

На правах рукописи

Фокин Александр Васильевич

МЕТОДИКА И ТЕХНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ВИЗУАЛИЗАЦИИ
РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ИМПЕДАНСА
ГОЛОВНОГО МОЗГА

Специальность 05.11.17 – приборы, системы и изделия медицинского
назначения

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Томск – 2009

Работа выполнена в ГОУ ВПО “Томский политехнический университет”

Научный руководитель	– кандидат технических наук, профессор Пеккер Яков Семенович
Научный консультант	– кандидат медицинских наук Бразовский Константин Станиславович
Официальные оппоненты:	– доктор физ.–мат. наук, профессор Пичугин Владимир Федорович – кандидат технических наук Шаропин Константин Александрович
Ведущая организация:	Новосибирский государственный технический университет

Защита диссертации состоится «22» декабря 2009 г. В __ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д212.269.09 в Томском политехническом университете по адресу: г.Томск, пр. Ленина, 2, ауд. 213

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Томского политехнического университета по адресу: г. Томск, ул. Белинского, 53.

Автореферат разослан «21» ноября 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.269.09

доцент, к.т.н.

Б.Б. Винокуров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность диссертационной работы. В медицинской диагностике широко применяются методы визуализации, связанные с реконструкцией изображения внутренних органов человека. Наибольшее распространение получили рентгеновская компьютерная томография, магниторезонансная томография (МРТ) и радионуклидная эмиссионная томография.

Данные методы позволяют получать срезы изображения высокой четкости, однако требуют дорогостоящего оборудования для проведения обследований и имеют обширный перечень медицинских ограничений: существует риск негативного влияния рентгеновского излучения; либо ограничения МРТ, обусловленные сильным магнитным полем, которое не позволяет обследовать пациентов с металлическими имплантатами или установленными электрокардиостимуляторами. Особенно это актуально при длительном и многократном наблюдении за состоянием пациента во время хирургических операций и в раннем постоперационном периоде.

Визуализирующие методы широко применяются для наблюдения за динамикой процессов в организме при проведении различных диагностических проб и оценке реакций организма на фармакологические препараты. Проведение таких обследований требует введения специальных контрастирующих препаратов или радиоактивных изотопов, что так же негативно сказывается на безопасности обследования.

В современных условиях весьма актуально создание безопасного для пациента метода визуализирующей диагностики, дополняющего существующие, и позволяющего получать динамические изображения внутренней структуры биообъектов при помощи недорогой, мобильной аппаратуры. Особенно актуальным такой метод будет при наблюдении за состоянием и функциями головного мозга при скрининговых исследованиях, во время анестезиологического пособия, в процессе диагностики и лечения нарушений кровоснабжения головного мозга, опухолевых процессов и т.д.

С этой точки зрения перспективным представляется метод визуализации на основе реконструкции изображения электрического импеданса биообъекта по результатам зондирования слабым переменным электрическим током.

Целью диссертационной работы является создание методических основ и технических средств визуализации распределения электрического импеданса головного мозга в биомедицинских исследованиях.

Задачи:

1. Провести анализ методов медицинской визуализации на основе электроимпедансных измерений;
2. Разработать математическую модель электрических свойств тканей головы;
3. Определить необходимые параметры измерительного тракта на основе численного математического моделирования с использованием разработанной модели;

4. Разработать технические средства для электроимпедансных измерений с учетом требований к параметрам измерительного тракта.

5. Реализовать технические средства и провести лабораторные испытания.

Методы исследования. Проведенные в диссертационной работе исследования основаны на общих принципах построения электронной медицинской аппаратуры. В работе применялись электрофизиологические методы оценки функционального состояния головного мозга человека, методы математического моделирования электрических процессов в биологических тканях, реконструкции изображения внутренней структуры распределения импеданса на основе электроимпедансной визуализации, магнитнорезонансная томография.

Научная новина:

1. Разработана математическая модель электрических свойств тканей головы, оптимизированная для решения задач электроимпедансной визуализации.

2. Сформулированы требования к техническим средствам для реализации на основе численного моделирования с использованием созданной модели тканей головы.

3. Предложен и реализован оригинальный высокоточный источник зондирующего тока для измерений электрического импеданса биотканей.

4. Доказана возможность применения системы визуализации распределения электрического импеданса для оценки функционального состояния головного мозга.

Практическая ценность работы. Создано методическое, техническое и программное обеспечение для регистрации и получения изображения распределения электрического импеданса головного мозга. Разработанная система визуализации позволяет контролировать функциональное состояние головного мозга в течение длительного времени при помощи недорогой, мобильной аппаратуры.

Предложенный метод найдет применение в качестве диагностического инструмента в экстренной медицине, неврологии, психиатрии, кардиологии, педиатрии, травматологии и других областях. В экспериментальных нейрофизиологических исследованиях функций центральной нервной системы.

Полученные результаты были успешно использованы в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН г. Томска при операциях с использованием ксенонового наркоза для контроля состояния головного мозга, при подготовке к операциям с использованием искусственного кровообращения в НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН г. Томска.

Результаты работы использовались в учебном процессе на кафедре промышленной и медицинской электроники Томского политехнического университета и кафедре медицинской и биологической кибернетики Сибирского государственного медицинского университета.

