

Устройство для измерения электрических параметров биологических тканей при криодеструкции

Аннотация

Представлены структурная схема и описание принципа работы экспериментального устройства, а также результаты измерений электрического импеданса биологических тканей при замораживании. Рассмотрены технические аспекты формирования сигнала зондирующего тока с заданной полосой частот, а также особенности реализации метода прямого цифрового синтеза на современных микроконтроллерах и высокоскоростных цифро-аналоговых преобразователях.

Введение

Метод низкотемпературной деструкции биологических тканей широко используется в клинической практике при проведении хирургических вмешательств. Одним из важнейших факторов, способствовавших успешному развитию криохирургии, является применение современных методов интраоперационного мониторинга и визуализации [1]. В настоящее время наибольшее распространение получили неинвазивные визуализирующие методы контроля криодеструкции тканей, такие как ультразвуковая визуализация, магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная рентгеновская томография (КТ). Проведение криохирургических операций под визуальным контролем позволяет точнее локализовать зону деструкции, в реальном времени оценивать размеры и степень разрушения патологического очага, а также контролировать параметры охлаждения [2].

В работе [3] рассмотрены примеры контроля процесса крионейродеструкции при помощи ультрасонографии и магнитно-резонансной томографии, доказывающие широкие возможности визуализирующего мониторинга не только при рутинных операциях, но и при разработке нового медицинского оборудования для криохирургии.

К сожалению, существующие методы интраоперационного мониторинга обладают рядом особенностей, которые ограничивают их применение. В частности, пространственное разрешение наиболее распространенных интраоперационных томографов имеет типичную величину около 1 лин/мм, что не позволяет визуализировать небольшие объекты. Второе ограничение МРТ и КТ обусловлено значительными габаритами оборудования и специальными требованиями к помещению для их размещения. Возможности визуализации зоны деструкции при помощи ультразвука ограничены типами и размерами датчиков, а также особенностями анатомического строения локуса, подвергающегося разрушению.

Электроимпедансная томография (ЭИТ) может быть хорошим дополнительным методом визуализации зоны криодеструкции, поскольку электрические параметры биологических тканей (проводимость и диэлектрическая проницаемость) могут изменяться при замораживании более чем на два порядка в широком диапазоне частот вплоть до 10 МГц [4]. Несмотря на то что общие закономерности изменения электрического импеданса биологических тканей при замораживании изучены достаточно хорошо, электроимпедансная визуализация зоны деструкции имеет крайне ограниченное применение в экспериментальных исследованиях и не используется в клинической практике. В работе [4] представлены исследования параметров тканей в диапазоне частот от 100 Гц до 10 кГц при температуре от 5 до 37 °С. Применимость ЭИТ при мониторинге зоны криодеструкции была исследована в работах [5]-[7]. Авторы подтвердили принципиальную возможность измерения и визуализации электрических параметров биологических тканей при замораживании. В исследованиях были использованы методы численного и фантомного моделирования, а также эксперименты с образцами тканей. Наряду с универсальными способами реконструкции электроимпедансных изобра-

жений были предложены алгоритмы визуализации фронта заморзания, предназначенные специально для криохирургического мониторинга [8].

Основные недостатки ЭИТ как метода визуализирующей диагностики обусловлены недостаточным пространственным разрешением и значительными геометрическими искажениями [9]. Тем не менее, недавний прогресс в области электроимпедансной визуализации, в частности разработка методов и аппаратуры для многочастотной и широкополосной электроимпедансной томографии, открывает новые возможности для мониторинга зоны криодеструкции на основе электроимпедансных измерений [10]. Переход к широкополосным электроимпедансным измерениям позволяет увеличить пространственную разрешающую способность и чувствительность, но для построения корректных моделей зоны криодеструкции необходимы данные о зависимости электрической проводимости и диэлектрической проницаемости биологических тканей в диапазоне частот от десятков герц до нескольких мегагерц и при температуре от +37 до -50 °С. Проведенный нами анализ доступных научно-технических источников выявил недостаточное количество данных об изменении электрических параметров различных биологических тканей в указанном диапазоне частот при замораживании.

Опубликованные результаты исследования механизмов развития термического повреждения [11] позволяют предположить сложную нелинейную зависимость электрических параметров биологических тканей от частоты и температуры. Результаты модельных исследований [12] в определенной степени подкрепляют это предположение, однако требуют экспериментального подтверждения как *in vitro*, так и *in vivo*.

