



© Авторы, 2017
© ООО «Издательство «Раднотехника», 2017

**Игорь Олегович
Козлов –**

магистрант, кафедра «Приборостроение, метрология и сертификация», Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева
E-mail: igor57_orel@mail.ru

**Евгений Андреевич
Жеребцов –**

к.т.н., Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева; науч. сотрудник, Научно-образовательный центр «Биомедицинская инженерия» (г. Орел)
E-mail: zherebzw@gmail.com

**Ангелина Ивановна
Жеребцова –**

к.т.н., Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева; стажер-исследователь, Научно-образовательный центр «Биомедицинская инженерия» (г. Орел)
E-mail: angelina.zherebtsova@yandex.ru

**Виктор Владимирович
Дрёмин –**

аспирант, кафедра «Приборостроение, метрология и сертификация», Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева; стажер-исследователь, Научно-образовательный центр «Биомедицинская инженерия» (г. Орел)
E-mail: dremin_viktor@mail.ru

**Андрей Валерьевич
Дунаев –**

к.т.н., доцент, кафедра «Приборостроение, метрология и сертификация», Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева; вед. науч. сотрудник, Научно-образовательный центр «Биомедицинская инженерия» (г. Орел)
E-mail: dunaev@bmccenter.ru, inohvat@yandex.ru

УДК 006.91:616-072

Метод и устройство лазерной доплеровской флоуметрии для регистрации интенсивности компонентов кожного кровотока

*И.О. Козлов, Е.А. Жеребцов, А.И. Жеребцова,
В.В. Дрёмин, А.В. Дунаев*

Рассмотрена технология лазерной доплеровской флоуметрии, базирующаяся на цифровой обработке первичных сигналов фотопреобразователей. С привлечением условно-здоровых добровольцев проведены эксперименты, демонстрирующие нестационарный характер распределения спектра мощности фототока по частотам в течение таких провокационных воздействий, как окклюзионная проба или повышение механического давления на оптический пробник. Предложены интерпретации полученных экспериментальных результатов, а также методика графической визуализации распределения показателя микроциркуляции по полосам регистрируемых частот доплеровского сдвига.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, показатель микроциркуляции, спектр мощности, цифровая обработка сигналов.

The article examines laser Doppler flowmetry with digital processing of photocurrent. Conducted experiments demonstrate transient characteristic of photocurrent power spectrum distribution during provocative factors. Direct photocurrent processing allows to understand localisation of RBC ensembles into microvascular structures and evaluates probability density function of RBC velocity. The method of visualization registered effects of perfusion distribution by frequency was offered. In addition, approaches to interpretations of the results are proposed.

Keywords: laser Doppler flowmetry, index of microcirculation, power spectrum, signal processing.

Исследование биологических параметров тканей человека оптическими методами является динамично развивающейся областью диагностики. На сегодняшний день разработаны технологии, изучающие эндогенную флуоресценцию, тканевую оксиметрию, капилляры ногтевого ложа и другие, которые могут предоставить врачу важную информацию об особенностях состояния тканей и микрокровоотока у пациентов.

В частности, функциональное состояние систем микроциркуляции крови (МЦК) оценивается с помощью технологии лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Данный метод основан на регистрации обратно рассеянного на движущихся эритроцитах лазерного излучения с последующей математической обработкой. Основополагающей работой в области ЛДФ является работа Р. Боннера и Р. Носсаля [1], в которой выходная регистрируемая величина пропорциональна концентрации эритроцитов и их средней скорости в диагностическом объеме. Согласно описанной модели, вычисляется следующая величина – показатель микроциркуляции (ПМ):

$$PM = \int_{f_1}^{f_2} fS(f)df, \quad (1)$$

где f – частота гармоник спектра; $S(f)$ – амплитудное значение спектра мощности на частоте f ; f_1, f_2 – нижняя и верхняя границы информативной полосы регистрируемого спектра.

Таким образом, амплитудное значение спектра мощности пропорционально концентрации, а частота – средней скорости ансамблей эритроцитов.

