

Wykorzystanie topografii optycznej w nieinwazyjnych badaniach ukrwienia mózgu i jej wstępna weryfikacja techniką SPECT

Application of optical topography in non-invasive study of brain blood perfusion and its preliminary verification by SPECT technique

Michał Kacprzak¹, Adam Liebert¹, Joanna Mączewska², Katarzyna Fronczewska², Piotr Sawosz¹, Beata Toczyłowska¹, Leszek Królicki², Roman Maniewski¹

¹ Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęczyna PAN, ul. Trojdena 4, 02-109 Warszawa, tel. +48 (22) 659 91 43 wew. 117, e-mail: mkacprzak@ibib.waw.pl

² Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Streszczenie

Obserwacja zjawiska napływu i klirensu dożylnych środków kontrastujących jest techniką często stosowaną w diagnostyce medycznej. Zastosowanie w tym celu barwników, których widmo absorpcyjne leży w zakresie bliskiej podczerwieni, może być wykorzystane do badań hemodynamiki mózgu metodą optyczną. Opublikowane w ostatnich latach wyniki badań potwierdzają, że cyrkulacja barwnika ICG (zieleń indocjaninowa) w tkance mózgowej może być wykryta bezinwazyjnie metodą optyczną. W niniejszej pracy zostały przedstawione wstępne wyniki badań uzyskane z wykorzystaniem wielokanałowego systemu do czasowo rozdzielczych pomiarów optycznych, skonstruowanego w IBIB PAN. Badania z zastosowaniem środka kontrastującego ICG przeprowadzono u osób zdrowych i w grupie pacjentów ze stwierdzonymi średnimi dolegliwościami neurologicznymi. Badania porównawcze zostały wykonane metodą radioizotopową SPECT używaną rutynowo w badaniach ukrwienia mózgu.

Słowa kluczowe: optyka biomedyczna, tomografia optyczna, pomiary czasowo rozdzielcze, ukrwienie mózgu

Abstract

Monitoring of inflow and washout of an exogenous contrast agent circulating in the human body is frequently utilized for medical diagnosis. Injection of a absorbing dye in near infrared wavelength region can be applied for estimation of cerebral blood flow or perfusion using optical method. It was reported that ICG (indocyanine green) circulating in the brain can be detected non-invasively on the surface of the human adult head. In the present paper we show results of analysis of time-resolved optical signals measured with the use of the self-constructed brain imager based on previously reported brain oxygenation topography system. The study were carried out on healthy volunteers and patients with mild cerebrovascular disorders after injections of the ICG contrast agent. Obtained results from optical measurements were compared with routinely used SPECT technique.

Keywords: biomedical optics, optical tomography, time resolved imaging, brain perfusion

Wprowadzenie

Zaburzenia w ukrwieniu tkanki mózgowej prowadzą zwykle do groźnych powikłań. Dotyczy to w szczególności niedokrwienne udaru mózgu, krwawienia podpajęczynówkowego, niedrożności tętnic szyjnych, chorób zakrzepowych żył mózgowych, zmian pourazowych oraz stanów niedokrwienia mózgu zachodzących podczas operacji serca, przebiegających z zatrzymaniem krążenia bądź przeprowadzanych w warunkach hipotermii. W tych stanach klinicznych wskazane jest monitorowanie ukrwienia tkanki mózgowej.

W diagnostyce klinicznej stosuje się obecnie szereg metod umożliwiających pośrednie lub bezpośrednie określenie ukrwienia narządów wewnętrznych, w tym także mózgu. Do najbardziej rozpowszechnionych metod tego typu należą: magnetyczny rezonans jądrowy (MRI), tomografia komputerowa (TK), dopplerowska ultrasonografia przezczaszkowa oraz metody radioizotopowe [1-4]. Techniki te mają jednak istotne wady i ograniczenia, są bowiem kosztowne, a pomiar zwykle przebiega z podaniem środka kontrastującego. Dopplerowska ultrasonografia przezczaszkowa ukazuje przepływ krwi w obrębie stosunkowo dużych naczyń, a nie w tkance mózgowej. Techniki MRI i TK opierają się na ocenie czasu przejścia środka kontrastującego przez badane struktury tkankowe, co tylko z dużym przybliżeniem umożliwia ocenę ich ukrwienia. Z wyjątkiem ultrasonografii przezczaszkowej, pomiary mogą być wykonywane jedynie z zastosowaniem urządzeń stacjonarnych, co wymaga transportu chorego do ośrodka diagnostycznego. Istotnym ograniczeniem tych metod jest fakt, iż podczas badania pacjent nie może się poruszać i niemożliwe jest częste, przyłożkowe monitorowanie parametrów ukrwienia.

Metodami komplementarnymi do wymienionych powyżej technik są metody optyczne wykorzystujące światło z zakresu bliskiej podczerwieni. Najbardziej znana, klasyczna spektroskopia bliskiej podczerwieni (NIRS – *Near Infrared Spectroscopy*) umożliwia nieinwazyjny pomiar utlenowania (oksygenacji) tkanki. Stopień absorpcji światła laserowego o różnych długościach fali jest nośnikiem informacji o stanie utlenowania hemoglobiny krwi zawartej w badanej tkance [5]. Ze względu na niski poziom średniej mocy promieniowania świetlnego emitowanego w głąb badanej tkanki można uznać tę metodę za nieinwazyjną. Jednocześnie niewielkie rozmiary urządzeń oraz prostota procedury pomiarowej zapewniają możliwość wykorzystania tej techniki bezpośrednio

przy łóżku chorego, także na sali operacyjnej. Te istotne zalety spowodowały, że spektroskopia w bliskiej podczerwieni jest intensywnie testowana jako metoda monitorowania utleniania tkanki mózgowej w wielu sytuacjach klinicznych [6-7]. Także w Polsce badania te są prowadzone od około 15 lat. Wykazano użyteczność pomiaru spektroskopowego w ocenie stanu utleniania tkanki mózgowej podczas operacji tętnic szyjnych, w operacjach na otwartym sercu w warunkach hipotermii oraz w ocenie zjawiska wazowagalnej utraty przytomności [8-10].

