

Biomed. Technik
46 (2001), 298–303J. Beuthan¹
H.-J. Cappius¹
A. Hielscher²
M. Hopf³
A. Klose²
U. Netz¹**Erste Untersuchungen zur Anwendung der linearen
Signalübertragungstheorie in der Auswertung
diaphanoskopischer Untersuchungen am Beispiel
der Rheumadiagnostik****Initial Investigations of the Application of Linear Signal Transfer Theory
to Tissue Optics**¹*Institut für Medizinische Physik/Lasermedizin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin,
Freie Universität Berlin**(Direktor: Prof. Dr.-Ing. G. Müller)*²*State University of New York, Health Science Center of Brooklyn, Dept. of Pathology*³*Hals-Nasen-Ohren-Klinik und Polikliniken,
Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Scherer)***Schlüsselwörter:** Systemtheorie, streuende Medien, optische Parameter, rheumatoide Arthritis,
Transporttheorie

Rheumatische Arthritis (RA) an den kleinen Gelenken – insbesondere an den Fingergelenken – weist eine für die Diaphanoskopie (Lichtdurchleuchtung) im nahen Infrarot (NIR) günstige Durchstrahlungsgeometrie auf. Gewebeoptische Untersuchungen zeigten, daß es schon im Anfangsstadium der Erkrankung zu erheblichen Veränderungen an der Gelenkkapsel und an der Gelenkflüssigkeit zu einer erhöhten Photonendichte – besonders im Bereich um 685 nm – kommt. Das legt die Auswertung des resultierenden Photonendichteprofiles bei punktförmiger Einstrahlung am Gelenk nahe. In erster Näherung wurde bestätigt, daß die Punktbildverwaschungsfunktion der durchstrahlten Photonendichte proportional zu einer Gaußverteilung ist, wie von Arridge vorgeschlagen wurde. Daher ist es nach der linearen Signalübertragungstheorie möglich, ein virtuelles Übertragungssystem zu erstellen, das durch eine Differentialgleichung erster Ordnung beschrieben wird. Hierbei wurden die gewebeoptischen Bedingungen $\mu_a \ll \mu'_s$ und $\mu_a = \text{konst.}$ (μ_a = Absorptionskoeffizient) vorausgesetzt. Der Parameter μ'_s (μ'_s = reduzierter Streukoeffizient) wurde durch lineare Näherung einer Gaußverteilung zur berechneten oder gemessenen Punktbildverwaschung bestimmt. Für ausgewählte Patientendaten wurde das μ'_s eines gesunden und eines erkrankten Fingergelenkes ermittelt (z. B. 10,1 cm⁻¹ resp. 26,8 cm⁻¹), das mit den experimentellen Resultaten gut übereinstimmt.

Key words: System theory – scattering media – optical parameters – rheumatoid arthritis – transport theory

Rheumatoid arthritis affecting the small joints – in particular the fingers – has advantageous geometry for the transmission of near-infrared (NIR) light. Examination of the optical properties of tissues has revealed that as a result of changes to the capsule and synovial fluid there is a considerable increase in photon scattering already in the early stages of the disease – in particular around 685 nm. This suggests the appropriateness of analysing the photon density profile resulting from punctiform irradiation of the joint. In a first approximation, the point spread function of transmitted photon density is confirmed to be proportional to a Gauss distribution, as suggested by Arridge. In accordance with the linear signal transfer theory, therefore, it is possible to establish a virtual transfer system described by a first-order differential equation. (The tissue optical conditions $\mu_a \ll \mu'_s$ and $\mu_a = \text{constant}$ (μ_a = absorption coefficient) were assumed). The parameter μ'_s (= reduced scattering coefficient) was determined by linear approximation of the Gauss distribution to the calculated or measured point spread function. For selected patient data, the μ'_s was determined in healthy and diseased finger joints (e.g. 10.1 cm⁻¹ and 26.8 cm⁻¹, respectively), and the results were in good agreement with those obtained experimentally.

