

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Национальный исследовательский
Томский политехнический университет»

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования Сибирский государственный медицинский
университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бразовский Константин Станиславович

**Методы и технические средства оценки
функционального состояния головного мозга
человека на основе электрических измерений**

05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора технических наук

Научный консультант

д-р тех. наук, профессор

Солдатов Алексей Иванович

Томск – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ		5
1	ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ОСНОВЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ИЗМЕРЕНИЙ	14
1.1	Методы регистрации и оценки собственной электрической активности головного мозга	14
1.2	Исследование электрического импеданса головного мозга	31
1.3	Визуализирующие методы исследования функционального состояния головного мозга на основе измерения электрического импеданса	36
1.4	Одновременная регистрация собственной электрической активности и электрического импеданса головного мозга	44
1.5	Выводы и заключение по обзору литературы	45
2	ЧИСЛЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИМПЕДАНСА И СОБСТВЕННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА	48
2.1	Конечно-элементная вычислительная модель головы человека	48
2.2	Моделирование электроимпедансных измерений	75
2.3	Численное исследование возможности количественной оценки мозгового кровообращения с помощью реоэнцефалографии	88
2.4	Численные исследования изменения электрических параметров при изменении функционального и морфологического состояния головного мозга	100
2.5	Выводы к главе 2	109
3	УЗЛЫ АППАРАТУРЫ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ	

	ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СХЕМОТЕХНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ	112
3.1	Узлы аппаратуры для измерения электрических параметров головного мозга. Сравнительный анализ схемотехнических решений	112
3.2	Аппаратура для многоканальных измерений	123
3.3	Аппаратура для электроимпедансной томографии	149
3.4	Узлы импедансного томографа	164
3.5	Практическая реализация источников зондирующего тока и их сравнительное исследование	180
3.6	Оптимизация структуры и выбор схемотехнических решений аппаратуры для электроимпедансных измерений	194
3.7	Примеры схемотехнических решений аппаратуры для визуализирующих биоимпедансных исследований	196
3.8	Схемотехнические решения аппаратуры для одновременной совместной регистрации импеданса и собственной электрической активности	216
3.9	Выводы к главе 3	228
4	АЛГОРИТМЫ РЕКОНСТРУКЦИИ ПРОСТРАНСТВЕННОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА	231
4.1	Прямая и обратная задачи электроимпедансной томографии . .	231
4.2	Регуляризация решения обратной задачи реконструкции импедансных изображений	273
4.3	Заключение и выводы к главе 4	287
5	ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ОСНОВЕ МНОГОМЕРНЫХ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКИХ	

ИЗМЕРЕНИЙ	289
5.1 Интегральный показатель уровня функциональной активности центральной нервной системы	289
5.2 Биоимпедансные показатели функционального состояния головного мозга	313
5.3 Выводы к главе 5	319
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	322
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .	325
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	327
ПРИЛОЖЕНИЕ А БЛОК-СХЕМА АЛГОРИТМА ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ ИЗМЕРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ДЛЯ ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ	362
ПРИЛОЖЕНИЕ Б АКТЫ ВНЕДРЕНИЯ	363

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Современные способы оценки состояния головного мозга — это отдельное направление развития методов и технических средств для физиологических и клинических исследований структуры и функции центральной нервной системы (ЦНС). Высокая актуальность направления связана с большой ценностью информации, получаемой при изучении физиологических принципов функциональной организации ЦНС, закономерностей развития патологических изменений, а также типологическом анализе индивидуальной variability. Исследование состояния центральной нервной системы человека является непростой задачей вследствие многообразия индивидуальных проявлений мозговой активности, а также технических проблемам измерения информативных параметров.

Существующие в настоящее время методы исследования ЦНС имеют специфические ограничения методического и технического характера, такие как воздействие ионизирующего излучения (рентгеновская компьютерная томография, КТ, и радиоизотопные исследования) и продолжительное время обследования (магнито-резонансная томография, МРТ). Кроме того, современным системам визуализирующей диагностики присущи большие габариты, дороговизна и необходимость постоянного технического обслуживания. В некоторых случаях визуализирующая диагностика невозможна по техническим причинам: во время реанимации с использованием аппаратов искусственной вентиляции легких или искусственного кровообращения, в ходе хирургического вмешательства. Помимо технических и конструктивных особенностей, существуют и принципиальные ограничения, обусловленные физиологическими и патофизиологическими механизмами изменения функционального состояния нервной ткани. Проблемы оценки функционального состояния центральной нервной системы при отсутствии макроскопических проявлений, выявления ранних доклинических признаков начинающегося патологического процесса,

а также исследования реакций головного мозга на внешние воздействия в настоящее время весьма актуальны. Имеющиеся технические средства получения динамических изображений во время различных воздействий ограничены функциональной МРТ и радиоизотопными методами с присущими им достоинствами и недостатками. С другой стороны, существуют простые и недорогие способы оценки состояния головного мозга, основанные на регистрации его электрических характеристик — электроэнцефалография и реоэнцефалография. Эти методы общеизвестны и широко применяются в практической деятельности. Но они обладают принципиальными недостатками, которые вызывают серьезные споры по поводу их метрологических характеристик. С одной стороны, общепризнан факт изменения электрических свойств нервной ткани в различных состояниях, с другой стороны, использование этого наблюдения для оценки статуса головного мозга зачастую приводит к противоречивым результатам. В современных условиях весьма актуально создание недорогой неинвазивной технологии, которая позволяла бы проводить исследование центральной нервной системы в тех ситуациях, когда визуализирующая диагностика недоступна, противопоказана или малоинформативна. Возможное решение этой проблемы может быть найдено путем неинвазивных синхронных многопараметрических измерений электрических параметров нервной ткани.

Степень разработанности темы исследования. Научные основы современных методов и технических средств для исследования функционального состояния головного мозга были заложены во второй половине XX века, когда были сформулированы фундаментальные положения теории биотехнических систем [7], а также теория самоорганизующихся функциональных систем и нейрофизиологические основы электрической активности коры головного мозга [2]. В настоящее время результаты этих работ являются фундаментальной составляющей междисциплинарных исследований в области разработки технического и методического обеспечения нейрофизиологических исследований.

С появлением мощных и при этом доступных персональных вычислительных машин начало активно развиваться направление количественного исследования электрических параметров головного мозга на основе традиционных методов электроэнцефалографии [21, 28] и реоэнцефалографии [39, 44, 78]. Параллельно начали развиваться новые методы исследования, такие как электромагнитная томография низкого разрешения [132, 212], электроимпедансная томография головного мозга и широкополосная биоимпедансметрия [8, 31, 101, 235]. К данному моменту основные усилия разработчиков технических средств и методов для исследования функционального состояния головного мозга сосредоточены на улучшении метрологических характеристик аппаратуры, снижении ее массогабаритных и стоимостных показателей, а также на повышении информативности функциональных тестов за счет передовых методов анализа и обработки биосигналов.

Цель диссертационной работы: разработка методов и технических средств для оценки функционального состояния головного мозга человека на основе измерения электрических параметров составляющих его тканей.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **основные задачи и направления исследования:**

1. Разработать анатомически достоверную вычислительную модель для изучения изменения электрических свойств головного мозга при изменении его функционального состояния.

2. Разработать методику численного моделирования изменения электрических параметров головного мозга в различных физиологических и патологических условиях.

3. Провести численные исследования изменения электрических параметров головного мозга при изменении его функционального и морфологического состояния.

4. Разработать имитационную модель измерительной системы и определить оптимальную структуру и технические параметры с помощью численных

экспериментов.

5. Создать программно-аппаратный комплекс для измерения электрических параметров головного мозга на основе оптимизированной структуры.

6. Разработать метод оценки функционального состояния головного мозга человека на основе электрических измерений.

Научная новизна работы заключается в развитии научных основ биотехнического подхода к разработке медицинских диагностических систем для исследования функционального состояния головного мозга человека.

1. Разработана анатомически достоверная трехмерная вычислительная модель головы человека, учитывающая действительное пространственное распределение удельных величин электрической проводимости и диэлектрической проницаемости биологических тканей, позволяющая исследовать импеданс и собственную электрическую активность головного мозга с помощью численных экспериментов.

2. Разработана методика моделирования электрических проявлений различных физиологических и патологических состояний головного мозга, основанная на представлении электрических параметров элементарного объема в виде взвешенной суммы параметров тканей, составляющих данный объем.

3. Обоснован подход к определению технических параметров электронной медицинской аппаратуры для оценки функционального состояния головного мозга, основанный на численном исследовании диагностической биотехнической системы.

4. Разработана имитационная модель, состоящая из анатомически достоверной вычислительной модели и управляемого симулятора электрических характеристик с изменяемыми параметрами, предназначенная для экспериментального комплексного исследования метрологических характеристик технических средств измерения биоимпеданса, а также для оптимизации измерительного тракта при заданных ограничениях.

5. На основе предложенных решений создан и проверен в условиях

доклинических испытаний портативный программно-аппаратный комплекс для оценки функционального состояния головного мозга на основе одновременного измерения импеданса в полосе частот от 10 кГц до 1 МГц и собственной электрической активности в полосе частот до 1 кГц.

6. Разработан способ оценки функционального состояния головного мозга на основе измерений его импеданса и собственной электрической активности, позволяющий исследовать широкий спектр физиологических и патологических состояний с возможностью длительных мониторинговых наблюдений.

Практическая значимость. Разработанные имитационные и численные модели составляют научную основу для инженерной разработки современных аппаратных, программных и методических средств поддержки исследований функционального состояния головного мозга человека. Предложенный метод оценки функционального состояния головного мозга с использованием программно-аппаратного комплекса позволяет выявлять изменения функционального состояния нервной системы на ранних этапах развития физиологических и патологических процессов и может использоваться как в лабораторных нейрофизиологических исследованиях, расширяя возможности традиционных электрофизиологических методов, так и в практических приложениях, включая раннюю диагностику нарушений мозгового кровообращения на догоспитальном этапе и в условиях оказания экстренной помощи. Научно обоснованный подход к созданию современных функционально законченных универсальных программно-аппаратных средств медицинского назначения для измерения электрических параметров нервной ткани позволяет повысить эффективность разработки современной медицинской аппаратуры, ускорить проектирование и снизить затраты на натурные эксперименты.

Объекты и методы исследования

Объект исследования: медицинские системы для измерения электрических параметров живых тканей, имитационные и компьютерные

модели живых систем.

Методы исследования: В работе применены методы системного анализа; дифференциального и интегрального исчисления; одно- и многомерного анализа; имитационного и численного моделирования; метод конечных элементов; методы трехмерной визуализации; методы разработки параллельных программ для высокопроизводительных вычислительных систем.

Положения, выносимые на защиту:

1. Трехмерная вычислительная модель головы человека и методика моделирования электрических проявлений физиологических и патологических процессов в головном мозге, позволяющие анализировать данные в реальном режиме времени за счет оптимизации потоков информации между программными и аппаратными модулями модели.

2. Программное обеспечение для высокопроизводительной вычислительной системы, позволяющие проводить численное исследование электрических свойств головного мозга и определять необходимые метрологические характеристики измерительного оборудования.

3. Способ оптимизации структуры и параметров измерительного тракта приборов медицинского назначения для исследования функционального состояния головного мозга, позволяющий обеспечить необходимые технические характеристики при заданных ограничениях за счет оптимального выбора схмотехнических решений основных узлов и распределения выполняемых функций между программными и аппаратными модулями.

4. Информационно-измерительный комплекс для исследования функционального состояния головного мозга на основе одновременного измерения электрического импеданса в полосе частот от 10 кГц до 1 МГц и собственной электрической активности головного мозга в полосе частот до 1 кГц с одних и тех же электродов при уровне шума, приведенного ко входу, не более 0.8 мкВ.

5. Способ оценки функционального состояния головного мозга, основанный

на вычислении интегрального показателя с использованием параметров спектров высокого порядка собственной электрической активности нервной ткани, а также параметров биоимпедансного спектра, полученных в полосе частот от 70 кГц до 1 МГц.

6. Результаты практического применения разработанного метода оценки функционального состояния головного мозга, полученные в ходе предварительных лабораторных и доклинических испытаний.

Степень достоверности и апробация результатов Результаты, приведенные в диссертации, были получены с помощью современных методов научных исследований. Теоретические обоснования и модельные исследования были проведены с использованием общепризнанных подходов и программных средств. Экспериментальные данные были получены с использованием технических средств, метрологические характеристики которых верифицированы. Достоверность полученных результатов подтверждается физической обоснованностью использованных методов измерения, а также непротиворечивостью данных численных и натурных экспериментов, их соответствием существующим в настоящее время общепринятым нейрофизиологическим концепциям, существующим знаниям в области биотехнических систем и результатам, полученным другими исследователями. Доказательства работоспособности разработанных методов, аппаратных и программных средств были получены в ходе сравнительных исследований с привлечением независимых экспертных оценок.

Основные результаты диссертации докладывались на следующих конференциях:

II съезде физиологов Сибири и Дальнего Востока, г. Владивосток, 1995; международной научно-практической конференции «Здоровый образ жизни: сущность, структура, формирование на пороге XXI века», г.Томск, 1996; 2 международной конференции "Радиоэлектроника в медицинской диагностике: оценка функций и состояния организма, г.Москва, 23-26

сентября 1997; межрегиональной научно-практической конференции "Современные медицинские технологии г.Томск, 1998; международной конференции «Повреждения мозга», г. Санкт-Петербург, 1999; всероссийской научно-практической конференции «Компьютерные технологии в науке, проектировании и производстве», г. Нижний Новгород, 1999; II региональной конференции «Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике», г.Томск, 27-28 июня 2002; конференции с международным участием «Перспективные методы томографической диагностики. Разработка и клиническое применение», г. Томск, 26-27 июня 2003; научно-практической конференции «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» г.Омск, 15-16 ноября 2007; 21st International congress of the Israel Society of Anesthesiologist, September 16-18, Tel-Aviv, 2008; Научная конференция с международным участием, посвященная 120-летию кафедры нормальной физиологии СибГМУ и кафедры физиологии ТГУ «Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных органов и систем в норме и патологии», г. Томск, 2009; The International Exhibition and Congress «Euromedica - Hanover 2012» Hannover, 2012; XXII съезд Физиологического общества имени И. П. Павлова, г. Волгоград, 2013; Proceeding in the 2nd international virtual multidisciplinary conference, QUAESTI 2014. 15th–19th December, Zilina, 2014; HKICEAS Hong Kong International Conference on Engineering and Applied Science. December 29-31, Hong King, 2014.

Публикации Материалы диссертации опубликованы в 27 печатных работах, из них 18 статей в рецензируемых журналах, 9 охранных документов на результаты интеллектуальной деятельности, результаты работы докладывались на 20 конференциях.

Личный вклад автора. Все результаты, приведенные в диссертации, получены соискателем самостоятельно. Тема диссертации, цели и задачи исследований, способы решения поставленных задач были определены соискателем. Лабораторные экспериментальные исследования по теме

диссертационной работы были выполнены Бразовским К.С. самостоятельно. Часть результатов была получена в составе научных групп, при этом вклад соискателя был определяющим как в части выдвижения гипотез, так и в части их экспериментальной проверки.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 369 страницах и содержит введение, пять глав, заключение, два приложения. В работе приведено 98 рисунков и 10 таблиц. Библиография включает 303 наименования.

1 ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ОСНОВЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ИЗМЕРЕНИЙ

1.1 Методы регистрации и оценки собственной электрической активности головного мозга

Электроэнцефалография (ЭЭГ) — это метод исследования головного мозга, основанный на регистрации его собственной электрической активности. Впервые ЭЭГ человека была зарегистрирована в 1928 году Хансом Бергером, и с тех пор это один из наиболее широко применяемых методов диагностики состояния центральной нервной системы (ЦНС). Современное состояние проблемы исследования головного мозга с помощью регистрации его электрической активности было во многом predetermined фундаментальными исследованиями, проведенными в конце XX столетия. Результаты этих работ в настоящее время являются методической основой большинства медико-технических разработок, направленных на создание аппаратуры регистрации и анализа ЭЭГ. Понимание основных физиологических закономерностей формирования биопотенциалов мозга играет решающую роль при создании новых методов анализа сигналов, особенно в части интерпретации результатов применения сложных математических процедур для обработки нативной ЭЭГ.

Механизмы формирования электроэнцефалограммы достаточно сложны, кратко их описать можно так: «ЭЭГ представляет собой сложный колебательный электрический процесс, который может быть зарегистрирован при расположении электродов на мозге или поверхности скальпа, и является результатом электрической суммации и фильтрации элементарных процессов, протекающих в нейронах мозга» [28]. Такой вывод был сделан после многолетних исследований электрических свойств тканей головы и информационных процессов, протекающих в головном мозге, анализа

обширного клинического материала и сопоставления данных поверхностной ЭЭГ с интракраниальными сигналами, а также с результатами, полученными томографическими методами [29, 21, 19]. Особая ситуация сложилась в клинической электроэнцефалографии: с появлением относительно доступных технических средств и методического обеспечения для проведения рентгеновской (РТ), ядерно-магниторезонансной (ЯМР) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) роль ЭЭГ в диагностике органических поражений ЦНС существенно изменилась, как было отмечено в работах [28, 19]. Многие исследователи предрекали неизбежную замену ЭЭГ способами диагностики, непосредственно визуализирующими структурные изменения в тканях. Однако этого не произошло, поскольку электрическая активность отражает функционирование мозга, его функциональное состояние, которое зависит от воздействия множества факторов внутренней и внешней среды, и определяется не только сохранностью нервной ткани. Многими исследователями [5, 6, 13, 19] было показано, что электрическая активность головного мозга содержит уникальную информацию, недоступную для получения другими методами. В частности, современные томографические исследования недостаточно специфичны на начальных стадиях заболевания, не выявляют изменений в случае преобладания метаболических нарушений над структурно-морфологическими [34]. Особый интерес вызывает использование ЭЭГ для оценки динамики изменения состояния ЦНС во время различных воздействий: фармакологических тестов, функциональных нагрузочных проб, психологических исследований. В работах [5, 32, 20] приведены развернутые описания методик экспериментальных исследований и современные подходы к обработке электрических сигналов, сформированных в процессе функционирования ЦНС. Возможность длительного наблюдения за функционированием головного мозга позволяет использовать этот метод для диагностики невротических, психических, эмоциональных, поведенческих и других нарушений.

Для понимания сущности метода совершенно необходимо представление о

физиологических и биофизических процессах, лежащих в основе формирования электрического сигнала на поверхности скальпа. Обработка информации в нервной ткани осуществляется путем передачи возбуждения от нейрона к нейрону. Уровень возбуждения нейрона определяется суммой тормозных и возбуждающих воздействий, действующих на него в каждый момент времени. Различают два вида электрических реакций нейрона — спайковую и градуальную. Спайковая активность характерна для тел и аксонов нейронов и связана с незатухающей передачей возбуждения от одной клетки к другой. Потенциалы этого типа подчиняются физиологическому закону «все или ничего» и появляются после достижения мембраной нейрона критического уровня деполяризации. Спайки имеют форму импульсов с большой амплитудой от минус 50 до минус 120 мВ и длительностью от 1 до 2 мс. В регистрирующей ЭЭГ, регистрируемой с наружных электродов, вклад спайковой активности невелик, в основном по причине значительного затухания высокочастотных компонентов сигнала при прохождении слабого электрического тока через ткани головы. Градуальные электрические реакции представляют собой постсинаптические потенциалы (ПСП) и характерны для дендритов и сомы нейрона. Постсинаптические потенциалы возникают в ответ на приход к нервной клетке спайковых потенциалов от других нейронов. Различают два вида ПСП: возбуждающие (ВПСП) и тормозные (ТПСП). Два вида постсинаптических потенциалов оказывают различное воздействие на потенциал покоя мембраны нейрона. Возбуждающие потенциалы снижают порог возбудимости за счет деполяризации мембраны, а тормозные, соответственно, повышают этот порог, приводя к гиперполяризации. Постсинаптические потенциалы быстро уменьшаются (пропорционально квадрату расстояния от нейрона), поэтому распространяются только локально на ближайшее окружение. ВПСП и ТПСП имеют амплитуду не более 40 мВ и продолжительность до 50 мс. Очень важные свойства градуальных потенциалов — это зависимость их амплитуды от величины воздействия и способность к суммации во временной и

пространственной областях [29]. Поскольку наибольшая мощность градуальных потенциалов сосредоточена в низкочастотной части спектра, то они существенно меньше затухают в тканях головы и вносят основной вклад в результирующую ЭЭГ, регистрируемую на поверхности скальпа.

Таковы элементарные механизмы, лежащие в основе формирования собственной электрической активности мозга. Однако при регистрации биопотенциалов на поверхности скальпа элементарные акты электрической активности отдельных нейронов не могут быть замечены в силу их крайне малой величины, много меньшей уровня теплового шума и стохастического характера суммарной величины. Данная особенность приводит к неоднозначной интерпретации получаемых данных, поэтому вопрос о происхождении ЭЭГ до настоящего времени является предметом обсуждения. Наиболее адекватна, по мнению большинства исследователей, статистическая модель формирования ЭЭГ, разработанная в исследованиях [13, 29, 50, 111, 127]. В рамках этого предположения электрическая активность, регистрируемая на поверхности скальпа, является суммой активностей отдельных нейронов, работающих относительно независимо друг от друга. Иначе говоря, сигнал собственной электрической активности — это шумоподобный сигнал, статистические свойства которого изменяются вместе с функциональным состоянием мозга. Предположение о независимости элементарных электрических процессов в различных областях мозга не всегда правильно, исследование взаимокорреляционных отношений сигналов, полученных от разных участков мозга, позволяет сделать вывод о весьма значительной роли синхронизирующих влияний. В целом ряде работ [33, 142, 166, 169, 172] были проведены исследования процессов взаимодействия участков мозга и методы обработки биопотенциалов, связанных с нейрональной активностью. Синхронизация отдельных групп нейронов происходит в ответ на предъявление различных информационных нагрузок и отражает не только функциональное состояние коры больших полушарий, но и других отделов мозга, поскольку на уровень синхронизации

существенно влияет степень возбудимости различных подкорковых образований. Таким образом, суммарная ЭЭГ, регистрируемая на поверхности скальпа, отражает сложнейшие процессы, связанные с информационной деятельностью мозга. Сигнал собственной электрической активности мозга содержит огромное количество информации, извлечение которой представляет основную задачу интерпретации получаемых данных. В отличие от методов нейровизуализации, которые позволяют непосредственно воспроизвести структуру тканей и патоморфологические изменения в виде цифрового изображения, анализ ЭЭГ намного сложнее. В настоящее время имеется теоретическое доказательство принципиальной возможности так называемой «ЭЭГ-томографии» [19, 212]. Для того чтобы локализовать источники электрической активности, используются фундаментальные соотношения теории электрического поля. Потенциал электрического поля в однородной среде с удельным сопротивлением может быть описан уравнением в частных производных [67]:

$$\begin{aligned} \operatorname{div} \mathbf{j} &= -F \\ \rho \cdot \operatorname{grad} \varphi &= \mathbf{j} \\ \operatorname{div}(\rho \cdot \operatorname{grad} \varphi) &= -F \\ \frac{\partial \mathbf{j}}{\partial n} &= 0 \end{aligned} \tag{1.1}$$

Здесь \mathbf{j} — вектор плотности электрического тока, φ — потенциал поля, F — источники тока, $\frac{\partial \mathbf{j}}{\partial n}$ — нормальная производная плотности тока к поверхности головы.

Прямая задача — это нахождение потенциала в различных точках головы, в том числе и на поверхности, если заданы проводимость среды, локализация и мощность источников. Изучение поведения модели лучше всего проводить на ЭВМ с помощью численного решения уравнения (1.1). Аналитическое решение возможно только в частном случае, когда ткани головы моделируются вложенными сферами с различной проводимостью.

Обратная задача связана с нахождением локализации и мощности

источников F , если заданы проводимость и потенциал на поверхности скальпа $\varphi|_s$. Эта задача намного сложнее, поскольку потенциал на поверхности существенно нелинейно зависит от локализации и мощности источников. В общем виде обратная задача электроэнцефалографии не имеет решения, поэтому приходится искать решения в заданном классе источников — например, источники часто представляются в виде диполя. В этом случае задача имеет единственное решение. В отечественной печати задача нахождения эквивалентных источников ЭЭГ часто называется обратной задачей электромагнитной томографии [19, 32].

Еще один способ визуального представления информации, полученной на основе анализа ЭЭГ, заключается в пространственном картировании параметров (английский устойчивый эквивалент *brain mapping*). В этом случае осуществляется проекция поверхности скальпа в определенную двумерную систему координат, чаще всего в азимутально-полярную, при этом сохраняются расстояния между точками, затем с помощью интерполяции наносятся линии равного уровня параметров. И картирование, и пространственная локализация источников, равно как и другие компьютеризированные способы анализа ЭЭГ, находят широкое применение в практической работе, однако до настоящего времени используется едва ли половина возможностей, предоставляемых этими методами. Причины кроются как в определенном врачебном консерватизме, так и в необоснованном применении. Это привело к заметному снижению доверия к компьютерной электроэнцефалографии [141, 257]. Как справедливо замечает Л.Р. Зенков, «... предполагается, что такие устройства многократно облегчат и ускорят диагностику, увеличат ее надежность и чувствительность и смогут быть использованы операторами без специальной высшей нейрофизиологической подготовки. Мера надежд, возлагаемых на компьютеризацию этой стороны электроэнцефалографии, обычно обратно пропорциональна уровню квалификации специалиста в области нейрофизиологии и компьютерной техники».

Таким образом, в настоящее время наблюдается возрождение интереса к исследованиям собственной электрической активности головного мозга. Во многом ренессанс связан с появлением качественно новых технологий сбора, интерпретации и представления информации, получаемой при электроэнцефалографическом обследовании. Внедрение в клиническую практику так называемой количественной ЭЭГ и новых компьютеризированных методов анализа электроэнцефалограмм, как было убедительно показано в работе [32], позволило перейти от феноменологического описания наблюдаемых ЭЭГ сигналов к их объективной классификации и формализованному представлению в параметрическом виде. В приведенной выше работе даны примеры успешного применения линейных методов анализа ЭЭГ на основе оценки спектральных и статистических характеристик основных ритмов, а также идентификации параметров линейной модели формирования ЭЭГ на основе метода независимых компонентов. Параметрическое описание электроэнцефалограмм в ряде случаев позволяет использовать хорошо разработанный математический и вычислительный аппарат анализа систем (преимущественно линейных) для решения диагностических задач, таких как выявление патологической электрической активности нервной ткани, спайков, гиперсинхронизации. Несомненным достоинством формальных и параметрических методов исследования ЭЭГ является их математическая простота, доступность как в виде готового программного обеспечения (например, пакета EEGlab для среды Matlab) так и библиотек разработчика для создания собственных алгоритмов обработки электроэнцефалограммы.

В настоящее время количество публикаций, посвященных теме количественного анализа ЭЭГ, чрезвычайно велико, и все они не могут быть рассмотрены в рамках одного обзора, однако фактически в большинстве проанализированных работ используется несколько базовых формальных подходов к анализу электрической активности головного мозга. На наш взгляд, методы количественного анализа ЭЭГ как временного ряда, состоящего из

цифровых отсчетов, могут быть разделены на три больших класса:

- Линейные непараметрические методы (статистический и спектральный анализ исходного сигнала).
- Линейные параметрические методы (основанные на линейной модели формирования ЭЭГ как суммарной активности определенного количества независимых источников сигнала, включая wavelet анализ и адаптивную фильтрацию, методы главных и независимых компонентов).
- Нелинейные параметрические методы (основаны на описании ЭЭГ как системы стохастических осцилляторов с ограничениями).

Линейные параметрические и непараметрические методы численного описания электроэнцефалограммы основаны на предположении, выдвинутом в работе [98]: электрическая активность, регистрируемая на поверхности скальпа, является линейной суммой активностей большого количества независимых групп нейронов, пространственно локализованных в ограниченной области мозга на расстоянии не более 60 мм от активного электрода. Формально это можно записать в следующем виде:

$$S^i(t) = \int_V \varphi_i^*(\mathbf{X}) \cdot F(t, \mathbf{X}) d\mathbf{X} \quad (1.2)$$

где $S^i(t)$ — сигнал на i электроде, \mathbf{X} — трехмерный вектор декартовых координат, $\varphi_i^*(\mathbf{X})$ — функция, сопряженная потенциалу поля φ в уравнении (1.1), другими словами, функция чувствительности для заданного поверхностного или внутрочерепного электрода, $F(t, \mathbf{X})$ — эквивалентные источники собственной электрической активности мозга, которые являются источниками тока. Интегрирование проводится по объему, ограниченному поверхностью головы. Аналитическое нахождение функции чувствительностью возможно только в случае простой геометрии области и однородного распределения проводимости. К сожалению, это предположение не выполняется для

реальных биологических объектов. В общем случае функция чувствительности убывает пропорционально квадрату расстояния от электрода, а коэффициент пропорциональности определяется удельным электрическим сопротивлением биологических тканей и размерами электрода. С учетом высокого значения электрического сопротивления костей черепа, функция чувствительности становится пренебрежимо мала на сравнительно небольших расстояниях от точки регистрации на поверхности головы. Разные авторы дают оценочные значения зоны чувствительности электродов в пределах от 20 до 70 мм. Очевидно, что такой большой разброс является следствием большой межиндивидуальной вариабельности как электрических параметров тканей головы, так и геометрических размеров.

Пространственное распределение источников собственной электрической активности $F(t, \mathbf{X})$ в общем случае может быть произвольной функцией координат, однако в силу физических ограничений (быстрое убывание функции чувствительности по мере отдаления от точки регистрации) и анатомических особенностей строения коры больших полушарий головного мозга сигнал ЭЭГ формируется поверхностным слоем корковых клеток толщиной от 1 до 5 мм. С целью упрощения клинической интерпретации результатов ЭЭГ-исследований, распределение источников активности зачастую моделируется несколькими эквивалентными диполями, что, как было показано в работе [19], вполне корректно для локализации очаговых изменений мозговой ткани. В рамках данного подхода возможно решение обратной задачи электроэнцефалографии по нахождению пространственных координат и электрических параметров эквивалентных диполей, основанное на результатах измерения амплитуды электрического сигнала на поверхностных электродах (так называемая электромагнитная томография низкого разрешения).

Обратимся к уравнению (1.1). Если задать проводимость среды и распределение источников тока $F(x, y, z)$, то можно найти потенциал в любой точке исследуемого объекта, в том числе и на поверхности скальпа. При записи

ЭЭГ процесс регистрации можно приближенно представить так:

$$S(t, \mathbf{X}_0) = \sum_{i=N1}^{N2} \int_V w_i p_i(\mathbf{X} - \mathbf{X}_i) \cdot \varphi_i^*(\mathbf{X}) d\mathbf{X} - \sum_{j=M1}^{M2} \int_V w_j p_j(\mathbf{X} - \mathbf{X}_j) \cdot \varphi_j^*(\mathbf{X}) d\mathbf{X}$$

$$\mathbf{X} = (x, y, z)$$
(1.3)

Здесь $p_i(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0)$ — функция измерения, равная дельта-функции Дирака в случае точечных электродов. Как правило, запись ЭЭГ осуществляется путем измерения разности потенциалов между взвешенными суммарными значениями по отдельным группам электродов. Например, в случае монополярного отведения $N1 = N2, M1 = M2$, причем $M1$ — это номер референтного электрода, $N1$ — номер одного из оставшихся измерительных электродов, $w = 1$. Теперь представим себе, что проводимость тканей мозга однородна и постоянна во всех направлениях, $\sigma = const$. В этом случае потенциал, создаваемый мозгом, можно представить в виде:

$$S(t, \mathbf{X}) = \iiint_V \frac{\rho}{r} dV$$
(1.4)

Здесь ρ — плотность зарядов, r — расстояние, V — объем области, в которой сосредоточены заряды. Таким образом, в каждый момент времени потенциал на поверхности скальпа зависит от распределения зарядов внутри головного мозга. Электрический ток в нервной ткани создается за счет так называемых градуальных потенциалов, а суммарная электрическая активность с указанными допущениями может быть найдена с помощью (1.4). Как можно заметить, потенциал зависит от величины заряда и расстояния от точки его расположения. Отсюда следует, что области большого размера, расположенные далеко от точки измерения потенциала, но содержащие много синхронно работающих клеток, могут вносить существенно больший вклад в суммарный сигнал, нежели области, лежащие непосредственно под электродом. Если учесть, что распределение проводимости тканей головы весьма неоднородно, то проблема топической диагностики очага патологической активности становится чрезвычайно сложной. Возможное решение — восстановление распределения источников. Этот метод

обработки данных известен как ЭЭГ-томография и успешно применяется в клинике для топической диагностики очагов патологической ЭЭГ-активности. Однако пространственная точность локализации источников невелика, поскольку количество линейно-независимых измерений ограничено количеством доступных каналов регистрации биопотенциалов (в большинстве случаев для рутинных исследований используются энцефалографы с количеством каналов от 16 до 24). Более того, реконструкция положения и дипольного момента источников проводится на основе математической модели проводящих свойств головы, которая не учитывает индивидуальных особенностей пациентов. В результате данные ЭЭГ-томографии могут быть использованы только для ориентировочного определения положения патологического очага. Самые главные преимущества ЭЭГ-томографии — это абсолютная безвредность и возможность сколь угодно длительного наблюдения за электрической активностью мозга, например, во сне или во время действия фармакологических препаратов.

Нелинейные параметрические модели электроэнцефалограммы строятся, как правило, на основе связанных хаотических осцилляторов, подчиняющихся определенным ограничениям. Необходимость разработки нелинейных моделей для описания спонтанной и индуцированной активности головного мозга была вызвана невозможностью построить сколько-нибудь адекватные линейные модели распространения возбуждения в коре больших полушарий при эпилепсии, что было убедительно доказано в работе [168]. Многочисленные попытки описать наблюдаемые в реальных условиях электроэнцефалографические паттерны активности на основе нейронных сетей, состоящих из индивидуальных нейронов с заданной передаточной характеристикой, в конечном итоге привели к разработке так называемой мезоскопической модели ЭЭГ, учитывающей не отдельные нейроны, а нейрональные колонки, которые, как принято считать в настоящее время, являются минимальными функциональными единицами, формирующими электрическую активность мозга в целом. Работы лаборатории

под руководством Марка Крамера в Бостонском университете раскрывают возможности численного исследования нейрональных структур с использованием нелинейных моделей для описания большого количества экспериментально наблюдаемых электрофизиологических эффектов. В частности, была решена задача реконструкции соединений между отдельными нейронами при использовании данных только об их спайковой активности [123]. В этой же работе было показано, что линейный подход, предложенный в [166], не позволяет реконструировать схему соединений между нейронами на основе их электрической активности. Проблема заключается в том, что не существует прямой физиологической зависимости между уровнем активности группы нейронов и частотой генерируемых ими импульсов. Математически это выражается существенно нелинейными уравнениями, которые связывают входные и выходные параметры эквивалентных осцилляторов. В работе [158] подобный подход позволил успешно смоделировать основные ритмы собственной электрической активности головного мозга. Несмотря на значительные успехи в численном исследовании нейрональных процессов, достигнутые с помощью нелинейных моделей, этот подход обладает одной особенностью: он ориентирован, преимущественно, на моделирование кратковременной спайковой активности пространственно локализованных групп нейрональных единиц.

Электроэнцефалографические показатели уровня функциональной активности центральной нервной системы

Параметры собственной электрической активности головного мозга наряду со спектральным составом биоэлектрического импеданса, измеренного в широкой полосе частот, содержат большое количество информации об актуальном функциональном состоянии центральной нервной системы, уровне активности и метаболизма в ЦНС. Однако извлечение этой информации представляет определенные затруднения, поскольку необходимо исследовать слабые шумоподобные электрические сигналы амплитудой в несколько десятков

микровольт на фоне значительно более мощных помех технического и физиологического происхождения. Традиционно собственная электрическая активность головного мозга с формальной точки зрения рассматривается как недетерминированный случайный локально стационарный сигнал, амплитуда которого подчиняется нормальному распределению, а последовательные отсчеты независимы друг от друга. Это предположение является основной для подавляющего большинства методов исследования активности головного мозга с использованием спектрального анализа и различных статистических показателей. На ранних этапах развития цифровой компьютеризированной электроэнцефалографии данные допущения были обоснованы, поскольку суммарная погрешность измерительного тракта была сравнительно высока. Типичное значение уровня шума, приведенного ко входу, для цифровых ЭЭГ-аппаратов середины 90-х годов XX века имело значение около 3 мкВ среднеквадратичного значения, поэтому незначительные отклонения статистических свойств сигнала от нормального закона распределения не играли значительной роли. Однако по мере совершенствования аппаратуры для регистрации собственной электрической активности головного мозга и снижения уровня шумов до значений 0.3 мкВ среднеквадратичного значения и ниже, погрешность вычисления спектральных и статистических характеристик ЭЭГ, обусловленная невыполнением базовых требований к исходному сигналу, начала играть существенную роль.

С формальной точки зрения вопрос о возможности применения спектрального анализа к сигналам собственной электрической активности головного мозга решается просто: если при заданном уровне значимости $p < p_{\text{крит}}$ вариабельность центрального момента второго порядка не превышает критического уровня (стационарный гауссовый процесс с постоянной дисперсией), а моменты порядка выше второго равны нулю, то спектральная плотность мощности ЭЭГ может быть оценена с погрешностью не выше заданной. Но более детальный анализ центральных моментов высоких порядков

показывает, что их величина значительна, и они вносят существенный вклад в суммарную погрешность оценки спектра. В работе [3] приводятся ряд примеров, иллюстрирующих появление значительных ошибок в оценке параметров сигналов при использовании традиционных методов, квадратичных по отношению к исходному сигналу.

Формальный анализ погрешности оценки спектральных характеристики ЭЭГ представляет чрезвычайно сложную задачу, поскольку свойства исходного сигнала известны приближенно и не могут быть описаны математической моделью, учитывающей все наблюдаемые явления. В работе [29] была предложена концепция «динамической метастабильности функциональных состояний естественных нейронных сетей», частично объясняющая механизмы формирования определенных спектральных характеристик ЭЭГ. Однако данная модель не может быть напрямую использована для изучения погрешностей спектральных оценок. Предложенный в работе [35] спектральный системный анализ теоретически может быть использован для нахождения оптимальных преобразований, позволяющих оценить мощность отдельных спектральных компонентов с высокой точностью, однако при практическом применении этот метод связан с необходимостью экспериментального подбора вида преобразования. Автор этой работы отмечает, что нелинейные преобразования дают существенно лучшие результаты при анализе сигналов в присутствии негауссовых помех, когда линейные методы малоэффективны.

Для описания наблюдаемых электрических сигналов собственной электрической активности мозга в работе [50] была использована система нелинейных стохастических дифференциальных уравнений с большим количеством параметров, характеризующих различные параметры нейронных структур. Мезоморфная модель, в отличие от традиционных моделей отдельных нейронов или нейронных сетей, описывает элементарную анатомическую единицу строения коры головного мозга — колонку площадью около 1 мм^2 в форме цилиндра высотой, равной толщине коры больших полушарий. Рассмотрение

представленной модели даже на качественном уровне позволяет сделать вывод о том, что выходной сигнал этой модели будет иметь негауссовый характер и сложный спектральный состав. Для применения предложенной модели в практических приложениях необходимо идентифицировать около двадцати различных параметров, большинство из которых не могут быть непосредственно измерены, что создает значительные трудности на пути широкого внедрения этой концепции.

Схожие идеи были высказаны в работе [104], где была предложена модель, позволяющая изучать свойства ансамбля нейронов в рамках дискретной модели дендритной активности пирамидальных клеток. Данная модель показывает поведение, схожее с реальным сигналом, по крайней мере, на качественном уровне. Достоинством этой модели является возможность описания наблюдаемой электрической активности не только в терминах спектральной мощности, но и формального набора параметров спонтанно осциллирующей популяции нейронов, что выгодно отличает ее от других формальных описаний, не учитывающих базовых нейрофизиологические механизмы. Очень важным преимуществом предложенного авторами подхода является возможность тестирования различных методов обработки ЭЭГ, в том числе нелинейных и нестационарных, поскольку виртуальный сигнал электрической активности, создаваемый моделью, имеет совершенно определенные статистические и спектральные характеристики и позволяет исследовать в том числе нелинейные взаимодействия и нестационарность. Несмотря на то, что получаемый сигнал не в полной мере соответствует естественной электрической активности мозга, погрешность модели несущественна для исследования способности различных методов анализа ЭЭГ выделять значимую информацию.

С целью решения указанных проблем были предложены методы извлечения информации из ЭЭГ, не требующие строгой стационарности сигнала, в частности в работе [100] предложено использовать локальные экспоненциальные функции для вычисления спектра мощности нестационарного

сигнала. С математической точки зрения данные функции являются обобщением ядра преобразования Фурье с произвольным размером локального носителя. Важным свойством предложенных экспоненциальных функций является их локальность как во временной, так и в пространственной области. Таким образом, они в какой-то мере унаследовали положительные характеристики wavelet-базиса (локализованность во временной области) и преобразования Фурье (локализованность в частотной области). Авторами была продемонстрирована эффективность использования метода для оценки сигналов эпилептиформной активности мозга с целью нахождения момента времени возникновения патологической активности. Однако в других ситуациях, когда нет патологических сигналов, предложенный подход не имеет существенных преимуществ перед традиционным спектральным анализом, поскольку скорость изменения уровня функциональной активности головного мозга относительно невелика, для практики представляют интерес промежутки времени, измеряемые секундами и десятками секунд. На таких промежутках времени нестационарность сигнала ЭЭГ значительна, и экспоненциальные функции теряют свойство локальности, если только искусственно не ограничить длину сегмента электроэнцефалограммы.

Еще один подход, позволяющий учесть существенную нестационарность сигнала собственной электрической активности головного мозга, был предложен в работах [29, 111]. Концептуально идея заключается в совместном применении детерминированных и стохастических методов анализа собственной электрической активности головного мозга. Авторы приводят убедительные доказательства эффективности комбинированного подхода в целом ряде практических применений. Предложенный в этой работе метод адаптивной сегментации исходного сигнала с последующей параметрической и/или непараметрической оценкой параметров позволяет в определенной степени решить проблему анализа нестационарной ЭЭГ, если задача анализа определена как селекция фрагментов электроэнцефалограммы, имеющих существенно

разные характеристики.

Идея сегментации исходного сигнала на стационарные участки лежит в основе подавляющего большинства известных методов обработки нестационарных временных рядов. В диссертации [154] был сделан подробный обзор существующих методов спектрального анализа временных рядов, подтверждающий это положение. Эффективность данного подхода не вызывает сомнений, однако при практическом применении различных алгоритмов обработки ЭЭГ-сигнала возникает целый ряд вопросов, связанных с возможностью и корректностью использования численных методов. Главный вопрос, поиски ответа на который ведутся уже несколько десятилетий, заключается в том, как оценить потенциальную погрешность от несоответствия формальных свойств сигнала собственной электрической активности головного мозга требованиям и допущениям методов анализа. Анализ существующей литературы показал, что существуют две крайние позиции, сторонники одной склонны недооценивать возможные ошибки, возникающие при анализе некорректных исходных данных, другая сторона настаивает на исчерпывающем следовании формальным требованиям. К сожалению, сигналы биологического происхождения в силу чрезвычайно сложного механизма их происхождения редко соответствуют формальным требованиям в полной мере, что предполагает поиск компромисса на основе рациональных требований к уровню ошибок в результатах исследования.

Разработка методов анализа собственной электрической активности головного мозга ведется на протяжении нескольких десятилетий. В настоящее время в арсенале нейрофизиологов, как практикующих, так и занимающихся научными исследованиями, имеется солидный набор вычислительных компьютеризированных процедур для изучения параметров ЭЭГ. Но по мере совершенствования оборудования для регистрации биосигналов и развития математического аппарата моделирования структуры сложных нелинейных систем становятся очевидными ограничения существующих

методов. Этот вопрос в настоящее время является чрезвычайно актуальным и требует глубокого исследования. В литературных источниках, посвященных методическим аспектам электроэнцефалографии, вопросам корректности применения различных методов обработки ЭЭГ уделяется незначительное внимание, чаще всего просто подразумевается выполнение минимальных требований к исходным данным (стационарности, эргодичности и в ряде случаев линейности) без какой-либо проверки их соблюдения. При разработке методов и технических средств оценки функционального состояния головного мозга проблема корректности использования тех или иных подходов проявляется на самом начальном этапе разработки, особенно если программно-технические средства должны быть работоспособны при значительной вариабельности исходных данных, например, при исследовании пациентов, находящихся в состоянии терминальной комы или в глубоком наркозе.

1.2 Исследование электрического импеданса головного мозга

Первые упоминания об использовании кардиогенных колебаний импеданса тканей в диагностических целях относятся к 40-м годам, когда работами Кедрова А.А. были заложены основы клинической реографии. Многочисленные достоинства метода сделали его одним из наиболее доступных и применяемых во врачебной практике способов оценки гемодинамики. В 1950 году Polzer K., Schuhfried F. использовали реографию для получения реограмм головы. Термин «реоэнцефалография» был предложен в 1957 году Jenkner F. Реоэнцефалография (РЭГ), как метод регистрации колебаний сопротивления, обусловленных пульсовым кровенаполнением в полости черепа, нашел широкое применение после разработки надежных и простых в эксплуатации приборов для проведения исследования. Существенную часть этого способа оценки состояния головного мозга составляют алгоритмы извлечения информации из реографического сигнала, что постоянно подчеркивается в исследованиях, проводимых в этом

направлении [4, 78, 85]. Обобщение многолетнего опыта исследований в области реоэнцефалографии на начальных этапах ее развития содержится в монографии Яруллина Х.Х., выпущенной в 1983 и до настоящего времени являющейся основополагающим руководством по методике и технике РЭГ.

Реографический сигнал, который обнаруживается на поверхности черепа, имеет существенно более простую структуру по сравнению с ЭЭГ, и его можно отнести к классу квазидетерминированных периодических сигналов. Механизм формирования РЭГ предельно прост [78]: во время систолы сопротивление тканей головы уменьшается, а затем возвращается к исходному, так называемому базовому уровню. Однако вопрос о том, какие факторы влияют на формирование кривой, достаточно сложен [85]. Вероятно, наиболее существенное влияние оказывают незначительные флуктуации геометрических размеров анатомических структур головы. Это станет совершенно очевидно, если обратиться к простой формуле для вычисления сопротивления цилиндрического фрагмента, имеющего удельное сопротивление ρ :

$$R = \frac{l \cdot \rho}{S} \quad (1.5)$$

Здесь R — сопротивление, l — длина фрагмента, S — его площадь.

Поскольку удельное сопротивление тканей является величиной сравнительно постоянной, то наиболее вероятной причиной малых изменений их сопротивления следует считать увеличение объема ткани за счет притекающей крови. Именно на основе этого предположения обычно проводится клиническая интерпретация данных РЭГ. Динамические характеристики кривой, как правило, обусловлены состоянием сосудистой системы, амплитудные (в частности, реографический индекс) — объемной скоростью кровотока. Однако в работе [30] приводятся достаточно убедительные данные о том, что во многом характер реоэнцефалографического сигнала зависит от экстракраниального кровообращения. Дело в том, что запись реоэнцефалограммы возможна только в том случае, если изменяется объем исследуемой области за счет

пульсового кровенаполнения. В замкнутом пространстве черепной коробки такие колебания весьма ограничены (так называемая доктрина Монро-Келли) и не соответствуют амплитуде регистрируемых кривых. Более того, при приходе пульсовой волны и увеличении объема содержимого черепной коробки неизбежно должен возникнуть отток ликвора из полости черепа в спинномозговой канал. Высокая концентрация ионов в спинномозговой жидкости придает ей свойства хорошего проводника электрического тока, ее сопротивление существенно ниже, чем сопротивление крови, поэтому при равенстве объемов притекающей крови и оттекающего ликвора импеданс мозга должен увеличиваться. При реоэнцефалографическом исследовании регистрируется обратная картина, что дает возможность предположить значительное влияние экстракраниального кровообращения на регистрируемый сигнал. Однако ставшими уже классикой эксперименты по компрессии внутренней сонной артерии с одновременной записью РЭГ показывают, что на долю экстракраниального кровообращения приходится не более 15-20 % амплитуды реографического сигнала. С другой стороны, четко зафиксирован факт снижения амплитуды реосигнала при увеличении механического давления на электроды, что однозначно свидетельствует об экстракраниальном происхождении реографических волн, при этом отмечается незначительный вклад колебаний объема ликвора в интегральную кривую.

Для лучшего понимания механизмов, лежащих в основе реоэнцефалографии, рассмотрим общеизвестную математическую модель, которая описывает протекание электрического тока в живых тканях [266]:

$$\begin{aligned}
 \operatorname{div} \mathbf{j} &= 0 \\
 \sigma \cdot \operatorname{grad} \varphi &= \mathbf{j} \\
 \operatorname{div}(\sigma \cdot \operatorname{grad} \varphi) &= 0 \\
 \frac{\partial \mathbf{j}}{\partial n} &= I
 \end{aligned}
 \tag{1.6}$$

Здесь \mathbf{j} — вектор плотности электрического тока, φ — потенциал поля,

σ — удельная проводимость среды, I — источники зондирующего тока, $\frac{\partial j}{\partial n}$ — нормальная производная к поверхности головы. Выражения (1.1) и (1.6) описывают один и тот же процесс протекания электрического тока через среду, имеющую удельную проводимость σ , если заданы интенсивность и положение источников тока. Эти уравнения отличаются только тем, что в случае ЭЭГ электрический ток формируется клетками мозга ($F \neq 0$), а для получения РЭГ необходимо прикладывать к поверхности головы слабый электрический ток I . Рассмотрим биполярный способ получения реоэнцефалограммы. В этом случае два электрода размещаются в точках (x_0, x_1) .

$$REG(x_0, x_1) = \frac{(\varphi(x_0) - \varphi(x_1))}{I(x_0, x_1)} \quad (1.7)$$

Здесь $REG(x_0, x_1)$ — кажущееся сопротивление между точками x_0, x_1 , $I(x_0, x_1)$ — сила тока, $\varphi(x_0) - \varphi(x_1)$ — разность потенциалов. Для того, чтобы показать зависимость разности потенциалов от сопротивления среды, рассмотрим простейший случай, когда удельное сопротивление тканей постоянно ($\rho = const$). Потенциал электрического поля на расстоянии r от точечного электрода, подводющего ток, дается выражением:

$$\varphi = \frac{I\rho}{2\pi r} \quad (1.8)$$

Если для регистрации РЭГ используются два электрода, то $I(x_0) = -I(x_1)$. В этом случае потенциал будет представлен суперпозицией полей, создаваемых электродами:

$$\varphi_{12} = \frac{I_1\rho}{2\pi r_1} + \frac{I_2\rho}{2\pi r_2} \quad (1.9)$$

Здесь $I_1 = -I_2$ — величина зондирующего тока, r_1, r_2 — расстояние от электродов до точки измерения потенциала. Если точка измерения потенциала совпадает с точкой, в которую подводится ток, то $r_1 = r_2 = 0$, $\varphi \rightarrow \infty$ и кажущееся сопротивление $REG \rightarrow \infty$.

Эти соотношения справедливы, если электроды точечные, однако в реальных условиях они имеют достаточно большую величину. В этом

случае необходимо проинтегрировать выражение (1.9) по всей площади электрода. Очевидно, что зная потенциал и расстояние между электродами, можно вычислить удельную проводимость тканей. Теперь проанализируем возможные причины, которые приводят к неоднозначной трактовке данных реоэнцефалографии. Если сопротивление ткани изменяется на малую величину под влиянием пульсового кровенаполнения, $\rho = \rho \pm \Delta\rho$ то потенциал на электродах примет вид:

$$\varphi_{12} = \frac{I_1\rho \pm \Delta\rho}{2\pi r_1} + \frac{I_2\rho \pm \Delta\rho}{2\pi r_2} \quad (1.10)$$

Из этого выражения непосредственно следует, что наибольший вклад в изменение потенциала вносят близлежащие к электроду ткани. Таким образом, гипотеза об экстракраниальном происхождении РЭГ имеет достаточное биофизическое обоснование. Однако моделирование более сложного распределения проводимости тканей головы, учитывающее ее анатомическое строение, показывает, что вклад структур головного мозга преобладает, поскольку они имеют существенно больший объем, а ликворообращение играет незначительную роль.

В настоящее время нет общепринятой точки зрения о происхождении пульсовых реоэнцефалографических волн и, как следствие, физиологического смысла измеряемых параметров. Существующие противоречия в совокупности с зачастую неверной интерпретацией результатов привели к тому, что РЭГ в настоящее время рассматривается как сугубо вспомогательный метод второго плана, применение которого оправдано только в исключительных случаях при невозможности проведения визуализирующих исследований с использованием магнито-резонансного или компьютеризованного томографа. Однако с технической точки зрения подобная ситуация не имеет в данный момент адекватного объяснения и требуется подробное изучение метрологических характеристик РЭГ с использованием вычислительных моделей.

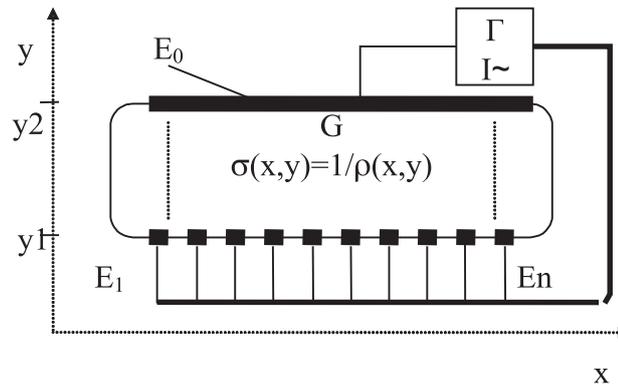


Рисунок 1.1 — Получение данных для реконструкции распределения проводимости

1.3 Визуализирующие методы исследования функционального состояния головного мозга на основе измерения электрического импеданса

Как отмечалось выше, реальный биологический объект не может иметь однородного распределения проводимости вследствие своего анатомического строения, и в этом случае выражение (1.4) даст лишь общую оценку сопротивления, как если бы ткань была однородной. Для реконструкции действительного распределения импеданса внутри биологических объектов необходимо проводить измерения несколько иначе, например, как предложено в работе [68]. Рассмотрим одну из возможных схем измерения, применяемых в импедансной томографии, приведенную на рисунке 1.1. Внутри области G задана функция $\sigma(x, y)$, характеризующая проводимость. На границе G размещены электроды E_0 и E_k , $0 < k < n + 1$.

Теоретически линии электрического поля внутри области G должны быть прямыми линиями, которые соединяют электроды E_0 и E_k . В этом случае можно легко вычислить сопротивление вдоль прямой линии и воспользоваться алгоритмами реконструкции изображения, которые разработаны для рентгеновской томографии. Математические основы реконструкции изображения были заложены работой Радона об интегрировании вдоль прямой на плоскости. На рисунке 1.2 изображена декартова система

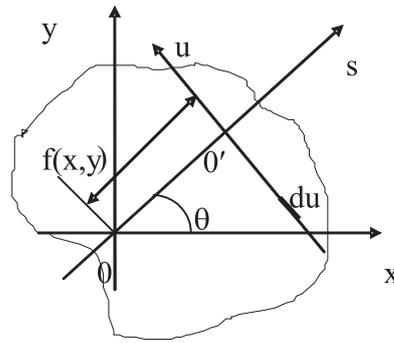


Рисунок 1.2 — Системы координат, используемые для реконструкции изображения

координат xOy , при этом $sO'u$ является другой системой координат, смещенной относительно исходной и повернутой на угол θ . Преобразование Радона функции $f(x, y)$ дается выражением:

$$g(s, \theta) = R(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) du \quad (1.11)$$

Правило преобразования координат:

$$\begin{aligned} x &= s \cdot \cos(\theta) - u \cdot \sin(\theta) \\ y &= s \cdot \sin(\theta) + u \cdot \cos(\theta) \end{aligned} \quad (1.12)$$

Подставляя уравнение (1.12) в выражение (1.11), получим

$$R(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(s \cdot \cos(\theta) - u \cdot \sin(\theta), s \cdot \sin(\theta) + u \cdot \cos(\theta)) du \quad (1.13)$$

— прямое преобразование Радона, которое есть не что иное, как интеграл функции по некоторой прямой линии. При измерении импеданса по схеме на рисунке 1.1, на паре электродов регистрируется величина:

$$\begin{aligned} r_{0k} &= (\varphi_0 - \varphi_k) \cdot I \\ r(x) &= \int_{y_1}^{y_2} \rho(x, y) dy \end{aligned} \quad (1.14)$$

где r_{0k} — сопротивление вдоль линии, x' линия $E_0 - E_k$, y_1, y_2 — координаты электродов. Далее определим преобразование Фурье величины $r(x)$:

$$R_0(\zeta) = \int_{-\infty}^{+\infty} r(x) e^{-2\pi i \zeta x} dx = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \rho(x, y) e^{-2\pi i (\zeta x + \eta y)} dx dy_{\eta=0} \quad (1.15)$$

Пусть $M[\zeta, \eta]$ — Фурье-образ $\rho(x, y)$. Тогда преобразование Фурье будет эквивалентно

$$R_0(\zeta) = M[\zeta, O] \quad (1.16)$$

Запишем это соотношение в полярных координатах:

$$M^p(rd, \theta) = F(\rho^p(rd, \theta)) \quad (1.17)$$

Поскольку $\theta = 0$, см. рисунок 1.2, то

$$R_0(\zeta) = M^p(rd, O) \quad (1.18)$$

Отсюда вытекает очень важный результат: преобразование Фурье измеренных величин при фиксированном θ дает двумерный Фурье-образ $\rho(x, y)$ вдоль определенной линии. В произвольной системе угловых координат можно записать:

$$R_\theta(\zeta) = M^p(rd, \theta) \quad (1.19)$$

Таким образом, проводя множественные измерения сопротивления объектов, каждый раз поворачивая электродную систему на некоторый угол θ , можно получить необходимое число проекций, найти $M^p(rd, \theta)$ и затем восстановить величину $\rho(x, y)$ путем интерполяции из полярной системы координат в декартову. Однако в реальных условиях этот метод, к сожалению, не работает, поскольку биологические объекты имеют неоднородное распределение удельного сопротивления и линии протекания тока зависят от этого распределения. Это приводит к существенной нелинейности обратной задачи импедансной томографии. Еще одна проблема связана с контактным сопротивлением электрод-кожа. В исследованиях [88, 140, 144, 150, 202, 230] было показано, что условия контакта электрода с кожей далеки от идеальных и зачастую не соответствуют модельным предположениям о процессах, происходящих в зоне взаимодействия. Реконструкция изображения $\rho(x, y)$ требует чрезвычайно высокой точности и стабильности измерений, однако протекающие в месте

контакта электрода с поверхностью кожи электрохимические процессы наряду с непрекращающейся активностью потовых и солевых желез приводят к непрерывным изменениям контактного сопротивления. Кроме того, поверхностный слой кожи (плоский ороговевающий эпителий) имеет очень высокое удельное сопротивление, поэтому даже малые изменения площади контакта электрода с кожей приводят к большим колебаниям измеряемого сопротивления. В работе [68] было показано, что реконструированное изображение имеет очень низкое пространственное разрешение и существенные геометрические искажения как результат нелинейных эффектов протекания тока в тканях. Единственно возможное решение в данной ситуации связано с исключением измерения падения напряжения на контактном сопротивлении и регистрация потенциала от проходящего тока на других электродах. В работе [88] был проведен исчерпывающий анализ влияния различных факторов на контактный импеданс, и был сделан вывод о том, что при реконструкции импедансного изображения токовые электроды не следует использовать для измерения потенциалов на исследуемом объекте. Подобный метод регистрации сигналов и реконструкции изображений называется «томографией приложенных потенциалов», ТПП, английское название «Applied Potential Tomography», АРТ, как было предложено в работе [68].

Рассмотрим схему регистрации данных для ТПП. Схематическое изображение измерительной конфигурации приведено на рисунке 1.3. Процесс сбора данных происходит следующим образом: к одной паре электродов прикладывается электрический ток, а между всеми оставшимися электродами измеряется разность потенциалов $U_{1,2} = v(x_1, y_1) - v(x_2, y_2)$. Совокупность величин $U_{i,j}$ при указанном положении токовых электродов составляет одну проекцию. Повторяя эту процедуру много раз, можно получить $N(N - 3)/2$ линейно независимых измерений. По такому набору можно реконструировать изображение пространственного распределения электрической проводимости, содержащее не более $N(N - 3)/2$ элементов. При численном моделировании

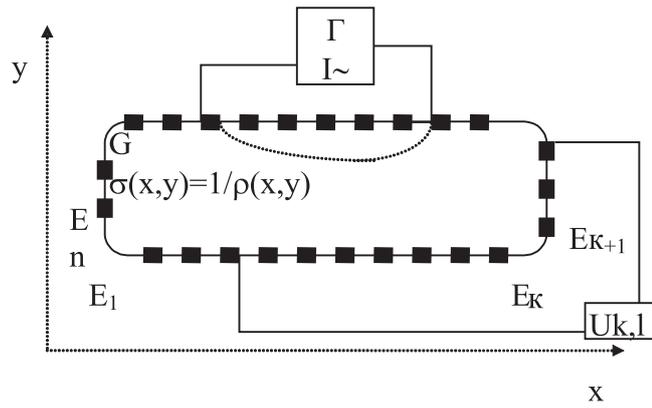


Рисунок 1.3 — Получение данных для реконструкции распределения проводимости методом ТПП

для вычисления потенциала электрического поля используется уравнение (1.3) с правой частью, которая соответствует пространственной конфигурации массива электродов. Это так называемая прямая задача электроимпедансной томографии, и в настоящее время нет никаких трудностей для ее численного решения. Восстановление же пространственного распределения электрической проводимости (обратная задача) существенно сложнее. Пусть имеется N электродов, размещенных на границе объекта. Обозначим через v_0 множество значений напряжения, ρ — распределение сопротивления внутри объекта, $f(\rho)$ — функция, связывающая распределение проводимости с измеренными значениями напряжения, $\varphi = (f(\rho) - v_0)^T (f(\rho) - v_0)$ — квадрат ошибки реконструкции изображения. Таким образом, необходимо найти такое распределение сопротивления ρ^* , которое бы минимизировало величину ошибки реконструкции для всех измеренных значений напряжения:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial \rho} = \left[\frac{\partial f}{\partial \rho} \right]^T [f - v_0] = 0 \quad (1.20)$$

Якобиан $\left[\frac{\partial f}{\partial \rho} \right]_{i,j} = \frac{\partial f_i}{\partial \rho_j}$ — матрица, которая имеет размерность $N \times M$, N — количество измерений напряжения, M — количество элементов изображения. Уравнение (1.20) нелинейно относительно искомого распределения ρ^* . Разложим (1.20) в ряд Тейлора вблизи некоторой точки ρ^k , сохранив только линейные

члены:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial \rho} = \frac{\partial \varphi}{\partial \rho} + \frac{\partial^2 \varphi}{\partial^2 \rho} \Delta \rho^k \quad (1.21)$$

Вычисление второй производной в этом выражении чрезвычайно трудоемко, но вблизи точки ρ^* ее можно аппроксимировать:

$$\frac{\partial^2 \varphi}{\partial^2 \rho} \approx \left[\frac{\partial f}{\partial \rho} \right]^T \left[\frac{\partial f}{\partial \rho} \right] \quad (1.22)$$

Теперь подставим выражения (1.22) и (1.20) в (1.21), приравняем его нулю и найдем в явном виде выражение для ρ^k :

$$\Delta \rho^k = \left(\left[\frac{\partial f(\rho^k)}{\partial \rho} \right]^T \left[\frac{\partial f(\rho^k)}{\partial \rho} \right] \right)^{-1} \left[\frac{\partial f(\rho^k)}{\partial \rho} \right] [f(\rho^k)] - v_0 \quad (1.23)$$

Таким образом, задача реконструкции распределения импеданса сводится к итерационному процессу, при этом на каждом шаге $\rho^{k+1} = \rho^k + \Delta \rho^k$. Функция $f(\rho)$ на каждом шаге итерации находится в результате решения уравнения (1.3). В это уравнение в качестве коэффициентов подставляются найденные ранее значения сопротивления. Итерации прекращаются при достижении некоторого оптимального значения квадрата ошибки.

Сравнительно недавно появились работы по трехмерной реконструкции электроимпедансных изображений [255, 267]. Трехмерная обратная задача электроимпедансной томографии требует на порядок больше вычислительных ресурсов по сравнению с двумерным аналогом, и полноценная объемная реконструкция стала возможна лишь с появлением относительно недорогих вычислительных машин, обладающих необходимым быстродействием и объемом оперативной памяти. Именно появление трехмерных алгоритмов реконструкции импедансных изображений сделало ЭИТ конкурентноспособным методом визуализирующей диагностики. Проигрывая в пространственном разрешении, аппаратура электроимпедансной томографии существенно выигрывает в цене и обеспечивает потенциально значительно более широкий спектр клинических приложений. На сегодняшний день ЭИТ обеспечивает наибольшие возможности *динамических* наблюдений, требующих длительного

воздействия зондирующего агента. Были созданы специализированные устройства для проведения электроимпедансных измерений с очень высокими метрологическими характеристиками. Целым рядом научных коллективов, в том числе и российских, [8, 31, 86, 97, 119, 174, 180, 235] были предложены оригинальные технические решения, позволившие разработать уникальные программно-аппаратные комплексы для электроимпедансной визуализации. Метод ЭИТ весьма привлекателен для маммографии, поскольку достаточно чувствителен к новообразованиям и в то же время безвреден, что позволяет проводить маммографические обследования сколько угодно часто. В связи с необходимостью диагностики опухолевого процесса возникла так называемая импедансная спектроскопия: метод оценки зависимости импеданса ткани от частоты. Его отличительной особенностью является использование широкополосной аппаратуры (до 1 ГГц) и дополнительных возможностей по совмещению разночастотных изображений и визуализации комплексного импеданса [160, 186, 234, 239, 253, 302].

Использование в качестве зондирующего агента индуцированного переменного тока вместо инъектируемого привело к разработке еще одного направления импедансной визуализации: магнитоиндукционной томографии. Эта технология, развитию которой во многом способствовали отечественные разработки [8, 31, 235], имеет значительный потенциал, поскольку позволяет решить одну из самых острых проблем ЭИТ – несовершенство контакта электрода с поверхностью биообъекта. По крайней мере теоретически, индуцированный ток в перспективе позволит создать бесконтактные устройства регистрации электрического импеданса.

Еще одно интересное применение ЭИТ – исследование головного мозга. Первое упоминание об использовании измерения импеданса тканей мозга для выявления опухоли удалось обнаружить в работе Grant F.C. в 1923 году. В 1962 году Adey W. R. с соавторами исследовали опухоли мозга с помощью очень слабого электрического тока и получили данные об электрическом

сопротивлении опухоли по сравнению с нормальной тканью. В этом же году Van Harrefeld A. и Schade J.P. сообщили о том, что во время судорожного припадка наблюдаются закономерные изменения электрической проводимости коры больших полушарий. Экспериментальная работа Ranck J.B., выполненная в 1963, позволила получить новые данные об электрических свойствах тканей мозга кролика. В 1964 году R.Porter опубликовал методику и результаты измерения импеданса головного мозга человека. Rush S. и Driscoll D.A. в 1969 при изучении чувствительности электроэнцефалографических отведений применили принцип взаимности, который в настоящее время играет очень важную роль как в теоретических исследованиях, так и в практических приложениях. Изучение изменений потенциалов собственной электрической активности мозга, возбудимости нервной ткани и импеданса во время экспериментальной ишемии мозга животного позволило выявить закономерную взаимосвязь между функциональным состоянием мозга и его пассивными и активными электрическими свойствами. Исследованиями середины 70-х годов XX века была продемонстрирована принципиальная возможность разделения нормальной и опухолевой ткани по спектральным свойствам импеданса. Теоретическое обоснование импедансного метода выявления нейронной активности было дано в [63, 146]. Первые же исследования показали, что визуализация головного мозга существенно затруднена за счет экранирования внутренних структур костями черепа с малой электрической проводимостью. Проблему эту решают в настоящее время путем создания оптимальных схем расположения электродов, выбора алгоритмов реконструкции и создания адекватных моделей головы.

На протяжении всего периода развития ЭИТ исследователи уделяли большое внимание разработке математических моделей области интереса, поскольку реконструкция импедансного изображения полностью определяется адекватностью формального описания. В конце восьмидесятых годов появились сообщения о создании специализированных фантомов для исследования свойств электроимпедансных томографов с электрическими параметрами,

приближающимся к реальным. Позднее были предложены существенно более сложные модели, такие как модель головы человека [109, 175, 185, 276], учитывающая анатомические особенности ее строения.

Оценивая актуальное состояние электроимпедансной томографии, можно уверенно констатировать, что этот метод нашел свое достойное место в визуализирующей диагностике и продолжает бурно развиваться, о чем свидетельствует значительное количество новых публикаций, посвященных рассматриваемой теме. Основной проблемой внедрения метода в практическое здравоохранение, по нашему мнению, было и остается недостаточное методическое обеспечение. Врачу необходимы четкие однозначные алгоритмы диагностики на основе данных ЭИТ, он должен освоить методики электроимпедансной визуализации и научиться правильно интерпретировать изображения данной модальности. Как показывает практика внедрения других методов визуализирующей диагностики, это занимает не одно десятилетие. Сейчас происходит накопление клинических данных, полученных с помощью ЭИТ, их накопление и обобщение.

1.4 Одновременная регистрация собственной электрической активности и электрического импеданса головного мозга

Функциональное состояние головного мозга влияет на его собственную электрическую активность, диэлектрическую проницаемость и удельную проводимость нервной ткани, которые изменяются параллельно с уровнем метаболизма и гемодинамическим обеспечением. Нейрофизиологические данные свидетельствуют о том, что в головном мозге процессы активации и торможения происходят непрерывно и с различными скоростями, поэтому определять уровень функциональной активности мозга, измеряя его электрические характеристики, необходимо при одновременной регистрации электроэнцефалографического и электроимпедансного сигналов. В работах, посвященных исследованию

вызванных потенциалов мозга с помощью одновременной регистрации ответа мозга в виде изменения собственной электрической активности и проводимости [91, 117], была показана принципиальная возможность проведения подобных измерений, однако параметры измерительного тракта должны отвечать самым жестким требованиям к чувствительности и обладать минимально возможным уровнем шума в широкой полосе частот.

Одновременная регистрация ЭЭГ и магнитоэлектроэнцефалограммы (МЭГ) показала [122], что оба метода чувствительны к изменению электрической проводимости тканей головы, и в ряде случаев существенное отклонение пространственного распределения проводимости от среднестатистического (например, вследствие анатомических особенностей или черепно-мозговой травмы) приводит к неправильной интерпретации ЭЭГ.

Численные методы анализа электроэнцефалограммы в большинстве случаев исходят из предположения о том, что удельное электрическое сопротивление тканей головы каждого отдельно взятого человека в первом приближении соответствует сферической трехслойной модели [132, 264], однако данное предположение выполняется далеко не всегда, и в ряде работ [85, 101, 161, 175, 182, 262, 283] было показано, что использование анатомически достоверной модели головы позволяет избежать трудностей с интерпретацией, обусловленных геометрическими искажениями.

1.5 Выводы и заключение по обзору литературы

В настоящее время современные средства визуализации структуры биологических объектов, такие как ядерно-магниторезонансная и рентгеновская компьютерная томография, имеют очень большое практическое значение: они фактически произвели революцию в подходах к распознаванию заболеваний центральной нервной системы. Однако традиционные способы функциональных исследований (электроэнцефалография и реоэнцефалография) не только не

утратили своей значимости, но и приобрели качественно новые свойства благодаря использованию современных информационных технологий и оригинальных компьютерных программ. Как показывает анализ литературы, посвященной вопросам изучения различных аспектов деятельности ЦНС, один из существенных недостатков томографических методик обусловлен невозможностью проведения длительных наблюдений за состоянием головного мозга и трудностью оценки уровня функциональной активности мозговых структур в условиях оперативного вмешательства или интенсивного лечения. В настоящее время ЭЭГ является, по существу, единственным методом оценки функционального состояния ЦНС при выполнении нагрузочных проб и длительном мониторинге. Кроме того, немаловажную роль играет стоимость аппаратуры и затраты на проведение исследования. По этим параметрам традиционные методики существенно превосходят современные томографические методы. Наиболее существенная проблема, которая ограничивает применение ЭЭГ и РЭГ, связана с низкой точностью измерений и невысокой пространственной разрешающей способностью. Это не позволяет локализовать очаговые нарушения и определять их тип.

Электрический импеданс является еще одной важной характеристикой нервной ткани. Как известно, полное сопротивление биологических тканей состоит из двух компонентов: активной и реактивной составляющих. Активная составляющая не зависит от частоты приложенного электрического тока, тогда как реактивная определяет зависимость электрического импеданса от частоты. Полное электрическое сопротивление тканей существенно зависит от их функционального состояния, в частности, от адекватности кровоснабжения. Уровень гемодинамического обеспечения, по-видимому, вносит основной вклад в вариабельность импеданса тканей мозга при изменении его функциональной активности. Другие факторы, оказывающие значительное влияние на пассивные электрические параметры тканей мозга, включают электролитный состав межклеточной жидкости, соотношение между размерами

клеток и межклеточных промежутков и температуру среды. Клеточные мембраны можно считать идеальными изоляторами, поэтому электрическое поле, приложенное к ткани извне, будет вызывать движение заряженных частиц в основном по межклеточным промежуткам. Степень васкуляризации ткани также сильно влияет на импеданс, поскольку кровь обладает очень небольшим электрическим сопротивлением.

Наибольшее развитие к настоящему времени получил метод электроимпедансной томографии, или томографии приложенных потенциалов, который имеет целый ряд достоинств при сравнительном анализе с другими технологиями визуализации, однако пространственное разрешение ЭИТ невелико и вряд ли когда-нибудь даже приблизится к пространственному разрешению снимков, полученных с помощью КТ и МРТ. Таким образом, на данном этапе развития способов и технических средств исследования функционального состояния головного мозга существует реальная потребность в методе, который должен обладать рядом характеристик:

- Неинвазивность и безопасность для пациента.
- Возможность оценки как морфологической структуры, так и функционального состояния головного мозга.
- Представление информации в виде реалистичных изображений.
- Возможность длительного слежения за измеряемыми параметрами.

Это требования во многом противоречивы, и создание методического, аппаратного и программного обеспечения, в полной мере удовлетворяющего всем запросам, представляется чрезвычайно сложной задачей, возможное решение которой может быть найдено за счет полномасштабного применения междисциплинарного подхода с вовлечением знаний и методов биомедицины, инженерных наук, математического моделирования и синтеза биотехнических систем.

2 ЧИСЛЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИМПЕДАНСА И СОБСТВЕННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

2.1 Конечно-элементная вычислительная модель головы человека

Численные исследования на основе математических моделей находят все большее применение в нейрофизиологии, поскольку являются мощным инструментом описания структуры и функции головного мозга. Подробный анализ различных применений моделирования дан в работе [103]. В ряде простейших случаев фундаментальные соотношения, описывающие поведение электромагнитного поля в биологических объектах, имеют точное аналитическое решение, однако принимая во внимание сложную геометрию поверхности, существенно неоднородное распределение диэлектрической проницаемости и электрической проводимости, при численном исследовании возможностей методов оценки функционального состояния головного мозга необходимы приближенные модели для нахождения решений прямой и обратной задач. В работе [101] отмечается перспективность моделирования электроимпедансных измерений с использованием неструктурированных сеточных моделей, например, конечно-элементных.

В основе всех численных методов лежит аппроксимация пространственно непрерывного распределения электрических параметров его дискретным представлением в пределах границ изучаемого объекта. Удельное электрическое сопротивление и диэлектрическая проницаемость тканей, составляющих биологический объект, на макроскопическом уровне распределены непрерывно в зависимости от координат, но мы не можем точно описать их простым математическим выражением и потому вынуждены прибегать к определенному упрощению, используя математическую модель исследуемой области. Основная цель создания математической модели состоит в том, чтобы обеспечить как

можно более реалистичное описание изучаемых процессов при минимальной вычислительной сложности.

Необходимость и возможность создания приближенной модели следует из того, что физически доступные способы измерения электрических параметров биологических объектов дискретны как во времени, так и в пространстве. Для измерения электрических величин, связанных с функционированием живых тканей, в настоящее время используются исключительно цифровые методы с использованием аналого-цифрового преобразования изучаемых параметров со сравнительно невысокой частотой дискретизации. Кроме того, для получения точечных статистических оценок изучаемого процесса чаще всего требуется, чтобы за время измерения не произошло сколько-нибудь существенного изменения электрических параметров (требование локальной стационарности процесса), поэтому интервал времени между дискретными отсчетами электрических параметров биологического объекта обычно составляет от 10^{-5} до 10^{-1} сек.

Как следствие, измеренные электрические величины являются дискретными отсчетами, взятыми через определенные промежутки времени в ограниченном количестве точек поверхности биологического объекта. Интуитивно понятно, что погрешность дискретизации (как временной, так и в особенности пространственной) достаточно велика и нет смысла строить математическую модель с погрешностью ниже, чем погрешность дискретизации. В работе [40] мы предложили способ, с помощью которого можно строить математические модели для исследования электрических свойств биологических объектов и оценивать их качество.

В основу нашей идеи положен информационный подход. Пусть имеется система с M электродов и отношением сигнал/шум при измерении тока или напряжения N , что соответствует $L \approx N/6$ -разрядному аналого-цифровому преобразованию. Количество пространственных линейно-независимых измерений для при заданном количестве электродов, размещенных на

поверхности трехмерного биообъекта, составляет $K = M \cdot (M - h)/2$. Постоянная h может принимать счетные значения от 1 до 3 в зависимости от выбранного способа коммутации электродов. Оценим максимально возможное количество информации, которое можно получить с помощью данной системы. Одно независимое измерение создает L бит информации, при этом количество таких измерений в одном полном наборе (кадре) равно K . Используя комбинаторное определение количества информации по Хартли, получим очевидное соотношение:

$$Y = L \cdot K \cdot \log_2(2) = L \cdot K \quad (2.1)$$

Если используется двоичное представление измеренной величины, то количество возможных значений одного измерения составляет 2^L . Эти комбинации образуют алфавит, состоящий из 2^L символов. Соответственно, K измерений дают $2^{L \cdot K}$ комбинаций. После логарифмирования получаем формулу (2.1). Рассмотрим конкретный пример. Пусть имеется система с 16 активными электродами и отношение сигнал/шум составляет 70 Дб. Измерения осуществляются дифференциальными парами электродов. В этом случае $h = 1, M = 16, K = 120, L = 12$. Такие параметры характерны для известных систем регистрации биопотенциалов, например, для системы, описанной в работе [191]. Количество информации после проведения всех измерений для одного кадра будет равно $Y = 1440$ бит. Предельная пространственная разрешающая способность подобной измерительной системы в точности определяется количеством линейно-независимых измерений в кадре, при этом минимальный размер детектируемого элемента нелинейно зависит как от проводящих свойств участка исследуемого объекта, так и от измерительной схемы и расположения электродов. Уверенно можно говорить лишь об одном: количество информации после любой обработки не может быть больше количества информации, полученной в результате измерения. Например, если систему из нашего примера предполагается использовать для визуализации корковой

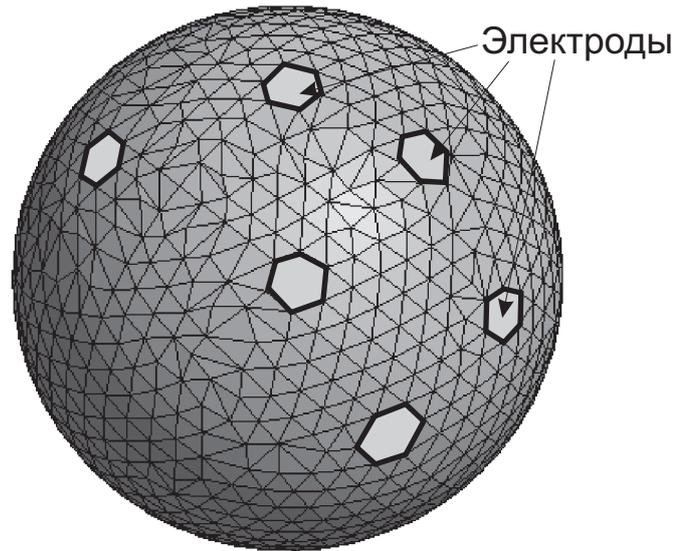


Рисунок 2.1 — Сферическая модель (создана с помощью программы GiD)

активности в виде карты эквипотенциальных линий и отображать значения активности 256 градациями серого (8 бит на элемент изображения), то модель исследуемой области может содержать ≈ 150 элементов. Еще одна особенность электрических измерений с помощью поверхностных электродов состоит в том, что чувствительность системы пространственно неоднородна: она максимальна на периферии и резко убывает по мере приближения к центру исследуемой области.

Рассмотрим еще один пример. Необходимо измерить удельную проводимость фантома, имитирующего голову человека. Фантом представляет собой четырехслойную сферу, изображенную на рисунке 2.1, с удельной проводимостью слоев от 0.042 Ом·м для кости и до 4.6 Ом·м для ликвора. Диаметр сферы равен 0.15 м. На поверхности наружной сферы выделено 17 подобластей, в которых размещаются виртуальные электроды. Каждый электрод моделируется совокупностью поверхностных треугольных элементов. Всего модель содержит 5187 конечных элементов в форме тетраэдра. На один из виртуальных электродов подается нулевой потенциал для обеспечения единственности решения, на диаметрально противоположный подается ток силой 1 мА. В результате решения прямой задачи вычисляются значения

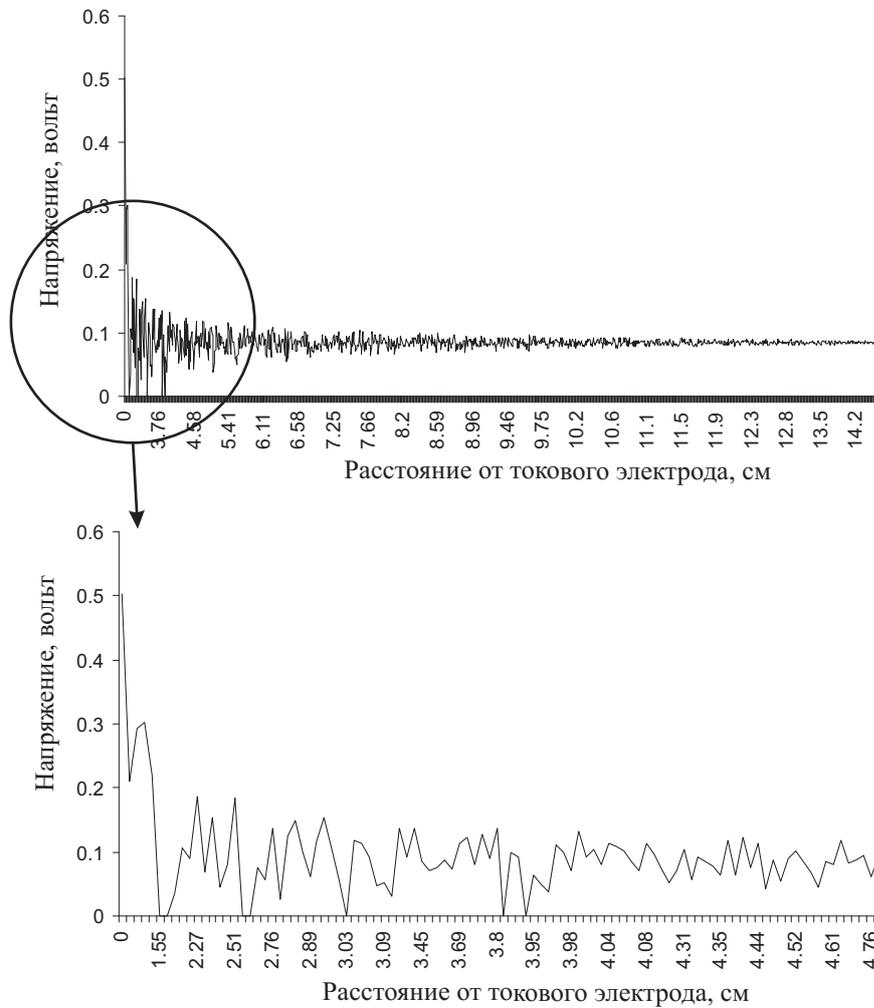


Рисунок 2.2 — Зависимость напряжения в узлах модели от расстояния до токового электрода потенциала электрического поля в узлах модели. Для придания физического смысла решению вместо потенциала нужно использовать разность потенциалов в узлах по отношению к референтному уровню на нулевом электроде. На рисунке 2.2 приведена зависимость разности потенциалов от расстояния до токового электрода.

Очевидно, что вклад центральных элементов в результат измерения существенно ниже по сравнению с периферическими, соответственно, они дают меньший вклад в общее количество информации, создаваемое при измерениях. Пространственная чувствительность измерительной системы для исследования биоимпеданса зависит от ее способности различать малые изменения разности потенциалов за счет различий в проводимости отдельных участков исследуемой области. Как можно видеть на рисунке 2.2, наибольшие значения разности

потенциалов наблюдается возле поверхности и убывают к центру. Для количественной оценки можно использовать функцию чувствительности, которая сопоставляет каждой точке исследуемой области наблюдаемую на периферических электродах разность потенциалов при заданном распределении источников тока внутри исследуемого объема. Эта функция в точности равна найденному в результате решения прямой задачи потенциалу электрического поля в точке с заданными пространственными координатами. Для обеспечения необходимых метрологических свойств электроимпедансных измерений требуется определить, каким образом пространственная неоднородность удельной проводимости повлияет на значения измеренных параметров:

$$\delta J = \sum_{\Omega} \delta \sigma \varphi^* \varphi d\Omega \quad (2.2)$$

δJ — вариация результата измерений, φ^* и φ — функция чувствительности соответственно токового и потенциального электрода, $\delta \sigma$ — вариация проводимости, $d\Omega$ — минимальный размер элемента исследуемой области (площадь или объем). Функция чувствительности каждого электрода определяется путем решения прямой задачи, при условии что на данный электрод подается единичный ток. Очевидно, что предел чувствительности будет определяться δJ . Это дает нижнюю оценку диапазона измеряемых величин разности потенциалов между поверхностными электродами. Погрешность измерения ε не должна быть больше $S = \min_{\Omega}(\delta \sigma \varphi^* \varphi d\Omega)$. При заданной погрешности измерительного тракта и геометрии исследуемой области величину S можно изменять либо путем изменения размеров конечных элементов, либо модификацией функции чувствительности. Увеличения чувствительности можно добиться путем выбора оптимальной конфигурации электродов, как это предлагается в работах [193, 279]. Однако этот способ имеет существенные ограничения, которые связаны как с усложнением аппаратуры, так и с геометрией исследуемой области. Вообще говоря, оптимальная конфигурация конфигурация единственна для заданного распределения источников тока и

удельной проводимости, но для ее нахождения необходимо априори знать пространственное распределение удельной проводимости. При неизвестном распределении задача становится существенно нелинейной, и на сегодняшний день оптимальные конфигурации электродов рассчитаны только для простых областей (окружности, сферы) при условии, что удельная проводимость пространственно однородна. Кроме того, при использовании оптимальной конфигурации возникают технические проблемы точного размещения электродов и обеспечения стабильности условий в месте контакта электрода с кожей. Оптимальные схемы высокочувствительны к дислокации электродов и контактному сопротивлению, и даже при незначительном отклонении этих величин от использованных в расчетах перестают быть оптимальными. Для практического использования подобный подход малоприменим, принимая во внимание необходимость точных измерений координат точек локализации электродов и обеспечения заданного контактного сопротивления. Из уравнения (2.2) следует, что S можно увеличить и простым изменением размера элемента исследуемой области $d\Omega$. Так как за счет нормирования всегда можно выполнить условие $0 < \text{abs}(\int_V \varphi^* \varphi d\Omega) \leq 1$, то можно найти величину:

$$p = - \sum_{\Omega} r \cdot \log(r) \tag{2.3}$$

$$r = \text{abs}\left(\int_V \varphi^* \varphi d\Omega\right)$$

По аналогии с информационной энтропией, величину p тоже будем называть энтропией. Наибольшее значение p будет соответствовать максимально однородному пространственному распределению чувствительности внутри исследуемой области. Выражение (2.3) дает возможность найти наилучшее распределение размеров элементов путем нахождения экстремума энтропии. В том случае, если погрешности измерительного тракта обусловлены, в основном, влиянием независимых источников шума, такой выбор размеров элементов модели области интереса позволяет сузить динамический диапазон

измеряемых величин, либо увеличить точность измерения при заданном динамическом диапазоне измерительного тракта и, тем самым, наиболее полно использовать возможности аппаратной части. Кроме того, ограничивается сложность математической модели и существенно уменьшаются вычислительные затраты на численные исследования.

В целом предлагаемый нами подход позволяет оптимальным образом согласовать свойства измерительного тракта и пространственную разрешающую способность многоэлектродных измерений. Единственный очевидный недостаток связан с необходимостью решения нелинейной задачи оптимизации при нахождении размеров элементов, но для современных вычислительных систем это не представляет серьезных проблем, тем более что существует большое количество программ для реализации метода максимальной энтропии, разработанных для использования при обработке изображений, в частности, свободно распространяемый пакет Regularisation Tools (Hansen P.C., <http://www.imm.dtu.dk/~pch>). Таким образом, при реконструкции распределения электрических параметров нервной ткани можно существенно увеличить допустимую погрешность нахождения проводимости центральных элементов. Это эквивалентно уменьшению количества информации, приходящегося на центральные области. В результате открывается возможность адаптивного изменения размеров элементов изображения, когда центральные элементы могут быть увеличены с одновременным уменьшением пространственного разрешения, а периферические уменьшены для получения изображений с большим разрешением. Интерес к адаптивным методам построения конечно-элементной модели проявился сравнительно недавно и, как было отмечено в работе [101], это весьма многообещающее направление повышения разрешающей способности электроимпедансной томографии.

Основой для применения адаптивных методов служит исходная модель, построенная, может быть, с избыточной детальностью. Существует несколько способов приближенного описания пространственного распределения

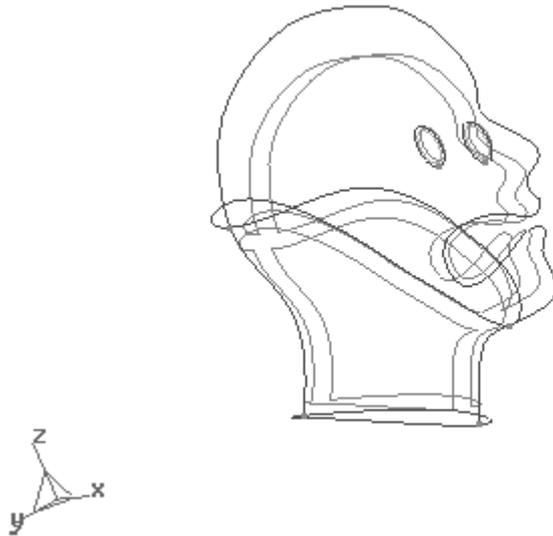


Рисунок 2.3 — Трехмерная модель головы (из состава примеров GiD)

электрических свойств биообъектов: с помощью метода конечных элементов, метода конечных разностей, метода граничных элементов, различных полуаналитических способов и т.д. В данной работе мы используем метод конечных элементов, так как он обеспечивает достаточную для практических целей точность моделирования и в то же время приемлемую вычислительную сложность.

Построение численной модели головы человека на основе геометрического описания

Последовательность построения конечно-элементной модели предметной области состоит из нескольких этапов. Вначале необходимо создать контурную модель границы моделируемого объекта. Это можно сделать различными способами. Наиболее простой состоит в изображении виртуальной модели с помощью системы трехмерного моделирования. На рисунке 2.3 изображена модель головы, входящая в состав примеров к системе автоматизированного проектирования GiD (демонстрационная версия и описание доступны по адресу <http://gid.cimne.upc.es>). Обладая известными навыками, можно создавать вполне реалистичные модели, пригодные для практического использования. Вначале

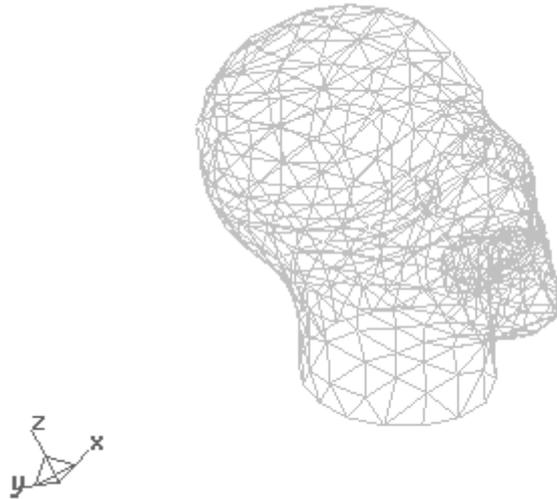


Рисунок 2.4 — Поверхность трехмерной модели головы

модель представляет собой набор линий и поверхностей, описывающих внешний контур органа или участка тела. Затем осуществляется разбиение поверхности на треугольники (триангуляция) и получается набор конечных элементов, с помощью которых аппроксимируется внешняя граница моделируемой области, изображенная на рисунке 2.4. После создания границы можно сформировать разбиение внутренней области. Для этого определяется объем, ограниченный поверхностью объекта и генерируется разбиение на конечные элементы, имеющие, например, форму тетраэдра, как показано на рисунке 2.5. Затем необходимо присвоить каждому конечному элементу значение проводимости. Это наиболее трудоемкая операция, особенно при большом количестве элементов. В большинстве доступных систем автоматизированного проектирования задание свойств конечных элементов можно производить в пакетном режиме, либо вручную, используя специальную маску, накладываемую на модель. В любом случае для создания адекватной модели может потребоваться очень много времени и ручной работы. В наших исследованиях нам потребовалось около 200 часов рабочего времени для создания близкой к реальности модели головы. В качестве эталона были использованы сегментированные томографические изображения, на которых были выделены отдельные ткани.

