

УДК 534.2

БИОМЕДИЦИНСКИЙ ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКИЙ ТОМОГРАФ НА ОСНОВЕ ЦИЛИНДРИЧЕСКОЙ ФОКУСИРУЮЩЕЙ АНТЕННЫ ИЗ ПОЛИВИНИЛИДЕНФЛЮОРИДА

П. В. Субочев, А. С. Постникова, А. В. Ковальчук, И. В. Турчин*

Институт прикладной физики РАН, г. Нижний Новгород, Россия

Разработан оптико-акустический томограф, предназначенный для визуализации биологических тканей при помощи ручного зонда. Последний состоит из оптоволоконного жгута для доставки импульсного лазерного излучения к объекту исследования и цилиндрической фокусирующей 64-элементной антенны для регистрации оптоакустических импульсов. Проведены экспериментальные исследования возможностей томографа по визуализации модельных кровеносных сосудов в режимах электронного и электронно-механического сканирования. Достигнутое продольное и поперечное пространственное разрешение составляет 200 и 400 мкм соответственно, глубина видения 18 мм, максимальная частота получения Б-сканов 10 Гц.

ВВЕДЕНИЕ

Оптико-акустическая (ОА) диагностика — это современный метод биомедицинской визуализации, который основан на регистрации ультразвуковых волн, возбуждаемых в исследуемой среде при поглощении импульсного лазерного излучения неоднородностями [1]. Основным преимуществом ОА методов визуализации биотканей над диффузионными оптическими методами [2] является лучшее пространственное разрешение [3]. По сравнению с когерентными оптическими методами [4] ОА визуализация обеспечивает повышенную глубину диагностики (до нескольких сантиметров) [5]. По сравнению с методами активной ультразвуковой локации [6] ОА визуализация позволяет получить лучшую контрастность изображений. Следует также отметить возможность реализации полностью оптических или полностью ультразвуковых методов в результате незначительных усовершенствований ОА установок [7–9].

Для получения высококонтрастных изображений светопоглощающих структур исследуемой биологической ткани в ОА установках используются современные импульсные лазеры с перестройкой длины волны излучения [10]. Таким образом, существует возможность оптимизации ОА контраста эндогенных или экзогенных контрастных агентов, что позволяет осуществлять ангиографию [11], определять кислородный статус крови в отдельных кровеносных сосудах [12] и визуализировать новообразования мягких тканей [13]. В настоящее время ОА методы продолжают совершенствоваться и находят применение во многих медицинских приложениях [14].

Различают два способа ОА визуализации: томографию и микроскопию. В ОА микроскопии [15] единичный приёмник перемещается вдоль поверхности среды и регистрирует оптико-акустические А-сканы в каждой из точек сканирования, что позволяет получать трёхмерные изображения без использования реконструктивных алгоритмов [16]. Оптико-акустическая микроскопия основана на механическом сканировании объекта исследования фокусной перетяжкой одноэлементной сферической фокусирующей антенны. Для формирования изображения, состоящего из заданного числа А-сканов, одноэлементному ОА сканеру требуется такое же число лазерных импульсов. Например, при использовании лазера с частотой повторения импульсов

* pavel.subochev@gmail.com

10 Гц [17] формирование двумерного изображения из 600 А-сканов занимает 1 мин, что существенно осложняет перспективы диагностики *in vivo* [18]. Одним из способов сокращения времени ОА визуализации является использование многоэлементных акустических антенн, позволяющих организовать синхронный сбор данных в нескольких каналах, т. е. осуществление ОА томографии [19, 20].

В данной статье представлен оптико-акустический томограф, основанный на цилиндрической фокусирующей антенне [21, 22], выполненной из поливинилиденфлюорида (ПВДФ). Пьезоплёнка из ПВДФ — коммерчески доступный пьезоматериал, гибкий и лёгкий в обработке, что позволяет придать ему произвольную форму, обеспечивающую фокусирующие свойства ПВДФ антенн без использования акустических линз. Кроме того, плёнка имеет высокую адгезию и стойкость к механическим и химическим воздействиям. Акустический импеданс ПВДФ (4 МРл) отличается от акустического импеданса воды всего лишь в 2,6 раза (в отличие, например, от акустического импеданса пьезокерамических материалов, отличающегося от водного в 10 и более раз). По сравнению с пьезокерамическими материалами ПВДФ также обеспечивает регистрацию акустических сигналов в значительно более широких диапазонах акустических частот, что позволяет добиться улучшенного пространственного разрешения. Таким образом, высокочастотные акустические датчики на основе ПВДФ плёнок обладают улучшенными характеристиками при их меньшей или сравнимой себестоимости.

