



Портативное (переносное) клиническое устройство для количественной спектроскопии кожи, использующее методы отражения в пространственной частотной области

Цитировать как: Rev. Sci. Instrum. **88**, 094302 (2017); <https://doi.org/10.1063/1.5001075>

Представлено: 25 апреля 2017 - Принято: 21 августа 2017 - Опубликовано онлайн: 07 сентября 2017

Рольф Б. Саагер, Ан Н. Данг, Саманта С. Хуанг и др.

[View Online](#)[Export Citation](#)[CrossMark](#)

СТАТЬИ, КОТОРЫЕ МОГУТ ВАС ЗАИНТЕРЕСОВАТЬ

Одномоментная многократная частотно-модулированная визуализация подповерхностных оптических свойств мутных сред с помощью структурированного света

AIP Advances **6**, 125208 (2016); <https://doi.org/10.1063/1.4971428>

Бесконтактная визуализация поглощения и рассеяния в слоистой ткани с помощью пространственно модулированного структурированного света

Журнал прикладной физики **105**, 102028 (2009); <https://doi.org/10.1063/1.3116135>

Последние достижения в высокоскоростной диффузной оптической визуализации в биомедицине APL Photonics **5**, 040802 (2020); <https://doi.org/10.1063/1.5139647>.



Time to get excited.

Lock-in Amplifiers – from DC to 8.5 GHz

Find out more

Zurich Instruments

Портативное (переносное) клиническое устройство для количественной спектроскопии кожи, использующее методы отражения в пространственной частотной области

Рольф Б. Саагер,^{1,a)} Ан Н. Данг,¹ Саманта С. Хуанг,¹ Кристен М. Келли,^{1,2} и

Энтони Дж. Дуркин¹

1Бекманский лазерный институт и медицинская клиника, Калифорнийский университет, Ирвайн, 1002 Health Sciences Road East, Ирвайн, Калифорния 92612, США

2Департамент дерматологии, Калифорнийский университет, Ирвайн, 118 Medical Surge 1, Ирвайн, Калифорния 92697, США

(Получено 25 апреля 2017 года; принято 21 августа 2017 года; опубликовано онлайн 7 сентября 2017 года)

Пространственная частотно-доменная спектроскопия (SFDS) - это метод количественной оценки оптических свойств тканей *in-vivo*. В SFDS используются структурированные световые модели, которые проецируются на ткани с помощью пространственного модулятора света, например, цифрового микрозеркального устройства. В сочетании с соответствующими моделями распространения света этот метод может быть использован для количественного определения оптических свойств тканей (коэффициентов поглощения, μ_a , и рассеяния, μ_s^j ,) и концентрации хромофоров. Здесь мы представляем портативную реализацию устройства SFDS, использующего линейную (одномерную) визуализацию. Этот прибор может измерять 1088 пространственных

В отличие от нашей оригинальной настольной системы SFDS, которая собирает только одно пятно диаметром 1 мм. Однако этот прибор сохраняет спектральное разрешение (~ 1 нм) и диапазон (450-1000 нм) нашего оригинального настольного устройства SFDS. В контексте однородных мутных сред мы демонстрируем, что эта новая система соответствует спектральному отклику нашей оригинальной системы с точностью до 1% в типичном диапазоне пространственных частот (0-0,35 мм⁻¹). Благодаря новому форм-фактору, прибор значительно улучшил мобильность и портативность, обеспечивая большую простоту использования в клинических условиях. Меньший размер также обеспечивает доступ к различным участкам ткани, что повышает гибкость прибора.

устройство. Дизайн этой портативной системы не только позволяет использовать SFDS в клинических условиях, но и дает возможность визуализировать свойства слоистых тканей, таких как кожа. *Опубликовано издательством AIP.* [<http://dx.doi.org/10.1063/1.5001075>]

I. ВВЕДЕНИЕ

Биологические ткани, такие как кожа, содержат целый ряд физико-биологических свойств, которые можно неинвазивно исследовать с помощью света. Химические компоненты, присутствующие в тканях, такие как оксигенированный и дезоксигенированный гемоглобин, меланин, липиды, каротиноиды и вода,

могут поглощать свет с различной энергией, создавая отчетливую спектральную подпись в видимом и ближнем инфракрасном режимах. Свет также может упруго рассеиваться от субклеточных (например, ядер и митохондрий) и внеклеточных (например, коллагена) структур, где размер и ориентация этих структур могут влиять на извилистые пути фотонов через ткань. Были разработаны методы, основанные на моделях прохождения света в тканях, чтобы извлечь и изолировать эффекты поглощения и рассеяния ткани и таким образом количественно определить функциональные параметры (концентрацию гемоглобина, меланина и т.д.).¹ и получить представление об объемной структурной организации ткани,² соответственно.

Эти методы могут применяться в различных геометриях измерения отражательной способности - от

точечной спектроскопии на основе волоконных зондов до широкопольных изображений, а также использовать ряд схем освещения/детекции для использования временных и/или пространственных откликов от взаимодействия света с тканями.³⁻⁸ Одна из значительных проблем, связанных с этими подходами, связана с точной интерпретацией измерений, полученных с помощью точечной спектроскопии.

^{a)} rsaager@uci.edu

ткань, которая имеет высокую структуру и/или неоднородна по глубине. Это особенно важно для кожи, поскольку меланин может присутствовать только вблизи эпидермиса, часто в пределах самых поверхностных 100 мкм кожи. Например, сообщалось, что меланин, связанный с нормальными пигментными невусами, приводит к ошибкам в измерении насыщения кислородом в дерме, лежащей под этими поражениями. Это является следствием неадекватного учета поверхностного меланина.⁹ Аналогичным образом, было показано, что в нормальной коже среднее местное насыщение тканей кислородом обратно пропорционально количеству меланина в коже при оценке различных цветов кожи (что соответствует различиям в пигментации, охватывающим типы I-V по Фицпатрику). Это указывает на то, что присутствие меланина, если оно не полностью учтено, может непосредственно влиять на интерпретацию специ-

тральных сигнатур, связанных с кровью.^{10,11} С тех пор было предложено и разработано несколько методов для решения этой проблемы в коже. Среди них многослойные модели для описания переноса света в структурированных тканях^{12–15} и полуэмпирические методы, позволяющие минимизировать перекрестный разговор между хромофорами, специфичными для глубины.¹⁶

А. Настольный прибор для спектроскопии в пространственной частотной области (SFDS)

Для решения некоторых из этих проблем наша группа разработала новый количественный спектроскопический метод, использующий комбинацию проецируемых структурированных шаблонов, которые освещают ткань и позволяют использовать дифференциальный отклик в рассеивающих и поглощающих свойствах в диапазоне длин волн, который охватывает видимую и ближнюю инфракрасную части спектра.

спектра.¹⁷ Этот подход, называемый пространственной частотно-доменной спектроскопией (SFDS), опрашивает ткани серией синусоидальных схем интенсивности и обнаруживает излучаемый свет в диапазоне 450-1050 нм со спектральным разрешением ~ 1 нм.

