

Aus der Medizinischen Physik und Optischen Diagnostik,  
CharitéCentrum 6 für diagnostische und interventionelle  
Radiologie und Nuklearmedizin,  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Diffuse optische Tomographie an Fingergelenken  
für die Diagnose der rheumatoiden Arthritis

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl.-Phys. Uwe J. Netz

aus Berlin

**Gutachter:**

1. Prof. Dr. rer. nat. J. Beuthan
2. Prof. Dr. med. A. Krause
3. Prof. Dr. rer. nat. R. Macdonald

**Datum der Promotion:**

21. November 2008

# Inhalt

<b>Publikationen</b> .....	<b>1</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>2</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Zielstellung</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Methodik</b> .....	<b>4</b>
3.1 Sagittale laser-optische Tomographie (SLOT) an Fingergelenken .....	4
3.1.1 Aufbau und Funktion des SLOT-Scanners .....	4
3.1.2 Fingergeometrie .....	5
3.2 PDW-Tomographie.....	6
3.2.1 Messplatz zur PDW-Durchleuchtung .....	6
3.2.2 PDW-SLOT-System .....	7
3.2.3 Fingergeometrie .....	8
3.3 Optische Gewebephantome .....	8
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>9</b>
4.1 SLOT-Scanner .....	9
4.2 PDW-Tomographie.....	10
4.2.1 Messplatz zur PDW-Durchleuchtung .....	10
4.2.2 PDW-SLOT .....	11
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>12</b>
<b>6 Literatur</b> .....	<b>13</b>
<b>Lebenslauf</b> .....	<b>I</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>II</b>
<b>Dankesworte</b> .....	<b>III</b>

## Publikationen

Dieser Dissertationsschrift, die im Rahmen einer Publikationspromotion erstellt wurde, liegen die folgenden Publikationen zugrunde:

- (1) Netz U, Beuthan J, Cappius H-J, Koch H-C, Klose AD, Hielscher AD. Imaging of Rheumatoid Arthritis in Finger Joints by Sagittal Optical Tomography. *Med Laser Appl* 2001;16:306-10.
- (2) Scheel AK, Netz UJ, Hermann K-GA, Hielscher AH, Klose AD, Tresp V, Schwaighofer A, Müller GA, Burmester G-R, Backhaus M. Laser imaging techniques for follow-up analysis of joint inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Med Laser Appl* 2003;18:198-205.
- (3) Hielscher AH, Klose AD, Scheel AK, Moa-Anderson B, Backhaus M, Netz U, Beuthan J. Sagittal laser optical tomography for imaging of rheumatoid finger joints. *Phys Med Biol* 2004;49:1147-63.
- (4) Scheel AK, Backhaus M, Klose AD, Moa-Anderson B, Netz UJ, Hermann K-GA, Beuthan J, Müller GA, Burmester G-R, Hielscher AH. First clinical evaluation of sagittal laser optical tomography for detection of synovitis in arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis* 2005;64:239-45.
- (5) Netz UJ, Scheel AK, Beuthan J, Hielscher AH. Development of a Finger Joint Phantom for Evaluation of Frequency Domain Measurement Systems. 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2006, New York City, New York, USA, Paper ThEP10.4, ISBN 1-4244-0033-3.
- (6) Netz UJ, Scheel AK, Hielscher AH, Beuthan J. Signal-to-Noise Analysis for Propagation of Laser Radiation through a Tissue-Like Medium by Diffuse Photon-Density Waves. *Laser Phys* 2007;17:453-60.
- (7) Netz UJ, Scheel AK, Klose AD, Hielscher AH, Beuthan J. Optical tomography in the diagnosis of rheumatoid arthritis – method and implementation. *Med Laser Appl* 2007;22:15-22.
- (8) Netz UJ, Beuthan J, Hielscher AH. Multipixel system for gigahertz frequency-domain optical imaging of finger joints *Rev Sci Instrum* 2008;79:034301.
- (9) Kim HK, Netz UJ, Beuthan J, Hielscher AH. Optimal Source-Modulation Frequencies for Small-Geometry Frequency-Domain Optical Tomography. In: OSA Biomedical Optics, St. Petersburg, Florida, USA, 16.-20. März 2008, Technical Digest (CD) (Optical Society of America, 2008), paper BMD34.

## Abstract

Bei der rheumatoiden Arthritis (RA) kommt es in kleinen Gelenken durch Entzündungsreaktionen zu physiologischen Veränderungen, die mit Änderungen im Transport optischer Strahlung einhergehen. Mit einer einfachen, diaphanoskopischen Durchleuchtung mit rotem bis nahinfrarotem Licht lassen sich solche Veränderungen darstellen, diagnostisch verwertbar allerdings nur in Referenz zu einer früher erstellten Aufnahme. Die Bildgebung mittels optischer Tomographie soll diese Änderungen anhand von zweidimensionalen Schnittbildern in der räumlichen Verteilung deutlicher darstellen. Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Realisierung und experimentellen Erprobung von optisch-tomographischen Systemen für die Diagnose der RA.

Zwei tomographische Systeme der optischen Durchleuchtung wurden experimentell realisiert und erprobt, um proximale Interphalangeal- (PIP-) Gelenke zur diagnostischen Bewertung in sagittaler Ebene darzustellen. Mit einem ersten Demonstrator wurde die sagittale laser-optische Tomographie (SLOT) unter Verwendung einer kontinuierlichen Durchleuchtungsmethode an gesunden Probanden und an ersten RA-Patienten erprobt. Um Verbesserungen hinsichtlich der räumlichen Auflösung und der Eindeutigkeit der Rekonstruktionsbilder zu erzielen, erfolgte anschließend die Voruntersuchung einer weiteren Durchleuchtungsmethode mit hochfrequent moduliertem Laserlicht. Das modulierte Licht durchläuft das Gewebe als so genannte Photonen-Dichte-Welle (PDW) und erfährt dabei eine messbare Dämpfung der Amplitude sowie eine zeitliche Verzögerung. An einem Labormessplatz wurden an speziellen optischen Gewebephantomen die Abhängigkeit der Signalqualität von der Modulationsfrequenz und die Empfindlichkeit der PDW-Durchleuchtung auf Änderungen im Gewebe untersucht. Anschließend erfolgte der Aufbau eines zweiten tomographischen Demonstrators mit zweidimensionaler Multipixeldetektion der PDW (PDW-SLOT). Mittels Phantommessungen wurden die Systemeigenschaften des Demonstrators charakterisiert und dessen Möglichkeiten zur verbesserten Darstellung von PIP-Gelenken untersucht.

