

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПУЛЬСИРУЮЩИХ ПОТОКОВ КРОВИ ДЛЯ ЗАДАЧ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, С. Г. Проскурин, Т. А. Фролова

Тамбовский государственный технический университет,
392000, Тамбов, ул. Советская, 106

Статья поступила в редакцию 10 ноября 2020 г.

Аннотация. Оптическая когерентная томография – метод неинвазивной медицинской диагностики, основанный на зондировании исследуемого биообъекта излучением ближнего инфракрасного диапазона с последующим детектированием и анализом обратно отраженного и рассеянного назад потока фотонов. Большинство систем оптической когерентной томографии используется в офтальмологии для диагностики состояния сетчатки, зрительного нерва и переднего отрезка глаза. Целью проводимых исследований является повышение достоверности физического моделирования сетчатки глаза на основе использования фантомов, в которых достигается имитация деформаций и вибраций стенок кровеносных сосудов. Описываются методы формирования фантома сетчатки глаза, содержащего специальные полости (имитаторы кровеносных сосудов) пригодные для прокачивания кровеимитирующей жидкости. Сетчатка глаза моделируется как многослойная структура. Матриком для каждого слоя является двухкомпонентный прозрачный жидкий силикон. В качестве поглощающего агента применяются спектральный краситель Indian ink. Частицы диоксида титана служат рассеивателями. Слои формируются последовательно от нижнего (сосудистая оболочка) до верхнего (внутренняя пограничная мембрана). Массовые доли специальных добавок, как и толщина каждого слоя подбираются индивидуально. Все кровеносные сосуды представлены в виде протяженных

связанных полостей. Формирование основания и сложной сети моделируемых кровеносных сосудов выполняется посредством технологии трехмерной печати. Представлено техническое устройство для формирования пульсирующий потоков крови в фантомах сетчатки глаза, содержащих в своем составе имитаторы кровеносных сосудов и насос с регулируемым потоком для прокачки кровеимитирующей жидкости, электромоторов и вибромотора для регулируемых деформаций и вибраций стенок гибкой трубки. При изменении в установке характеристик работы насоса и вибромотора в формируемом ламинарном потоке в микротрубке создаются турбулентности, что приближает достоверность имитации кровотока в сосудах. С использованием разработанного устройства проведены исследования методом оптической когерентной томографии пульсирующего потока в микротрубках, имитирующих кровеносные сосуды. Разработанные фантомы и устройство могут быть использованы для тестирования офтальмологических ультразвуковых и систем оптической когерентной томографии, при проведении научных биомедицинских исследований, в задачах разработки и отладки новых модификаций метода оптической когерентной томографии.

Ключевые слова: сетчатка человека, тканеподобный фантом, гемодинамика, ламинарный поток, пульсирующие потоки, прозрачный силикон, абсорбирующие и рассеивающие агенты, микрофлюидика, доплеровская оптическая когерентная томография.

Abstract. Optical coherence tomography (OCT) is a method of non-invasive medical diagnostics based on scanning a biological object with near-infrared radiation, followed by registration and analysis of the back-reflected and back-scattered photons. The most of OCT systems are used in ophthalmology for diagnostics conditions of the retina, optic nerve and anterior segment of the eye. The purpose of this research is to increase the reliability of controlled experiments of the retina using phantoms by taking into account the partial clamping and vibrations of the walls of blood vessels that occur in real living objects. Methods of a retinal phantom molding containing special cavities (mimicking blood vessels) suitable for pumping blood-

imitating fluid are described. The retina is shaped as a multilayered structure. Two-component transparent liquid silicone is used as to mold each layer. Indian ink with known optical properties is used to mimic absorption. Titanium dioxide particles are used as scatterers. The layers are formed sequentially from the bottom (choroid) to the top (inner boundary membrane). Mass fractions of the additives, as well as the thickness of each layer, are chosen on an individual basis. All blood vessels are represented as elongated and connected cavities. The formation of the base and complex network of the molded blood vessels is performed using a 3D printer. A device for making the palatial blood flow in phantoms of the retina, containing imitators of blood vessels and a pump with an adjustable flow velocity for pumping blood-imitating fluid, electric motors and a vibration motor for adjustable deformations and vibrations of the flexible tube walls is presented. When the characteristics of the pump and vibration motor are changed, turbulence is created after the formed laminar flow in the microtubes, which increases quality and blood flow reliability of the phantoms. Series of experiments applying the developed technique and the vessel phantoms with pulsating flow have been carried out using the method of optical coherence tomography. The developed phantoms and the controller can be used to test ophthalmic ultrasound and OCT systems for biomedical studies as well as to develop and adjust new modifications of the OCT imaging.

