

УДК 535.243

Концентрации биологических хромофоров как индикаторы состояния биотканей

03, март 2012

Пика Т.О.

*Студент,
кафедра «Биомедицинские технические системы»*

*Научный руководитель: Сафонова Л.П.,
к.т.н., доцент кафедры «Медико-технические и информационные технологии»*

МГТУ им. Н.Э. Баумана
Pika_tanya@mail.ru

Биологические ткани содержат ряд соединений, хромофоров, концентрации которых зависят от анатомических особенностей человека, функциональной активности биологической ткани и ее метаболизма и являются важными показателями работы всей системы транспорта кислорода, включающую систему дыхания, сердечно-сосудистую систему, тканевое и клеточное дыхание. Кроме того, концентрации некоторых хромофоров являются показателями различных видов гипоксии, что особенно важно в критических ситуациях. [1]

Целью данной работы является исследование возможностей метода тканевой оксиметрии для оценки состояния биотканей по концентрации хромофоров на примере окси- и дезоксигемоглобина.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- по результатам обзора и анализа литературных данных по биологическим хромофорам и их свойствам исследовалось влияние концентраций хромофоров на интегральные оптические параметры биотканей и погрешности оценки концентраций окси- и дезоксигемоглобина;

- проводилась обработка и анализ экспериментальных данных, полученных с помощью тканевого оксиметра в трех группах испытуемых для выявления анатомических и функциональных особенностей.

1. Исследование свойств основных хромофоров биологических тканей

Хромофоры биологических тканей могут быть разделены на те, которые проявляют кислородозависимое поглощение (окси- и дезоксигемоглобин, миоглобин и цитохромоксидаза), и те, чье поглощение существенно не меняется в процессе клинических измерений (вода, меланин, билирубин, жировая ткань). [2]

Каждый из хромофоров имеет свою область распределения в биологической ткани, спектральные характеристики и концентрацию (рис. 1). Для исследования свойств основных биологических хромофоров ткань представлялась в виде кожно-

жирового и мышечного горизонтальных слоев (кожно-мышечного слоя). Использовались литературные данные по толщине слоев ткани [3,4] и по значениям коэффициентов поглощения содержащихся хромофоров (рис. 2) [5,6,7]. Концентрации хромофоров в моделируемом объеме рассчитывались исходя из среднестатистических показателей, взятых из литературных данных [4, 5, 8]. Для предварительных оценок не учитывались неравномерность распределения хромофоров в биоткани. Зондируемый объем ткани представлялся в виде параллелепипеда с параметрами 56x18x20 мм.

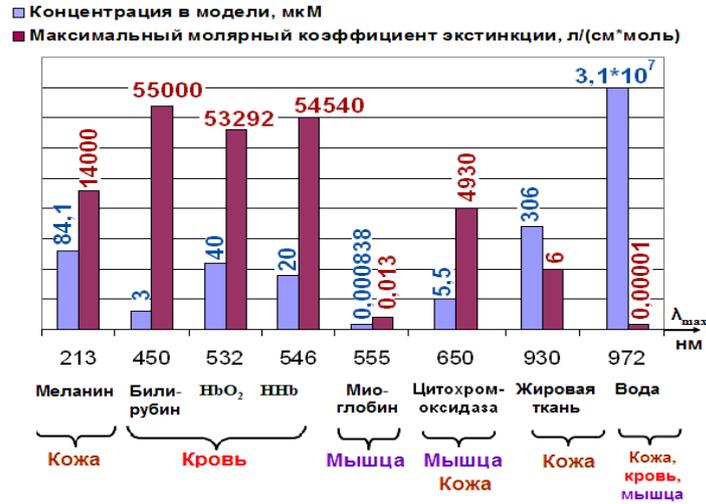


Рис. 1. Концентрации основных хромофоров биологической ткани [4,5,8] и их спектральные особенности [5,6,7]. (M=моль/л)

