



Arjen Amelink is Principal Scientist bij TNO in Delft en bijzonder hoogleraar natuurkunde aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Op beide locaties werkt hij aan het gebruik van licht voor medische toepassingen. arjen.amelink@tno.nl



Vincent Zoutenbier promoveerde als natuurkundige aan de Lehigh University (Pennsylvania). Hij werkt nu aan medische beeldvorming en is wetenschappelijk specialist in de groep Medische Fotonica bij TNO in Delft.



Michiel Oderwald studeerde werktuigbouwkunde aan de TU Delft. Bij TNO in Delft werkt hij als business developer met een focus op de ontwikkeling van innovatieve high-tech medische apparatuur.

Detectie

Optische technologie voor diagnostiek (deel 1)

De toekomst van de gezondheid en de zorg zal zich veel meer moeten afspelen buiten het ziekenhuis. Vroegtijdige detectie van weefselveranderingen die voortkomen uit ziekteprocessen met behulp van niet-invasieve optische technologie kan de basis vormen voor deze medische toekomst.

De toekomst van de gezondheid en de zorg ligt zo veel mogelijk buiten het ziekenhuis en rondom de patiënt. Als mensen namelijk langer gezond kunnen blijven, korter in het ziekenhuis verblijven en zorg ontvangen in de eigen leefomgeving, verhoogt dit de kwaliteit van leven, verlicht dit de druk op het zorgstelsel en vergroot het de sociaal maatschappelijke participatie. Nieuwe medische technologie heeft daarom vaak als doel om dergelijke gepersonaliseerde zorg buiten het ziekenhuis mogelijk te maken en daarmee de zorg op termijn betaalbaar en bemensbaar te houden. In de toekomst zal steeds meer nadruk komen te liggen op gezond blijven door preventie en vroege diagnose van ziektes, waardoor dure behandelingen worden voorkomen. Draagbare optische sensoren kunnen bijvoorbeeld hieraan bijdragen door continu gezondheidsparameters te meten en gebruikers actuele terugkoppeling te geven over hun gezondheidstoestand en advies te geven om deze te bevorderen.

In deze drie artikelen zal worden beschreven hoe het gebruik van optische technologie kan leiden tot goedkopere, nauwkeurigere en snellere diagnostische methoden. Die kunnen in de eerstelijnsgezondheidszorg, bijvoorbeeld door huisartsen, toegepast worden. Ook in de tweedelijnszorg (ziekenhuizen) kunnen optische technieken ingezet worden, voor nauwkeurigere en goedkopere diagnostiek op basis van de unieke 'optische vingerafdruk' van ziekteprocessen. Ten slotte bieden optische technieken de mogelijkheid om patiënten thuis te monitoren, wat meer comfort biedt voor patiënten en tegelijkertijd de druk op ziekenhuizen vermindert.

Een voorbeeld hiervan was het thuis monitoren van COVID-19-patiënten die nog te goed waren om opgenomen te worden in het ziekenhuis, maar bij wie wel in de gaten gehouden moest worden of hun toestand niet verslechterde. Het is bij dergelijke patiënten vooral belangrijk om de zuurstofvoorziening te monitoren. Hierbij speelt de pulsoxymeter een cruciale rol. Dit is een medisch apparaat dat gebruikmaakt van het optische contrast gerelateerd aan de kleurafhankelijke absorptie-eigenschappen van hemoglobine (een eiwit dat zuurstof kan binden en voornamelijk in de rode bloedcellen zit) om niet-invasief en continu de zuurstofsaturatie van bloed te bepalen. De pulsoxymeter, evenals andere optische medische instrumenten, maakt gebruik van licht-weefselinteracties om een optisch contrast, gerelateerd aan een gezondheidsparameter zoals zuurstofsaturatie, te detecteren. Er zijn verschillende manieren om zo'n optisch contrast te verkrijgen, maar we beperken ons in het vervolg van dit artikel tot de twee meest dominante licht-weefselinteracties: verstrooiing en absorptie.

