

Zastosowanie laserów w medycznych technikach obrazowania

Streszczenie. W artykule przedstawiono możliwości wykorzystania światła laserów w technikach medycyny obrazowej. Skupiono się na dwóch głównych metodach obrazowania koherentnego z wykorzystaniem domen czasowych i spektralnych. Przedstawiono możliwości zastosowania koherentnej tomografii optycznej w medycynie oraz jej wykorzystanie we współczesnych technikach diagnostycznych.

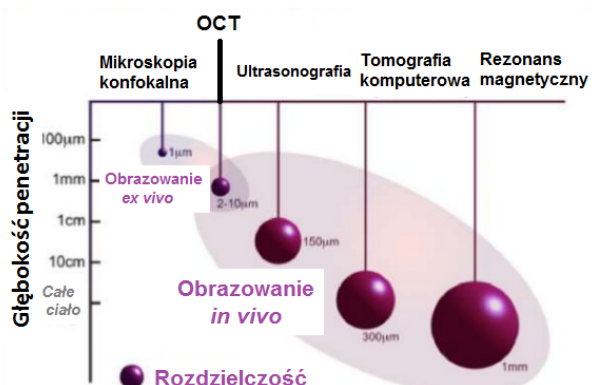
Abstract. The article shows the possibilities of using laser light in medical imaging techniques. It focuses on two main coherent imaging methods using temporal and spectral domains. The possibility of using coherent optical tomography in medicine and its applications in modern diagnostic techniques have been presented. (**The use of lasers in medical imaging techniques**).

Słowa kluczowe: lasery, medycyna, tomografia optyczna

Keywords: lasers, medicine, optical tomography

Wstęp

Tomograficzne obrazy ludzkich tkanek i narządów stanowią cenne narzędzie w diagnostyce klinicznej. Obecnie, pomimo istniejących już technik obrazowania, takich jak: ultrasonografia, rentgenowska tomografia komputerowa czy tomografia rezonansu magnetycznego, wciąż poszukuje się nowych, coraz doskonalszych rozwiązań. Szczególny nacisk kładziony jest na rozwój metod nieinwazyjnych a zarazem bezpiecznych zarówno dla pacjenta jak i dla personelu medycznego. Tomografia optyczna z użyciem światła częściowo spójnego, nazywana też koherentną tomografią optyczną (OCT, *Optical Coherence Tomography*) jest nieinwazyjną, wysokorozdzielczą techniką obrazowania wewnętrznej struktury obiektów słabo rozpraszających [1]. Technika ta pozwala na przeprowadzenie „biopsji optycznej” w czasie rzeczywistym. Umożliwia wizualizację *in situ* mikrostruktury tkanki oraz zdiagnozowanie ewentualnych zmian patologicznych. Porównanie rozdzielczości oraz głębokości penetracji tkanki, jakie można uzyskać za pomocą OCT oraz innych technik obrazowania medycznego przedstawiono na rysunku 1.



Rys.1. Schematycznie przedstawione porównanie głębokości penetracji oraz rozdzielczości dla wybranych technik obrazowania medycznego [2]

Tomografia optyczna z użyciem światła częściowo spójnego została wynaleziona na początku XX wieku. Po raz pierwszy technika ta opisana została w roku 1991 przez Huangą i współpracowników [3] oraz Shinji Chiba i Naohiro Tanno [4], natomiast pierwsze obrazy OCT ukazujące struktury siatkówki oka *in vivo* zostały opublikowane w 1993 roku [5].

