

Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций им. проф. М.А.Бонч-Бруевича

Факультет РТС
Кафедра КПрЭС

Конспект лекций по дисциплине

«Методы визуализации биомедицинских исследований»

| | |
|--|-----------|
| Медицинская визуализация | 4 |
| Медицинская визуализация | 4 |
| Методы визуализации..... | 5 |
| Рентгенография..... | 6 |
| Методика регистрации рентгеновского излучения | 8 |
| Принципы выполнения рентгенографии..... | 8 |
| Запись изображения | 9 |
| Аналоговая | 9 |
| Цифровая | 10 |
| Подготовка пациента к рентгенологическому исследованию | 11 |
| Преимущества рентгенографии | 11 |
| Недостатки рентгенографии..... | 12 |
| Магнитно - резонансная томография (МРТ)..... | 12 |
| Ядерная медицина | 16 |
| Ультразвук..... | 17 |
| Эластография | 18 |
| Тактильная визуализация | 19 |
| Фотоакустическое изображение..... | 19 |
| Описание метода..... | 20 |
| Визуализация с темпом видео-потока (в режиме реального времени) | 21 |
| Мультиспектральная визуализация | 23 |
| Визуализация в различных диапазонах УЗ частот (макро-, мезо- и микроскопия)..... | 23 |
| Эксплуатационные характеристики МСОТ | 24 |
| Задача количественного определения на основе МСОТ | 25 |
| Чувствительность метода | 26 |
| Интерпретация контраста изображений и области применения МСОТ | 26 |
| Эндогенные контрастные агенты..... | 27 |
| Экзогенные контрастные агенты | 28 |
| Новые области применения МСОТ | 29 |
| Визуализация фармакокинетики | 29 |
| Визуализация рака молочной железы | 30 |
| Визуализация сосудистых заболеваний | 30 |
| Визуализация кожных покровов | 31 |
| Эндоскопия..... | 31 |
| Интрасосудистая визуализация..... | 31 |
| Анализ метастатического статуса сигнальных лимфатических узлов..... | 32 |
| Интра-операционная визуализация | 33 |
| Возможное применение для определения метастаза лимфатических узлов без биопсии | 33 |
| Термография | 33 |
| Эхокардиография | 34 |

Виды визуализации.

Рентгенологические

Ангиография

Компьютерная томография

КТ-ангиография (КТ-ангиопульмонография, КТ-коронарография)

Контрастная рентгенография

Линейная томография

Миелография

Рентгеновская маммография

Рентгенография

Томосинтез

Флюорография

Рентгеноскопия

Магнитно-резонансные

МР-томография (МРТ)

Функциональная МР-томография (фМРТ)

МР-спектроскопия

МР-ангиография

Радионуклидные

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Оптические (лазерные)

Оптическая когерентная томография

Компьютерная томографическая лазерная маммография

Оптическая маммография

Оптическая томография

Оптическая топография

Ультразвуковые

Эхоэнцефалография
Эхокардиография
УЗИ ОБП
УЗИ почек
УЗИ ОМТ
УЗИ плода
УЗИ шеи
Допплерография

Эндоскопические

Артроскопия
Бронхоскопия
Гастроскопия
Гистероскопия
Лапароскопия
Колоноскопия
Ректоскопия
Торакоскопия
Цистоскопия
Эзофагогастродуоденоскопия
Эндосонография

Медицинская визуализация

Медицинская визуализация — метод и процесс создания визуальных представлений внутренних структур тела для клинического анализа и медицинского вмешательства, а также визуального представления функций некоторых органов или тканей. Медицинская визуализация позволяет заглянуть во внутренние структуры, скрытые кожей и костями, а также диагностировать заболевания. Медицинская визуализация также создает базу данных нормальной анатомии и физиологии, чтобы сделать возможным иденти-

фицирование аномалий. Хотя визуализация удаленных органов и тканей может быть выполнена по медицинским показаниям, но такие процедуры обычно рассматриваются как часть патологии, а не медицинской визуализации.

Как дисциплина, она является частью биологической визуализации и включает в себя радиологию, которая использует технологии визуализации рентгенографии, магнитно - резонансной томографии, УЗИ, эндоскопии, эластографии, тактильной визуализации, термографии, медицинской фотографии и таких методов ядерной медицины, как позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Измерение и запись производится методами, которые не предназначены для получения изображений, такими как электроэнцефалография (ЭЭГ), магнитоэнцефалография (МЭГ), электрокардиография (ЭКГ), и представляет собой технологию, которая производит данные, представляемые в виде функции графа/времени или карты, которая содержит данные о местах измерений.

Вплоть до 2010 года было проведено по всему миру 5 млрд исследований с помощью медицинской визуализации. Радиационное облучение от медицинской визуализации в 2006 году составило около половины от общего воздействия ионизирующего излучения в Соединенных Штатах.

Медицинская визуализация часто воспринимается как набор методов, которые неинвазивно (без введения инструментов в организм пациента) производят изображения внутреннего аспекта тела. В этом узком смысле, медицинскую визуализацию можно рассматривать как решение математических обратных задач. Это означает, что причина (свойства живой ткани) выводится из эффекта (наблюдаемый сигнал). В случае УЗИ, зонд состоит из ультразвуковых волн и эха, которое идет из ткани. В случае проекционной радиологии, зонд представляет собой рентгеновское излучение, которое поглощается в различных типах тканей, таких как кости, мышцы и жир.

Методы визуализации

В области научных исследований, медицинская визуализация представляет собой субдисциплину в области биомедицинской инженерии, медицинской физики или медицины в зависимости от контекста: исследования и разработки в области приборостроения, получение изображений (например, рентгенография), биомедицинская инженерия, медицинская физика и информатика. Многие из методов, разработанных для медицинской визуализации также имеют научное и промышленное применение.

Рентгенография

Рентгенография (от Рентген (фамилия изобретателя) + греч. *gráphō*, пишу) — исследование внутренней структуры объектов, которые проецируются при помощи рентгеновских лучей на специальную плёнку или бумагу. Наиболее часто термин относится к медицинскому неинвазивному исследованию, основанному на получении суммарного проекционного изображения анатомических структур организма посредством прохождения через них рентгеновских лучей и регистрации степени ослабления рентгеновского излучения.

История рентгенологии начинается в 1895 году, когда Вильгельм Конрад Рентген впервые зарегистрировал затемнение фотопластинки под действием рентгеновского излучения. Им же было обнаружено, что при прохождении рентгеновских лучей через ткани кисти на фотопластинке формируется изображение костного скелета. Это открытие стало первым в мире методом медицинской визуализации, до этого нельзя было прижизненно, не инвазивно получить изображение органов и тканей. Рентгенография очень быстро распространилась по всему миру. В 1896 году в России был сделан первый рентгеновский снимок.

В 1918 году в России была создана первая рентгенологическая клиника. Рентгенография используется для диагностики все большего числа заболеваний. Активно развивается рентгенография легких. В 1921 году в Петрограде был открыт первый рентген стоматологический кабинет. Активно ведутся исследования, совершенствуются рентгеновские аппараты. Советское правительство выделяет средства на развертывание производства рентгеновского оборудования в России. Рентгенология и производство оборудования выходят на мировой уровень.

В настоящее время рентгенография остается основным методом диагностики поражений костно-суставной системы. Важную роль играет при обследовании легких, особенно в качестве скринингового метода. Методы контрастной рентгенографии позволяют оценить состояние внутреннего рельефа полых органов, распространённость свищевых ходов и др.

В медицинской визуализации используются две формы рентгенографических изображений - рентгенография и рентгеноскопия. Эти 2D-методы до сих пор широко используются, несмотря на продвижение 3D-томографии из-за низкой стоимости, высокого разрешения, и более низких доз радиации. Этот механизм визуализации использует широкий

луч рентгеновского излучения для получения изображения и является первым из методов визуализации, используемых в современной медицине.

Рентгеноскопия, производимая в режиме реального времени, изображает внутренние структуры организма подобно радиографии, но использует постоянное использование рентгеновских лучей при более низкой мощности дозы. Контрастные вещества, такие как барий, йод и воздух используются для визуализации внутренних органов во время их работы. Рентгеноскопия также используется, когда требуется постоянная обратная связь во время процедуры. Рецептор изображения требуется для преобразования излучения в изображение после того, как она прошла через интересующую область. На раннем этапе это был флуоресцирующий экран, который был заменен на усилитель изображения, который был большой вакуумная трубка с концом, покрытым йодидом цезия и зеркалом на противоположном конце. В конце концов зеркало было заменено телекамерой.