Схема нашего настольного прибора SFDS (также известного как пространственно-модулированная количественная спектроскопия, SMOQS), показывающая его типичную конфигурацию, использованную в нескольких предыдущих исследованиях *in vivo*, показана на рис. 1.¹⁷⁻²⁰

Кварц-вольфрам-галогенный (QTH) источник света мощностью 100 Вт (Moritex, MHF-D100LR) соединен с цифровым микрозеркальным устройством DMD (модуль Alligator XGA DMD, GFMesstechnik, Берлин, Германия) для проецирования структурированных световых картин с пространственной частотой от 0 до 0,3 мм⁻¹. Поле зрения (FOV) этой системы составляет 22 × 17 мм. Дистальный конец оптического волокна с сердечником диаметром 1 мм (TechSpec, NA 0,39, Thorlabs, Inc.) получают изображение в центре поля зрения проектора (увеличение 1:1). Это определяет интересующую область сбора, 1 мм, и является примером того, что мы называем точечной спектроскопией. Свет, собранный этим волокном, поступает на спектрометр (Oriel 77480), позволяющий проводить измерения в диапазоне 450-1000 нм. Скрещенные проволочно-сеточные поляризационные фильтры диаметром 2 дюйма используются для отклонения specularного отражения от поверхности образца. Поляризатор установлен между DMD и проекционной оптикой, а анализатор расположен между оптоволоком и оптикой сбора.

SFDS может количественно определять свойства поглощения и рассеяния в видимом и ближнем инфракрасном режимах, и мы можем использовать это для оценки глубины проникновения каждой длины волны в ткани.^{21,22} Это позволяет SFDS интерпретировать каждую часть измеренного спектра с точки зрения объема тканей, которые он опрашивает. Это уникальное преимущество, поскольку (1) кожа является

высокоструктурированные, состоящие из эпидермиса (~ 100 мкм) и дермиса (\sim миллиметры), и (2) типичная глубина проникновения видимого света составляет порядка 100 микрон, в то время как ближний свет - порядка 100 микрон.

инфракрасного излучения составляет порядка миллиметра. Исходя из этого, мы разработали полуэмпирический метод оценки концентрации хромофоров в коже в зависимости от глубины с помощью двухслойной модели, которая использует дифференциальную глубину проникновения видимого и ближнего инфракрасного света.¹⁹ Эта модель была проверена в естественных условиях с точки зрения ее способности оценивать концентрацию меланина и толщину эпидермиса в широком диапазоне пигментации кожи (типы кожи I-VI по шкале Фицпатрика).²⁰ Мы также проверили способность SFDS минимизировать роль меланина в плане искажения оценки заниженных хромофоров окси- и дезоксигемоглобина, которые связаны с гемодинамикой.¹⁸

Хотя настольная конфигурация, показанная на рис. 1, была полезна для разработки и валидации количественных подходов к моделированию слоев, которые могут учитывать специфические глубинные структуры в тканях, таких как кожа, это устройство может одновременно получать только одно пятно диаметром 1 мм, что обеспечивает ограниченное пространственное разрешение. Кроме того, система является большой, объемной и сложной для транспортировки (включая смещение). По этим причинам сбор данных *in vivo*, как правило, сводится к доказательству принципиальных результатов, а не к проведению более трансляционных исследований для решения конкретных клинических задач, например, тех, которые могут позволить проводить ранний скрининг меланомы. С этой целью мы представляем новую компактную конструкцию прибора, которая использует количественные спектроскопические характеристики предыдущих исследований SFDS *in vivo*, но реализует эту технологию с помощью портативной, ручной системы визуализации, которая также представляет возможности пространственной визуализации вдоль одного бокового измерения.

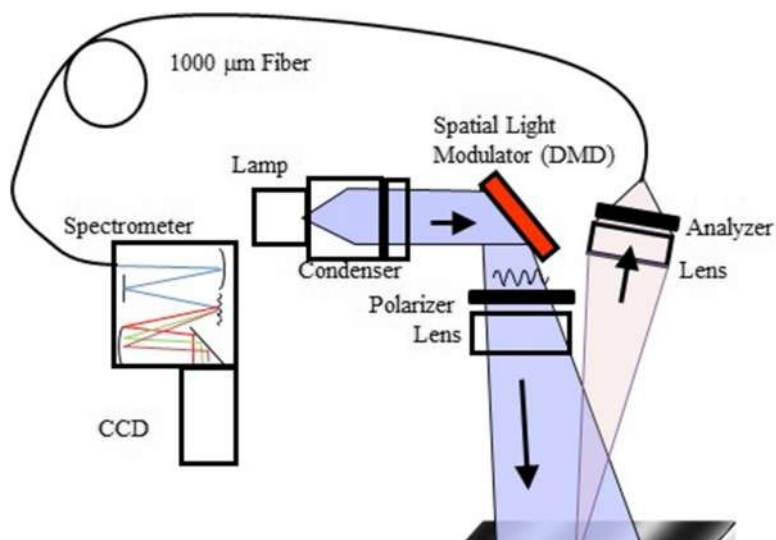


РИС. 1. Схема системы настольного прибора SFDS, использованного в предыдущих экспериментах. Обратите внимание, что свет собирается только из пятна диаметром 1 мм, расположенного в центре освещаемой области 22 × 17 мм.

В данной работе мы описываем разработку и изготовление этого нового прибора. Производительность этого прибора будет сравниваться с производительностью настольной системы точечной спектроскопии с помощью (1) независимо охарактеризованных фантомов, моделирующих ткани, для подтверждения точности и достоверности системы SFDS и (2) измерения в *естественных условиях* доброкачественного пигментного поражения для иллюстрации применения этого метода в клиническом контексте.

II. РАЗРАБОТКА ПРИБОРОВ

A. Критерии проектирования системы

Основное внимание при проектировании этой системы SFDS-изображений уделяется тому, чтобы она (1) была компактной и легко переносимой, (2) собирала данные в одном пространственном измерении (линейная спектроскопия в отличие от спектроскопии одной "точки"), при этом (3) сохраняла спектральный диапазон и разрешение нашей настольной системы (рис.1). Эти три цели выливаются в ряд конкретных критериев проектирования при выборе аппаратных компонентов и сборке устройства.

Поскольку клиническое пространство часто ограничено и распределено по нескольким смотровым кабинетам, наше устройство должно занимать небольшую площадь и быть портативным, чтобы его можно было легко перемещать между соседними смотровыми кабинетами. Для этого в нашей конструкции предусмотрены компактные компоненты, такие как коммерческие микропроекторы, миниатюрные спектрографы с фиксированной щелью, источники света и ноутбуки для работы устройства. Эти компоненты могут быть встроены в портативную головку для визуализации или храниться в небольшой тележке.

Поражения меланомой часто пространственно неоднородны с точки зрения распределения опухолевых клеток в пределах подозрительного пигментированного участка ткани (и иногда непигментированных участков, амеланотическая меланома). Поэтому очень желательно, чтобы конструкция спектроскопического прибора позволяла собирать пространственно распределенные данные из интересующей области ткани для оценки относительного распределения и композиционного разнообразия как подозрительного поражения, так и прилегающих тканей. Для этого в представленной здесь конструкции используется спектрометр с линейной визуализацией, который позволяет собирать данные с 30-миллиметровой линии в отверстии носового конуса (носовые конусы будут описаны в разделе II B 4).

Спектральное разрешение и диапазон также важны для SFDS, поскольку технология была специально разработана как метод для характеристики спектральных свойств (и концентрации хромофоров) тканей *in-vivo*. Охватывая видимый и ближний инфракрасный диапазоны с разрешением ~ 1 нм, SFDS способна количественно определять как рассеяние, так и

поглощение в тканях.

ти без каких-либо *априорных* предположений о хромофорах, присутствующих в тканях. Это позволяет документировать характерные спектральные особенности нормальных тканей, а также выявлять потенциальные изменения спектральных компонентов при заболеваниях.

