



Optical Coherence Tomography

Οπτική Τομογραφία Συνοχής

Οπτική Βιοψία (Optical Biopsy)



Ορισμός

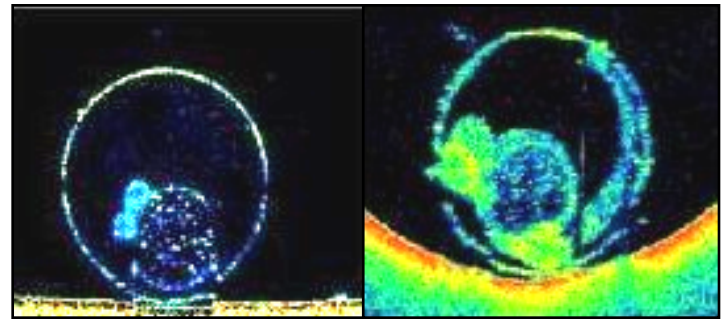
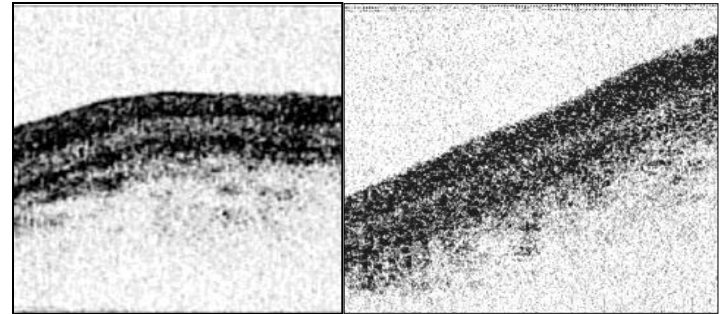
- Η επί τόπια (in situ) απεικόνιση της μικροδομής του ιστού με μια ευκρίνεια που πλησιάζει αυτή της ιστολογίας, αλλά χωρίς την ανάγκη για την αφαίρεση ιστών και ιστοπαθολογική επεξεργασία



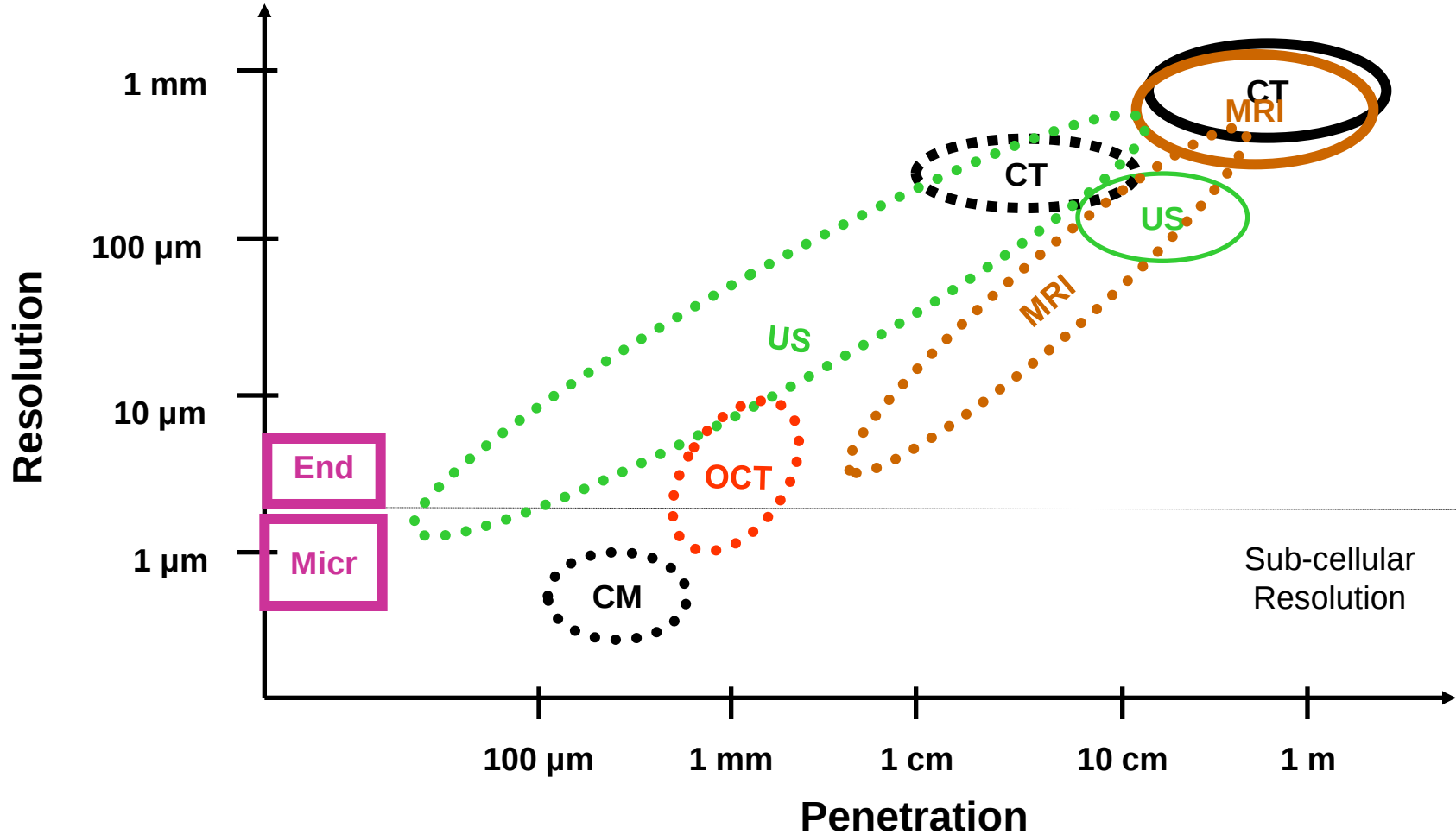
Οπτικά Τομογραφία Συνοχής (OCT)



- Ανάλογη με τους υπέρηχους αλλά μετρά την ένταση του οπισθοσκεδαζόμενου (backscattered) φωτός
- Τεχνολογικά διαφορετική από τους υπέρηχους
 - Μπορεί να πετύχει ευκρίνεια της τάξης του of 1-10 μm σε βάθος 2-3 mm
 - Η αντίθεση είναι αποτέλεσμα διαφορών στον δείκτη διάθλασης των διαφόρων ιστών/κυττάρων/οργανιδίων κλπ
 - Καθορισμός του βάθους συμβολομετρικά (Interferometric)

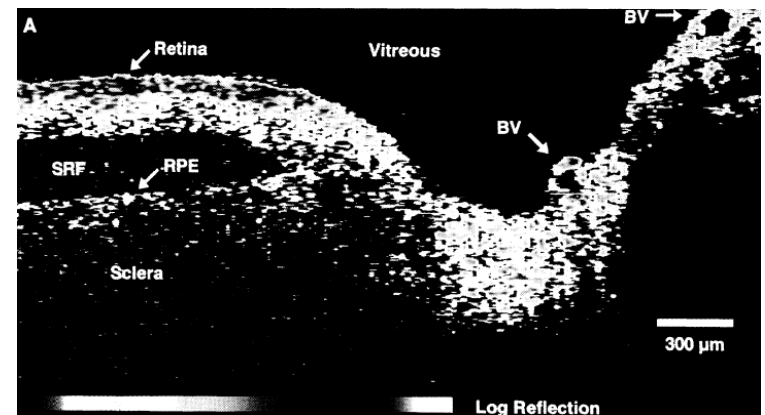
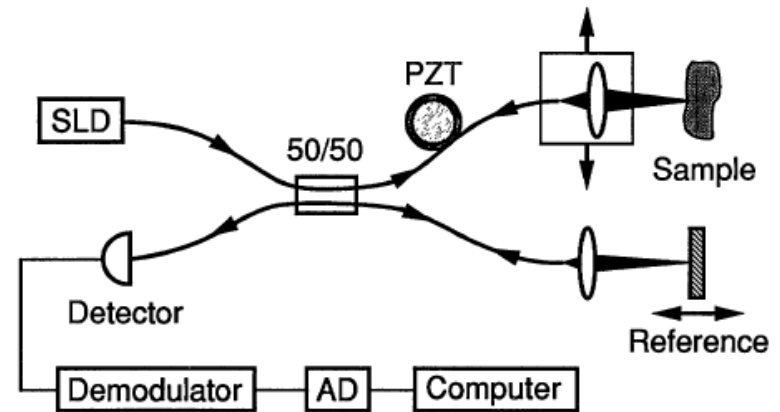


Οπτικά Τομογραφία Συνοχής (OCT)



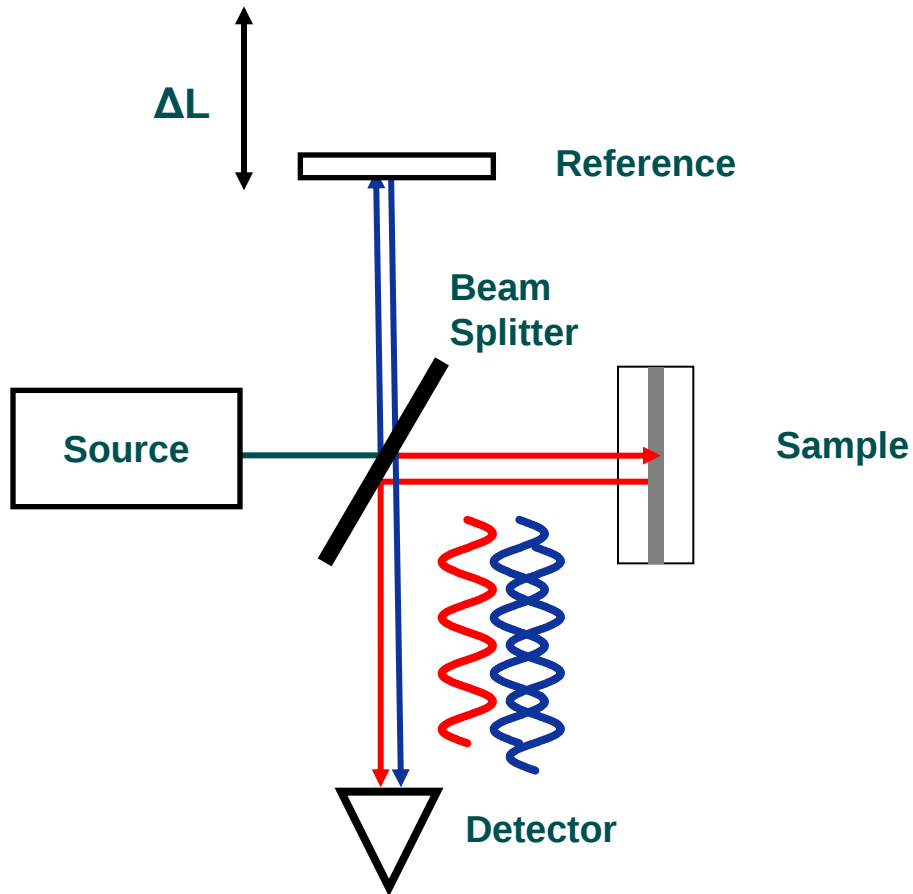


- **Συμβολόμετρο (Interferometer) Michelson**
 - Τέλος 19th αιώνα
- **Οπτικά Σύμφωνη Ανακλωμετρία (Optical Coherence Domain Reflectometry - OCDR)**
 - Οπτικός έλεγχος ηλεκτρονικών (Youngquist 1987)
 - Εντοπισμός βλαβών σε κυματοδηγούς (waveguides) (1987)
 - Μέτρηση του μήκους του ματιού (Frecher 1988)
- **Οπτικά Τομογραφία Συνοχής (OCT)**
 - Πρώτη εφαρμόστηκε σε διαφανείς ιστούς στην οφθαλμολογία (Fujimoto 1991)
 - Η ανάπτυξη της τεχνολογίας οδήγησε στην εφαρμογή σε ιστούς με υψηλή σκέδαση

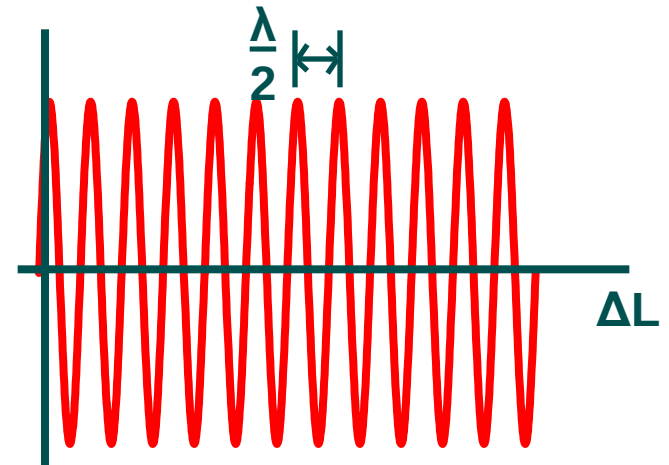


(Huang et al, Science, 254, 1178-1181, 1991)

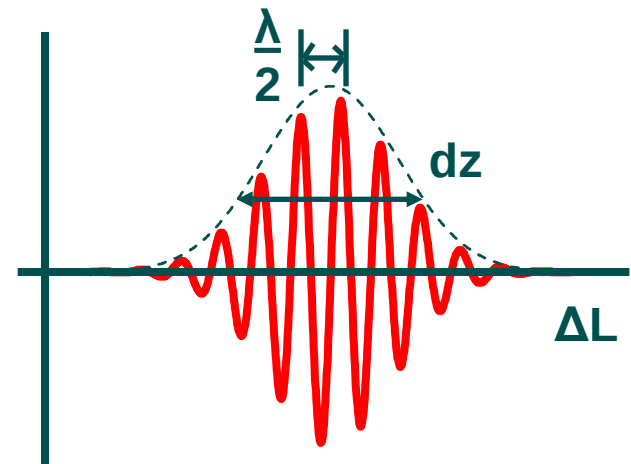
Αρχές OCT



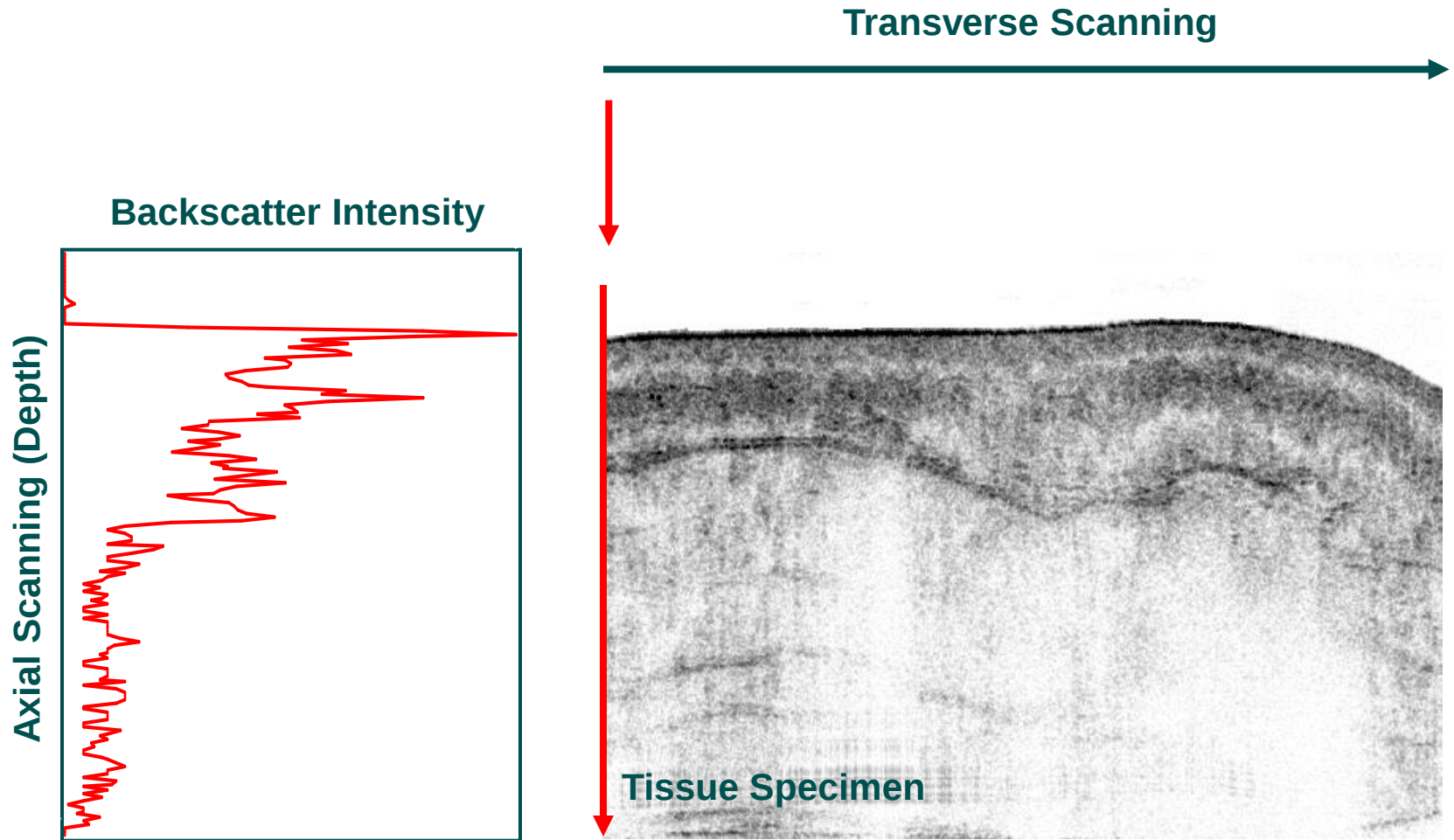
Coherent Laser Source



Low coherence Source



OCT Principles





- **Μονοχρωματική Πηγή**

$$E_s(t - \frac{L_s}{c}) \quad E_r(t - \frac{L_r}{c})$$

- **Ένταση στον ανιχνευτή**

$$I_d(\tau) = I_s + I_r + 2 \operatorname{Re} \left\{ \left\langle E_s^*(t) E_r(t + \tau) \right\rangle \right\}$$

$$I_d(\tau) = I_s + I_r + 2\sqrt{I_s I_r} |V_{tc}(\tau)| \cos(2\pi f_0 \tau) \quad V_{tc}(t) = A(t) e^{i2\pi f_0 t}$$

- **Πηγή ευρέους φάσματος (χαμηλής συνοχής (low coherence))**

$$S_{xx}(f) = \int_{-\infty}^{\infty} r_{xx}(\tau) e^{-j2\pi f \tau} d\tau \quad r_{xx}(\tau) = E[x(t)x^*(t - \tau)]$$

$$V_{tc}(\tau) = \Im\{S(k)\} = \int_0^{\infty} S(f) \exp(-j2\pi f \tau) df$$

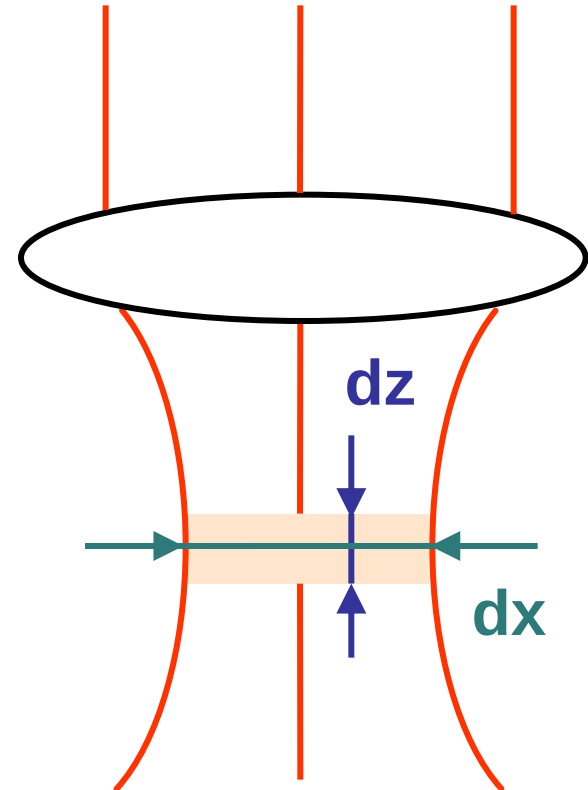
$$I_d(\Delta L) = I_s + I_r + 2\sqrt{I_s I_r} |\Im\{S(k)\}| \cos(k_0 \Delta L)$$



- Αξονική (Axial) ευκρίνεια

$$dz = \frac{2 \ln(2)}{\pi} \frac{\lambda_o^2}{\Delta\lambda}$$

- Η επιλογή της πηγής (λ και $\Delta\lambda$) επηρεάζει την αξονική ευκρίνεια (dz) αλλά και τη διεύθυνση (μ_s)

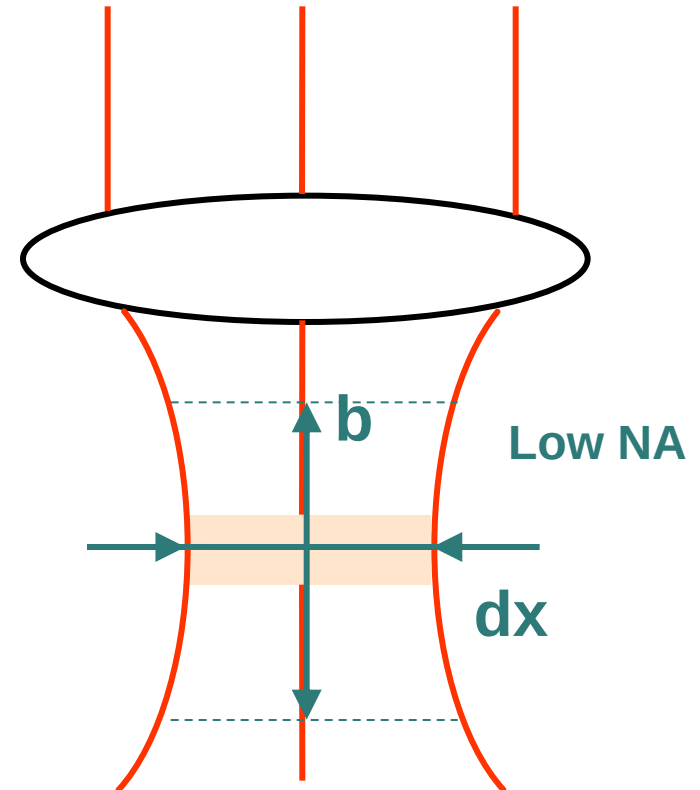




- Εγκάρσια (Transverse) ευκρίνεια

$$dx = \frac{4\lambda}{\pi} \left(\frac{f}{d} \right)$$

- Η επιλογή των εστιάζοντων οπτικών στοιχείων ($NA=d/f$) επηρεάζει την εγκάρσια ευκρίνεια (dx) και το βάθος εστίασης(b)

