

The Silesian University of Technology  
Faculty of Automatic Control, Electronics and Computer Science  
Computer Science

Phd thesis

# **Multispectral Endoscopic Imaging in Photodynamic Diagnosis by Monte Carlo Simulation of Light Propagation in Human Tissue**

**Andrzej Zacher**

Supervisor: prof. hab. dr inż. Konrad Wojciechowski

Gliwice, 2011

# Streszczenie

Pojęcie diagnozy fotodynamicznej zostało wprowadzone już na początku lat 80'. Diagnoza fotodynamiczna wykorzystuje zjawisko fluorescencji w cząsteczkach endo- i egzogennych występujące w tkankach ludzkich. Specjalne substancje o właściwościach fluorescencyjnych są wprowadzane do krwiobiegu, a następnie gromadzone w komórkach rakowych cechujących się szybszą przemianą materii. Pod wpływem oświetlenia o odpowiedniej długości fali, tkanki rakowe mogą być rozpoznawane poprzez zwiększone natężenie koloru czerwonego w widmie odbitym. Substancja odpowiedzialna za to zjawisko to Protoporfiryna IX występująca w procesie syntezy hemoglobiny. Istnieją także naturalne substancje występujące w tkankach ludzkich, które pod wpływem światła laserowego wykazują właściwości fluorescencyjne. Kontrast między tkanką zdrową a rakową wynika z różnego rozproszenia endogennych cząsteczek fluorescencyjnych w tkance oraz innego widma emisji światła. Głównymi fluoroforami w warstwie nabłonkowej są tryptofan, dinukleotyd nikotynamidoadeninowy (NADH) oraz dinukleotyd flawinoadeninowy (FAD), natomiast w skórze właściwej są to włókna kolagenowe.

W celu dokładnego zbadania zjawiska fluorescencji w tkance ludzkiej zaproponowany został matematyczny model, który wiernie odzwierciedla proces transportu, załamania, rozproszenia i absorpcji światła. Zdefiniowano parametry tkanki skóry, substancje wchodzące w jej skład, ich właściwości, ilość oraz macierze EEM (*Excitation Emission Matrix*) pozwalające określić widmo emitowanego światła dla danego widma światła pobudzenia. Symulacja wykorzystuje metodę Monte Carlo polegającą na śledzeniu promieni wysłanych ze źródła światła, po których przemieszcza się cząsteczka nazywana umownie fotonem. W momencie, gdy dojdzie do kontaktu pomiędzy fotonem a powierzchnią rozpraszającą, jego położenie, kierunek oraz energia zapisywana jest w specjalnej strukturze zwanej mapą fotonową. Jeśli wymagana liczba promieni została wyemitowana oraz zgromadzona odpowiednia liczba fotonów, to otrzymane w ten sposób dane mogą zostać użyte w procesie renderingu i wyliczania koloru piksela w określonym miejscu na ekranie. Metoda ta jest szeroko używana przez grupę algorytmów wykorzystujących techniki śledzenia promieni, włączając w to mapowanie fotonów.

W celu zwiększenia dokładności algorytmu, poza mapami fotonowymi zawierającymi dane dotyczące oświetlenia na powierzchni tkanki, wprowadzono także mapy wolumetryczne. Posiadają one informacje o energii fotonów wewnątrz badanej struktury. Otrzymane w ten sposób dodatkowe informacje pozwalają na lepsze zrozumienie zjawiska fluorescencji w tkance ludzkiej oraz przeprowadzenie analizy jakościowej i ilościowej wygenerowanych obrazów.

Badania pokazały, że dla wiązki laserowej w kolorze niebieskim największy

kontrast pomiędzy kolagenem a cząsteczkami protoporfiryny zaobserwowano dla długości fali wynoszącej 400nm. Idealne światło białe oraz lampa xenonowa także dały zadowalające wyniki, jednakże gorsze od światła laserowego. Z uwagi na znaczne podobieństwa w widmie odbitym, lampa typu Merkury nie nadaje się do tego rodzaju badań.

Przeprowadzono także ilościowe badania wpływu kąta padania promieni światła na wyniki symulacji. Liczba emitowanych fotonów, energia całkowita, kąt opuszczenia tkanki, wydajność kwantowa oraz głębokość to parametry, których rozkład został przeanalizowany. Im większy kąt początkowy, tym większa energia fotonów i większa ich liczba odbija się od powierzchni tkanki, a ich kąty wyjścia są skierowane w kierunku odpowiadającym odbiciu lustrzanemu. Otrzymane wyniki nie są zaskakujące i sugerują, że najlepszy kierunek padania promieni światła to nie  $0^\circ$ , kiedy to największa liczba fotonów ulega absorpcji. Biorąc pod uwagę jakość wygenerowanych obrazów i dane ilościowe dotyczące energii całkowitej zgromadzonej na powierzchni skóry sugerowany kąt to około  $30^\circ$ .

