

Optisk kohærenstomografi

OVERSIGTSARTIKEL

Cand.polyt. Peter Eskil Andersen, cand.scient. Lars Thrane, Peter Bjerring, Jesper Leth Hougaard & Peter Riis Hansen

Resumé

Optisk kohærenstomografi (OCT) er en ny teknik til to- og tredimensionel billeddannelse af væv på et histologisk niveau. Teknikken baserer sig på optisk teknologi og kommercielt tilgængelige fiberoptiske komponenter, der kan tilpasses i f.eks. almindelige endoskoper eller intravaskulære katetre. OCT-teknikken er noninvasiv, anvender ikke ioniserende stråling og kan på få sekunder tilvejebringe billeder (optiske biopsier) in vivo af væv, hvor konventionel excisionsbiopsi ikke kan udføres, eller hvor gentagne undersøgelser er ønskelige. Teknikken har en lang række potentielle kliniske applikationer, og man er i dag længst fremme inden for oftalmologien, hvor OCT lægger op til forbedret diagnostik og behandling af en række øjnelidelser. Detektion og karakteristisk af hudtumorer og andre hudsygdomme er et andet område, hvor teknikken har et betydeligt klinisk potentiale og inden for kardiologien er der iværksat undersøgelser af intravaskulær OCT's anvendelighed til tidlig påvisning af vulnerable aterosklerotiske læsioner. Teknikken afprøves også inden for andre specialer, og OCT må i fremtiden forventes at vinde indpas i den daglige klinik på en række af disse felter.

Noninvasiv billeddannelse i væv kan nu opnå en rumlig opløsning på få μm og har derfor fået oplagt klinisk værdi. Denne oversigtsartikel omhandler optisk kohærenstomografi (*optical coherence tomography* [OCT]), som er en forholdsvis ny teknologi, hvor man benytter nærinfrarødt lys (dvs. ikkeioniserende stråling) til at opnå billeddannelse i både to og tre dimensioner med en rumlig opløsning, som nærmer sig cellulært niveau. I artiklen redegøres der for de grundlæggende principper bag OCT og de foreløbige kliniske resultater, der er opnået med OCT primært inden for specialerne oftalmologi, dermatologi og kardiologi, gennemgås.

Udgangspunktet for OCT er studier af hvidtlysinterferometri, der har ført til udviklingen af såkaldt optisk kohærensdømnereflektometri, dvs. en endimensional målemetode, hvorved afstande mellem objekter kan bestemmes med høj opløsning (1). Teknikken blev oprindeligt udviklet mhp. at bestemme brud og andre fejl i optiske lyslederkabler og optiske kommunikationskomponenter, men man indså hurtigt det unikke anvendelsespotentiale til afstandsmåling i den menneskelige retina og andre dele af øjet (2). Huang *et al* udviklede i 1991 teknikken til tomografisk billeddannelse, hvor man med OCT-systemet foretog multiple longitudinale scanninger i en serie laterale positioner og derved kunne danne både to- og tredimensionale billeder af reflekterende områder i biologisk væv (3).

Med den nuværende OCT-teknologi kan man i dag opnå tomografiske billeder med høj opløsning af den indre struktur i materialer eller biologisk væv med en rumlig opløsningsevne på 5-15 μm og en indtrængningsdybde på 1-3 mm. OCT er derfor i klinisk sammenhæng et noninvasivt alternativ til excisionsbiopsi, og metoden omtales da også ofte som en optisk biopsi. Sammenlignet med andre noninvasive teknikker, f.eks. MR-scanning, ultralyd og scintigrafi, har OCT således den højeste rumlige opløsning, men indtrængningsdybden i væv er begrænset.

Tekniske aspekter

OCT-systemet

Princippet bag OCT fremgår af **Fig. 1**. Lavkohærent (kohærens: lysets evne til at danne interferensmønstre; lavkohærent: begrænset evne til at interferere) lys fra en spektralt bredbåndet lyskilde (f.eks. en superluminescerende diode) kobles ind i et *single-mode*, fiberoptisk Michelson-interferometer. Lyset, der kommer ud af biopsifiberen, fokuseres ind i det objekt, der ønskes afbildet. Lyset fra dette objekts strukturer reflekteres og blandes i Michelson-interferometret med lys fra referencearmen, der reflekteres fra et scannende referencespejl. Interferens mellem disse to lysfelter opstår på detektoren, såfremt vejlængdeforskellen mellem biopsi- og referencearmen er mindre end lyskildens kohærenslængde (lavkohærent betyder også kort kohærenslængde, hvilket netop er årsagen til den fine longitudinale opløsningsevne). Et enkelt longitudinalt scanningsnit foretages ved at scanne referencespejlets position og samtidig optage det interferometriske signal på detektoren. Bemærk, at hvis objektet er lagdelt, vil der i et enkelt longitudinalt scanningsnit optræde et signal for hver lagovergang, dvs. systemet foretager en »afstandsmåling« mellem de enkelte lag.

