

dr Ireneusz Grulkowski
Instytut Fizyki
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Grudziądzka 5
87-100 Toruń

Załącznik nr 2 do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

Autoreferat (w języku polskim)

I. Imię i Nazwisko:

Ireneusz Paweł Grulkowski

II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

- 2007 **stopień doktora nauk fizycznych w zakresie fizyki, w dziedzinie fizyki;** Wydział Matematyki, Fizyki i Informatyki; Uniwersytet Gdański; Gdańsk, promotor: prof. dr hab. Piotr Kwiek
Tytuł pracy doktorskiej: *Dyfrakcja światła na cylindrycznych falach ultradźwiękowych* (praca obroniona z wyróżnieniem).
- 2005 **tytuł magistra biotechnologii;** Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Akademii Medycznej w Gdańsku; Gdańsk, promotor: dr Agnieszka Kowalska
Tytuł pracy magisterskiej: *Produkcja protoporfiryny IX w komórkach HeLa inkubowanych z kwasem 5-aminolewulinowym i jego estrami.*
- 2003 **tytuł magistra fizyki, spec. fizyka biomedyczna;** Wydział Matematyki i Fizyki; Uniwersytet Gdański; Gdańsk, promotor: prof. dr hab. Piotr Kwiek
Tytuł pracy magisterskiej: *Soczewka akustooptyczna jako skaner w optycznej tomografii koherencyjnej (OCT).*

III. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych:

- 2008-obecnie Instytut Fizyki; Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu (adiunkt naukowy)
- 2010-2012 Research Laboratory of Electronics; Massachusetts Institute of Technology (Visiting Scientist)
- 2008-2010 Instytut Fizyki Doświadczalnej; Uniwersytet Gdański (adiunkt)

IV. Zebranie dorobku naukowego habilitanta przed i po uzyskaniu stopnia doktora (publikacje i prezentacje):

Dorobek naukowy	Przed uzyskaniem stopnia doktora	Po uzyskaniu stopnia doktora	Razem
Publikacje naukowe, w tym:	13	47	60
- Rozdziały w książkach	0	4	4
- Publikacje recenzowane w czasopismach znajdujących się w bazie JRC (posiadające IF)	5	26	31
- Publikacje recenzowane w czasopismach innych niż znajdujących się w bazie JRC (bez IF)	2	1	3
- Publikacje w materiałach konferencyjnych oraz publikacje inne (nierecenzowane)	6	16	22
Prezentacje wyników badań, w tym:	9	79	88
- Wykłady zaproszone na konferencjach	2	6	8
- Prezentacje ustne na konferencjach	7	45	52
- Prezentacje plakatowe na konferencjach	0	23	23
- Referaty zaproszone w innych ośrodkach naukowych	0	5	5

V. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

(a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Jako osiągnięcie naukowe, wynikające z ustawy, wskazuję monotematyczny cykl publikacji dotyczących ilościowego obrazowania oka ludzkiego oraz elementów optycznych na podstawie danych tomografii optycznej OCT, zatytułowany:

Interferometryczne obrazowanie w zakresie podczerwieni – kompleksowa biometria oka oraz mikroprofilometria

(b) autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy:

W skład osiągnięcia wchodzi następujące publikacje (numeracja jak w Załączniku 4, opis udziału habilitanta w Załączniku 4):

[I.B.1] I. Grulkowski, M. Góra, M. Szkulmowski, D. Szlag, S. Marcos, A. Kowalczyk, M. Wojtkowski, Comprehensive anterior segment imaging using Spectral OCT system with high-speed CMOS camera, *Opt. Express* **17** (2009), 4842-4858.

Impact factor: 3.278, liczba cytowań: 99, szacowany udział: 50%.

[I.B.2] I. Grulkowski, I. Gorczyńska, M. Szkulmowski, D. Szlag, A. Szkulmowska, R. A. Leitgeb, A. Kowalczyk, M. Wojtkowski, Scanning protocols dedicated to smart velocity ranging in Spectral OCT, *Opt. Express* **17** (2009), 23736-23754.

Impact factor: 3.278, liczba cytowań: 64, szacowany udział: 50%.

[I.B.3] I. Grulkowski, J. J. Liu, B. Potsaid, V. Jayaraman, Ch. D. Lu, J. Jiang, A. E. Cable, J. S. Duker, J. G. Fujimoto, Retinal, anterior segment and full eye imaging using ultrahigh speed swept source OCT with vertical-cavity surface emitting lasers, *Biomed. Opt. Express* **3** (2012), 2733-2751.

Impact factor: 3.176, liczba cytowań: 98, szacowany udział: 40%.

[I.B.4] I. Grulkowski, J. J. Liu, J. Y. Zhang, B. Potsaid, V. Jayaraman, A. E. Cable, J. S. Duker, J. G. Fujimoto, Reproducibility and repeatability of novel optical ocular biometry using long-range swept source OCT imaging with VCSEL technology, *Ophthalmology* **120** (2013), 2184-2190.

Impact factor: 6.17, liczba cytowań: 11, szacowany udział: 50%.

[I.B.5] I. Grulkowski, J. J. Liu, B. Potsaid, V. Jayaraman, J. Jiang, A. E. Cable, J. G. Fujimoto, High precision, high accuracy ultralong range swept source OCT using VCSEL light source, *Opt. Lett.* **38** (2013), 673-675.

Impact factor: 3.179, liczba cytowań: 42, szacowany udział: 40%.

[I.B.6] K. Karnowski, I. Grulkowski, N. Mohan, I. Cox, M. Wojtkowski, Quantitative optical inspection of contact lenses immersed in wet cell using swept source OCT, *Opt. Lett.* **39** (2014), 4727-4730.

Impact factor: 3.292, liczba cytowań: 3, szacowany udział: 30%.

(c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Interferometryczne obrazowanie w zakresie podczerwieni – kompleksowa biometria oka oraz mikroprofilometria

V.1. Wprowadzenie i motywacja

Metody pomiarowe wykorzystujące interferometrię optyczną w zakresie podczerwieni są szeroko wykorzystywane w wielu dziedzinach nauki i techniki. Pierwszy przykład stanowi spektroskopia fourierowska (ang. Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR), którą rutynowo przeprowadza się w trakcie analizy chemicznej substancji [1]. W astronomii wykorzystującej promieniowanie podczerwone szereg teleskopów działających wspólnie na zasadzie interferometru umożliwiają obserwacje nieba o wyższej zdolności rozdzielczej [2]. Dodatkowo, wiele technik analizy opartych na teledetekcji (ang. remote sensing) działa na zasadzie interferometrii [3]. Inną niezwykle dynamicznie rozwijającą się dziedziną nauki umożliwiającą wgląd w głąb struktury i funkcjonowania obiektów biologicznych jest obrazowanie biomedyczne oparte na interferometrii z użyciem źródeł światła o niskiej spójności.

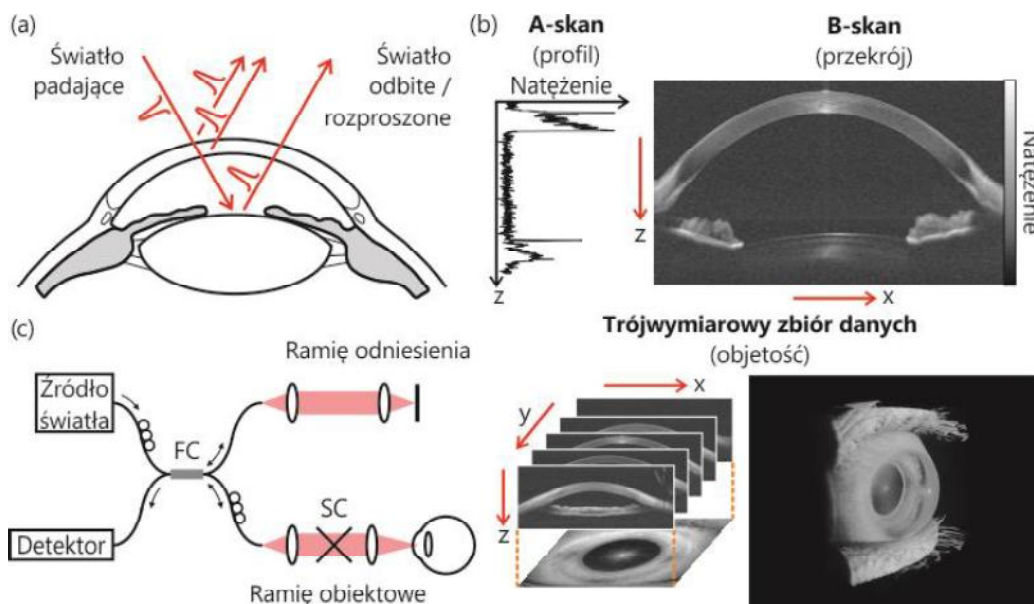
Oko ludzkie to złożony i dynamiczny układ optyczny, umożliwiający percepcję wzrokową, czyli przetwarzanie sygnałów optycznych w sygnały elektryczne, które następnie są interpretowane przez mózg. Anatomicznie przedni odcinek oka rozciąga się od rogówki do tylnej części soczewki. Struktury te posiadają zróżnicowane własności optyczne. W związku z tym można stwierdzić, że z fizycznego (optycznego) punktu widzenia przedni odcinek oka zbudowany jest z elementów różniących się pod względem własności refrakcyjnych, tworząc tym samym złożony układ optyczny.

Badanie przedniego odcinka oka ludzkiego stanowi element standardowego badania okulistycznego. W szczególności, procedury obrazowania przedniego odcinka oka są przeprowadzane rutynowo podczas diagnostyki i monitorowania progresji chorób takich jak jaskra czy zaćma. Badania pokazują, iż w przypadku wielu jednostek chorobowych związanych z narządem wzroku metody obrazowania pozwalają na określenie specyficznych istotnych klinicznych różnic morfologicznych i fizjologicznych. Co więcej, wizualizacja oraz opis ilościowy przedniego odcinka oka pozwalają na uzyskanie informacji na temat kształtu i refrakcyjnych własności oka, dzięki czemu możliwa jest korekcja wad wzroku (np. dopasowanie odpowiednich okularów lub soczewek), a także chirurgiczna korekcja refrakcji.

W praktyce klinicznej obrazę przedniego odcinka oka ludzkiego otrzymuje się standardowo za pomocą biomikroskopu szczelinowego. Jednakże, w ostatnich latach obserwuje się bujny rozwój metod obrazowania oka, które stanowią dopełnienie standardowych procedur. Wśród nich zaliczyć można: biomikroskopię ultradźwiękową, mikroskopię konfokalną, obrazowanie Scheimpfluga, metody topografii

rogówkowej itp. Oprócz nowych urządzeń istotny wkład w rozwój diagnostyki oka mają nowe metody analizy obrazu, które umożliwiają ilościowy opis stanu rogówki, komory przedniej, kata przesączenia oraz soczewki krystalicznej. Dzięki temu zastosowanie nowych technologii obrazowania in vivo poprawia kliniczne procedury okulistyczne [II.D.1].

Jednym z przełomowych kroków w rozwoju metod diagnostyki oka było **wprowadzenie tomografii optycznej OCT** (ang. optical coherence tomography, OCT), która stanowi nieinwazyjną metodę umożliwiającą otrzymanie dwu- i trójwymiarowych obrazów wewnętrznej struktury tkanek rozpraszających lub odbijających [4, 5]. OCT jest w istocie techniką interferencyjną, wykorzystującą światło częściowo spójne z zakresu podczerwieni, w której informacja na temat głębokości uzyskiwana jest poprzez analizę prążków interferencyjnych (rys. 1). Obrazy przekrojowe, tzw. B-skany, złożone są z szeregu linii, czyli A-skanów, które reprezentują rozkład rozproszenia światła w głąb obiektu. Złożenie wielu B-skanów tworzy zbiór danych, który umożliwia trójwymiarową rekonstrukcję obiektu. Pomimo tego, iż obecnie OCT stanowi standardową procedurę w diagnostyce degeneracji plamki związanej z wiekiem, retinopatii cukrzycowej czy jaskry, obrazowanie OCT przedniego odcinka oka nadal uznawane jest tylko jako procedura badawcza.



Rys. 1. Tomografia optyczna OCT. (a) Zasada działania. (b) Obraz przekrojowy OCT (B-skan) złożony jest z A-skanów. Dane trójwymiarowe umożliwiają rekonstrukcję struktury badanego obiektu. Nazewnictwo obrazów zostało zapożyczony z ultrasonografii. (c) Schemat układu OCT (FC – sprzęgacz światłowodowy, SC – para zwierciadeł skanujących). Na podstawie [II.D.1].

V.2. Wyzwania i cele naukowe

W badaniach, których wyniki stanowią osiągnięcie naukowe, sformułowałem następującą **hipotezę badawczą**: dwu- i trójwymiarowe obrazowanie z użyciem interferometrii w bliskiej podczerwieni umożliwi precyzyjne pomiary kształtu i rozmiarów oka oraz elementów optycznych.

