

На правах рукописи

ФИКС Илья Иосифович

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПРЯМОЙ ЗАДАЧИ  
И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ОБРАТНОЙ ЗАДАЧИ В ДИФФУЗИОННОЙ  
ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ**

05.13.18. Математическое моделирование,  
численные методы и комплексы программ.

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Нижний Новгород – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте прикладной физики Российской академии наук.

Научный руководитель:

кандидат физико-математических наук  
Турчин И.В.

Официальные оппоненты:

доктор физико-математических наук  
Макаренко Н. Г.

кандидат физико-математических наук  
Фильченков С.Е.

Ведущая организация: Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН

Защита состоится 01 марта 2012 г. в 14-40 на заседании диссертационного совета Д 212.166.13 в Нижегородском государственном университете имени Н.И. Лобачевского по адресу: 603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, корп. 2, конференц-зал (ауд.229).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ января 2012 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат физико-математических наук,  
доцент  
Савельев Владимир Петрович

## Общая характеристика работы

### Актуальность работы.

Одной из важнейших задач современной медицины является разработка и создание неинвазивных методов определения и локализации новообразований в биологических тканях. Традиционные томографические методы, такие как УЗИ не обладают достаточной информативностью для диагностики новообразований, а рентгеновские методы не являются инвазивными, а для исследования методом МРТ предъявляются высокие требования к инфраструктуре. Развитие источников лазерного излучения, а также прогресс в использовании биологических маркеров и контрастирующих веществ, разработка методов их доставки к клеткам и органам-мишеням стали основой для появления в последнее десятилетие нового научно-технологического направления, получившего название "оптическая томография биологических объектов" или "оптический биоимиджинг". Для зондирования в оптической томографии используется излучение длинноволновой части видимого диапазона спектра или ближнего инфракрасного диапазона, которое может сравнительно глубоко (до нескольких сантиметров) проникать в биоткань. Оптические методы исследования биотканей обладают существенными преимуществами по сравнению с другими методами. Во-первых, они неинвазивны вследствие малой величины энергии оптического кванта и незначительной мощности (несколько милливатт) источника излучения, во-вторых, изображения структуры биотканей в оптическом диапазоне длин волн обладают высоким контрастом. Кроме того, использование флуоресцирующих меток различной природы (таких как флуоресцирующие белки, квантовые точки) позволяет увеличить контраст наблюдаемых биологических структур на несколько порядков. Последнее обстоятельство позволяет создавать диагностические системы с очень высокой чувствительностью. На данный момент такие системы создаются преимущественно для решения различных биологических задач - от микроскопического уровня до исследования целых организмов, например, с целью высокоэффективного изучения новых лекарственных препаратов.

Трехмерная визуализация – восстановление внутренней структуры объекта (решение т.н. «обратной» задачи) проводится по данным, полученным в результате серии измерений, проведенных при различных положениях источника излучения и фотоприемника. Как правило, для решения обратной задачи необходимо вначале получить решение прямой задачи – определить характеристики распространения оптического излучения в среде при заданных пространственных распределениях оптических характеристик диагностируемого объекта.

Еще 10-15 лет назад аппаратные возможности персональных компьютеров были настолько слабыми, что не позволяли решить эти задачи для опти-

ческого диапазона длин волн. Однако активное развитие компьютерных технологий привело к тому что, к текущему моменту уже опубликовано множество работ, посвященных теоретическому и экспериментальному исследованию потенциала методов оптической томографии. Настоящая диссертационная работа посвящена изучению одного из направлений оптической томографии — диффузионной флуоресцентной томографии (ДФТ). В отличие от в классической рентгеновской томографии, в ДФТ существенным является светорассеяние тканей, что требует разработки специализированных алгоритмов реконструкции.

### Цель диссертационной работы

Целью диссертационной работы является разработка алгоритма реконструкции трехмерного распределения флуорофора для задачи диффузионной флуоресцентной томографии и создание на его основе программного комплекса для визуализации и обработки данных, полученных в ходе экспериментов. Для достижения поставленной цели был предложен, реализован в соответствующем программном обеспечении и апробирован в реальных и численных экспериментах итерационный алгоритм визуализации флуоресцентных неоднородностей внутри диагностируемых объектов; проведены на разработанном прототипе флуоресцентного диффузионного томографа экспериментальные исследования для разных характеристик модельных объектов, различных типах включений и т.д.

### Научная новизна

1. Впервые был разработан программный комплекс для моделирования ДФТ-изображений на основе метода Монте-Карло, использующий в качестве вычислителя графический процессор.
2. Впервые был разработан итерационный алгоритм, основанный на функционале Тихонова, для получения решения системы линейных алгебраических уравнений (СЛАУ) с неотрицательными компонентами.
3. Впервые для решения задачи реконструкции были применены модели расчета ДФТ-изображений на основе гибридной модели и метода Монте-Карло.

### На защиту выносятся следующие положения:

1. Использование разработанной модели расчета ДФТ-изображений на основе гибридной модели решения уравнения переноса излучения (УПИ) позволяет более точно проводить восстановление трехмерного распределения флуорофора в рассеивающих средах по сравнению с

моделью расчета ДФТ-изображений на основе диффузионного приближения УПИ.

