

Использование поздно пришедших фотонов для диффузионной оптической томографии биологических объектов

С.Г.Проскурин

Посвящается памяти Бриттона Чанса

Изучаются вопросы детектирования неоднородностей для получения карты распределения поглощения и рассеяния мягких тканей. Предложена модификация метода диффузионной оптической томографии для прямого обнаружения и определения области пространственной локализации поглощающих и рассеивающих неоднородностей, таких как киста, гематома, опухоль, а также для измерения степени оксигенации или деоксигенации крови, в которой используются поздно пришедшие фотоны, диффузно прошедшие через рассеивающий объект.

Ключевые слова: диффузионная оптическая томография, временная функция рассеяния точки, поздно пришедшие фотоны, индекс однородности.

1. Введение

Диффузионная оптическая томография (ДОТ) в отдельных случаях может заменить рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) и ядерный магнитный резонанс (ЯМР), а иногда используется как дополняющий их метод диагностики. Хотя КТ и ЯМР дают очень хорошее пространственное разрешение, для их применения требуется достаточно громоздкое и дорогостоящее оборудование. Методы ДОТ существенно дешевле, мобильней и дают информацию об оксигенации или деоксигенации крови и о функциональном состоянии тканей.

Рентгеновское излучение является жестким ионизирующим излучением, опасным для живого организма. Вследствие квантовой природы взаимодействия даже малые дозы могут вызвать мутации на генетическом уровне и привести к серьезным заболеваниям.

При магниторезонансной томографии (МРТ) также используется громоздкая аппаратура и сильные магнитные поля. Влияние этих полей на живой организм до конца не изучено, однако в медицинской практике наложены существенные ограничения на величину магнитной индукции (не более 4 Тл).

Инфракрасная спектроскопия и томография основаны на измерении спектров поглощения и рассеяния оптического излучения с длиной волны 700–1100 нм. Чаще используется окно 780–830 нм в окрестности изосбестической точки $\lambda = 805$ нм. В оптических методах применяются безопасные и неинвазивные способы диагностики, а аппаратура для их реализации значительно менее громоздкая и более дешевая. В перспективе предполагается довести габариты приборов до размеров портативного компьютера для реализации удобной прикроватной диагностики.

Существуют два метода ИК диффузионной спектроскопии и томографии: временной (импульсно-модуляционная томография) [1–7] и частотной (частотно-модуляционная томография) [8, 9]. Очевидно, что формулы, описывающие эти два подхода, связаны преобразованием Фурье, однако на практике использование импульсного подхода дает некоторые преимущества. Накопление импульсного сигнала эквивалентно детектированию широкой полосы частот, теоретически от нуля до бесконечности. Например, использование импульса длительностью 100 фс эквивалентно частотному диапазону $0-10^{13}$ Гц. Аппаратура для частотно-модуляционной томографии компактнее и дешевле, но накопление и обработка сигнала занимают существенно больше времени.

При использовании импульсно-модуляционной томографии регистрируют зависимость от времени интенсивности $R^i(\alpha, t)$ диффузно прошедшего через рассеивающий объект ультракороткого импульсного ИК излучения – временной функции рассеяния точки (ВФРТ) (рис.1). Здесь α – угол между световодом источника и световодом детектора. Обычно обращают внимание на начальную часть

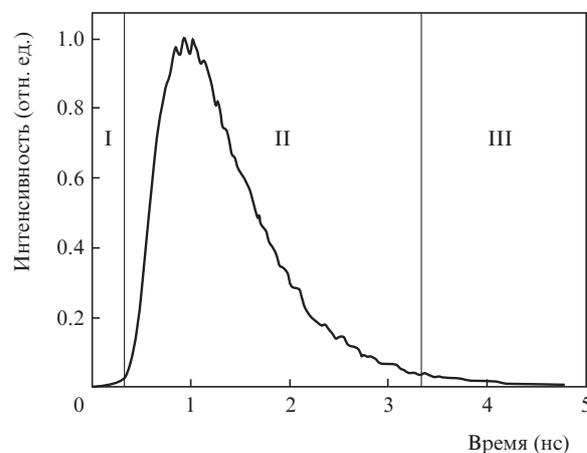


Рис.1. Типичный вид ВФРТ для рассеивающего фантома с оптическими свойствами, схожими с оптическими свойствами биомедицинского объекта.

