

Rozšíření projektu ThyroPIX:

System a metody pro zobrazování mikrostruktury plic

Návrh na rozšíření projektu ThyroPIX je reakcí na aktuální vývoj v souvislosti s pandemií nemoci COVID-19 způsobenou novým corona virem SARS-CoV-2. Při této chorobě dochází ke změnám v plicním parenchymu a u pětiny případů to vede k syndromu akutní dechové tísně. Nemoc může vyústit k potřebě umělé plicní ventilace a u 2-3% případů až ke smrti pacienta (data se velmi různí). V 90% případů je možné změny v plicích potvrdit radiologickým nálezem. Standardní radiologická vyšetření však přinášejí rizika a jsou proto indikována jen ve specifických případech.

Znalost průběhu změn v plicní tkáni a dostupnost vhodné zobrazovací metody, která průběh těchto změn bezpečně zachytí, by mohla zpřesnit diagnostiku onemocnění plic, zefektivnit léčbu a předejít vážným komplikacím nebo nevratným změnám. Týká se to nejen COVID-19, ale i ostatních nemocí plic ať už infekčních, chronických či jiných.

Zobrazovací technologii vyvíjenou v rámci projektu ThyroPIX lze uzpůsobit a rozšířit, tak aby mohla poskytovat diagnostické informace o mikrostrukturu měkkých tkáních a jejich změnách. Metoda je obzvláště výhodná pro sledování struktury plic.

Nová rentgenová zobrazovací technologie nabízí ve srovnání se stávajícími technikami tyto výhody:

- Polychromatické zobrazení (dual- nebo multi- energetická radiografie a CT),
- Velmi vysoké rozlišení (alespoň čtyřnásobné proti současnému HRCT),
- Pokročilé radiografické zobrazovací modalita (Fázový kontrast, Speckles, Dark-field, SAXS ...) s velmi nízkou radiační dávkou,
- Robotické polohování: interaktivní zobrazení s kompenzací polohy a pohybů pacienta,
- Možnost 3D skenování v CT režimu.

Každá z těchto vlastností přináší novou dnes nedostupnou kvalitu. Celý zobrazovací systém může být využit pro mnoho dalších typů vyšetření od měkkých tkání až po pohybový aparát.

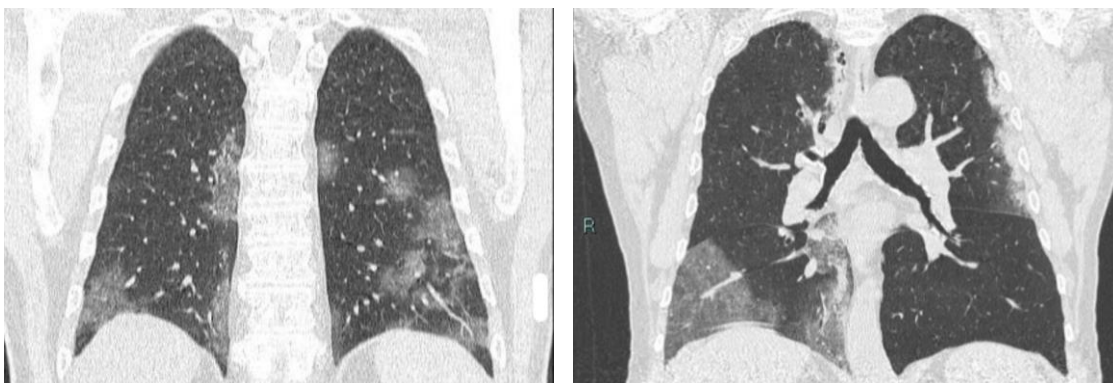
Dosavadní znalosti a současný stav

Současná úroveň poznání je u nemoci COVID-19 prozatím omezená. Existuje nevelký počet vědeckých studií založených na relativně malých souborech dat. Značná část dat pochází z Číny. Dobrým zdrojem informací a odkazů na další práce je denně aktualizovaný souhrnný článek [1].

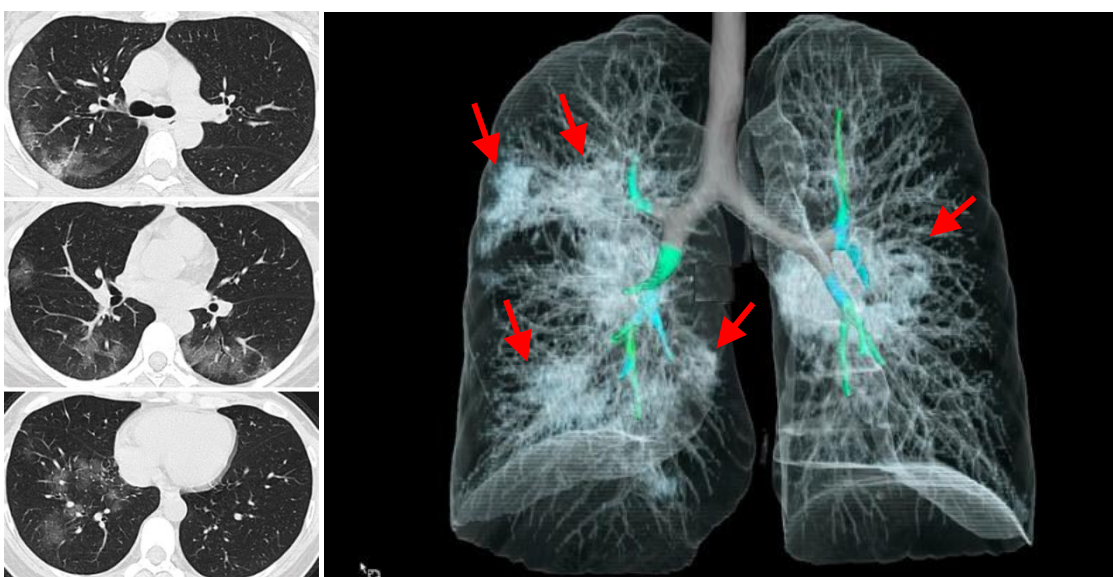
Ukazuje se, že radiografie a obzvláště CT (či HRCT) vyšetření pacientů se symptomy COVID-19 přináší v 80-90% případů nález podobný atypické pneumonii nebo organizující se pneumonii. Naproti tomu až pro 30% COVID-19 pozitivních případů se nezaznamenaly žádné změny na CT hrudníku (asymptomatické nositelé) [1].

CT vyšetření přináší u COVID-19 zejména tyto nálezy (výběr, podrobně viz [3]):

- opacity typu mléčného skla (87%),
- smíšený obraz mléčné sklo/konsolidace (65%),
- rozšíření cév (72%),
- periferní distribuce (88%),
- bilaterální postižení (83%).



Obr. 1. Opacity typu mléčného skla u pacientů COVID-19 [1] (Vlevo: Case courtesy of Dr Bahman Rasuli, Radiopaedia.org, rID: 74576, Vpravo: Case courtesy of Dr Domenico Nicoletti, Radiopaedia.org, rID: 74724)



Obr. 2. CT vyšetření 41 leté pacientky s pozitivním PCR testem na nový coronavirus SARS-CoV-2 [2]. Vlevo: Tři tenké axiální řezy ukazují opacity mléčného skla bez konsolidace. Vpravo: 3D objemové zobrazení s distribucí opacit mléčného skla (šipky).

Uvedené zobrazovací nálezy vykazující vysokou korelaci s nemocí COVID-19 mohou být projevem celé řady jiných onemocnění. Tyto nálezy jsou makroskopickou manifestací různých typů probíhajících změn mikrostruktury tkáně plic, které jsou současnými zobrazovacími metodami nerozlišitelné.

