

PHASE-LOCKED FOURIER DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

THÈSE N° 3847 (2007)

PRÉSENTÉE LE 6 JUILLET 2007

À LA FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE L'INGÉNIEUR

Laboratoire d'optique biomédicale

PROGRAMME DOCTORAL EN PHOTONIQUE

ÉCOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE DE LAUSANNE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

PAR

Adrian H. BACHMANN

ingénieur en microtechnique diplômé EPF
de nationalité suisse et originaire de Bäretswil (ZH)

acceptée sur proposition du jury:

Prof. J.-E. Moser, président du jury
Prof. T. Lasser, Prof. R. Leitgeb, directeurs de thèse

Prof. H. P. Herzig, rapporteur

Prof. J. Izatt, rapporteur

Prof. R. Salathé, rapporteur



ÉCOLE POLYTECHNIQUE
FÉDÉRALE DE LAUSANNE

Suisse
2007

Abstract

Fourier or spectral domain optical coherence tomography (FDOCT) is a multi-dimensional interferometric imaging modality that has attracted increasing interest during the last few years. The reason is its outstanding sensitivity allowing high speed 2D and 3D imaging of weakly backscattering biological tissues *iv vivo* and with high axial resolution. FDOCT has today largely replaced the preceding time domain OCT due to its marked advantage in sensitivity and acquisition speed. In particular, for fast *iv-vivo* retinal imaging with high resolution in 3D, FDOCT has become the method of choice. Recent developments enhance the clinical and biomedical potential of FDOCT by aiming from purely structural to functional tissue imaging, revealing tissue dynamics and physiology. The imaging parameter space is becoming highly multi-dimensional by including polarization, Doppler flow and spectroscopy.

Two operating modes of FDOCT exist: spectrometer-based and swept-source. The latter captivates with its unprecedented depth-scan speed of several 100kHz whereas the spectrometer-based FDOCT offers ultra-high axial resolution capabilities of 2 μ m or even better. However, there are drawbacks to both FDOCT modalities including the depth-dependent sensitivity decay as well as the complex ambiguity of the FDOCT signal which leads to disturbing mirror structures as well as a restricted maximum depth range. Phase shifting techniques allow reconstruction of the complex sample signal, resolving the complex ambiguities, therefore reducing these drawbacks considerably. In addition, in the spectrometer-based FDOCT, any sample movement during camera integration causes a blurring of the interference fringes and thus reduces the sensitivity for flow detection. However, information on flow is especially interesting in ophthalmology since several studies of retinal blood flow – using laser Doppler flowmetry – have already outlined that vessel flow properties are early indicators of retinal pathologies like glaucoma, diabetic retinopathy or age related macula degeneration.

This thesis proposes two new spectrometer-based FDOCT modalities, both based on the phase-sensitive nature of OCT. Appropriate locking of acquisition speed, exposure time and triggering onto artificially provoked signal phase changes allows the technique to benefit from additional degrees of freedom in the signal detection. The various established models were experimentally verified on biological and technical samples.

First, spectrometer-based heterodyne FDOCT, without chromatic phase-shifting errors, was presented and discussed. The achromatic phase-shifting is achieved by using acousto-optic frequency shifters (AOFS). *Iv-vivo* measurements showed experimentally the suppression of FDOCT-inherent artifacts like complex mirror terms due to the full complex signal reconstruction by quadrature detection of a stable beating frequency at 20'000 depth-scans per second using integrating buckets. In the search for ultra-high axial resolution, the currently available AOFS used were found to be a limiting factor and so further AOFS were developed to provide truly broadband devices. A dual beam extension allowed phase sensitive measurements even through long probing fibers. Phase stability issues with respect to the

complex signal reconstruction algorithms used were discussed and it was shown theoretically, and verified experimentally, that amplitude errors are equally disturbing as phase errors.