2. Алгоритм расчета распространения флуоресцентного излучения в сильно рассеивающей среде, основанного на методе Монте-Карло, позволяет проводить моделирование для получения ДФТ-изображений.
3. Решение СЛАУ при условии неотрицательности его компонент, полученное с помощью разработанного итерационного алгоритма, основанного на функционале Тихонова, обладает большей точностью по сравнению с решениями, полученными с помощью алгоритмов общего класса.
4. Программный комплекс для расчета распространения оптического излучения в сильно рассеивающей среде методом Монте-Карло с использованием графического процессора позволил почти в 100 раз уменьшить время расчета по сравнению с вычислением на центральном процессоре.

**Достоверность** полученных результатов обеспечивается физически обоснованной постановкой задачи ДФТ, использованием общепринятых допущений при разработке математической модели, верификацией при разнообразном тестировании, включающем сравнение с известными решениями, и подтверждается численными, модельными и *in vivo* экспериментами.

**Личный вклад автора.** Основные научные и практические результаты диссертации получены автором лично или при его непосредственном участии.

**Практическая значимость работы.** Полученные в диссертации результаты имеют как теоретическое, так и практическое значение. Разработанный итерационный алгоритм, основанный на функционале Тихонова, является универсальным и может быть применен для задач нахождения решения СЛАУ общего вида с неотрицательными компонентами. Разработанный программный комплекс используется в качестве программного обеспечения прототипа диффузионного флуоресцентного томографа, разработанного в ИПФ РАН.

#### **Апробация результатов и публикации**

Основные материалы диссертации опубликованы в 20 работах. Из них 7 статей в рецензируемых журналах («Вестник ННГУ», «Известия вузов. Радиофизика», «Journal of Biomedical Optics», «Laser Physics Letters», «Альманах клинической медицины», «Journal of Biophotonics», «Квантовая электроника»), из которых 4 входит в Перечень ВАК российских рецензируемых

научных журналов и 13 работ, представляющие собой публикации в трудах конференций.

Результаты диссертации обсуждались на семинарах Института прикладной физики РАН и докладывались на следующих конференциях:

- Международная Школа для молодых ученых по оптике, лазерной физике и биофотонике Saratov Fall Meeting (2007, Саратов, Россия);
- Международная конференция «Topical problems of biophotonics» (2007, 2009, 2011, Россия)
- Международная конференция European Conference on Biomedical Optics (2009, Мюнхен, Германия);
- Международная конференция «Высокопроизводительные параллельные вычисления на кластерных системах» (2010, 2011, Москва, Россия)
- Всероссийская конференция «Применение гибридных высокопроизводительных вычислительных систем для решения научных и инженерных задач» (2011, Пермь, Россия)

#### **Структура и объем работы**

Работа состоит из введения, четырех глав, заключения и списка цитируемой литературы. Полный объем работы составляет 130 страниц. Библиография содержит 96 работ.

#### **Основное содержание работы**

**Во введении** кратко приведена история исследований по теме диссертации, их современное состояние и обзор основных работ; обоснована актуальность диссертации; сформулированы цель работы и основные положения, выносимые на защиту; кратко изложены содержание и результаты работы.

**В главе 1** описаны основные принципы ДФТ и приведен обзор методов трехмерной реконструкции изображений.

В разделе 1.1 приведена классификация томографических методов и дано описание основных схем расположения источника зондирующего излучения, объекта и детектора. Приведено, в зависимости от взаимного расположения источника зондирующего излучения, объекта и детектора деление томографических методов на группы: трансмиссионные – регистрируется зондирующее излучение, которое частично ослабляясь, проходит через объект (рентгеновская томография, оптическая диффузионная томография); эмиссионные – регистрируется излучение, выходящее из активного объекта (томография Земли, биолюминесцентная томография, акусто-термическая томография); комбинированные трансмиссионно-эмиссионные – регистрируется вторичное излучение от источников, распределённых по объёму объекта и возбуждённых внешним излучением (диффузионная флуоресцентная томография, опто-

акустическая, ядерный магнитный резонанс); эхозондирование – регистрируется зондирующее внешнее излучение, отражённое от внутренних структур пассивного объекта (оптическая когерентная томография, ультразвуковое исследование). Произведено сравнение методов рентгеновской, диффузионно-оптической и диффузионной флуоресцентной томографии. Рассмотрены основные особенности этих методов, обусловленные различным характером распространения излучения внутри биологических объектов. В диапазоне рентгеновского излучения хорошо выполняется экспоненциальный закон ослабления:

$$\frac{I_1}{I_0} = e^{-\int_L \mu_a(\mathbf{r}) d\mathbf{r}},$$

где  $I_0$  – начальная интенсивность излучения луча  $L$ , до его прохождения через исследуемый объект, а  $I_1$  – интенсивность после прохождения,  $\mu_a(\mathbf{r})$  – коэффициент ослабления (плотность биотканей). Задача реконструкции в рентгеновской томографии, которая состоит в восстановлении функции  $\mu_a(\mathbf{r})$ , может быть решена с помощью обратного преобразования Радона. В диапазоне оптического излучения взаимодействие излучения со средой носит существенно более сложный характер из-за наличия процессов рассеяния излучения:

$$\frac{I_1}{I_0} = F_1(\mu_a(\mathbf{r}), \mu_s(\mathbf{r})),$$

где  $F_1(\mu_a(\mathbf{r}), \mu_s(\mathbf{r}))$  – решение уравнения переноса излучения. Задача реконструкции в этом случае предполагает восстановление как функции распределения коэффициента ослабления излучения  $\mu_a(\mathbf{r})$ , так и функции пространственного распределения рассеяния  $\mu_s(\mathbf{r})$ . В случае диффузионной флуоресцентной томографии (ДФТ) распространение излучения принимает вид:

$$\frac{I_1}{I_0} = F_2(\Phi(\mathbf{r}), F_1(\mu_a(\mathbf{r}), \mu_s(\mathbf{r})))$$