С.Г.Проскурин. Тамбовский государственный технический университет, Россия, 392000 Тамбов, ул. Советская, 106; e-mail: spros@tamb.ru

Поступила в редакцию 25 февраля 2011 г., после доработки – 22 марта 2011 г.

кривой (область I, соответствует рано пришедшим фотонам) [1, 2] или на ее среднюю часть (область II, определяет среднее время пролета фотона) [10], но можно использовать и последнюю часть временной зависимости диффузно прошедшего излучения (область III), соответствующую поздно пришедшим фотонам [11, 12]. Важно отметить, что поздно пришедшие фотоны практически не вносят вклада в вычисление среднего времени пролета диффузно прошедших фотонов.

2. Постановка проблемы

Решение уравнения переноса излучения в диффузионном приближении для цилиндра и сферы можно получить аналитически [13], однако для решения неоднородных задач, моделирующих гематомы, новообразования сосудов или раковые опухоли, необходимо использовать двумерный и трехмерный методы конечных элементов (2D, 3D FEM) [14–17].

Модельным объектом обычно служит цилиндрический или сферический фантом. При малых расстояниях между световодом источника и световодом детектора такой объект можно рассматривать как полубесконечный. Традиционно считается, что основной вклад в регистрируемый детектором сигнал вносит область объекта, по форме напоминающая банан [2, 3]. Однако это верно для рано пришедших фотонов, тогда как средняя часть ВФРТ и поздно пришедшие фотоны диффундируют через весь объем фантома и являются интегральными характеристиками.

Анализируя эксперименты с реальными биологическими объектами, у которых коэффициент рассеяния среды $\mu'_s = 0.5–1.5 \text{ мм}^{-1}$, можно прийти к выводу, что рано пришедших фотонов, которые должны мало отклоняться от прямой, практически нет [4, 12]. Отношение сигнал/шум, превышающее 1, в диффузно-рассеянном сигнале реализуется для задержек, в 2–3 раза превышающих время прямого пролета. Следовательно, детектируемый сигнал первой части ВФРТ охватывает область от 50% до 80% объема объекта.

Теоретически можно разрабатывать другой интегральный подход, когда виртуальный изотропный источник (ВИИ) формируется на глубине, равной транспортной длине $l^* = \mu'_s$, и движется от поверхности к центру объекта [18–21]. Развивая эту идею, можно обосновать использование поздно пришедших фотонов и для частотно-модуляционной томографии, что может удешевить экспериментальное оборудование, однако это задача отдельного теоретического исследования.

Любая диффузионная задача на достаточно больших временах приводит к стационарному решению. Ранее было показано [11], что зависимость $\ln[R'(\alpha, t)]$ стремится к наклонной прямой, тангенс угла наклона которой есть коэффициент поглощения среды μ_a . Найдя коэффициент поглощения, из той же зависимости можно найти и редуцированный коэффициент рассеяния среды μ'_s [5]. Из этого следует, что для однородного объекта независимо от точки детектирования все ВФРТ будут сходиться в одну линию [13]. Это важно потому, что для сферического фантома тангенс угла наклона можно вычислять независимо от местоположения световодов источника и детектора. Для эксперимента с цилиндрическим фантомом все световоды должны лежать в одной плоскости.

Сходимость всех линий $\ln[R'(\alpha, t)]$ к одной прямой говорит о том, что ВИИ по истечении определенного вре-

мени t_{iso} находится в центре фантома [12, 17], что эквивалентно помещению световода источника непосредственно в центр объекта. Это позволяет напрямую, без решения обратной задачи, детектировать наличие неоднородности в асимметричных случаях.

Важно отметить, что для поглощающей неоднородности кривые ВФРТ никогда не должны пересекаться [17]. Кроме того, сходимость логарифмов ВФРТ к одной линии в экспериментах с однородным объектом является тестом для проверки корректности проведенного эксперимента или моделирования, например при помощи метода конечных элементов, метода Монте-Карло или аналитических вычислений. Заметим, что до работ [12, 17] во множестве опубликованных данных необходимость точного определения абсолютной интенсивности ВФРТ и точной синхронизации по времени различных ВФРТ не учитывалась. Вследствие этих факторов кривые $\ln[R'(\alpha, t)]$ в представленных ранее работах обычно пересекались.

