

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ATOMFIZIKAS UN SPEKTROKOPIJAS INSTITŪTS



Dainis Jakovels

ĀDAS PARAMETRU IZPĒTE UN KARTĒŠANA AR OPTISKĀM METODĒM

PROMOCIJAS DARBA KOPSAVILKUMS

Doktora grāda iegūšanai fizikā
Apakšnozare: medicīniskā fizika

Rīga, 2014

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Atomfizikas un spektroskopijas institūtā laika posmā no 2009. gada līdz 2013. gadam.



LATVIJAS
UNIVERSITĀTE
ANNO 1919

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu projektā „Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē” (Nr.2009/0138/IDP/1.1.2.1.2./09/IPIA/VIAA/004).

Darba kopsavilkums sastāv no ievada, 3 nodaļām, nobeiguma un literatūras saraksta.

Darba forma: publikāciju kopa fizikas nozarē, medicīniskās fizikas apakšnozarē

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

Darba recenzenti:

- 1) profesors *Dr. phys.* **Aleksejs Kataševs**, Rīgas Tehniskā universitāte,
- 2) profesors *Dr. phys.* **E. Göran Salerud**, Linköping University,
- 3) vad. pētnieks *Dr. habil. phys.* **Donāts Millers**, Latvijas Universitāte.

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2014. gada 23. aprīlī plkst. 16:30 LU Fizikas un matemātikas fakultātē, Zeļļu ielā 8, 233. auditorijā, Latvijas Universitātes Fizikas nozares specializētās promocijas padomes atklātajā sēdē.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā Raiņa bulvārī 19, Rīgā.

LU fizikas zinātņu nozares promocijas padomes priekšsēdētājs prof. *Dr. habil. phys.* **Ruvins Ferbers**
padomes sekretāre **Laureta Buševica**

© Latvijas Universitāte, 2014

© Dainis Jakovels, 2014

ISBN 978-9984-45-815-1

Anotācija

Promocijas darbā ir attīstītas un eksperimentāli/klīniski aprobētas vairākas jaunas pieejas *in vivo* ādas parametru neinvazīvai kartēšanai. Piedāvāta multispektrālās attēlošanas metode ādas hromoforu koncentrāciju sadalījuma kartēšanai, kas realizēta gan ar komerciālu multispektrālās attēlošanas ierīci *Nuance*, gan izmantojot paštaisītu kompaktu mērierīci ar RGB attēlu sensoru un vairāku krāsu gaismas diožu apgaismojumu. Veikta multispektrālās attēlošanas metodes klīniskā aprobācija, demonstrējot ādas hromoforu (hemoglobīna, melanīna) koncentrāciju korelāciju izmantošanu ādas veidojumu klasifikācijā. Piedāvāta alternatīva pieeja ādas melanomas izšķiršanā, kuras pamatā ir galveno komponentu analīze. Pilnveidota RGB attēlošanas metodika ādas eritēmas indeksa kartēšanai un veikta tās klīniskā aprobācija ādas asinsvadu veidojumu fototerapijas efektivitātes novērtēšanā, piedāvājot jaunu parametru (eritēmas indeksa kontrastu) ādas viendabīguma novērtēšanai. Īstenota lāzerspeklu RGB attēlošanas metode ādas asins plūsmas novērtēšanai. Pilnveidota RGB metodika ādas autofluorescences fotoizbalēšanas attēlošanai. Iepriekšminētās metodes iespējams apvienot multimodālā pieejā pilnvērtīgākam ādas stāvokļa novērtējumam.

Multispektrālās attēlošanas metodikas klīniskās aprobācijas nolūkos veikti 221 ādas veidojumu mērījumi, no kuriem 31 melanoma, 158 citi pigmentēti veidojumi, 32 asinsvadu veidojumi. RGB attēlošanas metodikas klīniskās aprobācijas nolūkos veikti 45 vaskulāru ādas veidojumu fototerapijas monitoringa mērījumi.

Galvenie darba rezultāti prezentēti 16 referātos starptautiskās konferencēs un publicēti 17 rakstos (no tiem 6 starptautiski citētos žurnālos un 15 atrodami *Scopus* datubāzē), kā arī saņemts 1 Latvijas patents ar starptautisku (WO) prioritāti.

Atslēgvārdi: ādas neinvazīva diagnostika, spektrālā attēlošana, ādas hromoforu kartēšana, eritēmas indekss, galveno komponentu analīze.

Galvenie apzīmējumi

AF – autofluorescence

BF – asins plūsma

c – koncentrācija

CEI – eritēmas indeksa kontrasts

CMOS – komplementāri metāla-oksīda pusvadītāji

d – optiskā ceļa garums, gaismas iespiešanās dziļums

EI – eritēmas indekss

Hb – deoksihemoglobīns

HbO₂ – oksihemoglobīns

I – intensitāte

IPL – intensīvi pulsējoša gaisma

LASCA – lāzerspeklu kontrasta attēlošana

LED – gaismas diode

LDPI – lāzera Doplera perfūzijas attēlošana

MI – melanīna indekss

OD – optiskais blīvums

PC – galvenā komponente

PCA – galveno komponentu analīze

R² – determinācijas koeficients

RGB – krāsu modelis, kur R apzīmē sarkano, G zaļo un B zilo komponenti

SC – speklu kontrasts

t – laiks

tHb – kopējais hemoglobīns (oksihemoglobīna un deoksihemoglobīna summa)

UV – ultraviolets

Y – skābekļa līmenis

ε – molārās absorbcijas koeficients

λ – viļņa garums

μ – gaismas vājināšanās koeficients

τ – fotoizbalēšanas ātrumu raksturojošs parametrs

Saturs

1. Ievads	6
1.1. Aktualitāte un novitāte	6
1.2. Darba mērķis un uzdevumi	7
1.3. Aizstāvēšanai izvirzītās tēzes	8
1.4. Īss attēlu iegūšanas metožu raksturojums	8
1.5. Promocijas darba rezultātu aprobācija	8
2. Pārskata daļa	11
2.1. Ādas uzbūve un patoloģijas	11
2.2. Ādas optiskās īpašības	13
2.3. Ādas parametru kartēšana ar optiskām metodēm	16
3. Metodiskā daļa	23
3.1. Mērierīces	23
3.2. Metodes	26
3.3. Testa <i>in vivo</i> mērījumi	33
3.4. Klīniskie <i>in vivo</i> mērījumi	35
4. Galvenie rezultāti un to analīze	36
4.1. Ādas hromoforu koncentrācijas kartēšana un pielietojums ādas veidojumu klasifikācijā	36
4.2. Ādas eritēmas indeksa kartēšana un pielietojums ādas asinsvadu veidojumu fototerapijas efektivitātes novērtēšanā	40
4.3. Galveno komponentu analīzes izmantošana melanomas izšķiršanā	43
4.4. Lāzerspeklu attēlošanas testa mērījumi ādas apasiņotības novērtēšanai	46
4.5. Autofluorescences fotoizbalēšanas parametru kartēšana	48
5. Kopsavilkums	50
Izmantotā literatūra	52
Pateicības	57

1. Ievads

1.1. Aktualitāte un novitāte

Dermatoloģijā ādas stāvokļa novērtēšanai un patoloģiju diagnostikai tiek plaši izmantotas optiskās metodes, jo tās ir neinvazīvas, ātrdarbīgas un salīdzinoši lētas. Precizitātes uzlabošanai tiek pētīta jaunu parametru izmantošana, arī apvienojot vairākas optiskās metodes multimodālās pieejās. Lētākas ierīces veicinātu diagnostikas pieejamību, tāpēc tiek skatītas iespējas sarežģītus risinājumus īstenot vienkāršākā veidā, piemēram, izmantojot RGB attēlošanu kā vienkāršotu spektrālās attēlošanas pieeju.

Viens no galvenajiem uzdevumiem ādas diagnostikā ir ļaundabīgu ādas veidojumu jeb „ādas vēža” savlaicīga izšķiršana. Melanoma ir agresīvākais no „ādas vēža” veidiem ar lielāko letālo gadījumu skaitu. Ir izveidotas vairākas optiskās ierīces ļaundabīgu ādas veidojumu diagnostikai, tomēr joprojām ir pieprasījums pēc precīzākiem un lētākiem risinājumiem.

Estētiskajā dermatoloģijā lāzeru un IPL fototerapija kļuvusi par standarta procedūru ādas asinsvadu veidojumu likvidēšanai. Ādas asinsvadu veidojumu terapijas rezultāts ir individuāls un grūti prognozējams, bieži vien ir nepieciešamas atkārtotas procedūras. Terapijas efektivitātes objektīvai novērtēšanai ir nepieciešama vienkārša pieeja un kvantitatīvi kritēriji, ko iespējams nodrošināt ar optiskām metodēm.

Kopumā ādas diagnostikā vērojama tendence pilnveidot un apvienot jau esošās optiskās metodes, lai rastu precīzākus risinājumus pilnīgākam ādas stāvokļa novērtējumam. Vienkāršāku un lētāku risinājumu meklēšana ir otra tendence, kuras mērķis ir veicināt optisko metožu pieejamību ādas diagnostikā.

Promocijas darbs ir orientēts uz optisko attēlošanas metožu izstrādi un pilnveidošanu potenciāliem multimodāliem risinājumiem. Klīniskā aprobācija veikta šo metožu diagnostikas potenciāla novērtēšanai. Ar multispektrālās attēlošanas metodi veikta klīnisko mērījumu sērija, ietverot 221 ādas veidojumu (31 melanoma, 158 citi pigmentēti veidojumi, 32 asinsvadu veidojumi). Ar RGB attēlošanas metodi veikts 45 vaskulāru ādas veidojumu fototerapijas efekta monitorings.

Novitāte:

1. Pirmo reizi piedāvāta un nodemonstrēta metode ādas hromoforu koncentrāciju sadalījuma aprēķināšanai, izmantojot hromoforu molārās absorbcijas spektrus aproksimāciju ar analītiskām funkcijām ierobežotā spektrālā diapazonā (500–700 nm), tādējādi paātrinot aprēķinu veikšanas procesu. Demonstrēts efekts fona nofiltrēšanai ar determinācijas

- koeficienta masku. Izstrādāts un sekmīgi aprobēts atbilstošs algoritms ādas vienkāršotai RGB spektrālai attēlošanai.
2. Pirmo reizi piedāvāta un eksperimentāli aprobēta RGB attēlošanas metodika ādas eritēmas indeksa sadalījuma attēlošanai, izmantojot bihromatisku lāzeru apgaismojumu.
 3. Piedāvāts izmantot jaunu parametru – eritēmas indeksa kontrastu kā kvantitatīvu kritēriju ādas atjaunošanās monitoringam pēc fototerapijas procedūrām.
 4. Piedāvāts un patentēts ādas multispektrālās attēlošanas paņēmieni, izmantojot viena RGB krāsu attēla datus.
 5. Pirmo reizi demonstrēta ādas apasiņotības novērtēšana ar lāzerspeklu kontrasta analīzes metodi, izmantojot mobilā telefona kameru.
 6. Būtiski pilnveidota RGB attēlošanas metodika ādas autofluorescences fotoizbalēšanas parametru kartēšanai. Izstrādāts un sekmīgi aprobēts ātrdarbīgs algoritms, izmantojot lineāro mazāko kvadrātu metodi. Pirmo reizi demonstrēta iespēja iegūt fotoizbalēšanu raksturojošos parametrus atdalītos RGB kanālos.
 7. Piedāvāts alternatīvs ātrdarbīgs veids ādas melanomas izšķiršanai, izmantojot spektrālos attēlus un galveno komponentu analīzi.

Darba zinātnisko novitāti apliecina 17 starptautiskās datubāzēs citētas publikācijas un 1 patents ar starptautisku (WO) prioritāti.

1.2. Darba mērķis un uzdevumi

Darba mērķis – izstrādāt, pilnveidot un eksperimentāli/klīniski aprobēt optiskās metodes ādas parametru neinvazīvai kartēšanai un monitoringam.

Darba uzdevumi:

1. Ādas melanīna un hemoglobīna koncentrāciju sadalījuma kartēšanas metodikas izstrāde un pilnveidošana, izmantojot spektrālo attēlošanu.
2. Ādas apasiņotības novērtēšanas un kartēšanas metodikas izstrāde un pilnveidošana, izmantojot spektrālo attēlošanu.
3. Ādas autofluorescences fotoizbalēšanas parametru kartēšanas īstenošana ar RGB spektrālās attēlošanas metodi.
4. Jaunu mērierīču izveide iepriekšminēto metožu realizācijai un to eksperimentāla validācija.
5. Spektrālās attēlošanas metodes un ierīču klīniska aprobācija ādas veidojumu klasifikācijai.
6. Spektrālās attēlošanas metodes un ierīču klīniska aprobācija ādas asinsvadu veidojumu fototerapijas efektivitātes novērtēšanā.

1.3. Aizstāvēšanai izvirzītās tēzes

1. Izveidotā multispektrālā attēlošanas metodika nodrošina operatīvu ādas stāvokļa novērtēšanu un patoloģiju klasifikāciju, tai skaitā melanomas atšķiršanu no citiem pigmentētiem ādas veidojumiem.
2. Spektrālā attēlošana ar plaši pieejamiem RGB sensoriem kombinācijā ar krāsu LED nodrošina ātrāku un vienkāršāku ādas hromoforu koncentrāciju sadalījuma kartēšanu, salīdzinot ar komerciāli pieejamām multispektrālās attēlošanas kamerām.
3. RGB attēlošanas metodika ir noderīga primārai ādas apasiņotības novērtēšanai un ādas asinsvadu veidojumu pēcterapijas monitoringam, tai skaitā izmantojot eritēmas indeksa kontrastu kā atveļošanās kritēriju.
4. RGB attēlošana lāzeru apgaismojumā bez papildus aprikojuma ļauj kartēt ādas hemoglobīna, asins plūsmas un fluoroforu sadalījumu diagnostiskiem mērķiem.

1.4. Īss attēlu iegūšanas metožu raksturojums

Spektrālā attēlošana – multispektrālu attēlu uzņemšana difūzi atstarotā gaismā ādas hromoforu koncentrācijas kartēšanai, vienkāršākā risinājumā var tikt īstenota kā RGB jeb krāsu attēlošana.

Lāzerspeklu attēlošana – lāzera speklu attēlu izmantošana ādas asins apgādes jeb perfūzijas novērtēšanai, alternatīva lāzera Doplera perfūzijas attēlošanai.

Autofluorescences fotoizbalēšanas attēlošana – ādas autofluorescences intensitātes samazināšanās novērtēšana, izmantojot lāzera ierosmi un RGB attēlošanu.

Minētās attēlu iegūšanas metodes uzskatāmas par savstarpēji papildinošām un var tik apvienotas multimodālā risinājumā.

1.5. Promocijas darba rezultātu aprobācija

Promocijas darba rezultāti **publicēti 17 zinātniskos rakstos** (no tiem 6 starptautiski citētos žurnālos un 15 atrodami *Scopus* datubāzē), kā arī saņemts **viens Latvijas patents ar starptautisku (WO) prioritāti**:

- P1 **D. Jakovels**, J. Spigulis. 2-D mapping of skin chromophores in the spectral range 500–700 nm. *Journal of Biophotonics* 3(3), 125-9, 2010.
- P2 I. Kuzmina, I. Diebele, **D. Jakovels**, J. Spigulis, L. Valeine, J. Kapostinsh, A.Berzina. Towards noncontact skin melanoma selection by multispectral imaging analysis. *Journal of Biomedical Optics* 16(6), 060502, 2011.
- P3 **D. Jakovels**, J. Spigulis. RGB Imaging Device for Mapping and Monitoring of Haemoglobin Distribution in Skin. *Lithuanian Journal of Physics* 52(1), 50-54, 2012.
- P4 A. Lihachev, J. Lesinsh, **D. Jakovels**, J. Spigulis. Low power cw-laser signatures on human skin. *Quantum Electronics* 40(12), 1077-1080, 2010.

- P5 I. Saknite, **D. Jakovels**, J. Spigulis. Distant Determination of Bilirubin Distribution in Skin by Multi-Spectral Imaging. *Latvian Journal of Physics and Technical Sciences* 48(2), 50-55, 2010.
- P6 **D. Jakovels**, I. Kuzmina, A. Berzina, L. Valeine, J. Spigulis. Non-contact Monitoring of Vascular Lesion Phototherapy Efficiency by RGB Multispectral Imaging. *Journal of Biomedical Optics* 18(12), 126019, 2013.
- P7 **D. Jakovels**, J. Spigulis, I. Saknite. Multi-spectral mapping of in-vivo skin hemoglobin and melanin. *Proceedings of SPIE* 7715, 77152Z, 2010.
- P8 **D. Jakovels**, J. Spigulis. RGB imaging of laser-excited skin autofluorescence bleaching rates. *Proceedings of SPIE* 7376, 737618, 2010.
- P9 **D. Jakovels**, J. Spigulis, L. Rogule. RGB mapping of hemoglobin distribution in skin. *Proceedings of SPIE* 8087, 80872B, 2011.
- P10 **D. Jakovels**, U. Rubins, J. Spigulis. RGB imaging system for mapping and monitoring of hemoglobin distribution in skin. *Proceedings of SPIE* 8158, 81580R, 2011.
- P11 **D. Jakovels**, I. Kuzmina, A. Berzina, J. Spigulis. RGB imaging system for monitoring of skin vascular malformation's laser therapy. *Proceedings of SPIE* 8427, 842737, 2012.
- P12 **D. Jakovels**, U. Rubins, J. Spigulis. LASCA and PPG imaging for non-contact assessment of skin blood supply. *Proceedings of SPIE* 8668, 866849, 2013.
- P13 **D. Jakovels**, I. Lihacova, I. Kuzmina, J. Spigulis. Evaluation of Skin Melanoma in Spectral Range 450-950 nm Using Principal Component Analysis. *Proceedings of SPIE* 8803, 88030C, 2013.
- P14 **D. Jakovels**, I. Lihacova, I. Kuzmina, J. Spigulis. Application of Principal Component Analysis to Multispectral Imaging Data for Evaluation of Pigmented Skin Lesions. *Proceedings of SPIE* 9032, 903204, 2013.
- P15 **D. Jakovels**, J. Spigulis. Skin haemoglobin mapping: comparison of multi-spectral imaging and selective R-G-B analysis. in *Biomedical Optics, OSA Technical Digest*, paper BTuD62, 2010.
- P16 J. Spigulis, **D. Jakovels**, L. Elste. Towards single snapshot multispectral skin assessment. *Proceedings of SPIE* 8216, 82160L, 2012.
- P17 J. Spigulis, **D. Jakovels**, U. Rubins. Multi-spectral skin imaging by a consumer photo-camera. *Proceedings of SPIE* 7557, 75570M, 2010.
- P18 J. Spigulis, **D. Jakovels**, U. Rubins, Method and device for multi-spectral imaging by means of a digital RGB sensor. *Latvian Patent* LV 14207 B, 2010; *WO* 2012/002787 A1, 2012.

Pētījumu rezultāti prezentēti 16 starptautiskās konferencēs:

1. „Biophotonics Riga 2013”, Rīga (Latvija), 29.-31.08. [P14]
2. „OSA/SPIE European Conferences on Biomedical Optics 2013”, Minhene (Vācija), 12.-16.05. [P13]

3. „Developments in Optics and Communications 2013”, Rīga (Latvija), 10.-12.04. [P13]
4. „Medical Imaging 2013”, Orlando (ASV), 9.-14.02. [P12]
5. „IASIM-12”, Jūrmala (Latvija), 12.-14.09.2012. [P6]
6. „Photonics Technologies – Riga 2012”, Rīga (Latvija), 27.-28.08. [P6, P11]
7. „SPIE Photonics Europe 2012”, Brisele (Beļģija), 16.-19.04. [P11]
8. „Developments in Optics and Communications 2012”, Rīga (Latvija), 12.-14.04. [P12]
9. „Biophotonics in Dermatology and Cardiology 2012”, Rīga (Latvija), 30.31.03. [P6, P9]
10. „Advanced Optical Materials and Devices 7”, Viļņa (Lietuva), 29.-31.08. [P3]
11. „SPIE Optics+Photonics”, San Diego (ASV), 21.-25.08. [P10]
12. „SPIE/OSA European Conferences on Biomedical Optics 2011”, Minhene (Vācija), 22.-26.05. [P9]
13. „Developments in Optics and Communications 2011”, Rīga (Latvija), 28.-30.04. [P9]
14. “Laser Applications in Life Sciences 2010”, Oulu (Somija), 9.-11.06. [P4, P8]
15. “OSA Biomedical Optics 2010”, Miami (ASV), 11.-14.04. [P15, P7]
16. „Northern Optics 2009”, Viļņa (Lietuva), 26.-28.08. [P1]

Promocijas darba kopsavilkuma apjoms ir 57 lpp., tajā ir 5 nodaļas, 29 attēli, citēti 92 literatūras avoti.

