

Неинвазивный МРТ-совместимый волоконно-оптический прибор для функциональной рефлектометрии мозга человека в оптическом и ближнем ИК диапазонах*

Х.С.С.Сорвойя, Т.С.Мюллюля, М.Ю.Кириллин, Е.А.Сергеева, Р.А.Мюллюля, А.А.Элсуд, Ю.Никкинен, О.Тервонен, В.Кивиниemi

Разработан, сконструирован и протестирован на предмет совместимости с магниторезонансной томографией (МРТ) прибор для неинвазивного измерения изменений оксигенации крови в мозге человека. Действие прибора основано на принципах рефлектометрии в оптическом и ближнем ИК диапазонах; источниками зондирующего излучения, доставляемого к поверхности кожи пациента с помощью пучка оптических волокон, являются светодиоды ($\lambda = 592, 660$ и 830 нм). Проведено численное моделирование распространения зондирующего излучения в многослойной модели мозга человека методом Монте-Карло для оценки уровня сигнала при различных расстояниях от источника до детектора для указанных длин волн зондирования, а также для дополнительной длины волны 915 нм. Показано, что прибор может применяться для исследования активности мозга при использовании светодиодов с длинами волн 830 и 915 нм, в то время как применение излучения на $\lambda = 660$ нм требует повышенной мощности зондирующего излучения, а использование длины волны 592 нм для этой задачи нецелесообразно.

Ключевые слова: рефлектометрия ближнего ИК диапазона, активность мозга, моделирование методом Монте-Карло, МРТ, светодиод, синхронный усилитель.

1. Введение

Благодаря таким качествам, как неинвазивность и безопасность, функциональная магниторезонансная томография (ФМРТ) в последнее время стала основным инструментом для исследования активности мозга. Наблюдения методом ФМРТ за изменением кровотока, вызванным различной активностью человека, позволили в течение двух последних десятилетий, начиная с пионерской работы Огавы и др. [1], существенно расширить знания о функционировании мозга. В последнее время интерес исследователей был сфокусирован на детектировании и моделировании спонтанных флуктуаций мозговой активности, открытых Бисвалом и др. [2]. Хотя о существовании низкочастотных флуктуаций известно уже более десятилетия, их механизмы до сих пор до конца не изучены. Предполагается, что эти флуктуации являются следствием нескольких причин [3], в частности электрофизиологических, метаболических и васкулярных. Для уточнения природы этих флуктуаций одновре-

менно с ФМРТ могут применяться методы оптической диагностики, чувствительные к изменениям параметров оксигенации крови.

На рис.1 представлены спектры поглощения в видимом и ближнем ИК диапазонах окси- и дезоксигемоглобина – основных хромофоров биотканей человека [4]. Вариации их концентрации в биотканях могут быть определены путем измерения изменения мощности рассеянного назад света одновременно на двух длинах волн, лежащих по обе стороны от изобестической точки 800 нм [5]. В связи с этим представляется целесообразным зондирование с использованием как минимум двух длин волн излучения в диапазонах $600 - 750$ нм и $800 - 900$ нм.

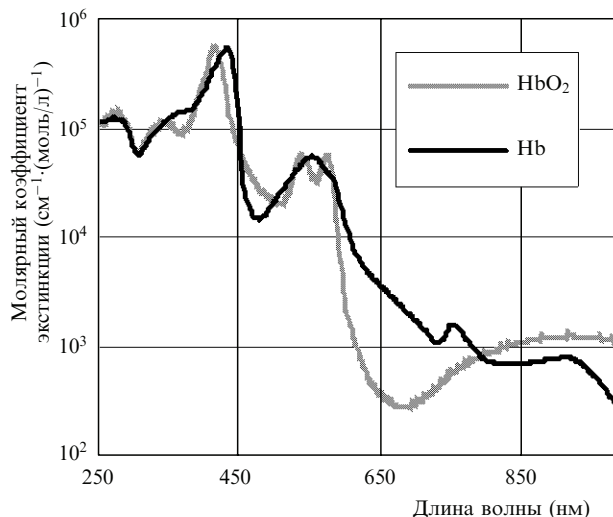


Рис.1. Спектры поглощения окси- и дезоксигемоглобина [4].

*Перевел с англ. М.Ю.Кириллин

H.S.S.Sorvoja, T.S.Myllylä, R.A.Myllylä. University of Oulu, Optoelectronics and Measurement Techniques Laboratory, P.O. Box 4500, 90014, Oulu, Finland; e-mail: risto.myllyla@ee.oulu.fi

М.Ю.Кириллин, Е.А.Сергеева. Институт прикладной физики РАН, Россия 603950, Н.Новгород, ул. Ульянова, 46; e-mail: mkirillin@yandex.ru

А.А.Elseoud, J.Nikkiinen, O.Tervonen, V.Kiviniemi. MRI Research Unit, Department of Diagnostic Radiology, Oulu University Hospital, P.O.Box 50, 90029, Oulu, Finland; e-mail: juha.nikkiinen@oulu.fi

Кроме того, для измерения медленных флуктуаций гемодинамики в коре мозга кролика использовалось излучение на длине волны 590 нм [6].

