Высокопроизводительные вычисления для задач оптической биомедицинской диагностики

28 Высокопроизводительные вычисления для задач оптической биомедицинской диагностики

В настоящее время в медицине все более широкое распространение получают методы оптической биомедицинской диагностики. Основными преимуществами применения оптического излучения для зондирования биологических объектов являются его безопасность и доступность источников. Для разработки новых методов диагностики и интерпретации диагностических данных необходимо изучение распространения света в биотканях. В силу сложной структуры биологических объектов, характеризующейся оптическими неоднородностями, точное теоретическое описание распространения света в них невозможно, а имеющиеся аппроксимации имеют существенные ограничения. В этой ситуации удобным решением является численное моделирование данного процесса.

АВТОРЫ:

М.Ю. Кириллин – канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник лаборатории биофотоники, Институт прикладной физики РАН,
e-mail: mkirillin@yandex.ru
И.И. Фикс – младший научный сотрудник лаборатории биофотоники, Институт прикладной физики РАН,
e-mail: fiksii@yandex.ru
А.Р. Катичев – младший научный сотрудник лаборатории биофотоники, Институт прикладной физики РАН,
e-mail: aleksey.katichev@gmail.com
А.В. Горшков – аспирант факультета ВМК ННГУ, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
e-mail: anton.v.gorshkov@gmail.com
В.П. Гергель – докт. тех. наук, проф., декан факультета ВМК ННГУ, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
e-mail: gergel@unn.ru

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28

Введение

В настоящее время в медицинских исследованиях, в том числе предклинических, существует потребность в развитии новых неинвазивных и доступных методов диагностики, поскольку используемые традиционные методы (МРТ, КТ) имеют ряд ограничений, связанных с их небезопасностью и высокими требованиями к инфраструктуре и стоимостью оборудования. Классом наиболее перспективных методов диагностики, которые могут применяться как в сочетании с существующими методами, так и в некоторых случаях вместо них, являются оптические методы. Их основными преимуществами являются неинвазивность, сравнительно невысокая стоимость приборов и широкие функциональные возможности, обусловленные вариативностью параметров зондирующего излучения. Некоторые методы оптической биомедицинской диагностики уже прошли стадию предклинических испытаний и успешно применяются в клинической практике.

Одной из основных проблем при разработке таких методов и интерпретации диагностических данных является сложный характер распространения света в биотканях. Аналитически эта задача не может быть решена в общем случае в силу сложной структуры биотканей. Удобным решением является численное моделирование, в частности метод Монте-Карло (ММК).

Моделирование распространения излучения в рассеивающей среде методом ММК основано на многократном расчете случайных траекторий фотонов в среде и последующем статистическом анализе полученных данных [1]. Входными параметрами при применении этого метода являются оптические свойства и геометрия среды, которые определяют длины и формы отдельных траекторий фотонов. Благодаря возможности учета сложной структуры исследуемого объекта, граничных условий, геометрии зондирующего пучка и других особенностей, задачи ММК является удобным инструментом для моделирования сигналов, получаемых при применении оптических методов биомедицинской диагностики. Единственный недостатком ММК — его ресурсозатратность (так, моделирование типичной ситуации требует расчета порядка миллиарда случайных траекторий). На проведение одного численного эксперимента (на CPU) первоначально уходило до нескольких часов, что не позволяло за приемлемое время получить результат приемлемой точности. Однако в силу того, что траектории фотонов вычисляются независимо друг от друга, их расчет может осуществляться сколь угодно большим количеством потоков параллельно, без обмена данными между последними. Перенос вычислений на архитектуру графических процессоров NVIDIA CUDA дал более чем стократный прирост производительности (табл. 1), что в настоящее вре-

мя привело к уменьшению времени счета в среднем с 2,5 часов до 1,5 минут (для 1 млрд траекторий; CPU: AMD Phenom II x4 920; GPU: Nvidia GeForce 260 GTX).

Таблица 1. Сравнение времени расчета при реализации ММК на GPU и CPU

Количество траекторий	Время счета на GPU, с	Время счета на CPU, с
10^7	0,84	98,2
10^8	8,8	983
10^9	89,2	9848

Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография (ОКТ) была впервые предложена в 1991 году и в настоящее время является одним из наиболее перспективных и развивающихся методов неинвазивной диагностики оптически неоднородных сред [2]. Будучи основанной на принципах низкокогерентной интерферометрии, ОКТ позволяет восстановить распределение оптических свойств объекта по глубине по интерференционной картине, получаемой при сложении излучения, рассеянного назад от объекта, и опорной волны. Осуществляя поперечное сканирование, можно получать двух- и трехмерные изображения структуры биотканей на глубинах до нескольких мм с пространственным разрешением до единиц микрон. Одно из наиболее актуальных применений ОКТ в области биомедицины — визуализация внутренней структуры поверхностных слоев кожи, которая является решающей при ранней диагностике рака кожи.

