

На правах рукописи

Быков Александр Викторович

АНАЛИЗ РАССЕЯНИЯ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В СТРУКТУРНО И
ДИНАМИЧЕСКИ НЕОДНОРОДНЫХ СИЛЬНОРАССЕИВАЮЩИХ СРЕДАХ
ПРИМЕНИТЕЛЬНО К НЕКОТОРЫМ ЗАДАЧАМ ОПТИЧЕСКОЙ
БИОМЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Специальность: 01.04.21 – лазерная физика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2008

Работа выполнена на физическом факультете Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Научный руководитель : кандидат физико-математических наук,
доцент Приезжев Александр Васильевич

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук,
профессор Подгаецкий Виталий Маркович
кандидат физико-математических наук,
доцент Башкатов Алексей Николаевич

Ведущая организация – Московский энергетический институт (технический университет)

Защита состоится “22” мая 2008 г. в 16⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д 501.001.31 в МГУ им. М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, МГУ, д.1, стр. 62, КНО, аудитория им. С.А. Ахманова

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Автореферат разослан “___” апреля 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 501.001.31
кандидат физ.-мат. наук, доцент

Т.М. Ильинова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследований. Одним из актуальных направлений современной биомедицинской оптики является развитие методов зондирования биологических сред излучением видимого и ближнего ИК диапазонов, позволяющих осуществлять визуализацию структуры биотканей. Оптические методы исследования структуры биотканей, лежащие в основе оптической томографии (ОТ), особенно интенсивно развиваются в последнее десятилетие. Их основными преимуществами являются возможность получения высокого пространственного разрешения (1 - 10 мкм) и неионизирующий характер излучения (по сравнению с рентгеновской томографией), что обещает значительные перспективы с точки зрения безопасности, простоты и надежности устройств. Также оптические методы являются неинвазивными, т.е. дают возможность получать информацию об исследуемом объекте, не разрушая его.

Многие биоткани являются средами с сильным рассеянием. Для их диагностики часто используется лазерное излучение, длина волны которого находится в так называемом “диагностическом окне” 600-1300 нм. Нижняя граница окна прозрачности обусловлена сильным поглощением крови, а верхняя граница обусловлена поглощением воды. Использование излучения этого диапазона позволяет достичь наибольших глубин проникновения в среде.

В настоящее время развиваются такие методы ОТ, как оптическая когерентная томография (ОКТ) и оптическая когерентная доплеровская томография (ОКДТ), диффузионная томография, ОТ нестационарных сред на основе спекл-корреляционных методов, а также оптоакустическая томография.

Основная проблема ОТ связана с особенностями распространения света в биотканях, как неоднородных средах с масштабами неоднородностей порядка длины волны. В результате взаимодействия с неоднородностями прошедшее через объект световое поле характеризуется значительным преобладанием многократно рассеянных составляющих над нерассеянной (баллистической) составляющей. Это усложняет применение традиционных методов реконструкции изображения на основе регистрации нерассеянной составляющей излучения, прошедшего через объект, как в рентгеновской томографии, или отраженного границами слоев с различными волновыми импедансами, как в ультразвуковой томографии.

На современном этапе можно выделить два основных направления развития ОТ. Первое, называемое оптической диффузионной томографией (ОДТ), связано с визуализацией крупномасштабных неоднородностей в тканях с целью их визуализации и выявления новообразований. Второе направление – исследование относительно тонких (~1мм) слоев биоткани на основе когерентных и поляризационных методов. Одним из методов томографии первого направления, изучаемого в данной работе и ориентированного на визуализацию структурных неоднородностей, является пространственно разрешенная рефлектометрия (ПРР) и рефлектометрия с разрешением во времени (временяпролетная схема (ВПС)), а второго направления – ОКТ и ее модификация, ориентированная на визуализацию динамических неоднородностей, ОКДТ.

Методы ПРР и ВПС основаны на использовании непрерывного и импульсного зондирующего излучения и анализе характеристик рассеянного в заднюю полусферу излучения для различных положений источника и приемника. В ОКДТ для выделения полезного сигнала используются принципы низкокогерентной интерферометрии.

Одной из важных частных задач, для решения которой используются оптические методы, является неинвазивное определение концентрации глюкозы в тканях человека. Решение этой задачи имеет большую социальную значимость, и над ним активно работают многие научные группы.

Методы лазерной диагностики в исследуемых нами областях в настоящее время разработаны не до конца. Данная работа в конечном итоге направлена на улучшение существующих в настоящее время методов лазерной диагностики биологических тканей и выработку рекомендаций по оптимизации эксперимента в области ПРР, ВПС и ОКДТ. При этом актуальной задачей является разработка методов численного моделирования, т.к. они позволяют изучать закономерности формирования сигналов и пространственного распределения оптических свойств среды, затрачивая на это минимальные средства. Они дают возможность формулирования практических рекомендаций, полезных для проведения эксперимента и интерпретации его результатов.

Целью диссертационной работы является разработка методов лазерной диагностики сред с сильным рассеянием для визуализации в них структурных и динамических неоднородностей, а также неинвазивного определения концентрации глюкозы в биотканях и крови человека.

Для достижения цели были поставлены и решены следующие задачи:

- Разработать алгоритм моделирования процесса распространения лазерного излучения в сильнорассеивающих средах и реализовать в виде программы для многопроцессорного суперкомпьютера с параллельной архитектурой;
- С использованием разработанного алгоритма произвести моделирование сигнала пространственно разрешенной рефлектометрии, исследовать возможность визуализации этим методом цилиндрических включений, имитирующих кровеносные сосуды в коже, и предложить алгоритм определения радиуса включения и глубины его залегания;
- Разработать численно-аналитический алгоритм моделирования сигнала оптического когерентного доплеровского томографа и на его основе исследовать эффекты влияния многократного рассеяния на восстанавливаемый из модельного сигнала профиль скоростей зондируемого потока, погруженного в рассеивающую среду;
- Численно исследовать возможность использования методов пространственно разрешенной рефлектометрии и рефлектометрии с разрешением во времени для неинвазивного определения уровня глюкозы в крови и биотканях человека. Произвести оценку чувствительности данных методов к изменению уровня глюкозы;

- Разработать экспериментальную установку для исследования слоистых сред с помощью импульсов ультракороткой длительности. Провести экспериментальные измерения и оценки чувствительности метода рефлектометрии с разрешением во времени к изменению концентрации глюкозы в средах, моделирующих биоткани человека.

