

Использование измерения пространственных производных в круговой диффузионной оптической томографии для улучшения разрешения и контрастности изображения*

Д.Лайтер, С.Цзян, Х.Дехани

Разрешение изображений, полученных с помощью диффузионной оптической томографии без априорной пространственной информации, по своей природе ограничено из-за диффузионного характера переноса света в биологической ткани с преобладанием рассеяния. В нескольких работах ранее сообщалось об улучшении чувствительности по глубине при измерениях в ближней ИК области с использованием разности сигналов двух соседних детекторов. Представлен ближайший родственный метод – алгоритм на основе пространственной производной, в котором для томографической реконструкции рассматривается разностный сигнал двух соседних пар источник–детектор с общим источником. При круговой геометрии оптода с направлением внутрь показана возможность реконструкции более глубоко расположенных аномалий оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и воды с лучшей локализацией и контрастностью по сравнению с результатами при абсолютных измерениях на нескольких длинах волн. При использовании предложенного метода реконструкции параметров на основе пространственной производной продемонстрировано относительное количественное улучшение точности восстановленных физиологических показателей до 25% при лучшем разрешении раковой ткани в гетерогенной модели молочной железы.

Ключевые слова: диффузионная оптическая томография, пространственная производная, круговая геометрия.

1. Введение

Диффузионная оптическая томография (ДОТ) – неинвазивный, высококонтрастный и недорогой метод визуализации, способный восстановить исходное пространственное распределение оптических свойств в толще биологической ткани. Излучение ближнего ИК диапазона (650 – 930 нм) вводится в ткань, а затем интенсивность выходящего излучения измеряется в нескольких точках на границе ткани, что дает возможность проведения томографической реконструкции. Использование мультиспектральных измерений на двух или более длинах волн позволяет спектрально разделить вклад хромофоров в затухание излучения, чтобы обеспечить реконструкцию концентраций основных компонентов, таких как оксигемоглобин (HbO), дезоксигемоглобин (Hb) и вода (H₂O), которые могут нести клинически значимую информацию о патофизиологическом состоянии пораженной ткани. При восстановлении абсолютных значений концентраций с использованием обычной ДОТ обратная задача решается путем минимизации разности между результатами измерений и моделирования (решения прямой задачи) методом наименьших квадратов по нескольким измерениям. Обычно это достигается с помощью нелинейных итерационных схем реконструкции, включающих либо оптимизационные схемы, в которых градиент целевой функ-

ции вычисляется напрямую [1, 2], либо подходы типа метода Ньютона, реализованные в процедуре Левенберга–Марквардта [3, 4].

Ранее было предложено несколько альтернативных алгоритмов восстановления на основе подгонки первой производной либо по длине волны, либо по координатам расположения оптодов. Для многоволновой ДОТ метод спектральной производной [5–7], при котором находится разность данных измерений на нескольких парах длин волн, продемонстрировал нечувствительность к относительным смещениям источника и детектора и уменьшение ошибок из-за неточного определения геометрии. Были предложены алгоритмы с использованием пространственной производной, которые позволяют улучшить чувствительность визуализации по глубине в геометрии отражения. Примером является пространственно-разрешенная спектроскопия [8] – широко используемая методика ближней ИК спектроскопии (NIRS), применяемая в промышленных устройствах (NIRO200NX, Hamamatsu Photonics, Shizuoka, Япония). В NIRS индекс общего кислорода рассчитывается по наклону зависимости ослабления света от расстояния между источником и детектором с использованием аналитического решения для однородной полубесконечной среды. Сообщается, что метод пространственно-разрешенной спектроскопии обеспечивает большую чувствительность к изменениям в более глубоких слоях по сравнению с абсолютным измерением в стационарном режиме, что позволяет повысить точность восстановления значений оксигенации головного мозга [9]. В разностном подходе для NIRS с временным разрешением, также учитывающим полубесконечную геометрию отражения, коэффициент оптического поглощения (μ_a) оценивали по разностям дисперсии и среднего времени пробега фотона для двух соседних пар источник–детектор с общим источником. Такой подход продемонстрировал улучшение чувствительности по глубине по

* Перевод с англ. В.Л.Дербова.

D.Lighter, H.Deighani. University of Birmingham, Sci-Phy-4-Health Centre for Doctoral Training, Edgbaston, Birmingham, UK, B15 2TT e-mail: dml413@student.bham.ac.uk, h.deighani@cs.bham.ac.uk
S.Jiang, Dartmouth College, Thayer School of Engineering, Hanover, USA, NH 03755; e-mail: Shudong.Jiang@dartmouth.edu

сравнению с чувствительностью при обычных измерениях NIRS [10]. Это улучшение связано с большим различием во временах пробега в более глубоких слоях, чем в лежащих ближе к поверхности, что важно при вычитании соответствующих профилей чувствительности, полученных при двух измерениях. Более того, результаты показали, что предложенный подход на основе вычитания обеспечивает уникальную и избирательную чувствительность к слою на определенной глубине, что, как утверждается, можно использовать и в непрерывном режиме, и в режиме с разрешением по времени. Применение техники производных при реконструкции томографического изображения позволяет: 1) отображать временные изменения, как при функциональной NIRS [11]; 2) использовать относительные интенсивности для ДОТ и биолюминесцентной томографии [12], что дает возможность калибровать наперед не известные оптические свойства в модельных опытах на мышах; 3) предложить разностно-геометрический алгоритм для ДОТ [13] с вычитанием сигналов от пар источник–детектор с общим источником, улучшающий локализацию объекта по глубине и оценку оптических свойств с использованием данных как численного, так и натурального эксперимента в круговой геометрии с распространением света наружу, как при эндоскопической визуализации.

Круговая геометрия оптодов с распространением света внутрь области обычно используется для сбора данных в системах ДОТ, например, для визуализации молочных желез с целью обнаружения рака [14] и пальцев для диагностики и мониторинга артрита [15]. В этих приложениях точность локализации и количественных значений параметров имеют решающее значение для определения характеристик патологической ткани, часто на большой анатомической глубине. Это создает потребность в алгоритмах, которые могут улучшить разрешение и точность восстановленных карт распределения хромофоров на большей глубине в центральной части круга. В свете сообщений о преимуществах дифференциальных измерений с точки зрения улучшения чувствительности по глубине, в данной работе представлен алгоритм ДОТ с вычислением пространственной производной по ближайшей паре источник–детектор (Nearest Neighbor Spatial Derivative, NNSD), в котором для томографической реконструкции рассматривается разностный сигнал для соседних пар источник–детектор с общим источником. С использованием как имитационных, так и натуральных данных для круговой геометрии оптода с распространением света внутрь оценена эффективность NNSD-ДОТ по сравнению с обычной ДОТ, где учитываются только абсолютные значения сигналов.

2. Теория и построение алгоритма NNSD

В обычной ДОТ абсолютные значения реконструируются путем минимизации различия между измеренными ϕ^m и предсказанными ϕ^f данными по методу наименьших квадратов с целевой функцией, определенной выражением

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{N_s} \sum_{j=1}^{N_d} (\phi_{ij}^m - \phi_{ij}^f)^2, \quad (1)$$

где суммирование ведется по набору всех источников (N_s) и детекторов (N_d). Ниже описан алгоритм NNSD-ДОТ с

альтернативной целевой функцией, основанной на пространственной производной результатов соседних граничных измерений для каждого данного источника. Такой выбор целевой функции давал возможность распространить улучшение разрешения по глубине, достигнутое при использовании одиночных пар источник–детектор с общим источником в NIRS, на томографическую реконструкцию. В предлагаемом алгоритме NNSD-ДОТ вместо (1) минимизируется различие между измеренными и предсказанными разностями данных от двух пар источник–детектор с соседними детекторами и общим источником:

$$\tilde{\chi}^2 = \sum_{i=1}^{N_s} \sum_{j=1}^{N_d} (\tilde{\phi}_{ij}^m - \tilde{\phi}_{ij}^f)^2, \quad (2)$$

где $\tilde{\phi}_{ij} = \phi_{ij} - \phi_{ij+1}$.