Det samlede interferometriske signal demoduleres vha. forskellige elektriske filtre og/eller såkaldt indhyllingsdetektion, digitaliseres og gemmes på en computer til senere processering. For at optage et todimensionalt billede opta-

- Optisk kohærenstomografi (OCT) er en ny noninvasiv teknik til billeddannelse af væv på et histologisk niveau.
- Teknikken baseres på fiberoptik, og man kan på få sekunder tilvejebringe billeder (optiske biopsier) in vivo af væv, hvor konventionel excisionsbiopsi ikke kommer på tale.
- OCT anvendes i dag rutinemæssigt inden for oftalmologi.
- OCT har desuden potentielle kliniske applikationsområder inden for bl.a. dermatologi og kardiologi og må forventes at vinde indpas i den fremtidige klinik.

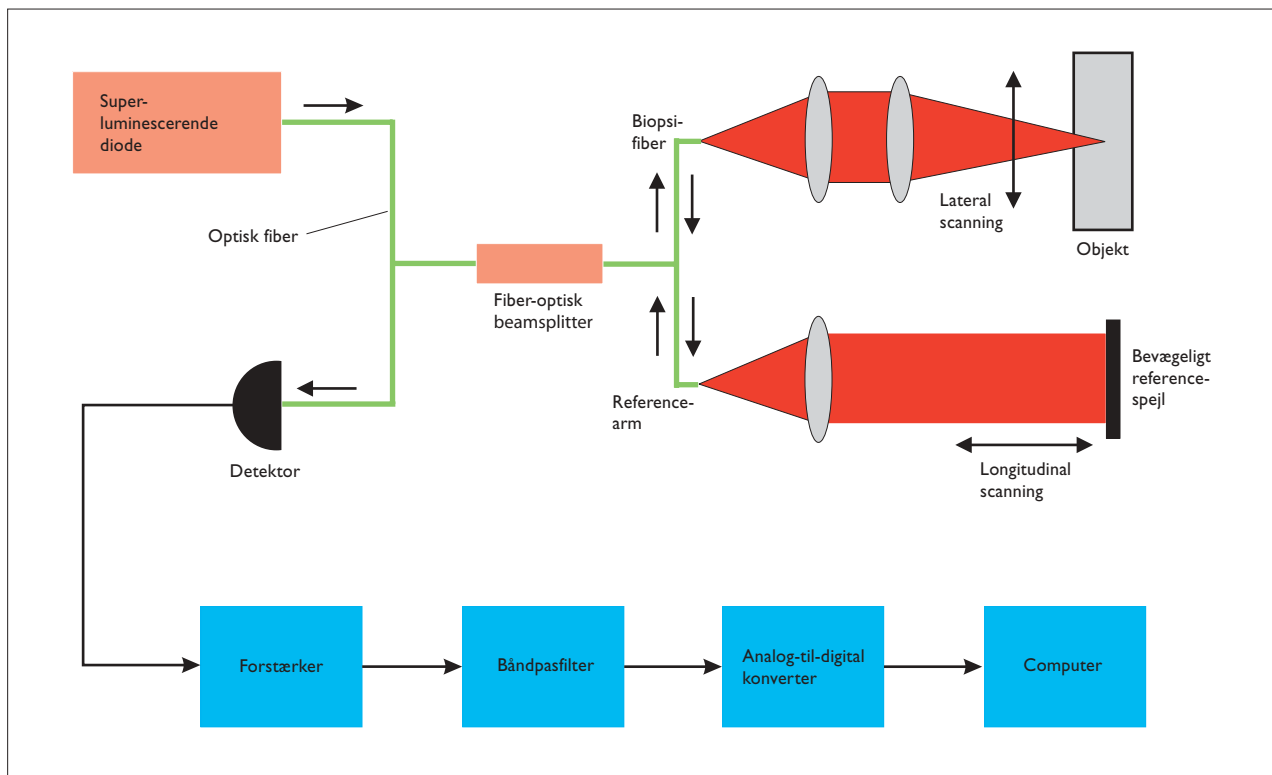


Fig. 1. Skitse af konventionelt OCT-system.

