С.А. Долгушин, Ю.П. Маслобоев, И.В. Пьянов, С.А. Терещенко

Определение оптических характеристик рассеивающей биологической среды на основе эффекта бимодальности временных распределений лазерных импульсов

Аннотация

Предложен метод одновременного определения коэффициентов поглощения и рассеяния и фактора анизотропии рассеивающих сред по бимодальному временному распределению короткого лазерного импульса после его прохождения через однородный рассеивающий слой. Получены спектральные зависимости этих физических характеристик для модельных рассеивающих биологических образцов.

Исследование процесса прохождения оптического (лазерного) излучения через рассеивающие биологические среды (РБС), к которым принадлежат и биологические ткани, является актуальной задачей современной медицинской физики. Результаты такого исследования необходимы для разработки новых методов фотометрии и медицинской диагностики, в частности трансмиссионной оптической томографии (ТОТ) [1]-[3], диагностики головного мозга новорожденных младенцев [4] и женской молочной железы [5], лабораторного анализа биологических образцов, изготовления лекарств и медикаментов, производств биосовместимых материалов, а также в пищевой и химической промышленности [6]-[8], для изучения гемодинамики мышц конечностей [9] и др. Также большое значение имеют безвредность не слишком интенсивного лазерного излучения и простота эксплуатации относительно недорогих оптических устройств, используемых при создании новых приборов.

Если для чисто поглощающих сред (ЧПС) описание прохождения через них оптического излучения сводится к закону Бугера-Ламберта-Бэра, являющемуся решением стационарного дифференциального уравнения переноса излучения (УПИ), то в случае рассеивающих сред УПИ превращается в существенно более сложное интегро-дифференциальное уравнение, не имеющее решения в общем виде, как стационарное УПИ, так и нестационарное, необходимое для описания импульсного излучения [3], [10], [11].

С точки зрения лабораторного анализа биологических образцов, необходимо развивать методы определения их оптических характеристик, в том числе описывающие процесс рассеяния излучения. Это возможно на основе обработки экспериментальных данных при наличии адекватной модели описания процесса взаимодействия оптического излучения с веществом РБС.

В настоящее время существует ряд экспериментальных систем для оптических исследований биологических РБС [3], [13], [14]. Использование нескольких длин волн или разных источников излучения способно дать дополнительную информацию об исследуемом объекте. При этом особенно важны спектральные зависимости оптических характеристик, получаемые по экспериментальным данным.

Регистрируя импульсное излучение, прошедшее через РБС, можно получить распределение по времени интенсивности излучения, попавшего на детектор – временное распределение коротких лазерных импульсов (КЛИ), состоящее из двух компонентов, соответствующих баллистическим и рассеянным фотонам [12]. Под баллистическими понимают фотоны, прошедшие через среду, не испытывая при этом ни поглощения, ни рассеяния, а под рассеянными фотонами – фотоны, испытавшие хотя бы один акт рассеяния.

Для описания взаимодействия импульсного оптического излучения со средой используют нестационарное уравнение переноса излучения [3], [15], [16], которое в односкоростном приближении для изотропной однородной среды имеет вид

$$\frac{1}{v}\frac{\partial}{\partial t}\Phi\left(\vec{r},\vec{\Omega},t\right)+\vec{\Omega}\mathrm{grad}\left[\Phi\left(\vec{r},\vec{\Omega},t\right)\right]+\mu\Phi\left(\vec{r},\vec{\Omega},t\right)-$$
$$-\oiint_{4\pi}\Phi\left(\vec{r},\vec{\Omega}',t\right)\mu_s\left(\vec{\Omega}'\vec{\Omega}\right)d\Omega'=S\left(\vec{r},\vec{\Omega},t\right), \qquad (1)$$

где v – скорость света в среде; $\Phi\left(\vec{r},\vec{\Omega},t\right)$ – плотность потока фотонов в точке $\vec{r}$ в момент времени t, движущихся в направлении $\vec{\Omega}$; $S\left(\vec{r},\vec{\Omega},t\right)$ – функция распределения источников фотонов; μ_a – коэффициент поглощения РБС; $\mu_s\left(\vec{\Omega}\vec{\Omega}'\right)$ – индикатриса рассеяния РБС;

$$\mu_S=\oiint_{4\pi}\mu_s\left(\vec{\Omega}\vec{\Omega}'\right)d\Omega=\oiint_{4\pi}\mu_s\left(\vec{\Omega}\vec{\Omega}'\right)d\Omega'$$

– коэффициент рассеяния; $\mu=\mu_a+\mu_s$ – коэффициент экстинкции (ослабления).

