

Использование временного стробирования при измерении уровня глюкозы в трехслойной модели биоткани с помощью сверхкоротких лазерных импульсов

М.Ю.Кириллин, А.В.Быков, А.В.Приезжев, Р.Мюллер

Обсуждается эффективность использования времяпролетной схемы (ВПС) на длине волны 820 нм для детектирования изменений оптических свойств многослойной светорассеивающей среды применительно к задаче детектирования уровня глюкозы в биотканях человека. С помощью программного кода, основанного на алгоритме Монте-Карло, проведен расчет сигналов, полученных при использовании ВПС, от трехслойного фантома биоткани, состоящего из двух слоев кожи и слоя крови между ними, при различных концентрациях глюкозы. Проанализированы относительные изменения регистрируемых сигналов, вызванные изменением концентрации глюкозы, для различных расстояний между источником зондирующих импульсов и детектором рассеянного излучения. Показано, что при изменении концентрации глюкозы от 0 до 500 мг/дл и факторе анизотропии слоев, моделирующих кожу, 0.9 и 0.7 максимальное относительное изменение полной энергии этого сигнала составляет 7.2 % и 4.8 % соответственно. Применение временного стробирования позволяет увеличить эти значения до 12 % и 8.5 %. Получены карты чувствительности, позволяющие определить оптимальные длительность и задержку временного строба относительно зондирующего импульса для пяти различных расстояний между источником и детектором.

Ключевые слова: моделирование методом Монте-Карло, рассеяние света, сверхкороткие импульсы, времяпролетная схема, временное стробирование, многослойная модель кожи, фантом, детектирование глюкозы.

1. Введение

Задача неинвазивного определения изменения концентрации глюкозы в биотканях является в настоящее время одной из основных проблем биомедицинской оптики, поэтому для ее решения предлагались и предлагаются различные методики [1–3]. Рост случаев заболевания сахарным диабетом (более 170 млн. человек по всему миру [4]) стимулирует развитие новых и совершенствование уже существующих методик. В связи с этим перспективно развитие неинвазивных методов, позволяющих избежать частых заборов крови для анализа и обеспечить постоянный контроль уровня глюкозы в крови человека [5].

Возможность применения оптических методов для определения уровня глюкозы основана на том, что изменение ее концентрации в биотканях или средах, их моделирующих, влияет на рассеивающие свойства таких сред, в частности на коэффициент рассеяния μ_s и фактор анизотропии g . Изменения оптических свойств вызваны изменением показателя преломления среды, окружающей рассеиватели (в случае крови средой и рассеивате-

лями являются плазма крови и эритроциты соответственно) [6], что в свою очередь приводит к изменениям сечения рассеяния и фазовой функции рассеивающих частиц. В работах [2, 3, 7] было показано, что наличие глюкозы влияет на оптические свойства биотканей следующим образом:

$$n = n^0 + 1.515 \times 10^{-6} C, \quad (1)$$

$$\mu_s = (1 - 0.0022C/18)\mu_s^0, \quad (2)$$

$$g = (1 + 0.000007C/18)g^0, \quad (3)$$

где C – изменение концентрации глюкозы в мг/дл; n , μ_s , g – показатель преломления, коэффициент рассеяния и фактор анизотропии после изменения концентрации глюкозы, а n^0 , μ_s^0 , g^0 – до этого изменения.

В недавних работах [8–12] анализировалась эффективность измерений уровня глюкозы, осуществляемых такими методами, как оптическая когерентная томография и пространственно-разрешенная рефлектометрия. Для решения данной задачи может быть использована времяпролетная схема (ВПС), основанная на регистрации рассеянного назад излучения при облучении образца сверхкороткими лазерными импульсами ближнего ИК диапазона спектра. В настоящей работе мы анализируем эффективность использования ВПС при детектировании уровня глюкозы в моделях биоткани, в частности кожи. Нами также исследована возможность повышения чувствительности ВПС к изменению уровня глюкозы с помощью временного стробирования.