Представленная работа посвящена разработке экспериментальной установки для измерения электрических параметров биологических тканей в диапазоне частот от 100 Гц до 1 МГц при изменении температуры в диапазоне от +37 до -50 °С.

Материалы и методы

На основе данных из научно-технических источников были определены начальные требования к параметрам экспериментальной установки для измерения электрических параметров биологических тканей при криодеструкции в широком диапазоне температур и частот зондирующего тока. Основные требования приведены в *табл. 1*.

Структурная схема экспериментальной установки представлена на *рис. 1*. Четырехэлектродная измерительная ячейка (ИЯ) размещена в термостате, обеспечивающем поддержание температуры в заданных пределах. Измерение температуры ячейки осуществляется при помощи термопары. Охлаждение ячейки производится жидким азотом.

Формирование сигнала зондирующего тока осуществляется методом прямого цифрового синтеза. Ключевыми компонентами установки, определяющими метрологические характеристики, являются высокоскоростной цифро-аналоговый преобразователь (ЦАП) с дифференциальным токовым выходом и аналого-цифровой преобразователь (АЦП) с дифференциальным входом и разрядностью не менее 14 бит и частотой преобразования не менее 10 МГц.

Таблица 1

Требования к параметрам экспериментальной установки

Параметр	Значение
Размеры измерительной ячейки	10 x 10 мм, допуск ± 0,5 мм
Способ измерения импеданса	Четырехэлектродный
Тип электродов	Хлорид-серебряные, плоские
Тип зондирующего сигнала	Ток
Величина зондирующего тока	От 100 мкА до 5 мА (от пика до пика)
Диапазон частот зондирующего тока	От 100 Гц до 1 МГц
Спектр зондирующего сигнала	Непрерывный в указанном диапазоне частот
Время одного измерения	Не более 10 мс
Диапазон измеряемых значений полного импеданса	От 20 Ом до 50 кОм
Диапазон температуры измерительной камеры	От +37 до -50 °С
Погрешность поддержания температуры измерительной камеры	± 1 °С

Формирование зондирующего сигнала и управление АЦП осуществляется микроконтроллером МК, содержащим, как минимум, два канала прямого доступа к памяти шириной 16 бит и не менее 32 линий ввода-вывода. Таким требованиям соответствуют, например, микроконтроллеры STM32F4 и STM32H7 архитектуры ARM компании «STMicroelectronics» (Швейцария), а также микроконтроллеры других производителей с близкими параметрами. Особенностью разработанного нами решения для формирования широкополосного сигнала методом прямого цифрового синтеза является использование высокоэффективной архитектуры современных микроконтроллеров, способных обеспечить скорость обмена в режиме прямого доступа к памяти (ПДП) до 24 Мбайт/с. Проведенные измерения показали, что микроконтроллеры серии STM32F4 гарантируют устойчивый прием и передачу данных через порты ввода-вывода со скоростью до 12 Мбайт/с, что соответствует частоте дискретизации сигнала ЦАП и АЦП 6 МГц. Микроконтроллеры STM32H7 обеспечивают частоту дискретизации до 12 МГц.

Все временные параметры задаются встроенными таймерами. Для достижения наивысшей пропускной способности каналов ПДП тактовые сигналы ЦАП и АЦП находятся в про-

тивофазе, что позволяет избежать конфликтов на уровне контроллера ПДП.

Широкополосный сигнал зондирующего тока задается выражением

$$S(x) = h(x) \frac{\sin^2(wx)}{wx}; \quad -\pi \leq x\pi, \quad (1)$$

где $h(x)$ – оконная функция, например, Хэмминга. Выбор параметра w зависит от требуемых центральной частоты и ширины полосы зондирующего тока. Вычисление дискретных отсчетов ЦАП, соответствующих заданной спектральной характеристике, производится при инициализации микроконтроллера. Форма и спектр сигнала зондирующего тока представлены на рис. 2.

Результаты и обсуждение

Экспериментальная установка для измерения электрических параметров биологических тканей при криодеструкции была реализована в виде лабораторного макета. Цифро-аналоговый преобразователь разрядностью 14 бит реализован на микросхеме AD9764, аналого-цифровой преобразователь LTC2245, все компоненты произведены компанией «Analog Devices» (США). В качестве микроконтроллера использован STM32H743, высокоскоростной интерфейс USB 2.0 Hi-speed выполнен на приемопередатчике USB3320.