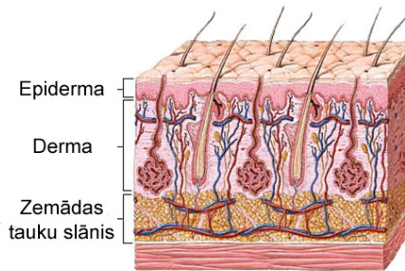
2. Pārskata daļa

Pārskata daļā sniegts ieskats ādas uzbūvē un patoloģijās, tās optiskajās īpašībās un apskatītas dažādas pieejas ādas parametru kartēšanā. Akcents likts uz darbā izmantotajām metodēm – remisijas spektrālo attēlošanu, autofluorescences fotoizbalēšanas novērtēšanu un lāzerspeklu attēlošanu, kuras ir viena otru papildinošas, var tikt apvienotas multimodālā pieejā un īstenotas salīdzinoši vienkāršā un lētā risinājumā, izmantojot RGB attēlošanu.

2.1. Ādas uzbūve un patoloģijas

Āda ir lielākais cilvēka orgāns ar kopējo laukumu 1.5...2 m² pieaugušam cilvēkam, un tā pārklāj visu ķermeni [1]. Ādas galvenā funkcija ir dziļāk atrodošos audu aizsargāšana no ārējās vides tiešas iedarbības, kā arī tai ir nozīmīga loma temperatūras regulācijā un vielmaiņā. Intensīvai barības vielu apgādei nepieciešama spēcīga asins apgāde – tāpēc ādā var atrasties līdz pat litram jeb 20% no visām organisma asinīm.

Ādas uzbūvē izšķir trīs pamatslāņus – epiderma (virsāda), derma (istā āda) un hipoderma (zemāda), parādīti 2.1. attēlā.



2.1. attēls. Ādas uzbūve [2].

Epiderma (biezums 48–170 μm) ir plakans pārragojies epitēlijs, kas sastāv no vairākiem desmitiem šūnu kārtu. Tajā atrodas ķermeņa pigmentšūnas – melanocīti (izmēros no 100 nm līdz 2 μm). Melanocīti sastāv no melanīna – polimēra, kura pamatā ir tirozīna molekulas. Melanīns ir ādas aizsargpigments no ultravioletā starojuma kaitīgās iedarbības, kā arī nosaka ādas krāsu. Eiropiešiem ar izteikti gaišu ādas krāsu melanocītu īpatsvars epidermā ir 1.6–6.3%, vidēji tumšas ādas epidermā – 11–16%, izteikti tumšas ādas epidermā – 18–43% [3]. Melanīna veidošanos stimulē ultravioletais starojums, ko ikdienā mēs saucam par „saules iedegumu”. Tāpēc pēc saulainas vasaras melanīna koncentrācija

epidermā ir paaugstināta, salīdzinājumā ar agru pavasari pēc ziemas. Melanīnam izšķir divus galvenos paveidus – eumelanīnu, kas nodrošina tumšo ādas pigmentāciju, un feumelanīnu, kas sastopams rudmatainiem cilvēkiem. Turpmāk darbā ar melanīnu tiks saprasts tā izplatītākais paveids – eumelanīns.

Dermai (biezums 0.5–5 mm) izšķir divus apakšslāņus ar pakāpenisku pārēju. Kārpiņu slānis atrodams uzreiz zem epidermas, to veido irdenie nenoformētie audi, kuros ir daudz šūnu un asins kapilāru (≈ 70 kapilāri/mm²), kas, kārpiņu veidā iespiežoties epidermā, nodrošina tās vielmaiņu. 2.1. attēlā redzams dziļais ādas arteriālo asinsvadu tīkls (sarkanā krāsā 2.1. attēlā), kas atrodas uz dermas un zemādas robežas. No šā tīkla artērijas iet cauri dermai, līdz uz robežas ar kārpiņu slāni sadalās arteriolās, kas veido virspusējo ādas arteriālo asinsvadu tīklu, kā arī kapilāru tīklu kārpiņu slānī. Tālāk kapilāri apvienojas vēnulās, kas vēlāk pāriet vēnās, veidojot ādas venozo tīklu (zilā krāsā 2.1. attēlā).

Asinis sastāv no plazmas un asinsķermenīšiem, no kuriem to sastāvā dominējošie ir eritrocīti, kuru diametrs ir 7–9 μm un biežums ap 2 μm . Eritrocītu jeb sarkano asins ķermenīšu sastāva pamatā ir hemoglobīns, kas nodrošina skābekļa piegādi audiem. Hemoglobīna molekulas sarkanajos asins ķermenīšos transportē 97% no visa skābekļa, pārējie 3% ir izšķīdināti plazmā. Katra hemoglobīna molekula sastāv no četrām dzelzi saturošām heme grupām, kā arī no proteīna globīna. Skābekļa atomi viegli saistās ar dzelzi, liekot hemoglobīnam mainīt struktūru. Tāpēc hemoglobīns ar piesaistītiem skābekļa atomiem tiek saukts par oksihemoglobīnu (HbO_2), bet bez tiem – par deoksihemoglobīnu (Hb). Porifīrina riņķu sistēma heme proteīnā galvenokārt ietekmē tā krāsu.

Zem kārpiņu slāņa atrodas tīklainais slānis – no blīviem nenoformētiem saistaudiem sastāvošs slānis, kurā atrodami resni kolagēna šķiedru kūliši, elastīgas šķiedras, to orientācija pret ādas virsmu ir pielāgota ādas apvidus funkcionālai slodzei.

Zemādas saistaudos ir daudz taukšūnu, kas kalpo kā rezerves barības vielu krātuves. Ar šo ādas daļu arī saistīta organisma siltumregulācija.

Ādu var uzskatīt par organisma pašsajūtas ārējo spoguļi, jo lielākā daļa tās patoloģiju ir organisma vispārēju slimību izpausme ādā, kā arī ādas slimības vai pavājināta tās funkciju izpilde ietekmē vispārējo pašsajūtu, organisma reaktivitāti un citu orgānu un sistēmu darbību.

Ādas patoloģijas var tikt iedalītas gan pēc to izcelsmes, gan arī izpausmes. Šī darba ietvaros tika apskatīti pigmentēti un vaskulāri (asinsvadu) ādas veidojumi. Biežāk sastopamie pigmentētie ādas veidojumi ir dažādas dzimumzīmes jeb nēvusi, kuros novērojama augstāka melanīna koncentrācija salīdzinājumā ar apkārtējo ādu. Viens no galvenajiem uzdevumiem pigmentētu ādas veidojumu diagnostikā ir ļaundabīgo ādas veidojumu jeb „ādas vēža” izšķiršana. Vaskulāri jeb asinsvadu ādas veidojumi pārsvarā nav ļaundabīgi, tomēr cilvēki aizvien biežāk izšķiras par to likvidēšanu, kas ne vienmēr ir sekmīga. Tāpēc svarīgi ir novērtēt ādas asinsvadu veidojumu terapijas efektivitāti.

Melanoma ir ļaundabīgs pigmentēts ādas audzējs jeb „ādas vēzis” ar biežu letālu iznākumu, kas var attīstīties no melanocītiem ādā vai nēvusā. Melanomai raksturīgi neregulāri izvietoti melanocīti un palielināti šūnu kodolu izmēri. Klīniskā praksē melanomu vizuālā novērtējumā ārsti izmanto ABCD diagnostikas kritērijus [4, 5]. Melanomām raksturīga asimetriska forma (A – asymmetry), neregulāra robežas (B – border), lielāka krāsu un toņu variācija (C – color), salīdzinoši liels > 6 mm diametrs (D – diameter). Melnomas, kas mazākas par 6 mm diametrā, ir sarežģīti diagnosticēt. Tomēr tām raksturīga arī augšana jeb palielināšanās laika gaitā, šo aspektu bieži mēdz izmantot kā piekto jeb E kritēriju melanomas diagnostikā – evolūcija (evolūcion) [6].

Ļaundabīgā audzēja attīstības līmeņa novērtēšanai izmanto arī Klarka klasifikācijas metodi [7], kur nosaka patoloģijas iespēšanās dziļumu – 1. līmenī audzējs atrodas epidermā, 2. līmenī iespēžas dermas kārpīņu slāni, 3. līmenī atrodas visā dermas kārpīņu slānī, 4. līmenī iespēžas dermas tīklainajā slānī un 5. līmenī zemādā. Jo lielāks audzēja attīstības līmenis, jo mazākas izdzīvošanas iespējas. Precīzākam novērtējumam izmanto Breslova dziļumu [7, 8], ko nosaka, mērot audzēja iespēšanās dziļumu no graudainā epidermas šūnu slāņa līdz tā maksimālajam iespēšanās dziļumam.

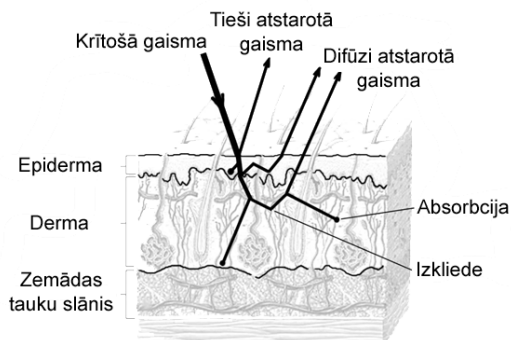
Primārai ādas veidojumu izmeklēšanai ārsti parasti izmanto optiskas palīgerīces, sākot no spilgtas gaismas avotiem un palielinošas lēcas, beidzot ar dermoskopiem. Optiskas metodes ir neinvazīvas, salīdzinoši lētas un ātrdarbīgas. Ja rodas aizdomas par ļaundabīgu ādas veidojumu, tad tas visbiežāk tiek izgriezts, un tiek veikta histoloģiskā analīze diagnozes apstiprināšanai.

Ādas asinsvadu veidojumu terapijā parasti izmanto vai nu ķīmiski aktīvas vielas (propanololu vai kortikosteroidus) [9], vai arī fototerapiju (lāzera vai intensīvi pulsējošas gaismas avotu) [10]. Fototerapijas mērķis ir iznīcināt nevēlamos asinsvadus, lokāli pievadot enerģiju. Tāpēc parasti tiek izmantoti īsi (5–30 ms) un pietiekami spēcīgi (7–90 J/cm²) impulsi, lai panāktu lokālu starojuma-audu termālo mijiedarbību. Viļņa garuma izvēle fototerapijā saistīta ar mērķa asinsvadu dziļumu ādā – virspusējiem veidojumiem izmanto redzamo spektra diapazonu, bet dziļākiem infrasarkanā starojumu. Ādas asinsvadu veidojumu terapijas rezultāts ir individuāls un grūti prognozējams, bieži vien ir nepieciešamas atkārtotas procedūras. Terapijas efektivitātes objektīva novērtēšana ir nepieciešama – joprojām nav izstrādāta vienota pieeja.

2.2. Ādas optiskās īpašības

Āda ir heterogēna, gaismu absorbējoša vide, kur izkļiede dominē pār absorbciju [11]. Gaismas un ādas mijiedarbība ir diezgan komplicēta. Tai izplatoties ādā, daļa tiek atstarota uz robežas starp gaisu un ādu, bet lielākā daļa tiek pakļauta vairākkārtējai atstarošanai, līdz tiek absorbēta vai atstarota atpakaļ uz

ādas virsmu, ko sauc par difūzo atstarošanu jeb remisiju. Gaismas izplatīšanās ādā parādīta 2.2. attēlā [12].



2.2. attēls. Gaismas izplatīšanās ādā.

Laušanas koeficients audiem svārstās robežās no 1,36 līdz 1,40, bet normālas ādas raga slānim ir $\approx 1,55$, kas nosaka 5–7% tieši atstarotās gaismas no ādas virsmas.

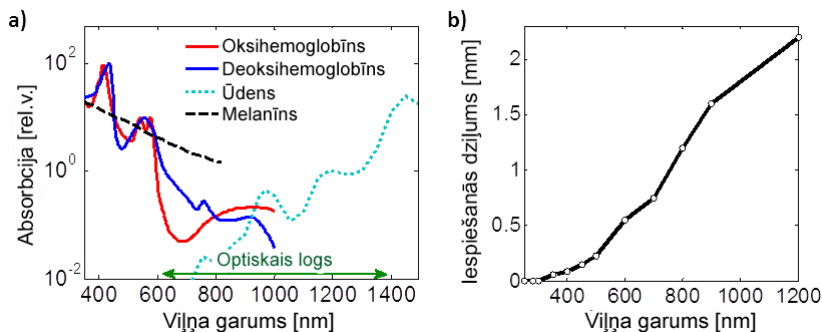
Gaismas izkliede audos pārsvarā notiek no šūnu organelām, kuru izmēri ir robežās no < 100 nm līdz $6 \mu\text{m}$, ādā nozīmīgākās izkliedes struktūras ir melanosomas, kuru izmērs ir robežās no 100 nm līdz $2 \mu\text{m}$. Tā kā izkliedētāja izmērs bieži vien ir salīdzināms ar gaismas viļņa garumu vai lielāks, tad dominējošais ir Mī izkliedes režīms, kam raksturīga izteikti anizotropiska uz priekšu virzīta izkliede – izkliedes koeficients ar kārtu 100 cm^{-1} un anizotropijas koeficients $\approx 0,8$.

Redzamās gaismas diapazonā galvenās hromoforas – gaismu absorbējošās vielas – ādā ir melanīns, kas atrodas epidermā, un hemoglobīns – ādas kapilāros jeb dermas virsējā daļā. Lai arī hemoglobīns attiecināms uz dermā atrodamajiem kapilāriem, tomēr praksē to vienkāršības pēc dēvē par dermas hromoforu. Galveno ādas hromoforu absorbācijas spektri parādīti 2.3.a attēlā.

Melanīns ir spēcīgs absorbētājs redzamajā un ultravioletajā spektra diapazonā. Tā absorbācijas maksimums ir novērojams UV starojuma daļā, bet strauji (eksponenciāli) samazinās, palielinoties viļņa garumam [3].

Hemoglobīna katram paveidam (oksihemoglobīnam un deoksihemoglobīnam) ir savs raksturīgs spektrs ar izteiktiem maksimumiem. Oksihemoglobīna (HbO_2) un deoksihemoglobīna (Hb) absorbācijas spektri parādīti 2.3.a attēlā [13]. Oksihemoglobīnam raksturīgi absorbācijas spektra maksimumi pie viļņa garumiem 415 , 542 un 577 nm, kam seko straujš absorbācijas koeficienta kritums pie ≈ 600 nm. Turpretī deoksihemoglobīnam pirmais absorbācijas spektra maksimums ir pie viļņa garuma 430 nm, kam seko vairs tikai viens maksimums pie

555 nm (oksihemoglobīna divu vietā), kā arī nav raksturīgs tik straujš absorbcijas koeficienta kritums pie 600 nm.



2.3. attēls. Galveno ādas hromoforu absorbcijas spektri.

Vienkāršota ādas optiskā modeļa pamatā var tikt izmantots Lamberta-Bēra likums [14], kas raksturo gaismas intensitātes izmaiņas, tai izplatoties vidē (šajā gadījumā ādā):

$$I(\lambda) = I_0(\lambda) \cdot e^{-\mu(\lambda) \cdot l}, \quad (2.1.)$$

kur I ir gaismas intensitāte dziļumā l , I_0 – sākotnējā gaismas intensitāte, μ – gaismas vājināšanās koeficients – absorbcijas un izkliedes koeficientu summa. Vienkāršotā modelī var pieņemt, ka izkliedei ir tikai gaismas transporta funkcija, nodrošinot tās difūzo atstarošanos atpakaļ uz ādas virsmu. Gaismas intensitātes samazināšanos ietekmē tās absorbcija ādā, tāpēc vienkāršākā modelī izkliede var tikt ignorēta – ar μ saprotot absorbcijas koeficientu.

Gaismas absorbciju raksturojošs lielums ir optiskais blīvums (OD – Optical Density), tas izsakāms no Lamberta-Bēra likuma (2.1.):

$$OD(\lambda) = \ln \frac{I_0(\lambda)}{I(\lambda)} = \sum_i \varepsilon_i(\lambda) \cdot c_i \cdot l(\lambda), \quad (2.2.)$$

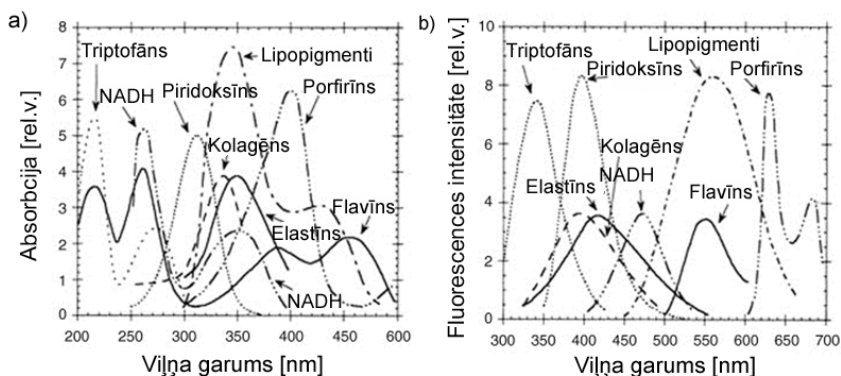
kur ε ir molārās absorbcijas koeficients vielai i , c vielas i koncentrācija un l ir gaismas iespiešanās dziļums ādā. Jāmin, ka bieži vien optiskā blīvuma aprēķināšanai naturālās bāzes e vietā tiek lietots arī decimālais logaritms. Katrai ādas hromoforai ir raksturīgs savs absorbcijas spektrs, kas to izceļ citu starpā un var kalpot par tās „pirkstu nospiedumu”.

Krītošās gaismas intensitāti I_0 parasti mēra, izmantojot balto referenci. Ja baltās references vietā tiek izmantotas I_0 vērtības no normālas (neierosinātas un nebojātas) ādas, tad optiskais blīvums reprezentē absorbcijas starpību starp interešu reģionu un normālu ādu, tiek izteikts kā optiskā blīvuma starpība ΔOD :

$$\Delta OD(\lambda) = -\ln \frac{I(\lambda)}{I_0(\lambda)}. \quad (2.3.)$$

Gaismas iespiešanās dziļums ādā pie dažādiem viļņa garumiem parādīts 2.3.b attēlā [15], . Gaisma ar īsākiem viļņa garumiem tiek absorbēta augstākos ādas slāņos, nekā ar garākiem. Piemēram, UV starojuma īsākie viļņa garumi mijiedarbojas tikai ar epidermu, redzamā gaisma – gan ar epidermu, gan ar dermu. Viļņa garumu diapazonu no 600 nm līdz 1300 nm dēvē par „optisko logu”, jo tajā starojums izplatās visos ādas slāņos minimālās ādas absorbcijas dēļ.

Ādai piemīt **autofluorescence**, ko iespējams novērot ierosinot endogēnās fluorescējošās molekulas (fluoroforas). Galvenās ādas fluoroforas ir porfirīni, kolagēns, elastīns, nikotīnamīda koenzīmi (NADH), flavīna koenzīmi (FAD) un aminoskābes (triptofāns), to raksturīgie absorbcijas un emisijas spektri parādīti 2.4. attēlā [16, 17]. Tā kā āda ir komplekss veidojums, kas sastāv gan no vairākām fluoroforām, gan hromoforām, autofluorescences spektrs veidojas, pārklājoties vairāku endogēno molekulu emisijas spektriem, kā arī atkarīgs no ādas hromoforu sastāva.



2.4. attēls. Ādas fluoroforu absorbcijas (a) un emisijas spektri (b) [16].

Autofluorescenci raksturīga tās emisijas intensitātes eksponenciāla samazināšanās (fotoizbalēšana) lāzera ierosmes laikā [18].

2.3. Ādas parametru kartēšana ar optiskām metodēm

Ar ādas parametriem saprot tās sastāvu vai stāvokli raksturojošus lielumus. Šajā pārskatā akcents tiks likts uz parametriem, kas iegūstami, izmantojot remisijas spektru, autofluorescences emisijas spektru vai intensitātes dilšanas dinamiku, kā arī lāzera starojumu.

2.3.1. Eritēmas un melanīna indekss

Eritēmas jeb apsārtuma indekss (EI – Erythema Index) tiek izmantots eritēmas (apsārtuma) intensitātes kvantitatīvai raksturošanai. Apsārtums parasti rodas kāda kairinājuma ietekmē, izpaužas kā paplašināti asinsvadi un palielināts asins daudzums ādā. Eritēmas indeksa aprēķināšanas pamatā ir hemoglobīna koncentrācijas novērtēšana, izmantojot spektrālās atšķirības absorbcijas spektrā. Zaļās gaismas spektra diapazonā 530–590 nm hemoglobīnam raksturīga izteikta absorbcija, bet sarkanā diapazonā > 600 nm vērojama strauja gaismas absorbcijas samazināšanās [14].

Eritēmas indekss *EI* vienkāršākajā veidā tiek izteikts kā optisko blīvumu *OD* starpība pie diviem viļņa garumiem (560 un 650 nm) [19]:

$$EI = 100 \cdot (OD(560) - OD(650)) . \quad (2.4.)$$

Izmantojot RGB attēlošanas metodi, Eritēmas indeksa noteikšanai izmanto attiecīgi G un R krāsu kanālus, bieži vien šo parametru dēvējot par asins kontrastu (Blood Contrast) [20] vai audu dzīvotspējas indeksu (Tissue Viability Index) [21, 22].