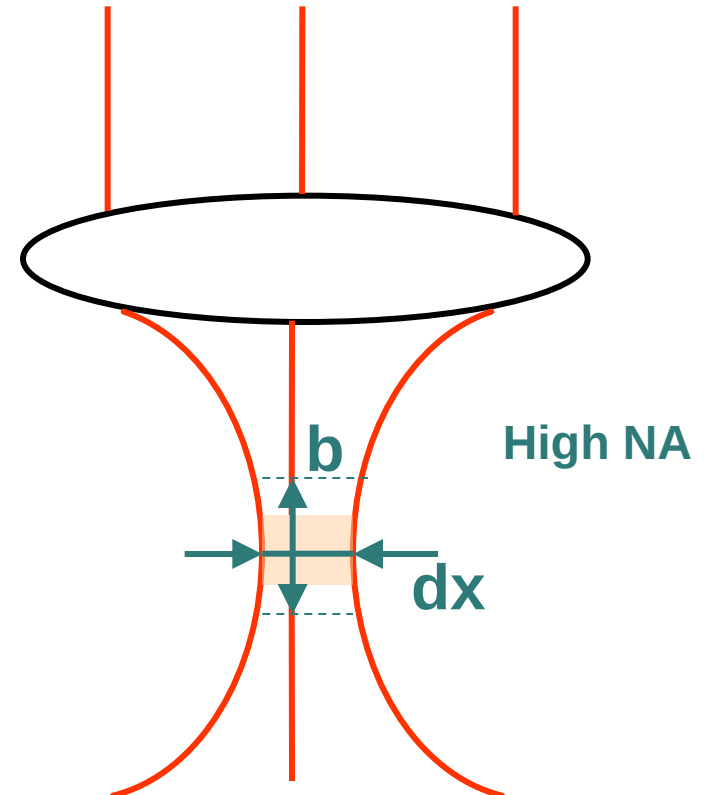




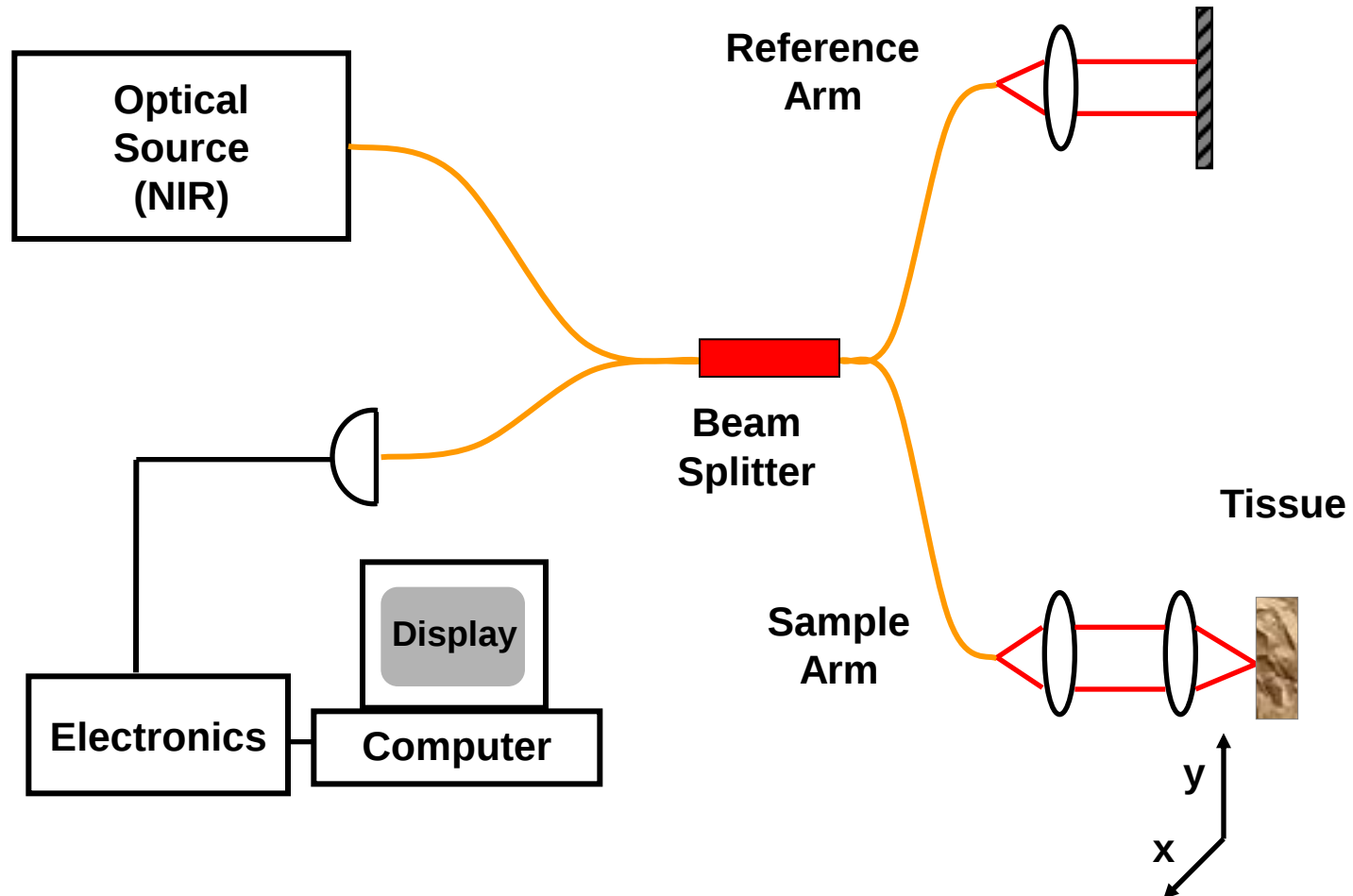
- Εγκάρσια (Transverse) ευκρίνεια

$$dx = \frac{4\lambda}{\pi} \left(\frac{f}{d} \right)$$

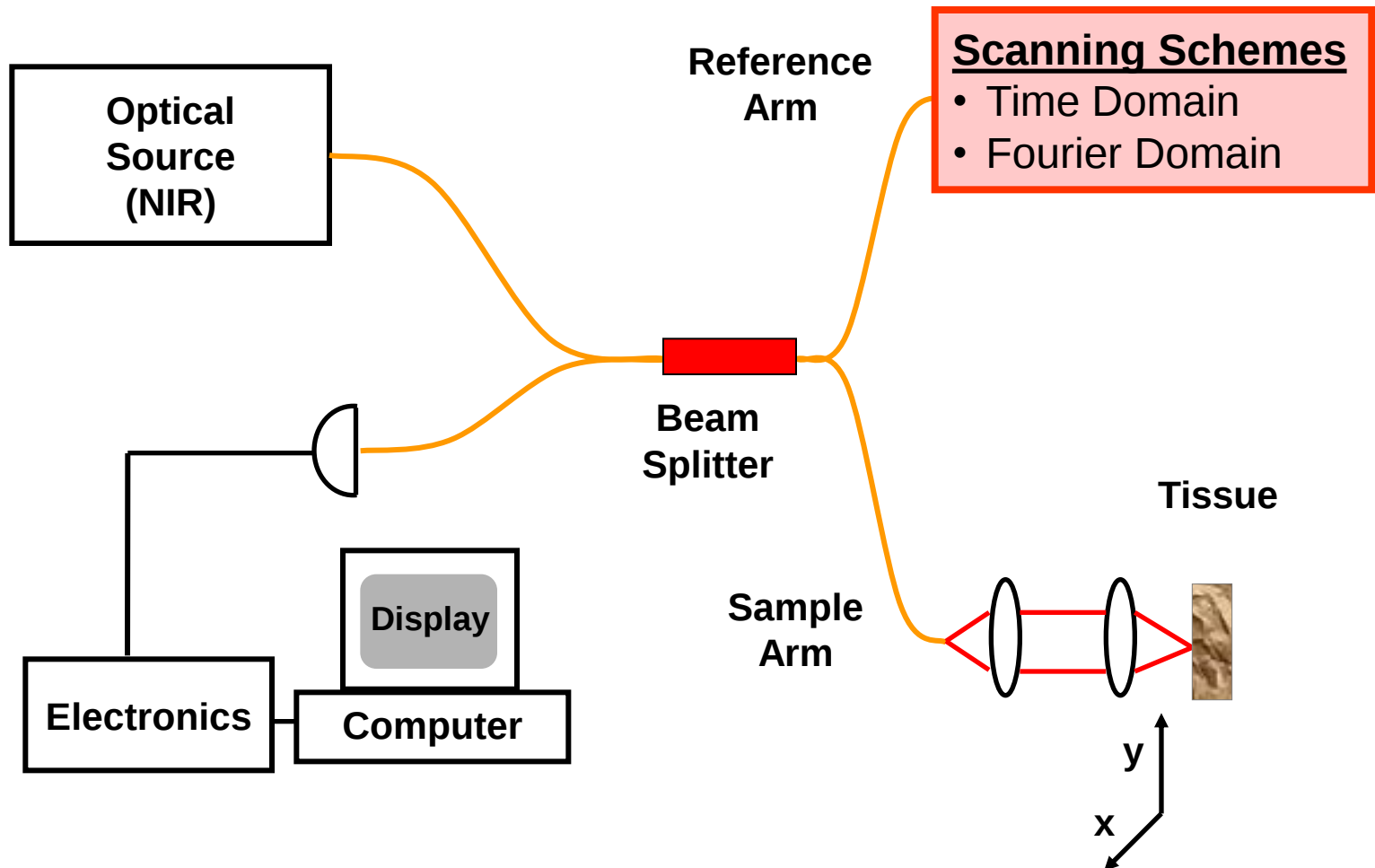
- Η επιλογή των εστιάζοντων οπτικών στοιχείων ($NA=d/f$) επηρεάζει την εγκάρσια ευκρίνεια (dx) και το βάθος εστίασης(b)



Αρχές OCT



Σχεδιασμός Συστήματος OCT

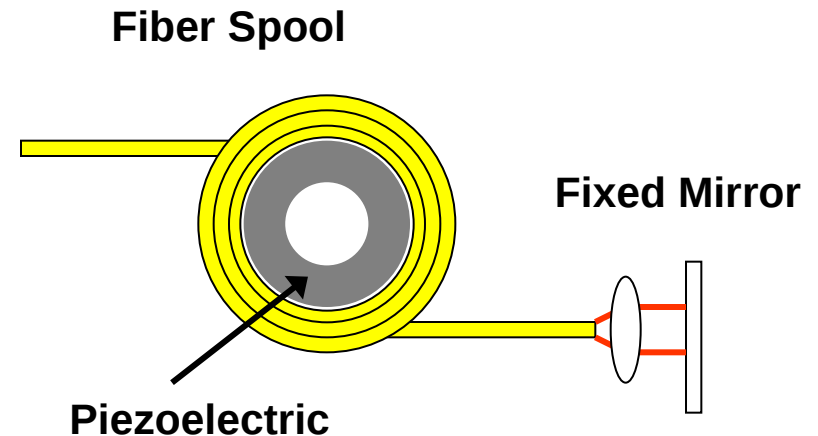
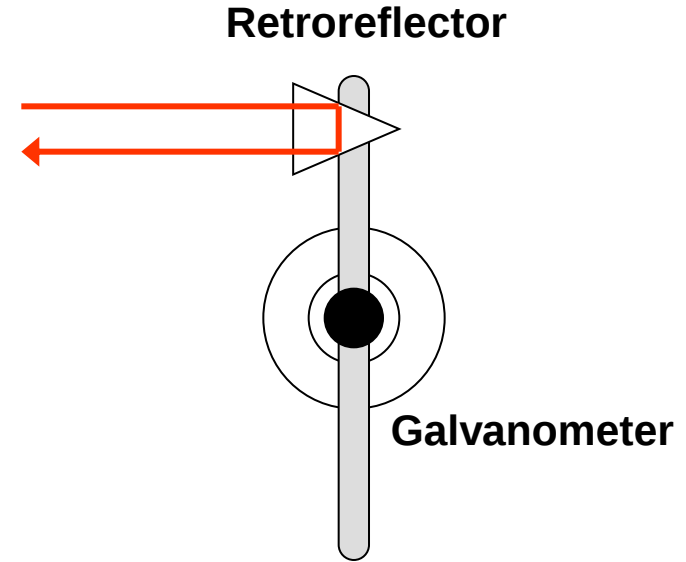


ΟCT στο Πεδίο του Χρόνου



- **Αξονική σάρωση με μεταβολή του μήκους του βραχίονα αναφοράς (reference) στο χρόνο**

- Σάρωση με γαλβανομετρικό κάτοπτρο
 - < 100 A-Scans/sec
 - Η πιο απλή αλλά και η πιο αργή λύση
- Πιεζοηλεκτρική (Piezoelectric) έκταση οπτικών ινών
 - < 400 A-Scans/sec
 - Ταχύτερη αλλά εισάγει μεταβλητή διασπορά η οποία χειροτερεύει την ευκρίνεια
- Ελικοειδές Περιστρεφόμενο Κάτοπτρο
 - < 4 000 A-Scans/sec
 - Πολύ ακριβή η παραγωγή
 - Ιδιόκτητο (Proprietary)



ΟCT στο Πεδίο του Χρόνου



- Γραμμή Οπτικής Καθυστέρησης (Optical phase delay line)

- Η τεχνική αυτή αναπτύχθηκε αρχικά για τις μετρήσεις παλμών fsec

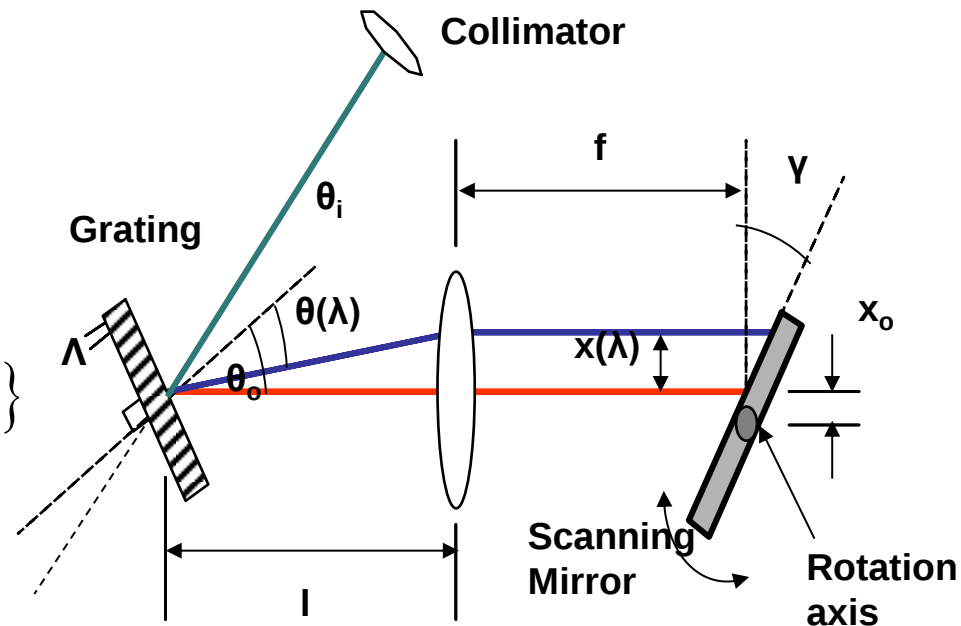
- Βασίζεται σε τεχνικές διαμόρφωσης παλμών με μετασχηματισμός Fourier.

- Στηρίζεται στην βασική ιδιότητα του μετασχηματισμού Fourier

$$x(t - t_0) \xleftrightarrow{\mathfrak{F}} X(\omega) \exp\{-j\omega t_0\}$$

- Μεταβολή φάσης (ramp) στο πεδίο Fourier αντιστοιχεί σε ομαδική καθυστέρηση (group delay) στο πεδίο του χρόνου.

- 2-4 000 A-Scans/sec
- Πιο περίπλοκη αλλά πιο γρήγορη



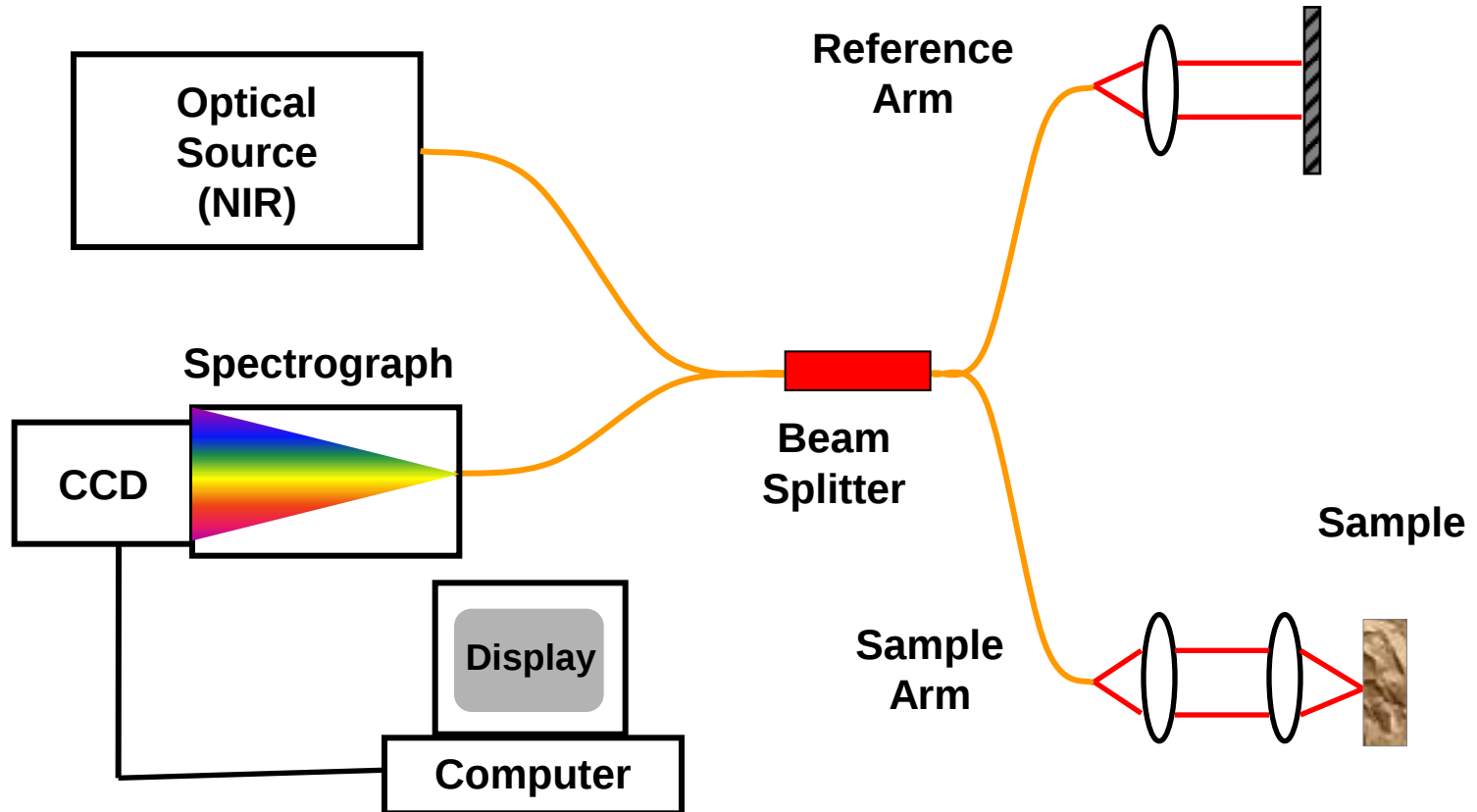


- **Ανίχνευση του φάσματος και μετασχηματισμός Fourier Transform για ανάκτηση της γραμμής (A-Scan)**
- **Μέτρηση έντασης στα διάφορα μήκη κύματος ενώ ο βραχίονας αναφορά (reference arm) παραμένει σταθερός**
 - Φασματογράφος (Spectrograph)
 - Πηγή σάρωσης (Swept source)
- **Προτερήματα**
 - 20 000 – 200 000 A-Scans/sec
 - Βελτιωμένος SNR
- **Μειονεκτήματα**
 - Πιο δαπανηρό υλικό (hardware)
 - Πιο απαιτητική η επεξεργασία μετά την απόκτηση του σήματος

OCT στο Πεδίο Fourier



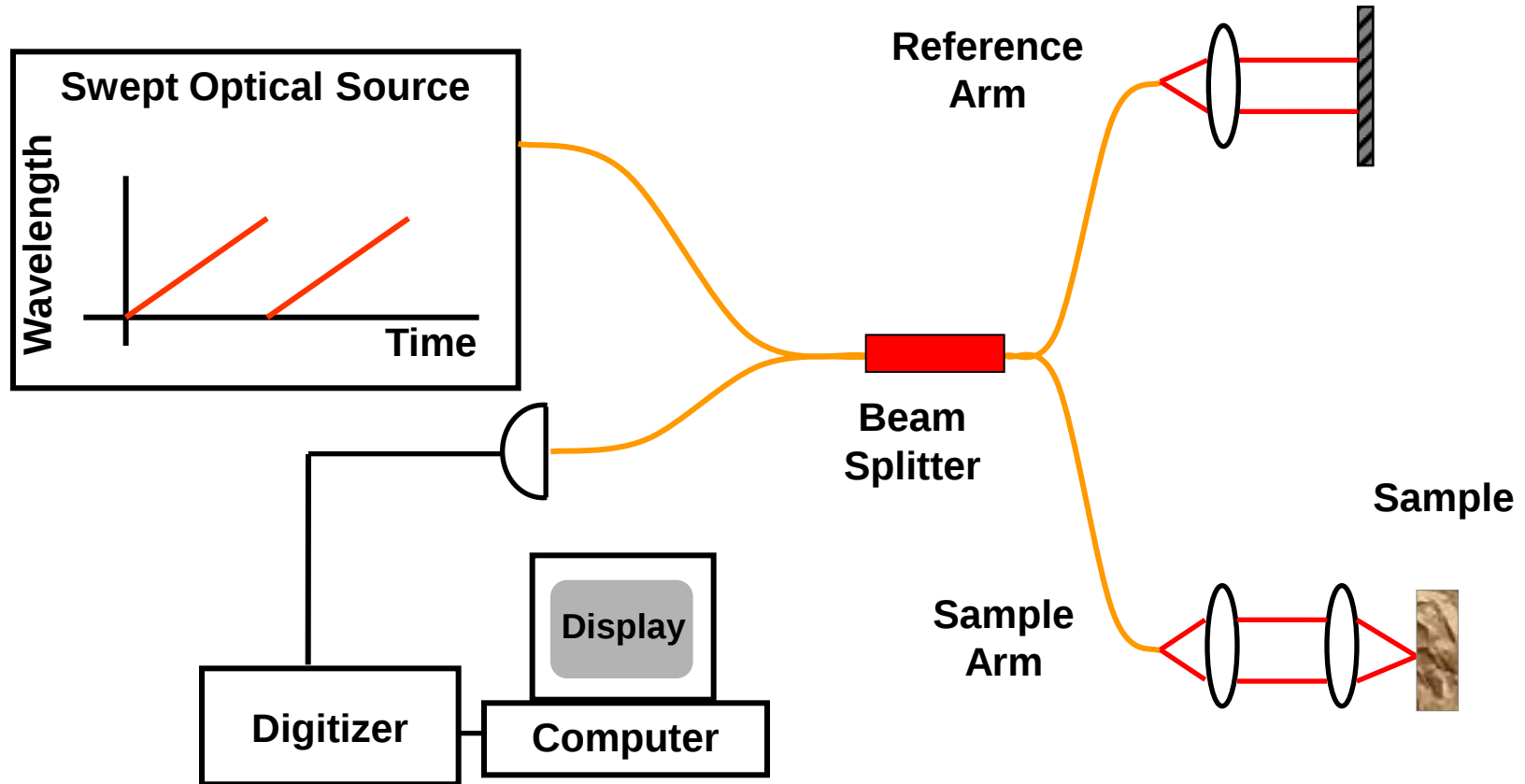
- Φασματική (Spectral) FD-OCT



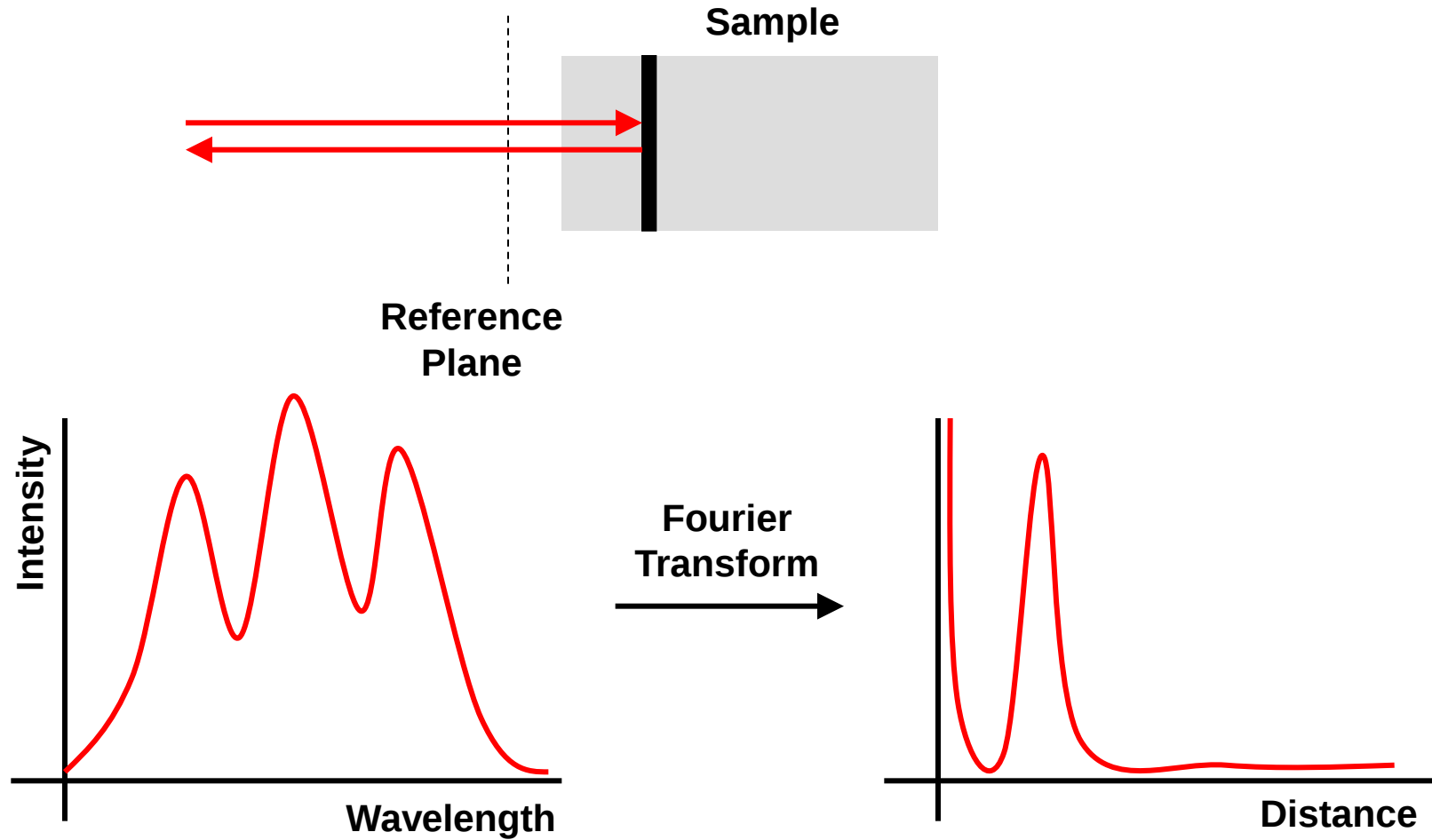
OCT στο Πεδίο Fourier



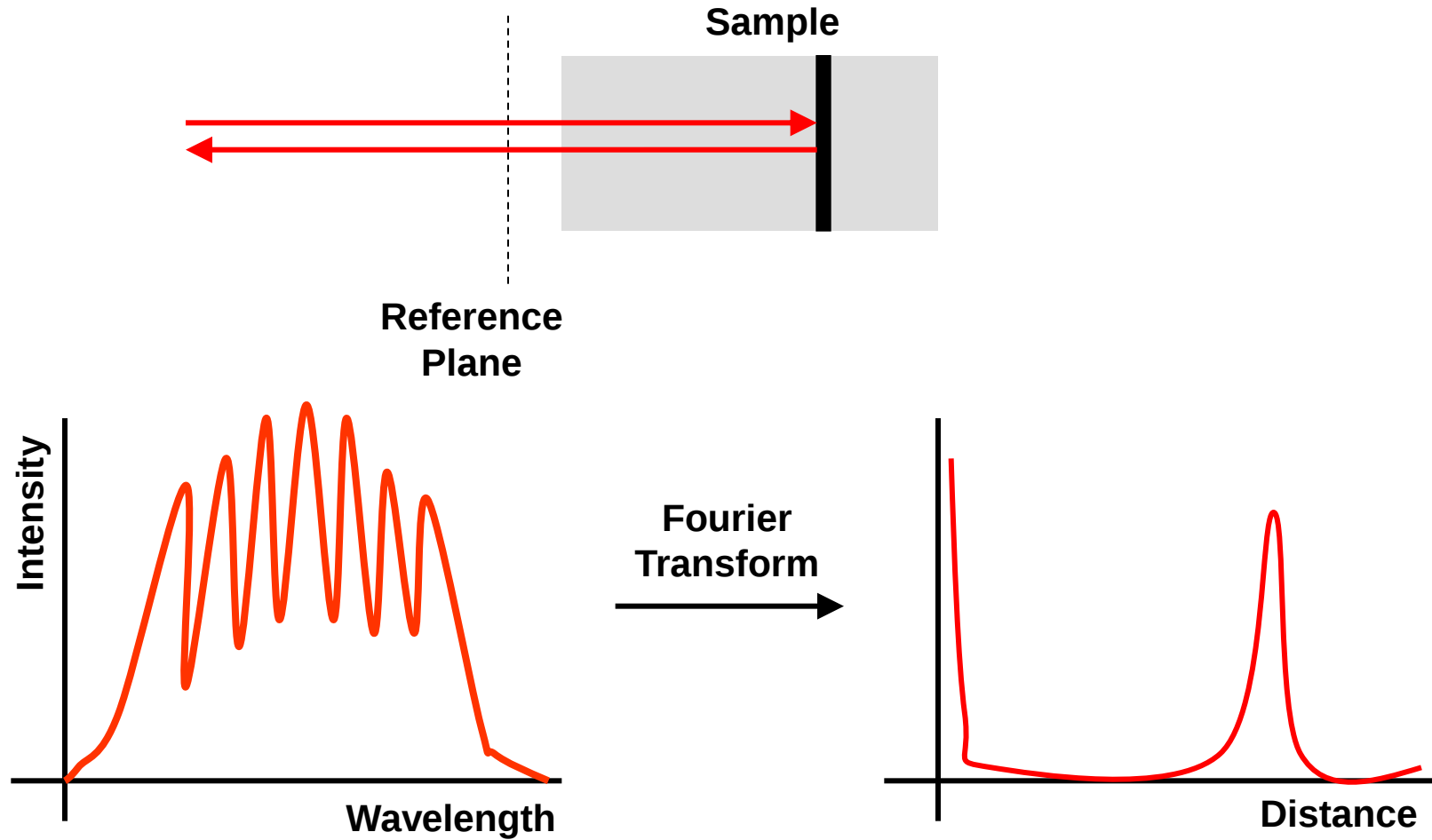
- OCT με Πηγή Σάρωσης (Swept Source)