где  $\Phi(\mathbf{r})$  – пространственное распределение флуорофора,  $F_2(\Phi(\mathbf{r}), F_1(\mu_a(\mathbf{r}), \mu_s(\mathbf{r})))$  – функция распределения интенсивности флуоресценции. В этом случае функции  $\mu_a(\mathbf{r})$  и  $\mu_s(\mathbf{r})$  считаются известными, а задача реконструкции состоит в нахождении функции  $\Phi(\mathbf{r})$ . Отмечено, что основная сложность решения задачи реконструкции в ДФТ заключается в том, что, строго говоря, эта задача является некорректно поставленной и для ее решения необходимо использование различных процедур регуляризации.

В разделе 1.2 описан принцип работы диффузионной флуоресцентной томографии, который основан на вторичном излучении молекул флуорофора

после поглощения кванта света от источника зондирующего излучения. При этом исследуемый объект, являющийся сильно рассеивающей средой содержащей флуорофор, зондируется узкополосным оптическим излучением с центральной длиной волны, находящейся в области максимума поглощения флуорофора. Флуоресцентное излучение, вышедшее из среды, регистрируется в спектральной полосе вблизи пика излучения флуорофора одновременно (или последовательно) с рассеянным излучением на длине волны источника с помощью фотодетекторов. Показано, что ДФТ является комбинированным трансмиссионным томографическим методом. Приведены различные схемы ДФТ и соответствующие им различные конфигурации взаимного расположения источников возбуждения флуоресценции, исследуемого объекта и регистрирующих приемников. Обсуждены возможности использования разных конфигураций, их преимущества и недостатки при томографических исследованиях биологических объектов различной формы. Установлено, что при исследованиях просветная конфигурация, когда объект находится между источниками и детекторами, является более информативной, однако ее использование ограничено толщиной объекта исследования. Приведена схема и описаны параметры экспериментальной установки, состоящей из лазерного источника непрерывного излучения в видимом или ближнем ИК-диапазоне, расположенного в плоскости одной из границ, и детектора излучения, размещенного с противоположной стороны просвечиваемого слоя (ДФТ, основанная на схеме зондирования "на просвет" в плоской конфигурации).

В разделе 1.3 приведен краткий обзор алгоритмов томографической реконструкции распределения источников флуоресцентного излучения внутри объекта, которое может быть определено из набора исходных данных посредством применения подходящего алгоритма томографической реконструкции. Отмечено, что основная сложность при применении алгоритмов реконструкции связана с сильным рассеянием фотонов при распространении в биологических объектах, что ограничивает применимость быстрых алгоритмов реконструкции, разработанных для рентгеновской и эмиссионной томографии из-за необходимости предварительного решения интегро-дифференциального уравнения, учитывающего многократное рассеяние. Приведены основные методы, используемые для решения обратной задачи ДФТ, основанные на сведении обратной задачи к решению системы линейных алгебраических уравнений различными итерационными методами.

В главе 2 приведено уравнение переноса излучения (УПИ), описывающее распространение света в случайно неоднородной рассеивающей среде:

$$[\mathbf{s}\nabla + \mu_a(\lambda) + \mu_s(\lambda)]L(\mathbf{r}, \mathbf{s}, \lambda) = \frac{\mu_s(\lambda)}{4\pi} \int_{4\pi} L(\mathbf{r}, \mathbf{s}', \lambda) p(\mathbf{s}', \mathbf{s}, \lambda) d\Omega_{\mathbf{s}'} + Q(\mathbf{r}, \mathbf{s}, \lambda),$$

где  $L(\mathbf{r}, \mathbf{s}, \lambda)$  – ярость светового поля (лучевая интенсивность) в точке  $\mathbf{r}$  в направлении  $\mathbf{s}$  на длине волны  $\lambda$ ,  $Q(\mathbf{r}, \mathbf{s}, \lambda)$  – объемная функция источников,

$p(\mathbf{s}', \mathbf{s})$  – фазовая функция. Описаны приближенные методы решения УПИ, применительно к прямой задаче ДФТ: диффузионное приближение, малоугловое приближение, малоугловое диффузионное приближение, гибридная модель. Также описано решение УПИ с помощью метода Монте-Карло и его модификация для решения прямой задачи ДФТ. Приведены результаты численных расчетов интенсивности излучения в среде методом Монте-Карло, с использованием диффузионного приближения и гибридной модели.

В разделе 2.1 приведены два линейных интегро-дифференциальных уравнения, полностью описывающих распространения излучения в ДФТ, первое из которых описывает распространение излучения на длине волны возбуждения флуорофора, второе – на центральной длине волны флуоресценции (т.е. распространение света от источников на длине волны накачки и его переизлучение на длине волны флуоресценции).

В разделе 2.2 рассмотрены приближенные методы решения УПИ в диффузионном, малоугловом, малоугловом диффузионном приближениях и гибридная модель. Приведены условия и описаны области применимости, для которых рассмотренные приближения хорошо описывает световые поля. Подробно рассмотрено диффузионное приближение в случае неограниченной или полубесконечной среды. Для описания распространения излучения в безграничных средах с большим параметром анизотропии и вблизи источника рассмотрены малоугловое приближение и малоугловое диффузионное приближение. Детально рассмотрена гибридная модель, имеющая более широкую область применимости по сравнению с другими приближениями. Она позволяет описывать распространение излучения от источника конечных размеров в безграничной или в ограниченной среде.