Second, a novel FDOCT modality called resonant Doppler FDOCT was introduced preventing interference fringe blurring caused by moving structures such as flow. The proposed method overcomes this problem by phase-matching the interferometer reference signal to the sample motion by means of an electro-optic phase modulator. Extraction of *in-vivo* blood flow in 3D on a purely intensity basis with an improved velocity range as compared to currently performed color Doppler FDOCT was shown. In addition, for this proposed method, the detectable velocity range is independent of the detector speed. Quantitative flow detection was demonstrated with the same method.

Keywords: Optical coherence tomography (OCT); Fourier or spectral domain OCT (FDOCT); complex, phase-sensitive, achromatic, heterodyne, full-range FDOCT; common path, dual beam FDOCT; acousto-optic frequency shifting; phase stability; phase errors; resonant Doppler FDOCT; functional OCT.

Résumé

La tomographie par cohérence optique dans le domaine spectral ou de Fourier est une méthode d'imagerie multidimensionnelle interférométrique dont l'intérêt est en constante croissance depuis ces dernières années. Ceci résulte d'une extraordinaire sensibilité permettant une imagerie 2D et 3D à haute vitesse de tissus biologiques *in vivo* à faible rétrodiffusion ainsi que d'une très haute résolution axiale. La FDOCT a aujourd'hui largement remplacé son prédécesseur dans le domaine temporel grâce à ses avantages marqués au niveau de la sensibilité et de la vitesse d'acquisition. En particulier, pour des acquisitions tridimensionnelles rapides et *in vivo* de la rétine avec une haute résolution, la FDOCT s'avère être la méthode de prédilection. Les récents développements ont affirmé le potentiel clinique et biomédical de la FDOCT pour passer d'une information purement structurale à une véritable imagerie fonctionnelle du tissu révélant sa dynamique et sa physiologie. L'espace des paramètres d'imagerie est devenu hautement multidimensionnel en incluant la polarisation, l'effet Doppler et la spectroscopie.

Deux modes opératoires de la FDOCT existent: une approche basée sur un spectromètre et une seconde sur une source variable en longueur d'onde. Cette dernière se distingue par une vitesse d'acquisition de la structure en profondeur de quelques 100kHz jusqu'à aujourd'hui inégalée, alors que l'approche spectrométrique offre une résolution axiale extrêmement élevée de $2\mu\text{m}$ ou mieux. Cependant, plusieurs inconvénients sont inhérents aux deux méthodes spectrales parmi lesquels une décroissance de la sensibilité en profondeur ainsi qu'une ambiguïté complexe sur le signal FDOCT résultant en la présence nuisible de structures miroirs et en une profondeur de mesure maximale réduite. Des techniques de décalage de phase permettent cependant la reconstruction du signal complexe de l'échantillon résolvant les ambiguïtés complexes et permettant ainsi une réduction considérable des désavantages. En sus, dans la méthode spectrométrique, un mouvement de l'échantillon durant la période d'intégration de la caméra induit une réduction du contraste des franges d'interférence provoquant ainsi une diminution de la sensibilité pour la détection de flux. Toutefois l'information du flux est d'un intérêt fondamental en ophtalmologie tel que cela a été démontré par plusieurs études sur le flux sanguin rétinien utilisant une mesure de flux par laser Doppler. Ces études soulignent la propriété du flux des vaisseaux à indiquer précocement les pathologies de la rétine tels que le glaucome, la rétinopathie diabétique ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Cette thèse propose deux nouvelles approches spectrométriques de la FDOCT, les deux basées sur la nature de la dépendance en phase de l'OCT. Un contrôle particulier du temps d'exposition, du déclenchement et de la vitesse d'acquisition sur des changements intentionnellement provoqués du signal de phase alloue à la technique le bénéfice de degrés de libertés supplémentaires dans le signal de détection. Les différents modèles établis ont été expérimentalement vérifiés sur des échantillons biologiques et techniques.

