

Skomputeryzowany zestaw laserowo-dopplerowski do nieinwazyjnej diagnostyki mikrokrążenia krwi

Computerised laser-Doppler setup for non-invasive diagnostic of blood microcirculation

Stanisław Wojtkiewicz¹, Adam Liebert¹, Grzegorz Badura², Marek Czerw², Adam Gacek², Anna Zbieć¹, Jolanta Obidzińska³, Walerian Staszkiwicz³, Roman Maniewski¹

¹ Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. M. Nałęczycza PAN, ul. ks. Trojdena 4, 02-109 Warszawa, tel. +48 (22) 659 91 43, e-mail: swojtkiewicz@ibib.waw.pl

² Instytut Techniki i Aparatury Medycznej, ul. Roosevelta 118, 41-800 Zabrze

³ Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa

Streszczenie

Opracowano i wykonano prototyp urządzenia laserowo-dopplerowskiego do nieinwazyjnych badań mikrokrążenia krwi. W odróżnieniu od rozbudowanych i drogich rozwiązań komercyjnych proponowany zestaw diagnostyczny jest urządzeniem mobilnym i ekonomicznym, głównie dzięki przeniesieniu, za pomocą interfejsu USB (*Universal Serial Bus*), przetwarzania i analizy sygnałów pomiarowych do komputera osobistego wyposażonego w odpowiednie oprogramowanie. Urządzenie ma dwa niezależne kanały pomiarowe. Modułowa budowa umożliwia zmianę liczby kanałów. Źródłem światła z zakresu bliskiej podczerwieni jest dioda laserowa generująca falę o długości 780 nm. Zintegrowany moduł kalibracji optoelektronicznej eliminuje konieczność stosowania drogich i nietrwałych płynów kalibracyjnych oraz umożliwia automatyzację procesu kalibracji. Opracowany zestaw diagnostyczny przebadano na fantomach i zweryfikowano w warunkach klinicznych w trakcie pomiarów porównawczych z urządzeniami komercyjnymi u chorych z niewydolnością żylną oraz cukrzycą.

Słowa kluczowe: metoda laserowo-dopplerowska, pomiary ukrwienia, diagnostyka mikrokrążenia

Abstract

Computerised laser-Doppler set-up for non-invasive measurements of blood microperfusion, was developed. The setup was equipped with two measurement channels allowing independent measurement in two position on the body. However, modular construction of the system enables easy increase of the channel number. Semi-conductor laser diode was used as the source of near infra-red light with wavelength of 780 nm. Integrated optoelectronic calibration module eliminates necessity of calibration with an expensive and non-persistent calibration liquids and makes the automatic calibration possible. In contrast to expensive commercial instruments the prototype is an economic and mobile device. It was achieved by USB (*Universal Serial Bus*) interface to PC computer responsible for signal processing and analysis. The developed laser-Doppler instrument was tested on the tissue phantoms and validated in clinical studies by comparison to commercial instruments.

Key words: laser-Doppler flowmetry, blood perfusion measurements, microcirculation diagnostic

Wstęp

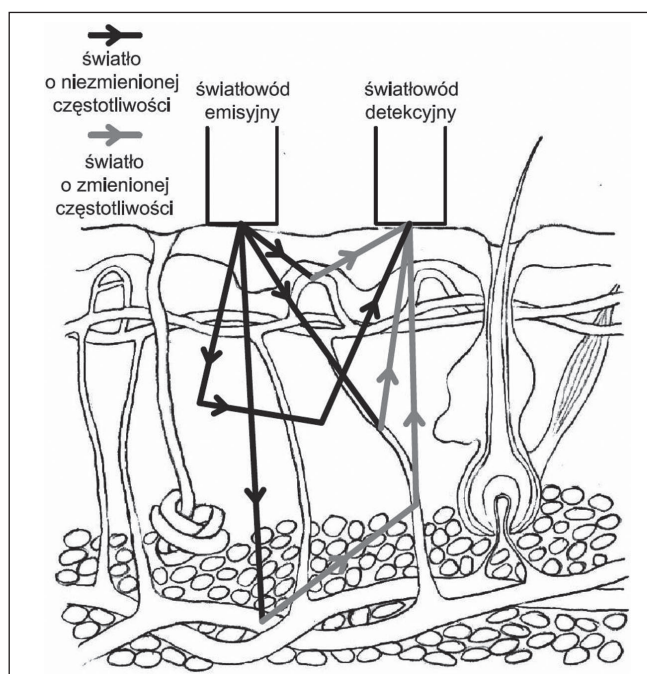
Ocena mikroukrwienia ma bardzo istotną wartość diagnostyczną w wielu dziedzinach medycyny, m.in. w dermatologii i terapii oparzeń, w diabetologii, chirurgii naczyniowej i transplantologii. Rosnąca wciąż liczba publikacji dotyczących badań mikrokrążenia w różnych zespołach chorobowych świadczy o istotnym zainteresowaniu świata medycznego tą problematyką. Nieinwazyjny i wiarygodny pomiar ukrwienia w warstwie kapilar, żyłek i tętniczek stanowiących bardzo złożony przestrzennie system mikronaczyniowy jest zagadnieniem trudnym technicznie [1]. Większość proponowanych metod pomiarowych nie znalazła zastosowania w praktyce klinicznej ze względu na ich częściową inwazyjność (metody radioizotopowe [2]), ograniczone miejsca pomiaru (kapilaroskopia [3]) oraz trudności w interpretacji wyników pomiaru (metody elektrotermiczne [4] i pletyzmograficzne [5]).

