



**LATVIJAS
UNIVERSITATE**
ANNO 1919

NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA
Eiropas Reģionālās
attīstības fonds

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Optiska neinvazīva hibrīdmetode agrīnai sepses diagnostikai un terapijas vadībai Nr.1.1.1.1/16/A/065

Paveiktais 06.2017. - 08.2017.

LU ASI, Rīga.

Pētnieciskā darbība

- Darbība 3.1.: Nepārtraukta pacientu iesaiste pētījumā visa projekta laikā (03.2017.- 05.2019.): optiskie + bioķīmiskie izmeklējumi (RAKUS TSK)
- Darbības 1.1., 1.2., 1.3: Tehnoloģijas demonstrators /prototips/: programmatūra, datu apstrādes algoritmi, mērierīce (LU ASI, LU FMF)
- Darbība 2.1.: Fizioloģiskie modeļeksperimenti: oksigenācijas sliekšņa stāvokļa iegūšana un mērījumi (LU BF)

3.1: Klīniskie izmeklējumi



Pētījumā tiek iesaistīti septiņi šoka pacienti ar vazopresoru terapiju (Ētikas protokols LU KRM 02.03.2017.).

Pacientu atsedzot līdz jostas vietai tiek veikts skrīnings vizuāli nosakot ādas marmorizācijas līmeni (mottling), tūsku, ādas traumas.



Vispirms tiek veikti ceļgala zonas ādas hiperspektrāli attēlu uzņēmumi balansēta apgaismojuma apstākļos (450-820nm)

Pēc 3-6 minūtēm tiek veikts termogrāfijas video ieraksts, konstatējot asins plūsmas heterogenitāti ceļgala-augšstilba zonā.



Papildus optiskajiem izmeklējumiem, katram pacientam tiek veikta asins bioķīmijas paraugu iegūšana un apstrāde: asins seruma/plazmas atdalīšana, marķēšana, sasaldēšana, uzglabāšana. Kopā izmeklēti 49 pacienti.

1.1.: Mērierīces prototips



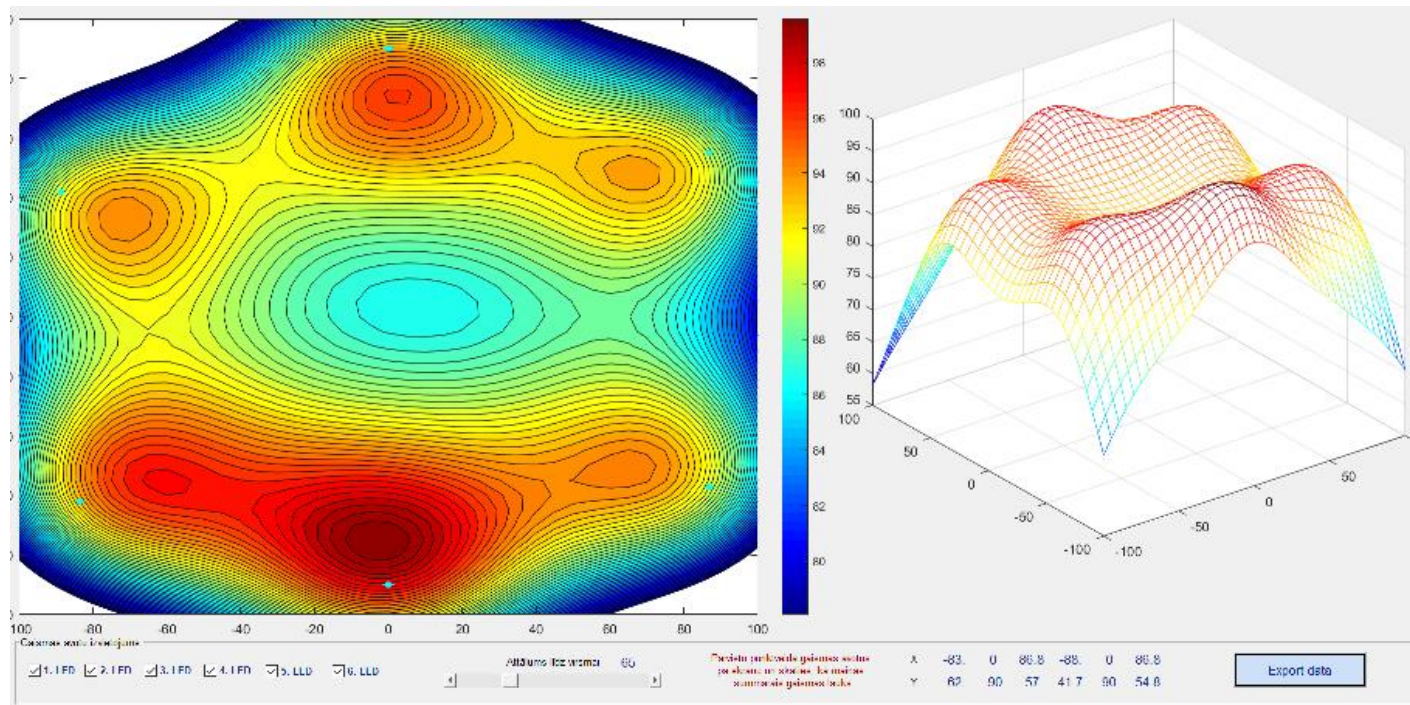
Tiks veidots programmas GUI Matlab vidē piemērots tieši šim 7" 1024x600 ekrānam un mērierīces funkcijām (attēlu priekšskatījuma, attēlu uzņemšana, diagnostisko parametru reāllaika aprēķins un attēlošana)

Mērierīcē nepieciešams implementēt datoru un skārienjūtīgu ekrānu, iegūstot pilnīgi mobilo bezvadu rokā turamu iekārtu attēlu ieguvei un priekšapstrādei.

Tiks saglabāta izstrādes vide Matlab.

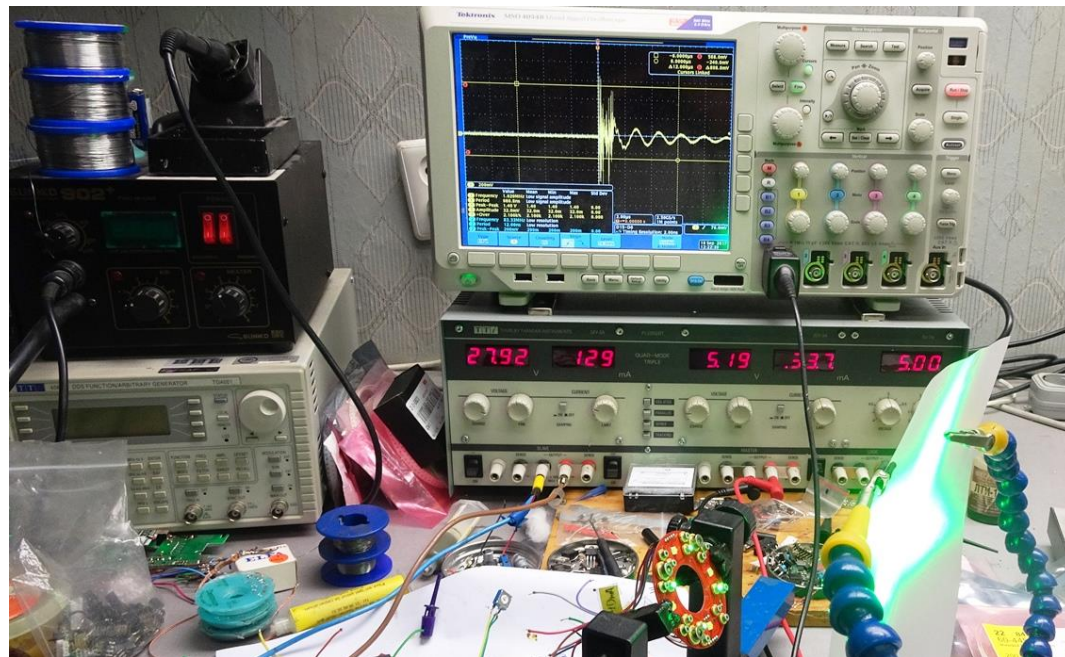
Pa kreisi – 2016. gada modelis 13" LENOVO YOGA portatīvais dators, līdz šim tiek izmantots klīniskos mērījumos
Pa labi – mini datora Intel NUC plate 105x105 mm un 7" LCD ekrāns

