

Возможности спектрофотометрии для обнаружения и распознавания нейроваскулярных структур

Аннотация

Проведены предварительные исследования эффективности метода спектрофотометрии для обнаружения и распознавания нейроваскулярных структур, крупных артериальных и венозных сосудов и нервных стволов в объеме биологической ткани применительно к задачам навигации в нейрохирургии. Результаты предварительных экспериментальных исследований *in vivo* и *in situ* подтверждают возможность формирования соответствующих количественных критериев на основе измеряемых спектрофотометрических параметров, вычисляемых оптических и физиологических параметров исследуемого объема биоткани с их последующей верификацией при разработке интраоперационной системы автоматического обнаружения и распознавания.

Введение

Необходимость обнаружения и распознавания нейроваскулярных структур в объеме патологической ткани при эндоскопической трансназальной хирургии опухолей основания черепа определяется тяжелыми последствиями при их повреждении, связанными с ухудшением качества жизни, инвалидизацией, в том числе с возможным летальным исходом в случае повреждения магистрального артериального сосуда. Современные методы предоперационной и интраоперационной диагностики, такие как рентгеновская компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое сканирование (УЗИ), МР-спектроскопия, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенные навигационные КТ/МРТ/УЗИ-системы, а также традиционные рентгенография и ангиография способствуют уменьшению травматичности оперативного вмешательства на головном мозге [1], [2]. Основными ограничениями указанных методов являются высокая стоимость процедуры и высокий уровень лучевой нагрузки. Методы исследования структуры и функций клеток и тканей, такие как оптическая когерентная томо-

графия (ОКТ), рамановская спектроскопия, спектроскопия в инфракрасном (ИК) диапазоне, многофотонная микроскопия, флуоресцентные методы, несмотря на их высокую информативность неприменимы для обнаружения нейроваскулярных структур в объеме ткани на глубине 2...5 мм [3]-[6]. При эндоскопическом трансназальном удалении опухолей основания черепа для выявления черепных нервов применяют методы триггерной электромиографии, а для лоцирования магистральных артерий – ультразвуковую доплерографию и флуометрию [2], [7], [8].

Актуальной является разработка экономичных инструментальных средств интраоперационной диагностики, позволяющих на единой методологической и метрологической основе решать задачи обнаружения и распознавания артериальных сосудов и нервов в объеме опухолевой ткани при эндоскопической трансназальной хирургии опухолей основания черепа. Для решения данной проблемы перспективны комбинированные мультиспектральные подходы, метод электроимпедансного зондирования и метод спектрофотометрии в красном и ближнем инфракрасном (КБИК) диапазонах длин волн (650...900 нм), широко известный как *NIRS* [9]. Отличитель-