Научная новизна работы:

- Предложен и реализован на базе многопроцессорного суперкомпьютера с параллельной архитектурой оригинальный алгоритм определения радиуса и глубины залегания цилиндрического включения, имитирующего кровеносный сосуд, заглубленный в рассеивающую среду, имитирующую кожу, по диффузно отраженному от среды излучению ближнего ИК диапазона.
- На основании разработанной численной модели сигнала оптического когерентного доплеровского томографа впервые проанализировано влияние концентрации рассеивателей в потоке, а также глубины залегания потока в рассеивающей среде на восстановленный из ОКДТ-сигнала профиль скорости этого потока.
- С помощью разработанного численного метода впервые проведен сравнительный анализ относительной чувствительности методов пространственно разрешенной рефлектометрии и рефлектометрии с разрешением во времени применительно к задаче неинвазивного определения глюкозы в биотканях.
- Впервые экспериментально исследованы возможности и определена относительная чувствительность метода рефлектометрии с разрешением во времени для неинвазивного определения содержания глюкозы в средах, имитирующих биоткань.

Научная и практическая значимость работы заключается в применимости разработанного метода и алгоритма моделирования распространения лазерного излучения в сильнорассеивающих средах сложной структуры для исследования возможностей различных методов неинвазивной лазерной биомедицинской диагностики, для оценки оптимальных параметров экспериментальных установок, а также для правильной интерпретации получаемых экспериментальных данных.

Достоверность представленных научных результатов обусловлена тем, что данные численного расчета, представленные в работе, получены на основе алгоритма, результаты вычислений по которому находятся в хорошем соответствии с расчетами других авторов и экспериментальными данными, опубликованными в мировой научной литературе. Достоверность же экспериментальных данных, полученных в работе, подтверждается совпадением с расчетными значениями.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработанный метод, основанный на детектировании пространственно разрешенного сигнала диффузного отражения лазерного излучения ближнего ИК диапазона от сильнорассеивающей среды, имитирующей биоткань, позволяет

однозначно определять глубину залегания и радиус цилиндрического включения, имитирующего кровеносный сосуд.

2. Многократное рассеяние вносит в восстановленный из ОКДТ-сигнала профиль скорости потока заглубленного в рассеивающую среду искажения, заключающиеся в том, что в области за потоком появляются паразитные скорости (доплеровский шум), значения которых пропорциональны скорости потока, а сами значения скоростей восстановленного профиля потока оказываются заниженными по сравнению с истинными.

3. Метод рефлектометрии с разрешением во времени является более чувствительным по сравнению с методом пространственно разрешенной рефлектометрии, к изменениям концентрации глюкозы в средах, имитирующих биоткань. Параметром, обладающим максимальной чувствительностью к глюкозе, является энергия импульса в определенном временном интервале.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались на российских и международных конференциях и семинарах: Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам “Ломоносов” (Москва, Россия, 2004), International School for Junior Scientists and Students on Optics, Laser Physics and Biophysics “Saratov Fall Meeting” (Саратов, Россия, 2004), International Topical Meeting on Optical Sensing and Artificial Vision (С. Петербург, Россия, 2004), International Autumn School “Modern Biophysical Techniques for Human Health. From Physics to Medicine” (Пояна Брашов, Румыния, 2005), International Scientific and Technical Conference Optical Methods of Flow Investigation (Москва, Россия, 2005 и 2007), II Eurasian congress on medical physics and engineering “Medical Physics” (Москва, Россия, 2005), International Conference on Photonics and Imaging in Biology and Medicine (Тяньжинь, Китай, 2005), International Symposium “BiOS” (Сан Хосе, США, 2006 и 2007), International Conference on Photonics and Imaging in Biology and Medicine (Ухань, Китай, 2006 и 2007), International Conference on Laser Applications in Life Sciences (Москва, Россия, 2007), European Conferences on Biomedical Optics (Мюнхен, Германия, 2007), International Conference “Advanced Laser Technologies” (Леви, Финляндия, 2007), International Autumn School “Biophysics for Medicine” (Мангалия, Румыния, 2007), а также на семинарах кафедры общей физики и волновых процессов физического факультета и МЛЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 работ, из которых: 6 статей в рецензируемых журналах из списка ВАК России, 14 статей в трудах конференций. Список основных публикаций приведен в конце автореферата.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, основной части, содержащей пять глав, заключения и списка цитируемой литературы из 133 наименований. Диссертация содержит 10 таблиц и иллюстрирована 68 рисунками. Общий объем диссертационной работы составляет 147 страниц.

Личный вклад автора состоит в участии в постановке задач, разработке теоретических моделей, методик расчета, методик проведения экспериментальных исследований, проведении моделирования и эксперимента, а также обработке и обсуждении полученных результатов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность, отмечена научная новизна и практическая значимость работы, формулируются цели и задачи исследования и кратко излагается содержание диссертации.

Первая глава является обзорной и посвящена рассмотрению современных методов теоретического и экспериментального исследования процесса распространения лазерного излучения в сильнорассеивающих средах. В **параграфе 1.1** обсуждаются численные и аналитические методы решения уравнения переноса, описывающего процесс распространения лазерного излучения в рассеивающих средах. Рассматриваются приближенные методы его решения, такие как малоугловое приближение, диффузионное приближение, приближение первого порядка и др. В этом параграфе также кратко описан численный метод Монте-Карло. Далее в **параграфе 1.2** проводится обзор современных экспериментальных методов оптической диагностики структурно и динамически неоднородных рассеивающих сред. Рассматривается метод интегрирующих сфер, метод пространственно разрешенной рефлектометрии, метод рефлектометрии с разрешением во времени, подробно описаны физические основы оптической когерентной томографии и её доплеровского варианта. В **параграфе 1.3** обсуждаются физические модели биологических сред, часто используемые в экспериментах и моделировании, а также их адекватность.