ges en serie longitudinale scanninger ved at positionere strålen fra biopsifiberen mellem disse scanninger. De to dimensioner fremkommer altså ved at kombinere dybde med lateralt linjeskan. Et sådant billede kan optages på ca. 1 s eller mindre, afhængig af antallet af longitudinale scanninger. Tre dimensioner fremkommer tilsvarende ved, at objektstrålen overstryger et areal. De optagne data vises normalt som billeder i gråtoneskala eller falsk farveskala.

Den longitudinale rumlige opløsning l_c i OCT-billedet bestemmes af den tidslige kohærenslængde for lyskilden, og $l_c = (2 \ln 2 / \pi) (\lambda^2 / \Delta\lambda)$, hvor λ og $\Delta\lambda$ henholdsvis er centerbølglængden og *full-width-half-maximum* spektral båndbredden. Typisk ligger l_c i intervallet 5-10 μm . Den laterale rumlige opløsning af et OCT-billede bestemmes af den pletstørrelse, som strålen i objektarmen kan fokuseres ned til i en given dybde i objektet. I et kraftigt lysspredende medium som biologisk væv er det nødvendigt at tage højde for vævets lysspredende egenskaber, som det fremgår af (4), og pletstørrelser ned til ca. 10 μm kan almindeligvis opnås.

Status for OCT-teknikken

Siden præsentationen af det første OCT-system (3) har der foregået en intens udvikling af komponenter og systemkonfigurationer. Den systemmæssige udvikling har koncentreret sig om fire områder: 1) lyskilden, 2) interferometerkonfiguration, 3) scanning af biopsi- og referencearmene og 4) teoretisk modellering af lysets vekselvirkning med vævet. Vedr. punkt 4 er den mest komplette modellering givet i (4). For en detaljeret oversigt over den systemmæssige udvikling henvises der til baggrundslitteraturen (5). Bølglæng-

deområdet fra 700 nm til 1.300 nm betegnes ofte som vævs optiske vindue, idet lys penetrerer dybt i vævet i dette interval, fordi vævsabsorptionen er forholdsvis lav, ligesom dæmpningen fra lysspredning i væv i øvrigt aftager med stigende bølglængde. Det mest attraktive bølglængdeområde for billeddannelse med OCT-systemer i ikketransparente væv er ca. 1.300 nm, primært fordi vævets lysspredning og absorption her er relativt lave sammenlignet med det synlige bølglængdeområde. I spektralområdet omkring 1.300 nm er der demonstreret effektive indtrængningsdybder på 1-3 mm, afhængigt af vævstypen (5). For afbildning af menneskets retina er den optimale centerbølglængde dog 800-1.100 nm pga. produktet af glaslegemets absorption og vejlængden i øjet.

Superluminescerende dioder er tæt på at udgøre den ideelle lyskilde til OCT grundet deres høje irradians (lysintensitet) og gode levetider. Typisk er kohærenslængden (i luft) for disse dioder ca. 10-20 μm , hvilket dog ikke giver tilstrækkelig rumlig opløsning til at afbilde enkelte celler eller subcellulære strukturer. Der kan imidlertid opnås forbedret rumlig longitudinal opløsning med andre lyskildetyper, og den hidtil bedste opløsning er opnået ved brug af en yderst kort pulserende femtosekundlaser. Med denne lyskilde er der *in vivo* demonstreret subcellulær billeddannelse med en opløsningsevne på ca. 1 μm (6). Anvendelse af femtosekundlasere i kliniske OCT-systemer begrænses endnu af disse laseres kompleksitet og manglende stabilitet, men stabile systemer vil formentlig forholdsvis hurtigt blive udviklet. Nye og forbedrede scanningsmetoder har resulteret i, at *in vivo*-realtidsbilleddannelse nu kan opnås (7).

