

Хохлова Татьяна Дмитриевна

ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКАЯ ТОМОГРАФИЯ
ПОГЛОЩАЮЩИХ ОБЪЕКТОВ В РАССЕИВАЮЩЕЙ СРЕДЕ
МНОГОЭЛЕМЕНТНОЙ ФОКУСИРОВАННОЙ АНТЕННОЙ

Специальность: 01.04.21 - лазерная физика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва - 2008

Работа выполнена на кафедре общей физики и волновых процессов физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель: доктор физико-математических наук,
профессор Карабутов Александр Алексеевич

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук,
профессор Коробов Александр Иванович

кандидат физико-математических наук,
Омельченко Александр Иванович

Ведущая организация: Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН

Защита состоится “14” мая 2008 года в “16.30” часов на заседании диссертационного совета Д.501.001.31 при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991 ГСП-1 Москва, Ленинские горы, МГУ, физический факультет, корпус нелинейной оптики, аудитория им. С.А. Ахманова.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Автореферат разослан “31” марта 2008 года.

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

Т.М. Ильинова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Лазерная оптико-акустическая томография является гибридным, лазерно-ультразвуковым методом диагностики объектов, поглощающих оптическое излучение, в том числе, биотканей. Данный метод основан на термоупругом эффекте: при поглощении импульсного лазерного излучения в среде происходит ее нестационарный нагрев, что приводит, вследствие теплового расширения среды, к генерации ультразвуковых импульсов. Будем называть такие ультразвуковые сигналы оптико-акустическими (ОА). При определенных условиях временной профиль ОА сигнала соответствует пространственному распределению тепловых источников в среде, поэтому восстановление этого распределения возможно провести по зарегистрированным ОА сигналам.

Так же как и другие лазерные методы диагностики биотканей, оптическая диффузионная и когерентная томография, ОА томография применима к любой задаче, в которой требуется визуализация объекта, обладающего повышенным коэффициентом поглощения света по отношению к окружающей среде. К таким задачам относится, например, визуализация кровеносных сосудов, так как кровь является основным хромофором в ближнем ИК диапазоне. Повышенное содержание кровеносных сосудов характерно для злокачественных новообразований, поэтому лазерные методы позволяют проводить их обнаружение и диагностику. Эта задача особенно актуальна ввиду прогрессирующего роста числа раковых заболеваний в последние годы. Основным преимуществом лазерных диагностических методов перед рентгеновскими, ультразвуковыми и магнитно-резонансными является высокая контрастность получаемых изображений, соответствующая отношению коэффициентов поглощения света в здоровой и опухолевой тканях. Кроме того, оптические методы неинвазивны и не оказывают ионизирующего воздействия на организм человека.

ОА томография сочетает в себе преимущества оптической диффузионной томографии и ультразвуковых диагностических методов, то есть, высокую контрастность получаемых изображений и высокое пространственное разрешение. Чрезвычайно важной областью применения ОА томографии является диагностика новообразований молочной железы человека на ранней стадии развития заболевания. В данной задаче необходимо визуализировать объект размером ~1-10 мм, находящийся на глубине в несколько сантиметров. ОА метод уже применялся *in vivo* для визуализации новообразований размером 1-2 см, была показана перспективность метода, однако изображений опухолей меньшего размера получено не было вследствие недостаточного развития систем регистрации ОА

сигналов. Разработка таких систем, а также алгоритмов построения изображения являются на сегодняшний день наиболее актуальными проблемами в ОА томографии.

Регистрация ОА сигналов обычно осуществляется антенными решетками приемников, конструкция которых обуславливается особенностями конкретной диагностической задачи. Изготовление антенных решеток является длительным и дорогостоящим процессом, поэтому необходимо иметь возможность заранее рассчитывать характеристики, которые может обеспечить данная конструкция, например, пространственное разрешение, глубина зондирования. Кроме того, для оптимизации геометрии облучения среды и расположения системы регистрации необходимо представлять, какой будет форма регистрируемого ОА сигнала, возбуждаемого в реальном объекте. Таким образом, разработка численной модели для расчета ОА сигналов от распределения тепловых источников произвольной формы, регистрируемых элементами приемной системы, является важной и актуальной задачей.

В ОА томографии возможно построение как двумерных, так и трехмерных изображений, при использовании соответствующих антенных решеток. При диагностике *in vivo* часто более предпочтительным оказывается получение двумерных изображений, так как при этом сбор данных и их обработка может осуществляться в режиме реального времени. Двумерное изображение представляет собой сечение распределения тепловых источников плоскостью изображения. Толщина этого двумерного среза соответствует разрешению в направлении, перпендикулярном плоскости изображения и определяется конструкцией антенной решетки. Во всех предложенных до последнего времени конструкциях разрешение в этом направлении было основным фактором, снижающим качество получаемого изображения. В настоящей работе для решения этой проблемы рассматривается решетка из фокусированных пьезоприемников. Чувствительность фокусированного пьезоприемника локализована в узкой фокальной области, соответственно, чувствительность антенны в целом - в плоскости изображения.

Обратная задача ОА томографии заключается в вычислении распределения тепловых источников по зарегистрированным сигналам давления. Измерения должны быть проведены, в идеальном случае, в каждой точке некоторой поверхности. Для трех наиболее распространенных геометрий поверхности регистрации – сферической, цилиндрической и плоской – существуют точные решения обратной задачи. В реальной же экспериментальной ситуации поверхность регистрации обычно не является замкнутой, а приемники имеют конечные размеры, поэтому для получения изображения используют различные приближенные алгоритмы. Вопрос о корректности использовании этих алгоритмов для построения двумерного изображения нетривиален, так как прямая задача ОА томографии является, вообще говоря, трехмерной. Кроме того, во всех работах по ОА томографии до

настоящего времени яркость получаемых изображений измерялась в относительных единицах. Разработка алгоритма построения двумерных ОА изображений в абсолютных величинах позволила бы получать количественную информацию о распределении тепловых источников, что необходимо во многих диагностических и терапевтических задачах.

