



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2009135012/14**, 18.02.2008(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.02.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

20.02.2007 US 60/890,695**28.03.2007 US 60/908,422**(43) Дата публикации заявки: **27.03.2011** Бюл. № 9(45) Опубликовано: **20.12.2012** Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о

поиске: **WO 2005029051 A1**, 31.03.2005. **US****2003232445 A1**, 18.12.2003. **WO 0030530 A1**,**02.06.2000. WO 2005066614 A1**, 21.07.2005. **US****2005020893 A1**, 27.01.2005. **RU 2234242 C2**,**20.08.2004.**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **21.09.2009**

(86) Заявка РСТ:

IB 2008/050575 (18.02.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2008/102294 (28.08.2008)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Ю.Д.Кузнецову,
рег.№ 595**

(72) Автор(ы):

ХЕНДРИКС Бернардус Х. В. (NL),**ВАН ГОГ Антониус Т. М. (NL),****ЗОУ Ханс (NL)**

(73) Патентообладатель(и):

КОНИНКЛЕЙКЕ ФИЛИПС**ЭЛЕКТРОНИКС Н.В. (NL)****(54) ОПТИЧЕСКОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ОЦЕНКИ ОПТИЧЕСКОЙ ГЛУБИНЫ В ОБРАЗЦЕ**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине и медицинской технике, а именно к устройствам для оценки оптической глубины в соответственном образце. Устройство включает источник излучения, способный испускать излучение с начальной поляризацией, первый и второй световод для излучения, причем первый световод оптически соединен с источником излучения для

испускания излучения на образец. Световоды имеют соответствующие концевые части, по существу расположенные вровень друг с другом, причем концевые части далее предназначены для регистрации излучения, отраженного от образца. Также устройство содержит детектор, оптически соединенный с первым и вторым световодом, причем детектор предназначен для измерения, в пределах оптического поддиапазона, индикации: первой

поляризации отраженного излучения, второй поляризации отраженного излучения, причем вторая поляризация отличается от первой поляризации, и первой и второй интенсивности отраженного излучения в первом и втором световоде соответственно. С детектором функционально соединено обрабатывающее устройство, приспособленное для расчета первой и второй спектральной функции в пределах оптического поддиапазона, причем обе спектральные функции по существу показывают акты однократного рассеяния в образце. Первая спектральная функция представляет собой меру различия в поляризации между первой поляризацией отраженного излучения и второй поляризацией отраженного излучения, а вторая спектральная функция является мерой различия в интенсивности между первой и второй интенсивностями отраженного излучения.

Обрабатывающее устройство дополнительно предназначено для расчета степени корреляции между спектральными функциями для оценки, происходят ли акты однократного рассеяния по существу из одинаковой оптической глубины внутри образца. В группу изобретений также входит предназначенный для совместного действия со связанным с ним оптическим устройством катетер и компьютерный носитель данных. Последний предназначен для того, чтобы предоставлять возможность компьютерной системе, содержащей, по меньшей мере, один компьютер, имеющий связанное с ним средство для хранения данных, контролировать оптическое устройство, заявленное в указанной группе изобретений. Использование группы изобретений позволит получать надежный сигнал от оптически тонкого слоя. 3 н. и 12 з.п. ф-лы, 8 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61B 5/00 (2006.01)**G01N 21/47** (2006.01)**G01J 3/447** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009135012/14, 18.02.2008**(24) Effective date for property rights:
18.02.2008

Priority:

(30) Convention priority:

20.02.2007 US 60/890,695**28.03.2007 US 60/908,422**(43) Application published: **27.03.2011 Bull. 9**(45) Date of publication: **20.12.2012 Bull. 35**(85) Commencement of national phase: **21.09.2009**

(86) PCT application:

IB 2008/050575 (18.02.2008)

(87) PCT publication:

WO 2008/102294 (28.08.2008)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. Ju.D.Kuznetsovu, reg.№ 595**

(72) Inventor(s):

KhENDRIKS Bernardus Kh. V. (NL),**VAN GOG Antonius T. M. (NL),****ZOU Khans (NL)**

(73) Proprietor(s):

**KONINKLEJKE FILIPS EeLEKTRONIKS N.V.
(NL)****(54) OPTICAL DEVICE FOR ESTIMATING OPTICAL DEPTH IN SAMPLE**

(57) Abstract:

FIELD: physics.

SUBSTANCE: device has a radiation source capable of emitting light with initial polarisation, first and second light guides, the first light guide being optically connected to the radiation source for emitting light to the sample. The light guides have corresponding end parts essentially flush with each other, said end parts also being intended to detect radiation reflected from the sample. The device also has a detector which is optically connected to the first and second light guides, the detector being intended for measuring, within the optical subband, indication of the first polarisation of the reflected radiation, second polarisation of the reflected radiation, the second polarisation being different from the first polarisation, and the first and second intensities of the reflected radiation in the first and second light guides, respectively. The detector

is operably connected to a processing device which is configured to calculate first and second spectral functions within the optical subband, both spectral functions essentially indicating instances of single scattering in the sample. The first spectral function is a measure of the difference in polarisation between the first polarisation of the reflected radiation and the second polarisation of the reflected radiation, and the second spectral function is a measure of the difference in intensity between the first and second intensities of the reflected radiation. The processing device is additionally meant for calculating the degree of correlation between spectral functions in order to estimate whether there are instances of single scattering from essentially the same optical depth inside the sample. The group of inventions also includes a catheter intended to operate with a connected optical device, and a computer data medium. The latter is meant to

enable a computer system, comprising at least one computer, having a connected data storage means, to monitor the optical device disclosed in the present group of inventions.

EFFECT: obtaining a reliable signal from an optically thin layer.

15 cl, 8 dwg

RU 2 4 6 9 6 3 9 C 2

RU 2 4 6 9 6 3 9 C 2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к оптическому устройству для оценки оптической глубины в образце. Изобретение также относится к соответствующему катетеру, соответствующему способу и соответствующему компьютерному программному продукту.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Оптическое охарактеризование медицинского состояния пациента в настоящее время представляет собой растущую область, отчасти благодаря увеличивающемуся числу возможных медицинских состояний, которые поддаются определению с помощью развивающихся оптических технологий. В частности, раннее обнаружение оптическими методами, например, рака может создать благоприятную возможность более точного диагностирования, что повышает шансы выживания пациента. Когда имеющая отношение к медицине информация добывается из очень маленького объема ткани, могут стать различимыми даже предопухолевые изменения в морфологии и физиологии ткани.

Более чем 90% всех раковых заболеваний имеют эпителиальное происхождение. Поверхности тела главным образом покрыты тонким слоем эпителиальной ткани. Эти слои эпителиальной ткани в разнообразных органах имеют толщину, варьирующую от менее чем 10 микрон (10 мкм) в простом (однослойном) чешуйчатом эпителии до нескольких сотен микрон (микрометров) в многослойном (многочисленные клеточные слои) эпителии. Под слоями эпителия располагаются разнообразные другие тканевые слои, такие как соединительная ткань, клетки воспаления, нейроваскулярные структуры и т.д. Поскольку глубина проникновения света, в общем, составляет намного больше, чем эпителиальный слой, свет, рассеянный в обратном направлении от ткани, содержит информацию об изменении в эпителиальных слоях, наложенную на сильный фоновый сигнал, поступающий из более глубоко лежащих тканей. Это затрудняет непосредственное извлечение соответственной информации из этого сигнала. Для разрешения этой проблемы нужен способ, в котором сигнал от эпителиального слоя может быть выделен из сигнала от более глубоких слоев, то есть фонового сигнала.