Апробация результатов. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на конференциях: III международная научно–практическая конференция «Электронные средства и системы управления», г. Томск, ТУСУР, 2004 г.; XI, XIII и XIV Международные научно–практические конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии», г.Томск, ТПУ, 2005, 2007 и 2008 гг. (доклад отмечен дипломом первой степени в 2008 году); XIV международная студенческая школа–семинар «Новые информационные технологии», г.Судак, 2006 г.; XX всероссийская научно–техническая конференция студентов, молодых ученых и специалистов «Биомедсистемы –2007» Рязань, 2007 г.; VI международном симпозиуме «Электроника в медицине», г.Санкт–Петербург, 2008 г.

Результаты работы отмечены дипломом второй степени с вручением серебряной медали международной выставки–конгресса «Высокие технологии. Инновации», г. Санкт–Петербург, 2007 г.; золотой медалью конкурса «Лучшие товары и услуги» (Гемма – 2004), г. Томск, 2004 г.; серебряной медалью VII Московского международного салона инноваций и инвестиций, г. Москва, 2007 г.

Работа поддержана грантом Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно–технической сфере (программа «Участник молодежного научно–инновационного конкурса» 2008 г.).

Публикации. Основное содержание диссертации опубликовано в десяти работах, в том числе одна статья в журнале, рекомендованном для публикаций ВАК, получено три патента на полезную модель.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы из 123 библиографических ссылок. Основной текст изложен на 127 страницах, 5 таблицах и иллюстрирован 43 рисунками.

Положения выносимые на защиту:

1. Методика создания моделей биологических объектов, оптимизированных для визуализации распределения электрического импеданса.
2. Математическая модель пассивных электрических свойств тканей головы человека для задач электроимпедансной визуализации.
3. Источник зондирующего тока для системы визуализации распределения электрического импеданса.
4. Результаты применения разработанной системы визуализации распределения электрического импеданса в виде изображений согласованных с данными магниторезонансной томографии.

Результаты работы: Основные результаты теоретических и экспериментальных исследований, полученные в ходе выполнения данной диссертационной работы сводиться к следующему:

- Предложен и реализован метод визуализации распределения проводимости головного мозга.

- Разработана полуэмпирическая модель электрических свойств тканей головы, оптимизированная для задач электроимпедансной визуализации.
- Разработаны оригинальные схемы источников зондирующего тока измерительного тракта системы визуализации электрического импеданса, обладающие высокими техническими характеристиками.
- Разработана методика и технические средства для визуализации распределения электрического импеданса тканей головного мозга.
- Доказана возможность создания недорогого устройства визуализации распределения электрического импеданса, которое можно использовать для оценки функционального состояния головного мозга в различных, в том числе экстремальных, условиях.

СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ РАЗДЕЛОВ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность визуализации изображений структуры биотканей в медико–биологических исследованиях, перечислены основные методы визуализации, используемые в медицине, указано, что существует потребность дополнить существующие методы, методом визуализации позволяющим проводить длительные безопасные для пациента обследования, при помощи недорогой мобильной системы. В качестве такого метода предлагается использовать визуализацию распределения электрического импеданса. Поставлена цель и обозначены задачи исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертации рассмотрена история развития и использования электроимпедансных измерений биологических объектов в медико–биологических исследованиях начиная от первых реографических измерений до появления методов визуализации распределения проводимости тканей. Работами по применению визуализации распределения электрического импеданса занимались преимущественно зарубежные ученые Bayford R.H, Barber D.C., Scharfetter G., в России необходимо отметить работы Корженевского А.В. и Черепенина В.А., Белика Д.В.

Далее рассмотрены электрические свойства биотканей и их взаимодействие с электрическим полем. Процесс протекания электрического тока через среду, имеющую удельную проводимость σ , если заданы интенсивность и положение источников тока, описывается выражениями (1).

$$\left\{ \begin{array}{l} \operatorname{div} \vec{j}=0 \\ \sigma * \operatorname{grad} \varphi = \vec{j} \\ \operatorname{div}(\sigma * \operatorname{grad} \varphi)=0, \\ \frac{\partial j}{\partial n} = I \end{array} \right. \quad (1)$$

где j – вектор плотности электрического тока, φ – потенциал поля, σ – удельная проводимость среды, I – источники зондирующего тока, $\frac{\partial}{\partial n}$ – нормальная производная к поверхности головы.

В третьем пункте главы описываются факторы, влияющие на результат измерения электрического импеданса биологической ткани: строение и содержание токопроводящей среды ткани; кровенаполненность тканей; температура; контактное сопротивление кожа–электрод.

В четвертом пункте описаны возможности и перспективы применения электроимпедансных изображений.

Факторы, отличающие метод визуализации распределения электрического импеданса от других томографических методов:

- Отсутствие повреждающего воздействия на организм;
- Отсутствие ограничений на продолжительность и частоту проведения обследований;
- Возможность создания портативной и мобильной аппаратуры;
- Небольшая стоимость томографа, простота эксплуатации;
- Невысокая разрешающая способность.
- Высокая чувствительность к изменению кровенаполнения тканей по сравнению с другими методами визуализации.

Области применения:

- Экспресс – оценка функционального состояния головного мозга при диспансеризации, массовых обследованиях;
- Длительный мониторинг функционального состояния головного мозга в условиях операционной, в палатах интенсивной терапии и реанимации;
- Применение в качестве первичной диагностики черепно–мозговых травм, инсультов и др. в условиях экстренной медицинской помощи, таких как: «скорая помощь», медицина катастроф, спасательные операции и т.д.;
- Амбулаторные исследования в условиях поликлиники, семейными врачами, в отдаленных населенных пунктах.