Одним из возможных областей применений ОА томографии является мониторинг высокоинтенсивной ультразвуковой терапии (в англоязычной литературе – high intensity focused ultrasound, HIFU) новообразований. В HIFU терапии мощные ультразвуковые волны фокусируются внутрь человеческого тела, что приводит к нагреву и последующему разрушению тканей в фокальной области излучателя вследствие поглощения ультразвука. Этот эффект используется для терапии опухолевых тканей: воздействие HIFU вызывает коагуляционный некроз опухоли, а разрушенная область затем “рассасывается” организмом. Как правило, единичное разрушение, вызванное воздействием HIFU, по размеру составляет около 0.5-1 см в длину и 2-3 мм в поперечном сечении. Для разрушения большой массы ткани фокус излучателя сканируется по необходимой области. HIFU-терапия уже применялась *in vivo* для неинвазивного удаления новообразований в молочной железе, предстательной железе, печени, почке и поджелудочной железе, однако основным фактором, препятствующим массовому применению этой технологии в клинике является недостаточное развитие методов контроля процедуры воздействия – визуализации разрушенной области, прицеливания. Наиболее успешным в этой области на сегодняшний день является метод магнитно-резонансной термометрии, который позволяет измерять распределение температуры в ткани во время ультразвукового воздействия, однако непосредственно визуализировать разрушенную область данный метод не позволяет. Таким образом, разработка новых методов визуализации области термического разрушения, вызванного воздействием HIFU, является актуальной задачей. Возможность применения ОА томографии для ее решения зависит, в первую очередь, от соотношения коэффициентов поглощения лазерного излучения в исходной и коагулировавшей биотканях. Кроме того, амплитуда возбуждаемого ОА сигнала зависит от эффективности оптико-акустического преобразования, которая, в свою очередь, может зависеть от температуры среды. Измерение этой зависимости помогло бы ответить на вопрос о потенциальной возможности применения ОА томографии для контроля температуры при воздействии HIFU.

Итак, **целью настоящей работы** является:

Численное и экспериментальное исследование различных аспектов двумерной оптико-акустической томографии поглощающих объектов в рассеивающей среде многоэлементной фокусированной антенной, а также разработка метода количественного решения обратной задачи двумерной оптико-акустической томографии в этом случае.

Задачи, решаемые в данной работе, можно сформулировать следующим образом:

1. Разработка и экспериментальная проверка метода численного расчета оптико-акустических сигналов, возбуждаемых импульсным лазерным излучением в рассеивающей среде, содержащей поглощающие неоднородности, и регистрируемых широкополосным фокусированным гидрофоном. Применение данного метода к оптимизации контрастности оптико-акустических изображений, получаемых при использовании многоэлементной фокусированной антенной в задаче диагностики новообразований молочной железы человека.
2. Получение аналитической зависимости пространственного разрешения, обеспечиваемого фокусированным пьезоприемником при регистрации широкополосных оптико-акустических импульсов, от геометрических параметров приемника и ширины его частотной полосы.
3. Исследование возможности количественного восстановления распределения тепловых источников в двумерной оптико-акустической томографии при использовании многоэлементной фокусированной антенны.
4. Экспериментальное исследование возможности применения лазерной оптико-акустической томографии в задачах обнаружения термических разрушений биоткани, вызванных воздействием высокоинтенсивного фокусированного ультразвука, и измерения температуры в процессе ультразвуковой терапии.

Научная новизна

1. Построена новая численная модель расчета оптико-акустического сигнала от произвольного распределения тепловых источников, индуцированных импульсным лазерным излучением, регистрируемого демпфированным пьезоприемником криволинейной формы. Данная модель позволяет разделить влияние частотной переходной характеристики приемника и геометрических факторов - конечности размеров, кривизны поверхности.
2. Предложен и реализован алгоритм, позволяющий восстанавливать распределение тепловых источников в плоскости изображения в абсолютных величинах, в случае если форма поглощающих лазерное излучение неоднородностей, находящихся в рассеивающей среде, близка к сферической.
3. Впервые продемонстрирована возможность обнаружения лазерным оптико-акустическим методом термического разрушения в биоткани, вызванного воздействием высокоинтенсивного фокусированного ультразвука.

Практическая ценность

1. Показано, что использование приемных антенн, состоящих из фокусированных пьезоэлементов, в двумерной лазерной оптико-акустической томографии позволяет значительно улучшить пространственное разрешение в направлении, перпендикулярном плоскости изображения. Установлены простые аналитические зависимости, связывающие пространственное разрешение, обеспечиваемое отдельным элементом антенны, с его геометрическими параметрами и частотной полосой приема. Использование данных зависимостей значительно облегчает проектирование систем регистрации сигналов в лазерной оптико-акустической томографии.
2. Предложенная в работе численная модель, позволяющая учесть конструкционные особенности пьезоприемника при расчете зарегистрированного им оптико-акустического сигнала от произвольного распределения тепловых источников, может применяться для оценки и оптимизации возможностей лазерной оптико-акустической томографии в различных биомедицинских приложениях.
3. Алгоритм построения двумерного оптико-акустического изображения, предложенный в работе, дает возможность получать количественную информацию о распределении поглощенной в среде лазерной энергии, что является важным в задачах лазерной диагностики и терапии биотканей.
4. Экспериментально подтверждена применимость и перспективность использования оптико-акустической томографии в задаче контроля высокоинтенсивной ультразвуковой терапии опухолей в организме человека.

