

OCT: laagcoherent licht voor haarscherpe afbeeldingen

Optische technologie is niet meer weg te denken uit ons dagelijks leven. Naast toepassingen in de telecommunicatie, dataopslag en verlichting zijn ook in de geneeskunde optische technieken alomtegenwoordig. Fotodynamische therapie, laserbehandeling en zuurstofverzadigingsmetingen worden dagelijks in de klinische praktijk gebruikt. Sinds een jaar of twintig is er een nieuw optisch succesnummer in de kliniek: optische coherentietomografie. Hier een overzicht van deze zich razendsnel ontwikkelende techniek. Jeroen Kalkman

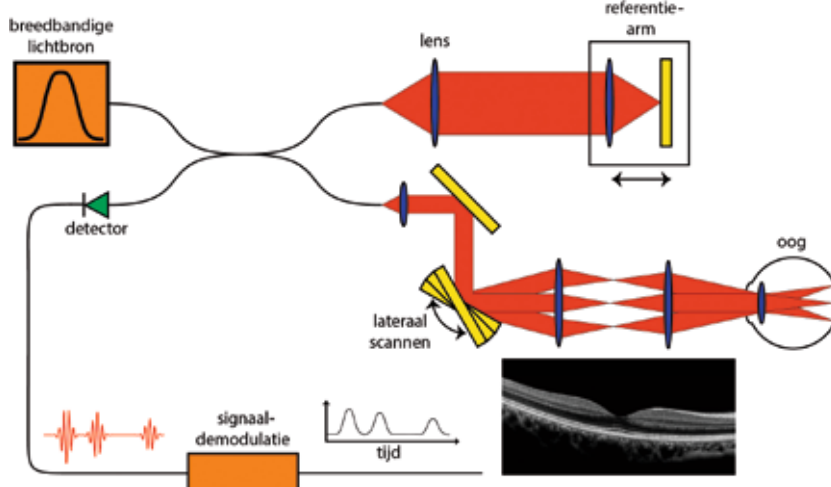
126

Voor doktoren was het lange tijd onmogelijk in het menselijk lichaam te kijken om de oorzaak van een ziekte te achterhalen. De enige optie was opereren, wat vaak een risicovolle zaak was. In de loop van de tijd zijn dan ook vele medische afbeeldingstechnieken ontwik-

keld gebaseerd op radiogolven (MRI), röntgenstralen (CT) en geluidsgolven (ultrageluid). Met (zichtbaar) licht in het lichaam kijken is zeer moeilijk, omdat weefsel dit sterk verstrooit. Het oppervlak van het weefsel is goed te bekijken, maar diep in het weefsel wordt het beeld al snel onscherp

doordat het direct gereflecteerde licht wordt overstemd door de enorme hoeveelheid verstrooid licht.

Optische coherentietomografie (OCT) is een microscopietechniek die wel (relatief) diep in weefsel kan kijken. OCT is gebaseerd op twee technieken om de gemeten hoeveelheid verstrooid licht te verminderen. Ten eerste is OCT gebaseerd op confocale detectie, dat wil zeggen dat licht uit de optische focus in het weefsel wordt afgebeeld op een focus gedefinieerd in de detector. Deze detectiemethode zorgt ervoor dat verstrooid licht, van onder, boven of opzij van de focus, met een kleinere kans de detector kan bereiken. Ten tweede maakt OCT gebruik van een tijdmeting van licht. Alleen licht met een tijd die exact correspondeert met de tijd om zonder verstrooiing van en naar de focus te komen wordt gemeten. De kleine afstanden in weefsel en de hoge snelheid van licht belemmeren een directe meting van deze tijdverschillen (in de orde van femtoseconden), in OCT wordt dit gedaan met laagcoherente interferometrie.