Применительно к моделированию ОКТ-изображений метод Монте-Карло заключается в расчете распределения фотонов зондирующего излучения по

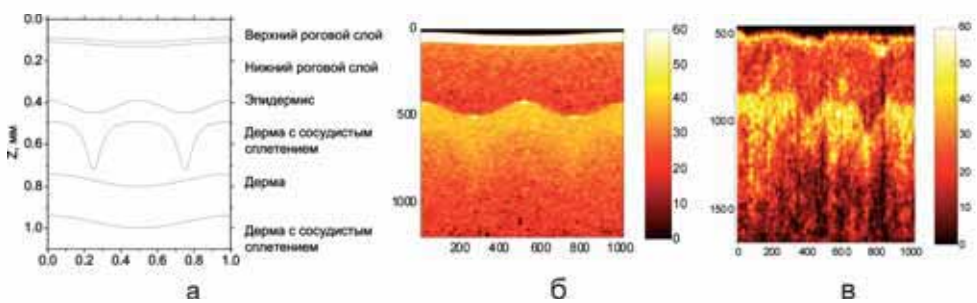

Рис. 1.
Моделирование ОКТ-изображения кожи человека: (а) модель кожи человека; (б) ОКТ-изображение кожи человека, рассчитанное методом Монте-Карло; (в) типичное экспериментальное ОКТ-изображение кожи человека

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28

пробегам и последующем построении интерференционного сигнала для каждого положения зондирующего пучка. Модель кожи, использованная для моделирования, показана на рис. 1 (а). На рис. 1 (б) представлено рассчитанное с помощью разработанного алгоритма ОКТ-изображение образца кожи человека. Полученные изображения качественно согласуются с экспериментальными диагностическими данными (типичное экспериментальное ОКТ-изображение кожи человека представлено на рис. 1 (в)).

Диффузионная флуоресцентная томография

Одним из новых современных методов оптической диагностики является диффузионная флуоресцентная томография (ДФТ), используемая для наблюдения структуры опухолей и мониторинга их развития [3]. Специальные флуоресцентные маркеры (представляют собой сложные органические молекулы), вводимые в ткани, избирательно соединяются со злокачественными клетками. Подсветка тканей на определенной длине волны вызывает флуоресценцию маркеров, свет от которых регистрируют детекторы. Необходимо заметить, что метод ДФТ основан на детектировании из биоткани сильно рассеянного («диффузного») света, поэтому непосредственно увидеть очертания светящейся области, особенно если она расположена на значительных глубинах, невозможно. Тем не менее, проведя серию экспериментов с различным взаимным расположением подсветки и детекторов, с помощью специальных алгоритмов реконструкции возможно восстановить трехмерное распределение флуорофоров в тканях, а следовательно, определить место расположения и геометрию опухоли. Разрешение метода составляет около 1 мм при максимальной глубине визуализации порядка 10 см.

Появление метода ДФТ привело к необходимости проведения глубоких теоретических исследований, которые позволили бы понять, каким образом можно улучшить существующие алгоритмы реконструкции и каковы границы применимости метода. Для описания распространения оптического излучения в рассеивающих средах обычно используется так называемое уравнение переноса излучения. Однако, применительно к задаче ДФТ, аналитическое решение этого уравнения получено лишь для некоторых частных случаев, и не всегда применимо в реальных исследованиях. Поэтому становится целесообразно использовать ММК. Задача восстановления в ДФТ сводится к решению трехмерного интегрального уравнения Фредгольма первого рода:

$$P_f(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d) = \iiint_V \Phi(\mathbf{r}_0)\mathbf{F}(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_d)d^3\mathbf{r}_o,$$

где $\Phi(r_0)$ — функция пространственного распределения флуорофора, r_s — координаты источника, r_d — координаты детектора, $P_f(r_s, r_d)$ — флуоресцентный сигнал регистрируемый детектором, $F(r_s, r_0, r_d)$ – функция размытия точки, которая является решением уравнения переноса излучения.

Схема эксперимента приведена на рис. 2. Результаты восстановления для численного эксперимента представлены на рис. 3. Восстановление положения объекта проводилось для различных методов расчета функции: $F(r_s, r_0, r_d)$: диффузное приближение, гибридная модель и ММК.