Šādās pieejās netiek kompensēta citas ādas hromoforas – melanīna – ietekme, tāpēc korekcijai parasti tiek aprēķināts arī Melanīna indekss (MI – Melanin Index) [14]. Tā noteikšanai parasti izvēlās viļņa garumus, kur atšķirība hemoglobīna absorbcijā ir nenozīmīga, piem., 650 un 700 nm. Melanīna indeksu *MI* var izteikt:

$$MI = 100 \cdot (OD(650) - OD(700)) . \quad (2.5.)$$

Arī Melanīna indeksam var būt dažādi nosaukumi, piem., melanīna kontrasts (Melanin Contrast) [20] vai pigmentācijas indekss (Pigmentation Index) [23].

Lai arī eritēmas un melanīna indeksi dod tikai aptuvenu apsārtuma un pigmentācijas līmeņa novērtējumu, tomēr tiek izmantoti arī dermoskopijā, piem., dermoskopā *SIAscope* [24].

Eritēmas un melanīna indekss ir salīdzinoši vienkārši aprēķināmi ādas parametri, ko var izmantot ādas novērtēšanai, tomēr pastāv dažādas pieejas to iegūšanā.

2.3.2. Hromoforu koncentrācija un skābekļa līmenis

Galvenās ādas hromoforas spektra diapazonā 400–1000 nm ir hemoglobīns un melanīns. Hemoglobīnam iespējams izšķirt oksihemoglobīnu (HbO_2) un deoksihemoglobīnu (Hb) to atšķirīgo absorbcijas spektru dēļ. Skābekļa līmenis asinīs $Y_{\%}$ ir svarīgs parametrs ādas stāvokļa novērtēšanai, izsakāms kā oksihemoglobīna īpatsvars kopējā hemoglobīna daudzumā:

$$Y_{\%} = \frac{c_{HbO_2}}{c_{HbO_2} + c_{Hb}} \cdot 100\% , \quad (2.6.)$$

kur c_{HbO_2} un c_{Hb} ir attiecīgi oksihemoglobīna un deoksihemoglobīna koncentrācija.

Vienkāršākās pieejās hemoglobīna koncentrācijas un skābekļa līmeņa novērtēšanai tiek izmantoti divi vai vairāki viļņa garumi zaļajā spektra diapazonā 530–590 nm [25-27]. Papildus spektrālie kanāli sarkanā vai infrasarkanā spektra daļā tiek izmantoti melanīna korekcijai [28].

Precīzākam hromoforu koncentrācijas novērtējumam tiek izmantota regresijas analīze – ādas optiskā modeļa izvēle, modelēto spektru salīdzināšana ar eksperimentāli iegūtajiem, izmantojot mazāko kvadrātu metodi. Trīs hromoforu absorbcijas modelis [29, 30] var tikt uzskatīts par vienkāršāko pieeju, kur ādas optiskā blīvuma OD spektrs redzamās gaismas un tuvējā infrasarkanā starojuma spektra diapazonā var tikt izteikts kā galveno ādas hromoforu (melanīna, oksī- un deoksihemoglobīna) absorbcijas spektru summa:

$$OD_{predicted}(\lambda) = c_{HbO_2} \cdot \epsilon_{HbO_2}(\lambda) \cdot d(\lambda) + c_{Hb} \cdot \epsilon_{Hb}(\lambda) \cdot d(\lambda) + c_{Mel} \cdot \epsilon_{Mel}(\lambda) \cdot d(\lambda) + c_{Offset} , \quad (2.7.)$$

kur ϵ_{HbO_2} , ϵ_{Hb} and ϵ_{Mel} ir attiecīgi oksī-/deoksihemoglobīna un melanīna molārās absorbcijas koeficienti, c_{HbO_2} , c_{Hb} and c_{Mel} ir attiecīgo hromoforu koncentrācija, c_{Offset} ir fona līmenis, bet d ir optiskā ceļa garums, proporcionāls gaismas iespiešanās dziļumam ādā. Izmantojot mazāko kvadrātu metodi, tiek atrastas atbilstošās hromoforu koncentrācijas c un fona līmeņa vērtības, pie kurām modelētais OD spektrs ir maksimāli līdzīgs mērījuma iegūtajam OD spektram.

Pilnīgākos modeļos tiek ņemts vērā hromoforu novietojums dažādās ādas slāņos, kā arī izkliede [31-33]. Speciālos gadījumos modeli nepieciešams papildināt ar citām ādas hromoforām, piem., sasitumu jeb zilumu novērtēšanā svarīgi novērtēt hemoglobīna sabrukšanas produkta bilirubīna koncentrāciju [34, 35].

Spektrālā attēlošana ādas stāvokļa novērtēšanai īstenota arī komerciālā produktā *OxyVu* [36], kuras pielietojums demonstrēts diabēta čūlu novērtēšanai uz pacientu pēdām. Spektrālās kameras uzbūves pamatā ir šķidro kristālu vadāmais filtrs (Liquid Crystal Tunable Filter). Tomēr spektrālā attēlu masīva uzņemšanai nepieciešams vairāk nekā 10 sekundes. Alternatīvs risinājums spektrālās attēlošanas nodrošināšanai ir spektrāli variējams gaismas avots. Šāds risinājums izmantots dermatoloģijā pielietojamā ierīcē *SpectroShade* [37].

RGB attēlošanu var uzskatīt par vienkāršu spektrālo attēlošanu, kur trīs spektrālie attēli (R, G un B) tiek uzņemti vienlaicīgi. Arī ar šādu vienkāršu pieeju iespējams īstenot ādas hromoforu kartēšanu un skābekļa līmeņa noteikšanu [38, 39].

Ādas hromoforu koncentrācijas iegūšanā nav izstrādāts vienots standarts, tāpēc pieejas ir dažādas. Iespējams izvēlēties no diviem līdz pat vairākiem

desmitiem viļņa garumu parametru vērtību aprēķināšanai. No vienas puses, lielāks informācijas daudzums – viļņa garumu skaits – dod iespēju uzlabot mērījumu kvalitāti, bet tas parasti saistīts ar ilgāku mērījumu laiku un datu apstrādi. No otras puses, dažu viļņa garumu izmantošana var nebūt pietiekami stabila rezultātu iegūšanai, tomēr iespējams samazināt mērījumu laiku. Skaidrs, ka praksē tiks īstenotas tās pieejas, kas uzrādīs pietiekami labu mērījumu kvalitāti un ātrdarbību.

Momentuzņēmuma multispektrālā attēlošanas sistēma ir izaicinājums multispektrālā attēlošanā. Kā interesanti risinājumi tiek piedāvāti tomogrāfisks attēlu spektrometrs (Computed Tomographic Imaging Spectrometer) [40] un mozaīksensors ar specifiskiem šaurjoslas filtriem [41].

2.3.3. Asins plūsma jeb perfūzija

Ādas asins plūsmas jeb perfūzijas novērtēšanā standarta pieeja ir lāzera Doplera perfūzijas attēlošana (LDPI – Laser Doppler Perfusion Imaging) [42]. Šāds parametrs sniedz papildus informāciju par ādas apasiņotību. Tipiskas LDPI ierīces attēlu uzņemšanas pamatā ir punkta skenēšana – perfūzijas kartes iegūšana var aizņemt pat vairākas minūtes. Pēdējos gados ir izstrādātas LDPI ierīces pilnas perfūzijas kartes iegūšanai reālā laikā [43, 44], tomēr šādam risinājumam nepieciešama ātrdarbīga kamera un jaudīgs vadības un datu apstrādes procesors.

Lāzerspeklu kontrasta attēlošana (LASCA – Laser Speckle Contrast Analysis) ir alternatīvs risinājums ādas asins plūsmas karšu iegūšanai reālā laikā [42, 45-47]. LASCA ierīce ir vienkāršāka un lētāka, nekā LDPI, var tikt izmantota pilna lauka ādas perfūzijas monitoringam.

Lāzerspeklu attēlošana radusi pielietojumu portvīna traipu terapijas monitoringā [48] un apdeguma radītu rētu novērtēšanā [49].

LASCA pieeja ir īstenota arī vairākos komerciālos produktos, piem., *Laser Speckle Imager* no *Moor Instruments Ltd* [21] un *PeriCam PSI System* no *Perimed AB* [50]. Tomēr joprojām šīs sistēmas ir pārāk dārgas un neērtas ikdienas lietošanai klīnikā, portatīvi un vienkārši risinājumi tiek pētīti un piedāvāti [51, 52].

2.3.4. Fluoroforas un to fotoizbalēšana

Izdalīt atsevišķas ādas fluoroforas un noteikt to koncentrāciju ir sarežģīti, jo autofluorescences spektru ietekmē absorbējošo hromoforu klātbūtne. Tāpēc visbiežāk autofluorescence tiek izmantota labāka kontrasta attēlu iegūšanai, nenosakot konkrētu fluoroforu klātbūtni. Ultravioletā starojumā ierosinātu ādas fluorescenci parasti izmanto ādas sēnišu infekcijas diagnostikā – Vuda lampa (Wood's Lamp) [53]. Zilās gaismas ierosme var tikt izmantota ādas *vitiligo* plankumu novērtēšanai [54]. Tuvējā infrasarkanā spektra diapazonā ierosināta ādas fluorescences ir intensīvāka pigmentētiem veidojumiem – izmantojama ādas diagnostikā [55]. Tomēr daudz biežāk autofluorescences kontrastu izmanto mutes dobuma diagnostikā [56] vai asistēšanai operācijas laikā [57].

Autofluorescences (AF) fotoizbalēšanu iespējams aproksimēt ar divu eksponentfunkciju summu, AF intensitātes I izmaiņas laikā t izsakot ar vienādojumu [18]:

$$I(t) = a \cdot e^{-\frac{t}{\tau_1}} + b \cdot e^{-\frac{t}{\tau_2}} + A, \quad (2.8.)$$

kur a un b ir AF intensitātes amplitūdu raksturojoši parametri, τ_1 un τ_2 ir fotoizbalēšanas ātrumu raksturojoši parametri, bet A ir fona līmenis.

Autofluorescences fotoizbalēšanas dinamikas novērtēšana var tikt izmantota fotodinamiskās terapijas efektivitātes paaugstināšanai [58], keratinoīdu koncentrācijas noteikšanas uzlabošanai [59], kā arī ādas veidojumu diagnostikā [60].

2.3.5. Gaismas polarizācijas izmantošana

Dermoskopijā plaši tiek izmantota krustiskā gaismas polarizācija virsmas atspīduma noņemšanai [61]. Šāda efekta panākšanai tiek izmantoti divi polarizatori ar perpendikulāri orientētiem polarizācijas virzieniem – viens aiz apgaismošanas avota un otrs pirms fotouztvērēja. Lineāri polarizētā gaisma depolarizējas, izplatoties ādā. Tādējādi tiek uztverta tikai depolarizētā gaismas komponente, nofiltrējot tieši atstaroto starojumu no ādas virsmas, kas saglabā polarizācijas virzienu.

Polarizācijas attēlošana attīstījusies arī kā atsevišķa pieeja ļaundabīgu ādas veidojumu diagnostikā un robežas noteikšanā, vienkāršākajā gadījumā kombinējot krustiskās un paralēlās polarizācijas attēlus [62, 63]. Sarežģītākos risinājumos tiek izmantoti rotējoši polarizatori, iegūstot attēlus pie dažādiem polarizācijas leņķiem [64, 65].

2.3.6. Melanomas izšķiršana

Melanomas izšķiršana joprojām balstās uz ārsta subjektīvu novērtējumu un ir lielā mērā atkarīga no pieredzes. Optiskas ierīces var sniegt objektīvu, ātru un neinvazīvu primāro novērtējumu. Spekrālo attēlu masīvu apstrādē piedāvāti dažādi risinājumi, piem., morfoloģisku un ar gaismas atstarošanas saistītu parametru noteikšana [66, 67] vai dažādu spekrālo attēlu kombinēšana [68]. Vairāki spekrālās attēlošanas risinājumi īstenoti komerciālās ierīcēs dermoskopos, no kuriem divi populārākie ir *MelaFind* un *SIAscope*.

MelaFind (*Electric Optical Sciences Inc.*, ASV) ir multispektrāls dermoskops, kura pamatā ir spekrālā attēlu masīva iegūšana pie 10 viļņa garumiem spektra diapazonā 430–950 nm [69]. Attēlu apstrādes algoritms ir pilnībā automatizēts un, izmantojot 13 klasifikācijas parametrus, tiek demonstrēts 100% jutīgums un 85% specifiskums melanomu izšķiršanā no labdabīgiem pigmentētiem veidojumiem.

SIAscope (*Astron Clinica*, Lielbritānija) ir 8 kanālu multispektrāls dermoskops ar spekrālo darbības diapazonu 400–1000 nm [24]. No spekrālā attēlu

masīva datiem tiek aprēķinātas melanīna, asins (hemoglobīna) un kolagēna sadalījumu raksturojošas kartes. Ļaundabīgo veidojumu izšķiršana tiek veikta analizējot iegūto informāciju, visbiežāk novērtējot dermālā melanīna klātbūtni.

Lai arī daudzu optisko metožu precizitāti melanomas diagnostikā var pielīdzināt ārsta precizitātei, tomēr tām nevar pilnībā uzticēties – gala slēdziens ir ārsta ziņā [70]. Precizitātes uzlabošanai tiek pētīta jaunu parametru izmantošana, arī apvienojot vairākas optiskās metodes multimodālos risinājumos. Lētākas ierīces veicinātu diagnostikas pieejamību, tāpēc tiek skatītas iespējas sarežģītus risinājumus īstenot vienkāršākā veidā, piem., ar RGB attēlošanu kā vienkāršu spektrālās attēlošanas pieeju.

2.3.7. Asinsvadu terapijas efektivitātes novērtēšana

Asinsvadu terapijas efektivitātes novērtēšanai reti tiek izmantotas palīgierīces, visbiežāk tas tiek veikts ar dermatologa subjektīvu novērtējumu. Tomēr bieži vien veiksmīgai terapijai ir nepieciešami vairāki piegājieni, uzlabojumus ir grūti novērtēt. Lai nodrošinātos pret tiesu darbiem, dermatologi mēdz uzņemt fotoattēlus pirms un pēc terapijas.

Kvantitatīvam terapijas novērtējumam ir piedāvātas dažādas pieejas, kuru pamatā ir lāzerspeklu attēlošana [71], optiskās koherences tomogrāfija [72], fototermālā radiometrija [73], difūzi atstarotās gaismas spektroskopija un spektrālā attēlošana [74, 75], kā arī ādas krāsas analīze [76] un eritēmas indeksa novērtēšana [77, 78].

Tomēr joprojām nav izstrādāta vienota pieeja asinsvadu terapijas efektivitātes novērtēšanai, kas būtu ieguvusi dermatologu atzinību. Šādai metodei būtu jābūt salīdzinoši lētai, ātrai un ērtai darbībā, kā arī uzticamai.

2.3.8. Galveno komponentu analīze

Galveno komponentu analīze (PCA – principal component analysis) ir alternatīva pieeja ādas hromoforu koncentrācijas kartēšanai [79-81]. PCA tiek veikta ortogonālā transformācija, lai lineāri pārveidotu esošos datus „mākonī” ortogonālā koordinātu sistēmā, kuru asīm atbilst galvenās komponentes (PC – principal component) [81, 82]. PC skaits atbilst datu kanālu skaitam. Pirmā PC satur visvairāk mainīgo datu jeb informācijas, katra nākamā arvien mazāk.

PCA ir pielietota multispektrālo attēlu [83] un Ramana spektroskopijas datu [84] apstrādē ādas veidojumu klasifikācijai. PCA izmantota arī jaunu algoritmu izveidē, kur kombinēts ādas struktūru novērtējums un iepriekšminētā ABCD pieeja melanomas diagnostikā [85, 86]. Galvenā PCA priekšrocība ir metodes ātrdarbīgums, kas ļauj īstenot multispektrālo attēlu masīvu apstrādi gandrīz reālā laikā.

2.3.9. Multimodālas metodes un to pieejamība

Multimodālas ierīces un metodes apvieno dažādas ierīces un metodes vienā, lai iegūtu pilnīgāku interesējošo parametru klāstu. Ādas diagnostikā par papildinošām metodēm var uzskatīt remisijas un fluorescences attēlošanu [54]. Lai arī šādi salīdzinoši vienkārši un efektīvi risinājumi pašlaik ir vairāk izplatīti endoskopiskos izmeklējumos [87], tomēr nākotnē tie varētu parādīties arī dermatoloģijā.

Asins plūsmas novērtēšana var kalpot kā papildinoša metode hemoglobīna koncentrācijas un skābekļa apgādes novērtējumam, šāds multimodāls risinājums iespējams, apvienojot remisijas spektroskopiju ar lāzerspeklu attēlošanu [51, 52] vai bezkontakta fotopletizmogrāfiju [88].

Multimodālas metodes ir saistītas ar vairāku tehnoloģiju apvienošanu, lielākām izmaksām. Tāpēc tiek pētīti arī vienkārši risinājumi šo pieeju īstenošanai, kas veicinātu to pieejamību. Par vienkāršu un lētu risinājumu var uzskatīt RGB attēlošanu, ko var uzskatīt par trīs kanālu spektrālo attēlošanu. Šāda pieeja radusi pielietojumu arī iepriekšminētajās multimodālajās metodēs [51, 54].

Ņemot vērā viedtālruņu straujo attīstību un izplatību, sāk parādīties arī to nozīme ādas diagnostikā. *HandyScope* no *FotoFinder Systems* [89] ir ar viedtālruni savietojams dermoskops. Viedtālruni var tikt izmantoti arī ādas asins pulsāciju novērtēšanai [90], kā palīgi ļaundabīgu/aizdomīgu ādas veidojumu izšķiršanai [91].

Arī darbā apskatītās metodes ādas parametru kartēšanai ir viena otru papildinošas, var tikt izmantotas multimodālas metodes izveidei. RGB attēlošana ir vienkāršs un lēts risinājums, ko iespējams īstenot arī uz viedtālruņa bāzes.

3. Metodiskā daļa

Metodikas daļā apskatītas trīs jaunas mērierīces, piecas ādas parametru kartēšanas metodes, kā arī ādas *in vivo* un klīniskie mērījumi.

3.1. Mērierīces

Izveidotas un/vai pilnveidotas 3 jaunas mērierīces – multispektrālā attēlošanas ierīce, RGB attēlošanas ierīce ar gaismas diožu gredzena apgaismojumu un RGB attēlošanas ierīce ar lāzera apgaismojumu.

3.1.1. Multispektrālā attēlošanas ierīce

Multispektrālā attēlošanas ierīce izveidota uz hiperspektrālās attēlošanas kameras *Nuance* (*Cambridge Research & Instrumentation, Inc., ASV*) bāzes, to pielāgojot ādas *in vivo* mērījumu veikšanai (3.1. attēls) [P1, P7]. Spektrālā skenēšana tiek nodrošināta ar vadāmo šķidro kristālu filtru. Gredzenveida gaismas avots ar difuzoru izmantots vienmērīga virsmas apgaismojuma nodrošināšanai 15...20 cm attālumā. Lineārais polarizators gaismas avota priekšā orientēts perpendikulāri kamerā iebūvētajam, tādējādi samazinot tieši atstarotās gaismas ietekmi no ādas virsmas [61]. Fotokameras statīvs izmantots kameras fiksēšanai nepieciešamajā pozīcijā, nodrošinot arī pietiekošu mobilitāti klīnisku mērījumu veikšanai.



3.1. attēls. Multispektrālās attēlošanas sistēma – darbības shēma un fotoattēls no mērījuma veikšanas [P7].

Divi gredzenveida gaismas avoti izveidoti laboratorijā – gaismas diožu gredzens (24 baltās gaismas diodes *LL-504XC2E-W6-1ED* no *LuckyLight Electronics Co, Ltd.*, Ķīna, starojuma spektrālais diapazons 500–700 nm) un halogēna lampu

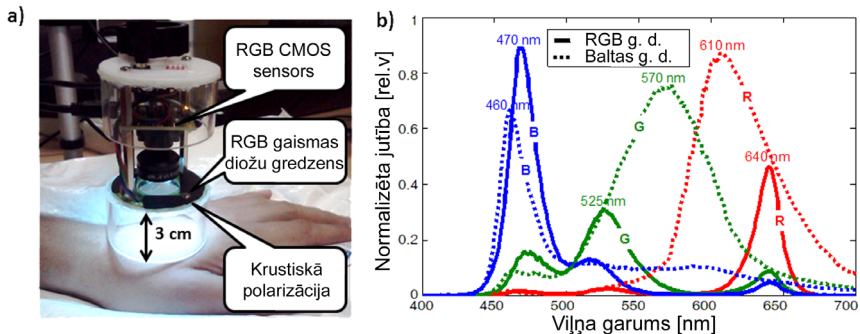
gredzens (3 halogēna spuldzes *MR-11 Halogen Dichotic Premium* no *OSRAM, GmbH*, Vācija, starojuma spektrālais diapazons 360–2000 nm).

Multispektrālā attēlošanas ierīce pielāgota 50 × 35 mm attēlu uzņemšanai ar telpisko izšķirtspēju 0.75 × 0.75 mm (attēla pikseļa izmērs) un spektrālo izšķirtspējai 15 nm (spektrālās joslas platumi). Spektrālie attēli tiek uzņemti ar 10 nm soli, nodrošinot 51 spektrālā attēla masīva iegūšanu spektra diapazonā 450–950 nm.

