

國立台灣大學電機資訊學院光電工程學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Photonics and Optoelectronics

College of Electrical Engineering and Computer Science

National Taiwan University

Master Thesis

結合光學同調斷層掃描術和微機電掃描技術於可用於
鼠腦和人耳成像之小尺寸成像裝置開發

Development of a Small-footprint Imaging Device using
Optical Coherence Tomography (OCT) and
Microelectromechanical System (MEMS) Scanning
Technologies for Mouse Brain and Human Ear Imaging

陳銘安

Ming-An Chen

指導教授：李翔傑 博士

Advisor: Hsiang-Chieh Lee, Ph.D.

中華民國 110 年 10 月

October 2021

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

結合光學同調斷層掃描術和微機電掃描技術於
可用於鼠腦和人耳成像之小尺寸成像裝置開發
Development of a Small-footprint Imaging Device
using Optical Coherence Tomography (OCT) and
Microelectromechanical System (MEMS) Scanning
Technologies for Mouse Brain and Human Ear
Imaging

本論文係陳銘安君（學號 R08941012）在國立臺灣大學
光電工程學研究所完成之碩士學位論文，於民國 110 年 9 月
28 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

李翔侃

（指導教授）

潘明楷

陳信傑

李銘安

所 長

黃建璋

致謝



首先，感謝李翔傑老師在我碩士班兩年期間不厭其煩的指導，不僅傳授許多架設光學同調斷層掃描術系統等方面的知識，也教會我不少做事情的技巧和秘訣，讓我在操作實驗時更能順利進行。私底下，老師會關心學生們的日常生活，也會舉辦一些實驗室出遊或聚餐增進同學們之間的感情，使得實驗室有著非常和諧融洽的氣氛。

謝謝博士班的學長學姊庭皓、廷彥、銀鵬、侑男、川博、廷暉、孟珊和易純，當我在研究上遇到困難和問題時，他們都會不厭其煩地提供協助和建議，讓我學會培養思考分析並解決問題的能力。平常有空也會一起運動、吃飯和聊天，讓我的碩士生涯變得更為充實美好。

謝謝跟我一起奮鬥的同學懷仁、政杰、育苓和康博，陪我一起架設系統和討論實驗，讓我理解到合作分工的重要性。閒暇之餘也會相約出去遊玩，有你們的陪伴真的很開心，大家能夠一起當同學，我想這也是一種緣份吧。另外，也感謝學弟學妹無怨無悔地協助我做實驗，讓我在研究工作上可以更加快速。

最後感謝父母這 24 年來辛苦的扶養和栽培，因為有你們一路的支持和鼓勵，才能讓我心無旁騖的完成碩士學位。雖然碩士班這二年的生涯即將畫上句點，但這些過程都將成為我心底永恆的回憶。

中文摘要



在此論文研究中，我們提出了一種微型頭戴式 OCT 系統，以便在自由移動的小鼠中對大腦進行血管造影術(OCT angiography, OCTA)，該系統使用的是中心波長 1310 nm、掃描速率 400 kHz 和頻寬 95 nm 的掃頻式光源，並結合了微機電掃描技術，使其能夠在樣品上提供二維的光束掃描。我們在實驗中比較了三種不同的小鼠生理狀態下的 OCTA 影像，進一步觀察出腦部血管會有管徑及流量上的變化。

另外我們也開發了可用於人耳成像之基於掃頻式光學同調斷層掃描術(SS-OCT)的成像平台。利用中心波長 1060 nm、掃描速率 100 kHz 和頻寬 87 nm 的雷射光源，此系統的軸向解析度和橫向解析度分別是 5.14 μm 和 30.01 μm ，並結合微機電掃描技術和梯度折射率(GRIN)光學元件為成像平台提供 2.1 mm \times 2.1 mm 的掃描範圍。我們針對膠帶及人類手指進行 OCT 成像，其分別展示了各樣品的結構特徵，這些結果成功地顯示了所開發之成像平台於人耳成像的可行性。基於此論文結果，在未來的展望上，我們將進一步整合所開發之成像平台於單一架構中，日後有助於醫師診斷患者耳朵之功能完整性。

關鍵字:光學同調斷層掃描術、微型化 OCT 系統、血管造影術、微機電掃描技術、活體動物成像

ABSTRACT



In this thesis work, we have developed a miniature head-mounted optical coherence tomography (MH-OCT) imaging device to perform OCT angiography (OCTA) on the brain in a freely moving mouse. This device utilizes the microelectromechanical system (MEMS) scanning technologies and a wavelength-swept laser light source with a central wavelength of 1310 nm, an optical bandwidth of 95 nm, and an A-scan rate of 400 kHz to provide two-dimensional scanning on the sample. In the experiment, we compared the OCTA images of mouse brains under the three different physiological conditions and further observed the changes in the diameter and flow of the cerebral blood vessels.

In addition, we have also developed a benchtop swept-source OCT (SS-OCT) system with a small footprint imaging platform for human ear imaging. Using a laser light source with a central wavelength of 1060 nm, an optical bandwidth of 87 nm, and an A-scan rate of 100 kHz. The axial and lateral resolutions of the OCT system were measured to be 5.14 μm and 30.01 μm , respectively. The small footprint imaging platform can support an imaging field-of-view (FOV) of 2.1 mm \times 2.1 mm using a MEMS scanner and gradient index (GRIN) optical components. We performed OCT imaging on tape and human fingers, which respectively showed the structural characteristics of each sample. These results successfully demonstrated the feasibility of the developed imaging platform

for imaging the human ear. In the future, we will integrate the developed imaging platform into a single probe imaging module to help doctors diagnose the functional integrity of the human ear.



Keywords: optical coherence tomography, miniature OCT system, OCT angiography, microelectromechanical system scanning technologies, and *in vivo* animal imaging.

目錄



致謝	i
中文摘要	ii
ABSTRACT	iii
目錄	v
圖目錄	viii
表目錄	xi
第一章 緒論	1
1.1 研究動機	1
1.2 醫學影像技術	3
1.2.1 超音波成像技術(Ultrasound, US)	3
1.2.2 共軛焦顯微成像技術(Confocal microscopy, CM).....	3
1.2.3 電腦斷層攝影(Computed tomography, CT)	4
1.2.4 磁共振造影(Magnetic resonance imaging, MRI)	5
1.2.5 光學同調斷層掃描術(Optical coherence tomography, OCT).....	5
1.3 微型化 OCT 系統	7
1.4 OCT 血管造影(OCT angiography, OCTA)	9
1.5 人工電子耳	9
1.6 論文架構	11
第二章 光學同調斷層掃描術原理	12
2.1 光學同調斷層掃描術簡介	12
2.2 光學同調斷層掃描術發展	12



2.2.1 時域式光學同調斷層掃描術(TD-OCT).....	13
2.2.2 頻域式光學同調斷層掃描術(SD-OCT).....	13
2.2.3 掃頻式光學同調斷層掃描術(SS-OCT)	14
2.3 低同調干涉儀(Low coherence interferometry)	15
2.4 光學同調斷層掃描術系統特性	17
2.4.1 軸向解析度(Axial resolution)	17
2.4.2 橫向解析度(Lateral resolution).....	18
2.4.3 景深(Depth of field, DOF).....	18
2.4.4 視野(Field of view, FOV).....	19
2.5 光機電掃描儀	19
2.5.1 振鏡掃描儀(Galvanometer scanner, GS)	20
2.5.2 微機電系統(Microelectromechanical systems, MEMS)掃描儀.....	20
第三章 實驗架構及方法	24
3.1 鼠腦成像裝置 OCT 系統架設	24
3.2 鼠腦成像裝置樣品端設計	25
3.2.1 樣品端元件.....	25
3.2.2 樣品端光學設計	25
3.2.3 樣品端機械結構設計	26
3.2.4 樣品端校準.....	27
3.2.5 頭戴式支架設計	27
3.2.6 老鼠腦窗手術.....	28
3.3 鼠腦成像裝置參考端設計	29



3.4 人耳成像裝置 OCT 系統架設	29
3.5 人耳成像裝置樣品端設計	30
3.5.1 樣品端元件	30
3.5.2 樣品端光學設計	32
3.5.3 樣品端機械結構設計	33
3.6 人耳成像裝置參考端設計	34
第四章 實驗結果	36
4.1 鼠腦成像裝置 OCT 系統特性	36
4.2 鼠腦成像裝置的膠帶和人類手指 OCT 影像	39
4.3 鼠腦 OCTA 影像	40
4.4 人耳成像裝置 OCT 系統特性	42
4.5 人耳成像裝置的膠帶和人類手指 OCT 影像	45
第五章 結論及未來展望	46
5.1 結論	46
5.2 未來展望	46
參考文獻	48

圖目錄



圖 1.1 胎兒臉部的超音波影像	3
圖 1.2 共軛焦顯微鏡示意圖	4
圖 1.3 人體肺部的電腦斷層掃描影像	4
圖 1.4 磁振造影系統	5
圖 1.5 人類正常視網膜的 OCT 影像	6
圖 1.6 醫學影像技術的比較	6
圖 1.7 用於插入耳道的內視鏡式 OCT 系統	7
圖 1.8 基於 MEMS 掃描儀和 GRIN 透鏡的探頭式 OCT	8
圖 1.9 小鼠大腦皮層的 OCTA 影像	9
圖 1.10 人類耳朵構造之示意圖	10
圖 1.11 人工電子耳的體外配戴裝置	11
圖 1.12 人工電子耳的體內植入裝置	11
圖 2.1 時域式光學同調斷層掃描術系統示意圖，BS:分光器	13
圖 2.2 頻域式光學同調斷層掃描術系統示意圖，BS:分光器	14
圖 2.3 掃頻式光學同調斷層掃描術系統示意圖，BS:分光器	14
圖 2.4 麥克森(Michelson)干涉儀示意圖	15
圖 2.5 以傅立葉轉換描述 $S(k)$ 和 $\gamma(Z)$ 關係之示意圖	17
圖 2.6 不同中心波長的光源與軸向解析度的關係	17
圖 2.7 不同波長的景深與橫向解析度的關係	18
圖 2.8 一般 OCT 系統樣品端的光學元件示意圖	19
圖 2.9 動鐵式致動的振鏡掃描儀示意圖	20
圖 2.10 (a)兩軸 MEMS 反射鏡的掃描電子顯微鏡(Scanning electron microscope, SEM) 影像、(b)掃描儀的光學顯微照片和(c)探頭示意圖和照片	21
圖 2.11 動圈式致動的掃描儀示意圖與 SEM 影像	22



圖 2.12 動磁式致動的掃描儀示意圖	22
圖 2.13 壓電式致動的掃描儀示意圖	23
圖 2.14 熱電式致動的掃描儀示意圖	23
圖 3.1 鼠腦成像裝置的 OCT 系統架構圖	24
圖 3.2 (a)樣品端的 ZEMAX 設計和(b)聚焦平面的光斑圖	26
圖 3.3 樣品端(a)實體照片和(b) SOLIDWORKS 繪圖	26
圖 3.4 (a)光纖準直器校準、(b)反射鏡校準示意圖和(c, d)校準實體照片	27
圖 3.5 (a)頭戴式支架和(b)樣品端結合頭戴式支架	28
圖 3.6 (a)腦窗結合頭戴式支架和(b)微型成像裝置安裝在老鼠(C57BL/6)頭腦上 ..	28
圖 3.7 參考端實體照片	29
圖 3.8 人耳成像裝置的 OCT 系統架構圖	30
圖 3.9 準直器(a) SOLIDWORKS 繪圖和(b) ZEMAX 模型	30
圖 3.10 MEMS 掃描儀和其底座之 SOLIDWORKS 繪圖	31
圖 3.11 GRIN rod 正面和剖面之示意圖	32
圖 3.12 梯度折射率棒支架的安裝示意圖	32
圖 3.13 (a)樣品端 ZEMAX 設計、(b) GRIN rod 後段位置放大圖和(c)聚焦平面的光斑圖	33
圖 3.14 人耳成像裝置 SOLIDWORKS 繪圖	34
圖 3.15 樣品端的實體照片，其中黃色線代表光路徑	34
圖 3.16 參考端的實體照片，其中黃色線代表光路徑	35
圖 4.1 SS-OCT 系統中測量的(a)光功率和(b)光纖長度，FC 為光纖耦合器(Fiber coupler)，CIR 為循環器(Circulator)，BD 為平衡式光接收器(Balanced detector) ..	37
圖 4.2 SS-OCT 系統的 DOF 為 2.17 mm	37
圖 4.3 OCT 系統(a)邊緣擴散函數(Edge spread function, ESF)和(b)線擴散函數(Line spread function, LSF)	38
圖 4.4 SS-OCT 系統(a) roll-off 和(b)第一個峰放大圖	38

圖 4.5 在不同參考端功率下所測得的靈敏度	39
圖 4.6 膠帶的橫截面 OCT 影像(4000 × 500 A-scans per volume) , 比例尺為 0.5 mm	39
圖 4.7 (a-c)手指指甲與(d-e)食指指腹橫截面和 <i>en-face</i> OCT 影像(4000 × 500 A-scans per volume) 。EP:表皮層(Epidermis) 、DM:真皮層(Dermis) 、PNF:近端甲褶(Proximal nail fold)和 SG:汗腺(Sweat gland) , 比例尺為 0.5 mm.....	40
圖 4.8 老鼠在三種不同生理狀態下的實驗照片	41
圖 4.9 (a)麻醉、(b)甦醒和(c)運動狀態下的鼠腦 OCTA 影像及相對應(d)鼠腦血管分 布的實體照片 , 其中黃色箭頭為明顯變化的血管 , 比例尺為 0.5 mm.....	41
圖 4.10 SS-OCT 系統中測量的(a)光纖長度和(b)光功率 , FC 為光纖耦合器(Fiber coupler).....	42
圖 4.11 SS-OCT 系統的 DOF 為 5.58 mm	43
圖 4.12 OCT 系統(a)邊緣擴散函數(Edge spread function, ESF)和(b)線擴散函數(Line spread function, LSF)	43
圖 4.13 在不同參考端功率下所測得的靈敏度	44
圖 4.14 SS-OCT 系統(a) roll-off 和(b)第一個峰放大圖	44
圖 4.15 膠帶的橫截面 OCT 影像(2000 × 500 A-scans per volume) , 比例尺為 0.2 mm	45
圖 4.16 (a-c)手指指甲與(d-e)食指指腹橫截面和 <i>en-face</i> OCT 影像(2000 × 500 A- scans per volume) 。EP:表皮層(Epidermis) 、DM:真皮層(Dermis) 、PNF:近端甲褶 (Proximal nail fold)和 SG:汗腺(Sweat gland) , 比例尺為 0.2 mm.....	45
圖 5.1 手持式探頭的人耳成像裝置之初步概念圖	47

表目錄

表 1.1 醫學影像技術的比較 7



第一章 緒論



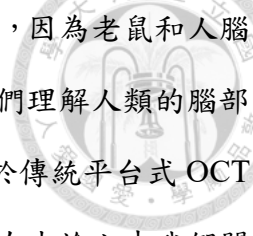
1.1 研究動機

過去人們只能透過解剖來了解生物體內各種組織器官的基本外觀，或是經由病理切片來觀察細胞組織的病變。隨著時間的推移，如今有非侵入式的生醫影像技術，能夠非破壞性地顯現生物體內的結構及病變。

隨著各種影像技術的蓬勃發展，常見的非侵入式醫學影像技術如超音波成像 (Ultrasound, US)[1]、共軛焦顯微成像 (Confocal microscopy, CM)[2]、電腦斷層攝影 (Computed tomography, CT)[3]、磁振造影 (Magnetic resonance imaging, MRI) [4] 和光學同調斷層掃描術 (Optical coherence tomography, OCT)[5] 等等。這些成像技術提供一種對生物體內三維具體形象化的能力，儘管如此像超音波成像、CT 和 MRI 對於空間的解析能力只有數百個微米到毫米之間，屬於深層大範圍但低解析度的影像技術，因此會受限於組織器官的尺度，對於較小組織部位的病變，就無法發揮適當的診斷，而 CM 雖然擁有細胞等級的解析度但成像深度並不深。其中光學同調斷層掃描術 (OCT) 彌補了先前所提及幾項影像技術的不足，其利用了光的干涉原理並以低同調光源與干涉儀作為基本架構，在無額外螢光染料或顯影劑的情況下，接收來自生物組織的背向散射訊號，再經過電腦運算處理可以即時提供淺層小範圍但高解析度的影像[5, 6]，因此我們選用 OCT 作為主軸進行開發。

近年來由於微型化 OCT 設備的可攜性和靈活性，其是一項非常流行的研究領域[7]。另外在設計系統的掃描儀方面，相比於振鏡掃描儀 (Galvanometer scanner, GS)[8]，微機電系統 (Microelectromechanical systems, MEMS) 掃描儀[9] 更是首選，不僅可以提供樣品二維的光束掃描且尺寸夠小，更適合用於微型化的 OCT 系統中 [10, 11]，所以將系統微型化也是我們致力於開發的目標。

神經科學 (Neuroscience) 是專門研究神經系統的結構、功能和發育等等的一門科學[12]，其主要目的是了解神經元和神經迴路的基本原理和特點，對人腦研究是



個跨領域的範疇，其中啮齒動物是各種神經科學研究的常見模型，因為老鼠和人腦之間的建構模塊非常相似[13]，進行動物活體組織成像有助於我們理解人類的腦部結構。前面有提到我們選用 OCT 作為主軸來進行開發，但是由於傳統平台式 OCT 系統的體積較為龐大，並不適合在小型的動物中進行成像，所以在本論文中我們開發了頭戴式的微型成像系統，以便在自由移動的小鼠中對大腦進行 OCT 和 OCT 血管造影(Optical coherence tomography angiography, OCTA)成像，並在三種不同的生理條件下，研究小鼠大腦中血管的變化以得出生理狀態與腦部活動的關係。

聽覺是人類與生俱來，讓我們能夠與他人進行溝通交流，然而對於聽力受損或聽力喪失的管理是具有挑戰性，而且其症狀是不可逆的[14]。為了克服上述問題，已經開發了各種設備來增強聽力[15]，包括助聽器或植入人工電子耳。但對於內耳耳蝸系統受損的患者，即使用助聽器仍無法改善其症狀，取而代之的是植入人工電子耳，藉由電極傳遞訊號，直接刺激聽覺神經再傳至大腦而產生聽覺[16]，但是目前人工電子耳植入術主要依靠手術用顯微鏡，其成功率和手術時間仰賴於醫師的自身經驗[17]。所以我們開發了用於人類耳蝸成像之平台式 OCT 系統，作為一先導型研究其可在生物組織體內進行快速和非入侵性成像，來進一步探討此技術作為導引植入人工電子耳提供即時耳蝸結構三維影像之可行性，以利於未來大大改善醫生於術中植入人工電子耳的過程。



1.2 醫學影像技術

1.2.1 超音波成像技術(Ultrasound, US)

超音波成像透過使用探頭將超聲波脈衝發送到組織中，當經過不同密度的組織介面時，部分的能量會被反射回來，最後經由探頭偵測並生成影像[18]。超音波成像的原理類似於 OCT，主要區別在於此技術使用聲波而 OCT 利用光波，由於聲波的波長比光波長很多，所以超音波成像的影像解析度較差，但其成像深度是優於 OCT 的。由於超音波影像能即時獲得，因此還可以觀察人體內部器官的活動，其最廣泛應用於懷孕期間觀察胎兒，用來檢查胎兒的發育狀況，圖 1.1 為胎兒的超音波影像。



圖 1.1 胎兒臉部的超音波影像[19]

1.2.2 共軛焦顯微成像技術(Confocal microscopy, CM)

共軛焦顯微鏡利用逐點照明和空間針孔(Pinhole)，濾除樣品內非聚焦區域的背向散射光以獲得影像[2]。圖 1.2 為共軛焦顯微鏡的示意圖，光源的輸出透過光束分光器偏轉後，被物鏡聚焦到組織上，接著來自組織的背向散射訊號傳遞至光電二極體，而光電二極體前的針孔可以去除組織非聚焦區域的背向散射光，從而提高影像的品質。

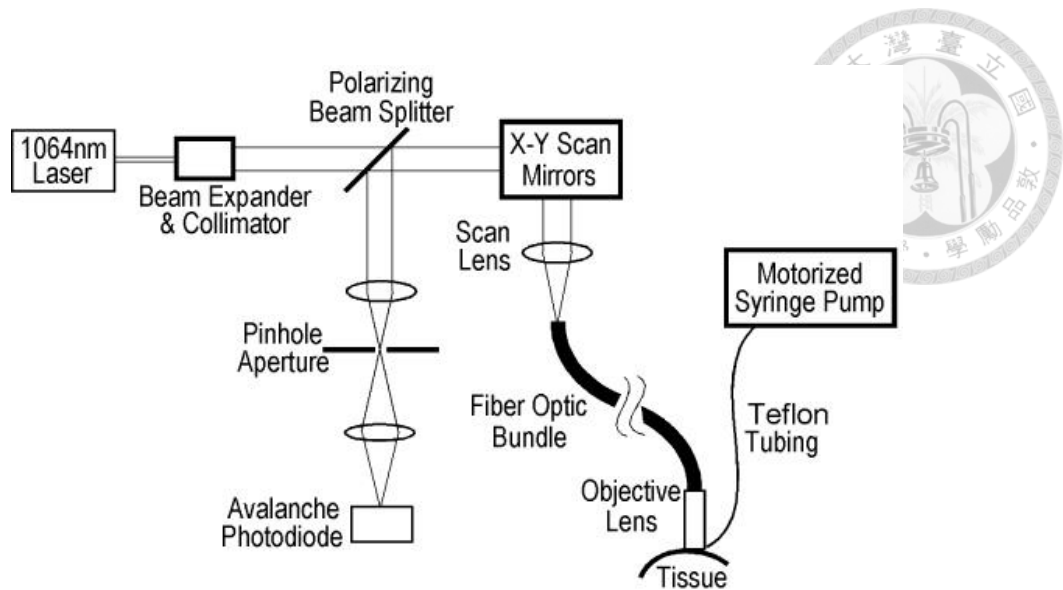


圖 1.2 共軛焦顯微鏡示意圖[20]