Einleitung

Die Systemtheorie ist eine Kombination der Operatorrechnung von N. Wiener [8] und der Transfertheorie von K. Küpfmüller [4]. Sie wurde aktuell zur sogenannten Linear Signal Transfer Theory weiterentwickelt. Sie stellt auch eine Grundlage der optischen

Übertragungsfunktion dar. Mit der Einführung der sogenannten Transfer- (oder System-)Funktion stellte sich die Frage, wie diese Theorie in den Problemstellungen der Gewebeoptik und optischen Diagnostik angewendet werden kann. Speziell die Nutzung der o. g. Transfer- (oder System-)Funktion bietet Möglichkeiten für eine näherungsweise Evaluation der Streu-

Tabelle 1. Optische Parameter (ex vivo) eines gesunden Fingergelenkes bei 685 nm und 905 nm [6].

	685 nm		905 nm	
	μ_a [mm ⁻¹]	μ'_s [mm ⁻¹]	μ_a [mm ⁻¹]	μ'_s [mm ⁻¹]
Haut	0,02	1,95	0,01	1,32
Knochen	0,08	2,1	0,08	1,7
Knorpel	0,17	1,8	0,13	1,0
Gelenkkapsel (<i>synovia</i>)	0,15	0,6	0,17	0,35
<i>synoviale Flüssigkeit</i>	0,004	0,006	0,005	0,006

Tabelle 2. Optische Parameter (ex vivo) eines rheumatisch entzündeten Fingergelenkes bei 685 nm und 905 nm [6].

	685 nm		905 nm	
	μ_a [mm ⁻¹]	μ'_s [mm ⁻¹]	μ_a [mm ⁻¹]	μ'_s [mm ⁻¹]
Haut	0,02	1,95	0,01	1,32
Knochen	0,08	2,1	0,08	1,7
Knorpel	0,17	1,8	0,13	1,0
Gelenkkapsel (<i>synovia</i>)	0,24	1,1	0,15	0,62
<i>synoviale Flüssigkeit</i>	0,011	0,012	0,007	0,008

lichtverteilungen, die durch eine wohldefinierte Geometrie erzeugt werden. Eine mögliche Anwendung in der Klinik ergibt sich im Bereich der rheumatoiden Arthritis (RA), da sich die gewebeoptischen Parameter in den verschiedenen Krankheitsstadien unterscheiden. Die verwendeten gewebeoptischen Parameter sind μ_a (Absorptionskoeffizient), μ_s (Streukoeffizient) und g (Anisotropiefaktor). Die beiden letztgenannten Parameter werden zusammengefaßt zu μ'_s (reduzierter Streukoeffizient) nach folgender Rechenvorschrift: $\mu'_s = \mu_s \cdot (1 - g)$. Mit diesen Parametern können viele optische Phänomene an biologischen Geweben charakterisiert werden.

Die hier vorgestellte methodische Umsetzung geht von einem Simulations- und Meßaufbau mit einfachen Phantomen aus. Wendet man die Systemtheorie in streuenden Medien an, so wird für die räumliche Verteilung der Eingangsintensitätsfunktion $I(x)$ eine Punktquelle festgelegt. Ein Laser (675 nm) beleuchtet punktförmig die jeweilige, als Lichteintrittsfläche definierte Phantomseite. Das Phantom ist eine im Sinne der realisierten gewebeoptischen Parameter des Phantommaterials „unendlich“ ausgedehnte Streuplatte mit einer Dicke von 30 mm (etwa fingeräquivalent). Die optischen Parameter mehrerer Phantome sind über den Bereich der gesunden und der an RA erkrankten Fingergelenke variiert. Auf der gegenüberliegenden Seite der Platten wird die Ausgangsfunktion $O(x)$ gemessen, die das Resultat einer Faltung des Systems und der Eingangsfunktion (nach der Laplace-Transformation) darstellt. Als Referenz wird die normalisierte Punktbildverwaschungsfunktion nach der von A. Hielscher und A. Klose [3] vorgestellten neuen mathematischen Prozedur, die auf der Transporttheorie basiert, berechnet.