Im Ergebnis ist in SLOT-Schnittbildern die charakteristische räumliche Verteilung der Gewebeabsorption bzw. -streuung optischer Strahlung im Fingergelenk dargestellt, die sich bei entzündlich veränderten PIP-Gelenken deutlich von denen nicht entzündeter Gelenke unterscheiden. Typisch für kontinuierliche Durchleuchtungsmethoden ist dabei, dass die Darstellung von Absorption und Streuung nicht eindeutig ist, da sich beide bei der Bildrekonstruktion gegenseitig beeinflussen.

Die Untersuchungen mit der PDW-Durchleuchtung haben gezeigt, dass mit einer Modulation des Lichts im Bereich um 600 MHz die beste Signalqualität und der höchste Kontrast erzielt werden. In einem Gelenkphantom ließen sich simulierte entzündliche Veränderungen sowohl in den Messsignalen als auch in den rekonstruierten Schnittbildern gut von einem nicht entzündeten Zustand unterscheiden. Besonders die separate Darstellung von Absorptions- und Streukontrast gestattet im Prozess der Diagnostik eine differentielle Zuordnung zur Pathophysiologie. Durch die bei der PDW-SLOT eingesetzte schnelle, zweidimensionale Detektionstechnik konnte im Vergleich zu den einfachen SLOT-Messungen eine deutliche Reduktion der Untersuchungszeit erzielt und dadurch der Patientenkomfort erhöht werden.

# 1 Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste der entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen mit überwiegender Manifestation an den Gelenken. Sie verläuft chronisch progressiv und führt durch erosive Zerstörung von Knorpel- und Knochengewebe zu Deformationen bis zum vollständigen Funktionsverlust der betroffenen Gelenke. Der Beginn einer individuell abzustimmenden Therapie in einer frühen Phase kann die Prognose für die Betroffenen entscheidend beeinflussen. Die Diagnose stützt sich auf die Patientengeschichte, klinische Untersuchungen, Laborwerte und radiologische Befunde. Als Standard in der Bildgebung der RA gilt zurzeit das konventionelle Röntgen. Damit können vor allem erosive Veränderungen dargestellt werden, die aber selbst bei aggressivem Verlauf frühestens nach sechs Monaten zu erkennen sind. Der Krankheitsverlauf ist geprägt von einer meist schubweise verlaufenden Gelenkentzündung (Synovitis) mit Proliferation und Schwellung der Kapselinnenhaut (Synovialis) und erhöhter Infiltration von Zellen und Flüssigkeit in den Gelenkspalt. Spektroskopische In-vitro-Messungen haben gezeigt, dass sich dabei auch die optischen Parameter (Absorptions- und Streukoeffizient) von Kapsel und Gelenkflüssigkeit (Synovia) signifikant ändern [Prapavat1997].

Mit einem einfachen, optisch-diaphanoskopischen Durchleuchtungsverfahren mit Licht im roten bis nahinfraroten Spektralbereich und komplexer Datenauswertung ist es möglich, an proximalen Interphalangeal- (PIP-) Gelenken auftretende, entzündliche Veränderungen festzustellen, allerdings nur im Vergleich zur vorherigen Vorstellung des Patienten [Scheel2002]. Für die Unterstützung der Befunderhebung in der Primärdiagnostik ist dieses Verfahren daher nicht ausreichend. Bei der optischen Tomographie werden in einer Durchleuchtungsebene aus den erfassten Signalen Schnittbilder rekonstruiert, welche die räumliche Verteilung sowohl von Absorptions- als auch Streukoeffizienten in der Ebene darstellen. Aufgrund des diffusen Strahlungstransportes im Gewebe wird dazu meist ein Verfahren für die Bildrekonstruktion verwendet, das basierend auf der Strahlungstransporttheorie die Ausbreitung optischer Strahlung im Gewebe und an der Oberfläche simuliert und in einem iterativen Optimierungsprozess die Verteilung der optischen Gewebeparameter ermittelt. Für die optische Tomographie werden unterschiedliche Methoden der Durchleuchtung verwendet, die mit zunehmender technischer Komplexität mehr Informationen über den Strahlungstransport durch das Gewebe und somit über die Gewebeeigenschaften liefern. Die kontinuierliche Methode detektiert nach dem Transport durch das Gewebe die Intensitätsverteilung des eingestrahnten Lichts. Bei einem Frequency-Domain-Verfahren wird das Licht einer periodischen Modulation der Intensität im Bereich von einigen hundert MHz unterworfen. Die Modulation durchläuft beim Lichttransport das Gewebe wie eine Welle, eine sogenannte Photonen-Dichte-Welle (PDW), und wird mit schneller Detektionstechnik hinsichtlich der Dämpfung der Amplitude und der zeitlichen Verzögerung (Phase) in Referenz zur Quelle analysiert.