2. Материалы и методы

Моделирование распространения фемтосекундного лазерного импульса в трехслойной модели кожи, геометрия которой представлена на рис.1, проводилось мето-

М.Ю.Кириллин, А.В.Быков. Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, физический факультет, Россия, 119992 Москва, Воробьевы горы; адрес в настоящее время: University of Oulu, Optoelectronics and Measurement Techniques Laboratory, P.O. Box 4500, 90014 University of Oulu, Oulu, Finland; e-mail: mkiirilinn@yandex.ru, sasha5000@tut.by

А.В.Приезжев. Московский государственный университет им.М.В. Ломоносова, физический факультет, Россия, 119992 Москва, Воробьевы горы; e-mail: avp2@mail.ru

Р.Мюллер. University of Oulu, Optoelectronics and Measurement Techniques Laboratory, P.O. Box 4500, 90014 University of Oulu, Oulu, Finland; e-mail: risto.myllyla@ee.oulu.fi

Поступила в редакцию 27 декабря 2007 г., после доработки – 22 февраля 2008 г.

дом Монте-Карло. Длина волны λ зондирующего излучения считалась равной 820 нм, концентрация глюкозы варьировалась в пределах диапазона физиологических значений (от 0 до 500 мг/дл).

Метод Монте-Карло основан на многократном расчете случайных траекторий фотонов в рассеивающей среде и последующем статистическом анализе полученных данных. Заранее заданные оптические свойства среды определяют длину и форму этих индивидуальных траекторий. Результаты моделирования распространения света в рассеивающей среде методом Монте-Карло зависят от выбранной модели объекта и его оптических свойств. Однако вследствие того, что оптические свойства среды не могут быть измерены прямо, публикуемые в литературе данные могут существенно различаться в зависимости от метода, используемого при их получении [13].

В настоящей работе используется основанный на алгоритме Монте-Карло программный код, разработанный нами ранее в работах [12, 14–16] для моделирования сигналов, получаемых при реализации пространственно-разрешенной рефлектометрии и ВПС. При расчете траектории в случае моделирования сигналов, получаемых при использовании ВПС, вычисляется также время пробега фотона. Результирующий сигнал представляет собой распределение по временам пробега фотонов, пришедших на каждый детектор, и характеризует отклик среды на импульс. Выходной импульс может быть рассчитан как свертка полученных распределений с заданной исходной формой зондирующего импульса. При моделировании зондирования фемтосекундными импульсами выполнение процедуры свертки не обязательно, поскольку выходной сигнал имеет характерные длительности ~ 20 пс, на несколько порядков превышающие длительность входного импульса. В каждом расчете в среду запускалось 10^9 фотонов, что приводило к относительной статистической погрешности вычислений не более 0.1 %.

Для предварительного тестирования различных оптических диагностических методов широко используется водный раствор интралипида с объемной концентрацией 2 %, оптические свойства которого в ближнем ИК диапазоне длин волн близки к свойствам кожи [17]. Интралипид представляет собой полидисперсную суспензию практически сферических частиц со средним радиусом ~ 0.3 мкм, взвешенных в глицерине или водном растворе. Частицы представляют собой капли соевого масла, покрытые липидной мембраной толщиной 2.5–5 нм [18, 19]. Сравнение оптических свойств интралипида и кожи показывает, что факторы анизотропии для этих двух сред различны, тогда как коэффициенты рассеяния достаточно близки по значению. Поэтому моделирование проводилось для двух соответствующих значений фактора анизотропии. Использовалась трехслойная модель кожи, состоящая из двух слоев с оптическими свойствами, характерными для кожи, и заключенного между ними слоя с оптическими свойствами, характерными для крови. При моделировании предполагалось, что изменение уровня глюкозы не влияет на оптические свойства верхнего слоя кожи, поскольку в организме человека уровень глюкозы изменяется сначала в крови, а потом в тканях, окружающих кровеносные сосуды, тогда как в поверхностных слоях изменения происходят позже и являются незначительными.

Схема моделируемого эксперимента представлена на рис. 1. Глубина залегания слоя крови L_1 составляла 100

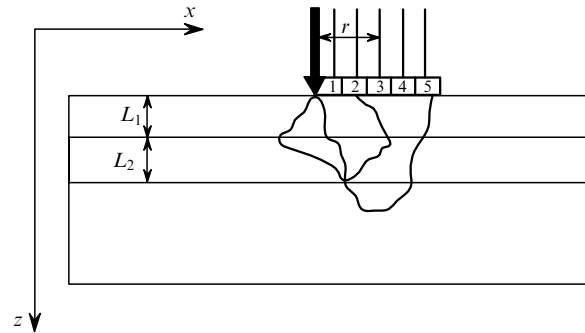


Рис. 1. Схема эксперимента по импульсному зондированию и регистрации обратного диффузного рассеяния от трехслойной модели биоткани. Жирной стрелкой указано направление и точка ввода зондирующего излучения, 1–5 – детекторы рассеянного излучения.