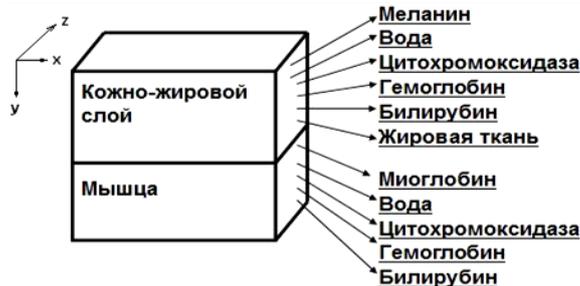


Рис. 2. Исследуемый объем ткани с хромофорами (общий объем 0.02 л, толщина жировой ткани 6.5 мм, содержание воды 60%, кровенаполнение 30%, [Hb]:[HbO₂]=1:2

Зная характеристики каждого из хромофоров, определим общий коэффициент поглощения для исследуемого объема ткани по формуле $\mu_a = \sum C_i * \epsilon_i$. Как видно из полученного графика (рис. 3), значения коэффициента поглощения, μ_a лежат в диапазоне от 0,12 до 0,25 см⁻¹. Наибольший вклад в общий коэффициент поглощения при длинах волн 650 нм – 950 нм вносят вода, окси- и дезоксигемоглобин, цитохромоксидаза и меланин. Такими хромофорами, как билирубин и миоглобин можно пренебречь по причине малого вклада в суммарный коэффициент поглощения биоткани. Влияние жира определяется толщиной поверхностного жирового слоя.

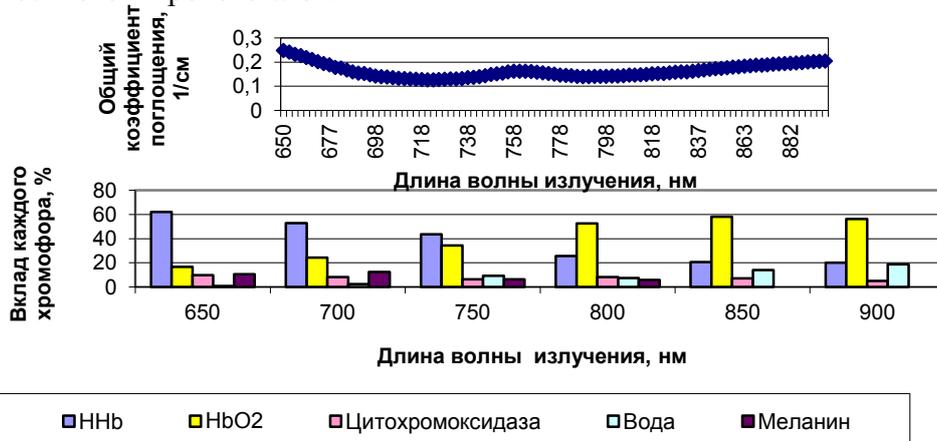


Рис. 3. Суммарный коэффициент поглощения биоткани с учетом молярных коэффициентов экстинкции и концентраций отдельных хромофоров.

Полученные в результате оценочного расчета коэффициенты поглощения близки к литературным данным и данным, используемым в тканевых оксиметрах компании ISS (США), калибруемых и дающих абсолютные величины.

2. Влияние хромофоров на измеряемые оптические параметры

Оценка влияния хромофоров на измеряемые оптические параметры и оцениваемые в тканевой оксиметрии концентрации окси- и дезоксигемоглобина проводилась при помощи моделирования в пакете MathCad14. Кожно-мышечный слой рассматривался как полубесконечная однородная по оптическим свойствам среда.

Как показал проведенный анализ, определение концентраций окси- и дезоксигемоглобина по измеренным значениям μ_a без учета влияния миелинизации кожи испытуемого может приводить к погрешностям до 11% и 58% соответственно. При переходе от европеоидной расы к негроидной, содержание меланина в коже увеличивается на порядок [4], что может привести к погрешности определения концентрации оксигемоглобина по измеряемым оптическим параметрам до 50% и дезоксигемоглобина до 270%. Изменение содержания воды от 40% до 90% приводит к погрешностям до 12% для оксигемоглобина и до 3% для дезоксигемоглобина. Изменение толщины жирового слоя от 1 мм до 13 мм приводит к погрешностям до 9% и до 3% соответственно.