В работе представлены результаты экспериментальных исследований возможностей ОА томографа по визуализации модельных кровеносных сосудов в режимах электронного и электронно-механического сканирования. Под механическим сканированием понимается последовательное перемещение многоэлементной антенны с частотой следования лазерных импульсов, под электронным — последовательная коммутация элементов многоканальной антенны к системе сбора данных.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Блок-схема оптико-акустического томографа, разработанного в ИПФ РАН, приведена на рис. 1. Также на нём показана фотография портативной оптико-акустической головки, которая может свободно удерживаться рукой врача-диагноста при осуществлении ОА визуализации *in vivo* мягких тканей человека. Для сканирования биологических сред предусмотрена возможность помещать ОА в контейнер, который содержит согласующую жидкость (дистиллированную воду), прозрачную для лазерных и ультразвуковых импульсов. В свою очередь, контейнер подключается к системе термостабилизации иммерсионной жидкости для поддержания температуры антенны равной 37 °С. Поскольку эффективность генерации ОА сигналов зависит от температуры, наличие термостабилизированной иммерсионной камеры позволяет значительно повысить стабильность ОА измерений *in vivo*.

Лазерная система, необходимая для импульсного термооптического возбуждения ультразвука в ткани, состоит из задающего лазера «LS 2137» и блока параметрического преобразования оптического излучения LT2214PC на основе нелинейного кристалла фирмы «Lotis-ТП». Лазер «LS 2137» генерирует импульсы накачки с длительностью 18 нс, частотой повторения до 10 Гц, энергией импульса 100 мДж на длине волны 355 нм. Устройство параметрического преобразования LT2214PC позволяет проводить плавную перестройку частоты в диапазоне длин волн 415÷2300 нм. Сигнальная волна излучения (на выходе лазерной системы) с энергией в импульсе порядка 30 мДж заводится в волоконно-оптический жгут фирмы «CeramOptec».

Система доставки лазерного излучения до объекта выполнена в виде волоконно-оптического жгута, представляющего собой систему кварцевых оптических многомодовых волокон с числовой

