统来进行评估。这种改进可允许图像和信息有利于用于诊断和处理眼睛中的疾病,以及调查和分析循环、血管生成和其它血流成像分析。此外,频谱分离去相关122可用于获得血管造影图像,其可用于替代荧光素和吲哚菁绿血管造影,另外的优势是本质上是3维而不是2维的。附加用途可包括但不限于在其它生物组织中的血流成像和在有生命或无生命的任何系统中的血流成像。

[0069] 更详细地,现有技术的全频谱去相关102纯粹通过处理幅度信号来实现去相关且不需要相位信息。为了评估来自散射组织的流动信号,通过对从来自M-B模式扫描的N个反射幅度图像帧计算的N-1个去相关图像帧取平均来获得在各位置处的平均去相关图像 $\bar{D}(x, z)$ 。每个去相关帧从两个相邻的幅度帧 $A_n(x, z)$ 和 $A_{n+1}(x, z)$ 来计算。使用全频谱去相关方法102,由下式给出去相关图像:

[0070] (1)

$$[0071] \bar{D}(x, z) = 1 - \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^{N-1} \frac{A_n(x, z)A_{n+1}(x, z)}{\left[\frac{1}{2}A_n(x, z)^2 + \frac{1}{2}A_{n+1}(x, z)^2\right]} \quad (N = 8)$$

[0072] 其中,x和z是B-扫描图像的横向指标和深度指标,以及n表示B-扫描切片索引。在该全频谱方程式中,从全频谱所获得的去相关信噪比只能通过在相同位置上处所进行的B-扫描的数目N增加。然而,更多的扫描需要多个成像时间,但这可能是不实际的。

[0073] 更详细地,现有技术的像素平均方法112可产生通过下述方程式所给出的去相关图像:

[0074] (2)

$$[0075] \bar{D}(x, z) = 1 - \frac{1}{N-1} \frac{1}{PQ} \sum_{n=1}^{N-1} \sum_{p=1}^P \sum_{q=1}^Q \frac{A_n(x+p, z+q)A_{n+1}(x+p, z+q)}{\left[\frac{1}{2}A_n(x+p, z+q)^2 + \frac{1}{2}A_{n+1}(x+p, z+q)^2\right]}$$

$(P=1, Q=4, N=8)$

[0076] 其中P和Q是在X方向和Z方向上的平均窗口宽度,如在由N.J.Enfield,E.Jonathan和M.Leahy著作的“利用相关映射光学相干断层分析(cmocct)的前臂掌侧微循环的活体内成像(In vivo imaging of the microcirculation of the volar forearm using

correlation mapping optical coherence tomography (cmoct))”,生物医学光学快讯(Biomed.Opt.Express)2(5),1184-1193(2011)所描述的那样。为了抑制血管系统的寄生噪声(spurious noise)和间断,可通过X-Z二维映射实现P乘Q的窗口移动平均值。为了将现有技术的像素平均方法112与本文所描述的频谱分离去相关122进行公正的比较,可创建1乘4的窗口,这意味着像素取平均只能沿着Z方向施用,其是用于将频谱分离去相关122中的频谱分离的相同方向。

[0077] 更详细地,频谱分离去相关122可产生由下述方程式给出的去相关图像:

[0078] (3)

$$\overline{D}(x, z) = 1 - \frac{1}{N-1} \frac{1}{M} \sum_{n=1}^{N-1} \sum_{m=1}^M \frac{A_n(x, z)A_{n+1}(x, z)}{\left[\frac{1}{2}A_n(x, z)^2 + \frac{1}{2}A_{n+1}(x, z)^2\right]}$$

$$(M = 4, N = 8)$$

[0080] 通过应用M个(例如,M可等于4,如下面的示例性示例中所描述的那样)等距间隔开的带通滤波器将频谱进行分离之后,可在各对B-扫描之间获得M个独立的去相关图像,所述图像然后可沿着横向(X)和轴向(Z)两个方向取平均以提高DSNR。在频谱分离去相关122中,平均去相关图像 $\overline{D}(x, z)$ 可被描述成来自M个频谱带的平均去相关图像。通过增加数目M(高达一个点),去相关信噪比可在不增加扫描采集时间的情况下得以改善。

[0081] 不管使用哪种去相关方法(全频谱方法102,像素-平均方法112,和

[0082] $\overline{D}(x, z)$

[0083] 频谱分离方法122),所得的平均去相关图像帧应为0和1之间的值,分别指示弱的去相关和强的去相关。通过以上面的详细细节描述去相关方法,还可基于如图1所示示图100中所示那样获得的所得去相关图像将方法相对于彼此进行比较。频谱分离方法122抑制来自轴向团块运动的噪声,此外,利用全k频谱中的信息导致用于血流检测的优良的去相关信噪比。利用频谱分离方法122,通过使用频谱(k)带通滤波器可抑制轴向团块运动,所述滤波器可增加分辨率单元的轴向尺寸,以便使其可等于(或实质上等于)分辨率单元的横向尺寸。

[0084] 图2所示是示图200,可视地示出经由两种不同的和独立的技术(带通滤波204和频谱分离206)对OCT成像分辨率单元202的修改,以创建各向同性分辨率单元208。在B-扫描OCT图像中的每个像素是从空间中3D体积的反向散射信号形成的,被称为分辨率单元(例如,图2中的成像分辨率单元202)。在包络强度中的统计性变化与通过OCT分辨率单元的散射器的运动相关。对于典型的扫频源OCT设置而言,由源中心波长和其频谱带宽所确定的轴向(Z方向)分辨率显著高于由在X方向和Y方向两个方向上的激光束图样所确定的横向分辨率。例如,在常见的扫频源OCT系统中,使用半高宽(FWHM)的幅度图样定义,轴向分辨率($\sim 5\mu\text{m}$)为横向分辨率($-18\mu\text{m}$)的四倍大,如果两者都限定为半高宽幅度图样(例如,成像分辨率单元202描绘 $x=y=4z$)。具有与横向分辨率相比更大的轴向分辨率的该各向异性分辨率单元将导致对于轴向运动而言的更高去相关的灵敏度。在眼底中,与心脏搏动相关的、由眼球后眼眶组织驱动的眼睛脉动主要沿着轴向方向发生。视网膜OCT成像的各向异性分辨率单元对于该轴向运动噪声非常敏感。另一方面,视网膜和脉络膜血流矢量主要横向

于OCT光束,沿着OCT分辨率单元的较宽(较不敏感)的尺寸。因此,为了改善流动检测的信噪比(SNR),理想的是降低轴向分辨率和抑制轴向去相关灵敏度。这在不牺牲横向流动信号的情况下减少轴向运动噪声。

[0085] 用于实现该分辨率改变的一种简单的方法来对频谱干涉进行带通滤波(例如,带通滤波204)。遗憾的是,这也牺牲在频谱干涉图中的大部分散斑信息并降低流动信号。因此,这不是用于增加流动(去相关)检测的信噪比的有效方法。用于减少轴向分辨率但不会损失任何散斑信息的更好的方法是将频谱分成不同的频段(例如,频谱分离206),并分别计算每个频段的去相关。来自多个频谱带的去相关(流动)图像然后可一起取平均以便充分利用整个OCT频谱中的散斑信息。频谱分离过程的细节在下面的本文中进行说明(例如,可以使用图1的频谱分离去相关122)。

[0086] 图3中所示的是一个三维(3D)体积数据302的视图300,包括经由M-B-扫描模式的示例性实施例从OCT系统所获得的数据。在单个Y位置处的N个连续B-扫描包括M-B-306扫描(例如,在本文所描述的某些示例性实施例中,N=八(8),但不限于任何特定的N)。因此,对于每个3D体积数据302而言,在快速扫描(x)轴上,单个B-扫描包括多个A-扫描304,以及在慢速扫描(y)轴上,存在包括N个连续B-扫描的若干M-B-扫描306。

[0087] 图4示出用于创建去相关(流动)图像的示例性方法400,其使用频谱分离技术以及在整个OCT频谱范围内的全部信息。方法400还可例如通过本文在下面所描述的活体内成像系统来执行。方法400的部分和本文所描述任何其它方法(或方法的部分)可通过存储于计算机可读介质和用于活体内成像的制品上的计算机可执行指令来执行。

[0088] 在402,接收对OCT频谱的M-B扫描。例如,如图3中的视图300所描绘的M-B扫描可从OCT活体内成像系统接收。

[0089] 在404,M频谱带可从OCT频谱402的M-B扫描来创建。例如,图2的频谱分离206可用于创建M个频谱带。

[0090] 在406,可以创建针对M个频谱带的每个频谱带取平均的去相关图像。例如,图1中所描述的频谱分离去相关122可用于创建针对M个频谱带的去相关图像,然后针对每个频谱带的那些去相关图像取平均。

[0091] 在408,可针对在406创建的每个频谱带的平均去相关图像取平均,以产生单个的最终图像(例如,最终的去相关图像)410。

[0092] 图5示出了用于创建去相关(流动)图像的另外示例性方法500,包括参照图4的方法400内的类似方法,其使用频谱分离技术以及在整个OCT频谱范围内的全部信息。方法500还可例如通过本文在下面所描述的活体内成像系统来执行。方法500的部分和本文所描述任何其它方法(或方法的部分)可通过存储于计算机可读介质和用于活体内成像的制品上的计算机可执行指令来执行。

[0093] 图6经由视觉600示意性地示出如在图4中的方法400和图5中的方法500所述那样将二维频谱干涉图分成不同的频谱带。

[0094] 图7经由视觉700示意性地示出如在用于创建去相关(流动)图像的图4中的方法400和图5中的方法500,其中所述方法使用频谱分离技术以及在整个OCT频谱范围内的全部信息。

[0095] 图8是示出用于排除具有过度运动噪声的去相关图像(例如,如在图5的方法500中

所述那样)的示例性方法的流程图800。

[0096] 以图5的方法500继续,在502,接收对OCT频谱的M-B扫描。例如,OCT频谱的M-B扫描402可从OCT活体内成像系统接收,如在图7中所描绘的那样。更详细地,例如,由扫频源OCT中的高速数字转换器所记录的在减去背景和自相关项之后的频谱干扰信号可以被接收并简单地由以下方程式给出;

[0097] (4)

$$[0098] I(x, k) = \int_{-\infty}^{\infty} R(k)A(x, k, z)\cos(2kz)dz$$

[0099] 其中x是沿着快速扫描轴的聚焦光斑在样品上的横向位置,k是波数,I(x,k)是光强度,R(k)是从参照臂反射的光的幅度,A(x,k,z)是从样品反向散射的光的幅度,以及z是在等效的自由空间中在样品反射和基准反射之间的光延迟的不匹配。

[0100] 在504,可以创建覆盖整个频谱的重叠滤波器(M)。此外,在506,可进行沿着k的带通滤波。总的来说,创建重叠的滤波器504和带通滤波506可如图7中所描绘的导致产生M个频谱带507(例如,如在图4的方法400中创建M个频谱带404所描述的那样)。跟随在由方程式(4)所表示的频谱干涉信号以上所提供的示例,2D干涉图I(x,k)(例如,图6的二维干涉图605)以上的高斯形状可用于表达在一个位置处所接收到的干涉条纹。该全频谱条纹的带宽可首先被限定,然后创建滤波器组以便将该全频谱条纹分成不同的频段(例如,产生方法500的重叠滤波器(M)504)。该滤波器组的规格可取决于几个因素,包括但不限于:1)滤波器类型;2)每个滤波器的带宽;3)不同带之间的重叠;以及4)带的数量。在一个示例性实施例中,可引入高斯滤波器,其功能由以下方程式限定:

[0101] (5)

$$[0102] G(n) = \exp\left[-\frac{(n-m)^2}{2\sigma^2}\right]$$

[0103] 其中n是从1到1400变化且线性映射到波数k的谱元数。采样的k的范围可以是10000到9091cm⁻¹,对应于1000到1100纳米的波长范围。全频谱的带宽,被称为“BW”(例如,如图6中604所示)可以是69纳米,其可提供5.3μm的FWHM轴向空间分辨率。m是谱峰的位置。在示例性的实施例中,频谱高斯滤波器的峰值可置于9784,9625,9466和9307cm⁻¹处。σ²是高斯滤波器在谱元数方面的方差。在示例性实施例中,带通滤波器的FWHM幅度带宽,称为“bw”,可等于,覆盖378个谱元,对应于27纳米的波长范围或245cm⁻¹的波数范围。在这种示例性实施例中所描述的四(4)个带通滤波器(例如,如图6中的608,610,612,和614所描绘的)可以重叠,使得原始信号的频率分量在处理过程中不会损失。图6可视地显示在606处将二维频谱干涉图605分为(例如,经由图4的方法400的404)成四个具有较小k带宽的新频谱,其中“BW”604指示全频谱滤波器的带宽以及多个“bw”S608,610,612和614分别是多个高斯滤波器的带宽,以及在数据块中的非零值区域由暗淡阴影图案616,618,620和622来指示(例如在图7中类似可视地所描绘的)。

[0104] 在508,来自每个独立频谱带的M个频谱带507可根据k进行常规的傅立叶域OCT算法以便进行傅立叶变换。此外,相位信息可被丢弃以导致针对每个频谱带509的幅度信息(例如,如图7中所描绘的那样)。因此例如,OCT信号可通过根据波数k应用傅立叶变换而直接从分解的干涉图I'(x,k)计算出来。所计算出来的OCT信号可以是复杂的函数,其Ĩ(x,z),以下方程式:

[0105] (6)

$$[0106] \tilde{I}(x, z) = FFT\{I'(x, k)\} = A(x, z)exp[i\varphi(x, z)]$$

[0107] 其中 $\varphi(x, z)$ 是解析信号 $\tilde{I}(x, z)$ 的相位。可以使用 OCT 信号的幅度 $A(x, z)$ ，而相位信息可被有选择地忽略。

[0108] 在 510，可设定固定的值以便用于去除由背景噪声所生成的高的去相关。在相同标称位置下所进行的 B-扫描之间的 OCT 信号幅度的去相关可由几个来源导致：(1) 流动；(2) 团块组织的运动或扫描仪的位置误差；和 (3) 背景噪声。为了有助于突出在所创建图像中的真实流动测量并提高针对流动检测的信噪比，去除由背景噪声所生成的高的去相关是理想的。背景噪声是随机的，并且因此在 B-扫描帧之间具有高的去相关。噪声在具有低 OCT 信号幅度的像素中占优势，并且因此在这些像素中不能以任何准确的方式来评估流动。为零 (0) 的固定去相关值可被赋值到具有低 OCT 信号幅度的这些像素。例如，这可通过将低的信号像素设定成恒定的幅度值来实现。例如，接着可将阈值选择成高于当样品光束被阻断时所测得的平均背景值的两个标准偏差。

[0109] 在 512，可在相邻的幅度帧之间获得去相关的计算。例如，如图 1 中所描述的频谱分离去相关 122 可用于产生针对每个频谱带 513 的去相关图像（例如在图 7 中可视地描绘的）。

[0110] 在 514，可以排除具有过度运动噪声的针对每个频谱带 513 的去相关图像。为了有助于突出在所创建图像中的真实流动测量并提高针对流动检测的信噪比，去除由团块组织运动或扫描仪位置生成的去相关是理想的。眼睛扫视和微小的扫视运动是快速的并导致在 B-扫描之间的高度的去相关，例如如在图 8 的流程图 800 中所描绘的那样。这样的动作可在视图 802 中看到，其显示从在同一 Y 位置处的八 (8) 个 OCT B-扫描所计算出来的视神经乳头 (ONH) 周围区域的一组七 (7) 个去相关图像 804 (Dn) 的三个帧。所描绘的每个去相关图像帧可从一对相邻的 B-扫描幅度帧来计算，例如，如使用上述方法进行描述的那样。在七 (7) 个去相关帧的六 (6) 个中，流动像素可通过其更高的去相关值从非流动像素区别开来。然而，在帧 D4 806 中，流动（血管）像素和非流动（团块组织）像素两者都由于眼睛的快速运动（例如，扫视）而具有较高的去相关值。为了检测团块运动，可以确定在成像组织结构的高反射性部分中的中间去相关值（在标记为 808 的区域之间）。在帧 D4 806 中的高的团块运动可通过在像素直方图分析 810 中的高的去相关值来检测。直方图分析可在高反射频段内进行，其在视网膜内界膜处开始并跨越下方的 30 个像素（在 802 的区域 808 内）。通过将中间去相关值 814 与预先设定的阈值 812（例如，在一个示例性实施例中，阈值设定为 0.15，高于中间去相关值的两个标准偏差）进行比较，可以确定帧（例如，帧 D4）是一个统计异常值并应予以排除。视图 816 描绘在去除异常帧 D4 之后的结果。

[0111] 在 516，在具有过度运动噪声的图像已被去除时仍位于每个频谱带处的去相关图像可被取平均，以创建针对每个频谱带的平均去相关图像，因此导致多个平均去相关图像（即如在图 7 中可视化的针对每个频谱带的一个平均去相关）。

[0112] 在 518，从 M 个频谱带取平均的去相关图像被取平均以创建一个最后的去相关图像 410（例如在图 7 中可视化的以及还在图 4 的方法 400 的步骤 408 中所描述那样）。

[0113] 返回到图 8 的流程图 800，在将帧 D4 806 作为异常值去除之后，剩余的六 (6) 个去相关图像可被取平均，以产生清除后的去相关图像 818，其显示在流动像素（例如，视网膜血管

和脉络膜中的明亮区域) 和非流动的暗淡区域之间的高对比度。未经清楚的去相关图像820 描绘最终的去相关图像具有剩余的异常帧D4 806, 其示出与清除后的去相关图像818相比, 流动(血管) 和非流动(静态组织) 像素之间的更小对比度, 如由在822和824处所圈的视乳头周围区域中在视网膜血管之间缺乏完全暗淡空间而显而易见的那样。

[0114] 利用方法500, 能够获得三维数据集, 其包括二百(200)个校正后的平均去相关横截面图像堆叠, 连同相关联的平均反射率图像一起在慢速横向扫描(Y)方向上跨越3毫米。在一些实施例中, 可希望将三维数据分离成视网膜和脉络膜区域。其中分离边界设定在视网膜色素上皮细胞(RPE)处。高反射性RPE的深度(Z位置)可通过分析深度上的反射率和反射率梯度轮廓来识别。RPE以上的区域是视网膜层, 而以下的区域是脉络膜层。正面X-Y投射血管造影然后可通过在每一层中沿着轴向(Z)方向选择最大去相关值来产生。在ONH扫描中, 刚好在视盘边界以外的RPE深度可用于将内插的RPE平面设定到视盘内部。