1.2.3 電腦斷層攝影(Computed tomography, CT)

電腦斷層攝影利用無數的 X 射線穿透人體後取得信號，再經由電腦運算處理後，重建出人體組織和器官的橫截面影像[3]，將看不到的病灶現出原形。醫學領域方面常用於頭部、頸部、胸部、腹部和癌症檢測，但 CT 掃描所使用的 X 射線存在輻射風險，所以並不適合應用在懷孕的婦女或尚在發育的小孩，圖 1.3 為 CT 檢查的人體肺部。



圖 1.3 人體肺部的電腦斷層掃描影像[21]



1.2.4 磁振造影(Magnetic resonance imaging, MRI)

磁振造影的原理是將人體置於高磁場的環境下，利用 RF 射頻激發體內的氫原子，使其產生共振，進而產生不同強度的訊號，最後經由電腦運算處理獲得影像 [22]，而這項技術常用於血管、軟組織及腫瘤的追蹤。與 CT 不同之處在於 MRI 是利用高磁場，在過程中並沒有使用到輻射線，所以並無輻射傷害的顧慮，但像是裝有心律調節器的患者，就不能進行 MRI 檢查，因為會受到磁場的干擾，圖 1.4 為磁振造影系統的示意圖。

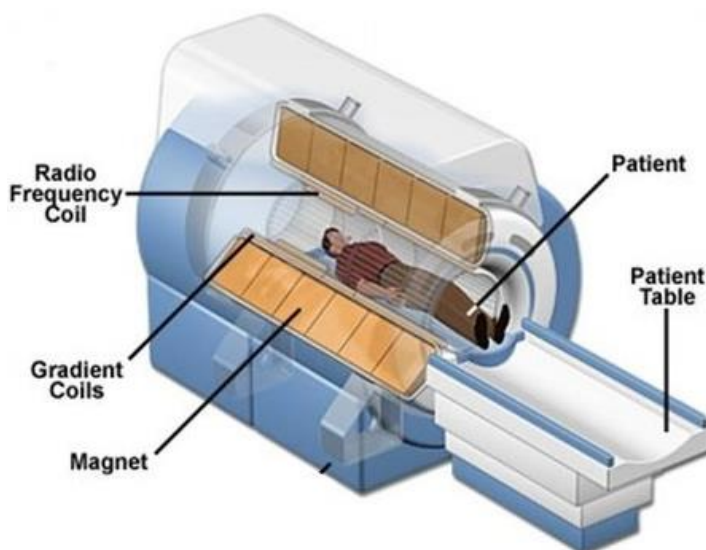


圖 1.4 磁振造影系統[23]

1.2.5 光學同調斷層掃描術(Optical coherence tomography, OCT)

光學同調斷層掃描術是一種類似超音波成像的光學技術，可以對生物組織進行非侵入性的成像，其利用了光的干涉原理並以低同調光源與干涉儀作為基本架構，在無額外螢光染料或顯影劑的情況下，接收來自生物組織的背向散射訊號，以重建其二維或三維的結構[5, 6]，影像解析度約為 1~10 μm 。自 1991 年首次提出 OCT 以來[5]，OCT 已經廣泛應用於醫學領域，尤其是在眼科臨床的診斷[24, 25]，圖 1.5 為人類正常視網膜的 OCT 影像。

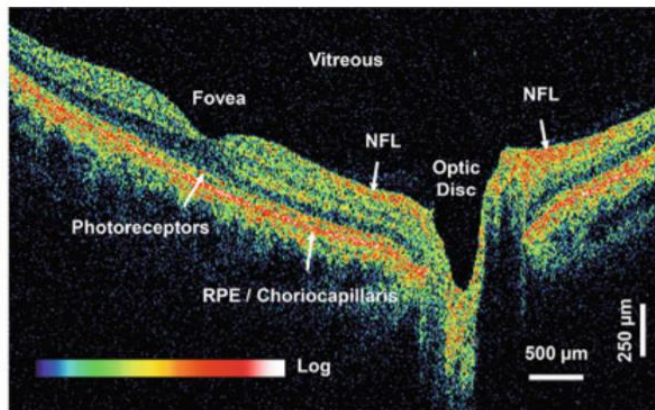
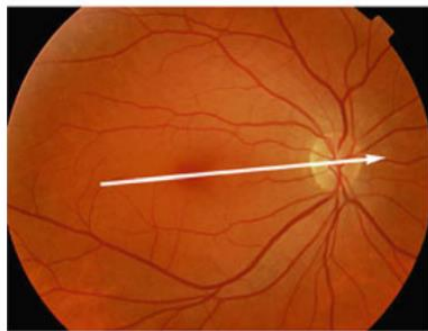


圖 1.5 人類正常視網膜的 OCT 影像[26]

以上所提及的每項醫學影像技術都各有其優缺點，圖 1.6 為上述五種醫學影像技術的比較，從圖中可以發現 OCT 超越共軛焦顯微成像的穿透深度，也彌補了超音波成像、CT 和 MRI 在解析度的不足，其中將圖 1.6 的詳細資訊製作成表 1.1。

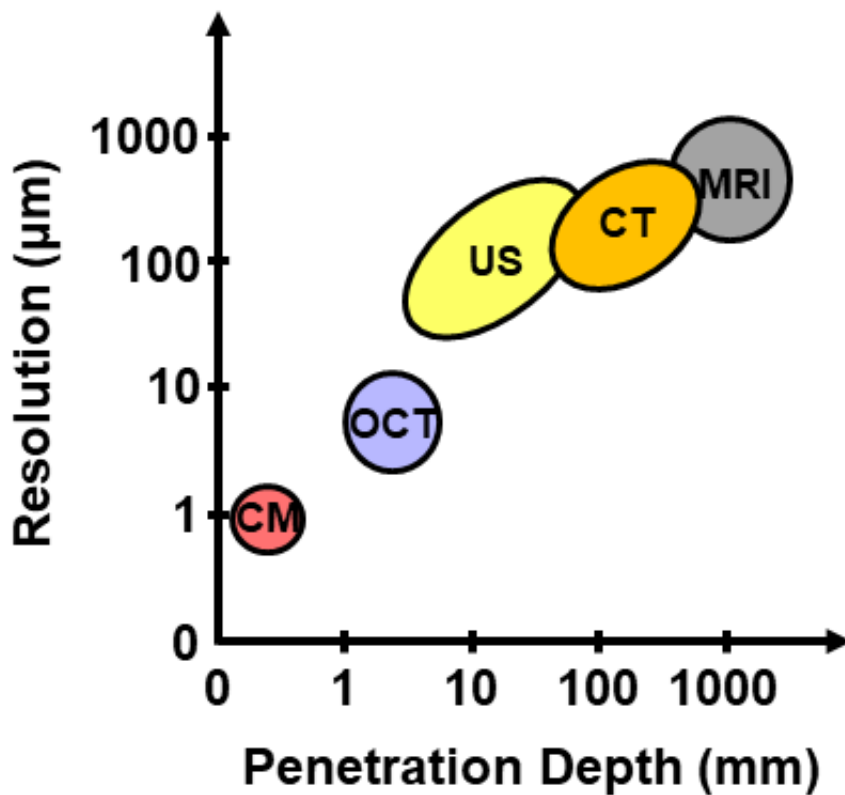


圖 1.6 醫學影像技術的比較

表 1.1 醫學影像技術的比較

Medical imaging technique	Imaging resolution	Depth penetration
US	100 μm	0.1~10 cm
CM	0.1~1 μm	0.1~1 mm
CT	~ mm	> 10 cm
MRI	~ mm	> 10 cm
OCT	1~10 μm	1~3 mm

1.3 微型化 OCT 系統

近年來由於微型化 OCT 設備的可攜性和靈活性，這些優勢有助於研究人員以自由的角度和位置來掃描樣品，其是一項非常流行的研究領域，此外 OCT 系統的功能也可以透過不同的設計來改變，例如用於掃描人類視網膜的手持式 OCT[10]、用於掃描人類鼓膜的內視鏡式 OCT[7]如圖 1.7 所示和用於動物實驗的穿戴式 OCT[27]等。



圖 1.7 用於插入耳道的內視鏡式 OCT 系統[7]

由於這些微型化 OCT 設備比傳統 OCT 重量更輕，所以某些光學元件並不適用，因此研究人員需要在系統尺寸和影像品質之間進行取捨。在設計系統的掃描儀

方面，通常使用振鏡掃描儀 (Galvanometer scanner, GS)[8] 或微機電系統 (Microelectromechanical systems, MEMS) 掃描儀[9] 進行樣品上的掃描，首先振鏡掃描儀是利用磁場來控制 OCT 系統中掃描儀的反射鏡角度和掃描頻率。而 MEMS 掃描儀的驅動原理主要分為三種，分別是靜電式致動 (Electrostatic actuation)、電磁式致動 (Electromagnetic actuation) 和壓電式致動 (Piezoelectric actuation)，其中靜電式致動是最常見的技術，因為其具有小尺寸、製造容易和長時間穩定等優點，所以 MEMS 掃描儀更適合應用在需要小角度和高頻率掃描的微型化 OCT 設備，如探頭和內視鏡等。

在設計透鏡方面，小直徑透鏡或梯度折射率 (Gradient index, GRIN) 透鏡[28] 是微型化 OCT 中的首選，如圖 1.8 所示。其中，梯度折射率材料是一種非均質的材料，其結構和組成在材料內按一定規律連續變化，從而使折射率也相應地呈連續變化，梯度折射率透鏡也具有聚焦光束的功能，直徑可以設計得非常小，以減少 OCT 系統的體積和重量。

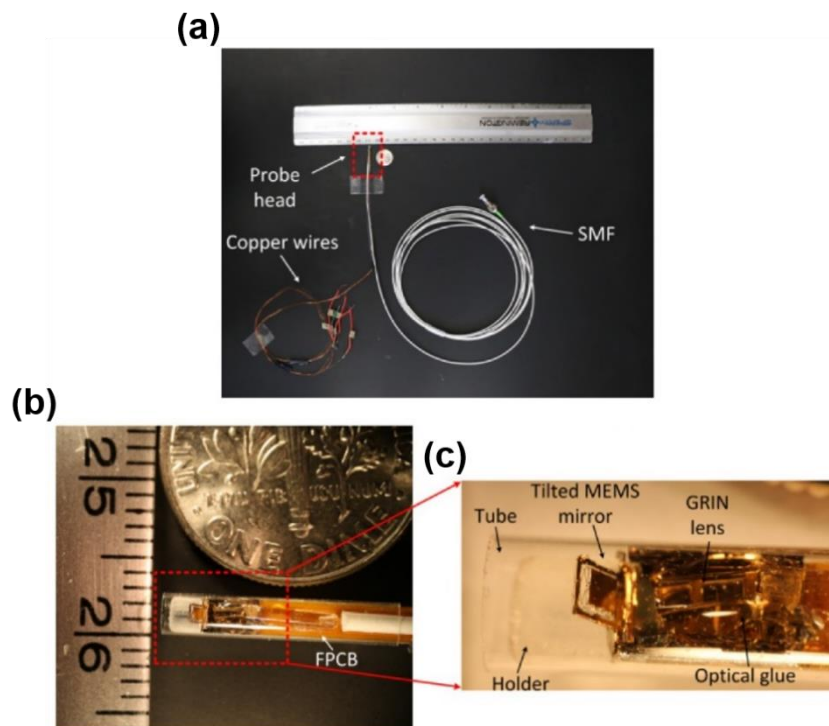


圖 1.8 基於 MEMS 掃描儀和 GRIN 透鏡的探頭式 OCT[11]



1.4 OCT 血管造影(OCT angiography, OCTA)

OCTA[29-31]是一種非侵入性的成像技術，其是 OCT 技術發展上的新興與延伸領域，以 OCT 影像作為基底，再利用演算法將血管一一呈現。OCTA 主要原理是藉由在同一個位置進行多次掃描，然後比較每次掃描的訊號變化，並將有變化的結構突顯出來，而血管照影就是將血流變化突顯出來，以觀察生物組織中血管分布的情形如圖 1.9 所示。與傳統的螢光血管造影(Fluorescein angiography)和循血綠血管造影(Indocyanine green angiography)技術相比，OCTA 在無外加顯影劑的情況下顯示活體的血管網絡，也能即時提供腦血流(Cerebral blood flow, CBF)[32]資訊，避免了部分患者可能因使用了顯影劑而引發呼吸困難或昏厥等不適反應，此技術已經廣泛應用於各種生物醫學領域，如眼科[33]、腫瘤科[34]和神經科[35]等等。

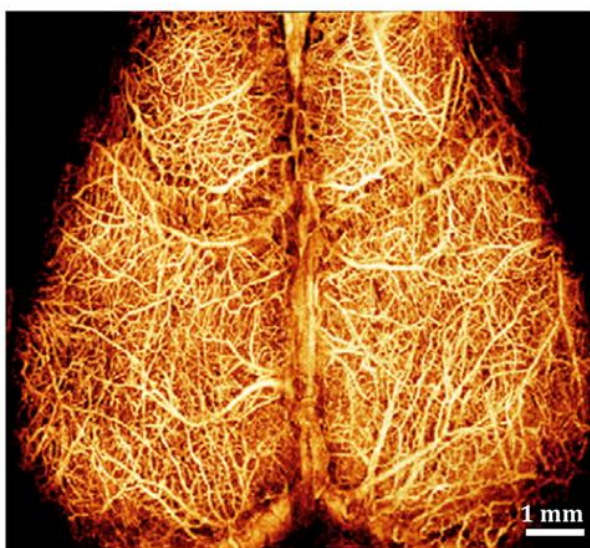


圖 1.9 小鼠大腦皮層的 OCTA 影像[35]

1.5 人工電子耳

一開始先簡單介紹人類耳朵的構造如圖 1.10 所示，主要可分為外耳(Outer ear)、中耳(Middle ear)和內耳(Inner ear)三個部份，連接聽覺神經至大腦構成了人類的聽覺系統[36]。外耳由耳廓(Auricle)和耳道(External auditory meatus)所組成，其中耳廓收集聲波並透過耳道放大訊號傳遞到鼓膜(Tympanic membrane)。當聲波撞擊鼓膜

時，會引起鼓膜的振動接著傳入三塊聽小骨(Auditory ossicles)，分別為錘骨(Malleus)、鉗骨(Incus)及鐙骨(Stapes)，鐙骨連接至卵圓窗(Oval window)，所以聲音由此傳入內耳，而由鼓膜、三塊聽小骨和卵圓窗組成了中耳系統。內耳主要由前庭(Vestibule)、半規管(Semicircular canal)和耳蝸(Cochlea)組成，前庭無聽覺細胞，其與半規管維持身體的平衡，耳蝸是聽力最重要的部位也是本論文研究之主題，其有數以千計的聽覺毛細胞，可將接收到的液體流動及振動轉換成神經刺激，最後這些神經訊號在腦部會被轉成為聲音。

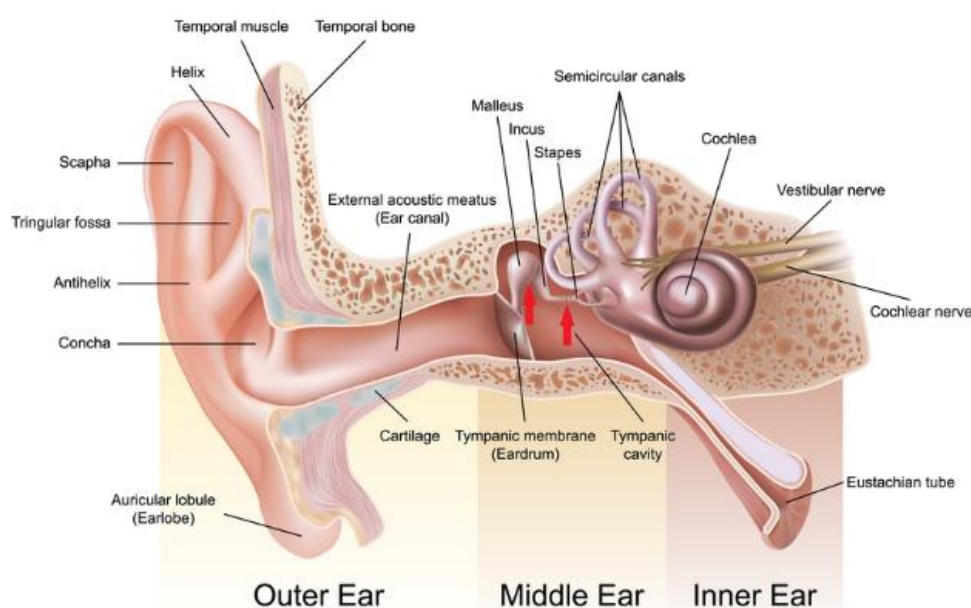


圖 1.10 人類耳朵構造之示意圖[36]

大多數聽障患者都是由於耳蝸的毛細胞先天發育不良或受損造成[37]，但一般助聽器只有放大外界音量的功能，仍須藉由不良的毛細胞傳遞訊號，因此助聽器強化聽能的效果受到影響[38]。取而代之的是植入人工電子耳(Cochlear implant)，藉由在耳蝸內植入電極越過發育不良或受損的毛細胞，直接刺激聽覺神經再傳至大腦而產生聽覺[39]。人工電子耳的主要構造分為兩大部分如圖 1.11 和圖 1.12 所示，一部分為體外配戴裝置，包含語音處理器(Processor)、訊號發射器(Transmitter)和麥克風(Microphone)，需要隨身配戴以維持聽力；另一部分為耳內植入裝置，包含耳蝸內的電極束(Electrodes)和訊號接收器(Receiver)，其需透過外科手術植入體內。所



以當外界聲音經由麥克風接收後，傳遞至語音處理器，將訊號作過濾、放大及數位化等處理，並透過訊號發射器與接收器之感應線圈相互感應，其將電子訊號傳至植入的電極，直接刺激聽覺神經而產生聽覺。

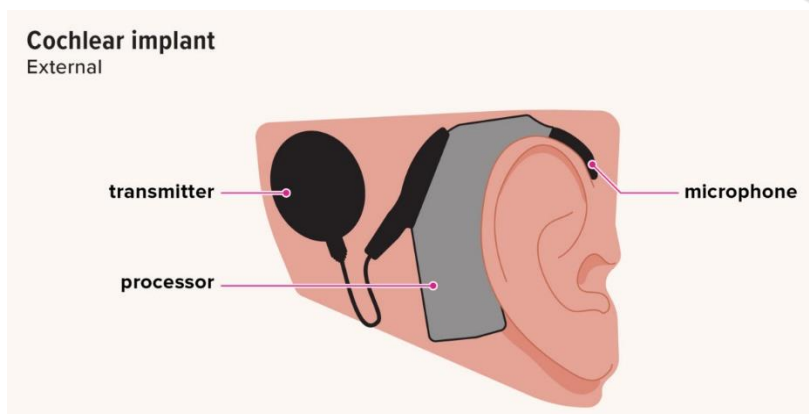


圖 1.11 人工電子耳的體外配戴裝置[40]

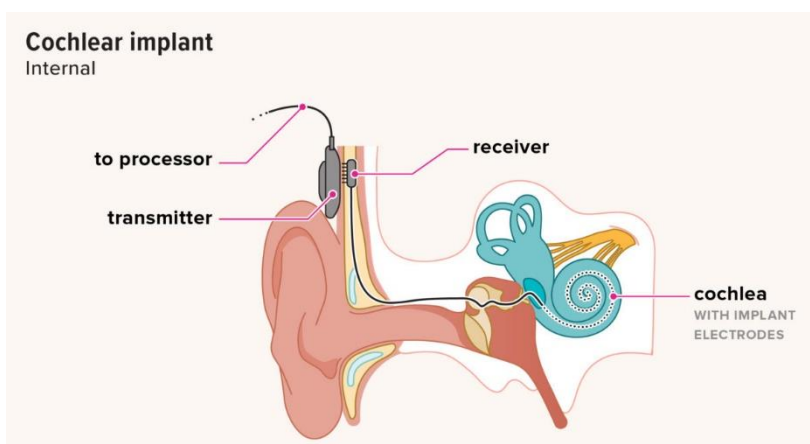


圖 1.12 人工電子耳的體內植入裝置[40]

1.6 論文架構

此論文的內容安排如下，第一章討論目前常見的醫學影像技術及其優缺點，以及 OCTA 原理、微型化 OCT 系統的相關介紹及人工電子耳構造，第二章探討光學同調斷層掃描術的演進及原理，以及光機電掃描儀的種類，第三章為兩套成像系統的實驗架構及方法，第四章為實驗結果，最後第五章為結論及未來展望。

第二章 光學同調斷層掃描術原理



2.1 光學同調斷層掃描術簡介

光學同調斷層掃描術是在 1991 年由麻省理工學院的 J. G Fujimoto 教授等學者所提出，是可用於醫學的光學成像技術[5]。OCT 藉由接收來自生物組織的背向散射和參考端反射鏡之間所產生的干涉訊號，並對檢測到的干涉訊號進行處理，以重建生物組織的結構資訊。透過使用寬頻的光源，OCT 能夠即時提供組織結構的二維或三維影像，而影像解析度為 1~10 μm [41]，由於 OCT 的高解析度和快速成像速度，其已廣泛應用於各種生物醫學領域，包括眼科[42]、皮膚科[43]、牙科[44]和腸胃科[45]等。

2.2 光學同調斷層掃描術發展

OCT 系統的基本架構為低同調光源和干涉儀，透過移動參考端位置，與樣品端的背向散射光進行干涉，而當干涉儀中樣品端與參考端的光程差(Optical path difference, OPD)在光源之同調長度內時，就會產生干涉信號。