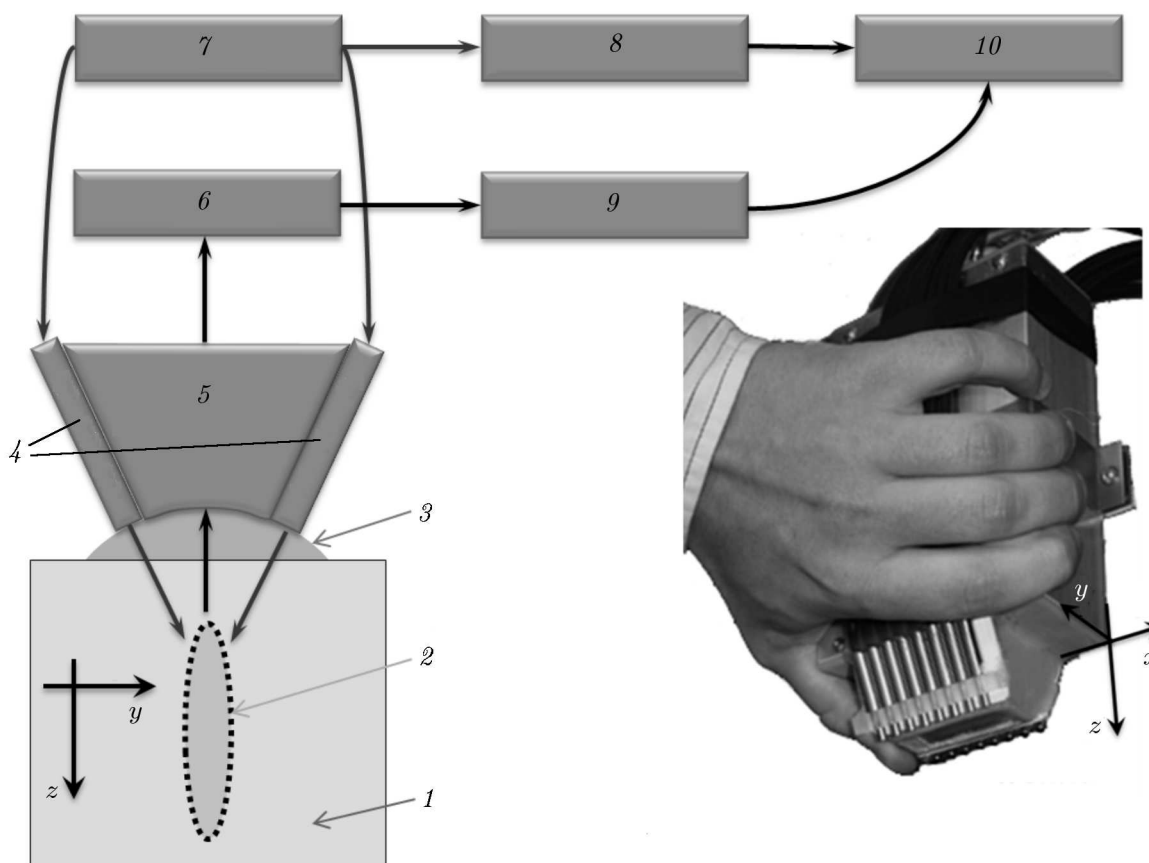


Рис. 1. Блок-схема ОА томографа: 1 — объект исследования, 2 — акустический фокус антенны, 3 — гель, 4 — система волоконной засветки, 5 — антенна, 6 — блок усиления и коммутации, 7 — лазер, 8 — пиросенсор, 9 — аналого-цифровой преобразователь, 10 — компьютер. Справа внизу — фотография антенны в сборе с системой волоконной засветки

апертурой 0,22. Световой диаметр общего (входного) торца, в который вводится лазерное излучение, равен 7 мм. Излучение распределяется по 16 световедущим жилам со световым диаметром 2,7 мм в равных пропорциях. Выходы световедущих жил равномерно размещены вдоль оси x антенны по 8 штук с каждой стороны (см. рис. 1). Благодаря конструкции волоконного жгута, в котором используется переплетение (спутывание) отдельных волокон между собой, достигается одинаковый коэффициент деления мощности оптического излучения между каналами даже при входном пучке несимметричной формы. При помощи оптического делителя одна десятая (по мощности) лазерного излучения отводится на пиросенсор S111C фирмы «Thorlabs». Измеренное пиросенсором значение энергии каждого лазерного импульса используется для нормировки соответствующей группы А-сканов, а также для оценки потока энергии оптического излучения на поверхности объекта. Согласно международным стандартам лазерной безопасности [23], поток энергии оптического излучения на поверхности образца не должен превышать 20 мДж/см².

Лазерный импульс, попадая в исследуемый объект, формирует в нём ультразвуковые сигналы, которые улавливаются 64-элементной антенной, выполненной в виде участка цилиндрической поверхности с апертурой 10 мм по оси y и 28,8 мм по оси x (см. рис. 1). Материалом антенны является ПВДФ плёнка с толщиной 50 мкм, позволяющая регистрировать акустические сигналы с частотой до 20 МГц. Ширина каждого антенного элемента вдоль оси x составляет 0,25 мм,

расстояние между элементами равно 0,2 мм. Радиус кривизны каждого элемента в плоскости yz составляет 30 мм [24]. Слабый электрический сигнал с каждого элемента антенны поступает на автоматизированный блок усиления и коммутации, отвечающий за электронное сканирование объекта группами из 16 антенных элементов.