Głównym celem moich badań było opracowanie metody ilościowego opisu własności geometrycznych złożonych układów optycznych na podstawie obrazowania interferometrycznego. Cel ten realizowałem dwutorowo poprzez: (1) konstrukcję prototypowych obrazujących układów laboratoryjnych OCT i ich walidację w praktycznym zastosowaniu oraz (2) opracowanie algorytmów pozwalających na otrzymanie informacji ilościowej na temat struktury i funkcji oka z danych OCT (biometria OCT) oraz elementów optycznych, umożliwiających poprawę ostrości widzenia (mikroprofilometria OCT). Prezentowane osiągnięcie naukowe w postaci szeregu publikacji stara się wykorzystać znajomość zjawisk fizycznych w celu odpowiedniej interpretacji wyzwań związanych z poszczególnymi etapami obrazowania (tj. od otrzymania dobrej jakości danych, poprzez generowanie obrazów, aż do ich analizy i uzyskania danych ilościowych na temat kształtu obrazowanego obiektu).

Oko ludzkie posiada specyficzne cechy, z którymi związane są trudności w obrazowaniu. Różne aspekty obrazowania OCT, charakterystyczne dla wizualizacji przedniego odcinka oka, narzucają ograniczenia techniczne podczas projektowania i budowy klinicznych i laboratoryjnych układów OCT [II.D.1].

Kliniczne zastosowania obrazowania są związane przede wszystkim z faktem przeprowadzania **pomiarów oka *in vivo*, a zatem w jego stanie naturalnym.** Jednakże, naturalne ruchy oka wykonywalne mimowolnie dzięki mięśniom zewnętrznym gałki ocznej powodują, iż oko może podlegać przesunięciom w trzech kierunkach oraz rotacjom w stosunku do urządzenia. Ponadto, niektóre struktury takie jak soczewka krystaliczna mogą zmieniać zarówno położenie jak i kształt w związku z akomodacją. Ponieważ oko znajduje się w ciągłym ruchu, obrazowanie struktur oka wymaga stosunkowo krótkich czasów pomiaru, aby zminimalizować wpływ artefaktów ruchowych na jakość obrazów [6]. Wymaganie to można zrealizować przy użyciu **układów o dużej szybkości obrazowania**, zdefiniowanej poprzez liczbę A-skanów w jednostce czasu. W rezultacie poprawa szybkości obrazowania jest krytyczna dla precyzji i dokładności pomiaru parametrów ilościowych opisujących przedni odcinek oka. W praktyce klinicznej uznaje się, iż pomiar OCT nieprzekraczający 2-3 sekund umożliwi otrzymanie obrazów o odpowiedniej jakości oraz zapewni komfort pacjenta podczas sesji pomiarowej.

Inną kluczową kwestią związaną z obrazowaniem jest rozmiar przedniego odcinka oka, który definiuje skanowaną objętość obiektu w celu odpowiedniej wizualizacji trójwymiarowej (3-D).

Morfologicznie **odcinek przedni jest stosunkowo dużą strukturą** w porównaniu do siatkówki, szczególnie w odniesieniu do rozmiarów osiowych (grubość). Biorąc pod uwagę przeciętne rozmiary przedniej części oka oraz odpowiednie wartości współczynnika załamania światła, podłużny (osiowy) zakres obrazowania układu OCT powinien wynosić przynajmniej 6 mm. Co więcej, szerokość komory przedniej oka określa poprzeczny zakres skanowania – ok. 13 mm. Powyższe wyliczenia sugerują, że skanowanie objętości (obrazowanie trójwymiarowe) ok. $\sim 13 \text{ mm} \times 13 \text{ mm} \times 6 \text{ mm}$ jest konieczne do przedstawienia komory przedniej oka we wszystkich trzech wymiarach [7]. To z kolei powoduje, iż **otrzymywanie zbiory danych będą bardzo duże**. Dla porównania, jeżeli utrzymamy stałą gęstość skanowania, obrazowanie przedniego odcinka oka oznacza przynajmniej 4x większy zbiór danych niż w przypadku obrazowania siatkówki. Z tym problemem można sobie częściowo poradzić poprzez wprowadzenie specjalnych protokołów skanowania, które uwzględniają symetrię oka [8].

Istotnym warunkiem skuteczności optycznych metod obrazowania jest odpowiednia penetracja światła w tkankę. Przedni odcinek oka stanowią tkanki o różnych własnościach rozpraszania światła, a optymalna penetracja światła w głębsze warstwy zależy od długości fali światła. Dlatego odpowiednio zaprojektowany układ OCT do obrazowania przedniego odcinka oka powinien być wyposażony w źródło światła zapewniające **wystarczającą penetrację światła**. Wybór długości fali świetlnej jest przykładowo kluczowy, jeżeli chce się obrazować przez mocno rozpraszające tkanki takie jak twardówka. Rozpraszanie światła dominuje w zakresie bliskiej podczerwieni, co ogranicza głębokość penetracji. Ponieważ absorpcja i rozpraszanie światła wielu tkanek maleje wraz ze wzrostem długości fali, większe głębokości penetracji można osiągnąć przy użyciu światła o $\lambda = 1310 \text{ nm}$ w porównaniu do światła o $\lambda = 840 \text{ nm}$. Z drugiej strony, absorpcja światła w ciele szklistym, złożonym głównie z wody, wzrasta gwałtownie w zakresie bliskiej podczerwieni. Zjawiska te uniemożliwiają praktycznie światło o dłuższych długościach fali docieranie do warstw siatkówki [9]. Pomimo tego że obrazowanie przedniego odcinka oka preferowałoby zakres około 1310 nm, należy wziąć pod uwagę również inne czynniki charakterystyczne dla obrazowania OCT przedniego odcinka przy wyborze optymalnego źródła światła.

Niejednorodność własności optycznych elementów składowych przedniego odcinka oka wpływają na **dystorsje** obserwowane w obrazach OCT. Dystorsje te są spowodowane tym, że OCT jako metoda interferometryczna w rzeczywistości mierzy różnice dróg optycznych, a nie geometrycznych pomiędzy strukturami obiektu a ramieniem odniesienia. Innym zjawiskiem fizycznym zachodzącym podczas propagacji światła w oku jest załamanie światła wskutek różnic wartości współczynnika załamania rogówki, cieczy wodnistej i soczewka. Stąd fizyczne własności oka wpływają na to, iż obrazy OCT nie odtwarzają prawidłowych morfologicznych kształtów struktur przedniej komory oka.

Prawidłową morfologię oka można otrzymać z danych OCT, gdy zostaną zastosowane **dotatkowe złożone kroki w obróbce danych**. Uzyskanie informacji biometrycznej na temat topografii rogówki i soczewki krystalicznej wymaga **korekcji danych OCT w odniesieniu do załamania światła** [10].

Podsumowując, instrument do obrazowania przedniego segmentu oka powinien charakteryzować się następującymi cechami: duża szybkość akwizycji, wystarczająca głębokość penetracji w tkankę, odpowiedni podłużny zakres obrazowania, jednorodna zdolność rozdzielcza (szerokość wiązki) w całej objętości obrazowania oraz możliwość wyznaczania map topograficznych powierzchni załamujących (obrazowanie ilościowe). Obrazowanie OCT przedniego odcinka wymaga złożenia wszystkich wymienionych tu cech, aby dostać informację istotną klinicznie. Podobne wyzwania istnieją także w przypadku obrazowania innych obiektów (niekoniecznie o znaczeniu biologicznym), szczególnie gdy mają one własności załamania światła.

Należy tu jednak zwrócić uwagę, że nie uzyskamy rozwoju nowych technologii i układów pomiarowych bez zrozumienia podstawowych ograniczeń związanych z zastosowaną metodologią. Dlatego też w mojej pracy naukowej starałem się odnieść do wspomnianych wyżej aspektów obrazowania OCT w szeregu publikacji tak, by być w stanie opracować zoptymalizowany instrument, jak również by uzyskać ostatecznie precyzyjne i dokładne dane ilościowe. Publikacje zgłoszone jako osiągnięcie naukowe są w tym kontekście odpowiedzią na znaczne zainteresowanie zastosowaniem nowych technologii w dziedzinie OCT z detekcją fourierowską. W nawiązaniu do tego, **celami szczegółowymi były rozwiązania następujących problemów (pytań) badawczych:**

- W jaki sposób zaprojektować zoptymalizowany instrument OCT do obrazowania przedniego odcinka oka? W jaki sposób różne technologie OCT wpływają na jakość obrazu i przeprowadzanie obrazowania przedniego odcinka oka?
- Jaki zakres długości fal świetlnych w interferometrycznym układzie OCT pozwala uzyskać optymalną jakość obrazu?
- Jak można zwiększyć głębokość obrazowania w OCT? Czy jest możliwe obrazowanie wzdłuż całej długości gałki ocznej?
- W jaki sposób uzyskać ilościową informację dotyczącą struktury oka z danych OCT?
- Co ogranicza precyzję i dokładność biometrycznych pomiarów na podstawie danych OCT?
- Czy możliwe jest zastosowanie opracowanych algorytmów i procedur w innych działach nauki lub techniki?

V.3. Wyniki

Rozwój metod detekcji w dziedzinie Fouriera (liczb falowych) umożliwił przełom w obrazowaniu OCT pod kątem czułości i prędkości. Detekcja fourierowska oparta jest na rejestracji prążków interferencyjnych w dziedzinie częstości optycznych (liczb falowych) poprzez pomiar natężenia światła w wielu kanałach widmowych bez konieczności skanowania zwierciadłem odniesienia. Informacja dotycząca położenia poszczególnych centrów odbijających lub rozpraszających (ujawniających się jako tzw. „echo optyczne”) w stosunku do zwierciadła odniesienia jest zakodowana w postaci częstotliwości oscylacji otrzymanego widma interferencyjnego (prążków spektralnych). Zatem wielkość natężenia fali odbitej i lokalizację (głębokość) odbicia można wydobyć z sygnału interferencyjnego poprzez transformację Fouriera [11]. Najwyższa mierzalna częstotliwość odpowiada zakresowi podłużnemu obrazowania OCT. Zalety obrazowania OCT z wykorzystaniem detekcji w dziedzinie Fouriera zostały udowodnione teoretycznie i eksperymentalnie niezależnie przez trzy grupy badawcze w 2003 roku [12-14]. Ogólnie rzecz biorąc, można pokazać, że OCT z detekcją fourierowską umożliwia otrzymanie ok. 20 dB wyższej czułości (stosunku sygnału do szumu) niż poprzednia generacja układów OCT z detekcją w dziedzinie czasu. Wynik ten umożliwia zatem otrzymanie obrazów o jednakowej jakości w czasie 50-100 razy krótszym [15]. Ta cecha pozwoliła metodzie OCT stać się skuteczną techniką w zastosowaniach klinicznych oraz umożliwiła znaczny rozwój OCT.

- ***Obrazowanie przedniej komory oka za pomocą SD-OCT oraz technologii detektorów liniowych typu CMOS***

Historycznie, pierwsza realizacja detekcji fourierowskiej oparta była na wykorzystaniu spektrometru z detektorem w postaci linijki detektorów punktowych. W tym podejściu, zwanym spektralnym OCT (ang. Spectral / Fourier-domain OCT; SD-OCT), jednowymiarowa macierz detektorów pozwala na równoczesny (równoległy w czasie) pomiar wszystkich składowych widmowych (spektralnych), odpowiadających poszczególnym długościom fali. Odpowiednio zaprojektowany spektrometr w dużej mierze decyduje o uzyskiwanych sygnałach w tej technologii drugiej generacji układów OCT. Zakres podłużny obrazowania w SD-OCT zależy od zdolności rozdzielczej spektrometru (określonej przez zakres widmowy przypadający na pojedynczy element światłoczuły, czyli piksel kamery), a szybkość obrazowania związana jest z częstotliwością ekspozycji kamery detektorów. Obecnie większość instrumentów OCT stosowanych w okulistyce używa technologii SD-OCT.

Historycznie w pierwszej kolejności w spektrometrach układów SD-OCT użyto technologii opartej na linijkach CCD (ang. Charge Coupled Device) [16]. Jednakże w artykule [I.B.1] zastosowałem inną technologię – CMOS (ang. Complementary Metal Oxide Silicon). Celem badań była ocena, czy jest to

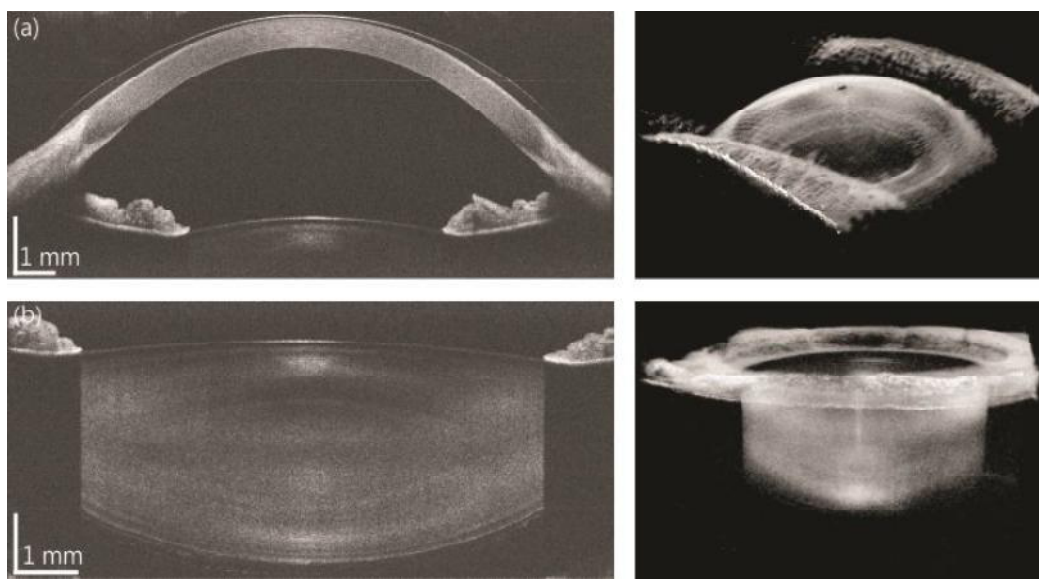
użyteczne podejście w obrazowaniu OCT przedniego odcinka oka. Technologie CMOS i CCD różnią się sposobem, w jaki zakumulowany ładunek elektronów jest przekształcany w sygnał analogowy, a później w sygnał cyfrowy. W kamerach CCD ładunek jest przesyłany do przetwornika analogowo-cyfrowego, który z kolei jest umieszczony poza samym sensorem. W przeciwieństwie do CCD, w kamerach typu CMOS każdy piksel posiada indywidualną elektronikę odpowiedzialną za konwersję ładunku do sygnału cyfrowego, zatem jest to układ bardzo równoległy. Z reguły kamery CCD działające w bliskiej podczerwieni są bardziej czułe w porównaniu do kamer CMOS.