Авторы V. Backman et al. раскрыли решение этой проблемы в журнале IEEE J. Selected Topics Quantum Electron., том 5, № 4, июль/август 1999, стр. 1019. В методе авторов Backman et al., для освещения ткани используют поляризованный свет. После этого они детектируют рассеянный свет, имеющий такую же поляризацию и ортогональную поляризацию, по отдельности с использованием поляризационного светоделителя и двух отдельных детекторов. Поскольку сигнал, приходящий от эпителиального слоя, будет рассеянным, типично в существенной степени будет сохраняться только одна поляризация. Рассеянный свет, приходящий из более глубоких слоев, будучи многократно рассеянным, будет утрачивать исходную информацию о поляризации и становится изотропно распределенным, в результате чего первоначальная поляризация теряется. Вычитанием обоих сигналов одного из другого можно отделить фоновый сигнал от желательного сигнала, претерпевшего обратное рассеяние в эпителиальном слое.

Недостаток метода авторов Backman et al. состоит в том, что обычно по-прежнему остаются фотоны однократного рассеяния, поступающие из слоя, более глубокого, чем эпителиальный слой, и тем самым более глубокий слой может оказывать негативное влияние на желательный сигнал. Более того, поскольку сильный фоновый сигнал отделяется от более слабого действительного сигнала, в конечном сигнале

будет присутствовать большой уровень шума, который ограничивает точность измерения. Это, в свою очередь, ограничивает предел детектирования в отношении того, насколько рано может быть обнаружен рак в ткани. В дополнение, если пациент испытывает временное воздействие субстанции, например фармацевтического лекарственного препарата, оптические свойства эпителиальных слоев могут изменяться в ответ на названную субстанцию, тем самым еще более снижая надежность оптической оценки пациента, выполненной этим методом.

Таким образом, было бы полезным усовершенствованное оптическое устройство, и в особенности было бы весьма полезным более эффективное и/или надежное оптическое устройство.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соответственно этому, изобретение предпочтительно стремится уменьшить, сократить или устранить один или более из вышеупомянутых недостатков поодиночке или в любом сочетании. В частности, цель настоящего изобретения можно понимать в представлении оптического устройства, которое разрешает вышеупомянутые проблемы прототипа с получением надежного сигнала от оптически тонкого слоя.

Эта цель и ряд других целей достигаются в первом аспекте изобретения представлением оптического устройства для оценки оптической глубины в соответствующем образце, устройства, включающего:

источник излучения, способный испускать излучение с начальной поляризацией (P_0),

первый и второй световоды для излучения, причем первый световод оптически соединен с источником излучения для испускания излучения на образец,

первый и второй световоды для излучения, имеющие свои соответствующие концевые части, по существу расположенные вровень друг с другом, причем концевые части далее предназначены для регистрации излучения, отраженного от образца,

детектор, оптически соединенный с первым и вторым световодами, причем детектор предназначен для измерения, в пределах оптического поддиапазона, индикации:

- первой поляризации (P_1) отраженного излучения,
- второй поляризации (P_2) отраженного излучения, причем названная вторая поляризация (P_2) отличается от первой поляризации (P_1), и
- первой и второй интенсивности (I_1 , I_2) отраженного излучения в первом и втором световодах соответственно, и

обрабатывающее устройство, функционально соединенное с детектором, причем обрабатывающее устройство приспособлено для расчета первой (f) и второй (g) спектральной функций в пределах оптического поддиапазона, причем обе спектральные функции (f , g) по существу показывают акты однократного рассеяния в образце:

- первая спектральная функция (f) представляет собой меру различия в поляризации между первой поляризацией (P_1) отраженного излучения и второй (P_2) поляризацией отраженного излучения, и

- вторая спектральная функция (g) является мерой различия в интенсивности между первой и второй интенсивностями (I_1 , I_2) отраженного излучения,

в котором обрабатывающее устройство далее предназначено для расчета степени корреляции между первой (f) и второй (g) спектральными функциями для оценки, происходят ли акты однократного рассеяния по существу из одинаковой оптической глубины внутри образца.

Изобретение в особенности, но не исключительно, полезно для получения оптического устройства, где причинная связь между первой и второй спектральными функциями может быть использована для оценки, происходят ли акты однократного рассеяния, обуславливающие две спектральных функции в пределах названного оптического поддиапазона, по существу с одинаковой оптической глубины (D) внутри образца, то есть, есть ли существенная корреляция (C) между первой (f) и второй (g) спектральной функцией. Для оптического зондирования, например, эпителиального слоя различение слоев ниже эпителиального слоя предоставляет то преимущество, что корреляция может быть использована как индикация надежности сигнала от самого эпителиального слоя. В частности, для оценки медицинского состояния пациента, например, (пред)раковых поражений, эта корреляция может составить ту разницу между полученной информацией, которая впоследствии может иметь результатом правильный диагноз, или полученной информацией, которая может впоследствии привести к неправильному диагнозу, причем последний может быть, к примеру, неверным положительным диагнозом или неверным отрицательным диагнозом.

Изобретение базируется, в частности, на том факте, что физические эффекты, лежащие в основе обеих спектральных функций, по существу не зависят друг от друга, по крайней мере для многих практических условий и вариантов применения, в особенности в медицинской области. Деполяризация образца, имеющая результатом первую спектральную функцию (f), весьма зависит от типа присутствующих молекул, тогда как средний свободный пробег фотона в образце, дающий вторую спектральную функцию (g), сильно зависит от распределения молекул в образце.

Таким образом, если как первая, так и вторая спектральные функции являются действенными в том смысле, что они преимущественно происходят от актов однократного рассеяния, хотя и получаются различными путями, первая и вторая спектральные функции должны проявляться в практически одном и том же спектральном сигнале, если выполняется надлежащая коррекция, например, нормализация. Может иметь место существенная корреляция, если, к примеру, существует сильная деполяризация в образце, и к тому же средний свободный пробег фотонов превышает характеристический диаметр первого и второго световодов.

Поэтому для случая медицинского применения, если существует сильная корреляция между первой и второй спектральными функциями, то полученная информация может быть использована с большей уверенностью в постановке последующего диагноза. В случае слабой корреляции параметр и/или условия настоящего изобретения могут быть модифицированы или приспособлены, или, альтернативно, может быть использован еще один метод для получения информации медицинского назначения.

В контексте настоящего изобретения должно быть понятно, что первая (f) и вторая (g) спектральные функции являются по существу показательными для актов однократного рассеяния в том смысле, что главный вклад в первую и вторую спектральные функции вносят преимущественно акты однократного рассеяния в образце. Тем не менее, может иметь место также постепенно убывающий вклад от актов двойного рассеяния, актов тройного рассеяния и т.д., в первую и/или вторую спектральную функцию, причем вклад этих актов рассеяния более высокого порядка, в общем, зависит от конкретного взаимодействия с излучением и оптических характеристик, как это будет без труда понятно квалифицированному специалисту всего лишь на основе ознакомления с общим принципом настоящего изобретения. Более конкретно, взаимодействие и тем самым вклад актов рассеяния более высокого

порядка зависит от типа излучения (например, монохроматического, широкополосного), поляризации излучения (линейной, эллиптической, круговой), интенсивности излучения (высокой мощности, низкой мощности) и, разумеется, от характеристик оптического рассеяния конкретного образца (абсорбции, упругого
 5 рассеяния, неупругого рассеяния и т.д.). В общем, настоящее изобретение относится к проблеме инверсного рассеяния, где оптическое излучение, отражающееся от образца, используется для извлечения информации об образце. Для более подробного ознакомления с техническими подробностями читателю следует обратиться к
 10 изданию Biomedical Photonics Handbook, главный редактор Tuan Vo-Dinh, издательство CRC Press LLC, Флорида, Международный стандартный номер издания ISBN 0-8493-1116-0, например, см. Главу 2.