Защищаемые положения:

1. Использование упрощенной методики расчета выходного сигнала демпфированного пьезоприемника, основанной на представлении сигнала в виде свертки вкладов, связанных с формой поверхности приемника и конечностью частотной полосы приема, позволяет вычислить этот сигнал для случая регистрации оптико-акустического импульса, возбуждаемого произвольным распределением тепловых источников, индуцированных лазерным излучением.
2. Поглощающий объект размером в несколько миллиметров, с оптическими коэффициентами, характерными для опухолевой ткани молочной железы человека, находящийся в здоровой биоткани на глубине около 2-4 см, может быть визуализирован посредством двумерной оптико-акустической томографии с пространственным разрешением около 1-2 мм при использовании антенны из пленочных демпфированных пьезоприемников и выполнении медицинских ограничений на плотность мощности лазерного излучения. Видность оптико-акустических изображений поглощающих

неоднородностей на фоне изображения рассеивающей среды может быть увеличена до 100% посредством низкочастотной фильтрации зарегистрированных сигналов.

3. В двумерной оптико-акустической томографии, при использовании фокусированной антенны, возможно в абсолютных величинах восстановить в плоскости изображения распределение тепловых источников, соответствующих поглощающим неоднородностям в рассеивающей среде, если эти неоднородности имеют сферическую форму.

Апробация работы и публикации

Результаты диссертационной работы обсуждались и докладывались на следующих 14^{ти} конференциях: Biomedical Optics 2003 (San Jose, USA, 2003), студенческой школе “Волны-2004” (Звенигород, 2004), международной конференции Общества Электронной Инженерии IEEE International Symposium on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control 2004 (Монреаль, Канада, 2004), международных конференциях по когерентной и нелинейной оптике ICONO (Санкт-Петербург, 2005, Минск, Белоруссия, 2007), международной конференции Forum Acusticum 2005 (Будапешт, Венгрия, 2005), международном симпозиуме по терапевтическому ультразвуку 5th ISTU (Бостон, США, 2005), международной летней школе “Imaging, Communications and Disorder” (Каржез, Франция, 2006), 4й объединенной конференции американского и японского акустического общества (Гонолулу, США, 2006), международной конференции по лазерно-информационным технологиям IX ILLA (Болгария, Смолян, 2006), 14й международной конференции по фотоакустическим и фототепловым явлениям 14th ICPPP (Каир, Египет, 2007), 3м российско-финском семинаре Photonics and Laser Symposium (Москва, 2007), международной конференции IEEE International Ultrasonics Symposium (Нью-Йорк, США, 2007), международном конгрессе по ультразвуку ICU-2007 (Вена, Австрия, 2007).

Основные результаты диссертации изложены в 26 научных публикациях (из них 8 статей в научных рецензируемых журналах из списка ВАК, 5 статей в трудах конференций, 13 тезисов конференций), список которых приведен в конце автореферата.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы. Объем диссертации 146 страниц, в том числе 53 рисунка, 4 таблицы. Список литературы включает 147 наименований.

Личный вклад автора

Все изложенные в диссертационной работе оригинальные результаты получены автором лично, либо при его непосредственном участии.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении сформулированы цели и задачи работы. Кратко изложено содержание диссертации.

Глава 1 посвящена разработке численной модели для расчета ОА сигнала, возбуждаемого произвольным распределением тепловых источников и регистрируемого демпфированным пьезо-приемником с учетом его конструктивных особенностей.

В разделе 1.1 проведен обзор методов диагностики рака молочной железы человека, подробно описаны преимущества и недостатки метода ОА томографии применительно к этой задаче. Далее рассматриваются способы регистрации ОА сигналов и конструкции многоэлементных антенн, предложенные различными группами, обсуждаются преимущества использования антенн, состоящих из фокусированных приемников. Пример такой антенны приведен на рис. 1.

В разделе 1.2 теоретически и экспериментально исследуются свойства широкополосного цилиндрически фокусированного гидрофона, являющегося отдельным элементом антенны для ОА томографии – его переходная характеристика, размеры и форма фокальной области. Переходная характеристика приемника - это его отклик на сигнал от точечного ОА источника. Временной профиль такого сигнала имеет вид производной от d -функции. Расчет переходной характеристики цилиндрически фокусированного пьезо-приемника конечной толщины в общем случае является очень сложной задачей, и в данном

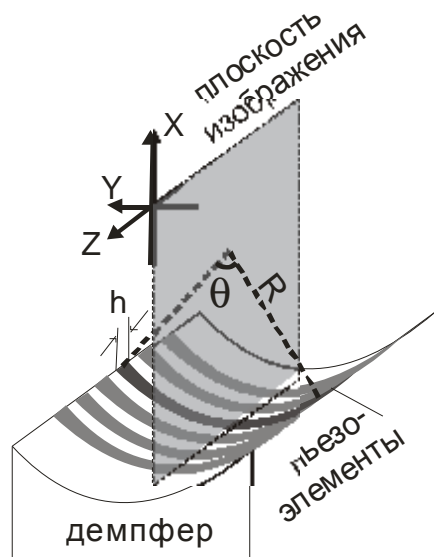


Рис. 1 Многоэлементная антенна для двумерной ОА томографии и параметры отдельного ее элемента – широкополосного, цилиндрически фокусированного гидрофона: R - радиус кривизны, q - угол фокусировки, h - ширина.

разделе предлагается упрощенный подход к ее решению. Основан он на приближении локально нормального падения волны на приемник, что позволяет не учитывать преобразования продольных акустических волн в сдвиговые. Данное приближение позволяет разбить задачу расчета переходной характеристики на два этапа, на первом из которых, с помощью интеграла Рэлея, учитывается влияние конечности размеров приемника и кривизны его поверхности, а на втором – его спектральная чувствительность, которая рассчитывается с помощью модифицированного матричного метода.

Далее в разделе 1.2 определяется понятие карты фокальной области приемника - зависимости некоторой характеристики выходного сигнала

приемника при регистрации ОА сигнала от точечного источника, от положения источника в плоскости приемника XU . В качестве такой характеристики сигнала было выбрано пиковое положительное значение функции $-\frac{\partial p}{\partial t}$, где $p(t)$ - зарегистрированный импульс давления.

