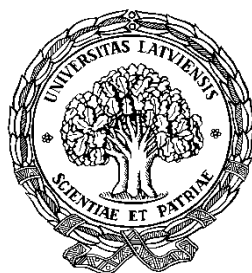


LATVIJAS UNIVERSITĀTE



Ilona Kuzmina
Promocijas darba kopsavilkums

**Kontakta un bezkontakta difūzās refleksijas
spektrometrija ādas patoloģiju novērtējumam**

Doktora zinātniskā grāda iegūšanai fizikā
Apakšnozare: medicīniskā fizika

Rīga, 2011

Promocijas darbs izstrādāts

Latvijas Universitātes Atomfizikas un spektroskopijas institūtā laika posmā no 2005. gada līdz 2011. gadam.

Darba raksturs: zinātnisko rakstu kopa

Darba zinātniskais vadītājs: prof. *Dr. habil. phys.* Jānis Spīgulis

Darba recenzenti:

(Vārds, uzvārds; zinātniskais grāds; zinātniskās iestādes nosaukums; akadēmiskais amats)

(Vārds, uzvārds; zinātniskais grāds; zinātniskās iestādes nosaukums; akadēmiskais amats)

(Vārds, uzvārds; zinātniskais grāds; zinātniskās iestādes nosaukums; akadēmiskais amats)

Promocijas padomes priekšsēdētājs Prof. *Dr. habil. phys.* R.Ferbers.

Darba aizstāvēšana notiks 2011.gada plkst.

LU Cietvielu fizikas institūta konferenču zālē, Ķengaraga ielā 8

Ar promocijas darba kopsavilkumu var iepazīties LU Bibliotēkā (Kalpaka bulv. 4), Latvijas Akadēmiskajā bibliotēkā (Rūpniecības ielā 10) un LU Fizikas un matemātikas fakultātē (Zeļļu ielā 8), F210 telpā.

Satura rādītājs

Anotācija.....	4
Galvenie apzīmējumi.....	4
Ievads.....	5
1. Teorētisks apskats	7
1.1. Āda un ādas patoloģijas	7
1.2. Āda asinsvadu patoloģiju diagnostika un ārstēšana	15
1.3. Ādas optiskās īpašības	17
1.4. Difūzās refleksijas kontakta un bezkontakta mērījumi	21
1.5. Ādas krāsas analīze	25
1.6. Maketi un <i>in vitro</i> mērījumi	27
2. Mērījumu un datu apstrādes metodika.....	29
2.1. Instrumentu saraksts	29
2.2. Ādas patoloģiju lokālās difūzās refleksijas mērījumi	31
2.3. Ādas patoloģiju multispektrālā attēlošana.....	33
2.4. Klīniskie <i>in vivo</i> mērījumi	35
2.5. <i>In vitro</i> mērījumi	36
3. Rezultāti	37
3.1. <i>In vitro</i> mērījumu rezultāti	37
3.2. Asinsvadu patoloģiju fototerapijas monitorings	39
3.3. Ādas patoloģiju bezkontakta diagnostika	44
4. Kopsavilkums	47
5. Aizstāvēšanai izvirzītas tēzes	49
5.1. Promocijas darba publikāciju saraksts	50
5.2. Ziņojumi starptautiskās konferencēs (tēzes)	51
Citētā literatūra	52
Terminus skaidrojošā vārdnīca	56
Pateicības	57

Anotācija

Darbā veikti ādas asinsvadu un pigmentētu veidojumu pētījumi ar kontakta un bezkontakta difūzās atstarošanas metodēm. Izstrādāta metodika un piedāvāti kritēriji ādas asinsvadu veidojumu fototerapijas monitoringam un ādas pigmentēto patoloģiju (t.sk. melanomu) neinvazīvai optiskai diagnostikai. Salīdzināta un novērtēta kontakta un bezkontakta pieeju efektivitāte.

Atslēgvārdi: ādas asinsvadu un pigmentētie veidojumi, *in vivo* difūzās refleksijas spektrometrija, ādas multispektrālā attēlošana.

Abstract

Studies of vascular and pigmented skin malformations by contact and contactless diffuse reflectance methods have been performed in this work. Methodology has been developed and criteria proposed for phototherapy monitoring of skin vascular malformations and for noninvasive optical diagnostics of pigmented skin lesions (including melanomas) The efficiencies of contact and contactless approaches have been compared.

Keywords: skin vascular and pigmented lesions, *in vivo* diffuse reflectance spectrometry, skin multispectral imaging.

Galvenie apzīmējumi

DRS – difūzās refleksijas spektrometrija

DR – difūzā refleksija

Hb – hemoglobīns

IL – intralipīds

IPL – intensīvi pulsējošā gaisma

IS – infrasarkanais

MSA – multispektrālā attēlošana

OD – optiskais blīvums (optical density)

UV – ultravioletais

Ievads

Ādas patoloģiju savlaicīga diagnostika un novēršana ir aktuāls mūsdienu medicīnas uzdevums. Daudzās valstīs, īpaši Ziemeļeiropā, joprojām pieaug saslimstība ar ādas vēzi. Ādas melanoma ir visbīstamākais (bieži ar letālu iznākumu) ādas vēža paveids. Melnomas agrīna diagnostika ir ļoti nozīmīga, jo tai augot dziļāk ādā, caur asinsvadu un limfvadu sistēmu ātri veidojas metastāzes, tādā veidā izplatot vēža šūnas pa visu ķermeni. Ir arī daudzas mazāk bīstamas ādas patoloģijas, kuras tomēr rada diskomfortu vai kosmētiskus defektus, bet kuru diagnostikai un ārstēšanai izmantotās metodikas nereti ir neatbilstošas mūsdienu tehnoloģiju līmenim.

Modernās diagnostikas iekārtas ir tendētas uz neinvazīvu *in vivo* diagnostiku, izmantojot optiskās metodes, kas ļauj analizēt ādas veidojumus, tajos neiejaucoties un neietekmējot to struktūru. Šādas metodes ir ērtas un pacientiem draudzīgas. Pašlaik komerciāli ir pieejamas tikai dažas iekārtas ādas patoloģiju neinvazīvai diagnostikai, bet tām joprojām ir nepilnības, kas var maldināt nepieredzējušo ārstu, piemēram, uzrādot ļaundabīgumu, kur tas patiesībā nav. Šīs ierīces dermatologi izmanto tikai papildus diagnostikai, bet praksē visbiežāk balstās uz savu pieredzi, kā diagnostikas „zelta standartu” izmantojot biopsiju (ādas parauga izkniebšanu) ar tai sekojošu ilgstošu histoloģisko izmeklēšanu.

Ādas labdabīgo asinsvadu un pigmentēto veidojumu ārstēšana mūsdienās klīnikās notiek ar lāzera starojumu vai intensīvi pulsējošu gaismu (IPL), izmantojot selektīvās termolīzes metodi. Pigmentēti veidojumi (dzimumzīmes, pigmentu plankumi) tiek ārstēti, veicot vienreizēju apstrādi ar lāzeru, pēc kuras veidojums pilnīgi vai gandrīz izzūd. Asinsvadu veidojumu (portvīna traipu, hemangiomu, teleangiektāziju) efektīvai ārstēšanai bieži nepieciešamas vairākas procedūras. Ādas reakcija uz šādām procedūrām ir ļoti individuāla; terapija var radīt arī nevēlamus blakus efektus, piemēram, zilumu veidošanos. Terapijas efektu dermatologi novērtē pēc dažiem vispāratzītiem kritērijiem, bet lielākā nozīme ir ārsta praktiskajai pieredzei. Šajā jomā joprojām trūkst objektīva kvantitatīva ārstēšanas novērtējuma, ko varētu sniegt, izmantojot optiskās neinvazīvās metodes.

LU Atomfizikas un spektroskopijas institūtā kopš 2005. gada tika attīstīta un aprobēta ādas kontakta difūzās refleksijas metode un veikti klīniskie *in vivo* mērījumi. Pirmie izpētes objekti bija dažāda veida dzimumzīmes. Vēlāk tika veikti asinsvadu veidojumu un fototerapijas efektivitātes klīniskie pētījumi, kā arī ādas želejveida maketu *in vitro* pētījumi ar mērķi novērtēt hemoglobīna koncentrāciju asinsvadu veidojumos, salīdzinot rezultātus ar *in vivo* pētījumiem. 2010. – 2011. gadā trijās Rīgas klīnikās (Latvijas onkoloģijas centrā, Veselības centrā 4 un Lāzerplastikas klīnikā) veikti pirmie sistemātiskie ādas melanomu, labdabīgu pigmentētu un asinsvadu veidojumu klīniskie pētījumi ar bezkontakta multispektrālās attēlošanas metodi. Pētījuma laikā tika apsekoti vairāk nekā 200 pacienti ar vairāk kā 300 labdabīgiem un ļaundabīgiem ādas veidojumiem. Iegūtā spektrālo attēlu datubāze tika izmantota ticamu diagnostisko parametru iegūšanai un korelāciju analīzei.

Darba mērķis: Mūsdienīgu optisko tehnoloģiju pilnveidošana un klīniska aprobācija ādas patoloģiju neinvazīvam novērtējumam.

Darba uzdevumi:

1. Pilnveidot metodikas un mērierīces ādas patoloģiju kvantitatīvam novērtējumam, kas balstīts uz kontakta un bezkontakta ceļā iegūtu difūzās refleksijas spektru analīzi.
2. Veikt ādas asinsvadu patoloģiju difūzās refleksijas spektru klīniskos mērījumus pirms un pēc fototerapijas, piedāvāt fototerapijas efektivitātes kritērijus ādas atvēršanās procesā.
3. Uzņemt ādas asinsvadu un pigmentēto patoloģiju multispektrālos attēlus ar sekojošu melanīna un hemoglobīna koncentrāciju korelāciju analīzi.
4. Sniegt rekomendācijas par kontakta un bezkontakta difūzās refleksijas spektrometrijas klīniskās pielietošanas iespējām ādas fototerapijas monitoringam un atsevišķu patoloģiju (t. sk. melanomu) identificēšanai.

Galvenie rezultāti, to novitāte un izmantošanas iespējas.

- Pilnveidotas eksperimentālās metodikas ādas patoloģiju neinvazīvam optiskam novērtējumam ar optisko šķiedru kontaktzondēm un ar multispektrālās attēlošanas kameru;
- Veikta *in vivo* kontakta un bezkontakta difūzās atstarošanas spektru mērījumu sērija ādas asinsvadu veidojumiem (portvīna traipiem, hemangiomām, teleangiektāzijām) pirms un pēc fototerapijas, kā rezultātā piedāvātas divas jaunas metodikas fototerapijas efektivitātes kvantitatīvam monitoringam – pēc krāsu parametra kritērija ($a^*=2$) un pēc optiskā blīvuma spektrālajām atšķirībām 500-600nm diapazonā;
- Veikta *in vivo* ādas pigmentētu un asinsvadu veidojumu bezkontakta multispektrālo attēlu mērījumu sērija, kā rezultātā piedāvāta jauna metodika ādas patoloģiju (t.sk. melanomas) selektīvai grupēšanai hromoforu korelāciju grafikos;
- Nodemonstrēts piedāvāto metodiku klīniskais potenciāls ieviešanai dermatoloģijas un kosmetoloģijas ikdienas praksē.

Zinātnisko novitāti apliecina 5 publikācijas izdevumos, kas citēti starptautiskās datu bāzēs (2 ISI un 3 SCOPUS), kā arī 3 cita veida publikācijas un prezentācijas 10 starptautiskās konferencēs.

Promocijas darba kopsavilkuma **1.daļā** sniegts pārskats par ādas veidojumiem un pētījumu metodikām, **2.daļā** aprakstītas veikto mērījumu un datu apstrādes metodikas, **3.daļā** prezentēti galvenie rezultāti, **4.daļā** veikta rezultātu analīze un piedāvāta to interpretācija, **5.daļā** formulētas aizstāvēšanai izvirzītas tēzes, sniegta aizstāvamo publikāciju kopa un uzskaitīti ziņojumi konferencēs. Noslēgumā dotas atsauces uz izmantoto literatūru un specifisko terminu skaidrojumi. Kopsavilkuma apjoms ir **57 lappuses** ar **28 ilustrācijām** un **4 tabulām**, citēti **54 literatūras avoti**.

1. Teorētiskais apskats

1.1. Āda un ādas patoloģijas.

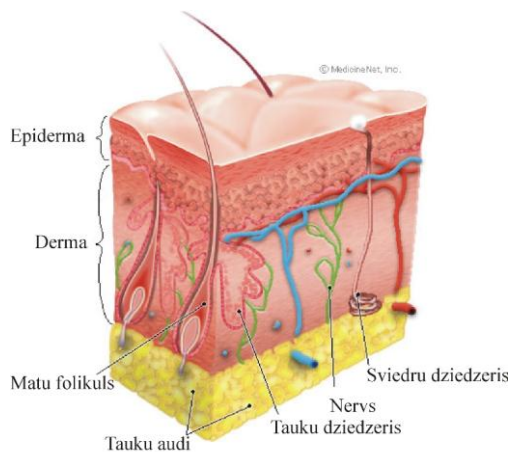
Cilvēka ādu iedala trīs pamatslāņos: epiderma (virsāda), derma (āda), hipoderma (zemāda) (1.att. (a)).

Epiderma ir ārējais ādas slānis, kura biezums mainās atkarībā no atrašanās vietas: no 0,05mm (uz acs plakstiņiem) līdz 1,5mm (uz plaukstām un pēdām) [1]. Tas pamatā sastāv no šūnām, kuras sauc par keratinocītiem. Šajā slānī var atrast arī Langerhansa šūnas un melanocītus. Epidermu veido piecas kārtas: raga slānis (*stratum corneum*), spīdošais slānis (*stratum ligidum*), graudains slānis (*stratum granulosum*), dzeloņainais slānis (*stratum spinosum*), bazālais slānis (*stratum basale*).

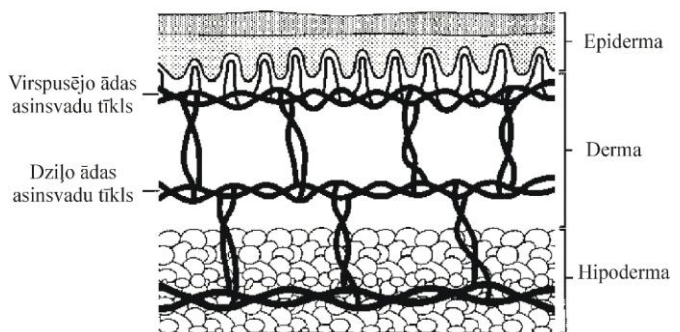
Derma sastāv no saistaudiem, tās biezums ir 0,5-5mm. Dermai izšķir divus slāņus, kas pakāpeniski pāriet viens otrā:

1. Kārpiņu slānis (*stratum papillare*) atrodas tieši zem epidermas. To veido irdenie nenoformētie saistaudi, kur ir daudz šūnu un asins kapilāru. Kārpiņu daudzums un lielums dažādās vietās atšķiras. Plaukstu un pēdu ādā kārpiņu ir daudz, tās ir garas (līdz 0,2mm). Sejas ādā kārpiņu slānis ir vāji izteikts.
2. Tīklainais (retikulārais) slānis (*stratum reticulare*) sastāv no blīviem nenoformētiem saistaudiem. Šajā slānī ir resnas kolagēna šķiedras (5-10µm), kas savienojas šķiedru saišķos (līdz pat 100µm). Lielākā daļa šo šķiedru iet paralēli virsmai un slīpi, tās ir saistītas ar zemādu. Parasti to orientācija seko lielāka sprieguma līnijām ādā (Kraislera līnijām – *Kraissler lines*). Tīklainajā slānī ir matu saknes, sviedru un tauku dziedzeri [1].

Hipoderma (*tela subcutanea*) – sastāv no saistaudiem un taukšūnām [1]. Tūkšūnas satur lipīdus, un to diametrs var sasniegt līdz 100µm [2].



(a)



(b)

1. att. Ādas uzbūve (a) un asinsvadu sistēma (b) [3,4].

Ādas asinsvadu sistēmas pamatfunkcijas ir epidermas barošana un ķermeņa termoregulācija. Uz dermas un hipodermas robežas atrodas *dziļais ādas arteriālo asinsvadu tīkls* (1.att (b)). No šī tīkla artērijas iet cauri dermai uz robežas ar kārpiņu

slāni tās sadalās arteriolās, kas veido *virspusējo ādas arteriālo asinsvadu tīklu*, kurš novietots paralēli ādas virsmai. No tā atiet zariņi, kas veido kapilāro tīklu (kapilārās cilpas) kārpīņu slānī. Pēc kapilāriem sākas postkapilārās vēnulas (kapilārā savācējsistēma), kas ieplūst virspusējā un tālāk dziļajā vēnulu tīklā. Ādas limfvadi arī veido virspusējo un dziļo tīklu [1].

Ādas pigmentētus veidojumus var iedalīt atkarībā no pigmenta izvietojuma ādā. *Epidermālie pigmentētie veidojumi* ietver labdabīgos melanocītiskos veidojumus: lentigo solaris, plankumaino lentigo nēvusu (nevus spilus), „kafija ar pienu” plankumus (cafe-au-lait), seborejiskās keratozes, labdabīgs robežnēvus. *Epidermāli-dermālie pigmentētie veidojumi* ar epidermālām un dermālām komponentēm ietver jauktu (*compound*) nēvusu, Bekera nēvusu, melasmu, pēciekaisuma hiperpigmentāciju. *Dermālie pigmentētiem veidojumi* zils nēvus, Ota un Ito nēvusi, nevmelanocītiskie nēvusi (iegūtie un iedzimtie) [5].

Melanocītu nēvusi (dzimumzīmes) ir labdabīgi ādas jaunveidojumi, kas veidoti un sastāv no melanocītu atvasinātām nēvus šūnām (nemocītiem). Nēvusi parasti tiek klasificēti, balstoties gan uz klīniskiem, gan histopatoloģiskiem, gan dermoskopiskiem kritērijiem. Sākotnēji tie tiek klasificēti kā iegūti vai iedzimti, kas tālāk tiek iedalīti apakšgrupās – robežnēvusi, kombinētie un dermālie nēvusi, balstoties uz melanocītu lokalizāciju epidermā, dermā vai abās. Nēvusi tiek uzskatīti par attīstības malformācijām (nepareizas attīstības rezultātu) [6].

Melanocītu nēvusi radušies no šūnām, sauktām par melanoblastiem, kas embriogēnēzes laikā migrē no nervu kores uz epidermu un ir melanocītu priekšteči. Nēvusi ir nedaudz pārveidotu melanocītu jeb „nēvus šūnu” proliferācijas sekas epidermā, kā rezultātā izveidojas *robežnēvus*. Pēc tam šādas šūnas ieceļo dermā, izveidojot *kombinēto nēvusu* un galu galā *dermālo nēvusu*, kad epidermā vairs nav atlikušas nēvus šūnas un tās ir tikai dermas slānī. Tādējādi melanocītu nēvusi pakļauti attīstībai: robežnēvus → kombinētais nēvus → dermālais nēvus.

Tā kā melanocītu nēvusu šūnu spējas veidot melanīnu ir vislielākās tad, kad tās ir lokalizētas uz epidermas–dermas robežas (intraepidermāli) un tālāk šūnām iespējoties dermā, tās zaudē savas melanizācijas spējas, attiecīgi mazāka ir pigmentācijas intensitāte, palielinoties nēvusu šūnu proporcijai dermā. Tādēļ dermālie nevmelanocītu nēvusi gandrīz vienmēr ir bez pigmenta. Attiecībā uz šo nēvusu attīstības gaitas īpatnību, klīniski melanocītu nēvusu izskats var tikt raksturots sekojoši: robežnēvusi ir plakani un tumši, kombinētie nēvusi ir ar pacēlumu un tumši, dermālie nēvusi ir ar pacēlumu un gaiši.

Nevmelanocītu nēvusi tiek klasificēti saskaņā ar to attīstības stadiju un tādējādi saskaņā ar nēvus šūnu grupu lokalizāciju kādā no attiecīgajiem ādas slāņiem (2.att.).

1. *Robežnēvus* – nēvus šūnu sakopojums rodas uz epidermas–dermas robežas, epidermas pusē uz bazālās membrānas; būtībā tie ir intraepidermālie nēvusi.
2. *Kombinētais nēvus* – nēvus šūnas ieceļo dermas kārpīņu slānī (papillās), un nēvus šūnu sakopojumi atrodas gan intraepidermāli, gan dermāli.