мкм, что соответствует примерному расположению верхнего сосудистого сплетения в коже человека. Толщина слоя крови была равна 200 мкм, а толщина глубинного слоя кожи – 9.7 мм. Таким образом, полная толщина образца составляет 10 мм, что позволяет считать его полубесконечным. Длина волны излучения выбрана равной 820 нм, поскольку это значение лежит в так называемом окне прозрачности (600–1300 нм) и часто применяется в неинвазивной биомедицинской диагностике тканей. Доставка рассеянных назад импульсов к детекторам осуществлялась пятью одинаковыми оптическими волокнами диаметром 200 мкм, расположенными на внешней поверхности объекта вплотную к выбранной оси. Апертурный угол приема рассеянного излучения считался равным 14° , что соответствует типичному значению для кварцевого волокна.

Нормальная концентрация глюкозы в крови человека варьируется от 70 до 160 мг/дл [5]. В настоящей работе мы рассматривали изменения уровня глюкозы в интервале 0–500 мг/дл, причем крайние значения соответствуют критическим состояниям.

Оптические параметры для слоев, моделирующих кожу, выбирались путем усреднения значений, приведенных авторами в работах [13, 20, 21], в то время как параметры для моделирующего кровь слоя были выбраны на основании данных [22]. Использованные при моделировании параметры, соответствующие случаю отсутствия глюкозы, приведены в табл. 1. Параметры, соответствующие различным концентрациям глюкозы, моделировались изменением этих значений в соответствии с формулами (1)–(3).

При моделировании использовались факторы анизотропии, характеризующие кожу ($g = 0.9$) и водный раствор интралипида ($g = 0.7$). Поскольку от этого параметра существенно зависит характер распространения фотонов в рассеивающей среде, необходимо проанализировать его влияние на результаты расчетов. В табл. 1 представлена также транспортная длина $l_{tr} = 1/(\mu_a + \mu'_s)$, характеризующая хаотизацию направления движения фотона, где $\mu'_s = \mu_s(1 - g)$ – приведенный коэффициент рассеяния.

Табл. 1. Оптические параметры слоев, использованные при моделировании ($\lambda = 820$ нм).

Среда	μ_s (мм ⁻¹)	μ_a (мм ⁻¹)	g	n	l_{tr} (мм)
Кровь	57.3	0.82	0.977	1.4	0.468
Кожа/интралипид	10	0.002	0.9/0.7	1.4	0.98/0.33

3. Результаты и их обсуждение

Интенсивности рассеянного назад излучения, рассчитанные методом Монте-Карло для пяти волоконно-оптических детекторов при двух критических значениях концентрации глюкозы (0 и 500 мг/дл), представлены на рис.2. Видно, что для всех рассматриваемых детекторов формы импульса, соответствующие разным концентрациям глюкозы, различаются для обоих факторов анизотропии g , что позволяет рассматривать ВПС как потенциальный метод определения уровня глюкозы в биотканях. Основное различие между случаями $g = 0.9$ и 0.7 заключается в том, что в первом случае рассеянные импульсы имеют один максимум, а во втором – два. Это объясняется зависимостью характера рассеяния назад от параметра $1 - g$ конкретного слоя, поскольку при $g = 0.7$ различие между этими параметрами для первого и второго слоев существенно больше, чем при $g = 0.9$.