Именно эта величина определяет яркость изображения в ОА томографии при использовании для его построения алгоритма обратного распространения. Для рассматриваемой далее многоэлементной антенны поперечный размер фокальной области отдельного приемника будет соответствовать разрешению dY антенны в направлении перпендикулярном плоскости изображения. Продольный размер фокальной области L будем называть глубиной обзора. Глубина обзора определяет размер диагностического окна антенны. Пример карты фокальной области приведен на рис. 2.

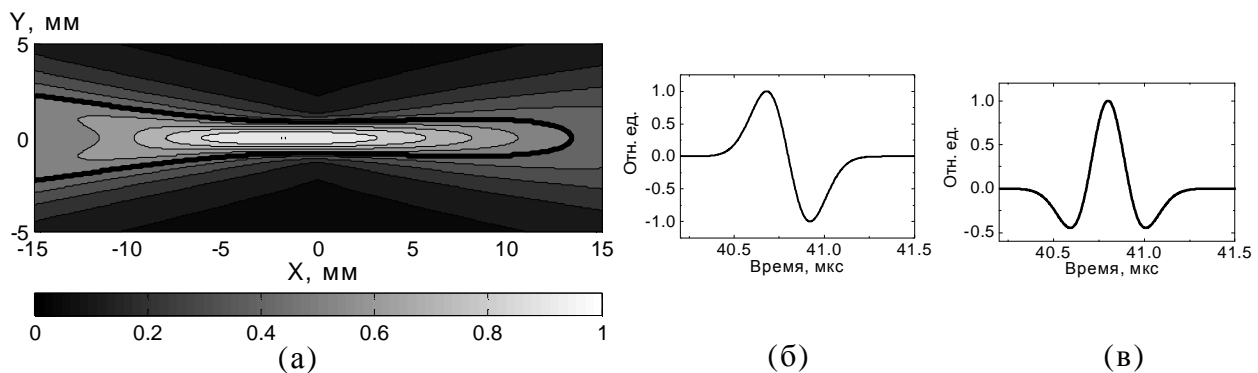


Рис. 2 (а) Пример карты фокальной области цилиндрически фокусированного широкополосного гидрофона со следующими характеристиками: $R = 60$ мм, $q = 30^\circ$, $h = 1$ мм, $f_0 = 1.8$ МГц. Относительно карты гидрофон находится слева. Жирной черной линией отмечен уровень $1/2$. (б) Выходной сигнала гидрофона при регистрации ОА сигнала от точечного источника и (в) производная сигнала, взятая с обратным знаком.

Следующей задачей данного раздела являлось установление зависимостей dY и L от параметров приемника – его ширины h , угла фокусировки q , радиуса кривизны R , и ширины полосы принимаемых частот f_0 . Спектральная чувствительность приемника аппроксимировалась гауссовской функцией, а ширина f_0 определялась по уровню $1/e$. Для решения данной задачи были численно рассчитаны карты фокальной области приемника при изменении его параметров в диапазоне, характерном для задач ОА диагностики биотканей. Согласно результатам расчета, при выполнении определенных условий на R и h , величины L и dY зависят лишь от q и f_0 , и результаты численного расчета могут быть аппроксимированы с погрешностью не более 6% следующими функциями:

$$L = \frac{1.1 c_0}{f_0 (1 - \cos(q/2))}, \quad dY = \frac{0.5 c_0}{f_0 \sin(q/2)} \quad (1)$$

где c_0 - скорость звука. Данные зависимости с точностью до множителя совпадают с полученными в 1949 г. выражениями для размеров перетяжки сферически фокусированного монохроматического ультразвукового излучателя с равномерным распределением амплитуды колебательной скорости по его поверхности.

Для подтверждения корректности предложенного в данном разделе метода расчета были экспериментально измерены переходные характеристики и карта фокальной области цилиндрически фокусированного широкополосного гидрофона. В качестве точечного ОА источника использовалась черная полиэтиленовая пленка, на которую направлялся узкий пучок выходящего из волокна излучения Nd:YAG лазера ($\lambda = 1064$ нм). Источник перемещался в плоскости приемника с помощью трансляторов. Экспериментальные данные оказались в хорошем соответствии с результатами расчетов.

В разделе 1.3 описывается метод численного расчета ОА сигнала от произвольного распределения тепловых источников. Метод основан на принципе Гюйгенса-Френеля: каждый элементарный объем трехмерного распределения тепловых источников испускает сферическую акустическую волну с амплитудой, соответствующей значению поглощенной энергии в данной точке и временным профилем, соответствующим сигналу от сферической неоднородности. Результирующий сигнал давления в определенной точке пространства рассчитывается как суперпозиция волн от каждого элементарного объема. Для проверки правильности данной модели было проведено сравнение аналитического выражения для ОА сигнала, возбуждаемого плоским сильно поглощающим слоем, с соответствующим сигналом, рассчитанным численно.

Далее в разделе речь идет о применении предложенного метода для расчета ОА сигналов, зарегистрированных антенной из фокусированных гидрофонов в задаче диагностики рака молочной железы человека. В качестве модельной среды рассматривалась однородная рассеивающая среда, содержащая сферическую поглощающую неоднородность с оптическими коэффициентами характерными для здоровой и опухолевой тканей молочной железы человека на длине волны лазерного излучения $\lambda = 0.755$ мкм, соответствующей максимальному контрасту коэффициентов поглощения в здоровой и опухолевой тканях. В модели учитывались медицинские ограничения на плотность мощности лазерного излучения. Исходное распределение тепловых источников моделировалось методом Монте-Карло, а затем рассчитывался ОА сигнал от этого распределения, зарегистрированный антенной из фокусированных приемников. Переходная характеристика приемников при этом учитывалась с помощью подхода, описанного в разделе 1.2. ОА изображение строилось на основе рассчитанных сигналов методом обратного распространения.