Рассмотрим первые два члена разложения в ряд Тейлора функции $d\tilde{\chi}^2/d\mu$ по степеням искомого параметра μ (где μ – коэффициент поглощения, приведенный коэффициент рассеяния или их сумма) в малой окрестности начального приближения μ_0 , обычно получаемого из алгоритма однородной аппроксимации [16]:

$$\frac{d\tilde{\chi}^2}{d\mu} = \frac{d\tilde{\chi}^2}{d\mu}(\mu_0) + (\mu - \mu_0) \frac{d^2\tilde{\chi}^2}{d\mu^2} + \dots \quad (3)$$

Тогда на k -м шаге итерационного процесса имеем

$$\Delta\mu = \mu_{k+1} - \mu_k = \left(\frac{d^2\tilde{\chi}^2}{d\mu^2}(\mu_k) \right)^{-1} \frac{d\tilde{\chi}^2}{d\mu}(\mu_k). \quad (4)$$

Первую и вторую производные от $\tilde{\chi}^2$ по μ можно вычислить с использованием формулы (2), что дает

$$\frac{d\tilde{\chi}^2}{d\mu} = -2 \frac{d\tilde{\phi}^f}{d\mu} (\tilde{\phi}^m - \tilde{\phi}^f); \quad (5)$$

$$\frac{d^2\tilde{\chi}^2}{d\mu^2} = -2 \left(\frac{d^2\tilde{\phi}^f}{d\mu^2} (\tilde{\phi}^m - \tilde{\phi}^f) - \frac{d\tilde{\phi}^f}{d\mu} \frac{d\tilde{\phi}^f}{d\mu} \right). \quad (6)$$

В обычной ДОТ, как правило, рассматривают только производные первого порядка измеряемых величин по оптическим параметрам, причем вторая производная считается пренебрежимо малой. Исходя из этого, мы тоже предположим, что производной $d^2\tilde{\phi}^f/d\mu^2$ можно пренебречь. Подстановка найденных производных в уравнение (4) приводит к уравнению Мура–Пенроуза

$$\Delta\mu = (\tilde{J}^T \tilde{J} - \tau I)^{-1} \tilde{J}^T \Delta\tilde{\phi}, \quad (7)$$

где NNSD-якобиан определяется как

$$\tilde{J} = \frac{d\tilde{\phi}^f}{d\mu},$$

а разность данных принимает вид $\Delta\tilde{\phi} = \tilde{\phi}^m - \tilde{\phi}^f$. Как обычно при решении некорректных обратных задач, в уравнение (7) была включена регуляризация по Тихонову для демпфирования малых сингулярных значений и стабилизации сходимости [17] с параметром регуляризации τ . Поскольку в настоящей работе были рассмотрены измерения в непрерывном режиме, когда поглощение успевает установиться и учитывается только интенсивность

света, для решения прямой задачи распространения фотонов в биологической ткани было использовано приближение стационарной диффузии для уравнения переноса излучения,

$$-\nabla[D\nabla\phi(r)] + \mu_a\phi(r) = S_0(r), \quad (8)$$

где $D(r) = \{3[\mu_a(r) + \mu_s(r)]\}^{-1}$ – коэффициент диффузии; r – координата; $S_0(r)$ – функция изотропного источника и $\phi(r)$ – плотность потока фотонов для данной длины волны λ . Предполагается, что приведенный коэффициент рассеяния значительно больше коэффициента поглощения ($\mu_s' \gg \mu_a$) и что поток рассеянного излучения становится изотропным после прохождения одной транспортной длины рассеяния. Рассмотрены многоволновые измерения, позволяющие восстановить функциональные параметры StO_2 (насыщение кислородом), tHb (концентрация общего гемоглобина) и H_2O из зависящего от длины волны коэффициента поглощения с помощью спектрально-селективного алгоритма ДОТ, в котором коэффициенты экстинкции хромофора были включены в матрицу Якоби, что позволило обновлять значения концентраций на каждом шаге итерации с использованием измерений на всех длинах волн одновременно. Ранее было показано, что такой подход улучшает точность восстановленных изображений при использовании мультиспектральных данных [18, 19]. Параметры амплитуды рассеяния (S_a) и мощности рассеяния (S_p), согласно теории Ми [20] характеризующие размер и концентрацию рассеивателей соответственно, не восстанавливались, а задавались как априорные постоянные с однородным распределением на протяжении всей настоящей работы. Однако, если это необходимо, алгоритм NNSD допускает прямое расширение с включением фазы в спектральные данные для восстановления как поглощающих, так и рассеивающих свойств. Для описания границы ткань–воздух использовалось граничное условие третьего типа с несовпадающими показателями преломления, известное как граничное условие Робина. Прямая задача решалась на сетке методом конечных элементов (МКЭ), при решении обратной задачи использовалась более разреженная регулярная сетка. Алгоритмы восстановления изображений были реализованы в среде МКЭ-пакета NIRFAST [4]. Практическое вычисление \tilde{J} и $\Delta\phi$ осуществлялось путем обычного расчета J и $\Delta\phi$ для каждой пары источник–детектор, как в обычной ДОТ, с последующим вычитанием разностных данных или строк матрицы J в соответствии с формулами (9) для i -го источника по j измерениям:

$$\Delta\tilde{\phi} = \begin{pmatrix} \phi_{s_i d_1}^m - \phi_{s_i d_1}^f \\ \vdots \\ \phi_{s_i d_{j-1}}^m - \phi_{s_i d_{j-1}}^f \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \phi_{s_i d_2}^m - \phi_{s_i d_2}^f \\ \vdots \\ \phi_{s_i d_j}^m - \phi_{s_i d_j}^f \end{pmatrix}, \quad (9a)$$

$$\tilde{J} = \begin{pmatrix} J_{s_i d_1} \\ \vdots \\ J_{s_i d_{j-1}} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} J_{s_i d_2} \\ \vdots \\ J_{s_i d_j} \end{pmatrix}. \quad (9b)$$

Все вычисления выполнялись в матричном виде, позволяющем наиболее эффективно использовать пакет MATLAB R2017a (Mathworks, Natick, США).

3. Методы и результаты моделирования

3.1. Количественные показатели

Для количественной оценки точности восстановленных изображений в данной работе использовались три показателя: восстанавливаемый контраст (RC), отношение площадей (AR) и среднеквадратичная ошибка (MSE). Первый из них характеризует контраст между аномалией и фоном и определяется следующим образом:

$$\text{RC}^j = \frac{1}{N_{\text{an}}} \sum_{i=1}^{N_{\text{an}}} c_i^j \left(\frac{1}{N_{\text{b}}} \sum_{i=1}^{N_{\text{b}}} \tilde{c}_i^j \right)^{-1}, \quad (10)$$

где N_{an} – число узлов сетки в области аномалии; N_{b} – количество узлов фона, лежащих вне области аномалии; c_i^j – концентрация хромофора в узлах аномалии; \tilde{c}_i^j – концентрация хромофора в узлах фона; i – номер узла, j – номер хромофора (HbO, Hb или H₂O). Оптимальное значение RC равно отношению истинных значений средней концентрации хромофора в области аномалии и в области фона. Второй параметр – отношение площади восстановленной аномалии к площади истинной – характеризует точность восстановления ее размера:

$$\text{AR} = \frac{|\text{ROI}|}{|\text{tROI}|}, \quad (11)$$

где ROI – площадь, на которой $c > \gamma \max c$; tROI – истинная площадь аномалии; γ – предварительно установленный порог, выбранный равным 0.65 на основе визуального просмотра изображений, которые последовательно выделяют аномалию из фона. Меньшие значения AR соответствуют лучшему разрешению аномалии. Наконец, среднеквадратичная ошибка (отклонение восстановленных значений от истинных) определяется как

$$\text{MSE} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (c_i^j - \tilde{c}_i^j)^2, \quad (12)$$

где N – полное число узлов; c_i^j – восстановленная концентрация, \tilde{c}_i^j – истинная концентрация. Меньшее значение MSE свидетельствует о меньшем различии между истинным и восстановленным распределениями параметра во всей области. Статистический анализ при сравнении обычной ДОТ (conv-ДОТ) и NNSD-ДОТ с искусственно добавленным шумом проводился с использованием Т-критерия парной выборки с нулевой гипотезой равенства средних для обоих алгоритмов и порогом значимости $p < 0.05$ (табл.1).

3.2. Модель множества аномалий

Сначала были рассмотрены имитационные данные для простой двумерной круговой геометрии. Круг радиусом 43 мм был покрыт сеткой конечных элементов из 1785 узлов и 3418 треугольных элементов, которые использовались для решения прямой задачи, а для решения обратной задачи применялась регулярная сетка из 648 узлов и 1230 треугольных элементов. Шестнадцать пространственно совмещенных источников и детекторов были расположены на одинаковом расстоянии вдоль окружности, как в волоконных системах оптодов, за ис-

Табл.1. Значения p для парного выборочного Т-теста, оценивающего различие между средними значениями всех количественных показателей при использовании conv-ДОТ и NNSD-ДОТ, для восстановления распределений HbO , Hb и H_2O для всех моделированных глубин с добавленным шумом 0.5% и 1%.

Компо- нент	Глуби- на (мм)	RS		MSE		AR	
		0.5%	1%	0.5%	1%	0.5%	1%
HbO	11	0.56	0.32	0.027*	0.28	0.47	0.49
	17	0.027*	0.13	0.77	0.19	0.0020*	0.19
	23	0.020*	0.084	0.13	0.32	0.0039*	0.051
	29	0.037*	0.049*	0.19	0.084	0.0195*	0.0098*
	35	0.70	0.037*	0.92	0.70	0.65	0.049*
Hb	11	0.922	0.43	0.037*	0.0098*	0.70	0.25
	17	0.0059*	0.0039*	0.065	0.16	0.46	0.0039*
	23	0.0039*	0.0020*	0.0020*	0.0039*	0.0020*	0.0020*
	29	0.0059*	0.0098*	0.065	0.049*	0.0020*	0.018*
	35	1.0	0.0195*	0.63	0.13	0.86	0.037*
H_2O	11	0.38	0.63	0.0020*	0.13	0.035*	0.28
	17	0.19	0.38	0.28	0.32	0.025*	0.23
	23	0.0020*	0.23	0.49	0.020*	0.0078*	0.43
	29	0.014*	0.38	0.037*	0.43	0.0059*	0.70
	35	0.77	0.77	0.16	0.23	0.43	0.0039*

* Статистически значимые значения.