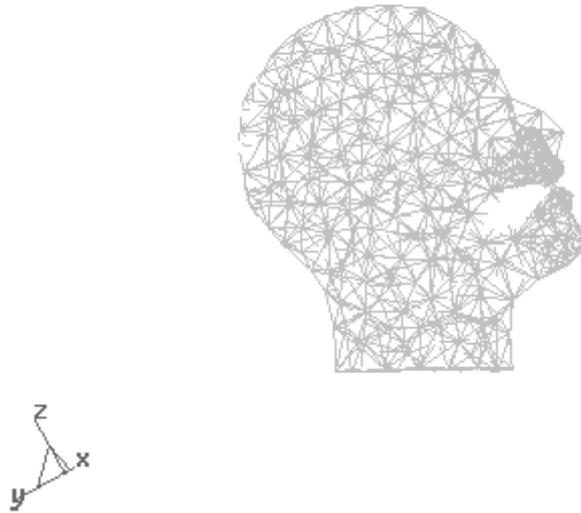


Рисунок 2.5 — Разбиение трехмерной модели головы на конечные элементы

Качество полученной модели определяется ее способностью моделировать исследуемый процесс с заданной степенью точности. По сравнению с традиционно используемыми моделями в виде совокупности вложенных сфер, точность моделирования распределения электрического потенциала увеличивается на 15-20 % при условии масштабирования модели в соответствии с реальными размерами головы. Но нам встречались пациенты, форма головы которых значительно отличалась от модельной и погрешность моделирования в этом случае была сравнима со сферической моделью. Недостаток данного подхода проявляется, прежде всего, в его трудоемкости и высокой стоимости систем автоматизированного проектирования, без которых обойтись невозможно.

Другой подход был реализован в работе [267] с помощью системы коммерческого инженерного проектирования и моделирования IDEAS. За основу в этой работе были взяты томографические МРТ изображения (можно также использовать и рентгеновские). Толщина среза должна быть не более 3 мм, максимум 5 мм, в противном случае неизбежен эффект ступенчатой границы. Срезы должны охватывать всю моделируемую область с

небольшим перекрытием в 2 или 3 внешних среза. Каждый срез подвергается дополнительной обработке с целью точного выявления границы всего объекта и границ анатомических структур с различными электрическими параметрами. В простейшем случае это выполняется с помощью фильтра высоких частот, но для корректной сегментации требуется значительно больше усилий. Вопросы сегментации изображений выходят далеко за рамки нашей работы и мы не будем их рассматривать, тем более, что существует огромное количество как печатных работ, например, [64, 96, 176, 194, 209, 228], так и бесплатно доступных программ для сегментации изображений (например, комплекс Nuages, созданный Bernhard Geiger и Jean-Daniel Boissonnat Copyright (C) 1993-2001 by INRIA Sophia Antipolis, в состав Nuages входит набор различных программ, в том числе и для сегментации, распространяется свободно для некоммерческого использования в виде исходных текстов). Вопросы автоматической сегментации тканей головного мозга с использованием данных магнито-резонансной томографии достаточно хорошо изучены и предложен ряд алгоритмов, позволяющих выполнять разделение тканей в полностью автоматическом режиме или с минимальным участием оператора.

В результате сегментации получается набор контуров в виде отрезков прямых линий или сплайнов более высоких порядков. Непосредственно использовать полученные контуры нецелесообразно, поскольку они содержат слишком много мелких деталей, которые могут существенно ухудшить качество реконструкции поверхности биообъекта. Для упрощения контура также существуют специализированные программы (в Nuages такой инструмент имеется). Затем из совокупности контуров реконструируется поверхность моделируемого объекта. Единственное обязательное требование к созданной поверхности: она должна быть замкнутой и не содержать разрывов, другие геометрические параметры являются факультативными и могут быть заданы для обеспечения необходимой гладкости поверхности или уровня детализации отдельных фрагментов. Поверхность создается в виде триангуляции

(совокупности треугольников), на основе которых можно затем осуществить разбиение внутренней области на конечные элементы. Эта задача решается с помощью генератора сеток (mesh generator). Его основная задача состоит в разделении внутреннего объема, ограниченного наружно поверхностью, на конечные элементы (например, тетраэдры) с заданными свойствами. В своей работе мы успешно применяли программу TetGen (автор Hang Si, si@wias-berlin.de), задавая исходные данные в виде многоугольников (poly файл в терминологии TetGen). Сегментация позволяет найти отдельные области и для каждой из них построить конечно-элементную модель. В результате получается набор отдельных моделей, которые нужно свести воедино. Это можно сделать либо с помощью специализированной программы (например, SegMatch, Ohio State University), либо непосредственно в среде визуального проектирования. В работе [267] использована универсальная среда IDEAS, но можно использовать и более доступные и распространенные средства, такие, как описанный выше пакет GiD. После объединения всех частей в одну получается законченная конечно-элементная модель исследуемой области. Значения проводимости каждому элементу нужно присвоить после сегментации до сведения отдельных частей воедино, поскольку в пределах каждой части проводимость принимает одно и то же значение.

Вне зависимости от способа построения конечно-элементной модели на завершающем этапе нужно выделить точки фиксации электродов в соответствии с определенной схемой. Мы использовали общепринятую схему «10/20», широко применяемую в традиционной электроэнцефалографии. Наиболее сложный для моделирования вопрос — это учет погрешности размещения электродов во время проведения реальных исследований по сравнению с моделью. Ошибки в размещении электродов приводят к существенным геометрическим искажениям изображения и оказывают не меньшее влияние на конечный результат, чем погрешность измерения напряжения на электродах. Разумный компромисс между сложностью проведения исследования и ошибками реконструкции можно

достичь, измеряя расстояние от кончика носа до затылочного бугра обследуемого, а также расстояние между слуховыми проходами. Конечно-элементная модель легко масштабируется в соответствии с заданными размерами и погрешность можно уменьшить на несколько процентов. В действительности все зависит от формы головы и погрешности установки электродов. Провести какие-либо теоретические оценки не представляется возможным. Во время создания конечно-элементной модели мы пытались измерить погрешность аппроксимации головы путем сравнения магнито-резонансной томограммы и среза конечно-элементной модели. Для этого мы накладывали срезы друг на друга и измеряли площадь не совпадающих частей. Измерения проводились с помощью оригинальной программы для обработки изображений, созданной на кафедре медицинской и биологической кибернетики Сибирского медицинского университета. Полученная величина составляла от 0.1 до 10 % от площади среза.

Таким образом, в результате создания конечно-элементной модели получается приближенное (в пределах заданной погрешности) математическое описание исследуемой области. Модель состоит из точек (узлов), в которых соединяются линии, образующие конечные элементы. Описание модели содержит, как правило, три основных компонента: перечень всех узлов с указанием их пространственных координат (x, y, z) , перечень конечных элементов с указанием входящих в каждый элемент узлов и значения электрических параметров для каждого элемента.

Создание модели является одним из самых трудоемких этапов в разработке системы для оценки функционального состояния головного мозга на основе электрических измерений. Для предварительных исследований возможно использование простых описаний, которые моделируют исследуемый объект одной или несколькими геометрическими фигурами (сфера, эллипсоид, куб, цилиндр и т.д.). Такие модели с помощью специализированных программ можно создавать очень быстро и они могут вполне адекватно описывать поверхность отдельных участков тела.

2.1.1 Построение реалистичной модели головы человека на основе трехмерной реконструкции

Трехмерная реконструкция сложных поверхностей биологических объектов играет важную роль в медицинской визуализирующей диагностике, так как позволяет не только корректно отображать органы и ткани, но и создавать аппроксимацию границ анатомических структур с помощью простых геометрических объектов. Геометрическая модель может быть использована в дальнейшем для математического моделирования механических, электрических и других свойств биологического объекта, а также для создания реальных физических моделей с помощью метода стереолитографии. В основе реконструкции поверхности трехмерного объекта лежит принцип определения границ раздела отдельных органов и тканей. Выделенные границы служат в качестве ориентиров для формального описания поверхности. Существует несколько широко распространенных методов выделения поверхностей, среди которых особенно выделяется метод *marching cubes*, алгоритм «шагающих кубов» [183]. Достоинством метода является высокая скорость работы и естественный параллелизм вычислительной процедуры, что делает данный способ пригодным для эффективной реализации на специализированной аппаратуре, в частности, на графических процессорах (GPU, *graphic processor unit*). Несмотря на то, что метод изначально разрабатывался для обработки медицинских изображений, он имеет ряд недостатков именно с точки зрения трехмерной реконструкции поверхности биообъектов. При обработке трехмерных медицинских изображений высокого разрешения поверхность получается слишком сложной, содержащей несколько десятков миллионов треугольников. При использовании профессиональных видеопроцессоров визуализация такой модели особой сложности не представляет, однако при решении задач математического моделирования и создания физического аналога с помощью стереолитографии избыточная детализация объекта создает большие проблемы,

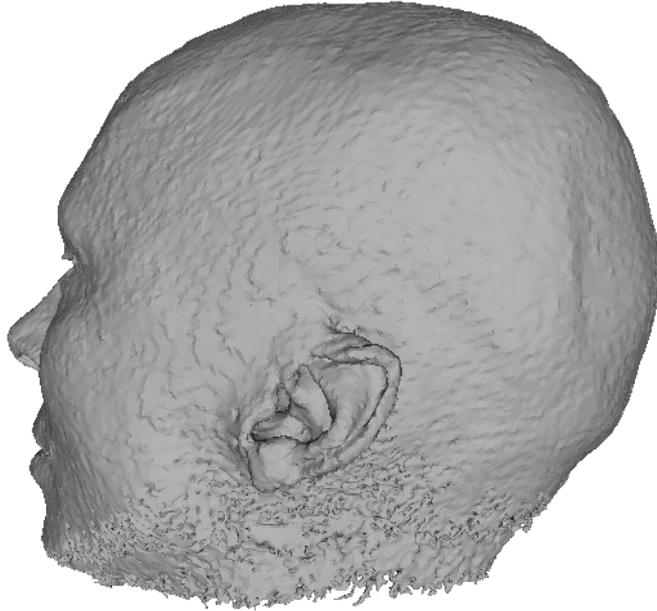


Рисунок 2.6 — Реконструированная поверхность головы с помощью метода «шагающих кубов». Количество поверхностных треугольных конечных элементов более 2 миллионов

связанные с размерностью задачи. В частности, модель поверхности головы человека, подобная изображенной на рисунке 2.6, построенная на основе магнито-резонансного трехмерного изображения с разрешением 1 мм по каждой оси, содержит более 2 млн. треугольников. Реконструкция выполнена методом «шагающих кубов», реализованных в программе Slicer 3D [110, 183].

Визуальное качество реконструкции достаточно для качественного анализа изображений, однако при создании трехмерной математической модели на основе данной поверхности приблизительная (предварительно вычисленная) размерность модели составляет более 200 млн. трехмерных конечных элементов в форме тетраэдра. Кроме того, большинство алгоритмов объемной реконструкции предполагают, в явном или неявном виде, ограниченную кривизну поверхности и ее неразрывность. При создании модели методом «шагающих кубов» в общем случае эти ограничения выполнить невозможно, и приходится применять дополнительные алгоритмы восстановления и улучшения поверхности (алгоритмы «латания дыр», filling holes)[105].

2.1.2 Метод деформируемых поверхностей

Альтернативным способом реконструкции является метод деформируемых поверхностей, представленный в работе [93], который показал хорошие результаты при реконструкции медицинских изображений, в том числе с очень сложной поверхностью [139]. Метод деформируемых поверхностей появился как обобщение двумерного метода деформируемого контура для трехмерного пространства, однако увеличение размерности привело к появлению ряда специфических проблем метода:

1. Исходная и реконструируемая поверхности должны быть топологически эквивалентны (обе должны быть замкнутыми или незамкнутыми, односвязными или нет). Тип деформируемой поверхности выбирается с учетом анатомических особенностей реконструируемой поверхности.
2. Требуется определение ряда формальных характеристик деформируемой поверхности («упругость», «эластичность»), которые определяют гладкость реконструированной поверхности и скорость сходимости решения.
3. Важнейшую роль для качественной реконструкции методом деформируемых поверхностей играет выбор оператора воздействия, аналога механической силы, сжимающего или растягивающего поверхность.

Для метода «шагающих кубов» не требуется таких исходных данных для реконструкции, что и обуславливает его большую универсальность и более широкое применение. Однако в случае обработки медицинских изображений мы можем пожертвовать универсальностью для достижения гибкости в настройке параметров реконструированной поверхности (степень детализации, гладкость, предельная кривизна). Поверхность в трехмерном пространстве может быть представлена в виде функции трех переменных:

$$S(u, v) = (x(u, v), y(u, v), z(u, v)) \quad (2.4)$$

S — поверхность, x, y, z — декартовы координаты поверхности, u, v — в общем случае криволинейные координаты на поверхности. Необходимость взаимного преобразования координат обусловлена тем, что трехмерные медицинские изображения представлены в декартовых координатах, а вычисления удобнее проводить в координатах реконструируемой поверхности. Идея метода деформируемых поверхностей основана на аппроксимации поверхности биологического объекта S_{obj} , для которой не существует приемлемого формального описания, поверхностью с легко вычисляемыми параметрами (2.5):

$$\begin{aligned} S(u, v) &= S_{obj}(x, y, z) \\ S(u, v) &= \sum_{i=1}^M S'(u, v) \end{aligned} \quad (2.5)$$

$S(u, v)$ — аппроксимирующая поверхность, $S'(u_i, v_i)$ — элемент поверхности, M — количество элементов в аппроксимирующей поверхности.

Нахождение поверхности биообъекта на исходном изображении является нетривиальной задачей и может быть выполнено различными способами. В частности, она может быть получена методом «шагающих кубов», но практически такой подход применяется редко вследствие больших вычислительных затрат. Чаще всего граница на трехмерном изображении определяется как набор точек с определенным градиентом яркости. Существует большое количество хорошо исследованных операторов, выделяющих края, в том числе и на трехмерном изображении, в частности, лапласиан гауссова фильтра. С точки зрения программной реализации оператор выделения границы это цифровой фильтр следующего вида:

$$F(x, y, z) = \sum_{i=-n1}^{n1} \sum_{j=-n2}^{n2} \sum_{k=-n3}^{n3} a_{ijk} \cdot I(x + i, y + j, z + k) \quad (2.6)$$

$F(x, y, z)$ — преобразованное изображение с выделенной границей, a_{ijk} — коэффициенты фильтра, $I(x, y, z)$ — исходное изображение, $n1, n2, n3$ — порядок фильтра вдоль соответствующей оси. Как правило, для удобства выбирают $n1 =$

$n_2 = n_3$, но в общем случае порядок фильтра может быть разным по разным осям. Предполагается, что координаты изображения x, y, z дискретны. Процесс аппроксимации может быть описан уравнением движением точек поверхности под воздействием двух сил: внешней деформирующей силы и внутренней силой упругости границы биологического объекта:

$$M \frac{d^2 \mathbf{X}(t)}{dt^2} + \lambda \frac{d\mathbf{X}(t)}{dt} + L\mathbf{X}(t) = F_{ext}(\mathbf{X}, t) \quad (2.7)$$

— масса поверхности, λ — коэффициент сглаживания (демпфирования), L — коэффициент упругости поверхности, F_{ext} — сила сопротивления со стороны границ биологического объекта. При выполнении условия (2.5) инерция поверхности равна нулю, что соответствует стационарному состоянию, поэтому в расчетах мы можем принять $M = 0$. Кроме того, при реконструкции статических изображений сила сопротивления F_{ext} будет зависеть только от координат. В результате процесс реконструкции поверхности сводится к численному решению неоднородного нелинейного относительно координат дифференциального уравнения (2.7).

Очень важную роль играет выбор вычислительной схемы решения уравнения (2.7). В нашем случае не требуется высокой точности, поэтому подход на основе линеаризации вполне себя оправдывает. Заменяя в (2.7) первую производную простейшим разностным аналогом, получим систему линейных алгебраических уравнений для вычисления малого приращения координат:

$$\begin{aligned} \mathbf{X}(t_0) &= \mathbf{X}_0 \\ \mathbf{X}(t_i) &= \alpha \mathbf{X}(t_{i-1}) + \beta L(\mathbf{X}(t_{i-1})) + \mathbf{F}_{ext}(\mathbf{X}) \\ i &= 1..N \end{aligned} \quad (2.8)$$

i — номер итерации, $t_{i+1} - t_i$ — временной шаг, N — максимально разрешенное количество итераций, $\alpha, \beta \leq 1$ — коэффициенты влияния сил. Коэффициент α определяет скорость деформации (чем больше, тем быстрее деформируется исходная поверхность), коэффициент β определяет гладкость

поверхности. Сила сопротивления поверхности F_{ext} вычисляется с помощью (2.6). Итерации по формуле (2.8) прекращают при достижении максимально разрешенного количества, либо когда приращении координат становится меньше заданной малой величины $\epsilon \ll 1$.

Для уменьшения размерности системы (2.8) исходную деформируемую поверхность разбивают на простые конечные элементы с аналитически вычисляемой функцией формы, чаще всего на плоские треугольники. В этом случае матрицы системы (2.8) является разреженной и максимальное количество ненулевых элементов в каждой строке X_j равно числу соседних с X_j узлов. Систему (2.8) на каждом шаге можно решить с использованием как прямых, так и итерационных методов. Однако нужно принимать во внимание тот факт, что прямые методы эффективны только при сравнительно небольшом количестве узлов деформируемой поверхности. Поскольку в реальных изображениях поверхность состоит из нескольких десятков тысяч конечных элементов, то более подходящими являются итерационные методы решения (2.8). В своей работе мы использовали метод сопряженных градиентов. На рисунке 2.7 изображена реконструированная поверхность головы человека. Вычисления проводились на основе того же изображения, которое использовалось для получения поверхности на рисунке 2.6, однако реконструированная поверхность содержит всего 10240 поверхностных конечных элементов, что более чем на два порядка меньше по сравнению с реконструкцией на основе алгоритма «шагающих кубов» при сравнимой погрешности аппроксимации.

Регулируя параметр α можно изменять степень сглаживания поверхности, а уменьшая параметр β можно увеличить точность аппроксимации ценой увеличения времени реконструкции.

2.1.3 Параллельные вычисления при реконструкции поверхности

Существенным недостатком метода деформируемых поверхностей является кубическая зависимость между количеством узлов в деформируемой поверхности

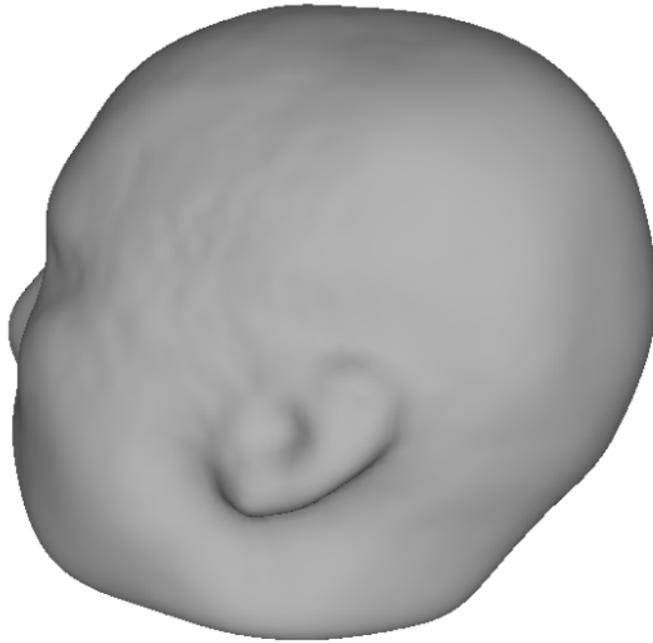


Рисунок 2.7 — Реконструированная поверхность головы с помощью метода деформируемой поверхности. Количество поверхностных треугольных конечных элементов 10240

и количеством арифметических операций, требуемых для нахождения решения. При большом количестве узлов, когда требуется точная аппроксимации сложной поверхности, время счета может стать критическим фактором. Кроме того, по сравнению с методом «шагающих кубов» использование деформируемых поверхностей для реконструкции трехмерных медицинских изображений требует значительных вычислительных ресурсов и существенно сложнее в части программной реализации и отладки кода. Параллельная реализация этого алгоритма также затруднена в связи с тем, что на каждом шаге итерации необходимо вычислять новую матрицу системы линейных уравнений (2.8) на основе исходного изображения и деформируемой поверхности, что возможно при хранении исходного изображения на каждом узле параллельной вычислительной системе. Однако это приводит к неоправданному расходу оперативной памяти и существенно замедляет вычисления при хранении изображения на внешнем носителе. В этой связи весьма актуальна задача разработки эффективного параллельного алгоритма

реконструкции методом деформируемых поверхностей. Наиболее очевидный вариант: выполнять параллельное решение системы линейных уравнений (2.8) с помощью библиотечных процедур. Узким местом такого алгоритма будет необходимость пересылки на каждом шаге итерации большого объема данных вычислительным узлам. Проведенные нами на вычислительном кластере кафедры медицинской и биологической кибернетики Сибирского государственного медицинского университета исследования показали, что существенного прироста производительности по сравнению с последовательной реализацией не наблюдается. Основные затраты времени связаны с формированием матрицы системы уравнений (2.8) (последовательная процедура, выполняемая управляющим процессом), ее рассылкой по вычислительным узлам, ожиданием решения и вычислением нового значения вектора координат (также последовательная процедура, выполняемая управляющим процессом). Для уменьшения расчетного времени и эффективного использования ресурсов высокопроизводительного вычислительного кластера мы предлагаем подход к распараллеливанию задачи, который успешно оправдал себя при решении задачи медицинской визуализации на основе электроимпедансной томографии [42]: использование естественной блочной структуры трехмерного медицинского изображения. Был разработан следующий параллельный алгоритм деформируемой поверхности:

1. Исходное изображение разделяется на трехмерные блоки, как показано на рисунке 2.8. Количество блоков определяется количеством доступных вычислительных узлов, при этом данные размещаются по одному блоку на узел. Для каждого блока создается список соседних блоков (от 2 до 6) с указанием номера вычислительного узла, на котором находится соседний блок.
2. Формируется исходная недеформированная поверхность, выполняется ее триангуляция и разделение на фрагменты соответственно выделенным

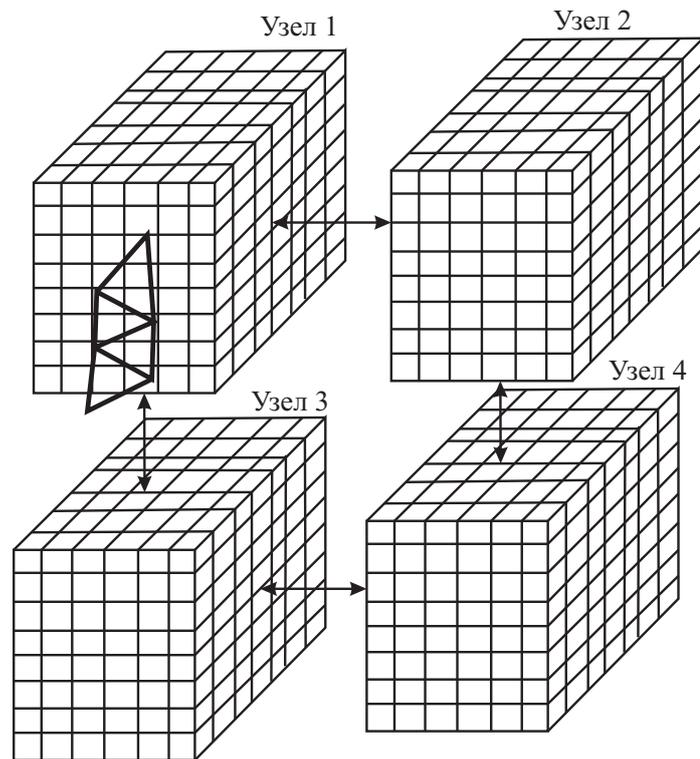


Рисунок 2.8 — Иллюстрация распределения блоков трехмерного изображения между вычислительными узлами

блокам исходного изображения. В каждый фрагмент входят только те конечные элементы, координаты вершин которых лежат в пределах блока изображения.

3. На каждом вычислительном узле проводится решение системы (2.8) и вычисление нового значения вектора координат вершин.
4. В том случае, когда в результате коррекции координат одна вершина выходит за границы блока, процесс запрашивает данные для текущей итерации у соседнего блока. В том случае, когда две или три вершины покидают границы блока, весь треугольник целиком передается соседнему блоку.

Данный алгоритм позволяет уменьшить интенсивность обмена между узлами вычислительного кластера и эффективно использовать присущий алгоритму деформируемой поверхности естественный параллелизм. Реализация алгоритма была выполнена на языке программирования C++, использовался

оптимизирующий компилятор Intel, библиотеки MKL и MPI. При тестировании на магнито-резонансном изображении с разрешением $256 \times 256 \times 256$ вокселей было показано, что использование 16 вычислительных узлов дает максимальное ускорение по сравнению с последовательной реализацией в пределах от 8 до 9, в среднем 8.7.

2.1.4 Решение прямой задачи

Ранее мы рассматривали различные алгоритмы реконструкции импедансных изображений, большинство из которых явно или неявно предполагает обязательное решение прямой задачи ЭИТ: нахождение распределения потенциала электрического поля внутри исследуемого объекта при заданном распределении проводимости и конфигурации источников тока, как записано в уравнении (4.5). Основой для решения этой задачи является конечно-элементная модель, состоящая из n узлов, m элементов и M поверхностных электродов. Необходимые исходные данные для решения прямой задачи включают модель с размещенными электродами и значения проводимости и диэлектрической проницаемости каждого элемента. Для упрощения дальнейшего изложения будем считать, что область разбита на конечные элементы в виде тетраэдров и каждый элемент содержит ровно четыре узла (по одному в каждой вершине). В результате решения прямой задачи необходимо найти значение потенциала поля φ_i в каждом i узле модели, $1 < i < n$. Будем считать, что потенциал внутри каждого элемента изменяется по линейному закону:

$$\varphi_k = ax + by + cz + d \quad (2.9)$$

a, b, c, d — коэффициенты, x, y, z — координаты точки, в которой вычисляется потенциал. Уравнение (2.9) записывается для каждого конечного элемента и означает линейную интерполяцию потенциала между узлами модели. Коэффициенты a, b, c, d определяются из условия равенства потенциала в узлах

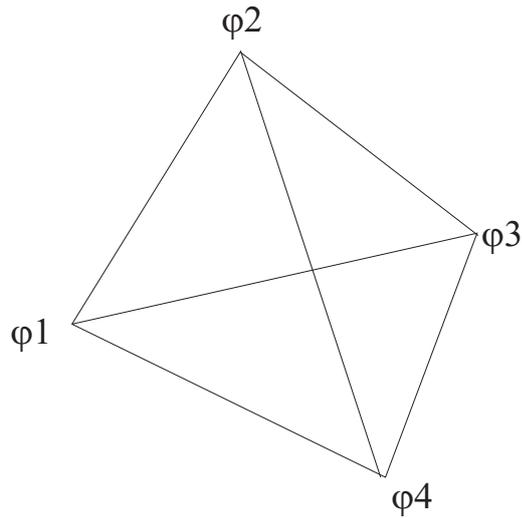


Рисунок 2.9 — Конечный элемент с линейной интерполяционной функцией

сетки известному значению:

$$\begin{aligned}
 \varphi_1 &= ax_1 + by_1 + cz_1 + d \\
 \varphi_2 &= ax_2 + by_2 + cz_2 + d \\
 \varphi_3 &= ax_3 + by_3 + cz_3 + d \\
 \varphi_4 &= ax_4 + by_4 + cz_4 + d
 \end{aligned} \tag{2.10}$$

x_j, y_j, z_j — координаты j узла тетраэдра, $1 < j < 4$. Совокупность уравнений (2.10) образует систему линейных алгебраических выражений для нахождения коэффициентов a, b, c, d для каждого элемента. Координаты x, y, z каждого узла известны после создания модели и играют роль коэффициентов, значения узловых потенциалов φ_j вычисляются при решении прямой задачи.

С помощью (2.10) мы можем вычислить потенциал электрического поля в любой точки исследуемой области, но нам пока неизвестны необходимые для решения (4.5) значения $\nabla(\sigma\nabla\varphi)$. Проводимость каждого элемента σ_l , $1 < l < k$ постоянна и известна после построения модели. Так как условие $\nabla(\sigma\nabla\varphi) = 0$ должно выполняться во всех точках области, то можно записать:

$$\iiint_{\Omega} \nabla(\sigma\nabla\varphi) dx dy dz = 0 \tag{2.11}$$

Линейную интерполяционную функцию (2.9) можно представить в виде суммы

четырёх независимых компонентов:

$$\varphi = \phi_1 + \phi_2 + \phi_3 + \phi_4; \quad (2.12)$$

Функции ϕ_j обладают очень важным свойством - они равны единице в узле тетраэдра с номером j и нулю во всех остальных. Далее составим систему линейных алгебраических уравнений для нахождения потенциалов в узлах модели. В соответствии с методом конечных элементов запишем:

$$L_{i,j} = \int_{\Omega} \sigma \nabla \phi_i \cdot \nabla \phi_j dx dy dz; \quad (2.13)$$

$L_{i,j}$ - значение кажущейся проводимости между узлами i, j . Величина $\nabla \phi_i \cdot \nabla \phi_j$ зависит только от координат узлов и может быть вычислена однократно после создания конечно-элементной модели. В соответствии с законом Кирхгофа, для каждого узла сумма втекающих и вытекающих токов должна быть равна нулю (нет внешнего источника тока) или заданному значению (если в узел вводится внешний ток):

$$\sum_j L_{i,j} = F_i \quad (2.14)$$

В результате получается система из n^2 линейных алгебраических уравнений, матрица коэффициентов которой симметрична относительно главной диагонали и имеет разреженную структуру. Количество ненулевых элементов в i строке зависит от того, сколько имеется соседних с i узлов. Выражение (2.14) не учитывает влияние электродов, их размеры и контактное сопротивление. Для более реалистичного моделирования нужно расширить матрицу L и добавить к ней столько строк и столбцов, сколько имеется электродов. В нижней части диагонали расширенной матрицы будут находиться величины, учитывающие влияние контактного сопротивления и размеров электродов:

$$L_{n+l,n+l} = \frac{A_l}{z c_l} \quad (2.15)$$

A_l — площадь электрода, z_{cl} — контактное сопротивление. Для узлов, находящихся под электродами, необходимо учесть дополнительное слагаемое:

$$L_{i,j} = L_{i,j} + \sum_{l=1}^M \frac{1}{z_{cl}} \int_{A_l} \phi_i \phi_j dS \quad (2.16)$$

i, j — номера узлов, ϕ_i, ϕ_j — соответствующие функции формы. Таким образом, в результате введения в модель электродов с учетом их реальных физических свойств появляется возможность достаточно точного моделирования распределения потенциала электрического поля при условии, что проводимость исследуемой области известна. Решение прямой задачи сводится к решению системы линейных алгебраических уравнений:

$$\begin{pmatrix} L_{n,n} & L_{n,n+M} \\ L_{n+M,n} & L_{M,M} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \varphi_n \\ \varphi_{n+M} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ I_l \end{pmatrix} \quad (2.17)$$

n — количество узлов в модели, M — количество электродов, I_l — ток, подаваемый на электрод с номером l . Решением этой системы являются значения потенциала электрического поля как на всех электродах φ_{n+M} , так и во всех внутренних узлах области φ_n при заданной конфигурации зондирующего тока.

2.2 Моделирование электроимпедансных измерений

Первые исследования в области исследования пассивных электрических свойств биологических объектов, вероятно, были начаты в 1910 году немецким физиком Вальтером Нернстом. Суть экспериментов состояла в следующем: через суспензию живых клеток пропускался переменный электрический ток различной частоты. Суспензия помещалась в камеру строго определенных размеров, что давало возможность измерить полное электрическое сопротивление и удельные его значения. Г. Фрикке в 1925г., проводя подобные измерения на частотах до 4.5 МГц, установил, что наиболее адекватной моделью клеточной мембраны является параллельно соединенные конденсатор и сопротивление, а в 1926г. Fricke H., Morse S. были проведены измерения электрической емкости опухолевой ткани. В 1935 году Коул и Кёртис показали, что удельное сопротивление мембраны составляет порядка 10^7 ом·м⁷, а емкость $5 \cdot 10^{-3}$ Ф/м². Следует обратить внимание на несколько непривычные единицы измерения: исторически сложилось так, что удельным сопротивлением считается сопротивление одного квадратного метра мембраны без учета толщины слоя.

Прижизненные исследования электрического сопротивления тканей были осуществлены Н. Манном в 1937 году. В этих исследованиях через живой объект пропускался ток относительно высокой частоты (десятки килогерц) и небольшой силы (1-5 мА). В 1946 г. W. Holzer, K. Polzer и A. Marko опубликовали монографию, посвященную реографии. По существу, это первый фундаментальный труд, в котором были описаны не только технические средства реографии, но и клинические данные, полученные с помощью реографии при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Значительный вклад в становление реографии внес наш соотечественник А.А. Кедров, работы которого были начаты в сороковых годах двадцатого века. Schwan H.P. в 1957 выполнил исследования электрических свойств биологических тканей и клеточных суспензий. Он же одним из первых в 1959 опубликовал работу по

импедансной спектроскопии.

В результате этих новаторских исследований были обнаружены многие интересные закономерности: связь колебаний электрического сопротивления с фазами сердечного цикла, изменение амплитуды реографической волны при изменении кровенаполнения исследуемого участка, изменение электрического сопротивления легких во время вдоха-выдоха. Кроме того, была выявлена зависимость между электрическими параметрами и функциональным состоянием тканей и построены кривые изменения свойств тканей со временем после отмирания.

Физические основы измерения импеданса биологической ткани

Взаимодействие внешнего электрического поля с биологическими тканями чрезвычайно сложно и до настоящего времени окончательно не изучено. Все имеющиеся математические модели носят приближенный характер. Это не удивительно, если принять во внимание тот факт, что любая живая ткань состоит из сложнейших органических молекул и клеток, которые имеют собственный электрический заряд и представляют собой диполи и мультиполи более высокого порядка. Размеры и массы составляющих ткань компонентов очень переменны, их подвижность в электрическом поле зависит и от соседних компонентов. В результате электрическая проводимость и диэлектрическая проницаемость биологической ткани существенно и нелинейно зависят от частоты внешнего электрического поля.

Если учитывать эту зависимость, то уравнение для плотности электрического тока внутри живых биологических тканей примет следующий вид:

$$\vec{j} = (\sigma + i\omega\varepsilon_0\varepsilon(\omega))\vec{E} \quad (2.18)$$

ε — диэлектрическая проницаемость, ε_0 — диэлектрическая проницаемость вакуума, ω — круговая частота. Для объяснения механизма зависимости

диэлектрической проницаемости от частоты необходимо рассмотреть три наиболее важных составляющих биологической ткани: ионы, макромолекулы и клетки. Диэлектрическая проницаемость зависит от способности дипольных частиц к поляризации, ориентированию вдоль силовых линий внешнего электрического поля. Под действием переменного электрического поля происходит переориентация диполей. Это движение порождает электрическое поле, стремящееся компенсировать внешнее. В результате их суммирования, суперпозиции, образуется поле, имеющее фазовый сдвиг по отношению к воздействию полю. Чем выше частота внешнего поля, тем быстрее диполи вынуждены совершать колебательные движения, но при достижении некоторой предельной частоты диполь не в состоянии изменить свое расположение. В результате диэлектрическая проницаемость начинает убывать с ростом частоты. Чем массивнее диполь, тем меньше предельная частота, на которой проявляется эффект поляризации. Исследования биологических тканей показали, что имеется три области так называемой дисперсии диэлектрической проницаемости - α , β , и γ . Поляризации самых больших структурных компонентов ткани – клеток – соответствует α область частотной зависимости, занимающая диапазон от постоянного тока до сотен герц. Значения диэлектрической проницаемости меняются от величины порядка 10^5 на минимальных частотах до 10^4 на верхней границе α области, и зависимость от частоты существенно нелинейна. От сотен герц до сотен килогерц простирается β область, в пределах которой диэлектрическая проницаемость определяется способностью к поляризации клеточных мембран. По разным данным, верхняя граница этой области 200-1000 кГц. Диэлектрическая проницаемость убывает от значений 10^4 до 100 и ниже, что соответствует диэлектрической проницаемости воды. Область гамма-дисперсии определяется поляризацией молекул воды и является наиболее широкополосной: до 25–30 гигагерц. На столь высоких частотах диэлектрическая проницаемость стремится к минимальному значению и составляет всего несколько единиц. Электрическая проводимость также зависит от частоты,

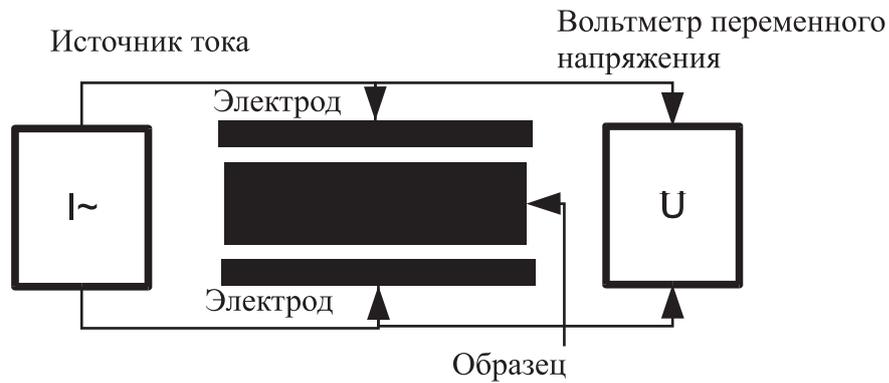


Рисунок 2.10 — Схема кондуктометрической ячейки

но эта зависимость несколько проще: начиная от нескольких сотен герц до приблизительно 500 кГц происходит небольшое увеличение проводимости практически линейно с ростом частоты, затем наблюдается резкое увеличение проводимости и проявляется ярко выраженная нелинейность. В гигагерцовом диапазоне проводимость может быть очень высока и быть на три порядка больше проводимости на низких частотах.

В лабораторных условиях измерения пассивных электрических свойств тканей проводится с помощью кондуктометрических ячеек. Существует огромное количество конструкций, но в основе лежит общий принцип, проиллюстрированный на рисунке 2.10. Исследуемый образец ткани помещается между двумя электродами через контактный слой. Как правило, это иммерсионный слой раствора NaCl или специальный гель, состоящий из положительно и отрицательно заряженных ионов. Иногда используются такие материалы, как резина или полимер, модифицированные металлическими добавками для придания им проводящих свойств. Электроды выполняются чаще всего из посеребренного металла с обязательным наличием снаружи слоя нерастворимой соли серебра (обычно хлорид серебра AgCl). Это необходимо для того, чтобы обеспечить замыкание электрического тока через цепь измерителя. Дело в том, что в металлических электродах проводимость обусловлена потоком электронов (проводник I рода), а в биологических объектах ток создается потоком ионов (проводник II рода). В месте контакта

за счет наличия электролита происходит окисление металла и отделение одного электрона от атома, но, поскольку других окисленных атомов нет, то моментально происходит восстановление металла и электрический ток через цепь не протекает. Происходит накопление зарядов по обе стороны контакта: отрицательные ионы скапливаются на поверхности металла, положительные на поверхности исследуемого образца. Возникает двойной электрический слой, как следствие, электрод поляризуется и ведет себя подобно конденсатору. Слой хлорида серебра обеспечивает необходимые условия в месте контакта, когда ионы серебра связываются с ионами хлора на отрицательном полюсе (при освобождении электронов), на положительном полюсе происходит диссоциация AgCl с восстановлением серебра. Теоретически при отсутствии внешнего поля потенциал поляризации такого электрода близок к нулю. В реальных условиях потенциал поляризации имеет значение до нескольких десятков милливольт. Поляризация и дрейф потенциала поляризации имеют значение только при измерениях на очень низких частотах и постоянном токе, поэтому в электроимпедансных ячейках всегда применяется переменный зондирующий ток. Детальное исследование поведения контакта электрод-кожа на переменном токе с учетом диэлектрических свойств среды между электродом и кожей было выполнено, в частности [144, 202]. Наибольшая проблема связана с тем, что получаемые экспериментально данные измерения электрических параметров контакта совсем не просто описать физической или математической моделью. На практике это приводит к тому, что становится невозможно решить, чем вызваны изменения электрических свойств с частотой: свойствами биологического объекта или контактного слоя. Поэтому при многочастотных измерениях, кроме полного импеданса, требуется вычислять дополнительные параметры, такие как эквивалентная емкость и диэлектрическая проницаемость.

Размеры образца должны точно соответствовать размерам ячейки, иммерсионный слой не должен замыкать электроды. После помещения образца в измерительную камеру на электроды подается электрический ток заданной

частоты и амплитуды. Этот ток создает падение напряжения на образце, которое измеряется с помощью вольтметра переменного напряжения. Затем вычисляется значение сопротивления. Такое измерение позволяет определить полное сопротивление. Для выделения активной и реактивной составляющих необходимо применять фазочувствительный вольтметр. Чаще всего в современных цифровых измерителях импеданса используется квадратурная демодуляция. Пусть зондирующий ток $S(t)$ представляет собой гармонический сигнал с круговой частотой $2\pi f$ и амплитудой A :

$$S(t) = A \cdot \cos(2\pi ft) \quad (2.19)$$

После взаимодействия зондирующего тока с биологическим объектом происходит изменение амплитуды и фазы сигнала. В результате получается модулированный сигнал:

$$\begin{aligned} S'(t) &= a(t) \cdot \cos(\omega t + \Delta\phi(t)) \\ \omega &= 2\pi f \end{aligned} \quad (2.20)$$

Квадратурная демодуляция заключается в умножении измеряемого сигнала на пару сигналов, имеющих взаимный фазовый сдвиг 90° :

$$\begin{aligned} D_{im}(t) &= a(t) \cdot \cos(\omega t + \Delta\phi(t)) \cdot \sin(\omega t) = \\ &= \frac{1}{2}a(t) \cdot (-\sin(\phi(t) + 2\omega t) + \sin(\phi(t))); \\ D_{re}(t) &= a(t) \cdot \cos(\omega t + \Delta\phi(t)) \cdot \cos(\omega t) = \\ &= \frac{1}{2}a(t) \cdot (\cos(\phi(t) + 2\omega t) + \cos(\phi(t))); \end{aligned} \quad (2.21)$$

Таким образом, в результате преобразования вновь получаются два гармонических сигнала, имеющих удвоенную частоту ($\sin(2\omega t)$; $\cos(2\omega t)$) и низкочастотная модуляционная составляющая, пропорциональная амплитуде и фазовому сдвигу ($D_{im} = -\frac{1}{2}a(t) \cdot \sin(\phi(t)$; $D_{re} = \frac{1}{2}a(t) \cdot \cos(\phi(t)$)). Компоненты с удвоенной частотой удаляются с помощью фильтра нижних

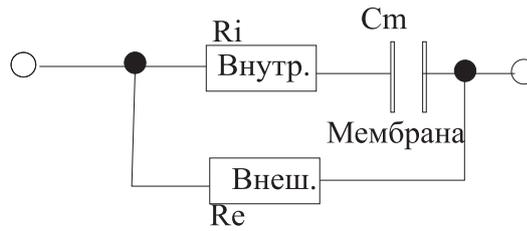


Рисунок 2.11 — Эквивалентная электрическая схема биологического объекта

частот, модуляционные составляющие интегрируются и в результате можно вычислить:

$$\begin{aligned}
 a &= \int_0^t D_{re} dt, b = \int_0^t D_{im} dt \\
 A &= \sqrt{a^2 + b^2} \\
 \phi &= \pi - \operatorname{arctg}\left(\frac{b}{a}\right), a < 0; \\
 \phi &= -\operatorname{arctg}\left(\frac{b}{a}\right), a > 0, b < 0; \\
 \phi &= 2\pi - \operatorname{arctg}\left(\frac{b}{a}\right), a > 0, b > 0;
 \end{aligned} \tag{2.22}$$

где A — амплитуда измеренного сигнала, ϕ — фазовый сдвиг.

Описанная процедура измерения, помимо возможности одновременной регистрации отдельных компонентов импеданса, обладает высокой помехоустойчивостью и частотной избирательностью. В настоящее время имеется много различных измерительных устройств для точного определения импеданса (например, анализатор импеданса HP4284A, выпускавшийся фирмой Hewlett Packard или более дешевые альтернативы с несколько худшими метрологическими характеристиками). Регистрация первичных данных не представляет никаких сложностей, наибольшие проблемы электроимпедансных измерений связаны с интерпретацией полученных результатов, поскольку пассивные электрические свойства тканей сложным образом зависят от множества физиологических констант.

Рассмотрим эквивалентную электрическую схему биологического объекта, изображенную на рисунке 2.11. R_e — сопротивление внеклеточной среды, R_i —

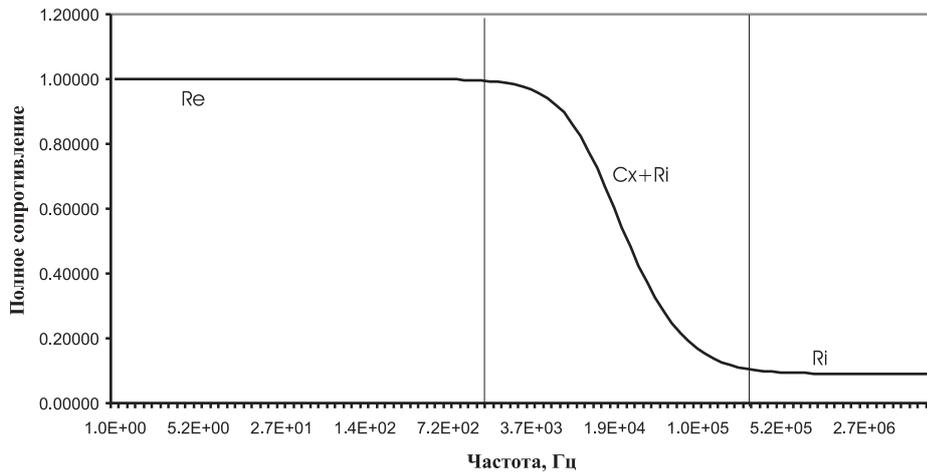


Рисунок 2.12 — Зависимость полного сопротивления биологического объекта от частоты

сопротивление внутриклеточной среды, Cm — емкость мембраны. Примерная зависимость полного сопротивления от частоты внешнего электрического поля приведена на рисунке 2.12. На низких частотах преобладает сопротивление внеклеточной среды. Эта среда представляет собой электролит, водный раствор, в котором заряженными частицами являются ионы натрия, калия, кальция и хлора. Ионы движутся по промежуткам между отдельными клетками, ток смещения через мембрану минимален. По мере повышения частоты внешнего электрического поля вклад емкостной составляющей возрастает и общее сопротивление ткани становится меньше. У различных живых тканей наблюдаются разные параметры Re , Ri и Cm . Кроме того, эти величины меняются при изменении функционального состояния ткани, поэтому измерение Re , Ri и Cm — это одна из важных задач, решаемых при биоимпедансных исследованиях. Методика заключается в следующем:

1. Проводится измерение полного сопротивления $R1$ на низкой $f_1 = 1 \div 10$ кГц частоте. На этой частоте влияние емкостного сопротивления очень мало.
2. Проводится измерение полного сопротивления на средней $f_2 = 30 \div 50$ кГц и высокой $f_3 = 100 \div 300$ кГц частотах, $R2$ и $R3$ соответственно. Это дает два значения для вычисления Ri и Cm .

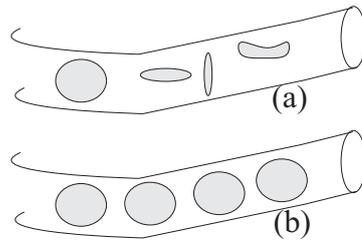


Рисунок 2.13 — Расположение клеток в кровеносном сосуде в покое (а) и при движении крови (б)

Измеренное значение полного сопротивления равно:

$$\frac{1}{R} = \frac{1}{Ri + Cx} + \frac{1}{Re} \quad (2.23)$$

$$Cx = \frac{1}{2\pi f Cm}$$

Для нахождения Re примем во внимание, что Cx очень велико и первое слагаемое на низкой частоте стремится к нулю. Таким образом, измеренное значение сопротивления на частоте f_1 $Re \approx R1$. На высокой частоте Cx близко к нулю, из (2.23) следует:

$$Ri = \frac{R3 \cdot R1}{R1 - R3} \quad (2.24)$$

Так как Re и Ri не зависят от частоты, то разница в измеренных значениях полного сопротивления $R2 - R3$ зависит от емкости мембраны Cm :

$$\Delta Cx = \frac{1}{2\pi f_2 Cm} - \frac{1}{2\pi f_3 Cm} = R2 - R3 \quad (2.25)$$

$$Cm = \frac{(R2 - R3)(f_2 - f_3)}{2\pi f_2 f_3}$$

Таким образом, проведя три измерения на разных частотах, можно оценить значения пассивных электрических параметров ткани. Для интерпретации результатов измерения рассмотрим некоторые из факторов, которые влияют на свойства тканей.

Во-первых, удельное сопротивление тканей определяется их строением и содержанием электропроводящих сред. В работе [36] приведены усредненные

значения удельного сопротивления некоторых тканей. Вполне ожидаемо, что наибольшим удельным сопротивлением обладает костная ткань: от 130 до 160 $\Omega \cdot \text{m}$. В костях мало электролитов по сравнению с другими тканями, но большое количество клеток-остеоцитов, плотно прилегающих друг к другу. *In vivo* кость обильно кровоснабжается и ее сопротивление существенно ниже, чем при измерениях *in vitro*. Наименьшим сопротивлением обладает цереброспинальная жидкость: от 0.6 до 0.7 $\Omega \cdot \text{m}$, у крови в два раза больше, от 1.5 до 1.7 $\Omega \cdot \text{m}$, мышцы в среднем имеют удельное сопротивление от 3 до 5 $\Omega \cdot \text{m}$ и для них характерна значительная продольно-поперечная анизотропия. Наблюдается большой разброс приводимых в литературе значений удельного сопротивления различных тканей, и зачастую не указываются условия проведения измерений, поэтому сравнивать разные данные нужно с большой осторожностью. Удельное сопротивление крови зависит от показателя гематокрита и соотношения количества плазмы и форменных элементов. Наш собственный опыт измерения пассивных электрических параметров костей черепа показывает, что даже в одной лаборатории на одном и том же оборудовании разные экземпляры препарата кости давали расхождение значений удельного сопротивления в 2-3 раза. Очень важна предыстория препарата до того, как он попал в измерительную ячейку, время от взятия пробы до проведения измерений, в какой среде находился препарат (физиологический раствор, дистиллированная вода, формалин и пр.) и, скорее всего, множество других факторов, учесть которые мы не в состоянии. Такая ситуация характерна не только для наших лабораторных условий, о подобных проблемах сообщается практически во всех публикациях, посвященных данной проблеме. Столь значительная вариабельность удельного электрического сопротивления предполагает осмотрительное отношение к абсолютным значениям удельного сопротивления тканей при получении диагностической информации, в то же время *изменение* электрических параметров является надежным показателем изменения функционального состояния ткани.

Результаты работы [231] свидетельствуют о том, что сопротивление крови сильно зависит от направления протекания тока. В том случае, когда направление тока перпендикулярно сосуду, электрическое сопротивление оказывается намного больше по сравнению с тем, которое получается при направлении тока вдоль сосуда. Для объяснения этого явления необходимо принять во внимание, что форменные элементы крови представляют собой клетки дискообразной формы, их диаметр намного превосходит толщину. В состоянии покоя клетки в сосуде расположены хаотично, но как только кровь начинает движение в фазе систолы, клетки выстраиваются вдоль направления движения крови и концентрируются ближе к центральной оси, как показано на рисунке 2.13. Поскольку кровообращение в живых тканях постоянно, то будет наблюдаться изменение удельного сопротивления тканей, связанное с фазами сердечного цикла. Было также показано, что удельное сопротивление крови зависит от показателя гематокрита (относительное содержание гемоглобина в эритроцитах).

Кроме физиологически обусловленной variability удельного сопротивления, на результаты измерения очень сильно влияет контактное сопротивление электрод-кожа. Эта проблема заслуживает отдельного подробного рассмотрения, поскольку контактное сопротивление является одним из самых значимых факторов, ограничивающих метрологические показатели электроимпедансной аппаратуры.

Влияние контактного сопротивления электрод - биообъект на измерения

Контактное сопротивление определяется на основе закона Ома как падение напряжения ΔE между поверхностью электрода и поверхностью биообъекта, поделенное на величину подведенного тока. На значение контактного сопротивления влияют два фактора: удельное сопротивление наружных слоев биообъекта и качество контакта. Предположим, что нам удалось обеспечить

плотное крепление электродов по всей поверхности исследуемого образца. При подаче зондирующего тока в ячейку на рисунке 2.10 поток зарядов начнет перемещаться со всей поверхности электрода, плотность тока в каждой точке границы электрод-биообъект будет равна

$$J = \frac{I}{S} \quad (2.26)$$

I — величина зондирующего тока, S — площадь электрода. Подразумевается, что направление тока перпендикулярно плоскости электрода. Так как граница электрод-биообъект достаточно тонка, то градиент потенциала электрического поля $grad\varphi$ можно заменить его оценкой ΔE . Тогда непосредственно получается

$$\Delta E = J \cdot \rho \quad (2.27)$$

где ρ — удельное сопротивление ткани непосредственно под электродом. Таким образом, чем больше удельное сопротивление исследуемого объекта, тем больше падение напряжения и, следовательно, контактное сопротивление.

Другой важный фактор, влияющий на контактное сопротивление, это равномерность контакта электрода с биообъектом. Из уравнения (2.26) очевидно, что плотность тока, протекающая через контактную поверхность, зависит от площади контакта. Если электрод прилегает неплотно, или имеется значительная шероховатость поверхности, то эффективная площадь контакта уменьшается, а эффективное значение контактного сопротивления увеличивается.

В случае неоднородного распределения электропроводности по сечению биообъекта особенно важную роль играет проводимость и качество обработки поверхностных слоев, находящихся в соприкосновении с электродом. Строение кожи человека таково, что снаружи находится слой ороговевшего эпителия, состоящий из погибших клеток, который выполняет барьерную функцию. Его электрическое сопротивление очень велико и в результате контактное сопротивление также имеет большое значение, достигающее десятков и сотен килоом при частоте зондирующего тока до 1 кГц. С увеличением частоты

зондирования сопротивление этого слоя быстро падает и при 800 кГц составляет около 300 Ом. Механическое удаление участка эпителия или смачивание раствором NaCl также приводит к значительному уменьшению контактного сопротивления. Обычно в электрофизиологических исследованиях используется специальный токопроводящий гель, обеспечивающий как равномерный контакт по всей площади электрода, так и низкое контактное сопротивление. Огромное значение имеют электрохимические условия в месте контакта электрод-кожа и правильный подбор пары электрод-гель.

Если не принимать во внимание избыточный уровень шума и низкую помехоустойчивость измерительного тракта, то контактное сопротивление в несколько мегаом не создает больших проблем для современных биоусилителей, имеющих экстремально высокое входное сопротивление, очень большой коэффициент подавления синфазной помехи и малые токи смещения. Но при импедансных измерениях при амплитудном значении зондирующего тока 1 мА падение напряжения на таком сопротивлении теоретически составляет очень большую величину, а практически при таком значении контактного сопротивления зарегистрировать электрическое сопротивление исследуемого объекта невозможно. Сложности возникают и в связи с дрейфом контактного сопротивления. Появление дрейфа обусловлено изменением электрохимических условий и температуры в месте контакта, постепенным высыханием смачивающего раствора и другими факторами. При измерениях *in vivo* свой вклад в дрейф вносят движения пациента, активность сальных и потовых желез. Изменения контактного сопротивления за счет дрейфа весьма значительны и существенно влияют на результат импедансных измерений. Один из эффективных способов уменьшения контактного сопротивления и его дрейфа связан с увеличением размеров электродов. При прочих равных условиях электрод с большей площадью будет иметь меньшее контактное сопротивление (и, соответственно, меньший дрейф) за счет уменьшения плотности тока (2.27) в месте контакта. Но резервы этого метода невелики,

поскольку вступают в противоречие с требованием разместить 16, 32 и более электродов на сравнительно небольшой площади поверхности головы. Еще одно из возможных решений заключается в использовании композитных электродов. Электрод выполняется в виде вложенных дисков. Внутренний диск меньшей площади служит для измерения напряжения, а наружный для подачи тока. Такая мера позволяет в определенной степени решить проблему контактного импеданса в случае применения биполярных схем отведений. Другие меры уменьшения этой погрешности в современной электроимпедансной аппаратуре сводятся к выбору схемотехнических решений с автоматической компенсацией контактного сопротивления. Создание электродной системы для электроимпедансной томографии это достаточно сложная задача, требующая комплексного подхода. Например, в работе [31] приводится описание системы электродов для маммографического исследования. Помимо качества контакта, были решены проблемы размещения большого количества электродов в ограниченном пространстве и уменьшения взаимовлияния между отдельными каналами за счет емкостной связи. Эта электродная система ориентирована на конкретную область применения и ее характеристики оптимизированы для маммографии.

2.3 Численное исследование возможности количественной оценки мозгового кровообращения с помощью реоэнцефалографии

Биофизические основы реоплетизмографии

При регистрации электрических характеристик различных органов и систем целого организма применяется метод, который получил название реографи, или реоплетизмография. С теоретической точки зрения он полностью аналогичен описанному выше методу измерения в кондуктометрической ячейке, но имеется целый ряд отличительных особенностей, которые отражаются в деталях технической реализации. Традиционно в реографии измеряется изменение



(а) Синхронизация реограммы и электрокардиограммы



(б) Распространение прямой пульсовой волны



(в) Распространение отраженной пульсовой волны

Рисунок 2.14 — Реограмма участка тела и распространение пульсовой волны

импеданса тканей, связанное с пульсовым кровенаполнением. Типичный вид реографического сигнала приведен на рисунке 2.14, а.

В момент систолы в кровеносное русло поступает от 40 до 100 мл крови менее, чем за секунду. Этот дополнительный объем не может мгновенно распределиться по всему кровеносному руслу и депонируется в прилегающих к левому желудочку участках аорты, вызывая их расширение. Затем накопленная в эластических волокнах стенки аорты механическая энергия начинает распространяться в виде волны по всем сосудам артериального русла. Схематически этот процесс изображен на рисунке 2.14, б. Именно эта волна

прощупывается как пульсации лучевой артерии на запястье. При прохождении волны через участок тела, находящийся между электродами, происходит небольшое локальное увеличение поперечного сечения за счет эластичности тканей, при этом объем исследуемой области немного увеличивается за счет притока крови. Поскольку кровь имеет низкое удельное сопротивление, то общее сопротивление участка снижается. Кроме того, возрастает площадь сечения исследуемой области. В результате изменяется полное сопротивление межэлектродной области, измеряемое с помощью реографа. На выходе измерительного тракта формируется типичный реографический сигнал.

Математическая модель формирования реограммы очень проста:

$$R = \frac{\rho \cdot l}{S} \quad (2.28)$$

R — измеренное сопротивление, ρ — удельное сопротивление, l — расстояние между электродами, S — площадь сечения исследуемого участка. Изменение электрического импеданса, связанное с пульсовым кровенаполнением, обусловлено двумя факторами:

$$\Delta R = \frac{\Delta \rho \cdot l}{\Delta S} \quad (2.29)$$

$\Delta \rho$ — изменение удельного сопротивления исследуемого участка за счет притока крови и переориентации эритроцитов, ΔS — изменение площади сечения за счет растяжения сосудов.

Форма реографического сигнала связана с фазами сердечного цикла и начальная точка реограммы следует непосредственно после электрической систолы сердца, которая определяется по R -волне электрокардиограммы. Через небольшой промежуток времени сердечная мышца сокращается и начинается распространение пульсовой волны. Через определенное время, составляющее в норме от 0.1 до 0.2 сек волна доходит до исследуемого участка и начинается уменьшение сопротивления (подъем реографической кривой, анакрота). В этот момент приток крови к участку больше оттока. Через 0.1-0.2 сек

после начала анакроты количество притекающей крови становится равным количеству оттекающей и наблюдается вершина реографической волны. Затем количество притекающей крови начинает уменьшаться, что соответствует началу нисходящей части реоволны, катакрате. В это время передний фронт пульсовой волны, которая распространяется намного быстрее потока крови, достигает артериол, мелких сосудов, выполняющих роль механических элементов сопротивления току крови. Отличительной особенностью этих сосудов является наличие хорошо развитого гладкомышечного слоя. Именно артериолы выполняют важнейшую функцию регуляции кровотока в органах и тканях, они способны изменять свое поперечное сечение под влиянием вазоактивных веществ и нервной регуляции. Вторая не менее важная гидродинамическая функция связана с преобразованием турбулентного пульсирующего потока крови в крупных сосудах в ламинарный для формирования капиллярного кровотока. За счет малой эластичности сосудистой стенки кровеносных сосудов мышечного типа пульсовая волна, пришедшая из крупных и средних артерий, частично затухает, частично отражается в обратном направлении, как показано на рисунке 2.14, в. В момент прохождения отраженной волны на реограмме формируется дикротический зубец, отмеченный на рисунке 2.14, а. Его расположение относительно вершины и амплитуда зависят от тонуса артериол и эластичности крупных и средних артерий. При повышении тонуса он смещается к вершине и его амплитуда уменьшается. Это происходит вследствие того, что скорость распространения фронта пульсовой волны при увеличении тонуса артериол практически не изменяется, а скорость движения крови замедляется вследствие повышенного сопротивления периферических сосудов. В результате процессы притока и оттока крови в обследуемом участке замедляются, и вершина появляется позже по отношению к началу реоволны. В этих условиях равенство притекающего и оттекающего объемов сохраняется дольше. Отраженная волна накладывается на этот процесс и относительные изменения сопротивления становятся меньше. Влияние венозного кровотока на реограмму незначительно,

поскольку пульсаций в венозном русле в норме нет.

Кардиогенные колебания импеданса очень незначительны, обычно ΔR_0 составляет 0.05-0.1 % от общего, так называемого базового сопротивления R_0 , при этом амплитуда реографической кривой на уровне вершины лежит в диапазоне от 0.05 до 0.5 Ом. Для регистрации столь малых значений необходимо применять специальные измерительные приборы с предельными значениями чувствительности и минимальным уровнем шума.

Численное исследование механизма формирования реоэнцефалограммы

Реоэнцефалография (РЭГ) — известный и широко распространенный электроимпедансный метод, используемый для оценки состояния головного мозга человека. Накоплен огромный клинический материал и определены диагностические критерии, позволяющие проводить экспресс—диагностику функционального статуса головного мозга в различных физиологических условиях, а также при патологических изменениях. Но с появлением транскраниальной доплерографии, магнито-резонансной томографии, радиоизотопных методов измерения мозгового кровотока интерес к РЭГ как диагностическому методу начал резко угасать, в чем немалую роль сыграло несовпадение данных РЭГ с клинической картиной и данными других, более точных исследований. Таким образом, давний спор о природе происхождения реоэнцефалографических кривых логически завершается практически полным отказом от метода в серьезных диагностических исследованиях. Проведенные нами исследования показывают, что возможности импедансных методов оценки функционального состояния головного мозга далеко не исчерпаны. За счет использования современных вычислительных методов обработки информации можно придать качественно новые характеристики простым с точки зрения технической реализации способам диагностики.

Цель численного исследования:

Изучить вклад анатомических структур головы в формирование реоэнцефалограммы и погрешность количественного измерения мозгового кровотока электроимпедансным методом.

Задачи:

- Исследовать адекватность компьютерной модели головы для численного моделирования процесса формирования амплитуды реографической волны.
- Исследовать зависимость амплитуды реоэнцефалограммы от изменения удельного электрического сопротивления мозга, ликвора и скальпа.

Материалы и методы

В качестве исходных данных для построения модели головы послужили магнито—резонансные томограммы головы, на которых были определены различные ткани головного мозга и построена поверхность скальпа. Для численного моделирования был применен оригинальный пакет программ, верифицированный на тестовом примере из набора инструментов EIDORS [<http://eidors3d.sourceforge.net/docs.shtml>], а также с использованием физического фантома. Моделирование выполнялось на кластере из десяти персональных компьютеров с двухъядерными процессорами Intel Core Duo, соединенных сетью Ethernet с пропускной способностью 100Мбит/сек. Данные РЭГ добровольцев были получены на реографе «Реан-Поли» производства компании «Медиком», г. Таганрог, Россия.

Методика проведения исследования

Для проведения исследования были выбраны добровольцы из числа студентов медико—биологического факультета Сибирского государственного медицинского университета без выявленных неврологических отклонений, не

имеющих в анамнезе серьезных травм головы и с нормальными показателями основных размеров мозговых структур по данным эхоэнцефалографии. Было исследовано 19 человек в возрасте от 18 до 21 года. Реоэнцефалограмма записывалась по шести каналам биполярным каналам с использованием 8 электродов. Были выбраны стандартные отведения F-T (фронтально — темпоральное), F-M (фронтально — мастоидальное), M-O (мастоидно — окципитальное), симметрично слева и справа. Амплитуда тока была установлена равной 1 мА, частота 112 кГц. У каждого обследуемого измерялась длина линии инион—назион, проходящая через вертекс, и длина линии между слуховыми проходами, также проходящей через вертекс. Кроме того, измерялось контактное сопротивление электродов. Полученные данные использовались для частичной персонификации компьютерной модели, которая приближенно описывает форму головы и распределение удельного сопротивления внутри черепной коробки. Форма головы и вариации размеров учитывались путем масштабирования модели таким образом, чтобы совпадали длины линий инион-назион и между слуховыми проходами. После получения результатов реального РЭГ—исследования выполнялось численное моделирование с использованием разработанной нами компьютерной модели головы. В качестве исходных данных служили анатомические размеры головы и контактное сопротивление электродов. Расчеты проводились с относительной погрешностью не более 0.001%, что превышает точность реальных измерений минимум на два порядка.

Результаты исследований и их обсуждение

Верификация компьютерной модели проводилась путем сопоставления данных реальных РЭГ—исследований с результатом вычислений. Вариабельность амплитуды реосигнала у обследуемых находилась в пределах $\pm 20\%$ от измеренного значения и в качестве допустимого отклонения результатов вычисления от реального значения была принята эта величина. Мы сознательно отказались от сравнения средних значений амплитуды в группе

обследованных с результатами моделирования, каждое наблюдение оценивалось индивидуально. Такой подход позволяет оценить максимальную ошибку численного моделирования по сравнению с реально измеренными величинами. Данные предварительных исследований показали, что максимальная ошибка составляет не более 20 % измеренной величины, что соответствует естественной вариабельности амплитуды реографической волны. Этот результат позволяет утверждать, что разработанная нами компьютерная модель пассивных электрических свойств тканей головы в пределах заданной погрешности адекватна реальному распределению удельного электрического сопротивления внутри черепной коробки в норме. На втором этапе был проведен численный эксперимент, поскольку возможности примененных ранее биологических моделей (окклюзия артерий, сдавливание кожи, повороты головы, искусственные фантомы) полностью исчерпаны и не позволили выработать единую позицию о происхождении реоэнцефалографических волн. Мы применили для выяснения возможного механизма формирования РЭГ численное моделирование.

Амплитуду реографической волны можно представить в виде линейной суммы отдельных составляющих:

$$\Delta R = a_1 \cdot \Delta R_{scalp} + a_2 \cdot \Delta R_{brain} + a_3 \cdot \Delta R_{CSF} \quad (2.30)$$

где ΔR_{scalp} , ΔR_{brain} , ΔR_{CSF} — вклады в амплитуду реоволны, соответственно, скальпа, мозга и ликвора, a_1, a_2, a_3 — весовые коэффициенты, учитывающие вклад каждой из структур в суммарный сигнал. Ранее были опубликованы значения $a_1 = 0.1$; $a_2 = 0.63$, однако наши исследования этого не подтверждают. Из формулы (2.30) следует, что в пределах физиологических допущений причины изменений сопротивления тканей головы для измерения амплитуд реоэнцефалограммы никакой роли не играют, более того, разделить эти компоненты (приток крови и изменение размеров) при одночастотных измерениях невозможно. В работе [62] показано, что внутричерепной объем незначительно (на 0.5-1 мл) изменяется во время пульсового кровенаполнения,

что приводит к вариации удельного сопротивления мозговой ткани в пределах от 0.03 до 0.05 %. Такая величина полностью соответствует средней амплитуде реосигнала у здоровых людей. Максимальная амплитуда достигается через 100-200 мс после механической систолы сердца, что соответствует времени от начала реоволны до вершины анакроты в норме. Параллельно с притоком избыточного объема крови, в соответствии с принципом Монро-Келли, примерно на такую же величину уменьшается объем ликвора внутри черепной коробки за счет перетекания цереброспинальной жидкости в спинномозговой канал, что эквивалентно увеличению удельного сопротивления на сопоставимую величину. Удельное сопротивление кожи во время систолической фазы уменьшается на 0.5–1 %. Для того чтобы оценить влияние изменения электрического сопротивления мозга, кожи и ликвора на суммарную амплитуду реоэнцефалографической волны мы воспользовались математическим моделированием на основе трехмерной реалистичной модели головы.

При моделировании был использован биполярный способ реоэнцефалографии и электроды площадью 3 см², сила тока 1 мА, контактное сопротивление 50 Ом. Количество электродов было равно 8, количество отведений была выбрано равным 6. В таблице 2.1 представлены результаты расчетов базового сопротивления Rb и переменной составляющей ΔRb при варьировании удельного электрического сопротивления структур модели головы. На рисунке 2.15 для наглядности приведены относительные значения весовых коэффициентов, определенные для выбранных отведений.

Положительные значения ΔRb соответствуют увеличению сопротивления, отрицательные — уменьшению. Полученные значения вычисленной амплитуды изменений сопротивления имеют порядок, совпадающий с реально измеряемыми величинами в пределах физиологической variability. Очевидно, что наибольший вклад вносят изменения сопротивления скальпа: от 54 до 71 % в зависимости от отведения. Вариации сопротивления мозга объясняют от 17 до

25 % амплитуды реоэнцефалографического сигнала, оставшиеся 11-21 % можно отнести за счет динамики цереброспинальной жидкости. Полученные значения отображены на рисунке 2.15.

Таблица 2.1 — Влияние удельного электрического сопротивления тканей, составляющих основные анатомические структуры головы, на параметры реографического сигнала

Отведение	F-T п	F-T л	T-M п	T-M л	M-O п	M-O л
Rb исх., Ом	422.90	416.26	463.53	400.00	465.29	408.08
Rb мозг-10%, Ом	421.58	414.96	462.79	399.43	464.40	407.28
ΔRb , Ом	1.32	1.30	0.74	0.57	0.89	0.80
Rb кожа-10%, Ом	420.86	413.29	460.78	397.44	461.21	405.72
ΔRb , Ом	2.04	2.97	2.75	2.56	4.08	2.36
Rb лик.-10%, Ом	422.74	416.21	463.43	399.99	465.21	408.07
ΔRb , Ом	0.16	0.05	0.10	0.01	0.08	0.01

Весовые коэффициенты для формулы (2.30):

$$a_1 = 0.54 \div 0.71 a_2 = 0.17 \div 0.25, a_3 = 0.11 \div 0.21 \quad (2.31)$$

Из результатов моделирования следует, что уменьшение сопротивления мозга на 10 % влияет на амплитуду реоволны ΔRb в 1.5-4.6 раза меньше, нежели уменьшение сопротивления кожного покрова на ту же величину, а уменьшение сопротивления ликвора на 10 % вносит в 10-150 раз меньший вклад по сравнению с влиянием сопротивления скальпа. Результаты моделирования позволяют с достаточной для практики степенью достоверности сделать вывод о существенном вкладе в формирование реоэнцефалограммы двух анатомических структур: скальпа и головного мозга в соотношении от 2:1 до

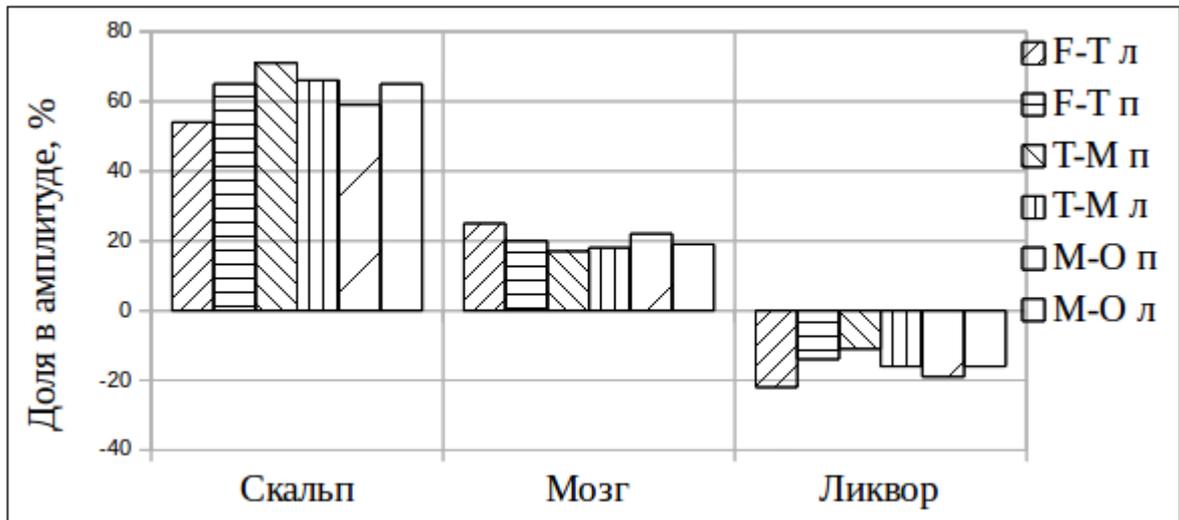


Рисунок 2.15 — Вклад изменения сопротивления различных структур мозга в амплитуду реоэнцефалографической волны

4:1 в зависимости от отведения, индивидуальных особенностей строения головы, а также интенсивности кровообращения в мозге и коже. Влияние изменения сопротивления костей черепа также незначительно, если принять во внимание факт значительно меньшего кровоснабжения костной ткани по сравнению с мозгом и кожными покровами. С помощью данной математической модели нам удалось объяснить описанные в литературе разногласия относительно происхождения реоэнцефалографических кривых и показать, что с помощью РЭГ вполне доступна оценка функционального состояния головного мозга, особенно при динамических исследованиях во время функциональных проб, избирательно воздействующих на мозговое кровообращение. В этом случае все остальные параметры (особенно сопротивление кожи и экстракраниальное кровообращение) остаются примерно постоянными, в то время как сопротивление мозга за счет изменения кровообращения меняется и находит свое отражение в реографическом сигнале. Однако остается еще одна неизвестная величина, характеризующая соотношение интенсивностей кровообращения в скальпе и мозге, поэтому количественные оценки мозгового кровообращения, основанные только на амплитуде реоволны (реографическом индексе) при одночастотных измерениях и небольшом количестве каналов, имеют значительную погрешность

и малую воспроизводимость.

Головной мозг и цереброспинальная жидкость вносят в реоэнцефалографический сигнал приблизительно равные по абсолютной величине, но отличающиеся знаком вклады. По нашему мнению, это частично объясняет имеющиеся разногласия в интерпретации реоэнцефалографического сигнала. Амплитудные характеристики очень сильно зависят от соотношения объемов мозга и ликвора внутри черепной коробки. Не менее важную роль играет так называемая «податливость» (compliance) головного мозга при воздействии пульсовой волны. Как было показано в работах [62, 226], механическая эластичность тканей, составляющих головной мозг, имеет большое значение для формирования благоприятных условий гемо- и ликвородинамики. Даже в норме межиндивидуальная вариабельность этих величин велика, что не позволяет определить точный вклад мозгового кровообращения в амплитудные параметры реоэнцефалограммы. Теоретически учесть анатомические особенности можно, поскольку существует возможность построения индивидуальных моделей головы обследуемого на основе данных магнито-резонансной томографии, но целесообразность такого подхода сомнительна.

2.4 Численные исследования изменения электрических параметров при изменении функционального и морфологического состояния головного мозга

Основные результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, основаны на численном моделировании одновременной совместной регистрации импеданса и электрической активности головного мозга в норме и при различных патологических состояниях. Под нормой в данном случае понимается усредненные величины удельной проводимости и типичные значения электрической активности у людей без выявленной неврологической недостаточности.

Для численных исследований была использована анатомически достоверная модель головы, аналогичная рассмотренной ранее, но несколько отличающаяся от нее по параметрам. Наружная поверхность модели представляет собой множество треугольников, как показано на рисунке 2.16. Количество треугольников равно 5120, количество поверхностных узлов (точек соединения ребер треугольников) равно 2562. Размеры треугольников примерно равны между собой. Электроды моделируются с помощью набора треугольников, находящихся в пределах поверхности электрода. Координаты центра электрода вычислялись в соответствии с международной схемой «10/20». На рисунке 2.17 закрашенные треугольники соответствуют области размещения электродов. Внутри модель представляет собой набор из 316562 тетраэдров, каждый из которых имеет четыре узла, шесть ребер и трех (поверхностные элементы) или четырех (внутренняя область) соседей. Каждому тетраэдру присваивается определенное значение проводимости в зависимости от того, к какому типу ткани он относится. Выбранные параметры модели представлены в таблице 2.2.

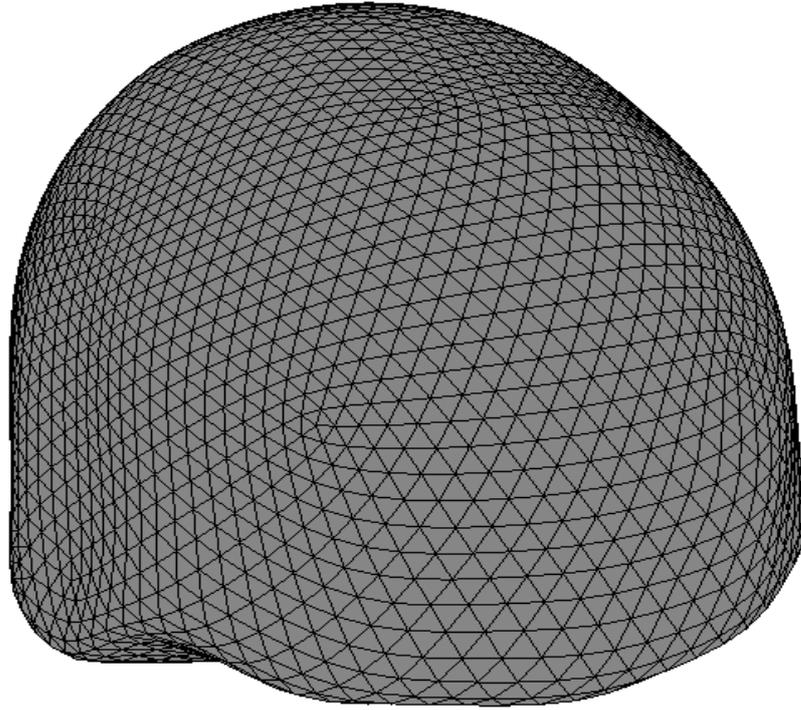


Рисунок 2.16 — Наружная поверхность головы

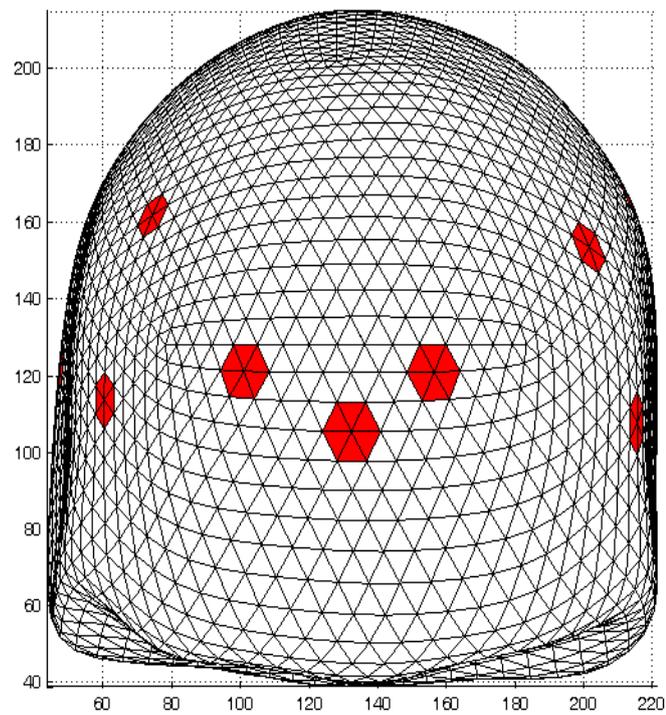


Рисунок 2.17 — Расположение электродов

Таблица 2.2 — Удельная проводимость различных тканей головы

Ткань	Проводимость, S/м
Кожа	0.45
ЦСЖ	1.43
Кость	0.006
Белое вещество	0.15
Серое вещество	0.45

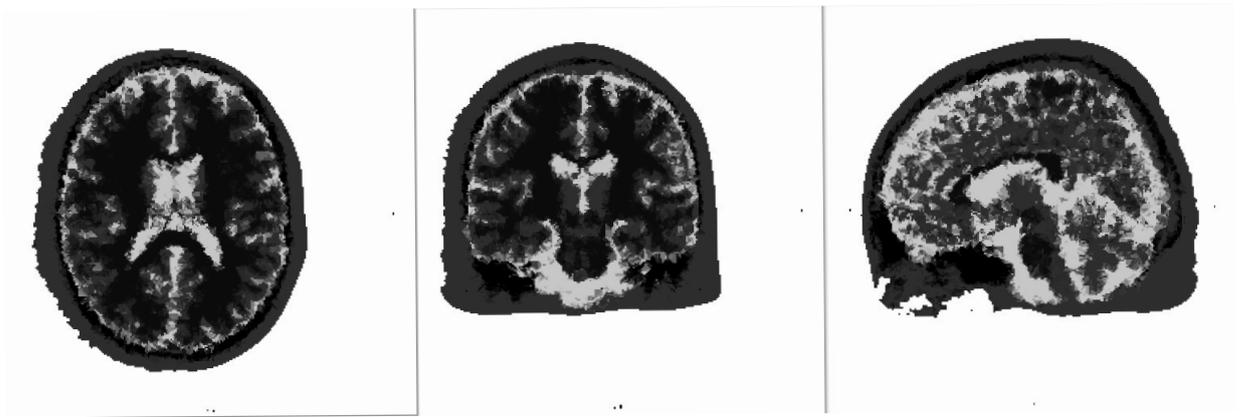


Рисунок 2.18 — Горизонтальный, фронтальный и сагитальный срезы конечно-элементной модели

Такая структура позволяет аппроксимировать распределение потенциала электрического поля линейной функцией и существенно упрощает расчеты, поскольку для данного типа конечного элемента возможно аналитическое вычисление функции формы в явном виде. Визуализация осуществляется путем преобразования удельной проводимости в градации серого от черного к белому. Черный цвет соответствует минимальной проводимости, а белый — максимальной.

На рисунке 2.18 в качестве примера приведены три среза референтной модели, которая соответствует intactному мозгу. Первый этап моделирования

Таблица 2.3 — Результаты измерения разности потенциалов на различных электродах, милливольт

Up/Ip	Fp2-Fp1	Fp1-F4	F4-F3	F3-C4	C4-C3	C3-P4	P4-P3	P3-O2	O2-O1	O1-F8	F8-F7	F7-T4	T4-T3	T3-T6	T6-T5	T5-Fp2
Fp2-Fp1			5.786	-3.689	1.833	-1.253	0.613	-0.470	0.322	-4.596	7.212	-3.967	2.438	-1.784	1.152	
Fp1-F4				8.792	-5.788	2.732	-1.595	0.421	-0.612	4.628	-9.049	7.619	-5.138	3.524	-2.440	-1.740
F4-F3	5.786				10.608	-6.947	2.905	-1.891	1.161	-7.965	15.276	-12.051	8.938	-6.724	4.207	-6.117
F3-C4	-3.689	8.792				11.730	-6.518	2.370	-1.864	1.705	-11.164	16.275	-12.339	10.212	-7.070	0.746
C4-C3	1.833	-5.788	10.608				10.100	-6.125	2.823	-4.894	7.384	-11.385	14.379	-11.640	9.619	-6.174
C3-P4	-1.253	2.732	-6.947					7.762	-4.421	0.255	-5.176	8.374	-10.753	13.943	-11.241	3.428
P4-P3	0.613	-1.595	2.905						6.569	-5.050	2.596	-4.871	6.453	-8.854	10.505	-5.038
P3-O2	-0.470	0.421	-1.891							0.808	-1.929	3.421	-4.702	8.472	-9.284	3.286
O2-O1	0.322	-0.612	1.161								1.475	-2.656	3.713	-6.738	9.686	-5.038
O1-F8	-4.596	4.628	-7.965				-5.050	0.808				3.877	-6.796	1.701	-6.730	16.373
F8-F7	7.212	-9.049	15.276				2.596	-1.929	1.475				12.992	-9.919	5.499	-8.988
F7-T4	-3.967	7.619	-12.051				-4.871	3.421	-2.656	3.877				16.562	-11.471	2.420
T4-T3	2.438	-5.138	8.938				6.453	-4.702	3.713	-6.796	12.992				16.766	-9.884
T3-T6	-1.784	3.524	-6.724				-8.854	8.472	-6.738	1.701	-9.919	16.562				7.449
T6-T5	1.152	-2.440	4.207				10.505	-9.284	9.686	-6.730	5.499	-11.471	16.766			
T5-Fp2		-1.740	-6.117				-5.038	3.286	-5.038	16.373	-8.988	2.420	-9.884	7.449		

состоял в вычислении распределения потенциала электрического поля при подаче электрического тока на различные электроды. В качестве примера на рисунке 2.19 приведено распределение потенциала электрического поля при подаче электрического тока на фронтальный и мастоидальный электроды слева. Качественный анализ показывает, что экстремального значения потенциал достигает на электродах и очень быстро убывает по мере удаления от них. Количественные значения потенциала составляют от -122 до 96 мВ при силе тока 1 мА. В других отведениях качественные соотношения сохраняются, варьируются лишь экстремальные значения потенциала электрического поля. В таблице 2.3 приведены значения разности потенциалов на различных парах потенциальных электродов U_p при подаче тока 1 мА на пару токовых электродов I_p . На токовых электродах измерения не производятся в связи с большой погрешностью, которая обусловлена неизвестной величиной и вариабельностью контактного сопротивления электродов. На примере этой таблицы можно проиллюстрировать принцип взаимности измерений. Рассмотрим пару токовых электродов $Fp2 - Fp1$ (первый столбец) и пару потенциальных электродов $F4 - F3$ (четвертая строка). Значение разности потенциалов равно 5.786 мВ. При подаче тока на пару $F4 - F3$ (четвертый столбец) между электродами $Fp2 - Fp1$ (первая строка) создается напряжение 5.786 мВ. В идеальном случае, как на данной математической модели, наблюдается полная симметрия, но в реальных условиях влияние различных факторов, таких как разница контактных сопротивлений, вариации параметров коммутаторов тока и напряжения и других, приводит к отклонению от равенства в пределах 15-20 мкВ. Поэтому желательно использовать полный набор измерений, хотя из принципа взаимности следует, что можно было бы регистрировать только верхнюю или нижнюю часть матрицы измерений. Вторая половины матрицы может быть использована для корректировки погрешности измерения. В нашей реализации алгоритма реконструкции мы корректируем значения с помощью метода наименьших квадратов таким образом, чтобы свести величину асимметрии к минимуму.

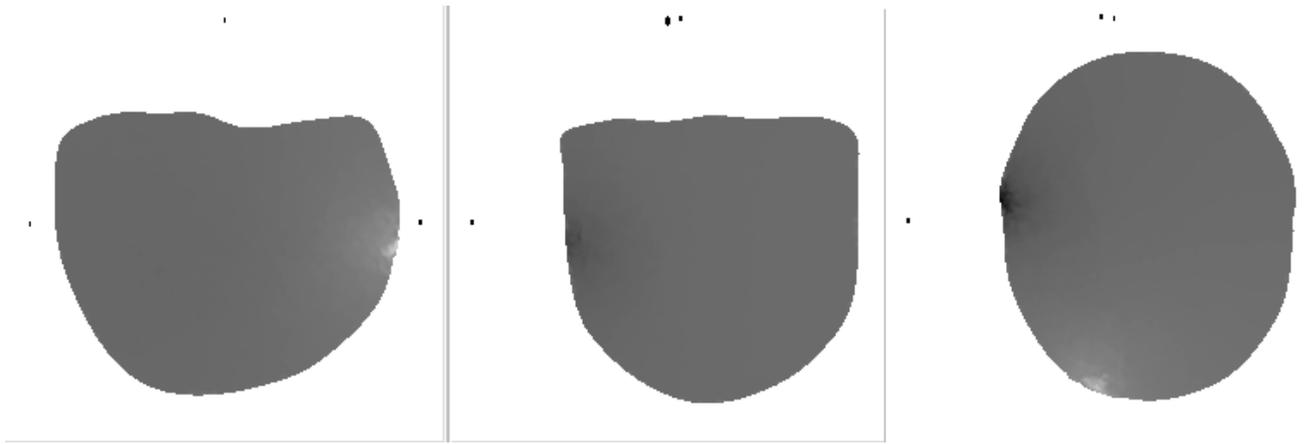


Рисунок 2.19 – Распределение потенциала электрического поля в трех плоскостях

Как следует из результатов моделирования, разность потенциалов, которую нужно измерять, составляет максимум несколько десятков милливольт. Это дает отправную точку для формирования требований к техническому устройству для регистрации исходных данных для реконструкции пространственного распределения электрической проводимости. Минимальная по абсолютной величине разность потенциалов равна приблизительно 0.2 мВ, максимальная 20 мВ. Динамический диапазон входного сигнала, таким образом, составляет 40 Дб. Другое, не менее важное, требование к измерительному устройству связано с минимально допустимым уровнем шума на частоте зондирующего тока. Для исследования этого вопроса мы моделировали патологические процессы (кровоизлияние, ишемия участков мозга, опухоль), для выявления которых предполагается использовать разрабатываемый комплекс. В качестве исходных данных был использован свободно доступный атлас магнито-резонансных изображений гарвардской медицинской школы <http://www.med.harvard.edu/AANLIB/cases/>.

2.4.1 Моделирование кровоизлияния в острой стадии

На рисунке 2.20 показаны срезы математической модели кровоизлияния в мозг. Для создания этой модели были выбраны конечные элементы, пространственная локализация которых наиболее близка к реальному очагу.