Tout d'abord, l'approche spectrométrique hétérodyne de la FDOCT, en l'absence d'erreur de déphasage chromatique, est présentée et discutée. Le déphasage achromatique est réalisé

grâce à l'utilisation de modules acousto-optiques pour le décalage en fréquence (*frequency shifters*, AOFS). Les mesures *in vivo* ont montré expérimentalement la suppression des artefacts inhérents à la FDOCT, comme les termes miroirs complexes, due à la reconstruction complète du signal complexe par l'utilisation d'une détection en quadrature d'une fréquence de battements stable à 20'000 acquisitions en profondeur par seconde par l'intermédiaire de *integrating buckets*. Dans la recherche d'une résolution axiale extrêmement élevée, les AOFS actuellement disponibles se révèlent être un facteur limitant; aussi des AOFS améliorés ont été développés pour obtenir un élément effectivement large bande. Une extension à deux faisceaux (*dual beam*) permet une mesure sensible en phase même à travers de longues fibres de mesure. La stabilité de phase par rapport aux algorithmes de reconstruction du signal complexe utilisés a été discutée et il a été théoriquement et expérimentalement vérifié que les erreurs d'amplitude sont autant perturbatrices que les erreurs de phase.

Puis, une nouvelle méthode FDOCT appelée resonant Doppler FDOCT a été introduite pour prévenir le flou des franges d'interférence induit par des éléments mouvants tel que le flux. La méthode proposée surmonte ce problème grâce à un signal de référence en phase avec le mouvement de l'échantillon par l'intermédiaire d'un modulateur de phase électro-optique. L'extraction de flux sanguin tridimensionnel *in vivo* par une pure mesure d'intensité avec un domaine de vitesse accru par rapport à la méthode color Doppler FDOCT est démontrée. De plus, pour cette méthode proposée, la plage de vitesse détectable est indépendante de la vitesse d'acquisition du détecteur. Une détection quantitative du flux a également été démontrée avec la même méthode.

Mots-clés: Tomographie par cohérence optique (OCT); Fourier ou spectral OCT (FDOCT); FDOCT complexe, sensibilité de phase, achromatique, hétérodyne, profondeur complète; FDOCT à parcours commun, faisceau double; décalage de fréquence par module acousto-optique; stabilité de phase; erreurs de phase; resonant Doppler FDOCT; OCT fonctionnelle.

Kurzfassung

Optische Kohärenztomographie im Fourier- bzw. Spektralbereich (FDOCT) ist ein mehrdimensionales, interferometrisches Bildgebungsverfahren, welches in den letzten Jahren vermehrt Beachtung gefunden hat. Der Grund dafür ist die überragende Empfindlichkeit, welche es sowohl in 2D als auch in 3D erlauben, schwach zurückstreuendes biologisches Gewebe *iv-vivo* und mit hoher axialer Auflösung abzubilden. FDOCT hat heute das vorausgehende Time Domain OCT wegen der besseren Empfindlichkeit sowie des kürzeren Erfassungszeit weitgehend ersetzt. Im Speziellen im Bereich der schnellen *iv-vivo* Bildgebung der Retina mit hoher 3D-Auflösung hat sich FDOCT als bevorzugte Methode etabliert. Aktuelle Entwicklungen verbessern das klinische und das biomedizinische Potential von FDOCT, indem sie das Bildgebungsverfahren von rein strukturellen hin zu funktionellen Geweben führen und somit die Dynamik des Gewebes sowie die Physiologie offenlegen. Der Parameter-Raum wird durch die Einführung von Polarisation, Doppler-Fluss und Spektroskopie in einem hohen Masse mehrdimensional.