ключением того, что источники были смещены от границы внутрь круга на одну транспортную длину рассеяния, (рис.1). Стационарные имитационные данные генерировались на 13 длинах волн (700, 720, 740, 750, 765, 780, 790, 800, 820, 840, 860, 880 и 900 нм). Геометрические размеры и длины волн для модели были выбраны в соответствии со спецификой системы формирования изображения, используемой для получения экспериментальных данных (см. разд. 5). При индивидуальном освещении каждым источником остальные 15 оптодов работали как детекторы, что давало набор измерений от 240 пар источник – детектор для каждой длины волны. Для обоих алгоритмов параметр регуляризации τ в настоящей работе вначале эвристически устанавливался равным $10 \max(\bar{J}^T \bar{J})$, а затем монотонно уменьшался в $10^{0.25}$ раз на каждой итерации.

Для фоновых концентраций HbO , Hb и H_2O были выбраны физиологически реалистичные значения 10 мкМ, 10 мкМ и 40% соответственно. В одной и той же модели были одновременно добавлены три круговые аномалии радиусом по 7.5 мм, каждая из которых обеспечивала контраст 2:1 по концентрации HbO , Hb или H_2O ; центры аномалий располагались под углами 120° вокруг центра системы, как показано на рис.1. Предполагалось, что S_a и S_p распределены однородно и имеют известные физиологически реалистичные значения 1.34 мм^{-1} и 0.56 соответственно. Глубина расположения центров аномалий относительно границы принимала значения 11, 17, 23, 29 и 35 мм. Чтобы сделать модель более реалистичной, реконструкция проводилась также с добавлением 0.5% и 1% нормально распределенного случайного гауссова шума к граничным данным. Все модельные эксперименты повторялись по 10 раз, чтобы рассчитать среднее значение и стандартное отклонение для количественных показателей оценки. Изображения показаны только при отсутствии шума и для уровня шума 1%, однако количественные значения для обоих профилей шума можно видеть на рис.2.

При отсутствии шума, когда аномалии близки к границе и находятся на глубине 11 мм, оба алгоритма выполняются одинаково, при этом восстановленные изображения для всех трех хромофоров выглядят качественно схожими, а все три количественных показателя оценки восстанавливаются до почти одинаковых значений. По мере того как подлежащие восстановлению аномалии перемещаются вглубь к центру круга, можно ясно увидеть, что в отсутствие шума алгоритм NNSD-ДОТ все сильнее превосходит conv-ДОТ по качеству восстановления аномалии. Это подтверждается всеми тремя показателями количественной оценки (рис.3). На расстояниях от 17 до 35 мм значения RC всегда были ближе к целевому значению $RC = 2$ для NNSD-ДОТ, что указывает на улучшенный контраст восстановленной аномалии относительно фона. Значения MSE меньше для NNSD-ДОТ, то есть восстановленное изображение в целом более похоже на исходный объект; значения AR также ниже для NNSD-ДОТ, что указывает на лучшее разрешение восстановленной аномалии.

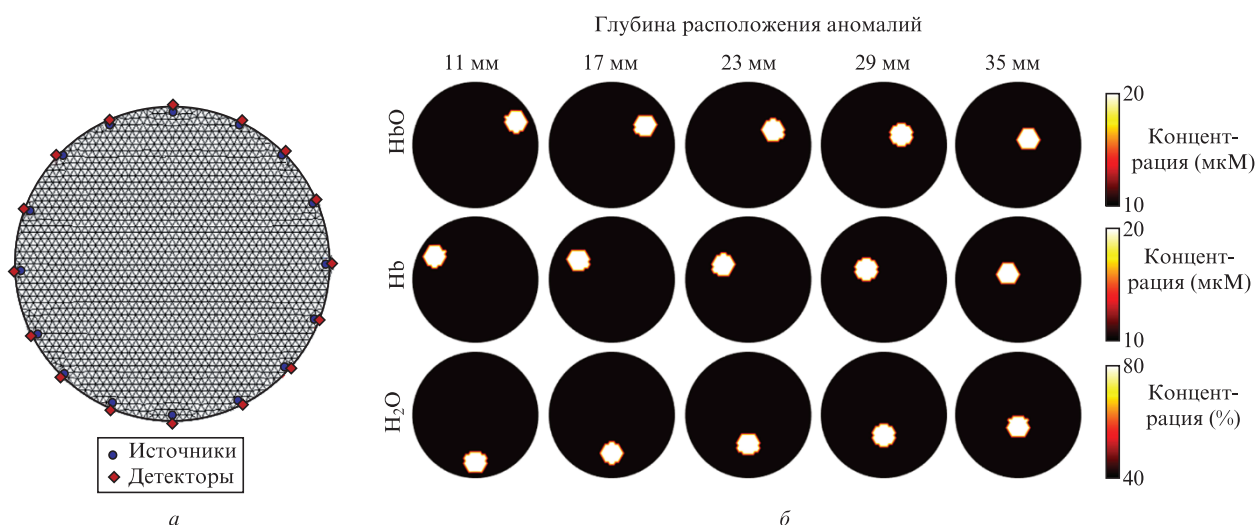


Рис.1. Круговая сетка конечных элементов, используемая для решения прямой задачи (а), и положения трех модельных аномалий, обеспечивающих контраст 2:1 по компонентам HbO , Hb и H_2O на пяти глубинах от границы (б). Цветные варианты этого рисунка и рис.2 – 5, 7, 9 помещены на сайте нашего журнала www.quantum-electron.ru.

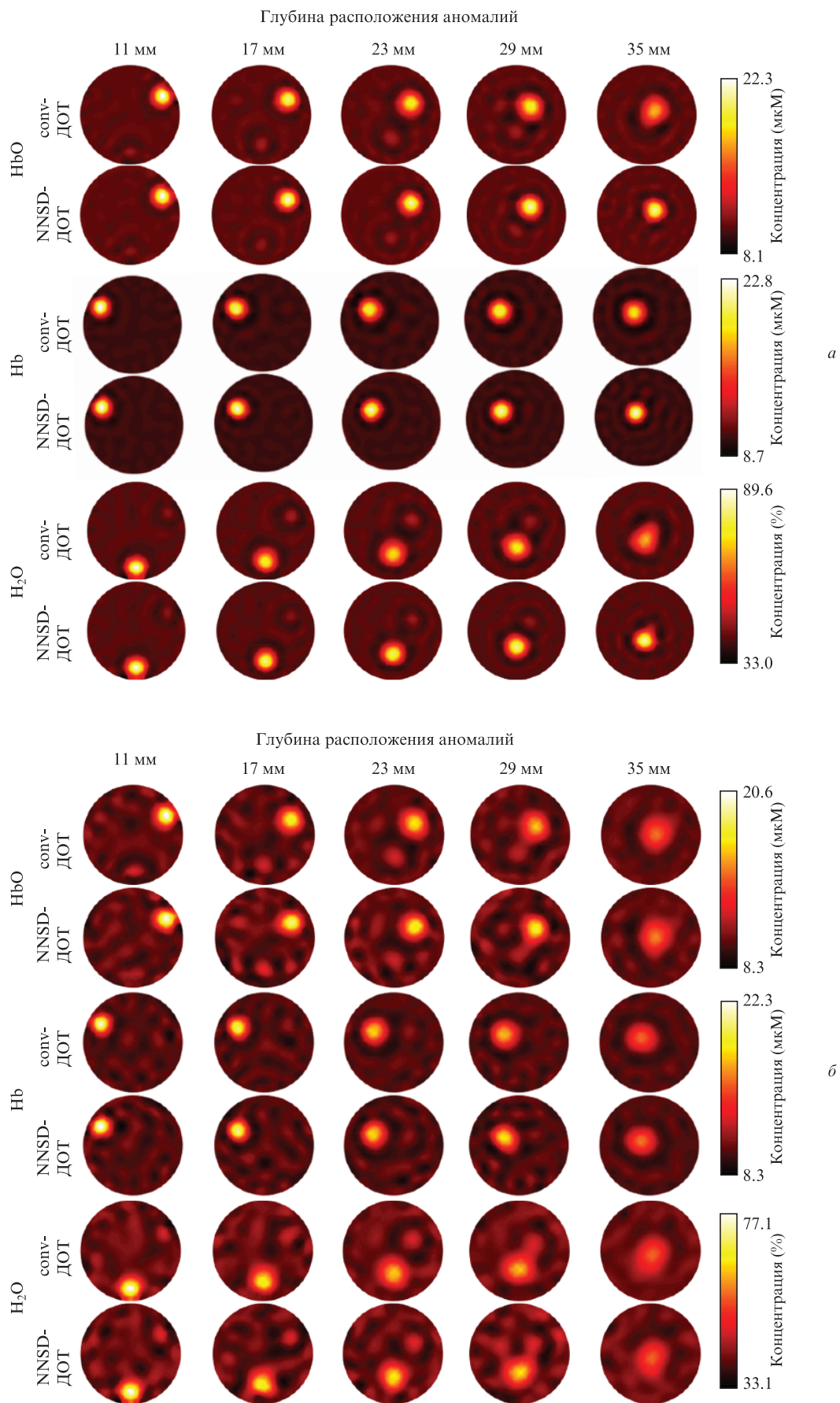


Рис.2. Результаты реконструкции модельных данных с использованием conv-ДОТ и NNSD-ДОТ при одновременном добавлении под углами 120° вокруг центра системы трех мишеней (аномалий) с контрастом 2:1 по концентрации HbO, Hb и H₂O для пяти глубин расположения аномалий при отсутствии гауссова шума (а) и при уровне шума 1% (б).