Для снижения погрешности измерений ЦАП и АЦП подключены к общему источнику опорного напряжения. Кроме того, дифференциальное подключение позволяет значительно снизить влияние синфазных помех во всей полосе частот.

Калибровка измерительного тракта проводилась относительно прибора LCR-78101G компании «GW Instek» (Тайвань), имеющего основную погрешность 0,1 % (внесен в Реестр средств измерений, регистрационный номер 53875-13, свидетельство № 51172).

Измеренный спектр в ячейке, заполненной физиологическим раствором при комнатной температуре, представлен на рис. 3. Эквивалентные параметры измерительной ячейки (сопротивление и емкость) соответствуют RC-фильтру первого порядка. Факторами, лимитирующими частотный диапазон, являются паразитные емкости собственно измерительной ячейки, соединительных кабелей и, в меньшей степени, монтажа.

В качестве примера на рис. 4 представлены данные об изменении электроимпедансного спектра биологического образца при замораживании. В ходе эксперимента образец, извлеченный из печени крупного рогатого скота, был погружен в физиологический раствор и помещен в измерительную ячейку. Охлаждение производилось путем подачи жидкого азота при непрерывном контроле температуры образца. Продолжительность эксперимента составила 15 мин.

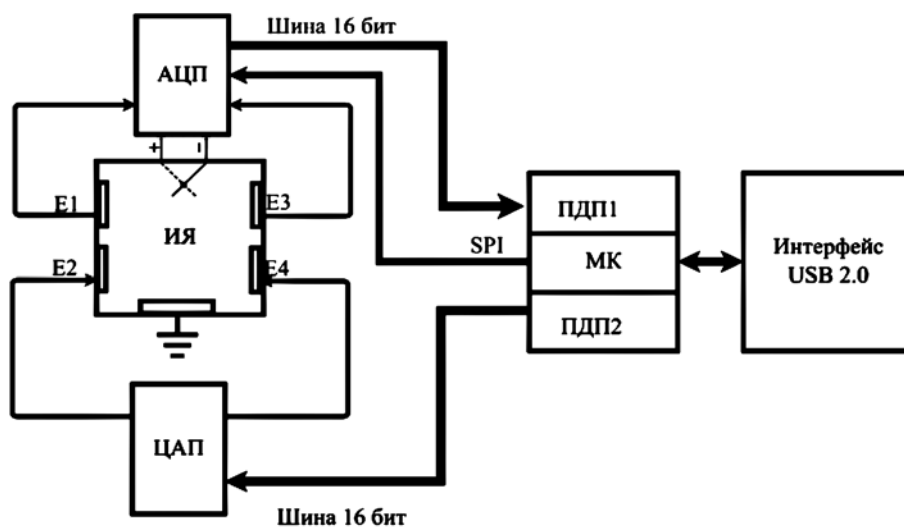


Рис. 1. Структурная схема экспериментальной установки для измерения электрических параметров биологических тканей при криодеструкции (пояснения – в тексте)

Измеренные значения электроимпедансного спектра в диапазоне температур выше нуля близки к ранее опубликованным данным [4] с поправкой на размеры измерительной ячейки. При замораживании ткани электроимпедансный спектр значительно изменяется и эквивалентная схема замещения биологической ткани уже не может быть представлена линейной RC-цепью первого порядка. Интерпретация полученных электроимпедансных спектров выходит за рамки настоящей публикации и является предметом дальнейших исследований.

Заключение

Разработанная экспериментальная установка обеспечивает метрологические характеристики, необходимые для измерения электрических параметров биологических тканей при криодеструкции, и может быть использована в экспериментальных исследованиях *in vitro*. При модификации первичного преобразователя (измерительной ячейки) также возможно проведение измерений *in vivo* на лабораторных животных.