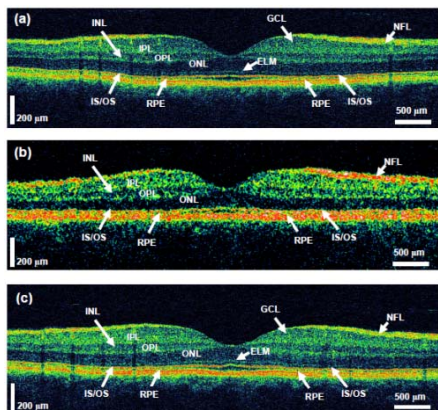
W tomografii optycznej informacja o strukturze wewnętrznej obiektu uzyskiwana jest z natężenia sygnału interferencyjnego. Istotą tomografii optycznej z użyciem światła częściowo spójnego jest pomiar różnicy dróg optycznych pomiędzy zwierciadłem w ramieniu referencyjnym interferometru, a kolejnymi warstwami próbki umieszczonej w ramieniu obiektowym. Tomografy OCT najczęściej projektowane i wytwarzane są z wykorzystaniem konfiguracji interferometru Michelsona. Płytką dzielącą znajdującą się wewnątrz interferometru (beam splitter) rozszczepia promień na dwie części i rejestruje interferencję promienia odbitego od struktur tkanek i promienia padającego. Na podstawie znajomości różnic dróg optycznych, wyznacza się względne położenia badanych struktur wewnątrz obiektu. Uzyskane dane są analizowane i przetwarzane przez komputer a następnie prezentowane w postaci dwuwymiarowych tomogramów lub trójwymiarowego obrazu [6, 7]. Tkanki, jako struktury wieloskładnikowe, w różny sposób rozpraszają światło. W zależności od stopnia odbijania lub pochłaniania promieniowania uzyskuje się obraz w skali barwnej. Obiekty o najwyższym współczynniku odbicia widoczne są w kolorze czerwonym, natomiast struktury o najsłabszym sygnale to obszary ciemne. Struktury o pośrednich współczynnikach odbijania światła widoczne są jako obszary żółto-zielone [6].

Tomografia optyczna z użyciem światła częściowo spójnego opiera się na interferometrii niskokoherentnej. W konwencjonalnej interferometrii o długiej koherencji tzw. laserowej, interferencja promieniowania występuje na odległości rzędu kilku metrów. W OCT jest ona skrócona do odległości rzędu mikrometrów dzięki użyciu szerokopasmowych źródeł promieniowania, takich jak diody superluminescencyjne lub lasery o bardzo krótkich impulsach. Jako źródło promieniowania w optycznej tomografii koherentnej wykorzystywane są zazwyczaj źródła emitujące promieniowanie z zakresu podczerwieni, takie jak [7]:

- diody superluminescencyjne, np.:
 - AlGaInP - emitująca fale o długości z zakresu od 680nm,
 - AlGaAs (780-870 nm),
 - InGaAs (920-1060nm),
- lasery femtosekundowe (lasery generujące impulsy światła o czasie trwania od kilku do kilkudziesięciu femtosekund), np.:
 - Ti:Sa (Ti:Sapphire) (650-110nm),
 - Cr³⁺/LiCAF (720-840nm),

- Cr⁴⁺/Forsteryt (1150-1350 nm),
- Cr⁴⁺/YAG (1340 - 1580 nm),
- c) lasery superciągłe (lasery do generacji supercontinuum).

Rozdzielczość metody OCT sięga 1-15 μm i determinowana jest spójnością źródła promieniowania. Porównanie wyników obrazowania zdrowej siatkówki oka za pomocą systemów OCT wykorzystujących różne źródła promieniowania zostało przedstawione na rysunku 2 [8].



Rys.2. Obraz siatkówki zdrowego osobnika wykonany za pomocą: wysokorozdzielczej koherentnej tomografii optycznej (UHR-OCT) z wykorzystaniem: lasera Cr³⁺/LiCAF(a), lasera Ti:Sa(c) oraz standardowego systemu OCT(b). Oznaczenie skrótów: NFL: warstwa włókien nerwowych siatkówki, GCL: warstwa komórek zwojowych, IPL/OPL: wewnętrzna/zewnętrzna warstwa spłotowa, INL/ONL: wewnętrzna/zewnętrzna warstwa jądrowa, ELM: zewnętrzna błona graniczna, IS/O: wewnętrzne/zewnętrzne segmenty fotoreceptorów, RPE: pigment nabłonka siatkówki [8]

W przypadku większości tkanek biologicznych głębokość pomiarowa metody jest ograniczona do 2-3mm. Jednakże istnieje możliwość zintegrowania metody OCT z innymi przyrządami umożliwiającymi wniknięcie głębiej do tkanek takimi jak endoskopy, laparoskopy czy specjalne igły. Wysokiej jakości wysokorozdzielcze lasery femtosekundowe wykorzystywane w OCT pozwalają na uzyskanie rozdzielczości podłużnej do około 2μm w oku. Technika ta umożliwia polepszenie jakości odtwarzanej struktury siatkówki - obrazowanie i analizę warstwy receptorowej.