Вторая глава посвящена описанию метода Монте-Карло моделирования процесса распространения излучения в рассеивающей среде и изложению оригинальных результатов расчетов. В **параграфе 2.1** приводится алгоритм расчета рассеянного излучения на основании так называемого “корпускулярного подхода”. Данный подход основывается на представлении о распространении излучения, как потоке фотонов. В **параграфе 2.2** описывается так называемый “волновой подход”, основанный на волновых представлениях. В этом подходе световая волна распространяется последовательно через цепочку экранов, в которых сосредоточены частицы. На экранах происходит рассеяние волны на частицах, между экранами – ее свободная дифракция в их отсутствии. Далее проводится сравнительный анализ двух упомянутых подходов метода Монте-Карло на примере линейной задачи о распространении светового пучка в монодисперсном водном аэрозоле и обосновываются преимущества используемого далее “корпускулярного” подхода для рассматриваемых в диссертационной работе задач. **Параграф 2.3** посвящен описанию алгоритмов численного моделирования сигналов пространственно разрешенной рефлектометрии и рефлектометрии с разрешением во времени. На

примере модельной задачи расчета диффузно отраженного от среды излучения путем сравнения расчетных данных, полученных методом Монте-Карло, с результатами расчетов других методов и результатов эксперимента, взятых из доступной литературы, подтверждается адекватность и достоверность предлагаемого алгоритма и его программной реализации. В **параграфе 2.4** описывается разработанный в работе алгоритм Монте-Карло моделирования сигнала оптического когерентного доплеровского томографа (ОКДТ). Предлагается рассчитывать данный сигнал на основе распределения фотонов, удовлетворяющих условиям детектирования, по оптическим длинам пробега в среде по формуле:

$$I(\Delta l) = \sum \sqrt{N_r \cdot N_s} \cdot \cos\left(\left(2 \cdot \frac{2\pi}{\lambda} + \frac{2\pi\Delta f}{V_m}\right)\Delta l\right) \exp\left(-\left(\frac{\Delta l}{l_{coh}}\right)^2\right),$$

где N_r и N_s – числа фотонов, поступивших на детектор из опорного и предметного плеч соответственно с разностью хода Δl , Δf – значение доплеровского сдвига фотонов, пришедших из предметного плеча, l_{coh} – длина когерентности излучения, V_m – скорость движения сканирующего зеркала, λ – центральная длина волны низкокогерентного источника излучения. Суммирование осуществляется по всем рассеивающим назад частицам среды. Форма функции когерентности выбрана гауссовой, что отражено в экспоненциальном множителе.

Третья глава является оригинальной, в ней на основании численного расчета рассматриваются возможности метода пространственно разрешенной рефлектометрии для визуализации цилиндрического кровеносного капилляра заглубленного в сильнорассеивающую среду, имитирующую кожу. В **параграфе 3.1** описывается постановка задачи, и приводятся результаты расчетов сигналов пространственно разрешенной рефлектометрии (ПРР). Метод ПРР заключается в измерении зависимости интенсивности излучения, рассеянного назад средой, от расстояния между источником и детектором. Такая зависимость называется сигналом ПРР. Схема моделируемого эксперимента представлена на рис. 1. Стрелкой показано направление тонкого лазерного пучка, входящего в среду в точке (0, 0) нормально к поверхности среды. Глубина залегания кровеносного сосуда Z_{cyl} варьировалась от 1 до 5 мм. Радиус сосуда был выбран равным $R = 0.5$ мм. Кровь в сосуде рассматривалась как суспензия неагрегирующих эритроцитов с гематокритом 35%. Данная концентрация является близкой к физиологическим значениям концентрации красных кровяных телец в крови человека в малых сосудах. В качестве окружающей среды использовался интралипид 2%, имеющий при данной концентрации рассеивающие свойства близкие к свойствам кожи и часто используемый в экспериментах для ее имитации [T.L. Troy, et al, *J.Biomed.Opt.*, **6**(2), 167–176 (2001)]. Интралипид представляет собой суспензию жировых частиц, среднее значение диаметра которых составляет 0.3 мкм. Оптические свойства крови и интралипида (коэффициенты рассеяния и поглощения, фактор анизотропии, показатель преломления) на длине волны 820 нм приведены в табл. 1. Данные взяты из доступных литературных источников: для крови – из работы [A. Roggan, et al, *J.*

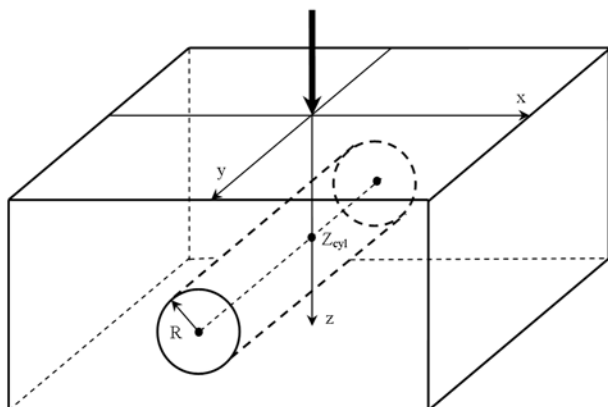


Рис. 1. Схема модели среды, используемой в Монте-Карло моделировании: цилиндрическая неоднородность имитирующая кровеносный сосуд погруженная в слой интралипида 2% на определенную глубину.

Biomed. Opt., **4**, 36-46 (1999)]; для интралипида – рассчитаны из известных данных для концентрации 10% на основе работы [S.T. Flock, et al, *Lasers in Surgery and Medicine*, **12**, 510-519 (1992)]. В таблице также приведены значения транспортной длины $l^* = 1/\mu_s'$, средней длины свободного пробега $l = 1/\mu_s$ и редуцированного коэффициента рассеяния $\mu_s' = \mu_s(1-g)$ для выбранных сред. Детекторы диффузно отраженного излучения расположены в ячейках двумерной сетки, находящейся на поверхности XY исследуемой среды, и обеспечивают пространственное разрешение $\Delta x = \Delta y = 200$ мкм.

Численная апертура каждого детектора составляет 0.33.

Таблица 1. Оптические свойства исследуемых сред.

Среда	λ , нм	μ_s , мм ⁻¹	μ_a , мм ⁻¹	g	n	l^* , мм	l , мм	μ_s' , мм ⁻¹
Кровь 35%	820	57.3	0.82	0.977	1.4	0.47	0.02	2.14
Интралипид 2%	820	5.4	0.002	0.7	1.36	0.62	0.19	1.62

Распределения интенсивности диффузно отраженного излучения (2D PPP сигнал) на поверхности среды были получены на основании расчета траекторий 10^9 фотонов, запущенных в среду. Результат расчета интенсивности диффузно отраженного излучения с разрешением по пространству от сильно рассеивающей среды, имитирующей кожу с кровеносным сосудом, находящимся на глубине 1 мм и без сосуда представлен на рис. 2.