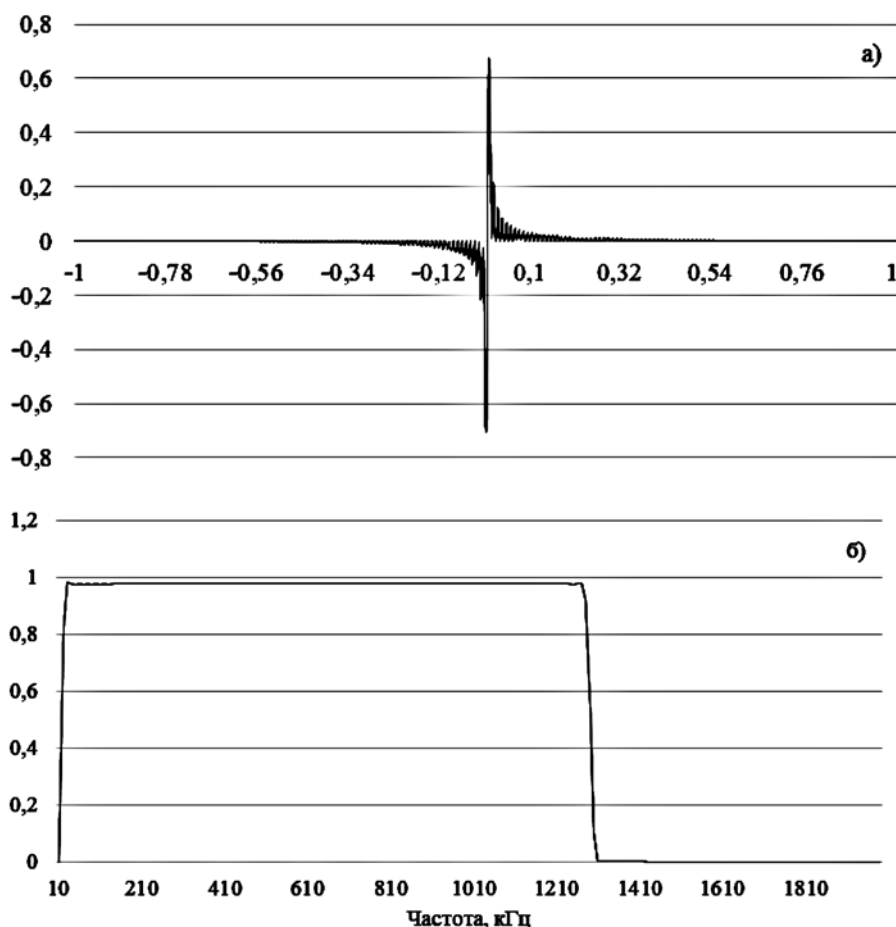


Рис. 2. Форма сигнала зондирующего тока (а) и его спектр (б): $w = 8$, количество отсчетов сигнала $n = 1000$

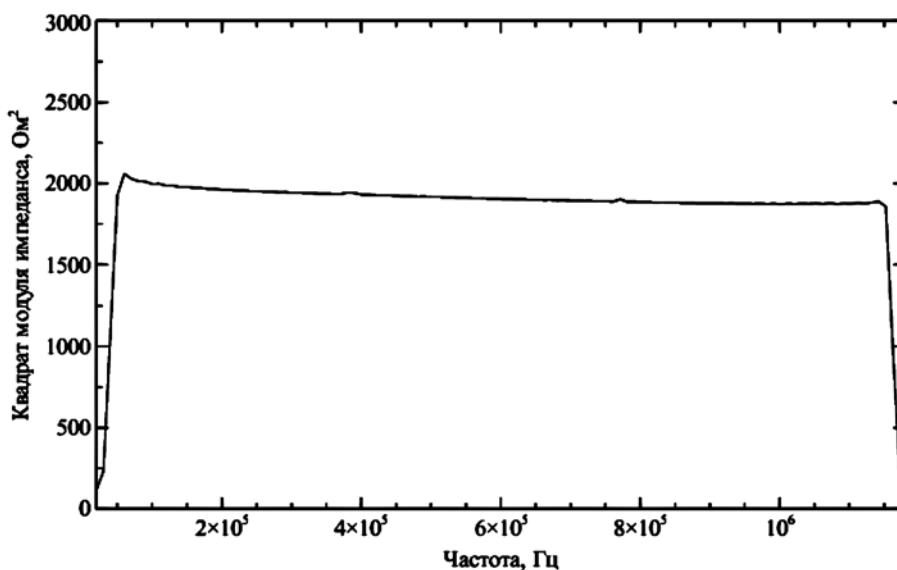


Рис. 3. Импедансный спектр измерительной ячейки, заполненной физиологическим раствором при комнатной температуре

Представленная работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, номер соглашения 19-38-90276/19.

