

LASCA véráramlásmérő rendszer fejlesztése és a kiértékelést befolyásoló egyes folyamatok fontosságának vizsgálata

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Kondász Bence

Témavezető:

Dr. Smausz Kolombán Tamás

egyetemi adjunktus

Fizika Doktori Iskola
Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék
Szegedi Tudományegyetem
Természettudományi és Informatikai Kar



Szeged
2023

1. Bevezető

Ha koherens fényvel megvilágítunk egy érdes felületet, és az arról szóródót fényt egy ernyőn vagy leképező optikán keresztül egy kamera érzékelőjén felfogjuk, akkor azon egy szemcsés mintázat alakul ki, ez a lézeres szórási interferencia, más néven speckle. Ez az effektus sokféle hétköznapi eszközben is felhasználják kezdve az optikai egerektől a 3 dimenziós képalkotásig.

A lézeres szórási interferencián alapuló véráramlásmérő módszert az 1980-as évek elején javasolták először ¹, mint a meglehetősen drága lézer Doppleres mérőrendszerek egy olyan egyszerű és olcsó alternatívájaként, mely képes nagyobb területek véráramlását közel valós időben monitorozni. Az elmúlt évek során a módszer rengeteget fejlődött, mind a technikai megvalósítások, mind pedig a kiértékelésben használt elméleti modellek terén, ennek ellenére ezen méréstechnikának továbbra is megvannak a korlátai. Míg a például a szemfenéki és agyfelszíni mérések kiértékelései nem okoznak különösebb nehézséget, bőr esetén a felszínhez közeli mozdulatlan szórócentrumok jelenléte és az általuk okozott statikus szórás okozhat komolyabb mérési és kiértékelési problémákat. Ez utóbbi esetben a kapott perfúziós eredményeket nagymértékben befolyásolja az alkalmazott kiértékelési modell és a mérőrendszer kalibrálásának a módja.

A kutatásom célja a laboratóriumunkban meglévő lézeres szórási interferencia kontrasztelemezésen alapuló (LASCA) mérőrendszer továbbfejlesztése volt, valamint olyan jelenségek tanulmányozása, melyek véleményem szerint nem kaptak elég figyelmet az irodalomban is elérhető kutatások során, azonban befolyásolhatják a mérések során kapott eredményeket. Az egyik fő feladatomban az volt, hogy létrehozzak egy könnyen mozgatható karon elhelyezett, relatíve kis méretű és tömegű megvilágító-

kamera rendszert. Ebben a fő kihívást a hőmérsékletstabilizált lézerforrás nagy tömege jelentette, ami miatt egy optikai szálas elrendezést terveztem meg, hogy könnyen kezelhető legyen a rendszer. A multimódusú optikai szál lehetővé teszi az egyszerűbb becsatolást és nagyobb fényteljesítmény szállítását, viszont szemcsés kimeneti intenzitáseloszlása korlátozta a véráramlásmérésben való alkalmazhatóságát. Ezen probléma egy lehetséges megoldásként megvizsgáltam a nyálábhomogenizáló diffúzor alkalmazhatóságát.

Bemutatom a méréseim során használt LASCA rendszer fejlesztésének lépéseit, beleértve a komponensek behangolását és az eszközök megválasztásának indoklását. Emellett kitérek vezérlő szoftveren végzett fejlesztéseimre, melynek segítségével hatékonyabbá tehetők a mérések.

A statikus szórás jelentős hozzájárulásának korrigálásában fontosak az elméleti áttekintő részben ismertetett kontraszt modellek, amelyek az egyszerűsítések miatt figyelmen kívül hagyják az ún. vegyes szórás jelentőségét, amikor is adott foton a mozgó és mozdulatlan részecskéken egyaránt szóródik. Felmerül azonban a kérdés, hogy a modellek mennyire pontosan számolják ki az interferencia kép intenzitásfluktuációjának korrelációs idejét a vegyes szórás valószínűségét befolyásoló különböző mértékű statikus-dinamikus szórási arányok esetén.