初期的 OCT 系統架構為時域式光學同調斷層掃描術(Time-domain OCT, TD-OCT)[5]，其需要機械地方式移動參考端中的反射鏡以進行掃描，從而影響系統的掃描速度。因此 A. F. Fercher 教授等人在 1995 年提出傅立葉域光學同調斷層掃描術(Fourier-domain OCT, FD-OCT)[46]，不用持續移動參考端的位置，也能夠在樣品端中沿著軸向方向進行掃描，樣品結構的深度資訊藉由傅立葉轉換就能獲得，因此成像速度大幅地提升，系統靈敏度也獲得良好的改善[47]。

目前 OCT 系統的架構多以 FD-OCT 為基礎進行開發，然而 FD-OCT 主要分為兩種類型，第一種為頻域式光學同調斷層掃描術(Spectral-domain OCT, SD-OCT)，使用寬頻光源與光譜儀(Spectrometer)接收光訊號，另一種為掃頻式光學同調斷層掃描術(Swept-source OCT, SS-OCT)，使用掃頻式光源與平衡式光接收器(Balanced



detector)來接收干涉訊號。

2.2.1 時域式光學同調斷層掃描術(TD-OCT)

圖 2.1 為時域式光學同調斷層掃描術的系統架構，其工作原理為將光源所發出的光經過分光器(Beam splitter, BS)分成兩道光，分別通過樣品端(Sample arm)和參考端(Reference arm)，透過機械式調整參考端中的反射鏡，使樣品端和參考端之間的光程差(OPD)相匹配，從而產生不同時間點的干涉訊號，然後接收器(Detector)接收頻譜訊號，最後經由電腦運算處理就能夠重建出樣品內部的深度結構影像，如之前所述，由於需要持續移動參考端，使得 TD-OCT 系統的成像速度和靈敏度受到限制。

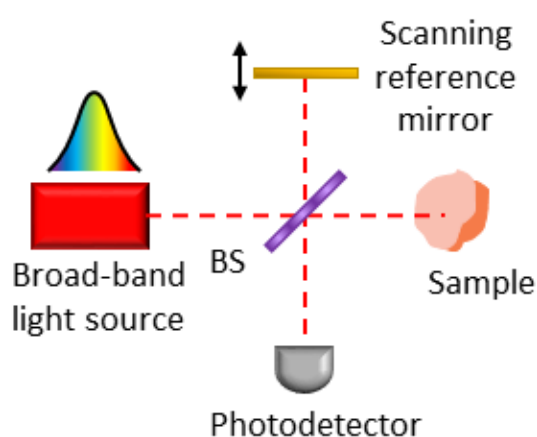


圖 2.1 時域式光學同調斷層掃描術系統示意圖[48]，BS:分光器

2.2.2 頻域式光學同調斷層掃描術(SD-OCT)

頻域式光學同調斷層掃描術是利用包含不同波長的寬頻光源，不同於 TD-OCT，樣品端和參考端之間的距離固定不變，來自樣品端的背向散射光與參考端的反射光發生干涉，而干涉頻譜訊號被光柵(Grating)分為不同的波長，最後由光譜儀中的接收器接收不同波長的訊號，圖 2.2 為頻域式光學同調斷層掃描術的系統架構。

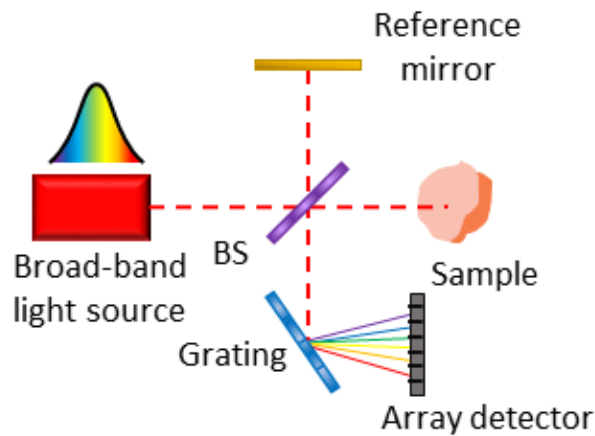


圖 2.2 頻域式光學同調斷層掃描術系統示意圖[48]，BS:分光器

2.2.3 掃頻式光學同調斷層掃描術(SS-OCT)

不同於 SD-OCT，掃頻式光學同調斷層掃描術採用掃頻式光源，其光源的輸出能夠在極短時間內依序發射不同的波長。因為樣品會有不同的深度結構而產生相對應的光程差，進而調變出干涉頻譜，最後由接收器接收干涉頻譜而不是光譜儀，以重建出樣品內部的深度結構影像，圖 2.3 為掃頻式光學同調斷層掃描術的系統架構。

與 SD-OCT 相比，由於 SS-OCT 使用掃頻式光源，所以具有更快的成像速度，此外干涉訊號直接由接收器檢測，而不是透過光柵和透鏡聚焦在接收器上，這使得 SS-OCT 系統在尺寸上通常能做到更小。

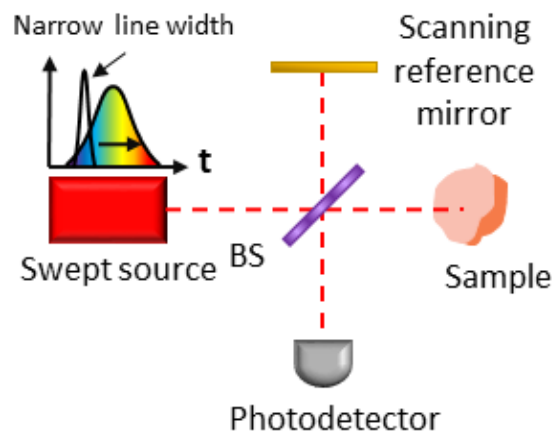


圖 2.3 掃頻式光學同調斷層掃描術系統示意圖[48]，BS:分光器



2.3 低同調干涉儀(Low coherence interferometry)

OCT 系統以低同調干涉儀作為基本架構，又以麥克森(Michelson)干涉儀最為常見，如圖 2.4 所示，分光器(Beam splitter, BS)將光源的入射光束分成樣品端和參考端，並將這兩端的反射光耦合在一起，最後產生的干涉訊號由接收器接收。

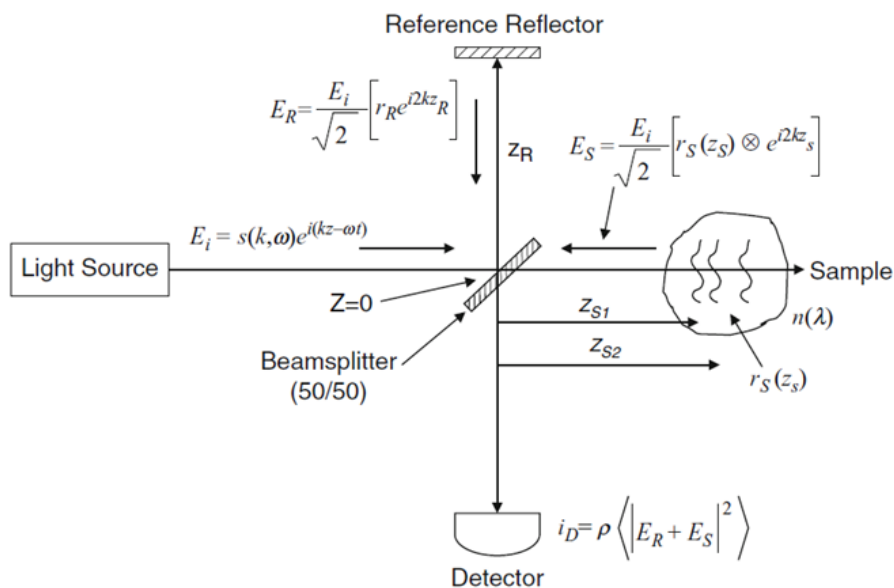


圖 2.4 麥克森(Michelson)干涉儀示意圖[6]

分光器前入射光的電場為 E_i ，穿過參考端反射鏡的電場為 E_R ，樣品端中物體背向散射或反射的電場為 E_S ，藉由接收器將干涉光訊號轉換為電訊號，其訊號強度 $I_D(k, \omega)$ 與總電場平方成正比，可表示為方程式 2.1:

$$I_D(k, \omega) = \frac{\rho}{2} \langle |E_R + E_S|^2 \rangle = \frac{\rho}{2} \langle (E_R + E_S)(E_R + E_S)^* \rangle \quad (2.1)$$

其中 $k = 2\pi/\lambda$ 為波數， $\omega = 2\pi\nu$ 為角頻率， ρ 為接收器靈敏度(安培/瓦特)。更詳細地說， $I_D(k, \omega)$ 可以表示為方程式 2.2:

$$I_D(k, \omega) = \frac{\rho}{2} \left\langle \left| \frac{s(k, \omega)}{\sqrt{2}} r_R e^{i(2kz_R - \omega t)} + \frac{s(k, \omega)}{\sqrt{2}} \sum_{n=1}^N r_{Sn} s(k, \omega) e^{i(2kz_{Sn} - \omega t)} \right|^2 \right\rangle \quad (2.2)$$

其中 $s(k, \omega)$ 為電場的強度， r_R 為反射鏡的電場反射率， z_R 為分光器至反射鏡的距離， r_{Sn} 為樣品第 n 層的電場反射率， z_{Sn} 為分光器至樣品第 n 層的距離。

由於方程式 2.2 中 ω 的頻率振盪速度比接收器積分時間快很多，所以可以不用



考慮 ω ，可得方程式 2.3:

$$\begin{aligned}
 I_D &= \frac{\rho}{4} [S(k)(R_R + R_{S1} + R_{S2} + \dots)] \\
 &+ \frac{\rho}{4} [S(k) \sum_{n=1}^N \sqrt{R_R R_{Sn}} (e^{i2k(z_R - z_{Sn})} + e^{-i2k(z_R - z_{Sn})})] \\
 &+ \frac{\rho}{4} [S(k) \sum_{n \neq m=1}^N \sqrt{R_{Sn} R_{Sm}} (e^{i2k(z_{Sn} - z_{Sm})} + e^{-i2k(z_{Sn} - z_{Sm})})] \quad (2.3)
 \end{aligned}$$

其中 $S(k)$ 為光源頻譜的強度， R_R 為反射鏡的反射率， R_S 為樣品的反射率， R_{Sn} 為樣品第 n 層的反射率， R_{Sm} 為樣品第 m 層的反射率。結合 Euler's formula，方程式 2.3 可以化簡為下列等式:

$$\begin{aligned}
 I_D &= \frac{\rho}{4} [S(k)(R_R + R_{S1} + R_{S2} + \dots)] \text{ "DC terms"} \\
 &+ \frac{\rho}{2} [S(k) \sum_{n=1}^N \sqrt{R_R R_{Sn}} (\cos[2k(z_R - z_{Sn})])] \text{ "Cross-correlation terms"} \\
 &+ \frac{\rho}{4} [S(k) \sum_{n \neq m=1}^N \sqrt{R_{Sn} R_{Sm}} (\cos[2k(z_{Sn} - z_{Sm})])] \text{ "Auto-correlation terms"} \quad (2.4)
 \end{aligned}$$

從方程式 2.4 得知，干涉頻譜是由直流項(DC terms)、干涉項(Cross-correlation terms)及自干涉項(Auto-correlation terms)所組成。直流項為一常數項，代表反射光強度的總和，會在光接收器中被濾除掉，而直流項的大小與來自參考端和樣品端中不同層的反射率之總和成正比。干涉項為 OCT 成像中最重要的部分，取決於參考端與樣品端之間的光程差及所使用光源的頻譜，干涉項的大小與樣品中不同層的反射率之平方根成正比，所以通常小於直流項。自干涉項為樣品間不同深度的反射訊號所形成的干涉，會導致 OCT 系統中偽影(Artifacts)[49]的發生，藉由仔細地調整樣品內部的聚焦位置，使得來自樣品表面的強反射訊號最小化，或者也可以透過調整參考端的反射訊號以增加干涉項。

假設實際光源遵循高斯函數分佈並與角頻率 ω 變量無關， $S(k)$ 可以表示為方程式 2.5:

$$S(k) = \langle |s(k, \omega)|^2 \rangle = \frac{1}{\Delta k \sqrt{\pi}} e^{-\left[\frac{(k-k_0)}{\Delta k}\right]^2} \quad (2.5)$$

接著將 $S(k)$ 進行傅立葉轉換為函數 $\gamma(Z)$ 如方程式 2.6 所示:



$$S(k) = \frac{1}{\Delta k \sqrt{\pi}} e^{-\left[\frac{(k-k_0)}{\Delta k}\right]^2} \xrightarrow{\text{Fourier transform}} \gamma(Z) = e^{-z^2 \Delta k^2} \quad (2.6)$$

兩者之間的關係如圖 2.5 所示， l_c 為光源的同調長度， Δk 為光源的波數頻寬， k_0 為光源的中心波數。

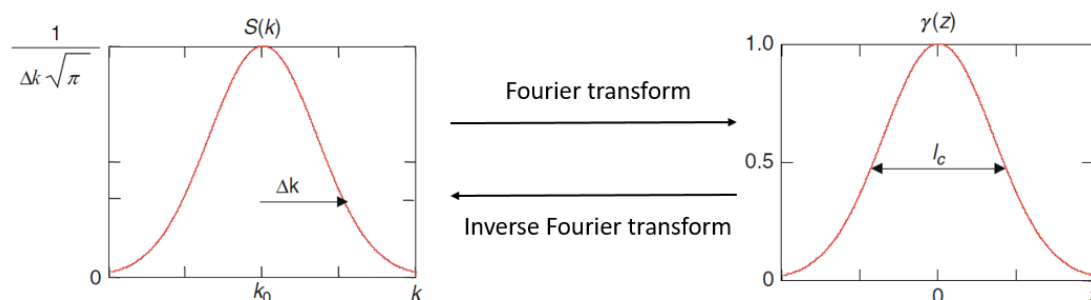


圖 2.5 以傅立葉轉換描述 $S(k)$ 和 $\gamma(Z)$ 關係之示意圖 [6]

2.4 光學同調斷層掃描術系統特性

2.4.1 軸向解析度 (Axial resolution)

OCT 系統的軸向解析度定義為光源的同調長度 l_c ，如圖 2.5 所示，可以表示為方程式 2.7:

$$\text{Axial resolution} = l_c = \frac{2\sqrt{\ln(2)}}{\Delta k} = \frac{2\ln(2)}{\pi} \frac{\lambda_0^2}{\Delta \lambda} \quad (2.7)$$

其中 λ_0 為光源的中心波長， $\Delta \lambda$ 為光源頻譜的半峰全寬 (Full width at half maximum, FWHM)。從方程式 2.7 可以看出軸向解析度與光源頻寬成反比，與光源中心波長成正比，圖 2.6 為不同中心波長的光源與軸向解析度的曲線圖。

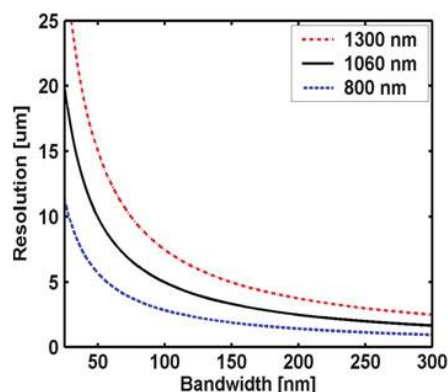


圖 2.6 不同中心波長的光源與軸向解析度的關係 [26]



2.4.2 橫向解析度(Lateral resolution)

OCT 系統的橫向解析度與一般顯微鏡相同，其會影響二維或三維的影像，與聚焦透鏡參數和光束直徑有關，可以表示為方程式 2.8:

$$\text{Lateral resolution} = \frac{4\lambda_0 f}{\pi d} \quad (2.8)$$

其中 f 為聚焦透鏡的焦距， d 為聚焦透鏡上入射光束的直徑。橫向解析度也可以根據聚焦透鏡的數值孔徑(Numerical aperture, NA)定義，可以表示為方程式 2.9:

$$\text{Lateral resolution} = 0.37 \frac{\lambda_0}{NA} \quad (2.9)$$

2.4.3 景深(Depth of field, DOF)

除了橫向解析度，OCT 系統的景深也與聚焦透鏡的數值孔徑有關，其可以表示為方程式 2.10:

$$\text{DOF} = \frac{0.221\lambda}{\sin^2\left[\frac{\sin^{-1}(NA)}{2}\right]} \quad (2.10)$$

當聚焦透鏡的數值孔徑愈小，OCT 系統的景深愈深但相對的影像解析度也愈差，如圖 2.7 所示不同波長的景深與橫向解析度的關係。

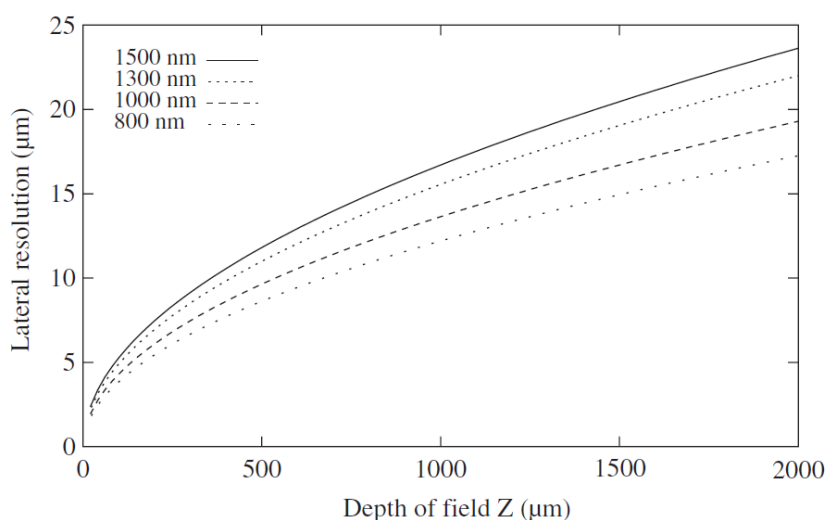


圖 2.7 不同波長的景深與橫向解析度的關係[50]



2.4.4 視野(Field of view, FOV)

OCT 成像的橫向視野可以藉由簡單的幾何光學計算，其取決於聚焦透鏡和掃描儀系統，可以表示為方程式 2.11。

$$FOV_{lateral} = 2 \cdot f \cdot \theta_{max} \quad (2.11)$$

其中 θ_{max} 為掃描儀的最大掃描角度。最後，第 2.4 節所提及的光學同調斷層掃描術系統特性如圖 2.8 所示。

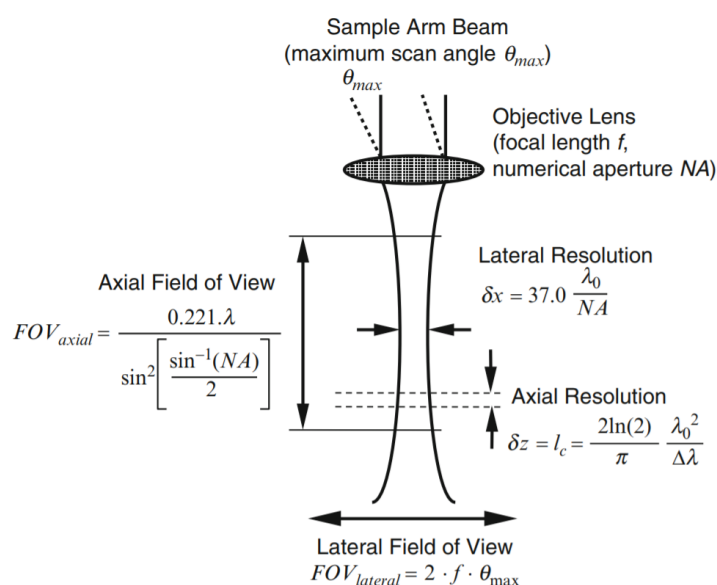


圖 2.8 一般 OCT 系統樣品端的光學元件示意圖[6]

2.5 光機電掃描儀

光機電掃描儀技術相當成熟且能在日常生活中看到其身影，例如條碼掃描、螢幕投影、雷射製造和光學同調斷層掃描術(Optical coherence tomography, OCT)[5]等等，其中振鏡掃描儀 (Galvanometer scanner, GS)[51] 和微機電系統 (Microelectromechanical systems, MEMS)掃描儀[52, 53]因其掃描速度穩定和解析度佳而被廣泛使用。

在生物醫學應用領域中，大多數 OCT 系統仍然使用振鏡掃描儀來進行樣品上的掃描，如今 OCT 發展趨勢逐漸微型化，然而振鏡掃描儀體積相對較龐大，其影



響 OCT 系統整體的大小，掃描頻率也比 MEMS 掃描儀緩慢許多，因此在開發 OCT 系統中 MEMS 掃描儀漸漸取代了振鏡掃描儀，特別是往可攜式系統的發展努力中 [54]。

2.5.1 振鏡掃描儀(Galvanometer scanner, GS)

振鏡掃描儀通常利用閉迴路(Close-loop)系統將反射鏡定位到指定的機械角度，本身具有回授控制系統可以提高響應的穩定性，對外界的干擾也有一定抗性，其掃描速度取決於振鏡功率和反射鏡的轉動慣量。最初，振鏡掃描儀採用動鐵式致動(Moving iron actuation)的設計，透過排斥磁力提供力矩以旋轉反射鏡，但由於轉動軸的磁飽和特性，其掃描頻率受到限制[51]，動鐵式致動的振鏡掃描儀如圖 2.9 所示。