Podział koherentnej tomografii optycznej

Wyróżniamy wiele odmian tomografii optycznej z użyciem światła częściowo spójnego, wśród których wymienić można między innymi:

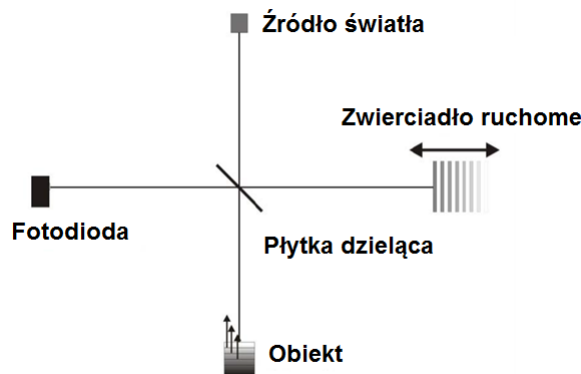
- Czasową tomografię optyczną (TD-OCT, *Time Domain Optical Coherence Tomography*)
- Spektralną tomografię optyczną (SD-OCT, *Spectral Domain Optical Coherence Tomography*)
- Czasowo - spektralną tomografię optyczną (STD-OCT, *Spectral and Time domain OCT*),
- Tomografię optyczną z użyciem laserów strojonych (SSOCT, *Swept Source OCT*)
- Tomografię optyczną z przestrzennie kodowaną domeną częstotliwości (SEFD-OCT, *Spatially Encoded Frequency Domain OCT*)

Poniżej opisane zostaną dwie najważniejsze odmiany techniki OCT, mianowicie czasową oraz spektralną koherentną tomografię optyczną.

Czasowa koherentna tomografia optyczna (TD-OCT)

Klasyczna koherentna tomografia koherencyjna jest czasową tomografią optyczną (TD-OCT, *Time Domain Optical Coherence Tomography*) [7, 9]. W domenie czasu OCT obiekt skanuje się poprzez zastosowanie

mechanicznie przesuwanego zwierciadła w ramieniu interferometru. Przesuwanie ruchomego lustra ze stałą prędkością pozwala na rejestrowanie interferogramu. Wiązka promieniowania odbita od lustra ruchomego powraca na płytkę dzielącą i interferuje z wiązką odbitą od obiektu. Właściwością niskokoherentnej interferometrii jest obecność interferencji jedynie pod warunkiem niskiej różnicy przebytych dróg (tzn. w obszarze długości koherencji źródła światła). Schemat układu pomiarowego TD-OCT przedstawiono na rysunku 3.



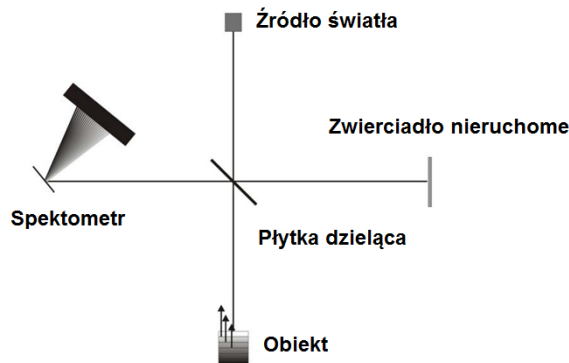
Rys.3. Schemat układu pomiarowego TD-OCT [10]

Badanie technika TD-OCT jest długotrwałe a mimowolne ruchy pacjenta w trakcie badania negatywnie wpływają na jakość uzyskiwanego tomografu.

Spektralna tomografia optyczna (SD-OCT)

Prace nad spektralną tomografią optyczną (SD-OCT, *Spectral Domain Optical Coherence Tomography*) rozpoczęły się w roku 1999, w Zespole Fizyki Medycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, pod kierownictwem profesora Andrzeja Kowalczyka. W trzy lata później naukowcy zademonstrowali wyniki swoich badań wskazujące na wyższość metody SD-OCT nad metodą klasyczną. Dzięki wykorzystaniu opracowanej metody możliwe było bezkontaktowe i bezinwazyjne otrzymywanie obrazów przekrojów warstw tkanek przedniego i tylnego odcinka oka z rozdzielczością rzędu kilku mikronów. Ostateczna wersja tomografu zaprojektowanego w Zespole Fizyki Medycznej UMK stała się prototypem, pierwszego na świecie komercyjnego tomografu SD-OCT [11].

W układach spektralnych SD-OCT zwierciadło referencyjne utrzymywane jest w stałym położeniu, a rejestracja światła zamiast na fotodiodzie odbywa się za pośrednictwem spektrometru (rys.4).