Für FDOCT existieren zwei Betriebsmodi: Spektrometer-basiert sowie Wellenlängen-getunt. Letzteres besticht durch seine einzigartige Tiefenscan-Geschwindigkeit von mehreren 100kHz, wohingegen die Spektrometer-basierte FDOCT eine ultra-hohe axiale Auflösung von 2µm und besser ermöglicht. Dennoch weisen beide FDOCT-Betriebsmodi Nachteile auf. Dazu gehören der tiefenabhängige Sensibilitätsabfall sowie die komplexe Mehrdeutigkeit des FDOCT-Signals, welche störende, gespiegelte Strukturen hervorruft, sowie die maximale Messtiefe beschränkt. Da Phasenverschiebungstechniken die komplexen Ambiguitäten auflösen können, ermöglichen sie die Rekonstruktion vom komplexen Probensignal und reduzieren damit die Nachteile von FDOCT erheblich. Beim Spektrometer-basierten FDOCT kommt hinzu, dass jegliche Bewegung der Probe während der Bildaufnahme im interferometrischen Signal Kontrastverringern verursacht und damit die Empfindlichkeit der Flussdetektion beeinträchtigt. Dennoch ist die Flussinformation speziell im Bereich der Ophthalmologie interessant, weil mehrere Studien über den retinalen Blutfluss – unter Verwendung von Doppler-Strömungsmessung – bereits zeigen konnten, dass die Eigenschaften der Gefäßdurchblutung Frühindikatoren von retinalen Pathologien wie das Glaukom, diabetische Retinopathie oder altersbedingte Makula-Degenration sind.

Diese Doktorarbeit präsentiert zwei neue Spektrometer-basierte FDOCT-Modalitäten. Beiden liegt die Natur der Phasen-Sensibilität von OCT zugrunde. Geeignetes Koordinieren von Akquisitionsgeschwindigkeit, -auslösung und Belichtungszeit mit Hilfe von künstlich provozierten Signalphasenänderungen ermöglicht es, zusätzliche Freiheitsgrade bei der Signaldetektion zu nutzen. Die verschiedenen Modelle wurden experimentell auf biologischen und technischen Proben getestet.

Im ersten Teil der Arbeit wurde das Spektrometer-basierte Heterodyn-FDOCT ohne chromatische Phasenverschiebungsfehler präsentiert und diskutiert. Die achromatische Phasenverschiebung wird durch die Verwendung von akkusto-optischen Frequenzverschiebern (AOFS) erreicht. *Iv-vivo* Messungen zeigten experimentell die

Unterdrückung von FDOCT-inhärenten Artefakten wie z.B. der komplexen Spiegel-Terme (komplexe Mehrdeutigkeit). Dies wird durch die vollständige komplexe Signalrekonstruktion mit Quadratur-Erkennung von einer stabilen Schwebefrequenz bei 20'000 Tiefenscans pro Sekunde erreicht. Mit dem Ziel ultra-hoher axialer Auflösung wurden die AOFSSs als limitierende Faktoren identifiziert. Deshalb wurden neue AOFSSs entwickelt, um echte Breitband-Anwendungen zu ermöglichen. Eine Doppelstrahl-Erweiterung ermöglichte phasensensitive Messungen sogar unter Verwendung von langen Messfasern. Phasenstabilitäts-Sachverhalte im Bezug auf die verwendeten, komplexen Signalrekonstruktionsalgorithmen wurden diskutiert und es wurde theoretisch gezeigt und experimentell verifiziert, dass sich die Amplitudenfehler gleich stören wie die Phasenfehler auswirken.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde eine neuartige FDOCT-Modalität, das sogenannte Resonante Doppler-FDOCT, eingeführt. Diese neue Methode verhindert die Verwischung des interferometrischen Signals, welche bei sich bewegenden Strukturen wie zum Beispiel Blutfluss entstehen. Die vorgeschlagene Methode überwindet dieses Problem, indem sie mit Hilfe eines elektro-optischen Phasenmodulators die Phase des Interferometer-Referenzsignals mit der Bewegung der Probe abstimmt. Ebenfalls gezeigt wurde die Extraktion von *iv-vivo* Durchblutung in 3D auf reiner Intensitätsbasis, mit einem im Vergleich zur aktuell verwendeten Phasen-Doppler-FDOCT verbesserten Geschwindigkeitsbereich. Für die vorgeschlagene Methode ist der detektierbare Geschwindigkeitsbereich zudem unabhängig von der Detektor-Geschwindigkeit. Quantitative Strömungs-Detektion konnte mit derselben Methode ebenfalls gezeigt werden.