Вторым тестом для проверки правильности моделирования и эксперимента является исследование поглощающей неоднородности. Если она расположена не в центре симметричного объекта, то на логарифмической шкале кривые $R'(\alpha, t)$ должны сходиться к параллельным линиям. Этот способ также можно использовать для быстрого обнаружения неоднородностей во множестве несимметричных случаев.

Традиционно задачу ДОТ формулируют так: некоторому набору данных соответствует определенное распределение неоднородности в объекте. Обычно после этого решают обратную задачу и получают некоторые решения [13, 19, 20, 22]. К сожалению, обратная задача зачастую решается путем решения прямой задачи с использованием последовательной подгонки. Это было бы правильно, если бы результаты, полученные методом конечных элементов (FEM), методом Монте-Карло или с помощью аналитического решения, сравнивались с экспериментальными. Но когда данные, полученные методом FEM, сравниваются с результатами, полученными методом Монте-Карло, основанным на том же диффузионном приближении, трудно не получить хорошего соответствия. Иногда даже обсуждается возможность миллиметрового и субмиллиметрового разрешения при ДОТ биологических объектов, что слишком оптимистично, особенно учитывая их высокие коэффициенты рассеяния.

Учитывая характерные линейные размеры объекта (5–10 см), размеры минимальной регистрируемой неоднородности можно оценить в 5–10 мм. Для цилиндрического фантома это коаксиальная цилиндрическая неоднородность внутри основного объекта, для трехмерного случая – сферическая неоднородность внутри сферического объекта. Решив классическую задачу для нахождения разрешения измерительного прибора, можно говорить о детектировании двух, трех и более неоднородностей с различными оптическими свойствами. В настоящее время, когда стала понятна роль поздно пришедших фотонов, эту задачу можно решать и при помощи численного моделирования.

Целью настоящей работы является создание экспериментальной методики для непосредственного детектирования поглощающей неоднородности в сильно рассеивающих объектах с использованием поздно пришедших фотонов, без реконструкции распределения неоднородностей путем решения обратной задачи рассеяния.

3. Эксперимент

Экспериментальная установка показана на рис.2. Импульсное излучение фемтосекундного титан-сапфирового лазера с синхронизацией мод MIRA 900-B (Coherent) через световод попадает на исследуемый объект. Накачка импульсного лазера осуществляется излучением непрерывного аргонового лазера INNOVA 307 (Coherent). Длительность импульса (FWHM) равнялась 100 фс, длина волны излучения – 730 нм. Диаметр световода источника составлял 0.5 мм, диаметры детектирующих световодов были равны 0.25 мм.

В качестве фантома использовался цилиндр, изготовленный из эпоксидной смолы с добавлением частиц оксида титана TiO₂ со средним диаметром 0.3 мкм. Концентрация частиц была подобрана такой, чтобы редуцированный коэффициент рассеяния μ'_s был равен 0.52 мм⁻¹, что соответствует коэффициенту рассеяния биологической ткани. Диаметр цилиндра составлял 68 мм, высота также была равна 68 мм.

Для повышения точности измерений вместо двух фантомов, однородного и неоднородного, использовался один – цилиндр с отверстием диаметром 20 мм, параллельным его оси (рис.3). При измерениях на однородном фантоме использовался малый цилиндр (диаметр 20 мм) с теми же оптическими свойствами ($\mu'_s = 0.52$ мм⁻¹, $\mu_{a1} = 0.0042$ мм⁻¹), что и у основного цилиндра. Для проведения измерений на неоднородном фантоме в отверстие вставлялся цилиндр с большим коэффициентом поглощения ($\mu_{a2} = 0.017$ мм⁻¹). Для моделирования поглощения в материал, из которого был изготовлен цилиндр, добавлялся специальный краситель (Indian Ink) с известными спектрами поглощения в ИК диапазоне.