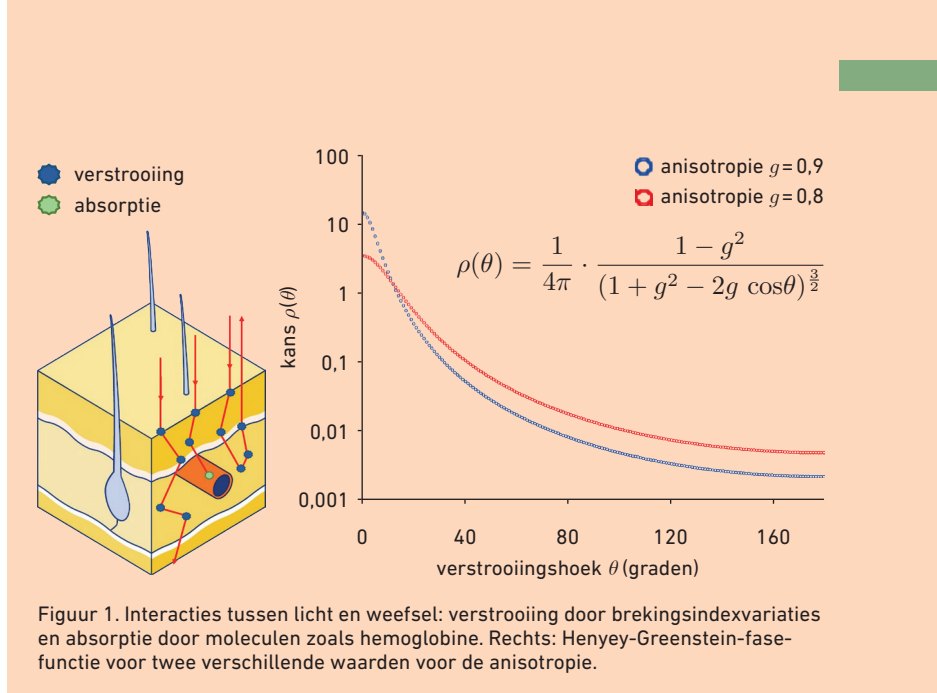
Verstrooiing en absorptie

Licht kan op verschillende manieren interactie hebben met weefsel (figuur 1, links). Ten eerste wordt licht verstrooid ten gevolge van brekingsindexvariaties in het weefsel. Celmembranen en celorganellen hebben bijvoorbeeld een hogere brekingsindex dan het omringende cytoplasma waardoor verstrooiing plaatsvindt. De verstrooiingscoëfficiënt μ_s (eenheid m^{-1}) van weefsel wordt gedefinieerd als de inverse van de gemiddelde afstand die door een foton wordt afgelegd

in weefsel voordat verstrooiing plaatsvindt. De verstrooiingscoëfficiënt is golflengteafhankelijk en de biologische variaties zijn groot, maar ruwweg geldt voor golflengtes tussen de 350 en 2000 nm dat μ_s monotoon dalend afneemt met de golflengte en varieert tussen de 1 mm^{-1} en de 100 mm^{-1} . Naast de verstrooiingscoëfficiënt is ook de hoekverdeling van de verstrooiing relevant voor de manier waarop licht door weefsel propageert. De hoekverdeling van verstrooiing in weefsel wordt redelijk goed benaderd door een Henyey-Greenstein-fasefunctie [1], een functie die oorspronkelijk is opgesteld om de verstrooiing van licht door interstellaire stofwolken te beschrijven. Figuur 1 (rechts) toont twee Henyey-Greenstein-fasefuncties met hoge anisotropie ($g=0,8$ en $0,9$), wat typische waarden zijn voor weefsel: licht wordt in weefsel voornamelijk in voorwaartse richting verstrooid. Ten tweede wordt licht geabsorbeerd door verschillende stoffen in het weefsel, zoals melanine, water, vet en bloed. Met name bloed absorbeert goed in het zichtbare golflengtegebied door de grote hoeveelheid hemoglobinemoleculen in de rode bloedcellen. Analoog aan de verstrooiing wordt de absorptiecoëfficiënt μ_a (eenheid m^{-1}) gedefinieerd als de inverse van de gemiddelde afstand die door een foton wordt afgelegd in weefsel voordat absorptie plaatsvindt. De golflengteafhankelijke molaire absorptiecoëfficiënten van de voornaamste absorberende moleculen in bloed, oxyhemoglobine (HbO_2) en deoxyhemoglobine (Hb), zijn weergegeven in figuur 2; links op lineaire schaal, rechts op logaritmische. Afhankelijk van de concentratie van absorberende moleculen in het weefsel (en hun golflengteafhankelijke molaire absorptiecoëfficiënten) varieert de absorptiecoëfficiënt in weefsel voor golflengtes tussen de 350 en 2000 nm typisch tussen de 0 mm^{-1} en 10 mm^{-1} .