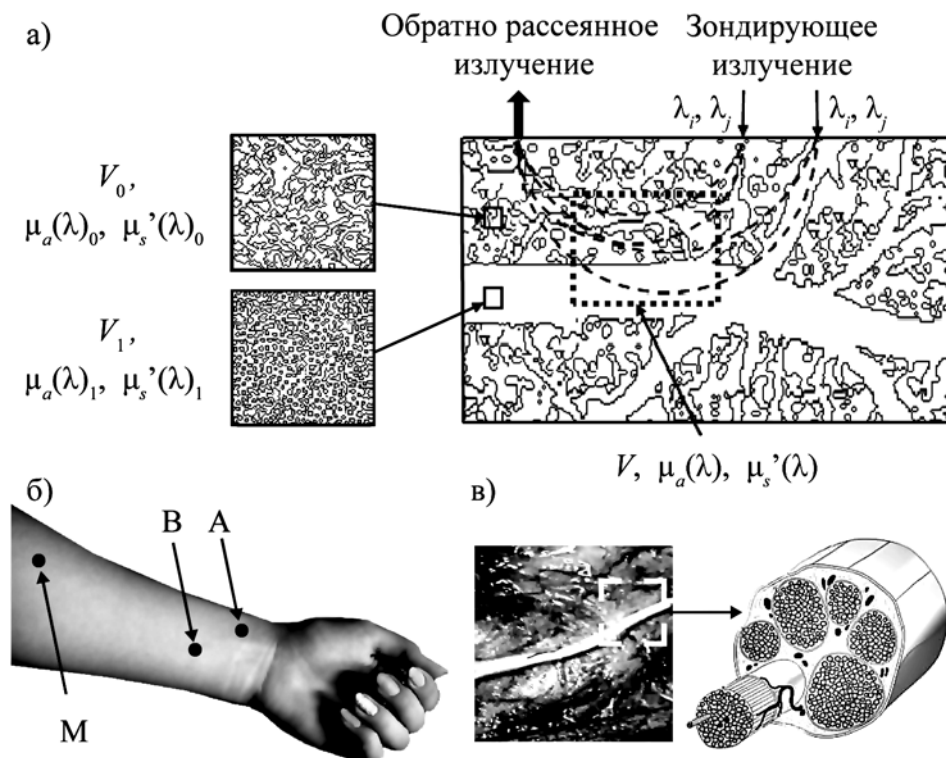


Рис. 1. Схематичное представление зондируемого объема V биологической ткани при наличии сосудистого включения с кровью (а); области исследования *in vivo* (б) с локализацией крупного артериального сосуда А, крупного венозного сосуда В, М – область микроциркуляторных сосудов; объект исследования *in situ* (в) – нервный ствол

ными особенностями современных КБИК спектрофотометрических (NIRS) систем являются высокая точность определения и воспроизводимость интегральных оптических параметров исследуемого объема ткани, таких как коэффициент поглощения μ_a (1/см) и транспортный коэффициент рассеяния μ_s' (1/см), высокая чувствительность к неоднородностям состава и структуры, возможность применения многократно или в мониторинговом режиме без радиационной нагрузки, экономичность и возможность реализации в современных эндоскопах [9]-[11].

Предварительный анализ

Для проведения предварительных оценок предложена описательная модель зондируемой биоткани (рис. 1а). Биологическая ткань состоит из распределенных в объеме специфических для данной ткани клеточных структур и включений и неспецифических многоклеточных элементов, к которым можно отнести кровеносные сосуды микроциркуляторного русла и нервные стволы. В биоткани повторяются элементарные объемы V_0 с характерными интегральными оптическими параметрами $\mu_a(\lambda_0)$, $\mu_s'(\lambda_0)$. Крупные включения типа магистральных сосудов и нервных стволов (черепно-мозговых нервов) характеризуются оптическими свойствами единичного объема V_1 крови [$\mu_a(\lambda_1)$, $\mu_s'(\lambda_1)$] или нервной ткани.

Наибольший вклад в μ_a в диапазоне длин волн от 650 до 900 нм вносят окси- (HbO₂), дезоксигемоглобин (Hb) и вода (H₂O). Минимальное используемое количество длин волн соответствует двум. С учетом поправки на содержание воды в объеме V анализируются коэффициенты поглощения для двух длин волн λ_1 и λ_2 , соответственно $\mu_a(\lambda_1)$ и $\mu_a(\lambda_2)$, для определения концентраций [HbO₂], [Hb] и общего гемоглобина [ТНб] = [HbO₂] + [Hb] (мкМ = мкмоль/л), а также тканевой сатурации $S_tO_2 = 100 \cdot [HbO_2] / [ТНб]$ – насыщения кислородом гемоглобина в сосудах исследуемого объема ткани V (%). Параметр S_tO_2 связан с $\mu_a(\lambda_2) / \mu_a(\lambda_1)$ простым соотношением. Значения $S_tO_2 > 80\%$ соответствуют повышенному содержанию артериальной крови в исследуемом объеме; $S_tO_2 < 55\%$ являются признаком гипоксии тканей или локальной особенности состава и/или кровоснабжения биоткани.

Полученное при измерениях объема V значение [ТНб] сравнивается с граничным значением [ТНб]₀ (мкМ) для элементарного объема исследуемой ткани, которое оценивается по известным зависимостям [10, глава 9, параграф 9.7] путем введения необходимых поправок по результатам предоперационных исследований. Значение [ТНб] определяется перфузией ткани на микроциркуляторном уровне, наличием крупного кровеносного сосуда или другого типа ткани, например нервного ствола. Для оценки степени выраженности пульсовых колебаний предлагается проведение кратномасштабного вейвлет-анализа регистрируемого сигнала для λ_2 , где $805 \text{ нм} < \lambda_2 < 900 \text{ нм}$ – область доминирующего поглощения HbO₂, по сравнению с Hb, характерного для артериальной крови, с вычислением введенного индекса пульсаций (П) через спектральные компоненты в диапазоне пульсовых колебаний 0,8...1,6 Гц и медианное значение.