Weitere einführende Beschreibungen zu Motivation und Verfahren der optischen Tomographie an Fingergelenken für die Diagnose der RA sind zu finden unter anderem in:

*Publikation (1), Med Laser Appl 2001,*

*Publikation (2), Med Laser Appl 2003,*

*Publikation (3), Phys Med Biol 2004,*

*Publikation (4), Ann Rheum Dis 2005.*

## **2 Zielstellung**

Die hier vorgestellten Arbeiten haben zum Ziel, Verfahren für die optische Tomographie zur diagnostischen Darstellung der RA an Fingergelenken technisch zu realisieren und experimentell zu erproben. Zunächst war ein tomographischer Demonstrator mit einer einfachen, kontinuierlichen Durchleuchtung aufzubauen, um in einer anschließenden klinischen Erprobung PIP-Gelenke von RA-Patienten in sagittalen Schnittbildern darzustellen. Zur Verbesserung der Ortsauflösung und Eindeutigkeit der Schnittbilder war ein neuer tomographischer Demonstrator zu realisieren, der mit hochfrequent modulierte Laserlicht und schneller, zweidimensionaler Detektion arbeitet. In Experimenten wurde die modulierte Durchleuchtung zunächst an einem Labormessplatz ausführlich getestet. Es galt der Frage nachzugehen, ob die durch Auswertung der modulierten Signale zusätzlich gewonnenen Informationen über den Strahlungstransport eine deutlichere Darstellung von Veränderungen im Gewebe ermöglichen. Dazu musste an optischen Gewebephantomen die Signalqualität in Abhängigkeit von den Phantomeigenschaften sowie der Modulationsfrequenz untersucht werden. Die anschließende Zielstellung beinhaltete den Aufbau sowie die experimentelle Erprobung eines tomographischen Demonstrators mit dieser Durchleuchtungsmethode und einer schnellen zweidimensionalen Multipixeldetektion. Die komplexere Technik dieses Verfahrens erforderte eine ausführliche Charakterisierung des Systems unter Variation aller relevanten technischen Parameter, die das Durchleuchtungsergebnis beeinflussen.

## **3 Methodik**

Die optisch-tomographische Signalerfassung am Finger kann grundsätzlich in einer transversalen oder in einer sagittalen Anordnung von Quellen und Detektoren erfolgen. Eine transversale Anordnung lässt sich an PIP-Gelenken nur schwer verwirklichen, da die benachbarten Finger die räumliche Zugänglichkeit für optische Untersuchungen einschränken, was sich durch die zunehmende Immobilität der RA-Patienten verstärkt. Die Sagittalebene bietet den Vorteil, dass Beleuchtung und Detektion von dorsal und palmar ungehindert erfolgen können. Für die tomographischen Demonstratoren wurde daher die sagittale Anordnung gewählt.

### **3.1 Sagittale laser-optische Tomographie (SLOT) an Fingergelenken**

#### **3.1.1 Aufbau und Funktion des SLOT-Scanners**

Aufgabe des ersten experimentellen Ansatzes der sagittalen laser-optischen Tomographie (SLOT) zur Anwendung an Fingern war es, die grundsätzlichen Anforderungen an die Funktionalität der tomographischen Durchleuchtung zu erfüllen bei gleichzeitiger Eignung für einen Einsatz in klinischen Tests. Beim Aufbau des SLOT-Demonstrators wurde daher neben der technischen Implementierung der Methode auf eine ergonomische Finger- und Handlagerung, möglichst kurze

Messzeiten und die Möglichkeit zur Standortverlagerung und einfache Bedienbarkeit des Aufbaus geachtet [Akin2001]. Es wurde eine kontinuierliche Durchleuchtungsmethode verwendet, da diese den geringsten finanziellen und technischen Aufwand bei realen Erfolgchancen bedeutete.

Ein Laser beleuchtet den Finger dorsal mit einer Wellenlänge von 650 nm an 11 Positionen in einem Bereich von 20 mm in der Sagittalebene. Das transmittierte Streulicht wird palmar an 16 Positionen über einen Bereich von 30 mm von einer Photodiode gesammelt. Laser und Detektor werden dazu mit unabhängig voneinander motorisierten Lineartischen positioniert. Der Demonstrator wurde so konstruiert, dass die Hand während der Messung mit der Handfläche auf einer flachen Auflagefläche ruht. In der Auflagefläche ist eine Aussparung vorhanden, durch die der Detektor das Streulicht erfassen kann. Der zu vermessende Finger wird distal fixiert, so dass er entspannt ausgestreckt liegt. Der Scanbereich von Laser und Detektor wurde um den Gelenkspalt zentriert angeordnet. Mit dem Aufbau können die PIP-Gelenke II bis IV durchleuchtet werden. Der tomographische Scan und die Signalerfassung werden teilautomatisch von einem Rechner über eine graphische Benutzeroberfläche gesteuert.

Zur Erprobung des SLOT-Scanners wurden zunächst Messungen an gesunden Probanden und anschließend erste Messungen an RA-Patienten durchgeführt.

Details zum Aufbau des SLOT-Scanners wurden publiziert in:

*"SLOT Material and Methods" in Publikation (2), Med Laser Appl 2003,*

*"2.1 Instrumentation" in Publikation (3), Phys Med Biol 2004.*

### **3.1.2 Fingergeometrie**

Die Verfahren der Schnittbildrekonstruktion in der optischen Tomographie beruhen darauf, dass die Strahldichte an der Fingeroberfläche berechnet und mit den detektierten Signalen verglichen wird. Als wichtige Eingangsgröße für die Rekonstruktion muss daher die Dicke des Fingers entlang des Scanbereichs bestimmt werden. Als Alternative zur geometrischen Messung kann der Bereich zwischen Strahlungsquelle und Finger sowie Finger und Detektor mit einem ‚anpassenden‘ Medium ausgefüllt und so die Schichtdicke auf einen festen, von der konkreten Fingergeometrie unabhängigen Wert gebracht werden. Dieses Medium soll dabei in seinen Eigenschaften an den Brechungsindex sowie an die Streueigenschaften der Haut angepasst sein. In diesem Fall wird das Medium in den rekonstruierten Schnittbildern ebenfalls dargestellt.