Проекционные рентгенограммы, более известные как рентгеновские лучи, часто используются чтобы определить тип и степень перелома, а также для выявления патологических изменений в легких. С использованием контрастного вещества, такого как барий, они также могут быть использованы для визуализации структуры желудка и кишечника - это может помочь диагностировать язвы или некоторые виды рака толстой кишки.

В медицине рентгенография применяется для диагностики: Рентгенологическое исследование (далее РИ) органов позволяет уточнить форму данных органов, их положение, тонус, перистальтику, состояние рельефа слизистой оболочки.

РИ желудка и двенадцатиперстной кишки (дуоденография) важно для распознавания гастрита, язвенных поражений и опухолей.

РИ желчного пузыря (холецистография) и желчевыводящих путей (холеграфия) проводят для оценки контуров, размеров, просвета внутри- и внепеченочных желчных протоков, наличие или отсутствие конкрементов, уточняют концентрационную и сократительную функции желчного пузыря.

РИ толстой кишки (ирригоскопия) применяется для распознавания опухолей, полипов, дивертикулов и кишечной непроходимости.

рентгенография грудной клетки — инфекционные, опухолевые и другие заболевания, позвоночника — дегенеративно-дистрофические (остеохондроз, спондилёз, искривления), инфекционные и воспалительные (различные виды спондилитов), опухолевые заболевания.

различных отделов периферического скелета — на предмет различных травматических (переломы, вывихи), инфекционных и опухолевых изменений.

брюшной полости — перфорации органов, функции почек (экскреторная урография) и другие изменения.

Метросальпингография — контрастное рентгенологическое исследование полости матки и проходимости фаллопиевых труб.

убов — ортопантомография

РИ молочной железы — маммография

Методика регистрации рентгеновского излучения

Получение изображения основано на ослаблении рентгеновского излучения при его прохождении через различные ткани с последующей регистрацией его на рентгеночувствительную плёнку. В результате прохождения через образования разной плотности и состава пучок излучения рассеивается и тормозится, в связи с чем на пленке формируется изображение разной степени интенсивности. В результате, на плёнке получается усреднённое, суммационное изображение всех тканей (тень). Из этого следует, что для получения адекватного рентгеновского снимка необходимо проводить исследование рентгенологически неоднородных образований.

В современных цифровых аппаратах регистрация выходного излучения может производиться на специальную кассету с плёнкой или на электронную матрицу. Аппараты, обладающие электронной чувствительной матрицей, стоят значительно дороже аналоговых устройств. При этом печать плёнок производится только при необходимости, а диагностическое изображение выводится на монитор и, в некоторых системах, сохраняется в базе данных вместе с остальными данными о пациенте.

Принципы выполнения рентгенографии

При диагностической рентгенографии целесообразно проведение снимков не менее, чем в двух проекциях. Это связано с тем, что рентгенограмма представляет собой плоское изображение трёхмерного объекта. И как следствие локализацию обнаруженного патологического очага можно установить только с помощью 2 проекций.

Качество полученного рентгеновского снимка определяется 3 основными параметрами. Напряжением, подаваемым на рентгеновскую трубку, силой тока и временем работы трубки. В зависимости от исследуемых анатомических образований и массогабаритных данных пациента эти параметры могут существенно изменяться. Существуют

средние значения для разных органов и тканей, но следует учитывать, что фактические значения будут отличаться в зависимости от аппарата, где проводится исследование и пациента, которому проводится рентгенография. Для каждого аппарата составляется индивидуальная таблица значений. Значения эти не абсолютные и корректируются по мере выполнения исследования. Качество выполняемых снимков во многом зависит от способности рентгенолаборанта адекватно адаптировать таблицу средних значений к конкретному пациенту. Для снижения динамической нерезкости снимков, вызванной не абсолютной неподвижностью исследуемого органа или самого пациента, требуемая экспозиция должна создаваться при короткой выдержке и большой пиковой мощности рентгеновской трубки.

Запись изображения

В России наиболее распространенным способом записи рентгеновского изображения является фиксация его на рентгенчувствительной пленке с последующей его проявкой. В настоящее время также существуют системы, обеспечивающие регистрацию данных в цифровом виде. В большинстве развитых стран этот способ уже вытеснил аналоговый. В России в связи с высокой стоимостью и сложностью изготовления данный вид оборудования по распространенности уступает аналоговому.

Аналоговая

Существуют следующие варианты получения изображения с помощью рентгенчувствительной плёнки.

Одним из ранее применяемых методов получения снимков пригодной к использованию плотности является переэкспозиция с последующей недопроявкой, сделанной при визуальном контроле. В настоящее время данный метод считается устаревшим и в мире широко не используется.

Другой способ — адекватная экспозиция (что сложнее) и полная проявка. При первом методе рентгеновская нагрузка на пациента получается завышенной, однако при втором возможно появление необходимости проведения повторной съёмки. Появление возможности предпросмотра на экране компьютеризированной рентгеновской установки с

цифровой матрицей и автоматических проявочных машин снижают потребности и возможности использования первого метода.

Также следует отметить, что качество снимка снижает динамическая нерезкость. То есть размытие снимка связано с движением пациента во время облучения. Определенную проблему представляет собой вторичное излучение, оно формируется в результате отражения рентгеновского излучения от различных объектов. Для фильтрации рассеянного излучения применяют фильтрационные решетки, состоящие из чередующихся полос рентгенпрозрачного и рентгеннепрозрачного материала. Данный фильтр отсеивает вторичное излучение, но он так же ослабляет центральный пучок, в связи с чем требуется большая доза облучения для получения адекватного снимка. Вопрос о необходимости использования фильтрующих решеток решается в зависимости от размеров пациента и органа, подвергающегося рентгенографии.

Многие современные рентгеновские плёнки имеют очень низкую собственную рентгеновскую чувствительность и рассчитаны на применение с усиливающими флуоресцентными экранами, светящимися голубым или зелёным видимым светом при облучении рентгеновским излучением. Такие экраны вместе с плёнкой помещаются в кассету, которая после снимка извлекается из рентгеновского аппарата и затем производится проявка пленки. Проявка пленки может производиться несколькими способами.

Полностью автоматически, когда в аппарат закладывается кассета, после чего проявочная машина извлекает пленку, проявляет, сушит и заправляет новую.

Полуавтоматически, когда пленка извлекается и загружается вручную, а проявочная машина только проявляет и сушит пленку.

Полностью вручную, когда проявка происходит в баках-танках, извлечение, заправку, проявку пленки осуществляет рентген лаборант.

Для рентгенологического анализа изображения аналоговый рентгеновский снимок фиксируется на подсвечивающем устройстве с ярким экраном — негатоскопе.

Цифровая

Разрешающая способность

Разрешающая способность достигает 0,5 мм (1 пара линий на миллиметр соответствует 2 пикселям/мм).

Одним из самых высоких разрешений плёнки считается «26 пар линий на мм», что примерно соответствует разрешающей способности 0,02 мм.

Подготовка пациента к рентгенологическому исследованию

Специальная подготовка пациентов к рентгенологическому исследованию в основном не требуется, однако для исследования органов пищеварения имеются следующие методы подготовки:

Раньше проводили специальные диеты, исключали из рациона продукты, способствующие метеоризму, проводили очистительную клизму, но сейчас общепринято, что для РИ желудка и двенадцатиперстной кишки больных с нормальной функцией кишечника не требует никаких приготовлений. Однако, при резком выраженном метеоризме и упорных запорах проводят очистительную клизму за 2 часа до исследования. При наличии в желудке больного большого количества жидкости, слизи, остатков пищи проводят промывание желудка за 3 часа до исследования

Перед холецистографией также исключают возможность метеоризма и применяют рентгеноконтрастный йодсодержащий препарат (холевид, йопагност 1 г на 20 кг живой массы). Препарат попадает в печень и накапливается в желчном пузыре. Для определения сократительной способности желчного пузыря, больному дают ещё желчегонное средство — 2 сырых яичных желтка или 20 г сорбита.

Перед холеграфией больному вводят внутривенно контрастное вещество (билигност, билитраст и др.), контрастирующее желчные протоки.

Перед ирригографией проводят с помощью контрастной клизмы ($BaSO_4$ из расчёта 400 г на 1600 мл воды). Накануне исследования больному дают 30 г касторового масла, вечером ставят очистительную клизму. Больной не ужинает, на следующий день легкий завтрак, две очистительные клизмы, контрастная клизма.

Преимущества рентгенографии

Широкая доступность метода и лёгкость в проведении исследований.

Для большинства исследований не требуется специальной подготовки пациента.

Относительно низкая стоимость исследования.

Снимки могут быть использованы для консультации у другого специалиста или в другом учреждении (в отличие от УЗИ-снимков, где необходимо проведение повторного исследования, так как полученные изображения являются оператор-зависимыми).

Недостатки рентгенографии

Статичность изображения — сложность оценки функции органа.