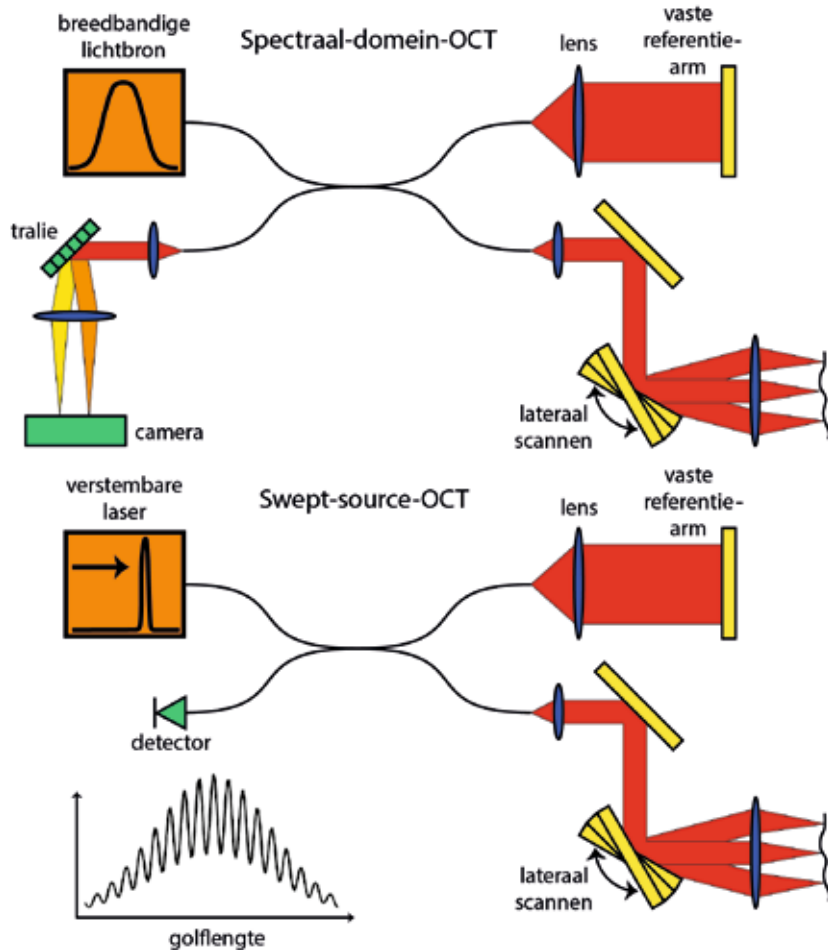
Figuur 1 Schematische weergave van tijdsdomein-OCT toegepast in de oogheelkunde. De referentiearm beweegt om de diepte te scannen, lateraal wordt er gescand om via twee lenzen en het oog de bundel op het netvlies te focuseren. Na interferentie op de detector en signaaldemodulatie ontstaat er een afbeelding van het netvlies, zie inzet.

Laagcoherente interferometrie

Wie kent niet de practicumopstelling van de Michelsoninterferometer met een heliumneonlaser? Met toenemend padlengteverschil tussen de twee armen van de interferometer zijn er door interferentie veroorzaakte intensiteitsverschillen te meten op de detector. De afstand waarover dit gebeurt is een maat voor de coherentielengte van de lichtbron. Deze is voor een laser meestal zeer groot aangezien er één welgedefinieerde golflengte uit de laser komt. Laagcoherente-interferometrie is gebaseerd op interferentie van licht uit een breedbandige lichtbron. Alleen voor gelijke padlengtes in beide interferometerarmen interfereren alle golflengtes uit de bron hetzelfde, bij andere padlengtes vindt er (gedeeltelijke) uitdoving plaats. Het gevolg is dat een interferentieprofiel ontstaat over een (coherentie)lengte die omgekeerd evenredig is aan de gebruikte optische bandbreedte. Met behulp van laagcoherente-interferometrie kunnen we dus de padlengte van gereflecteerd licht zeer exact bepalen. Samen met de confocale detectie fungeert de padlengteselectiviteit als een filter om de gemeten hoeveelheid verstrooid licht te onderdrukken.

Tijdsdomein-OCT

De eerste OCT-demonstratie werd in 1991 gepubliceerd in *Science* [1] door onder andere een oogarts en een femtosecondelaserfysicus. De waarde van dit werk was niet zozeer de goede beeldkwaliteit of de vooruitstrevende lasertechnologie, als wel de unieke toepassing van OCT voor het maken van (in vitro) afbeeldingen van het netvlies. Al snel werd de stap gezet naar een in vivo toepassing in de oogheelkunde met een tijdsdomein-OCT-systeem zoals afgebeeld in figuur 1. Dit OCT-systeem is gebaseerd op een laagcoherente Michelsoninterferometer gemaakt van glasvezels, waarbij de referentiearm wordt gescand in de tijd om met de padlengteselectie een diepteplaatje van de reflectiviteit te verkrijgen. Een lens, in dit geval de ooglenzen, focust het licht op het netvlies. Deze focus is confocaal met een puntdetector gelokaliseerd op het uiteinde van de glasvezel. Een tweedimensionaal plaatje wordt gemaakt door de bemonsteringsarmlichtbundel in één richting over het oppervlak te bewegen. Het systeem is gebaseerd op golflengtes rond