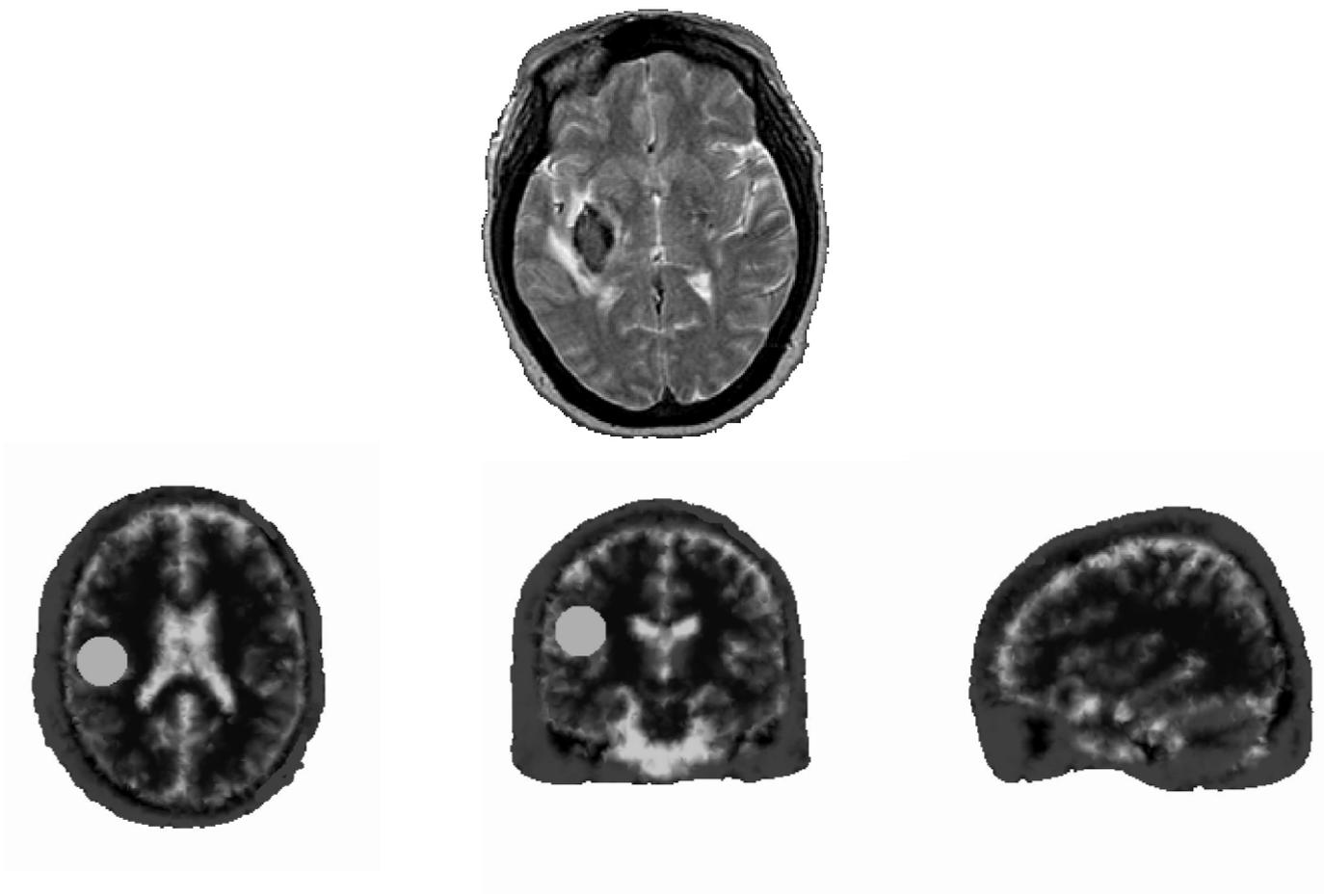


Рисунок 2.20 — Модель кровоизлияния в мозг(внизу) и МРТ-изображение очага у пациента Л. (вверху)

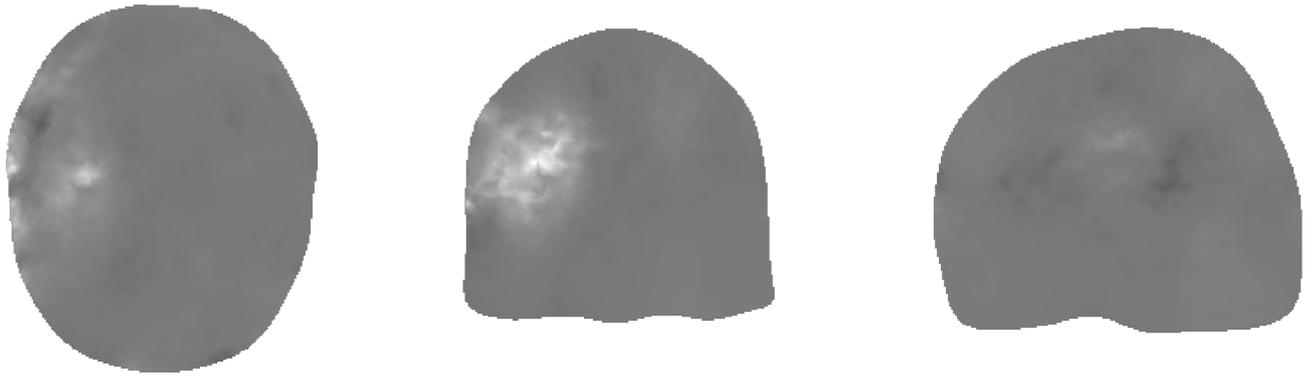


Рисунок 2.21 — Реконструированное изображение кровоизлияния в мозг

Затем удельная проводимость выбранных элементов была изменена на величину электрической проводимости крови (1 S/м). После вычисления разности потенциалов на всех электродных парах при подаче зондирующего тока по-очереди на все электродные пары определяется отклонение «измеренных» разностей от фоновых значений. Затем осуществляется реконструкция изображения. На рисунке 2.21 показан результат реконструкции электроимпедансного изображения на основе этих данных.

Очевидно, что на реконструированном изображении имеются качественные совпадения с референтным. По крайней мере, правильно определены локализация и тип нарушения (уменьшение сопротивления соответствует кровоизлиянию). Вследствие невысокого пространственного разрешения размер очага на ЭИ-изображении намного больше и он выглядит размытым с нечеткими границами, однако область наибольшей выраженности уменьшения сопротивления совпадает с центром очага. Изменения напряжения, вызванные наличием очага кровоизлияния, представлены в таблице 2.4. Эти изменения невелики и составляют по абсолютной величине от 5 до 200 мкВ в разных отведениях. Соответственно, для того, чтобы визуализировать подобные очаги, аппаратура для измерения импеданса должна иметь предел чувствительности не более 5 мкВ при величине зондирующего тока 1 мА. Это требование весьма жесткое, но выполнимое при современном уровне развития элементной базы.

Таблица 2.4 — Результаты измерения разности потенциалов на различных электродах, милливольт. Модель кровоизлияния

Up/Ip	Fp2-Fp1	Fp1-F4	F4-F3	F3-C4	C4-C3	C3-P4	P4-P3	P3-O2	O2-O1	O1-F8	F8-F7	F7-T4	T4-T3	T3-T6	T6-T5	T5-Fp2
Fp2-Fp1			5.770	-3.661	1.837	-1.244	0.624	-0.481	0.325	-4.615	7.189	-3.938	2.422	-1.762	1.156	
Fp1-F4				8.791	-5.867	2.755	-1.631	0.463	-0.621	4.684	-9.030	7.582	-5.123	3.490	-2.454	-1.691
F4-F3	5.770				10.535	-6.795	2.937	-1.914	1.176	-8.069	15.189	-11.929	8.879	-6.632	4.236	-6.231
F3-C4	-3.661	8.791				11.630	-6.590	2.405	-1.887	1.785	-11.041	16.150	-12.287	10.133	-7.126	0.833
C4-C3	1.837	-5.867	10.535				9.977	-5.952	2.789	-4.841	7.368	-11.397	14.232	-11.488	9.522	-6.035
C3-P4	-1.244	2.755	-6.795					7.592	-4.389	0.203	-5.125	8.340	-10.585	13.777	-11.146	3.313
P4-P3	0.624	-1.631	2.937						6.544	-4.990	2.622	-4.918	6.412	-8.820	10.438	-4.929
P3-O2	-0.481	0.463	-1.914	2.405	-5.952	7.592				0.763	-1.969	3.473	-4.688	8.463	-9.233	3.210
O2-O1	0.325	-0.621	1.176	-1.887	2.789	-4.389	6.544				1.475	-2.662	3.673	-6.701	9.645	-4.983
O1-F8	-4.615	4.684	-8.069	1.785	-4.841	0.203	-4.990	0.763				3.924	-6.744	1.653	-6.648	16.271
F8-F7	7.189	-9.030	15.189	-11.041	7.368	-5.125	2.622	-1.969	1.475				12.820	-9.732	5.461	-8.998
F7-T4	-3.938	7.582	-11.929	16.150	-11.397	8.340	-4.918	3.473	-2.662	3.924				16.373	-11.448	2.439
T4-T3	2.422	-5.123	8.879	-12.287	14.232	-10.585	6.412	-4.688	3.673	-6.744	12.820				16.567	-9.681
T3-T6	-1.762	3.490	-6.632	10.133	-11.488	13.777	-8.820	8.463	-6.701	1.653	-9.732	16.373				7.260
T6-T5	1.156	-2.454	4.236	-7.126	9.522	-11.146	10.438	-9.233	9.645	-6.648	5.461	-11.448	16.567			
T5-Fp2		-1.691	-6.231	0.833	-6.035	3.313	-4.929	3.210	-4.983	16.271	-8.998	2.439	-9.681	7.260		

В проведенных нами численных исследованиях проводимость была принята равной величине модуля адмиттанса биологических тканей. Это допущение верно с высокой степенью точности в диапазоне частот зондирующего тока до 100 кГц, когда величина действительной части импеданса существенно превосходит мнимую компоненту. Для серого вещества головного мозга мнимая компонента на низких частотах более чем на порядок меньше действительной, поэтому замена полного адмиттанса его модулем не приводит к существенному увеличению погрешности моделирования. Однако для оценки функционального состояния головного мозга неоднородность пространственного распределения мнимой компоненты адмиттанса играет ключевую роль.

2.5 ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 2

Были предложены два подхода к разработке реалистичных моделей головы человека, предназначенных для численного исследования электрических свойств нервной ткани. Отличия между ними заключаются в способе построения поверхности: геометрическом подходе поверхность создается вручную с использованием программных средств для трехмерного моделирования, при реконструкции поверхности на основе реальных трехмерных изображений с помощью численного моделирования находится оптимальное в определенном смысле геометрическое представление на основе объединения поверхностных конечных элементов, например, треугольников.

Достоинством геометрического подхода является его сравнительная простота и возможность создания параметрических поверхностей, которые могут быть легко масштабированы и преобразованы без существенного увеличения погрешности аппроксимации. Главный недостаток параметрической модели заключается в том, что она является обобщенной и представляет некую усредненную поверхность и не может учитывать индивидуальные особенности

анатомического строения.

Реконструкция поверхности головы на основе реального трехмерного томографического изображения позволяет учесть с наперед заданной степенью точности индивидуальные анатомические детали не только поверхности скальпа, но и внутренних структур центральной нервной системы. Недостаток данного подхода обусловлен высокой вычислительной сложностью корректного нахождения границ исследуемого объекта, и при построении анатомически достоверной модели с высокой степенью детализации требуется проводить вычисления на высокопроизводительном оборудовании.

Предложен параллельный алгоритм реконструкции поверхности биологических объектов, основанный на естественной блочной структуре исходных данных. Учет структурированности трехмерного изображения позволяет уменьшить количество информации, пересылаемой между узлами и за счет этого значительно повысить эффективность параллельного алгоритма.

Разработанная реалистичная трехмерная конечно-элементная модель головы человека учитывает сложную геометрию поверхности головы, а также неоднородное пространственное распределение удельной электрической проводимости и диэлектрической проницаемости. С целью обеспечения высокой степени достоверности модельных исследований при сохранении минимально необходимой пространственной детализации, электрические свойства конечных элементов представлены в виде взвешенной суммы электрических свойств тканей, составляющих данный конечный элемент. Весовой коэффициент пропорционален относительной доле определенного вида ткани. В результате сравнительных тестов было показано, что разработанная модель способна воспроизводить реальные измерения с необходимой точностью. Это позволило провести ряд численных экспериментов по определению граничных значений измеряемых величин и сформулировать требования к чувствительности и разрешающей способности измерительного тракта.

На основе разработанной трехмерной вычислительной модели были

проведены исследования существующих методов оценки функционального состояния головного мозга на основе измерений электрических параметров нервной ткани. Был подтвержден противоречивый характер реоэнцефалографических измерений, обусловленный особенностями анатомического строения головы, неизвестным соотношением интенсивностей интра- и экстракраниального кровообращения, а также индивидуальными реакциями сердечно-сосудистой системы в целом и сосудов головного мозга в частности, на функциональные пробы. Для уменьшения неоднозначности в трактовке кривых рекомендуется выполнять многоканальную регистрацию с последующей реконструкцией пространственного распределения удельной электрической проводимости.

3 УЗЛЫ АППАРАТУРЫ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СХЕМОТЕХНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ

3.1 Узлы аппаратуры для измерения электрических параметров головного мозга. Сравнительный анализ схемотехнических решений

Сравнительное исследование различных схемотехнических и конструктивных решений узлов, обеспечивающих требуемые метрологические характеристики биоэлектроимпедансных исследований, предполагает создание лабораторного стенда для обеспечения контролируемых и одинаковых условий работы для всех исследуемых компонентов. Многие исследователи при изучении параметров различных измерительных схем для электроимпедансных измерений предпочитают использовать физический фантом. В работах [60, 109, 157] приведены детальные электрические параметры и способы изготовления фантомов на основе различных гелеобразующих субстратов с добавлением проводящих частиц или растворов. При выполнении работы нами были исследованы различные варианты стендов, включая физические фантомы области интереса, подключенный к электронному измерительному блоку. Однако в первых же тестах было обнаружено, что физическим моделям присущи серьезные недостатки, существенно снижающие метрологические параметры стенда. В частности, фантом представляет собой слоистую структуру, при этом отдельные слои изготовлены из геля с разной концентрацией электропроводящих добавок. На практике крайне сложно обеспечить воспроизводимость электрических параметров отдельных слоев и их временную стабильность. Как следствие, фантом обладает много большей погрешностью по сравнению с ошибками измерительных узлов.

Были проведены сравнительные исследования электрических

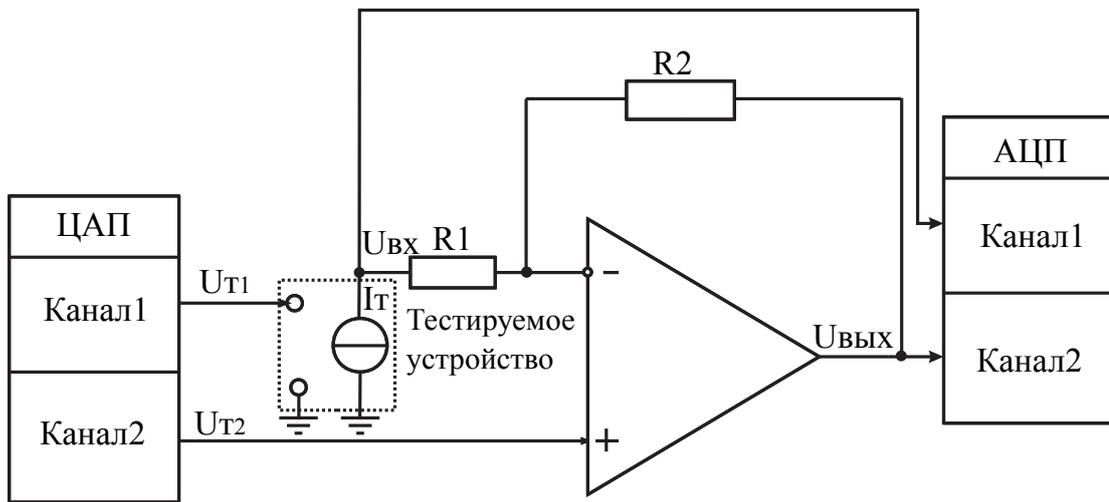


Рисунок 3.1 — Структурная схема имитатора нагрузки с регулируемым импедансом

характеристик физического фантома и разработанной нами математической модели головы. Несмотря на то, что математическая модель имеет сравнительную высокую относительную погрешность, достигающую 5-10 %, погрешность моделирования с использованием физического фантома может быть в два-три раза больше. Проведенные сравнительные измерения электрического импеданса на фантоме по сравнению с измерениями на добровольцах показали практическую непригодность фантома для точных сравнительных исследований измерительных систем для электроимпедансных измерений.

С целью преодоления описанных проблем была разработана гибридная измерительная установка, состоящая из вычислительной модели исследуемой области, подключенной через цифро-аналоговый интерфейс к имитатору нагрузки с регулируемыми параметрами импеданса, структурная схема которого приведена на рисунке 3.1. В большинстве известных схемотехнических решений в качестве управляемого элемента используется полевой транзистор и компоненты линеаризации зависимости сопротивления канала от напряжения. Такой подход не обеспечивает необходимой точности и линейности эквивалентного сопротивления. Кроме того, рабочий диапазон частот определяется паразитными емкостями выбранного транзистора и имитация полного импеданса представляет значительные сложности. Для решения указанных проблем было решено

реализовать управляемый симулятор импеданса на основе цифровой обработки сигналов. Аналоговая часть устройства является модификацией известной схемы трансимпедансного усилителя-преобразователя напряжения в ток на операционном усилителе. В точке соединения нагрузочного резистора $R1$ и выхода источника тока тестируемого устройства должно выполняться условие баланса токов, а напряжение в этой точке должно быть равно $U_{\text{вх}} = U_{\text{T2}} + I_{\text{T}} \cdot R1$. Напряжение на неинвертирующем входе ОУ позволяет регулировать эквивалентный импеданс $R_{\text{ЭКВ}}$ нагрузки источника зондирующего тока, входящего в состав исследуемого устройства. На постоянном токе $R_{\text{ЭКВ}}$ может быть найдено из выражения (3.1), если пренебречь погрешностями, которые вносит операционный усилитель.

$$\begin{aligned} U_{\text{ВЫХ}} &= -I_{\text{T}} \cdot R2 + U_{\text{T2}}, \\ U_{\text{ВХ}} &= I_{\text{T}} \cdot R_{\text{ЭКВ}}, \\ U_{\text{ВХ}} &= I_{\text{T}} \cdot R1 + U_{\text{T2}}, \\ R_{\text{ЭКВ}} &= R1 + \frac{U_{\text{T2}}}{I_{\text{T}}} \end{aligned} \quad (3.1)$$

Анализ погрешности $R_{\text{ЭКВ}}$, формируемого данной схемой на постоянном токе показывает, что основной вклад вносит неточность номинала сопротивления $R1$, для которого коэффициент чувствительности $A_1 = 1$. Это непосредственно следует из формулы (3.2).

$$\begin{aligned} A_1 &= \frac{\partial R_{\text{ЭКВ}}}{\partial R} = 1, \\ A_2 &= \frac{\partial R_{\text{ЭКВ}}}{\partial U_{\text{T2}}} = \frac{1}{I_{\text{T}}}, \\ A_3 &= \frac{\partial R_{\text{ЭКВ}}}{\partial I_{\text{T}}} = \frac{-U_{\text{T2}}}{I_{\text{T}}^2} \end{aligned} \quad (3.2)$$

Погрешность U_{T2} определяется выходной погрешностью цифро-аналогового преобразователя и напряжением смещения ОУ. Для ЦАП с разрядностью 16 бит

и опорным напряжением 4.096 В абсолютная величина ошибки составляет ± 62.5 мкВ, и абсолютная погрешность при зондирующем токе 1 мА равна ± 62.5 мОм. Напряжение смещения ОУ в первом приближении не зависит от U_{T2} и вносит аддитивную погрешность $U_{cm} \cdot A_2$, которая определяется параметрами выбранного усилителя. В настоящее время доступны высококачественные прецизионные ОУ, U_{cm} которых не превышает ± 30 мкВ. Кроме того, данная погрешность носит систематический характер и может быть устранена в процессе настройки симулятора, если требуется предельная точность $R_{\text{ЭКВ}}$. При измерении на переменном токе статической составляющей этой погрешности можно пренебречь.

Формула (3.2) показывает, что погрешность $R_{\text{ЭКВ}}$ нелинейно зависит от величины зондирующего тока I_T . Для снижения уровня этой погрешности производится измерение значения зондирующего тока I_T на выходе тестируемого устройства с помощью АЦП. Одновременно измеряется величина $U_{\text{ВХ}}$, которая зависит от двух неточно определенных и взаимозависимых параметров I_T и $R_{\text{ЭКВ}}$. Для уточнения их значений данные измерений используются для нахождения минимума квадратичной формы (3.3).

$$\begin{aligned} (I_T^* \cdot R_{\text{ЭКВ}}^* - U_{\text{ВХ}}^*)^2 &= 0, \\ (I_T^* \cdot R1 + U_{T2} - U_{\text{ВХ}}^*)^2 &= 0, \end{aligned} \quad (3.3)$$

где I_T^* - измеренное значение зондирующего тока, $R_{\text{ЭКВ}}^*$ - вычисленное по формуле (3.1) эквивалентное сопротивление, $U_{\text{ВХ}}^*$ - измеренное на входе симулятора напряжение, сформированное источником зондирующего тока.

Динамические погрешности данной схемы определяются выбранным операционным усилителем. Анализ динамических ошибок показывает, что основной вклад вносят уменьшение коэффициента усиления ОУ по мере роста частоты и нелинейность фазо-частотной характеристики, которые приводят к появлению дополнительного переменного напряжения $U(f)_{\text{дин}}$ на инвертирующем входе ОУ. Это эквивалентно частотно-зависимому снижению

$R_{\text{ЭКВ}}$. Влияние коэффициента усиления на $R_{\text{ЭКВ}}$ может быть снижено двумя возможными способами:

1. Выбором ОУ с частотой единичного усиления, много большей верхней частоты зондирующего тока.
2. Цифровой коррекцией амплитудно-частотной характеристики сигнала U_{T2} , который задает величину эквивалентного сопротивления.

Первый способ предпочтительнее, так как цифровая коррекция АЧХ должна быть проведена индивидуально для каждого типа и экземпляра ОУ, однако для достижения наилучших характеристик должны быть использованы оба способа. К сожалению, теоретический анализ этого типа погрешности позволяет получить только оценочные величины поправок для коррекции АЧХ, поскольку динамические параметры ОУ, приводимые в паспорте на элемент, отражают гарантированную производителем минимальную частоту единичного усиления. Измерения показывают, что разброс частоты единичного усиления довольно значителен, поэтому окончательная настройка и калибровка АЧХ прецизионного симулятора должна производиться индивидуально для каждого экземпляра ОУ.

При выборе ОУ для имитации нагрузки источника следует руководствоваться следующими рекомендациями:

1. Коэффициент усиления на верхней частоте сигнала зондирующего тока должен быть не менее 40 Дб.
2. Входной ток смещения не должен превышать 100 нА.
3. Входное напряжение смещения не должно превышать 100 мкВ.
4. Нелинейность фазо-частотной характеристики в рабочей полосе частот не должна превышать 0.01° .

Если предполагается работа с импульсными сигналами зондирующего тока, необходимо принять во внимание время и точность установления выхода ОУ

Таблица 3.1 — Параметры имитатора нагрузки с регулируемым импедансом

Параметр	Значение
Диапазон регулировки эквивалентного сопротивления $R_{\text{ЭКВ}}$	от 50 до 1000 Ом
Относительная погрешность $R_{\text{ЭКВ}}$ в рабочем диапазоне частот, не более	$\pm 1 \%$
Рабочий диапазон частот	от 0 до 200 кГц
Максимально допустимый входной ток, амплитудное значение, не более	5 мА

при подаче на вход ступенчатого сигнала. Параметры лабораторного прототипа имитатора нагрузки приведены в таблице 3.1.

Указанная относительная погрешность $R_{\text{ЭКВ}}$ получена без дополнительной калибровки АЧХ имитатора нагрузки и достигнута только за счет подбора элементов и компоновки печатной платы прототипа. Параметры лабораторного прототипа хорошо воспроизводимы и слабо зависят от типа использованных высокочастотных операционных усилителей, если ширина полосы пропускания по уровню -3 Дб выбранного ОУ превышает 20 МГц. Калибровка АЧХ позволяет снизить погрешность установки $R_{\text{ЭКВ}}$ более чем на порядок, однако для этого требуется оборудование соответствующего класса точности. При исследовании параметров электроимпедансной аппаратуры значительно более важную роль играет линейность зависимости $R_{\text{ЭКВ}}$ от задающего напряжения U_{T2} .

Электроплетизмографическая аппаратура

При реоэнцефалографических исследованиях *in vivo* необходимо регистрировать две величины: базовое сопротивление и кривую пульсовых колебаний импеданса. Для получения достоверной диагностической информации реограф должен обладать следующими техническими характеристиками:

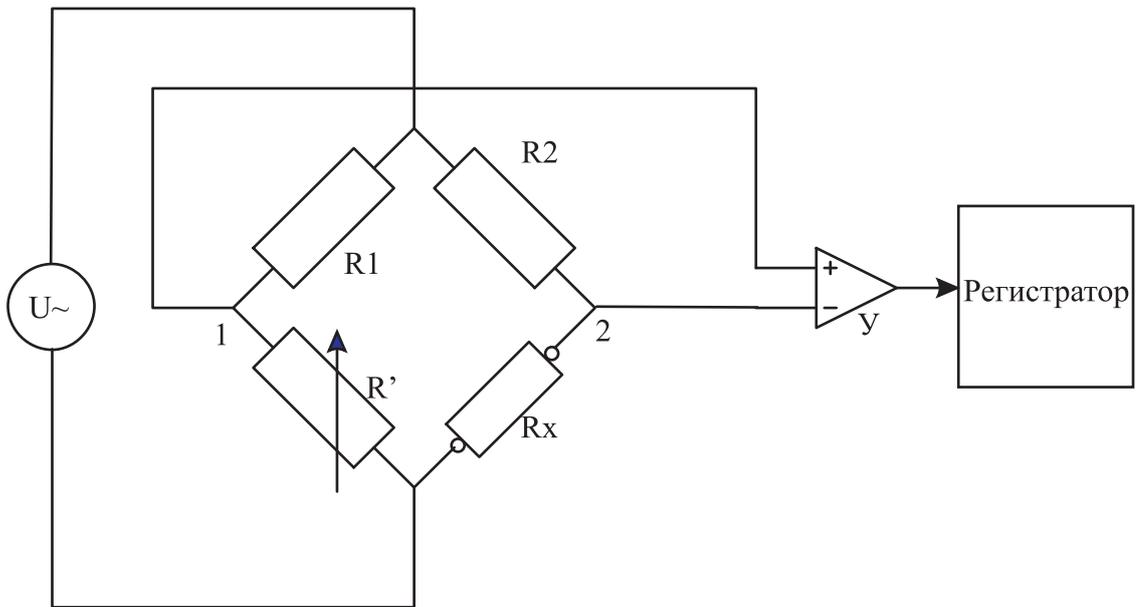


Рисунок 3.2 — Схема реографа с использованием уравновешенного моста

- чувствительность: от 0.005 до 0.5 Ом;
- уровень шума: не более 0.03 Ом (от пика до пика);
- диапазон измерения базового импеданса от 10 до 700 Ом;
- частота зондирующего тока от 50 до 250 кГц;
- сила зондирующего тока (амплитудное значение) не более 5 мА;
- частота среза ФВЧ(-3 дБ) регулируемая в диапазоне от 0.05 до 1.6 Гц;
- частота среза ФНЧ(-3дБ) регулируемая в диапазон от 10 до 25 Гц.

В первых образцах реографической аппаратуры использовался мостовой измеритель импеданса, упрощенная схема которого приведена на рисунке 3.2. Источник переменного напряжения стабильной амплитуды вырабатывает синусоидальный сигнал с заданной частотой. Это напряжение подается в одну из диагоналей моста $RRR'R_x$. Биообъект обозначен R_x и включен в другую диагональ. Между точками 1 и 2 измеряется разность потенциалов, которая затем усиливается усилителем биопотенциалов и подается на вход регистратора. Регистратор осуществляет преобразование

переменного напряжения в постоянное, удаление постоянной составляющей базового сопротивления и усиления реографического сигнала. В реографах использовались уравновешенные мосты переменного тока, состояние равновесия означает, что напряжение между точками 1 и 2 близко к нулю. Это возможно при условии:

$$R1 \cdot Rx = R' \cdot R2 \quad (3.4)$$

Рабочее напряжение моста выбирается таким образом, чтобы ток через Rx не превосходил безопасных значений. В идеальном случае сбалансированного моста $R1$ равно базовому сопротивлению и на выходе усилителя нулевой выходной сигнал. При разбалансе моста за счет изменения Rx при пульсовом кровенаполнении после усилителя появится модулированное по амплитуде переменное напряжение, глубина модуляции будет пропорциональна реографическому сигналу.

Мостовая схема измерителя импеданса в медицинских приложениях далеко не самая лучшая, поскольку необходимо выполнять множество тонких регулировок при каждом обследовании. Кроме того, в этой схеме контактное сопротивление электродов включается последовательно с биологическим объектом и устранить его невозможно. После тщательной обработки кожи и аккуратного наложения электродов величина контактного сопротивления все равно остается высокой и может достигать 1 кОм при типичной площади электрода около 20 мм². Эквивалентная цепь из трех последовательно включенных сопротивлений (два электрода последовательно с биообъектом) приводят к увеличению базового сопротивления на 2 кОм. На этом фоне нужно измерить реографический сигнал амплитудой порядка 0.1 Ом с относительной погрешностью не более 5 %, что эквивалентно ± 0.0005 Ом. Требуемый динамический диапазон составляет более 80 Дб, поэтому требуется уравновесить мост с высокой точностью, чтобы величина напряжения, обусловленная контактным сопротивлением и базовым импедансом биообъекта была близка к

нулю. В этих условиях с учетом малой величины разбаланса за счет пульсового кровенаполнения обеспечивается близкая к линейной зависимость выходного напряжения моста от измеряемого сопротивления.

Сложность балансировки мостовой схемы существенно возрастает при наличии дрейфа контактного сопротивления и фактически стабильную запись реограммы можно получить лишь на коротких промежутках времени, а в случае многоканальной схемы все описанные проблемы умножаются на количество каналов.

Уникальным свойством мостовой схемы является возможность выполнения сравнительных измерений, если в одно из плеч моста включить эталонный элемент с заданными амплитудно-частотной и фазовой характеристиками, а параллельное плечо составить из последовательно соединенных эталонного импеданса и измерительной ячейки. В этом случае возможно выполнение измерений с погрешностью на уровне 0.1 %, используя только стандартное лабораторное измерительное оборудование. Коммерчески доступные измерители импеданса с такой погрешностью имеют стоимость нескольких сотен тысяч рублей. Мостовые измерители импеданса позволяют исследовать параметры тканей *in vitro* с высокой точностью при небольшой стоимости аппаратуры. Присущие данной методике недостатки, такие как необходимость точной балансировки и настройки измерительной схемы, не играют существенной роли при выполнении лабораторных тестов.

Революционное улучшение качества и метрологических характеристик реографической аппаратуры произошло при изменении способа измерения импеданса. Вместо наиболее распространенного в то время двухэлектродного биполярного способа измерения в 1966 году Kubicek W.G. и соавторами была предложена четырехэлектродная тетраполярная конфигурация. В этом способе ток подводится к биообъекту через два токовых электрода, а падение напряжения измеряется двумя другими потенциальными электродами, как показано на рисунке 3.3. Одно из преимуществ тетраполярной реографии

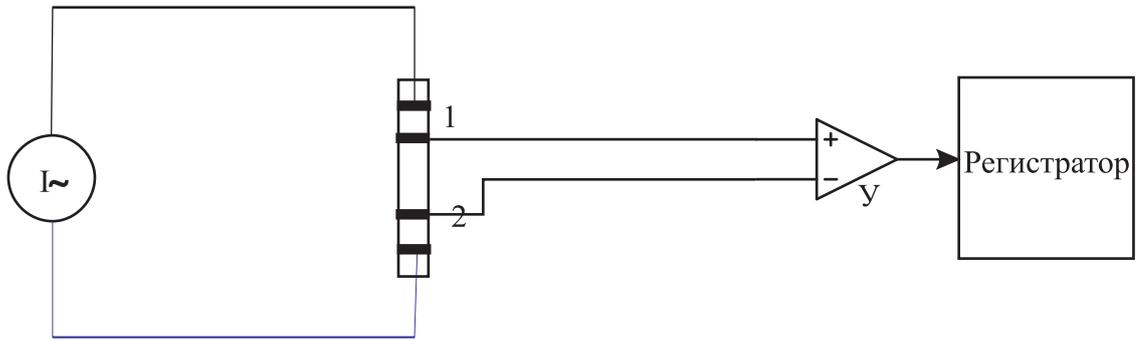


Рисунок 3.3 — Схема тетраполярного реографа

закljučаются в том, что величина измеряемого импеданса практически не зависит от контактного сопротивления электродов. В том случае, когда исследуемый объект целиком находится между токовыми электродами, можно приближенно считать распределение плотности тока по сечению биообъекта равномерным. Сопротивление биообъекта, измеренное токовыми электродами (нагрузка источника тока) выражается формулой (3.5):

$$R = R_1 + R_2 + R_1, \quad (3.5)$$

где R_1 — контактное сопротивление, R_2 — сопротивление участка биообъекта между потенциальными электродами. Так как ток в последовательной цепи везде одинаков, то падение напряжения на R_2 будет равно:

$$U_{R2} = \frac{I \cdot \rho \cdot l}{S}, \quad (3.6)$$

где I — амплитуда зондирующего тока, ρ — удельное сопротивление участка, l — расстояние между потенциальными электродами, S — площадь сечения. На рисунке 3.4 приведена эквивалентная схема входного каскада с учетом контактного сопротивления электродов. При усилении падения напряжения между электродами с помощью измерительного усилителя контактное сопротивление R образует делитель со входным сопротивлением R . Погрешность измерения напряжения по одному входу может быть вычислена по формуле (3.7).

$$\Delta U = U - \frac{U \cdot R_{вх}}{R_{конт} + R_{вх}}, \quad (3.7)$$

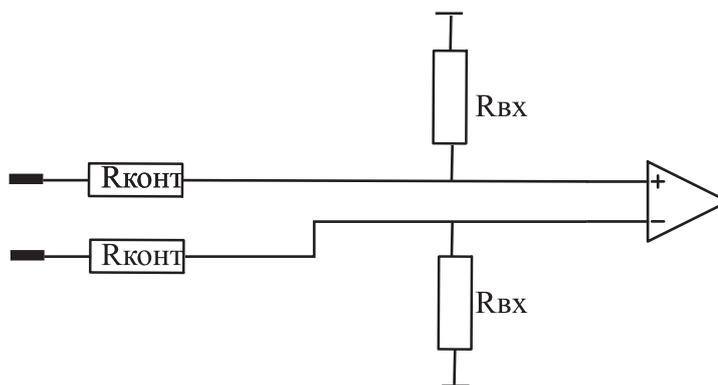


Рисунок 3.4 — Влияние контактного сопротивления в тетраполярной схеме

где U — величина падения напряжения на биообъекте. Очевидно, что с увеличением входного сопротивления усилителя погрешность стремится к нулю. В реальных условиях входное сопротивление биоусилителей составляет десятки мегаом на постоянном токе и единицы мегаом на частоте реографического сигнала. При величине контактного сопротивления не более 1 кОм погрешность измерения напряжения будет меньше 0.1 %. Еще одно преимущество четырехэлектродного способа измерения заключается в существенно меньшей чувствительности к дрейфу контактного сопротивления. Даже значительные колебания контактного сопротивления токовых электродов не приведут к изменению тока через биообъект, если источник тока обладает высоким выходным сопротивлением. Обычно выходное сопротивление источника зондирующего тока составляет не менее 100 кОм и в наихудшем случае, когда контактное сопротивление меняется от 0 до 1 кОм, ток в биообъекте изменится не более чем на 1 %. Обычно дрейф подэлектродного сопротивления находится в диапазоне от 100 до 150 Ом и обусловленная этим явлением погрешность будет около 0.1 %. Тетраполярный способ при тщательном креплении электродов позволяет проводить реографию даже при нагрузочных пробах, что абсолютно невозможно при биполярной регистрации из-за смещения электродов и связанного с этим резкого изменения контактного сопротивления. Следует отметить техническое усовершенствование измерительной схемы, которое состоит в том, что тракт реографа может быть разделен на две

независимые части: источник зондирующего тока и измеритель переменного напряжения, в результате можно найти оптимальные схемотехнические решения практически для любых приложений. Из тетраполярного способа легко получить биполярный, для этого достаточно замкнуть попарно токовые и потенциальные электроды. В настоящее время тетраполярный способ и его модификации очень широко применяются при практической реализации реографов, другие решения встречаются крайне редко.

3.2 Аппаратура для многоканальных измерений

Метрологические характеристики реографической аппаратуры определяются, в основном, двумя узлами: источником зондирующего тока и преобразователем переменного напряжения в постоянное (демодулятором). Логическим развитием тетраполярной схемы измерения импеданса живых объектов стало появление многоканальной аппаратуры с отдельными независимыми каналами формирования зондирующего тока и измерения результирующего падения напряжения на нагрузке. Однако любая схема многоканальных измерений, за исключением схемы с полным гальваническим разделением каналов, предъявляет дополнительные требования к узлу формирования зондирующего сигнала, такие как максимальное время установления амплитуды тока до заданной точности и возможность работы на динамическую комплексную нагрузку с эквивалентными параметрами, изменяющимися в широком диапазоне значений при коммутации каналов. Как нагрузка биологический объект представляет собой RC -цепь, эквивалентная схема которой приведена на рисунке 2.11. Мостовые схемы, в том числе схемы с автоматической балансировкой моста, широко применяемые в анализаторах импеданса для немедицинских приложений, не отвечают этим требованиям в полной мере. Поэтому, несмотря на принципиальную возможность получения более высоких метрологических характеристик, данная измерительная схема

неприменима в многоканальной реографической аппаратуре.

Источник зондирующего тока

Непосредственное применение отработанных схемотехнических решений из области измерительной техники для регистрации биоимпеданса существенно затруднено за счет ряда специфических ограничений, которые должны быть соблюдены для обеспечения безопасности и сохранения целостности исследуемого биообъекта. Постоянный ток и ток низкой частоты неприменимы, поскольку они приводят к появлению значительного потенциала поляризации в месте контакта электрода с кожей, активируют электрохимические реакции и, как следствие, проводить измерения становится невозможно. Кроме того, биологические объекты очень чувствительны к постоянному и низкочастотному току. Постоянный ток в 100 мкА может вызывать серьезные повреждения, в то время как переменный ток частотой в диапазоне от единиц до сотен килогерц и силой до 5 мА не вызывает никаких биологических эффектов. Обычно в качестве входных требований для разработки источника тока для реографа указывается диапазон изменения нагрузки от 50 до 1000 Ом, емкость от 1.5 до 10 нФ, амплитудное значение выходного тока от 1 до 5 мА, частота фиксированная или изменяемая в диапазоне от 10 до 300 кГц. Источник должен создавать переменный ток, как правило, синусоидальной формы. На низких частотах и вплоть до нескольких десятков килогерц особых проблем не возникает. Самая простая используемая в существующих реографах схема, изображенная на рисунке 3.5, реализует возможности операционного усилителя в инвертирующем включении формировать в цепи обратной связи ток, в точности пропорциональный приложенному напряжению. Ток, проходящий через биообъект, равен $I = \frac{U}{R}$, U — входное напряжение, формируемое генератором зондирующего сигнала, R — сопротивление в цепи инвертирующего входа. Погрешность такого источника определяется, прежде всего, зависимостью коэффициента усиления операционного усилителя от частоты, его входным

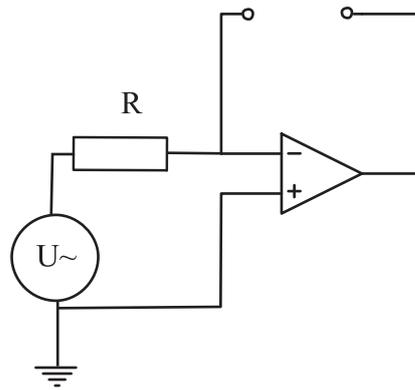


Рисунок 3.5 — Источник тока на инвертирующем усилителе

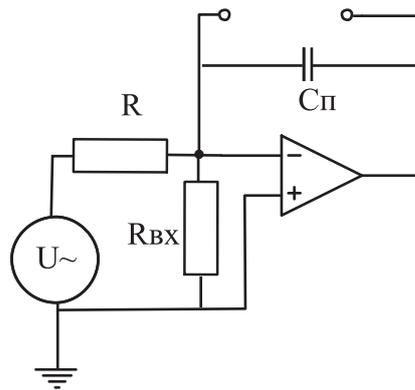


Рисунок 3.6 — Погрешности источника тока на операционному усилителе в инвертирующем включении

током и паразитной емкостью между инвертирующим входом и выходом ОУ. Эквивалентная схема на рисунке 3.6 отражает суммарные погрешности в виде сосредоточенных элементов R и C , но в реальных условиях они формируются параметрами ОУ, емкостью монтажа и утечками по печатной плате. На низких частотах R велико, C мало и ими можно пренебречь. Коэффициент усиления A у современных операционных усилителей имеет порядок $10^5 - 10^6$ на низких частотах и практически не влияет на качество источника тока. Единственный недостаток состоит в том, что биообъект не подсоединен к общему проводу схемы, но в одноканальных реографах или в многоканальных с временным разделением каналов это непринципиально. Выходное сопротивление такого источника в первом приближении может вычислено по формуле (3.8).

$$R_{out} = R \cdot (A + 1) \quad (3.8)$$

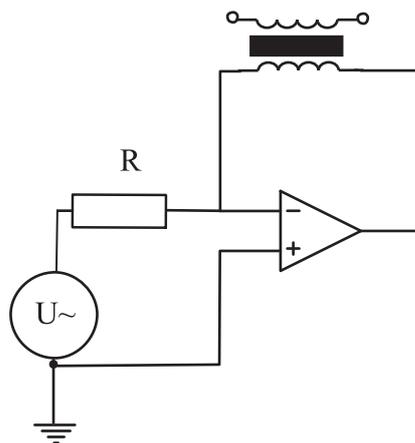


Рисунок 3.7 — Источник тока с трансформаторной связью

Экспериментальные исследования показали, что такой источник при использовании ОУ с частотой единичного усиления больше 15 МГц хорошо работает на частотах до 100 кГц и имеет эквивалентное выходное сопротивление не менее 100 кОм. С повышением частоты коэффициент усиления ОУ падает и выходное сопротивление уменьшается. Кроме того, при повышении частоты начинает все сильнее сказываться влияние емкости C . В результате параметры такой схемы как источника тока ухудшаются. Тем не менее, это одна из лучших реализаций в том случае, если допустима плавающая нагрузка. За счет некоторого усложнения схемы можно практически полностью скомпенсировать паразитную емкость: добавить небольшую емкость параллельно R и устранить влияние уменьшения коэффициента усиления путем последовательного включения двух ОУ. Несмотря на целый ряд практических преимуществ и простоту теоретического анализа, в силу указанных очевидных недостатков данная схема не находит широкого применения в том случае, когда необходимо использовать заземленную нагрузку.

При необходимости подключить заземленную нагрузку можно за счет использования трансформатора тока, как показано на рисунке 3.7. Однако трансформатор вносит дополнительные погрешности в виде индуктивности рассеяния и емкости обмоток. Для компенсации этих погрешностей можно добавить подстроечную емкость, которая образует параллельный контур с

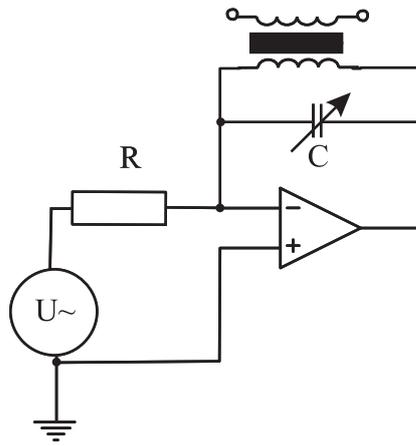


Рисунок 3.8 — Источник тока с трансформаторной связью и резонансным контуром

первичной обмоткой трансформатора, схема приведена на рисунке 3.8. При тщательном изготовлении и настройке такого источника удается достичь достаточно хороших параметров, но возникают сложности перестройки по частоте и необходимость обеспечивать стабильность настройки контура. Удачным академическим вариантом схемотехнического решения задачи создания источника тока для заземленной нагрузки является схема Хауленда (Brad Howland), изображенная на рисунке 3.9. Теоретически при выполнении равенства $R_1(R_4 + R_5) = R_2R_3$ выходной импеданс такого источника равен бесконечности. Можно сравнительно легко достичь выполнения это соотношения с точностью до 0.01 %. Но для схем такого типа критическое значение имеет равенство импеданса в цепи положительной и отрицательной обратной связи и большой коэффициент подавления синфазной составляющей. На постоянном токе и низких частотах эта схема демонстрирует прекрасные параметры, но с повышением частоты выходное сопротивление резко падает в связи с тем, что начинают проявляться такие факторы, как влияние собственной емкости и индуктивности высокоточных резисторов, утечка через емкость монтажа, падение коэффициента подавления синфазной составляющей и коэффициента усиления ОУ. Схема также склонна к самовозбуждению при больших значениях сопротивления нагрузки. Наши исследования показали, что без особенных затруднений можно получить выходной импеданс этого источника тока величиной до 2 МОм на частотах

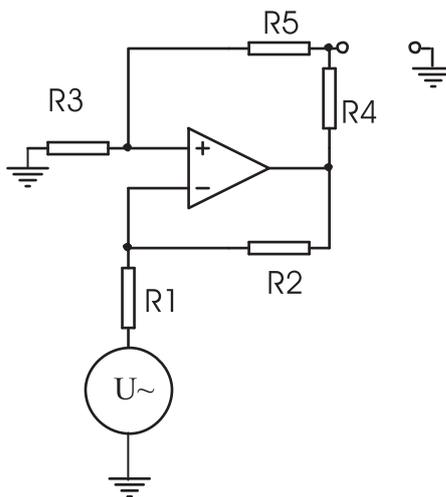


Рисунок 3.9 — Источник тока Howland

до 50 кГц. На более высоких частотах даже при использовании широкополосных усилителей и специальных схем компенсации схема при больших значениях выходного сопротивления становится крайне нестабильной, требует тщательного экранирования и настройки. Снижение выходного сопротивления до 200 кОм и менее за счет небольшого искусственного разбаланса резисторов позволяет добиться стабильной работы ценой ухудшения характеристик. Улучшенный вариант такой схемы был предложен [115] за счет введения дополнительных цепей компенсации выходного сопротивления.

Различные модификации источника зондирующего тока на основе схемы Хауленда стали де-факто стандартом реализации этого узла. В зарубежной литературе последних лет обнаружены лишь единичные упоминания об альтернативных решениях.

Неплохой источник тока можно построить на основе схем с автоматическим измерением и регулированием тока в нагрузке. Один из возможных вариантов приведен на рисунке 3.10. Эта схема менее чувствительна к точному согласованию номиналов сопротивлений, что является несомненным ее преимуществом. Но ее выходной импеданс, определяемый по формуле (3.9), зависит от коэффициента подавления синфазной составляющей в цепи измерения

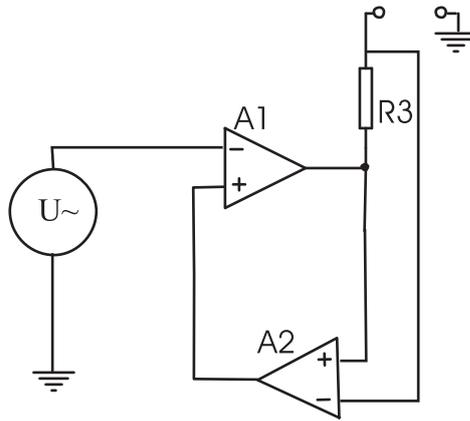


Рисунок 3.10 — Источник тока с измерением тока в нагрузке

тока (нижний на рисунке 3.10 ОУ А2).

$$R_{out} = \frac{(1 + A(K_u + 0.5K_{comm}))R_3}{1 + A \cdot K_{comm}}, \quad (3.9)$$

где A — коэффициент усиления усилителя А1, $K_u = -$ коэффициент усиления усилителя А2, $K_u \ll A$, $K_{comm} = 1/CMRR$, $CMRR$ — коэффициент подавления синфазной составляющей усилителем А2. Очевидно, что для получения больших значений выходного импеданса коэффициент подавления должен быть величиной, по крайней мере, сравнимой с коэффициентом усиления А1. На низких частотах это достигается сравнительно просто, но с повышением частоты возникают такие же проблемы, как у источника Хауланда. В качестве А1 удобно использовать обычный операционный усилитель, хорошим выбором для А2 может служить монолитный инструментальный усилитель с высоким значением коэффициента подавления синфазной составляющей на частоте зондирующего тока. Наши эксперименты показали, что вполне достижимы значения выходного сопротивления до 500 кОм на частотах до 200 кГц. У этой схемы есть еще один существенный недостаток: для получения хороших параметров необходимы высококачественные и дорогостоящие микросхемы инструментального и операционного усилителей, в результате стоимость такого источника оказывается намного больше, чем всех рассмотренных ранее.

Широко известен принцип формирования выходного тока за счет считывания тока, потребляемого ОУ по цепям питания. Одна из возможных

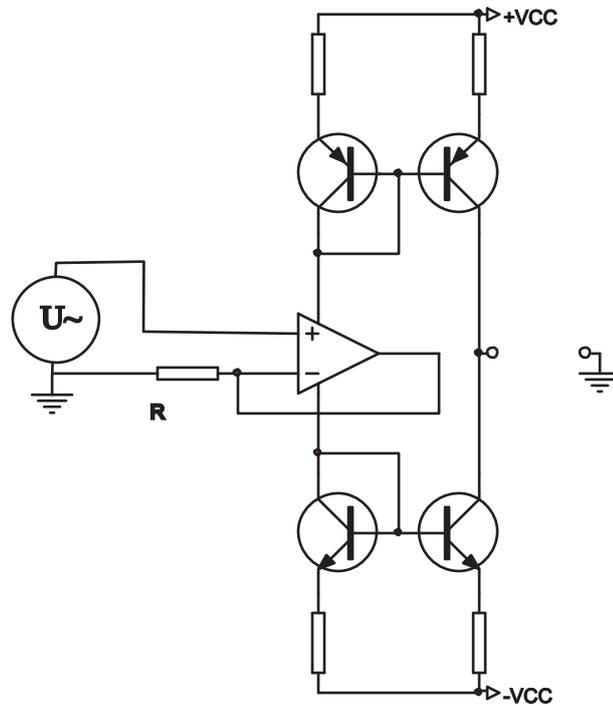


Рисунок 3.11 — Источник тока с управлением по цепям питания

реализаций показана на рисунке 3.11. В этой схеме ток в нагрузке определяется разностью токов, потребляемых от положительного и отрицательного источника питания. Разность токов формируется с помощью двух токовых зеркал. Величина тока в нагрузке равна $I = \frac{U}{R}$. За счет того, что ток смещения ОУ пренебрежимо мал, выходной ток в точности равен току, протекающему через резистор R. Выходное сопротивление такой схемы может быть очень высоким при условии правильного выбора токовых зеркал и операционного усилителя. В настоящее время на рынке имеется большое количество токовых зеркал в интегральном исполнении с очень хорошими характеристиками, но лимитирующим фактором в достижении высокого выходного сопротивления является операционный усилитель. Наши эксперименты показали, что достигаются значения выходного сопротивления до 600 кОм. У этой схемы есть одна особенность: на выходе всегда присутствует постоянная составляющая тока вследствие неидентичности токовых зеркал, поэтому должна быть подключена через разделительный конденсатор, так как постоянная составляющая может достигать значительных величин и вызывать протекание постоянного тока недопустимой величины

через исследуемый биологический объект. Кроме того, постоянный ток приводит к значительной поляризации электродов и может инициировать электролитические реакции в месте контакта электрода с кожей и, как следствие, к появлению значительных ошибок измерения. Постоянная составляющая может спровоцировать переход выходного каскада операционного усилителя в состояние насыщения в том случае, когда выход по постоянному току изолирован от нагрузки с помощью конденсатора. Для устранения этого недостатка приходится дополнительно подключать резистор с номиналом не более 1 МОм параллельно нагрузке, что значительно снижает эквивалентное выходное сопротивление данного источника тока.

Таким образом, ограничения, свойственные известным схемотехническим решениям, не позволяют создать источник тока с заземленной нагрузкой с выходным сопротивлением больше 1 МОм и верхней частотой больше 50 кГц. Для реоплетизмографических измерений таких параметров преобразователей напряжение-ток более чем достаточно, поскольку допустимая погрешность измерения составляет до 5 %. Но для реконструкции электроимпедансных изображений и импедансной спектроскопии требуется существенно большая точность и, соответственно, существенно большее выходное сопротивление источника тока в широком диапазоне частот.

Измеритель напряжения

В результате прохождения тока через биологический объект на потенциальных электродах появляется сигнал, промодулированный по амплитуде кардиогенными колебаниями импеданса. Глубина модуляции составляет не более 0.1 %. Спектральный диапазон реографического (модулирующего) сигнала лежит в пределах от 0.05 до 10 Гц, иногда верхнюю границу увеличивают до 30 Гц при обследовании детей. Во время проведения измерений напряжения необходимо вычислить среднее значение амплитуды демодулированного сигнала для получения постоянной базовой составляющей и выделить на ее фоне

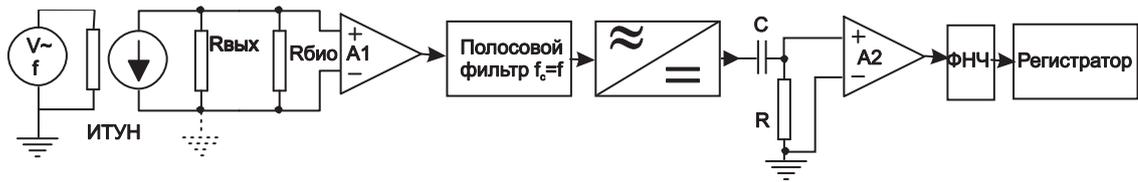


Рисунок 3.12 — Структурная схема одноканального реографа (биполярное подключение)

модулирующий реосигнал. Как уже отмечалось, требуемая точность измерения переменной составляет $\pm 5\%$ при максимальном значении амплитуды до 0.5 Ом . Традиционная схема построения реографического канала приведена на рисунке 3.12. Источник тока, управляемый напряжением (ИТУН), формирует зондирующий ток, соответствующий выходному сигналу источника переменного синусоидального напряжения V частотой f и амплитудой не более 5 мА . Выходное сопротивление источника тока равно R , параллельно источнику с помощью электродов подключается биологический объект. Источник тока может быть с плавающей или заземленной нагрузкой. Возможное заземление показано пунктирной линией. Напряжение с потенциальных электродов (которые в данном случае соединены с токовыми) поступает на вход дифференциального усилителя $A1$. Типичный входной сигнал имеет амплитудное значение от 1 до 2 В . Оптимальное значение коэффициента усиления $A1$ равно 5 . Коэффициент усиления выбирается на основе компромисса между необходимостью обеспечить работу усилителя в линейном режиме при наличии входного постоянного напряжения поляризации электродов до 300 мВ с одной стороны, и требуемого усиления для заданного соотношения сигнал/шум, с другой. Основная задача, которую решает усилитель $A1$, это согласование входного импеданса усилителя биопотенциалов и выходного импеданса биообъекта. Для минимизации погрешности входной импеданс усилителя на частоте зондирующего тока должно быть много больше импеданса цепочки электрод-биообъект-электрод. В этом каскаде рекомендуется использовать монолитный инструментальный усилитель с коэффициентом усиления не более 10 при напряжении питания $\pm 15\text{ В}$ и не более 5 при пониженном напряжении питания. Усиленный сигнал поступает на вход

полосового фильтра, центральная частота которого равна частоте зондирующего тока при добротности не более 10. Полосовой фильтр нужен для того, чтобы сузить полосу рабочих частот и, соответственно, уменьшить уровень шума. После полосового фильтра усиленный и очищенный сигнал поступает на демодулятор. Этот модуль преобразует амплитудно-модулированный высокочастотный сигнал в низкочастотный сигнал реограммы. Среднее значение сигнала соответствует базовому импедансу, переменная составляющая реосигнала после демодулятора имеет амплитуду ≈ 0.5 мВ. Она выделяется с помощью *RC*-фильтра высоких частот, имеющего регулируемую частоту среза от 0.05 до 0.5 Гц. После устранения постоянной составляющей реографический сигнал усиливается *A2* и подается на фильтр нижних частот с регулируемой в диапазоне от 10 до 30 Гц частотой среза. Коэффициент усиления *A2* должен быть не менее 500, поэтому он обычно выполняется многокаскадным. Для реализации этого узла широко применяются как схемы коррекции смещения и дрейфа изоэлектрической линии, так и современные интегральные усилители с очень малым напряжением смещения нуля. От стабильности работы этого модуля во многом зависит время установления устойчивого сигнала на выходе. Основным источником артефактов при регистрации реографического сигнала являются быстрые колебания измеряемого напряжения при изменении контактного сопротивления электродов. После такого перепада время восстановления нормального сигнала может достигать нескольких секунд и более. Для уменьшения времени восстановления применяются схемы принудительной установки нуля, автоматической регулировки постоянной времени ФВЧ, разрядки конденсатора *C* и другие схемотехнические приемы.

Высококачественные усилители и фильтры с требуемыми параметрами доступны в интегральном исполнении при умеренной стоимости. Новое поколение операционных усилителей с автоматической коррекцией нуля и фильтры на переключаемых конденсаторах позволяют создать реографический канал с очень хорошими метрологическими характеристиками, содержащий не

более 5 корпусов микросхем и минимум дополнительных элементов.

Демодулятор

Наиболее сложным при практической реализации реографического тракта оказывается модуль преобразования переменного напряжения в постоянное, или демодулятор. Он должен обладать высокой линейностью, малым уровнем собственных шумов, широким динамическим диапазоном и стабильностью коэффициента передачи. Простейшие диодные выпрямители этим требованиям не удовлетворяют, хотя в ранних моделях реографов использовались весьма широко. В результате сравнительного анализа схемотехнических решений демодулятора было выяснено, что наиболее высокими техническими характеристиками и универсальностью обладают схемы на основе метода синхронного детектирования, особенно при зондировании в широком диапазоне частот. В наиболее общей форме демодулятор выполняет вычисления по формулам (2.19)-(2.21), умножая преобразуемый сигнал на два эталонных сигнала, имеющих точно такую же частоту, как несущий сигнал, и взаимный фазовый сдвиг 90° . Как правило, эталонные сигналы представляют пару синусоида-косинусоида, но в принципе их форма может быть любой. Дело в том, что любое сложное колебание можно представить с помощью преобразования Фурье в виде суммы тригонометрических функций (\sin и \cos), имеющих определенную амплитуду и кратную частоту $a_1 \cdot \cos(\omega t), b_1 \cdot \sin(\omega t); a_2 \cdot \cos(2\omega t), b_2 \cdot \sin(2\omega t), \dots, a_n \cdot \cos(n\omega t), b_n \cdot \sin(n\omega t)$. Для вычисления результата перемножения измеряемого напряжения и эталонного сигнала нужно в (2.21) вместо $a \cdot \cos(\omega t), b \cdot \sin(\omega t)$ подставить сумму соответствующих компонентов.

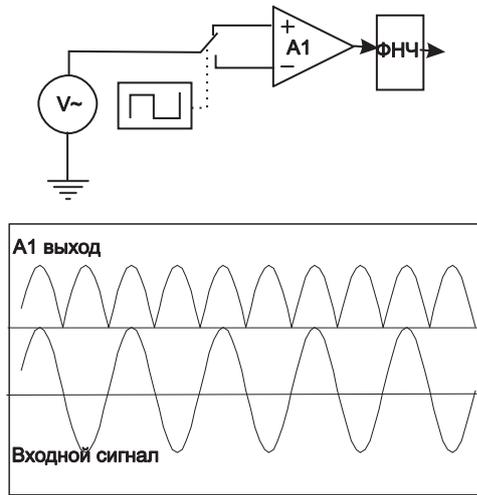


Рисунок 3.13 — Принцип работы синхронного детектора

В результате получим формулу (3.10).

$$\begin{aligned}
 D_{im}(t) &= \sum_{i=0}^n \{a(t) \cdot \cos(\omega t + \Delta\phi(t)) \cdot b_n \cdot \sin(n\omega t)\} = \\
 &= \sum_{i=0}^n \left\{ \frac{b_n a(t)}{2} \cdot [-\sin(\phi(t) + \sin((n+1)\omega t + \phi(t)))] \right\}; \\
 D_{re}(t) &= \sum_{i=0}^n \{a(t) \cdot \cos(\omega t + \Delta\phi(t)) \cdot a_n \cdot \cos(n\omega t)\} = \\
 &= \sum_{i=0}^n \left\{ \frac{a_n a(t)}{2} \cdot [\cos(\phi(t) + \cos((n+1)\omega t + \phi(t)))] \right\};
 \end{aligned} \tag{3.10}$$

Очевидно, что удаляя с помощью фильтра нижних частот удвоенную и более высокие частоты, мы получаем демодулированный сигнал с точностью до масштабного множителя. Таким образом, в случае преобразования напряжения, изменяющегося по гармоническому закону, форма эталонного сигнала не принципиальна. Наиболее простой и удобный для применения сигнал имеет прямоугольную форму. В этом случае синхронный детектор реализуется очень просто, как показано на рисунке 3.13. Генератор прямоугольного сигнала управляет ключом, который подключает входной сигнал к неинвертирующему входу A1 во время положительной полуволны измеряемого напряжения и к инвертирующему во время отрицательной. В результате на выходе A1 будет сигнал только положительной полярности. После фильтрации высокочастотных компонентов ФНЧ на выходе будет низкочастотный сигнал, пропорциональный амплитуде входного напряжения. Для получения квадратурных составляющих

нужно два таких узла, на ключи которых необходимо подать сдвинутые на 90° сигналы прямоугольной формы. Спектр прямоугольного сигнала содержит только нечетные спектральные компоненты с частотами $0\omega t, \omega t, 3\omega t, \dots$, поэтому ФНЧ легко удаляет высокочастотные компоненты преобразованного сигнала. Однако у такого детектора есть одна особенность: если в спектре входного сигнала содержатся нечетные гармоники, то они проявятся в выходном низкочастотном сигнале в виде аддитивной помехи, амплитуда которой будет зависеть от амплитуды соответствующей гармоники на входе. Вообще говоря, свойства синхронного детектора таковы, что ширина полосы пропускания определяется частотой среза фильтра нижних частот и детектор может иметь очень хорошую частотную избирательность, но предотвратить появление нежелательных спектральных составляющих на входе без специальных мер невозможно, поэтому предварительная обработка сигнала низкочастотным полосовым фильтром позволяет существенно уменьшить погрешность синхронного детектирования.

Реализация синхронного детектора с перемножением на гармонические квадратурные составляющие в аналоговой форме также не вызывает особых проблем. В этом случае вместо ключей используются аналоговые перемножители, а вместо генератора прямоугольных сигналов квадратурный генератор. Но погрешность такого детектора намного выше по сравнению с рассмотренным ранее. Аналоговые перемножители имеют погрешность преобразования больше, чем аналоговый ключ, а стабильность разности фаз 90° гармонического квадратурного генератора ниже, чем у генератора прямоугольного сигнала. В результате такой детектор имеет либо худшие параметры, либо более высокую стоимость. В настоящее время синхронное детектирование путем аналогового перемножения на квадратурные составляющие в географической аппаратуре не находит широкого применения.

В полной мере реализовать положительные качества синхронного детектирования с гармоническим эталонным сигналом удастся при цифровой

демодуляции. В этом методе непрерывный входной сигнал переводится в дискретную форму с помощью аналого-цифрового преобразователя (АЦП). В результате получается набор отчетов, которые передаются в процессор цифровой обработки сигналов (ПЦОС), где в дискретной форме реализуется операция умножения на квадратурные составляющие и последующее интегрирование. Цифровое перемножение и интегрирование ограничены только точностью преобразования АЦП и разрядностью операндов в арифметических операциях, но для применения этого способа в реографической аппаратуре необходим быстродействующий АЦП с динамическим диапазоном более 100 Дб. В настоящее время такие устройства существуют, например, АЦП для аудиоаппаратуры с частотой дискретизации до 320 кГц и разрешающей способностью в 24 двоичных разряда. Стоимость их невысока и данный способ теоретически реализуем при использовании зондирующего тока частотой до до 100 кГц. Мы исследовали такую схему с использованием АЦП РСМ1804 фирмы Texas Instruments. При практической реализации оптимальные параметры демодулятора получаются при частоте зондирующего тока до 25 кГц. Несомненными достоинствами цифрового демодулятора является его стабильность и постоянство параметров, возможность применения цифровой обработки на всех стадиях преобразования реографического сигнала, существенное упрощение схемотехники измерительного тракта и потенциальное уменьшение себестоимости.

Многоканальная аппаратура с частотным и гальваническим разделением каналов

Рассмотренные выше схемотехнические решения касались одноканальных устройств. Для практического применения реографии необходимое количество каналов должно быть не менее четырех и все они должны работать одновременно. Многие выпускаемые сейчас реографы используют принцип частотного разделения каналов. Он заключается в том, что генератор зондирующего тока в

каждом канале работает на своей собственной частоте в пределах выбранного диапазона, а полосовые фильтры каждого канала (см. рисунок 3.12) настроены на эту частоту. В результате прохождения суммарного сигнала через фильтр помехи от соседних каналов подавляются и выделяется только тот сигнал, который получен при зондировании на данной частоте.

Многоканальные реографы, построенные по этому принципу, имеют множество недостатков. Во-первых, это значительное взаимовлияние между каналами, подавление сигнала соседнего канала не превышает 40 Дб. Во-вторых, результаты измерений на разных частотах сложно сопоставлять между собой, поскольку имеется ярко выраженная нелинейная зависимость импеданса биологических тканей от частоты. Кроме того, требуется тщательная настройка входных полосовых фильтров и генераторов зондирующего тока, их экранирование и постоянный контроль соответствия центральной частоты фильтра и рабочей частоты генератора. Частотное разделение каналов в реографической аппаратуре по причине невысоких метрологических характеристик и наличия неустраняемых погрешностей измерения представляет в настоящее время лишь исторический интерес.

Многоканальная аппаратура с кодовым разделением каналов

Развитием метода частотного разделения каналов в многоканальной аппаратуре для электроимпедансных измерений может быть импульсно-кодовое разделение каналов. Аналогичный принцип используется для подключения множества цифровых устройств радиосвязи к центральной станции. Все каналы используют взаимно-ортогональные кодовые последовательности длиной от 64 до 512 бит, в результате при корреляционном приеме становится возможным выделить из общего потока сигнал определенного канала. Преимущество данного способа состоит в том, что все каналы работают в пределах одного диапазона частот зондирующего тока, и ширина этого диапазона может быть изменена путем выбора соответствующих кодовых

последовательностей. Подробно технология описана в статье [189]. Применение кодового разделения каналов при электроимпедансных измерениях оправдано при широкополосном зондировании большого числа каналов одновременно. Оптимальные параметры кодовой последовательности могут быть вычислены заранее или меняться адаптивно в процессе проведения измерений, однако качество разделения каналов ограничено количеством доступных ортогональных последовательностей. Авторами упомянутой статьи этот метод был испытан на базе электроимпедансного томографа UCL Mk2.5, при этом верхняя частота спектра была 128 кГц и длина кодовой последовательности 1023 бит. Более высокие частоты в данной системе не могут быть использованы в силу схемотехнических и конструктивных особенностей.

Обязательным условием получения качественных спектральных характеристик биоимпеданса на основе метода кодового разделения является высокая линейность преобразователя напряжение-ток и контактного импеданса электродов. Нелинейность приводит к появлению интермодуляционных компонентов, снижающих суммарное отношение сигнал/помеха. Если в других методах мультиплексирования отношение сигнал/шум определяет исключительно нижний порог чувствительности, то в методе кодового разделения каналов повышение уровня шума существенно ухудшает разделение каналов наряду с уменьшением точности оценки спектральных характеристик. Поскольку уровень интермодуляционных искажений на высоких частотах зондирующего тока (более 100 кГц) сравнительно высок, то использование кодового мультиплексирования каналов оптимально для многоканальных высокоскоростных систем импедансной спектроскопии, работающих в ограниченном диапазоне частот.

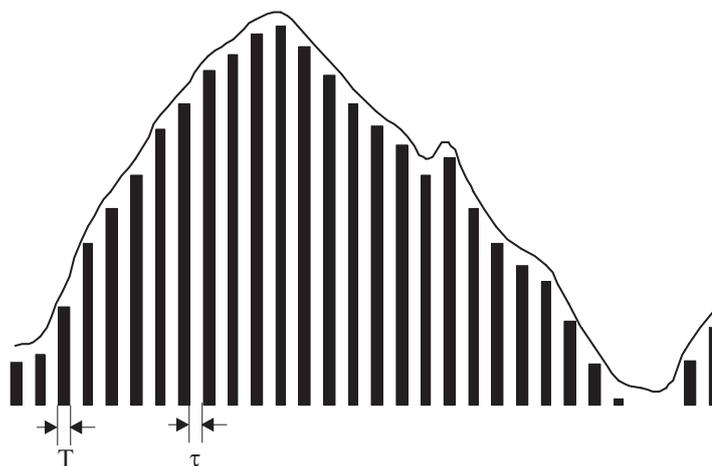


Рисунок 3.14 — Дискретное представление реограммы

Многоканальная аналоговая аппаратура с временным разделением каналов

Очевидные недостатки многоканальных реографов с частотным, гальваническим и кодовым разделением каналов привели к разработке другого принципа сканирования с так называемым временным разделением, которое осуществляется за счет последовательного подключения каналов реографа к биообъекту. При этом все каналы используют общий источник зондирующего тока и работают на одной частоте. Сущность метода временного разделения состоит в том, что непрерывный реографический сигнал заменяется его дискретным аналогом, как показано на рисунке 3.14.

Частота переменной составляющей реографического сигнала лежит в пределах от 0.05 до 25 Гц, соответственно частота дискретизации должна быть не менее 50 Гц, на практике эту частоту рекомендуется выбирать не ниже 100 Гц. Поскольку промежуток времени между измерениями в одном канале имеет продолжительность несколько миллисекунд при времени одного измерения десятки микросекунд, то появляется возможность подключать каналы к биообъекту последовательно, как показано на рисунке 3.15. Теоретическое обоснование возможности применения этого метода в реографии дано в работе [1]. В структурную схему реографа с временным разделением

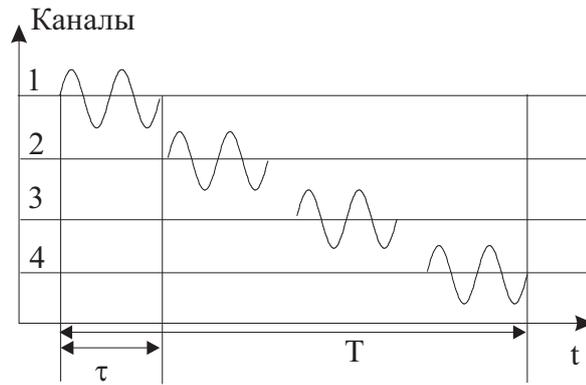


Рисунок 3.15 — Последовательное сканирование каналов

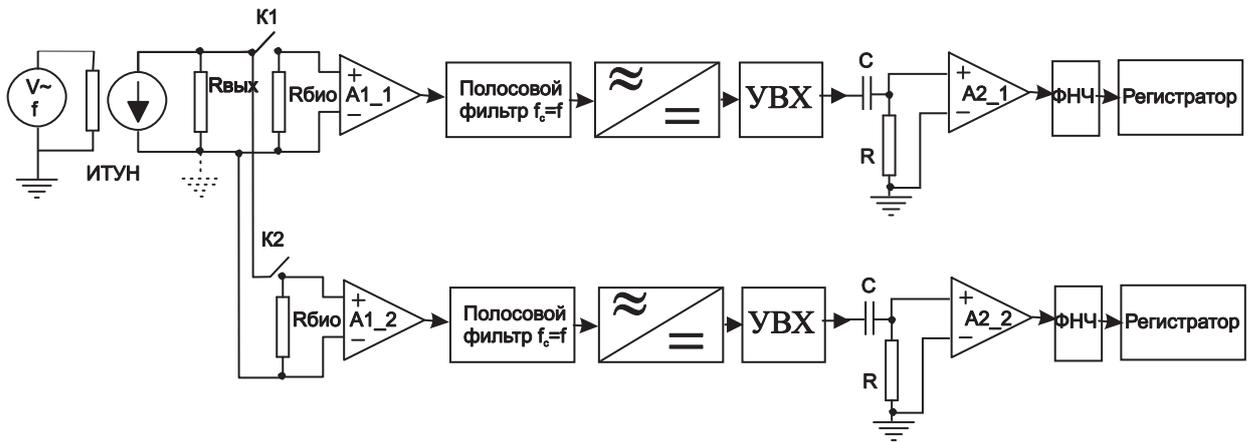


Рисунок 3.16 — Структурная схема реографа с временным разделением каналов

каналов, изображенную на рисунке 3.16, в каждый канал добавляется два новых элемента: ключ, который подключает биообъект к источнику зондирующего тока, и устройство фиксации напряжения, например, устройство выборки-хранения (рис. 3.15). Алгоритм работы такого реографа следующий. Ключи последовательно подключают каждый канал на время τ к источнику зондирующего тока. Падение напряжения на биообъекте поступает на вход дифференциального усилителя $A1_n$, который удаляет синфазные помехи и обеспечивает согласование импедансов. После усиления сигнал обрабатывается низкодобротным полосовым фильтром и подается на демодулятор. На выходе демодулятора появляется постоянное напряжение, пропорциональное среднему значению переменного напряжения за время измерения. После отключения источника зондирующего тока от этого канала на выходе демодулятора напряжение становится равным нулю. Для запоминания последнего измеренного

значения необходимо использовать либо пиковый детектор, либо устройство выборки-хранения (УВХ). Можно использовать ФНЧ, но тогда амплитуда сигнала в канале будет убывать пропорционально количеству каналов за счет увеличения скважности зондирующих импульсов. УВХ обеспечивает лучшие параметры по сравнению с пиковым детектором и ФНЧ, но требует отдельного устройства управления.

В соответствии с теоремой Котельникова-Шеннона, частота переключения каналов F должна отвечать условию:

$$F \geq \frac{1}{2 \cdot (N - 1) \cdot F_{rheo} \cdot k_1} \quad (3.11)$$

N — количество каналов, F_{rheo} — верхняя частота реограммы, k_1 — корректирующий коэффициент, выбираемый с учетом способа восстановления сигнала. При использовании пикового детектора или устройства выборки хранения k_1 может быть выбран в диапазоне от 2 до 3. При использовании ФНЧ его значения должны быть не менее 10. Повышение частоты переключения обеспечивает лучшие условия работы устройства восстановления сигнала, но предъявляет более жесткие требования к полосовому фильтру и демодулятору. Использование полосового фильтра в реографах с временным разделением каналов необходимо для предотвращения появления комбинационных составляющих в спектре выходного реографического сигнала. Для понимания механизма их появления обратимся к выражению (3.10). Коммутация каналов эквивалентна умножению сигнала зондирующего тока на прямоугольный сигнал со скважностью N , в результате все нечетные гармоники входного сигнала появляются на выходе демодулятора в виде аддитивной составляющей. Аналогично, при попадании на вход дифференциального усилителя реоканала помехи с частотой кратной нечетной гармонике зондирующего тока, на выходе демодулятора появится сигнал, пропорциональный амплитуде этой гармоники. При небольшой девиации частоты или амплитуды помехи на выходе демодулятора появится переменная составляющая, которая затем будет усилена

вместе с полезным реографическим сигналом. Эксперименты показали, что чаще всего в этой ситуации вместо реограммы наблюдается периодический сигнал сравнимой амплитуды и частотой от 1 до 10 Гц. При значительной девиации частоты помехи этот эффект проявляется в виде биений, при этом частота помехи на входе регистратора плавно возрастает, достигает максимального значения, затем снова уменьшается и на некоторое время исчезает. С увеличением числа каналов влияние помех такого рода возрастает вслед за расширением спектра зондирующего сигнала вследствие уменьшения его длительности. Это один из наиболее существенных недостатков рассматриваемой схемы, но меры по ограничению спектра зондирующего тока и высокочастотного сигнала реограммы наряду с корректной компоновкой узла печатного монтажа, позволяют уменьшить чувствительность к помехам до приемлемого уровня. Практически мы реализовали такой вариант реографа с шестнадцатью каналами в виде лабораторного образца и показали его работоспособность, но в некоторых случаях неблагоприятного электромагнитного фона описанный эффект проявлялся в полной мере и не позволял регистрировать реограмму. Стабильная работа наблюдалась при количестве каналов не более 8.

Таким образом, традиционные схемотехнические решения реографов имеют ряд ограничений:

- Небольшое количество каналов.
- Сложность достижения высокой точности измерений.
- Ограниченный частотный диапазон зондирующего тока.

3.2.1 Многоканальная аналогово-цифровая и цифровая многоканальная аппаратура

С появлением ультразвуковых доплерографических систем актуальность реографии как метода измерения кровенаполнения органов и тканей неуклонно

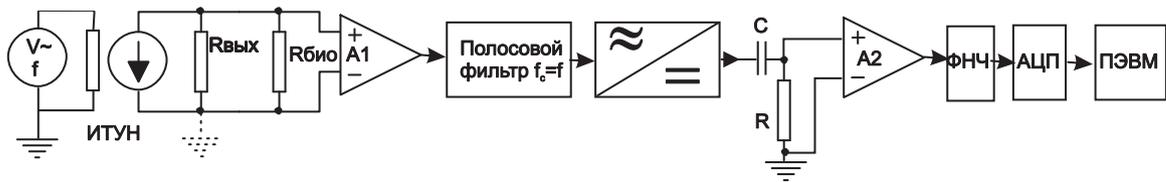
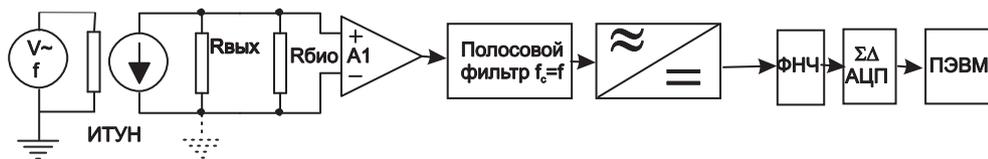


Рисунок 3.17 — Аналого-цифровой реограф

снижается, и это совершенно закономерно, поскольку диагностические возможности ультразвуковой доплерографии существенно выше, а интерпретировать результаты измерений намного проще. В какой-то мере ситуация улучшилась при появлении многоканальных реографов с возможностью компьютерной обработки. В первых образцах структурная схема реографа не изменялась и в качестве основы при реализации выбирался один из способов разделения каналов, а большая часть преобразований сигнала осуществлялась в аналоговой форме. Отличительными особенностями данного поколения реографической аппаратуры является наличие аналого-цифрового преобразователя и возможность вывода данных для обработки с помощью внешнего вычислительного устройства, как показано на рисунке 3.17. В настоящее время на отечественном рынке доминируют реографы и реоэнцефалографы, построенные на основе данной структурной схемы. С помощью довольно сложных программ обработки реосигнала удалось придать реографии новое качество и существенно упростить обработку кривых, избавить врача от рутинной работы по измерению амплитудных и временных параметров реосигнала, а также внедрить методы автоматического формирования описания реограммы на основе экспертных систем.

Однако добавление АЦП не изменило предшествующие этапы обработки реосигнала и большинство недостатков, присущих аналоговым реографам, остались прежними. Кардинальное улучшение ситуации стало возможно с появлением сигма-дельта аналого-цифровых преобразователей ($\Sigma\Delta$ АЦП), имеющих динамический диапазон 120 Дб и более и разрешающую способность в доли микровольта. Для измерения сопротивления 0.1 Ом с погрешностью

Рисунок 3.18 — Аналого-цифровой реограф с $\Sigma\Delta$ АЦП

не более $\pm 5\%$ при величине зондирующего тока 1 мА разрешающая способность АЦП должна быть не менее 2.5 мкВ. Этим требованиям удовлетворяет сигма-дельта преобразователь с диапазоном входного напряжения 2.5 В и динамическим диапазоном не менее 120 Дб, что эквивалентно 20 двоичным разрядам преобразования. Например, микросхема ADS1210 фирмы Texas Instruments, полностью удовлетворяет предъявляемым требованиям. Применение подобного аналого-цифрового преобразователя существенно упрощает схему реографа и уменьшает количество используемых компонентов. На рисунке 3.18 показана структурная схема, реализующая возможности АЦП с широким динамическим диапазоном. Большой динамический диапазон позволяет отказаться от аналогового выделения переменной составляющей реограммы и применить цифровые фильтры. В результате отпадает необходимость в аналоговом фильтре высоких частот с частотой среза 0.05 Гц, имеющего значительные габариты при применении качественных стабильных конденсаторов большой емкости. Фильтр нижних частот может быть выполнен в виде простой RC-цепи первого порядка, поскольку преобразователи этого типа отличаются высокой частотой дискретизации, что позволяет избежать наложения спектров, и имеют амплитудно-частотную характеристику фильтра нижних частот, подавляя высокочастотные составляющие на выходе. $\Sigma\Delta$ АЦП очень хорошо подавляет синфазные составляющие на входе, малочувствителен к высокочастотным помехам и имеет очень стабильные параметры по отношению к изменениям напряжения питания и температуры. В большинстве современных АЦП этого типа имеется устройство самокалибровки для устранения ошибок преобразователя и температурного дрейфа. Они имеют очень хорошие

метрологические характеристики и во много раз превосходят реографы предыдущего поколения.

$\Sigma\Delta$ АЦП имеют ряд уникальных характеристик, позволяющих применять их для прямого преобразования модулированного реографического сигнала в цифровую форму без предварительной аналоговой обработки. На рисунке 3.19 приведена упрощенная принципиальная схема реографического тракта, построенного на базе $\Sigma\Delta$ АЦП с непосредственным преобразованием модулированного сигнала реограммы. Параметры лабораторного макета приведены в таблице 3.2. Для достижения заявленных технических характеристик необходимо обеспечить оптимальную топологию узла печатного монтажа, его экранирование и заземление. Управление работой АЦП и передача данных для дальнейшей обработки осуществляется микроконтроллером или платой сопряжения с ПК. В любом случае узел управления должен быть гальванически изолирован от измерительной схемы с помощью оптронной или трансформаторной развязки. Особых требований к узлу управления не представляется, он может быть выполнен в простейшем случае на любом 8-разрядном микроконтроллере с малым энергопотреблением. Электропитание измерительной схемы должно осуществляться собственного изолированного источника питания, либо, что предпочтительнее, но менее удобно, от электрохимического источника с напряжением не менее 6 В.

Данная схема с небольшими модификациями может быть использована и в многоканальных реографах с временным разделением каналов. В этом случае в каждый канал устанавливается собственный АЦП. Модификация заключается в добавлении общего источника тока для заземленной нагрузки, коммутатора тока и устройства синхронизации нескольких АЦП. Большинство современных сигма-дельта АЦП имеют функцию синхронизации по внешнему сигналу, поэтому фактически это приведет к добавлению еще одного провода для подключения к устройству управления.

Таблица 3.2 — Основные параметры реографического тракта на основе $\Sigma\Delta$ АЦП

Параметр	Значение
Диапазон измерения сопротивления R_{δ}	от 50 до 1000 Ом
Относительная погрешность R_{δ} в рабочем диапазоне частот, не более	$\pm 5\%$
Рабочий диапазон частот	от 10 до 100 кГц
Величина зондирующего тока, амплитудное значение, не более	1 мА
Форма сигнала зондирующего тока	синусоидальная, прямоугольная, оптимизированная ШИМ
Минимальная измеряемая величина ΔR_{δ} , не более	6.3 мОм
Частотный диапазон измерения ΔR_{δ}	от 0.05 до 25 Гц
Динамический диапазон измерения ΔR_{δ} , не менее	80 Дб
Частота дискретизации реограммы ΔR_{δ}	от 10 до 250 Гц
Габаритные размеры узла печатного монтажа	67x45x15 мм
Потребляемая мощность, не более	40 мВт

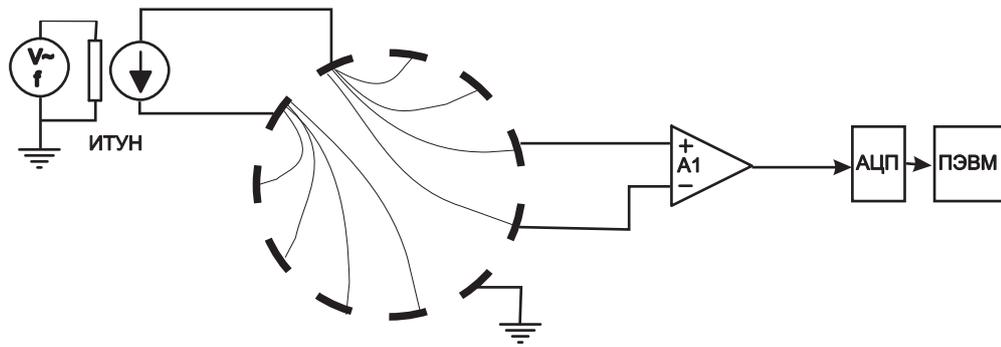


Рисунок 3.20 — Схема измерений в электроимпедансной томографии

3.3 Аппаратура для электроимпедансной томографии

Электроимпедансная томография — это метод реконструкции распределения электрической проводимости внутри биологических объектов. Для получения информации о распределении проводимости проводятся измерения напряжения, возникающего в результате прохождения электрического тока, либо измеряется сила тока, протекающего под действием приложенного напряжения. С теоретической точки зрения обе схемы абсолютно эквивалентны и дают один и тот же объем информации, но при практической реализации с учетом особенностей биологическим объектам ограничений, чаще зондирующим агентом служит ток, а измеряется напряжение [151]. Необходимым условием реконструкции импедансного изображения является получение большого количества независимых измерений. Для этого на исследуемом биологическом объекте закрепляются электроды в количестве от 16 до 64 штук и более. Обобщенная схема измерений изображена на рисунке 3.20. Один электрод подсоединяется к низкоимпедансной точке с известным потенциалом для исключения дрейфа постоянной составляющей и формирования пути протекания постоянного тока за счет входного тока смещения усилителей биопотенциалов. Потенциал референтной точки должен с высокой степенью точности поддерживаться на известном, чаще всего нулевом, уровне. Если такого подключения не сделать, то биологический объект будет находиться под плавающим потенциалом с неизвестным значением. Это напряжение может создать синфазную помеху на входе

инструментального усилителя. Так как максимальное входное синфазное напряжения усилителя А1 ограничено на уровне напряжения питания и даже меньше, то оптимальные условия его работы будут в том случае, если постоянный потенциал биообъект будет нулевым. Кроме того, ограниченный коэффициента подавления синфазной составляющей неизвестный потенциал на входе А1 может вызвать значительную ошибку на выходе, при нулевом его значении ошибка также будет нулевой независимо от параметров усилителя.

На одну пару электродов подается зондирующий ток, имеющий, как правило, синусоидальную форму и частоту от 10 до 1000 кГц, амплитудное значение по соображениям электробезопасности ограничено величиной не более 5 мА. При прохождении тока через биообъект часть его энергии рассеивается и в результате создается разность потенциалов между различными точками исследуемой области. Для проведения измерений доступна разность потенциалов только между точками поверхности объекта. Дифференциальное напряжение между парой электродов подается на инструментальный усилитель А1, который устраняет синфазные помехи и обеспечивает согласование выходного импеданса биообъекта со входным сопротивлением измерительного тракта. После усилителя сигнал поступает на демодулятор и дальше на аналого-цифровой преобразователь. В результате получается одно измерение. Затем вход усилителя А1 подключается к другой паре электродов и измерение повторяется. Измерения разности потенциалов между всеми парами электродов при фиксированном положении источника зондирующего тока образуют одну проекцию. Затем источник тока подсоединяется к другой паре электродов, как показано на рисунке 3.21. Вновь повторяется измерение разности потенциалов между всеми оставшимися парами электродов. Получается вторая проекция и далее процесс повторяется, пока не будут перебраны все возможные комбинации токовых электродов. Если имеется N электродов, то в результате получается $N \cdot (N - 3)$ измерений. На токовых электродах измеренное значение напряжения определяется, в основном, контактным сопротивлением,

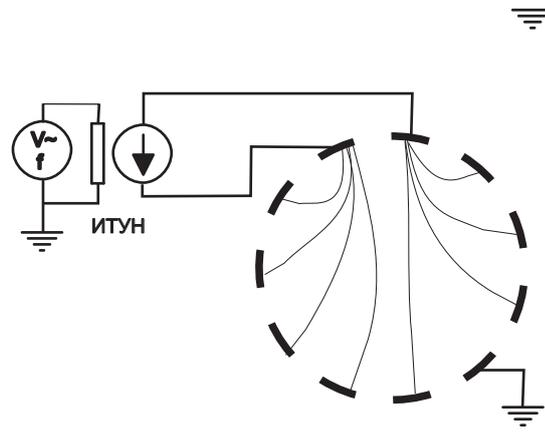


Рисунок 3.21 — Получение проекции в ЭИТ

и должно быть исключено из дальнейшей обработки. Кроме того, в силу известного из теории электрических цепей принципа взаимности количество линейно-независимых измерений будет в два раза меньше возможного количества парных сочетаний из N электродов. Пусть ток величиной I подан на электроды E_1 и E_2 , а измерение проводится на паре E_3 и E_4 . Кажущиеся сопротивление между участками E_1 - E_2 и E_3 и E_4 будет равно:

$$R = \frac{U_{E_3-E_4}}{I_{E_1-E_2}} \quad (3.12)$$

Кажущиеся сопротивление определяется только свойствами биобъекта и взаимным пространственным расположением электродов. Если подать ток величиной I на E_3 и E_4 , то кажущиеся сопротивление не изменится, поскольку не изменится взаимное расположение электродов и свойства биобъекта. Таким образом, падение напряжения между E_1 - E_2 при подаче тока на E_3 и E_4 будет в точности равно падению напряжения между E_3 - E_4 при подаче тока на E_1 - E_2 . В результате общее количество линейно - независимых измерений $N \cdot (N - 3)/2$. Теоретически это позволяет в два раза уменьшить время измерения и сократить объем данных. Но в реальных измерениях условия далеки от описанных выше. Как правило, это связано с существенной разностью контактного сопротивления токовых электродов, при этом полная симметрия напряжения достигается крайне редко и лишь при условии обеспечения идеального контакта электродов с биобъектом. С технической точки зрения оказывается проще измерять падение

напряжения на всех возможных парах во всех проекциях, и затем расчетным путем устранять асимметрию.

Существует несколько способов выбора электродов для включения в пару. Приведенный в качестве примера на рисунках 3.20 и 3.21 способ использует соседние электроды, другой возможный вариант предполагает включение в пару диаметрально противоположных электродов. С теоретической точки зрения выбор места расположения электродов и порядок их подключения к входному дифференциальному усилителю не имеет значения. Но это справедливо лишь при условии бесконечно точных измерений напряжения и бесконечно большого выходного импеданса источника тока. Ограничения, связанные с достижимым динамическим диапазоном и уровнем собственных шумов, приводят к необходимости выбора оптимальных схем размещения электродов. Интуитивно понятно, что чем больше расстояние между измерительными электродами, тем больше величина падения напряжения между ними. С другой стороны, чем больше расстояние между токовыми электродами, тем больше эквивалентный импеданс нагрузки и выше требования к источнику тока. Одно из возможных решений состоит в формировании так называемой оптимальной конфигурации активных электродов. В работе [81] дополнительно к пространственной оптимизации предложено изменить форму импульса зондирующего тока с целью увеличения плотности тока в отдаленных от поверхности участках головного мозга. Если исследуемый объект имеет строго сферическую форму, то оптимальная измерительная схема должна подавать на электроды ток, амплитуда которого меняется вдоль окружности по тригонометрическому закону. Например, в первой проекции вдоль окружности один период косинусоидально изменяющегося тока, во второй — два периода и т.д. Ток подается одновременно на все электроды, в отличие от рассмотренной выше схемы. Разумеется, напряжение в этом случае также приходится измерять на токовых электродах. Было показано, что при выполнении определенных условий этот способ получения измерений обладает наивысшим отношением сигнал/шум и позволяет

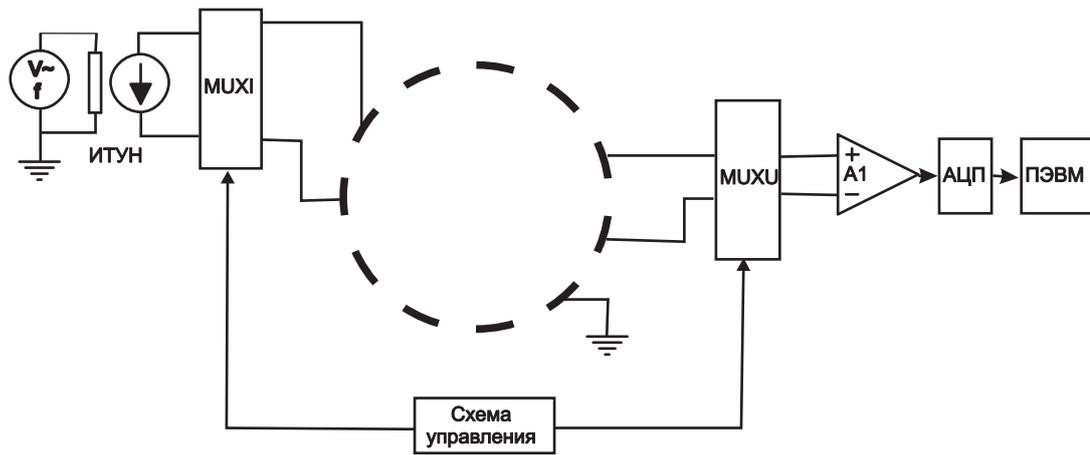


Рисунок 3.22 — Импедансный томограф с последовательной архитектурой

реконструировать изображения с наивысшей разрешающей способностью. Но для успешного применения такой схемы необходимо точно выдерживать постоянство контактного сопротивления электродов, расстояние между ними и соблюдать с высокой степенью точности границу окружности. Кроме того, есть определенные сложности реализации этой схемы для трехмерной реконструкции.

