적응광학기술의 원리와 임상적 적용

Principles of Adaptive Optics and Clinical Applications

박성표

Sung Pyo Park

한림대학교 의과대학 강동성심병원 안과

Department of Ophthalmology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

The human retina is a uniquely accessible tissue. Tools like scanning laser ophthalmoscopy and spectral domain optical coherence tomography provide clinicians with remarkably clear pictures of the living retina. While the anterior optics of the eye permit such non-invasive visualization of the retina and associated pathology, these same optics induce significant aberrations that in most cases obviate cellular-resolution imaging. Adaptive optics (AO) imaging systems use active optical elements to compensate for aberrations in the optical path between the object and the camera. Applied to the human eye, AO allows direct visualization of individual rod and cone photoreceptor cells, Retina pigment epithelial cells and white blood cells. AO imaging has changed the way vision scientists and ophthalmologists see the retina, helping to clarify our understanding of retinal structure, function and the etiology of various retinal pathologies. Here we review some of the advances made possible with AO imaging of the human retina and discuss applications and future prospects for clinical imaging.

Keywords: Adaptive optics; Pathology; Photoreceptors; Retina

서론

발전된 광학 기술인 적응광학기술(adaptive optics, AO)은 안구의 광학 수차를 교정함으로써 다양한 망막 단층의 조직학적인 구조와 모양까지 관찰이 가능하게 한 기술이다. 1997년에 Liang et al.에 의해 처음 개발된 적응광학기술은 flash-illuminated 안저 사진기를 이용하였으나 산란되는 빛이 한 이미지에 모두 반영되어 영상의 해상도를 저하시키는 문제가 있었다[1]. 2002년에 Roorda et al. [2]은 적응광학기술을 공 초점 주사 레이저 검안

경 검사(confocal scanning laser ophthalmoscope, SLO)에 결합하여 AO-SLO를 만들었다. 이는 감지기(detector) 앞에 공 초점 핀 홀(confocal pinhole)을 위치시켜 촬영하고자 하는 부분이 아닌 망막의 다른 부분에서 나오는 산란되는 빛을 방지하여, 이전 모델의 단점을 극복하였다[2]. AO-SLO의 주요 장점은 원치 않는 면에서 나오는 빛을 제거하여 고해상도 영상을 얻고, 원하는 부분의 단층을 관찰할 수 있는 축 방향 스캔(axial sectioning)이 가능하다는 점과 검사 중에 AO-SLO 영상을 실시간으로 볼 수 있다는 것이다. 이를 이용해 모세혈관 내 백혈구 이동과 같

Address reprint requests to Sung Pyo Park, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, #150
Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea
Tel: 82-2-2224-2274, Fax : 82-2-470-2088
E-mail : eyepyo@gmail.com

Received: 2016. 10. 12

Revised: 2016. 12. 15

Accepted: 2016. 12. 16

*Supported by a grant no.2014-06 from the Kangdong Sacred Heart Hospital Fund. The sponsor or funding organization had no role in the design or conduct of this research.

은 영상을 얻을 수 있으며, 실시간으로 검사자가 영상을 확인할 수 있어 영상의 질을 향상시킬 수 있다. Fluorescence AO-SLO는 AO-SLO와 형광 안저 촬영 기술을 조합해 더 미세한 혈관 구조를 밝히는 데 성공하기도 하였으며, 또 다른 AO 형태인 adaptive optics optical coherence tomography (AO-OCT)를 이용해, 약 3 μm 의 해상도까지 망막의 미세구조영상을 얻을 수도 있다. 이를 통하여 지금까지 다른 영상을 통해서 관찰하지 못했던 망막혈관의 변화, 드루젠 및 경성 삼출물, 연성 삼출물의 변화 등을 더 명확하게 관찰하고 세분화하여 분석함으로써 망막 질환의 병태생리를 밝히는 데 많은 도움을 주고 있다[3-7].

비록 국내에서는 아직까지 연구가 진행되지 않고 있으나, 현재 미국, 일본을 중심으로 전 세계적으로 AO를 활용하여 연구가 진행되고 있다. 현재 AO-SLO의 한계점은 촬영시간이 길고, 고도의 원시나 각막 혼탁, 백내장, 황반 부종 및 출혈 등이 있는 경우 촬영이 제한적이라는 것이다. 또한 아직까지 분석 소프트웨어의 정확도에 관하여서도 논란이 있다. 그러나 살아있는 인체 내에서 비침습적으로 광수용체를 관찰할 수 있다는 큰 장점을 가지고 있어 추후 질병의 조기 진단, 경과, 치료의 초기 효과, 병리 등을 밝히는 데 새로운 방향을 제시할 것으로 보인다[8].

본론

Principles of AO-SLO

적응광학기술은 안구의 파면(wave front)을 교정함으로써 다양한 망막 단층의 조직학적인 구조와 모양까지 관찰이 가능하게 한 기술이다. 본래 안과 영역이 아닌 천문학의 영역에서 별을 관찰할 때 대기 등을 포함한 비균질 매질에 의한 광학 수차를 교정하기 위한 것으로 사용되어 왔으며, 광학 수차 교정에 의하여 고해상도의 이미지를 얻는 데 사용되었다. 이러한 원리를 이용하여 눈에서 발생하는 광학 수차를 인식하고 교정하여 고해상도의 이미지를 얻게 된다.