Man erkennt physiologische Gewebeeränderungen bei NIR-diaphanoskopischen Untersuchungen immer dann, wenn diese mit gewebeoptischen Veränderungen $\Delta\mu'_s$, $\Delta\mu_a$ und/oder Δg verbunden sind. Um gewebeoptische Reaktionen besser interpretieren zu können, haben sich – ähnlich, wie in der Diaphanoskopie der Nasennebenhöhlen [2, 7] nachgewiesen – Rechts-Links-Symmetrievergleiche bewährt. Das ist auch bei gewebeoptischen Veränderungen an Fingergelenken, die an rheumatischer Arthritis (RA) erkrankt sind, möglich. Statistische Untersuchungen an der Charité Berlin zeigten, daß nur bei ca. 2,5 % eine symmetrische RA-Erkrankung der rechten und der

linken Hand vorhanden ist (A. Krause, Resultate interner Untersuchungen – persönliche Mitteilung 1998).

In der frühen Phase der RA ist keine strukturelle Veränderung im Röntgenbild zu sehen. Die strukturellen Veränderungen an der Gelenkkapsel und die Eintrübung der Gelenkflüssigkeit durch Eiweiß-Cluster führen aber schon zu meßbaren Veränderungen der optischen Parameter, speziell der Streuung (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 2). Nur die Magnetresonanztomographie kann (unter Nutzung eines Gadoliniumpräparates zur Kontrasterhöhung) die frühen strukturellen Veränderungen der Kapsel bei der rheumatoiden Arthritis sichtbar machen (siehe Bild 1).

Material und Methode

Den für die Serienmessung realisierten experimentellen Aufbau zeigt Bild 2. Zwei exemplarische gemessene Kurven der Streuintensität am erkrankten Zeigefinger (rechte Hand, Kurve I) und am gesunden Mittelfinger (linke Hand, Kurve II) zeigt Bild 3.

Zur Einführung der systemtheoretischen Aspekte muß nun für die bestehende Meßanordnung ein formeller Schritt vollzogen werden. Er besteht im Einsatz eines „virtuellen Fingergelenkes“, d. h. einer semi-infiniten Platte mit homogen verteilten gewebeoptischen Parametern, die sich durch gewichtete Mittelwertbildung der Parameter des realen Gelenkes ergeben (siehe Bild 4, Bild 5).

Weiterhin ist für Messung und Auswertung am Patienten auch eine technische Bedingung wichtig: Die Auswertung sollte aus diagnostisch-ergonomischen



Bild 1. Magnetresonanztomographie eines PIP-Fingergelenkes. links gesund (Nativaufnahme), rechts RA unter Gabe von Kontrastmittel Gadolinium

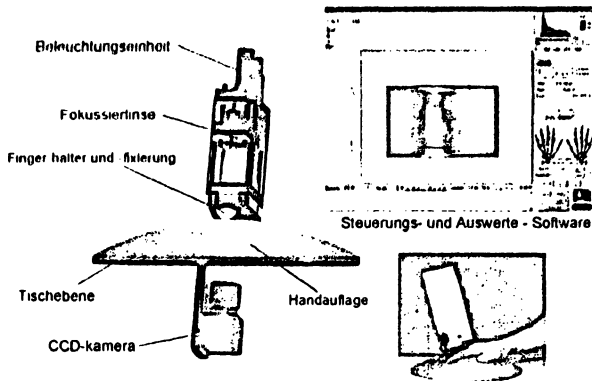


Bild 2. Experimenteller Aufbau zur Messung der Streulichtverteilung von Fingergelenken. Das System besteht aus einer Beleuchtungseinheit (Laserdiodenarray), einem Kamerasystem und einer ergonomisch angepaßten Handauflage mit Fingerhalter.

Gründen quasi-online erfolgen. Die lange Rechenzeit, wie sie zur Berechnung der Ergebnisse in Bild 8 benötigt wird, liegt etwa um den Faktor 10^3 bis 10^4 zu hoch. Bis zur Entwicklung eines zeiteffizient operierenden Algorithmus soll deshalb eine mathematische Näherung vorgeschlagen werden, die eine akzeptable Auswertung gestattet.