Niestety zastosowanie technik pomiarowych NIRS w obrębie głowy dorosłego człowieka napotyka na trudności interpretacyjne. Światło emitowane w głąb badanej tkanki musi penetrować poprzez tkanki otaczające mózg (skóra, kości czaszki, opony mózgu), zanim dotrze do jego wnętrza. Dlatego też na sygnał mierzony wpływa nie tylko stan utleniania samej tkanki mózgowej, ale także zmiany utleniania tkanek zewnątrzmożgowych. Ta niedogodność pomiaru spektroskopowego może zostać istotnie zmniejszona dzięki wykorzystaniu krótkich impulsów światła laserowego i zastosowaniu różnicowej oceny liczby fotonów docierających do detektora w różnych przedziałach czasowych [11]. Taka technika pomiaru i analizy rozkładów czasów przelotu fotonów jest najbardziej zaawansowaną optyczną metodą oceny utleniania tkanek *in vivo*. Metoda pomiarów rozkładów czasów przelotu fotonów została także z powodzeniem wykorzystana dla oceny stanu utleniania tkanek z dyskriminacją głębokości, co umożliwia selektywną regionalną ocenę utleniania krwi w obrębie tkanki mózgowej [12].

W pomiarach ukrwienia tkanek techniką optyczną wykorzystuje się często zjawisko Dopplera, jednak pomiar dotyczy w tym przypadku bardzo małych objętości tkanki położonych bezpośrednio pod optodą pomiarową [13-14]. W ocenie ukrwienia większych objętości tkanek, w tym tkanki mózgowej, możliwe jest zastosowanie korelacyjnej spektroskopii dyfuzyjnej [15-18]. W badaniach ukrwienia mózgu możliwe jest także stosowanie markerów optycznych i reflektometryczne monitorowanie ich napływu. W opracowanej przez autorów optycznej topografii mózgu (TOM) jako środek kontrastujący wykorzystany został barwnik – zieleń indocyjaninowa (ICG). Jest to barwnik o wysokim współczynniku absorpcji w zakresie bliskiej podczerwieni [19]. Po podaniu dawki ICG w bolu-

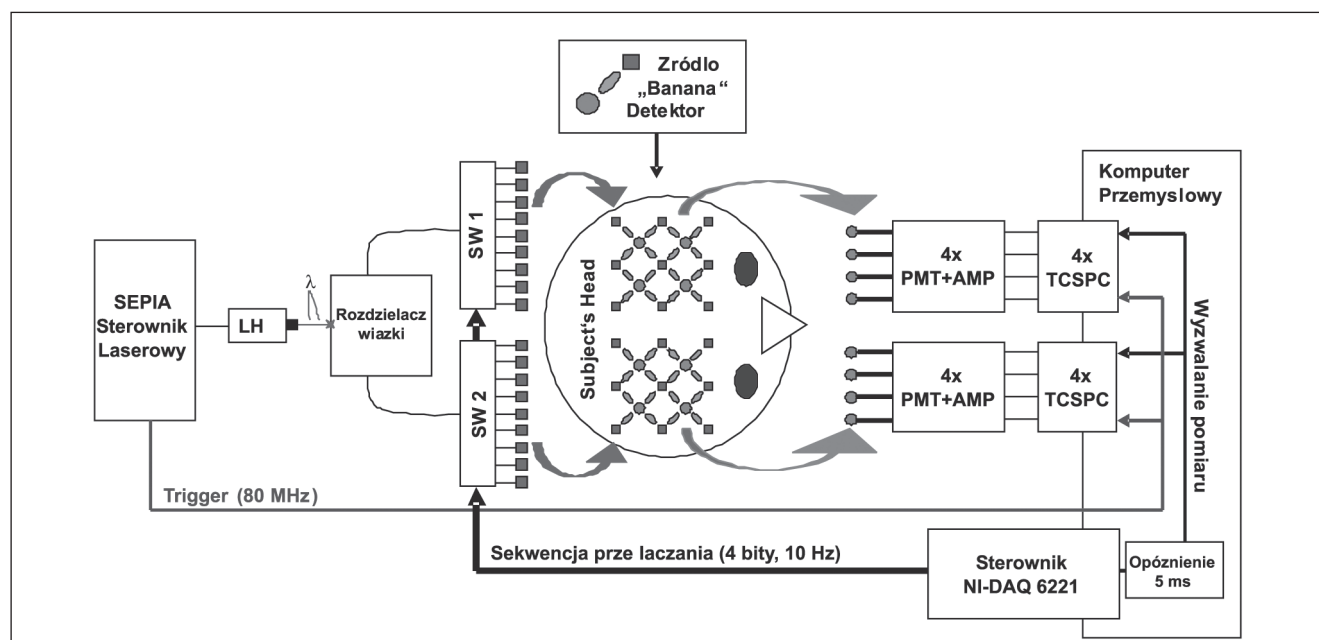
sie barwnik jest metabolizowany i usuwany z organizmu poprzez wątrobę. Monitorowanie czasowo-rozdzielczą metodą optyczną dynamiki napływu i klirensu barwnika ICG pozwala na efektywną ocenę ukrwienia kory mózgowej [20-21]. Ze względu na niską toksyczność tego środka kontrastującego jego użycie w badaniach na ludziach może być uznane za procedurę minimalnie-inwazyjną. W pracy pokazano, iż w pomiarach z zastosowaniem tego środka kontrastującego tylko w jednym przypadku na 3000 zaobserwowano reakcję alergiczną [22].

