

Определение зависимости скорости поверхностных волн в хрусталике глаза от внутриглазного давления методом оптической когерентной эластографии

Ч.Ву, С.Р.Аглыамов, Х.Жанг, К.В.Ларин

Исследована зависимость упругих свойств глазного хрусталика от внутриглазного давления на модели глаза свиньи ex vivo. Для измерения жесткости хрусталика использовался метод динамической оптической когерентной эластографии, когда скорость распространения поверхностных упругих волн в хрусталике измеряется с помощью фазочувствительной оптической когерентной томографии. Данные измерений показывают увеличение модуля Юнга хрусталика на ~30% при возрастании внутриглазного давления от 10 до 40 мм рт. ст. Такой результат позволяет сделать вывод о том, что влияние внутриглазного давления на жесткость хрусталика менее существенно, чем на жесткость других тканей глаза, таких как роговица и склера. Метод оптической когерентной эластографии дает возможность проводить измерение упругих свойств хрусталика без его извлечения из глазного яблока и имеет значительный потенциал для использования в клинических условиях.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, эластография, сдвиговые волны, хрусталик, внутриглазное давление, модуль Юнга.

1. Введение

Интерес к механическим свойствам хрусталика связан в первую очередь с его ролью при аккомодации глаза и влиянием упругости хрусталика на развитие близорукости, т. е. на потери аккомодационных возможностей глаза с возрастом. Близорукость развивается у большинства людей после сорока лет и характеризуется увеличением жесткости хрусталика, что приводит к его неспособности изменять форму и, следовательно, фокусное расстояние глаза [1, 2]. В связи с этим информация об упругих свойствах хрусталика необходима для лучшего понимания процессов аккомодации глаза, а также для развития новых подходов к лечению близорукости путем восстановления упругих свойств хрусталика. Несколько таких подходов находятся на данный момент в стадии разработки [3, 4].

При оценке упругих свойств хрусталика важно принимать во внимание влияние внутриглазного давления (ВГД) на изменение механических свойств тканей глаза. Как известно, увеличение ВГД приводит к деформации тканей и проявлению их упругих нелинейных свойств, что существенно увеличивает жесткость роговицы и склеры глаза [5–11], а также, возможно, является одной из причин развития глаукомы [12]. Кроме того, хорошо известно, что внутреннее давление влияет на упругие свойства различных тканей, таких как стенки сосудов, печень и др. [13–15]. Вместе с тем влияние ВГД на упругие свойства хрусталика в литературе обычно не рассматривается. Поскольку хрусталик расположен глубоко внутри

глазного яблока, использование механических способов измерения его жесткости без повреждения глазного яблока затруднено. В результате информация о механических свойствах хрусталика доступна только после его извлечения из глазного яблока [2, 16–20]. Для измерения жесткости хрусталика внутри глазного яблока мы предлагаем использовать недавно разработанный метод динамической оптической когерентной эластографии, когда скорость распространения поверхностных упругих волн в хрусталике измеряется с помощью фазочувствительной оптической когерентной томографии [21, 22].

Термин «эластография» впервые был предложен Джонатаном Офиром в 1991 г. и означает неповреждающее измерение упругих свойств мягких биологических тканей с целью их медицинской диагностики [23]. Данный метод основан на деформации ткани с помощью внешней нагрузки и на измерении механического ответа ткани на эту нагрузку с применением современных методов визуализации. В зависимости от прилагаемой нагрузки эластографические методы обычно разделяют на статические [23] и динамические [24]. В России методы эластографии активно развивались группой ученых под руководством А.П.Сарвазяна и А.Р.Сковороды [25–28]. Предложенный А.П.Сарвазяном подход, основанный на использовании акустического давления для деформации ткани с последующим измерением скорости распространения сдвиговых волн, лег в основу метода эластографии, который в настоящее время активно развивается в мире как новый метод медицинской диагностики [25, 29]. Для измерения скорости распространения сдвиговых волн сейчас чаще всего применяются ультразвуковые методы и методы ядерного магнитного резонанса (ЯМР) [29–31]. Оптическая когерентная томография (ОКТ) как метод измерения деформации ткани была предложена Джозефом Шмиттом в 1998 г. [32]. ОКТ имеет ряд значительных преимуществ по сравнению с ультразвуком и ЯМР, позволяя проводить измерения с лучшим разрешением, более высокими чувствительностью и скоростью [21, 33–35]. В последнее