Хотя настоящее изобретение может найти надлежащее применение в медицинской области, изложение изобретения не ограничивается этой технической областью.
 15 Скорее изобретение может также найти применение во многих вариантах и областях употребления оптических методов, где желателен оптический отклик от оптически тонкого слоя, лежащего на субстрате некоторого типа, при условии, что оптически тонкий слой предпочтительно не является проводящим, например, металлическим, поскольку проводящие слои, в общем, имеют гораздо более высокую отражательную
 20 способность, то есть более глуболежащие слои обычно не будут зондированы падающим пучком излучения. Поэтому представимы прочие варианты применения, где нужно анализировать поверхность биологического образца. Альтернативно, с помощью настоящего изобретения могут быть проанализированы
 25 полупроводниковые поверхностные слои, например, кремний или модификации такового, вроде оксида кремния.

Преимущественно первая спектральная функция (f) может представлять собой функцию спектроскопии рассеяния поляризованного света (PLSS). Дополнительно или
 30 альтернативно, вторая спектральная функция (g) может представлять собой меру дифференциальной длины пробега (DPL) между первым и вторым световодами.

Типично детектор может быть предназначен для измерения в пределах оптического поддиапазона первой поляризации (P₁) и второй поляризации (P₂) отраженного излучения, зарегистрированного первым световодом для обеспечения простейшего
 35 оптического пути для поляризованного излучения. Однако детектор может быть альтернативно или дополнительно предназначен для измерения в пределах оптического поддиапазона первой поляризации (P₁) и второй поляризации (P₂) отраженного излучения, зарегистрированного вторым световодом.

В варианте осуществления может быть предусмотрен дополнительный третий световод для передачи излучения с начальной поляризацией (P₀) к образцу, причем
 40 третий световод имеет концевую часть, расположенную по существу вровень с концевыми частями первого и второго световодов. Однако этот вариант осуществления требует дополнительного пространства для третьего световода.
 45 Обычно третий световод может быть предназначен для регистрации излучения, отраженного от образца, причем третий световод оптически соединен с детектором. В частности, этот третий световод обеспечивает то преимущество, что измерения спектроскопии рассеяния поляризованного света (PLSS) и дифференциальной длины
 50 пробега (DPL) могут быть выполнены в отдельных световодах параллельно друг другу.

В еще одном варианте осуществления детектор может быть предназначен для измерения первой (P₁) и второй (P₂) поляризации отраженного излучения в двух по

существо ортогональных направлениях. Таким образом, если относительная ориентация измеряемых поляризаций является ортогональной, типично получают максимальный разностный сигнал. Дополнительно или альтернативно, источник излучения может быть предназначен для испускания излучения, имеющего начальную поляризацию (P_0), линейно поляризованного в плоскости, по существу параллельной плоскости поляризации измеряемой первой (P_1) или измеряемой второй (P_2) поляризации, чтобы обеспечить простую, но эффективную оптическую конфигурацию оптического устройства. В некоторых вариантах применения это может давать большие преимущества для использования циркулярно поляризованного излучения, так как эта поляризация лучше сохраняется в определенном типе световодов.

В одном варианте осуществления первый, второй и/или третий световоды могут представлять собой оптические волокна. Оптические волокна могут иметь диаметр (не считая оболочки) максимально 200 микрон, предпочтительно максимально 100 микрон, или еще более предпочтительно максимально 50 микрон.

Однако в связи с вариантом осуществления, где для регистрации отраженного от образца излучения может быть предназначен третий световод, чтобы с его помощью выполнить измерения спектроскопии рассеяния поляризованного света (PLSS), третий световод может тогда иметь максимальный диаметр 100 микрон, предпочтительно максимально 50 микрон, или еще более предпочтительно максимально 25 микрон, поскольку, в общем, чем меньше диаметр световода, тем лучше сохраняется поляризация излучения, проходящего по световоду.

Подобным образом, в связи с названным вариантом исполнения третьего световода, первый и/или второй световод тогда может иметь минимальный диаметр 100 микрон, предпочтительно минимально 200 микрон, еще более предпочтительно минимально 300 микрон, или наиболее предпочтительно 400 микрон, чтобы производить спектроскопическое измерение дифференциальной длины пробега (DPL), поскольку, в общем, от настройки диаметра световодов на верхний предел зависит, насколько глубоко можно проникнуть в образец в измерениях дифференциальной длины пробега (DPL).

В еще одном варианте осуществления обрабатывающее устройство может быть далее предназначено для определения корреляции более чем для одной области в пределах оптического поддиапазона, затем обрабатывающее устройство может быть приспособлено для последующего выбора области оптимальной корреляции (C) для последующих оптических измерений, чтобы выбрать оптимальную настройку, например, для последующего измерения медицинского состояния пациента. Альтернативно или дополнительно, обрабатывающее устройство может быть далее предназначено для изменения оптического поддиапазона в зависимости от найденной корреляции.

Преимущественно оптическое устройство может включать исполнительный механизм, предназначенный для изменения по меньшей мере расстояния между соответствующими концевыми частями первого и второго световодов в зависимости от корреляции. По возможности исполнительный механизм мог бы также корректировать их относительное расположение в отношении друг к другу и/или к образцу.

В одном варианте осуществления первый, второй и/или третий световоды могут формировать часть катетера, причем катетер пригоден для in-vivo охарактеризования пациента.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к катетеру, предназначенному

для совместной работы со связанным с ним оптическим устройством, катетеру, включающему:

первый и второй световоды, причем первый световод, оптически соединяемый с источником излучения для испускания излучения к образцу, первый и второй световоды, имеющие свои соответственные концевые части, расположенные по существу вровень относительно друг друга, причем концевые части далее предназначены для регистрации излучения, отраженного от образца, связанное с ним оптическое устройство, включающее:

источник излучения, способный испускать излучение с начальной поляризацией (P_0),

детектор, оптически соединенный с первым и вторым световодами, причем детектор предназначен для измерения, в пределах оптического поддиапазона, индикации:

- первой поляризации (P_1) отраженного излучения,
- второй поляризации (P_2) отраженного излучения, причем названная вторая поляризация (P_2) отличается от первой поляризации (P_1), и
- первой и второй интенсивности (I_1 , I_2) отраженного излучения в первом и втором световодах соответственно, и

обрабатывающее устройство, функционально соединенное с детектором, причем обрабатывающее устройство приспособлено для расчета первой (f) и второй (g) спектральной функции в пределах оптического поддиапазона, причем обе спектральных функции (f , g) по существу показывают акты однократного рассеяния в образце:

- первая спектральная функция (f) представляет собой меру различия в поляризации между первой поляризацией (P_1) отраженного излучения и второй (P_2) поляризацией отраженного излучения, и

- вторая спектральная функция (g) является мерой различия в интенсивности между первой и второй интенсивностями (I_1 , I_2) отраженного излучения,

причем обрабатывающее устройство далее предназначено для расчета степени корреляции между первой (f) и второй (g) спектральной функцией для оценки, происходят ли акты однократного рассеяния по существу из одинаковой оптической глубины внутри образца.

В третьем аспекте изобретение относится к компьютерному программному продукту, приспособленному для того, чтобы компьютерная система, включающая по меньшей мере один компьютер, имеющий связанное с таковым устройство хранения информации, могла контролировать оптическое устройство согласно третьему аспекту изобретения.