[0115] 意性示出用于收集OCT图像信息的活体内成像系统900。例如, 高速扫频源OCT系统900(例如, 如在下述出版物中所描述的, 由B.Potsaid, B.Baumann, D.Huang, S.Barry, A.E.Cable, J.S.Schuman, J.S.Duker和J.G.Fujimotozuzu著作的“在每秒100,000到400,000的轴向扫描下的超高速度1050nm扫频源/傅立叶域OCT视网膜和前段成像(Ultrahigh speed 1050nm swept source/fourier domain oct retinal and anterior segment imaging at 100,000to 400,000axial scans per second)”, 光学快讯18(19), 20029-20048(2010))可用于证实用于对人眼眼底中的微循环进行成像的上述方法。高速扫频源OCT系统900包括可调谐激光器901。例如, 可调谐激光器901(例如, 来自美国马萨诸塞州的比尔里卡的Axsun技术公司的可调谐激光器)可具有带有100纳米调谐范围的1050纳米的波长, 调谐周期具有100千赫的重复频率和50%的循环占空比。这样的OCT系统900可产生5.3μm的(半高幅度图样)所测量的轴向分辨率和2.9毫米的组织内成像范围。来自扫频源901的光可通过单模光纤耦合到二乘二的光纤耦合器902。光的一部分(例如, 70%)可行进到样品臂(即, 患者接口), 并且光的另一部分(例如, 30%)可行进到参照臂。

[0116] 在样品臂中, 样品臂偏振控制单元903可用于调节光的偏振状态。从光纤耦合器902射出的光然后可与视网膜扫描器耦合, 由此光可由样品臂准直透镜904准直以及由反射镜905和二维振镜扫描器909(例如, 一个XY振镜扫描器)反射。两个透镜, 第一透镜906(例如, 物镜透镜)和第二透镜907(例如, 目镜透镜)可将由振镜扫描器909反射的探测光束中继到人眼908内。例如, 直径为18μm的聚焦光斑(半高幅度图样)可在基于眼睛模型的视网膜平面上进行计算。到人眼的平均光功率(即, 激光的输出功率)可以是1.9毫瓦, 这符合由美国国家标准协会(ANSI)所设定的安全眼部暴露极限值。

[0117] 参照臂可包括第一参照臂准直透镜913, 水单元912, 回射反射器911, 玻璃板914和第二参照臂准直透镜915。玻璃板914可用于平衡OCT样品臂和参照臂之间的散射。水单元912可用于补偿人眼908内的散射影响。回射反射器911可安装到平移台910上, 所述平移台910可移动以调节参照臂中的路径长度。

[0118] 来自样品臂和参照臂的光会在光束分离器917处进行干涉。参照臂偏振控制单元916可用于将参照臂中的光束偏振状态调节到最大干涉信号。来自光束分离器917的光干涉信号(例如, 50/50耦合器)可由平衡的探测器918(例如, 由美国新泽西州的牛顿的Thorlabs公司制造的平衡接收器)进行检测, 其由模拟数字转换单元919(例如, 由创新集成公司制造

的高速数字转换器)采样,并传送到计算机920内以便处理。例如,计算机920可用于存储用于和实施本文所描述方法的指令。例如,干涉条纹可通过模拟数字转换单元919在400MHz下以14位分辨率记录,其中采集由可调谐激光器901的光学时钟输出驱动。在这样的示例性设置、成像系统900中,灵敏度可在95分贝下用反射镜和中性密度滤光片进行测量,其中灵敏度转降为4.2分贝/毫米。

[0119] 虽然上面已经描述了扫频源OCT系统,但是本文所公开的技术可适用于任何傅立叶域OCT系统。在傅立叶域OCT系统中,参照反射镜保持固定,以及将样品反射镜和参照反射镜之间的干涉可作为光谱(spectral)干涉捕获,其由傅里叶变换进行处理以获得横截面图像。在傅立叶域OCT中的光谱OCT的实施中,使用宽带光源,以及光谱干涉由基于光栅或棱镜的分光计捕获。分光计使用线条相机以便以同时的方式检测光谱干涉。在傅立叶域OCT的扫频源OCT的实施中,所述光源是在宽泛光谱内非常迅速且重复地调谐的激光,以及按序捕获光谱干涉。扫频源OCT可达到更高的速度,以及光束可被横向更快速地扫描(在轴向扫描之间具有较少的光斑重叠),由于条纹被清除而不会遭受与其它傅立叶域OCT系统相比同样多的信号损失。然而,根据本文所公开的技术,也可使用非常高速度的频谱OCT系统。

[0120] 如所论述的各种实施例中的任何一个可并入与多个环的圆形(rings circular)扫描多普勒OCT来提供对视盘周围的静脉和动脉两者进行总视网膜血流(TRBF)测量。利用更快的OCT系统,动脉(和静脉)中的更高流速可在可检测范围内,以及更多的圆环(例如环)可在心动周期的一小部分时间内进行扫描。通过利用多个环的扫描模式(例如,四(4)个或多个圆形扫描),可以获得血管相对于OCT光束轴线的弯曲度和倾斜度的计算。这些计算可允许视网膜血管的高度弯曲段从视乳头神经(OHN)出现时在视网膜血管的高度弯曲段内更精确地计算多普勒角度。圆形可更接近ONH,其中所述多普勒角通常较大,排除了对双角度扫描协议的需求。OCT光束然后可以单一的角度接近通过未散瞳的瞳孔中心。因此每次扫描可以产生有效的TRBD测量,所以将需要较少的扫描。由于血管可由四(4)个或多个圆形扫描横切,(全部或部分)交叉和分枝点可忽略不计,有利于使得直段的流动测量更可靠。由于每个圆形扫描具有更快的扫描时间,因此运动误差也可以减小。代替通常与多普勒OCT结合使用的染色视盘摄像,利用所论述技术(例如SSADA)的三维血管造影可用于解决3D血管解剖。

[0121] 如所讨论的各种实施例的任何一个或多个可以部分或全部的方式并入到系统内。图10示出根据本文所描述各种实施例的活体内成像系统(例如,OCT系统)1000的示例性实施例。在实施例中,OCT系统1000可包括OCT装置1002和耦合到其的一个或多个处理器1012。一个或多个处理器1012可适于根据如本文所公开的各种方法来执行方法。在各种实施例中,OCT系统1000可包括计算设备,其例如包括任何形式的个人计算机,以及在这些实施例的不同实施例中,一个或多个处理器可被布置于计算设备内。根据各种实施例的OCT系统可适于存储各种信息。例如,OCT系统可适于存储用于执行如本文所公开的一种或多种方法的参数和/或指令。

[0122] 在各种实施例中,OCT系统可适于允许操作者执行各种任务。例如,OCT系统可适于允许操作者配置和/或发起上述方法的不同方法。在一些实施例中,OCT系统可适于生成或导致生成各种信息的报告,例如包括在样品上进行的扫描结果报告。

[0123] 在包括显示设备的OCT系统的实施例中,数据和/或其它信息可显示给操作者。在实施例中,显示设备可适于接收输入(例如,通过触摸屏,图标的致动,对输入装置诸如操纵

杆或旋钮的操控等),并且在一些情况下输入可(主动和/或被动地)与一个或多个处理器通信。在各种实施例中,数据和/或信息可被显示,并且操作者可响应于上述来输入信息。

[0124] 如所讨论的各种实施例的任何一个或多个可以部分或全部的方式并入到制品内。在各种实施例中并如图11中所示,根据本文所描述各种实施例的制品1100可包括存储介质1112和存储于存储介质1112中的多个编程指令1102。在这些实施例的不同实施例中,编程指令1102可适于对装置进行编程,使得所述装置能够执行之前所讨论的一种或多种方法。

[0125] 在各种实施例中,OCT图像可提供数据,从所述数据可以进行诊断和/或评估。在实施例中,这种确定可涉及生物组织结构,血管系统和/或微循环。例如,在一些实施例中,对生物组织活体内的3-D成像和将通过其中独立血管的血液流动量化可有利于理解一些疾病的进展和治疗背后的机制,所述疾病例如包括局部缺血,变性,外伤,癫痫发作,和各种其它神经学疾病。在另外的其它实施例中,本文公开的OCT图像和技术可用于确诊癌症,肿瘤,痴呆,和眼科疾病/病症(例如包括,青光眼,糖尿病视网膜病变,年龄相关性黄斑变性)。更进一步地,在各种实施例中,如本文所公开的OCT技术可用于内窥镜成像或其它内科应用。诊断和/或评估的上述示例性实施例是示例性的,并且因此本文所描述的实施例不限于所讨论的实施例。

[0126] 虽然为了描述的目的已经示出和描述了某些实施例,但是本领域内的那些普通技术人员将意识到,经过计算以实现相同目的的多种替换和/或等同实施例或实施方式可替代所示和所描述的实施例。本领域技术人员将容易意识到的是本文所描述的实施例可以非常广泛的各种各样的方式来实施。

[0127] 示例性实施例

[0128] A. 某些实施例

[0129] 使用本文所描述的扫频源OCT系统900在三个正常志愿者上进行黄斑和ONH成像,如由机构审查委员会(IRB)所批准的那样。对于每一次成像,对象的头部通过安置下巴和额头而被稳定。通过使用数字光处理(DLP)技术的衰减型微微型投影机(美国德克萨斯州达拉斯的德州仪器)透射闪烁的内部固定的目标。由操作者通过使用3毫米乘3毫米OCT预览扫描的实时正面(en face)视图将眼底上的成像区域进行可视化。

[0130] 以100千赫的轴向扫描重复率操作扫频源OCT系统。在快速横向扫描(X)方向上,B-扫描由3毫米的200个A-扫描构成。在慢速横向扫描(Y)方向上,具有3毫米的200个离散采样平面。在每个Y位置下采集八个连续的B-扫描。这被称为“M-B-扫描模式”(例如,如图3中所示),其原因在于它使得能够检测在相同的位置下在连续的B-扫描之间的运动。因此,花费3.2秒来获得包括1600个B-扫描和32,0000个A-扫描的三维体积数据立方体。根据该扫描协议,本文所描述的方法在每个步骤下被应用到重复的帧序列。最后,200个经过计算的B-扫描帧被组合,,以形成人眼后部的三维血流灌注图像。

[0131] 图12示出根据本文所描述各种实施例的成像方法在近视个体的右眼内的体内的视神经乳头(ONH)的活体内3-D体积结构图像($3.0(x) \times 3.0(y) \times 2.9(z)$ 毫米)。从一个三维体积(或立体)数据集,获得反射强度图像和去相关(血管造影)图像。针对视神经乳头(ONH)扫描,反射强度最大投射的正面1202显示主要视网膜血管和第二级分枝1204,但更细的分枝和视网膜、脉络膜和视盘的微循环是不可见的。在从投射1202的平面1206所取的垂直横截面强度图像1208中,黏膜基层的结缔组织连结部(亮)和孔(暗)可在视盘中深入地可视

化。在视盘周围,可以划定视网膜,脉络膜,巩膜。通过本文所描述的方法获得的ONH血管造影显示多级的血管分枝以及微循环网络两者。正面最大的去相关投影血管造影1210显示从中央视网膜动脉和静脉的多级分枝,在视盘中密集的毛细血管网,状视膜动脉(参照在鼻盘边缘处的血管造影1210的箭头),以及视盘周围的接近连续的脉络膜血管,其中大部分不能在正面强度图像1202上很好地被可视化。所创建的垂直SSADA截面去相关图像1212(在与所显示的1208相同的平面1206内)示出在视盘(由箭头表示),视网膜血管,和脉络膜中血管的血液流动,其形成从表面到-1.0毫米深度的柱。这可能还不清楚这代表深的穿透血管还是这代表去相关投影伪影。投影伪影是指这样的事实,即从更深的静态结构反射的光可能由于穿过多个浅表血管中而显示去相关。这种类型的伪影是明显的,其中视盘周围视网膜血管的厚度看似比它们应该的厚度大,例如在贯穿滑过动画的静止帧图像1216和去相关图像1212中。由于该伪影,这些血管沿着神经纤维层(NFL)的全深度延伸,以及在下层色素上皮细胞(RPE)(这应该是没有血管的)内出现所述去相关信号。

[0132] 为了分别察看视网膜血管和浅表视盘血管,将视乳头周围RPE水平以下的像素被去除以便去除脉络膜。所得的正面血管造影1214表明浅表血管网络在视盘边界处滋养视盘端部。通过比较,脉络膜循环形成在视网膜下的几乎连续的血流片材,如在1210中所示。正面图像1202,1210,和1214显示刚好在视盘边缘外侧的月牙颤中的RPE萎缩。在月牙内部还存在脉络膜毛细血管萎缩的小区域(参见1210内的箭头区域)。用彩色级流动(去相关)图像覆盖灰度级反射强度图像的横截面显示主要的视网膜分枝血管是在视乳头周围的NFL的水平处,如贯穿滑过动画的静止帧图像1216(即,视盘,视网膜,脉络膜如何以3D体积方式灌注)中所示。它还示出在脉络膜整个厚度内的血液流动。组合后的图像1216还示出更深的视盘循环主要驻存在黏膜基层(lamina cribosa)的孔内,而不存在于结缔组织的支撑部(strut)内。这可能是首次视盘微循环无创地以这种全面的方式被可视化。跨过图像的水平线是源自于扫频激光源的固定模式伪影的结果。

[0133] 本文所公开的另一个示例性实施例表现在黄斑造影上。眼底黄斑区负责中央视力。由于糖尿病性视网膜病变的黄斑区中毛细管退化是视力丧失的主要原因。脉络膜的焦点损失是在干燥和潮湿的年龄相关性黄斑变性发病机理中可能的致病因子,在工业化国家中导致失明的首要原因。因此黄斑血管造影是非常重要的。本文所描述的技术用于证实在正常眼睛中的视网膜和脉络膜循环二者中的黄斑血管造影,如图13中黄斑的活体内3-D体积结构图像((3.0(x)×3.0(y)×2.9(z)毫米)所示。

[0134] 使用本文所公开的技术将血管图案和毛细管网络可视化类似于使用基于相位的OCT血管造影技术的先前报道。流动像素形成视网膜中的连续微循环网络。在约600 μm 直径的中央凹的无血管区内不存在血管网(如正面最大去相关投影血管造影1302中所示),与已知的解剖结构一致。中央凹的无血管区域内由于一些噪声存在一些断开的表观流动像素。通过具有合并后的流信息(以亮度/色度级别表示去相关)和结构信息(以灰色/更暗的级别表示反射强度)的中央凹的中心(在1302中的上部虚线)的水平OCT横截面用中央凹的中心图像1304表示。对中央凹中心图像1304的检查示出这些虚假的流动像素是在RPE和光感受器的高反射层内的去相关噪声。脉络膜层形成汇合的重叠丛,因此预期脉络膜循环的投影图像(参见脉络膜循环1306的正面最大去相关投影血管造影)示出汇合流动。类似于1304,下黄斑(在1302中的下部虚线)的合并的水平OCT横截面表示较差的黄斑图像1308。横截面

图像1304和1308示出从NFL到外丛状层的视网膜血管,与已知的解剖结构一致。在内部脉络膜中的流动具有较高的速度,如基于去相关在亮度/颜色级别上所看出的那样。体积也大于视网膜循环(如在横截面图像1304和1308中所看出的那样),同样与已知的生理学一致的是脉络膜循环具有显著高于视网膜循环的流动。在所述外脉络膜中有信号空隙,这可能是由于从高流速清除干涉条纹以及叠置组织的遮盖效应导致的。横截面图像1304和1308也示出在RPE层中去相关的几个光斑。这些都可能是伪影,因为已知RPE是没有血管的。如前面所述,这可能是由于在近侧层(即,视网膜内层)中流动的去相关以强烈的反射信号(即,RPE)投影到远侧层上所导致的。还有一种倾向是血管在视网膜内层中形成垂直阵列,这可能在某些情况下也是由于投影伪影所导致的。

[0135] 本文所公开的另一实施例证实意识到针对基于去相关的血管造影的全频谱、像素取平均、和频谱分离技术(如图1中所述)之间的差异。为了获得血管造影,使用上述的方法,特别是参照图1且如分别由方程式(1)-(3)所描述的那样。为了公正地进行比较,使用相同的运动误差减少、噪声阈值和正面投影方法。

[0136] 图14示出使用根据现有技术方法的全频谱(1402)和像素取平均(1404)方法和根据本文所描述各种实施例(1408)的黄斑视网膜循环的正面血管造影。虽然现有技术的方法和本文所描述的那些提供对主要黄斑血管的良好的可视性,但是毛细管网络在用频谱分离实施例所生成的频谱分离血管造影108中看起来最干净且最连续。产生像素取平均血管造影1404的像素取平均方法显示第二干净和连续的毛细管网络。产生全频谱血管造影1402的全频谱方法显示有可能成为噪声的更显著断开的流动像素。在中央凹的无血管区(在600微米直径的1402A,1402B和1408C图像的黄色圆圈内)的噪声最容易被意识到,其不应该有任何视网膜血管,包括毛细血管。在频谱分离造影1408中,刚好在无血管区的外侧具有对毛细血管网络的近连续的可视化,而使用其它两种现有技术这种循环看起来被打破。对于如在1402D,1404E,1408F中所显示的每种方法而言的横截面血管造影(所有扫描跨过如1402中所示的水平虚线)示出频谱分离方法提供了在独特的视网膜血管和黑暗背景之间的最优异的对比度。同样,像素取平均方法是第二个最好的,以及全频谱方法示出可见的白雪般的背景噪声。

[0137] 为了获得用于比较三种基于去相关血管造影技术的量化数字的益处,使用两种解剖知识。一种是视网膜血管形成连续的网络,另一种是中央凹的无血管区中没有视网膜血管。图15示出使用根据现有技术方法和根据本文所描述各种实施例的方法的描绘血管连通性和信噪比(SNR)的活体内图像。在图15中,使用全频谱方法获得图像1502A1-1502A4(全部在行1502内),使用像素取平均方法获得图像1504B1-1504B4(全部在行1504内),以及使用本文所述的频谱分离技术获得图像1506C1-C4。为了评估血管连通性,通过三种不同方法获得的投影图像(图14的1402A,1404B,和1408C)基于固定的阈值转化成双值图像(例如,双值化)(如图15中第一列1508中的图像所示,图像1502A1,1504B1和1506C1)。然后应用构架化形态操作(例如,镂空)以便获得由1个像素宽的线和点构成的血管网络(如在图15的第二列1510中的图像所示,图像1502A2,1504B2和1506C2)。接着未连通的流动像素从所连通的流动构架分离(例如,滤波,以去除未连通的流动像素)(如在图15的第三列1512中的图像所示,图像1502A3,1504B3和1506C3)。血管连通被限定为在构架图上连通的流动像素的数目与流动像素的总数目的比率。在三个参与者的六只眼睛的OCT黄斑造影上分析连通性(参见