Конфигурация электродной системы и соответствующая схема измерений могут быть реализованы в рамках нескольких структурных схем. Можно выделить три основных варианта архитектуры измерительного тракта по отношению к последовательности проведения измерений. Условно их можно называть последовательная, параллельная и смешанная.

Последовательная архитектура

Измерительная схема на основе временного разделения каналов позволяет подключать электроды к измерительному усилителю последовательно во времени. В этом случае архитектура импедансного томографа имеет вид, показанный на рисунке 3.22. Источник зондирующего тока последовательно подключается к токовым электродам, а измерительный усилитель к потенциальным. Достоинство последовательной архитектуры состоит в том, что зондирующий ток всегда подается от одного источника, а сигнал проходит через один тракт усиления и преобразования. В результате, если дрейф

параметров электронных компонентов за период получения всех проекций мал, то и относительная погрешность измерения получится малой без дополнительной калибровки и подстройки отдельных каналов. Например, если опорное напряжение для источника зондирующего тока и аналого-цифрового преобразователя будет формироваться одним и тем же элементом, то дрейф этого напряжения никак не скажется на погрешности измерений. Кроме того, такая схема имеет невысокую стоимость по причине того, что существует единственный измерительный канал. Даже при использовании дорогостоящих микросхем инструментального усилителя и АЦП себестоимость будет намного ниже по сравнению с другими структурными решениями.

Недостатки последовательной архитектуры проявляются в том случае, когда нужно проводить измерения в реальном времени с частотой 25-30 полных наборов проекций в секунду. В этом случае необходимо производить минимум $K = FR \cdot N \cdot (N-3)/2$ измерений напряжения в секунду, FR — количество полных наборов проекций в секунду, N — количество электродов. Уменьшение времени на одно измерение приводит к увеличению погрешности, возрастает влияние коммутационных помех, требуется высококачественный и дорогостоящий узел мультиплексора с малым временем переключения и низким уровнем сквозного прохождения сигнала. Кроме того, увеличивается уровень перекрестных помех между каналами во время переходных процессов, возникающих при коммутации зондирующего тока. Нами был предложен ряд схемотехнических решений, которые могут быть использованы для улучшения качественных характеристик последовательной архитектуры.

Мультиплексор MUX1 на рисунке 3.22 обеспечивает подачу зондирующего тока на исследуемый объект. При этом он должен обладать малой входной и выходной емкостью, чтобы не уменьшать выходное сопротивление источника тока на высокой частоте и обеспечивать затухание между каналами до уровня шума измерительного тракта. Например, при использовании двенадцатиразрядного АЦП максимальное достижимое отношение сигнал/шум

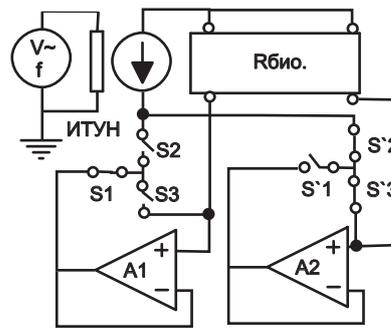


Рисунок 3.23 — Схема мультиплексора тока с улучшенной изоляцией каналов

составляет 72 Дб, соответственно, уровень перекрестной помехи между каналами не должен превышать -72 Дб на частоте зондирующего тока. Современные КМОП-ключи (например, ADG706) без дополнительных ухищрений обеспечивают требуемые параметры до частоты зондирующего тока 100 кГц при сопротивлении нагрузки не более 1 кОм. При увеличении точности измерения или частоты зондирующего тока приходится вводить дополнительные каскады коммутации, как показано на рисунке 3.23. На этой схеме изображено отключенное состояние нагрузки первого канала (обозначения без штриха). Зондирующий ток протекает в нагрузку через конечное сопротивление R_{off} разомкнутых ключей $S2$, $S3$. Типичное значение R_{off} у хороших ключей на частоте до 1 МГц составляет не менее 0.5 МОм. Биообъект через другой канал и другую пару электродов подключен к источнику зондирующего тока. В результате последовательно соединенные ключи $S2$, $S3$ включены параллельно биообъекту, сопротивление которого существенно (на два-три порядка) меньше $2R_{off}$. В результате через $S2$, $S3$ будет проходить во столько же раз меньший ток. Но, поскольку ключи соединены последовательно, такой же ток будет протекать и через биообъект, в результате перекрестная помеха будет иметь уровень не более -60 Дб. Для уменьшения этой помехи параллельно $S3$ через ключ $S1$ включен повторитель на операционном усилителе с малыми входными токами и низким выходным сопротивлением. Сопротивление включенного ключа R_{on} составляет от 2 до 5 Ом и в результате падение напряжения на $S3$ будет равно нулю и ток также будет равен нулю. На практике полной компенсации

тока не происходит по причине ограниченного коэффициента усиления ОУ и влияния делителя напряжения, образованного R_{on} ключа $S1$ и R_{off} ключа $S3$. Влияние $S2$ при высоком выходном сопротивлении источника тока намного меньше. При отношении $R_{off}/R_{on} > 10^3$ паразитный ток через биообъект будет на уровне сотых долей микроампера. При практической реализации удается добиться уровня подавления перекрестной помехи до -90 Дб на частоте до 400 кГц при тщательном размещении элементов на печатной плате и компенсации утечек через емкость монтажа. Предложенную схему можно упростить, если исключить операционный усилитель и коммутировать точку соединения $S2$ и $S3$ через ключ $S1$ на землю. В этом случае будет обеспечено также хорошее подавление прохождения тока, но появится утечка через ключ $S3$, поскольку на биообъекте присутствует потенциал за счет подачи тока через другой канал. В большинстве случаев этой утечкой можно пренебречь. Как правило, повторитель на операционном усилителе в таких схемах все равно необходим для согласования выходного импеданса биообъекта и входного импеданса измерительного тракта, поэтому никакого усложнения схемы не происходит.

Наиболее существенное ограничение последовательной архитектуры электроимпедансного томографа связано с высокой и плохо контролируемой емкостью соединительных кабелей и разъемов. Даже после тщательного экранирования и настройки измерительного тракта и системы электродов, получить значения перекрестной помехи, меньшие -90 Дб практически невозможно.

Не меньшее значение имеют и параметры мультиплексора напряжения. Для хорошего подавления сквозного прохождения сигнала разомкнутый ключ должен быть подключен к точке с нулевым сопротивлением, а замкнутый к цепи с бесконечным входным импедансом. Полное входное сопротивление нагрузки КПОМ-ключа определяется как компромисс между допустимым уровнем сквозного прохождения сигнала и нелинейностью передаточной характеристики. Для ADG706 типичное сопротивление включенного ключа составляет 2.5 ± 0.5 Ом

в зависимости от приложенного напряжения. Соответственно, для получения погрешности измерения напряжения на уровне 0.02 % (двенадцатиразрядный АЦП) необходимо, чтобы входное сопротивление следующего за ключом каскада было не менее 10 кОм, при этом подавление помехи от соседнего канала составит около 70 Дб. Для повышения точности можно повысить входное сопротивление, но ценой увеличения перекрестной помехи. Для устранения этого недостатка можно применить известную схему последовательно-параллельного включения ключей, приведенную на рисунке 3.24. Последовательный ключ коммутирует собственно сигнал, параллельный ключ (подключено параллельно входу следующего за последовательным ключом каскада) в противофазе коммутирует выходной сигнал первого ключа на землю. На постоянном токе и частотах до 100 кГц можно добиться подавления помехи от соседнего канала до -100 Дб, при увеличении частоты начинаются проблемы с емкостью монтажа, утечек по печатной плате, появляются другие источники трудно устранимых помех. Традиционно для решения этой проблемы предлагается использовать трансформаторную изоляцию входов инструментального усилителя от биологического объекта. Действительно, если конструкция трансформатора тщательно проработана, то можно получить коэффициент подавления синфазной составляющей более 100 Дб на частотах до 1 МГц и неравномерность коэффициента передачи не более 0.1 %.

Таким образом, последовательная архитектура импедансного томографа в принципе может обеспечить необходимые метрологические характеристики для реконструкции изображения в том случае, когда допустимо большое время измерения. Увеличение числа каналов также не вызывает проблем: просто добавляются ключи и расширяется схема управления, однако при этом одновременно увеличивается время получения полного набора проекций. Сокращение времени регистрации данных и получение изображений в реальном времени с частотой 25-30 кадров в секунду при количестве электродов больше шестнадцати при такой архитектуре затруднительно. Задание оптимальной

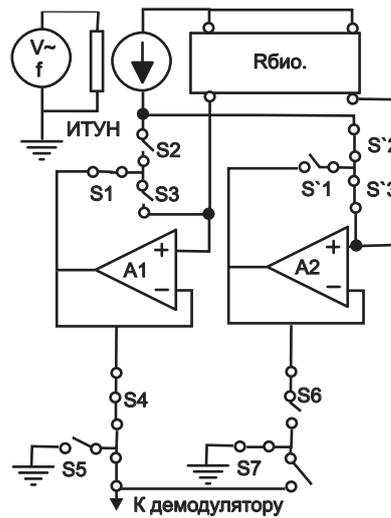


Рисунок 3.24 — Схема мультиплексора тока и напряжения

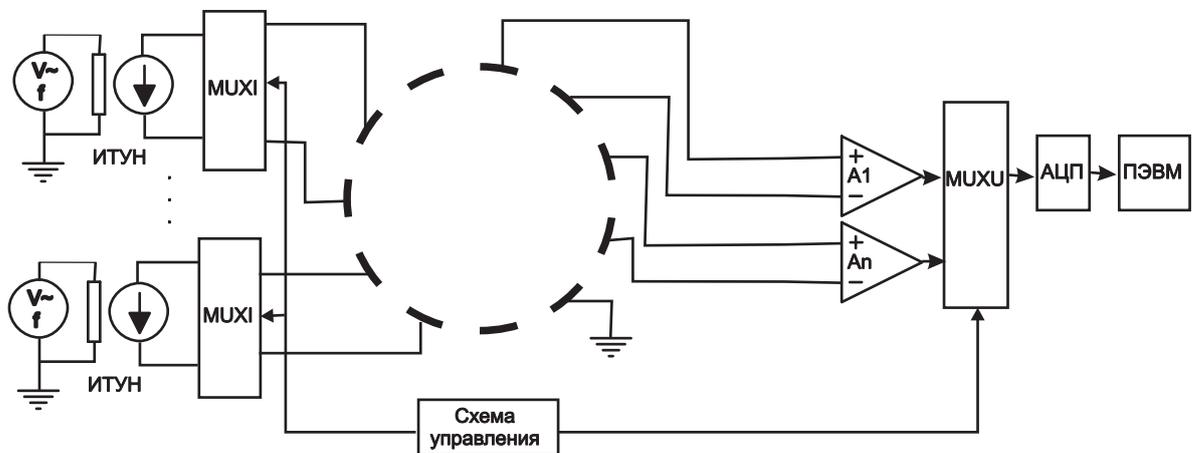


Рисунок 3.25 — Параллельная архитектура электроимпедансного томографа

конфигурации зондирующего тока также невозможно, поскольку требуется одновременная подача тока различной амплитуды на разные электроды.

Параллельная архитектура

Для решения обозначенных проблем была предложена параллельная архитектура. В этом случае в каждом канале используется свой источник зондирующего тока и измеритель напряжения. Структурная схема электроимпедансного томографа с параллельной архитектурой показана на рисунке 3.25. Измерения проводятся точно также, как при использовании последовательной архитектуры за одним исключением: падение напряжения на всех парах потенциальных электродов измеряется *одновременно*. В результате

время получения одной проекции по сравнению с последовательной схемой сокращается в N раз (N — количество каналов, которое в данном случае равно количеству электродов). Параллельная архитектура решает целый ряд проблем, свойственных последовательной. Прежде всего, это связано с измерением напряжения. Так как нет необходимости коммутировать сигнал на частоте зондирующего тока, то и не нужны специальные схемы ключей, любой сколько-нибудь качественный аналоговый мультиплексор может обеспечить разделение каналов на уровне 90 Дб и выше. Частота сигнала, проходящего через мультиплексор, определяется частотой коммутации источников тока и обычно не превышает единиц килогерц, поэтому также устраняются проблемы емкости монтажа и утечек по печатной плате. Используя современные операционные усилители и аналоговые мультиплексоры, можно получить на этих частотах линейность не хуже 0.015 %, а также уровень искажений и шума на уровне -100 Дб и ниже. Единственный узел, существенно ограничивающий качественные характеристики измерителя напряжения в параллельной архитектуре, это демодулятор. В каждом канале используется отдельный демодулятор, именно он вносит наибольшую погрешность и необходимо учитывать, в отличие от последовательной архитектуры, отклонение параметров усилительно-преобразовательного тракта каждого канала индивидуально.

Еще одно преимущество параллельной архитектуры заключается в том, что источники тока изолированы друг от друга и взаимовлияние между ними может быть сведено к нулю за счет отключения неработающих каналов от источника питания и применения электронных ключей, причем схемы коммутации значительно проще, нежели в последовательной архитектуре. Можно задавать амплитуду тока для каждого канала независимо и формировать оптимальную конфигурацию зондирующего тока. Принципиально существует возможность компенсировать несовершенство источника зондирующего тока за счет подключения параллельно его выходному сопротивлению (положительному) регулируемого отрицательного сопротивления. Такие схемы широко известны и

мы не будем их рассматривать. Отметим лишь, что с помощью регулируемого отрицательного сопротивления можно настроить каждый источник наилучшим образом, если применять динамическую подстройку выходного сопротивления. Происходит это следующим образом. После подключения электродов к биологическому объекту все источники тока сначала калибруются по известному эталонному сопротивлению, а затем по очереди подключаются к электродам. Измеряется напряжение на них (по сути, применяется биполярная схема) и отрицательное сопротивление регулируется таким образом, чтобы достичь максимального уровня напряжения на токовых электродах при заданном уровне зондирующего тока. Таким образом удается скомпенсировать активную составляющую выходного импеданса источника тока. Для компенсации реактивной составляющей нужно иметь регулируемый реактивный элемент с отрицательным значением. Но его подключение к выходу источника тока с большим (скомпенсированным) выходным сопротивлением создает условия для возникновения колебаний и схема становится неустойчивой. В большинстве случаев реактивная составляющая мала и при работе на постоянной частоте зондирующего тока ее влияние можно компенсировать небольшим увеличением его амплитуды. В результате, если судить по опубликованным данным в работе [97], получены эквивалентные значения выходного импеданса до 50 МОм. Этого значения вполне достаточно для проведения высокоточных измерений.

Рассмотрим особенности построения измерителя напряжения в параллельной архитектуре. Как уже отмечалось выше, каждая пара электродов подсоединена к отдельному каналу, но после аналогового преобразования необходимо оцифровать полученный сигнал и передать его в ЭВМ. На рисунке 3.25 показан общий аналого-цифровой преобразователь для всех каналов. Для того, чтобы обеспечивать качественные характеристики не хуже, чем у аналоговой части, АЦП должен иметь малое время преобразования (не более 1 мкс), высокую разрешающую способность (14-16 разрядов) и малый дрейф параметров при изменении температуры и питающего напряжения.

Динамический диапазон АЦП в параллельной архитектуре не является критичным, однако ко времени преобразования предъявляются жесткие требования, поскольку АЦП работает в режиме временного разделения. Использование цифровой обработки сигналов и специализированного ПЦОС позволяет применять двенадцатиразрядные АЦП, работающие с большим превышением частоты преобразования над требуемой. В результате передискретизации шум квантования перераспределяется в более широком спектральном диапазоне, а после низкочастотной фильтрации и децимации его уровень в интересующей полосе частот снижается пропорционально сужению полосы частот, а отношение сигнал/шум увеличивается пропорционально коэффициенту децимации. Например, усреднение 256 выборок уменьшает шум квантования в 16 раз, что эквивалентно добавлению 4 разрядов аналого-цифрового преобразования. Поэтому можно применять относительно недорогой быстродействующий 12-разрядный АЦП на высокой частоте дискретизации и получать на выходе эквивалентное разрешение 16 разрядов и отношение сигнал/шум до 90 Дб. Такой прием очень широко применяется в самых различных измерительных приборах и его эффективность возрастает с появлением недорогих быстродействующих процессоров цифровой обработки сигналов. Еще одна возможность открывается в связи с появлением сигма-дельта АЦП, также использующих принцип передискретизации. Эти устройства намного дешевле традиционных высокоточных интегрирующих АЦП или АЦП последовательного приближения, поэтому можно применять их в каждом канале отдельно, при этом теоретически достижимый динамический диапазон может составлять более 120 Дб, а линейность преобразования 0.0015 % и лучше. Большинство погрешностей (коэффициент усиления, смещение нуля, дрейф) корректируются путем калибровки всего тракта в целом. Поскольку вопросы калибровки каналов при параллельной архитектуре придется решать в любом случае, то никаких принципиальных проблем это не вызывает.

Недостатки параллельной архитектуры проявляются, прежде всего, в

нестабильности параметров отдельных каналов при изменении напряжения питания и условий окружающей среды. Поэтому на практике для реализации потенциально очень хороших метрологических характеристик необходимо применять периодическую калибровку всего измерительно-преобразовательного тракта. Для этого в электроимпедансный томограф встраиваются эталонные сопротивления и добавляются схемы измерения выходного сопротивления источников тока, коэффициента усиления и точные источники опорного напряжения для АЦП. В результате стоимость такого устройства резко возрастает, а калибровка должна проводиться перед каждым измерением. Также как и в последовательной архитектуре, требуется особое внимание к электродной части и кабелям отведений, так как именно они начинают играть преобладающую роль в ухудшении метрологических характеристик.

Если проводить сравнительный анализ двух этих архитектур, то однозначно решить, что одна из них намного лучше другой, нельзя. У каждой из них свои особенности и своя область применения. Последовательная архитектура больше подходит для реконструкции статических изображений, не требующих быстрой смены кадров. При близких качественных характеристиках томограф с последовательной архитектурой будет стоить на порядок дешевле по сравнению с параллельной реализацией. Но в том случае, когда необходимо отображать распределение сопротивления в исследуемом биообъекте в реальном времени или требуются экстремальные метрологические характеристики, параллельная архитектура оказывается предпочтительнее.

3.3.1 Смешанная архитектура

Кроме крайних вариантов архитектур, существует множество модификаций, которые можно условно назвать «смешанной» архитектурой. Для того, чтобы снизить стоимость параллельной архитектуры, но при этом сохранить достаточно высокую скорость сбора данных, можно уменьшить количество каналов, и каждый канал будет работать с несколькими электродами. Например, систему с

32 электродами можно составить из восьми параллельных каналов, каждый из которых реализует последовательную архитектуру из четырех каналов. Скорость работы уменьшится в четыре раза пропорционально уменьшению количества параллельно работающих каналов, но требования к скорости измерения и коммутации выполняются намного проще, в то же время стоимость будет в четыре раза ниже. Таким образом можно варьировать структуру томографа с целью оптимизации затрат и скорости работы.

Еще один способ улучшить параметры томографа при минимальных затратах состоит в использовании независимых источников зондирующего тока в каждом канале и общего измерителя напряжения. В этом случае удастся реализовать качественные характеристики источников, присущие параллельной архитектуре и избавиться от необходимости калибровать множество каналов. В частности, легко реализуется динамическая подстройка, имеется возможность задания оптимальной конфигурации тока. Стоимость томографа с такой структурой может ненамного превышать стоимость томографа последовательной архитектуры за счет отказа от сложных схем коммутации зондирующего тока. Однако скорость работы будет такой же, как у последовательных схем.

Существует большое количество промежуточных вариантов построения измерительного тракта импедансного томографа и выбор той или иной схемы очень сильно зависит от имеющейся элементной базы, требуемых метрологических характеристик, скорости проведения измерения, количества электродов, ограничений по себестоимости. В каждом конкретном случае можно подобрать оптимальный вариант, который будет в наибольшей степени удовлетворять заданным ограничениям. В данной работе были сформулированы критерии и способы выбора оптимальной структуры измерительного тракта для электроимпедансных измерений в зависимости от заданных технических параметров.

3.4 Узлы импедансного томографа

Метрологические характеристики электроимпедансного томографа, выполненного по любой из известных схем, определяются двумя наиболее важными узлами, а именно источником зондирующего тока и измерителем напряжения. Схемотехнические решения этих узлов, применяемые в электроимпедансных томографах, должны соответствовать повышенным требованиям к погрешности измерений. Это связано с тем, что задача реконструкции изображения, отражающего распределение удельной проводимости внутри исследуемого объекта, сильно нелинейна и погрешность ее решения, а зачастую и сама возможность получения адекватного изображения, напрямую зависит от точности проведенных измерений.

3.4.1 Источник зондирующего тока

Источник зондирующего тока является важнейшим компонентом аппаратуры для электроимпедансных измерений, определяющий все метрологические характеристики измерительного тракта в целом [70]. Разработке и исследованию параметров источников зондирующего тока посвящено большое количество публикаций, отечественных и зарубежных [15, 141, 161], однако в большинстве случаев анализируются схемотехнические решения, зависимость основных параметров источника тока от свойств используемых компонентов, а также влияние внешних факторов, таких как проходная емкость и погрешности используемых радиоэлементов. Особенности практической реализации источников тока и рекомендуемые топологии печатных плат, по нашему мнению, недостаточно представлены в доступных на данный момент научно-технических источниках. В то время как основные усилия разработчиков сосредоточены на создании новых технологических решений, таких как интегральные схемы источников тока [145, 227], постоянные модификации существующих схемотехнических решений на операционных

усилителях и дискретных элементах [72], существуют лишь единичные работы, посвященные оптимизации конструкции источников тока и обеспечению предельно достижимых теоретических параметров определенной электрической принципиальной схемы [71].

В процессе проектирования источников тока для электроимпедансных измерений часто возникает проблема компьютерного моделирования паразитных параметров конкретной топологии печатной платы, поскольку существующее программное обеспечение ориентировано, преимущественно, на высокочастотную и сверхвысокочастотную область. Например, в рекомендациях компании PolarInstruments «Controlled Impedance PCBs» (доступны по адресу <http://www.polarinstruments.com/support/cits/Controlled%20impedance%20booklet%20>) указано, что оптимальные характеристики печатных плат с контролируемыми и согласованными импедансами достигаются в диапазоне значений полного сопротивления от 40 до 120 Ом. При этом результаты моделирования печатных плат хорошо согласуются с данными измерений на частотах выше 100 МГц. В области биоимпедансных измерений приходится иметь дело с импедансами от 100 Ом и более, а типичные частоты не превосходят 1 МГц, иногда до 10 МГц, но в любом случае на этих частотах точность программ ВЧ и СВЧ-моделирования резко снижается и практические измерения очень сильно отличаются от теоретических данных. Один из наиболее сложных и противоречивых вопросов проектирования печатных плат для узлов электроимпедансной аппаратуры заключается в том, что эти узлы фактически являются высокочастотными и при разработке должны быть учтены рекомендации по разработке высокочастотных устройств. Однако при измерении импеданса биологических объектов выходное сопротивление источника тока и входное сопротивление каскада усиления напряжения должны быть как можно больше для уменьшения погрешности, что противоречит основному принципу проектирования высокочастотных устройств: покаскадное согласование входных и выходных импедансов, при этом их величина не должна превосходить нескольких десятков Ом.

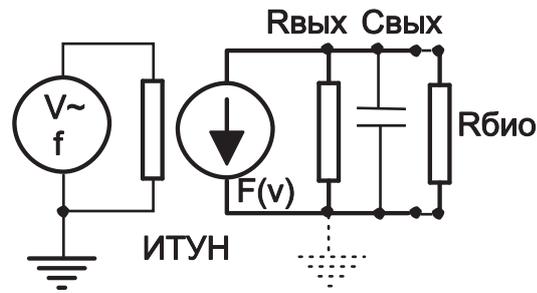


Рисунок 3.26 — Схема источника с учетом выходного сопротивления и выходной емкости

Параметры рассмотренных ранее различных схемотехнических решений источников зондирующего тока далеки от идеальных, за исключением, может быть, схемы на инвертирующем усилителе, изображенной на рисунке 3.5, которая теоретически может иметь очень хорошие параметры. К сожалению, эта схема пригодна лишь для томографов с последовательной архитектурой, поскольку к биообъекту может быть подключен только один источник такого типа в каждый момент времени. Для реализации параллельной архитектуры требуется биполярный источник переменного зондирующего тока с возможностью подключения заземленной нагрузки. Для того, чтобы понять причины, вызывающие ухудшение характеристик источников тока на высокой частоте, необходимо рассмотреть модель источника тока с учетом большинства негативных факторов, как показано на рисунке 3.26.

Первая причина, которая порождает ошибки формирования выходного тока, связана с нелинейностью характеристики преобразования напряжение-ток $F(v)$ даже при нулевом сопротивлении нагрузки. Величина этой нелинейности определяется выбранной схемой и качеством примененных компонентов. Если используются схемы с обратной связью (например, показанные на рисунках 3.9-3.10, то нелинейность будет зависеть также от коэффициента усиления ОУ без обратной связи и коэффициента подавления синфазной составляющей. Так как эти параметры резко ухудшаются с ростом частоты, то источник, имеющий малую нелинейность преобразования на постоянном токе, на частотах выше 100 кГц будет вносить значительные нелинейные искажения.

Выход из этой ситуации возможен, если обеспечить работу ОУ при нулевом напряжении между входами и в режиме максимально глубокой отрицательной обратной связи.

Второй существенный фактор, ухудшающий качество источника тока, это конечная величина выходного сопротивления $R_{\text{вых}}$. Идеальный источник при изменении сопротивления нагрузки должен формировать ток неизменной величины, но все практически реализуемые схемы в большей или меньшей степени подвержены зависимости между током, отдаваемым в нагрузку, и напряжением на этой нагрузке. Отношение изменения напряжения на нагрузке к изменению выходного тока источника определяется его эквивалентным выходным сопротивлением, как следует из формулы (3.13).

$$R = \frac{\Delta U}{\Delta I} \quad (3.13)$$

В идеальном случае ΔI равно нулю и выходное сопротивление бесконечно. В практических схемах выходное сопротивление всегда ограничено, поэтому важно определить минимально допустимую величину $R_{\text{вых}}$. Эта величина будет зависеть от диапазона изменений сопротивления нагрузки и требуемой точности формирования тока ΔI . В общем случае $R_{\text{вых}}$ должно быть таким, чтобы сопротивление нагрузки составляло долю, не превышающую допустимой погрешности. Например, при 0.02 % допустимой относительной погрешности сопротивление нагрузки должно быть в 5000 раз меньше $R_{\text{вых}}$. Элементарные расчеты показывают, что при сопротивлении нагрузки до 1000 Ом и требуемой точности задания тока не хуже 0.02 % выходное сопротивление на верхней границы частоты должно быть не менее 5 МОм.

Нагрузкой источника зондирующего тока является пара электродов, имеющих контактный импеданс значительной величины с высоким уровнем реактивной, преимущественно емкостной, составляющей. Кроме того, величина контактного импеданса нестабильна и может меняться на 20 % и более за

время исследования. Последовательно с контактным сопротивлением включено сопротивление биобъекта, также непрерывно изменяющееся. В результате источник тока работает в условиях непрерывного изменения свойств нагрузки, но при этом должен обеспечивать постоянство зондирующего тока. На выходное сопротивление источника тока влияют, в основном, коэффициент подавления синфазной составляющей и в меньшей степени коэффициент усиления ОУ. Для источника тока Хауленда большое значение имеет согласование резисторов в цепи обратной связи, дрейф их сопротивления в зависимости от температуры и собственные емкость и индуктивность. Для повышения выходного сопротивления источника тока, также как и для уменьшения нелинейности преобразования, необходимо обеспечить работу входов ОУ при нулевом разностном сигнале.

Выходная емкость $C_{\text{вых}}$ включается параллельно выходному сопротивлению источника тока и образует с ним RC-фильтр, который резко снижает выходное сопротивление с ростом частоты. Можно рассматривать $C_{\text{вых}}$ и как дополнительное сопротивление $C_x = 1/(2\pi f C_{\text{вых}})$, подключаемое параллельно $R_{\text{вых}}$ и зависящее от частоты. Выходная емкость формируется за счет сложения емкости кабелей отведения, емкости монтажа и паразитных емкостей электронных компонентов. Емкость кабелей отведения частично можно компенсировать применением экранированного провода, емкость монтажа уменьшить за счет размещения компонентов и создания экранированных участков на печатной плате, а правильный выбор элементной базы поможет снизить влияние их собственной емкости. Но в реальных условиях добиться выходной емкости меньше 5 pF очень сложно. В результате эквивалентное выходное сопротивление любой из рассмотренных выше схем на частоте выше 30 кГц будет практически полностью определяться выходной емкостью. Вообще говоря, если выходная емкость имеет стабильное значение, то ее можно компенсировать при калибровке на разных частотах зондирующего тока с последующей коррекцией амплитудно-частотной характеристики преобразователя напряжения-ток. К сожалению, при всем

многообразии схемотехнических приемов борьбы с выходной емкостью, они не позволяют достичь требуемых характеристик, особенно если предполагается эксплуатировать источник тока в относительно широкой полосе частот. Одно из кардинальных решений проблемы выходной емкости — это размещение преобразователя напряжения-ток прямо на электроде. В работах [120, 134, 174] было показано, что удаление из измерительной схемы кабеля отведений приводит к снижению выходной емкости источника тока на порядок и более, уровень проникновения сигнала соседних каналов снижается приблизительно на такую же величину за счет уменьшения перекрестной емкости. Современный уровень развития микроэлектронной техники позволяет разместить большинство компонентов измерителя импеданса непосредственно на площадке электрода.

Анализ схемотехнических решений источников зондирующего тока для электроимпедансной томографии позволяет выделить ряд причин, препятствующих достижению наилучших параметров и сформулировать рекомендации по проектированию данного типа схем. Во-первых, желательно обеспечить работу операционного усилителя преобразователя напряжение-ток с нулевым синфазным сигналом. Во-вторых, желательно все токозадающие элементы охватить цепью отрицательной обратной связи. Ну и наконец необходимо поддерживать коэффициент усиления ОУ максимально возможным. В 1981 году В.А. Wilson предложил схему биполярного источника тока, в котором удалось выполнить все три условия. Упрощенная схема показана на рисунке 3.27. Принцип работы этого источника тока состоит в том, что в нагрузку подается разность токов, потребляемых ОУ от положительного и отрицательного источника питания. В точке соединения резистора R , двух источников тока и инвертирующего входа ОУ сумма токов равна нулю. При увеличении напряжения на выходе генератора, через резистор потечет ток, который вызовет отклонение от нуля разности напряжения между входами ОУ. Для компенсации этого тока выход ОУ должен подать такой же ток в нагрузку. В результате увеличится потребление тока от одного из источников

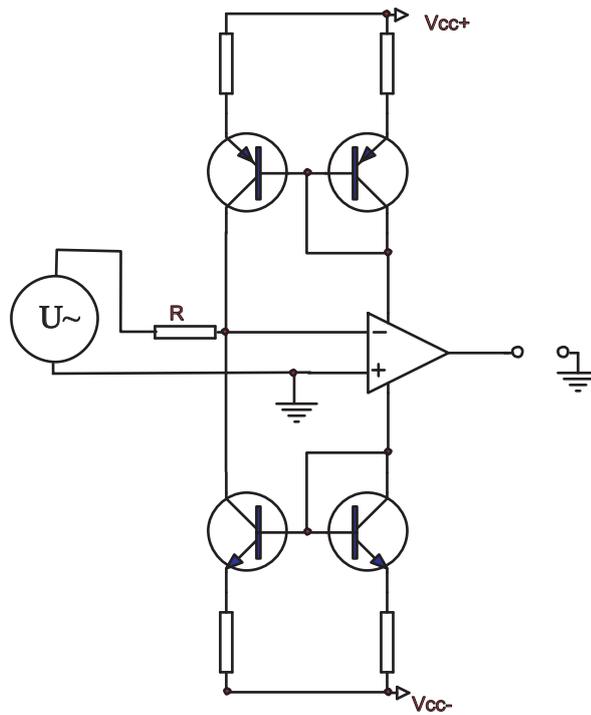


Рисунок 3.27 — Вариант схемы биполярного источника тока В.А. Wilson

питания, это в свою очередь приведет к изменению тока в токовом зеркале и напряжение на инвертирующем входе ОУ снова станет равно напряжению на неинвертирующем входе. Таким образом, схема представляет собой источник тока, величина которого задается внешним программирующим напряжением. Выходное сопротивление такого источника будет примерно таким же, как у схемы на рисунке 3.5.

$$R_{out} = R \cdot (A) \cdot K_i \quad (3.14)$$

A - коэффициент усиления ОУ, K_i - коэффициент передачи тока токовыми зеркалами.

Представленная схема работает, так же как инвертирующий усилитель, с очень близкой к нулевой разностью напряжений между входами, следовательно коэффициент подавления синфазной составляющей не будет вызывать сколько-нибудь серьезной погрешности. Токовые зеркала включены в цепь отрицательной обратной связи и в результате за счет высокого коэффициента усиления ОУ удастся значительно уменьшить погрешность передачи тока. Кроме того, токовые зеркала передают ток в точку с практически равным нулю

сопротивлением, что обеспечивает значительную компенсацию их выходной емкости. Наконец, токозадающие элементы не имеют непосредственного контакта с биологическим объектом, и работают с относительно стабильной нагрузкой в виде операционного усилителя. В результате, по крайней мере теоретически, такая схема может обеспечить требуемые характеристики при условии компенсации выходной емкости. На основе этой схемы нами был разработан источник тока для электроимпедансной томографии, который отличается от исходной схемы дополнительными цепями устранения постоянной составляющей на выходе и балансировки нулевого выходного уровня по постоянному току.

Другой способ обеспечить высокое выходное сопротивление состоит в последовательном включении источников тока. В этом случае выходное сопротивление будет возрастать прямо пропорционально количеству последовательных источников. Но в силу того, что допустимый диапазон рабочего напряжения каждого отдельного источника ограничен, последовательное включение двух одинаковых источников ведет к уменьшению диапазона рабочего напряжения вдвое. С учетом того, что на биообъекте обычно сигнал от зондирующего тока не превышает 3 В, повышение напряжения питания преобразователей напряжение-ток до 20-25 В легко решает эту проблему.

Красивое решение проблемы выходного сопротивления было предложено в работе [97]. Параллельно источнику тока включается отрицательное компенсирующее сопротивление R_c . Используя выражение для общего сопротивления параллельно включенных резисторов получим:

$$\begin{aligned} \frac{1}{R_{out}} &= \frac{1}{R} - \frac{1}{R_c}; \\ R_{out} &= \frac{R \cdot R_c}{R - R_c} \end{aligned} \quad (3.15)$$

R — некомпенсированное выходное сопротивление источника тока, R_{out} — эквивалентное выходное сопротивление после компенсации. В том случае,

когда компенсирующее отрицательное сопротивление по абсолютной величине равно выходному сопротивлению источника тока, то можно получить очень большое выходное сопротивление. У такой схемы два недостатка. Во-первых, заранее предсказать точную величину $R_{\text{вых}}$ практически невозможно, поэтому R_c необходимо подстраивать во время калибровки. Во-вторых, при изменении свойств биообъекта во время измерения дополнительное параллельное сопротивление может дать худшие значения выходного сопротивления, чем были бы без подстройки. Для этой схемы, впрочем, как и для любого другого решения, актуальна проблема высокой выходной емкости. Ее также можно скомпенсировать за счет параллельного включения отрицательного реактивного сопротивления. Но, как мы уже отмечали, это может создать условия для возникновения автоколебаний. Схемы получения отрицательных значений активного и реактивного сопротивления широко известны. При использовании такой схемы в томографе параллельной архитектуры очень важно обеспечить согласованные характеристики источников тока в разных каналах, особенно при формировании оптимальной конфигурации зондирующего тока, когда к биообъекту одновременно подсоединены все преобразователи напряжение-ток. Источники тока с компенсацией выходного сопротивления позволяют достичь очень высоких его значений и практически устранить влияние выходной емкости. Но все эти качества достигаются за счет существенного усложнения аппаратуры и процедуры измерений. В целом идея представляется вполне продуктивной, особенно для интегрального исполнения источника зондирующего тока. В этом случае существенного усложнения аппаратуры по сравнению со схемами без компенсации не произойдет. Привлекательная особенность схемы с компенсацией выходного сопротивления заключается в реализации возможности уменьшить практически все паразитные параметры независимо от их происхождения. Однако наилучшим образом компенсация может быть осуществлена при размещении преобразователя напряжения-ток непосредственно на электроде.

Другой, более простой подход, был предложен многими авторами.

Он предполагает не аналоговую компенсацию выходного сопротивления, а измерение выходного сопротивления и последующую корректировку значений после аналого-цифрового преобразования. Это существенно упрощает схемотехническое решение тракта и уменьшает количество компонентов при сравнимой точности измерения. В настоящее время существуют серийно выпускаемые микросхемы измерителей импеданса, реализующие этот принцип, в частности, AD5933 фирмы Analog Devices. Однако применение этих микросхем при высокоточных измерениях биоимпеданса требует существенной доработки рекомендуемой производителем схемы включения и в большинстве случаев удастся реализовать только биполярный способ измерения в ограниченном диапазоне частот. Непосредственное измерение зондирующего тока позволяет значительно повысить точность биоимпедансных измерений за счет удвоения количества вычислительных операций цифровой обработки сигналов и включения еще одного АЦП в измерительный тракт. Данная схема сравнительно просто реализуема на основе высокопроизводительного процессора цифровой обработки сигналов и скоростного АЦП, однако реализация данного метода с использованием дискретных компонентов может привести к значительному усложнению и удорожанию измерительного тракта.

3.4.2 Разработка импульсного источника зондирующего тока

Все рассмотренные выше схемы построены исключительно на основе аналоговой схемотехники и имеют все достоинства и недостатки аналоговых схем преобразования сигнала. Достижения в области цифровой обработки сигналов, особенно в области цифро-аналоговых преобразователей, позволяют надеяться, что существует реальная возможность создания полностью цифрового источника зондирующего тока для ЭИТ. Мы проверили такую возможность и исследовали один из вариантов с использованием метода прямого цифрового синтеза (в англоязычной литературе DDS, direct digital synthesis). Метод прямого синтеза цифрового сигнала заключается в формировании

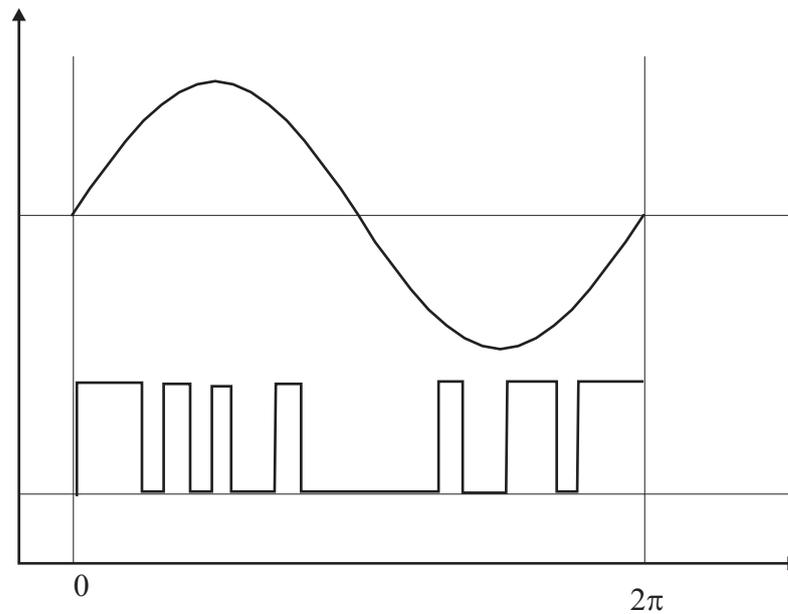


Рисунок 3.28 — Синусоидальный сигнал после широтно - импульсной модуляции

модулированного синусоидального сигнала с помощью таблиц в ПЗУ с последующим цифро-аналоговым преобразованием. Подобная технология широко применяется в самых различных устройствах, в том числе и в измерителях биоимпеданса, для формирования сигнала напряжения для управления преобразователем напряжение-ток. Использование цифрового формирования синусоидального напряжения для управления источником тока имеет ряд преимуществ, в частности, такая схема обеспечивает высокую стабильность амплитуды и фазы, а также большие возможности регулировки амплитуды выходного тока. Но принципиальные недостатки аналогового источника тока остаются: сложно сформировать непрерывно меняющийся и линейно зависящий от входного напряжения выходной ток в широком диапазоне частот при сохранении высокого выходного сопротивления. Для преодоления этого недостатка предлагается вместо амплитудной модуляции зондирующего тока использовать широтно-импульсную, как показано на рисунке 3.28. При таком способе формирования зондирующего тока выходной сигнал принимает всего два дискретных значения $+1$ и -1 , следующих через заданные промежутки времени. Сигналы тока с точной дискретной амплитудой получить проще, чем выдержать точную линейную зависимость выходного тока от входного

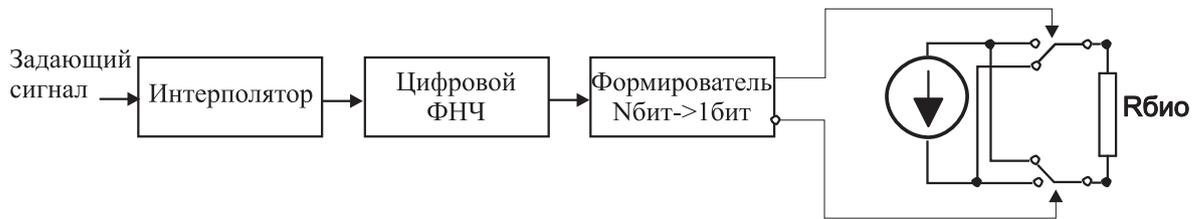


Рисунок 3.29 — Структурная схема импульсного источника зондирующего тока

напряжения в преобразователях. Временные промежутки между импульсами тока можно тоже задать с высокой точностью. В результате такой «однобитовый» цифро-аналоговый преобразователь будет иметь очень высокую линейность, малый дрейф и гибкую регулировку частоты и формы зондирующего тока.

Рассмотрим один из вариантов реализации предлагаемого подхода, показанный на рисунке 3.29. За основу взяты решения, используемые в сигма-дельта цифро-аналоговых преобразователях. На вход источника подаются отсчеты цифрового сигнала, соответствующие форме и амплитуде зондирующего тока. Интерполятор повышает частоту дискретизации в 128-256 раз. После интерполятора с помощью цифрового фильтра нижних частот удаляются ненужные спектральные компоненты. Отфильтрованный сигнал преобразуется в однобитовый поток с помощью формирователя. Сформированный цифровой поток подается на ключ, который подключает источник постоянного тока к биологическому объекту. Ключ должен пропускать ток в двух направлениях. В результате на выходе источника зондирующего тока формируется импульсная последовательность, эквивалентная входному цифровому сигналу. Для регистрации напряжения, возникающего в результате прохождения импульсного тока можно использовать ФНЧ, включенный после повторителя в измерителе напряжения, или подать импульсный сигнал непосредственно на интегрирующий АЦП. Характеристики современных аналого-цифровых преобразователей, работающих с высоким коэффициентом передискретизации, позволяют такое подключение. Теория и практика ЦАП доказывает, что у однобитового ЦА-преобразователя достижимо отклонение

от линейности не более 0.0015%. Наибольшие проблемы вызывает выходной узел источника постоянного тока и электронный ключ. Один из возможных вариантов реализации заключается в использовании рассмотренных выше аналоговых схем (например, схему на рисунке 3.27 или на рисунке 3.5). При работе в импульсном режиме на выходе будет формироваться требуемый сигнал, если операционный усилитель имеет небольшое время установления. Наши экспериментальные исследования показали, что точность преобразования импульсного напряжения в ток на порядок ниже, чем непрерывного синусоидального сигнала. Это происходит, преимущественно, за счет более широкого спектра гармонических составляющих импульсного сигнала и фазового шума, появляющегося вследствие нестабильности фазы тактового сигнала (эффект «дрожания фазы», «jitter»). Наилучшие параметры такого источника нам удалось получить при использовании для коммутации зондирующего тока аналоговых быстродействующих высокочастотных ключей, предназначенных для передачи видеосигнала. Для этого источника также существуют проблемы выходного сопротивления и выходной емкости, но их решение намного проще. В качестве источника постоянного тока мы использовали известную каскодную схему на рисунке 3.30 с дискретными полевыми транзисторами. В качестве токозадающих элементов были выбраны REF200 фирмы Texas Instruments. Единственный недостаток этой схемы заключается в том, что требуется напряжение питания не менее 15 В для диапазона изменения напряжения на нагрузке около 2 В. Выходное сопротивление на постоянном токе очень высокое, частотный диапазон определяется, в основном, используемыми транзисторами. В интересующем нас частотном диапазоне до 1 МГц при работе в импульсном режиме выходное сопротивление существенно не изменялось. Критичным параметром является время установления тока с погрешностью не более 0.01 % после переключения направления тока. Измерение параметров переходного процесса для данной схемы показало, что время установления зависит от величины тока, который перезаряжает паразитные емкости затвор-сток при

переключении данного источника. Для обеспечения минимального времени установления критически важно уменьшить время переключения до минимально возможной величины за счет использования необычных коммутационных элементов, например, радиочастотных полевых транзисторов с граничной частотой 12 ГГц. При этом время переключения составляет несколько наносекунд и время установления тока с требуемой точностью не превышает 20 нс.

При макетировании этого варианта был обнаружен еще один эффект, связанный с дискретным характером зондирующего тока. Как известно, спектр цифровой последовательности после формирователя однобитового потока имеет периодический характер и повторяется на кратных частоте дискретизации интервалах. Вследствие присущей биообъекту нелинейной зависимости импеданса от частоты, спектральный состав измеряемого напряжения существенно отличается от спектра зондирующего тока. С одной стороны, это существенный недостаток, так как приводит к увеличению погрешности измерения. С другой стороны, такой способ зондирования открывает новые возможности широкополосного исследования свойств биологических тканей.

Уменьшить уровень нежелательных гармонически составляющих можно за счет незначительного усложнения алгоритма коммутации и программной оптимизации импульсов зондирующего тока. При использовании триполярных импульсов с возвращением в ноль появляется возможность генерировать сигнал заданного спектрального состава. Переключение в состояние нулевого тока осуществляется за счет одновременного выключения обоих коммутирующих элементов. Формирование последовательности зондирующих может быть осуществлено различными способами, в частности, с помощью широтно-импульсного или дельта-сигма преобразования. Однако спектральный состав такой последовательности содержит высокий уровень нежелательных гармонически составляющих, что может оказаться неприемлемым при широкополосных исследованиях импеданса. Мы предложили синтезировать

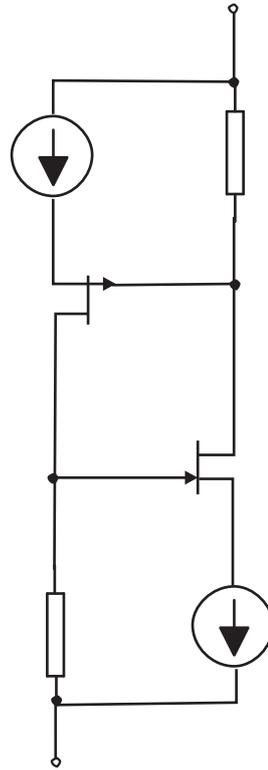


Рисунок 3.30 — Каскодный источник постоянного тока

последовательность зондирующих импульсов на основе прямой минимизации отклонения спектра последовательности импульсов от заданного. В простейшем случае синтезируется монохроматический сигнал с единственной спектральной компонентой, соответствующей требуемой частоте зондирующего тока. Поскольку возможно всего три дискретных состояния источника тока $[-1, 0, 1]$, то для оптимизация могут быть использованы любые численные методы поиска экстремумов, допускающие работу с дискретными величинами. Наши исследования показали, что лучшие результаты при наивысшей скорости сходимости дает генетический алгоритм, в котором в роли «хромосомы» выступает последовательность зондирующих импульсов заданной длины. Целевой функцией является обычная квадратичная норма отклонения спектра последовательности от заданного. В случае монохроматического сигнала целевая функция может быть определена как максимальная мощность заданной гармонической составляющей. Одна из возможных оптимизированных последовательностей для формирования синусоидального сигнала и ее спектр

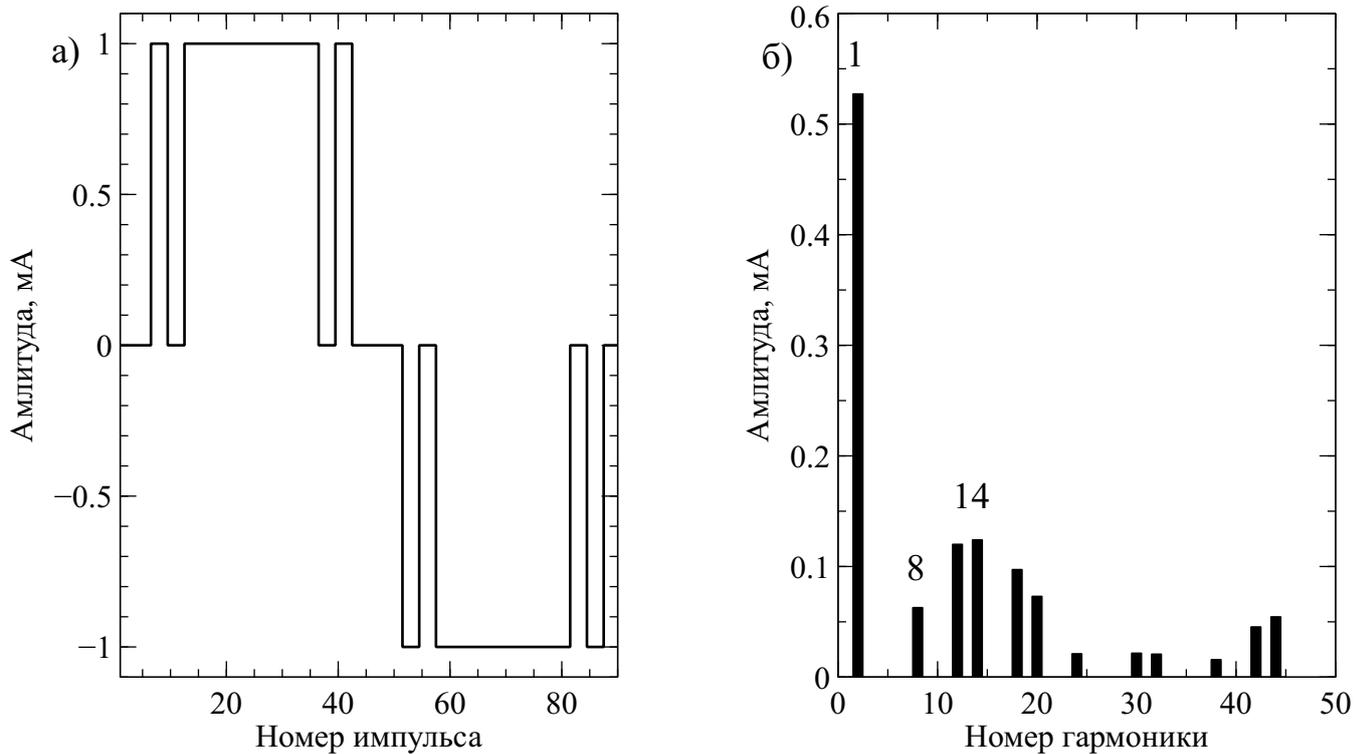


Рисунок 3.31 — Оптимизированная по спектральному составу последовательность зондирующих импульсов, а) последовательность б) спектр

показаны на рисунке 3.31.

Длина последовательности равна 90 импульсам, это минимальное значение, найденное в процессе оптимизации с учетом установленных ограничений. Наибольшую мощность имеют 11 и 13 гармоники с уровнем ≈ -13 Дб, а номер первой ненулевой гармоники равен 7 с мощностью -18.5 Дб. Таким образом, для подавления нежелательных гармонических составляющих достаточно фильтра нижних частот третьего или четвертого порядка, в зависимости от требований к спектральной чистоте зондирующего тока. Третий порядок ФНЧ обеспечивает отношение сигнал/помеха не менее 60 Дб. Еще одно немаловажное преимущество данного источника заключается в его способности работать в системе с однополярным питанием, поскольку ток через формирователь всегда протекает в одном направлении. Данная характеристика может стать решающей при выборе источника тока для импедансных систем с батарейным питанием.

Основной недостаток предложенного способа формирования сигнала зондирующего тока заключается в сложности обеспечения спектральной чистоты

монохроматического сигнала при повышенных требованиях к минимальному уровню гармонических составляющих. Эффекты, связанные с переходными процессами во время коммутации направления протекания тока, вызывают появление в спектре зондирующего тока высокочастотных компонентов (с частотой более 100 МГц), которые являются источником комбинационных составляющих и субгармоник, попадающих в полосу полезного сигнала и ближайших гармонических составляющих. Эти ВЧ-компоненты не подавляются выходным фильтром, так как проникают на вход усилительного тракта через паразитные емкостные связи. Вследствие этой особенности отношение сигнал/помеха на уровне 60-65 Дб является практическим пределом для данной конфигурации. Тем не менее, характеристики предложенного источника тока существенно лучше при эквивалентной сложности по сравнению с традиционной схемой формирования синусоидального сигнала путем узкополосной фильтрации меандра. Более того, характеристики фильтра зондирующего тока в предложенной схеме не оказывают решающего влияния на суммарные характеристики тракта, поскольку допустимым значительный разброс как частоты среза, так и крутизны спада АЧХ.

3.5 Практическая реализация источников зондирующего тока и их сравнительное исследование

Метрологические характеристики, потенциально достижимые для определенного схемотехнического решения источника зондирующего тока, могут быть достигнуты только при правильной компоновке ключевых узлов и тщательном проектировании узла печатного монтажа. При выполнении работы нами были исследованы различные подходы к оптимизации конструкции важнейших узлов и их взаимной компоновки. С точки зрения применения современных подходов к разработке электронной медицинской аппаратуры оптимальным представляется решение с максимально возможным вовлечением

средств компьютерного проектирования, схемотехнического моделирования и последующего преобразования принципиальной схемы в узел печатного монтажа. Однако в существующих доступных программных системах компьютерного проектирования (computer assisted design, CAD) в диапазоне частот сотни килоггерцы — единицы мегагерц моделирование компоновки печатной платы с учетом паразитных параметров и нежелательного взаимодействия между элементами осуществляется со значительной погрешностью. Причины этого кроются в том, что эквивалентные паразитные параметры печатной платы и используемых электронных компонентов известны лишь приближенно. Для низко- и среднечастотных схем важны лишь предельные значения диэлектрической проницаемости и тангенса угла потерь материала подложки печатной платы. По действующему ГОСТ 26246.5-89 для фольгированного стеклотекстолита СТФ2 (или его импортного аналога FR4) при измерении по ГОСТ 26246.0-89 на частоте 1 МГц диэлектрическая проницаемость $\epsilon < 5.5$, тангенс угла потерь $\delta < 0.035$, при этом материалы разных производителей могут иметь значения $\epsilon \approx 4.25$, $\delta \approx 0.012$. Для высоких и сверхвысоких частот рекомендуется применять материалы подложки с более стабильными и предсказуемыми параметрами, и в этом случае погрешность компьютерного моделирования узла печатного монтажа на рабочих частотах незначительна. Однако эти материалы обладают, помимо высокой стоимости, еще целым рядом особенностей, делающих нецелесообразным их применение в низкочастотных цепях.

Не менее существенным фактором является большой разброс эквивалентных емкостей электронных компонентов, обусловленный различными материалами корпуса, расположением выводов и типом монтажа (поверхностный или в отверстия). Для сравнительно низких частот (в пределах единиц мегагерц) влияние этих паразитных параметров незначительно, поскольку токи смещения, возникающие за счет нежелательных емкостных связей между электронными компонентами, не превышают единиц микроампера. Например, в типичном

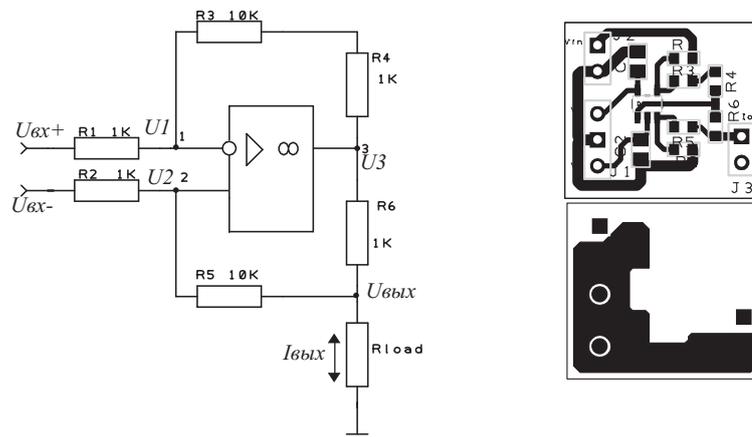


Рисунок 3.32 — Источник зондирующего тока по схеме Howland и топология узла печатного монтажа

случае при напряжении между выводами $U = 1$ В на частоте $f = 1 \cdot 10^6$ Гц через емкость $C = 1 \cdot 10^{-12}$ Ф будет протекать ток смещения $I = 6.3^{-6}$ А. Оптимальные режимы работы каскадов по постоянному току в этом частотном диапазоне составляют десятки миллиампер, поэтому изменение параметров, скажем, уменьшение коэффициента усиления с ростом частоты, будет пренебрежимо мало. Но для прецизионного источника зондирующего тока с выходной амплитудой 1^{-3} А утечка в 0.6 % совершенно неприемлема.

Механизм формирования эквивалентной выходной емкости источника тока при детальном рассмотрении оказывается чрезвычайно сложным. Проблема заключается в том, что традиционно источники тока для биоимпедансных измерений рассматриваются как низкочастотные устройства и динамический анализ не проводится. В лучшем случае изучается зависимость выходного тока и выходного сопротивления от частоты. Однако при этом основной источник погрешности остается за рамками исходных допущений и не учитывается. Это зачастую приводит к созданию устройств, работоспособных только в среде низкочастотного схемотехнического моделирования. Теоретическое исследование основных динамических параметров прецизионных источников тока может быть проведено на примере широко известной схемы Howland. С момента появления данной конфигурации было опубликовано множество работ,

посвященных ее исследованию, однако при практическом применении часто не уделяется должного внимания динамическим характеристикам и влиянию паразитных емкостей на выходное сопротивление и амплитудно-частотную характеристику, что отмечено в Application notes AN1515 компании Texas Instruments. Элементарные вычисления сигнала ошибки между входами операционного усилителя на рисунке 3.32 $\Delta U = U_1 - U_2$

$$\begin{aligned}\frac{dU_3}{dt} &= 2\pi F_0 \Delta U_{\text{вх}}, \\ \Delta U_{\text{вх}} &= \frac{1}{2\pi F_0} \frac{dU_3}{dt}\end{aligned}\quad (3.16)$$

где F_0 — частота единичного усиления выбранного операционного усилителя, U_3 — напряжение на выходе операционного усилителя. В том случае, когда скорость изменения напряжения на нагрузке $U_{\text{ввых}}$ достаточно высока по сравнению со скоростью нарастания выходного напряжения ОУ, можно записать:

$$\begin{aligned}\frac{dU_2}{dt} &= \frac{dU_{\text{ввых}}}{dt} \frac{R_2}{R_2 + R_5 + R_6}, \\ \frac{dU_1}{dt} &= \frac{dU_{\text{ввых}}}{dt} \frac{R_2}{R_2 + R_5 + R_6} + \Delta U_{\text{вх}}, \\ \frac{dU_3}{dt} &= (U_2 - \Delta U_{\text{вх}}) \frac{R_1 + R_3 + R_4}{R_1}, \\ \Delta U_{\text{вх}} &= \frac{dU_{\text{ввых}}}{dt} \frac{R_1 + R_3 + R_4}{R_1} \frac{R_2}{R_2 + R_5 + R_6}, \\ \Delta U_3 &= \frac{1}{2\pi F_0} \frac{dU_{\text{ввых}}}{dt} \frac{R_2}{R_2 + R_5 + R_6} \frac{R_1 + R_3 + R_4}{R_1^2}, \\ \Delta I_{\text{ввых}} &= \frac{\Delta U_3}{R_6}\end{aligned}\quad (3.17)$$

Таким образом, модуляция выходного тока, связанная с ограниченной скоростью нарастания выходного напряжения ОУ, может быть выражена через эквивалентную емкость $C_{\text{вых}}$:

$$C_{\text{вых}} = \frac{1}{2\pi F_0 R6} \frac{R2}{R2 + R5 + R6} \frac{R1 + R3 + R4}{R1^2} \quad (3.18)$$

Для выбранных номиналов сопротивлений схемы на рисунке 3.32 $C_{\text{вых}} \approx 190$ пФ при выборе ОУ с полосой единичного усиления 10 МГц, при этом эквивалентное выходное сопротивление на частоте 1 МГц составляет приблизительно 830 Ом (при идеальном согласовании номиналов сопротивлений), это значение существенно меньше требуемого для биоимпедансных измерений. Очевидно, что с помощью увеличения сопротивлений и выбора высокочастотного операционного усилителя теоретически можно увеличить выходное сопротивление до необходимого значения, например, увеличив все сопротивления в 10 раз, можно снизить эквивалентную выходную емкость до 3 пФ. Несмотря на кажущуюся простоту, такой подход не только приводит к увеличению уровня шума на 10 Дб, но и требует серьезных усилий по выбору элементов и проектированию печатной платы: в качестве компонентов сравнительно низкочастотной конструкции должны быть использованы дорогостоящие ВЧ операционные усилители и согласованные сопротивления в составе сборок, наряду с весьма специфическими методами разработки узла печатного монтажа для высокочастотных устройств. Критично также качество сборки изделия, чистота поверхности собранного узла и его защита от атмосферных воздействий даже при эксплуатации в лабораторных условиях. В результате более практичным оказывается подход, основанный на подключении к выходу этого источника тока конвертера импеданса с отрицательной эквивалентной емкостью, что было показано в работе [97]. По результатам моделирования данное решение позволяет получить выходное сопротивление до 2 ГОм в диапазоне частот от 100 Гц до 1 МГц. В реальных условиях необходима калибровка преобразователя импеданса на заданной частоте, в результате

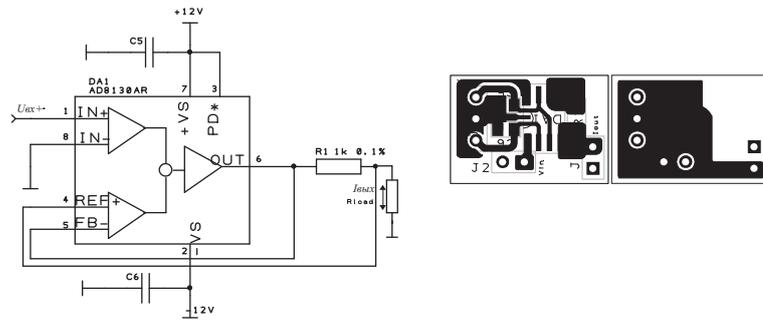


Рисунок 3.33 — Источник зондирующего тока на дифференциальном приемнике AD1830 и топология узла печатного монтажа

удается получить выходное сопротивление до 50 МОм на фиксированной частоте в диапазоне до 100 кГц. Проблема заключается в том, что для биоимпедансной спектроскопии и мультимчастотной электроимпедансной томографии требуется сравнительно широкий диапазон частот, от 10 кГц до 1 МГц, и настройка конвертера импеданса должна быть проведена на каждой частоте.

Существенно улучшить характеристики источника тока Howland можно за счет использования специализированных инструментальных усилителей в интегральном исполнении, у которых цепи сигнала и задания коэффициента усиления разделены. Примером могут служить дифференциальные приемники AD1829, AD1830 производства Analog Devices. На рисунке 3.33 приведена упрощенная принципиальная схема источника зондирующего тока на основе этих микросхем, включенных как инструментальный усилитель. При близком к единице усилении в цепях положительной и отрицательной обратных связей, эквивалентная выходная емкость фактически определяется емкостью монтажа и может быть сведена к минимуму за счет выбора правильной топологии печатной платы. На рисунке 3.33 приведен один из вариантов, обеспечивающий эквивалентную выходную емкость 1-2 пФ без компенсации. Требования к конструктивному исполнению и технологии монтажа также предельно высоки. Использование простейшего компенсатора на основе повторителя напряжения позволяет уменьшить $C_{\text{ВЫХ}}$ до 0.5 пФ в диапазоне частот до 500 кГц.

Обе рассмотренные выше принципиальные схемы весьма чувствительны

к топологии узла печатного монтажа и размещению элементов на плате. При проведении лабораторных тестов было установлено, что повсеместно рекомендуемые сплошные слои питания и «земли» не улучшают параметров источников тока, скорее, наоборот, усложняют процесс конструирования печатной платы. Дело в том, что проводники образуют паразитные емкости со сплошными низкоимпедансными слоями, в результате резко возрастает эквивалентная емкость монтажа. Для высокочастотных схем проблема решается использованием проводников с заданным импедансом, имеющим низкое значение (в пределах сотен Ом), в данном случае это решение неприемлемо. Простейший способ заключается в пространственном разделении сигнальных и питающих цепей, а также в выборе отдельных точек заземления. В результате топология платы несколько отличается от дизайна, рекомендованного производителем.

Проведя аналогичные вычисления для источника тока с незаземленной нагрузкой, изображенного на рисунке 3.5, можно найти эквивалентную емкость:

$$C_{\text{вых}} = \frac{1}{2\pi F_0 R_1} \frac{R_{\text{load}}}{R} \quad (3.19)$$

Несмотря на то, что при прочих равных условиях эквивалентная выходная емкость этой схемы может быть существенно меньше по сравнению с источником Howland, она обладает очень серьезным недостатком при широкополосных измерениях: $C_{\text{вых}}$ зависит от сопротивления нагрузки (биологического объекта), при этом R_{load} также зависит от частоты. Этот эффект, вкупе с уменьшением эквивалентного выходного сопротивления по мере роста частоты зондирующего тока, приводит к появлению частотно-зависимой нелинейности измерительного тракта. Детальное рассмотрение этого вопроса весьма сложно теоретически и очень неточно в силу того, что зависимость импеданса живых тканей от частоты известна лишь приближенно с относительно большой погрешностью по сравнению с погрешностью измерения тока и напряжения в реальных условиях. Кроме того, в реальных измерениях параметров в сопротивлении нагрузки преобладает контактное сопротивление электродов, прикрепленных к

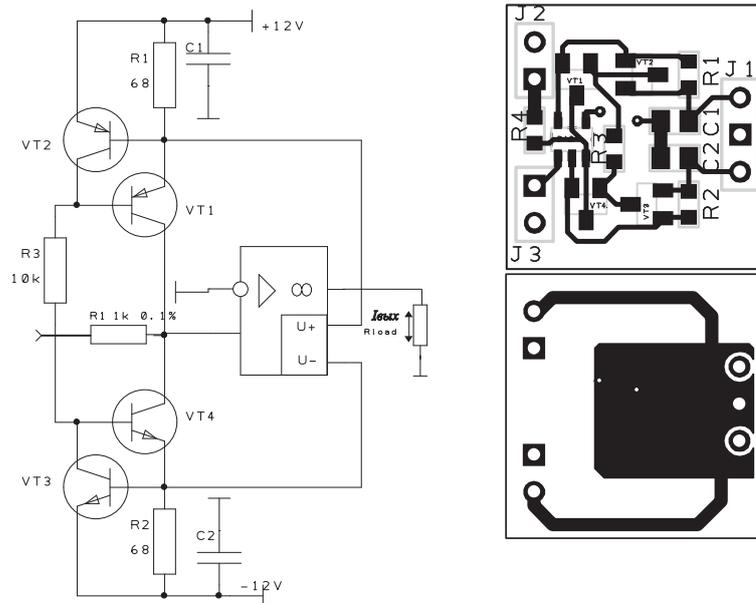


Рисунок 3.34 — Источник зондирующего тока с обратной связью по цепям питания и топология узла печатного монтажа

исследуемому биообъекту. Поскольку это сопротивление изменяется в широких пределах (обычно технические требования задаются в диапазоне нагрузки от 50 Ом до 1-2 кОм), то обеспечить заданные параметры в широком диапазоне частот чрезвычайно трудно. Справедливости ради стоит отметить, что данный источник тока имеет очень хорошие характеристики на частотах зондирующего тока много меньших (в 100 – 1000 раз) частоты единичного усиления используемого ОУ, либо при работе на фиксированной частоте в резонансной схеме, как показано на рисунке 3.8. Исследования также показали низкую чувствительность параметров этого ИЗТ к топологии печатной платы при выполнении общих рекомендаций производителя ОУ.

Избавиться от недостатков источника тока с нагрузкой в цепи обратной отрицательной связи (ООС) можно за счет организации обратной связи по цепям питания операционного усилителя, как показано на рисунке 3.34. Все основные параметры в точности эквивалентны источнику тока с нагрузкой в цепи ООС, за исключением того, что сигнал обратной связи по току не проходит через нагрузку и, соответственно, параметры нагрузки не влияют на параметры источника тока. Дополнительными преимуществами данной конфигурации

являются заземленная нагрузка и слабая зависимость $R_{\text{вых}}$ и $C_{\text{вых}}$ от частоты зондирующего тока при использовании топологии печатной платы, показанной на рисунке 3.34.

3.5.1 Демодулятор измеренного напряжения

Характеристики демодулятора переменного напряжения определяют основные качественные показатели импедансного томографа: точность измерения, линейность, скорость работы. Из всех известных способов преобразования переменного напряжения в постоянное в ЭИТ применяется исключительно синхронное детектирование, другие способы не могут обеспечить необходимой точности и линейности преобразования. Схемотехнические решения синхронных демодуляторов переменного напряжения в настоящее время отработаны достаточно хорошо и существуют как готовые решения в виде интегральных микросхем или модулей. Но параметры этих модулей зачастую недостаточно хороши для измерительного тракта импедансного томографа. На ранних этапах развития аппаратуры для ЭИТ применение цифровых методов обработки сигналов сдерживалось вследствие отсутствия доступных быстродействующих ЦПОС, но в настоящее время аналоговые методы синхронного детектирования в ЭИТ практически не применяются. Цифровые демодуляторы получаются дешевле, стабильнее в работе и с их помощью удастся получить лучшие характеристики.

Принцип работы синхронного детектора и возможные варианты его реализации мы уже рассматривали (см. 3.2), отметим лишь особенности построения демодуляторов в томографах различной архитектуры. При построении импедансного томографа по параллельной схеме демодулятор имеется в каждом канале. Диапазон рабочих частот в этом случае небольшой, особых требований к быстродействию не предъявляется, но очень жесткие условия по стабильности параметров и дрейфу. Как правило, эти проблемы решаются путем периодической калибровки и подстройки нуля. Если

применяются аналоговые демодуляторы, то их выходные сигналы, как правило, мультиплексируются и оцифровываются одним АЦП в режиме разделения времени. Цифровая демодуляция предполагает применение также одного быстродействующего АЦП со временем преобразования не более 100 нс, который последовательно оцифровывает сигналы всех каналов. Подобная структура была опубликована в работе [254]. В последнее время в связи с невысокой стоимостью сигма-дельта АЦП появилась возможность реализовать цифровой демодулятор в каждом канале отдельно. Несмотря на то, что область применения таких АЦП ограничена диапазоном частот до нескольких килогерц, их вполне можно использовать для преобразования существенно более высоких частот. Обычно сигма-дельта АЦП работает в режиме низкочастотной фильтрации и имеет полосу пропускания от нуля до некоторой предельной частоты. Однако входная цепь таких устройств работает на значительно более высокой частоте, в 100 и более раз превышающей верхнюю границу низкочастотного сигнала. Следовательно, с помощью такого АЦП можно сдвинуть сигнал с ограниченной полосой любой частоты в низкочастотную область и преобразовать его с высокой точностью. Эксперименты показали, что сигма-дельта АЦП ADS1210 (Texas Instruments), включенный по схеме на рисунке 3.19, без потери точности способен преобразовать сигнал с шириной полосы до 200 Гц при несущей частоте до 250 кГц. Этого вполне достаточно для реализации хорошего измерительного канала электроимпедансного томографа. Для расширения полосы можно применить АЦП, предназначенные для аудиоаппаратуры. В этом случае можно увеличить полосу сигнала до 50 кГц и более, а предельная частота несущей, как показали эксперименты с AD1871 фирмы Analog Devices, может достигать 12 МГц. Однако некоторые АЦП, предназначенные для применения в аудиоаппаратуре, могут иметь неприемлемые характеристики точности и дрейфа коэффициента передачи, а также долговременной стабильности этих параметров.

В импедансных томографах с последовательной архитектурой применяется

общий для всех каналов демодулятор. Он должен удовлетворять всем перечисленным выше требованиям плюс малое время установление выходного сигнала для увеличения скорости сбора первичной информации. Режим работы демодулятора в последовательной архитектуре несколько отличается от рассмотренного ранее. Наилучшей моделью входного сигнала в данном случае служит последовательность так называемых радиоимпульсов с синусоидальным заполнением. В момент коммутации возникают мощные широкополосные помехи, которые приводят к увеличению времени установления сигнала на выходе демодулятора. Следовательно, в последовательной архитектуре необходимо обеспечить синхронную работу коммутатора каналов и демодулятора. Оптимальным вариантом, как было показано в работе [44], является коммутация каналов в момент перехода сигнала зондирующего тока через ноль. Для последовательной архитектуры выбор цифрового демодулятора с быстродействующим АЦП будет очень хорошим решением, поскольку входной сигнал так или иначе уже имеет дискретную (во времени) форму, а согласовать работу цифрового преобразователя и коммутатора существенно проще по сравнению с другими схемотехническими решениями. Наши исследования показали, что при прочих равных условиях в такой схеме только цифровой демодулятор обеспечивает приемлемые метрологические характеристики.

При реализации томографа по последовательной схеме с общим демодулятором приходится искать компромисс между временем измерения (чем оно больше, тем точнее результат) и необходимой скоростью работы. Теоретически минимальный промежуток времени между переключениями каналов равен периоду зондирующего тока, при такой коммутации снижается уровень шума за счет сужения полосы пропускания, но возрастают требования к скорости переключения коммутаторов и уменьшается время выборки сигнала. Другой способ коммутации состоит в проведении полного цикла измерений (несколько подряд периодов сигнала) на одном канале, потом переключение на другой. Уровень шума несколько больше из-за более широкой полосы

Таблица 3.3 — Теоретические, модельные и измеренные параметры источников тока

Параметры $R_{\text{вых}}, \text{МОм}$ $C_{\text{вых}}, \text{пФ}$	Источник Howland			Дифферен. приемник			Инвертирующий усилитель на ОУ			Обратная связь по цепям питания		
	Теор	Мод	Изм	Теор	Мод	Изм	Теор	Мод	Изм	Теор	Мод	Изм
10 кГц	∞	18	1.2	∞	100	2.7	3	0.36	0.35	3	0.45	0.35
	0	0.1	2	0	0.1	1	1.5	0.1	0.8	1.5	0.5	0.8
1 МГц	∞	9	0.05	∞	10	0.5	0.1	0.25	0.3	0.1	0.4	0.3
	0	0.1	3	0	0.1	0.8	1.5	0.7	0.8	1.5	0.5	0.8

пропускания, но существенно снижаются требования к ключам. Соответственно, при первом способе сканирования каналов демодулятор и коммутатор должны иметь очень малое время установления. Второй способ не предъявляет столь жестких требований по скорости установления, позволяет использовать более дешевые компоненты и поэтому применяется на высоких частотах зондирующего тока. На низких частотах первый способ, вероятно, предпочтительнее.

3.5.2 Сравнительный анализ модельных и измеренных параметров источников тока

Данные теоретического анализа, моделирования и лабораторных испытаний приведены в таблице 3.3. В качестве операционного усилителя был выбран сверхширокополосный ($F_0 = 100$ МГц) LMH6609 производства компании Texas Instruments, $R_{load} = 1$ кОм. Для уменьшения влияния межблочных соединений собранные модули подключались с помощью коаксиального разъема непосредственно ко входам платы ввода-вывода. Погрешность измерения выходного сопротивления составляла <10 кОм, емкости <0.8 пФ.

Все источники тока были вначале промоделированы в среде TINA II компании DesignSoft в редакции Special Complementary Basic Edition от компании Texas Instruments. Для моделирования были использованы SPICE-макромодели

электронных компонентов, предоставленные производителем. Критерий сходимости (относительная погрешность вычислений) был установлен равным 10^{-6} . Для всех вариантов источников элементы выбраны так, чтобы обеспечить выходной ток 1 мА. Определялись следующие параметры ИЗТ:

1. Выходное сопротивление, выходная емкость и их зависимость от частоты зондирующего тока.
2. Чувствительность выходного сопротивления по отношению к погрешности компонентов.

В дальнейшем для всех схем было разработано несколько вариантов печатных плат и проведены измерения тех же параметров. Для регистрации был использован модуль ввода-вывода E20-10 производства компании Л-КАРД, г. Москва.

3.5.3 Выводы по результатам сравнительных исследований источников зондирующего тока

Существенное расхождение между теоретическими и практическими параметрами наиболее распространенного в биоэлектроимпедансных измерениях источника тока Howland объясняется тем, что в подавляющем большинстве случаев используются упрощенные модели, учитывающие согласованность сопротивлений в цепях обратной связи и коэффициент ослабления синфазной составляющей ОУ, тогда как в реальных условиях эта конфигурация подвержена влиянию гораздо большего числа факторов. На практике эта схема хорошо работает в диапазоне низких частот (до десятков килогерц) при использовании на выходе конвертера отрицательного сопротивления. Существенное улучшение параметров возможно за счет использования высокочастотных инструментальных усилителей в интегральном исполнении, однако необходимо уделять очень большое внимание конструированию узла

печатного монтажа. Комбинированный источник тока с цепью ООС по потребляемому току представляется разумным компромиссом при измерении электрического импеданса биологических объектов в широком диапазоне частот, обеспечивая выходное сопротивление до 400 кОм при соблюдении минимальных требованиях к топологии печатной платы.

В случае проведения исследований импеданса на фиксированной частоте или с использованием дискретного набора частот, возможно использование предложенного нами импульсного источника тока с оптимизированной последовательностью зондирующих импульсов. Данная конфигурация обеспечивает параметры сигнала, эквивалентные с получаемыми методом прямого синтеза и 10-разрядным ЦАП без использования цифро-аналогового преобразователя. Это позволяет существенно уменьшить стоимость узла формирования зондирующего тока с сохранением достаточно высоких измерительных характеристик. Предложенное решение обладает рядом преимуществ при использовании в системах с батарейным питанием.

Прецизионные измерения биоэлектрического импеданса требуют применения источника зондирующего тока с высоким выходным сопротивлением, высокой линейностью, линейной фазо-частотной и плоской амплитудно-частотной характеристики в широком диапазоне частот. Удовлетворить все требования в рамках одного схемотехнического решения не представляется возможным. Как показали наши исследования, выбор источника зондирующего тока является компромиссом между шириной частотного диапазона, максимальным выходным сопротивлением, стабильностью параметров при изменении условий эксплуатации и параметров нагрузки, а также стоимостью. Поскольку в настоящее время нам неизвестны методы разработки аппаратуры для биоэлектроимпедансных измерений, в результате работы нами были выработаны критерии оптимизации структуры и выбора схемотехнических решений в зависимости от заданных параметров и области исследования.

3.6 Оптимизация структуры и выбор схемотехнических решений аппаратуры для электроимпедансных измерений

Блок-схема алгоритма для выбора оптимальной архитектуры аппаратуры для электроимпедансных измерений приведена в Приложении А. Данный алгоритм был разработан как результат обобщения многолетнего опыта проведения исследований и разработок в области биоимпедансных измерений.

Исходные данные для построения измерительного тракта должны содержать информацию о количестве каналов измерения, максимальном времени измерения импеданса в одном канале и полного набора измерений (в случае многоканальной схемы), диапазон значений импеданса биологического объекта, включая контактное сопротивление электродов, частотный диапазон и допустимую погрешность измерений. Главная особенность предлагаемого подхода к разработке оптимальной структуры аппаратуры для электроимпедансных заключается в учете специфических требований и ограничений, свойственных измерениям биоимпеданса. В частности, зондирующий ток должен быть переменным и относительно высокочастотным, а его величина не должна превышать нескольких миллиампер из соображений безопасности и обеспечения линейности измерений. Кроме того, контактное сопротивление электродов, с помощью которых измеритель подключается к биологическому объекту, играет ключевую роль при определении точностных характеристик измерителя биоимпеданса, и его невозможно исключить из пути протекания зондирующего тока. Факторы, которые облегчают разработку электроимпедансной аппаратуры, связаны с относительно невысокой скоростью протекания биологических процессов и возможностью проводить измерения импеданса с интервалами времени в диапазоне миллисекунд. Это снижает требования к коммутатору в части скорости переключения и допустимой величины коммутационной помехи.

Анализ эквивалентной схемы замещения биообъекта и общей схемы

электроимпедансных измерений показывает, что наиболее существенный вклад в суммарную погрешность измерения вносят:

- Выходное сопротивление источника тока и его зависимость от частоты зондирующего сигнала и сопротивления нагрузки.
- Выходная паразитная емкость источника тока, а также неучтенные проходные емкости монтажа и их зависимость от частоты зондирующего сигнала и сопротивления нагрузки.
- Нелинейная зависимость контактного импеданса электродов от величины зондирующего тока и его частоты.
- Конечное входное сопротивление биоусилителя и относительно высокая входная емкость.
- Наличие путей утечки тока через неконтролируемые емкости кабелей, коммутаторов, соединителей.

Полностью исключить эти источники погрешности невозможно, можно лишь снизить их до приемлемого уровня за счет структурных и схемотехнических решений. В результате процесс выбора наиболее подходящий для определенного типа измерений архитектуры измерительного тракта становится многостадийным итерационным процессом нахождения компромисса между заданными метрологическими характеристиками, сложностью и стоимостью всего устройства, доступностью используемых компонентов и технологичностью в производстве. В некоторых случаях решение является очевидным. Например, при одноканальных одночастотных измерениях можно достичь высокой точности за счет индивидуальной настройки тракта в процессе отладки и отказаться от использования дорогостоящих прецизионных компонентов в цепях задания тока и измерения напряжения. Однако при увеличении числа каналов данный подход приведет к неоправданному росту затрат времени для

достижения эквивалентных характеристик всех измерительных трактов. В этом случае предпочтительнее использовать прецизионные компоненты в случае параллельной архитектуры или перейти к последовательной архитектуре с временным разделением каналов.

3.7 Примеры схемотехнических решений аппаратуры для визуализирующих биоимпедансных исследований

Параллельная архитектура

Наши первые исследования в области электроимпедансной томографии начались в 1994 году с реализации измерительного тракта на основе параллельной архитектуры. Тракт построен с использованием традиционных схемотехнических решений. На операционном усилителе А1 собран генератор синусоидального напряжения, амплитуда регулируется АРУ на полевом транзисторе V1 на уровне стабилизации напряжения стабилитрона V3. Через мультиплексор выходной сигнал генератора синусоидального напряжения поступает на один из преобразователей напряжение-ток, собранный по схеме со слежением за током в нагрузке, изображенной на рисунке 3.10, является модификацией источника тока Howland. На операционном усилителе А2А и резисторах R8 – R11 собран дифференциальный усилитель. R12 — токозадающий резистор, выходной ток равен $I_{\text{вых}} = U_{\text{вх}}/R12$, при указанных номиналах амплитудное значение равно 1 мА. С помощью дифференциального усилителя на R12 поддерживается падение напряжение, равное входному напряжению. В результате ток через нагрузку стабилен. Через ключ выходной ток подается на биообъект. В качестве мультиплексоров и ключей мы использовали микросхемы серии К590. Один из электродов подключен к земле, еще один используется в качестве общего для всех измерительных каналов. Электроды подключены через схему защиты ко входу инструментального усилителя А3 с коэффициентом усиления 4.2. С выхода инструментального

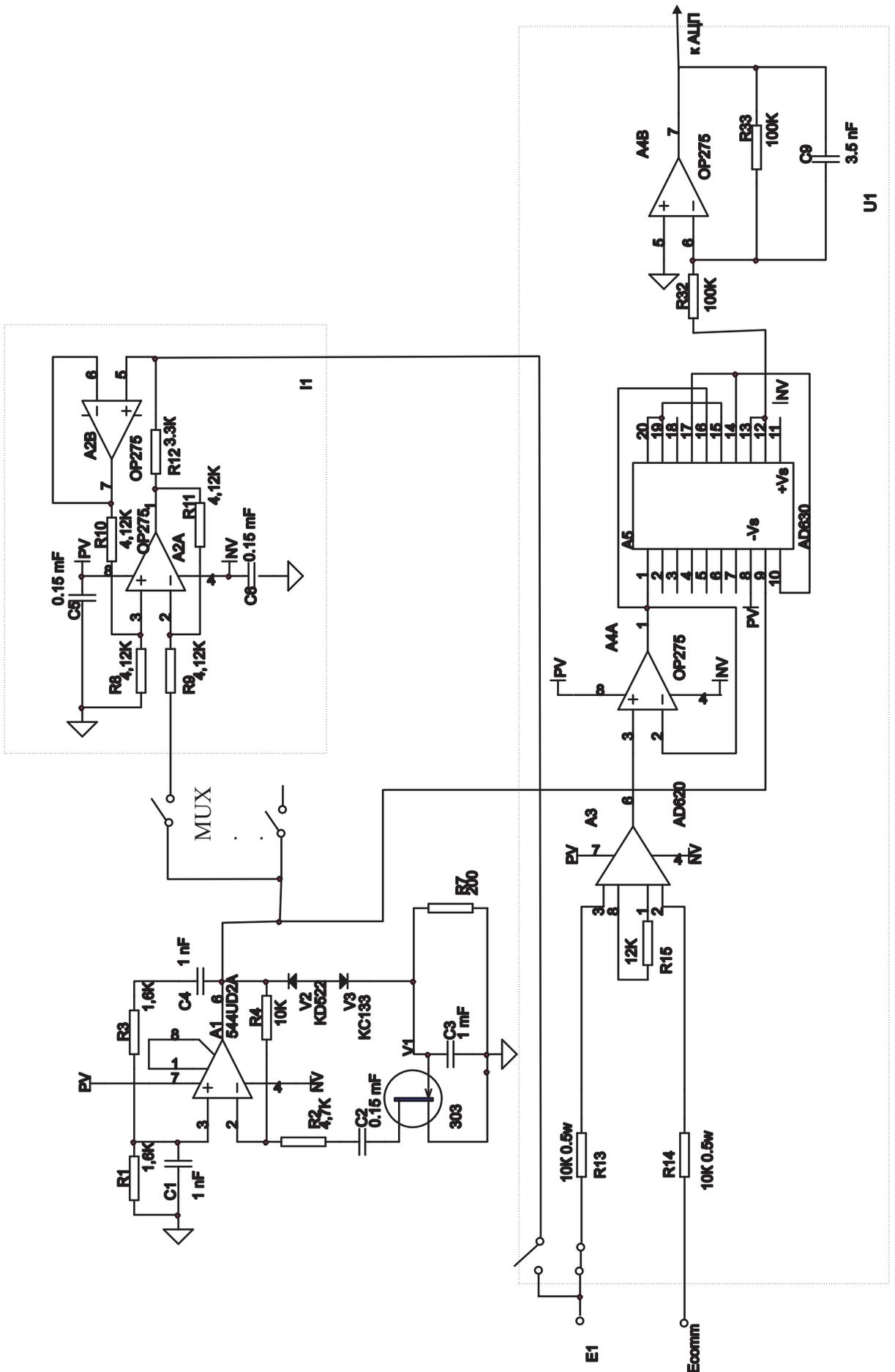


Рисунок 3.35 — Принципиальная схема одного канала аналогового импедансного томографа. Источник тока и демодулятор

усилителя сигнал поступает на вход балансного демодулятора А5. Опорный сигнал с выхода генератора синусоидального напряжения поступает на внутренний компаратор А5. На выходе А5 получается демодулированный сигнал, который через инвертор и фильтр НЧ первого порядка подключается к многоканальному АЦП последовательного приближения. Диапазон входного напряжения АЦП от 0 до 5 В, количество разрядов преобразования равно 12, время преобразования не более 12 мкс. В качестве АЦП использовали готовую многоканальную плату на основе преобразователя AD7896 фирмы Analog Devices. Мы собрали лабораторный макет на основе этой принципиальной схемы и получили параметры без предварительной калибровки, приведенные в таблице 3.4.

Таблица 3.4 — Параметры электроимпедансного томографа

Параметр	Значение
Количество каналов	16
Частота тока	100 ± 1 кГц
Амплитуда тока	1 ± 2 мА
Время одного измерения	20 мс
Время получения проекции	5.12 сек
Диапазон изменения нагрузки	от 50 до 1000 Ом
Погрешность задания тока в нагрузке, не более	0.5 %
Нелинейность тока нагрузки, не более	1 %
Выходное сопротивление источника тока, не менее	100 кОм
Погрешность измерения напряжения, не более	0.1 %
Отношение сигнал/шум, не менее	58 Дб

Эквивалентное выходное сопротивление преобразователя напряжение-ток перед настройкой и калибровкой составляло 100 кОм, несмотря на использование сопротивлений с допуском 0.01 %. Именно эта величина ограничивает

достижимую точность измерения и линейность всего тракта. Для увеличения отношения сигнал/шум мы использовали технику передискретизации при аналого-цифровом преобразовании. За 20 мс осуществляется 1000 преобразований сигнала от одного канала, что позволяет повысить отношение сигнал/шум теоретически на 30 Дб, практически на 15-20 Дб вследствие того, что шум определяется не только шумом квантования. После калибровки каждого канала и учета выходного сопротивления удалось достичь отношения сигнал/шум всего тракта не менее 70 Дб, нелинейность уменьшить до 0.05 %. Измерения параметров проводились с использованием магазина сопротивлений с малой емкостью и индуктивностью. При оценке параметров тракта на резистивно-емкостной модели были получены сопоставимые результаты. Однако при измерениях *in vitro* на фантоме параметры были существенно хуже, в основном, за счет невысокого выходного сопротивления преобразователя напряжение-ток и значительного контактного сопротивления токовых электродов. В конечном итоге, качество измерительного тракта импедансного томографа напрямую влияет на качество реконструированных изображений и экспертная оценка в данном случае играет существенную роль.