Einige systemtheoretische Aspekte

Der Mathematiker Norbert Wiener entwickelte in Boston die Operatorenrechnung als grundlegende Theorie für das Übertragungsverhalten von Systemen [8]. Diese Operatorenrechnung und ihre physikalisch-technische Nutzung wurden von Küpfmüller zur Systemtheorie weiterentwickelt [4]. Heute liegt eine aktuelle Version als sogenannte Linear Signal Transfer Theory vor. Sie gilt in ihrer allgemeinen Form auch für das Übertragungsverhalten linearer optischer Systeme (unter strengen Bedingungen auch näherungsweise für nichtlineare Systeme). Wesentliche Voraussetzung zur Anwendung dieser Theorie ist die Definition eines System-Eingangs und -Ausgangs. Unter Nutzung definierter Testsignale am Systemeingang werden Messungen im Raum- oder Zeitbereich realisiert, um die Systemgleichung aufzustellen.

Bei einem optischen System, wie es das Fingergelenk bei der NIR-Tomografie darstellt, kann am Systemeingang (siehe auch Bild 4 und Bild 5) ein lasergenerierter Lichtpunkt definierter Geometrie, Leuchtdichte und Lichtwellenlänge festgelegt werden. Das Ergebnis seiner „Übertragungs-Verzerrung“ wird dann auf der gegenüberliegenden Fingerseite gemessen (Prinzip: Punktbildverwaschung). Voraussetzung sind Zeit- und Ortsinvarianz sowie näherungsweise Systemlinearität während der Messung. Die Ortsinvarianz der Meßgeometrie (auch für Wiederholungsmessungen) kann prinzipiell mit einer kurzen Röntgenfernsehdurchleuchtung gesichert werden.

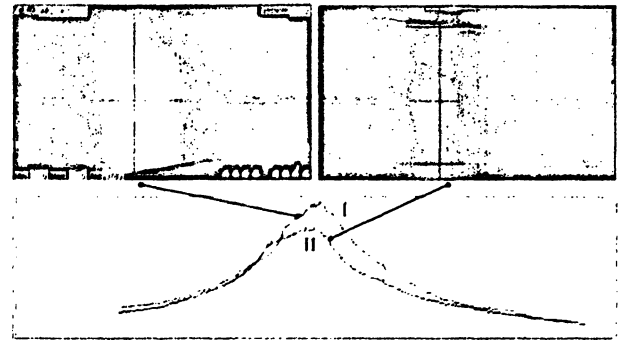


Bild 3. Streulichtverteilung eines gesunden (I) und eines an RA erkrankten (II) Fingergelenkes.

Unter Beachtung von Bild 5 und Einbeziehung der Operatorenrechnung (einschließlich der Laplace-Transformation) nach Wiener gilt dann für den Fall der Punkteinstrahlung und linienförmigen Detektion:

$$\frac{L\{O(x)\}}{L\{I(x)\}} = L\{G(x)\} \tag{1}$$

Dabei sind $I(x)$ und $O(x)$ die Intensitätsverteilungen am System-Eingang, bzw. -Ausgang (vgl. Bild 4 und Bild 5), x die Ortskoordinate und $L\{G(x)\}$ die Transferfunktion.

