

УДК 534.21+534.6.08+535.015+519.642.3

КОРРЕКТИРОВКА ИЗОБРАЖЕНИЙ В ОПТОАКУСТИЧЕСКОЙ МИКРОСКОПИИ. ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

В. В. Перекатова^{1,2}, И. И. Фикс¹, П. В. Субочев^{1,2}*

¹ Институт прикладной физики РАН;

² Нижегородский госуниверситет им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Россия

Оптоакустическая микроскопия является эффективным методом трёхмерной биомедицинской визуализации, основанным на использовании одноэлементных фокусируемых ультразвуковых антенн. Сканирование исследуемой среды фокусной перетяжкой акустической антенны позволяет восстанавливать положение источников оптоакустических импульсов, не прибегая к реконструктивным алгоритмам. Однако конечный размер фокусной перетяжки приводит к размытию оптоакустических изображений. В настоящей работе продемонстрирован алгоритм, который основан на вычислении функции Грина для произвольной акустической антенны и позволяет корректировать оптоакустические изображения.

ВВЕДЕНИЕ

Оптоакустическая диагностика — современный метод биомедицинской визуализации, основанный на регистрации ультразвуковых волн, возбуждаемых в исследуемой среде при поглощении импульсного лазерного излучения неоднородностями биоткани [1]. Поглощение оптического излучения неоднородностями биоткани вызывает их нагрев и тепловое расширение, что приводит к генерации акустических импульсов. Последние принимаются с различными временными задержками антенной, расположенной на поверхности среды.

Основным преимуществом оптоакустических методов визуализации биотканей над полностью оптическими методами является улучшенное пространственное разрешение на глубинах от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. В частности, современные импульсные лазеры позволяют перестраивать длину волны излучения для обеспечения максимальной контрастности оптического поглощения исследуемых внутренних биологических структур по отношению к окружающим тканям. Таким образом, можно оптимизировать оптоакустический контраст произвольных светопоглощающих агентов (таких, как гемоглобин, меланин, вода и др.), что позволяет визуализировать сосудистый рисунок биотканей, определять локальный кислородный статус крови, скорость её циркуляции и локальную внутреннюю температуру. Использование экзогенных контрастных маркеров (таких, как органические красители, наночастицы, флуоресцентные белки, репортерные гены), позволяет осуществлять молекулярную и функциональную визуализацию [2–4].

1. ОПТОАКУСТИЧЕСКАЯ МИКРОСКОПИЯ

В случаях, когда не требуются измерения в реальном времени, а также при ограниченном доступе к изучаемому биообъекту, эффективно используют оптоакустическую микроскопию [5, 6], основанную на механическом сканировании среды фокусируемой антенной (рис. 1). При перемещении антенны изменяются координаты x^* и y^* её геометрооптического фокуса. Временная зависимость сигнала $p_s(x^* = \text{const}, y^* = \text{const}, t)$ является результатом усреднения давления,

* valeriyaperekatova@gmail.com

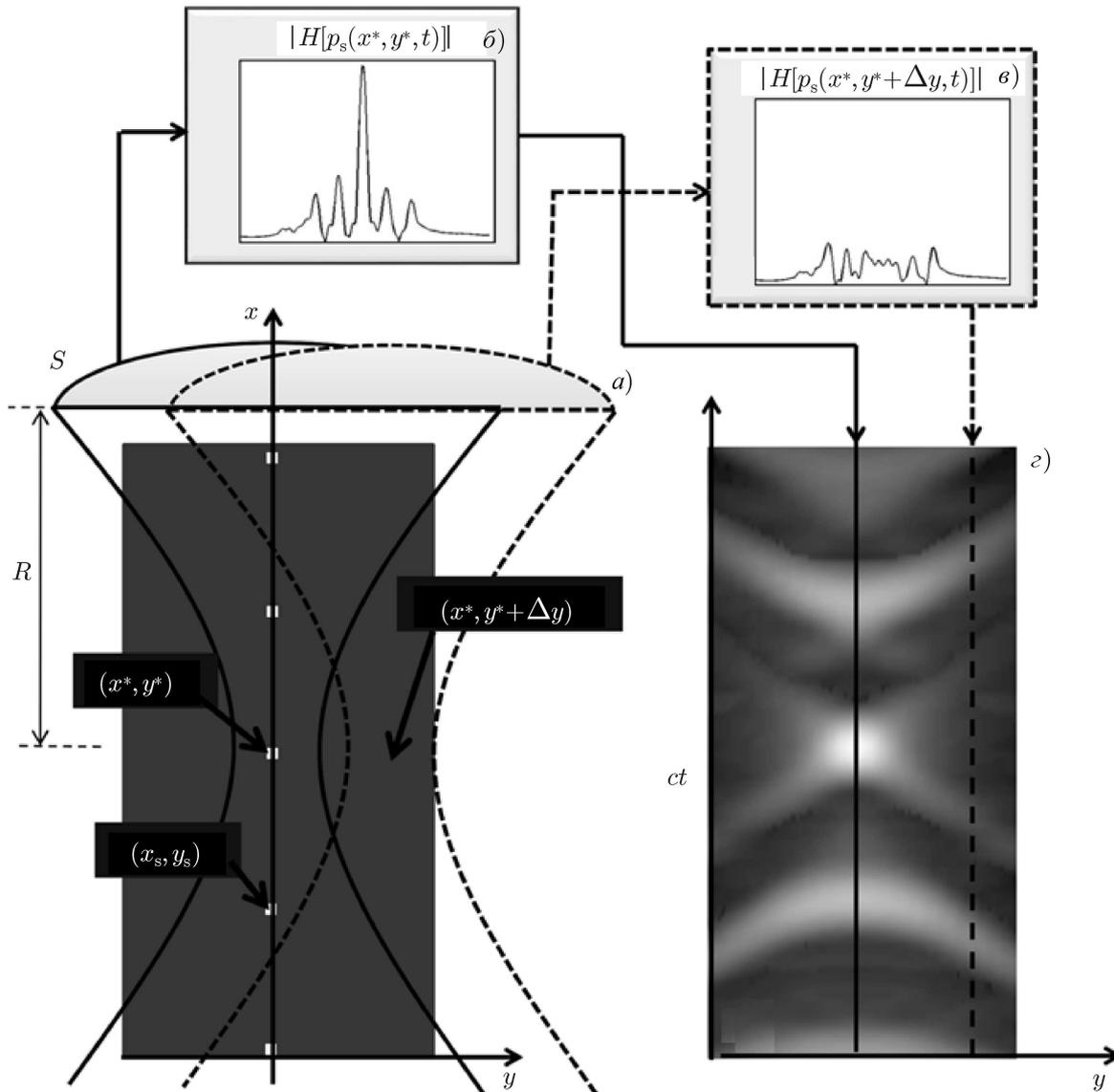


Рис. 1. Оптоакустическая микроскопия: схема механического сканирования среды фокусной перетяжкой акустической антенны (а); модельный А-скан от пяти источников, находящихся в зоне наилучшей пространственной чувствительности антенны (б), функция H — преобразование Гильберта; модельный А-скан от пяти источников, смещённых из зоны наилучшей пространственной чувствительности антенны (в); В-скан, составленный из 20 модельных А-сканов (г)

создаваемого оптоакустическими источниками на поверхности S антенны (рис. 1а). Будем именовать А-сканом так называемую зависимость $p_s(x^* = \text{const}, y^* = \text{const}, t)$, подвергнутую преобразованию Гильберта во времени t и взятую по абсолютной величине. На рис. 1б, в показаны модельные А-сканы, зарегистрированные от пяти оптоакустических источников в виде тонких неподвижных нитей, параллельных оси z . При измерении первого А-скана (рис. 1б) геометрический фокус антенны находился в точке (x^*, y^*) ; при измерении второго модельного А-скана (рис. 1в) геометрический фокус антенны находился в точке $(x^*, y^* + \Delta y)$.