Для изучения возможности получения изображений мы использовали фантом. Цилиндрическая емкость диаметром около 200 мм заполнялась 0.5 % раствором NaCl с удельной проводимостью ≈ 1.2 См/м. Электроды жестко фиксировались по окружности емкости. При проведении экспериментов внутрь емкости мы помещали различные объекты, отличающиеся удельной проводимостью от основного раствора. Для реконструкции изображений был использован оригинальный алгоритм на основе метода сопряженных градиентов, его описание приведено в следующей главе. В первом исследовании в качестве тестового объекта был использован агаровый цилиндр с удельной проводимостью ≈ 1.3 См/м. На рисунке 3.36 приведено экспериментально полученное изображение. Для сравнения рядом приведено изображение, которое получены путем математического моделирования без учета погрешности

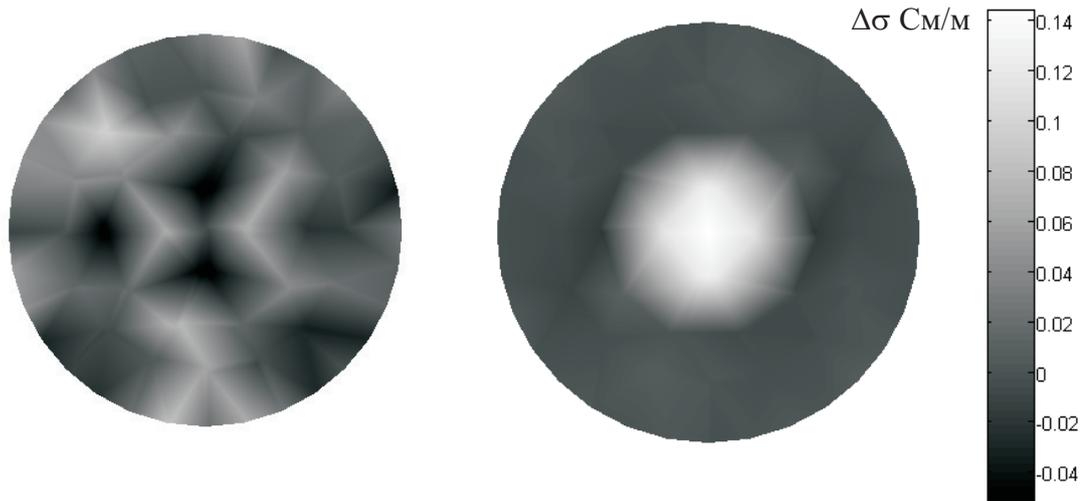


Рисунок 3.36 — Фантомное изображение (слева) и модель для его реконструкции (справа)

измерения. Погрешность фантомных измерений по отношению к математической модели составила около 20 %, уровень шума реконструированного изображения составил -10Дб. Основные источники погрешности связаны с формированием зондирующего тока, точностью расположения электродов и ошибками усилителя-преобразователя напряжения. Ошибки усилителя в данном случае можно не учитывать, они намного меньше всех остальных. Погрешность позиционирования электродов обратно пропорциональна их размеру, чем больше площадь электрода, тем меньше относительная погрешность размещения и меньше вклад в суммарную погрешность. На фантоме ошибка расположения составляет приблизительно 2 %. Погрешность позиционирования электродов на фантоме может быть скорректирована при калибровке до величины не более 0.2 %.

С источником зондирующего тока ситуация оказалась сложнее. Использованный нами преобразователь напряжение-ток, собранный по схеме на рисунке 3.35, имеет сложную зависимость выходного тока от импеданса нагрузки, выходного сопротивления предшествующего каскада, стабильности частоты, емкости соединительных проводов до электрода и размеров электродов. Суммарная нелинейность преобразования, по нашим приближенным оценкам, составила не менее 10% от амплитуды тока. На активном сопротивлении и

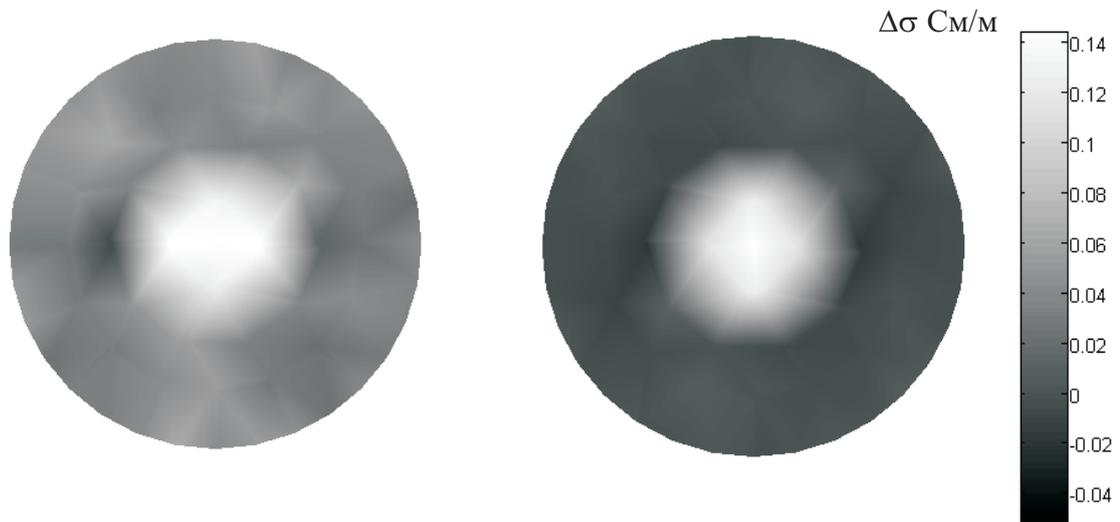


Рисунок 3.37 — Фантомное изображение после уменьшения погрешности измерителя импеданса

резистивно-емкостной модели биобъекта выбранный источник тока показал гораздо лучшие результаты. Путем тщательной настройки и использования дополнительных схем компенсации емкости соединительных проводов, на фантоме удалось добиться суммарного отношения сигнал/шум измеренного сигнала около 50 Дб. Реконструированное изображение показано на рисунке 3.37, средний уровень шума -35 Дб. Однако уже после первых экспериментов было очевидно, что для измерений *in vivo* такая схема не подходит. Так как подстройка преобразователей напряжение-ток осуществлялась индивидуально под конкретный соединительный провод, электрод и контактное сопротивление, то при отклонении параметров нагрузочной цепи (например, при переключении электрода одного канала на другой), погрешность источника тока сразу резко возрастала. Поскольку у реальных биологических объектов электрические свойства гораздо более переменны, то возможность получения изображений живых объектов с таким источником тока представлялась весьма сомнительной. С этой схемой нам не удалось получить пригодных для реконструкции изображений первичных данных.

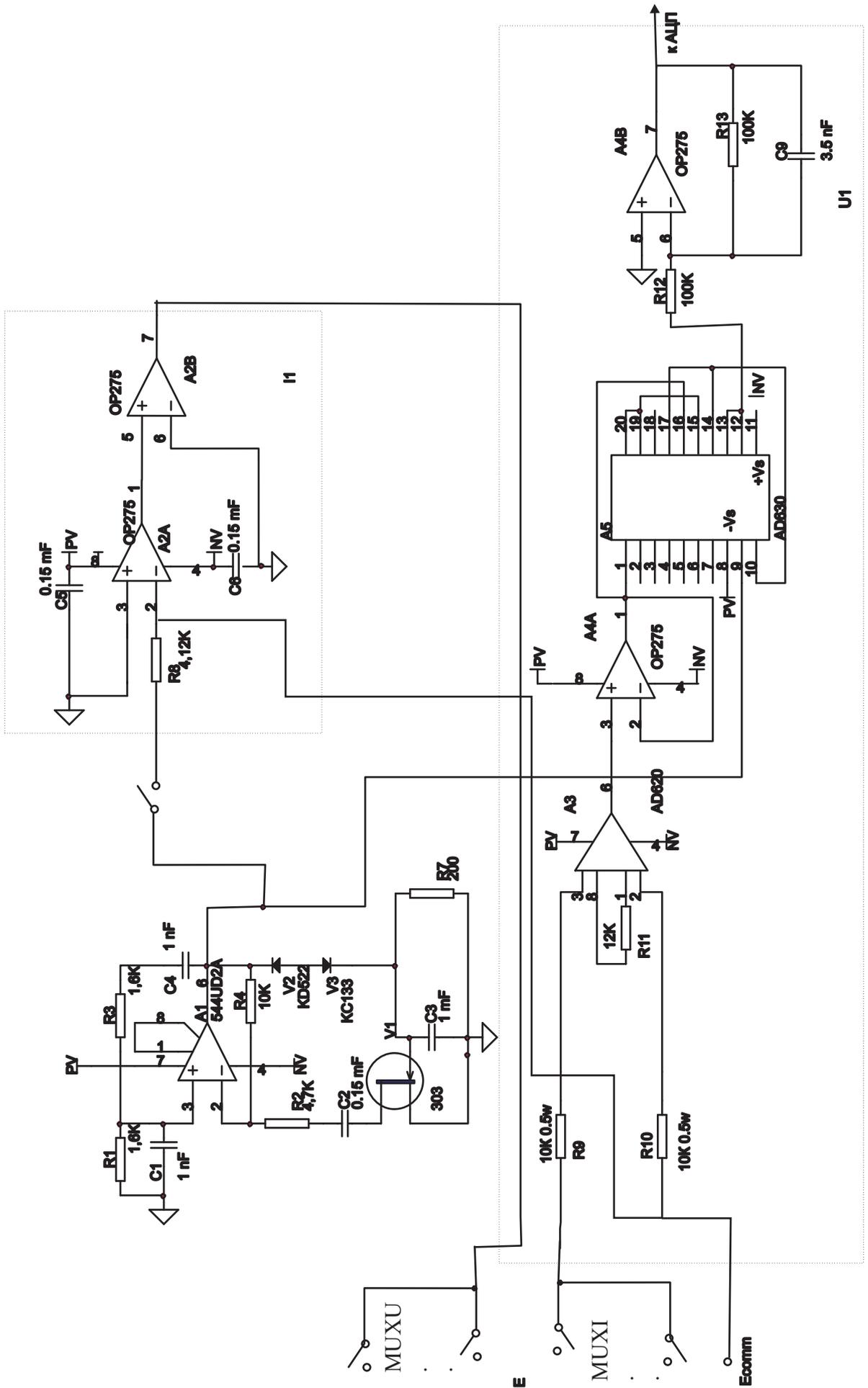


Рисунок 3.38 — Реализация последовательной архитектуры

3.7.1 Последовательная архитектура

Следующим этапом разработки измерительного тракта импедансного томографа стало использование последовательной архитектуры с целью улучшения метрологических характеристик и увеличения их стабильности. Модифицированная схема показана на рисунке 3.38. В качестве источника зондирующего тока был использован инвертирующий усилитель, а биологический объект включался в цепь обратной связи. Как было указано выше, такой источник обеспечивает существенно лучшие параметры, за счет отказа от возможности заземления биологического объекта. Но, поскольку общий электрод E_{comm} подключен к инвертирующему входу $A1A$, то потенциал на нем должен быть равен потенциалу на неинвертирующем входе, если замкнута цепь обратной связи и усилитель работает в линейной области. Можно считать потенциал общего электрода равным нулю с точностью до напряжения смещения $A1A - A1B$. Мы использовали последовательное включение ОУ для увеличения коэффициента передачи на высокой частоте. Используемые типы ОУ допускают такое включение и самовозбуждения не возникает при любых значениях тока нагрузки. Можно дополнительно включить последовательно с нагрузкой сопротивление, равное R_8 для того, чтобы коэффициент усиления $A1A - A1B$ гарантировано был больше единицы. В этой схеме мы использовали две схемы подключения электродов - в одной из них токовые и потенциальные электроды разделены (соответствующие входы мультиплексов $muxI$, $muxU$ разъединены), в другой один и тот же электрод может выполнять роль токового или потенциального (соответствующие входы мультиплексов $muxI$, $muxU$ соединены между собой). В этой схеме высокие требования предъявляются к мультиплексу зондирующего тока. Хорошие результаты были получены с ключами ADG706 фирмы Analog Devices. Погрешность, вносимая этими элементами, не превышала погрешности аналого-цифрового преобразователя. Параметры этой схемы были такими же, как у схемы на

рисунке 3.35, но они были получены без подстройки элементов только с помощью калибровки перед измерением. Дрейф параметров в этой схеме за время одного измерения был меньше погрешности АЦП. Данная схема позволила провести достаточно корректные исследования *in vivo* и получить первые статические изображения головного мозга при различных повреждениях. Недостаток данной схемы - большое время измерения, составляющее 20-30 сек. на одну проекцию. За этот промежуток времени распределение удельного сопротивления внутри исследуемого органа может сильно измениться. Кроме того, большие проблемы вызывает разделение активной и реактивной составляющих полного сопротивления, проведение исследований на разных частотах зондирующего тока и регулировка его амплитуды.

Анализ имеющихся литературных данных [57] показал, что в опубликованных структурных и принципиальных схемах импедансных томографов широко применяется цифровая демодуляция и смешанная архитектура: отдельный преобразователь напряжение-ток на каждый электрод и единственный измерительный канал, работающий в режиме разделения времени.

Подробный анализ существующих решений и наш собственный опыт позволяет сформулировать требования к оптимальному измерительному тракту для импедансной томографии:

- Смешанная параллельно-последовательная архитектура. Количество источников зондирующего тока равно количеству электродов и единственный тракт измерения напряжения.
- Задание формы и амплитуды зондирующего тока в цифровом виде с последующим преобразованием в аналоговый сигнал или импульсную последовательность
- Использование аналого-цифрового преобразования на возможно более ранних этапах обработки сигнала.

- Наличие встроенного модуля калибровки измерительного тракта.
- Гибкая система формирования электродных конфигураций (так называемых «монтажных схем»).

Для импедансных измерений абсолютная точность измерения сопротивления не играет существенной роли, допустима погрешность до 5 % измеряемой величины, но очень важен динамический диапазон, монотонность характеристики преобразователя и малый уровень шума. Критичен и дрейф параметров измерительного тракта во время получения одной проекции.

Широкополосный измеритель импеданса с активными электродами

Приведенные выше примеры схемотехнических решений предполагают использование кабеля отведений длиной не менее 80 см для обеспечения удобства подключения к пациенту. В этом случае основным фактором, ограничивающим измерительные характеристики электроимпедансного томографа, является собственная емкость кабеля отведений и межканальное проникновение сигнала. Несмотря на всевозможные ухищрения и тщательное экранирование, традиционный подход к размещению электронных компонентов измерительного тракта на общей печатной плате и подключение измеряемого объекта с помощью кабелей отведений не позволяет добиться уровня помех ниже -60 Дб при частотах зондирующего тока выше 100 кГц. В результате оптимальной реализацией является аналого-цифровой тракт последовательной или смешанной архитектуры на основе простейших схемотехнических решений. Усложнение схем источника тока и входного усилителя, использование метода прямого синтеза и цифровой демодуляции не дают никакого выигрыша в метрологических характеристик всей системы в целом, поскольку они определяются звеном с наихудшими параметрами, в данном случае электродной системой.

Единственным способом устранения негативного влияния паразитных параметров электродной системы является размещение критичных компонентов

непосредственно на электроде. Активные электроды для электроимпедансных измерений пока еще не нашли широкого распространения, имеются лишь единичные указания на лабораторные образцы с выдающимися параметрами, например, в работе [119] приведено описание системы для электроимпедансной томографии грудной клетки на основе активных электродов. Основная сложность разработки систем с активными электродами заключается в жестких требованиях к габаритам узла, размещаемого на электроде. В работе [134] дана информация о микросхеме, специально предназначенной для измерения собственной электрической активности головного мозга и его импеданса, однако это решение недоступно ни в виде коммерческого изделия, ни в виде образцов. Авторы совершенно справедливо отмечают, что данные модули могут быть рентабельны только при массовом производстве, но в настоящее время устойчивого спроса на подобные изделия нет. Кроме того, заявленные параметры одночипового измерительного тракта сравнительно невысоки, и не удовлетворяют требованиям к аппаратуре для измерения параметров головного мозга.

Предложенное нами структурное и схемотехническое решение состоит из пяти основных модулей, как показано на рисунке 3.39: собственно активных электродов, источника с коммутатором зондирующего тока, коммутатора и измерителя напряжения, управляющего микроконтроллера с процессором цифровой обработки сигналов, а также гальванически изолированного интерфейса для подключения к внешнему вычислителю.

Активный электрод представляет собой повторитель тока с высоким выходным сопротивлением, к выходу которого подключен собственно металлический электрод и вход первого каскада усиления напряжения. Подключение электрода к основному модулю осуществляется посредством пятипроводного кабеля. При этом провод, подводящий зондирующий ток, и провод, передающий напряжение на электроде, экранированы с подключением защитного экрана к общей точке на основной плате. Провода двуполярного

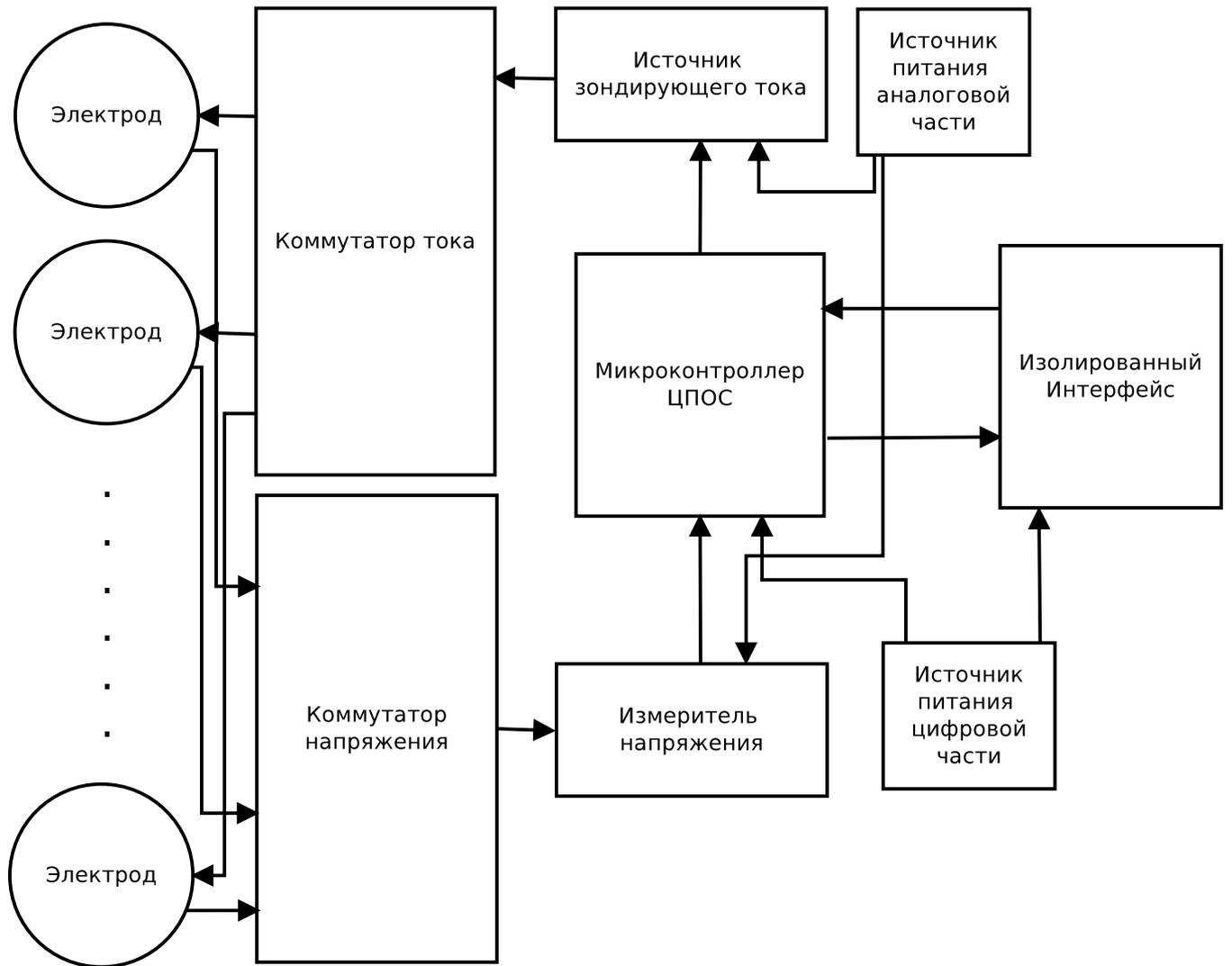


Рисунок 3.39 — Структурная схема измерительного тракта на основе активных электродов, предназначенная для исследования электрических параметров головного мозга

питания образуют витую пару с шагом не более 5 мм. Сечение проводов выбирается максимальным с учетом допустимых габаритов, но должно быть не менее 0.07 мм^2 . Длина проводов не должна превышать 30 см, поэтому конструктивно основной блок выполнен в виде переносного модуля с возможностью крепления непосредственно на голове пациента.

Принципиальная схема повторителя тока приведена на рисунке 3.40. За основу взят каскодный источник тока с высоким выходным сопротивлением и компенсацией паразитных емкостей биполярных транзисторов. Выбор биполярных транзисторов обусловлен необходимостью обеспечить как можно более низкое рабочее напряжение при сохранении возможности передавать ток величиной 2 мА в нагрузку сопротивлением до 1 кОм. Выходное сопротивление представленного источника на частоте до 1 МГц составляет более 500 кОм. Все транзисторы работают в активном режиме и практически с постоянной разностью потенциалов между выводами, что существенно снижает эквивалентную емкость и обеспечивает высокое выходное сопротивление. Наиболее существенным является требование компактного размещения элементов в ограниченном пространстве. В результате оптимизации топологии узла печатного монтажа удалось разместить все компоненты на круглой печатной плате диаметром 15 мм. Дальнейшая миниатюризация возможна за счет использования компонентов в корпусах меньшего размера или бескорпусных, однако это целесообразно только в производственных условиях при выпуске относительно больших партий электродов. Контактная площадка диаметром 10 мм расположена на нижней стороне электрода и выполнена из листового серебра с химическим сформированным покрытием AgCl толщиной не менее 50 мкм.

Источник зондирующего тока выполнен на основе метода прямого синтеза с использованием 14-разрядного ЦАП AD9764, выпускаемого компанией Analog Devices. Принципиальная схема приведена на рисунке 3.41.

Источником цифровой последовательности является микроконтроллер

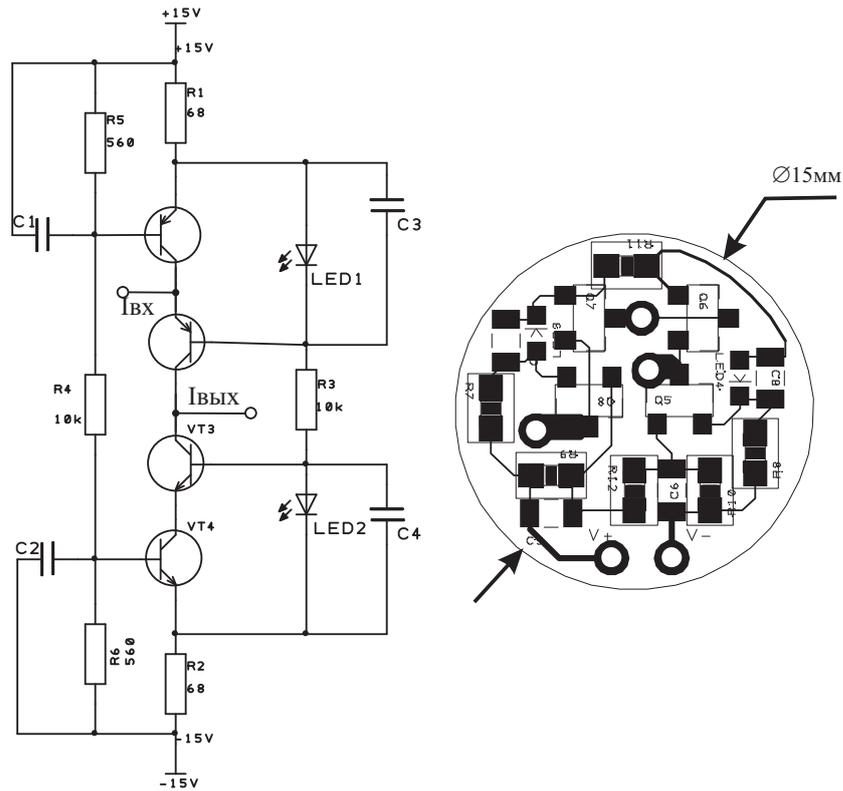


Рисунок 3.40 — Принципиальная схема и узел печатного монтажа повторителя тока активного электрода

STM32F103, работающий на частоте 72 МГц. Сигнал задан в табличной форме и выводится в параллельном коде в порт с помощью механизма прямого доступа к памяти. Тактирование ЦАП осуществляется от таймера, работающего с высоким разрешением на частоте ядра. В результате обеспечивается непрерывный поток данных для ЦАП с частотой 6 МГц. Данная частота выбрана с целью обеспечения минимально возможного уровня искажений в соответствии с рекомендациями производителя. ЦАП имеет симметричный токовый выход, который подключается через коммутатор тока (на схеме не показан) к повторителю тока на активном электроде. Выбранное решение позволяет существенно снизить уровень искажений при передаче зондирующего тока в биообъект. Непосредственно выход ЦАП подключать к биообъекту нельзя по двум причинам: во-первых, выходное сопротивление ЦАП составляет около 100 кОм, что недостаточно для обеспечения заданной точности измерений, во-вторых, для обеспечения максимальной линейности уровень напряжения

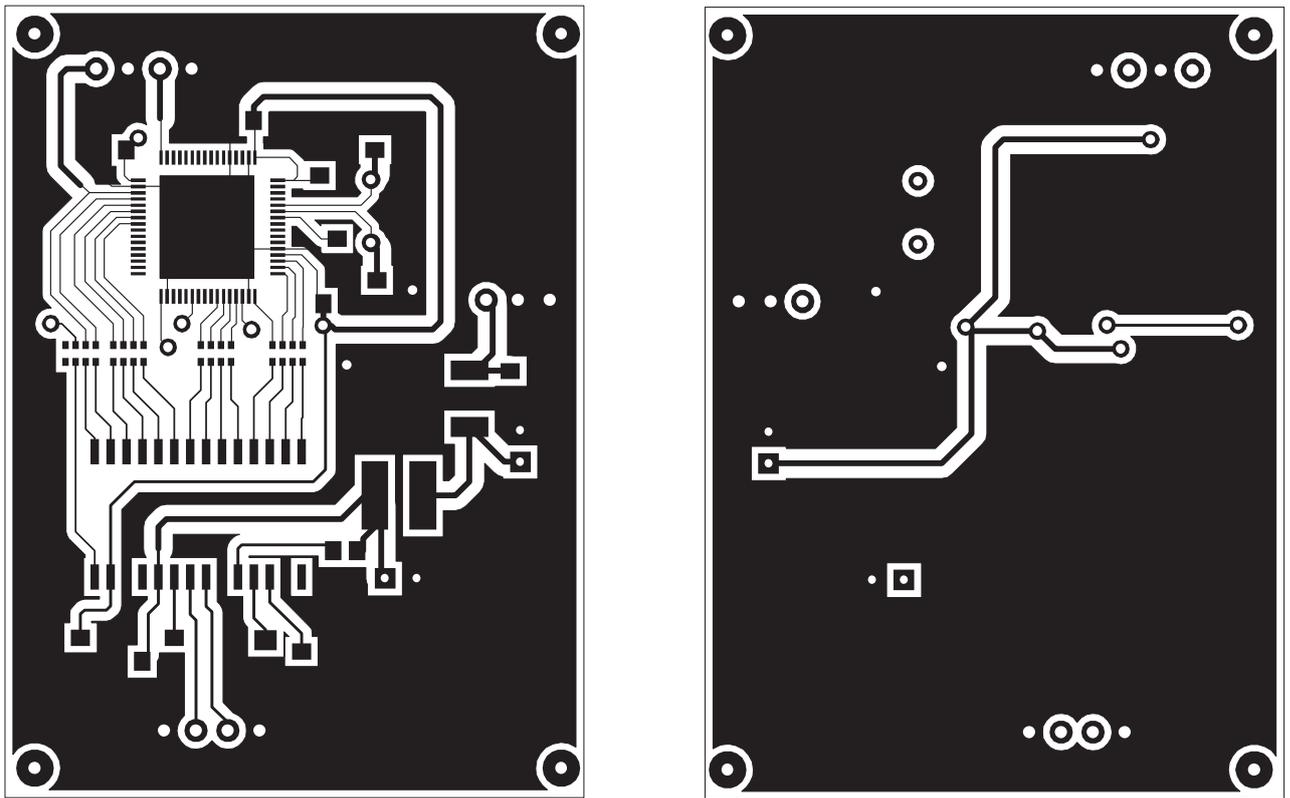


Рисунок 3.42 — Эскиз узла печатного монтажа формирователя зондирующего тока

на выходе ЦАП не должен превосходить ± 0.5 В. Для согласования выходных параметров ЦАП с биообъектом необходим повторитель тока с большим рабочим диапазоном выходного напряжения и более высоким выходным сопротивлением.

Для повышения относительной точности измерений и снижения влияния внешних факторов на результат аналого-цифрового преобразования используется внутренний источник опорного напряжения ЦАП, который также подключен к АЦП модуля измерения напряжения, что обеспечивает независимость измерения импеданса от дрейфа опорного напряжения. Для достижения предельных параметров ЦАП, приводимых в справочных материалах производителя, топология узла печатного монтажа была многократно переработана после проведения лабораторных тестов, окончательный вариант приведен на рисунке 3.42. Форма сигнала для исследования биоимпеданса в широком диапазоне частот от 10 до 600 кГц приведена на рисунке 3.43. За основу импульсной последовательности была взята функция $I_{out} = \text{sync}^2(t)$, преобразованная таким образом, чтобы обеспечить

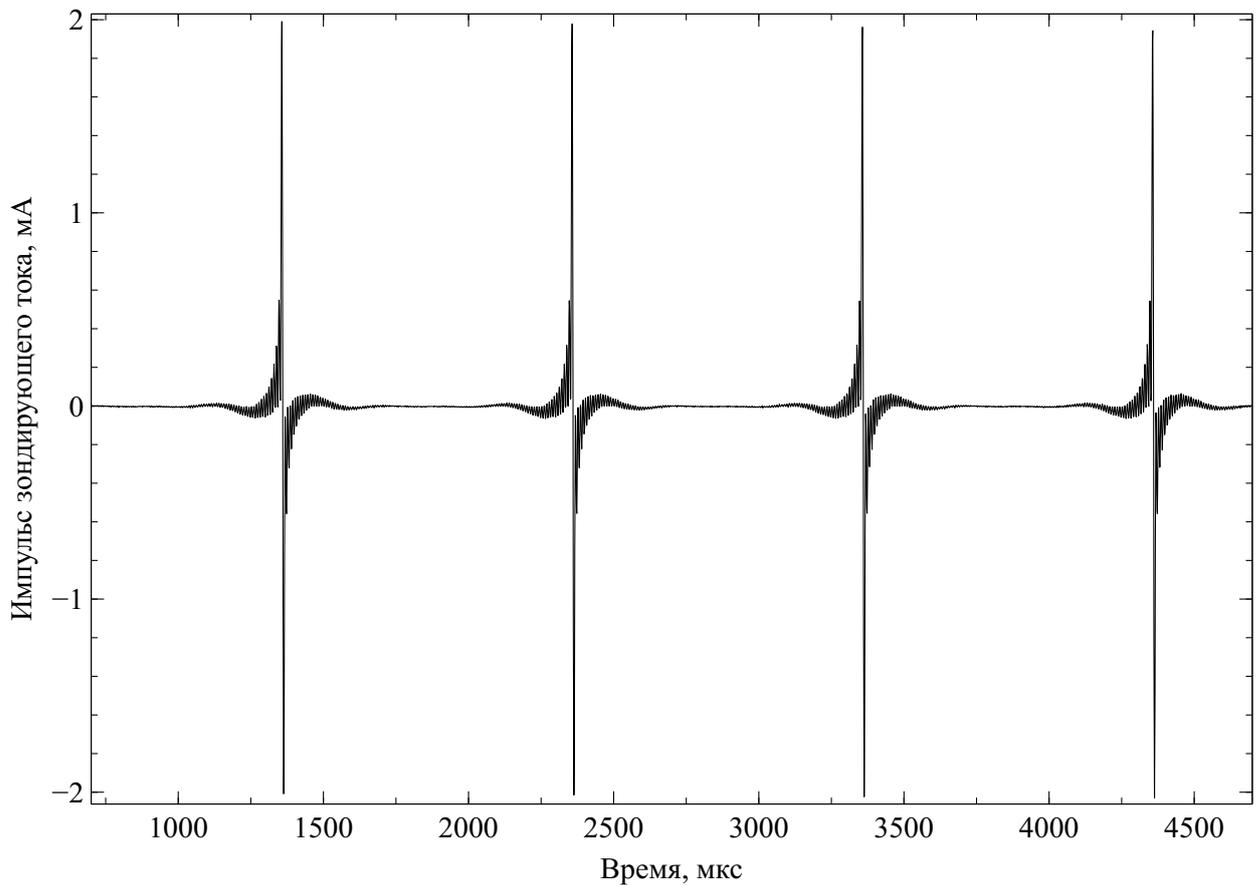


Рисунок 3.43 — Форма сигнала зондирующего тока

нулевой уровень постоянной составляющей в среднем за период сигнала. Кроме того, с целью снижения уровня нежелательных спектральных компонентов зондирующий сигнал перемножен с оконной функцией Хэмминга. Принятые меры обеспечили неравномерность величины зондирующего тока во всей рабочей полосе частот не более 3 Дб, при этом было достигнуто отношение сигнал/помеха не менее 60 Дб. Спектральная характеристика зондирующего тока при работе на резистивную нагрузку 200 Ом приведена на рисунке 3.44. Ширина полосы частот может быть легко изменена путем перерасчета значений функции $\text{sync}^2(t)$, однако необходимо принимать во внимание сложную нелинейную зависимость между шириной полосы частот зондирования и уровнем искажений цифро-аналогового преобразования. Теоретические исследования, к сожалению, не позволяют учесть многие факторы, препятствующие достижению предельных измерительных характеристик, поэтому каждая цифровая последовательность

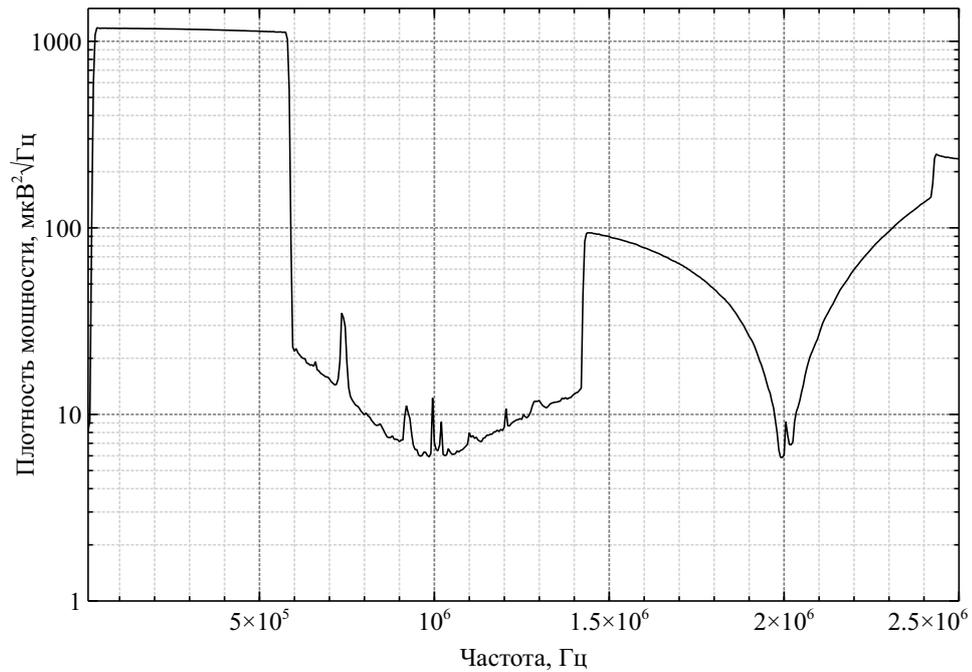


Рисунок 3.44 — Спектр мощности сигнала зондирующего тока

должна быть экспериментально проверена с целью выявления возможных дополнительных искажений. Основными источниками широкополосных помех в этой схеме являются субгармоники комбинационных составляющих, появляющиеся в результате взаимодействия выходного сигнала ЦАП с цифровыми сигналами на его входах. Кроме того, дополнительные искажения вносит нестабильность фазы тактирующего сигнала ЦАП.

Измеритель напряжения выполнен по традиционной схеме на основе высокочастотного 12-разрядного АЦП, работающего в режиме передискретизации для увеличения отношения сигнал/шум. Принципиальная схема измерителя напряжения приведена на рисунке 3.45. В основе схемы высокопроизводительный АЦП ADC12020 производства компании Texas Instruments. Схема включения полностью соответствует рекомендациям производителя. Особенности являются подача сигнала запуска преобразования, синхронного с сигналом тактирования ЦАП, но сдвинутого относительно момента записи новых данных в ЦАП в среднем на 105 нс для гарантированного установления нового значения тока и завершения переходных процессов. Без такой задержки уровень шума преобразования становится

недопустимо большим. Кроме того, задержка не является постоянной и меняется случайным образом в диапазоне от 90 до 120 нс для исключения искажений, обусловленных коррелированными шумами квантования. Случайные вариации момента запуска АЦП позволяет преобразовать потенциальные периодические помехи в случайные шумовые с широким спектром. Для этого узла топология печатной платы имеет решающее значение при достижении заданных технических параметров. Помимо обеспечения отдельных путей протекания тока аналоговой и цифровой частей, необходимо уменьшать паразитную емкость связи между входами АЦП и цифровыми сигналами, особенно это касается сигнала запуска. Расположение выводов ADC12020 дает возможность принять ряд мер по изоляции аналоговой части, включая создание защитных низкоимпедансных слоев непосредственно под микросхемой и полное отделение путей возврата тока аналоговой части. Близкая к оптимальной топология узла печатного монтажа приведена на рисунке 3.46.

Опорное напряжение подается с выхода референтного сигнала ЦАП через фильтр нижних частот на малошумящем ОУ через RC-фильтр с высокой емкостью для исключения импульсных помех от перезарядки внутренней емкости выборки-хранения АЦП. Управление работой системой сбора данных осуществляет еще один микроконтроллер STM32F103. Применение этого типа управляющего контроллера обусловлено наличием рудиментарных функций цифровой обработки сигналов, дающих возможность выполнять быстрое преобразование Фурье в реальном времени с накоплением и усреднением спектральных отчетов. В результате удалось создать простую систему без использования аппаратных решений на основе программируемой логики и за счет большей гибкости программной реализации обеспечить широкие функциональные возможности при проведении лабораторных тестов.

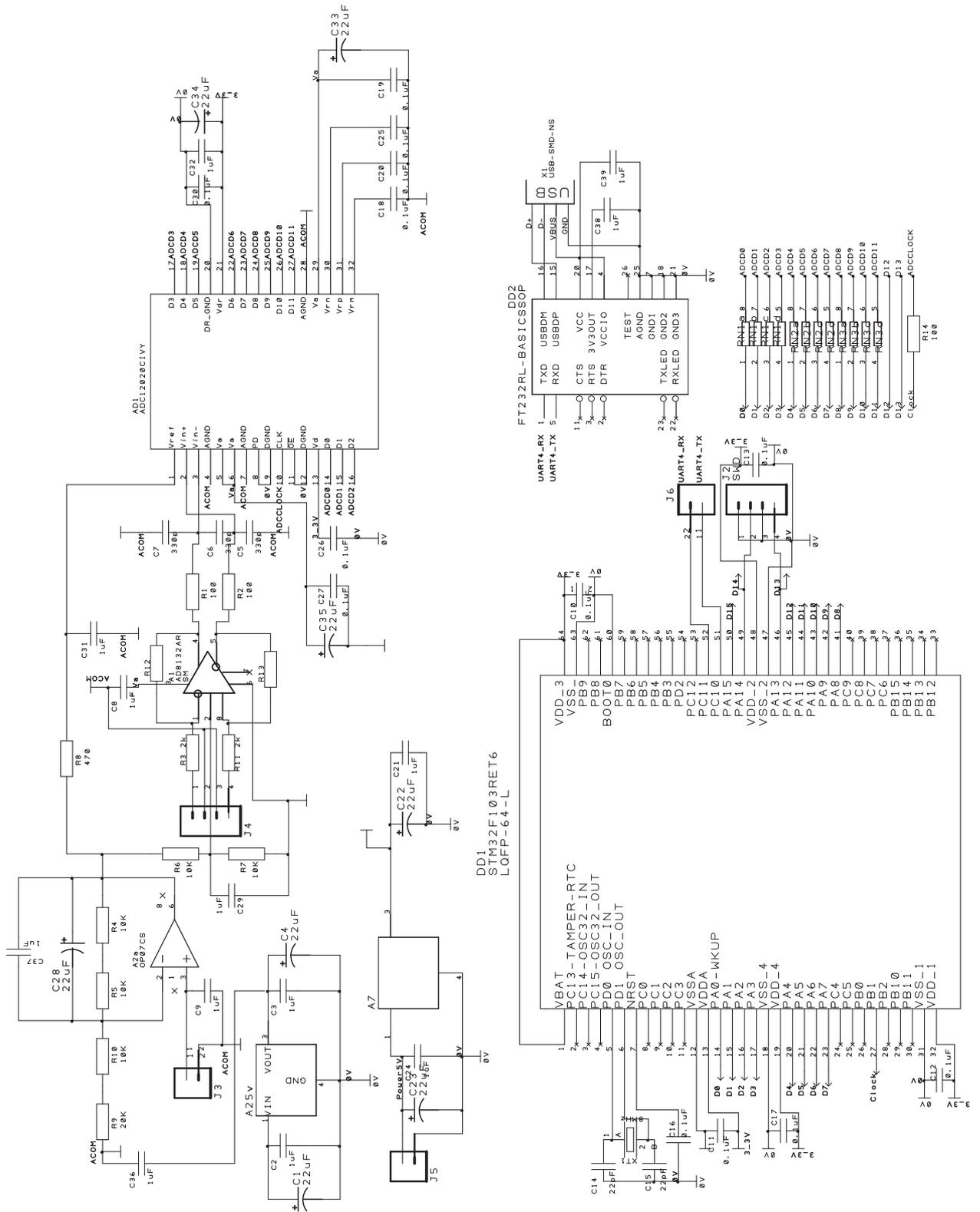


Рисунок 3.45 — Принципиальная схема измерителя напряжения-цифрового демодулятора

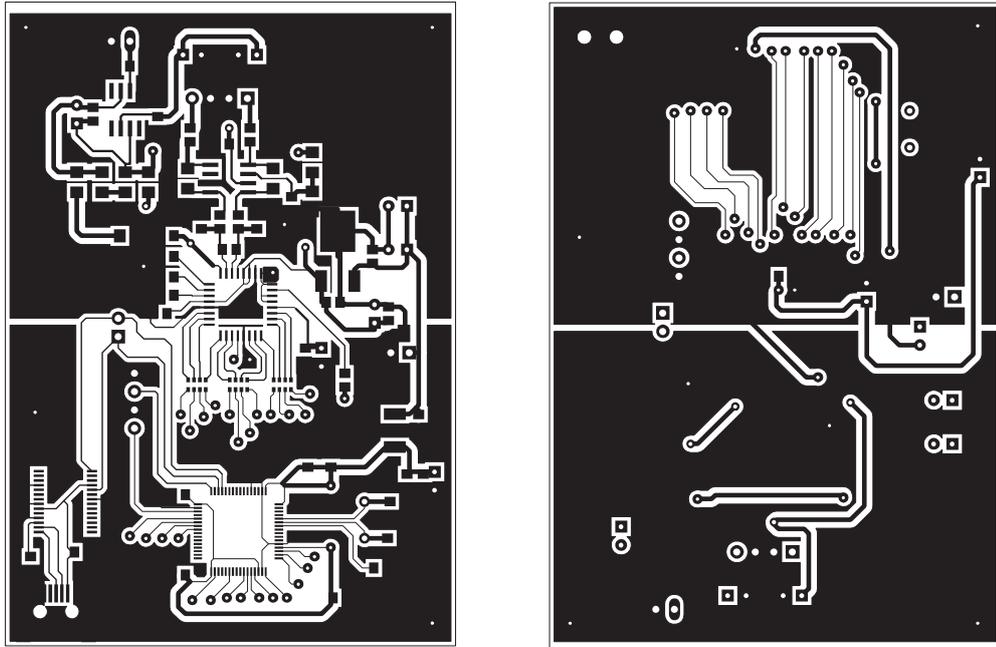


Рисунок 3.46 — Эскиз узла печатного монтажа измерителя напряжения-цифрового демодулятора

3.8 Схемотехнические решения аппаратуры для одновременной совместной регистрации импеданса и собственной электрической активности

Требования к усилителю биопотенциалов для одновременной регистрации импеданса и собственной электрической активности

Вариации функционального состояние головного мозга проявляются изменениями нескольких существенных параметров: амплитуды, частоты и пространственного распределения собственной электрической активности, а также соотношения мощности гармоник биоимпедансного спектра в диапазоне частот до 1 МГц. Для корректной оценки функционального состояния головного мозга необходимо принимать во внимание как характеристики его собственной электрической активности, так и пассивных электрических свойств. Однако сигналы ЭЭГ и измерения биоимпеданса значительно различаются по частоте, амплитуде, выходному сопротивлению источника сигнала, уровню собственных шумов и требованиям ко входному каскаду

биоусилителя. В доступной литературе вопросы проектирования устройств для совместной регистрации ЭЭГ и электрического импеданса головного мозга рассмотрены крайне ограничено. Можно упомянуть работы [146, 133, 134, 283], в которых констатируется важность и необходимость одновременной регистрации собственной электрической активности и биоимпеданса головного мозга для решения диагностических задач, а также рассматриваются основные технические и вычислительные проблемы, связанные с таким способом получения информации о работе головного мозга. В настоящее время, по данным доступным из открытых источников, подобные исследования проводятся с использованием универсального электроимпедансного томографа, оснащенного дополнительным модулем регистрации ЭЭГ и подключенного к тем же самым электродам. Анализ существующих лабораторных установок выявил следующие технические особенности структурных и схемотехнических решений:

1. За основу системы одновременной регистрации электрических параметров головного мозга взят измерительный тракт электроимпедансный томограф с минимальной модификацией входных цепей для обеспечения регистрации ЭЭГ.
2. Входной биоусилитель для измерения сигналов собственной электрической активности головного мозга выполнен на основе широкополосного инструментального усилителя общего применения с полосой рабочих частот до 150-200 кГц, позволяющий одновременно регистрировать как собственную электрическую активность, так и сигналы биоимпедансного зондирования.
3. Измерения проводятся в режиме временного разделения каналов с отключением источников зондирующего тока на время измерения собственной электрической активности головного мозга.

Как следствие, подобные системы позволяют исследовать импеданс головного мозга в диапазоне частот до 200 кГц, причем одновременно измерение проводится только на одной частоте, переключение частот занимает довольно значительное время. В тоже время, как показали наши собственные исследования, проведенные на математической модели головы человека, значимые изменения электроимпедансного спектра в ответ на изменение функционального состояния головного мозга происходят в диапазоне частот, по крайней мере, до нескольких мегагерц. Кроме того, структура электроимпедансного спектра и его вариации не поддаются простому описанию с помощью перечисления существенных частот и фазовых сдвигов. В результате присущих современным техническим системам для исследования головного мозга ограничениям, значительный диапазон вариации электрических параметров остается за рамками их возможностей. В этой связи разработка измерительного тракта, позволяющего регистрировать собственную электрическую активность и электроимпедансный спектр, а также их пространственное распределение, представляет большой интерес.

Стандартные решения усилителя биопотенциалов широко известны, чаще всего используются интегральный инструментальный усилитель (ИУ) с дифференциальным входом, высоким входным сопротивлением, малым током смещения и низким уровнем шума. Напряжение смещения не играет существенной роли, поскольку потенциал поляризации электродов все равно на два порядка выше. Номенклатура инструментальных усилителей очень широка и выбор подходящей модели не представляет больших сложностей, если не принимать во внимание высокую стоимость и малую доступность отдельных компонентов зарубежного производства. Основным недостатком готовых ИУ является их ориентированность на определенную сферу применения, преимущественно на усиление и преобразование сигналов различных промышленных датчиков. Небольшая группа ИУ предназначена для применения в биомедицинских приложениях для регистрации низкочастотных биопотенциалов. Готовых решений для работы в системах широкополосной

биоимпедансной спектроскопии с одновременной регистрацией ЭЭГ не существует в принципе, поэтому далеко не всегда удастся подобрать подходящий по параметрам универсальный инструментальный усилитель. При разработке аппаратуры с повышенными требованиями к измерительным характеристикам разработчики неизбежно сталкиваются с проблемой выбора схемотехнического решения входного каскада биоусилителя, поскольку подобные микросхемы не выпускаются серийно и нет рекомендаций по проектированию этого узла. При выполнении диссертационной работы нами были разработаны технические требования ко входному каскаду биоусилителя, предназначенного для работы в системах одновременной совместной регистрации собственной электрической активности и электроимпедансного спектра головного мозга человека. Необходимые технические характеристики были определены с помощью численных экспериментов по исследованию электрических параметров головного мозга при изменении его функционального состояния. В таблице 3.5 приведены наиболее существенные параметры и их предельные значения, определяющие принципиальную возможность проводить подобные исследования.

Наибольшие сложности вызывает выполнения требования по минимальному уровню шумов в широкой полосе частот. Малошумящие инструментальные усилители с низким уровнем шума в низкочастотной области выполнены, как правило, по биполярной технологии, а их входные транзисторы работают в режиме токов микроамперного диапазона для обеспечения оптимального отношения сигнал/шум при работе с источниками с внутренним сопротивлением до 100 кОм. В результате верхняя граница их частотного диапазона не превосходит нескольких десятков килогерц при значении коэффициента усиления от 10 до 100. В широкополосных инструментальных усилителях, как следует из описания производителей, входные каскады работают в режиме миллиамперных токов для увеличения полосы пропускания, при этом входной ток может быть значительным и достигать десятков микроампер. Это

Таблица 3.5 — Требования к техническим параметрам усилителя биопотенциалов для совместной одновременной регистрации ЭЭГ и биоимпедансного спектра

Параметр	Значение
Диапазон рабочих частот	от 0.05 Гц до 1 МГц
Неравномерность АЧХ в рабочем диапазоне частот, не более	3 Дб
Входной импеданс R не менее, C не более	10 МОм 5 пФ
Максимально допустимый входной ток, не более	10 нА
Максимально допустимый уровень шума в диапазоне 0.05-10 Гц, не более	0.1 мкВ от пика до пика
Максимально допустимый уровень шума в диапазоне 10 кГц-1 МГц, не более	5 нВ/ $\sqrt{\text{Гц}}$
Максимально допустимое напряжение постоянной составляющей на входе без насыщения выхода, не менее	± 300 мВ
Коэффициент усиления в рабочем диапазоне частот, не менее	5

неизбежные последствия мер, которые необходимо принять для снижения уровня шума на высоких частотах и при работе с низкоомными источниками сигнала с внутренним сопротивлением не больше нескольких сотен Ом. В результате удастся достичь уровня собственного шума не выше $1.1 \text{ нВ}/\sqrt{\text{Гц}}$ на частотах выше 1 кГц. Однако на частоте ниже 10 Гц уровень частотно-зависимого шума $1/f$ подобных ИУ может достигать $100 \text{ нВ}/\sqrt{\text{Гц}}$ и более. В качестве примера можно привести инструментальные усилители AD8422 и AD8421, выпускаемые компанией Analog Devices, которые на данный момент могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для использования в качестве усилителя биопотенциалов с расширенным частотным диапазоном и низким уровнем шумов. Наиболее существенные для данного применения параметры приведены в таблице 3.6. Из таблицы 3.6 становится понятно, что инструментальные усилители подобного класса могут быть применены в аппаратуре для одновременной совместной регистрации ЭЭГ и биоимпедансного спектра, если снизить требования к максимально допустимому уровню шума в диапазоне частот от 0.1 до 10 Гц в пять раз. Такая модификация допустима в некоторых случаях, например, если прибор не предполагается использовать для регистрации низкоамплитудной собственной электрической активности головного мозга в критических стадиях комы, интраоперационного мониторинга, а также длительного наблюдения при интенсивной терапии. В этих условиях амплитуда собственной электрической активности головного мозга не превышает 20 мкВ, в среднем 5-10 мкВ. С учетом наличия помех в виде электрических сигналов некоркового происхождения для выделения ЭЭГ на этом фоне необходима максимально возможная чувствительность измерительного тракта.

Вторая немаловажная особенность описанных выше микросхем заключается в низком коэффициенте подавления синфазных помех на высокой частоте, что приводит к значительному возрастанию погрешности усиления сигнала зондирующего тока. В результате устройства для одновременной совместной регистрации импеданса и собственной электрической активности

Таблица 3.6 — Технические характеристики инструментальных усилителей AD8422 и AD8421

Параметр	AD8422	AD8421
Максимальная частота по уровню -3 Дб	2.2 МГц	10 МГц
Входной ток	0.5 нА	0.5 нА
Входной импеданс	200 ГОм 2 пФ	30 ГОм 3 пФ
Уровень шума в диапазоне 0.1-10 Гц, от пика до пика	0.5 мкВ	0.5 мкВ
Уровень шума на частоте 1 кГц	8 нВ/ $\sqrt{\Gamma\text{ц}}$	3 нВ/ $\sqrt{\Gamma\text{ц}}$
Максимальный коэффициент усиления на частоте 1 МГц	1	100
Коэффициент подавления синфазной помехи на частоте 1 МГц	<40 Дб	<40 Дб

головного мозга, входной биоусилитель которых выполнен на интегральном инструментальном усилителе, имеют верхнюю границу рабочего диапазона частот зондирующего тока биоимпедансных измерений не выше 200-300 кГц.

Мы предложили схемотехническое решение усилителя биопотенциалов для применения в системе регистрации собственной электрической активности и электроимпедансного спектра головного мозга человека, отличающиеся широким диапазоном рабочих частот, низким уровнем шума, низкой стоимостью и возможностью реализации в виде активного электрода. Для достижения указанных характеристик могут быть использованы как малошумящие ОУ, так и дискретные малошумящие транзисторы, расположенные непосредственно на активном электроде. Принципиальная схема приведена на рисунке 3.33. Данная схема в полной мере реализует возможности, появляющиеся за счет источника зондирующего тока, размещенного на том же самом активном электроде. В традиционных схемах регистрации собственной электрической активности головного мозга дополнительные цепи компенсации входного тока усилителя биопотенциалов приводят к неоправданному усложнению схемы, увеличению габаритов и энергопотребления при небольшом выигрыше в уровне шумов напряжения за счет более высокого рабочего тока транзисторов входного каскада. Гораздо чаще используются операционные усилители со входным каскадом на полевых транзисторах, либо высококачественные ОУ с компенсацией входного тока, такие как ОР07, ОР27, ОР37. На момент подготовки данной диссертационной работы наилучшими шумовыми параметрами обладает операционный усилитель AD797 производства Analog Devices, для которого типовое значение уровня шума от пика до пика в диапазоне частот от 0.1 до 10 Гц составляет 50 нВ, а в диапазоне от 10 кГц до 1 МГц не превышает 1.2 мкВ. Однако для достижения подобных шумовых характеристик разработчикам пришлось увеличить уровень входного тока смещения до 3 мкА, что не позволяет применять данный ОУ непосредственно для регистрации биопотенциалов с поверхностных электродов, так как столь значительный входной ток неизбежно

приведет к появлению недопустимо большого потенциала поляризации контакта электрод-кожа.

Источник зондирующего тока, использованный в нашей работе, позволяет формировать на выходе постоянный двуполярный ток величиной до нескольких десятков микроампер, который может быть использован для компенсации входного тока первого каскада усилителя биопотенциалов. Компенсация тока может осуществляться двумя способами: непосредственным измерением потенциала на электроде, как показано на рисунке 3.33, так и фиксацией нулевого уровня на выходе операционного усилителя. Погрешность в несколько десятков микровольт, обусловленная напряжением смещения ОУ, в данном случае существенной роли не играет. Фиксация нулевого потенциала непосредственно на электроде позволяет устранить поляризацию контактной поверхности и существенно улучшить шумовые характеристики на частотах ниже 10 Гц. Измерения проводились согласно рекомендациям и корреляционному методу, предложенному в работе [126]. Схема измерения была изменена таким образом, чтобы измерять не только шумовой ток, но и шумовое напряжение (в оригинале измеряется только шумовой ток).

Стоимость рассмотренного выше операционного усилителя AD797 сравнительно высока, кроме того, данный усилитель уникален, и полных аналогов по совокупности характеристик не имеет, что делает его потенциальным узким местом при серийном производстве данного класса оборудования. Для достижения близких характеристик без использования уникального ОУ был разработан многоканальный активный электрод с параллельным включением усилительных элементов, показанный на рисунке 3.34. Известно, что параллельное включение N транзисторов позволяет уменьшить уровень шума в \sqrt{N} раз. Размещение усилительных элементов непосредственно на электроде позволяет использовать еще одну возможность для снижения уровня шума собственно электрода за счет деления рабочей поверхности активного электрода на сегменты, каждый из которых подключен к базе отдельного

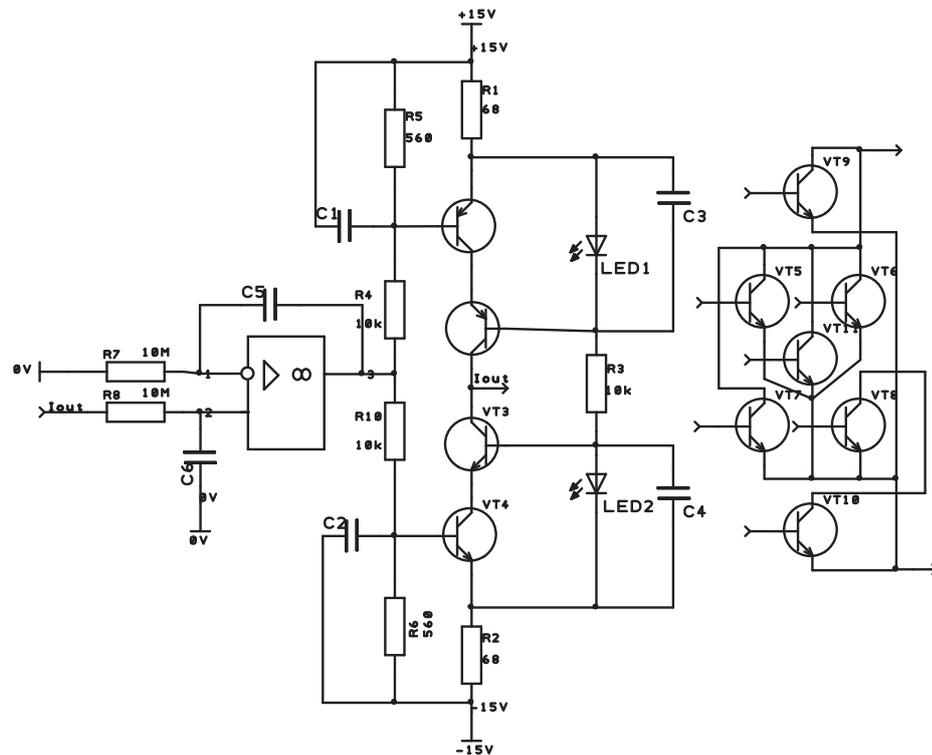


Рисунок 3.47 — Принциальная схема активного электрода

биполярного транзистора. В работе [140] был проведен исчерпывающий анализ источников шумов, возникающих в интерфейсе электрод-электролит-кожа, а также анализ литературных источников, посвященных данной проблеме. Авторы отмечают неоднозначность современных представлений об источниках дополнительного шума, превышающего уровень теоретически рассчитанного теплового резистивного шума как минимум на порядок.

В работе [150] проведены сравнительные исследования уровня шума, создаваемого различными комбинациями материала электродов, типа контактного геля и степени обработки кожи. Было обнаружено, что уровень избыточного шума зависит от многих факторов и снижается при увеличении поверхности электрода, абразивной обработке кожи, правильного подбора геля в пару к материалу электрода, однако все равно остается намного выше, чем предсказанный теоретический тепловой шум для эквивалентного контактного сопротивления. Причина этого явления на сегодняшний день остается неизвестной и требует тщательного изучения. Тем не менее, существуют общие закономерности, например, уровень шума напряжения снижается

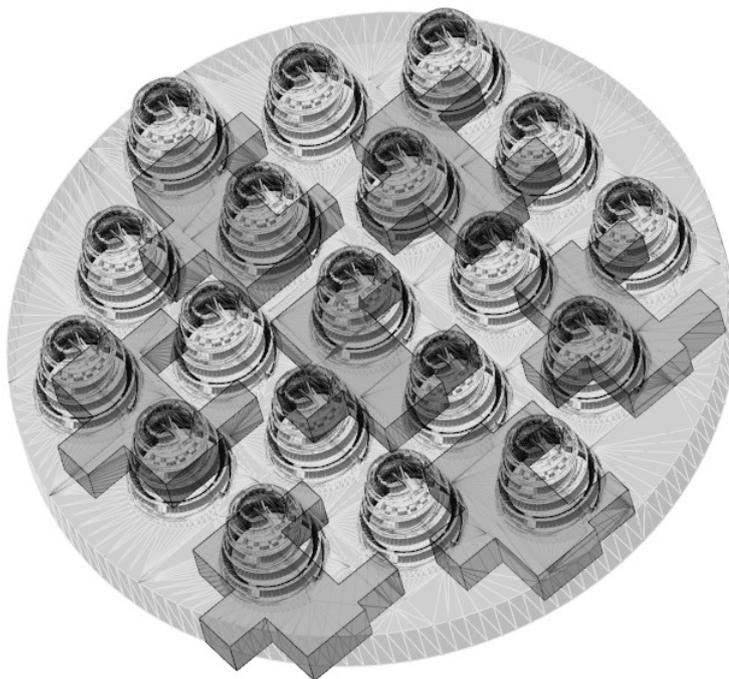


Рисунок 3.48 — Трехмерный эскиз активного электрода с конусообразными контактными элементами

пропорционально квадратному корню из площади поверхности электрода за счет усреднения флуктуаций, а уровень шума тока возрастает в той же пропорции. Вследствие этого явления существует оптимальная площадь контактной поверхности электрода, для которой достигается минимальный уровень шумов. За счет разделения поверхности электрода на множество независимых электродов со сравнительной большой поверхностью (порядка 16 мм^2 для каждого штырька электрода на рисунке 3.48, суммарная площадь 304 мм^2) удалось добиться нескольких существенных улучшений:

1. Обеспечить высокую относительную площадь контактной площадки, достигающую 80% площади электрода.
2. Появилась возможность оптимизации площади контактной поверхности для достижения оптимального соотношения сигнал/шум, причем оптимизация может быть осуществлена непосредственно в процессе измерения путем включения/отключения сегментов электрода.

3. Входной каскад биоимпедансного усилителя может быть выполнен на параллельно включенных транзисторах, подключенных каждый к своему отдельному сегменту электрода, что позволяет усреднять не только собственный шум транзисторов, но и электрода.

Сравнительные исследования предложенных электродов показали, что их основные характеристики, такие как уровень шума и контактный импеданс сравнимы с параметрами высококачественных электродов промышленного изготовления с эквивалентной площадью поверхности при условии применения рекомендованного производителем геля. Однако для получения такой же площади поверхности необходимо параллельно включить два электрода с контактной поверхностью диаметром 15 мм². Помимо более компактного размещения, предложенная конструкция обеспечивает существенно большую эквивалентную контактную поверхность и более стабильные параметры по сравнению с плоским электродом с гелевой рабочей поверхностью.

Еще один немаловажный факт, который был обнаружен в процессе исследования шумовых характеристик поверхностных электродов, заключается в увеличении уровня шума при увеличении напряжения поляризации электрода, причем избыточный шум не может быть удовлетворительно объяснен увеличением эквивалентного сопротивления контакта электрод-гель-кожа при поляризации. Следовательно, поддержание нулевого уровня потенциала на электроде позволяет добиться его работе в режиме, близком к оптимальному.

Совокупность схемотехнических и конструкторских решений, предложенных для применения в измерительном тракте аппаратуры для исследования функционального состояния головного мозга на основе электрических измерений, позволяет разрабатывать устройства данного назначения с высокими метрологическими характеристиками при сравнительно невысокой стоимости и с использованием доступных компонентов. На рисунке 3.49 приведен график уровня собственных шумов активного электрода

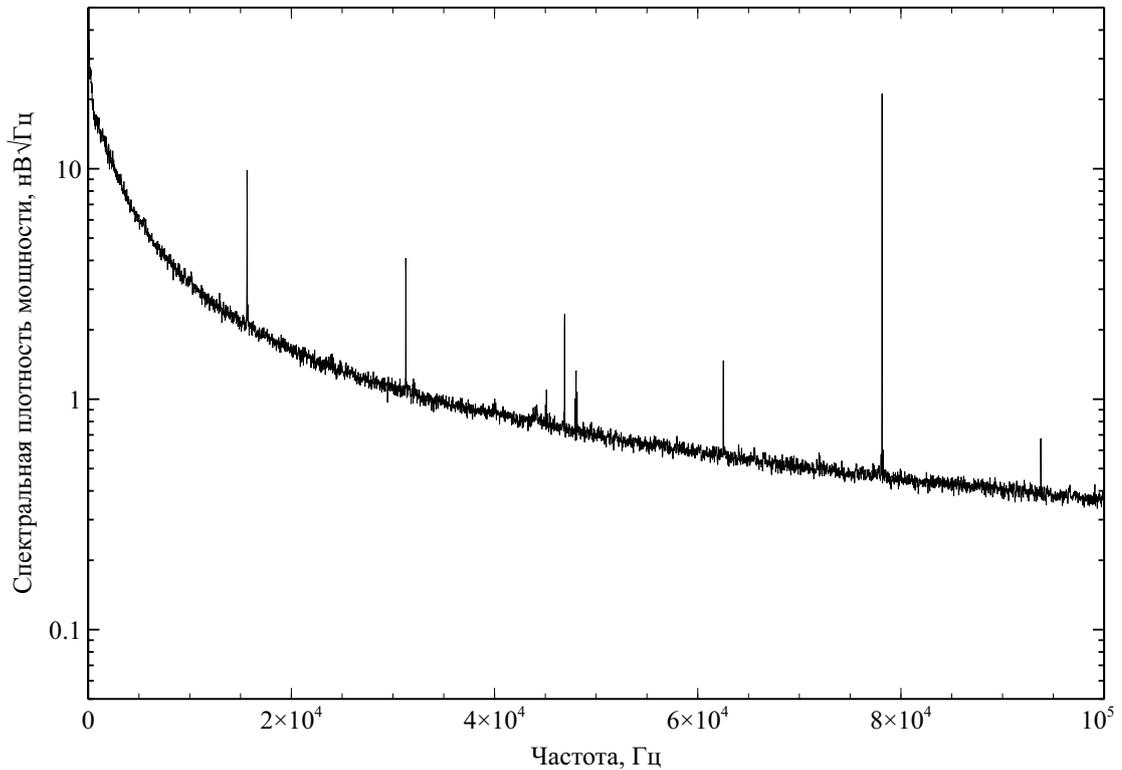


Рисунок 3.49 — Уровень собственных шумов активного электрода при эквивалентном сопротивлении нагрузки 1 кОм

при сопротивлении нагрузки 1 кОм. Как видно из этого графика, во всем рабочем диапазоне частот электроимпедансной спектрометрии плотность шума не превышает $2 \text{ нВ}/\sqrt{\text{Гц}}$. Следует отметить, что это суммарный шум повторителя тока и усилителя биопотенциалов, фактически данная величина определяет нижнюю границу чувствительности устройства к изменениям функционального состояния головного мозга.

3.9 ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3

Метрологические характеристики аппаратуры для исследования функционального состояния головного мозга играют важнейшую роль для получения достоверных данных о собственной электрической активности и импедансе головного мозга человека. При разработке высококачественного тракта измерителя импеданса необходимо применять самые современные методы обработки сигналов, везде, где только возможно, заменять аналоговые блоки

цифровыми и максимально учитывать возможные источники погрешности. С другой стороны, есть разумный верхний предел улучшения качественных показателей, который формируется стоимостью тракта и согласованностью его характеристик с алгоритмами реконструкции пространственного распределения пассивных электрических параметров. Каждый из методов реконструкции пространственного распределения имеет свои характерные требования к качеству первичных данных. Например, алгоритм обратных проекций требует в качестве входных данных измеренные значения напряжения между соседними электродами (так называемая дифференциальная схема) с минимальной погрешностью. При этом абсолютные значения напряжения относительно нулевого уровня прибора не нужны. Другие алгоритмы, например, модифицированный метод Ньютона, могут использовать и дифференциальные измерения, и абсолютные. Некоторые способы реконструкции предполагают зондирование с помощью оптимальной конфигурации токов. В этом случае необходимо обеспечить минимальное контактное сопротивление и минимальную разность контактного сопротивления между электродами и обеспечить широкий динамический диапазон усилителя, так как на токовых электродах амплитуда напряжения относительно референтного уровня может быть значительной, в 5-20 раз больше амплитуды напряжения на потенциальных электродах. Для понимания механизмов взаимовлияния алгоритмов реконструкции и требований к метрологическим характеристиками нужно знать особенности используемого алгоритма реконструкции, его ограничения и уметь с помощью аппаратуры компенсировать недостатки алгоритма, а путем адекватных вычислительных процедур сглаживать погрешности измерителя импеданса.

Вследствие тесной взаимосвязи между параметрами аппаратуры и требованиями к программному обеспечению электроимпедансных измерений, проектирование системы является итерационным процессом оптимизации распределения функциональных и метрологических характеристик между отдельными модулями системы для биоимпедансных исследований. Конечный

результат является компромиссным решением, оптимизированным по критериям допустимой погрешности, динамическому и частотному диапазонам измерения импеданса, стоимости и возможности реконструкции трехмерного распределения проводимости внутри биологического объекта. Для решения этой задачи при выполнении диссертационной работы был разработан способ проектирования систем для электроимпедансных измерений с учетом заданных критериев и области применения.

Несмотря на доступность готовых интегральных решений для регистрации собственной электрической активности головного мозга, достижение предельно малого уровня шума и широкого диапазона рабочих частот при сохранении уровней входного тока усилителя биопотенциалов на уровне нескольких наноампер представляет непростую инженерную задачу, требующую нестандартных схемотехнических и конструкторских решений. Предложенный нами активный электрод имеет целый ряд преимуществ перед традиционными решениями и позволяет проектировать аппаратуру для исследования функционального состояния головного мозга с уникальной функциональностью. Сравнительные исследования показали, что данная конструкция обеспечивает большую стабильность параметров по сравнению с традиционным электродом с плоской контактной поверхностью.

4 АЛГОРИТМЫ РЕКОНСТРУКЦИИ ПРОСТРАНСТВЕННОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

4.1 Прямая и обратная задачи электроимпедансной томографии

Взаимодействие электрического тока с биологическим объектом в линейном приближении описывается выражением (2.18). Для дальнейшего рассмотрения перепишем его в несколько ином виде:

$$\nabla(\sigma \nabla \varphi) = 0 \quad (4.1)$$

В (2.18) не было учтено влияние контактного сопротивления электродов и неявно предполагалось, что зондирующий ток F задается в любой точке объекта. На практике, однако, имеется ряд расхождений с этим предположением. Во-первых, для подачи тока доступна только поверхность биообъекта. Во-вторых, размеры электродов довольно значительны, их нельзя представить как точечные источники. Кроме того, они имеют контактное сопротивление величиной в сотни Ом. Эти факторы нельзя не учитывать в реальных условиях, поскольку они приводят к существенным расхождениям между теоретическими и измеренными значениями удельного сопротивления, как было показано в работе [274]. В этой же работе было предложено дополнить систему уравнений 4.1 смешанными граничными условиями Дирихле и Неймана в подэлектродных областях поверхности. Пусть электрод имеет площадь S , контактное сопротивление R_c и через него проходит ток I . Тогда плотность тока в приповерхностном слое биообъекта будет равна нулю в точках, где нет электродов:

$$\sigma \frac{\partial \varphi}{\partial n} = 0 \quad (4.2)$$

а ток, протекающий через контактную поверхность электрода:

$$I = \int_S \sigma \frac{\partial \varphi}{\partial n} dS \quad (4.3)$$

Потенциал под электродами V_e должен удовлетворять условию:

$$V_e = \varphi + Rc \cdot \sigma \frac{\partial \varphi}{\partial n} \quad (4.4)$$

Выражения (4.3) и (4.4) дополняют (4.1) граничными условиями. Таким образом, полная модель измерения в электроимпедансной томографии выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned} \nabla(\sigma \nabla \varphi) &= 0 \\ V_{e_1} &= \varphi + Rc_1 \cdot \sigma \frac{\partial \varphi}{\partial n} \\ I_1 &= \int_S \sigma \frac{\partial \varphi}{\partial n} dS \\ V_{e_2} &= \varphi + Rc_2 \cdot \sigma \frac{\partial \varphi}{\partial n} \\ I_2 &= - \int_S \sigma \frac{\partial \varphi}{\partial n} dS \\ I_1 + I_2 &= 0 \end{aligned} \quad (4.5)$$

Нижние индексы относятся к номеру электрода в паре. Для измерительных электродов модель будет такой же, но ток I будет равен нулю, соответственно, подынтегральные выражения в (4.5) тоже будут равны нулю.

Таким образом, решение уравнения (4.5) — это решение прямой задачи электроимпедансной томографии. Прямая задача формулируется как нахождение распределения потенциала электрического поля при заданной конфигурации токов, протекающих через поверхность в точках контакта электродов, и заданном распределении проводимости внутри биологического объекта. Для решения этой задачи применяются как аналитические, так и численные методы. Аналитическое решение возможно лишь в наиболее простых случаях при однородном распределении проводимости внутри области и несложная форма ее границы (окружность, прямоугольник, сфера и т.п.). Чем сильнее исследуемый объект отличается от идеального случая, тем выше погрешность аналитического решения. Для реальных биологических объектов

приведенные выше предположения не выполняются никогда и аналитическое решение оказывается неточным. В электроимпедансной томографии существенно более широкое применение нашли численные методы решения прямой задачи — метод конечных разностей, метод конечных элементов, метод граничных элементов. Основное различие между ними заключается в способе разбиения области на элементарные объемы. В результате такого разбиения в области исследования выделяется определенное количество точек (узлы сетки) и для каждой из них записывается условие $\nabla(\sigma\nabla\varphi) = 0$. Производные по пространственным координатам заменяются их приближенными значениями, например, конечными разностями в соответствующем методе. Вне зависимости от выбранного способа численного решения прямой задачи, в конечном итоге получается система линейных алгебраических уравнений. Количество уравнений и количество неизвестных в системе равно количеству узлов в области исследования. Для подробных моделей матрица коэффициентов системы линейных уравнений может быть очень большой. Но получающаяся в результате численной аппроксимации матрица коэффициентов системы линейных уравнений содержит множество нулевых элементов, поэтому для ее хранения и нахождения решения используются методы, ориентированные на разреженные матрицы, что существенно повышает эффективность использования оперативного запоминающего устройства и ускоряет нахождение решения.

Как правило, численные методы решения задач, подобных (4.5), предполагают использование мощных вычислительных систем, как минимум, специализированных рабочих станций. Но современные персональные компьютеры обладают достаточными вычислительными ресурсами для решения задач сравнительно высокой сложности. Мы для моделирования распределения потенциала электрического поля использовали двухпроцессорный модуль на процессорах Intel Xeon с тактовой частотой 2.4 ГГц и объемом ОЗУ 16 Gb. Самая подробная модель, использованная в численных экспериментах, состояла из

425566 конечных элементов. При проведении вычислений с двойной точностью время нахождения решения (4.5) составляет около 15 сек. Такие характеристики позволяют применять так называемые «настольные системы» для решения серьезных вычислительных задач при условии оптимизации программного кода для решения конкретной вычислительной проблемы.

Решение прямой задачи является основой для решения обратной задачи, а именно реконструкции неизвестного пространственного распределения проводимости внутри исследуемого объекта на основе данных измерения разности потенциалов между точками на его поверхности. В большинстве алгоритмов реконструкции используется моделирование распределения проводимости, решение прямой задачи и сравнение вычисленных разностей потенциалов с реальными данными. От точности и скорости работы алгоритма решения прямой задачи напрямую зависят скорость и точность реконструкции импедансного изображения.

Обратная задача электроимпедансных исследований может быть записана так:

$$\delta\sigma = D^{-1}(\varphi^* - \varphi) \quad (4.6)$$

D^{-1} — оператор преобразования отклонения вычисленного значения потенциала φ от измеренного φ^* в вариацию проводимости $\delta\sigma$. Теоретически, зная длину пути, пройденную заряженными частицами между электродами и разность потенциалов между ними, можно найти суммарное сопротивление участка объекта. Однако путь заряженных частиц от электрода к электроду нелинеен — он зависит от распределения удельной проводимости и может иметь очень сложную траекторию. Если бы путь частиц был независим от распределения удельного сопротивления, задачу можно было бы свести к задаче восстановления функции по известным линейным интегралам и применить широко известные и хорошо отработанные методы реконструкции рентгеновских изображений.

В первых алгоритмах реконструкции пространственного распределения

импеданса для преодоления проблемы зависимости пути тока от проводимости использовался прием линеаризации. Несмотря на то, что это приводит к определенным ошибкам, линеаризация позволяет существенно упростить нахождение решения. Если распределение проводимости в изучаемом объекте не слишком сильно отличается от известного распределения, для которого вычислены пути тока, то в первом приближении можно считать что и в исследуемом объекте линии тока будут такими же. Например, если проводить измерения импеданса в специальной камере, заполненной проводящим раствором и помещать туда исследуемый объект с проводимостью, не слишком сильно отличающейся от проводимости раствора, то условие незначительной вариации будет выполняться. В этом случае будет известна длина пути тока и падение напряжения на этом пути и задачу можно решить одним из известных для рентгеновской томографии способов, например, методом обратных проекций.

Метод обратных проекций в электроимпедансных визуализирующих исследованиях

Исторически первым методом реконструкции импедансных изображений стал так называемый метод обратных проекций. Корни этого способа берут свое начало от алгоритмов реконструкции рентгеновских томограмм. В данном методе предполагается, что путь протекания тока через исследуемый объект известен или может быть однократно вычислен. В однородной среде эквипотенциальные линии электрического имеют вид, представленный на рисунке 4.1. Направление движение тока перпендикулярно эквипотенциальным линиям и для каждой линии тока можно вычислить путь от одного электрода к другому. Для успешного применения этого алгоритма необходимо выполнить ряд условий:

- начальное распределение проводимости точно известно;
- вариации проводимости от начальных значений невелики;

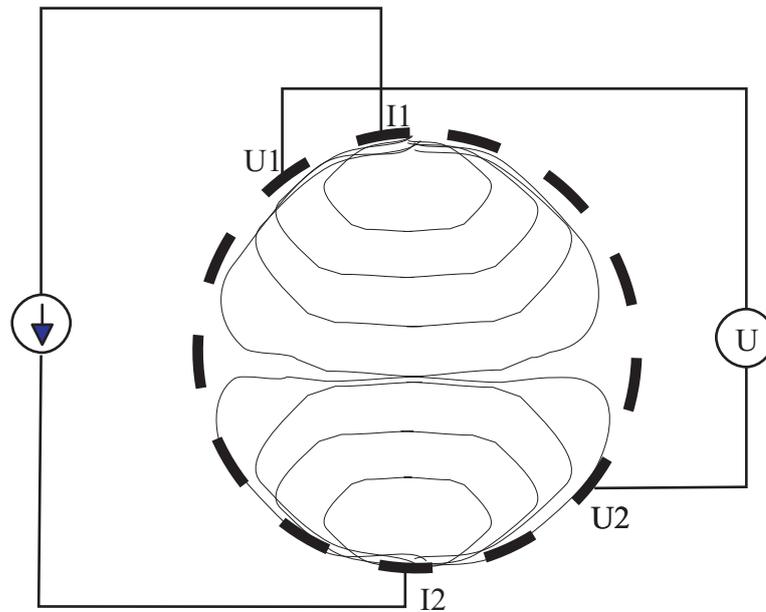


Рисунок 4.1 — Эквипотенциальные линии электрического поля от проходящего тока в однородной среде

- граница области имеет форму окружности;
- расстояния между всеми электродами равны.

На первый взгляд, это слишком жесткие условия для проведения измерений *in vivo*. Но путем сравнительно несложных манипуляций требования можно значительно ослабить и учесть отклонение формы границы исследуемого объекта от окружности с помощью геометрических преобразований. В этом случае изменяется геометрия пространства объекта, но законы Ома и Кирхгофа сохраняются, поэтому с точки зрения получения решения прямой задачи оба пространства эквивалентны. В результате при соблюдении условий непрерывности и односвязности границы объекта решение прямой задачи с заданным начальным распределением проводимости может быть получено при любой геометрии области. Для биологических объектов требования к свойствам границы выполняются, поэтому их можно подвергать геометрическим преобразованиям и приводить к окружности. Отклонение положения электродов от расчетного также можно скорректировать. Кроме того, можно определять форму границы исследуемой области с помощью других методов, например,

граница исследуемой области может быть реконструирована по данным ультразвукового, магнито-резонансного или компьютерного томографического исследования.

Применение численных методов решения прямой задачи позволяет найти пути тока не только при однородном начальном распределении проводимости. Для численных методов ограничение, связанное с однородностью начального распределения проводимости, неактуально. Важно лишь, чтобы значения проводимости в любой точке исследуемой области были ограничены сверху и снизу, то есть недопустимы нулевые и бесконечно большие значения проводимости. Для биологических объектов это требование также выполняется. Расстояние между электродами можно компенсировать с определенной степенью погрешности с помощью интерполяции измеренных на соседних электродах значений. Единственное требование, которое должно строго соблюдаться — это незначительная величина вариации измеряемого распределения от начального и известная форма границы.

При небольшом отклонении удельной проводимости на пути прохождения тока между измерительными электродами будет зафиксировано отклонение разности потенциалов от первоначального распределения. Для примера рассмотрим вариант с так называемым диаметрально зондированием, схема которого изображена на рисунке 4.1. Ток подается на диаметрально противоположные электроды и регистрируется парой электродов, также диаметрально противоположных. Падение напряжения U между парой измерительных электродов 1 и 2 будет равно:

$$\delta U_{1-2} = \int_l \rho(l) \cdot j(l) dl \quad (4.7)$$

где $\rho(l)$ — распределение удельного сопротивления вдоль линии протекания тока $j(l)$, $j(l)$ — распределение плотности тока вдоль той же линии, l — длина пути между электродами. Таким образом, если известно направление тока и его распределение по направлению, то, зная падение напряжения между электродами,

можно найти неизвестное распределение удельного сопротивления. Поделим всю область исследования на небольшие элементы и каждому элементу присвоим фиксированное значение удельного сопротивления. После измерения разности потенциалов U_{1-2} найдем полное сопротивление вдоль линии l :

$$R = \int_l \rho(l) dl = \frac{\delta U_{1-2}}{I} \quad (4.8)$$

I — величина зондирующего тока. Затем к удельному сопротивлению всех ячеек, лежащих на пути протекания тока, добавим полученную величину R . Проведя множество таких измерений в разных проекциях, получим изображение, отражающие распределение удельного сопротивления внутри исследуемой области.

При реализации метода обратных проекций вместо вычисления путей тока каждому элементу изображения присваивается определенный весовой коэффициент. Например, он может быть равен единице для всех элементов вдоль линии тока и нулю для всех остальных. Весовой коэффициент отражает вклад каждой точки в вариацию измеренного напряжения. Интуитивно ясно, что наибольший вклад будут вносить элементы, лежащие вдоль линии тока. Однако физические законы протекания тока в проводящей среде таковы, что на результат измерения будут влиять все без исключения элементы внутри области, но в различной степени. С использованием матрицы весовых коэффициентов удельное сопротивление каждого элемента в исследуемой области вычисляется так:

$$\rho_j = \sum_{i=1}^N U_i \cdot W_{j,i} \quad (4.9)$$

U_i — измеренные значения разности потенциалов, W — матрица весовых коэффициентов. Если исследуемая область поделена на m элементов, то матрица W будет иметь размер $(m \times N)$, N — количество измерений. Главное преимущество алгоритма обратных проекций — это очень высокая скорость работы. Даже при больших размерах матрицы коэффициентов и изображения

их перемножение (следовательно, и реконструкция) выполняются быстро, что позволяет использовать этот алгоритм в сочетании с быстродействующим измерителем импеданса для получения изображений в реальном времени. Большинство вычислений для реализации алгоритма выполняется заранее и матрица коэффициентов хранится уже в готовом виде. Алгоритм легко адаптировать для исследования любых органов и участков тела путем простых геометрических преобразований и пересчета матрицы W . Также несложно добавить обработку изображения с целью улучшения его качества, достаточно перед выполнением обратного проецирования умножить измеренное напряжение на матрицу фильтра. Как правило, матрица фильтра также имеет разреженную структуру и умножение выполняется быстро. Единственный (но наиболее серьезный недостаток) такого подхода заключается в том, предположение о незначительном отклонении реконструируемого распределения от модельного не всегда корректно. В данном методе в явном виде предполагается линейность задачи по отношению к изменениям проводимости, что приводит к ошибкам реконструкции изображения. Частично его можно преодолеть за счет тщательного и детального моделирования области исследования. Другими словами, необходимо включать априорную информацию об исследуемой области для увеличения качества изображения, но в ряде случаев, например, при электроимпедансном исследовании головного мозга, абсолютное значение удельного сопротивления костной ткани можно отклоняться от модельного распределения очень сильно. Кроме того, патологические процессы (кровоизлияние, ишемия, опухоли) приводят к резкому изменению электропроводности тканей мозга и существенному отклонению реального распределения от модельного. При использовании электроимпедансных визуализирующих исследований как диагностического метода в клинической практике следует ожидать, что распределение проводимости при патологии будет существенно отличаться от модельных предположений. Существует модификация алгоритма обратных проекций с

использованием метода неопределенных множителей Лагранжа, допускающая реконструкцию фантомных изображений в областях с резко отличающейся проводимостью отдельных структур, однако на практике этот алгоритм чрезмерно чувствителен к неопределенности входных данных и обладает ярко выраженной численной неустойчивостью.

Метод возмущений

Присущие электроимпедансным измерениям особенности в виде значительного уровня шума и малой величины полезного сигнала, приводят к тому, что получить изображения при использовании простых методов реконструкции, таких как метод обратных проекций, удастся не всегда. В этом случае приходится отказываться от большинства предположений относительно распределения проводимости внутри биообъекта и применять методы, требующие моделирования поведения потенциала электрического поля при каждой реконструкции. Один из возможных вариантов реализации подобного подхода был предложен [163] и условно его можно называть методом возмущений. У этого метода много общего с методом обратных проекций, поскольку для коррекции проводимости каждого элемента также используется матрица весовых коэффициентов, но никаких предположений о пути распространения тока внутри биообъекта не делается. Вместо этого вычисляется матрица возмущений и каждому элементу внутри области интереса присваивается ряд значений проводимости из диапазона допустимых величин и для каждого значения проводимости вычисляется решение прямой задачи. Проведя такие вычисления для всех элементов при всех возможных конфигурациях электродов, получим матрицу чувствительности. Для реконструкции изображения необходимо матрицу чувствительности умножить на вектор измеренных значений. Теоретически этот метод должен работать, по крайней мере, не хуже метода обратных проекций. При практической реализации необходимость вычислять матрицу весовых коэффициентов становится очень обременительной

с точки зрения вычислительных затрат. Кроме того, метод обладает тем же недостатком, что и метод обратных проекций, а именно жесткой зависимостью от начального, модельного распределения проводимости. Одна из модификаций этого метода [297] предполагает вычисления матрицы весовых коэффициентов на каждой итерации. В этом случае вычислительные затраты становятся очень велики. Ограничения, свойственные этому методу, привели к тому, что в настоящее время он представляет лишь исторический интерес, как этап перехода к сложным нелинейным моделям и итерационным алгоритмам реконструкции.

Метод двойных ограничений

В данном способе реализован итерационный подход к реконструкции импедансных изображений. Алгоритм был предложен в работе [284]. Свое название этот метод получил за то, что в нем используются два набора ограничений. Первый набор составляют граничные условия Неймана, определяющие электрический ток через поверхность исследуемого объекта в месте контакта электродов. Это соответствует рассмотренной ранее прямой задаче электроимпедансной визуализации, связанной с нахождением потенциала электрического поля при заданной конфигурации электродов и распределения электропроводности. Второй набор ограничений включает измеренные значения напряжения на электродах. На первом шаге итерационного процесса реконструкции находится решение прямой задачи при заданном расположении источников зондирующего тока. По вычисленным значениям потенциала внутри объекта находится плотность тока в каждом элементе изображения:

$$J = \sigma \cdot \nabla \phi \quad (4.10)$$

Затем вновь решается прямая задача, но дополнительно к граничным условиям в виде конфигурации зондирующего тока добавляются ограничения в виде известных (измеренных) значений напряжения в точках расположения

электродов. Такая постановка задачи называется смешанной, в нее входят условия Неймана (конфигурация токов) и условия Дирихле (известные значения напряжения). В результате решения смешанной граничной задачи вычисляется величина

$$J_1 = \sigma \cdot \nabla \phi_1 \quad (4.11)$$

Если σ известно точно, то разность $J - J_1$ будет равна нулю. Для нахождения неизвестного значения удельной проводимости в оригинальной версии был предложен метод наименьших квадратов. Обозначим N — количество элементов изображения, v — объем каждого элемента. Ошибка нахождения удельной проводимости σ будет равна:

$$\varepsilon = \sum_{i=1}^N \int_v (J + \sigma_i \cdot \nabla \phi_1)^T (J + \sigma_i \cdot \nabla \phi_1) dv \quad (4.12)$$

где J — плотность тока в элементе изображения, вычисленная при задании только граничных условий Неймана, $\sigma_i \cdot \nabla \phi_1$ — плотность тока в i -элементе изображения при задании смешанных условий. Для нахождения минимума ε продифференцируем 4.12 по σ и приравняем первую производную нулю:

$$2 \cdot \int_v (J \cdot \nabla \phi_1 + \sigma_i \cdot \nabla \phi_1 \cdot \nabla \phi_1) dv = 0 \quad (4.13)$$

После элементарных преобразований получим:

$$\int_v J \cdot \nabla \phi_1 dv = - \int_v \sigma_i \cdot \nabla \phi_1 \cdot \nabla \phi_1 dv \quad (4.14)$$

И наконец найдем σ_i :

$$\sigma_i = - \frac{\int_v J \cdot \nabla \phi_1 dv}{\int_v \nabla \phi_1 \cdot \nabla \phi_1 dv} \quad (4.15)$$

Выражение 4.15 позволяет вычислить величину, добавляемую к значению удельной проводимости каждого элемента на каждой итерации. Количество итераций определяется необходимой точностью решения. Обычно в качестве критерия остановки используется величина отклонения вычисленных значений напряжения на электродах от измеренных.

Несомненным достоинством метода является то, что в нем нет необходимости производить матричные операции, как в методе обратных проекций и методе возмущений. Метод обладает хорошей устойчивостью к шумам, так как в нем нет операции обращения матрицы, как в методах ньютоновского типа. Однако, как показывают численные эксперименты, для нахождения решения с высокой точностью требуется очень большое количество итераций и в результате существенно увеличивается время вычислений. Качество изображений, полученных с помощью этого метода невысоко. Основные проблемы метода двойных ограничений обусловлены малой плотностью тока внутри исследуемого объекта, особенно в его центральных областях. В результате приращение σ_i на каждой итерации очень невелико. С учетом погрешности численного нахождения интеграла в знаменателе 4.15, необходимо, чтобы градиент потенциала электрического поля в пределах элемента изображения был достаточно большим, поэтому уменьшение размеров элементов автоматически ведет к увеличению погрешности. Несмотря на недостатки, метод получил широкое распространение для реконструкции импедансных изображений, появились и различные модификации оригинального алгоритма, направленные на улучшения его характеристики.

Метод послышной реконструкции

Интересное решение проблемы реконструкции импедансных изображений в том случае, когда граница исследуемой области в точности представляет собой окружность или сферу, было предложено в работах [92, 256]. Отличительная особенность этого метода состоит в том, что используется прямой метод решения обратной задачи реконструкции пространственного распределения проводимости без ее линеаризации. Алгоритм предполагает, что для измерения импеданса используется так называемая оптимальная конфигурация зондирующего тока. Для окружности оптимальная конфигурация тока задается тригонометрической функцией изменения амплитуды тока на электродах вдоль периметра. При

такой конфигурации подача тока и измерения напряжения проводятся на одних и тех же электродах, то есть используется модификация биполярного способа регистрации импеданса. Глубина проникновения тока при оптимальной конфигурации определяется пространственной частотой изменения амплитуды тока на электродах. Один период изменения соответствует максимальной глубине проникновения, $N/2$ периодов (N — количество электродов) — минимальной. Реконструкция начинается с вычисления удельной проводимости поверхностного слоя. На исследуемый объект подается ток с максимальной пространственной частотой, вычисляется значение проводимости ближайшего к электродам слоя и радиальная плотность тока. Затем прикладывается зондирующий ток с меньшей пространственной частотой и вычисляется проводимость следующего слоя и так далее. В работе [99] была предложена модификация метода послойной реконструкции, обладающая, по мнению авторов, высокой эффективностью и сравнительно малой чувствительностью к шумам измерения.