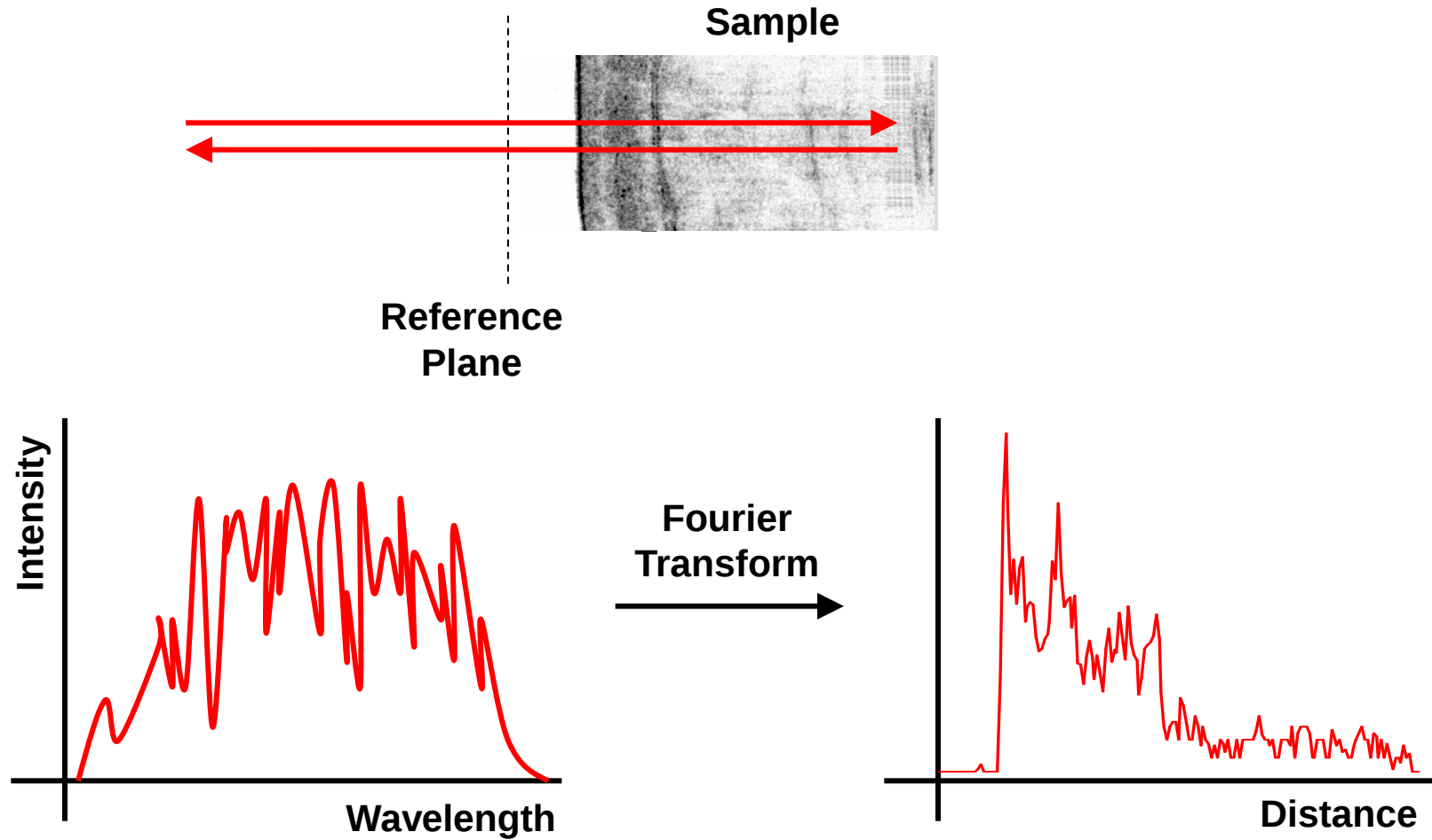
ΟCT στο Πεδίο Fourier



ΟCT στο Πεδίο Fourier



ΟCT στο Πεδίο Fourier



OCT στο Πεδίο Fourier



$$I(k) = S(k) \left| a_R \exp(j2kr) + \int_0^{\infty} a(z) \exp(j2k(r + n(z).z)) dz \right|^2$$

k : wavenumber $k=2\pi/\lambda$

r : path length in the reference arm

$r + z$: path length in the object arm

z : path length in the object arm, measured from the reference plane

z_0 : offset distance between reference plane and object surface

n : refractive index ($n = 1$ for $z < z_0$ and varying depending on the sample for longitudinal positions in the object $z > z_0$)

a_R : reflection coefficient of the reference

$a(z)$: backscattering coefficient of the object signal, $a(z)$ is zero for $z < z_0$

$S(k)$: spectral intensity distribution of the light source

$$I(k) = S(k) \left(1 + \int_{-\infty}^{\infty} \hat{a}(z) e^{-jknz} \overset{\text{time scale}}{(2)} dz + \frac{1}{4} \int_{-\infty}^{\infty} AC[\hat{a}(z)] e^{-jknz} \overset{\text{time scale}}{(2)} dz \right)$$

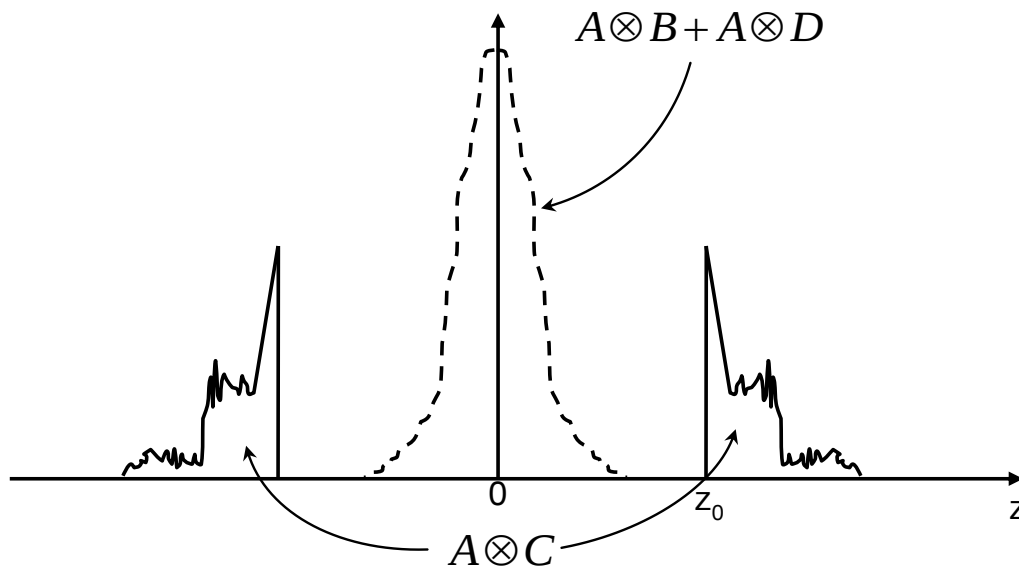
$$I(k) = S(k) \left(1 + \frac{1}{2} \mathfrak{I}_z \{ \hat{a}(z) \} + \frac{1}{8} \mathfrak{I}_z \{ AC[\hat{a}(z)] \} \right)$$

OCT στο Πεδίο Fourier



$$F^{-1}\{I(k)\} = F^{-1}\{S(k)\} \otimes \left([\delta(z)] + \frac{1}{2}\hat{a}(z) + \frac{1}{8}AC[\hat{a}(z)] \right)$$

$$= A \otimes (B + C + D)$$



Περίοδος ημιτονοειδούς συμβολής

$$dk = \frac{\pi}{nz_{\max}}$$

Μέγιστο διακριτό βάθος

$$Z_{\max} = \frac{\lambda_0^2}{4n(d\lambda)}$$

$d\lambda$ = wavelength sampling interval
(defined by the detector separation
of a linear detector array)

Βελτίωση ευαισθησίας

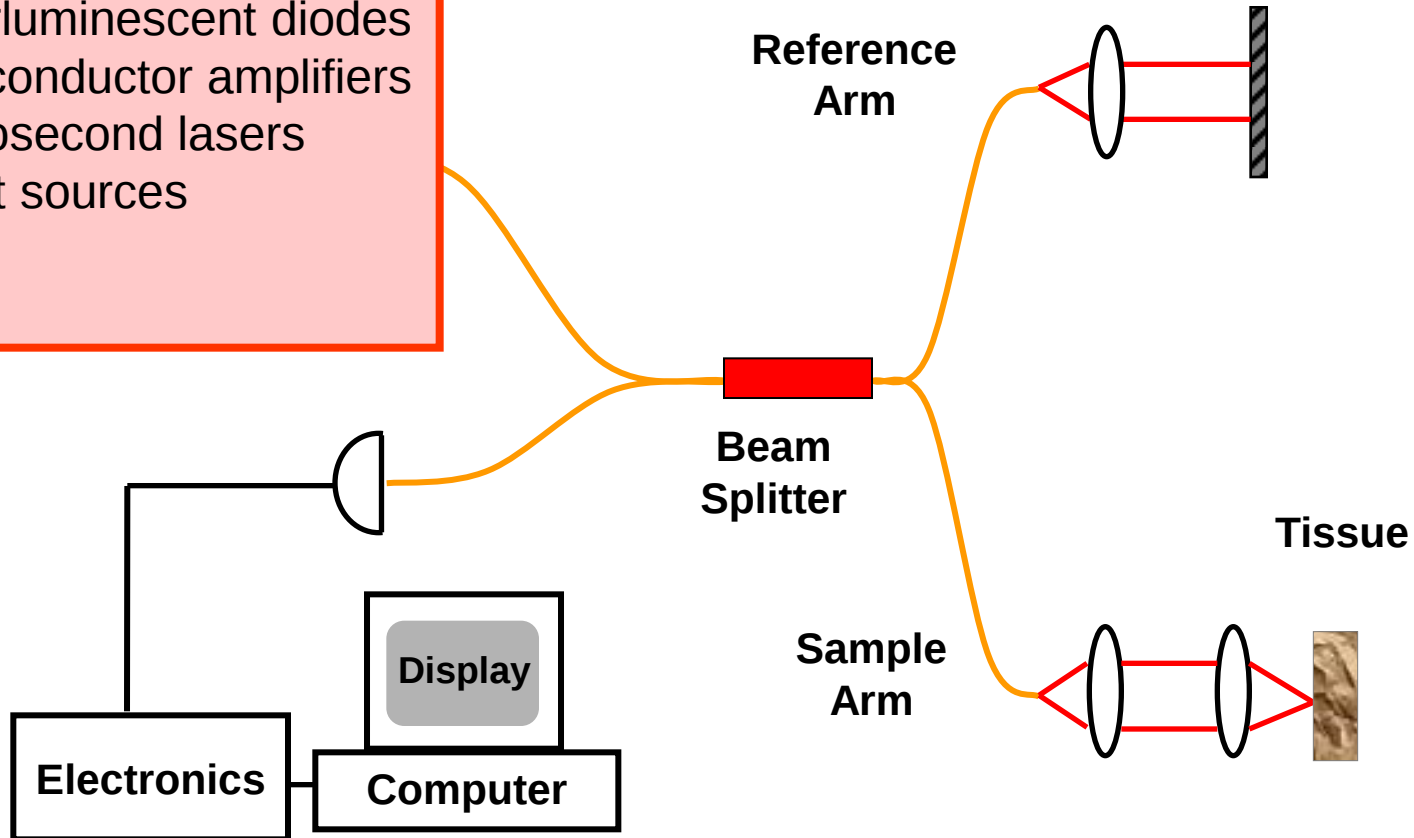
$$S_{FD}^{shot} = 2 \frac{\Delta\lambda_{FWHM}}{d\lambda} S_{TD}^{shot} \approx 2 \frac{Z_{RD}}{dz} S_{TD}^{shot}$$

Σχεδιασμός Συστήματος OCT



Light sources

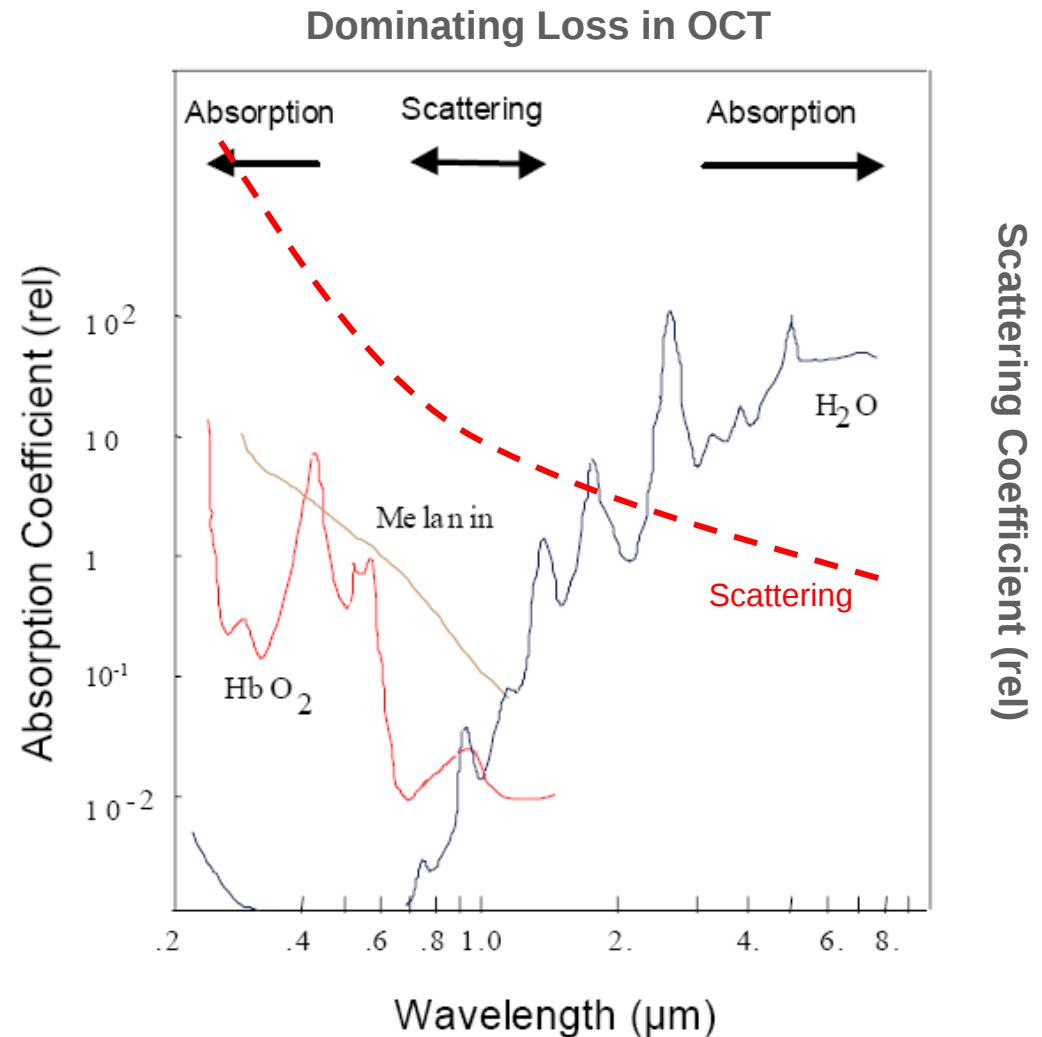
- Superluminescent diodes
- Semiconductor amplifiers
- Femtosecond lasers
- Swept sources
- ...





• Επιλογή Πηγής

- Τέσσερις κύριοι παράγοντες
 - Μήκος κύματος (wavelength)
 - Εύρος φάσματος (spectral bandwidth)
 - Ισχύς (power) εγκάρσια μονοτροπική (single-transverse-mode)
 - Σταθερότητα (φορητότητα, ευκολία στη χρήση, κλπ)

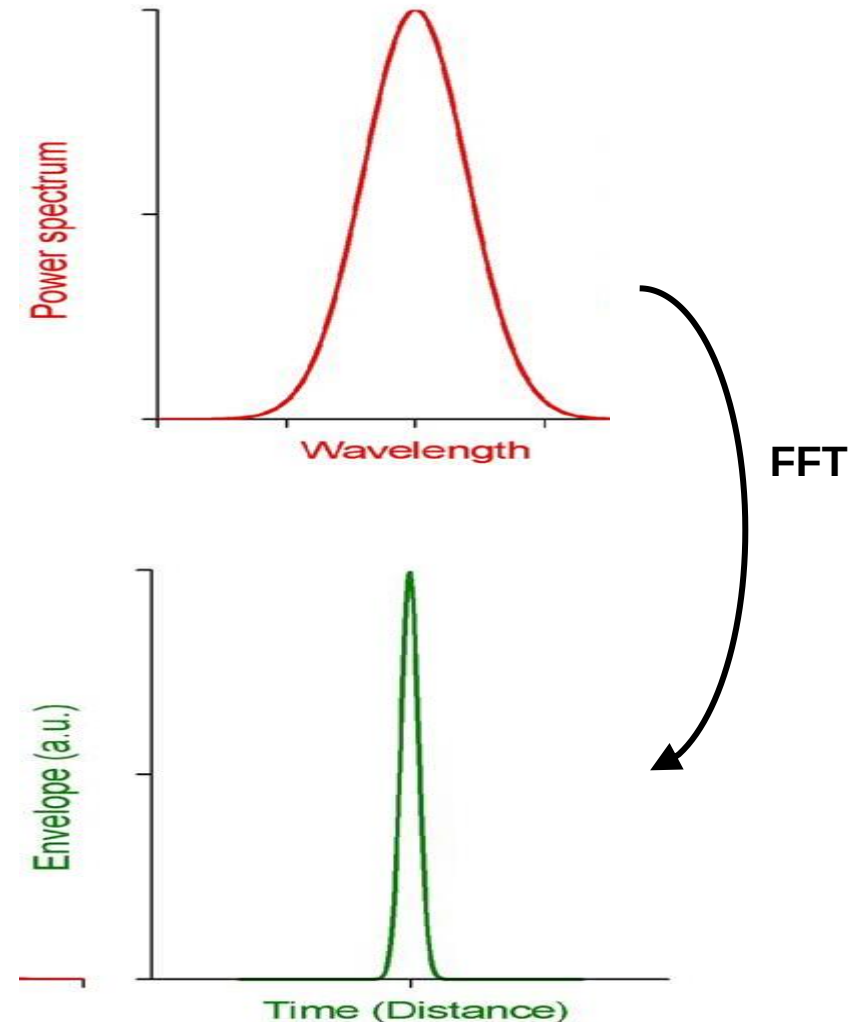




• Φάσμα Πηγής

- Βασική Αρχή
 - Η περιβάλλουσα (envelope) της χρονικής συνάρτησης συνοχής $g(t)$ συνδέεται με την φασματική συνάρτηση ισχύος $S(n)$ με
 - $g(t) = \text{FT}\{S(n)\}$
 - Θεώρημα Wiener-Kinchine
 - Πηγή με ευρύ φάσμα $\Leftrightarrow$ καλύτερη αξονική ευκρίνεια

$$dz = \frac{2 \ln(2)}{\pi} \frac{\lambda_o^2}{\Delta\lambda}$$

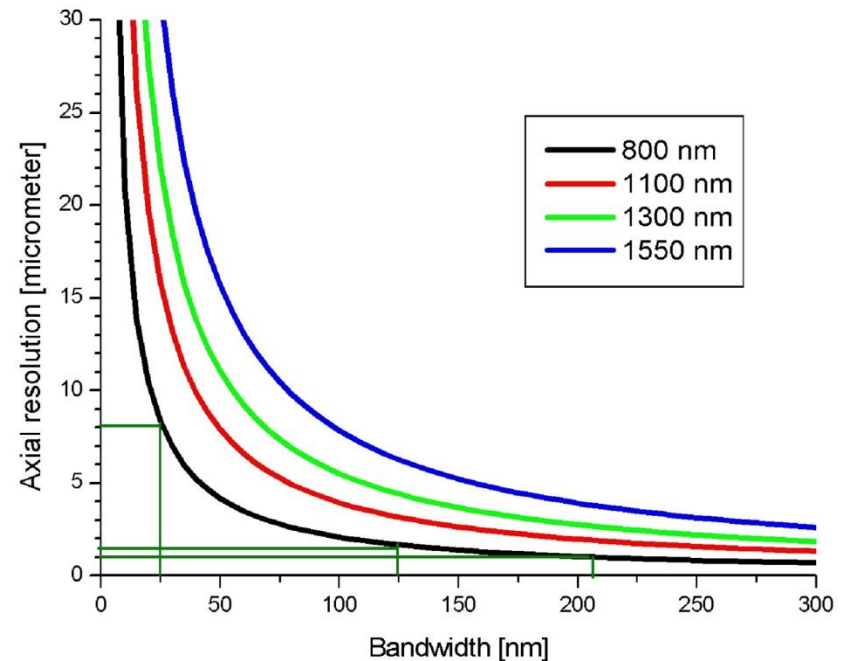




• Φάσμα Πηγής

- Βασική Αρχή
 - Η περιβάλλουσα (envelope) της χρονικής συνάρτησης συνοχής $g(t)$ συνδέεται με την φασματική συνάρτηση ισχύος $S(n)$ με
 - $g(t) = \text{FT}\{S(n)\}$
 - Θεώρημα Wiener-Kinchine
 - Πηγή με ευρύ φάσμα $\Leftrightarrow$ καλύτερη αξονική ευκρίνεια

$$dz = \frac{2 \ln(2)}{\pi} \frac{\lambda_o^2}{\Delta\lambda}$$





- **Συνεχείς (Continuous) πηγές**

- SLD/LED/superfluorescent fibers
- Κεντρικό μήκος κύματος
 - 800 nm (SLD), 1300 nm (SLD, LED), 1550 nm, (LED, fiber),
 - Ισχύς: 1 ως 10 mW (c.w.) είναι αρκετή
- Μήκος συμφωνίας(coherence length)
 - 10 ως 15 μm (σύνηθες)

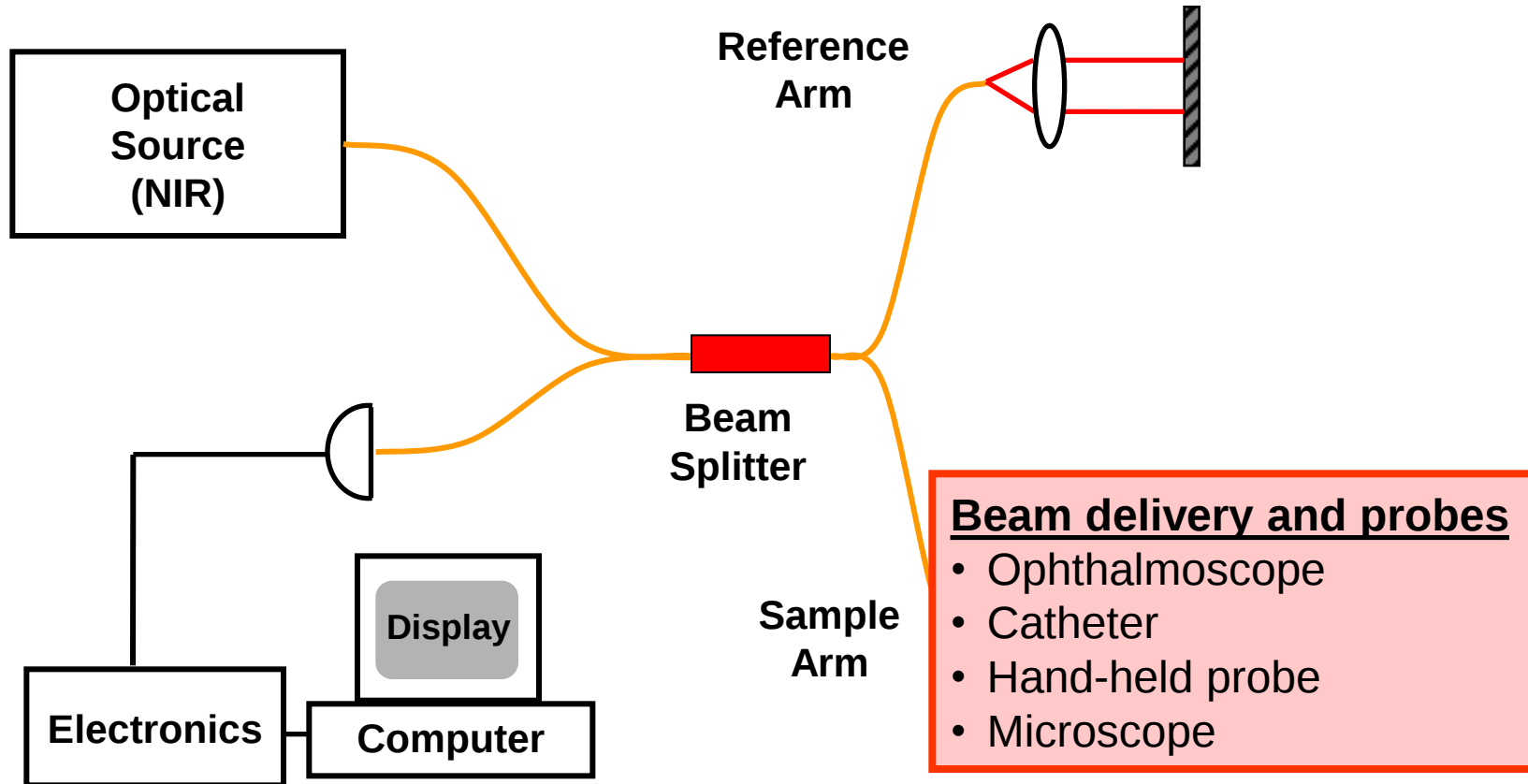
- **Παλμικά (Pulsed) λείζερ**

- $\text{Ti:Al}_2\text{O}_3$ (800 nm) με κλείδωμα ρυθμού (mode-locked)
- 3 μm αξονική ευκρίνεια (ή και λιγότερο)

- **Πηγές Σάρωσης (Scanning sources)**

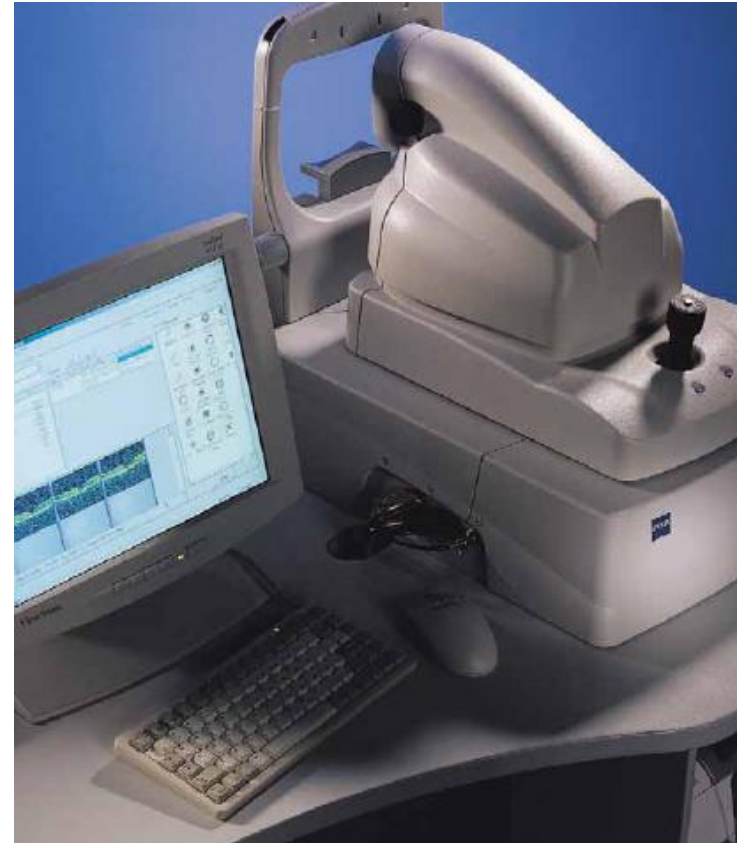
- Συντονίζουν (tune) ένα μήκος κύματος (μικρό πλάτος) σε όλο το εύρος του φάσματος
- Ευκρίνεια παρόμοια με άλλες πηγές
- OCT στο πεδίο Fourier
- Το προτέρημά τους είναι ότι επιτρέπει πολύ γρήγορη απεικόνιση