В разделе 2.3 приведено решение прямой задачи ДФТ. Мощность флуоресценции точечного флуорофора, расположенного в точке  $\mathbf{r}_0$ , пропорциональна облученности поля от источника (расположенного в  $\mathbf{r}_s$ ) в этой точке  $E(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0)$ . Если флуоресцентный отклик регистрируется узконаправленным приемником, расположенным в точке  $\mathbf{r}_d$ , то, согласно оптической теореме взаимности, мощность сигнала флуоресценции  $P_{f0}(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_d)$  от точечного флуорофора пропорциональна произведению:

$$P_{f0}(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_d) \sim E_0(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \lambda_{ex}) E_0(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}_0, \lambda_{em}).$$

Таким образом, сигнал флуоресцентного отклика на детекторе от произвольного пространственного распределения флуорофора  $\Phi(\mathbf{r}_0)$  записывается следующим образом:

$$P_f(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d) \sim \iiint_V \Phi(\mathbf{r}_0) E_0(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \lambda_{ex}) E_0(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}_0, \lambda_{em}) d^3 \mathbf{r}_0.$$

Функции  $E_0(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_0, \lambda_{ex})$  и  $E_0(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}_0, \lambda_{em})$  могут быть вычислены одним из трех способов: используя диффузионное приближение, гибридную модель или метод Монте-Карло.

В разделе 2.4 описано применение метода статистического моделирования Монте-Карло (ММК) для решения задачи распространения света в рассеивающих средах. Подробно описан алгоритм расчета характеристик распространения излучения в рассеивающей среде методом Монте-Карло.

В разделе 2.5 описано применение метода Монте-Карло для решения прямой задачи ДФТ, позволяющее получить характеристики поля для переизлученного сигнала. Отмечено, что для получения удовлетворительной точности в этом случае необходимо смоделировать не  $10^8$ - $10^{11}$  траекторий фотона как для расчета характеристик распространения излучения, а в  $10^3$ - $10^5$  раз больше, что практически нереализуемо. Используя то обстоятельство, что изменение поля на длине волны возбуждения за счет поглощения света флуорофором мало по сравнению с поглощением света в среде, приведен модифицированный алгоритм, позволивший существенно сократить время вычислений.

В разделе 2.6 приведена реализация метода Монте-Карло для графического процессора. Показано, что с учетом особенности применения ММК (случайные траектории фотонов, определяемые оптическими и геометрическими характеристиками объекта, независимы друг от друга), расчет траекторий может осуществляться параллельно на нескольких CPU без обмена данными между ними. Предложен альтернативный подход, предполагающей использование в качестве вычислителя не набор CPU, а графический процессор – GPU (graphics processing units). Произведено сравнение архитектуры центральных и графических процессоров и тенденции развития их основных характеристик (производительность и пропускная способность памяти), рассчитанные по данным о CPU производства Intel (с 1999 г.) и GPU производства NVIDIA и ATI (с 2002 г.). Показано, что в настоящее время применение графических процессоров для решения задачи распространения света методом Монте-Карло, полностью оправдано. Приведена, использующая технологию GPGPU (general-purpose graphics processing units), практическая реализация ММК на графических процессорах, что, в конечном итоге, позволило проводить численные эксперименты для апробации алгоритмов реконструкции (имитационное моделирование) за приемлемое время. Приведены результаты численного моделирования, позволившие сравнить времена расчетов, затраченные на моделирование метода Монте-Карло на CUDA (GPU – Nvidia GTX 260, 192 ядра, 576 МГц), Microsoft C++ (CPU – AMD Phenom II x4 920, 2.7 ГГц, многопоточная реализация), Matlab (CPU – AMD Phenom II x4 920, 2.7 ГГц, векторная реализация).

	Время счета, с		
	GPU	CPU C++	CPU Matlab
10 <sup>7</sup> траекторий	0.84	88.5	157
10 <sup>8</sup> траекторий	8.8	903.5	1586

Использование GPU позволило почти в 100 раз уменьшить время расчета задачи распространения света внутри объекта методом Монте-Карло. При этом реализованная производительность для GPU составила 170 ГФЛОПС (23% от пиковой производительности 715 ГФЛОПС), для CPU – 2 ГФЛОПС (8% от пиковой производительности одного ядра CPU 27 ГФЛОПС). Отмечено, что повышение эффективности программного кода под CPU потребовало бы кардинального изменения исходного кода (например, использования технологии SSE), т.е. фактически – разработку нового программного обеспечения. Но, даже и в этом случае при достижении пиковой производительности CPU в 27 ГФЛОПС, выигрыш от использования GPU составил бы не менее 6 раз.

В разделе 2.7 приведены результаты сравнения характеристик распространения излучения, рассчитанных ММК, при использовании диффузионно-приближения и гибридной модели.

**В главе 3** описан переход от решения уравнение Фредгольма 1го рода к решению системы линейных алгебраических уравнений (СЛАУ), произведен анализ этой системы, а также описаны методы его решения: регуляризация Тихонова, метод NNLS, ART, SMART. Также проведен анализ влияния условия неотрицательности функции распределения концентрации флуорофора на устойчивость решения и предложен метод, основанный на регуляризации Тихонова, учитывающий это условие.