Важнейшее преимущество этих методов — это возможность прямого решения обратной задачи без ее линеаризации. Также не используются матричные операции, в частности, обращение, поэтому теоретически метод устойчив к погрешностям измерений и не требует больших вычислительных затрат. Однако по результатам численных экспериментов, при сложном строении объекта и наличии областей с большим градиентом проводимости, метод работает неадекватно даже в идеальных условиях. Еще одна проблема — это использование, по сути, биполярного способа измерения импеданса со всеми его недостатками. Особенно сильно ухудшают качество реконструируемых с помощью данного метода изображений два фактора: нестабильность контактного сопротивления и неодинаковые его значения на разных электродах. Кроме того, предъявляются очень жесткие требования к форме границы исследуемой области. Область применения этого метода примерно такая же, как и метода обратных проекций и в реальных условиях преимущества одного из них не очевидны, требуется детальное изучение свойств всей измерительной системы и требований

к качеству изображений.

Метод реконструкции на основе матрицы чувствительности

В 1971 году Geselowitz D.B. была сформулирована теорема чувствительности, которая позволяет связать измеренное на электродах напряжение с изменением проводимости внутри биообъекта. Следствия из этой теоремы играют очень существенную роль в современных методах реконструкции импедансных изображений и нам представляется необходимым рассмотреть основные положения данной теории.

Известный из теории электрических цепей принцип взаимности на примере импедансных измерений можно проиллюстрировать следующим образом. Рассмотрим схему измерения на рисунке 4.1. При подаче тока I_{1-2} на электроды $I1$ и $I2$ между электродами $U1$ и $U2$ образуется разность потенциалов U_{1-2} . Если теперь подать такой же ток I на электроды $U1$ и $U2$, то между электродами $I1$ и $I2$ появится в точности такая же разность потенциалов U_{1-2} . Обозначим потенциал поля при подаче тока на электроды $I1$ и $I2$ ψ , а при подаче тока на электроды $U1$ и $U2$ ϕ . Тогда измеренное напряжение U будет равно:

$$U_{1-2} = \int_{\Omega} \sigma \cdot \nabla \psi \cdot \nabla \phi d\Omega \quad (4.16)$$

Строгий вывод этого соотношения довольно громоздкий, его можно найти в [68]. Выражение (4.11) описывает взаимодействие поля чувствительности потенциального электрода и поля потенциала от зондирующего тока. Предположим теперь, что удельное сопротивление локально изменилось внутри исследуемого биообъекта. Это приведет к изменению потенциала на внешних электродах, причем это изменение будет в точности равно приращению потенциала, вызванного помещением дополнительного источника тока в эту локальную область. Таким образом, каждая точка исследуемой области вносит свой вклад в суммарное измеряемое напряжение с весовым коэффициентом, который определяется матрицей чувствительности. Прямые алгоритмы на базе

матрицы чувствительности обладают очень высокой скоростью работы [198], поскольку для реконструкции изображения требуется, как правило, несколько операций перемножения матриц сравнительно небольшого размера и могут быть использованы для трехмерной реконструкции [199]. Для успешного применения этого метода требуется очень малое отклонение распределения удельного сопротивления в исследуемой области от того, которое использовалось при расчете матрицы чувствительности.

Метод Ньютона

Рассмотренные выше методы явно или неявно накладывают достаточно жесткие ограничения на геометрию области исследования, расположение электродов, схему подачи тока и измерения напряжения. Кроме того, в большинстве случаев алгоритмы были разработаны для двумерного случая и с трудом обобщаются на трехмерные области. Но, в отличие от рентгеновской или магнито-резонансной томографии, ограничить распространение тока плоским сечением невозможно. Использование специальных фокусирующих электродов и защитных колец допустимо лишь при условии известного распределения проводимости внутри области, но в этом случае естественно применить метод обратных проекций и не усложнять аппаратуру. В областях сложной формы и существенной неоднородностью проводящих свойств сфокусировать электрический ток, как правило, не удается. Существует метод так называемой «магнито-резонансной управляемой электроимпедансной томографии» [136], [121], в котором с помощью катушек МРТ-аппарата фиксируется распределение магнитного поля, создаваемое приложенным к объекту электрическим током. Это позволяет вычислить плотность тока в каждой точке исследуемой области и выделить сечение. Однако практическая ценность такого совмещения в настоящее время неочевидна, этот метод находится в стадии предварительных исследований и его рассмотрение выходит за рамки данной работы.

При реконструкции электроимпедансных изображений возникает проблема

локализации путей протекания электрического тока, который распространяется в трехмерной области с максимальной плотностью в пределах выбранного сечения. Однако при вычислениях толщина области сканирования игнорируется и она представляется плоским срезом. В некоторых случаях такой подход вполне оправдан, например, при исследовании грудной клетки, верхних и нижних конечностей. Но для получения трехмерного изображения требуются совершенно иные подходы, как было указано в работе [224]. Необходимо избавиться от ограничений на модельное распределение проводимости, форму области и конфигурацию зондирующего тока. Метод реконструкции не должен зависеть от размерности пространства и одинаково хорошо работать в двух- и трехмерном случае. Немаловажное значение имеют и требования к вычислительному устройству, желательно, чтобы реализация алгоритма была работоспособна на персональных компьютерах как наиболее дешевой и распространенной конфигурации.

Задачу получения изображения можно рассматривать с несколько иной точки зрения. Пусть имеется два распределения проводимости σ_1 и σ_2 и два соответствующих решения прямой задачи φ_1 и φ_2 , при этом конфигурация зондирующего тока и измерительная схема одни и те же. В силу единственности решения прямой задачи электроимпедансной томографии $\varphi_1 = \varphi_2$ только при условии $\sigma_1 = \sigma_2$. Обозначив φ^* и φ измеренные и модельные значения напряжения на поверхности биообъекта соответственно. Тогда задача реконструкции импедансного изображения сводится к нахождению такого модельного распределения проводимости σ , при котором выполняется равенство $\varphi^* = \varphi$. В реальных условиях точное равенство недостижимо, можно лишь добиться определенной близости измеренных и модельных напряжений. В зависимости от выбранной метрики понятие «близости» будет различным. Наиболее разработанные методы в качестве меры близости используют евклидово расстояние:

$$\varepsilon = \frac{1}{2}(\varphi^* - \varphi)^T(\varphi^* - \varphi) \quad (4.17)$$

В этом случае решение задачи реконструкции изображения сводится к нахождению неизвестного распределения проводимости методом наименьших квадратов. С теоретической точки зрения метрика может быть любой, но именно квадратичная приводит к наиболее простым вычислительным схемам и поэтому пока единственная, применяемая для решения обратной задачи электроимпедансной томографии.

Задача (4.17) существенно нелинейна относительно неизвестного распределения проводимости σ . Обозначим $F(\sigma)$ решение прямой задачи при заданном распределении проводимости, v_0 — измеренные значения напряжения на поверхности биообъекта. Применим известный прием линеаризации и разложим выражение (4.17) в ряд Тейлора вблизи некоторой точки σ_0 :

$$M(\sigma) = \frac{1}{2}(F(\sigma) - v_0)^2$$

$$M(\sigma + \delta\sigma) = M(\sigma_0) + M'(\sigma_0)\delta\sigma + \frac{M''(\sigma_0)\delta\sigma^2}{2!} + \dots + \frac{M^n(\sigma_0)\delta\sigma^n}{n!} \quad (4.18)$$

M' — первая производная по σ . В первом приближении слагаемыми второго и более высокого порядка можно пренебречь, в результате получим:

$$M(\sigma) = M(\sigma_0) + M'(\sigma_0)\delta\sigma \quad (4.19)$$

Таким образом, выражение (4.19) линейно относительно неизвестного распределения проводимости σ вблизи некоторой начальной точки σ_0 . Задача состоит в том, чтобы найти $\delta\sigma$, при котором $M(\sigma + \delta\sigma) = 0$:

$$M(\sigma_0) + M'(\sigma_0)\delta\sigma = 0$$

$$M(\sigma_0) = -M'(\sigma_0)\delta\sigma$$

$$\delta\sigma = -M'(\sigma_0)^{-1}M(\sigma_0) = \quad (4.20)$$

$$F'(\sigma_0)^{-1}(F(\sigma_0) - v_0)$$

$$\sigma = \sigma_0 + \delta\sigma$$

В этом выражении $(F(\sigma_0) - v_0)$ представляет разность между модельным $F(\sigma_0)$ и измеренным v_0 напряжением на поверхностных электродах. Сопоставляя (4.9) и (4.20), легко определить, что выражение $F'(\sigma_0)^{-1}$ представляет аналог матрицы весовых коэффициентов, которая используется в методе обратных проекций, но в данном случае более корректно называть ее матрицей Якоби, или якобианом. Физический смысл производной прост — она определяет, как вариация удельной проводимости каждого элемента в изображении влияет на напряжение, измеренное на поверхностных электродах. Таким образом, оба подхода приводят к одному и тому же алгоритму, но, в отличие от метода обратных проекций в данном случае не требуется никаких предположений о геометрии области, конфигурации зондирующего тока и измерения напряжения. Однако требование малости вариации $\delta\sigma$ остается. В том случае, когда начальное распределение σ_0 известно лишь приближенно, можно осуществить несколько итераций:

$$\begin{aligned}\delta\sigma_k &= F'(\sigma_{k-1})^{-1}(F(\sigma_{k-1}) - v_0) \\ \sigma &= \sigma_{k-1} + \delta\sigma_k\end{aligned}\tag{4.21}$$

Такой подход к реконструкции импедансных изображений получил название модифицированного метода Ньютона-Рафсона. Несмотря на схожесть с методом обратных проекций, в данном случае начальное распределение проводимости может достаточно сильно отличаться от искомого, если обеспечить вычислительную устойчивость [181]. Это нетривиальная задача и для ее решения применяются специальные методы регуляризации, рассмотренные далее в этой главе.

В классическом методе Ньютона приращение аргумента $\delta\sigma_k$ вычисляется с учетом первой и второй производной минимизируемой функции:

$$\begin{aligned}\delta\sigma_k &= F''(\sigma_{k-1})^{-1}F'(\sigma_{k-1})(F(\sigma_{k-1}) - v_0) \\ \sigma &= \sigma_{k-1} + \delta\sigma_k\end{aligned}\tag{4.22}$$

Но вычисление второй производной при численной реализации требует очень больших затрат и, несмотря на более высокую скорость сходимости по сравнению

с (4.21), никаких практических преимуществ это не дает. Поэтому вместо второй производной используется ее аппроксимация в виде:

$$F''(\sigma) = F'(\sigma)^T F'(\sigma) \quad (4.23)$$

Подставляя (4.23) в (4.22), получим:

$$\begin{aligned} \delta\sigma_k &= [F'(\sigma_{k-1})^T F'(\sigma_{k-1})]^{-1} F'(\sigma_{k-1})(F(\sigma_{k-1}) - v_0) \\ \sigma &= \sigma_{k-1} + \delta\sigma_k \end{aligned} \quad (4.24)$$

Итерации по формуле (4.24) называются методом Гаусса-Ньютона. При правильном выборе начального приближения метод быстро сходится к искомому решению и обеспечивает наилучшее в среднеквадратичном смысле приближение к реальному распределению проводимости в исследуемой области. Кроме практического применения, данный метод широко используется в теоретических исследованиях и служит эталоном при сравнении с другими методами реконструкции.

При численной реализации (4.21) и (4.24) необходимо учесть несколько специфических особенностей, которые появляются при использовании метода Ньютона и его модификаций [92] для реконструкции импедансных изображений. Очевидно, что ключевыми вычислительными процедурами в данном случае являются вычисление производной $F'(\sigma)$ и обращение матрицы. Выше упоминался метод возмущений, в котором производная вычисляется путем варьирования проводимости каждого элемента изображения и вычисления значений напряжения на электродах. Это очень трудоемкая процедура, и она неэффективна с точки зрения вычислительных затрат. Существенно быстрее вычислить якобиан можно с помощью теоремы взаимности (4.16):

$$\frac{\partial U}{\partial \sigma} = \int_{\Omega} \nabla \psi \cdot \nabla \phi d\Omega \quad (4.25)$$

Если изображение поделено на отдельные элементы, то интегрирование осуществляется в пределах одного элемента и размер матрицы производных

будет равен (mxN) , N — количество измерений, m — количество элементов реконструируемого изображения. Таким образом, для нахождения якобиана с помощью (4.25) требуется вычислить распределение потенциала для каждой конфигурации зондирующего тока и для каждой конфигурации измерительных электродов, затем вычислить произведение градиентов и проинтегрировать по площади (в двумерном случае) или объему (в трехмерном) элемента изображения. Несомненным преимуществом метода Ньютона и его модификаций является независимость от размерности исследуемой области, поэтому он легко применим для реконструкции трехмерных изображений. Теоретически, любой из рассмотренных ранее методов реконструкции может быть обобщен на трехмерный случай, однако для метода Ньютона это осуществляется наиболее простым и естественным образом.

Вторая очень важная процедура — это нахождение обратной матрицы $[F'(\sigma)^T F'(\sigma)]^{-1}$. Вычисление обратной матрицы весьма трудоемкая процедура, поэтому при численной реализации вместо обращения матрицы применяется решение системы линейных уравнений относительно неизвестного вектора значений $\delta\sigma$:

$$[F'(\sigma)^T F'(\sigma)]\delta\sigma = -F'(\sigma)(F(\sigma) - v_0) \quad (4.26)$$

Наши исследования показали, что метод Гаусса-Ньютона обладает наивысшей среди всех упомянутых алгоритмов скоростью сходимости (точнее, требует меньше всего итераций для достижения заданной точности) и наименьшей конечной погрешностью. В результате полученные изображения имеют наилучшее качество по сравнению с изображениями, реконструированными другими методами. Но для получения хорошего результата требуется правильный выбор начального приближения, иначе либо скорость сходимости будет маленькой, либо проявится эффект численной неустойчивости. Особенно заметно влияние начального приближения при

трехмерной реконструкции. Дело в том, что матрица чувствительности (якобиан) плохо обусловлена и ее определитель близок к нулю. В основном это связано с тем, что чувствительность поверхностных электродов к изменению проводимости элементов, лежащих в центре исследуемой области, падает пропорционально квадрату (в двумерном пространстве) или кубу (в трехмерном пространстве) расстояния элемента от электрода. Соответственно, на главной диагонали $[F'(\sigma)^T F'(\sigma)]$ будут находиться положительные числа, различающиеся в 10^4 или 10^6 раз. Максимальные значения соответствуют элементам изображения, которые лежат близко к электродам, а минимальный вклад вносят центральные области. При вычислении решения системы линейных уравнений методом Гаусса неизбежно возникает операция деления на диагональный элемент и для минимальных по абсолютной величине значений якобиана ошибки округления приведут к очень большим ошибкам в вычисленном решении и без принятия специальных мер по регуляризации реконструировать изображение невозможно.

Еще один существенный недостаток метода Ньютона — это необходимость вычислять $[F'(\sigma)^T F'(\sigma)]$ в явном виде. Размер этой матрицы равен m^2 , m — количество элементов изображения. В двумерном случае количество элементов невелико и требуется сравнительно небольшой объем запоминающего устройства. При реконструкции трехмерных изображений количество элементов намного больше и может достигать нескольких десятков тысяч и более. В этом случае для хранения матрицы необходим намного больший объем запоминающего устройства: для 50000 элементов при вычислении с двойной точностью (одно число занимает 8 байт) необходимо 2000 Мб. Решение системы из 50000 уравнений требует очень много времени. Несмотря на то, что были предложены варианты параллельной реализации [287, 89], все равно стоимость вычислений (по причине высокой стоимости компьютеров с параллельной архитектурой) остается высокой. В результате применение метода Ньютона ограничено задачами сравнительно небольшой размерности.

Для построения реалистичных трехмерных моделей исследуемых областей

необходимо большое количество элементов. В своих исследованиях мы использовали модели, состоящие из 50-500 тысяч элементов, но и этого количества в некоторых случаях недостаточно для качественного представления изучаемой области в виде математической модели. Обойти эту особенность методов ньютоновского типа можно с помощью других итерационных методов оптимизации, например усеченного метода Ньютона

Усеченный метод Ньютона

Ограничения, свойственные методу Ньютона и его модификациям, играют очень существенную роль при реконструкции реальных трехмерных изображений на основе реалистичных трехмерных моделей. Узким местом рассмотренного выше алгоритма является вычисление приращения путем решения системы линейных алгебраических уравнений. Кроме того, вычисление матрицы коэффициентов $[F'(\sigma)^T F'(\sigma)]$ также занимает много времени и весьма затратно с точки зрения использования памяти. Для нахождения способов повышения скорости работы и уменьшения требований к объему запоминающего устройства примем во внимание, что в реальных условиях изображение реконструируется лишь приближенно, с определенной погрешностью, в то время как решение системы линейных уравнений в методе Ньютона находится намного точнее - влияние оказывают только ошибки округления и численной аппроксимации исходной задачи. Поскольку исходные измеренные данные заданы по определению неточно, с погрешностью ε , то и приращение проводимости на каждой итерации метода Ньютона можно находить со сравнимой погрешностью приближенными методами. Данная идея нашла воплощение в известном методе сопряженных градиентов для системы нормальных алгебраических уравнений. Матрица Якоби, возникающая при решении обратной задачи электроимпедансной томографии, чаще всего недоопределена (количество уравнений меньше количества элементов в изображении) или переопределена (количество уравнений больше количества

элементов в изображении), и очень редко количество уравнений соответствует количеству неизвестных, поэтому при реализации приближенного метода решения системы линейных уравнений в данном случае необходимо учитывать неквадратный вид матрицы. Введем обозначения $A = F'(\sigma)$, $b = (F(\sigma) - v_0)$, $x = \delta\sigma$. Тогда уравнение (4.26) можно записать:

$$Ax = b \quad (4.27)$$

В методе сопряженных градиентов решение x вычисляется как результат минимизации выражения:

$$f(x) = (Ax - b)^T(Ax - b) \rightarrow 0 \quad (4.28)$$

Минимум достигается, когда градиент равен нулю:

$$f'(x) = \frac{1}{2}A^T x + \frac{1}{2}Ax - b \quad (4.29)$$

Таким образом, задача решения системы уравнений сводится к поиску x , при котором достигается минимум (4.29). Для решения этой задачи эффективен метод сопряженных градиентов:

$$\begin{aligned}
r_0 &= b - Ax_0 \\
d_1 &= A^T r_0 \\
\alpha_0 &= d_1^2 \\
k &= 1..MaxIter \\
s_k &= Ad_k \\
\tau_k &= \alpha_{k-1} / \|s_k\|^2 \\
x_k &= x_{k-1} + \tau_k d_k \\
r_k &= r_{k-1} - \tau_k s_k \\
\beta_k &= 1 / \alpha_{k-1} \\
t_k &= A^T r_k \\
\alpha_k &= \|t_k\|^2 \\
\beta_k &= \alpha_k \beta_k \\
d_{k+1} &= t_k + \beta_k d_k \\
k &= k + 1
\end{aligned} \tag{4.30}$$

Применение метода сопряженных градиентов в качестве процедуры нахождения шага в методе Ньютона дает целый ряд существенных преимуществ:

- Нет необходимости в явном виде вычислять $[F'(\sigma)^T F'(\sigma)]$, это экономит память и уменьшает вычислительные затраты на одну итерацию.
- Количество итераций по методу сопряженных градиентов для вычисления нового шага может быть небольшим. Количество итераций играет роль регуляризирующего параметра и обеспечивает заданную гладкость решения.
- Уменьшается чувствительность алгоритма к ошибкам округления.

Как показали наши исследования, погрешность усеченного метода Ньютона после заданного количества итераций выше, чем метода Ньютона-Рафсона

или Гаусса-Ньютона, но количество элементов может быть большим. Нам без труда удается решать модельные задачи с 50000-200000 элементов изображения на двухпроцессорном сервере с процессорами Intel Xeon 2.4 ГГц и объемом оперативной памяти 16 Гб. Наибольшие сложности применения описанного метода заключаются в определении необходимого количества итераций метода сопряженных градиентов. При слишком большом их количестве эффективность метода резко падает вследствие увеличения времени вычисления, при выполнении недостаточного количества итераций уменьшается скорость сходимости метода в целом. Компромиссным выбором является проведение итераций метода сопряженных градиентов до тех пор, пока погрешность решения системы $b - Ax$ не станет равной или меньшей погрешности задания исходных данных. Однако при практическом применении данного метода количество итераций приходится подбирать эмпирически во многих случаях. Сравнение методов Гаусса-Ньютона и усеченного его варианта показало, что по скорости сходимости они эквивалентны при условии адекватного выбора максимального количества итераций метода сопряженных градиентов, остаточная погрешность в том и другом случае одинакова, но для усеченного метода характерен эффект сглаживания изображения, который выражен тем сильнее, чем меньше максимальное количество итераций в методе сопряженных градиентов. Регуляризирующие свойства метода сопряженных градиентов с ограниченным количеством итераций в ряде случаев позволяют не использовать другие, более сложные методы обеспечения устойчивости решения. Еще одна особенность данного метода состоит в том, что при существенном отклонении модельного распределения от реконструируемого первые итерации дают очень маленькое приращение проводимости, затем поправки возрастают, а под конец снова убывают. С одной стороны, это обеспечивает численную устойчивость, но с другой это увеличивает время вычислений. В целом метод оказывается гораздо более устойчивым к ошибкам в измеренных значениях напряжения, погрешностям используемой модели, способен реконструировать изображения

с большими перепадами проводимости. Другая модификация метода Ньютона была предложена [213]. Особенностью метода POMPUS, как называют его авторы работы, является использование оптимальной конфигурации зондирующего тока для измерений. В результате снижается время реконструкции изображения за счет оптимизации решения прямой задачи. Данная модификация может быть использована на современных вычислительных машинах для реконструкции в реальном времени.

Метод сопряженных градиентов

Одним из наиболее существенных недостатков метода Ньютона-Гаусса является необходимость вычисления и хранения произведения $[F'(\sigma)^T F'(\sigma)]$, а также нахождение решения системы линейных уравнений большой размерности. При небольшом количестве элементов электроимпедансного изображения никаких проблем не возникает, так как мощность современных персональных компьютеров вполне достаточна для реконструкции изображений, содержащих 20000-50000 элементов. Но размер матрицы, которая необходима для нахождения приращения, оказывается уже довольно значителен. При реализации вычислений с двойной точностью размер одного элемента матрицы составляет 8 байт, для хранения $[F'(\sigma)^T F'(\sigma)]$ потребуется $(5 \cdot 10^3)^2 \cdot 8 = 160 \cdot 10^6$ байт и порядка $(N^3 + 3N^2 - N)/3 \approx 41 \cdot 10^9$ операций с плавающей точкой. Решение системы линейных уравнений размером 10000x10000 требует около 400 секунд при производительности системы 100 ГФлопс. Учитывая особенности архитектуры наиболее распространенных процессоров для персональных ЭВМ, можно ожидать, что производительность будет падать при увеличении размера матрицы. Для имеющейся в нашем распоряжении конфигурации персонального компьютера максимальная производительность составляет около 90 ГФлопс на тесте Linpack, которая падает до 30 ГФлопс при размере матрицы более 6 Мб, т.е. когда размер матрицы превышает объем внутренней высокопроизводительной кэш-памяти процессора.

Второй фактор, имеющий большое практическое значение, заключается в том, что вычисление произведения матрицы чувствительности на транспонированную тоже требует много времени и при больших размерах матрицы чувствительности реконструкция электроимпедансных изображений становится сложной и продолжительной процедурой. Особенно сильно сложность вычислений возрастает при трехмерной реконструкции в том случае, когда используются детальные модели исследуемой области. Количество элементов изображения в подробных трехмерных моделях легко может превысить 150-200 тысяч. Кроме увеличения вычислительных затрат, при трехмерной реконструкции резко ухудшается устойчивость решения и возрастает чувствительность к ошибкам измерений. В наших первых экспериментах для реконструкции трехмерных модельных изображений мы использовали метод Ньютона-Гаусса. Количество элементов в модели $N = 45600$ и время нахождения решения составляло 6-10 часов и в большинстве случаев требовалась ручная настройка параметров алгоритма, в частности, требуемой точности достижения решения.

Как указывалось ранее, решение системы линейных уравнений в методе Ньютона-Гаусса методом сопряженных градиентов позволяет существенно снизить требования к ресурсам вычислительного устройства и одновременно уменьшает чувствительность к погрешности задания исходных данных. Идея использовать методы оптимизации неньютоновского типа для непосредственного решения уравнения (4.17) очевидна, но долгое время не рассматривалась исследователями как достойная альтернатива традиционным методам реконструкции. В настоящее время, в связи с развитием методов реконструкции трехмерных ЭИ-изображений, к подобным способам проявляется все больший интерес [197, 219]. Эти работы представляют интерес с точки зрения использования метода наименьших квадратов без линеаризации решения и применения различных методов регуляризации решения. Из этих работ становится понятно, что нелинейные методы реконструкции позволяют

использовать существенно больший арсенал средств для нахождения устойчивых решений.

Детерминированные методы оптимизации можно условно классифицировать на покоординатные (не требующие вычисления градиента оптимизируемой функции) и градиентные. В чистом виде покоординатные методы не нашли пока широкого применения в ЭИТ по причине низкой эффективности поиска решения и очень большого количества требуемых вычислений. Наибольшее распространение получили градиентные методы и среди них особенно эффективным оказался метод сопряженных градиентов. Его основная идея заключается в том, чтобы искать минимум заданной функции последовательно по так называемым сопряженным направлениям $S(k)$:

$$\begin{aligned} S(k) &= M'(\sigma_k) + S(k-1) \|M'(\sigma_k)\|^2 / \|M'(\sigma_{k-1})\|^2 \\ \sigma_{k+1} &= \sigma_k + \alpha S(k) \end{aligned} \quad (4.31)$$

В этом уравнении $M'(\sigma_k)$ — градиент $M(\sigma)$ (см. 4.18), вычисленный на k шаге итерации, $S(k)$ — направление поиска на этом шаге, σ_{k+1} — распределение проводимости для следующей итерации. Величина α вычисляется в результате нахождения минимума $M(\sigma_k + \alpha S(k))$. В результате вычисления в методе сопряженных градиентов проводятся по следующей схеме:

- Задается начальное распределение проводимости σ_0 .
- Решается модельная задача (4.5) и вычисляется градиент $M'(\sigma_0)$.
- Вычисляется новое направление поиска минимума (4.31).
- С помощью одномерного поиска вычисляется величина шага α .
- Вычисления повторяются до тех пор, пока величина градиента $M'(\sigma_k)$ не станет меньше некоторой заданной погрешности ε .

Градиент $M'(\sigma_k)$ вычисляется просто:

$$M'(\sigma_k) = F'(\sigma_k)^T F'(\sigma_k) \cdot \sigma_k - F'(\sigma_k)^T \cdot v_0 \quad (4.32)$$

Несмотря на то, что по-прежнему присутствует перемножение плотно заполненных матриц большой размерности, эффективность вычисления возрастает многократно, так как в явном виде вычислять это произведение не нужно. Нахождение $F'(\sigma_k)^T F'(\sigma_k) \cdot \sigma_k$ распадается на два действия:

$$\begin{aligned} r &= F'(\sigma_k) \cdot \sigma_k \\ M'(\sigma_k) &= F'(\sigma_k)^T \cdot r \\ M'(\sigma_k) &= F'(\sigma_k)^T (F'(\sigma_k) \cdot \sigma_k - v_0) \end{aligned} \quad (4.33)$$

В результате для нахождения градиента необходимо две операции умножения матрицы на вектор и одна операция вычитания векторов. Критичной по эффективности выполнения в данном алгоритме является процедура одномерного поиска. В традиционной формулировке метода сопряженных градиентов для нахождения минимума вдоль направления поиска необходимо несколько раз вычислить значение функции. Но если вспомнить, что для вычисления функции при реконструкции ЭИ-изображений необходимо решить множество прямых задач (4.5), то сложность вычислений становится недопустимо большой. Для применения в реальных условиях нахождение минимума функции $M(\sigma_k + \alpha S(k))$ должно осуществляться с большой скоростью.

Мы предлагаем для нахождения одномерного минимума вдоль направления поиска использовать тот факт, что матрица чувствительности $F'(\sigma_k)$ уже вычислена и в первом, линейном приближении вместо решения задачи (4.5) можно использовать произведение вектора распределения удельной проводимости σ_k на матрицу чувствительности. В результате возрастает погрешность нахождения одномерного минимума, но одновременно существенно увеличивается скорость работы. Остаточная погрешность решения обратной задачи, как показали численные эксперименты, мало зависит от погрешности одномерного поиска. При большой неточности вычисления величины шага α увеличивается количество итераций и общее время вычислений. Для практической реализации одномерного поиска, по нашему мнению, более всего

подходят метод парабол, метод золотого сечения и их комбинация, реализованная в методе Брента. Рассмотрим вначале метод парабол (рис. 4.2).

Для однозначного построения параболы необходимо знать три значения аргумента $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ и три значения M_1, M_2, M_3 функции. Перед началом поиска вычисляется максимальное значение шага α_{max} и определяется максимальное количество итераций одномерного поиска L .

$$\begin{aligned} M_i &= M(\sigma_k + 2^{-i} \alpha_{max} S(k)) \\ i &:= 1..L \end{aligned} \quad (4.34)$$

Вычисления по формуле (4.34) проводятся либо до достижения максимального количества итераций, либо до выполнения условия:

$$\begin{aligned} M_{i-1} &< M_i < M_{i+1} \\ \alpha_1 &= 2^{-(i-1)} \alpha_{max} \\ \alpha_2 &= 2^{-i} \alpha_{max} \\ \alpha_3 &= 2^{-(i+1)} \alpha_{max} \end{aligned} \quad (4.35)$$

Через три найденные точки проводится парабола и находится ее минимум α_0 (рис. 4.2). Это значение затем используется для нахождения распределения проводимости на следующем шаге итерации. В том случае, если условие (4.35) не выполняется при всех значениях i , то $\alpha_0 = 0$ и на следующем шаге максимальное количество итераций одномерного поиска L увеличивается в два раза.

Данный метод позволяет эффективно находить решение задачи одномерного поиска без существенного увеличения объема вычисления общей задачи оптимизации (4.31). Существуют различные модификации метода парабол, в основном, они касаются процедуры нахождения трех точек для построения параболы, поскольку именно эта часть алгоритма наиболее критична с точки зрения стоимости вычисления значений минимизируемой функции. В некоторых случаях вместо деления интервала поиска пополам, как в описанном выше алгоритме, можно применять деление интервала на отрезки, отношение

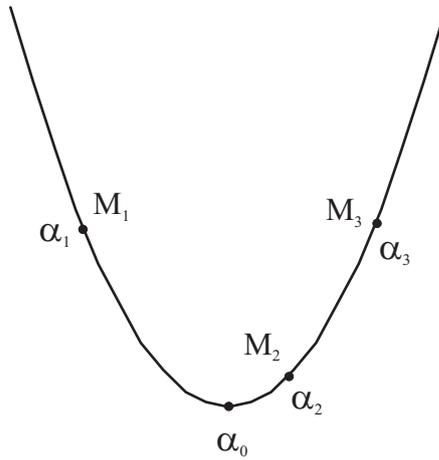


Рисунок 4.2 — Метод парабол

длин которых равно «золотому сечению». Выбор того или иного способа может быть осуществлен лишь после проведения численных экспериментов для данного конкретного измерительного тракта, конечно-элементной или конечно-разностной модели исследуемой области и требуемой погрешности решения.

Для нахождения минимума $M(\sigma_k)$ можно применять любые методы оптимизации, и в настоящее время это одно из активно развивающихся направлений исследования методов реконструкции импедансных изображений. В частности, если вместо скалярного шага α в методе сопряженных градиентов использовать матрицу, то получится метод переменной метрики, теоретически имеющий более высокую скорость сходимости для квадратичных функций вида (4.18). Но на практике известные способы вычисления матрицы (например, метод Бройдена—Флетчера—Шенно) требуют в целом большего количества операций на одну итерацию и не дают сколько-нибудь существенного выигрыша во времени реконструкции изображения, но существенно сложнее для кодирования и отладки. В настоящее время представляет большой интерес поиск способов вычисления направления и величины шага для градиентных методов, предназначенных к использованию в электроимпедансной томографии.

Методы случайного поиска в ЭИТ

Исходя из общей постановки обратной задачи электроимпедансной томографии как задачи нахождения глобального минимума квадратичного функционала, можно предложить еще целый ряд способов ее решения, основанных на случайном поиске. Существует очень большое количество стохастических алгоритмов нахождения экстремума и, несмотря на это, проблема поиска глобального экстремума функции многих переменных в общем случае остается открытой.

В электроимпедансной томографии методы случайного поиска не нашли широкого применения, прежде всего в силу того, что для реконструкции изображения требуется значительное время, много большее по сравнению с наиболее распространенными методами Ньютона-Рафсона или обратных проекций. Но в последнее время все больший интерес вызывают методы решения исходной нелинейной задачи оптимизации (4.18) без линеаризации и других упрощающих предположений. С одной стороны, такая постановка задачи максимально приближена к реальным условиям, с другой все возрастающие вычислительные возможности недорогих компьютерных систем позволяют применять сложные ресурсоемкие алгоритмы, ранее работавшие только в суперкомпьютерных системах.

Проблема нахождения минимума (4.18) состоит в вычислении градиента относительно распределения проводимости σ . В линейном приближении, на котором основаны все изложенные выше способы реконструкции ЭИ-изображения, предполагается, что малая вариация удельной проводимости одного элемента изображения не влияет на распределение потенциала электрического поля внутри исследуемой области и все компоненты градиента можно считать независимыми друг от друга. Но в действительности даже малая *локальная* вариация удельной проводимости в любой точке исследуемой области приводит к *глобальному* изменению электрического поля. Эти изменения

невелики и в первом приближении ими можно пренебречь, но при реконструкции импедансного изображения, в котором присутствуют высококонтрастные элементы (например, слой костей черепа и слой ликвора, отличающиеся по проводимости более чем в 100 раз), погрешность может оказать существенное влияние не только на качество изображения, но и на саму возможность его реконструкции. В наших исследованиях при использовании градиентных алгоритмов мы неоднократно сталкивались с невозможностью реконструкции импедансного изображения головы на основе полученных *in vivo* данных и только модификация математической модели наряду с учетом реальных размеров головы конкретного пациента и ручной подбор параметров алгоритма позволяет частично преодолеть возникающие трудности.

Во многом это обусловлено тем, что градиентные алгоритмы быстро сходятся при расположении начального приближения вблизи точки минимума. Если же начальное распределение проводимости выбрано неудачно, то можно ожидать либо очень медленную сходимость к искомому решению, либо невозможность его достижения. В то же время методы случайного поиска практически не зависят от выбора начального приближения и не требуют вычисления градиента минимизируемой функции, но имеют очень низкую скорость сходимости. Наши численные эксперименты показали, что в среднем на одной и той же математической модели исследуемой области градиентные методы при хорошем выборе начального приближения сходятся в 15-20 раз быстрее по сравнению с методами случайного поиска. Кроме того, остаточная погрешность, достигаемая при случайном поиске, намного больше. В доступной литературе нам не удалось обнаружить упоминаний об эффективной реализации алгоритмов реконструкции импедансных изображений на основе методов случайного поиска, но имеются данные об их использовании для решения некоторых частных задач ЭИТ. В работе [164] предлагается использовать так называемый генетический алгоритм для выделения определенного участка исследуемой области на фоне однородного распределения проводимости.

Генетический алгоритм имеет много аналогий с естественным отбором в живой природе и в нем используется похожая терминология. Ген соответствует переменной, величина переменной — состояние гена, хромосома — набор генов (соответствует множеству переменных). Во время работы генетического алгоритма вначале создается набор хромосом, содержащих полный набор генов. Гены могут иметь ограниченное количество состояний. Для каждого набора генов вычисляется значение целевой функции и из всех созданных наборов сохраняются только те, которые доставляют целевой функции наименьшие значения. Затем из оставшихся наборов начинают создаваться новые путем комбинации генов (мутация). Алгоритм повторяется до тех пор, пока не будет достигнута заданная точность или не будет превышено максимально допустимое количество поколений. Преимущество генетического алгоритма состоит в его способности целенаправленно отбирать наилучшие комбинации значений аргументов, что позволяет избежать ситуации полного перебора всех возможных значений. Недостаток же заключается в том, что количество состояний генов должно быть ограничено (в идеале два состояния), иначе количество возможных комбинаций станет слишком большим и потеряется важнейшее качество алгоритма — возможность целенаправленного перебора. В предложенном в работе [164] методе в качестве хромосомы выступает распределение удельной проводимости в пределах области, поделенной на конечные элементы. Элементы могут иметь два значения проводимости: фоновое и равное проводимости искомой неоднородности. Авторами показано, что наилучшие результаты дает совместное использование метода Ньютона-Рафсона и генетического алгоритма. Вначале с помощью градиентного метода вычисляется несколько распределений проводимости, которые классифицируются на три группы: группа фоновых распределений, группа распределений с неоднородностью и неклассифицированная группа. Затем с помощью генетического алгоритма определяются граничные значения проводимости фона и неоднородности. На этом этапе используются группы распределений проводимости фона и

неоднородности. Второй этап заключается в минимизации остаточной ошибки путем нахождения диапазона проводимости в неклассифицированной группе, при этом максимальное и минимальное значения ограничены величинами, найденными на первом этапе работы алгоритма. При вычислении значения погрешности используется численное решение прямой задачи ЭИТ для каждой хромосомы (то есть заданного распределения проводимости).

Данный подход теоретически может реконструировать изображения с большей разрешающей способностью и контрастом по сравнению с методом Ньютона-Рафсона и при определенных условиях обеспечивать меньшую погрешность нахождения решения. С помощью данного способа реконструкции можно обеспечить весьма качественную визуализацию различных объектов с отличающейся от фоновой проводимостью (например, опухолей). Но велика вероятность и ошибочного опознавания неоднородных включений в том случае, когда фоновое распределение проводимости отличается значительной неоднородностью. В целом данный подход представляется эффективным для выявления небольших по размеру локальных неоднородностей на фоне однородного распределения. Такая ситуация возникает при электроимпедансной маммографии, когда молочная железа имеет сравнительно однородную проводимость, в то время как новообразования могут отличаться по проводимости в десятки раз. Авторами не опубликованы результаты применения этого метода для реконструкции изображений *in vivo*. Мы провели несколько численных экспериментов и исследований *in vivo* с целью оценить качество получаемых изображений. Метод оказался весьма чувствительным к погрешности измерений и нам не удалось избавиться от появления «ложных» включений даже в численном эксперименте, но при дополнительной обработке изображений, в частности, введении ограничений на размер областей неоднородности, качество изображений действительно повышается. Мы воздержимся от сравнительной оценки этого метода, поскольку он недостаточно хорошо изучен. Отметим лишь перспективность такого подхода

и возможность обобщения генетического алгоритма с целью использования большего количества состояний гена (то есть большего количества градаций проводимости).

Преимущество стохастического поиска проявляется прежде всего в существенном уменьшении объема оперативной памяти, необходимой для проведения вычислений и возможности проводить реконструкцию с использованием моделей очень высокого разрешения - до нескольких десятков тысяч элементов. Поскольку нахождение решения прямой задачи занимает намного меньше времени по сравнению с одной итерацией алгоритма решения обратной задачи, то теоретически возможно проведение большого количества проб по определенному алгоритму, однако практически это малоэффективно. Проблема заключается в ограничении количества случайно перебираемых комбинаций — их слишком много даже для изображений невысокого разрешения, содержащих 300 — 400 элементов. Для преодоления этого недостатка было предложено несколько подходов. В одном из них, опубликованном в работе [116] для решения обратной задачи используется подход, основанный на вычислении апостериорной вероятности близости найденного распределения проводимости к модельному. Если вычисленная вероятность меньше заданного порогового значения, новое распределение отвергается и вычисление повторяется. В данном подходе используется матрица чувствительности для нахождения одной последовательности решений, затем матрица чувствительности вычисляется снова, с другим распределением проводимости. Авторами была продемонстрирована работоспособность метода для реконструкции изображения с двумя уровнями проводимости, но отмечены проблемы с элементами, расположенными вблизи границы области, а также сильную зависимость от уровня шума измерений. Использование моделей случайного процесса более высокого порядка, а также учет априорных сведений о модели исследуемой области, по мнению авторов, позволит преодолеть большинство из имеющихся проблем.

Методы случайного поиска для реконструкции электроимпедансных изображений пока еще находятся в стадии начального развития и имеют большие перспективы, по крайней мере, для решения некоторых частных случаев обратной задачи ЭИТ. Изучение этих методов представляет большой теоретический и практический интерес, но связано с серьезными вычислительными трудностями. По мере того, как высокопроизводительные компьютеры и вычислительные кластеры становятся все доступнее, стохастические алгоритмы реконструкции импедансных изображений находят все большее применение в практических приложениях и теоретических исследованиях.

Нейросетевые методы реконструкции электроимпедансных изображений

К методам стохастического поиска идеологически весьма близок другой класс алгоритмов реконструкции, основанных на синтезе решения, исходя из известного набора распределений проводимости [59]. Возникающие в электроимпедансной томографии задачи можно рассматривать не только с точки зрения нахождения экстремальных значений функционала, но и как определенный класс задач распознавания образов. В самом деле, пусть имеется множество выходных (распределение удельной проводимости) и входных (измеренных значений напряжения на электродах) величин, причем каждому элементу входного множества соответствует один, и только один элемент выходного. Это следует из единственности решения прямой задачи (4.18). При такой формулировке обратную задачу реконструкции изображения можно свести к выбору одного из множества известных распределений проводимости, в наибольшей степени соответствующего множеству измеренных значений напряжения.

Такая постановка может трактоваться как задача распознавания образа по набору признаков, либо как задача синтеза реконструированного изображения

из набора имеющихся базовых изображений. В принципе, возможно прямое использование нейронных сетей для реконструкции изображения. Данный подход предложен в работе [265]. Исходными данными в этом случае служат измеренные значения напряжения на электродах при определенной конфигурации зондирующего тока. После обучения на известных распределениях проводимости нейронная сеть способна выполнять реконструкцию изображений. Подобная нейронная сеть весьма устойчива к шуму в исходных данных, но имеет очень серьезные ограничения на разрешающую способность выходного изображения — оно может содержать не более нескольких десятков элементов. При большем разрешении обучение сети становится проблематичным, резко возрастает время нахождения решения и без специальных способов регуляризации падает качество изображения. В работе [31] приведены результаты моделирования, в которых изображение содержит около 160 элементов и отмечено, что выбор количества нейронов в сети сложная и нетривиальная задача. При большом количестве нейронов теряется способность сети к обобщению, недостаточное их число делает аппроксимацию изображения невозможной. Увеличение количества элементов в изображении приводит к увеличению количества нейронных сетей и, как следствие, к возрастанию сложности нахождения решения. Тем не менее, такой подход выглядит весьма многообещающим и перспективным как с точки зрения качества получаемого изображения, так и по скорости и точности работы алгоритма.

Несколько другой подход предлагается в работе [171]. Вместо случайных обучающих множеств для тренировки нейронной сети предлагается использовать набор эталонных изображений. Кроме того, вместо традиционной нейронной сети используется байесовская сеть. Выходной величиной в этом типе сетей является условная вероятность появления выхода Y при входе X . Обучение сводится к формированию множества байесовских сетей с использованием эталонных изображений. При реконструкции изображения на выходе сетей формируются условные вероятности появления каждого из эталонных изображений при данном

входном сигнале. Другими словами, результирующее изображение является взвешенной суммой базовых изображений, а весовые коэффициенты определяют условные вероятности появления базовых изображений при данном входе. Авторы отмечают, что предложенный ими способ устойчив к шуму, практически не зависит от разрешения базовых изображений, количество нейронных сетей существенно меньше, чем при традиционном подходе. Однако детальный анализ позволяет выявить ряд особенностей, присущих данному алгоритму. Во-первых, качество реконструированного изображения будет напрямую зависеть от выбранных эталонов. К ним предъявляются достаточно жесткие требования, в частности, для корректной работы байесовской сети требуется отсутствие линейной зависимости между обучающими выборками, поэтому все базовые изображения должны быть ортогональны между собой. Во-вторых, устойчивость к шуму во многом обусловлена тем, что выходное изображение является суммой значительного количества независимых изображений и шум уменьшается пропорционально корню квадратному из их количества. Метод реконструкции на основе байесовских нейронных сетей обладает еще одним интересным свойством — он позволяет найти доверительный интервал для каждого распределения проводимости и оценить тем самым достоверность найденного решения.

Нейросетевые методы реконструкции электроимпедансных изображений находят все большее применение в практических приложениях. Качество получаемых изображений сравнимо с достигаемым лучшими итерационными методами, но при существенно меньших вычислительных затратах и более высокой скорости работы. В настоящее время наблюдается очень большой интерес исследователей к адаптации существующих нейросетевых алгоритмов к задачам электроимпедансной томографии и разработке новых нейросетевых моделей, ориентированных на реконструкцию ЭИ-изображений.

Рассмотрим более подробно работу нейросетевых алгоритмов на примере простейшей нейронной сети с тремя слоями нейронов. Входной слой содержит N нейронов, N равно количеству измерений для одного кадра изображения,

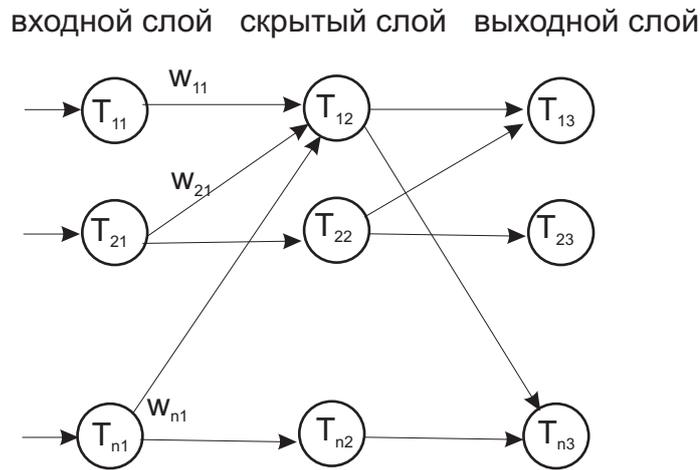


Рисунок 4.3 — Схема нейронной сети

выходное изображение содержит M элементов. Как правило, $M > N$. Кроме того, введен еще один скрытый слой с K нейронов. Такие сети, относящиеся к типу многослойного персептрона, имеют достаточно хорошо разработанную теорию и эффективные алгоритмы обучения. Принцип ее работы прост: каждый элемент входного слоя воспринимает входную величину с каждого входа и формирует взвешенную сумму входов плюс некоторая константа. Затем нейрон преобразует вычисленное значение в соответствии с передаточной функцией T , изображенной на рисунке 4.3. Входная величина для нейронов входного слоя представляет собой измеренные или вычисленные значения напряжения на электродах. Выходная величина нейронов первого слоя линейно зависит от входной. Для нейронов второго, скрытого слоя характерна нелинейная зависимость выходной величины:

$$Y_i = T(\sum_{j=1}^L W_j X_j + W_0) \quad (4.36)$$

Передаточная функция $f(x)$ может быть выбрана из широкого класса известных преобразований, но для упрощения вычислений чаще всего применяется так называемая сигмоидальная функция:

$$Y_i = \frac{1}{1 + e^{-k(\sum_{j=1}^L W_j X_j + W_0)}} \quad (4.37)$$

Коэффициент k определяет коэффициент усиления нейрона и при больших его значениях функция преобразования приближается к триггерной. Выходная

величина (значение проводимости элементов изображения) формируется путем взвешенного суммирования выходных величин нейронов скрытого слоя.

Для успешной работы нейронной сети необходимо предварительно найти значения коэффициентов W_{ij} . Это осуществляется во время обучения. Первоначально всем весовым коэффициентам присваивается небольшое число больше нуля, которое можно выбрать и случайным образом. Затем на вход сети подается результат решения прямой задачи (4.18) и выходной сигнал нейронов выходного слоя сравнивается с имеющимся распределением проводимости. Затем с помощью одного из методов оптимизации (лучше всего сопряженных градиентов) корректируются значения весовых коэффициентов до достижения малой погрешности аппроксимации заданного распределения проводимости. Такие обучающие процедуры выполняются для большого набора входных данных. В конечном итоге формируется матрица весовых коэффициентов, пригодная для реконструкции изображения. Наибольшие сложности вызывает проблема недообучения, когда в сети мало нейронов и она не способна к аппроксимации распределения проводимости. С другой стороны, нельзя недооценивать проблему переобучения, поскольку в этом случае поведение сети становится излишне гибким и увеличивается чувствительность к погрешности исходных данных и шуму. Выбор необходимого и достаточного количества нейронов в скрытом слое многослойной сети во многом эвристическая плохо формализуемая задача, поэтому для успешного практического применения данного метода реконструкции ЭИ-изображений необходимо тщательное предварительное тестирование и трудоемкий отбор обучающих выборок. Еще одна существенная проблема нейросетевых алгоритмов обусловлена их жесткой привязкой к типу оборудования для измерения импеданса, расположению электродов и использованной для обучения математической модели области исследования. Отмеченные недостатки могут быть устранены за счет большой гибкости и легкости перенастройки нейронной сети.

Нейросетевые методы реконструкции в электроимпедансной томографии

имеют большие перспективы благодаря множеству положительных свойств и хорошо разработанной теории. С точки зрения практической реализации немаловажно то, что существуют специализированные микросхемы и модули для нейросетевых вычислений с богатым набором высококачественных алгоритмов.

Представленное обозрение методов реконструкции импедансных изображений нельзя считать исчерпывающим. Каждый из описанных выше подходов имеет множество разновидностей и особенностей реализации при решении конкретной задачи. Более того, как показывает наш собственный опыт, наилучшие результаты получаются при совместном использовании нескольких способов. Например, в итерационных методах реконструкции на этапе поиска следующего наилучшего приближения вместо вычисления матрицы Якоби и нахождения градиента можно использовать нейронную сеть, обученную на заранее вычисленных значениях градиента. Возможен и другой вариант, в котором для обеспечения быстрой сходимости градиентных методов начальное приближение можно найти с использованием нейронной сети, а после уточнить с помощью любого из итерационных алгоритмов. Таких комбинаций, взаимно улучшающих характеристики исходных подходов, может быть очень большое количество и каждая из них требует специального изучения и численного моделирования.

4.2 Регуляризация решения обратной задачи реконструкции импедансных изображений

Регуляризация с использованием функционала Тихонова

Большинство методов реконструкции ЭИ-изображений, весьма чувствительны к погрешностям в исходных данных. С математической точки зрения это может означать следующее:

- Отсутствует решение обратной задачи, то есть при заданном наборе входных величин (измеренных значений напряжения) реконструкция

изображений невозможна по причине нарушения некоторых условий. В частности, физически обоснованное условие о том, что проводимость должна быть положительным числом часто нарушается, если не принять специальных мер в виде ограничений на диапазон реконструированных значений проводимости.

- Решение имеется, но оно не единственное. Это означает, что при заданном наборе входных величин может быть несколько различных решений и необходимо выбрать одно из них.
- Решение имеется, но оно неустойчиво по отношению к малым изменениям в исходных данных. В результате неизбежно присутствующий в измерениях малый шум приводит к большим изменениям изображения.

Приведенные выше критерии (существование, единственность и устойчивость решения) корректности постановки задачи были сформулированы французским математиком Ж. Адамаром в начале двадцатого века. В основе этой точки зрения лежит интуитивное понимание физического содержания решения задачи: какой смысл может иметь решение, если сколько угодно малые изменения в исходных данных приводят к бесконечно большим изменениям результата? Однако существует большой класс задач, для которых подобное поведение решения совершенно естественно. Например, практически все задачи нахождения значения величины по результатам косвенных измерений не могут считаться корректными в классическом понимании, в результате большинство задач интерпретации результатов физических экспериментов оказываются некорректно сформулированы по Адамару. При решении обратных задачи, к которым относится и задача реконструкции электроимпедансного изображения, в большинстве случаев приходится иметь дело со всеми тремя проблемами корректности. Такие задачи довольно продолжительное время не вызывали интереса, поскольку неустойчивые решения не находили практического применения. Но с развитием техники измерений появилась необходимость

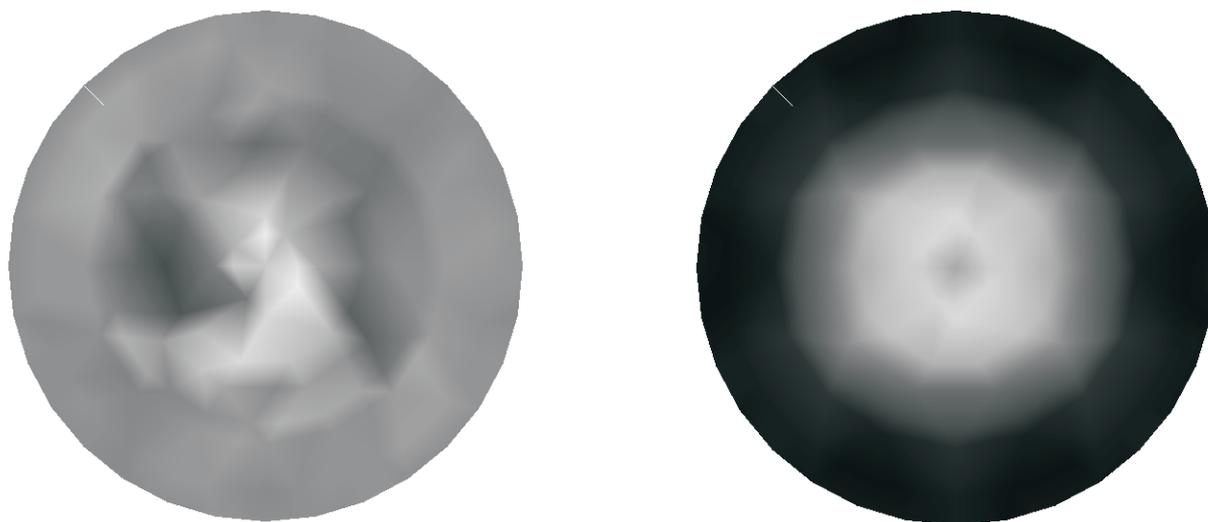


Рисунок 4.4 — Влияние регуляризации на изображение. Слева - модельное изображение без регуляризации, справа - регуляризированное

реконструировать значения некоторых физических величин, основываясь только на результатах косвенных измерений. В середине двадцатого века А.Н. Тихонов сформулировал понятия условной корректности и квазирешения и предложил способы решения существенно некорректных задач путем регуляризации. Регуляризирующий оператор позволяет свести исходно некорректную задачу к задаче отбора решения из определенного множества. Идея заключается в том, что нет никакого смысла искать точное решение задачи, если исходные данные определены с погрешностью. В этом случае достаточно выбрать одно из допустимых решений с ошибкой, не превышающей неопределенности исходных данных. Физический смысл регуляризации при реконструкции изображений заключается в удалении высокочастотных спектральных составляющих. Это соответствует сглаживанию или низкочастотной фильтрации.

В качестве примера приведем два фантомных изображения, показанных на рисунке 4.4, одно из которых (слева) реконструировано без регуляризации. Очевидно, что регуляризация улучшает контрастность и уменьшает шум. Визуально это воспринимается как сглаживание и удаление мелких несущественных деталей.

Рассмотрим причины появления некорректности при реконструкции электроимпедансных изображений. Следует отметить, что проблема регуляризации возникает только при использовании методов, в которых явно или неявно используется процедура обращения матрицы. В частности, метод обратных проекций, нейросетевые алгоритмы, оптимизационные методы нулевого порядка мало чувствительны к ошибкам в исходных данных и в большинстве случаев не требуют специальной регуляризации. Другая ситуация при использовании итерационных алгоритмов ньютоновского типа. Дело в том, что в большинстве подобных методов направление шага вычисляется путем решения системы линейных уравнений и в том случае, когда система плохо обусловлена, ее решение не может считаться корректным. При использовании выражений (4.20, 4.24) реконструкция без регуляризации возможна лишь при очень небольших (не более 5-15 %) отклонениях начального распределения от искомого, в противном случае уже после первой итерации проявляется численная неустойчивость. Вычисление определителя матрицы $[F'(\sigma_{k-1})^T F'(\sigma_{k-1})]$ на первой итерации ($k=1$) для исходных данных изображения на рисунке 4.4 показывает, что в пределах погрешности округления он равен нулю, при том что исходные данные для реконструкции известны с 0.1 % относительной погрешностью. Разумеется, в этом случае решение системы линейных уравнений не может считаться корректным, что очень хорошо проявляется на реконструированном изображении. Проблема зависимости результатов работы алгоритма реконструкции от ошибок исходных данных хорошо известна [84]. Возможность нахождения решения системы линейных уравнений определяется так называемым числом обусловленности. Матрица линейной системы считается плохо обусловленной, если отношение максимального собственного числа λ_{max} к минимальному λ_{min} слишком велико. В нашем случае число обусловленности равно:

$$\frac{\lambda_{max}}{\lambda_{min}} \approx 1.78 \cdot 10^{11} \quad (4.38)$$

В результате решения такой системы даже очень малые ошибки в исходных данных (сравнимые с ошибками округления при вычислениях) приведут к очень большим изменениям решения. После регуляризации число обусловленности уменьшается до 50-60, что и позволяет реконструировать изображение с намного меньшей погрешностью. Преобразование заключается в замене исходной системы (4.24) на регуляризованную:

$$\begin{aligned}\delta\sigma_k &= [F'(\sigma_{k-1})^T F'(\sigma_{k-1}) + \alpha L]^{-1} F'(\sigma_{k-1})(F(\sigma_{k-1}) - v_0) \\ \sigma &= \sigma_{k-1} + \delta\sigma_k\end{aligned}\quad (4.39)$$

α - параметр регуляризации, L - регуляризирующий оператор. В простейшем случае L равен единичной матрице и преобразование заключается в добавлении малой величины α ко всем диагональным элементам. Вообще говоря, выбор L и α может осуществляться на основе различных критериев для получения определенных свойств решения. Например, можно потребовать близости вычисленного решения к априорно известной функции [273] или добиться гладкости решения, равномерного распределения конечной погрешности по всей области определения и т.д. Как правило, удачный выбор параметров алгоритма получается в результате сочетания формального подхода с интуитивными находками. Широко применяемый в цифровой обработке изображений гауссовский фильтр может быть использован и для регуляризации. В этом случае оператор L представляет собой матрицу, аппроксимирующую функцию гауссовского фильтра:

$$\begin{aligned}L_{i,i} &= \text{abs}(\sum_{j=1}^N L_{j,i}) \\ L_{j,i} &= -1/w\end{aligned}\quad (4.40)$$

i - номер элемента изображения, для которого вычисляется оператор, N - количество элементов, граничащих с i , w - весовой коэффициент $0 < w$. Алгоритм реконструкции с использованием этого фильтра выглядит так:

$$\begin{aligned}\delta\sigma_k &= [F'(\sigma_{k-1})^T F'(\sigma_{k-1}) + \alpha L^T L]^{-1} F'(\sigma_{k-1})(F(\sigma_{k-1}) - v_0) \\ \sigma &= \sigma_{k-1} + \delta\sigma_k\end{aligned}\quad (4.41)$$

Итерации по формуле (4.41) позволяют вычислить решение, максимально близкое в евклидовой норме к нулю. Далеко не всегда это является лучшим выбором, поэтому можно записать более общее выражение:

$$\begin{aligned} \delta\sigma_k &= [F'(\sigma_{k-1})^T F'(\sigma_{k-1}) + \alpha L^T L]^{-1} [F'(\sigma_{k-1})(F(\sigma_{k-1}) - v_0) + \alpha L^T L(\sigma_{k-1} - \sigma^*)] \\ \sigma &= \sigma_{k-1} + \delta\sigma_k \end{aligned} \quad (4.42)$$

σ^* - априорно заданное распределение проводимости. Итерации по формуле (4.42) позволяют найти решение, максимально близкое к модельному распределению проводимости σ^* . За счет сглаживающих свойств гауссовского фильтра происходит довольно значительное «размытие» изображения и существенная потеря и без того невысокой разрешающей способности электроимпедансной томографии. Регулировать степень сглаживания можно за счет изменения параметра α . Чем меньше его значение, тем меньше сглаживание (и выше чувствительность к погрешности исходных данных). Значение параметра регуляризации может быть найдено методом ручного подбора или путем решения (4.42) с несколькими значениями α и выбора «наилучшего». На рис.4.5 видно, что уменьшение параметра регуляризации ослабляет эффект «размытия», уменьшаются геометрические искажения и граница объекта выявляется более четко. Оптимальным значением параметра регуляризации будет та наименьшая величина, при которой остаточная погрешность решения, так называемая невязка:

$$\varepsilon = \frac{1}{2}(\varphi^* - \varphi)^T (\varphi^* - \varphi) \quad (4.43)$$

будет сравнима с погрешностью аппаратуры для измерения импеданса. В принципе, α можно вычислить с помощью процедуры одномерной оптимизации, но это очень трудоемко. Преимущество данного подхода заключается в простоте реализации и возможности вычисления матрицы регуляризации на этапе разработке алгоритма после создания математической модели исследуемой области, поэтому данный подход широко используется в электроимпедансной

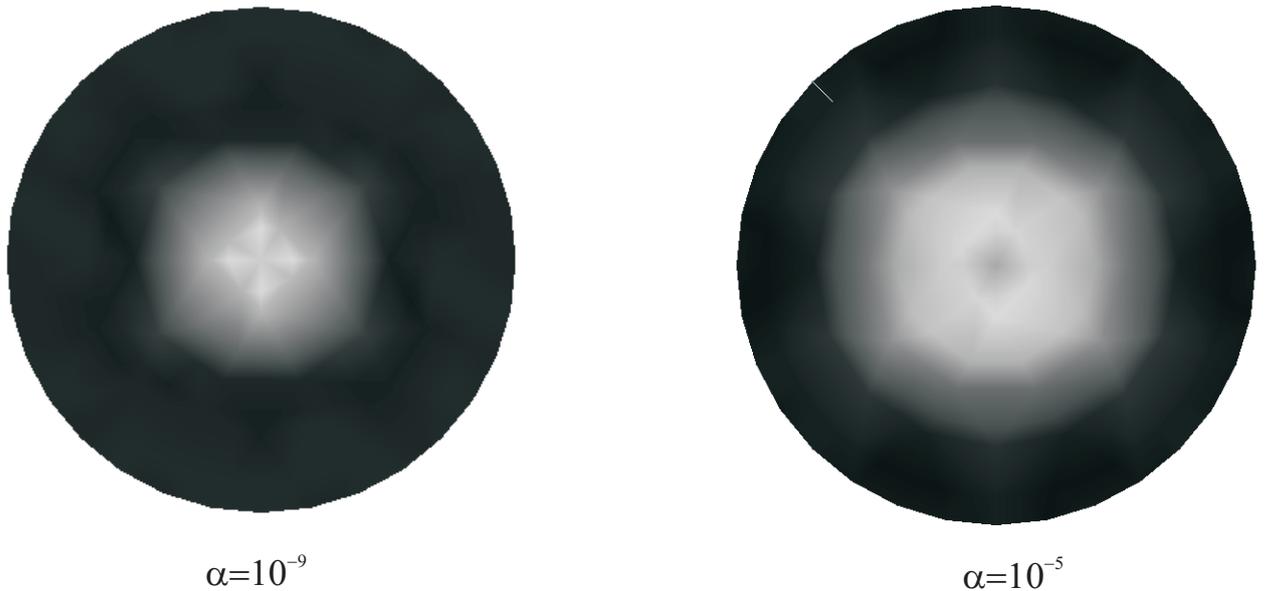


Рисунок 4.5 — Влияние значения параметра регуляризации α на изображение

томографии. Пример удачной реализации можно найти, например, в наборе инструментов EIDORS 3D [58] для пакета MatLab.

Регуляризация на основе сингулярного разложения матрицы

Если рассматривать последовательность итераций как некоторый процесс, то на качественном уровне поведение системы без регуляризации можно представить высокочастотными колебаниями невязки с постоянно возрастающей амплитудой. Регуляризованная система характеризуется постоянным монотонным убыванием невязки решения или низкочастотными колебаниями с убывающей амплитудой. С этой точки зрения регуляризация выглядит как стабилизирующий фактор, своеобразный демпфер, увеличивающий устойчивость и не позволяющий ошибкам различной природы неограниченно возрастать. Мы уже отмечали, что чем больше число обусловленности матрицы, тем сложнее получить адекватное решение. Из анализа собственных чисел исходной матрицы (4.20, 4.24) следует, что наименьшие значения соответствуют высокочастотным компонентам системы и именно они вносят наибольшую неопределенность в решение. На этом факте основан метод регуляризации, в котором явно учитываются свойства исходной системы. Сингулярное разложение позволяет

представить матрицу в виде произведения:

$$F'(\sigma_{k-1})^T F'(\sigma_{k-1}) = \sum_{i=1}^n u_i \cdot \lambda_i \cdot v_i \quad (4.44)$$

u, v - так называемые сингулярные векторы, α - сингулярные значения. Сингулярные векторы обладают свойством взаимной ортогональности, а сингулярные значения положительны и образуют невозрастающую последовательность:

$$\begin{aligned} u^T u &= E \\ v^T v &= E \\ \lambda_0 &\geq \lambda_1 \geq \dots \geq \lambda_n \geq 0 \end{aligned} \quad (4.45)$$

Запишем (4.24) в другой форме:

$$\begin{aligned} [F'(\sigma_{k-1})^T F'(\sigma_{k-1})] \delta \sigma_k &= F'(\sigma_{k-1})(F(\sigma_{k-1}) - v_0) \\ A &= [F'(\sigma_{k-1})^T F'(\sigma_{k-1})] \\ b &= F'(\sigma_{k-1})(F(\sigma_{k-1}) - v_0) \\ A \delta \sigma_k &= b \\ \sigma &= \sigma_{k-1} + \delta \sigma_k \end{aligned} \quad (4.46)$$

Используя сингулярное разложение, решение уравнения (4.46) можно записать в виде:

$$\delta \sigma_k = \sum_{i=1}^n \frac{u_i^T b v_i}{\lambda_i} \quad (4.47)$$

Таким образом, решение системы линейных уравнений возможно лишь в том случае, когда сингулярные числа больше нуля. Более того, они должны быть существенно больше машинного нуля для нахождения решения с приемлемой точностью. Уменьшить погрешность решения можно путем умножения (4.47) на вектор, компоненты которого подобраны так, чтобы компенсировать вклад близких к нулю сингулярных чисел:

$$\delta \sigma_k = \sum_{i=1}^n f_i \frac{u_i^T b v_i}{\lambda_i} \quad (4.48)$$

Компоненты f_i должны стремиться к нулю быстрее, чем λ_i и тогда будет обеспечена стабилизация решения. Можно просто обнулить те компоненты f_i , которым соответствуют λ_i меньше некоторого заданного порога, но в этом случае информация о высокочастотных компонентах решения будет потеряна и уменьшится пространственное разрешение реконструированного изображения. Более сложные методы вычисления вектора фильтрации f_i :

$$f_i = \frac{\lambda_i}{\lambda_i + \alpha} \quad (4.49)$$

$$f_i = \frac{\lambda_i^2}{\lambda_i^2 + \alpha}$$

α - положительный параметр регуляризации. Последнее выражение в (4.49) соответствует регуляризации с использованием функционала Тихонова с оператором в виде единичной матрицы.

Регуляризация на основе критерия максимальной энтропии

Электроимпедансные изображения обладают важным свойством: проводимость может принимать только положительные значения. Это позволяет с успехом применять различные методы, предполагающие строгую положительность элементов искомого решения. Один из возможных вариантов — это метод максимальной энтропии. Энтропию изображения можно вычислить по известной формуле:

$$E = - \sum_{i=1}^n \sigma_i \log(\sigma_i) \quad (4.50)$$

здесь n — количество элементов в изображении, σ_i — проводимость каждого элемента. Проводимость элементов должна быть нормирована и лежать в диапазоне от нуля до единицы. Запишем уравнение для нахождения решения:

$$\|[F'(\sigma)^T F'(\sigma)]\sigma - F'(\sigma)(F(\sigma) - v_0)\|^2 - \alpha E = 0 \quad (4.51)$$

$\|\cdot\|$ — квадратичная норма, α — параметр регуляризации. Минимум выражения (4.51) можно найти любым из методов оптимизации. Наши исследования показали, что наилучшие результаты получаются при использовании сопряженных градиентов. Использование энтропии изображения в качестве ограничений для нахождения экстремума приводит к очень интересным явлениям. Во-первых, исходя из свойств энтропии, ее максимум будет достигнут в том случае, когда все элементы изображения σ_i будут иметь значения, близкие к единице. Во-вторых, полученное решение будет оптимальным с точки зрения влияния неопределенности в исходных данных. В отличие от среднеквадратичной нормы, максимальная энтропия оценивается по всему изображению без учета взаимоотношений между отдельными элементами. Можно сказать, что с помощью этого метода можно найти наиболее вероятное при заданных условиях решение. В электроимпедансной томографии метод пока еще не имеет широкого применения, но имеющиеся данные о результатах его применения в других областях цифровой обработки сигналов дают основания для оптимизма. Критерий максимальной энтропии очень хорошо зарекомендовал себя в области цифровой обработки растровых изображений и вполне оправдано ожидать хороших результатов при реконструкции ЭИ-томограмм. Единственная реальная проблема применения энтропии в качестве регуляризирующего оператора — это сложность функционала, который необходимо минимизировать. Дело в том, что (4.51) не является квадратичным функционалом и найти его минимум можно только с использованием методов нелинейной оптимизации. В настоящее время мы проводим детальные исследования этого способа регуляризации. Первые результаты выявили лишь проблемы: вследствие нелинейности функционала размерность задачи, которую можно решить за обозримое время, невелика, обычно не более 30 — 40 элементов изображения. Однако за счет использования комбинации нескольких алгоритмов нам удалось добиться существенного увеличения скорости нахождения регуляризованного решения. Мы ввели понятие «локальной» энтропии. Физический смысл ее

прост и очевиден: вместо вычисления энтропии всего изображения вычисляется энтропия участка, который состоит из нескольких соседних элементов:

$$E = - \sum_{i=1}^k \sigma_i \cdot \log(\sigma_i) \quad (4.52)$$

В случае реконструкции изображения, которое состоит из тетраэдров, k будет равно пяти (количество соприкасающихся соседей плюс центральный элемент), а матрица энтропии будет разреженной. Такое допущение возможно в том случае, когда взаимозависимость (линейная корреляция) между отдаленными элементами изображения мала, а локальная энтропия равномерна по всему изображению. Для имеющихся в нашем распоряжении моделей и фантомных электроимпедансных изображений это предположение выполняется с высокой степенью достоверности. В результате вместо вычисления заполненной матрицы энтропии размерностью $N \times N$ элементов (N — количество конечных элементов в модели) формируется разреженная матрица размерностью $5 \times N$ для модели из тетраэдров. Кроме того, становится возможным включение этого критерия регуляризации в любой из градиентных методов нахождения минимума.

Регуляризирующие свойства метода сопряженных градиентов

При рассмотрении усеченного метода Ньютона мы упоминали метод сопряженных градиентов в качестве альтернативы прямому точному решению системы линейных уравнений при поиске очередного направления минимизации (4.30). Одна из возможных реализаций заключается в нахождении решения системы линейных уравнений с наперед заданной точностью, которая заведомо меньше, чем необходимая точность реконструкции изображения. Роль регуляризирующего параметра в данном случае будет играть либо максимально допустимое количество итераций, либо заданная погрешность. Дело в том, что каждая итерация эквивалентна вычислению нового члена ряда (4.48) с коэффициентом f_i , близким к единице. Итерации нужно проводить до тех пор, пока не начнет проявляться численная неустойчивость и не появится слишком

маленькие сингулярные числа. Таким образом, для нахождения приближенного решения необходимо несколько первых итераций сопряженных градиентов. Критерий останова, как правило, выбирается из эвристических соображений для каждой конкретной задачи, а иногда и для каждого набора исходных данных. Один из возможных критериев приведен в [217]:

$$\varepsilon_k = \|r_k - r_{k-1}\| \quad (4.53)$$

где ε_k — граничное значение критерия останова на k итерации, $\|r_k - r_{k-1}\|$ — квадратичная норма убывания остаточной погрешности. Итерации метода сопряженных градиентов проводятся до тех пор, пока остаточная погрешность убывает, то есть $\varepsilon_{k+1} \geq \gamma \varepsilon_k$. Такой выбор критерия останова приводит к тому, что итерации прекращаются, как только в последовательности сингулярных чисел встретится очень малая величина. Величина γ определяет допустимое поведение погрешности. При $\gamma=1$ остаточная погрешность должна непременно убывать, при $\gamma < 1$ остаточная погрешность должна убывать с определенной скоростью, при $\gamma > 1$ остаточная погрешность может возрасти, но не более чем на заданную величину. Варьируя параметры внутреннего итерационного метода нахождения приближенного решения системы линейных уравнений, можно добиться устойчивости и быстрой сходимости всего алгоритма реконструкции в целом.

Очень интересные результаты получаются при использовании данного подхода для нахождения решения нелинейной задачи, подобной (4.51) или функционала Тихонова (4.42). Регуляризирующие свойства метода сопряженных

градиентов проявляются при небольшой модификации исходного алгоритма:

$$\begin{aligned}
 r_0 &= b - Ax_0 \\
 d_1 &= A^T r_0 - \lambda x_0 \\
 \alpha_0 &= d_1^2 \\
 k &= 1..MaxIter \\
 s_k &= Ad_k \\
 \tau_k &= \alpha_{k-1} / (||s_k||^2 + \lambda ||d_k||^2) \\
 x_k &= x_{k-1} + \tau_k d_k \\
 r_k &= r_{k-1} - \tau_k s_k \\
 \beta_k &= 1 / \alpha_{k-1} \\
 t_k &= A^T r_k - \lambda x_0 \\
 \alpha_k &= ||t_k||^2 \\
 \beta_k &= \alpha_k \beta_k \\
 d_{k+1} &= t_k + \beta_k d_k \\
 k &= k + 1
 \end{aligned} \tag{4.54}$$

При стремлении параметра регуляризации λ к нулю, алгоритм (4.54) выдает точно такое же решение, как исходный вариант. Регулируя значение λ , можно изменять степень сглаживания решения. По своим свойствам данная модификация метода сопряженных градиентов в точности аналогична функционалу Тихонова с единичной матрицей в качестве оператора регуляризации, но не требует полного вычисления произведения $A^T A$.

Положительные качества метода сопряженных градиентов привели к тому, что он находит все большее применение и как самостоятельный способ реконструкции электроимпедансного изображения, и как составная часть комбинированных алгоритмов получения изображения - усеченного метода Ньютона, методов на основе нейронных сетей, и как способ регуляризации некорректно поставленных задач.

Рассмотренные выше способы регуляризации отнюдь не исчерпывают весь арсенал средств для достижения устойчивого решения обратной задачи. Множество интересных решений по разным причинам остались за рамками этой работы. Например, предложенный [94] способ регуляризации, основанный на оптимизации с ограничениями. Ограничения задаются в виде однородности вариации решения по всей реконструируемой области. В отличие от функционала Тихонова, который регуляризирует решение в каждой точке без учета ее пространственного расположения, этот способ позволяет принимать во внимание тот факт, что в наибольшей степени в регуляризации нуждается решение в тех точках, которые расположены вблизи центра области. Авторы предложили устранить пространственную неоднородность чувствительности и тем самым увеличить точность проводимых по электроимпедансной томограмме измерений.

Использование алгоритмов регуляризации решения обратной задачи электроимпедансной томографии, как правило, требует тщательного и детального изучения свойств всей системы для ЭИТ, начиная с электродов и заканчивая выбранным методом реконструкции изображения. В некоторых случаях имеются строгие формальные доказательства возможности применения метода, как это имеет место в случае использования функционалов Тихонова. Для нелинейных методов реконструкции получены, как правило, эмпирические результаты на некотором множестве модельных данных и иногда поведение алгоритма реконструкции может быть необычным. В работе [131] разработан метод штрафов для решения обратной задачи ЭИТ, который сохраняет форму границ между отдельными органами и не «размывает» их, но это достигается за счет ограничения множества возможных решений и не во всех случаях реконструкция может быть выполнена с заданной степенью точности. Единственного лучшего способа регуляризации для электроимпедансной томографии пока не найдено и в последнее время внимание исследователей все больше привлекают методы, не требующие применения регуляризации в явном виде (методы реконструкции на основе нейронных сетей или

стохастические методы). Многообещающе выглядит возможность объединения алгоритма реконструкции и «улучшения» ЭИ-изображения в одно целое [281, 197]. Такой подход, помимо увеличения устойчивости нахождения решения, позволяет улучшить субъективное восприятие и тем самым облегчить адаптацию электроимпедансных методов в практическом здравоохранении.

4.3 Заключение и выводы к главе 4

Современные методы оценки функционального состояния головного мозга основаны на применении прецизионных регистраторов биопотенциалов с повсеместным использованием цифровой обработки сигналов с последующим выделением значимой информации с помощью высокоэффективных высокопроизводительных алгоритмов. Существует тесная связь между техническими средствами регистрации первичных параметров в виде биопотенциалов собственной электрической активности головного мозга и измеренных значений пассивных электрических параметров. Для эффективного использования возможностей измерительной аппаратуры и вычислительной мощности компьютерных систем необходимо оптимальным образом распределять функции между отдельными блоками и регулировать информационные потоки с целью извлечения максимально возможного количества полезной информации из биосигналов.

Из всех известных на данный момент методов визуализации пространственного распределения пассивных электрических параметров, для реконструкции импедансных изображений головного мозга представляется сочетание метода сопряженных градиентов для симметричных положительно определенных матриц с действительными компонентами и модифицированного генетического алгоритма случайного поиска. Основным достоинством метода сопряженных градиентов является присущая ему способность к сглаживанию реконструируемого распределения без дополнительных вычислительных

затрат. Наши исследования также показали, что выбор функции сглаживания импедансного изображения оказывает большое влияние на конечный результат. Для реконструкции изображений головного мозга чрезмерное сглаживание нежелательно, поскольку в результате резко снижается и без того невысокая пространственная разрешающая способность.

Для снижения чувствительности реконструированного распределения электрического импеданса к погрешности исходных данных необходимо точно знать величину и характер шумов и искажений аппаратуры измерения первичных данных. Максимальная линейность в сочетании с минимальным уровнем собственных шумов измерительного тракта являются существенными требованиями, которые должны быть удовлетворены в обязательном порядке.

5 ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ОСНОВЕ МНОГОМЕРНЫХ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКИХ ИЗМЕРЕНИЙ

5.1 Интегральный показатель уровня функциональной активности центральной нервной системы

Исследование электроэнцефалографических методов оценки функционального состояния головного мозга

Сигнал собственной электрической активности головного мозга имеет сложную структуру и относится к классу недетерминированных нестационарных случайных сигналов. При исследовании параметров таких сигналов неизбежно возникает неопределенность значений и задача разработки метода оценки функционального состояния головного мозга во многом связана с поиском таких преобразований, которые позволили бы обеспечить минимальный уровень неопределенности при максимальной чувствительности к изменениям функционального состояния. В качестве модели функционального состояния головного мозга в своей работе мы выбрали стадии наркоза при выполнении хирургических операций, поскольку существуют референтные методы оценки глубины анестезии, как клинические, так и электроэнцефалографические.

Наиболее простыми и доступными для применения в практике являются методы спектрального анализа ЭЭГ на основе вычисления периодограмм. В частности, на этом подходе основаны широко распространенные критерии оценки функционального состояния и глубины наркоза, такие как относительная мощность собственной электрической активности в диапазоне частот от 1 до 4 Гц, ширина спектра, составляющая 95% его мощности, относительная мощность альфа-активности (диапазон частот от 8 до 13 Гц) и ряд других. Для корректного вычисления периодограмм необходимо обеспечить стационарность мощности

спектральных компонентов сигнала, независимость его отчетов и частотных компонентов друг от друга. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что при практическом применении существует ряд проблем, которые приводят к получению неоднозначных оценок функционального состояния.

Для контроля глубины наркоза в настоящее время применяются различные методы, объективные в большей или меньшей степени. Подробный обзор актуальных параметров ЭЭГ, характеризующих глубину анестезии, дан в работе [204]. В конце 90-х годов двадцатого века появились приборы для оценки глубины анестезии, основанные на регистрации электрической активности головного мозга и претендующие на высокую степень объективности. В частности, это:

- медиана частоты электрической активности головного мозга;
- 95% спектральная граница спектральной мощности (SEF95);
- относительная мощность дельта – активности;
- биспектральный индекс.

Наибольшее распространение в анестезиологической практике получил так называемый биспектральный индекс (BIS, bispectral index), предложенный Aspect Medical Systems (Natick, MA, USA) в 1997 году. Основой индекса является вычисление так называемого биспектрального отношения, или отношения биспектральной мощности высокочастотных компонентов в диапазоне частот от 40 до 47 Гц к суммарной мощности биспектра в диапазоне частот от 0.5 до 40 Гц. Также применяются некие эмпирические правила, которые подробно не раскрываются. В фирменном руководстве, доступном по адресу (http://www.infiniti.se/upload/Bruksanvisningar/Aspect/Handbok_BISsystem_complete_bis_handbook.pdf, дата обращения 1.09.2015 года) указано, что данный индекс отражает эффект обезболивания и седации головного мозга человека. Однако имеются многочисленные упоминания как в отечественной [17], так и в зарубежной [173, 178, 238, 282] литературе

о том, что данный индекс не всегда адекватно отражает глубину наркоза, особенно при ксеноновой анестезии (а также при использовании закиси азота и кетамина, что отмечается и в фирменном руководстве по BIS). Однако авторы большинства публикаций не проводят анализ причин появления неоднозначных оценок, ограничиваясь констатацией факта и объясняя наблюдаемый эффект различными механизмами действия анестетиков.

Одной из задач нашей работы было исследование электроэнцефалографических критериев глубины анестезии с точки зрения корректности применения различных методов обработки сигналов и выяснения причин появления неоднозначных оценок. В ходе работы были изучены приведенные выше ЭЭГ-критерии при использовании различных анестетиков, в том числе ксеноновой анестезии.

Для регистрации электрической активности головного мозга был использован «Энцефалан-131» производства НПКФ «Медиком», г. Таганрог и соответствующее программное обеспечение. Электроды размещались по международной схеме «10/20», была выбрана монополярная монтажная схема с референтными ушными электродами. Для обработки данных был использован свободно распространяемый пакет eeglab 6.01 для среды Matlab. После доставки пациента в операционную накладывались электроды и проводилась фоновая запись в течение 2-5 мин. Затем проводилась непрерывная регистрация во время всей операции. Всего в обследовании было включено 37 пациентов, у 15 из которых выполнялась анестезия ксеноном. Одновременно с регистрацией ЭЭГ осуществлялась запись биспектрального индекса с помощью монитора Infinity Delta, оснащенного модулем BIS. Предварительная обработка ЭЭГ заключалась в удалении артефактов и дрейфа изолинии. Затем с помощью штатного программного обеспечения «Энцефалана-131» осуществлялся экспорт данных в файл формата EDF (European Data Format) и дальнейшая обработка в пакете eeglab 6.01. Биспектральное отношение вычислялось следующим образом:

1. Исходная ЭЭГ подвергалась предварительной обработке с целью устранения грубых артефактов (в основном, помех от электрохирургического инструмента и дислокации электродов).
2. Удалялся дрейф изолинии и высокочастотные помехи с помощью полосового цифрового фильтра четвертого порядка (частоты среза от 1 до 70 Гц).
3. Периодограммным методом вычислялся спектр $S(w)$ сигнала. Эпоха анализа составляла 16 с, использовано спектральное окно Хэмминга, частота дискретизации сигнала 250 Гц, размер выборки для преобразования Фурье выбран равным 4000 отсчетов, перекрытие 1/16.
4. Вычислялось тройное произведение TP (Triple Product):

$$TP(w_1, w_2) = S(w_1) \cdot S(w_2) \cdot S^*(w_1 + w_2) \quad (5.1)$$

S^* — комплексно-сопряженный по отношению к $S(w)$ спектр.

5. Вычислялась мощность биспектральных компонентов в низкочастотном диапазоне $B1$ и общая мощность $B2$:

$$B1_{0.5..47} = \sum_{w_1=0}^{0.5} \sum_{w_2=0}^{47} TP(w_1, w_2) \quad B2_{40..47} = \sum_{w_1=0}^{40} \sum_{w_2=0}^{47} TP(w_1, w_2) \quad (5.2)$$

Шаг по частоте w_1 и w_2 составлял 0.0625 Гц.

6. Вычислялся логарифм биспектрального отношения BR (Bispectrum Ratio):

$$BR = -\log_{10}\left(\frac{B1}{B2}\right) \quad (5.3)$$

Биспектральное отношение имеет высокую степень корреляции (линейный коэффициент корреляции Пирсона, $r = 0.9$, $p < 0.01$) с биспектральным индексом при различных физиологических состояниях (бодрствование, сон), а также во время анестезии (в том числе и ксеноном).

При анализе динамики BIS во время операции под ксеноновой анестезией мы получили результаты, которые совпадают с ранее опубликованными [17] данными о том, что «на этапе индукции и пробуждения электрофизиологические показатели (BIS, SEF95) значительно отстают по времени от клинических проявлений ксеноновой анестезии». Учитывая общность точек приложения закиси азота и ксенона как анестетиков, воздействующих на одни и те же рецепторы, можно предположить, что динамика биспектрального индекса у них должна быть схожей. Для подтверждения этой гипотезы мы провели сравнительное исследование BIS при двух разных видах анестезии. Как и следовало ожидать, при воздействии закиси азота произошло незначительное снижение биспектрального индекса (с 85 до 70 единиц) при стандартном отклонении ± 17 единиц, при сравнении по критерию Стьюдента эти изменения статистически недостоверны. Аналогичная ситуация наблюдалась и при введении кетамина. Однако поведение индекса BIS при ксеноновой анестезии было гораздо сложнее: вариабельность индекса (оценивалась по его дисперсии) была значимо выше по сравнению с другими видами наркоза. Для проверки различий дисперсий использовался критерий Фишера, достигнутый уровень значимости $p < 0.01$. Возникают закономерные вопросы: почему наблюдается такая вариабельность BIS и насколько адекватно его использование для оценки глубины ксеноновой анестезии?

Для ответа на эти вопросы мы детально, насколько возможно, изучили свойства биспектрального индекса. В основе данного показателя лежит хорошо известный прием выявления линейной и квадратичной зависимости гармонических колебаний разных частот. С точки зрения нейрофизиологии это способ выявления интермодуляционного взаимодействия источников естественной ритмической активности головного мозга. Большинство исследователей склоняются к мнению, что замедление (уменьшение частоты) преобладающего ритма ЭЭГ сопровождается снижением уровня функциональной активности центральной нервной системы, а ускорение

свидетельствует о повышении этого уровня. Кроме того, при изменении функционального состояния существенным образом меняется характер внутри- и межполушарных взаимодействий различных зон коры головного мозга, проявляющийся в изменении степени когерентности электрической активности. При возбуждении проявляется десинхронизация (когерентность уменьшается), при уменьшении уровня активности, напротив, возрастает количество и сила внутри- и межполушарных связей. Несмотря на то, что данная гипотеза относительно поведения ЭЭГ при изменении функционального состояния имеет ряд ограничений, тем не менее, она находит достаточные для практического применения экспериментальные подтверждения. И именно по этой причине в основу перечисленных выше ЭЭГ-критериев глубины анестезии положена данная гипотеза. Например, из открытого описания биспектрального индекса следует, что он уменьшается:

- при уменьшении относительной мощности высокочастотных колебаний ЭЭГ (14 — 30 Гц, бета – диапазон);
- при появлении синхронных низкочастотных (тета – дельта диапазон) колебаний;
- при появлении низкоамплитудных участков ЭЭГ;
- при появлении изоэлектрических участков ЭЭГ.

Проблема заключается в том, что поведение ЭЭГ при воздействии наркотических средств и связанном с этим изменением функционального состояния ЦНС весьма индивидуально и зависит от множества факторов. Поэтому для практического использования BIS потребовалось столь обширная (более 5000 человек, по заверениям авторов) выборка для валидации метода. Если внимательно рассмотреть исходную посылку для определения уровня сознания с помощью биспектрального индекса, то окажется, что подобные изменения ЭЭГ не являются специфичными для бессознательного состояния.

В литературе, посвященной анализу ЭЭГ, в частности, в монографии [20], отмечаются различные варианты ЭЭГ при коме, в частности, так называемая альфа-кома, при которой наблюдается диффузная альфа-активность. Кроме того, медленноволновая ЭЭГ с низким уровнем бета-активности и наличием низкочастотных колебаний с высокой степенью синхронизации характерна для детей первого года жизни. В упомянутом выше руководстве по BIS приведены другие состояния, которые также могут привести к неадекватным значениям индекса:

- парадоксальный дельта – ритм;
- низкоамплитудная ЭЭГ;
- эпилептиформная активность.

Поскольку одновременно с BIS мы регистрировали исходную ЭЭГ в восьми отведениях, то нам удалось сравнить динамику BIS и показателей, подробные алгоритмы вычисления которых опубликованы в открытой печати (биспектрального отношения, 95% границы спектральной мощности, SEF95 и относительной мощности дельта – ритма). Как оказалось, у большинства пациентов эти показатели имели высокую корреляцию с биспектральным индексом (коэффициент линейной корреляции Пирсона был больше 0.8, $p < 0.01$).