Σχεδιασμός Συστήματος OCT





- Εξαρτάται από την εφαρμογή
- **Οφθαλμοσκόπιο (Ophthalmoscope)**
 - Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο όργανο OCT
 - Στο πεδίο του χρόνου:
 - Zeiss Meditec
 - Στο πεδίο Fourier:
 - Zeiss Meditec
 - Heidelberg Engineering
 - Optovue
 - Topcon
 - Κάποια συστήματα OCT συνδυάζονται με οφθαλμοσκόπηση σάρωσης λέιζερ (scanning laser ophthalmoscopy)

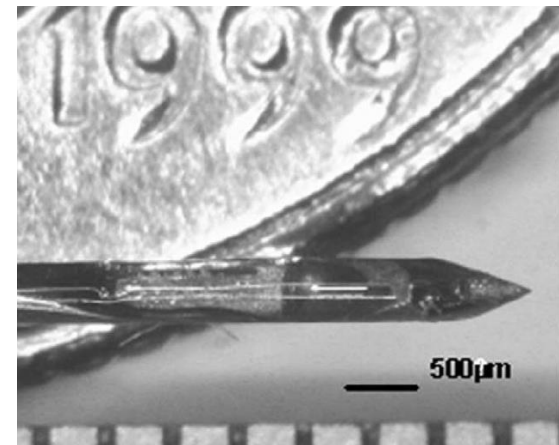
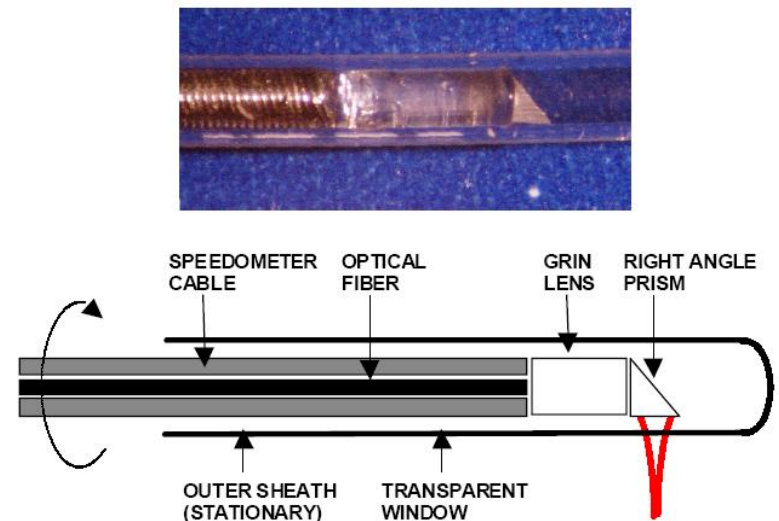


Stratus™ HD-OCT system from Carl Zeiss Meditec



- **Καθετήρες (Catheters)**

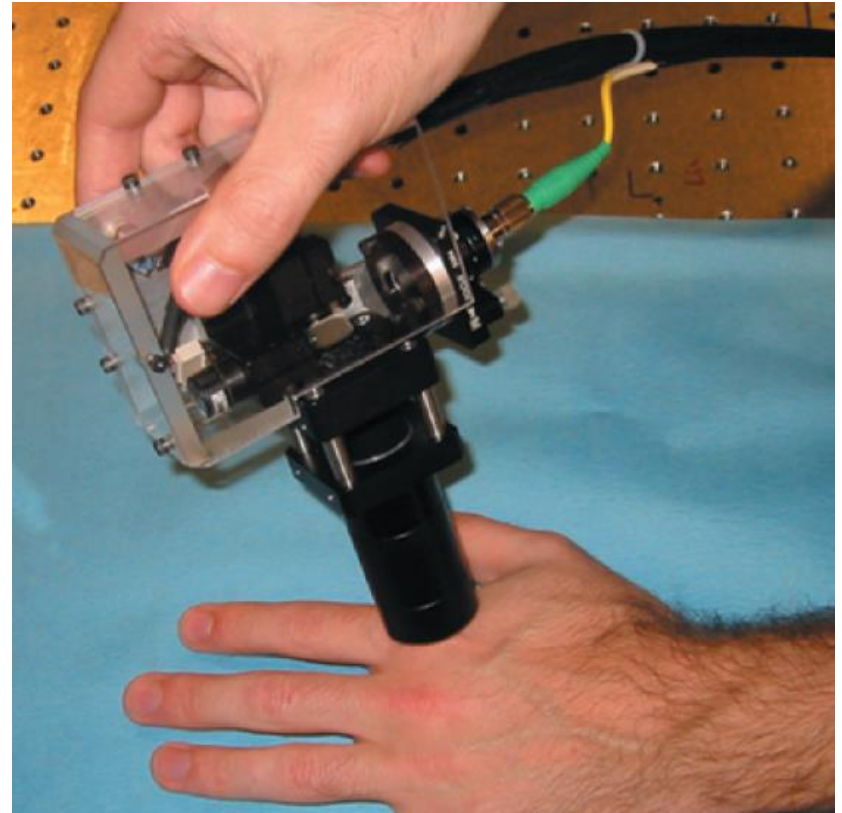
- Διάμετρος $< 1 \text{ mm}$
 - Μικρό όσο και μια βελόνα
- Μέθοδοι σάρωσης
 - Ώθηση-Έλξη (Push-Pull)
 - Περιστροφική (Rotational)
 - Ελικοειδής (Helical) ογκομετρική (volumetric)
 - Μικρο ηλεκτρομηχανικά συστήματα (MEMS)
- Διαθεσιμότητα
 - LightLab, Inc., Helios balloon catheter
 - Santec, MEMS-based
 - Κατά παραγγελία (Custom)



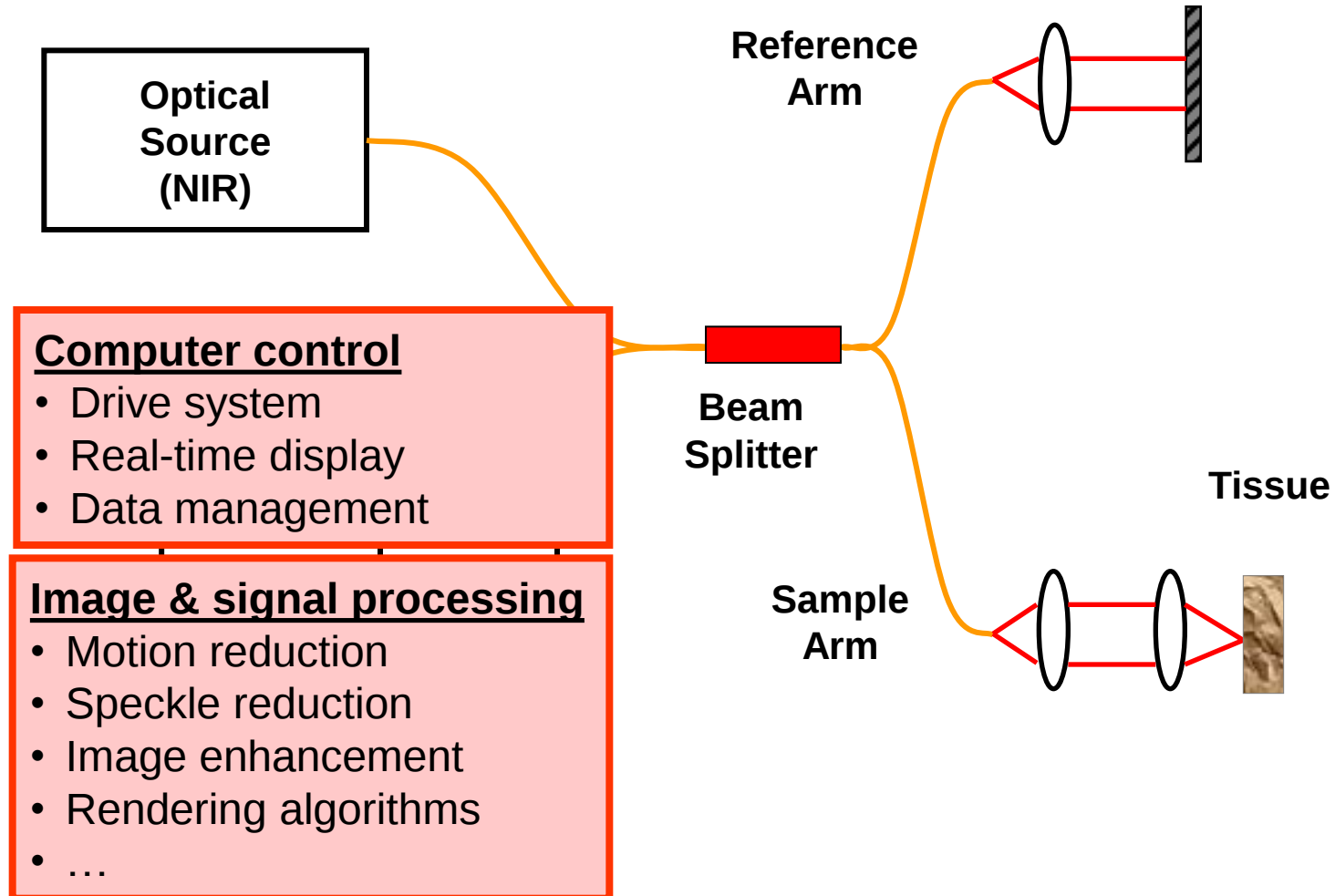


- **Φορητές Κεφαλές και μικροσκόπια**

- Συνήθως χρησιμοποιούν ορθογώνια γαλβανόμετρα (galvanometers) με καθρέφτες για σάρωση
- Δερματολογικές, βιολογικές και ερευνητικές εφαρμογές
- Διαθεσιμότητα
 - Thorlabs
 - Bioptigen
 - Κατά παραγγελία

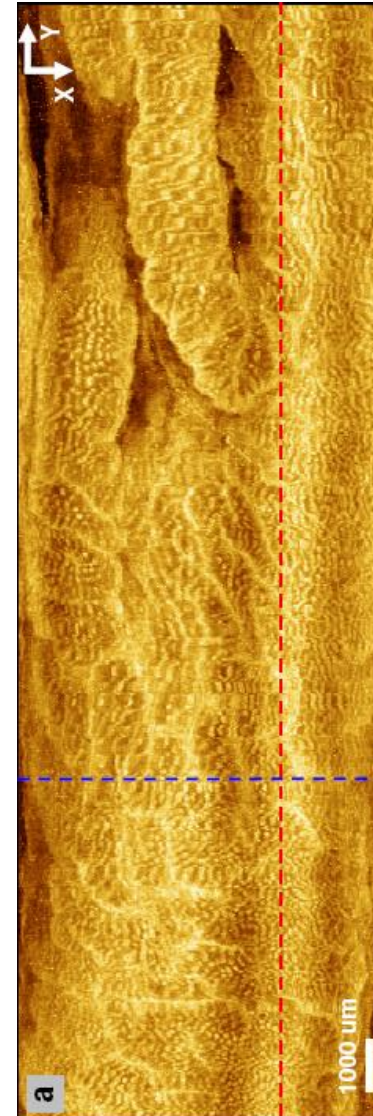


Σχεδιασμός Συστήματος OCT





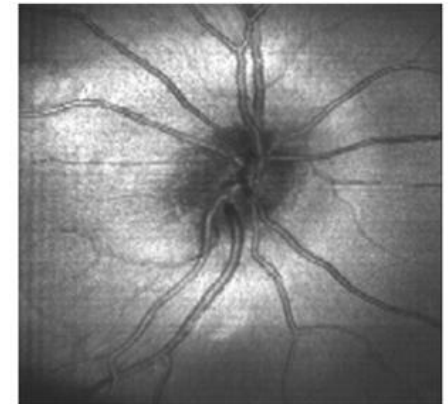
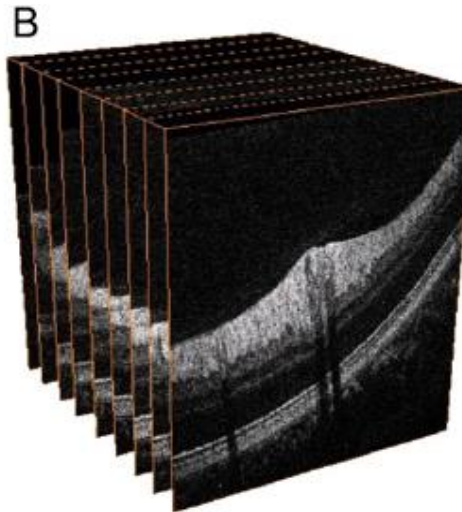
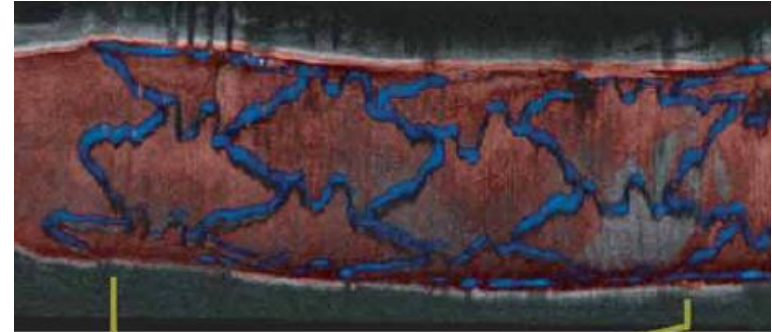
- Η OCT είναι τώρα τεχνολογία συνεχούς ροής δεδομένων (streaming) ψηλού ρυθμού (high-data-rate)
 - Παράδειγμα:
 - Για να καλύψουμε περιοχή 7x20 mm στον εισοφάγο χρειάζονται
 - 1400 AScans x 1000 pix/Ascan x 14 bit = 78.4T bits
 - Ψηφιοποίηση στα 20 MS/s = 280 Mbit/s
- Πολύ απαιτητική μετά-επεξεργασία
 - Για απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο : 20 000 φορές ανά δευτερόλεπτο
 - FFT
 - Παρεμβολή (interpolation) και Φίλτρο
 - Κλίμακα και Χρωματική κωδικοποίηση





- Προβλήματα που παραμένουν άλυτα

- Βέλτιστο φιλτράρισμα
- Διόρθωση εκθετική ς μείωσης
- Κατάτμηση
- Εμφάνιση (Display)
- Οπτικοποίηση (Visualization)



Λειτουργική (Functional) OCT



- **Doppler OCT**

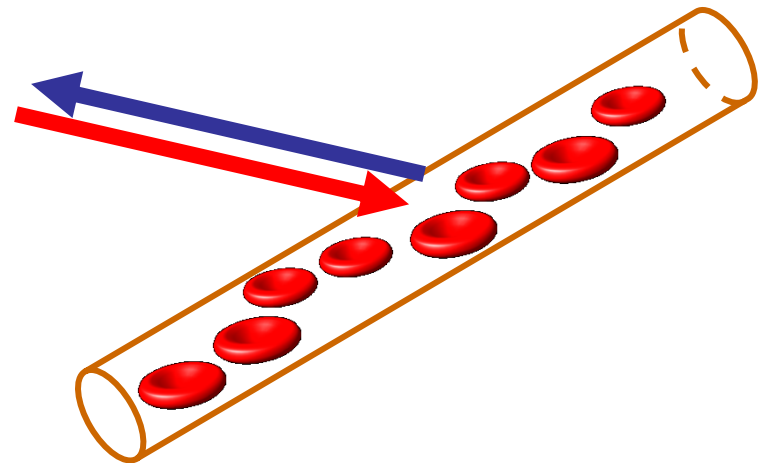
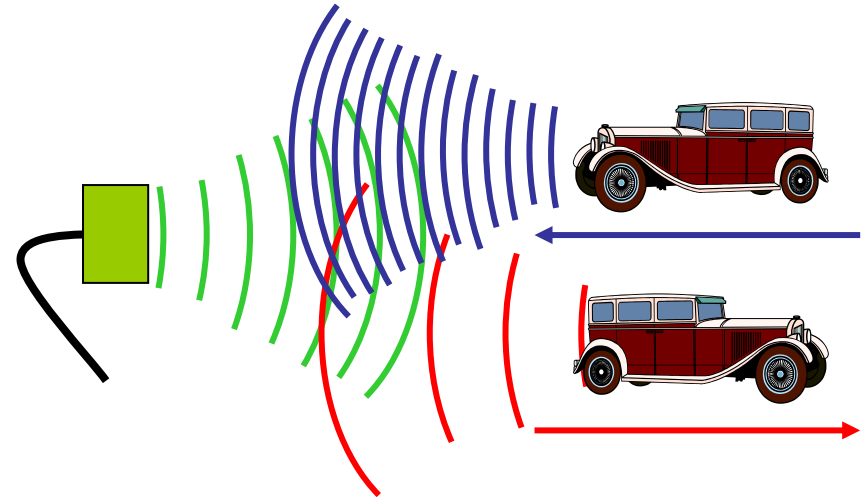
- Κίνηση σκεδαστών προσδίδει μια μετατόπιση συχνότητας στο σήμα OCT

$$f_d = \frac{2v_{ref}}{\lambda_0} \pm \frac{2v_{sc}}{\lambda_0}$$

- Ανίχνευση

- Ανάλυση συχνότητας του συμβολογράμματος της OCT, ή
- Απεικόνιση με ευαισθησία φάσης

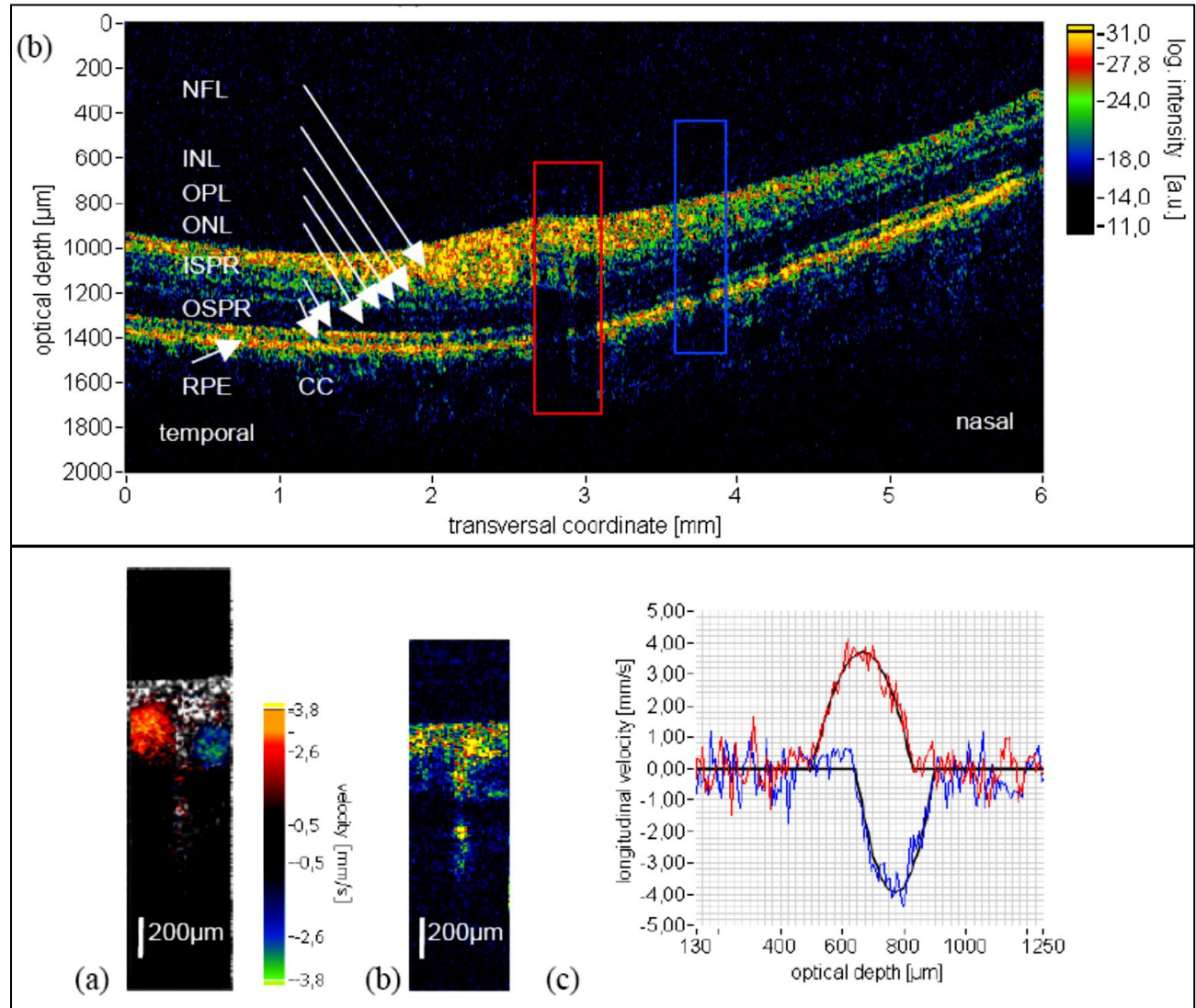
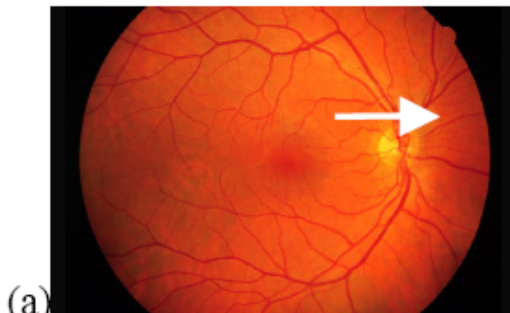
- Μπορεί να ανιχνεύσει πολύ μικρές ροές



Λειτουργική (Functional) OCT



• Doppler OCT

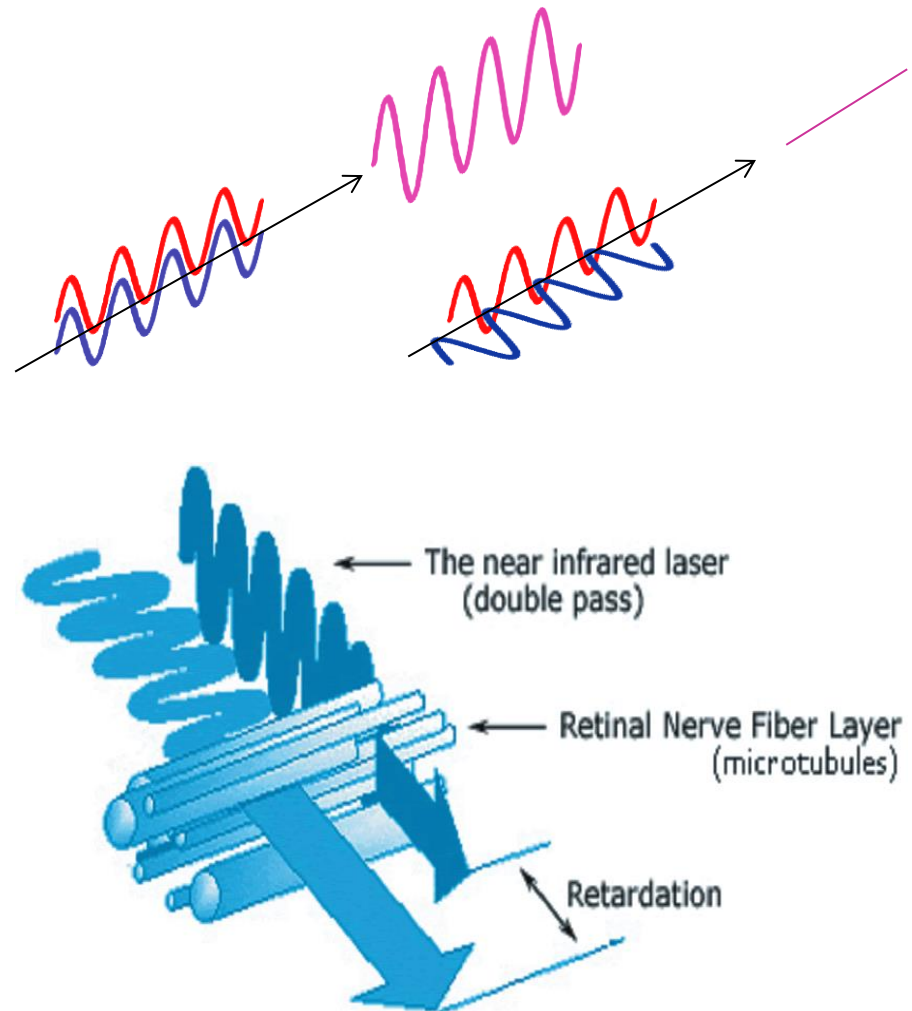


Λειτουργική (Functional) OCT



- **OCT Ευαίσθητη στην Πόλωση (Polarization Sensitive)**

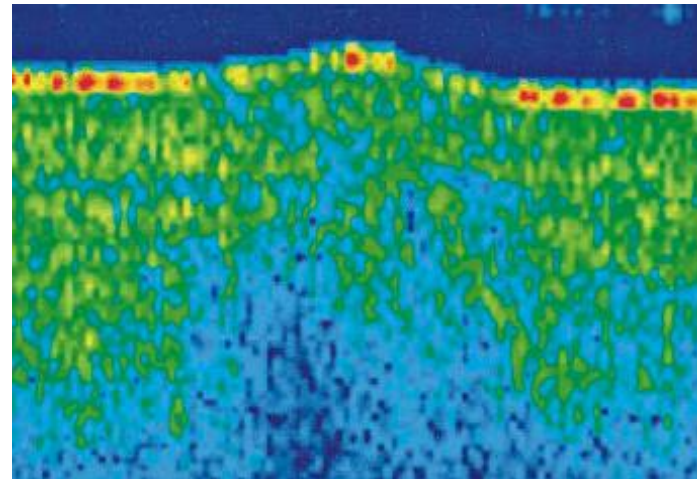
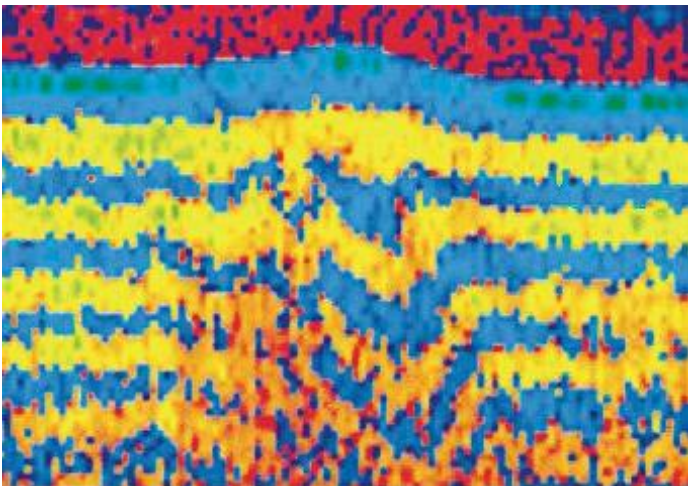
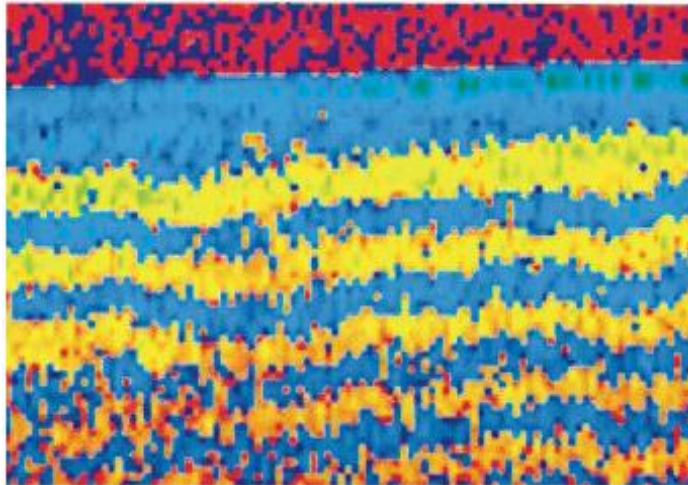
- Ενισχυτική Συμβολή (Constructive interference)
 - Συμφωνία φάσης
 - Συμφωνία πόλωσης
- Διπλή διάθλαση (Birefringence)
 - Μια πόλωση καθυστερεί περισσότερο από την άλλη
- OCT Ευαίσθητη στην Πόλωση
 - Η συμβολή μπορεί να καταγραφεί σε κάθετους άξονες πόλωσης
 - Μπορούμε να υπολογίσουμε τις παραμέτρους Stokes σαν συνάρτηση του βάθους
 - Χρήσιμο για υλικά με διπλή διάθλαση
 - Π.χ. στρώματα κολλαγόνου