При оптоакустической микроскопии для визуализации распределения источников в акустически однородной среде используется набор последовательных А-сканов, называемый В-сканом

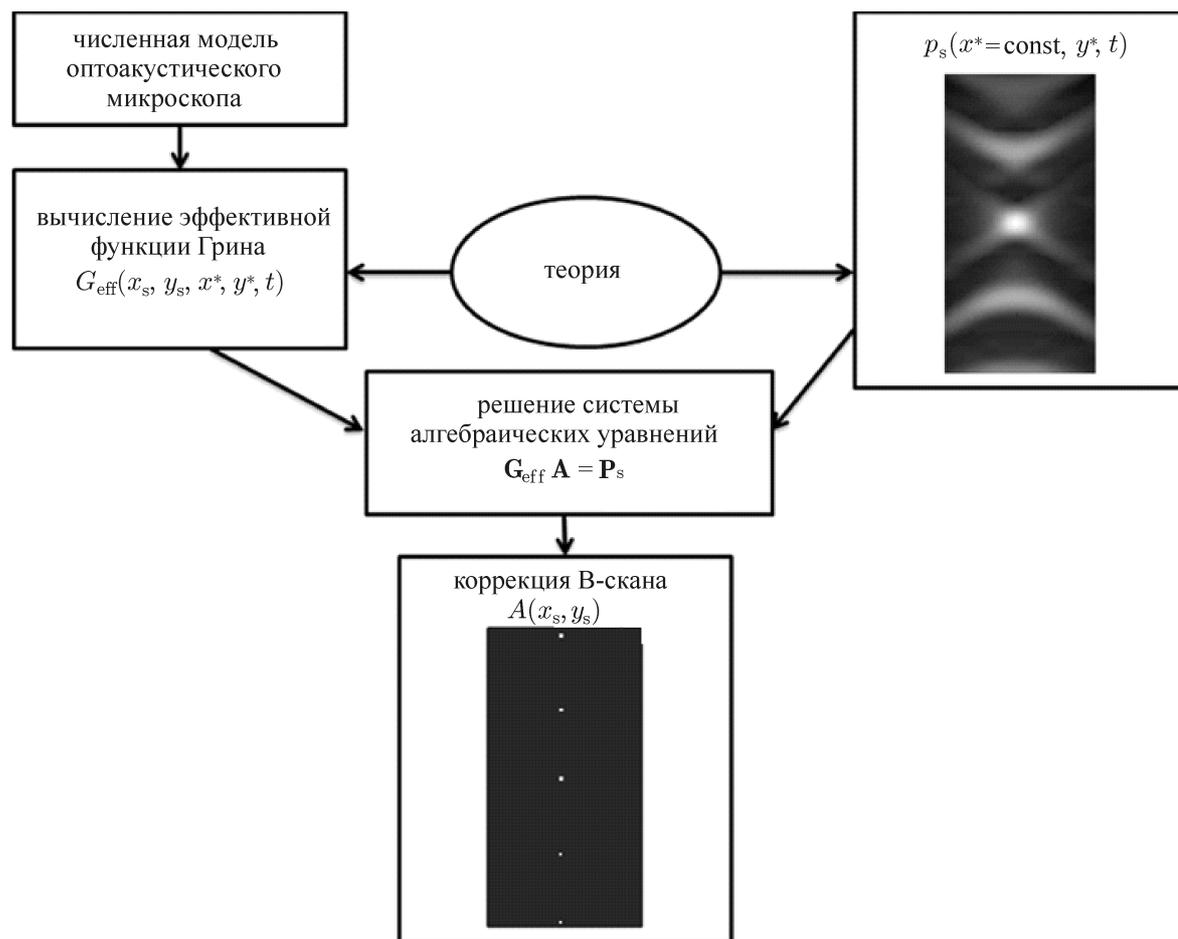


Рис. 2. Метод корректировки оптоакустических изображений, предложенный в настоящей работе

(В-скан, основанный на 20 модельных А-сканах, представлен на рис. 1з). Невозможность идеально сфокусировать антенну в точку её геометрического фокуса приводит к размытию изображения (рис. 1з) линейных тепловых источников (рис. 1а). Для точного восстановления пространственного распределения источников по размытым изображениям необходимо применять корректирующие алгоритмы.

В настоящей работе рассмотрен метод корректировки оптоакустических изображений (рис. 2). Была использована связь эффективной функции Грина $G_{\text{eff}}(x_s, y_s, x^*, y^*, t)$ фокусируемой акустической антенны с оптоакустическими сигналами $p_s(x^*, y^*, t)$ в акустически однородной среде с неизвестным распределением оптоакустических источников $A(x_s, y_s)$, представляющих собой начальное распределение акустического давления. Функция Грина $G_{\text{eff}}(x_s, y_s, x^*, y^*, t)$ в области, выделенной на рис. 1а чёрным цветом, была рассчитана на основе на результатов численного моделирования. В итоге решение задачи о восстановлении неизвестного пространственного распределения источников $A(x_s, y_s)$ в среде было сведено к решению системы линейных алгебраических уравнений. В ходе работы были исследованы различные численные методы решения этой системы, позволяющие осуществлять коррекцию оптоакустических изображений с различной точностью.

Обозначенная проблема устранения артефактов на изображениях, полученных методами оптоакустической микроскопии, близка к проблемам, поставленным в других работах [6], в том числе