Гармонический анализ записанных ЛДФ-грамм позволяет выделять ритмы, соответствующие сердечной (~1...1,5 Гц), респираторной (~0,4 Гц), миогенной и эндотелиальной (~0,0095...0,2 Гц) активностям [2, 3]. Данные модуляции несут в себе существенную информацию о тоне сосудов. При проведении различных провокационных тестов, таких как окклюзионный тест, холодная прессорная проба, постуральная проба, гармонический состав ЛДФ-грамм и амплитудные значения ПМ варьируются для условно-здоровых добровольцев и пациентов с различными заболеваниями сопровождающимися нарушениями в системе МЦК. Использование технологии ЛДФ может помочь уточнить диагноз на данной стадии развития нозологий до того момента, когда менее чувствительные традиционные методы оценки функционального состояния сосудов (реовазография, ультразвуковое исследование) смогут зарегистрировать уже развившиеся на уровне микрососудов нарушения.

Следующим этапом совершенствования технологии ЛДФ является отказ от схем обработки сигнала, исключающих возможность прямого использования спектра мощности фототока. Для этого следует напрямую оцифровывать значения фототока с целью дальнейшего сохранения и последующих манипуляций. Цифровая ЛДФ более информативна, поскольку несет дополнительную информацию о распределении ПМ по частотному диапазону, которая расширяет существующий диагностический потенциал данной технологии.

Цель работы – предложить схему обработки сигнала лазерной доплеровской флоуметрии, предполагающую непосредственную цифровую обработку регистрируемого фототока, надлежащим образом преобразованного в напряжение, и усиленного.

Данный метод дает возможность непосредственно вычислять и обрабатывать спектры мощности фототока и получать информацию о том, как показатель микроциркуляции распределяется по частотам доплеровского сдвига.



Метод и устройство цифровой лазерной доплеровской флоуметрии

Единицей измерения в ЛДФ является «показатель микроциркуляции» (ПМ) – величина, которая выражается в относительных перфузионных единицах и пропорциональна средней концентрации эритроцитов и их средней скорости в диагностическом объеме. Показатель микроциркуляции представляет собой результат обработки переменной составляющей фототока с двух фотоприемников, формирующийся при фотосмещении оптических потоков с опорной и смещенной за счет эффекта Доплера (в полосе до 24 кГц) частотами [4, 5]. Для снижения влияния разнообразных помех происходит вычитание сигнала одного канала из другого. Далее вычисляется спектр мощности сигнала, который впоследствии домножается на соответствующие гармоники. После интегрирования по частотному диапазону результат нормируется на постоянную составляющую фототока. Из-за того, что способ получения ПМ предполагает интегрирование по широкому частотному диапазону, потенциально полезная информация о распределении сигнала по спектру мощности теряется. В данной работе предполагаются использование спектров мощности сигнала для вычисления ПМ на поддиапазонах спектра и последующее использование распределения ПМ по частотам.

На этапе постановки задачи было сделано предположение, что при применении стандартных для метода ЛДФ функциональных проб (окклюзионная, постуральная, холодная прессорная и т.д.) изменения в микрокровотоке приводят к перераспределению спектральной мощности переменного сигнала в разные частотные диапазоны доплеровского сдвига [6], что позволяет неинвазивно оценивать распределение эритроцитов по скоростям в диагностическом объеме.

На рис. 1 представлена схема разработанного лазерного доплеровского флоуметра, содержащая одномодовый лазер, два фотодиода, усилитель на-



пряжения с встроенным преобразователем ток-напряжение, плату сбора данных National Instruments и персональный компьютер с установленной средой визуального программирования NI LabVIEW [7, 8].