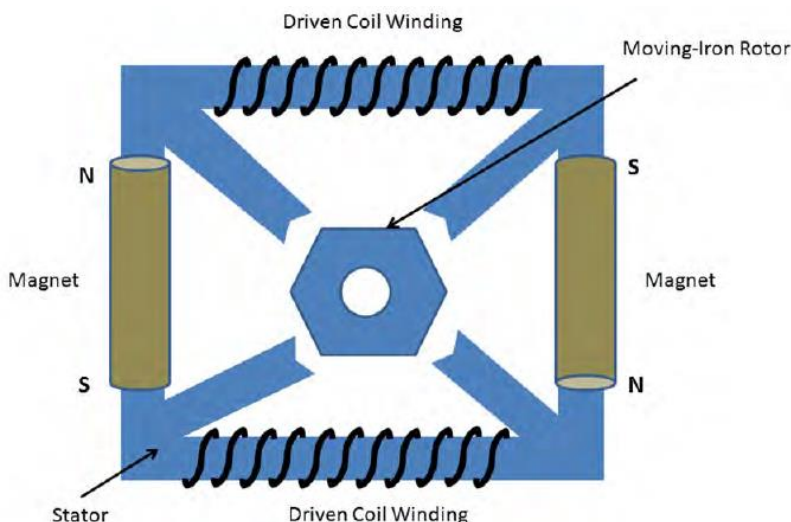


圖 2.9 動鐵式致動的振鏡掃描儀示意圖[55]

2.5.2 微機電系統(Microelectromechanical systems, MEMS)掃描儀

致動器可定義為受了化學能、熱能、電能和機械能等能量而產生相對應運動的元件，而運動的形態又可以是彎曲、旋轉、形變、直線位移等。其中靜電式致動(Electrostatic actuation)在 MEMS 掃描儀最為普及，因為製造上更容易與 CMOS 相

兼容，又以梳狀致動器(Comb-drive actuator)[56]最為常見，如圖 2.10 所示。其原理為利用大量交叉排列的梳狀電極做為電容的平行板，當加偏壓於梳狀電極時，可產生靜電吸引力，進而產生位移。這種致動器結構在製造上更容易微小化，也是本篇論文所採用的 MEMS 掃描儀，因此適合用於內視鏡(Endoscope)[57]和探頭(Probe)[58]中。

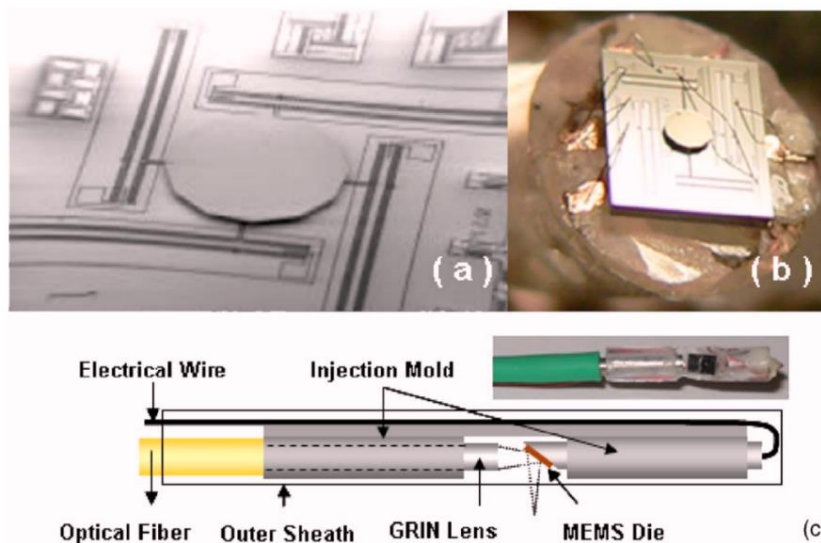


圖 2.10 (a)兩軸 MEMS 反射鏡的掃描電子顯微鏡(Scanning electron microscope, SEM)影像、(b)掃描儀的光學顯微照片和(c)探頭示意圖和照片[58]

電磁式致動(Electromagnetic actuation)是以電場變化所產生的磁力變化來改變結構之位移量或形變量，其可分為兩大類型，一種為動圈式致動(Moving coil actuation)，另一為動磁式致動(Moving magnet actuation)。第一種設計如圖 2.11 所示，當電流通過線圈時，對應扭轉懸臂軸之力矩為 $T = iBl_1l_2n$ ，其中 i 為電流大小， B 為磁場密度， l_1 為磁鐵鄰近線圈的長度， l_2 為線圈至扭轉懸臂軸的距離， n 為線圈數目。相對於外加磁場方向，電流方向會決定此力矩方向，最後產生鏡面旋轉角度的改變。

對於第二種設計，於掃描儀上沉積如鎳(Ni)和鐵(Fe)等磁性材料的薄膜，當此薄膜已有磁力與外加磁力及結構之彈性力等力達到力平衡時，會使微結構產生平面的形變[59]，如圖 2.12 所示。

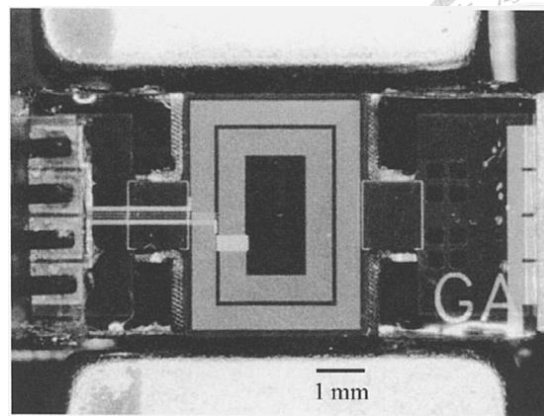
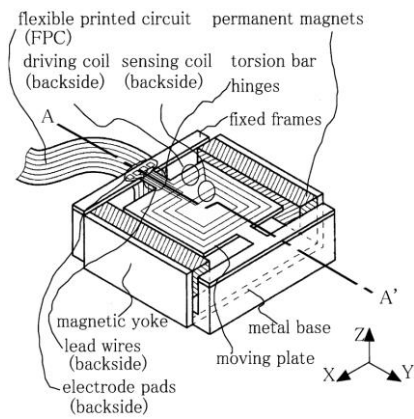


圖 2.11 動圈式致動的掃描儀示意圖與 SEM 影像[60]

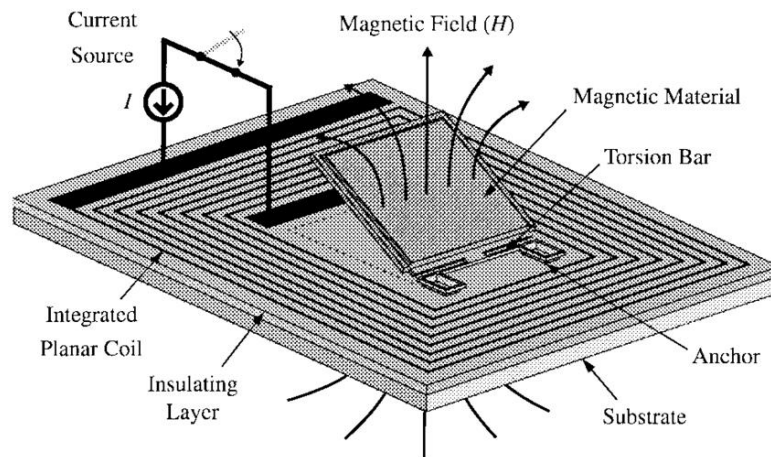


圖 2.12 動磁式致動的掃描儀示意圖[59]

壓電式致動(Piezoelectric actuation)的原理是利用壓電效應，壓電材料如鋇鈦酸鉛(Lead zirconate titanate, PZT)可以轉換機械能為電能，當施加力量於壓電材料時，會使壓電材料產生形變，並使晶體表面的正負電極間形成電位差，以控制掃描的角度[61]，如圖 2.13 所示。但由於壓電陶瓷材料的薄膜在蝕刻與鍍膜技術上有相當大的挑戰，相較於靜電和電磁這兩種致動方式，壓電式致動在 MEMS 掃描儀上是較少被使用的。

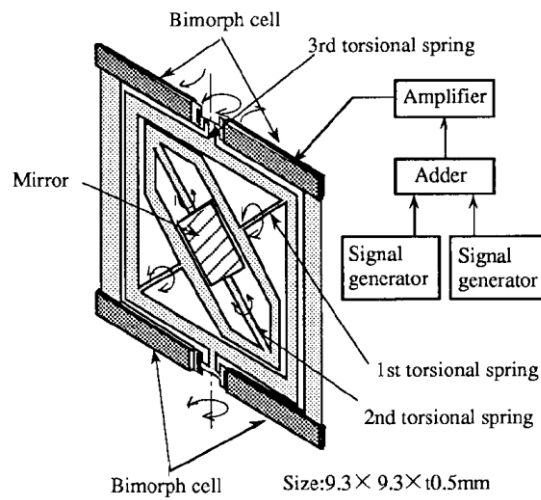


圖 2.13 壓電式致動的掃描儀示意圖[61]

熱電式致動(Thermal actuation)是由雙層材料所形成的懸臂結構，此結構是將雙層材料經由溼蝕刻釋放後會因殘留應力關係而產生的，其運作原理是當溫度變化時，材料之間因熱膨脹係數的差異，產生相對應體積的改變，因此造成懸臂彎曲或形變[62]，如圖 2.14 所示。

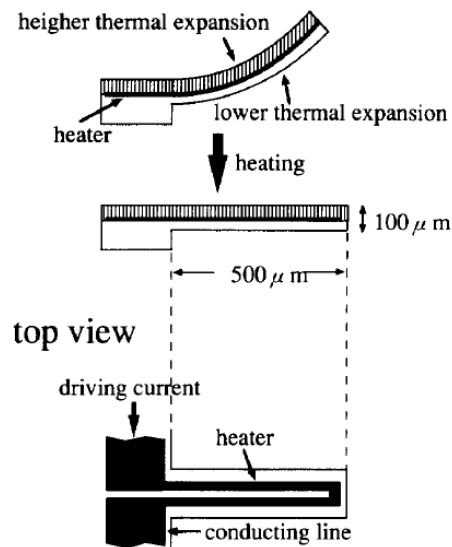


圖 2.14 熱電式致動的掃描儀示意圖[62]

第三章 實驗架構及方法



3.1 鼠腦成像裝置 OCT 系統架設

圖 3.1 為本論文用於鼠腦成像的 OCT 系統架構，採用基於微機電系統 (Microelectromechanical systems, MEMS) 可調式的垂直共振腔面射型雷射 (Vertical cavity surface emitting laser, VCSEL) 之掃頻式光源 (SL134050, Thorlabs, Inc.)，其中心波長為 1310 nm，掃描速率為 400 kHz，頻寬為 95 nm。

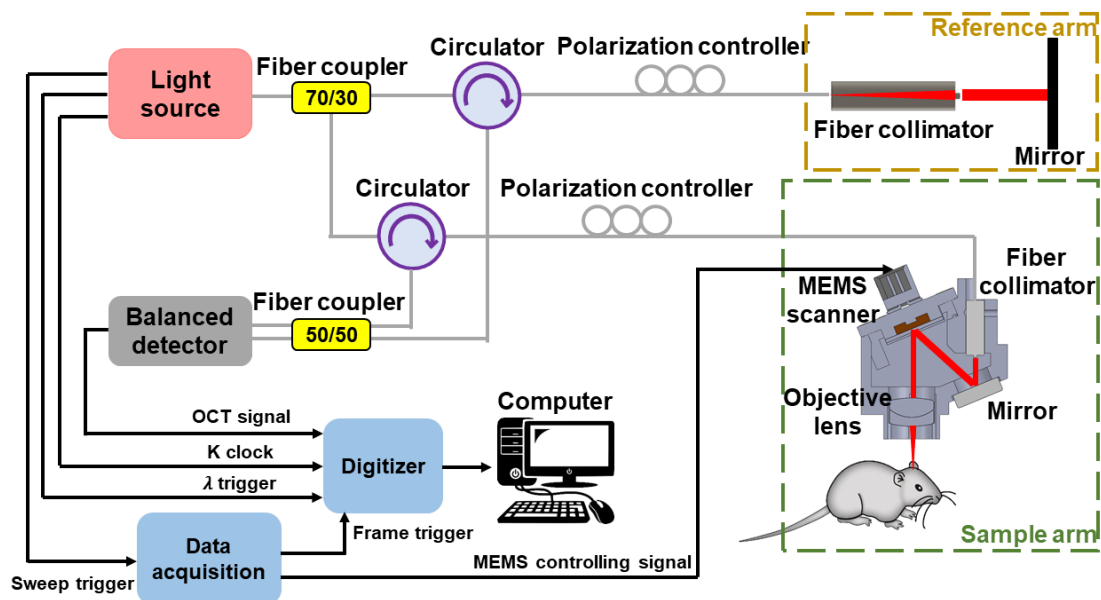


圖 3.1 鼠腦成像裝置的 OCT 系統架構圖

掃頻式光源的輸出連接至一個 70/30 分光比的光纖耦合器 (Fiber coupler)，將入射光分成兩部分，一道光進入樣品端 (Sample arm)，另一道光到參考端 (Reference arm)，透過二個循環器 (Circulator) 和一個 50/50 分光比的光纖耦合器，接收來自樣品端的背向散射光及參考端的反射光，兩者所產生的干涉訊號傳遞至頻寬為 350 MHz 之平衡式光接收器 (Balanced detector, PDB430C-AC, Thorlabs, Inc.)，然後再連接至高速數位器 (High-speed digitizer, ATS9371, AlazarTech) 轉換為電訊號，最後電腦對數據進行處理後可以重建樣品的結構資訊。



3.2 鼠腦成像裝置樣品端設計

3.2.1 樣品端元件

3.2.1.1 光纖準直器(Fiber collimator)

在 OCT 系統中通常使用單一透鏡來達成準直的平行光束，但是光纖出光處與透鏡之間必須有特定的距離(透鏡後焦距)才能達成此目的，在後續對光束準直的步驟上較具挑戰性，由於透鏡體積較大也並不適合用於鼠腦上。因此我們使用了光纖準直器(Fiber collimator, AC Photonics, Inc.)來解決此問題，其結合了光纖和梯度折射率透鏡(Gradient index lens, GRIN lens)以產生平行光束，這種元件的優勢在於其尺寸夠小，所以更能廣泛應用在微型化的 OCT 設備中。在本研究中我們使用有著光束直徑為 0.51 mm 的光纖準直器，其 GRIN lens 直徑為 2.4 mm 和長度為 10 mm。

3.2.1.2 微機電系統掃描儀(MEMS scanner)

微機電系統掃描儀(Mirrorcle Technologies, Inc.)可以在樣品表面上提供二維的光束掃描，與一般的振鏡掃描儀相比，MEMS 掃描儀尺寸更小。我們採用 MEMS 掃描儀的封裝尺寸為 $15 \times 15 \text{ mm}^2$ ，其反射鏡直徑為 1.6 mm，最大機械掃描角度為 $\pm 4.6^\circ$ ，相當於最大光學掃描角度為 $\pm 9.2^\circ$ 。

3.2.2 樣品端光學設計

在設計機械結構之前，我們必須先確定每個元件之間的距離，尤其是聚焦透鏡的前後焦距，其是影響 OCT 圖像品質的關鍵。我們使用 ZEMAX (Zemax LLC)軟體來優化樣品端的距離，它是一套非常實用的光學設計模擬軟體，可以模擬成像系統的光學性能，例如像差和聚焦光斑尺寸等等，這裡 MEMS 掃描儀設置為三種不同的掃描角度(機械角度為 0° 及 $\pm 4.6^\circ$)來評估光學性能，圖 3.2 展示了樣品端架構和 ZEMAX 模擬。

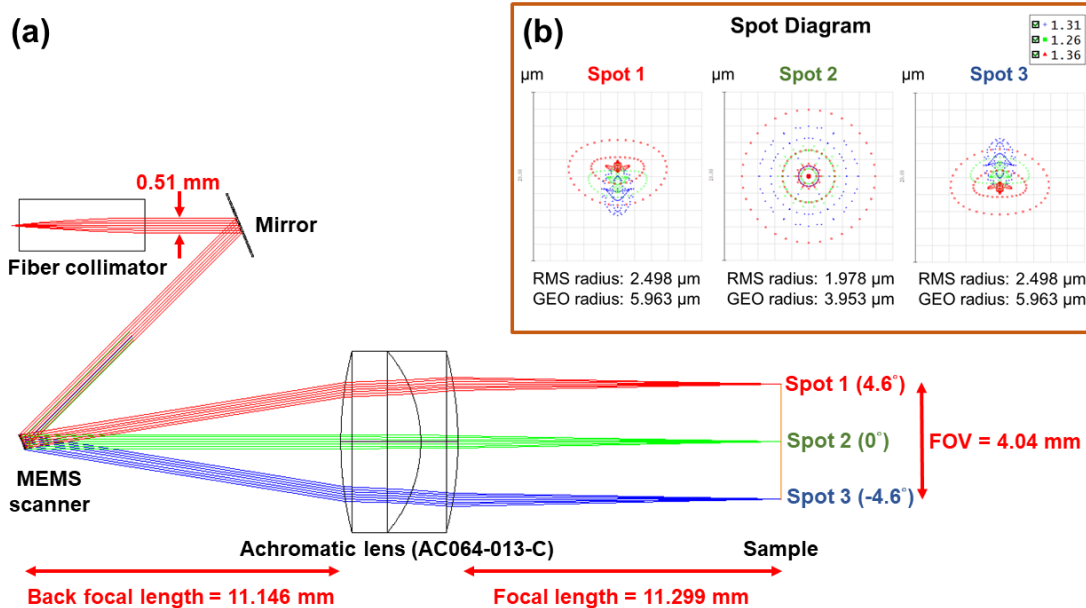


圖 3.2 (a)樣品端的 ZEMAX 設計和(b)聚焦平面的光斑圖

3.2.3 樣品端機械結構設計

我們設計了一種可以將這些光學元件固定在指定位置的微型結構，透過 SOLIDWORKS 3D 繪圖軟體(SolidWorks, Inc.)設計外殼，並藉由基於光固化 (Stereolithography, SLA)技術的桌上型 3D 印表機(Form 2, Formlabs, Inc.)來達成此目的，其最小解析度可達 $25\ \mu\text{m}$ 。樣品端的總重量為 4.53 g，從光纖準直器到消色差透鏡(Achromatic lens)聚焦位置的總光路徑為 42.67 mm，而圖 3.3 展示了樣品端的實體照片和 SOLIDWORKS 繪圖。

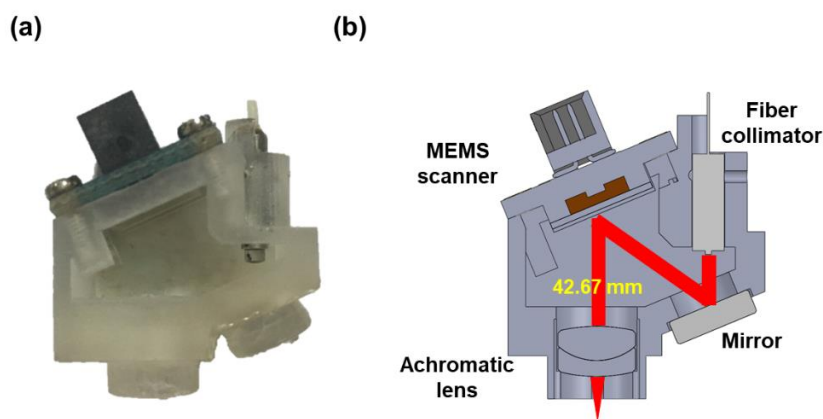


圖 3.3 樣品端(a)實體照片和(b) SOLIDWORKS 繪圖



3.2.4 樣品端校準

對於微型 OCT 設備的組裝，由於小尺寸元件的容錯率低，所以光束校準的步驟必須愈精確愈好，我們使用許多輔助工具，可以微調每個元件的角度和距離以精確地控制光束準直。主要是透過使用四根金屬棒組成的光學籠式系統(Cage system)，在其內部沿著共同光軸來安裝光學元件，並且結合自製的輔助工具和現成光圈等等，來校準樣品端中的光束，如圖 3.4 所示。

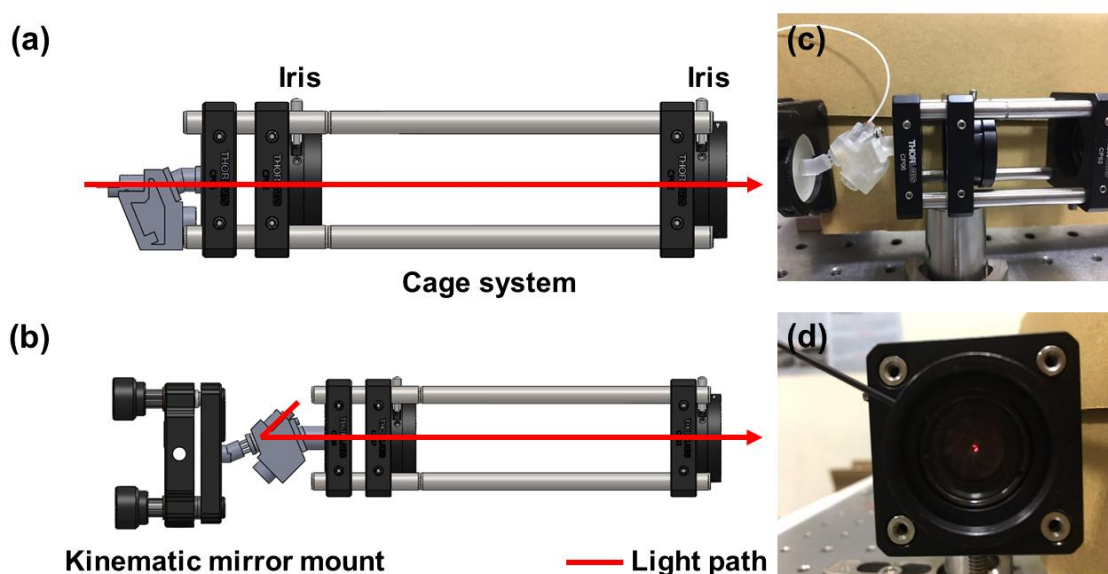


圖 3.4 (a)光纖準直器校準、(b)反射鏡校準示意圖和(c, d)校準實體照片

3.2.5 頭戴式支架設計

我們設計了一個頭戴式支架使得樣品端更能穩固地安裝在老鼠頭腦上，藉由這個支架將消色差透鏡和鼠腦分隔一定的距離，使得聚焦平面維持在鼠腦表面下方的位置，以便獲得清晰的影像。支架底部的 X 形設計是為了將老鼠固定在其他系統中，如顯微鏡或 OCT 系統，而支架側面兩顆螺絲用於提高整個樣品端的穩定性，並減少因老鼠移動所造成的雜訊，頭戴式支架設計如圖 3.5 所示。