下面的表1)。基于成对的t-测试的三种技术的比较表明频谱分离技术具有相对于像素取平均($p=0.037$)和全频谱($p=0.014$)技术的显著更好的连通性。当与全频谱现有技术相比时,本文所公开的频谱分离技术将未连接的流动像素的数目(18%)减少超过2倍(39%)。

[0138] 为了计算适于去相关信号的信噪比(SNR),有必要限定相关信号和噪声的区域。对于黄斑而言,偶然地,中央凹的无血管区(FAZ)不含血管,但是包括毛细血管。在旁中央凹的毛细血管网络滋养凹部,以及在糖尿病性视网膜病变的这些毛细管损失是视力丧失的重要机制。从而在旁中央凹区域中的去相关值相对于FAZ的比率可以是用于计算SNR的优异和临床相关的方式。

[0139] 在图15的第四列1512中,图像1502A4,1504B4和1506C4示出去相关SNR,其中噪声区域在中央凹的无血管区里面(显示为具有半径R1的内虚线圆)以及所述信号区域是旁中央凹环形(如半径R2和半径R3之间的灰色区域所显示的那样)。所述FAZ(R1)的半径为大约0.3mm。因此,选择成具有0.3mm半径的中央FAZ是噪声区域,以及在0.65(R2)和1.00毫米(R3)半径之间的环形旁中央凹区域是信号区域。因此,该去相关的信噪比DSNR可利用以下方程式表示:

[0140] (7)

$$[0141] DSNR = \frac{\bar{D}_{Parafovea} - \bar{D}_{FAZ}}{\sqrt{\sigma_{FAZ}^2}}$$

[0142] 其中 $\bar{D}_{Parafovea}$ 和 \bar{D}_{FAZ} 是分别在旁中央凹形环和FAZ内的平均去相关值;以及 σ_{FAZ}^2 是在FAZ内的去相关值的方差。这些计算在正面的最大投影图像内进行。

[0143] 在三个参与者的六只眼睛上执行的OCT黄斑血管造影上分析DSNR(参见下文的表1)。成对的t-测试表明频谱分离技术的DSNR显著高于像素取平均技术($p=0.034$)和全频谱技术($p=0.012$)。与全频谱技术相比,频谱分离技术将DSNR提高2倍以上。

[0144] 表1.三种造影算法的血管连通性和信噪比

	幅度去相关	连通性(平均值±sd)	连通性的提高	DSNR(平均值±sd)	DSNR的提高
[0145]	全频谱	0.61 ± 0.08	N/A	3.30 ± 0.81	N/A
	像素取平均	0.70 ± 0.06	14.8%	4.57 ± 1.08	38.5%
	频谱分离	0.82 ± 0.07	34.4%	6.78 ± 0.82	105%

[0146] DSNR=去相关信噪比。统计分析是基于三个正常人类受试者的六只眼睛的。

[0147] 利用所公开的技术,证实了在视网膜和脉络膜循环中的大血管和毛细管网络两者的可视化。这种可视化也可使用多普勒和其它基于相位的流动检测技术来实现,然而所公开的SSADA(即,频谱分离)技术具有优于基于相位技术的几个可能优势。对相位噪声的不敏感性是一个优势。另一个优势包括量化微血管流动的能力。因为使得有效分辨率单元具有各向同性(如图2中所述,在X,Y和Z维度方面具有相同尺寸),对于横向(X,Y)和轴向(Z)流动具有同样的敏感度。这与全部基于相位的技术相反,全部基于相位的技术在本质上对于多普勒频移在其上发生的轴向方向上更为敏感。从而利用所公开技术的结果是去相关值为流速的函数而不管方向。血液粒子移动穿过激光束的速度越快,在由扫描参数设定的速度范

围内所接收到的信号的去相关指数越高。在理论上,饱和速度应该大致是分辨率单元的大小(0.018毫米)除以帧间延迟时间(0.002秒),或9毫米/秒。最小的可检测到的流速可由去相关本底噪声(noise floor)来确定,这可基于非流动组织体素的去相关分布的统计数据。在该示例中,频谱分离技术的投影视图显示在黄斑毛细管区(旁中央凹区域)内的血管图样。这描述了所公开的频谱分离技术能够检测视网膜毛细血管的流动,其在0.5-2毫米/秒的范围内。使用体外流动幻影(phantom)实验可完成速度相对于去相关值的校准,以便进一步确定最小的可检测流速。

[0148] 从近端(较浅)层到远端(更深)层的流动投影会是具有挑战性的。在主要视乳头周围视网膜动脉和静脉(如图12中所示)中的以及在内视网膜的较大黄斑血管(参见图13)中的流动投射到高反射性的RPE上,其不应该包括任何血管。还有可能的是从更浅的视网膜内层(即神经纤维层和神经节细胞层)到更深视网膜内层(即内外丛状层)的流动投影。这并不影响视网膜循环的正面投影的精确度,但它可能会影响横截面血管造影和连脉络膜循环的正面投影的精确度。如果比较浅的像素具有超过阈值的去相关值,则人们可升高阈值去相关值,以便在更深的体素中进行流动识别;然而,这可能不可避免地引入代替流动投影伪影的潜在的影子伪影。因此,更深层次血管的图像可考虑用该伪影进行解释。

[0149] 来自团块组织运动的噪声虽然使用本文所公开的技术可显著降低,但是不会完全消除。如所公开示例中所述的那样,没有试图通过使用帧移配准(registration)来补偿连续的B-扫描帧之间的X-Z运动。这种配准可容易降低X-Z维度(但不在Y方向上)的团块运动的影响,并进一步提高流动检测的精确度。此外从正面血管造影显而易见的是在3D数据集存在扫视运动伪影。这可容易通过使用3D配准算法来减少。

[0150] 图16示出使用根据本文所描述各种实施例的方法的活体内图像,包括针对单根血管的多个环的圆形扫描模式(例如四个环数且直径为1.6-2.2mm)和多普勒角评估。血管中心线可基于血管中心位置构建以便与样条曲线拟合。在每一圆圈处的流动矢量可使用血管中心线的切线矢量进行估算。

[0151] 多环圆形扫描可用超高速OCT进行。扫描模式可包括具有4个或更多个直径的多个同心的圆形扫描。在每个位置(例如,直径)下,圆形扫描可以重复以覆盖心动周期并减少眼球运动的效果。总的扫描时间可覆盖至少一个心动周期。轴向扫描密度可以是高的,以便精确地计算多普勒移位信号。

[0152] 在获得扫描之后,可在针对每个血管的每个帧上检测血管位置。对于特定的血管而言,在多个扫描上的中心位置可用于重建血管中心线曲线。该曲线可用于估算OCT光束和血管垂直矢量之间的多普勒角度(如图16中所示)。角度 θ 可在OCT光束和流动矢量之间计算,它是在血管中心处的血管中心线的切线矢量。然后,多普勒角可估算为 $90-\theta$ 。

[0153] 通过角度和多普勒频移信号,血液流动可通过以下方程式来估算:

[0154] (8)

$$[0155] Flow = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \iint_{vessel\ area} \frac{\lambda \Delta f_i dx dz}{2 n \sin(\alpha_i)}$$

[0156] 其中,λ:OCT激光源的中心波长,Δf_i为在第i次圆形扫描中的多普勒频移信号,n是折射率,α是在第i次圆形扫描上的多普勒角度,它等于90-θ,θ是在第i次圆形扫描上的血管矢量和OCT光束之间的角度。当多普勒角度接近0时,其可能难于自动检测血管位置。为了

解决这个问题,OCT血管造影扫描可添加到多环圆形扫描内。对于每一个位置(直径)而言,除创建多普勒OCT图像的单个圆形扫描之外,可紧接在多普勒扫描之前或之后进行具有更小轴向扫描密度的多个圆形扫描,并且可应用本文所描述的血管造影技术(例如,SSADA)以获得OCT血管造影。多普勒扫描和血管造影扫描可被配准,因为它们在相同的位置下进行,并且眼球运动在这样短的时间内(<0.1秒)内是小的。然后,在血管造影扫描上进行检测的位置和区域可被映射到所述多普勒扫描上。

[0157] 为了获得精确的流动矢量估算值,圆形直径的间隔可被减小。这可能涉及增加圈数,因此,总扫描时间将增加。在临床实践中,总的扫描时间希望是约2秒。因此在多环圆形扫描内在扫描时间和角度估算的精确度之间存在折衷。为了解决这个问题,可以获得来自3D OCT血管造影的流动矢量。三维血管造影扫描可覆盖多普勒扫描区域。血管位置可在三维血管造影上被手动或自动地检测,以及视盘周围的三维血管结构可被重建。圆形多普勒扫描和/或圆形的血管造影扫描可配准到3D血管造影扫描。可以使用基于所述血管图样和内限膜的自动刚性配准。配准之后,三维血管结构可被映射到多普勒扫描以便血管检测和角度估算。

[0158] 例如,在具有100,000次扫描/秒的扫描速率的扫频源OCT的情况下,实现四环圆形扫描模式。所采用的扫描直径为2.2毫米,2.0毫米,1.8毫米和1.6毫米。在每个直径上进行8速循环扫描(500A扫描)进行扫描,之后是1次慢速圆形扫描(4000A扫描)。然后在4个直径上进行扫描重复6次。总体扫描历时约2秒,在所期望的临床时间范围内。更快的扫描被用来计算OCT血管造影以及慢扫描用来计算多普勒频移信号。还获得一个3x3mm的3D OCT血管造影。图17A-D示出使用根据本文所描述各种实施例的方法的活体内图像,包括与SSADA组合的多环圆形扫描多普勒OCT,以提供总的视网膜血液流动(TRBF)测量,如上所述。多环圆形扫描使用来自动脉和静脉两者的信息用于计算视盘周围的总视网膜血液流动。图17A示出用本文公开的SSADA技术计算的正面OCT血管造影。使用图形搜索技术可提取血管图样,包括分枝和交叉。图17B示出横截面SSADA血管造影,提供视网膜血管顶部边界的精确位置(用箭头的头部示出)。图17C示出圆形扫描部分的彩色多普勒显示,其示出可用于速度计算的在管腔横截面内的蓝色和红色多普勒频移。一个血管(如用绿色箭头所示)在图17B中所示的基于去相关的血管造影图像上可见,但并不在图17C所示的彩色多普勒图像上可见。这种可视化的去相关造影可靠地限定血管的解剖,而多普勒频移可提供更多的定量速度信息。图17D示出合成图像,其示出来自3D OCT扫描的正面总和视图上覆盖的圆形扫描的多普勒测量(蓝色和红色的血管段)。该可视化示出该血管轨迹(例如,位置,坡度和由二阶样条函数拟合的曲率,分枝,和交叉)的特点在于多个圆形和3D扫描的组合,从而允许TRBF的精确测量(例如,通过将在区域中的动脉和静脉中的流动测量求和,并一分为二)。

[0159] B.附加实施例

[0160] 某些实施例涉及如下所述的用于测量眼部血液流动的新颖的定量系统。具体地,这些系统能够测量ONH(例如整个视盘/颞椭圆,视乳头周围的视网膜,视乳头周围的脉络膜)和黄斑(例如黄斑视网膜,黄斑脉络膜,视网膜中央凹的无血管区和非灌注的区域)中的循环。本文中描述将从青光眼患者获得的不同循环的定量与来自正常受试者的定量进行比较。

[0161] 3D去相关图像的采集

[0162] 三维扫描模式的设计

[0163] 用于扫描眼睛的黄斑和视盘的三维扫描模式100被优化以实施频谱幅度分离的去相关算法(SSADA)【Jia等人,光学快讯20:410-4725(2012)】。其在图18中示出。对于每个3D体积数据102而言,包括经由从OCT系统的M-B-扫描模式获得的数据。M-B-扫描104包括在单一Y位置处的N个连续的B-扫描(例如,N=8)。因此,对于每个3D体积数据102而言,在快速扫描轴线上,单个B-扫描包括多个A-扫描106,而在慢速扫描轴线上,存在多个M-B-扫描104,其包括N个连续的B-扫描。例如,适于具有100K轴向扫描/秒的扫描速度的OCT系统的扫描模式可包括沿着快速扫描方向覆盖3mm的200个A-线,并包括沿着慢速扫描方向的200个M-B-扫描(N=8)。一个3D数据集102可在3.4秒内采集到。重复B-帧104用于SSADA计算以便得到结构图像和血流图像二者。

[0164] SSADA的应用

[0165] 如前所述【贾等人,光学快讯20:4710-4725(2012)】,SSADA可将频谱分离成不同的频谱带并单独计算每个频谱带中的去相关(图19)。来自多个频谱带的去相关(流动)图像然后可一起取平均以充分利用整个OCT频谱中的散斑信息。通过把全OCT频谱干涉分离成几个波数波段,每个波段中的OCT分辨率单元被有意修改,且不易受到轴向运动噪声的影响。

[0166] 为了可视化的目的,修改的分辨率单元不必是完全各向同性的;然而,为了量化目的,各向同性分辨率单元是关键点,因为它可以对于轴向流动和横向流动具有同等的灵敏度。换言之,从各向同性分辨率单元导出的去相关值正比于速度而无关方向。图19是用于解释如何分割原始干涉频谱202并产生各向同性分辨率单元212的一个示例。对于扫频源OCT装备而言,在分辨率单元206中轴向(Z)分辨率由源中心波长(1050nm)和其频谱带宽204(69nm)确定;以及横向(X和Y)分辨率由激光束图样确定。使用半高宽(FWHM)幅度图样的限定,在其中X=Y=3.3Z的分辨率单元206中轴向分辨率(5.3μm)高于横向分辨率3.3倍(17.7μm)。为了创建其中X=Y=Z的各向同性分辨率单元212,频谱应该被分离成不同的频谱带,新带宽210为21μm(例如频谱分离208)。应当注意的是,不同频谱带之间的重叠可以增大以进一步提高图像质量,这可能也增加了计算时间。

[0167] 定量的血流评估

[0168] 在图20中提供定量的血流测量的流程图。其利用在反射图像上的可靠的解剖学界标来开始测量流动体积的检测并终止于两个血流参数的计算:流动指数和血管密度。此外,无灌注区域的测量也证实适于量化目的。

[0169] 对测得体积的检测

[0170] 基于来自上述扫描协议100的三维体积数据集102,在原始干涉频谱302上执行SSADA算法303,并且可同时获得反射强度图像304和去相关(流动)图像306两者。如果需要的话,由于扫视运动伪影的图像失真可以通过执行3D配准307【Kraus等人,生物化学光学快讯3:1182-1199(2012)】来减少。当处理配准的B-扫描反射308和配准的B-扫描流动310时,在311处,所述解剖学界标在B-扫描反射308上识别并用于B-扫描流动310的分段。在313,最大投影算法【贾等人,光学快讯20:4710-4725(2012)】应用到反射308和分段流动312二者的图像上。投影算法找到针对每个横向位置的最大反射和去相关值,分别表示最高反射率和流动速度最快的血管腔。接下来,在317,在正面反射314上的界标被识别并用于遮掩正面分段的流动图像316。然后分段的正面流动图像318被获得并用于流动指数320和血管密度322

的计算。

[0171] 图21示出在各种眼部血管床的特定分段,其也被总结在下面的表2中。在ONH区域处,在针对整个视盘410和椭圆420的B-扫描处的分段为补充数据并具有较低的值,所以内界膜(ILM)411和底部之间的所有信号可以保留。椭圆包围的神经管开口(NCO)412可选择成用于整个视盘血管造影413和在颞区域(沿着视盘中央凹轴线倾斜)422处椭圆化,以用于椭圆的血管造影423。对于视乳头周围视网膜430而言,在ILM 411和内段/外段(IS/OS)的结合平面431之间的区域适于视网膜,以及包围视盘椭圆的0.5毫米宽的区域432可被划分成视乳头周围区域。对于视乳头周围脉络膜440而言,视网膜色素上皮细胞(RPE)441和它下面适于脉络膜和视乳头区域的50 μm 之间的区域与上述所限定的相同。在黄斑区域处,黄斑视网膜450可通过将分割ILM 411和在B-扫描处的IS/OS 41以及在正面流动图像处的黄斑中央凹无血管区(FAZ)451周围的1毫米宽的区域452之间分段而分隔开,以便获得中央凹周围区黄斑血管造影453;黄斑脉络膜460也可通过选择在RPE 441和在B-扫描处它下方的50 μm 以及并以FAZ 451为中心的圆形区域462之间的区域而获得。

[0172] 表2.各种血管床分段的概要总结

血管床	在 B-扫描处的分段	在正面处的分段
ONH-整个视盘 (410)	在 ILM (411) 和底部之间	椭圆包围的 NCO (412)
ONH-椭圆 (420)	在 ILM (411) 和底部之间	在颞区域处的椭圆 (沿着视盘-视网膜中央凹轴线倾斜) (422)
视乳头周围视网膜 (430)	在 ILM (411) 和 IS/OS (431) 之间	围绕视盘椭圆 (412) 的 0.5 毫米宽的区域 (432)
视乳头周围脉络膜 (440)	在 RPE (441) 和它下面的 50 μm 之间	围绕视盘椭圆 (412) 的 0.5 毫米宽的区域 (432)
黄斑视网膜 (450)	在 ILM (411) 和 IS/OS (431) 之间	围绕 FAZ (451) 的 1 毫米宽的区域 (452) (D=0.6 毫米)
黄斑脉络膜 460	在 RPE (441) 和它下面的 50 μm 之间	以 FAZ (451) 为中心的圆形区域 (462)

[0173]

[0174] 在B扫描处的分隔边界可通过分析深度上的反射率梯度曲线来识别。视盘边界可通过检测NCO的边界来识别,以及FAZ 451的边界可通过在黄斑上视网膜厚度映射来识别,在其上最薄的点是FAZ 451的中心,以及具有600 μm 直径的圆形区域是FAZ 451的大小【Roth和Weiter,“视网膜和脉络膜循环(Retinal and Choroidal Circulation)”,在眼科学,M.Yanoff和J.S.Duke eds. (Mo:Mosby Elsevier,St.Louis,2008)】。其它边界检测技术也可以用于识别界标。