Rys. 4. Schemat układu pomiarowego SD-OCT [10]

Z uzyskanego widma interferencyjnego generowany jest jeden A-skan (rozkład współczynnika rozpraszania/odbicia promieniowania wzdłuż kierunku wiązki skanującej) przez

zastosowanie transformacji Fouriera. Usunięcie ruchomych elementów z interferometru i rejestracja widm na liniowej kamerze o bardzo szybkim przesyłaniu danych ze spektrometru pozwoliły na skrócenie czasu badania i zwiększenie osiowej rozdzielczości obrazowania. Wynalezienie tomografów pracujących w dziedzinie częstotliwości pozwoliło także na poprawę stosunku sygnału do szumu (SNR, *Signal to Noise Ratio*). Metoda spektralnej tomografii optycznej pozwala na stukrotnie szybszą rejestrację danych przy około trzydziestokrotnie mniejszym naświetleniu oka. Przyczynia się to nie tylko do zwiększenia komfortu pacjenta, ale także do polepszenia jakości obrazów i poszerzenia zakresu mierzonych prędkości przepływu krwi. SD-OCT umożliwia wykonywanie filmów tomograficznych oraz programów trójwymiarowych co ma szczególne znaczenie w diagnostyce medycznej [7, 9].

Przykłady zastosowania optycznej tomografii koherencyjnej w medycynie

Obecnie tomografia optyczna z użyciem światła częściowo spójnego ze względu na jej bezkontaktowość, brak konieczności wcześniejszego przygotowania obiektu badań, a także możliwość uzyskania mikrometrycznej rozdzielczości oraz obrazu przekroju poprzecznego tkanki, stała się jedną z wiodących biomedycznych technik obrazowania.

Tomografia optyczna z użyciem światła częściowo spójnego stosuje się w trzech głównych przypadkach medycznych. Technika ta wykorzystywana jest wówczas, gdy [7]:

1. Wykonanie standardowej biopsji jest niebezpieczne lub niemożliwe, np. w przypadku oka, tkanki nerwowej lub tętnic.
2. Istnieje duże prawdopodobieństwo błędnej diagnozy w wyniku braku pobrania reprezentatywnej próbki tkanki, np. w przypadku wykrywania nowotworów. Przy wykorzystaniu techniki OCT można odpowiednio nakierować chirurga zmniejszając tym samym ilość biopsji oraz prawdopodobieństwo wystawienia błędnej diagnozy.
3. Wykorzystanie OCT jako techniki wspomagającej w trakcie zabiegów operacyjnych takich jak wstawianie stentów czy artrotomia.

Najszerze zastosowanie metoda ta znalazła w okulistyce przy diagnostyce chorób tęczówki. Wskazaniem do zastosowania optycznej tomografii koherencyjnej w okulistyce jest:

- zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD),
- makulopatia cukrzycowa,
- obrzęk plamki innego pochodzenia,
- otwór w plamce,
- włóknienie przedplamkowe
- centralna retinopatia surowicza.

Technika OCT pozwala między innymi na [7, 12]:

- diagnostykę i różnicowanie schorzeń rogówki,
- obrazowanie zmian mikrostrukturalnych wywołanych chorobami oczu,
- mapowanie grubości siatkówki,
- analizę tarczy nerwu wzrokowego,
- analizę warstw włókien nerwowych,
- kwalifikację do zabiegów refrakcyjnych rogówki, monitorowanie efektów zabiegu,
- diagnostykę jaskry – stanowi ona uzupełnienie gonioskopii (pomiar kąta przesączania i głębokości komory przedniej),
- ocenę efektów zabiegów przeciwwjaskrowych (irydotomia, irydektomia, implanty),
- chirurgię zaćmy – ocenę przedoperacyjną przedniej komory, przedoperacyjną analizę położenia wszczepów fakijnych,

- pooperacyjne diagnozowanie powikłań, np. nieszczelności rany rogówki,
- przy wykorzystaniu dopplerowskiej OCT (D-OCT, *Doppler OCT*) możliwe jest wyznaczenie szybkości przepływu krwi w naczyniach krwionośnych oka.

Badanie z wykorzystaniem techniki OCT jest bezinwazyjne i trwa od kilku do kilkunastu minut. Przeciwwskazań do badania wykorzystaniem obrazowania za pomocą OCT nie ma. Są natomiast stany, w których nieprzejrzystość ośrodków powoduje bardzo niską jakość skanów niemożliwą do interpretacji, np. obrzęk rogówki, znaczne zmętnienia soczewek, nieprzezierność ciała szklistego. Niektóre materiały, takie jak metal, krew czy barwnik, tłumią przechodzenie fali świetlnej i powodują powstawanie cienia optycznego. Z tego powodu OCT nie jest przydatne przy ocenie patologii ciała rzęskowego. Nie można także z jej pomocą ocenić głębokości wbicia metalicznego ciała stałego w rogówkę. Częstym problemem są mimowolne ruchy gałki ocznej. Część pacjentów ma trudności w utrzymaniu fiksacji [6].