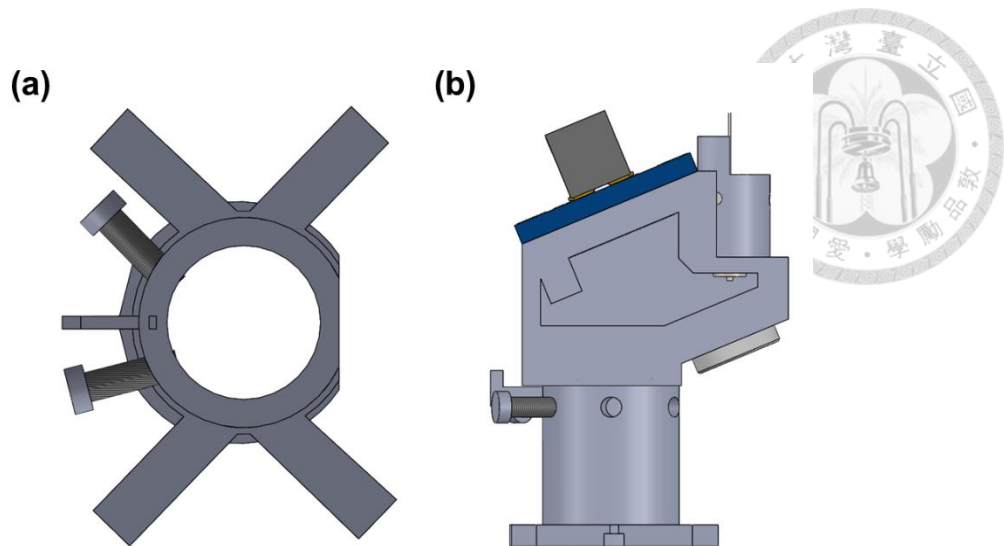


圖 3.5 (a)頭戴式支架和(b)樣品端結合頭戴式支架

3.2.6 老鼠腦窗手術

為了觀察鼠腦的血管位置，我們去除老鼠(C57BL/6)頭部上的頭髮、頭皮、結締組織和頭骨，接著將蓋玻片(厚度 0.17 mm)放置於腦窗上方，最後使用快乾膠封住蓋玻片並用骨水泥固定頭戴式支架。這項動物實驗手術是與潘明楷醫師團隊中的李志昌博士合作進行，並取得了台大實驗動物照護及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)的批准，圖 3.6 展示了老鼠腦窗和頭戴式支架的實體照片。



圖 3.6 (a)腦窗結合頭戴式支架和(b)微型成像裝置安裝在老鼠(C57BL/6)頭腦上



3.3 鼠腦成像裝置參考端設計

參考端主要由光纖準直器、反射鏡和偏振控制器組成，而參考端的架構必須與樣品端相似，以減少兩端之間的色散不匹配。

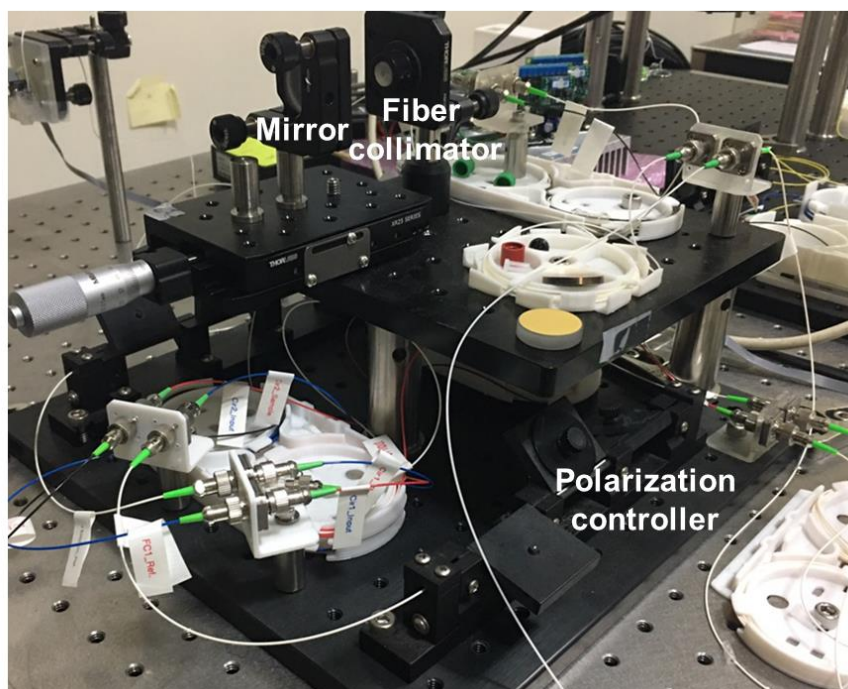


圖 3.7 參考端實體照片

3.4 人耳成像裝置 OCT 系統架設

圖 3.8 為基於掃頻式光學同調斷層掃描術(SS-OCT)發展的人耳成像系統，光源採用掃頻式光源(AXP50124-3, Axsun, Inc.)，其中心波長為 1060 nm，掃描速率為 100 kHz，頻寬為 87 nm。光源的輸出經由一個 80/20 分光比的光纖耦合器(Fiber coupler)，將入射光分別進入樣品端和參考端，而兩端都是經過自製的準直器(Collimator)及一系列的光學元件，接著透過三個 50/50 分光比的光纖耦合器，接收來自樣品端的背向散射光及參考端的反射光，兩者所產生的干涉訊號由頻寬 200 MHz 之平衡式光接收器(Balanced detector, PDB460C, Thorlabs, Inc.)偵測，然後傳遞至最大取樣率為 400 MS/s 的高速數位器(High-speed digitizer, ATS9371, AlazarTech)轉換成數位化的電訊號，最後將訊號經由電腦做運算以獲得 OCT 結構影像。

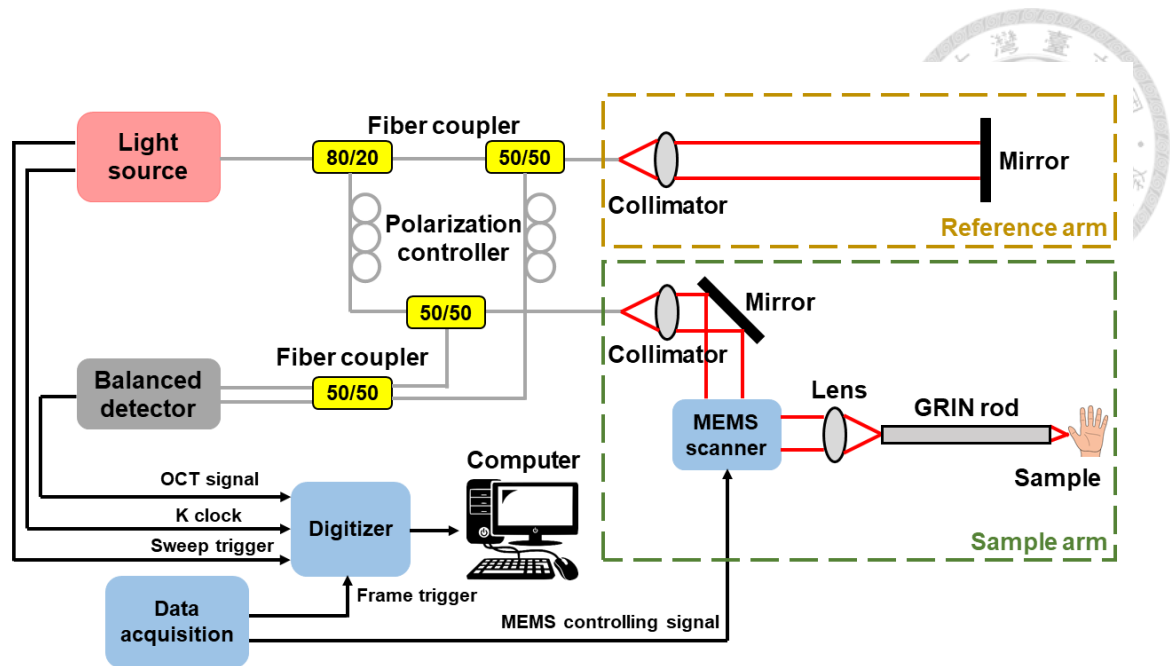


圖 3.8 人耳成像裝置的 OCT 系統架構圖

3.5 人耳成像裝置樣品端設計

3.5.1 樣品端元件

3.5.1.1 準直器(Collimator)

我們使用單一透鏡(Aspheric Lens, A375-C, Thorlabs, Inc.)來達成準直的平行光束，在 ZEMAX (Zemax LLC)軟體中確定光纖末端處與透鏡第一個面的距離必須為透鏡的後焦距，此距離為 5.882 mm。

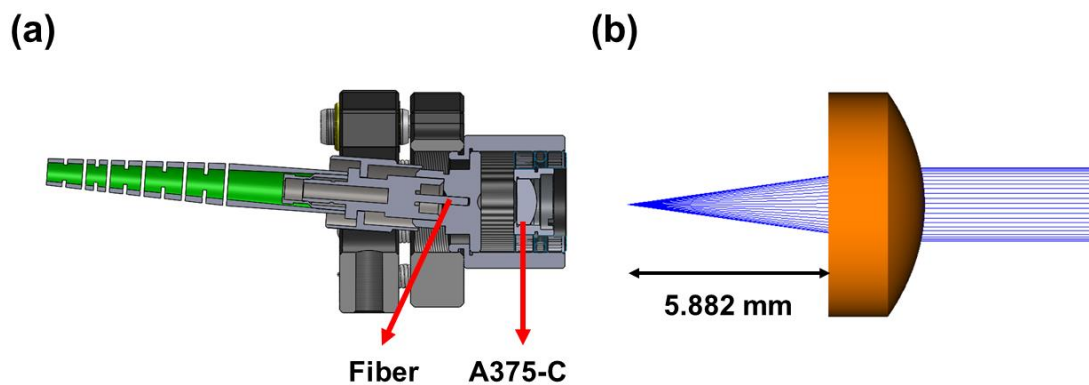


圖 3.9 準直器(a) SOLIDWORKS 繪圖和(b) ZEMAX 模型



3.5.1.2 微機電系統掃描儀(MEMS scanner)

我們採用 MEMS 掃描儀(Mirrorcle Technologies, Inc.)的封裝尺寸為 $15 \times 20 \text{ mm}^2$ ，其反射鏡直徑為 5 mm，最大機械掃描角度為 $\pm 2.7^\circ$ ，相當於最大光學掃描角度為 $\pm 5.4^\circ$ 。另外，還設計了一個底座以方便 MEMS 掃描儀安裝在其他現成的光機械元件上，挖洞處為螺絲放置的地方，如圖 3.10 所示。

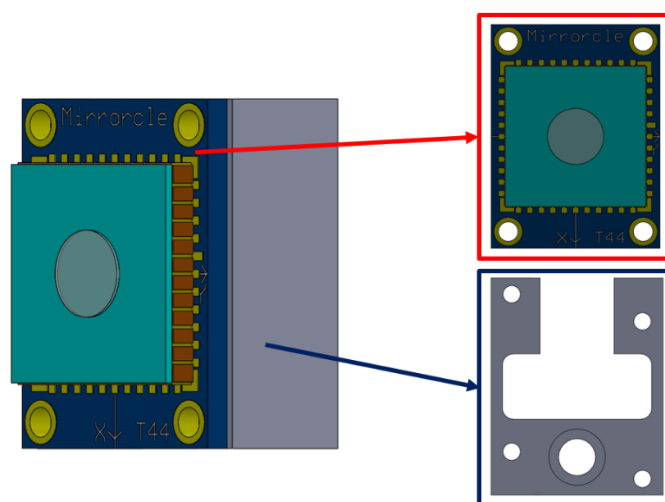


圖 3.10 MEMS 掃描儀和其底座之 SOLIDWORKS 繪圖

3.5.1.3 梯度折射率棒(Gradient index rod, GRIN rod)

我們使用直徑為 2 mm 的梯度折射率棒(GRIN rod, SP646-CRN453-7150-2, GRINTECH, Inc.)，其主要由玻璃墊片(Glass spacer)、梯度折射率中繼透鏡(GRIN relay lens)和梯度折射率物鏡(GRIN objective lens)所組成，如圖 3.11 所示。

玻璃墊片的厚度為 0.5 mm 而其存在是必要的，因為在沒有墊片的情況下，GRIN 中繼透鏡的空氣-玻璃介面將位於前一個聚焦透鏡的焦點上，由於此介面的菲涅耳反射，將導致訊雜比急劇地下降，接著透過聚焦透鏡將光束打進 GRIN 中繼透鏡的內部，長度為 101.214 mm 的 GRIN 中繼透鏡可實現長距離的圖像傳導，由於其有足夠長的長度且直徑夠小可對人類耳道內進行成像，最後光束經由長度為 5.726 mm 和工作距離為 10 mm 的 GRIN 物鏡聚焦在樣品上。將整個 GRIN 光學元件容納在外徑為 2.2 mm 的金屬保護殼中，總長度為 107.44 mm。

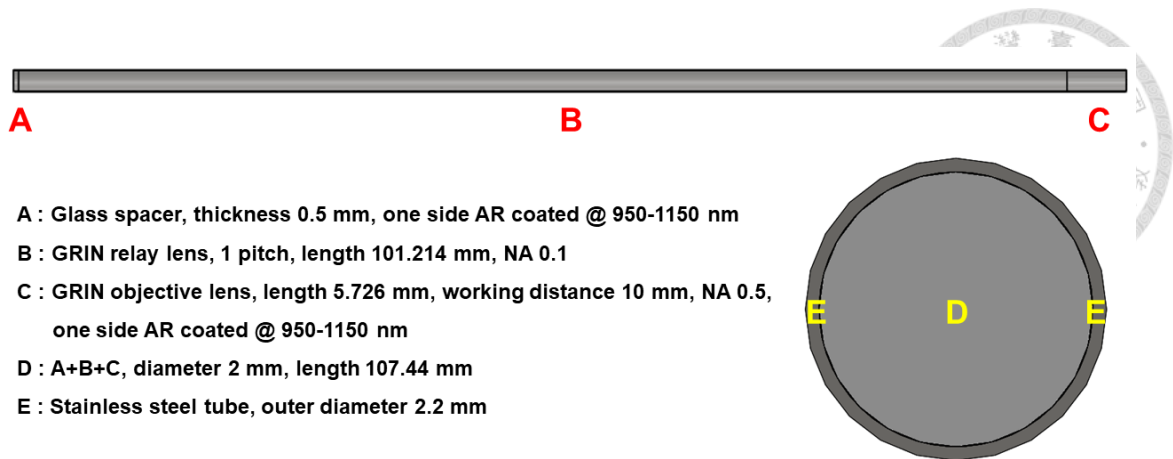


圖 3.11 GRIN rod 正面和剖面之示意圖

3.5.1.4 梯度折射率棒支架

最後我們還設計了一個支架以便將梯度折射率棒安裝在其他光機械元件上，中間挖洞處用來放置梯度折射率棒，再藉由螺絲從側邊固定整個模組，支架透過基於光固化(Stereolithography, SLA)技術的 3D 印表機(Form 2, Formlabs, Inc.)來達成此目的，圖 3.12 展示了支架 SOLIDWORKS 繪圖。

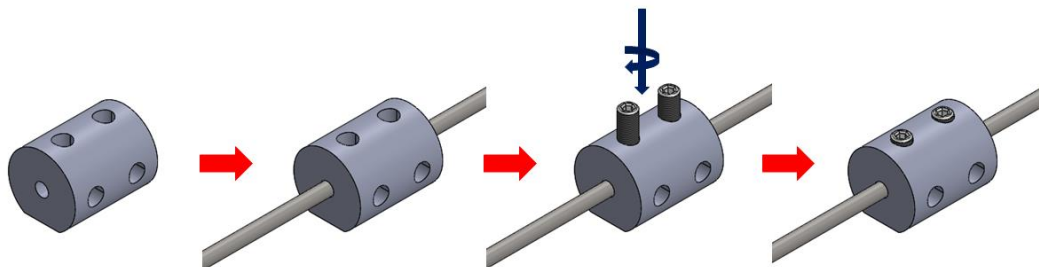


圖 3.12 梯度折射率棒支架的安裝示意圖

3.5.2 樣品端光學設計

本研究中使用非球面透鏡(Aspheric Lens, A375-C, Thorlabs, Inc.)來做為光束的準直器，減少球面像差的影響。將入射光準直成為平行光後，分別經過角度為 22.5° 的反射鏡和 MEMS 掃描儀，接著透過半吋消色差透鏡(Hastings triplet achromatic lens, #45-251, Edmund Optics, Inc.)將光束入射進 GRIN rod 的內部，可以實現長距

離的圖像傳導，最後聚焦在樣品上。MEMS 掃描儀設置為三種不同的掃描角度(機械角度為 0° 及 $\pm 1^\circ$)來評估光學性能，圖 3.13 展示了樣品端架構和 ZEMAX 模擬。

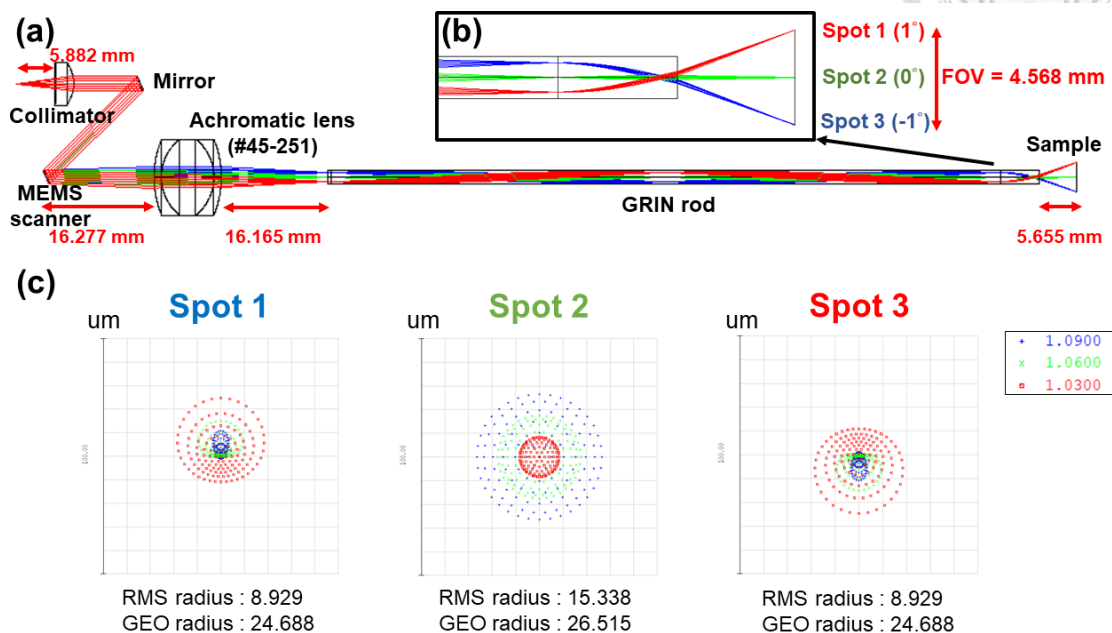


圖 3.13 (a)樣品端 ZEMAX 設計、(b) GRIN rod 後段位置放大圖和(c)聚焦平面的光斑圖

3.5.3 樣品端機械結構設計

樣品端包含一個準直器(A375-C, Thorlabs, Inc.)、二個反射鏡(PF05-03-M01, Thorlabs, Inc.)、一個微機電系統掃描儀(Mirrorcle Technologies, Inc.)、一個消色差透鏡(#45-251, Edmund Optics, Inc.)和一個梯度折射率棒(SP646-CRN453-7150-2, GRINTECH, Inc.)。在架設系統之前，我們會先在 SOLIDWORKS 軟體上模擬組裝所有的光學和光機械元件，透過結合平移台調整各個元件的距離和角度，並確認每個元件在光學麵包板上的相對位置以驗證其可行性，如圖 3.14 所示。後續實際操作也會進行一系列光束準直的步驟，使得在樣品端的反向耦合光功率達到最大值，圖 3.15 展示了樣品端的實體照片。