1.1.: Mērierīces prototips



Avota gaismas lauka modelēšana vienmērīgam ādas reģiona apgaismojumam. Ir noteikta attiecību starp izmeklējamo ādas laukumu, attālumu līdz gaismas avotam, gaismas avota diametru. Modelis ļauj konfigurēt gaismas avota komponentes un optiskās sistēmas ģeometriju.

1.1: Mērierīces prototips

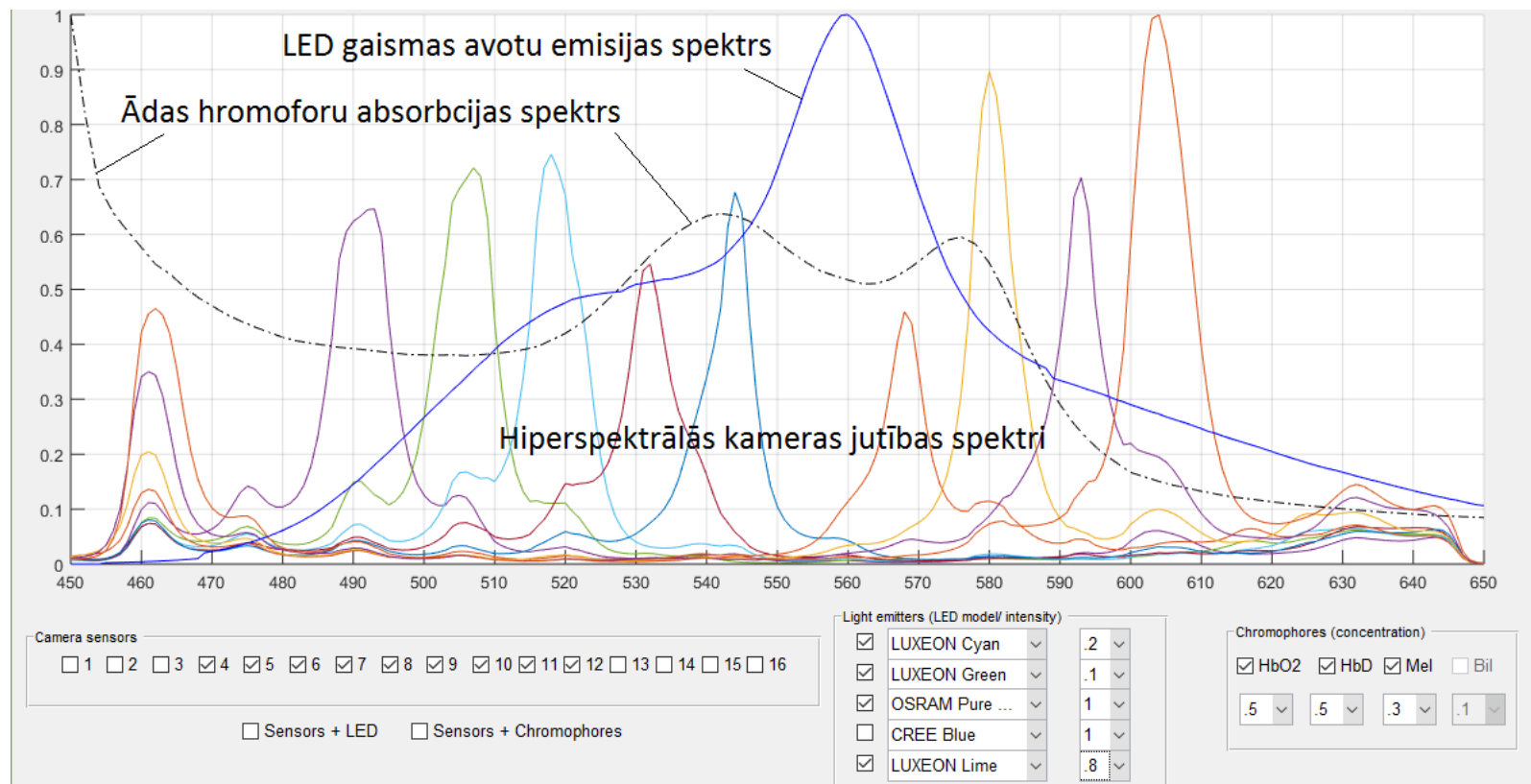


Tiek testētas dažādu tipu gaismas diodes LUXEON, CREE, Roitner, u.c.

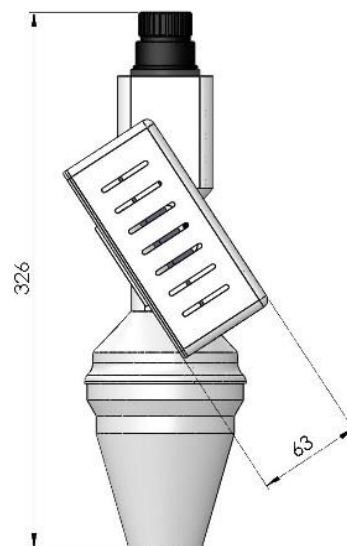
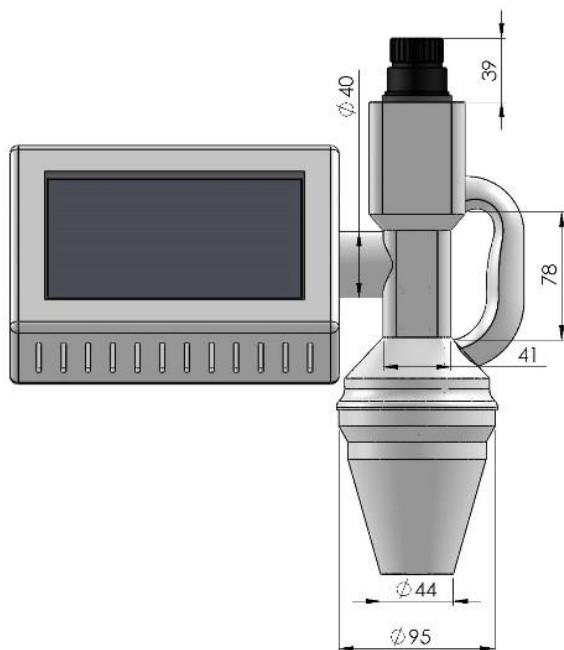
Šādu starotāju kombinācija salikumā ar kameras spektrālo kanālu jutības līknēm dod iespēju precīzi noteikt ādas atstarotās gaismas absorbcijas spektru.

1.2.: Datorprogramma hiperspektrālās kameras spektrālās jutības simulācijai

- Datorprogramma paredzēta *Ximea* kameras spektrālās jutības testēšanai atkarībā no gaismas avota spektrālā sastāva un ādas hromoforu sastāva.
- Ir iespējams piemeklēt dažādu ražotāju LED gaismas avotus, lai maksimāli efektīvi izmantotu HS kameras *Ximea* jutību spektrālā intervālā no 500-620nm.