적응광학기술은 기본적으로 wave front sensor, corrective element and control system, 이렇게 세 가지로 구성되어 있다. Wave front sensor란, 각막의 구면 수차를 측정하는 데 쓰이며, 가장 많이 사용되는 것은 Shack Hartmann wave front sensor이다. 이 장비는 laser를 반사경으로 눈에 조사한 다음 반사되어 나오는 laser의 wave front를 charge-coupled device 카메라를 이용하여 측정하는 원리로, 완벽한 눈에서 생기는 focal spot은 그 축에 맞춰서 생기게 되지만 aberrated된 눈에서는 축에 빋나가게끔 spot이 생겨서 축에서 벗어난 정도에 따라서 aberration을 측정하게 된다. Corrective element (the 'adaptive' optical element)란, AO의 개발 초기부터 많이 사용되었던 deformable mirror로, actuator들이 움직이면서 거울의 표면을 변형시켜 wave front를 교정하여 내보내게 된다[9-11]. 세 번째로 software

system은 중간에서 조정하는 controller 기능을 하며, wave front sensor에서 측정한 구면 수차를 corrective device를 사용하여 보정하는 것을 반복하는 closed loop역할을 하여 고해상도의 이미지를 얻게 된다[12,13] (Fig. 1).

Adaptive optics retina imaging system

적응광학기술은 이전부터 널리 이용되어온 공 초점 주사 레이저 검안경검사, 빛 간섭 단층촬영, 형광 안저 혈관 조영술(fluorescence angiography) 등과 성공적으로 접목되어 더욱 효과적으로 사용되고 있다.

SLO

2002년, Roorda et al.은 적응광학기술의 투광 조명(flood illumination)에 켜진 적응광학기술의 기술을 공 초점 주사 레이저 검안경 검사에 결합하여 AO-SLO를 개발하였다[2]. 공 초점능(confocality)은 AO-SLO의 가장 큰 장점으로, 기존과 같은 스냅샷(snapshot)의 형식이 아닌 래스터(raster) 방식으로 이미지를 얻게 되면서 원치 않는 면에서 나오는 빛을 제거할 수 있게 되어 이미지의 대비도와 해상도가 좋아질 수 있다는 장점이 있다[2]. 또한, 원하는 면만 볼 수 있으므로 축 방향 스캔(axial sectioning)이 가능하다(Fig. 2) [14]. 예를 들면, 공 초점 핀 홀(confocal pinhole)을 최적화할 경우, 6 mm 동공과 600 nm의 광선에서의 해상도는 각각 1.9 μm 와 33 μm 에 달하며[14], 이를 이용하여 망막을 층별로 세분화하여 관찰하는 것이 가능하다[15]. Fig. 3에서 보는 바와 같이 시세포층은 다른 망막층에 비하여 산란이 더 많이 되어 AO-SLO에서의 관찰이 더 용이하다[16]. 게다가 단층화를 이용하여 나이 관련 황반 변성 등 드루젠과 관련하여 시세포층의 동반된 변화를 가져오는 다양한 질환을 연구하는 데 도움을 받을 수 있다[3,4]. 또한 신경섬유층의 관찰을 통하여 신경섬유의 축삭성 변화를 평가하는 좋은 도구로 평가되기도 하였다[17,18]. AO-SLO는 망막 시세포층과 신경섬유층 사이의 혈관을 관찰하는 데도 유용하게 사용될 수 있는데, 이때 혈액과 혈관에 의해 긴 파장의 빛은 흡수되며, 중심 와 주변 모세혈관의 적혈구와 백혈구의 움직임에 의한 이미지만 시간에 따른 다양성을 가지므로, 조영 증강 없이 중심 와 주변 모세혈관망을 포함한 망막 중심 와 무혈관 부위를 면밀하게 관찰할 수 있다[19-21]. AO-SLO를 이용한 망막색소상피의 세포 모자이크는 처음, 원뿔-막대 세포 이상증과 그 외에 진행성의 망막증에서 망막색소상피의 소실이 관찰되면서 주목받기 시작하였다[22]. 초창기, 정상 망막에서 시세포 뒤에 위치하는 망막상피세포를 관찰하는 것은 쉽지 않았으나, 최근 전위 산란 광자 이미지(forward scattered photons imaging)를 이용한 비 공 초점 이미지를 통하여, 시세포에 의해 가려진 색소상피 혹은 신경섬유층에 의해 가려진 혈관을 관찰하는 것이 가능해졌다[23,24]. 또한 AO-SLO는 eye tracking이 가능하고, 실시간

Figure 1. Schematic of an adaptive optics (AO) retinal imaging system. A beam of light is shone into the eye, and a small amount reflected back out of the eye and into the optical system. Reflected light is split between a wave front sensor, which measures the aberrations, and the image capturing device. Information about the aberrations of the wave front, as measured by the wave front sensor, is processed by a control system. The control system sends a signal to an active optical component, causing a shape change, which minimizes the wave front aberration.

Figure 2. Optical sectioning of the retinal layers. (A) Adaptive optics scanning laser ophthalmoscope (AO-SLO) is focused at the external limiting membrane and shows the mosaic of cone photoreceptors. (B) Optical section of the inner retina, showing light scattered from the blood vessels. (C) Optical section with the focus on the surface of the retina, showing the striation of the nerve fiber bundles. The image is from a location about 4 degrees inferior to the fovea center. Adapted from the article of Roorda [14].

으로 자극의 깊이를 변경하며 다중 채널 이미지를 얻을 수 있다는 장점이 있다.