Существующие коммерческие и исследовательские приборы для спектроскопии и томографии в ближнем ИК диапазоне, предназначенные для изучения мозга [7], могут быть разделены на несколько групп по принципу действия: спектроскопия непрерывного излучения (СНИ), пространственно разрешенная спектроскопия (ПРС), времяразрешенная спектроскопия (ВРС), фазово-модуляционная спектроскопия (ФМС) и спектроскопия диффузных волн (СДВ). Действие коммерчески доступных приборов обычно основано на принципах СНИ или ФМС. Приборы СНИ используют одновременное зондирование на двух и более длинах волн. Они относительно дешевы (хотя стоимость зависит от количества длин волн зондирования и каналов детектирования). Приборы ПРС, ВРС и ФМС являются более сложными, они содержат один или несколько лазерных источников в комбинации с системами контроля температуры и сложной системой детектирования рассеянного оптического излучения.

Цель настоящей работы – разработка системы спектроскопии ближнего ИК диапазона (БИКС), которая сможет проводить измерения вариаций оксигенации крови методом рефлектометрии одновременно с фМРТ, электроэнцефалографией (ЭЭГ) и неинвазивным измерением кровяного давления (НИКД) для выявления и количественного описания взаимозависимости соответствующих характеристик [2, 3]. Прибор НИКД [8] был также разработан в Лаборатории оптоэлектроники и измерительных методов Университета г. Оулу для использования в области радиологии. Понимание взаимосвязи известных источников флуктуаций (электрофизиологических, метаболических и васкулярных) является основной целью использования прибора в условиях клиники [3]. В работе проведена оценка эффективности и МРТ-совместимости разработанного прибора.

2. Требования к МРТ-совместимости

Применение системы БИКС одновременно с МРТ налагает ряд ограничений, заключающихся в требованиях отсутствия ферромагнитных материалов, на которые может воздействовать сильное магнитное поле, генерируемое МРТ-сканером. Это предполагает использование таких металлов, как алюминий, цинк, титан, медь и латунь [9], а также пластика, кварца или, например, дерева. К сожалению, элементы печатных плат и крепежа могут включать ферромагнитные компоненты, однако их незначительное содержание допустимо, если основной прибор расположен на таком расстоянии от МРТ-сканера, при котором напряженность постоянного магнитного поля не превышает 2 мТл (эта зона показана на рис.2 внешней штриховой линией). Кроме того, система должна быть экранирована, что гарантирует отсутствие взаимного влияния электромагнитных полей системы БИКС и МРТ-сканера. Технологические отверстия в корпусе прибора имеют размер не более 3 см, что обеспечивает эффективное экранирование излучения меггерцевого диапазона, в то время как излучение гигагерцевого диапазона и более высоких частот не ухудшает качества МРТ-изображений [10].

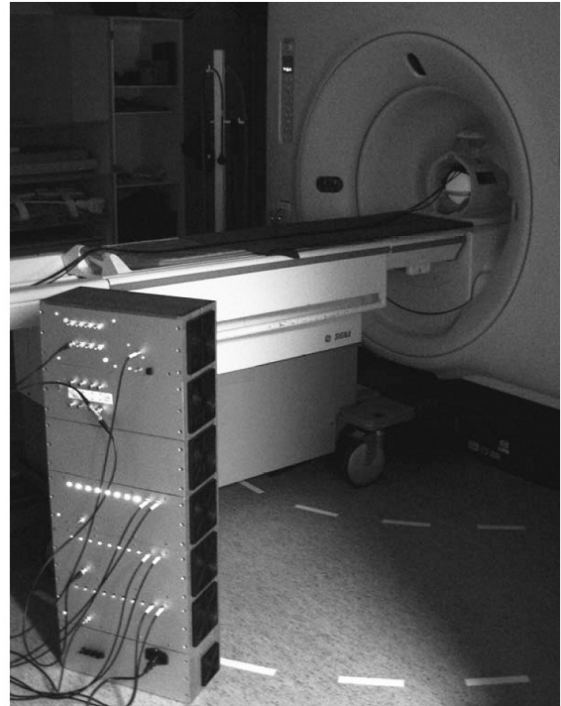


Рис.2. Система БИКС (слева) в эксперименте по МРТ-совместимости. Калибровочный фантом находится внутри МРТ-сканера. Белой штриховой линией отмечены уровни постоянного магнитного поля (внешняя линия соответствует напряженности постоянного магнитного поля 2 мТл).