Viena mērījuma veikšanas ilgums ir līdz 3 min., kur lielākā daļa laika tiek veltīta kameras pozicionēšanai un references mērījumiem, bet attēla uzņemšanai mazāk par 1 min.

3.1.2. RGB attēlošanas ierīce ar gaismas diožu gredzena apgaismojumu

Izveidotā RGB attēlošanas ierīce (3.2.a attēls) sastāv no RGB CMOS sensora *USB uEye LE (IDS Imaging Development Systems, GmbH, Vācija)*, RGB gaismas diožu (*PLCC-6 SMD 5050 RGB LED* no *Hangzhou Hangke Optoelectronics Co., Ltd.*, Ķīna) gredzena un krustiski orientētiem polarizatoriem tieši atstarotās gaismas nofiltrēšanai [P3, P9, P10]. Ierīce ir pielāgota konstantai darba distancē 3 cm, izmantojot distanceru. Iegūtais redzes lauks ir 3 × 3 cm un telpiskā izšķirtspēja 0.05×0.05 mm attēla pikselim. RGB kamera tiek savienota ar datoru, izmantojot USB portu. Kameras darbība tiek nodrošināta pie konstantiem iestatījumiem. Telpa tiek aptumšota mērījumu veikšanas laikā, lai samazinātu apkārtējās gaismas ietekmi. Viena mērījuma veikšanas ilgums ir līdz 10 s, kur lielākā daļa laika tiek veltīta kameras pozicionēšanai, bet attēla uzņemšanai mazāk par 1 s. RGB attēlošanas ierīce var tikt darbināta divos režīmos – attēlu un video uzņemšanai.



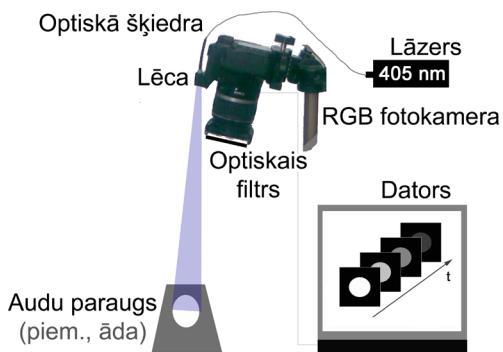
3.2. attēls. RGB attēlošanas ierīce – fotoattēls ar galvenajām komponentēm (a) un spektrālās jutības raksturliktne (b), izmantojot RGB gaismas diodes (pilna līnija) un baltas gaismas diodes (raustīta līnija) [P6, P9].

RGB kameru var uzskatīt var vienkāršu multispektrālu attēlošanas ierīci, kas spēj uzņemt trīs spektrālos attēlus vienlaicīgi – R jeb sarkanais kanāls var tikt attiecināts 600...700 nm spektrālam diapazonam, G jeb zaļais – 500...600 nm un B jeb zilais – 400...500 nm. Ja arī apgaismojums ir noteiktā spektra joslā (piemēram, izmantojot krāsu LED), spektrālo attēlu skaitu var būtiski palielināt. RGB attēlošanas ierīces spektrālā jutība tiek aprēķināta, sareizinot RGB kameras spektrālo jutību un gaismas avota starojuma spektru, parādīta 3.2.b attēlā. RGB gaismas diožu izvēle baltas gaismas diožu vietā pamatojama ar labāku spektrālo izšķirtspēju – šaurākiem ierīces spektrālās jutības raksturlielnes piķiem [P9].

3.1.3. RGB attēlošanas ierīce ar lāzera apgaismojumu

RGB attēlošanas ierīces pielāgošanai fluorescences [P4, P8], lāzerspeklu [P12], kā arī eritēmas indeksa [P15] attēlošanas mērījumiem apgaismojums tiek nodrošināts ar izvērstu lāzera staru, piemēru skatīt 3.3. attēlā. Atbilstošs lāzers tiek izvēlēts atkarībā no pielietojuma.

Autofluorescences fotoizbalēšanas parametru kartēšanai [P8] un ādas „fotoatmiņas” efekta demonstrēšanai [P4] tika izmantoti 405 vai 532 nm lāzeri (jaudas blīvums $\approx 20 \text{ mW/cm}^2$). Starojuma pievadīšanai tiek izmantota optiskā šķiedra, bet lēca virsmas laukuma izgaismošanai (3.3. attēls). Optiskais stikla filtrs, kas absorbē starojumu $< 500 \text{ nm}$ tiek novietots pirms kameras objektīva atstarotā lāzera starojuma nofiltrēšanai. Pirmajās RGB attēlošanas ierīces versijās attēlu iegūšanai tika izmantota fotokamera *Canon EOS 400D*, vēlāk tika izvēlēta kompaktāka RGB kamera *USB uEye LE*.



3.3. attēls. RGB attēlošanas ierīce autofluorescences fotoizbalēšanas parametru kartēšanai [P8].

Lāzerspeklu attēlošanā (LASCA) [P12] kā gaismas avots tiek izmantots 650 nm lāzerdiodes modulis (jauda $< 5 \text{ mW}$). Laukuma apgaismošanai lāzerdiodes starus fokusējošā lēca tiek noņemta. 650 nm atbilst redzamās gaismas

spektra daļai, tātad ir uztverams ar jebkuru komerciāli pieejamu kameru bez infrasarkanā filtra noņemšanas. CMOS kameras iestatījumi ir konstanti visa mērījuma laikā ar ekspozīcijas laiku 5 ms [45].

Šāds vienkāršs metodes tehnoloģisks risinājums ļauj to savietot ar iepriekšminēto RGB attēlošanas ierīci, vai arī izmantot mobilajā telefonā iebūvēto kameru. LASCAs īstenošana ar mobilā telefona (*LG P500* modelis) kameru arī tika testēta – šajā gadījumā uzņemtie fotoattēli un video tika pārsūtīti tālākai apstrādei uz datoru, bet to ir iespējams veikt arī viedtālrunī.

Hemoglobīna izmaiņu detektēšanai bihromatiskā apgaismojumā [P15] tika izmantoti 532 un 635 nm lāzeri (jauda < 10 mW). Starojuma pievadīšana tiek nodrošināta ar Y veida optisko šķiedru, bet laukuma izgaismošana ar lēcu un difuzoru. Lāzeru izvēle pamatota ar to, ka 532 nm difūzi atstarotā gaisma tiek galvenokārt uztverta G jeb zaļajā kanālā, bet 635 nm – R jeb sarkanajā kanālā. Kanālu pārklāšanās šādā gadījumā ir minimāla, nodrošinot divkanālu spektrālo momentuzņēmumu [P16, P17]. RGB attēlošana ar vairāku lāzeru apgaismojumu paver jaunas iespējas multispektrālu attēlu masīvu momentuzņēmšanā [P16, P18].

3.2. Metodes

Izveidotas un pilnveidotas 5 jaunas metodes ādas parametru izpētei un kartēšanai.

3.2.1. Ādas hromoforu koncentrācijas kartēšana ar spektrālās attēlošanas metodi

Ādas hromoforu koncentrācijas noteikšanas pamatā izmantota regresijas analīze remisijas spektrāliem datiem spektra diapazonā 500–700 nm [P1, P7]. Attēlu priekšapstrādes posmā uzņemtais spektrālo attēlu masīvs no intensitātes vērtībām I tiek izteikts optiskā blīvuma vērtībās OD , izmantojot vienādojumu (2.2.). Baltā reference tiek izveidota no balta papīra lapām ($90\% \pm 4\%$ atstarošanās spektra diapazonā 500–700 nm). Ja baltās references attēla vietā tiek izmantotas I_0 vērtības no normālas (neierosinātas un nebojātas) ādas, tad spektrālo attēlu masīvs no intensitātes vērtībām I tiek izteikts optiskā blīvuma starpībā ΔOD – vienādojums (2.3.).

Vajadzības gadījumā kustības artefaktu novēršanai tiek veikta spektrālo attēlu masīva stabilizācija, izmantojot *MultiStackReg*, *Image Stabilizer* rīkus *ImageJ* programmā.

Trīs hromoforu absorbcijas modeļi ādas optiskā blīvuma spektrs var tikt izteikts kā galveno ādas hromoforu (melanīna, oksi- un deoksihemoglobīna) absorbcijas spektru summa – vienādojums (2.7.).

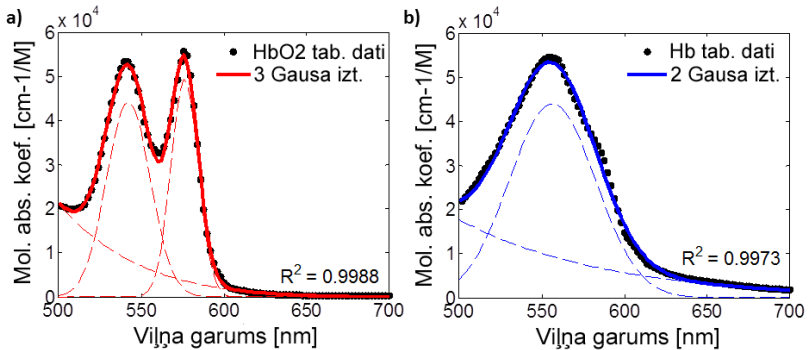
Optiskā blīvuma starpības ΔOD modeļi var neņemt vērā fona signālu c_{Offset} , tādā gadījumā trīs hromoforu absorbcijas modeļi var izteikt:

$$\Delta OD_{\text{predicted}}(\lambda) = (\Delta c_{\text{HbO}_2} \cdot \varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda) + \Delta c_{\text{Hb}} \cdot \varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda) + \Delta c_{\text{Mel}} \cdot \varepsilon_{\text{Mel}}(\lambda)) \cdot d(\lambda), \quad (3.1.)$$

kur Δc_{HbO_2} , Δc_{Hb} and Δc_{Mel} ir attiecīgo hromoforu koncentrācijas izmaiņa attiecībā pret referenci – normālu ādu, pieļaujamas arī negatīvas vērtības. Ja kādas ādas hromoforu koncentrācijas izmaiņas netiek paredzētas, tad to ir iespējams izņemt no vienādojuma, piem., melanīnu oklūzijas testos vai asinsvadu veidojumu terapijas monitoringā. Turpretī sasitumu (zilumu) novērtēšanā modelis var tikt papildināts ar citu ādas hromoforu – bilirubīnu, kas ir hemoglobīna sabrukšanas blakusprodukts un piešķir zilumiem dzeltenīgu krāsu [P5].

Izmantojot mazāko kvadrātu metodi, katrā attēla pikselī tiek atrastas atbilstošās hromoforu koncentrācijas un fona signāla vērtības, pie kurām modelētais $OD/\Delta OD$ spektrs ir maksimāli līdzīgs mērījumos iegūtajam $OD/\Delta OD$ spektram.

Ādas molārie absorbcijas spektri tiek ņemti no literatūras datiem [3, 13]. Tos iespējams aproksimēt ar vienkāršām analītiskām izteiksmēm (3.4. attēls) – oksihemoglobīna molāro absorbcijas spektru ar trīs Gausa izteiksmju summu ($R^2_{\text{HbO}_2} = 0.9988$) un deoksihemoglobīna ar divu Gausa izteiksmju summu ($R^2_{\text{Hb}} = 0.9973$), bet melanīnu ar eksponentfunkciju ($R^2_{\text{Mel}} = 0.9973$) [P1]. Šāda pieeja ļauj samazināt datu apstrādes laiku.



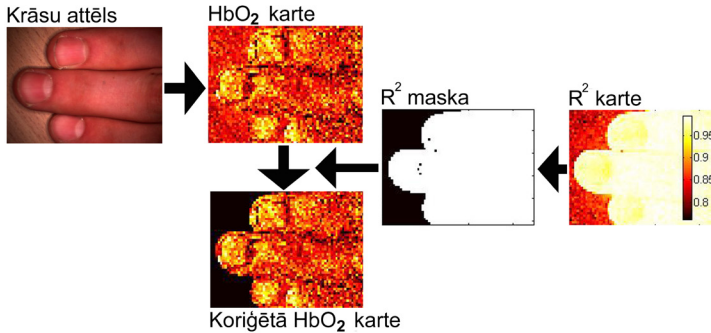
3.4. attēls. Oksihemoglobīna (a) un deoksihemoglobīna (b) tabulāro molārā absorbcijas spektra datu aproksimācija ar Gausa izteiksmēm spektra diapazonā 500–700 nm [P1].

Kopējā hemoglobīna koncentrācijas vērtība var tikt aprēķināta kāoksi- un deoksihemoglobīna koncentrāciju vērtību summa:

$$c_{\text{tHb}} = c_{\text{HbO}_2} + c_{\text{Hb}}. \quad (3.2.)$$

Ādas hromoforu koncentrācijas relatīvās vērtības tiek aprēķinātas katrā attēla pikselī, izmantojot *MatLab* programmu, izteiktas hromoforu sadalījuma kartēs.

Determinācijas koeficients R^2 , kas raksturo korelāciju starp modelēto un mērījumos iegūto OD spektru, var tikt izmantots vājās korelācijas reģionu nofiltrēšanai [P7]. Piemēram, 3.5. attēlā oksihemoglobīna sadalījuma kartē fonā esošai galda virsmai tiek aprēķinātas noteiktas hromoforas koncentrācijas vērtības, tomēr R^2 sadalījuma kartē redzams, ka fonam ir vājāka korelācija starp modelēto un mērījumos iegūto OD spektru. Izvēloties sliekšņa līmeni $R^2 > 0.97$, iespējams nofiltrēt fonā esošu galda virsmu.



3.5. attēls. Fona nofiltrēšana oksihemoglobīna sadalījuma kartei, izmantojot determinācijas koeficienta R^2 masku ($R^2 > 0.97$) [P7].

Multispektrālā attēlošanā iespējams iegūt attēlus šaurām spektra joslām, tomēr tas ir saistīts ar ilgāku mērījumu laiku un datu apstrādi. RGB attēlošana ir vienkāršāks spektrālās attēlošanas risinājums, kur tiek iegūts spektrālo attēlu masīvs trīs spektrālajos kanālos – R, G un B. Intensitātes attēli tiek izteikti optiskā blīvuma starpības ΔOD attēlos, par referenci ņemot normālas ādas vērtības. Trīs lineāru vienādojumu sistēma tiek izmantota ādas hromoforu koncentrācijas izmaiņu aprēķināšanai un izteikta matricas formā [P3, P10]:

$$\begin{bmatrix} \Delta OD(R) \\ \Delta OD(G) \\ \Delta OD(B) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_{HbO_2}(R) \cdot d(R) & \varepsilon_{Hb}(R) \cdot d(R) \\ \varepsilon_{HbO_2}(G) \cdot d(G) & \varepsilon_{Hb}(G) \cdot d(G) \\ \varepsilon_{HbO_2}(B) \cdot d(B) & \varepsilon_{Hb}(B) \cdot d(B) \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} \Delta c_{HbO_2} \\ \Delta c_{Hb} \end{bmatrix}. \quad (3.3.)$$

Minētajā gadījumā RGB attēlošanas sistēma bija paredzēta hemoglobīna izmaiņu kartēšanai – melanīna koncentrācijas izmaiņas netika paredzētas, tāpēc attiecīgā hromofora var tikt ignorēta. Turpretī sasitumu (zilumu) novērtēšanā modelis var tikt papildināts ar citu ādas hromoforu – bilirubīnu.

Gaismas iespiešanās dziļuma koriģētas molārās absorbcijas koeficientu vērtības $\varepsilon \cdot d$ katram krāsu kanālam tiek aprēķinātas no tabulāriem datiem [3, 13], ņemot vērā RGB attēlošanas sistēmas spektrālo jutību kā svara koeficientus. Iepriekšminētais matricu vienādojums (3.3.) konkrētai RGB attēlošanas sistēmai tiek izteikts [P3]:

$$\begin{bmatrix} \Delta OD(R) \\ \Delta OD(G) \\ \Delta OD(B) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 8.98 & 21.49 \\ 46.83 & 49.48 \\ 32.49 & 26.78 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} \Delta c_{HbO_2} \\ \Delta c_{Hb} \end{bmatrix}, \quad (3.4.)$$

kur ΔOD ir mērījumos iegūtas optiskā blīvuma vērtības, bet hromoforu koncentrācija tiek iegūta, izmantojot mazāko kvadrātu metodi, piemēklējot atbilstošās Δc vērtības.

Ādas veidojumu vai ierosmes novērošanai laikā tiek izvēlēts interešu reģions (RoI – Region of Interest), kurā tiek aprēķināts vidējais OD spektrs un relatīvās hromoforu koncentrācijas vērtības.

3.2.2. Ādas eritēmas indeksa kartēšana ar RGB attēlošanas metodi

Eritēmas indekss (EI – Erythema Index) tiek lietots kā vienkāršs un ātri aprēķināms parametrs ādas hemoglobīna sastāva novērtēšanai [P9, P10]. Hemoglobīnam raksturīga stipra absorbcija G jeb zaļajā spektra kanālā, bet vāja R jeb sarkanajā [13]. Tāpēc starpība starp optiskā blīvuma vērtībām G un R kanālos var tikt izmantota hemoglobīna koncentrācijas novērtēšanai [14], eritēmas indekss vienkāršotā formā var tikt izteikts:

$$EI = OD(G) - OD(R) \approx \frac{I(R)}{I(G)}, \quad (3.5.)$$

kur OD ir optiskā blīvuma vērtības, bet I ir atstarotās intensitātes vērtības attiecīgajos krāsu kanālos. Tomēr pēc šāda principa aprēķināts eritēmas indekss ir jutīgs pret citu dominējošo ādas hromoforu – melanīnu, kura absorbcija proporcionāli samazinās virzienā no zilā (B) uz sarkano (R) spektrālo reģionu. Tāpēc melanīna koriģētais eritēmas indekss var tikt izteikts kā starpība starp optiskā blīvuma vērtību G kanālā un vidējo vērtību starp B un R kanāliem:

$$EI = OD(G) - \frac{OD(B) + OD(R)}{2} \approx \frac{\sqrt{I(B) \cdot I(R)}}{I(G)}, \quad (3.6.)$$

Eritēmas indekss tiek aprēķināts no uzņemtajiem atstarotās intensitātes attēliem katrā attēla pikselī, izteikts eritēmas indeksa sadalījuma kartēs.

Eritēmas indeksa kontrasts (CEI – Contrast of Erythema Index) raksturo ādas viendabīgumu, var tikt izmantots ādas vaskulāro veidojumu kvantitatīvai novērtēšanai [P6]. Eritēmas indeksa kontrastu CEI var izteikt:

$$CEI = \frac{EI_{std}}{EI_{mean}}, \quad (3.7.)$$

kur EI_{std} un EI_{mean} ir attiecīgi eritēmas indeksa standartnovirze un vidējā vērtība izvēlētam interešu reģionam.

Ādas asinsvadu veidojumiem CEI vērtības būs augstākas, salīdzinot ar normālu ādu. Paredzams, ka veiksmīgas fototerapijas rezultātā ādas asinsvadu CEI vērtībām vajadzētu samazināties, tāpēc kvantitatīvai fototerapijas rezultāta

novērtēšanai būtu noderīgi salīdzināt ādas asinsvadu veidojumu *CEI* vērtības pirms un pēc procedūras veikšanas.

3.2.3. Galveno komponentu analīzes izmantošana melanomas diagnostikā

Galveno komponentu analīze (PCA – Principal Component Analysis) ir alternatīva un ātra metode lielu datu masīvu apstrādei, tāpēc tika izmantota pigmentētu ādas veidojumu klasifikācijā un melanomas izšķiršanā no multispektrālās attēlošanas datiem [P13, P14]. Minētajā piemērā PCA tika izmantota 51 spektrālā attēla masīva apstrādei spektra diapazonā 450–950 nm.

Attēlu priekšapstrādē papildus attēlu stabilizācijai tiek izvēlēts attēla interešu reģions, kurā pigmentētais ādas veidojums veido 4–10% no attēla, tādējādi arī maksimāli izgriežot ēnainās un liektās attēla daļas.

Lai varētu īstenot PCA vektoru formā, 3D optiskā blīvuma attēlu masīvi (divas pikseļu un viena spektrālā ass) tiek pārveidoti 2D datu masīvos (viens pikseļu un viena spektrālā ass). Citiem vārdiem sakot, 2D attēli tiek transformēti 1D vektoros.

Datu normalizācija tiek veikta katrā spektrālajā kanālā, atņemot tā vidējo *OD* vērtību un dalot ar *OD* vērtību standartnovirzi. Normalizētas optiskā blīvuma vērtības OD_{norm} tiek izteiktas:

$$OD_{norm}(\lambda) = \frac{OD(\lambda) - OD_{mean}(\lambda)}{OD_{std}(\lambda)}, \quad (3.8.)$$

kur $OD(\lambda)$ ir mērījumos iegūtie spektrālie dati, $OD_{mean}(\lambda)$ – vidējā vērtība un $OD_{std}(\lambda)$ – standartnovirze attiecīgajā spektrālajā kanālā.