B. Описание оборудования

1. Осветительное/проекционное устройство

Чтобы обеспечить широкополосное освещение для описанного здесь устройства, мы выбрали кварцевый вольфрам мощностью 150 Вт.

094302-4. Саагер и др. Галогенный источник света (модель 21DC, Techniquip, Pleasanton, CA). Хотя этот прибор относительно большой (18 × 20 × 10,5 см), он предназначен для подачи света в пучок волокон или жидкий световод. Это устройство хранится на компактной тележке, а для доставки широкополосного света к портативному устройству формирования изображений используется жидкостный световод длиной 2 м (77639, Newport, Irvine, CA). голова.

Пикопроектор Optoma (PK320, Optoma, Fremont, CA) используется для нашей компактной проекционной установки, поскольку в нем используется цифровое зеркально-зеркальное устройство (DMD), которое было положено в основу большинства приборов СФДС.^{7,17,23-26} Это готовый коммерческий "карманный проектор" с физическими размерами 3 × 8 × 12 см и стоимостью ~\$150-300. В отличие от него, наш В настольной системе используется проектор DMD исследовательского класса. устройство (модуль Alligator XGA DMD, GFMesstechnik, Берлин, Германия) с размерами 12 × 7 × 20 см и стоимостью ~\$10-15 k.

В качестве коммерческого продукта, предназначенного для проецирования ком... проектор Optoma требует нескольких модификаций, прежде чем его можно будет использовать в приборе SFDS. Проектор использует красный, синий и зеленый (RGB) светодиоды (LED), в то время как SFDS, для наших исследований кожи, требует широкополосного освещения в диапазоне 450-970 нм, чтобы обеспечить количественное определение меланина, гемоглобина и доли воды. Чтобы преобразовать проектор для использования широкополосного освещения, красные и зеленые светодиоды были удалены из проектора вместе с соответствующими дихроичными зеркалами (рис. 2). (Синий светодиод закрыт/блокирован, не используется как часть источника света, но сохранен в системе, поскольку он также служит в качестве электрической блокировки, обеспечивающей работу встроенного программного обеспечения системы). В пластиковом корпусе вырезана щель, через которую мы вставляем жидкий световод для широкополосного источника света и закрепляем его на месте, ранее занимаемом красным светодиодом. С помощью этой модификации оптического световода широкополосное освещение направляется через остальные оптические компоненты проектора.

Вторая модификация проектора касается рабочего расстояния и поля зрения проекционной оптики, встроенной в Optoma. Наша цель - проецировать синусоидальные картины интенсивности на поле зрения ~40 мм. Это связано с тем, что пигментные поражения, в визуализации которых мы заинтересованы, обычно варьируются в диапазоне 5-30 мм в

диаметре.²⁷ Учитывая, что диаметр световода 200 мкм, мы также хотим ограничить расстояние между прибором и интересующей нас тканью. Вставка полевой линзы с фокусным расстоянием 100 мм на дистальном конце системы проекционных линз обеспечила поле зрения 39 мм и рабочее расстояние 65 мм.

2. Блок обнаружения

Для обеспечения спектральной дисперсии света, собранного с линии, пересекающей интересующую область ткани, был выбран компактный спектрометр с щелевой визуализацией (ImgSpec, BaySpec, Inc., San Jose, CA). Прибор BaySpec представляет собой прочное устройство с размерами ~22 × 6 × 6 см и весом около 5 фунтов. В нем используется пропускающая решетка, охватывающая диапазон 400-1100 нм. и широкоформатный (1 дюйм) КМОП-датчик в качестве детектора. При входной щели 14,2 мм × 30 мкм результирующее спектральное разрешение на матрице 2048 × 1088 пикселей составляет ~1 нм. Относительный

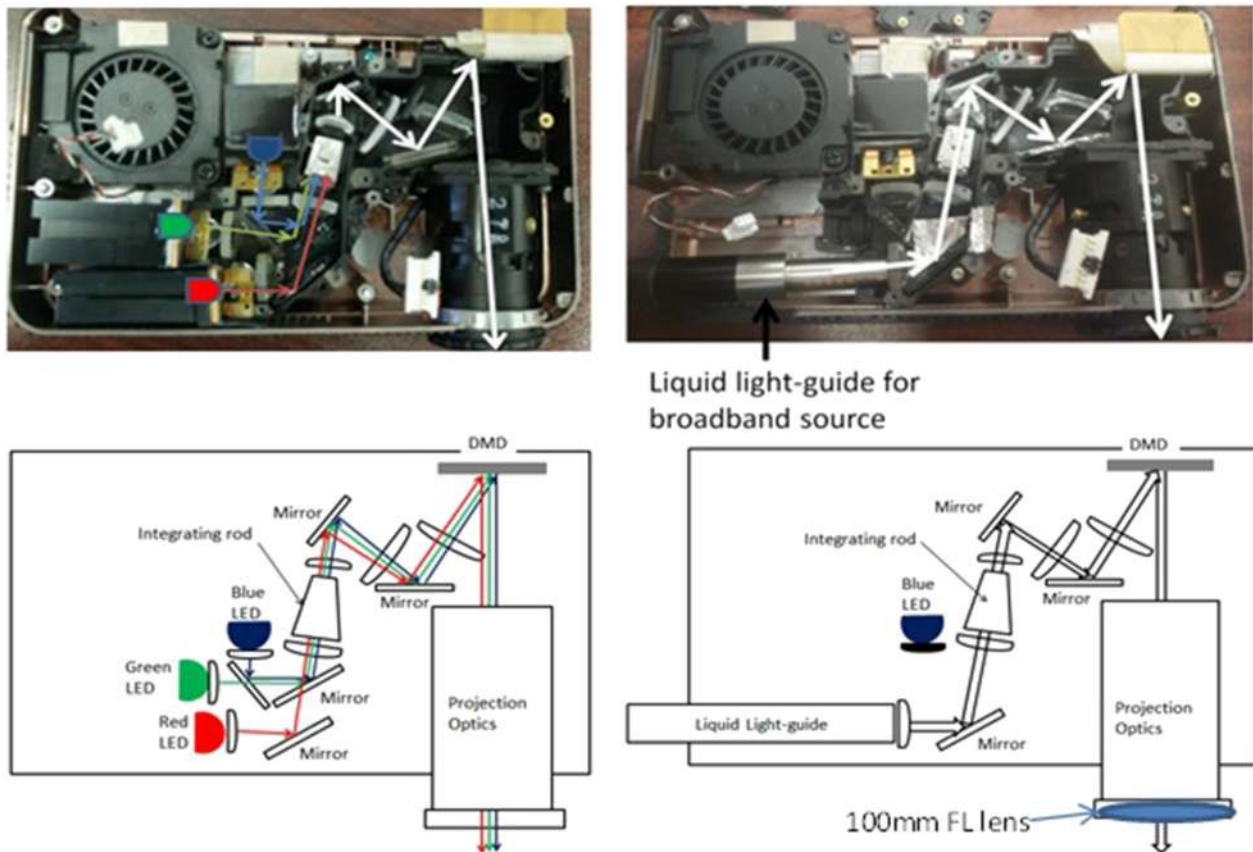


РИС. 2. Модификация пикопроектора Optoma. Слева: изображение (вверху) и схема (внизу) оптического тракта оригинального проектора. Справа: изображение и схема модифицированного оптического тракта. Здесь красный и зеленый светодиоды удалены. Синий светодиод также служит в качестве блокировки системы, поэтому он был оставлен на месте, но заблокирован черной электрической лентой. Дихроичное зеркало, объединяющее зеленый и синий светодиоды с красным светодиодом, было удалено, а в световой тракт красного светодиода был вставлен жидкий световод, дающий широкополосный свет.