V literatuře [6] se uvádí: „Opacita mléčného skla je zcela nespecifický nález a může být projevem celé plejády patologických stavů od aktivního, potenciálně léčbou ovlivnitelného procesu až po ireversibilní fibrózu. S mléčným sklem se setkáváme u pneumonií (zejména atypických), plicního edému, plicní hemorragie, exogenní alergické alveolitidy, akutní intersticiální pneumonie (AIP), intersticiálních pneumonií (jako jsou obvyklá intersticiální pneumonie – UIP, nespecifická intersticiální pneumonie – NSIP a deskvamativní intersticiální pneumonie – DIP) a při dalších onemocněních. Densita mléčného skla by neměly být zaměněny za změny při mozaikové perfuzi.“

Výše uvedená onemocnění projevující se opacitou mléčného skla se liší na úrovni mikrostruktury plicní tkáně. Tyto rozdíly jsou známé z histologického vyšetření biopsie. Pokud by bylo možné tyto změny a jejich vývoj rozlišit zobrazovacími metodami, bylo by možné zlepšit spolehlivost diagnostiky onemocnění, lépe přizpůsobit léčbu stavu onemocnění a předcházet těžkému průběhu nemoci.

Současné metody počítačové tomografie s vysokým rozlišením HRCT umožňují zobrazit strukturu sekundárních lobulů, ale nemožňují dosáhnout rozlišení na úrovni struktury jednotlivých plicních sklípků (alveol), intersticia a průdušinek. Dosažení takto vysokého rozlišení při dostatečném kontrastu navíc vyžaduje významné zvýšení radiační dávky pro 3D rekonstrukci (zvýšení počtu projekcí i dávky na projekci).

Je důležité mít na paměti, že provádění radiologického vyšetření přináší v situaci pandemie COVID-19 jistá rizika:

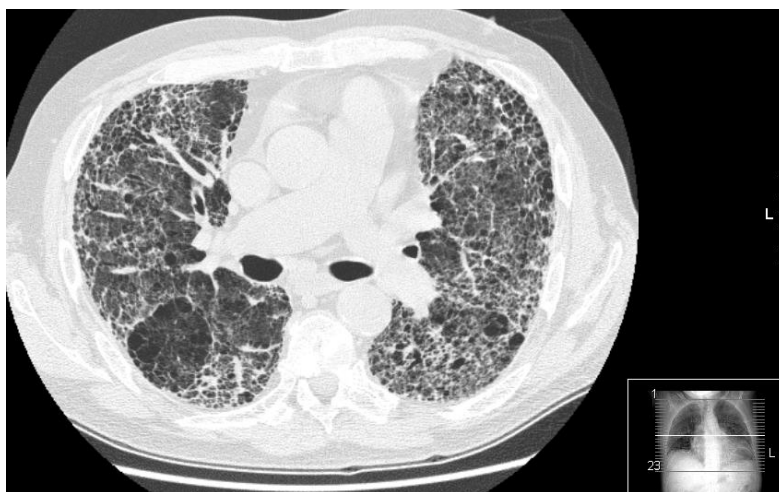
- Blokování zdrojů: Příliš mnoho případů a nedostupnost dostatečného množství CT pracovišť,
- riziko nákazy personálu, nutnost speciálního režimu a sterilizace vybavení,
- riziko plynoucí s radiační zátěží pacienta.

Z těchto důvodů je CT vyšetření pacientů s COVID-19 indikováno jen v některých případech a to zejména při zhoršení respirace. Toto vyšetření není možné používat periodicky pro sledování vývoje nemoci z důvodu značné radiační zátěže. Ze stejných důvodů není možné používat CT vyšetření pro screeningové účely pro včasný záchyt plicních onemocnění alespoň pro rizikové skupiny (klienti v domech seniorů, kontakty COVID-19 pozitivního pacienta, zaměstnanci kritických infrastruktur nebo služeb, diabetici s nadváhou ...).

Hledáme tedy ideálně nové zobrazovací metody, které by poskytly informaci o změnách mikrostruktury, ale netrpěly výše uvedenými nedostatky.

Mikrostruktura plic se kromě infekčních a zánětlivých onemocnění mění i v důsledku různých typů chronických onemocnění jako jsou rozedmy plic, CHOPN, plicní fibrózy, poškození plic expozicí nebezpečným látkám nebo částicím (silikózy, azbestózy) atp. Různé druhy zápalu plic jsou velmi častým důvodem komplikací (a úmrtí) pro starší nebo jinak léčené pacienty (transplantace, onkologie, profesní choroby, HIV ...).

Nalezení neinvazivní metody poskytující málo zatěžující vyšetření mikrostruktury plic by tedy mohlo znamenat průlom v diagnostice těchto onemocnění. Mohlo by to přinést zvýšení efektivity léčby a zmírnění důsledků řady plicních chorob. Dá se očekávat, že podobně pozitivního efektu bude možné dosáhnout i při diagnostice mikrostruktury jiných měkkých tkání např. jater, mozku (Alzheimerova choroba), ledvin.



Obr. 3. Plicní fibróza na HRCT, nejspíš po intersticiální pneumonii (zdroj: WikiSkripta článek „Intersticiální plicní fibróza“). Změna mikrostruktury plic způsobená pneumonií postupně způsobila makroskopickou změnu.

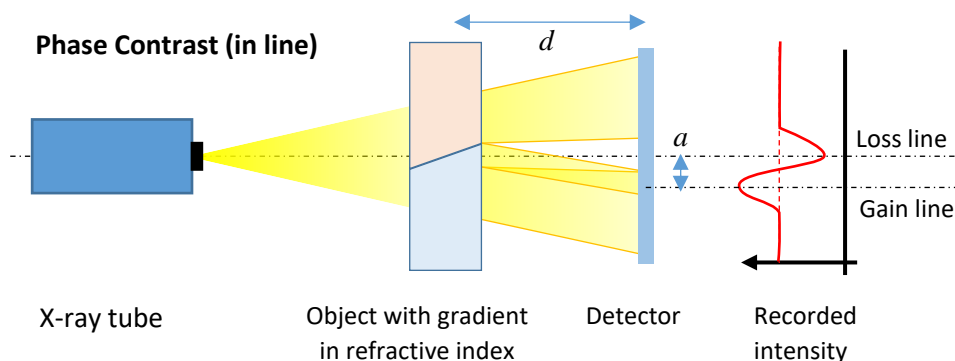
Nová technologie pro zobrazovací mikrostruktury měkké tkáně

Nová technologie spektrálně citlivých polovodičových zobrazovacích detektorů registrujících jednotlivé fotony rentgenového záření s vysokým rozlišením poskytuje jednak vyšší kvalitu obrazových dat s vícekanálovým zobrazením (dual-energy, multi-energy), což lze samo o sobě s výhodou uplatnit ve stávajících radiografických metodách (skiografie, CT, HRCT ...), jednak umožňuje implementovat dříve nedostupné zobrazovací metody. Výhodné je oba postupy kombinovat.

V tomto projektu plánujeme kromě uvedení nové detekční technologie a robotiky do stávajících radiografických technik i ověření nových nízkodávkových rentgenových modalit poskytujících citlivost na mikrostrukturu tkání:

- 1) Zobrazování specifické mikrostruktury měkkých tkání metodou tzv. **Speckle patterns**. Pracovně jsme tuto metodu nazvali X-SPESI „X-ray Speckle Pattern Enhanced Structural Imaging“.
- 2) Zobrazování pomocí struktury rozptylu svazku rentgenového záření WSAXS (Wide/Small Angle X-ray Scattering).
- 3) Zobrazování pomocí fázového kontrastu a temného pole XPCI a XDFI (X-ray Phase Contrast Imaging and X-ray Dark Field Imaging).

