

На правах рукописи

ПЕРЕКАТОВА Валерия Владимировна

**РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ
РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКОЙ
ВИЗУАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ**

01.04.03 – радиофизика
01.04.21 – лазерная физика

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Нижний Новгород – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук» (ИПФ РАН, г. Нижний Новгород).

Научные руководители:

Илья Викторович Турчин, кандидат физико-математических наук, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН» (г. Нижний Новгород);

Павел Владимирович Субочев, кандидат физико-математических наук, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН» (г. Нижний Новгород).

Официальные оппоненты:

Дмитрий Александрович Зимняков, доктор физико-математических наук, профессор, Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.;

Александр Алексеевич Карабутов, доктор физико-математических наук, профессор, Международный учебно-научный лазерный центр МГУ им. М.В. Ломоносова.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова Российской академии наук» (ИРЭ РАН, г. Москва).

Защита состоится «16» марта 2020 г. в 15 часов на заседании диссертационного совета Д002.069.02 при ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН» по адресу: 603950, г. Нижний Новгород, БОКС-120, ул. Ульянова, 46.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН»

Автореферат разослан «___» 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор физико-математических наук



Э.Б. Абубакиров

Общая характеристика диссертации

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа посвящена развитию методов реконструкции внутренней структуры и компонентного состава биологических тканей при осуществлении оптико-акустической (ОА) визуализации.

Биомедицинская ОА визуализация (Wang L.V., Nature photonics, 2009) основана на широкополосной регистрации ультразвуковых волн, возникающих в среде при поглощении наносекундных лазерных импульсов хромофорами биотканей (Cox B., Journal of biomedical optics, 2012), и позволяет получать изображения биотканей с высоким контрастом и микронным пространственным разрешением на глубинах от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Из-за высокого коэффициента поглощения крови, в основном состоящей из окси- и дезоксигемоглобина, по сравнению с окружающими компонентами биоткани, ОА визуализация может быть эффективно использована для ангиографии *in vivo* (Taruttis A., Nature photonics, 2015).

Поскольку оптическое поглощение различных эндогенных (гемоглобин, жиры, меланин, коллаген и вода) и экзогенных (органические красители, белки, наночастицы) хромофоров по-разному зависит от длины волны, ОА спектроскопия позволяет получать не только структурные изображения кровеносной системы, но и восстанавливать пространственное распределение концентраций отдельных хромофоров биологической ткани с известными парциальными спектрами оптического поглощения. В частности, неинвазивное определение степени насыщения крови кислородом (процентного отношения концентрации оксигемоглобина к полной концентрации гемоглобина) внутри сосудов методом мультиспектральной ОА визуализации является актуальной задачей для современных медико-биологических исследований, например, для диагностики заболеваний периферических кровеносных сосудов, анализа гемодинамики мозга мелких лабораторных животных, диагностики новообразований, оценки воздействия химио- и лучевой терапии на опухоли или мониторинга заживления ран.

Задача количественной ОА визуализации является более сложной по сравнению с обычной, структурной ОА визуализацией. Сложность данной задачи обусловлена тем, что локальный инкремент давления, возникающий в среде при поглощении импульсного лазерного излучения оптическими хромофорами биоткани, пропорционален коэффициенту оптического поглощения и значению освещенности в данной точке среды. Таким образом, для количественной ОА визуализации необходимо решить задачи о пространственных распределениях ультразвукового давления и оптической освещенности в среде, чтобы найти спектр коэффициента оптического поглощения.

Для определения начального распределения давления по ультразвуковым сигналам, зарегистрированным на поверхности среды ультразвуковым датчиком, используются различные алгоритмы решения обратной задачи акустики

(Rosenthal A., Current medical imaging reviews, 2013). Метод синтезирования апертуры SAFT (“synthetic aperture focusing technique”) (Li M.-L., Optics letters, 2006), использующийся в оптоакустике при восстановлении локального инкремента давления, обеспечивает значительно улучшенное поперечное разрешение выше и ниже зоны фокуса ультразвуковой антенны, однако, основным его недостатком является низкое отношение сигнал-шум на глубине фокуса.

Учет освещенности при количественном ОА имиджинге заключается в вычислении отношения ОА сигнала и рассчитанного или измеренного распределения зондирующего лазерного излучения в каждой точке полученного изображения (Bauer A. Q., Journal of Biomedical Optics, 2011), что фактически позволяет определить локальный коэффициент поглощения. Пространственное распределение освещенности в среде может быть рассчитано по начальному распределению поля лазерной засветки на поверхности объекта и оптическим характеристикам среды. Традиционным методом для учета оптической освещенности является аппроксимация освещенности экспоненциальной зависимостью, что соответствует диффузионному приближению уравнения переноса излучения. Однако, использование экспоненциальной аппроксимации неприменимо, если исследуемый объект оптически неоднороден, а геометрия лазерной засветки является сложной (кольцевой, цилиндрической и др.).

В связи с этим возникает необходимость разработки новых оптимальных методов совместного решения акустической и оптической задач. При этом для количественных мультиспектральных ОА оценок алгоритм должен быть применен для каждой из длин волн зондирования.

Цель и задачи диссертационной работы

Целью диссертационной работы является разработка и усовершенствование реконструктивных алгоритмов количественной оптико-акустической визуализации. Для достижения этой цели, диссертационная работа была направлена на решение следующих задач:

1. Разработать алгоритм решения обратной задачи акустики на основе модели распространения акустических волн от протяженных источников в среде с частотно-зависимым акустическим поглощением, имитирующим биологическую ткань, и с учетом нестационарной функции размытия точки сферически фокусируемой ультразвуковой антенны.

2. Разработать метод решения обратной задачи оптико-акустической визуализации с учетом функции размытия точки сферически фокусируемой ультразвуковой антенны и распределения освещенности зондирующего лазерного излучения в среде. Провести апробацию данного алгоритма на оптико-акустических данных, полученных на модельных средах и в *in vivo* эксперименте.

3. Провести теоретическое исследование погрешности измерительной оптико-акустической системы в определении степени насыщения крови кислородом на различных глубинах с учетом зависимости пространственного распределения освещенности зондирующего лазерного излучения в сильно рассеивающей среде от оптической длины волны и с учетом затухания освещенности в кровеносном сосуде.

4. Найти оптимальные длины волн для определения степени насыщения крови кислородом двухволновым оптико-акустическим методом. Провести серию *in vitro* и *in vivo* экспериментов, в том числе с использованием оптимальных длин волн, по одновременному определению степени насыщения крови кислородом методами, основанными на измерении амплитуд и на определении коэффициента затухания оптико-акустических сигналов.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы определяется полученными в ней оригинальными результатами:

1. Разработан новый метод решения обратной задачи акустики в среде с частотно-зависимым акустическим поглощением, моделирующей биологическую ткань, с учетом нестационарной функции размытия точки сферически фокусируемой ультразвуковой антенны. Разработанный метод реконструкции продемонстрировал устойчивое к шуму восстановление положения протяженных источников в ходе апробации в численном эксперименте.