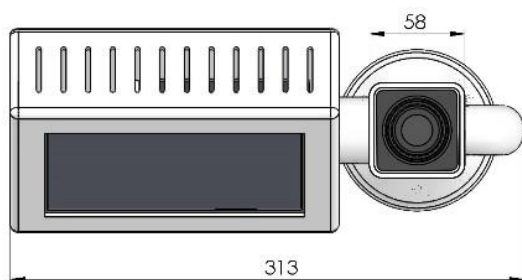


Mērierīces prototips

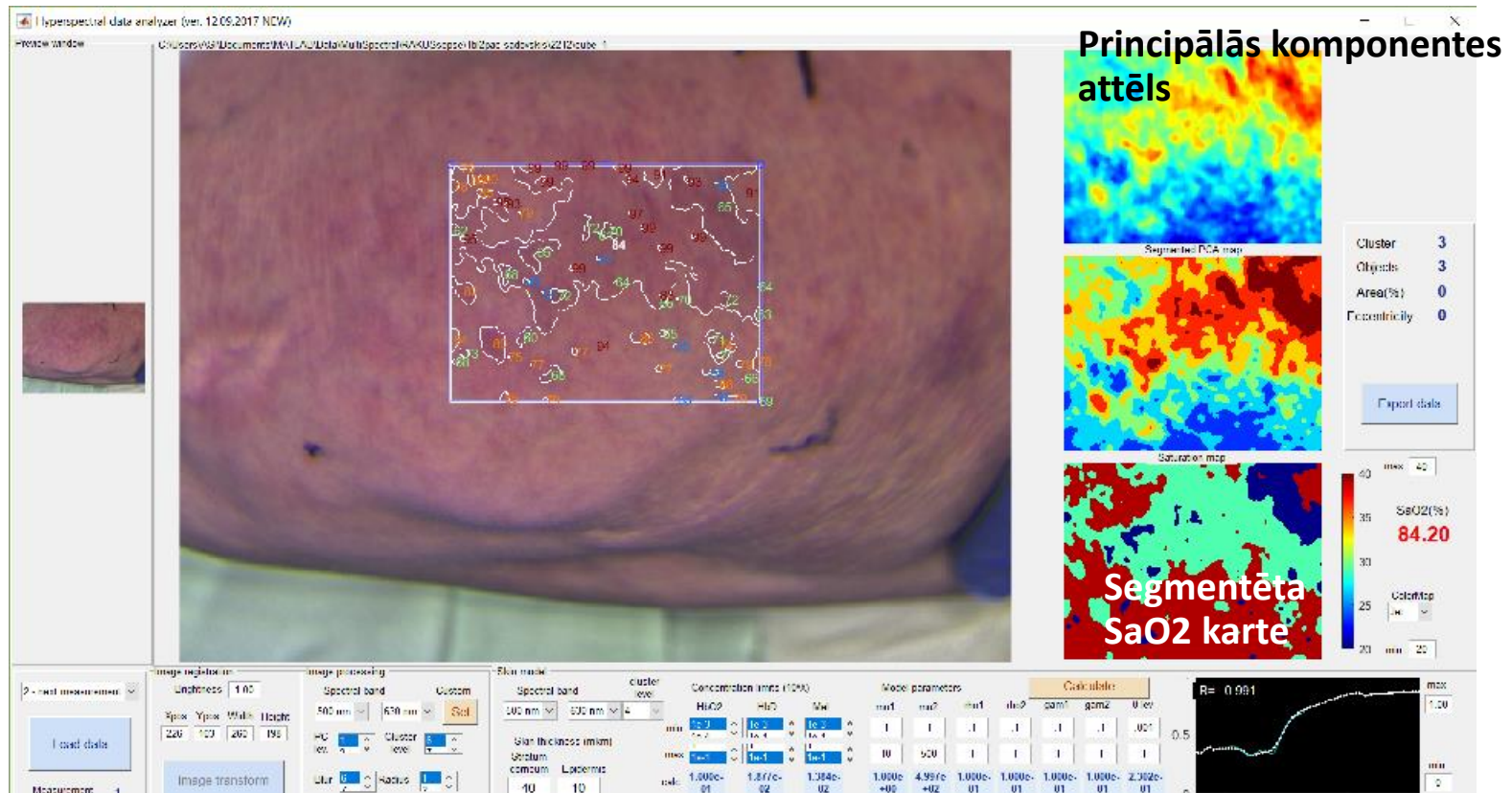


SolidWorks prototipa modelis, tiek izstrādāts optimāls dizains un sagatavots 3D drukai.

Pretēji vērsti hiperspektrālās un termālās kameras moduļi, barošanas avots 2x(5x Li-Po BL18650), Intel NUC pamatplate, 16GB RAM, M.2. datu nesējs, Adafruit HDMI 7" 1024x600