Zaproponowana optyczna metoda pomiarowa umożliwiła również pomiar fluorescencji barwnika ICG, którego widma ekstynkcji i emisji leżą w zakresie bliskiej podczerwieni. Technika pomiaru fluorescencji barwnika zakumulowanego w narządach jest bardzo rozpowszechniona w badaniach małych zwierząt doświadczalnych [23-24]. Opublikowane zostały również badania potwierdzające, że istnieje możliwość detekcji promieniowania fluorescencyjnego pochodzącego z dużych struktur tkankowych. Pokazano, iż promieniowanie fluorescencyjne wzbudzone w barwniku krążącym w mózgu ludzkim może być poddane detekcji na powierzchni głowy [25].

Opisany w artykule optyczny system pomiarowy został przetestowany przez autorów w badaniach na fantomach fizycznych imitujących tkankę zarówno w pomiarach reflektancyjnych, jak i w pomiarach fluorescencji barwnika ICG [26-27]. Następnie przeprowadzono badania *in vivo* u osób zdrowych i w grupie chorych z zaburzeniami neurologicznymi. W celu weryfikacji wyników otrzymanych metodą optyczną TOM grupa pacjentów poddana była rutynowemu badaniu klinicznemu metodą scyntygraficzną SPECT. W badaniach SPECT wykorzystuje się właściwości odpowiednich radiofarmaceutyków (^{99m}Tc -HM-PAO), które po podaniu dożylnym gromadzą się w tkance proporcjonalnie do przepływu krwi, a rejestrowana w sposób tomograficzny radioaktywność jest odzwierciedleniem ukrwienia mózgowia.

Metodyka badań

Badania topografii optycznej mózgu (TOM) przeprowadzono z wykorzystaniem 32-kanałowego systemu do pomiaru rozkładów czasów przelotu fotonów (rys. 1), który umożliwił



Rys. 1 System TOM do obrazowania napływu środka kontrastującego do kory mózgowej (LH – głowica laserowa 784 nm, SW1, SW2 – przełączniki optomechaniczne, PMT+AMP – fotowielczce z przedwzmacniaczami, TCSPC – karty do skorelowanego w czasie zliczania pojedynczych fotonów)

jednoczesne obrazowanie napływu środka kontrastującego do obydwu półkul mózgu.

W opracowanym systemie pomiarowym impulsy światła o długości fali 784 nm generowane są przez laserową głowicę półprzewodnikową z częstotliwością 80 MHz. Zastosowana długości fali leży blisko maksimum widma absorpcyjnego użytego w badaniach barwnika ICG co pozwala na jego detekcję w badanej tkance z dużą czułością. Szerokość połowkowa impulsu laserowego emitowanego przez głowicę wynosi ok. 100 ps. Za pomocą układu optycznego światło jest wprowadzane do światłowodów wejściowych dwóch przełączników optomechanicznych, z których każdy pozwala na sekwencyjne przełączanie światła na dziewięć wyjściowych światłowodów emisyjnych. Światłowody emisyjne umieszczone zostały prostopadle do powierzchni głowy badanej osoby za pomocą odpowiednio skonstruowanej optody pomiarowej. W optodzie tej pomiędzy światłowodami emisyjnymi umieszczono cztery wiązki światłowodowe w odległości 2,5 cm od źródła, służące do transmisji światła reemitowanego z badanej tkanki do układów fotodetekcyjnych. Taka konfiguracja światłowodów emisyjnych oraz detekcyjnych wiązek światłowodowych pozwoliła uzyskać 32 punkty pomiarowe na powierzchni głowy, po 16 na każdej półkuli mózgu. Światło reemitowane dociera do układu 8 fotopowielaczy zasilanych napięciem 900 V. Impulsy elektryczne z fotopowielaczy po wzmocnieniu trafiają do systemu zsynchronizowanego w czasie zliczania pojedynczych fotonów (*Time Correlated Single Photon Counting* – TCSPC) zrealizowanego w formie ośmiu kart PCI umieszczonych w komputerze przemysłowym. Sterowanie pomiarem i akwizycja rozkładów czasów przelotu fotonów zrealizowana została w środowisku LabView (National Instruments, USA). Cały system został zainstalowany w jednej szafie w standardzie 19", co umożliwi łatwe przemieszczanie go w warunkach klinicznych.

Środek kontrastujący ICG był podawany pacjentom poprzez wstrzyknięcie do kaniuli założonej w żyłę łokciowej po uzyskaniu ich pisemnej zgody oraz zgody lekarza prowadzącego na przeprowadzenie tego typu badania. Podawano 5 mg ICG (Pulsion, Niemcy) rozpuszczonych w 3 ml *aqua pro injectione*. Pomiaru dokonano w pozycji leżącej. Wstrzyknięcie kontrastu następowało w postaci „bolusa”, czyli w jak najkrótszym czasie wynoszącym od 1 s do 2 s. Czas trwania badania wynosił około 10 minut, łącznie z przygotowaniem pacjenta do badania. Wieloswiatłowodowa optoda pomiarowa była ręcznie przykładana i utrzymywana na głowie pacjenta. Na całą procedurę pomiarową z zastosowaniem czasowo-rozdzielczej metody optycznej oraz barwnika ICG została wydana uprzednio zgoda odpowiedniej komisji bioetycznej.