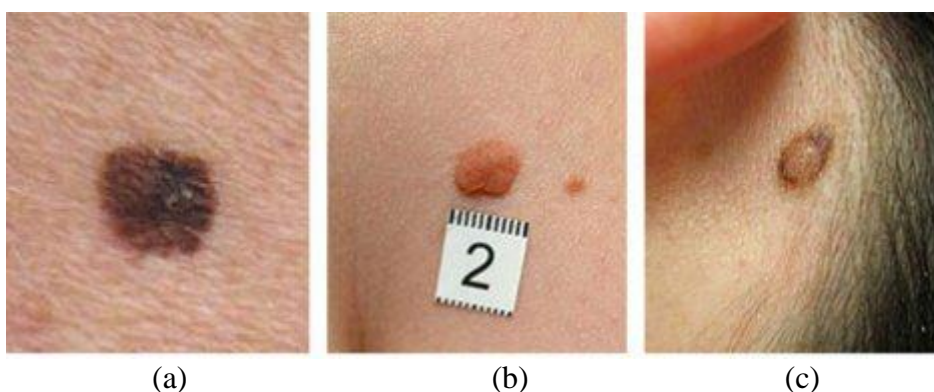
3. *Dermālais nēvus* – atspoguļo nēvusu pēdējo attīstības stadiju. Nēvus šūnu ieceļošana dermā ir beigusies, un nēvus aug un paliek tikai intradermāli; šūnu sakopojums atrodas dermā. Ar vecuma pieaugumu notiek pakāpeniska fibroze.

Melanocītu nēvusi ir iegūti, mazi, parasti 2–6 mm diametrā (<1 cm), labi norobežoti, apaļi vai ovāli veidojumi makulas, papulas vai mezgliņa veidā. Tās parādās vienmērīgi sakārtotas un kopumā simetriskas. Lai arī daži nēvusi izskatās nedaudz asimetriski, robežas parasti ir regulāras un labi noteiktas.

Robežnēvus ir makulas veida bojājums. Tiem raksturīga vienmērīga, vidēji līdz tumši brūna, reizēm pat melna krāsa.

Kombinētajiem nēvusiem vērojams dažādas pakāpes pacēlums – papulas vai neliela mezgliņa veidā un parasti nedaudz gaišāki brūns krāsojums nekā robežnēvusiem, krāsa var kļūt raibi brūna sakarā ar pārveidošanos par dermālu nēvusu. Iespējama kupolveidīga, gluda vai bruģakmeņa tipa, papillomatoza virsma. Konsistence – stingra, cieta vai mīksta.

Dermālie nēvusi jeb intradermālie nēvusi vairāk pacelti virs ādas virsmas – papulas vai mezgliņi, gaiši brūnas vai pat ādas krāsas nēvusi salīdzinājumā ar kombinētajiem nēvusiem. Iespējams, apaļa vai kupolveidīga forma, var būt papillomatoza virsma.



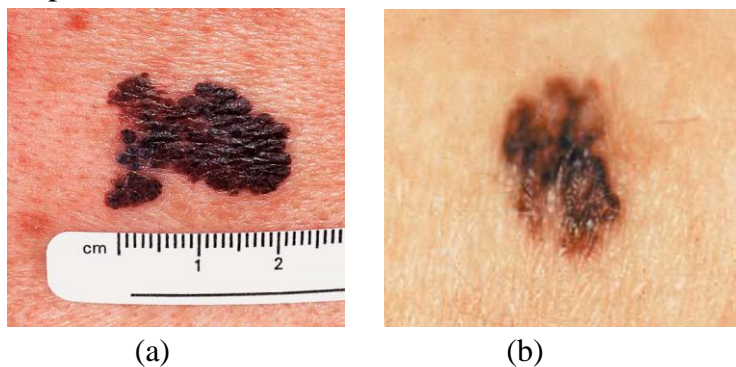
2.att. Iegūti melanocītu nēvusi: (a) robežnēvus, (b) intradermāls nēvus, (c) kombinētais nēvus [7].

Visiem trim nēvusu tipiem ir ievērojama klīniska līdzība un sakritība. Daudziem nēvusiem var būt mati, kas ir raupji un tumši salīdzinājumā ar matiem, kas vērojami apkārtējā ādā. Nēvusi, kas vērojami uz plaukstām un pēdām, parasti ir makulas veida vai tikai nedaudz pacelti virs ādas; tiem ir regulāras, labi noteiktas robežas un vienmērīgi brūns krāsojums. Nagu bedrītēs melanocītu nēvusi redzami kā vienmērīgi pigmentētas brūnas līdz tumši brūnas, gareniskas strīpas (*melanonychia striata*) ar regulārām un noteiktām malām.

Svarīgs aspekts ir melanocītu nēvusu saistība ar melanomas attīstības risku. Nozīmīga melanomas pacientu daļa atzīmē, ka melanomas attīstības vietā ilgi pirms tam pastāvējusi dzimumzīme. Tādējādi uzskata, ka zināma daļa no melanomām attīstās no nēvusa prekursora. Arī palielināts melanocītu nēvusu skaits norāda uz palielinātu melanomas risku [6].

Melanoma ir ļaundabīgs ādas audzējs ar vislielāko nāves gadījumu skaitu, salīdzinot ar citām ādas slimībām (3(a).att). Tā var attīstīties no melanocītiem ādā vai nēvusā. Melanomas attīstība sākas epidermā un to diagnosticēt klīniski vai histoloģiski ir sarežģīti, līdz tā sasniedz noteiktu izmēru ($\geq 6\text{mm}$). Melanomas prekursors bieži vien ir displastisks nēvus jeb atipisko molu sindroms ar neregulāri izvietotiem melanocītiem un palielinātiem šūnu kodolu izmēriem (3(b).att.). Klīniskajā praksē melanomas diagnostikai (īpaši audzēja sākuma stadijā) lieto **ABCD** (**A**symmetry – asimetrija: melanomu grūti sadalīt divās simetriskās daļās, **B**order – robeža: melanomu robežas ir neregulāras, **C**olor – krāsa: melanomas parasti ir daudzkrāsainas ar melnu, brūnu, zilu, retāk sarkanu toni, **D**iameter – diametrs: melanomu diametrs parasti ir lielāks par 6mm) kritērijus [8]. Ādas izmeklēšanai ārsti parasti izmanto sekojošu aprīkojumu:

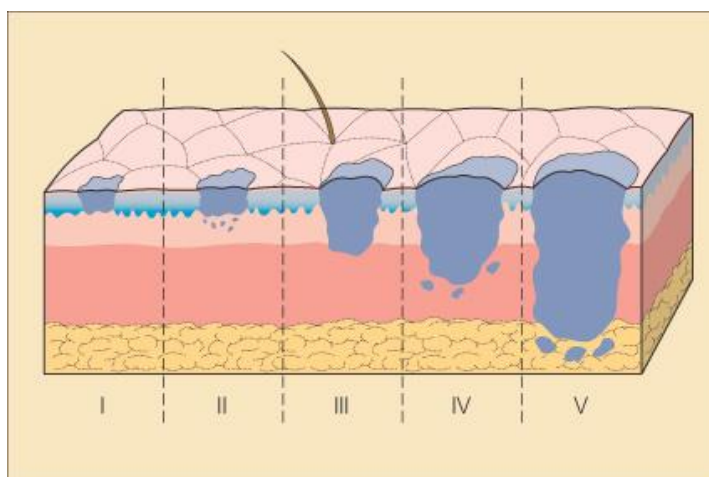
- 1) izmeklēšanas galdu (parasti tādu, kur var pacientu noguldīt),
- 2) spilgtas gaismas avotu,
- 3) palielinošas lēcas (2-4x),
- 4) dermatoskopu.



3.att. Melanoma (a) un displastisks nēvus (b) [8].

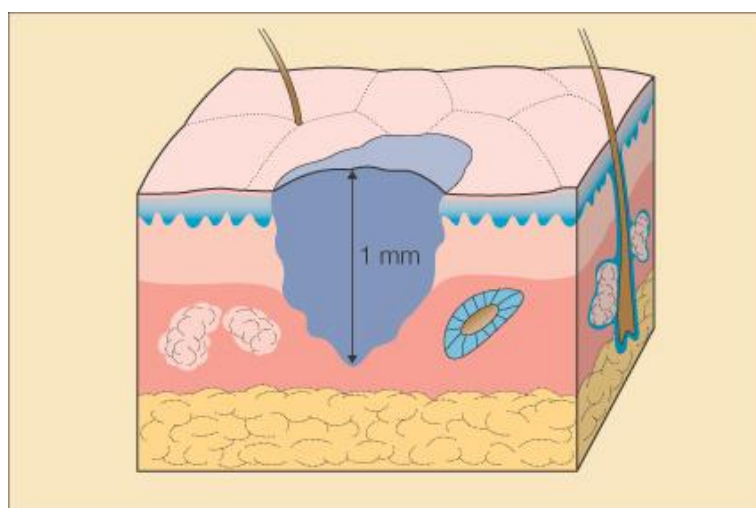
Ādas melanomas fizikālais tilpums ir tieši saistīts ar varbūtību veidoties metastāzēm. *Klarka klasifikācijas metode* izmanto patoloģijas iespēšanas anatomiskus līmeņus (epiderma, derma, hipoderma), nevis metrisku dziļumu. *Klarka metode* iedala sekojošus līmeņus (4.att.): *līmenis I* – audzējs ierobežots epidermā, *līmenis II* – audzējs iespiežas papillārajā dermas slānī, *līmenis III* – audzējs izplešas visā papillārajā dermas slānī, *līmenis IV* – audzējs iespiežas retikulārajā (tīklainajā) dermas slānī, *līmenis V* – audzējs iespiežas zemādā. Balstoties uz šo metodi tika noteikts pacientu izdzīvošanas varbūtība 10 gadu garumā (1.tabula). Precīzākai audzēja diagnostikai izmanto audzēja biezumu, ko sauc par *Breslova (Breslow) biezumu* vai *dziļumu* (5.att). To nosaka mērot audzēja dziļumu no graudainā epidermas šūnu slāņa līdz dziļākai audzēja komponentei lietojot okulāro mikrometru. Ja audzēju modelē kā sfēru, tad *Breslova* dziļumu saista arī ar audzēja tilpumu. Jaunākie pētījumi pierādīja, ka audzēja invāzijas anatomiskais līmenis dod papildus informāciju plānu melanomu diagnozē. Audzējiem, kas ir mazāki par 1mm (vertikālā virzienā), bet *Klarka* līmenis ir lielāks par III ir sliktākas prognozes salīdzinot ar tāda paša dziļuma audzēju, kuram *Klarka* līmenis ir vienāds vai mazāks par III. Melanomas diagnostikā izmanto arī augšanas virzienu: radiālo ar mazāku

metastāžu veidošanas varbūtību un vertikālu ar lielāku metastāžu veidošanas varbūtību.



Rigel et al: Cancer of the Skin © 2005 Elsevier Inc.

4.att. Klarka līmeņu noteikšana [8].



Rigel et al: Cancer of the Skin © 2005 Elsevier Inc.

5.att. Breslova dziļuma noteikšana [8].

1. tabula. Izdzīvošanas varbūtība atkarībā no Klarka līmeņiem [8].

Klarka līmenis	Melanomas šūnu anatomiskais izvietojums	Izdzīvošanas varbūtība 10 gadu garumā
Līmenis I	Izvietots epidermā	99%
Līmenis II	Iespiedies papillārajā dermā	96%
Līmenis III	Aizpilda visu papillāro dermu	90%
Līmenis IV	Iespiežas retikulārajā dermā	67%
Līmenis V	Iespiežas hipodermā	26%

Ādas asinsvadu veidojumus var iedalīt divās lielās grupās: asinsvadu audzējos un asinsvadu malformācijās, kas vēlāk tiek klasificētas atkarībā no strukturālām komponentēm: kapilāros, venozos, limfātiskos, arteriālos vai kombinētos veidojumos. Asinsvadu veidojumi var būt gan iedzimti, gan iegūti dzīves laikā un tie var būt saistīti ar noteiktiem sindromiem (dažādu slimību kopumu) [9].

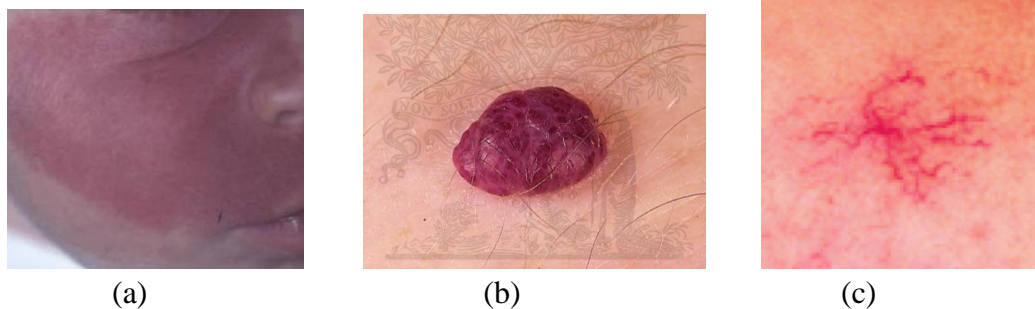
Ir sastopamas vairākas asinsvadu veidojumu klasifikācijas sistēmas. Viena no klasifikācijas metodēm iedala tos sekojošās grupās: **asinsvadu audzēji** (hemangioma, hemangioendoteliomas) un **asinsvadu malformācijās** (kapilāru malformācija (portvīna traips), teleangiektāzija, venoza malformācija, arteriovenozā malformācija)

Iedzimti asinsvadu veidojumi.

Ādas asinsvadu malformācijas ir diezgan reti (0,3% līdz 0,5% no populācijas) sastopamas „asinsvadu dzimumzīmes”, kuras rodas nepareizas asinsvadu attīstības rezultātā. Malformācijas ir bērnam piedzimstot un tā izmērs mainās proporcionāli bērna augšanai un tām nav raksturīga spontāna izzušana. Pirmajās bērna dzīves nedēļās šīs patoloģijas bieži tiek jauktas ar asinsvadu audzējiem (jaundzimušo hemangiomām), jo vizuāli tās sākotnēji var būt līdzīgas. Precīza diagnostika ir būtiska, jo atšķirīga ir patoloģiju ārstēšana un prognoze [9,10,11].

Kapilāru malformācijas ietver dziestošus kapilāru plankumus un portvīna plankumus. Īstenās kapilāru malformācijas sastopamas trim no 1000 jaundzimušajiem, tos sastop vienādi bieži abiem dzimumiem, vairākumā gadījumu plankumi ir sporādiski, bet sastop arī iedzimtus gadījumus. Plankumi var būt nelieli un labi norobežoti vai plesties pa visu locekli (roku, kāju) vai skart daļu sejas. Tūlīt pēc piedzimšanas plankumi var būt tumši, purpura krāsā, bet tiem ir tendence izbalēt pirmajās dzīves nedēļās. Jaundzimušiem var konstatēt paaugstinātu hemoglobīna daudzumu asinīs. Patoloģijas gaita ir atkarīga no lokalizācijas, traipi, kas parādās uz sejas centrālās daļas un kakla mugurpusē bieži izdziest. Šie veidojumi tiek saukti par „eņģeļa skūpstu”, tādējādi raksturojot to labo dabu. Pretēji šiem labdabīgajiem „dziestošajiem” plankumiem, nedziestošie jeb t.s. portvīna plankumi bērnam augot var kļūt tumšāki no sārta uz violetu, zilganu, tāpat šie veidojumi var būt saistīti ar zemāk guļošu mīksto audu sabiezēšanu [9,10,11].

Nevus flammeus (portvīna plankumi) ir iedzimta asinsvadu malformācija, kas visbiežāk parādās uz sejas, kakla, lai arī tos var sastapt uz visa ķermeņa, arī gļotādās (6(a).att). Veidojumiem raksturīga asinsvadu izplešanās nevis to proliferācija. Tie rodas no esošu asinsvadu progresīvas dilatācijas (paplašināšanās). Vairākumā gadījumu šie veidojumi ir attīstības anomālija un nav saistāmi ar iedzimtību. Klīniski tie bieži ir vienpusēji, izmēros no pāris tie var segt pāris milimetrus vai visu locekli (kāju, roku). Sākotnēji portvīna plankumi ir ādas līmenī, ar neregulārām, izplūdušām robežām, krāsa var būt no sārta līdz purpursarkanai (skatīt attēlu). Bērnam augot, veidojumu virsma var kļūt piepacelta, papuloza ar bruģakmenim līdzīgu reljefu. 2/3 pacientu līdz piecdesmit gadu vecumam attīstās hipertrofija, veidojums ar gadiem kļūst tumšāks. PWS visveiksmīgāk tiek ārstēti ar IPL vai ar Nd:YAG lāzeri [9,10,11].



6.att. Portvīna plankums **(a)** [10], ķiršveida angioma **(b)** [12], virsmas teleangioektāzija **(c)** [13].

Iegūtie asinsvadu veidojumi.

Ķiršveida angioma (6(b).att) visbiežāk sastopamā, dzīves laikā iegūtā, asinsvadu malformācija ir labdabīgā ķiršveida jeb senilā angioma. Šie 0,5 līdz 5 mm lieli, labi norobežotie, gludie piepacelti tumši sarkanas (ķiršu) krāsas veidojumi parādās 70-85% cilvēku pēc 30 gadu vecuma un to skaitam ar vecumu ir tendence palielināties. Parasti šos veidojumus sastop uz ķermeņa, to skaits var būt no pāris līdz pat simtiem. Bieži ķiršveida angiomas parādās sievietēm grūtniecības periodā un izzūd pēc dzemdībām. Šo veidojumu ārstēšanai ir vairāk kosmētiski apsvērumi, jo vienīgā problēma, ko rada šie veidojumi, ir asiņošana, kas parasti rodas traumas rezultātā. Veidojumi veiksmīgi var tik likvidēti ar elektrokoagulatora, IPL vai diožu lāzera palīdzību [9,10,11].

Angiokeratomas ir malformāciju paveids, veidojumi, kurus raksturo dermālo asinsvadu dilatācija un epidermas hiperkeratoze (sabiezēšana). Visbiežākās - sēklinieka maisiņa un starpenes angiokeratomas (Fordyce plankumi), kas klīniski raksturojas ar multipliem gaiši līdz tumši sarkanas krāsas 2 – 3 mm lieliem papuloziem veidojumiem, kas nereti asiņo. Slimība visbiežāk parādās 20 līdz 50 gadu vecumā. To attīstību sievietēm nereti veicina palielināts venozais spiediens, kas bieži parādās grūtniecības laikā, kā arī sievietēm, kam ir hemoroīdi. Šos veidojumus viegli var likvidēt ar kiretāžas vai elektrokoagulātorā palīdzību. Nereti keratoangiomas attīstās uz ķermeņa kā neliela izmēra (paris milimetri) sarkani veidojumi ar brūnganu virsmas plātnīti [9,10,11].

Par **venoza ezeru** dēvē tumši zilu, nedaudz piepaceltu virs ādas 0.2 līdz 1cm, kupola formas veidojumu, kas satur paplašinātus, ar asinīm pildītus asinsvadu kanālus. Šie veidojumi visbiežāk attīstās saulei atklātās zonās: lūpu sarkanajā daļā, kā arī uz sejas un auss gliemežnīcas. Bieži venozai kupola formas veidojumu, kas satur paplašinātus, ar asinīm pildītus asinsvadu kanālus. Šie veidojumi visbiežāk attīstās saulei atklātās zonās: lūpu sarkanajā daļā, kā arī uz sejas un auss gliemežnīcas. Šie veidojumi var radīt aizdomas par ļaundabīgo melanomu, tomēr diaskopējot (uzliekot veidojumam priekšmetstikliņu un nedaudz piespiežot) skaidri var redzēt veidojuma asinsvadu izcelsmi – asinsvadi uz mirkli izzūd (saplacinās).

Arī šos labdabīgos veidojumus kosmētisku apsvērumu dēļ var likvidēt ar elektrokoagulatora vai asinsvadu lāzera palīdzību [9,10,11].

Piogēnā granuloma (lobulārā kapilārā hemangioma) ir labdabīgs, iegūts asinsvadu un gļotādu membrānas veidojums, kas sastopams bērniem un jauniem cilvēkiem. Šis veidojums var rasties traumas vai organisma hormonālo izmaiņu rezultātā. Veidojumi parasti ir nelieli, līdz 1cm, tie ir ātri augoši, dzeltenas vai gaiši sarkanas krāsas, kupolveida, ar centrālu iedobi (krāteri), kas ir svarīgs veidojuma simptoms. Visbiežāk tie parādās uz roku pirkstiem, bet var attīstīties arī uz sejas un kakla. Grūtniecēm piogēnās granulomas var attīstīties mutes gļotādā un tiek saukts par grūtniecības epuli. Šie veidojumi jālikvidē ķirurģiski veselo audu robežās, jo sastāv no proliferējušiem dziļiem dermas asinsvadiem [9,10,11].