1.2: Mērierīces prototips



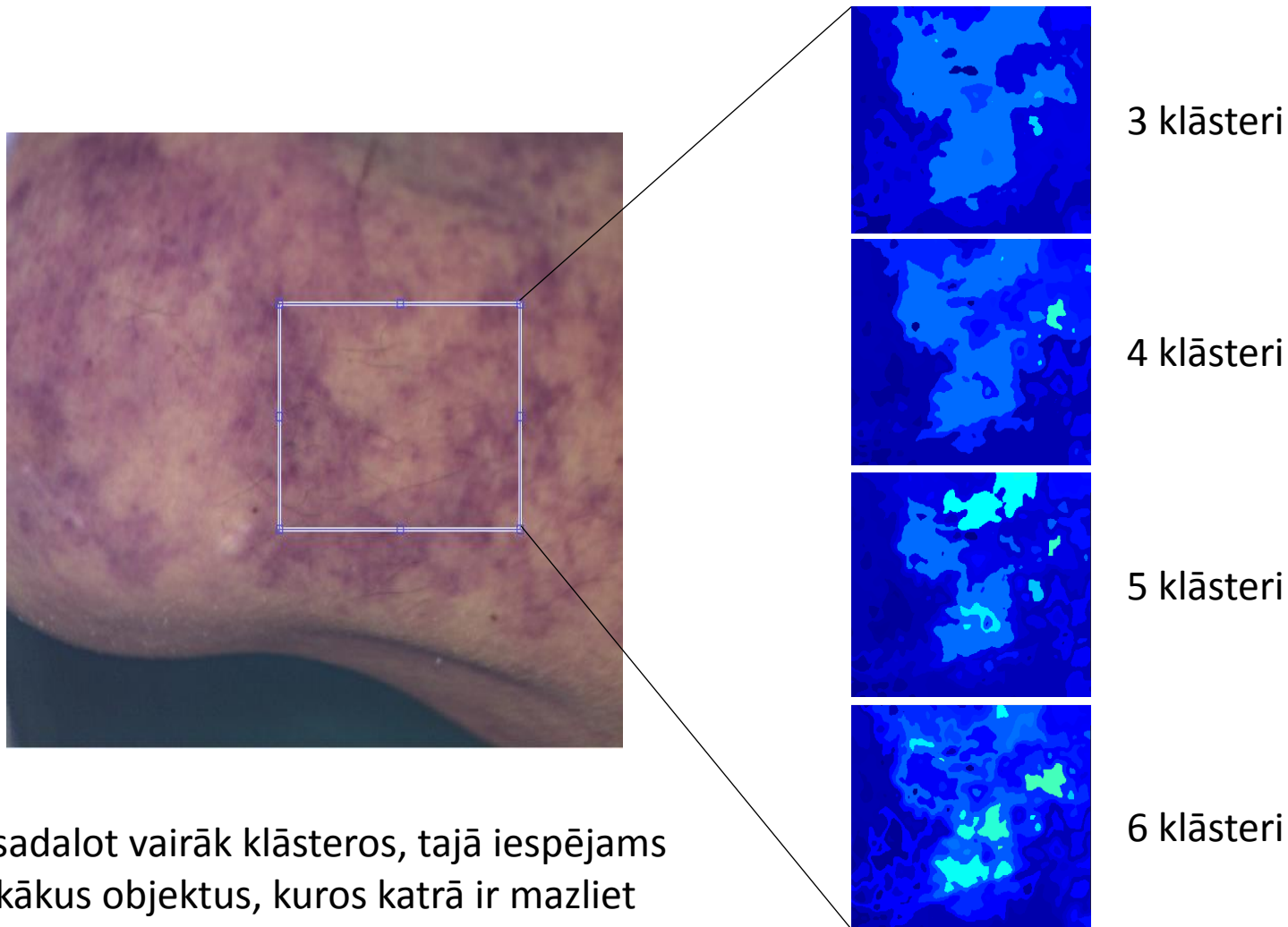
Attēla apstrādes rīki

Ādas modeļa parametri

Ādas spektrs

Ir izstrādāts gaismas difūzā transporta matemātiskais modelis (LU FMF TF katedra, 2017.), kas tiek pilnveidots ar precīziem anatomiskajiem datiem. Modelis ļauj precīzi un ātri noteikt ādas oksigenācijas līmeni, RGB attēlam uzklāt skābekļa saturācijas kartējumu.

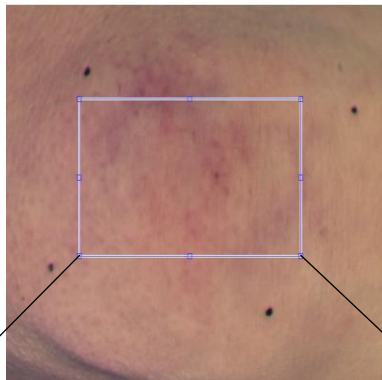
1.2: hiperspektrālo attēlu apstrāde: klāsteru variācija



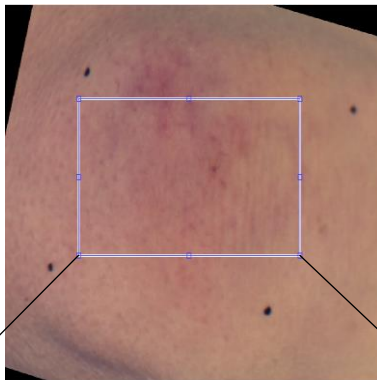
Pacienta ādu sadalot vairāk klāsteros, tajā iespējams pamanīt smalkākus objektus, kuros katrā ir mazliet atšķirīgs skābekļa saturācijas līmenis, kas nav redzams, ja tās tiek apvienotas lielākās struktūrās.

ATTĒLU MANUĀLĀ ĢEOMETRISKĀ TRANSFORMĀCIJA

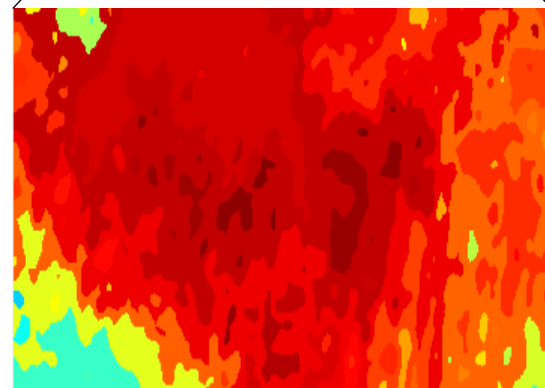
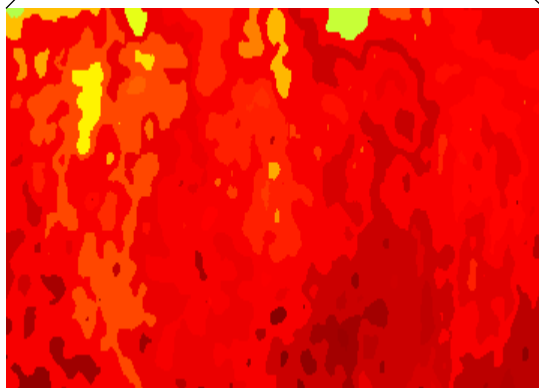
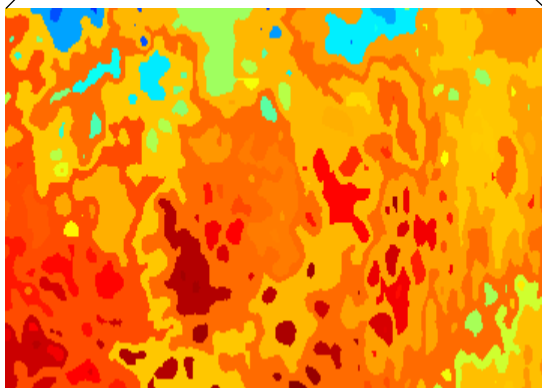
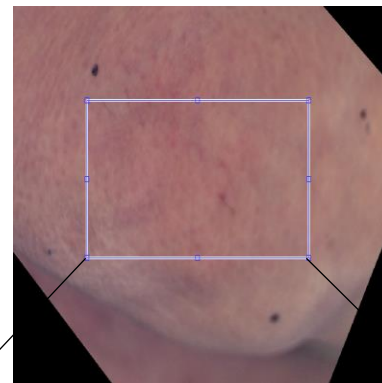
1. diena



2. diena



3. diena



Ar šīs funkcijas palīdzību iespējams novērot ādas stāvokļa izmaiņas vairāku dienu garumā.

Ģeometriskā transformācija darbojas ar minimālām kļūdām, ja visi pacienta attēlu faili ir uzņemti līdzīgos apstākļos (objektīva attālums līdz ādai, leņķis u.tml.)

Turpināts darbs pie metodes pilnveidošanas un programmas darbības pārbaudes no lietotāja saskarnes ērtības viedokļa :

- failu ielasīšana – hiperspektrālā attēlu kopa+references attēlu kopa – kā to iespējams automatizēt
- attēlu analīzes atkārtojamība, izmantojot iepriekšējos iestatījumus (ROI koordinātes, ģeometriskās transformācijas parametri, spilgtums, PCA u.tt.)
- failu ielasīšana/izdzēšana, komandu atsaukšana
- spilgtuma regulēšana – kā tas ietekmē objektus
- interešu reģiona izmēra variācijas un attēla pludināšana, lai mazinātu ādas īpatnību (kroka, pigmentācijas laukumi, rētas) ietekmi uz PCA

1.3: 3-slāņu ādas modelis

Izkliedes koeficienti epidermā un dermā:

$$mi_s = mi_{s_{500}} * rho * (lam/500)^{-4} + (1-rho) * (lam/500)^{-g}$$

Absorbcijas koeficienti epidermā un dermā:

$$mi_{a_{epid}} = C_{mel} * E_{mel} , \quad mi_{a_{derm}} = C_{HbO2} * E_{HbO2} + C_{HbD} * E_{HbD} + C_0$$