спектрометра, используемого в настольной системе (рис.1) (Oriel 4770, Newport, Irvine, CA), это компактное устройство имеет одинаковый спектральный диапазон и разрешение. Однако спектрометр BaySpec может одновременно разрешать 1088 пространственных точек путем визуализации вертикального размера щели высотой 14,2 мм, в то время как наша настольная система использует спектрометр Oriel, который ограничен сбором данных с одной пространственной точки диаметром 1 мм.

Интеграция спектрометра линейного изображения в ручную систему с модифицированным проектором также потребовала специальных монтажных компонентов и небольших модификаций. Для достижения целевого поля зрения (FOV) и рабочего расстояния ~30 мм и 150 мм, соответственно, с помощью 35 мм объектива с фиксированным фокусным расстоянием C-mount (#67-716) для видимого и ближнего инфракрасного диапазона (Vis/NIR, Edmund Optics), поставляемого с прибором, на резьбу C-mount была добавлена 1 мм латунная проставка для изменения задней фокальной плоскости между входной щелью и системой линз (рис.3).

3. Сборка ручного формирователя изображений

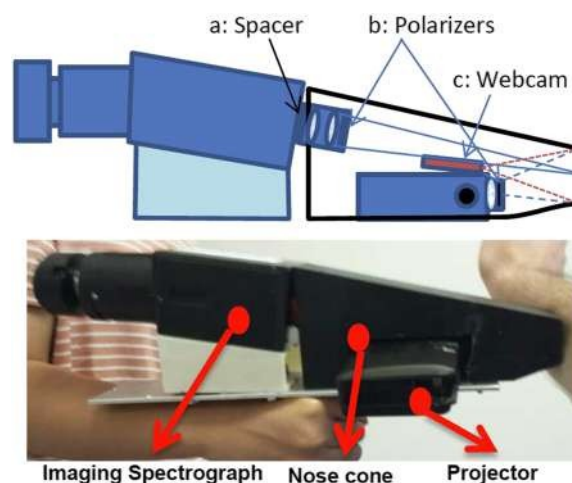
Эта портативная система была разработана с учетом

двух отдельных компонентов: портативной головки для получения изображений и небольшой мобильной компьютерной тележки [не показана, размеры: 45 см (Ш) × 56 см (Д) × 76 см (В)] для размещения осветительного прибора. Имеется 2-метровый пуповинный кабель, соединяющий все источники питания, униве-

последовательной шины (USB) и оптических кабелей между тележкой и устройством формирования изображений.

На рисунке 3 показан узел ручного формирователя изображений. Все оптические компоненты закреплены на одной алюминиевой опорной плите (6,4 × 30 × 0,3 см).

РИС. 3. Клиническая головка для визуализации: На верхнем рисунке показана схема головки для визуализации с указанием (а) латунной проставки, которая изменяет поле зрения и фокусное расстояние стандартного 35-мм объектива Марко, (б) расположения скрещенных поляризаторов для отклонения specularного отражения и (в) эндоскопической веб-камеры, которая определяет относительное положение проектора и щелевого спектрографа для визуализации относительно ткани. Внизу изображено физическое устройство с указанием относительного расположения спектрографа для визуализации относительно проектора и носового конуса.



Проектор был разработан с одной крепежной резьбой -20 в основании. С помощью этой резьбы проектор крепится непосредственно к алюминиевой опорной плите. Тем не менее, проектор крепится к опорной плите только в одной точке. Чтобы предотвратить любое вращательное смещение проектора, носовой конус этой системы (более подробно описан ниже) был разработан таким образом, чтобы надежно прилегать к проекционному блоку. Носовой конус крепится с помощью винтов с резьбой 8-32 к опорной плите в четырех местах (2 спереди и 2 сзади проектора), тем самым фиксируя проектор в определенном месте и ориентации.

С помощью 3D-печати были изготовлены угловые монтажные кронштейны с шагом 8° . Эти кронштейны крепятся двумя винтами 8-32 (каждый) к опорной плите, а верхняя часть кронштейнов также выравнивается с четырьмя монтажными креплениями с резьбой 8-32 в основании спектрографа. Смещенные относительно проектора, эти монтажные кронштейны позволяют спектрометру собирать изображение в плоскости, которая не только совпадает с плоскостью изображения проектора, но и центрирована в поле зрения проектора, учитывая высоту и угол наклона кронштейна.

4. Дополнительные функции

а. Отклонение specularного отражения от поверхности ткани. Поскольку интересующий нас объем ткани находится в поверхностном подповерхностном слое, важно избежать сбора specularных отражений от поверхности кожи. Для решения этой проблемы между световым выходом проектора и собирающей линзой спектрографа используется конфигурация кросс-поляризатора. Поляризатор из проволоочной сетки закреплен на дистальном конце модифицированной системы проекционных линз, что позволяет проникать в ткань только линейно поляризованному свету. Кроме того, скрещенный поляризатор был закреплен на передней части 35-мм объективной системы спектрографа, повернут на 90° относительно поляризатора на иллюстрации. На рисунке 3 показано размещение этих поляризаторов.

б. Носовой конус. Был разработан и изготовлен пластиковый корпус, который закрывает световые пути от проектора к интересующей ткани и от этой ткани к устройству формирования изображения. Конус открыт на конце, который контактирует с кожей во время процесса визуализации. Носовой конус был разработан в SolidWorks 3D CAD 2015 (SOLIDWORKS, Waltham, MA) как единая деталь и изготовлен из полимолочной кислоты (PLA) с помощью 3D-печати (FabWorks, Калифорнийский университет, Ирвайн).

Этот компонент служит нескольким целям для обеспечения надежного получения данных SFDS. Одним из следствий компактной конструкции портативного

устройства формирования изображений является то, что проекционная оптика и оптика устройства формирования изображений имеют относительно небольшое рабочее расстояние. Это приводит к узкой глубине фокуса. Поскольку это система копланарного изображения, позиционирование объекта в фокальном объеме проектора и формирователя изображения имеет решающее значение. Обеспечивая физический контакт и фиксированное расстояние, этот носовой конус обеспечивает

чтобы объект находился в пределах $\sim \pm 1$ мм от фокуса проектора и устройства формирования изображения. При поддержании тканей в этом узком диапазоне идеальной плоскости визуализации оценочные ошибки, связанные с дефокусировкой, будут составлять менее 2% от определенного поглощения.

и величины рассеяния.

094302-8. Саагер и др. Физический контакт с тканями также минимизирует возможные артефакты движения. Было показано, что движение является большим фактором, вносящим ошибки в методы визуализации в пространственной частотной области. Если движения субъекта не компенсировать, они приведут к большому отклонению измеренных оптических свойств.²⁸ Сохраняя контакт между устройством формирования изображения и тканью, носовой конус помогает минимизировать артефакты движения для получения точных оптических свойств, даже если время сбора данных превышает желаемое целевое время сбора данных <10 с.

Наконец, носовой конус помогает блокировать рассеянный свет. Это позволяет нам получать изображения при наличии рассеянного комнатного света, который обычно трудно контролировать в клинических кабинетах. Черный материал, из которого изготовлен носовой конус, помогает уменьшить распространение отраженного изнутри рассеянного света в головке для визуализации.