A szövetmodelleken végzett mérések azt mutatták, hogy a tisztán dinamikus szuszpenziók szóróréteggel való borítása során nemcsak a statikus szórás jellemző a végtelen hosszú expozíciós időhöz tartozó $K(\infty)$ kontraszt érték növekedett meg, hanem a nullához konvergáló megvilágítási időhöz tartozó, a mozgás állapotra érzéketlen $K(0)$ értéke is megváltozott, jelezve a minta optikai tulajdonságainak változását. Ezen megfigyelésre építve célszerű egy szisztematikus vizsgálatot megvalósítani, hogy megértsük, milyen hatással lehet a szövet perfúziós

állapotában indukált változás ugyanazon terület $K(0)$ és $K(\infty)$ értékeire. Ennek eredményei segíthetnek a mérések optimalizálásában és a mérőrendszernek a szövetre vonatkozó (részleges) kalibrációjában.

Reményeim szerint a mérőrendszer- és méréstechikai fejlesztésekkel, valamint az elvégzett kísérletekkel és eredményeivel hozzájárulhatok a LASCA véráramlásmérési módszer technikai fejlődéséhez, valamint a mérési pontosságának növeléséhez. Mindezek hosszabb távon a módszer alkalmazási területeinek szélesítését eredményezhetik a kutatási és klinikai diagnosztika területén.

2. Célkitűzés

A doktori munkám célja a kutatócsoportban korábban felépített több expozíciós időt használó LASCA rendszer továbbfejlesztése volt, mely magában foglalta a megvilágító-leképező rendszer áttervezését, valamint perfúziós mérési eredmények pontosságát befolyásoló szövet szórási jellemzők vizsgálatát.

Az első lépésben különböző nyílásszögű (szórási szögű) homogenizáló diffúzorok fényszórási képét kívántam tanulmányozni a LASCA rendszerekben és gépi látás terén való alkalmazhatóságuk szempontjából. Az elsődleges vizsgálati szempont a diffúzor különböző intenzitáseloszlású kivilágításának hatása a vetített folt nagyleptékű homogenitására és az esetlegesen kialakuló objektív speckle foltok paramétereire.

A mérőrendszer fejlesztésének következő célja egy kis tömegű, hullámhossz-stabilizált lézeren alapuló koaxiális megvilágító-leképező rendszer megtervezése és megépítése volt.

Korábbi eredmények szerint a statikus szóródás valószínűségének növelése alacsonyabb számolt áramlási sebességeket eredményez. Célul tűztem ki annak vizsgálatát,

hogy ez az eltérés a számolási modellek hibájából, vagy az ún. vegyes szórás jelensége (amikor is egy adott foton a mozdulatlan részeken és a vörösvértesteken is szóródik) miatt következhet be. A kísérletek során klasszikus szövetmodellen (statikus szóróréteg szuszpenzió) és bőrön két különböző kontraszt modell esetén terveztem megvizsgálni a statikus/dinamikus szórási valószínűségek változásának hatását a Brown mozgás sebességét és szöveti perfúziót jellemző korrelációs idő számolt eredményeire. Ugyanakkor, összehasonlító mérések céljából létre kívántam hozni egy olyan kísérleti modellt, amellyel lehetővé válhat vegyes szórás mentes speckle képek létrehozása is és a számolási modellek ezen módon való tesztelése is.