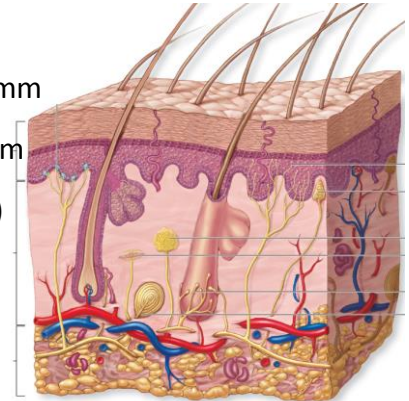
Meklējamie modeļa parametri: Spektrālais diapazons , ādas slāņu biezumi,

$mi_{s_{500}}$, rho_{epid} , rho_{derm} , g_{epid} , g_{derm} , C_{mel} , C_{HbO2} , C_{HbD} , C_0 ,

Raga slānis ~0.1mm

Epiderma ~0.1mm

Dermis (infinite)



Spectral band		cluster level	Concentration limits (10^X)			Model parameters						Calculate
500 nm	630 nm	4	HbO2	HbD	Mel	mu1	mu2	rho1	rho2	gam1	gam2	0-leve
min			1e-3	1e-3	1e-3	1	1	.1	.1	.1	.1	.001
max			1e-1	1e-1	1e-1	10	500	1	1	1	1	1
calc.			1.000e-01	1.877e-02	1.384e-02	1.000e+00	4.997e+02	1.000e-01	1.000e-01	1.000e-01	1.000e-01	2.302e-01

Skin thickness (mkm)	
Stratum corneum	Epidermis
40	10

HSI apstrādes secinājumi

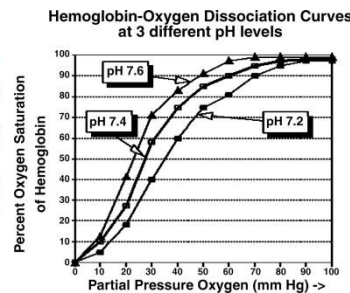
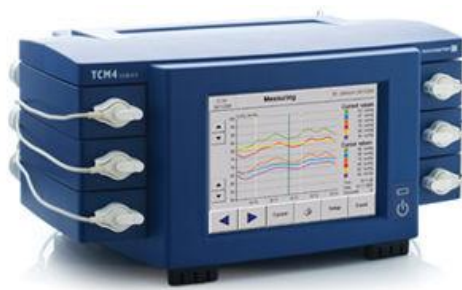
- Modeļaprēķini parādīja, ka precīzākas StO_2 vērtības var noteikt ~500-620nm intervālā.
- Gaišajās ādas zonās nav iespējams noteikt StO_2 vērtību, tumšajās zonās Hb koncentrācija ir pietiekama, lai to noteiktu.
- Lai izmantotu HS kameru sepses plankumu monitoringā, tika atrasti 4 dažādi LED gaismas avoti 500-620nm diapazonā.
- XiSpec HS kameras efektīvo spektrālo kanālu skaits ir 8-10 (500-620nm diapazonā). Tādējādi nav nepieciešams izmantot visus 16 kanālus.

2.1 Fizioloģijas modeļeksperimenti

- Izstrādāta metodika Hb un SaO₂ optiskai noteikšanai mazā kapilāro asiņu paraugā izmantojo komerciālo iekārtu Avoximeter
- Veikti jaunu provokācijas testu meklējumi ar mērķi laboratorijas apstākļos kontrolēti panākt īslaicīgas ādas mikrocirkulācijas izmaiņas jaunām un veselām izmeklējamām personām
- Ņemta dalība modificētā ādas difūzijas modeļa izstrādē
- Veikta jaunākās literatūras izpēte un analīze par ādas mikrocirkulāciju, tās izpētes metodēm un provokācijas testiem

2.1: Fizioloģiskie modeļeksperimenti: ekstremāli oksigenācijas stāvokļi

Asins analīžu veikšanas komplekts LU BF: 3 references iekārtas ar atšķirīgu mērījumu tehnoloģiju un izmeklējuma pieeju – gāzu membrāna, bioķīmijas matrica un optisks mērījums



Radiometer TCM400: izmanto Klarka AgCl tipa elektrodu/membrānu transkutānai skābekļa koncentrācijas noteikšanai (StO₂ nosaka caur O₂-Hb disociācijas līkni)

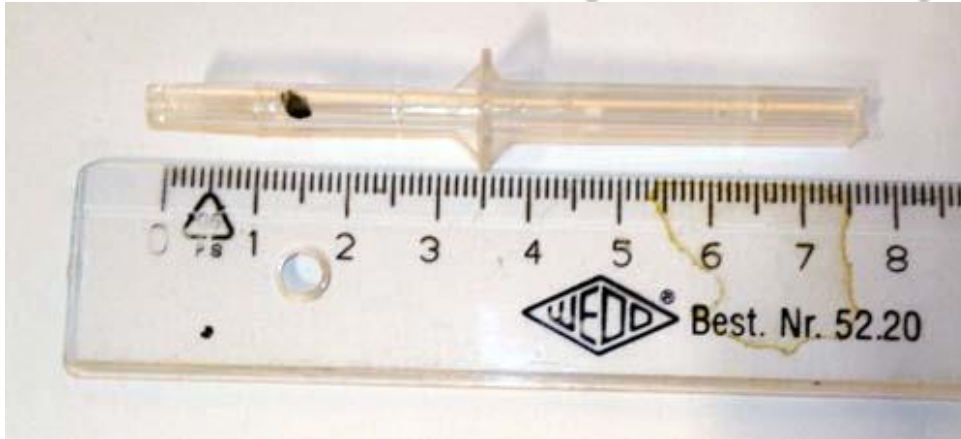


Abbott i-STAT asins analizators, bioķīmiska matrica, aptuveni 120 uL

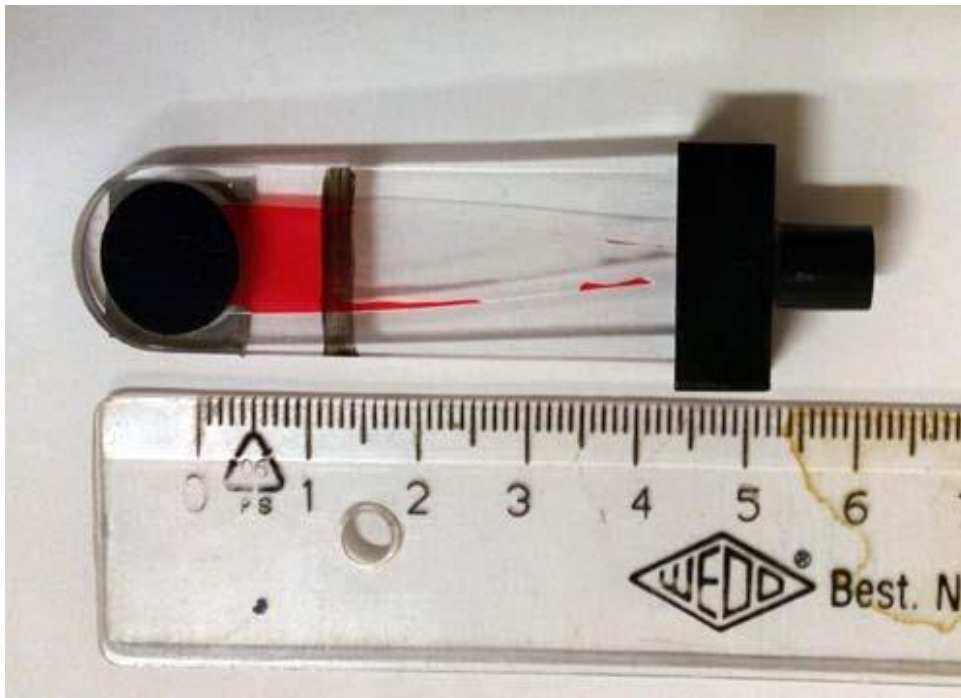


AVOXimeter, optiska Hb, StO₂ noteikšana, 16µm kapilāra živete, 50 uL
Kalibrēts tikai līdz 30% !!!