Основной критерий распознавания крупного кровеносного сосуда при зондировании формулируется как $\Delta\mu_s' > 0$ или

$$D_s = \frac{\Delta\mu_s'}{\Delta\lambda} = \frac{\mu_s'(\lambda_2) - \mu_s'(\lambda_1)}{\lambda_2 - \lambda_1} > 0,$$

где $\lambda_2 > \lambda_1$, $[D_s] = [\mu_s'] / [\lambda] = \text{см}^{-1}/\text{мкМ}$, что следует из анализа литературных данных [10, глава 3]. Для артериальной крови параметр

$$D_a = \frac{\Delta\mu_a}{\Delta\lambda} = \frac{\mu_a(\lambda_2) - \mu_a(\lambda_1)}{\lambda_2 - \lambda_1} > 0$$

при $\lambda_2 > \lambda_1$; λ_1 – левее изобестической точки молярных коэффициентов экстинкции HbO₂ и Hb (около 800 нм); λ_2 – правее изобестической точки. Характерное строение и молекулярный состав нерва определяют низкие значения коэффициентов поглощения $\mu_a(\lambda_1)$ и $\mu_a(\lambda_2)$ низкие концентрации [ТНб] для исследуемого объема ткани и

$$D_s = \frac{\Delta\mu_s'}{\Delta\lambda} = \frac{\mu_s'(\lambda_2) - \mu_s'(\lambda_1)}{\lambda_2 - \lambda_1} < 0,$$

при этом D_s принимает меньшие значения для нерва и жировой ткани.

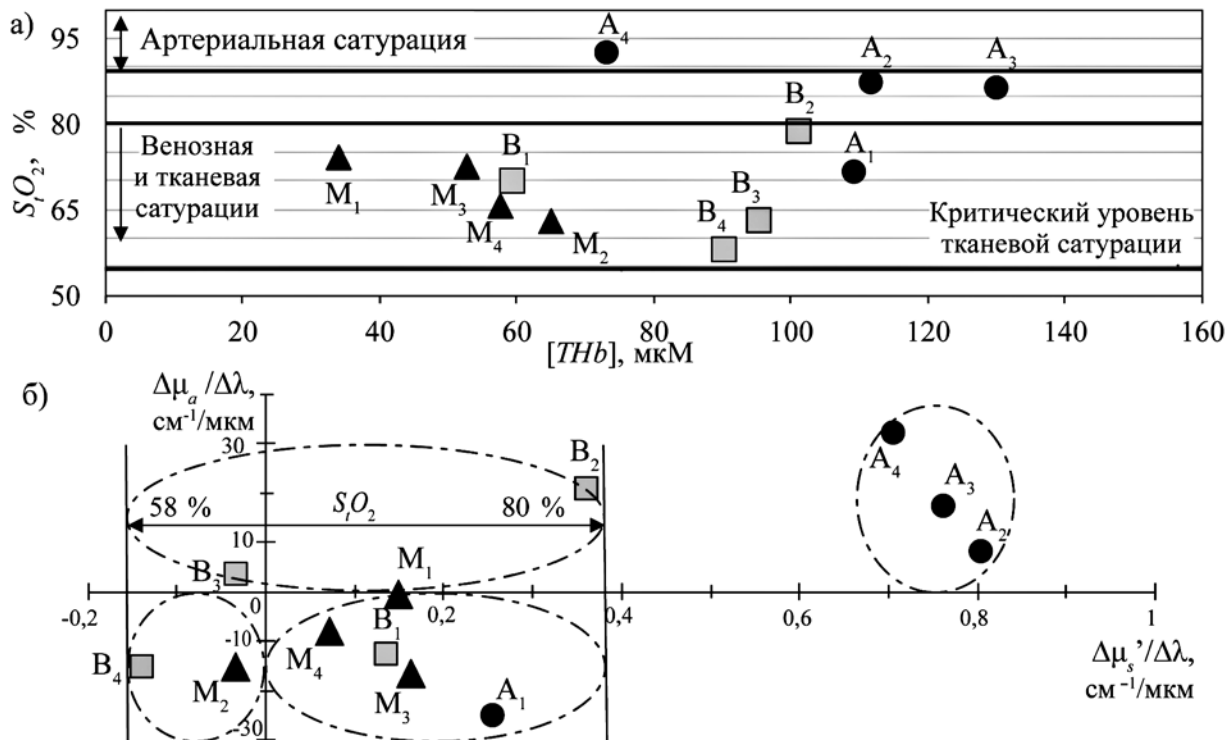


Рис. 2. Результаты экспериментальных исследований (№ 1...4) по обнаружению и распознаванию крупных артериальных (A₁...A₄) и венозных (B₁...B₄) сосудов при соответствующих параметрах области микроциркуляции (M₁...M₄)