Planowane porównywanie wyników badań wykonywanych metodą TOM i techniką SPECT wymuszało wykonywanie obu pomiarów w niewielkich odstępach czasu. Obie techniki wymagają jednak podania środka kontrastującego. W przypadku techniki TOM środkiem tym jest barwnik ICG, natomiast w przypadku badania SPECT wykorzystywany jest radiofarmaceutyk HM-PAO. Ponieważ HM-PAO po podaniu dożylnym ulega gromadzeniu w mózgowiu proporcjonalnie do przepływu krwi i nie ulega redystrybucji, badanie SPECT wykonywane było kilkadziesiąt minut później (około 40 min). Badanie to wykonano z wykorzystaniem dwugłowicowej gamma kamery firmy Elscint. Procedura badania SPECT była zgodna z procedurą obowiązującą w Zakładzie Medycyny Nuklearnej WUM: określenie okna energetycznego dla energii 140 keV, dane zapisywane na matrycy 64 x 64, wprowadzona korekcja pochłaniania techniką Changa, uzyskiwano 64 projekcje, stanowiące podstawę do rekonstrukcji tomograficznej.

Analiza wyników badań metodą TOM przeprowadzona została według metody opracowanej i opublikowanej przez członków zespołu w latach wcześniejszych, w której na pod-

stawie zmian momentów statystycznych rozkładów czasów przelotu fotonów i ich współczynników czułości przeprowadzana jest rekonstrukcja zmiany współczynnika absorpcji [20, 28]. Współczynnik ten zależy od stężenia ICG w badanej tkance, a więc na tej podstawie można wyznaczyć napływ barwnika do tkanki w funkcji głębokości. Ta metoda, ze względu na rozdzielczość czasową i przestrzenną, umożliwia odseparowanie informacji o ukrwieniu powierzchni kory mózgowej od informacji o ukrwieniu skóry i innych struktur wewnątrzmożgowych. Rozpatrywano zmiany trzech momentów statystycznych zarejestrowanych rozkładów czasów przelotu fotonów:

- N_{tot} – moment zerowego rzędu (całkowita liczba fotonów w rozkładzie),
- $\langle t \rangle$ – moment pierwszego rzędu (średni czas przelotu fotonów),
- V – zcentralizowany moment drugiego rzędu (wariancja rozkładu czasów przelotu fotonów).

Z wcześniejszych analiz i doniesień dotyczących teorii momentów statystycznych rozkładu czasu przelotu fotonów można wnosić, że wariancja jest parametrem czułym w większej mierze na zmiany współczynnika absorpcji pojawiające się w głębokich warstwach, podczas gdy sygnał całkowitej liczby fotonów czuły jest na zmiany w warstwach powierzchniowych [12, 28].

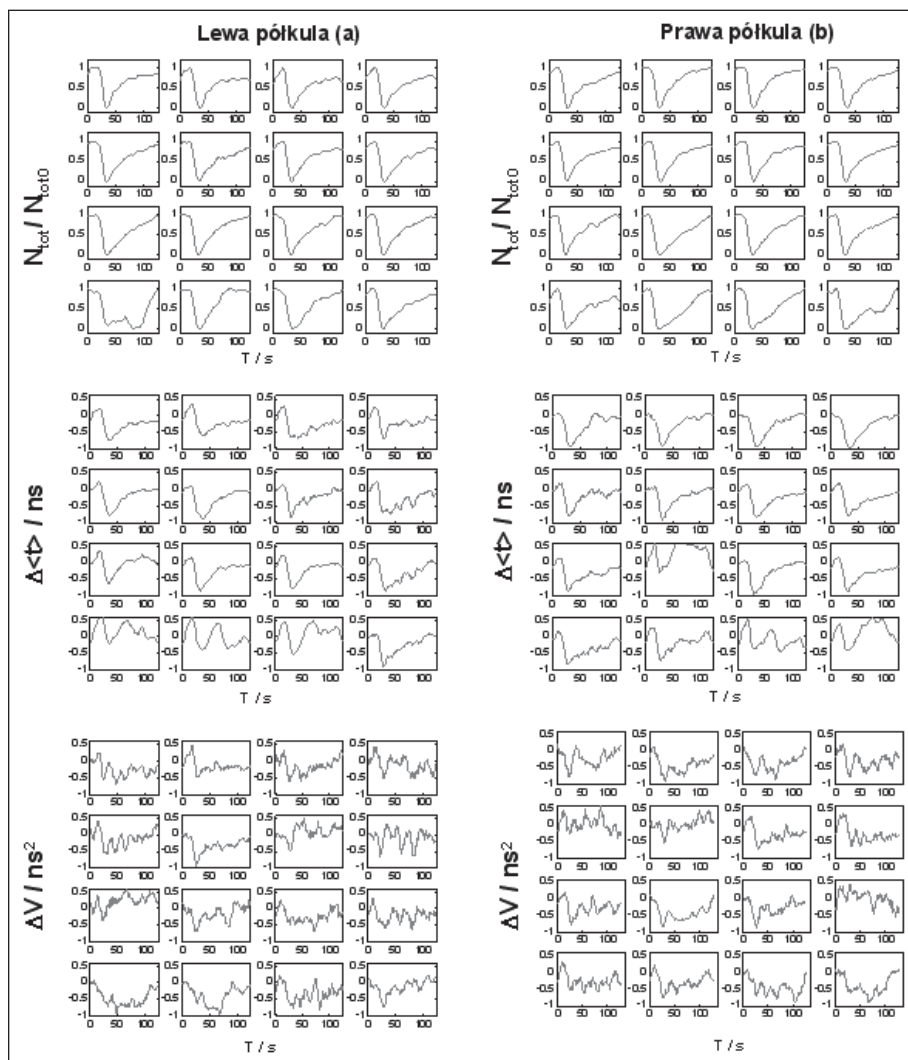
Ocena otrzymanych obrazów tomograficznych SPECT jest oparta na analizie asymetrii rozkładu radioaktywności w wybranych regionach mózgowia oraz na porównaniu radioaktywności w wybranych regionach mózgowia z obszarem referencyjnym – półkulą mózdzku (ocena półilościowa).