Virsmas teleangiektāzijas (TEA) ir mikrocirkulācijas gultnes asinsvadu (venulu, kapilāru, arteriolu) paplašināšanās diametrā (0,1 - 1,0 mm), līdz tie kļūst vizuāli pamanāmi (6(c).att). Ādas teleangiektāzijas iemesli ir ģenētiska predispozīcija, saistaudu slimības, primārās ādas slimības, hormonālais disbalanss, fizikāls bojājums. Arteriolārās teleangiektāzijas klīniski izpaužas kā nelieli, spilgti sārti veidojumi, kuri atrodas vienā līmenī ar ādu. Teleangiektāzijas, kas radušās paplašinoties venulām, ir lielākas izmēros, zilganas un bieži piepaceltas virs ādas līmeņa. Kapilārās teleangiektāzijas parasti agrīnās stadijās ir sārtas un nelielas, bet ar laiku palielinās izmēros un iegūst sārti zilganu nokrāsu. Teleangiektāzijas pēc to klīniskajām izpausmēm iedala 4 grupās: vienkāršās jeb lineārās; arborizētās jeb sazarotās; zirnekļveida; papulārās. TEA terapijai ir kosmētiski apsvērumi, jo visbiežāk tās attīstās redzamās vietās: uz sejas, dekoltē zonā. Šos veidojumus veiksmīgi var likvidēt ar termokoagulatora, IPL vai lāzera palīdzību [9,10,11].

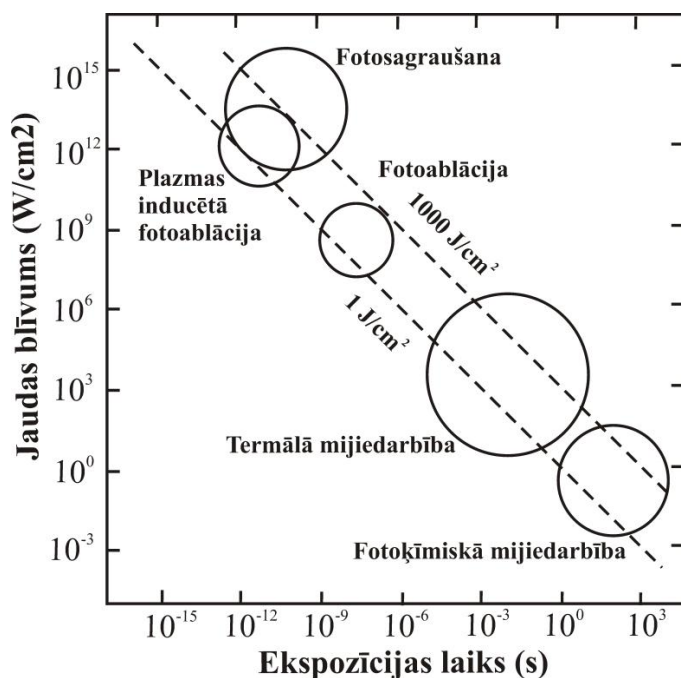
1.2. Āda asinsvadu patoloģiju diagnostika un ārstēšana.

Vairākumā gadījumu primārā diagnostika tiek veikta klīniski un balstās uz speciālistu pieredzi. Lai konstatētu veidojumu dziļumu un to, vai veidojums neskar dziļāk guļošos audus, nepieciešamas tādas papildus izmeklēšanas metodes kā ultrasonogrāfija, datortomogrāfija un magnētiskā rezonanse. Krāsu Doplera ultrasonogrāfijai ir svarīga nozīme jaundzimušo hemangiomu diagnostikā un līdzīgu veidojumu izslēgšanā. Asinsvadu reakcija uz ārstēšanu ir pētīta ar optiskās tomogrāfijas un fototermālās radiometrijas metodēm [14,15].

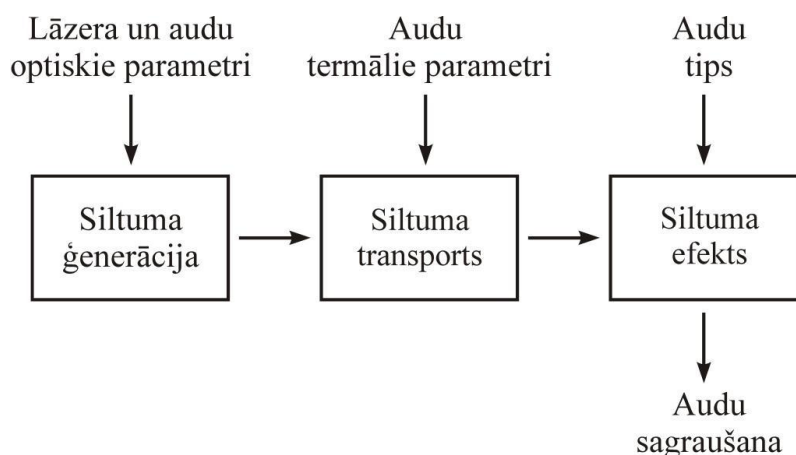
Nelielus, labi norobežotus veidojumus nav jāārstē, cerot uz spontānu regresiju. Tomēr šie veidojumi regulāri jākontrolē (jāvēro dinamikā) pie pediatra vai dermatologa, veicot fotodokumentāciju. Ja veidojumi izcūlo un asiņo, tiem nepieciešama lokāla terapija ar atvēsinošiem un dezinficējošiem līdzekļiem. Ārstēti tiek veidojumi, kas ir uz sejas un rada kosmētisku defektu. Nekavējoties jāārstē veidojumi, kas apdraud dzīvībai svarīgus orgānus un funkcijas.

Ārstēšana ietver tradicionālus līdzekļus, glikokortikoīdu grupas lokāli un sistēmiski lietojamus līdzekļus, kā arī instrumentālas metodes, t.sk. lāzerterapiju un selektīvo fototermolīzi. Virspusējo hemangiomu terapijai tiek izmantoti asinsvadiem paredzētie impulsu krāsvielu lāzeri. Dzeltenu lāzera gaismu absorbē oksī-hemoglobīns, īss impulsa laiks nodrošina termālo bojājumu tikai mērķa audos - patoloģiskajos asinsvados, un apkārtēja veselā āda netiek skarta. Šai metodei raksturīgas minimālas blaknes (strutošana, asiņošana) un ir zems rētaudu veidošanās risks. Virspusējo veidojumu terapijā veiksmīgi tiek pielietota intensīvi pulsējošā gaisma (IPL), ar viļņu garumu 560 – 590 nm [16]. Hemangiomas ar dziļāku komponenti uz impulsveida krāsvielu lāzera starojumu nereaģē, jo tā iespiešanās dziļums nepārsniedz 1 mm. Šiem veidojumiem var tikt pielietots Nd:YAG lāzers (1064nm) vai argona lāzers (514nm), bet pēc terapijas bieži tiek novērotas tādas nevēlamas blaknes kā rētaudu veidošanās [17].

7.att. parādīti lāzera starojuma un audu mijiedarbības veidi atkarībā no pievadītā jaudas blīvuma un ekspozīcijas laika. Divas diagonālās taisnes parāda konstantu jaudas blīvumu (1 J/cm^2 un 1000 J/cm^2). Laika skalu var iedalīt piecās daļās: nepārtraukts starojums vai ekspozīcijas laiks $>1\text{s}$ atbilst fotoķīmiskai mijiedarbībai, 1min līdz $1 \mu\text{s}$ – termālai mijiedarbībai, $1\mu\text{s}$ līdz 1ns – fotoablācijai, $<1\text{ns}$ – plazmas inducētai ablācijai un fotosagraušanai. Ādas asinsvadu ārstēšanai tiek izmantotas ekspozīcijas diapazonā $7\text{-}90 \text{ J/cm}^2$ ar starojuma impulsu garumu 5-30ms, kas atbilsts termālai starojuma-audu mijiedarbībai. Starojuma ietekmē notiek asinsvadu homogēna uzsīšana un koagulācija, kuras rezultātā ādas paplašinātie asinsvadi tiek aizkausēti ciet.



7.att. Lāzera starojuma – audu mijiedarbības karte: ar apliem iezīmēts mijiedarbību veidu aptuvenais novērtējums saistībā ar lāzera parametriem [17].



8.att. Starojuma un audu termālās mijiedarbības shēma [17].

Mikroskopiskā līmenī termālie efekti rodas absorbcijas rezultātā molekulas vibrācijas-rotācijas saitēs, kam seko pāreja bez izstarošanas. Fotonam absorbējoties, molekula A tiek ierosināta, pēc tam, neelastīgas sadursmes dēļ ar blakus molekulu M, notiek molekulas A dezaktivācija un molekulas M kinētiskās enerģijas pieaugums. Temperatūras pieaugums tādā veidā rodas no fotona enerģijas pārejas kinētiskajā enerģijā [17].

8.attēlā parādīta termālās mijiedarbības shēma. Siltuma ģenerāciju audos nosaka lāzera un audu optiskie parametri – starojums, ekspozīcijas laiks, audu absorbcijas koeficients, kas ir atkarīgs no viļņa garuma. Siltuma transports atkarīgs no termālajām audu īpašībām – siltuma vadāmība un kapacitāte. Siltuma efekts atkarīgs no audu tipa un audos iegūtas temperatūras [17].

1.3. Ādas optiskās īpašības.

Laušanas koeficienta variācijas makroskopiskā mērogā (starp mīkstiem audiem un kauliem, ādu un galvaskausu) izraisa dažāda virziena gaismas laušanu. Gaismas laušanas koeficienta nesakritība mikroskopiskā mērogā (membrānas, organelles) izraisa gaismas izkliedi bioloģiskos audos [18].

Laušanas koeficients ir svarīgs homogēnās vides parametrs. *Komplekso laušanas koeficientu* var izteikt ar formulu:

$$\tilde{n}(\lambda) = n(\lambda) - i\varepsilon(\lambda). \quad (1)$$

Vienādojuma imaginārajā daļā $\varepsilon(\lambda)$ ir vājinājums, kas ietver viļņa vājinājumu absorbcijas dēļ un izkliedes dēļ, ja vide ir heterogēna [18]. Šo vājinājumu sauc par ekstinkcijas (dzišanas) koeficientu un definē arī kā fotona mijiedarbības varbūtību ar vidi uz garuma vienību. Kompleksā laušanas koeficienta reālā daļa ir laušanas koeficients.

Izkliedes koeficientu μ_s definē kā fotona izkliedes varbūtību vidē uz ceļa garuma vienību. Bioloģiskos audos „terapeitiskā loga” (600-1300 nm) rajonā tā lielums ir ar kārtu 100 cm^{-1} . Izkliedes koeficienta apgriezts lielums ir izkliedes vidējais brīvais ceļš. Fotons visstiprāk izkliedējās uz struktūrām, kuru izmēri sakrīt ar viļņa garumu un kuru laušanas koeficienti atšķiras no apkārtējās vides. Optiskā starojuma izkliede notiek uz dažādām bioloģiskām struktūrām, kuru laušanas koeficienti ir doti 2. tabulā, bet izmēru skala 9(a). attēlā [19].

Ja izkliedētājdaļiņu un pamatmateriāla izkliedes koeficienti sakrīt, izkliedes koeficients samazinās līdz nullei un gaismas stars tiek vājināts tikai absorbcijas rezultātā. Ja daļiņu izmēra un laušanas koeficientu attiecība ir fiksēta, tad atkarības no viļņa garuma nosaka daļiņu izmēru un viļņa garuma spektrālās variācijas.

Atkarībā no izkliedes objekta izmēru un viļņa garuma attiecības izšķir:

1. **Reilija (Rayleigh) izkliede** – izkliedētāja izmērs ir mazāks par viļņa garumu,
2. **Mī (Mie) izkliede** – izkliedētāja izmērs ir salīdzināms ar viļņa garumu vai lielāks,

Reilija izkliede notiek uz daudz mazākām audu struktūrām (membrānām, šūnas komponentēm) nekā fotona viļņa garums. Reilija gadījumā izkliedētā gaisma ir vienādi sadalīta priekšējā un aizmugurējā pussfērā, veidojot pīkus virzienā uz priekšu un atpakaļ [18]. Reilija izkliedes intensitāte ir apgriezti proporcionāla viļņu garuma ceturtajai pakāpei, tāpēc tā visspēcīgāk izpaužas spektra violetajā un ultravioletajā daļā.

Gaismas izkliedi no sfēriskiem lielāka izmēra objektiem apraksta **Mī teorija**. Šī teorija nosaka, ka sfērisku daļiņu, kuru izmēri ir ar kārtu daži mikrometri, izkliede ir stiprāka, ja daļiņu rādiusa un viļņa garuma vērtības ir ar vienādu kārtu. Vairākām šūnas struktūrām (mitohondrija, kodols) un komponentēm ārpus šūnas (kolagēna šķiedrām) izmēri ir ar kārtu no simts nanometriem līdz dažiem mikroniem un ir

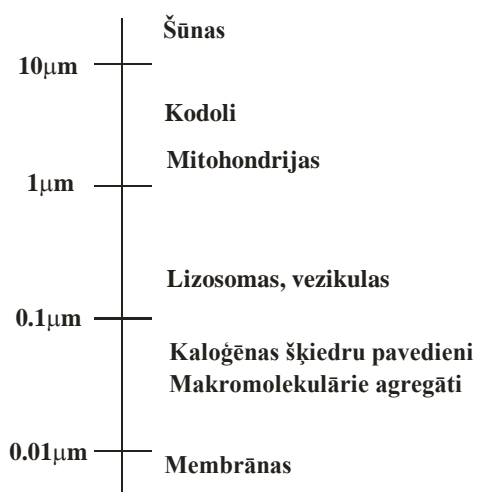
salīdzināmi ar viļņa garumiem, kurus lieto biomedicīniskiem nolūkiem (0.5-1 μ m). Neskatoties uz to, ka ne visas šīs struktūras ir sfēriskas, to izkliedi var aprakstīt diezgan labi ar Mī teoriju, izmantojot līdzīga izmēra sfēras ar līdzīgiem laušanas koeficientiem. Mī gadījumā izkļiedes virziens ir izteikti uz priekšu [20].

Audu reducētais izkļiedes koeficients ir atkarīgs no laušanas koeficienta atšķirībām starp šķidrumu ārpus šūnas un šūnas membrānu, starp citoplazmu, šūnu kodolu, organellēm, melanīnu un starp starpšūnu vidi un kolagēna šķiedrām [19]. Audu komponentes, kas vislabāk atbilst lokālām laušanas koeficienta variācijām, ir audu šķiedras (elastīna un kolagēna saišķi), citoplazmas organelles (mitohondriji, lizosomas, peroksisomas), šūnu kodoli un melanīna granulas.

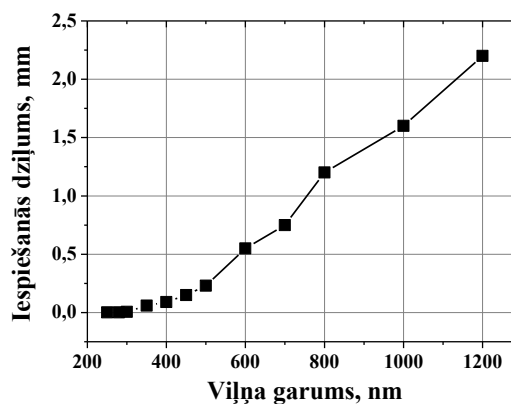
9(b). attēlā parādīts optiskā starojuma vidējais iespiešanās dziļums, pie kura starojums samazinās e reizes, gaišā ādā, kas tika novērtēts *in vitro* mērījumos. Tumšākai ādai šīs vērtības būs daudz mazākas, īpaši pie īsākiem viļņa garumiem.

2. tabula. Biostruktūru laušanas koeficienti [19].

Biostruktūra	Laušanas koeficients
Ekstracelulārais šķidrums	1.35 – 1.36
Citoplazma	1.36 – 1.375
Kodols	1.38 – 1.41
Mitohondrija un organelles	1.38 – 1.41
Melanīns	1.6 – 1.7
Ūdens	1.33



(a)



(b)

9.att. (a) Bioloģisko struktūru izmēri [19]. **(b)** Optiskā starojuma iespiešanās dziļums gaišā ādā [21].

Absorbcijas koeficientu μ_a definē kā fotona absorbcijas varbūtību vidē uz ceļa garuma vienību (bezgalīgi mazu). Bioloģiskos audos tas ir ar kārtu 0.1 cm^{-1} . Absorbcijas koeficienta apgriezts lielums ir *absorbcijas vidējais garums*.

Katram absorbentam ir absorbcijas šķērsgriezums, kas raksturo tā absorbcijas spēju:

$$\sigma_a = Q_a \sigma_g \quad (2)$$

Q_a – absorbcijas efektivitāte;

σ_g – ģeometrisks šķērsgriezuma laukums

Ja vidē ir vairāki absorbenti ar skaitu N_a , tad absorbcijas koeficientu var izteikt kā

$$\mu_a = N_a \sigma_a \quad (3)$$

Gaismas intensitātes samazinājumu apraksta *Lamberta - Bēra* likums:

$$I(x) = I_0 \exp(-\mu_a x) \quad (4)$$

x – attālums, ko noiet gaisma;

I_0 – gaismas intensitāte pie $x = 0$.

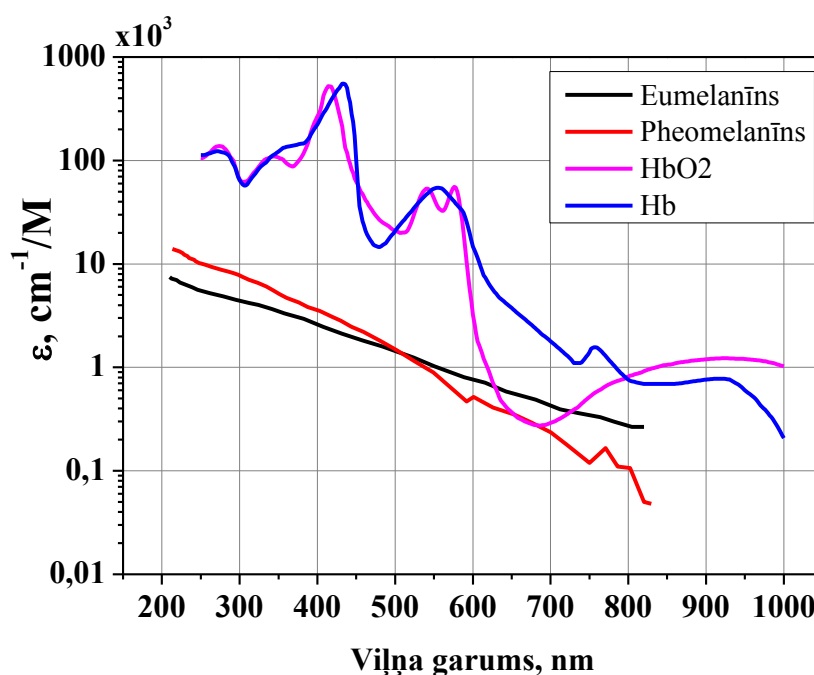
Vides caurlaidība, kas raksturo *fotona dzīvotspēju* izejot attālumu x , ir

$$T(x) = I(x)/I_0 \quad (5)$$

Optisko starojumu ādā galvenokārt absorbē **melanīns, hemoglobīns un ūdens**. UV un redzamās gaismas absorbcija ādā ir aromātisko un nepiesātināto hromoforu elektronu ierosmes dēļ. Infrasarkanajā reģionā ādas stipru absorbciju nosaka ūdens absorbcija. Epidermas proteīni satur aromātiskās aminoskābes (absorbcija 270-280nm): triptofānu un tirozīnu; nukleīnskābju absorbcijas maksimums ir 260-270nm rajonā. Melanīnam ir efektīva absorbcija pie visiem viļņa garumiem no 300 līdz 1000nm, visstiprāk absorbējot pie tuva UV reģionā. Dermas galvenās absorbcijas hromoforas ir oksī-hemoglobīns, deoksi-hemoglobīns, billirubīns, karetonoīdi un porfirīni [20]. Spektra diapazonu 600-1600nm sauc par *diagnostikas* vai *terapeitisko* logu, jo šajā spektra daļā ir maza ādas hromoforu un ūdens absorbcija, un līdz ar to liels starojuma iespiešanās dziļums [22].

Melanīns ir sarežģīta absorbējoša viela. Tas ir polimērs. Polimerizācijas mehānisms un proteīnu savienojumu nozīme dabiskajā melanīnā nav līdz galam skaidra. To iedala divās grupās, atkarībā no ķīmiskā sastāva un krāsas: *eumelanīns* – melna vai tumši brūna nešķīstoša viela, kas atrodas cilvēka matos un acs varavīksnenē; *pheomelanīns* – dzeltena vai sarkanīgi brūna sārmos šķīstoša viela, kas atrodas sarkanajos matos un spalvā un satur daudz sēra [23]. Melanīna absorbcijas spektri parādīti 10. attēlā.