[0175] 应当指出的是在ONH扫描中,IS/OS 431和RPE 441平面可通过将它们的深度内插在刚好用于在B-扫描处分段的视盘边界外侧而设置。也可以使用用于ONH扫描的其它替代

性分段方法。例如,如图22中所示,视网膜504和ONH 506两者可远离脉络膜508通过整个3D体积502来分段,然后将正面视网膜和ONH血管造影510以及正面脉络膜血管造影512分段,以获得整个视盘410,颞椭圆420和视乳头周围视网膜430和脉络膜440。此外,50μm的脉络膜可选择成更好地代表内脉络膜部分,脉络膜毛细血管层【Roth和Weiter,“视网膜和脉络膜循环(Retinal and Choroidal Circulation)”,在眼科学,M.Yanoff和J.S.Duke eds.(Mo:Mosby Elsevier,St.Louis,2008)】,并避免来自在外脉络膜中的信号空隙的影响【贾等人,光学快讯20:47190–4725(2012)】。备选地,脉络膜厚度也可以略微地进行改变。

[0176] 在本文的下面以及在图23中描述展示如何检测视盘边界412和视盘422颞椭圆的一个示例。NCO 604可用于限定ONH边缘部分412【Strouthidis等人,在Invest.Ophthalmol.Vis Sci 50:4709–4718(2009)】,NCO 604是视网膜色素上皮细胞(RPE)/Brush's膜(BM)络合物的终止处【Strouthidis等人,在Invest.Ophthalmol.Vis Sci 50:214–223(2009)】和Hu等人,在Invest.Ophthalmol.Vis Sci 51:5708–5717(2010)】在OCT横截面B-扫描中,由两条绿色虚线606指示的NCO 604的边界由RPE/BM络合物(两个绿色箭头)604的终止处确定。其对应于在视盘区域处的两个边缘点608处。这些代表性的边缘点被转移到对应的流动横截面图像610和正面投影映射图612上。在流动数据502中由围绕视乳头周围脉络膜血液流动614产生的边界并不是最佳地用作对于视盘边缘412的检测方法。

[0177] 因为NCO 604是可检测的,其可通过手动圈定在反射投影图像314上。如由图24所示,椭圆的长轴702和短轴704沿着垂直方向和水平方向计算。视盘的大致中心是选定椭圆706的质心。

[0178] 在视盘的位置和尺寸被确定之后,整个视盘412和颞椭圆区域422可被分段以便进行定量分析。视盘掩码708被理想化地用作具有垂直直径(VD)702和水平直径(HD)704的椭圆。在椭圆内侧掩码值为1,和而在外侧为0。椭圆形的掩码710也被限定成对于动脉和静脉的主要上和下分枝而言的临时视盘区域。颞椭圆422具有0.75VD的长轴直径和0.50HD短轴直径。颞椭圆向下方倾斜以适应与视盘-中央凹轴线712的倾斜相关联的视盘血管图案的倾斜。根据对正常人群测量的文献【J.M.McDonnel,“眼胚胎学和解剖学(Ocular embryology and anatomy)”,在Retina,S.J.Ryan,ed.(CV Mosby,St Louis,1989),第5–16页】],该角度的平均值为7.1°。颞椭圆血管造影423不包含任何重大的视网膜分枝血管,因此可能是局部视盘微循环的更好度量。

[0179] 流动指数和血管密度的定义和计算

[0180] 通过将分别具有初始的血流投影映射图316的不同掩码317相乘可以获得用于进一步定量的段的流动映射图318。

[0181] 流动指数320被定义为在分段区域中的平均去相关值,其可通过下述给出:

$$[0182] \frac{\int_A D \cdot V dA}{\int_A dA} \quad (V=1, \text{if vessel; } V=0, \text{if not}) \quad (1)$$

[0183] If vessel如果是血管

[0184] If not如果不是

[0185] 血管密度用以下公式被定义为由血管在分段区域中所占据的面积百分比:

$$[0186] \quad \frac{\int_A V dA}{\int_A dA} \quad (V=1, \text{ if vessel; } V=0, \text{ if not}) \quad (2)$$

[0187] If vessel如果是血管

[0188] If not如果不是

[0189] 其中A可以是分段的正面流动面积318,D是由SSADA 303所采集的去相关值。用于判断的阈值V是1或0,并设置为0.125,在噪声区域中平均去相关值以上的两个标准偏差。如由前一报告所描述的那样【贾等人,在光学快讯20:4710-4725】在相同的扫描图样100应用于黄斑区域上之后,在正常眼睛中的中心FAZ 451可被选择成噪声区域,然后由SSADA 303计算去相关值。

[0190] 中央凹缺血区和非灌注的其它区域的检测

[0191] 首先,如图25中所示,200×200像素的黄斑视网膜血管造影802通过将在ILM 411和IS/OS 431之间分段的3D视网膜脉管502进行投影而获得。接着该血管造影802可平滑地通过高斯滤波器803。高斯滤波器803是有效的平滑滤波器以便减小随机噪声。在实践中,高斯滤波器803的标准偏差和窗口大小应当小心地选择以平滑FAZ 451周围的毛细血管床。它们的值通常基于视网膜血管主要分枝804的直径来选择。典型地,对于150μm × 150μm的窗口大小选择75μm的σ值,因为它们在视觉上生成平滑的2D血管造影806以便进行后续分析。非灌注信息808可通过识别其值比本底噪声807低的像素来进行计算。在这部分中,选择用于高斯滤波器803的参数可根据像素大小而改变。

[0192] C. 另外的实施例

[0193] 利用本文所述的技术进行了初步的研究。扫频源OCT系统在下述条件下操作:1050纳米的中心波长,每秒100,000次轴向扫描的速度,5μm的轴向分辨率和18μm的光斑直径(FWHM幅度)。根据这样的配置和前面所述的扫描图样,系统的B-扫描的帧速率是每秒500帧;因此对应于3.4秒的采集时间采集1600个B-扫描以形成三维数据立方体。

[0194] 对正常眼和青光眼的组进行了研究。在青光眼的组中,两周界青光眼受试者、三前周界青光眼受试者和疑似具有高眼压症的受试者参与了研究。在正常受试者中,除了较大的视网膜血管之外,在视盘902的OCT血管造影中可见致密的微血管网络。该网络在所有PPG受试者中明显衰减,如图26的视盘904中所示。这种差异不能分别由视盘照片正常的906&PPG 908可视化并量化。在整个视盘区域内,流动指数在青光眼组中降低了32%。这些降低在统计学上是显著的(参见下面的表3)。在颤椭圆上的区域性视盘灌注测量结果显示两组之间的差异在统计学上是显著的。由此所估算的降低会高于基于整个视盘区域的那些。对于该小区域的量化而言,在整个视盘和颤椭圆处流动指数测量结果的重复性分别为6.6%和7.9%。视乳头周围视网膜、视乳头周围脉络膜和中心黄斑上的量化也没有显示出两组之间的任何显著差异(表3)。

[0195] 表3-在青光眼中不同血管床的量化

[0196]	流动指数 (无量纲)	正常	青光眼 + 疑似	P-值 (Wilcoxon)

[0197]

ONH-整个视盘	0.159 ± 0.020	0.108 ± 0.013	0.008
ONH-颞椭圆	0.151 ± 0.014	0.072 ± 0.022	0.005
视乳头周围视网膜	0.143 ± 0.023	0.122 ± 0.024	0.191
视乳头周围脉络膜	0.226 ± 0.016	0.168 ± 0.071	0.105
视网膜黄斑	0.120 ± 0.017	0.112 ± 0.039	0.819

[0198] 在本文中所描述的技术中,在颞侧上的视网膜血管的主要上部分枝和下部分枝被排除,而量化主要集中在ONH微血管床上。初步结果表明在早期青光眼中,ONH微血管流动的减少比整个ONH循环的减少更为显着。这表明在微血管灌注上进行量化对于检测早期青光眼患者中的ONH循环变化更敏感。

[0199] 对于ONH血管造影而言,ONH流动指数和视乳头周围脉络膜流动指数对于青光眼的诊断和评估是非常重要的。示出了在初步临床研究中的正常和青光眼之间的差异。黄斑血管造影对黄斑疾病是有用的。中央凹周视网膜流动指数和黄斑视网膜流动映射图(中央凹无血管区的大小,以及对任何其它无灌注区域的识别)对于在糖尿病性视网膜病变中黄斑缺血的评估是非常重要的。黄斑脉络膜流动指数和黄斑脉络膜流动映射图在对AMD的评估中也是重要的。

[0200] 在一个实施例中,为了诊断年龄相关的黄斑变性,测量在脉络膜新生血管膜和/或黄斑脉络膜之一或两者中血液流动的流动指数或检测其血液流动的减少是最重要的。在另一个实施例中,为了诊断青光眼,测量视神经头中血液流动的流动指数和检测其血液流动的减少是最重要的。最后,在又一个附加实施例中,为了诊断糖尿病性视网膜病变,测量中央凹周无血管区域中的血液流动的和检测其血液流动的减少是最重要的。未示出证实上述相关性的数据(手稿在准备)。

[0201] 以上给出的公开涵盖多个不同的实施例。虽然上述实施例中的每一个已经以其优选形式被公开,但如本文所公开和所示的具体实施例不应被视为是具有限制性意义的,因为许多变化是可能的。本公开的主题包括本文公开的各种元件、特征、功能和/或性质的所有新颖性的和非显而易见的组合和子组合。类似地,在任何权利要求引用“一”或“第一”元件或其等同物的情况下,这种权利要求应被理解成包括并入一个或多个这样的元件,既不要求也不排除两个或多个这样的元件。