Key words: human retina, tissue-like phantom, hemodynamics, laminar flow, pulsating flows, transparent silicone, absorbing and scattering agents, microfluidics, Doppler optical coherence tomography.

Введение

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – метод неинвазивной медицинской диагностики, основанный на зондировании исследуемого биообъекта излучением ближнего инфракрасного диапазона с последующим детектированием и анализом обратно отраженного и рассеянного назад потока фотонов [1]. Ожидаемый объем рынка ОКТ-систем на 2020 год составляет порядка 2-х миллиардов долларов США. Подавляющее большинство ОКТ-

систем закупается и используется в офтальмологии [2]. ОКТ-системы используются в этой сфере медицины для диагностики состояния сетчатки, зрительного нерва и переднего отрезка глаза. Причем некоторые современные ОКТ-системы позволяют получать диагностическую информацию не только о строении исследуемых объектов, но и об их функциональном состоянии. Функциональная диагностика на основе ОКТ в первую очередь включает в себе цветное картирование кровотока и ангиографию [3]. Вопросы, связанные с безопасными и доступными методами тестирования офтальмологических ОКТ-систем в режиме получения структурных изображений во многом решены. Известно достаточно большое количество подходов к формированию фантомов сетчатки глаза и зрительного нерва, позволяющих имитировать их слоистую структуру и оптические свойства [4]. Аналогичным образом обстоят дела с фантомами переднего отрезка глаза. А вот вопросы, связанные с формированием и использованием офтальмологических фантомов для тестирования режимов функциональной визуализации, во многом остаются открытыми. Фантомы для функциональной диагностики в ОКТ должны не просто повторять геометрические и оптические свойства моделируемого объекта, но и имитировать движение кровеимитирующих жидкостей в отдельных участках этого объекта.

Целью проводимых исследований является повышение достоверности физического моделирования сетчатки глаза на основе использования фантомов, в которых достигается имитация движение кровеимитирующих жидкостей, деформаций и вибраций стенок кровеносных сосудов.

1. Материалы и методы

Задачу по физическому моделированию пульсирующих потоков крови в центральной артерии и центральной вене сетчатки глаза предлагается условно разбить на две части. Первая часть – это формирования фантома сетчатки глаза [5], содержащего в себе специальные полости (имитаторы кровеносных сосудов) пригодные для прокачивания кровеимитирующей жидкости. Вторая часть – создание специального технического средства для формирования

пульсирующий поток крови в фантомах, содержащих в своем составе имитаторы кровеносных сосудов.

Предлагаемые подходы к решению первой части, поставленной задачи во много сходны с классическими [6]. Сетчатка глаза моделируется как многослойная структура. Матриksom для каждого слоя является двухкомпонентный прозрачный жидкий силикон. Для придания каждому из слоев характерных оптических свойств используются специальные добавки [7-9]. В качестве поглощающего агента применяется спектральный краситель Indian ink. Частицы диоксида титана служат рассеивателями. Слои формируются последовательно от нижнего (сосудистая оболочка) до верхнего (внутренняя пограничная мембрана). Массовые доли специальных добавок, как и толщина каждого слоя подбираются индивидуально. Для устойчивости формируемого фантома нижний слой располагается на прочной основании толщиной в несколько сантиметров. Для защиты тонких структур в составе фантома он накрывается специальной крышкой, которой имитирующей хрусталик и роговицу. Расстояние от верхней поверхности крышки до верхнего слоя фантома подбирается таким образом, чтобы соответствовать реальному расстоянию от роговицы до сетчатки глаза. Форма крышки также делается физиологичной. Основание и защитная крышка сочленяются с помощью специальных защелок. Из основания берут начало имитируемые кровеносные сосуды, пронизывающие сосудистую оболочку сетчатки глаза. Все кровеносные сосуды представлены в виде протяженных полостей. Все эти полости являются связанными. Имитатор центральной артерии сетчатки глаза делится на несколько ответвлений, который ветвятся еще раз. Имитатор центральной вены сетчатки глаза построен аналогичным образом. Причем, все мелкие ответвления сосудов попарно соединены. Входы в имитаторы центральной артерии и центральной вены сетчатки глаза снабжены стандартными катетерами. Формирование основания и выступающей из него сложной сети моделируемых кровеносных сосудов осуществлено посредством технологии трехмерной печати прозрачной фотополимерной смолой на основе