AO-OCT

1991년 처음 개발되어 빠르게 발전한 빛 간섭 단층 촬영은 SLO와 달리 축(axial)과 측면(lateral)의 해상도가 분리되어있으며,

광원의 대역폭(bandwidth of the light source)이 넓을수록 더 좋은 해상도를 가지게 된다. 중심파장이 증가할수록 광원의 대역폭은 감소하는 데 비하여, 같은 축의 빛 간섭 단층촬영 해상도에 필요한 대역폭이 증가하게 된다. 또한, 인간의 눈은 색에 따른 파장마다 다른 층에 초점이 맞춰지는 종축의 색 수차를 지니고 있는데, 이러한 이유 등으로 빛 간섭 단층촬영의 측면 해

Figure 3. Image of the retina of a healthy subject acquired using adaptive optics scanning laser ophthalmoscope imaging (AO-SLO) showing both cone and rod photoreceptors. The image on the left is taken around 6.5° measured down from the fovea (A). Image (B) shows a zoomed-in section of image (A); cones are marked in green and rods in red. Adapted from the article of Merino et al [16].

상도는 제한을 가지게 된다[25,26]. 반면에, 적응광학기술은 단색 수차를 교정할 수 있기 때문에, 측면 해상도를 향상시켜 빛간섭 단층촬영의 해상도를 증가시킬 수 있다[27,28]. 이러한 시스템을 이용하여 각각의 시세포들을 3차원으로 재구성할 수 있으며[29], 최근 high-speed AO-OCT (120,000 scans/second)를 이용하여 신경섬유층, 신경절세포와 사상관을 비롯한 망막 색소상피모자이크와 맥락막 모세혈관까지도 3차원으로 재구성하여 관찰하는 것이 가능해졌다[30]. AO 시스템이 적용되지 않았던 spectral domain optical coherence tomography에서는 intra scan retinal motion에 의한 이미지 뒤틀림에 의하여 주변부 원뿔세포의 모자이크만 얻을 수 있었으나, AO 시스템의 적용과 함께 extremely high scan rates (300,000 A-scans/sec)가 가능해지면서 중심부 원뿔세포의 관찰이 가능해졌다(Fig. 4) [31,32].

Fluorescence AO-SLO

현재까지 망막혈관 질환의 진단과 치료 후 평가에 형광 안저 혈관 조영술이 임상적으로 중요하게 사용되고 있으나, 조영제 사용에 따른 전신 부작용으로 인한 단점은 극복되지 못하고 있는 실정이다. 또한 축에 따른 해상도 제한으로 인하여 망막 표층 모세혈관층(superficial capillary plexus)과 심층 모세혈관층(deep capillary plexus)의 구분이 어렵다는 단점을 가지고 있다.

Figure 4. Adaptive optics optical coherence tomography (AO-OCT) volume acquired over a 1° retinal region located temporal of the fovea, as illustrated by the rectangle in the fundus photograph. The images on the right are en face views of particular retinal layers extracted from the AO-OCT volume. Retinal layers from top to bottom are: nerve fiber layer (NFL), ganglion cell layer (GCL), outer plexiform layer (OPL) and outer segment layer of photoreceptors (OS). Adapted from the article of Miller et al [32].

최근 개발된 AO-SLO fluorescein angiography는 형광 물질을 경구 복용하여, 이전 정맥 주사하였던 방법에 비하여 덜 침습적이고, 부작용이 적으며, 구조적, 기능적 관류 영상뿐 아니라 모세혈관의 벽과 같은 미세구조 관찰이 가능하다. 또한 이와 관련된 AO-SLO offset pinhole 기법은 motion contrast processing techniques를 통하여, 형광 물질의 도움 없이도 미세혈관 구조 영상을 얻을 수 있다[33]. 이와 같은 AO-SLO 이미지 기법의 발달로 인하여, 덜 침습적인 방법으로 정상 망막뿐 아니라 고혈압이나 당뇨를 가진 환자들에게서 발생하는 망막혈관의 미세 변화 또한 관찰이 용이해졌다 (Fig. 5) [34].

Clinical retinal imaging with adaptive optics Imaging the cone photoreceptor mosaic

원뿔세포의 독특한 wave guiding property에 의해서 적응광학 기술의 초창기 때부터 많은 연구가 이루어질 수 있었다. 1996년, 안저 카메라와 함께 설치된 적응광학기술에 의하여 처음 원뿔세포의 모자이크 이미지가 얻어졌고[35], 첫 번째 AO-SLO 원뿔세포의 모자이크 영상이 발표되었으나 이는 단순한 원뿔세포 모자이크 위치에 따른 밀도 분석에 그쳤다. 이후 많은 연구자들

Figure 5. Conventional AO-SLO FA image. (A) Take 20 minutes after oral administration of 20 mg/kg fluorescein, with two areas of interest (A insets B and C) approximately 5° from the fovea. These same areas are magnified and contrast stretched (B-1 and C-1) for comparison with AO-SLO FA images of the corresponding areas (B-2 and C-2), collected 30 minutes after oral fluorescein administration. The scale bar represents 100 μ m and applies to all images other than image (A). (B-1, C-1) conventional AO-SLO FA images (B-2, C-2) AO-SLO FA images of the corresponding areas. AO-SLO FA = adaptive optics scanning laser ophthalmoscope fluorescein angiography. Adapted from the article of Pinhas et al [34].

Figure 6. Montage of high-resolution images obtained by adaptive optics scanning laser ophthalmoscope imaging (AO-SLO). (A) Superior montage extending from foveal center (*) to peripheral region. Number 1, 2, and 3 indicate 0.5 mm eccentricity from the foveal center, 1.0 mm from the foveal center, and 1.5 mm from the foveal center, respectively. (B) Magnified view of the area matching the numbers beside the squares in the left panel. Cone photoreceptors are resolved at each retinal location showing a nearly continuous and regular cone mosaic pattern. Adapted from the article of Park et al [13].