В разделе 3.1 показано, что задача реконструкции для ДФТ сводится к решению интегрального уравнения Фредгольма 1-го рода:

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

Введено понятие решения для этого уравнения, учитывающее специфику ДФТ: неотрицательность всех функций, входящих в это уравнение. Описан переход от интегрального уравнения Фредгольма 1-го рода к системе линейных алгебраических уравнений. Решение уравнения Фредгольма ищется в классе кусочно-постоянных функций. Приведены основные особенности системы: большая размерность системы (общее количество элементов матрицы системы имеет порядок  $10^8 \div 10^9$ ); большое число обусловленности матрицы (обычно превышающее  $10^{17}$ ); неотрицательность решения (существенно ограничивает класс алгоритмов, которые, могут быть использованы при решении). Введены критерии сравнения эффективности различных алгоритмов и решений обратной задачи ДФТ.

В разделе 3.2 приведен анализ устойчивости полученной СЛАУ.

$$\begin{aligned}
 Av &= p \\
 A &\in R^{M \cdot N}, v \in R^N, p \in R^M \\
 A &= \{a_{ij} \geq 0, i = \overline{1, M}, j = \overline{1, N}\} \\
 p &= \{p_i \geq 0, i = \overline{1, M}\} \\
 v &= \{v_j \geq 0, j = \overline{1, N}\}.
 \end{aligned}$$

Учет условия неотрицательности решения позволил определить оценку возмущения решения системы  $\Delta v$  при возмущении правой части  $\Delta p$ :

$$\frac{\|\Delta v\|_2}{\|v\|_2} \leq \min \left( \frac{s_{\max}(A)}{m(A)}, \frac{s_{\max}(A)}{s_{\min}(A)} \frac{\|\Delta p\|_2}{\|p\|_2} \right),$$

где  $s_{\max}(A)$  и  $s_{\min}(A)$  – максимальное и минимальное сингулярные числа

матрицы  $A$ ,  $m(A) = \min_{\|x\|_2=1, x \geq 0} \|Ax\|_2 = \min_k \sqrt{\sum_{i=1}^M a_{ik}^2}$ . Описанное неравенство пока-

зывает, что учет условия неотрицательности может значительно уменьшить число обусловленности задачи нахождения решения СЛАУ даже при больших числах обусловленности матрицы системы.

В разделе 3.3 приведен метод решения СЛАУ, основанный на регуляризации Тихонова. Показано, что, хотя он и не позволяет получить решение с неотрицательными компонентами, однако в ряде случаев его применение вполне оправдано.

В разделах 3.4 – 3.6 рассмотрены другие основные методы решения СЛАУ: метод NNLS («неотрицательных наименьших квадратов» – non-negative least squares), ART (алгебраический метод восстановления – Algebraic Reconstruction Technique), SMART (мультипликативная модификация метода ART). Отметим, что методы NNLS и SMART позволяют получить решение с неотрицательными компонентами.

В разделе 3.7 рассмотрены методы нахождения решения с неотрицательными компонентами, основанные на использовании: множителей Лагранжа и метода Ньютона; показано, что их применение на практике невозможно из-за катастрофически большого времени счета. Предложена модификация метода, основанная на функционале Тихонова, позволившая разработать алгоритм расчета, учитывающий условие неотрицательности решения – регуляризация Тихонова с неотрицательными компонентами (НК). Метод предполагает переход от условной задачи минимизации к безусловной, тем самым вместо решения системы линейных алгебраических уравнений решается система билинейных алгебраических уравнений. Полученная система решается итерационно, причем на каждой итерации применяется функционал Тихонова.

Таким образом, итерационная процедура с параметром релаксации  $\omega \in (0;1)$  записывается следующим образом:

$$u_\alpha^{(k+1)} = \omega u_\alpha^{(k)} + (1-\omega)(D(u_\alpha^{(k)})A^T AD(u_\alpha^{(k)}) + \alpha E)^{-1} D(u_\alpha^{(k)})A^T p$$

где диагональная матрица  $D(u_\alpha) = \text{diag}(u_\alpha)$ ,  $E$  – единичная матрица и  $v_\alpha = u_\alpha^2$ . Также рассмотрена итерационная процедура, использующая расши-

ренную матрицу  $\tilde{A}_\alpha(u_\alpha^{(k)}) = \begin{pmatrix} \sqrt{\alpha}E_M & AD(u_\alpha^{(k)}) \\ D(u_\alpha^{(k)})A^T & -\sqrt{\alpha}E_N \end{pmatrix}$ . В этом случае, итерацион-

ный процесс записывается следующим образом:

$$\tilde{u}_\alpha^{(k+1)} = \omega \tilde{u}_\alpha^{(k)} + (1-\omega)\tilde{A}_\alpha^{-1}(u_\alpha^{(k)})\tilde{p}$$