Для разработки методики неинвазивного определения концентрации глюкозы в биотканях человека с помощью ВПС необходимо найти количественную характеристику для оценки концентрации глюкозы по измеренной форме импульса. В настоящей работе в качестве параметров, потенциально чувствительных к уровню глюкозы, были выбраны пиковое значение интенсивности импульса I , полная энергия импульса W (интегральное значение площади под временным профилем) и энергия E во временном интервале $\Delta\tau$: $E = \int_{\tau}^{\tau+\Delta\tau} I(t)dt$, где τ и $\Delta\tau$ – задержка и длительность временного строба соответственно. Следует отметить, что выбор пикового значения интенсивности в качестве параметра не всегда

удобен, поскольку, как видно из рис.2,а, при $g = 0.7$ в детектируемом импульсе могут присутствовать два примерно одинаковых максимума. Зависимости пикового значения и полной энергии от концентрации глюкозы для первого детектора при $g = 0.9$ представлены на рис.3. Из этого рисунка видна линейная зависимость выбранных параметров от концентрации глюкозы, однако следует иметь в виду, что моделирование проводится для идеальных условий, в то время как при использовании метода в случае реальных объектов необходимо учитывать погрешность измерения, возможные шумы и ограниченный динамический диапазон измерительной системы. Для остальных детекторов данные зависимости имеют аналогичный вид.

Примем за относительную чувствительность некоего параметра $value$ к изменению концентрации глюкозы величину

$$S_{value} = \left| \frac{value(0) - value(500)}{value(0)} \right|, \tag{4}$$

где $value(0)$ и $value(500)$ – значения этого параметра при концентрациях глюкозы 0 и 500 мг/дл. Величины относительной чувствительности полной энергии S_W и пиковой интенсивности импульса S_I , рассчитанные при обоих значениях фактора анизотропии для каждого детектора, представлены в табл.2. Из этой таблицы следует, что пиковая интенсивность более чувствительна к изменению уровня глюкозы, однако данный параметр может быть использован только при $g = 0.9$. В случае $g = 0.7$ этот параметр нельзя однозначно определить из-за наличия нескольких пиков в рассеянном импульсе.

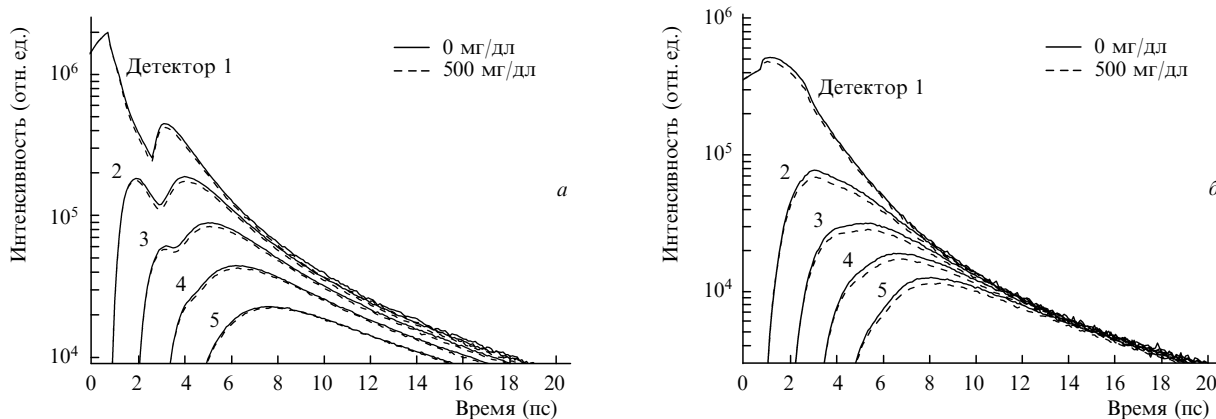


Рис.2. Интенсивность рассеянного назад излучения для двух значений концентрации глюкозы при $g = 0.7$ (а) и 0.9 (б).