с. Веб-камера. Поскольку система спектроскопии получает данные изображения только вдоль одной линии, трудно точно визуализировать и определить, где именно в ткани собираются данные изображения линии. Для того чтобы помочь пользователю точно позиционировать прибор относительно интересующей его области ткани, рядом с проекционной оптикой прибора была установлена простая веб-камера с видеографической матрицей (VGA) (2 м USB водонепроницаемый эндоскоп, VicTsing), лишенная своего коммерческого корпуса (рис. 3). Соответствуя рабочему расстоянию проекционной оптики, эта веб-камера может обеспечить трехцветное 2D изображение тканей во всем поле зрения проектора и спектрального имиджера. Поскольку проектор и спектральный имиджер имеют фиксированное, копланарное поле зрения, веб-камера может контролировать местоположение места сбора спектральных данных имиджером по отношению к области тканей, освещаемой проектором. В начале каждого исследования изображение с веб-камеры (с программным наложением сбора данных спектрального имиджера) автоматически сохраняется с помощью нашего кода регистрации LabVIEW, обеспечивая документальную ссылку на пространственное местоположение, с которого были собраны данные визуализации.

С. Программное обеспечение

1. Программное управление проектором

Использование коммерчески доступного проектора потребительского класса ограничивает

возможность прямого доступа к функциональности DMD в проекторе с помощью программного обеспечения. Таким образом, мы используем проектор в качестве второго монитора для проецирования последовательности пространственных частотно-зависимых паттернов в режиме видео. Хотя любое количество языков программирования может генерировать коды для автоматического проецирования изображений через второй монитор (C#, Matlab, LabVIEW и т.д.), они будут ограничены встроенной микропрограммой самого проектора.

Первое ограничение этого подхода заключается в том, что проекторы потребительского класса кодируются для проецирования цветных изображений с типичной частотой кадров 30 Гц. В этих проекторах со светодиодным приводом DMD создает 8-битные шаблоны с частотой 90 Гц (3 светодиода последовательно проецируются для формирования RGB-изображений с общей частотой 30 Гц). Поскольку мы заменили светодиоды на широкополосный источник света с постоянным состоянием, у нас есть освещение со скоростью 90 Гц, но оно будет работать асинхронно с нашим спектрометром линейного изображения. Это ограничивает скорость сбора данных этой системой до ~100 мс/шаблон

для обеспечения устранения любых артефактов, возникающих в результате неполного кадра проекции (<11 мс).

Кроме того, видеопроекторы не отображают изображения линейно по всему динамическому диапазону DMD. Мониторы и проекторы адаптированы к нелинейной реакции человеческого восприятия и поэтому перед проецированием любого входного изображения свертывают его с гамма-функцией.²⁹ В этом случае, если в качестве входного сигнала для проектора использовать чисто синусоидальное изображение интенсивности, распределение интенсивности, проецируемое на ткани, уже не будет синусоидальным. Мы охарактеризовали пропускную функцию интенсивности (гамма-коррекция) для данного конкретного про-жектора, измерив интенсивность серии полутонных плоскостных изображений, отраженных от известного стандарта отражения (SRT-99-100, Labsphere, North Sutton, NH), и использовали ее для предварительной настройки каждого используемого изображения пространственной частоты, гарантируя, что результирующая картина интенсивности, проецируемая на ткани, будет представлять собой чистую синусоиду (рис. 4).

2. Инициализация системы и сбор данных

Графический интерфейс пользователя (GUI) был разработан с использованием LabVIEW (National Instruments, Austin, TX) для управления инициализацией отдельных компонентов устройства формирования изображения, а также для выполнения последовательности получения изображения. GUI позволяет пользователю указать количество и диапазон пространственных частот, которые будут использоваться в последовательности получения изображений. Затем программа генерирует последовательность гамма-компенсированных изображений (раздел II C 1), которые охватывают указанный диапазон пространственных частот с равномерным шагом. Следуя процедуре демодуляции, которую мы описали ранее,⁷ три изображения генерируются через четные фазовые интервалы $[0^\circ, 120^\circ, 240^\circ]$ на каждой используемой пространственной частоте. Это позволяет пространственно-частотная характеристика отражения, которая должна быть демодулирована в каждом пикселе. После позиционирования устройства над интересующей областью ткани выполняется процедура автоэкспозиции для определения оптимального времени интеграции спектрографа, избегая при этом насыщения пикселей датчика. Для выполнения этой функции автоэкспозиции требуется <1 с.

Когда запускается последовательность захвата, DMD проектора освещается источником света. Устройство Optoma, настроенное как второй монитор, проецирует модулированное освещение в окно, которое заполняет все поле зрения проектора. Затем спектрограф получает данные в течение предварительно установленного времени интеграции. После завершения получения изображения данные сохраняются на диске в несжатом формате (TIFF), и следующее изображение передается на проектор. Эта последовательность повторяется до тех пор, пока не будут спроецированы все шаблоны и получены спектральные изображения.

После завершения сбора данных из интересующей области ткани для каждого конкретного субъекта проводится контрольное калибровочное измерение.⁷ В данном случае прибор получает данные спектрального изображения от полидиметилсилоксанового фантома, имитирующего ткань, со стабильными и строго охарактеризованными оптическими свойствами. Изготовление таких фантомов мы подробно описали ранее.^{30,31} Этот этап выполняется с использованием тех же параметров измерения, что и при измерении ткани, что позволяет напрямую калибровать данные ткани на каждой пространственной частоте.⁷

III. ОЦЕНКА СИСТЕМЫ

Для того чтобы подтвердить производительность этой системы визуализации, мы сначала сравнили ее производительность с производительностью нашей настольной системы точечной спектроскопии SFDS для того же однородного фантома, имитирующего ткань.³⁰ Цель этой оценки - продемонстрировать, что представленная здесь система работает сопоставимо с нашей эталонной системой, независимо от любых различий в чувствительности по глубине из-за небольших изменений в геометрии измерений.

Для того чтобы продемонстрировать пространственное разрешение и полезность конфигурации линейной визуализации *в естественных условиях*, было получено изображение пигментного поражения *in vivo*. Несмотря на клиническую доброкачественность, этот пример демонстрирует, что данный прибор способен измерять широкий диапазон пространственно разрешенных оптических свойств, сохраняя при этом достаточный динамический диапазон в пространственном и спектральном измерениях. Кроме того, поскольку кожа представляет собой многослойную ткань, это сравнение также показывает, является ли

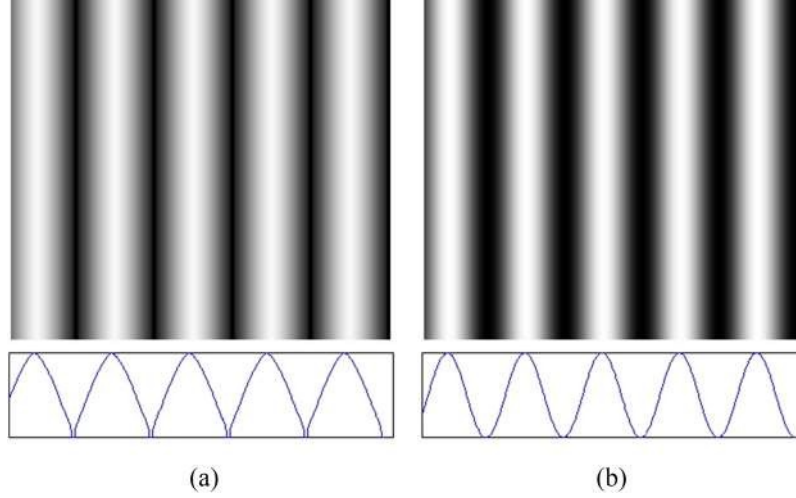


РИС. 4. Коррекция собственной гамма-функции в проекторе. (a) Входное изображение шаблона интенсивности, переданное на проектор (предварительно обусловленное гамма-функцией) и (b) выходное изображение с проектора (теперь синусоидальное по интенсивности в боковом измерении). Внизу показаны соответствующие боковые (линейные) функции интенсивности.