Kliniske anvendelser

Oftalmologi

OCT blev først anvendt klinisk til billedannelse af øjet, og metodens hidtil mest avancerede kliniske anvendelsesområder ligger stadig inden for oftalmologien. I 1993 fremkom de første in vivo-tomografiske billeder af papillen og macula med fovea centralis (8, 9), og teknikken er anvendelig ved en lang række nethindeligelser (10). Selv om OCT-billedet er et resultat af det undersøgte vævs optiske egenskaber og detektion heraf (11), er der påvist en god korrelation med konventionelle histologiske snit (12). Siden 1996 har der eksisteret kommercielt tilgængelige OCT-systemer til øjenundersøgelse, og **Fig. 2** viser et OCT-billede af en rask persons retina; et optisk tværsnit gennem fovea centralis. Tværnittet viser tydeligt variationen i nethindens tykkelse (fovea centralis ca. 170 μm , den omgivende nethinde ca. 220 μm). Et sådant billede tager ca. 1 s at optage. Selv om retina omtrent er transparent, kan OCT-teknikken alligevel detektere yderst svage refleksioner og derved afbilde retinale vævs-lag, f.eks. nervefiberlaget og pigmentepitelet, der reflekterer relativt kraftigt, mens fotoreceptorlaget og choroidea reflekterer mindre. Da teknikken desuden er yderst patientvenlig (den er både hurtig, noninvasiv og lyssvag og kræver minimal Kooperation), er OCT velegnet såvel til klinisk detektion og monitorering af øjenlidelser som til klinisk forskning. OCT-undersøgelse af cornea kan også foretages. Dette har relevans i forbindelse med f.eks. corneaødem (13), bestemmelse af det intraokulære tryk (14) samt refraktiv kirurgi (15-17). OCT har dog primært vist sig brugbar til at detektere og monitorere nethindeligelser, først og fremmest i macula (12), som f.eks. maculaødem (18, 19), makulær huldannelse (20, 21) samt maculadegeneration med koroidal neovaskularisering (22). I dag anvendes teknikken med dette formål i klinikken på flere af landets øjenafdelinger. Måling af retinatykkelsen har udvist god validitet trods billed/signaldegeneration som følge af medieuklarheder (23). Målinger af retina- og retinale nervefiberlagstykkelse korrelerer med konventionelle målinger af retina og dens funktionalitet (24-30), og teknikken kan herved danne grundlag for en hurtig noninvasiv screeningsmetode f.eks. mhp. diabe-

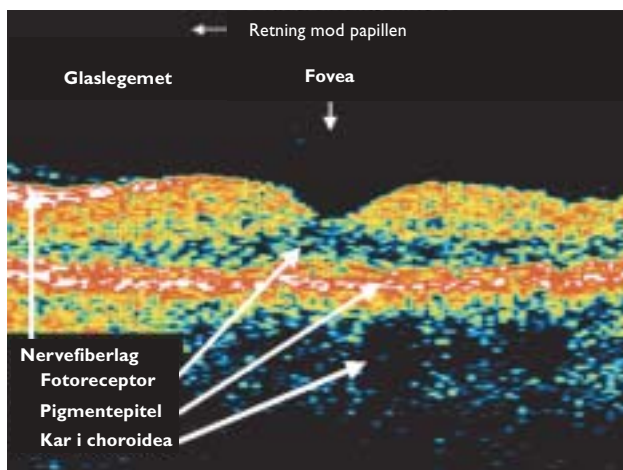


Fig. 2. Todimensionalt OCT-billede af retina hos en rask person.

tisk maculaødem, og når differentieringsevnen af intraretinale strukturer med tiden forbedres (29, 6), vil OCT sandsynligvis også blive meget anvendelig mhp. glaukomdiagnostik. På nuværende tidspunkt anvendes OCT herhjemme til klinisk forskning i forbindelse med glaukom og makulære lidelser, herunder i forbindelse med medicinal afprøvning af behandling til diabetisk maculaødem.