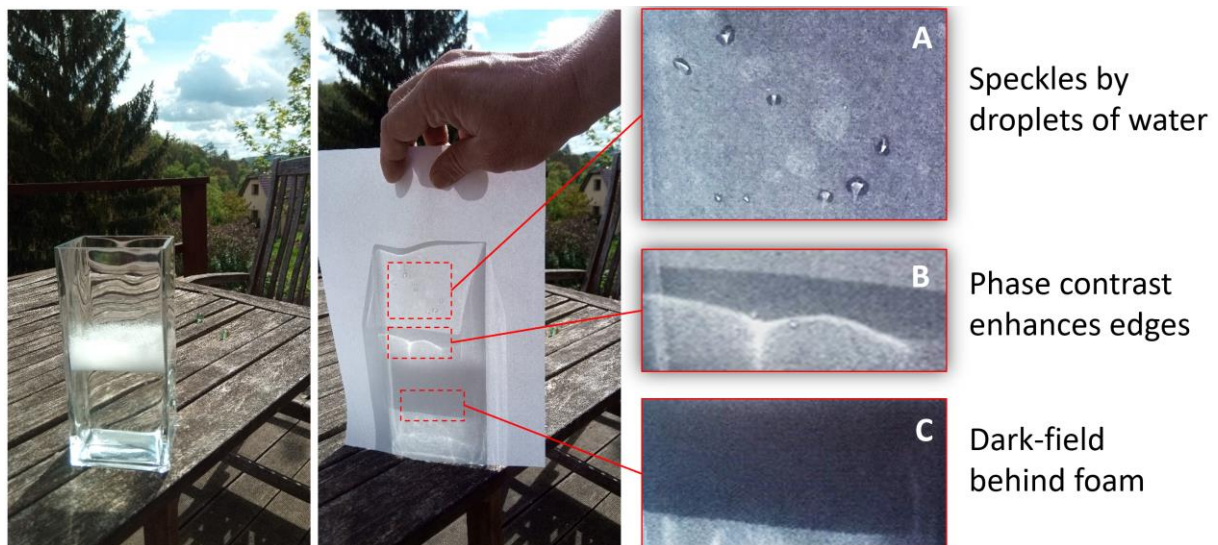
Všechny tyto metody využívají měření změny směru šíření rentgenového záření při průchodu objektem. Tento princip umožňuje využít rentgenového záření o vyšší energii, než využívá tradiční transmisní radiografie. Tradiční metody jsou založeny na pozorování úbytku intenzity záření po průchodu objektem, což se neobejde bez absorpce určité radiační dávky. Nové modality naproti tomu vyžadují, aby rentgenové záření objektem prošlo s velmi malým útlumem a tedy i malou depozicí dávky. Místo množství sledujeme směr šíření záření.



Obr. 4. Zobrazování prostřednictvím sledování změny směru šíření záření v tomto případě pomocí **fázového kontrastu v tzv. in-line geometrii**: Všechno záření zde objektem prošlo, jeho část se však díky ohybu na rozhraní mezi dvěma materiály odchytila od původního směru a dopadla na jiné místo detektoru (místo dopadu se posune o vzdálenost a). V původním směru tak část intenzity chybí a v novém přebývá. Aby byl tento efekt pozorovatelný, musí být vzdálenost a větší než rozlišení detektoru. Vzhledem k tomu, že úhel lomu je u rentgenového záření velmi malý (mikroradiány) je nutné, aby byla vzdálenost d mezi objektem a detektorem dostatečná (při rozlišení detektorů ADVACAM postačuje několik desítek centimetrů).

Příkladem tohoto typu zobrazování ve viditelném světle je pozorování stínu čiré sklenice se sodovkou na slunci. Pozorovaný objekt je průhledný a prakticky všechno světlo prochází skrz. Přestože je sklenice vystavena přímému slunci, zůstává dlouho chladná, tj. nezachycuje radiační dávku. Sklenici i s obsahem vidíme, přestože veškeré světlo prochází skrz. Je to způsobeno různým indexem lomu skla, vody a vzduchu, což způsobuje lom světla. Světlo sice objektem projde, ale změní směr. V původním

směru tedy zaznamenáme úbytek intenzity a v novém směru její nárůst. Ve výsledném obraze jsou pak zvýrazněny oblasti, kde v objektu dochází ke změně indexu lomu a tedy k ohybu procházejícího záření.



Transparent object ... can cast a shadow ... with special meaning.

Obr. 5. Ilustrace optických efektů založených na změně směru šíření světla: Sklenice s vodou, pěnou a několika kapkami vody na skle je průsvitný a téměř žádné světlo neabsorbují. Přesto na stínítku pozorujeme stín. Tento stín je v některých místech dokonce jasnější než původní osvětlení: Kapky vody fungují jako malé spojné čočky a vytvářejí na stínítku v určité vzdálenosti velmi jasné body **A** tzv. „speckles“. Na hranách sklenice dochází k lomu světla, které pak dopadne na stínítko stranou od prosté projekce. Hranu stínu jsou proto obtaženy světlo linkou **B (fázový kontrast)**. Pěna na hladině vody ve sklenici rozptyluje světlo na všechny strany (i dopředu) na stínítku tedy světlo chybí a pozorujeme tmavý stín **C (temné pole)**, přestože každá jednotlivá bublinka pěny je dokonale průhledná.

Ke stejným dějům dochází i při průchodu rentgenového záření měkkou tkání. Jen úhly lomu jsou o tři řády menší. Dále je potřeba si uvědomit, že všechny ohybové a difrakční děje jsou závislé na vlnové délce.

Proto je potřeba, aby zobrazovací detektory umožňující využití nových radiografických metod citlivých na mikrostrukturu tkáně měly tyto vlastnosti:

- Vysokou citlivost pro omezení radiační dávky
- Velmi nízký šum na úrovni detekce jednotlivých fotonů
- Vysoké rozlišení pro zkrácení vzdálenosti mezi objektem a vzorkem
- Energetickou citlivost pro odstranění nežádoucího pozadového signálu, který nese informaci.
- Spektrální citlivost pro metody WSAXS a XPCI a XDFI, která řádově zrychluje sběr dat.
- Dostatečnou velikost citlivé plochy pro zachycení vybrané oblasti plic.

Všechny tyto vlastnosti poskytují pixelové detektory vyvíjené v rámci projektu ThyroPIX. Je tedy výhodné projekt rozšířit o zobrazování mikrostruktury měkkých tkání pokročilými rentgenovými technikami.