Melanīnu sintezē melanocīti, kas atrodas epidermas bazālajā slānī starp keratinocītiem blakus bazālajai membrānai. Melanocīti veido atzarojumus (dendrītus), kas iespiežas epidermas starpšūnu telpā. Melanosomas, kas piepildītas ar melanīnu, ar šiem atzarojumiem tiek padotas blakusesošiem keratinocītiem, kur tie veido lietussarga formas sadalījumu, kas aizsargā kodolu un DNS. Šo sadarbību starp keratinocītiem un melanocītiem tiek saukta par **epidermālo melanīna vienību**. Keratinocītiem noārdoties melanosomas tiek iznīcinātas un melanīns izšķīst citoplazmā. Gaišā ādā melanosomu izmērs ir ap $0,5 \times 0,2 \mu\text{m}$, tās veido klasterus un pheomelanīna daudzums tajās dominē. Tumšā ādā melanosomas ir lielas ($0,7 \times 0,4 \mu\text{m}$) pilnībā melanizētas un nesakopotas, eumelanīna pigments dominē. Tumšā ādā melanocīti veido melanīnu daudz aktīvāk un melanīna granulas atrodas visos epidermas slāņos, ieskaitot raga slāni [24].



10.att. Melanīna un hemoglobīna molāro ekstinkcijas koeficientu spektrālā atkarība (HbO2 – oksī-hemoglobīns, Hb – deoksī-hemoglobīns) [25, 26].

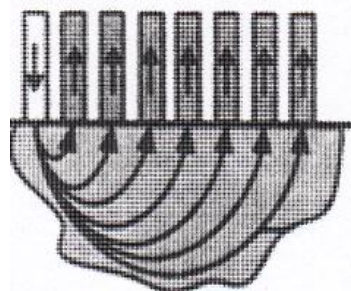
Hemoglobīnam ir divas formas: oksī-hemoglobīns (ar skābekli) un deoksī-hemoglobīns (bez skābekļa). 10. attēlā parādīta abu hemoglobīna veidu molāra ekstinkcijas koeficienta atkarība no viļņa garuma. Kaut arī šis koeficients iekļauj gan izkliedi, gan absorbciju, tomēr hemoglobīnā absorbcija dominē par izkliedi.

1.4. Difūzās refleksijas kontakta un bezkontakta mērījumi.

Gaismas atstarošana no cilvēka audiem atkarīga no daudziem parametriem: starojuma viļņa garuma, avota-detektora attāluma, gaismas avota izmēra un apertūras, audu optiskajām īpašībām. Difūzo atstarošanu (remisiju) var mērīt **integrēti** (integrēti telpā) vai **lokāli** (ar izšķirtspēju telpā). Katrs no šiem mērījumiem var būt **stacionārā** režīmā (integrēts laikā) vai **laika atkarīgā** režīmā [24].

Stacionārās difūzās atstarošanas mērījumos gan apgaismošana, gan detektēšana ir nepārtraukta, vai arī starojuma impulsa garums ir ilgāks par detektēto fotonu izplatīšanās laiku audos, kas parasti ir mazāks par nanosekundi. **Pilna (integrēta) difūzā atstarošana R_d** stacionārā režīmā ir krītošās plūsmas daļa, kas ir atpakaļ atstarota (remitēta) caur apstaroto virsmu. To var izmērīt, lietojot integrējošo sfēru kontaktā ar virsmu vai detektoru noteiktā attālumā no virsmas. **Stacionārā lokālā difūzā atstarošana $R(r_{sd})$** tiek mērīta kā funkcija no avota-detektora attāluma (11.att) un to var lietot μ_s' un μ_a noteikšanai.

Vairāku darbu autori pētījuši avota-detektora attāluma saistību ar dziļumu, no kura tiek detektēts signāls. Šo dziļumu nosaka fotonu ceļa sadalījuma funkcija tiem fotoniem, kas pārvietojās no avota uz detektoru. Sadalījuma funkcijai homogēnā izkliedējošā vidē ir „banāna” forma [22]. Vērtējot vēnu dziļumu, ir noteikts, ka virsējo vēnu slāni (apmēram 1mm dziļu) var detektēt pie avota-detektora attāluma $D=2\text{mm}$, vidējo slāni (ap 2mm dziļu) – pie $D=2-3\text{mm}$; dziļo vēnu slāni (ap 3mm dziļu) pie attāluma lielāka par 3mm [27]. Veicot Montekarlo simulācijas vairāku slāņu ādas modelim, tika noteikts vidējais detektēšanas dziļums atkarībā no avota-detektora attāluma pie diviem viļņa garumiem $\lambda=568$ un $\lambda=789\text{nm}$. Tika novērots, ka detektēšanas dziļums pieaug ar avota-detektora attāluma palielināšanos, un tauku slāņa biezums avota-detektora attālumu diapazonā no 0 līdz 4mm neietekmē rezultātus. Vidējais detektētais fotons sasniedz virsējo ādas asinsvadu tīklu pie minimāla avota-detektora attāluma, dziļāko asinsvadu tīkls infrasarkanie fotoni sasniedz pie avota-detektora attāluma 5mm, zaļie fotoni pie avota-detektora attāluma virs 8mm. Tika secināts arī, ka asins daudzumu muskuļos nav iespējams detektēt pie avota-detektora attāluma, mazāka par 10mm [28].



11.att. Detektēta dziļuma atkarība no avota-detektora attāluma [22].

Montekarlo (MC) simulācijas pētījumi liecina, ka atstarošanas koeficients (R) palielinās, pieaugot asinsvadu izmēriem, pat ja asins daudzums ir konstants [29]. Līdz

ar to var kļūdīties, novērtējot asins daudzumu eritēmā, kad paplašinoties asinsvadiem āda kļūst sarkana. Pat ar spektroskopisko analīzi, kas atdala izkliedes un absorbcijas koeficientus, un vēlāk pielietojot ķīmisko analīzi ādas asins sastāva novērtēšanai, var nepietiekami novērtēt patieso asins daudzumu. Tikai novērtējot asinsvadu izmēru sadalījumu (asinsvadu skaita attiecību pret asinsvadu diametru), var precizēt patieso asins daudzumu. Atstarošanas koeficienta atkarība no asinsvada izmēra ir:

$$R = R_{\text{baseline}} + \Delta R (1 - e^{-D/0.0257\text{cm}}) = R_{\text{baseline}} + \Delta R (1 - e^{-0.232\mu_{a,\text{blood}} D}) \quad (6)$$

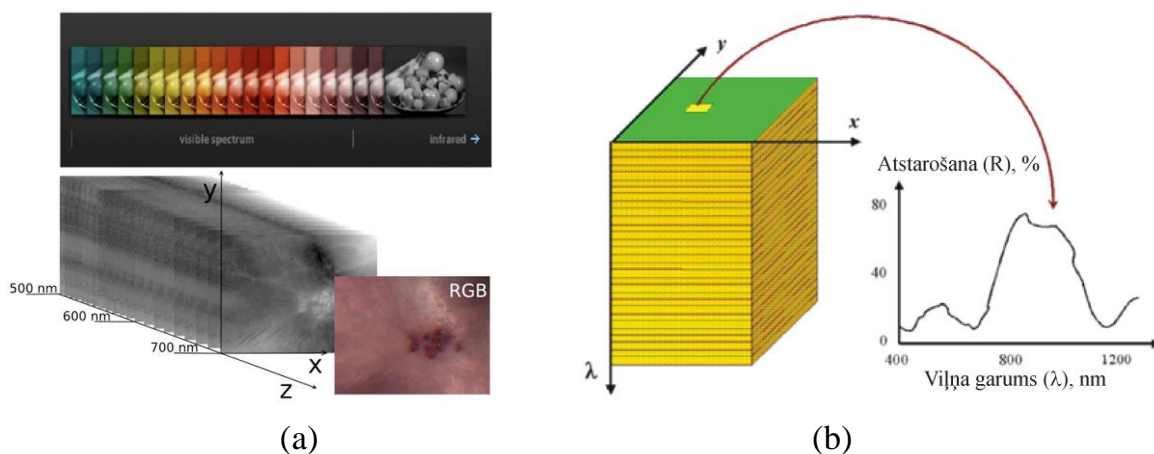
R_{baseline} – bāzes līnijas atstarošana pirms lielāko asinsvadu sadalījuma pievienošanas, ΔR – izmaiņas atstarošanas, kas piesātinās pie lielākiem asinsvadiem, D – asinsvada diametrs, $\mu_{a,\text{blood}}$ – asins absorbcijas koeficients. Šis vienādojums parāda, ka jutība uz asinsvada diametru (D), $\partial R/\partial D$, ir lielāka mazākiem asinsvadiem. Vairoga efekts darbojās visiem asinsvadu izmēriem. Pastāv divi mehānismi, kas šķietami maina asins daudzumu ādā, pat ja paties daudzums nav mainījies:

1.Ēnas efekts. Gaismas spēja sasniegt dziļākos asinsvadus ir atkarīga no viļņa garuma. Ja asins sadalījums ir nehomogēns, tad šī atkarība no viļņa garuma dod atstarošanu tikai no virsējiem slāņiem un ignorē dziļākos slāņus. Līdz ar to atstarošana nepilnīgi raksturo vidējo asins daudzumu. Piemēram, fotoni, kas izkliedējās epidermā, nerasniedz asinsvadus, īsie viļņa garumi „redz” mazāk asinis, nekā garākie viļņa garumi. Tas ilustrē neviendabīgu telpisku asinsvadu sadalījumu, jo epiderma ir bez asinsvadiem. MC simulācija parāda, ka asinsvadu gadījumā sadalījums ir ar 10% variācijām atstarošanā. Šīs variācijas var uzskatīt par ēnu efektu asinsvadu veidojumiem ar neviendabīgu asinsvadu sadalījumu.

2.Vairoga (ekranēšanas) efekts. Gaismas iespiešanas spēju iekšējos reģionos nomāc stipra hemoglobīna absorbcija. Asinis, kas ir lielajos asinsvados, fotoniem ir nerasniedzamas.

Plaši tiek attīstīta slīpa leņķa krišanas difūzās refleksijas spektrometrija, kur starojumu vadošā šķiedra tiek novietota 45° leņķī, bet uztverošās šķiedras perpendikulāri ādas virsmai [30]. Šī pieeja tika pētīta ādas ļaundabīgo audzēju diagnostikai, nosakot pigmentētu veidojumu (melanomu, displastisku un labdabīgu nēvusu) absorbcijas un izkliedes koeficientus [31-34].

Multispektrālā attēlošana ir bezkontakta metode, kas detektē virsmas un difūzi atstaroto starojumu no objekta laukuma. Multispektrālie sensori savāc informāciju kā attēlu kopu. Katrs attēls reprezentē elektromagnētiskā spektra diapazonu, ko sauc arī par spektrālo joslu. Šie attēli tiek sakombinēti un veido trīs dimensiju multispektrālo kubu (12.att.).



12.att. (a) Multispektrālā attēla veidošanās. **(b)** Spektra iegūšana no katra pikseļa [35].

Multispektrālā pieeja tika izmantota ādas ļaundabīgo audzēju, ādas iekaisumu, veselās un ievainotās ādas pētījumos [36-43]. Ādas zilumu pētījumos tika noteikti melanīna un eritēmas indeksi un to izmaiņas metabolisko procesu ietekmē laika gaitā. Zilumi tika izraisīti *in vivo* ar peintbola sitieniem uz cilvēka un cūkas ādas. Statistikā attēlu analīze tika lietota ievainojumu reģionu klasificēšanai un ādas asinsvadu vizualizācijai. Autori secināja, ka hiperspektrālie attēli satur dziļuma informāciju un ievainojumu aptuveno dziļumu un pakāpi var iegūt, kombinējot statistisko attēlu analīzi un difūzo aproksimāciju [39, 40]. Veselas ādas pētījumos tika uzņemti trīs ādas fototipu (I-III) multispektrālie attēli. Spektra diapazons 540-580nm tika ieteikts kā labākais virspusēja ādas venozā un arteriālā tīkla attēlošanai. Pie 600nm un 950nm tika novēroti dziļi asinsvadi, kas izcēlās uz gaiša fona. Autori skaidro to ar lielu hemoglobīna koncentrāciju un atšķirībām eritrocītu un dermālā kolagēna izkliedes īpašībās pie 600nm un ūdens absorbcijas maksimumu pie 970nm, jo ūdens daudzums asinsvados ir lielāks nekā pārējos audos. Melanīna koncentrāciju aprēķinam izmantoja absorbcijas līknes aproksimāciju diapazonā 630-730nm, oksi- un deoksi-hemoglobīna koncentrācijas aprēķināja spektra joslā 550-580nm. Oksi-hemoglobīna koncentrāciju kartes tika ieteiktas kā daudz jutīgākas uz mazām izmaiņām ādas asinsvadu veidojumos [42]. Ādas iekaisuma pētījumos tika uzņemti ādas *acne* veidojumu eritēmas un edēmas multispektrālie attēli redzamajā un infrasarkanajā spektra diapazonā. Līdzīgi mērījumi veikti herpes vīrusa iekaisumos. Iekaisumu attīstība tika novērota vienas nedēļas laikā, eritēmas kartes uzkonstruētas balstoties uz oksi-hemoglobīna kartēm. Deoksi-hemoglobīna kartēs neparādījās izmaiņas novērošanas laikā. Edēmas izmaiņas tika novērotas ūdens koncentrāciju kartēs [43]. Multispektrālās attēlošanas metodi pārbaudīja arī lokālās asins gultnes dziļuma un biezuma noteikšanai [44].

Datorizēta metode automātiskai attēlu diagnostikai. Šajā metodē veidojumu diagnostikai tiek lietoti matemātiskie algoritmi, kas balstīti uz attēliem, uzņemtiem ar fotomatricu. *MelaFind* ir viena no tādām sistēmām [45]. Visi soļi, ieskaitot attēla uzņemšanu, segmentāciju, raksturlielumu aprēķināšanu un veidojumu klasifikāciju tiek

kontrolēti ar datoru bez ārsta iejaukšanās. *MelaFind* zonde ir rokās turama elektrooptiska ierīce un sastāv no apgaismošanas iekārtas attēlu iegūšanai vairākās spektrālās joslās un datorprogrammas šo attēlu analīzei. Veidojuma apgaismošana un multispektrālā attēla veidošana tiek veikta ar mikroprocesora palīdzību. Zonde lieto 10 noteiktas spektrālās joslas, sadalītas redzamajā un IS spektra daļās (430-950nm). Filtrēta gaisma tiek pievadīta ādai caur šķiedru iluminatoru. CCD kamera detektē gaismu katrā no spektrālām joslām un iegūtie attēli tiek nosūtīti datoram. Redzamības laukums ir 2,5x2,0 cm, veidojuma plaknē pikseļa izmēri ir 20x20 μm. Digitālo attēlu izmērs 1280x1000 pikseļi. 10 attēlu kopa tiek iegūta mazāk nekā 3s laikā. Katrs attēls tiek iegūts pie atšķirīgas apgaismojuma spektrālās joslas, tādā veidā katrs attēls atbilst veidojuma noteiktam dziļumam, dziļums pieaug ar viļņa garuma palielināšanos. Šie attēli ir veidojuma absorbcijas un izkliedes telpiskas kartes, kas kopā nodrošina informāciju par veidojuma robežu, izmēru un morfoloģiju. Katrs veidojuma attēls iekļauj attēlu no difūzi atstarojošā kalibrācijas materiāla, kas izvietots gar vienu no malām redzamības laukumā. Tādā veidā tiek iegūta absolūtā atstarošana katrā pikselī katram attēlam multispektrālā attēlu kopā. Tas nodrošina veidojuma attēlu krāsu kalibrēšanu. Pirmais attēla analīzes solis ir veidojuma segmentācija no apkārtēja redzes lauka. Iegūtā segmentācijas maska, viena katrai attēlu kopai, tiek lietota laukumu un perimetru aprēķinam un attēlu segmentācijai visā spektrālā diapazonā. Segmentēti spektrālie attēli tika lietoti veidojuma parametru noteikšanai, kas atkarīgi no viļņa garuma (veidojuma atstarošana, krāsu raibums, veidojuma asimetrija) [46, 47].

Vēl viena šāda komerciāla iekārta, ko lieto dermatologi kā diagnostikas palīglīdzekli, ir *SIAkops*. Melanomas diagnostika ar šo iekārtu tiek veikta balstoties uz pieciem attēliem: veidojuma krāsu attēls, pilna melanīna karte, dermālā melanīna karte, papillārās dermas biezuma attēls un asins daudzuma attēls. Kā melanomas pazīmes tiek uzskatītas dermālā melanīna klātbūtne, biezākas kolagēna šķiedras papillārajā dermā, palielināts asins daudzums veidojuma perifērijā un asins trūkums pašā veidojumā [48].

1.5. Ādas krāsas analīze.

Ādas krāsas analīze dod informāciju par virsmas un virsējo slāņu stāvokli. Veselas ādas krāsu veido četru krāsu sajaukums: dzeltenās (no epidermas karotinoīdiem), sarkanās (no oksihemoglobīna kapilāros), zilās (no deoksihemoglobīna vēnulās) un dzelteni brūnās (no epidermas melanīna). Ādas krāsu veido gan ģenētiski radīto sastāvdaļu pigmentācija, gan iegūtā pigmentācija UV starojuma ietekmē [23].

Starptautiskā apgaismošanas komisija (Commission Internationale de l'Eclairage – CIE) izveidoja trīs stimulu krāsu sistēmu, kas balstās uz psiho-fotometrisko metodi. Šī trīs stimulu analīze konvertē spektrālo informāciju (intensitātes atkarība no viļņa garuma) uz trīs skaitļiem, kas norāda, kā objekta krāsa izskatās novērotājam. CIE L^* a^* b^* ir ļoti līdzīga cilvēka acs uztverei un lineāri korelē ar to [49].

Standarta spektrofotometriskās metodes objektu krāsu noteikšanai balstās uz atstarotās gaismas intensitātes mērījumiem trīs dažādos viļņa garumu diapazonos, kas atbilst trim krāsu jutīgām tīklenes joslām cilvēka acī. *CIE1931(Yxy) krāsu sistēmā* tiek noteikti trīs krāsām atbilstošie parametri $\bar{x}(\lambda)$, $\bar{y}(\lambda)$, $\bar{z}(\lambda)$, kas atbilst standarta novērotāja spektrālai jutībai. Trīs parametrus X , Y , Z var aprēķināt jebkurai atstarojošam objektam, balstoties uz gaismas spektrālo sadalījumu, ko emitē avots, un uz parauga atstaroto spektru [20].

Trīs stimulu vērtības nosaka sekojošās summas pa viļņa garumiem ($\Delta\lambda=5\text{nm}$):

$$X = \sum_{380\text{nm}}^{780\text{nm}} R_d(\lambda) \bar{x}(\lambda) \Delta\lambda \quad (7)$$

$$Y = \sum_{380\text{nm}}^{780\text{nm}} R_d(\lambda) \bar{y}(\lambda) \Delta\lambda \quad (8)$$

$$Z = \sum_{380\text{nm}}^{780\text{nm}} R_d(\lambda) \bar{z}(\lambda) \Delta\lambda \quad (9)$$

R_d – totālā ādas difūzā atstarošana;

Y – spožums, kas izteikts procentuāli, salīdzinot ar perfektu 100% atstarošanu (atstarotā gaisma no standarta baltā pulvera, tāda kā BaSO_4).

*Jaunā CIE1976($L^*a^*b^*$) krāsu sistēma* tika ieviesta krāsu aprakstam ortogonālā koordinātu sistēmā. Šajā sistēmā krāsas izsaka ar vektoriem trīs dimensiju telpā, ko nosaka koordinātes L^* , a^* , b^* , kas savukārt veido Dekarta koordinātu sistēmu:

$$L^* = 116 \left(\frac{Y}{Y_0} \right)^{1/3} - 16 \quad (10)$$

$$a^* = 500 \left[\left(\frac{X}{X_0} \right)^{1/3} - \left(\frac{Y}{Y_0} \right)^{1/3} \right] \quad (11)$$

$$b^* = 200 \left[\left(\frac{Y}{Y_0} \right)^{1/3} - \left(\frac{Z}{Z_0} \right)^{1/3} \right] \quad (12)$$

X_0, Y_0, Z_0 ir nomināli baltās objekta krāsas stimuli, ko nosaka CIE standarts.

Koordināte L^* saistīta ar „psihometrisko gaišumu” (relatīvais spožums vai „pelēkās krāsas vērtība”). a^* un b^* ir hromatiskās (krāsu) koordinātes - a^* mainās no zaļās līdz sarkanai, b^* mainās no zilās līdz dzeltenai. Krāsu aprakstam izmanto arī divus citus lielumus: nokrāsu un krāsas piesātinājumu.

Krāsu mēriekārtas, kas krāsu noteikšanai ņem vērā cilvēka acu un smadzeņu uztveršanas īpatnības, sauc par *hromametriem* un tajos izmanto apgaismojumu, kas sastāv no trīs pamatkrāsām.

Vairāki autori ar šo metodi pētīja krāsas dažādiem ādas fototipiem, pigmentācijām [50,51] un pēciekaisuma hiperpigmentācijām [52]. Ir atrastas korelācijas starp gaišuma parametru L^* un melanīna indeksu M , arī sarkanās krāsas parametru a^* un eritēmas indeksu E [51].

