

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра оптики и биофотоники

**Разработка фантома биоткани для тестирования доплеровских систем
оптической когерентной томографии**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студента 2 курса 254 группы

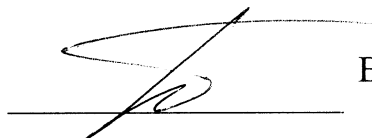
03.04.02 «Физика» (Физика оптических и лазерных явлений)

физического факультета

Ал Кхафаджи Ясир Фадхил

научный руководитель

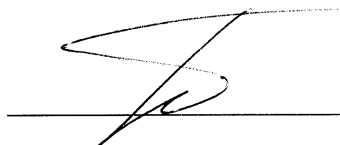
Д.ф.-м.н., профессор



В. В. Тучин

Заведующий кафедрой

Д.ф.-м.н., профессор



В. В. Тучин

Саратов 2017

ВВЕДЕНИЕ

Оптической когерентной томографией (ОКТ) называют метод изучения оптически прозрачных биообъектов: кожи, слизистых, стенок сосудов, роговицы и сетчатки глаз человека и животных. Преимущественно ОКТ применяют в биомедицинской диагностике слизистых оболочек и сетчатки глаза. Диагностика такого рода неинвазивна и абсолютно безвредна. Биологические ткани имеют различные свойства, тем самым приложенное к объекту внешнее давление поразному изменяет линейные размеры биологических тканей. Это ведёт к различному изменению концентрации рассеивателей в биологической ткани. На ОКТ изображениях такой метод может привести к повышению контраста границ отдельных слоёв биологических тканей. Принципы работы ОКТ похожи на ультразвуковое исследование (УЗИ). Они основаны на исследовании, регуляризации и фильтрации спектра отраженного от объекта интерференционного эхо-сигнала [1].

Существует принципиальное различие между методами оптической томографии и рентгеновскими и магнитно-резонансными методами. Существуют две основные технологии оптической томографии: диффузная оптическая томография (ДОТ) и оптическая дифракционная томография (ОДТ). Оптическая когерентная томография (ОКТ) физически основана на ОДТ. Подавляющее большинство применений этих методов находится в биомедицинской области. Основой метода ДОТ являются диффузно распространяющиеся фотоны. Пространственный и/или временно модулированный свет проходит через образец и многократно рассеивается. Методы обратной проекции, методы возмущений и нелинейные методы оптимизации используются для получения томографических изображений из проходящего или отраженного света. В методе ОДТ используется однократно рассеянный свет, а томографические изображения получаются исходя из теоремы дифракционной проекции Фурье. В первом подходе к томографическому изображению на конференции ICO-15 SAT, проведенной Ферчером в 1990 году, было представлено топографическое изображение поперечного сечения ретинального эпителия человеческого глаза, полученное *in vivo* двухлучевым методом Хитценбергером и сотрудниками в 1991 году [2-6].

Также существует метод, называемый доплер-ОКТ. Данный метод сочетает доплеровский принцип с ОКТ для получения с высоким разрешением томографических изображений статичных и движущихся компонентов в сильно

рассеивающих биологических тканях.

Метод спекл-ОКТ использует спеклы при рассеянии света на объекте и не требует поперечного сканирования. Недавно стало известно, что метод спекл-ОКТ альтернативен доплеровской ОКТ при двумерном отображении кровотока. Информацию о потоке можно извлечь из флуктуаций интенсивности спеклов в обычной амплитудной ОКТ. Временные изменения интенсивности спеклов проявляются в пространственных частотах спеклов, модулирующих ОКТ-изображения. Было показано, что в некотором диапазоне скоростей отношение высоких и низких пространственных частот ОКТ-изображения линейно связано со скоростью потока и что этот метод чувствителен к кровотоку во всех направлениях без необходимости привлечения фазовой информации.

Целью данной работы является разработка и изготовление фантома биоткани для тестирования доплеровских систем ОКТ. Фантом должен имитировать структуру сосудов, залегающих на разной глубине.