Наличие ионизирующего излучения, способного оказать вредное воздействие на пациента.

Информативность классической рентгенографии значительно ниже таких современных методов медицинской визуализации, как КТ, МРТ и др. Обычные рентгеновские изображения отражают проекционное наложение сложных анатомических структур, то есть их суммационную рентгеновскую тень, в отличие от послойных серий изображений, получаемых современными томографическими методами.

Без применения контрастирующих веществ рентгенография недостаточно информативна для анализа изменений в мягких тканях, мало отличающихся по плотности (например, при изучении органов брюшной полости).

Магнитно - резонансная томография (МРТ)

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — способ получения томографических медицинских изображений для исследования внутренних органов и тканей с использованием явления ядерного магнитного резонанса. Способ основан на измерении электромагнитного отклика атомных ядер, чаще всего ядер атомов водорода, а именно на возбуждении их определённым сочетанием электромагнитных волн в постоянном магнитном поле высокой напряжённости.

Годом основания магнитно-резонансной томографии принято считать 1973 год, когда профессор химии Пол Лотербур опубликовал в журнале Nature статью «Создание изображения с помощью индуцированного локального взаимодействия; примеры на основе магнитного резонанса». Позже Питер Мэнсфилд усовершенствовал математические алгоритмы получения изображения. За изобретение метода МРТ оба исследователя в 2003 году получили Нобелевскую премию по медицине.

Однако имеются сведения о том, что само устройство МРТ было изобретено американским учёным, доктором Реймондом Дамадьеном. Кроме того, В. А. Иванов в 1960 году направил в Госкомитет СССР по делам изобретений и открытий заявку на патент «Способ определения внутреннего строения материальных тел» за номером 0659411/26

(включая методику и устройство прибора), в которой были сформулированы принципы метода МРТ и приведена схема томографа.

Некоторое время существовал термин ЯМР-томография, который был заменён на МРТ в 1986 году в связи с развитием радиофобии у людей после Чернобыльской аварии. В новом термине исчезло упоминание о «ядерном» происхождении метода, что и позволило ему войти в повседневную медицинскую практику, однако и первоначальное название также известно и используется.

В создание магнитно-резонансной томографии известный вклад внёс также американский учёный армянского происхождения Реймонд Дамадьян, один из первых исследователей принципов МРТ, держатель патента на МРТ и создатель первого коммерческого МРТ-сканера.

Томография позволяет визуализировать с высоким качеством головной, спинной мозг и другие внутренние органы. Современные технологии МРТ делают возможным неинвазивно (без вмешательства) исследовать работу органов — измерять скорость кровотока, тока спинномозговой жидкости, определять уровень диффузии в тканях, видеть активацию коры головного мозга при функционировании органов, за которые отвечает данный участок коры (функциональная МРТ (фМРТ)).

Метод ядерного магнитного резонанса позволяет изучать организм человека на основе насыщенности тканей организма водородом и особенностей их магнитных свойств, связанных с нахождением в окружении разных атомов и молекул. Ядро водорода состоит из одного протона, который имеет магнитный момент (спин) и меняет свою пространственную ориентацию в мощном магнитном поле, а также при воздействии дополнительных полей, называемых градиентными, и внешних радиочастотных импульсов, подаваемых на специфической для протона при данном магнитном поле резонансной частоте. На основе параметров протона (спинов) и их векторных направлений, которые могут находиться только в двух противоположных фазах, а также их привязанности к магнитному моменту протона можно установить, в каких именно тканях находится тот или иной атом водорода. Иногда могут также использоваться МР-контрасты на базе гадолиния или оксидов железа.

Если поместить протон во внешнее магнитное поле, то его магнитный момент будет либо сонаправлен, либо противоположно направлен магнитному полю, причём во втором случае его энергия будет выше. При воздействии на исследуемую область электромагнитным излучением определённой частоты часть протонов поменяют свой магнитный момент на противоположный, а потом вернуться в исходное положение. При этом системой сбора данных томографа регистрируется выделение энергии во время релаксации предварительно возбужденных протонов.

Первые томографы имели индукцию магнитного поля 0,005 Тл, однако качество изображений, полученных на них, было низким. Современные томографы имеют мощные источники сильного магнитного поля. В качестве таких источников применяются как электромагниты (обычно до 1-3 Тл, в некоторых случаях до 9,4 Тл), так и постоянные магниты (до 0,7 Тл). При этом, так как поле должно быть весьма сильным, применяются сверхпроводящие электромагниты, работающие в жидком гелии, а постоянные магниты пригодны только очень мощные, неодимовые. Магнитно-резонансный «отклик» тканей в МР-томографах на постоянных магнитах слабее, чем у электромагнитных, поэтому область применения постоянных магнитов ограничена. Однако, постоянные магниты могут быть так называемой «открытой» конфигурации, что позволяет проводить исследования в движении, в положении стоя, а также осуществлять доступ врачей к пациенту во время исследования и проведение манипуляций (диагностических, лечебных) под контролем МРТ — так называемая интервенционная МРТ.

Магнитный резонанс использует мощные магниты чтобы поляризовать и возбудить водородные ядра (то есть, одиночные протоны) молекул воды в тканях человека, производя обнаруживаемый сигнал, который пространственно кодируется, что приводит к изображениям тела. Машина МРТ излучает радиочастотный (РЧ) импульс на резонансной частоте атомов водорода молекул воды. Радиочастотные антенны ("РЧ-катушки") отправляют импульс в области тела, подлежащие рассмотрению. РЧ-импульс поглощается протонами, в результате чего их направление изменяется относительно основного магнитного поля. Когда радиочастотный импульс выключается, протоны "расслабляются" и обратно выравниваются первичным магнитом и излучают радиоволны в этом процессе. Это радиоизлучение от водородных атомов на воде обнаруживается и реконструируется в изображение. Резонансная частота вращающегося магнитного диполя, называется частотой Лармора и определяется силой основного магнитного поля и химической среды ядер, представляющих интерес. МРТ использует три вида электромагнитных полей: очень сильные (как правило, от 1,5 до 3 тесла) статические магнитные поля для поляризации ядер водорода (первичное поле); градиентные поля, которые могут изменяться в пространстве и времени (порядка 1 кГц) для пространственного кодирования, часто называют просто градиенты; и пространственно однородное радиочастотное поле для манипуляций с ядрами водорода для получения измеримых сигналов, собранных через РЧ антенны.

МРТ традиционно создает двухмерное изображение тонкого "среза" тела и поэтому считается томографическим методом визуализации. Современные МРТ инструменты способны производить изображения в виде 3D-блоков, которые можно считать обобщением одного

среза. МРТ не использует ионизирующее излучение и, следовательно, не представляет опасности для здоровья. Например, МРТ используется с начала 1980-х, но не существует никаких известных долгосрочных эффектов воздействия сильных статических полей (это является предметом некоторых дебатов) и, следовательно, нет ограничения на количество сканирований, которым лицо может быть подвергнуто, в отличие от рентгена и компьютерной томографии. Тем не менее, существуют хорошо известные риски для здоровья, связанных с нагреванием ткани от воздействия РЧ-поля и наличием имплантированных устройств в организм, таких как стимуляторы сердечной деятельности. Эти риски строго контролируются как в части конструкции прибора, так и протоколах сканирования.

Так как КТ и МРТ чувствительны к различным свойствам ткани, внешний вид изображения, полученного с помощью этих методов существенно различается. В КТ рентгеновские лучи должны быть блокированы той или иной плотной тканью чтобы создать изображение, поэтому качество изображения мягких тканей будет плохим. В МРТ же используются ядра водорода, которые присутствуют во всех тканях в воде и возвращают сильный сигнал, что позволяет создать отличную контрастность мягких тканей.

Для определения расположения сигнала в пространстве, помимо постоянного магнита в МР-томографе, которым может быть электромагнит, либо постоянный магнит, используются градиентные катушки, добавляющие к общему однородному магнитному полю градиентное магнитное возмущение. Это обеспечивает локализацию сигнала ядерного магнитного резонанса и точное соотношение исследуемой области и полученных данных. Действие градиента, обеспечивающего выбор среза, обеспечивает селективное возбуждение протонов именно в нужной области. Мощность и скорость действия градиентных усилителей относится к одним из наиболее важных показателей магнитно-резонансного томографа. От них во многом зависит быстроедействие, разрешающая способность и соотношение сигнал/шум.

Наблюдение за работой сердца в реальном времени с применением технологий МРТ.

Современные технологии и внедрение компьютерной техники обусловили возникновение такого метода, как виртуальная эндоскопия, который позволяет выполнить трёхмерное моделирование структур, визуализированных посредством КТ или МРТ. Данный метод является информативным при невозможности провести эндоскопическое исследование, например при тяжёлой патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Метод виртуальной эндоскопии нашёл применение в ангиологии, онкологии, урологии и других областях медицины.