A LASCA mérőrendszerek pontossága nagymértékben függ az optikai elrendezés és a vizsgált szövet együttesét jellemző kalibrációtól. Az egy expozíciós időt használó SESI mérőrendszerek előzetes kalibrációt igényelnek, a több expozíciós időn alapuló MESI mérőrendszerek a kiértékelés típusától függően igényelhetnek előzetes kalibrációt, de akár alkalmasak is lehetnek arra, hogy az időben változó optikai tulajdonságoknak megfelelően újrahangolják az illesztési paramétereket. A MESI rendszerek hátránya, hogy az időbeli felbontásuk általában rosszabb, mint a SESI módszereké. Ezen okokból kifolyólag meg kívántam vizsgálni, hogy bőr esetén a nagyfokú perfúzióváltozással járó stimulusok milyen mértékben módosíthatják a kontraszt-expozíciós idő görbék illesztési paramétereit, ugyanis egy előzetes rendszerkalibráció újrahangolás hiányában hibás korrelációs idő eredményeket szolgáltathat. További célom volt olyan kombinált kiértékelési módszer keresése, amely megnövelt időbeli felbontóképesség mellett is biztosíthatná a MESI módszerhez hasonló mérési megbízhatóságot még nagyfokú perfúzióváltozás esetén is.

3. Új tudományos eredmények

Annak ellenére, hogy a LASCA technika alkalmazása több évtizedes múltta tekint vissza, a megbízható kvantitatív mérések megvalósítása sok esetben nehézségekbe ütközik. A mérések során számolt kontrasztot, majd az ebből levezett korrelációs időt számos tényező befolyásolja, többek között a szórási viszonyok megváltozása, a rendszer kalibrálásának módja és a vizsgált szövet esetleges remegése, ezért módszer mérési pontosságának növeléséhez és a szélesebb körű elterjedéséhez további fejlesztések szükségesek. A PhD disszertációmban bemutatott munkám során a több expozíciós időt használó LASCA mérés technikával kapcsolatos három nagyobb témakört érintettem: a megvilágítás fejlesztése, vegyes szórás jelenségének és a szövet optikai tulajdonságainak mérések közbeni változásának problémája, valamint új mérési metódusok alkalmazhatóságának vizsgálata. A feltételezések bizonyítására, illetve a következtetésem ellenőrzésére több szakaszban is kísérleteket végeztem el, minden egyes témakörben a kapott új eredményeket összevettem az irodalommal. Az elért eredményeimet részletesebben az alábbi tézispontokba foglaltam össze.

3.1. Tézispontok

[T1] Nyaláb homogenizáló diffúzorok alkalmazhatóságának vizsgálata

Egyenletes megvilágítások megvalósításra, különböző gyártók az ún. nyaláb homogenizáló diffúzorokat javasolják, akár lézeres fényforrás alkalmazása esetén is. A katalógusok szerint az ilyen diffúzorok makroszkopikusan valóban homogén megvilágítást hoznak létre, azonban nagy szögfelbontású, objektív speckle jelenség által létrehozott inhomogenitásról kevés információ áll rendelkezésre.

[T1/A] Egy lézer dióda közvetlenül, illetve MM optikai szálból kollimált fényével kivilágítva a vizsgált diffúzorokat kimutattam, hogy a vetített kép az objektív speckle jellemzőit mutatja, az interferencia foltok mérete pedig kevéssel meghaladja azt az értéket, amit a homogénean megvilágított véletlenszerűen szóró felületek elméleti modellje ad.

[T1/B] Megvizsgáltam, hogy milyen feltételek alkalmazása mellett érhetünk el megapixeles gépi látás, vagy LASCA számára alkalmas homogén megvilágítást. Ennek feltétele, hogy a speckle méret jóval kisebb legyen, mint az érzékelő egyetlen pixeléhez tartozó látótér. Szimulációval kimutattam, hogy a két méret aránya legalább 1:10-hez kell legyen, ahhoz hogy a Michelson-kontraszt ne legyen nagyobb, mint egy kompromisszumként elfogadható 0,3-as érték. A legnagyobb effektív felbontást a MM szálból kollimált lézer fény alkalmazásával tudtam elérni: 660 nm-es lézer és a teljesen kivilágított 24 mm átmérőjű, 20° és 50°-os vetítési szögű diffúzorok esetén a fenti feltételekkel 750, illetve 1900 effektív pixelnyi folt átmérőt kaptam. [S1][S9]