Metodika Hb un SaO_2 optiskai noteikšanai mazā kapilāro asiņu paraugā



Komerčiāls asins uzpildes kapilārs ar membrānas virzuli precīzai asins parauga ievadīšanai ķīvetē

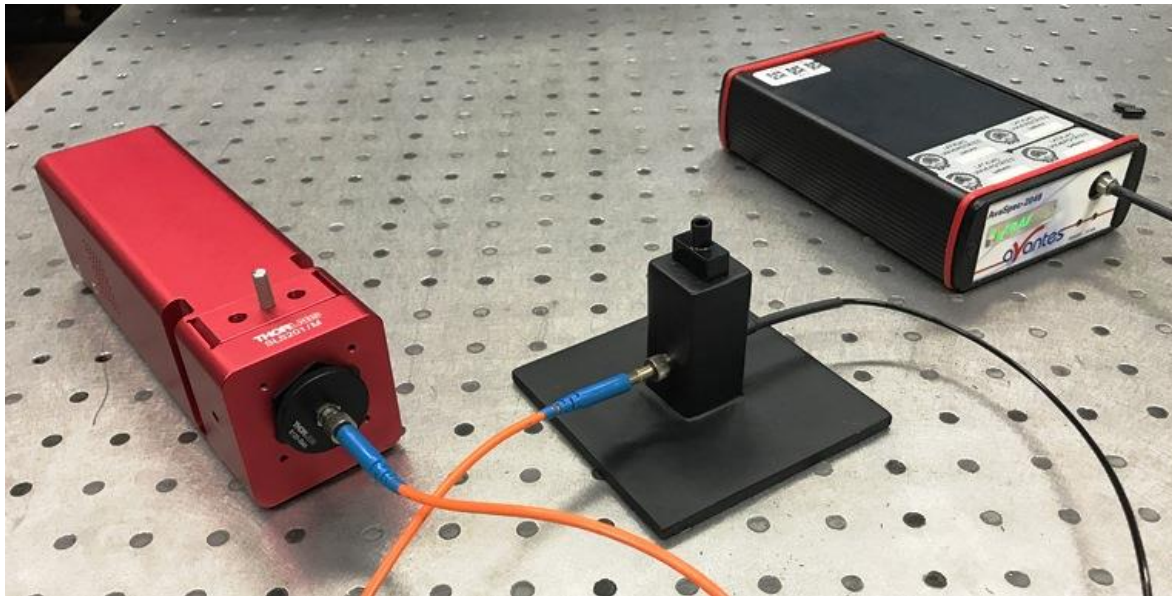


Komerčiāls risinājums atļauj veikt mērījumu ar ~50 uL asiņu

Uzdevums: uzlabot metodiku, reducēt asins tilpumu līdz 15-20uL

Risinājums: komerciālās Avoximeter asins parauga ķīvetes reversā uzpilde

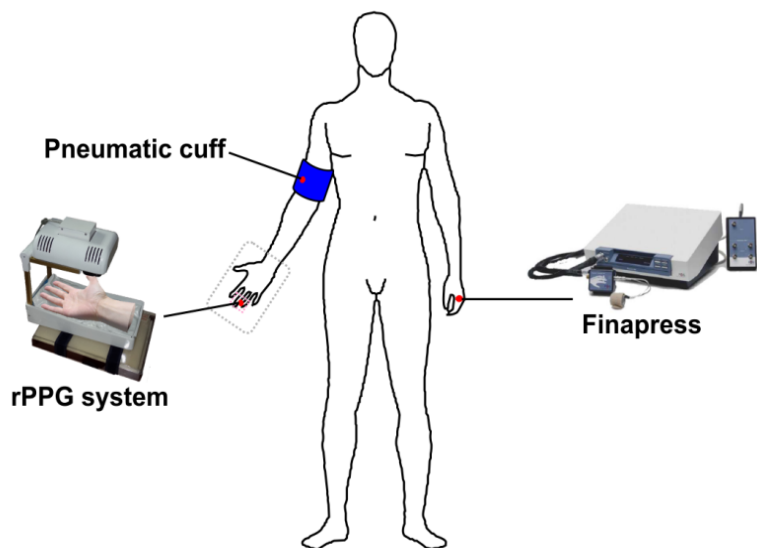
2.1: Fizioloģiskie modeļeksperimenti: ekstremāli oksigenācijas stāvokļi



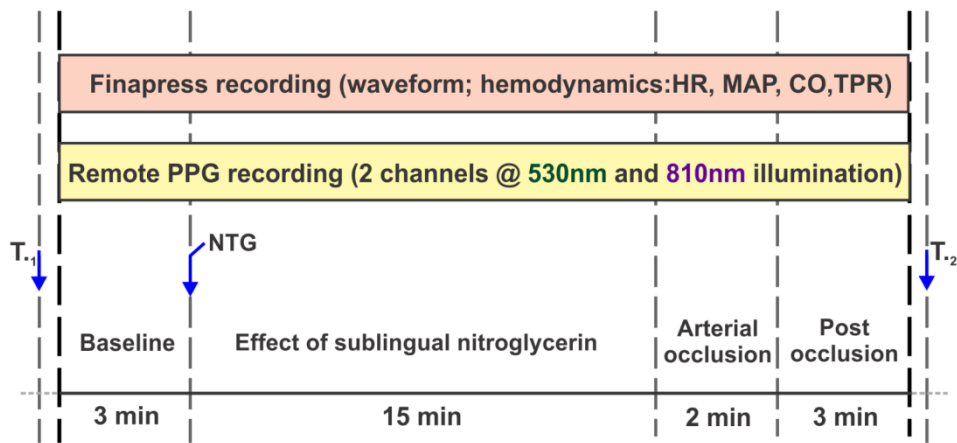
Optiskās sistēmas AVOXimeter 4000 izpēte un ķivetes turētāja modeļa izstrāde un 3D druka, komerciālās ķivetes biezums (12 μ m) ir zem izkliedes distances, tāpēc pielietojam Bēra-Lamberta likumu gaismas absorbcijai taisnvirziena kustībā.

Izmantojot zinātnisko aparāturu: kalibrētu kvēldiega gaismas avotu un šķiedras spektrometru, tiek reģistrēti asins absorbcijas spektri un aprēķināta asins skābekļa saturācija paraugā.