Stichwörter: Optische Kohärenztomographie (OCT); spektrale optische Kohärenztomographie oder Optische Kohärenztomographie im Fourierbereich (FDOCT); komplexe, phasen-sensitive, achromatische, Heterodyn-FDOCT; Einzelstrahl, Doppelstrahl FDOCT; akkusto-optische Frequenzverschiebung; Phasenstabilität; Phasenfehler; resonantes Doppler FDOCT; funktionelles OCT.

Table of Content

Abstract	v
Résumé	vii
Kurzfassung	ix
Table of content	
Part I - General introduction	
1 Introduction	3
2 State of the art	5
2.1 Short review – optical coherence tomography	5
2.2 Basic FDOCT theory	6
2.2.1 Fourier transform for accessing structural information.....	6
2.2.2 Depth range, lateral and axial resolution.....	7
2.2.3 Signal-to-noise ratio and sensitivity	8
2.3 Phase shifting in FDOCT	9
2.3.1 Introduction	9
2.3.2 Color Doppler FDOCT.....	9
Part II - Heterodyne spectrometer-based FDOCT	
3 Heterodyne FDOCT	17
3.1 Introduction	17
3.2 Theory	20
3.2.1 Complex FDOCT signal.....	21
3.2.2 Differential complex reconstruction.....	22
3.3 Experimental	23
3.3.1 Setup.....	23
3.3.2 Detailed synchronization scheme.....	25
3.4 Results and discussion.....	26
3.5 Conclusion.....	28

4	Broadband fiberized acousto-optic frequency shifter	29
4.1	Introduction	29
4.2	Theory	29
4.2.1	Principle of acousto-optics	29
4.2.2	Acousto-optical diffraction regimes	30
4.2.3	Diffraction efficiency under Bragg condition	31
4.2.4	Anisotropic interaction	34
4.2.5	Beam shaping and acoustic power	35
4.3	Design of a broadband AOFS	35
4.3.1	Uncorrected case	35
4.3.2	Principle of angular correction	37
4.3.3	Optimization of diffraction efficiency	38
4.3.4	Fiber coupling efficiency optimization	40
4.3.5	Optimized overall spectral transmittance	42
4.3.6	Further improvements	43
4.4	Prototype realization and characterization of spectral transmittance	45
4.5	Conclusion	47
5	Dual beam heterodyne FDOCT	49
5.1	Introduction	49
5.2	Method	50
5.2.1	FDOCT dual beam configuration	50
5.2.2	Heterodyne dual beam FDOCT	52
5.2.3	Sensitivity and dynamic range	52
5.3	Experimental	55
5.4	Applicators	57
5.4.1	Single mirror tip/tilt scanner	57
5.4.2	Endoscope probe	58
5.5	Results and discussion	59
5.6	Conclusion	64
6	Phase stability	65
6.1	Theory	65
6.2	Experimental	68
6.3	Conclusion	73

Part III - Functional imaging with resonant Doppler FDOCT

7	Introduction to functional ophthalmic imaging in FDOCT	79
7.1	Physiology of the eye	79
7.1.1	Retina	79
7.1.2	Photoreceptors, phototransduction and color vision	80
7.2	Functional retinal imaging with FDOCT	81
8	Resonant Doppler FDOCT	85
8.1	Introduction	85
8.2	Theory	85
8.2.1	Chromatic interference fringe blurring	85
8.2.2	Signal recovery by reference phase tuning	88
8.2.3	Differential velocity mapping	90
8.3	Experimental	91
8.3.1	Setup	91
8.3.2	Detailed synchronization scheme	92
8.4	Results and discussion	94
8.5	Conclusion	99
9	Outlook on optical testing of retinal physiology	101
9.1	Introduction	101
9.2	Short review on light flicker stimulation	101
9.3	Light flicker stimulation	102
9.4	Measurements	103
9.5	Conclusion	105

Part IV - Conclusion and outlook

10	Conclusion	111
11	Outlook	113

Part V - Addendum

A	Glossary – acronyms and medical terms
B	List of figures
C	List of tables
D	Scientific contributions
E	Acknowledgements
F	CV