Galveno komponentu analīzē tiek veikta ortogonālā transformācija, lai lineāri pārveidotu esošos datus „mākonī” ortogonālā koordinātu sistēmā, kuru asīm atbilst galvenās komponentes (*PC*). *PC* skaits atbilst spektrālo kanālu skaitam. Pirmā *PC* satur visvairāk mainīgo datu jeb informācijas, katra nākamā arvien mazāk. Galvenās komponentes tiek definētas kā datu masīva kovariāciju matricas īpašvektori. Kovariāciju matricu *C* var izteikt:

$$C = \frac{1}{n} (OD_{norm}^T \cdot OD_{norm}), \quad (3.9.)$$

kur *n* ir attēla pikseļu skaits, OD_{norm}^T ir OD_{norm} transponētā matrica. Īpašvektoru matrica *V* tiek aprēķinātā, izmantojot singulāro vērtību dekompozīciju kovariāciju matricai. 2D galveno komponentu datu masīvs *PC* tiek izteikts:

$$PC = OD_{norm} \cdot V. \quad (3.10.)$$

Pārveidojot telpiskās dimensijas 1D vektoru 2D attēlos, tiek iegūts 3D attēlu masīvs ar divām telpiskām dimensijām un trešo *PC* dimensiju. Tā kā lielākā daļa datu variācijas tiek raksturota ar pirmo un dažām tai sekojošajām komponentēm,

tad tās parasti tiek izmantotas datu analīzei. Pārējās *PC* parasti raksturo sīkas detaļas – pārsvarā troksni.

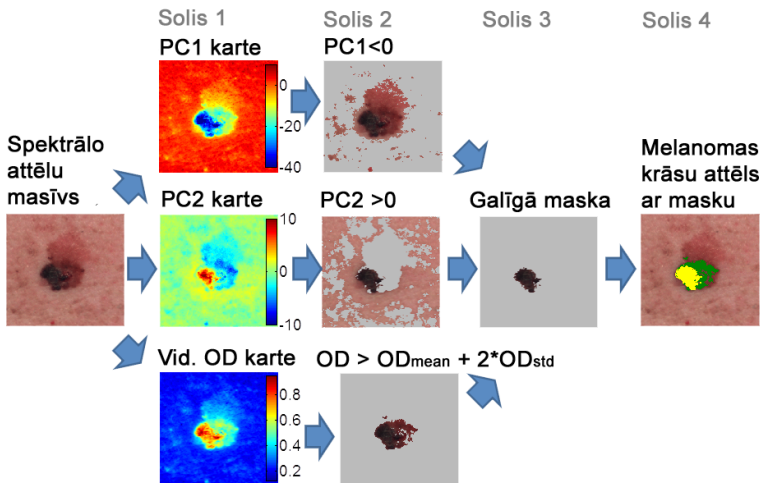
Klīnisko datu apstrādē tika konstatēts, ka informatīvākās un noderīgākās galvenās komponentes ir pirmās divas – *PC1* un *PC2*. *PC1* var tikt izmantota pigmentētu ādas veidojumu robežas noteikšanai, bet *PC2* – aizdomīgo veidojumu izšķiršanai [P13].

Algoritma shēma automātiskai pigmentētu un aizdomīgu ādas reģionu iezīmēšanai parādīta 3.6. attēlā [P14]. Pirmajā solī tiek aprēķinātas *PC1*, *PC2* un vidējā *OD* vērtību sadalījuma kartes izvēlētajam interešu reģionam. Vidējā *OD* sadalījuma karte tiek aprēķināta no visa spektrālo attēlu masīva, reprezentē vidējo absorbciju spektra diapazonā 450–950 nm. Tā tika izvēlēta precīzākai pigmentētu ādas veidojumu robežas noteikšanai, jo *PC1* mēdz ietekmēt virsmas izliekuma un ēnu radīti artefakti.

Otrajā solī tiek aprēķinātas parametru *PC1*, *PC2* un vidējā *OD* maskas, izmantojot noteiktas sliekšņa vērtības, bet trešajā solī – galīgā maska, kas iezīmē aizdomīgo ādas veidojuma laukumu. Lai attēla pikselis tiktu iezīmēts kā aizdomīgs (*Suspicious*), jāizpildās trim nosacījumiem:

$$Suspicious = \begin{cases} PC1 < 0 \\ PC2 > 0 \\ OD > OD_{mean} + 2 \cdot OD_{std} \end{cases}, \quad (3.11.)$$

kur OD_{mean} un OD_{std} ir attiecīgi vidējā vērtība un standartnovirze vidējā *OD* kartē. Aizdomīgie veidojuma reģioni tiek iezīmēti dzeltenā krāsā, bet pārējais pigmentētais laukums zaļā.



3.6. attēls. Algoritma shēma automātiskai pigmentētu un aizdomīgu ādas reģionu iezīmēšanai [P14].

PCA priekšrocība ir ātrdarbība – ja attēlu masīva ielasišana *MatLab* vidē aizņem mazāk par 3 s, tad PCA veikšana – mazāk par 1 s. Tādējādi iespējams īstenot datu apstrādi tuvu reālam laikam.

3.2.4. Ādas apasiņotības novērtēšana ar lāzerspeklu attēlošanas metodi

Ādas apasiņotības jeb asins plūsmas optiska novērtēšana var tikt veikta ar lāzerspeklu attēlošanas (LASCA – Laser Speckle Contrast Analysis) metodi, izmantojot RGB attēlošanas ierīci ar lāzera apgaismojumu [P12]. Mobilā telefona kamera arī tika testēta minētās metodes īstenošanai. Metode var tikt izmantota kā papildinājums ādas hromoforu kartēšanai vai eritēmas indeksa novērtēšanai, sniedzot papildus informāciju par ādas asins plūsmu.

LASCA pamatā ir lāzera starojuma radītās interferences ainas analīze. Apgaismojot ādas virsmu ar lāzera starojumu, interferences dēļ tiek novērots graudainums jeb spekli, kas ir intensitātes maksimumi. Nekustīgiem objektiem šie spekli ir labi izteikti, bet kustīgiem objektiem saplūst, samazinot kontrastu. Asins ķermeņi ir kustīgās daļiņas ādā. Ādas apasiņotību raksturojošs parametrs asins plūsma (BF – Blood Flow) ir apgriezti proporcionāla specklu kontrastam (SC – Speckle Contrast) [45]:

$$BF = \frac{1}{SC} . \quad (3.12.)$$

Specklu kontrasts SC kādā interešu reģionā var tikt izteikts kā signāla standartnovirzes un vidējās vērtības attiecība, ir robežās no 0 līdz 1 [45]:

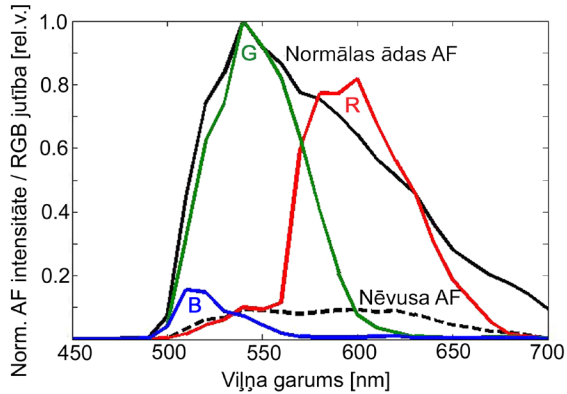
$$SC = \frac{std}{I_{mean}} . \quad (3.13.)$$

Asins plūsmas izmaiņu novērtēšanai laikā tiek izvēlēts 100x100 pikseļu vai lielāks interešu reģions. Bet asins plūsmas kartējuma iegūšanai tiek izmantota 10 × 10 pikseļu loga skenēšana.

3.2.5. Autofluorescences fotoizbalēšanas parametru novērtēšana ar RGB attēlošanas metodi

RGB attēlošanas ierīce tika pielāgota un izmantota autofluorescences fotoizbalēšanas parametru kartēšanai [P8], kā arī ādas „fotoatmiņas” efekta demonstrēšanai [P4].

Autofluorescences ierosmei un fotoizbalēšanas parametru kartēšanai tika izmantots 405 nm lāzers. Autofluorescences spektrs un katra RGB kameras krāsu kanāla spektrālā jutība parādīta 3.7. attēlā. Vislielākā autofluorescences signāla intensitāte tiek novērota G spektrālajā anālā, to spektrāli var raksturot ar maksimumu pie 540 nm un joslas platumu 520...580 nm. R kanāls atbilst maksimumam pie 600 nm un joslas platumam 570...630 nm, bet B kanāls – maksimumam pie 520 nm un joslas platumam 510...540 nm.



3.7. attēls. Ādas autofluorescences intensitātes spektrs un atbilstošā spektrālā jutība katrā krāsu kanālā.

Autofluorescences fotoizbalēšanas novērošanai attēli tiek uzņemti 15 s ar ātrumu 3 kadri sekundē. Attēlu uzņemšana tiek sākta līdz ar lāzera starojuma ieslēgšanu. Mērījumi tiek veikti aptumšotā telpā.

Katrš krāsu kanāls tiek analizēts atsevišķi. AF intensitātes fotoizbalēšanas likne vienkāršākā veidā (pirmajām 10–15 sekundēm) var tikt aproksimēta ar eksponentfunkciju:

$$I(t) = I_0 \cdot e^{-\frac{t}{\tau}}, \quad (3.14.)$$

kur τ ir AF fotoizbalēšanas konstante, t – laiks un I_0 – intensitāte. Nelineārā mazāko kvadrātu metode tiek izmantota fotoizbalēšanas konstantes noteikšanai katrā attēla pikselī. Tomēr šo eksponentvienādoju iespējams izteikt lineārā vienādojumā:

$$\ln(I(t)) = \ln(I_0) - \frac{t}{\tau}. \quad (3.15.)$$

Tas ļauj izmantot lineāro mazāko kvadrātu metodi nelineārās vietā, tādējādi manāmi uzlabojot attēlu apstrādes ātrumu.

Iegūtās fotoizbalēšanas konstantes vērtības τ tiek izteiktas un reprezentētas parametra kartēs.

3.3. Testa *in vivo* mērījumi

Testa *in vivo* mērījumos laboratorijas apstākļos tiek izmantotas ierosmes ar paredzamu ādas reakciju, lai pārbaudītu mērierīces un metodes. Mērījumi tika veikti brīvprātīgiem dalībniekiem, tos informējot par procedūru un gaidāmo ādas reakciju.

3.3.1. Oklūzijas tests

Ar manšeti aizspiežot augšdelma asinsvadus var novērot asinsrites apstāšanos (oklūziju) rokā. Atkarībā no pieliktā spiediena tiek pamākta arteriālā (160...200 mm Hg) vai venozā (80...100 mm Hg) oklūzija. Oklūzijas ilgums testa laikā tika ieturēts 1...3 min. intervālā [P1, P3, P7, P9, P10, P12, P15].

Arteriālās oklūzijas laikā var novērot oksihemoglobīna koncentrācijas samazināšanos, bet deoksihemoglobīna koncentrācijas pieaugumu, kas izpaužas kā skābekļa līmeņa samazināšanās. Kopējais asins tilpums būtiski nemainās, iespējama palielināšanās oklūzijas veikšanas sākumposmā, palielinot spiedienu manšetē, kamēr artērijas vēl nav aizspiestas. Pēc oklūzijas noņemšanas vērojams straujš oksihemoglobīna koncentrācijas pieaugums un deoksihemoglobīna koncentrācijas samazināšanās, kā arī īslaicīgs kopējā hemoglobīna līmeņa pieaugums. Arteriālā oklūzija ir populārākais laboratorijas tests ierīcēm, kas paredzētas ādas asinsrites parametru *in vivo* noteikšanai.

Venozās oklūzijas laikā novērojams kopējā asins tilpuma pieaugums. Tā kā izejošā asinsrite ir noslēgta, bet skābeklis tiek patērēts, tad deoksihemoglobīna īpatsvars kopējā asins tilpumā palielinās. Pēc oklūzijas noņemšanas vērojams straujš kopējā asins tilpuma samazinājums, atgriešanās pirms oklūzijas stāvokli.

3.3.2. Ultravioletā (UV) starojuma ierosme

UV ierosmē iespējams novērot izteiktu ādas apsārtumu jeb eritēmu vairākas stundas pēc ierosmes veikšanas [P1, P7, P10]. Turpmākajās dienās apsārtumu nomaina ādas pigmentācijas (melanīna koncentrācijas) palielināšanās. UV starojuma ierosme ir populārs laboratorijas tests ierīcēm, kas paredzētas ādas hromoforu koncentrācijas kartēšanai.

UV ierosmei tika izmantota bezelektrodu augstfrekvences izlādes dzīvsudraba lampa ar izteiktu UV-C piķi pie 253.7 nm. Ierosmes laukums uz ādas bija aptuveni 1 × 1 cm. Starojuma dozas variēšanai tika izmantots dažāds apstarošanas ilgums (0.5, 1.0, 1.5 un 2.0 minūtes). Ādas apsārtums visos ierosmes gadījumos tika novērots 2 h pēc apstarošanas veikšanas, nākamajās dienās ierosinātās ādas krāsa mainījās no tumši sarkanā uz tumši brūnu, palielinoties pigmentācijas līmenim un samazinoties apsārtumam.

Trīs mērījumu sērijas tika veiktas pirmajā dienā (2, 4 un 8 h pēc ierosinājuma), lai novērotu apsārtuma veidošanos, kā arī trīs mērījumu sērijas turpmākajās dienās (1, 2 un 4 dienas pēc ierosinājuma), lai novērotu melanīna koncentrācijas izmaiņas.

3.3.3. Siltuma tests

Siltuma testa laikā iespējams panākt lokālu ādas asinsvadu paplašināšanos, kas izpaužas kā paaugstināts hemoglobīna koncentrācijas līmenis – pārsvarā uz oksihemoglobīna rēķina. Attiecīgā ķermeņa vai ādas daļa tiek iegremdēta

vai nonāk saskarsmē ar siltu ūdeni (40...50 °C) uz 1...3 minūtēm. Asinsvadu paplašināšanās novērojama uzreiz pēc siltuma pievadīšanas, saglabājas vairākas minūtes [P3].

3.4. Kliniskie *in vivo* mērījumi

Kliniskie *in vivo* mērījumi ir veikti ar LU EKMI zinātniskās izpētes Ētikas komisijas atļauju Lāzerplastikas klīnikā, Veselības centrā 4 un Latvijas Onkoloģijas centrā. Katrs pacients tika informēts par procedūru un dalības brīvprātīgumu pirms katra mērījuma, rakstiski apliecināja savu piekrišanu.

Visi mērījumi tika veikti aptumšotā telpā, lai iespējami samazinātu apkārtējās gaismas ietekmi uz mērījumu rezultātu.

3.4.1. Ādas veidojumu klasifikācija un melanomas izšķiršana

Kopumā tika veikts 221 ādas veidojuma mērījums ar multispektrālo attēlošanas iekārtu, no kuriem 31 bija melanoma, 158 labdabīgi pigmentēti veidojumi un 32 asinsvadu veidojumi [P2, P13, P14].

3.4.2. Ādas asinsvadu veidojumu fototerapijas efektivitātes novērtēšana

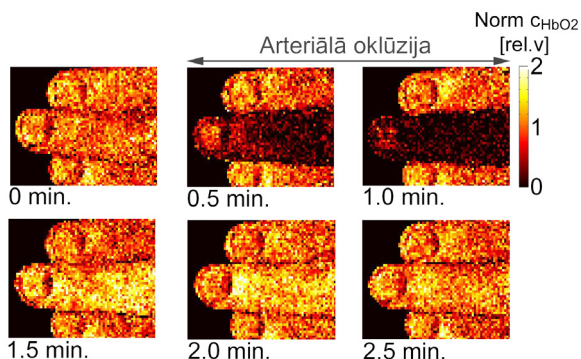
Ādas asinsvadu fototerapijas monitoringa mērījumi tika veikti Lāzerplastikas klīnikā ar RGB attēlošanas iekārtu ar RGB gaismas diožu gredzenu, kopā akcijā iesaistot 45 brīvprātīgos. 31 brīvprātīgajam tika veikta pilna trīs mērījumu sērija – pirms, uzreiz pēc un mēnesi pēc fototerapijas [P6, P11].

4. Galvenie rezultāti un to analīze

4.1. Ādas hromoforu koncentrācijas kartēšana un pielietojums ādas veidojumu klasifikācijā

Ādas hromoforu kartēšana ar multispektrālo ierīci tika pārbaudīta testa *in vivo* mērījumos – pirksta oklūzijas un UV starojuma ierosmē [P1, P7], lai vēlāk veiktu klīnisko aprobāciju ādas veidojumu klasifikācijā [P2].

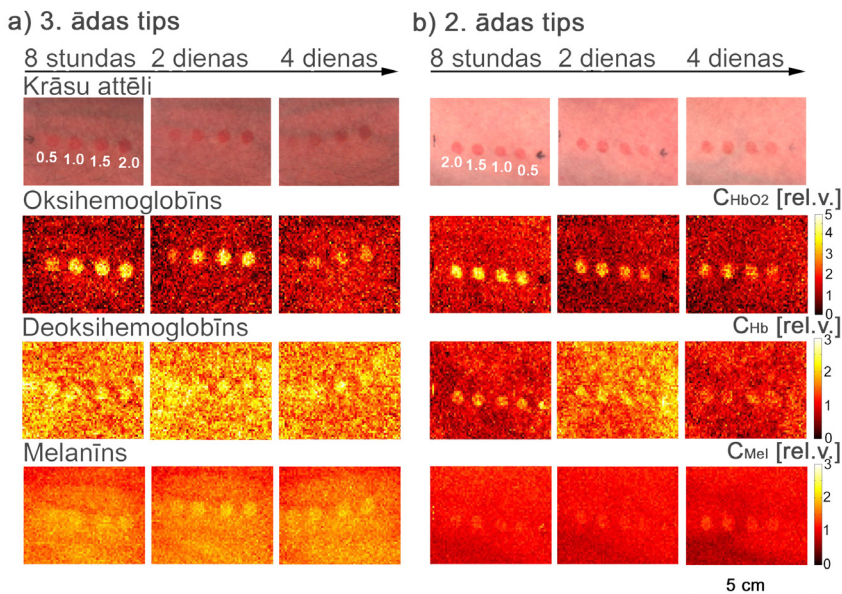
Pirksta oklūzijas testa rezultāts [P7] redzams 4.1. attēlā. Oksihemoglobīna koncentrācija strauji samazinās (līdz pat 10% no normālas ādas līmeņa) oklūzijas laikā attiecīgajā pirkstā, kā arī novērojams hromoforas koncentrācijas piesātinājums (līdz pat 200%) uzreiz pēc oklūzijas noņemšanas. Novērotais sakrīt ar gaidāmo rezultātu un apliecina, ka metode var tikt izmantota hemoglobīna izmaiņu novērošanai.



4.1. attēls. Oksihemoglobīna koncentrācijas kartes oklūzijas testa veikšanas laikā; krāsu skala atbilst pret normālu (neierosinātu) ādu normētām vērtībām, kur 1 atbilst normālas ādas oksihemoglobīna vērtībām [P7].

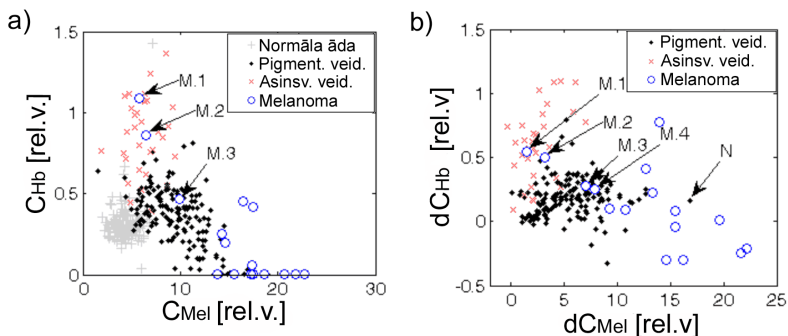
Ultravioletā (UV) starojuma ierosmes testa rezultāts [P7] parādīts 4.2. attēlā. Minimāls ādas apsārtums tika novērots 2 stundas pēc UV ierosinājuma veikšanas visos testa laukumos, kļuva izteiktāks atbilstoši pieliktajai starojuma dozai. Maksimāli palielināta oksihemoglobīna koncentrācija (līdz pat 250% 3. ādas tipam, 200% 2. ādas tipam) un deoksihemoglobīna koncentrācija (līdz pat 50%) tika novērota 8 h pēc ierosinājuma veikšanas. Izteiktāks apsārtums tika novērots lielākām ierosmes UV dozām (1.5 un 2.0 min.). Manāmi atšķirīgi melanīna koncentrācijas līmeņi tika novēroti dažādiem ādas tipiem – 3. ādas tipam melanīna koncentrācija bija ≈ 1.5 reizes lielāka, nekā 2. ādas tipam. Nozīmīgs

melanīna koncentrācijas palielinājums tika novērots otrajā dienā pēc ierosinājuma 3. ādas tipam, ceturtajā dienā 2. ādas tipam. Novērotais apliecina, ka metode var tikt izmantota arī melanīna izmaiņu novērošanai.



4.2. attēls. Ādas hromoforu koncentrācijas kartes 8 stundas, 2 un 4 dienas pēc UV starojuma ierosinājuma – 3. ādas tipam (a) un 2. ādas tipam (b). Krāsu skala atbilst pret normālu (neierosinātu) ādu normētām vērtībām, kur 1 atbilst normālas ādas oksihemoglobīna vērtībām [P7].