2. Разработан новый метод решения обратной задачи оптико-акустической визуализации с одновременным учетом функции размытия точки сферически фокусируемой ультразвуковой антенны и распределения освещенности в среде. Разработанный метод совместного решения обратных задач оптики и акустики, экспериментально апробированный на модельных средах и в условиях *in vivo*, позволяет получать восстановленные изображения с меньшим временем обработки по сравнению с методом синтеза апертуры SAFT.

3. Впервые проведено теоретическое исследование погрешности измерительной оптико-акустической системы по отношению к определению степени насыщения крови кислородом на различных глубинах с учетом влияния пространственного распределения освещенности от лазерной длины волны и с учетом затухания освещенности в кровеносном сосуде. В условиях неизвестного пространственного распределения освещенности на глубинах от 2 до 8 мм минимальная погрешность в определении степени оксигенации крови достигается при использовании пары длин волн в диапазонах 658 ± 40 нм и 900-1069 нм.

4. Впервые проведено сравнительное исследование двух методов оценки оксигенации: на основе измерения амплитуд оптико-акустических сигналов и на основе определения эффективного коэффициента затухания оптико-

акустических сигналов. Проведение серии *in vitro* и *in vivo* экспериментов показало эффективность метода, основанного на амплитудах оптико-акустических сигналов, и доказало эффективность предложенной методики определения степени насыщения крови кислородом на найденных оптимальных длинах волн.

Практическая значимость

Практическая значимость диссертационной работы обусловлена возможностью использования разработанных методов количественной реконструкции в медицине и экспериментальной биологии для получения ангиографических изображений биологических тканей с возможностью локального определения степени насыщения крови кислородом в каждом кровеносном сосуде. Разработанная методика точного определения степени насыщения крови кислородом на оптимальных длинах волн может быть применена в клинической практике для диагностики заболеваний периферических сосудов, для диагностики новообразований, для мониторинга заживления ран, а также в экспериментальной медицине для анализа гемодинамики мозга мелких лабораторных животных, для исследования механизмов действия новых антиангиогенных лекарственных препаратов, предназначенных для лечения онкологических заболеваний.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанный метод решения обратной задачи акустики на основе модели распространения акустических волн в среде с частотно-зависимым акустическим поглощением, моделирующей биологическую ткань, и с учетом нестационарной функции размытия точки сферически фокусируемой ультразвуковой антенны обеспечивает устойчивое к шуму восстановление положений протяженных источников.

2. Разработанный алгоритм реконструкции оптико-акустических изображений биотканей с учетом функции размытия точки сферически фокусируемой ультразвуковой антенны и распределения освещенности среды зондирующим лазерным излучением позволяет скомпенсировать неоднородность поля засветки на изображениях и повысить пространственное разрешение по сравнению с методом синтезирования апертуры SAFT в условиях модельного и *in vivo* экспериментов.

3. В условиях неизвестного пространственного распределения освещенности сильно рассеивающей среды зондирующим лазерным излучением минимальная погрешность в определении степени оксигенации крови двухволновым оптико-акустическим методом в биотканях на глубинах от 2 до 8 мм достигается при использовании длин волн 658 ± 40 нм и 900–1069 нм.

4. Мультиспектральный оптико-акустический метод оценки оксигенации крови в кровеносных сосудах, основанный на измерении амплитуд оптико-

акустических сигналов, обеспечивает лучшую точность по сравнению с методом, основанным на нахождении коэффициента затухания оптико-акустического сигнала в сосуде, и позволяет в *in vivo* эксперименте определять значение оксигенации крови внутри кровеносного сосуда со среднеквадратичным отклонением не более 5%.

Достоверность научных результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается физически обоснованной постановкой обратной задачи оптоакустики, использованием общепринятых моделей при разработке алгоритмов и подтверждается численными, модельными, *in vitro* и *in vivo* экспериментами.

Публикации и апробация результатов работы

Результаты диссертации изложены в 21 работе автора, из которых 9 статей [1–9] опубликовано в рецензируемых российских и зарубежных журналах, входящих в перечень ВАК, и 12 работ в сборниках материалов конференций.

Изложенные в диссертации результаты обсуждались на семинарах в Институте прикладной физики РАН (2014–2019 гг.), докладывались на конкурсах молодых ученых ИПФ РАН (2017 г., 2019 г.) и на всероссийских и международных конференциях:

1. IV International Symposium TOPICAL PROBLEMS OF BIOPHOTONICS (21 – 27 июля, 2013, Нижний Новгород, Россия);
2. V International Symposium TOPICAL PROBLEMS OF BIOPHOTONICS (20 – 24 июля, 2015 Нижний Новгород, Россия);
3. SPIE ViOS (Сан-Франциско, Калифорния, США, 2017);
4. II Всероссийская акустическая конференция, совмещенная с XXX сессией Российского акустического общества (Нижний Новгород, 6–9 июня 2017 г.);
5. 9th International Graduate summer school Biophotonics '19 (10-17 июня 2017, Остров Вен, Швеция);
6. European Conferences on Biomedical Optics (ECBO) (Мюнхен, Германия, 25-29 июня, 2017);
7. VI International Symposium TOPICAL PROBLEMS OF BIOPHOTONICS (28 июля – 03 августа, 2017, Санкт-Петербург – Нижний Новгород, Россия);
8. “Saratov Fall Meeting 2017” (26–29 сентября, 2017, Саратов, Россия);
9. Clinical and Translational Biophotonics (2018, Флорида, США, 3–6 апреля 2018);
10. 18th International Conference on Laser Optics (4-8 июня, 2018, Санкт-Петербург, Россия);

11. 4th International Conference CTCT-2018 - Current Trends in Cancer Theranostics and 3rd General Meeting of COST Action CM1403 (1-5 июля, Тракай, Литва).

12. International Conference on Advanced Laser Technologies «ALT'18» (9–14 сентября, Таррагона, Испания).

13. International Conference on Laser Applications in Life Sciences (LALS) (18 – 20 ноября 2018, Израиль)

Личный вклад автора

Все приведенные в диссертации результаты получены либо лично автором, либо при ее непосредственном участии. Автор активно участвовала в теоретической разработке методов, их программной реализации и экспериментальной апробации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка цитируемой литературы и списка публикаций автора по теме диссертации. Общий объем работы – 150 страниц, включая 43 рисунка, 12 таблиц и список литературы из 154 наименований.