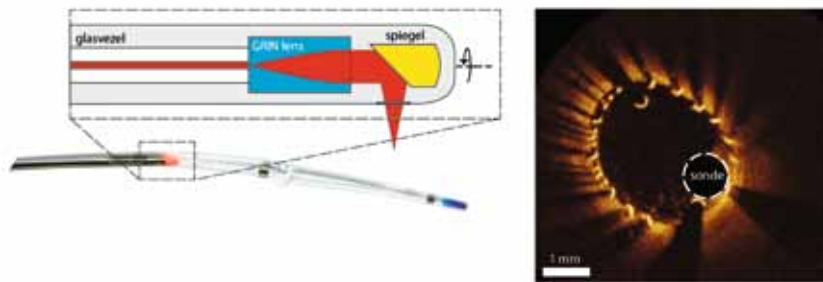
Figuur 2 Schematisch overzicht van spectraaldomein-OCT (boven) en swept-source-OCT (onder). Beide methoden zijn gebaseerd op het meten van het interferentiespectrum, zie grafiek linksonder.

de 850 nm waar zich een minimum in de absorptie door water bevindt. De axiale resolutie – ongeveer 5 micrometer – en afbeeldingsdiepte – 1 tot 2 mm – bleken zeer geschikt om plaatjes te maken van het netvlies; deze is optisch goed bereikbaar en heeft vele dunne lagen binnen 1-2 mm. Daarnaast is OCT niet invasief, gebruikt geen contrastmiddel en is het netvlies klinisch zeer relevant voor het diagnosticeren van oogziektes als glaucoom en gelevelekdegeneratie. Oogartsen waren dan ook zeer enthousiast bij het zien van de eerste in vivo OCT-beelden. Al binnen zes jaar na de laboratoriumdemonstratie waren de eerste commerciële tijdsdomein-OCT-systemen beschikbaar op de oogheelkundige markt.

De Fourierdomein-OCT-revolutie

Aan tijdsdomein-OCT zat echter wel een aantal haken en ogen. Vooral het mechanisch scannen van de referentiearm maakte deze techniek relatief langzaam. Al bij het ontstaan van OCT waren er voorstellen gedaan om

zonder bewegen van de referentiearm OCT-scans te maken [2]. Hier waren twee mogelijkheden voor: enerzijds kon het spectrum aan de uitgang van de interferometer worden gedetecteerd op een camera, anderzijds kon het spectrum in de tijd gescand worden met een snel verstembare laser, zie figuur 2. Deze methoden, respectievelijk spectraaldomein- en swept-source-OCT geheten, meten het interferentiesignaal in het Fourierdomein, waarna de complete OCT-dieptescan in één keer wordt verkregen door Fouriertransformatie van het spectrum. Initieel bleken deze technieken zeer moeilijk uitvoerbaar omdat de camera's en verstembare lichtbronnen niet snel genoeg waren. Een te langzame meting van het spectrum zorgt ervoor dat de interferentie-effecten uit werden gewist door trillingen en bewegingen. Echter, in de loop der jaren werd het langzaam duidelijk [3, 4, 5] dat Fourierdomein-OCT de gevoeligheid met meer dan een factor honderd kon verbeteren ten opzichte van tijdsdomein-OCT. Fabrikanten en



Figuur 3 Links: OCT-sonde met uitgelicht een schematische afbeelding van de optische sonde en de verschillende optische componenten. De sonde roteert om zijn as gedurende de OCT-opnamen. Rechts: intravasculair OCT-beeld van een stent geplaatst in een bloedvat met OCT-sonde. Foto's: D.M. de Bruin en M. Bus, AMC.

(start-up)ondernemers sprongen op deze mogelijkheid en er ontstond een uitgebreid 'OCT-portfolio' van breedbandige lichtbronnen, spectrometers, snelle camera's, detectoren en snel verstembare lasers, bij de relevante OCT-golflengtes van 850 en 1300 nm. Gebaseerd op deze apparatuur bracht Fourierdomein-OCT een revolutie te weeg. Niet alleen werden de plaatjes scherper, ze konden ook nog eens makkelijker gemaakt worden bij beweeglijke patiënten.

Een nieuwe OCT-toepassing ziet het licht

Aderverkalking, vaatvernauwingen en de plaatsing van stents maken afbeeldingen van de wand van een bloedvat klinisch zeer relevant. Intravasculaire OCT zag in 1996 het licht, waarbij de bemonsteringsarm een glasvezel is met daaraan een kleine sonde die in een bloedvat wordt gebracht, zie figuur 3. Na lokale spoeling kan de OCT-sonde door het vat worden getrokken en kan de optische bundel als een vuurtoren de vaatwand bestrijken en afbeeldingen maken. In spectraaldomein-OCT neemt het signaal sterk af in de diepte door de eindige spectrometerresolutie, *swept-source*-OCT heeft hier veel minder last van. Aangezien de afstand tot de vaatwand nogal groot kan zijn (>3 mm) was het alleen mogelijk hier afbeeldingen van te maken na de ontwikkeling van snel verstembare lasers. Deze afbeeldingen bleken zelfs beter te zijn dan die van de concurrerende intravasculaire ultrageluidtechniek. Intravasculaire OCT-systemen zijn sindsdien door een aantal bedrijven gecommmercialiseerd. Het belang van intravasculaire OCT kan alleen maar onderstreept worden door een aantal spraakmakende bedrijfsovernames en rechtszaken over patenten. De wereldwijde markt voor oogheel-

kundige en intravasculaire OCT was in 2012 gegroeid tot meer dan achthonderd miljoen dollar.