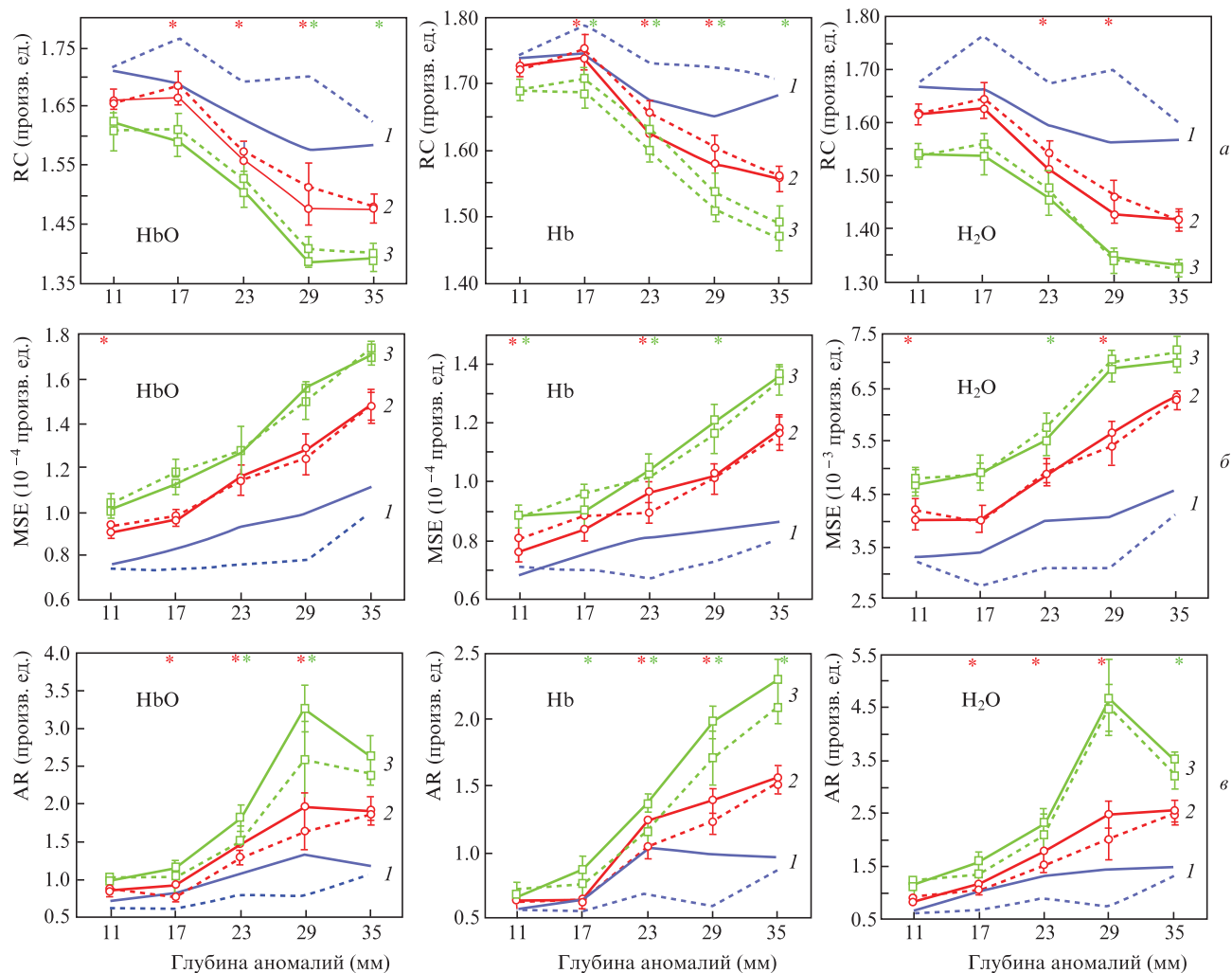


Рис.3. Зависимости от глубины расположения аномалии для следующих показателей точности восстановления изображений: RC (а), MSE (б) и AR (в), показанные для трех хромофоров в отсутствие гауссова шума (1) и при его уровне 0.5% (2) и 1% (3). Данные получены с использованием сопv-ДОТ (сплошные кривые) и NNSD-ДОТ (штриховые кривые). Статически значимые различия между результатами применения двух алгоритмов отмечены знаком * вверху каждой части рисунка слева от отметки глубины для уровня шума 0.5% и справа – для 1%.

При наличии гауссова шума на уровнях 0.5% и 1% различия между результатами использования двух алгоритмов становятся более разнообразными. На рис.3 видно, что, когда аномалии близки к границе (глубина 11 мм), оба алгоритма обеспечивают реконструкцию с одинаковым качественным внешним видом и с отсутствием статистического различия между двумя алгоритмами для RC и AR, за исключением AR для H_2O при шуме 0.5%. Значения RC обычно выше для алгоритма NNSD-ДОТ с добавленным шумом на глубинах 17, 23 и 29 мм; при шуме 0.5% для всех этих глубин различия показателей статистически значимы, за исключением случая H_2O на глубине 17 мм.

Для RC при добавлении шума 1% статистически значимое различие было достигнуто при глубинах 29 и 35 мм для HbO , хотя значения p для этого хромофора были близки к значимым и для 17 и 23 мм, а также при глубине 17 мм и более для Hb , но не для какой-либо из реконструкций H_2O (см. табл.1). Значения AR также обычно были ниже для NNSD-ДОТ на глубинах 17 мм и более при обоих уровнях шума, указывая на то, что аномалия разрешалась лучше, хотя статистическая значимость была достигнута только для определенных хромофоров и на определенных глубинах, опять же для шума 0.5% чаще, чем для шума 1%. Что касается MSE, то в некоторых слу-

чаях эффективность NNSD-ДОТ была значительно хуже на небольших глубинах 11 и 17 мм, и только минимальное улучшение было замечено на глубинах более 23 мм при наличии шума, хотя большинство этих результатов не продемонстрировали какого-либо статистически значимого различия между двумя алгоритмами. Таким образом, при наличии шума, с использованием NNSD-ДОТ аномалии, как правило, лучше разрешаются и имеют более высокую контрастность, однако величина MSE при использовании NNSD-ДОТ либо значительно больше, если аномалии находятся близко к границе, либо не отличается существенно, если аномалии расположены глубже, что объясняется увеличением количества артефактов изображения на заднем плане.

3.3. Асимметричная гетерогенная модель

Как более реалистичный пример модели биологической ткани, по которой можно было бы оценить эффективность алгоритмов, была создана асимметричная гетерогенная модель, дающая базовое представление геометрии молочной железы человека. Модель включала ту же сетку и параметры моделирования, что и в разд. 3.2, но с

Табл.2. Количественные показатели, восстановленные с использованием алгоритма NNSD-ДОТ и conv-ДОТ для гетерогенной модели в отсутствие гауссова шума и с его добавлением на уровне 0.5% или 1%.

Функциональный параметр	Уровень шума (%)	RS		MSE		AR	
		NNSD-ДОТ	conv-ДОТ	NNSD-ДОТ	conv-ДОТ	NNSD-ДОТ	conv-ДОТ
tHb	0	1.79	1.68*	2.41×10^{-6}	3.99×10^{-6} *	1.29	2.08*
	0.5	1.66	1.64*	3.71×10^{-6}	3.97×10^{-6} *	1.45	1.49
	1	1.55	1.56	4.48×10^{-6}	4.57×10^{-6}	1.93	2.02
StO ₂	0	0.621	0.675*	5.64×10^{-4}	1.28×10^{-3} *	0.625	1.65*
	0.5	0.707	0.707	1.42×10^{-3}	1.69×10^{-3} *	0.775	1.18*
	1	0.743	0.748	1.48×10^{-3}	1.50×10^{-3}	0.125	0.221
H ₂ O	0	0.636	0.712*	8.92×10^{-4}	2.83×10^{-3} *	0.396	2.19*
	0.5	0.753	0.744	2.54×10^{-3}	3.67×10^{-3} *	1.23	2.51*
	1	0.813	0.820	2.98×10^{-3}	2.62×10^{-3}	0.396	2.26

* Статистически значимые величины в смысле Т-критерия парной выборки.