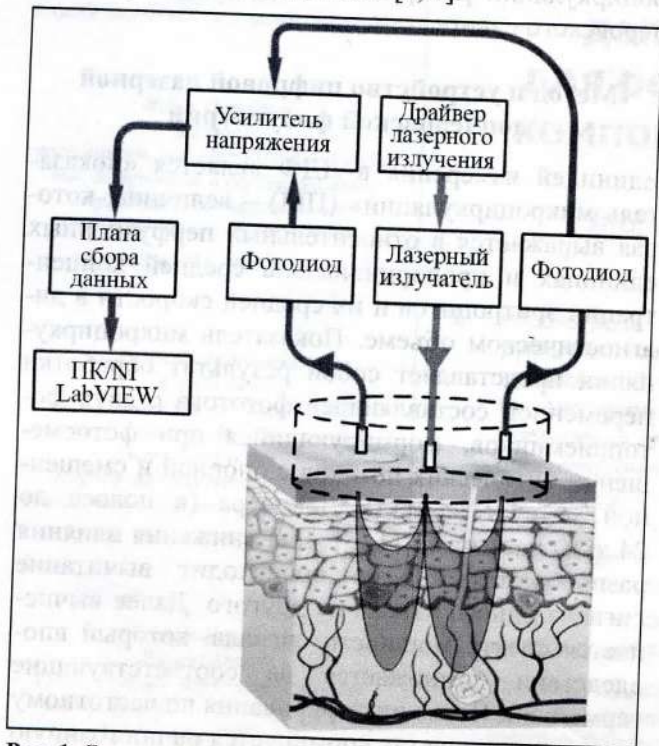


Рис. 1. Схема лазерного доплеровского флоуметра

Рассеянное на биообъекте излучение преобразовывалось в фототок на фотопреобразователе.

Полученный сигнал усиливался и оцифровывался на плате сбора данных NI USB 6211. Математическая обработка сигнала осуществлялась на персональном компьютере в среде программирования NI LabVIEW с помощью разработанного алгоритма (рис. 2). Результат измерения выводился на экран и записывался в файл штатными средствами NI LabVIEW.

Математическое преобразование, реализованное в представленном виртуальном приборе, производится согласно следующему выражению [9, 10]:

$$ПМ = \frac{\int_{f_1}^{f_2} f S[U_1(t) - U_2(t)] df}{i_{dc}}, \quad (2)$$

где $S[U_1(t) - U_2(t)]$ – спектр мощности от разности двух сигналов; i_{dc} – постоянная составляющая фототока.

Вычисление спектра мощности осуществлялось в соответствии с классическим алгоритмом быстрого преобразования Фурье (БПФ) с помощью доступного в среде программирования NI LabVIEW стандартного блока преобразования. На следующем этапе производилось сохранение нормированного спектра мощности в реальном времени. Частота дискретизации сигнала составляла 50 кГц с длиной выборки 5000 отсчетов. Таким образом, амплитудные значения спектра вычислялись через каждые 10 Гц.