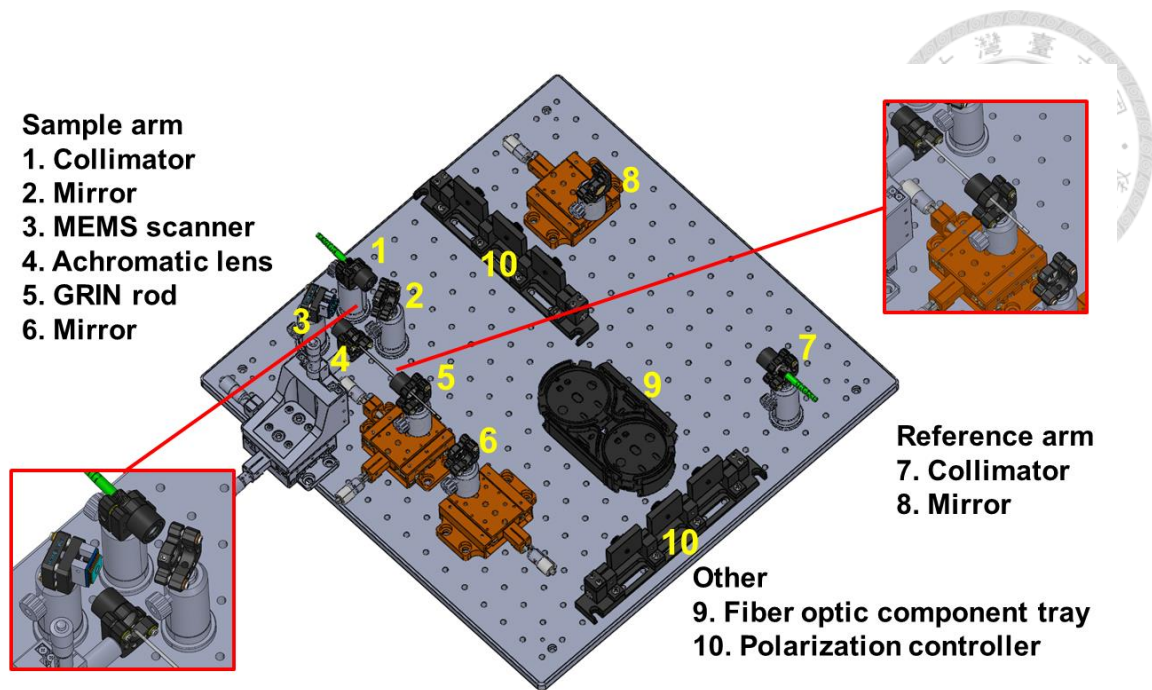


圖 3.14 人耳成像裝置 SOLIDWORKS 繪圖

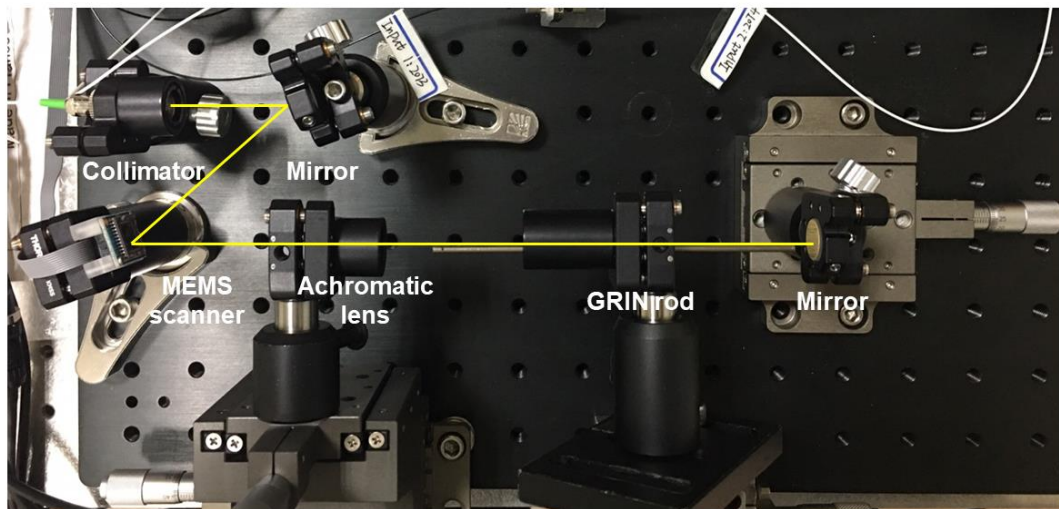


圖 3.15 樣品端的實體照片，其中黃色線代表光路徑

3.6 人耳成像裝置參考端設計

參考端包含一個準直器(A375-C, Thorlabs, Inc.)、一個反射鏡(PF05-03-M01, Thorlabs, Inc.)和二個極化控制器(Polarization controller, FPC030, Thorlabs, Inc.)等等，其中參考端的光路徑長度必須與樣品端相匹配，才能達成干涉的效果，參考端的實體照片如圖 3.16 所示。

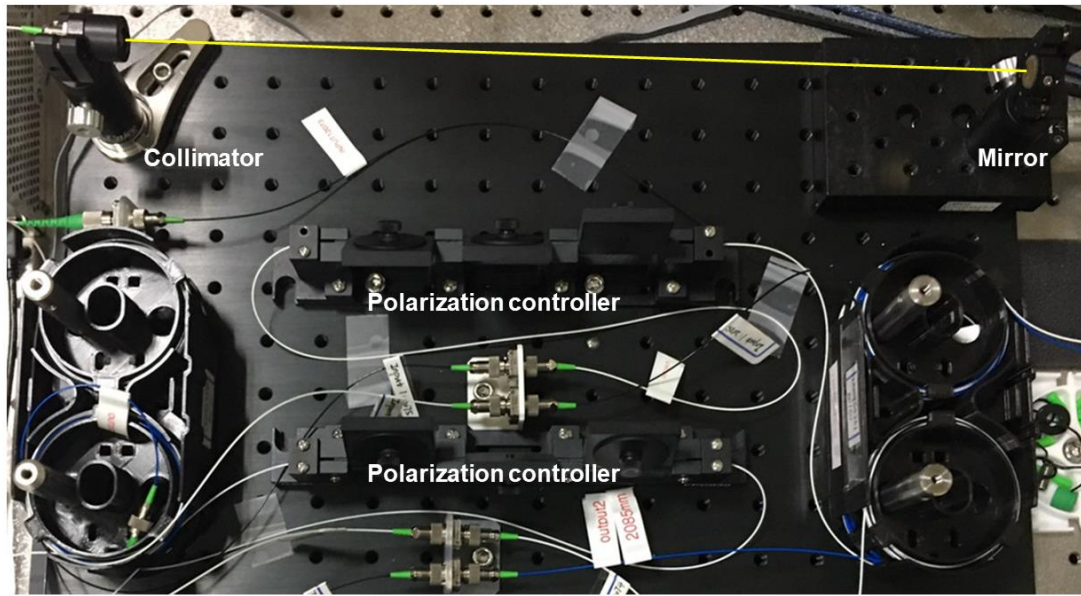


圖 3.16 參考端的實體照片，其中黃色線代表光路徑

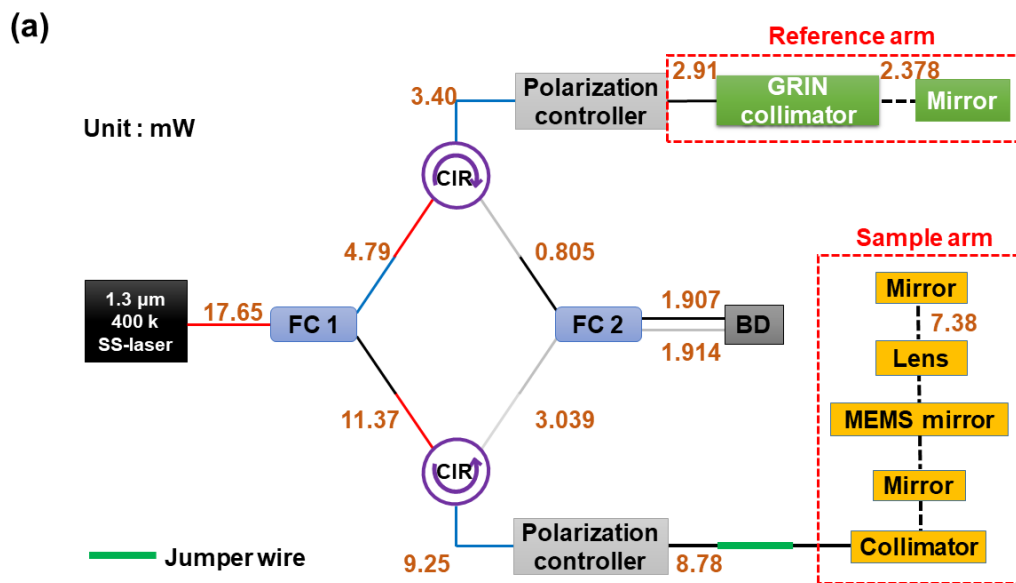
第四章 實驗結果



4.1 鼠腦成像裝置 OCT 系統特性

這套 SS-OCT 系統的軸向解析度(Axial resolution)為 $22.9 \mu\text{m}$ ，橫向解析度(Lateral resolution)為 $24.1 \mu\text{m}$ ，掃描面積為 $4 \times 4 \text{mm}^2$ ，在空氣中掃頻式光源的成像範圍為 3mm 。當參考端功率設置為 $250 \mu\text{W}$ 時，最大的平均靈敏度為 99.1dB ，而量測位置是在平衡式光接收器前的光纖端口處，OCT 系統的量測特性圖會依序在下方展示。

為了獲得更高的光功率輸出並減少樣品端和參考端之間的光程差(Optical path difference, OPD)，在干涉儀設計之前，測量所有光纖端口處的光功率損耗和光纖長度是不可避免的步驟，圖 4.1 展示 OCT 系統中量測的光功率和光纖長度。



(b)

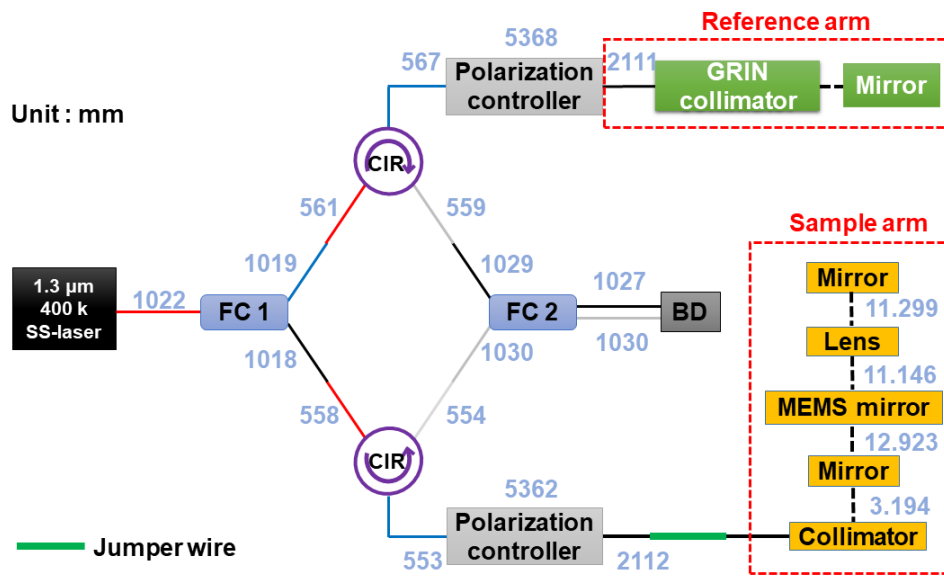


圖 4.1 SS-OCT 系統中測量的(a)光功率和(b)光纖長度，FC 為光纖耦合器(Fiber coupler)，CIR 為循環器(Circulator)，BD 為平衡式光接收器(Balanced detector)

OCT 系統的焦深(Depth of focus, DOF)是指聚焦平面兩側可接受的聚焦區域，只要在這個區域內進行成像，影像都是清晰的，而 DOF 取決於物鏡的數值孔徑(Numerical aperture, NA)。我們透過改變成像裝置與反射鏡之間的距離，並測量反向耦合的光功率，最後對量測數據作圖並算出半峰全寬(Full width at half maximum, FWHM)即為 DOF 如圖 4.2 所示。

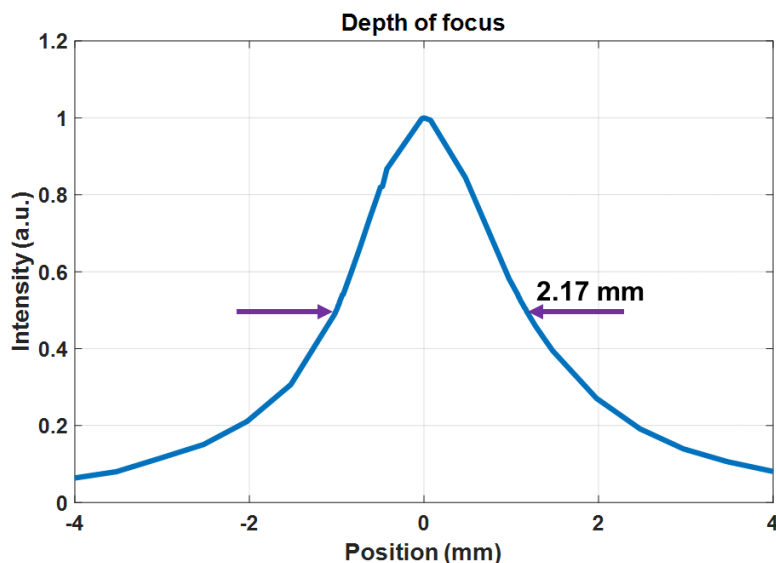


圖 4.2 SS-OCT 系統的 DOF 為 2.17 mm

這裡使用一種刀口法(Knife-edge technique)量測邊緣訊號分布，主要是利用高精度手動平移台將聚焦點移動至高反射物體(USAF 1951, Edmund Optics, Inc.)的邊緣，透過測量反向耦合的光功率可以獲取邊緣擴散函數(Edge spread function, ESF)，對其進行一階微分可得線擴散函數(Line spread function, LSF)，最後對線擴散函數取半峰全寬定義為 OCT 系統的橫向解析度。

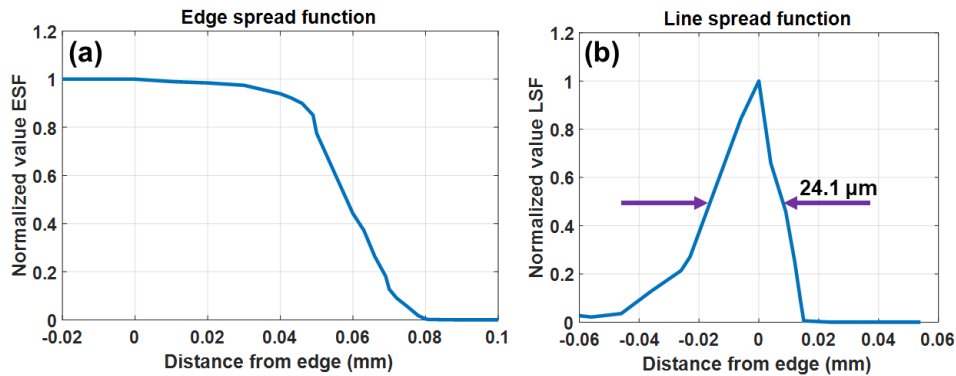


圖 4.3 OCT 系統(a)邊緣擴散函數(Edge spread function, ESF)和(b)線擴散函數(Line spread function, LSF)

我們還透過移動參考端中的反射鏡，測量靈敏度的變化作為樣品端和參考端之間不同光程差(OPD)的函數，也就是滾降(Roll-off)如圖 4.4 所示。在圖中雖然沒有觀察到明顯的衰減變化，但由於調整參考端可能會使得光學桌搖晃，導致每次改變光程所量測到的靈敏度不一致，可以透過多次測量對其取平均來改善此狀況，最後對第一個峰算出半峰全寬為 OCT 系統的軸向解析度。

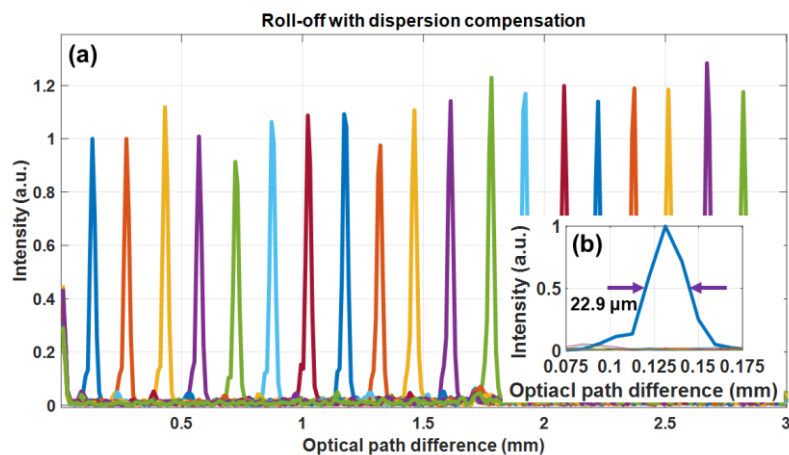


圖 4.4 SS-OCT 系統(a) roll-off 和(b)第一個峰放大圖

我們需要在維持參考端反射光功率的同時限制雜訊以提高影像的品質，而靈敏度的好壞由訊雜比(Signal-to-noise ratio, SNR)來決定，且 SNR 定義為訊號功率與雜訊功率之比值。圖 4.5 顯示 SS-OCT 系統的靈敏度，當參考端功率設置為 250 μW 時，最大的平均靈敏度可達 99.1 dB，測量位置是在平衡式光接收器前的光纖端口處。

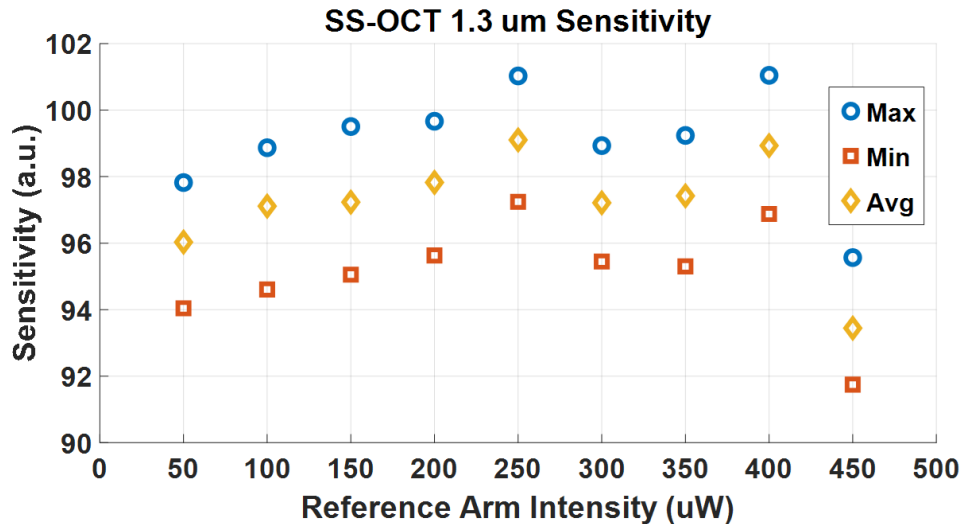


圖 4.5 在不同參考端功率下所測得的靈敏度

4.2 鼠腦成像裝置的膠帶和人類手指 OCT 影像

在做動物實驗之前掃描了幾個容易取得的樣品如圖 4.6 和圖 4.7 所示，以驗證 OCT 系統的成像性能。圖 4.6 展示了一卷透明膠帶(Scotch)的橫截面影像，可以觀察到清晰可見的多層結構，相鄰層之間也有明顯的邊界。

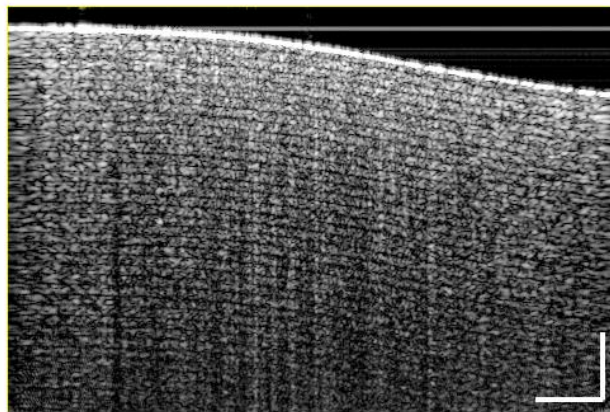


圖 4.6 膠帶的橫截面 OCT 影像(4000 \times 500 A-scans per volume)，比例尺為 0.5 mm

圖 4.7 (a)-(e)展示了人類指甲和食指指腹的橫截面和 *en-face* OCT 影像，在影像中可以觀察到典型的解剖特徵，包括表皮、真皮、近端甲褶和汗腺。

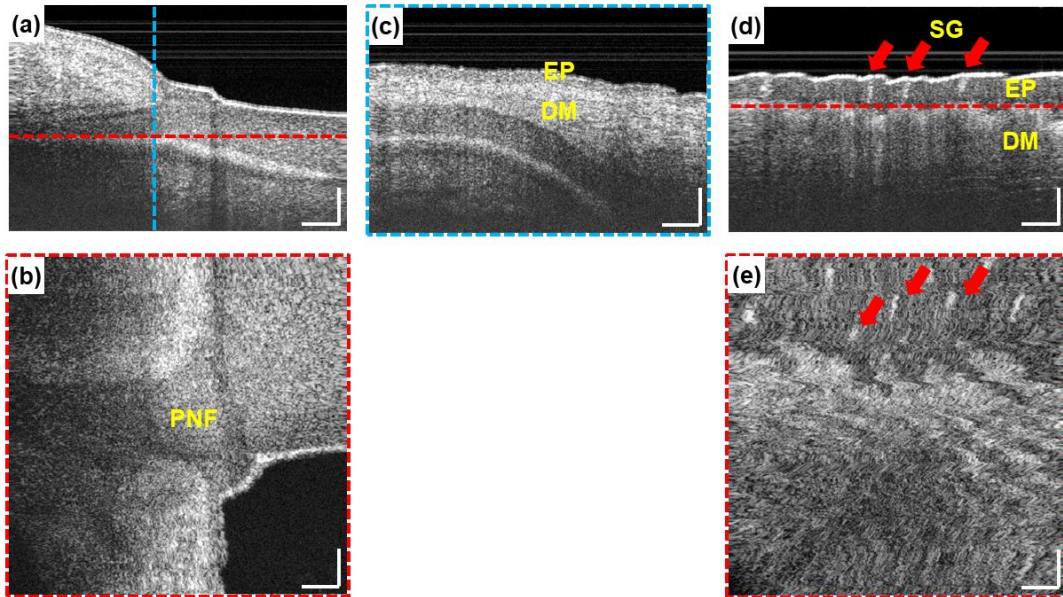


圖 4.7 (a-c)手指指甲與(d-e)食指指腹橫截面和 *en-face* OCT 影像(4000 × 500 A-scans per volume)。EP:表皮層(Epidermis)、DM:真皮層(Dermis)、PNF:近端甲褶(Proximal nail fold)和 SG:汗腺(Sweat gland)，比例尺為 0.5 mm