Детектирующие световоды были собраны в один ряд и доставляли сигнал к линейке детектора Streak Camera C4334 (Hamamatsu Photonics К.К.) с временным разрешением 10 пс. Измерения интегральной интенсивности проводились с помощью этого же прибора, но при выключенной временной развертке. Динамический диапа-

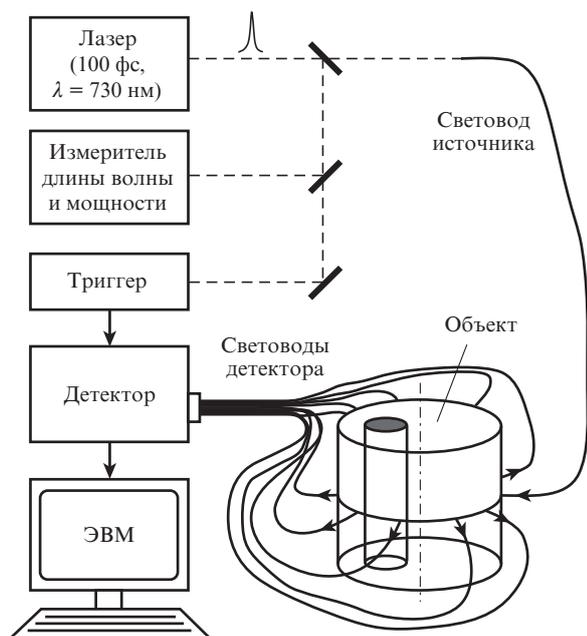


Рис.2. Экспериментальная установка для диффузионной оптической томографии.

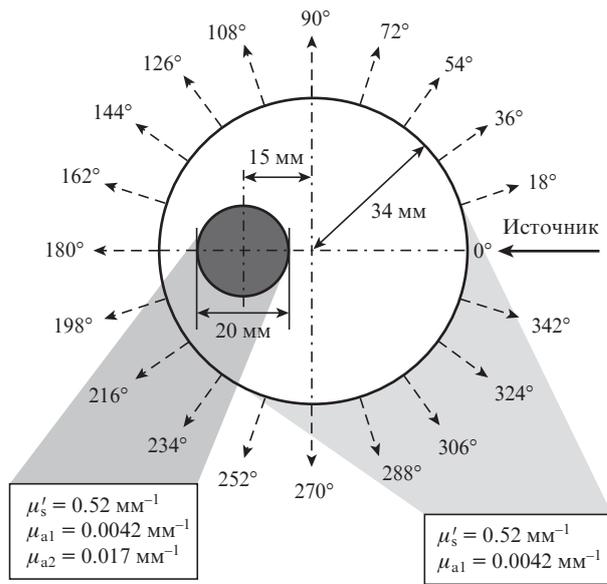


Рис.3. Поперечное сечение исследуемого цилиндрического фантома.

зон детектора ($10^3 - 10^4$) существенно меньше, чем у фотомножителей. Это не позволяло провести измерения за один импульс, т. к. отношение интенсивностей при $\alpha = 18^\circ$ и 180° было порядка нескольких миллионов, что типично для ДОТ.

Небольшая часть импульсного излучения использовалась для одновременного контроля длины волны и мощности излучения при помощи мультиметра ОММ-6810 (ILX Lightwave). Другая часть излучения шла на триггер (специальная разработка Hamamatsu Photonics К.К.) для синхронизации и запуска детектора излучения. С детектора сигнал поступал на ЭВМ для дальнейшей обработки.

Большой динамический диапазон детектируемого сигнала создает существенные трудности для получения абсолютных величин $R'(\alpha, t)$ и $\ln[R'(\alpha, t)]$. Видимо, поэтому ранее, как правило, измерялся нормированный на максимум сигнал и основное внимание уделялось форме ВФРТ для линейной и логарифмической шкал интенсивности [2,3,8,9].

Чтобы получить все кривые диффузно прошедшего излучения $R(\alpha, t)$ в одном масштабе и с учетом абсолютной величины интенсивности, был предложен новый двухэтапный метод измерений [12]. На первом этапе детектировался интегрированный сигнал

$$T(\alpha) = \int_0^\infty R(\alpha, t) dt$$

без учета формы импульса. На втором этапе детектировалась только форма диффузно прошедшего импульса (зависимость интенсивности от времени) без учета абсолютной величины интенсивности. Вычисления по формуле

$$R(\alpha, t) = T(\alpha) \left(\int_0^\infty R'(\alpha, t) dt \right)^{-1} R'(\alpha, t)$$

дают искомые распределения интенсивности ВФРТ для каждого угла α .