1.6. Maketi un *in vitro* mērījumi.

Bioloģiskie audi bieži tiek modelēti kā homogēnu sfērisku daļiņu kopa. Daudzas šūnu un mikroorganismu formas ir tuvas sfēriskai vai elipsoīdu formai. Visvienkāršākajā modelī sfēriskas daļiņas savā starpā nemijiedarbojas. Tā kā saistaudi sastāv no šķiedru struktūrām, tad to modelēšanai vislabāk der garu cilindru sistēma. Šūnu un audu struktūrelementu izmēri ir ar kārtu no 10 nm līdz 100 μm . Citu šūnu diametri ir diapazonā 5-75 μm . Epidermas slānī šūnas ir lielas (vidējais šķērsgriezums ir 80 μm^3) un gandrīz vienādas. Tauku šūnu diametrs ir no dažiem mikroniem līdz 50-75 μm . Patoloģiju gadījumā to diametrs var sasniegt 100-200 μm . Šūnas kodola diametrs ir 5-10 μm ; mitohondriju, lizosomu un peroksiomu dimensijas ir 1-2 μm ; ribosomu diametrs ir ap 20 nm. Audos, kas satur šķiedru slāņus un sastāv pamatā no mikrofibrilām vai mikrotubulām (caurulītiem), cilindrisko struktūru elementu tipisks diametrs ir 10-400 nm. To garums ir no 10-25 μm līdz dažiem milimetriem [22].

Maketu sastāvdaļas nosaka ādas sastāvdaļu optiskās īpašības: izkliede, absorbcija, anizotropija. Šīs īpašības var izteikt kvalitatīvi ar izkļiedes koeficientu, absorbcijas koeficientiem, šūnu izmēriem. Koeficienti savukārt ir atkarīgi no starojuma viļņa garuma. Izvēloties maketu, ir svarīgs gaismas spektra diapazons, heterogenitātes (neviendabīgie apgabali), konteiners un iespējamie ierobežojumi [53].

Mazā mērogā (<1mm) svarīgi maketu parametri ir absorbcijas koeficients $\mu_a(\lambda)$, izkļiedes koeficients $\mu'_s(\lambda)$ un anizotropijas koeficients $g(\lambda)$. *Lielākās distancēs* (vairāk nekā 3-5 izkļiedes ceļa garumi, kas ir apgriezti proporcionāli izkļiedes koeficientam $1/\mu_s(\lambda)$) svarīgs parametrs ir transporta izkļiedes koeficients $\mu'_s(\lambda)=(1-g)\mu_s(\lambda)$ [53].

Maketu veidi.

Cietus maketus veido uz sveķu bāzes, piejaucot klāt izkļiedējošas un absorbējušās vielas.

Šķidrās maketos par pamatu izmanto ūdeni (destilētu, dejonizētu), jo audu lielākā sastāvdaļa ir ūdens. Izmanto arī pienu, eļļas suspensijas vai lipīdu emulsiju, kuriem piemīt arī izkļiedes īpašības. Maketos uz ūdens bāzes izkļiedes īpašību simulācijai var izmantot lipīdus, mikrosfēras vai titāna dioksīdu (TiO_2). Šo maketu absorbciju galvenokārt nosaka ūdens absorbcija redzamajā un infrasarkanajā diapazonā. Ūdens absorbcija 400-700nm ir niecīga ($\mu_a(\lambda)<0.002\text{mm}^{-1}$), tāpēc to var ignorēt un pievienot absorbentus absorbcijas koeficienta pielāgošanai audu absorbcijas īpašībām [53].

Želejveida maketu pamatviela ir želatīns vai agars. Šāda veida maketi ļauj veidot slāņveida struktūras. Tajos var iekļaut dažādas vielas, kas ar laiku nemaina savu izvietojumu maketā (atšķirtībā no šķidriem maketiem). Izkļiedes īpašību imitācijai šiem maketiem iespējams pievienot polistirēna mikrosfēras, bet tas izmaksā diezgan dārgi. Parasti izmanto lētākus titāna dioksīda vai alumīnija oksīda pulverus. Veidojot šos maketus, ir jāpievērš liela uzmanība detaļām un rūpīgi jāseko procedūrai, jo var

veidoties nogulsnes vai kunkuļi. Tagad ir pieejams arī uz šķidrums bāzes veidots TiO_2 , ko var pievienot šķīdumam bez bažām par saķepšanu un kunkuļiem [53].

Absorbciju imitē ar bioloģiskām krāsām: trypan blue, Evans blue, indocyanid green, methylen blue, Photofrin, India ink. Šķīdinātājs parasti ir dejonizēts ūdens [22].

Izkliedes īpašību simulācijai gan šķīdriem, gan cietiem maketiem bieži izmanto titāna vai alumīnija oksīdus (TiO_2 vai Al_2O_3), polimēra vai kvarca mikosfēras, vai arī lipīdus. Lipīdu mikrodaļiņas bioloģiski ir ļoti līdzīgas bilipīdu membrānu šūnām un organellēm, kuras uzskata par izkliedes daļiņām. Polimēru mikrosfēru izmēri un laušanas koeficienti ir viegli kontrolējami. Līdz ar to tām ir lieliska atkārtotamība un teorētiska prognozējamība. Titāna dioksīda un alumīnija oksīda pulvera daļiņām ir viegli kontrolējama sfēriska forma. Izklīdējošo zelta nanodaļiņu liels izkliedes koeficients un laba biosaderība ir daudzsoļi rādītāji audu diagnostikā un terapijā [53].

2. Mērījumu un datu apstrādes metodika

Promocijas darba izpētes objekts ir *in vivo* ādas asinsvadu (portvīna traipi, hemangiomas, teleangiektāzija) un pigmentētie (nēvusi, melanomas) veidojumi. Šajā sadaļā ir aprakstītas eksperimentālās iekārtas un metodikas ādas veidojumu kontakta difūzās atstarošanas spektrometrijas un bezkontakta multispektrālās attēlošanas parametru izpētei un to diagnostisko potenciālu novērtēšanai.

2.1. Instrumentu saraksts.

Uztvērēji.

Spektrometrs

Modelis: AvaSpec 2048-2 (Avantes BV, NL)

Fotouztvērējs: 2048 kanālu CCD matrica

Izšķiršanas spēja: 2.1 nm

Spektrālais diapazons: *Master* ieejai 187-747 nm

Slave ieejai 589-1100nm

Aprīkots ar SMA konektora ievada spraugu.



Multispektrālā attēlošanas kamera

Modelis: Nuance EX (Cambridge Research Institute, UK)

Aprīkota ar integrēto CCD kameru (1392x1040 pikseļi)

Filtrs: šķidro kristālu

Filtrēšanas joslas platums (FWHM): 15nm

Spektrālais diapazons: 500-950nm



Gaismas avoti.

Halogēnu lampa

Modelis: AvaLight-HAL (Avantes BV, Holande) 10W
volframa halogēnu lampa, ar fēna tipa dzesētāju.

Starojuma spektrālais diapazons: 360-2000nm

Aprīkots ar SMA savienotāja ievada spraugu.



LED gredzens

Laboratorijā izveidots gredzenveida gaismas avots no riņķī izvietotām 24 baltām gaismas diodēm un pievienotu polarizatoru, uzliekams uz kameras objektīva.

Diodes: LL-504WC2E-W6-1ED (Lucky Light Electronics Co Ltd.), 5mm apaļās, baltas, diametrs, intensitāte - 2000 mcd pie $T = 25^{\circ}C$, starošanas leņķis - 30° .

Starojuma spektrālais diapazons: 500-700nm

Halogēna lampu gredzens

Laboratorijā izveidots gredzenveida gaismas avots no riņķī izvietotām trīs halogēna spuldzēm un pievienotu difuzoru un polarizatoru, uzliekams uz kameras objektīva. Spuldzes: MR-11 HalogenDichoic Premium, 12V, 20W, ar aizsargstiklu (Kalnux). Starojuma spektrālais diapazons: 360-2000nm

Gaismas vadi.

Optisko šķiedru zonde A:

Modelis: FCR-7UV400-2-ME (Avantes BV, Holande), refleksijas zonde, 2m gara ar 6 starojošām šķiedrām un 1 uztverošo šķiedru, 400mm UV/VIS šķiedras, SMA savienotājs.

Šķiedras ievietotas ebonīta kontaktuzgalī.



Optisko šķiedru zonde B:

Starojošā šķiedra – FC-UV600-2-ME (Avantes BV, Holande): 600μm UV/VIS šķiedra, 2 metrus garš, viens gals no nerūsējošā tērauda (1,5x80mm), otrā galā SMA savienotājs.

Uztverošais šķiedru kabelis – FCRL-7UV200-2-ME (Avantes BV, Holande): šķiedru kabelis ar 7x200mm UV/VIS šķiedrām, 2 metrus garš, vienā galā šķiedras izvietotas aplī nerūsējošā tēraudā (1,5x80mm), otrā galā šķiedras izvietotas lineāri ar SMA savienotāju.

Starojošā un uztverošā šķiedras ievietotas ebonīta kontaktuzgalī.

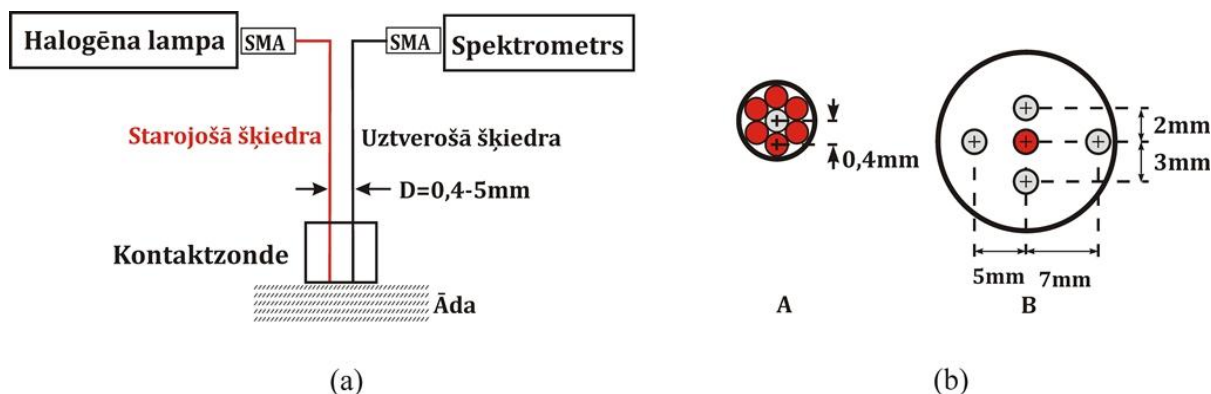


Baltais etalons

Balta reference atstarošanas mērījumiem WS2 (Avantes BV, Holande).

2.2. Ādas patoloģiju lokālās difūzās refleksijas mērījumi

Ādas veidojumu punktveida mērījumi tika veikti ar kontakta difūzās atstarošanas spektrometrijas iekārtu, kas parādīta 13.att.



13.att. Difūzās refleksijas spektrometrijas iekārta (a) un ādas kontaktzondes (b).

Iekārta sastāv no halogēnu lampas un spektrometra (400-1100nm), kuri aprīkoti ar SMA-tipa fokusētu izejas adapteru, kā arī optisko šķiedru zondēm starojuma pievadīšanai un atstarotā signāla uztverei un portatīva datora. Optisko šķiedru zondes, kas parādītas 13.att.(b) tika novietotas perpendikulāri kontaktā ar ādu difūzās atstarošanas mērījumos un 45° leņķī krāsu mērījumos. Darbā tika izmantoti trīs attālumi starojošo (sarkans aplis 12.att.(b)) un uztverošo šķiedru: 0,4, 2 un 5mm.

Asinsvadu terapijas monitoringa parametru noteikšanas metodes.

1.metode – OD starpība [P2].

1. Uzņem baltā etalona, ādas un ādas veidojuma difūzi atstarotos spektrus (mērījumus veic pirms terapijas, uzreiz pēc terapijas un pēc 4-8 nedēļām).
2. Aprēķina optiskā blīvuma vērtības veidojumam un blakus ādai:
 $OD = -\log(I(\lambda)/I_0(\lambda))$.
3. Aprēķina veidojuma un ādas OD vērtību starpību: $\delta OD = OD_{\text{veid}} - OD_{\text{āda}}$
4. Aprēķina laukumu zem spektra līknes spektrālā diapazonā 500-600nm.

2. metode – spektru normēšana [P2, P5, P6].

1. Uzņem ādas un ādas veidojuma difūzi atstarotos spektrus (mērījumus veic pirms terapijas, uzreiz pēc terapijas un pēc 4-8 nedēļām).
2. Ādas un ādas veidojuma spektrus normē pie viļņa garuma $\lambda=500\text{nm}$ (redzamajā diapazonā) un $\lambda=700\text{nm}$ (infrasarkanajā diapazonā)
3. Aprēķina normētu spektru attiecību: $R = Sp_{\text{veid}} / Sp_{\text{āda}}$

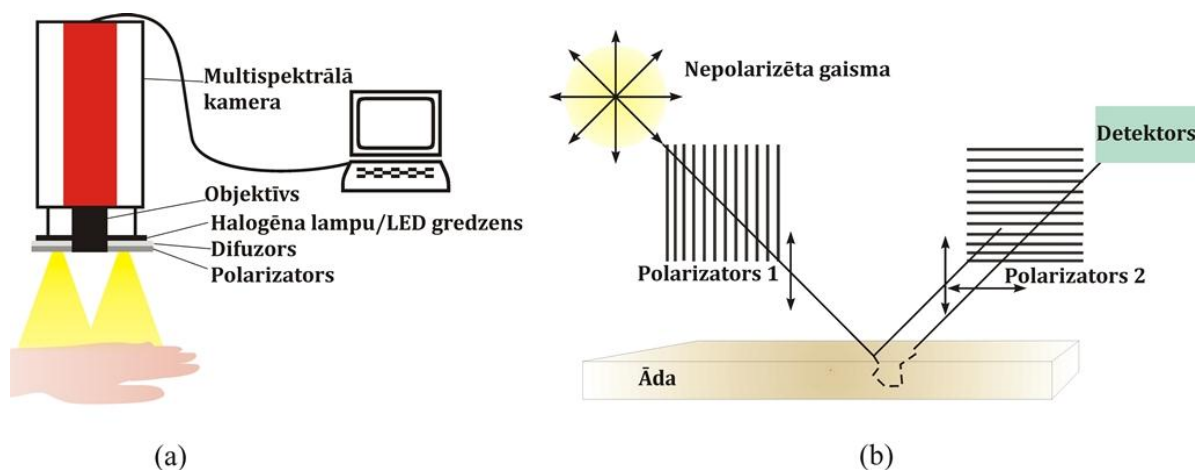
3. metode – krāsu parametri [P2, P5, P6].

1. Uzņem ādas un ādas veidojuma krāsu parametrus a^* un b^* un intensitātes parametru L^* (mērījumus veic pirms terapijas, uzreiz pēc terapijas un pēc 4-8 nedēļām).

2. Aprēķina ādas un veidojuma intensitātes starpību: $\delta L = L_{\text{āda}} - L_{\text{veid}}$

Apstrādes algoritmi veikti *Avantes* un *Origin* programmās.

2.3. Ādas patoloģiju multispektrālā attēlošana.



14.att. (a) Multispektrālās attēlošanas iekārta. (b) Polarizatoru iedarbība uz detektēšanu.

Ādas veidojumu multispektrālās attēlošanas iekārta (14(a).att.) sastāv no multispektrālās kameras, objektīva, gredzenveida gaismas avota (baltas gaismas diodes vai halogēna lampa), difuzora, polarizatora. Multispektrālajā kamerā ietilpst augstas izšķirtspējas CCD sensors, šķidro kristālu filtrs un polarizators. Kamera tiek pieslēgta datoram ar attēlu uzņemšanai un apstrādei piemērotu programmatūru un ļauj uzņemt attēlu masīvu redzamajā un infrasarkanajā viļņu garumu diapazonā 450-950nm ar soli 1nm vai lielāku (mērījumos tika izmantots solis 10nm). Mērījumu laikā kamera kopā ar gaismas avotu tika novietota ~30cm attālumā no pētāmā objekta. Kamerā iebūvētais un ārējais polarizators tika orientēti krusteniski, tādā veidā izslēdzot atstarošanas no virsmas 14(b).att.

Asinsvadu patoloģiju terapijas monitoringa parametru noteikšanas metode [P2].

1. Uzņem baltā etalona (references) multispektrālo attēlu.
 2. Uzņem ādas un ādas veidojuma multispektrālos attēlus (programma automātiski konvertē uzņemtos attēlus OD attēlu masīvos: $OD = -\log(I(\lambda)/I_0(\lambda))$)
 3. Aprēķina vidējās optiskā blīvuma vērtības, *CRi Nuance* programmā manuāli iezīmējot veidojuma un blakus ādas laukumus.
 4. Aprēķina veidojuma un ādas vidējo OD vērtību starpību: $\delta OD = OD_{\text{veid}} - OD_{\text{āda}}$
 5. Aprēķina laukumu zem δOD spektra līknes diapazonā 500-600nm.
 6. Mērījumus veic pirms terapijas, uzreiz pēc terapijas un pēc 4-8 nedēļām.
- Apstrādes algoritms veikts *CRi Nuance* un *Origin* programmās.

Ādas patoloģiju diagnostika [P1, P3].

1. Uzņem baltā etalona (references) multispektrālo attēlu.
2. Uzņem ādas un ādas veidojuma multispektrālos attēlus (programma automātiski konvertē uzņemtos attēlus OD attēlu masīvos: $OD = -\log(I(\lambda)/I_0(\lambda))$)

3. Aprēķina vidējās optiskā blīvuma vērtības, programmā manuāli iezīmējot veidojuma un blakus ādas laukumus.
4. Ādas un veidojuma vidējos OD spektrus aproksimē ar mazāko kvadrātu metodi un izrēķina hromoforu koeficientus (a_{mel} , a_{Hb} , a_{HbO_2}) spektrālā diapazonā 500-700nm [54] pēc formulas:

$$\text{OD}(\lambda) = a_{\text{HbO}_2} \varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda) + a_{\text{Hb}} \varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda) + a_{\text{mel}} \varepsilon_{\text{mel}}(\lambda) + a_{\text{back}} \quad (13)$$

a_{HbO_2} , a_{Hb} , a_{mel} – relatīvās oksī-hemoglobīna, deoksī-hemoglobīna un melanīna koncentrācijas; $\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda)$, $\varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda)$, $\varepsilon_{\text{mel}}(\lambda)$ – tabulēti oksī-hemoglobīna, deoksī-hemoglobīna un melanīna ekstinkcijas koeficienti [25, 26]; a_{back} – fona signāls.

5. Aprēķina veidojuma un ādas OD spektru starpību:

$$\delta\text{OD}(\lambda) = \text{OD}_{\text{veid}} - \text{OD}_{\text{āda}} = \delta a_{\text{HbO}_2} \varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda) + \delta a_{\text{Hb}} \varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda) + \delta a_{\text{mel}} \varepsilon_{\text{mel}}(\lambda) \quad (14)$$

6. Konstruē melanīna un hemoglobīna koeficientu korelāciju grafikus melanomām, citiem pigmentētiem veidojumiem un asinsvadu patoloģijām.

Apstrādes algoritmi veikti *CRi Nuance* un *Matlab* programmās.

2.4. Klīniskie *in vivo* mērījumi.

Klīniskie *in vivo* mērījumi ir veikti ar LU EKMI zinātniskās izpētes Ētikas komisijas atļauju Lāzerplastikas klīnikā, Veselības centrā 4 un Latvijas onkoloģijas centrā. Pirms mērījumu veikšanas katrs pacients tika informēts par procedūru un dalības brīvprātīgumu, un rakstiski apliecināja savu piekrišanu, parakstot piekrišanas veidlapu.

Asinsvadu patoloģiju fototerapijas efektivitātes novērtēšanai tika apsekoti 8 portvīna plankumi ar kontakta DRS metodi un 12 asinsvadu veidojumi (6 teleangiiektāzijas, 5 hemangiomas, 1 portvīna plankums) ar MSA metodi.

Ādas patoloģiju diagnostikas novērtējumam tika uzņemti vairāk nekā 300 veidojumu multispektrālie attēli. Šajā promocijas darbā tika izmantoti 16 melanomu, 158 labdabīgo pigmentētu veidojumu un 32 asinsvadu veidojumu attēli (3.tabula).

3.tabula. Ādas patoloģijas, kas tika apsekotas ar MSA iekārtu.