3. Моделирование методом Монте-Карло функциональной рефлектометрии мозга в ближнем ИК диапазоне

Для моделирования работы сконструированного прибора перед проведением тестовых измерений, а также для оценки необходимой мощности зондирующего излучения и чувствительности детектора методом Монте-Карло с применением модифицированного программного кода было проведено моделирование распространения света в многослойной среде, имитирующей ткани головы человека. Модифицированный программный код описан в работах [11, 12], где он применялся для моделирования измерения уровня глюкозы в фантоме биоткани. Мы использовали плоскую геометрию слоев, предложенную в работе [13]. Оптические свойства биотканей [14–18], использованные при моделировании, представлены в табл.1.

Расчеты проводились для четырех длин волн, три из которых соответствуют длинам волн зондирования сконструированного прибора (592, 660 и 830 нм), а четвертая длина волны (915 нм) является дополнительной и в качестве альтернативной может быть добавлена впоследствии. Для каждого расчета использовалось 10^8 фотонов. Зондирующий пучок считался коллимированным (диаметр 3 мм) с равномерным распределением интенсивности, числовая апертура приемника выбрана равной 0.6, что соответствует параметрам установки. Для оценки уровня оптического сигнала, регистрируемого прибором при различных расстояниях между источником и приемником, было рассчитано пространственное распределение рассеянного назад излучения.

Табл.1. Оптические свойства биотканей головы человека на различных длинах волн (592/660/830/915 нм).

Тип биоткани	Толщина слоя L (мм)	Коэффициент рассеяния излучения μ_s (мм ⁻¹)	Коэффициент поглощения излучения μ_a (мм ⁻¹)	Фактор анизотропии g	Литература
Кожа головы	3	25/20/15/12	0.07/0.06/0.05/0.05	0.81/0.82/0.86/0.88	[14, 15]
Череп	10	38/36/28/25	0.065/0.035/0.025/0.04	0.92/0.925/0.94/0.94	[16]
Цереброспинальная жидкость	2	0.1	0.001	0.999	[13]
Серое вещество	4	60/60/60/60	0.15/0.05/0.03/0.03	0.95/0.95/0.96/0.96	[17]
Белое вещество	20	45/50/55/60	0.08/0.02/0.01/0.01	0.78/0.8/0.85/0.87	[18]

4. Экспериментальная установка

В качестве источников излучения сконструированной системы БИКС использовались светодиоды, что является более экономичным решением по сравнению с использованием лазерных диодов, оснащенных индивидуальными температурными контроллерами. Система также включает: четыре драйвера светодиодов, каждый из которых имеет десять независимых каналов; программируемый 8-канальный функциональный генератор; блок 4-канального синхронного усилителя; блок сбора данных и блок контроля измерений, основанный на микроконтроллерах (рис.3). Управление системой осуществляется компьютером, располагаемым вне помещения для МРТ, с программным обеспечением, написанным на языке LabView. Все использованные печатные платы разработаны и созданы в Лаборатории оптоэлектроники и измерительных технологий Университета г.Оулу.

Зондирующее излучение доставляется к поверхности головы пациента с помощью десяти пучков волокон (по одному на каждый канал драйвера светодиодов) длиной 7 м. Каждый пучок состоит из четырех волокон для транс-

портировки излучения от четырех светодиодов. Диаметр зондирующего волокна на выходе прибора составляет 1.25 мм. Все волокна имеют на конце изгиб под углом 90°. Это обеспечивает прилегание торцов волокон к коже головы пациента, что обусловлено конструктивными особенностями «шлема», надеваемого пациентом при МРТ-сканировании. Пучки зондирующих волокон располагаются на поверхности головы пациента по окружности на определенном расстоянии от центрального детектирующего волокна. Все волокна помещены в защитную оболочку из мягкого силиконового каучука. Приемное волокно предназначено для доставки рассеянного излучения к предусилителю и детектору (фотодиоду); его диаметр составляет 2.75 мм. Электрический сигнал с фотодетектора усиливается усилителем и регистрируется блоком сбора данных.