Způsoby implementace

Navrhované diagnostické metody poskytují informaci o lokální mikrostruktuře měkké (plicní) tkáně. Pro jejich praktické použití je nutno vytvořit radiografický systém (případně několik variant), umožňující:

- a) **Lokální vyšetření plic** pomocí jedné nebo více nových modalit. Toto vyšetření a jeho lokalizace je indikováno jinými dnes dostupnými metodami (vyšetření plicních funkcí, skiografie, CT, HRCT), jejichž nález není dostatečně specifický pro určení jednoznačné diagnózy. Toto lokální vyšetření je přesně cíleno do specifické oblasti plic a pracuje s velmi nízkou dávkou rtg. záření. Díky tomu jej lze často opakovat a sledovat vývoj onemocnění a léčby. Tento postup lze připodobnit k neinvazivní (a opakované) biopsii: Běžný nespécifický nález identifikuje oblast zájmu, kde dojde k odběru vzorku tkáně, který je následně zkoumán laboratorně. Nově vyvíjené rtg. modality by mohly do jisté míry tento postup nahradit a poskytnout podobný typ informace.
- b) **Celkové vyšetření plic:** Nové modality umožňují získat celkový obraz plic (podobně jako skiografie), umožňují provést i CT scan buď úplný, nebo jen v určité oblasti zájmu. Tento postup se může ukázat jako nepraktický pro jeho rychlost (desítky minut). V některých případech to však může přesto přinést podstatné snížení radiační dávky při zvýšení kontrastu při cílení na specifické mikrostrukturu tkáně (alveoly, cévy, průdušky, intersticiium ...). Tento postup by mohl pro některé případy otevřít možnost screeningových programů pro vybrané typy onemocnění a vybrané rizikové skupiny.
- c) **Interaktivní vyšetření plic s využitím robotického systému:** Jedná se o kombinaci obou výše uvedených postupů v jednom zobrazovacím systému. Robotické navádění přináší značné výhody a to zejména v podstatném zvýšení efektivity i kvality. Lze kompenzovat pohyby pacienta a reagovat na jeho specifická omezení. Velmi zajímavá je také možnost interaktivní volby zobrazované oblasti, zvětšení a úhlu pohledu.

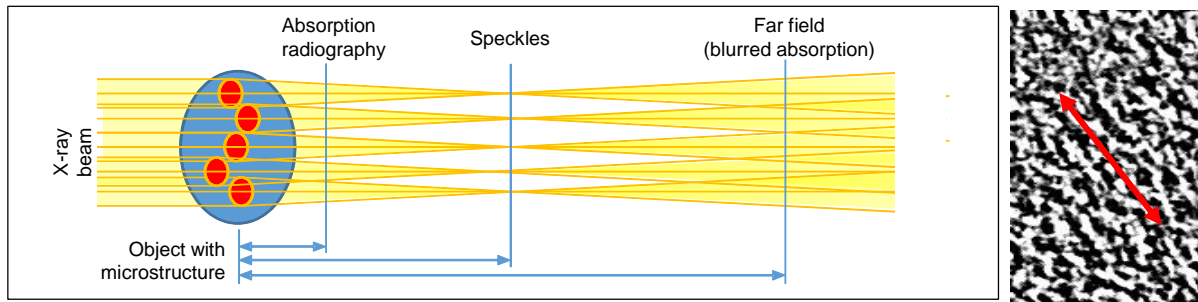
Předběžné testy a ověření nových metod

Jednotlivé modality byly již týmem ADVACAM ve spolupráci s 1.LF UK a dalšími partnery předběžně ověřeny na zjednodušených a zmenšených modelech (laboratorní zvířata). Existuje tedy velmi dobrý předpoklad o jejich aplikovatelnosti pro sledování mikrostruktury plic lidských pacientů. Uvedme zde alespoň hlavní dosavadní výsledky.

Zobrazování mikrostruktury pomocí speckle obrazců (X-SPEI):

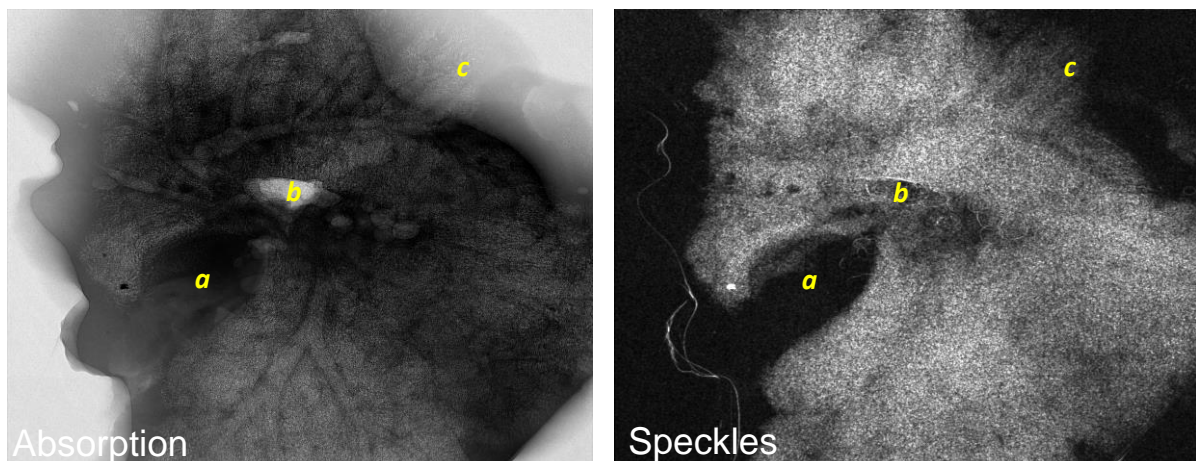
Zjednodušený princip této metody je znázorněn na následujícím obrázku: Objekt je tvořen homogenním prostředím měkké tkáně se zrnitou mikrostrukturou (např. plicních sklípků). Mikrostruktura se liší indexem lomu a dochází na ní tedy k ohybu procházejícího rentgenového záření. V určité vzdálenosti od objektu a pro určitou vlnovou délku záření tedy můžeme pozorovat ostrá maxima a minima intenzity záření neboli „speckles“. Zrna určitého tvaru, rozměrů a složení mohou působit jako spojné čočky a soustředí intenzitu záření do menší plochy. Tímto způsobem vznikají v obrazu oblasti s výrazně vyšší intenzitou obklopeny oblastmi intenzity nižší. Je důležité si uvědomit, že ke vzniku speckles dochází pro různé vlnové délky v různé vzdálenosti. Proto speckles

nepozorujeme při použití polychromatického rentgenového spektra běžné rentgenky v kombinaci s běžným detektorem bez spektrální citlivosti.



Obr. 6. Zobrazování mikrostruktury pomocí speckle obrazců: V jisté vzdálenosti lze pro jistou vlnovou délku pozorovat výrazná maxima a minima intenzity záření. Tato maxima souvisí s přítomností mikrostruktury specifického tvaru a složení. Vpravo je příklad speckle obrazce vyleštěného vzorku hliníku. Hliník má typickou polykrystalickou strukturou (je patrná diagonální orientace vzniklá válcováním).

Tuto metodu jsme pozorovali nejprve na vzorcích prostaty (zrna byla tvořena typickými aglomeracemi buněk) a poté na vzorcích plic laboratorních myši. Zde ukažme dva příklady: radiografii čerstvě extrahovaných myších plic Obr. 7a radiografii hrudníku celé myši.