полилактида. Защитная крышка изготавливается аналогичным образом. Все слои сетчатки глаза наносились на эту основу вручную с использованием миниатюрной кисточки и специального увеличительного стекла со светодиодной подсветкой.

Для формирования пульсирующих потоков в имитаторах кровеносных сосудов разработано специальное устройство, включающее в себя: В1 – впускной клапан, В2 – насос с регулируемым потоком, В3 – гибкую трубку, В4 – электромотор для деформаций гибкой трубки по ходу часовой стрелки, В5 – вибромотор, В6 – электромотор для деформаций гибкой трубки против хода часовой стрелки, В7 – ультразвуковой расходомер, В8 – выпускной клапан, В9 – блок управления работой устройства, В10 – источник питания.

На рис. 1 представлена обобщенная схема процесса моделирования кровотока в сосудах фантома сетчатки глаза и получения интерференционных ОКТ-сигналов. Фантом фиксируется в специальной подставке. Полая модель кровеносного сосуда одним своим концом с помощью гибкой трубки соединяется с выходным клапаном устройства для создания пульсаций кровезаменяющей жидкости [10,11]. Второй конец полой модели кровеносного сосуда с помощью другой гибкой трубки соединяется с емкостью для отработанной кровеимитирующей жидкости. Входной клапан для формирования пульсирующих потоков в фантомах кровеносных сосудов с помощью еще одной гибкой трубки соединяется с емкостью, в которой имеется достаточный запас кровеимитирующей жидкости [12]. Производится включение блока управления устройства для создания пульсаций потоков. Запускается насос с регулируемым потоком, который обеспечивает прокачку кровеимитирующей жидкости через гибкую трубку из емкости с кровеимитирующей жидкостью в виде ламинарного потока. Комбинация из также запустившихся электромотора для регулируемых деформаций гибкой трубки по ходу часовой стрелке, вибромотора для формирования регулируемых вибраций стенок гибкой трубки и электромотора для регулируемых деформаций гибкой трубки против хода часовой стрелки обеспечивает

трансформацию ламинарного потока кровеимитирующей жидкости в гибкой трубке в турбулентный поток. Ультразвуковой расходомер бесконтактно контролирует поток перед выпускным клапаном. В случае если характеристики потока нуждаются в корректировке блок управления посылает электрические сигналы насосу с регулируемым расходом, электромоторам для деформаций гибкой трубки и вибромотору для динамического изменения параметров их работы. Турбулентный поток через выходной клапан и гибкую трубку доставляется в полые модели кровеносных сосудов в составе фантома сетчатки глаза, проходит сквозь них и через еще одну гибкую трубку вытекает в емкость для отработанной кровеимитирующей жидкости.

Фантом офтальмологического объекта может сканироваться с использованием систем как бесконтактной, так и контактной ОКТ. В верхней части рис. 1. представлена обобщенная интерферометрическая схема подобных приборов. Суперлюминесцентный диод (F1) является источником низкокогерентного излучения ближнего инфракрасного диапазона. Это излучение посредством фокусирующей линзы плеча источника излучения (F2) направляется на разделительную пластину (F3), где формируются опорный пучок излучения и пучок плеча образца. Пучок плеча образца проходя через сканирующую и коллимирующую систему (F4) зондирует исследуемый фантом. Одновременно с этим в опорном плече пройдя через похожую сканирующую и коллимирующую систему (F5) излучение отражается от неподвижного зеркала (F6). Обратное отраженное и однократно рассеянно излучение обоих плеч интерферометра собирается разделительной пластиной и фокусируется посредством линзы плеча детектирования (F7) на спектрометре (F8). Оцифрованный интерференционный сигнал передается компьютерной системе (G) для нужд дальнейшей обработки и визуализации полученных структурных и доплеровских ОКТ-изображений.