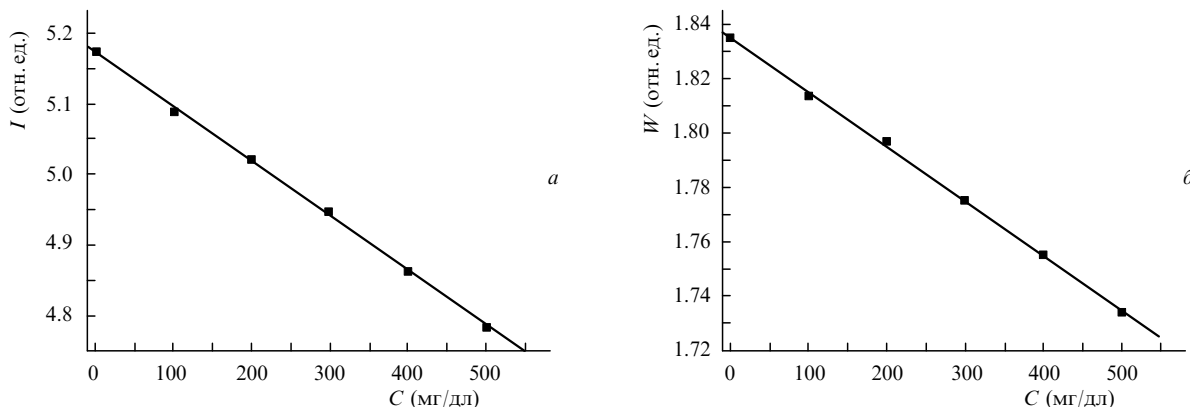


Рис.3. Зависимости пиковой интенсивности (а) и полной энергии (б) импульса, детектируемого первым детектором, от концентрации глюкозы C ($g = 0.9$).

Табл.2. Относительные чувствительности пиковой мощности S_I и полной энергии S_W к изменению уровня глюкозы от 0 до 500 мг/дл.

Номер детектора	S_I (%)	S_W (%)	S_W (%) $g = 0.7$
	$g = 0.9$		
1	7.5	5.5	2.9
2	10.9	7.2	4.8
3	10.5	6.9	4.1
4	9.4	6.5	3.0
5	4.5	5.9	1.7

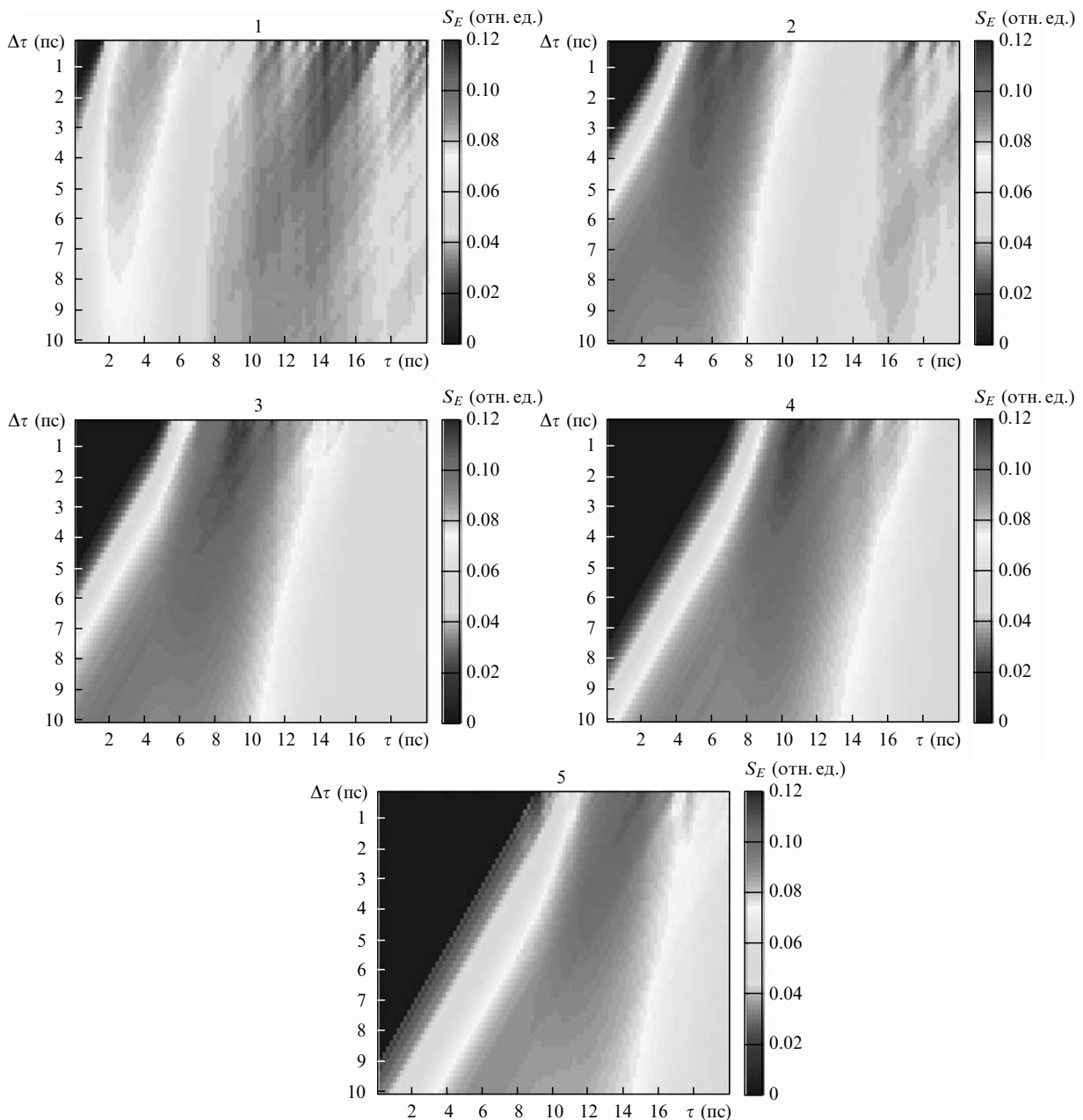
Если в качестве параметра, характеризующего концентрацию глюкозы, выбрана полная энергия W , то максимальная чувствительность достигается на втором детекторе и составляет 7.2 %, или $0.014 \text{ \%} \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{дл}$, для $g = 0.9$ и 4.8 %, или $0.010 \text{ \%} \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{дл}$, для $g = 0.7$.