Двухфотонная флуоресцентная микроскопия

Двухфотонная флуоресцентная микроскопия (ДФМ) — метод наблюдения объемных флуоресцирующих структур биологических клеток и биотканей, обладающий субмикронным разрешением и значительной глубиной визуализации флуоресцирующих объектов в сильно рассеивающих средах [4]. Традиционные методы флуоресцентной микроскопии используют для возбуждения флуоресценции излучение видимого спектра (400—700 нм). В отличие от них, метод ДФМ основан на нелинейном (двухфотонном) возбуждении флуорофоров фемтосекундным импульсным лазером в ближнем ИК-диапазоне (700—1000 нм). Регистрация флуоресценции осуществляется в видимом диапазоне длин волн. Диапазон 700—1000 нм принадлежит к так называемому «окну прозрачности биотканей». Излучение данного диапазона имеет большую проникающую способность в биоткани, чем излучение видимого спектра, поэтому метод ДФМ обладает большей глубиной визуализации

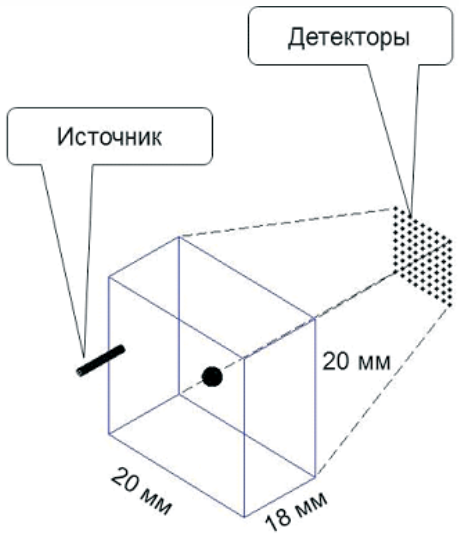

Рис. 2.
Схема зондирования объекта в установке ДФТ

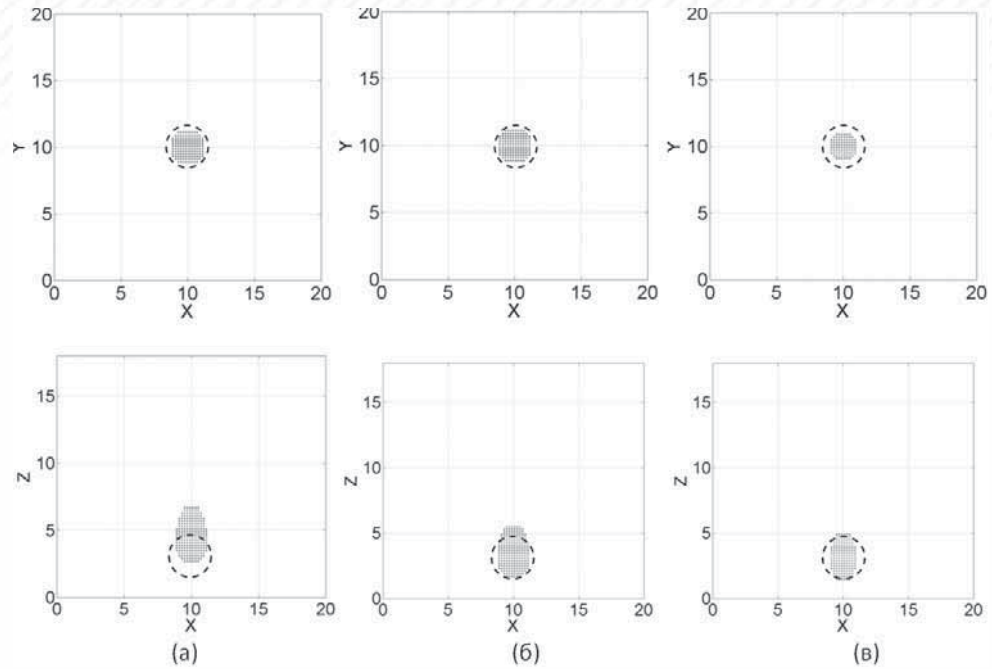

Рис. 3.
Реконструкция изображения сферического флуоресцирующего объекта радиусом 1,5 мм с центром на глубине 3,0 мм в проекциях X–Y и X–Z с использованием: (а) – диффузионного приближения, (б) – гибридной модели, (в) – ММК. Пунктиром обозначено истинное положение объекта. Значения по осям отложены в миллиметрах

флуоресцирующих объектов и характеризуется более высоким контрастом изображений, чем традиционная флуоресцентная микроскопия. Кроме того, при двухфотонном возбуждении эффективность флуоресценции определяется квадратом интенсивности накачки, поэтому острая фокусировка лазерного излучения позволяет локализовать оптическое возбуждение в малом объеме. За счет этого обеспечивается высокое поперечное и продольное разрешение метода — до субмикронного уровня — которое сохраняется вплоть до глубин в несколько сотен микрон. Сканирование положения фокуса в объеме среды позволяет получать двух- и трехмерные карты распределения флуоресцирующего вещества.