тонким внешним слоем жировой ткани и асимметричным внутренним слоем железистой ткани. Ожидаемые физиологические значения StO₂, tHb и H₂O для этих областей были заданы как 70%, 17 мкМ и 71% в жировой ткани, 69%, 22 мкМ и 70% в железистой ткани на основе литературных данных [21]. Круговая область аномалии была добавлена для имитации раковой опухоли диаметром 15 мм с центром на глубине 28 мм от границы; ожидаемые реалистичные количественные изменения параметров, происходящие в раковой опухоли молочной железы, приводят к значениям 40%, 40.0 мкМ и 40% для StO₂, tHb и H₂O соответственно [22]. Из-за дополнительных трудностей разделения рассеяния и поглощения в стационарном режиме величины S_a и S_p считались однородно распре-

ленными, в данном случае равными таковым для жира, т. е. 1.34 мм^{-1} и 0.56 соответственно.

Восстановленные распределения показаны на рис.4 вместе с соответствующими профилями распределений вдоль горизонтального диаметра. В случае NNSD-ДОТ видно качественное улучшение с меньшим количеством артефактов изображения вблизи оптодов на границе и улучшенным контрастом рака по всем трем метаболическим параметрам. Средние значения StO₂, tHb и H₂O на рис.4 в области, определяющей раковую аномалию на исходном (целевом) изображении, для NNSD-ДОТ (48.0%, 34.0 мкМ и 51%) оказались более точными, чем для conv-ДОТ (46.5%, 34.9 мкМ и 48.2%), что соответствует относительному улучшению на 19.4%, 14.9% и 25.2%. В табл.2

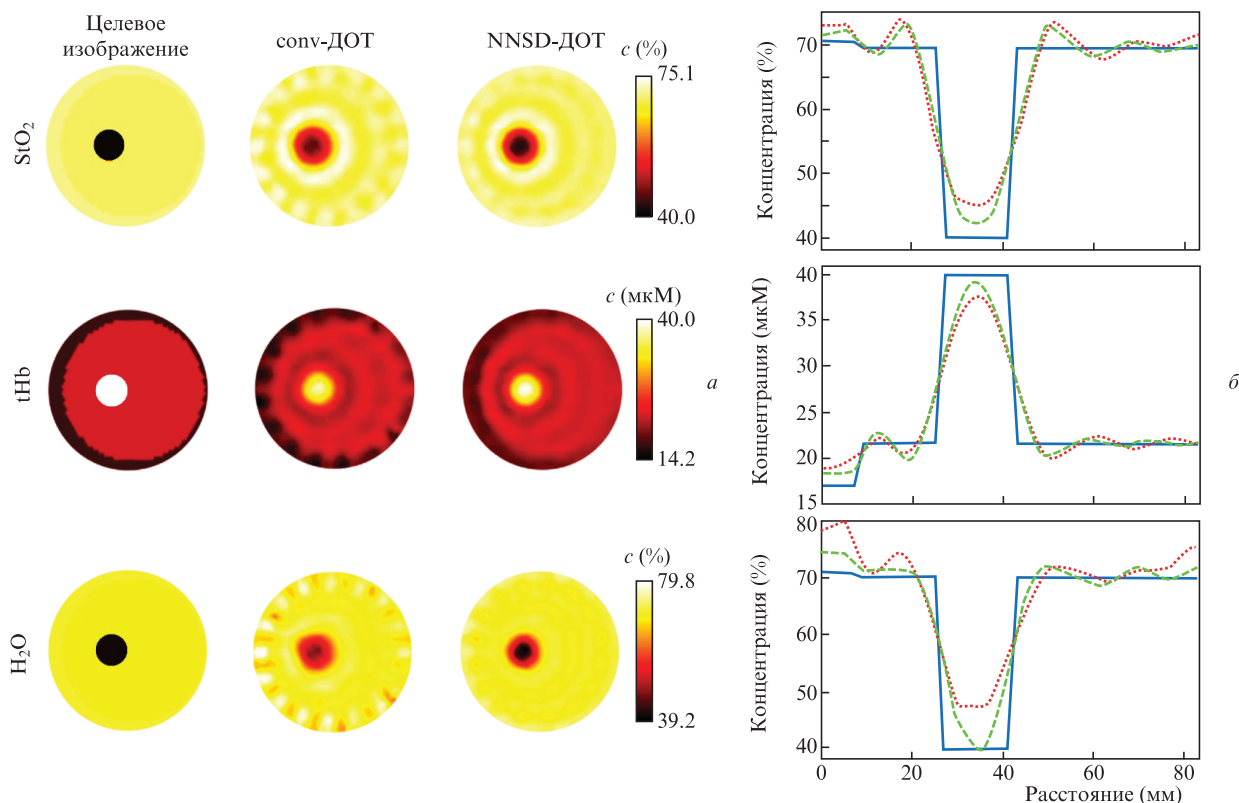


Рис.4. Восстановленные распределения для численной асимметричной гетерогенной модели молочной железы с использованием обоих алгоритмов (а) и соответствующие профили концентраций вдоль горизонтального диаметра (для целевого изображения (сплошные кривые) и для реконструкций, полученных с использованием conv-ДОТ (пунктирные кривые) и NNSD-ДОТ (штриховые кривые) (б); c – концентрация.

приведены средние значения всех трех количественных показателей оценки RC, MSE и AR для 10 повторений экспериментов, когда к моделируемым данным был добавлен гауссов шум на уровне 0.5% или 1%. В отсутствие шума все три показателя были значительно выше в случае NNSD-ДОТ с значениями RC, близкими к целевым значениям 1.97, 0.574 и 0.569 для tHb, StO₂ и H₂O соответственно, более низким значением MSE и более низким AR, что указывает на лучшее разрешение рака. Когда было добавлено 0.5% шума, при использовании NNSD показатель RC был значительно улучшен для tHb, MSE был значительно ниже для всех трех физиологических параметров, что объяснялось уменьшением количества артефактов изображения вблизи мест расположения оптодов, а AR был значительно ниже для StO₂ и H₂O. Однако с добавленным шумом 1% для гетерогенной модели не было существенной разницы между двумя алгоритмами в любых случаях, что снова указывает на большее влияние гауссова шума на алгоритм NNSD-ДОТ.

3.4. Модель разрешения парных аномалий

Для сравнения разрешения, обеспечиваемого методами conv- и NNSD-ДОТ, использовалась та же двухмерная круговая модель, что и в разд. 3.2, однако с двумя аномалиями диаметром 15 мм, контрастом 2:1 по Hb и HbO и центрами тяжести, симметрично расположенными на горизонтальном диаметре модели, как показано на рис.5,а. В качестве количественного показателя способности разрешить две аномалии использовался коэффициент передачи модуляции (КПМ) [23], оп-

ределяемый как глубина впадины относительно средней высоты пиков на профиле вдоль горизонтальной линии. Радиальное расстояние до аномалий одновременно изменялось так, чтобы расстояние между центрами тяжести увеличивалось от 8 до 30 мм с шагом 2 мм; измерения повторялись по 10 раз в отсутствие гауссова шума и с его добавлением (0.5% или 1%) к данным моделирования.

При расстоянии 18 мм аномалии с трудом различаются как на Hb-, так и на HbO-изображениях, полученных с помощью conv-ДОТ, в то время как при использовании алгоритма NNSD-ДОТ они отчетливо видны на рис.5,а с более четко определенными пиками соответствующих профилей на рис.5,б. Такое различие в разрешении проявляется и в картинах перекрестных помех, возникающих на изображениях воды. Стабильно более высокие значения КПМ, наблюдаемые при использовании NNSD-ДОТ, количественно подтверждают это наблюдение (рис.6), особенно при меньших расстояниях, соответствующих 0.02–0.03 цикл./мм. Однако по мере увеличения уровня добавленного шума любые преимущества NNSD-ДОТ по сравнению с conv-ДОТ становятся менее существенными.