C.Wu, H.Zhang, K.V.Larin. Department of Biomedical Engineering, University of Houston, 3605 Cullen Blvd, Room 2027, Houston, TX 77204-5060, Texas, USA; e-mail: klarin@uh.edu

S.R.Aglyamov. Department of Mechanical Engineering, University of Houston, N207 Engineering Building 1, 4726 Calhoun Rd, Houston, TX 77204-5060, Texas, USA; e-mail: saglyamo@central.uh.edu

Поступила в редакцию 24 сентября 2018 г., после доработки – 18 октября 2018 г.

время как статические, так и динамические методы оптической когерентной эластографии быстро развиваются в России и за рубежом [21, 33–45]. Особенно активно эти методы развиваются для применений в офтальмологии, где преимущества ОКТ могут быть использованы в полной мере [34, 35, 41, 44, 46–48].

В наших предыдущих работах было разработано несколько подходов для динамической оптической когерентной эластографии [9, 11, 40, 49], в том числе для измерения упругих свойств хрусталика [46, 47]. В качестве источника деформации и упругих волн в хрусталике мы использовали короткий импульс акустического давления, созданный фокусирующим ультразвуковым излучателем [19, 47, 50–52]. Применение фазочувствительной ОКТ позволяет измерять малые (порядка сотен и десятков нанометров) амплитуды колебаний поверхности хрусталика и, тем самым, значительно уменьшать интенсивность акустического поля, необходимого для деформации.

В настоящей работе мы рассмотрели зависимость скорости распространения упругих волн на поверхности хрусталика от ВГД. Давление внутри глазных яблок контролировалось с помощью шприцевого насоса и датчика давления. Для возбуждения упругой волны применялся фокусирующий ультразвуковой излучатель, а смещения поверхности измерялись с помощью фазочувствительной ОКТ. Предложенный подход к измерению упругих свойств хрусталика имеет значительный потенциал для использования в клинических условиях.

2. Материалы и методы

Общая схема экспериментальной установки для оптической когерентной эластографии представлена на рис.1. Глазные яблоки (три штуки), полученные после забоя свиней в возрасте от четырех до шести месяцев (Sioux-Preme Packing Co., США), были доставлены быстрой почтой, так что все эксперименты выполнялись в течение 24 ч после смерти животных. Перед экспериментами глазные яблоки очищались от жира, мышц и соединительной ткани и помещались в специальный держатель (рис.1).

После экспериментов диаметр и толщина хрусталиков были измерены и составили примерно 9.7 и 8 мм соответственно.

Давление внутри глаза контролировалось с помощью специально разработанной системы, состоящей из датчика давления (Keller AG, Швейцария), шприцевого насоса (New Era Pump System Inc., США) и компьютера с соответствующим программным обеспечением для контроля за шприцевым насосом и отображения результатов измерений давления датчиком. Через отверстия в держателе и склере в стекловидное тело были вставлены две иглы для впрыскивания в глазное яблоко натрий-фосфатного буферного раствора и контроля давления. Одна игла была соединена со шприцевым насосом, а другая – с датчиком давления (рис.1). С помощью программного обеспечения, разработанного в системе MATLAB (Mathworks Inc., США), давление внутри глаза увеличивалось от 10 до 40 мм рт. ст. с шагом 5 мм рт. ст. Перед измерениями давление в глазном яблоке было дважды циклически увеличено до 40 мм рт. ст. и уменьшено до 10 мм рт. ст.

Для деформации хрусталика и возбуждения в нем упругих поверхностных волн мы использовали импульс акустического радиационного давления, созданный с помощью одноэлементного фокусирующего ультразвукового излучателя (CTS Valpey Corporation, США) с центральной частотой 3.5 МГц, фокусным расстоянием 19 мм и диаметром 12.8 мм. Акустическое поле было сфокусировано на поверхность центральной части хрусталика, так что угол между акустическим и оптическим пучками составлял 45°. Гармонический сигнал от функционального генератора (RIGOL Technologies, Китай) был усилен радиочастотным усилителем мощности (Electronics & Innovation Ltd., США) и направлен на ультразвуковой излучатель (рис.1). В экспериментах использовался импульс акустического давления длительностью 1.06 мс.