Краткое содержание диссертации

Во **введении** обосновывается актуальность темы работы и ее практическая значимость, освещается современное состояние рассматриваемых в диссертации проблем, приведен обзор литературы по оптико-акустическим (ОА) методам реконструкции и ОА методам определения степени насыщения крови кислородом, формулируются положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** диссертации описан разработанный модельно-ориентированный алгоритм акустической реконструкции, основанный на моделировании импульсных откликов ультразвуковой сферически фокусируемой одноэлементной антенны [1].

Была построена численная модель ОА микроскопии, включающая произвольное распределение поглощенной оптической энергии и приемный ультразвуковой датчик произвольной геометрии. На основе разработанной трехмерной модели было произведено моделирование нестационарной функции размытия точки, которая была сформирована из набора модельных А-сканов, измеренных единичной сферически фокусируемой антенной от протяженного ОА источника при всех возможных взаимных положениях антенны и источника.

Была сформулирована обратная задача ОА микроскопии. Разработанный алгоритм позволяет находить начальное распределение поглощенной энергии $A(x_s, y_s)$ путем решения уравнения Фредгольма 1-го рода, связывающего не-

стационарную функцию размытия точки сферически фокусируемой антенны $G_{\text{eff}}(x_s, y_s, x^*, y^*, \bar{t})$ и принимаемые антенной сигналы на поверхности среды $p_0(x^*, y^*, \bar{t})$:

$$p_0(x^*, y^*, \bar{t}) = \iint_{S_{\text{foc}}} dx_s dy_s A(x_s, y_s) G_{\text{eff}}(x_s, y_s, x^*, y^*, \bar{t}), \quad (1)$$

где S_{foc} — область расположения источников в среде (x_s, y_s) , (x^*, y^*) — координаты положения фокуса антенны. Для решения обратной задачи интегральное уравнение Фредгольма (1) было сведено к системе линейных алгебраических уравнений:

$$GA = P, \quad (2)$$

где матрица G была получена из $G_{\text{eff}}(x_s, y_s, x^*, y^*, \bar{t})$, вектор P был сформирован из значений $p_0(x^*, y^*, \bar{t})$. Вектор A , полученный из $A(x_s, y_s)$, характеризует распределение поглощенной энергии в среде, а решением системы (2) будет являться вектор A^* , минимизирующий функционал $f(GA, P)$, показывающий степень близости GA к P (в некой метрике):

$$f(GA^*, P) = \min_A f(GA, P). \quad (3)$$

В качестве численных методов решения системы линейных алгебраических уравнений были рассмотрены метод псевдообращения матрицы, регуляризация Тихонова, и методы MER и NNLS для нахождения вектора решения с условием неотрицательности. Было исследовано влияние шума на устойчивость метода решения обратной задачи. В ходе работы было показано, что метод NNLS позволяет восстанавливать реальные положения точечных и протяженных объектов даже при добавлении шума, амплитуда которого сравнима с амплитудой реальных ОА сигналов (рис. 1).

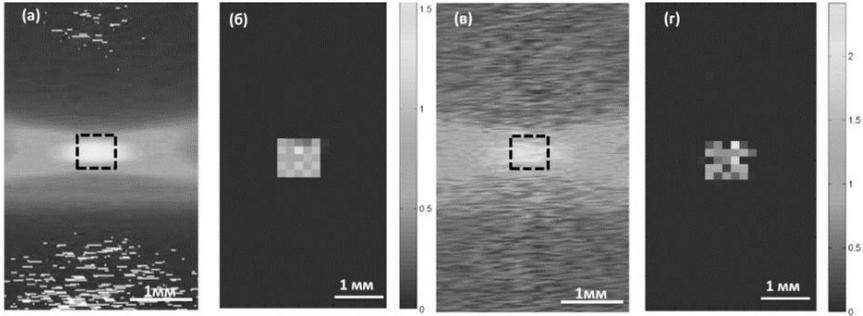


Рис. 1. Восстановленные ОА изображения, полученные методом NNLS: а) В-скан кубика 0.7 на 0.7 мм с добавлением 5% шума к ОА сигналам б) восстановленное ОА изображение с 5% шума в) В-скан кубика 0.7 на 0.7 мм с добавлением 50% шума к ОА сигналам г) восстановленное ОА изображение с 50% шумом

Устойчивость предложенного метода к шуму говорит о перспективности использования данного метода реконструкции применительно к данным реального эксперимента. Однако, поскольку вычисление пространственно-

временной характеристики ультразвуковой антенны для *in vivo* экспериментов требует большого времени вычисления, разработанный метод был протестирован лишь на данных численного моделирования и показал высокую эффективность восстановления истинных положений источников в среде и устойчивость к шуму в ОА изображении.

Во **второй главе** описан разработанный метод оптоакустической реконструкции изображений, включающий в себя модифицированный метод синтетизирования фокуса (SAFT – “synthetic aperture focusing technique”), учитывающий, как пространственный отклик ультразвукового датчика, так и пространственное распределение оптической освещенности [7]. Для точных вычислений сильного затухания лазерного излучения с глубиной было применено трехмерное Монте-Карло моделирование распространения света в биоткани, предварительно адаптированное к сложной геометрии засветки ОАМ системы в среде с оптическими свойствами, типичными для биологических тканей [5].

На первом этапе реконструкции к исходному В-скану применялся модифицированный двумерный SAFT с учетом функции размытия точки сферически фокусируемой антенны (ASR – “antenna spatial response”):

$$Bscan^{rec}(x_s, z_s) = \sum_{x_f} Bscan^{raw}(x_f, z_f + \text{sgn}(z_s - z_f) \cdot \tilde{z}) \otimes ASR(x_f, x_s, z_f + \text{sgn}(z_s - z_f) \cdot \tilde{z}) \quad (4)$$

где $Bscan^{raw}$ - исходный ОА В-скан, $Bscan^{rec}$ - восстановленный ОА В-скан, (x_s, y_s, z_s) – координаты восстановленного изображения, (x_f, y_f, z_f) – координаты фокуса, r_d – расстояние от фокуса антенны до проекции истинного источника на фокальную плоскость. При этом матрица ASR была рассчитана аналогично формированию нестационарной функции размытия точки в Главе 1, однако, моделирование ASR проводилось в двумерной геометрии и были взяты максимумы импульсных откликов, что позволило сократить время моделирования. Точный учет ASR рассматривался наряду с упрощенным подходом, позволяющим значительно ускорить время обработки.