Λειτουργική (Functional) OCT



- OCT Ευαίσθητη στην Πόλωση (Polarization Sensitive)



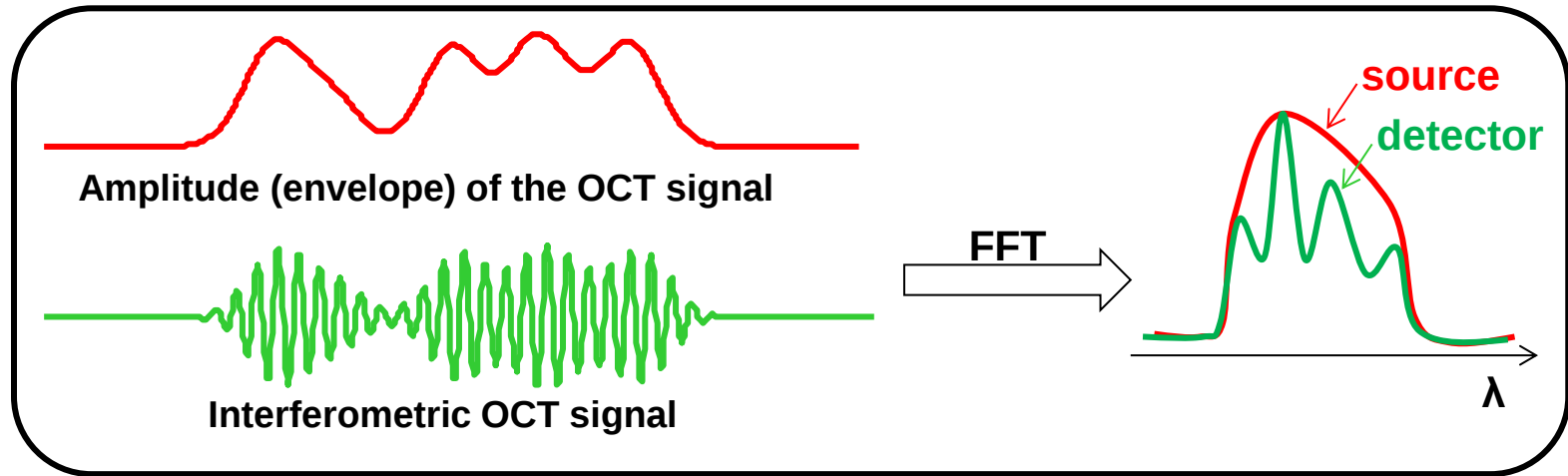
Birefringence of bovine muscle before, during and after laser exposure

deBoer et al, Opt. Lett. 22, 1439-1441 (1997)

Λειτουργική (Functional) OCT



• Φασματοσκοπική OCT



Standard OCT

Demodulation - Envelope

⇒ Reflectivity / Scattering

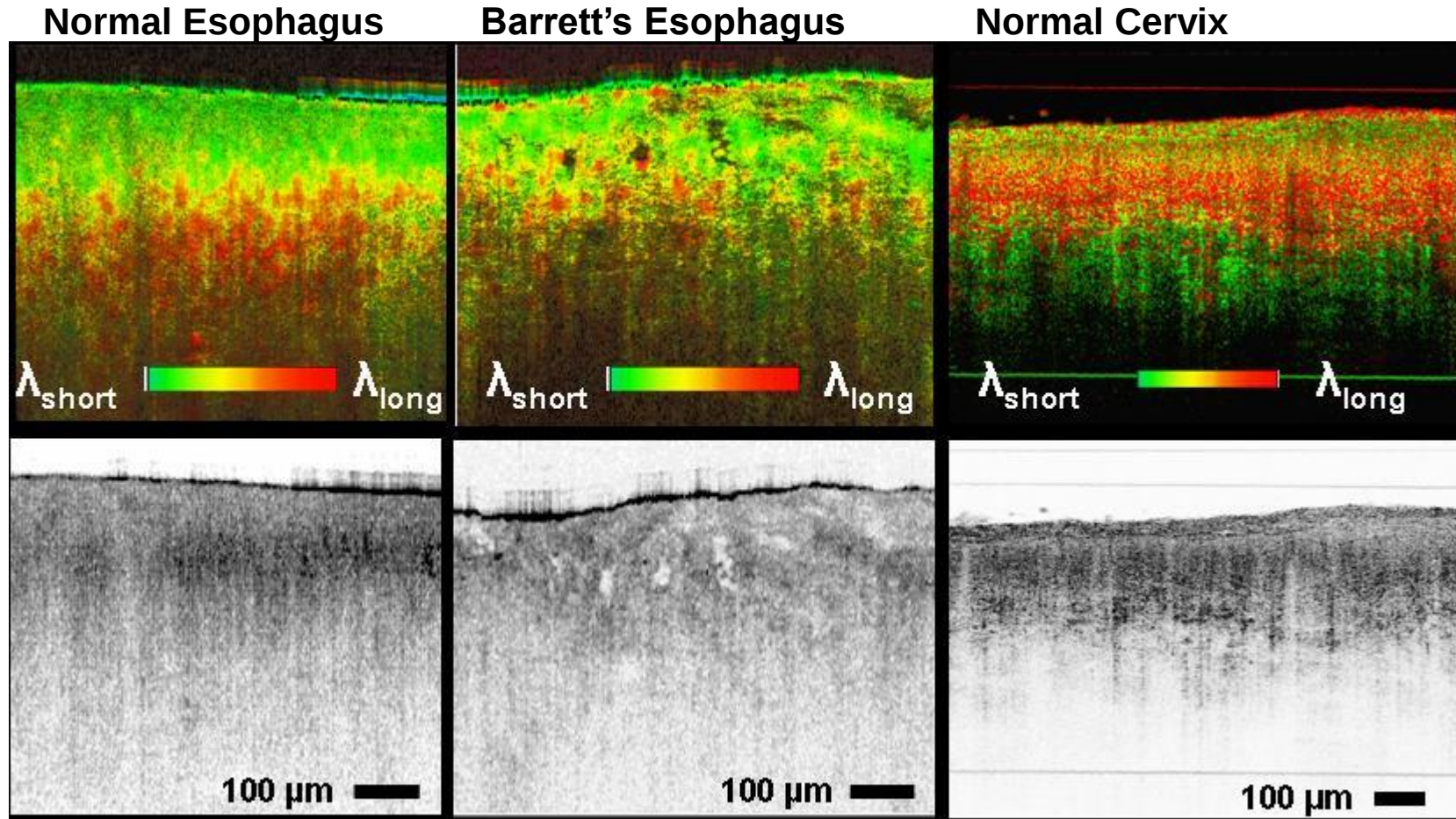
Spectroscopic OCT

Interferometric Signal → Spectral differences (centroid, skewness, shape)

⇒ Spectrally dependent scattering

⇒ Absorption

Λειτουργική (Functional) OCT



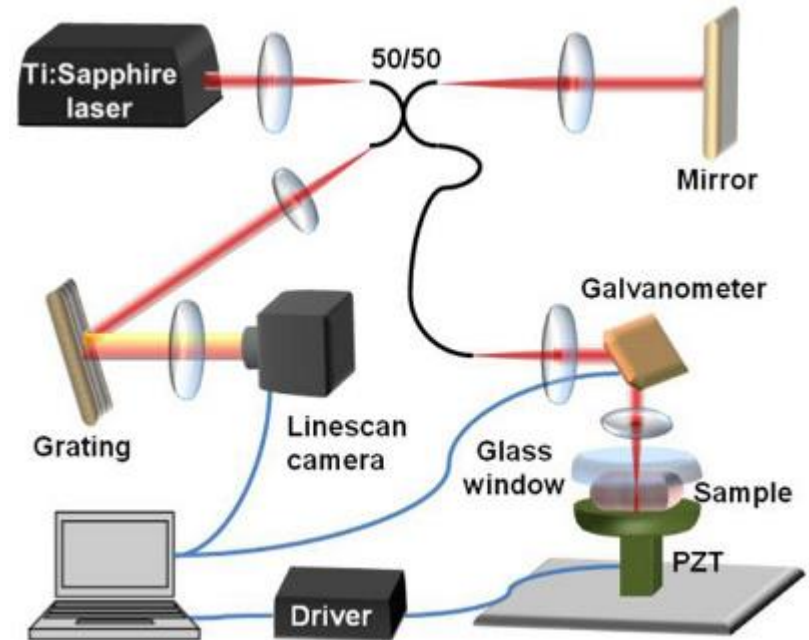
- Μεγαλύτερα μήκη κύματος διεισδύουν βαθύτερα
- Φαίνονται περιοχές όπου η οπισθοσκέδαση είναι συνάρτηση του μήκους κύματος

Λειτουργική (Functional) OCT



- **Ελαστογραφία (Elastography) OCT**

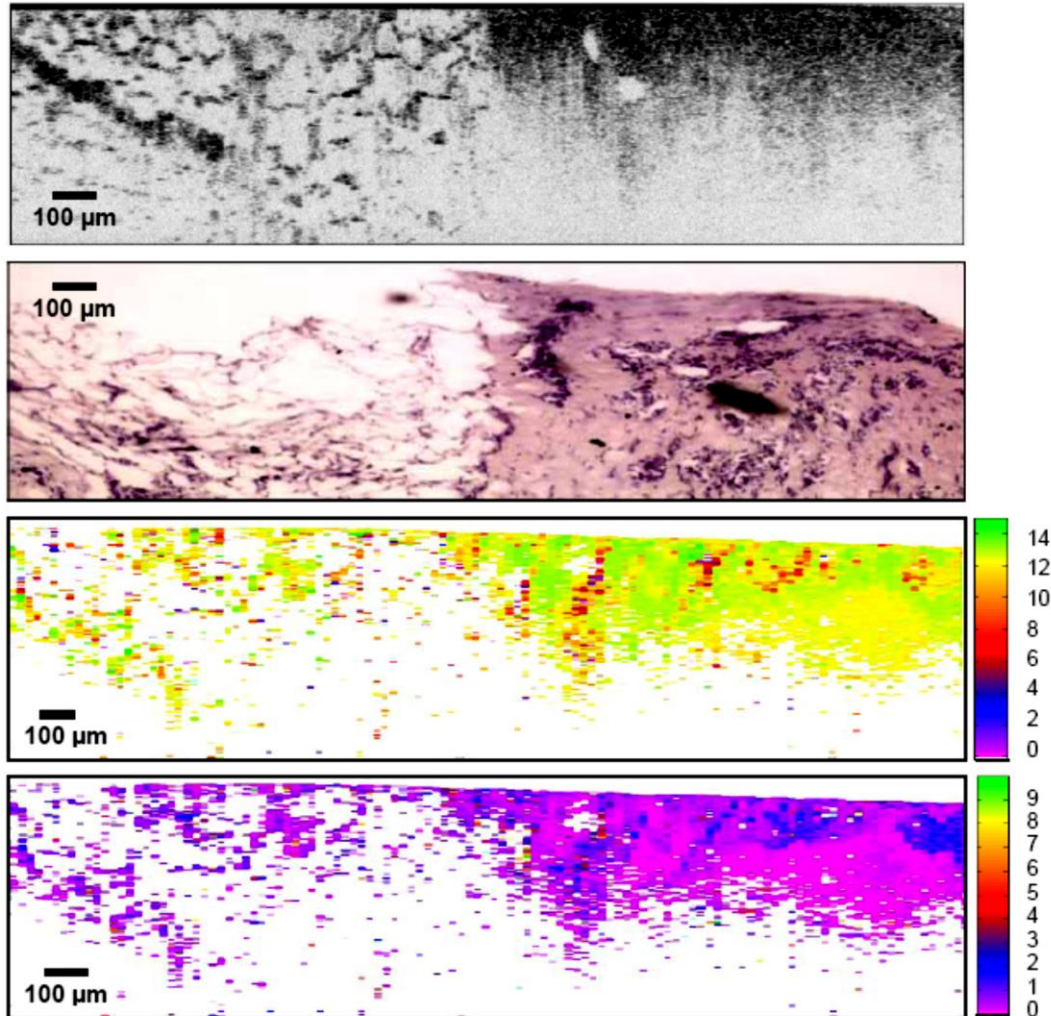
- Μηχανικές ιδιότητες των ιστών
 - Χάρτες μετατόπισης (Displacement) και παραμόρφωσης (strain) λόγω μεταβαλλόμενων δυνάμεων
- Ελαστογραφία OCT
 - Μετρήσεις ελαστικότητας μπορούν να γίνουν μετά από ελάχιστη μηχανική παραμόρφωση του ιστού
 - Συσχέτιση συνεχόμενων εικόνων
 - Απεικόνιση με ευαισθησία φάσης
 - Ανάλυση ως προς βάθος, με υψηλή ευκρίνεια



Λειτουργική (Functional) OCT



- Ελαστογραφία (Elastography) OCT

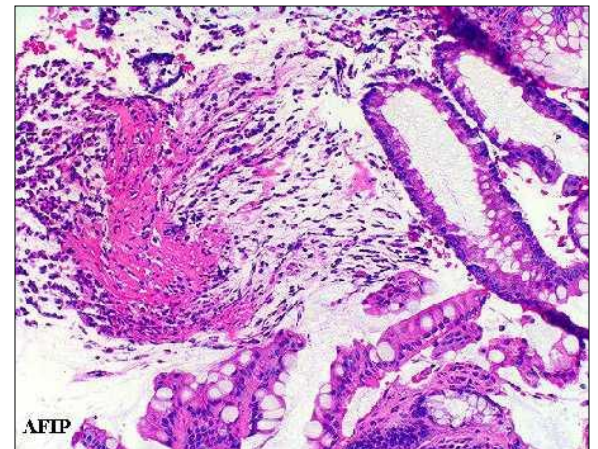


OCE of breast tissue

Liang et al, Optics
Express, 16:11052-11065,
2008



- Η OCT μπορεί να παίξει ρόλο στη έγκαιρη διάγνωση ασθενειών και να βελτιώσει την πρόγνωση των ασθενών
- **Απεικόνιση υψηλής ευκρίνειας για:**
 - Έλεγχος για την ασθένεια, όπου είναι αδύνατη η βιοψία, δύσκολη ή επικίνδυνη
 - Καθοδήγηση των βιοψιών για να βελτιωθεί η ευαισθησία και η ειδικότητα και να μειωθεί ο απαιτούμενος αριθμός
 - Μη-επεμβατική παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία
- **Πρόσφατες εξελίξεις**
 - Αυξημένη ταχύτητα (έως 200 εικόνες ανά δευτερόλεπτο)
 - Βελτιωμένη ευκρίνεια (1-5 μm)
 - Συμπαγή και αξιόπιστα συστήματα



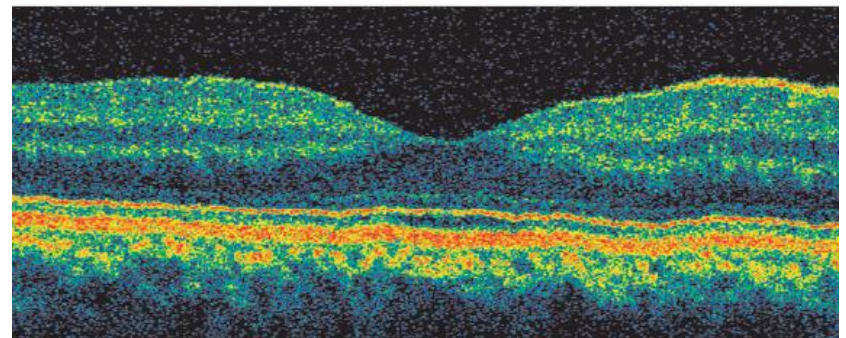
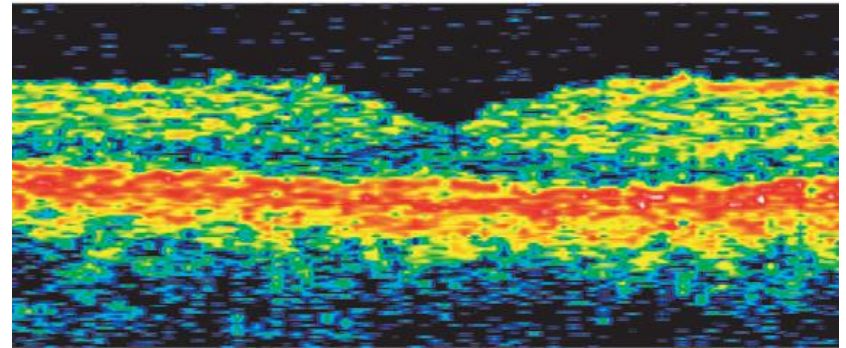


- **Διάγνωση και διαχείριση διαταραχών του οφθαλμού**

- Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας
- Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας
- Οπή της ωχράς κηλίδας
- Επιωχρική μεμβράνη
- Γλαύκωμα

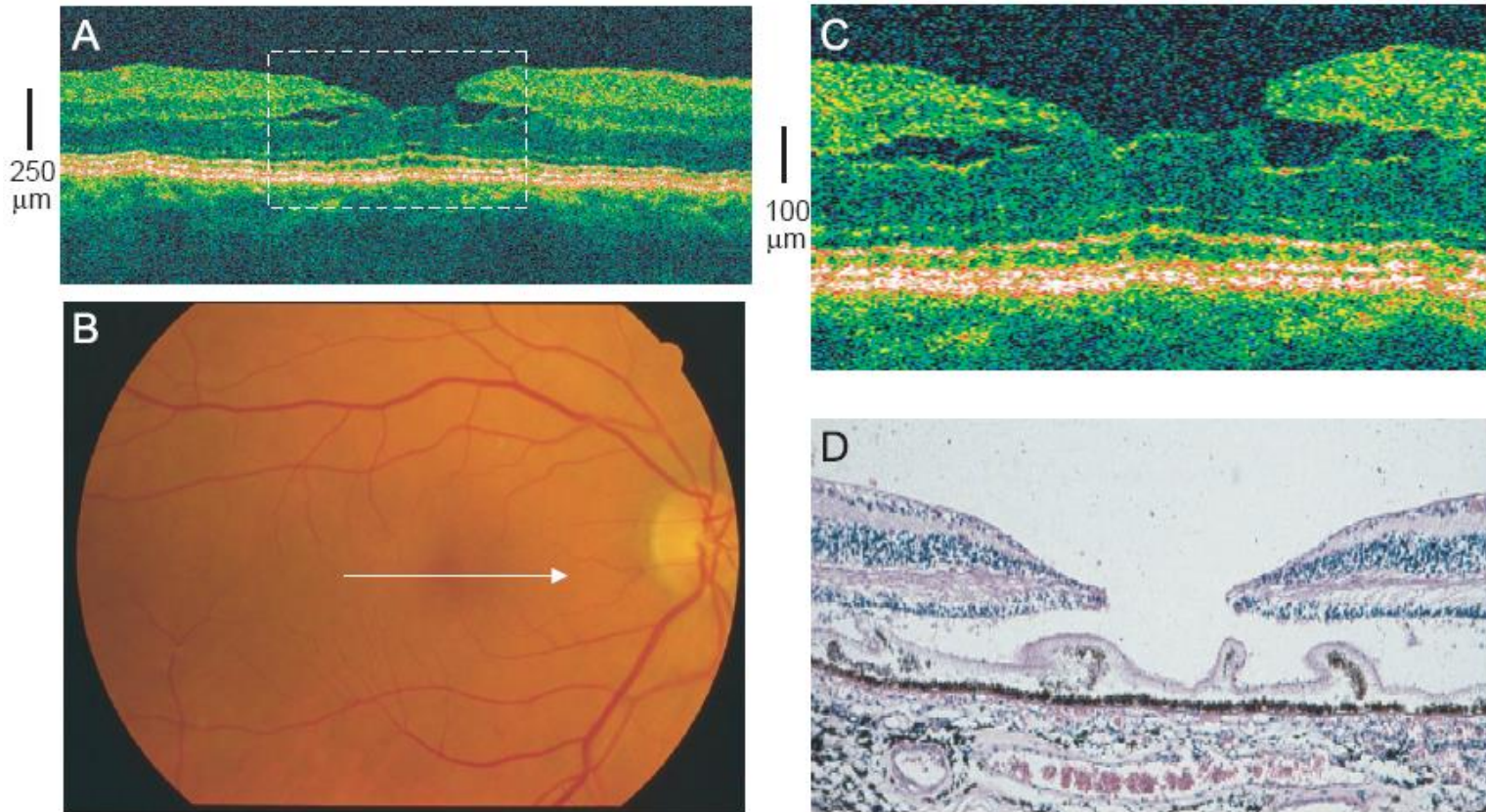
- **Τελευταίες εξελίξεις**

- Συνδυασμός OCT με φωτογράφισης βυθού και οφθαλμοσκόπηση σάρωσης λέιζερ
- 3D απεικόνιση της μορφολογίας του ιστού
- Υπερ-υψηλής ταχύτητας, υπερ-υψηλή ανάλυση με προσαρμοσίμα οπτικά συστήματα και διορθώσεις όλων των παραμέτρων (pancorrection)



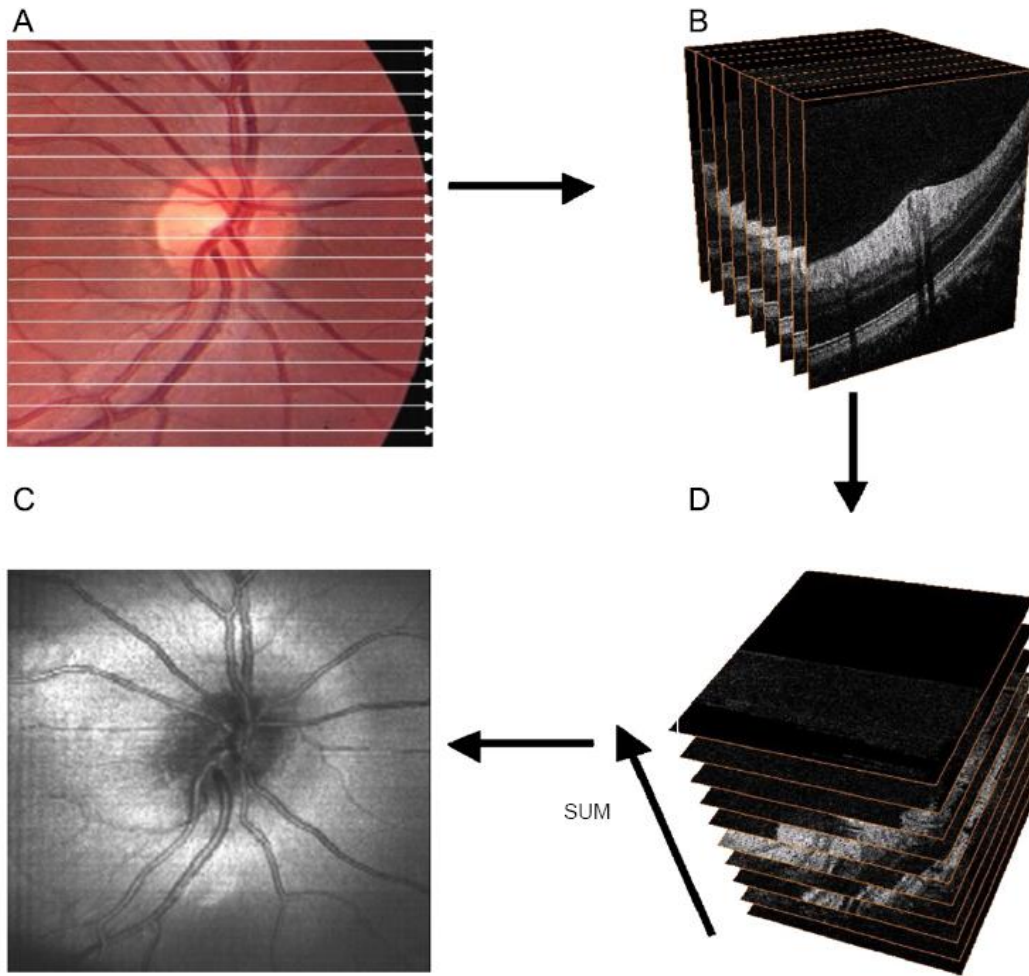
Standard (10 μ m) and UHR (2 μ m) OCT of the retina