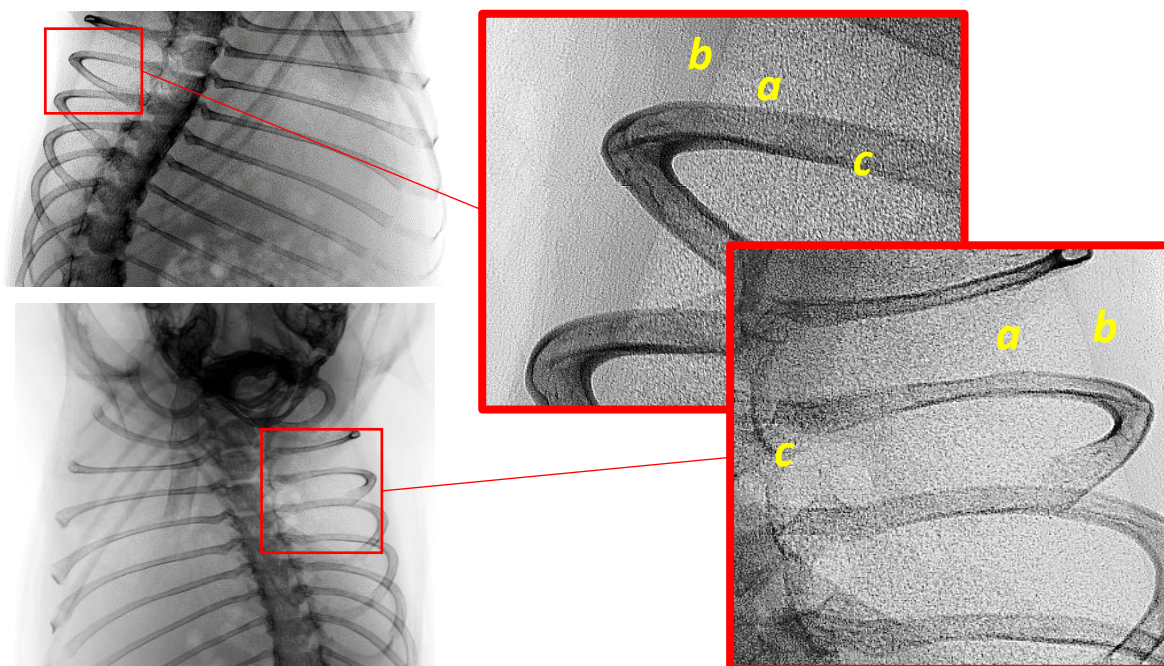


Obr. 7. Extrahované myší plice: **Vlevo** - zobrazení pomocí klasické absorpční radiografie s vysokým rozlišením. Obrázek dobře zachycuje anatomii plic včetně makro objektů, jakými jsou průdušnice, cévy a vazivová tkáň. **Vpravo** je zobrazen stejný objekt, kde je pomocí metody X-SPES1 zachyceno zastoupení plicních sklípků. Další anatomické struktury jsou potlačeny.

Vidíme, že vhodným nastavením spektrální citlivosti detektoru a vzdálenosti mezi detektorem a objektem, lze podstatně zvýraznit kontrast určitého typu mikrostruktury a značně potlačit absorpční kontrast makrostruktur.

Dalšího potlačení absorpčního kontrastu lze dosáhnout odečtením obrazu pořízeného ve stejné geometrii, ale s jinou volbou energetického spektra (takovou, že pro ni ke vzniku speckles nedochází). S detektory typu Medipix3 lze oba obrazy pořídít během stejné expoziční doby neboť jsou vybaveny dvěma (nebo až osmi) energetickými kanály.

Výsledek je mapa zachycující pouze zastoupení vybrané mikrostruktury v různých místech objektu - v našem případě plicních sklípků. Na obrázku Obr. 7 vidíme velmi dobře, že tloušťka objektu není nijak korelována s hustotou sklípků: Oblast označená písmenem **a** vykazuje vysokou absorpci (tloušťku) při absenci alveol, zatímco oblast **b** má nízkou absorpci s vysokým obsahem alveol.



Obr. 8. Radiografie hrudi myši v režimu speckles zvýrazňujícím mikrostrukturu plicních sklípků. Hustota alveol (a) je velmi dobře patrná a ostře ohraničená pleurálním povrchem (b). Alveoly pozorujeme dokonce i skrz strukturu kostí (c) jejichž trabekuly vykazují v tradiční absorpční radiografii významně vyšší kontrast, který zcela překrývá alveoly. Na porovnání kontrastu mezi oblastmi na obou stranách pleurálního povrchu je dobře patrné potlačení vlivu tloušťky objektu.

Výsledek testu:

- 1) Značné zvýraznění kontrastu vybrané mikrostruktury (zde alveoly, pozorováno i pro další typy).
- 2) Značné potlačení absorpčního kontrastu díky vyšší pronikavosti vybraného rtg. spektra, další potlačení je možné odečtením paralelně získaného obrazu bez speckles.
- 3) Speckle obrazce se díky fokusaci objeví již při velmi nízké intenzitě záření tj. při velmi nízké dávce, která by ještě pro vysoký šum nestačila pro vytvoření absorpčního obrazu.

Zobrazování mikrostruktury měkkých tkání se speciálním zřetelem na plicní parenchym pomocí speckles se jeví jako velmi nadějně a bude v rámci projektu intenzivně studováno.

Metoda WSAXS (Wide/Small Angle X-ray Scattering)

Analytická metoda WSAXS využívá rozptylu svazku rentgenového záření při průchodu prostředím s mikrostrukturou. Tato metoda je citlivá na mikroorganizaci prostředí tj. na mikrogranularitu, mikrofibrózu či mikrotxturu na nanometrické až mikrometrické úrovni. Vzhledem k vysoké citlivosti se tato metoda hodí pro analýzu biopolymerů např. polysacharidů a bílkovin.

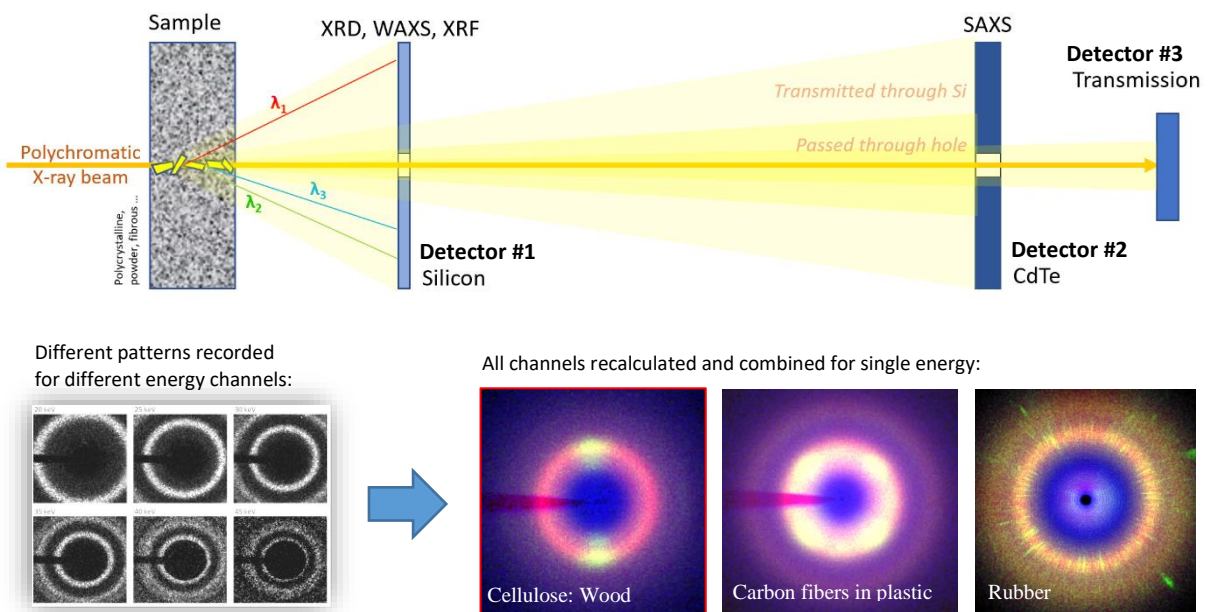
Jedná se o podobný princip, který známe z viditelného světla. Typickým příkladem je rozpoznání přítomnosti kapiček vody a/nebo krystalků ledu v atmosféře, i když je jejich velikost daleko pod naší rozlišovací schopností. Jedná se o kombinaci ohybových, difrakčních a rozptylových efektů, které vytvoří typický obrazec (viz Obr. 9). Protože se jedná o procesy druhého řádu, jsou obvykle překryty primárním světlem pronikajícím atmosférou přímo. K jejich zvýraznění dojde, pokud toto primární světlo zastíníme. Tyto efekty jsou závislé na vlnové délce, proto je pozorujeme zejména za soumraku, kdy je rozsah vlnových délek omezen.