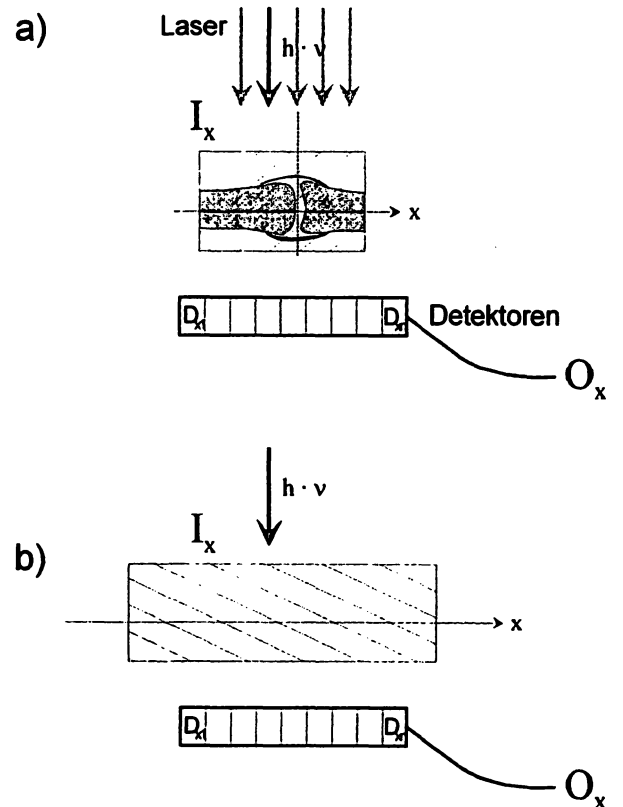


Bild 4. Schematische Darstellung der Meßgeometrie (seriell aktiviertes Laserdiodenarray, Detektoren) an einem Fingergelenk.

Bild 5. Formalisierung des Meßobjektes durch Einführung eines „virtuellen Fingergelenkes“ mit zu Bild 4 adäquaten, aber räumlich homogen verteilten optischen Parametern.

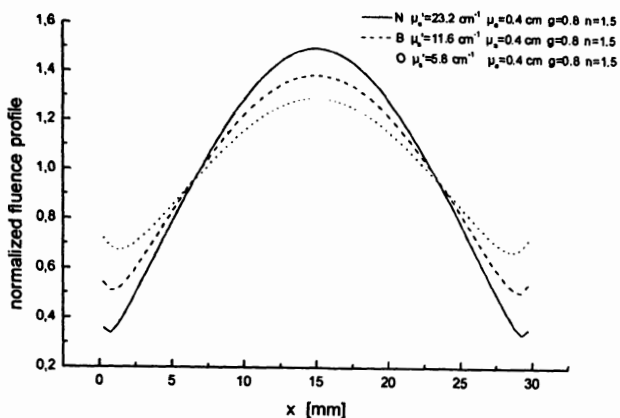


Bild 6. Intensitätsprofile für variable Streuung (a bis e); f) linearer Fit des reduzierten Streukoeffizienten als Funktion des Parameters A der Gaußverteilung.

Nach Wiener und Küpfmüller wird nun der Operator p zur Nutzung in der Laplace-Transformation eingeführt. Zur Vereinfachung der Schreibweise wird die Ortsfrequenz im folgenden bezeichnet durch

$$\Omega = \Omega(x). \tag{2}$$

Unter Berücksichtigung von Gleichung (1) ergibt sich dann:

$$O(p) = G(p) I(p) \text{ mit } p = j\Omega, \tag{3}$$

wobei Ω die Bild-Ortsfrequenz [lp/mm] und $G(p)$ die Übertragungsfunktion repräsentieren, die nachfolgend durch den Vergleich gemessener Intensitätsverteilungen (nach Bild 5) und einer von Arridge [1] vorgeschlagenen Näherung bestimmt werden soll.

Mit einer Finite-Differenzen-Diskrete-Ordinaten-Methode, basierend auf der Transporttheorie, wurden normalisierte Intensitätsprofile für eine unendlich ausgedehnte Platte mit einer Dicke von 3 cm berechnet. Die optischen Parameter wurden dabei variiert. Die berechneten Intensitätsprofile wurden auf den Mittelwert normiert. Beispielgebend werden in Bild 6 die berechneten Intensitätsprofile bei Variation typischer Streuwerte dargestellt.