Opisany model w połączeniu z obrazami wielospektralnymi znajduje zastosowanie w medycynie i pozwala na szybkie wykrycie oraz zdiagnozowanie zmian nowotworowych tkanki ludzkiej skóry. Specjalne filtry podatne tylko na wybraną długość fali są w stanie zarejestrować natężenie światła dla jednej tylko jej składowej. Powstające w ten sposób obrazy wielospektralne zawierają informacje niewidoczne w normalnych warunkach dla ludzkiego oka. Zdjęcia, które były dostępne w czasie badań posiadały tę właściwość, że każdemu pikselowi odpowiadało widmo światła odbitego zdefiniowane pomiędzy 400nm-720nm i częstotliwością próbkowania wynoszącą 16nm.

W ten sposób porównano widma tkanki skóry dla różnych konfiguracji źródła światła, czyli odległości od powierzchni i kąta padania. Przygotowano także zestawienie widma tkanki zdrowej z widmem tkanki dotkniętej zmianami nowotworowymi po zaaplikowaniu fotouczulacza. Charakterystyczna wartość szczytowa w okolicach 624nm jasno sugerowała lokalizację fragmentu tkanki ze zmianami nowotworowymi. Co więcej, porównano widmo protoporfiryny z obrazów wielospektralnych z widmem wygenerowanym metodą map fotonowych. Podobieństwo było bardzo widoczne. Sugeruje to ponownie, że proponowany model tkanki skóry z fizycznego punktu widzenia jest poprawny.

Jednakże nie zawsze da się w prosty sposób wskazać miejsca co do których istnieje podejrzenie nowotworu. W tym celu wykorzystano metodę *Orthogonal Subspace Projection*, która dla każdego piksela oblicza miarę określającą zawartość widma protoporfiryny w danym widmie sumarycznym. Otrzymany w ten sposób czarno-biały obraz poddano dalszej obróbce graficznej. Między innymi poprzez segmentację oraz usuwanie niektórych składowych obrazu udało się wyizolować zmiany nowotworowe w tkance. Metodę tę zastosowano z powodzeniem dla próbki około 25 rzeczywistych obrazów wielospektralnych. Opisany algorytm

także prawidłowo wykrywa obszary nowotworowe w obrazach wygenerowanych metodą Monte Carlo. Po raz kolejny pokazuje to słuszność i dokładność przedstawionego modelu ludzkiej skóry.

W wyniku wszystkich przeprowadzonych badań udało się wykazać, że możliwe jest stworzenie matematycznego modelu podpowierzchniowego transportu światła w wybranych fragmentach tkanki ludzkiej, obejmującego zjawiska absorpcji, rozpraszania, a także fluorescencji. Dzięki stworzeniu symulacji komputerowej opartej na metodzie Monte Carlo, udało się wygenerować obrazy wielospektralne, które są jakościowo zgodne z rzeczywistymi obrazami powstałymi w czasie diagnozy fotodynamicznej. Uzyskanie zgodności pomiędzy obrazami otrzymanymi w wyniku symulacji a realnymi obrazami wielospektralnymi, pozwoliło na dokładniejszą analizę procesu akwizycji zdjęć w celu jej uproszczenia oraz optymalizacji. Z tego powodu wpływ takich parametrów jak m.in. kąt padania promieni światła na tkankę, widmo optyczne źródła światła i jego odległość od badanej tkanki został poddany szczególnej analizie. W połączeniu z metodami przetwarzania obrazów wielospektralnych udało się w znaczący sposób przyspieszyć przygotowanie diagnozy oraz jednoznacznie rozróżnić tkankę zdrową od chorej. Ma to szczególne znaczenie, gdyż wszystkie badania zmierzające do ustalenia optymalnych parametrów obrazowania wymagają zebrania danych oraz akwizycję zdjęć od rzeczywistych pacjentów cierpiących z powodu różnego rodzaju zmian nowotworowych. Na podobieństwo, bądź też unikalność otrzymanych zdjęć wpływają dodatkowo warunki przeprowadzonych badań, które nie zawsze mogą być jednakowe. Dodatkowo koszt odpowiedniej aparatury i jej dostępność znacząco ogranicza możliwości przeprowadzania eksperymentów oraz analizy otrzymanych wyników. Biorąc pod uwagę wszystkie wymienione czynniki, zaproponowany model tkanki i transportu światła pozwoli na lepsze zrozumienie procesów i zjawisk zachodzących zaraz pod powierzchnią tkanki i zoptymalizowanie diagnozy fotodynamicznej bez konieczności angażowania w tym celu lekarzy, pacjentów i kosztownej aparatury.