Wykonałem badania porównawcze, które wykazały, że pomimo tego, że obie badane technologie osiągają podobny poziom działania ograniczonego szumem śrutowym, detektor CMOS nasyca się przy niższym poziomie światła powracającego z ramienia odniesienia. Taka charakterystyka szumów detektora wskazuje, że w przypadku CMOS niższe poziomy natężenia światła pozwalają osiągnąć działanie ograniczone szumem śrutowym. Zasada działania kamer CMOS pokazuje, że jest to użyteczny detektor w obrazowaniu SD-OCT przedniego odcinka, ponieważ kamera taka pozwala na dowolny wybór aktywnych pikseli, co ma wpływ na optymalizację czasu pomiaru danych OCT oraz liczby wokseli – takiej cechy nie można uzyskać w układach SD-OCT opartych na kamerach CCD. W [I.B.1] zilustrowałem, że tę elastyczność wyboru szybkości obrazowania można uzyskać poprzez odpowiedni wybór mniejszej liczby pikseli aktywnych, dzięki czemu można zaprezentować całe spektrum różnych trybów obrazowania – od obrazowania dwuwymiarowego o wysokiej rozdzielczości i gęstości skanowania do szybkiego (nawet do 135 000 A-skanów/s) obrazowania trójwymiarowego dynamiki oka w czasie (tzw. obrazowanie 4-D, czyli 3-D + czas). Zwracam uwagę, że był to istotny krok w badaniach z tej dziedziny, ponieważ większe szybkości urządzeń OCT umożliwiają obrazowanie obiektów *in vivo*, jak również ograniczenie artefaktów ruchowych powstających wskutek ruchu obiektu w trakcie pomiaru.

Skonstruowany instrument SD-OCT wykorzystywał źródło o długościach fali światła w paśmie 830 nm. Takie rozwiązanie zapewniało wysoką podłużną zdolność rozdzielczą, jednak większe rozpraszanie światła w porównaniu z pozostałymi pasmami najczęściej stosowanymi w OCT (1 μm oraz 1.3 μm) powodowało słabszą penetrację światła w tkankę, co szczególnie można zauważyć przy analizie obrazów w obszarze kąta przesączenia.

Ograniczeniem metody SD-OCT jest znaczny spadek amplitudy sygnału interferencyjnego z różnicą dróg optycznych (głębokością), co spowodowane jest skończoną rozdzielczością spektralną układu detekcyjnego (skończony rozmiar pojedynczych elementów światłoczułych w linijce detektora). Ten tzw. spadek czułości można częściowo skompensować poprzez odpowiednie pozycjonowanie obiektu względem płaszczyzny ogniskowej skanera i płaszczyzny odpowiadającej zerowej różnicy dróg

optycznych interferometru. Udowodniłem, iż sposób, w jaki ustawia się oko pacjenta w stosunku do płaszczyzny ogniskowej instrumentu oraz płaszczyzny zerowej różnicy dróg optycznych ma znaczący wpływ na jakość otrzymywanego obrazu. Co więcej, w moich badaniach pokazałem również graniczne wartości czułości, które pozwalają na wizualizację struktur przedniego odcinka oka (np. w odniesieniu do przedniej komory, soczewki krystalicznej, okolic kąta przesączania, oraz ciała rzęskowego), jak to pokazano na rys. 2.



Rys. 2. Obrazowanie OCT przedniej komory oka za pomocą układu SD-OCT o centralnej długości fali 840 nm. (a) Wysokorozdzielczy obraz przekrojowy oka osoby krótkowzrocznej z widoczną soczewką kontaktową na rogówce. Trójwymiarowa rekonstrukcja zbioru danych. (b) Przekrojowy obraz soczewki krystalicznej oka. Trójwymiarowa rekonstrukcja zbioru danych. Na podstawie [I.B.1].

O znaczeniu tej pracy świadczy fakt, iż w rzeczywistości był on pierwszą demonstracją elastycznej technologii CMOS w OCT przedniego odcinka oka. Zaprojektowany i zbudowany układ został dostarczony do Instituto de Óptica “Daza de Valdés” przy Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) w Madrycie i jest nadal wykorzystywany w badaniach naukowych zespołu prof. S. Marcos. Wyniki uzyskane przy użyciu tego instrumentu były publikowane w wielu czasopismach oraz były prezentowane na licznych konferencjach [10, 17-20]. Ponadto, konstrukcja instrumentu stanowi wartościowe odniesienie dla badań innych zespołów, którzy swoje konstrukcje oparli na zaprezentowanych przeze mnie rozwiązaniach [21-23].

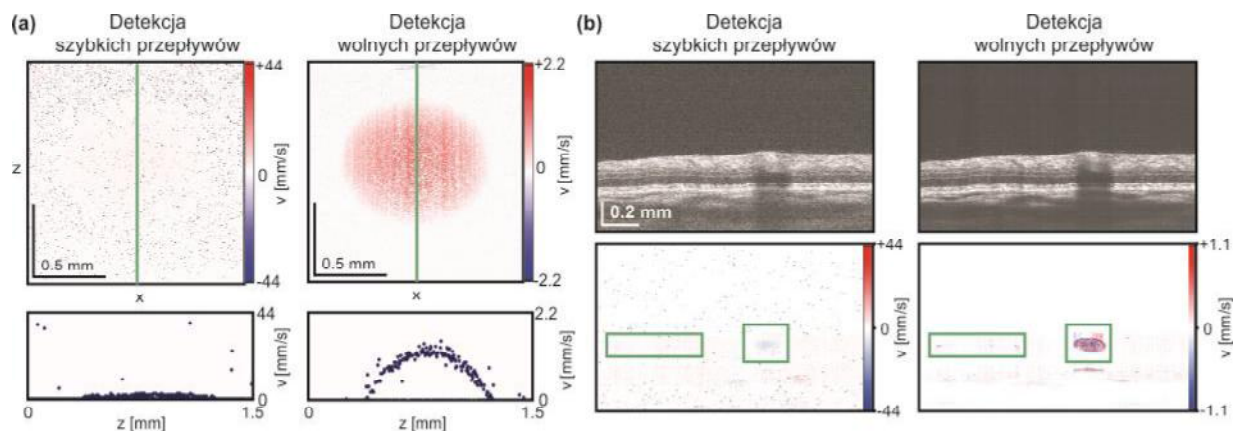
- **Metoda elastycznego dopasowania zakresu prędkości mierzonych za pomocą OCT z wykorzystaniem specjalnych protokołów skanowania**

Ocena *in vivo* przepływu krwi w oku należy do klinicznie istotnych badań, ponieważ wiele chorób oczu, takie jak retinopatia cukrzycowa, jaskra czy degeneracja plamki związana z wiekiem, jest

pierwotnie związanych ze zmianami fizjologii tkanek, które zazwyczaj mogą objawić się w formie zmian strukturalnych w późniejszych stadiach rozwoju choroby.

Metody interferometryczne pomiaru przepływu krwi w siatkówce, w tym dopplerowska metoda OCT, pozwalają na bezpośredni dostęp do zmian fazy światła odbitego bądź rozproszonego od poruszającego się obiektu/ów, którymi w tym przypadku są krwinki płynące w naczyniu krwionośnym [24]. Fizjologiczne wartości prędkości przepływu krwi w oku wykazują znaczne różnice, jeżeli weźmie się pod uwagę organizację naczyń krwionośnych w siatkówce albo w naczyniówce. Jeżeli dodatkowo weźmiemy pod uwagę fakt, że kąt pomiędzy kierunkiem przepływu a kierunkiem propagacji wiązki próbującej ma bardzo duży wpływ na obserwowaną składową podłużną prędkości przepływu (tzn. wzdłuż kierunku rozchodzenia się światła), zakres obserwowanych prędkości przepływu może być w zakresie od ułamka do kilkudziesięciu mm/s. Jednakże w standardowej procedurze pomiarowej maksymalna prędkość, która może być zmierzona jest uzależniona od szybkości rejestracji prążków spektralnych (tak by zmiana fazy interferogramu pomiędzy kolejnymi liniami tomogramu nie była większa niż 2π), natomiast dolna granica prędkości jest określona przez szum fazowy w układzie. Stąd warto było wprowadzić podejście, które umożliwiłoby detekcję zarówno wolnych jak i szybkich przepływów w obiekcie biologicznym [25]. Zagadnienie sprowadziło się więc do otrzymania metody, w której można w miarę elastycznie wybierać zakres mierzonych prędkości za pomocą dopplerowskiego OCT bez wydłużania pomiaru bądź utraty jakości obrazu.

W artykule [I.B.2] wprowadziłem i przedstawiłem metodę wizualizacji przepływu o dużym zakresie dynamicznym przy wykorzystaniu metody SD-OCT oraz po zastosowaniu określonej formy skanowania oka podczas rejestracji zbioru danych. Podejście to nazwałem **metodą skalowania (dopasowania) zakresu obserwowanych prędkości** (ang. velocity ranging), ponieważ umożliwia wydobycie informacji o wolnym i szybkim przepływie z tego samego zbioru danych. Zależnie od sposobu przetwarzania danych można uzyskać czułość na określony wybrany zakres prędkości $\pm v_{\max}$. Skanowanie obiektu przeprowadza się w taki sposób, że poprzeczny zakres skanowania jest dzielony na tzw. segmenty w różnych konfiguracjach, wewnątrz których następuje ultraszybkie powtarzanie skanowania. W celu sprawdzenia przydatności opracowanej metody przeprowadziłem precyzyjne i dokładne badania z użyciem układu modelowego w postaci cienkiej kapilary, w której płynął ośrodek rozpraszający (tzw. Intralipid) (rys. 3). Przedstawiłem również obrazowanie dwu- i trójwymiarowe układu naczyniowego siatkówki przy zastosowaniu opracowanego podejścia.



Rys. 3. Skalowanie zakresu obserwowanych prędkości w OCT. (a) Przekrój szklanej kapilary z płynącymi cząstkami rozpraszającymi. Przepływ został ustalony tak, aby uzyskać prędkość osiową równą 1.4 mm/s. Obróbka danych pozwoliła uzyskać czułość na przepływ szybki (zakres prędkości $v_{\max} = \pm 44.0$ mm/s) oraz na przepływ wolny (zakres prędkości $v_{\max} = \pm 2.2$ mm/s). (b) Obraz tomograficzny ludzkiej siatkówki in vivo. Obróbka danych pozwoliła uzyskać czułość na przepływ szybki (zakres prędkości $v_{\max} = \pm 44.0$ mm/s) oraz na przepływ wolny (zakres prędkości $v_{\max} = \pm 1.1$ mm/s). Małe naczynia krwionośne można przedstawić, używając trybu czułego na przepływ wolny. Na podstawie [1.B.2].

Należy podkreślić, że wyniki przedstawione w [1.B.2] po raz pierwszy prezentowały obrazowanie wolnych przepływów w oku, co bezpośrednio wpłynęło na zainteresowanie wielu grup badaniami nad obrazowaniem sieci niewielkich naczyń (kapilar) [26-28]. Podobne rozwiązanie zostało też zastosowane do poprawy jakości obrazów OCT poprzez redukcję szumu plamkowego [29].

- ***Całościowa charakteryzacja oka ludzkiego za pomocą szybkiej tomografii SS-OCT z użyciem lasera o emisji powierzchniowej z pionową wnęką rezonansową (typu VCSEL). Obrazowanie wzdłuż całej gałki ocznej jako nowy tryb obrazowania***

Najnowsza (trzecia) generacja instrumentów OCT z detekcją w dziedzinie Fouriera oparta jest na przestrajalnym źródle światła (ang. Swept source / Fourier-domain OCT; SS-OCT). Laser strojony jest formą przestrajalnego źródła światła, w którym periodycznie zmienia się długość emitowanej fali. W SS-OCT pojedynczy sygnał interferometryczny (prążki widmowe) jest mierzony w czasie jednego okresu strojenia. Detektorem światła jest szybki fotodetektor punktowy, którego sygnał jest przetwarzany za pomocą karty akwizycji z formy analogowej na cyfrową. Innymi słowy, w jednym cyklu strojenia mamy do czynienia z szeregiem następujących po sobie pomiarów odpowiadających poszczególnym kanałom widmowym. Podobnie jak w SD-OCT, A-skan odtwarza się poprzez transformatę Fouriera zapisanego sygnału z detektora [6].