Во второй главе рассмотрены теоретические основы реконструкции изображения распределения электрической проводимости и существующие методы реконструкции изображений. Рассмотрен оригинальный метод реконструкции с использованием конечно–элементной модели электрических свойств тканей головы, которая максимально приближена к реальному анатомическому распределению.

Прямая задача визуализации распределения электрического импеданса 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 областей сложной геометрической формы (а к

этому классу относятся практически все биообъекты) применяют численные методы решения.

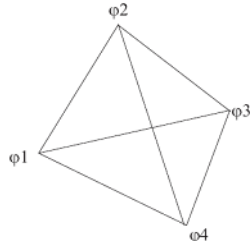


Рис. 1. Конечный элемент с линейной интерполяционной функцией

элементы в виде тетраэдра.

В результате решения прямой задачи необходимо найти значение потенциала поля φ_i в каждом i -ом узле модели, $1 < i < n$, потенциал внутри каждого элемента изменяется по линейному закону:

$$\varphi_i = a \cdot x + b \cdot y + c \cdot z + d, \quad (2)$$

где a, b, c, d – коэффициенты, x, y, z – координаты точек, в которых вычисляется потенциал. Уравнение записывается для каждого конечного элемента и означает линейную интерполяцию потенциала между узлами модели.

Координаты каждого узла x, y, z известны после создания модели и играют роль коэффициентов. Значения узловых потенциалов φ_i вычисляются при решении прямой задачи.

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:

$$\iiint_{\Omega} \nabla(\sigma \cdot \nabla \varphi) dx dy dz. \quad (3)$$

Линейную интерполяционную функцию (2) можно представить в виде суммы четырех независимых компонентов:

$$\varphi = \phi_1 + \phi_2 + \phi_3 + \phi_4. \quad (4)$$

Функции ϕ_j 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 (Марчук, 1989) запишем:

$$L_{i,j} = \int_{\Omega} \sigma \nabla \phi_i \cdot \nabla \phi_j dx dy dz, \quad (5)$$

где L_{ij} – 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):

$$\sum_j L_{i,j} = F_i. \quad (6)$$

В результате получается система из n^2 линейных алгебраических уравнений, матрица коэффициентов которой симметрична относительно главной диагонали и имеет разреженную структуру.

Решение прямой задачи сводится к решению системы линейных алгебраических уравнений:

$$\begin{pmatrix} L_{n,n} & L_{n,n+M} \\ L_{n+M,n} & L_{M,M} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \varphi_n \\ \varphi_{n+M} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ I_l \end{pmatrix}, \quad (7)$$

где n – количество узлов в модели, M – количество электродов, I_l – сила тока, подаваемого на электрод с номером l . Решение системы (7) дает 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.

Для решения прямой задачи были использованы конечные элементы в форме тетраэдров. В этом случае функции формы линейны, и их градиент не зависит от значения пространственных координат. Процедура вычисления матрицы $L_{i,j}$ на языке Object Pascal приведена в диссертации.

Для решения обратной задачи электроимпедансной визуализации (нахождения распределения проводимости по измеренным значениям напряжения на поверхности головы) используется следующий алгоритм:

1. Создается модель исследуемой области в виде набора тетраэдров, для каждого из которых определено значение проводимости.
2. Решается прямая задача электроимпедансной визуализации: по известному распределению проводимости вычисляется потенциал электрического поля, обусловленный протеканием зондирующего тока.
3. Сравнивают вычисленные потенциалы с реально измеренными, после чего производится коррекция распределения проводимости таким образом, чтобы ошибка моделирования была сведена к минимуму.

Математическая модель тканей головы человека

Успешная реконструкция распределения проводимости внутри головы возможна лишь при наличии достаточно хорошего начального приближения. Кроме того, при формировании требований к измерителю импеданса необходимо определить величину зондирующего тока и порядок измеряемых величин напряжения на электродах. Эту задачу можно решить с помощью математического моделирования.

Для выполнения численных экспериментов и получения адекватных оценок к модели предъявляется ряд требований, выполнение которых гарантирует достаточную для практики достоверность вычислений:

- Высокая степень детализации анатомического строения головы;
- Гладкие поверхности раздела отдельных структур без разрывов и большой кривизны;

- Высокое качество конечных элементов (тетраэдров), на которые разделяются анатомические структуры. Качество конечных элементов оценивается как отношение радиуса описанной вокруг тетраэдра сферы к минимальной длине ребра;

- Минимальное количество конечных элементов.

В ходе выполнения работы была разработана методика создания таких моделей с использованием, как готовых программных продуктов, так и наших собственных разработок.

Оригинальный подход формирования конечно–элементной модели исследуемой области заключается в том, что за основу были взяты МРТ изображения головного мозга. Это позволило создать модель анатомически приближенную к реальному распределению проводимости в норме. Параметры такой модели можно задавать как индивидуально для каждого пациента, так и на основании усредненных характеристик для группы людей.

Этапы создания математической модели головы:

1. Получение трехмерного изображения внутренней структуры головы одним из доступных методов (КТ, МРТ) с высоким разрешением (размер элемента изображения не более 3х3х3 мм);
2. Выполнение сегментации – выделение отдельных тканей на изображении;
3. Выделение поверхности скальпа и построение его поверхности;
4. Триангуляция внутреннего объема, ограниченного поверхностью скальпа и получение конечно – элементной модели головы;
5. Идентификация конечных элементов – присвоение каждому элементу значения проводимости в соответствии с типом ткани, которая выделена в этом месте в результате сегментации;
6. Размещение электродов на поверхности головы и дополнение конечно – элементной модели дополнительными граничными условиями.