이 질병이 있는 눈과의 비교를 위한 정상안 데이터 구축을 시행하였으며, 원뿔세포의 수가 망막 중심에서 멀어질수록 유의하게 줄어들며 그 배열이 동공 중심을 향해 밀도 있게 배열되어 있다는 특징 등을 밝혀내었다. 뿐만 아니라, 나이나 성별, 우세안에 따른 차이는 없지만, 안축장이 길어질수록 그 수가 유의하게 감소한다는 특징 등을 발견하였다[2,13,36] (Fig. 6).

Retinal degenerations

유전성 망막 변성증은 시세포의 점차적인 소실을 유발하는 유전질환들로, 현재 치료나 진행을 늦추기 위한 확실한 치료 방법은 없으나 줄기세포 혹은 유전자 단계에서의 치료가 개발되고 있다[37-39]. 이에 따라 이전 빛 간섭 단층 촬영을 비롯한 이전 영상 기술에서는 제한적이었던, 시세포 하나 하나의 변화를 관찰할 수 있는 적응광학기술은 진단과 연구에 매우 이상적이다[40]. 망막 색소 변성, 막대-원뿔세포 이상증 등은 막대세포의 광범위한 소실을 나타내며, 주변 시야의 감소 및 야맹증을 유발한다. 반면 원뿔-막대세포 이상증은 원뿔세포 먼저 소실되게 되며, 중심 시력의 저하, 색각 저하 등이 먼저 나타나게 된다. 이전 원뿔세포와 막대세포의 직접적인 형태 관찰에 용이하기에 적응광학기술을 이용한 연구는 이들 질병의 경과와 병리를 밝히는 데 크게 기여하였다. 원뿔-막대세포 이상증 환자에서 망막의 반흔과 위축 부위와 일치하는 원뿔세포의 어두운 부분이 관찰되었으며[31], 주변 망막의 원뿔세포는 정상세포보다 더 커

Figure 7. The images of the 11-year-old boy with autosomal-dominant RHO, D190N retinitis pigmentosa. (A, B) Autofluorescence (AF) image of the right macula exhibiting a hyperautofluorescent ring around the fovea. Dotted squares represent corresponding areas of adaptive-optics scanning laser ophthalmoscopy imaging (AO-SLO) (E). Yellow arrowheads mark disruption to the inner segment ellipsoid band as detected by spectral-domain optical coherence tomography (OCT). (C) Microperimetry mapping reveals a decline in visual sensitivity (dB) across the hyperautofluorescent ring but no loss in sensitivity in areas within the ring. (D) A plot of photoreceptor outer segment and retinal pigment epithelial thickness across the fovea and retinal thickness in the same area within the ring, showing abrupt thinning beyond the borders of the ring. (E) AO-SLO images taken at positions 0.5, 1.0, and 1.5 mm (temporally and nasally) from the fovea. Corresponding areas are mapped to a 30° AF image (A). Many cones were not individually discernible and appeared misshapen in comparison to those of normal subjects. Overall spacing between individual cones also appeared to increase (white arrowheads). (F) AO-SLO images taken within the same retinal positions in an age-matched healthy subject. The cone mosaic in normal subjects appeared as a densely packed, well-ordered matrix. Adapted from the article of Park et al [43].

져 있는 모습을 보였다. 또 다른 연구에서 관찰한 바에 의하면, 원뿔세포의 밀도가 감소된 부위에서 다국소 망막전위도의 파형이 감소하고, 시각의 민감도가 감소하는 소견을 보였다[41]. 또한 망막색소상피증 환자에서와 원뿔-막대세포 이상증 환자에서 다른 형태의 원뿔세포 소실을 보이는데, 전자의 경우 막대세포가 밀집한 지역 부근의 원뿔세포부터 소실되나, 후자의 경우 중심부 원뿔세포부터 소실되게 된다[42,43]. Park et al.이 발표한 X염색체 연관 망막상피세포 변성증 보인자로 현재 증상이 없고, 정상시력을 가진 여자 환자들을 분석한 한 연구에 의하면, 빛 간섭 단층 촬영에서 뚜렷한 장애를 보이기 전부터 원뿔세포의 밀

도가 감소하고, 비정상 원뿔세포의 분포가 증가했다[44]. 또한 상염색체 우성 RHO, D190N 유전자 보인자들을 대상으로 한 연구에서도 빛 간섭 단층 촬영에서 망막 구조에 이상이 없음에도 불구하고, 원뿔세포의 형태 이상이 나타났다(Fig. 7) [31,43]. 단순 망막색소상피증 환자와 어서 증후군(Usher syndrome) 환자를 대상으로 원뿔세포의 변화를 관찰한 또 다른 연구에 의하면, 중심 외와 중심 외 부근 모두 어서 증후군의 원뿔세포 소실이 더 빠르게 일어났다[45]. 이와 같이 빛 간섭 단층 촬영이나 형광 안저 촬영에서 발견되지 않은 시세포의 변화가 발견된 예는 급성 후부다발성 판 모양 색소상피증에서도 AO-SLO 이미

지를 이용해 보고된 바 있다[31]. 이를 통해 중심 시력 저하, 망막전위도 검사, 빛 간섭 단층 촬영에서 변화가 나타나기 전부터 원뿔세포의 밀도 변화를 관찰하는 것이 가능해짐으로써 병의 발생과 진행을 좀 더 민감하게 관찰할 수 있음을 알 수 있게 되었다[40,46]. 또한 2011년 Talcott et al.은 망막색소 변성증 환자들을 대상으로 ciliary neurotrophic factor의 치료효과에 대한 임상 시험에서 시야 검사, 망막 전위도 검사에서는 유의한 차이가 없었으나 AO-SLO를 이용하여 원뿔세포의 밀도를 측정 한 결과, 밀도 감소 속도가 유의하게 적었음을 알 수 있었다[46].