Wyniki badań

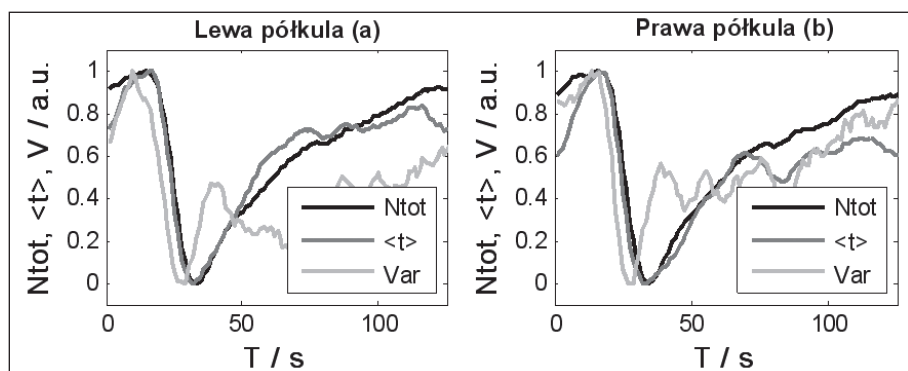
Przeprowadzono badania i analizę wyników uzyskanych metodą optyczną w trakcie pomiarów przy szybkim podawaniu kontrastu ICG z wykorzystaniem 32-kanalowego systemu pomiarowego u 9 chorych z zaburzeniami neurologicznymi. W ramach rutynowych badań chorzy zostali skierowani do Zakładu Medycyny Nuklearnej WUM, w celu przebadania poprawności ukrwienia tkanki mózgowej standardową metodą SPECT. Po otrzymaniu zgody każdego pacjenta i zgody jego lekarza prowadzącego przeprowadzone zostało dodatkowe badanie optyczne TOM.

Na podstawie zmierzonych rozkładów czasów przelotu fotonów wyznaczano momenty statystyczne. Analizie poddawano sygnały zmienności amplitudy, średniego czasu przelotu fotonów oraz wariancji rozkładu czasów przelotu fotonów. Przykładowe wyniki analizy dla jednego z badanych chorych (pacjent P1) przedstawiono na rys. 2, gdzie pokazano sygnały zmian momentów (N_{tot}/N_{tot0} , $\langle t \rangle$ oraz V) w czasie, uzyskane po wstrzyknięciu ($t=0$) środka kontrastującego ICG. Przedstawione na rysunkach panele odzwierciedlają 16 punktów pomiarowych na lewej i prawej półkuli. Środek każdego panelu odpowiada pozycji C3 lub C4 ze standardowego układu rozmieszczenia elektrod EEG 10-20. Odległości pomiędzy punktem emisji i detekcji promieniowania wynoszą 2,5 cm.

Wyniki otrzymane dla 16 punktów pomiarowych całkowitej liczby fotonów w prawej i lewej półkuli były zbliżone. Po około 15 sekundach od dożylnego podania barwnika zaobserwowano spadek sygnałów momentów dla wszystkich par emiter-detektor. Maksymalny spadek sygnału amplitudy wyniósł 27% dla lewej i 26% dla prawej półkuli w stosunku do sygnału zmierzonego przed wstrzyknięciem. W przypadku sygnału średniego czasu przelotu fotonów maksymalne spadki wyniosły odpowiednio 50 ps i 40 ps dla lewej i prawej półkuli. Dla sygnału wariancji, którego stosunek sygnału do szumu jest najmniejszy wśród trzech badanych momentów, spadek sygnału widoczny jest jedynie w kilku odprowadzeniach. Sygnał wariancji jest najbardziej czuły na zmiany zachodzące



Rys. 2 Zmiany całkowitej liczby fotonów N_{tot} , średniego czasu przelotu fotonów $\langle t \rangle$ i wariancji V dla wszystkich par emiter-detektor zaobserwowane po wstrzyknięciu środka kontrastującego ICG w $t=0$ u jednego z badanych chorych (pacjent P1) dla lewej (a) i prawej półkuli (b)



Rys. 3 Czasowe przebiegi zmian momentów rozkładów czasu przelotu fotonów uzyskane poprzez усrednienie sygnałów ze wszystkich odprowadzeń dla lewej (a) i prawej (b) półkuli u pacjenta P1

w warstwach głębokich, czyli odzwierciedla najpełniej napływ środka kontrastującego do kory mózgowej [20].