Этапы 1–3 выполнялись помощью программного комплекса BrainSuite (<http://www.loni.ucla.edu/Software/BrainSuite>).

Этап 1. Получение качественных изображений тканей головы. Для получения исходных изображений были выбраны добровольцы без каких-либо заболеваний центральной нервной системы. Исследования проводились на магниторезонансном томографе Magnetom Open 0.2Тл. Размер изображения 256х256 пикселей, количество срезов не менее 64. После предварительной обработки и выравнивания отдельных срезов эквивалентный размер вокселя составил 3х3х3 мм. На Рис. 2 в качестве примера приведены исходные изображения в трех проекциях.

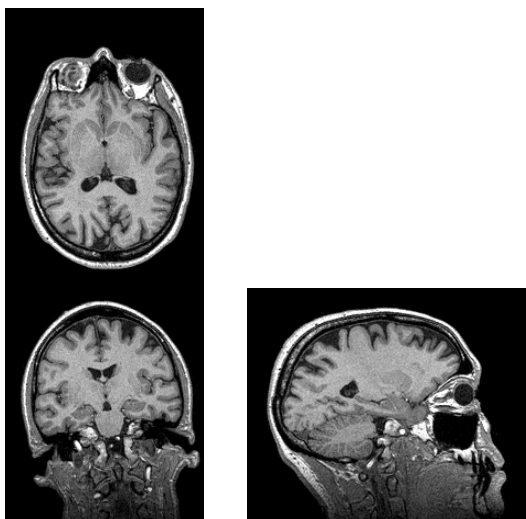


Рис. 2. Исходные МРТ – изображения для построения модели

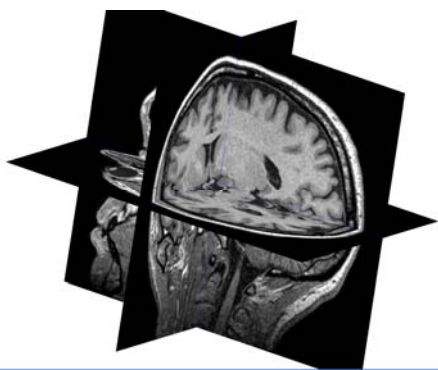


Рис. 3. Объемное изображение после сведения слоев

После получения послойных изображений необходимо выполнить процедуру сведения слоев и получить объемное изображение (Рис. 3). Для качественной сегментации на следующем этапе требуется изображение с минимальным уровнем помех, поэтому после формирования объемного изображения может потребоваться дополнительная обработка – сглаживание и повышение контрастности. Обработка выполняется до получения отчетливо определяемых границ анатомических структур.

Этап 2. Сегментация объемного изображения. В используемой нами программе сегментации осуществляется поэтапно в интерактивном режиме. Для моделирования электроимпедансных измерений достаточно выделить следующие структуры: скальп (кожа и мышцы), череп (костная ткань), ликвор, серое вещество и белое вещество. На первом этапе производится выделение черепа, скальпа и собственно головного мозга. Для клинического применения и визуального анализа автоматическое разделение дает хорошие результаты, но для создания модели,

оптимизированной для электроимпедансной визуализации, требуются более гладкие границы, содержащие меньшее количество «острых» краев и мелких элементов. Для этого выполняем процедуру сглаживания поверхностей. Пример получившейся модели приведен на рис. 4. После выделения основных крупных структурных единиц можно приступить к более детальной сегментации тканей мозга.

Этап 3 В программе BrainSuite это реализовано с использованием шаблона распределения тканей и большого количества эмпирических предположений (толщина коры, строение извилин и борозд, закономерности размещения мозжечка и других структур). Сегментация выполняется путем поиска наиболее вероятного распределения тканей с учетом эталонных изображений.

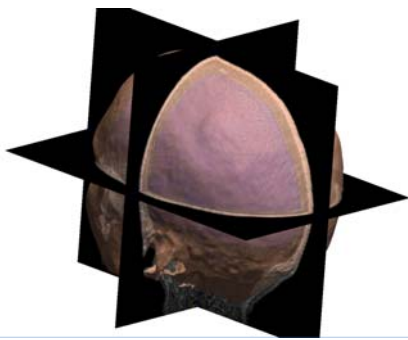


Рис. 4. Объемное изображение после сглаживания поверхностей

итераций с разными параметрами алгоритма. Используемый в программе BrainSuite алгоритм позволяет задавать весовой коэффициент эталона при выделении различных видов тканей. В наших исследованиях мы варьировали этот коэффициент от 0.09 до 0.3.

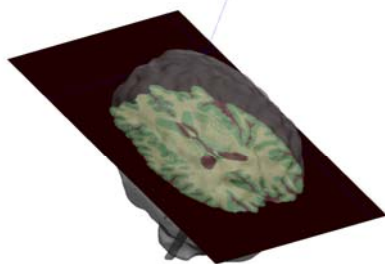


Рис. 5. Выделение серого вещества, белого вещества и спинномозговой жидкости

должно уменьшиться количество узлов и треугольников при минимальном изменении формы поверхности.