Глава 1. Теоретическое описание ОКТ и ее возможности для визуализации кровотока

Последние два десятилетия интенсивно развиваются методы оптической интерферометрии и томографии биотканей и органов с использованием частично когерентного света. В литературе используются различные термины для обозначения предмета исследований: двухлучевая когерентная интерферометрия или лазерная доплеровская интерферометрия, оптическая когерентная томография (ОКТ) или оптическая когерентная рефлектометрия.

Низкокогерентная интерферометрия может быть успешно использована для измерения толщины роговицы с разрешением порядка 1,6–3,5 мкм, что необходимо при мониторинге во время обычных и лазерных хирургических операций с целью изменения рефракции роговицы, для определения различных патологий роговицы, а также для измерения глубины передней камеры и аксиальной протяженности глаза. Последняя возможность особенно важна при хирургическом лечении катаракты, поскольку ошибка в 0,2–0,3 мм в определении аксиальной протяженности глаза порождает ошибку в рефракции глаза около одной диоптрии.

Преимуществом ОКТ является возможность получать изображения с предельно высоким аксиальным разрешением независимо от поперечного разрешения. Аксиальное разрешение определяется длиной когерентности используемого источника света, которое не зависит от условий фокусировки зондирующего пучка. Поперечное разрешение, достигаемое в ОКТ-системах визуализации, определяется размером пятна в фокусе и ограничено числовой апертурой линзы, подающей излучение на образец, и длиной волны, как в обычной или конфокальной микроскопии.

Доплер-ОКТ и ее возможности для визуализации кровотока. Диагностика многих заболеваний, связанных с расстройством микроциркуляции крови, требует мониторинга микроциркуляции в больших объемах ткани, т. е. визуализации поля скоростей кровотока. Поскольку изучаемые методы характеризуются высокой пространственной локальностью, требуется механическое сканирование или последовательный анализ флуктуаций интенсивности в пределах одного пикселя ПЗС-камеры, либо и то, и другое одновременно. Такие сканирующие системы для визуализации кровотока известны, и их разработка доведена до стадии промышленного производства. Система для визуализации микроциркуляции может быть полезной для

диагностики и сопровождения терапии в случаях, связанных с заболеваниями периферической сосудистой системы, а также при лечении ран и ожогов. Однако на первоначальном этапе развития технологии необходимость либо механического сканирования, либо сбора и обработки больших массивов данных в системах с ПЗС-камерами помешала разработчикам создать простые и высокоэффективные системы получения изображений.

Потенциальную возможность построить надежный прибор для визуализации кровотока в биоткани с многократным рассеянием открывает метод, основанный на зондировании ткани сфокусированным лазерным пучком и регистрации пространственной кросс-корреляции рассеянного поля с применением ПЗС-камеры. Концепция метода основана на том, что область однократного рассеяния внутри ткани (в объеме засветки сфокусированным лазерным пучком) будет давать коррелированные области (спеклы) с большими поперечными размерами, в то время как сравнительно большое гало многократно рассеянных фотонов от этого пучка будет порождать мелкомасштабные спеклы. Таким образом, кросс-корреляционная функция флуктуаций интенсивности в двух пространственных точках (пикселях ПЗС-камеры), разделенных расстоянием Δx , большим, чем размеры спеклов от многократного рассеяния, будет отражать форму автокорреляционной функции (АФ) для однократного рассеяния. Профиль АФ для однократного рассеяния даст информацию о потоке крови или лимфы в объеме засветки сфокусированным лазерным пучком. Привлекательность этого подхода определяется его применимостью к промежуточным режимам рассеяния, в то время как квазиупругое рассеяние света (КРС) обеспечивает точную информацию только для режима однократного рассеяния, а диффузионно-волновую спектроскопию (ДВС) можно применять только в случае диффузного распространения фотонов. Типичный подход к оптимизации работы устройств для визуализации кровотока, в частности к увеличению скорости получения изображений, состоит в параллельном измерении с использованием одномерных линеек или двумерных матриц фотоприемников. Новое поколение высокоскоростных приборов для полнополевой лазерной доплеровской визуализации (ЛДВ) кровотока было недавно разработано на основе датчиков изображения на комплементарных металлооксидных полупроводниках (CMOS).