$$(u_\alpha^{(k)})_j = (\tilde{u}_\alpha^{(k)})_{M+j}, j = \overline{1, N}$$

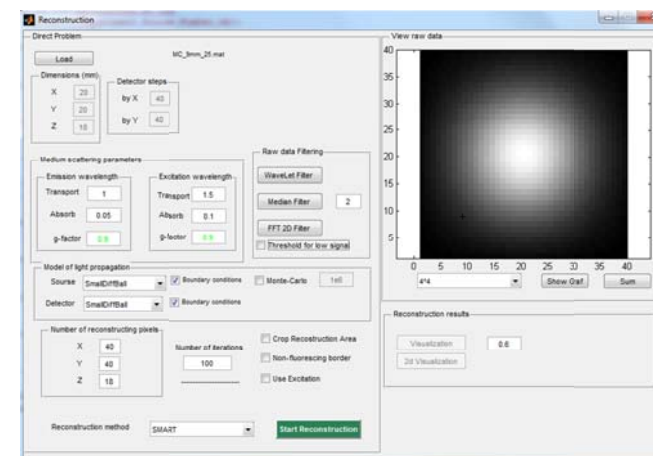
В разделе 3.8 приведено сравнение рассмотренных методов решения задачи реконструкции для тестового распределения флуорофора. Сравнивались точность восстановления параметров описывающих тестовое распределение: время расчета и величина относительной ошибки реконструкции, обусловленной вариацией измеряемой величины. Показано, что все методы, учитывающие условие неотрицательности: регуляризация Тихонова с НК, NNLS, SMART, имеют более высокую точность восстановления, в отличие от других методов; регуляризация Тихонова с НК является наиболее точным методом, однако, требует большего времени счета.

Метод	Время реконструкции, с
Регуляризация Тихонова	259
ART	1740
NNLS	230
SMART	190
Регуляризация Тихонова с НК	1500

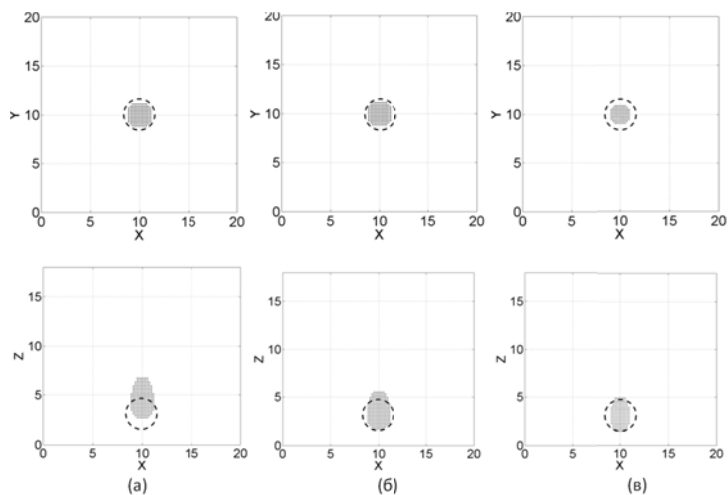
**В главе 4** описан программный комплекс для реконструкции распределения флуорофора в сильно рассеивающих и поглощающих средах на основе алгоритмов, рассмотренных в главах 2, 3. Приведены результаты численных и модельных экспериментов по реконструкции флуоресцирующих включений, проведена оценка разрешающей способности метода. В конце главы приведены результаты in-vivo экспериментов.

В разделе 4.1 приведено описание разработанного программного комплекса для реконструкции распределения флуорофора в сильно рассеивающих и поглощающих средах, состоящего из трех независимых блоков: блок моделирования (предназначен для выполнения численного эксперимента), блок чтения и обработки данных, полученных в реальном эксперименте и

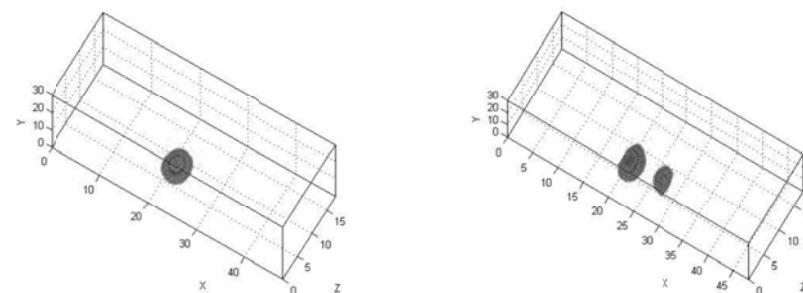
блок реконструкции распределения флуорофора. Дано подробное описание этих блоков. Блок моделирования написан в среде программирования Matlab ~ 1300 строк и в Visual C++ (Cuda toolkit) ~ 1000 строк; полученные данные сохраняются в специальном бинарном формате, который используется в «блоке реконструкции». Блок чтения и обработки данных необходим для конвертации данных полученных в ходе реального эксперимента в формат данных, пригодный для использования в «блоке реконструкции»; написан в среде программирования Matlab ~ 3000 строк. Блок реконструкции позволяет пользователю выбрать один из 3 методов, используемых для решения прямой задачи (определение характеристик распространения излучения): диффузионное приближение, гибридное приближение или метод Монте-Карло и один из 6 методов реконструкции: метод ART, метод ART в матричной форме, регуляризация Тихонова, регуляризация Тихонова с НК, метод NNLS или метод SMART. Блок написан в среде программирования Matlab ~ 4000 строк.



В разделе 4.2 приведены результаты апробации алгоритмов реконструкции (определения локализации положения флуорофора) в численных экспериментах, проведенных с использованием ММК. Реконструкция производилась методом SMART при различных приближениях решения УПИ: диффузионном, гибридная модель и метод Монте-Карло. Проведенное имитационное моделирование показало возможность определения положения центра неоднородности и ее поперечных размеров с точностью не хуже 1 мм и размеров по глубине с точностью не хуже 1.5 мм.