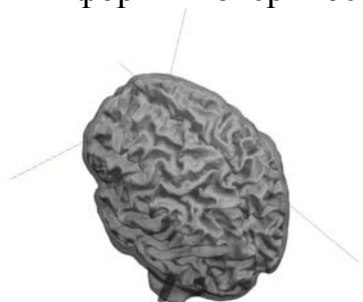


Рис. 6. Аппроксимация поверхностей структур головного мозга

поверхностью. На (рис. 7) показан результат упрощения поверхности.

С помощью процедуры частичного выделения объемов мы разделяем все изображение на три типа ткани (Рис. 5). Частичное выделение объемов осуществляется на основе априорной информации о строении головного мозга, и конечный результат достигается как наибольшая апостериорная вероятность совпадения эталона и обрабатываемого изображения. Это наиболее ответственный этап сегментации и предполагает выполнение нескольких

В принципе, полученные поверхности и сегментированные ткани можно использовать для выполнения дальнейших манипуляций (выделения поверхности скальпа и разбиения на конечные элементы), однако размерность полученной модели будет очень большой. Для уменьшения размерности модели необходимо прибегнуть к процедуре децимации. Требования к процедуре децимации предъявляются достаточно жесткие – в результате

Для упрощения поверхности мы использовали программу MeshLab (<http://meshlab.sourceforge.net>) и алгоритм на основе квадратичной метрики (Quadric edge collapse decimation).

Преимущество этого алгоритма состоит в том, что он позволяет сохранить основные свойства поверхности за счет минимизации квадратичного расстояния между исходной и вновь созданной

Этап 4. Триангуляция объема, ограниченного поверхностью скальпа. После описанных выше преобразований поверхность может быть использована для получения конечно–элементной модели всего внутреннего объема. Для триангуляции объема мы использовали свободно распространяемую программу TetGen.

Программа позволяет свободно варьировать параметрами, которые определяют количество и качество конечных элементов в виде тетраэдров. В своей работе мы использовали модели, состоящие из 50000 – 80000 конечных элементов. Этого достаточно для моделирования электроимпедансных измерений с точностью, на порядок превосходящую точность измерителей импеданса при разумных затратах вычислительных ресурсов.

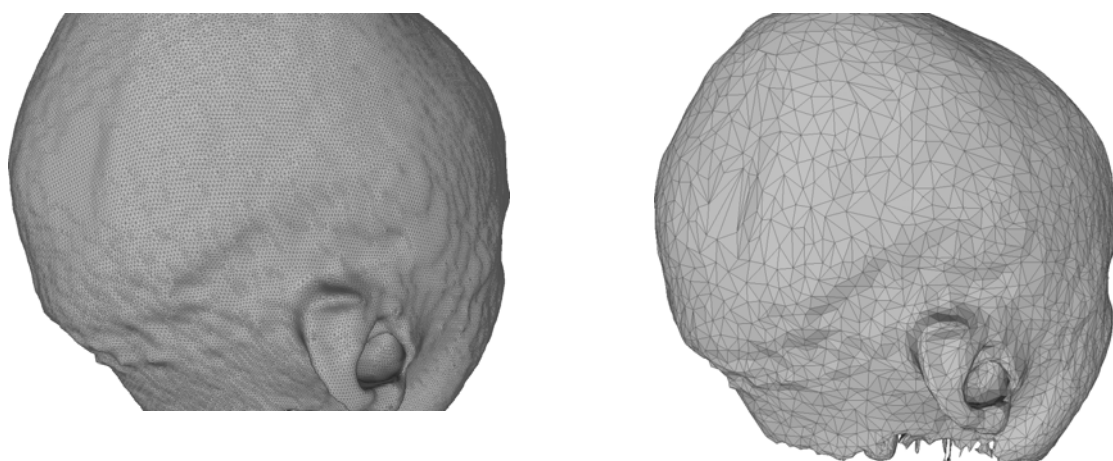


Рис. 7. Триангуляция поверхности скальпа и уменьшение размерности поверхности в 10 раз

Этап 5. Идентификация модели.

После создания конечно–элементной модели необходимо ее идентифицировать — присвоить каждому конечному элементу определенное значение проводимости в зависимости от того, какая из биологических тканей находится в месте расположения элемента. Поскольку готовых программных решений для решения этой задачи нет, то мы создали оригинальную программу, которая считывает результаты сегментации и конечно–элементную модель и сопоставляет каждому элементу определенное значение проводимости. В разработанном алгоритме, время вычисления линейно пропорционально количеству конечных элементов.

Разработанная нами методика позволяет создавать модели сложных биологических объектов, оптимизированные для электроимпедансной визуализации, в которых начальное распределение проводимости аппроксимируется кусочно–постоянной функцией, максимально приближенной к реальному анатомическому распределению. В результате выполнения всех операций нами была получена модель пассивных электрических свойств головы. Модель представляет собой файл, содержащий координаты узлов конечных элементов (тетраэдров), номера элементов и соответствующие этому элементу номера узлов, проводимость

каждого конечного элемента. Модель формируется автоматически с использованием указанного выше набора программных средств. Представление работы программ моделирования в виде блок–схем вызывает затруднения вследствие большого объема и высокой сложности.

Результаты моделирования и формирование требований к измерителю импеданса

Для создания технических средств получения изображений распределения электрического импеданса головного мозга нужно определить следующие параметры:

- Необходимое и достаточное количество электродов;
- Выходное сопротивление источника тока;
- Диапазон измеряемых напряжений;
- Допустимый уровень шума.

