

КОГЕРЕНТНАЯ ОПТИЧЕСКАЯ ТОМОГРАФИЯ МИКРОНЕОДНОРОДНОСТЕЙ БИОТКАНЕЙ

В.М.Геликонов, Г.В.Геликонов, Н.Д.Гладкова*, Р.В.Куранов,
Н.К.Никулин*, Г.А.Петрова*, В.В.Починко*, К.И.Правденко,
А.М.Сергеев, Ф.И.Фельдштейн, Я.И.Ханин, Д.В.Шабанов

Институт прикладной физики РАН
603600, г.Нижний Новгород, Россия

*Нижегородский Медицинский Университет

Поступила в редакцию 16 декабря 1994 г.

С использованием суперлюминесцентных источников ИК диапазона частот с длительностью когерентности ≤ 30 фс реализован метод построения изображений микрообъектов, скрытых в оптически мутных средах, за счет детектирования слабоинтенсивной когерентной компоненты отраженного света. Данная методика применена для диагностики мягких биотканей человека на глубину до 1,5 мм с пространственным разрешением до 10 мкм. Впервые получены оптические томограммы патологических состояний биотканей.

Освоение диапазона сверхкоротких длительностей оптического излучения открывает возможности для исследования физических объектов на недоступных ранее временных и пространственных масштабах. Одно из наиболее интересных и неожиданных приложений метода регистрации сигналов с фемтосекундным временным разрешением относится к проблеме построения изображений в мутных средах за счет временной селекции нерассеянной (или слабо рассеянной) компоненты зондирующего излучения, несущей информацию об оптических неоднородностях среды. В методе когерентной оптической томографии [1] такая селекция осуществляется благодаря сохранению когерентных свойств слаборассеянных фотонов, прошедших через среду [2] или отраженных от нее [3-5]. Пространственное разрешение метода определяется длительностью когерентности сигнала и, следовательно, в диапазоне десятков фемтосекунд находится на уровне ~ 10 мкм. Несомненно, что такая разрешающая способность представляет интерес для наблюдения микроструктуры объектов, скрытых в сильно рассеивающих средах и, в первую очередь, микронеоднородностей биотканей.

В нашей работе приводятся результаты экспериментов по построению изображений биотканей *in vivo* и *in vitro* в ближнем ИК диапазоне частот ($\lambda \sim 0,83$ мкм) на глубину до 1,5 мм с разрешением до 10 мкм. Насколько нам известно, оптические томограммы патологических состояний биотканей человека (включая опухоли) получены впервые.

В ближнем ИК диапазоне ($0,83 \leq \lambda \leq 1,3$ мкм) мягкие биоткани являются оптически мутными средами, слабо поглощающими излучение. Из-за сложной пространственной структуры рассеивателей и их значительной распределенности по масштабам (присутствуют размеры как больше, так и меньше длины волны) к настоящему времени не существует общепринятой микромоделли оптических свойств биотканей, и для описания обычно используются макроскопические, экспериментально получаемые коэффициенты [6]. Длина ослабления из-за рассеяния фотонов l , измеряется обычно сотнями микрон, в то время

как длина поглощения составляет, по крайней мере, на порядок большую величину. Таким образом, ослабление нерассеянной компоненты световой волны на трассе длиной несколько мм достигает 100 дБ и детектирование ее на фоне сильно рассеянной компоненты является ключевой проблемой при получении оптических изображений.