На втором этапе реконструкции применяется разработанный подход компенсации освещенности [5], заключающийся в том, что каждый А-скан результирующего трехмерного ОА изображения нормируется на вычисленный на оси детектора глубинный профиль эффективного распределения освещенности, полученный из Монте-Карло моделирования распространения света в среде с оптическими свойствами, имитирующими кожу человека, с учетом сложной геометрии оптической засветки среды и диаграммы приема ультразвукового датчика. Поскольку распределение освещенности при кольцевой геометрии засветки в ткани не является осесимметричным (рис. 2, а), для получения одномерного профиля освещенности для нормировки ОА А-сканов, освещенность на данной глубине усреднялась по области, равной поперечному сечению диаграммы приема антенны (пунктирные линии на рис. 2, а).

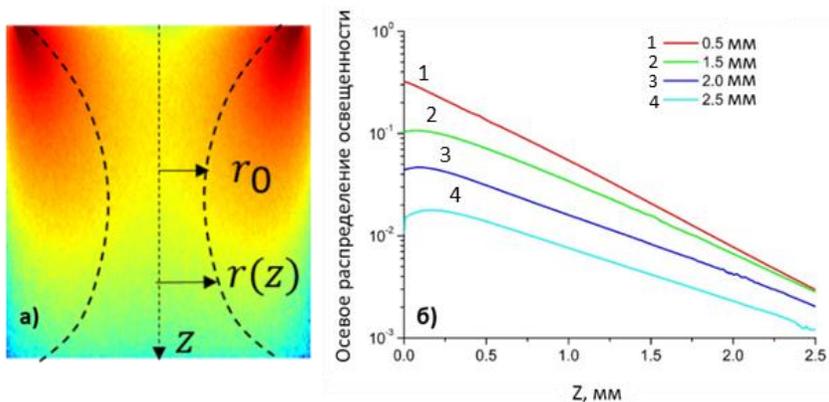


Рис. 2. Двумерная карта освещенности при оптической конической засветке ОАМ системы (а) – пунктирные линии показывают диаграмму приема, определяющую область усреднения на данной глубине Z с переменным радиусом; (б) осевое распределение освещенности для сложной геометрии засветки для различных положений фокуса

В Главе 2 проведены исследования результатов компенсации оптической освещенности для различных геометрий засветки, диаграммы приема ультразвукового датчика и различных положений фокуса ультразвуковой антенны. В случаях, когда фокус располагается на поверхности, зависимость очень близка к экспоненциальной, однако, начиная с глубины фокуса от 1.5 мм распределение значительно отличается от экспоненциального на малых глубинах под поверхностью, поэтому для корректной компенсации освещенности необходимо учитывать положение фокуса (рис. 2, б).

Проведено исследование влияния выбранных оптических параметров среды, используемых для расчёта освещенности в среде на результат реконструкции ОА изображений фантома. Для оценки эффекта вариации оптических свойств на качество компенсированного изображения было проведено Монте-Карло моделирование для 50 % вариаций μ_a и μ_s выше и ниже истинных оптических параметров, используемых для реконструкции.

Применение разработанного метода реконструкции к фантомным объектам по сравнению с SAFT показало в 3 раза улучшенное продольное пространственное разрешение, улучшенный в 2.5 раза контраст в зоне фокуса антенны, в то время как компенсация освещенности позволила сбалансировать уровень сигнала с больших глубин.

В ходе *in vivo* экспериментов было показано, что применение метода реконструкции позволило сбалансировать изображение, скомпенсировав неоднородность поля засветки на изображениях, что обеспечивает лучшую визуализацию кровеносных сосудов во всем измерительном объеме (рис 3) [7].

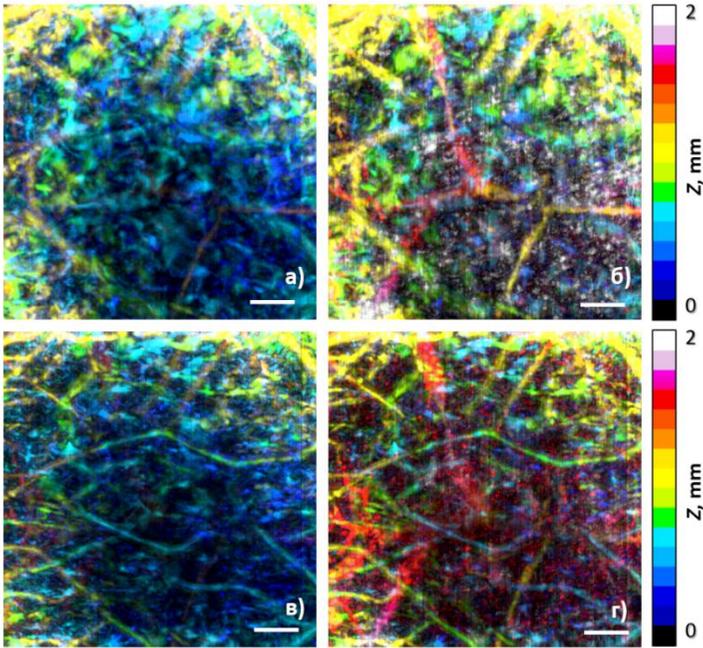


Рис. 3. Раскрашенные по глубине ОА изображения кровеносных сосудов руки человека при фокусе антенны на глубине 1.5 мм: исходное трехмерное ОА изображение (а, б) и восстановленное трехмерное ОА изображение (в, г) некомпенсированные (а, в), и компенсированные на Монте-Карло освещенность (б, г). Размер индикаторного бара 1 мм

В **третьей главе** диссертационной работы был предложен метод поиска оптимальных длин волн [2], в котором погрешность определения степени насыщения крови кислородом минимизируется с учетом измерительных шумов акустического давления и погрешности коэффициентов оптического рассеяния и поглощения, используемых при расчете освещенности:

$$\delta StO_2 = \frac{|\delta\mu_2 \cdot \mu_1 - \delta\mu_1 \cdot \mu_2|}{\left(\frac{p_1}{p_2} \cdot \frac{\Phi_2}{\Phi_1} \cdot \delta\mu_2 - \delta\mu_1\right)^2} \cdot \left(\left(\frac{\Phi_2}{\Phi_1} \cdot \frac{1}{p_2} + \frac{p_1}{p_2} \cdot \frac{\Phi_2}{\Phi_1} \cdot \frac{1}{p_2} \right) \cdot \Delta p + \frac{p_1}{p_2} \cdot \frac{\Phi_2}{\Phi_1} \cdot \left(\frac{\Delta k_1}{k_1} + \frac{\Delta k_2}{k_2} + z \cdot (\Delta\alpha_1 + \Delta\alpha_2) \right) \right), \quad (5)$$

где $p_{1,2}$ акустическое давление на длине волны $\lambda_{1,2}$ на различных глубинах, регистрируемое ультразвуковой антенной; $\Phi_{1,2}$ освещённость на длине волны $\lambda_{1,2}$ на различных глубинах; $\mu_{1,2}$ коэффициент оптического поглощения Hb на длине волны $\lambda_{1,2}$; $\delta\mu_{1,2} = \mu_a^{Hb}(\lambda_{1,2}) - \mu_a^{HbO_2}(\lambda_{1,2})$ разница коэффициентов оптического поглощения Hb и HbO_2 на длине волны $\lambda_{1,2}$.