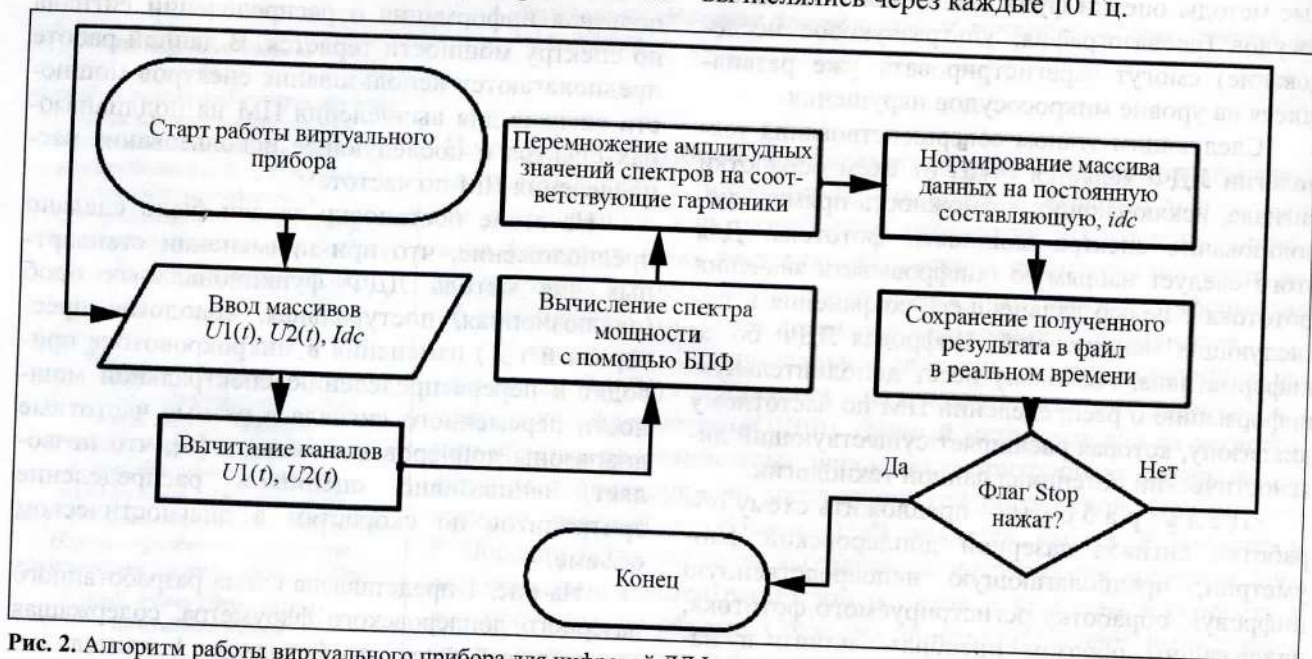


Рис. 2. Алгоритм работы виртуального прибора для цифровой ЛДФ

Исследование работы устройства в течение окклюзионной и дыхательной проб

В экспериментальной части работы был проведен ряд измерений на условно-здоровых добровольцах с одновременной записью ЛДФ-грамм с интегрированием по следующим частотным поддиапазонам: 60...400 Гц, 400...800 Гц, 800...1600 Гц, 1600...3200 Гц, 3200...6400 Гц. Данное ограничение частотного диапазона выбрано исходя из того, что мощность сигнала на более высоких частотах исчезающе мала. В качестве тестового воздействия была выбрана окклюзионная проба [11, 12]. Пример записи полученных ЛДФ-грамм на поддиапазонах частот представлен на рис. 3.

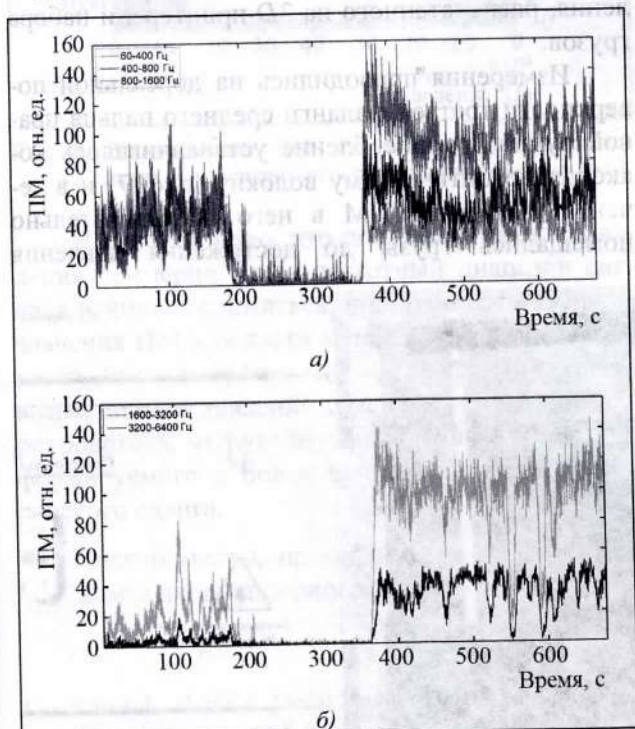


Рис. 3. Пример ЛДФ-грамм, записанных на поддиапазонах частот: а – 60...400, 400...800, 800...1600 Гц; б – 1600...3200, 3200...6400 Гц

Для анализа полученных записей выделялись временные интервалы 50 с до окклюзии и 15 с непосредственно после снятия окклюзии. На данных интервалах вычислялись значения среднего и СКО. При усреднении полученных статистических оценок по данным 15 добровольцев было зарегистрировано увеличение сигнала ЛДФ в диапазонах более высоких частот (поддиапазоны 800...1600 Гц, 1600...3200 Гц) (рис. 4). Данный результат может быть объяснен увеличени-

ем доли эритроцитов, имеющих большую скорость в период постокклюзионной гиперемии, за счет которых происходит рост суммарного ПМ.