Следующая величина, исследовавшаяся как потенциальный параметр, – энергия импульса E во временном интервале $\Delta\tau$. Основная идея заключается в том, что вре-

Табл.3. Относительная чувствительность S_E энергии во временном интервале к изменению уровня глюкозы от 0 до 500 мг/дл.

Номер детектора	τ (пс)	S_E (%)	τ (пс) $g = 0.7$	S_E (%)
	$g = 0.9$			
1	4.2	8.6	5.0	8.0
2	6.6	11.1	6.6	8.5
3	9.8	11.6	8.2	7.6
4	11.2	11.4	9.8	6.3
5	14.4	10.8	11.4	4.5

менное стробирование позволяет выделить и учесть только наиболее чувствительные к концентрации глюкозы участки временного профиля импульса, что может увеличить относительную чувствительность метода. Карты относительной чувствительности S_E энергии, регистрируемой на пяти различных детекторах, к изменению концентрации глюкозы от 0 до 500 мг/дл ($g = 0.9$) для различных длительностей и задержек временного строба

Рис.4. Карты зависимости регистрируемой на пяти различных детекторах (1–5) относительной чувствительности S_E энергии во временном интервале от длительности $\Delta\tau$ и задержки τ временного строба ($g = 0.9$).

представлены на рис.4. Аналогичные карты получены также для $g = 0.7$. Эти карты позволяют оценить оптимальные длительность и задержку временного строба, обеспечивающие максимальную чувствительность. Параметры, при которых она достигается, представлены в табл.3. При $g = 0.9$ максимальное значение S_E достигается на втором, третьем и четвертом детекторах для задержек строба 6, 9 и 11 пс соответственно, считая от момента вхождения максимума зондирующего импульса в среду, при его минимальной длительности. В данном случае S_E достигает 12 % ($0.024 \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{дл}$) и существенно превышает величину 7.2 %, полученную при использовании полной энергии импульса. Аналогично для $g = 0.7$ максимальное значение $S_E = 8.5 \%$ ($0.017 \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{дл}$) против величины 4.8 %, полученной при использовании полной энергии.

Обобщая полученные данные, можно заключить, что при использовании ВПС максимальная чувствительность может быть получена с помощью временного стробирования при длительности строба менее 1 пс на втором, третьем и четвертом детекторах. При этом задержка временного строба относительно входа зондирующего импульса в среду должна выбираться отдельно для каждого случая в соответствии с картами чувствительности (см. рис.4). Полученные значения чувствительности энергии рассеянных импульсов к изменению концентрации глюкозы обосновывают целесообразность проведения экспериментов с использованием фемтосекундных лазерных импульсов сначала на модельных, а потом и на реальных объектах.