Все блоки прибора экранированы отдельными алюминиевыми кожухами, расположенными на каркасе, изготовленном из древесноволокнистой плиты (ДВП) средней плотности. Поскольку для охлаждения драйверов светодиодов требуется установка массивного радиатора на задней стенке каркаса, было отдельно организовано

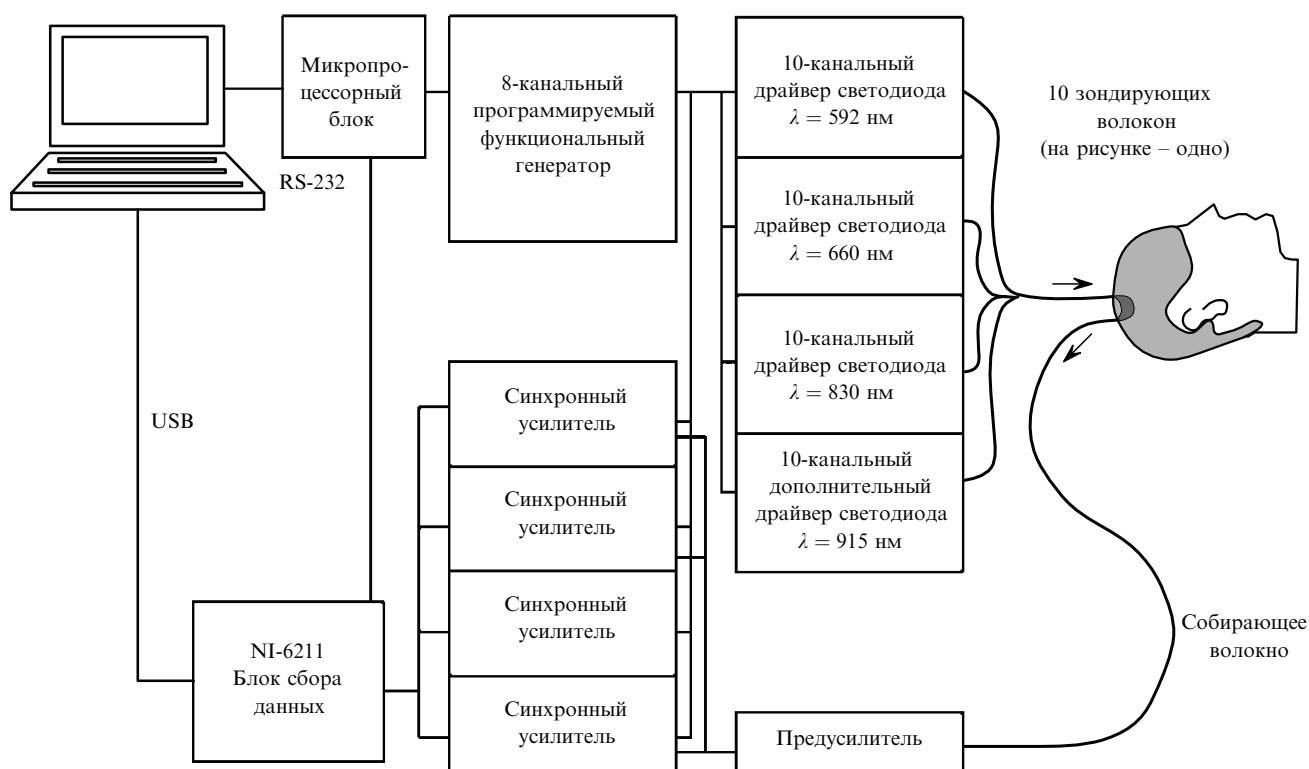


Рис.3. Схема системы БИКС.

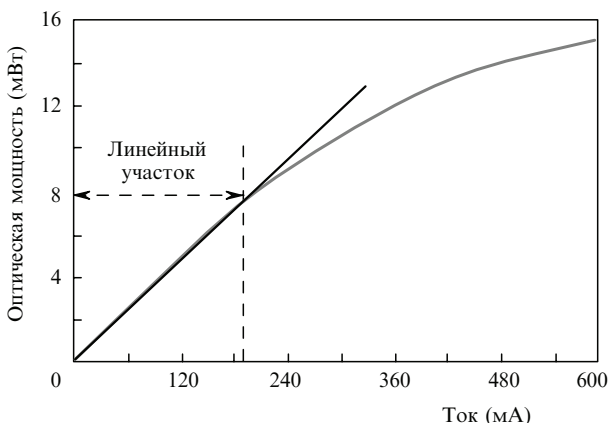


Рис.4. Мощная характеристика желтого светодиода Lumex LX1610SYC. Середина линейного участка соответствует току 100 мА.

охлаждение самих светодиодов и их драйверов. Благодаря использованию вентиляторов термическое сопротивление радиатора уменьшено с 1 К/Вт до ~0.1 К/Вт.