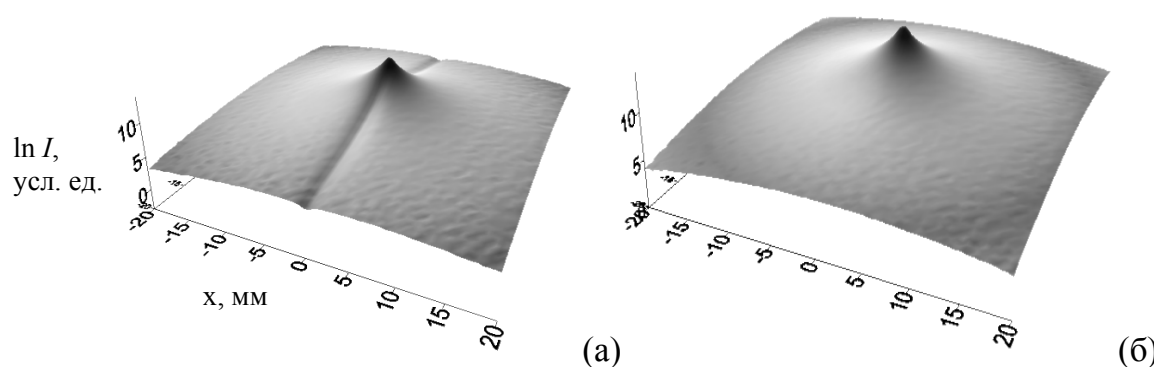


Рис. 2. Поверхностное распределение интенсивности I излучения, диффузно отраженного от сильно рассеивающей среды с кровеносным цилиндрическим сосудом (а) радиуса $R = 0.5$ мм находящегося на глубине $Z_{cyl} = 1$ мм и без сосуда (б).

Видно, что в области, находящейся непосредственно над сосудом, из-за высокого значения коэффициента рассеяния и поглощения среды, которая заполняет сосуд, спад интенсивности происходит наиболее существенно. Это позволяет

визуализировать сосуд и наблюдать его форму. Далее аналогичный расчет был произведен для других глубин залегания сосуда Z_{cyl} (от 1 до 5 мм). Для анализа влияния, оказываемого сосудом на сигнал, была построена разность между сигналом ПРР $I(x,y)$ от среды с сосудом, находящимся на варьируемой глубине, и сигналом ПРР $I_0(x,y)$ от однородной среды, не содержащей кровеносного сосуда. Результаты представлены на рис. 3.

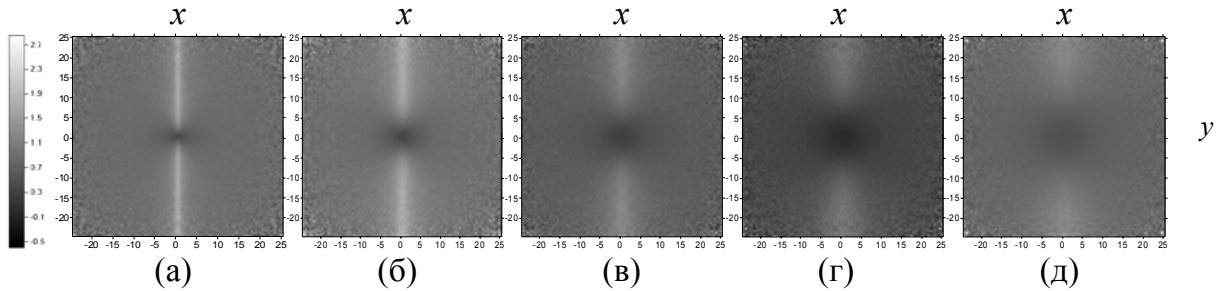


Рис. 3. Карты разности сигнала ПРР $I(x,y)$ и $I_0(x,y)$. Радиус кровеносного сосуда $R = 0.5$ мм. (а) $Z_{\text{cyl}} = 1$ мм, (б) – 2 мм, (в) – 3 мм, (г) – 4 мм, (д) – 5 мм.

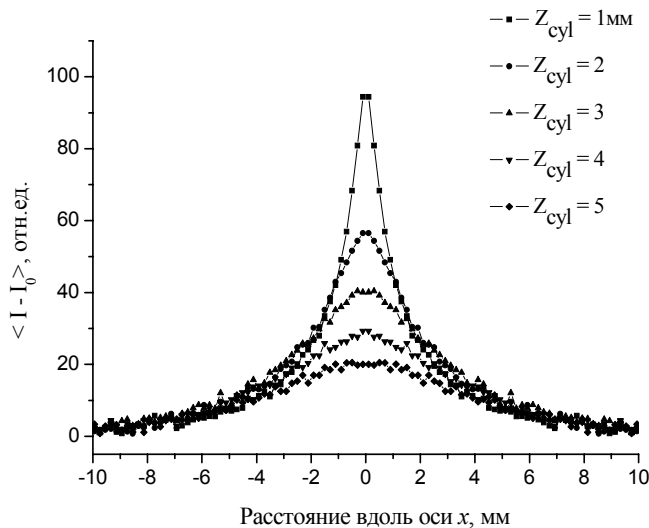


Рис. 4. Усредненные значения распределений разности $I - I_0$ для различных значений глубины залегания кровеносного сосуда Z_{cyl} .

Далее проводилось усреднение по оси y (вдоль сосуда) величины разности $I - I_0$. Результаты представлены на рис. 4. Видно, что с увеличением глубины залегания кровеносного сосуда из-за многократного рассеяния его изображение “расплывается”. Для характеристики этого “расплывания” было выбрано значение полуширины по уровню полувысоты (HWHM) величины $\langle I - I_0 \rangle$. Показано, что с увеличением глубины залегания сосуда “расплывание” происходит по закону, близкому к линейному. Этот факт позволяет однозначно определить глубину залегания

кровеносного сосуда известного диаметра в среде с известными оптическими свойствами. Далее в параграфе изучается влияние положения источника относительно сосуда на диффузно отраженное средой излучение для определения оптимальной точки ввода излучения, и анализируется возможность использования для зондирования среды нескольких источников. В параграфе 3.2 излагается предлагаемый алгоритм определения радиуса и глубины залегания цилиндрического включения по полученным вышеописанным способом его изображения. Показано, что с увеличением радиуса сосуда пиковое значение величины $\langle I - I_0 \rangle$ увеличивается при неизменном значении глубины залегания. Это приводит к увеличению контраста изображения сосуда. Однако увеличение радиуса сосуда не приводит к

существенным изменениям величины HWHM разности $\langle I-I_0 \rangle$ на любой из рассмотренных глубин. Таким образом, при известных оптических свойствах вещества цилиндрического сосуда и окружающей его среды, для определения радиуса цилиндра и глубины его залегания мы имеем два параметра, доступные из эксперимента. Это пиковое значение усредненной разности $(I-I_0)$ и значение полуширины по уровню полувысоты (HWHM). Численный расчет показал, что величина HWHM практически не зависит от радиуса цилиндра, а является функцией глубины залегания. Следовательно, используя данную зависимость, можно определить эту глубину Z_{cyl} . Второй параметр (пиковое значение усредненной разности $(I-I_0)$) оказывается зависимым от обоих искомым параметров, однако один из них (Z_{cyl}) уже известен. Определение радиуса сосуда при известном значении Z_{cyl} возможно на основе рассчитанных зависимостей пикового значения усредненной разности $(I-I_0)$ от глубины залегания Z_{cyl} для различных значений радиуса цилиндрического включения.