4.3 鼠腦 OCTA 影像

我們藉由這套系統進行 OCTA 影像的採集，其掃描面積為 $4 \times 4 \text{ mm}^2$ ，在快軸掃描方向上，單次 B-scan 有 1000 次的軸向掃描，在移動到下一個成像位置之前，每個固定位置重複了五次 B-scans，在慢軸掃描方向上，總共採樣了 500 個成像位置。接著比較了老鼠在麻醉(Anesthesia)、甦醒(Wake)和運動(Movement)這三種生理條件下的 OCTA 影像，實驗結果如圖 4.9 所示。

首先在圖 4.9 中可以觀察到，當老鼠在麻醉狀態下時的血管直徑最大，並隨著漸漸甦醒而逐漸縮小，這是因為麻醉劑(Isoflurane)具有放鬆和舒張血管的作用；其次血管的對比度與老鼠的心率成正比，由於心率的增加使得血管中產生更多的紅血球，換句話說就是有更多的散射物體，從而增加背向散射訊號的強度；最後雖然血管的對比度增加，但是由呼吸和運動所產生的雜訊會降低 OCT 系統的靈敏度，

導致較細小的血管變得不清晰，而對於第二和第三個觀點目前還只是推測的說法。

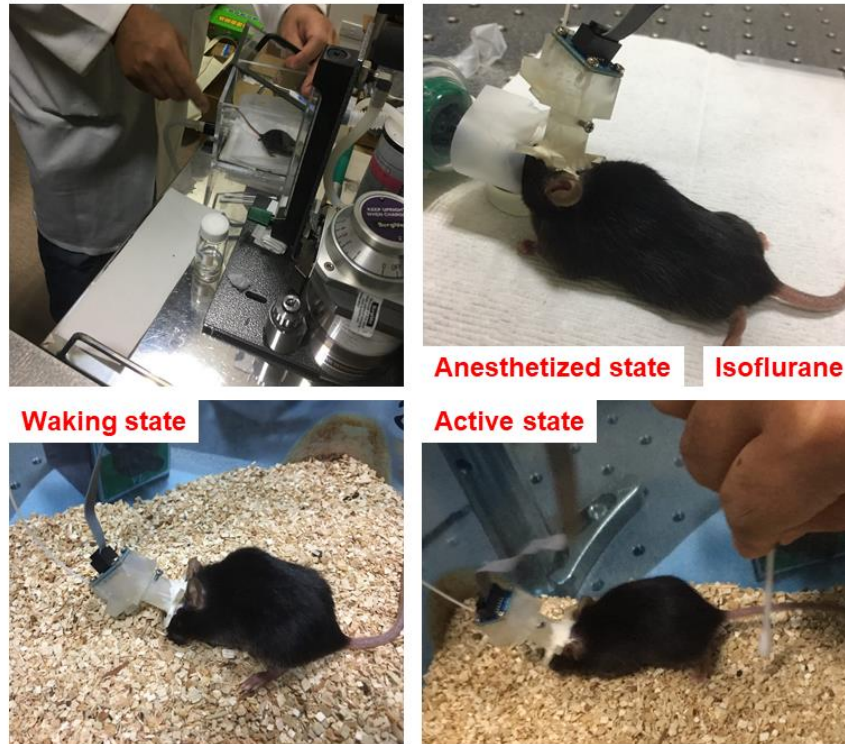


圖 4.8 老鼠在三種不同生理狀態下的實驗照片

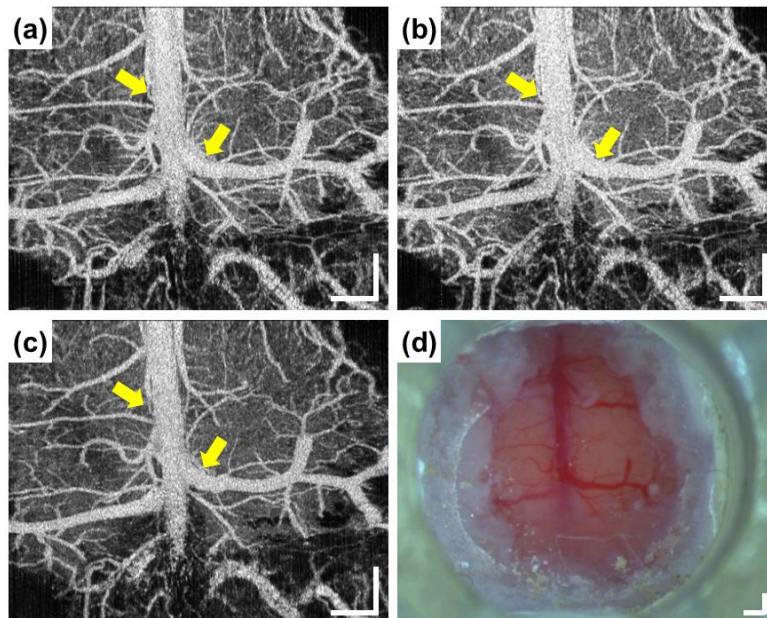


圖 4.9 (a)麻醉、(b)甦醒和(c)運動狀態下的鼠腦 OCTA 影像及相對應(d)鼠腦血管分布的實體照片，其中黃色箭頭為明顯變化的血管，比例尺為 0.5 mm



4.4 人耳成像裝置 OCT 系統特性

為了使日後架設 OCT 系統更為便利，首先我們測量了所有將在 OCT 系統中會使用到的單根光纖之長度值，如圖 4.10 (a)所示，接著分別計算了樣品端和參考端的光程長度(Optical path length, OPL)以確認兩端之間的光程差(Optical path difference, OPD)，如果光程差太大，則需要製作特定長度的光纖跳線。

此外如圖 4.10 (b)所示，透過測量 OCT 系統中每個光纖端口處的輸出光功率，可以確保整個系統表現出最佳的光學性能，藉由上述兩個步驟能大大降低 OCT 系統中尋找正確干涉位置的困難度。

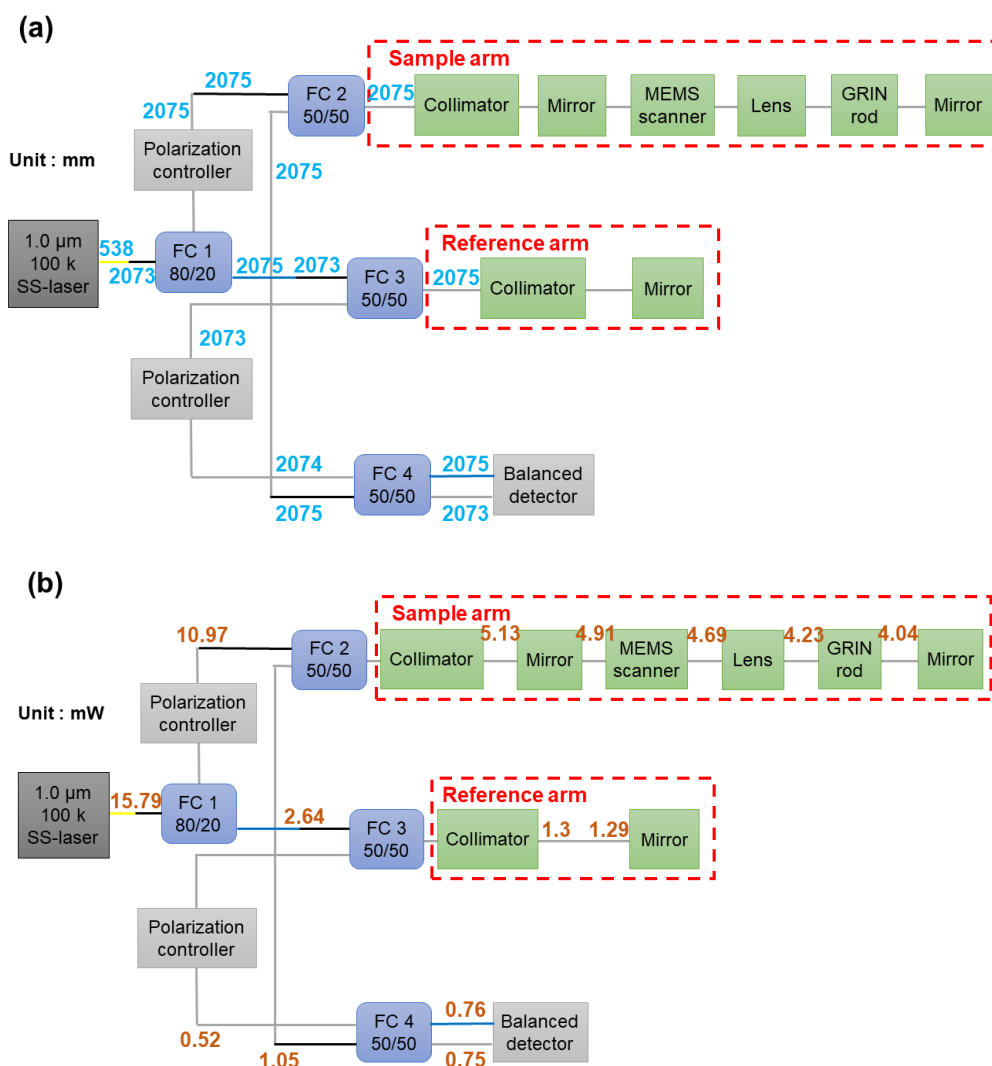


圖 4.10 SS-OCT 系統中測量的(a)光纖長度和(b)光功率，FC 為光纖耦合器(Fiber coupler)

我們測量了這套 OCT 系統的焦深(Depth of focus, DOF)，當樣品端中的反射鏡透過高精度手動平移台沿著水平方向逐漸移動時，記錄其反向耦合的光功率，最後對獲得的數據作圖並算出半峰全寬即為 DOF，實驗結果如圖 4.11 所示。

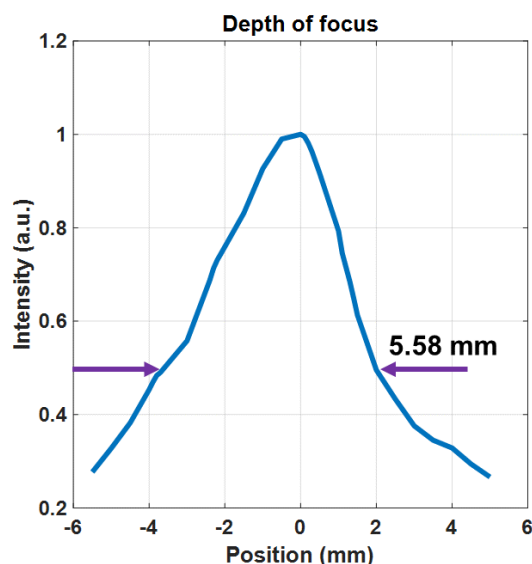


圖 4.11 SS-OCT 系統的 DOF 為 5.58 mm

藉由刀口法(Knife-edge technique)和解析度測試板(USAF 1951, Edmund Optics, Inc.)來測量系統的橫向解析度，圖 4.12 (a)顯示了當我們使用高精度手動平移台將聚焦點逐漸移動至測試板邊緣時所測得的反向耦合光功率，接著進行一階微分可得右圖，對其求取半峰全寬定義為橫向解析度。

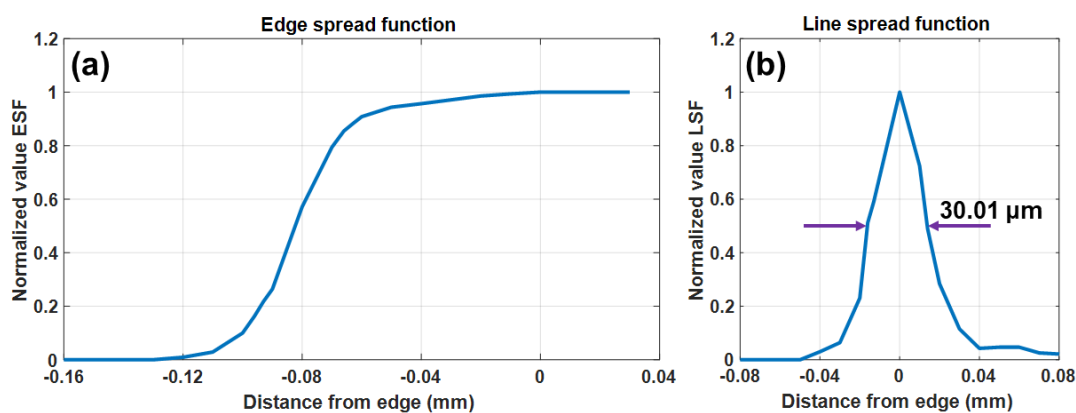


圖 4.12 OCT 系統(a)邊緣擴散函數(Edge spread function, ESF)和(b)線擴散函數(Line spread function, LSF)

最後，還測量了系統的靈敏度(Sensitivity)和滾降(Roll-off)，為了在日後掃描樣品組織上找到最大的靈敏度，我們透過調整參考端的功率來達成此目的。當參考端功率設置為 110 μW 時，最大的平均靈敏度可達 99.7 dB，量測位置在平衡式光接收器前的光纖端口處，實驗結果如圖 4.13 所示。

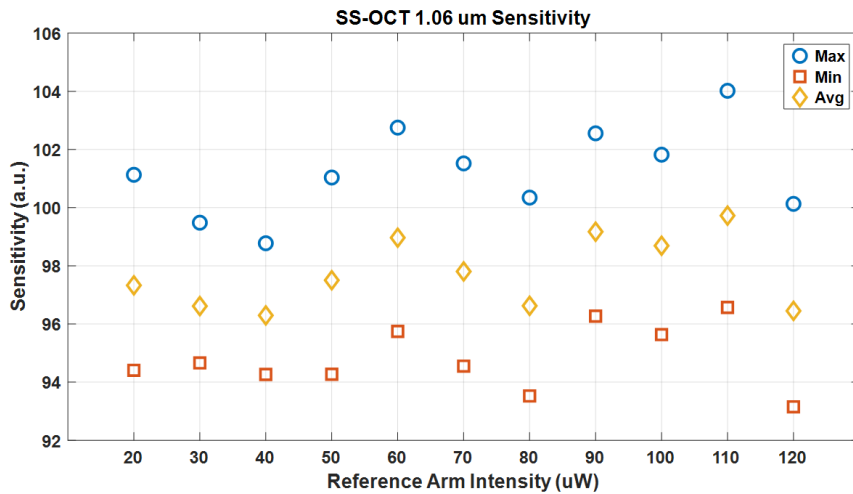


圖 4.13 在不同參考端功率下所測得的靈敏度

系統的滾降(Roll-off)結果如下圖所示，從圖中可以觀察到會有高低的趨勢，這是因為每次調整平移台上參考端反射鏡的位置來改變光程時，會導致平移台或光學桌些許搖晃，使得量測到的功率不一定會相同，所以測得之靈敏度也會有所差異，最後在圖 4.14 (a)中對第一個峰算出半峰全寬為 OCT 系統的軸向解析度。

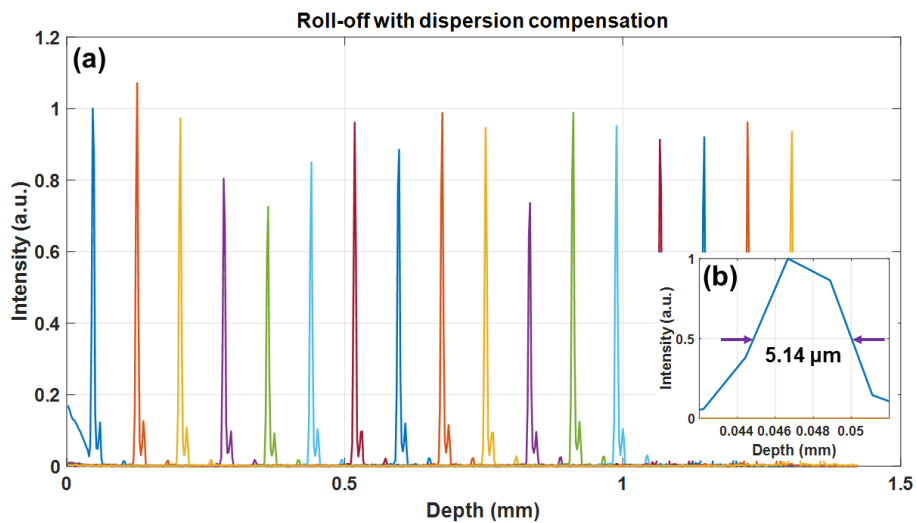


圖 4.14 SS-OCT 系統(a) roll-off 和(b)第一個峰放大圖



4.5 人耳成像裝置的膠帶和人類手指 OCT 影像

圖 4.15 展示了一卷透明膠帶(Scotch)的橫截面影像,其中最大成像深度受光接收器頻寬及聚焦光學元件所限制,藉由調整膠帶和參考端反射鏡的位置後,可以在影像中觀察到多層的結構。

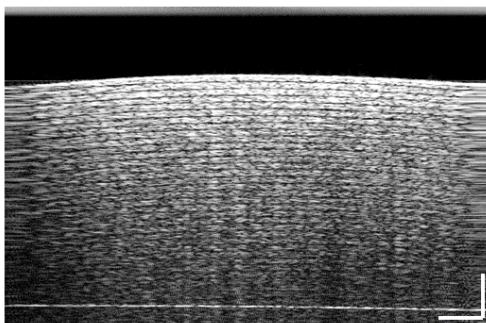


圖 4.15 膠帶的橫截面 OCT 影像(2000 × 500 A-scans per volume), 比例尺為 0.2 mm

圖 4.16 展示了從獲取的數據中重建人類指甲和食指指腹之 OCT 影像,在橫截面影像可以清楚地觀察到表皮與真皮的分界,以及在 *en-face* 影像中能觀察到近端甲褶與汗腺。

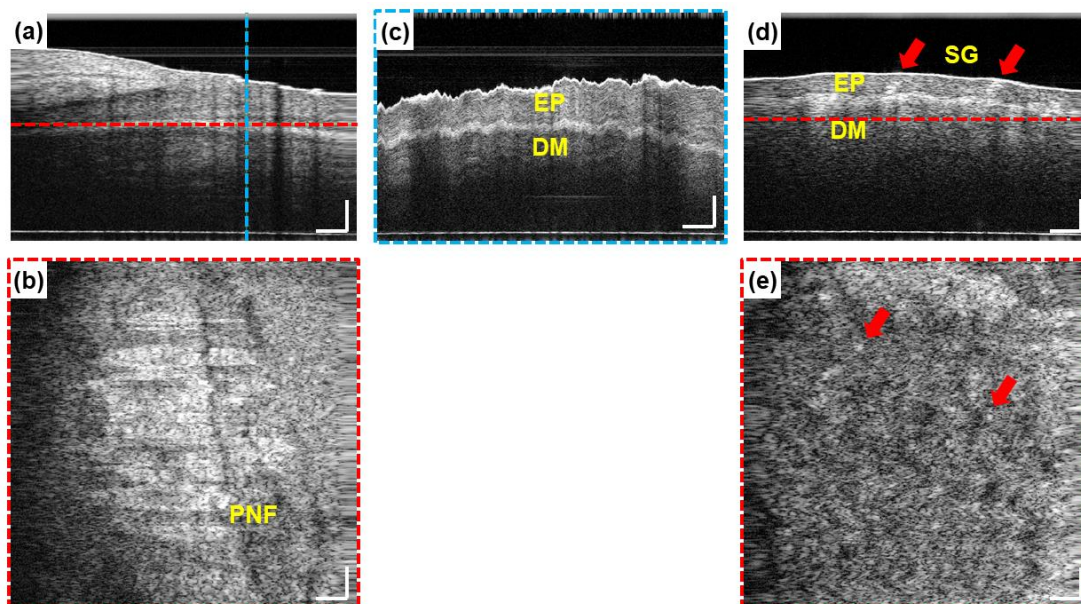


圖 4.16 (a-c)手指指甲與(d-e)食指指腹橫截面和 *en-face* OCT 影像(2000 × 500 A-scans per volume)。EP:表皮層(Epidermis)、DM:真皮層(Dermis)、PNF:近端甲褶(Proximal nail fold)和 SG:汗腺(Sweat gland), 比例尺為 0.2 mm

第五章 結論及未來展望



5.1 結論

在這項研究中我們結合了光學同調斷層掃描術(OCT)和微機電系統(MEMS)掃描技術開發了一種用於鼠腦的成像裝置。利用中心波長 1310 nm、掃描速率 400 kHz 和頻寬 95 nm 的掃頻式光源，所發展的 OCT 系統可提供 99.1 dB 的靈敏度。其中，此成像系統的軸向解析度和橫向解析度分別是 22.9 μm 和 24.1 μm 及掃描面積為 4 \times 4 mm^2 。在 OCT 影像結果方面，可以觀察到多層結構的膠帶和人類手指的解剖特徵。最後在動物實驗中，成像裝置成功地安裝在老鼠的頭部上，並比較了三種不同生理狀態下的 OCTA 影像，進一步觀察出腦部血管會有管徑及流量上的變化。

