

# Мультиспектральный метод оценки оксигенации гемоглобина в микроциркуляторной сети сетчатки

С. А. Лысенко, М. М. Кугейко, В. А. Фираго

*Белорусский государственный университет, 220030 Минск, Беларусь*

*e-mail: kugeiko@bsu.by*

Разработана методика оценки соотношения окисленного и неокисленного гемоглобина в единице объема ткани сетчатки по изображениям сетчатки на длинах волн полупроводниковых лазерных источников из диапазона 500 – 800 нм. Методика учитывает многократное рассеяние проникающего через зрачок излучения на слоях сетчатки и склеры, а также индивидуальные особенности строения сетчатки.

**Ключевые слова:** сетчатка, степень оксигенации гемоглобина, мультиспектральный метод, спектр отражения света, множественные регрессии.

## Введение

Сосуды глаза, в частности ретинальные, обладают сходными с церебральными сосудами анатомическими и физиологическими характеристиками и имеют общее происхождение. Принято считать, что реакции ретинальных сосудов могут отражать подобные реакции сосудов головного мозга, представляя, таким образом, адекватную модель регуляции мозгового кровотока, доступную для непосредственного наблюдения.

Методы, используемые в настоящее время для количественной оценки состояния сосудистого русла глазного дна позволяют достаточно точно измерить геометрические параметры сосудистой сети и динамические параметры кровотока. Однако, обе группы параметров не предоставляют информации о состоянии обменных процессов в сетчатке, и в частности, в какой мере молекулы кислорода, транспортируемые гемоглобином крови и нейроглобином сетчатки, используются ее клетками в процессах метаболизма. Таким параметром является соотношение окисленного и восстановленного гемоглобина в единице объема ткани сетчатки (степени оксигенации гемоглобина)  $Sa$ .

## 1. Интерпретация спектров отражения света от сетчатки

Для измерения  $Sa$  наиболее широкое распространение получил мультиспектральный метод [1], основанный на регистрации коэффициентов отражения света от сетчатки  $R(\lambda)$  на нескольких длинах волн. Количественная интерпретация измерений  $R(\lambda)$  сводится либо к использованию ряда упрощающих предположений о характере распространения излучения в слоистой дисперсной среде (закон Ламберта-Бера, диффузное приближение, метод потоковых моделей и т. п.), значительно снижающих ценность получаемых на их основе результатов, либо к использованию методов, требующих больших вычислительных затрат и практически не реализуемых для измерений в реальном времени. Кроме того, в большинстве методик не принимаются во внимание возможные вариации толщин слоев сетчатки и ее рассеивающих характеристик.

Устранить отмеченные затруднения возможно с использованием уравнений регрессий между  $Sa$  и  $R(\lambda)$ . При этом регистрация  $R(\lambda)$  производится на длинах волн, где коэффициенты поглощения окисленного и неокисленного гемоглобина совпадают, а также на длинах волн, где они имеют максимальную разницу. Для учета индивидуальных особенностей строения сетчатки и исключения влияния

присутствующих в слоях сетчатки компонентов, поглощающих и рассеивающих свет (меланин, макулярный пигмент и т. п.) на результат определения  $Sa$ , необходимо также осуществлять измерения  $R(\lambda)$  на нескольких «дополнительных» длинах волн. Конкретные значения «дополнительных» длин волн, их оптимальное количество и требования к точности измерения обратного рассеяния выбираются на основе метода множественных регрессий [2, 3]. Критериями выбора длин волн регистрации  $R(\lambda)$  являются среднеквадратичная погрешность восстановления  $Sa$  и устойчивость соответствующего им уравнения регрессии между  $Sa$  и  $R(\lambda)$  к погрешностям оптических измерений. При этом используется оптическая модель сетчатки с варьируемыми параметрами, которые рассматриваются ниже.

## 2. Оптическая модель сетчатки

Модель сетчатки, включает четыре слоя с различающимися геометрическими параметрами и биофизическими характеристиками: нейронная сетчатка (НС), пигментный эпителий (ПЭ), сосудистая оболочка (СО) и склера. Поглощающими свет компонентами НС являются гемоглобин и оксигемоглобин с переменной степенью оксигенации  $Sa_1$ , а также макулярный пигмент, находящийся в центре так называемого желтого пятна (макулы). Оптические свойства ПЭ обусловлены присутствием в нем в большом количестве меланина. Сосудистая оболочка содержит хаотически распределенные кровеносные сосуды и меланин. Коэффициенты поглощения слоев сетчатки  $k_i$  ( $i = 1, 2, 3$ ) определяются через соответствующие коэффициенты ее компонент и их концентрации:

$$\begin{aligned} k_1(\lambda) &= 2.303 D_{mac} \omega(\lambda) L_1^{-1} + [Sa_1 k_{HbO_2}(\lambda) + (1 - Sa_1) k_{Hb}(\lambda)] C_{Hb_1}, \\ k_2(\lambda) &= C_{m,2} k_m(\lambda), \\ k_3(\lambda) &= C_{m,3} k_m(\lambda) + [Sa_3 k_{HbO_2}(\lambda) + (1 - Sa_3) k_{Hb}(\lambda)] C_{Hb_3}, \end{aligned} \quad (1)$$

где  $\omega(\lambda) = D(\lambda)/D(460 \text{ нм})$  – нормированная оптическая плотность макулярного пигмента;  $C_{Hb}$  – концентрация гемоглобина;  $k_{HbO_2}$ ,  $k_{Hb}$ ,  $k_m$  – коэффициенты молярного поглощения двух форм гемоглобина и меланина; индексы 1, 2 и 3 относятся к слоям НС, ПЭ и СО соответственно. На рис. 1 приведены спектры  $k_i(\lambda)$ , рассчитанные для средних значений биофизических параметров сетчатки.