Przestrajalne źródło światła generuje promieniowanie elektromagnetyczne, które w określonej chwili czasu jest spójne czasowo. Jednakże, jeżeli weźmie się pod uwagę światło uśrednione po całym okresie strojenia, mamy do czynienia ze światłem o niskiej spójności czasowej, tak jak wymaga to OCT.

Istnieją różne sposoby realizacji strojenia długości emitowanej fali, które są kluczowymi rozwiązaniami technicznymi w konstrukcji tego typu laserów. Można tutaj zaliczyć np. zwierciadło skanujące wraz z siatką dyfrakcyjną, pryzmat, obracający się poligon, deflektor elektrooptyczny, filtr Fabry-Perota (wraz ze strukturą MEMS), rozproszony reflektor Bragga i inne [30-32]. Obserwowany w ostatnich latach rozwój rodziny laserów strojonych prowadzi do miniaturyzacji wnęki rezonansowej, dzięki czemu można osiągnąć lepsze własności spójności oraz przyspieszyć znacznie strojenie lasera [33-37]. Kluczowymi parametrami laserów, na które SS-OCT nakłada wymagania, są: częstotliwość strojenia w stosunkowo szerokim zakresie długości fali (częstotliwości optycznych), działanie w pojedynczym modzie (wąska chwilowa szerokość linii) dla długiej drogi spójności, niski poziom szumów oraz możliwość zmiany parametrów pracy lasera.

Pracując w Massachusetts Institute of Technology, zastosowałem w OCT nowe strojone źródło światła oparte na technologii laserów o emisji powierzchniowej z pionową wnęką (ang. vertical cavity surface emitting laser; VCSEL) działające w zakresie spektralnym 1060 nm. W odróżnieniu od konwencjonalnych diodowych laserów krawędziowych, lasery typu VCSEL emitują światło w kierunku prostopadłym do ośrodka czynnego. Lasery VCSEL składają się z płaskiego ośrodka czynnego stanowiącego studnię wielokwantową pomiędzy dwoma silnie odbijającymi zwierciadłami. Tylnie zwierciadło stanowi rozproszony reflektor Bragga, natomiast przednie zwierciadło jest usadowione na elektrostatycznym aktuatorze mikroelektromechanicznym (ang. microelectromechanical system; MEMS), tworząc w ten sposób mikrorezonator. Ośrodek czynny lasera jest pompowany optycznie, a strojenie długości fali przeprowadza się za pomocą deflekcji zwierciadła za pomocą układu MEMS [38].

Pracując z pierwszym prototypem lasera typu VCSEL działającym na centralnej długości fali 1060 nm, badałem następujące jego własności krytyczne dla przyszłego zastosowania w obrazowaniu SS-OCT:

- Długa droga spójności

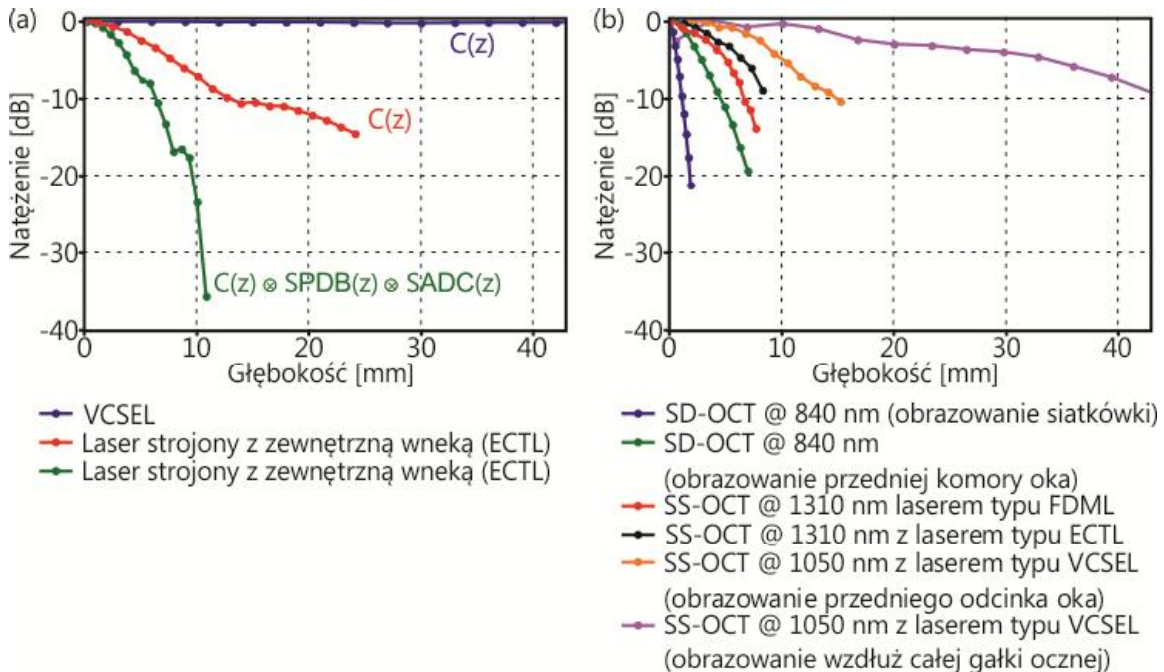
VCSEL pracuje w pojedynczym modzie podłużnym zamiast w wielu modach (nie ma zjawiska konkurencji modów) i dlatego posiada bardzo wąską linię, co z kolei odpowiada długiej chwilowej długości koherencji. Korzystając z dostępnych szerokopasmowych detektorów, udało się pokazać, że długość koherencji jest nie mniejsza niż 200 mm. Porównałem długość koherencji lasera typu VCSEL z innymi laserami strojonymi dostępnymi na rynku. Wyniki pomiarów przedstawione w [I.B.3] pokazują, że długość spójności lasera typu VCSEL jest co najmniej 10x dłuższa niż w przypadku innych technologii laserów strojonych (rys. 4a).

- Wysoka częstotliwość strojenia

Zwierciadło na strukturze MEMS może być odchylane poprzez przyłożenie napięcia do układu MEMS. Mały rozmiar i wysoka częstotliwość rezonansowa takiego układu pozwala otrzymać wysokie szybkości i częstotliwości strojenia, co bezpośrednio przekłada się na wysokie szybkości obrazowania w SS-OCT. Jako przykład, pokazałem obrazowanie siatkówki na różnych szybkościach osiągających nawet 580 000 linii/s, dzięki czemu można było uzyskać dane z siatkówki *in vivo* praktycznie pozbawione artefaktów ruchowych.

- **Możliwość dostosowania częstotliwości strojenia oraz widmowego zakresu strojenia**
Podłużny zakres obrazowania (czyli maksymalna częstotliwość prążków) dostępny przez system akwizycji danych zależy od zakresu strojenia, częstotliwości strojenia oraz szerokości pasma układu detekcyjnego. Lasery typu VCSEL umożliwiają dostosowanie częstotliwości strojenia oraz jego zakresu widmowego, dzięki czemu można uważać tego typu laser jako platformę o możliwych wielu zastosowaniach (rys. 4b). W pracy [I.B.3] pokazałem że technologie VCSEL i SS-OCT można zintegrować w taki sposób, by stworzyć uniwersalny instrument okulistyczny (tzw. all-in-one). W tym kontekście zaprezentowano następujące tryby działania: szybkie obrazowanie siatkówki i naczyniówki o dużej rozdzielczości, szybkie obrazowanie przedniego odcinka oka oraz obrazowanie wzdłuż całej gałki ocznej (o długim zakresie obrazowania) – rys. 5a i 6a.

Należy podkreślić, że wspomniane wyżej tryby obrazowania są możliwe dzięki zastosowaniu światła w paśmie 1060 nm. Światło w tym zakresie długości fali penetruje tkankę głębiej niż światło w zakresie 840 nm. Z drugiej strony nie jest ono absorbowane tak mocno jak światło w zakresie 1310 nm. Wnioskować należy, że obrazowanie obu segmentów oka ludzkiego z użyciem światła w zakresie 1060 nm stanowi optymalne rozwiązanie pomimo nieco gorszej rozdzielczości podłużnej.



Rys. 4. Własności spójności strojonych źródeł światła wykorzystywanych w SS-OCT. (a) Funkcje koherencji dwóch źródeł światła działających w zakresie długości fali 1050 nm. Wpływ charakterystyk częstotliwościowych fotodiody i karty akwizycji danych. (b) Zależność spadku sygnału z głębokością dla laboratoryjnych układów OCT z detekcją w dziedzinie częstotliwości optycznych. Typowy spadek sygnału instrumentu SD-OCT do badania siatkówki dodano dla porównania. Na podstawie [I.B.1, I.B.3, I.B.4, I.B.5].

Obrazowanie wzdłuż całej gałki ocznej (tzw. full eye length imaging) przedstawiono po raz pierwszy w pracy [I.B.3] jako forma obrazowania OCT o długim zakresie obrazowania (rys. 6a). Ponieważ wykorzystano skanowanie telecentryczne, optyka oka umożliwia wizualizację przedniego odcinka oka, podczas gdy sygnał odbicia światła od siatkówki pojawia się jako pojedynczy punkt (w przypadku braku aberracji układu optycznego oka).

- ***Odtwarzalność biometru optycznego opartego na metodzie SS-OCT z długim zakresem obrazowania oraz porównanie z biometrami klinicznymi***

Obrazy OCT nie przedstawiają prawdziwej struktury geometrycznej obiektu, stąd otrzymanie informacji morfometrycznej w sposób bezpośredni nie jest możliwe. Aby prawidłowo przeprowadzić procedurę pomiarów biometrycznych na podstawie danych OCT, należy najpierw skorygować dystorsje otrzymanych obrazów OCT. Ogólnie, dystorsje optyczne można sklasyfikować w dwóch grupach:

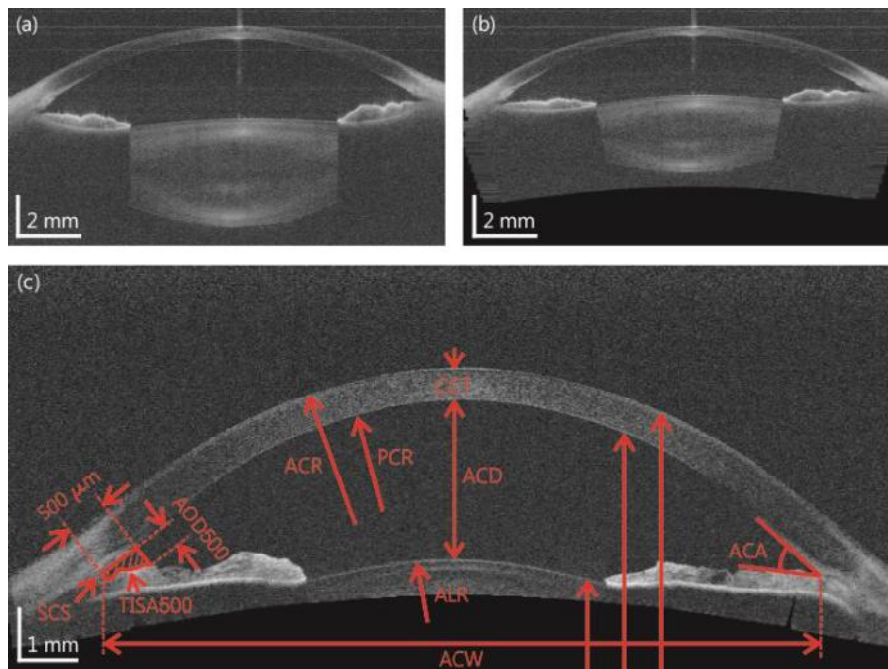
a) dystorsje związane z układem pomiarowym

Ten typ dystorsji wynika z ograniczeń projektowych i technicznych oraz odstępstw elementów optycznych od założeń modelowych. Dystorsje te mogą powstawać podczas poprzecznego

skanowania obiektu wiązką światła, a korekcja powinna zostać wykonana przed pomiarami biometrycznymi. Kwestia tego typu dystorsji była omawiana w poprzednich publikacjach [10].