Список литературы:

1. Ревиншвили А.Ш. Крихирургия / Под ред. А.Ш. Ревиншвили, А.В. Чжао, Д.А. Ионкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 376 с.
2. Korpan N.N. (ed.). Basics of cryosurgery. – Springer Science & Business Media, 2012.
3. Низковолос В.Б. Устройство для стереотаксической крионейрохирургии с использованием твердой двуокиси углерода // Медицинская техника. 2012. № 6. С. 37-41.
4. Edd J.F., Horowitz L., Rubinsky B. Temperature dependence of tissue impedance in electrical impedance tomography of cryosurgery // IEEE Trans. Biomed. Eng. 2005. Vol. 52. № 4. PP. 695-701.
5. Otten D.M., Rubinsky B. Cryosurgical monitoring using bioimpedance measurements – A feasibility study for electrical impedance tomography // IEEE Trans. Biomed. Eng. 2000. Vol. 47. № 10. PP. 1376-1381.
6. Zlochiver S., Radai M.M., Rosenfeld M., Abboud S. Induced current impedance technique for monitoring brain cryosurgery in a two-dimensional model of the head // Ann. Biomed. Eng. 2002. Vol. 30. № 9. PP. 1172-1180.
7. Hartov A., LePivert P., Soni N., Paulsen K. Using multiple-electrode impedance measurements to monitor cryosurgery // Med. Phys. 2002. Vol. 29. № 12. PP. 2806-2814.
8. Otten M.D., Rubinsky B. Front-tracking image reconstruction algorithm for EIT monitored cryosurgery using the boundary element method // Physiol. Meas. 2005. Vol. 26. PP. 503-516.
9. Bera T.K., Nagaraju J. Electrical impedance tomography (EIT): A harmless medical imaging modality / In: Medical Imaging: Concepts, Methodologies, Tools, and Applications: IGI Global, 2017. PP. 71-114.
10. Avery J. et al. A versatile and reproducible multi-frequency electrical impedance tomography system // Sensors. 2017. Vol. 17. № 2. P. 280.
11. Robilotto A.T. et al. Models and mechanisms of tissue injury in cryosurgery // Theory and applications of heat transfer in humans. 2018. Vol. 2. PP. 591-617.
12. Sinha V.A., Ramajayam K.K., Kumar A. A parametric study on the cryosurgery of gel mimicking tissue phantoms // Heat and Mass Transfer. 2019. Vol. 55. № 3. PP. 655-667.

Константин Станиславович Бразовский,
д-р техн. наук, профессор,
Евгений Сергеевич Королюк,
аспирант,

Исследовательская школа химических
и биомедицинских технологий,
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Томский политехнический университет»,
г. Томск,
e-mail: mbc@tpu.ru

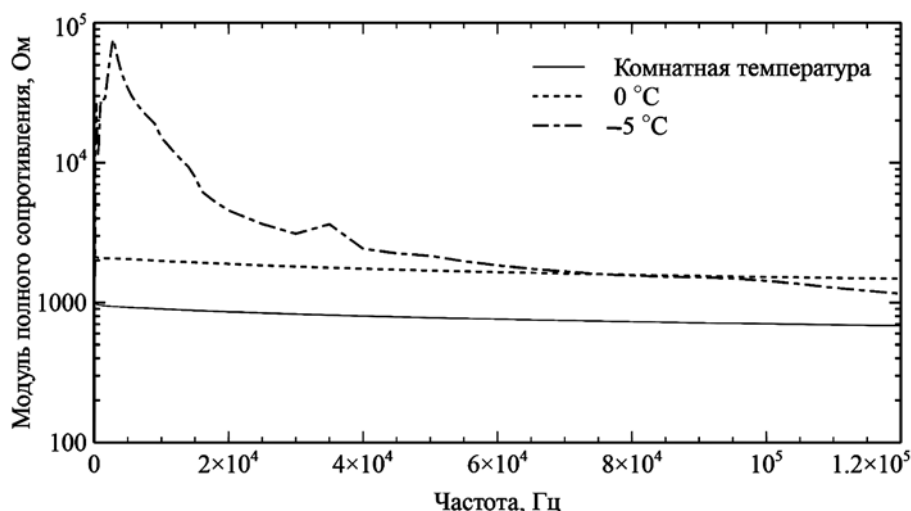


Рис. 4. Изменение электроимпедансного спектра образца биологической ткани при охлаждении от комнатной температуры до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$

* * * * *