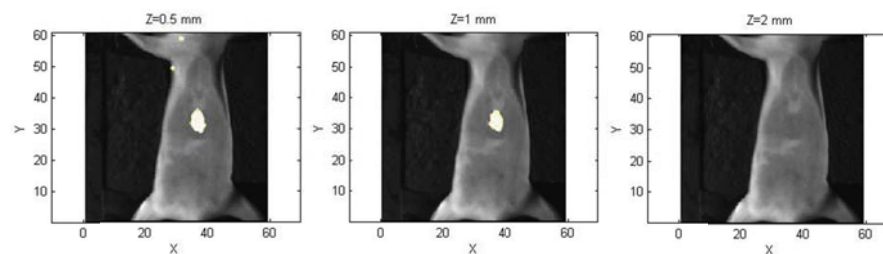
В разделе 4.3 приведены результаты апробации алгоритмов реконструкции в модельных экспериментах с одним и двумя флуоресцирующими объектами. При проведении исследований использовалась экспериментальная установка для диффузионной флуоресцентной томографии ДФТ-2, изготовленная в ИПФ РАН. В качестве неоднородности использовались стеклянные шарики диаметром 3 мм, заполненные флуоресцирующим белком DsRed2 с концентрацией  $10^{-5}$  М/л. Шарики помещались в кювету, толщиной 18 мм, заполненную раствором интралипида и туши (7 мл 10%-ного раствора интралипида и 100 мкл туши на литр воды); длины волны накачки и эмиссии были 532 нм и 610 нм соответственно. Реконструкция производилась для размера вокселя восстановления: 1 мм×1 мм×1 мм. В результате обработки экспериментов (время восстановления составило 15 минут) получено, что восстановленный флуоресцирующий объект совпадает по форме и размеру с исходным. Приведены результаты исследований по реконструкции двух неоднородностей, позволившие определить, что в условиях эксперимента неоднородности уверенно разрешались при расстоянии между их центрами 6 мм.



Расстояние между центрами 3 мм

Расстояние между центрами 6 мм

В разделе 4.4 приведены результаты эксперимента *in vivo*, проведенного совместно с ИБХ РАН. Лабораторной мыши линии NUDE была привита опухоль, экспрессирующая белок TurboRFP. При достижении опухоли пальпируемых размеров, мышь была наркотизирована для исследования опухоли методом ДФТ. На время эксперимента мышь фиксировалась между двумя стеклянными пластинами. Размер вокселя восстановления составил: 1мм×1мм×1 мм; время восстановления 2 минуты. Результаты трехмерной реконструкции показали, что расположение и размеры восстановленной опухоли совпадают со значениями, полученными при измерении опухоли штангенциркулем.



В **заклучении** приведены основные результаты работы:

1. Разработаны модели расчета ДФТ-изображений на основе гибридной модели и метода Монте-Карло решения уравнения переноса излучения (УПИ).
2. Разработан алгоритм и программный комплекс для моделирования ДФТ-изображений на основе метода Монте-Карло, использующий в качестве вычислителя графический процессор. Это позволило почти в 100 раз уменьшить время расчета ДФТ-изображения по сравнению со временем вычисления на центральном процессоре.



3. Проведен анализ различных алгоритмов решения СЛАУ при условии неотрицательности компонент неизвестного вектора. Показано, что использование этого условия в большинстве существенно улучшает обусловленность обратной задачи и повышает точность ее решения.
4. Разработан итерационный алгоритм, основанный на функционале Тихонова, для получения решения СЛАУ с неотрицательными компонентами вектора решения.
5. Разработан программный комплекс для ДФТ, включающий в себя: модуль для проведения численного эксперимента, модуль для предварительной обработки и визуализации данных, полученных во время экспериментов на флуоресцентном диффузионном томографе, модуль для решения задачи реконструкции.

### Список публикаций по теме диссертации

1. I.V. Turchin, V.A. Kamensky, V.I. Plehanov, A.G. Orlova, M.S. Kleshnin, I.I. Fiks, M.V. Shirmanova, I.G. Meerovich, L.R. Arslanbaeva, V.V. Jerdeva, A.P. Savitsky. Fluorescence diffuse tomography for detection of RFP-expressed tumors in small animals. *Journal of Biomedical Optics.*, 13(4) 041310 (2008).
2. A.G. Orlova, I.V. Turchin, V.I. Plehanov, N.M. Shakhova, I.I. Fiks, M.I. Kleshnin, E.A. Sergeeva, N.Yu. Konuchenko, and V.A. Kamensky. Frequency-domain diffuse optical tomography with single source-detector pair for breast cancer detection. *Laser Physics Letters*. 2008. V.5, N4. p.321–325.
3. В.А. Каменский, А.Г. Орлова, В.И. Турчин, И.И. Фикс, М.С. Кleshнин, И.В. Турчин, «Оптическая диффузионная томография (ОДТ) для диагностики рака молочной железы», *Альманах клинической медицины*, 17(1), стр.62-64, 2008.
4. Alexander L. Rusanov, Tatiana V. Ivashina, Leonid M. Vinokurov, Ilya I. Fiks, Anna G. Orlova, Ilya V. Turchin, Alexander P. Savitsky, "Lifetime imaging of FRET between red fluorescent proteins", *Journal of Biophotonics*, Vol.3, pp. 774-783, 2010.
5. А.Н.Морозов, А.А.Лазуткин, И.В.Турчин, В.А.Каменский, И.И.Фикс, Д.В.Безряднов, А.А.Иванова, Д.М.Топтунов, К.В.Анохин «Волоконно-оптическая флуоресцентная микроскопия для исследования биологических объектов», «Квантовая электроника», 40, № 9 (2010), стр. 842-846.
6. Фикс И.И., Кириллин М.Ю., Сергеева Е.А., Турчин И.В., Реконструкция положения объектов для диффузионной флуоресцентной томографии на основе гибридных моделей рассеяния света в биотканях. *Известия вузов. Радиофизика*, 2011. 54(3): стр. 219-233.