Спектры объемных коэффициентов рассеяния  $\beta(\lambda)$  элементарных объемов слоев сетчатки, взятые из работы [4], приведены на рис. 1. Однако, учитывая, что данные спектры получены экспериментально для мертвой ткани, то в используемой оптической модели сетчатки они умножались на коэффициенты  $0.22 \leq c_1 \leq 1.0$ ,  $0.45 \leq c_2 \leq 1.0$ ,  $1.0 \leq c_3 \leq 3.0$  [5], что позволяет учесть индивидуальные особенности рассеивающих свойств ткани. Средние косинусы индикатрисы рассеяния  $g$  принимались в расчетах неизменными и равными 0.97, 0.84 и 0.94 для НС, ПЭ и СО соответственно.

Таким образом, модель определяется десятью биофизическими параметрами –  $D_{mac}$ ,  $Sa_1$ ,  $Sa_3$ ,  $C_{Hb_1}$ ,  $C_{Hb_3}$ ,  $C_{m,2}$ ,  $C_{m,3}$ ,  $c_1$ ,  $c_2$ ,  $c_3$  и тремя геометрическими параметрами – толщинами слоев  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ . Для превращения ее в статистическую, необходимо задать модели вариаций указанных параметров. Концентрация гемоглобина в НС в  $m$  раз меньше чем СО ( $5 \leq m \leq 10$ ). Вариации других параметров полагаем независимыми друг от друга. Параметрам модели приписаны свойства случайных величин с равномерными функциями распределения, требующими лишь задания диапазонов их возможных вариаций. Пределы изменений параметров выбраны из литературных данных. Расчет  $R(\lambda)$  для каждого набора параметров осуществлялся на основе метода

Монте-Карло для многослойных сред. Рассчитанные  $R(\lambda)$  дополнительно корректировались на двойное пропускание глазной линзы  $t$  (включающей роговицу, внутриглазную жидкость и стекловидное тело), зависящее от возраста человека, и френелевское отражение  $r_s$  между слоями воздух, линза, сетчатка. Расчет  $R(\lambda)$  произведен для 30 длин волн из диапазона 450–805 нм. Объем выборки оптических и биофизических характеристик сетчатки составляет 350 реализаций.

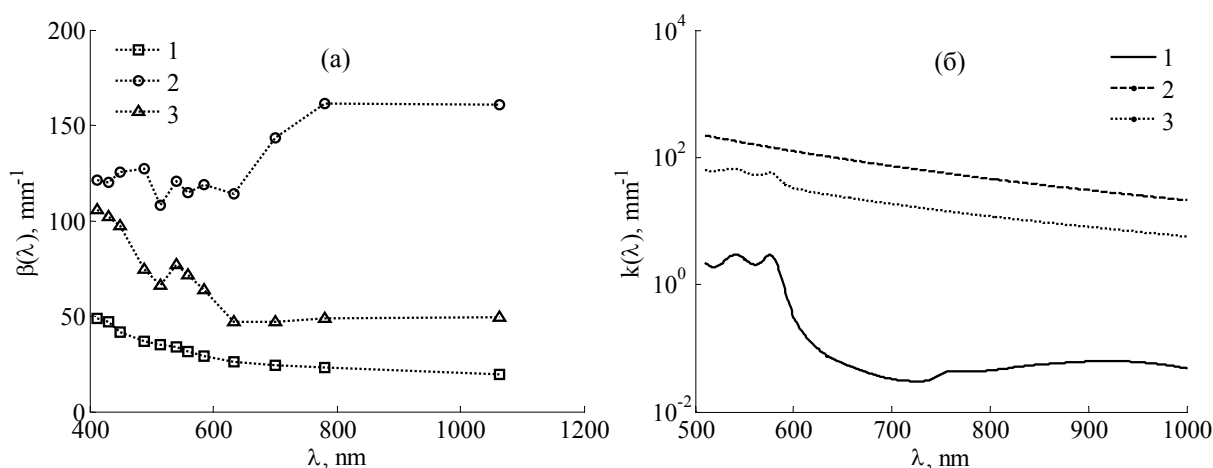


Рис. 1. Спектры объемных коэффициентов рассеяния (а) и поглощения (б) слоев сетчатки.