В диссертации приведены результаты измерения напряжения на 16 электродах при величине зондирующего тока 1мА. Напряжение указано относительно референтного электрода в милливольтках (амплитудное значение).

При типовых значениях проводимости тканей головы величина сигнала, подлежащего измерению, находится в пределах $\pm 25\text{мВ}$. Таким образом, измеритель импеданса должен регистрировать переменное напряжение амплитудой $\pm 25\text{мВ}$ с относительной погрешностью $\pm 5\%$. Однако погрешность измерения между разными каналами не должна превышать 0.1% для достижения адекватного соотношения сигнал/шум.

Для выявления неоднородностей электрической проводимости, было проведено численное моделирование, в результате которого было показано, что необходимо регистрировать изменения напряжения амплитудой $\pm 0.2\text{мВ}$ с разрешением не хуже 10мкВ.

Таблица 1 Требования к параметрам измерительного тракта

Параметр	Значение
Количество каналов	не менее 16
Величина зондирующего тока	$1 \pm 0.05 \text{ мА}$
Выходное сопротивление источника тока	не менее 1Мом
Уровень шума источника тока	не более 10мкА
Частота зондирующего тока	10 – 100кГц
Погрешность задания частоты зондирующего тока	не более $\pm 5\%$
Входное сопротивление канала	не менее 20Мом
Диапазон измерения напряжения	не менее $\pm 25\text{мВ}$
Допустимая погрешность измерения напряжения	не более $\pm 5\%$
Разрешающая способность измерения напряжения	не менее 10мкВ
Уровень шума, приведенный к входу	не более 5мкВ

Далее проведена оценка требуемого выходного сопротивления источника зондирующего тока. Показано что сопротивление источника тока должно составлять не менее 1Мом в диапазоне сопротивлений нагрузки от 50 до 1000 Ом, для того, чтобы изменение контактного сопротивления электродов не вызывало значимого изменения величины зондирующего тока. В результате численного моделирования были получены следующие требования к измерителю импеданса (табл.1).

В третьей главе диссертации рассмотрены технические средства измерения импеданса биологических объектов. Для получения информации о распределении проводимости проводятся измерения напряжения, возникающего в результате прохождения электрического тока. Необходимым условием реконструкции импедансного изображения является получение большого количества независимых измерений. Для этого на биообъект накладывается определенное количество электродов – от 16 до 64 и более.

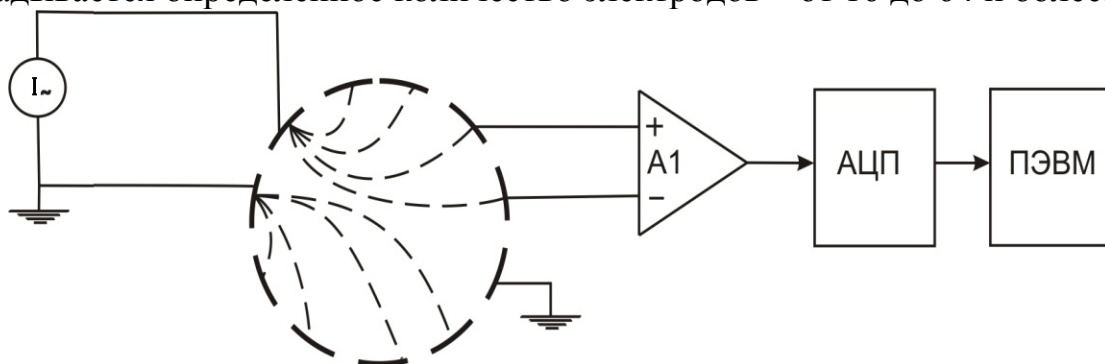


Рис. 8. Схема измерений в электроимпедансной визуализации

На одну пару электродов подается зондирующий ток, на остальных измеряется результирующее напряжение (Рис. 8) . Затем зондирующий ток подается на следующие два электрода и снова измеряется напряжение. Таким образом получается набор независимых измерений. Если имеется N электродов, то в результате получается $N(N-3)$ измерений, поскольку на токовых электродах падение напряжения малоинформативно из-за влияния контактного сопротивления.

В зависимости от выбранной схемы измерения, существует множество способов технической реализации в зависимости от числа источников тока и измерителей напряжения. Условно можно выделить три варианта архитектуры измерительного тракта последовательная, параллельная и смешанная.

Проблема измерений напряжения с необходимой точностью изучена достаточно, поэтому определяющей является погрешность источника зондирующего тока.

По результатам моделирования во второй главе были получены требования к параметрам источника тока (Табл. 2).

Обзор существующих схемных решений не выявил вариантов, удовлетворяющих данным параметрам без излишнего усложнения схемотехники.

Таблица 2 Требования к параметрам источника зондирующего тока.

Параметр	Значение
Величина зондирующего тока	1 ± 0.05 мА
Выходное сопротивление источника тока	не менее 1Мом
Уровень шума источника тока	не более 10мкА
Частота зондирующего тока	10 – 100кГц
Погрешность задания частоты зондирующего тока	не более $\pm 5\%$

Нами были предложены и реализованы несколько вариантов схем источников зондирующего тока, на которые получены патенты РФ [12,13].

Вариант схемы, использованный в разработанном образце представлен на рисунке 9.