Специально разработанное программное обеспечение предусматривает изменение параметров датчика, управление режимом сбора данных, накопление данных и демонстрацию карт кровотока (перфузии, концентрации, скорости).

Фотографическое изображение образца и карты кровотока на мониторе компьютера получаются одним и тем же датчиком изображений, поэтому карты кровотока легко привязываются к исследуемому участку образца. Частота дискретизации сигнала обратно пропорциональна времени получения одного субкадра. Частота субкадров датчика изображений зависит от его размеров и тактовой частоты опроса пикселей. Тактовая частота была фиксирована на частоте 40 МГц для оптимального соотношения скорости и качества. Число пикселей на один субкадр окончательно определяет частоту дискретизации сигнала формирователем изображений.

Глава 2. Суть эффекта Доплера и описание FreeCAD

- это изменение частоты и длины волны излучения, воспринимаемое наблюдателем (приёмником), вследствие движения источника излучения и/или движения наблюдателя (приёмника). Эффект назван в честь австрийского физика Кристиана Доплера.

Высокая скорость получения А-сканов в ОКТ позволяет довольно точно измерить скорость движения рассеивателей, например эритроцитов в кровеносном русле. Для динамической визуализации производится анализ доплеровского сигнала (Рисунок 1).



Рис 1 - Применение эффекта Доплера для визуализации движения жидкости по сосуду.

В программном обеспечении, поставляемом с томографом, реализован фазовый метод анализа доплеровского сигнала. Для него величина максимально измеряемой скорости составляет порядка 8 мм/с. Однако, существенную роль играет угол, между зондирующим пучком и вектором скорости движения частиц. В идеале он должен быть равен 180 градусам, что редко достижимо на практике. Для демонстрации возможностей доплеровской визуализации ОКТ, был проведен эксперимент с фантомом сосуда – капилляром, вытянутым методом нагрева из непрозрачного пластика и фантомом крови – разведенной акварельной краской красного цвета.

Практическая часть данной работы была направлена на получения навыков изготовления высокоточных фантомов, имитирующих структуру сосудов, залегающих на разной глубине. Для этих целей был выбран двухкомпонентный силикон, который отличается высокой влагостойкостью и теплостойкостью, а также отличным сохранением формы после отливки, что обеспечивает возможность прокладки довольно тонких, менее 150 мкм капилляров. К

достоинствам этого материала также можно отнести прозрачность в широком диапазоне длин волн, включая видимый, что обеспечивает свободу выбора примесей, для придания фантому рассеивающих свойств схожих с реальной биотканью. Все вычисления и построения выполнялись в свободно-распространяемой программе FreeCad.

Описание FreeCAD. Разработка программы FreeCAD полностью базируется на принципах Open Source (лицензии LGPL). FreeCAD направлена на машиностроение и продакт-дизайн, но подходит и для широкого круга инженерных задач, таких как архитектура или другие инженерные специальности. Программа содержит инструменты, аналогичные CATIA, SolidWorks или Solid Edge, и, следовательно, попадает в категорию САПР с функциями инженерного анализа и управления проектными данными, а также систем управления жизненным циклом продукции. Это полнофункциональная система параметрического моделирования с модульной программной архитектурой, облегчающей расширение функциональности без изменения ядра системы. Как и многие другие современные CAD - системы объёмного моделирования она имеет много двумерных компонентов, чтобы набросать плоские фигуры или извлекать детали дизайна из объёмной модели для создания двумерных чертежей, но прямое двумерное черчение, как в AutoCAD LT, не является целью, так же как и анимация или органические формы (например, Maya, 3ds Max, Blender или Cinema 4D), хотя, благодаря широкой адаптивности, FreeCAD может стать полезным для более широких задач, чем нынешние. FreeCAD в большой мере использует библиотеки с открытыми исходными кодами, которые существуют в области научных вычислений. Среди них есть OpenCascade, мощное ядро САПР, Coin3D, свободная имплементация Open Inventor, Qt, всемирно известная оболочка для интерфейса, и Python. FreeCAD сам может использоваться как библиотека для других программ и является мультиплатформенным.