Часть полученных зависимостей показана на рис.4, 5. Важно отметить, что в неоднородном случае на бесконечности все кривые $\ln[R(\alpha, t)]$ становятся параллельными (рис.5,а); при этом, как отмечалось ранее, $\mu_{a2} > \mu_{a1}$. Нетрудно показать, что в случае рассеивающей неоднород-

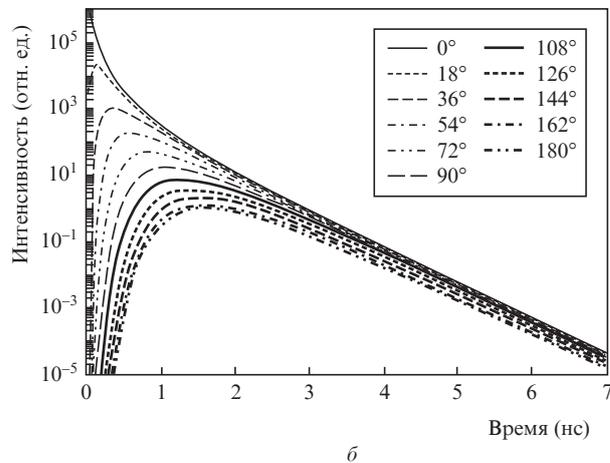
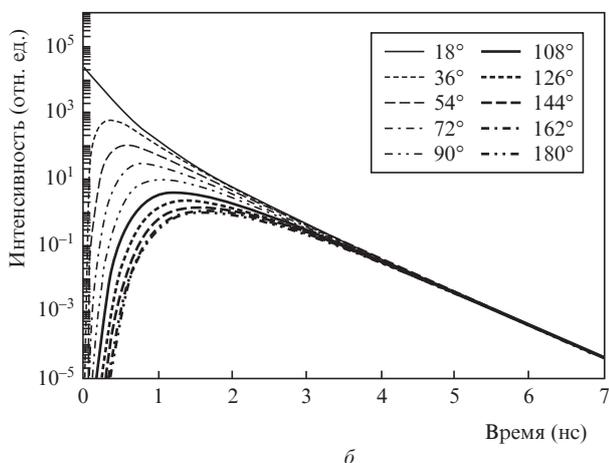
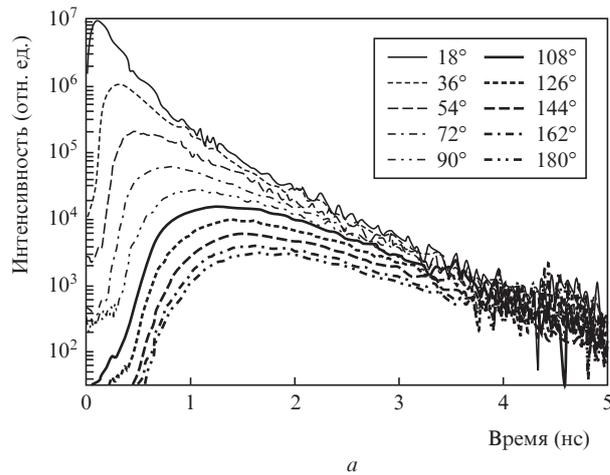
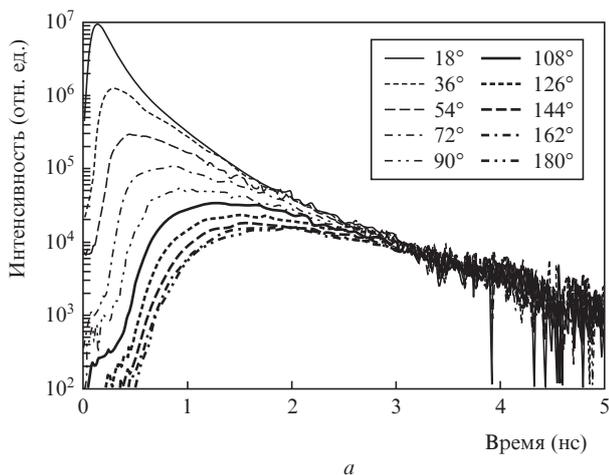


Рис.4. Экспериментальная (а) и расчетная (б) интенсивности импульсного ИК излучения, диффузно прошедшего через однородный фантом и зарегистрированного при разных углах α .

ности, когда $\mu'_{s\text{inhom}} > \mu'_{s\text{back}}$, кривые будут пересекаться, однако это задача дальнейшего исследования, которую можно решать, используя 3D FEM или метод Монте-Карло.