[T2] A LASCA rendszer optikájának fejlesztése

Kifejlesztettem egy flexibilis karra szerelhető optikai egységet, mely az alábbi fő jellemzőkkel rendelkezik. Koaxiális megvilágító-leképező rendszert alakítottam ki, amellyel kiküszöbölhető a ferde megvilágításból eredő árnyék hatás, emellett a lehetővé válhatnak a nehezen hozzáférhető helyeken (pl. keskeny résen keresztül) történő mérések is. A sémát egy polarizációs nyalábosztó lap felhasználásával valósítottam meg, ezáltal elkerülve a nyalábosztó kockákra jellemző többszörös visszaverődést. A LASCA rendszer megbízhatóságát egy VHG hullámhossz stabilizált lézerrel növeltem meg, melynek fényét egy egymódusú polarizációtartó optikai csatolva juttattam el az optikai egységhez. Az általunk alkalmazott impulzus üzemű

megvilágításnál a korábban használt klasszikus Fabry-Perot lézerhez képest jobb hullámhossz stabilitást biztosított (módusugrás-mentes működés, nagy koherencia hossz).
[S2,S3][S6-S8]

[T3] A vegyes szórás jelentőségének bizonyítása

A kontraszt alapján korrelációs időt számító modellek azon az egyszerűsítésen alapulnak, hogy a speckle képek kialakulásához olyan fotonok járulnak hozzá, amelyek kizárólagosan vagy a felszíni mozdulatlan részecskéken, vagy pedig az alsóbb, vörösvértesteket tartalmazó térfogatban szóródnak, ugyanakkor a korábbi, klasszikus szövet modelleken végzett mérések azt mutatták, hogy ha a mikrogömb szuszpenziót valamilyen szóró réteggel (pl. Teflon) lefedik, az így számolt korrelációs idők a fedetlen szuszpenzióhoz képest némileg nagyobb értéket mutatnak. A szórás egy valószínűségi folyamat, ezért kell legyenek olyan fotonok, amelyek vegyes szórást szenvednek, azaz mind a felületi mozdulatlan, mind pedig a mélységi rétegekben egyaránt szóródnak (vegyes szórás).

[T3/A] Egy szisztematikus mérésorozat keretében mozdulatlan szórórétegekkel fedett mikrogömb szuszpenzióból álló szövetmodelleken, illetve szórórétegekkel fedett bőr felületeken vizsgáltam a kontrasztnak az expozíciós időtől való függését. Kimutattam, hogy a statikus szóródás hozzájárulásának relatív növelésével a kontraszt görbe dinamikai tartománya besszűkül, ugyanakkor mindkét vizsgált kiértékelési modell alapján kapott korrelációs idők a magasabb értékek felé tolódtak el.

[T3/B] Vegyes szórás hozzájárulásnak vizsgálatához egy új szövet modellt alkottam meg. Egy nyalábosztó kocka segítségével a dinamikus (mikrogömb szuszpenzió) és a statikus (mozdulatlan szóró réteg) szórást fizikailag elkülönítve kezelhettem és az így szórt fotonokat a kamera érzékelőjére

átfedésben képeztem le, így létrehozva vegyes szórás mentes interferencia képeket. Ezen méréseket összevetve a klasszikus szövet modell eredményeivel azt kaptam, hogy mindkét kiértékelési modell képes jó kezelni a statikus szórást, ha kiküszöböljük a vegyes szórás valószínűségét, azaz a korábban említett korrelációs idő eltolódását az átlagolási hatás miatt a vegyes szórás okozza. A mérési pontosság növelése érdekében szükséges valamely korrekció bevezetése az áramló részecskékre jellemző korrelációs idő meghatározására, függetlenül az őket borító felületi szórórétegtől. [S2][S7]

[T4] A LASCA rendszer előzetes kalibrációjának korlátai: a bőr szórási tulajdonságainak függése a perfúziótól

A LASCA mérések során kontraszt értékekből korrelációs időt számoló modellek a rendszer (előzetes) kalibrációját is magában foglalják, melyeket az adott mérőrendszer jellemzői, valamint a minta optikai (szórási, abszorpciós) tulajdonságai együtt határoznak meg. Az előzetes kalibráció feltételezi, hogy az egy mérési folyamat során a szórási tulajdonságok nem változnak. A több expozíciós időt alkalmazó rendszerek (MESI) alkalmasak a kontraszt-expozíciós idő görbe aszimptótáinak meghatározására, melyek alkalmasak a rendszer optikai tulajdonságainak kalibrálására.