Dermatologi

Det er inden for dermatologien sædvanligvis let at foretage biopsitagning, og mikroskopisk analyse har stadig en rumlig opløsningsevne, der langt overgår, hvad der i øjeblikket er muligt at opnå med OCT. OCT giver imidlertid mulighed for gentagen, noninvasiv mikroskopisk monitorering af hudlæsioner som et led i de enkelte ambulante konsultationer (31, 32). Teknikken har specielt været anvendt til identifikation og klassifikation af hudtumorer og blæredannende sygdomme (32). Solide tumorer har ofte homogene signaler, hvorved tumor og benigt væv kan differentieres, og specielt melanocytære tumorer udviser kraftig lysspredning pga. deres specielle histologiske arkitektur. Ved sidstnævnte ses desuden ofte, at overgangen mellem epidermis og dermis er udvisket, men differentiering mellem benigne naevi og maligne melanomer med OCT er endnu vanskelig, idet teknikken stadig ikke kan afbilde de subcellulære strukturer (32). Cystiske strukturer har homogent lave signalniveauer i forhold til det omkringliggende væv (33). **Fig. 3A** viser et eksempel på et OCT-billede af en intraepitelial vesikel, hvor den øverste begrænsning af vesiklen består af stratum corneum og stratum granulosum. **Fig. 3B** viser en subepidermal bulla. Ved seborroiske keratoser viser OCT alternerende høj- og lavsignalområder med markant demarkering i forhold til den underliggende dermis. Hæmangiomer viser ved OCT ofte en række signalsvage dermale kaviteter uden affektion af epidermis. OCT giver desuden mulighed for detektion og lokalisation af dermatalt ødem, dilaterede superficielle kapillærslynger og fortykkelse af de forskellige lag i epidermis, og teknikken kan derved bidrage til diagnostik og monitorering af f.eks. eksem, psoriasis og dermatomykoser (31, 32).

Kardiologi

Akutte koronarsyndromer, dvs. ustabil angina pectoris, akut myokardieinfarkt og pludselig iskæmisk hjertedød har sammenhæng med ruptur af vulnerable aterosklerotiske koronar-læsioner og de rupturtilbøjelige plaques har en række histopatologiske karakteristika, f.eks. tilstedeværelse af en stor lipidholdig kerne omgivet af en tynd fibrøs kappe, reduceret celleindhold i den glatte muskulatur samt øget forekomst af makrofager mv. (34). Det er efterhånden velkendt, at koronarangiografi har ringe prædiktiv værdi til detektion af vulnerable koronar-læsioner og der er derfor stor interesse for udvikling af nye metoder til plaqueskarakteristik mhp. at opnå klinisk anvendelig risikostratificering (35). Anvendelse af OCT til morfologisk undersøgelse af arterievæggen blev først beskrevet i 1996, hvor man på udtagne segmenter af aorta og koronarkar opnåede billedannelse på et histologisk niveau, med en opløsningsevne på ca. 20 μm ,

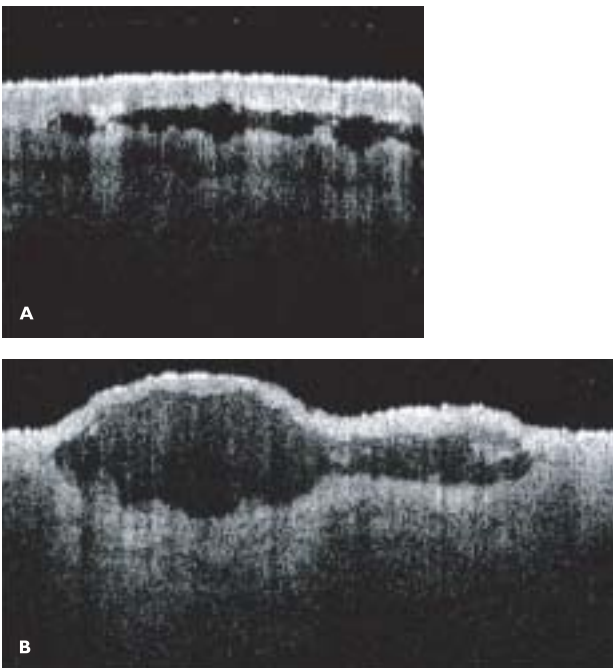


Fig. 3A. *In vivo*-OCT-billede af en intraepidermal vesikel på en finger. Billedets dimensioner er $2 \times 1,5$ mm. B. *In vivo*-OCT-billede af en subepidermal bulla på forarmen. Billedets dimensioner er $3 \times 1,5$ mm. Gengivet fra (33) med tilladelse.