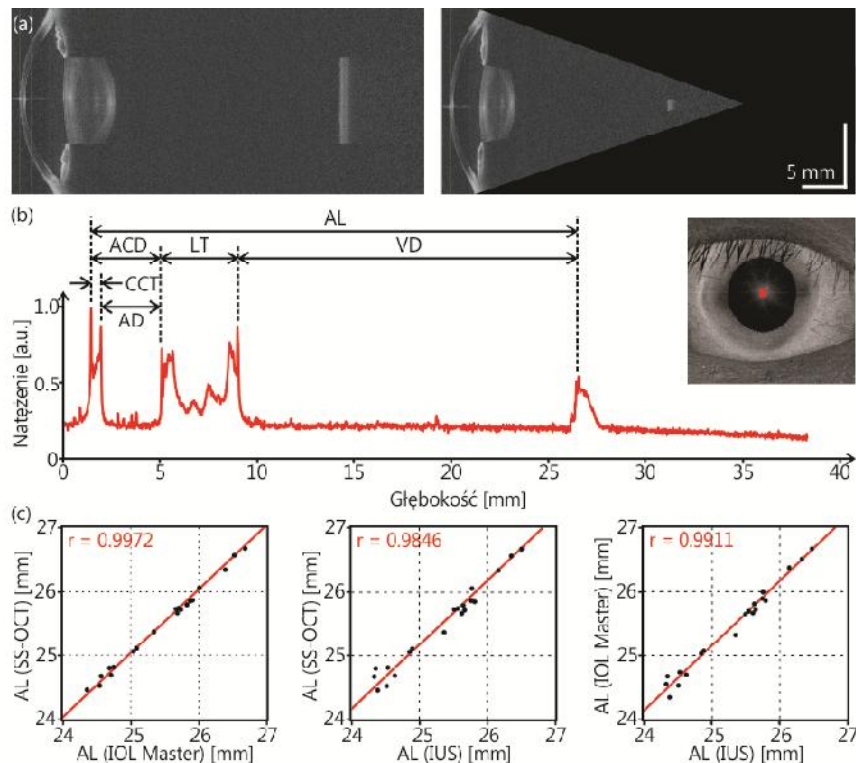
b) dystorsje związane z badanym obiektem

Dystorsje obrazu mogą być również powiązane z optyczną niejednorodnością obrazowanego obiektu, co wpływa na rozchodzenie się światła w obiekcie. W przypadku oka załamanie światła określa kierunek propagacji wiązki światła i dlatego wpływa znacznie na pomiar odległości wewnątrzgałkowych mierzonych z obrazów OCT. W związku z tym, prawidłowe kształty struktur przedniego odcinka oka mogą zostać otrzymane przy użyciu algorytmów korekcji refrakcji. Opracowałem proste dwuwymiarowe (2-D) oraz zaawansowane trójwymiarowe (3-D) algorytmy korekcji refrakcji w obrazach OCT, opierające się na metodach śledzenia promieni, jak również algorytm do otrzymywania parametrów opisujących kształt przedniego odcinka oka. Przykładowy wynik działania algorytmu pokazano na rys. 5. W algorytmie zakłada się określone wartości współczynnika załamania światła w poszczególnych ośrodkach pomiędzy powierzchniami załamującymi. Dla każdej powierzchni załamującej znajduje się kąt padania promienia, dzięki czemu można wyznaczyć kąt załamania po przejściu promienia przez daną warstwę.



Rys. 5. Obraz OCT przedniego odcinka oka przed (a) i po (b) korekcji refrakcji. (c) Analiza skorygowanego obrazu pozwala na uzyskanie ilościowej informacji biometrycznej na temat kształtu i rozmiarów struktur oka. CCT – centralna grubość rogówki, ACD – głębokość przedniej komory, ACR – promień krzywizny przedniej powierzchni rogówki, PCR – promień krzywizny tylnej powierzchni rogówki, ALR – promień krzywizny przedniej powierzchni soczewki, ACW – szerokość przedniej komory, ACA – kąt przesączania, AOD500, TISA500 – pozostałe parametry kąta przesączania. Częściowo na podstawie [I.B.3].

Kolejnym naturalnym krokiem w rozwijaniu przedstawionego wcześniej trybu obrazowania SS-OCT wzdłuż całej gałki ocznej była prezentacja możliwości wydobywania informacji ilościowej. W szczególności ten tryb obrazowania o długim zakresie podłużnym może być niezwykle przydatny w okulistyce do pomiarów odległości wewnątrzgałkowych. Pomiar odległości wewnątrzgałkowych, znany jako **biometria**, jest kluczowy do uzyskania pożądanych efektów w przypadku wykonywania chirurgii zaćmy lub korekcji refrakcji rogówki. Precyzyjne pomiary odległości wewnątrzgałkowych są istotne przy doborze odpowiedniej soczewki wewnątrzgałkowej (ang. intraocular lens; IOL). W przypadku oka z nieprzeźroczystościami (zmętnieniami) metodą z wyboru w okulistyce jest biometria w prezentacji A przy użyciu ultradźwięków (biometria ultradźwiękowa). Ultrasonograf jest w stanie wykonać pomiar z rozdzielczością ok. 100 μm . Jednakże techniki ultradźwiękowe wymagają kontaktu oka z przetwornikiem lub ośrodkiem akustycznym, co znacznie ogranicza komfort pacjenta. Komercyjne biometryczne urządzenia optyczne takie jak złoty standard biometrii IOL Master (Zeiss) czy LensStar (Haag-Streit) są oparte na interferometrii z użyciem światła częściowo spójnego. Zaletą biometrii optycznej jest jej bezkontaktowość oraz wyższa rozdzielczość (10-20 μm) w porównaniu do metod ultradźwiękowych.



Rys. 6. Biometria OCT. (a) Obrazowanie wzdłuż całej gałki ocznej. Obraz przekrojowy przed (po lewej) i po (po prawej) korekcji dystorsji związanych za refrakcją światła. (b) Uśredniony profil rozproszenia światła wzdłuż gałki ocznej pozwala wydobyć odległości wewnątrzgałkowe. (c) Porównanie biometrii SS-OCT z klinicznymi biometrami: optycznym biometrem IOL Master i ultradźwiękowym biometrem imersyjnym. Wskazano współczynniki korelacji jako miarę porównania. Na podstawie [I.B.4].

Po zaprezentowaniu potencjału obrazowania SS-OCT wzdłuż całej gałki ocznej, przeniesienie metody z laboratorium do kliniki wymagało dodatkowych eksperymentów. Dlatego zdecydowałem, by zaprojektować badanie kliniczne, którego celem głównym było pokazanie wykonalności pomiarów biometrycznych. W związku z tym celem artykułu [I.B.4] było przedstawienie powtarzalności i odtwarzalności pomiarów wszystkich odległości wewnątrzgałkowych z danych OCT. By pokazać równoważność nowatorskiej metody do metod standardowych, wykonałem też badania porównawcze z dwoma biometrami: ultradźwiękowym immersyjnym (Axis II PR, Quantel Medical) oraz optycznym (IOLMaster, Carl Zeiss Meditec Inc.).

Precyzja i dokładność w pomiarach długości gałki ocznej jest niezwykle istotna, ponieważ parametr ten stanowi istotny czynnik wpływający na obliczoną wartość mocy optycznej implantu IOL z wykorzystaniem odpowiednich równań. Przykładowo, przy założeniu średnich rozmiarów oka błąd pomiaru długości oka rzędu 0.1 mm jest równoważny z błędem określonej mocy skupiającej oka ok. 0.27 D.

Na podstawie [I.B.4] można stwierdzić, iż biometria optyczna oparta na SS-OCT wykazuje bardzo dobrą powtarzalność i odtwarzalność, przy czym precyzja pomiaru długości gałki ocznej wynosi nie więcej niż 16 μm . To wskazuje, że biometria przy użyciu układu SS-OCT charakteryzuje się precyzją porównywalną do układów klinicznych, uważanych za „złoty standard”. W publikacji [I.B.4], po wykonaniu analiz statystycznych zaobserwowałem bardzo dobrą korelację pomiarów długości gałki ocznej pomiędzy SS-OCT, IOL Master a biometrią ultradźwiękową (rys. 6). Co więcej, zaproponowana metoda jest bezkontaktowa i dobrze tolerowana przez pacjentów w środowisku klinicznym. Światło o dłuższej długości fali (1.05 μm) użyte w eksperymentach, które głębiej propaguje się w tkance i nie jest mocno pochłaniane, może poprawić też działanie urządzenia w odniesieniu do pacjentów z zaćmą, w której zmętnienie soczewki krystalicznej często uniemożliwia dotarcie światła do siatkówki. Można zatem stwierdzić, że badania przedstawione w [I.B.4] stanowią podstawę do kolejnych opracowań biometrów nowej generacji używających technologii SS-OCT i posiadających ulepszone możliwości obrazowania w przypadku zaawansowanych stanów zaćmy. Ten kierunek badań można już obserwować w najnowszych doniesieniach [39, 40]. Szerszy opis zastosowań zaproponowanej metody biometrycznej został przedstawiony w rozdziale V.4.

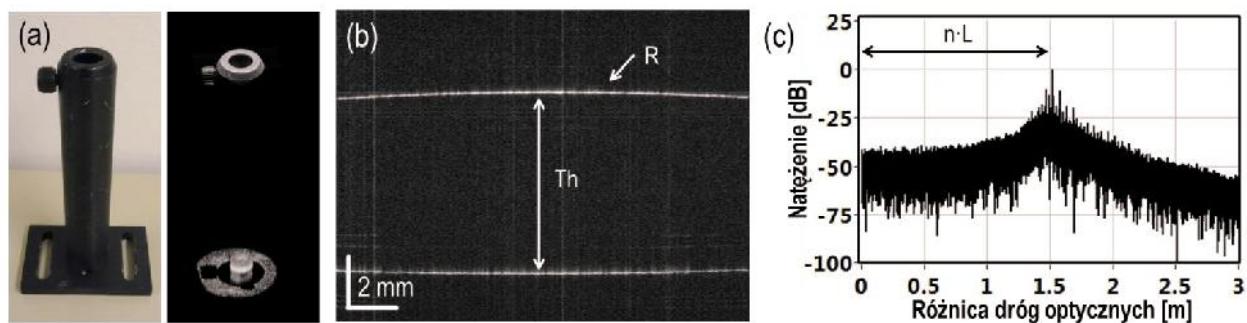
- ***Precyzyjne i dokładne pomiary elementów za pomocą SS-OCT o długim zakresie obrazowania i z wykorzystaniem źródła światła typu VCSEL***

Moje poprzednie publikacje [I.B.3-I.B.4] pokazały, że technologia laserów typu VCSEL z użyciem układów MEMS pozwala na różnorodne zastosowania. Chociaż w pierwszej kolejności moje badania nad

zastosowaniem technologii VCSEL skupiły się na obrazowaniu OCT w okulistyce, zalety przestrajalnych źródeł światła z dłuższą drogą koherencji mogą również zostać wykorzystane w zastosowaniach niebiomedycznych. Istnieje wiele przykładów, w których obrazowanie trójwymiarowe o długim zakresie podłużnym można rozważać jako cenne narzędzie w kontroli jakości oraz procesów wytwarzania.

W artykule [I.B.5] przedstawiłem kilka przykładów obrazowania o długim zakresie, które mogą być ciekawe z punktu widzenia badań biologicznych. Pokazałem najdłuższe dotąd obrazowanie elementu optomechanicznego (uchwyty) o długości 6 cali (rys. 7a), jak również obrazowanie żarówki mlecznej z żarnikiem wewnątrz i grubej soczewki. Udało mi się też uzyskać bardzo długi zakres pomiaru rzędu 1 m i przeprowadzić pomiary długości światłowodu metodą reflektometrii optycznej w dziedzinie częstości optycznych (ang. optical Fourier-domain reflectometry; OFDR).

Profilometryczna charakterystyka topografii powierzchni za pomocą OCT o długim zakresie obrazowania wymaga bardzo dokładnej kalibracji układu. Nawet mała różnica kalibracji od rzeczywistej wartości będzie generowała duży błąd, szczególnie w obszarach o większych różnicach dróg optycznych w układzie. W związku z tym, w celu uzyskania precyzyjnych wartości mierzonych parametrów należy zastosować dodatkowe kroki w przetwarzaniu danych. Laboratoryjne (w dużej mierze prototypowe) lasery strojone wykazują przeważnie niewielkie różnice otrzymanych widm pomiędzy poszczególnymi cyklami strojenia w związku z dryftem zakresu strojenia lub / i centralnej długości fali. Dlatego te fluktuacje mogą prowadzić do fluktuacji odpowiednich parametrów obrazowania, szczególnie podłużnego zakresu obrazowania. Innymi słowy, początkowa kalibracja układu może nie być ważna, gdy przeprowadzana jest właściwa sesja pomiarowa. Aby poradzić sobie z tym problemem, testowałem różne podejścia korekcyjne, w tym: światłowodowe siatki Bragga, dodatkowe interferometry Macha-Zehndera, jednoczesna detekcja dwóch sygnałów interferometrycznych (głównego oraz kalibracyjnego).



Rys. 7. Obrazowanie SS-OCT o ultradługim zakresie obrazowania oraz pomiary ilościowe. (a) Zdjęcie (po lewej) oraz trójwymiarowa rekonstrukcja zbioru danych OCT (po prawej) uchwytu optomechanicznego. (b) Obraz tomograficzny soczewki cylindrycznej pozwala na pomiar grubości centralnej T_h oraz promienia krzywizny R soczewki. (c) Pomiar długości światłowodu L metodą OFDR ($n = 1.4696$). Na podstawie [I.B.5].