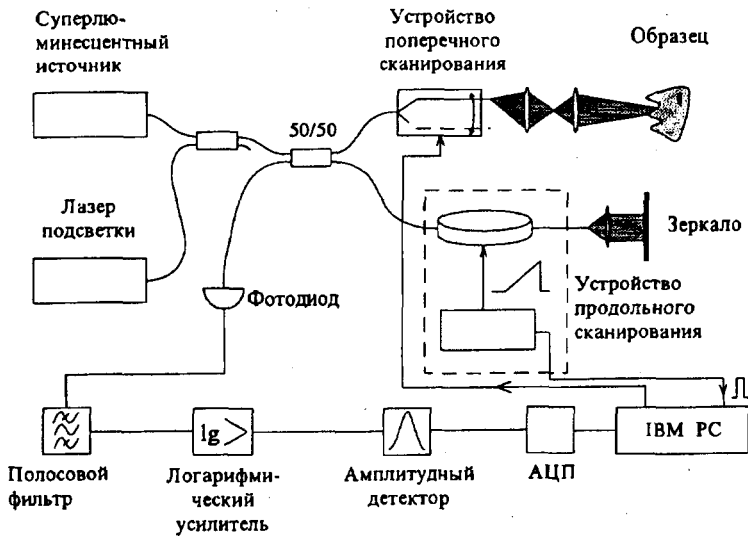


Рис.1. Схема оптического когерентного томографа

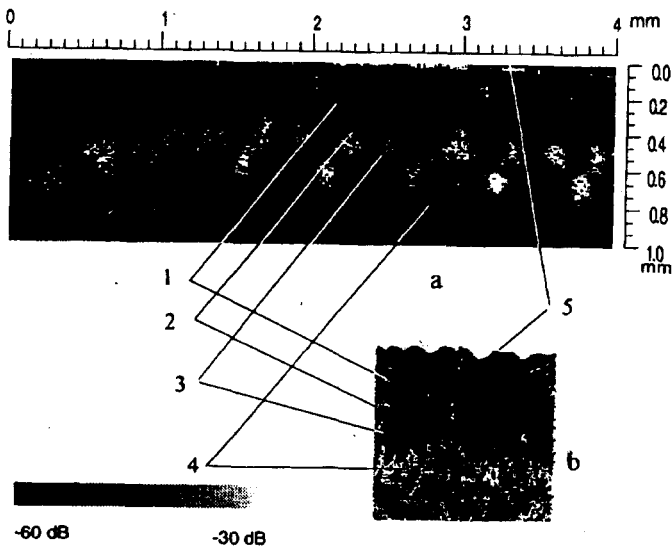
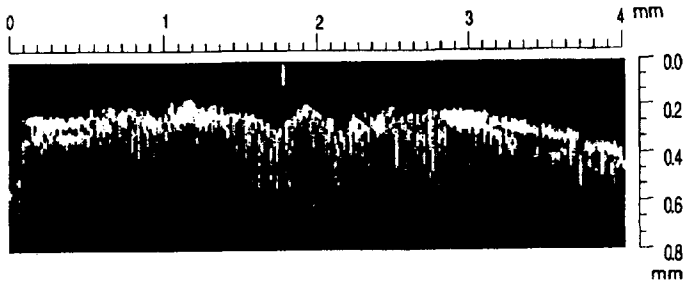


Рис.2. Томограмма (а) и гистологическая картина (б) [7] кожи здорового пальца: 1 – роговой слой, 2 – блестящий слой, 3 – зернистый, шиповатый и базальный слой, 4 – сосочковый слой дермы, 5 – поверхность кожи

В основе экспериментальной установки, используемой нами для получения изображений биотканей (см. рис. 1), находится одномодовый волоконный интерферометр Майкельсона с полупроводниковым суперлюминесцентным диодом ($\lambda = 0,83 \text{ мкм}$, $\Delta\lambda = 30 \text{ нм}$, мощность излучения на поверхности объекта 30 мкВт). Изучаемый объект помещается в одно из плеч интерферометра в качестве отражающего объекта. Оптическая длина другого (опорного) пле-



a

b



Рис. 3. Томограмма (а) и гистологическая картина (б) [8] кожи при псориазе

ча сканируется с постоянной линейной скоростью V . Сигнал интерференции на доплеровской частоте $f = 2V/\lambda$ пропорционален коэффициенту отражения нерассеянной компоненты от оптической неоднородности внутри образца, положение которой определяется равенством оптических путей, пройденных интерферирующими лучами света. Пространственная разрешающая способность в продольном направлении (в глубину образца) совпадает, очевидно, с длиной когерентности (~ 10 мкм). Сканирование в поперечном направлении осуществляется механооптической системой, перемещающей сфокусированное пятно зондирующего излучения вдоль поверхности образца. Поперечное разрешение локации определяется радиусом фокального пятна a . В эксперименте последний составляет обычно $a < 20$ мкм и выбирается исходя из условия, что релеевская длина перетяжки $2\pi a^2/\lambda$ (где $n \approx 1,35$ — типичный показатель преломления биотканей) должна быть не меньше продольного размера зондируемой области. Для детального разрешения интересующих участков изображений необходимо уменьшить a при соответствующем снижении продольного диапазона сканирования. Принимаемый сигнал интерференции проходит стадии аналоговой и цифровой обработки. Последующая визуализация сигнала позволяет получать в реальном времени двумерные изображения поля коэффициента отражения когерентной компоненты света, которые мы называем оптическими томограммами. В зависимости от способа продольного сканирования (пъезооптический или механический) время получения томограммы области размером $4 \times 1,5$ мм с разрешением 15 мкм составляет от 5 до 20 с.

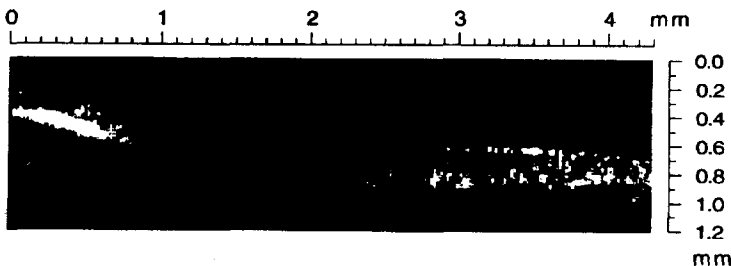


Рис. 4. Хрусталик (справа) и край радужной оболочки (слева) глаза больного катарактой