dvs. omkring ti gange bedre end ved standard intravaskulær UL-teknik (36). I forhold til sidstnævnte gav OCT forbedrede kontrastforhold imellem arterielæsionernes vævskomponenter pga. øget forskel i optisk (versus akustisk) refleksion mellem vand- og fedtholdigt væv, ligesom der var færre refleksioner fra forkalkede vævsområder (36). Efter udvikling af et fiberoptisk OCT-kateter med en diameter på ca. 1 mm er der foretaget undersøgelser *in vivo* i et forsøg med kaniner, og med dette system opnåede man tomografiske billeder med en opløsningsevne på ca. $10 \mu\text{m}$, men der var bevægelsesartefakter, og det var nødvendigt at give saltvandsinjektion, for at modvirke blodlegemernes lysspredende effekter (37). For at forøge OCT-lyskildens penetration i blod og derved eliminere behovet for, at OCT-proben har kontakt med arterievæggen, har man i fantombforsøg søgt at tilnærme brydningsindeks i plasma og røde blodlegemer, f.eks. ved at tilsætte blodet en dextranblanding (38). Der er for nylig fremkommet præliminære resultater med anvendelse af OCT i forbindelse med perkutan koronarintervention hos patienter med iskæmisk hjertelidelse, og teknikken synes her i forhold til intravaskulær UL-undersøgelse at kunne give væsentlige supplerende oplysninger om karvægens histologiske struktur (39). OCT er dog endnu ikke godkendt til almindeligt klinisk brug, og den kliniske og prognostiske værdi af metoder til lokal plaquekarakteristik kræver nærmere afklaring, f.eks. i forhold til måling af systemiske inflammationsmarkører.

Andre anvendelsesområder

En ny og potentielt vigtig applikation for OCT er anvendelse af teknikken som guide ved kirurgiske indgreb, hvor den

noninvasive visualisering af strukturer under væsoverflader kan udnyttes til at målrette og øge sikkerheden ved kirurgi nær følsomme strukturer som f.eks. kar og nerver, samt i forbindelse med mikrokirurgi (5, 40). Desuden foreligger der spredte meddelelser om anvendelse af OCT inden for de fleste andre specialer, hvor excisionsbiopsitagning kommer på tale, f.eks. gastroenterologi, gynækologi og otorhinolaryngologi (5).

Konklusion

Optisk kohærenstomografi (OCT) er en ny teknik til to- og tredimensional billeddannelse af væv på et histologisk niveau. Ved teknikken anvender man ikkeioniserende stråling, og man kan på få sekunder tilvejebringe billeder (optiske biopsier) *in vivo* af væv, hvor konventionel excisionsbiopsi ikke kommer på tale, eller hvor gentagne undersøgelser er ønskelige. Teknikken har en lang række potentielle kliniske applikationer, og må i fremtiden forventes at vinde indpas i den daglige klinik.

Summary

Peter Eskil Andersen, Lars Thrane, Peter Bjerring, Jesper Leth Hougaard & Peter Riis Hansen:
Optical coherence tomography.

Ugeskr Læger 2002;165:1546-50.

Optical coherence tomography (OCT) is a novel technique for two and three-dimensional imaging of tissues at a histological level. The technique is based on optical technology and commercially available fiber-optic components that may be adapted for use in conventional endoscopes or intravascular catheters. OCT is a non-invasive technique, which does not utilize ionizing radiation, and it may within a few seconds provide *in vivo* images ("optical biopsies") of tissues in cases where excisional biopsy is hazardous or impossible, or when repeated examinations are required. OCT has numerous potential clinical applications, and the technique is currently used in ophthalmology, where it may improve diagnosis and therapeutic control of various eye diseases. Detection and characterization of skin tumors and other dermatological diseases is another area where OCT has tremendous clinical potential. In the field of cardiology, intravascular OCT may be capable to contribute to early diagnosis of vulnerable atherosclerotic lesions. The OCT technique is also being developed in other clinical areas and is expected to become integrated in a range of clinical situations in the future.

Reprints: Peter E. Andersen, Afdelingen for Optik og Fluid Dynamik, Forskningscenter Risø, Postboks 49, DK-4000 Roskilde.
E-mail: peter.andersen@risoe.dk

Antaget den 18. december 2002.
Forskningscenter Risø, Afdelingen for Optik og Fluid Dynamik, Århus Amtssygehus, Dermatologisk Afdeling D, Amtssygehuset i Herlev, Øjenafdelingen, og Amtssygehuset i Gentofte, Kardiologisk Afdeling P.