4. Сравнение с моделированием

На рис.4,б и 5,б,в представлены результаты моделирования при помощи 3D FEM. Решались однородная и неоднородная диффузионные задачи для геометрии, аналогичной геометрии эксперимента. На рис.4,б показан однородный случай. Очевидно, что все кривые сходятся в одну линию. На рис.5,б представлены результаты для неоднородного случая, когда поглощающая неоднородность находится вдали от световода источника (вблизи световода с $\alpha = 180^\circ$), а на рис.5,в – для неоднородного случая, когда поглощающая неоднородность находится вблизи световода источника (вблизи световода с $\alpha = 0^\circ$). Кривые в этом случае пересекаются вблизи $t = 2.5 - 3$ нс и становятся параллельными.

На рис.6. представлены результаты вычисления индекса однородности НИ с использованием всех ВФРТ. Эта величина соответствует зависимости от времени стандартного отклонения $L(\alpha_i, t) = \ln[R(\alpha, t)]$ от его средних значений $\langle L(t) \rangle = N^{-1} \sum_{i=1}^N L(\alpha_i, t)$ для N детектирующих точек (в нашем случае $N = 19$) и вычисляется по следующей формуле [17]:

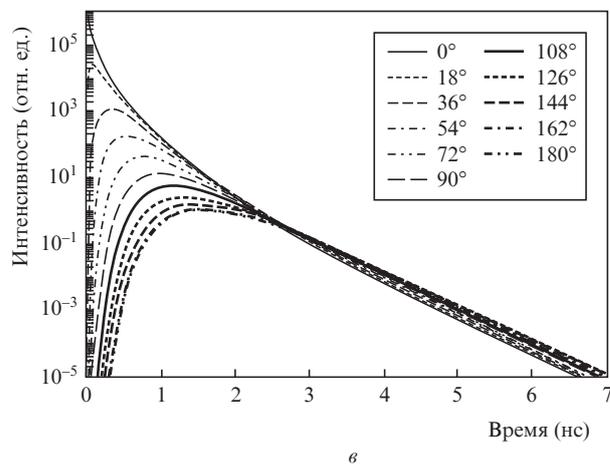


Рис.5. Экспериментальная (а) и расчетные (б, в) интенсивности импульсного ИК излучения, прошедшего через фантом с поглощающей неоднородностью и зарегистрированные при разных углах α ; б – расчет при неоднородности вблизи световода с $\alpha = 180^\circ$ (соответствует рис.а), в – расчет при неоднородности вблизи световода с $\alpha = 0^\circ$.

$$NI(t) = \left\{ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [L(\alpha_i, t) - \langle L(t) \rangle]^2 \right\}^{1/2},$$

где α_i – угол, под которым располагается соответствующий световод.

В случае неоднородного объекта величина НИ(t) стремится к нулю. При наличии неоднородности зависимости

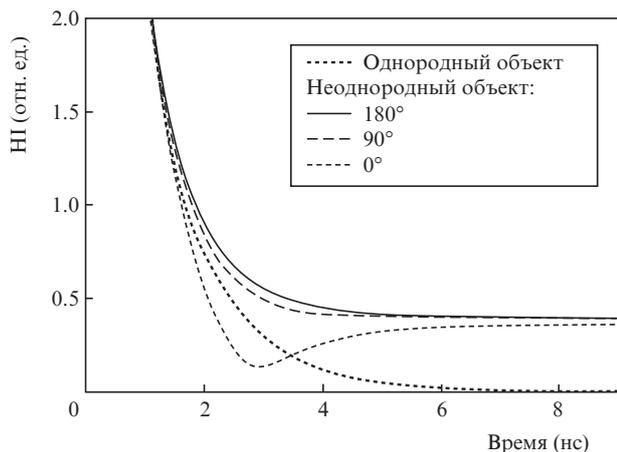


Рис.6. Зависимость индекса неоднородности HI от времени для однородного объекта и при наличии неоднородности для $\alpha = 180^\circ$, 90° и 0° .

стремятся к параллельным оси времени прямым, а при $\alpha = 0$ на зависимости наблюдается минимум.

5. Заключение

В рассмотренной ситуации, когда сформированный виртуальный изотропный источник движется от поверхности, через некоторое время $t = t_{\text{hom}}$ можно считать, что он находится в центре фантома, т.е. при регистрации поздно пришедших фотонов можно считать, что источник излучения помещен в центр объекта. Диффузионное приближение в случае движущегося виртуального источника дает возможность решать задачу ДОТ в два этапа: непосредственное детектирование неоднородности и восстановление карты распределения неоднородностей – собственно томография.