Вообще говоря, оптическими характеристиками РБС, подлежащими определению (измерению) по экспериментальным данным с помощью УПИ (1), являются коэффициент поглощения μ_a и индикатриса рассеяния $\mu_s\left(\vec{\Omega}\to\vec{\Omega}'\right)$. Однако интегро-дифференциальное уравнение (1) не имеет аналитического решения в общем случае, поэтому обычно рассматривают более простые модели (приближения), которые за счет дополнительных предположений значительно упрощают вид УПИ. Такими дополнительными предположениями могут быть предположения о свойствах среды, свойствах и виде решения УПИ, свойствах источника и т. д.

В то же время часть прошедшего через РБС излучения, а именно баллистические фотоны, описывается независимо от используемой модели, так как УПИ, соответствующее баллистическим фотонам

$$\frac{1}{v}\frac{\partial}{\partial t}\Phi\left(\vec{r},\vec{\Omega},t\right)+\vec{\Omega}\mathrm{grad}\left[\Phi\left(\vec{r},\vec{\Omega},t\right)\right]+$$
$$+\mu\Phi\left(\vec{r},\vec{\Omega},t\right)=S\left(\vec{r},\vec{\Omega},t\right), \qquad (2)$$

имеет аналитическое решение в общем случае. По существу, оно совпадает с УПИ для ЧПС, только вместо коэффициента поглощения в него входит коэффициент экстинкции. Поэтому баллистические фотоны в РБС описываются законом, аналогичным закону Бугера-Ламберта-Бэра для ЧПС, с заменой коэффициента поглощения μ_a на коэффициент экстинкции $\mu=\mu_a+\mu_s$.

В настоящее время наиболее распространены две основные модели переноса излучения, описывающие прохождение оптического излучения через рассеивающее свет вещество: диффузионная модель в разных модификациях [15] и нестационарная осевая модель (НОМ) [16]. В диффузионной теории показано, что поведение фотонов в рассеивающейся среде фактически описывается не коэффициентом рассеяния μ_s, а так называемым редуцированным коэффициентом рассеяния μ'_s, который связан с коэффициентом рассеяния μ_s соотношением $\mu'_s=(1-g)\mu_s$, где

$$g=\frac{\oiint_{4\pi}\left(\vec{\Omega}\vec{\Omega}'\right)\mu_s\left(\vec{\Omega}\vec{\Omega}'\right)d\Omega}{\oiint_{4\pi}\mu_s\left(\vec{\Omega}\vec{\Omega}'\right)d\Omega}$$

– фактор анизотропии (средний косинус рассеяния), определяемый индикатрисой рассеяния.

Однако диффузионная модель принципиально не описывает поведение баллистических фотонов, что делает невозможным ее применение для описания бимодальных временных рас-

пределений (БВР) КЛИ, содержащих одновременно как баллистические фотоны, так и рассеянные. В то же время НОМ описывает как баллистические фотоны, так и рассеянные, поэтому ее можно использовать для описания БВР и создания метода одновременного определения трех основных оптических характеристик РБС.

В основу нестационарной осевой модели положено единственное предположение об индикатрисе рассеяния в НОМ

$$\mu_s\left(\vec{\Omega}' \to \vec{\Omega}\right) = m_s \delta_2\left(-\vec{\Omega}\vec{\Omega}'\right), \quad (3)$$

где $\delta_2(...)$ – поверхностная (двумерная) дельта-функция; m_s – коэффициент рассеяния НОМ [3]. При этом и коэффициент поглощения μ_a заменяется на коэффициент поглощения НОМ m_a, а коэффициент экстинкции $\mu = \mu_a + \mu_s$ на коэффициент экстинкции НОМ $m = m_a + m_s$.

Общая энергия U фотонов, прошедших через однородный слой БРС толщиной d, будет равна сумме энергий $U^{(b)}$ баллистических фотонов и $U^{(s)}$ рассеянных фотонов:

$$U = U^{(b)} + U^{(s)}, \quad (4)$$

а доля p энергии баллистических фотонов в общей энергии

$$p = \frac{U^{(b)}}{U^{(b)} + U^{(s)}}. \quad (5)$$

Энергия баллистических фотонов, прошедших через однородный слой БРС толщиной d, описывается модифицированным законом Бугера-Ламберта-Бэра:

$$U^{(b)} = U_0 e^{-(\mu_a + \mu_s)d}. \quad (6)$$

Для бимодальных временных распределений (*рис. 1*), в которых баллистический пик не сливается с рассеянным пиком, зная форму исходного лазерного импульса, можно найти баллистический пик, подбирая его амплитуду, а затем определить отдельный рассеянный пик, вычитая баллистический пик из БВР [14]. После чего можно вычислить экспериментальное значение доли p энергии баллистических фотонов в общей энергии по формуле (5).