Для измерения скорости распространения упругих волн на поверхности хрусталика мы применяли фазочувствительную ОКТ-систему, представленную на рис.1. Источником излучения служил суперлюминесцентный диод мощностью 18 мВт с центральной длиной волны 840 нм и

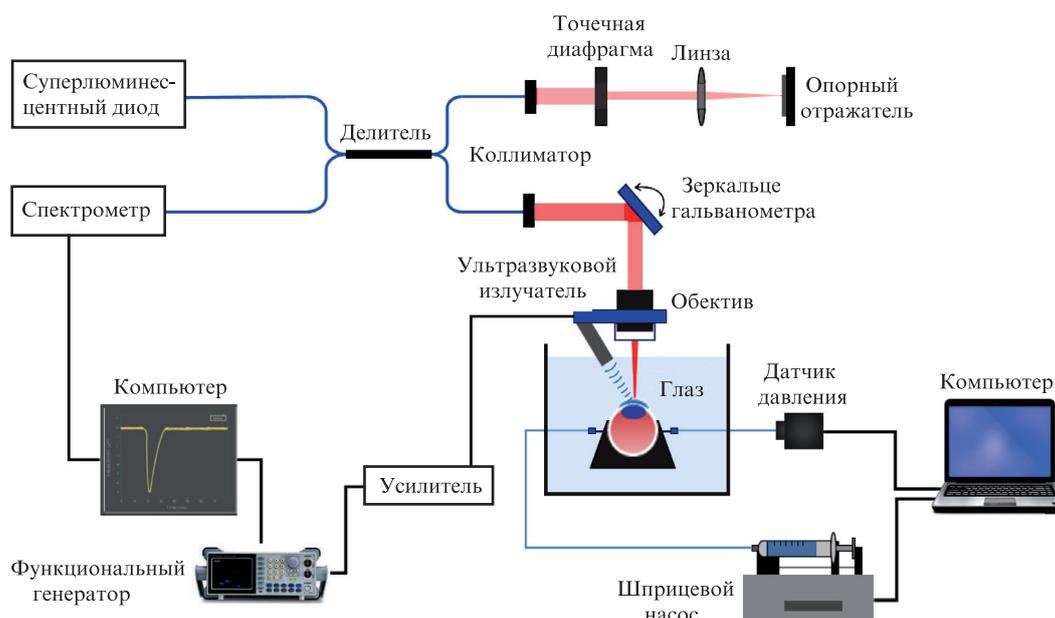


Рис.1. Общая схема экспериментальной установки.

шириной полосы пропускания 49 нм. Фазовая стабильность системы была измерена экспериментально и соответствовала смещению 7 нм в воздухе. Триггер ОКТ-системы был синхронизирован с функциональным генератором. После акустического импульса сканирование (серия двумерных сканов в глубину при неизменном пространственном положении) проводилось от фокуса ультразвукового излучателя вдоль направления распространения волны в обоих направлениях на расстояния 6 мм. Сигнал фазового сдвига рассеянного излучения записывался в 200 точках в течение 500 мс с частотой оцифровки 25 кГц. Для каждого значения давления эксперимент повторялся три раза с последующим усреднением результатов по обоим направлениям.

Для точек на поверхности хрусталика фазовый сдвиг сигнала ОКТ соответствует пространственному смещению каждой точки вдоль оптического пучка во время распространения упругой волны. Фазовый сдвиг $\varphi(t)$ связан со смещением точки $d(t)$ уравнением

$$d(t) = \frac{\lambda_0}{4\pi} \varphi(t), \quad (1)$$

где λ_0 – центральная длина волны источника излучения, в нашем случае равная 840 нм. Пример полученных с помощью уравнения (1) смещений поверхности хрусталика для ВГД 10 мм рт. ст. при различных расстояниях от источника представлен на рис.2.