На рисунке 5.1 приведен график изменения биспектрального отношения во время анестезии изофлюраном и фентанилом. Этот график практически совпадает с приведенным в фирменном руководстве по BIS графиком биспектрального индекса. Отличие биспектрального отношения от BIS состоит в том, что *BR* имеет меньшую специфичность и чувствительность по отношению к изменению состояния мозга. Высокая чувствительность и специфичность биспектрального индекса достигается за счет использования многопараметрической модели, что и дает ему преимущества перед простым

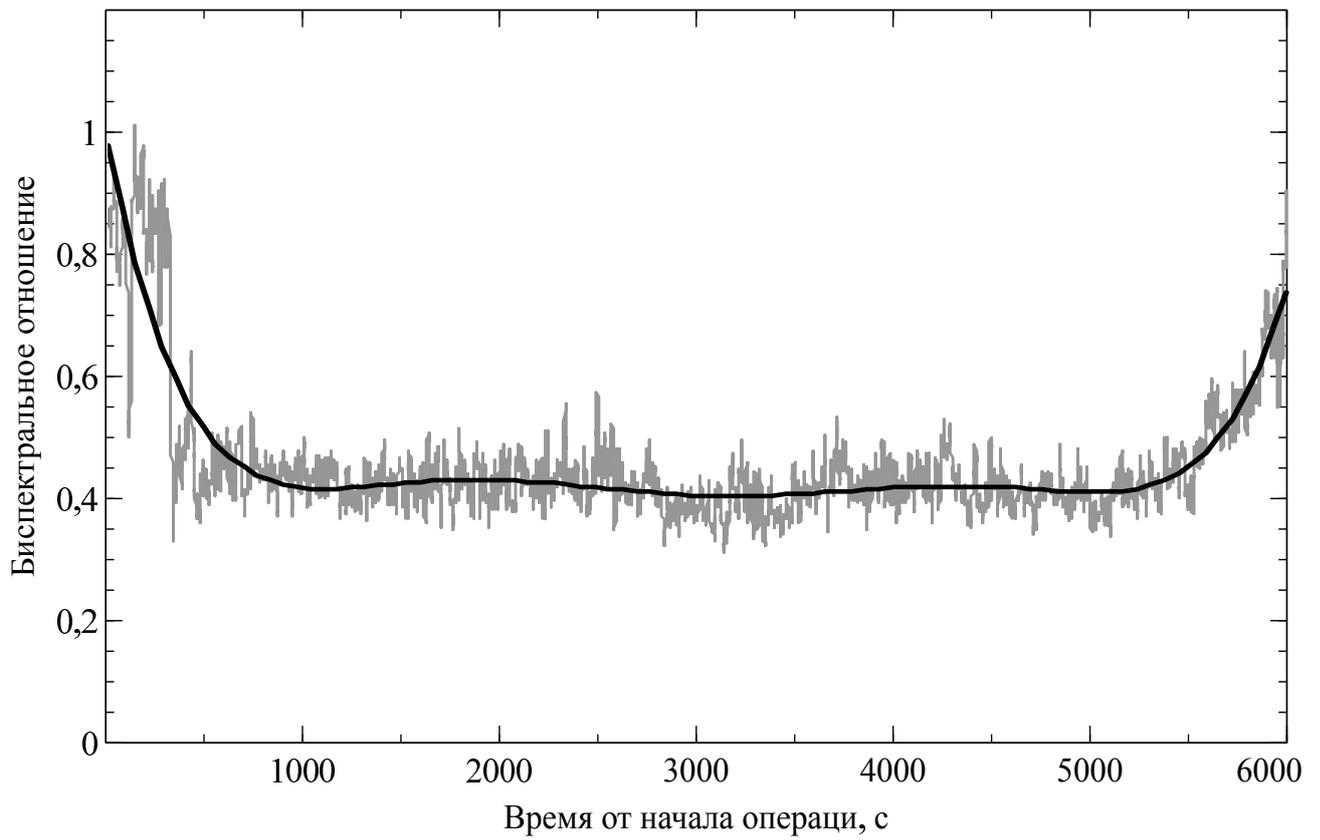


Рисунок 5.1 — Динамика биспектрального отношения во время анестезии диприваном

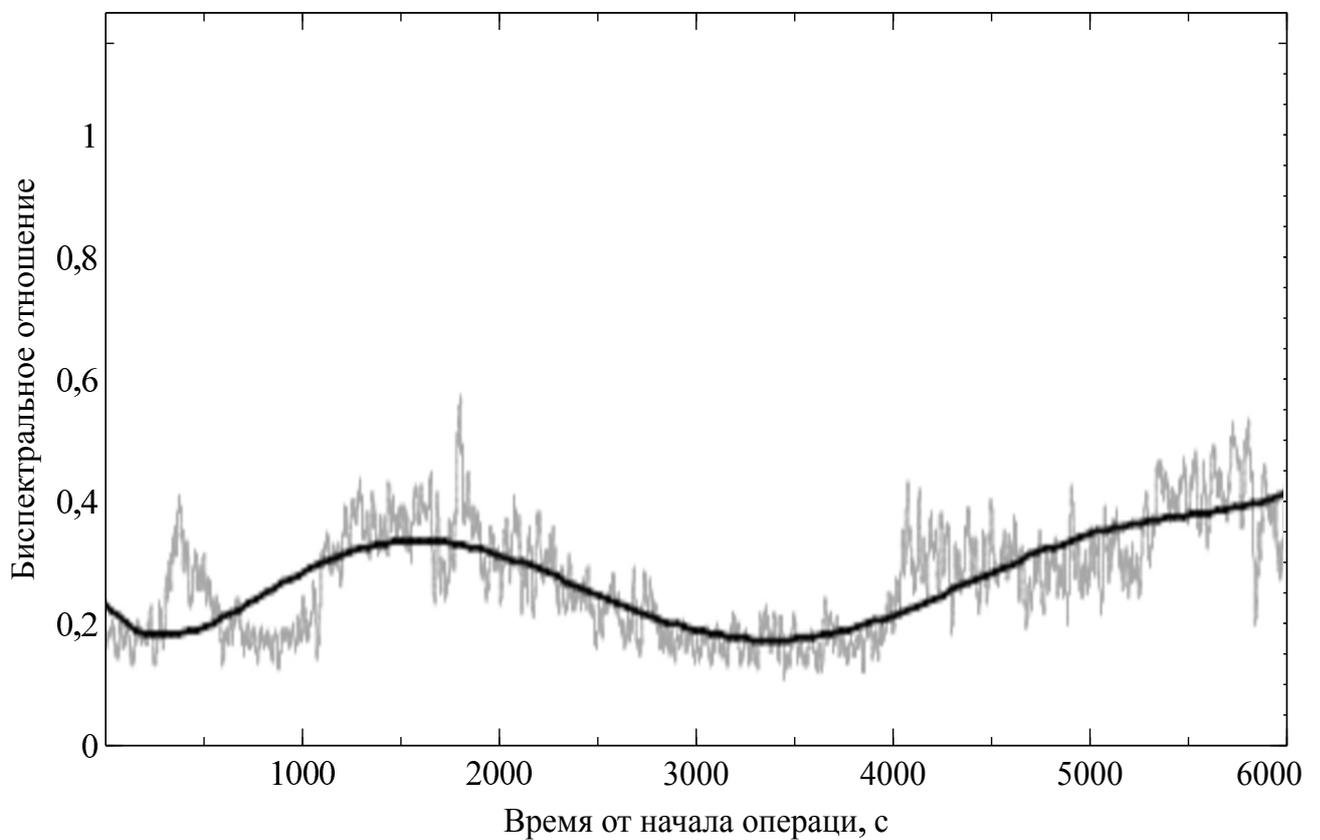


Рисунок 5.2 — Динамика биспектрального отношения во время физиологического сна

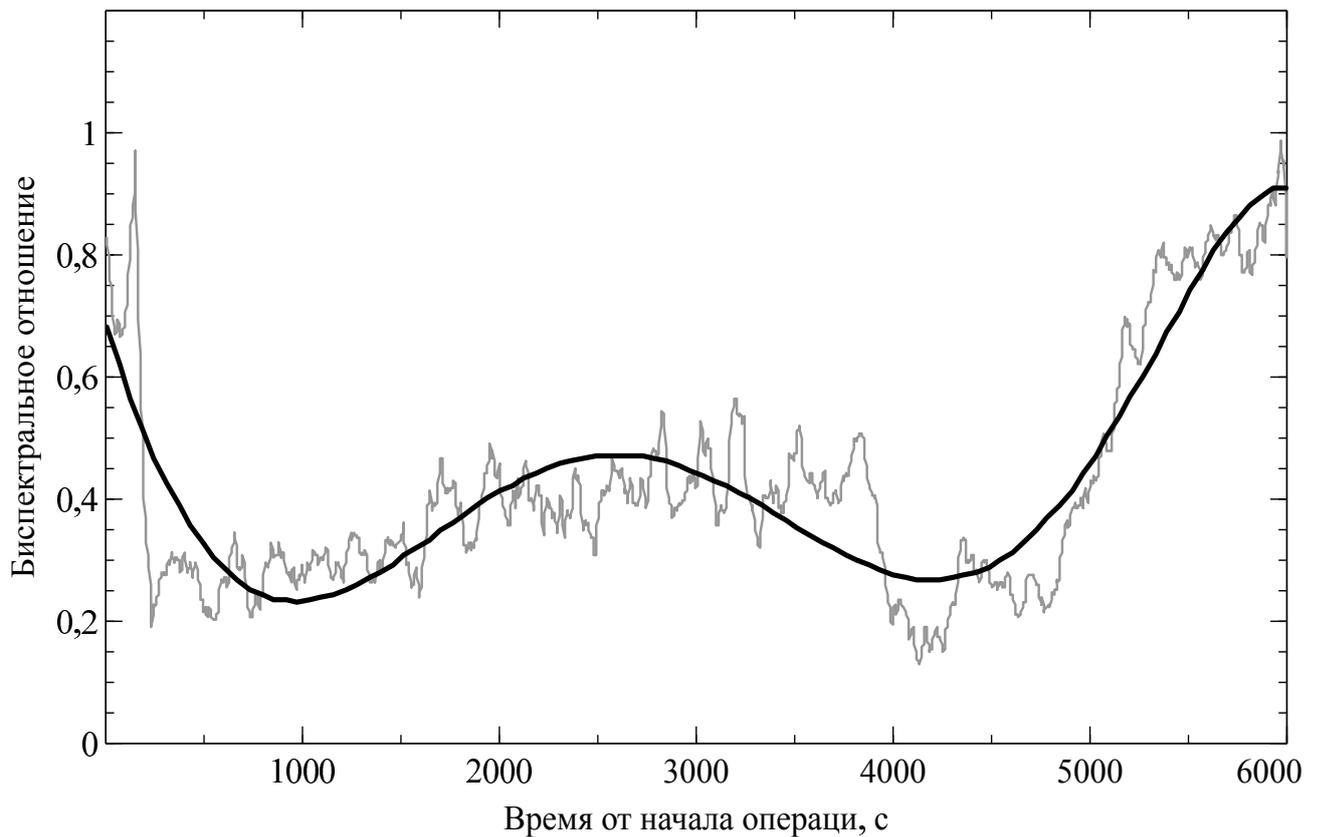


Рисунок 5.3 — Динамика биспектрального отношения во время анестезии закисью азота спектральным отношением.

Интересно сравнить поведение биспектрального отношения во время анестезии с динамикой во сне. На рисунке 5.2 приведен график логарифма биспектрального отношения во время физиологического сна. Совершенно четко выделяется периодический характер изменения данного показателя, связанный с чередованием фаз сна. На рисунке 5.3 приведена динамика этого же показателя во время анестезии с использованием закиси азота.

Сравнение приведенных выше графиков позволяет сделать вывод о том, что функциональное состояние головного мозга (оцененное по электроэнцефалограмме на основе биспектрального отношения) во время анестезии с использованием закиси азота и ксенона сохраняет характерную для физиологических условий периодичность. При воздействии изофлюрана таких периодических изменений не наблюдается. Вероятно, данный вид анестезии оказывает выраженное угнетающее воздействие на центральную

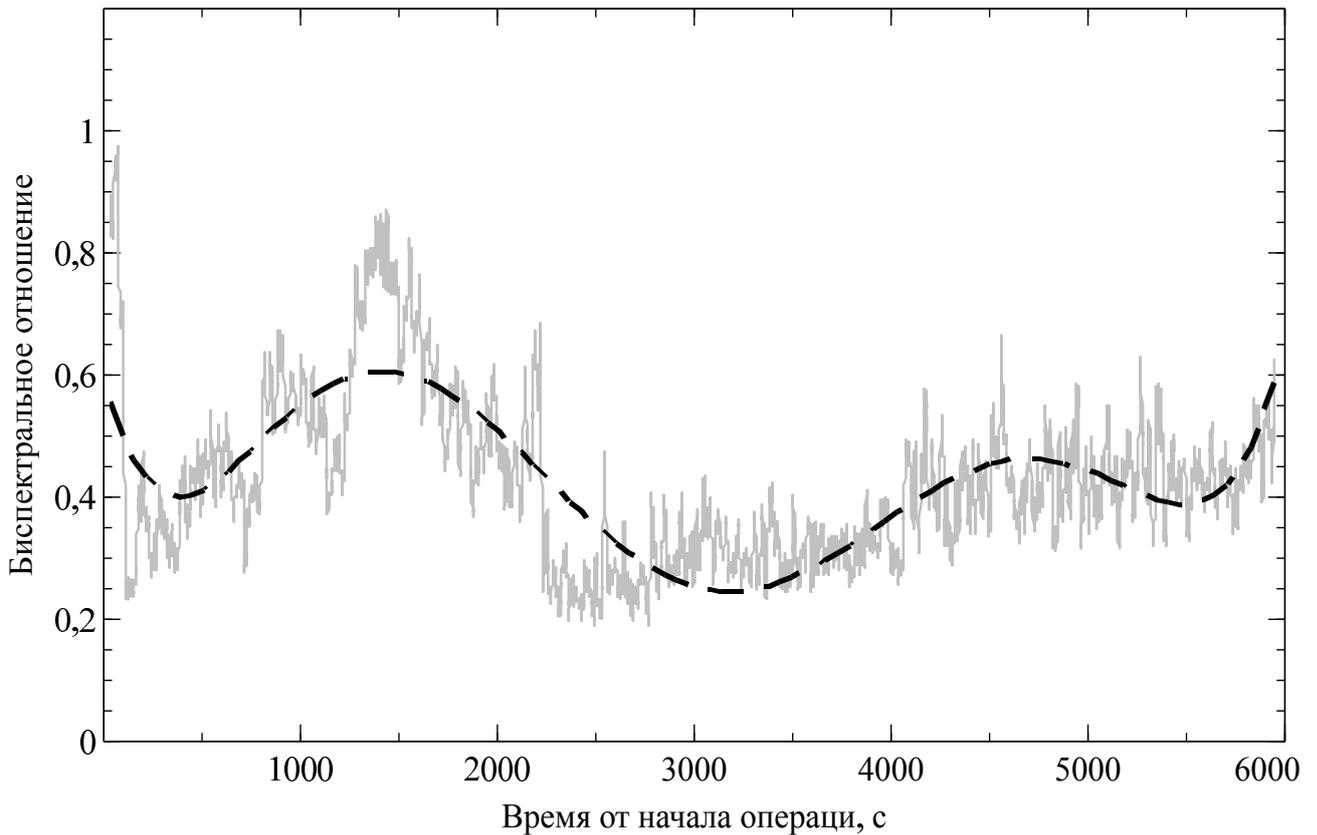


Рисунок 5.4 — Динамика биспектрального отношения во время анестезии ксеноном, пациент Б.

нервную систему, что приводит к резкому снижению активности всех нервных центров, в то время как закись азота и ксенон таким эффектом не обладают. Более того, у некоторых пациентов значения логарифма биспектрального отношения могут иметь значения, характерные для состояния бодрствования, как показано на рисунке 5.5. Это объясняет те наблюдения, в которых показатели биспектрального индекса явно не соответствовали клинической картине.

Другой показатель, который называется spectral edge frequency (SEF90 или SEF95), спектральная граничная частота, позволяет оценить верхнюю границу частотного диапазона ЭЭГ, в котором сосредоточено 90 (SEF90) или 95 (SEF95) процентов мощности сигнала. Эта величина уменьшается при замедлении ритмов ЭЭГ и увеличивается при их учащении. На рисунках 5.7, 5.8 отображена динамика показателя SEF95, которая также демонстрирует большую изменчивость при использовании закиси азота и ксенона по сравнению с анестезией диприваном, график на рисунке 5.6.

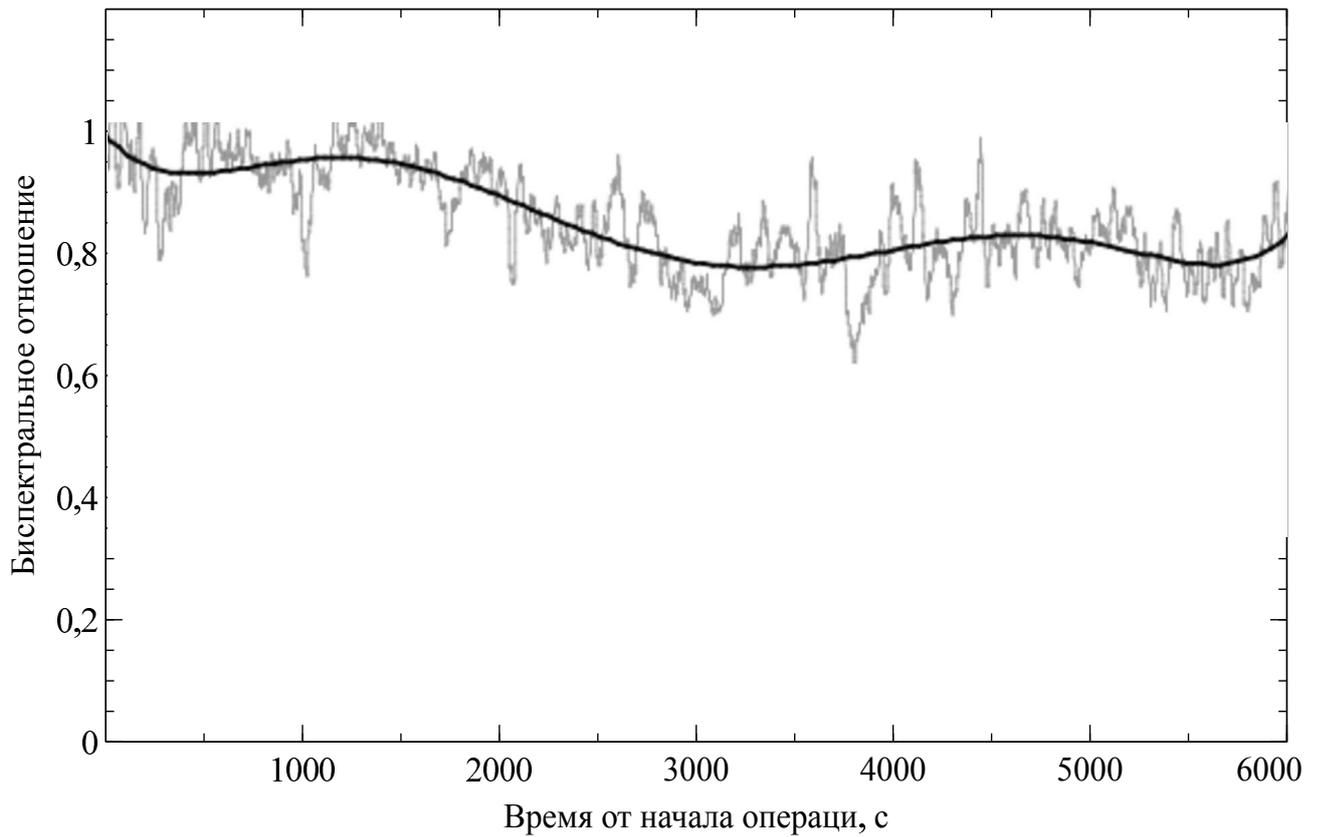


Рисунок 5.5 — Динамика биспектрального отношения во время анестезии ксеноном, пациент К.

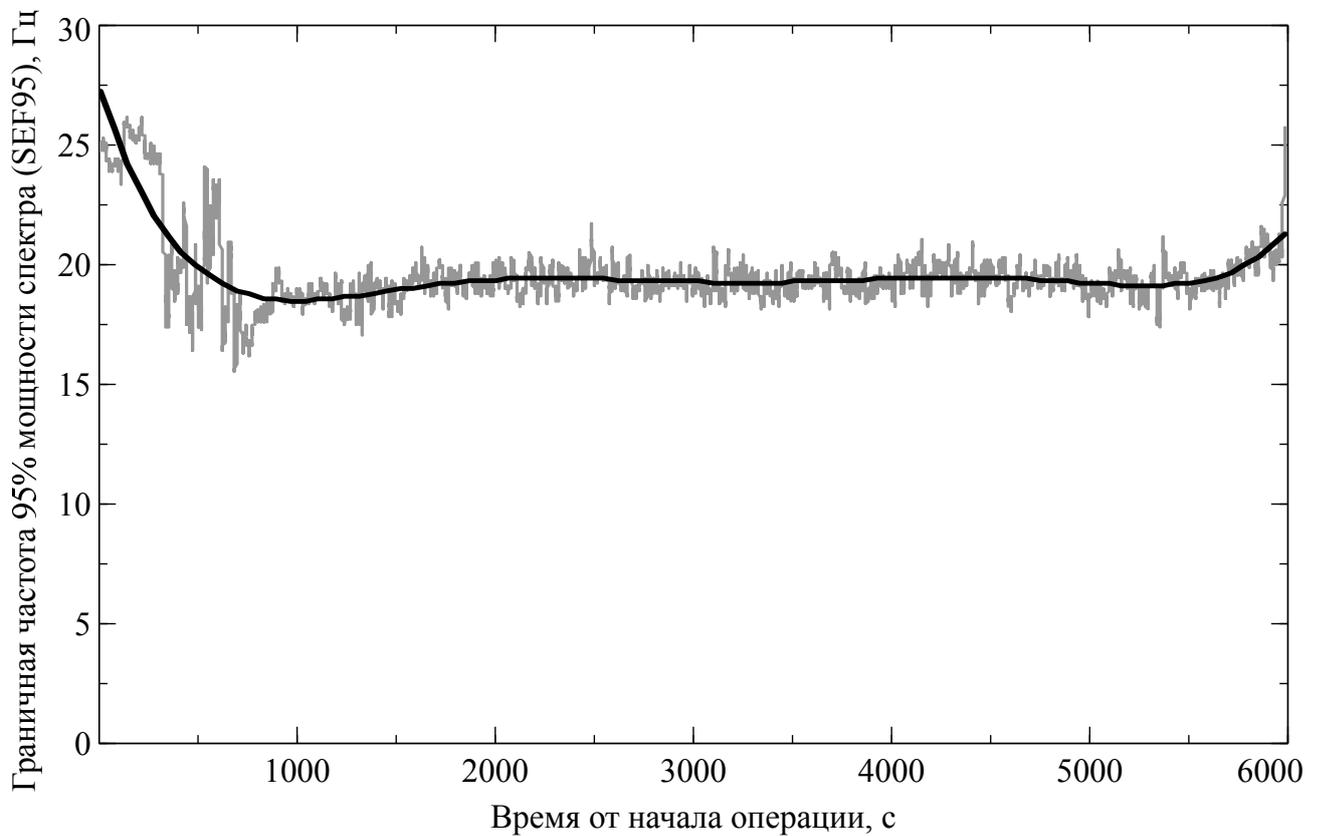


Рисунок 5.6 — Динамика SEF95 во время анестезии диприваном

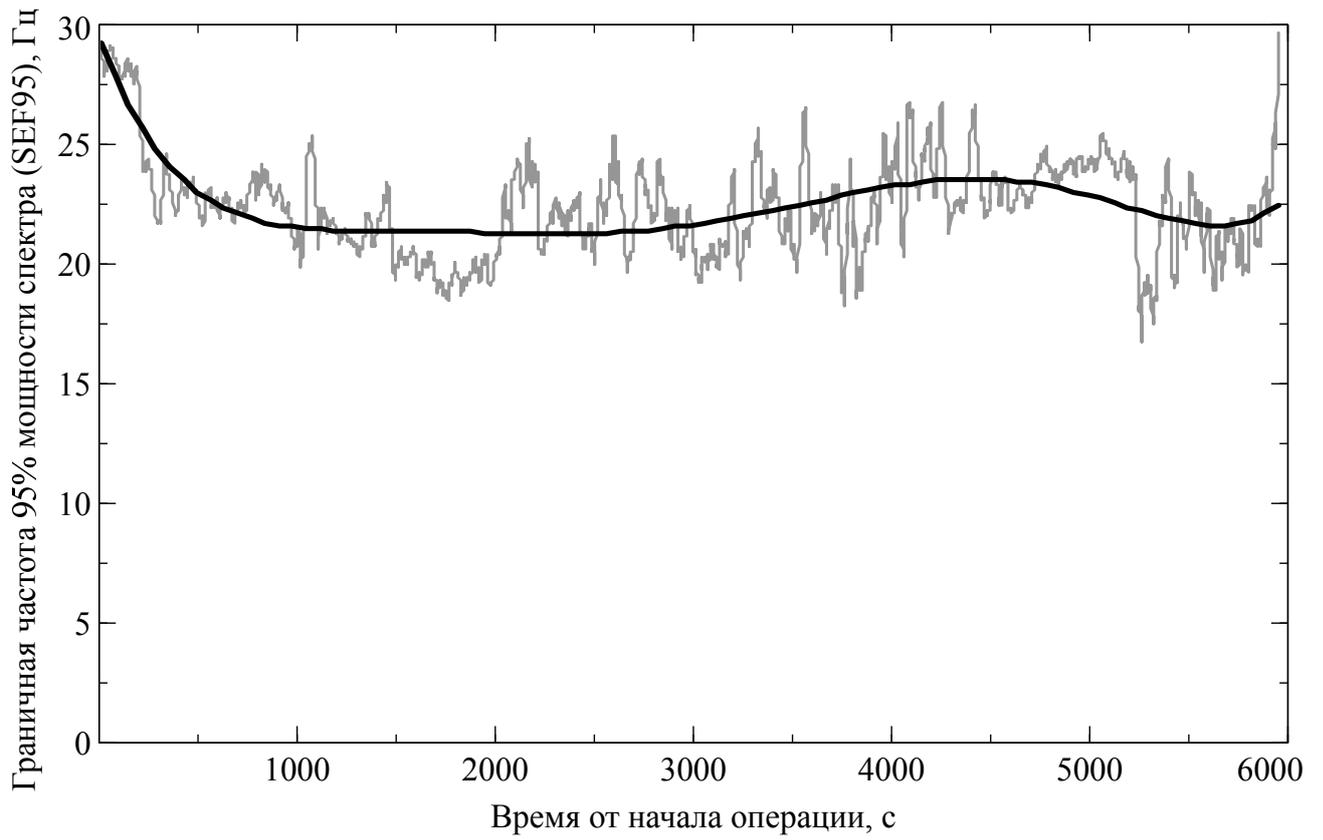


Рисунок 5.7 — Динамика SEF95 во время анестезии закисью азота

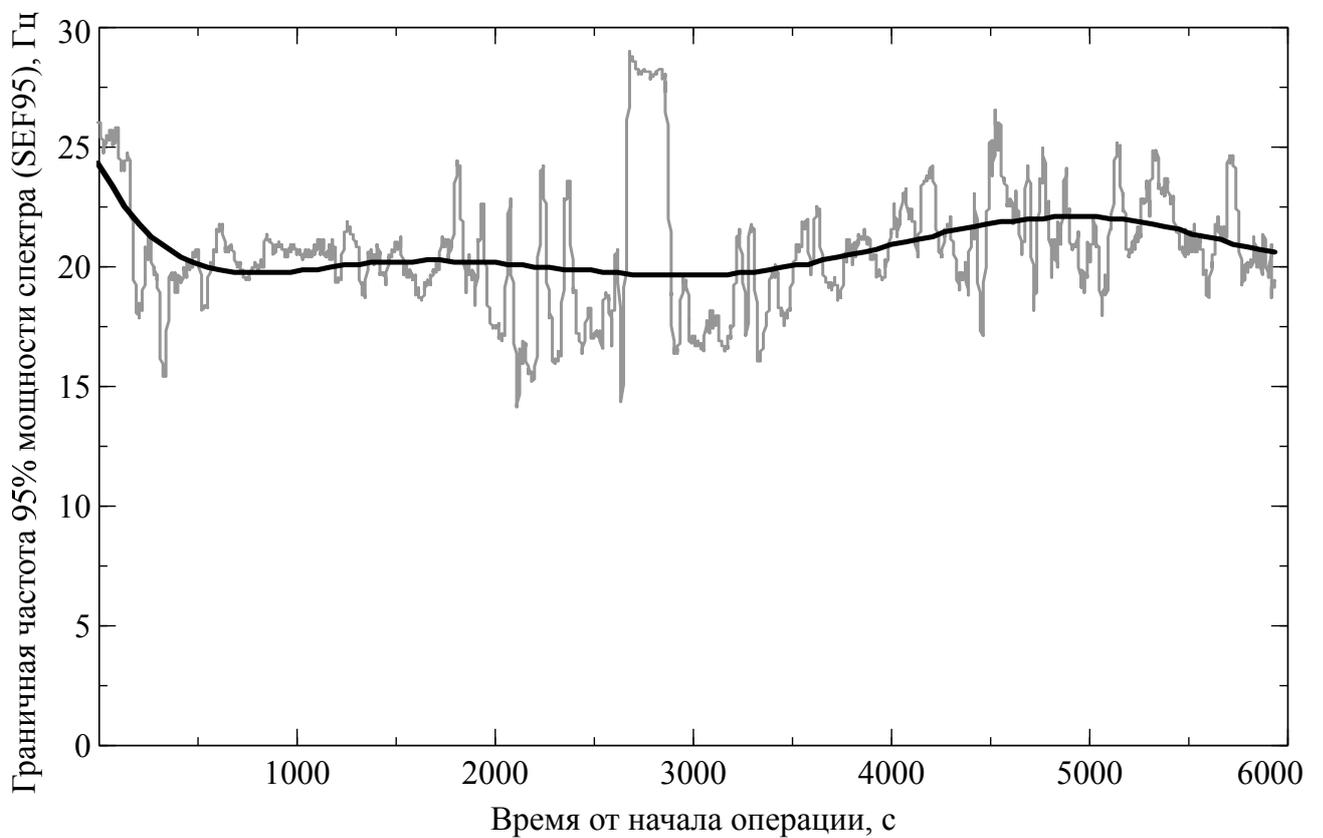


Рисунок 5.8 — Динамика SEF95 во время анестезии ксеноном, пациент Б.

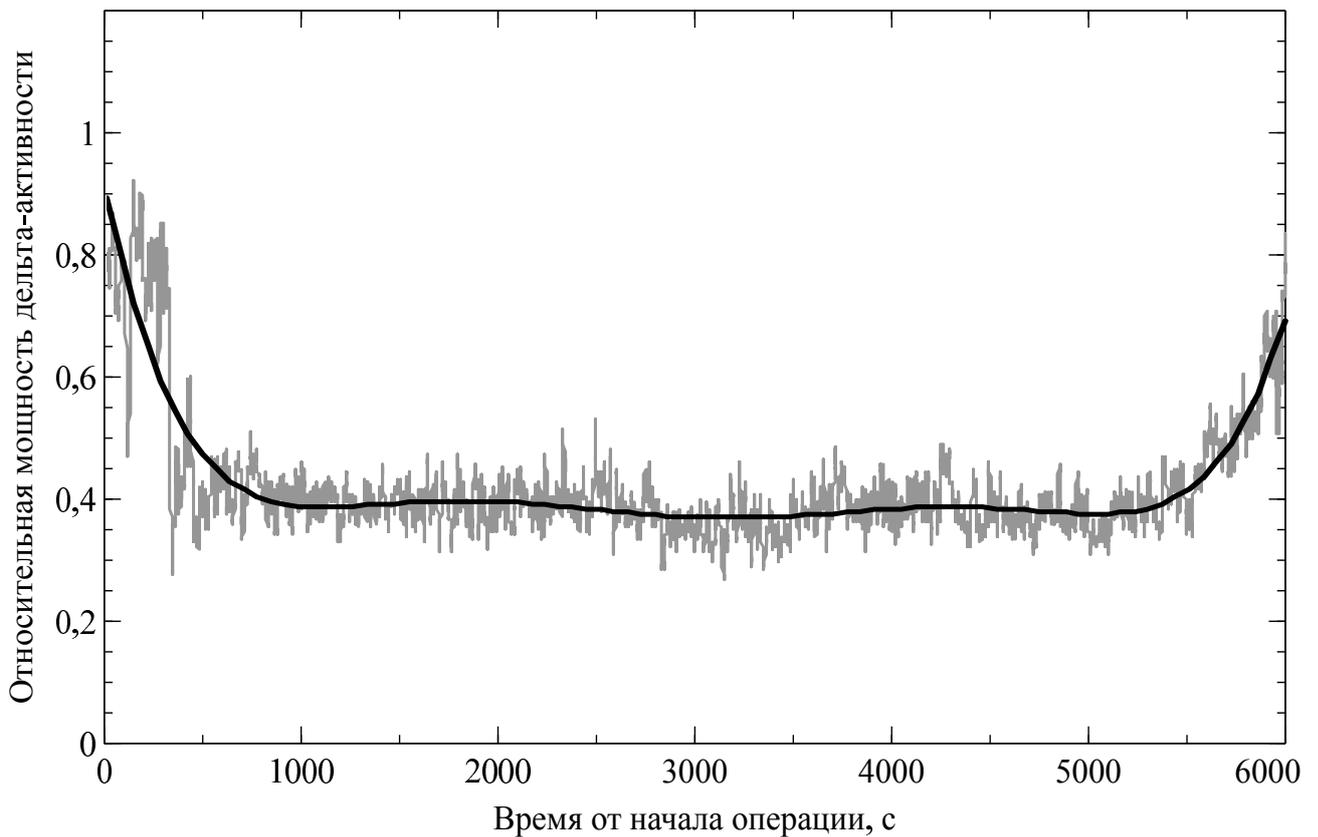


Рисунок 5.9 — Динамика относительной мощности дельта-активности во время анестезии изофлюраном+фентанил

Относительная мощность дельта-активности также широко применяется как индикатор глубины наркоза, однако физиологические механизмы формирования медленноволновой электрической активности головного мозга при снижении уровня его функциональной активности во время анестезии связаны с уменьшением чувствительности нейронов к внешним стимулам под действием лекарственных препаратов. В состоянии искусственной лекарственной комы, вызванной традиционными анестетиками, порог возбудимости нейронов становится очень высоким, вплоть до ареактивности. Однако лекарственные препараты с альтернативными механизмами блокирования передачи нервных импульсов, такие как кетамин, закись азота и ксенон, не вызывают глубокой десенсбилизации мембраны нейронов и, как следствие, доминирующая частота мозговой активности снижается в меньшей степени. Соответственно, относительная мощность дельта-активности также будет невысока, и не будет отражать реального функционального состояния головного мозга.

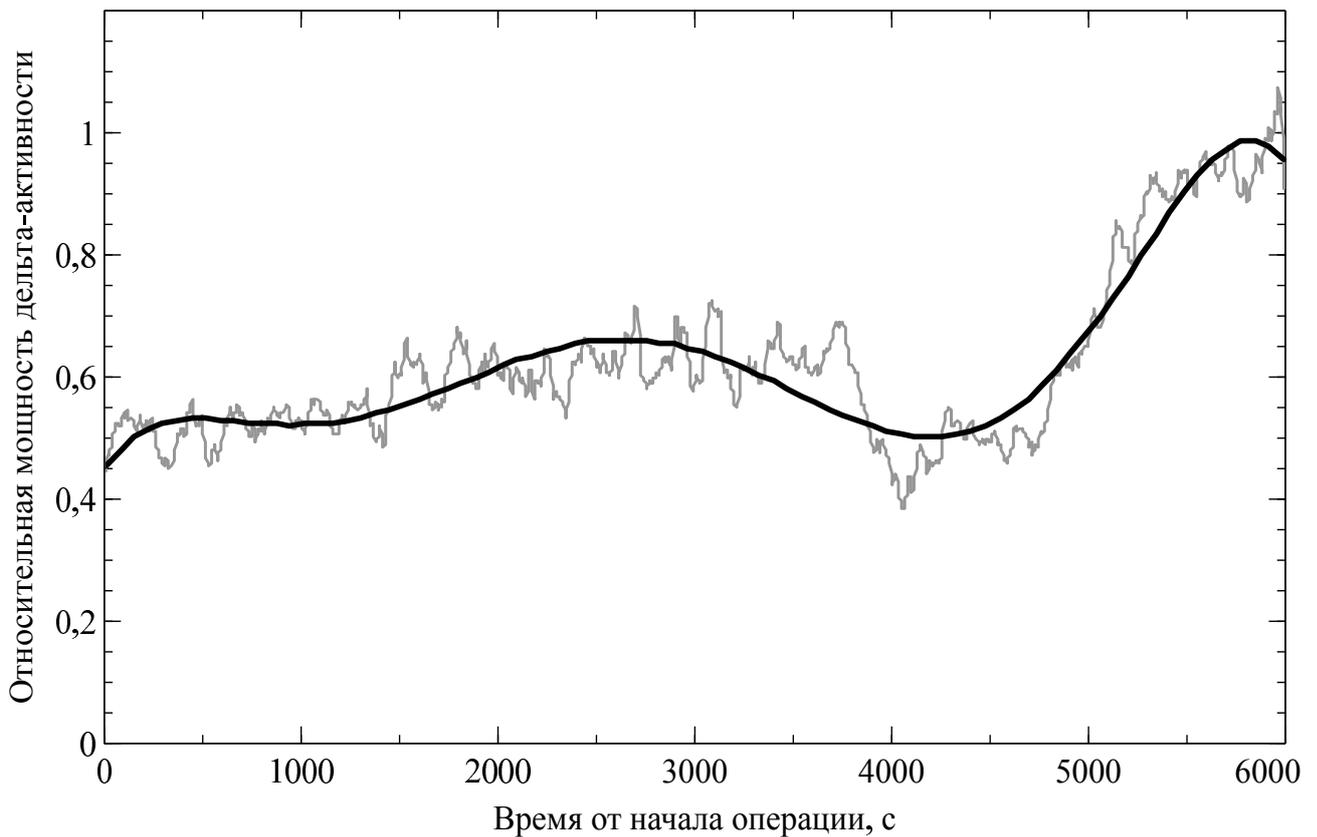


Рисунок 5.10 — Динамика относительной мощности дельта-активности во время анестезии закисью азота

На рисунках 5.9 — 5.11 приведены примеры изменения относительной мощности дельта-активности при использовании различных анестетиков. Очевидно, что динамика биспектрального отношения и относительной мощности дельта-активности совпадают, по крайней мере, на качественном уровне. Для подтверждения этого факта мы провели корреляционный анализ всех показателей между собой. Коэффициент корреляции Пирсона между биспектральным отношением и относительным уровнем дельта-активности у разных пациентов варьировал от 0.7 до 0.95, достигнутый уровень значимости $p < 0.01$. Это ожидаемый результат, поскольку два показателя эквиваленты в том случае, когда отсутствует нелинейное взаимодействие между компонентами ЭЭГ и мощность биспектральных компонентов второго порядка близка к нулю. Еще раз подчеркнем, что биспектральное отношение — это только один из компонентов биспектрального индекса, и отождествлять их не стоит.

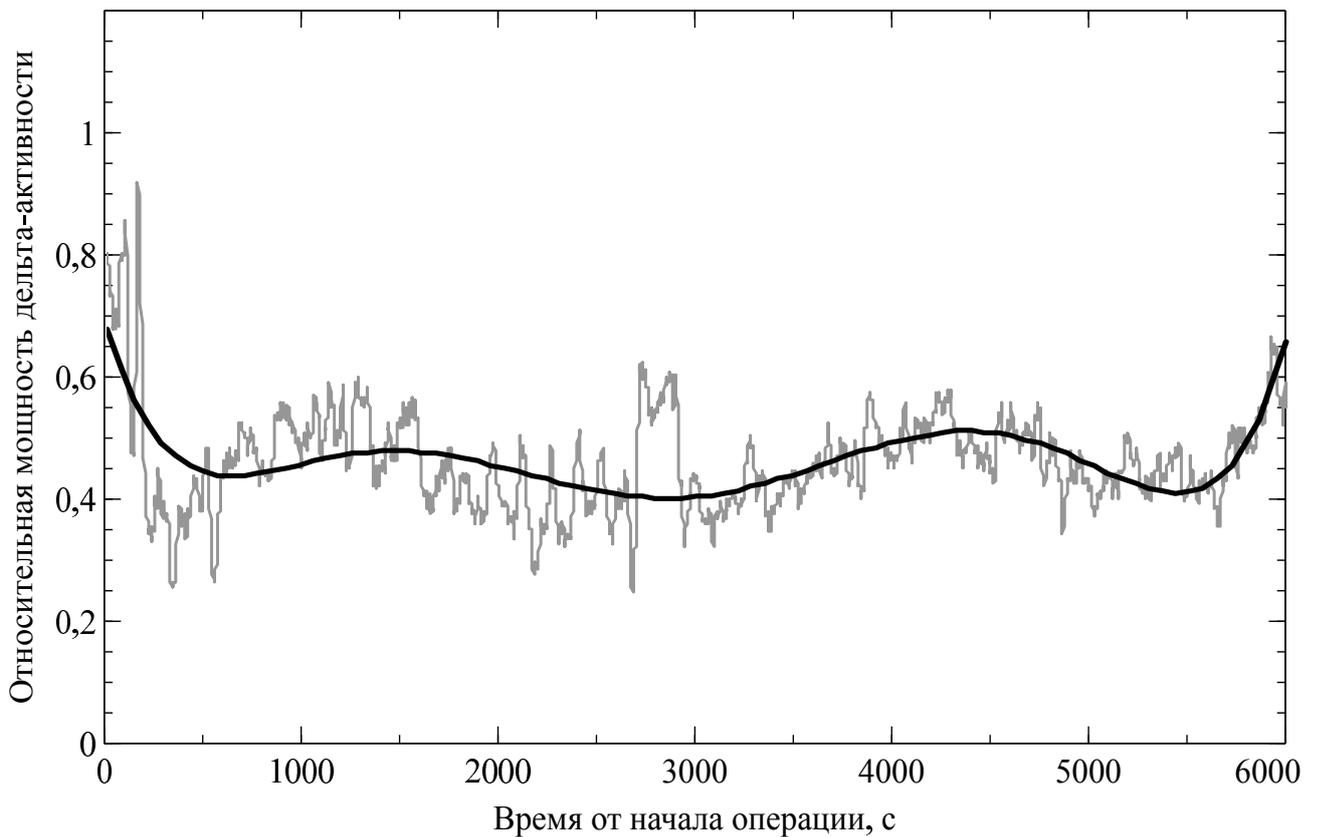


Рисунок 5.11 — Динамика относительной мощности дельта-активности во время анестезии ксеноном, пациент Б.

Стационарность, линейность и гауссовость сигнала собственной электрической активности головного мозга

Исследованные электроэнцефалографические индикаторы функционального состояния головного мозга, которые были использованы в качестве показателей глубины наркоза, демонстрируют значительную вариабельность формальных оценок, в то время как функциональное состояние головного мозга во время хирургической операции стабильно при условии адекватного анестезиологического пособия. Выбранные нами хирургические операции, сопровождавшиеся записью ЭЭГ, были проверены экспертами на предмет качества анестезиологического пособия путем анализа физиологических параметров в ходе операции и объективных клинических признаков глубины наркоза и было получено подтверждение, что глубина хирургического наркоза в ходе операции поддерживалось на постоянном уровне.

Таким образом, наблюдается противоречие между высокой вариабельностью электроэнцефалографических оценок и стабильным функциональным состоянием головного мозга. Возможным объяснением этого явления может служить несоответствие статистических свойств исходных сигналов собственной электрической активности головного мозга требованиям к данным, которые предъявляют использованные методы.

На рисунке 5.12 приведены значения Z -статистики коэффициентов асимметрии и эксцесса при изменении функционального состояния головного мозга, обусловленного действием наркотизирующего препарата. Заштрихованная область соответствует значениям ниже критических, уровень значимости был принят $p = 0.01$, объем выборки для вычисления каждой точки составил 1000 отсчетов, продолжительность 4 с при частоте дискретизации 250 Гц. Критическое значение для коэффициента эксцесса $Z = 2.98$, для коэффициента асимметрии $Z = \pm 2.98$. Очевидно, что коэффициент асимметрии на всех этапах хирургической операции значительно отличается от нуля, что свидетельствует о нарушении симметрии гистограммы распределения амплитуд исходного сигнала ЭЭГ. Коэффициент эксцесса не выходит за пределы пороговых значений при заданном уровне значимости, однако существенно нестационарен. Динамика стандартного отклонения ЭЭГ (момент второго порядка) показана на рисунке 5.13. Принимая во внимание тот факт, что момент второго порядка (общая мощность ЭЭГ) также нестационарен, можно сделать вывод о том, что спектральные оценки первого и второго порядков вычисляются со значительной погрешностью, обусловленной нестационарностью соответствующих статистических моментов исходного сигнала.

Еще одной причиной получения неустойчивых оценок параметров функционального состояния при использовании спектрального анализа, по нашему мнению, является существенная нелинейность сигнала ЭЭГ. На рисунке 5.14 изображена динамика меры негауссовости параметров сигнала, вычисленная по рекомендациям, данным в работе

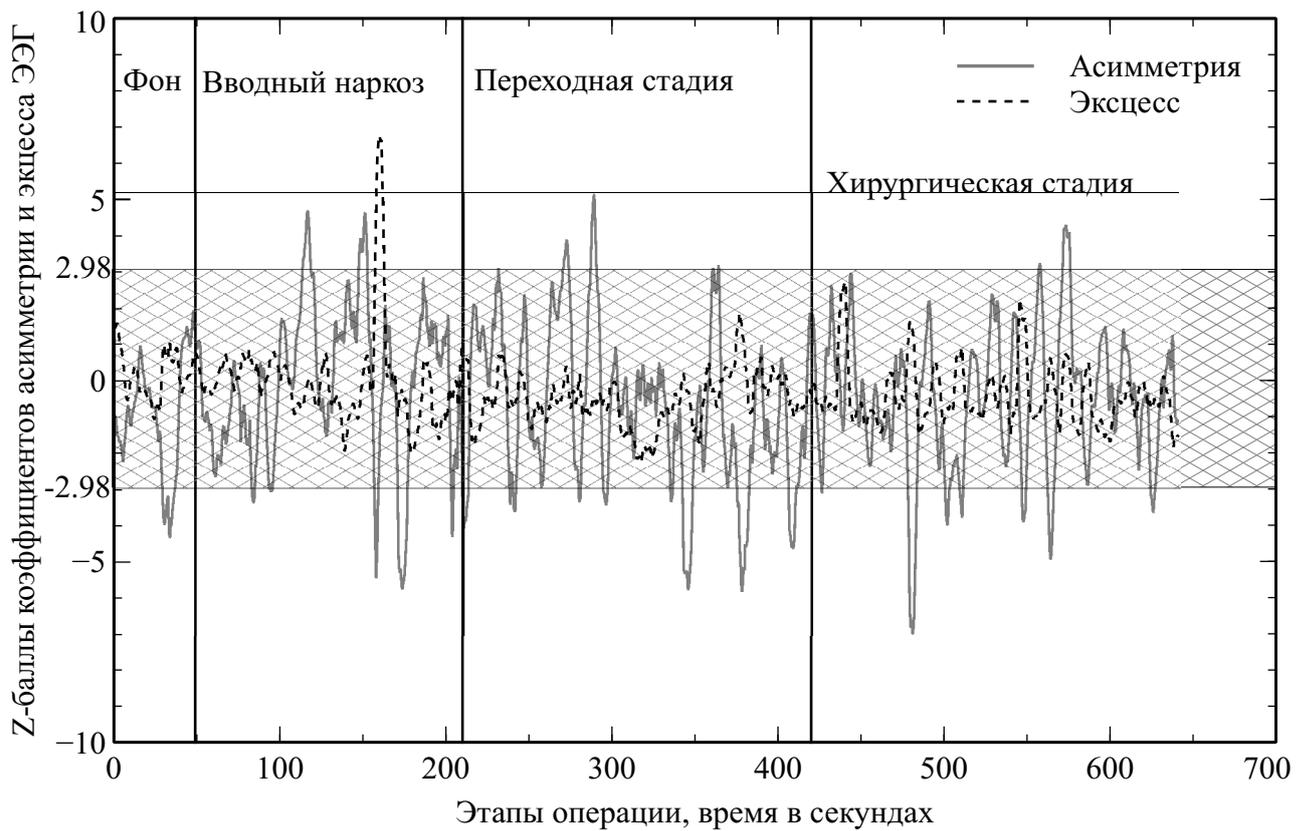


Рисунок 5.12 — Z-статистика асимметрии и эксцесса ЭЭГ при изменении функционального состояния головного мозга во время наркоза

[143]. Наибольшее практическое распространение получила линейная модель электрэнцефалографического сигнала, которая описывает ЭЭГ как линейную взвешенную сумму случайных сигналов, обработанных линейным фильтром с конечной во временной и пространственной областях импульсной характеристикой. Одна из возможных формулировок представлена выражением 5.4.

$$eeg(t, \mathbf{x}) = \int_0^T \int_V s(t - \tau, \mathbf{x} - \mathbf{v}) h(\tau, \mathbf{x} - \mathbf{v}) d\tau d\mathbf{v} \quad (5.4)$$

Здесь $eeg(t, \mathbf{x})$ — сигнал собственной электрической активности головного мозга в точке поверхности с координатами \mathbf{x} , T — период наблюдения сигнала, V — объем, в котором расположены источники собственной электрической активности, например, ограниченная сферическая область радиусом до 20 мм с центром в точке \mathbf{x} . Импульсная характеристика эквивалентна характеристике фильтра нижних частот как во временной, так и в пространственной области.

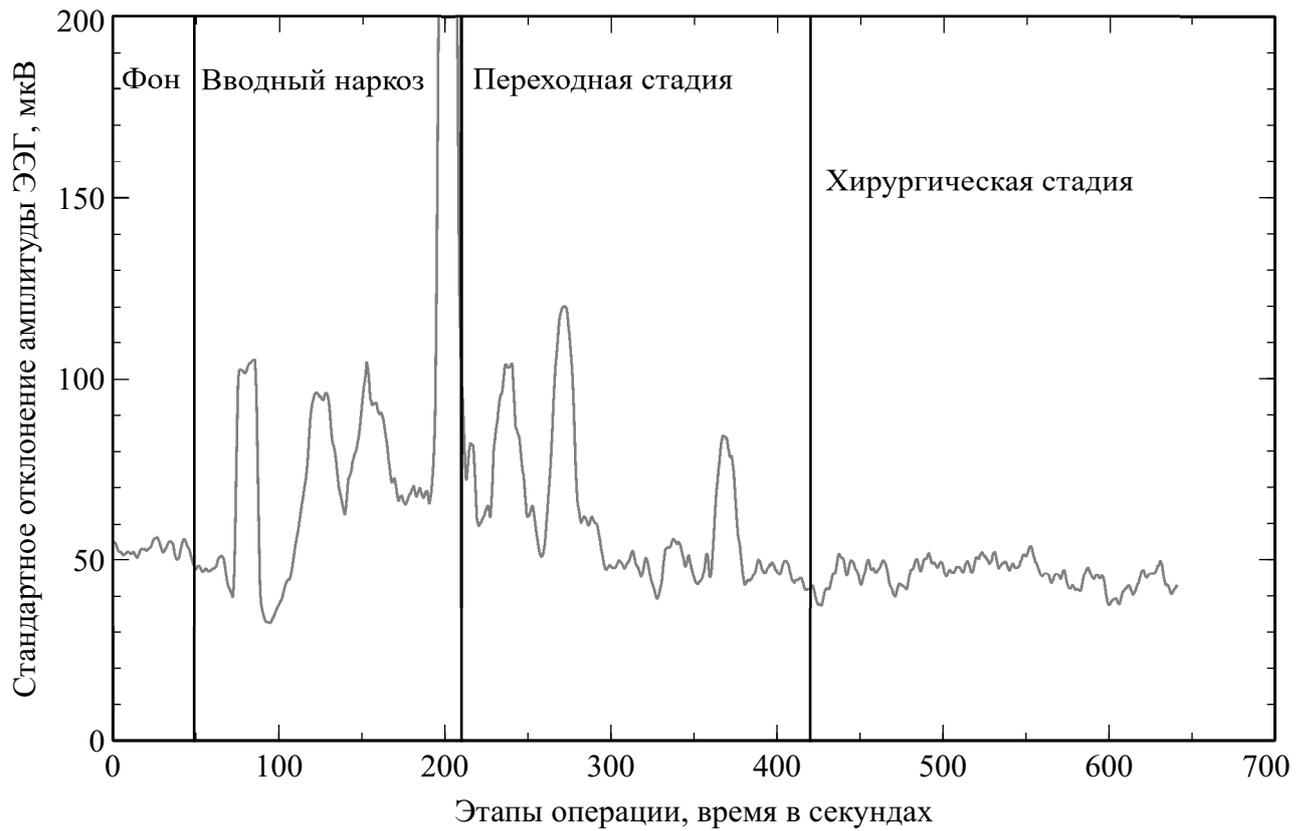


Рисунок 5.13 — Стандартное отклонение ЭЭГ при изменении функционального состояния головного мозга во время наркоза

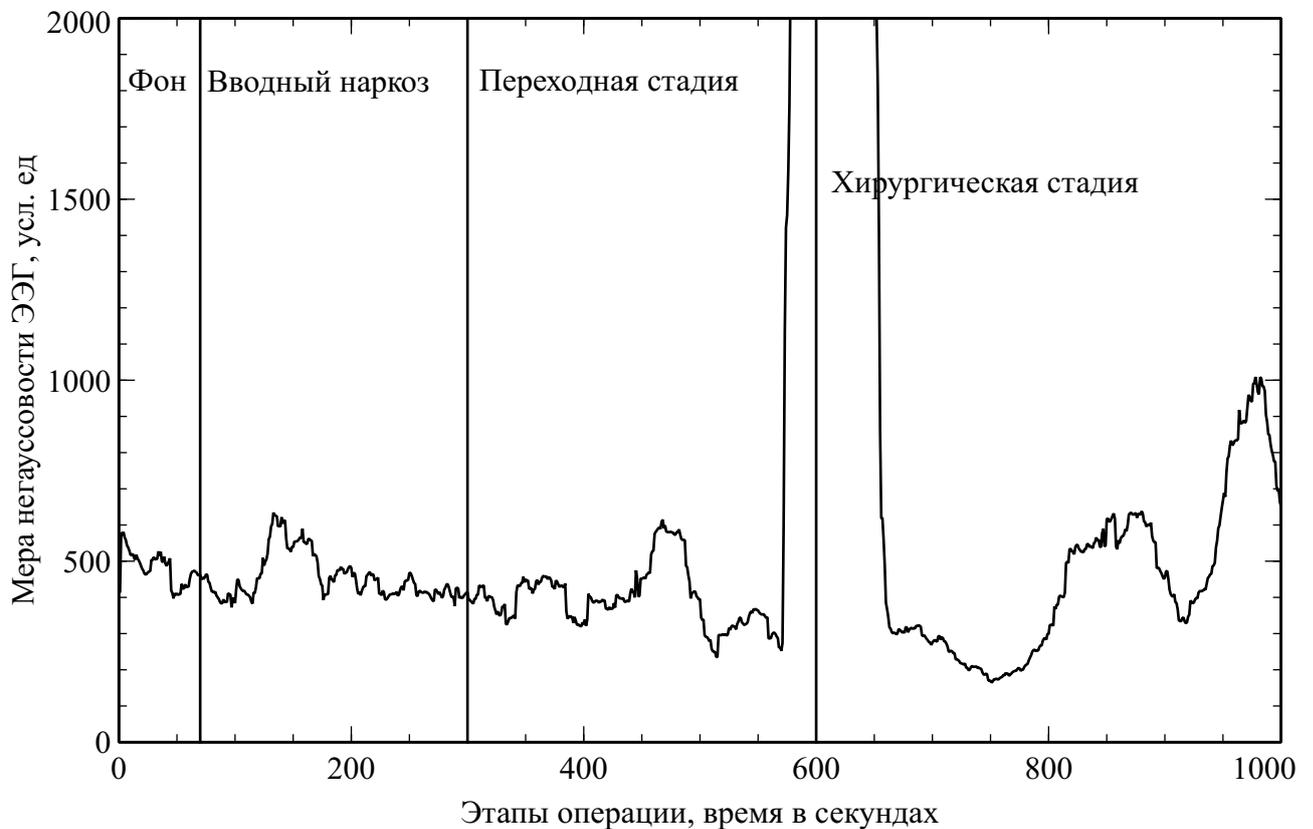


Рисунок 5.14 — Динамика показателя негауссовости сигнала ЭЭГ во время наркоза

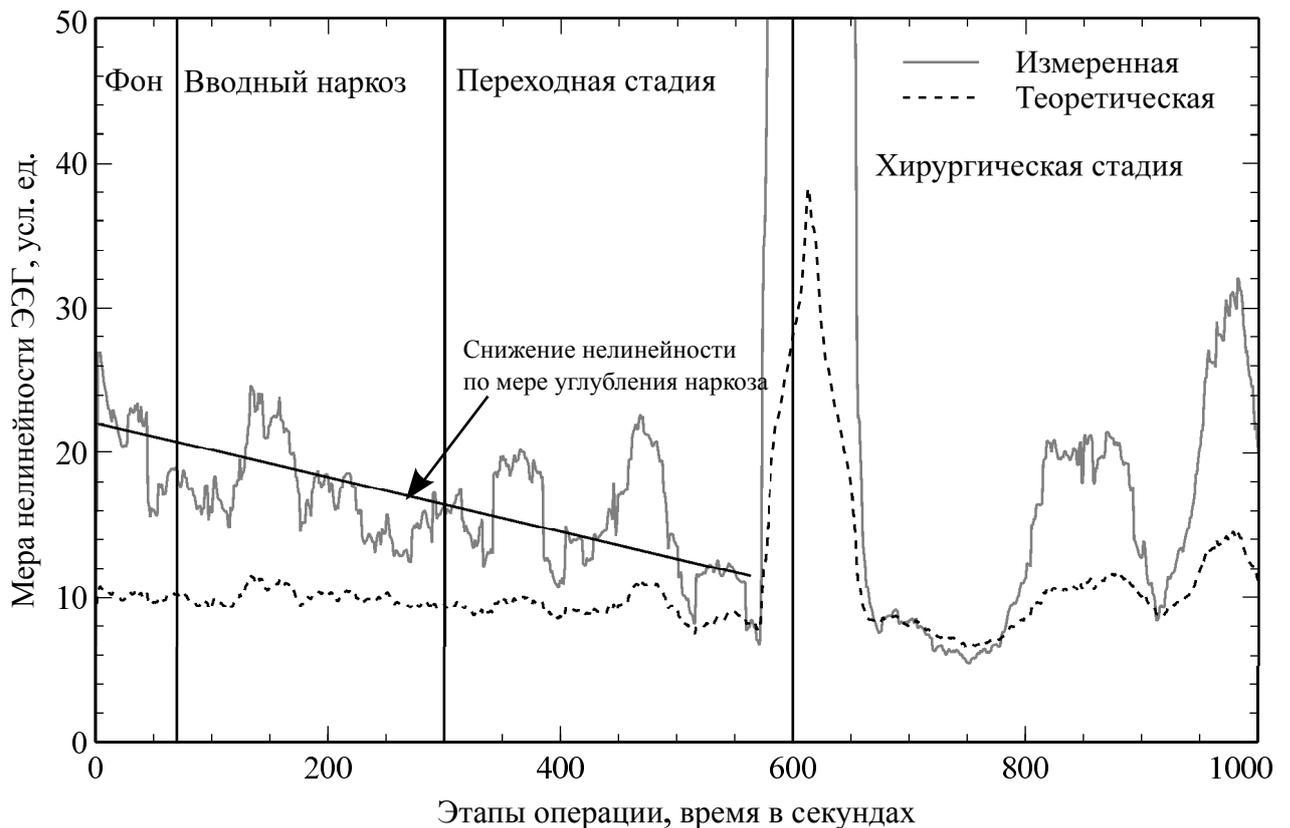


Рисунок 5.15 — Изменение меры нелинейности сигнала ЭЭГ во время наркоза

В рамках данной модели результирующий сигнал по определению линеен и распределение амплитуд подчиняется нормальному закону распределения. Такое допущение позволяет применять весь доступный арсенал методов цифрового анализа ЭЭГ, однако на практике выполняется редко. На рисунке 5.15 приведен пример изменения показателя нелинейности по мере снижения уровня функциональной активности коры и углубления наркоза.

В работе [220] тоже было отмечено, что характер взаимодействия между отдельными участками коры носит существенно нелинейный характер, однако авторы ограничились лишь констатацией возможности использования спектральных оценок высокого порядка для изучения нелинейных взаимодействий в коре головного мозга. В работе [236] была исследована бикогерентность ЭЭГ у новорожденных во время сна. Авторы доказали, что параметры бикогерентности и ритмической активности головного мозга существенно отличаются у недоношенных младенцев, при этом имеют

статистически значимо большую вариабельность. С формальной точки зрения это означает значимое отличие спектров третьего и более высоких порядков от нуля и свидетельствует в пользу концепции о существенно нелинейном характере взаимодействия ритмических осцилляторов центральной нервной системы. По нашему мнению, нелинейность сигнала собственной электрической активности мозга обусловлена физиологическими причинами, и наши наблюдения полностью соответствуют доминирующей парадигме о механизмах межнейронного взаимодействия. Нелинейность интегрированной электрической активности нейронов обусловлена сильными взаимодействиями между отдельными группами нервных клеток, причем функциональная зависимость существенно нелинейна. Проведенные рядом исследователей [117, 127, 158, 159, 248] численные эксперименты с различными моделями нейронных сетей показали, что адекватное воспроизведение сигнала собственной электрической активности головного мозга возможно лишь при наличии в моделях амплитудной и фазовой нелинейности.

Отмеченные особенности электроэнцефалографического сигнала обусловлены, преимущественно, нейрофизиологическими причинами и отражают процессы взаимодействия нейронов коры. Известные приемы обработки нестационарных сигналов, такие как адаптивная сегментация ЭЭГ с разделением на стационарные фрагменты, в данном случае не дадут ощутимых преимуществ, поскольку индикаторы функционального состояния головного мозга также должны будут вычисляться в пределах выделенных стационарных фрагментов, поэтому вариабельность индикаторов будет определяться различием параметров выделенных стационарных участков.

Интерпретация полученных данных неоднозначна. С одной стороны, можно проигнорировать несоответствие исходного сигнала предъявляемым требованиям, и считать такую погрешность допустимой. К сожалению, эта позиция в настоящее время является доминирующей в электронейрофизиологических исследованиях. С одной стороны, невозможно

доказать, что нестационарность, негауссовость и нелинейность сигналов собственной электрической активности существенно искажает спектр мощности ЭЭГ, поскольку истинный спектр неизвестен и измерен быть не может. С другой стороны, для практического применения в рутинных исследованиях погрешность, обусловленная этими факторами, не важна, поскольку вариабельность оценки амплитудно-частотных характеристик ЭЭГ, связанная с естественными физиологическими флуктуациями, в таких исследованиях весьма значительна.

Указанные погрешности начинают играть существенную роль при попытке оценить функциональное состояние головного мозга при сниженном уровне его активности, например, во время наркоза и комы, когда амплитуда ЭЭГ значительно снижается и отношение сигнал/шум становится небольшим. Проведенное нами сравнительное исследование наиболее широко распространенных методов оценки функционального состояния головного мозга во время наркоза показало, что получаемые оценки характеризуются высокой вариабельностью и не соответствуют клинически стабильному состоянию сниженной функциональной активности ЦНС. Мы провели анализ возможных причин такого поведения известных индексов глубины анестезии с точки зрения формального соответствия применяемых методов статистическим свойствам обрабатываемых сигналов.

В основе всех исследованных методов лежит преобразование ЭЭГ в частотную область с последующим анализом мощности спектральных компонентов. В подавляющем большинстве опубликованных подходов переход осуществляется с помощью дискретного преобразования Фурье исходного сигнала, взвешенного оконной функцией. Общеизвестны ограничения преобразования Фурье, такие как фундаментальные требования стационарности, гауссовости и линейности преобразуемого сигнала, а также некоторые технические сложности вычисления в связи с ограниченной длиной выборки, утечкой мощности и высокой вариабельностью. Для снижения неопределенности используется усреднение, однако это приводит к снижению разрешающей

способности по частоте. В случае анализа сигнала собственной электрической активности головного мозга, имеющего низкую амплитуду, данные факторы становятся доминирующими и не позволяют получать устойчивые оценки с малой вариабельностью.

В результате проведенного исследования были сформулированы требования к методу оценки функционального состояния головного мозга на основе анализа его собственной электрической активности. Метод должен обеспечивать:

1. возможность обрабатывать временные ряды небольшой длины, от 100 до 1000 отсчетов;
2. минимальную погрешность при обработке нестационарных сигналов;
3. оценку степени нелинейности и негауссовости обрабатываемого сигнала;
4. получение устойчивых оценок мощности периодических компонентов сигнала;
5. минимальную вариабельность оценок мощности низкочастотных компонентов от 1 до 5 Гц;
6. возможность работы в режиме «скользящего окна» при обработке продолжительных записей ЭЭГ.

Каждый из отмеченных пунктов предполагает модификацию исходного алгоритма оценки функционального состояния головного мозга с целью достижения указанных свойств. Нами был предложен следующий алгоритм вычисления формальной оценки функционального состояния головного мозга.

1. Выбирается эпоха анализа ЭЭГ продолжительностью от 1 до 10 с, в пределах которой параметры сигналы остаются приблизительно постоянными.

2. Каждый фрагмент умножается на дискретные вытянутые сфероидальные последовательности Слепиана [250], после чего вычисляются преобразования Фурье для каждого произведения.
3. Вычисляются все спектры до заданного порядка.
4. Вычисляется суммарная мощность компонентов в низкочастотной области от 1 до 5 Гц.
5. Вычисляется суммарная мощность ЭЭГ в диапазоне от 1 до 30 Гц.
6. Вычисляется отношение мощности низкочастотных компонентов к высокочастотным, которое меняется от 0 до 1 и отражает степень угнетения электрической активности коры больших полушарий.

Пусть $eeg(t, c)$ — сигнал собственной электрической активности головного мозга в канале с номером $c, 0 < c \leq M$, M — количество каналов, $t = \{t_1, t_2, \dots, t_N\}$ — моменты измерения ЭЭГ, N — количество отсчетов в сигнале. Фрагменты ЭЭГ обозначим как $eeg(\{t_1, \dots, t_n\}, c)$, n — количество отсчетов в одном фрагменте. Оконные функции Слепиана обозначим $S(2\Omega, k, n)$, где 2Ω — ширина спектральной полосы, k — порядок последовательности. Обоснование выбора параметров и расчет последовательности можно найти в оригинальной работе [252]. Эмпирическим путем было установлено, что для анализа имеющихся у нас ЭЭГ оптимально выбрать полуширину спектральной полосы $\Omega = 2.5$, что дает пять оконных последовательностей $0 \leq k \leq 4$. Последовательность вычислений может быть записана выражением (5.5). Пример изменения индекса функционального состояния во время наркоза приведен на рисунке 5.16.

$$\begin{aligned}
D(\{t_1, \dots, t_n\}, c, k) &= eeg(\{t_1, \dots, t_n\}, c) * S(2\Omega, k, n); \\
F(c, k) &= DFT(D(\{t_1, \dots, t_n\}, c, k), n); \\
\hat{F}(c) &= \frac{1}{5} \sum_{k=0}^4 F(c, k); \\
B1 &= \sum_{c=1}^M \sum_{c1=c}^M \sum_{w1=1}^5 \sum_{w2=1}^5 |\hat{F}(w1, c) \cdot \hat{F}(w2, c) \cdot \hat{F}^*(w1 + w2, c1)|^2; \\
B2 &= \sum_{c=1}^M \sum_{c1=c}^M \sum_{w1=1}^{30} \sum_{w2=1}^{30} |\hat{F}(w1, c) \cdot \hat{F}(w2, c) \cdot \hat{F}^*(w1 + w2, c1)|^2; \\
I fs &= 100 \cdot (1 - \frac{B1}{B2}).
\end{aligned} \tag{5.5}$$

где $DFT(f, n)$ — дискретное преобразование Фурье вектора размером n , $B1$ — мощность низкочастотных компонентов, $B2$ — суммарная мощность в диапазоне частот до 30 Гц, $I fs$ — индекс функционального состояния. Значения граничных частот диапазонов для вычисления $I fs$ определены эмпирически путем анализа большого количества ЭЭГ записей, сделанных во время хирургических операций. Значения граничных частот определяются с учетом поставленных задач исследования. Например, для оценки функционального состояния головного мозга во время решения тестовых заданий (устный счет, множественный выбор и другие) наибольшие изменения наблюдаются в диапазоне частот от 15 до 40 Гц, поэтому целесообразно выбрать данные границы частот для вычисления $B1$ и диапазон от 8 до 47 Гц для $B2$. Также предложенный подход легко обобщается на случай спектра четвертого и более высоких порядков. Однако с практической точки зрения на данном этапе разработки мультиспектральных оценок ЭЭГ представляется целесообразным ограничиться спектром четвертого порядка, поскольку трудоемкость вычислений увеличивается многократно, а существенного повышения точности оценок не происходит. Кроме того, с повышением порядка спектра абсолютные значения малых по мощности спектральных компонентов убывают пропорционально этому порядку, что повышает погрешность расчетов при выполнении операции деления на малые числа.

Сравнивая графики различных показателей, вычисленных по результатам анализа ЭЭГ одного и того же пациента (например, относительной мощности

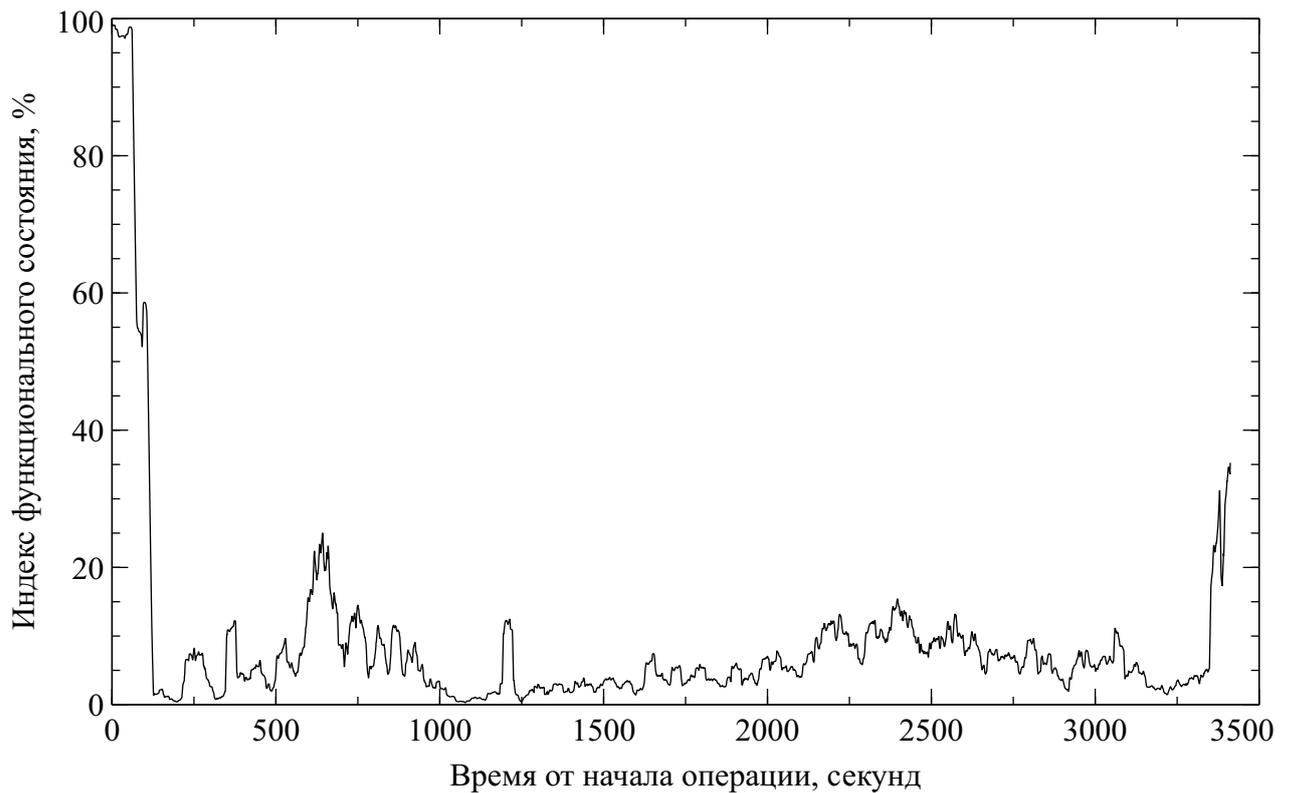


Рисунок 5.16 — Динамика индекса функционального состояния во время анестезии ксеноном, пациент Б.

дельта-активности на рисунке 5.11), можно с уверенностью констатировать, что предложенный способ вычисления индекса функционального состояния головного мозга на основе биспектральной оценки его собственной электрической активности приводит к формированию показателей с меньшей вариабельностью и в большей степени соответствующего наблюдаемым клиническим проявлениям.

5.2 Биоимпедансные показатели функционального состояния головного мозга

Изменение функционального состояния головного мозга неизбежно сопровождается изменением уровня активности метаболических процессов в центральной нервной системе, что, в свою очередь, приводит к изменению концентрации растворенных метаболитов и электрических параметров

нервной ткани. Однако эти изменения невелики и не могут быть непосредственно зарегистрированы с помощью неинвазивных методов. Один из возможных подходов состоит в использовании сравнительно широкополосных биоимпедансных измерений с последующим вычислением эквивалентных электрических параметров исследуемой ткани. Выше мы отмечали, что амплитудно-частотная характеристика живой ткани хорошо аппроксимируется АЧХ RC -фильтра нижних частот и сама ткань может быть представлена как последовательно-параллельные соединенные RC -звенья, параметры которых зависят, в том числе, от уровня метаболизма. Тем не менее, данные, опубликованные к моменту подготовки диссертационной работы в доступной литературе, свидетельствуют о том, что не существует единого мнения о возможности использования биоимпедансных измерений для оценки функционального состояния головного мозга.

В работе [296] акцент делается на возможности визуализации пространственного распределения частотно-зависимых параметров тканей головы для выявления патологических изменений, таких как кровоизлияние или ишемия мозга. Но автор отмечает, что изменения электрических параметров, обусловленные повреждением нервной ткани, крайне незначительны и составляют доли процента от фоновых значений. В работе [82] также показана принципиальная возможность использования биоимпедансных измерений для выявления очаговых повреждений головного мозга, однако измерения проводились на частотах до 50 кГц с использованием в качестве зондирующего тока белого шума, и авторы отмечают, что наибольшие изменения электрических параметров наблюдаются в низкочастотном диапазоне до одного килогерца.

Проведенные нами исследования показали, что биоимпедансный спектр тканей головы, измеряемый с помощью поверхностных электродов, содержит полезную информацию в гораздо более широком диапазоне частот, как минимум от 10 кГц до 1 МГц. Разработанный нами широкополосный измеритель импеданса позволяет проводить исследования в диапазоне частот до от

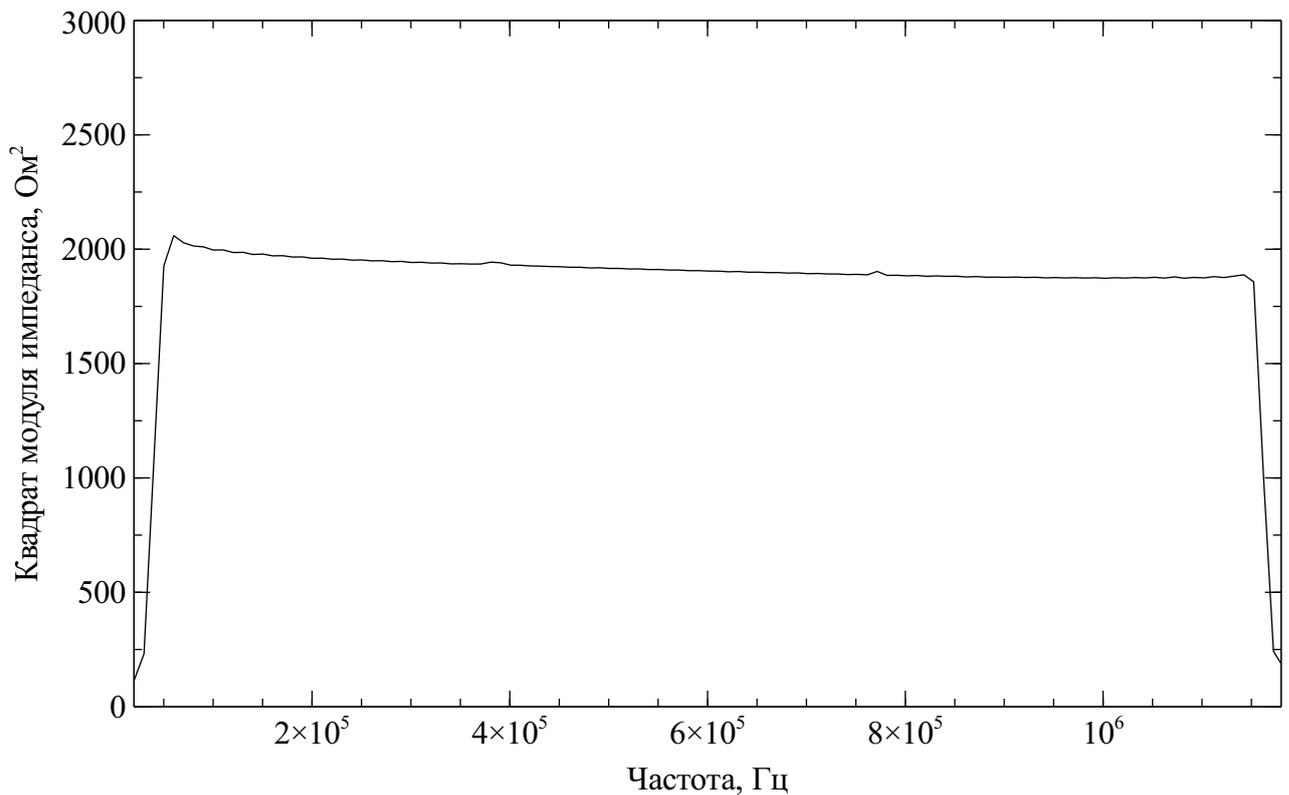


Рисунок 5.17 — Биоимпедансный спектр электродов при их непосредственном контакте

10 кГц до 1.2 МГц. С его помощью были проведены функциональные тесты с участием добровольцев с целью выявления возможной взаимосвязи биоимпедансных спектральных характеристик с изменением функционального состояния. На рисунке 5.17 приведен биоимпедансный спектр электродов при их непосредственном контакте между собой. Как следует из представленного графика, электроды не вносят существенных искажений в спектр измеряемого импеданса. На рисунке 5.18 изображены биоимпедансные спектры головного мозга, полученные в состоянии покоя и при контролируемой гиперкапнической гипоксии. Гипоксия создавалась путем увеличения содержания углекислого газа при дыхании через маску наркозно-дыхательного аппарата. Степень насыщения крови кислородом, измеренная неинвазивным пульсоксиметром, составляла 87-92%. Из графика на рисунке 5.18 очевидно, что во время контролируемой гипоксии значение модуля импеданса значимо ($p < 0.01$) увеличивается во всем диапазоне частот, что объясняется эффектами перераспределения кровотока.

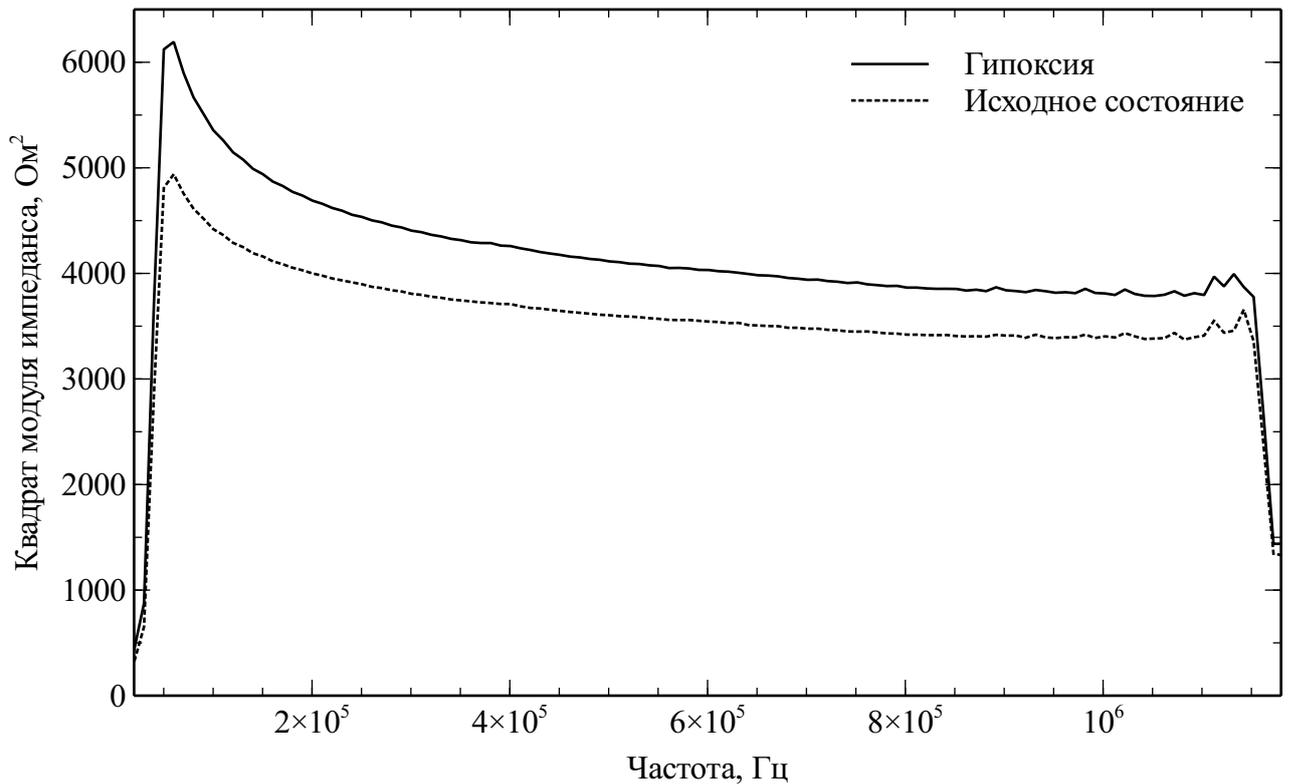


Рисунок 5.18 — Биоимпедансный спектр в состоянии спокойного бодрствования и при контролируемой гипоксии

Однако непосредственное использование абсолютных значений мощности спектральных компонентов для оценки функционального состояния головного мозга практически невозможно вследствие зависимости от контактного сопротивления электродов. Биоимпедансный спектр головного мозга может быть описан моделью, соответствующей фильтру нижних частот, как представлено выражением (5.6).

$$S(f) = \frac{1}{\sqrt{1+(\frac{f_0}{f})^a}} \quad (5.6)$$

где f — круговая частота, f_0 — частота среза ФНЧ, a — порядок фильтра. Измеренный спектр может быть аппроксимирован выражением (5.6) с эквивалентными параметрами f_0 и a . На рисунках 5.19 и 5.20 приведены нормированные АЧХ и соответствующие эквивалентные параметры фильтра.

Из приведенных данных следует, что при изменении функционального состояния головного мозга частота среза и порядок эквивалентного фильтра

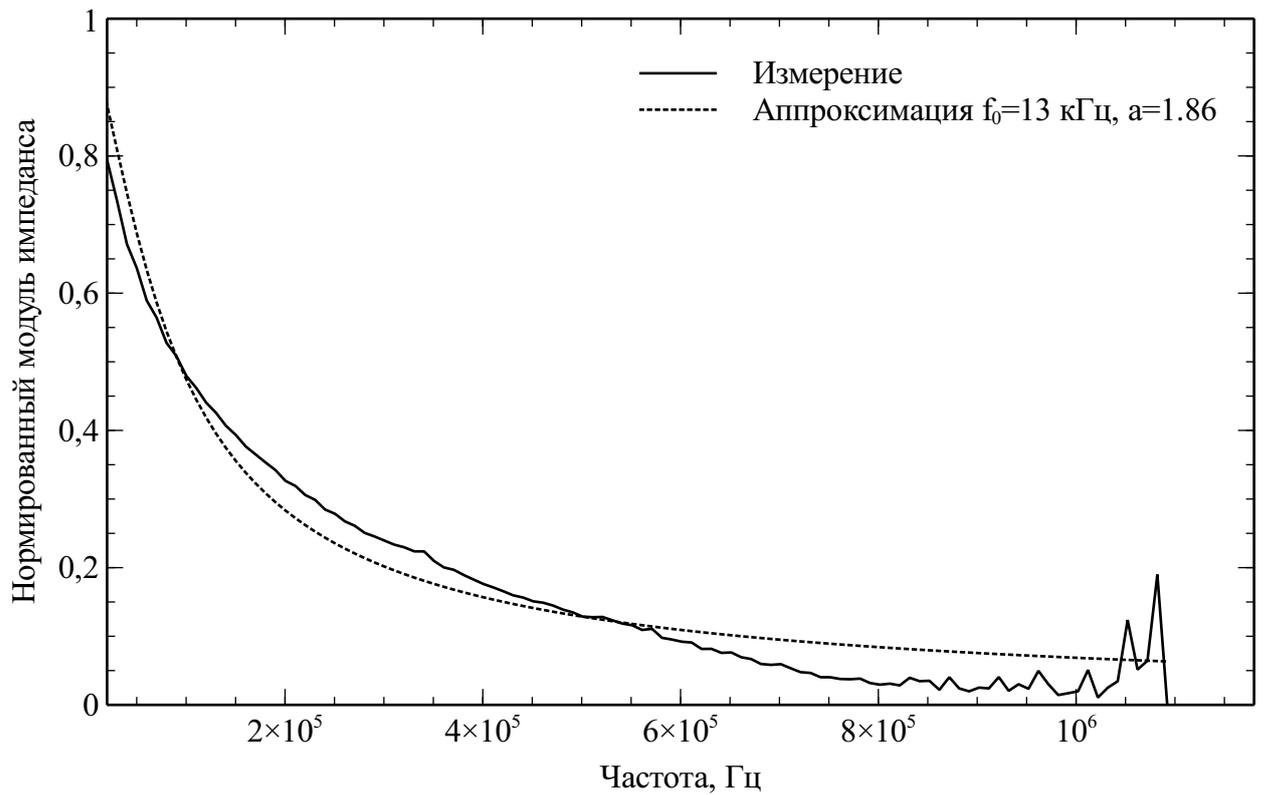


Рисунок 5.19 — Биоимпедансный спектр в состоянии спокойного бодрствования и его аппроксимация

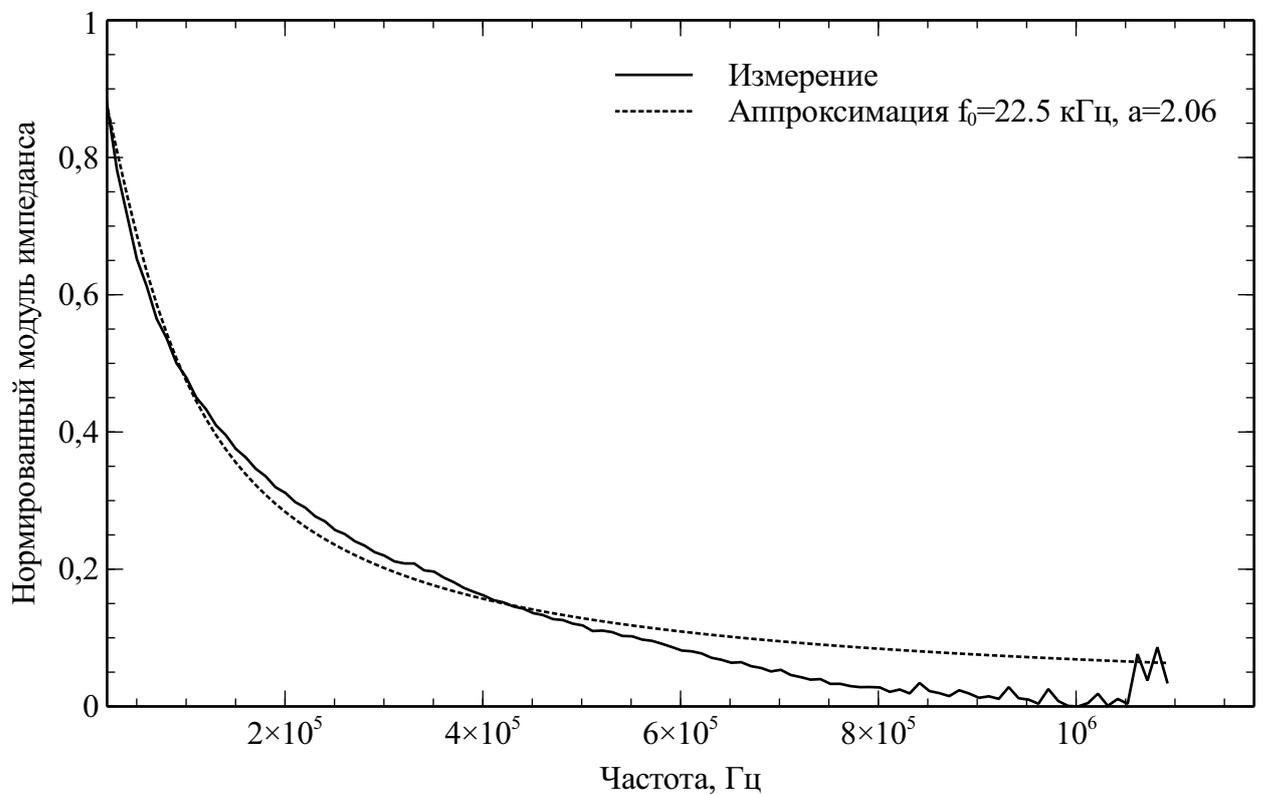


Рисунок 5.20 — Биоимпедансный спектр при контролируемой гипоксии и его аппроксимация

нижних частот существенно увеличиваются. Данные параметры могут служить индикаторами изменения функционального состояния по сравнению с исходным уровнем.

На основе полученных данных может быть осуществлена реконструкция пространственного распределения измеренных значений импеданса с помощью методов электроимпедансной томографии. С точки зрения клинического использования реконструкция пространственного распределения не дает дополнительной информации, поскольку интерес представляет именно интегральная оценка функционального состояния, однако данный подход может быть полезен при выявлении локальных очаговых изменений.

Для повышения чувствительности и специфичности оценки уровня функциональной активности головного мозга представляется целесообразным объединить индикатор функционального состояния, вычисленный на основе собственной электрической активности коры, с результатами биоимпедансной спектроскопии. Пусть $f(t, c)$ — вычисленная частота среза эквивалентного фильтра нижних частот в канале с номером c (см. выражение 5.5), $a(t, c)$ — порядок эквивалентного фильтра. Фоновые значения параметров, измеренные в референтном функциональном состоянии, обозначим соответственно $f(t_0, c)$, $a(t_0, c)$. Тогда степень отклонения текущего уровня функциональной активности от фонового может быть определена через расстояние Махаланобиса по формуле (5.7).

$$dI(t) = \frac{1}{2M} \sum_{c=1}^M \sqrt{(f - f_0, a - a_0)^T S^{-1} (f - f_0, a - a_0)} \quad (5.7)$$

где dI — величина отклонения от фоновых значений, S^{-1} — обратная матрица ковариации между $f(t, c)$ и $a(t, c)$. Вычисленное значение dI принимает значения в диапазоне от 0 до 1, нулевого значению соответствует функциональное состояние, полностью эквивалентное референтному, при значениях dI более 1.5 функциональное состояние значимо (с уровнем значимости $p < 0.05$) отличается от референтного.

5.3 Выводы к главе 5

Измерение электрических параметров головного мозга позволяет оценивать его функциональное состояние путем вычисления формализованных интегрированных оценок, учитывающих амплитудно-частотные характеристики собственной электрической активности головного мозга и взаимосвязь между отдельными его участками. Ранее были предложены несколько способов вычисления уровня функциональной активности ЦНС на основе анализа спектральных и биспектральных параметров электроэнцефалограммы, в частности, широко распространенный биспектральный индекс BIS. Однако наши исследования показали, что биспектральный индекс демонстрирует высокую степень вариабельности и сложную взаимосвязь между уровнем активности головного мозга и вычисленными значениями. В руководстве по BIS указано «The BIS Index provides a direct measurement of brain status, not the concentration of a particular drug.» (BIS обеспечивает прямое измерение состояния головного мозга, но не концентрации препарата). В настоящее время BIS является референтным методом оценки функционального состояния головного мозга, однако проведенное нами исследование показало, что имеется ряд проблем, обусловленных несоответствием сигнала собственной электрической активности головного мозга линейной модели, подразумеваемой используемыми методами цифровой обработки.

Мы подтвердили, что сигнал собственной электрической активности головного мозга не в полной мере соответствует простой линейной модели, ключевые формальные статистические параметры ЭЭГ, такие как линейность, стационарность и гауссовость, значимо отличаются от допустимых. Как следствие, оценки, полученные на основе линейных преобразований и статистик первого порядка, не могут считаться безусловно корректными. На практике это приводит к появлению неопределенности вычисленных показателей, их существенной вариабельности и определенному несоответствию между

фактическим уровнем функциональной активности ЦНС и ее формальными оценками.

Биспектральные оценки параметров ЭЭГ позволяют существенно снизить уровень неопределенности и при определенных условиях адекватно отражают уровень функциональной активности головного мозга, однако унаследовали ряд вычислительных проблем, связанных с дискретным Фурье-преобразованием и периодограммным методом вычисления биспектра. Мы предложили ряд приемов, позволивших существенно снизить вариабельность оценок функционального состояния и увеличить степень соответствия между клиническими и формальными критериями уровня активности головного мозга.

Биоимпедансные спектроскопические измерения чувствительны к изменению пассивных электрических параметров: электрической проводимости и диэлектрической проницаемости тканей. В свою очередь, электрические параметры связаны с концентрацией электролитов и полярных молекул во внутри- и межклеточной жидкости. Эта концентрация определяется уровнем метаболизма в нервной ткани и с небольшим запаздыванием сопровождает быстрые изменения собственной электрической активности коры. Мы предложили оценивать уровень функциональной активности головного мозга на основе биоимпедансных спектроскопических измерений с помощью параметров эквивалентного фильтра нижних частот, соответствующего интегрированной передаточной характеристики тканей головы. Мы установили, что частота среза и порядок эквивалентного ФНЧ существенно изменяются при изменении функционального состояния головного мозга. Степень отклонения этих величин от значений, полученных в определенном референтном состоянии, может служить мерой изменения уровня активности ЦНС, однако требуется дополнительное исследование данных параметров для выяснения детальных закономерностей изменения биоимпедансного спектра при изменении уровня функциональной активности нервной ткани. Мы считаем, что для корректной оценки глубины наркоза должны использоваться интегральные критерии,

учитывающие не только собственную электрическую активность центральной нервной системы, но и биоимпедансные характеристики, поскольку они также существенно зависят от уровня функционального состояния ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная диссертация направлена на развитие научных основ биотехнического подхода к разработке медицинских диагностических систем для исследования функционального состояния головного мозга человека.

1. В результате проведенной работы была разработана анатомически достоверная трехмерная вычислительная модель головы человека, учитывающая действительное пространственное распределение удельных величин электрической проводимости и диэлектрической проницаемости биологических тканей, с помощью которой можно исследовать закономерности изменения импеданса и собственной электрической активности головного мозга в различных функциональных состояниях с помощью виртуальных численных экспериментов без использования биологических моделей.