Был проведен анализ влияния ошибки в определении отношения освещенностей на значения оптимальных длин волн (рис. 4).

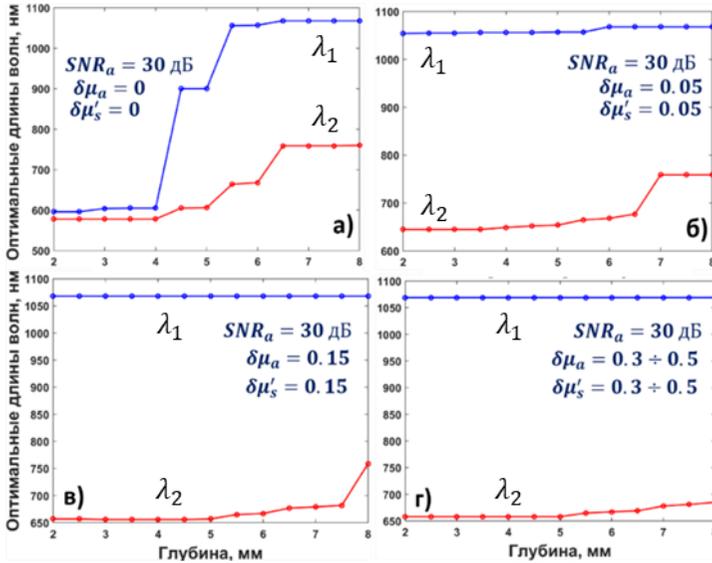


Рис. 4. Оптимальные длины волн для определения оксигенации крови в зависимости от глубины диагностики при фиксированном значении $SNR_{\alpha} = 30$ дБ и при: а) известных параметрах среды $\delta\mu_a = 0$, $\delta\mu'_s = 0$; б) – г) различных значениях относительной ошибки в измерениях оптических параметров $\delta\mu_a$ и $\delta\mu'_s$ от 0.05 до 0.5

Было показано, что при известном спектре освещённости оптимальные длины волн, позволяющие определять степень насыщения крови кислородом на глубинах до 4 мм, равны 578 нм и 596 нм. Однако, после проведения анализа влияния затухания освещенности в кровеносных сосудах различных диаметров на пары оптимальных длин волн, было показано, что из-за затухания в кровеносном сосуде в освещенностях на длинах волн 578 и 596 нм накапливается большая разница. Это приводит к недопустимо большим погрешностям в определении оксигенации крови даже в мельчайших капиллярах диаметром 30 мкм. Полученные результаты говорят о нецелесообразности использования длин волн менее 600 нм для измерений оксигенации даже на небольших глубинах.

Показано, что погрешность определения степени насыщения крови кислородом растет с глубиной, что вызвано уменьшением отношения сигнал-шум и увеличением разницы в освещенностях. Точность определения оксигенации крови возможно увеличить, повысив отношение сигнал-шум. Увеличение SNR от 30 до 70 дБ увеличивает предельную глубину точного измерения оксигенации крови на 1 мм, при этом значения оптимальных длин волн не меняются. Анализ различных погрешностей определения показателей рассея-

ния и поглощения биоткани показал, что минимальная ошибка в определении степени насыщения крови кислородом на глубинах от 2 до 8 мм может быть достигнута на длинах волн 658 ± 40 и $900\text{--}1069$ нм при неизвестном (или частично известном) пространственном распределении освещенности (рис. 5).

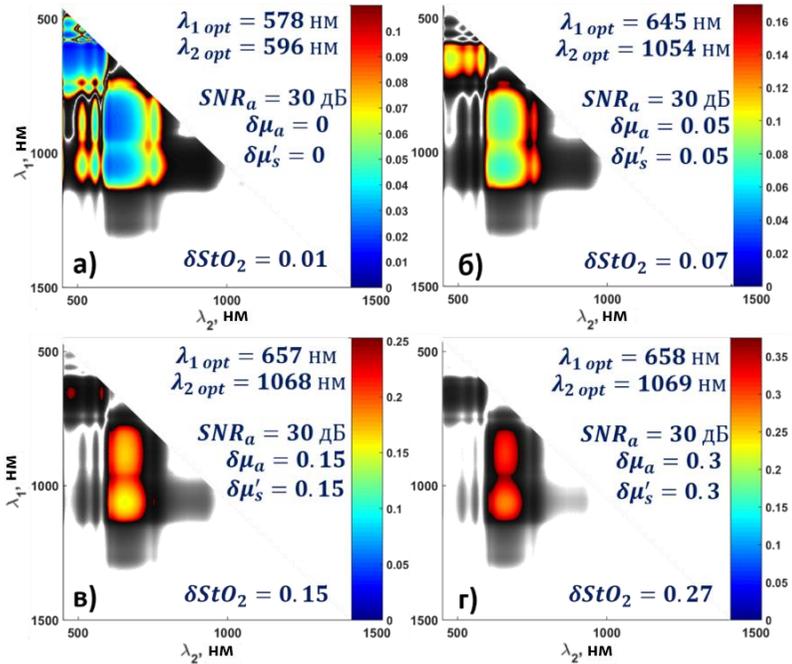


Рис. 5 Доверительные интервалы длин волн для определения погрешности степени насыщения крови кислородом на глубине 2 мм при фиксированном значении $SNR_a = 30$ дБ и различных значениях относительной ошибки в оптических параметрах от 0 до 0.3. Белым и черным цветом показаны области длин волн, на которых погрешность определения оксигенации более 1.

В четвертой главе проведено экспериментальное сравнение двух подходов к реконструкции степени насыщения крови кислородом из мультиспектральных ОА измерений, основанных на различиях в спектрах поглощения окси- и дезоксигемоглобина: метод бескалибровочной оценки эффективного коэффициента ослабления, полученного из затухания ОА-сигнала, и метод расчета коэффициента оптического поглощения по ОА амплитудам. Оба подхода были протестированы в фантомном, *in vitro* и *in vivo* экспериментах [9].

Эксперимент с фантомом [8], имитирующим оптические свойства биоткани, показал хорошее согласие фантомных оптических свойств, восстановленных обоими подходами, со значениями, полученными из независимых спектрофотометрических измерений, подтверждающих применимость обоих

методов. Тем не менее, в ходе *in vitro* эксперимента с образцом цельной человеческой крови метод, основанный на спаде ОА сигнала (рис. 6, в), продемонстрировал гораздо меньший потенциал по сравнению с амплитудным методом (рис. 6, з) из-за большой разницы между экспериментально полученными спектрами μ_{eff} и литературными данными.