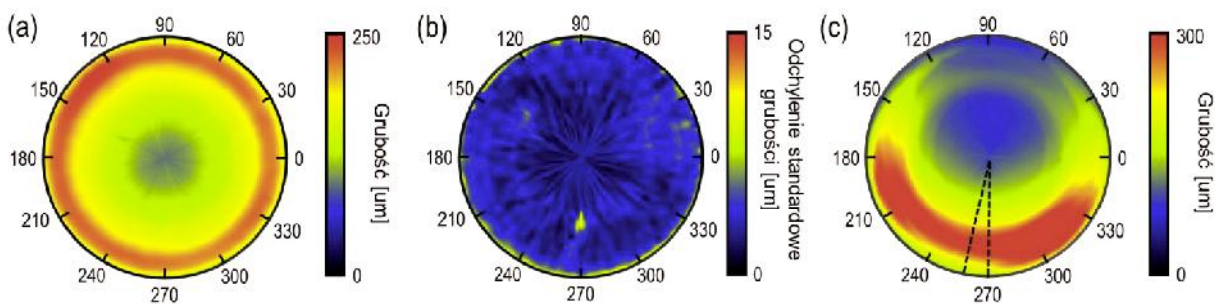
Zastosowanie algorytmu korekcji refrakcji światła pozwoliło na wydobycie informacji na temat kształtu powierzchni mierzonej soczewek (rys. 7b). Dokładność pomiarów profilometrycznych określono poprzez porównanie średnich z wartością referencyjną, podczas gdy precyzję pomiarów przedstawiano w postaci odchylenia standardowego serii powtórzonych pomiarów. Badania elementów optycznych pokazały bardzo dobrą zgodność wymiarów z danych OCT w odniesieniu do specyfikacji wykonawców. Dodatkowo, długość światłowodu zmierzono za pomocą metody OFDR przy użyciu źródła VCSEL (rys. 7c).

Wartością badań przedstawionych w [I.B.5] jest fakt, iż można uzyskać bardzo precyzyjne pomiary kształtu bądź rozmiarów obiektów przekraczających standardowe rozmiary bądź znajdujące się w dalszej odległości od układu skanującego.

- ***Ilościowa mikroprofilometria optyczna powierzchni soczewek kontaktowych za pomocą SS-OCT***

Wyniki uzyskane w poprzedniej publikacji nasuwają przypuszczenie, że SS-OCT oraz algorytmy służące wydobyciu parametrów ilościowych pozwolą na uzyskanie cennych informacji o kształcie elementów takich jak soczewki kontaktowe. Profilometryczna kontrola jakości powierzchni elementów optycznych jest niezwykle istotna przy określaniu parametrów soczewek kontaktowych, jak również w ocenie procesów produkcyjnych. Jednakże pomiary miękkich soczewek kontaktowych stanowią trudne zadanie dla metod standardowych. Mimo że OCT pozwala uzyskać informacje trójwymiarową o wysokiej rozdzielczości, metoda ta mierzy dobrze powierzchnie rozpraszające bądź odbijające. W większości przypadków, zawartość wody oraz materiał, z którego wytworzono soczewki kontaktowe, nie pozwalają na pomiar obu powierzchni soczewek kontaktowych ze względu na małe różnice współczynnika załamania światła obu ośrodków. W związku z tym dr K. Karnowski opracował technikę opartą na zanurzeniu soczewki w ośrodku rozpraszającym, dzięki czemu można otrzymać obrazy o wysokim kontraście. Jednakże, aby wydobyć informacje topograficzną obu powierzchni soczewki, należy zastosować algorytm korekcji refrakcji (załamania) światła. Zastosowałem opisane wcześniej podejście, by uzyskać parametry kształtu powierzchni soczewki. Otrzymane skany radialne pozwoliły na wykorzystanie uproszczonej wersji wspomnianego algorytmu korekcyjnego, w której nie rozważa się załamania promieni światła poza płaszczyzną skanu.

W publikacji [I.B.6] wykorzystałem metodę auto-pozycjonowania, obrazowanie ze zwiększonym kontrastem oraz korekcję refrakcji w celu opracowania instrumentu inspekcyjnego nowej klasy, który pozwala na precyzyjną metrologię miękkich i twardych soczewek kontaktowych (rys. 8). Badania pokazały, że parametry soczewek zgodne ze specyfikacją można otrzymać za pomocą SS-OCT. Przedstawione wyniki stanowią ważny krok w rozwoju metodyki nieinwazyjnej inspekcji przezroczystych elementów optycznych.



Rys. 8. Ilościowa ocena jakości soczewki kontaktowej za pomocą OCT. Uśredniona mapa grubości (a) oraz mapa odchylenia standardowego grubości (b) wyznaczona z 10 pomiarów sferycznej soczewki kontaktowej. (c) Mapa grubości torycznej soczewki kontaktowej z wyraźnie widocznym balastem, umożliwiającym odpowiednią orientację soczewki na oku. Mapy wyznaczono w kole o średnicy 9 mm. Na podstawie [I.B.6].

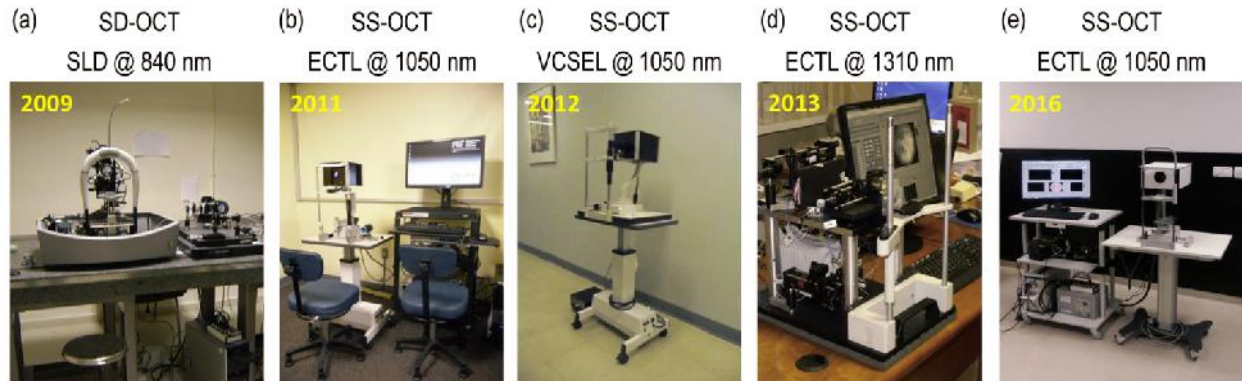
V.4. Ewentualne zastosowania

Wyniki zaprezentowane w postaci osiągnięcia naukowego mają w dużej części bezpośrednie zastosowania zarówno w praktyce klinicznej, jak i w przemyśle. W pierwszej kolejności należy dodać, iż cztery zaprojektowane i zbudowane urządzenia są obecnie wykorzystywane w czołowych laboratoriach lub w klinikach okulistycznych moich współpracowników w Europie i Stanach Zjednoczonych (rys. 9):

- a) Instituto de Óptica “Daza de Valdés”; Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madryt, Hiszpania (rys. 9a);
- b) University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA (rys. 9b);
- c) New England Eye Center, Tufts University, Boston, MA, USA (rys. 9c);
- d) Laboratorio de Óptica, Universidad de Murcia, Murcia, Hiszpania (rys. 9e).

Skonstruowane prototypowe urządzenia obrazujące stanowią unikalne narzędzia wykorzystywane głównie do walidacji nowych technologii w obrazowaniu OCT przedniego i tylnego odcinka oka ludzkiego, jak również w inspekcji elementów optycznych.

Rozwój technologii opartych na OCT z wykorzystaniem źródeł światła typu VCSEL będzie w przyszłości prowadził do wielofunkcyjnego instrumentu zdolnego do obrazowania oka o nieosiągalnych wcześniej parametrach. W szczególności, obrazowanie metodą SS-OCT o długim zakresie obrazowania wkrótce stanowić będzie kolejną generację okulistycznych skanerów OCT, wykazujących zdecydowanie lepsze parametry pracy niż standardowa technologia SD-OCT używana obecnie w klinikach.



Rys. 9. Prototypowe urządzenia OCT z detekcją w dziedzinie fourierowskiej zaprojektowane i zbudowane przez habilitanta: (a) SD-OCT z diodą superluminescencyjną $\lambda_c = 840$ nm; (b) SS-OCT z laserem przestrajalnym o krótkiej wnęce zewnętrznej (Axsun Technologies Inc., $\lambda_c = 1050$ nm); (c) SS-OCT z prototypowym źródłem typu VCSEL (Praevium Inc. / Thorlabs Inc., $\lambda_c = 1050$ nm); (d) SS-OCT z laserem przestrajalnym o krótkiej wnęce zewnętrznej (Axsun Technologies Inc., $\lambda_c = 1310$ nm); (e) SS-OCT o długim podłużnym zakresie obrazowania z prototypowym laserem przestrajalnym o krótkiej wnęce zewnętrznej (Axsun Technologies Inc., $\lambda_c = 1050$ nm).

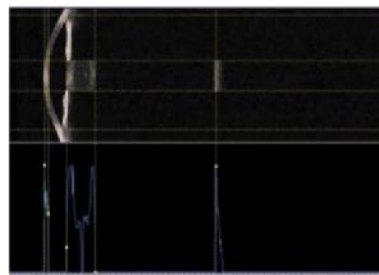
Po drugie, metody oparte na wprowadzeniu tzw. segmentowych protokołów pomiarowych zostały później zastosowane w wielu podejściach angiografii OCT, co umożliwiło głównie wizualizację struktury kapilarnej siatkówki. Pomimo tego, że jest niezwykle trudno uzyskać dobrej jakości obrazy z kontrastem w postaci przepływu, pierwsze prototypy urządzeń do angiografii OCT zostały niedawno zaprezentowane. Zwracam uwagę, że jest to bardzo dynamicznie rozwijający się dział okulistyki, znanionujący szybszą diagnostykę zmian chorobowych siatkówki.

Po trzecie, otrzymywanie ilościowych informacji biometrycznej oka z danych OCT stanowi szczególny punkt zainteresowania lekarzy praktyków. Algorytmy korekcji dystorsji obrazów OCT oraz wydobywania informacji biometrycznej z danych OCT mogą w przyszłości zostać zastosowane w badaniach porównawczych z innymi klasycznymi technikami klinicznymi w celu określenia przydatności OCT. Biometria optyczna z wykorzystaniem SS-OCT została niedawno zastosowana w dostępnych już urządzeniach komercyjnych. Dwa z nich – nowa wersja IOL Master 700 oraz Argos – zostały w 2015 roku zatwierdzone przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) (rys. 10), a także pokazują ulepszone działanie w stosunku do dotychczas stosowanych rozwiązań, szczególnie w przypadku pacjentów z zaćmą [39, 40]. Chciałbym zwrócić uwagę, że urządzenia te działają na zasadzie identycznej to tej zaprezentowanej przeze mnie. Dostęp do danych strukturalnych we wszystkich trzech wymiarach wraz z biometrią będzie w przyszłości stanowić platformę do całościowej, wysokorozdzielczej charakteryzacji oka w różnych stanach chorobowych.

(a) IOL Master 700 (Carl Zeiss Meditec Inc.)



(b) Argos (Movu Inc.)



Rys. 10. Nowe komercyjne biometry optyczne zatwierdzone do klinicznego użycia przez FDA w 2015 roku. IOLMaster 700 i Argos oparte są na zasadzie identycznej do obrazowania SS-OCT wzdłuż całej gałki ocznej. Wykorzystano materiały ze stron internetowych producentów.

Po czwarte, pomiary oparte na metodzie OCT o wysokiej precyzji i dokładności mogą zostać użyte w wielu zastosowaniach przemysłu fotonicznego, od testowania układów światłowodowych, poprzez charakteryzację elementów optycznych aż do profilometrii. Przykładowo, optyczna profilometria trójwymiarowa została szeroko użyta w technikach sensorycznych, inżynierii mechanicznej oraz w systemach kontroli wizyjnej. Metody określające dokładny kształt obrazowanego obiektu są niestety ważne w przypadku kontroli jakości produktu. Ponadto, metody interferometryczne oparte na zasadzie OCT są idealnymi narzędziami dla teledetekcji oraz precyzyjnych pomiarów odległości. Szczególnie, charakteryzacja soczewek kontaktowych stanowi ważny etap w kontroli jakości wykorzystywanych procesów wytwarzania soczewek.

V.5. Podsumowanie i wnioski

Podsumowując, osiągnięcie naukowe wskazane w niniejszym wniosku i w serii publikacji pokazuje, iż:

- Technologia detektorów liniowych CMOS pozwala na większy stopień manipulacji parametrami obrazowania w SD-OCT.
- Nowa generacja strojonych źródeł światła umożliwia dopasowanie parametrów obrazowania (takich jak szybkość obrazowania, rozdzielczość, podłużny zakres obrazowania) do określonego zastosowania (obrazowanego obiektu).
- Nowe źródła światła charakteryzują się niezwykle długą chwilową długością koherencji, dzięki czemu możliwe jest wprowadzenie trybów obrazowania z długim zakresem podłużnym o potencjalnych zastosowaniach z medycynie i przemyśle.
- Ze względu na naturę pomiaru OCT, konieczne jest zastosowanie dodatkowych kroków w obróbce obrazu (np. korekcja refrakcji), aby otrzymać ilościową informację na temat rzeczywistego kształtu obiektu.