Für den SLOT-Demonstrator ist eine Befüllung mit einer Flüssigkeit vorgesehen, welche die Hand sowie Laser und Detektor bedeckt. In den ersten Messungen an Probanden wurde als Flüssigkeit ein Gemisch aus Wasser, Glycerin und homogenisierter Milch verwendet. Das Glycerin-Wasser-Gemisch dient der Anpassung des Brechungsindex an gewebetypische Werte ( $n \approx 1,37$ ). Die homogenisierte und daher einheitlich streuende Milch bewirkt einen diffusen Strahlungstransport im gesamten Bereich zwischen Lichtquelle und Detektor, sodass der Abstand zwischen Quelle und Detektor als feste Dicke des zu rekonstruierenden diffusen Mediums angesehen wird. In den klinischen Tests wurde zur Vermeidung von Bewegungsartefakten (siehe 4.1) nur Wasser zur Reduzierung des Indexsprunges an der Haut verwendet. Daher musste für jede Messung

die Dicke des Fingers bestimmt werden. Dies erfolgte durch Messung der Dicke am Gelenk und jeweils 10 mm distal und proximal in der Sagittal- und der Frontalebene.

Weitere Ausführungen zur Erfassung der Fingergeometrie sind zu finden in:

*"Acquisition of the finger joint geometry" in Publikation (7), Med Laser Appl 2007.*

## **3.2 PDW-Tomographie**

Bei tomographischen Verfahren mit kontinuierlicher Beleuchtung ist es bei der Bildrekonstruktion schwierig, Absorption und Streuung voneinander zu trennen. Beide beeinflussen die gemessene Intensität ähnlich, die Intensitätsmessung allein liefert daher zu wenige Informationen über den Lichttransport. Bei der PDW-Durchleuchtung stehen mit Amplitude und Phase zwei Signale zur Verfügung, die von der räumlichen Verteilung und der Änderung von Absorption und Streuung auf unterschiedliche Weise beeinflusst werden. Daher ist mit solchen Frequency-Domain-Verfahren prinzipiell eine bessere Trennung von Absorption und Streuung möglich. Es wurden zunächst grundlegende Untersuchungen an einem PDW-Labormessplatz durchgeführt, anschließend wurde ein PDW-SLOT-System realisiert und für den klinischen Einsatz charakterisiert.

### **3.2.1 Messplatz zur PDW-Durchleuchtung**

Der Messplatz zur PDW-Durchleuchtung besteht im Kern aus einem Network Analyzer, mit dem das Licht einer Laserdiode bei einer Wellenlänge von 670 nm im Bereich von 100 MHz bis zu einem Gigahertz moduliert werden kann. Das transmittierte Streulicht wird von einer schnellen Avalanche-Photodiode detektiert, deren Signal vom Network Analyzer analysiert wird. Dieser berechnet in Bezug zu einer internen Referenz aus den detektierten Signalen die PDW-Amplitude und die PDW-Phasenverschiebung. Laser und Detektor sind jeweils auf Lineartischen montiert, die eine unabhängige Positionierung ermöglichen. Die Bewegung von Laser und Detektor und die Signalerfassung sind teilautomatisiert und werden von einem Rechner über eine graphische Benutzeroberfläche gesteuert.

Um möglichst hohe Signal-Rausch-Verhältnisse (Signal-to-Noise-Ratio = SNR) zu erhalten, wurde an Quaderphantomen (siehe 3.3) untersucht, wie sich Signal und Rauschen in Abhängigkeit von der Modulationsfrequenz verhalten. Ebenfalls wurde untersucht, welchen Kontrast dünne, in das Quaderphantom eingebrachte Schichten erzeugen. Mit einem Fingergelenkphantom (siehe 3.3) wurden die Zustände einer akuten Synovitis und eines nicht befallenen Gelenks simuliert und in sagittaler Ebene mit Laser und Detektor abgetastet. Anschließend erfolgte die Auswertung, ob sich die Zustände anhand von Amplitude und Phase signifikant unterscheiden lassen.

Der Messplatz und die durchgeführten Experimente sind ausführlicher beschrieben in:

*"II. B. Frequency Domain Measurement" in Publikation (5), Proceedings IEEE 2006,*

*"MATERIAL AND METHODS" in Publikation (6), Laser Phys 2007.*

### 3.2.2 PDW-SLOT-System

Für die klinische Erprobung der optischen Tomographie mit PDW-Technik wurde ein System aufgebaut, mit dem Fingergelenke mit einem Diodenlaser bei einer Wellenlänge von 670 nm und einer Modulation des Lichts bis zu einem Gigahertz in der Sagittalebene durchleuchtet und über einen schnellen Flächensensor (Multipixel-Sensor) die PDW zweidimensional erfasst werden. Ähnlich wie beim SLOT-Scanner liegt die Hand auf einer horizontalen Auflagefläche, der Arm ruht entspannt auf einer Armauflage. Der zu vermessende Finger wird distal fixiert, so dass er entspannt ausgestreckt liegt. Der Laser beleuchtet den Finger von dorsal und kann mit einem motorisierten Lineartisch über den Finger geführt werden. Der Finger wird so positioniert, dass der Scanbereich des Lasers um die Gelenkmitte zentriert ist. Dem gegenüber befindet sich in der Handauflage eine Öffnung, damit das palmar austretende Licht mit einem Fotoobjektiv auf den Sensor abgebildet werden kann.

Als Flächensensor dient eine CCD-Kamera mit vorgeseztem Bildverstärker, der mit der Modulationsfrequenz des Diodenlasers geschaltet werden kann. Es entsteht dadurch ein stehendes Bild der Intensitätsverteilung der PDW an der Fingeroberfläche auf dem CCD-Chip. Durch Veränderung der Phase zwischen der Modulation des Lasers und des Verstärkers über den Bereich von  $2\pi$  kann die gesamte Modulation abgetastet und so Amplitude und Phase der PDW im gesamten Kamerabild bestimmt werden. Aus diesen Signalen für alle Laserpositionen wird dann mit speziell für die Frequency-Domain entwickelten Rekonstruktionsalgorithmen ein zweidimensionales Schnittbild für die Absorption und Streuung durch den Finger rekonstruiert.