МРТ-термометрия — метод, основанный на получении резонанса от протонов водорода исследуемого объекта. Разница резонансных частот дает информацию об абсолютной температуре тканей. Частота испускаемых радиоволн изменяется с нагреванием или охлаждением исследуемых тканей.

Эта методика увеличивает информативность МРТ исследований и позволяет повысить эффективность лечебных процедур, основанных на селективном нагревании тканей. Локальное нагревание тканей используется в лечении опухолей различного происхождения.

Ядерная медицина

Ядерная медицина — раздел клинической медицины, который занимается применением радионуклидных фармацевтических препаратов в диагностике и лечении. Иногда к ядерной медицине относят также методы дистанционной лучевой терапии. В диагностике использует главным образом однофотонные эмиссионные компьютерные томографы (СПЕКТ, улавливают гамма-излучение) и позитронно-эмиссионные томографы (ПЭТ-сканеры), в лечении преобладает радиойодтерапия.

Как отрасль медицины, официальный статус получила в 1970—1980 годах. Применяется главным образом при кардиологических и онкологических заболеваниях, потребляет свыше половины радиоактивных изотопов в мире. В развитии отрасли лидируют США, Япония и некоторые европейские страны. Россия входит в число стран-лидеров по производству сырьевых медицинских изотопов, однако принятие федеральной целевой программы по развитию ядерной медицины пока находится в повестке дня.

Ядерная медицина охватывает как получение диагностического изображения и лечения заболеваний, и могут быть отнесена к области молекулярной медицины и молекулярной визуализации и терапии. Ядерная медицина использует некоторые свойства изотопов и частиц, испускаемых от радиоактивного материала для диагностики и лечения различных патологий. В отличие от типичной концепции анатомической радиологии, ядерная медицина позволяет производить оценку физиологии. Эта функция - ориентированный подход к медицинской оценке, она имеет полезные приложения в большинстве дисциплин, в частности, онкологии, неврологии, кардиологии. Гамма - камеры и ПЭТ - сканеры используются, например, в скинтиграфии, СПЕКТ и ПЭТ для выявления областей биологической активности, которые могут быть связаны с болезнями. Относительно короткое

время жизни изотопа, такого как ^{99m}Tc вводят пациенту. Изотопы поглощаются преимущественно биологически активной тканью, и могут быть использованы для выявления опухолей или переломов в кости. Изображение получается после того как коллимированные фотоны регистрируются кристаллом, испускающим световой сигнал, который, в свою очередь, усиливается и преобразуется в данные подсчета.

Сцинтиграфия - форма диагностического теста, в котором радиоизотопы принимаются внутрь, например, внутривенно или перорально. Затем, гамма-камеры захватывают сигналы от излучения, испускаемого препаратами, и образуют двумерные изображения. ОФЭКТ - трехмерный томографический метод, который использует данные гамма-камеры со многих проекций и реконструирует их в разных плоскостях. Двойной детектор головки гамма-камеры в сочетании с КТ-сканером, который обеспечивает локализацию функциональных данных ОФЭКТ, называется ОФЭКТ-КТ-камерой, и показывает полезность в продвижении области молекулярной визуализации. В большинстве других методов медицинской визуализации, излучение проходит через тело и реакция и результат считывается датчиками. В ОФЭКТ пациенту вводят радиоактивный изотоп, из-за чего радиоактивное гамма-излучение испускается телом. Выбросы гамма-лучей улавливаются детекторами, которые окружают тело. Это означает, что источником радиоактивности является сам человек, а не медицинские устройства.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) использует распознавание совпадений для изображений функциональных процессов. Короткоживущий позитрон, излучающий изотоп, такой как ^{18}F , объединен с органическим веществом, таким как глюкоза, создавая F18-фтордезоксиглюкозу, который может быть использован в качестве маркера метаболической утилизации. Изображение распределения активности по всему телу может показать быстро растущую ткань, например, опухоли или инфекцию. ПЭТ-изображения можно просматривать вместе с изображениями компьютерной томографии чтобы определить анатомическую корреляцию. Современные сканеры могут интегрировать ПЭТ с КТ или МРТ для оптимизации реконструкции изображений. Это выполняется на том же оборудовании без физического перемещения. Полученный гибридный функционального и анатомического изображения является полезным инструментом неинвазивной диагностики.

Ультразвук

УЗИ использует высокочастотные звуковые волны, которые по-разному отражаются от ткани и образуют изображения. Обычно это используется для визуализации плода у беременных женщин. Однако, УЗИ используется гораздо шире. Другие важные области применения включают визуализации органов брюшной полости, сердце, грудь, мышцы, сухожилия, артерии и вены. Но УЗИ может обеспечить меньшую анатомическую детализацию, чем методы, такие как КТ или МРТ, однако, он имеет ряд преимуществ, которые делают его идеальным во многих ситуациях, в частности, он может показывать перемещение структуры в режиме реального времени, не испускает ионизирующего излучения. Ультразвук также используется в качестве инструмента исследований с целью определения характеристик тканей и внедрения новых методов обработки их изображений. Ультразвук отличается от других методов медицинской визуализации тем, что он является звуковой волной. Звуковые волны высокой частоты посылаются в ткани и в зависимости от состава различных тканей сигнал будет ослаблен и вернется через отдельные промежутки времени. Путь отраженных звуковых волн в многослойной структуре может быть определен с помощью входного акустического импеданса и коэффициента отражения и пропускания относительных структур. Это безопасно и не вызывает никаких побочных эффектов. Кроме того, это относительно недорого и быстро. Ультразвуковые сканеры могут быть приняты для критически больных пациентов в отделениях интенсивной терапии, при этом пациент не перемещается. В реальном масштабе времени может быть получено движущееся изображение, которое используется для руководства по дренажу и биопсии. Современные сканеры позволяют показать кровоток в артериях и венах.

Эластография

Эластография является относительно новым методом визуализации, она отображает упругие свойства мягких тканей. Этот метод возникла в последние два десятилетия. Эластография полезна в медицинской диагностике, так как эластичность может различить здоровую от нездоровой ткани для конкретных органов. Например, раковые опухоли часто будет тверже, чем окружающие ткани, и большая печень более жесткая, чем здоровая. Есть еще несколько методик, основанных на использовании ультразвука, магнитно-резонансной томографии и тактильной визуализации. Широкое клиническое применение ультразвуковой эластографии является результатом реализации технологии в клинических ультразвуковых машинах. В последнее десятилетие постоянный рост деятельности в об-

ласти эластографии демонстрирует успешное применение технологии в различных областях медицинской диагностики и мониторинга лечения.

Тактильная визуализация

Тактильная визуализация является медицинским методом визуализации, который переводит осязание в цифровое изображение. Тактильное изображение является функцией $P(x,y,z)$, где P является давлением на мягкие ткани поверхности при приложении деформации. Тактильная визуализация похожа на ручную пальпацию, так как устройство с матрицей датчиков давления, установленных на нем действует аналогично пальцам рук человека, слегка деформируя мягкие ткани. Эта процедура используется для визуализации простаты, груди, влагалища и тазовой поддержки половых структур, и триггерной точки в мышцах.

Фотоакустическое изображение

Фотоакустическая визуализация является недавно разработанным гибридом биомедицинской визуализации, основаным на эффекте фотоакустики. Он сочетает в себе преимущества оптического контраста поглощения с пространственным разрешением УЗИ для глубокой обработки изображений. Недавние исследования показали, что фотоакустическое изображение может быть использовано в естественных условиях для мониторинга опухолевого ангиогенеза, картирования оксигенации крови, функциональной визуализации головного мозга, а также для обнаружения меланомы кожи и т.д.