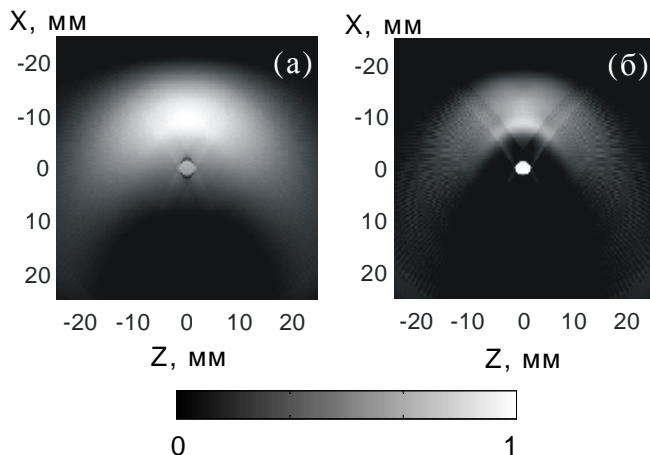


Рис. 3 OA изображение сферического поглотителя размером 3 мм, находящегося в рассеивающей среде, восстановленное по рассчитанным сигналам до (а) и после (б) процедуры фильтрации сигналов

зарегистрированного OA сигнала превышает тепловой шум приемника, который считался белым. Под контрастностью OA изображения объекта понимается величина K :

$$K = \frac{I_{abs} - I_{bg}}{I_{abs} + I_{bg}} \cdot 100\% \quad (2)$$

где I_{bg} - яркость «фона», I_{abs} - яркость изображения объекта. В данном разделе предлагается и апробируется удобная процедура низкочастотной фильтрации зарегистрированных OA сигналов, позволяющая подавить сигнал от рассеивающей среды и, тем самым, повысить контрастность изображения. Рис. 3 иллюстрирует процедуру фильтрации.

Для подтверждения правильности полученных в данном разделе численных результатов был проведен модельный эксперимент. В качестве рассеивающей среды использовалось разбавленное водой молоко, а в качестве поглощающей неоднородности – образец свиной печени размером 3 мм. Как видно из рис. 4, зарегистрированные

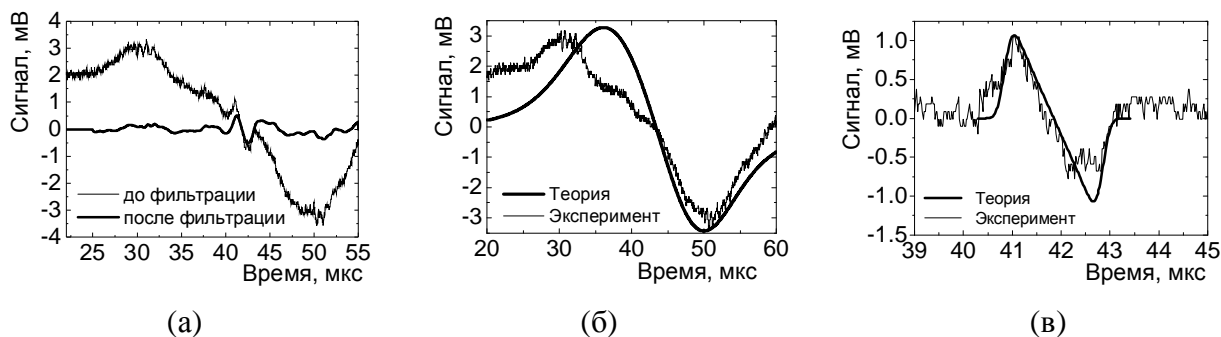


Рис. 4 Экспериментально зарегистрированный OA сигнал от модельной рассеивающей среды, содержащей поглощающую неоднородность, до и после частотной фильтрации (а); рассчитанный и измеренный сигналы от рассеивающей среды(б) и поглощающей неоднородности (в) по отдельности.

многоэлементной антенной сигналы находились в хорошем соответствии с рассчитанными. Эффективность предложенной процедуры фильтрации была также подтверждена.

Глава 2 посвящена исследованию возможности восстановления распределения тепловых источников в двумерной ОА томографии в абсолютных величинах.

В разделе 2.1 приведен обзор литературы по методам решения обратной задачи ОА томографии. Эта задача решается точно и имеет единственное решение при условии полных томографических данных и бесконечного числа идеальных приемников, расположенных на поверхности регистрации. В реальной же экспериментальной ситуации приходится пользоваться приближенными подходами, которые можно разделить на два типа – использующие временное представление и представление пространственных частот. Целесообразность использования представления того или иного типа зависит от геометрии поверхности регистрации ОА сигналов. В случае неплоской геометрии имеет смысл пользоваться временным представлением, и наиболее точным алгоритмом построения изображения – алгоритмом обратного распространения.

Раздел 2.2. посвящен исследованию диаграммы направленности модельного ОА источника – гауссовского распределения тепловыделения, имеющего различную ширину в разных направлениях. Такой выбор формы источника обусловлен тем, что в этом случае задача дифракции ОА импульса имеет точное аналитическое решение. В данном разделе получены выражения для зависимости амплитуды и длительности ОА импульса от направления его распространения.