Программное обеспечение разработано в среде «LabVIEW 2011» с использованием модулей «LV FPGA 2011» и Xilinx11. Для реализации системы автоматизации используется 8-слотовое шасси «NI PXI-1042». Мостом для связи компьютера с этим шасси служит карта «NI PXI-ExpressCard8360». Сигналы с 16 электронно-коммутируемых элементов антенны обрабатываются 4-мя адаптерами аналогового ввода «NI 5761» и «FlexRIO FPGA» модуля «NI PXI-7952R», аналоговый сигнал с пиросенсора подаётся на низкочастотный модуль «NI PXI-6221». Синхронизация сбора данных обеспечивается триггер-сигналом от лазера. Коммутация 16 каналов аналого-цифрового преобразователя к очередным 16 каналам антенны осуществляется во время паузы (100 мс) между лазерными импульсами блоком усиления и коммутации, управляемым триггер-сигналом от модуля «NI PXI-6221». Наряду с электронным сканированием, система автоматизации обеспечивает возможность механического перемещения антенны вдоль оси x с шагом $\Delta x = 50$ мкм за время между лазерными импульсами. Опциональное механическое сканирование элементов антенны также осуществляется во время паузы (100 мс) между лазерными импульсами и реализуется при помощи шагового двигателя AM-23-239-3, подключённого к контроллеру «DAX 4x4» фирмы «Advanced Microsystems», который управляется с компьютера через порт USB.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные исследования ОА томографа проводились на оптической длине волны 531 нм с использованием модельных кровеносных сосудов, которые представляют собой нити с толщиной 200 мкм, помещённые в дистиллированную воду. Коэффициент оптического поглощения модельных сосудов 220 см^{-1} соответствовал оптическому поглощению крови на изобестической длине волны гемоглобина 531 нм. Фотография модельного объекта в процессе сканирования приведена на рис. 2а. Объект сканировался в трёх различных режимах, для каждого режима сканирования требовалось различное время сбора ОА данных.

На рис. 2б приведён Б-скан из 576 А-сканов, полученных в результате электронно-механического сканирования, которое осуществлялось перемещением антенны относительно модельного объекта в диапазоне $\Delta X = 450$ мкм с шагом $\Delta x = 50$ мкм. В каждом из 9 положений антенны также осуществлялось электронное сканирование за счёт коммутации 64 каналов антенны к 16 каналам аналого-цифрового преобразователя. Таким образом, в каждом из 9 положений антенны требовалось по 4 лазерных импульса, а общее время электронного и механического сканирования составило $9 \cdot 4/10 = 3,6$ с. На рис. 2в представлен результат фурье-реконструкции [25], визуализирующей модельные кровеносные сосуды в плоскости xz .

На рис. 2г показан Б-скан из 64 А-сканов, полученных в результате электронного сканирования объекта. Коммутация 64 каналов антенны к 16 каналам аналого-цифрового преобразователя достигается за 4 лазерных импульса. Таким образом, время получения данных в режиме электронного сканирования составляет 0,4 с. На рис. 2д представлен результат фурье-реконструкции [25] положений модельных сосудов по 64 А-сканам. На рис. 2е показан результат фурье-реконструкции с увеличенной в 9 раз (по сравнению с рис. 2д) частотой пространственной дискретизации. Такая частота была достигнута за счёт интерполяции исходных данных (см. рис. 2г) дополнительными А-сканами таким образом, чтобы на период антенной решётки 450 мкм приходилось девять пикселей вместо одного.