Этот аспект изобретения является в особенности, но не исключительно, преимущественным в том, что настоящее изобретение может быть оснащено компьютерным программным продуктом, позволяющим компьютерной системе выполнять операции второго аспекта изобретения. Таким образом, предполагается, что некоторое известное оптическое устройство может быть изменено для работы соответственно настоящему изобретению путем установки компьютерного программного продукта на компьютерную систему, управляющую названным известным оптическим устройством. Такой компьютерный программный продукт может быть размещен на компьютерном носителе информации любого типа, например магнитном или оптическом носителе, или передан через компьютерную сеть, например Интернет.

Каждый из первого, второго и третьего аспектов настоящего изобретения может быть скомбинирован с любым из прочих аспектов. Эти и другие аспекты изобретения будут ясными и более истолкованными с привлечением нижеописанных вариантов осуществления.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Настоящее изобретение теперь будет разъяснено, только в порядке примера, со ссылкой на сопроводительные Фигуры, где

Фиг.1 представляет схематическое изображение оптического устройства согласно изобретению,

Фиг.2 представляет схематическое изображение оптических путей для спектроскопии рассеяния поляризованного света (PLSS) и дифференциальной длины пробега (DPL),

Фиг.3 представляет схематическое изображение оптического пути внутри соответственного образца для актов однократного рассеяния,

Фиг.4 представляет схематическое изображение оптического пути внутри соответственного образца для актов многократного рассеяния,

Фиг.5 схематически показывает график с первой (f) и второй (g) спектральной функцией и два примера рассчитанной корреляции (C) таковых,

Фиг.6 представляет схематическое изображение альтернативного оптического устройства согласно изобретению,

Фиг.7 представляет схематическое изображение альтернативного оптического устройства согласно изобретению, и

Фиг.8 представляет блок-схему способа согласно изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Фиг.1 представляет схематическое изображение оптического устройства, которое может быть использовано для оценки оптической глубины D, см. ниже Фиг.3 и 4, в соответственном образце 100. Оптическое устройство включает источник 10

излучения, способный испускать излучение 20 с начальной поляризацией P_0 . Источник 10 излучения может представлять собой, например, общеупотребительный лазер или лампу с вольфрамовой нитью, с подходящим поляризационным фильтром, оптически связанным с таковыми, в любом положении вдоль оптического пути в сторону образца. Под термином «излучение» следует понимать, что в контексте настоящего изобретения может быть использован любой тип пригодного излучения, например, могут быть применены инфракрасное (IR, ИК) излучение, видимый свет, ультрафиолетовое (UV, УФ) излучение и (мягкое) рентгеновское излучение.

Дополнительно, в оптическое устройство включены первый 30a и второй 30b световоды, первый и второй световоды могут представлять собой, например, оптические волокна или другие пригодные оптические светопроводные приспособления. Первый световод 30a оптически соединен с источником 10 излучения для испускания излучения 20 к образцу 100, как показано в Фиг.1, причем первый световод 30a имеет свойство по существу сохранять поляризацию. Источник 10 излучения может быть оптически соединен с первым световодом 30a с помощью вспомогательного световода 11.

Как схематически показано в Фиг.1, первый и второй световоды имеют свои соответственные концевые части 30a' и 30b', расположенные по существу вровень относительно друг друга, причем концевые части далее предназначены для регистрации излучения 25a и 25b, отраженного от образца 100. При такой оптической компоновке первого и второго световода можно выполнять спектроскопические

измерения дифференциальной длины пробега (DPL) с помощью оптического устройства согласно изобретению. В отношении прочих подробностей о дифференциальной длине пробега (DPL) читателю следует обратиться к патентной заявке WO 2005/029051 (авторы Amelink и Sterenborg), которая приведена здесь для сведения.

Оптическое устройство также включает детектор 40, который оптически соединен с первым 30a и вторым 30b световодом. Детектор 40 предназначен для измерения, в пределах оптического поддиапазона, индикации:

- первой поляризации P_1 отраженного излучения 25,
- второй поляризации P_2 отраженного излучения 25, причем названная вторая поляризация P_2 отличается от первой поляризации P_1 , и
- первой I_1 и второй интенсивности I_2 отраженного излучения 25a и 25b в первом 30a и втором 30b световоде соответственно.

Детектор 40 может представлять собой, например, один или более спектрометров с подходящим приспособлением для детектирования поляризации, например, поляризационными фильтрами или соответствующими оптическими блоками. Так, измеряемая первая I_1 и вторая интенсивности I_2 могут представлять собой спектрограммы определенной полосы излучения, как определено названным оптическим поддиапазоном. Детектированием первой поляризации P_1 и второй поляризации P_2 отраженного излучения 25, причем названная вторая поляризация P_2 отличается от первой поляризации P_1 , можно выполнить спектроскопическое измерение рассеяния поляризованного света (PLSS) с помощью оптического устройства. В отношении дальнейших подробностей о спектроскопии рассеяния поляризованного света (PLSS) читателю следует обратиться к статье авторов V. Backman et al. в журнале IEEE J. Selected Topics Quantum Electron., том 5, № 4, июль/август 1999, стр. 1019, которая приведена здесь для сведения.

Дополнительно, обрабатывающие устройства 60 функционально связаны с детектором 40, причем обрабатывающее устройство приспособлено для расчета первой (f) и второй (g) спектральной функции в пределах оптического поддиапазона, причем обе спектральных функции (f, g) по существу показывают акты однократного рассеяния в образце. Тем не менее, может наличествовать также постепенно ослабевающий вклад от актов двойного рассеяния, актов тройного рассеяния и т.д., в первую (f) и/или вторую (g) спектральную функцию, как разъяснено выше. Обрабатывающее устройство может быть оснащено компьютерным программным обеспечением, действующим с одним или более процессорами для обработки данных, и/или процессорами для цифровой обработки сигналов, как могло бы быть реализовано квалифицированным специалистом.

Первая спектральная функция (f) представляет собой меру различия в поляризации между первой P_1 поляризацией отраженного излучения 25 и второй P_2 поляризацией отраженного излучения 25. Как показано в Фигуре 1 относительным расположением P_1 и P_2 , первая и вторая поляризация может быть детектирована из отраженного света 25a, зарегистрированного первым световодом 30a, но, альтернативно, первая и вторая поляризация может быть детектирована из отраженного света 25b, зарегистрированного вторым световодом 30b (не показан в Фиг.1).

Вторая спектральная функция (g) представляет собой меру различия в интенсивности между первой I_1 и второй I_2 интенсивностями отраженного излучения в первом 25a и втором 25b пучке излучения.

Обрабатывающее устройство 60 далее предназначено для расчета степени

корреляции (C) между первой (f) и второй (g) спектральной функцией, чтобы оценить, происходят ли акты однократного рассеяния по существу с одной и той же оптической глубины (D) внутри образца 100.

Фиг.2 представляет схематическое изображение оптических путей для спектроскопии рассеяния поляризованного света (PLSS) (верхняя часть) и дифференциальной длины пробега (DPL) (нижняя часть).

Для спектроскопии рассеяния поляризованного света (PLSS) начальная поляризация падающего света 20 обозначается как P_0. При обратном рассеянии отраженный свет 25 будет иметь характеристическую поляризацию, имеющую по меньшей мере два компонента P_1 и P_2, которые детектор 40 (не показан в Фигуре 2) предназначен измерять. Первая P_1 и вторая P_2 поляризации отраженного излучения 25 показаны как ориентированные в двух по существу ортогональных направлениях, как это преимущественно может проявиться в максимальной разности между двумя направлениями измеряемой поляризации, хотя возможны также другие относительные ориентации. Типично источник 10 излучения (например, твердотельный лазер) испускает излучение с начальной поляризацией P_0, которое линейно поляризовано в плоскости, по существу параллельной плоскости поляризации измеряемой первой поляризации P_1 (как показано в Фиг.2) или измеряемой второй P_2 поляризации.