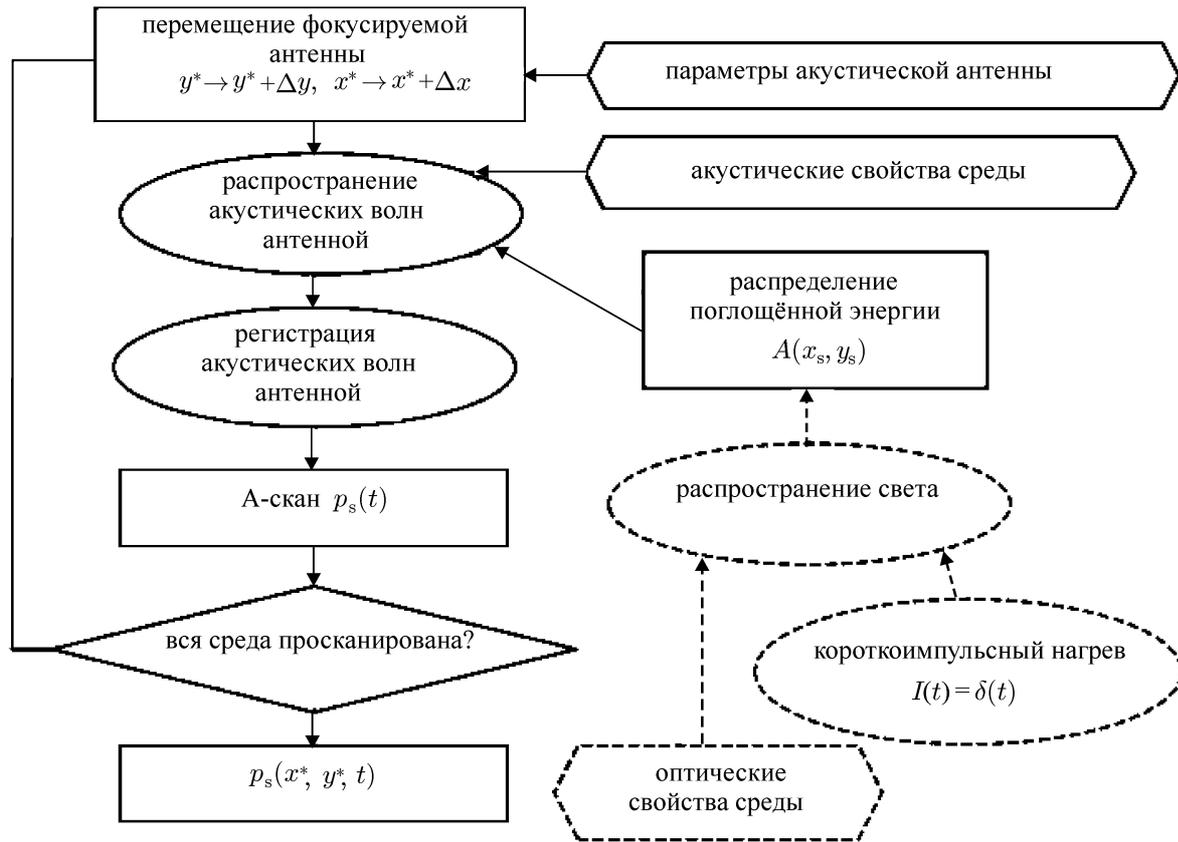


Рис. 3. Блок-схема работы оптоакустического микроскопа

авторов работ [7, 8]. Для коррекции первых оптоакустических изображений фантомов, полученных в ИПФ РАН [6], каждый А-скан подвергался преобразованию Гильберта. В работе [7] применялся специальный численный алгоритм, позволяющий уточнять форму источников, находящихся вне зоны фокусировки, основываясь на концепции так называемого «виртуального точечного детектора», расположенного в зоне геометрического фокуса антенны. В работе [8] были дополнительно предложены алгоритмы решения обратной задачи оптоакустической микроскопии основанные на обращении теоретических моделей генерации и регистрации оптоакустических сигналов акустической антенной конечных размеров.

2. ПРЯМАЯ ЗАДАЧА ОПТОАКУСТИЧЕСКОЙ МИКРОСКОПИИ

Процесс решения прямой задачи оптоакустической микроскопии заключается в нахождении А-сканов $p_s(x^*, y^*, t)$ от заданного пространственного распределения источников $A(x_s, y_s)$, полученных при помещении фокуса антенны в заданную точку с координатами x^* и y^* (рис. 1 и 2). Для определённости можно считать, что источники возникают в результате кратковременной лазерной засветки исследуемой среды (рис. 3). В данной работе не рассчитывалось поле от такой лазерной засветки и просто предполагалось, что такая засветка инициирует распределение акустических источников $A(x_s, y_s)$.

Пространственно-временная зависимость давления, создаваемого источником тепла $H(\mathbf{r}, t)$ в акустически однородной бесконечной среде с частотно-зависимым акустическим поглощением γ_0

находится из уравнения [9]

$$\left[\nabla^2 - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2} + \tau \frac{\partial}{\partial t} (-\nabla^2)^{3/4} + \eta (-\nabla^2)^{5/4} \right] p(\mathbf{r}, t) = -\frac{\beta}{c_p} \frac{\partial}{\partial t} H(\mathbf{r}, t), \quad (1)$$

где c — скорость звука, β — коэффициент изобарического расширения, c_p — теплоёмкость при постоянном давлении, приходящаяся на единицу массы, $\tau = -2\gamma_0 c^{1/2}$, $\eta = -2\gamma_0 c^{3/2}$. Оператор вида $(-\nabla^2)^\alpha f(\mathbf{r}, t)$ представляет собой дробный лапласиан, который может быть выражен через обратное преобразование Фурье:

$$(-\nabla^2)^\alpha f(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{2\pi} \int \Phi(k, \omega) k^{2\alpha} \exp(i\mathbf{k}\mathbf{r}) dk,$$

где $\Phi(k, \omega)$ — преобразование Фурье от функции $f(\mathbf{r}, t)$.

Функция $H(\mathbf{r}, t)$ может быть представлена как объёмной плотности произведение поглощённой энергии и временной функции подсветки: $H(\mathbf{r}, t) = A(\mathbf{r})I(t)$. В случае короткого импульса $I(t) = \delta(t)$, где $\delta(t)$ — дельта-функция Дирака.

Тогда уравнение (1) примет вид

$$\left[\nabla^2 - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2} + \tau \frac{\partial}{\partial t} (-\nabla^2)^{3/4} + \eta (-\nabla^2)^{5/4} \right] p(\mathbf{r}, t) = -\frac{\beta}{c_p} A(\mathbf{r}) \frac{\partial}{\partial t} \delta(t). \quad (2)$$

Записанная в таком виде объёмная плотность поглощённой энергии $A(\mathbf{r})$ приобретает смысл пространственного распределения начального акустического давления (давления, созданного за счёт внешних источников в момент времени $t = 0$). В случае, когда начальное акустическое давление $A(\mathbf{r})$ создаётся за счёт поглощения импульсного лазерного излучения оптическими неоднородностями $A(\mathbf{r}) = \Gamma H(\mathbf{r})\mu(\mathbf{r})$, где $\Gamma = c^2\beta/c_p$ — безразмерный коэффициент Грюнейзена, $H(\mathbf{r})$ — пространственное распределение потока оптической энергии, $\mu(\mathbf{r})$ — пространственное распределение коэффициента оптического поглощения. Уравнение (2) описывает среду без граничных условий, ограничивая применимость полученных на его основе результатов случаем, когда в реальной среде источники $A(\mathbf{r})$ сосредоточены лишь в ограниченной области пространства и переотражения акустических сигналов от границ не могут интерферировать с полезными акустическими сигналами, регистрируемыми антенной напрямую. В большинстве важных случаев переотражёнными сигналами действительно можно пренебречь, сокращая длину А-скана до времени прихода первого такого переотражённого сигнала.

Полагая, что при $t > 0$ акустические сигналы $p(\mathbf{r}, t)$ усредняются по поверхности антенны S , а все рассматриваемые источники являются протяжёнными вдоль оси z , сигнал $p_s(x^*, y^*, t)$, измеряемый акустической антенной (рис. 1), может быть записан в виде

$$p_s(x^*, y^*, t) = \iint_S dx_s dy_s A(x_s, y_s) G_{\text{eff}}(x_s, y_s, x^*, y^*, t). \quad (3)$$

Функцию $G_{\text{eff}}(x_s, y_s, x^*, y^*, t)$ назовём эффективной функцией Грина рассматриваемого нами оптоакустического эксперимента (рис. 3). При акустических измерениях сигналов от линейных источников сферической фокусируемой антенной удаётся получить интегральное выражение для $G_{\text{eff}}(x_s, y_s, x^*, y^*, t)$. Однако мы будем вычислять $G_{\text{eff}}(x_s, y_s, x^*, y^*, t)$ посредством моделирования оптоакустических сигналов $p_s(x^*, y^*, t)$ от бесконечно вытянутых по оси z источников с распределением $A(x_s, y_s) = \delta(x_s, y_s)$, где $\delta(x_s, y_s) = \delta(x - x_s)\delta(y - y_s)$.