После измерения временных зависимостей смещений в каждой точке временная задержка упругой волны вычислялась с помощью процедуры максимизации кросс-корреляционной функции смещений между начальной точкой и точкой измерения [49]. Затем на участке распространения волны временная задержка как функция расстояния до источника аппроксимировалась линейной функцией, и скорость групповой волны рассчитывалась как величина, обратная углу наклона этой прямой. Более подробно данный подход описан в работах [40, 46, 49]. Учитывая значительную по сравнению с длиной волны толщину хрусталика, упругую волну в хрусталике можно рассматривать как поверхностную волну Рэлея. Полученные значения групповой скорости были преобразованы в значения модуля Юнга с использованием известного соотношения для скорости волны Рэлея c в несжимаемой среде [53]:

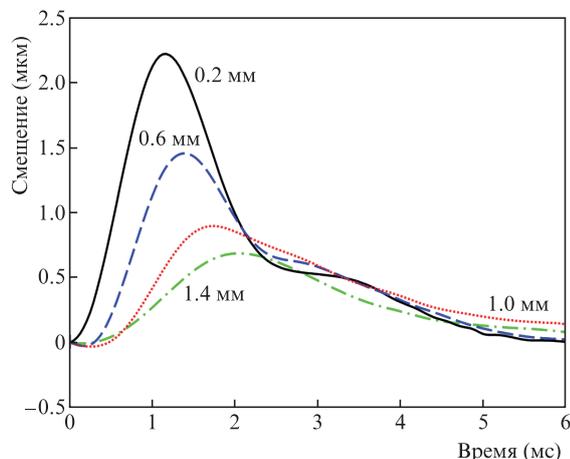


Рис.2. Временные зависимости смещений поверхности хрусталика для ВГД 10 мм рт. ст., измеренные на различных расстояниях от источника возмущения.

$$c \approx 0.955c_t, \quad (2)$$

где $c_t = \sqrt{\mu/\rho}$ – скорость сдвиговой волны в неограниченной среде; ρ – плотность среды, которую мы приняли равной 1100 кг/м³ для хрусталика [54]; μ – модуль сдвиговой упругости, связанный с модулем Юнга E несжимаемой среды соотношением $\mu = 3E$ [53].

3. Результаты и их обсуждение

На рис.2 представлены характерные смещения поверхности хрусталика при ВГД 10 мм рт. ст. во время распространения поверхностной волны. В этом конкретном случае скорость распространения волны была оценена как 1.7 м/с.

Результаты измерения скорости упругой волны на поверхности хрусталика для различных ВГД приведены на рис.3. Видно, что скорость волны увеличивается с ростом давления, что соответствует увеличению жесткости хрусталика под действием растущего давления. При этом увеличение давления наиболее сильно влияет на скорость волны при низких давлениях. В физиологически значимом диапазоне давлений 15–30 мм рт. ст. скорость изменяется мало. На рис.4 показаны результаты расчета модуля Юнга хрусталика на основе уравнения (2). Эти значения модуля Юнга находятся в соответствии с нашими предыдущими результатами [19, 47], полученными другими методами.

Важно отметить, что по сравнению с другими мягкими тканями глаза модуль упругости хрусталика слабо зависит от ВГД, увеличиваясь в измеряемом диапазоне не более чем на 30%. В то же время известно, что, например, скорость распространения упругой волны в роговице и в склере возрастает в данном диапазоне в три-четыре раза [7, 9, 11, 50]. Это связано со значительными деформациями роговицы и склеры при росте давления и с проявлением их нелинейных упругих свойств. Мы предполагаем, что слабая зависимость скорости волны от давления объясняется малой степенью деформации хрусталика внутри глазного яблока во время увеличения ВГД по сравнению с деформацией роговицы или склеры. Расположение хрусталика внутри глазного яблока означает, что он находится в основном под действием гидростатического давления, т. е. объемного сжатия, так что сдвиговые дефор-