Экспериментальные исследования

Материалы и оборудование

Исследовались *in vivo* области с различной анатомией сосудистого русла на руке и предплечье добровольцев 20 (N1, эксперимент № 1) и 46 лет (N2, эксперименты № 2...4) с целью обнаружения и распознавания крупных венозных и артериальных сосудов (рис. 1б). Исследовался *post-mortem in situ* икроножный нерв (рис. 1в) при шести различных вариантах измерений, в двух из которых нерв достоверно попадал в исследуемый объем, а в остальных зондирование проводилось через окружающие нерв ткани, кожно-жировой и мышечный слой. Поперечное сечение нерва (рис. 1в) содержит относительно крупные элементы: пучки нервных волокон – миелинизированных и немиелинизированных, соединительнотканые прослойки с коллагеновыми волокнами и жировыми клетками, микрососуды, что и определяет оптические свойства.

Измерения проводились с помощью спектрофотометрического прибора «OxiplexTS» («ISS, Inc.», США, www.iss.com) с двухволновым (692 и 834 нм) фазово-модуляционным режимом измерений. Разработанный оптоволоконный датчик-зонд

характеризуется расстояниями между источниками и приемником 6 и 9 мм. Перед применением датчика проводилась процедура калибровки на одном из калибровочных блоков с известными $\mu_a(\lambda)$ и $\mu_s'(\lambda)$.

Экспериментальные данные

Полученные предварительные экспериментальные результаты (рис. 2-4) соответствуют проведенному предварительно анализу и физиологическим данным.

Результаты экспериментов по *in vivo* обнаружению и распознаванию сосудов предложенным методом, без поправки на содержание воды, представлены на рис. 2а, б. У 20-летнего испытуемого N1 особенности строения кожно-жирового слоя не позволяли проводить визуальный контроль расположения оптического датчика при зондировании области с венозным сосудом; значения B_1 для N1 (рис. 2а, б) близки к значениям, характерным для микроциркуляторного русла. Параметры M_1 по значениям отличаются от соответствующих параметров M_2 , M_3 и M_4 46-летнего испытуемого N2, что определяется возрастными отличиями по упругости, плотности ткани и толщине подкожной жировой клетчатки. Значения A_1 испытуемого N1 не соответствуют попаданию в зондируемый объем крупного