В четвертой главе рассматривается оптическая когерентная доплеровская томография как метод визуализации динамических неоднородностей и измерения скоростей потоков рассеивающей жидкости. В **параграфе 4.1** проводится анализ влияния концентрации рассеивающих центров в текущей жидкости на восстановленный из ОКДТ-сигнала профиль скорости ее течения. Проводится анализ кратности рассеяния фотонов, дающих вклад в сигнал, и рассматриваются особенности визуализации профиля скоростей оптически сильно анизотропной рассеивающей жидкости, такой как кровь. Длина когерентности зондирующего излучения ($\lambda = 820$ нм), характеризующая разрешение системы по глубине, выбрана равной 15 мкм. В качестве исследуемого объекта рассматривался плоский стеклянный капилляр, заполненный интралипидом различной концентрации. Внутренний диаметр капилляра равен 1 мм. Считалось, что истинный профиль скорости потока является пуазейлевским и имеет параболическую форму. Показано, что с увеличением концентрации текущей жидкости (интралипида) увеличиваются отклонения восстановленного профиля от истинного. Это происходит потому, что при повышении концентрации число двух- и многократно рассеянных фотонов, достигающих детектора, увеличивается, а дополнительные акты рассеяния вызывают значительные изменения в доплеровских сдвигах частот этих фотонов за счет изменения направления их распространения относительно направления вектора скорости потока, что искажает восстановленный профиль скоростей. Восстановление же профиля потока жидкости с высоким коэффициентом рассеяния, такой как кровь, возможна благодаря высокому фактору анизотропии. В данной ситуации разность волновых векторов до и после акта упругого рассеяния близка к нулю и доплеровский сдвиг частоты, пропорциональный этой разности, также близок к нулю. Это означает, что дополнительные акты рассеяния на малые углы, вызванные высоким значением коэффициента рассеяния, не вносят существенных искажений в доплеровскую частоту. **Параграф 4.2** посвящен исследованию искажений восстанавливаемого профиля скорости потока крови, заглубленного в рассеивающую среду, имитирующую кожу, вызванных многократным рассеянием при увеличении

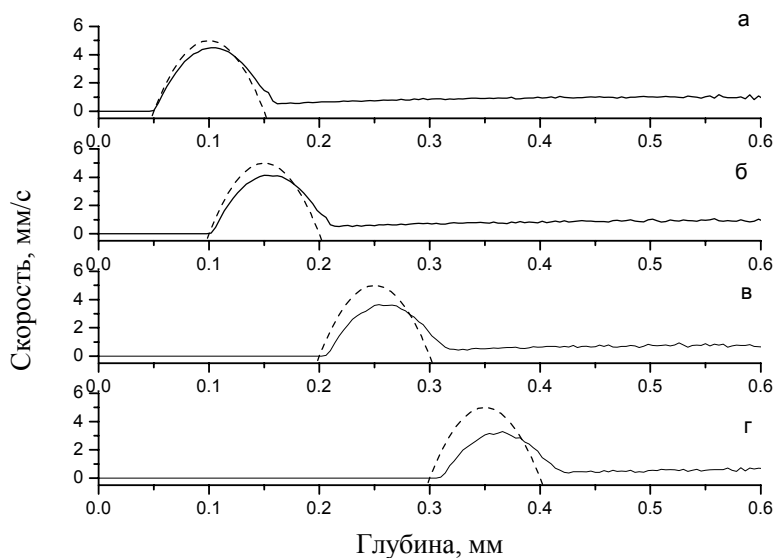


Рис. 5. Профили скорости течения в слое крови в рассеивающей среде на глубине а) 50, б) 100, в) 200, г) 300 мкм: Пуазейлевский (истинный) профиль (- - -); профиль, восстановленный из модельного ОКДТ-сигнала.

глубин и его величина уменьшается. Причиной этих искажений является то, что с увеличением глубины залегания капилляра уменьшается число фотонов, несущих информацию о потоке. Фотоны, пришедшие с большей глубины, имеют большее отклонение от прямолинейного распространения в сторону увеличения пройденного пути и тем самым оказывают влияние на пространственное положение восстановленного профиля. На рис. 5 видно, что в области за потоком наблюдаются стохастические отклонения доплеровской частоты (так называемый доплеровский шум), возникающие из-за того, что фотоны, приходящие из этой области, как минимум два раза пересекли область потока и приобрели доплеровские сдвиги. Этот шум повлиял бы на детектирование более глубоко залегающих потоков. Далее в этом параграфе проводится исследование оптимального угла зондирования с точки зрения минимизации возникающих искажений восстановленного профиля. В **параграфе 4.3** исследуется влияние, оказываемое приповерхностным потоком на восстанавливаемый профиль скорости более заглубленного потока. Показано, что с увеличением максимальной скорости первого потока увеличиваются скорости восстановленного профиля второго потока, в то время как истинное значение скорости этого потока остается неизменным. Рост восстановленной скорости второго потока происходит благодаря тому, что на реальное значение скорости этого потока накладывается значение доплеровского шума от первого потока, величина которого напрямую зависит от скорости первого потока.