Porównując ze sobą otrzymane wyniki dla trzech momentów zarejestrowanych rozkładów, można wnioskować, że dla amplitudy i średniego czasu przelotu fotonów obecność spadków sygnałów we wszystkich odprowadzeniach jest spowodowana jednorodną propagacją środka kontrastującego w mikrokrążeniu skórnym. W przypadku wariancji – czyli parametru czułego na zmiany współczynnika absorpcji zachodzą-

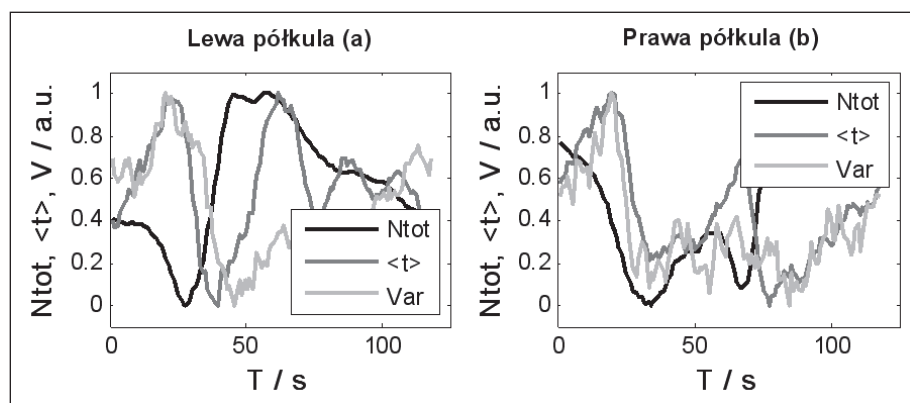
ce w głębi badanej struktury, spadki sygnału widoczne tylko w niektórych odprowadzeniach mogą świadczyć o niejednorodnym ukrwieniu kory mózgowej. Niejednorodność ukrwienia w przypadku tego pacjenta może być uzasadniona, gdyż stwierdzono u niego niewielkiego stopnia problemy w krążeniu mózgowym.

Przeprowadzono także przestrzenne усrednienie sygnałów, co pozwoliło na zwiększenie ich stosunku do szumu. Na rys. 3 pokazano momenty statystyczne усrednione za wszystkich 16 odprowadzeń dla lewej i prawej półkuli. W przebiegach przedstawionych na rys. 3 można wyraźnie zaobserwować, że sygnał wariancji spada wcześniej niż pozostałe momenty, a odpowiedź amplitudy sygnału na podanie kontrastu optycznego jest najbardziej opóźniona w czasie. Można również zaobserwować, że w sygnale wariancji widoczne jest znacznie bardziej dynamiczne wypłukiwanie kontrastu niż w sygnale całkowitej liczby fotonów. W sygnale wariancji widoczny jest szybszy powrót do wartości początkowej po gwałtownym pojawieniu się reakcji na środek kontrastujący.

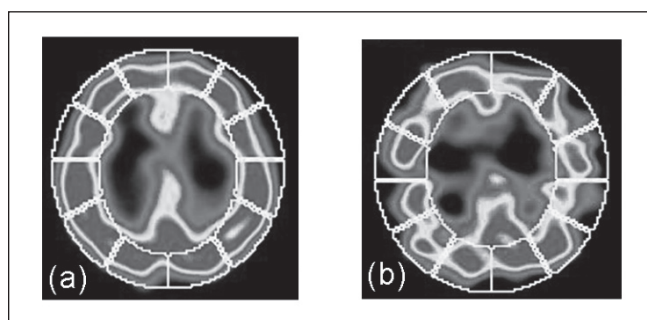
Inny przebieg zmian momentów rozkładów czasów przelotu fotonów zaobserwowano u pacjenta P2 (rys. 4). W tym przypadku sygnały momentów: średniego czasu przelotu fotonów i wariancji są wyraźnie opóźnione, a pierwszy na napływ kontrastu optycznego reaguje sygnał całkowitej liczby zliczonych fotonów. Efekt ten widoczny jest zwłaszcza w lewej półkuli mózgu.

Obrazy uzyskane metodą SPECT u tych samych pacjentów przedstawione zostały na rys. 5. Pokazane przekroje odpowiadają wysokości okolicy punktów C3 – C4 standardowego systemu EEG 10-20, ponad którymi wykonywany był pomiar ukrwienia metodą optyczną. W obrazach SPECT na rys. 5 czerwonym kolorem zaznaczone są miejsca o silnym ukrwieniu i metabolizmie tkanki, natomiast kolor żółty, a w szczególności zielony, oznacza miejsca ukrwione słabiej. W obrazach tych można zaobserwować, że w przypadku pacjenta P1 (rys. 5a) tkanka mózgowa jest jednorodnie i symetrycznie ukrwiona w całym badanym obszarze.

Natomiast w przypadku pacjenta P2 (rys. 5b) można zaobserwować wyraźne obszary o zaburzonej ukrwieniu. Dla pacjenta P1 podobny efekt, choć z mniejszą rozdzielczością przestrzenną zaobserwowano w przypadku badania TOM (rys. 2 i 3). Z kolei niejedrodne ukrwienie zaobserwowane w obrazie SPECT u pacjenta P2 znajduje również odzwierciedlenie w sygnałach zmierzonych metodą optyczną (rys. 4), z których wynika, że napływ środka kontrastującego do głębokich struktur badanej tkanki był zaburzony.