Для дифференциальной длины пробега (DPL) для последующего анализа используют разность интенсивностей между первой I_1 и второй интенсивностью I_2 отраженного излучения 25a и 25b соответственно. Относительное положение первого и второго световода 30a и 30b (не показаны), разумеется, является достаточно важным в отношении того, какой вид информации будет получен из разностного сигнала интенсивностей. Подобным образом, эффективный диаметр световодов, например, оптических волокон, весьма важен для спектроскопии дифференциальной длины пробега (DPL). Из практического опыта известно, что диаметр оптического волокна составляет приблизительно удвоенное значение глубины зондирования в ткани для спектроскопии дифференциальной длины пробега (DPL).

Фиг.3 представляет схематическое изображение оптического пути внутри соответственного образца 100 для актов однократного рассеяния. Как показано на Фиг.3, падающее излучение 20 проникает в образец 100 на определенную оптическую глубину D, и при оптическом взаимодействии в данном месте внутри образца 100 появляется отраженное излучение 25 в определенном направлении. Чтобы измерить отраженное излучение 25 с помощью оптического устройства, обычно необходимо, как показано на Фиг.3, чтобы отраженное излучение 25 приблизительно или в точности рассеивалось обратно вдоль направления падающего излучения 20. Однако с помощью линз и/или увеличенного диаметра световодов 30 пространственный угол регистрации отраженного излучения 25 может быть увеличен.

Фиг.4 представляет схематическое изображение оптического пути внутри соответственного образца 100 для актов многократного рассеяния. Подобно Фигуре 3, падающее излучение 20 рассеивается в определенном месте внутри образца 100, и после этого отраженное излучение 25 дважды рассеивается внутри образца 100, как показано двумя изломами на стрелке 25, отмечая оптический путь отраженного излучения 25. Детектируемое излучение 25 поэтому проникло на оптическую глубину D', и отраженное излучение 25 соответственно содержит информацию об образце в пределах этой глубины, причем информация представляет собой суммированный вклад трех актов рассеяния, и едва ли будет возможным

выделить индивидуальный вклад каждого акта рассеяния.

Фиг.5 схематически показывает график с первой (f) и второй (g) спектральной функцией, отмеченными вдоль вертикальной оси, и длиной волны (L, в микрометрах) вдоль горизонтальной оси. Две спектральных функции показаны в пределах оптического поддиапазона от L1 до L2.

Корреляция C между первой (f) и второй (g) спектральной функцией может быть рассчитана с нормализацией следующим образом:

$$C(L1, L2) = \int_{L1}^{L2} \left| \frac{g(L)}{g_0} - \frac{f(L)}{f_0} \right| dL, \quad (1)$$

$$g_0 = \int_{L1}^{L2} g(L) dL$$

$$f_0 = \int_{L1}^{L2} f(L) dL$$

Таким образом, когда имеется сильная корреляция, величина C равна или близка к нулю, и если корреляция низка, величина C составляет приблизительно два для большинства спектров. Для квалифицированного специалиста являются легкодоступными другие методы расчета корреляции C.

Под двумя спектральными функциями на Фиг.5 рассчитанная корреляция C (L1, L2) показана как постоянная. Корреляцию C (L1, L2) можно сравнить с предварительно заданными значениями, определяющими приемлемые уровни уверенности в том, что акты рассеяния, проявляющиеся в двух спектральных функциях (f, g), происходят с одной и той же оптической глубины D внутри образца 100. Если уровень корреляции неприемлем по сравнению с предварительно заданными значениями, обрабатывающее устройство 60 может корректировать оптический поддиапазон L1, L2 детектора 40, изменять излучение 20 источника 10 излучения (мощность, длину волны, частоту следования импульсов и т.д.), модифицировать относительное положение первого 25a и второго 25b световода, предлагать изменение диаметра первого 25a и/или второго 25b световода, и/или изменять настройки детектора 40 (частоту выборки, чувствительность и т.д.). Обрабатывающее устройство 60 может быть предназначено для инициирования этих изменений или модификаций без разрешения оператора, управляющего оптическим устройством, или обрабатывающее устройство может запрашивать разрешение оператора, возможно, обрабатывающее устройство может предлагать некоторые из модификаций оператору, например, изменить диаметр световодов употреблением еще одного комплекта световодов.

Альтернативно, корреляция C может быть рассчитана обрабатывающим устройством 60 в более чем одной области в пределах оптического поддиапазона, как показано четырьмя корреляциями C1, C2, C3 и C4. Четыре области показаны как неперекрывающиеся для ясности, но области могут также перекрываться друг с другом. Обрабатывающее устройство затем может выбрать область оптимальной корреляции (C) для последующих оптических измерений с помощью оптического устройства, в частности, может быть выбрана оптимальная корреляция (C) для целей последующего диагностирования.

В еще одном варианте осуществления обрабатывающее устройство 60 может суммировать корреляции из более чем одной области (например, четырех, как на Фиг.5) в пределах оптического поддиапазона L1, L2, чтобы получить обобщенное

значение корреляции C . Возможно, корреляции могут быть суммированы с учетом удельной значимости каждой из корреляций, причем о значимости судят по конкретной найденной корреляции (например, C_1 , C_2 и т.д.), заранее заданным спектральным характеристикам (например, высшее и низшее значения функции f), и/или спектральной области (длина волны L).

Фиг.6 представляет схематическое изображение альтернативного оптического устройства согласно изобретению, в котором третий световод 30с предназначен для передачи излучения 20' с начальной поляризацией P_0 к образцу 100. Оптическое устройство, показанное на Фигуре 6, во всем остальном подобно оптическому устройству, изображенному на Фиг.1. Третий световод 30с также может иметь концевую часть 30с', расположенную по существу вровень с концевыми частями 30а' и 30б' первого и второго световодов соответственно. Параллельно излучению 20' через третий световод 30с первый световод передает излучение 20 к образцу 100, излучение 20 необязательно должно быть поляризованным, поскольку спектроскопия рассеяния поляризованного света (PLSS) может быть измерена исключительно в дополнительном третьем световоде 30с с использованием отраженного света 25с, как показано на Фиг.6. В этом варианте осуществления источник 10 излучения может быть также подразделен на два отдельных и независимых друг от друга источника излучения (не показаны на Фиг.6). Этот вариант осуществления оптического устройства имеет преимущество в том, что спектроскопия рассеяния поляризованного света (PLSS) и дифференциальной длины пробега (DPL) могут быть затем выполнены независимо друг от друга, тем самым, обеспечивая возможность компоновки оптического устройства без такого ограничения, что первый 30а и/или второй 30б световоды должны быть способными выполнять оба типа спектроскопических измерений.