7. Фикс И.И. Использование графических процессоров для решения задачи распространения света в диффузионной флуоресцентной томографии методом Монте-Карло. *Вестник ННГУ*, 2011, № 4 (1), стр. 190–195.
8. Ilya V. Turchin, Alexander P. Savitsky, Vladislav A. Kamensky, Vladimir I. Plehanov, Irina G. Meerovich, Lyaisan R. Arslanbaeva, Viktoria V. Jerdeva, Anna G. Orlova, Mikhail S. Kleshnin, Marina V. Shirmanova, Ilya I. Fiks, "Fluorescence diffuse tomography for detection of RFP-expressed tumors in small animals", *Proc. SPIE Vol. 6449, 644915, Genetically Engineered and Optical Probes for Biomedical Applications IV (2007)*.
9. Ilya V. Turchin, Alexander P. Savitsky, Vladislav A. Kamensky, Vladimir I. Plehanov, Anna G. Orlova, Mikhail S. Kleshnin, Marina V. Shirmanova, Ilya I. Fiks, Vladimir O. Popov, "Fluorescence diffuse tomography for detection of RFP-expressed tumors in small animals", *Proc. SPIE Vol. 6626, 66260R, Molecular Imaging (2007)*.
10. I.V. Turchin, A. P. Savitskiy, V. A. Kamenskiy, V. I. Plehanov, A. G. Orlova, M. S. Kleshnin, M. V. Shirmanova, I.I.Fiks, "Diffuse fluorescence tomography for detection of RFP-expressed tumors in small animals", *Proceedings of International Symposium "Topical problems of biophotonics-2007"*, (2007).
11. I.V. Balalaeva, I.V. Turchin, A.G. Orlova, V.I. Plekhanov, M.V. Shirmanova, M.S. Kleshnin, I.I. Fiks, E.V. Zagainova, V.A. Kamensky. Diffuse fluorescence tomography of exo- and endogenously labeled tumors, *SPIE Proc. Vol. 6734, International Conference on Lasers, Applications, and Technologies 2007: Laser Technologies for Medicine*, Vladislav Panchenko; Andrey Larichev; George Zheltov, Editors, 67340K, 1 August 2007.
12. Turchin I.V., Savitsky A.P., Kamensky V.A., Plehanov V.I., Orlova A.G., Kleshnin M.S., Shirmanova M.V., Fiks I.I., and Popov V.O. Fluorescence diffuse tomography for detection of RFP-expressed tumors in small animals // *Molecular Imaging (Kai Licha and Vasilis Ntziachristos, eds.)*. *Proc. SPIE*. 2007. V.6626. Paper 66260R.
13. Ilya I. Fiks, Mikhail Kirillin, Ekaterina Sergeeva, Mikhail Kleshnin, Ilya Turchin, Reconstruction of Fluorophore Distribution for Fluorescence Diffuse Tomography Based on Hybrid Model, *Proc. SPIE*, 2009.
14. I.Fiks, M. Kirillin, E. Sergeeva, and I. Turchin "Reconstruction of fluorophore distribution for fluorescence diffuse tomography", *TPB 2009*, 19-24 July, Nizhny Novgorod-Samara-Nizhny Novgorod, Russia, *Proceedings*, p 35 (2009).
15. Turchin, M.Kleshnin, A. Orlova, I. Fiks, I. Meerovich and A. Savitsky "Fluorescent imaging for detection of RFP-expressed tumors in small an-

- imals”, TPB 2009, 19-24 July, Nizhny Novgorod-Samara-Nizhny Novgorod, Russia, Proceedings, p.80 (2009).
16. Fiks, M. Kirillin, E. Sergeeva, and I. Turchin " Reconstruction method for solving inverse problem in diffuse fluorescence tomography based on non-negative Tikhonov regularization", TPB 2011, 16-22 July, Sankt-Petersburg - Nizhny Novgorod, Proceedings, p. 43 (2011).
  17. I.I. Fiks, I.V. Turchin, E.A. Sergeeva "Reconstruction of fluorophore distribution for fluorescents diffuse tomography based on Holder norm", International Symposium "Topical problems of biophotonics - 2007" (August 4-11, 2007, N. Novgorod - Moscow - N. Novgorod).
  18. Багаутдинов Т.А., Гергель В.П., Горшков А.В., Фикс И.И., Кириллин М.Ю. "Монте-Карло моделирование распространения света в многослойной среде с произвольными границами", Труды конференции "Высокопроизводительные параллельные вычисления на кластерных системах", 1-3 ноября, Нижний Новгород, стр. 17-21 (2011).
  19. Багаутдинов Т.А., Гергель В.П., Горшков А.В., Кириллин М.Ю., Фикс И.И. "Программирование для нескольких GPU на примере задачи распространения света в многослойной среде", Труды конференции "Применение гибридных высокопроизводительных вычислительных систем для решения научных и инженерных задач", стр. 9-14 (2011).
  20. Багаутдинов Т.А., Гергель В.П., Горшков А.В., Фикс И.И., Кириллин М.Ю., "Моделирование распространения света в многослойной среде методом Монте-Карло", Материалы X международной конференции "Высокопроизводительные параллельные вычисления на кластерных системах (HPC-2010)". Т2. стр.41-47 (2010).