В соответствии с НОМ общая энергия прошедших через слой РБС фотонов имеет вид

$$U^{(b)} + U^{(s)} = U_0 \exp\left(-d\sqrt{m^2 - m_s^2}\right). \quad (7)$$

Тогда

$$p = \frac{U_0 \exp\left[-\left(\mu_a + \mu_s\right)d\right]}{U_0 \exp\left(-d\sqrt{m^2 - m_s^2}\right)} =$$

$$= \exp\left[-\left(\mu_a + \mu_s - \sqrt{m^2 - m_s^2}\right)d\right]. \quad (8)$$

Из выражения (8) можно найти коэффициент экстинкции баллистических фотонов по экспериментальному значению доли баллистических фотонов:

$$\mu = \mu_a + \mu_s = \sqrt{m^2 - m_s^2} - \frac{\ln p}{d} = k - \frac{\ln p}{d}, \quad (9)$$

где

$$k = \sqrt{m^2 - m_s^2}.$$

При использовании в качестве модельных РБС слабого раствора молока в воде можно считать, что коэффициент поглощения μ_a равен коэффициенту поглощения воды μ_a^w, известному по литературным данным [18]. Зная коэффициент экстинкции μ из выражения (9), получим коэффициент рассеяния μ_s

$$\mu_s = \mu - \mu_a^w. \quad (10)$$

Одновременное определение трех основных оптических характеристик однородного рассеивающего вещества по одному БВР, содержащему как баллистический, так и рассеянный пики, основано на предположении, что коэффициент рассеяния НОМ равен редуцированному коэффициенту рассеяния:

$$m_s = \mu_s' = (1 - g)\mu_s. \quad (11)$$

По бимодальному временному распределению в соответствии с НОМ можно найти коэффициент поглощения НОМ m_a и коэффициент рассеяния НОМ m_s [3]. Тогда для каждой длины волны λ по известным значениям коэффициента рассеяния НОМ можно вычислить значение фактора анизотропии:

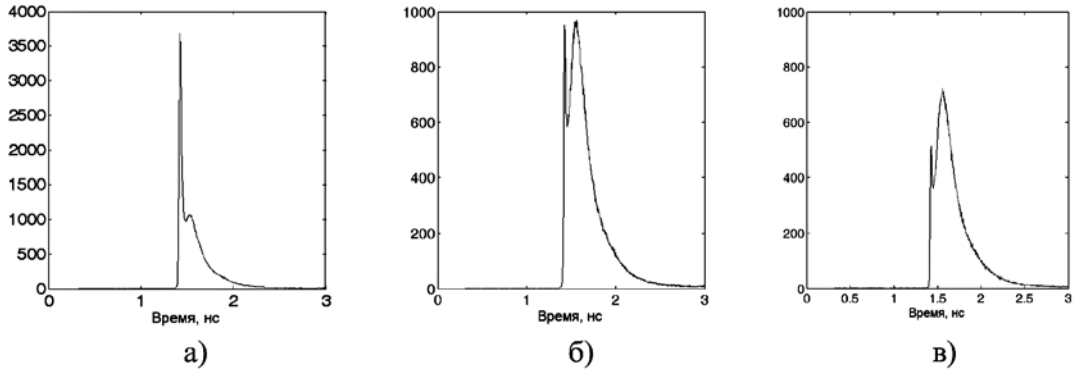
$$g = 1 - \frac{m_S}{\mu - \mu_a^w}. \quad (12)$$

Для экспериментальной проверки предложенного метода для десяти значений длины волны короткого лазерного импульса в диапазоне λ = 750...900 нм были проведены измерения рассеивающих образцов, в результате чего были найдены спектральные зависимости их оптических характеристик.

На *рис. 2*, *3* показаны спектральные зависимости оптических характеристик, полученных предложенным методом. Все данные приведены для объемной концентрации рассеивателя (молока) n = 0,028.