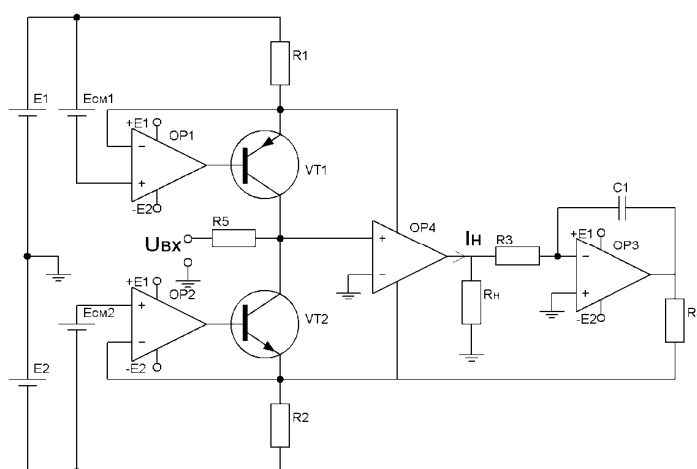


Рис. 9 Биполярный источник тока

В разработанной схеме источника тока (Рис. 9) в качестве базового элемента также используется стабилизатор постоянного тока на основе операционного усилителя и транзистора. Ток в нагрузке равен току через резистор R1. И определяется соотношением $I_n = U_{vx}/R1$. Соединяя два таких стабилизатора, можно получить двухполярный источник тока, выходной ток в котором равен разности токов задаваемых каждым стабилизатором.

Через транзисторы VT1 и VT2 при помощи резисторов R1 и R2 задается постоянный ток. Причем коллекторы транзисторов соединены с виртуальной землей. Подавая входной сигнал через резистор R5, мы заставляем протекать выходной ток в нагрузке. При положительном входном сигнале ток в нагрузке будет забираться по положительным цепям питания OP4, поскольку ток через R1 фиксированный, то на соответствующую величину будет уменьшать ток коллектора транзистора VT1, компенсируя входной ток. При равенстве тока нагрузки и входного тока, в точке соединения коллекторов транзисторов VT1 и VT2 будет поддерживаться нулевой потенциал. Аналогично происходит и при отрицательном входном сигнале. Таким образом, выходной ток источника полностью определяется

входным, независимо от сопротивления нагрузки, при условии работы операционных усилителей в ненасыщенном состоянии.

Постоянная составляющая выходного тока, будет равна нулю при равенстве токов через резисторы R1 и R2, этого можно достичь либо точной подстройкой резисторов, либо введением узла компенсации постоянной составляющей. Выходное напряжение интегратора OP3 формируется пропорционально интегралу от выходного тока устройства. Этим напряжением задается дополнительный постоянный ток, который суммируется с током в эмиттерной цепи транзистора VT2, таким образом, что компенсирует разницу постоянных токов транзисторов.

Работа схемы была промоделирована, среде TINATM for Windows фирмы Texas Instruments. Дополнительно были учтены паразитные емкости. По результатам моделирования выходное сопротивление источника тока составило около 100 МОм на частоте 100кГц, при изменении нагрузки от 10 Ом до 10Ком. Нелинейность тока в нагрузке составила 0.1% при амплитуде тока 1мА.

При макетировании схемы не удалось получить точное значение выходного сопротивления, т.к. при высоких значениях выходного сопротивления, трудно разделить погрешности измерения и погрешности, вносимые самой схемой, вызванные, в основном, паразитными емкостями выходного каскада и емкостью монтажа. Тем не менее, на лабораторном макете удалось добиться устойчивого выходного сопротивления более 10МОм на частоте до 100 кГц [2].

При этом не было необходимости в какой-либо дополнительной подстройке или использовании элементов с высоким уровнем точности. После реализации узла печатного монтажа с учетом влияния кабелей отведения и собственной емкости электродов измеренное выходное сопротивление снизилось до 1.3Мом, что укладывается заявленные требования.

В четвертой главе рассмотрено экспериментальное применение системы визуализации распределения импеданса головного мозга.

Всего было обследовано 106 человек, из них 20 пациентов НИИ кардиологии СО РАМН г. Томска (13 с нарушениями мозгового кровообращения, 4 пациента без выявленных патологических изменений головного мозга, 3 пациента с опухолевыми процессами). С помощью разработанной системы электроимпедансной визуализации проводился отбор пациентов для сложных кардиологических операций. Было обследовано 16 человек. В НИИ онкологии СО РАМН г. Томска система была использована для контроля состояния мозга во время операций (30 пациентов).

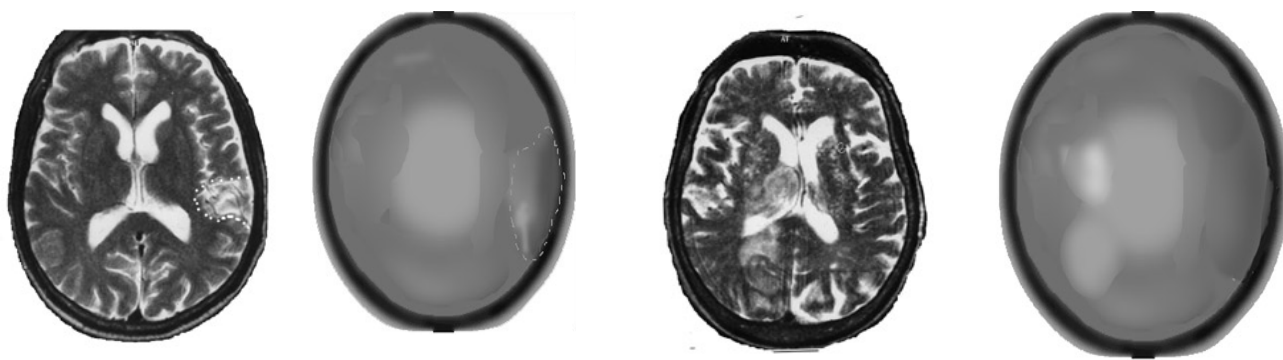


Рис.11. МРТ в T2–взвешенном режиме (а) и ЭИТ (б) у пациента, перенесшего ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии слева. Оба изображения получены на третий день после начала заболевания. МРТ в T2–взвешенном режиме (в) и ЭИТ (г), полученные у пациентки с обширным повреждением правого полушария в результате геморрагического инсульта в справа.