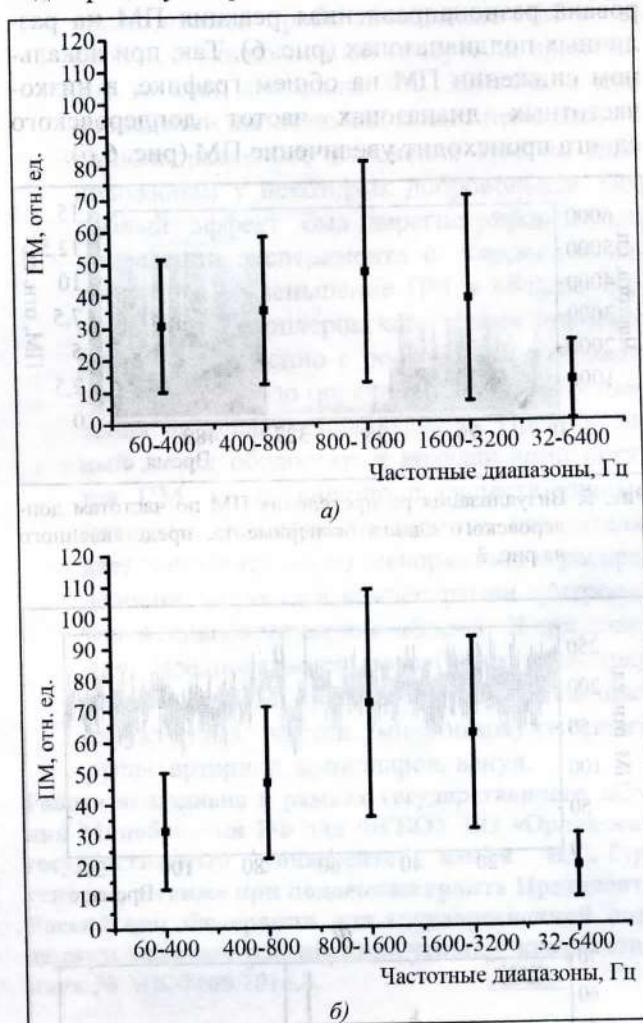


Рис. 4. Статистические показатели ЛДФ-грамм, рассчитанные при фоновой записи (а) и после снятия окклюзии (б)

Для более полной визуализации эффекта частотной неоднородности распределения ПМ предлагается представлять результаты экспериментов в виде развертки по времени значений ПМ, вычисленных на каждой частоте доплеровского сдвига (рис. 5).

Данный подход позволяет визуально оценивать перераспределение эритроцитов по скоростям их движения в различных структурных элементах системы микроциркуляции при наличии провокационных факторов. С помощью данного метода существует возможность оценивать вклад каждого частотного диапазона в общий ПМ.



Также были записаны дыхательные тесты по протоколу с резких вдохом-выдохом [13, 14]. При проведении некоторых дыхательных тестов была зарегистрирована разнонаправленная реакция ПМ на различных поддиапазонах (рис. 6). Так, при локальном снижении ПМ на общем графике, в низкочастотных диапазонах частот доплеровского сдвига происходит увеличение ПМ (рис. 6, б).

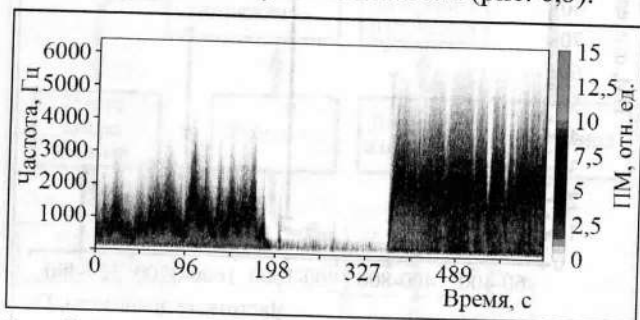


Рис. 5. Визуализация распределения ПМ по частотам доплеровского сдвига эксперимента, представленного на рис. 3