Фантом сетчатки глаза и устройство для формирования пульсирующих потоков в нем были изготовлены и протестированы в лабораторных условиях.

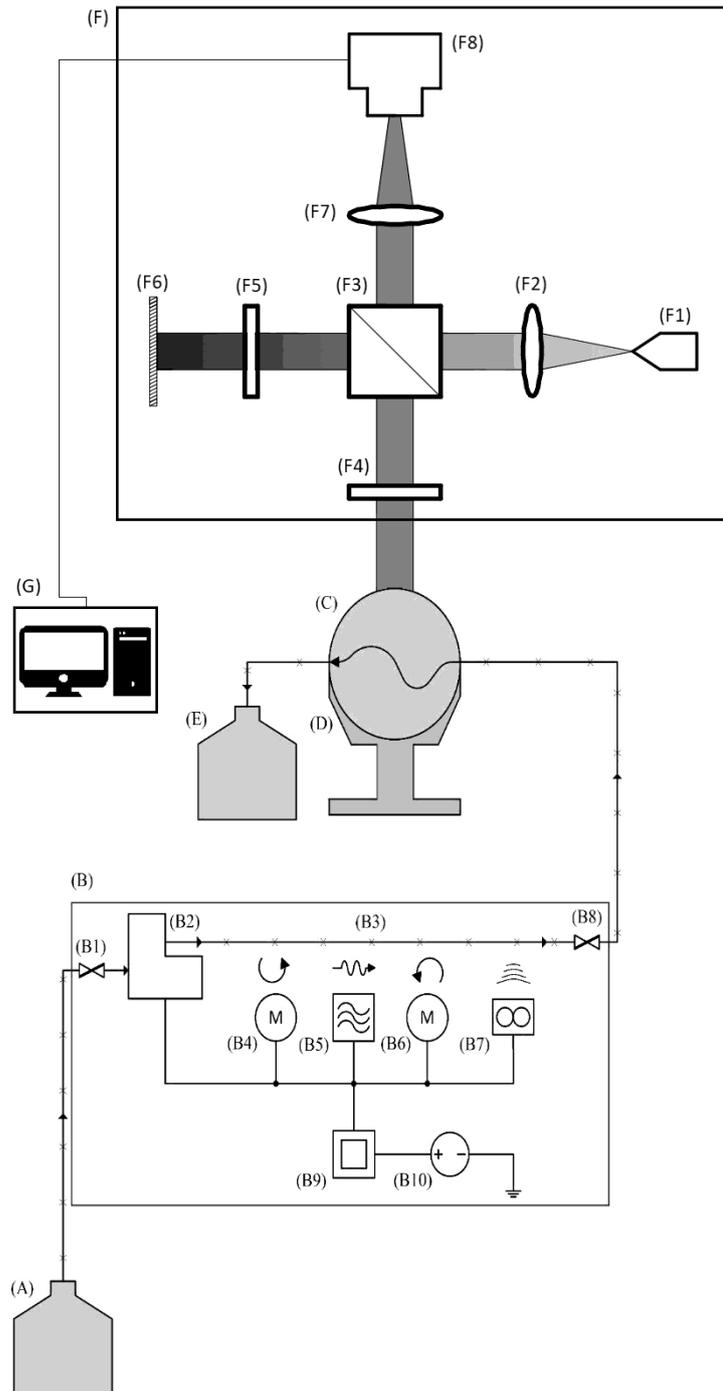


Рис.1. Схематичное описание проводимых экспериментов по формированию потоков со сложной структурой. Перечень элементов на схеме:
 А – емкость с кровеимитирующей жидкостью; В – формирователь пульсирующих потоков; С – фантом сетчатки глаза, D – подставка для фиксации тканеимитирующего фантома с кровеносным сосудом; E – емкость для отработанной кровеимитирующей жидкости; F – ОКТ-система; G – компьютер для обработки данных и визуализации полученных результатов