Rys. 4 Czasowe przebiegi zmian momentów rozkładów czasu przelotu fotonów uzyskane poprzez uśrednienie sygnałów ze wszystkich odprowadzeń dla lewej (a) i prawej (b) półkuli mózgu u pacjenta P2



Rys. 5 Perfuzja tkanki mózgowej uzyskana standardową metodą SPECT u pacjenta P1 (a) i pacjenta P2 (b)
Rys. w kolorze na str. 95

Dyskusja i wnioski

Uzyskane przebiegi momentów statystycznych rozkładów czasów przelotu fotonów odzwierciedlają szybki napływ i wypłukiwanie środka kontrastującego, co jest typowe dla tkanki mózgowej, podczas gdy opóźniony napływ ICG i wolniejsze wypłukiwanie charakterystyczne jest dla warstwy zewnątrz-mózgowej [21, 29]. Efekty te spowodowane są tym, że zastosowany barwnik przez jakiś okres czasu akumuluje się w skórze i tkankach zewnątrz mózgowych, natomiast ze względu na nieuszkodzoną dolegliwościami neurologicznymi barierę krew-mózg jest szybko wypłukiwany z kory mózgowej. Widać to wyraźnie w sygnałach wariacji (rys. 2, 3) w postaci nagłego spadku sygnału i jego szybkiego powrotu do poziomu wyjściowego dla pacjenta P1, u którego przebiegi momentów są zbliżone do przebiegów występujących u zdrowych ochotników, w których przeprowadzono to samo badanie. Znajduje to potwierdzenie w badaniach mózgu magnetycznym rezonansem jądrowym, z zastosowaniem związków gadolinu jako środka kontrastującego [29]. W badaniach tego typu widoczny jest wyraźnie wspomniany szybki napływ środka kontrastującego i szybkie jego wypłukiwanie z przestrzeni wewnątrz-mózgowej. Tymczasem w warstwach zewnątrz-mózgowych obserwuje się opóźniony napływ barwnika i powolniejsze jego wypłukiwanie [29]. W przypadku pacjenta P2 napływ barwnika jest zaburzony i na podstawie badania optycznego można wnioskować, że optyczny środek kontrastujący nie dociera równomiernie do całego obszaru kory mózgowej.

Uzyskane w badaniu referencyjnym SPECT obrazy jednorodnej i symetrycznej akumulacji radiofarmaceutyka w korze mózgowej (rys. 4a.) korelują z napływami zarejestrowanymi w postaci zmian momentów statystycznych rozkładów czasów przelotu fotonów, gdzie we wszystkich odprowadzeniach oraz w sygnałach uśrednionych zaobserwowano spadek sygnału.

W przypadku pacjenta P2 obraz SPECT potwierdza niejednorodne ukrwienie mózgowia z widocznymi obszarami niedokrwiennymi (rys. 4b) i koreluje on z sygnałami zarejestrowanymi metodą optyczną. Podobnie zgodne wyniki otrzymano dla pozostałych przebadanych pacjentów ze stwierdzonymi klinicznie niewielkimi dolegliwościami neurologicznymi. U większości z nich zaburzony sygnał napływu środka kontrastującego do kory mózgowej objawiający się jako spadek sygnału wariacji rozkładów czasów przelotu fotonów korelował z zaburzeniem ukrwienia mózgu oszacowanego referencyjną metodą scyntygraficzną.

Najbardziej interesujący sygnał wariacji, który odzwierciedla zmiany optyczne występujące w głębokich warstwach badanej tkanki, jest jednak trudny do zarejestrowania z zadowalającym poziomem sygnału do szumu. Według teoretycznych rozważań sygnał wariacji może być poddany skutecznej analizie wówczas, gdy liczba fotonów przypadająca na pojedynczy analizowany rozkład wynosi około 2 milionów zliczeń na sekundę. W przypadku akwizycji sygnałów z 16 punktów dla każdej półkuli głowy, krótki czas akumulacji pojedynczego rozkładu czasu przelotu fotonów praktycznie uniemożliwia osiągnięcie takiego poziomu zliczeń fotonów na sekundę. Dla uzyskania wspomnianego poziomu należałoby dokonać modyfikacji układu, polegającej głównie na zmniejszeniu liczby kanałów pomiarowych lub zwiększenia mocy zastosowanego źródła promieniowania laserowego. Pierwsza modyfikacja jest oczywiście możliwa, choć ograniczy ona możliwości obrazowania, natomiast drugie rozwiązanie jest ryzykowne, gdyż mogłoby spowodować przekroczenie dozwolonej normy gęstości mocy promieniowania używanego w badaniach nieinwazyjnych.

Zaprezentowane wyniki wskazują, że analiza szybkości napływu i klirensu optycznego środka kontrastującego z badanego kompartmentu tkanki powinna uwzględniać jej niejednorodność. Możliwość oceny zmian współczynnika absorpcji selektywnie dla tkanki mózgowej pozwoli na ocenę jej ukrwienia w oparciu o szybkość napływu ICG do mózgu [30]. Taka analiza tworzy ciekawą perspektywę zastosowania techniki pomiaru rozkładu czasów przelotu fotonów dla przyłóżkowej oceny stanu tkanki mózgowej w takich schorzeniach, jak udar mózgu czy stany niedokrwienne wynikające z miażdżycy naczyń szynych. ■

Podziękowanie

Praca została wykonana w ramach projektu badawczego 3T11E01530 finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Literatura

1. G. Schlaug i in.: *The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI*, Neurology, vol. 53(7), 1999, s. 1528-1537.
2. M. König: *Brain perfusion CT in acute stroke: current status.*, Eur J Radiol, vol. 45, 2003, s. 11-22.
3. W. Staszewicz i in.: *Zapobieganie powikłaniom neurologicznym w czasie operacji tętnic szynych*, Terapia, vol. 9, 1998, s. 26-28.
4. I. Goethals i in.: *Brain perfusion SPECT in impulsivity-related personality disorders*, Behav Brain Res, vol. 157(1), 2005, s. 187-192.