Provokācijas testu izpēte: nitroglicerīna ietekme uz mikrocirkulāciju



Izmantotais aprīkojums



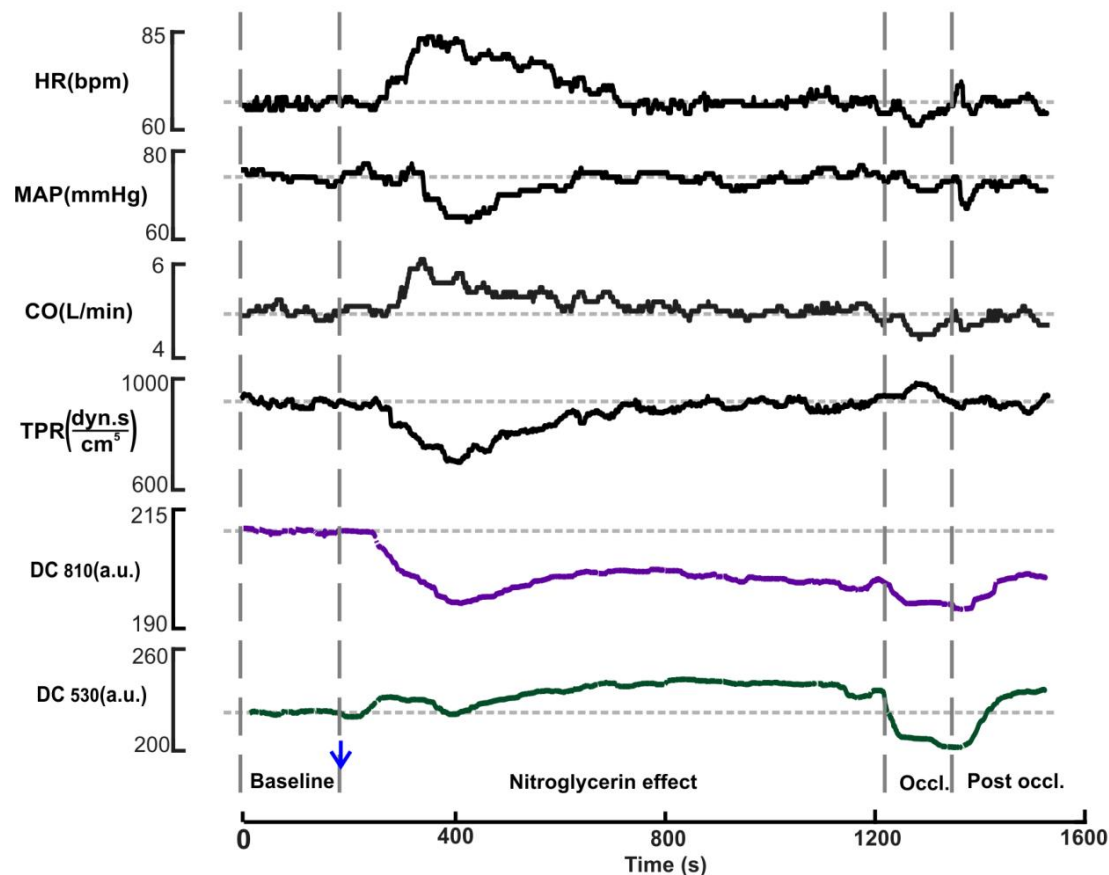
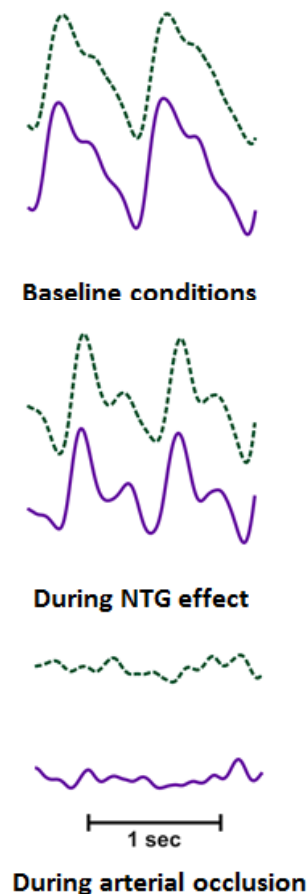
Mērījuma protokols

Mikrocirkulācijas izmaiņu radīšana veseliem un jauniem cilvēkiem nav viegls uzdevums. Ar vien tiek meklētas iespējas cilvēkam nekaitīgā veidā uz neilgu laiku radīt perturbācijas ādas mikrocirkulācijā.

Tika izmēģināta jauna metodika- ar sublinguālu nitroglicerīna palīdzību panākta ādas asins pulsāciju izmaiņa, ko bezkontakta variantā novēroja apstarojot ādu ar zaļo (540 nm) un tuvu infrasarkanā starojumu (810nm).

Testa laikā tika monitorēti sistēmiskie hemodinamiskie parametri.

Jaunu provokācijas testu meklējumi



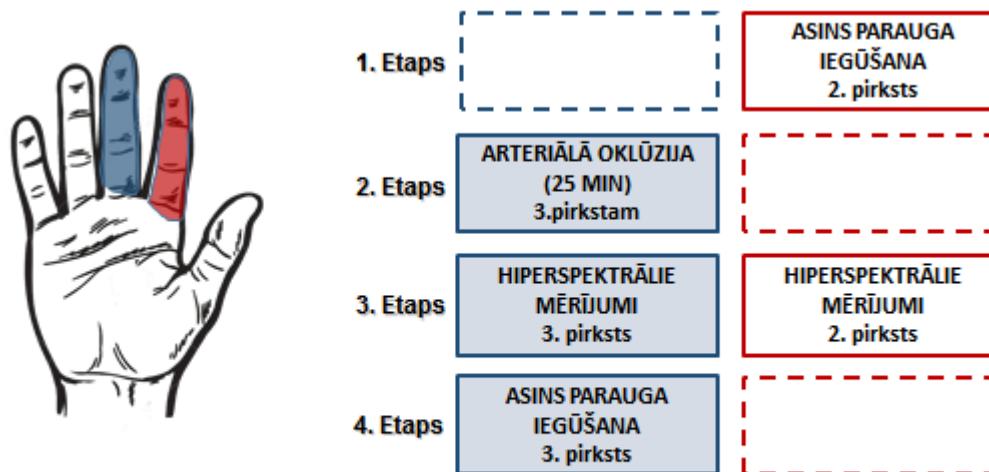
Pētījuma rezultāti tika publicēti SPIE Proceeding »Evaluation of nitroglycerin effect on remote photoplethysmogram waveform acquired at green and near infra-red illumination»

Literatūras izpēte un analīze par ādas mikrocirkulāciju, tās izpētes metodēm un provokācijas testiem

Izpētīti vairāk nekā 40 literatūras avoti, būtiskākie ir minēti:

- Cracowski, J.-L., & Roustit, M. (2016). Current Methods to Assess Human Cutaneous Blood Flow: An Updated Focus on Laser-Based-Techniques. *Microcirculation*, 23(5), 337–344. <https://doi.org/10.1111/micc.12257>
- Kamshilin, A. A., & Margaryants, N. B. (2017). Origin of Photoplethysmographic Waveform at Green Light. *Physics Procedia*, 86, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.phpro.2017.01.024>
- Miranda, M., Balarini, M., Caixeta, D., & Bouskela, E. (2016). Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 311(1), H24–H35. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00034.2016>
- Rasche, S., Trumpp, A., Waldow, T., Gaetjen, F., Plötze, K., Wedekind, D., ... Zaunseder, S. (2016). Camera-based photoplethysmography in critical care patients. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 64(1), 77–90. <https://doi.org/10.3233/CH-162048>
- Sidorov, I. S., Romashko, R. V., Koval, V. T., Giniatullin, R., & Kamshilin, A. A. (2016). Origin of Infrared Light Modulation in Reflectance-Mode Photoplethysmography. *PloS One*, 11(10), e0165413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165413>
- Sun, Y., & Thakor, N. (2016). Photoplethysmography Revisited: From Contact to Noncontact, From Point to Imaging. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 63(3), 463–477. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2476337>
- Walløe, L. (2016). Arterio-venous anastomoses in the human skin and their role in temperature control. *Temperature (Austin, Tex.)*, 3(1), 92–103. <https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1088502>