Полученные результаты показывают слабую зависимость коэффициентов рассеяния и коэффициентов поглощения от длины волны в исследованном диапазоне (750...900 нм). Сравнение спектральных зависимостей коэффициента рассеяния баллистических фотонов и коэффициента рассеяния НОМ (*рис. 2а*) показывает, что коэффициент рассеяния НОМ незначительно (приблизительно в два раза) меньше коэффициента рассеяния баллистических фотонов. В то же время значения коэффициента поглощения НОМ (*рис. 2б*) значительно (на порядок) превышают значения коэффициента поглощения воды. Это согласуется с основными предположениями, положенными в основу НОМ, что фотоны, рассеянные не вдоль оси лазерного луча, необходимо считать поглощенными, что приводит к завышенным численным значениям коэффициента поглощения.

Представленные на *рис. 3* коэффициент экстинкции баллистических фотонов μ и фактор анизотропии g также показывают слабую зависимость от длины волны в исследованном диапазоне.



а) б) в)

Рис. 1. Бимодальные временные распределения прошедших через РБС (l = 400 мм) лазерных импульсов (λ = 750 нм) при следующей концентрации рассеивателя: $n = 2{,}40 \times 10^{-3}$ (а); $n = 2{,}62 \times 10^{-3}$ (б); $n = 2{,}70 \times 10^{-3}$ (в)

Проведенные исследования доказывают, что эффект бимодальности временных распределений КЛИ при их прохождении через слой РБС обеспечивает возможность одновременного определения трех оптических характеристик рассеивающих образцов: коэффициента поглощения, коэффициента рассеяния и фактора анизотропии.

Получены спектральные зависимости оптических характеристик рассеивающих биологических образцов по одному БВР короткого лазерного импульса после прохождения через однородный рассеивающий слой.

Предложенный метод одновременного определения трех оптических характеристик рассеивающей биологической среды может быть использован для разработки новых методик медицинских лабораторных исследований биологических тканей, а также для разработки новых измерительных приборов, реализующих эти методики.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 14-02-31286).

Список литературы:

1. Optical tomography, photon migration, and spectroscopy of tissue and model media: Theory, human studies, and instrumentation (Proceedings Volume) / Eds.: B. Chance, R. Alfano // Proc. SPIE. 1995. 2389. 894 p.
2. Optical tomography and spectroscopy of tissue: Theory, instrumentation, model, and Human Studies II (Proceedings Volume) / Eds.: B. Chance, R. Alfano // Proc. SPIE. 1997. 2979. 878 p.
3. *Терещенко С.А.* Методы вычислительной томографии. – М.: Физматлит, 2004. 320 с.
4. *Hebden J.C., Gibson A.P., Yusof R.M. et al.* Three-dimensional optical tomography of the premature infant brain // Physics in Medicine and Biology. 2002. Vol. 47. PP. 4155-4166.
5. *Yates T.D., Hebden J.C., Gibson A.P. et al.* Optical tomography of the breast using a multi-channel time-resolved imager // Physics in Medicine and Biology. 2005. № 11 (50). PP. 2503-2517.
6. *Алипов А.Н., Муравник Л.М., Ронжина Н.Л., Сафьянников Н.М.* Медицинские лабораторные фотометрические приборы и комплексы. – СПб.: Реноме, 2010. 504 с.
7. *Долгов В.В., Ованесов Е.Н., Щетникович К.А.* Фотометрия в лабораторной практике. – М.: Российская академия медицинского последипломного образования, 2004. 142 с.
8. *Гармаш А.В.* Введение в спектроскопические методы анализа. Оптические методы анализа. – М.: Российская академия наук, 1995. 127 с.
9. *Hillman E.M.C., Hebden J.C., Schweiger M. et al.* Time resolved optical tomography of the human forearm // Physics in Medicine and Biology. 2001. № 4 (46). PP. 1117-1130.
10. *Тучин В.В.* Исследование биотканей методами светорассеяния // Успехи физических наук. 1997. № 167. С. 517-539.
11. *Cheong W.-F., Prahl S.A., Welch A.J.* A review of the optical properties of biological tissue // IEEE J. Quant. Electr. 1990. № 12 (26). PP. 2166-2185.
12. *Podgaetsky V.M., Tereshchenko S.A., Smirnov A.V., Vorob'ev N.S.* Bimodal temporal distribution of photons in ultrashort laser