Sneller, scherper, dieper en goedkoper

Het continue streven naar snellere OCT-afbeeldingen bereikte zijn voorlopig hoogtepunt met *swept-source*-OCT op basis van Fourierdomein-*mode-locking*-lasers [6]. Deze lasers bestaan uit een kilometer(s)lange (opgerolde) glasvezellasertrilholte, een optische versterker en een snel verstembare golflengtefilter. Dit filter is zodanig ingesteld dat bij elke omloop van het licht het filter voor één golflengte kort open staat, echter voor elke golflengte is dit op een ander moment. Het gevolg is een laser die razendsnel kan verstemmen over een grote bandbreedte (typisch meer dan 100 nm binnen een microseconde). OCT-systemen gebaseerd op deze lasers kunnen complete volumes afbeelden op videosnelheid!

De laterale resolutie van OCT wordt bepaald door de diffractielimiet van de laatste lens in de bemonsteringsarm. Echter, in het geval van het oog wordt deze limiet niet gehaald door de aanwezigheid van aberraties in het hoornvlies en de ooglens. Door de toepassing van adaptieve optica, oorspronkelijk ontwikkeld voor de astronomie (zie ook het artikel van onder andere Frans Snik over exoplaneten in dit nummer), kan voor deze oogaberraties gecorrigeerd worden, waardoor haarscherpe afbeeldingen van enkele kegeltjes of staafjes in het levende netvlies nu binnen handbereik liggen.

Een van de grootste uitdagingen blijft het verder verbeteren van de OCT-afbeeldingsdiepte voorbij 1-2 mm. Gebruik van alternatieve beeldingsgeometrieën [7] of het gebruik van

golffrontmodulatie (zie ook het artikel van Allard Mosk en Ivo Vellekoop in dit nummer) kunnen hier verbeteringen in brengen. Beide technieken zijn gebaseerd op de sterk toegenomen computerrekenkracht en de mogelijkheden die dit biedt om het beeld uit metingen te reconstrueren of het beeld gedurende de opname te optimaliseren. Dit is een gebied van actief onderzoek.

OCT-systemen zijn duur, ergens tussen de 50.000 en 100.000 euro per stuk. Op een manier die lijkt op de integratie van elektronica kan fotonische integratie (zie ook het artikel van Meint Smit in dit nummer), het plaatsen van veel optische componenten op een chip, een OCT-systeem goedkoper maken. De eerste stappen zijn hierin gezet [8], er moet echter nog veel werk verzet worden om daadwerkelijke kostenverlagingen te bewerkstelligen. Met goedkopere OCT-systemen komen nieuwe toepassingen in beeld zoals: forensische OCT, OCT-kwaliteitscontrole, OCT-biometrie. Gezien de stormachtige technologieontwikkelingen is het OCT-succesverhaal nog lang niet ten einde. OCT gaat een zonnige toekomst tegemoet.

Referenties

- 1 D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito en J. G. Fujimoto, *Optical coherence tomography*, *Science* **254**, 1178-1181 (1991).
- 2 A.F. Fercher, C.K. Hitzenberger, G. Kamp en S.Y. El-Zaiat, *Measurement of intracular distances by backscattering spectral interferometry*, *Optics Communications* **117**, 43 (1995).
- 3 R. Leitgeb, C. K. Hitzenberger, en A. F. Fercher, *Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography*, *Optics Express* **11**, 889 (2003).
- 4 J. F. de Boer, B. Cense, H. Park, M. C. Pierce, G. J. Tearney en B. E. Bouma, *Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography*, *Optics Letters* **28**, 2067 (2003).
- 5 M. A. Choma, M. V. Sarunic, C. Yang en J. A. Izatt, *Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography*, *Optics Express* **11**, 2183 (2003).
- 6 R. Huber, M. Wojtkowski en J. G. Fujimoto, *Fourier Domain Mode Locking (FDML): A new laser operating regime and applications for optical coherence tomography*, *Optics Expr.* **14**, 3225 (2006).
- 7 J. Kalkman, *Zebrafish swim into a new light*, NWO/STW Vidi project 2012.
- 8 V.D. Nguyen, N. Weiss, W.P. Beeker, M. Hoekman, A. Leinse, R.G. Heideman, T.G. van Leeuwen en J. Kalkman, *Integrated-optics-based swept-source optical coherence tomography*, *Optics Letters* **37**, 4820 (2012).