В разделе 2.3 содержится обоснование и апробация алгоритма количественного восстановления двумерного распределения тепловых источников, основанного на алгоритме обратного распространения. Вначале исследуется вопрос о том, в каких случаях построение двумерного ОА изображения методом обратного распространения является корректным. Для случая ОА источников, форма которых близка к сферической, проводится калибровка алгоритма обратного распространения, с учетом распределения чувствительности фокусирующей антенны в плоскости изображения. Результаты последующего тестирования

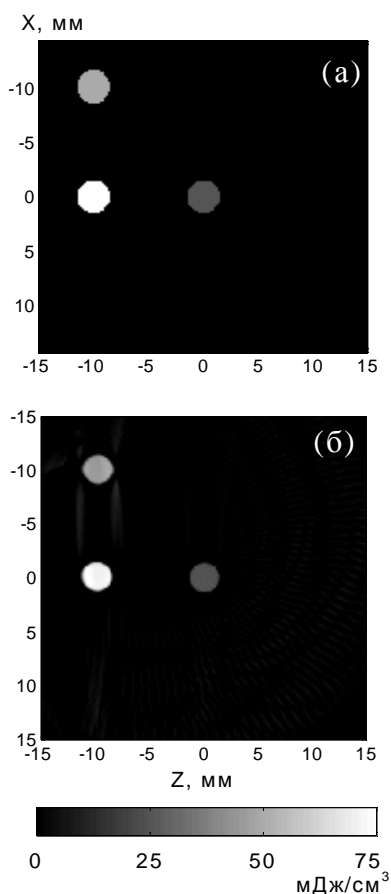


Рис. 5 Распределение тепловых источников в плоскости ОА изображения: исходное (а) и восстановленное (б).

алгоритма на численной модели приведены на рис. 5.

Глава 3 посвящена исследованию применимости и оценке возможностей ОА томографии в задаче мониторинга высокоинтенсивной ультразвуковой (HIFU) терапии.

В разделе 3.1 дан обзор существующих методов контроля HIFU терапии. Визуализацию термического разрушения, вызванного воздействием HIFU, возможно проводить ультразвуковыми методами, в которых используются различия акустического поглощения, скорости звука или сдвигового модуля в исходной и разрушенной биоткани. Однако это различие настолько мало, что применение ультразвуковых методов в клинической практике сопряжено со значительными техническими сложностями. Метод магнитно-резонансной (МР) термометрии, напротив, уже используется в клинике, однако непосредственно визуализировать термическое разрушение не позволяет. Применение этого метода основано на измерении распределения температуры биоткани в процессе ультразвукового воздействия. Участок ткани, получивший достаточную тепловую дозу, считается разрушенным, однако это предположение не всегда выполняется.

Раздел 3.2 посвящен оценке предельной точности метода МР термометрии при измерении температуры во время HIFU терапии. Измерения проводились в Центре Промышленного и Медицинского Ультразвука Университета Штата Вашингтон, США. Характеристики МР томографической системы, использовавшейся для измерений, - пространственное разрешение, время сбора данных, чувствительность - значительно превосходили значения, достижимые при использовании стандартных клинических томографов. В процессе ультразвукового облучения модельной среды (полиакриламидного геля) распределения температуры в среде измерялись методом МР термометрии. В качестве опорной информации о температуре среды использовалось время, прошедшее до начала кипения в образце, а также результаты численного расчета температурного поля в образце. Температура в 100°C, согласно теоретическим расчетам и опорным данным, достигалась через 7.1 с после начала облучения, однако показания МР термометрической системы в этот момент оказались заниженными почти на 30°C.

В разделе 3.3 описаны эксперименты по измерению оптических свойств и коэффициента эффективности ОА преобразования в исходной и разрушенной тепловым воздействием биоткани. Для измерения оптических свойств применялся ОА метод с прямой схемой регистрации ОА сигналов, позволяющий одновременно определять полный набор оптических коэффициентов биоткани - поглощение, рассеяние, экстинкцию. Возбуждение ОА сигналов осуществлялось импульсным Nd:YAG лазером ($I = 1.064$ мкм). Все измерения проводились на образцах свиной печени, до и после теплового воздействия, которое осуществлялось путем выдерживания образцов в воде с температурой около 100°C до их

полной коагуляции. Результаты измерений показали, что приведенный коэффициент рассеяния и коэффициент поглощения в коагулированной ткани превосходят значения этих коэффициентов в исходной ткани в среднем в 1.8 и в 4 раза, соответственно.

Измерение эффективности ОА преобразования проводилось с использованием косвенной схемы детектирования: возбуждение и регистрация ОА импульсов осуществлялась с одной и той же стороны образца. Результаты измерений, приведенные в конце раздела, свидетельствуют о том, что коэффициент ОА преобразования биоткани уменьшается при ее коагуляции, что, по всей видимости, связано с дегидрированием ткани.

Раздел 3.4 посвящен измерению зависимости коэффициента ОА преобразования в биоткани от температуры. Образец биоткани закреплялся в специальном держателе и помещался в термостат с водой, температура которой изменялась в пределах 20-85°C. Температура образца контролировалась термопарой. Нагрев осуществлялся достаточно медленно, чтобы распределение температуры в образце было равномерным. В процессе нагрева и последующего остывания в режиме косвенной регистрации измерялась амплитуда ОА сигнала, пропорциональная произведению коэффициентов поглощения и эффективности

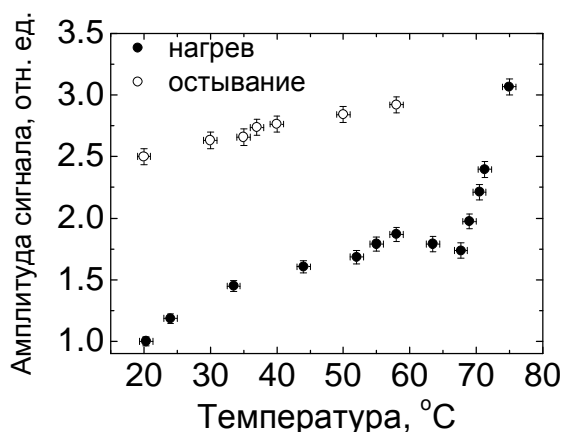


Рис. 6 Характерный вид зависимости амплитуды ОА сигнала, возбуждаемого в биоткани, от температуры.