- Obrazowanie OCT wzdłuż całej długości gałki ocznej znajduje zastosowanie w wysoce powtarzalnej biometrii, która wykazuje wysokie korelacje z klinicznie zaakceptowanymi metodami.
- Techniki interferometrii analogiczne do SS-OCT umożliwiają precyzyjne określenie kształtu (mikroprofilometrię) przezroczystych elementów optycznych, wykorzystywanych w korekcji wad wzroku.

VI. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych):

W trakcie ostatnich lat jestem także zaangażowany w inne projekty, które częściowo związane są z głównym osiągnięciem naukowym. W tej części przedstawię krótko zagadnienia, które starałem się badać w trakcie mojej kariery naukowej. Następnie przedstawię inne osiągnięcia uzyskane w ramach pracy badawczej.

- ***Obrazowanie twardówki i rąbka rogówki za pomocą SS-OCT***

Jak już wspomniano w rozdziale V.3, OCT jest w stanie zobrazować cząstki rozpraszające (np. komórki krwi). Oprócz dopplerowskich metod OCT, które pozwalają na ilościowe wyznaczenie prędkości osiowej przepływu w naczyniach, wprowadzono również jakościowe metody angiograficzne, za pomocą których można rozróżnić tkankę statyczną od tkanki, w której istnieje ruch komórek (układ naczyniowy). Ta ostatnia grupa metod jest oparta na analizie fluktuacji natężenia sygnału OCT (analizie dynamiki efektu plamkowania) spowodowanego ruchem [41, 42]. Chociaż ogólnie uważa się, iż rogówka oka nie jest tkanką pozbawioną unaczynienia, brzegi przedniego segmentu oka zawierają układ naczyniowy w spojówce i przedniej warstwie twardówki. W artykule [II.C.1] przedstawiłem zastosowanie szybkiego układu SS-OCT do wizualizacji naczyń znajdujących się w rąbku rogówki. Ten region posiada naczynia zarówno układu krwionośnego, jak i układu limfatycznego i układu odprowadzającego ciecz wodnistą. Opracowałem metodę angiograficzną wzmacniającą różnice natężenia sygnału spowodowane pochłanianiem światła w naczyniach krwionośnych.

- ***Ilościowy opis błony śluzowej jamy ustnej oraz gruczołów ślinowych mniejszych w ustach pacjentów z syndromem Sjögrena i mukowiscydozą przy użyciu SS-OCT***

We współpracy z lekarzami z Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu prowadziłem projekt dotyczący obrazowania błony śluzowej jamy ustnej oraz ślinianek mniejszych w trzech grupach: (1) pacjentów z syndromem Sjögrena, (2) pacjentów z mukowiscydozą oraz (3) zdrowych ochotników (łącznie 60 osób). W obu chorobach układowych występuje dysfunkcja gruczołów oraz związane z nią zaburzenie funkcji wydzielniczych.

Wprowadziłem całkowicie nieinwazyjną metodę obrazowania gruczołów ślinowych wargi dolnej – tzw. **sialografię OCT**. Technika oparta była na obrazowaniu przez sterylną płytkę szklaną, która umożliwiała odpowiednie eksponowanie tkanki błony śluzowej wargi dolnej. Zaprojektowany instrument SS-OCT działający w zakresie 1310 nm zapewniał odpowiednio głęboką penetrację światła w tkankę nieprzeźroczystą. Pomiary zostały wykonane w Klinice Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych UMP w Poznaniu. W artykule [II.A.8] przedstawiłem trójwymiarowe obrazowanie *in vivo* błony śluzowej wargi dolnej oraz gruczołów ślinowych mniejszych pacjentów z syndromem Sjögrena oraz grupy kontrolnej. Obserwowałem sygnał ze struktur położonych nawet na głębokości ok. 800 μm , co umożliwiało uzyskanie wysokiej jakości obrazów błony śluzowej wraz z jej detalami. Ponadto, dostęp do danych trójwymiarowych pozwalał na ilościowy opis gruczołów ślinowych, przy czym testowano tutaj zbiór parametrów morfometrycznych. Badania pokazały większą objętość tkanki gruczołowej oraz większą heterogeniczność u pacjentów z cięższą formą zespołu Sjögrena, co wskazywało na procesy zapalne. W ten sposób zaprezentowano po raz pierwszy **sialometrię OCT**, czyli metodę opisu morfologicznego gruczołów ślinowych. Należy tutaj wskazać, iż zaletą zastosowanej techniki jest jej nieinwazyjność, dzięki czemu można ją określić jako formę „biopsji optycznej”.

W kolejnym artykule [II.A.2] przedstawiamy wyniki analogicznego badania w odniesieniu do pacjentów z mukowiscydozą. Analiza statystyczna pokazała, że gęstość powierzchniowa gruczołów ślinowych (liczba gruczołów na jednostkę powierzchni) była mniejsza u pacjentów w porównaniu do odpowiadającej im grupy kontrolnej. Zwracam uwagę, że ta różnica była znaczna (istotna statystycznie) i opisana po raz pierwszy. Dodatkowe analizy danych z grup kontrolnych wskazały ponadto dwa łatwo mierzalne czynniki zakłócające, których wpływ należy uwzględnić w przyszłych badaniach klinicznych z wykorzystaniem sialometrii OCT: wiek i indeks masy ciała [II.A.1].

- ***Wydłużenie głębokości ogniska w mikroskopii OCT za pomocą ultraszybkiej modulacji akustooptycznej***

OCT umożliwia obrazowanie obiektów słabo rozpraszających z wysoką rozdzielczością podłużną. W praktyce można stwierdzić, iż w odróżnieniu od standardowych metod mikroskopowych OCT pozwala na rozprężnięcie rozdzielczości porzeczej i podłużnej. W mikroskopowej wersji OCT, zwanej mikroskopią OCT (ang. optical coherence microscopy, OCM), używa się wiązki światła silnie zogniskowanej na obiekcie, dzięki czemu zazwyczaj sama głębokość ogniska ogranicza podłużny zakres obrazowania w OCM, co również uniemożliwia obrazowanie głębszych struktur, utrzymując przy tym dużą rozdzielczość. Wspomniany tutaj problem starałem się rozwiązać przy zastosowaniu tzw. **ogniskowania dynamicznego**. W artykule [II.A.3] przedstawiłem projekt przestrajalnej soczewki

akustooptycznej (ang. acousto-optic lens, AOL), która umożliwia uzyskanie bardzo szybkich zmian położenia ogniska. Wyniki doświadczalne pokazały bardzo dobrą zgodność z wynikami symulacji numerycznych. Udowodniłem, iż stopień wydłużenia głębokości ogniska jest proporcjonalny od kwadratu długości ogniskowej soczewki dodatkowej oraz amplitudy fali ultradźwiękowej. Dzięki takiemu rozwiązaniu można uzyskać poprawę możliwości obrazowania w wielu innych technikach obrazowania mikroskopowego. Ponieważ modulator akustooptyczny tworzący soczewkę AOL działa na wysokich częstotliwościach w zakresie MHz (znacznie przewyższający szybkość detektorów liniowych w SD-OCT), zaproponowałem rozwiązanie w postaci oświetlenia stroboskopowego w celu przeprowadzenia czasowo-rozdzielczych analiz wpływu ogniskowania dynamicznego na jakość obrazu OCM. Cechy przedstawionego podejścia testowałem przy użyciu układów modelowych (fantomów) odbijających i rozpraszających, jak również na przykładzie próbki biologicznej.

- ***Zastosowanie aktywnych elementów optycznych do równoczesnego obrazowania siatkówki oraz przedniego odcinka oka***

Niektóre elementy układu optycznego oka charakteryzują się własnościami załamującymi światło, co w praktyce uniemożliwia obrazowania zarówno przedniego jak i tylnego odcinka oka za pomocą standardowych urządzeń stosowanych w okulistyce. Spowodowane jest to faktem, że zależnie który odcinek oka chcemy obrazować, należy użyć równoległej wiązki światła albo zogniskowanej, która pada na rogówkę oka. Mój pomysł na obejście wymienionych tutaj ograniczeń związany jest z zastosowaniem elementów optycznych o zmiennej ogniskowej (tzw. aktywnych elementów optycznych), takich jak soczewki elektrooptyczne. Zaproponowałem projekt ramienia obiektowego układu OCT z soczewką elektrooptyczną. Rozwiązanie to zostało przetestowane, a wyniki pokazały, iż metoda ta umożliwia prawie równoczesne obrazowania przedniego odcinka oka i siatkówki (dane zaprezentowano na konferencji Photonics West w San Francisco w 2016 roku). Należy podkreślić tutaj, że wykorzystanie tego rozwiązania w układach OCT o zakresie obrazowania rzędu całej długości oka stanowi istotny krok do całościowego obrazowania oka ludzkiego za pomocą OCT.

- ***Obrazowanie zaćmy in vivo wraz z ilościowym opisem zmętnionych soczewek***

Zaćma, która przejawia się zmętnieniem soczewki, należy do głównych przyczyn ślepoty w populacji ludzkiej. Wzrost rozproszenia światła spowodowany zmętnieniem prowadzi do spadku jakości obrazu tworzonego na siatkówce, co skutkuje pogorszeniem jakości widzenia. Zaćmę można usunąć za pomocą metod chirurgicznych, w których usuwa się zmętnioną soczewkę oraz wszczepia się tzw. soczewki wewnątrzgałkowe. Istotnym aspektem nowoczesnych procedur usuwających zaćmę jest odpowiednie zobrazowanie ognisk zmętnień w trzech wymiarach (kierunkach poprzecznych oraz

osiowym). Metoda OCT wydaje się dobrym kandydatem jako technika obrazowania zmętnień, ponieważ obrazy OCT przedstawiają natężenie światła rozproszonego wstecznie od wewnętrznych struktur. W związku z tym we współpracy z grupą prof. Pablo Artala z Laboratorio de Óptica (Universidad de Murcia) skonstruowałem układ SS-OCT umożliwiający obrazowanie całego przedniego segmentu oka ludzkiego. Wykorzystałem tutaj specjalnie zmodyfikowany laser przestrajalny pracujący na centralnej długości fali 1 μm . Przeprowadziłem całościowe testy różnych rozwiązań projektowych, dzięki którym byłem w stanie zoptymalizować parametry takie jak: spadek sygnału z głębokością, odpowiednio jednorodne oświetlenie obrazowanej objętości, czułość itp. Wysoka czułość układu OCT z detekcją fourierowską pozwalała na uwidocznienie wewnętrznych struktur soczewki krystalicznej, takich jak torebka, kora i jądro. Podczas kilku pobytów w Uniwersytecie w Murcji (Hiszpania) przeprowadziłem sesje pomiarowe kilku osób starszych, u których obserwowałem początek procesów mętnienia soczewki. Obecne moje działania skupiają się na opracowaniu algorytmu, za pomocą którego będzie można wzmocnić kontrast na obrazach OCT, związany ze zmętnieniem. Badania prowadzić również będą do opracowania metod ilościowych klasyfikacji zaćmy za pomocą OCT. Wyniki zaprezentowałem na ostatniej konferencji 2016 ARVO Annual Meeting w Seattle (USA).

- ***Inne osiągnięcia***

W sumie osiągnięcia naukowe obejmują 56 artykułów, w tym 31 prac naukowych z tzw. Listy Filadelfijskiej oraz 25 artykułów w czasopismach nie należących do Listy Filadelfijskiej lub w materiałach konferencyjnych. W moim dorobku naukowym znajdują się też 4 rozdziały w książkach o tematyce OCT oraz obrazowaniu przedniego odcinka oka. Moje prace uzyskały łącznie ponad 600 cytowań, co pozwoliło uzyskać współczynnik Hirscha równy 12.

Należy zaznaczyć, że moja praca naukowa nie skupia się tylko na prowadzeniu badań. Od 2006 roku, w którym rozpocząłem karierę naukową, byłem zaangażowany w 14 projektów naukowych, w tym pięć z nich prowadziłem jako kierownik. Pragnę nadmienić, że w praktyce od 2008 roku, gdy dołączyłem do Zespołu Fizyki Medycznej w Instytucie Fizyki UMK w Toruniu, koszty mojego stanowiska były pokrywane ze środków zewnętrznych polskich i amerykańskich agencji zajmujących się finansowaniem nauki. W związku z tym, nie miałem standardowych obowiązków dydaktycznych w tym okresie. W trakcie studiów doktoranckich prowadziłem zajęcia z I Pracowni Fizycznej w Instytucie Fizyki Doświadczalnej UG. Po rozpoczęciu pracy w Toruniu prowadziłem zajęcia tylko okazjonalnie, w tym dla słuchaczy studiów doktoranckich. Jednocześnie byłem opiekunem dwóch studentów podczas wykonywania pracy licencjackich oraz opiekowałem się studentem podczas praktyk realizowanych w IF

UMK. Ponadto wykonałem dwie recenzje prac magisterskiej oraz licencjackiej. Obecnie, jestem opiekunem naukowym dwóch doktorantów.

Istotną formą aktywności naukowej stanowi udział w krajowych oraz międzynarodowych konferencjach naukowych. W sumie dotychczas miałem 38 ustnych wystąpień konferencyjnych lub seminariów w innych ośrodkach naukowych (w tym 13 z nich jako wykłady zaproszone) oraz 4 prezentacje w formie plakatów. Włączając do tego współautorstwo prezentacji, całkowita liczba prezentacji (ustnych i plakatowych) wzrasta do 88.