4. Профиль чувствительности пространственной производной

Чтобы выяснить основные механизмы действия предлагаемого алгоритма, были построены примеры пространственных профилей чувствительности якобиана как для NNSD-ДОТ, так и для conv-ДОТ, для системы из одного источника с номером 1 и детекторов с номерами 9 и

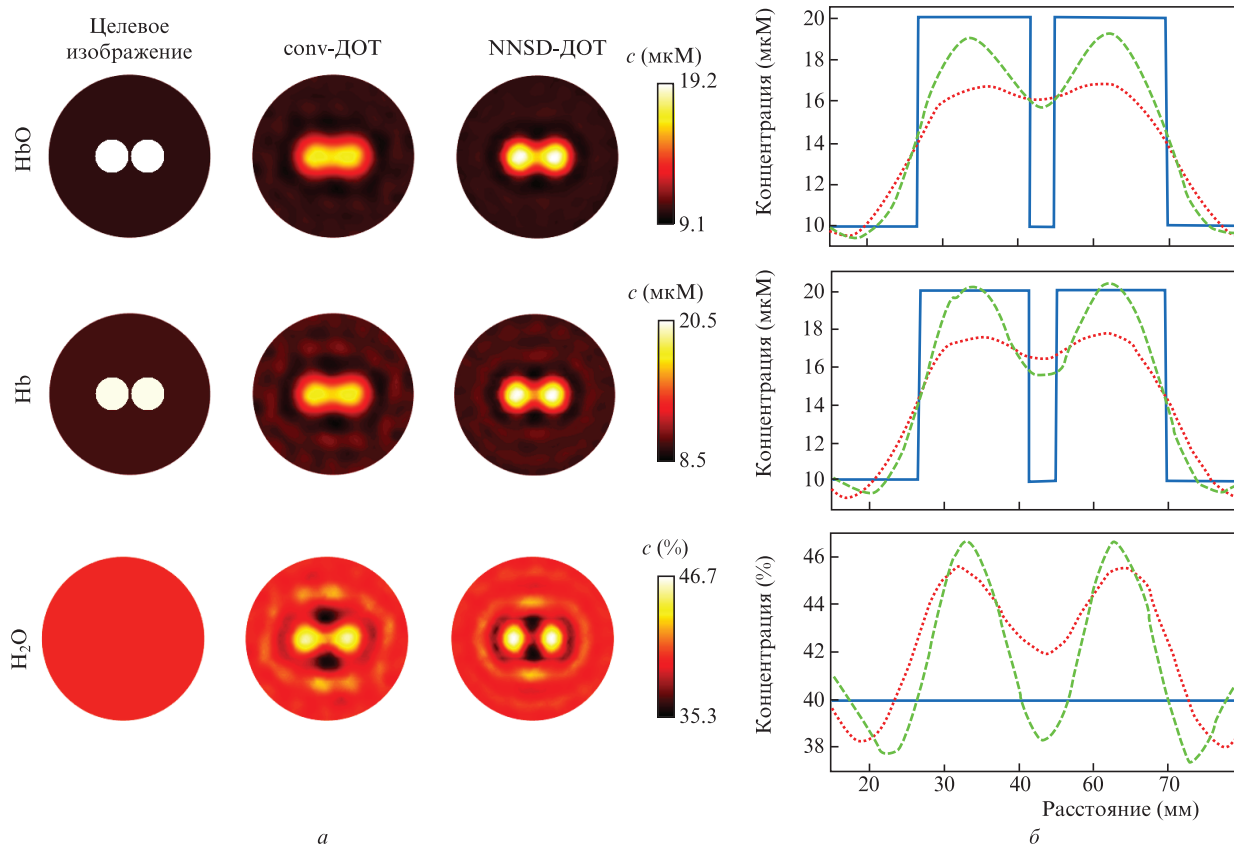


Рис.5. Пример моделирования пары аномалий с расстоянием 18 мм между их центрами тяжести: реконструкция распределения трех хромофоров с помощью обоих алгоритмов (а) и профили концентраций вдоль горизонтального диаметра для целевого изображения (сплошная кривая) и для реконструкций, полученных с использованием conv-ДОТ (пунктирная кривая) и NNSD-ДОТ (штриховая кривая) (б).

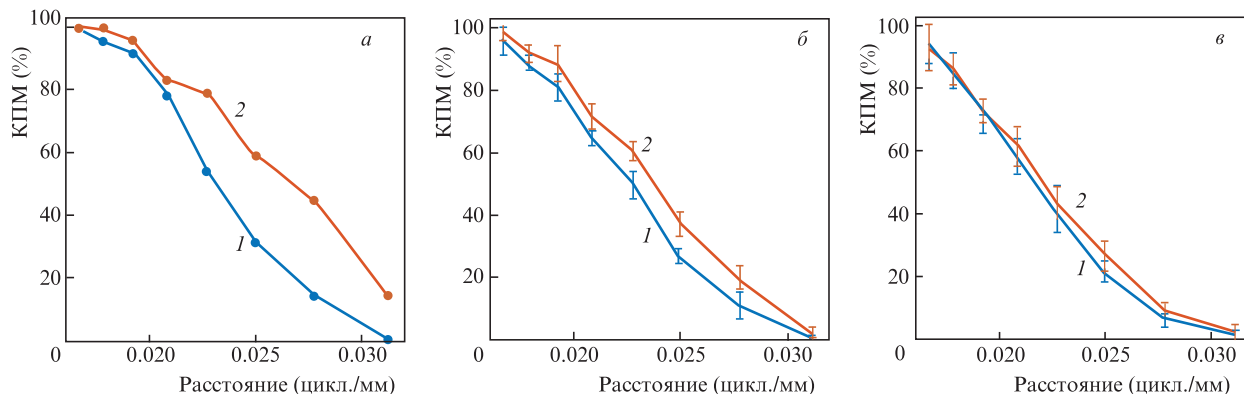


Рис.6. Зависимости КПМ от расстояния между аномалиями на Nb-изображениях, полученных с использованием conv-ДОТ (1) и NNSD-ДОТ (2), при отсутствии гауссова шума (а) с добавлением к граничным данным гауссова шума 0.5% (б) и 1% (в).

10 на противоположной стороне, как показано на рис.7, где видно четкое различие между двумя алгоритмами. Два профиля якобиана для соседних пар источник – детектор с общим источником на рис.7,а указывают на наличие некоторой общей связи между их соответствующими граничными данными, за счет чего любые изменения оптических свойств в области перекрытия областей чувствительности вносят вклад в оба измерения.

В подходе с использованием пространственной производной при вычитании результатов измерений двумя ближайшими соседними детекторами чувствительность в областях перекрытия до некоторой степени уменьшается, что приводит к уменьшению полной ширины на уровне половины максимума двух пиков чувствительности при NNSD-ДОТ по сравнению с единственным пиком чувствительности при conv-ДОТ. Ранее было показано, что анализ сингулярных значений J представляет собой полезный подход для оптимизации плотности и поля зрения компоновки оптодов [24]. Для дальнейшего изучения различий в профилях чувствительности двух алгоритмов разложение по сингулярным числам соответствующих матриц Якоби дает тройку матриц $J = USV^T$, где U и V – матрицы, содержащие соответствующие сингулярные ортонормированные векторы матрицы J , отвечающие модам пространства детектирования и модам простран-

ства изображения; S – диагональная матрица, содержащая сингулярные числа матрицы J в порядке убывания их величины, которая показывает относительный вклад соответствующих пространственных мод изображения в измеряемый сигнал и, следовательно, количество полезных измерений, необходимых для превышения уровня шума или ошибки моделирования.

На рис.8 показано, что алгоритм NNSD-ДОТ обеспечивает большую величину сингулярных чисел с тем же номером. Для порога шума и регуляризации 1% количество сингулярных чисел, превышающих этот порог, составило 121 при conv-ДОТ и 167 при NNSD-ДОТ. Это увеличенное число сингулярных чисел указывает на то, что в предложенном алгоритме NNSD-ДОТ большее число измерений дает полезный вклад в восстановление параметров.

5. Фантом крови. Экспериментальные методы и результаты

Натурный эксперимент по визуализации проводился для желатинового цилиндрического фантома крови диаметром 86 мм и высотой 85 мм с использованием работающей в стационарном режиме спектрометрической томографической системы с круговой геометрией и титан-

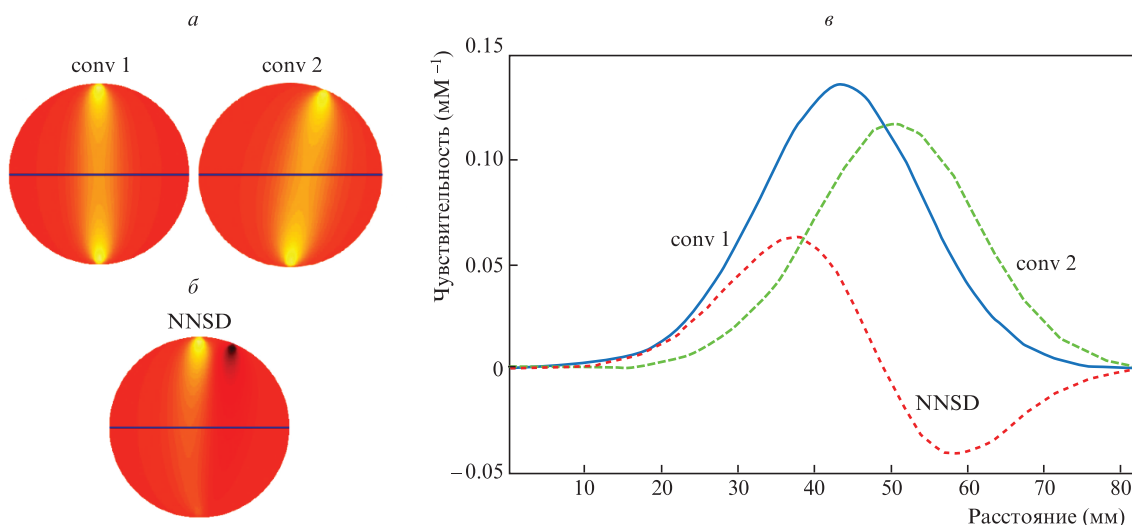


Рис.7. Чувствительности якобиана conv-ДОТ для двух соседних детекторов с одним источником (а) и результирующего якобиана NNSD-ДОТ после вычитания результатов измерений двумя ближайшими соседними детекторами с одним общим источником (б), а также соответствующие сечения всех трех профилей чувствительности вдоль горизонтального диаметра (в).