### 3. Результаты восстановления степени оксигенации гемоглобина

Для аппроксимации статистической связи между  $Sa_1$  и  $R(\lambda)$  использовались кубические полиномы следующего вида:

$$\ln Sa = a + \sum_{i,j} \sum_{k=1}^3 b_{ik} \ln \left[ \frac{R(\lambda_i)}{R(\lambda_j)} \right]^k. \quad (2)$$

Коэффициенты  $a$  и  $b_{ik}$  рассчитываются на основе метода наименьших квадратов. Использование в (2) отношений коэффициентов отражения сетчатки на разных длинах волн, а не их абсолютных значений, позволяет исключить влияние освещенности элемента сетчатки на точность определения степени сатурации гемоглобина в нем.

Влияние погрешностей оптических измерений на результат восстановления  $Sa$  оценивается на модельной выборке оптических и биофизических характеристик сетчатки путем проведения замкнутого численного эксперимента. Т. е. для каждой реализации параметров сетчатки осуществляется расчет  $Sa$  с использованием соответствующих уравнения (2) при наложении на  $R(\lambda)$  заданных погрешностей. Полученное значение  $Sa$  сравнивается с «точными» (модельным) значением и рассчитывается погрешность восстановления  $Sa$ . Среднеквадратичные погрешности отражают информативность рассматриваемых оптических измерений относительно искомого параметра.

На основании регрессионного подхода установлены наиболее информативные измерения  $R(\lambda)$  ( $\lambda = 545, 560, 570, 630, 700, 800$  нм), позволяющие определять  $Sa$  со среднеквадратичной погрешностью  $\delta Sa = 2.2\%$  (рис. 2). Соответствующие этим измерениям уравнения регрессий (1) открывают возможность осуществления оперативной диагностики оксигенации гемоглобина в микроциркуляторной сети сетчатки по ее мультиспектральным изображениям.

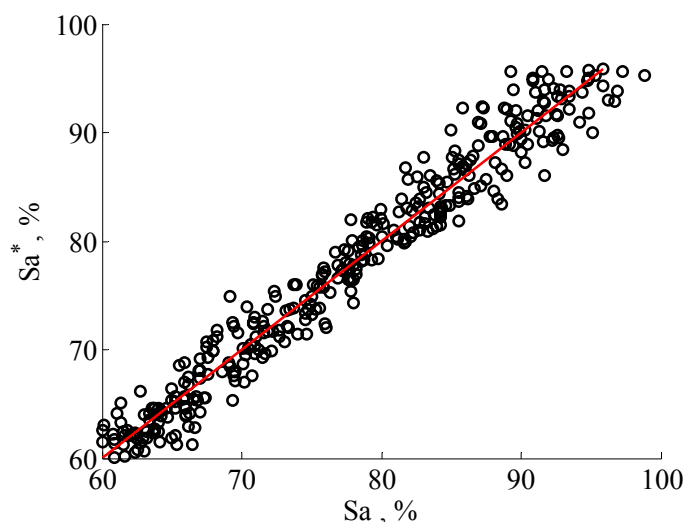


Рис. 2. Результаты восстановления степени оксигенации для модельной выборки биофизических параметров сетчатки при погрешности оптических измерений 1 %.  
 $Sa$  и  $Sa^*$  – модельные и восстановленные значения степени оксигенации.

### Заключение

Таким образом, разработанная методика определения насыщения кислородом гемоглобина в сетчатке учитывает многослойное строение сетчатки, индивидуальные вариации ее геометрических и биофизических параметров, а также многократное рассеяние света в сетчатке. Программно-аппаратный комплекс, реализующий данную методику и использующий для освещения сетчатки полупроводниковые лазерные источники с длинами волн, близкими к указанным выше, станет прототипом диагностического комплекса нового поколения, предназначенного для массового обследования населения различных возрастов, с целью своевременного выявления на ранних стадиях признаков развития широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний и, в дальнейшем, мониторинга эффективности хода лечения.

### Литература

1. Alabboud I., Muyo G., Gormana A., *et al.* New spectral imaging techniques for blood oximetry in the retina // Proc. SPIE-OSA Biomedical Opt. 2007. SPIE Vol. 6631. P. 66310L1–10.
2. Кугейко М. М., Лысенко С. А. Регрессионный подход к анализу информативности и интерпретации данных аэрозольных оптических измерений. // ЖПС. 2009. Т. 76, № 6. С. 876–883.
3. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Регрессионные методы оптоэлектронной диагностики крови и биотканей // Сб. ст. 6-й Междунар. науч.-техн. конф. «Медэлектроника-2010». Минск. 2010. С. 164–167.
4. Hammer, M. Optical properties of ocular fundus tissues – an in vitro study using the double-integrating-sphere technique and inverse Monte-Carlo simulation / M. Hammer, D. Schweitzer, G. Muller // Phys. Med. Biol. 1995. Vol. 40. P. 963–978.
5. Hammer M., Schweitzer D., Thamm E., Kolb A. Non-invasive measurements of the concentration of melanin, xanthophyll and hemoglobin in single fundus layers in vivo by fundus reflectometry // Int. Ophthalmol. 2001. Vol. 23. P. 279–289.