Optische diagnostiek

Zoals gezegd maakt de pulsoxymeter gebruik van het kleurafhankelijke absorptiecontrast veroorzaakt door hemoglobine. Figuur 2 laat het absorptie-



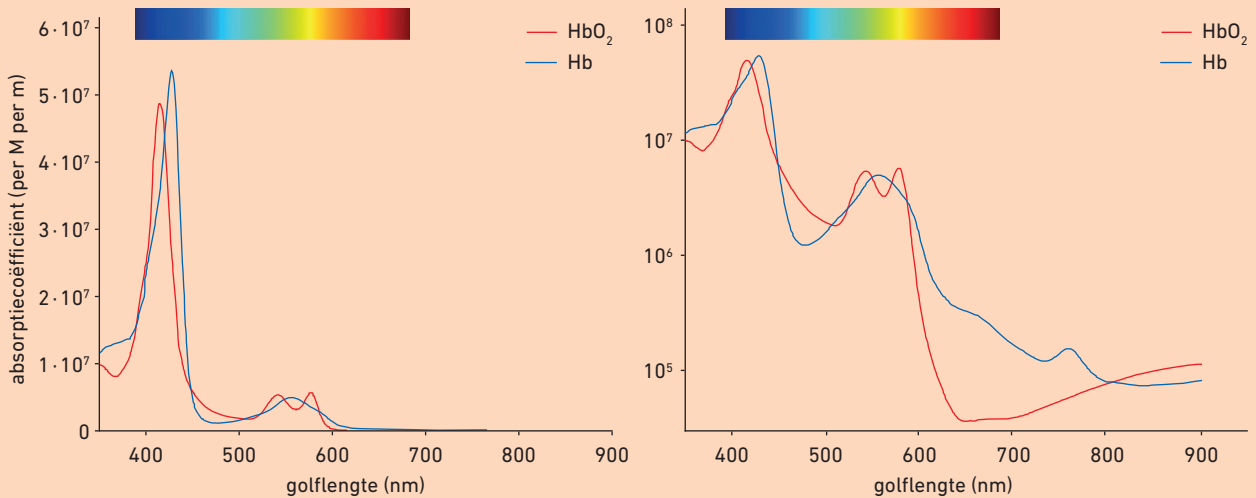
Figuur 1. Interacties tussen licht en weefsel: verstrooiing door brekingsindexvariaties en absorptie door moleculen zoals hemoglobine. Rechts: Henyey-Greenstein-fasefunctie voor twee verschillende waarden voor de anisotropie.

spectrum van hemoglobine zien wanneer het zuurstof gebonden heeft (HbO_2) en zonder zuurstof (Hb). Het is duidelijk te zien dat indigo/blauw licht (rond 420 nm) het best wordt geabsorbeerd door hemoglobine. Groen/geel licht (500-600 nm) wordt ook nog goed geabsorbeerd, maar rood en infrarood licht ($>600 \text{ nm}$) wordt nauwelijks geabsorbeerd. In meer detail is goed te zien dat de vorm van het absorptiespectrum verschilt tussen Hb en HbO_2 . Waar Hb een enkele absorptiepiek heeft tussen 500 en 600 nm, heeft HbO_2 twee pieken. Ook in het rood en infrarood zijn er (op logaritmische schaal) verschillen te zien tussen de oxy- en deoxyhemoglobine absorptiespectra: HbO_2 absorbeert veel minder dan Hb tussen 600 en 800 nm. De spectrale verschillen tussen HbO_2 en Hb vormen de basis voor oxymetrie – het meten van het zuurstofgehalte (saturatie) van het bloed (zie deel 3 Toepassingen van deze reeks op pagina 22 voor een gedetailleerdere uitleg). Het kwantificeren van de saturatie op basis van de (kleurafhankelijke) absorptiecoëfficiënt van bloed in weefsel is echter niet triviaal. We hebben hier niet te maken met een heldere vloeistof in een cuvet waarvan de padlengte goed bekend is en de absorptiecoëfficiënt met behulp van de wet van Lambert-Beer berekend kan worden, maar met metingen aan een verstrooiend medium. Fotonen