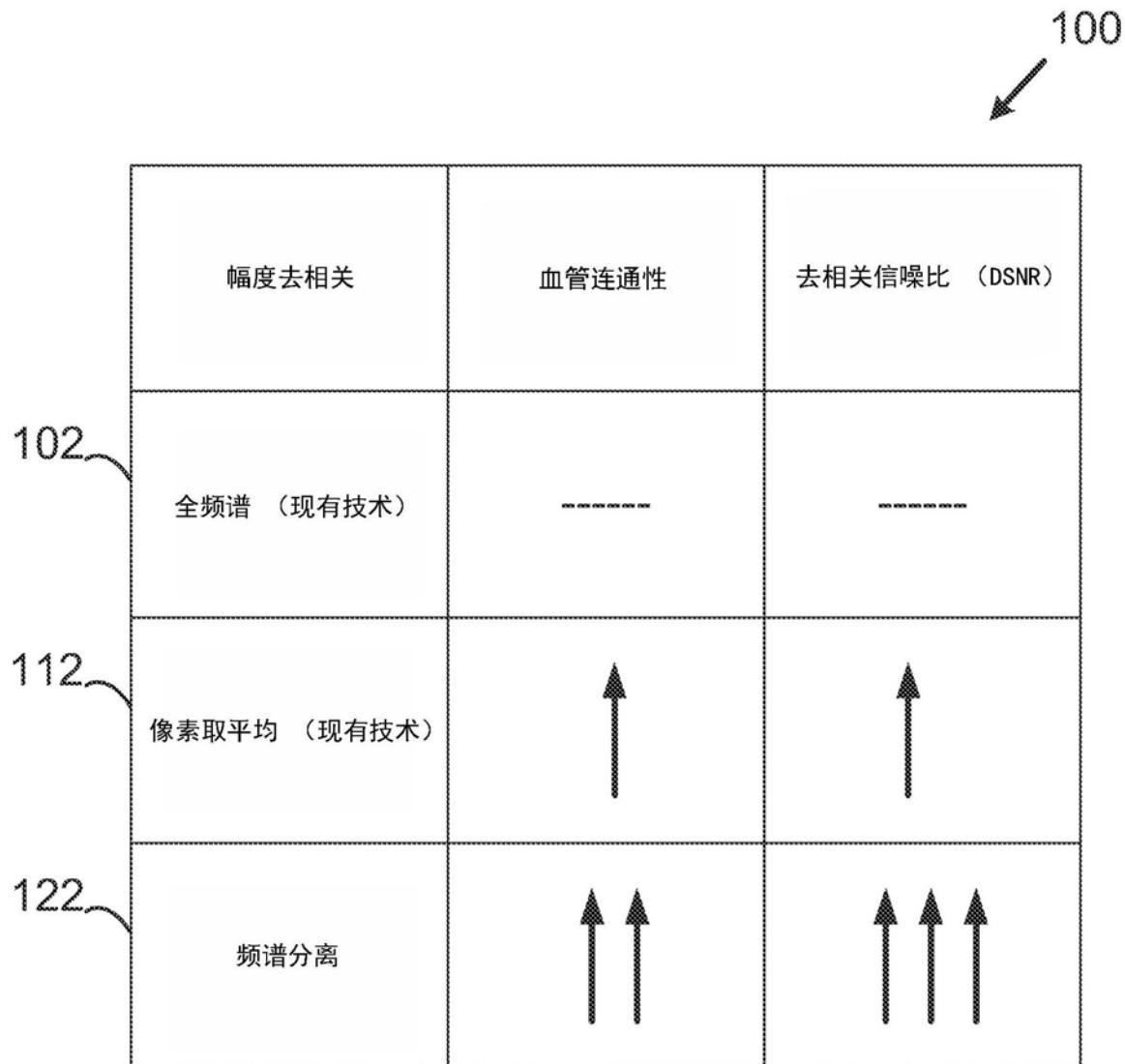


图1

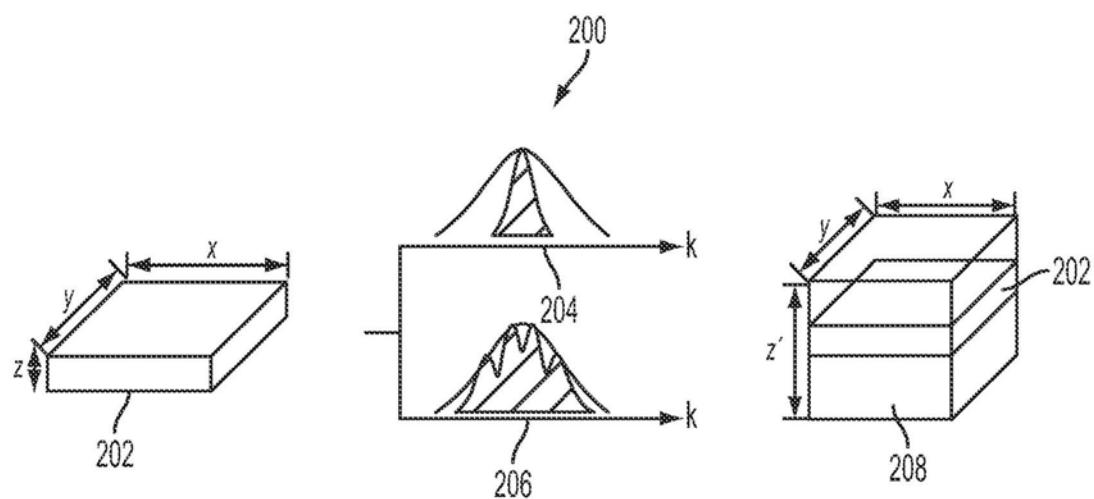


图2

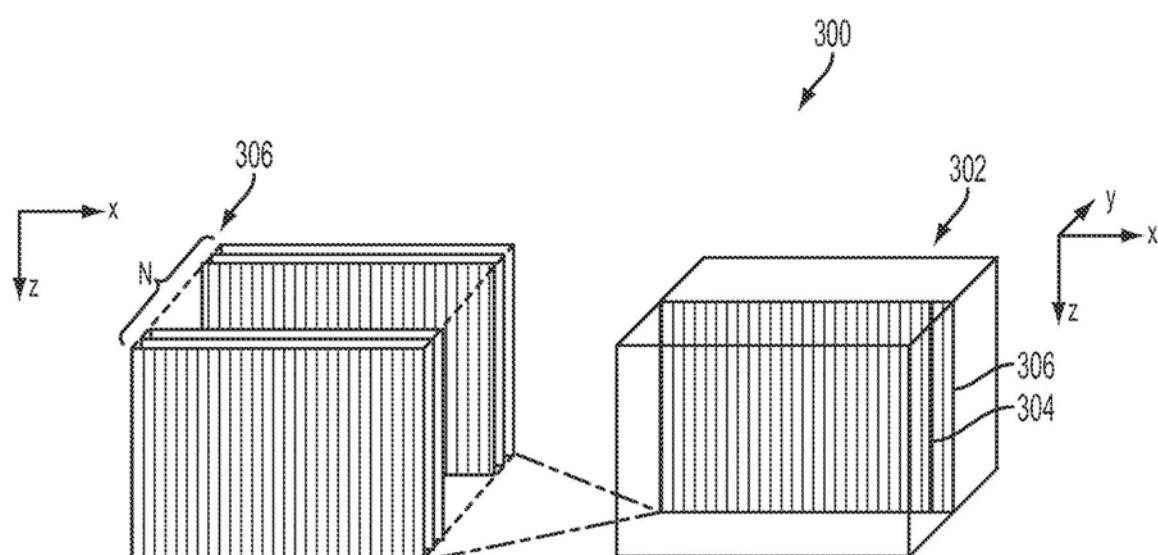


图3

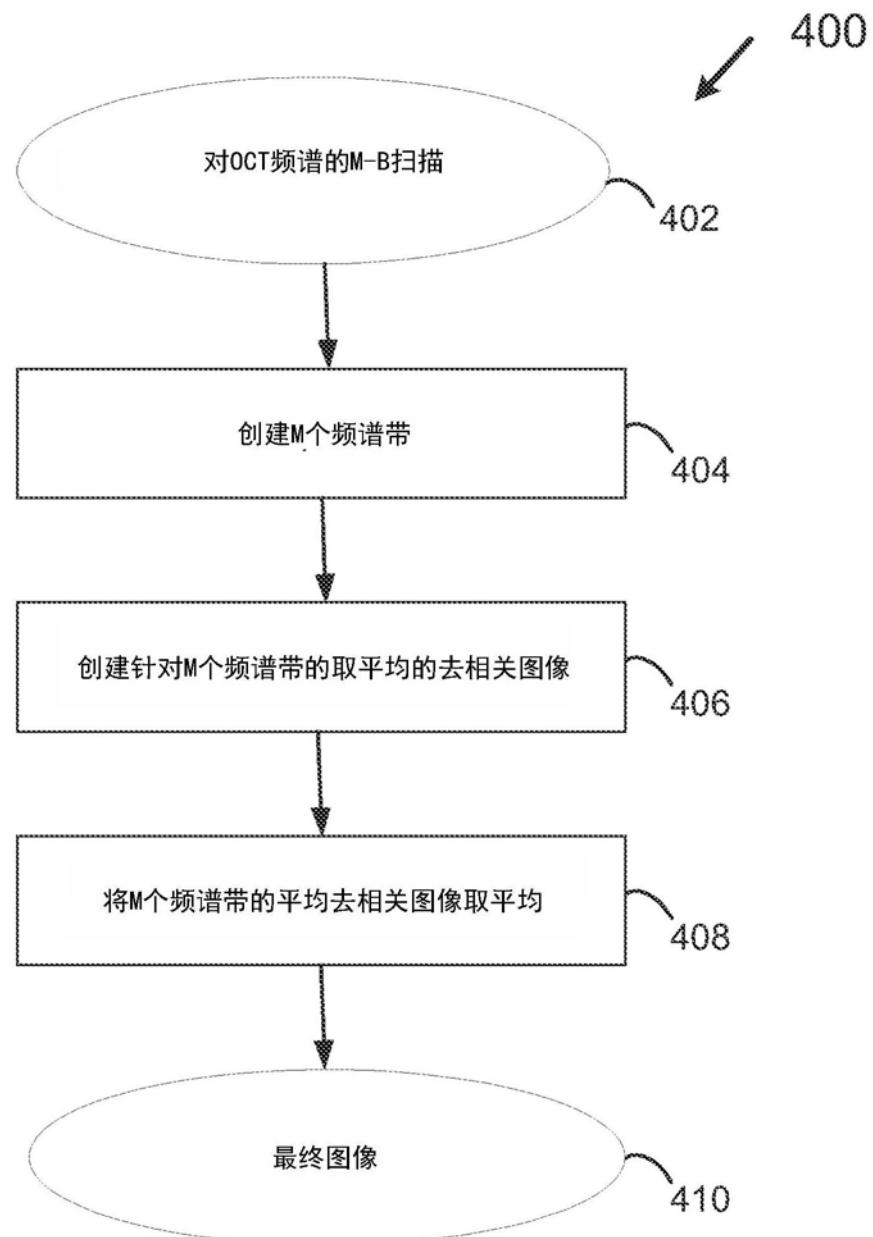


图4

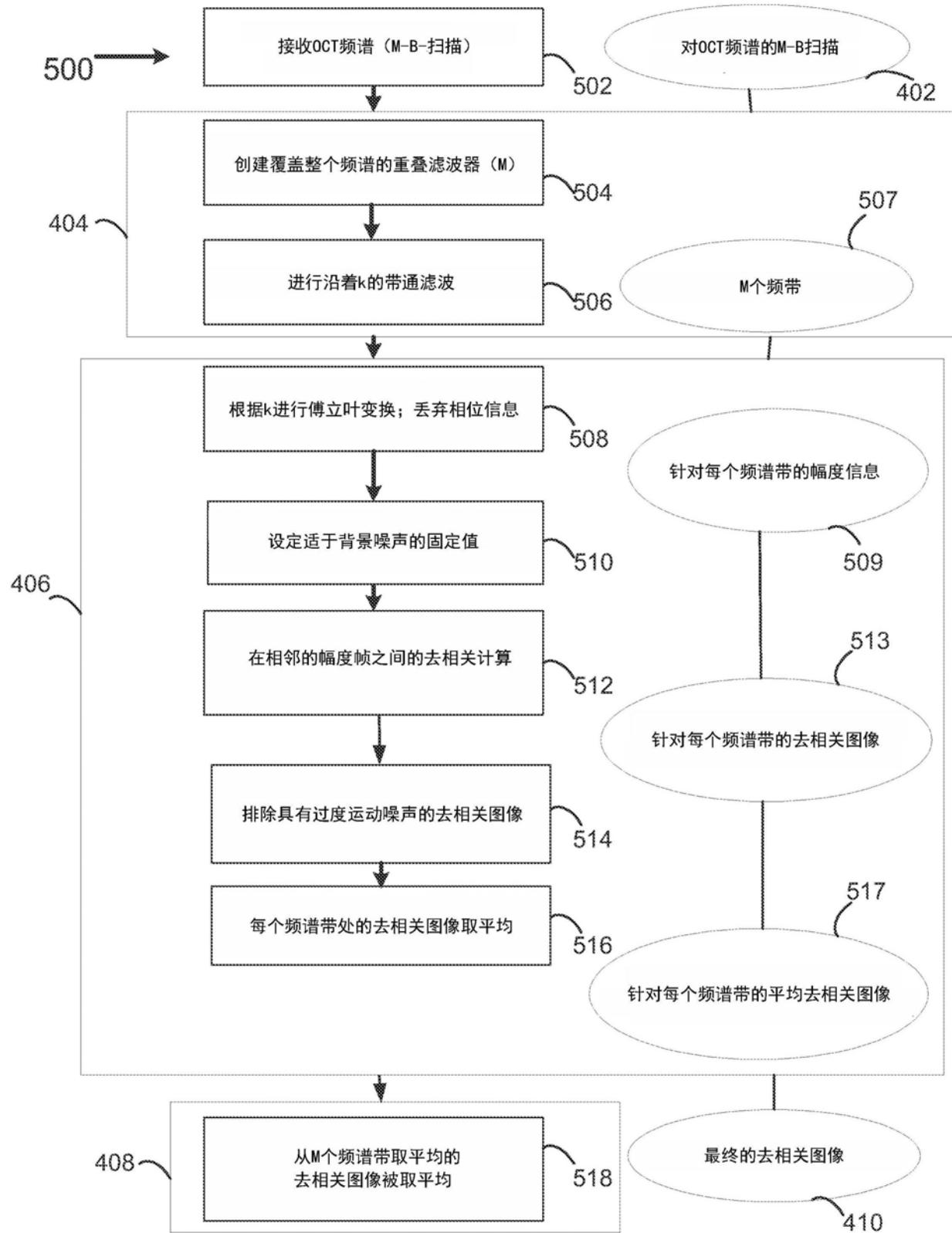


图5

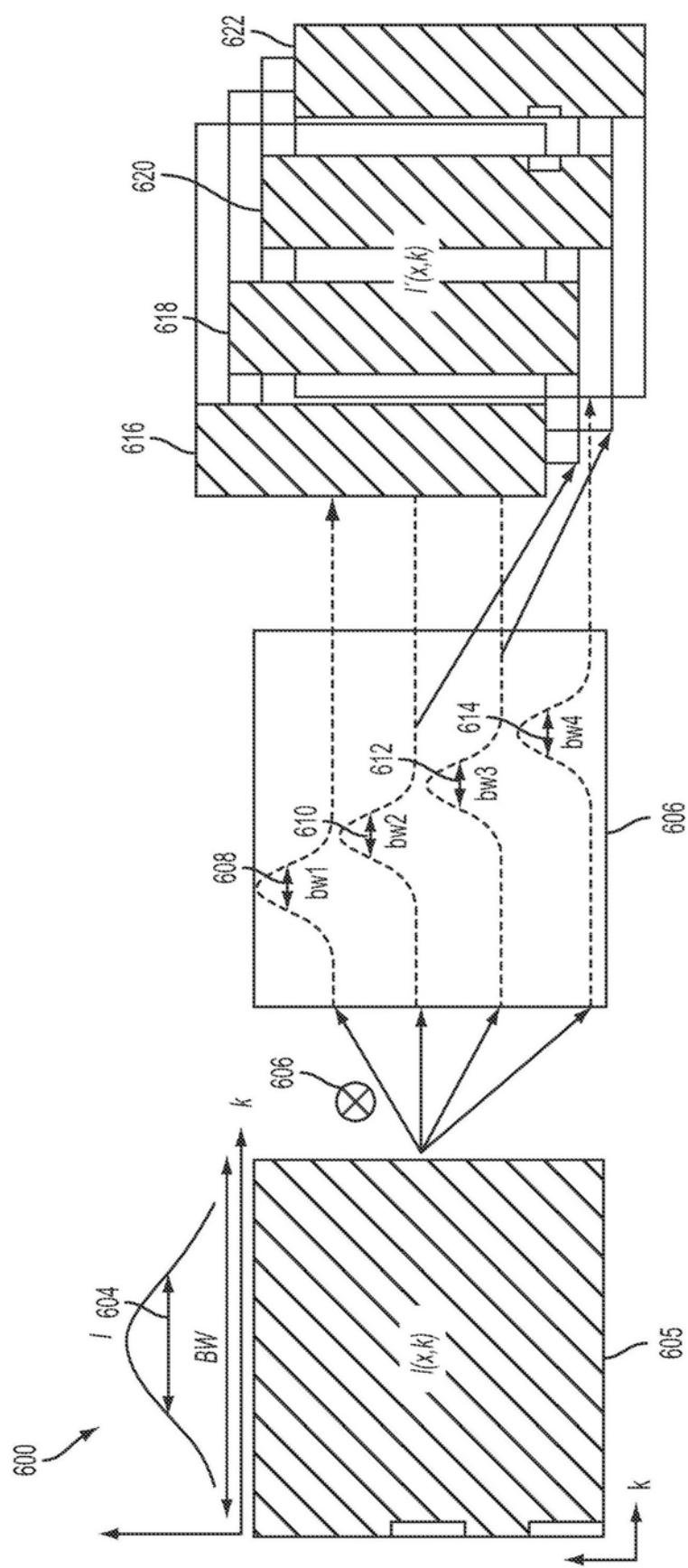


图6

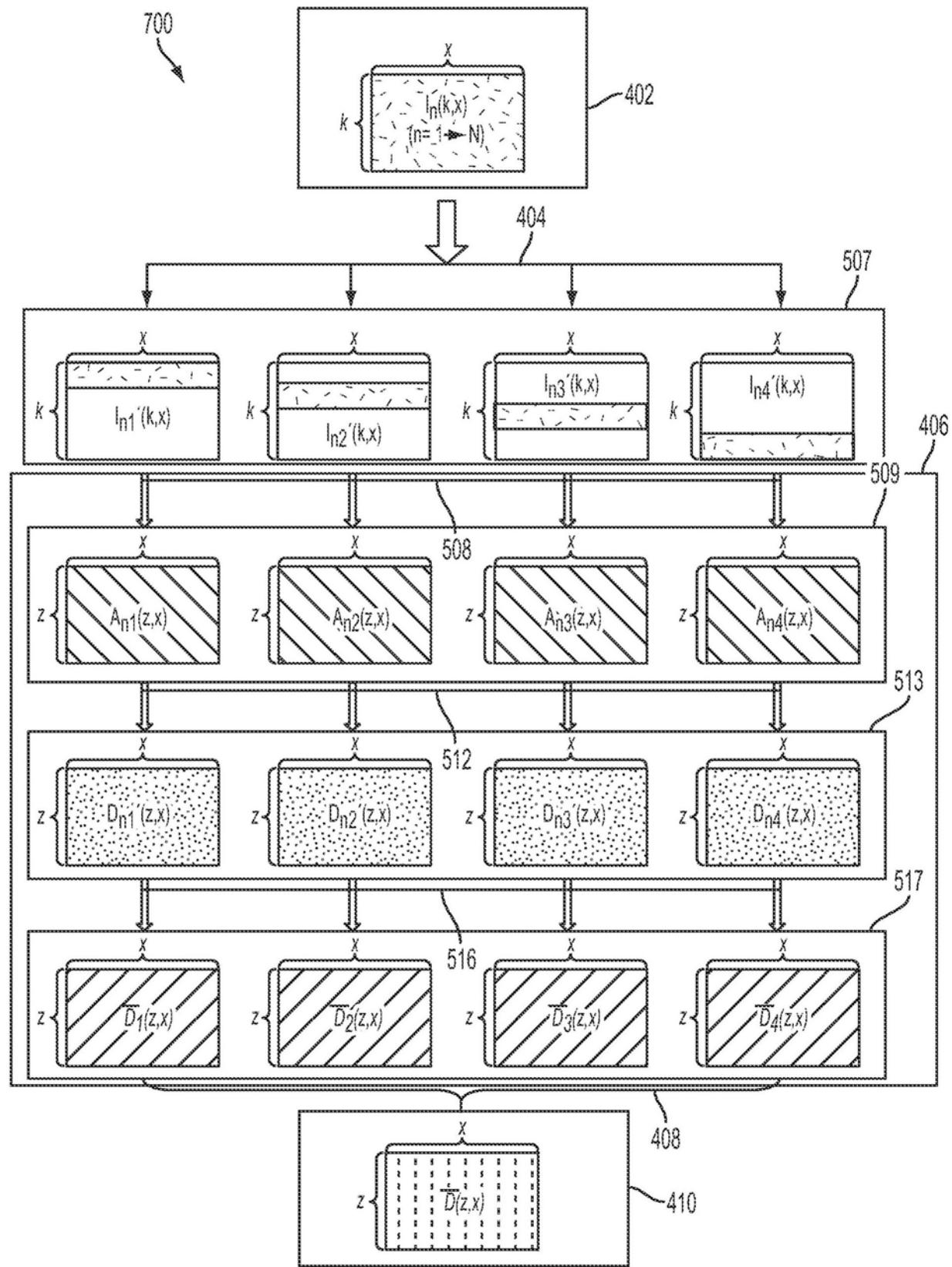