геометрия измерения нового устройства для получения изображений будет ориентирована на более поверхностные или более глубокие объемы тканей, по сравнению с настольной системой.

А. Сравнение с использованием фантома однородной ткани

Для этого исследования мы использовали однородный фантом, имитирующий ткань, в котором в качестве поглощающего вещества использовался нигрозин, а в качестве рассеивающего - оксид титана.³⁰ Поскольку нигрозин имеет сильное поглощение в видимом диапазоне длин волн, но скатывается в ближнюю инфракрасную часть спектра, это позволяет нам охватить широкий диапазон значений поглощения, ожидаемых в коже, в одном образце. Система была настроена на использование одинаковых пространственных частот (0, 0,05, 0,1, 0,15, 0,2 мм⁻¹) и фаз (0, 120, 240). Все данные обрабатывались одинаково. На рисунке 5 показано калиброванное отражение на всех пяти пространственных частотах, измеренное обеими системами. Различия в калиброванном демодулированном отражении между двумя приборами были в пределах 1%. Это привело к различиям в коэффициенте поглощения в среднем <5%. Разница между рассчитанным уменьшенным коэффициентом рассеяния составляла <2%. Наибольшие спектральные различия наблюдались в диапазонах длин волн 450-500 нм и 950-1000 нм. Эти различия также лежат в спектральных областях, где квантовая эффективность является самой низкой для датчиков, используемых в этих приборах, что приводит к относительно низким уровням обнаруженного света. Поскольку в области 450-500 нм наблюдалось более чем 10-процентное различие в поглощении между системами, мы решили рассматривать только данные, полученные на длинах волн более 500 нм.

В. Измерение *in vivo*

Измерения *in vivo* клинически доброкачественного пигментного поражения были собраны обеими системами в соответствии с протоколом, одобренным Советом по институциональному надзору (IRB) (UCI HS #2008- 6307). На рисунке 6 показаны данные, полученные с помощью каждой из систем.

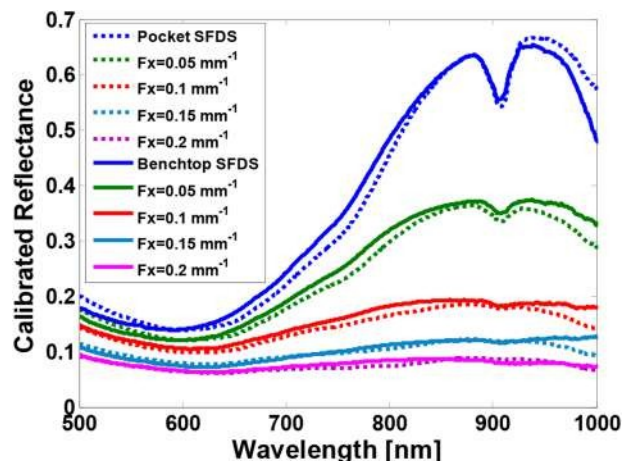


РИС. 5. Калиброванные спектры отражения от ткани нигрозина, имитирующей фантом, на пяти пространственных частотах. Синие спектры измерены при пространственной частоте 0 мм⁻¹ (т.е. при плоском освещении), а пурпурные спектры измерены при 0,2 мм⁻¹. Пунктирные линии - средние спектры, полученные с помощью портативного прибора; сплошные линии - средние спектры, полученные с помощью портативного прибора. линии получены с помощью настольной системы.

Настольная система собирала данные из центра пигментного поражения и с нормальной кожи, прилегающей справа от поражения. Ручной сканер собирал данные с того же очага поражения (с той же ориентацией), пересекая очаг поражения. Следует также отметить, что поскольку настольная система осуществляет точечный сбор данных, она может оптимизировать время экспозиции на основе отражательной способности в одном пространственном месте, в то время как линейный сканер ограничивает время экспозиции самой высокой отражательной способностью во всем поле зрения. Для данного конкретного пигментного поражения настольная система регистрировала пигментную часть при времени экспозиции на ~3× больше, чем для нормального соседнего участка. Кроме того, это были серийные измерения (коррегистрация точность ~1 мм), поэтому объемы выборки не одинаковы (настольный прибор интегрирует по пятну размером 1 мм, в то время как портативный прибор имеет пространственное разрешение ~300 мкм). На рисунке 6 показано, что

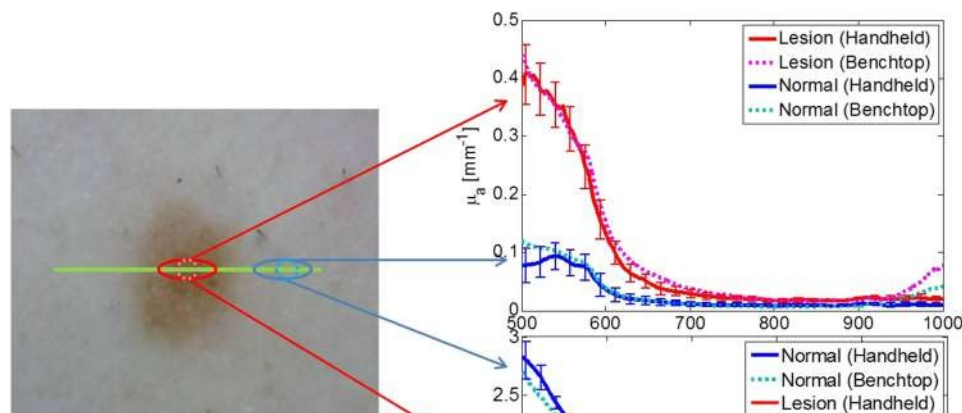


РИС. 6. Измерение в естественных условиях доброкачественного пигментного поражения. Слева: цветное изображение поражения, где зеленая линия указывает на место, где портативный сканер получил пространственно разрешенные спектры. Красная и синяя сплошные линии

Рис. 1. Сравнение спектров поглощения (вверху справа) и уменьшенного рассеяния (внизу справа), измеренные портативным сканером. Полосы ошибок указывают на пространственную дисперсию, измеренную эллипсами, указанными на левом цветном изображении. Голубой и пурпурный спектры - оптические свойства, измеренные настольной системой в одной точке от центра поражения и прилегающей нормальной кожи, соответственно.

два прибора демонстрируют сильное согласие между собой как по спектрам поглощения, так и по спектрам уменьшенного рассеяния, несмотря на различия в доступном динамическом диапазоне и точности совместной регистрации.