Мультиспектральная оптоакустическая томография (МСОТ) — технология визуализации для получения оптических изображений высокого разрешения в рассеивающей среде, в том числе в биологических тканях. Основой МСОТ является воздействие на биологическую ткань лазерного излучения с ультракороткими импульсами продолжительностью в диапазоне 1-100 нс. Поглощение тканями излучаемых световых импульсов вызывает термоупругие напряжения в области поглощения света, феномен известный как оптоакустический или иначе фотоакустический эффект. Подобное тепловое расширение обуславливает возбуждение ультразвуковых волн в среде, которые в свою очередь могут быть приняты и преобразованы для получения изображения. Этап формации изображения

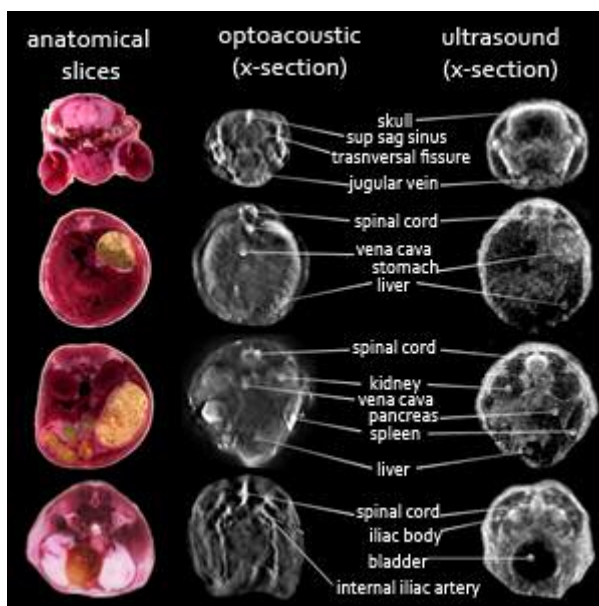
может быть выполнен посредством аппаратного обеспечения (например, акустической или оптической фокусировки) или с помощью компьютерной томографии (математический алгоритм получения изображения). В отличие от других видов оптической визуализации, МСОТ включает в себя облучение исследуемого образца на различных длинах волн, что позволяет детектировать ультразвуковые волны испускаемые различными светопоглощающими молекулами в тканях, будь то эндогенные (окси- и диоксигемоглобин, меланин) или экзогенные (контрастные агенты, наночастицы) молекулы. Вычислительные методы спектральной расшифровки позволяют выделить ультразвуковые сигналы испущенные различными светопоглощающими частицами, что в свою очередь позволяет получать отдельные изображения для каждого отдельного источника акустических сигналов, присутствующего в исследуемой среде. Таким образом, с помощью МСОТ становится возможна визуализация концентрации гемоглобина в крови, уровень насыщенности кислородом или степень гипоксии. В отличие от других оптических методов, технология МСОТ не подвержена воздействию рассеяния фотонов, и потому позволяет получать оптические изображения высокого разрешения глубоко залегающих биологических тканей.

Описание метода

Мультиспектральная оптоакустическая томография описана как 6-размерный (6-параметрический) метод, в котором к трём геометрическим измерениям (координаты пространства по осям x , y , z) добавлены координаты времени, длин волн излучения и диапазона ультразвуковых частот. Измерения МСОТ можно проводить на протяжении длительного отрезка времени, что позволяет исследовать динамические процессы. Диапазон длин волн применяемых в МСОТ охватывает весь спектр от ультрафиолетового (УФ) до инфракрасного (ИК). Длина волны определяет глубину, на которой могут быть обнаружены светопоглощающие частицы, а также их тип. Возможно использование других типов излучения, например, высокоэнергетических ионных лучей и излучения в радиочастотном диапазоне. Выбор диапазона ультразвуковых частот определяет разрешение, а также амплитуду величины объектов, которые могут быть различены на изображении. Данный выбор диапазона частот определяет или речь идёт о макроскопическом режиме визуализации с разрешением 100—500 мкм и глубиной проникновения > 10 мм, или о мезоскопическом режиме с разрешением 1-50 мкм и глубиной проникновения < 10 мм. Микроскопическое разрешение также возможно с использованием мультиспектральной оптоакустики. Как и в методе оптической микроскопии, для формирования изображения используется сфокуси-

рованный луч света и предложенные возможности принципиально те же (разрешение составляет доли одного микрона, глубина проникновения <1 мм).

На сегодняшний день MCOT используется в широком диапазоне биологических применений, в том числе в исследовании сердечно-сосудистых заболеваний, нейровизуализации, а также в исследованиях рака. Развитие систем визуализации в режиме реального времени с ручными датчиками позволило клиническое применения MCOT для визуализации молочной железы, сосудов, лимфатических узлов и кожных покровов.



Объемная оптоакустическая визуализация и сравнение с ультразвуковой визуализацией. Проекция максимальной интенсивности для нескольких срезов для случая ультразвуковой визуализации (справа), оптоакустики (в середине). Гистологические срезы ткани показаны слева

Визуализация с темпом видео-потока (в режиме реального времени)

Оптоакустическая визуализация на ранних этапах её развития предполагала сканирование при помощи одного УЗ датчика вдоль одного или двух измерений, в результате чего время получения изображения могло достигать нескольких секунд, минут и дольше. Это сделало метод непрактичным для визуализации животных ин-виво или в клинических исследованиях. Технологический прогресс в области разработки массивов УЗ датчиков и

аналого-цифровых преобразователей позволил одновременный прием данных с помощью 512 параллельных датчиков, что существенно сократило время, необходимое для томографического сбора данных, вплоть до возможности визуализации с темпом видеопотока. В дополнение, были разработаны лазеры, позволяющие переключаться между длинами волн в пределах 20 мс, также обеспечивая видео-темп МСОТ.[12][26] Видео-темп применительно к медицинской визуализации не только сокращает артефакты вызванные движением объекта, но также позволяет исследовать биологические процессы ин-виво, включая использование систем с ручными УЗ датчиками. Столько высокая скорость смены кадров обеспечивает оператору обратную связь в режиме реального времени, необходимую для ориентации и быстрой локализации областей, представляющих интерес для исследования.

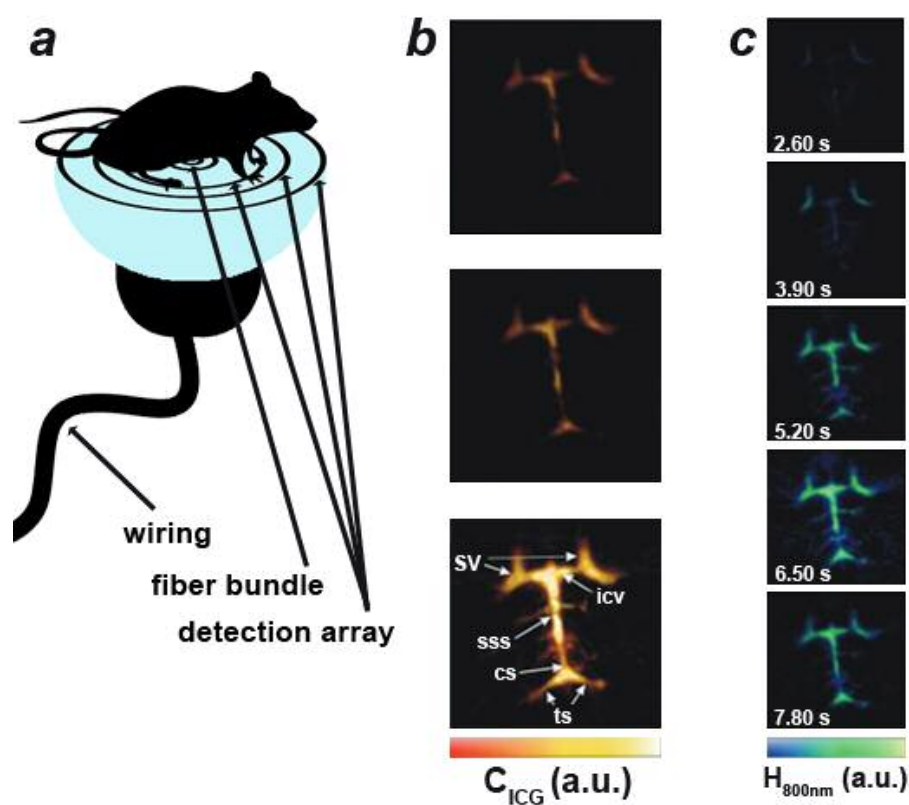


Рис. 3. Визуализация перфузии мозга мыши в пяти измерениях ин-виво. (а) Строение экспериментальной установки. (б) Аксиальные проекции максимальной интенсивности для случая излучения на одной длине волны до (первое изображение сверху) и после инъекции контрастного агента индоцианина зеленого в двух концентрациях (10нмоль (второе изображение сверху) и 50нмоль (третье изображение сверху)). (с) Временные серии проекций максимальной интенсивности после инъекции 10 нмоль индоцианина зеленого.

Мультиспектральная визуализация

Основным преимуществом MSOT является способность различать фотоэхо, полученные в ответ на лазерное излучение с использованием различных длин волн. Поскольку свойства фотоэхо зависят от оптических характеристик поглощения молекул в исследуемой ткани, MSOT позволяет визуализировать распределение определенных светопоглощающих молекул. Наиболее частым объектом визуализации являются такие эндогенные светопоглотители как окси- и дезокси-гемоглобин, ключевые составляющие кислородного метаболизма, миоглобин, липиды, меланин и вода. Некоторые экзогенные контрастные агенты также были использованы в MSOT, в их числе несколько часто применяемых в гистологии красителей, флуоресцентные красители, новейшие агенты на основе металла и неметаллические наночастицы. Трансфекция репортерных генов в ткани для реализации контрастных агентов *in situ* также описана в источниках, как например, трансфекция гена тирозиназы для выработки меланина.