В **пятой главе** исследуются возможности методов пространственно разрешенной рефлектометрии и рефлектометрии с разрешением во времени для определения изменений оптических свойств среды, вызванных добавлением глюкозы. Также исследуется применимость этих методов для неинвазивного определения концентрации глюкозы в биотканях. В **параграфе 5.1** производится оценка

глубины его залегания. В качестве исследуемого объекта рассматривался поток крови с параболическим распределением скоростей толщиной 100 мкм, заглубленный в слой интралипида 2% на глубину от 50 до 300 мкм. На рис. 5. можно видеть, что при увеличении глубины залегания исследуемого слоя восстановленный профиль скоростей претерпевает следующие изменения: наблюдается смещение положения максимума профиля скоростей в область больших

относительной чувствительности к глюкозе метода пространственно разрешенной рефлектометрии при различных расстояниях между источником зондирующего излучения и детектором r (см. рис.6). Длина волны зондирующего излучения считалась равной $\lambda = 820$ нм. Рассматриваемая среда представляет собой трехслойную модель кожи, в которой средний слой толщиной $L_2 = 200$ мкм моделирует верхнее капиллярное сплетение. Глубина залегания этого слоя L_1 варьировалась от 100 до 300 мкм. Толщина нижнего слоя выбиралась таким образом, чтобы общая толщина образца составляла 10 мм. Это является достаточно большой

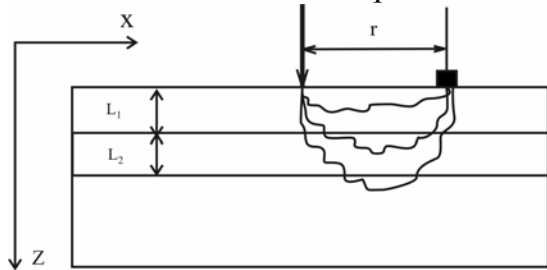


Рис. 6.Схема моделируемого эксперимента.

величиной, чтобы в рамках данной задачи рассматривать нижний слой как полубесконечный. Вариация уровня глюкозы была рассмотрена в пределах от 0 до 500 мг/дл. Относительная чувствительность S сигнала ПРР к концентрации глюкозы в зависимости от расстояния r между источником и детектором определена по формуле $S(r)$

$= |I_0(r) - I_{500}(r)| / I_0(r)$, где I_0 и I_{500} – сигналы ПРР при концентрациях глюкозы 0 и 500 мг/дл. Результаты расчета относительной чувствительности представлены на рис. 7.

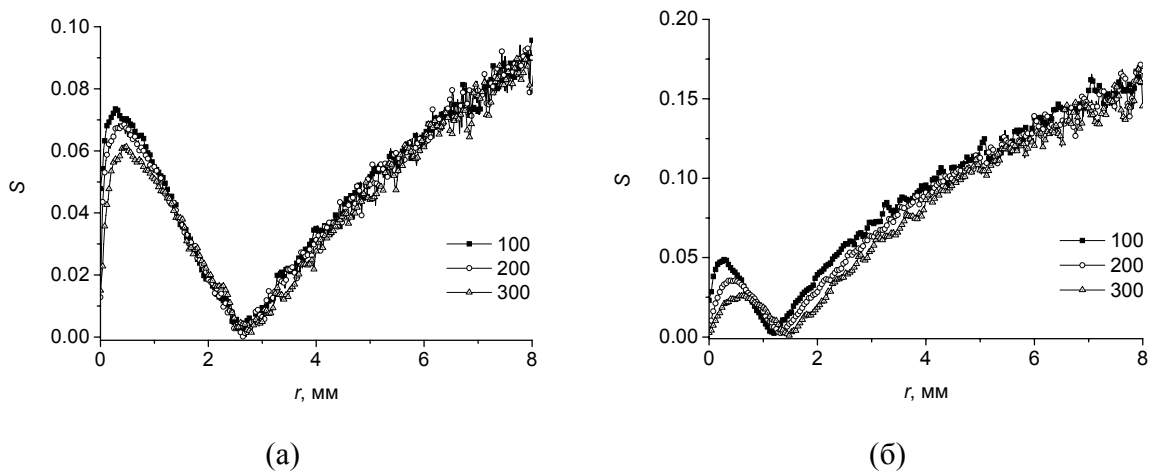


Рис. 7. Относительная чувствительность сигнала ПРР (S) к изменению уровня глюкозы от 0 до 500 мг/дл для глубин залегания слоя крови 100, 200 и 300 мкм при значениях фактора анизотропии кожи $g = 0.9$ (а) и 0.7 (б).

Видно, что для случая $g = 0.9$ относительная чувствительность S имеет локальный максимум на расстоянии порядка 0.5 мм от источника. Минимум на расстоянии около 2 мм обусловлен тем, что разность $I_0(r) - I_{500}(r)$ меняет знак, а так как величина S введена как неотрицательная, то при $I_0(r) - I_{500}(r) = 0$ она имеет минимум. В данном случае максимальная относительная чувствительность достигает 7% или в пересчете на единицу концентрации глюкозы – 0.014 %/(мг/дл). В параграфе 5.2 рассматривается возможность применения метода рефлектометрии с разрешением во времени для задачи неинвазивного определения концентрации глюкозы.

Используемая в данном разделе модель среды аналогична рассмотренной в предыдущем параграфе. Рассчитанные методом Монте-Карло рассеянные назад импульсы для пяти смежных волоконно-оптических детекторов диаметром 200 мкм для двух значений концентрации глюкозы (0 и 500 мг/дл) представлены на рис. 8.

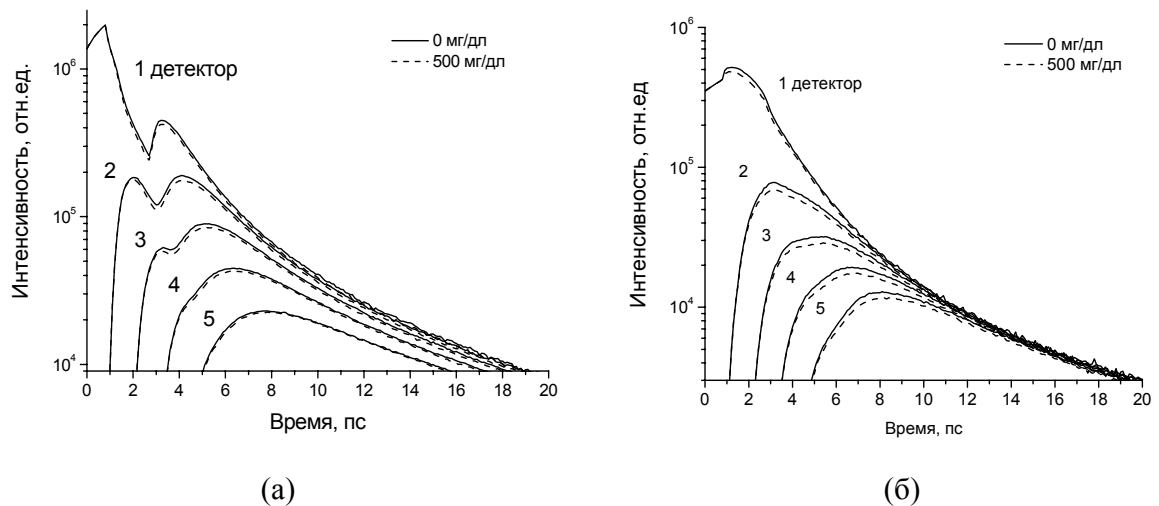


Рис. 8. Рассеянные назад импульсы для двух значений концентрации глюкозы: 0 (сплошная линия) и 500 (пунктирная линия) мг/дл для двух значений фактора анизотропии $g = 0.7$ (а) и 0.9 (б).