Obr. 9. Ilustrace rozptylových obrazců vznikajících díky přítomnosti mikrostruktury kapiček nebo krystalků vody v atmosféře. Tyto obrazce jsou známé jako halové jevy. Složení a uspořádání mikrostruktury určuje velikost a tvar pozorovaného obrazce. Isotropní mikrostruktura (kapičky) se projevuje středově symetrickými (kruhovými) obrazci (dva obrázky vlevo), vznik pólů indikuje uspořádání či orientaci krystalků (dva obrázky vpravo).

Podobné efekty pozorujeme, při průchodu rentgenového záření hmotou s mikrostrukturou jakou představuje například buněčná struktura měkkých tkání.

ADVACAM pro metodu WSAXS (a XRD) vyvinul specializovaný spektrálně citlivý detektor v rámci úspěšného projektu s názvem PhaseMapper3D podpořeného evropským programem Eurostars2. Tato technologie se v současnosti v ADVACAMu rychle rozvíjí a upravuje pro různé aplikace. Princip je i s několika příklady znázorněn na následujícím obrázku:



Obr. 10. Princip transmisní diagnostické metody SAXS (a také XRD): Tenký svazek rentgenového záření prochází objektem, kde je rozptýlen a na detektoru (nebo několika) vytvoří typický obrazec. Je výhodné, když je detektor opatřen otvorem, aby mohl primární svazek projít skrz bez interakce. Případný rozptyl záření v detektoru by jinak překryl rozptylový obrázek vzorku. Primární svazek projde otvorem v prvním detektoru a pokračuje k další detekční vrstvě, až skončí v posledním absorpčním detektoru. Každá vlnová délka (či energetický kanál) tvoří obrazec lišící se především velikostí (viz příklad vlevo dole). Tyto obrazce lze přeškálováním sjednotit a sečíst. Získáme tím obrazec jediný s řádově vylepšeným poměrem signálu k šumu.

Metody WSAXS trpí nevýhodou pramenící z nutnosti použití monochromatického záření. Vytvoření tenkého monochromatického rentgenového svazku použitelné intenzity naráží na technické obtíže. Inovace ADVACAMu spočívá v tom, že jako zdroj rentgenového záření lze použít standardní rentgenku s polychromatickým světlem v kombinaci se spektrálně citlivým detektorem. Detektor tedy zaznamená najednou celou sérii obrázků: pro každou energii jeden. Tyto obrázky jsou poté přepočteny (škálování) na jednu společnou energii a složeny do jednoho výsledného obrázku. Tímto

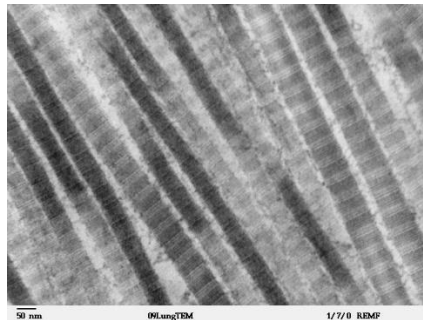
způsobem dojde k podstatnému zvýšení množství signálu – nesledujeme totiž jen jeden energetický kanál s tím, že všechny ostatní jsou odstraněny filtrem, ale vyžíváme signál ze všech energií.

Tímto postupem dochází k:

- zjednodušení celé aparatury neboť systém již nemusí být vybaven monochromátorem a lze tedy využít běžnou rentgenku s kolimátorem,
- zrychlení měření až o dva řády.

Vzhledem k tomu, že při řadě plicních onemocnění se mění vlastnosti vazivových tkání intersticia očekáváme, že výše uvedená metoda může být prostředkem pro monitorování těchto dějů.

Mikrostruktura vazivových tkání má totiž typický rozměr, tvar i orientaci (viz Obr. 11)



Obr. 11. TEM snímek nanostruktury kolagenových vláken na řezu plicní tkání savců.

Pro implementaci techniky WSAXS do systému pro diagnostiku plic lidských pacientů je nutno vyřešit několik technických výzev:

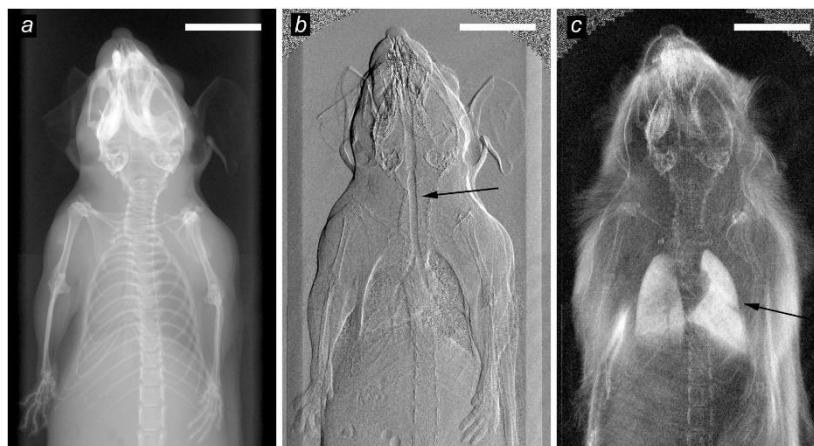
- Tloušťka objektu** (hrudník pacienta): Vzhledem k tomu, že rozptylové efekty vznikají podél celé dráhy rentgenového paprsku procházejícího vzorkem, budou obrazce pocházející z různých hloubek složeny v jediný. Vliv této komplikace na citlivost metody budeme vyhodnocovat a případně kompenzovat (např. provedením několika akvizic po změně geometrie, přidáním mřížek, jejichž vzdáleností lze volit zobrazovanou hloubku atp.)
- Přesné polohování** zdroje a detektoru: Zde s výhodou využijeme flexibilitu a přesnost robotického systému. Díky přesnému navádění bude v případě potřeby možné vyhnout se kostem hrudního koše.
- Velikost snímané plochy**: Metoda využívá tenkého rentgenového svazku a poskytuje tedy data v místě, kde svazek prochází vzorkem. Její použití na větší plochu vyžaduje skenování a/nebo využití několika/mnoha paralelních svazků. V projektu plánujeme využít oba principy. Při použití velkého množství mikrosvazků přechází tato metoda v metodu temného pole (viz níže).
- Rychlost**: Ačkoliv je v principu možné provést celkové zobrazení plic včetně CT, předpokládáme, že pro značnou časovou náročnost (desítky minut až hodiny) budeme volit lokální vyšetření v oblastech indikovaných jinými metodami (výše). Tímto způsobem bude doba vyšetření zkrácena na desítky sekund nebo maximálně jednotky minut.

Zobrazování technikou temného pole (Dark-Field Imaging)

Tato technika je podobná technice fázového kontrastu (viz Obr. 4) a bývají implementovány v laboratorních radiografických systémech společně. Každému pixelu obrazu je přiřazen signál, který odpovídá množství záření rozptýleného v objektu, které by jinak do tohoto pixelu dopadlo. Záření prošlé přímo je odcloněno. Jedná se v podstatě o velmi zjednodušenou metodu WSAXS popsanou výše. Metoda temného pole DFI (Dark-Field Imaging) postihuje schopnost vzorku rozptylovat (měnit směr) procházející záření. Materiály se zrnitou mikrostrukturou jsou proto zobrazeny s vysokým kontrastem.