4.1. Источники зондирующего излучения

В качестве источников излучения было проанализировано несколько типов светодиодов, и выбраны светодиоды на алюминиевом теплоотводе, которые обладают высокой теплопроводностью (Roithner M3L, λ = 660 и 830 нм). Пластиковые линзы светодиодов были удалены, и коннектор SMA-905 присоединен (с зазором 0.1 мм) непосредственно к открытому кремниевому чипу, что позволило минимизировать потери мощности зондирующего излучения на ввод в волокно. Желтый светодиод (Lumex LX1610SYC, λ = 592 нм) обеспечивает максимальную мощность ~14 мВт. Поскольку для этого светодиода линейная зависимость между мощностью излучения P и током питания J сохраняется только до J = 200 мА, наибольшая выходная мощность для него составляет только 8 мВт (рис.4). На линейном участке мощностной характеристики максимальные выходные мощности других светодиодов составили 25 мВт (λ = 660 нм) и 7 мВт (λ = 830 нм). Значение средней мощности излучения, используемое по умолчанию, соответствует середине линейного участка мощностной характеристики.

4.2. Модуляция

Для достижения высокого отношения сигнал/шум необходимо использовать синхронное детектирование, что позволяет исключить фоновую засветку, понизить уровень шумов, а также разделить детектируемый сигнал по длинам волн путем модуляции мощности различных источников на разных частотах. Используемый в системе БИКС программируемый функциональный генератор обеспечивает синусоидальную модуляцию мощности светодиодов с частотой до 12 МГц и коэффициентом модуляции, равным единице. Каналы усилителя принимаемого сигнала на разных длинах волн синхронизованы с модулированным зондирующим излучением на соответствующих частотах.

4.3. Приемник

Предел чувствительности детектора излучения определяется его шумовыми характеристиками. Шумами детектора являются дробовой шум фоновой засветки, дробовой и тепловой шум фотодиода и усилителя де-

тектора. При разработке детектора обычно выбирается компромисс между быстродействием и чувствительностью. Так, скорость отклика фотодиода может быть повышена при подаче на него напряжения смещения, что, однако, также ведет к увеличению дробового и теплового шумов.

В соответствии с паспортными данными используемый фотодиод S2386-18K [19] имеет время нарастания 0.4 мс при нулевом обратном напряжении. В этом случае частота среза составляет 875 кГц, что ограничивает частоту съема данных на уровне 437.5 кГц. Однако в рассматриваемом приложении частота амплитудной модуляции сигнала может быть достаточно малой – ниже расчетного предела. Таким образом, для понижения уровня шумов можно использовать детектор при нулевом напряжении смещения. Эквивалентная шумовая мощность фотодиода S2386-18K в этом режиме составляет 6.8×10^{-16} Вт/Гц^{1/2}, а эффективная площадь равна 1.2 мм². Поскольку усилитель также является заметным источником шума, чувствительность детектора зависит от характеристик контура усилителя. В разработанной системе БИКС использован трансимпедансный операционный усилитель, конструкция которого позволяет минимизировать уровень шумов.

На рис.5 представлена эквивалентная схема фотодиода и трансимпедансного усилителя, представляющая источники шума как генераторы токового шума. Предполагается, что выходное сопротивление операционного усилителя меньше, чем R_f и R_{sh}. Более того, при соответствующем выборе параметров первого каскада усилитель напряжения второго каскада не влияет на соотношение сигнал/шум [20]. Полный шум I_n^{tot} может быть рассчитан по следующей формуле из парциальных составляющих тока:

$$I_n^{tot} = (I_{sn}^2 + I_{jn}^2 + I_n^2 + I_{n,e}^2 + I_f^2)^{1/2}, \tag{1}$$

где I_{sn} – ток дробового шума; I_{jn} – токовый шум перехода; I_f – ток обратной связи; I_n – токовый шум усилителя; I_{n,e} – ток шума напряжения усилителя. Ток усилителя и тепловой шум сопротивления R_f вычисляются по формулам

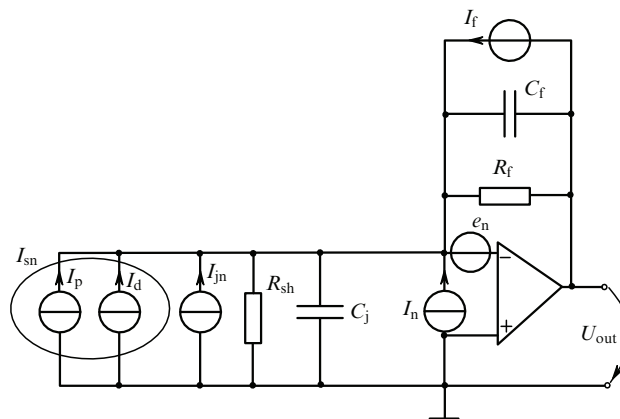


Рис.5. Эквивалентная схема детектора и трансимпедансного операционного усилителя, демонстрирующая источники шума (R_f – сопротивление обратной связи; R_{sh} – шунтирующее сопротивление; C_f – емкость обратной связи; C_j – емкость перехода; I_d – темновой ток; I_p – фототок; e_n – шум напряжения усилителя; U_{out} – выходное напряжение).

$$I_n = i_n \sqrt{B}, \quad I_f = \left(\frac{4kTB}{R_f} \right)^{1/2}, \quad (2)$$

где B – ширина полосы; $k = 1.381 \times 10^{23}$ Дж·К⁻¹ – постоянная Больцмана; T – температура. Тепловой шум сопротивления становится малым при достаточной большой величине R_f .