В описанной программе сначала создавались формы. Затем, на 3Д-принтере фирмы Ultimaker были напечатаны все элементы формы. Детали производились из нетоксичного, биоразлагаемого PLA пластика. Силикон и отвердитель смешивались в отношении 1 к 20. Для придания рассеивающих свойств в смесь был добавлен диоксид титана. Для устранения мельчайших пузырьков воздуха, раствор помещался в сделанную заранее вакуумную камеру.

Дегазированный силикон заливался в форму, герметизация обеспечивалась прокладкой слоя пластилина между деталями. Для прокладки каналов на разной глубине на болты М6 с шагом резьбы 1 мм была натянута рыболовная леска, толщиной 130 мкм. С увеличением угла наклона болтов увеличивается разница в глубине залегания между первым и последним капилляром. Для наших целей был выбран угол наклона 13 градусов. По краям формы были проложены два пластиковых стержня, диаметром 4 мм, для обеспечения подвода жидкости, имитирующей движение крови по сосудам.

После затвердевания (порядка 32 часов) силикон аккуратно извлекался из формы, леска отрезалась и плавно вытягивалась из тела фантома, оставляя на своем месте цилиндрические пустоты диаметром порядка 130 мкм, залегающие на разной глубине. Пластиковые стержни также извлекались и на их место устанавливались трубочки от аптечной системы. Все стыки герметизировались.



Рис 2 - Результат практической работы - изготовленный фантом.

Такого рода фантом (рисунок 2) использовался в наших исследованиях для изучения влияния глубины залегания сосуда на сигнал вариации спеклов в оптической когерентной томографии (ОКТ).

Для имитации движения крови по сосудам в фантом закачивался сильно разбавленный водой клей ПВА. Характерные размеры частиц клея составляли единицы микрон, что довольно-таки близко к размеру эритроцита. Скорость движения регулировалась вручную путем перемены силы давления на поршень

шприца. В своих исследованиях мы использовали коммерческий ОКТ фирмы Thorlabs. 200 записанных Б-сканов обрабатывались программой, написанной на языке программирования Octave. В фиксированном пикселе изображения производится подсчет вариации интенсивности спекл-картины во времени по серии из 200 кадров. Такая процедура повторяется для каждого пикселя. Изображение в псевдоцветах представлено на рисунке 3.

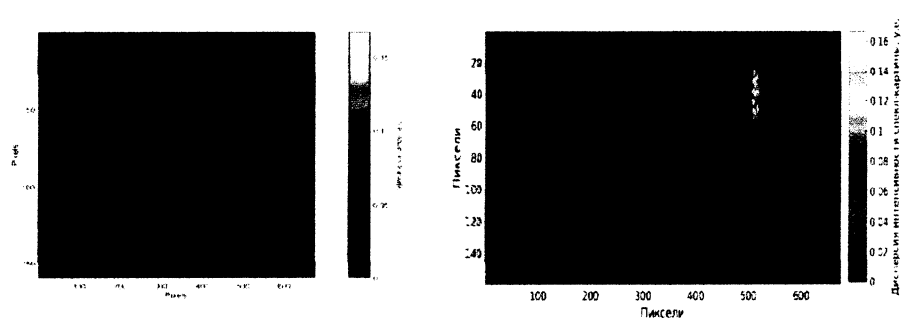


Рис 3. Изображение фантома - speckle variance

По каждому из сосудов был построен профиль распределения вариации картины по его сечению в вертикальном направлении. Сравнительные графики для профилей сосудов, залегающих на разной глубине, представлены на рисунке 4.