4. Выводы

В настоящей работе рассмотрена возможность применения ВПС для неинвазивного определения концентрации глюкозы в коже человека с использованием ее трехслойной модели. Показано, что пиковое значение и полная энергия импульса рассеянного назад излучения чувствительны к концентрации глюкозы. Анализ проводился для пяти различных положений детектора. Также показано, что максимальная относительная чувствительность $S_W = 0.014 \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{дл}$ при $g = 0.9$ и $0.010 \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{дл}$ при $g = 0.7$ достигается для полной энергии импульса, определяемой с помощью детектора, который расположен на расстоянии 0.2–0.4 мм от точки ввода зондирующего излучения.

Проанализирована также возможность применения временного стробирования для повышения чувствитель-

ности рассматриваемой методики. Показано, что использование в качестве параметра энергии E во временном интервале позволяет при тех же условиях увеличить относительную чувствительность с $0.014 \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{дл}$ до $0.024 \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{дл}$ для $g = 0.9$ и с $0.010 \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{дл}$ до $0.017 \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{дл}$ для $g = 0.7$. Полученные карты рассеяния дают возможность определить оптимальные параметры временного строба, при которых достигается максимальная чувствительность.

Работа поддержана РФФИ (грант № 06-02-17015-а), а также GETA Graduate School (Финляндия) и Infotech Oulu (Финляндия). Михаил Кириллин благодарит за поддержку Tauno Tönning Foundation (Финляндия).

1. Yamakoshi K., Yamakoshi Y. *J. Biomed. Opt.*, **11** (5), 054028 (2006).
2. Larin K.V., Motamedi M., Ashitkov T.V., Esenaliev R.O. *Phys. Med. Biol.*, **48**, 1371 (2003).
3. Tarumi M., Shimada M., Murakami T., Tamura M., Shimada M., Arimoto H., Yamada Y. *Phys. Med. Biol.*, **48**, 2373 (2003).
4. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact138.html>
5. McNichols R.J., Cote G.L. *J. Biomed. Opt.*, **5** (1), 5 (2000).
6. Van de Hulst H.C. *Light Scattering by Small Particles* (New York: Dover, 1981).
7. Qu J., Wilson B.C. *J. Biomed. Opt.*, **2** (3), 319 (1997).
8. Larin K.V., Eledrisi M.S., Motamedi M., Esenaliev R.O. *Diabetes Care*, **25**, 2263 (2002).
9. Kuranov R.V., Sapozhnikova V.V., Prough D.S., Cicenaitis I., Esenaliev R.O. *Phys. Med. Biol.*, **51** (16), 3885 (2006).
10. Kirillin M.Yu., Bykov A.V., Priezhev A.V., Myllyla R. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **6445**, 64450U (2007).
11. Bruulsema J.T., Hayward J.E., Farrell T.J., Patterson M.S., Heinemann L., Berger M., Koschinsky T., Sandahl-Christiansen J., Orskov H., Essenpreis M., Schmelzeisen-Redeker G., Boecker D. *Opt. Lett.*, **22**, 190 (1997).
12. Быков А.В., Кириллин М.Ю., Приезжев А.В., Мюллера Р. *Квантовая электроника*, **36** (12), 1125 (2006).
13. Tuchin V.V. *Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis* (Bellingham: SPIE Press, 2000).
14. Кириллин М.Ю., Приезжев А.В. *Квантовая электроника*, **32** (10), 883 (2002).
15. Быков А.В., Кириллин М.Ю., Приезжев А.В. *Оптика и спектроскопия*, **101** (1), 37 (2006).
16. Kirillin M.Yu., Priezhev A.V., Myllyla R. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **6163**, 61631D (2006).
17. Troy T.L., Thennadil S.N. *J. Biomed. Opt.*, **6** (2), 167 (2001).
18. Flock S.T., Jacques S.L., Wilson B.C., W.M. Star, van Gemert M.J.C. *Lasers in Surgery and Medicine*, **12**, 510 (1992).
19. Van Staveren H.G., Moes C.J.M., van Marle J., Prahl S.A., van Gemert M.J.C. *Appl. Opt.*, **30**, 4507 (1991).
20. Knuttel A., Boehlau-Godau M. *J. Biomed. Opt.*, **5** (1), 83 (2000).
21. Meglinski I.V., Matcher S.J. *Med. Biol. Eng. Comp.*, **39**, 34 (2001).
22. Roggan A., Friebel M., Dorschel K., Hahn A., Muller G. *J. Biomed. Opt.*, **4** (1), 36 (1999).