Фиг.7 представляет схематическое изображение альтернативного оптического устройства, включающего исполнительный механизм (не показан), предназначенного для изменения расстояния d (показанного двойной стрелкой) соответствующих концевых частей 30а' и 30б' между первым 30а и вторым 30б световодами в зависимости от корреляции C . Таким образом, корреляция C может быть оптимизирована как функция расстояния d . Первая и вторая спектральная функция обычно могут быть найдены быстро (менее чем за долю секунды) с помощью современного доступного оптического оборудования, и подобным образом корреляция C может быть найдена даже быстрее с помощью общеупотребительных расчетных средств, и это означает, что даже если оптическое устройство применяется на пациенте, часто есть время для выполнения такой оптимизации корреляции и расстояния d между световодами. Таким образом, *in-vivo* охарактеризование с помощью оптического устройства согласно изобретению является реально осуществимым. Оптическое устройство, показанное на Фиг.7, во всем остальном подобно оптическому устройству, изображенному на Фиг.1, причем детектор 40 и обрабатывающее устройство 60 опущены для ясности.

Фиг.8 представляет блок-схему способа согласно изобретению. Способ обеспечивает возможность работы оптического устройства для оценки оптической глубины D в образце 100, способ, включающий:

S1 - испускание излучения 20 с начальной поляризацией P_0 источником 10 излучения,

S2 - размещение первого 30а и второго 30б световода относительно образца, причем первый световод 30а оптически соединен с источником излучения для

испускания излучения 20 к образцу, первый и второй световоды, имеющие свои соответственные концевые части 30a' и 30b', расположенные по существу вровень относительно друг друга, причем концевые части далее предназначены для регистрации излучения 25a и 25b, отраженного от образца,

5 S3 - приведение детектора 40 в оптическую связь с первым и вторым световодом, причем детектор предназначен для измерения, в пределах оптического поддиапазона, индикации:

- первой поляризации P_1 отраженного излучения 25,
- 10 - второй поляризации P_2 отраженного излучения 25, причем названная вторая поляризация P_2 отличается от первой поляризации P_1, и
- первой и второй интенсивности I_1 и I_2 отраженного излучения 25a и 25b в первом 30a и втором 30b световоде соответственно, и

15 S4 - приготовление обрабатывающего устройства 60, функционально соединенного с детектором, причем обрабатывающее устройство приспособлено для расчета первой (f) и второй (g) спектральной функции в пределах оптического поддиапазона, причем обе спектральных функции (f, g) по существу показывают акты однократного рассеяния в образце:

- 20 - первая спектральная функция (f) представляет собой меру различия в поляризации между первой поляризацией P_1 отраженного излучения 25 и второй P_2 поляризацией отраженного излучения 25, и
- вторая спектральная функция (g) является мерой различия в интенсивности между первой и второй интенсивностями I_1 и I_2 отраженного излучения,

25 S5 - расчет обрабатывающим устройством 60 степени корреляции C между первой (f) и второй (g) спектральной функцией для оценки, происходят ли акты однократного рассеяния по существу из одинаковой оптической глубины D внутри образца.

30 Изобретение может быть реализовано в любой пригодной форме, включая материальную часть, программное обеспечение, встроенные программы или любые комбинации таковых. Изобретение или некоторые признаки изобретения могут быть исполнены как компьютерное программное обеспечение, действующее с одним или более процессорами для обработки данных и/или процессорами для цифровой

35 обработки сигналов. Элементы и компоненты варианта исполнения изобретения могут быть физически, функционально и логически реализованы любым подходящим путем. Действительно, функциональность может быть реализована в единичном блоке, во множестве блоков или в виде части прочих функциональных блоков. Как

40 такое изобретение может быть исполнено в единичном блоке или может быть физически и функционально распределено между различными блоками и процессорами.

Хотя настоящее изобретение было описано в связи с конкретными вариантами осуществления, оно не предполагается быть ограниченным конкретной формой,

45 изложенной здесь. Скорее область настоящего изобретения ограничивается только прилагаемыми пунктами формулы изобретения. В пунктах формулы изобретения термин «включающий» не исключает присутствия прочих элементов или стадий. Дополнительно, хотя индивидуальные признаки могут быть включены в различные

50 пункты формулы изобретения, таковые при возможности могут быть скомбинированы, и включение в различные пункты формулы изобретения не подразумевает, что комбинация признаков не является осуществимой и/или преимущественной. В дополнение, ссылки на единственное число не исключают

множественного числа. Таким образом, указания на «первый», «второй» и т.д. не препятствуют множественности. Далее, указательные обозначения в пунктах формулы изобретения не должны восприниматься как ограничения рамок изобретения.

Формула изобретения

1. Оптическое устройство для оценки оптической глубины (D) в соответственном образце (100), устройство, включающее:

источник (10) излучения, способный испускать излучение (20) с начальной поляризацией (P₀),

первый (30a) и второй (30b) световод для излучения, причем первый световод (30a) оптически соединен с источником излучения для испускания излучения (20) на образец,

первый и второй световод для излучения, имеющие свои соответствующие концевые части (30a', 30b'), по существу расположенные вровень друг с другом, причем концевые части далее предназначены для регистрации излучения (25a, 25b), отраженного от образца,

детектор (40), оптически соединенный с первым и вторым световодами, причем детектор предназначен для измерения, в пределах оптического поддиапазона, индикации:

- первой поляризации (P₁) отраженного излучения (25),

- второй поляризации (P₂) отраженного излучения (25), причем названная вторая поляризация (P₂) отличается от первой поляризации (P₁), и

- первой и второй интенсивности (I₁, I₂) отраженного излучения (25a, 25b) в первом (30a) и втором (30b) световоде соответственно и обрабатывающее устройство (60), функционально соединенное с детектором, причем обрабатывающее устройство приспособлено для расчета первой (f) и второй (g) спектральной функции в пределах оптического поддиапазона, причем обе спектральные функции (f, g), по существу, показывают акты однократного рассеяния в образце:

- первая спектральная функция (f) представляет собой меру различия в поляризации между первой (P₁) поляризацией отраженного излучения (25) и второй (P₂) поляризацией отраженного излучения (25), и

- вторая спектральная функция (g) является мерой различия в интенсивности между первой и второй интенсивностями (I₁, I₂) отраженного излучения,

в котором обрабатывающее устройство (60) дополнительно предназначено для расчета степени корреляции (C) между первой (f) и второй (g) спектральными функциями для оценки, происходят ли акты однократного рассеяния, по существу, из одинаковой оптической глубины (D) внутри образца.

2. Оптическое устройство по п.1, в котором первая спектральная функция (f) представляет собой функцию спектроскопии рассеяния поляризованного света (PLSS).

3. Оптическое устройство по п.1 или 2, в котором вторая спектральная функция (g) представляет собой меру дифференциальной длины пробега (DPL) между первым (30a) и вторым (30b) световодами.

4. Оптическое устройство по п.1, в котором детектор предназначен для измерения, в пределах оптического поддиапазона, первой поляризации (P₁) и второй поляризации (P₂) отраженного излучения (25), зарегистрированного первым световодом (30a).

5. Оптическое устройство по п.1, в котором третий световод (30c) предназначен для передачи излучения (20) с начальной поляризацией (P₀) к образцу, третий световод, имеющий концевую часть (30c'), расположенную, по существу, вровень с концевыми

частями (30a', 30b') первого и второго световодов.

6. Оптическое устройство по п.5, в котором третий световод (30с) предназначен для регистрации излучения (25с), отраженного от образца, причем третий световод (30с) оптически связан с детектором.

7. Оптическое устройство по п.1, в котором детектор предназначен для измерения первой (P_1) и второй (P_2) поляризации отраженного излучения (25а, 25b, 25с) в двух, по существу, ортогональных направлениях.

8. Оптическое устройство по п.1 или 7, в котором источник (10) излучения предназначен для испускания излучения, имеющего начальную поляризацию (P_0), линейно поляризованного в плоскости, по существу, параллельной плоскости поляризации измеряемой первой (P_1) или измеряемой второй (P_2) поляризации.