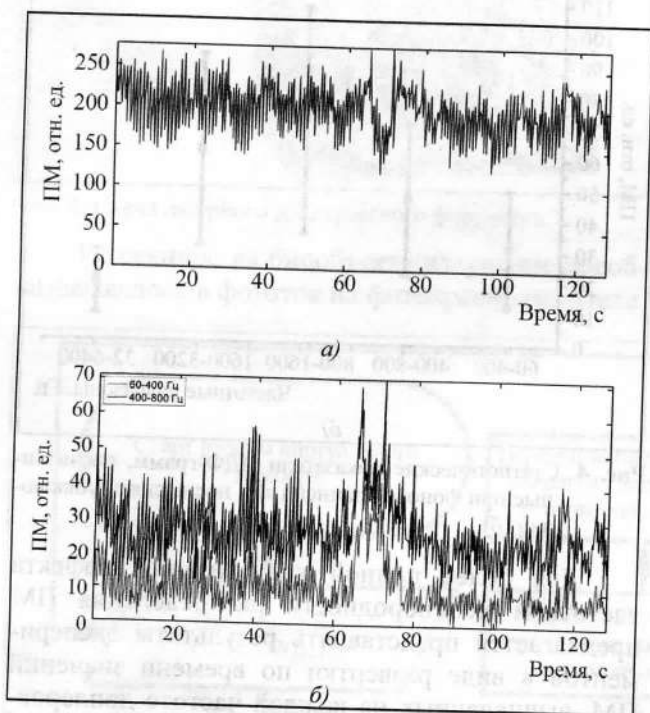


Рис. 6. Пример ЛДФ-граммы дыхательного теста (а) и ЛДФ-грамм, записанных на поддиапазонах спектра 60...400 Гц и 400...800 Гц с ростом ПМ в момент вдоха-выдоха (б)

Наблюдаемая картина поведения сигнала ЛДФ может быть связана с эффектом спазмирования микрососудов в момент резкого вдоха-выдоха, что ведет к увеличению количества медленно дви-

жущихся эритроцитов и, как следствие, увеличению ПМ, локализованного в низкочастотных поддиапазонах. Также известно, что с венозным руслом кровотока тесно связана лимфатическая система [15]. В этой связи за вид ЛДФ-граммы в низкочастотной области также может отвечать отраженный сигнал от макромолекул (белков), движущихся по лимфатическому руслу [16].

Исследование работы устройства в течение эксперимента с локальным нагружением

Для проверки влияния локального давления [17, 18] на распределение ПМ была подготовлена установка, состоящая из специального приспособления, распечатанного на 3D-принтере, и набора грузов.

Измерения проводились на дорсальной поверхности третьей фаланги среднего пальца правой руки. Приспособление устанавливалось коаксиально оптическому волокну (рис. 7) и в течение измерения ПМ в него последовательно помещались грузы до достижения давления

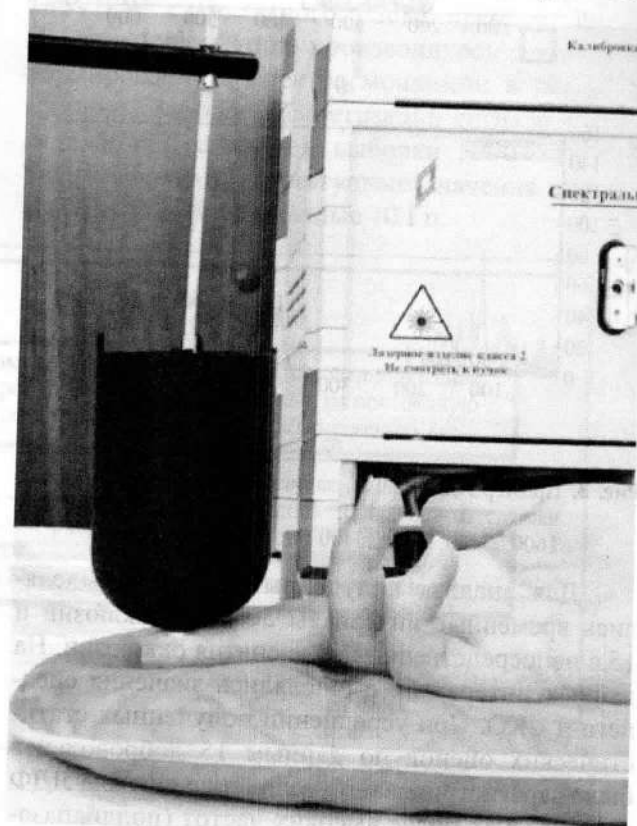


Рис. 7. Внешний вид оптического волоконного пробника с приспособлением для локального нагружения



40 кПа на исследуемую поверхность. На следующем этапе производилось разгружение в обратном порядке.