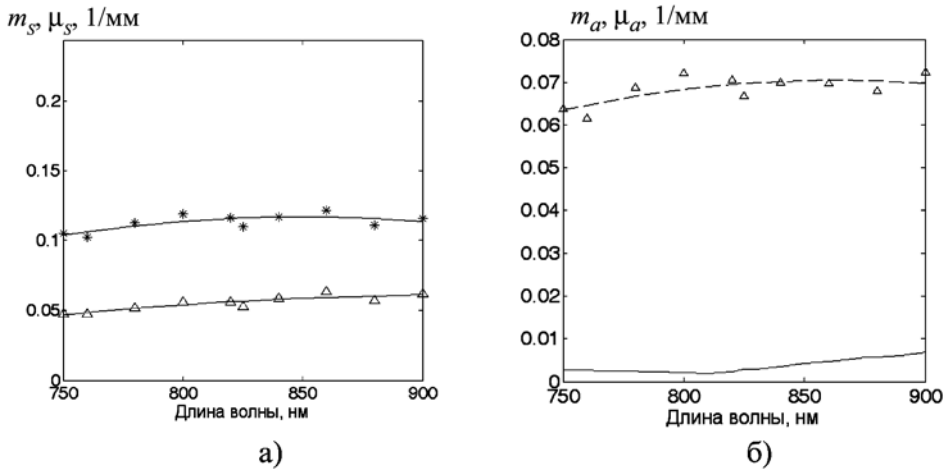


Рис. 2. Спектральные зависимости коэффициентов: а) рассеяния: m_s (Δ) и μ_s (*) (сплошные линии – аппроксимации); б) поглощения: m_a (Δ) и $\mu_a{}^w$ (сплошная линия по [18]) (пунктирная линия – аппроксимация)

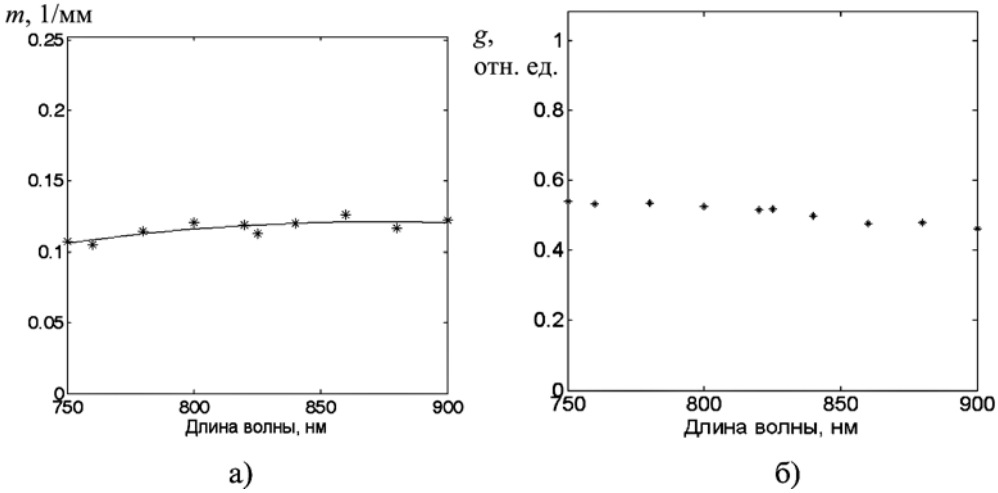


Рис. 3. Спектральная зависимость: а) коэффициента экстинкции баллистических фотонов m (*) (сплошная линия – аппроксимация); б) фактора анизотропии

pulse passed through a turbid medium // Optics Communications. 2000. Vol. 180. PP. 217-223.
13. *Пьянов И.В.* Экспериментальная система для исследования процесса прохождения ультракоротких лазерных импульсов через конденсированные рассеивающие среды // Приборы. 2012. № 11. С. 28-34.
14. *Маслобоев Ю.П., Пьянов И.В., Терещенко С.А.* Экспериментальное определение условий существования бимодального временного распределения лазерного импульса после прохождения через слой однородной сильнорассеивающей биологической среды // Медицинская техника. 2010. № 6 (264). С. 29-31.
15. *Tereshchenko S.A., Dolgushin S.A., Titenok S.A.* An imperfection of time-dependent diffusion models for a determination of scattering medium optical properties // Optics Communications. 2013. 306. PP. 26-34.
16. *Селищев С.В., Терещенко С.А.* Нестационарная двухпотоковая модель переноса излучения для томографии рассеивающих сред // Журнал технической физики. 1997. № 5 (67). С. 61-65.
17. *Кейз К., Цвайфель П.* Линейная теория переноса. – М.: Мир, 1972. 386 с.
18. *Hale G.M., Query M.R.* Optical constants of water in the 200-nm to 200-μm wavelength region // Appl. Opt. 1973. № 3 (12). PP. 555-563.