Vrátíme-li se k našemu příkladu sklenice se sodovkou bude technice temného pole odpovídat případ kdy je na hladině pěna. Každá jednotlivá bublinka pěny je průhledná a jen málo ovlivňuje směr šíření světla. Velké množství bublinek však způsobí úplný rozptyl světla mnohonásobnými ohyby a odrazy. Stín za pěnou tedy bude tmavý, jako kdyby bylo záření absorbováno. V praxi je nutno očekávat, že na rozdíl od příkladu s pěnou dojde jen k částečnému rozptylu a velká část záření objektem projde. Tuto část záření, která se šíří přímo je třeba potlačit.

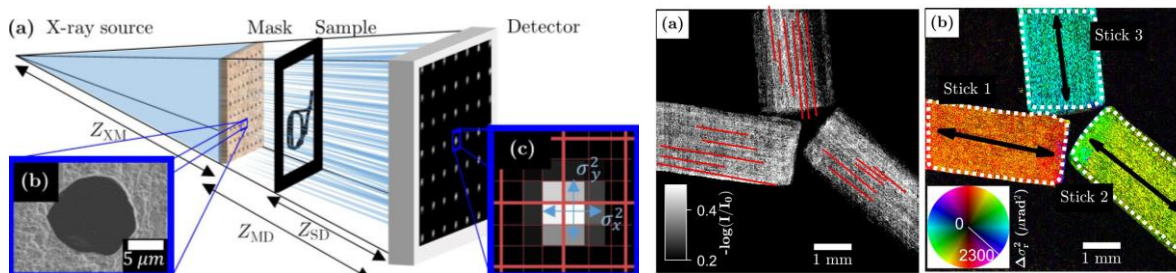
K pořízení obrázků touto technikou se standardně využívá systému alespoň dvou mřížek. Mřížky jsou ve výchozí poloze umístěny tak, že se jejich otvory překrývají – vznikne obraz tvořený zářením, které prošlo objektem beze změny směru. Tento obraz zachycuje absorpci. V cílové poloze jsou mřížky umístěny tak, že se vzájemně blokují. Takto projde pouze záření, které se odchýlilo od původního směru. V praxi se tvoří sekvence obrazů při postupném posouvání jedné z mřížek (takzvané mikrokrokování – microstepping) [7], přitom dochází ke změně citlivosti systému na úhel šíření záření. Z takto získaných dat lze vytvořit trojici obrazů: Absorpční, fázový kontrast a temné pole.



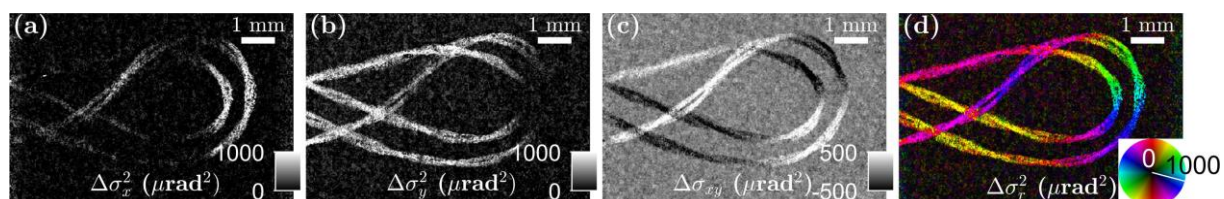
Obr. 12. První in-vivo rentgenové multimodální obrázky myši [7]: Vlevo – konvenční radiografie založená na útlumu, Uprostřed – radiografie s fázovým kontrastem a Vpravo – radiografie technikou temného pole. Všechny tři obrázky byly pořízeny v průběhu stejného skenu technikou fázového mikrokrokování.

Na příkladu radiografie myši na Obr. 12 je patrné, že kontrast při radiografii plic je největší při použití techniky temného pole, což ji činí atraktivní pro účely tohoto projektu. Stejně jako u obou předchozích metod je technika temného pole citlivá na mikrostrukturu materiálu. Proto je na obrázku vpravo kostra prakticky neviditelná.

Jak bylo ukázáno v několika publikacích týmu ADVACAM (např. [8] nebo [9]) lze díky unikátním vlastnostem zobrazovacích pixelových detektorů Timepix3 proces snímání výrazně zjednodušit a zrychlit. Lze použít jedinou mřížku a není již nutné provádět mikrokrokování s vícenásobnou expozicí. Obrázek je možné pořídit najednou, čímž dochází k podstatnému snížení radiační dávky.



Obr. 13. Zobrazování technikou temného pole pomocí detektoru Timepix3 s jedinou mřížkou [8] bez nutnosti mikrokování (vlevo) s možností snímání směrové orientace mikrostruktury vzorku. Na obrázcích vpravo jsou zobrazeny dřevěné konce tří serek: Uprostřed je standardní obrázek temného pole a vpravo je obrázek, u kterého barva zachycuje převládající orientaci mikrostruktury (směr vláken celulózy).



Obr. 14. Smyčka kevlarového provazu [8]: Použití technologie Timepix3 umožňuje získat obraz temného pole včetně informace o orientaci mikrostruktury (směr vláken). Jednotlivá vlákna jsou přitom nerozlišitelná.

Zobrazování technikou temného pole je velmi perspektivní a v navrhovaném projektu si od ní slibujeme spolu s X-SPESI největší diagnostický přínos.

Postup implementace

V rozšíření projektu plánujeme vybudovat dva prototypy plně vybavené všem výše uvedenými zobrazovacími metodami včetně tradiční absorpční radiografie. Tyto systémy se budou lišit velikostí snímaných objektů:

- Malý laboratorní systém pro preklinické studie:
- Robotický systém pro klinické testy

Preklinický systém pro malá zvířata

Prvotní radiografický systém pro preklinické testy bude vytvořen rozšířením existujícího radiografického systému ADVACAM a jeho uzpůsobením pro zobrazování živých myší. Systém bude doplněn o:

- polohovatelné lůžko pro testované zvíře (myš, potkan),
- spektroskopický detektor AdvaPIX Quad pro metodu WSAX
- mřížky pro metodu temného pole XDFI s jemným polohováním

Tyto změny budou provedeny rychle na začátku projektu tak, aby mohly být co nejdříve zahájeny proof-of-concept testy na vzorcích myší s uměle indukovanými změnami ve struktuře plicního parenchymu.

Po ověření funkčnosti a nalezení výhodných provozních parametrů bude přikročeno ke konstrukci reálného prototypu zařízení.

V průběhu celého řešení projektu bude prototypový systém testován pro zobrazení struktury různých typů měkký tkání.

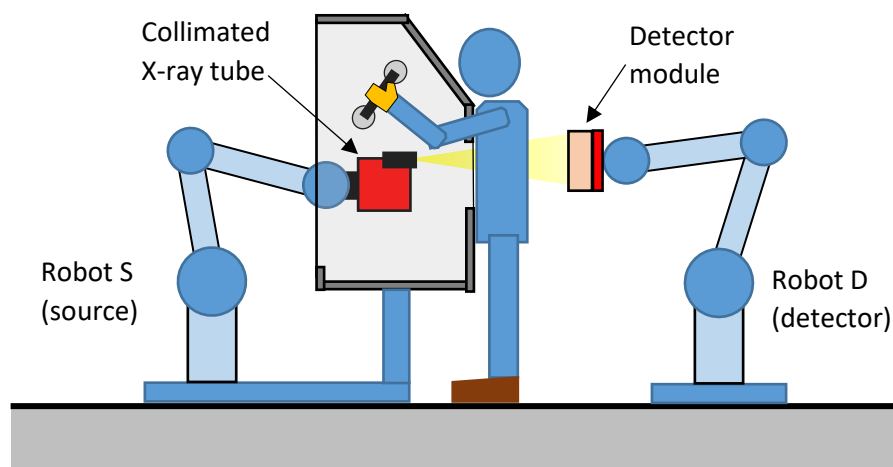
Klinický robotický systém

Systém pro klinické testy vytvoří RADALYTICA s maximálním využitím existujícího vybavení. Systém bude umožňovat nejprve testy na větších modelových zvířatech (prasatech) a poté i s lidskými pacienty na pracovištích partnerů (KPCL a FN Motol).