При корректном выборе параметров обратной связи шумы усилителя являются наиболее существенными, поэтому

$$I_n^{\text{tot}} \approx (I_n^2 + I_{n,c}^2)^{1/2}, \quad (3)$$

$$I_{n,c} = e_n \frac{R_{sh} + R_f}{R_{sh} R_f} \sqrt{B}. \quad (4)$$

Для используемого операционного усилителя LMH6624 (National Semiconductor), характеризующегося низким уровнем шума, шум напряжения усилителя $e_n = 0.92$ нВт/Гц^{1/2}, а токовый шум усилителя $i_n = 2.3$ пА/Гц^{1/2}.

Отношение сигнал/шум определяется как

$$\text{SNR} = I_s / I_n^{\text{tot}}, \quad (5)$$

где I_s – сигнальный ток фотодиода, который может быть вычислен по формуле $I_s = P\eta$ (η – чувствительность, P – входная мощность). В интервале длин волн 590–900 нм чувствительность η фотодиода S2386-18K лежит в интервале 0.4–0.6 А/Вт.

Применение методики синхронного усиления позволяет добиться существенного подавления шума благодаря узкой спектральной ширине сигнала (обычно 1–10 мГц). В табл.2 представлены предельные уровни детектируемой мощности для различных значений спектральной ширины сигнала при $R_f = 10$ МОм и $R_{sh} = 100$ ГОм.

Табл.2. Зависимость пороговой детектируемой мощности от спектральной ширины сигнала.

Спектральная ширина (Гц)	Порог (пВт)
0.001	0.18
0.01	0.58
0.1	1.82
1	5.8
10	18.8
100	57.5

5. Результаты и обсуждение

5.1. МРТ-совместимость

Для изучения МРТ-совместимости разработанного прибора была выполнена серия экспериментов по получению МРТ-изображения тестового объекта в присутствии работающей системы БИКС. Эксперименты показали, что материалы, из которых изготовлен прибор, не вносят искажений в получаемые МРТ-изображения, если система БИКС расположена на таком удалении от МРТ-сканера, при котором напряженность постоянного магнитного поля в окрестности системы не превышает 2 мТл (см. рис.2). Таким образом, выбранные материалы, а именно ДВП для каркаса, алюминий для передних панелей и кожухов и латунь для крепежа, обеспечивают совместимость систем МРТ и БИКС. В то же время предварительные испытания показали, что даже слабый электрический ток в кабелях питания незэкранированных вентиляторов, охлаждающих драйверы светодиодов, приводит к расплыванию МРТ-изображений. При проведении испытаний мы исследовали два драйвера светодиодов, установленных в корпусе прибора. Один из них был слабо экранирован, а другой помещен в экранирующий кожух. Представленные на рис.6 МРТ-изображения калибровочного фантома демонстрируют существенное улучшение качества МРТ-изображения при использовании экранирующего кожуха.

5.2. Измерение мощности зондирующего излучения

Средние значения выходной мощности светодиодов, измеренные на выходах SMA-коннектора и волокна, представлены в табл.3. Значения на выходе волокна для каждой длины волны усреднены по всем десяти используемым волокнам. Для длины волны 592 нм мощность на выходе волокна, сопряженного с излучающей поверхностью светодиода через SMA-коннектор, оказывается выше, чем на выходе SMA-коннектора, поскольку при при-

Табл.3. Средняя выходная мощность светодиодов в режиме работы на середине линейного участка мощностной характеристики.

Длина волны (нм)	Средняя мощность на выходе коннектора (мВт)	Средняя мощность на выходе волокна (мВт)
592	0.83	1.04
660	1.16	1.22
830	2.61	1.98