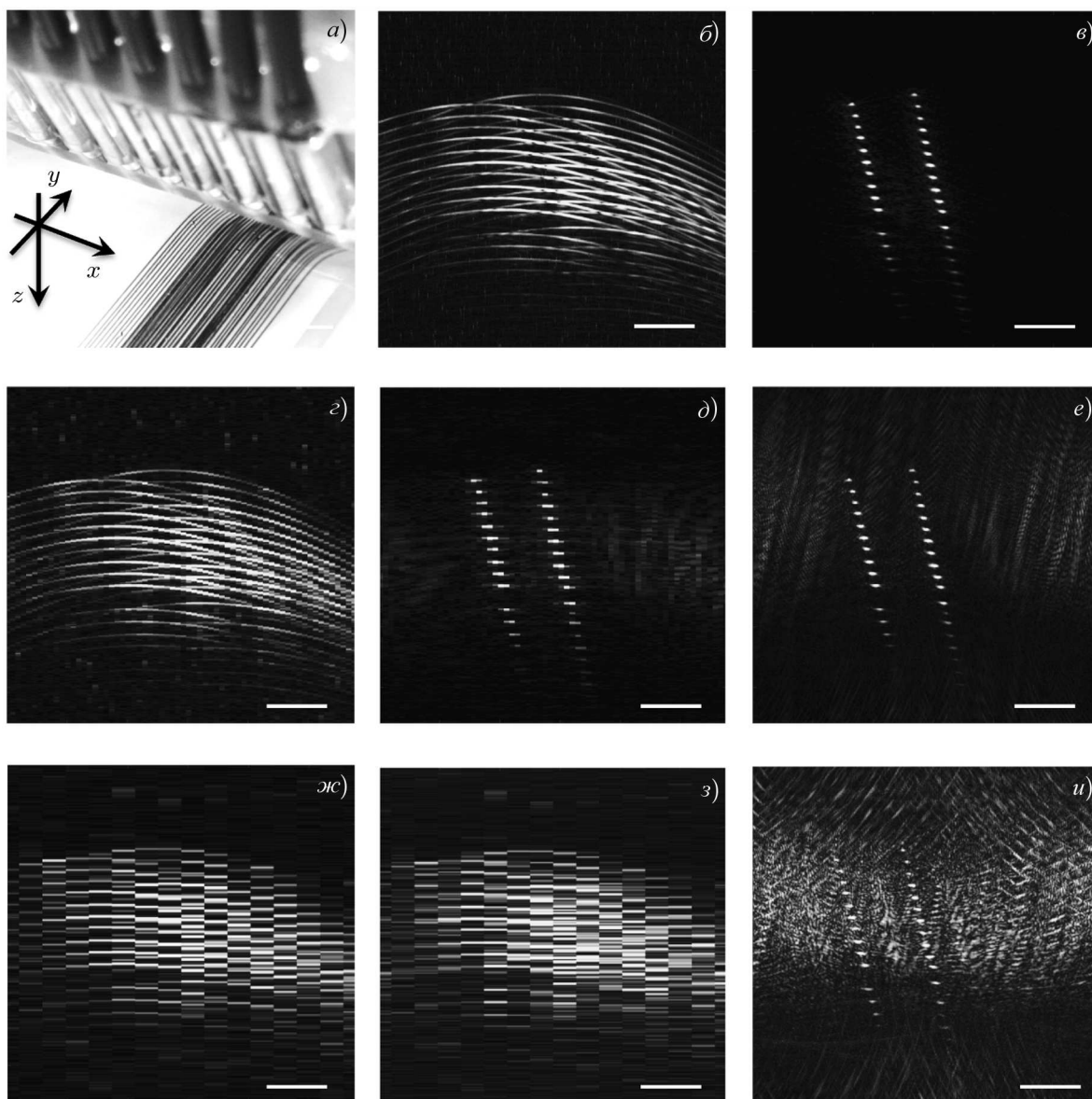


Рис. 2. Модельный объект (а), Б-сканы (б, г, ж) и результаты реконструкции (в, д, е, з, и). Белый цвет на панелях б-и соответствует максимальной интенсивности, чёрный — нулевой; горизонтальной белой чертой обозначен масштаб (5 мм)

На рис. 2ж представлен Б-скан из 16 А-сканов, полученных при засветке объекта единственным лазерным импульсом. Поскольку к аналого-цифровому преобразователю был подключён каждый четвёртый антенный элемент, эффективный пространственный период антенной решётки увеличился с 450 мкм до 1,8 мм. Как видно из рис. 2з, низкая частота пространственной дискретизации в режиме 16-ти канального приёма не позволяет осуществить фурье-реконструкцию [25] положений модельных сосудов напрямую. Однако качество реконструкции (см. рис. 2и) снова становится удовлетворительным после 36-кратной интерполяции исходных данных (см. рис. 2жс).