Tento systém bude vybaven dvojicí robotických ramen nesoucích moduly zdroje rentgenového záření a zobrazovacího detektoru. Součástí modulu zdroje bude i kolimační systém a součástí kamery budou případné mřížky pro jednotlivé zobrazovací modalitty.

Budou použity kolaborativní roboty se zabudovaným systémem zabraňujícím kolizi robota s pacientem a bezpečnostním systémem, který robota vypne v případě kontaktu ze strany pacienta.

Měření budou probíhat ve stíněné místnosti. Prostor robota nesoucího modul kolimovaného zdroje rentgenového záření bude chráněn stínícím boxem s průhledným plastovým okénkem v prostoru hrudi pacienta. Tento box bude současně sloužit k fixaci polohy pacienta. Pacient se o něj opře hrudí a rukama se přidrží madel. Zdrojový robot bude vybaven kamerou, která pomůže radiologovi správné zacílení systému do výchozí polohy vůči hrudnímu koši pacienta.



Obr. 15. Jednoduché řešení testovacího robotického systému pro pokročilou radiografii plic: Dvojice kolaborativních robotů nese kolimovaný rentgenový zdroj na jedné straně a detektorový modul s případnou optikou (mřížky) na druhé straně. Pacient se opírá o stínící box a pro stabilnější polohu se přidržuje madel.

Software umožní prolnutí viditelného obrazu hrudi pacienta s aktuálním rentgenovým obrazem a případně dalšími dostupnými obrazy získanými z předchozích vyšetření nebo vyšetření jinými metodami (skiografie, CT ...).

Radiolog a lékař budou ovládat systém z vedlejší místnosti pomocí 3D myši nebo 3D brýlí. Tento interaktivní způsob řízení je velmi přirozený neboť simuluje proces, jakým lidé od dětství vnímají a zkoumají prostředí a objekty v něm – vazba ruka-oko je velmi silná. Dosavadní zkušenosti ukazují, že tento způsob poskytuje pozorovateli často lepší a hlavně ucelenější vjem než prohlížení plných CT rekonstrukcí. Vzhledem k omezenému zornému poli, velmi nízké radiační dávce na snímek a malé snímkové rychlosti v řádu jednotek snímků ze sekundu bude celková radiační dávka velmi nízká

(menší než při celkové skiografii plic) i při interaktivním prohlížení trvajícím několik minut. Skutečná radiační dávka bude po celou dobu zaznamenávána.

Průběh snímání bude tedy:

- a) **Interaktivní:** Radiolog a lékař budou měnit zorné pole, úhel a modalitu tak aby nejlépe porozuměli tomu co vidí. Je to podobné procesu prohlížení neznámého objektu, který držíme v ruce. Celý proces bude zaznamenán ve formě videa.
- b) **Automatický:** Radiolog pouze zacílí do jedné nebo několika předem vybraných oblastí a spustí automatický sken. Tento způsob se uplatní při preventivních prohlídkách nebo při opakovaných vyšetřeních pro sledování procesu léčby onemocnění.

Umístění robotů lze uzpůsobit i pro jiné polohy pacienta např. pro polohy v leže které mohou být výhodné pro pacienty v těžkém stavu. Specifická konfigurace systému bude použita pro testy na prasatech. Výhodnost jednotlivých konfigurací bude v rámci projektu vyhodnocena.

Po ověření funkcí systému, zjištění provozních a procesních omezení pro různé typy pacientů bude překročeno ke stavbě prototypu, který bude dále testován na všech klinických pracovištích partnerů.

Řídícího a rekonstrukční software

Řídící software obou systémů se bude výrazně lišit. Rekonstrukční a vizualizační část budou podobné a budou sdíleny oběma prototypy. Zvláštní pozornost bude věnována tvorbě ovládacího rozhraní a on-line displeje, který umožní radiologovi a lékaři dobře porozumět vlastnostem pozorované oblasti plic a porovnat tento aktuální obraz s obrazem získaným dříve nebo s obrazy pocházející s jiných metod.

Tvorba software bude probíhat po celou dobu projektu a bude reagovat na aktuální úroveň poznání a požadavky plynoucí s preklinických a klinických testů.

Preklinické testy

Klinické testy

Literatura:

- [1] M.A.Assar and Daniel J Bell et al. "COVID-19" on-line at Radiopaedia
<https://radiopaedia.org/articles/covid-19-3>
- [2] Peng Liu, MM, Xian-zheng Tan, MD, 2019 "Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia",
Radiology 2020; 295:19, <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200257>, ©RSNA
- [3] J. Ferda, H. Mírka, J. Baxa, J. Beneš, M. Matějovič „Urgentní výpočetní tomografie při podezření
na onemocnění COVID-19“, Ces Radiol 2020; 74(1): 577–583. dostupný on-line
http://www.crs.cz/media/File/pdf/02-DOPORUCENYPOSTUP_Radio1-20_korigovany.pdf
- [4] Zdeněk Chudáček, "HRCT plic – technika vyšetření, CT anatomie, základní typy patologických
nálezů", Med. Pro Praxi 2010; 7(6 a 7): 299–302, dostupný on-line
<https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2010/06/14.pdf>
- [5] R. Smithuis, O. van Delden and C. Schaefer-Prokop, "Lung - HRCT Basic Interpretation", Radiology
Assistant, 2006-12-24, <https://radiologyassistant.nl/chest/lung-hrct-basic-interpretation>
- [6] J. Brožík "HRCT vyšetření u plicních onemocnění a možné zdroje omylů" Medical Tribune,
22/2011, 11.10.2011 15:02, <https://www.tribune.cz/clanek/24330-hrct-vysetreni-u-plicnich-onemocneni-a-mozne-zdroje-omylu>.
- [7] Bech, M., Tapfer, A., Velroyen, A. et al. "In-vivo dark-field and phase-contrast x-ray
imaging". *Sci Rep* **3**, 3209 (2013). <https://doi.org/10.1038/srep03209>,
<https://www.nature.com/articles/srep03209>
- [8] E. S. Dreier, C. Silvestre, J. Kehres, D. Turecek, M. Khalil, J. H. Hemmingsen, O. Hansen, J. Jakubek,
R. Feidenhans'l, U. L. Olsen: "Single-shot, omni-directional x-ray scattering imaging with a
laboratory source and single-photon localization", *Optics Letters*, Vol. 45, Issue 4, pp. 1021-1024
(2020), <https://www.osapublishing.org/ol/abstract.cfm?uri=ol-45-4-1021>
- [9] F. Krejci, J. Jakubek, M. Kroupa, "Single grating method for low dose 1-D and 2-D phase contrast
X-ray imaging", January 2011, *Journal of Instrumentation* 6(01):C01073, DOI: 10.1088/1748-
0221/6/01/C01073, <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-0221/6/01/C01073>