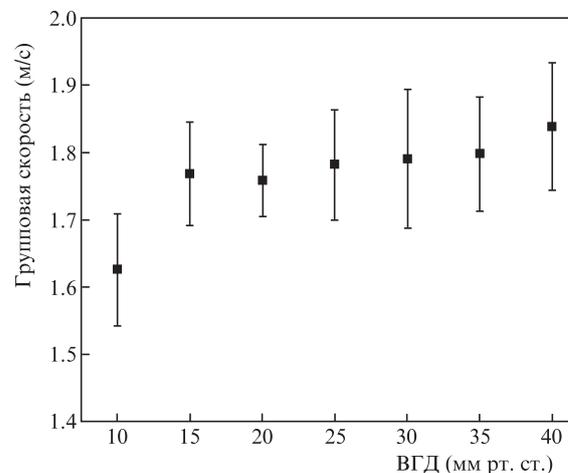


Рис.3. Зависимость скорости упругих волн на поверхности хрусталика от ВГД, усредненная по трем образцам. Погрешность соответствует одному стандартному отклонению.

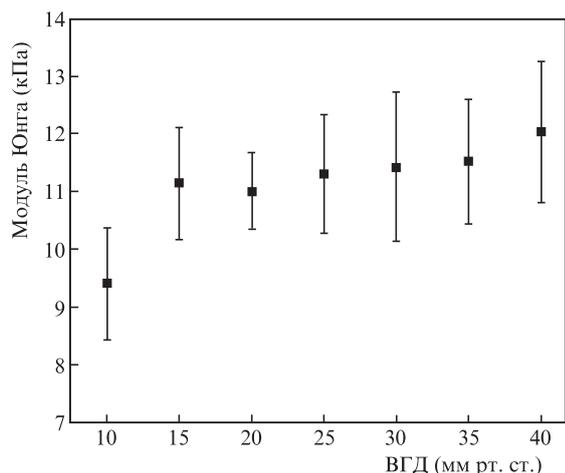


Рис.4. Зависимость модуля Юнга хрусталика от ВГД, усредненная по трем образцам. Модуль Юнга был вычислен по скорости поверхностных волн с использованием формулы (2). Погрешность соответствует одному стандартному отклонению.

мации внутри хрусталика минимальны и не приводят к заметному проявлению его нелинейных упругих свойств. В будущем мы планируем провести измерения упругости хрусталика в зависимости от времени его нахождения под давлением, чтобы исследовать возможное влияние жидкостного обмена между хрусталиком и внутриглазной жидкостью на механические свойства хрусталика.

Полученные данные согласуются с нашими предыдущими результатами по измерению скорости упругих волн в роговице и в хрусталике глаза коровы *ex vivo* с помощью ультразвукового датчика [50]. Мы продемонстрировали, что в диапазоне ВГД 5–50 мм рт. ст. скорость распространения упругой волны в роговице возрастает от 1 до 7 м/с, тогда как в хрусталике она меняется в диапазоне 1.5–2 м/с [50]. Из-за использования низкочастотного ультразвукового датчика полученные данные имели малое отношение сигнал/шум, так что их сильная зашумленность не позволяла сделать однозначный вывод о тенденции изменения скорости волн в хрусталике. В настоящей работе применение ОКТ вместо ультразвука дало возможность отследить рост скорости упругой волны в хрусталике и в то же время подтвердить основной вывод о слабой зависимости скорости от ВГД.

4. Заключение

В настоящей работе продемонстрирован высокий потенциал использования оптической когерентной эластографии для измерения упругих свойств глазного хрусталика. Результаты измерений на хрусталике глаза свиньи *ex vivo* показывают рост жесткости хрусталика с ростом ВГД на ~30%, однако этот рост не так ярко выражен, как увеличение жесткости в других тканях глаза, таких как роговица и склера. Разработанный метод оптической когерентной эластографии можно применять в клинических условиях для мониторинга изменения жесткости хрусталика во время коррекционных процедур.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта Национального института здоровья США NIH/NEI R01EY022362.