Die Signalqualität des PDW-SLOT-Systems wird von vielen Parametern bestimmt und im Wesentlichen durch die einstellbaren Parameter des Bildverstärkers, der CCD-Kamera und der Abtastung der Modulation beeinflusst. Zur Erprobung und Charakterisierung des Demonstrators wurde die Abhängigkeit des SNR von allen relevanten Parametern und der Modulationsfrequenz untersucht. Hierfür erfolgten Messungen an den Quaderphantomen, wie sie schon am PDW-Messplatz verwendet wurden (siehe 3.3). Für das Auffinden der optimalen Parameter wurde neben einem möglichst hohen SNR besonderes Augenmerk auf die Reduzierung der Messdauer gelegt. Eine kürzere Messdauer bedeutet weniger Anfälligkeit für Bewegungsartefakte und höheren Patientenkomfort. Das Ziel war daher, die Messdauer pro Finger auf deutlich unter eine Minute zu reduzieren. Mit dem Fingerphantom wurden wie schon am PDW-Messplatz die Zustände einer akuten Synovitis und eines nicht befallenen Gelenks simuliert und in sagittaler Ebene mit dem Laser abgetastet. Anschließend wurde anhand der Amplituden- und Phasenbilder ausgewertet, ob sich die beiden Zustände in den Signalen signifikant unterscheiden lassen.

Zusätzliche Experimente zur Frage der Darstellung von Inhomogenitäten erfolgten an einem Phantom quadratischer Grundfläche, das drei Bohrungen aufweist, in die eine rein absorbierende und zweimal eine rein streuende Flüssigkeit gefüllt wurden (vgl. Kapitel 3.3). Nach leichter Modifikation im Aufbau des Systems erfolgte die tomographische Durchleuchtung durch sukzessive Beleuchtung an allen vier Seiten und die Detektion der Signale mit der Kamera jeweils (nacheinander) an den drei umliegenden Seiten.

Im Anschluss an die Erprobung des Multipixelsystems fanden erste Messungen an gesunden Probanden statt.

Die genaue Beschreibung des Systems und die durchgeführten Phantommessungen werden erläutert in:

*Publikation (8), Rev Sci Instrum 2008,*

*"Reconstructions and Discussions" in Publikation (9), OSA Technical Digests 2008.*

### **3.2.3 Fingergeometrie**

Zur Erfassung der Fingergeometrie wurde ein speziell angepasstes 3D-Laserscan-Verfahren getestet, das auf einer Entwicklung der TU-Braunschweig beruht und effizient experimentell realisiert werden konnte [Beutlich2008]. Dabei wird ein zu einer Linie aufgefächerter Laserstrahl über die Oberfläche des Fingers geführt, mit einer Kamera die Verformung der Laserlinie auf dem Finger erfasst und aus den Bildern mit einem Triangulationsverfahren ein dreidimensionaler, digitaler Datensatz der Oberfläche errechnet. Daraus kann die Tiefeninformation der Oberfläche mit einer Genauigkeit von etwa 0,5 mm bestimmt werden. Der kliniktaugliche Demonstrator dieses 3D-Scanners wurde so konzipiert, dass ein Finger gleichzeitig von dorsal wie auch von palmar abgetastet wird. Die beiden Datensätze werden dann zu einem 3D-Modell des Fingers zusammengesetzt. Bei der Realisierung des 3D-Scanners wurde darauf geachtet, dass die Körperhaltung sowie die Lagerung der Hand im 3D-Scanner und im PDW-Tomographen gleich sind. Für eine gleiche Positionierung des Fingers im 3D-Scanner und im Tomographen wird der Finger mit einer Markierung versehen, die anschließend die Zuordnung der tomographischen Beleuchtungspositionen zur Fingeroberfläche erlaubt.

Weitere Ausführungen zur Erfassung der Fingergeometrie sind zu finden in:

*"Acquisition of the finger joint geometry" in Publikation (7), Med Laser Appl 2007.*

### **3.3 Optische Gewebephantome**

Bei der Erprobung von komplexen Bildgebungsverfahren erlaubt der Einsatz von Gewebephantomen durch vereinfachte und standardisierte Bedingungen die systematische Untersuchung verschiedener Einflussgrößen. Vor Aufbau und Erprobung des SLOT-Verfahrens wurden grundsätzlich die Eignung und die Möglichkeiten der Rekonstruktionsalgorithmen untersucht [Klose2002]. Dazu wurden drei einfache Phantome aus Epoxidharz verwendet, die homogen gewebeähnliche Streu- und Absorptionseigenschaften aufweisen. Die Phantome sind lang gestreckte Quader mit einer quadratischen Grundfläche von 30×30 mm<sup>2</sup>. Eines enthält drei Bohrungen, die jeweils mit Flüssigkeit gefüllt werden können, um Inhomogenitäten im Gewebe mit erhöhter oder verminderter Absorption oder Streuung zu simulieren.

Zur Erprobung der PDW-Durchleuchtung wurden zwei unterschiedliche Arten von Phantomen hergestellt, welche die optischen Eigenschaften und Strukturen in Fingern bei unterschiedlichen Abstraktionsgraden darstellen: ein homogenes quaderförmiges Phantom und ein detailliertes, zylindrisches Fingerphantom. Die Phantome wurden aus einem Silikonkautschuk gegossen und die optischen Eigenschaften durch Zusatz von Farbstoff und Streupartikeln gezielt eingestellt.

Das homogene Quaderphantom mit einer Dicke von 20 mm und einer Grundfläche von ca. 80×70 mm<sup>2</sup> diente zur Untersuchung der Systemeigenschaften bei Durchleuchtung einer einzelnen Schicht, die zunächst keine Strukturen aufweist. Zur Untersuchung der Fähigkeit des Systems zur Detektion und Charakterisierung einer einfachen Struktur in solchen Phantomen wurden drei Variationen aufgebaut, die jeweils bis zur Hälfte des Phantoms eine 1 mm dünne Schicht als Kante beinhalten. Die erste Schicht wies im Vergleich zum umgebenden Medium eine sehr hohe Absorption auf. Bei der zweiten Schicht war bei gleicher Streuung nur die Absorption auf den doppelten Wert angehoben und bei der dritten Schicht die Streuung bei gleicher Absorption verdoppelt.