Как видно из представленных результатов, восстановленные значения продольных и попереч-

Таблица 1. Сравнение различных режимов ОА сканирования

Режимы сканирования	Время получения Б-скана из 576 А-сканов, с	Отношение сигнала к шуму, дБ
Базовый режим	0,1	22
Электронное сканирование	0,4	25
Электронно-механическое сканирование	3,6	49

ных размеров модельных кровеносных сосудов, определённые как ширина на половине амплитуды вдоль осей z и x , составляют 200 и 400 мкм соответственно вне зависимости от выбранного режима сканирования. Диапазон глубины визуализации также не зависит от режима сканирования и составляет не менее 18 мм.

В табл. 1 представлены результаты сравнения трёх режимов сканирования по скорости получения двумерных изображений и контрастности этих изображений. По сравнению с базовым режимом сканирования, в режиме электронно-механического сканирования, требующем на порядок большего времени, достигается на порядок более высокая контрастность.

3. ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Разработанный ОА томограф может быть использован для диагностики *in vivo* новообразований в поверхностных тканях за счёт визуализации сосудистого микроокружения опухолей с пространственным разрешением на уровне 300 мкм до глубины порядка 18 мм. Развитие большинства онкологических новообразований сопровождается процессом васкуляризации (образованием новых кровеносных сосудов). Возможность прижизненной ОА ангиографии обеспечивается высоким оптическим поглощением гемоглобина в видимом диапазоне оптических длин волн, соответствующим оптическому поглощению модельных кровеносных сосудов, использованных в наших экспериментах. Следует также отметить, что, наряду с визуализацией сосудистого микроокружения опухолей, возможна молекулярная ОА визуализация новообразований с применением различных светопоглощающих маркеров [26]. Экзогенные контрастные объекты (органические красители, наночастицы, флуоресцентные белки) способны избирательно накапливаться в клетках онкологических новообразований, повышая их ОА контраст.

Реализованные режимы сканирования имеют очевидные перспективы использования в медицине. При клинической ОА томографии кровеносных сосудов целесообразно начинать с базового режима сканирования (см. рис. 2*а*), обеспечивающего максимально возможную частоту обновления Б-сканов (10 Гц), равную частоте повторения лазерных импульсов. В базовом режиме визуализации врач-диагност получает возможность максимально быстро просмотреть участки биологической ткани, доступные для сканирования. Обнаруженные в базовом режиме подозрительные участки, характеризующиеся повышенной васкуляризацией, целесообразно просматривать в режиме электронного сканирования (см. рис. 2*б*) на частоте 2,5 Гц, т. к. в этом режиме ОА томограф позволяет получать изображения более высокого качества. Важно отметить, что использование лазера с частотой повторения импульсов 100 Гц (вместо 10 Гц) позволит осуществлять электронное ОА сканирование с видеочастотой (25 Гц). Для наиболее точного определения форм и размеров наблюдаемых биологических структур может оказаться целесообразным режим механического сканирования, обеспечивающий наилучшее качество ОА изображений на частоте обновления Б-сканов 0,28 Гц. Единственным неудобством практической реализации режима механического сканирования является повышенные масса и габариты ОА сканера, связанные с

необходимостью использования в нём шагового двигателя.

Таким образом, достигнутое пространственное разрешение 400 мкм на глубине диагностики 8 мм при частоте получения двумерных изображений 10 Гц позволяет говорить о перспективах клинического применения разработанного устройства в биомедицинских исследованиях.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 14-15-00709).