Es läßt sich zeigen, daß das Profil der transmittierten Photonendichte einer unendlich ausgedehnten Platte für eine Punktquelle proportional einer Gaußverteilung ist [1].

$$\Phi(x) \approx y_0 + \frac{A}{w\sqrt{\pi/2}} \exp\left[-\frac{2x^2}{w^2}\right] \tag{4}$$

$\Phi(x)$ ist die unter Nutzung der Laplace-Transformation und o. g. Operatorenbildung rücktransformierte eines Verzögerungsgliedes erster Ordnung der Systemtheorie [5], dessen formalisierter Ausdruck wie folgt aussieht [5]:

$$F = \frac{1}{1 + pX} \tag{5}$$

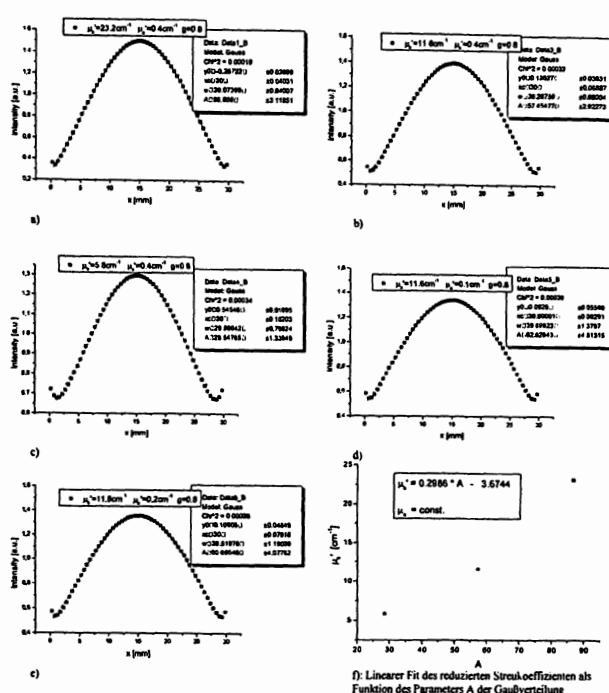


Bild 7. Normalisierte Intensitätsprofile für einen festgelegten Satz von optischen Parametern (a bis e) mit gefitteten Gaußverteilungen zur Bestimmung der Abhängigkeit des reduzierten Streukoeffizienten vom Parameter A der Gaußverteilungen.

Die Größen y_0 , w und A können durch linearen Fit von Gaußverteilungen zu den berechneten Profilen für bekannte optische Parameter bestimmt werden.

Mit Simulationen, basierend auf der Transporttheorie, wurden Intensitätsprofile für eine planparallele Platte errechnet. Eine punktförmige Lichtquelle wurde auf einer Seite positioniert. Auf der gegenüberliegenden Seite wurde das Intensitätsprofil berechnet.

Für einen Satz festgelegter Parameter (siehe Tabelle 3), die im Bereich der optischen Eigenschaften eines gesunden und eines rheumatoiden Zustandes lagen, wurden die normalisierten Intensitätsprofile (zum Mittelwert aller Meßwerte normiert) mit der Transporttheorie berechnet. Anschließend wurden Gaußverteilungen in die Profile gefittet. Diese Profile sind in Bild 7a bis Bild 7e dargestellt. Die Parameter der Gaußverteilungen (y_0 , w , A) wurden den optischen Parametern zugeordnet. Mit einem linearen Fit des reduzierten Streukoeffizienten zum Parameter A der Gaußverteilungen konnte eine lineare Zuordnungsvorschrift $\mu'_s = F(A)$ gefunden werden (siehe Bild 7f). Alle anderen optischen Parameter wurden konstantgehalten.