Diabetes and other vascular disease

최근 AO-SLO를 이용하여 모세혈관의 관찰이 용이해지면서, 당뇨병으로 인한 미세혈관 구조와 허혈성 변화에 대한 많은 연구가 이루어졌다. 2011년 Tam et al.은 공 초점(confocal) AO-SLO를 이용하여 당뇨 망막병증이 없는 제2형 당뇨 환자들의 중심 와 무혈관 부위를 고해상 이미지를 통한 구조적, 기능적 분석을 시행하였다[47]. 그 결과, 혈류속도, 중심 와 무혈관 부위의 면적, 모세혈관의 밀도 등은 대조군과 유의하지 않은 차이를 보인 반면, 중심 와 무혈관 부위의 모세혈관의 비틀림은 대조군에 비하여 더 큰 변화가 관찰되었다. 또한 백혈구가 혈관의 비틀림이 더 적은 혈관을 선호하여 지나는 것을 바탕으로 비틀림이 심한 혈관들은 점차 탈락하게 되며, 이는 당뇨 환자에서의 중심 와 무혈관 부위의 증가, 미세혈관류, 면화반과 같은 허혈성 변화를 설명하는 모델을 제시하였다[47]. 또한, 2014년 Burns et al.은 경도-중증도 비증식 당뇨 망막병증 환자들을 대상으로 AO-SLO를 통하여 혈관의 리모델링과 미세혈관 변화의 정량적 분석을 시행하였다[48]. 연구 결과에 의하면 당뇨 망막병증 환자군에서 중심 와 무혈관 부위의 모세혈관 내경이 정상군에서 보다 유의하게 컸으며(8.2 ± 1.1 vs. 6.1 ± 0.75 micrometers), 소동맥에서는 정상보다 두꺼운 혈관벽을, 그리고 보다 큰 wall-to-lumen ratio (1.1 ± 0.87 vs. 0.42 ± 0.28 micrometers)가 관찰되었다[48]. 2014년 Dubow et al.은 미세혈관류의 진행과 전신 질환과의 연관성에 착안하여, 당뇨 혹은 다른 망막혈관 질환에서 AO-SLO를 이용한 형광 혈관 조영술을 통하여 보다 많고 다양한 형태의 미세혈관류를 분류하여 보여주었다[49]. 또한 중심 망막 정맥폐쇄가 있는 한 환자에서 항 혈관내피세포 성장인자 치료를 통한 미세혈관류 감소를 보여 주었고, 이와 연관된 다른 보고에서는 같은 환자의 미세혈관류를 AO 이미지를 이용하여 다섯 가지 방법으로 보여 주었다[33]. 이 연구들은 AO 이미지를 통하여 혈관의 변화들을 더 나은 방향으로 이해하고, 시간의 흐름에 따른 변화를 더 잘 이해할 수 있는 좋은 예시를 보여 주고 있다. AO 시스템 없이는 제공이 불가능한 이와 같은 매우 정밀한 측정은 질환의 초기의 변화를 알려주는 구조적 변화나 질환의 진행 그리고 치료에 대한 반응을 보여주는 생물학적 지표를 제공해줄 것으로 기대된다.

Age-related macular degeneration

비신생 혈관성 나이 관련 황반 변성은 50세 이상 성인에서 시력저하의 가장 흔한 원인이며, 전 세계적으로 20% 이상의 성인이 이 질환을 가진 것으로 추정되고 있다. 망막색소상피와 브루크막 사이에 드루젠의 축적과 동시에 외 망막층과 망막색소상피, 맥락막 위축이 진행되는 질병으로, 높은 유병률로 많은 연구가 이루어지고 있으나 아직 질환의 병태 생리와 진행 과정은 알려진 바가 적다[50]. 최근 질환의 병태 생리 이해에 도움이 되는 AO-SLO를 이용한 관련 연구들이 활발히 진행되고 있다. 2013년, Zayit-Soudry et al.은 나이 관련 황반 변성 환자들의 안저 변화를 AO-SLO를 이용하여 주기적으로 관찰하여 결과를 발표하였다[4]. 이들은 드루젠과 지도모양 위축 부위의 원뿔세포 손상의 특징에 대하여 연구하였으며, 원뿔세포 형태의 일부가 비정상형태를 보이지만 망막색소상피층에서 원뿔세포 수와 밀도가 지속적으로 감소하는 반면, 원뿔세포 소실 부위가 지속적으로 증가하지는 않았다고 발표하였다[4]. 이는 비신생 혈관성 나이 관련 황반 변성 환자들의 원뿔세포의 소실이 망막 상피세포 소실과 같은 주변 구조의 변화로 인하여 발생하는 것에 기인하기 때문으로 추정된다고 덧붙였다[46]. 또한 2013년 Rossi et al.이 자가 형광 안저 촬영과 AO-SLO를 결합하여 관찰한 이미지에 의하면, 망막색소상피의 경우 시세포와 달리 더 빠르게 변화가 일어난다는 것을 알 수 있었다[51]. 반면, 2014년 Zhang et al.에 의하면, 망상형 가성 드루젠(reticular pseudodrusen)에서는 원뿔세포의 형태가 더 빠른 변화와 소실을 나타내며, 이는 전형적인 드루젠과 달리 가성 드루젠(reticular pseudodrusen)은 시세포 바로 아래에 위치하는 것과 연관되어 있다[5]. 또한, 최근 AO 안저 카메라에 의해 지도모양 위축 부위 주변에 멜라닌 과립세포의 이동이 관찰되면서 질병의 진행을 예측하는 biomarker로의 가능성이 제시되었다[52].