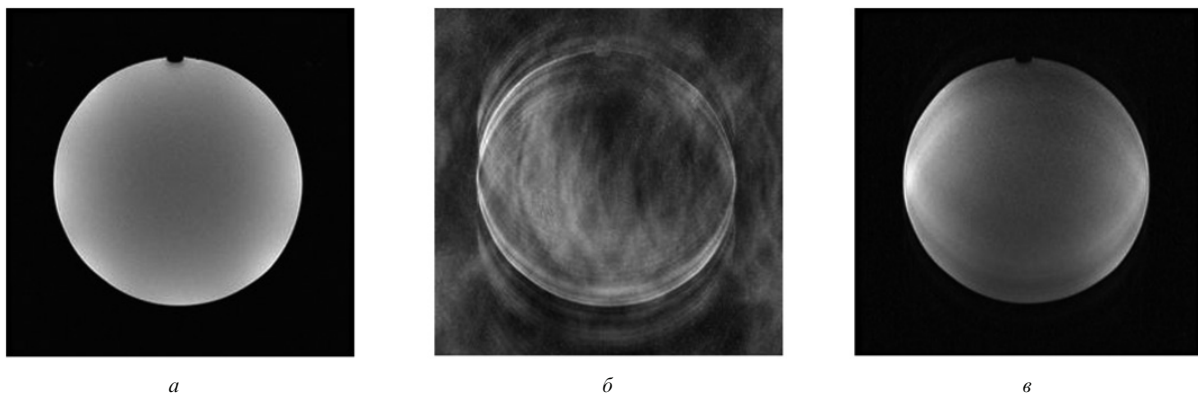


Рис.6. МРТ-изображения калибровочного фантома: опорное неискаженное изображение (а); искаженное изображение, полученное во время работы незэкранированного 10-канального драйвера светодиода (б); слегка искаженное изображение, полученное во время работы экранированного 10-канального драйвера светодиода (в).

соединении торец волокна практически касается поверхности чипа светодиода, в то время как между выходом коннектора и поверхностью чипа существует зазор. Таким образом, в волокно вводится большая мощность, чем та, что попадает на выход коннектора. Как видно из рис.4, середина линейного участка мощностной характеристики соответствует выходной мощности желтого светодиода 4 мВт при токе 100 мА. При этом на выходе коннектора мощность составляет 1 мВт, т. е. потери на этом участке более 70 %. Для светодиода с $\lambda = 660$ нм аналогичные потери составляют около 90 %.

5.3. Оценка необходимых параметров установки с помощью моделирования методом Монте-Карло

Для оценки уровня сигнала при различных расстояниях от источника до детектора методом Монте-Карло было выполнено моделирование сигналов рефлектометрии на четырех длинах волн, три из которых соответствовали длинам волн зондирования разработанного прибора. На рис.7 представлены результаты моделирования в виде зависимости отношения мощности, регистрируемой фотодиодом площадью 10 мм^2 , к мощности зондирующего излучения от расстояния между источником и центром детектора.

В работе [13] показано, что при измерении методом рефлектометрии требуемое (для достижения зондирующим излучением слоя серого вещества головного мозга) расстояние между источником и детектором должно превышать 30 мм, в противном случае глубина зондирования не превысит суммарной толщины слоев кожи головы и черепа. Очевидно, что приведенная цифра является усредненной, и конкретные значения расстояния зависят от индивидуальных физиологических параметров пациента, однако ее можно использовать для оценочных расчетов.

Из результатов моделирования следует, что на расстоянии 30 мм средний уровень мощности детектируемого излучения на 8 порядков ниже мощности зондирующего излучения для $\lambda = 830$ и 915 нм, и на 11 порядков ниже для $\lambda = 660$ нм. Сопоставление результатов измерения мощности зондирующего излучения, расчета

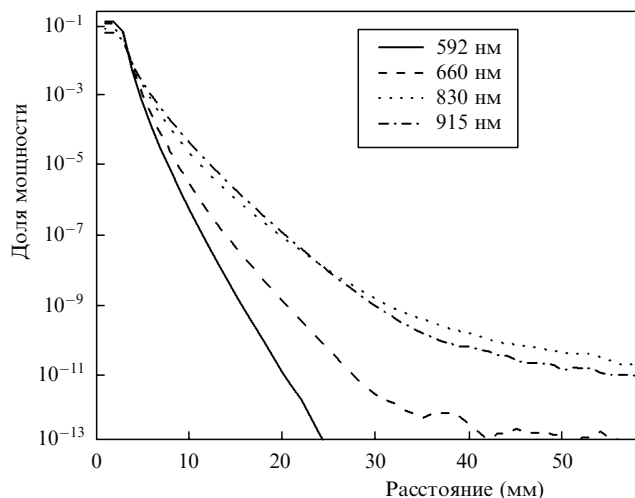


Рис.7. Рассчитанная методом Монте-Карло для многослойной модели головы человека доля обратно рассеянной мощности (отношение детектируемой мощности к зондирующей), зарегистрированная детектором площадью 10 мм^2 , в зависимости от расстояния между источником и детектором. Радиус зондирующего пучка 1.5 мм.

чувствительности детектора и результатов моделирования методом Монте-Карло показало, что в существующей конфигурации целесообразно проводить измерения на длинах волн 830 и 915 нм. В этом случае мощность зондирующего излучения на выходе волокна находится в диапазоне 1–2 мВт (для всех использованных длин волн), а чувствительность детектора при спектральной ширине сигнала 1 мГц составляет 0.2 пВт, что на десять порядков ниже. Проведение же измерений на длине волны 660 нм требует существенного повышения мощности излучения светодиода. Уровень детектируемой мощности на $\lambda = 592$ нм находится значительно ниже уровня чувствительности детектора. Анализ возможности понижения шумов детектора и усилителя будет проведен позже.