Uzyskane wyniki badań, zakwalifikowane przeze mnie jako osiągnięcie naukowe, zostały uzyskane w dwóch ośrodkach: Instytucie Fizyki Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu (prof. dr hab. Maciej Wojtkowski) oraz w Massachusetts Institute of Technology (prof. James G. Fujimoto). Jednakże, moje badania naukowe opierają się na współpracy z szeregiem innych czołowych grup badawczych w zakresie biologii, optyki biomedycznej, okulistyki oraz optometrii, w tym: Collegium Medicum UMK (dr hab. Bartłomiej Kałużny), Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych; prof. dr hab. Jarosław Walkowiak, lek. Jan Nowak), Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN (dr hab. Grzegorz Wilczyński, prof. IBD), Oregon Health & Science University (prof. David Huang), University of Pittsburgh Medical School (prof. Joel S. Schumann, dr Gadi Wollstein, dr Larry Kagemann), New England Eye Center, Tufts University (prof. Jay S. Duker), Universidad de Murcia (Laboratorio de Óptica, prof. Pablo Artal), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Instituto de Óptica, Visual Optics and Biophotonics lab, prof. Susana Marcos).

W trakcie mojej kariery naukowej szczególną uwagę poświęcam na działania wspierające społeczność naukową. Jestem aktywnym recenzentem ok. 20 czołowych czasopism z dziedziny fizyki i okulistyki. Dotychczas wykonałem ok. 100 recenzji manuskryptów. Dodatkowo pełnię rolę edytora pomocniczego w otwartym czasopiśmie *Open Physics* (De Gruyter Open), które wcześniej funkcjonowało pod nazwą *Central European Journal of Physics* (Versita & Springer). Moje zadania obejmują tutaj głównie czynności popularyzatorskie opublikowanych artykułów oraz okazjonalnie funkcje edytora kilku złożonych manuskryptów. Dodatkowo, w roku 2015 byłem edytorem w czasopiśmie *Journal of Ophthalmology*.

Jestem członkiem stowarzyszeń naukowych takich jak: Polskie Stowarzyszenie Fotoniczne, SPIE, OSA, ARVO czy Klub Absolwentów Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. W przeszłości byłem reprezentantem doktorantów w Radzie Wydziału Matematyki, Fizyki i Informatyki Uniwersytetu Gdańskiego (2005-2007).

Uczestniczyłem również w organizacji 10. Szkoły Akustooptyki i Zastosowań w Sopocie (2008) jako sekretarz.

Moje zaangażowanie w prace naukową zostało nagrodzone szeregiem nagród, wśród których można wymienić Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców (2013), stypendium wyjazdowe Fundacji na rzecz Nauki Polskiej w ramach programu KOLUMB (2010), Nagroda im. prof. Marka Kwieka dla Młodych Akustyków (2006) oraz kilka grantów konferencyjnych umożliwiających uczestnictwo w konferencjach międzynarodowych (np. Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, Association for Research in Vision and Ophthalmology, Międzynarodowej Komisji Akustyki i Europejskiej Asocjacji Akustycznej).

Literatura

1. P. R. Griffiths and J. A. De Haseth, *Fourier transform infrared spectrometry* (John Wiley & Sons, 2007), Vol. 171.
2. J. D. Monnier, "Optical interferometry in astronomy," *Rep. Prog. Phys.* **66**, 789 (2003).
3. R. C. Youngquist, S. Carr, and D. E. N. Davies, "Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluation technique," *Opt. Lett.* **12**, 158-160 (1987).
4. 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, and J. G. Fujimoto, "Optical Coherence Tomography," *Science* **254**, 1178-1181 (1991).
5. J. G. Fujimoto, "Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging," *Nat. Biotech.* **21**, 1361-1367 (2003).
6. W. Drexler, M. Y. Liu, A. Kumar, T. Kamali, A. Unterhuber, and R. A. Leitgeb, "Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality," *J. Biomed. Opt.* **19**, 071412 (2014).
7. M. Gora, K. Karnowski, M. Szkulmowski, B. J. Kaluzny, R. Huber, A. Kowalczyk, and M. Wojtkowski, "Ultra high-speed swept source OCT imaging of the anterior segment of human eye at 200 kHz with adjustable imaging range," *Opt. Express* **17**, 14880-14894 (2009).
8. D. Huang, J. S. Duker, J. G. Fujimoto, B. Lumbroso, J. S. Schuman, and R. N. Weinreb, *Imaging the Eye from Front to Back with RTVue Fourier-Domain Optical Coherence Tomography* (Slack Inc., Thorofare, 2010), pp. 1-268.
9. S. L. Jacques, "Optical properties of biological tissues: a review," *Phys. Med. Biol.* **58**, R37-R61 (2013).
10. S. Ortiz, D. Siedlecki, I. Grulkowski, L. Remon, D. Pascual, M. Wojtkowski, and S. Marcos, "Optical distortion correction in Optical Coherence Tomography for quantitative ocular anterior segment by three-dimensional imaging," *Opt. Express* **18**, 2782-2796 (2010).
11. M. Wojtkowski, "High-speed optical coherence tomography: basics and applications," *Appl. Opt.* **49**, D30-D61 (2010).
12. R. Leitgeb, C. K. Hitzenberger, and A. F. Fercher, "Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**, 889-894 (2003).
13. M. A. Choma, M. V. Sarunic, C. H. Yang, and J. A. Izatt, "Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography," *Opt. Express* **11**, 2183-2189 (2003).

14. J. F. de Boer, B. Cense, B. H. Park, M. C. Pierce, G. J. Tearney, and B. E. Bouma, "Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography," *Opt. Lett.* **28**, 2067-2069 (2003).
15. M. Wojtkowski, R. Leitgeb, A. Kowalczyk, A. F. Fercher, and T. Bajraszewski, "In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography," *J. Biomed. Opt.* **7**, 457-463 (2002).
16. M. Wojtkowski, V. Srinivasan, T. Ko, J. Fujimoto, A. Kowalczyk, and J. Duker, "Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation," *Opt. Express* **12**, 2404-2422 (2004).
17. A. de Castro, S. Ortiz, E. Gamba, D. Siedlecki, and S. Marcos, "Three-dimensional reconstruction of the crystalline lens gradient index distribution from OCT imaging," *Opt. Express* **18**, 21905-21917 (2010).
18. S. Ortiz, P. Perez-Merino, E. Gamba, A. de Castro, and S. Marcos, "In vivo human crystalline lens topography," *Biomed. Opt. Express* **3**, 2471-2488 (2012).
19. E. Gamba, S. Ortiz, P. Perez-Merino, M. Gora, M. Wojtkowski, and S. Marcos, "Static and dynamic crystalline lens accommodation evaluated using quantitative 3-D OCT," *Biomed. Opt. Express* **4**, 1595-1609 (2013).
20. P. Pérez-Merino, M. Velasco-Ocana, E. Martinez-Enriquez, and S. Marcos, "OCT-based crystalline lens topography in accommodating eyes," *Biomed. Opt. Express* **6**, 5039-5054 (2015).
21. M. X. Shen, L. L. Cui, M. Li, D. X. Zhu, M. R. Wang, and J. H. Wang, "Extended scan depth optical coherence tomography for evaluating ocular surface shape," *J. Biomed. Opt.* **16**, 056007 (2011).
22. M. Ruggeri, S. R. Uhlhorn, C. De Freitas, A. Ho, F. Manns, and J. M. Parel, "Imaging and full-length biometry of the eye during accommodation using spectral domain OCT with an optical switch," *Biomed. Opt. Express* **3**, 1506-1520 (2012).
23. C. Q. Zhou, J. H. Wang, and S. L. Jiao, "Dual channel dual focus optical coherence tomography for imaging accommodation of the eye," *Opt. Express* **17**, 8947-8955 (2009).
24. M. S. Mahmud, D. W. Cadotte, B. Vuong, C. Sun, T. W. H. Luk, A. Mariampillai, and V. X. D. Yang, "Review of speckle and phase variance optical coherence tomography to visualize microvascular networks," *J. Biomed. Opt.* **18**, 050901 (2013).
25. M. Szkulmowski, A. Szkulmowska, T. Bajraszewski, A. Kowalczyk, and M. Wojtkowski, "Flow velocity estimation using joint Spectral and Time domain Optical Coherence Tomography," *Opt. Express* **16**, 6008-6025 (2008).
26. S. Zotter, M. Pircher, T. Torzicky, M. Bonesi, E. Götzinger, R. A. Leitgeb, and C. K. Hitzenberger, "Visualization of microvasculature by dual-beam phase-resolved Doppler optical coherence tomography," *Opt. Express* **19**, 1217-1227 (2011).
27. Y. Jia, O. Tan, J. Tokayer, B. Potsaid, Y. Wang, J. J. Liu, M. F. Kraus, H. Subhash, J. G. Fujimoto, and J. Hornegger, "Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography," *Opt. Express* **20**, 4710-4725 (2012).
28. D. M. Schwartz, J. Fingler, D. Y. Kim, R. J. Zawadzki, L. S. Morse, S. S. Park, S. E. Fraser, and J. S. Werner, "Phase-variance optical coherence tomography: a technique for noninvasive angiography," *Ophthalmology* **121**, 180-187 (2014).
29. M. Szkulmowski, I. Gorczynska, D. Szlag, M. Sylwestrzak, A. Kowalczyk, and M. Wojtkowski, "Efficient reduction of speckle noise in Optical Coherence Tomography," *Opt. Express* **20**, 1337-1359 (2012).
30. S. R. Chinn, E. A. Swanson, and J. G. Fujimoto, "Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source," *Opt. Letters* **22**, 340-342 (1997).
31. S. H. Yun, G. J. Tearney, J. F. de Boer, N. Iftimia, and B. E. Bouma, "High-speed optical frequency-domain imaging," *Opt. Express* **11**, 2953-2963 (2003).

32. Y. Yasuno, V. D. Madjarova, S. Makita, M. Akiba, A. Morosawa, C. Chong, T. Sakai, K. P. Chan, M. Itoh, and T. Yatagai, "Three-dimensional and high-speed swept-source optical coherence tomography for in vivo investigation of human anterior eye segments," *Opt. Express* **13**, 10652-10664 (2005).
33. N. Fujiwara, R. Yoshimura, K. Kato, H. Ishii, F. Kano, Y. Kawaguchi, Y. Kondo, K. Ohbayashi, and H. Oohashi, "140-nm quasi-continuous fast sweep using SSG-DBR lasers," *IEEE Photonics Technology Letters* **20**, 1015-1017 (2008).
34. B. Potsaid, B. Baumann, D. Huang, S. Barry, A. E. Cable, J. S. Schuman, J. S. Duker, and J. G. Fujimoto, "Ultrahigh speed 1050nm swept source / Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second," *Opt. Express* **18**, 20029-20048 (2010).
35. K. Totsuka, K. Isamoto, T. Sakai, A. Morosawa, and C. H. Chong, "MEMS scanner based swept source laser for optical coherence tomography," *Proceedings SPIE* **7554**, 75542Q (2010).
36. M. P. Minneman, J. Ensher, M. Crawford, and D. Derickson, "All-Semiconductor High-Speed Akinetic Swept-Source for OCT," *Proceedings SPIE* **8311**, 831116 (2011).
37. V. Jayaraman, J. Jiang, H. Li, P. J. S. Heim, G. D. Cole, B. Potsaid, J. G. Fujimoto, and A. Cable, "OCT Imaging up to 760 kHz Axial Scan Rate Using Single-Mode 1310nm MEMS-Tunable VCSELs with > 100nm Tuning Range," in *2011 Conference on Lasers and Electro-Optics* (IEEE, 2011), 1-2.
38. V. Jayaraman, G. D. Cole, M. Robertson, C. Burgner, D. John, A. Uddin, and A. Cable, "Rapidly swept, ultra-widely-tunable 1060 nm MEMS-VCSELs," *Electron. Lett.* **48**, 1331-1333 (2012).
39. K. S. Kunert, M. Peter, M. Blum, W. Haigis, W. Sekundo, J. Schütze, and T. Büehren, "Repeatability and agreement in optical biometry of a new swept-source optical coherence tomography-based biometer versus partial coherence interferometry and optical low-coherence reflectometry," *J. Cataract Refract. Surg.* **42**, 76-83 (2016).
40. H. J. Shamma, S. Ortiz, M. C. Shamma, S. H. Kim, and C. Chong, "Biometry measurements using a new large-coherence length swept-source optical coherence tomographer," *J. Cataract Refract. Surg.* **42**, 50-61 (2016).
41. J. Fingler, R. J. Zawadzki, J. S. Werner, D. Schwartz, and S. E. Fraser, "Volumetric microvascular imaging of human retina using optical coherence tomography with a novel motion contrast technique," *Opt. Express* **17**, 22190-22200 (2009).
42. J. Enfield, E. Jonathan, and M. Leahy, "In vivo imaging of the microcirculation of the volar forearm using correlation mapping optical coherence tomography (cmOCT)," *Biomed. Opt. Express* **2**, 1184-1193 (2011).


 dr Ireneusz Grulkowski