[T4/A] Az irodalom szerint a szövetek optikai tulajdonságai függenek az aktuális perfúziós állapottól. Azért, hogy megvizsgáljam ennek a hatását a kontraszt-expozíciós idő görbékre ($K(T)$), egy szisztematikus mérésorozat keretében az alkar belső oldali bőrfelületén egymástól nagy mértékben eltérő perfúziós állapotokat hoztam létre a következő stimulusok alkalmazásával: felkar elszorítása, kapszaicin krémmel való kezelés és lokális hűtés. Megállapítottam, hogy a kontraszt görbe rövid és hosszú expozíciós idejű aszimptótái ($K(0)$ és $K(\infty)$) együtt vagy külön-külön is változhatnak a mérések során. A

legnagyobb mértékű változást az elszorítás és a kapszaicin hatására figyeltem meg. Az artériás elszorítás esetén a $K(0)$ kis mértékű (~3%) növekedésével együtt a $K(\infty)$ mintegy 15%-ot emelkedett, ami a statikus szórás hozzájárulásának növekedését mutatja. Az RBC koncentráció erőteljes növekedését okozó kapszaicin hatására, a $K(0)$ mintegy 15%-kal csökkent a $K(\infty)$ kis mértékű (<5%) emelkedése mellett. Ezen változások arra utalnak, hogy a bőr optikai tulajdonságainak megváltozása miatt az előzetes kalibrációk érvényüket veszíthetik Nagy mértékű perfúzió változásokat magába foglaló mérések során az adatok megbízhatóságának növelése érdekében szükségessé válhat a rendszer folyamatos kalibrálása, például a MESI rendszerek alkalmazásával azzal a feltétellel, hogy az optikai tulajdonságokat jellemző illesztési paraméterek szabadon változhatnak.

[T4/B] Mivel a MESI mérőműszerek időbeli felbontóképessége jellemzően kisebb, mint az egyetlen expozíciós időt tartalmazó (SESI) eljárás különböző kombinált módszerek alkalmazhatóságát teszteltem, melyek kompromisszumok árán a két módszer előnyeit kombinálhatják. Az alábbi 4 számítási módszer eredményeit vettem össze: (i) folyamatos MESI (1, 3, 9, 27, 81, 162 ms expozíciós időekkel), melyhez viszonyítottam a többi eljárás eredményeit, (ii) egy MESI által elvégzett előkalibrációt követő SESI, mely olyan expozíciós időt használ (9 ms), mely a $K(T)$ görbe meredek szakaszára esik, (iii) $K(0)$ rögzítése és a hosszú expozíciós idők használata (81, 162 ms), valamint (iv) $K(\infty)$ rögzítése és a rövid expozíciós idők (1, 3 és 9 ms) alkalmazása. A számolások eredményei alapján a folyamatos MESI-től való legnagyobb, 50%-ot is meghaladó eltérést a legjobb időbeli felbontást biztosító előkalibrált SESI (ii) esetén tapasztaltam. A legjobb egyezést a (iv) esetben kaptam, ahol az eltérések a statisztikai szóráson belül voltak. Ez utóbbi módszer alkalmazásával

legalább kétszerére nő az időbeli felbontóképesség a MESI-hez képest, azonban további optimalizálással két expozíciós idő alkalmazása is elégséges lehet (pl.: 0,1 és 9 ms). [S3]