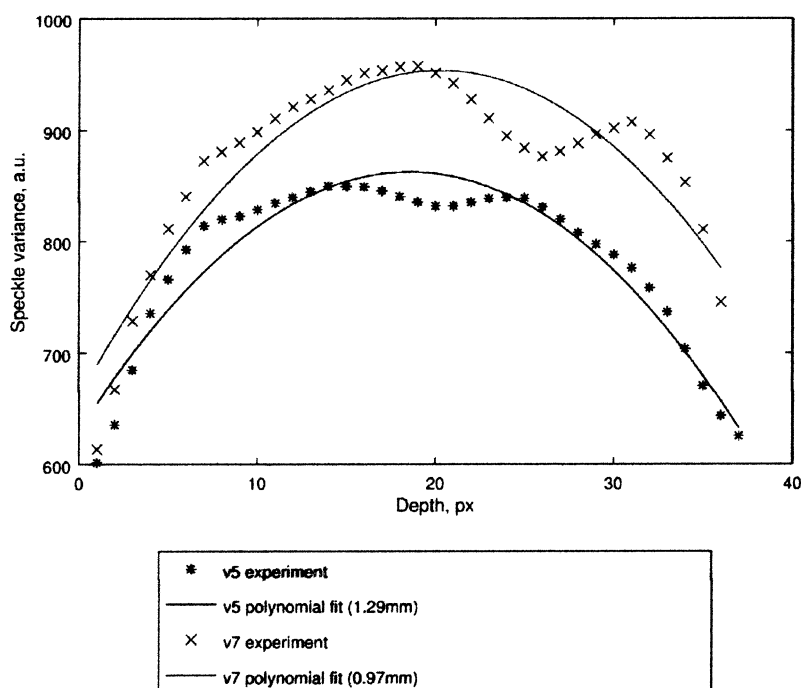


рис 4

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выполнении практической части этой работы были получены навыки изготовления высокоточных фантомов, имитирующих структуру сосудов, залегающих на разной глубине. Поскольку целью данной работы являлось исследование влияния глубины залегания капилляра на сигнал ОКТ, то для решения проблемы был изготовлен высокоточный фантом из двухкомпонентного силикона, имитирующий структуру сосудов, залегающих на разной глубине. Форма фантома была спроектирована в программе FreeCad и впоследствии напечатана на 3D-принтере Ultimaker. Дегазированный силикон заливался в форму, герметизация обеспечивалась прокладкой слоя пластилина между деталями. Для прокладки каналов на разной глубине на болты М6 с шагом резьбы 1 мм была натянута рыболовная леска, толщиной 130 мкм. Наклоном болтов регулировалась глубина залегания каналов. По краям формы были проложены два пластиковых стержня, диаметром 4 мм, для обеспечения подвода жидкости, имитирующей движение крови по сосудам. После затвердевания силикон аккуратно извлекался из формы, леска отрезалась и плавно вытягивалась из тела фантома, оставляя на своем месте цилиндрические пустоты диаметром порядка 130 мкм, залегающие на разной глубине.

Изготовленный фантом использовался в наших исследованиях для изучения влияния глубины залегания сосуда на сигналы флуктуаций спеклов в оптической когерентной томографии (ОКТ). Для имитации движения крови по сосудам в фантом закачивался сильно разбавленный водой клей ПВА. Размеры частиц клея составляют порядка микрон, что довольно-таки близко к размеру эритроцита. Скорость движения регулировалась вручную путем перемены силы давления на поршень шприца. В данной работе использовался томограф Thorlabs. 200 записанных Б-сканов обрабатывались программой, написанной нами в свободной среде программирования Octave.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

- [1] Галёб К.И.С., Проскурин С.Г., «Уменьшение спекл-шумов при построении структурного ОКТ-изображения» Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4 (часть 3) – С. 479-483
- [2] A. F. Fercher, W. Drexler, C. K. Hitzenberger and T. Lasser «Optical coherence tomography—principles and applications» Reports on progress in physics . - 66 (2003) с. 239–303
- [3] Drexler W., Morgner U., Kartner F. X., Pitris C., Boppart S. A., Li X. D., Ippen E. P. and Fujimoto J. G. 1999 Opt. Lett. 24
- [4] Born M and Wolf E 1999 Principles of Optics (Cambridge: Cambridge University Press)
- [5] Hee M. R., Huang D., Swanson E. A. and Fujimoto J. G. 1992 J. Opt. Soc. Am. B 9 903–8
- [6] Semenov A. T., Batovrin V. K., Garmash I. A., Shidlovsky V. R., Shramenko M. V. and Yakubovich S. D. 1995 Electron. Lett. 31