gaan via allemaal verschillende paden in dat medium van de lichtbron naar de detector. Wat is dan de effectieve of gemiddelde afstand die de fotonen door het weefsel hebben afgelegd? En is die afgelegde afstand hetzelfde voor alle golflengtes? Voor de ontwikkeling van een continue draagbare pulsoxymeter, bijvoorbeeld geïntegreerd in een horloge of pleister, is het wenselijk om in reflectie te meten en dus niet in transmissie zoals nu bij de meeste om de vinger gedragen pulsoxymeters gebeurt. Hiervoor moeten we in elk geval de volgende punten onderzoeken:

- Waar kunnen we het beste de detectoren positioneren ten opzichte van de lichtbronnen?
- Bij welke golflengtes kunnen we oxy- en deoxyhemoglobine het beste meten in deze configuratie?
- Wat is de invloed van andere absorberende moleculen zoals melanine (pigment), water en vet op onze metingen?
- Wat is de invloed van de structuur van de huid, en dan met name wat voor invloed heeft deze structuur op de verstrooiing van licht, op onze metingen?

Oftewel: we moeten de gecombineerde invloed van verstrooiing en absorptie op het gemeten signaal snappen, voor de gekozen belichtingsdetectiegeometrie, bij alle benodigde golfleng-



Figuur 2. Absorptiecoëfficiënten van oxyhemoglobine (HbO₂) en deoxyhemoglobine (Hb). Links op lineaire, rechts op logaritmische schaal.

tes. Om meer inzicht te verkrijgen in al deze aspecten kunnen simulaties van lichttransport in weefsel ons helpen.

Monte Carlo-simulaties van lichtpropagatie door weefsel

In principe wordt lichttransport in weefsel goed beschreven met de stralingstransportvergelijking [2]. Deze vergelijking kan onder de juiste randvoorwaarden analytisch worden opgelost. Bijvoorbeeld, voor een homogeen medium en voor grote afstanden tussen lichtbron en detector is het signaal op de detector goed beschreven met diffusietheorie [3]. Voor inhomogene media (zoals weefsel) en voor korte afstanden tussen lichtbron en detector is een Monte Carlo-simulatie de beste manier om lichttransport in weefsel betrouwbaar te modelleren [4].

In een Monte Carlo-simulatie van lichttransport in weefsel creëren we een weefselmodel waarin we het weefsel verdelen in heel kleine kubusjes (voxels) (zie figuur 3). Elk kubusje heeft de eigenschappen van één type weefsel. In het voorbeeld van figuur 3 zijn dat epidermis, dermis, onderhuids vetweefsel en bloed(vat). We hebben in dit voorbeeld huid gemodelleerd als een drielaags medium, maar het is mogelijk om arbitrair complexe media te creëren, inclusief verschillende bloedvaten en andere inclusies. Elk kubusje karakteriseren we vervol-