Duże nadzieje wiąże się z rozwojem metody laserowo-dopplerowskiej, która jest jedyną metodą w pełni nieinwazyjną, zapewniającą ciągły pomiar w czasie rzeczywistym. Małe rozmiary sond laserowo-dopplerowskich zapewniają wysoką rozdzielczość przestrzenną pomiaru i umożliwiają monitorowanie ukrwienia w dowolnym miejscu na skórze, a także, z wykorzystaniem sond igłowych, w wybranych tkankach i narządach wewnętrznych [6]. Dotychczas nie nastąpiło jednak pełne wprowadzenie metody do rutynowych badań klinicznych. Przyczyną jest bardzo wysoki koszt przyrządów laserowo-dopplerowskich, oraz niewyjaśnione problemy metodyczne dotyczące głównie kalibracji pomiaru i interpretacji wyników oraz standaryzacji warunków badań i protokołów pomiarowych [7-10].

Przyrządy laserowo-dopplerowskie do pomiaru mikroukrwienia produkowane są przez trzy firmy w krajach Unii Europejskiej (Perimed AB w Szwecji, Moor Instruments Ltd. i Oxford Optronics w Anglii) oraz przez firmy amerykańskie i japońskie. Mają one formę rozbudowaną, a ich cena jest wysoka, co ogranicza możliwości szerszego wykorzystania tej techniki pomiarowej w badaniach klinicznych w Polsce. Opracowany w ramach projektu rozwojowego przyrząd diagnostyczny jest urządzeniem nieskomplikowanym, dołączanym do komputera i jego ostateczna cena rynkowa będzie mogła być zdecydowanie niższa. Możliwe jest wykonanie przyrządu pomiarowego w postaci karty do komputera klasy PC (*Personal Computer*) i wyposażenie go w odpowiednie oprogramowanie do akwizycji danych pomiarowych. Urządzenie zawiera specjalistyczne oprogramowanie do analizy danych w czasie rzeczywistym oraz do zaawansowanej interpretacji uzyskanych wyników pomiarów.

Laserowo-dopplerowski pomiar ukrwienia

Pomiar laserowo-dopplerowski polega na detekcji zmian częstotliwości fali świetlnej rozpraszanej na drobinach znajdujących się w ruchu [11]. W tkance takimi drobinami są głównie krwinki czerwone stanowiące około 99% składników krwi. Światło laserowe o długości fali z zakresu bliskiej podczerwieni (typowo 780 nm) kierowane jest w głąb tkanki i po rozproszeniu w jej wnętrzu powraca częściowo na powierzchnię tkanki. Reemitowana fala świetlna zawiera składowe o zmiennej i niezmienniej częstotliwości, które ulegają heterodynowemu mieszanemu w tkance. Ostatecznie obserwowane dopplerowskie zmiany częstotliwości proporcjonalne do prędkości erytrocytów mieszczą się w zakresie częstotliwości akustycznych. Idea pomiaru laserowo-dopplerowskiego została przedstawiona na rys. 1.