Из этого рисунка можно видеть, что для всех рассматриваемых детекторов формы импульса, соответствующие различным концентрациям глюкозы, различаются для обоих значений фактора анизотропии g , что позволяет рассматривать ВПС как потенциальный метод для определения уровня глюкозы в биотканях. В настоящей работе в качестве величин, потенциально чувствительных к уровню глюкозы, были выбраны такие характеристики как пиковое значение интенсивности импульса I , полная энергия W импульса (интегральное значение площади под временным профилем) и энергия во временном интервале $\Delta\tau$ $E = \int_{\tau}^{\tau+\Delta\tau} I(t)dt$, где величины τ и $\Delta\tau$

определяют соответственно задержку и длительность временного строба. Следует отметить, что выбор пикового значения интенсивности в качестве параметра не всегда удобен, поскольку в детектируемом импульсе могут присутствовать два примерно одинаковых максимума. Далее для выбранных величин была рассчитана относительная чувствительность к изменению концентрации глюкозы по формуле, аналогичной формуле для относительной чувствительности метода пространственно разрешенной рефлектометрии. Проведенные расчеты показали, что пиковая интенсивность более чувствительна к изменению уровня глюкозы. Относительная чувствительность этого параметра достигает 10% или 0.020 %/(мг/дл). Однако данный параметр может быть использован только для случая $g = 0.9$. В случае $g = 0.7$ этот параметр не может быть однозначно определен из-за наличия нескольких пиков в рассеянном импульсе. Более универсальным параметром, обладающим максимальной чувствительностью к глюкозе, оказалась энергия во временном интервале $\Delta\tau$. Для нее относительная чувствительность достигает 12%

(0.024%/ (мг/дл)). Для нахождения параметров временного строба (τ , $\Delta\tau$), при которых достигается эта максимальная чувствительность, были рассчитаны карты чувствительности. В параграфе 5.3 экспериментально подтверждена чувствительность метода рефлектометрии с разрешением во времени к изменению уровня глюкозы в среде, моделирующей биоткань, а также проведена экспериментальная оценка относительной чувствительности рассматриваемого метода. Для этого была разработана установка на основе титан-сапфирового фемтосекундного лазера и стрик-камеры «АГАТ-ВУФ», имеющих в центре коллективного пользования Международного лазерного центра МГУ. Фемтосекундный лазер обеспечивает генерацию излучения с центральной длиной волны 800 нм, длительностью импульса 40 фс, частотой следования 10 Гц. Излучение лазера попадает на стеклянную делительную пластинку, где разделяется на две части. Одна часть по оптоволокну поступает на исследуемую физическую модель (фантом) биоткани, другая часть также по оптоволокну подается непосредственно на стрик камеру и используется как опорный сигнал. Далее, диффузно отраженное от фантома излучение собирается десятью световодами измерительной головки, торцы которых расположены на различных расстояниях от точки ввода зондирующего излучения в среду (от 530 мкм до 5.3 мм), и подается на стрик-камеру. Максимальное временное разрешение используемой стрик-камеры составляет порядка десятка пикосекунд. Использовались два варианта фантома: однослойный (толщиной 5 мм, заполненный водным раствором липофундина 2%) и трехслойный (1-ый и 3-ой слои имеют толщину 1 мм и 5 мм соответственно и заполнены липофундином 2%, 2-ой слой – 1 мм и заполнен суспензией отмытых эритроцитов из крови здорового добровольца с гематокритом 40%). Зарегистрированные на первых трех волокнах измерительной головки импульсы при различных значениях концентрации глюкозы в исследуемой однослойной среде представлены на рис.9.

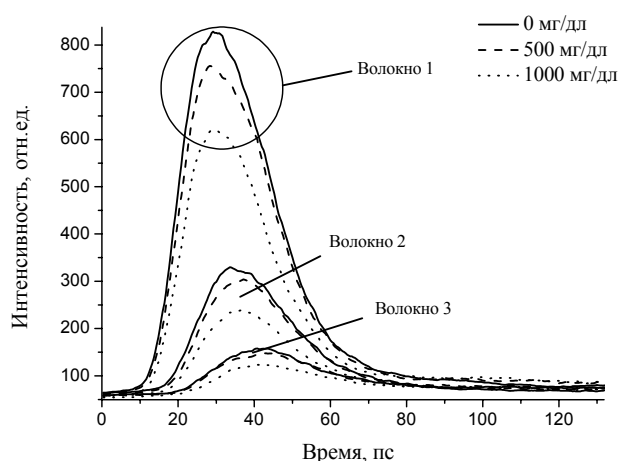


Рис. 9. Рассеянные назад импульсы для трех значений концентрации глюкозы: 0 мг/дл (сплошная линия), 500 мг/дл (прерывистая линия), 1000 мг/дл (пунктирная линия), детектированные на первых трех приемных волокнах измерительной головки.

Величины относительной чувствительности по максимальному значению импульса и по его полной энергии, рассчитанные на основе экспериментальных данных, достигают 0.025 ± 0.005 и 0.019 ± 0.005 %/(мг/дл) соответственно.