Mit dem Fingerphantom, das einen Durchmesser von 20 mm aufweist, sollte untersucht werden, ob in der Durchleuchtung ein Gelenk mit akuter Synovitis von einem nicht befallenen Gelenk unterschieden werden kann. Dafür wurden wesentliche anatomische Strukturen wie Knochen, Kapsel und Gelenkspalt nachgebildet und mit gewebeähnlichen optischen Parametern passgenau gefertigt, sodass sie sich ohne Zwischenräume ineinander fügen [Liebscher2007]. Die Synovia wurde mit einer Flüssigkeitsmischung aus Wasser und Glycerin mit einem Zusatz von Tinte als Absorber und Milch als Streuer nachgebildet und in den Gelenkspalt gefüllt. Kapsel und Synovia wurden in zwei Varianten hergestellt, einmal mit den optischen Parametern entsprechend einer Synovitis und einmal entsprechend des normalen Gelenkzustands.

Detaillierte Beschreibungen der Quaderphantome und des Fingerphantoms finden sich in:

*"II. A. Phantom Development" in Publikation (5), Proceedings IEEE 2006,*

*"Phantom" in Publikation (6), Laser Phys 2007,*

*"III. B. Phantom test" in Publikation (8), Rev Sci Instrum 2008.*

## 4 Ergebnisse

Wie in der Darlegung der Methodik beschrieben, erfolgte vor der Durchführung der Messungen zunächst der experimentelle Entwurf und die gerätetechnische Realisierung des SLOT-Scanners (siehe 3.1.1), des Labormessplatzes zur PDW-Durchleuchtung (3.2.1) sowie des PDW-SLOT-Systems (3.2.2).

### 4.1 SLOT-Scanner

Aus den ersten Messungen an Probanden ließen sich allgemeine Anforderungen an das Messverfahren und Anhaltspunkte für eine Verbesserung der Ergonomie ableiten. Die Messdauer beträgt etwa 4 Minuten je Finger und wird hauptsächlich durch die Verfahrdauer der Lineartische bestimmt. Daher war es zur Vermeidung von Bewegungsartefakten erforderlich, für eine stabile und entspannte Körperhaltung während der Messung zu sorgen. Dies wird von der Apparatur durch eine niedrige Höhe der Handlagerung (Messebene leicht über Sitzhöhe) und durch Anbringen einer schrägen Armablage unterstützt. Für die Messung müssen die Patienten den Finger, welcher während der Messung nicht bewegt werden darf, nur leicht auf die Auflage drücken, damit sich eine möglichst gestreckte Haltung des Fingers ergibt. Die ersten Messungen mit in Flüssigkeit

eingebetteten Händen zeigten, dass es bei Verwendung der streuenden Flüssigkeit zu deutlich mehr Bewegungsartefakten und unbrauchbaren Messungen kam als bei der Verwendung von klarem Wasser. Die vermutliche Ursache dafür ist, dass die Patienten ihre Finger in der blickdichten Milch nicht sehen können. Um die Finger bei leichtem Andrücken auf die Unterlage still halten zu können, scheint eine visuelle Kontrolle wichtig zu sein. Es wurde daher in folgenden Untersuchungen nur Wasser verwendet, wodurch Bewegungsartefakte deutlich reduziert werden konnten.

In ersten Rekonstruktionen der SLOT-Messungen an gesunden Fingern stellt sich das Gelenk als Bereich geringer Absorption und Streuung dar, an die sich die Knochen mit erhöhten Werten anschließen. Erste Messungen an RA-Patienten zeigten, dass die durch die Synovitis bedingten Veränderungen der optischen Eigenschaften im Gelenk in den rekonstruierten Bildern deutlich erkennbar sind. Die räumliche Auflösung ist dabei gering; verglichen mit sonographischen Bildern oder Aufnahmen der Magnetresonanztomographie (MRT) können anatomische Strukturen nicht deutlich abgegrenzt werden. Die Auswertung der SLOT-Bilder zeigte, dass Absorptions- und Streubilder nicht eindeutig sind. Das bedeutet, dass z. B. eine lokal erhöhte Absorption im Gelenk in der Rekonstruktion auch im Streulichtbild sichtbar wird und umgekehrt. Dies ist ein allgemeines Problem in der Bildrekonstruktion mit kontinuierlicher, optischer Durchleuchtung und lässt sich zum Teil vermeiden, wenn Frequency-Domain-Verfahren verwendet werden.

Erste Ergebnisse der Messungen an gesunden Probanden und RA-Patienten wurden publiziert in:

*"SLOT Results" in Publikation (2), Med Laser Appl 2003,*

*"3. Results" in Publikation (3), Phys Med Biol 2004.*

## **4.2 PDW-Tomographie**

### **4.2.1 Messplatz zur PDW-Durchleuchtung**

Die Durchleuchtung eines homogenen Quaderphantoms zeigte zunächst, dass sich Amplitude und Phase mit zunehmender Modulationsfrequenz entgegengesetzt verhalten. Während die Amplitude immer stärker gedämpft wird, nimmt die Phase etwa linear zu. Der Rauschanteil in der Amplitude ist dabei nahezu unabhängig von der Frequenz, während er bei der Phase zu hohen Frequenzen deutlich ansteigt. Daraus resultiert ein mit der Frequenz abnehmendes SNR der Amplitude, während das Phasen-SNR mit der Frequenz zunimmt und im Bereich um 800 MHz maximale Werte annimmt. Hinsichtlich des Kontrastes an einer Schicht, also der Differenz der Signale in den Bereichen ohne und mit der Schicht, zeigte sich in der Amplitude nahezu keine Abhängigkeit von den optischen Parametern der Schicht und von der Modulationsfrequenz. Das Verhältnis von Kontrast zu Rauschen (Contrast-to-Noise-Ratio = CNR) nimmt deutlich mit der Frequenz ab. Die streuende Schicht bewirkt eine Zunahme der Phase, während die absorbierende Schicht eine Abnahme bewirkt. Der Phasenkontrast steigt mit der Frequenz. Das CNR zeigt jeweils ein Maximum etwa bei 600 MHz bis 800 MHz.