Сергей Анатолиевич Долгушин,
канд. физ.-мат. наук, ст. научный сотрудник,
Юрий Петрович Маслобоев,
канд. физ.-мат. наук, доцент,
Иван Владимирович Пьянов,
канд. физ.-мат. наук, доцент,
Сергей Андреевич Терещенко,
д-р физ.-мат. наук, профессор,
кафедра биомедицинских систем,
Национальный исследовательский университет «МИЭТ»,
г. Москва, г. Зеленоград,
e-mail: ivan-pyanov@yandex.ru

Н.А. Базаев, К.В. Пожар, П.А. Руденко

Математическое моделирование динамики концентрации глюкозы в крови

Аннотация

В статье рассмотрены и дополнены основные модели динамики концентрации глюкозы в крови. В модели добавлена функция приема пищи, и рассмотрены три формы этой функции. Рассчитаны СКО для модифицированных моделей Стариса, Энгельборга, Беннетта-Гоурли и сигма-модели на отдельных треках базы данных DirecNet. СКО для моделей равны 64,5; 45,3; 50,0; 15,7 мг/дл соответственно.

Введение

Динамика распространения сахарного диабета представляет серьезную проблему для мирового сообщества: по данным Международной диабетической федерации, на 2013 год количество людей, страдающих сахарным диабетом, по всему миру составляет 382 млн. человек (более 5 % населения планеты), и, согласно прогнозу на 2035 год, эта цифра вырастет более чем в полтора раза [1]. По эпидемиологическим показателям сахарный диабет – самое распространенное заболевание в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [2].

Для компенсации недостатка инсулина в крови пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, необходимо подкожное введение инсулина. Для этого применяются инсулиновые шприцы, шприц-ручки и инсулиновые помпы. В современных приборах пациент сам определяет необходимое количество вводимого инсулина. Для автоматизации процесса своевременного введения инсулина необходимо краткосрочное прогнозирование концентрации глюкозы в крови (КГК). Также прогнозирование может применяться для определения случайных и систематических ошибок монитора КГК.

Для прогнозирования КГК необходимо использование математической модели, описывающей динамику КГК с учетом различных факторов [3] и индивидуальных осоенностей пациента.

Целью данной статьи является обзор, включающий в себя сравнение основных математических моделей.

Материалы и методы

С 70-х годов XX века предпринимались многочисленные попытки математического моделирования динамики концентрации глюкозы и инсулина в крови. Основополагающей моделью стала модель Бергмана. Модель Бергмана [4], также называемая минимальной моделью, представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ):

$$\begin{cases} \dfrac{dg(t)}{dt} = -\left[b_1 + x(t)\right] g(t) + b_1 g_b; \\ \dfrac{dx(t)}{dt} = -b_2 x(t) + b_3 \left[i(t) - i_b\right]; \\ \dfrac{di(t)}{dt} = b_4 \left[g(t) - b_5\right]^+ t - b_6 \left[i(t) - i_b\right], \end{cases} \quad (1)$$

где $t \geq 0$ – время; $g(t)$ – концентрация глюкозы в крови; $i(t)$ – концентрация инсулина в крови; $x(t)$ – вспомогательная переменная, описывающая зависимость концентрации инсулина в крови от количества поглощенной глюкозы; g_b – глюкоза, усваиваемая инсулин-независимыми клетками; i_b – базальный уровень инсулина в крови; b_1 – инсулин-независимая константа скорости поглощения глюкозы в тканях мышц, печени и жировой ткани; b_2 – скорость изменения способности усвоения глюкозы; b_3 – инсулин-зависимая способность поглощения глюкозы в ткани на единицу концентрации инсулина выше I_b; b_4 – скорость введения клетками поджелудочной железы инсулина после инъекции глюкозы и концентрации глюкозы выше b_5 – порогового значения глюкозы, выше которого поджелудочная железа вырабатывает инсулин; b_6 – скорость распада инсулина в плазме в первом приближении. Модель Бергмана описывает динамику инсулина и КГК только у здоровых людей.

Данная модель является одной из первых моделей взаимодействия инсулина и глюкозы и была предложена как описание реакции организма на глюкозотолерантный тест. Она не