В заключении приводится перечень основных выводов, полученных в результате проведенных исследований, и кратко суммируются основные результаты при выполнении данной работы.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

В диссертационной работе получены следующие основные результаты:

1. Разработан и программно реализован на суперкомпьютере с параллельной архитектурой метод расчета распространения лазерного излучения (непрерывного и импульсного) в сильнорассеивающих слоистых средах на основе алгоритма Монте-Карло для моделирования сигналов, получаемых при реализации методов лазерной диагностики рассеивающих сред. Полученные с помощью разработанного метода модельные сигналы хорошо согласуются с известными экспериментальными данными.
2. На основании разработанной методики исследована возможность визуализации цилиндрического сосуда с суспензией неагрегирующих эритроцитов, помещенного в рассеивающую среду, моделирующую кожу человека. Разработан алгоритм определения глубины залегания и радиуса этого сосуда в приближении заданных оптических свойств и показано, что при увеличении глубины залегания кровеносного сосуда “размытие” его изображения, происходит почти по линейному закону и слабо зависит от радиуса сосуда в рассматриваемом диапазоне, что позволяет определить глубину залегания сосуда. Значение же радиуса этого сосуда можно определить по пиковому значению зависимости диффузно отраженного оптического сигнала от пространственных координат, получаемой в результате усреднения изображения сосуда.
3. Разработан алгоритм моделирования сигнала оптического когерентного доплеровского томографа (ОКДТ), который позволяет исследовать влияние многократного рассеяния на восстанавливаемый из ОКДТ-сигнала профиль скоростей. Показано, что с увеличением глубины залегания потока в рассеивающей среде профиль искажается, и на глубине порядка половины транспортной длины максимальное значение скорости в полтора раза меньше, чем исходное значение, заданное при моделировании. Наряду с уменьшением значения скорости происходит сдвиг положения максимума и растяжение профиля в область больших глубин, обусловленное многократным рассеянием в неподвижной среде, моделирующей кожу.
4. Численными методами исследована потенциальная возможность применения метода рефлектометрии с разрешением во времени для неинвазивного определения концентрации глюкозы в трехслойной модели кожи человека. Показано, что пиковое значение и полная энергия импульса являются параметрами, чувствительными к концентрации глюкозы. Также установлено, что максимальная относительная чувствительность полной энергии импульса к изменениям концентрации глюкозы составляет 0.014 %/(мг/дл) и достигается на детекторе, расположенном на расстоянии 0.2-0.4 мм от точки ввода

зондирующего излучения. Показано, что использование в качестве параметра энергии во временном интервале позволяет увеличить при тех же условиях относительную чувствительность с 0.014 %/(мг/дл) до 0.024 %/(мг/дл).

5. Создана экспериментальная установка на основе титан-сапфирового фемтосекундного лазера (длина волны 800 нм, длительностью импульса 40 фс) и стрик-камеры «АГАТ-ВУФ» для исследования слоистых сред с помощью импульсов ультракороткой длительности. Подтвержден факт, полученный ранее в результате численного расчета, о том, что пиковое значение импульса и полная его энергия чувствительны к изменениям концентрации глюкозы и могут быть использованы для ее детектирования. Экспериментально определенная относительная чувствительность исследуемых параметров в целом соответствует значениям, предсказанным с помощью численного моделирования.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

1. А.В. Быков, М.Ю. Кириллин, А.В. Приезжев, "Моделирование методом Монте-Карло сигнала оптического когерентного доплеровского томографа: влияние концентрации частиц в потоке на восстановленный профиль скоростей", *Квантовая электроника*, **35** (2), 135-139, (2005).
2. А.В. Быков, М.Ю. Кириллин, А.В. Приезжев, "Анализ искажений профилей скоростей потоков суспензии в светорассеивающей среде при их реконструкции по сигналу оптического когерентного доплеровского томографа", *Квантовая электроника*, **35** (11), 1079-1082, (2005).
3. Л.П. Басс, О.В. Николаева, В.С. Кузнецов, А.В. Быков, А.В. Приезжев, А.А. Дергачев. "Моделирование распространения оптического излучения в фантоме биологической ткани на суперЭВМ МВС1000/М", *Математическое моделирование*, **18** (1), 29-42, (2006).
4. А.В. Быков, М.Ю. Кириллин, А.В. Приезжев. "Моделирование с использованием метода Монте-Карло сигналов оптического когерентного томографа и его доплеровского варианта от модельных биологических тканей", *Оптика и спектроскопия*, **101** (1), 37-43, (2006).
5. В.П. Кандидов, В.О. Милицин, А.В. Быков, А.В. Приезжев, "Использование корпускулярного и волнового методов Монте-Карло в оптике дисперсных сред", *Квантовая электроника*, **36** (11), 1003-1008, (2006).
6. А.В. Быков, М.Ю. Кириллин, А.В. Приезжев, Р. Мюллюля, "Моделирование сигнала пространственно-разрешенной рефлектометрии от трехслойной среды с сильным рассеянием применительно к проблеме определения содержания глюкозы в коже человека", *Квантовая электроника*, **36** (12), 1125-1130, (2006).
7. A.V. Bykov, A.V. Priezzhev, R. Myllyla. "Spatial resolved diffuse reflection as a tool for determination of size and embedding depth of blood vessels", *Proc. SPIE*, **6629**, 66291P, (2007).

8. M.Yu. Kirillin, A.V. Bykov, A.V. Priezzhev, R. Myllylä. “Glucose sensing in biotissue phantom by spatial resolved reflectometry: Monte Carlo simulations”, *Proc. SPIE*, 6534, 65343A, (2007).
9. M.Yu. Kirillin, A.V. Bykov, A.V. Priezzhev, R.Myllylä. “Optical glucose sensing in biotissue phantom by diffuse reflectance technique”, *Proc. SPIE*, 6445, 64450U, (2007).
10. A.V. Bykov, A.P. Popov, A.V. Priezzhev, J. Hast, R.A. Myllylä. “Feasibility of glucose sensing by time- and spatial-resolved detection: Monte Carlo simulations of diffuse reflection in a three-layer skin model”, *Proc. SPIE*, **6094**, 26-32, (2006).
11. A. V. Bykov, M. Yu. Kirillin, A. V. Priezzhev, R. A. Myllylä. “Effect of multiple scattering on the accuracy of velocity profile reconstruction from the Monte-Carlo simulated OCDT signal in a model of biological tissues”, *Proc. SPIE*, **6094**, 41-47, (2006).
12. A.V. Bykov, A.V. Priezzhev, L.P. Bass, O.V. Nikolaeva, V.S. Kuznetsov, R.A. Myllylä. “Simulation of light propagation in highly scattering media mimicking biotissues: comparison of different algorithms”, *Proc. SPIE*, **6047**, 604719-1 - 604719-8, (2006).
13. A.V. Bykov, M.Yu. Kirillin, A.V. Priezzhev, R.A. Myllylä. “Monte Carlo simulation of the optical coherence Doppler tomography signals from blood flows in light scattering media: problem of flow velocity profile reconstruction”, *Proc. SPIE*, **6262**, 29-36, (2006).
14. A.V. Bykov, M.Yu. Kirillin, A.V. Priezzhev, “Effect of concentration of scattering particles on the velocity profiles reconstructed from OCDT signals: Monte-Carlo simulation”, *Proc. SPIE*, **5771**, 237-243, (2004).