Drexler, Fujimoto, Progress in Retinal and Eye Research 27 (2008) 45–88



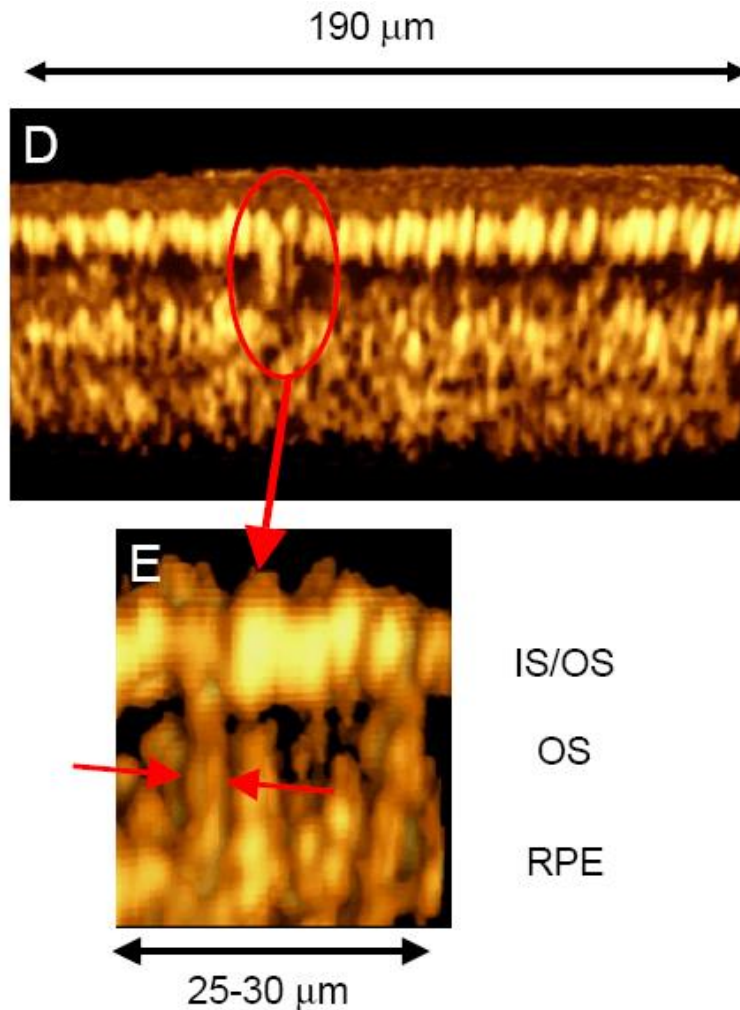
Macular Hole

Drexler, Fujimoto, Progress in Retinal and Eye Research 27 (2008) 45–88



3D UHR Imaging of the retina with OCT fundus view

Drexler, Fujimoto, Progress in
Retinal and Eye Research 27
(2008) 45–88

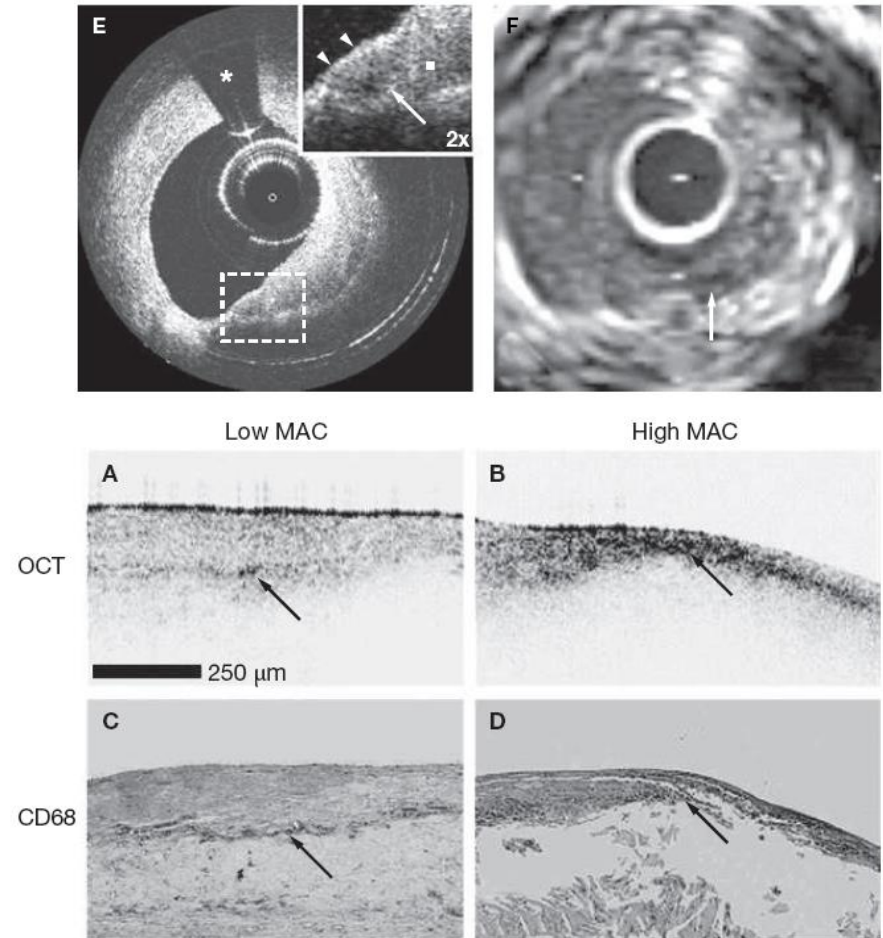


Imaging of individual photoreceptors

Drexler, Fujimoto, Progress in Retinal and Eye Research 27 (2008) 45–88

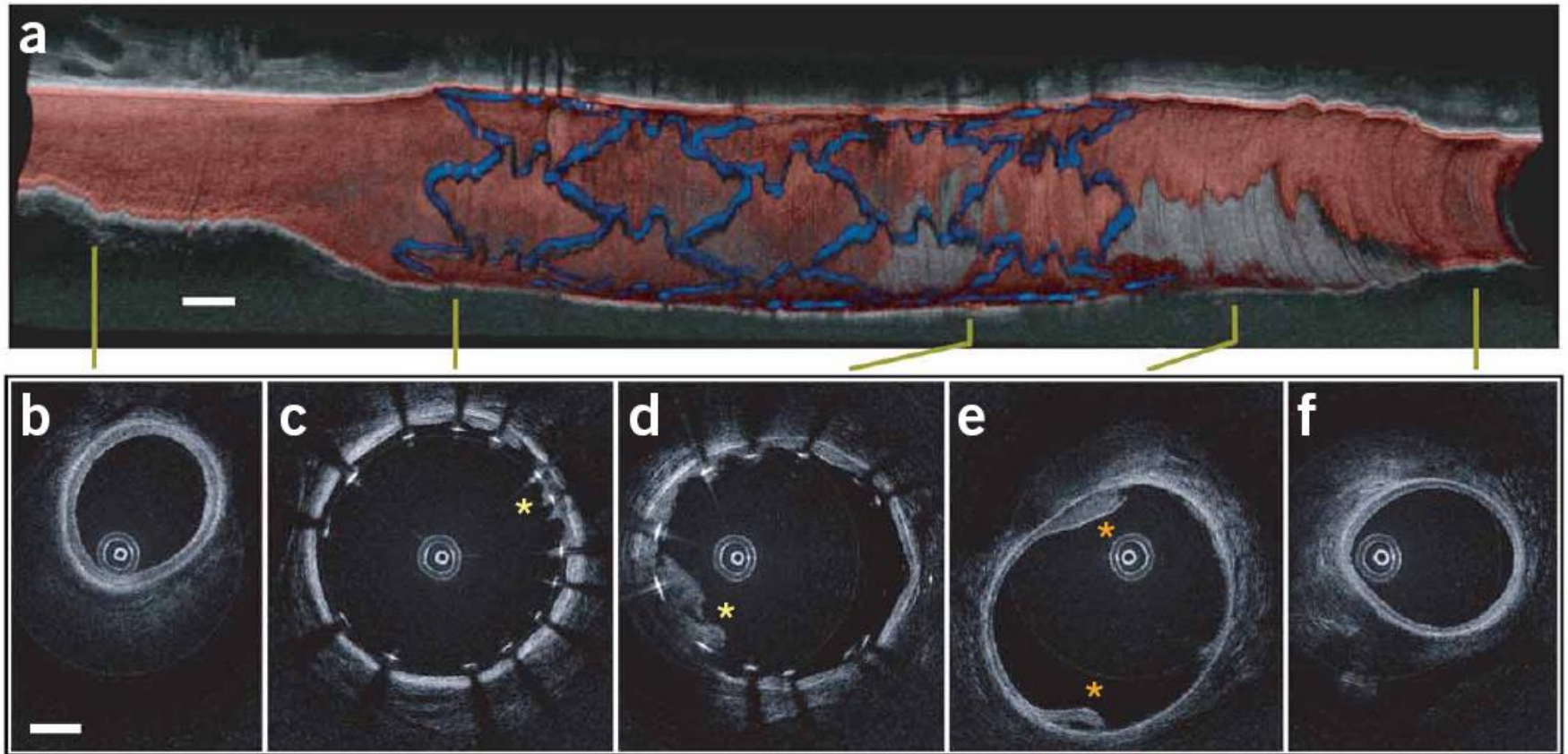


- **Απεικόνιση του τοιχώματος των αγγείων στο μικροσκοπικό επίπεδο**
 - Απεικόνιση υψηλής ευκρίνειας της δομής των στεφανιαίων
 - Ακριβής χαρακτηρισμός της δομής της αθηροματικής πλάκας
 - Ποσοτικοποίηση των μακροφάγων στο εσωτερικό της πλάκας
- **Προσδιορισμός του πιο κοινού τύπου ευάλωτης πλάκας, του ινωδοαθηρώματος με λεπτή κάψα (thin-cap fibroatheroma)**
- **Παρακολούθηση της ανάπτυξης νάρθηκα (stent)**



Lipid rich plaque (OCT and IVUS) and Macrophage content

Low et al, Nature Clinical Practice, 3, 145-162, 2006

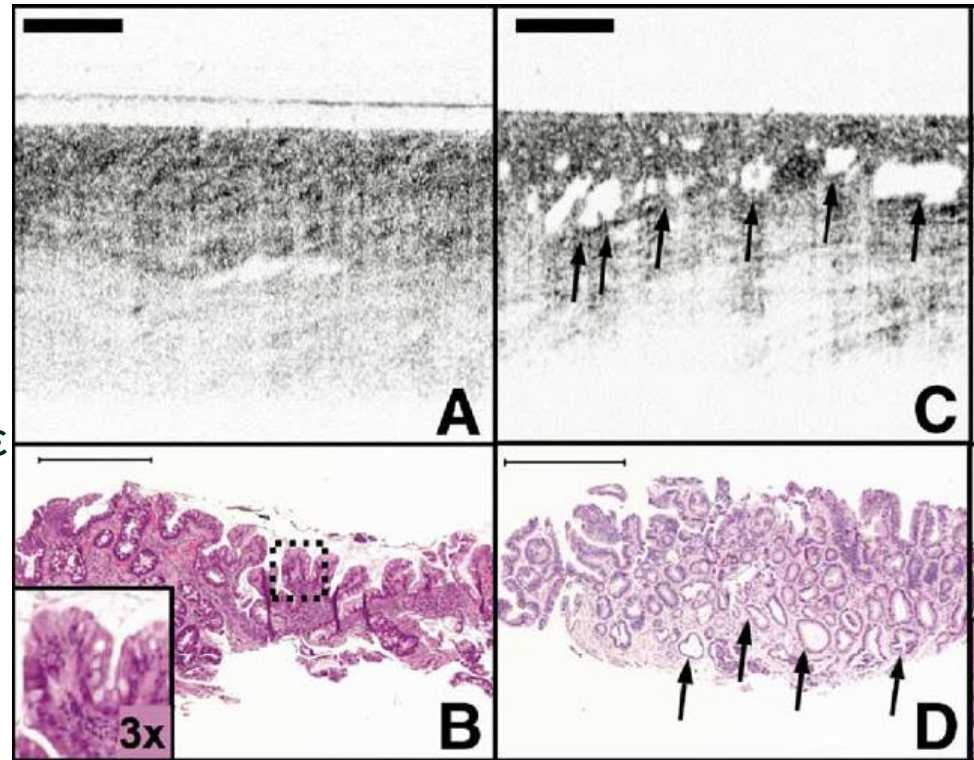


Stented Coronary Artery

Yun, et al, Nature Medicine, 12, 1429-31, 2006



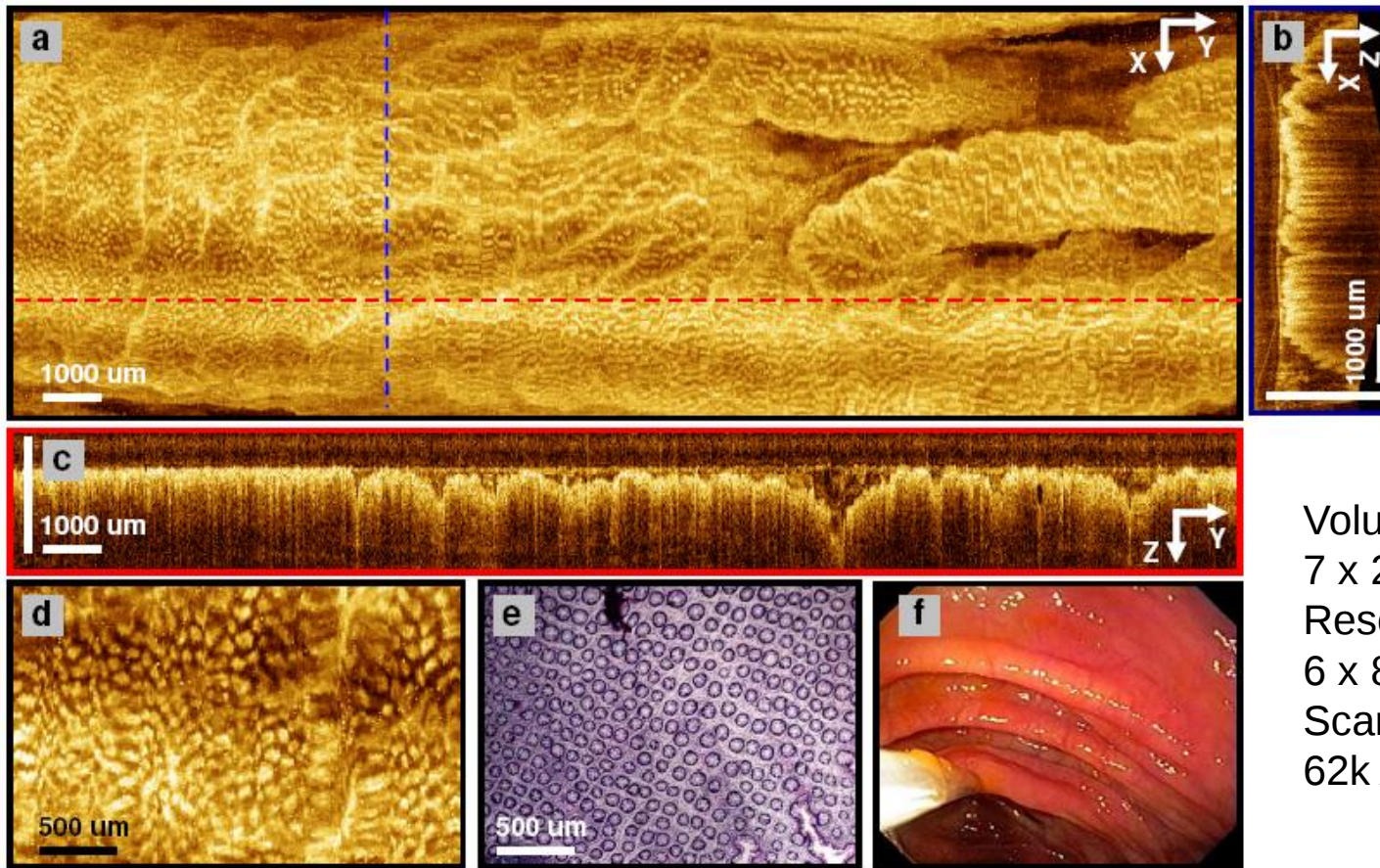
- **Εξαιρετικά καλή εφαρμογή για OCT**
 - Ψηλή συχνότητα εμφάνισης
 - Κλινικά οφέλη από έγκαιρη διάγνωση
 - Ανάγκη για αξιολόγηση πριν και μετά τη θεραπεία
- **Εφαρμογές OCT στο ΓΕ**
 - Έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett
 - Μελέτη των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου στο παχύ έντερο
- **Βασικός στόχος = καθοδήγηση βιοψίας**
- **Ψηλής ευκρίνεια και ψηλή ταχύτητας επιτρέπουν τώρα απεικόνιση όλου του οργάνου**



Barrett's without and with HGD

Image Size: 2.5 mm, Resolution: 10 x 20 μ m

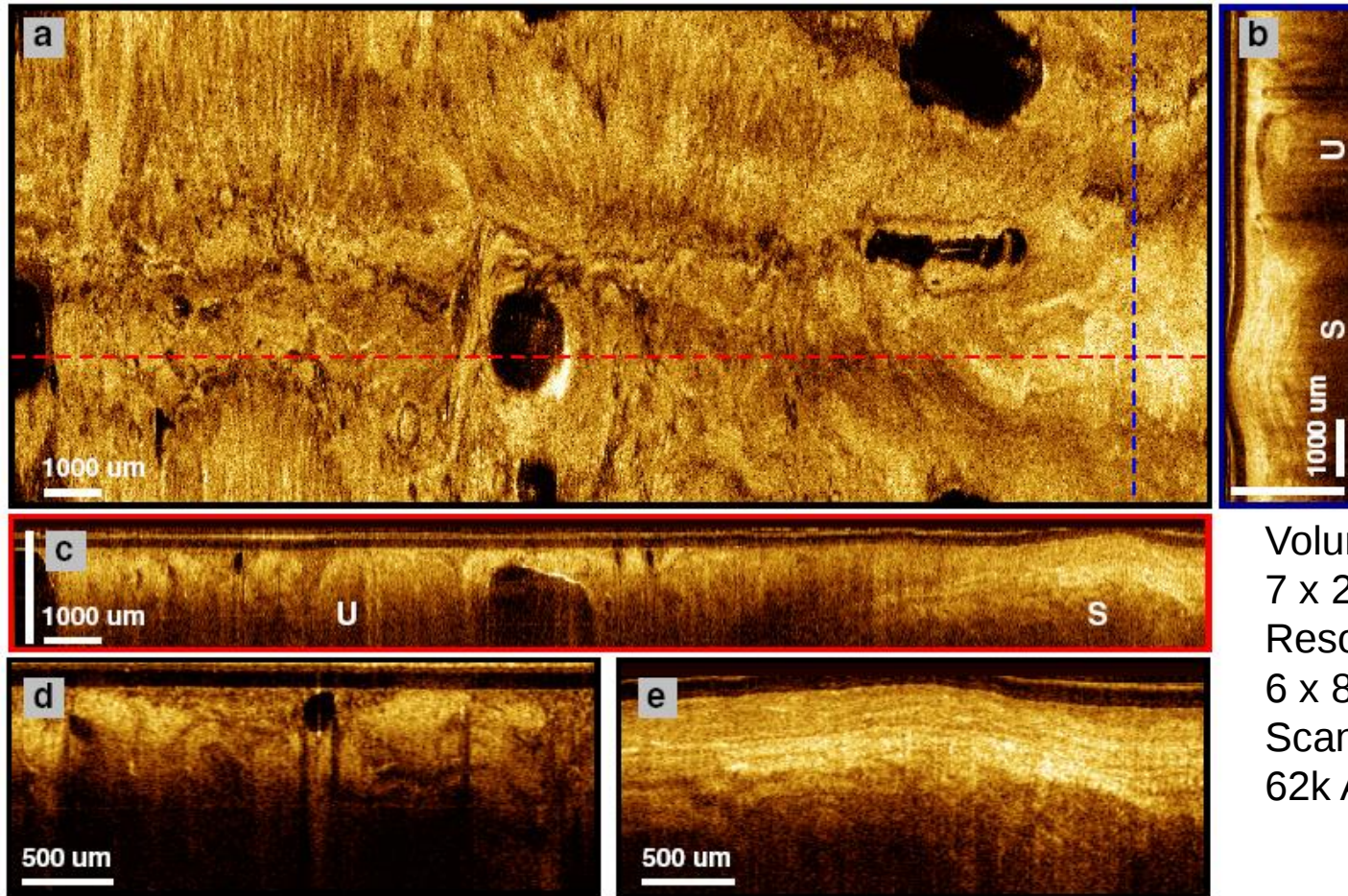
Evans et al, Clin Gastro Hepatol, 4, 38-43, 2006



Volume:
7 x 20 x 1.6 mm
Resolution:
6 x 8 μm)
Scan Speed:
62k A-Scans/sec

Normal Colon

Adler, et al, Optics Express, 17(2), 784-796, 2009.



Volume:
7 x 20 x 1.6 mm
Resolution:
6 x 8 μm)
Scan Speed:
62k A-Scans/sec

Ulcerative Colitis

Adler, et al, Optics Express, 17(2), 784-796, 2009.



- **Η OCT μπορεί να απεικονίσει**

- Την κερατίνη του άτριχου δέρματος (palmo-plantar)
- Την επιδερμίδα και το ανώτερο χόριο
- Προσαρτήματα του δέρματος και αιμοφόρα αγγεία

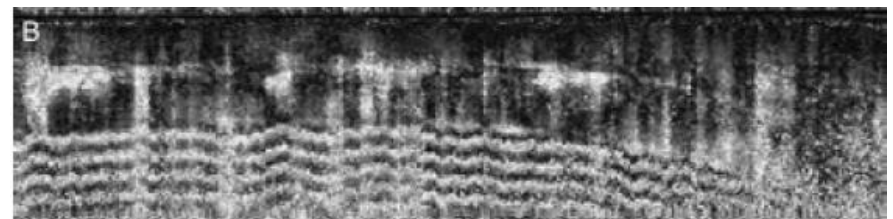
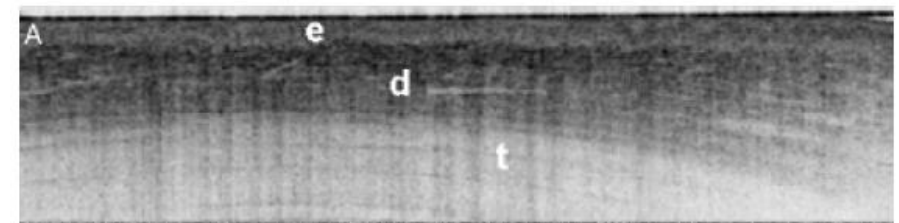
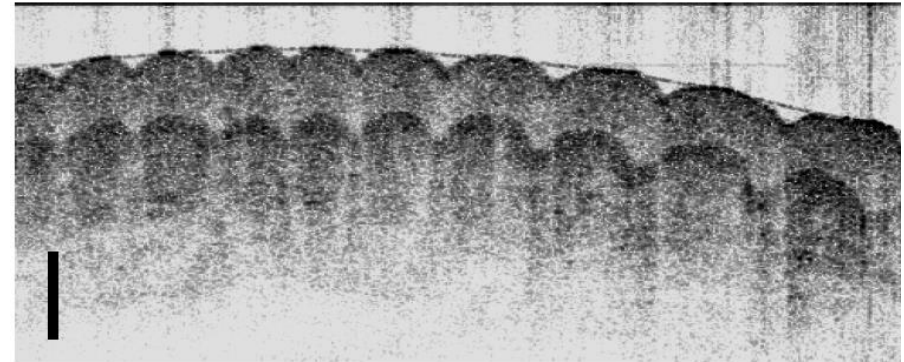
- **Χρήσεις**

- Χρήσιμο στη μη επεμβατική παρακολούθηση των δερματικών φλεγμονών, υπερκεράτωση και διαδικασίες φωτοθεραπείας
- Μπορεί έχει μεγάλη αξία, ιδίως στη βιομηχανία καλλυντικών και φαρμακευτική βιομηχανία
- Θα μπορούσε να επιτρέπει την διαφοροποίηση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων ιστών.

- **Πρόσθετες παράμετροι**

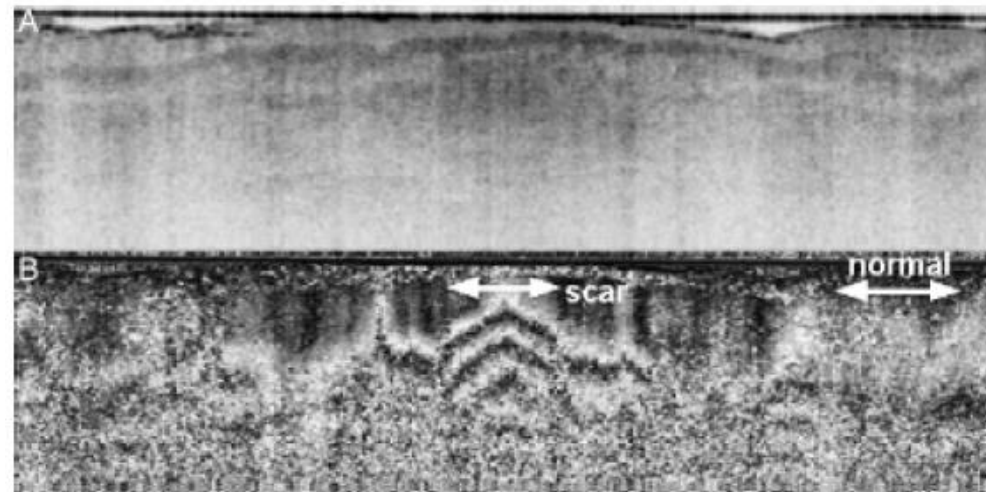
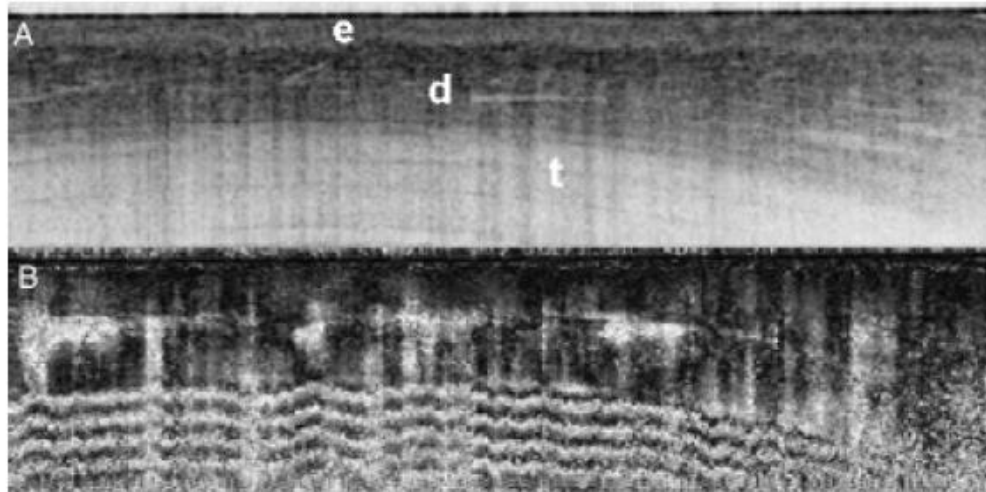
- Συντελεστής Σκέδαση
- Δείκτης διάθλασης.
- Φασματοσκοπία OCT
- Διπλοδιαθλαστικότητα ιστών
- Οκτώβριος elastography
- Doppler OCT ροής

- **Σημαντικές εμβάθυνση σε νέα ευρήματα φυσιολογίας και παθολογίας δέρματος**



Normal finger skin (standard OCT and birefringes)

Pierce, et al, J Invest Dermatol 123:458 –463, 2004



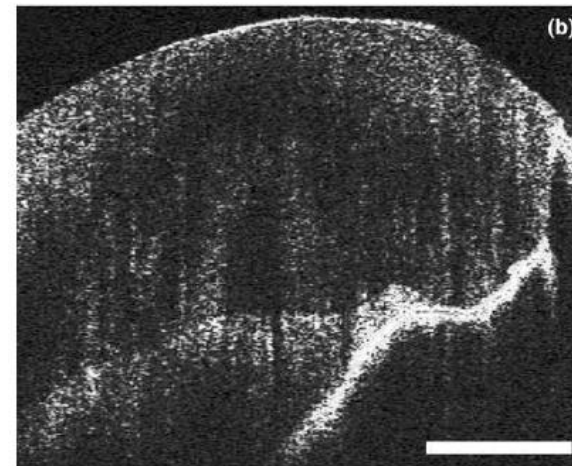
**Normal and scar finger skin
(standard OCT and
birefringes)**

Pierce, et al, J Invest Dermatol
123:458 –463, 2004



- **Πιθανές εφαρμογές στην οδοντιατρική**

- Ανίχνευση κρυμμένης οδοντικής τερηδόνας
- Ποσοτική παρακολούθηση του απο-και επανα-μεταλλοποίηση βλαβών
- Παρατήρηση των ενδιάμεσων επιφανειών των προγομφίων και γομφίων δοντιών
- Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των αποκαταστατικών σφραγισμάτων
- Έγκαιρη ανίχνευση ασθενειών των μαλακών ιστών