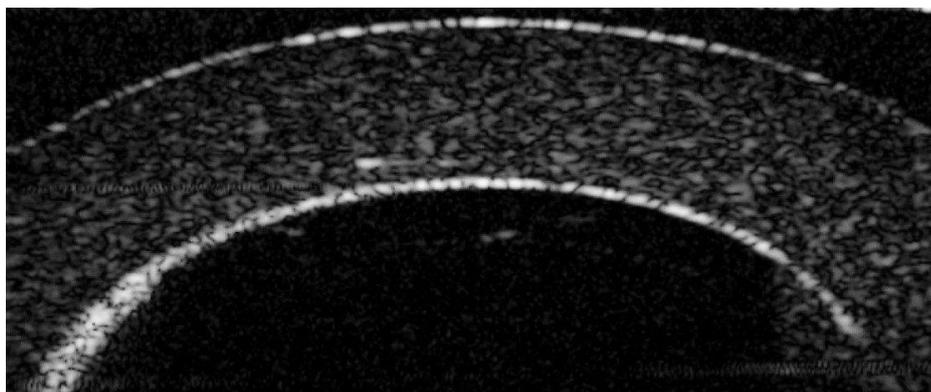
В качестве матрикса для изготовления фантомов использовался двухкомпонентный прозрачный платиновый силикон из линейки «Sorta Clear

12» «Sorta Clear 18» и «Sorta Clear 40», где число после торговой марки обозначает твердость по Shore A. В качестве специальных добавок использовались нанопорошок диоксида титана (рассеивающий агент) и краситель Indian Ink (поглощающий агент) [4,13]. Основа для фантома и его крышка изготавливались из прозрачной фотополимерной смолой на основе полилактида фирмы «eSUN» [14]. Кровеимитирующая жидкость представляла собой 1% раствор интралипида в воде [10]. Протяженная полость в слое силикона создавалась посредством добавления в жидкий силикон тонкой проволоки. После затвердевания фантома проволока извлекалась.

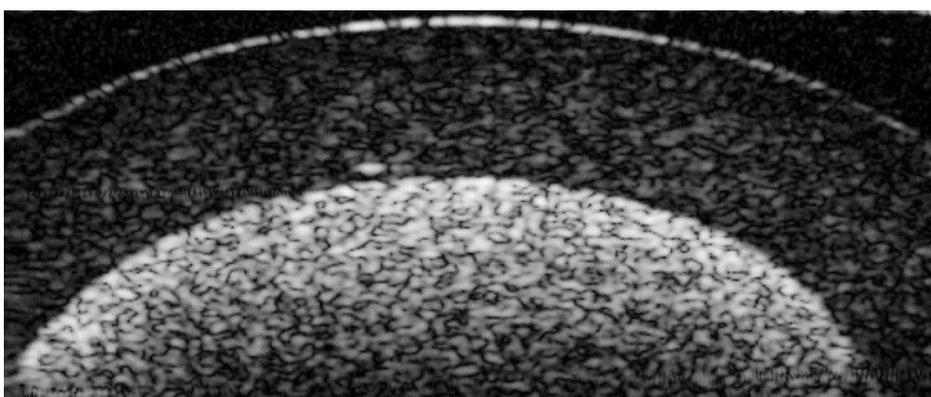
2. Результаты и обсуждение

Различные стадии исследования методом ОКТ потоков в микротрубках представлены на рис. 2. В качестве ОКТ-системы был использован оптический волоконный интерферометр с электро-оптическим пьезо-волоконным сканированием по глубине для получения ОКТ-изображений «ОКТ-1300E» нижегородской фирмы «Биомедтех». Для формирования пульсирующих потоков была использована упрощенная версия системы с нижней части рис. 1. В ситуации, когда фантом, устройство для формирования потоков в нем и емкости для работы с кровеимитирующей жидкостью успешно интегрированы, но еще не запущены ОКТ-система фиксирует отсутствие потока в микротрубке (рис. 2а). Есть ламинарный поток (рис. 2б) в трубке после запуска насоса. Варьируя характеристики работы насоса, а также двух электродвигателей и вибромотора удается добиться турбулентностей в формируемом потоке (рис. 2в-д). Причем, сложная геометрия профиля турбулентного потока также может приводить к возникновению 2-π неопределенностей [10] в отдельных участках внутреннего просвета исследуемой микротрубки.