1. Glasser A., Croft M.A., Kaufman P.L. *Int. Ophthalmol. Clin.*, **41**, 1 (2001).

2. Heys K.R., Cram S.L., Truscott R.J. *Mol. Vis.*, **10**, 956 (2004).
 3. Garner W.H., Garner M.H. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **57**, 2851 (2016).
 4. Glasser A. *Clin. Exp. Optom.*, **91**, 279 (2008).
 5. Detry-Morel M., Jamart J., Pourjavan S. *Eur. J. Ophthalmol.*, **21**, 138 (2011).
 6. Girard M.J., Suh J.K., Bottlang M., Burgoyne C.F., Downs J.C. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **52**, 5656 (2011).
 7. Litwiller D.V., Lee S.J., Kolipaka A., Mariappan Y.K., Glaser K.J., Pulido J.S., Ehman R.L. *J. Magn. Reson. Imaging*, **32**, 44 (2010).
 8. Liu J., He X. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **50**, 2224 (2009).
 9. Singh M., Li J., Han Z., Wu C., Aglyamov S.R., Twa M.D., Larin K.V. *J. Refract. Surg.*, **32**, 562 (2016).
 10. Thornton I.L., Dupps W.J., Sinha Roy A., Krueger R.R. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **50**, 1227 (2009).
 11. Han Z., Li J., Singh M., Wu C., Liu C.-H., Raghunathan R., Aglyamov S.R., Vantipalli S., Twa M.D., Larin K.V. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, **66**, 87 (2017).
 12. Herbert H.M., Viswanathan A., Jackson H., Lightman S.L. *J. Glaucoma*, **13**, 96 (2004).
 13. Couede M., Pernot M., Prada C., Messas E., Emmerich J., Bruneval P., Ciron A., Fink M., Tanter M. *Ultrasound Med. Biol.*, **36**, 1662 (2010).
 14. Nenadic I.Z., Qiang B.W., Urban M., Vasconcelo L.H.D., Nabavizadeh A., Alizad A., Greenleaf J.F., Fatemi M. *Phys. Med. Biol.*, **58**, 2675 (2013).
 15. Rotemberg V., Palmeri M., Nightingale R., Rouze N., Nightingale K. *Phys. Med. Biol.*, **57**, 329 (2012).
 16. Baradia H., Nikahd N., Glasser A. *Exp. Eye Res.*, **91**, 300 (2010).
 17. Burd H.J., Wilde G.S., Judge S.J. *Exp. Eye Res.*, **92**, 28 (2011).
 18. Hollman K.W., O'Donnell M., Erpelding T.N. *Exp. Eye Res.*, **85**, 890 (2007).
 19. Yoon S., Aglyamov S., Karpouk A., Emelianov S. *Ultrasound Med. Biol.*, **39**, 1120 (2013).
 20. Reilly M.A., Martius P., Kumar S., Burd H.J., Stachs O. *Z. Med. Phys.*, **26**, 127 (2016).
 21. Larin K.V., Sampson D.D. *Biomed. Opt. Express*, **8**, 1172 (2017).
 22. Wang S., Larin K.V. *J. Biophotonics*, **8**, 279 (2015).
 23. Ophir J., Cespedes I., Ponnekanti H., Yazdi Y., Li X. *Ultrason. Imaging*, **13**, 111 (1991).
 24. Lerner R.M., Parker K.J., Holen J., Gramiak R., Waag R.C. *Acoust. Imaging*, **16**, 317 (1988).
 25. Sarvazyan A.P., Rudenko O.V., Swanson S.D., Fowlkes J.B., Emelianov S.Y. *Ultrasound Med. Biol.*, **24**, 1419 (1998).
 26. Сковорода А.Р. *Задачи теории упругости в проблеме диагностики патологий мягких биологических тканей* (М.: Физматлит, 2006).
 27. Сковорода А.Р., Аглыамов С.Р. *Биофизика*, **40**, 1329 (1995).
 28. Сковорода А.Р., Сарвазян А.П. *Биофизика*, **44**, 550 (1999).
 29. Gennisson J.-L., Deffieux T., Fink M., Tanter M. *Diagn. Interv. Imaging*, **94**, 487 (2013).
 30. Aglyamov S., Bouchard R., Graf I., Emelianov S., in *Physics of Mammographic Imaging* (New York: CRC press, 2013).
 31. Litwiller D.V., Mariappan Y.K., Ehman R.L. *Curr. Med. Imaging Rev.*, **8**, 46 (2012).
 32. Schmitt J.M. *Opt. Express*, **3**, 199 (1998).
 33. Kennedy B.F., McLaughlin R.A., Kennedy K.M., Chin L., Curatolo A., Tien A., Latham B., Saunders C.M., Sampson D.D. *Biomed. Opt. Express*, **5**, 2113 (2014).
 34. Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Matveev L.A., Gelikonov G.V., Omelchenko A.I., Baum O.I., Avetisov S.E., Bolshunov A.V., Siplivy V.I., Shabanov D.V., Vitkin A., Sobol E.N. *J. Biophotonics*, **10**, 1450 (2017).
 35. Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Matveev L.A., Gelikonov G.V., Omelchenko A.I., Shabanov D.V., Baum O.I., Svistushkin V.M., Sobol E.N. *Laser Phys. Lett.*, **13**, 115603 (2016).
 36. Kennedy B.F., Kennedy K.M., Sampson D.D. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, **20**, 7101217 (2014).
 37. Kennedy K.M., Chin L., McLaughlin R.A., Latham B., Saunders C.M., Sampson D.D., Kennedy B.F. *Sci. Rep.*, **5**, 15538 (2015).
 38. Matveyev A.L., Matveev L.A., Sovetsky A.A., Gelikonov G.V., Moiseev A.A., Zaitsev V.Y. *Laser Phys. Lett.*, **15**, 065603 (2018).