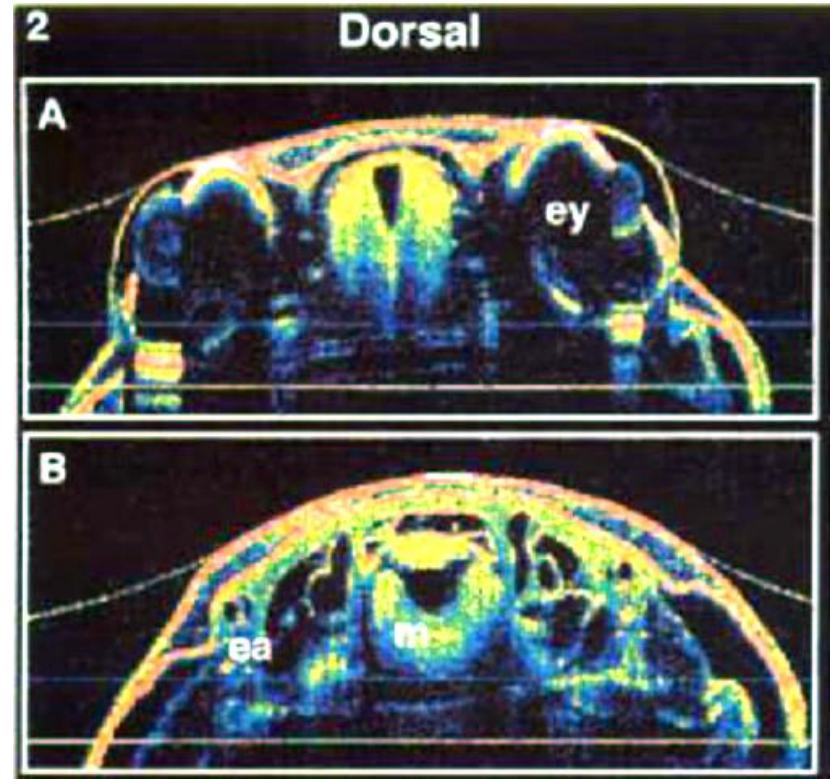
Molar restoration

Brandenburg, et al, Optics Communications 227 (2003) 203–211



- **Απεικόνιση εμβρυϊκής μορφολογίας**

- Πρόοδος στον τομέα της γενετικής: γονίδια εντοπίζονται, μελετάτε η λειτουργία τους
- Νέα μοντέλα ζώων για τη μελέτη της γονιδιακής έκφρασης ή την έλλειψη της έκφρασης (ζώα knockout)
- Μελέτη της ανάπτυξης και εμβρυολογικών αλλαγών απαιτεί θανάτωση
- Απεικόνισης υψηλής ευκρίνειας στην αναπτυξιακή βιολογία παρέχει τη δυνατότητα για την μη επεμβατική:
 - Απεικόνιση εμβρυϊκής μικροδομής και φαινοτυπικής έκφρασης
 - Απεικόνιση λειτουργίας και αντίδρασης σε φάρμακα
 - Καθοδήγηση επεμβάσεων και χειρισμού του εμβρύου
 - Παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία



Xenopus Laevis morphology

Boppert, et al, DEVELOPMENTAL BIOLOGY
177, 54–63 (1996)

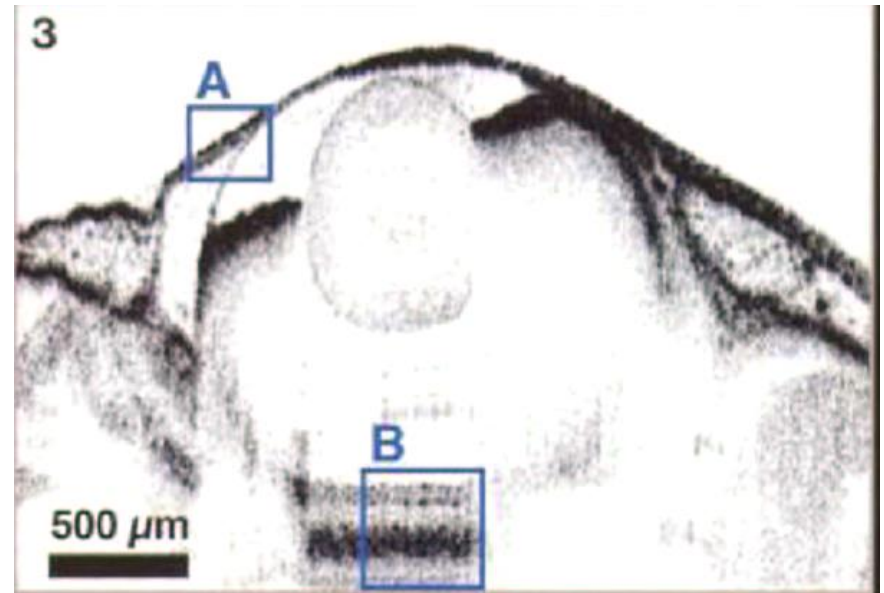


- **Πρόσθιος οφθαλμός**

- κερατοειδής και ίριδα
- Πάχος Κερατοειδούς ~ 10 μm

- **Οπίσθιος οφθαλμός**

- Στρώμα γάγγλιαων κυττάρων,
- Νευροβλάστες
αμφιβληστροειδούς
- Χοριοειδές

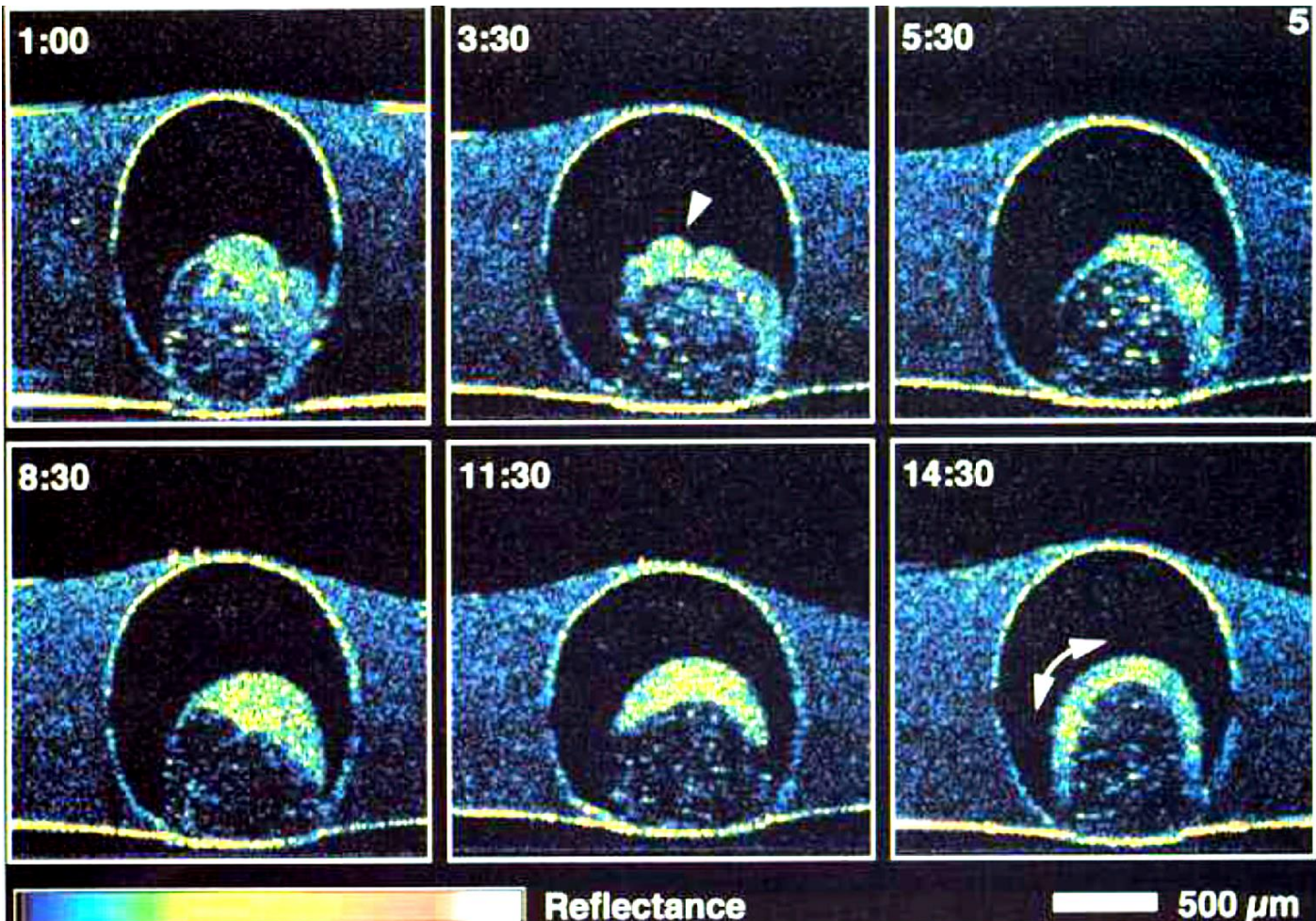


Xenopus Laevis morphology

Boppart, et al, DEVELOPMENTAL BIOLOGY
177, 54–63 (1996)

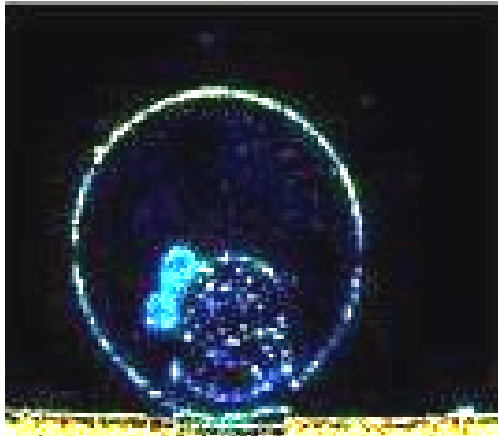


Developing Embryo

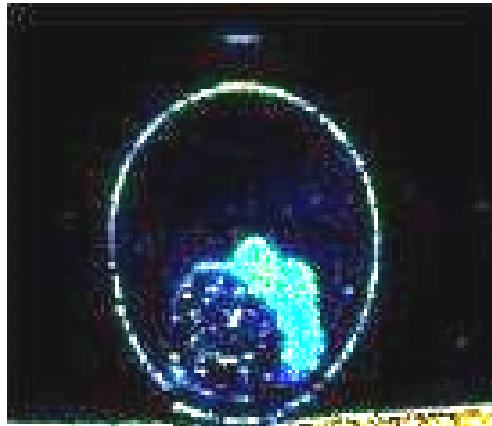




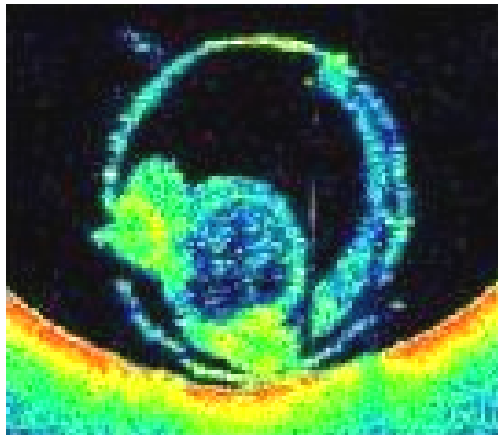
Stage: 4 cell, 1 hour



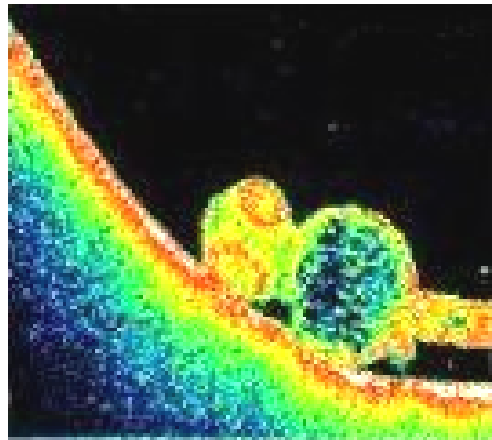
Stage: 32 cell, 1.75 hour



Stage: Prim-5, 24 hr

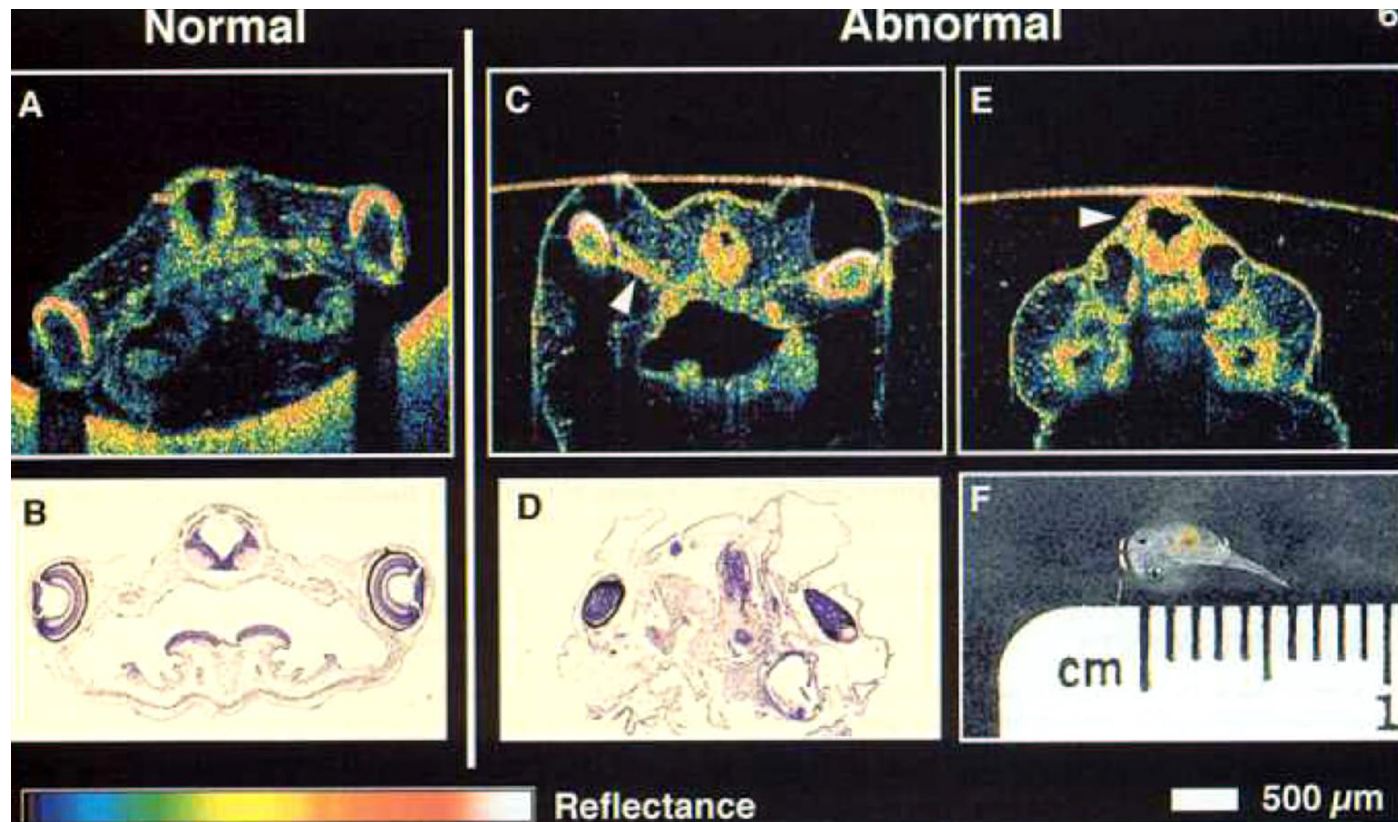


Stage: Hatched, 48 hr



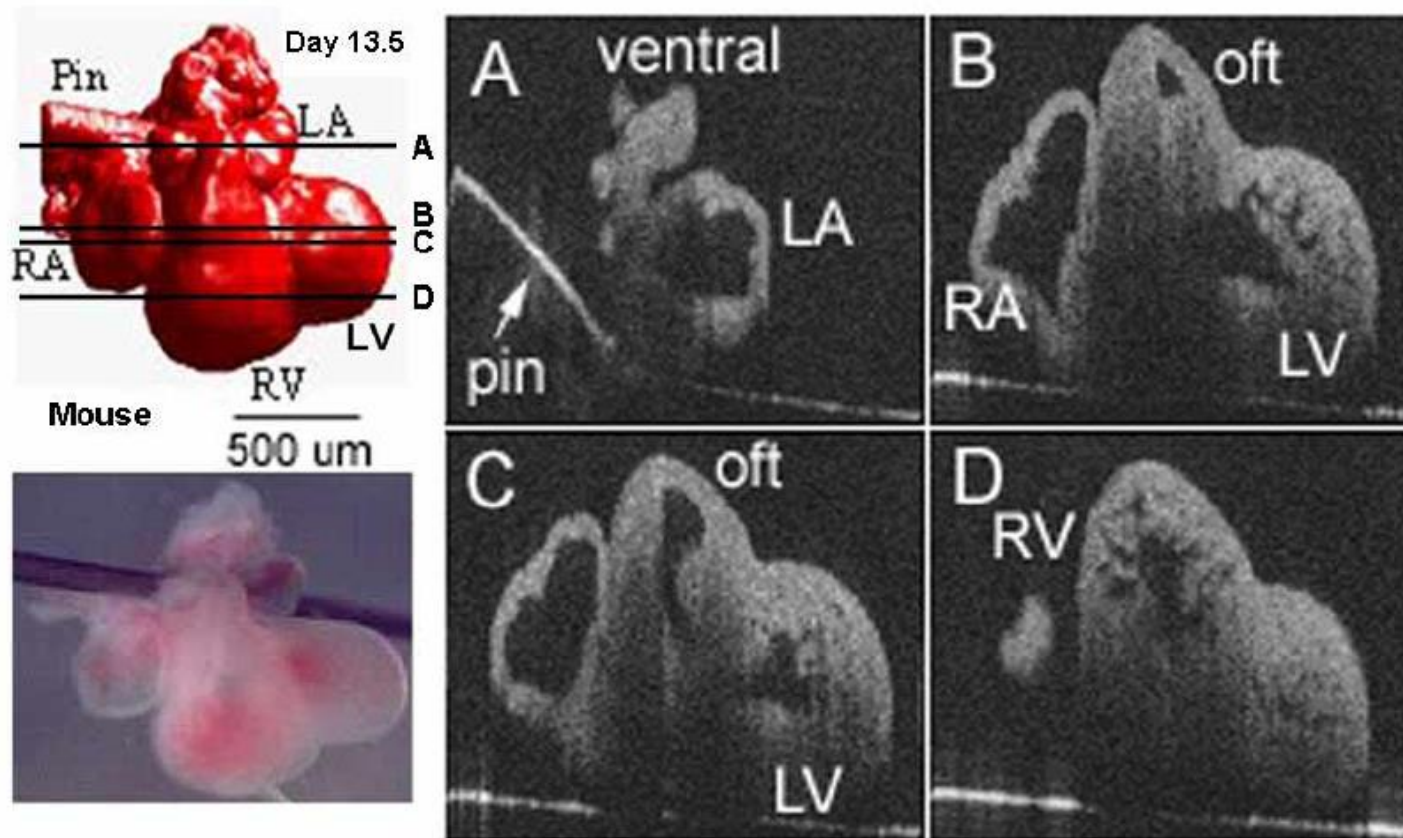
Developing Zebra fish embryo

Boppart, et al,
DEVELOPMENTAL
BIOLOGY 177, 54–63
(1996)



Abnormalities in *Xenopus Laevis* morphology

Boppart, et al, DEVELOPMENTAL BIOLOGY 177, 54–63 (1996)



4D imaging of mouse embryonic heart

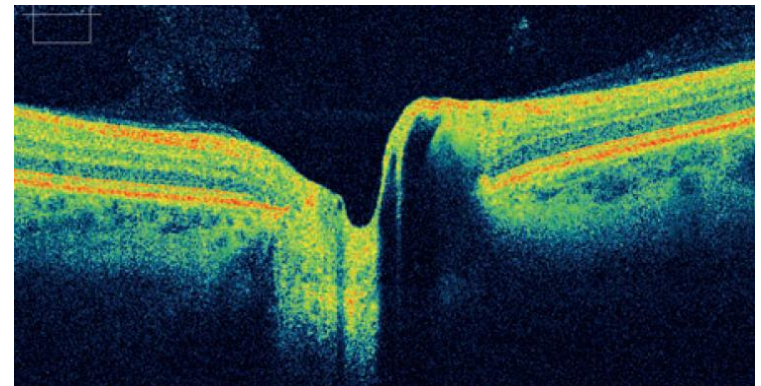
Jenkins, et al, Optics Express, 14, 736-748, (2006)

Εμπορικά Συστήματα OCT



- **Πρώτα εμπορικά συστήματα OCT**

- Humphrey Systems (τώρα μέρος της Carl Zeiss Meditec, Inc.)
 - Απεικόνιση του αμφιβληστροειδούς
 - Παρουσιάστηκε το 1996
 - Έγκριση από το FDA το 2002.
- Το σύστημα Stratus OCT™ έχει πωλήσει πάνω από 6000
- Σύστημα Cirrus™ HD-OCT



Εμπορικά Συστήματα OCT

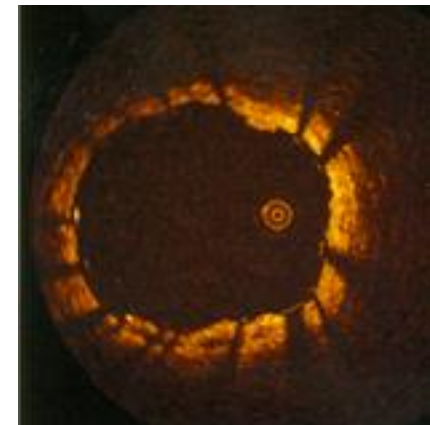
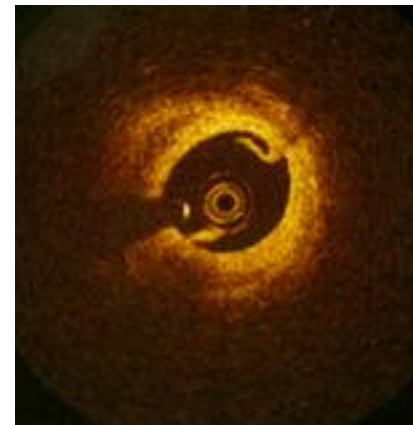
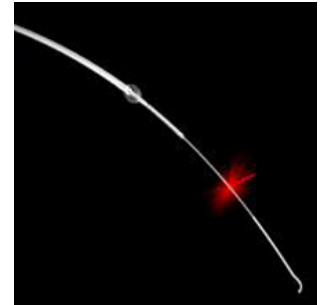


- **Τώρα υπάρχουν πολύ περισσότερες επιλογές**

- LightLab Imaging
- Imalux Corporation,
- ISIS Optronics GmbH
- OCT Medical Imaging, Inc
- Michelson Diagnostics, Ltd
- Novacam Technologies, Inc
- Lantis Laser Inc
- OptoVue, Inc
- Topcon Corporation
- Optol Technology
- Heidelberg Engineering
- Ophthalmic Technologies, Inc
- Thorlabs, Inc
- Bioptigen, Inc

- **Εξαρτήματα για OCT**

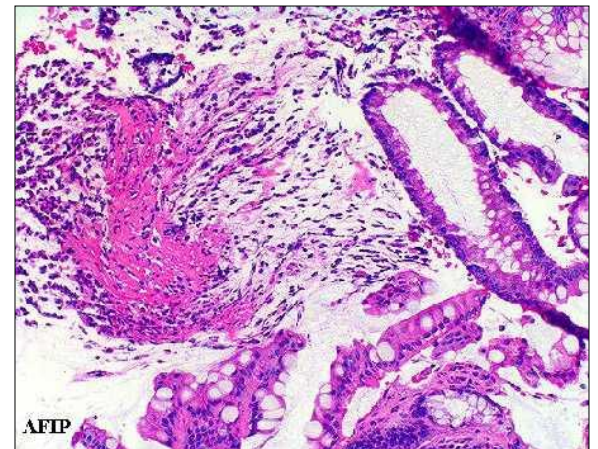
- Femtolasers Productions
- Nippon Telegraph and Telephone Corporation
- Thorlabs, Inc
- MenloSystems GmbH



Μπορούμε να “δούμε” περισσότερα;



- **Περιορισμοί ευκρίνειας**
 - 1-10 μm
 - Ιδιαίτερο πρόβλημα στην εγκάρσια
- **Πολλές καρκινικές και προ-καρκινικές αλλαγές έχουν μm διαστάσει**
 - Πολλαπλασιασμός κυττάρων: αλλαγή απόστασης 5 μm
 - Διαφοροποιήσεις πυρήνα: ~2-4 μm αλλαγή στη διάμετρο
 - Ενδο-κυτταρικές και ενδο-πυρηνικές μεταβολές: αλλαγές < 1 μm



Ανάλυση Κόκκωσης (Speckle)



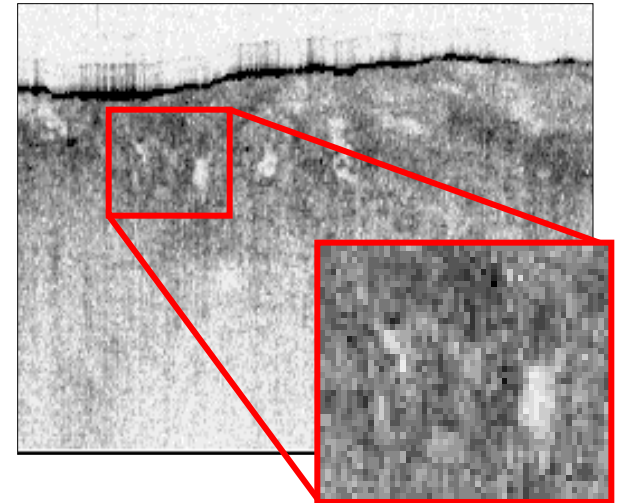
- **Μη-διακριτά χαρακτηριστικά**

- Σύμφωνη ακτινοβολία → κόκκωση (speckle)
- Θεωρείτε μορφή θορύβου

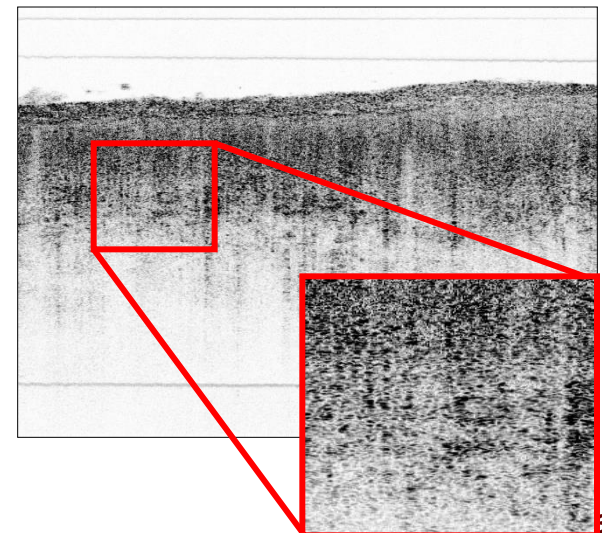
- **Κόκκωση (Speckle)**

- Περιέχει πληροφορίες σχετικά με
 - Μέγεθος (Size)
 - Συγκέντρωση (Concentration)
 - Απόσταση (Spacing)
 - Περιοδικότητα (Periodicity)
 - κλπτων σκεδαστών
- Διαγνωστικά χρήσιμη πληροφορία
- Στατιστικά και φασματικά χαρακτηριστικά