9. Оптическое устройство по п.5, в котором первый, второй и/или третий световод представляют собой оптические волокна, имеющие диаметр максимально 200 мкм, предпочтительно максимально 100 мкм, или еще более предпочтительно максимально 50 мкм.

10. Оптическое устройство по п.1, в котором обрабатывающее устройство дополнительно предназначено для определения корреляции (C) для более чем одной области в пределах оптического поддиапазона, причем обрабатывающее устройство приспособлено для последующего выбора области оптимальной корреляции (C) для последующих оптических измерений.

11. Оптическое устройство по п.1 или 10, в котором обрабатывающее устройство дополнительно предназначено для изменения оптического поддиапазона в зависимости от найденной корреляции (C).

12. Оптическое устройство по п.1, в котором оптическое устройство включает исполнительный механизм, предназначенный для изменения по меньшей мере расстояния (d) между соответственными концевыми частями (30a', 30b') первого и второго световода в зависимости от корреляции (C).

13. Оптическое устройство по п.5, в котором первый, второй и/или третий световод формируют часть катетера.

14. Катетер, предназначенный для совместного действия со связанным с ним оптическим устройством, катетер содержит:

первый (30a) и второй (30b) световоды, причем первый световод (30a), оптически соединяемый с источником излучения для испускания излучения (20) к образцу (100),

первый и второй световод, имеющие свои соответственные концевые части (30a', 30b') расположенными, по существу, вровень относительно друг друга, причем концевые части далее предназначены для регистрации излучения (25а, 25b), отраженного от образца,

связанное с ним оптическое устройство, содержащее:

источник (10) излучения, способный испускать излучение (20) с начальной поляризацией (P_0),

детектор (40), оптически соединенный с первым и вторым световодом, причем детектор предназначен для измерения, в пределах оптического поддиапазона, индикации:

- первой поляризации (P_1) отраженного излучения (25),

- второй поляризации (P_2) отраженного излучения (25), причем названная вторая поляризация (P_2) отличается от первой поляризации (P_1), и

- первой и второй интенсивности (I_1, I_2) отраженного излучения (25а, 25b) в первом (30a) и втором (30b) световодах соответственно и обрабатывающее

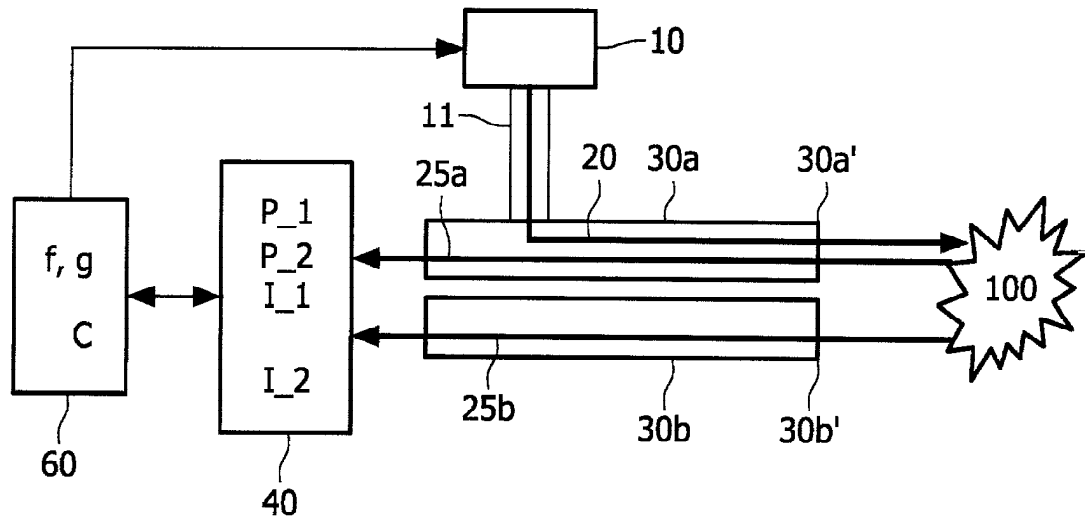
устройство (60), функционально соединенное с детектором, причем обрабатывающее устройство приспособлено для расчета первой (f) и второй (g) спектральной функции в пределах оптического поддиапазона, причем обе спектральные функции (f, g), по существу, показывают акты однократного рассеяния в образце:

5 - первая спектральная функция (f) представляет собой меру различия в поляризации между первой (P_1) поляризацией отраженного излучения (25) и второй (P_2) поляризацией отраженного излучения (25), и

10 - вторая спектральная функция (g) является мерой различия в интенсивности между первой и второй интенсивностями (I_1, I_2) отраженного излучения,

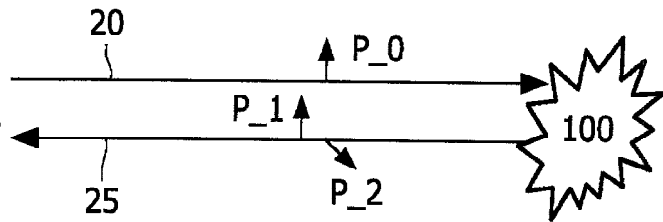
причем обрабатывающее устройство (60) далее предназначено для расчета степени корреляции (C) между первой (f) и второй (g) спектральной функцией для оценки, происходят ли акты однократного рассеяния, по существу, из одинаковой оптической глубины (D) внутри образца.

15 15. Компьютерный носитель данных, приспособленный для того, чтобы предоставлять возможность компьютерной системе, содержащей, по меньшей мере, один компьютер, имеющий связанное с ним средство для хранения данных, контролировать оптическое устройство по п.1.

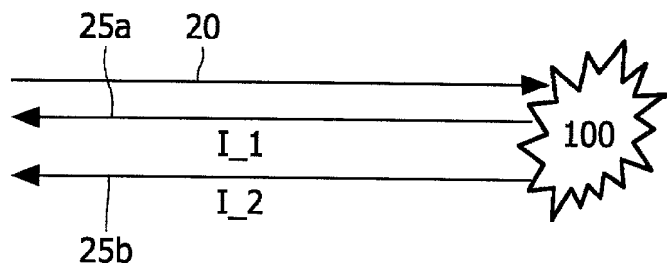


ФИГ. 1

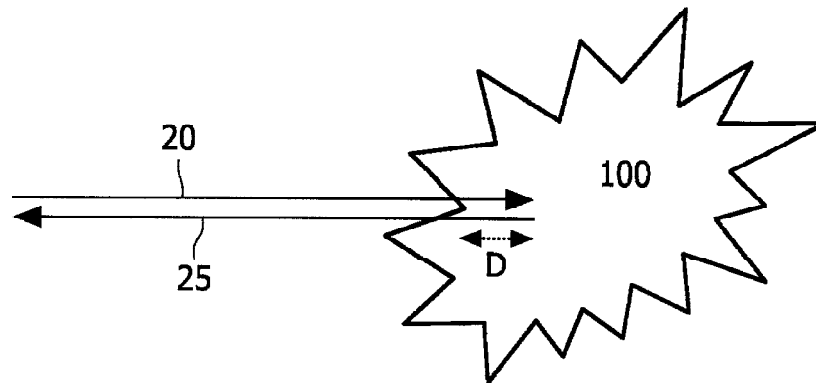
Спектроскопия рассеяния
поляризованного света (PLSS)