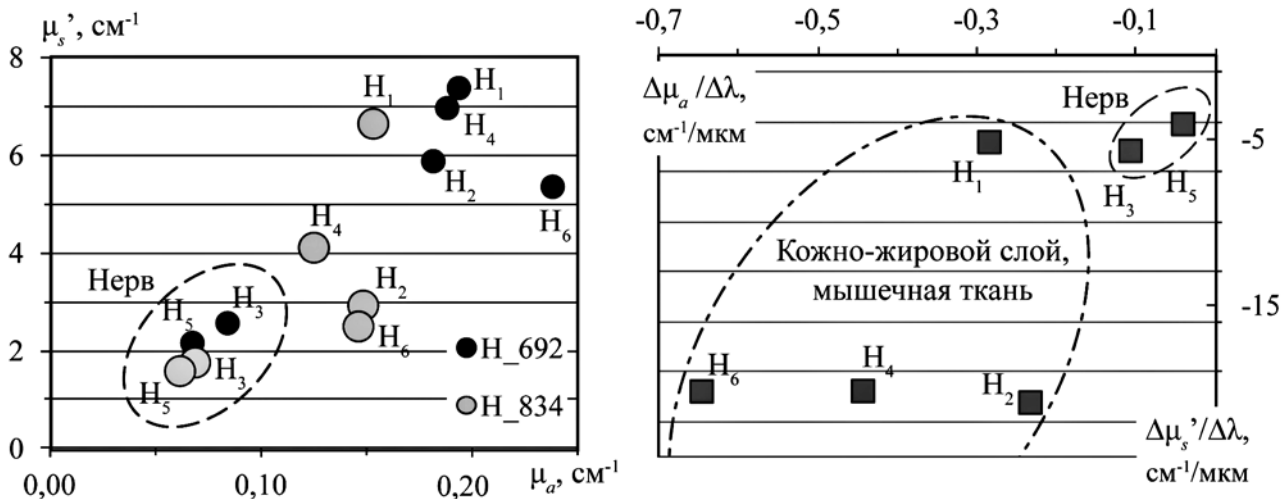


Рис. 3. Результаты экспериментальных исследований по обнаружению и распознаванию нервного ствола

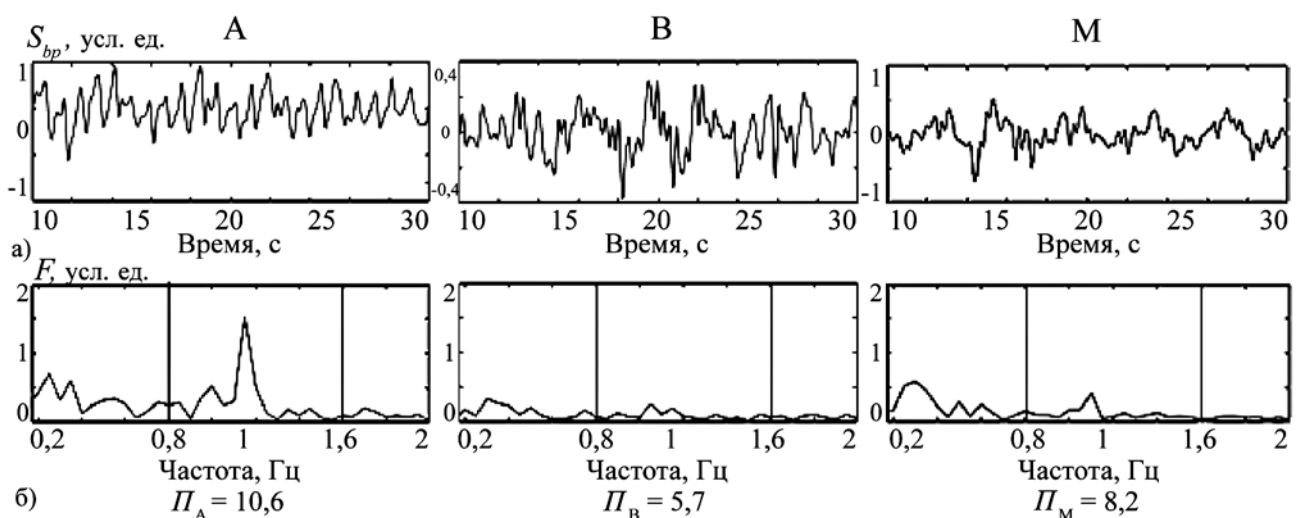


Рис. 4. Пульсовые и дыхательные компоненты S_{bp} (а) регистрируемых оптических сигналов, выделенные фильтрацией на базе вейвлета Добеши, соответствующие амплитуды Фурье-спектров F (б) и значения индексов пульсаций (P_i) для подкожной артерии (А, P_{iA}), вены (В, P_{iB}) и микроциркуляторной области (М, P_{iM})

артериального сосуда – лучевой артерии, отклоняясь от данных предварительного анализа и от измерений A_2 , A_3 и A_4 , что может определяться неточностью позиционирования датчика, наличием крупного венозного сосуда в зоне измерения.

Результаты измерений *in situ* на неживом нерве представлены на *рис. 3*. По регистрируемым значениям оптических параметров нерв (H_3 , H_5) отличается от окружающих его мягких тканей, мышечной и кожно-жировой ($H_{1,2,4,6}$).

Примеры анализа пульсовой составляющей в *in vivo* измеряемых интенсивностях обратно рассеянного излучения с областей А, В и М представлены на *рис. 4*. Рассчитываемые индексы артериальных пульсаций распределяются как $P_B < P_M < P_A$.