Barett's Esophagus



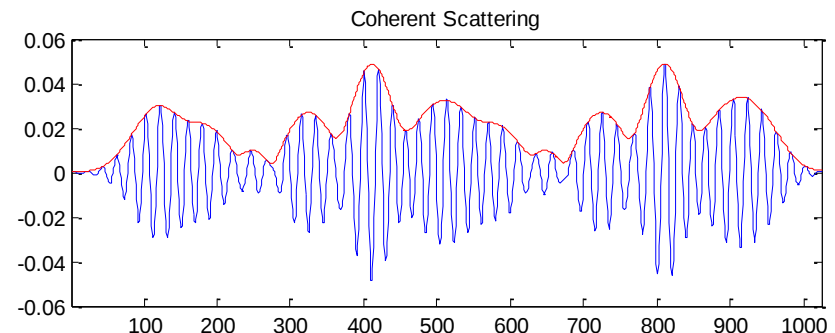
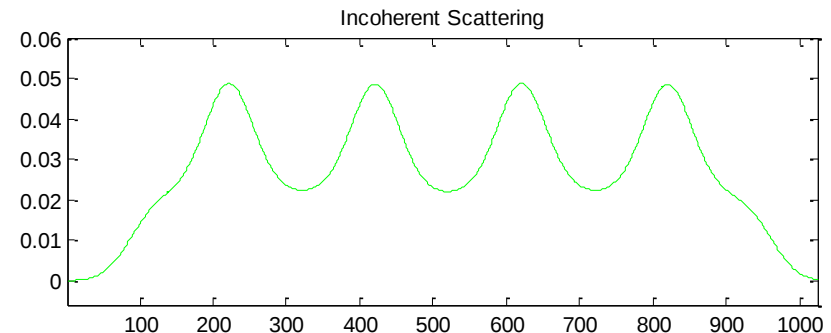
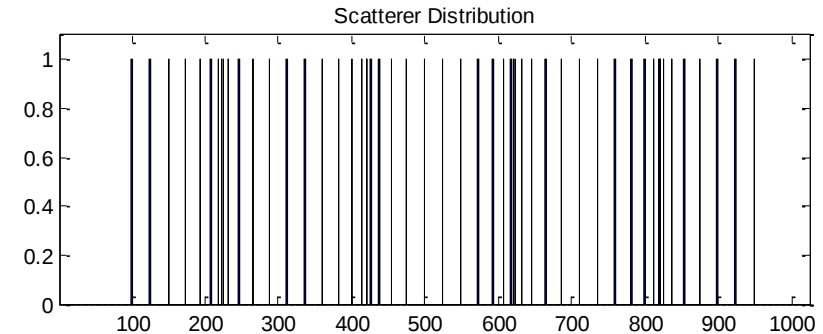
Dysplastic Cervix



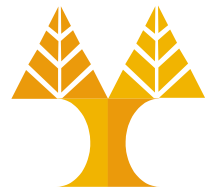
Κόκκωση (Speckle)



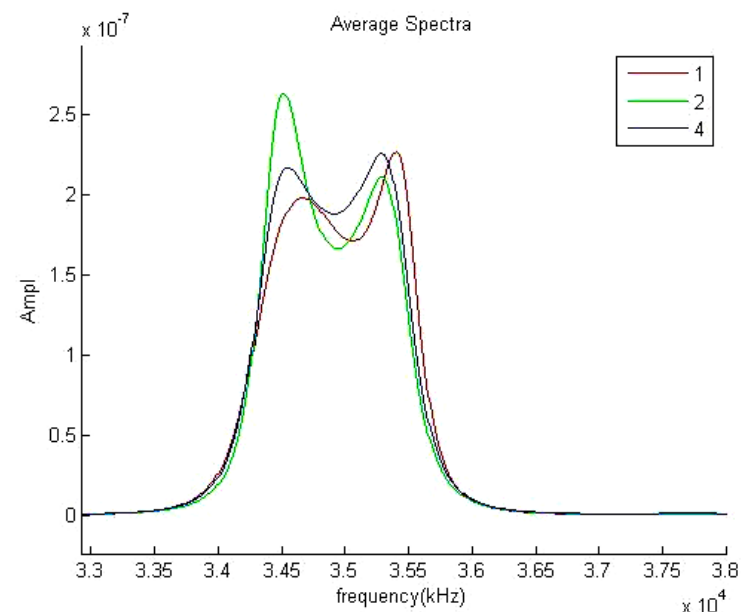
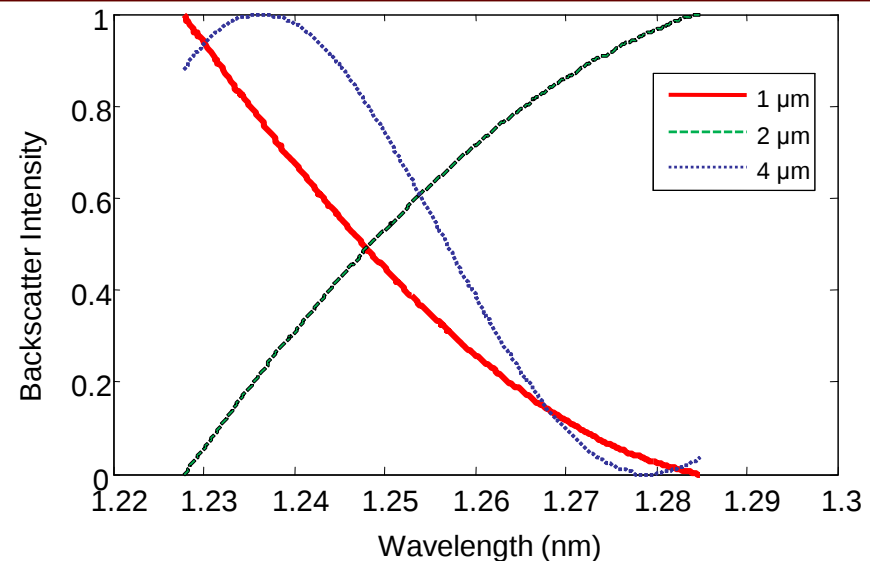
- Το σήμα σκεδάζεται από μια κατανομή σκεδαστών
- Μη-σύμφωνη σκέδαση (Incoherent Scattering)
 - Η ένταση προστίθεται
- Σύμφωνη σκέδαση (Coherent scattering)
 - Τα πεδία προστίθενται
 - Η ολική ένταση μπορεί να μην αντικατοπτρίζει την κατανομή των σκεδαστών
 - Κόκκωση
 - Περιέχει πληροφορία σχετικά με το μέγεθος και την κατανομή των σκεδαστών
 - Διαγνωστικά χρήσιμη πληροφορία
 - Στατιστικά και φασματικά χαρακτηριστικά



Ανάλυση Κόκκωσης (Speckle)



- Η ιδιότητες της σκέδασης φαίνονται στο φάσμα
 - Οπτικό φάσμα της OCT
 - $S(k) = \text{FFT}\{s(t)\}$
- Τα χαρακτηριστικά του φάσματος του οπισθοσκεδασμένου σήματος εξαρτώνται από
 - Το φάσμα της πηγής
 - Την επίδραση των σκεδαστών
 - Μέγεθος $\rightarrow$ Φασματική εξάρτηση (όπως και στη LSS)



Ανάλυση Κόκκωσης (Speckle)



- **Ομοιώματα Ιστών**

- Μικροσφαιρίδια πολυστερίνης σε πήκτωμα ακρυλαμιδίου
- Διάμετροι $1\mu\text{m}$, $2\mu\text{m}$ και $4\mu\text{m}$
- $[C]_{1\mu\text{m}}=50$ spheres, $[C]_{2\mu\text{m}}=5$ spheres and $[C]_{4\mu\text{m}}=2$ spheres/imaging volume

- **Δεδομένα από TD OCT**

- Διαστάσεις Απεικόνισης: $17\mu\text{m} \times 17\mu\text{m} \times 15\mu\text{m}$
- Συλλογή εικόνων
- Ψηφιοποίηση σε 6x τη φέρουσα συχνότητα
- Μετά-επεξεργασί

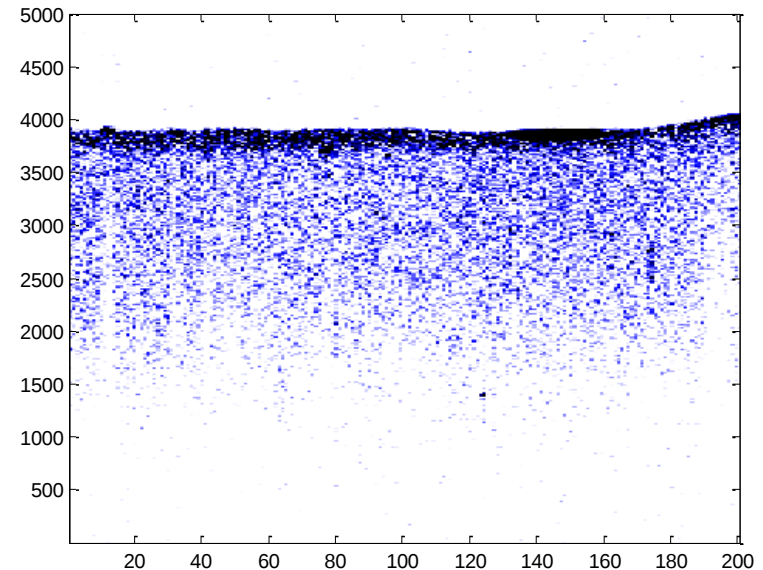


Image acquired from a phantom of $1\mu\text{m}$ and $[C]=50$

Ανάλυση Κόκκωσης (Speckle)



- **Προ-επεξεργασία**
 - Κανονικοποίηση σε $\text{RMS} = 1$
- **Υπολογισμός Φάσματος**
 - Αυτοπαλίνδρομη εκτίμηση φάσματος ισχύος (Autoregressive Power Spectral Estimation)
 - Επίδραση της κατανομής ή/και συγκέντρωσης
 - Μπορεί να μειωθεί με τον μέσο όρο γειτονικών γραμμών
 - Φάσματα που εξαρτώνται μόνο από το μέγεθος
- **Κατηγοριοποίηση (Classification)**
- **Ομαδοποίηση (clustering) K-Means**
- **Εκτίμηση μεγέθους σκεδαστή**

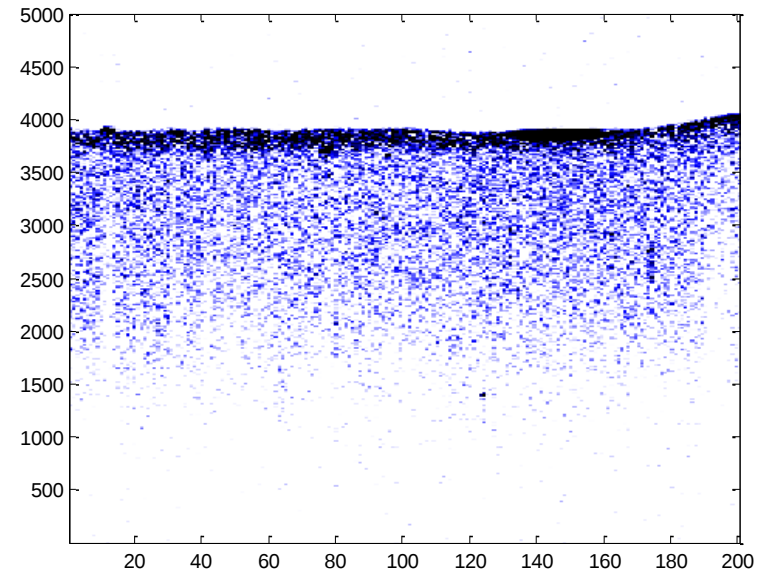
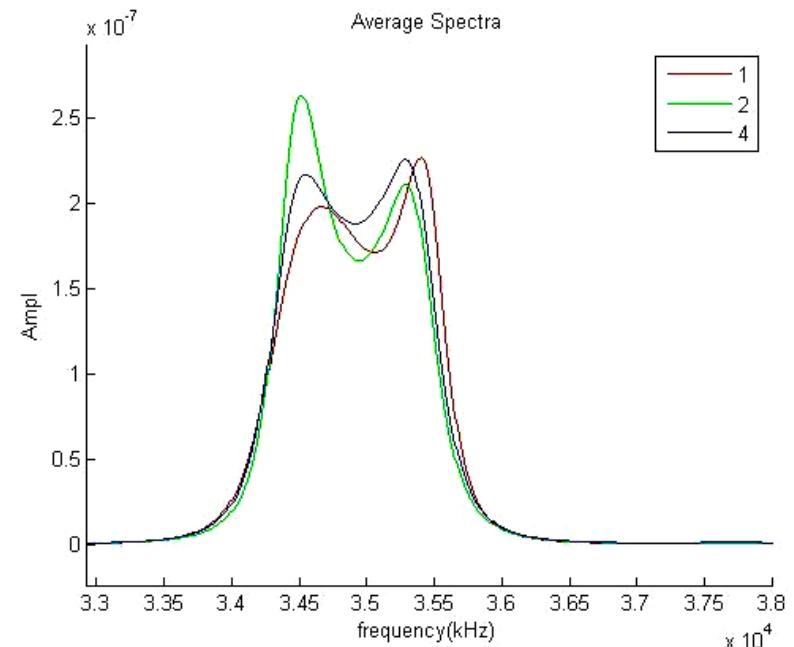


Image acquired from a phantom of $1\mu\text{m}$ and $[C]=50$

Ανάλυση Κόκκωσης (Speckle)



- **Αυτοπαλίνδρομη εκτίμηση φάσματος ισχύος (Autoregressive Power Spectral Estimation)**
 - Ταχύτερη σύγκλιση για μικρά σήματα
 - Μέθοδος Burg
 - Ελαχιστοποίηση (ελαχίστων τετραγώνων) εμπρός και πίσω σφαλμάτων πρόβλεψης
 - Αριθμός Συντελεστών: 100
 - Μέγεθος παραθύρου: 3001 (axial) x 25 (transverse) εικονοστοιχεία (pixels)
- **Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (Principal Component Analysis - PCA)**
 - Μείωση του αριθμού των παραμέτρων (35)
 - Νέα ορθογώνια βάση χωρίς περιττές πληροφορίες



Ανάλυση Κόκκωσης (Speckle)



- **Κατηγοριοποίηση**

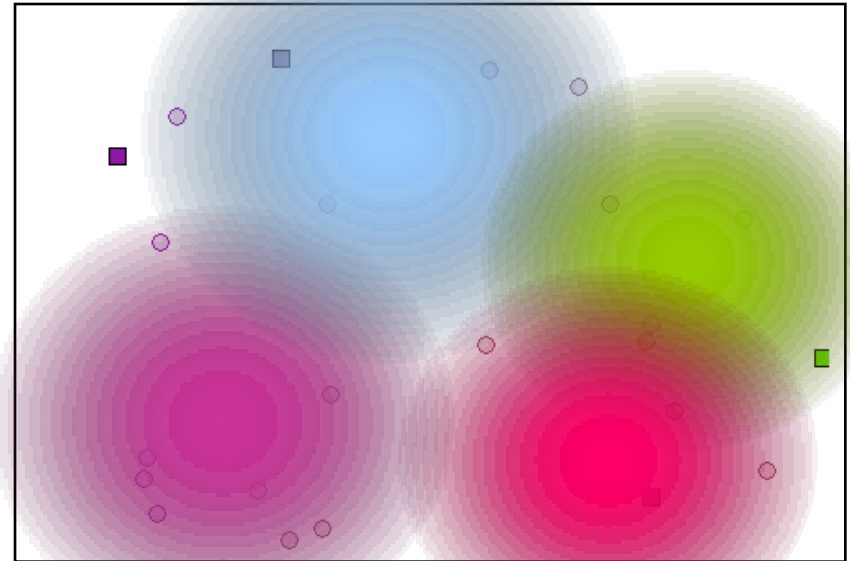
- Πολυμεταβλητή ανάλυση διακύμανσης (Multivariate Analysis of Variance - MANOVA)
 - Νέος γραμμικός συνδυασμός των μεταβλητών
 - Μέγιστος διαχωρισμός μεταξύ των κατηγοριών
- Διακρίνουσα κατηγοριοποίηση (discriminant based classification)

- **Scatterer Size Estimation**

- Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (Principal Component Analysis - PCA)
- Λύση γραμμικών εξισώσεων

$$P_{xx} A = d$$

$$A = P_{xx}^{-1} d_{training}$$



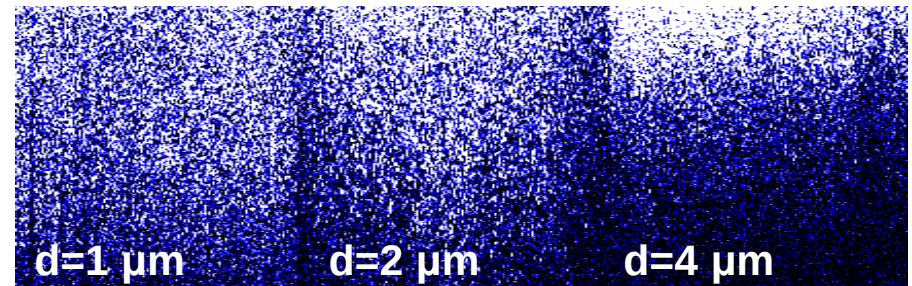
Ανάλυση Κόκκωσης (Speckle)



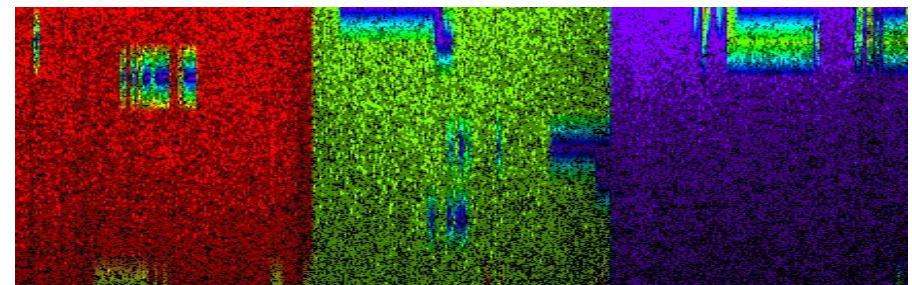
- Πληροφορίες μπορούν να εξαχθούν από το φάσμα

- Κατηγοριοποίηση των εικόνων με βάση το μέγεθος του σκεδαστή
 - Ευαισθησία και ειδικότητα: 85-99 %
- Εκτίμηση του μεγέθους του σκεδαστή από τις γραμμικές εξισώσεις
 - Μέσο Σφάλμα: 16.5%
- Απαιτεί εκ των προτέρων (a priori) πληροφορία και εκπαίδευση

Intensity Image of Microspheres Embedded in Acrylamide



Classification Results Overlayed on Intensity Image



1 x 3 mm (17 x 20 μm)

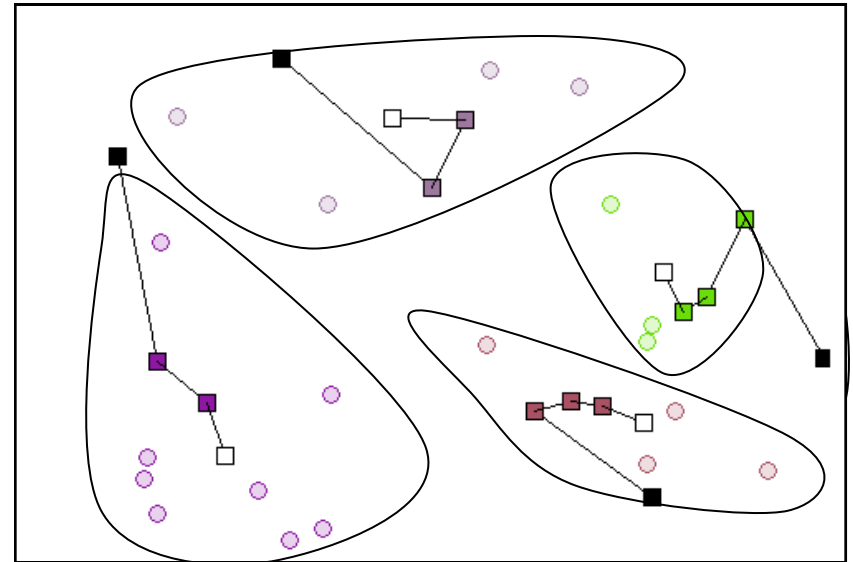
Ανάλυση Κόκκωσης (Speckle)



- Ομαδοποίηση (clustering) K-Means
- Διαχωρίζει τα δεδομένα σε προκαθορισμένο αριθμό ομάδων
 - Ελαχιστοποιήστε την απόσταση από το κέντρο βάρους της κάθε ομάδας
 - Θεωρεί ότι οι ιδιότητες κάθε αντικειμένου είναι συντεταγμένες σε πολυδιάστατο χώρο
 - Επαναληπτικά υπολογίζει το κέντρο και κάνει ανακατανομή σε ομάδες ώστε να ελαχιστοποιήσει το

$$V = \sum_{i=1}^k \sum_{x_j \in S_i} |x_j - \mu_i|^2$$

- Πλεονέκτημα: Δεν απαιτεί a priori πληροφορία



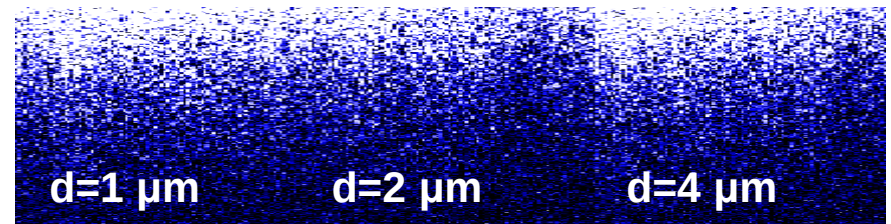
Ανάλυση Κόκκωσης (Speckle)



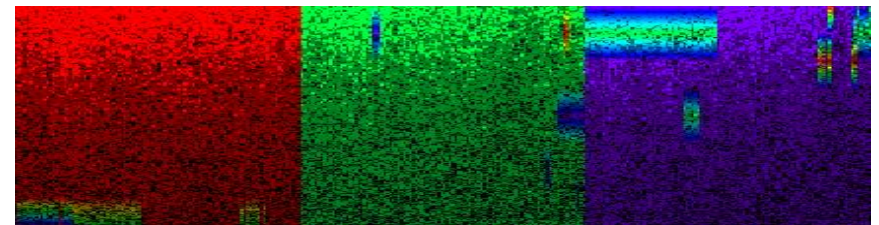
- Ομαδοποίηση περιοχών με την ίδια ένταση, αλλά διαφορετικό μέγεθος σκεδαστών

Scatterer Diam.	1 μm	2 μm	4 μm
Sensitivity	95.11	97.11	92.56
Specificity	99.44	99.44	99.44

Intensity image of microspheres



Clustering results of microspheres

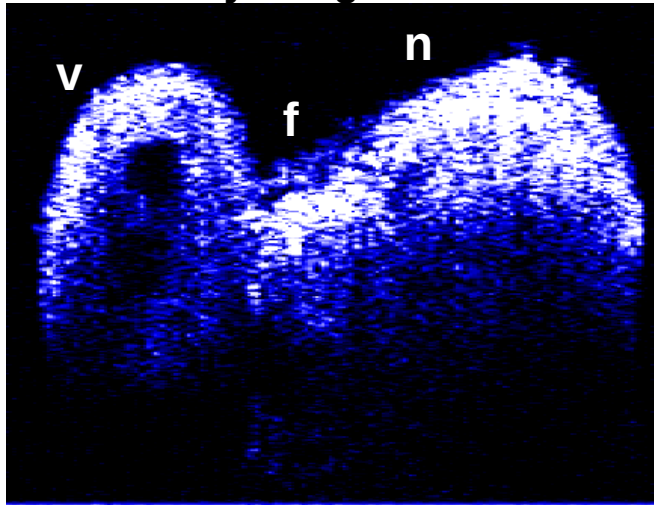


1 x 3 mm (15 x 30 μm)

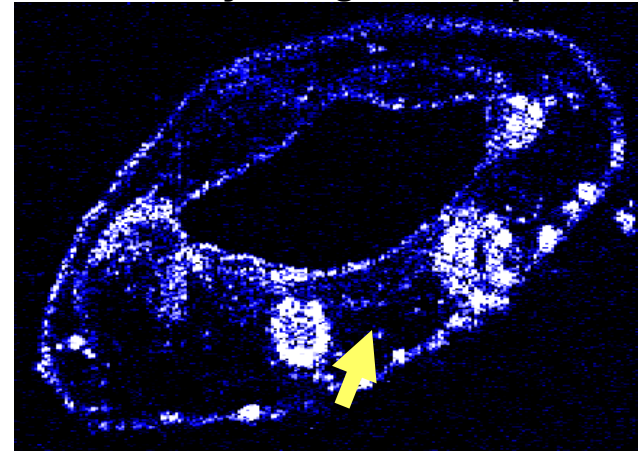
Ανάλυση Κόκκωσης (Speckle)



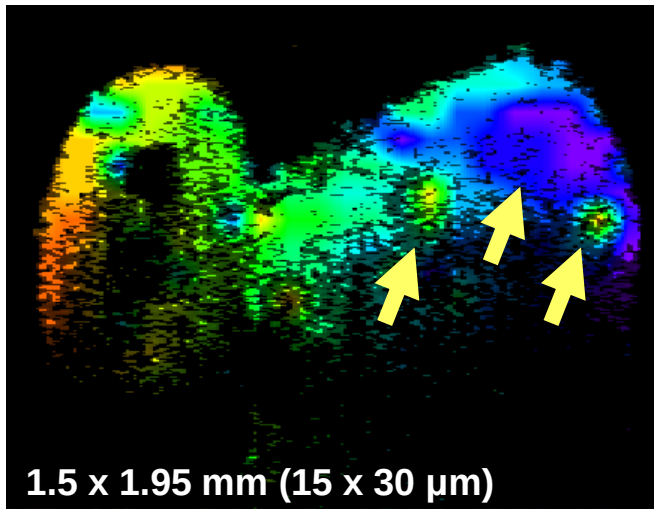
Intensity image of nerve



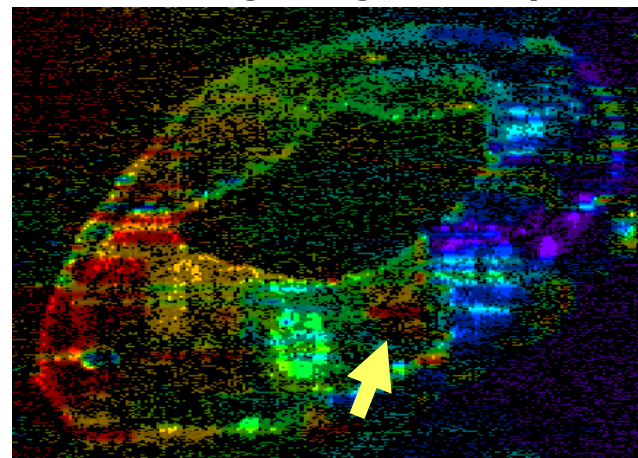
Intensity image of tadpole



Clustering image of nerve



Clustering image of tadpole



1.5 x 1.95 mm (15 x 30 μ m)



- Η OCT είναι ένα πολλά υποσχόμενο διαγνωστικό εργαλείο
- Συστήματα ψηλής ευκρίνειας και ταχύτητας παρέχουν, σε πραγματικό χρόνο, δυναμικά, διαγνωστικά χρήσιμα πληροφορίες
- Υπάρχουν ακόμα πολλά να γίνουν για να επιβεβαιωθεί όφελος για τους ασθενείς
 - Κλινικές μελέτες
 - Πρότυπα και συναίνεση
 - Απόδειξη οφέλους για τους ασθενείς