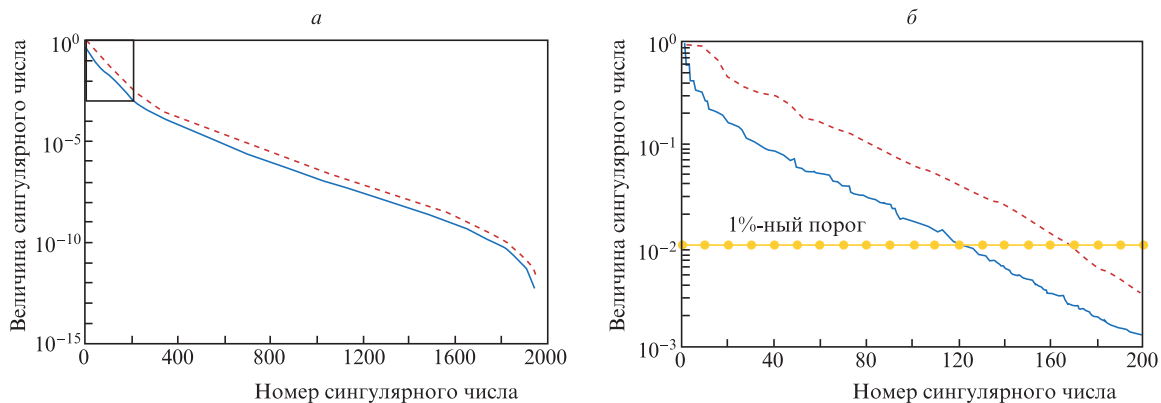


Рис.8. Нормированные зависимости величины сингулярных чисел от их номера для якобианов conv-ДОТ (сплошная кривая) и NNSD-ДОТ (штриховая кривая) (а) и увеличенное изображение области, выделенной прямоугольником (б).

сапфировым лазером в качестве источника света [25]. Результаты визуализации гомогенного фантома с фоновыми концентрациями приблизительно 85%, 11 мкМ и 50% для StO₂, tHb и H₂O применялись для калибровки связи между источником и детектором и несоответствия получаемых данных и модели в дополнение к расчету однородного распределения, использованного в качестве начального приближения для представленного ранее протокола [16]. Было также получено изображение неоднородного фантома, в котором интралипидный раствор, содержащий примерно 27 мкМ tHb и около 95% воды, за-

полнял цилиндрическое отверстие диаметром 25 мм. Данные измерений на 13 длинах волн (700, 720, 740, 750, 765, 780, 790, 800, 820, 840, 860, 880 и 900 нм) были использованы для реконструкции, а используемая сетка конечных элементов была идентична показанной на рис.1.

Качественное улучшение контраста аномалии tHb и H₂O на реконструированных двумерных изображениях, полученных с помощью алгоритма NNSD-ДОТ, хорошо видно на рис.9. Улучшенное разрешение и больший контраст аномалии можно более четко видеть на соответствующих профилях концентраций вдоль диаметра, про-

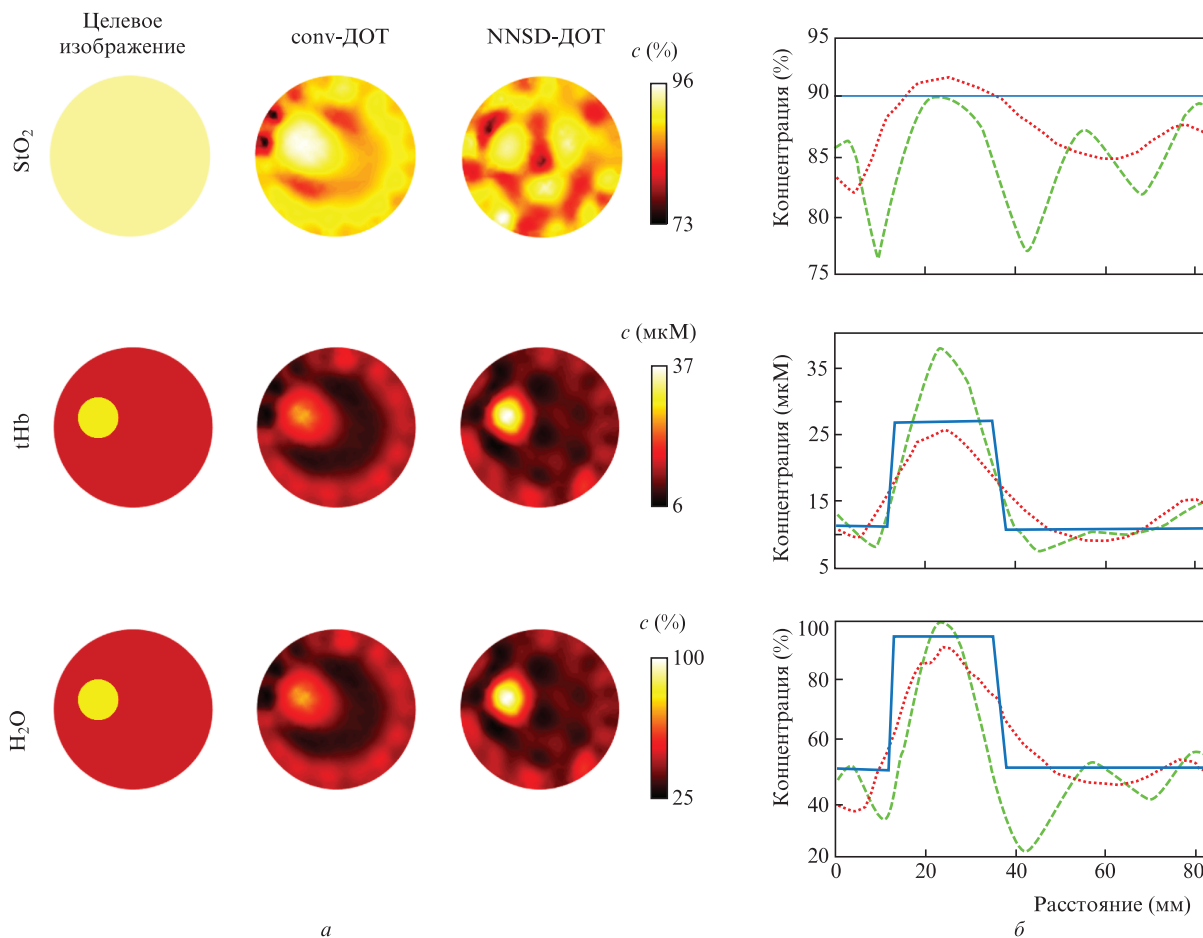


Рис.9. Аномалия tHb и воды в фантоме на основе желатина, восстановленная с использованием обоих алгоритмов (а) и профили концентраций вдоль диаметра, проходящего через центры аномалии и сетки, для целевого изображения (сплошная кривая) и для реконструкций, полученных с использованием conv-ДОТ (пунктирная кривая) и NNSD-ДОТ (штриховая кривая) (б).

Табл.3. Количественные показатели оценки изображений, восстановленных по экспериментальным данным для желатинового фантома с использованием алгоритмов NNSD-ДОТ и conv-ДОТ.

Показатель	tHb		StO ₂		H ₂ O	
	NNSD-ДОТ	conv-ДОТ	NNSD-ДОТ	conv-ДОТ	NNSD-ДОТ	conv-ДОТ
Целевое значение RC	2.17	–	–	–	1.9	–
RC	2.45	1.67	–	–	1.62	1.58
MSE	3.2×10^{-3}	2.1×10^{-3}	9.4×10^{-6}	1.1×10^{-5}	1.3×10^{-2}	7.8×10^{-3}
AR	0.37	0.66	–	–	0.40	0.79

ходящего через центр аномалии. По сравнению с conv-ДОТ, артефакты на границе вблизи аномалии менее значительны, но фон для алгоритма NNSD-ДОТ кажется менее однородным, с большим количеством артефактов изображения на глубине, что согласуется с усилением гауссова шума, наблюдавшимся в численных экспериментах. Все три количественных показателя оценки, рассчитанные для восстановленных изображений, подтверждают выводы о больших значениях RC и более низком AR для tHb и H₂O при использовании NNSD-ДОТ, тогда как значения MSE были выше для обоих этих компонентов, как показано в табл.3.