Koherentna tomografia optyczna wykorzystywana jest także w diagnostyce zmian w obrębie nabłonka przęłyku. Technika OCT wykorzystywana jest między innymi do obrazowania i diagnozowania stanu chorobowego polegającego na pojawianiu się w błonie śluzowej dolnej części przęłyku ognisk metaplastji jelitowej tzw. przęłyku Barretta [7, 13]. Zmiana przedrakowa, jaką jest metaplastja jelitowa, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju gruczolakoraka przęłyku.

Tomografia optyczna z użyciem światła częściowo spójnego znajduje również zastosowanie w kardiologii jako narzędzie diagnozy choroby niedokrwiennej serca [14]. Technika ta pozwala na obrazowanie tętnic wieńcowych w celu wczesnego wykrycia chorób układu krwionośnego. Wysoka rozdzielczość OCT pozwala na precyzyjną ocenę efektów operacji przez skórnych interwencji wieńcowych (PCI, Percutaneous Coronary Interventions) z implantacją stentu.

Badane jest odbicie wiązki światła emitowanej przez światłowód umieszczony w tętnicy wieńcowej. Ponieważ uzyskiwanie obrazów z wnętrza naczynia jest utrudnione ze względu na echogeniczność elementów morfotycznych krwi, głównie komórek układu czerwonokrwinkowego, konieczne jest wprowadzanie specjalnych niskociśnieniowych balonów okluzyjnych typu over-the-wire. Umożliwiają one czasowe zamknięcie naczynia i wypłukanie światła tętnicy roztworem soli fizjologicznej lub kontrastu. Badanie pozwala na dokładne określenie stopnia rozprężenia i apozycji stentu [15].

Koherentna tomografia optyczna wykorzystywana jest jako narzędzie umożliwiająca ocenę odległych efektów zabiegów angioplastyki, w szczególności z implantacją stentów uwadniająca substancje antyproliferacyjne. Dzięki wysokiej rozdzielczości OCT umożliwia dokładny pomiar grubości i dystrybucji neointymy (tkanka nowotworzona w wyniku drażnienia ściany naczynia przez ciało obce) oraz pozwala także na ocenę stopnia pokrycia poszczególnych elementów konstrukcyjnych stentu, a także częstości występowania późnej malapozycji (nieprawidłowego przylegania stentu do ściany tętnicy) [7, 15].

Wnioski końcowe

Tomografia optyczna z użyciem światła częściowo spójnego ze względu na takie cechy jak: bezinwazyjność, bezkontaktowość, brak konieczności wcześniejszego przygotowania obiektu badań oraz możliwość uzyskania wysokiej rozdzielczości obrazu, stała się jedną z wiodących biomedycznych technik obrazowania tkanek.

Badanie OCT jest wiarygodne, dokładne, powtarzalne, trwa krótko i pozbawione jest ryzyka. Czasami, jednak uzyskanie obrazów siatkówki przy zastosowaniu techniki OCT może okazać się trudne lub niemożliwe na przykład w przypadku występowania stanów takich jak: obrzęk rogówki, zmętnienia soczewek, nieprzezierność ciała szklanego.

Koherentna tomografia optyczna najszerze zastosowanie znalazła w okulistyce, przy diagnostyce chorób tęczówki, ale wykorzystywana jest także w innych dziedzinach medycyny, np. kardiologii. Technika OCT ułatwia diagnozę, ocenę wskazań do leczenia farmakologicznego, laserowego lub operacyjnego. Pozwala również na monitorowanie przebiegu zarówno samej choroby jak i procesu jej leczenia.

Zastosowanie laserów, w tym laserów femtosekundowych, jako źródeł promieniowania pozwoliło na otrzymanie w technice OCT obrazów o wysokiej rozdzielczości (1-15 μm). Technika ta umożliwiła badanie morfologii tkanek z dużo wyższą rozdzielczością niż w przypadku innych sposobów obrazowania, takich jak rezonans magnetyczny czy metoda ultradźwiękowa.