Patoloģija	Gadījumu skaits
Kopā	206
<i>Melanomas</i>	<i>16</i>
<i>Nēvusi</i>	<i>150</i>
Displastisks	3
Parasts	62
Dermāls	39
Kombinēts	12
Pierobežas	10
Papillomatozs	8
Iedzimts	6
Spilius	3
Halo	1
Meisnera	1
Sebaceus	1
Zils	1
Ceruleus	1
Akrāls	1
Globulārs	1
<i>Pigmenta plankumi</i>	<i>8</i>
<i>Asinsvadu veidojumi</i>	<i>32</i>
Portvīna plankumi	2
Hemangiomas	30

2.5. *In vitro* mērijumi.

Želejveida ādas maketi tika veidoti uz agara bāzes. Izklīdes īpašību simulācijai tika izmantots intralipids (IntralipidTM, 20%, Sigma-Aldrich), asins absorbcijas simulācijai – hemoglobīns (Hemoglobin, Sigma-Aldrich). Maketu sastāvdaļu raksturlielumi doti 4.tabulā.

4.tabula. Maketu sastāvdaļu raksturojums

Agars (<i>Agar</i>)	Intralipids (<i>Intralipid</i>)	Hemoglobīns (<i>Hemoglobin</i>)
Molekulārā formula: (C ₁₂ H ₁₈ O ₉) _n , Želejas stiprums: 870 g/cm ² Caurspīdīgums: <25cm Viskozitāte: 23 CPS Mitrums: 12% Ph: 7	20% emulsija Sastāvs: 20.0% sojas pupiņu eļļa, 2.2% glicerīns, 1.2% fosfolipīds. Ph: 8.7.	Sarkanīgi brūns pulveris. Šķīst ūdenī attiecībā 20mg/ml.

Agars tika sajaukts ar ūdeni un sildīts, klāt tika pievienots intralipids (IL) un hemoglobīns (Hb), kas iepriekš tika izšķīdināts ūdenī. Sajaukta želejveida masa tika iepildīta Petri trauciņos ar diametru 5,4mm un tika atstāta sacietēt. Viena slāņa maketi tika veidoti 1cm biezi. Par referenci tika izmantoti maketi bez hemoglobīna, kuros tika iekļauts tikai intralipids ar tādu pašu koncentrāciju kā maketos ar hemoglobīnu.

Hemoglobīna koncentrācijas noteikšana.

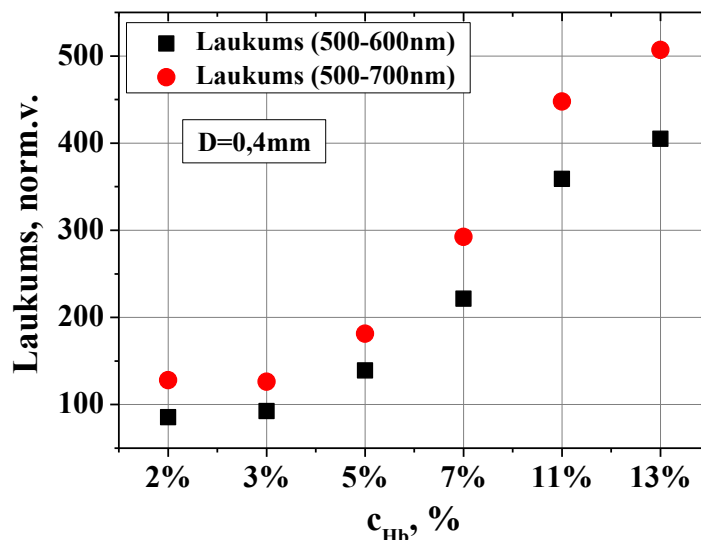
1. Uzņem IL maketa un Hb+IL maketu difūzi atstarotos spektrus.
2. Visus spektrus normē pie viļņa garuma $\lambda=700\text{nm}$.
3. Aprēķina normētu spektru attiecību: $R=Sp_{IL}/Sp_{HbIL}$
4. Aprēķina laukumus zem R spektra līknes diapazonos: 500-600nm un 500-700nm.

Apstrādes algoritmi veikti *Avantes* un *Origin* programmās.

3. Rezultāti

Promocijas darba rezultāti ir sakārtoti sekojošā secībā. **3.1. nodaļā** parādīti rezultāti par *in vitro* mērījumiem uz ādas maketiem ar DRS metodi. **3.2. nodaļā** sniegti rezultāti par *in vivo* asinsvadu patoloģiju fototerapijas monitoringu ar kontakta DRS un bezkontakta MSA metodēm. **3.3. nodaļā** doti rezultāti par ādas asinsvadu un pigmentētu patoloģiju diagnostiku ar MSA metodi.

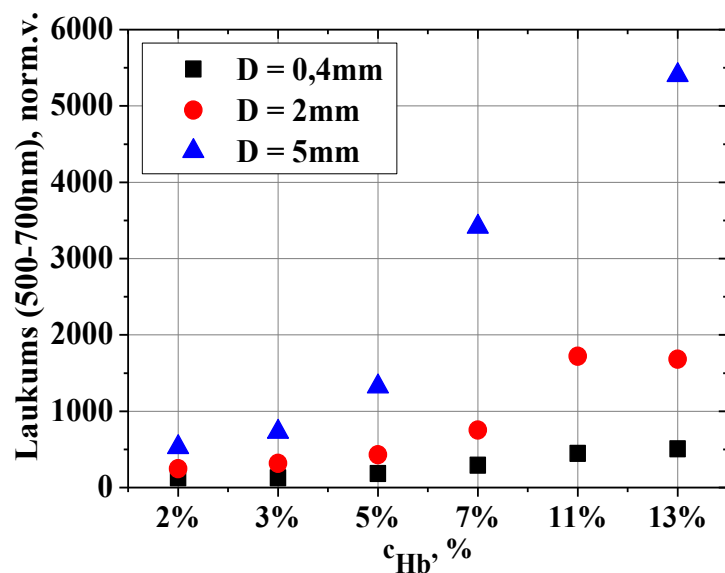
3.1. *In vitro* mērījumu rezultāti.



15.att. Aprēķināto laukumu zem spektrālo attiecību (IL/Hb+IL) līknes atkarība no hemoglobīna koncentrācijas, attālums starp avota-detektora šķiedrām $D=0,4\text{mm}$.

15.attēlā parādīti laukumi zem spektru attiecības (intralipids (IL) / hemoglobīns (Hb) + intralipids) līknes dažādām hemoglobīna koncentrācijām pie šķiedru attāluma $D=0,4\text{mm}$ (kontaktszone A). Pieaugot hemoglobīna koncentrācijai, palielinās laukums zem līknes. Izvēloties spektrālo diapazonu 500-700nm, laukumu vērtības ir nedaudz lielākas kā diapazonā 500-600nm, bet novērojama līdzīga atkarība no Hb koncentrācijas.

16.attēlā parādīta laukumu atkarība no Hb koncentrācijas trim attālumiem (0,4mm, 2mm, 5mm) starp starojošo un uztverošo šķiedru spektra diapazonā 500-700nm. Pieaugot Hb koncentrācijai, laukuma vērtības palielinās. Pie lielāka avota-detektora attāluma laukumu vērtības ir daudz lielākas, kas parāda to, ka tiek zondēts lielāks maketa tilpums. Vismazākās laukuma vērtības ir pie $D=0,4\text{mm}$, neliels laukuma vērtību pieaugums ir vērojams pie $D=2\text{mm}$, izteiktāks pie lielākām Hb koncentrācijām, daudz ievērojamāk pieaug vērtības pie avota-detektora attāluma 5mm.

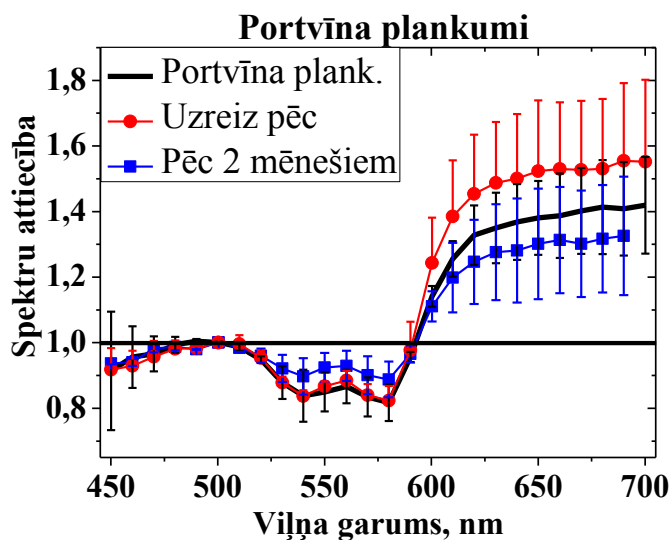


16.att. Aprēķināto laukumu zem spektru attiecības (Intralipid/Hb+Intralipid) līknes atkarība no hemoglobīna koncentrācija pie trīs avota-detektora attālumiem $D=0,4; 2; 5\text{mm}$.

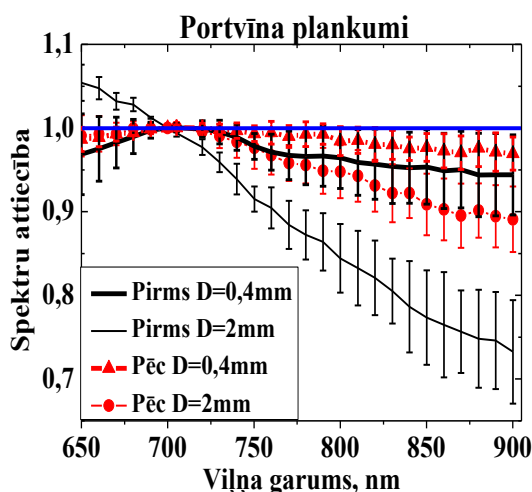
Rezumējums

1. Izveidoti želejveida ādas maketi ar dažādām hemoglobīna koncentrācijām.
2. Novērtēta hemoglobīna koncentrācijas un avota-detektora attāluma ietekme uz kontakta difūzās refleksijas spektriem.

3.2. Asinsvadu patoloģiju fototerapijas monitorings [P2, P4, P6].



17.att. Portvīna plankumu atveseļošanās aina (portvīna plankumu un veselas ādas spektru attiecība pirms, uzreiz pēc apstrādes un pēc diviem mēnešiem) redzamajā diapazonā, normēšana pie $\lambda=500\text{nm}$, $D=0,4\text{mm}$.

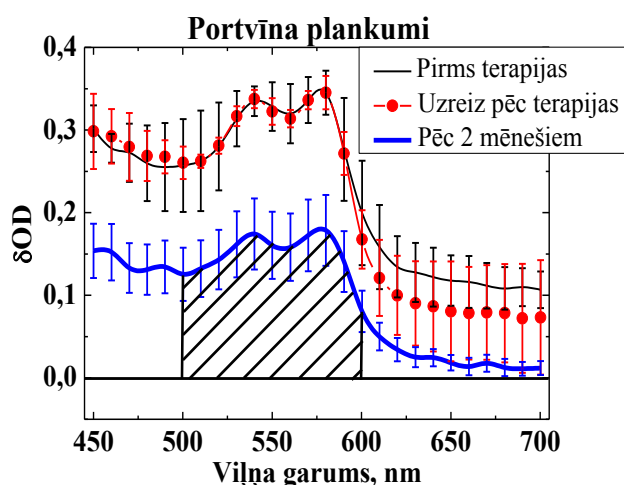


18.att. Portvīna plankumu atveseļošanās aina infrasarkanajā diapazonā, normēšana pie $\lambda=700\text{nm}$ (portvīna plankumu un veselas ādas spektru attiecība pirms un vienu mēnesi pēc terapijas).

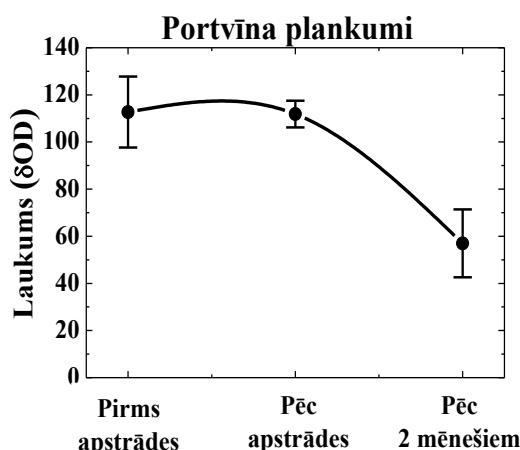
17.attēlā parādīta intensīvi pulsējošās gaismas (IPL) terapijas ietekme uz portvīna plankumu difūzās atstarošanas spektriem pie avota-detektora attāluma $D=0,4\text{mm}$ (kontaktszone A). Visiem spektriem ir izteikta oksi-hemoglobīna absorbcija. Vidējo spektru attiecība (portvīna plankums/vesela āda) spektrālā diapazonā 450-600nm pirms un uzreiz pēc apstrādes sakrīt. Pēc 2 mēnešiem spektrs tuvojās vērtībai 1.0, kas atbilst veselas ādas spektram.

18.attēlā parādīta portvīna plankumu atveseļošanās aina IS spektra daļā pie avota-detektora attālumiem $D=0,4\text{mm}$ (kontaktszone A) un $D=2\text{mm}$ (kontaktszone B). Pie attāluma $D=2\text{mm}$ portvīna plankumu spektri gan pirms gan pēc apstrādes vairāk

atšķiras no veselas ādas spektriem nekā pie $D=0,4\text{mm}$, kas skaidrojams ar lielāku detektēšanas tilpumu un dziļumu. Pie abiem attālumiem vienu mēnesi pēc terapijas novērojama ādas atveseļošanās – spektru attiecība ir tuvāka vērtībai 1.0.



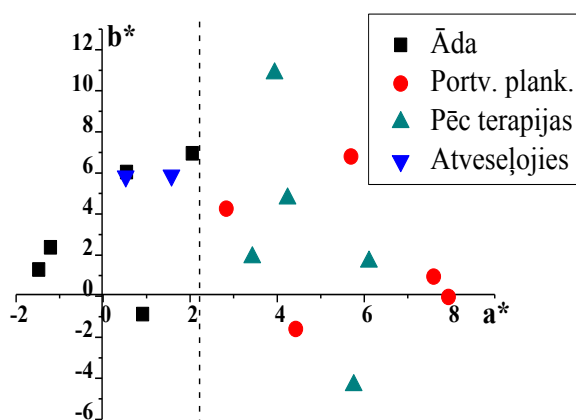
19.att. Portvīna plankumu un blakusesošas veselas ādas OD spektru starpība $\delta OD = OD_{\text{veid}} - OD_{\text{āda}}$ pirms terapijas, uzreiz pēc terapijas un pēc diviem mēnešiem ($D=0,4\text{mm}$).



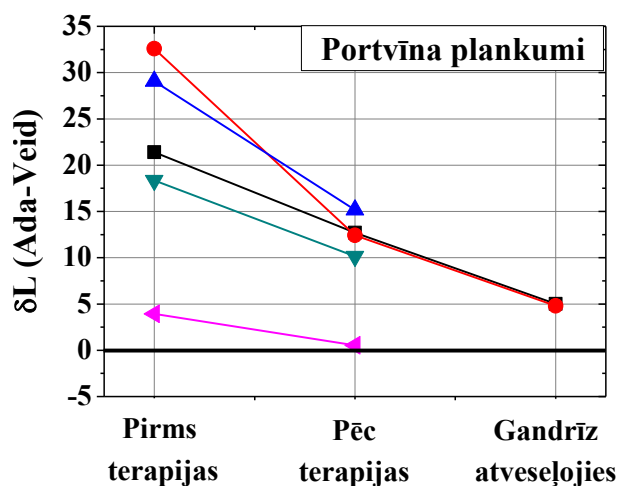
20.att. Terapijas ietekme uz laukumu zem portvīna plankuma un veselas ādas OD starpības spektriem viļņa garumu diapazonā 500-600nm ($D=0,4\text{mm}$).

19.attēlā parādīta portvīna plankumu un veselas ādas vidējo OD spektru starpība. Šajā gadījumā veselas ādas rādītājs ir δOD vērtība 0.0. Gan pirms, gan pēc apstrādes portvīna plankumu spektros ir redzami oksī-hemoglobīna absorbcijas pīķi. Pirms un uzreiz pēc terapijas spektra daļā līdz 600nm vidējās δOD līknes sakrīt. Apskatot katra konkrēta veidojuma δOD spektrus (rezultāti nav parādīti), uzreiz pēc apstrādes bija novērojams vērtību pieaugums, kas skaidrojams ar iekaisumu un asins pieplūdumu terapijas iespaidā. Diapazonā no 600 līdz 700nm uzreiz pēc terapijas portvīna plankumu vidējais spektrs ir tuvāk veselas ādas līmenim, kas norāda uz tūlītējo ādas atveseļošanos dziļākajos ādas slāņos. Pēc diviem mēnešiem δOD spektrs ir daudz tuvāk veselas ādas līmenim.

20.attēlā parādīti aprēķinātie laukumi diapazonā 500-600nm zem δOD līknēm, kas parādītas 19.attēlā (laukums iezīmēts tikai zem līknes „pēc 2 mēnešiem”, bet līdzīgi tika aprēķināti laukumi arī pārējām līknēm). Uzreiz pēc apstrādes laukuma vidējā vērtība ir līdzīga kā pirms. Pēc diviem mēnešiem tā ievērojami samazinās.



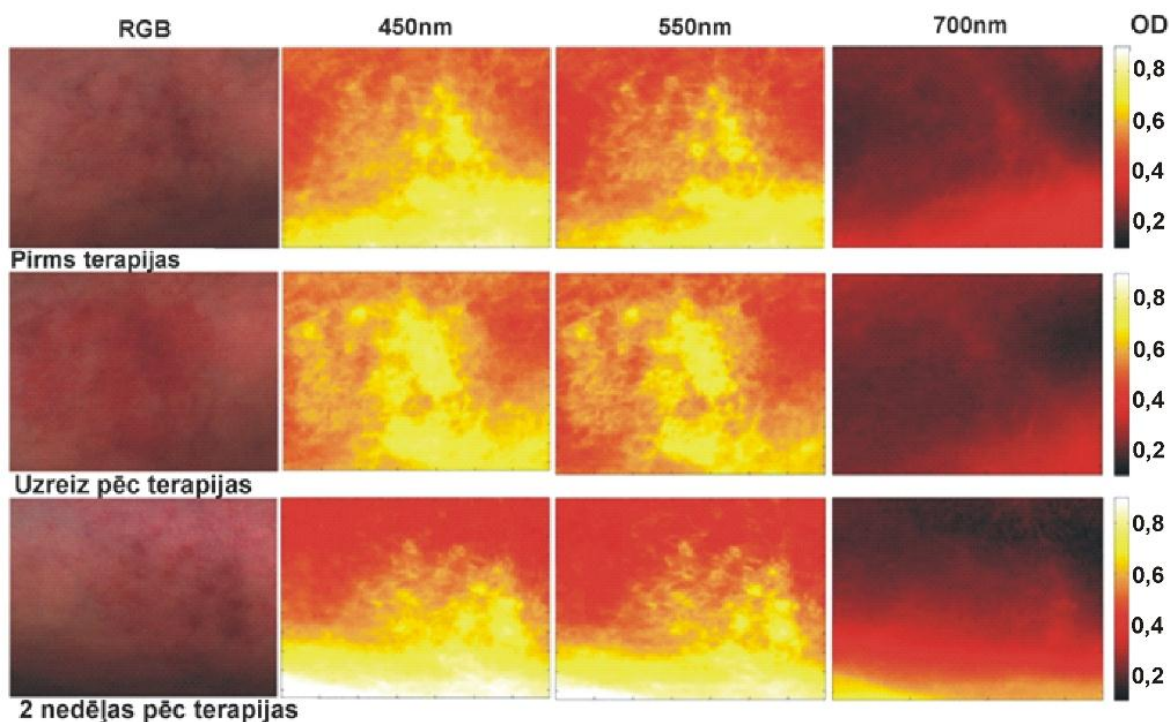
21.att. Portvīna plankumu atveseļošanās monitorings ar krāsu parametriem.



22.att. Portvīna plankumu atveseļošanās monitorings ar gaismas intensitātes starpību starp veselu ādu un portvīna plankumiem $\delta L = L_{\text{āda}} - L_{\text{veid}}$ pirms, uzreiz pēc terapijas un pēc 2 mēnešiem (gandrīz atveseļojies).

21.attēlā parādīti krāsu parametri veselai ādai, portvīnu plankumiem pirms un pēc terapijas. Gandrīz visi punkti atrodas pozitīvu a^* (sarkanā krāsa) un b^* (dzeltenā krāsa) parametru kvadrantā. Ir novērojama robeža pie $a^*=2$, kas atdala veselas un atveseļojušās ādas vērtības no portvīna plankumu vērtībām pirms un pēc terapijas. Patoloģijām pirms un uzreiz pēc terapijas ir lielākas sarkanās krāsas vērtības $a^*>2$, bet veselai un atveseļojušai ādai a^* vērtības ir mazākas par 2.