Die Messungen am Fingerphantom zeigten im Amplitudensignal deutliche Unterschiede zwischen den beiden eingestellten Synovitiszuständen. Die Phasenwerte hingegen wiesen ein zu

hohes Rauschen auf, so dass eine deutliche Unterscheidung in der Phase mit diesem Messplatz nicht möglich ist.

Die Ergebnisse der Messungen an dem PDW-Messplatz wurden veröffentlicht in:

*"III. RESULTS AND DISCUSSION" in Publikation (5), Proceedings IEEE 2006*

*"RESULTS" in Publikation (6), Laser Phys 2007.*

#### **4.2.2 PDW-SLOT**

Durch sukzessive Variation der Parameter wurde ein Einstellbereich gefunden, der bei minimaler Messzeit ein optimales SNR liefert. Die Erprobung mit dem Quaderphantom zeigte ein Verhalten von Signal und Rauschen ähnlich den Ergebnissen des einfachen PDW-Messplatzes. Bei der Phase zeigte sich ein deutliches Maximum im SNR bei etwa 600 MHz. Auch der Kontrast an der im Phantom integrierten Schicht verhielt sich ähnlich wie beim PDW-Messplatz mit einem Maximum des CNR bei etwa 600 MHz. Die unterschiedlichen Synovitiszustände des Fingerphantoms ließen sich mit dem PDW-SLOT-System deutlich unterscheiden und wiesen eine hohe Signifikanz in Amplitude und Phase auf: für die Amplitude über den gesamten Frequenzbereich bis 1 GHz und für die Phase für Frequenzen über 100 MHz. Die Messdauer für einen tomographischen Scan mit 11 Laserpositionen kann so bei gutem SNR auf < 30 s reduziert werden.

Erste Rekonstruktionsergebnisse der Fingerphantommessungen zeigten in den Schnittbildern deutliche Unterschiede zwischen den beiden Zuständen, ähnlich den klinischen Ergebnissen mit der SLOT-Technik [Netz2008]. Experimente an dem Phantom mit in Bohrungen eingebrachten absorbierenden oder streuenden Flüssigkeiten zeigten, dass die Inhomogenitäten mit der PDW-Technik gut lokalisiert und Absorption und Streuung gut voneinander getrennt werden können. Die besten Ergebnisse lassen sich hier bei Frequenzen um 600 MHz erzielen.

Testmessungen an gesunden Probanden verliefen erfolgreich, wobei dank der kurzen Messzeit Bewegungsartefakte fast vollständig vermieden werden konnten. Die Fingeroberfläche wurde in dem 3D-Laserscanner zunächst nur dorsal erfasst. Dabei lag der Finger flach auf einer Unterlage, so dass er palmar als eben angenommen wurde. Durch die auf dem Finger aufgebrachte Markierung konnte der Finger in beiden Aufbauten so positioniert werden, dass die Geometriedaten der Fingerposition im Tomographen zugeordnet werden konnten. Rekonstruktionen dieser Messungen zeigen deutlich erhöhte optische Parameter im Bereich der Knochenenden und ein ausgeprägtes Minimum im Gelenkraum [Netz2008].

Die ausführliche Charakterisierung des Systems und die Ergebnisse der Phantommessungen finden sich in:

*Publikation (8), Rev Sci Instrum 2008,*

*"Reconstructions and Discussions" in Publikation (9), OSA Technical Digests 2008.*

## 5 Diskussion

Die Erprobung der beiden Systeme zur optisch-tomographischen Durchleuchtung von Fingergelenken konnte zeigen, dass eine zweidimensionale Darstellung der optischen Parameter im Gelenk mittels Rekonstruktionsrechnung möglich ist. Ein entzündlich verändertes Gelenk kann anhand der optischen Tomogramme von einem nicht befallenen Gelenk unterschieden werden. Das SLOT-System konnte dies in klinischen Tests beweisen. In Referenz zur sonographischen Diagnose konnte eine Sensitivität und Spezifität von je 0,705 erreicht werden (Youden-Index 0,41). In neuesten Ergebnissen einer Multi-Parameteranalyse klinischer Messungen mit MRT als Goldstandard lässt sich sogar ein Youden-Index von 0,8 erreichen [Klose2008]. Mit dem komplexeren PDW-System konnte an einem detaillierten Fingerphantom sowohl in der Durchleuchtung in Amplitude und Phase sowie in den ersten rekonstruierten Bildern deutlich zwischen einem akut von RA befallenen und einem nicht befallenen Gelenk unterschieden werden.

Die optische Durchleuchtung reagiert empfindlich auf pathophysiologische Veränderungen, dabei eher auf funktionelle als auf morphologische Änderungen. Bei kontinuierlichen Durchleuchtungsverfahren sind unterschiedliche Veränderungen der Physiologie nur schlecht voneinander zu trennen, da eine Zunahme der Absorption, z. B. durch erhöhte Vaskularisierung, eine ähnliche Schwächung des Signals bewirken kann wie eine Zunahme der Streuung, z. B. bei Zellproliferation. In den Experimenten konnte gezeigt werden, dass bei Durchleuchtung von Fingergelenken mit hochfrequent modulierter Laserstrahlung die zusätzliche Verwertung des Phasensignals eine Trennung von Absorptions- und Streukontrast in der bildlichen Darstellung und damit eine differentielle Zuordnung zur Pathophysiologie ermöglicht. Dazu sollte die Modulationsfrequenz bei 600 MHz liegen, da hier die beste Signalqualität und die besten Rekonstruktionsergebnisse erzielt werden. Es ist daher zu erwarten, dass in der klinischen Erprobung die PDW-SLOT eine höhere diagnostische Güte erreicht als das einfache SLOT-Verfahren.