2. Для изучения закономерностей изменения электрических параметров головного мозга при изменении его функционального состояния была разработана методика моделирования электрических проявлений различных физиологических и патологических изменений нервной ткани, основанная на представлении пассивных электрических параметров элементарного объема в виде взвешенной суммы параметров тканей, составляющих данный объем. Предложенный подход позволяет исследовать влияние малых вариаций электрических параметров на измерения, проводимые с поверхностных электродов, что дает возможность охарактеризовать предельные диапазоны для регистрируемых величин.

3. С помощью разработанной методики моделирования был обоснован подход к определению технических параметров электронной медицинской аппаратуры для оценки функционального состояния головного мозга, основанный на численном исследовании возможностей диагностической биотехнической системы с учетом имеющихся ограничений на метрологические характеристики измерительного тракта.

4. Для проведения численных лабораторных исследований была разработана имитационная модель, состоящая из анатомически достоверной вычислительной модели и управляемого симулятора электрических характеристик с изменяемыми параметрами. Предложено альтернативное традиционным физическим фантомам решение, что позволило существенно снизить погрешность имитационного моделирования при экспериментальном исследовании метрологических характеристик технических средств, а также в процессе оптимизации структуры и параметров измерительного тракта при заданных ограничениях.

5. Сформулированные на этапе численных экспериментов требования были использованы при создании портативного программно-аппаратного комплекса для оценки функционального состояния головного мозга на основе одновременного измерения импеданса в полосе частот от 10 кГц до 1 МГц и собственной электрической активности в полосе частот до 1 кГц.

6. Было проведено исследование существующих методов вычисления индикаторов функционального состояния головного мозга на основе измерения его электрических параметров, в результате были выявлены источники существенной вариабельности известных критериев уровня функциональной активности и предложен альтернативный способ оценки функционального состояния головного мозга на основе измерений его импеданса и собственной электрической активности, позволяющий исследовать широкий спектр физиологических и патологических состояний с возможностью длительных мониторинговых наблюдений.

7. Разработанные программно-технические средства были использованы для оценки уровня функциональной активности головного мозга в группе добровольцев. Комплекс был использован для оценки глубины анестезии во время хирургических операций, для исследования физиологического сна и результатов функциональных нагрузочных проб. Было показано, что предложенные нами показатели функционального состояния соответствуют

экспертным оценкам и значениям других индикаторов в типичных физиологических условиях (спокойное бодрствование, сон, глубокое угнетение активности коры), при этом предложенные нами индикаторы могут быть использованы в существенно более широком диапазоне функциональных состояний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРУ	—	автоматическая регулировка усиления
АЦП	—	аналого-цифровой преобразователь
АЧХ	—	амплитудно-частотная характеристика
ВПСП	—	возбуждающий постсинаптический потенциал
ВЧ	—	высокая частота
ИЗТ	—	источник зондирующего тока
ИУ	—	инструментальный усилитель
КМОП	—	комплиментарная (структура) металл-оксид-полупроводник
КТ	—	компьютерная томография
МРТ	—	магнито-резонансная томография
МРТ	—	магнито-резонансная томография
МЭГ	—	магнитоэнцефалограмма
МЭК	—	метод конечных элементов
ООС	—	отрицательная обратная связь
ОУ	—	операционный усилитель
ПЗУ	—	постоянное запоминающее устройство
ПСП	—	постсинаптический потенциал
ПЦОС	—	процессор цифровой обработки сигналов
ПЦС	—	прямой цифровой синтез
ПЭТ	—	позитронно-эмиссионная томография
РЭГ	—	реоэнцефалография
СВЧ	—	сверхвысокая частота
ТПП	—	томография приложенных потенциалов
ТПСП	—	тормозящий постсинаптический потенциал
ФВЧ	—	фильтр верхних частот
ФНЧ	—	фильтр верхних частот
ФЧХ	—	фаза-частотная характеристика

ЦАП	—	цифро-аналоговый преобразователь
ЦНС	—	центральная нервная система
ЦСЖ	—	цереброспинальная жидкость
ШИМ	—	широтно-импульсная модуляция
ЭВМ	—	электронно-вычислительная машина
ЭИТ	—	электроимпедансная томография
ЭЭГ	—	электроэнцефалограмма
$\Sigma\Delta$ -АЦП	—	сигма-дельта АЦП
АРТ	—	applied potential tomography, томография приложенных потенциалов
BIS	—	bispectral (index), биспектральный индекс
CAD	—	computer aided design компьютерно-ориентированное проектирование
DDS	—	direct digital synthesis, прямой цифровой синтез
EDF	—	European data format, европейский формат данных
GPU	—	graphic processor unit, графический процессор
MKL	—	math kernel library, библиотека математических примитивов
MPI	—	message passing interface, интерфейс передачи сообщений
MUXI	—	мультиплексор тока
MUXU	—	мультиплексор напряжения
PCB	—	printed circuit board, печатная плата
SEF95	—	spectral edge frequency 95 % граница частоты 95 % мощности спектра
SPICE	—	simulation program with integrated circuit emphasis программа симуляционного моделирования интегральных схем

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьев, Л.М. Некоторые вопросы применения временного разделения каналов при полиреографических исследованиях / Л.М. Ананьев, Я.С. Пеккер, М.Б. Псахис // Медицинская техника. – 1984. – № 5. – С. 17–21.
2. Анохин, П.К. Кибернетика функциональных систем / П.К. Анохин. – М.: Медицина, 1998. – 400 с.
3. Анциперов, В.Е. Многомасштабный корреляционный анализ нестационарных, содержащих квазипериодические участки сигналов / В.Е. Анциперов // Радиотехника и электроника. – 2008. – Т.53. – № 1. – С. 73–85.
4. Астапенко, Е.М. Исследование параметров гемодинамики головного мозга с помощью многоканальной реоэнцефалографии / Е.М. Астапенко, П.В. Лужнов, С.И. Щукин // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2012. – № 5. – С. 9–14.
5. Афтанас, Л.И. Нейрофизиологические механизмы мотивационного внимания у человека / Л.И. Афтанас, Л.Н. Савотина, Н.В. Рева [и др.] // Психофизиология и нейроиммунология. Бюллетень СО РАМН. – 2004. – Т.122. – № 2. – С. 77–82.
6. Афтанас, Л.И. Отражение знака эмоции в эффектах вызванной синхронизации и десинхронизации ЭЭГ / Л.И. Афтанас, А.А. Варламов, С.В. Павлов // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2002. – Т.88. – № 6. – С. 790–802.
7. Ахутин, В.М. Биотехнические системы: теория и проектирование / В.М. Ахутин, А.П. Немирко, Н.Н. Першин [и др.] . – 2008. – 2008. – 204 с.
8. Бабушкин, А.К. Разработка методов и инструментов магнитоиндукционной томографии для изучения мозга и когнитивных функций человека / А.К. Бабушкин, А.С. Бугаев, А.В. Вартанов [и др.] // Известия российской академии наук. Серия физическая. – 2011. – Т.75. – № 1. – С. 144–148.

9. Белоцерковский, О.М. Моделирование последствий черепно-мозговой травмы / О.М. Белоцерковский, П.И. Агапов, И.Б. Петров // Медицина в зеркале информатики. – Москва: Наука, 2008. – С.113–123.

10. Биполярный источник тока(варианты): пат. на полезную модель 71454 Российская Федерация, МПК G 05 F 1/625 / А.В. Фокин, О.С. Уманский, Я.С. Пеккер, К.С. Бразовский, заявитель и правообладатель Томский политехнический университет. –№ 2007130166/22; заявл.06.08.2007; опубл. 10.03.2008.

11. Биполярный источник тока: пат. на полезную модель 71455 Российская Федерация, МПК G 05 F 1/625 / К.С. Бразовский, О.С. Уманский, Я.С. Пеккер, А.В. Фокин, заявитель и правообладатель Томский политехнический университет. –№ 2007130175/22; заявл.06.08.2007; опубл. 10.03.2008.

12. Богомолова, М.С. Численное моделирование в медицине на основе моделей механики сплошных сред / М.С. Богомолова, И.Б. Петров // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. – 2008. – № 10. – С. 37–46.

13. Борисова, О.С. Исследование и анализ нативных электроэнцефалографических данных методами нелинейной динамики: дис. ... канд. техн. наук: 05.11.17 / О.С. Борисова. – г.Таганрог, 2010. – 163с..

14. Бразовский, К.С. Информационная среда для высокопроизводительных медико-биологических вычислений / К.С. Бразовский, Я.С. Пеккер, В.П. Демкин и др. // Бюллетень сибирской медицины.– 2014.– Т. 13.– № 4.– С.21-26.

15. Бразовский, К.С. Синтез зондирующего сигнала для биоимпедансной спектроскопии / К.С. Бразовский, Я.С. Пеккер, Н.Г. Бразовская // Биотехносфера.– 2009.– № 4.– С.35-36.

16. Бразовский, К.С. Трехмерная реконструкция поверхности биологических объектов с использованием высокопроизводительного

вычислительного кластера / К.С. Бразовский, В.П. Демкин, Я.С. Пеккер // Биотехносфера.– 2012.– № 3-4.– С.60-64.

17. Буров, Н.Е. Ксенон в анестезиологии (клинико-экспериментальные исследования) / Н.Е. Буров, В.Н. Потапов, Г.Н. Макеев . – Москва: Пульс, 2000. – 300 с.

18. Воропаева, О.Ф. Численное моделирование в медицине: некоторые постановки задач и результаты расчётов / О.Ф. Воропаева, Ю.И. Шокин // Вычислительные технологии. – 2012. – Т.17. – № 4. – С. 29–55.

19. Гнездицкий, В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография / В.В. Гнездицкий . – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 648с.

20. Гнездицкий, В.В. Нейрофизиология комы и нарушения сознания (анализ и интерпретация клинических наблюдений) / В.В. Гнездицкий, М.А. Пирадов . – Иваново: ПрессСто, 2015. – 528 с.

21. Гнездицкий, В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий . – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 264с.

22. Гураль, К.А. Интегральная оценка водного баланса организма у больных в фазе скрытой декомпенсации травматического шока / К.А.Гураль К.С. Бразовский, А.Л. Тестов [и др.] // Политравма.– 2007.– № 2.– С.46-50.

23. Гураль, К.А. Стадии развития шока и травматической болезни / К.А. Гураль, К.С.Бразовский // Политравма.– 2007.– № 3.– С.17-24.

24. Демкин, В.П. Высокопроизводительная информационная система для трехмерной медицинской визуализации / В.П. Демкин, Я.С. Пеккер, К.С. Бразовский [и др.] // Информатизация образования и науки.– 2013.– Т. 18.– № 2.– С.13-21.

25. Демкин, В.П. Дистанционные технологии в 3d-моделировании биологических объектов / В.П. Демкин, Я.С. Пеккер, К.С. Бразовский // Открытое и дистанционное образование.– 2012.– Т. 3.– № 47.– С.5-9.

26. Демкин, В.П. Лучевая диагностика: применение суперкомпьютерных

технологий для трехмерной визуализации биологических объектов / В.П. Демкин, Я.С. Пеккер, К.С. Бразовский // Известия ВУЗов. Физика.– 2012.– Т. 55.– № 7.– С.115-116.

27. Демкин, В.П. Обучение медицинских специалистов использованию «облачных» сервисов высокопроизводительных вычислительных ресурсов для решения диагностических задач / В.П. Демкин, Я.С. Пеккер, К.С. Бразовский // Открытое и дистанционное образование.– 2012.– Т. 3.– № 47.– С.10-13.

28. Зенков, Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии / Л.Р. Зенков МЕДпресс-информ., 2004. – 368 с.

29. Каплан, А.Я. Нестационарная ЭЭГ человека: Методологический и экспериментальный анализ: дис. ... д-р. биол. наук: 03.00.13 / А.Я. Каплан . – Москва: Московский университет им. М.В. Ломоносова, 1999. –488с.

30. Кедров, А.А. О методике реоэнцефалографии / А.А. Кедров // Кардиология. – 1988. – № 2. – С. 121.

31. Корженевский, А.В. Квазистатическая электромагнитная томография для биомедицины: дис. ... д-р. физ.-мат. наук: 01.04.01 / А.В. Корженевский . – Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН. – 2009. – 255с.

32. Кропотов, Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия / Ю.Д. Кропотов . – Донецк: Заславский, 2010. – 512с.

33. Куксова, Н.С. Оценка функционального состояния головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии. Часть I. Сосудистый спазм, ишемия мозга и электрическая активность. / Н.С. Куксова, Л.Т. Хамидова, Е.Ю. Трофимова // Нейрохирургия. – 2012. – № 3. – С. 34–42.

34. Куксова, Н.С. Оценка функционального состояния головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии. Часть II. Электрическая активность мозга при внутримозговых и внутрижелудочковых кровоизлияниях, зависимость исхода заболевания от уровня функциональных

нарушений / Н.С. Куксова, Л.Т. Хамидова // Нейрохирургия. – 2011. – № 2. – С. 27–33.

35. Лазоренко, О.В. Системный спектральный анализ сигналов: теоретические основы и практические применения / О.В. Лазоренко, Л.Ф. Черногор // Радиофизика и радиоастрономия. – 2007. – Т.12. – № 2. – С. 162–181.

36. Литов, М.Б. Восстановление изображений методом электроимпедансной томографии с использованием физической модели / М.Б. Литов // Известия ГЭТУ. – 1994. – № 468. – С. 42–47.

37. Медведев, М.А. Применение электроимпедансной томографии в нейрофизиологических исследованиях / М.А. Медведев, К.С. Бразовский, Я.С. Пеккер // Российский физиологический журнал им. Сеченова. – 2004. – Т. 90. – № 8. – С.495.

38. Модуль долговременного хранения биотехнической системы интегральной оценки состояния организма на основе анализа многомерных данных / Г.Г. Стромов, Д.В. Рыжков, К.С. Бразовский [и др.] // Свидетельство РФ об официальной регистрации программ для ЭВМ № 2014662638, 2014.

39. Пеккер, Я.С. О выборе формы и показателей зондирующего тока в реографической аппаратуре с временным разделением каналов / Я.С. Пеккер, М.Б. Псахис // Медицинская техника. – 1987. – № 2. – С. 31–36.

40. Пеккер, Я.С. Моделирование биологических объектов в электроимпедансной томографии / Я.С. Пеккер, К.С. Бразовский // Известия Томского политехнического университета. – 2004. – Т. 307. – № 2. – С.148-153.

41. Пеккер, Я.С. Первый опыт клинического применения электроимпедансной томографии в выявлении сосудистых повреждений головного мозга / Я.С. Пеккер, К.С. Бразовский, О.С. Уманский [и др.] // Медицинская визуализация. – 2002. – № 3. – С.88-91.

42. Пеккер, Я.С. Применение высокопроизводительных параллельных

вычислений для решения задач электроимпедансной томографии / Я. С. Пеккер, К. С. Бразовский, А. В. Фокин. // Биотехносфера.– 2010.– № 5-6.– С.25-29.

43. Пеккер, Я.С. Программный комплекс для оценки функционального состояния матери и плода / Я.С.Пеккер, К.С. Бразовский, И.В. Толмачев // Медицинская техника.– 2015.– № 4.– С.4-8.

44. Псахис, М.Б. Метрологические аспекты взаимодействия зондирующих токов с импедансом биообъекта в режиме временного разделения каналов реографической аппаратуры / М.Б. Псахис, Я.С. Пеккер // Медицинская техника. – 1989. – № 1. – С. 37–40.

45. Расчетный модуль биотехнической системы интегральной оценки состояния организма на основе анализа многомерных данных / Г.Г. Стромов, Д.В. Рыжков, Я.С.Пеккер, К.С. Бразовский // Свидетельство РФ об официальной регистрации программ для ЭВМ № 2014662458, 2014.

46. Реконструкция электроимпедансных изображений головного мозга человека (НейроЭИТ) / К.С. Бразовский, Я.С. Пеккер, О.С. Уманский // Свидетельство РФ об официальной регистрации программ для ЭВМ № 2004612110, 2004.

47. Система для адаптивного биоуправления на основе биологической обратной связи по динамике параметров сердечного ритма человека (БосТон) / К.С. Бразовский, Я.С. Пеккер, Н.Г. Бразовская // Свидетельство РФ об официальной регистрации программ для ЭВМ № 2004612109, 2004.

48. Солдатова, М.А. Прибор для электросудорожной терапии / М.А. Солдатова, П.В. Сорокин, К.С. Бразовский // Известия Южного федерального университета.– 2009.– № 10.– С.251-252.

49. Способ определения устойчивости головного мозга к гипоксии: пат. 2314747 Российская Федерация, МПК А 61 В 5/0295 / В.М. Шипулин, Б.Н. Козлов, М.С. Кузнецов, М.П. Плотников, В.Ю. Усов, Ю.К. Подоксенов, К.С. Бразовский [и др.], заявитель и правообладатель ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. –№2006104574/14 ; заявл.14.02.2006 ; опубл. 20.01.2008, Бюл. №2.–10с.:

ил..

50. Старченко, И.Б. Мезоморфная модель электрической активности кортекса / И.Б. Старченко, О.С. Борисова // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2008. – № 5. – С. 130–133.

51. Толмачев, И.В. Программно-аппаратный комплекс для оценки функционального состояния матери и плода / И.В. Толмачев, К.С. Бразовский, А.С. Цверова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины.– 2014.– Т. 13.– № 4.– С.113-117.

52. Трофимов, А.Г. Адаптивный классификатор многомерных нестационарных сигналов на основе анализа динамических паттернов / А.Г. Трофимов, В.И. Скругин // Наука и образование: электронное научно-техническое издание. – 2010. – № 08.

53. Устройство для оценки электрических свойств головного мозга: пат. на полезную модель 63663 Российская Федерация, МПК А 61 В 5/04 / А.В. Фокин, К.С. Бразовский, О.С. Уманский [и др.]; заявитель и правообладатель ООО ИТМ. –№ 2006145812/22 ; заявл.22.12.2006 ; опубл. 10.06.2007.

54. Устройство для регистрации сердечного ритма плода с абдоминальных электродов: пат. на полезную модель 79768 Российская Федерация, МПК А 61 В 5/04 Устройство для регистрации сердечного ритма плода с абдоминальных электродов / Я. С.Пеккер, К.С.Бразовский [и др.], заявитель и правообладатель ООО «Медицинские приборы и системы». –№ 2008111100/22 ; заявл. 24.03.2008 ; опубл. 20.01.2009.

55. Фокин, А.В. Источник тока для электроимпедансной томографии / А.В. Фокин, К.С. Бразовский // Известия Томского политехнического университета.– 2008.– Т. 313.– № 4.– С.93-94.

56. Фокин, В.А. Критерий оценки состояния сложных биосистем / В.А. Фокин // Известия Томского политехнического университета. – 2004. – Vol.307. – № 5. – С. 136–138.

57. Abtahi, F. Electrical bioimpedance spectroscopy in time-variant systems:

Is undersampling always a problem? / F. Abtahi, F. Seoane, K. Lindecrantz // Journal of Electrical Bioimpedance. – 2014. – Vol.5. – № 1. – P. 28–33.

58. Adler, A. Uses and abuses of EIDORS: an extensible software base for EIT / A. Adler, W.R.B. Lionheart // Physiological Measurement. – 2006. – Vol.27. – № 5. – P. S25.

59. Adler, A. A neural network image reconstruction technique for electrical impedance tomography / A. Adler, R. Guardo // IEEE transactions on medical imaging. – 1994. – Vol.13. – № 4. – P. 594–600.

60. Ahn, S. Weighted frequency-difference EIT measurement of hemisphere phantom / S. Ahn, T.I. Oh, S.C. Jun [et.al.] // Journal of Physics: Conference Series. – 2010. – Vol.224. – P. 012059.

61. Ahsan, S. High-speed, low-noise digital phase-sensitive demodulation for EIT / S. Ahsan, P. Wright, J.L. Davidson [et.al.] // Proceedings of Xth International Conference on Electrical Impedance Tomography. – Manchester, UK. – 2009.

62. Alperin, N. From Cerebrospinal Fluid Pulsation to Noninvasive Intracranial Compliance and Pressure Measured by MRI Flow Studies / N. Alperin, M. Mazda, T. Lichtor [et.al.]. // Current Medical Imaging Reviews. – 2006. – Vol.2. – № 1. – P. 117–129.

63. Aristovich, K.Y. A method for reconstructing tomographic images of evoked neural activity with electrical impedance tomography using intracranial planar arrays / K.Y. Aristovich, G.S. dos Santos, B.C. Packham [et.al.] // Physiological Measurement. – 2014. – Vol.35. – № 6. – P. 1095–1109.

64. Atkins, M.S. Difficulties of T1 brain MRI segmentation techniques / M.S. Atkins, K. Siu, B. Law [et.al.] // Proceedings of Medical Imaging 2002: Image Processing. – San Diego, CA. – 2002. – P.1837–1844.

65. Atsumi, H. Measurements of intracranial pressure and compliance index using 1.5-T clinical MRI machine / H. Atsumi, M. Matsumae, A. Hirayama [et.al.] // The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine. – 2014. – Vol.39. – № 1. – P. 34–43.

66. Attene, M. Automatic Surface Reconstruction from Point Sets in Space / M. Attene, M. Spagnuolo // Computer Graphics Forum. – 2000. – Vol.19. – № 3. – P. 457–465.
67. Baillet, S. Forward and Inverse Problems of MEG/EEG / S. Baillet // Encyclopedia of Computational Neuroscience. – ed. D. Jaeger, R. Jung, Springer New York, 2014. – P.1–8.
68. Barber, D.C. Applied potential tomography / D.C. Barber, B.H. Brown // Journal of Physics E: Scientific Instruments. – 1984. – Vol.17. – № 9. – P. 723.
69. Beckmann, L. Portable Bioimpedance Spectroscopy device and textile electrodes for mobile monitoring applications / L. Beckmann, M. Jacob, P.H. Antink [et.al.] // Journal of Physics: Conference Series. – 2010. – Vol.224. – № 1. – P. 012005.
70. Bertemes-Filho, P. A comparison of modified Howland circuits as current generators with current mirror type circuits / P. Bertemes-Filho, B.H. Brown, A.J. Wilson // Physiological Measurement. – 2000. – Vol.21. – № 1. – P. 1–6.
71. Bertemes-Filho, P. High Accurate Howland Current Source: Output Constraints Analysis / P. Bertemes-Filho, A. Felipe, V.C. Vincence // Circuits and Systems. – 2013. – Vol.04. – № 07. – P. 451–458.
72. Bertemes-Filho, P. Low power current sources for bioimpedance measurements: A comparison between Howland and integrated CMOS OTA circuits / P. Bertemes-Filho, V.C. Vincence, M.S. Santos [et.al.] // Journal of Electrical Bioimpedance. – 2012. – Vol.3. – № 1. –P.66-73.
73. Bertemes-Filho, P. Mirrored Modified Howland Circuit for Bioimpedance Applications: Analytical Analysis / P. Bertemes-Filho, L.H. Negri, A. Felipe [et.al.] // Journal of Physics: Conference Series. – 2012. – Vol.407. – P. 012030.
74. Beverlin, B. Disruption of tonic-clonic seizures using periodic stimulation of model neurons / B. Beverlin, T. Netoff // BMC Neuroscience. – 2011. – Vol.12. – № 1. – P. 11.
75. Birgersson, U. Non-invasive bioimpedance of intact skin: mathematical modeling and experiments / U. Birgersson, E. Birgersson, P. Åberg [et.al.] //

Physiological Measurement. – 2011. – Vol.32. – № 1. – P. 1–18.

76. Birgersson, U. Electrical impedance of human skin and tissue alterations: Mathematical modeling and measurements: PhD thesis / U. Birgersson . – Stockholm: Karolinska Institutet, 2012. – 60p.

77. Birr, S. Quantile Spectral Analysis for Locally Stationary Time Series / S. Birr, S. Volgushev, T. Kley [et.al.] // arXiv:1404.4605 [math, stat] – 2014. – P. 1–46.

78. Bodo, M. Studies in Rheoencephalography (REG) / M. Bodo // Journal of Electrical Bioimpedance. – 2010. – Vol.1. – № 1. – P. 18–40.

79. Boesen, K. Quantitative comparison of four brain extraction algorithms / K. Boesen, K. Rehm, K. Schaper [et.al.] // NeuroImage. – 2004. – Vol.22. – № 3. – P. 1255–1261.

80. Bogatin, E. Signal integrity simplified / E. Bogatin . – Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2004. – 480 P.

81. Bonmassar, G. Improved Sensing Pulses for Increased Human Head Depth Measurement Sensitivity With Electrical Impedance Spectroscopy / G. Bonmassar, M.H. Lev // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2013. – Vol.60. – № 12. – P. 3306–3313.

82. Bonmassar, G. On the measurement of electrical impedance spectroscopy (EIS) of the human head / G. Bonmassar, S. Iwaki, G. Goldmakher [et.al.] // International journal of bioelectromagnetism. – 2010. – Vol.12. – № 1. – P. 32.

83. Bradley, A.T. Reducing printed circuit board emissions with low-noise design practices / A.T. Bradley, J. Fowler, B. Yavoich [et.al.] // 2012 Asia-Pacific Symposium on Electromagnetic Compatibility (APEMC). – 2012. – P.613–616.

84. Breckon, W.R. Data errors and reconstruction algorithms in electrical impedance tomography / W.R. Breckon, M.K. Pidcock // Clinical Physics and Physiological Measurement. – 1988. – Vol.9. – № 4A. – C. 105.

85. Brazovskii, K.S. Modelling the ability of rheoencephalography to measure cerebral blood flow / K.S. Brazovskii, J.S. Pekker, O.S. Umanskii // Journal of

electrical bioimpedance.– 2014.– № 5.– P.110-113.

86. Brown, B.H. The Sheffield data collection system / B.H. Brown, A.D. Seagar // *Clinical Physics and Physiological Measurement*. – 1987. – Vol.8. – № 4A. – P. 91–97.

87. Calvert, G.A. Crossmodal processing in the human brain: insights from functional neuroimaging studies / G.A. Calvert // *Cerebral Cortex*. – 2001. – Vol.11. – № 12. – P. 1110–1123.

88. Cardu, R. Electrode contact impedance sensitivity to variations in geometry / R. Cardu, P.H.W. Leong, P.T. Jin [et.al.] // *Physiological Measurement*. – 2012. – Vol.33. – № 5. – P. 817–830.

89. Carosio, G.L. Improving efficiency in electrical impedance tomography problem by hybrid parallel genetic algorithm and a priori information. / G.L. Carosio, V. Rolnik, P. Selegim Jr // *Proceedings of the XXX Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional*, pages–, Florianopolis (Brazil). – 2007.

90. Chakraborty, A. Deformable boundary finding in medical images by integrating gradient and region information / A. Chakraborty, L.H. Staib, J.S. Duncan // *Medical Imaging, IEEE Transactions on*. – 1996. – Vol.15. – № 6. – P. 859–870.

91. Chen, J.K.-C. Impedance and Electrically Evoked Compound Action Potential (ECAP) Drop within 24 Hours after Cochlear Implantation / J.K.-C. Chen, A.Y.-C. Chuang, G.M. Sprinzl [et.al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol.8. – № 8. – P. 1–8.

92. Cheney, M. Exact solutions to a linearized inverse boundary value problem / M. Cheney, D. Isaacson, E.L. Isaacson // *Inverse Problems*. – 1990. – Vol.6. – № 6. – C. 923.

93. Cheng, H. Algorithms for Smooth and Deformable Surfaces in 3d: PhD thesis / H. Cheng . – University of Illinois at Urbana-Champaign, 2002. – 165 P.

94. Cohen-Bacrie, C. Regularized reconstruction in electrical impedance tomography using a variance uniformization constraint / C. Cohen-Bacrie, Y.

Goussard, R. Guardo // IEEE transactions on medical imaging. – 1997. – Vol.16. – № 5. – C. 562–571.

95. Cho, S. A basic study of electrical impedance spectroscopy for intravascular diagnosis and therapy monitoring of atherosclerosis: PhD thesis / S. Cho. – Saarbrücken University, 2009. – 129 P.

96. Constantin, A.A. Unsupervised segmentation of brain tissue in multivariate MRI / A.A. Constantin, B.R. Bajcsy, P.S. Nelson // IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro. – 2010. – P.89–92.

97. Cook, R.D. ACT3: a high-speed, high-precision electrical impedance tomograph / R.D. Cook, G.J. Saulnier, D.G. Gisser [et.al.] // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 1994. – Vol.41. – № 8. – P. 713–722.

98. Cooper, R. EEG Technology / R. Cooper, J.W. Osselton, J.C. Shaw – 3rd edition. – London, Boston: Butterworth-Heinemann Ltd, 1980. – 304 P.

99. Dai, W.W. Using the Hilbert uniqueness method in a reconstruction algorithm for electrical impedance tomography / W.W. Dai, P.M. Marsili, E. Martinez [et.al.] // Physiological Measurement. – 1994. – Vol.15 Suppl 2a. – C. A161–168.

100. Cranstoun, S.D. Time-frequency spectral estimation of multichannel EEG using the Auto-SLEX method / S.D. Cranstoun, H.C. Ombao, R. von Sachs [et.al.] // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2002. – Vol.49. – № 9. – P. 988–996.

101. Danilov, A.A. Modelling of bioimpedance measurements: unstructured mesh application to real human anatomy / A.A. Danilov, D.V. Nikolaev, S.G. Rudnev [et.al.] // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. – 2012. – Vol.27. – № 5. – P. 431–440.

102. Dastjerdi, H.M. Designing and Implementing Bioimpedance Spectroscopy Device by Measuring Impedance in a Mouse Tissue / H.M. Dastjerdi, R. Soltanzadeh, H. Rabbani // Journal of medical signals and sensors. – 2013. – Vol.3. – № 3. – P. 187–194.

103. David Michael Kaplan, P.F.C. The Explanatory Force of Dynamical and

Mathematical Models in Neuroscience: A Mechanistic Perspective / P.F.C. David Michael Kaplan // Philosophy of Science. – 2011. – Vol.78. – № 4. – P. 601–627.

104. David, O. A neural mass model for MEG/EEG: coupling and neuronal dynamics / O. David, K.J. Friston // NeuroImage. – 2003. – Vol.20. – № 3. – P. 1743–1755.

105. Delingette, H. General Object Reconstruction Based on Simplex Meshes / H. Delingette // International Journal of Computer Vision. – 1999. – Vol.32. – № 2. – P. 111–146.

106. Duan, Y. Intelligent Balloon: A Subdivisionbased Deformable Model for Surface Reconstruction of Arbitrary Unknown Topology / Y. Duan, H. Qin // In Proceedings of the Sixth ACM Symposium on Solid Modeling and Applications. – 2001. – P.47–58.

107. Duan, Y. A Multiresolution PDE-Based Deformable Surface for Medical Imaging Applications / Y. Duan // International Journal of Biomedical Imaging. – 2006. – Vol.2006. – P. e87419.

108. E Kochs, G.S. Kochs E, Stockmanns G, Thornton C, Nahm W, Kalkman CJ: Wavelet analysis of middle latency auditory evoked responses: Calculation of an index for detection of awareness during propofol administration / G.S. E Kochs // Anesthesiology. – 2001. – Vol.95. – № 5. – P. 1141–1150.

109. Esler, B. Instrumentation for low frequency EIT studies of the human head and its validation in phantom experiments / B. Esler, T. Lyons, S. Turovets [et.al.] // Journal of Physics: Conference Series. – 2010. – Vol.224. – P. 1–4.

110. Fedorov, A. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network / A. Fedorov, R. Beichel, J. Kalpathy-Cramer [и др.]. // Magnetic Resonance Imaging. – 2012. – Vol.30. – № 9. – P. 1323–1341.

111. Fell, J. EEG analysis with nonlinear deterministic and stochastic methods: a combined strategy / J. Fell, A. Kaplan, B. Darkhovsky [et.al.] // Acta Neurobiologiae Experimentalis. – 2000. – Vol.60. – № 1. – P. 87–108.

112. Feng, D. MRI Tissue Classification Using High-Resolution Bayesian

Hidden Markov Normal Mixture Models / D. Feng, L. Tierney, V. Magnotta // Journal of the American Statistical Association. – 2012. – Vol.107. – № 497. – P. 102–119.

113. Feng, D. mritc: A Package for MRI Tissue Classification / D. Feng, L. Tierney // Journal of Statistical Software. – 2011. – Vol.44. – № 7. – P. 1–20.

114. Fernández-Corazza, M. Analysis of parametric estimation of head tissue conductivities using Electrical Impedance Tomography / M. Fernández-Corazza, L. Beltrachini, N. von Ellenrieder [et.al.] // Biomedical Signal Processing and Control. – 2013. – Vol.8. – № 6. – P. 830–837.

115. Fernando Seoane, R.B. Current source design for electrical bioimpedance spectroscopy / R.B. Fernando Seoane // Electrical Bioimpedance Cerebral Monitoring: Fundamental Steps towards Clinical Application. – 2008. – P. 359–367.

116. Fox, C. Efficient solution of boundary-value problems for image reconstruction via sampling / C. Fox, G. Nicholls, M. Palm // Journal of Electronic Imaging. – 2000. – Vol.9. – № 3. – C. 251–259.

117. Fründ, I. Simulating Evoked Gamma Oscillations of Human EEG in a Network of Spiking Neurons Reveals an Early Mechanism of Memory Matching / I. Fründ, P.S. Herrmann // AIP Conference Proceedings. – AIP Publishing, 2007. – P.215–221.

118. Fuentes, M. A formal test for nonstationarity of spatial stochastic processes / M. Fuentes // Journal of Multivariate Analysis. – 2005. – Vol.96. – № 1. – P. 30–54.

119. Gaggero, P.O. Electrical impedance tomography system based on active electrodes / P.O. Gaggero, A. Adler, J. Brunner [et.al.] // Physiological measurement. – 2012. – Vol.33. – № 5. – P. 831.

120. Gaggero, P.O. Miniaturization and distinguishability limits of electrical impedance tomography for biomedical application: PhD thesis / P.O. Gaggero . – Université de Neuchâtel, 2011. – 272 P.

121. Gamba, H.R. Measurement of electrical current density distribution within the tissues of the head by magnetic resonance imaging / H.R. Gamba, D.T. Delpy

// Medical & Biological Engineering & Computing. – 1998. – Vol.36. – № 2. – C. 165–170.

122. Gençer, N.G. Sensitivity of EEG and MEG measurements to tissue conductivity / N.G. Gençer, P.E. Acar // Physics in medicine and biology. – 2004. – Vol.49. – № 5. – P. 701–717.

123. Gerhard, F. Successful Reconstruction of a Physiological Circuit with Known Connectivity from Spiking Activity Alone / F. Gerhard, T. Kispersky, G.J. Gutierrez [et.al.] // PLoS Computational Biology. – 2013. – Vol.9. – № 7. – P. e1003138.

124. Ghorbanian, P. Stochastic non-linear oscillator models of EEG: the Alzheimer's disease case / P. Ghorbanian, S. Ramakrishnan, H. Ashrafiuon // Frontiers in Computational Neuroscience. – 2015. – Vol.9. – № 48. – P. 1–14.

125. Giannakakis, G.A. Wavelet entropy differentiations of event related potentials in dyslexia / G.A. Giannakakis, N.N. Tsiaparas, M.-F.S. Xenikou [et.al.] // 8th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering, 2008. BIBE 2008. – 2008. – P.1–6.

126. Giusi, G. Cross-correlation-based trans-impedance amplifier for current noise measurements / G. Giusi, P. Pace, F. Crupi // International Journal of Circuit Theory and Applications. – 2009. – Vol.37. – № 6. – P. 781–792.

127. Goldman, M.S. Global structure, robustness, and modulation of neuronal models / M.S. Goldman, J. Golowasch, E. Marder [et.al.] // The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience. – 2001. – Vol.21. – № 14. – P. 5229–5238.

128. Goncalves, S. In vivo measurement of skull and brain resistivities with EIT based method and analysis of SEF/SEP data / S. Goncalves, J.C. de Munck, J.P.A. Verbunt // Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE. – IEEE, 2001. – P.1006–1008.

129. Gracia Tabuenca, J. Multichannel bioimpedance measurement: PhD thesis / J. Gracia Tabuenca . – UNIVERSITAT POLITECNICA DE CATALUNYA, 2009.

– 69 P.

130. Granlund, G.H. Signal processing for computer vision / G.H. Granlund, H. Knutsson . – Dordrecht: Kluwer Acad. Publ, 1995. – 437 P.

131. Gersing, E. Influence of changing peripheral geometry on electrical impedance tomography measurements / E. Gersing, B. Hofmann, M. Osypka // Medical and Biological Engineering and Computing. – 1996. – Vol.34. – № 5. – С. 359–361.

132. Grech, R. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis / R. Grech, T. Cassar, J. Muscat [et.al.] // Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. – 2008. – Vol.5. – № 1. – P. 25.

133. Guardo, R. System front-end design for concurrent acquisition of electroencephalograms and EIT data / R. Guardo, J. Jehanne-Lacasse, A.P. Moubbe [et.al.] // Journal of Physics: Conference Series. – 2010. – Vol.224. – № 1. – P. 012012.

134. Guermandi, M. Active electrode IC combining EEG, electrical impedance tomography, continuous contact impedance measurement and power supply on a single wire / M. Guermandi, R. Cardu, E. Franchi [et.al.] // Proceedings of the ESSCIRC (ESSCIRC). – 2011. – P.335–338.

135. Gunnarsson, F. Frequency analysis using non-uniform sampling with application to active queue management / F. Gunnarsson // IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing, 2004. Proceedings. (ICASSP '04). – 2004. – P.581–584.

136. Ider, Y.Z. Algebraic reconstruction for 3D magnetic resonance-electrical impedance tomography (MREIT) using one component of magnetic flux density / Y.Z. Ider, S. Onart // Physiological Measurement. – 2004. – Vol.25. – № 1. – С. 281–294.

137. Haemmerich, D. In vivo electrical conductivity of hepatic tumours / D. Haemmerich, S.T. Staelin, J.Z. Tsai [et.al.] // Physiological measurement. – 2003. – Vol.24. – № 2. – P. 251–260.

138. Halter, R. Design and implementation of a high frequency electrical

impedance tomography system / R. Halter, A. Hartov, K.D. Paulsen // *Physiological Measurement*. – 2004. – Vol.25. – № 1. – P. 379–390.

139. Han, X. Cortical surface reconstruction using a topology preserving geometric deformable model / X. Han, P. Xu, D. Tosun [et.al.] // *IEEE Workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis, MMBIA 2001*. – 2001. – P.213–220.

140. Hassibi, A. Comprehensive study of noise processes in electrode electrolyte interfaces / A. Hassibi, R. Navid, R.W. Dutton [et.al.] // *Journal of Applied Physics*. – 2004. – Vol.96. – № 2. – P. 1074–1082.

141. Hayatleh, K. Designing a very high output resistance current source for medical applications / K. Hayatleh, N. Terzopoulos, B.L. Hart // *International Journal of Electronics*. – 2012. – Vol.99. – № 12. – P. 1739–1752.

142. Haynes, J.-D. Decoding mental states from brain activity in humans / J.-D. Haynes, G. Rees // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2006. – Vol.7. – № 7. – P. 523–534.

143. Hinich, M.J. Testing for Gaussianity and Linearity of a Stationary Time Series / M.J. Hinich // *Journal of Time Series Analysis*. – 1982. – Vol.3. – № 3. – P. 169–176.

144. Hokajärvi, I.A. Electrode contact impedance and biopotential signal quality: PhD thesis / I.A. Hokajärvi. – Tampere University of Technology. –2012. –66 P.

145. Hong, H Comparison of a new integrated current source with the modified Howland circuit for EIT applications / H. Hong, M. Rahal, A. Demosthenous [et.al.] // *Physiological Measurement*. – 2009. – Vol.30. – № 10. – P. 999–1007.

146. Holder, D.S. Electrical Impedance Tomography of brain function / D.S. Holder // *Clinical Neurophysiology*. – 2008. – Vol.117. – P. 1 – 6.

147. Houweling, A.R. Homeostatic Synaptic Plasticity Can Explain Post-traumatic Epileptogenesis in Chronically Isolated Neocortex / A.R. Houweling, M. Bazhenov, I. Timofeev [et.al.] // *Cerebral Cortex*. – 2005. – Vol.15. – № 6. – P.

834–845.

148. Huang, N.E. The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis / N.E. Huang, Z. Shen, S.R. Long [et.al.] // Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. – 1998. – Vol.454. – № 1971. – P. 903–995.

149. Hughes, J.R. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry / J.R. Hughes, E.R. John // The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. – 1999. – Vol.11. – № 2. – P. 190–208.

150. Huigen, E. Investigation into the origin of the noise of surface electrodes / E. Huigen, A. Peper, P.A. Grimbergen // Medical and biological engineering and computing. – 2002. – Vol.40. – № 3. – P. 332–338.

151. International Measurement Confederation. Electrical impedance measurement using voltage/current pulse excitation / International Measurement Confederation // Fundamental and applied metrology proceedings. – Lisbon: IMEKO. – 2009. – P.662–667.

152. J Frounchi, F.D. A Low-Distortion Wideband Integrated Current Source for Tomography Applications / F.D. J Frounchi // European Journal of Scientific Research. – 2009. – Vol.27. – P. 56–65.

153. Jan, M.M.S. Assessment of the utility of paediatric electroencephalography / M.M.S. Jan // Seizure. – 2002. – Vol.11. – № 2. – P. 99–103.

154. Jeong, H. The spectral analysis of nonstationary categorical time series using local spectral envelope: PhD thesis / H. Jeong. – University of Pittsburgh . – 2012. – 45 P.

155. Kalpakam, N.V. A novel wavelet based technique for detection and de-noising of ocular artifact in normal and epileptic electroencephalogram / N.V. Kalpakam, J.S. Sahambi // International Conference on Communications, Circuits and Systems ICCAS 2004. – 2004. – P.1027–1031.

156. Kantartzis, P. Wavelet preconditioning for EIT / P. Kantartzis, A. Kunothe, R. Pabel [et.al.] // Journal of Physics Conference Series. – 2010. – Vol.224.

– P. 1–4.

157. Kao, T.-J. A Versatile High-Permittivity Phantom for EIT / T.-J. Kao, G.J. Saulnier, D. Isaacson [et.al.] // IEEE transactions on bio-medical engineering. – 2008. – Vol.55. – № 11. – P. 2601–2607.

158. Karlekar, M. Stochastic modeling of EEG rhythms with fractional Gaussian Noise / M. Karlekar, A. Gupta // Proceedings of the 22nd European Signal Processing Conference (EUSIPCO). – 2014. – P.2520–2524.

159. Kezys, D. Prognostication of Human Brain EEG Signal Dynamics Using a Refined Coupled Oscillator Energy Exchange Model / D. Kezys, D. Plikynas // NeuroQuantology. – 2014. – Vol.12. – № 4. – P. 46–53.

160. Khalil, S. The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases / S. Khalil, M. Mohktar, F. Ibrahim // Sensors. – 2014. – Vol.14. – № 6. – P. 10895–10928.

161. Khan, S.H. Mathematical modelling of human brain for magnetic field tomography based on magnetoencephalography / S.H. Khan, K.Y. Aristovich, A.I. Borovkov // Proceedings of the 12th IMEKO TC1-TC7 Joint Symposium, France, Annecy, September 3-5. – 2008. – P. 192-195.

162. Kim, D.-J. Continuous Monitoring of the Monro-Kellie Doctrine: Is It Possible? / D.-J. Kim, Z. Czosnyka, M. Kasprówicz [et.al.] // Journal of Neurotrauma. – 2012. – Vol.29. – № 7. – P. 1354–1363.

163. Kim, C.-Y. Modified newton-raphson method using a region of interest in electrical impedance tomography / C.-Y. Kim, J.-M. Kang, J.-H. Kim [et.al.] // Journal of the Korean Physical Society. – 2012. – Vol.61. – № 8. – C. 1199–1205.

164. Kim, H.-C. Improvement in EIT image reconstruction using genetic algorithm / H.-C. Kim, M.C. Kim, S. Kim [et.al.] // American Control Conference, 2002. Proceedings of the 2002. – 2002. – P.3858–3863.

165. King, T.A. Articaine for sub-Tenon's and peribulbar anaesthesia in cataract surgery / T.A. King // British Journal of Anaesthesia. – 2004. – Vol.93. – № 4. – P. 595–596.

166. Kispersky, T. Functional connectivity in a rhythmic inhibitory circuit using Granger causality / T. Kispersky, G.J. Gutierrez, E. Marder // *Neural Systems & Circuits*. – 2011. – Vol.1. – № 1. – P. 9.
167. KR Swanson, E.A. Dynamics of a model for brain tumors reveals a small window for therapeutic intervention / E.A. KR Swanson // *Discrete and Continuous Dynamical Systems-Series B*. – 2004. – Vol.4. – № 1. – P. 289–295.
168. Kramer, M.A. Mechanisms of seizure propagation in a cortical model / M.A. Kramer, A.J. Szeri, J.W. Sleigh [et.al.] // *Journal of Computational Neuroscience*. – 2007. – Vol.22. – № 1. – P. 63–80.
169. Kumar, A. Challenges of understanding brain function by selective modulation of neuronal subpopulations / A. Kumar, I. Vlachos, A. Aertsen [et.al.] // *Trends in Neurosciences*. – 2013. – Vol.36. – № 10. – P. 579–586.
170. Kwan, R.-S. MRI simulation-based evaluation of image-processing and classification methods / R.-S. Kwan, A.C. Evans, G.B. Pike // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. – 1999. – Vol.18. – № 11. – P. 1085–1097.
171. Lahtinen, J. Improved Rotational Invariance for Statistical Inverse in Electrical Impedance Tomography / J. Lahtinen, T. Martinsen, J. Lampinen // *Proceedings of the IEEE-INNS-ENNS International Joint Conference on Neural Networks*. – Como:, 2000. – C.154–158.
172. Laureys, S. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders / S. Laureys, A.M. Owen, N.D. Schiff // *The Lancet. Neurology*. – 2004. – Vol.3. – № 9. – P. 537–546.
173. Leary, M. Neurologic prognostication and bispectral index monitoring after resuscitation from cardiac arrest / M. Leary, D.A. Fried, D.F. Gaieski [et.al.] // *Resuscitation*. – 2010. – Vol.81. – № 9. – P. 1133–1137.
174. Li, J.H. Fast EIT data acquisition system with active electrodes and its application to cardiac imaging / J.H. Li, P. Joppek, U. Faust // *Physiological Measurement*. – 1996. – Vol.17. – № 4A. – P. A25–A32.
175. Li, Y. Resistivity parameters estimation based on 2D real head model

using improved differential evolution algorithm / Y. Li, G. Xu, L. Guo [et.al.] // Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2006. – P.6720–6723.

176. Liew, A.W.-C. Current Methods in the Automatic Tissue Segmentation of 3D Magnetic Resonance Brain Images / A.W.-C. Liew, H. Yan // Current Medical Imaging Reviews. – 2006. – Vol.2. – № 1. – P. 91–103.

177. Lin, P.-T. Adaptive EEG-Based Alertness Estimation System by Using ICA-Based Fuzzy Neural Networks / P.-T. Lin, L.-W. Ko, I.-F. Chung [et.al.] // IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers. – 2006. – Vol.53. – № 11. – P. 2469–2476.

178. Lindholm, M.-L. Utility of Bispectral Index (BIS) monitoring during general anesthesia: PhD thesis / M.-L. Lindholm . – Institutionen för fysiologi och farmakologi / Department of Physiology and Pharmacology, 2009. – 49 P.

179. Linz, P. A Point-Based Approach to PDE-Based Surface Reconstruction / P. Linz, B. Goldlücke, M. Magnor // Pattern Recognition. – ed. K. Franke, K.-R. Müller, B. Nickolay [et.al.], Springer Berlin Heidelberg, 2006. – P.729–738.

180. Liu, N. ACT4: A high-precision, multi-frequency electrical impedance tomograph: PhD thesis / N. Liu . – Rensselaer Polytechnic Institute, 2007. – 64 P.

181. Loh, W.W. Improved modified Newton-Raphson algorithm for electrical impedance tomography / W.W. Loh, F.J. Dickin // Electronics Letters. – 1996. – Vol.32. – № 3. – P. 206–207.

182. López, R.B. Model Based Enhancement of Bioimpedance Spectroscopy Analysis: Towards Textile Enabled Applications: PhD thesis / R.B. López . – KTH–Royal Institute of Technology. – 2011. – 42 P.

183. Lorensen, W.E. Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm / W.E. Lorensen, H.E. Cline // Computer Graphics. – 1987. – Vol.21. – № 4. – P. 163–169.

184. Lundstrom, B.N. Two computational regimes of a single-compartment neuron separated by a planar boundary in conductance space / B.N. Lundstrom,

S. Hong, M.H. Higgs [et.al.] // *Neural Computation*. – 2008. – Vol.20. – № 5. – P. 1239–1260.

185. Makris, N. MRI-based anatomical model of the human head for specific absorption rate mapping / N. Makris, L. Angelone, S. Tulloch [et.al.] // *Medical & Biological Engineering & Computing*. – 2008. – Vol.46. – № 12. – P. 1239–1251.

186. Malone, E. Multifrequency Electrical Impedance Tomography Using Spectral Constraints / E. Malone, G. Sato dos Santos, D. Holder [et.al.] // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. – 2014. – Vol.33. – № 2. – P. 340–350.

187. Marder, E. Modeling stability in neuron and network function: the role of activity in homeostasis / E. Marder, A.A. Prinz // *BioEssays*. – 2002. – Vol.24. – № 12. – P. 1145–1154.

188. Martens, E.A. Chimera states in mechanical oscillator networks / E.A. Martens, S. Thutupalli, A. Fourriere [et.al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2013. – Vol.110. – № 26. – P. 10563–10567.

189. McEwan, A. Spread spectrum EIT by code division multiplexing / A. McEwan, J. Tapson, A. van Schaik [et.al.] // *Journal of Physics: Conference Series*. – 2010. – Vol.224. – P. 1–4.

190. Martens, O. Multifrequency bio-impedance measurement: undersampling approach / O. Martens, M. Min // *Proceedings of the 6th Signal Processing Symposium NORSIG*. – 2004. – P.145–148.

191. Martínez, F.S. Electrical bioimpedance cerebral monitoring: fundamental steps towards clinical application: PhD thesis / F.S. Martínez . – Göteborg: Chalmers Univ. of Technology, 2007. – 137 P.

192. Mcinerney, T. Finite Element Techniques for Fitting a Deformable Model to 3D Data: PhD thesis / T. Mcinerney. – University of Toronto, 1992. – 7 P.

193. Mera, N.S. Comparison of a genetic algorithm and a gradient based optimisation technique for the detection of subsurface inclusions. / N.S. Mera, L. Elliot, D.B. Ingham // *Acta Universitatis Apulensis. Mathematics - Informatics*. – 2002. – Vol.4. – P. 123–134.

194. Mikheev, A. Fully automatic segmentation of the brain from T1-weighted MRI using Bridge Burner algorithm / A. Mikheev, G. Nevsky, S. Govindan [et.al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2008. – Vol.27. – № 6. – P. 1235–1241.
195. Miller, K. Biomechanics of the brain for computer-integrated surgery / K. Miller, A. Wittek, G. Joldes // Acta of Bioengineering and Biomechanics / Wrocław University of Technology. – 2010. – Vol.12. – № 2. – P. 25–37.
196. Molinari, M. Comparison of algorithms for non-linear inverse 3D electrical tomography reconstruction / M. Molinari, S.J. Cox, B.H. Blott [et.al.] // Physiological Measurement. – 2002. – Vol.23. – № 1. – C. 95.
197. Molinari, M. Optimal imaging with adaptive mesh refinement in electrical impedance tomography / M. Molinari, B.H. Blott, S.J. Cox [et.al.] // Physiological Measurement. – 2002. – Vol.23. – № 1. – C. 121.
198. Morucci, J.P. A direct sensitivity matrix approach for fast reconstruction in electrical impedance tomography / J.P. Morucci, P.M. Marsili, M. Granié [et.al.] // Physiological Measurement. – 1994. – Vol.15 Suppl 2a. – C. A107–114.
199. Morucci, J.P. 3D reconstruction in electrical impedance imaging using a direct sensitivity matrix approach / J.P. Morucci, M. Granie, M. Lei [et.al.] // Physiological Measurement. – 1995. – Vol.16. – № 3A. – C. A123.
200. Mosher, J.C. EEG and MEG: forward solutions for inverse methods / J.C. Mosher, R.M. Leahy, P.S. Lewis // IEEE Trans. Biomed. Eng. – 1999. – Vol.43. – № 3. – P. 245–259.
201. Newman, G.A. 3D electromagnetic inversion using conjugate gradients / G.A. Newman, D.L. Alumbaugh // Geoscience and Remote Sensing, 1997. IGARSS '97. Remote Sensing - A Scientific Vision for Sustainable Development., 1997 IEEE International. – 1997. – P.933–937.
202. Nguyen, D.T. Electrode-Skin contact impedance: In vivo measurements on an ovine model / D.T. Nguyen, R. Kosobrodov, M.A. Barry [et.al.] // Journal of Physics: Conference Series. – IOP Publishing, 2013. – P.012023.
203. Nowakowski, A. Advances in electrical impedance methods in medical

diagnostics / A. Nowakowski, T. Palko, J. Wtorek // Bulletin of the Polish Academy of sciences. Technical sciences. – 2005. – Vol.53. – № 3. – P. 231–243.

204. Nunes, R.R. Bispectral Index and Other Processed Parameters of Electroencephalogram: an Update / R.R. Nunes, I.M.M. Chaves, J.C.G. de Alencar [et.al.] // Brazilian Journal of Anesthesiology. – 2012. – Vol.62. – № 1. – P. 105–117.

205. O’Leary, T. Neuronal homeostasis: time for a change? / T. O’Leary, D.J.A. Wyllie // The Journal of Physiology. – 2011. – Vol.589. – № 20. – P. 4811–4826.

206. Oakes, T.R. Functional coupling of simultaneous electrical and metabolic activity in the human brain / T.R. Oakes, D.A. Pizzagalli, A.M. Hendrick [et.al.] // Human Brain Mapping. – 2004. – Vol.21. – № 4. – P. 257–270.

207. Ojarand, J. Nonlinear chirp pulse excitation for the fast impedance spectroscopy / J. Ojarand, P. Annus, R. Land [et.al.] // Elektronika ir Elektrotechnika. – 2015. – Vol.100. – № 4. – P. 73–76.

208. Olypher, A.V. Geometry and dynamics of activity-dependent homeostatic regulation in neurons / A.V. Olypher, A.A. Prinz // Journal of Computational Neuroscience. – 2010. – Vol.28. – № 3. – P. 361–374.

209. Omar Bouattane, M.Y. Fully Automatic Method for 3D T1-Weighted Brain Magnetic Resonance Images Segmentation / M.Y. Omar Bouattane // International Journal of Image Processing. – 2011. – Vol.5. – № 2. – P. 220–235.

210. Ombao, H.C. Automatic Statistical Analysis of Bivariate Nonstationary Time Series. In Memory of Jonathan A. Raz / H.C. Ombao, J.A. Raz, R. von Sachs [et.al.] // Journal of the American Statistical Association. – 2001. – Vol.96. – № 454. – P. 543–560.

211. Pantaleone, J. Synchronization of metronomes / J. Pantaleone // American Journal of Physics. – 2002. – Vol.70. – № 10. – P. 992–1000.

212. Pascual-Marqui, R.D. Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review / R.D. Pascual-Marqui, M. Esslen, K. Kochi [et.al.] // Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. – 2002. – Vol.24. – № C. – P. 91–95.

213. Paulson, K. Fast, non-linear inversion for Electrical Impedance Tomography / K. Paulson, W. Lionheart, M. Pidcock // Information Processing in Medical Imaging. – ed. H.H. Barrett, A.F. Gmitro, Springer Berlin Heidelberg, 1993. – P.244–258.

214. Paterno, A. Efficient computational techniques in bioimpedance spectroscopy / A. Paterno, L.H. Negri, P. Bertemes-Filho. Applied biological engineering - principles and practice – INTECH Open Access Publisher, 2012. – 674 P.

215. Pérez-Vázquez Losada, S. Implementation of and Electrical Bioimpedance Measurement System for Renal Function Monitoring: PhD thesis / S. Pérez-Vázquez Losada . – University College of Borås School of Engineering, 2008. – 81 P.

216. Petrov, I. Modelling of Dynamic Problems in Biomechanics / I. Petrov, Y. Bolotskikh, A. Vasyukov // Mathematical Modelling of Natural Phenomena. – 2011. – Vol.6. – № 07. – P. 70–81.

217. Piccolomini, E.L. The Conjugate Gradient Regularization Method in Computed Tomography Problems / E.L. Piccolomini, F. Zama // Appl. Math. and Comp. – 1999. – Vol.102. – P.1-14.

218. Pliquet, U. Offset-free bidirectional current source for impedance measurement / U. Pliquet, M. Schönfeldt, A. Barthel [et.al.] // Journal of Physics: Conference Series. – 2010. – Vol.224. – № 1. – P. 012009.

219. Polydorides, N. Krylov subspace iterative techniques: on the detection of brain activity with electrical impedance tomography / N. Polydorides, W.R.B. Lionheart, H. McCann // IEEE Transactions on Medical Imaging. – 2002. – Vol.21. – № 6. – P. 596–603.

220. Pradhan, P. Higher-Order Spectrum in Understanding Nonlinearity in EEG Rhythms / P. Pradhan, S.K. Jena, S.R. Nadar [et.al.] // Computational and Mathematical Methods in Medicine. – 2012. – Vol.2012. – P. 1–8.

221. Prieto, G.A. Reducing the bias of multitaper spectrum estimates: Reducing the bias of multitaper spectrum estimates / G.A. Prieto, R.L. Parker, D.J.

Thomson [et.al.] // Geophysical Journal International. – 2007. – Vol.171. – № 3. – P. 1269–1281.

222. Pyo, S. A wireless impedance analyzer for automated tomographic mapping of a nanoengineered sensing skin / S. Pyo, K.J. Loh, T.-C. Hou [et.al.] // Smart Structures and Systems. – 2011. – Vol.8. – № 1. – P. 139–155.

223. Qureshi, T.R. Bio-impedance Excitation System: A Comparison of Voltage Source and Current Source Designs / T.R. Qureshi, P. Chatwin, W. Wang // APCBEE Procedia. – 2013. – Vol.7. – P. 42–47.

224. Rabbani, K.S. Studies on the effect of the third dimension on a two-dimensional electrical impedance tomography system / K.S. Rabbani, A.M. Kabir // Clinical Physics and Physiological Measurement – 1991. – Vol.12. – № 4. – P. 393–402.

225. Rafiei-Naeini, M. Low-noise current excitation sub-system for medical EIT / M. Rafiei-Naeini, H. McCann // Physiological Measurement. – 2008. – Vol.29. – № 6. – P. S173–S184.

226. Ragauskas, A. Non-invasive Technology for Monitoring of Intracranial Volumetric Pulse Waves and Trends / A. Ragauskas, G. Daubaris // Electronics and electrical engineering. – 2008. – Vol.115. – № 6(86). – P. 51–54.

227. Rahim, K.J. Applications of Multitaper Spectral Analysis to Nonstationary Data / K.J. Rahim, W.S. Burr, D.J. Thomson . – Queen's University, 2014. – 183 P.

228. Richard, N. Automated segmentation of human brain MR images using a multi-agent approach / N. Richard, M. Dojat, P. Garbay // Artificial Intelligence in Medicine. – 2004. – Vol.30. – № 2. – P. 153–176.

229. Rolnik, V.P. A specialized genetic algorithm for the electrical impedance tomography of two-phase flows / V.P. Rolnik, P. Selegim Jr. // Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering. – 2006. – Vol.28. – № 4. – P. 378–389.

230. Saadi, H. Electrode-gel-skin interface characterization and modeling for

surface biopotential recording: Impedance measurements and noise / H. Saadi, M. Attari // 2013 2nd International Conference on Advances in Biomedical Engineering (ICABME). – 2013. – P.49–52.

231. Sakamoto, K. The effects of pulsatile flow upon the impedance of blood / K. Sakamoto, H. Kanai // Japanese Journal of Medical Electronics and Biological Engineering. – 1979. – Vol.17. – № 2. – P. 127–133.

232. Sánchez Ortiz, V. Batch Processing of Electrical Bioimpedance Spectroscopy Measurements. Implementation and Validation: PhD thesis / V. Sánchez Ortiz . – University College of Borås School of Engineering, 2010. – 78 P.

233. Sanchez, B. A new measuring and identification approach for time-varying bioimpedance using multisine electrical impedance spectroscopy / B. Sanchez, E. Louarroudi, E. Jorge [et.al.] // Physiological Measurement. – 2013. – Vol.34. – № 3. – P. 339–357.

234. Sanchez, B. Multifrequency simultaneous bioimpedance measurements using multitone burst signals for dynamic tissue characterization / B. Sanchez, R. Bragos // Journal of Physics: Conference Series. – 2010. – Vol.224. – P. 012004.

235. Sapetsky, S. Development of the system for visualization of electric conductivity distribution in human brain and its activity by the magnetic induction tomography (MIT) method / S. Sapetsky, V. Cherepenin, A. Korjenevsky [et.al.] // Journal of Physics: Conference Series. – 2010. – Vol.224. – № 1. – P. 012038.

236. Schiecke, K. Quadratic Phase Couplings in the EEG of Premature and Full-term Newborn during Quiet Sleep: / K. Schiecke, M. Eiselt, P. Schlattmann [et.al.] // Methods of Information in Medicine. – 2014. – Vol.54. – № 3. – P. 205–208.

237. Schmidt, S.L. Endogenous Cortical Oscillations Constrain Neuromodulation by Weak Electric Fields / S.L. Schmidt, A.K. Iyengar, A.A. Foulser [et.al.] // Brain Stimulation. – 2014. – Vol.7. – № 6. – P. 878–889.

238. Schnakers, P. Bispectral analysis of electroencephalogram signals during recovery from coma: Preliminary findings / P. Schnakers, S. Majerus, S. Laureys // Neuropsychological Rehabilitation. – 2005. – Vol.15. – № 3-4. – P. 381–388.

239. Schwan, H.P. Dielectric spectroscopy of biological materials and field interactions: the connection with Gerhard Schwarz / H.P. Schwan // Biophysical chemistry. – 2000. – Vol.85. – № 2. – P. 273–278.
240. Sefrioui, M. Nash genetic algorithms: examples and applications / M. Sefrioui, J. Perlaux // Proceedings of the 2000 Congress on Evolutionary Computation. – 2000. – P.509–516.
241. Seitsonen, E. Studies on the assessment of the adequacy of anesthesia: PhD thesis / E. Seitsonen . – Helsinki. – 2007. – 135 P.
242. Sejdic, E. Channel estimation using DPSS based frames / E. Sejdic, M. Luccini, S. Primak [et.al.] // IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing ICASSP 2008. – 2008. – P.2849–2852.
243. Seo, J.K. Electrical tissue property imaging using MRI at dc and Larmor frequency / J.K. Seo, D.-H. Kim, J. Lee [et.al.] // Inverse Problems. – 2012. – Vol.28. – № 8. – P. 084002.
244. Seoane, F. Adaptive frequency distribution for Electrical Bioimpedance Spectroscopy measurements / F. Seoane, J. Ferreira, R. Buendia [et.al.] // Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). – 2012. – P.562–565.
245. Seoane, F. Brain electrical impedance at various frequencies: the effect of hypoxia / F. Seoane, K. Lindecrantz, T. Olsson [et.al.] // 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEMBS'04. – 2004. – P.2322–2325.
246. Shang, S. A Penalized Linear and Nonlinear Combined Conjugate Gradient Method for the Reconstruction of Fluorescence Molecular Tomography / S. Shang, J. Bai, X. Song [et.al.] // International Journal of Biomedical Imaging. – 2007. – Vol.2007. – P. 1–19.
247. Shattuck, D.W. Magnetic Resonance Image Tissue Classification Using a Partial Volume Model / D.W. Shattuck, S.R. Sandor-Leahy, K.A. Schaper [et.al.] // NeuroImage. – 2001. – Vol.13. – № 5. – P. 856–876.

248. Shayegh, F. A Brief Survey of Computational Models of Normal and Epileptic EEG Signals: A Guideline to Model-based Seizure Prediction / F. Shayegh, R.A. Fattahi, S. Sadri [et.al.] // Journal of Medical Signals and Sensors. – 2011. – Vol.1. – № 1. – P. 62–72.
249. Silva, F.L. da. EEG: Origin and Measurement / F.L. da Silva // EEG - fMRI. – ed. P. Mulert, L. Lemieux, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. – 2009. – P.19–38.
250. Simons, F.J. Slepian Functions and Their Use in Signal Estimation and Spectral Analysis / F.J. Simons // Handbook of Geomathematics. – ed. W. Freeden, M.Z. Nashed, T. Sonar, Springer Berlin Heidelberg. – 2010. – P.891–923.
251. Sipos, K. Correlation of cerebrovascular disorder and anxiety: The Kecskemet study / K. Sipos, M. Bodo, P. Szalay [et.al.] // Journal of Physics: Conference Series. – 2010. – Vol.224. – P. 012155.
252. Slepian, D. Some comments on Fourier analysis, uncertainty and modeling / D. Slepian // SIAM Review. – 1983. – Vol.25. – № 3. – P. 379–393.
253. Smith, R.W.M. A real-time electrical impedance tomography system for clinical use-design and preliminary results / R.W.M. Smith, I.L. Freeston, B.H. Brown // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 1995. – Vol.42. – № 2. – P. 133–140.
254. Smith, S.M. Fast robust automated brain extraction / S.M. Smith // Human Brain Mapping. – 2002. – Vol.17. – № 3. – P. 143–155.
255. Soleimani, M. A three-dimensional inverse finite-element method applied to experimental eddy-current imaging data / M. Soleimani, W.R.B. Lionheart, A.J. Peyton [et.al.] // IEEE Transactions on Magnetics. – 2006. – Vol.42. – № 5. – P. 1560–1567.
256. Somersalo, E. Layer stripping: a direct numerical method for impedance imaging / E. Somersalo, M. Cheney, D. Isaacson [et.al.]. // Inverse Problems. – 1991. – Vol.7. – № 6. – C. 899.
257. Sovilj, P. Influence of Wilbraham-Gibbs Phenomenon on Digital

Stochastic Measurement of EEG Signal Over an Interval / P. Sovilj, M. Milovanović, D. Pejić [et.al.] // *Measurement Science Review*. – 2014. – Vol.14. – № 5.

258. Soltesz, I. *Computational neuroscience in epilepsy* / I. Soltesz, K. Staley. – Amsterdam Boston: Elsevier/Academic Press. – 2008. – 624 P.

259. Stefanescu, R.A. *Computational models of epilepsy* / R.A. Stefanescu, R.G. Shivakeshavan, S.S. Talathi // *Seizure*. – 2012. – Vol.21. – № 10. – P. 748–759.

260. Stoica, P. *Spectral analysis of signals* / P. Stoica, R.L. Moses. – Upper Saddle River, NJ: Pearson, Prentice Hall. – 2005. – 427 P.

261. Sun, M. *The forward EEG solutions can be computed using artificial neural networks* / M. Sun, R.J. Scwabassi // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 2000. – Vol.47. – № 8. – P. 1044–1050.

262. Swanson, K.R. *Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion* / K.R. Swanson, P. Bridge, J.D. Murray [et.al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2003. – Vol.216. – № 1. – P. 1–10.

263. Szalay, P. *REG can be used to detect cerebrovascular alteration caused by alcoholism* / P. Szalay, K. Sipos, A. Szucs [et.al.] // *Acta Physiologica Hungarica*. – 2006. – Vol.93. – № 2-3. – P. 117–130.

264. Tang, T. *Quantification of intraventricular hemorrhage with electrical impedance tomography using a spherical model* / T. Tang, R.J. Sadleir // *Physiological Measurement*. – 2011. – Vol.32. – № 7. – P. 811–821.

265. Teague, G. *Neural network reconstruction for tomography of a gravel-air-seawater mixture* / G. Teague, J. Tapson, Q. Smit // *Measurement Science and Technology*. – 2001. – Vol.12. – № 8. – C. 1102.

266. Teixeira, F.L. *Time-Domain Finite-Difference and Finite-Element Methods for Maxwell Equations in Complex Media* / F.L. Teixeira // *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*. – 2008. – Vol.56. – № 8. – P. 2150–2166.

267. Tidswell, T. *Three-Dimensional Electrical Impedance Tomography of Human Brain Activity* / T. Tidswell, A. Gibson, R.H. Bayford [et.al.] // *NeuroImage*.

– 2001. – Vol.13. – № 2. – P. 283–294.

268. Toga, A.W. Towards multimodal atlases of the human brain / A.W. Toga, P.M. Thompson, S. Mori [et.al.] // Nature Reviews Neuroscience. – 2006. – Vol.7. – № 12. – P. 952–966.

269. Tognola, G. 3D reconstruction of anatomical surfaces from unorganized range data / G. Tognola, M. Parazzini, P. Ravazzani [et.al.] // Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2001. – P.2534–2536.

270. Tsang, O. Comparison of tissue segmentation algorithms in neuroimage analysis software tools / O. Tsang, A. Gholipour, N. Kehtarnavaz [et.al.] // Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2008. – Vol.2008. – P. 3924–3928.

271. Väisänen, O. Multichannel EEG Methods to Improve the Spatial Resolution of Cortical Potential Distribution and the Signal Quality of Deep Brain Sources: PhD thesis / O. Väisänen . – Tampere Univeristy of Technology. – 2008. – 77 P.

272. Varshney, L. On the Use of Discrete Prolate Spheroidal Windows for Frequency Selective Filter Design [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ifp.illinois.edu/~varshney/cornell/publications/426%20Report%201.pdf>. Дата обращения 27.09.2015.

273. Vauhkonen, M. Tikhonov regularization and prior information in electrical impedance tomography / M. Vauhkonen, D. Vadasz, P.A. Karjalainen [et.al.] // IEEE Transactions on Medical Imaging. – 1998. – Vol.17. – № 2. – P. 285–293.

274. Vauhkonen, P.J. Three-dimensional electrical impedance tomography based on the complete electrode model / P.J. Vauhkonen, M. Vauhkonen, T. Savolainen [et.al.] // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 1999. – Vol.46. – № 9. – P. 1150–1160.

275. Villa, R. Bioimpedance dispersion width as a parameter to monitor living tissues / R. Villa, G. Hotter, J. Aguiló // Physiological Measurement. – 2005. –

Vol.26. – P. 1–9.

276. Vonach, M. A method for rapid production of subject specific finite element meshes for electrical impedance tomography of the human head / M. Vonach, B. Marson, M. Yun [et.al.] // *Physiological Measurement*. – 2012. – Vol.33. – № 5. – P. 801–816.

277. Voytek, B. Hemicraniectomy: a new model for human electrophysiology with high spatio-temporal resolution / B. Voytek, L. Secundo, A. Bidet-Caulet [et.al.] // *Journal of Cognitive Neuroscience*. – 2010. – Vol.22. – № 11. – P. 2491–2502.

278. Wang, M. A highly adaptive electrical impedance sensing system for flow measurement / M. Wang, W. Yin, N. Holliday // *Measurement Science and Technology*. – 2002. – Vol.13. – № 12. – P. 1884.

279. Wang, P. An image reconstruction algorithm for electrical capacitance tomography based on simulated annealing particle swarm optimization / P. Wang, J.S. Lin, M. Wang // *Journal of Applied Research and Technology*. – 2015. – Vol.13. – № 2. – P. 197–204.

280. Wang, R. Automatic segmentation of white matter lesions on magnetic resonance images of the brain by using an outlier detection strategy / R. Wang, P. Li, J. Wang [et.al.] // *Magnetic Resonance Imaging*. – 2014. – Vol.32. – № 10. – P. 1321–1329.

281. Wang, W. Electrical Impedance Tomography Image Reconstruction Using Iterative Lavrentiev and L-Curve-Based Regularization Algorithm / W. Wang, J. Cai, L. Yang // *Journal of Electromagnetic Analysis and Applications*. – 2010. – Vol.02. – № 01. – P. 45–50.

282. Welsby, I.J. The bispectral index in the diagnosis of perioperative stroke: a case report and discussion / I.J. Welsby, J.M. Ryan, J.V. Booth [et.al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 2003. – Vol.96. – № 2. – P. 435–437.

283. Wendel, K.E. The Influence of Tissue Conductivity and Head Geometry on EEG Measurement Sensitivity Distributions: PhD thesis / K.E. Wendel . – Tampere Univeristy of Technology. – 2010. – 103 P.

284. Wexler, A. Electrical impedance imaging in two and three dimensions / A. Wexler // *Clinical Physics and Physiological Measurement*. – 1988. – Vol.9. – № 4A. – C. 29.
285. Whyte, S.D. Monitoring depth of anaesthesia by EEG / S.D. Whyte, P.D. Booker // *BJA CEPD Reviews*. – 2003. – Vol.3. – № 4. – P. 106–110.
286. Wilson, A.J. Mk3.5: a modular, multi-frequency successor to the Mk3a EIS/EIT system / A.J. Wilson, P. Milnes, A.R. Waterworth [et.al.] // *Physiological Measurement*. – 2001. – Vol.22. – № 1. – P. 49–54.
287. Woo, E.J. A robust image reconstruction algorithm and its parallel implementation in electrical impedance tomography / E.J. Woo, P. Hua, J.G. Webster [et.al.] // *IEEE transactions on medical imaging*. – 1993. – Vol.12. – № 2. – C. 137–146.
288. Wright, A.H. Genetic Algorithms for Real Parameter Optimization / A.H. Wright // *Foundations of Genetic Algorithms*. – Morgan Kaufmann, 1991. – P.205–218.
289. Wu, J. Digital biomedical electrical impedance tomography based on FPGA / J. Wu, X. Chen, Z. Ding // *Journal of Biosciences and Medicines*. – 2013. – Vol.01. – № 02. – P. 14–18.
290. Xu, P. Reconstruction of the human cerebral cortex from magnetic resonance images / P. Xu, D.L. Pham, M.E. Rettmann [et.al.] // *IEEE transactions on medical imaging*. – 1999. – Vol.18. – № 6. – P. 467–480.
291. Xu, Y. Multiple window time-frequency distribution and coherence of EEG using Slepian sequences and hermite functions / Y. Xu, S. Haykin, R.J. Racine // *IEEE transactions on bio-medical engineering*. – 1999. – Vol.46. – № 7. – P. 861–866.
292. Yamamura, T. Fast oscillatory EEG activity induced by analgesic concentrations of nitrous oxide in man. / T. Yamamura, M. Fukuda, H. Takeya [et.al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 1981. – Vol.60. – № 5. – P. 283–288.
293. Yang, B. Generating anatomically accurate finite element meshes for electrical impedance tomography of the human head / B. Yang, P. Xu, M. Dai

[et.al.] // Proc. of SPIE. – ed. Y. Wang, X. Yi, 2013. – P.88783L1–88783L5.

294. Yang, B. Real-time imaging of cerebral infarction in rabbits using electrical impedance tomography / B. Yang, X. Shi, M. Dai [et.al.] // Journal of International Medical Research. – 2014. – Vol.42. – № 1. – P. 173–183.

295. Yélamos, D. Improvement of a Front End for Bioimpedance Spectroscopy / D. Yélamos, Ó. Casas, R. Bragós [et.al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1999. – Vol.873. – № 1. – P. 306–312.

296. Yerworth, R.J. Electrical impedance tomography spectroscopy (EITS) for human head imaging / R.J. Yerworth, R.H. Bayford, B. Brown [et.al.] // Physiological Measurement. – 2003. – Vol.24. – № 2. – P. 477–489.

297. Yorkey, T.J. Comparing Reconstruction Algorithms for Electrical Impedance Tomography / T.J. Yorkey, J.G. Webster, W.J. Tompkins // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 1987. – Vol.34. – № 11. – C. 843–852.

298. Yorkey, T.J. An Improved Perturbation Technique for Electrical Impedance Imaging with Some Criticisms / T.J. Yorkey, J.G. Webster, W.J. Tompkins // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 1987. – Vol.34. – № 11. – C. 898–901.

299. Zaidi, H. Comparative assessment of statistical brain MR image segmentation algorithms and their impact on partial volume correction in PET / H. Zaidi, T. Ruest, F. Schoenahl [et.al.] // NeuroImage. – 2006. – Vol.32. – № 4. – P. 1591–1607.

300. Zalesky, A. Time-resolved resting-state brain networks / A. Zalesky, A. Fornito, L. Cocchi [et.al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2014. – Vol.111. – № 28. – P. 10341–10346.

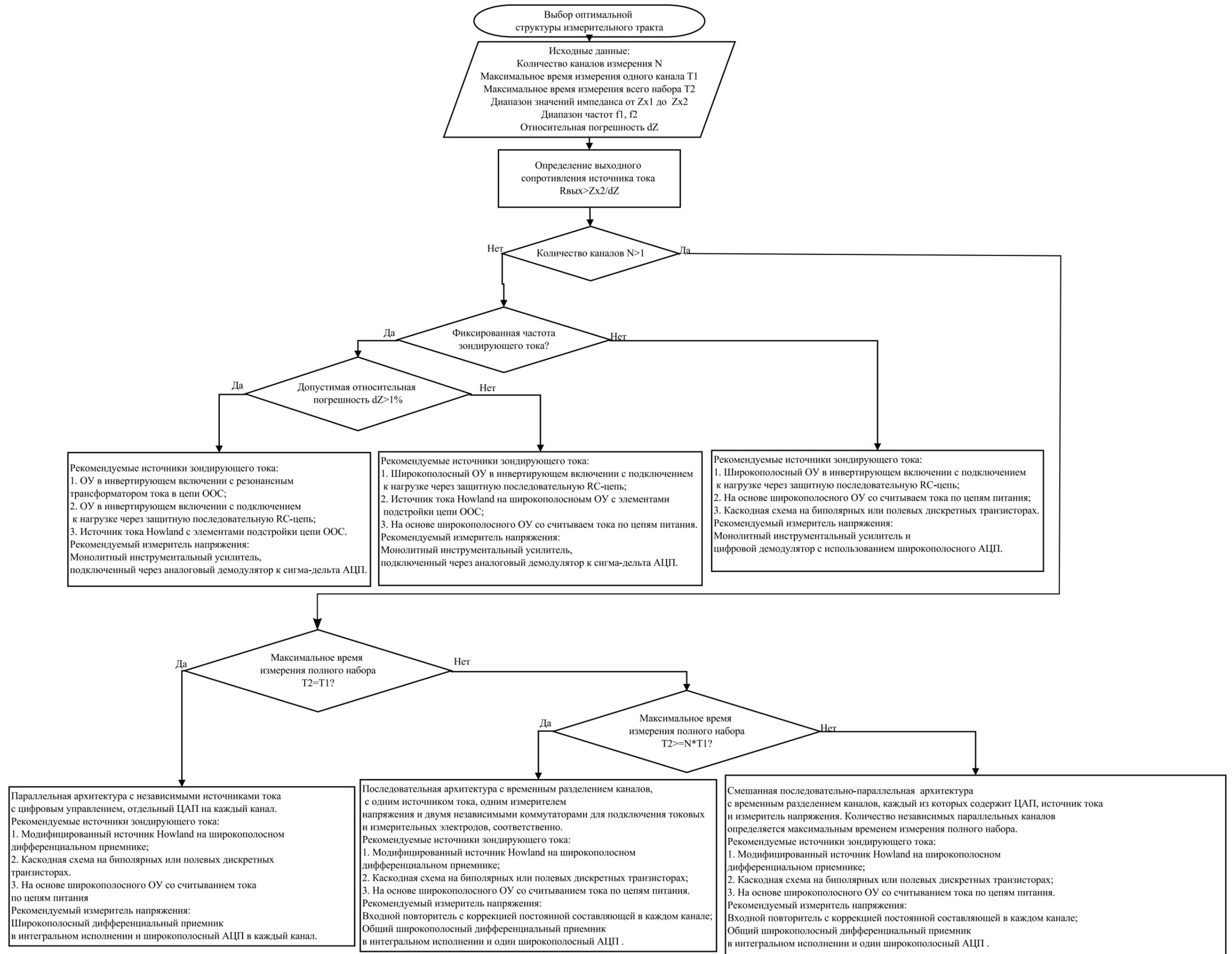
301. Zanganeh, M. A new high output impedance wideband AC current source with high current swing authority for electrical impedance tomography applications / M. Zanganeh // International Journal of Computing and Network Technology. – 2013. – Vol.1. – № 3. – P. 205–213.

302. Zhang, X. Multi-frequency bioimpedance measurements of rabbit shanks

with stress fracture / X. Zhang, E.-P. Luo, G.-H. Shen [et.al.] // Journal of Biomedical Science and Engineering. – 2009. – Vol.2. – № 03. – P. 166–172.

303. Zlochiver, S. A portable bio-impedance system for monitoring lung resistivity / S. Zlochiver, M. Arad, M.M. Radai [et.al.] // Medical Engineering & Physics. – 2007. – Vol.29. – № 1. – P. 93–100.

ПРИЛОЖЕНИЕ А БЛОК-СХЕМА АЛГОРИТМА ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ ИЗМЕРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ДЛЯ ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ



ПРИЛОЖЕНИЕ Б АКТЫ ВНЕДРЕНИЯ



ООО «НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «МЕТРОМЕД»
БИОМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ПРИБОРОСТРОЕНИЕ

644012, г. Омск, ул. Долгирева, д.117 А, тел./факс (3812) 90-24-76, 90-24-77, 433-588

<http://metromedmm.ru/>, <mailto:metromed@mail.ru>



АКТ

внедрения результатов диссертационной работы **Бразовского Константина Станиславовича** на тему «Методы и технические средства оценки функционального состояния головного мозга человека на основе электрических измерений», представленной на соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 05.11.17 - приборы, системы и изделия медицинского назначения

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя- директора по производству Педдера А.В. и членов комиссии: главного конструктора Сургутской И.В., руководителя проекта Садкиной А.А. и руководителя отдела нормативно-технической документации Шкуро Ю.В., удостоверяем, что результаты вышеуказанной диссертационной работы Бразовского К. С., используются, на основании Договора за №01/«ММ»/ТПУ/СибГМУ от 14.07.2015 г. «О проведении совместных НИОКР по разработке и постановке на производство инновационных изделий медицинской техники», при выполнении этапов конструкторско-технологической разработки и создания первого опытного образца медицинского изделия «Нейротест-ММ» (далее- изделие «Нейротест-ММ»), предназначенного для оценки функционального состояния головного мозга на основе измерения электрических параметров нервной ткани. Указанные этапы выполняются по требованиям Росздравнадзора и в объемах, достаточных для проведения, в установленном порядке, государственных приёмочных технических и клинических испытаний опытного образца медицинского изделия «Нейротест-ММ».

Мероприятия, регламентированные разрешительной системой Росздравнадзора, связанные с постановкой на производство медицинского изделия «Нейротест-ММ» согласно Договора за №01/«ММ»/ТПУ/СибГМУ от 14.07.2015г., включены в план НИОКР предприятия на 2016 г.

Значимость постановки на производство изделия «Нейротест-ММ» и внедрения его в здравоохранение определяются монофункциональностью изделия. Указанное позволит его использование как в стационарных условиях клиники при лабораторных нейрофизиологических исследованиях, так и в процессе догоспитальной скрининг-диагностики нарушений мозгового кровообращения. Является актуальным его использование для целей и динамического наблюдения эффективности проводимого лечения у больных с социально значимыми заболеваниями в разных отраслях клинической медицины: неврология, онкология, диабетология, геронтология, наркология и пр. Например, в наркологической практике, изделие «Нейротест-ММ» может быть

использован при скрининг-диагностике нарушений мозгового кровообращения и структур мозга у наркозависимых, а также быть реализованным в качестве инструмента оценки динамики купирования абстинентного синдрома у наркозависимых при проведении противорецидивной терапии и пр.

Председатель комиссии:
директор по производству



А. В. Педлер

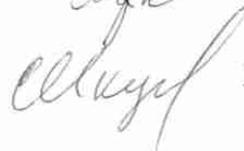
Члены комиссии:
главный конструктор
руководитель проекта
руководитель отдела нормативно-технической документации



И. В. Сургутскова



А. А. Садкина



Ю. В. Шкуро

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский
политехнический университет»
(ФГАОУ ВО НИ ТПУ)

пр. Ленина, д. 30, г. Томск, 634050
Телефон (3822) 60-63-33;
Факс (3822) 56-38-65
ОКПО ОГРН
ИНН КПП

№ _____
На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по образовательной
деятельности, д-р тех. наук, доцент
Боровиков Ю.С.

Ю. С. Боровиков
2015г.



АКТ

внедрения в учебный процесс кафедры промышленной и медицинской электроники ФГАОУ ВО НИ ТПУ результатов диссертационной работы Бразовского Константина Станиславовича на тему «Методы и технические средства оценки функционального состояния головного мозга человека на основе электрических измерений», представленной на соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 05.11.17 - приборы, системы и изделия медицинского назначения.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – д-ра тех. наук, профессора Евтушенко Г.С. и членов: канд. ф-м. наук Губарева Ф.А., канд. тех. наук Огородникова Д.Н., удостоверяем, что результаты диссертационной работы Бразовского К.С. внедрены в учебный процесс кафедры промышленной и медицинской электроники и используются для преподавания курсов «Биотехнические системы медицинского назначения», «Узлы и элементы биотехнических систем», «Конструирование электронных медицинских приборов и аппаратов». Результатами диссертационной работы Бразовского К.С. являются новые методы и способы оценки функционального состояния головного мозга, алгоритм регистрации электрических параметров живых тканей и реконструкции биоимпедансных изображений в сочетании с аппаратными средствами измерения электрических параметров биологических объектов. Результаты работы Бразовского К.С. были использованы в 2009 г. при подготовке диссертации аспиранта кафедры промышленной и медицинской электроники Фокина А.В. «Методика и технические средства визуализации распределения электрического импеданса головного мозга» по специальности 05.11.17 «Приборы, системы и изделия медицинского назначения».

Председатель:

Профессор кафедры промышленной
и медицинской электроники
д-р тех. наук, профессор

Г.С. Евтушенко

Члены:

1. канд.ф-м.наук, зав.кафедрой

Ф.А. Губарев

2. канд.тех. наук, доцент

Д.Н. Огородников

Минздрав России
 Государственное бюджетное образовательное
 учреждение
 высшего профессионального образования
 «Сибирский государственный
 медицинский университет»
 Министерства здравоохранения Российской
 Федерации
 (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050
 Телефон (3822) 53 04 23;
 Факс (3822) 53 33 09
 ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251
 ИНН 7018013613 КПП 701701001

№ _____
 На № _____ от _____

Утверждаю
 И.о. проректора по учебной работе
 д-р мед. наук, профессор
 _____ С.В. Логвинов

_____ 20 ____ г.



АКТ

внедрения в учебный процесс кафедры медицинской и биологической кибернетики ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России результатов диссертационной работы Бразовского Константина Станиславовича на тему «Методы и технические средства оценки функционального состояния головного мозга человека на основе электрических измерений», представленной на соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 05.11.17 «Приборы, системы и изделия медицинского назначения»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя - заведующего кафедрой Пеккера Я.С. и членов: д-р.т.н, профессора Фокина В.А., к.мед.н. Толмачева И.В. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Бразовского К.С. внедрены в учебный процесс кафедры медицинской и биологической кибернетики и используются для преподавания курсов «Медицинская электроника» с 2009 г., «Компьютерные методы в медико-биологических исследованиях» с 2010 г., «Физиологическая кибернетика» с 2014 г. Получены новые данные, касающиеся методов и способов оценки функционального состояния головного мозга, алгоритмов обработки биосигналов, представления медико-биологической информации, а также реконструкции биоимпедансных изображений, которые позволяют проводить исследования функционального состояния головного мозга на основе измерения электрических параметров составляющих его тканей. Кроме того, по результатам проведенной работы обоснованы преимущества ряда подходов к мультипараметрическим методам диагностики состояния центральной нервной системы. Результаты выполнения диссертационной работы используются в дипломных работах студентов специальности «Медицинская кибернетика».

Председатель:

Заведующий кафедрой медицинской
 и биологической кибернетики
 к. т. н, профессор

Я.С. Пеккер

Члены:

1. д-р.т.н, профессор

В.А. Фокин

2. канд.мед. наук, доцент

И.В. Толмачев

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
«Томский научно-исследовательский институт
онкологии»
(Томский НИИ онкологии)

Кооперативный пер., д. 5, Томск, 634009
Тел./ факс (3822) 51 10 39/ 51 40 97
E-mail: nii@oncology.tomsk.ru

ОКПО 01895186, ОГРН 1027000861568,
ИНН/КПП 7019011979/701701001

№ _____
На № _____ от _____

Утверждаю
академик РАН, д-р.мед.наук,
профессор Чойнзонов Е.Л.



2015 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Бразовского Константина Станиславовича на тему «Методы и технические средства оценки функционального состояния головного мозга человека на основе электрических измерений» на соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 05.11.17 - приборы, системы и изделия медицинского назначения

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – д-ра мед. наук, профессора Слонимской Е.М. и членов: ст.н.с, канд.мед.наук Усынина Е.А., н.с. канд.мед.наук Дорощенко А.В. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Бразовского К.С. в виде рекомендаций и выводов были использованы в научной работе Томского НИИ онкологии для оценки функционального состояния головного мозга пациентов при ксеноновой анестезии. По результатам исследований было опубликовано две научных работы и подготовлена заявка на патент. Методы, разработанные в диссертации Бразовского К.С., показали высокую эффективность наблюдения за состоянием центральной нервной системы при использовании современных средств анестезии при проведении хирургических операций в онкологии.

Председатель:

Руководитель отделения общей онкологии,
д-р. мед. наук, профессор

Слонимская Е.М.

Члены:

1. Ст.н.с., канд.мед.наук

Усынин Е.А.

2. Н.с., канд.мед. наук

Дорощенко А.В.



АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО

МЕДТЕХНИКА

634050, Россия, г. Томск, пер. Безымянный, 3. E-mail: root@mt-tomsk.ru

приемная (3822) 51-20-41

торговый отдел (3822) 51-21-84, 51-05-48

производственный участок (3822) 51-37-19, 51-25-25

ОГРН 1067017160429

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
АО «Медтехника»,
канд.тех.наук



Уманский

АКТ

от « 28 » августа 2015 г.

внедрения в производственный процесс Акционерного общества «Медтехника» результатов диссертационной работы Бразовского Константина Станиславовича на тему «Методы и технические средства оценки функционального состояния головного мозга человека на основе электрических измерений», представленной на соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 05.11.17 - приборы, системы и изделия медицинского назначения

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя — первого заместителя генерального директора, канд.тех.наук Янковского В.И. и членов: главного инженера Кононова М.В., заместителя генерального директора по коммерческой работе, канд.тех.наук Тестова А.Л. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Бразовского К.С. внедрены в производственный процесс Акционерного общества «Медтехника». Рекомендации, выработанные в ходе выполнения диссертационной работы, позволяют повысить качество обслуживания оборудования для функциональной диагностики в целом, и аппаратуры для исследования функционального состояния головного мозга в частности. Экспериментальные стенды, разработанные Бразовским К.С. при подготовке диссертационной работы, используются для проверки и настройки оборудования для функциональной диагностики.

Председатель: Первый заместитель
генерального директора, канд.тех.наук

 В.И. Янковский

Члены:

1. Главный инженер

 М.В. Кононов

2. Заместитель генерального директора по
коммерческой работе-начальник торгового отдела,
канд.тех.наук



А.Л. Тестов

Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Научно-исследовательский институт
кардиологии»
(НИИ кардиологии)

ул.Киевская, 111а, г. Томск, 634012
Телефон (3822) 56 58 30;
Факс (3822) 55 93 51

№ _____
На № _____ от _____

Утверждаю 
И.О. директора, чл-корр. РАН, д-р.
мед. наук, проф. Попов С.В.

_____ 2015 г.



АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Бразовского Константина Станиславовича на тему «Методы и технические средства оценки функционального состояния головного мозга человека на основе электрических измерений» на соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 05.11.17 «Приборы, системы и изделия медицинского назначения»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – д-р. мед. наук, профессора Шипулина В.М. и членов: д-р.мед.наук, профессора Усова В.Ю., к.мед.наук., ст.н.с. Плотников М.П. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Бразовского К.С. в виде рекомендаций и выводов используются в работе подразделений НИИ кардиологии для оценки функционального состояния головного мозга пациентов в послеоперационный период. Методы, разработанные в диссертации Бразовского К.С., были использованы в 2008 г. при подготовке диссертации ст.н.с. НИИ кардиологии Кузнецова М.С. «Выбор тактики хирургического лечения сочетанного атеросклероза коронарных и сонных артерий» по специальностям 14.00.27 «Хирургия» и 14.00.06 «Кардиология».

Председатель:

Д-р. мед. наук, профессор

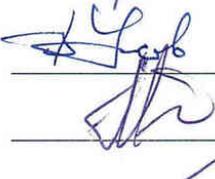

_____ Шипулин В.М.

Члены:

1. Д-р.мед.наук, профессор


_____ Усов В.Ю.

2. Канд.мед. наук, ст.н.с.


_____ Плотников М.П.