Rys. 1 Idea pomiaru laserowo-dopplerowskiego

Od odpowiedni układ przetwarzania i analizy reemitowanego sygnału dopplerowskiego umożliwia uzyskanie informacji o ukrwieniu badanej tkanki. W klasycznym pomiarze laserowo-dopplerowskim indeks ukrwienia LDP (*Laser Doppler Perfusion*) jest obliczany jako pierwszy moment widmowej gęstości mocy $P(f)$ (P – power) składowej zmiennej detekowanego sygnału czasowego znormalizowany kwadratem wartości składowej stałej DC (*Direct Component*) [12-13]:

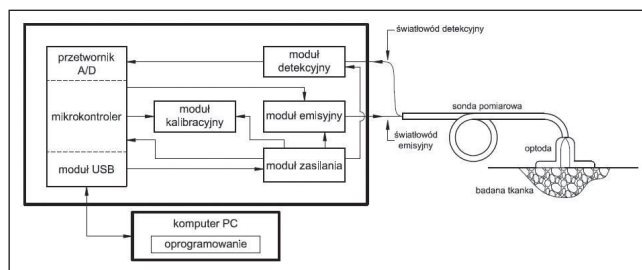
$$LDP = CF \frac{ACP - N(DC)}{DC^2} \quad (1)$$

$$ACP = \int_0^{f_s/2} fP(f)df$$

gdzie $N(DC)$ określa zależność szumów instrumentalnych od wartości składowej stałej, a CF (*calibration factor*) jest współczynnikiem kalibracyjnym.

Budowa przyrządu laserowo-dopplerowskiego

Na etapie projektowym przyjęto, że urządzenie będzie miało budowę modułową, pozwalającą na łatwą modyfikację pojedynczego modułu lub zmianę liczby kanałów pomiarowych



Rys. 2 Schemat blokowy zestawu laserowo-dopplerowskiego

poprzez powielenie odpowiednich modułów. Schemat blokowy urządzenia przedstawiono na rys. 2.

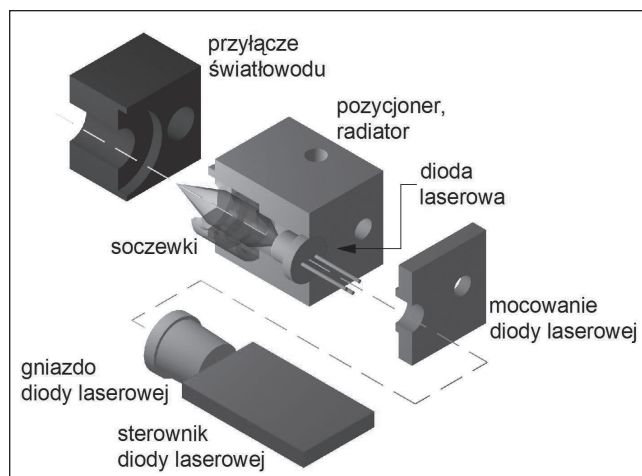
Opracowano i wykonano poszczególne podzespoły przyrządu, w tym laserowy moduł emisyjny, moduł detekcyjny, blok cyfrowego przetwarzania sygnałów oraz sondy pomiarowe.

Jak przedstawiono na rys. 3, moduł emisyjny składa się z półprzewodnikowej diody laserowej wraz ze sterownikiem, układu optycznego pozwalającego na wtłoczenie światła do światłowodu oraz przyłącza światłowodu. Długość fali świetlnej emitowanej przez diodę laserową mieści się w zakresie bliskiej podczerwieni i wynosi 780 nm. Konstrukcja modułu emisyjnego pozwala na umieszczenie w nim diod laserowych o standardowych rozmiarach (typ obudowy 5,6 mm), a co za tym idzie – wyposażenie przyrządu w źródła promieniowania o różnych długościach fali. Urządzenie laserowo-dopplerowskie wyposażone w diody laserowe o dwóch różnych długościach fali świetlnej może dodatkowo wzbogacać pomiar o informację o saturacji badanej tkanki.

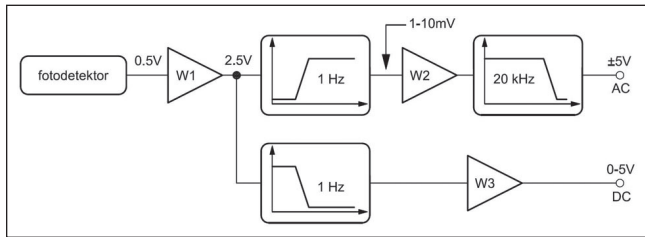
Układ optyczny, kierujący wiązkę światła z diody laserowej na powierzchnię czynną światłowodu emisyjnego, został umieszczony wraz z diodą laserową w aluminiowej obudowie pozycjonującej elementy oraz spełniającej funkcję przyłącza światłowodu i radiatora odprowadzającego ciepło wytwarzane przez pracującą diodę laserową.