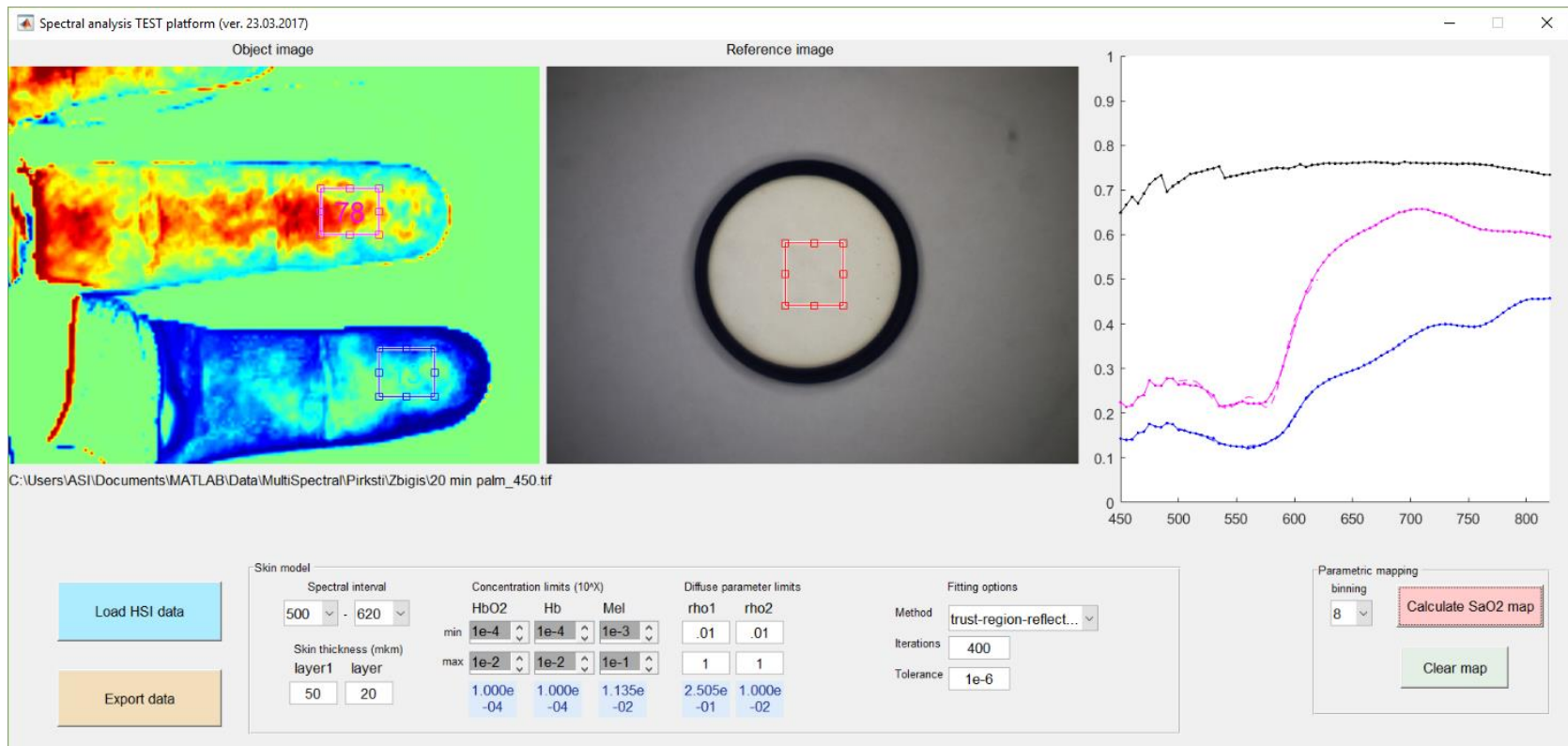
2.1: Fizioloģiskie modeļeksperimenti: ekstremāli oksigenācijas stāvokļi



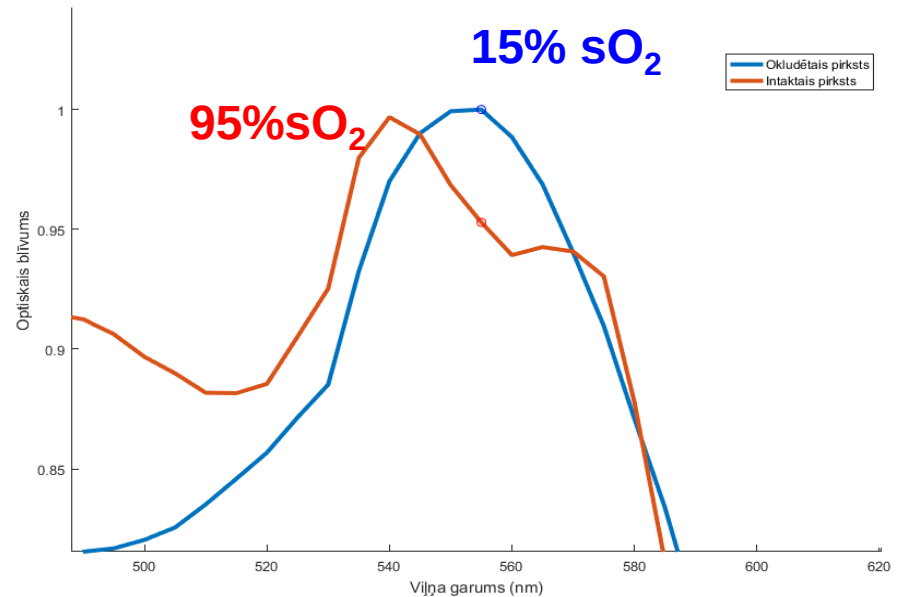
Mērījuma protokols

1.2. datorprogramma 2.1 skābekļa saturācijas noteikšanai pirkstu audos

- Datorprogramma ļauj aprēķināt un salīdzināt StO_2 parastam un okludētam pirkstam, izmantojot Nuance HS un ādas modeli;
- Modeļaprēķini tiek veikti spektrālā diapazonā no 450 līdz 820nm.



2.1: Fizioloģiskie modeļeksperimenti: ekstremāli oksigenācijas stāvokļi



Pēc oklūzijas ~25 min, tiek reģistrēts ādas absorbcijas spektrs ar HSI kameru un šķiedras spektrometru

Papildus tiek veiktas asins bioķīmijas analīzes (Abbott) un optiskas kopējo asiņu analīzes (100%StO₂>AVOXimeter>30%StO₂)

Zemākas saturācijas asins analīzēm tiek aprobēta paštaisīta sistēma

Kopsavilkums

- Tiek veikti **klīniskie izmeklējumi** sepses pacientiem, atbilstoši atlases kritērijiem. Šobrīd tiek uzkrāti pēdējie prospektīvie novērojumi (50 pacienti), tuvākajā laikā tiks uzsākti terapeitisko manipulāciju testi (50 pacienti)
- Visu iesaistīto pacientu stāvokļa raksturošanai tiek veikti endotēlija bojājumu u.c. **citokīnu biomarkieru analīzes**.
- Tiek konstruēts **mērierīces prototips** ar iebūvētu datoru, LED gaismasavotiem un pretēji vērstiem kameras moduļiem.
- Tiek plānoti un veikti **fizioloģiskie modeļeksperimenti** oksigenācijas sliekšņa vērtību sasniegšanai un reģistrācijai.
- Visu modalitāšu fizioloģisko parametru mērījumiem tiek veikta **validācija ar references metodēm**. Tās tiek salīdzinātas arī savā starpā. Trūkstošā diapazona references datu iegūšanai tiek konstruēti tehniskie risinājumi apvienojot pieejamās mērierīces un komerciālos izejmateriālus.