Рассмотрим случай, при котором в исследуемом объеме ткани толщина поверхностного жирового слоя одинакова, а кровенаполнение мышечного слоя различно (рис. 4, 5).

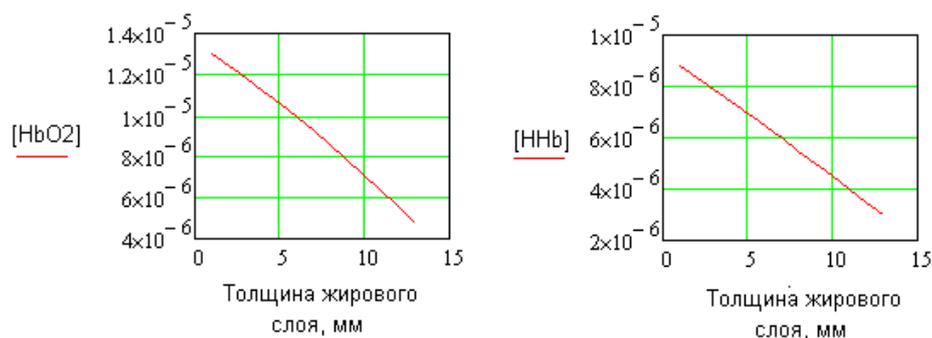


Рис. 4. Зависимости концентраций окси- и дезоксигемоглобина (M) от толщины жирового слоя (мм) у нетренированного студента (содержание крови в мышцах 40%)

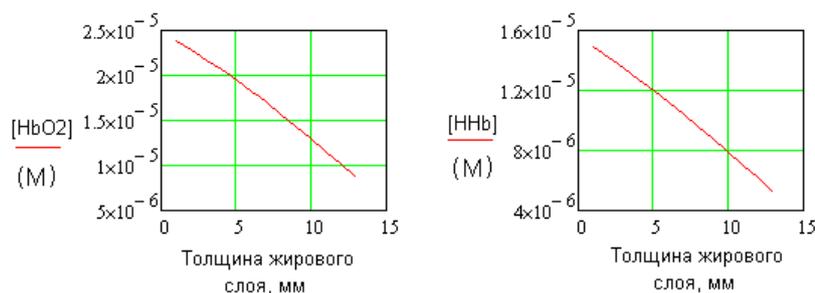


Рис. 5. Зависимости концентраций окси- и дезоксигемоглобина (М) от толщины жирового слоя (мм) у тренированного студента (содержание крови в мышцах 75%)

Из результатов, полученных при анализе в MathCad, видно, что концентрации кислородозависимых хромофоров ткани отличаются в несколько раз при изменении толщины жирового слоя от 1 до 13 мм.

3. Экспериментальные исследования

При проведении экспериментов использовался тканевый оксиметр «Oxiplerx TS» компании ISS (США) типовой комплектации. Используемый в работе датчик тканевого оксиметра позволяет получать данные при расстояниях между источником и детектором от 2,0 до 3,5 см. [9]

В данной работе проводились измерения на 25 практически здоровых молодых людях, мужчинах, в возрасте $20,4 \pm 0,7$ лет. Индекс массы тела испытуемых находился в пределах от 18,8 до 24,7 кг/м² (норма составляет 18-25 кг/м²).

По степени тренированности к физическим нагрузкам все испытуемые относились к одной из трех групп:

- 1) физически не подготовленные испытуемые – 8 человек (группа I);
- 2) испытуемые со средней спортивной подготовкой – 12 человек (группа II);
- 3) спортсмены – 5 человек (группа III).

Группы составлялись на основе информации, полученной от самих испытуемых.