Die optische Tomographie kann sich als kostengünstige und patientenfreundliche Ergänzung zu konventionellen Bildgebungsverfahren etablieren, da sie für funktionelle Veränderungen empfindlich ist. In Bezug auf die Ortsauflösung jedoch ist der optischen Tomographie auch bei einer PDW-Durchleuchtung durch die hohe Lichtstreuung im Gewebe eine natürliche Grenze gesetzt. Eine Verbesserung könnte durch Kombination mit anderen Bildgebungsmodalitäten erreicht werden, um die Empfindlichkeit der optischen Verfahren auf frühe Veränderungen mit morphologischen Informationen anderer Bildgebungsverfahren zu ergänzen und damit die räumliche Zuordnung der optischen Eigenschaften zu Strukturen im Gewebe zu verbessern. Eine weitere Möglichkeit ist die Ergänzung mit einer Fluoreszenzbildgebung, bei der mit spezifischen Fluoreszenzmarkern gezielt physiologische Veränderungen im Gewebe lokalisiert werden können. Die unterschiedlichen Absorptionsspektren verschiedener Gewebearten und -zustände könnten mit einem multispektralen Ansatz ausgenutzt werden, indem mit mehreren Wellenlängen durchleuchtet wird.

## 6 Literatur

- [Akin2001] Akin D. Experimenteller Aufbau und Funktionstest eines NIR-Scanners für diagnostische Streulichtmessungen. Diplomarbeit 2001, Technische Fachhochschule Berlin, Fachbereich II Mathematik - Physik - Chemie.
- [Beutlich2008] Beutlich T. Aufbau und Test einer Apparatur zur 3D Digitalisierung von Fingeroberflächen mit Hilfe eines 3D-Scanverfahrens. Diplomarbeit 2008, Hochschule Mittweida, Fachbereich Mathematik - Physik - Informatik.
- [Klose2002] Klose AD, Netz U, Beuthan J, Hielscher AH. Optical tomography using time independent equation of radiative transfer – Part 1: forward model. *J Quant Spectrosc Radiat Transfer* 2002;70:691-713.
- [Klose2008] Klose CD, Klose AD, Scheel A, Netz U, Beuthan J, Hielscher AH. Detecting Rheumatic Arthritis by Artificial Intelligent Multi-Parameter Classifications of Optical Tomographic Images. In: *OSA Biomedical Optics*, St. Petersburg, Florida, USA, 16.-20. März 2008, Technical Digest (CD) (Optical Society of America, 2008), paper BSuE59.
- [Liebscher2007] Liebscher J. Entwicklung eines Phantoms zur Erprobung der optischen Tomographie an Fingergelenken. Diplomarbeit 2007, Technische Fachhochschule Berlin, Fachbereich Mathematik - Physik - Chemie.
- [Netz2008] Netz UJ, Kim HK, Beuthan J, Hielscher AH. A Gigahertz Frequency-Domain Optical Tomography System for Joint Imaging. Vortrag auf der *OSA Biomedical Optics*, St. Petersburg, Florida, USA, 16.-20. März 2008.
- [Prapavat1997] Prapavat V, Runge W, Krause A, Beuthan J, Müller G. Bestimmung von gewebeoptischen Eigenschaften eines Gelenksystems im Frühstadium der rheumatoiden Arthritis (in vitro). *Minimal Invasive Medizin* 1997;8(1-2):7-16.
- [Scheel2002] Scheel AK, Krause A, Mesecke-von Rheinbaben I, Metzger G, Rost H, Tresp V, Mayer P, Reuss-Borst M, Müller GA. Assessment of proximal finger joint inflammation in patients with rheumatoid arthritis using a novel laserbased imaging technique. *Arth Rheum* 2002;46:1177-84.

# Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Uwe Netz, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema *Diffuse optische Tomographie an Fingergelenken für die Diagnose der rheumatoiden Arthritis* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 26. Juni 2008

## Dankesworte

Mein Dank gilt zuvorderst meinem Doktorvater Prof. Dr. Jürgen Beuthan, der mich immer in meiner Arbeit gefördert und gefordert und mir stets seine Zeit und volle Aufmerksamkeit für alle Fragen geschenkt hat.

Herrn Prof. Dr.-Ing. Gerhard J. Müller, Prof. h.c. Dr.h.c. mult. danke ich für die Möglichkeit, die Arbeiten an seinem Institut durchführen zu können.

Für ihre Hilfe und ihren Einsatz bei der Konstruktion sowie der Anfertigung der mechanischen und elektronischen Arbeiten danke ich Herrn Dipl.-Ing. Hans-Joachim Cappius, Herrn Jürgen Massuthe, Herrn Lutz Krebs und Herrn Enno Ott.

Weiter danke ich allen Mitarbeitern der AG Medizinische Physik und Optische Diagnostik sowie der Laser- und Medizin-Technologie GmbH, Berlin, die mich bei meinen Arbeiten unterstützt haben.

Für den engen klinischen Kontakt und die gute Zusammenarbeit danke ich Herrn PD Dr. Alexander Scheel aus der Abteilung für Nephrologie und Rheumatologie unter der Leitung von Prof. Dr. Gerhard A. Müller am Universitätsklinikum der Georg August Universität Göttingen.

Die Arbeiten wären nicht möglich gewesen ohne die langjährige und fruchtbare Zusammenarbeit mit der Columbia University New York, USA, für die ich besonders Prof. Dr. Andreas Hielscher von den Departments of Biomedical Engineering & Radiology danke.

Ich danke meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Frau Betti für ihre Geduld, Nachsicht und liebevolle Unterstützung.