Ergebnisse

Wie Hielscher und Klose [3] durch Entwicklung und Nutzung der Methode der Finiten Differenzen/Diskreten Ordinaten, die auf der Transporttheorie basiert, gezeigt haben, lassen sich die durch einen Entzündungsprozeß im Gelenk hervorgerufenen Änderungen in Struktur und optischen Eigenschaften vor allem der

Tabelle 3. Zuordnung der Parameter der Gaußverteilung zu den optischen Parametern.

reduzierter Streukoeffizient [1/cm]	Absorptionskoeffizient [1/cm]	y_0	w	A
5,8	0,4	0,5454	29,89	28,54
11,6	0,4	0,1362	36,26	57,45
23,2	0,4	-0,267	39,07	86,85
11,6	0,1	0,092	39,69	62,62
11,6	0,2	0,109	38,519	60,696

Gelenkkapsel und Synovia messen und darstellen. Hierzu wurde der Weg der Photonen von Quelle zu Detektor(en) simuliert, und mit den durch die Simulation bestimmten Intensitätswerten wurden die Streukoeffizienten orts aufgelöst rekonstruiert (siehe auch Bild 8).

Die Zuordnungsvorschrift der Gaußfits der normalisierten Intensitätsprofile zu den optischen Parametern lautet für konstante Absorption $\mu'_s = 2,986 \cdot A - 3,87$. Eine konstante Absorption kann postuliert werden, da sie keinen signifikanten Einfluß auf die normalisierten Intensitätsprofile hat.

Abschließend sei exemplarisch noch einmal auf die gemessenen Intensitätsprofile in Bild 3 zurückgegriffen. Bild 9 zeigt ein Beispiel einer Messung an einem RA-Patienten.

In Bild 9 sind normalisiert Intensitätsprofile eines durchleuchteten Fingergelenkes für den gesunden und den rheumatoiden Zustand dargestellt. Auch hier wurden mit der schon beschriebenen Vorgehensweise des Fit einer Gaußverteilung die reduzierten Streukoeffizienten für beide Zustände berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Diskussion

Die Ergebnisse können natürlich nur als eine beispielgebende Trendaussage gewertet werden, die sich aber in weiteren acht Fällen bestätigt hat. Wenn auch noch keine statistische Aussage möglich ist, so läßt sich doch schon jetzt ein Überlappungsbereich der Aussage

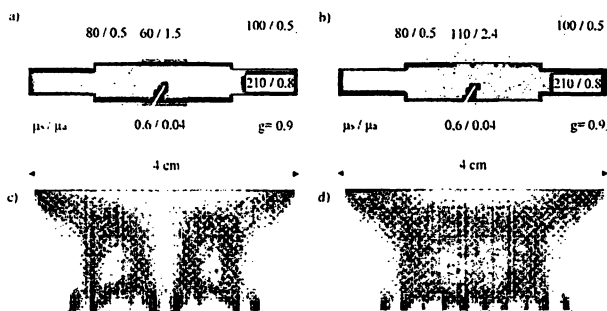


Bild 8. Modellbildung der Verteilung gewebeoptischer Parameter entsprechend Bild 1. Rekonstruktion eines gesunden (a) und eines an RA erkrankten (b) Fingergelenkes. (c) zeigt das Simulationsergebnis eines gesunden, (d) hingegen eines an RA erkrankten Fingergelenkes ($\mu_a = \text{konst.}$, μ'_s variabel, vgl. Tabelle 1). Simulationsbedingungen: Durchleuchtung mit 10 Quellen in serieller Aktivität mit 40 Detektoren bei 4 Iterationen.

Tabelle 4: Zuordnung der Parameter der Gaußverteilungen zu den optischen Parametern für den gesunden und den rheumatoiden Zustand.

Zustand	reduzierter Streukoeffizient [1/cm]	y_0	w	A
rheumatoid	26,82	2,71	626,36	766,4
gesund	10,10	1,77	478	346

krank/gesund von etwa einem Drittel der Fälle absehen. Die Näherung mit einer Gaußverteilung stellt, dies soll noch einmal deutlich betont werden, nur eine Übergangslösung dar, die letztendlich durch eine zeitoptimierte Auswertung von Intensitäten an definierten geometrischen Punkten im Sinne einer orts aufgelösten Rekonstruktion der optischen Parameter im durchstrahlten Bereich ersetzt werden soll. Bis zu diesem Punkt sind allerdings noch weitere Untersuchungen notwendig, die bereits in Angriff genommen wurden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die über die systemtheoretische Näherung gefundene Methode zur Auswertung von Streu-Intensitätsverteilungen an rheumatischen Fingergelenken für eine Übergangszeit am Patienten eingesetzt werden kann, bis ein schnellerer Algorithmus gefunden ist. Statistische Auswertungen werden in der näheren Zukunft durchgeführt. Als temporäre Lösung wird deshalb die Software experimentell genutzt, bis die von Hielscher und Klose entwickelte Methode zur Auswertung – möglicherweise mit einem speziell fabrizierten Computerchip – zeitoptimal arbeitet.