С помощью методов спектрального разложения, данные MSOT могут быть использованы для создания отдельных изображений на основе контраста соответствующего различным светопоглотителям. Так в результате одного сбора данных MSOT могут быть получены отдельные изображения распределения окси- или дезокси-гемоглобина. Данные изображения могут быть, затем объединены в одно, чтобы обеспечить полную картину оксигенации тканей / гипоксии. Используя гемоглобин в качестве естественного внутреннего кислородного сенсора, MSOT является собой единственный доступный метод, позволяющий с высокой разрешающей способностью получать изображения оксигенации тканей без необходимости каких-либо экзогенных меток. В то же время, в дополнение к MSOT могут быть получены изображения эндогенных светопоглотителей, таких как липиды и вода, а также экзогенных контрастных агентов.

Визуализация в различных диапазонах УЗ частот (макро-, мезо- и микроскопия)

Фотоэхо проявляют сверхширокий диапазон частот, который определяется шириной излучаемого импульса и размером исследуемого объекта. Однако, решающим фактором определяющим диапазон частот, которые могут быть собраны и обработаны для последующей реконструкции изображения, является тип используемого УЗ детектора. Для MSOT в области макроскопии обычно используются детекторы, работающие в диапазоне

частот от 0,1 до 10 МГц, что обеспечивает глубину визуализации около 1-5 см и разрешение 0,1-1 мм. Длины волн излучения, как правило, выбирают из ближней ИК-области спектра и обеспечивают распространение света по образцу для глубокого проникновения в ткань. Изображения затем генерируются с использованием метода компьютерной томографии. Подобный макроскопический режим МСОТ используется для визуализации животных и человека для анализа анатомических структур ткани, физиологии и реакции на лекарственные препараты. Как правило, регион интереса составляет примерно 30-50 см³ с разрешением 200—300 микрон.

Разработка УЗ детекторов с полосой пропускания 10-200 МГц или шире дала возможность для проведения МСОТ в режиме мезоскопии на глубине 0,1-1 см с разрешением, которое может превышать 10 микрон даже на глубине нескольких миллиметров.

Лазерное излучение, используемое в данном случае как правило, не сфокусировано с длинами волн из видимой и ближней ИК областей спектра. Изображения также формируются с помощью метода компьютерной томографии. МСОТ в режиме мезоскопии позволяет анализировать морфологию и биологические процессы, такие как воспаление с более высокой степенью деталей, чем при макроскопии, позволяя, например, визуализацию микрососудов кожных покровов и эпителия или внутриопухолевой микросреды. Типичные размеры региона интереса в данном случае составляют приблизительно 50 мм³ с разрешением 5-30 мкм.

Была также предложена возможность применения оптоакустической визуализации в микроскопическом режиме. Данный подход включает в себя сканирование поверхности ткани с использованием сфокусированного пучка света. Глубина визуализации (как правило, <1 мм) и качество полученного изображения ограничены вследствие оптической дифракции и рассеяния, но не ультразвукового дифракции. Другими словами, к оптоакустической микроскопии применительны те же ограничения, что и к обычной оптической микроскопии. Однако в сочетании оба метода микроскопии могут предоставить больше информации, чем каждый метод в отдельности.

Эксплуатационные характеристики МСОТ

МСОТ может работать в трех режимах визуализации:

Анатомическая визуализация с использованием одной длины волны излучения и в различной масштабности. Этот режим был использован для визуализации различных

структур и органов лабораторных животных и человека, в том числе органов сосудистой системы, почек, сердца, печени, головного мозга и мышц.

Функциональная / динамическая визуализация, выполняется с темпом видеопотока (в режиме реального времени) для выявления изменений в тканях, обусловленных гемодинамикой, движением, например, пульсацией сосудов, и приемом лекарственных препаратов (фармакодинамикой).

Биологическая / молекулярная визуализация, которая основана на возможностях мультиспектральной МСОТ. Данный режим используется для визуализации оксигенации тканей, генов-репортеров, флуоресцентных белков и различных экзогенных агентов (флуоресцентные красители, наночастицы, другие агенты специфичные для исследуемого образца ткани) в применении к лабораторным животным и человеку.

Задача количественного определения на основе МСОТ

МСОТ обеспечивает анатомическую, динамическую и молекулярную информацию, однако, количественная оценка свойств МСОТ изображений нетривиальна, так как составляющие исследуемой ткани поглощают и рассеивают направленное в ткани световое излучение. В результате, поток излучения уменьшается по мере его распространения вглубь ткани, в то время как степень ослабления зависит от длины волны. Таким образом, измеренная спектральная характеристика светопоглощающей молекулы внутри ткани может отличаться от спектра поглощения той же молекулы, но измеренного в кювете спектрофотометра. Подобное расхождение, или иначе «спектральная окраска», зависит от количества и типа светопоглотителей на пути распространения излучения. Спектральная окраска усложняет задачу спектрального разложения, которая требует точного знания спектра поглощения. Кроме того, оптоакустическая визуализация с разрешением в диапазоне 1-100 мкм, не способна различать отдельные светопоглощающие молекулы. И как следствие, спектральный ответ нескольких светопоглотителей представляет собой линейную комбинацию спектральных характеристик компонентов ткани, таких как окси- и де-окси-гемоглобин, меланин, вода, липиды и неизвестные метаболиты, что еще в большей степени затрудняет разложение. Недавно была разработана техника собственных спектров МСОТ (в англ. «eigenspectra») для более точного моделирования спектральных характеристик различных светопоглотителей в трехмерной ткани. Это поможет улучшить спектральное разложение и, следовательно, качество изображений.

Чувствительность метода

МСОТ позволяет различать светопоглощающие составляющие тканей на основе их спектра поглощения, включая наночастицы, красители и флуорохромы. Большинство флуорохромов оптимизированы для флуоресцентного излучения и потому не подходят для оптоакустической детекции, так как после поглощения световой энергии, они, как правило, становятся источниками флуоресценции, а не преобразуют энергию в тепло с генерацией фотоэхо. Красители с более высоким коэффициентом поглощения порождают более сильные оптоакустические сигналы.

Таким образом, чувствительность МСОТ зависит от типа контрастного агента, характера его распределения и накопления в ткани, а также его устойчивости к фотообесцвечиванию под действием света. Чувствительность также зависит от свойств УЗ детектора, уровня используемой световой энергии, размер вокселя и метода спектрального разложения. С увеличением глубины проникновения, затухание света и звука уменьшают уровень оптоакустического сигнала и, следовательно, общую чувствительность обнаружения. Затухание ультразвука зависит от частоты: более высокие частоты затухают быстрее с увеличением глубины. Применение УЗ детекторов, которые являются более чувствительными в соответствующем диапазоне частот позволяет повысить чувствительность на глубине, но за счет ухудшения пространственного разрешения.

Расчеты показали, что МСОТ в состоянии обнаружить концентрацию органических флуорохром порядка 5 нМ. Данные расчеты не учитывают частотно-зависимое затухание ультразвука в тканях или требований спектрального разложения. Экспериментальные результаты демонстрируют чувствительность обнаружения 0,1-1 мкМ для органических красителей с минимальным детектируемым коэффициентом оптического поглощения 0,1-1 см⁻¹, таких как индоцианин зеленый и Alexa флуорохромы. Более совершенные методы спектрального разложения на основе статистических схем обнаружения могут позволить повысить чувствительность МСОТ.

Интерпретация контраста изображений и области применения МСОТ

Оптоакустическая визуализация в целом, и в особенности МСОТ, нашли широкое применение в анализе животных моделей, в том числе для визуализации органов, различных патологий, функциональных процессов и био-распределения. Данный диапазон применений демонстрирует гибкость МСОТ, и отражает диапазон доступных контрастных

агентов. Практически каждая молекула, которая поглощает свет и преобразует его в волны звукового давления, обладает потенциалом для обнаружения сей молекулы методом МСОТ. Контрастные агенты, поглощающие свет в ближнем ИК-диапазоне представляют особый интерес, так как с их помощью возможна визуализация на большей глубине.