Ze względu na pomiar zmian częstotliwościowych o małej amplitudzie konieczna jest wysoka stabilność źródła światła. Zatem sterownik diody laserowej stanowi jeden z kluczowych podzespołów modułu emisyjnego. Specyfika pomiarów laserowo-dopplerowskich wymaga sterownika o dużej stałej czasowej, która umożliwia eliminację gwałtownych zmian sygnału sterującego mocą optyczną diody laserowej. W celu zapewnienia stabilnej pracy diod opracowano układ sterownika oparty na układzie iC-WK (iC-Haus, Niemcy).

Światło reemitowane na powierzchni tkanki kierowane jest poprzez światłowód na fotodiode umieszczoną w module detekcyjnym. Moc skuteczna fali świetlnej docierającej do detektora wynosi około $1 \mu W$ przy 2 mW mocy światła kierowanego do tkanki. Detekowana fala świetlna zawiera składową



Rys. 3 Schemat budowy modułu emisyjnego



Rys. 4 Schemat budowy modułu detekcyjnego. Podane wartości napięcia odnoszą się do wartości skutecznych

zmienną o amplitudzie 100-1000-krotnie mniejszej od amplitudy składowej stałej. Wymusza to zastosowanie analogowego toru przetwarzania sygnałów, pozwalającego na uzyskanie składowej stałej i zmiennej o amplitudach odpowiednich dla przetwornika analogowo-cyfrowego. Schemat budowy modułu detekcyjnego jest przedstawiony na rys. 4.

W celu odizolowania układu pomiarowego od zakłóceń sieciowych zastosowano zasilanie bateryjne zestawu pomiarowego, zapewniające ciągłą pracę urządzenia przez około 10 godzin. Ładowanie akumulatorów odbywa się poprzez interfejs USB lub z sieci 230 V z zastosowaniem zewnętrznego zasilacza.

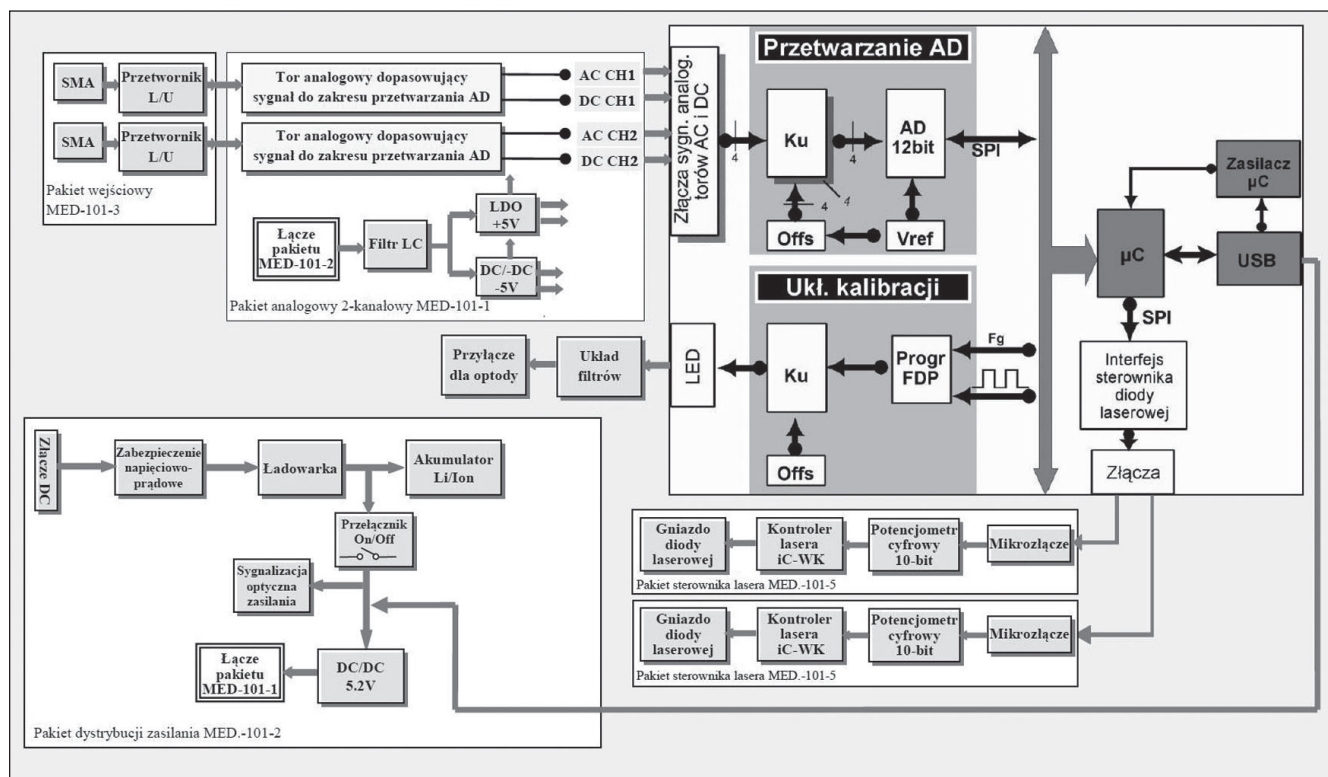
Urządzenie wyposażono w mikroprocesor sterujący pracą 12-bitowego przetwornika analogowo-cyfrowego i sterowników diod laserowych, transmisją danych poprzez interfejs USB oraz przebiegiem procesu kalibracji. Pełny schemat ideowy prototypowego zestawu laserowo-dopplerowskiego z dwoma kanałami pomiarowymi przedstawiono na rys. 5.