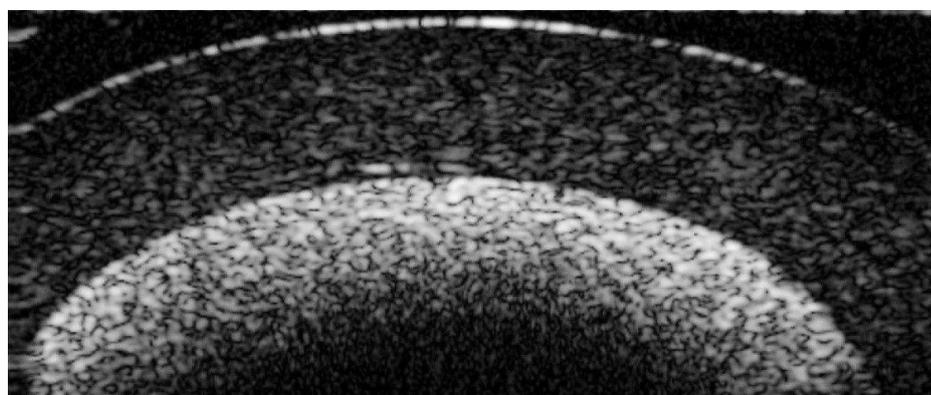
Таким образом, теоретическая и практическая возможность формирования сложных фантомов сетчатки глаза, учитывающих кровотоки обоснована. Рассмотрим возможности практического применения полученных результатов. Типичные офтальмологические ОКТ-системы имеют специфичную систему сканирования для удобного и эффективного обследования пациентов.



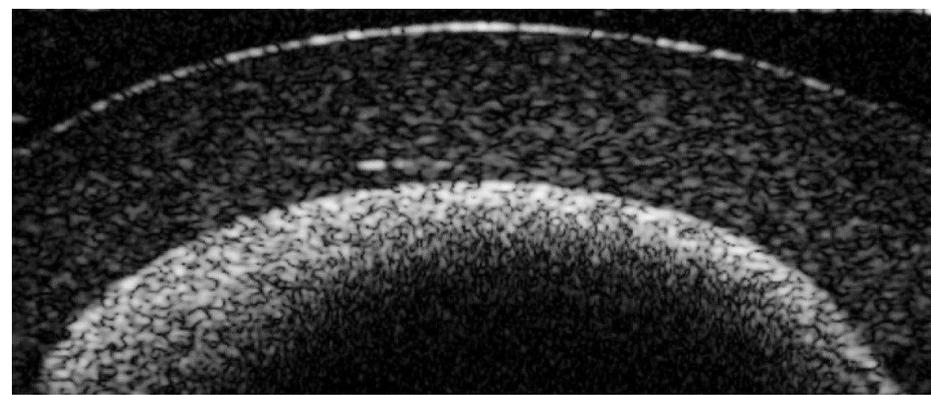
(a)



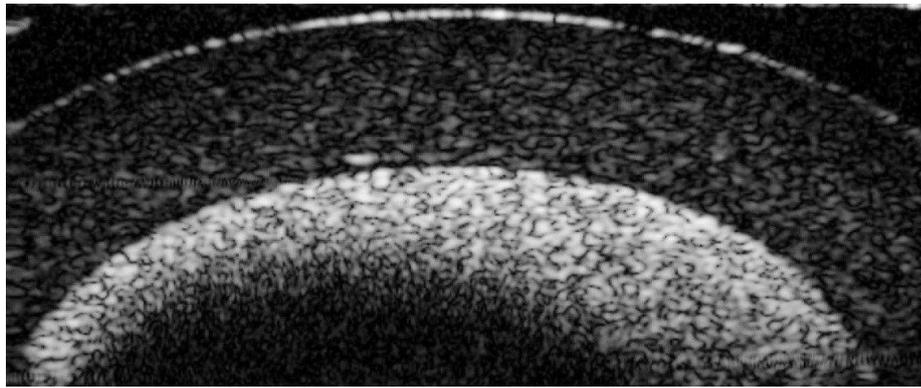
(б)



(B)



(Г)



(д)

Рис.2. Стадии формирования пульсирующего потока в кровеносном сосуде: (а) – исходное состояние с отсутствующим потоком; (б) – ламинарный поток; (в), (г), (д) – завихрения в центральной, правой и левой частях сосуда, соответственно.