Данные регистрировались в покое, в положении сидя, в течение 5 минут в спокойной обстановке, в затемненном помещении с комфортной температурой и влажностью. Датчик тканевого оксиметра располагался на коже, на передней поверхности левой ноги над четырехглавой мышцей бедра (rectus femoris). На поверхности кожи датчик удерживался с помощью эластичного бинта, не туго обмотанного вокруг ноги. Перед началом измерений проводилась калибровка датчика тканевого оксиметра на калибровочных блоках с известными оптическими свойствами. Точность воспроизведения оксиметром оптических параметров калибровочного блока проверялась при перестановке датчика от одного испытуемого к другому. При необходимости проводилась дополнительная калибровка. Для каждого испытуемого осуществлялась запись данных тканевого оксиметра в файл в течение 5 минут. Эксперименты проводились с использованием всех расстояний между источником и детектором для вычисления концентраций и оценки процессов, происходящих не только в кожно-жировом слое, но и в мышечном слое. Результаты, полученные с использованием всех расстояний от 2,0 до 3,5 сантиметров, отмечены индексом «All»

4. Полученные результаты и обсуждение

Получены статистически значимые различия между группами испытуемых I, II и III по оптическим параметрам и концентрациям хромофоров. Средние значения параметров, среднеквадратические отклонения (СКО) и уровни значимости используемого при сравнении статистического критерия Манна-Уитни (p) представлены в таблице 1.

Различия в соотношениях толщин между жировой и мышечной тканью в трех группах (рис. 6) позволяют прогнозировать различные величины измеряемых параметров (они должны быть максимальными в III группе, спортсменов, и минимальными в I группе, физически нетренированных людей).

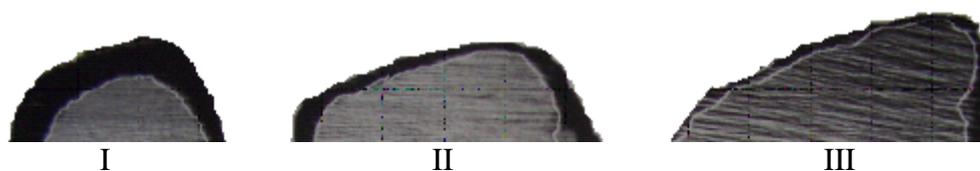


Рис. 6. Схематичное соотношение подкожного жирового слоя и мышечной ткани у физически нетренированных людей (слева), людей со средней спортивной подготовкой (в центре) и спортсменов (справа).

Таблица 1

Результаты экспериментов

Группа	I	II	III
Параметр	ННб_ All		
Среднее значение, мкмоль/л	6,24±2,36	10,56±3,82	14,96±2,84
Критерий Манна-Уитни	p≤0.01		
Параметр	ОНб_ All		
Среднее значение, мкмоль/л	17,12±4,99	31,24±11	43,12±5,79
Критерий Манна-Уитни	p≤0.01		
Параметр	ТНб_ All		
Среднее значение, мкмоль/л	23,35±6,29	41,8±14,18	58,08±6,67
Критерий Манна-Уитни	p≤0.01		
Параметр	μ _a 834 All		
Среднее значение, 1/см	0,075±0,014	0,116±0,032	0,152±0,015
Критерий Манна-Уитни	p≤0.01		
Параметр	μ _a 692 All		
Среднее значение, 1/см	0,059±0,014	0,093±0,027	0,125±0,015
Критерий Манна-Уитни	p≤0.01		
Критерий Манна-Уитни			p≤0.05

Проанализируем данные, полученные в результате экспериментов на испытуемых (таб. 1). Для обеих длин волн зондирующего биоткань излучения (632 нм и 834 нм) наименьшие значения коэффициентов поглощения соответствуют группе I физически нетренированных людей, наибольшие значения – группе III, спортсменов. Полученные результаты соответствуют известным физиологическим данным (см. рис. 6) и данным по оптическим параметрам различных биологических тканей (см. рис. 4, 5). Коэффициенты поглощения μ_a , концентрации окси- дезокси- и общего гемоглобина являются информативными параметрами в выделенных группах. Различия в этих параметрах между всеми группами достоверны по статистическому критерию Манна-Уитни ($p \leq 0.05$). По индексу массы тела и StO₂ в покое судить о степени тренированности нельзя, так как эти параметры практически не отличаются у разных групп (различия в параметрах между группами не достоверны по критерию Манна-Уитни).