3. ОБРАТНАЯ ЗАДАЧА ОПТОАКУСТИЧЕСКОЙ МИКРОСКОПИИ

Пусть количество положений фокуса антенны x^*, y^* , измеряющей А-сканы, равно N_r , количество источников с координатами x_s, y_s — N_s , и количество временных отсчётов в каждом А-скане — N_t . Тогда функции $p_s(x^*, y^*, t)$, $A(x_s, y_s)$ и $G_{\text{eff}}(x_s, y_s, x^*, y^*, t)$ определены для $N_r \times N_t$, N_s и $N_r \times N_s \times N_t$ значений. Поэтому интегральное уравнение (3) можно решить, заменяя интеграл кубатурной суммой. В результате решение интегрального уравнения сводится к решению системы линейных алгебраических уравнений

$$\mathbf{G}_{\text{eff}} \mathbf{A} = \mathbf{P}_s, \quad (4)$$

где матрица $\mathbf{G}_{\text{eff}} = \{g_{ij}\}$, векторы $\mathbf{A} = \{a_j\}$ и $\mathbf{P}_s = \{p_i\}$, $i = 1, \dots, M = N_r \times N_t$; $j = 1, \dots, N_s$. При этом каждому индексу i отвечают свои значения x^* , y^* и t , и каждому индексу j соответствуют свои значения x_s и y_s .

Отличительной особенностью системы линейных алгебраических уравнений (4) является требование неотрицательности элементов вектора \mathbf{A} (далее это условие будет записываться в виде $\min \{a_j\} \geq 0$), т. к. поглощённая энергия не может быть отрицательной. В результате мы получаем систему

$$\mathbf{G}_{\text{eff}} \mathbf{A} = \mathbf{P}_s, \quad \min \{a_j\} \geq 0. \quad (5)$$

Трудность нахождения её решения заключается в том, что даже если система линейных алгебраических уравнений (4) совместна, то точное решение системы (5) при условии неотрицательности вектора \mathbf{A} не всегда существует. Поэтому под решением системы (5) будем подразумевать вектор \mathbf{A}^* , минимизирующий функционал $f(\mathbf{G}_{\text{eff}} \mathbf{A}, \mathbf{P}_s)$, отражающий степень близости $\mathbf{G}_{\text{eff}} \mathbf{A}$ к \mathbf{P}_s в некоторой метрике:

$$f(\mathbf{G}_{\text{eff}} \mathbf{A}^*, \mathbf{P}_s) = \min_{\min \{a_j\} \geq 0} f(\mathbf{G}_{\text{eff}} \mathbf{A}, \mathbf{P}_s). \quad (6)$$

Грамотное использование условия неотрицательности \mathbf{A} при решении (5) и (6) позволяет существенно повысить точность и устойчивость получаемого решения [10]. Однако, несмотря на это, далее будут описаны как методы, учитывающие условие неотрицательности, так и стандартные методы решения (4), которые не учитывают это условие (см. разделы 3.1 и 3.2 ниже). Описанные в разделах 3.1–3.4 методы будут использованы для восстановления пространственного распределения источников в численном эксперименте, описанном в разделе 4.

3.1. Псевдообращение матриц

Стандартный алгоритм псевдообращения матриц позволяет вычислить вектор $\mathbf{A}^* = \mathbf{G}_{\text{eff}}^+ \mathbf{P}_s$ (где $\mathbf{G}_{\text{eff}}^+$ — псевдообратная матрица [11]), который является решением задачи (4) для функционала $f(\mathbf{G}_{\text{eff}} \mathbf{A}, \mathbf{P}_s) = \|\mathbf{G}_{\text{eff}} \mathbf{A} - \mathbf{P}_s\|_2$, где индекс «2» означает евклидову норму.

3.2. Регуляризация Тихонова

Регуляризация Тихонова [11–15] позволяет найти решение уравнения (5) для функционала $f(\mathbf{G}_{\text{eff}} \mathbf{A}, \mathbf{P}_s) = \|\mathbf{G}_{\text{eff}} \mathbf{A} - \mathbf{P}_s\|_2 + \alpha \|\mathbf{A}\|_2$, где $\alpha > 0$ — параметр регуляризации. При этом решение $\mathbf{A}^* = (\mathbf{G}_{\text{eff}}^T \mathbf{G}_{\text{eff}} + \alpha \mathbf{I})^{-1} \mathbf{G}_{\text{eff}}^T \mathbf{P}_s$.

При восстановлении параметр регуляризации α был выбран равным 0,1 исходя из построенной L-кривой [16].

3.3. Итерационный алгоритм MER

Итерационный алгоритм MER (регуляризация с максимальной энтропией [17, 18]) позволяет найти решение уравнения (5) для функционала

$$f(\mathbf{G}_{\text{eff}}\mathbf{A}, \mathbf{P}_s) = \|\mathbf{G}_{\text{eff}}\mathbf{A} - \mathbf{P}_s\|_2 + \alpha \sum_{j=1}^N a_j \ln a_j.$$

При этом полученное решение \mathbf{A}^* будет удовлетворять условию $\min \{a_j^*\} \geq 0$. Соответствующая итерационная процедура, основанная на градиентном методе, описана в [19]. При восстановлении параметр α был равен 0,1.

3.4. Итерационный алгоритм NNLS

Метод NNLS (неотрицательные наименьшие квадраты [10, 20]) позволяет найти решение уравнения (5) при условии $\min \{a_j\} \geq 0$ для функционала $f(\mathbf{G}_{\text{eff}}\mathbf{A}, \mathbf{P}_s) = \|\mathbf{G}_{\text{eff}}\mathbf{A} - \mathbf{P}_s\|_2$. Он основан на определении и соответствующем вычеркивании отрицательных элементов вектора \mathbf{A} [20].

4. ЧИСЛЕННЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ

В ходе работы было проведено численное моделирование эксперимента по оптоакустической микроскопии (рис. 3). В модели в качестве приёмника, регистрирующего акустические волны, была использована сферическая фокусируемая антенна с фокусным расстоянием $R = 8$ мм и диаметром апертуры $a = 6$ мм (рис. 1а). Максимальная частота сигнала, который может быть принят антенной, была выбрана равной $f = 5,25$ МГц. С учётом скорости звука в среде $c = 1500$ м/с выбранной максимальной частоте антенны соответствует длина волны $\lambda = 286$ мкм. Форма и размеры модельной антенны задавались на пространственно-временной сетке $(18 \times 18 \times 18 \text{ мм}) \times (10 \text{ мкс})$ с шагом $\Delta x = \Delta y = \Delta z = 140$ мкм и $\Delta t = 30$ нс. Такие параметры сетки обеспечивают выполнение условий $\Delta x < \lambda/2$ и $\Delta t < \Delta x/(2c)$. В целях сокращения времени вычислений центральная частота импульса антенны была выбрана низкой по сравнению с реальными частотами, используемыми в оптоакустической микроскопии [5, 6]. Если справедливость полученных результатов будет доказана для низких частот, то, увеличивая время вычислений, можно будет применить развитые в нашей работе методы к реальной экспериментальной ситуации.