Авторы выражают благодарность И. М. Пеливанову за разработку многоэлементной антенны, Р. В. Беляеву и В. А. Воробьёву за разработку блока усиления и коммутации, М. Ягеру (M. Jaeger) за предоставление реконструктивного алгоритма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khokhlova T., Pelivanov I., Karabutov A. // *Acoust Phys.* 2009. V. 55, No. 4–5. P. 674.
2. Orlova A., Turchin I., Plehanov V., et al. // *Laser Phys. Lett.* 2008. V. 5, No. 4. P. 321.
3. Wang L. V., Hu S. // *Science.* 2012. V. 335, No. 6075. P. 1458.
4. Matveev L. A., Zaitsev V. Y., Gelikonov G. V., et al. // *Opt. Lett.* 2015. V. 40, No. 7. P. 1472.
5. Kruger R. A., Lam R. B., Reinecke D. R., et al. // *Medical Phys.* 2010. V. 37, No. 11. P. 6096.
6. Jasaitiene D., Valiukeviciene S., Linkeviciute G., et al. // *J. European Academy Dermatology Venereology.* 2011. V. 25, No. 4. P. 375.
7. Subochev P., Fiks I., Frenz M. // *Laser Phys. Lett.* 2016. V. 13, No. 2. Art. no. 025605.
8. Субочев П. В., Орлова А. Г., Турчин И. В., Сергеев А. М. // *Докл. АН.* 2014. V. 454, No. 4. P. 396.
9. Subochev P. // *Opt. Lett.* 2016. V. 41, No. 5. P. 1006.
10. Taruttis A., Ntziachristos V. // *Nature Photonics.* 2015. V. 9, No. 4. P. 219.
11. Preisser S., Bush N. L., Gertsch-Grover A. G., et al. // *J. Biomedical Opt.* 2013. V. 18, No. 2. Art. no. 026011.
12. Petrov I., Petrov Y., Prough D., et al. // *Opt. Express.* 2012. V. 20, No. 4. P. 4159.
13. Jathoul A. P., Laufer J., Ogunlade O., et al. // *Nature Photonics.* 2015. V. 9. P. 239.
14. Ripoll J., Koberstein-Schwarz B., Ntziachristos V. // *Trends Biotechn.* 2015. V. 33, No. 11. P. 679.
15. Omar M., Soliman D., Gateau J., Ntziachristos V. // *Opt. Lett.* 2014. V. 39, No. 13. P. 3911.
16. Rosenthal A., Ntziachristos V., Razansky D. // *Current Medical Imaging Rev.* 2013. V. 9, No. 4. P. 318.
17. Subochev P., Katicheva A., Morozov A., et al. // *Opt. Lett.* 2012. V. 37, No. 22. P. 4606.
18. Subochev P., Orlova A., Shirmanova M., et al. // *Biomed. Opt. Express.* 2015. V. 6, No. 2. P. 631.
19. Wang L. V. // *Nature Photon.* 2009. V. 3, No. 9. P. 503.
20. Razansky D., Buehler A., Ntziachristos V. // *Nature Protocols.* 2011. V. 6, No. 8. P. 1121.
21. Kozhushko V., Khokhlova T., Zharinov A., et al. // *J. Acoust. Soc. Am.* 2004. V. 116, No. 3. P. 1498.
22. Khokhlova T. D., Pelivanov I. M., Kozhushko V. V., et al. // *Appl. Opt.* 2007. V. 46, No. 2. P. 262.
23. ANSI Z136.1. American national standart for safe use of lasers. Orlando, USA: Laser Institute of America, 2007. 22 p.
24. Khokhlova T., Pelivanov I., Karabutov A. // *Appl. Phys. Lett.* 2008. V. 92, No. 2. Art. no. 024105.
25. Jaeger M., Schüpbach S., Gertsch A., et al. // *Inverse Problems.* 2007. V. 23, No. 6. P. S51.
26. Ntziachristos V., Razansky D. // *Chemical Rev.* 2010. V. 110, No. 5. P. 2783.

Поступила в редакцию 24 декабря 2015 г.; принята в печать 13 июня 2016 г.

BIOMEDICAL OPTOACOUSTIC TOMOGRAPH BASED ON A CYLINDRICAL FOCUSING PVDF ANTENNA

P. V. Subochev, A. S. Postnikova, A. V. Koval'chuk, and I. V. Turchin

We developed an optoacoustic tomograph with hand-held probe designed for optoacoustic imaging of biological tissues. The hand-held probe consists of a fiber-optic bundle for delivery of pulsed laser radiation to the studied object and a cylindrical focusing 64-element antenna for the detection of optoacoustic pulses. The capabilities of the tomograph to visualize the model blood vessels were studied experimentally using electronic and electronic–mechanical scanning. The achieved axial/lateral spatial resolution is 200/400 μm , the imaging depth is 18 mm, and the maximum B-scan acquisition rate is 10 Hz.