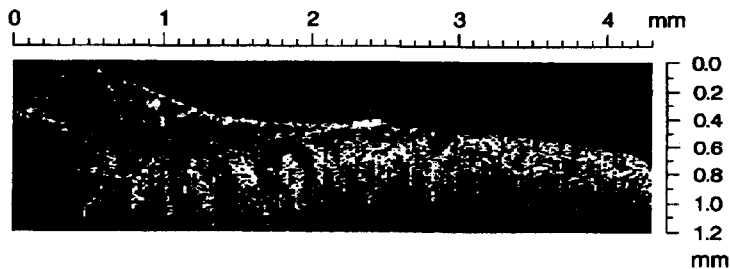


Рис. 5. Томограмма *in vitro* участка прямой кишки. Справа здоровый участок, слева — раковая опухоль

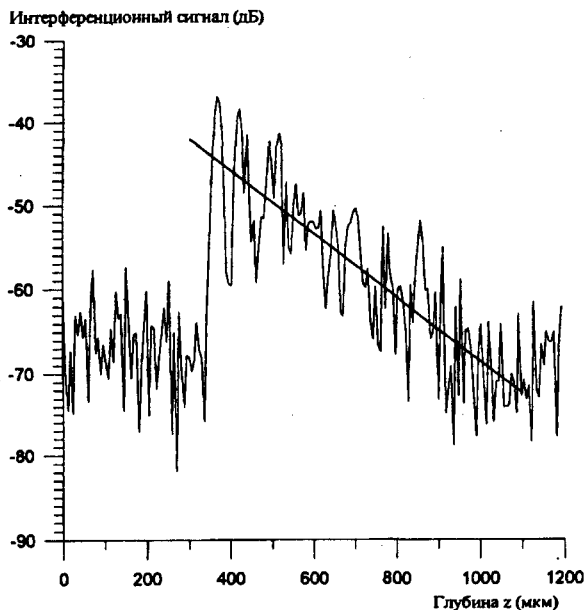


Рис. 6. Затухание сигнала в глубину и его экспоненциальная аппроксимация

На рис. 2–5 представлены оптические томограммы различных образцов. Вертикальная координата соответствует изменению оптической длины опорного плеча интерферометра и для получения геометрических длин внутри биотканей должна нормироваться на показатель преломления. Рис. 2а, 3а демонстрируют изображение *in vivo* здоровой (подушечки пальца) и больной (дорсальная сторона кисти больного псориазом) кожи в соответствии с приведенной шкалой визуализации отраженного сигнала. Сравнение с типичными гистологическими изображениями аналогичных образцов кожи (см. рис. 2б и 3б) однозначно свидетельствует об адекватности получаемых ИК томограмм биотканей.

На рис. 4 представлена томограмма участка глаза (хрусталик и край радужной оболочки) больного катарактой, где визуализирована объемная мелкомасштабная структура оптических неоднородностей, приводящих к помутнению хрусталика. На рис. 5 показана томограмма *in vitro* границы опухолевого участка и здоровой ткани прямой кишки пациента, полученная через несколько часов после оперативной резекции раковой области. Опухолевая ткань на рис. 5 характеризуется меньшим коэффициентом рассеяния излучения назад, что позволяет однозначно определить ее границу и характер прорастания опухоли в нормальную эпителиальную ткань.

Полученные томограммы позволяют определить, помимо геометрических размеров и положения неоднородностей, также и оптические характеристики биотканей, такие как усредненный показатель рассеяния. Например, в отсутствие крупномасштабных неоднородностей среды в зоне локации затухание интерференционного сигнала в глубину довольно хорошо аппроксимируется экспоненциальной зависимостью (рис. 6). Полагая показатель преломления равным 1,35, мы получаем длину ослабления равной ~ 170 мкм.

Таким образом, первые результаты исследований на экспериментальном комплексе для когерентной оптической томографии позволили получить информацию о микроструктуре биотканей, не доступную для других методов лоцирования микронеоднородностей, включая рентгеновскую и ультразвуковую томографию. Этот новый метод имеет, по-видимому, беспрецедентные возможности для неповреждающей диагностики биологических объектов и должен найти применение в будущих медицинских исследованиях.

Авторы благодарны Л.С.Долину за полезные дискуссии. Работа выполнялась при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Нижегородского центра инкубации наукоемких технологий.

-
1. D.Huang, J.Wang, C.P.Lin et al., *Science* **254**, 1178 (1991).
 2. M.R.Hee, J.A.Izatt, J.M.Jacobson et al., *Opt. Lett.* **18**, 950 (1993).
 3. E.A.Swanson, J.A.Izatt, M.R.Hee et al., *Opt. Lett.* **18**, 1864 (1993).
 4. J.M.Shmitt, A.Knuttel, and R.F.Bonner, in *Advances in Optical Imaging and Photon Migration, Technical Digest*, 1994, (Optical Society of America, Washington, DC, 1994), p. 190.
 5. A.Sergeev, V.Gelikonov, G.Gelikonov et al., in *Biomedical Optoelectronic Devices and Systems II, Proc. SPIE* **2328**, 144 (1994).
 6. B.C.Wilson and S.L.Jacques. *IEEE Journ. of Quantum Electronics* **26**, 2186 (1990).
 7. И.В.Алмазов, Л.С.Сутулов, *Атлас гистологии и эмбриологии*, М.: Медицина (1978).
 8. Г.М.Цветкова, В.Н.Мордовцев, *Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи*, М.: Медицина (1986).