Численный эксперимент проводился на 64-битной серверной платформе с двумя процессорами «Intel Xeon E5-2620» с тактовой частотой 2 GHz и объёмом оперативной памяти 192 ГБ с помощью пакета «K-wave Matlab toolbox» [21]. Отметим, что для моделирования распространения и поглощения оптических волн в среде (рис. 3) существуют и специальные алгоритмы [22, 23]. Пример работы программы изображён на рис. 1з в виде В-скана источников из пяти нитей, расположенных в следующих точках (x, y) : (0 мм, 0 мм); (1,4 мм, 0 мм); (2,8 мм, 0 мм); (4,2 мм, 0 мм); (5,6 мм, 0 мм), — в среде с частотно-зависимым акустическим поглощением $\gamma_0 = 1$ дБ/(см · МГц^{3/2}), близким к поглощению в биологических тканях [24].

Матрица \mathbf{G}_{eff} вычислялась следующим образом: для каждого из положений бесконечно протяжённого по оси z источника $A(x_s, y_s) = 1$, если источник находится в точке с координатами x_s и y_s и $A(x_s, y_s) = 0$, если в точке с координатами x_s и y_s нет источника) осуществлялось сканирование среды путём перемещения фокуса антенны в пределах области $0 \leq x[\text{мм}] \leq 5,6$, $0 \leq y[\text{мм}] \leq 2,8$ (см. рис. 1а). Модельные акустические сигналы $p_s(x^*, y^*, t)$ при этом записывались в соответствующие ячейки матрицы \mathbf{G}_{eff} . Таким образом, количество положений антенны

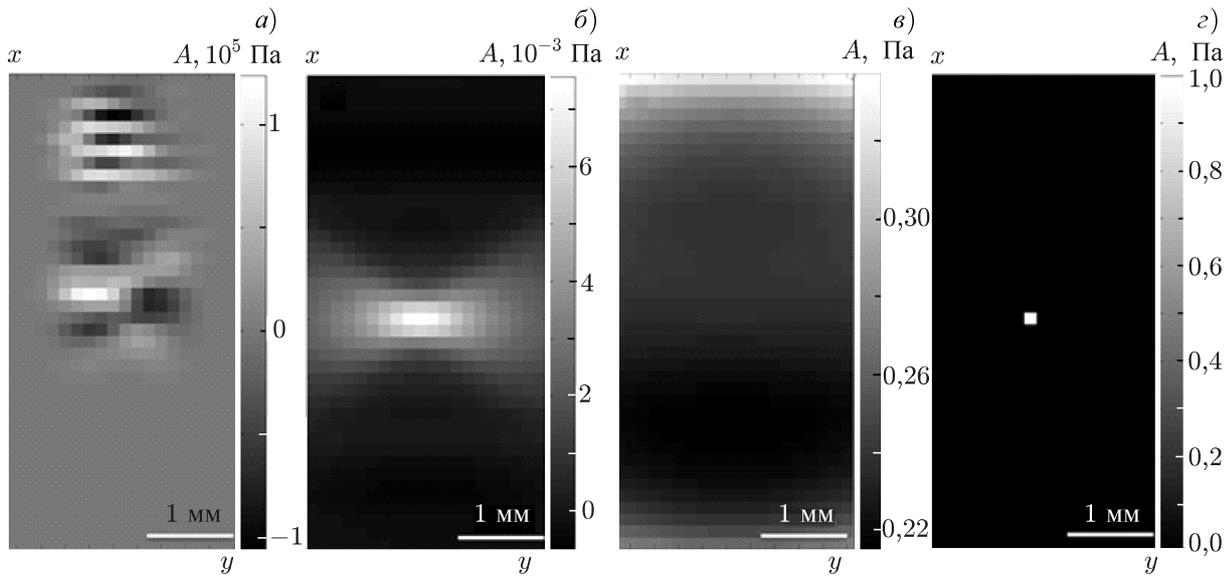


Рис. 4. Коррекция оптоакустического В-скана нитевидного теплового источника, полученная различными методами: методом псевдообращения матриц (а); методом регуляризации Тихонова (б); методом максимума энтропии MER (в); методом NNLS (з)

$N_r = 40 \times 20$, количество возможных положений источников $N_s = 40 \times 20$, количество временных отсчётов в каждом А-скане $N_t = 351$, размерность матрицы \mathbf{G}_{eff} равна $280\,800 \times 800$, размерность вектора \mathbf{P}_s есть $280\,800 \times 1$ и размерность вектора \mathbf{A} даётся числом 800×1 .

Следует отметить, что в силу протяжённости источников вдоль оси z сканирование среды вдоль этого направления не проводилось.

В разделах 4.1–4.4 описаны результаты восстановления нитевидного источника с координатами $x = 2,8$ мм, $y = 0$ и бесконечно протяжённого вдоль оси z .

4.1. Псевдообращение матрицы

На рис. 4а представлен результат восстановления координат исходного нитевидного источника псевдообращением матрицы. Из него видно, что этот метод не позволил получить адекватный результат. Это связано прежде всего с тем, что число обусловленности матрицы \mathbf{G}_{eff} по порядку величины равно 10^{10} . Поэтому при помощи псевдообращения матрицы невозможно восстановить даже положение простейшего нитевидного источника.

4.2. Регуляризация Тихонова

На рис. 4б продемонстрировано восстановленное изображение нитевидного источника. По сравнению с методом псевдообращения матриц, регуляризация Тихонова обеспечила улучшенное качество восстановления.

Между тем по восстановленной картине на рис. 4б затруднительно определить истинное положение источника. Изображение нитевидного источника, полученное с применением алгоритма регуляризации Тихонова, размыто сильнее, чем исходное изображение. В итоге можно сделать вывод, что регуляризация Тихонова неприменима для коррекции оптоакустических изображений.