Ādas veidojumu klasifikācijai klīniskos *in vivo* mērījumos [P2, 92] tika aprēķinātas hromoforu koncentrācijas vērtības katram veidojumam (16 melanomām, 158 labdabīgiem pigmentētiem veidojumiem un 32 asinsvadu veidojumiem). Deoksihemoglobīna un melanīna korelācijas grafikos (skatīt 4.3.a attēlu) varēja novērot labāko izšķiršanu starp atšķirīgajām veidojumu grupām. Kā parametrus izvēloties koncentrāciju vērtību starpības salīdzinājumā ar normālu ādu (4.3.b attēls), iespējams novērot vēl labāku ādas veidojumu grupēšanos „punktu mākoņos”. No grafikiem redzams, ka pēc deoksihemoglobīna koncentrācijas vērtībām var labi izšķirt asinsvadu veidojumus, bet melanīna vērtības var būt noderīgas melanomas izšķiršanai. Melanomām raksturīgas augstas melanīna koncentrācijas vērtības, bet zemas deoksihemoglobīna. Divas strutojošas melanomas (M1 un M2) atrodamas asinsvadu veidojumu „mākonī”, bet divas citas melanomas (M3 un M4) starp labdabīgiem pigmentētiem veidojumiem. Viens nēvuss atrodams melanomu „mākonī” apmatojuma radīta artefakta dēļ.

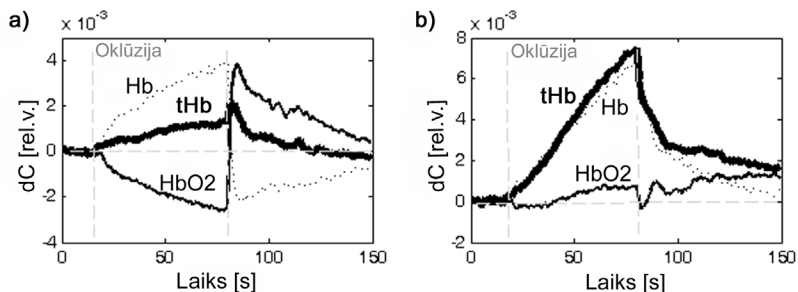


4.3. attēls. Deoksihemoglobīna un melanīna koncentrāciju korelācijas grafiks (a) un atbilstošs koncentrāciju starpību attiecībā pret normālu ādu korelācijas grafiks (b) trīs ādas veidojumu grupām – melanomām, labdabīgiem pigmentētiem un asinsvadu ādas veidojumiem. M1, M2 ir strutojošas melanomas uz muguras un pēdas, M3 ir melanoma uz pēdas, M4 ir melanoma uz muguras, N ir labdabīgs nēvuss ar apmatojumu [P2].

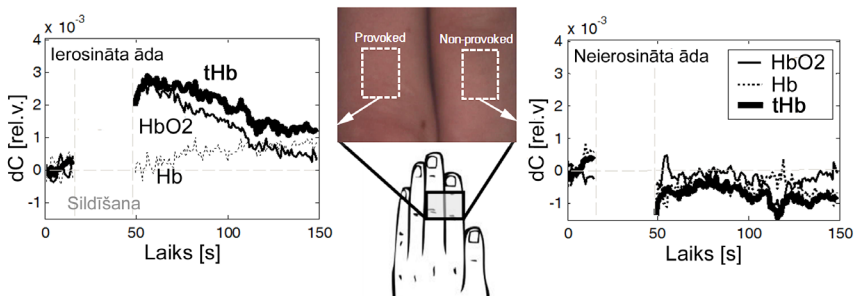
Ādas hromoforu kartēšana ar RGB attēlošanas ierīci tika pārbaudīta laboratorijas testa mērījumos – arteriālās un venozās oklūzijas un siltuma tests [P3, P10], kā arī klīniskos mērījumos ādas asinsvadu veidojumu fototermopijas monitoringā [P11].

Arteriālās un venozās oklūzijas testa rezultāts [P3] redzams 4.4. attēlā. Hemoglobīna koncentrācijas izmaiņu grafiki attiecībā pret normālas ādas līmeni tika aprēķināti no plaukstas aizmugurējās virsmas. Sagaidāmā aina tika novērota gan arteriālās, gan venozās oklūzijas testa laikā. Arteriālās oklūzijas laikā oksihemoglobīna koncentrācijas līmenis strauji kritās, bet pieauga deoksihemoglobīna, pretēja aina tika novērota pēc oklūzijas noņemšanas (4.4.a attēls). Tika novērots arī izteikts kopējā hemoglobīna līmeņa pieaugums pēc oklūzijas noņemšanas. Venozās oklūzijas laikā tika novērots straujš deoksihemoglobīna un kopējā hemoglobīna koncentrācijas pieaugums, kā arī sistēmas atgriešanās līdzsvara stāvoklī pēc oklūzijas noņemšanas (4.4.b attēls). Novērotais sakrīta ar gaidāmo rezultātu un apliecina, ka metode var tikt izmantota hemoglobīna izmaiņu novērošanai.

Siltuma testa laikā [P3] tika ierosināta lokāla (rokas pirksta) ādas asinsvadu paplašināšanās, skatīt 4.5. attēlu. Ierosinājumam pakļautajā pirkstā tika novērots kopējā hemoglobīna un oksihemoglobīna koncentrācijas pieaugums, bet neierosinātā pirkstā šīs vērtības saglabājās normālas ādas līmenī visu mērījumu laiku. Novērotais atbilda gaidāmajam rezultātam, apliecinot metodes potenciālu siltuma testu monitoringam, kuros pašlaik parasti tiek izmantota lāzera Doplera perfūzijas attēlošana.



4.4. attēls. Oksihemoglobīna, deoksihemoglobīna un kopējā hemoglobīna koncentrācijas izmaiņas attiecībā pret normālu ādu arteriālās oklūzijas (a) un venozās oklūzijas (b) testu laikā.



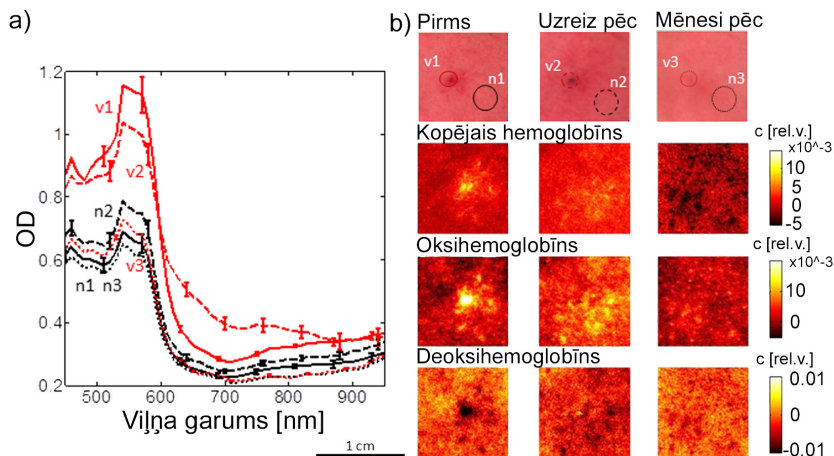
4.5. attēls. Oksihemoglobīna, deoksihemoglobīna un kopējā hemoglobīna koncentrācijas izmaiņas siltuma testa laikā ierosinājumam pakļautā ādā (pa kreisi) un neierosinātā ādā (pa labi).

Ādas asinsvadu veidojumu fototerapijas monitoringā [P11] tika skatīta telangiektāzija pirms, uzreiz pēc un mēnesi pēc terapijas. RGB attēlošanas metode tika izmantota ādas hromoforu karšu iegūšanai, bet multispektrālā attēlošana references optiskā blīvuma spektru novērtēšanai interešu reģionos, skatīt 4.6. attēlu. Tipisks ādas asinsvadu veidojums telangiektāzija (v1) ir tumšākā un sārtākā krāsā salīdzinājumā ar apkārtējo ādu (n1). Izteikti tumšāks apgabals ir novērojams veidojuma centrā. No optiskā blīvuma spektra (4.6.a attēls) redzams, ka paaugstinātā absorbcija atbilst hemoglobīna raksturīgajiem absorbcijas pīķiem starp 500...600 nm.

Pēc fototerapijas (1064 nm Nd:YAG lāzers, impulsa enerģija 160 J/cm² un ilgums 15 ms) tiek novērots apsārtums gan asinsvadu veidojumā (v2), gan apkārtējā ādā (n2). Telangiektāzijas centrs izskatās daudz tumšāks – pelēcīgs vai

pat melns, jo asinsvadi ir iznīcināti šajā vietā. Arī optiskā blīvuma spektrs ir manāmi mainījies, palielinoties absorbcijai spektra reģionā 600...800 nm.

Kopējā hemoglobīna koncentrācijas kartēs telangiektāzija redzama kā spožs punkts ar paaugstinātām parametra vērtībām, kas samazinās pēc terapijas (4.6.b attēls). Kopējā hemoglobīna koncentrācijas kartes pēc būtības var tikt attiecinātas uz eritēmas indeksa kartēm. Vietā, kur asinsvadi ir iznīcināti, novērojams oksihemoglobīna koncentrācijas kritums, bet paaugstinātas parametra vērtības novērojamas apkārtējā ādā. Oksihemoglobīna novērtēšana sniedz papildus informāciju par ādas stāvokli, dzīvotspēju.



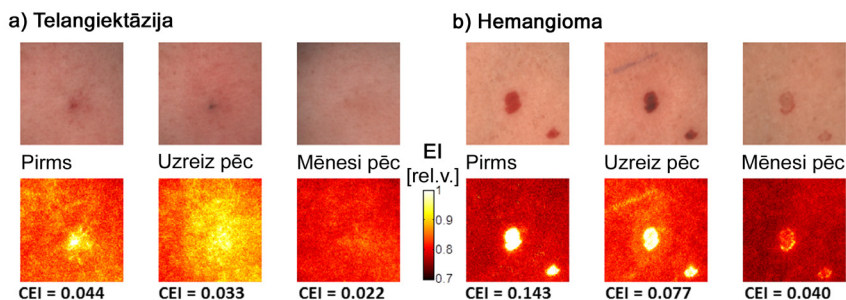
4.6. attēls. Telangiektāzija: optiskā blīvuma spektri interešu reģioniem (a) un hemoglobīna koncentrācijas izmaiņu kartes (b) pirms, uzreiz pēc un mēnesi pēc fototerapijas [P11, P6].

4.2. Ādas eritēmas indeksa kartēšana un pielietojums ādas asinsvadu veidojumu fototerapijas efektivitātes novērtēšanā

Eritēmas indeksa kartes iepriekšminētajai telangiektāzijai redzamas 4.7.a attēlā, diezgan labi korelē ar kopējā hemoglobīna kartēm 4.6.b attēlā. Veidojums ir grūti saskatāms ar neapbruņotu aci mēnesi pēc fototerapijas. Eritēmas indeksa kontrasta (CEI) vērtība uzrāda 50% uzlabojumu mēnesi pēc terapijas, tādējādi tiek dots kvantitatīvs novērtējums veidojuma fototerapijas efektivitātei. 25% CEI samazinājums novērojams arī uzreiz pēc fototerapijas, bet tā pamatā ir apkārtējās ādas apsārtums [P6].

Cita asinsvadu veidojuma hemangiomas fototerapijas (1064 nm Nd:YAG lāzers, impulsa enerģijas blīvums 160 J/cm² un ilgums 20 ms) piemērs parādīts

4.7.b attēlā. Salīdzinot ar telangiektāziju, šim veidojumam sākotnējā CEI vērtība bija 3 reizes lielāka. Šajā gadījumā mēnesi pēc fototerapijas CEI uzlabojums ir 72%.

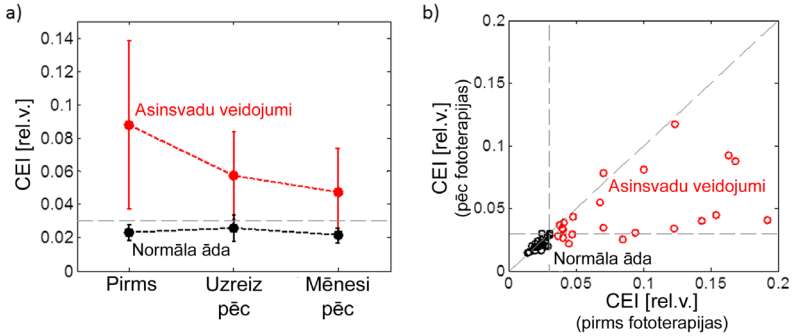


4.7. attēls. Telangiektāzija (a) un hemangioma (b) pirms, uzreiz pēc un mēnesi pēc fototerapijas – krāsu attēli ar attiecīgajām eritēmas indeksa kartēm un eritēmas indeksa kontrasta (CEI) vērtībām [P6].

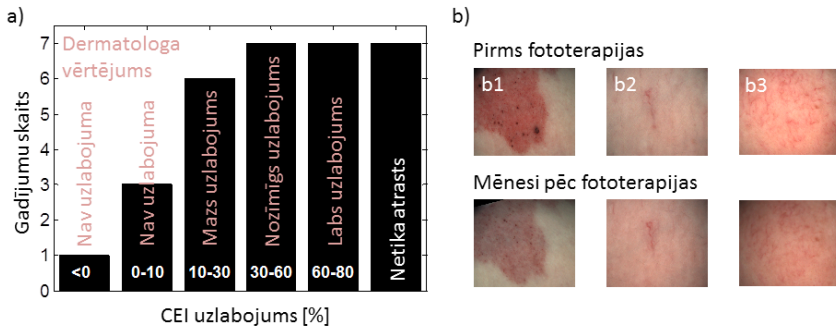
Vidējās CEI vērtības visai klīniskā pētījuma grupai – 31 asinsvadu veidojumam un to apkārtējai normālai ādai parādītas 4.8.a attēlā. Asinsvadu veidojumu CEI vidējā vērtība ir daudz lielāka (≈ 4 reizes) par apkārtējās normālās ādas. Jāmin, ka arī CEI vērtību izkliede ir lielāka, jo tika apskatīti dažāda veida asinsvadu veidojumi. CEI vērtības un arī to izkliede samazinās par $\approx 45\%$ pēc fototerapijas pielietošanas. Nemainīgas CEI vērtības tiek novērotas normālai ādai, izņemot uzreiz pēc fototerapijas, jo apkārtējā āda ir apsārtusi. Ir iespējams noteikt CEI sliekšni, kas atšķir asinsvadu veidojumu no normālas ādas – konkrētai grupai tas ir 0.03.

CEI vērtību salīdzinājums pirms un mēnesi pēc fototerapijas parādīts 4.8.b attēlā. Normālā āda grupējas ap CEI vērtībām ≈ 0.02 , bet asinsvadu veidojumiem ir daudz augstākas vērtības, kā arī lielāka izkliede. Horizontālā līnija (CEI = 0.03 pēc terapijas) atdala asinsvadu veidojumus, kas sasnieguši normālas ādas CEI vērtības.

Uzlabojumi fototerapijas ietekmē var tikt izteikti kā procentuāls CEI parametra samazinājums, salīdzinot CEI vērtības pirms un pēc fototerapijas. Uzlabojumu histogramma klīniskā pētījuma grupai (31 asinsvadu veidojumam) parādīta 4.9.a attēlā. Vienā gadījumā (b1) tika novērots negatīvs efekts – patoloģisks portvīna traips. Trīs gadījumos uzlabojums bija zem 10% (divi gadījumi parādīti b2 un b3 attēlos). Dermatologs šos četrus gadījumus novērtēja kā „nav uzlabojuma”. Mazs uzlabojums (10–30%) tika novērots 6 gadījumos, nozīmīgs (30–60%) 7 gadījumos un labs ($> 60\%$) 7 gadījumos – līdzīgs bija arī dermatologa vizuālais novērtējums. 7 gadījumos fototerapija bija tik veiksmīga, ka asinsvadu veidojuma pēdas netika atrastas.



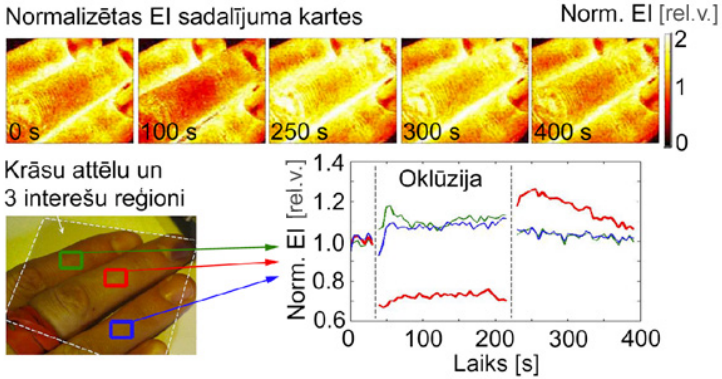
4.8. attēls. Vidējās CEI vērtības visai klīniskā pētījuma grupai – 31 asinsvadu veidojumam un to apkārtējai normālai ādai (a) un CEI vērtību salīdzinājums pirms un mēnesi pēc fototerapijas (b). Asinsvadu veidojumi attēloti sarkanā krāsā, bet normāla āda – melnā [P6].



4.9. attēls. CEI uzlabojumu histogramma visai klīniskā pētījuma grupai (31 asinsvadu veidojums) (a) un krāsu attēli neveiksmīgiem fototerapijas gadījumiem (b) – patoloģisks portvīna traips (b1), virspusējs vēnu tīklojums (b2) un telangiektāzija (b3) [P6].

Bihromatiska lāzeru apgaismojuma (532 un 635 nm) izmantošana ļauj īstenot spektrālo attēlu momentuzņēmšanu divos šauras joslas spektrālajos kanālos, paverot iespēju papildus eritēmas indeksa (EI) novērtēšanai, noteikt arī dažādo hemoglobīna paveidu relatīvo koncentrāciju [P15]. Tā kā oksihemoglobīnam raksturīga par $\approx 20\%$ lielāka starpība molārā absorbcijā starp 532 un 635 nm, nekā deoksihemoglobīnam, tad tika paredzēts, ka arteriālās oklūzijas laikā eritēmas indeksa izmaiņas daudz vairāk ietekmēs oksihemoglobīna koncentrācijas izmaiņas – EI izmaiņu likne līdzināsies oksihemoglobīna izmaiņu liknei. Arteriālās oklūzijas testa rezultāti parādīti 4.10. attēlā, kur normalizētās EI sadalījuma

kartes atbilst raksturīgākajiem arteriālās oklūzijas punktiem. Novērotais izmaiņu kontrasts ir mazāks, nekā oksihemoglobīna koncentrāciju kartēm, kas iegūtas ar multispektrālās attēlošanas metodi (4.1. attēls). Tika novērots $\approx 30\%$ parametra samazinājums oklūzijas laikā, $\approx 30\%$ pieaugums pēc oklūzijas. Arī trokšņu līmenis lielāks nevienmērīgā apgaismojuma dēļ, tomēr šādas pieejas priekšrocība ir tās ātrdarbība – iespēja novērtēt oksihemoglobīna izmaiņas reālā laikā.



4.10. attēls. Eritēmas indeksa sadalījuma kartes oklūzijas testa veikšanas laikā, kā arī parametra izmaiņas laikā trīs interešu reģioniem; krāsu skala atbilst pret normālu (neierosinātu) ādu normētām vērtībām, kur 1 atbilst normālas ādas eritēmas indeksa vērtībām [P15].

4.3. Galveno komponentu analīzes izmantošana melanomas izšķiršanā

Pirmo trīs galveno komponentu (PC) kartes melanomai un labdabīgam nēvusam parādītas 4.11. attēlā. PC1 kartes ir līdzīgas atstarotās intensitātes attēliem un labi izceļ pigmentētos veidojumus. Apkārtējai normālai ādai parasti raksturīgas pozitīvas PC1 vērtības, turpretī pigmentētiem veidojumiem negatīvas, korelē ar pigmentācijas pakāpi. Ādas virsmas izliekums vai nevienmērīgs apgaismojums var radīt ēnainus apgabalus attēlos, kam raksturīgas augstākas PC1 vērtības. PC1 kartes var tikt izmantotas pigmentētu veidojumu robežu noteikšanai [P13].

PC2 kartes arī ir līdzīgas atstarotās intensitātes attēliem, bet daži apgabali melanomās mēdz parādīties citādāk – ar pozitīvām parametra vērtībām pretēji citiem pigmentētiem apgabaliem, kam raksturīgas negatīvas vērtības. PC2 kartes var tikt izmantotas aizdomīgo apgabalu iezīmēšanai un melanomas izšķiršanai.

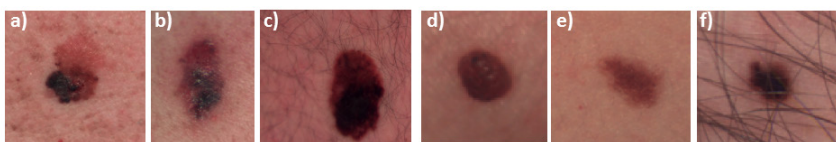
PC2 vērtības var tikt izmantotas melanomas izšķiršanai, jo melanomām raksturīgas pozitīvas PC2 vērtības, bet labdabīgiem veidojumiem negatīvas. Tomēr 4 no 31 gadījuma (13%) melanomām tika novērotas arī negatīvas PC2 vērtības. Viena no tām bija izčūlojusi, bet pārējās ietekmēja ādas virsmas izliekuma un apmatojuma radīti artefakti. Tomēr arī 3 no 59 (5%) plankaniem nēvusiem un 5 no 35 (14%) izvīrzītiem nēvusiem PC2 vērtības bija pozitīvas. Izvīrzīto nēvusu gadījumā problēma bija to liektā virsma, kas radīja artefaktus.