Заключение

Полученные в процессе исследования предварительные результаты позволяют сделать вывод о возможности применения метода спектрофотометрии в красном и ближнем инфракрасном диапазонах длин волн для обнаружения нейроваскулярных структур в объеме биологической ткани на глубине 2...5 мм с учетом требований эндоскопической трансназальной хирургии опухолей основания черепа. Дальнейшие теоретические и экспериментальные *in vitro* и *in vivo* исследования необходимы для разработки количественных критериев обнаружения и распознавания нейроваскулярных структур в объеме биологической ткани с определенными оптическими свойствами, соответствующими различным опухолям основания черепа. Для расширения функциональных возможностей метода и повышения достоверности распознавания целесообразно применение многоволнового спектрального зондирования.

Список литературы:

1. *Widhalm G., Traub-Weidinger T., Hainfellner J.A. et al.* Bioimaging and surgery of brain tumors // Handbook of Clinical Neurology. 2017. Vol. 145. PP. 535-545.
2. *Элиава Ш.Ш., Шехтман О.Д., Пилипенко Ю.В. и др.* Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином в хирургии аневризм головного мозга. Первый опыт применения и обзор литературы // Вопросы нейрохирургии. 2015. № 1. С. 33-41.
3. *Baran U., Wang R.K.* Review of optical coherence tomography based angiography in neuroscience // Neurophotonics. 2016. Vol. 3. № 1. PP. 010902 (1-12).
4. *Cordero E., Latka I., Matthäus Ch., Schie I.W., Popp J.* In-vivo Raman spectroscopy: From basics to applications // Journal of Biomedical Optics. 2018. Vol. 23. № 7. PP. 071210 (1-23).
5. *Bumstead J.R., Park J.J., Rosen I.A. et al.* Designing a large field-of-view two-photon microscope using optical invariant analysis // Neurophotonics. 2018. Vol. 5. № 2. PP. 025001 (1-20).
6. *Горяйнов С.А., Потапов А.А., Гольбин Д.А., Зеленков П.В. и др.* Флуоресцентная диагностика и лазерная биоспектроскопия как один из методов мультимодальной нейронавигации в нейрохирургии // Вопросы нейрохирургии. 2012. Т. 76. № 6. С. 57-65.

7. *Shkarubo A.N., Chernov I.V., Ogurtsova A.A. et al.* Neurophysiological identification of cranial nerves during endoscopic endonasal surgery of skull base tumors: Pilot study technical report // World Neurosurgery. 2017. Vol. 98. PP. 230-238.
8. *Шкарубо А.Н., Огурцова А.А., Моцев Д.А. и др.* Нейрофизиологическая идентификация черепных нервов в эндоскопической эндоназальной хирургии опухолей основания черепа // Вопросы нейрохирургии. 2016. Т. 80. № 3. С. 35-49.
9. *Wolf M., Ferrari M., Quaresima V.* Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications // Journal of Biomedical Optics. 2007. Vol. 12. № 6. PP. 062104 (1-14).
10. Оптическая биомедицинская диагностика. В 2 т. Т. 1 / Пер. с англ. под ред. В.В. Тучина. – М.: Физматлит, 2007. 560 с.
11. *Franceschini M.A., Fantini S., Gratton E.* Method for measuring absolute saturation of time-varying and other hemoglobin compartments / US Patent № US 6,216,021 B1. 2001.

Лариса Петровна Сафонова,
канд. техн. наук, доцент,
факультет «Биомедицинская техника» (БМТ),
кафедра «Биомедицинские
технические системы» (БМТ1),
ФГБОУ ВО «МГТУ им. Н.Э. Баумана
(национальный исследовательский университет)»,
Алексей Николаевич Шкарубо,
д-р мед. наук, доцент,
ведущий научный сотрудник,
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. акад. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения РФ,
Вероника Геннадьевна Орлова,
магистрант,
факультет «Биомедицинская техника» (БМТ),
кафедра «Медико-технический менеджмент» (БМТ4),
Анастасия Дмитриевна Лесничая,
магистрант,
факультет «Биомедицинская техника» (БМТ),
кафедра «Биомедицинские технические системы»,
ФГБОУ ВО «МГТУ им. Н.Э. Баумана
(национальный исследовательский университет)»,
Илья Валерьевич Чернов,
аспирант,
8 нейроонкологическое отделение,
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. акад. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения РФ,
г. Москва,
email: larisa.safonova@gmail.com

* * * * *