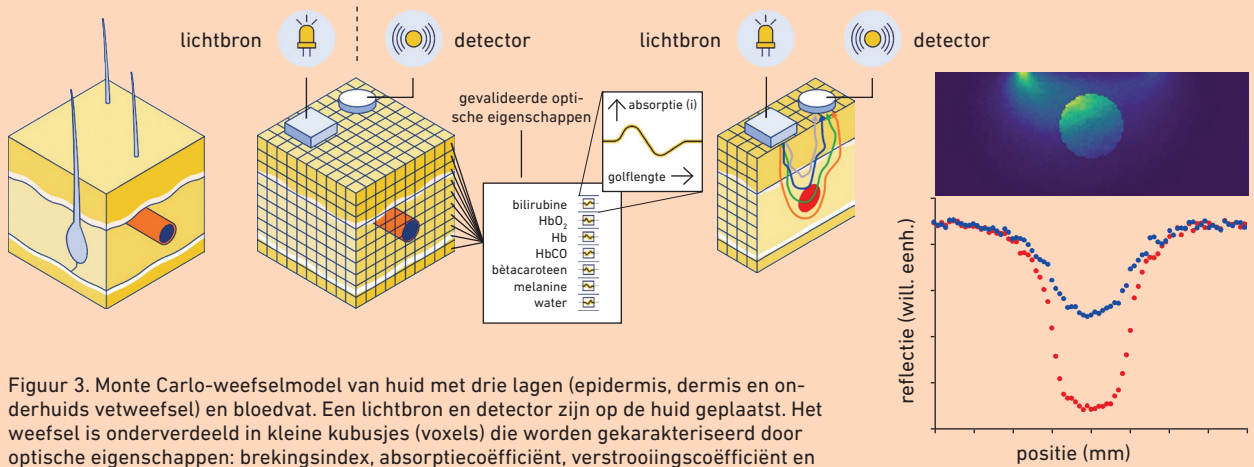
gens met vier optische eigenschappen die relevant zijn voor lichttransport in dat type weefsel: de verstrooiingscoëfficiënt, de verstrooiingshoekwaarschijnlijkheid (bijvoorbeeld via de Henyey-Greenstein-fasefunctie), de absorptiecoëfficiënt en de brekingsindex. Vervolgens bootsen we een lichtbron na met de afmetingen van een echte lichtbron die virtuele fotonen uitzendt richting het weefsel onder hoeken zoals een echte lichtbron dat in werkelijkheid ook zou doen. Ten slotte kunnen we nog een detector definiëren met de afmetingen van een echte detector, die we op een willekeurige plaats op, boven of zelfs in het weefsel kunnen positioneren. Vervolgens tellen we alleen die fotonen die de detector raken onder een hoek waarvoor de echte detector ook gevoelig is.

In de simulatie laten we miljoenen tot miljarden virtuele fotonen het weefsel in gaan, en afhankelijk van de optische eigenschappen van de voxels die deze virtuele fotonen passeren vinden gebeurtenissen plaats met de fotonen: een foton kan worden geabsorbeerd in een voxel, een foton kan worden verstrooid in een voxel, en als dat gebeurt kan het foton in een bepaalde richting afgebogen worden, en een foton kan door zo'n voxel heen gaan zonder interactie. Omdat er in elke voxel een bepaalde kans is dat zo'n gebeurtenis optreedt, zal elk foton zijn

eigen pad gaan bewandelen. Door heel veel fotonen te simuleren, krijg je uiteindelijk een waarheidsgetrouw beeld van de manier waarop de fotonen door het gesimuleerde weefsel gaan, waar ze vooral geabsorbeerd worden en hoeveel fotonen er uiteindelijk op je detector zullen vallen.

Omdat we graag optische sensoren willen ontwikkelen die voor alle mensen goed werken (jong en oud, man en vrouw, dik en dun, lichte en donkere huidskleur), willen we dit soort informatie nu voor heel veel verschillende variaties van het weefselmodel weten. Figuur 3 laat de typische configuratie van lichtbron en detector zien. Je kan qua geometrie denken aan het variëren van de dikte van de drie lagen, van de diameter en locatie van het bloedvat en van de grootte en posities van de lichtbron en detector ten opzichte van elkaar en ten opzichte van het bloedvat. Voor elk van deze geometrische variaties wil je onderzoeken wat de invloed is van de optische eigenschappen van elk van de verschillende weefsels (en dus van de concentraties van melanine, bloed, water en van de weefselstructuur) op de distributie van licht in het weefsel en op de hoeveelheid gedetecteerde fotonen.

In het voorbeeld van figuur 3 hebben vier verschillende weefselstructuren elk hun eigen optische eigenschappen, die ook weer golflengteafhankelijk



Figuur 3. Monte Carlo-weefselmodel van huid met drie lagen (epidermis, dermis en onderhuids vetweefsel) en bloedvat. Een lichtbron en detector zijn op de huid geplaatst. Het weefsel is onderverdeeld in kleine kubusjes (voxels) die worden gekarakteriseerd door optische eigenschappen: brekingsindex, absorptiecoëfficiënt, verstrooiingscoëfficiënt en verstrooiingshoekverdeling (fasefunctie). Vervolgens worden miljoenen virtuele fotonen gelanceerd en gevolgd – het aantal en de fotonpaden van de fotonen die de detector bereiken worden opgeslagen.

zijn en flink kunnen variëren tussen verschillende personen. Denk aan verschillen in huidskleur door melanine in de epidermis, geelzucht door bilirubine, blauwzucht door een lage zuurstofsaturatie, een meer of minder doorbloede huid door temperatuurvariaties, vochtbalans en uitdroging, littekens, of de structuur van jonge huid of juist iets oudere huid. Al deze persoonsgebonden en in de tijd variërende eigenschappen zullen invloed hebben op lichttransport in weefsel en dus op de optische meting.