ОА преобразования. В процессе нагрева записывалось также время, прошедшее с момента начала воздействия, для того, чтобы выявить зависимость наблюдаемых изменений от тепловой дозы. Характерный вид получаемой температурной зависимости приведен на рис. 6. До температуры 58°C зависимость является линейной, что можно объяснить зависимостью коэффициента теплового расширения от температуры, а в диапазоне температур 60-67°C имеется локальный минимум, связанный по всей видимости с уменьшением коэффициента теплового расширения вследствие дегидрирования образца. Последующее возрастание амплитуды, по-видимому, обусловлено началом формирования мет-гемоглобина в крови, содержащейся в ткани.

В заключении сформулированы основные результаты работы:

1. Разработана численная модель, позволяющая рассчитывать оптико-акустический сигнал, возбуждаемый произвольным распределением тепловых источников и регистрируемый демпфированным пьезоприемником сложной формы с учетом его переходной характеристики. Модель использована для оценки и оптимизации возможностей оптико-

акустической томографии в задаче диагностики рака молочной железы человека на ранних стадиях.

2. Проведен расчет выходных сигналов элементов фокусированной приемной антенны при возбуждении лазерным излучением оптико-акустических импульсов в рассеивающей среде, содержащей поглощающую неоднородность размером в несколько миллиметров на глубине нескольких сантиметров. Показано, что низкочастотная фильтрация зарегистрированных сигналов позволяет практически полностью подавить «фоновый» сигнал от рассеивающей среды, существенно повысив тем самым контрастность получаемого изображения. Максимальная глубина зондирования при выполнении медицинских ограничений на плотность мощности лазерного излучения составляет 2.5-3.2 см для поглощающих неоднородностей размером 3-10 мм, соответственно.
3. Проведена экспериментальная проверка результатов моделирования (возбуждение оптико-акустических сигналов импульсным Nd:YAG лазером, $\lambda = 1.06$ мкм, приведенный коэффициент рассеяния $m'_s = 1.85 \text{ см}^{-1}$, коэффициент поглощения $m_a = 0.18 \text{ см}^{-1}$, неоднородность размером 3 мм с $m_a = 0.42 \text{ см}^{-1}$ на глубине до 4 см, 64-элементная антенна цилиндрически фокусированных пьезоприемников). Форма зарегистрированных сигналов оказалась в хорошем соответствии с расчетной.
4. Получена аналитическая зависимость пространственного разрешения, обеспечиваемого фокусированным демпфированным пьезоприемником при регистрации широкополосных оптико-акустических сигналов, от угла фокусировки и ширины частотной полосы приема. Показано, что при выполнении определенных требований к радиусу кривизны и ширине приемника эти зависимости с точностью до множителя совпадают с аналогичными выражениями для поперечного и продольного размеров перетяжки сферически фокусированного излучателя гармонических акустических волн.
5. Разработан и опробован алгоритм, позволяющий восстанавливать распределение тепловых источников в плоскости оптико-акустического изображения в абсолютных величинах в тех случаях, когда форма поглощающих неоднородностей, находящихся в рассеивающей среде, близка к сферической.
6. Экспериментально продемонстрирована возможность и целесообразность применения лазерной оптико-акустической томографии для обнаружения термических разрушений в биоткани, вызванных воздействием высокоинтенсивного фокусированного ультразвука. Показано, что отношение амплитуд оптико-акустических сигналов, возбуждаемых в термически коагулированной и исходной биоткани, составляет ~ 1.4 и обусловлено увеличением коэффициента поглощения света (образование мет-гемоглобина) и

уменьшением эффективности оптико-акустического преобразования (дегидрирование биоткани при температурах 58-65°C) в коагулированной ткани.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. А.Н. Жаринов, А.А. Карабутов, В.В. Кожушко, И.М. Пеливанов, В.С. Соломатин, Т.Д. Хохлова, “Широкополосный фокусированный гидрофон для оптико-акустической томографии”, Акустический журнал, 49(6), с.682-687 (2003)
2. A.N. Zharinov, A.A. Karabutov, V.V. Kozhushko, I.M. Pelivanov, V.S. Solomatin, T.D. Khokhlova, “Spatial Resolution of a Focused Array Transducer for Laser Optoacoustic Tomography”, Laser Phys., 14(1), pp. 106-112 (2004)
3. V.V. Kozhushko, T.D. Khokhlova, A.N. Zharinov, I.M. Pelivanov, V.S. Solomatin, A.A. Karabutov, “Focused array transducer for two-dimensional optoacoustic tomography”, J. Acoust. Soc. Am., 116(3), pp. 1498-1506 (2004)
4. Т.Д. Хохлова, И.М. Пеливанов., О.А. Сапожников, В.С. Соломатин, А.А. Карабутов, “Оптико-акустическая диагностика теплового воздействия высокоинтенсивного фокусированного ультразвука на биологические ткани: оценка возможностей и модельные эксперименты”, Квантовая электроника, 36(12), с. 1097-1102 (2006)
5. И.М. Пеливанов., С.А. Белов, В.С. Соломатин, Т.Д. Хохлова А.А. Карабутов, “Прямое измерение пространственного распределения интенсивности лазерного излучения в биологических тканях *in-vitro* оптико-акустическим методом”, Квантовая электроника, 36(12), с. 1089-1096 (2006)
6. T. D. Khokhlova, I. M. Pelivanov, V. V. Kozhushko, A. N. Zharinov, V. S. Solomatin, A. A. Karabutov, “Optoacoustic imaging of absorbing objects in a turbid medium: ultimate sensitivity and application to breast cancer diagnostics”, Appl. Opt., 46(2), pp. 262-272 (2007)
7. T. D. Khokhlova, I. M. Pelivanov, A. A. Karabutov “Optoacoustic tomography utilizing focused transducers: the resolution study”, Appl. Phys. Lett., vol. 92, pp. 024105 1-3 (2008)
8. Е.В. Саватеева, Т.Д. Хохлова, “Лазерная оптико-акустическая томография (обзор)”, Биомедицинские технологии и радиоэлектроника, №4-5, с. 64-73 (2005)
9. V.A. Makarov, I.M. Pelivanov, V.V. Kozhushko, T.D. Khokhlova, A.N. Zharinov, A.A. Karabutov, “Focused Array Transducer for 2D Optoacoustic Tomography”, Proceedings SPIE, vol. 4960, pp 156-167 (2003)
10. I.M. Pelivanov, V.V. Kozhushko, T.D. Khokhlova, A.N. Zharinov, A.A. Karabutov., “Focused array transducer for optoacoustic tomography”, Proceedings of IEEE Ultrasonics Symposium 2004, vol.3, pp 1840-1844 (2004)
11. T. D. Khokhlova, A. M. Zharinov, V. V. Kozhushko, I.M. Pelivanov, A.A. Karabutov, “Optoacoustic imaging system for early breast cancer diagnostics: experimental and numerical studies”, Proceedings SPIE, vol. 6257, pp. 62570R: 1-7 (2006)
12. T.D. Khokhlova, I.M. Pelivanov, O.A. Sapozhnikov, V.S. Solomatin, A.A. Karabutov, “Optoacoustic Monitoring of HIFU Therapy: Feasibility Study”, Proceedings of the 5th International Symposium on Therapeutic Ultrasound edited by Clement, McDannold and Hynynen (Harvard Medical School, Boston), pp. 181–185 (2006)
13. T.D. Khokhlova, A.N. Zharinov V.V. Kozhushko I.M. Pelivanov A.A. Karabutov, “2D Optoacoustic Imaging System for Breast Cancer Diagnostics”, Proceedings of Forum Acusticum 2005 (CD)
14. T.D. Khokhlova, A. Karabutov, V. Kozhushko, I. Pelivanov, A. Zharinov, “2D Optoacoustic Imaging System for Early Breast Cancer Diagnostics”, (A) Acta Acustica, 91, p. S98 (2005)