5. F.F. Jobsis: *Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters*, Science, vol. 198(4323), 1977, s. 1264-1267.
6. G. Litscher, G. Schwarz: *Transcranial cerebral oximetry – is it clinically useless at this moment to interpret absolute values obtained by the INVOS 3100 cerebral oximeter?*, Biomed Tech (Berl), vol. 42(4), 1997, s. 74-77.
7. A. Liebert, M. Kacprzak, R. Maniewski: *Time-resolved reflectometry and spectroscopy for assessment of brain perfusion and oxygenation*, Biocybernetics and Biomedical Engineering, vol. 27(1/2), 2007, s. 217-225.
8. R. Maniewski i in.: *Selected applications of near infrared optical methods in medical diagnosis*, Opto-Electronics Review, vol. 12(3), 2004, s. 255-262.
9. J. Dobrogowska-Kunicka i in.: *Monitoring of cerebral oxygenation during circulatory arrest in patients undergoing cardiac surgery with the use of near infrared spectroscopy*, European Journal of Neurology, vol. 5(26), 1998.
10. E. Szufladowicz i in.: *Near-infrared spectroscopy in evaluation of cerebral oxygenation during vasovagal syncope*, Physiol Meas, vol. 25(4), 2004, s. 823-836.
11. J. Steinbrink i in.: *Determining changes in NIR absorption using a layered model of the human head*, Physics In Medicine and Biology, vol. 46(3), 2001, s. 879-896.
12. M. Kacprzak i in.: *Time-Resolved Optical Imager for Assessment of Cerebral Oxygenation*, J Biomed Opt, vol. 12, 2007, s. 034019(1-14).
13. M. Stern: *In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering*, Nature, vol. 254, 1975, s. 56-58.
14. M. Stern i in.: *Continuous measurement of tissue blood flow by laser Doppler spectroscopy*, Am. J. Physiol., vol. 232, 1977, s. F441-H448.
15. D.A. Goff i in.: *Noninvasive cerebral perfusion imaging in high-risk neonates*, Semin Perinatol, vol. 34(1), 2010, s. 46-56.
16. M.N. Kim i in.: *Noninvasive measurement of cerebral blood flow and blood oxygenation using near-infrared and diffuse correlation spectroscopies in critically brain-injured adults*, Neurocrit Care, vol. 12(2), 2010, s. 173-180.
17. E.M. Buckley i in.: *Cerebral hemodynamics in preterm infants during positional intervention measured with diffuse correlation spectroscopy and transcranial Doppler ultrasound*, Opt Express, vol. 17(15), 2009, s. 12571-12581.
18. T. Durduran i in.: *Transcranial optical monitoring of cerebrovascular hemodynamics in acute stroke patients*, Opt Express, vol. 17(5), 2009, s. 3884-3902.
19. M.L. Landsman i in.: *Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green*, J Appl Physiol, vol. 40(4), 1976, s. 575-583.
20. A. Liebert i in.: *Bed-side assessment of cerebral perfusion in stroke patients based on optical monitoring of a dye bolus by time-resolved diffuse reflectance*, Neuroimage, vol. 24(2), 2005, s. 426-435.
21. A. Liebert i in.: *Time-resolved multidistance near-infrared spectroscopy of the adult head: intracerebral and extracerebral absorption changes from moments of distribution of times of flight of photons*, Appl Opt, vol. 43(15), 2004, s. 3037-3047.
22. M. Hope-Ross i in.: *Adverse reactions due to indocyanine green*, Ophthalmology, vol. 101(3), 1994, s. 529-533.
23. A. Becker i in.: *Receptor-targeted optical imaging of tumors with near-infrared fluorescent ligands*, Nat Biotechnol, vol. 19(4), 2001, s. 327-331.
24. V. Ntziachristos i in.: *Fluorescence molecular tomography resolves protease activity in vivo*, Nat Med, vol. 8(7), 2002, s. 757-760.
25. A. Liebert i in.: *Non-invasive detection of fluorescence from exogenous chromophores in the adult human brain*, Neuroimage, vol. 31(2), 2006, s. 600-608.
26. M. Kacprzak i in.: *Time-resolved imaging of fluorescent inclusions in optically turbid medium – phantom study*, Opto-Electronics Review, vol. 18(1), 2010, s. 37-47.
27. D. Milej i in.: *Advantages of fluorescence over diffuse reflectance measurements tested in phantom experiments with dynamic inflow of ICG*, Opto-Electronics Review, vol. 18(2), 2010.
28. A. Liebert i in.: *Time-resolved multidistance near-infrared spectroscopy of the adult head: intracerebral and extracerebral absorption changes from moments of distribution of times of flight of photons*, Applied Optics, vol. 43(15), 2004, s. 3037-3047.
29. M. Kohl-Bareis i in.: *Noninvasive monitoring of cerebral blood flow by a dye bolus method: separation of brain from skin and skull signals*, J Biomed Opt, vol. 7(3), 2002, s. 464-470.
30. W.M. Kuebler i in.: *Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy and indocyanine green*, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, vol. 18, 1998, s. 445-456.

otrzymano / received: 15.04.2010 r.
zaakceptowano / accepted: 12.05.2010 r.