6. Заключение

В работе разработан, сконструирован и протестирован на МРТ-совместимость прибор для неинвазивного измерения оксигенации крови методом рефлектометрии в оптическом и ближнем ИК диапазонах. Для оценки уровня принимаемого сигнала при различных расстояниях от источника до детектора методом Монте-Карло проведено моделирование распространения излучения в многослойной модели мозга человека. Как показали расчеты, в настоящей конфигурации для проведения измерений на мозге взрослого человека может быть использовано излучение с длинами волн 830 и 915 нм, для проведения измерений на длине волны 660 нм требуется более мощное зондирующее излучение, а измерения на $\lambda = 592$ нм выглядят неперспективными из-за сильного ослабления зондирующего излучения при распространении в биоткани. В настоящее время рассматриваются возможности использования разработанной системы БИКС для изучения изменений уровня оксигенации и метаболических флуктуаций параметров крови в мягких биотканях человека, где ослабление зондирующего излучения существенно ниже. В клинической практике прибор может быть использован неинвазивно, минимально инвазивно или инвазивно во время предоперационной диагностики, а также во время операций.

Принципиально новым в конструкции разработанного прибора является использование светодиодов вместо лазеров в качестве источников зондирующего излучения, что позволяет существенно удешевить прибор для проведения многоканальных измерений. Важная особенность прибора – его МРТ-совместимость.

Работа выполнена при финансовой поддержке Академии Финляндии (гранты № 111711 и 123772). Авторы благодарны студентам М Коутонену, Э.Карвонен и В.Корхонену, а также М.Витезнику за содействие в создании прототипа прибора. Е.Сергеева и М.Кириллин благодарят за финансовую поддержку фонд Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (грант № МК-698.2009.2), а также ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (контракты № 14.740.11.0253, 02.740.11.0839 и 02.740.11.0566).

1. Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., Tank D.W. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **87** (24), 9868 (1990).
2. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S., *Magnetic Resonance in Medicine*, **34** (4), 537 (1995).

3. Kiviniemi V. *Human Brain Mapping*, **29** (7), 810 (2008).
4. <http://omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin/index.html>
5. Kwon K., Park S. *Sensors and Actuators A: Phys.*, **43**, 49 (1994).
6. Vern B.A., Leheta B.J., Juel V.C., LaGuardia J., Graupe P., Schuette W.H. *Brain Res.*, **775**, 233 (1997).
7. Wolf M., Ferrari M., Quaresima V. *J. Biomed. Opt.*, **12** (6) 062104 (2007).
8. Myllylä T.S., Elseoud A.A., Sorvoja H.S.S., Myllylä R.A., Harja J.M., Nikkinen J., Tervonen O., Kiviniemi V. *J. Biophoton.*, DOI 10.1002/jbio.200900105 (2010).
9. Schenck J.F. *Medical Phys.*, **23** (6) 815 (1996).
10. Myllylä T., Katisko J., Harja J., Sorvoja H., Myllylä R. *Proc. Int. Symp. Medical Inform. Commun. Technol. (ISMICT)* (Oulu, Finland, 11–13 Dec., 2007, p. 4).
11. Быков А.В., Кириллин М.Ю., Приезжев А.В., Мюллер Р. *Квантовая электроника*, **36** (12), 1125 (2006).
12. Кириллин М.Ю., Быков А.В., Приезжев А.В., Мюллер Р. *Квантовая электроника*, **38** (5), 486 (2008).
13. Okada E., Firbank M., Schweiger M., Arridge S.R., Cope M., Delpy D.T. *Appl. Opt.*, **36**, 21 (1997).
14. Bashkatov A.N., Genina E.A., Kochubey V.I., Tuchin V.V. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **38**, 2543 (2005).
15. Tuchin V.V. *Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis* (Bellingham: SPIE Press, 2000).
16. Firbank M., Hiraoka M., Essenpreis M., Delpy D.T. *Phys. Med. Biol.*, **38**, 503 (1993).
17. Van der Zee P., Essenpreis M., Delpy D.T. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **1888**, 454 (1993).
18. Van der Zee P. *Measurement and Modelling of the Optical Properties of Human Tissue in the Near Infrared*. PhD thesis (Univ. College, London, 1992).
19. http://sales.hamamatsu.com/assets/pdf/parts_S/S2386_series.pdf.
20. Solomonson N.D., Link J.M., Krohn K.A. *Proc. 8th Workshop Targetry and Target Chem.* (Missouri, USA, June 23–26, 1999, p. 92–94).