Publikációs lista

A tézispontok alapjául szolgáló tudományos közlemények

[S1] B. Kondász, B. Hopp, and T. Smausz, "Homogenization with coherent light illuminated beam shaping diffusers for vision applications: spatial resolution limited by speckle pattern," J. Eur. Opt. Soc. Publ. 14, 27 (2018). MTMT azonosító: **30386979**

[S2] B. Kondász, B. Hopp, and T. Smausz, "Mixed scattering as a problem in laser speckle contrast analysis," Appl. Opt. 60, 6593 (2021). MTMT azonosító: **32337027**

[S3] T. K. Smausz and B. Kondász, "Multi-exposure laser speckle contrast analysis system calibration limited by perfusion dependent scattering on the skin," J. Biomed. Opt. 28(9), 096006 (2023). MTMT azonosító: **34144534**

Egyéb nemzetközi, referált folyóiratcikkek

[S4] S. Tomi, G. Kecskeméti, B. Kondász, G. Papp, Z. Bengery, K. Judit, and H. Béla, "Nanoparticle Generation From Nitinol Target Using Pulsed Laser Ablation," J. Laser Micro/Nanoengineering 10, 171–174 (2015). MTMT azonosító: **2948864**

[S5] T. Smausz, B. Kondász, T. Gera, T. Ajtai, N. Utry, M. Pintér, G. Kiss-Albert, J. Budai, Z. Bozóki, G. Szabó, and B. Hopp, "Determination of UV–visible–NIR absorption coefficient of graphite bulk using direct and indirect methods," Appl. Phys. A 123, 633 (2017). MTMT azonosító: **3320425**

Konferencia előadások és poszterek

- [S6] B. Kondász, B. Hopp, and T. Smausz Kolumbán, "A vegyes szórás mint probléma LASCA perfúziós mérések esetén," in *Kvantumelektronika 2021* (Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar Fizikai Intézet, 2021), pp. 108–111. MTMT azonosító: **32063359**
- [S7] T. Smausz and B. Kondász, "Perfusion Measurement on Skin Model with Lasca Affected by Static and Mixed Scattering," in *2019 Conference on Lasers and Electro-Optics Europe & European Quantum Electronics Conference (CLEO/Europe-EQEC)* (IEEE, 2019), pp. 1–1. MTMT azonosító: **34103109**
- [S8] B. Kondász, B. Hopp, and T. Smausz, "Lasca Perfusion Histogram on Tissue Phantoms Composed of Bimodal Speed Distribution Scattering Centers," in *2019 Conference on Lasers and Electro-Optics Europe & European Quantum Electronics Conference (CLEO/Europe-EQEC)* (IEEE, 2019), pp. 1–1. MTMT azonosító: **31170437**
- [S9] B. Kondász, B. Hopp, and T. Smausz Kolumbán, "Homogenizáló diffúzorok alkalmazása lézeres kivilágításra: lehetőségek és korlátok," (2018). MTMT azonosító: **2814971**
- [S10] T. Smausz Kolumbán, G. Kecskeméti, B. Kondász, P. Gergely, B. Zsolt, J. Heszlerné Kopniczky, and B. Hopp, "Nanoparticle Generation From Nitinol Target Using Pulsed Laser Ablation," in *The 15th International Symposium on Laser Precision Microfabrication* (2014), p. 44. MTMT azonosító: **2814971**
- [S11] B. Kondász, G. Kecskeméti, T. Smausz Kolumbán, C. Tápai, J. Heszlerné Kopniczky, and B. Hopp, "Nitinol

nanorészecskék előállítása lézeres besugárzással," in VII. Szimpózium a Hazai Kvantumelektronikai Kutatások Eredményeiről (2014). MTMT azonosító: **2949403**

Hivatkozások

1. A. F. Fercher and J. D. Briers, "Flow visualization by means of single-exposure speckle photography," *Opt. Commun.* **37**(5), 326–330 (1981) [doi:10.1016/0030-4018(81)90428-4].