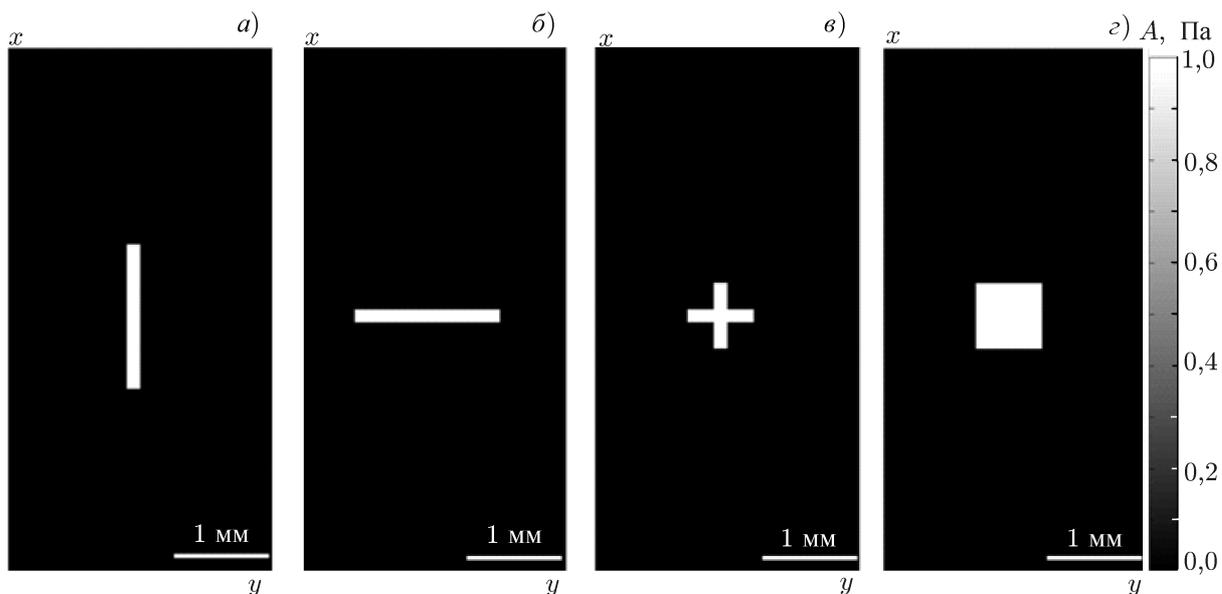


Рис. 5. Коррекция оптоакустических В-сканов протяжённых в своём поперечном сечении тепловых источников, полученные методом NNLS: источник в виде полосы с шириной 1,5 мм по оси x (а); источник в виде полосы с шириной 1,5 мм по оси y (б); источник в виде прутка с крестообразным поперечным сечением $0,7 \times 0,7$ мм (в); источник в виде прутка с квадратным сечением $0,7 \times 0,7$ мм (г)

4.3. Итерационный алгоритм MER

На рис. 4в представлен результат восстановления положения нитевидного источника методом MER. Неудовлетворительный результат связан, прежде всего, с тем, что для больших и плохо обусловленных матриц итерационная процедура [19] сходится медленно. В результате метод MER при таком численном моделировании не позволяет восстановить реальное положение тепловых источников в исследуемой среде.

4.4. Итерационный алгоритм NNLS

Методом NNLS было получено идеальное изображение нитевидного источника в виде точки в центре области сканирования (рис. 4г). Поэтому алгоритм NNLS является наиболее перспективным методом решения задачи корректировки оптоакустических изображений (рис. 1г).

Метод NNLS также позволил идеально восстановить поперечные сечения протяжённых источников: в виде бесконечно тонких полос с нормальными вдоль осей y и x (рис. 5а, б), в виде прутка с крестообразным поперечным сечением $0,7 \times 0,7$ мм (рис. 5в) и в виде прутка с квадратным сечением $0,7 \times 0,7$ мм (рис. 5г). Таким образом, алгоритм NNLS позволил восстановить как нитевидные, так и протяжённые в своём поперечном сечении источники.

Чтобы проверить эффективность разработанных алгоритмов восстановления, была определена степень близости исходного и восстановленного распределений поглотителей оптического излучения в биоткани. Для каждого из предложенных алгоритмов была вычислена абсолютная погрешность восстановления, т. е. евклидова норма разности векторов исходного распределения источников в среде \mathbf{A} и восстановленного \mathbf{A}^* :

$$\Delta(\mathbf{A}) = \|\mathbf{A} - \mathbf{A}^*\|_2.$$

Таблица 1. Погрешности методов восстановления положения нитевидного источника, проходящего через центр области расчёта

Метод решения	$\Delta(\mathbf{A})$	$\delta(\mathbf{A})$
Псевдообращение матрицы	$\sim 10^6$	$\sim 10^6$
Регуляризация Тихонова	0,99	0,99
NNLS	0	0
MER	5,96	5,96

Таблица 2. Погрешности восстановления методом NNLS положения нитевидного источника, проходящего через центр области расчёта при добавлении шума к оптоакустическим сигналам

Относительное зашумление ε , %	$\Delta(\mathbf{A})$	$\delta(\mathbf{A})$
5	$3 \cdot 10^{-4}$	$3 \cdot 10^{-4}$
10	$7 \cdot 10^{-4}$	$7 \cdot 10^{-4}$
50	$3 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-3}$

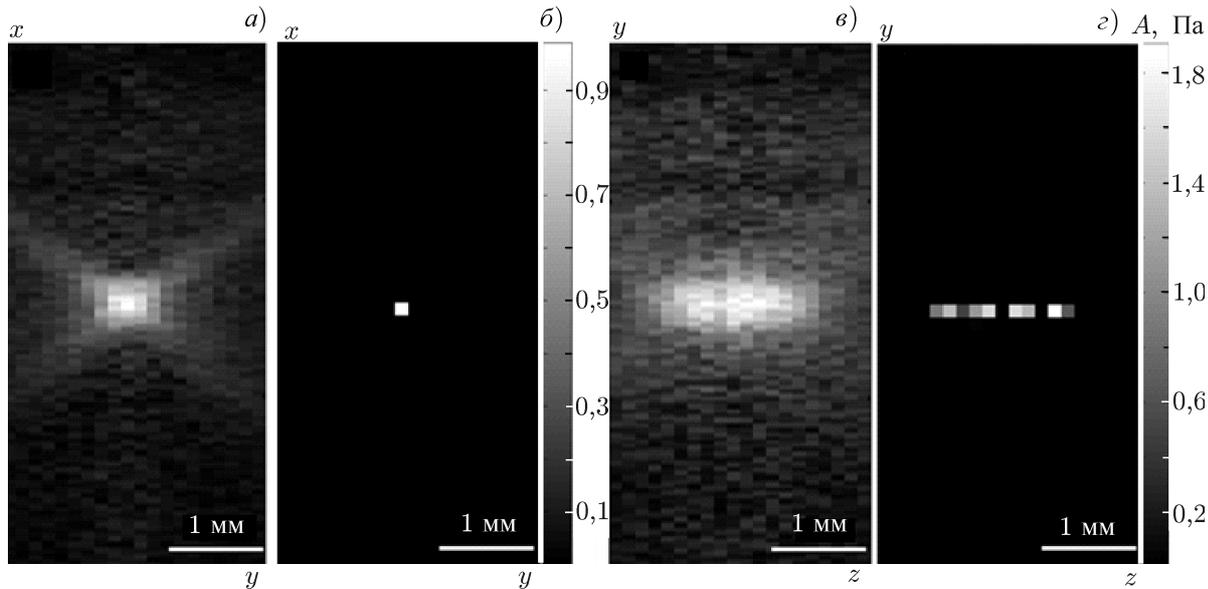


Рис. 6. Исходные и скорректированные методом NNLS изображения при наличии 50-процентного шума: В-скан нитевидного источника в среде с частотно-зависимым акустическим поглощением $\gamma_0 = 1 \text{ дБ}/(\text{см} \cdot \text{МГц}^{3/2})$ (а); скорректированное оптоакустическое изображение нитевидного источника (б); В-скан в плоскости y, z источника-полосы (в); скорректированное оптоакустическое изображение в плоскости y, z источника-полосы (г)

Была вычислена относительная погрешность метода восстановления:

$$\delta(\mathbf{A}) = \frac{\|\mathbf{A} - \mathbf{A}^*\|_2}{\|\mathbf{A}^*\|_2}.$$

Рассмотрим решения системы (5) для восстановления исходного распределения источников методами псевдообращения матрицы, регуляризации Тихонова, MER и NNLS. Погрешности восстановления координат нитевидного источника, находящегося в центре расчётной области (рис. 1а) представлены в табл. 1. Видно, что только метод NNLS способен восстанавливать истинное положение реального теплового источника.