Эндогенные контрастные агенты

Гемоглобин является доминирующим поглотителем света в видимой и ближней ИК области оптического спектра и широко используется для оптоакустической визуализации. Эндогенный контраст обеспечиваемый гемоглобином позволяет проводить визуализацию сосудистой анатомии с высокой чувствительностью в различных масштабах. Использование МСОТ в дальнейшем позволяет различать статус оксигенации гемоглобина, что в свою очередь позволяет без применения дополнительных меток проводить оценку оксигенации ткани и степени гипоксии, оба показателя являются важными параметрами для многих функциональных и патологических исследований. Визуализация где источником контраста является гемоглобин и позволяющая различать сосудистые аномалии и уровни оксигенации может быть полезна для различных применений, в том числе для визуализации перфузии тканей, воспалений, обнаружения и характеристики опухолей различной природы.

Меланин является еще одним важным эндогенным поглотителем света; меланин поглощает в широком диапазоне длин волн в видимом и ближнем ИК-диапазоне, с уменьшением поглощения на более высоких длин волн. Оптоакустическая визуализация меланина проводится для оценки глубины вращение меланомы внутрь эпителиальной ткани, а также для оценки онкологического статуса сигнальных лимфатических узлов у пациентов с меланомой. С помощью МСОТ могут быть также обнаружены циркулирующие клетки меланомы.

Другие эндогенные поглотители света в тканях могут быть обнаружены с помощью технологии МСОТ в том случае, если для облучения исследуемого образца используется соответствующий диапазон длин волн. Так визуализация липидов может быть достигнута при использовании излучения с длинами волн в ближней ИК области, с пиком поглощения на длине волны 930 нм. Вода поглощает в ближней ИК области при длинах волн более 900 нм и пиком поглощения при 980 нм. Визуализация билирубина и цитохромов достигается при использовании излучения в диапазоне синего света. УФ-поглощение ДНК было использовано для визуализации клеточных ядер.

Экзогенные контрастные агенты

Большое количество экзогенных контрастных агентов было разработано для применения в оптоакустике или же в настоящее время находятся на стадии разработки. Эти контрастные агенты должны обладать спектром поглощения, отличным от эндогенных поглотителей света в ткани, только таким образом их можно отличить от других фоновых поглотителей с помощью метода спектрального разложения. Существуют различные классы экзогенных контрастных агентов. Органические красители, такие как флуорохромы индоцианин зеленый и метиленовый синий, не специфичны и одобрены для клинического применения, а также подходят для визуализации перфузии тканей. Они, как правило, имеют низкий квантовый выход, поэтому преобразуют большую часть поглощенной энергии в тепло, и как следствие в фотоэхо. Так как данные красители могут быть использованы для визуализации как на основе оптоакустики так и флуоресценции, оба метода микроскопии могут быть использованы, тем самым взаимно дополняя друг друга. Органические красители, как правило, хорошо охарактеризованы благодаря их широкому применению для флуоресцентной визуализации. Фотосенсибилизаторы, используемые в клинической практике для фотодинамической терапии, могут быть обнаружены с помощью МСОТ, что позволяет анализировать их фармакокинетику и био-распределение *in vivo*. Светопоглощающие наночастицы обладают потенциальным преимуществом по сравнению с органическими красителями благодаря их способности генерировать более сильные фотоэхо в сочетании с более низкой светочувствительностью. Недостаток наночастиц заключается в том, что решение об использовании данных частиц в клинических исследованиях выносится в каждом конкретном случае в индивидуальном порядке, так как их безопасность пока не подтверждена. Золотые наночастицы, наночастицы серебра, углеродные нанотрубки, а также частицы оксида железа были использованы для доклинической оптоакустической визуализации. Золотые наночастицы генерируют сильные оптоакустические сигналы в результате плазмонного резонанса, а их спектр поглощения может быть изменен в зависимости от их формы. Некоторые наночастицы оксида железа, такие как SPIO, уже получили одобрение для клинического использования в качестве контрастных агентов для МРТ.

Адресные контрастные агенты содержат краситель или наночастицу, имеющую адресный лиганд, для обеспечения МСОТ контраста в определенных тканях или же в присутствии специфических клеточных или молекулярных процессов. Такие агенты были использованы для визуализации МСОТ интегринов в опухолях у животных. Адресные агенты также могут быть активируемыми так, что их спектр поглощения видоизменяется

под действием меняющейся микросреды. Например, контрастный агент активируемый посредством расщепления матриксной металлопротеиназы (ММП) использовался для визуализации активности ММП в опухолях щитовидной железы у мышей.

Флуоресцентные белки, которые уже нашли широкое распространение и являются мощными инструментами для биомедицинских исследований, такие как зеленый флуоресцентный белок, также могут быть визуализированы с помощью МСОТ. Недавно разработанные флуоресцентные белки, которые поглощают в ближнем ИК-диапазоне (например, красный флуоресцентный белок) позволяют визуализацию глубоко внутри ткани. МСОТ на основе *in-situ* экспрессии флуоресцентных белков может использовать промотеры специфические для разных типов ткани или процессов развития, позволяя визуализацию отдельных частей организма на определенных стадиях развития. Например, eGFP и mCherry флуоресцентные белки были использованы в модельных организмах, таких, как организм куколок *Drosophila melanogaster* и взрослых лучепёрых рыб вида *Danio rerio*, mCherry был также использован для визуализации в опухолевых клетках головного мозга мыши. Подобного рода трансгенный подход не ограничивается лишь флуоресцентными белками: так инфицирование ткани вирусом коровьей оспы, несущим ген тирозиназы, ведет к выработке меланина *in situ*, который в свою очередь генерирует сильный оптоакустический сигнал для МСОТ.

Новые области применения МСОТ

Благодаря способности обеспечить пространственное и спектральное разрешение в режиме реального времени в различных масштабах, оптоакустическая визуализация в целом и, в частности, МСОТ, будут иметь играть роль в клинической визуализации и лечении рака, сердечно-сосудистых заболеваний и воспалений. МСОТ предлагает многочисленные преимущества в сравнении с другими методами радиологии благодаря таким аспектам, как способность различать окси- и деоксигемоглобин, совместимость с широким набором экзогенных контрастных агентов, ее масштабируемость и способность быстрой визуализации внутри ткани.

Визуализация фармакокинетики

МСОТ позволяет отслеживать путь вводимых агентов в циркуляции крови, что открывает возможность для анализа фармакокинетики *in vivo* в режиме реального времени.

Это может помочь сократить количество животных, необходимых при проведения биомедицинских исследований.

Визуализация рака молочной железы

Несколько оптоакустических исследований были нацелены на улучшение низкой чувствительности рентгеновской маммографии применительно к плотной ткани молочной железы, а также на повышение низкой специфичности ультразвуковой визуализации. MSOT может обеспечить меньшее число незамеченных злокачественных новообразований в плотной ткани молочной железы, нежели общепринятые методики, поскольку оптоакустический контраст не зависит от плотности молочной железы. Исследования рака молочной железы методом MSOT, как правило, сосредоточены на обнаружении локализаций повышенной плотности сосудов и, соответственно, повышенной концентрации гемоглобина характерной для внутри- и около-опухолевой ткани. Универсальность метода MSOT может также позволить визуализацию других онкологических биомаркеров не детектируемых стандартными методами.

Визуализация сосудистых заболеваний

Не так давно была проведена визуализация распределения гемоглобина в сонных артериях здоровых людей в режиме реального времени с использованием ручного устройства, аналогичного диагностическому ультразвуковому датчику. Способность визуализации кровеносных сосудов конечностях, может быть полезна для оценки периферийной сосудистой болезни.

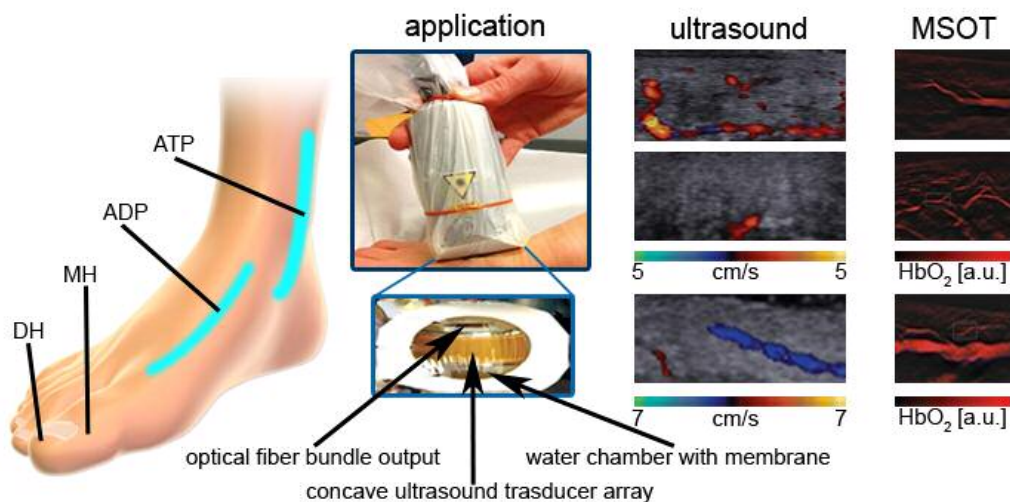


Рис. 4. МСОТ сосудов. МСОТ датчик показанный на рисунке позволяет измерять оптоакустические сигналы гемоглобина с более высокой чувствительностью чем с помощью Допплера. Структуры отмеченные на рисунке: ADP, dorsalis pedis artery; ATP, tibialis posterior artery; МН, medial hallux; ДН, distal hallux.