22.attēlā parādīts atveseļošanās monitorings, novērtējot veselas ādas un portvīna plankumu intensitātes („gaišuma”) starpību δL pirms un pēc terapijas. Terapijas efektivitātes kritērijs šajā gadījumā ir ādas spožums, kas atbilst vērtībai 0.0. Rezultāti rāda, ka pēc terapijas veidojuma relatīvais spožums tuvojas veselas ādas vērtībām, jo δL vērtības samazinās.

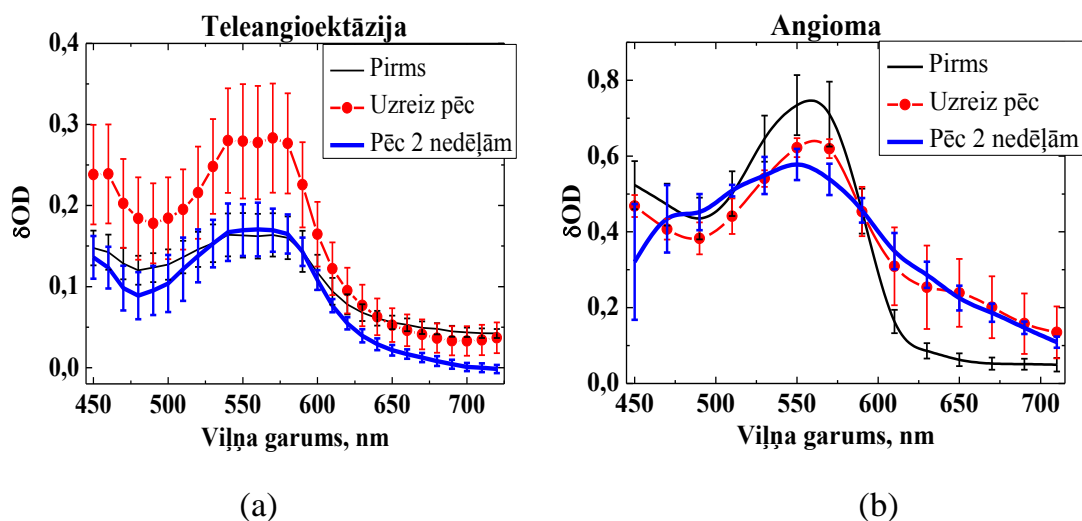


23.att. Ādas asinsvadu veidojuma (virsmas teleangioektāzijas) RGB un optiskā blīvuma attēli pie trīs viļņa garumiem pirms un pēc IPL terapijas.

23. attēlā parādīti virsmas teleangioektāzijas RGB un OD attēli pie trīs viļņa garumiem (450nm, 550nm, 700nm) pirms, uzreiz pēc un 2 nedēļas pēc terapijas. Pirms apstrādes veidojums labi redzams pie viļņa garumiem 450nm un 550nm, bet pie 700nm asinsvadi ir mazāk redzami. Uzreiz pēc apstrādes redzamajā diapazonā optiskais blīvums veidojuma reģionā pieaug un gandrīz nav redzams pie 700nm, salīdzinot ar stāvokli pirms. Pie 700nm pat vērojama situācijas uzlabošanās, jo attēls ir pat nedaudz tumšāks, nekā pirms apstrādes. Pēc 2 nedēļām redzamajā spektra daļā vērojams stāvokļa uzlabojums salīdzinot ar attēliem pirms apstrādes, pie 700nm redzama pilnīga atveseļošanās.

24(a). attēlā parādīta virsmas teleangioektāzijas un veselas ādas vidējo OD spektru starpība vienam konkrētam veidojumam. Uzreiz pēc apstrādes teleangioektāzijas OD vērtības palielinās diapazonā līdz 650nm, bet no 650 līdz 750nm spektrs ievērojami nemainās. Pēc 2 nedēļām 550-600nm spektrs atgriežas pie iepriekšējām vērtībām, bet spektra daļās 450-550nm un 600-700nm OD vērtības samazinās, tuvojoties vērtības 0.0, kas atbilst ādas OD spektram.

24(b). attēlā parādīta ķiršveida angiomas un veselas ādas spektru starpība vienam konkrētam veidojumam. Šis asinsvadu veidojums ir apaļš un piepacelts virs ādas virsmas, līdz ar to terapijas iedarbība ir savādāka, kas atspoguļojās arī spektros. Uzreiz pēc terapijas diapazonā no 450 līdz 590nm OD vērtības samazinās, bet spektra daļā no 590 līdz 720nm OD vērtības palielinās. Pēc divām nedēļām δOD spektrs maina formu kļūdas robežās saglabājot OD vērtības.



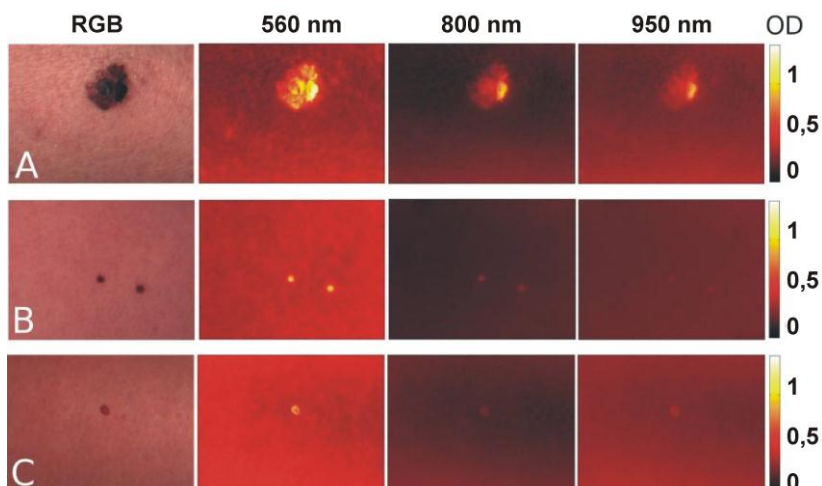
24.att. Virsmas teleangioektāzijas (a) un ķiršveida angiomas (b) atvaseļošanās monitorings ar multispektrālo attēlošanu: veidojuma un veselas ādas OD spektru starpība pirms, uzreiz pēc terapijas un pēc 2-3 nedēļām.

Rezumējums

1. Iegūti klīniskie dati par asinsvadu patoloģiju fototerapijas ietekmi uz difūzās atstarošanas spektriem, mērot ar DRS un MSA metodēm.
2. Atrasti fototerapijas efektivitātes monitoringa parametri un kritēriji: patoloģijas un veselas ādas optiskā blīvuma starpība $\delta OD=0$, ādas krāsas parametrs $a^*=2$, ādas un patoloģijas relatīva spožuma starpība $\delta L=0$.

3.2. nodaļas rezultāti prezentēti publikācijās P2, P4, P5, P6.

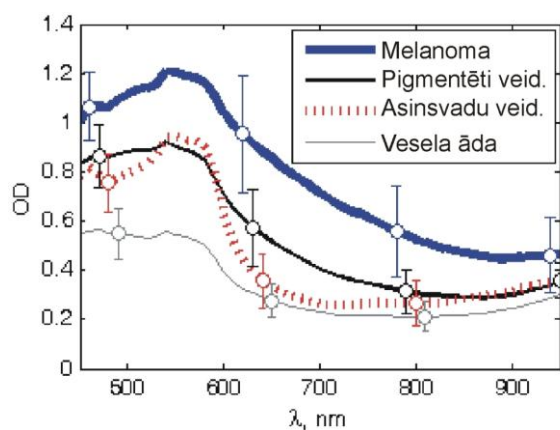
3.3. Ādas patoloģiju bezkontakta diagnostika [P1, P3].



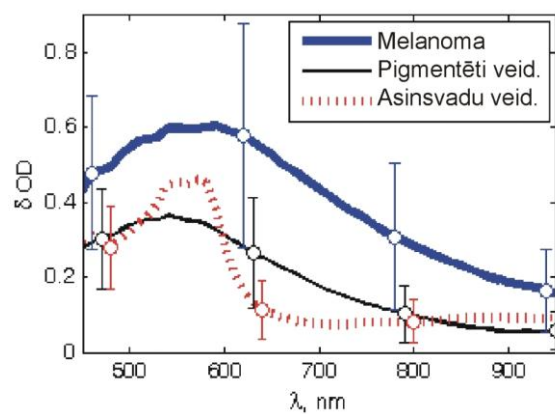
25.att. Ādas veidojumu (A – melanoma, B – nēvus, C – angioma) RGB un optiskā blīvuma attēli pie trīs viļņa garumiem.

25.attēlā salīdzināti pigmentētu veidojumu (melanomas un nēvusa) un asinsvadu veidojuma (angiomas) RGB attēli un optiskā blīvuma attēli pie trīs viļņa garumiem (560nm, 800nm, 950nm). Pie 560nm visiem trīs veidojumiem redzamas lielākas optiskā blīvuma vērtības nekā apkārtējai ādai, pie 800nm un 950nm nēvusam un angiomai kontrasts samazinās salīdzinot ar blakus ādu, bet melanomas tumšākajā apgabalā OD kontrasts joprojām izteikti liels, kas varētu norādīt uz melanomas iespēšanos dziļākajos ādas slāņos, salīdzinot ar labdabīgiem veidojumiem.

26(a).attēlā parādīti optiskā blīvuma vidējie spektri trīs veidojumu grupām (melanoma, pigmentēti veidojumi un asinsvadu veidojumi) un veselai blakus ādai. 26(b).attēlā parādīta veidojumu un blakus ādas vidējo OD spektru starpība. Melanomas, pigmentētu veidojumu un veselas ādas spektru formas ir līdzīgas, bet atšķiras optiskā blīvuma vērtības. Melanomai ir vislielākās OD vērtības, bet veselai ādai vismazākās, salīdzinot ar pārējām grupām. Asinsvadiem redzama izteikta absorbcija 500-600nm diapazonā, kas atbilst hemoglobīna absorbcijas pīķim. Tā kļūst vēl izteiktāka, ja no asinsvadu spektra tiek atņemta veselas ādas spektrs, kamēr melanomu un pigmentētu veidojumu grupām spektri kļūst lēzenāki šajā diapazonā.

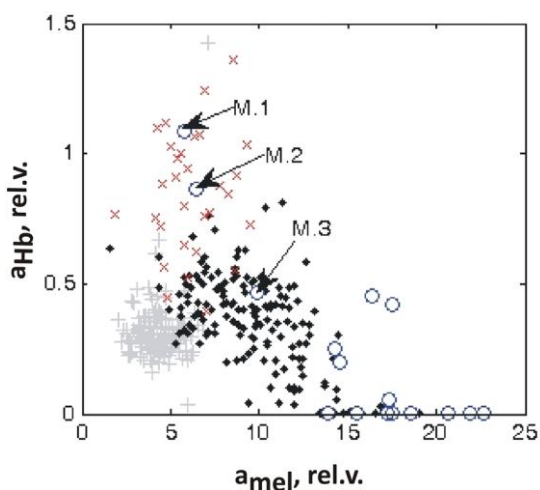


(a)

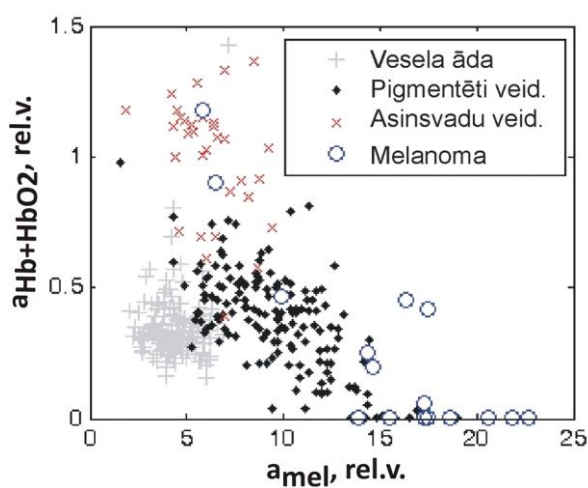


(b)

26.att. Melanomu, citu pigmentētu veidojumu, asinsvadu veidojumu un veselas ādas vidējie OD spektri (a) un OD starpības (veidojums – vesela āda) spektri (b).



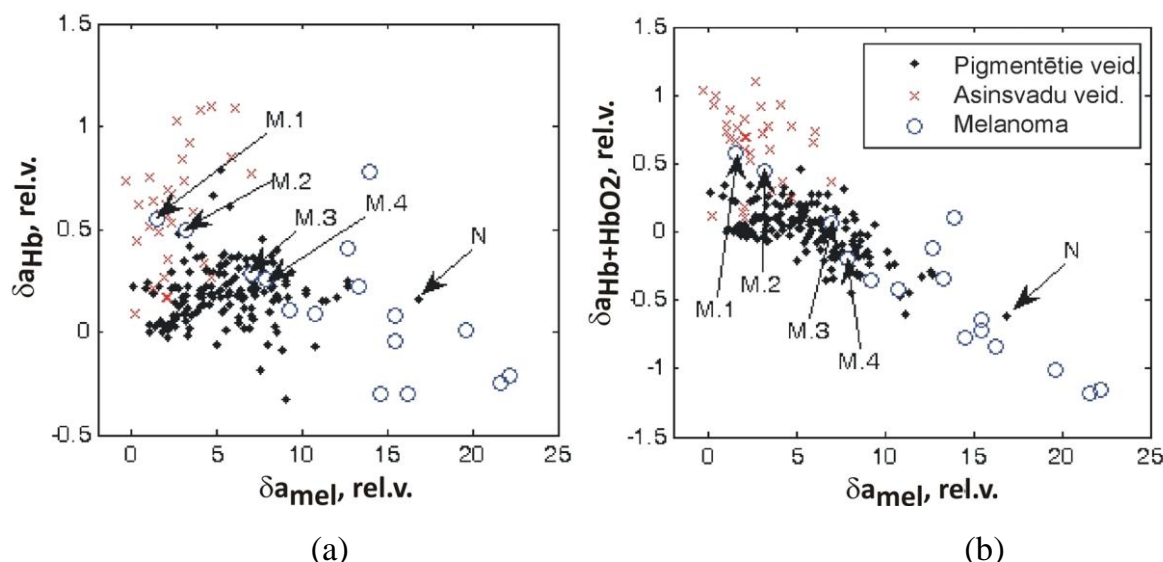
(a)



(b)

27.att. Koncentrāciju koeficientu korelāciju grafiki: deoksi-hemoglobīns/melanīns (a) un kopējais hemoglobīns/melanīns (b). M1, M2 – melanomas pēdējā stadijās (asiņojošās un čūlojošās) uz muguras un pēdas, M3 – melanoma uz pēdas.

27.attēlā parādīta deoksi-hemoglobīna/melanīna (a) un kopējā hemoglobīna/melanīna (b) korelācijas melanomai, pigmentētiem veidojumiem, asinsvadu veidojumiem un ādai. Redzams, ka veidojumu grupas veido kopas katra savā apgabalā. Veselai ādai ir vismazākie hemoglobīna un melanīna koeficienti, salīdzinot ar pārējām grupām. Asinsvadu veidojumiem ir vislielākie hemoglobīna koeficienti, melanomām vislielākie melanīna koeficienti un zemas hemoglobīna koncentrācijas, izņemot divus asiņojošus gadījumus (M1 un M2) un vienu melanomu uz pēdas (M3), kas atrodas labdabīgo pigmentētu veidojumu grupā. Labdabīgie pigmentētie veidojumi izvietojās korelāciju grafika vidū starp abām pārējām grupām.



28.att. Koncentrācijas koeficientu starpības (veidojums-vesela āda) korelāciju grafiki: deoksi-hemoglobīns /melanīns **(a)** un kopējais hemoglobīns /melanīns **(b)**. M1, M2 – melanomas pēdējā stadijās (asiņojošās un čūlojošās) uz muguras un pēdas, M3 – melanoma uz pēdas, M4 – melanoma uz muguras, N – intradermāls nēvus ar matu saknēm .

28.attēlā parādīta veidojumu un veselas blakus ādas koeficientu starpību korelāciju grafiki – deoksi-hemoglobīns/melanīns (a) un kopējais hemoglobīns/melanīns (b). Līdzīgi iepriekšējiem korelāciju grafikiem, katra veidojumu grupa veido kopu savā apgabalā. Asinsvadu veidojumi un divas asiņojošās melanomas atrodas lielāka hemoglobīna koeficientu un mazāku melanīna koeficientu apgabalā. Lielāka melanomu daļa izvietojas mazāku hemoglobīna koeficientu un lielāko melanīna koeficientu apgabalā. Labdabīgo pigmentētu veidojumu starpā parādās viena melanoma uz kājas (M3) un melanoma uz muguras (M4). Kopējā hemoglobīna/melanīna korelācijas grafikā (28(b).att) veidojumu grupas ir mazāk „izsmērētas”, vairāk koncentrētas konkrētā apgabalā un izvietojās pa diagonāli.

Rezumējums

1. Klīniskajos mērījumos iegūta apjomīga ādas ļaundabīgo/labdabīgo pigmentētu un asinsvadu veidojumu multispektrālo attēlu datubāze.
2. Aprēķināti oksi-hemoglobīna, deoksi-hemoglobīna un melanīna relatīvo koncentrāciju koeficienti. Iegūtas šo koeficientu korelācijas, kas izdala melanomu, pigmentētu un asinsvadu patoloģiju grupas. Patoloģiju diagnostikai vislabākos rezultātus uzrāda deoksi-hemoglobīna/melanīna korelācija.

3.3. nodaļas rezultāti prezentēti publikācijās P1 un P3.

4. Kopsavilkums

1. Veikti *in vitro* mērījumi uz viena slāņa želejveida ādas maketiem ar dažādām hemoglobīna koncentrācijām. Novērtēts izveidoto optisko šķiedru kontaktuzgaļu (ar avota-detektora attālumu 0,4, 2 un 5mm) pielietojums difūzās refleksijas spektru mērījumiem. Rezultāti pierāda jūtību uz hemoglobīna koncentrācijas izmaiņām, kā arī zondēšanas tilpuma un dziļuma atkarību no avota-detektora attāluma: palielinot avota-detektora attālumu un hemoglobīna koncentrāciju maketā, difūzās refleksijas spektrā palielinās hemoglobīna absorbcija, ko labi raksturo laukums zem līknēm diapazonā 500-600nm.
2. Pirmo reizi piedāvāta ādas krāsu parametru noteikšana asinsvadu terapijas efektivitātes novērtējumam. Izmērītie krāsu parametri a^* un b^* uzrāda robežas kritēriju $a^*=2$, kas atdala veselās ādas un portvīna traipu vērtības. Krāsu parametrs $\delta L = L_{\text{āda}} - L_{\text{veid}}$ arī ir izmantojams kā monitoringa kritērijs - pēc terapijas tas samazinās, kas norāda uz asinsvadu veidojuma izzušanu un ādas krāsas izlīdzināšanos, un tas savukārt apliecina fototerapijas efektivitāti.
3. Fototerapijas efektivitātes novērtēšanai salīdzināti veidojuma un blakus ādas optiskā blīvuma spektri diapazonā 500-600nm, kur ir raksturīgie oksi- un deoksi-hemoglobīna absorbcijas pīķi. Piedāvātais monitoringa parametrs - δOD laukums spektrālā diapazonā 500-600nm – samazinās fototerapijas ietekmē. Tas parāda, ka veidojuma vietā āda sāk atveseļoties un līdzināties veselai blakus ādai.
4. Analizējot asinsvadu veidojumu optiskā blīvuma attēlus, kas iegūti no multispektrālajiem attēliem, novērotas atšķirības redzamajā un infrasarkanajā diapazonā. Redzamajā diapazonā (450,550nm) veidojums un tā izmaiņas fototerapijas ietekmes rezultātā ir labi redzami attēlos, bet palielinoties viļņa garumam, veidojums attēlos sāk pakāpeniski uzzust un saplūst ar fonu. Var secināt, ka pie lielākiem viļņa garumiem attēlos tiek atspoguļots veidojuma stāvoklis dziļākajos ādas slāņos, jo IS starojuma iespiešanas dziļums ādā ir lielāks.
5. Klīnisko mērījumu sērijā uzņemti vairāk kā 300 pigmentētu un asinsvadu veidojumu multispektrālo attēlu komplekti. Optiskā blīvuma attēlos ir novērotas atšķirības labdabīgiem un ļaundabīgiem veidojumiem: redzamajā diapazonā ir vienlīdz labi redzamas gan melanomas, gan nēvusi un asinsvadu veidojumi, bet infrasarkanajā spektra daļā (800, 950nm) labdabīgo asinsvadu un pigmentēto veidojumu kontrasts ievērojami samazinās, kamēr melanomu kontrasts joprojām paliek izteikts. Tā kā palielinoties starojuma viļņa garumam, palielinās arī starojuma iespiešanās dziļums audos, var secināt, ka melanomas ir ieaugušas ādas dziļākajos slāņos nekā labdabīgie veidojumi. Salīdzinot vidējos optiskā blīvuma spektrus, melanomas uzrāda vislielākās OD vērtības redzamajā un IS spektra daļā. Asinsvadu patoloģijas uzrāda izteiktāku absorbcijas maksimumu 500-600nm diapazonā.