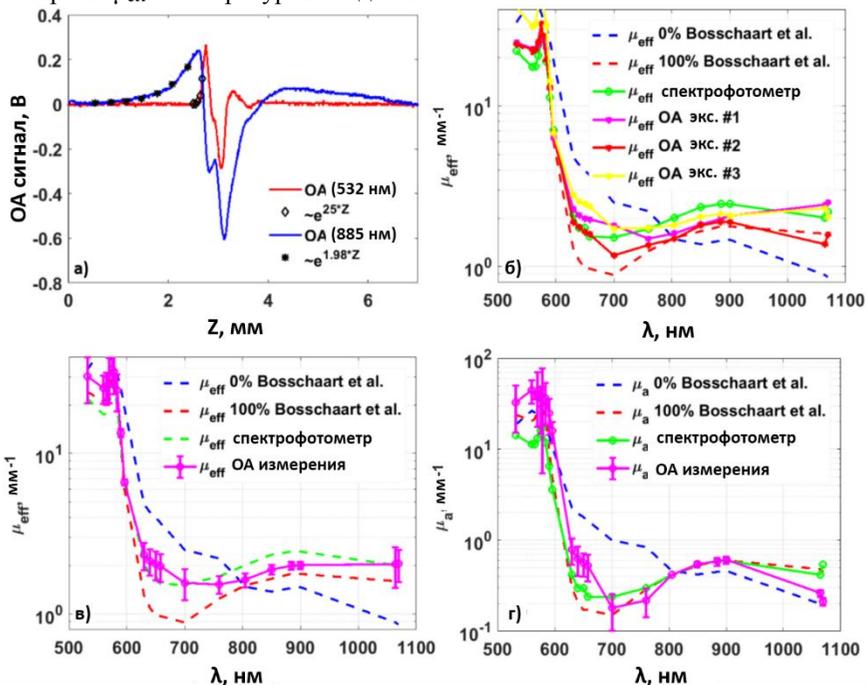


Рис. 6. ОА сигналы, полученные в образце из цельной крови на длинах волн 532 и 885 нм с наложенными экспоненциальными зависимостями для определения $\mu_{\text{eff}}(\lambda)$ по ОА сигналу (а); сравнение результатов трех независимых ОА измерений $\mu_{\text{eff}}(\lambda)$ (б), усредненных результатов $\mu_{\text{eff}}(\lambda)$ (в) и $\mu_a(\lambda)$ (г) для образца из цельной крови с данными спектрофотометрических измерений и с литературными данными

Напротив, спектры μ_a , полученные из ОА амплитуд, хорошо согласуются как со спектрофотометрическими измерениями, так и с литературными данными (рис. 6, з); это показывает, что использование восстановленных значений μ_a для определения оксигенации крови является более предпочтительным по сравнению с значениями μ_{eff} .

По ОА томографическим В-сканам сосудов грудного отдела позвоночника крысы можно выделить два специфических кровеносных сосуда, которые, судя по анатомической информации, представляют собой две вены грудного отдела позвоночника (сосуд 1 и сосуд 2 на рис. 7а).

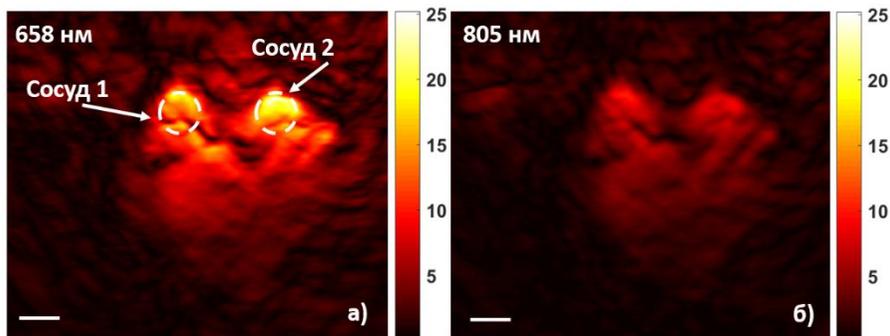


Рис. 7. ОА томографические В-сканы, восстановленные методом, описанным в Главе 2, на разных длинах волн: а) 658 нм; б) 805 нм. Белая пунктирная линия показывает область кровеносных сосудов. Размер индикаторного бара равен 1 мм

Как и результаты *in vitro*, при *in vivo* измерениях восстановленная зависимость μ_{eff} значительно отличается от литературных данных во всем диапазоне длин волн (рис. 8, в). Более того, значения μ_{eff} для двух одинаковых вен отличаются друг от друга, что противоречит физиологическим принципам. Это расхождение не может быть объяснено различием в оптическом коэффициенте рассеяния крови, взятом из литературных данных, поскольку наблюдаемые кровеносные сосуды являются одинаковыми венами. Наибольшее несоответствие имеет место на длинах волн в диапазоне 950–1100 нм, где отношение сигнал-шум очень мало из-за низкой энергии лазерного импульса в эксперименте. Совпадение значений μ_{eff} для обоих сосудов – 0.44 и 0.41 для сосуда 1 и 2 соответственно, и их соответствие физиологическим данным оксигенации венозной крови для крыс наблюдается на длине волны 658 нм, когда энергия лазерного импульса в проводимом эксперименте максимальна.

Кроме того, метод, основанный на спаде ОА сигнала, дает значение μ_{eff} , усредненное по глубине затухания сигнала, в то время как метод, основанный на ОА амплитудах, дает карту степени насыщения крови кислородом, обеспечивающее значение μ_a в каждой точке по глубине, где регистрируются амплитуды ОА сигнала. Вышеупомянутые недостатки подхода, основанного на спаде ОА сигнала, делают амплитудный метод более предпочтительным для *in vivo* оценок насыщения крови, хотя последний и требует учета оптической освещенности.