Autorzy: dr inż. Joanna Czechowska, AGH Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie, Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki, Katedra Ceramiki i Materiałów Ogniotrwałych, Al. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków, E-mail: jczech@agh.edu.pl; dr inż. Maciej Gliniak, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, Wydział Inżynierii Produkcji i Energetyki, Instytut Inżynierii Rolniczej i Informatyki, Al. Mickiewicza 21, 31-120 Kraków, E-mail: maciej.gliniak@urk.edu.pl; dr inż. Tomasz Drózdź, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, Wydział Inżynierii Produkcji i Energetyki, Instytut Eksploatacji Maszyn, Ergonomii i Procesów Produkcyjnych, Al. Mickiewicza 21, 31-120 Kraków, E-mail: Tomasz.Drozdz@office.urk.edu.pl; dr inż. Piotr Nawara, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, Wydział Inżynierii Produkcji i Energetyki, Instytut Eksploatacji Maszyn, Ergonomii i Procesów Produkcyjnych, Al. Mickiewicza 21, 31-120 Kraków, E-mail: piotr.nawara@urk.edu.pl; dr inż. Maciej Oziębłowski, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności, ul. C. K. Norwida 25, 50-375 Wrocław, E-mail: maciej.ozieblow@upwr.edu.pl; mgr Magdalena Drózdź, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności, ul. C. K. Norwida 25, 50-375 Wrocław, E-mail: magdalena.drozdz@upwr.edu.pl; dr hab. inż. Paweł Kielbasa, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, Wydział Inżynierii Produkcji i Energetyki, Instytut Eksploatacji Maszyn, Ergonomii i Procesów Produkcyjnych, Al. Mickiewicza 21, 31-120 Kraków, E-mail: pawel.kielbasa@urk.edu.pl.

LITERATURA

- [1] Jing J., Zhongping C., Optical coherence tomography, *Biomedical Optics in Otorhinolaryngology*, Springer New York, (2016), 529-543
- [2] <http://image.slidesharecdn.com/principleofopticalcoherencetomography-141128122731-conversion-gate01/95/principles-of-optical-coherence-tomography-3-638.jpg?cb=1417179259>
- [3] Huang D., Swanson E.A., Lin C.P. et al., Optical coherence tomography, *SCI*, 254 (1991), nr 5035, 1178–1181
- [4] Chiba S., Tanno N., Backscattering Optical Heterodyne Tomography, *prepared for the 14th Laser Sensing Symposium* (1991)
- [5] Fercher A.F., Hitzenberger C.K., Drexler W., et al., In Vivo Optical Coherence Tomography, *Am J Ophthalmol*, 116 (1993), nr 1, 113-114
- [6] Walczyk A., Fryczkowski A.W., Optyczna koherentna tomografia w diagnostyce i monitorowaniu chorób siatkówki, *Studia Medyczne*, 22 (2011), 45–49
- [7] Drexler W., Optical Coherence Tomography: Technology and Applications, *James G. Springer International publishing*, Switzerland (2015)
- [8] Wagenblast P.C., Ko T.H., Fujimoto J.G., et al., Ultrahigh-resolution optical coherence tomography with a diode-pumped broadband Cr³⁺:LiCAF laser, *OPT EXPRESS*, 12 (2004), nr 14, 3257
- [9] Thomas D., Duguid G., Optical coherence tomography - a review of the principles and contemporary uses in retinal investigation, *Eye*, 18 (2004), nr 6, 561–570
- [10] <http://www.if.pwr.edu.pl/~kurzynowski/Studenckie/Wybrane%20zagadnienia/Tomografia%20optyczna.pdf>
- [11] <http://anna.szkulmowska.pl/tomografia-optyczna/>
- [12] Nowińska A., Wylęgała E., Teper S., Optyczna koherentna tomografia tom 1 Wiadomości ogólne i badanie przedniego odcinka oka, *Górnicki Wydawnictwo Medyczne*, (2010), 142-165
- [13] Chen Y., Aguirre A.D., Hsiung P.L., et al., Ultrahigh resolution optical coherence tomography of Barrett's esophagus: preliminary descriptive clinical study correlating images with histology, *Endoscopy*, 39 (2007), nr 7, 599-605.
- [14] Bezerra H.G., Costa M.A., Guagliumi G., et al., Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications, *JACC Cardiovasc Interv*, 2 (2009), nr 11, 1035-46
- [15] Pietrasik A., Rdzanek A., Kochman J., et al., Czy koherentna tomografia optyczna zastąpi klasyczną ultrasonografię wewnątrzwieńcową w ocenie bezpośrednich i odległych efektów przez skórnymi interwencji wieńcowych? Nowe metody w diagnostyce i terapii, *Post Kardiol Interw*, 4[1] (2008), nr 11, 15–19