图7

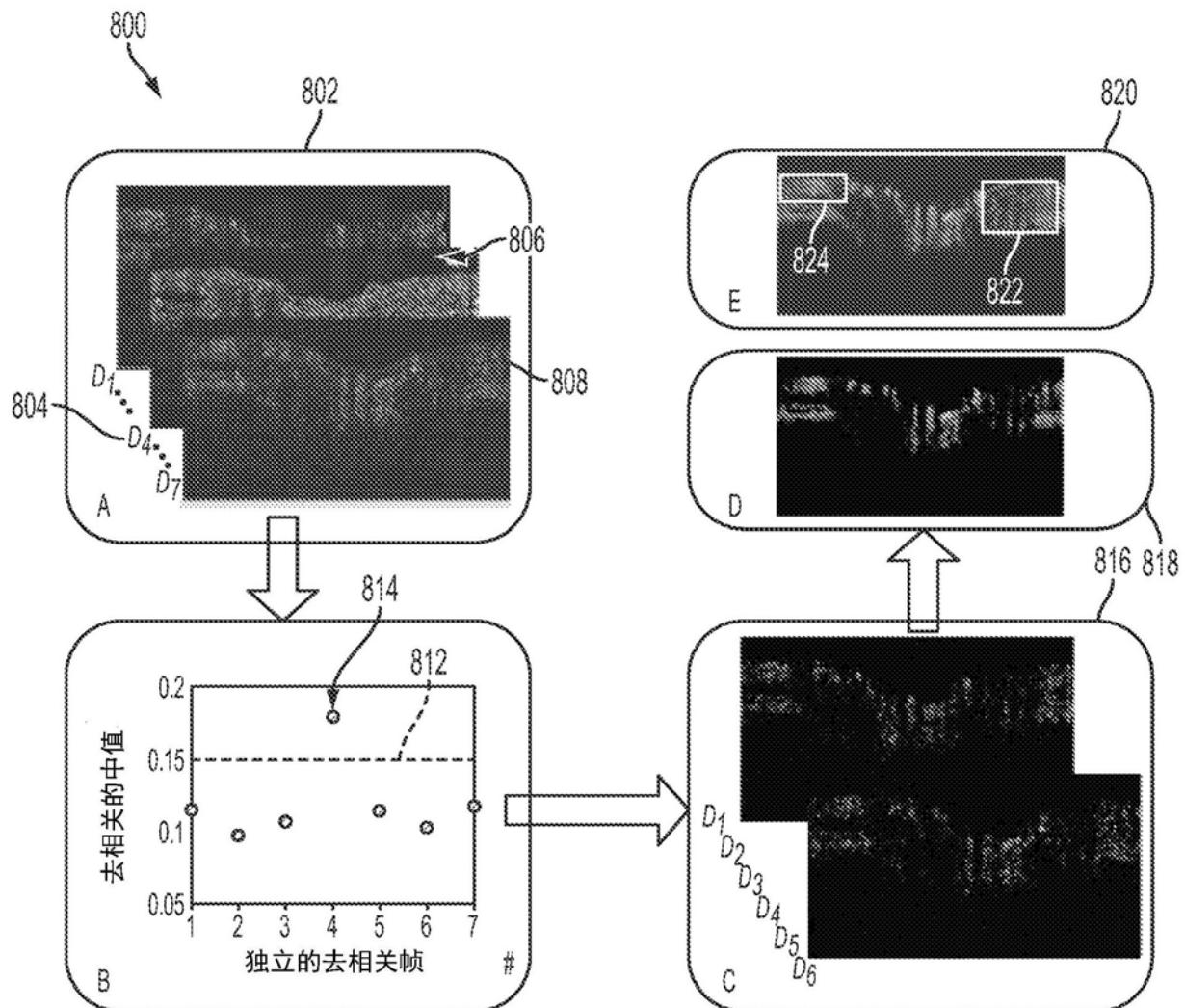


图8

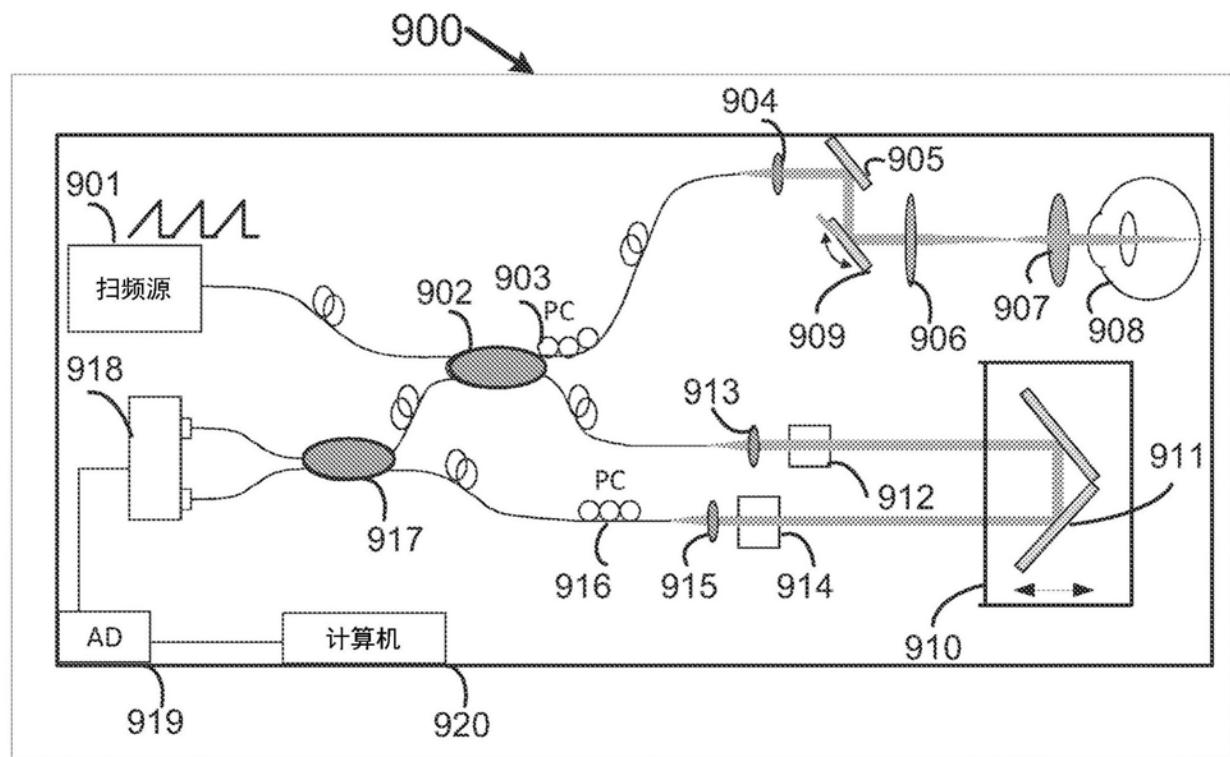


图9

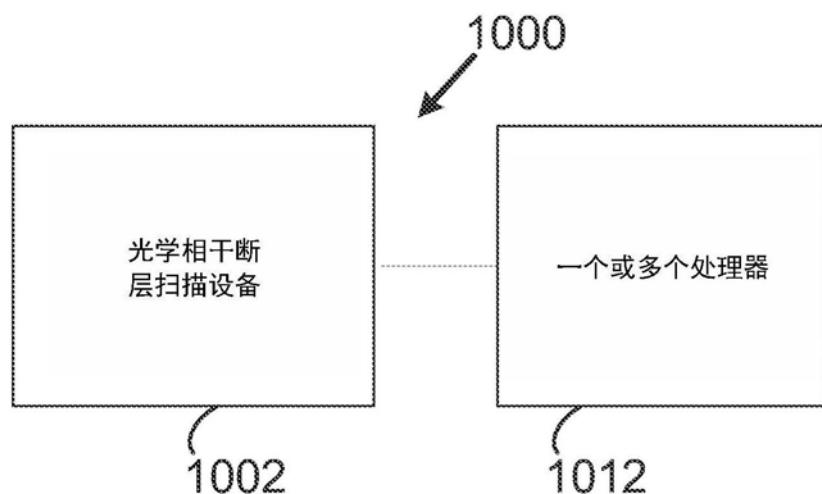


图10

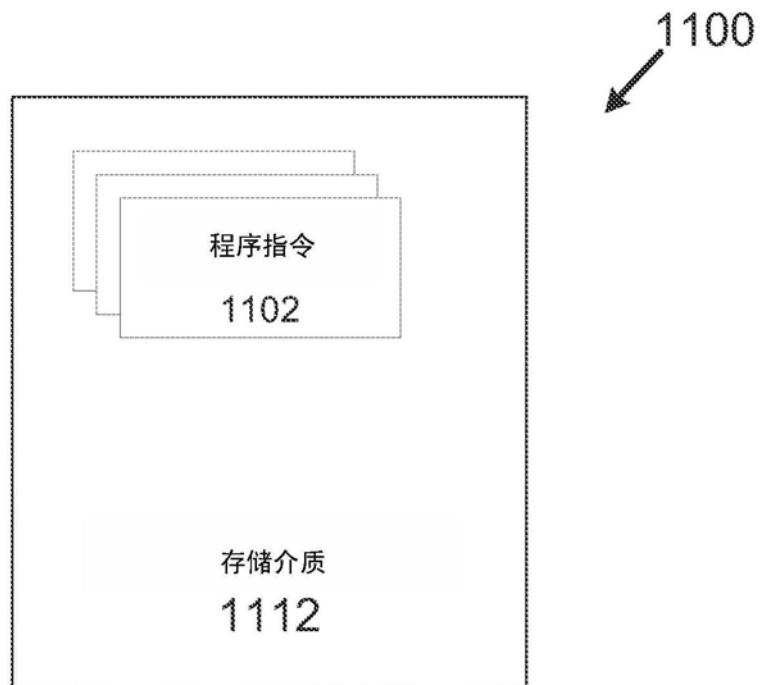


图11

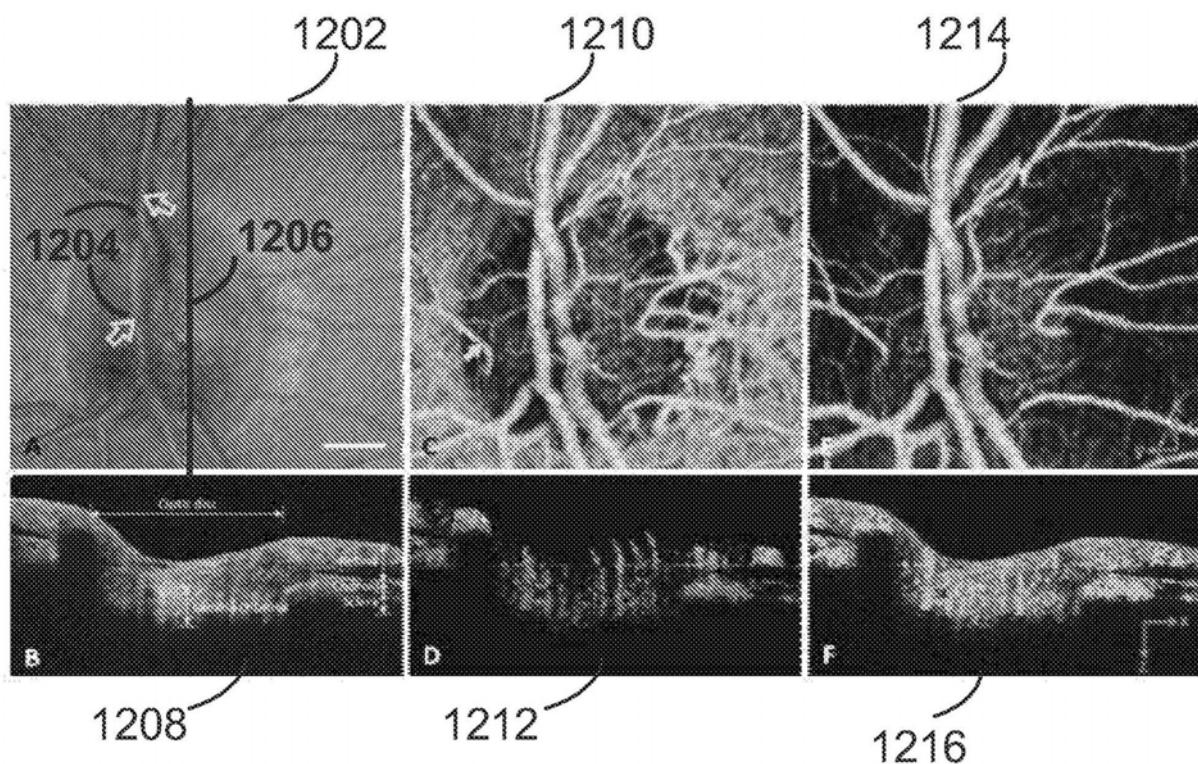


图12

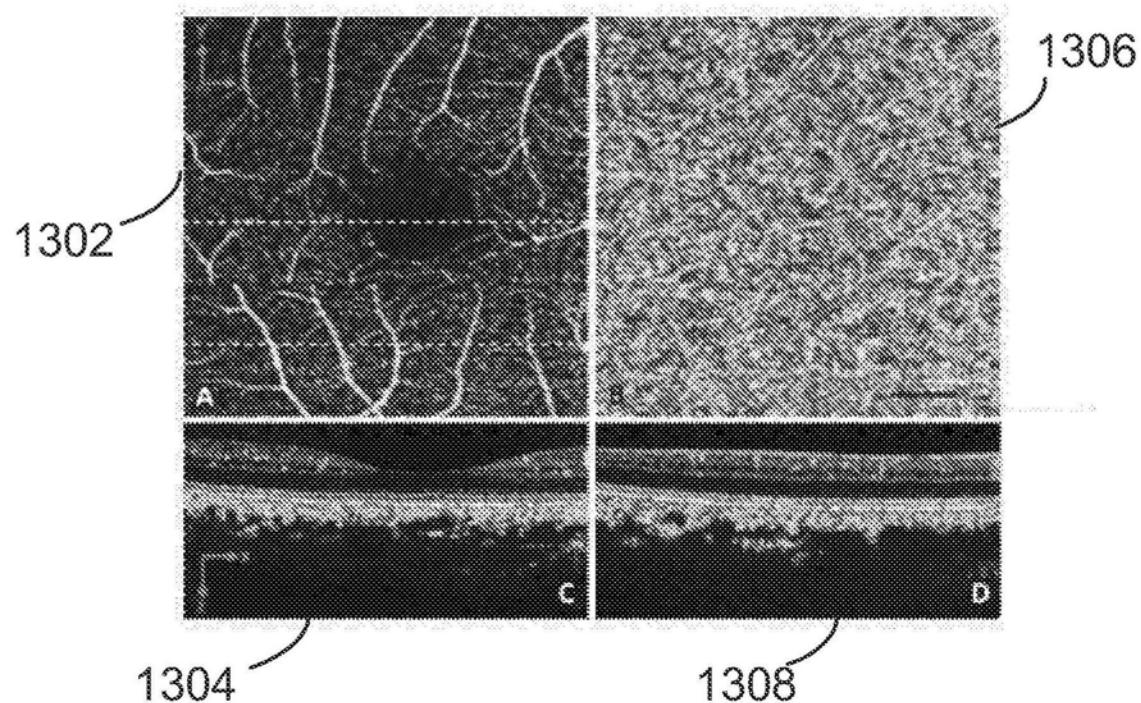


图13