15. T. D. Khokhlova, A. M. Zharinov, V. V. Kozhushko, I.M. Pelivanov, A.A. Karabutov “Optoacoustic Imaging System for Early Breast Cancer Diagnostics: Experimental and Numerical Studies”, International Conference on Nonlinear Optics 2005 Technical Digest CD (2005)
16. T.D. Khokhlova, I.M. Pelivanov, O.A. Sapozhnikov, V.S. Solomatin, A.A. Karabutov, “Optoacoustic Monitoring of HIFU Therapy: Feasibility Study”, 5th International Symposium on Therapeutic Ultrasound Program and Abstracts, p.96 (2005)
17. T.D. Khokhlova, I.M. Pelivanov, O.A. Sapozhnikov, V.S. Solomatin, A.A. Karabutov, “Application of the Optoacoustic Technique to Visualization of Lesions Induced by High Intensity Focused Ultrasound”, (A) J. Acoust. Soc. Am., v. 120, 3271 (2006)
18. T.D. Khokhlova, I.M. Pelivanov, V.V. Kozhushko, A.N. Zharinov, V.S. Solomatin, A.A. Karabutov, “Numerical Modeling of Broadband Focused Array Transducer for 2D Optoacoustic Tomography”, International Conference on Nonlinear Optics 2007 Technical Digest CD (2007)
19. I.M. Pelivanov, T.D. Khokhlova, O.A. Sapozhnikov, A.A. Karabutov, “Application of the Optoacoustic Technique to Visualization of Lesions Induced by High Intensity Focused Ultrasound”, IX International Conference on Laser-Information Technologies Technical Digest, p. 141 (2006)
20. I.M. Pelivanov, S.A. Belov, T.D. Khokhlova, A.A. Karabutov, “Direct Measurement of the Spatial Distribution of Laser Radiation Intensity in Biological Tissues In vitro”, IX International Conference on Laser-Information Technologies Technical Digest, p. 7 (2006)
21. T.D. Khokhlova, I.M. Pelivanov, O.A. Sapozhnikov, V.S. Solomatin, A.A. Karabutov, “Optoacoustic Method of Lesion Visualization and Temperature Monitoring During High-Intensity Focused Ultrasound Therapy”, International Congress on Ultraasonics 2007 Book of Abstracts, p.238 (2007)
22. M.R. Bailey, V.A. Khokhlova, M.S. Canney, T.D. Khokhlova, D. Lee, K. Marro, “Peak Pressure not Linear Absorption is Responsible for Heating and Boiling by HIFU Shock Waves”, 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound Program and Abstracts Book, p.58 (2007)
23. T.D. Khokhlova, I.M. Pelivanov, O.A. Sapozhnikov, A.A. Karabutov, “Opto-acoustic Method for Temperature Monitoring During High Intensity Focused Ultrasound Therapy”, Photonics and Laser Symposium 2007 Book of Abstracts, pp.15-16 (2007)
24. T.D. Khokhlova, I.M. Pelivanov, A.N. Zharinov, A.A. Karabutov, “Numerical Simulation of Opto-Acoustic Signal Excitation and Detection in Light Scattering and Absorbing Medium”, 14th International Conference on Photoacoustic and Photothermal Phenomena Book of Abstracts, p.68 (2007)
25. T.D. Khokhlova, I.M. Pelivanov, O.A. Sapozhnikov, A.A. Karabutov, “Optoacoustic Technique for Thermal Lesion Detection and Temperature Monitoring during High Intensity Focused Ultrasound”, 2007 IEEE International Ultrasonics Symposium Book of Abstracts, p. 614 (2007)
26. M.R. Bailey, T.D. Khokhlova, D. Lee, K.I. Marro, M.S. Canney, V.A. Khokhlova, “Magnetic Resonance Imaging of Boiling Induced by High Intensity Focused Ultrasound”, 2007 IEEE International Ultrasonics Symposium Book of Abstracts, p. 61 (2007)