IV. ДИСКУССИЯ

Мы разработали и оценили портативную систему SFDS, использующую коммерчески доступные компоненты потребительского класса. Этот новый, удобный для клиники прибор позволяет исследовать кожу *в естественных условиях*. Наши испытания и валидация показали, что этот прибор работает так же, как и наша настольная система. Он может проецировать любое количество пространственных частот в диапазоне от 0 до 0,5 мм⁻¹, со спектральным разрешением ~1 нм. Кали-отражение от известных фантомов, имитирующих ткани, находится в пределах ~1% по сравнению с отражением, полученным для того же образца, измеренным с помощью настольной системы. Это указывает на то, что

калиброванные спектральные отклики очень похожи. Согласие между системами в контексте измерения нормальной кожи и доброкачественного пигментного поражения предполагает, что геометрия измерения обеих систем обеспечивает схожие объемы исследования тканей. Представленная здесь система линейной визуализации 1D (одно измерение) имеет ряд преимуществ перед настольной системой. Среди этих преимуществ - превосходная портативность и то, что она может одновременно разрешать спектральную информацию, используя 1088 пикселей вдоль линии. Кроме того, портативная система основана на относительно недорогих компонентах, и аппаратное обеспечение для нее стоило менее половины стоимости аппаратного обеспечения настольной системы. Пример *in vivo* демонстрирует, что линейный имаджер имеет достаточный динамический диапазон для одновременного измерения как слабо, так и сильно пигментированных тканей.

Этот новый прибор не лишен ограничений. Наиболее заметными ограничениями являются размер устройства формирования изображения и время получения изображения. Поскольку наш первоначальный критерий проектирования требовал спектрального разрешения 1 нм в спектральном диапазоне 400-1000 нм, ограничивающим фактором является не размер проектора, веб-камеры или источника. Критическим компонентом являются средства обеспечения спектрально разрешенных измерений в указанном нами диапазоне и разрешении. В контексте спектральных изображений Vis/NIR 1 нм выбор ограничен. Гиперспектральный формирователь изображений BaySpec был самым маленьким устройством, доступным для приобретения в то время, когда проводилось это изготовление. Устройства меньшего размера, которые мы рассматривали на этапе проектирования, были бы

неудовлетворительным компромиссом с точки зрения потери охвата длины волны и разрешения. Пропускная способность этого устройства ограничена из-за 30 мкм щели компактного спектрографа для формирования изображений линий. Это приводит к тому, что при использовании пяти пространственных частот общее время получения изображений составляет порядка 15-30 с. Проблема пропускной способности может быть решена заменой входной щели спектрографа на более широкую щель, в обмен на спектральное разрешение и пропускную способность. Как только будет определено более глубокое понимание требований к спектральному разрешению, основанное на спектральном разбросе и чувствительности первоначального исследования свино-челюстных поражений, можно будет рассмотреть возможность замены более широкой щели, чтобы увеличить пропускную способность (скорость приобретения) по сравнению со спектральным разрешением. В качестве альтернативы можно рассмотреть другие, более компактные технологии получения гиперспектральных изображений (гиперспектральные сканеры производства IMEC,

094302-14 Саагер и др., Inc. и др.), расширение спектрального разрешения и/или уменьшение спектрального диапазона не должно иметь существенных последствий для надежной характеристики свойств ткани при визуализации кожи.

Кроме того, мы решили получать спектральные ответы от тканей на пяти пространственных частотах и использовать стандартный метод трехфазной демодуляции. Это приводит к получению ремитированного сигнала от 15 последовательных иллюминационных паттернов. В качестве альтернативы существуют методы, позволяющие сократить общее время получения сигнала за счет ограничения количества проецируемых паттернов. Методы пространственной частоты с одним снимком одновременно извлекают пространственную частоту и неструктурированную (например, постоянный ток) составляющую реминированного света из одной проекционной схемы.³² В этом случае один шаблон может создавать спектры отражения на двух пространственных частотах: 0 мм^{-1} и пространственной частоте, на которой проецируется освещение. В подходах многочастотного синтеза для освещения вместо синусоидальных шаблонов используются шаблоны с квадратными волнами.²⁴ Освещение квадратными волнами моделируется как суперпозиция нескольких синусоидальных пространственных частот, что позволяет извлекать более двух пространственных частот из одной картины. Хотя оба подхода могут значительно сократить время получения изображения, извлечение нескольких пространственных частот из одного образца происходит за счет уменьшения динамического диапазона и отношения сигнал/шум.

Хотя время получения изображения может быть не идеальным, общая сессия визуализации требует менее 5 минут времени пациента, а физический контакт носового конуса визуализатора достаточно хорошо справляется с любыми артефактами движения во время последовательности получения изображения. Этот портативный прибор для получения изображений SFDS обладает потенциалом, который, тем не менее, позволяет получить существенное представление о видимых и ближних инфракрасных оптических свойствах широкого спектра дерматологических патологий без существенного вмешательства в клинический рабочий процесс.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перевод настольных систем в клинические условия требует тщательного проектирования. Клинические условия обычно связаны с ограниченным пространством, временем и контролем окружающей среды (включая освещение). В условиях этих ограничений мы

разработали прибор SFDS Researcher 88,094302 (2017), который может измерять оптические свойства кожи, сравнимые с теми, которые были измерены с помощью нашего оригинального прибора SFDS. Новый прибор компактен, прост в использовании и позволяет относительно быстро собирать данные с кожи *in-vivo*. Прибор позволит проводить количественные, глубинные и пространственно разрешенные исследования кожи в одном измерении. Это критически важная основа для лучшего понимания структуры и функции мезоскопических свойств пигментных поражений кожи, включая меланому, с точки зрения оптических источников контраста.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы с благодарностью признаем поддержку со стороны Beckman Foundation и NIH, включая № P41EB015890 (A Biomedical Technology Resource) от NIBIB. Ответственность за содержание несут исключительно авторы и не обязательно

представляют официальную точку зрения NIBIB или NIH. Приобретение аппаратных компонентов было частично поддержано за счет средств, предоставленных грантом UC Irvine, Institute for Clinical and Translational Science Triumvirate.