6. Обсуждение и выводы

Преобладание рассеяния над поглощением при диффузионном переносе излучения приводит к известной «банановидной» форме области чувствительности между источником и парой детекторов, как показано на рис.5. Вследствие этого разрешение восстановленных изображений ДОТ обычно ухудшается с ростом глубины из-за расширения области чувствительности. В настоящей работе представлен алгоритм NNSD-ДОТ, основанный на оценке пространственной производной по разности сигналов от пар ближайших соседних детекторов. Его эффективность оценивается и сравнивается с таковой для обычной реконструкции при круговой геометрии оптодов с направлением света внутрь области. При использовании этого алгоритма результаты моделирования в отсутствие шума продемонстрировали последовательное улучшение как количественной точности, так и разрешения восстановленных аномалий на глубине ближе к центру круга. Отмечены различия чувствительностей якобиана для NNSD-ДОТ и conv-ДОТ, причем в первом случае зависимости содержали области как положительных, так и отрицательных значений. Хотя без проведения дополнительных измерений невозможно увеличить общее содержание информации в граничных данных, вычитание результатов измерений в соседних каналах при NNSD-ДОТ позволяет исключить дублирование информации от перекрывающихся областей чувствительности соседних каналов, что исключает лишнюю информацию из обновления на данной итерации. Можно предположить, что меньшая ширина пиков, наблюдаемая для якобиана NNSD-ДОТ по сравнению с шириной для якобиана conv-ДОТ, вызывает увеличение числа полезных сингулярных чисел и, следовательно, полезных ортонормированных компонентов в процессе подгонки. Это позволяет с помощью NNSD-ДОТ достичь продемонстрированных улучшений в разрешении и чувствительности на большей глубине без необходимости дополнительных измерений, использования пространственно-вариативной регуляриза-

ции [26] или алгоритмов компенсации глубины [27], которые за счет изменения модели потенциально могут внести дополнительные артефакты.

При наличии шумов на уровне 0.5% и 1% во время численных экспериментов эффективность алгоритма NNSD-ДОТ была более неоднозначной, со значительными улучшениями, наблюдаемыми на определенных глубинах и для определенных хромофоров, и увеличением в некоторых случаях среднеквадратичной ошибки по всему изображению. Восстановленные изображения с использованием данных натурального эксперимента, полученные для содержащего аномалию желатинового фантома, также подтверждают выводы об улучшении контраста и разрешения аномалии, но увеличении MSE при использовании NNSD-ДОТ. Всякий раз, когда два или более измерения объединяются для создания нового набора данных, как в алгоритмах разностной визуализации, спектральной производной или пространственной производной, гауссов шум будет по своей природе усиливаться. Например, при стационарной визуализации шум интенсивности на уровне 1% в conv-ДОТ эквивалентен шуму 1.41%, когда два измерения интенсивности объединены. Доказательство этого усиления шума можно увидеть в ранее опубликованной работе [13], где отчетливо видны значительные граничные артефакты как для численного моделирования с шумом, так и для данных натурального эксперимента при использовании алгоритма, основанного на разностном методе. Поэтому в случае сильного шума можно утверждать, что алгоритм NNSD-ДОТ может быть невыгоден. Однако при реализации методов уменьшения гауссова шума NNSD-ДОТ может все еще оказаться полезным, например, если усреднять результаты повторных измерений или если имиджинговая система позволяет формировать изображения, основанные на производной, без калибровки, как в [12], то результирующий шум будет таким же, как в калиброванной conv-ДОТ.

Повышение количественной точности полезно в клинических применениях для диагностики заболеваний, таких как рак молочной железы или артрит сустава. Моделирование с использованием простой гетерогенной модели молочной железы продемонстрировало потенциальное улучшение количественной точности восстановленных физиологических показателей на 15%–25% с использованием предложенного алгоритма NNSD-ДОТ. Круговая геометрия оптодов, обращенная внутрь, является уникальной для томографии, в которой сочетание измерений отражения и пропускания достигается при наличии симметрии вращения. Поэтому любые улучшения в содержании информации и, следовательно, в разрешении за счет применения NNSD-ДОТ также будут наблюдаться во всех направлениях. Хотя для данной конкретной установки для формирования кругового изо-

бражения и были продемонстрированы улучшения, этот результат не может быть обобщен для других геометрий формирования изображения, поскольку любое улучшение будет зависеть от конкретной геометрии и местоположений источника и детектора. В численных экспериментах также исследовалось применение алгоритма NNSD-ДОТ для восстановления аномалий рассеяния и поглощения по данным в частотной области или в случаях с неширокополосными данными, но только на двух длинах волн для восстановления только двух аномалий NbO и Nb. Результаты этих исследований не были включены в настоящую статью, однако привели к аналогичным выводам. Наконец, на трехмерной цилиндрической модели с тем же расположением детекторов и источников на круговой границе поперечного сечения также было продемонстрировано улучшение разрешения и контраста при использовании NNSD-ДОТ, но для оценки эффекта требуется дополнительное исследование более сложных путей источник–детектор, не лежащих в плоскости поперечного сечения.

Таким образом, настоящая работа продемонстрировала потенциальные улучшения разрешения и контрастности, которые достигаются при использовании алгоритма NNSD-ДОТ на основе пространственных производных, оцениваемых по разности сигналов соседних пар источник–детектор с общим источником, для восстановления абсолютных распределений хромофора. Использованное круговое расположение источников и детекторов с распространением света внутрь аналогично применяемым для мониторинга заболеваний молочной железы или сустава. Связанное с NNSD-ДОТ увеличение сингулярных чисел матрицы Якоби по сравнению с обычной ДОТ позволило понять механизмы, лежащие в основе пространственно-дифференциальных методов. Чтобы оптимизировать предложенный алгоритм и обобщить его на более широкий набор конфигураций формирования изображений, нужна дальнейшая работа по систематическому исследованию оценки параметров и различных взвешенных комбинаций пар источник–детектор.

Работа поддержана EPSRC в рамках программы обучения в Центре подготовки докторантов Sci-Phy-4-Health (EP/L016346/1). Д.Лайтер благодарен Йейну Стайлсу (Iain Styles) за его комментарии к рукописи.

1. Arridge S.R., Schweiger M. *Opt. Express*, **2**, 213 (1998).
2. Hielscher A.H., Klose A.D., Hanson K.M. *IEEE Trans. Med. Imaging*, **18**, 262 (1999).
3. Jiang H., Paulsen K.D., Osterberg U.L., et al. *J. Opt. Soc. Am. A*, **13**, 253 (1996).
4. Dehghani H., Eames M.E., Yalavarthy P.K., et al. *Int. J. Numer. Methods Biomed. Eng.*, **25**, 711 (2009).
5. Xu H., Pogue B.W., Springett R., et al. *Opt. Lett.*, **30**, 2912 (2005).
6. Dehghani H., Leblond F., Pogue B.W., et al. *Phys. Med. Biol.*, **55**, 3381 (2010).
7. Wang J., Pogue B.W., Jiang S., et al. *Proc. SPIE*, **7174**, 71740H (2009).
8. Suzuki S., Takasaki S., Ozaki T., et al. *Proc. SPIE*, **3597**, 582 (1999).
9. Gunadi S., Leung T.S., Elwell C.E., et al. *Biomed. Opt. Express*, **5**, 2896 (2014).
10. Milej D., Abdalmalak A., McLachlan P., et al. *Biomed. Opt. Express*, **7**, 4514 (2016).
11. Eggebrecht A.T., Ferradal S.L., Robichaux-Viehoever A., et al. *Nat. Photonics*, **8**, 448 (2014).
12. Naser M.A., Patterson M.S., Wong J.W. *Biomed. Opt. Express*, **3**, 2794 (2012).
13. Xu G., Piao D. *Med. Phys.*, **40**, 013101 (2013).
14. McBride T.O., Pogue B.W., Jiang S. *Rev. Sci. Instrum.*, **72**, 1817 (2001).
15. Yuan Z., Zhang Q., Sobel E., et al. *J. Biomed. Opt.*, **12**, 034001 (2007).
16. Dehghani H., Pogue B.W., Poplack S.P., et al. *Appl. Opt.*, **42**, 135 (2003).
17. Тихонов А.Н. *ДАН СССР*, **151**, 501 (1963).
18. Corlu A., Choe R., Durduran T., et al. *Appl. Opt.*, **44**, 2082 (2005).
19. Srinivasan S., Pogue B.W., Jiang S., et al. *Appl. Opt.*, **44**, 1858 (2005).
20. van Staveren H., Moes C., van Marle J., Prahl S., van Gemert M. *Appl. Opt.*, **30**, 4507 (1991).
21. Brooksby B., Srinivasan S., Jiang S., et al. *Opt. Lett.*, **30**, 1968 (2005).
22. Srinivasan S., Pogue B.W., Jiang S., et al. *PNAS*, **100**, 12349 (2003).
23. Lyubimov V.V., Kalintsev A.G., Kononov A.B., et al. *Phys. Med. Biol.*, **47**, 2109 (2002).
24. Culver J., Ntziachristos V., Holboke M., et al. *Opt. Lett.*, **26**, 701 (2001).
25. Wang J., Jiang S., Li Z., et al. *Med. Phys.*, **37**, 3715 (2010).
26. Pogue B.W., McBride T.O., Prewitt J., et al. *Opt. Lett.*, **38**, 2950 (1999).
27. Niu H., Tian F., Lin Z.J., et al. *Opt. Lett.*, **35**, 429 (2010).