Применение метода Монте-Карло для определения возможностей ДФМ позволяет за приемлемое время получать набор изображений объектов, расположенных на разных глубинах модельной среды, прослеживать изменение раз-

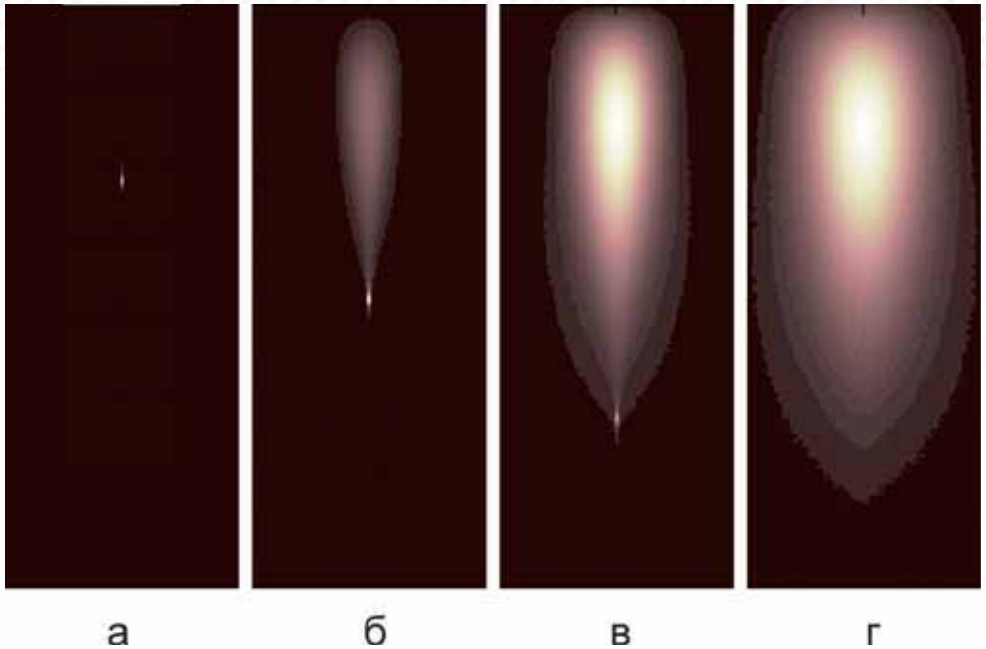

Рис. 4.
Моделирование двухфотонного возбуждения флуорофора для глубин фокусировки 300 (а), 500 (б), 700 (в) и 1000 (г) мкм

решающей способности метода многофотонной флуоресцентной микроскопии с глубиной и процесс формирования двухфотонных изображений. На рис. 4 показан один из результатов расчетов — продольное сечение модельной среды, содержащей равномерно распределенный двухфотонно возбуждаемый флуорофор, в которой распространяется сфокусированный гауссов пучок излучения накачки. Спад сигнала накачки с глубиной ведет к тому, что при больших глубинах фокусировки сигнал флуоресценции из приповерхностных областей среды становится сравним (500 мкм) с сигналом из фокальной области или даже превосходит (1000 мкм) его, что вызывает ухудшение отношения сигнал/шум при попытке получить изображения с больших глубин.

Заключение

Область применения метода Монте-Карло не ограничивается задачами, описанными в настоящей работе. В частности, в настоящее время ведутся работы по его адаптации для обработки сигналов оптической диффузионной спектроскопии, позволяющей проводить функциональную диагностику мозга человека. Возможность организации эффективных параллельных вычислений на современных высокопроизводительных компьютерных системах на базе новейших графических процессоров превращают методы Монте-Карло в действенный инструмент для решения многих важных научно-технических проблем.

Результаты, представленные в настоящей работе, получены в рамках проектов РФФИ 10-02-00744-а и 11-02-01129-а, а также государственного контракта № 02.740.11.0839.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Wang L., Jacques S.L., Zheng L.* MCML – Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues // Comput Methods Programs Biomed. – 1995. – 47(2). – С. 131–146.
2. Handbook of Optical Coherence Tomography / Ed. by *Bouma B.E., Tearney G.J., Marcel Dekker*. – New York, 2002.
3. *Leblond F., Davis S.C., Valdés P.A., Pogue B.W.*, Pre-clinical whole-body fluorescence imaging: Review of instruments, methods and applications // Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology. –2010. – 98(1). – С. 77–94.
4. *Helmchen F., Denk W.* Deep tissue two-photon microscopy // Nature Methods. – 2005. – 2. – С. 932–940.