Danksagung

Diese Forschungsarbeit wurde zum Teil vom „National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases“ (NIAMS), das zu den National Institutes of Health in Bethesda, Maryland, USA, gehört, unter der Grant-Nr. R01-AR-46255-01 gefördert.

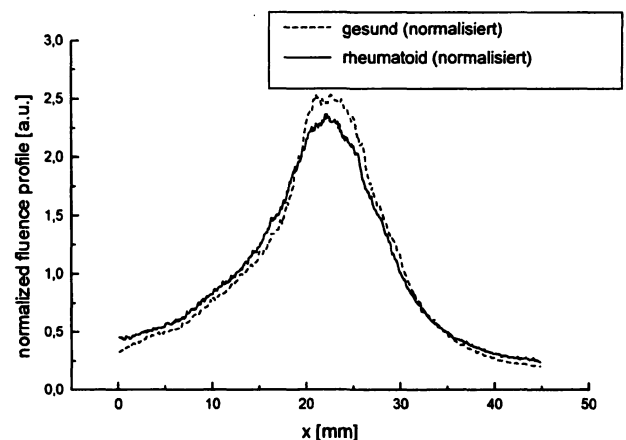


Bild 9. Intensitätsprofile eines rheumatoiden und eines gesunden Fingers.

Literatur:

- [1] Arridge, S. R., et al.: Theoretical basis for determination of optical pathlengths in tissue: temporal and frequency analysis. *Phys. Med. Biol.* 37 (1992) 7, S. 1531-1560.
- [2] Beuthan, J., O. Minet, G. Müller, V. Prapavat: Infrared diaphanoscopy in medicine. In: *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring* (eds. G. Müller, B. Chance, R. Alfano, S. Arridge, J. Beuthan, E. Gratton, M. Kaschke, B. Masters, S. Svanberg, P. Van der Zee). SPIE, IS 11(1993), S. 263-282.
- [3] Klose, A. D., A. H. Hielscher: Iterative reconstruction scheme for optical tomography based on the equation of radiative transfer. *Medical Physics* 26 (1999) 8, 1698-1707.
- [4] Küpfmüller, K.: *Die Systemtheorie der elektrischen Nachrichtenübertragung*. Stuttgart, Hirzel, 1952 (2. Aufl.).
- [5] Philippow, E.: *Taschenbuch Elektrotechnik*, VEB Verlag Technik Berlin (1968), S. 1101-1104
- [6] Prapavat, V.: *Anwendung der experimentellen Systemanalyse zur Informationsgewinnung aus Streulicht im Frühstadium entzündlich-rheumatischer Veränderungen*. Dissertation, Techn. Univ. Berlin (1997).
- [7] Prapavat, V., M. Linnarz, I. Mesecke - von Rheinbaben, A. Care, W. Runge, J. Hopf, J. Beuthan, G. Müller: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur diaphanoskopischen Nutzung von NIR-Streulicht bei cw-Transillumination. *Medizinische Physik* (1994), S. 110-111.
- [8] Wiener, N.: *The Operational Calculus*, *Mathem. Ann. (MIT)* 95 (1926), S. 557-584.

1035

Korrespondenzanschrift:
Institut für Medizinische Physik/Lasermedizin
Universitätsklinikum Benjamin Franklin,
Freie Universität Berlin
Fabeckstr. 60-62
D-14195 Berlin
Telefon +49-30-8449 23 23
Telefax +49-30-8449 23 99
E-Mail: j.beuthan@mtb.de