Для анализа устойчивости алгоритма восстановления NNLS в условиях, приближённых к реальным, к оптоакустическим сигналам $p_s(x^*, y^*, t)$ был добавлен равномерно распределённый по области расчёта шум δP и вычислялась величина относительного зашумления $\varepsilon = (\|\delta P\|/\|P\|)$. В результате были получены идеальные изображения нитевидного источника даже при 50-процентном зашумлении исходных сигналов (рис. 6б). Соответствующие погрешности метода восстановления представлены в табл. 2.

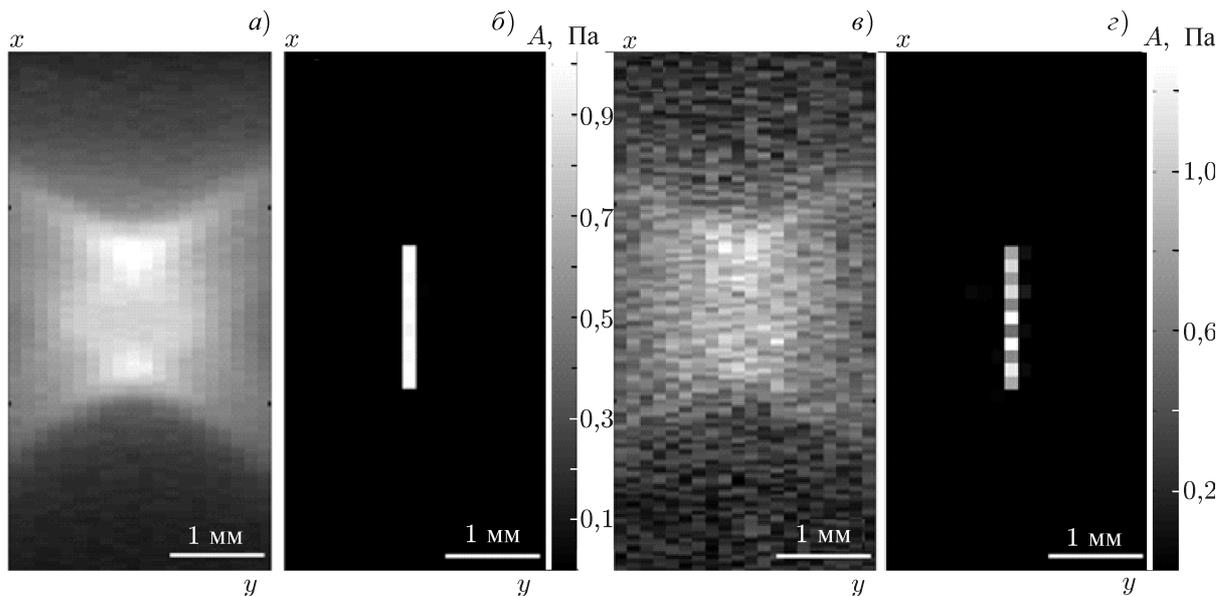


Рис. 7. Коррекция методом NNLS оптоакустического В-скана в сечении x, y источника-полосы (ширина полосы по оси x — 1,5 мм) при различном уровне шума: В-скан с добавлением 5-процентного шума к оптоакустическим сигналам (а) и соответствующее скорректированное оптоакустическое изображение (б); В-скан с добавлением 50-процентного шума к оптоакустическим сигналам (в) и соответствующее скорректированное оптоакустическое изображение (з)

Таблица 3. Погрешность восстановления методом NNLS поперечного сечения источника в виде полосы с нормалью вдоль оси y при добавлении шума к оптоакустическим сигналам

Относительное зашумление ε , %	$\Delta(A)$	$\delta(A)$
5	0,13	0,039
10	0,26	0,080
50	1,32	0,390

При добавлении шума с уровнем до 50 % от оптоакустического сигнала метод NNLS также позволяет восстанавливать форму протяжённых по своему поперечному сечению источников (рис. 6з, 7з). Абсолютная и относительная погрешности восстановления представлены в табл. 3, 4.

На рис. 8 также приведены результаты восстановления формы протяжённого в своём поперечном сечении источника в виде прутка с квадратным сечением $0,7 \times 0,7$ мм при добавлении шума с уровнями 5 % и 50 %. Погрешности представлены в табл. 5.

Как видно, предложенный метод NNLS является устойчивым к шуму: даже при 50-процентном зашумлении оптоакустических сигналов он позволяет восстанавливать истинное поперечное сечение оптоакустических источников.

Таблица 4. Погрешность восстановления методом NNLS поперечного сечения источника в виде полосы с нормалью вдоль оси x при добавлении шума к оптоакустическим сигналам

Относительное зашумление ε , %	$\Delta(A)$	$\delta(A)$
5	2,06	0,62
10	2,07	0,62
50	2,05	0,61

Таблица 5. Погрешность восстановления методом NNLS источника в виде прутка с квадратным сечением $0,7 \times 0,7$ мм при добавлении шума к оптоакустическим сигналам

Относительное зашумление ε , %	$\Delta(A)$	$\delta(A)$
5	1,42	0,28
10	2,50	0,50
50	3,73	0,74

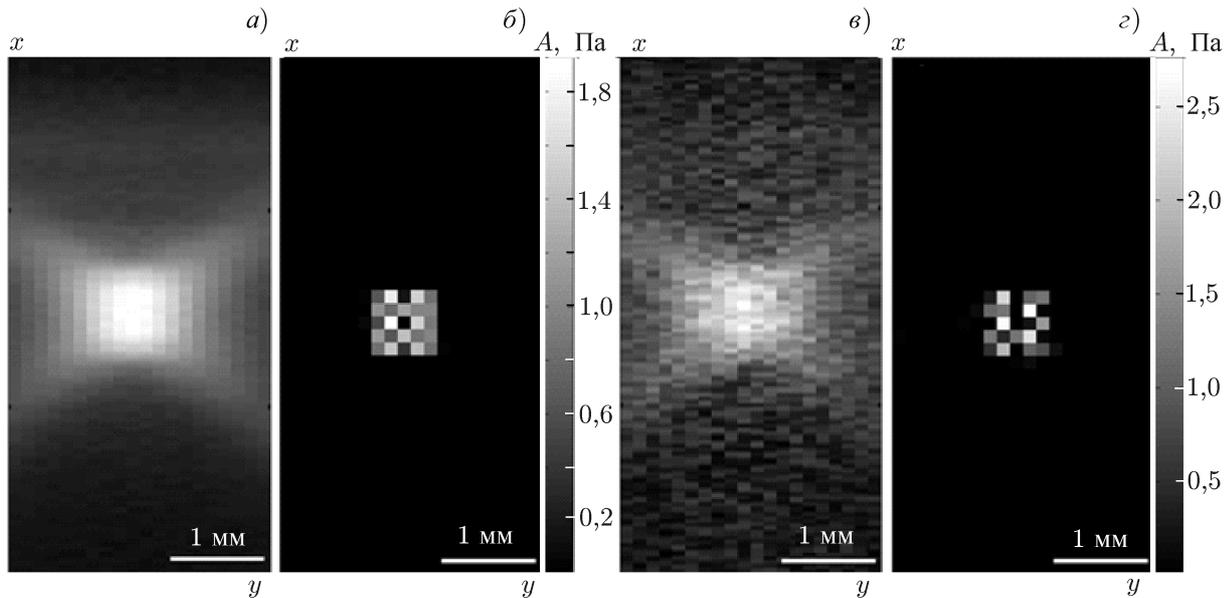


Рис. 8. Коррекция методом NNLS оптоакустического В-скана источника в виде прутка с квадратным сечением $0,7 \times 0,7$ мм: В-скан с добавлением 5-процентного шума к оптоакустическим сигналам (а) и соответствующее скорректированное оптоакустическое изображение (б); В-скан с добавлением 50-процентного шума к оптоакустическим сигналам (в) и соответствующее скорректированное оптоакустическое изображение (г)