В связи с этим фантом сетчатки для такой системы должен быть компактным, иметь удобный корпус и сохранять работоспособность по различным углам к поверхности. Предложенный фантом сетчатки в четко удовлетворяет этим требованиям. Прочная основа и физиологичная крышка защищают внутреннее содержимое фантома от повреждений. Слои фантома имеют один и тот же матрикс, что обеспечивает их прочное сцепление. К тому же сложная структура из имитаторов кровеносных сосудов объединяет и дополнительно укрепляет слои фантома. Система из трубок, снабжающих кровеимитирующую жидкость герметична, а мощность насоса является регулируемой, что позволяет фантому работать под любыми углами к поверхности. Поскольку крышка фантома имитирует роговицу сканирование имитатора сетчатки глаза может производиться бесконтактно с типичного для офтальмологических ОКТ-систем расстояния и с типичным уровнем aberrаций.

Следует также отметить высокую физиологичной формируемых в потоке пульсаций и вибраций стенок сосудов за счет создания с помощью насоса, электромоторов и вибромотора регулируемого расхода, деформаций и вибраций трубок, по которым течет кровезаменяющая жидкость. Например, гибкая трубка может быть пережатой (посредством деформации на 300 градусов) основную продолжительность времени. Но каждые 0.9 секунды на 0.1

секунды разжиматься, имитируя раскрытие митрального клапана сердца. Разжимание может сопровождаться заданным уровнем вибраций стенок гибкой трубки и частичным ее пережатием в другом месте (деформация на 100 градусов, как имитация неполной проходимости сосуда).

Выводы

Были описаны оригинальные фантомы сетчатки глаза и способ формирования пульсирующих потоков в них. Высокая эффективность предложенных решений достигается за счет учета физиологических особенностей глаза человека и технических особенностей офтальмологических ОКТ-систем.

Ключевые особенности разработанных фантомов сетчатки: разветвленная сеть кровеносных сосудов, изготовленная по технологии 3D-печати, защитная крышка, имитирующая роговицу и хрусталик; прочное основание фантома, являющееся частью сети имитаторов кровеносных сосудов.

Ключевые особенности устройства для формирования пульсирующих потоков полостях фантомов: использование двух электромоторов для управляемой деформации трубки с потоком кровеимитирующей жидкости; использование вибромотора для обеспечения колебаний стенок имитаторов кровеносных сосудов; контроль над работой электромоторов, вибромотора и насоса на основе данных с ультразвукового расходомера.

Были показаны примеры формирования полостей в силиконовой основе фантома и потоков со сложной структурой в микротрубках фантома.

Разработанные фантом и устройство могут быть использованы для тестирования офтальмологических ультразвуковых и ОКТ-систем, при проведении научных биофизических исследований, в задачах разработки и отладки новых модификации метода ОКТ. Особый интерес представляют задачи разработки новых методов оценки абсолютной и относительной скоростей потоков биологических жидкостей (не только крови, но и лимфы) не проявляющих 2-π неопределенности и эффективно работающих даже при углах к исследуемому сосуду близких к 90 градусам.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-01-00786 А).

Литература

1. Zimnyakov D. A., Tuchin V. V. Optical tomography of tissues. *Quantum Electron.* 2002, Vol.32. No.10. P.849–867. Available at: <https://iopscience.iop.org/article/10.1070/QE2002v032n10ABEH002307>.
2. Mwanza J.C., Budenz D.L. New developments in optical coherence tomography imaging for glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology.* 2018, Vol.29. No.2. P.121-129. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000452>.
3. Lumbroso B., Huang D., Chen C.J. et al. *Clinical OCT Angiography Atlas.* Jaypee Brothers Medical Publishers, 2015, 174 p.
Chae Y.G., Park E.K., Jeon M.Y. Jeon B.-H., Ahn Y.-C. Stiffness Comparison of Tissue Phantoms using Optical Coherence Elastography without a Load Cell. *Current Optics and Photonics.* 2017. Vol.1. No.1. P.17–22. <https://doi.org/10.3807/COPP.2017.1.1.017>
Available at: https://www.osapublishing.org/DirectPDFAccess/CFEC0514-D7CE-5227-ED8862BFBAF7E68B_362701/copp-1-1-17.pdf?da=1&id=362701&seq=0&mobile=no
4. Lv X., Chen H., Liu G., Shen S., Wu Q., Hu C., Li J., Dong E., Xu R.X. Design of a portable phantom device to simulate tissue oxygenation and blood perfusion. *Applied Optics.* 2018. Vol.57. No.14. P.3938–3946. <https://doi.org/10.1364/AO.57.003938>
Available at: <https://www.osapublishing.org/ao/viewmedia.cfm?uri=ao-57-14-3938&seq=0>
5. Wang J., Lin J., Chen Y., Welle C.G., Pfefer T.J. Phantom-based evaluation of near-infrared intracranial hematoma detector performance. *Journal of Biomedical Optics.* 2019. Vol.24. No.4. P.045001. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.24.4.045001> Available at:

- <https://www.spiedigitallibrary.org/journals/journal-of-biomedical-optics/volume-24/issue-04/045001/Phantom-based-evaluation-of-near-infrared-intracranial-hematoma-detector-performance/10.1117/1.JBO.24.4.045001.full?SSO=1>
6. Bashkatov A.N., Genina E.A., Tuchin V.V. Optical properties of skin, subcutaneous, and muscle tissues. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. 2011, Vol. 4, P. 9–38. <https://doi.org/10.1142/S1793545811001319>.
 7. Shepard L.M., Siddiqui A.H., Snyder H.V., Levy E.I., Davies J.M., Ionita C.N. Initial assessment of neuro pressure gradients in carotid stenosis using 3D printed patient-specific phantoms. *Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging. – Proceedings of SPIE*. 2019. 10953. 1095314. <https://doi.org/10.1117/12.2510279>.
 8. Shubnyy A.G., Zhigarkov V.S., Yusupov V.I., Sviridov A.P. Bagratashvili V.N. Bleaching of tattooed skin phantoms by series of laser shots. *Optical Technologies in Biophysics and Medicine – Proceedings of SPIE*. 2018. 10716. 1071611. <https://doi.org/10.1117/12.2304514>
 9. Potlov A.Yu., Frolov S.V., Proskurin S.G. Color mapping of one specific velocity of a biological fluid flows with complex geometry using optical coherence tomography. *Progress in Biomedical Optics and Imaging – Proceedings of SPIE*. 2018. 10716. 107160A. <https://doi.org/10.1117/12.2314439>
 10. Proskurin S.G., Potlov A.Yu., Frolov S.V. One specific velocity color mapping using optical coherence tomography. *Journal of Biomedical Optics*. 2015. Vol.20. No.5. P.051034. Available at: <https://www.spiedigitallibrary.org/journals/journal-of-biomedical-optics/volume-20/issue-05/051034/One-specific-velocity-color-mapping-using-optical-coherence-tomography/10.1117/1.JBO.20.5.051034.full>
DOI: <https://doi.org/10.1117/1.JBO.20.5.051034>
 11. Lu Y., Gordon N., Robinson D., Coldrick B., Mezentssev V., Menduni F., Fratini A., Sugden K. Non-planar calibration phantoms for optical coherence

- tomography. *Advanced Fabrication Technologies for Micro/Nano Optics and Photonics – Proceedings of SPIE*. 2018. 10544. 105441B.
<https://doi.org/10.1117/12.2290422>
12. Frolov S.V., Potlov A.Yu., Frolova T.A., Proskurin S.G. Compression elastography and endoscopic optical coherence tomography for biomechanical properties evaluation of cerebral arteries walls with aneurysm and their phantoms. *AIP Conference Proceedings*. 2019, 2140, 020020.
<https://doi.org/10.1063/1.5121945>
13. Sekar S.K.V., Pacheco A., Martella P., Li H., Lanka P., Antonio Pifferi A., Andersson-Engels S. A solid phantom recipe for biophotonics applications: a step towards anatomically correct 3D tissue phantoms. *Diffuse Optical Spectroscopy and Imaging – Proceedings of SPIE*. 2019. 11074. 110741C.
Available at: <https://www.osapublishing.org/boe/fulltext.cfm?uri=boe-10-4-2090&id=408038>
14. Frolov S.V., Potlov A.Yu. An Endoscopic Optical Coherence Tomography System with Improved Precision of Probe Positioning. *Biomedical Engineering*. 2019. Vol.53. No.1. P.6–10.
<https://doi.org/10.1007/s10527-019-09866-4>

Для цитирования:

Фролов С.В., Потлов А.Ю., Проскурин С.Г., Фролова Т.А. Моделирование пульсирующих потоков крови для задач оптической когерентной томографии в офтальмологии. *Журнал радиоэлектроники [электронный журнал]*. 2020. №11. <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2020.11.3>