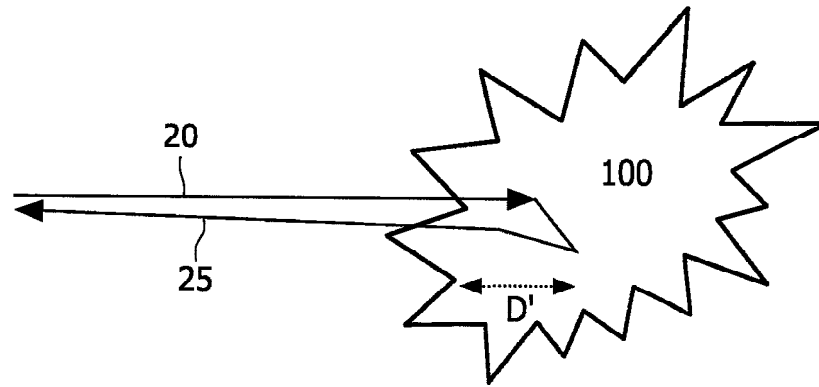
Дифференциальная длина
пробега (DPL)



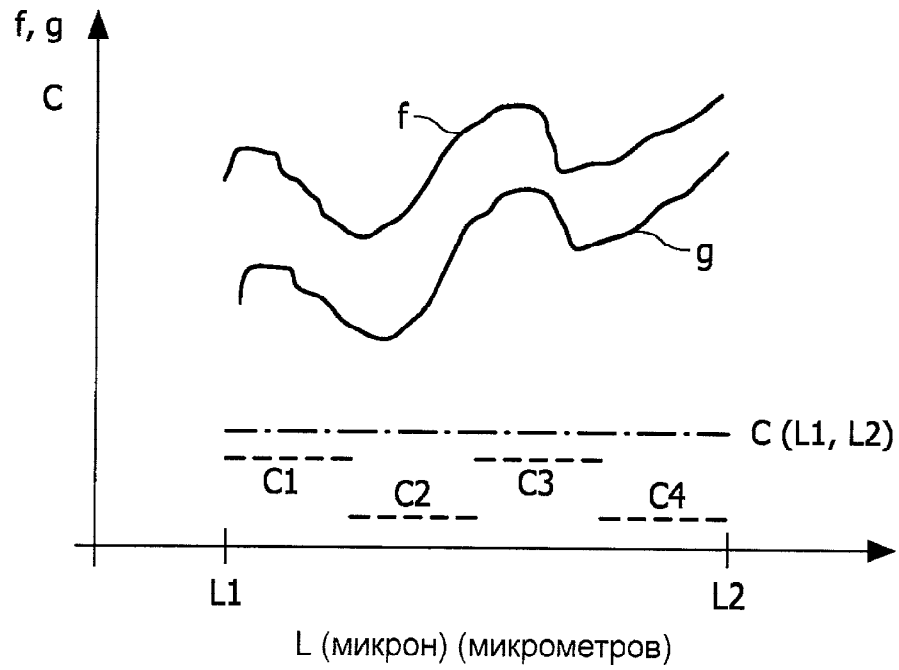
ФИГ. 2



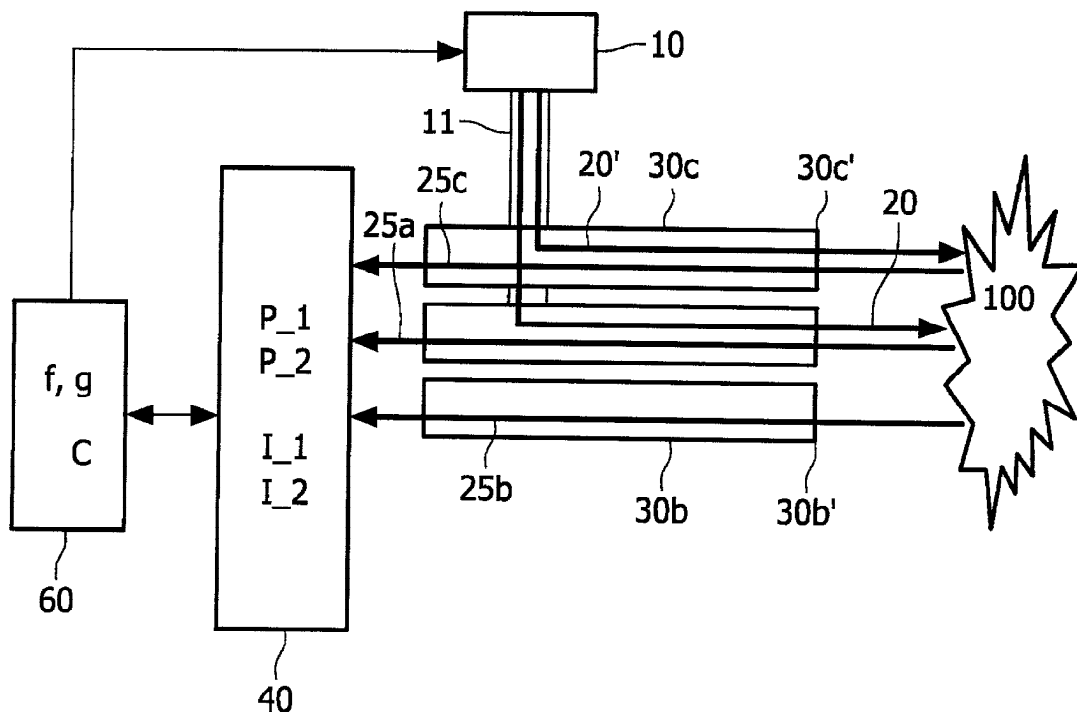
ФИГ. 3



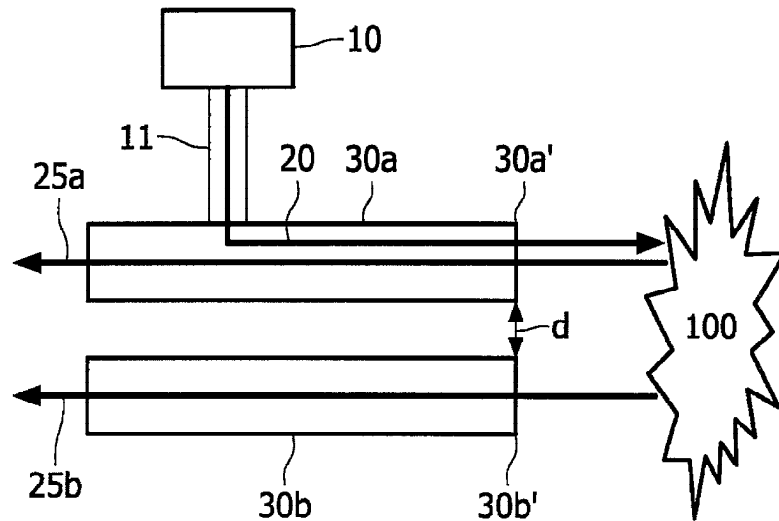
ФИГ. 4



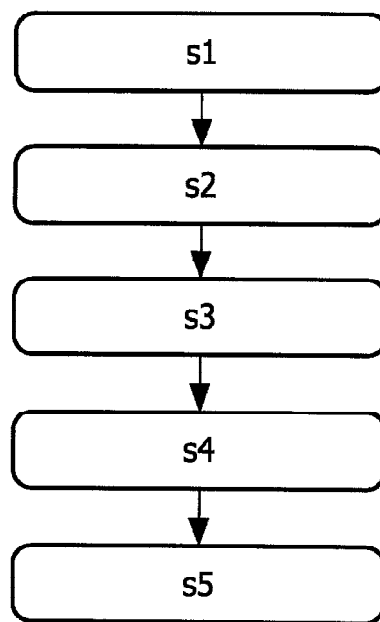
ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8