ВЫВОДЫ

Оптоакустический В-скан, снятый фокусируемой антенной при осуществлении оптоакустической микроскопии, позволяет получить весьма грубую оценку формы и размеров визуализируемых объектов (рис. 1а), поскольку без использования реконструктивных алгоритмов оптоакустические изображения содержат в себе артефакты, связанные с конечностью размеров фокусной перетяжки (рис. 1г). Основной целью настоящей работы являлась разработка и исследование численных алгоритмов, предназначенных для коррекции оптоакустических В-сканов.

Для исследования эффективности алгоритмов, направленных на коррекцию изображений, полученных с помощью оптоакустической микроскопии, в настоящей работе была построена численная модель оптоакустического эксперимента, включающая: 1) биологическую среду с частотно-зависимым пространственно-однородным акустическим поглощением и произвольным пространственным распределением поглощённой оптической энергии и 2) приёмную акустическую антенну в виде сферической чаши.

Мы сформулировали обратную задачу оптоакустической томографии в виде уравнения Фредгольма 1-го рода, содержащего неизвестное пространственное распределение с мгновенно поглощённой в среде оптической энергии, измеренные фокусируемой акустической антенной сигналы из среды и функцию Грина системы. Последняя была рассчитана численно и представляет собой набор модельных А-сканов, снятых фокусируемой антенной при всех возможных положениях нитевидных источников. Для решения обратной задачи — восстановления истинных положений произвольных оптоакустических источников — интегральное уравнение Фредгольма сводилось к системе линейных алгебраических уравнений. В качестве численных методов решения последней при условии неотрицательности элементов вектора решения были рассмотрены метод псевдообращения матрицы, регуляризация Тихонова и методы MER и NNLS. Было показано, что последний позволяет восстанавливать реальные положения как нитевидных, так и протяжённых своём по-

перечном сечении объектов даже при добавлении к оптоакустическим сигналам шума, амплитуда которого сравнима с амплитудой самих сигналов.

Окончательные выводы о применимости (или неприменимости) методов решения обратной задачи, рассмотренных в данной работе, можно будет сделать после их тестирования на массивах реальных экспериментальных данных. Таким образом, полученные в настоящей работе результаты могут являться важными с точки зрения перспектив их дальнейшего практического применения.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты 12-02-31309, 13-02-01289-а и 14-02-00836), Министерства образования и науки РФ (проекты 11.G34.31.0017 и 14.512.11.0053). Авторы выражают благодарность сотрудникам ИПФ РАН Е. А. Сергеевой, М. Ю. Кириллину и И. В. Турчину за обсуждения результатов работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beard P. // *Interface Focus*. 2011. V. 1, No. 4. P. 602.
2. Petrov Y. Y., Petrova I. Y., Patrikeev I. A., et al. // *Opt. Lett.* 2006. V. 31, No. 12. P. 1827.
3. Wang L. V., Hu S. // *Science*. 2012. V. 335, No. 6075. P. 1458.
4. Хохлова Т. Д., Пеливанов И. М., Карабутов А. А. // *Акуст. журн.* 2009. Т. 55, № 4–5. С. 672.
5. Wang L. V. // *Nature Photonics*. Sep. 2009. V. 3, No. 9. P. 503.
6. Subochev P., Katichev A., Morozov A., et al. // *Opt. Lett.* 2012. V. 37, No. 22. P. 4606.
7. Li M. L., Zhang H. F., Maslov K., et al. // *Opt. Lett.* 2006. V. 31, No. 4. P. 474.
8. Araque Caballero M. Á., Rosenthal A., Gateau J., et al. // *Opt. Lett.* 2012. V. 37, No. 19. P. 4080.
9. Treeby B. E., Cox B. T. // *J. Acoust. Soc. America*. 2010. V. 127. P. 2741.
10. Fiks I. I. // *Int. J. Comp. Meth.* 2014. DOI:10.1142/S0219876213500710.
11. Воеводин В. В., Кузнецов Ю. А. Матрицы и вычисления. М.: Наука, 1984. 320 с.
12. Тихонов А. Н., Арсенин В. Я. Методы решения некорректных задач. М.: Наука, 1979. 288 с.
13. Тихонов А. Н., Гончарский А. В., Степанов В. В., Ягола А. Г. Численные методы решения некорректных задач. М.: Наука, 1990. 232 с.
14. Васин В. В., Агеев А. Л. Некорректные задачи с априорной информацией. Екатеринбург: Наука, 1993. 264 с.
15. Лаврентьев М. М., Савельев Л. Я. Теория операторов и некорректные задачи. Новосибирск: Изд-во института математики, 1999. 702 с.
16. Федотов А. М. Некорректные задачи со случайными ошибками в данных. Новосибирск: Наука, 1990. 192 с.
17. Smith C. R., Grandy Jr. W. T. Maximum entropy and Bayesian methods in inverse problems. Springer, 1985. 489 p.
18. Sun X., Pitsianis N. P. // *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Engineering*. 2008. V. 7074. Art. no. 707402.
19. Fletcher R. Practical optimization methods. V. 1. Unconstrained optimization. Chichester: Wiley, 1980.
20. Lawson C. L., Hanson R. J. Solving least squares problems. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1974. V. 161. 337 p.
21. Treeby B. E., Cox B. T. // *J. Biomed. Optics*. 2010. V. 15, No. 2. Art. no. 021314.
22. Wang L.-H., Jacques S. L., Zheng L.-Q. // *Comp. Meth. Programs Biomed.* 1995. V. 47. P. 131.
23. Kirillin M., Meglinski I., Kuzmin V., et al. // *Optics Express*. 2010. V. 18, No. 21. P. 21714.
24. Кротов Е. В., Рейман А. М., Субочев П. В. // *Изв. вузов. Радиофизика*. 2006. Т. 49, № 6. С. 478.

Поступила в редакцию 25 июля 2013 г.; принята в печать 31 января 2013 г.

IMAGE CORRECTION IN OPTOACOUSTIC MICROSCOPY. NUMERICAL SIMULATION

V. V. Perekatova, I. I. Fiks, and P. V. Subochev

Optoacoustic microscopy is an efficient method of three-dimensional biomedical visualization which is based on the use of single-element focused ultrasonic antennas. Scanning of the studied medium by the focal refitting of an acoustic antenna allows us to recover the location of the sources of optoacoustic pulses without using reconstructive algorithms. However, the final size of the focal refitting results in blurring of optoacoustic images. In this work, we demonstrate the algorithm, which is based on calculating the Green function for an arbitrary acoustic antenna and allows one to correct optoacoustic images.