39. Sovetsky A.A., Matveyev A.L., Matveev L.A., Shabanov D.V., Zaitsev V.Y. *Laser Phys. Lett.*, **15**, 085602 (2018).
40. Wang S., Larin K.V. *Biomed. Opt. Express*, **5**, 3807 (2014).
41. Wang S., Larin K.V. *Opt. Lett.*, **39**, 41 (2014).
42. Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Matveev L.A., Gelikonov G.V., Sovetsky A.A., Vitkin A. *J. Biomed. Opt.*, **21**, 116005 (2016).
43. Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Matveev L.A., Gubarkova E.V., Sovetsky A.A., Sirotkina M.A., Gelikonov G.V., Zagaynova E.V., Gladkova N.D., Vitkin A. *J. Innov. Opt. Health Sci.*, **10**, 1742006 (2017).
44. Qu Y., He Y., Zhang Y., Ma T., Zhu J., Miao Y., Dai C., Humayun M., Zhou Q., Chen Z. *Biomed. Opt. Express*, **9**, 4054 (2018).
45. Song S., Huang Z., Nguyen T.-M., Wong E.Y., Arnal B., O'Donnell M., Wang R.K. *J. Biomed. Opt.*, **18**, 121509 (2012).
46. Manapuram R., Baranov S., Manne V., Sudheendran N., Mashiatulla M., Aglyamov S., Emelianov S., Larin K. *Laser Phys. Lett.*, **8**, 164 (2010).
47. Wu C., Han Z., Wang S., Li J., Singh M., Liu C.H., Aglyamov S., Emelianov S., Manns F., Larin K.V. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **56**, 1292 (2015).
48. Kirby M.A., Pelivanov I., Song S., Ambrozinski L., Yoon S.-J., Gao L., Li D., Shen T.T., Wang R.K., O'Donnell M. *J. Biomed. Opt.*, **22**, 121720 (2017).
49. Лью К.-Х., Скрябина М.Н., Ли Дж., Сингх М., Соболев Э.Н., Ларин К.В. *Квантовая электроника*, **44**, 751 (2014) [*Quantum Electron.*, **44**, 751 (2014)].
50. Park S., Yoon H., Larin K.V., Emelianov S.Y., Aglyamov S.R. *Phys. Med. Biol.*, **62**, N45 (2016).
51. Detorakis E.T., Drakonaki E. E., Giniš H., Karyotakis N., Pallikaris I.G. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, **57**, 9 (2014).
52. Zhang X., Wang Q., Lyu Z., Gao X., Zhang P., Lin H., Guo Y., Wang T., Chen S., Chen X. *Biomed. Eng. Online*, **17**, 75 (2018).
53. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. *Теория упругости* (М.: Наука, 1987).
54. Vaughan J., Randall J. *Nature*, **284**, 489 (1980).