另外也開發了桌上型 OCT 系統的成像平台，用於驗證是否能在人耳成像之先導型研究，該系統使用的是可產生中心波長 1060 nm、掃描速率 100 kHz 和頻寬 87 nm 的 Axsun 光源，此外系統的軸向解析度和橫向解析度分別是 5.14 μm 和 30.01 μm 及掃描面積為 2.1 \times 2.1 mm^2 。以便日後能實際應用在人類的耳道，我們利用了直徑 2.2 mm (含金屬保護殼)和長度 107.44 mm 的梯度折射率棒進行長距離的圖像傳導，最後再將光束聚焦在樣品上。為了驗證這套系統可即時提供耳蝸結構資訊之可行性，我們掃描了幾個容易取得的樣品，從 OCT 影像中可以觀察到相鄰層之間有明顯邊界的膠帶，以及手指表皮與真皮的分界和其他解剖特徵，證明了為人工電子耳植入手術開發圖像導引工具的可行性，以利於未來改善醫生於術中植入人工電極的過程。

5.2 未來展望

對於桌上型之人耳成像平台而言，為了方便醫生於人工電子耳植入手術中操作此成像裝置，樣品端的體積勢必要縮小，所以期望能設計一個手持式的微型探頭，將所有光學元件整合在一起，初步的概念如圖 5.1 所示。首先，我們將使用

SOLIDWORKS 軟體重新設計樣品端的結構，使其能容納所有的光學元件，尤其是 MEMS 掃描儀到梯度折射率棒之間各個元件的距離，是影響成像品質的關鍵。另外，也能夠嵌入可見光光源以導引定位掃描的位置，當光源入射在樣品表面上時，光束會反射回到我們的探頭中，並透過分色鏡(Dichroic mirror)將可見光和近紅外光進行分離，最後可見光經由透鏡聚焦在互補性氧化金屬半導體(Complementary metal oxide semiconductor, CMOS)或感光耦合元件(Charge coupled device, CCD)之感測器上，這樣的一個方式更能直觀地觀察出探頭是否掃描在正確的位置上。

當手持式探頭的設計完成後，接著透過光固化的 3D 印表機列印外殼及各種自製的輔助工具，以便在組裝過程中可以對各個元件進行微調。最後，完成探頭中所有光學元件的校準後，會對系統進行特性的量測，一旦達到所需的性能，便有機會對人類耳道內進行掃描，最終目標為探頭能夠提供即時 OCT 影像資訊來判斷耳蝸內各種內膜及腔室的位置，以利於後續人工電極能正確地放置，進而改善聽障患者的聽力功能。

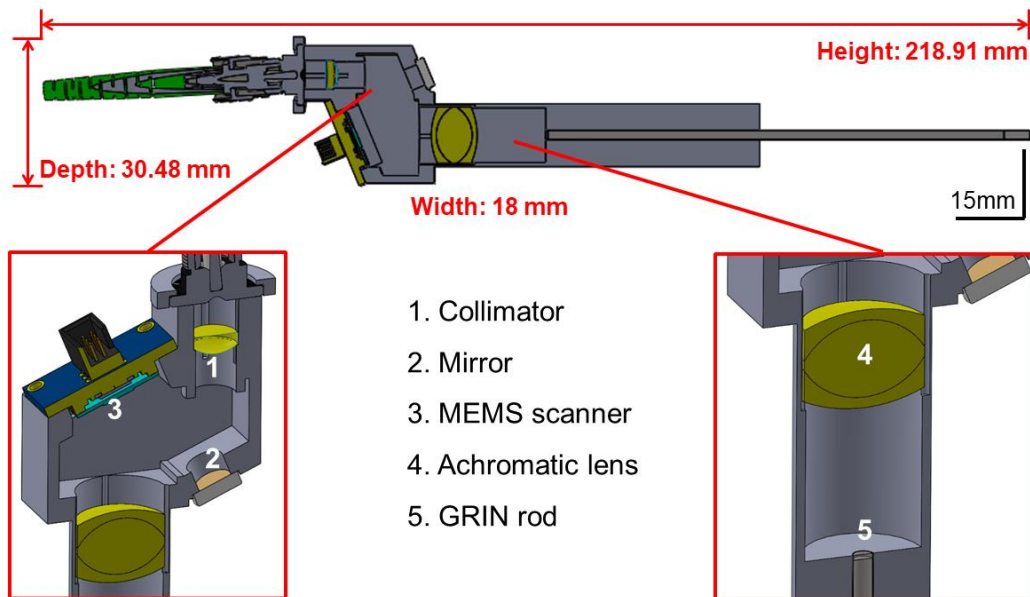
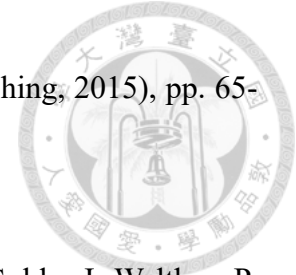


圖 5.1 手持式探頭的人耳成像裝置之初步概念圖

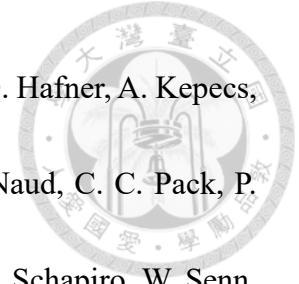
參考文獻




- [1] Y. Tufail, A. Matyushov, N. Baldwin, M. L. Tauchmann, J. Georges, A. Yoshihiro, S. I. H. Tillery, and W. J. Tyler, "Transcranial Pulsed Ultrasound Stimulates Intact Brain Circuits," *Neuron* **66**, 681-694 (2010).
- [2] A. Hoffman, M. Goetz, M. Vieth, P. R. Galle, M. F. Neurath, and R. Kiesslich, "Confocal laser endomicroscopy: technical status and current indications," *Endoscopy* **38**, 1275-1283 (2006).
- [3] N. R. Mollet, F. Cademartiri, and P. J. de Feyter, "Non-invasive multislice CT coronary imaging," *Heart* **91**, 401 (2005).
- [4] M. Quirin, A. Loktyushin, J. Arndt, E. Küstermann, Y.-Y. Lo, J. Kuhl, and L. Eggert, "Existential neuroscience: a functional magnetic resonance imaging investigation of neural responses to reminders of one's mortality," *Social Cognitive and Affective Neuroscience* **7**, 193-198 (2012).
- [5] D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito, and a. et, "Optical coherence tomography," *Science* **254**, 1178 (1991).
- [6] J. A. Izatt, M. A. Choma, and A.-H. Dhalla, "Theory of Optical Coherence Tomography," in *Optical Coherence Tomography: Technology and Applications*, W.

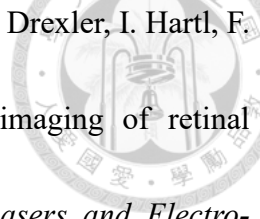


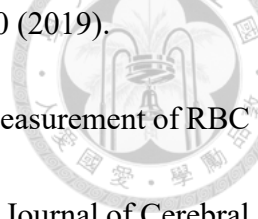
- Drexler, and J. G. Fujimoto, eds. (Springer International Publishing, 2015), pp. 65-94.
- [7] L. Kirsten, M. Schindler, J. Morgenstern, M. T. Erkkilä, J. Golde, J. Walther, P. Rottmann, M. Kemper, M. Bornitz, M. Neudert, T. Zahnert, and E. Koch, "Endoscopic optical coherence tomography with wide field-of-view for the morphological and functional assessment of the human tympanic membrane," *Journal of Biomedical Optics* **24**, 031017 (2018).
- [8] P. G. Agnew, "A new form of vibration galvanometer," *Journal of the American Institute of Electrical Engineers* **39**, 158-161 (1920).
- [9] S. T. S. Holmström, U. Baran, and H. Urey, "MEMS Laser Scanners: A Review," *Journal of Microelectromechanical Systems* **23**, 259-275 (2014).
- [10] C. D. Lu, M. F. Kraus, B. Potsaid, J. J. Liu, W. Choi, V. Jayaraman, A. E. Cable, J. Hornegger, J. S. Duker, and J. G. Fujimoto, "Handheld ultrahigh speed swept source optical coherence tomography instrument using a MEMS scanning mirror," *Biomed. Opt. Express* **5**, 293-311 (2014).
- [11] C. Duan, Q. Tanguy, A. Pozzi, and H. Xie, "Optical coherence tomography endoscopic probe based on a tilted MEMS mirror," *Biomed. Opt. Express* **7**, 3345-3354 (2016).
- [12] B. A. Richards, T. P. Lillicrap, P. Beaudoin, Y. Bengio, R. Bogacz, A. Christensen,

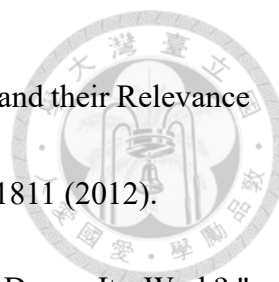


- C. Clopath, R. P. Costa, A. de Berker, S. Ganguli, C. J. Gillon, D. Hafner, A. Kepecs, N. Kriegeskorte, P. Latham, G. W. Lindsay, K. D. Miller, R. Naud, C. C. Pack, P. Poirazi, P. Roelfsema, J. Sacramento, A. Saxe, B. Scellier, A. C. Schapiro, W. Senn, G. Wayne, D. Yamins, F. Zenke, J. Zylberberg, D. Therien, and K. P. Kording, "A deep learning framework for neuroscience," *Nature Neuroscience* **22**, 1761-1770 (2019).
- [13] T. J. Vincent, J. D. Thiessen, L. M. Kurjewicz, S. L. Gersmeider, A. J. Turner, P. Zhilkin, M. E. Alexander, and M. Martin, "Longitudinal Brain Size Measurements in App/PS1 Transgenic Mice," *Magnetic Resonance Insights* **4**, MRI.S5885 (2010).
- [14] S. Chardin, and R. Romand, "Regeneration and Mammalian Auditory Hair Cells," *Science* **267**, 707-711 (1995).
- [15] T. LUNNER, M. RUDNER, and J. RÖNNBERG, "Cognition and hearing aids," *Scandinavian Journal of Psychology* **50**, 395-403 (2009).
- [16] A. A. Eshraghi, R. Nazarian, F. F. Telischi, S. M. Rajguru, E. Truy, and C. Gupta, "The Cochlear Implant: Historical Aspects and Future Prospects," *The Anatomical Record* **295**, 1967-1980 (2012).
- [17] O. Majdani, T. A. Schuman, D. S. Haynes, M. S. Dietrich, M. Leinung, T. Lenarz, and R. F. Labadie, "Time of cochlear implant surgery in academic settings," *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* **142**, 254-259 (2010).

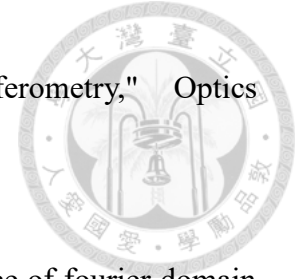
- 
- [18] P. N. T. Wells, "Ultrasonic imaging of the human body," *Reports on Progress in Physics* **62**, 671-722 (1999).
- [19] S. Hughes, "Medical ultrasound imaging," *Physics Education* **36**, 468-475 (2001).
- [20] K.-B. Sung, R. Richards-Kortum, M. Follen, A. Malpica, C. Liang, and M. R. Descour, "Fiber optic confocal reflectance microscopy: a new real-time technique to view nuclear morphology in cervical squamous epithelium in vivo," *Opt. Express* **11**, 3171-3181 (2003).
- [21] C. Di Felice, E. G. Kikano, B. Young, and A. Gupta, "Indeterminate pulmonary nodule in lung allograft characterized using dual-energy computed tomography," *Radiol Case Rep* **16**, 132-135 (2021).
- [22] S. C. Jost, L. Collins, S. Travers, D. Piwnica-Worms, and J. R. Garbow, "Measuring brain tumor growth: combined bioluminescence imaging-magnetic resonance imaging strategy," *Mol Imaging* **8**, 245-253 (2009).
- [23] T. Roshini, and K. Subramaniam, "Laser Cooling System for Magnetic Resonance Imaging Scanner using Normal Controller," *International Journal of Computer Applications* **154**, 36-40 (2016).
- [24] V. P. Pandiyan, X. Jiang, J. A. Kuchenbecker, and R. Sabesan, "Reflective mirror-based line-scan adaptive optics OCT for imaging retinal structure and function," *Biomed. Opt. Express* **12**, 5865-5880 (2021).

- 
- [25] T. H. Ko, A. M. Kowalevicz, L. A. Paunescu, J. S. Schuman, W. Drexler, I. Hartl, F. Kaertner, and J. G. Fujimoto, "Ultrahigh resolution OCT imaging of retinal pathology in the ophthalmology clinic," in *Conference on Lasers and Electro-Optics/Quantum Electronics and Laser Science Conference*(Optical Society of America, Baltimore, Maryland, 2003), p. CMN6.
- [26] J. G. Fujimoto, and W. Drexler, "Introduction to OCT," in *Optical Coherence Tomography: Technology and Applications*, W. Drexler, and J. G. Fujimoto, eds. (Springer International Publishing, 2015), pp. 3-64.
- [27] Y. Li, A. Rakymzhan, P. Tang, and R. K. Wang, "Procedure and protocols for optical imaging of cerebral blood flow and hemodynamics in awake mice," *Biomed. Opt. Express* **11**, 3288-3300 (2020).
- [28] D. T. Moore, "Gradient-index optics: a review," *Appl. Opt.* **19**, 1035-1038 (1980).
- [29] J. Wang, T. T. Hormel, Q. You, Y. Guo, X. Wang, L. Chen, T. S. Hwang, and Y. Jia, "Robust non-perfusion area detection in three retinal plexuses using convolutional neural network in OCT angiography," *Biomed. Opt. Express* **11**, 330-345 (2020).
- [30] J. Yang, L. Liu, J. P. Campbell, D. Huang, and G. Liu, "Handheld optical coherence tomography angiography," *Biomed. Opt. Express* **8**, 2287-2300 (2017).
- [31] K. Zhou, S. Song, Q. Zhang, Z. Chu, Z. Huang, and R. K. Wang, "Visualizing choriocapillaris using swept-source optical coherence tomography angiography with

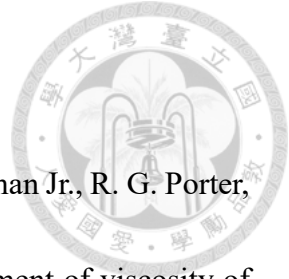
- 
- various probe beam sizes," *Biomed. Opt. Express* **10**, 2847-2860 (2019).
- [32] J. Lee, W. Wu, F. Lesage, and D. A. Boas, "Multiple-Capillary Measurement of RBC Speed, Flux, and Density with Optical Coherence Tomography," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **33**, 1707-1710 (2013).
- [33] A. K. Gündüz, I. Mirzayev, R. Kasimoglu, and F. S. Özalp Ateş, "Swept-source optical coherence tomography angiography findings in choroidal and retinal tumors," *Eye* **35**, 4-16 (2021).
- [34] B. J. Vakoc, D. Fukumura, R. K. Jain, and B. E. Bouma, "Cancer imaging by optical coherence tomography: preclinical progress and clinical potential," *Nature Reviews Cancer* **12**, 363-368 (2012).
- [35] U. Baran, and R. K. Wang, "Review of optical coherence tomography based angiography in neuroscience," *Neurophotonics* **3**, 010902 (2016).
- [36] G. Karki, "Human Ear: Structure and Anatomy " <https://www.onlinebiologynotes.com/human-ear-structure-anatomy/> (2018).
- [37] J. Victory, "Hearing loss," <https://www.healthyhearing.com/help/hearing-loss> (2021).
- [38] U.S.FOOD&DRUG, "Types of Hearing Aids," <https://www.fda.gov/medical-devices/hearing-aids/types-hearing-aids> (2018).
- [39] H. Rask-Andersen, W. Liu, E. Erixon, A. Kinnefors, K. Pfaller, A. Schrott-Fischer,



- and R. Glueckert, "Human Cochlea: Anatomical Characteristics and their Relevance for Cochlear Implantation," *The Anatomical Record* **295**, 1791-1811 (2012).
- [40] K. Nunez, "What Is a Cochlear Implant, and How Does It Work?," <https://www.healthline.com/health/cochlear-implant> (2020).
- [41] Z. Yaqoob, J. Wu, and C. Yang, "Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy," *BioTechniques* **39**, S6-S13 (2005).
- [42] K. Karnowski, B. J. Kaluzny, M. Szkulmowski, M. Gora, and M. Wojtkowski, "Corneal topography with high-speed swept source OCT in clinical examination," *Biomed. Opt. Express* **2**, 2709-2720 (2011).
- [43] S. Sakai, M. Yamanari, Y. Lim, N. Nakagawa, and Y. Yasuno, "In vivo evaluation of human skin anisotropy by polarization-sensitive optical coherence tomography," *Biomed. Opt. Express* **2**, 2623-2631 (2011).
- [44] A. M. D. Lee, L. Cahill, K. Liu, C. MacAulay, C. Poh, and P. Lane, "Wide-field in vivo oral OCT imaging," *Biomed. Opt. Express* **6**, 2664-2674 (2015).
- [45] T.-H. Tsai, H.-C. Lee, O. O. Ahsen, K. Liang, M. G. Giacomelli, B. M. Potsaid, Y. K. Tao, V. Jayaraman, M. Figueiredo, Q. Huang, A. E. Cable, J. Fujimoto, and H. Mashimo, "Ultrahigh speed endoscopic optical coherence tomography for gastroenterology," *Biomed. Opt. Express* **5**, 4387-4404 (2014).
- [46] A. F. Fercher, C. K. Hitzenberger, G. Kamp, and S. Y. El-Zaiat, "Measurement of

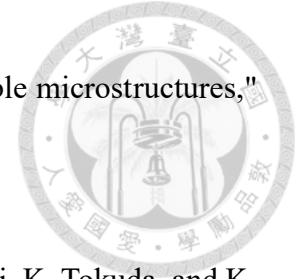


- intraocular distances by backscattering spectral interferometry," *Optics Communications* **117**, 43-48 (1995).
- [47] R. Leitgeb, C. K. Hitzenberger, and A. F. Fercher, "Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**, 889-894 (2003).
- [48] W. Drexler, M. Liu, A. Kumar, T. Kamali, A. Unterhuber, and R. Leitgeb, "Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality," *Journal of Biomedical Optics* **19**, 071412 (2014).
- [49] D. Hillmann, T. Bonin, C. Lührs, G. Franke, M. Hagen-Eggert, P. Koch, and G. Hüttmann, "Common approach for compensation of axial motion artifacts in swept-source OCT and dispersion in Fourier-domain OCT," *Opt. Express* **20**, 6761-6776 (2012).
- [50] P. H. Tomlins, and R. K. Wang, "Theory, developments and applications of optical coherence tomography," *Journal of Physics D: Applied Physics* **38**, 2519-2535 (2005).
- [51] R. Aylward, *Advances and technologies of galvanometer-based optical scanners* (SPIE, 1999).
- [52] W. Zong, R. Wu, M. Li, Y. Hu, Y. Li, J. Li, H. Rong, H. Wu, Y. Xu, Y. Lu, H. Jia, M. Fan, Z. Zhou, Y. Zhang, A. Wang, L. Chen, and H. Cheng, "Fast high-resolution miniature two-photon microscopy for brain imaging in freely behaving mice,"



- Nature Methods **14**, 713-719 (2017).
- [53] G. L. Monroy, P. Pande, R. L. Shelton, R. M. Nolan, D. R. Spillman Jr., R. G. Porter, M. A. Novak, and S. A. Boppart, "Non-invasive optical assessment of viscosity of middle ear effusions in otitis media," *Journal of Biophotonics* **10**, 394-403 (2017).
- [54] O. M. Carrasco-Zevallos, C. Viehland, B. Keller, M. Draelos, A. N. Kuo, C. A. Toth, and J. A. Izatt, "Review of intraoperative optical coherence tomography: technology and applications [Invited]," *Biomed. Opt. Express* **8**, 1607-1637 (2017).
- [55] S.-E. Chen, "Laser Scanning Technology for Bridge Monitoring," in *Laser Scanner Technology*(2012).
- [56] W. C. Tang, T.-C. H. Nguyen, M. W. Judy, and R. T. Howe, "Electrostatic-comb drive of lateral polysilicon resonators," *Sensors and Actuators A: Physical* **21**, 328-331 (1990).
- [57] W. Piyawattanametha, and T. D. Wang, "MEMS-Based Dual-Axes Confocal Microendoscopy," *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* **16**, 804-814 (2010).
- [58] W. Jung, D. T. McCormick, J. Zhang, L. Wang, N. C. Tien, and Z. Chen, "Three-dimensional endoscopic optical coherence tomography by use of a two-axis microelectromechanical scanning mirror," *Applied Physics Letters* **88**, 163901 (2006).

[59] J. W. Judy, and R. S. Muller, "Magnetically actuated, addressable microstructures,"
Journal of Microelectromechanical Systems **6**, 249-256 (1997).



[60] H. Miyajima, N. Asaoka, M. Arima, Y. Minamoto, K. Murakami, K. Tokuda, and K. Matsumoto, "A durable, shock-resistant electromagnetic optical scanner with polyimide-based hinges," Journal of Microelectromechanical Systems **10**, 418-424 (2001).

[61] Y. Ohtuka, H. Nishikawa, T. Koumura, and T. Hattori, "2-dimensional optical scanner applying a torsional resonator with 2 degrees of freedom," in *Proceedings IEEE Micro Electro Mechanical Systems. 1995*(1995), p. 306.

[62] M. Ataka, A. Omodaka, N. Takeshima, and H. Fujita, "Fabrication and operation of polyimide bimorph actuators for a ciliary motion system," Journal of Microelectromechanical Systems **2**, 146-150 (1993).