Визуализация кожных покровов

Оптоакустическая мезоскопия может применяться для визуализации кожных новообразований. Исследования при помощи доклинических моделей продемонстрировали возможность выявления таких особенностей подкожных поражений, как глубина залегания, сосудистая морфология, уровень насыщенности кислородом и содержание меланина. Комбинация оптоакустической мезоскопии с экзогенными агентами может помочь получить дополнительную полезную информацию.

Эндоскопия

Миниатюризация систем излучения и детекции ультразвука обеспечивает предпосылки для создания систем оптоакустической эндоскопии для визуализации желудочно-кишечного тракта. Подобная система для комбинированной МСОТ и ультразвуковой эндоскопии была использована для визуализации пищевода и толстой кишки у крыс и кроликов. Изображения МСОТ выявили характерные черты сосудистой системы и уровень насыщенности кислородом, которые не могли быть обнаружены по средствам лишь ультразвука. Кроме того, оптоакустическая эндоскопия позволяет обнаружить экзогенный краситель Эванса (голубой) после инъекции в лимфатическую систему. Технический прогресс позволит в ближайшем будущем проводить оптоакустическую визуализацию желудочно-кишечного тракта у людей, что обеспечит трехмерный анализ подозрительных новообразований, что являет собой более полную информацию, чем посредством стандартной эндоскопии. Пример реализация оптоакустического эндоскопа показан на Рис. 13 вместе с полученными изображениями.

Интрасосудистая визуализация

Ожидается, что миниатюрные оптоакустические устройства также откроют интересные возможности для интрасосудистой визуализации, тем самым улучшая нашу способность обнаруживать биомаркеры атеросклероза и аналогичных процессов сужения сосудов. Оптоакустическая визуализация, вероятно, хорошо подойдет для подобных применений, так как обеспечивает характеризацию липидов, неоваскуляризации, оксигенации гемоглобина и контрастных агентов, характерных для воспалительных процессов.

Анализ метастатического статуса сигнальных лимфатических узлов

Меланома метастазирует в региональные лимфатические узлы на раннем этапе, поэтому удаление и анализ так называемых сигнальных лимфатических узлов имеет важное значение для лечения и прогностической оценки. Для идентификации сигнального лимфатического узла, внутри первичной опухоли вводят радиотрейсер, испускающий гамма-кванты и накапливающийся внутри сигнального лимфатического узла. MSOT может обеспечить альтернативу для нерадиоактивного, неинвазивного анализа метастатического статуса сигнальных лимфатических узлов. Первоначальные исследования показали, что MSOT позволяет проводить детекцию сигнальных лимфатических узлов на основе накопления индоцианина зеленого (ICG) после инъекции в опухоль, а также проводить оценку метастазирования меланомы внутри лимфатических узлов.

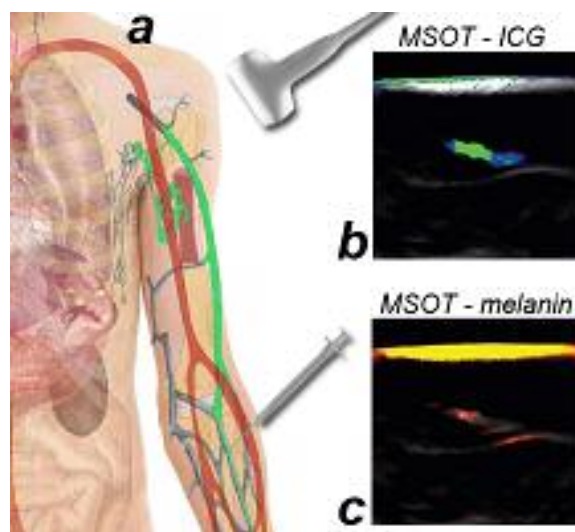


Fig. 5: MSOT for determination of the metastatic status of sentinel lymph nodes in melanoma patients. (A) Indocyanine green (ICG) is injected and accumulates inside the sentinel lymph node, which is detected using a hand-held two-dimensional MSOT device. (b) MSOT images of the ICG accumulating in the sentinel lymph node (in color), overlaid on a background image of tissue illuminated at a single wavelength. Each image came from a different patient. (c) MSOT imaging of melanin (in color) overlaid on a background image of tissue. The first image shows a patient without melanoma metastasis. The second image shows a patient with melanoma metastasis inside the sentinel lymph node. In both cases, strong melanin signal from the skin can be seen

Интра-операционная визуализация

Оптоакустическая визуализация в целом, в частности MSOT может решить целый ряд проблем, возникающих в процессе хирургического вмешательства, обеспечивая визуализацию внутренних тканей в режиме реального времени. В частности, оптоакустическая визуализация может предоставить оперативную информацию о состоянии перфузии тканей на основе анализа динамики гемоглобина и уровня насыщенности тканей кислородом. В свою очередь это позволит обнаружить участки с высоким риском анатомической утечки при ишемии толстой кишки или пищевода, что позволит заблаговременно принять профилактические меры.

Возможное применение для определения метастаза лимфатических узлов без биопсии

MSOT позволяет проводить детекцию меланина в тканях на глубине до 5 см. Метод был протестирован на 500 удаленных лимфатических узлах с целью определения наличия меланина, что является признаком метастазирования меланомы.

Термография

В основном используется для визуализации молочных желез. Есть три подхода: теле-термографии, контакт термографии и динамическая *angiothermography*. Эти цифро-

вые ИК - изображений термографические методы основаны на том принципе , что метаболическая активность и кровообращение сосудистый как в предраковых ткани и области , окружающей развития рака молочной железы почти всегда выше , чем в нормальной ткани молочной железы. Злокачественные опухоли требуют все большее количество питательных веществ и , следовательно , увеличить кровообращение в их клетки путем проведения открытых существующих кровеносных сосудов, открывая дремлющие сосуды, и создание новых (нео- ангиогенез теория).

Tele-термографии и контакт термографии сторонники утверждают , этот процесс приводит к увеличению региональных температур поверхности молочной железы, однако есть мало доказательств того, что термографии является точным средством выявления опухолей молочной железы. Термография не одобрен для скрининга рака молочной железы в Соединенных Штатах или Канаде, и медицинские органы опубликовали предупреждения против термографии в обеих странах.

Динамический *angiothermography* использует тепловидение , но с важными различиями с Tele-термографии и контактной термографии, что производительность обнаружения воздействия. Во- первых, зонды улучшены по сравнению с предыдущими жидкокристаллических пластин; они включают в себя лучшее пространственное разрешение, контрастная производительность, а изображение формируется быстрее. Чем более существенное различие заключается в определении тепловых изменений из - за изменений в сосудистой сети для поддержки роста опухоли / поражения. Вместо того чтобы просто регистрируя изменение тепла , вырабатываемого опухоли, изображение теперь в состоянии определить изменения , связанные с васкуляризацией молочной железы. В настоящее время используется в сочетании с другими методами диагностики рака молочной железы. Этот диагностический метод является низкая стоимость одного по сравнению с другими методами. *Angiothermography* не является тестом , который заменяет других тестов, но стоит по отношению к ним как метод , который дает дополнительную информацию для уточнения клинической картины и улучшить качество диагностики.

Эхокардиография

Когда ультразвук используется для получения изображения сердца его называют эхокардиографии . Эхокардиография позволяет подробные структуры сердца, включая размер камеры, функции сердца, клапанов сердца, а также перикарда (мешочка вокруг сердца) , чтобы увидеть. Эхокардиография использует 2D, 3D и доплеровский изображе-

ний для создания изображений сердца и визуализировать кровь течет через каждую из четырех клапанов сердца. Эхокардиографии широко используется в массиве пациентов , начиная от тех , которые испытывают симптомы, такие как одышка или боли в груди, к тем , проходящих лечение рака. Трансторакальная УЗИ было доказано , чтобы быть безопасным для пациентов всех возрастов, от младенцев до пожилых людей, без риска вредных побочных эффектов или радиации, отличающую его от других методов визуализации. Эхокардиография является одним из наиболее часто используемых методов визуализации в мире из-за его портативность и использования в различных приложениях. В чрезвычайных ситуациях, эхокардиография быстро, легко доступна и может быть выполнена у постели больного.