Litteratur

1. Youngquist RC, Carr S, Davies DEN. Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluation technique. *Opt Lett* 1987;12:158-60.
2. Fercher AF, Mengedoh K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett* 1988;13:186-8.
3. Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-81.
4. Thrane L, Yura HT, Andersen PE. Analysis of optical coherence tomography systems based on the extended Huygens-Fresnel principle. *J Opt Soc Am A* 2000;17:484-90.
5. Bouma BE, Tearney GJ, eds. *Handbook of optical coherence tomography*. New York: M. Dekker, 2002.
6. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK et al. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med* 2001;7:502-7.
7. Rollins AM, Kulkarni MD, Yazdanfar S et al. In vivo video rate optical coherence tomography. *Opt Express* 1998;3:219-29.
8. Fercher AF, Hitzinger CK, Drexler W et al. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1993;116:113-4.
9. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett* 1993;18:1864-6.
10. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995;102:217-29.
11. Chauhan DS, Marshall J. The interpretation of optical coherence tomography images of the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2332-42.
12. Toth CA, Narayanan DG, Boppart SA et al. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1425-8.
13. Bechmann M, Thiel MJ, Neubauer AS et al. Central corneal thickness measurement with a retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. *Cornea* 2001;20:50-4.
14. Feng Y, Varikooty J, Simpson TL. Diurnal variation of corneal and corneal epithelial thickness measured using optical coherence tomography. *Cornea* 2001;20:480-3.
15. Hirano K, Ito Y, Suzuki T et al. Optical coherence tomography for the non-invasive evaluation of the cornea. *Cornea* 2001;20:281-9.
16. Ustundag C, Bahcecioglu H, Ozdamar A et al. Optical coherence tomography for evaluation of anatomical changes in the cornea after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1458-62.
17. Wirbelauer C, Scholz C, Hoerauf H et al. Corneal optical coherence tomography before and immediately after excimer laser photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 2000;130:693-9.
18. Hee MR, Puliafito CA, Wong C et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1019-29.
19. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105:360-70.
20. Hee MR, Puliafito CA, Wong C et al. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology* 1995;102:748-56.
21. Kishi S, Takahashi H. Three-dimensional observations of developing macular holes. *Am J Ophthalmol* 2000;130:65-75.
22. Hee MR, Bauman CR, Puliafito CA et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1996;103:1260-70.
23. Hougaard JL, Wang M, Sander B et al. Effects of pseudophakic lens capsule opacification on optical coherence tomography of the macula. *Curr Eye Res* 2001;23:415-21.
24. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:586-96.
25. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103:1889-98.
26. Parisi V, Manni G, Centofanti M et al. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology* 2001;108:905-12.
27. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol* 2001;119:985-93.
28. Strom C, Sander B, Larsen N et al. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:241-5.
29. Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ et al. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1588-94.
30. Schaudig UH, Glaefke C, Scholz F et al. Optical coherence tomography for retinal thickness measurement in diabetic patients without clinically significant macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31:182-6.
31. Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology: a review. *Skin Res Technol* 2001;7:1-9.
32. Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. Kap. 20 I: Bouma BE, Tearney GJ, eds. *Handbook of optical coherence tomography*. New York: M. Dekker, 2002.
33. Lankenau E, Welzel J, Birngruber R et al. In vivo tissue measurements with optical low coherence tomography. I: Tuchin VV, Podbielska H, Ovrzyn B, eds. *Coherence domain optical methods in biomedical science and clinical applications*, San Jose (CA, USA) 12-14 February 1997. *BiOS'97*. San Jose: The International Society for Optical Engineering (Bellingham, WA, 1997, SPIE Proceedings Series 2981), 1997:78-84.
34. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:675-71.
35. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-42.
36. Brezinski ME, Tearney GJ, Weissman NJ et al. Assessing atherosclerotic plaque morphology: comparison of optical coherence tomography and high frequency intravascular ultrasound. *Heart* 1997;77:397-403.
37. Fujimoto JG, Boppart SA, Tearney GJ et al. High resolution in vivo-arterial imaging with optical coherence tomography. *Heart* 1999;82:128-33.
38. Brezinski M, Saunders K, Jessor C et al. Index matching to improve optical coherence tomography imaging through blood. *Circulation* 2001;103:1999-2008.
39. Jang I-K, Bouma BE, Kang D-H et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:604-9.
40. Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA et al. Optical biopsy with optical coherence tomography, feasibility for surgical diagnostics. *J Surg Res* 1997;71:32-40.