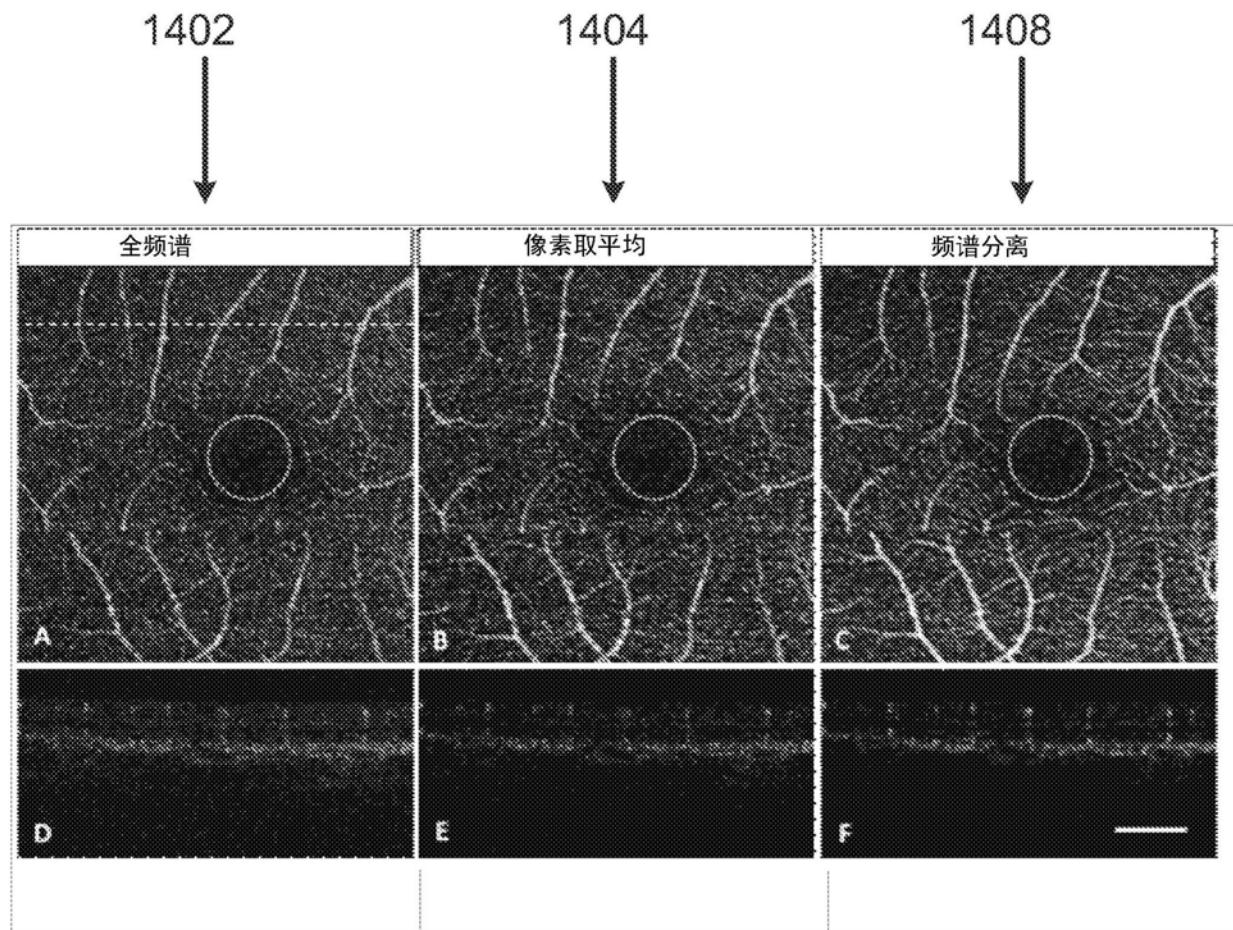


图14

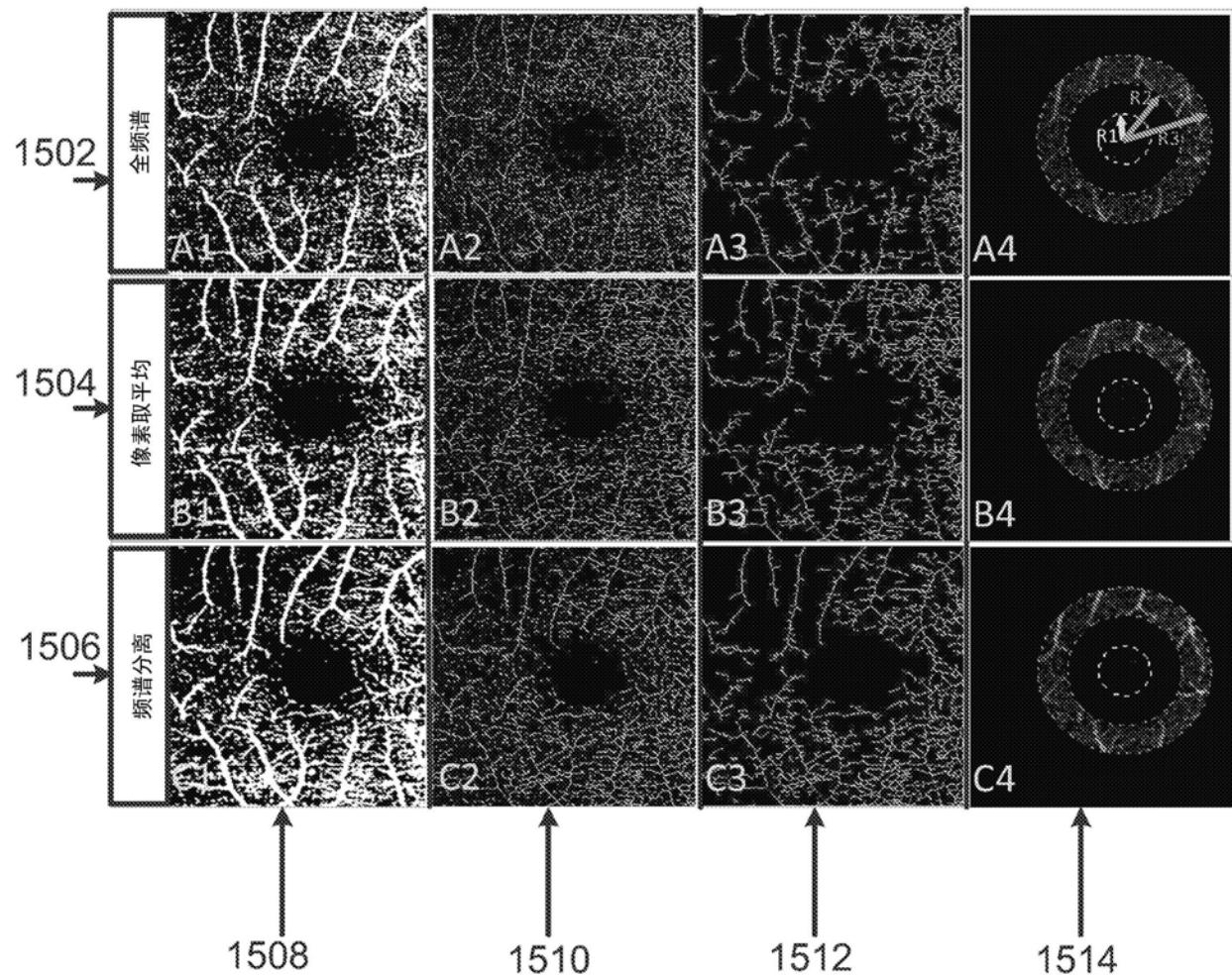


图15

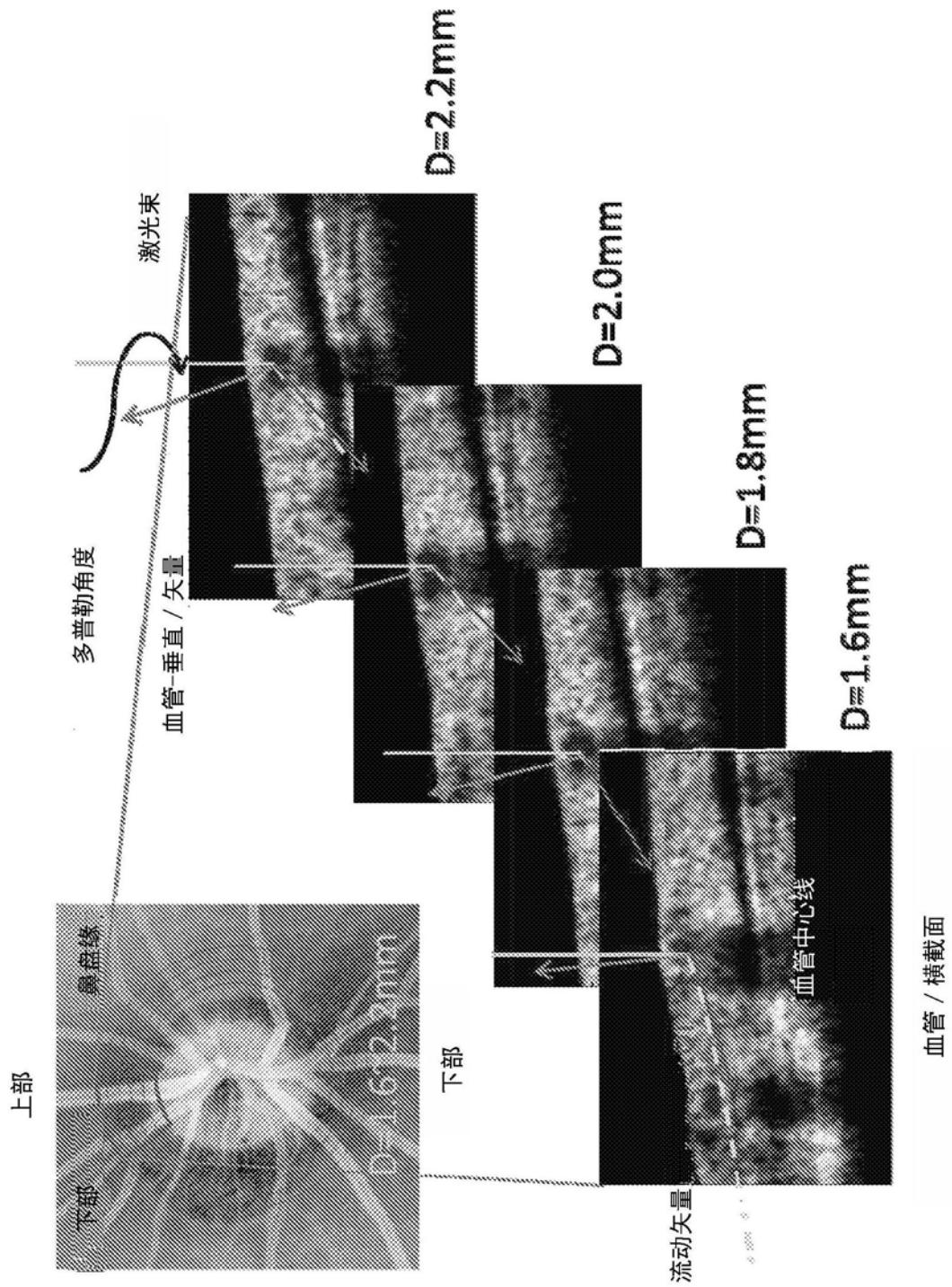


图16

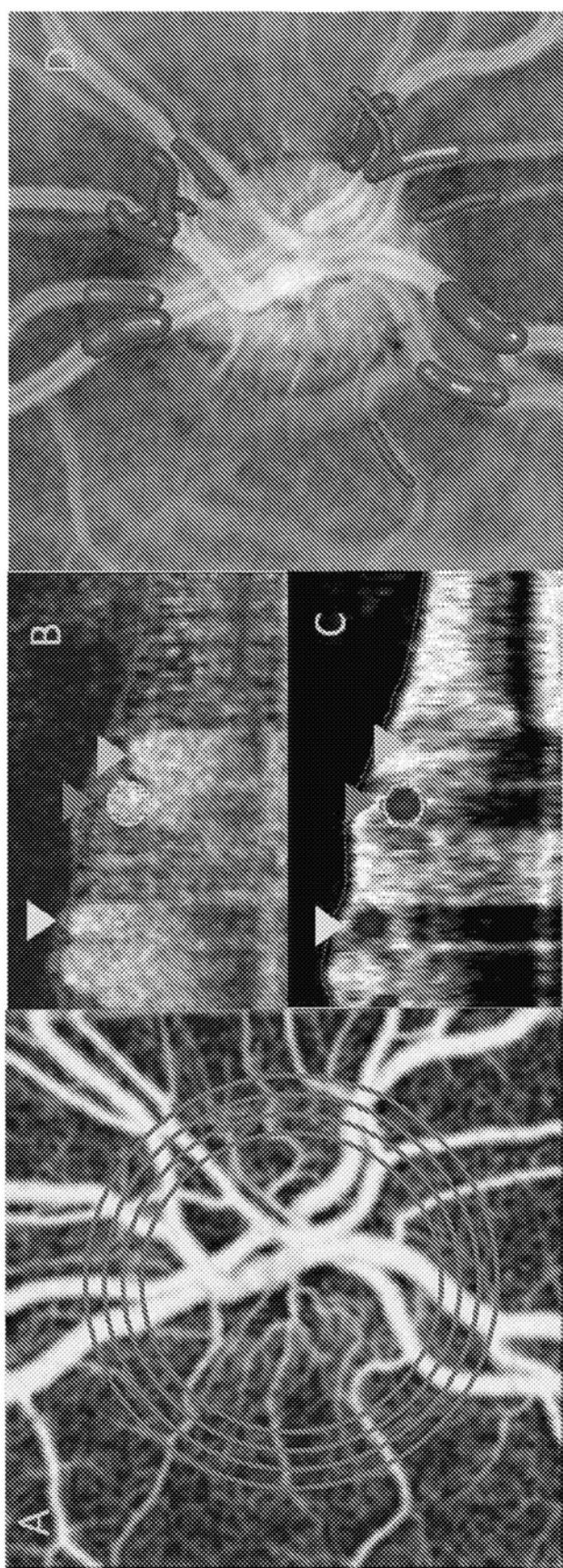


图17A-D

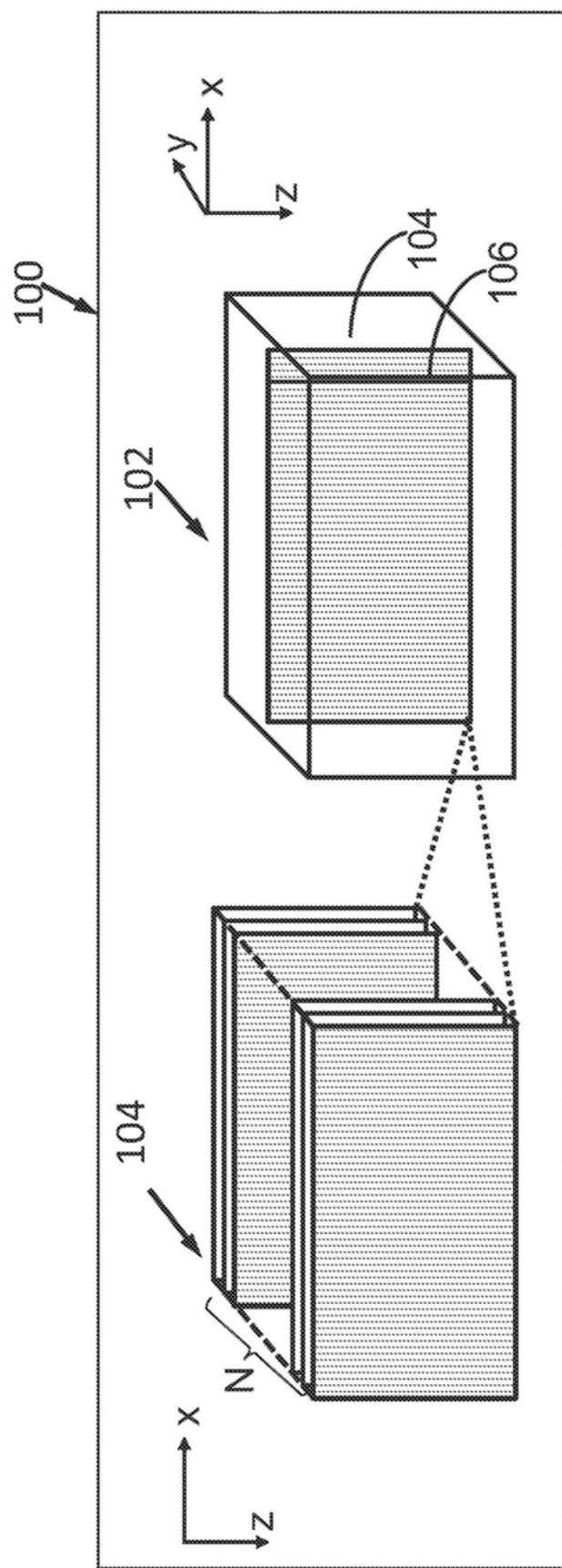


图18

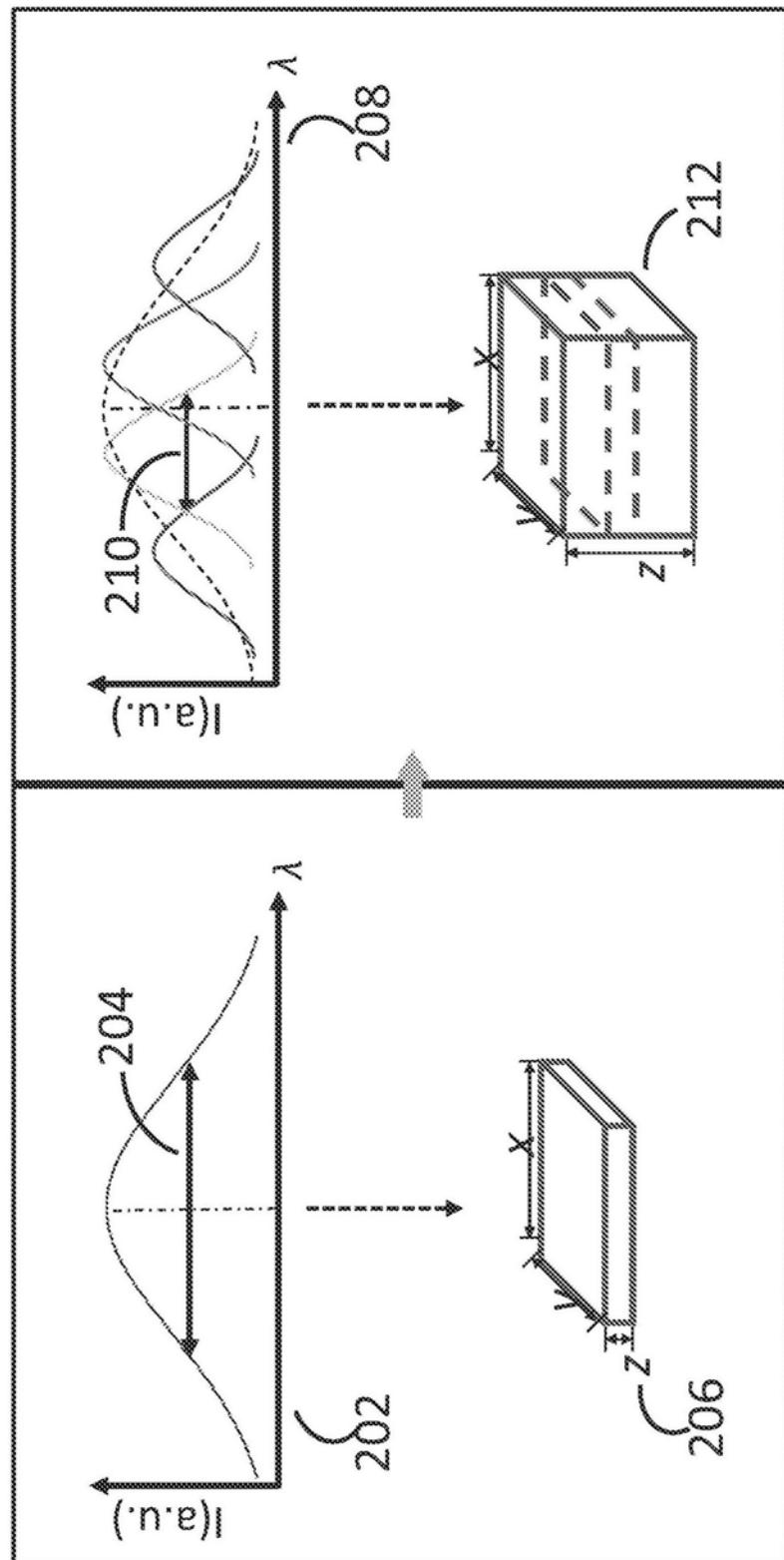


图19

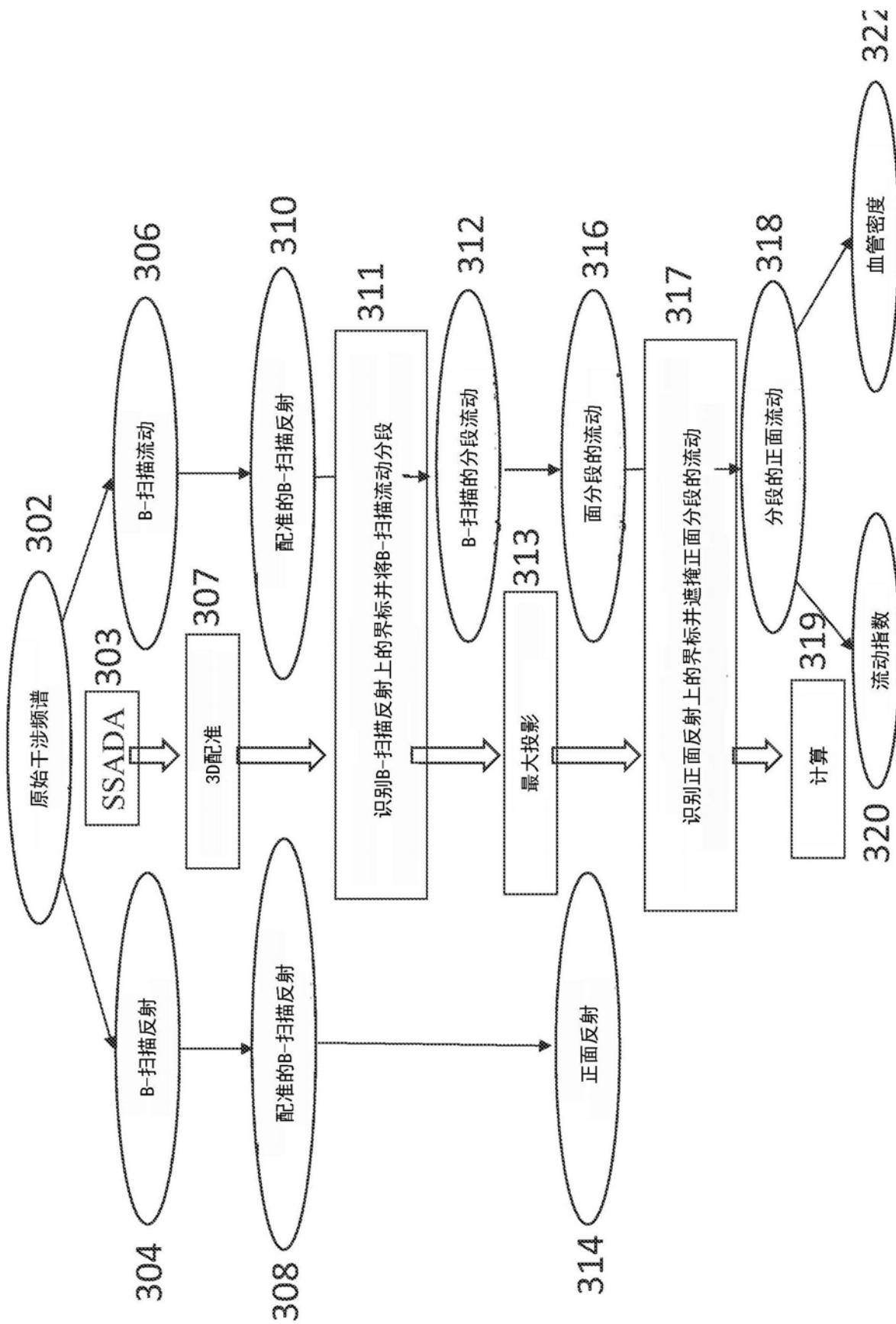