Melanomas izšķiršanas jutīguma un specifikas atkarība no izvēlētā PC2 sliekšņa līmeņa, parādīta 4.12.b attēlā. Izvēloties PC2 sliekšņa līmeni 0, tiek sasniegts 87% jutīgums un 91% specifika (95% plankanu nēvusu gadījumā un 86% izvīrzītiem nēvusiem).

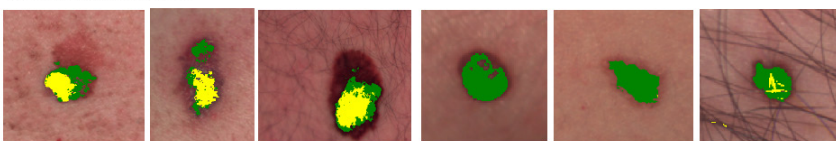
Manuāli izvēlēts interešu reģions pigmentētā ādas veidojumā PC vidējās vērtības aprēķināšanai ir pakļauts subjektīvam novērtējumam, atkarīgs no eksperta pieredzes. Tāpēc automatizēts algoritms pigmentētu un aizdomīgu apgabalu iezīmēšanai tika izveidots un testēts [P14].

Krāsu attēli dažām melanomām un labdabīgiem nēvusiem parādīti 4.13. attēlā. Aizdomīgie apgabali tiek iezīmēti dzeltenā krāsā, bet labdabīgie pigmentētie – zaļā. Melanomām (a, b un c) dominē aizdomīgie (dzeltenie) apgabali, turpretī nēvusi (d, e un f) iekrāsojas labdabīgi pigmentēti (zaļi). Tomēr arī labdabīgu nēvusu gadījumā kāds apgabals mēdz uzrādīties kā aizdomīgs, piem., matu radītu artefaktu dēļ (f).

Krāsu attēli



Krāsu attēli ar masku



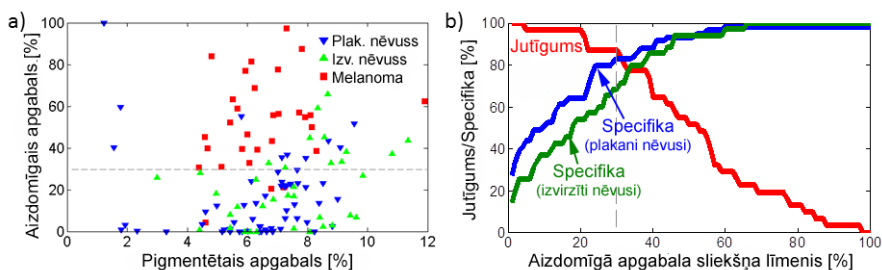
Melanomas

Labdabīgi nēvusi

4.13. attēls. Krāsu attēli dažām melanomām (a, b un c) un labdabīgiem nēvusiem (d, e un f) un attiecīgās aizdomīgo apgabalu (dzeltenās) un labdabīgo pigmentēto apgabalu (zaļās) maskas [P14].

Algoritms tika izmantots visas klīnisko mērījumu grupas analīzei. Tika konstatēts, ka vairumā gadījumu labdabīgiem nēvusiem kāds apgabals arī tiek iezīmēts kā aizdomīgs dažādu iepriekšminēto artefaktu dēļ. Tāpēc aizdomīgais

apgabals tika izteikts parametra veidā kā aizdomīgā apgabala procentuāls īpatsvars pigmentētā apgabalā, parādīts 4.14.a attēlā. Uz horizontālās ass attēlots pigmentēto veidojumu laukuma procentuālais īpatsvars izvēlētajā interešu reģionā (attēlā), apliecinot, ka tas pārsvarā bija robežās starp 4...10%. Aizdomīgā apgabala īpatsvars mēdz būt lielāks melanomu gadījumos salīdzinājumā ar nēvusiem, tāpēc jāizvēlas atbilstošs parametra sliekšņa līmenis veiksmīgai melanomu izšķiršanai no labdabīgiem nēvusiem. Melanomas izšķiršanas jutīguma un specifikas atkarība no izvēlēta aizdomīgā apgabala īpatsvara sliekšņa līmeņa parādīta 4.14.b attēlā. Izvēloties sliekšņa līmeni 30%, tiek sasniegts 87% jutīgums un 78% specifika (83% plakānu nēvusu gadījumā un 69% izvērztiem nēvusiem). Arī šajā gadījumā ievērojami zemāka specifika tika konstatēta izvērztu nēvusu gadījumā.



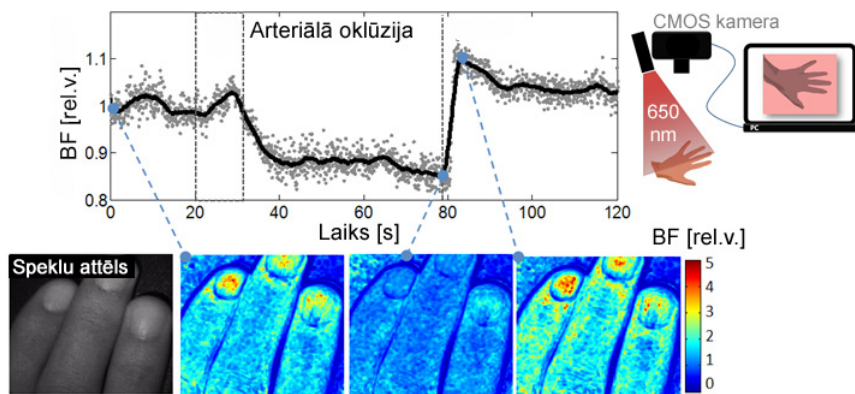
4.14. attēls. Korelācijas grafiks starp aizdomīgā apgabala īpatsvaru pigmentētajā apgabalā un pigmentētā apgabala īpatsvaru visā interešu reģionā jeb attēlā (a); melanomas izšķiršanas jutīguma un specifikas atkarība no izvēlēta aizdomīgā apgabala īpatsvara sliekšņa līmeņa (b) [P14].

4.4. Lāzerspeklu attēlošanas testa mērījumi ādas apasiņotības novērtēšanai

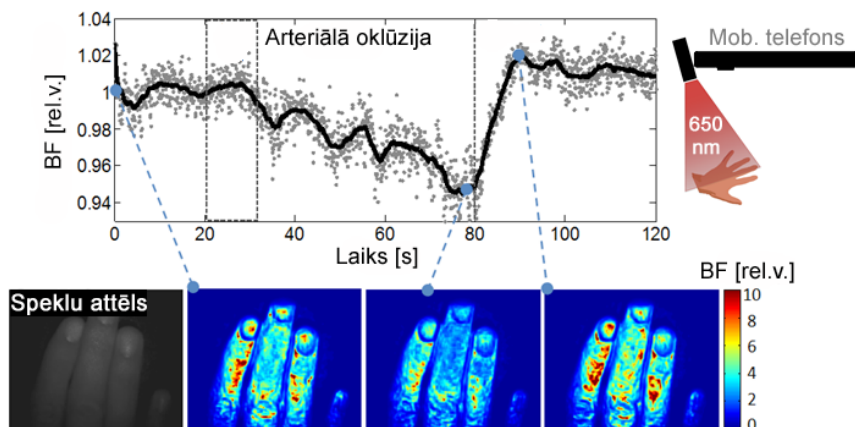
Arteriālās oklūzijas testa rezultāti lāzerspeklu attēlošanai (LASCA) ar RGB attēlošanas ierīci parādīta 4.15. attēlā [P12]. Plānotās asins plūsmas izmaiņas tika novērotas – parametra vērtību samazināšanās (–15%) oklūzijas laikā un pārsātinājums (+10%) pēc oklūzijas noņemšanas. Asins plūsmas parametra vērtības nesamazinās līdz nullei, jo speklu kontrasta vērtības variē robežās 0...1. LASCA metode ir ļoti jutīga pret ādas kustībām, kas izpaužas kā palielinātas asins plūsmas parametra vērtības. Labs plūsmas izmaiņas kontrasts tiek novērots arī attiecīgajās asins plūsmas kartēs, kas tika aprēķinātas trīs zīmīgākajos arteriālās oklūzijas punktos. 200 × 200 pikseļu kartes iegūšanai bija nepieciešamas < 10 s.

Līdzīgs rezultāts tika novērots, izmantojot mobilā telefona RGB kameru (modelis LG P500, skatīt 4.16. attēlu), tomēr izmaiņu kontrasts bija

mazāks – asins plūsmas signāla samazinājums par – 5% oklūzijas laikā un +2% pārsātinājums pēc oklūzijas noņemšanas. Neparedzētās asins plūsmas signāla svārstības saistītas ar kameras ekspozīcijas pašregulāciju, jo atstarotās intensitātes signāls samazinās oklūzijas laikā. Tāpēc veiksmīgai metodes īstenošanai uz mobilā telefona bāzes jābūt pilnīgai kontrolei pār attēlu uzņemšanas iestatījumiem. Distancers un vienmērīgāks lāzera apgaismojums varētu samazināt artefaktus, uzlabojot signāla kvalitāti. Reference, kas iekļauta attēlā, varētu tikt izmantota apgaismojuma intensitātes korekcijai.



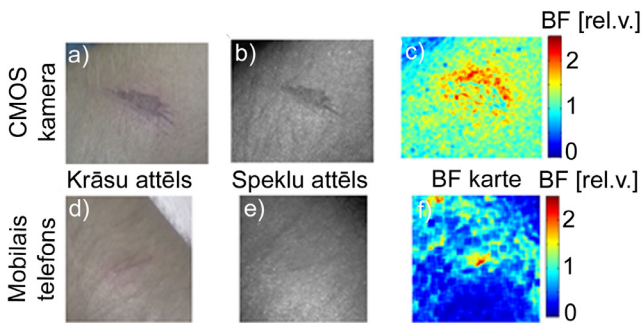
4.15. attēls. Lāzerspeklu attēlošana ar RGB attēlošanas ierīci – asins plūsmas izmaiņu monitorings arteriālās oklūzijas testa laikā un atbilstošās parametra kartes [P12].



4.16. attēls. Lāzerspeklu attēlošana ar mobilā telefona kameru – asins plūsmas izmaiņu monitorings arteriālās oklūzijas testa laikā un atbilstošās parametra kartes [P12].

Speklu intensitātes standartnovirzes vērtība palielinās oklūzijas laikā samazinātas asins plūsmas ietekmē, bet atstarotās gaismas vidējās intensitātes vērtība samazinās skābekļa samazināšanās dēļ. Tas skaidrojams ar desmit reizes augstāku deoksihemoglobīna absorbcijas vērtību pie 650 nm salīdzinājumā ar oksihemoglobīnu. Tādējādi asins plūsmas parametrs ir jutīgs pret skābekļa līmeņa izmaiņām asinīs – augstāks skābekļa līmenis pozitīvi ietekmē plūsmas parametra vērtību. Skābekļa līmeņa noteikšanai asinīs var tikt izmantota minētā RGB attēlošanas ierīce ar divu lāzera (650 un 532 nm) apgaismojumu. Šādā gadījumā katra lāzera signāls tiktu uztverts savā spektrālā kanālā (attiecīgi R un G).

Savainotas ādas (nobražumu) speklu un asins plūsmas kartes, izmantojot dažādas kameras, parādītas 4.17. attēlā. Augstākas asins plūsmas vērtības tika novērotas nobražuma tuvumā, norādot uz ādas atveseļošanās procesu. Asins plūsmas kartes, kas uzņemtas ar mobilā telefona kameru, satur vairāk artefaktu (ēnainu apgabalu) autokorekcijas iestatījumu un nevienmērīga apgaismojuma dēļ.



4.17. attēls. LASCA izmantošana savainotas ādas (nobražumu) asins plūsmas kartēšanai ar RGB attēlošanas ierīci (krāsu attēls (a), speklu attēls (b) un asins plūsmas karte (c)) un mobilā telefona (modelis LG P500) kameru (krāsu attēls (d), speklu attēls (e) un asins plūsmas karte (f)) [P12].

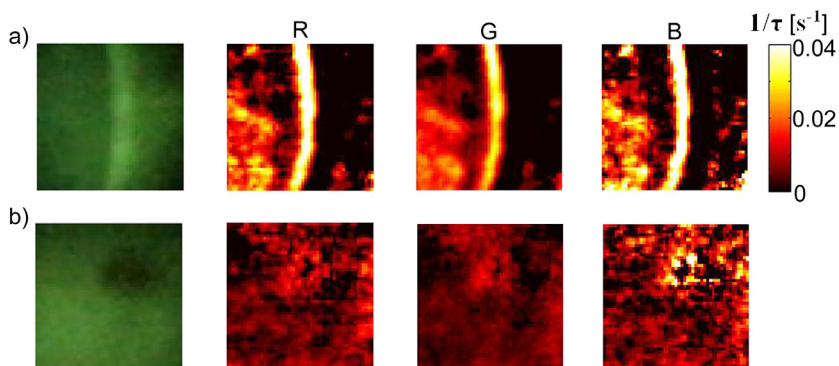
Testa rezultāti apliecina, ka lāzerspeklu attēlošana var tikt īstenota vienkāršā ierīcē, arī izmantojot mobilā telefona kameru. Asins plūsma var kalpot kā papildinošs parametrs eritēmas indeksa vai hemoglobīna koncentrācijas kartēm, sniedzot pilnīgāku ādas stāvokļa novērtējumu.

4.5. Autofluorescences fotoizbalēšanas parametru kartēšana

Autofluorescences (AF) fotoizbalēšanas parametru kartēšanai tika izmantota RGB attēlošanas kamera ar 405 nm lāzera apgaismojumu [P8]. Spēcīgākais autofluorescences signāls tika novērots G kanālā – ≈ 2 reizes lielākas intensitātes,

nekā R kanālā un ≈ 3 reizes lielākas, nekā B kanālā. AF fotoizbalēšanas konstantes kartes pirksta naga pamatnei redzamas 4.18.a attēlā. Kutikulai tika novērota gan augstas AF intensitāte, gan arī fotoizbalēšanas parametra vērtības. Pretēja aina tika novērota ādai pie naga, kur ir daudz kapilāru – augsta AF intensitāte, bet vāja fotoizbalēšana.

Pigmentētām ādas veidojumam tika novērotas gan mazākas AF intensitātes, gan arī fotoizbalēšanas parametra vērtības salīdzinājumā ar apkārtējo ādu visos spektrālajos kanālos (skatīt 4.18.b attēlu). Salīdzinoši ilgais (15 s) mērījuma veikšanas laiks saistīts ar lielāku kustības artefaktu rašanās varbūtību, īpaši pigmentētiem veidojumiem, kuriem AF intensitāte ir daudz mazāka, nekā apkārtējai ādai.



4.18. attēls. Autofluorescences krāsu attēls un fotoizbalēšanas parametra $1/\tau$ sadalījuma kartes R, G un B spektrālajos kanālos pirksta naga pamatnei (a) un nēvusam (b).

Iegūti fotoizbalēšanu raksturojoši parametri dažādos RGB kanālos, tādējādi demonstrējot multispektrālu risinājumu, kas potenciāli ļautu vienlaicīgi analizēt dažādu fluoroforu fotoizbalēšanu.

Ādas autofluorescences intensitātes atjaunošanās pēc starojuma ierosmes nenotiek uzreiz, var aizņemt pat vairākas dienas. Tāpēc var uzskatīt, ka ādai piemīt „fotoatmiņas” efekts [P4]. Lai arī AF fotoizbalēšanas process ir neskaidrs, tomēr tas var sniegt ādas diagnostikai noderīgu informāciju [60].

AF fotoizbalēšanas parametru kartes var sniegt papildinošu informāciju par ādas fluoroforu struktūrām, tikt izmantotas multimodālu pieeju izveidošanai kopā ar ādas hromoforu sadalījuma kartēm un asins plūsmas kartēm.

5. Kopsavilkums

Promocijas darba galvenie rezultāti ir sekojoši.

1. Pilnveidota un eksperimentāli aprobēta ādas hromoforu kartēšanas metodika, izmantojot spektrālo attēlošanu, t.sk.:

- piedāvāta ādas hromoforu molārās absorbcijas spektru aproksimācija ar analītiskām funkcijām 500–700 nm diapazonā (oksihemoglobīnam ar 3 Gausa izteiksmēm, deoksihemoglobīnam 2 Gausa izteiksmēm, bet melanīnam ar eksponentfunkciju), kas paātrina aprēķinu veikšanas procesu,
- demonstrēts efekts fona un „slikto datu” apgabalu nofiltrēšanai ar determinācijas koeficienta masku,
- izstrādāts algoritms ādas vienkāršotai RGB spektrālai attēlošanai, pielāgojot multispektrālās attēlošanas algoritmu.

Secinājumi: Iegūtie rezultāti apliecina, ka ādas hromoforu kartēšana ar multispektrālo attēlošanu var tikt izmantota ādas stāvokļa novērtēšanai. Metodikas īstenošana vienkāršotā RGB spektrālā attēlošanā uzlabo tās ātrdarbību, kā arī pieejamību.

2. Izveidota un eksperimentāli aprobēta RGB attēlošanas metodika ādas apasiņotības novērtēšanai, t.sk.:

- analizēti dažādi ādas apgaismojuma risinājumi, tai skaitā arī bihromatisks lāzeru apgaismojums eritēmas indeksa noteikšanai, kā piemērotākās izvēloties RGB gaismas diodes, kas nodrošina šaurākus spektrālās jutības piķus, salīdzinot ar baltām gaismas diodēm.
- piedāvāts izmantot jaunu parametru – eritēmas indeksa kontrastu kā kritēriju ātrai ādas apasiņotības viendabīguma novērtēšanai un ādas asinsvadu fototerapijas efektivitātes novērtēšanai, ko iespējams aprēķināt interešu reģionam no eritēmas indeksa sadalījuma kartēm.
- demonstrēta ādas perfūzijas (asins plūsmas) novērtēšanas iespēja ar lāzerspeklu attēlošanas metodi, izmantojot RGB attēlošanas ierīci, kā arī mobilā telefona kameru.
- piedāvāts un patentēts ādas multispektrālās attēlošanas paņēmieni, izmantojot viena RGB krāsu attēla datus.

Secinājumi: RGB attēlošana ir ātra un vienkārša pieeja ādas apasiņotības novērtēšanai, ar iespēju apvienot dažādas metodes multimodālā risinājumā, piem., eritēmas indeksa jeb hemoglobīna koncentrācijas novērtēšana ar remisijas spektrālo analīzi un asins plūsmas novērtēšana ar lāzerspeklu kontrasta analīzi.

3. Pilnveidota un eksperimentāli aprobēta RGB attēlošanas metodika ādas autofluorescences fotoizbalēšanas parametru kartēšanai, t.sk.:

- uzlabots algoritms fotoizbalēšanas parametru kartēšanai, izmantojot vienu eksponentfunkciju autofluorescences intensitātes dilšanas aproksimēšanai un piedāvājot lineāro mazāko kvadrātu metodi nelineārās vietā, tādējādi manāmi uzlabojot algoritma ātrdarbību.

- iegūti fotoizbalēšanu raksturojoši parametri dažādos RGB kanālos, tādējādi demonstrējot multispektrālu risinājumu, kas potenciāli ļautu vienlaicīgi analizēt dažādu fluoroforu fotoizbalēšanu.

Secinājumi: Autofluorescences fotoizbalēšanas parametru kartes var sniegt papildinošu informāciju par ādas fluoroforu struktūrām, tikt izmantotas multimodālu pieeju izveidošanai kopā ar ādas hromoforu sadalījuma kartēm un asins plūsmas kartēm.

4. Izveidotas vai pilnveidotas trīs jaunas mērierīces iepriekšminēto metožu realizācijai:

- ar balta polarizēta apgaismojuma sistēmu aprīkota multispektrālā attēlošanas sistēma *Nuance* ādas *in vivo* mērījumu veikšanai spektra diapazonā 450–950 nm,
- RGB attēlošanas sistēma difūzi atstarotās gaismas mērījumiem dažādu krāsu LED apgaismojumā,
- RGB sistēma ādas fluorescences un lāzerspeklu attēlošanai.

Secinājumi: Multispektrālā attēlošanas ierīce ir vairāk piemērota klīnisku pētījumu veikšanai tās izmaksu, kā arī darbības ātruma un ērtuma ierobežojumu dēļ. RGB attēlošanas sistēma, apvienojot vairākas metodes multimodālā risinājumā, varētu tikt attīstīta par komerciālu produktu.