Решение задачи ДОТ при этом предлагается начать с нахождения различий во временных функциях рассеяния точки на временах, превышающих 2 нс. Далее следует перейти к центральной части ВФРТ и затем – к рано пришедшим фотонам (см. рис.1).

Если все кривые поместить на трехмерный рисунок, то в однородном случае получится плоскость, а в неоднородном – плоскости с провалами при углах, поблизости от которых находится неоднородность. Такое трехмерное представление позволит непосредственно, без решения обратной задачи, определить наличие или отсутствие неоднородности в режиме реального времени для большинства несимметричных случаев.

Дальнейшая работа будет сконцентрирована на достижении точного количественного совпадения резуль-

татов эксперимента и 3D FEM для более широкого класса фантомов, в том числе для случая, когда неоднородности разных размеров расположены в центре. Для таких симметричных фантомов предполагается использовать изменение положения световода источника по отношению к плоскости световодов детекторов.

Основная часть работы выполнена в рамках проекта двух организаций: Bioscience Department of Mechanical Engineering Laboratory и Hamamatsu Photonics K.K., Тцукуба, Япония.

Автор выражает искреннюю благодарность за помощь в работе японским коллегам: Таникаве Юкари (Tanikawa Yukari), Такахаша Суичи (Takahashi Shuichi), Ямаде Юкио (Yamada Yukio) из Mechanical Engineering Laboratory и особенно Ямаците Ютаке (Yamashita Yutaka) и Тсучия Ютаке (Tsuchiya Yutaka) из Hamamatsu Photonics K.K.

- Farrell T.J., Patterson M.S. *Med. Phys.*, **19**, 879 (1992).
- Wang L., Ho P.P., Liu C., Zhang G., Alfano R.R. *Science*, **253**, 769 (1991).
- Chance B., Nioka S., Kent J., McCully K., Fountain M., Greenfield R., Holtom G. *Analyt. Biochem.*, **174**, 698 (1988).
- Proskurin S.G., Yamada Y., Takahashi Y. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **2389**, 157 (1995).
- Tsunazawa Y., Oda I., Eda H., Takada M. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **2389**, 75 (1995).
- Marquet P., Bevilacqua F., Depeursinge C., de Haller E.B. *Opt. Eng.*, **34**, 2055 (1995).
- Farrell T.J., Wilson B.C., Patterson M.S. *Phys. Med. Biol.*, **37**, 2281 (1992).
- O'Leary M.A., Boas D.A., Chance B., Yodh A.G. *Opt. Lett.*, **20**, 426 (1995).
- Pogue B.W., Patterson M.S., Jiang H., Paulsen K.D. *Phys. Med. Biol.*, **40**, 1709 (1995).
- Firbank M., Hiraoka M., Delpy D.T. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **1888**, 264 (1993).
- Patterson M.S., Chance B., Wilson B.C. *Appl. Opt.*, **28**, 2331 (1989).
- Proskurin S.G., Tanikawa Y., Kwee I., Yamada Y. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **2925**, 2 (1996).
- Arridge S.R., Cope M., Delpy D.T. *Phys. Med. Biol.*, **37**, 1531 (1992).
- Schweiger M., Arridge S.R., Delpy D.T. *J. Mathem. Im. Vis.*, **3**, 263 (1993).
- Schweiger M., Arridge S.R., Hiraoka M., Delpy D.T. *Med. Phys.*, **22**, 1779 (1995).
- Yamada Y., Hasegawa Y. *JSME Int. J. Ser. B*, **39**, 754 (1996).
- Proskurin S.G., Takahashi S., Kwee I.W., Tanikawa Y., Yamada Y. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **2979**, 261 (1997).
- Tsuchiya Y., Ohta K., Urakami T. *Jpn. J. Appl. Phys.*, **34**, 2495 (1995).
- Gibson A.P., Hebden J.C., Arridge S.R. *Phys. Med. Biol.*, **50**, R1 (2005).
- Zacharopoulos A.D., Schweiger M., Kolehmainen V., Arridge S. *Opt. Express*, **17**, 18940 (2005).
- Ripoll J., Schulz R.B., Ntziachristos V. *Phys. Rev. Lett.*, **91**, 1039 (2003).
- Graber H.L., Xu Y., Pei Y., Barbour R.L. *Appl. Opt.*, **44**, 941 (2005).