Macular hole

황반 원공(macular hole)이란, 특발성 혹은 이차적으로 발생하는 중심 와의 망막 조직 전층 결손으로, 내경계막 제거와 가스 주입을 포함한 유리체 절제술을 통하여 90% 이상의 해부학적 원공 폐쇄를 보이는 질환이다[53]. 그러나 몇몇 환자들은 수술 후에도 지속적인 시력 저하, 변시증, 중심 암점 등을 호소하였고, 이와 관련하여 고해상도 빛 간섭 단층 촬영 등 영상 기술의 발달과 함께 망막 단층의 수술 전후 해부학적 변화에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 2012년 Ooto et al.은 AO-SLO와 빛 간섭 단층 촬영, 미세 시야계 검사 등을 통하여 황반 원공 수술 후, 중심 와 해부학적 변화와 기능적 변화의 관련성을 연구하였다[54]. 결과적으로, 수술 후 AO-SLO에서 관찰된 중심 와의 large dark area는 중심 시력 저하($p=0.003$) 및 낮은 중심 와 민감도($p=0.006$)와 연관이 있었으며, 이는 수술 전 유병 기간과 유의한 상관성을 보였다($p<0.001$) [54]. 또한 2013년 Yokota

et al.에 의하면, 수술 후 관찰되는 dark region은 photoreceptor inner segment/outer segment junction (IS/OS junction)의 균열과 연관이 있었으며, 중심 와 원뿔세포 소실 비율이 클수록 수술 후 중심 시력($p<0.001$)과 중심 와 민감도($p=0.029$)가 유의하게 낮았다[55]. 2011년, Bottoni et al.은 고해상도 빛 간섭 단층 촬영을 이용하여 수술 후 황반 원공의 회복 기전 모델을 제시한 바 있다[56]. AO-SLO를 통한, 좀 더 구체적인 시세포 변화와 황반 원공 회복에 대한 연구가 가능할 것으로 생각된다.

Epiretinal membrane

망막 앞막(epiretinal membrane)은 고령에서 가장 흔한 유리체 황반 질환으로, 영상 기술의 발달로 인하여 이전에는 관찰되지 않았던 병리학적 구조의 관찰이 가능해졌으며, 이와 관련하여 질환의 병태 생리를 이해하고, 수술 시기를 결정하며, 수술 전후 망막 상태를 평가하는 것이 매우 용이해졌다[57]. 2011년 Ooto et al.은 특발성 망막 앞막 환자 24명, 25안을 대상으로 주관적인 변시증 정도와 빛 간섭 단층 촬영에서 관찰되는 망막 구조 변화와 함께, AO-SLO에서의 시세포의 구조 변화를 분석하였다[58]. 결과적으로, 빛 간섭 단층 촬영에서 측정된 IS/OS junction의 분열 여부는 망막 앞막 환자의 변시증이나 시력과 연관이 없던 반면, AO-SLO에서 관찰된 'Micro-folds' (시세포층에서 관찰되는 다수의 얇은 저 형광 직선)의 유무는 변시증과 큰 연관성을 보였다[58]. 이를 바탕으로 2016년 Lombardo et al.은 특발성 망막 앞막 환자 6명의 수술 전 후 망막 상태를 비교 분석하였다[57]. 수술 전, AO-SLO 이미지에서 관찰되는 세 가지 특징적 구조로 'Macro-folds', 'Micro-folds', 'Hyper-reflective structure'가 있었는데, Macro-folds의 경우 빛 간섭 단층 촬영에서 관찰되는 망막 주름의 구조와 일치하는 형태를 보였으며, 수술 후 모든 환자에서 크게 감소하는 경향을 보였다. Micro-folds의 경우, 빛 간섭 단층 촬영에서는 관찰되지 않는 구조로, 이 구조를 바탕으로 망막 앞막을 황반부를 방사상 형태로 덮고 있는 'radial-type'과 다양한 각도로 가로지는 형태의 주름을 형성하는 'grid-type'으로 분류하였다. 위와 같은 구조의 면밀한 관찰은 현재 망막 전문의들에게 큰 관심사인 Internal limiting membrane peeling 여부와 망막 앞막 재발의 연관성에 대한 답변을 제시하는데 도움을 줄 것으로 생각된다. Hyper-reflective structure의 경우, Scoles et al.이 이와 같은 구조를 보이는 망막 질환 및 신경 질환을 7개의 카테고리 분류하여 보고한 바 있으며, 저자들은 이 분류가 같은 병태생리를 가진 질환에서 유사한 형태를 보인다고 하였다[59].

결론

현재 적응광학기술은 인체 내에서 광 수용체를 직접 관찰할 수

있다는 큰 장점을 이용하여 다른 광학 기술과 접목하여 큰 발전을 이루고 있다. 빛 간섭 단층 촬영, 빛 간섭 단층 혈관 촬영술의 한계점을 보완하여, 세포와 주변 구조의 직접적인 변화를 관찰하여 망막 질환의 병태 생리를 밝히는 데 큰 도움을 주고 있다. 또한 유전적으로 질병의 발현가능성을 가진 환자들을 대상으로 질병을 더 빨리 진단할 수 있으며, 이와 함께 질병의 발생을 더 빨리 인지할 수 있다는 장점이 있다. 또한 진행과 치료 효과 관찰에 유용한 도구로 사용될 수 있다.

Conflicts of interest

The material has not been published previously, and will not be submitted for publication elsewhere, and stating conflicts of interest of all listed authors, if any.