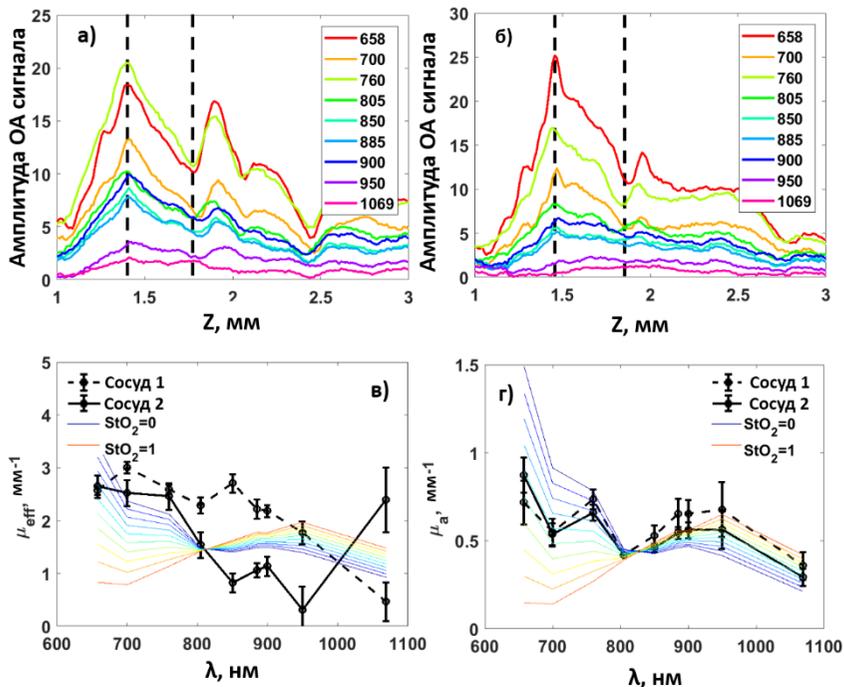


Рис. 8. OA А-сканы в центральном поперечном сечении сосуда 1 (а) и сосуда 2 (б) в крысе, полученные на разных длинах волн; сравнение спектров μ_{eff} (в) и μ_a (г) для различных значений оксигенации (от 0 до 1 с шагом 0.1), взятых из литературных данных со спектром μ_{eff} (в), полученным из экспоненциальной аппроксимации спада OA сигнала, и спектром μ_a (г), полученным из амплитуд OA сигналов и усредненным по области кровеносных сосудов (см. рис. 7, а, белая пунктирная линия)

Основываясь на *in vivo* амплитудах OA сигналов, оксигенацию крови кислородом можно определить путем близости экспериментально измеренного спектра μ_a с литературными данными спектра для конкретного значения оксигенации. Полученные значения степени насыщения крови кислородом составляют 0.57 ± 0.08 и 0.50 ± 0.07 для двух вен грудного отдела позвоночника, наблюдаемых в полученном OA В-скане (см. рис. 7, а). Значения оксигенации для двух вен близки друг к другу и находятся в хорошем согласии с физиологическими значениями для оксигенации венозной крови у крыс, которая равна 0.57 ± 0.02 . Полученные результаты также лежат в интервале физиологических значений оксигенации венозной крови.

Чтобы повысить экономическую эффективность предлагаемого метода, для измерения были использованы пары зондирующих длин волн (рис. 9) вместо мультиспектральных измерений, обеспечивающих весь спектр μ_a .

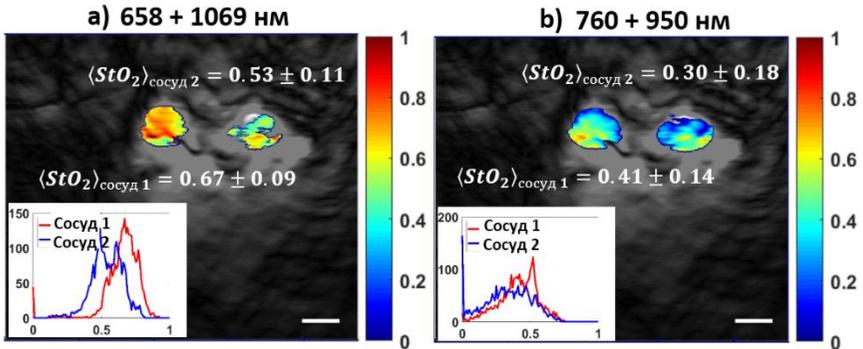


Рис. 9. *In vivo* карты степени насыщения крови кислородом в сосудах грудного отдела позвоночника, посчитанные на парах длина волн а) 658 и 1069 нм; б) 760 и 950 нм. Вложения на каждом рисунке показывают соответствующие гистограммы значений оксигенации в сосуде 1 (красная линия) и сосуде 2 (синяя линия)

Анализ отклонения значения оксигенации на паре длин волн от значения по полному спектру и величины дисперсий внутри сосудов продемонстрировал, что оптимальные пары длин волн составляют 700 нм и длина волны от диапазона 850–1069 нм. Использование пары [700 нм, 900 нм] дает значения 0.68 ± 0.05 и 0.61 ± 0.05 для сосуда 1 и сосуда 2 соответственно. Эти результаты хорошо согласуются с оценками погрешности, проведенными в Главе 3, в которых было показано, что использование этой пары длин волн дает ошибку 5% в определении оксигенации крови в случае, когда оптические свойства известны приблизительно.

В **заключении** сформулированы основные результаты диссертации.

Основные результаты диссертации

1. Разработан метод решения обратной задачи акустики на основе теоретической модели распространения акустических волн в среде и с учетом нестационарной функции размытия точки единичной сферически фокусируемой антенны. Исследовано влияние шума на устойчивость метода решения обратной задачи. Проведена апробация данного алгоритма в ходе численного эксперимента.

2. Разработан алгоритм реконструкции оптико-акустических (ОА) изображений, основанный на решении обратной задачи акустики, с одновременным учетом функции размытия точки ультразвуковой антенны и распределения освещенности сильно рассеивающей среды зондирующим лазерным излучением. Результаты тестирования данного алгоритма на ОА данных, полу-

ченных для модельных сред и живых объектов, продемонстрировали улучшенное пространственное разрешение и сбалансированность изображения.

При этом разработанный метод реконструкции обеспечивает в 3 раза улучшенное продольное пространственное разрешение, в 2.5 раза улучшенный контраст и в 2 раза уменьшенное время работы алгоритма по сравнению с методом синтезирования апертуры (SAFT), используемым в реконструкции ОА изображений.

3. Было проведено теоретическое исследование погрешности измерительной оптико-акустической системы по отношению к определению степени насыщения крови кислородом (степени оксигенации крови) на различных глубинах с учетом влияния пространственного распределения освещенности сильно рассеивающей среды зондирующим лазерным излучением от лазерной длины волны и с учетом затухания освещенности в кровеносном сосуде. Показано, что для минимизации погрешности экспериментального определения степени насыщения крови кислородом при двухволновом зондировании объекта в условиях неизвестного распределения освещенности необходимо использовать длины волн 658 ± 40 нм и 900–1069 нм.

Проведение серии *in vivo* экспериментов по двухволновому определению степени насыщения крови кислородом амплитудным методом показало, что оптимальные пары длин волн составляют 700 нм и длина волны из диапазона 850–1069 нм. Эти результаты хорошо согласуются с теоретическими оценками погрешности определения оксигенации в случае, когда оптические свойства известны приближенно.