Также было обследовано 40 добровольцев без явных патологий центральной нервной системы.

В качестве примера представлены результаты обследований для пациентов, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения ишемического и геморрагического генеза (рис. 11). Все обследованные поступили по скорой помощи с острым нарушением мозгового кровообращения и признаками очагового поражения головного мозга. Верификация наличия очага повреждения осуществлялась в течение 1–3 часов после поступления с помощью МР–томографии, выполнявшейся в T1– и T2–взвешенных режимах на томографе Magnetom Open 0.2Тл (Siemens Medical, Германия).

Таким образом, электроимпедансная визуализация позволяет с минимальными затратами времени на выполнение исследования достоверно выявить и пространственно локализовать повреждение головного мозга при нарушениях церебрального кровообращения. Представляется целесообразным провести полномасштабное, в идеале – межцентровое клиническое исследование, с целью накопления данных об электроимпедансной морфологии основных патологических состояний мозга и одновременного совершенствования аппаратуры и алгоритмов реконструкции распределения удельного сопротивления мозга на основе широких независимых выборок данных.

По результатам диссертации опубликованы следующие работы:

1. Фокин А.В., Бразовский К.С., Бразовская Н.Г., Пеккер Я.С. Применение электроимпедансной визуализации в экспериментальной нейрофизиологии // *Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных органов и систем в норме и патологии*: Материалы научной конференции с международным участием посвященной 120–летию кафедры нормальной физиологии СибГМУ и кафедры физиологии ТГУ (Томск, 22–23 октября 2009 г.). – Томск: СибГМУ, 2009 – С. 215–216.

2. Фокин А.В., Бразовский К.С. Источник тока для электроимпедансной томографии // *Известия Томского Политехнического Университета*, 2008 – т.313 №4 С.99–101.
3. Фокин А.В., Бразовский К.С. Система электроимпедансной томографии// *Современные техника и технологии: Труды XIV Международной научно–практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых* (Томск, 24–28 марта 2008 г.), Томск: Изд. ТПУ, 2008 – т. 1. – С. 507– 09.
4. Фокин А.В., Бразовский К.С. Цифровая обработка сигналов в электроимпедансной томографии// *Электроника в медицине.Мониторинг, диагностика, терапия: Тезисы докладов VI международного симпозиума.* (Санкт–Петербург, 14–16 февраля 2008 г.) Вестник аритмологии. приложение А, – Санкт–Петербург, 2008 – С.168.
5. Фокин А.В., Дмитриев Е.В. Интегральная оценка водного баланса организма у больных, методом двухчастотной реографии// *Современные техника и технологии: Труды XIII Международной научно–практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых.* (Томск, 24–28 марта 2007 г.), Томск: Изд. ТПУ, 2007 – т. 1. – С. 547– 549.
6. Фокин А.В. Измерительная система магнитоиндукционной томографии // *Науки о человеке: материалы IX конгресса молодых ученых и специалистов* (15–16 мая 2003 года) – Томск : СибГМУ, 2009. – С. 125.
7. Фокин А.В. Формирователь тока магнитоиндукционного томографа // *Электронные средства и системы управления: Материалы III международной научно–практической конференции* – Томск: ТУСУР, 2004 – т. 3. – С. 69–72.
8. Фокин А.В. Система формирования электромагнитного поля магнитоиндукционного томографа // *Современные техника и технологии: Труды XI Международной научно–практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых.* (Томск, 24–28 марта 2005 г.), Томск: Изд. ТПУ, 2005 – т. 1. – С. 495– 497.
9. Фокин А.В. Система магнито–индукционной томографии/ / *Новые информационные технологии: Тезисы докладов XIV международной студенческой школы–семинара* – М.:МИЭМ, 2006 – 489с.
10. Фокин А.В. Система электроимпедансной томографии // *Биомедсистемы –2007: Материалы XX всероссийской научно–технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов* (Рязань, 15–17 Марта 2007г.) –Рязань: РГРУ , 2007 – С.84.
11. Патент РФ на ПМ №63663. Устройство для оценки электрических свойств головного мозга / Пеккер Я.С., Виллисов Г.Т., Десятов В.А., Бразовский К.С., Уманский О.С. Фокин А.В., Бюл. №3 13.04.2007.
12. Патент РФ на ПМ №71454. Биполярный источник тока / Пеккер Я.С., Бразовский К.С., Уманский О.С. Фокин А.В., Бюл. №7 Оpubл. 10.03.2008
13. Патент РФ на ПМ №71455 Биполярный источник тока(варианты) / Пеккер Я.С., Бразовский К.С., Уманский О.С, Фокин А.В.; Бюл. №7 Оpubл. 10.03.2008.