5. Заключение

В процессе выполнения исследования использовалось представление исследуемого объема ткани в виде кожно-мышечного слоя, но без учета локальной неоднородности распределения хромофоров внутри объема ткани, при помощи

которого были изучены основные оптические характеристики и влияние различных концентраций хромофоров. Были проведены экспериментальные исследования с помощью современного тканевого оксиметра для оценки оптических параметров, концентрации гемоглобина и его фракций с целью выявления анатомических и функциональных особенностей биологических тканей.

По результатам работы можно сделать следующие выводы:

- 1) поглощение биологической ткани максимально при длинах волн в области 540 нм и области 972 нм, что обусловлено влиянием фракций гемоглобина и воды, соответственно. При длинах волн 650 – 950 нм в биоткани преобладает рассеяние света и поглощается лишь его малая часть (до 10 %);
- 2) наибольший вклад в общий коэффициент поглощения вносят вода (вследствие высокой концентрации в тканях), цитохромоксидаза, фракции гемоглобина и меланин (из-за высокого коэффициента экстинкции). Влиянием таких хромофоров, как билирубин и миоглобин можно пренебречь вследствие их малой концентрации и низких значений молярного коэффициента экстинкции;
- 3) не учет концентраций воды, жира и меланина существенно искажает результаты, приводя к относительным ошибкам;
- 4) используемое в работе представление исследуемого объема биологических тканей применимо для расчета систематической методической составляющей погрешности при оценке концентраций наиболее важных хромофоров биологических тканей, для определения общего коэффициента поглощения μ_a , для сравнения с уже имеющимися экспериментальными или теоретическими данными и проведения моделирования;
- 5) наиболее информативными параметрами, отражающими состояние биоткани, являются коэффициент поглощения μ_a , концентрации окси-, дезокси- и общего гемоглобина. Такие параметры, как индекс массы тела и StO₂ в покое являются неинформативными.

Полученные результаты могут быть использованы при разработке медико-технических требований на тканевые оксиметры, для статистического моделирования процессов распространения излучения в биотканях с целью повышения точности диагностических параметров при решении обратных задач, для создания фантомов биотканей для исследований в спектрофотометрии и калибровки оптических приборов, комплексов и систем медицинского назначения.

Список используемой литературы

1. Сафонова Л. П. Спектрофотометрия в функциональной диагностике. М.: Изд-во МГТУ им. Баумана, 2005. 67 с.
2. Тучин В. В. Оптическая биомедицинская диагностика: в 2 т. - М.: Наука, Физматлит, 2007 - ISBN 0-8194-4238-0 (ACT).
3. 3d-визуализация многократно рассеивающих сред / Захаров В.П., Синдяева А.Р. // Компьютерная оптика. 2007. Том 31, №4. С. 44-52
4. [Электронный ресурс] Spectral imaging and analysis of human skin / Kusse Sukuta Bersha:
<http://master-erasmusmundus-color.eu/content/download/29898/359733/file.htm>
5. [Электронный ресурс] Specific extinction spectra of tissue chromophores:
http://www.medphys.ucl.ac.uk/research/borl/research/NIR_topics/spectra/spectra.htm
6. [Электронный ресурс] Optical properties spectra: <http://omlc.ogi.edu/spectra.htm>
7. The absorption spectra and extinction coefficients of myoglobin/ J. Bowen // J Biol Chem. 1949. 179. P. 235-245

8. PDE-constrained multispectral imaging of tissue chromophores with the equation of radiative transfer / Hyun Keol Kim, Molly Flexman, et. al // BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS. 2010. Vol. 1, № 3. P. 812-824.
9. [Электронный ресурс] OxiplexTS:
<http://www.iss.com/biomedical/instruments/oxiplexTS.html>