4. Была проведена серия фантомных, *in vitro* и *in vivo* экспериментов, в том числе с использованием оптимальных длин волн, по одновременному определению степени насыщения крови кислородом методами, основанными на амплитуде и на затухании сигнала в сосуде. Метод оценки оксигенации крови в кровеносных сосудах, основанный на амплитуде ОА сигнала, обеспечивает лучшую точность определения степени насыщения крови кислородом по сравнению с методом, основанным на спаде ОА сигнала. Показано, что в зависимости от пары используемых оптических длин волн метод оценки оксигенации, основанный на амплитудах ОА сигналов, позволяет определять степень насыщения крови кислородом в *in vivo* эксперименте со среднеквадратичным отклонением оксигенации внутри кровеносного сосуда не более 5%.

Список основных публикаций автора по теме диссертации

1. Перекатова В., Фикс И., Субочев П. Корректировка изображений в оптоакустической микроскопии. Численное моделирование // Известия вузов. Радиофизика. – 2014. – Т. 57, № 1. – С. 75-88.
2. Perekatova V., Subochev P., Kleshnin M., Turchin I. Optimal wavelengths for optoacoustic measurements of blood oxygen saturation in biological tissues // Biomedical Optics Express. – 2016. – V. 7, № 10. – P. 3979-3995.
3. Субочев П., Волков Г., Перекатова В., Турчин И. Сравнение реконструктивных алгоритмов для двумерной оптико-акустической томографии биологических тканей // Известия Российской академии наук. Серия физическая. – 2016. – Т. 80, № 10. – С. 1378-1383.
4. Perekatova V., Subochev P., Kirillin M. Y., Turchin I. Fluence compensated optoacoustic measurements of blood oxygen saturation in vivo at two optimal wavelengths // Photons Plus Ultrasound: Imaging and Sensing 2017. – V. 10064 –International Society for Optics and Photonics, 2017. – P. 100645K.
5. Kirillin M., Perekatova V., Turchin I., Subochev P. Fluence compensation in raster-scan optoacoustic angiography // Photoacoustics. – 2017. – V. 8. – P. 59-67.
6. Subochev P., Prudnikov M., Vorobyev V., Postnikova A., Sergeev E., Perekatova V., Orlova A., Kotomina V., Turchin I. Wideband linear detector arrays for optoacoustic imaging based on polyvinylidene difluoride films // Journal of biomedical optics. – 2018. – V. 23, № 9. – P. 091408.
7. Perekatova V. V., Kirillin M. Y., Turchin I. V., Subochev P. V. Combination of virtual point detector concept and fluence compensation in acoustic resolution photoacoustic microscopy // Journal of biomedical optics. – 2018. – V. 23, № 9. – P. 091414.
8. Turchin I., Perekatova V., Kirillin M. Y., Kurakina D., Orlova A., Subochev P. Analysis of different approaches for blood oxygenation determination from multispectral optoacoustic measurements // Opto-Acoustic Methods and Applications in Biophotonics IV. – V. 11077 –International Society for Optics and Photonics, 2019. – P. 110770B.
9. Perekatova V., Subochev P., Kirillin M. Y., Sergeeva E., Kurakina D., Orlova A., Postnikova A., Turchin I. Quantitative techniques for extraction of blood oxygenation from multispectral optoacoustic measurements // Laser Physics Letters. – 2019. – V. 16, № 11. – P. 116201.

Оглавление диссертации

Введение.....	4
ГЛАВА 1. Восстановление распределения поглощающих неоднородностей по оптико-акустическим измерениям для сферически фокусируемого датчика.....	27
1.1. Введение.....	27
1.2. Прямая задача оптико-акустической визуализации.....	28
1.3. Разработка метода решения обратной задачи оптико-акустической микроскопии.....	33
1.4. Демонстрация возможностей метода восстановления в ходе численного моделирования.....	38
1.5. Анализ устойчивости разработанного метода.....	41
1.6. Выводы.....	45
ГЛАВА 2. Восстановление распределения поглощающих неоднородностей по оптико-акустическим измерениям с учетом функции размытия точки ультразвуковой антенны и распределения освещенности в биоткани.....	48
2.1. Введение.....	48
2.2. Описание экспериментальной ОАМ системы, фантомных и <i>in vivo</i> исследований.....	49
2.3. Описание Монте-Карло моделирования освещенности.....	51
2.4. Оптические свойства фантома и кожи человека.....	54
2.5. Результаты Монте-Карло моделирования осевого распределения освещенности.....	56
2.6. Комбинация компенсации освещенности и метод синтезирования апертуры, учитывающий функцию размытия точки ультразвуковой антенны.....	62
2.7. Аprobация разработанного метода восстановления в модельном эксперименте.....	66
2.8. Аprobация разработанного метода восстановления в <i>in vivo</i> эксперименте.....	74
2.9. Выводы.....	79
ГЛАВА 3. Определение оксигенации крови двухволновым оптико-акустическим амплитудным методом.....	82
3.1. Введение.....	82
3.2. Определение оксигенации крови в сосуде.....	82
3.3. Погрешность измерений оксигенации крови в сосуде.....	83
3.3.1. Погрешность определения оксигенации крови, связанная с шумами в измерении давления.....	84
3.3.2. Определение освещенности и погрешности определения отношения освещенностей на двух длинах волн.....	85
3.3.3. Учет изменения освещенности внутри кровеносного сосуда.....	90

3.4. Расчет оптимальных длин волн для определения оксигенации крови	92
3.4.1. Оптимальные длины волн для определения оксигенации крови при известных оптических параметрах среды	93
3.4.2. Влияние погрешности определения оптических параметров на оптимальные длины волн.....	95
3.4.3. Влияние измерительного шума давления на оптимальные длины волн	97
3.4.4. Влияние изменения освещенности внутри кровеносного сосуда на оптимальные длины волн.....	100
3.5. Выводы	101
ГЛАВА 4. Экспериментальное исследование определения оксигенации крови спектральным оптико-акустическим методом.....	105
4.1. Введение	105
4.2. Описание фантомного и in vitro эксперимента	106
4.3. Описание in vivo эксперимента	108
4.4. Результаты фантомного эксперимента	110
4.5. Результаты in vitro эксперимента	112
4.6. Результаты in vivo эксперимента	114
4.7. Анализ результатов определения оксигенации крови амплитудным оптико-акустическим методом в in vivo эксперименте.....	119
4.8. Выводы	124
Заключение. Основные результаты	128
Список литературы	130
Список публикаций автора по теме диссертации.....	147

ПЕРЕКАТОВА Валерия Владимировна

**РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ
РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКОЙ
ВИЗУАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ**

А в т о р е ф е р а т

Подписано к печати 10.12.2019. Формат $60 \times 90 \frac{1}{16}$.
Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз. Заказ № 88(2019).

Отпечатано в типографии ФИЦ «Институт прикладной физики РАН»,
603950, Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46