References

- Liang J, Williams DR, Miller DT. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 1997;14:2884-92.
- Roorda A, Romero-Borja F, Donnelly lii W, et al. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Optics Express* 2002;10:405-12.
- Meadway A, Wang X, Curcio CA, Zhang Y. Microstructure of sub-retinal drusenoid deposits revealed by adaptive optics imaging. *Biomedical Opt Express* 2014;5:713-27. eCollection 2014.
- Zayit-Soudry S, Duncan JL, Syed R, et al. Cone structure imaged with adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy in eyes with nonneovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:7498-509.
- Zhang Y, Wang X, Rivero EB, et al. Photoreceptor perturbation around subretinal drusenoid deposits as revealed by adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 2014;158:584-96.e1.
- Hillard JG, Gast TJ, Chui TY, et al. Retinal arterioles in hypo-, normo-, and hypertensive subjects measured using adaptive optics. *Transl Vis Sci Technol* 2016;5:16. eCollection 2016.
- Yamaguchi M, Nakao S, Kaizu Y, et al. High-resolution imaging by adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy reveals two morphologically distinct types of retinal hard exudates. *Sci Rep* 2016;6:33574.
- Bae EJ, Kim KR, Tsang SH, et al. Retinal damage in chloroquine maculopathy, revealed by high resolution imaging: a case report utilizing adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Korean J Ophthalmol* 2014;28:100-7.
- Chen DC, Jones SM, Silva DA, Olivier SS. High-resolution adap-

- tive optics scanning laser ophthalmoscope with dual deformable mirrors. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2007;24:1305-12.
10. Zou W, Qi X, Burns SA. Wavefront-aberration sorting and correction for a dual-deformable-mirror adaptive-optics system. *Opt Lett* 2008;33:2602-4.
 11. Li C, Sredar N, Ivers KM, et al. A correction algorithm to simultaneously control dual deformable mirrors in a woofer-tweeter adaptive optics system. *Opt Express* 2010;18:16671-84.
 12. Zou W, Burns SA. High-accuracy wavefront control for retinal imaging with adaptive-influence-matrix adaptive optics. *Opt Express* 2009;17:20167-77.
 13. Park SP, Chung JK, Greenstein V, et al. A study of factors affecting the human cone photoreceptor density measured by adaptive optics scanning laser ophthalmoscope. *Exp Eye Res* 2013;108:1-9.
 14. Roorda A. Applications of adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Optom Vis Sci* 2010;87:260-8.
 15. Zhang Y, Poonja S, Roorda A. MEMS-based adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Opt Lett* 2006;31:1268-70.
 16. Merino D, Loza-Alvarez P. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscope imaging: technology update. *Clin Ophthalmol* 2016;10:743-55.eCollection 2016.
 17. Hood DC, Chen MF, Lee D, et al. Confocal adaptive optics imaging of peripapillary nerve fiber bundles: implications for glaucomatous damage seen on circumpapillary OCT scans. *Trans Vis Sci Technol* 2015;4:12. eCollection 2015.
 18. Chen MF, Chui TY, Alhadeff P, et al. Adaptive optics imaging of healthy and abnormal regions of retinal nerve fiber bundles of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:674-81.
 19. Martin JA, Roorda A. Direct and noninvasive assessment of parafoveal capillary leukocyte velocity. *Ophthalmology* 2005;112:2219-24.
 20. Tam J, Martin JA, Roorda A. Noninvasive visualization and analysis of parafoveal capillaries in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1691-8.
 21. Tam J, Tiruveedhula P, Roorda A. Characterization of single-file flow through human retinal parafoveal capillaries using an adaptive optics scanning laser ophthalmoscope. *Biomed Opt Express* 2011;2:781-93.
 22. Roorda A, Zhang Y, Duncan JL. High-resolution in vivo imaging of the RPE mosaic in eyes with retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2297-303.
 23. Chui TY, Vannasdale DA, Burns SA. The use of forward scatter to improve retinal vascular imaging with an adaptive optics scanning laser ophthalmoscope. *Biomed Opt Express* 2012;3:2537-49.
 24. Scoles D, Sulai YN, Dubra A. In vivo dark-field imaging of the retinal pigment epithelium cell mosaic. *Biomed Opt Express* 2013;4:1710-23.
 25. Zawadzki RJ, Cense B, Zhang Y, et al. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography with monochromatic and chromatic aberration correction. *Opt Express* 2008;16:8126-43.
 26. Fernández EJ, Unterhuber A, Povazay B, et al. Chromatic aberration correction of the human eye for retinal imaging in the near infrared. *Opt Express* 2006;14:6213-25.
 27. Hermann B, Fernández EJ, Unterhuber A, et al. Adaptive-optics ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Opt Lett* 2004;29:2142-4.
 28. Zhang Y, Roorda A. Evaluating the lateral resolution of the adaptive optics scanning laser ophthalmoscope. *J Biomed Opt* 2006;11:014002.
 29. Zawadzki RJ, Choi SS, Fuller AR, et al. Cellular resolution volumetric in vivo retinal imaging with adaptive optics-optical coherence tomography. *Opt Express* 2009;17:4084-94.
 30. Torti C, Povazay B, Hofer B, et al. Adaptive optics optical coherence tomography at 120,000 depth scans/s for non-invasive cellular phenotyping of the living human retina. *Opt Express* 2009;17:19382-400.
 31. Hong IH, Park SP, Chen CL, et al. Cone photoreceptor abnormalities correlate with vision loss in a case of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:74-8.
 32. Miller DT, Kocaoglu OP, Wang Q, Lee S. Adaptive optics and the eye (super resolution OCT). *Eye (Lond)* 2011;25:321-30.
 33. Chui TY, Dubow M, Pinhas A, et al. Comparison of adaptive optics scanning light ophthalmoscopic fluorescein angiography and offset pinhole imaging. *Biomed Opt Express* 2014;5:1173-89.
 34. Pinhas A, Dubow M, Shah N, et al. In vivo imaging of human retinal microvasculature using adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography. *Biomed Opt Express* 2013;4:1305-17.eCollection 2013.
 35. Miller DT, Williams DR, Morris GM, Liang J. Images of cone photoreceptors in the living human eye. *Vision Res* 1996;36:1067-79.
 36. Lombardo M, Serrao S, Ducoli P, Lombardo G. Variations in image optical quality of the eye and the sampling limit of resolution of the cone mosaic with axial length in young adults. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:1147-55.
 37. Farrar GJ, Millington-Ward S, Chadderton N, et al. Gene-based therapies for dominantly inherited retinopathies. *Gene Ther* 2012;19:137-44.
 38. Stone EM. Progress toward effective treatments for human photoreceptor degenerations. *Curr Opin Genet Dev* 2009;19:283-9.