De Monte Carlo-simulaties bieden belangrijke inzichten in de gevoeligheid van gemeten optische signalen voor ontwerpkeuzes zoals de afstand tussen lichtbron en detector, grootte van lichtbron en detector, en golflengte en bandbreedte van de lichtbron. Verschillende weefsels kunnen worden gesimuleerd zoals huid, netvlies of een orgaan met de mogelijkheid om parameters te variëren zoals bloedvatdiameter (pulsaties), bloedvatlocaties (diepte), bloedzuurstofsaturatie, weefseldichtheid en -opbouw en de verdeling van (andere) chromoforen zoals melanine, water en vet. In de gesimuleerde weefsels kunnen variaties worden aangebracht om de invloed van (inter)persoonlijke diversiteit te kunnen simuleren zonder dat hiervoor grote groepen proefpersonen nodig zijn. Uiteraard zullen de resultaten van

de simulaties niet een-op-een vertaalbaar zijn naar de werkelijke metingen aan mensen; de weefselopbouw in de simulaties is een vereenvoudiging van de werkelijkheid en bewegingsartefacten zijn moeilijk te simuleren. Desondanks geven de simulaties wel een waardevol inzicht in de sensorgeometrie- en kleurafhankelijke propagatie van licht door weefsel. Deze informatie geeft een goede basis voor zowel ontwerpkeuzes van optische instrumenten als het ontwikkelen van algoritmes om de signalen van optische sensoren te vertalen naar diagnostisch relevante informatie. Op basis van een eerste analyse van een uitgebreide set van Monte Carlo-simulaties is TNO nu een inclusieve, draagbare pulsoxymeter aan het ontwikkelen. Deze sensor bestaat uit drie lichtbronnen met verschillende golflengtes en twee detectoren op verschillende afstanden van de lichtbronnen. De eerste validatietests met een prototype van deze sensor worden binnenkort uitgevoerd. TNO heeft de afgelopen vijf jaar geïnvesteerd in infrastructuur, die bestaat uit gevalideerde modellerings- en simulatiesoftwaretools (TOMCA – Tissue Optics Monte Carlo Analysis) voor een optimaal ontwerp van optische sensoren, gecombineerd met faciliteiten voor de fabricage van modelweefsels voor de verificatie en optimalisatie van optische sensoren (zie deel 2

Verificatie van deze reeks op pagina 18). Deze faciliteiten maken een sneller en verbeterd *first time right*-ontwerp van optische sensoren en snelle verificatie mogelijk voor een breed scala aan gecontroleerde weefselmodellen die optisch sterk lijken op de structuur en fysiologie van menselijk weefsel. Dit versnelt de ontwikkeling van optische medische instrumenten van idee tot prototype en verkort daarmee de time-to-market voor de medische industrie.

Delen van dit artikel zijn eerder gepubliceerd als inaugurele rede bij het aanvaarden van het ambt van bijzonder hoogleraar Light-tissue interactions and spectroscopy in the sub-diffuse domain aan de Vrije Universiteit (4 september 2020) door Arjen Amelink [5].

REFERENTIES

- 1 L.G. Henyey en J.L. Greenstein, Diffuse radiation in the galaxy, *Astrophysical Journal* **93**, 70-83 (1941).
- 2 J. Ripoll, Derivation of the scalar radiative transfer equation from energy conservation of Maxwell's equations in the far field, *J. Opt. Soc. Am. A* **28**, 1765-1775 (2011).
- 3 S. L. Jacques en B. W. Pogue, Tutorial on diffuse light transport, *J. Biomed. Opt.* **13**, 041302 (2008).
- 4 B.C. Wilson en G. Adams, A Monte Carlo model for the absorption and flux distributions of light in tissue, *Med Phys* **10**, 824-830 (1983).
- 5 A. Amelink, Een kleurrijke kijk op diagnostiek : Medische instrumenten gebaseerd op licht transport in weefsel (2020), <https://research.vu.nl/en/publications/een-kleurrijke-kijk-op-diagnostiek-medische-instrumenten-gebaseer>.