6. Pirmo reizi izdevies no multispektrālajiem attēliem iegūtajos ādas hromoforu korelāciju grafikos statistiski pārliecinoši sagrupēt trīs ādas patoloģisko veidojumu grupas (melanomas, asinsvadu un pigmentētus veidojumus). Tas paver iespējas agrīnai melanomu bezkontakta diagnostikai.

5. Aizstāvēšanai izvirzītās tēzes

1. Pilnveidotas divas ādas *in vivo* neinvazīva novērtējuma metodikas - asinsvadu patoloģiju fototerapijas monitoringa metodika un pigmentēto un asinsvadu patoloģiju diagnostikas metodika. Piedāvāti jauni ādas stāvokļa novērtējuma kritēriji – krāsu parametri $a^*=2$ un $\delta L = L_{\text{āda}} - L_{\text{veid}}$, kā arī laukums zem diferenciālo refleksijas spektru līknēm 500-600 nm diapazonā. Papildus spektrālo attēlu analīzei piedāvāta melanīna—hemoglobīna relatīvo koncentrāciju korelāciju analīzes metode.
2. Piedāvātie kritēriji aprobēti ādas asinsvadu patoloģiju (10 portvīna traipu un 10 hemangiomu) difūzās refleksijas spektru klīniskajos mērījumos pirms un pēc fototerapijas. Secināts, ka tie ir noderīgi atvēršanās procesa kvantitatīvam novērtējumam.
3. Veikti ādas pigmentēto un asinsvadu patoloģiju (16 melanomu, 150 nevisu un 8 hipermelanožu, kā arī 30 hemangiomu un 2 portvīna traipu) klīniskie mērījumi ar multispektrālās attēlošanas metodi. Analizējot rezultātus, pierādīta iespēja ādas hromoforu korelāciju grafikos statistiski pārliecinoši sagrupēt melanomas, citus pigmentētus veidojumus un asinsvadu patoloģijas, kas paver ceļu agrīnai melanomu bezkontakta diagnostikai.

5.1. Promocijas darba publikāciju saraksts

- P1. I.Kuzmina**, I.Diebele, D.Jakovels, J.Spigulis, L.Valeine, J.Kapostinsh, A.Berzina “Towards non-contact skin melanoma selection by multi-spectral imaging analysis” *J. Biomed. Opt.* **16(6)**, 1-3 (2011) (in press #11093L)
- P2. I.Kuzmina**, I.Diebele, J.Spigulis, L.Valeine, A.Berzina, A.Abelite “Contact and contactless diffuse reflectance spectroscopy: potential for recovery monitoring of vascular lesions after intense pulsed light treatment” *J. Biomed. Opt.* **16(4)**, 040505-1-3 (2011).
- P3. I.Kuzmina**, I.Diebele, L.Valeine, D.Jakovels, A.Kempele, J.Kapostinsh, J.Spigulis “Multi-spectral imaging analysis of pigmented and vascular skin lesions: results of a clinical trial” *Proc. SPIE* **7883**, 788312-1-7 (2011).
- P4. I.Kuzmina**, I.Diebele, L.Asare, A.Kempele, A.Abelite, D.Jakovels, J.Spigulis “Multispectral imaging of pigmented and vascular cutaneous malformations: the influence of laser treatment”, *Proc. SPIE* **7376**, 73760J-1-6 (2010)
- P5. I.Kuzmina**, A.Lihachev, L.Gailite, J.Spigulis “Compact multi-functional skin spectrometry set”, *Proc. SPIE* **6596**, 65960T-1-6 (2007)
- P6. I.Kuzmina**, V.Gilis, A.Abelite, J.Spigulis “Diffuse reflectance of skin vascular malformations” *Proc. of the “5th European Symposium on Biomedical Engineering”*, Patras (GR), 1-3 (2006)
- P7. I.Kuzmina**, L.Gailite, A.Lihachev, R.Karls, J.Spigulis “Diffuse reflectance spectroscopy of skin pathologies” *Proc. IFMBE* **9**, 184-185 (2005)
- P8. J.Spigulis**, L.Gailite, **I.Kuzmina**, A.Lihachev “Advanced fibre-optic spectrometry technique for skin reflectance and fluorescence diagnostics” *Proc. IFMBE* **9**, 178-179 (2005)

5.2. Ziņojumi starptautiskās konferencēs (tēzes)

1. **I. Kuzmina**, I. Diebele, L. Valeine, A. Kempele, J. Kapostinsh, D. Jakovels, J. Spigulis. “Multi-spectral imaging analysis of pigmented and vascular skin lesions: results of a clinical trial”. *Abstr. SPIE Photonics West – BIOS*, San Francisco (USA), 788312, 2011.
2. **I. Kuzmina**, L. Asare, I. Diebele, D. Jakovels, A. Kempele and J. Spigulis. “Multispectral imaging of pigmented and vascular cutaneous malformations: the influence of laser treatment” *Abstr. Int. Conf. on Laser Applications in Life Sciences*, Oulu (FIN), p.237, 2010.
3. **I. Kuzmina**, K. Kruzmetra, J. Spigulis. “Spatially and time resolved reflectance spectrometry for skin diagnostics: in vivo and in vitro results” *Abstr. 6th Int. Conf. on Advanced Optical Materials and Devices*, Riga (LV), p.45, 2008.
4. **I. Kuzmina**, J. Spigulis. “Diffuse reflectance of skin vascular malformations: comparison of in vivo and in vitro results” *Abstr. 14th Nordic-Baltic Conf. on Biomedical Engineering and Medical Physics*, Riga (LV), p.108, 2008.
5. **I. Kuzmina**, K. Kruzmetra, J. Spigulis. “Diagnostic of cutaneous vasculature by diffuse reflectance: in vivo and in vitro Rresults” *Abstr. Int. Baltic Sea Region Conf. on Functional Materials and Nanotechnologies*, Riga (LV), p. 175, 2008.
6. **I. Kuzmina**, L. Gailite, A. Lihachev, J. Spigulis. “Spatially and time resolved reflectance spectroscopy for skin diagnostics” *Abstr. Int. Baltic Sea Region Conf. on Functional Materials and Nanotechnologies*, Riga (LV), p.138, 2007.
7. **I. Kuzmina**, A. Lihachev, L. Gailite, J. Spigulis. “Compact multi-functional skin spectrometry set” *Abstr. 5th Int. Conf. on Advanced Optical Materials and Devices*, Vilnius (LT), p.55, 2006.
8. **I. Kuzmina**, V. Gilis, A. Abelite, J. Spigulis “Diffuse reflectance of skin vascular malformations” *Abstr. 5th European Symposium on Biomedical Engineering*, Patras (GR), 2006.
9. **I. Kuzmina**, L. Gailite, A. Lihachev, R. Karls, J. Spigulis. “Diffuse reflectance spectroscopy of skin pathologies” *Abstr. 13th Nordic-Baltic Conf. on Biomedical engineering and Medical Physics*, Umea (SE) pp.184-186, 2005.
10. J. Spigulis, L. Gailite, **I. Kuzmina**, A.Lihachev. “Advanced fibre-optic spectrometry technique for skin reflectance and fluorescence diagnostics” *Abstr. 13th Nordic-Baltic Conf. on Biomedical engineering and Medical Physics*, Umea (SE), pp. 178-180, 2005.
11. **I. Kuzmina**, L. Gailite, A. Lihachev, R. Karls, J. Spigulis. “Skin structure studies by the diffuse reflectance and fluorescence techniques” *Abstr. Int. Conf. on Lasers and Optics in Atomic, Molecular and Nanoscale Physics*, Riga (LV), p.17, 2005.

Citētā literatūra

1. **P. Apinis.** *Cilvēks. Anatomija, fizioloģija, patoloģijas pamati.* Nacionālais Medicīnas apgāds & Apgāds Jāņa sēta, Rīga, 1998.
2. *School of Anatomy and Human Biology - The University of Western Australia, Blue Histology - Integumentary System:*
<http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/CorePages/Integumentary/Integum.htm>
3. *MedicineNet.com* – Definitions of epidermis:
<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=3278>
4. <http://herkules.oulu.fi/isbn9514259882/html/c287.html>
5. **S. Kilmer,** V. A. Chotzen, M. McClaren. *Use of the LightSheer™ Diode Laser System for the Treatment of Benign Pigmented Lesions.* Lumenis, 2000.
6. **J. L. Bologna,** J. L. Jorizzo, R. P. Rapini *Dermatology* Mosby, 2003.
7. *Benign lesions - AiM at melanoma:* <http://www.aimatmelanoma.org/aim-for-answers/about-melanoma/moles-and-other-lesions/benign-lesions-lesions-that-are-not-cancerous.html>
8. **D. S. Rigel,** R. J. Friedman, L. M. Dzubow, D. S. Reintgen, J-C. Bystry, R. Marks. *Cancer of the Skin.* Elsevier Inc., 2005.
9. **K. Wolff,** R. A. Johnson. *Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology,* 6th ed., New York, McGraw-Hill, 2009.
10. **M. C. Garzon,** J. T. Huang, O. Enjolras, I. J. Frieden, “Vascular malformations Part I” *J. Am. Acad. Dermatol.* **56(3)**, 355-68 (2007)
11. **K. Mariwalla,** J. S. Dover “The use of lasers in the pediatric population.” *Skin Therapy Lett.* **10,** 7-9 (2005).
(<http://www.skintherapyletter.com/2005/10.8/2.html>)
12. <http://www.elsevierimages.com/image/48494.htm>
13. <http://www.timeforyouelectrolysis.com/electrocoagulation.html>
14. **F. Bazant –Hegemark,** I. Meglinski, N. Kandamany, B. Monk, N. Stone “Optical coherence tomography: a potential tool for unsupervised prediction of treatment response for port-wine stains” *Photodiagn.Photodyn. Ther.* **5,** 191-7, 2008.
15. **W. Verkruyse,** B. Choi, J. R. Zhang, J. Kim and J. S. Nelson, “Thermal depth profiling of vascular lesions: automated regularization of reconstruction algorithms” *Phys.Med.Biol.* **53(5)**, 1463-74, 2008.
16. **P. Babilas,** S. Schreml, R.M. Szeimies and M. Landthaler “Intense pulsed light (IPL): a review” *Lasers Surg. Med.* **42,** 93-104, 2010.
17. **M. H. Niemz** *Laser-tissue interactions: fundamentals and application,* 3rd edition, Springer, 2007.
18. **T. Vo-Dinh** *Biomedical Photonics Handbook.* SPIE Press, 2003.

19. **L. V. Wang**, H-I Wu *Biomedical Optics. Principles and Imaging*. Wiley-Interscience, 2007.
20. **V. V. Tuchin**, *Handbook of Optical Biomedical Diagnostics*. SPIE Press, 2002.
21. **R. R. Anderson**, J.A. Parrish “The optics of human skin” *J Invest. Derm.* **77(1)**, 13-19, 1981.
22. **V. V. Tuchin** *Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis*. 2nd edition, SPIE Press, 2007.
23. **P. Agache**, P. Humbert. *Measuring the Skin*. Springer, 2004.
24. **E. Kohen**, R. Santus, J G. Hirschberg, *Photobiology*. Academic Press, 1995.
25. **S. Prahl**. *Tabulated Molar Extinction Coefficient for Hemoglobin in Water*: <http://omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin/summary.html>
26. **T. Sarna** and H.M. Swartz, *The physical properties of melanins*: <http://omlc.ogi.edu/spectra/melanin/eumelanin.html>
27. **I. Fridolin**, L. G. Lindberg “Optical non-invasive technique for vessel imaging: I. Experimental results” *Phys.Med.Biol.* **45**, 3765-78, 2000.
28. **P. Zakharov**, M. S. Talary, A. Caduff. “A wearable diffuse reflectance sensor for continuous monitoring of cutaneous blood content” *Phys.Med.Biol.* **54**, 5301-20, 2009.
29. **S. J. Jacques** “Optical assessment of cutaneous blood volume depends on the vessel size distribution: a computer simulation study.” *J Biophoton* **3(1-2)**, 75-81, 2010.
30. **S-P. Lin**, L. Wang, S.L. Jacques, F.K. Tittel “Measurement of tissue optical properties by the use of oblique-incidence optical fiber reflectometry” *Applied Optics* **36(1)**, 136-43, 1997.
31. **M. Mehrubeoglu**, N. Kehtarnavaz, G.Marquez, M. Duvic, L.V. Wang “Skin lesion classification using oblique-incidence diffuse reflectance spectroscopic imaging” *Appl. Opt.* **41(1)**, 182-92, 2002.
32. **A. Garcia-Uribe**, N. Kehtarnavaz, G.Marquez, V. Prieto, M. Duvic, L.V. Wang “Skin cancer detection by spectroscopic oblique-incidence reflectometry, classification and physiological origins” *Appl. Opt.* **43(13)**, 2643-50, 2004.
33. **A. Garcia-Uribe**, E. B. Smith, M. Duvic, L.V. Wang “White light oblique-incidence diffuse reflectance spectroscopy for classification of in vivo pigmented skin lesions” *Proc. SPIE* **6435**, 64350L, 2007.
34. **A. Garcia-Uribe**, E. B. Smith, J. Zou, M. Duvic, V. Prieto, L.V. Wang “In-vivo characterization of optical properties of pigmented skin lesions including melanoma using oblique incidence diffuse reflectance spectrometry” *J Biomed. Opt.* **16(2)**, 020501, 2011.

35. *Centre for remote imaging* – Hyperspectral image:
<http://www.crisp.nus.edu.sg/~research/tutorial/image.htm>
36. **B. Farina**, C.Bartoli, A. Bono, A. Colombo, M. Lualdi, G. Tragni, R. Marchesini “Multispectral imaging approach in the diagnosis of cutaneous melanoma: potentiality and limits” *Phys.Med.Biol.* **45**, 1243-54, 2000.
37. **S. Tomatis**, M.Carrara, A.Bono, C.Bartoli, M.Lualdi, G.Tragni, A.Colombo, R.Marchesini „Automated melanoma detection with a novel multispectral imaging system: results of a propective study”, *Phys.Med.Biol.* **50**, 1675-87, 2005.
38. **M. Carrara**, S.Tomatis, A.Bono, C.Bartoli, D.Moglia, M.Lualdi, A.Colombo, M.Santinami, R.Marchesini „Automated segmentation of pigmented skin lesions in multispectral imaging”, *Phys.Med.Biol.* **50**, N345-N357, 2005.
39. **L. L. Randeberg**, I. Baarstad, T. Loke, P. Kaspersenand, L. O. Svaasand “Hyperspectral imaging of bruised skin” *Proc. SPIE* **6078**, 60780O, 2006.
40. **L. L. Randeberg**, E. L. P. Larsen, L. O. Svaasand “Characterization of vascular structures and skin bruises using hyperspectral imaging, image analysis and diffusion theory” *J.Biophoton.* **3(1-2)**, 53-65, 2010.
41. **G. N. Stamatias**, N. Kollias “In vivo documentation of cutaneous inflammation using spectral imaging” *J. Biomed.Opt.* **12(5)**, 051603, 2007.
42. **G. N. Stamatias**, C. Balas, N. Kollias “Hyperspectral image acquisition and analysis of skin” *Proc. SPIE* **4959**, 77-82, 2003.
43. **G. N. Stamatias**, N. Kollias “Noninvasive quantitative documentation of cutaneous inflammation in vivo using spectral imaging” *Proc. SPIE* **6078**, 60780P, 2006.
44. **I. Nishidate**, Y. Aizu, H. Mishina “Depth visualization of a local blood region in skin tissue by use of diffuse reflectance images” *Optics Letters* **30(16)**, 2128-30, 2005.
45. **E. Elbaum** “Computer-aided melanoma diagnosis”, *Dermatol Clin* **20**, 735-47, 2002.
46. **D. Gurtkowicz-Krusin**, M. Elbaum, A. Jacobs, S. Keem, A. W. Kopf, H. Kamino, S. Wang, P. Rubin, H. Rabinovitz, M. Oliviero “Precision of automatic measurements of pigmented skin lesion parameters with a MelaFind™ multispectral digital dermoscope” *Melanoma Research* **10**, 563-70, 2000.
47. **M. Elbaum**, A W. Kopf, H. Rabinovitz, R G. Langley, H. Kamino, M C. Mihm, A J. Sober, G L. Peck, A. Bogdan, D. Gurtkowicz-Krusin, M. Greenebaum, S. Keem, M. Oliviero, S. Wang “Automatic differentiation of melanoma from

- melanocytic nevi with multispectral digital dermoscopy: a feasibility study.” *J Am Acad Dermatol* **44**, 207-18, 2001.
48. **E. Claridge**, S. Cotton, P. Hall, M. Moncrieff “From colour to tissue histology: physics-based interpretation of images of pigmented skin lesions” *Medical Image Analysis* **7**, 489-502, 2003.
 49. **N. Stamatias**, B. Z. Zmudska, N. Kollias, J. Z. Beer “Non-invasive Measurements of Skin Pigmentation in Situ” *Pigment Cell Res* **17**, 618-26, 2004.
 50. **M. D. Shriver**, E. J. Parra “Comparison of narrow-band reflectance spectroscopy and tristimulus colorimetry for measurements of skin and hair color in persons of different biological ancestry” *Am. J. Phys. Anthropol.***112**, 17-27, 2000.
 51. **J. K. Wagner**, C. Jovel, H. L. Norton, E. J. Parra, M. D. Shriver “Comparing quantitative measures of erythema, pigmentation and skin response using reflectometry” *Pigment Cell Res* **15**, 379-84, 2002.
 52. **J. Zhao**, H. Alkhatat, A. A. Robaee, H. zeng, D. I. McLean, H. Lui “Multimode spectroscopy for the in vivo assessment of post-inflammatory pigmentation – preliminary observations” *Proc. SPIE* **6078**, 607809, 2006.
 53. **B. W. Pogue**, M. S. Patterson “Review of Tissue Simulating Phantoms for Optical Spectroscopy, Imaging and Dosimetry” *J. Biomed.Opt.* **11(4)**, 041102, 2006.
 54. **D. Jakovels**, J. Spigulis “2-D mapping of skin chromophores in the spectral range 500 – 700 nm” *J. Biophoton.* **3**, 125–9, 2010.

Terminus skaidrojošā vārdnīca

Edēma – šķidrums anomālā akumulācija zem ādas

Eritēma – iekaisums dermas kapilāru paplašināšanās dēļ.

Keratinocīti – epidermas šūnas.

Keratīns – šķiedrvielu struktūras proteīns, svarīgs epidermas struktūras materiāls, kas veido keratinocītus.

Makula – lokalizēts laukums ar izmainītu ādas krāsu vai rakstu. Makulas var būt bez pigmenta, ar pigmentu vai eritēmas.

Malformācija – nepareizs veidojums, kropļojums.

Melanīns – ādas brūnais pigments, kas pasargā no UV starojuma.

Melanocīti – šūnas kurās veidojās melanīns.

Melanoma – ādas ļaundabīgs audzējs.

Melanosomas – šūnas, kas satur melanīnu.

Metastāzes - audzēja šūnu pārvietošanās uz citu organisma vietu; sekundārais slimības perēklis, kas izveidojies šādas pārvietošanās rezultātā.

Papula – mazs ciets pacēlums virs ādas pārsvarā ne lielāks par 5mm diametrā.

Pateicības

Izsaku pateicību darba vadītājam profesoram Jānim Spīgulim par darba vadīšanu un palīdzību darba tapšanā, Dr. Laumai Valeinei par konsultācijām un palīdzību medicīnas un anatomijas jautājumos, kolēģiem Ilzei Diebelei, Dainim Jakovlam, Lāsmāi Asarei, Uldim Rubīnam par palīdzību mērījumu un datu apstrādes veikšanā, Marijai Mihanošīnai un visiem LU Atomfizikas un spektroskopijas institūta darbiniekiem par sniegto atbalstu.

Pateicos Latvijas onkoloģijas centra, Skaistuma klīnikas „4.Dimensija”, Lāzerplastikas klīnikas un Estētiskās dermatoloģijas klīnikas dermatologiem par iespēju veikt klīniskos mērījumus.

Šis darbs izstrādāts ar Valsts pētījumu programmas (projekts „Modernu funkcionālu materiālu mikroelektronikai, nanoelektronikai, fotonikai, biomedicīnai un konstruktīvo kompozītu, kā arī atbilstošu tehnoloģiju izstrādē”), Eiropas reģionālās attīstības fonda (projekts „Informācijas tehnoloģijas un asinsrites un sirdsdarbības kontrolei”) un Eiropas sociālā fonda (projekti „Biofotonikas pētījumu grupa”, „Doktorantu un jauno zinātnieku pētniecības darba atbalsts Latvijas Universitātē” un „Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē”) atbalstu.