39. Huang Y, Enzmann V, Ildstad ST. Stem cell-based therapeutic applications in retinal degenerative diseases. *Stem Cell Rev* 2011;7:434-45.
40. Makiyama Y, Ooto S, Hangai M, et al. Macular cone abnormalities in retinitis pigmentosa with preserved central vision using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *PLoS One* 2013;8:e79447. eCollection 2013.
41. Wolfing JI, Chung M, Carroll J, et al. High-resolution retinal imaging of cone-rod dystrophy. *Ophthalmology* 2006;113:1019.e1.
42. Duncan JL, Zhang Y, Gandhi J, et al. High-resolution imaging with adaptive optics in patients with inherited retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3283-91.
43. Park SP, Lee W, Bae EJ, et al. Early structural anomalies observed by high-resolution imaging in two related cases of autosomal-dominant retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:469-73.
44. Park SP, Hong IH, Tsang SH, Chang S. Cellular imaging demonstrates genetic mosaicism in heterozygous carriers of an X-linked ciliopathy gene. *Eur J Hum Genet* 2013;21:1240-8.
45. Sun LW, Johnson RD, Langlo CS, et al. Assessing photoreceptor structure in retinitis pigmentosa and usher syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:2428-42.
46. Talcott KE, Ratnam K, Sundquist SM, et al. Longitudinal study of cone photoreceptors during retinal degeneration and in response to ciliary neurotrophic factor treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2219-26.
47. Tam J, Dhamdhare KP, Tiruveedhula P, et al. Disruption of the retinal parafoveal capillary network in type 2 diabetes before the onset of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:9257-66.
48. Burns SA, Elsner AE, Chui TY, et al. In vivo adaptive optics microvascular imaging in diabetic patients without clinically severe diabetic retinopathy. *Biomed Opt Express* 2014;5:961-74. eCollection 2014.
49. Dubow M, Pinhas A, Shah N, et al. Classification of human retinal microaneurysms using adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1299-309.
50. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012;379:1728-38.
51. Rossi EA, Rangel-Fonseca P, Parkins K, et al. In vivo imaging of retinal pigment epithelium cells in age related macular degeneration. *Biomed Opt Express* 2013;4:2527-39. eCollection 2013.
52. Gocho K, Sarda V, Falah S, et al. Adaptive optics imaging of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3673-80.
53. Itoh Y, Inoue M, Rii T, et al. Correlation between length of foveal cone outer segment tips line defect and visual acuity after macular hole closure. *Ophthalmology* 2012;119:1438-46.
54. Ooto S, Hangai M, Takayama K, et al. Photoreceptor damage and foveal sensitivity in surgically closed macular holes: an adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy study. *Am J Ophthalmol* 2012;154:174-86.e2.
55. Yokota S, Ooto S, Hangai M, et al. Objective assessment of foveal cone loss ratio in surgically closed macular holes using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *PLoS One* 2013;8:e63786.
56. Bottoni F, De Angelis S, Luccarelli S, et al. The dynamic healing process of idiopathic macular holes after surgical repair: a spectral-domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4439-46.
57. Lombardo M, Scarinci F, Giannini D, et al. High-resolution multimodal imaging after idiopathic epiretinal membrane surgery. *Retina* 2016;36:171-80.
58. Ooto S, Hangai M, Takayama K, et al. High-resolution imaging of the photoreceptor layer in epiretinal membrane using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 2011;118:873-81.
59. Scoles D, Higgins BP, Cooper RF, et al. Microscopic inner retinal hyper-reflective phenotypes in retinal and neurologic disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4015-29.

국문초록

적응광학기술의 원리와 임상적 적용

발전된 광학 기술인 적응 광학 기술(adaptive optics, AO)은 안구의 광학 수차를 교정함으로써 다양한 망막 단층의 조직학적인 구조와 모양을 세포단위로 관찰이 가능하게 한 기술이다. 공 초점 주사 레이저 검안경, 빛 간섭 단층 촬영, 형광 안저 조영술 등 다양한 기술과 결합하여 단점을 보완하여 더욱 높은 해상도와 기능적 이미지를 얻어 임상 의사들이 망막의 구조와 병리에 접근하는 새로운 길을 마련해 주었다. 다양한 유전성 망막 질환, 노년성 황반 변성, 당뇨 망막 병증 등 다양한 분야에서 이전에는 발견하지 못했던 망막 구조의 미세한 변화를 관찰함으로써 질병의 병리, 진행 연구에 좋은 기구로 사용되고 있다.