5. Ar multispektrālās attēlošanas metodi veikta klīnisko mērījumu sērija, ietverot 221 ādas veidojumu (31 melanoma, 158 citi pigmentēti veidojumi, 32 asinsvadu veidojumi):

- demonstrēta ādas patoloģiju klasifikācijas iespēja, kā arī melanomas izšķiršana pēc hromoforu relatīvo koncentrāciju korelācijām – melanomām raksturīga paaugstināta melanīna koncentrācija, kā arī samazināta hemoglobīna koncentrācija.
- demonstrēts alternatīvs ātrdarbīgs veids ādas melanomas izšķiršanai, izmantojot galveno komponentu analīzi, kas nodrošina spektrālo attēlu masīva apstrādi gandrīz reālā laikā. PC1 kartes var tikt izmantotas pigmentētu veidojumu robežu noteikšanai, bet PC2 kartes aizdomīgo apgabalu iezīmēšanai un melanomas izšķiršanai.

Secinājumi: Multispektrālā attēlošana sniedz papildus iespējas (parametrus) ādas veidojumu klasifikācijā, potenciāli varētu tikt īstenota kopā ar jau esošām pieejām, piemēram, ABCD kritēriju novērtēšanu melanomas izšķiršanai. Tomēr ikdienas lietošanai klīnikā ir nepieciešama ātrdarbīgāka un lētāka pieeja, ko iespējams varētu īstenot uz RGB attēlošanas bāzes.

6. Ar RGB attēlošanas metodi veikts 45 vaskulāru ādas veidojumu fototerapijas efekta monitorings. Demonstrēta eritēmas indeksa kontrasta izmantošanas iespēja ātrai procedūras efektivitātes kvantitatīvai novērtēšanai.

Secinājumi: Eritēmas indeksa kontrasts raksturo ādas viendabīgumu, var tikt izmantots ādas vaskulāro veidojumu kvantitatīvai novērtēšanai. Šādu pieeju iespējams īstenot gan jau uz esošo dermoskopu, gan arī viedtālrunu bāzes.

Izmantotā literatūra

- [1] P. Apinis. Cilvēks. Anatomija, fizioloģija, patoloģijas pamati. *Nacionālās Medicīnas apgāds un Apgāds Jāņa sēta*, Rīga, 1998.
- [2] MedlinePlus – Skin Layers. Pieejams: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/8912.htm>
- [3] Oregon Medical Laser Center – Optical Absorption of Melanin. Pieejams: <http://omlc.ogi.edu/spectra/melanin/index.html>
- [4] D. S. Rigel, R. J. Friedman, L. M. Dzubow, et al. *Cancer of the Skin*. Elsevier Saunders, 2005.
- [5] F. Nachbar, W. Stolz, T. Merkel, et al. The ABCD rule of dermatoscopy: high prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J. Am. Acad. Derm.* 30(4), 551-559, 1994.
- [6] P. A. Ascierto, G. Palmieri, E. Celentano, et al. Sensitivity and specificity of epifluorescence microscopy: evaluation on a sample of 2731 excised cutaneous pigmented lesions. *Br. J. Dermatol.* 142(5), 893-898, 2000.
- [7] A. A. Marghoob, K. Koenig, F. V. Bittencourt, et al. Breslow thickness and Clark level in melanoma. *Cancer* 88(3), 589-595, 2000.
- [8] D. L. Morton, D. G. Davtyan, L. A. Wanek, et al. Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness. *Cancer* 71(11), 3737-3743, 1993.
- [9] A. Izadpanah, A. Izadpanah, J. Kanevsky, et al. Propranolol versus Corticosteroids in the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 131(3), 601-613, 2013.
- [10] M. H. Niemz. *Laser-tissue interactions: fundamentals and applications*, 3rd edition. Springer, 2007.
- [11] Vo-Dinh. *Biomedical Photonics Handbook*. CRC Press, 2003.
- [12] E. Kohen, R. Santus, J. G. Hirsburg. *Photo Biology*. Academic Press, 1995.
- [13] Oregon Medical Laser Center – Optical Absorption of Hemoglobin. Pieejams: <http://omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin/index.html>
- [14] V. V. Tuchin. *Handbook of Optical Biomedical Diagnostics*. SPIE Press, 2002.
- [15] R. R. Anderson, J.A. Parrish. The Optics of Human Skin. *J. Invest. Dermatol.* 77, 13-19, 1981.
- [16] M. Monici. Cell and tissue autofluorescence research and diagnostic applications. *Bio-technol. Annu. Rev.* 11, 227-256, 2005.
- [17] R. Alfano, D. Tata, J. Cordero, et al. Laser induced fluorescence spectroscopy from native cancerous and normal tissue. *IEEE J. Quant. Electron.* 20(12), 1507-1511, 1984.
- [18] H. Zeng, C. E. MacAulay, B. Palcic, D. I. McLean. Laser-induced changes in autofluorescence of in-vivo skin. *Proc. SPIE* 1882, 278-290, 1993.
- [19] B. L. Diffey, R. J. Oliver, P. M. Farr. A portable instrument for quantifying erythema induced by ultraviolet radiation. *Br. J. Dermatol.* 111(6), 663-672, 1984.
- [20] D. Kapsokalyvas, N. Bruscano, D. Alfieri, et al. Spectral morphological analysis of skin lesions with a polarization multispectral dermoscope. *Opt. Express* 21(4), 4826-4840, 2013.

- [21] J. O'Doherty, P. McNamara, N. T. Clancy. Comparison of instruments for investigation of microcirculatory blood flow and red blood cell concentration. *J. Biomed. Opt.* 14(3), 034025, 2009.
- [22] P. M. McNamara, J. O'Doherty, M.-L. O'Connell, et al. Tissue viability (TiVi) imaging: temporal effects of local occlusion studies in the volar forearm. *J. Biophotonics*, 3(1-2), 66-74, 2010.
- [23] L. E. Dolotov, Y. P. Sinichkin, V. V. Tuchin, et al. Design and evaluation of a novel portable erythema-melanin-meter. *Lasers Surg. Med.* 34(2), 127-35, 2004.
- [24] M. Moncrieff, S. Cotton, E. Claridge, P. Hall. Spectrophotometric intracutaneous analysis: a new technique for imaging pigmented skin lesions. *Br. J. Dermatol.* 146(3), 448-457, 2002.
- [25] L. L. Randeberg, I. Baarstad, T. Loke, et al. Hyperspectral Imaging of Bruised Skin. *Proc. SPIE* 6078, 100-110, 2006.
- [26] J. W. Feather, M. Haijzadech. A portable scanning reflectance spectrophotometric using visible wavelengths for rapid measurement of skin pigments. *Phys. Med. Biol.* 34(7), 807-20, 1989.
- [27] D. J. Clark, T. J. H. Essex, B. Carter. Skin Oxygen Saturation Imager. *Adv. Exp. Med. Biol.* 428, 573-7, 1997.
- [28] N. Kollias, A. Baqer, I. Sadig. In vitro and in vivo ultraviolet-induced alterations of oxy- and deoxyhemoglobin. *Photochem. Photobiol.* 56(2), 223-7, 1992.
- [29] E. Haggbad. In Vivo Diffuse Reflectance Spectroscopy of Human Tissue. *Doctoral Thesis, Linköping University*, 2008.
- [30] M. A. Ilias, E. Haggbad, C. Anderson, E. G. Salerud. Visible, Hypesprectral Imaging Evaluating the Cutaneous Response to Ultraviolet Radiation. *Proc. SPIE* 6441, 644103, 2007.
- [31] P. Välisuo, I. Kaartinen, V. Tuchin, J. Alander. New closed-form approximation for skin chromophore mapping. *J. Biomed. Opt.* 16(4), 046012, 2011.
- [32] S. L. Jacques, R. Samatham, N. Choudhury. Rapid spectral analysis for spectral imaging. *Biomed. Opt. Express* 1(1), 157-164, 2010.
- [33] I. Nishidate, A. Wiswadarma, Y. Hase, et al. Noninvasive spectral imaging of skin chromophores based on multiple regression analysis aided by Monte Carlo simulation. *Opt. Lett.* 36(16), 3239-3241, 2011.
- [34] L. L. Randeberg. Diagnostic applications of diffuse reflectance spectroscopy. *Doctoral Thesis, Norwegian University of Science and Technology*, 2005.
- [35] B. Stam, M. J. van Gemert, T. G. van Leeuwen, et al. Can color inhomogeneity of bruises be used to establish their age? *J. Biophotonics* 4(10), 759-67, 2011.
- [36] D. Yudovsky, A. Nouvong, K. Schomacker. Assessing diabetic foot ulcer development risk with hyperspectral tissue oxymetry. *J. Biomed. Opt.* 16(2), 026009, 2011.
- [37] R. Marchesini, A. Bono, M. Carrara. In vivo characterization of melanin in melanocytic lesions: spectroscopic study on 1671 pigmented skin lesions. *J. Biomed. Opt.* 14(1), 014027, 2009.
- [38] I. Nishidate, K. Sasaoka, T. Yuasa. Visualizing of skin chromophore concentrations by use of RGB images. *Opt. Lett.* 33(19), 2263-2265, 2008.
- [39] N. Tsumura, H. Haneishi, Y. Miyake. Independent Component Analysis of Spectral Absorbance Image in Human Skin. *Opt. Rev.* 7(6), 479-482, 2000.

- [40] W. R. Johnson, D. W. Wilson, W. Fink. Snapshot hyperspectral imaging in ophthalmology. *J. Biomed. Opt.* 12(1), 014036, 2007.
- [41] L. Kong, D. Yi, S. Sprigle. Single sensor that outputs narrowband multispectral images. *J. Biomed. Opt.* 15(1), 010502, 2010.
- [42] J. D. Briers. Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging. *Physiol. Meas.* 22(4), R35-66, 2001.
- [43] M. Draijer, E. Hondebrink, T. van Leeuwen, W. Steenbergen. Twente Optical Perfusion Camera: system overview and performance for video rate laser Doppler perfusion imaging. *Opt. Express* 17(5), 3211-3225, 2009.
- [44] M. Leutenegger, E. Martin-Williams, P. Harbi, et al. Real-time full field laser Doppler imaging. *Biomed. Opt. Express* 2(6), 1470-1477, 2011.
- [45] J. D. Briers. Laser speckle contrast imaging for measuring blood flow. *Opt. Appl.* 37(1-2), 139-152, 2007.
- [46] D. A. Boas. Laser speckle contrast imaging in biomedical optics. *J. Biomed. Opt.* 15(1), 011109, 2010.
- [47] M. Draijer, E. Hondebrink, T. Leeuwen, W. Steenbergen. Review of laser speckle contrast techniques for visualizing tissue perfusion. *Lasers Med. Sci.* 24(4), 639-651, 2009.
- [48] Y. C. Huang, T.L. Ringold, J. S. Nelson, B. Choi. Noninvasive blood flow imaging for real-time feedback during laser therapy of port wine stain birthmarks. *Lasers Surg. Med.* 40(3), 167-173, 2008.
- [49] J. Qin, R. Reif, Z. Zhi, et al. Hemodynamic and morphological vasculature response to a burn monitored using a combined dual-wavelength laser speckle and optical microangiography imaging system. *Biomed. Opt. Express* 3(3), 455-466, 2012.
- [50] A. Humeau-Heurtiera, G. Maheb, S. Durandc, P. Abraham. Skin perfusion evaluation between laser speckle contrast imaging and laser Doppler flowmetry. *Opt. Commun.* 291, 482-487, 2013.
- [51] A. Steimers, M. Gramer, M. Takagaki, et al. Simultaneous Imaging of Cortical Blood Flow and Haemoglobin Concentration with LASCA and RGB Reflectometry. *Adv Exp Med Biol.* 789, 427-433, 2013.
- [52] Y. Aizu, T. Hirata, T. Maeda, et al. Simultaneous imaging of blood flow and hemoglobin concentration change in skin tissue using NIR speckle patterns. *Proc. SPIE* 7371, 73711D, 2009.
- [53] R. M. Caplan. Medical Uses of the Wood's Lamp. *JAMA.* 202(11), 1035-1038, 1967.
- [54] Y. Bae, J. S. Nelson, B. Jung. Multimodal facial color imaging modality for objective analysis of skin lesions. *J. Biomed. Opt.* 13(6), 064007, 2008.
- [55] X. Han, H. Lui, D. I. McLea. Near-infrared autofluorescence imaging of cutaneous melanins and human skin in vivo. *J. Biomed. Opt.* 14(2), 024017, 2009.
- [56] P. M. Lane, T. Gilhuly, P. Whitehead. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J. Biomed. Opt.* 11(2), 024006, 2006.
- [57] X. Wang, S. Bhaumik, Q. Li. Compact instrument for fluorescence image-guided surgery. *J. Biomed. Opt.* 15(2), 020509, 2009.
- [58] M. S. Thompson, A. Johansson, T. Johansson, et al. Clinical system for interstitial photodynamic therapy with combined on-line dosimetry measurements. *Appl. Opt.* 44(19), 4023-31, 2005.

- [59] M. E. Darvin, N. N. Brandt, J. Lademann. Photobleaching as a method of increasing the accuracy in measuring carotenoid concentration in human skin by Raman spectroscopy. *Opt. Spectrosc.* 109(2), 205-210, 2010.
- [60] J. Spigulis, A. Lihachev, R. Erts. Imaging of laser-excited tissue autofluorescence bleaching rates. *Appl. Opt.* 48(10), D163-168, 2009.
- [61] S. G. Demos, R. R. Alfano. Optical polarization imaging. *Appl. Opt.* 36(1), 150-155, 1997.
- [62] S. L. Jacques, R. Samatham, S. Isenath, K. Lee. Polarized light camera to guide surgical excision of skin cancers. *Proc. SPIE* 6842, 68420I, 2008.
- [63] J. C. Ramella-Roman, K. Lee, S. A. Prahl, S. L. Jacques. Design, testing, and clinical studies of a handheld polarized light camera. *J. Biomed. Opt.* 9(6), 1305-1310, 2004.
- [64] R. Liao, N. Zen, X. Jian. Rotating linear polarization imaging technique for anisotropic tissues. *J. Biomed. Opt.* 15(3), 036014, 2010.
- [65] A. Safrani, O. Aharon, S. Mo. Skin biomedical optical imaging system using dual-wavelength polarimetric control with liquid crystals. *J. Biomed. Opt.* 15(2), 026024, 2010.
- [66] B. Farina, C. Bartoli, A. Bono, et al. Multispectral imaging approach in the diagnosis of cutaneous melanoma: potentiality and limits. *Phys. Med. Biol.* 45(5), 1243-1254, 2000.
- [67] S. Tomatis, M. Carrara, A. Bono, et al. Automated melanoma detection with a novel multispectral imaging system: results of a prospective study. *Phys. Med. Biol.* 50(8), 1675-1687, 2005.
- [68] I. Diebele, I. Kuzmina, A. Lihachev, et al. Clinical evaluation of melanomas and common nevi by spectral imaging. *Biomed. Opt. Express* 3(3), 467-472, 2012.
- [69] M. Elbaum, A. W. Kopf, H. S. Jr. Rabinovitz, et al. Automatic differentiation of melanoma from melanocytic nevi with multispectral digital dermoscopy: a feasibility study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 44(2), 207-218, 2001.
- [70] B. Rosado, S. Menzies, A. Harbauer, et al. Accuracy of computer aided diagnosis of melanoma: a quantitative meta-analysis. *Arch. Dermatol.* 139(3), 361-367, 2003.
- [71] Y. C. Huang, N. Tran, P. R. Shumaker, et al. Blood flow dynamics after laser therapy of port wine stain birthmarks. *Lasers Surg. Med.* 41(8), 563-571, 2009.
- [72] F. Bazant-Hegemark, I. Meglinski, N. Kandamany, et al. Optical coherence tomography: a potential tool for unsupervised prediction of treatment response for port-wine stains. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 5(3), 191-7, 2008.
- [73] W. Verkruysse, B. Choi, J. R. Zhang, et al. Thermal depth profiling of vascular lesions: automated regularization of reconstruction algorithms. *Phys. Med. Biol.* 53(5), 1463-74, 2008.
- [74] I. Kuzmina, I. Diebele, J. Spigulis, et al. Contact and contactless diffuse reflectance spectroscopy: potential for recovery monitoring of vascular lesions after intense pulsed light treatment. *J. Biomed. Opt.* 16(4), 040505, 2011.
- [75] B. J. Jung. Polarization Spectral Imaging System for Quantitative Evaluation of Port Wine Stain Blanching Following Laser Treatment. *J. Opt. Soc. Korea* 7(4), 234-239, 2003.
- [76] C. S. Kim, M. K. Kim, B. Jung, et al. Determination of an optimized conversion matrix for device independent skin color image analysis. *Lasers Surg. Med.* 37(2), 138-43, 2005.

- [77] B. Jung, C.-S. Kim, B. Choi, et al. Use of erythema index imaging for systematic analysis of port wine stain skin response to laser therapy. *Lasers Surg. Med.* 37(3), 186-191, 2005.
- [78] Y. Zhao, J. Tao, P. Tu. Quantitative evaluation of efficacy of photodynamic therapy for port-wine stains using erythema index image analysis. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 10(2), 96-102, 2013.
- [79] J. M. Kainerstorfer, M. Ehler, F. Amyot, et al. Principal component model of multi-spectral data for near real-time skin chromophore mapping. *J. Biomed. Opt.* 15(4), 046007, 2010.
- [80] N. Tsumura, H. Haneishi, and Y. Miyake. Independent-component analysis of skin color image. *J. Opt. Soc. Am. A* 16(9), 2169-2176, 1999.
- [81] J. M. Kainerstorfer, J. D. Riley, M. Ehler, et al. Quantitative principal component model for skin chromophore mapping using multi-spectral images and spatial apriors. *Biomed. Opt. Express* 2(5), 1040-1058, 2011.
- [82] K. Pearson. On lines and planes of closest fit to systems of points in space. *Philos. Mag. Ser.* 2(6), 559-572, 1901.
- [83] J. Zhang, C. I. Chang, S. J. Miller, K. A. Kang. A feasibility study of multispectral image analysis of skin tumors. *Biomed. Instrum. Technol.* 34(4), 275-82, 2000.
- [84] H. Lui, J. Zhao, D. McLean, H. Zeng. Real-time Raman spectroscopy for in vivo skin cancer diagnosis. *Cancer Res.* 72(10), 2491-500, 2012.
- [85] Z. She, Y. Liu, A. Damatoa. Combination of features from skin pattern and ABCD analysis for lesion classification. *Skin Res. Technol.* 13(1), 25-33, 2007.
- [86] Z. She, P. S. Excell. Skin pattern analysis for lesion classification using local isotropy. *Skin Res. Technol.* 17(2), 206-12, 2011.
- [87] M. Rahman, P. Chaturvedi, A. M. Gillenwater. Low-cost, multimodal, portable screening system for early detection of oral cancer. *J. Biomed. Opt.* 13(3), 030502, 2008.
- [88] I. Seo, P. R. Bargo, N. Kollias. Simultaneous assessment of pulsating and total blood in inflammatory skin lesions using functional diffuse reflectance spectroscopy in the visible range. *J. Biomed. Opt.* 15(6), 060507, 2010.
- [89] W. F. Zha, W. M. Song, J. J. Ai, A. E. Xu. Mobile connected dermatoscope and confocal laser scanning microscope: a useful combination applied in facial simple sensitive skin. *Int. J. Cosmet. Sci.* 34(4), 318-21, 2012.
- [90] E. Jonathan, M. J. Leahy. Cellular phone-based photoplethysmographic imaging. *J. Biophotonics* 4(5), 293-296, 2011.
- [91] L. Rosado, R. Castro, L. Ferreira, M. Ferreira. Extraction of ABCD rule features from skin lesions images with smartphone. *Stud. Health Technol. Inform.* 177, 242-7, 2012.
- [92] I. Kuzmina. Contact and contactless diffuse reflectance spectrometry for assessment of skin pathologies. *Doctoral Thesis, University of Latvia*, 2011.

Pateicības

Izsaku lielu pateicību darba vadītājam profesoram Jānim Spīgulim par darba vadīšanu, palīdzību darba tapšanā, diskusijām un padomiem. Paldies Latvijas Universitātes Atomfizikas un spektroskopijas institūta (LU ASI) kolēģiem Ilonai Kuzminai, Ingai Saknītei, Ilzei un Aleksejam Ļihačoviem, Uldim Rubīnam, Jānim Lesiņam par līdzdalību pētījumu veikšanā, kā arī Edgaram Kviesim-Kipgem, Oskaram Rubenim, Jānim un Ērikam Zaharāniem par palīdzību ierīču izstrādē. Paldies arī ārstiem dermatologiem Annai Bērziņai, Laumai Valeinei un Jānim Kāpostiņam par palīdzību klīnisko pētījumu veikšanā. Paldies visiem LU ASI darbiniekiem par sniegto atbalstu un padomiem.

Paldies vēlos teikt arī saviem ģimenes locekļiem, jo īpaši paldies manai sieviņai Līvai, dēliem Dāvim un Mārcim, kā arī vecākiem par sapratni, iedvesmu un atbalstu. Paldies arī draugam Robertam.

Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu projekta „Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē”, kā arī ar FP7-REGPOT projekta “FOTONIKA-LV” un Valsts pētījumu programmas projekta “Jauni materiāli un tehnoloģijas bioloģisko audu izvērtēšanai un aizvietošanai” atbalstu.



**LATVIJAS
UNIVERSITĀTE**

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

ESF projekts „Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē”
(Nr.2009/0138/IDP/1.1.2.1.2./09/IPIA/VIAA/004)