Sygnały analogowe składowej stałej i zmiennej z dwóch kanałów detekcyjnych próbkowane są z częstotliwością $f_s = 40$ kHz, co umożliwia analizę częstotliwościową w paśmie częstotliwości akustycznych (do 20 kHz). Cyfrowe próbki sygnałów czasowych grupowane są w bloki po 2048 próbek. Do

komputera PC przesyłane są bloki próbek składowych zmiennych oraz uśrednione wartości z bloków składowych stałych. Indeks ukrwienia obliczany jest z częstotliwością próbkowania około 19,5 Hz.

Urządzenie wyposażone jest w oprogramowanie zaimplementowane na komputerze klasy PC, napisane w środowisku C#. Umożliwia ono obliczenie indeksu ukrwienia z otrzymanych bloków próbek składowej zmiennej oraz próbek składowej stałej. Program oblicza indeks ukrwienia dla dwóch kanałów pomiarowych jako pierwszy moment widmowej gęstości mocy składowej zmiennej, a następnie uwzględnia współczynniki kalibracyjne wyznaczone w procesie kalibracji (równanie (1)). W trakcie badań rozwojowych dotyczących algorytmów przetwarzania sygnałów laserowo-dopplerowskich stwierdzono pewne niedoskonałości wspomnianego powyżej i stosowanego powszechnie sposobu obliczania indeksu ukrwienia. Badania te wykraczają poza zakres niniejszej pracy i będą przedmiotem oddzielnej publikacji. W opracowanym pakiecie analizy sygnałów możliwa jest natomiast implementacja algorytmu dekompozycji widm laserowo-dopplerowskich, co pozwoli na opcjonalną ocenę rozkładu prędkości erytrocytów w badanych tkankach [14-15].

Wizualizacja danych pomiarowych w opracowanym zestawie diagnostycznym odbywa się przy sprzętowym wsparciu karty graficznej wykorzystującej bibliotekę DirectX, co odciąża procesor komputera i umożliwia swobodne korzystanie z oprogramowania na mało wydajnych platformach sprzętowych. Pozwala to na prowadzenie pomiaru z wykorzystaniem komputera klasy netbook o niskiej mocy obliczeniowej. Oprogramowanie pozwala na organizację danych pomiarowych w pliki zawierające dane pacjenta oraz przypisanie do nich anonimowy plik z wynikami pomiaru. Wśród dodatkowych funkcji wyróżnić można możliwość dodawania markerów czasowych w trakcie pomiaru, moduł obsługi procesu kalibracji oraz moduł analizy, który umożliwia otwarcie



Rys. 5 Schemat blokowy prototypu dwukanałowego urządzenia laserowo-dopplerowskiego: SMA – złącze światłowodowe SMA, L/U – światło/napięcie, LDO – stabilizator napięcia, Ku – wzmacniacz operacyjny, Offs – regulator/potencjometr, Vref – napięcie odniesienia, AD – analogowo-cyfrowy, SPI – szeregowy interfejs urządzeń peryferyjnych, μC – mikroprocesor, Progr. FDP – programowalny filtr dolnoprzepustowy, Fg – zadana częstotliwość filtra, DC – napięcie stałe, AC – napięcie zmienne, liczba przy szynie danych oznacza liczbę kanałów