- ^{1A}. Фогель и В. Венугопалан, "Механизмы импульсной лазерной абляции биологических тканей", *Chem. Rev.* **103**(2), 577-644 (2003).
- ^{2J}. R. Mourant, J. P. Freyer, A. H. Hielscher, A. A. Eick, D. Shen, and T. M. Джонсон, "Механизмы рассеяния света биологическими клетками, имеющие отношение к неинвазивной оптико-тканевой диагностике", *Appl. Opt.* **37**(16), 3586-3593 (1998).
- ^{3H}. Йонассон, И. Фредрикссон, М. Ларссон и Т. Стромберг, "Оценка микроциркуляции с помощью комбинированной моделированной диффузной отражательной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии", в *16-й Северо-Балтийской конференции по биомедицинской инженерии* (Springer, 2015), том 48, стр. 52-54.
- ^{4M}. Миланич, А. Бьорган, М. Ларссон, П. Марраччини, Т. Стромберг, и Л. Л. Рандеберг, "Гиперспектральная визуализация для обнаружения холестерина в коже человека", *Proc. SPIE* **9332**, 93320W (2015).
- ^{5J}. Ё. Ло, Б. Ю, Т. Ф. Куеч и Н. Рамануджам, "Компактный, экономически эффективный диффузно-отражательная спектроскопическая система визуализации для количественного поглощения и рассеяния тканей", *Proc. SPIE* **7890**, 78900B (2011).
- ^{6J}. Лю, А. Ли, А. Е. Черусси и Б. Дж. Тромберг, "Параметрическая диффузная оптическая система визуализации в геометрии отражения", *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* **16**(3), 555-564 (2010).
- ^{7D}. J. Cuccia, F. Bevilacqua, A. J. Durkin, F. R. Ayers, and B. J. Tromberg, "Quantitation and mapping of tissue optical properties using modulated imaging", *J. Biomed. Opt.* **14**(2), 024012 (2009).
- ^{8F}. Bevilacqua, A. J. Berger, A. E. Cerussi, D. Jakubowski, and B. J. Tromberg, "Широкополосная спектроскопия поглощения в мутных средах с помощью комбинационного частотно-доменного и стационарного методов", *Appl. Opt.* **39**(34), 6498-6507 (2000).
- ^{9K}. Terstappen, M. Suurkula, H. Hallberg, M. B. Ericson, and A. M. Веннберг, "Плохая корреляция между спектрофотометрическим внутрикожным анализом и гистопатологией при меланоме и немеланомных поражениях", *J. Biomed. Opt.* **18**(6), 061223 (2013).
- ^{10S}. Vyas, A. Banerjee, and P. Burlina, "Estimating physiological skin parameters from hyperspectral signatures", *J. Biomed. Opt.* **18**(5), 057008 (2013).
- ^{11D}. Юдовский и Л. Пилон, "Извлечение свойств кожи из спектральных данных *in vivo* измерения отражения", *J. Biophotonics* **4**(5), 305-314 (2011).
- ^{12T}. Стромберг, Х. Карлссон, И. Фредрикссон и М. Ларссон, "Экспериментальные результаты с использованием трехслойной модели кожи для спектроскопии диффузного отражения", *Proc. SPIE* **8578**, 857834 (2013).
- ^{13B}. Маджарон, М. Миланич и Ж. Премру, "Моделирование методом Монте-Карло радиоактивного излучения". ационный транспорт в человеческой коже со строгой обработкой изогнутых границ ткани", *J. Biomed. Opt.* **20**(1), 015002 (2015).
- ^{14D}. Yudovsky, J. Q. M. Nguyen, and A. J. Durkin, "*In vivo* spatial frequency доменной спектроскопии двухслойных сред", *J. Biomed. Opt.* **17**(10), 107006 (2012).
- ^{15A}. Бьорган, М. Миланич и Л. Л. Рандеберг, "Оценка оптических характеристик кожи параметров для приложений гиперспектральной визуализации в реальном времени", *J. Biomed. Opt.* **19**(6), 066003 (2014).
- ^{16F}. Васефи, Н. Маккиннот, Р. Саагер, К.М. Келли, Т. Мали, Н. Бут, А. J. Durkin, and D. L. Farkas, "Separating melanin from hemodynamics в невусах с помощью многомодовой гиперспектральной дермоскопии и спектроскопии в домене пространственных частот", *J. Biomed. Opt.* **21**(11), 114001 (2016).
- ^{17R}. B. Saager, D. J. Cuccia, and A. J. Durkin, "Determination of optical свойства мутных сред в видимом и ближнем инфракрасном диапазонах с помощью пространственно модулированной количественной спектроскопии", *J. Biomed. Opt.* **15**(1), 017012 (2010).
- ^{18R}. B. Saager, A. Sharif, K. M. Kelly, and A. J. Durkin, "*In vivo* isolation-Отслеживание влияния меланина на основную гемодинамику в разных типах кожи с помощью пространственной спектроскопии в частотной области", *J. Biomed. Opt.* **21**(5), 057001 (2016).
- ^{19R}. Б. Саагер, Д. Дж. Куччия и А. Дж. Дуркин, "Метод для количественная оценка оптических свойств в слоистых средах по глубине с помощью пространственно модулированной количественной спектроскопии", *J. Biomed. Opt.* **16**(7), 077002 (2011).
- ^{20R}. B. Saager, M. Balu, V. Crosignani, A. Sharif, A. J. Durkin, K. M. Kelly, and B. Дж. Тромберг, "*In vivo* измерения кожного меланина в пространственных масштабах: Использование многофотонной микроскопии и спектроскопии в пространственной частотной области", *J. Biomed. Opt.* **20**(6), 066005 (2015).
- ^{21S}. A. Carp, S. A. Pahl, and V. Venugopalan, "Radiative transport in delta-P1 аппроксимация: Точность прогнозирования скорости потока излучения и глубины оптического проникновения в мутных полубесконечных средах", *J. Biomed. Opt.* **9**(3), 632-647 (2004).
- ^{22S}. Л. Жак, "Оптика дозиметрии света для ФДТ при поверхностных поражениях против объемных опухолей", *Proc. SPIE* **4612**, 59-68 (2002).
- ^{23D}. J. Rohrbach, D. Muffoletto, J. Huihui, R. Saager, K. Keymel, A. Paquette, J. Морган, Н. Зейтуни и У. Сунар, "Предоперационное картирование немеланомного рака кожи с использованием пространственной частотной области и ультразвуковой визуализации", *Acad. Radiol.* **21**(2), 263-270 (2014).
- ^{24K}. P. Nadeau, T. B. Rice, A. J. Durkin, and B. J. Tromberg, "Multifre-... синтез и извлечение частот с использованием проекций квадратных волн для количественной визуализации тканей", *J. Biomed. Opt.* **20**(11), 116005 (2015).
- ^{25A}. J. Lin, A. Ponticorvo, S. D. Konecky, H. T. Cui, T. B. Rice, B. Choi, A. J. Дуркин и Б. Дж. Тромберг, "Видимая пространственная визуализация частотной области с помощью цифрового светового микропроектора", *J. Biomed. Opt.* **18**(9), 096007 (2013).
- ^{26R}. B. Saager, D. J. Cuccia, S. Saggese, K. M. Kelly, and A. J. Durkin, "A LED-based spatial frequency domain imaging system for optimization of photodynamic therapy of basal cell carcinoma (BCC)", *Lasers Surg. Med.* **43**, 917 (2011).
- ^{27A}. Breslow, "Толщина, площадь поперечного сечения и глубина инвазии в прогнозе кожной меланомы", *Ann. Surg.* **172**(5), 902-908 (1970).
- ^{28J}. Q. Nguyen, R. B. Saager, D. J. Cuccia, K. M. Kelly, J. Jakowatz, D. Hsiang, and A. Дж. Дуркин, "Влияние движения на оптические свойства в пространственной частотной области", *J. Biomed. Opt.* **16**(12), 126009 (2011).
- ^{29C}. А. Пойнтон, *Цифровое видео и HDTV: Алгоритмы и интерфейсы*, Морган Kaufmann Series in Computer Graphics and Geometric Modeling (Morgan Kaufmann Publishers, Amsterdam, Boston, 2003), Chap. xlii, p. 692.
- ^{30F}. Айерс, А. Грант, Д. Куо, Д. Дж. Куччия и А. Дж. Дуркин, "Изготовление и характеристика тканевых фантомов на основе силикона с перестраиваемыми оптическими свойствами в видимой и ближней инфракрасной области", *Proc. SPIE* **6870**, 687007 (2008).
- ^{31R}. Б. Саагер, К. Кондру, К. Ау, К. Срай, Ф. Айерс и А. Дж. Дуркин, "Мульти-слоистых силиконовых фантомов для оценки количественных оптических методов в визуализации кожи", *Proc. SPIE* **7567**, 756706 (2010).
- ^{32J}. Вербанде и С. Жиу, "Однократная съемка оптических свойств". *Биомед. Opt. Express* **4**(12), 2938-2944 (2013).