图20

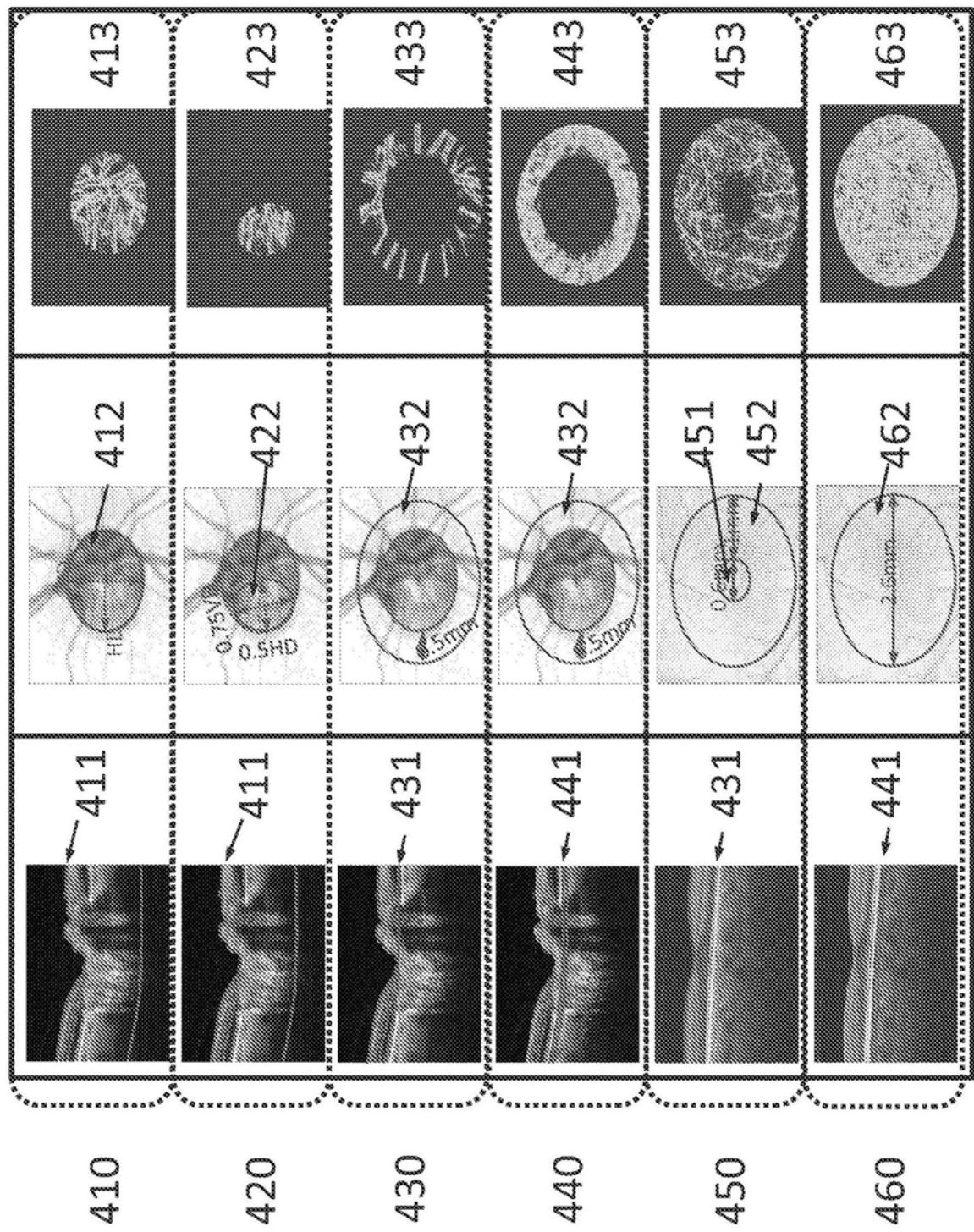


图21

318

314

308

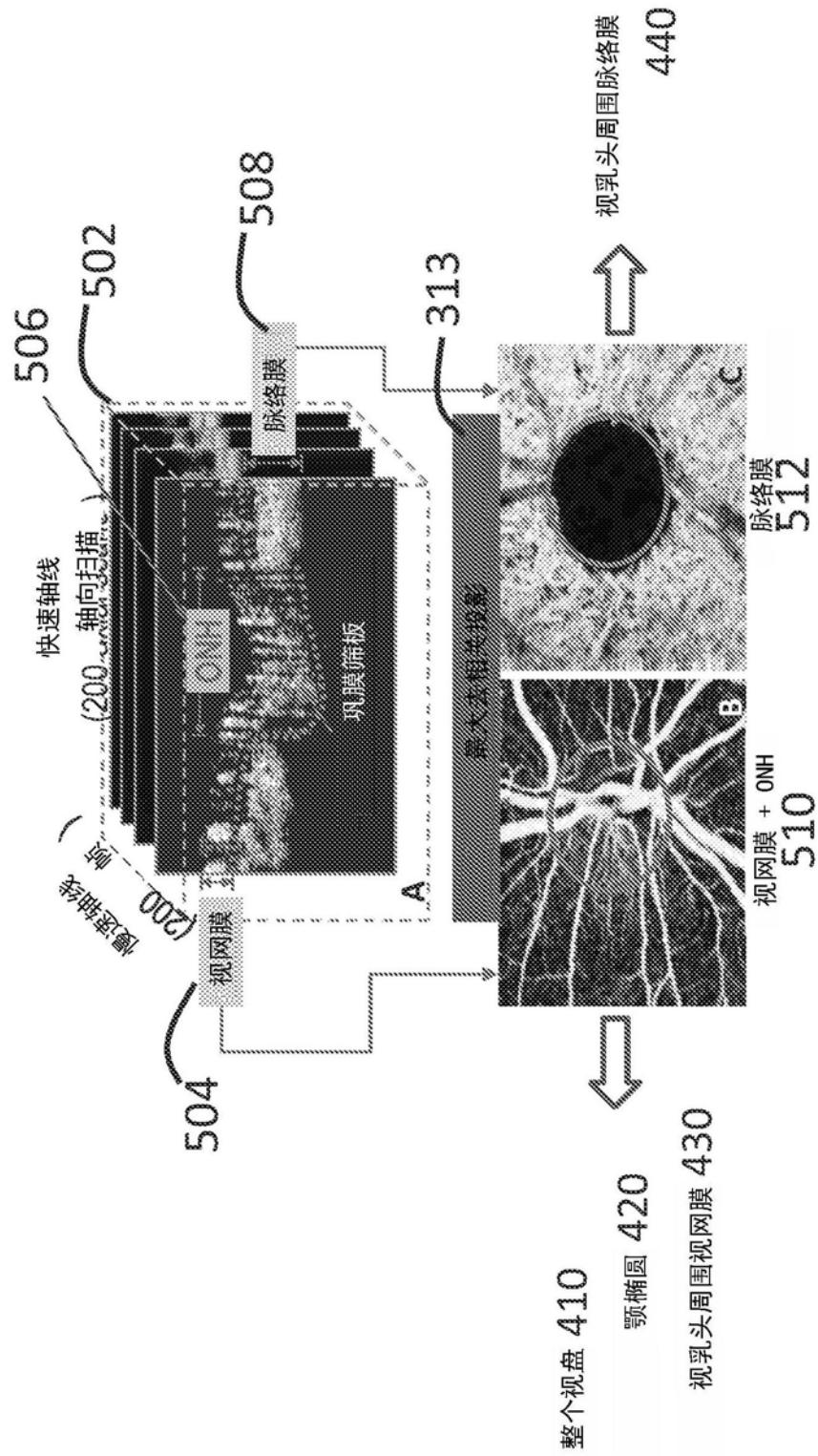


图22

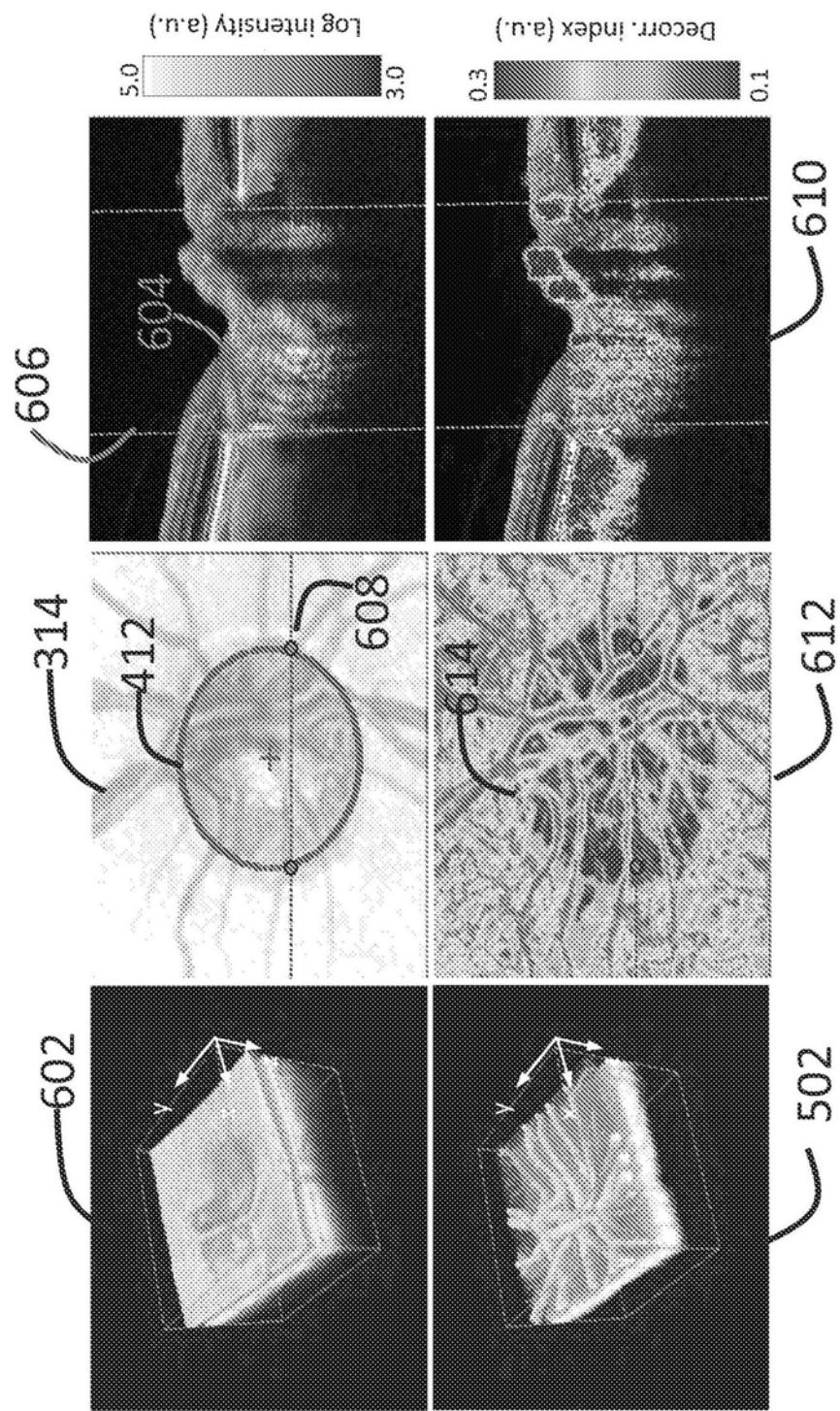


图23

FIG. 24

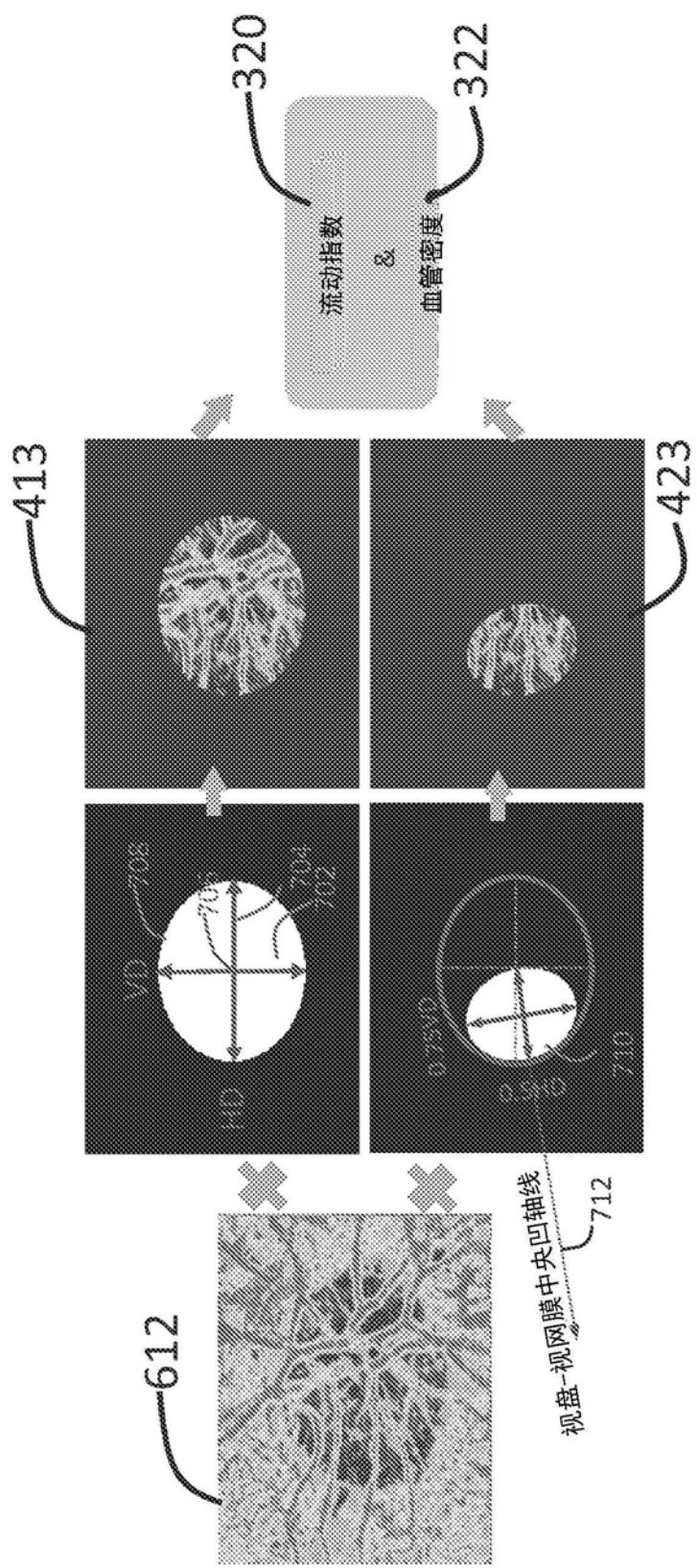


图24

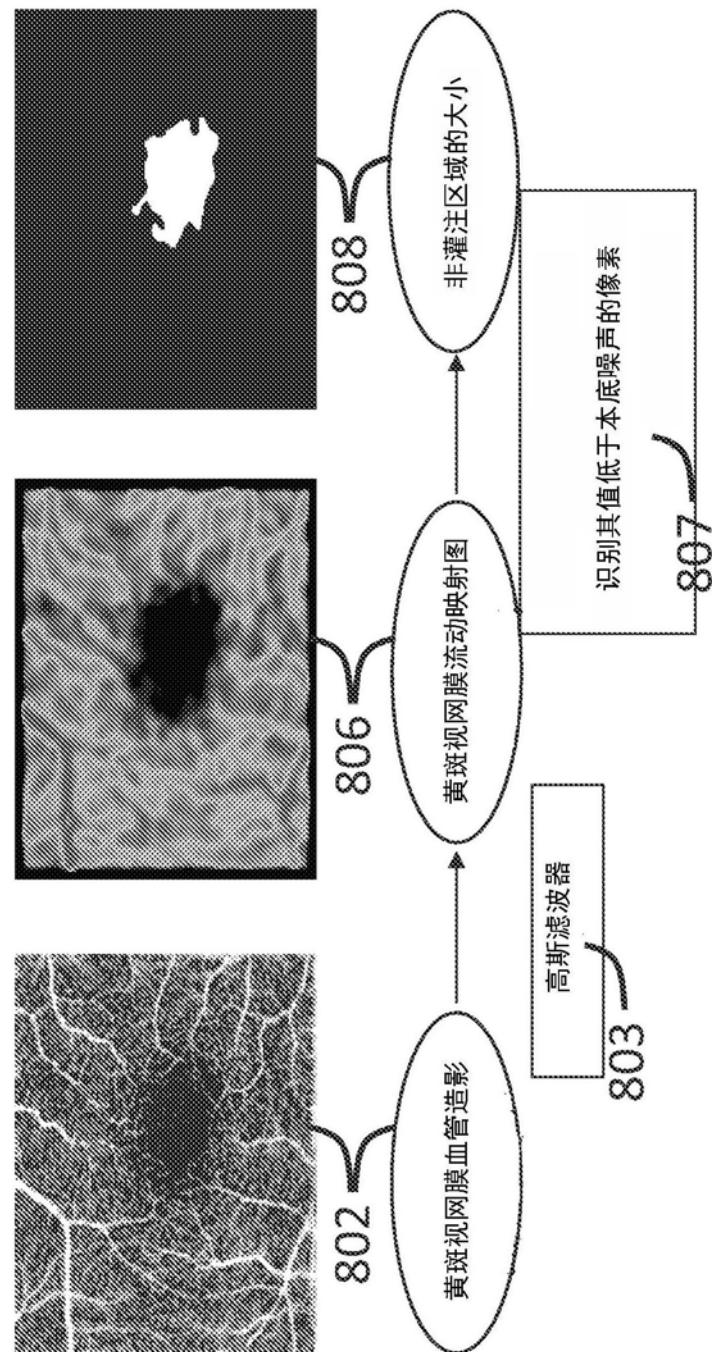


图25

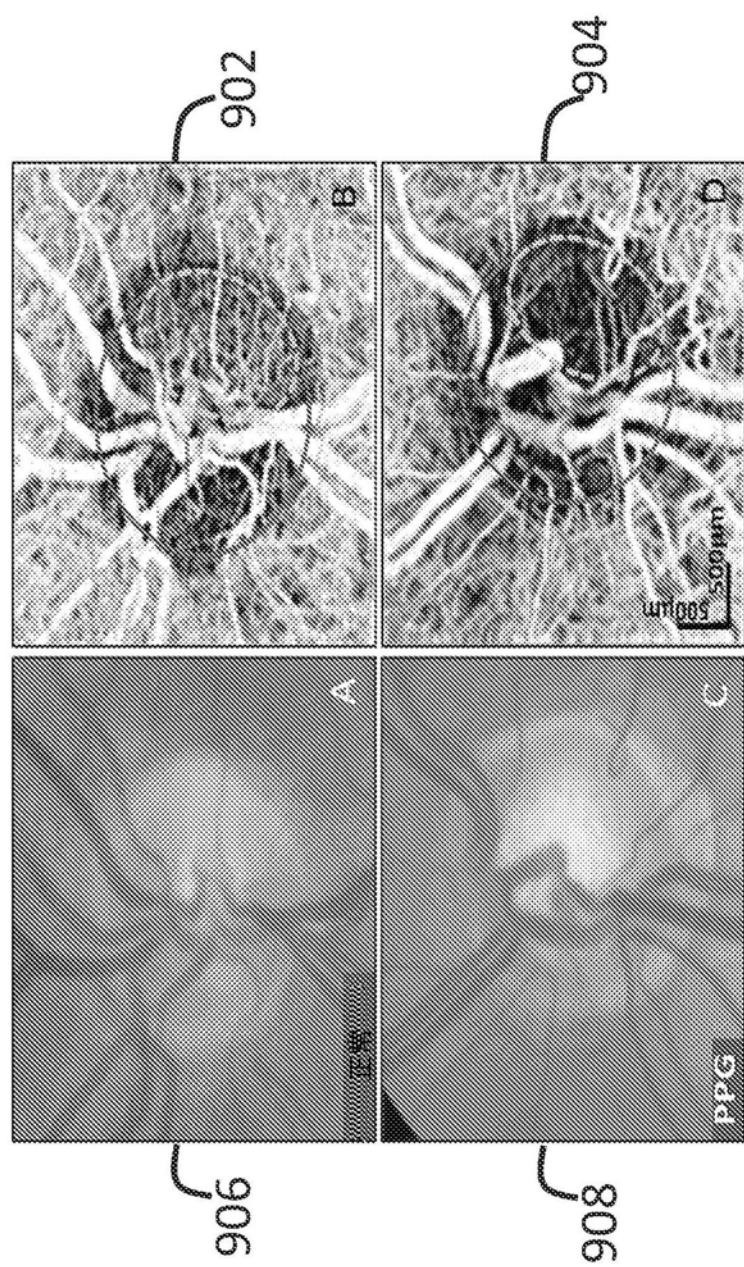


图26