Эксперименты проводились на семи условно-здоровых добровольцах. Каждый эксперимент длился приблизительно 50 мин.

Для проверки частотного распределения ПМ в течение данного эксперимента применялся разработанный метод визуализации (рис. 8).

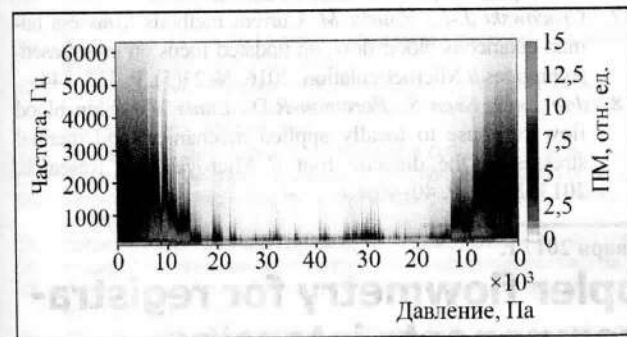


Рис. 8. Распределение ПМ по частотам доплеровского сдвига для эксперимента с локальным нагружением

На рис. 8 видно, что после достижения давления примерно 5 кПа частотный диапазон сигнала начинает снижаться, при этом амплитудные значения ПМ в области менее 1000 Гц начинают расти. Данный эффект можно объяснить тем, что возрастающее давление замедляет скорость микрокровотока, что увеличивает значение сигнала, формируемого в более низких областях доплеровского сдвига.

- Эксперименты, проведенные на разработанном макете лазерного доплеровского флоу

метра, продемонстрировали распределение ПМ по частотам доплеровского сдвига в течение провокационных воздействий. Так, при проведении окклюзионной пробы повышение ПМ в период постокклюзионной гиперемии происходит за счет диапазона 400...3200 Гц, а при проведении дыхательной может происходить разнонаправленное изменение ПМ по поддиапазонам у некоторых добровольцев. Подобный эффект был зарегистрирован при проведении эксперимента с локальным нагружением – уменьшение ПМ в области высоких частот доплеровского сдвига происходило одновременно с ростом ПМ в области низких частот, до определенного уровня давления на исследуемую область. Предложенный метод обработки и визуализации спектра ПМ, по сравнению с существующими методами регистрации данного показателя, дает дополнительную информацию о распределении скорости и концентрации эритроцитов в диагностическом объеме. В дополнение, предполагается разработать методику выделения ПМ, получаемого от различных структурных частей микроциркуляторного русла: артериол, капилляров, венул.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ для ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», а также при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук № МК-7168.2016.8.

Литература

1. Bonner R., Nossal R. Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue // *Appl. Opt.* 1981. № 20. P. 2097.
2. Stankovski T., Cooke W.H., Rudas L., Stefanovska A., Eckberg D.L. Time-frequency methods and voluntary ramped-frequency breathing: a powerful combination for exploration of human neurophysiological mechanisms // *Journal of Applied Physiology*. 2013. №115(12). P. 1806–1821.
3. Grinevich A.A., Tankanag A.V., Safronova V.G., Chemeris N.K. Role of additive stochastic modulation of the heart activity in the formation of 0.1-Hz blood flow oscillations in the human cardiovascular system // *Doklady Biological Sciences*. 2016. № 468(1). P. 106–111.
4. Жеребцов Е.А., Дунаев А.В. Программно-аппаратный комплекс и методики для контроля технического состояния приборов лазерной доплеровской флоуметрии // *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2014. № 11. С. 56–64.
5. Легаев В.П., Вдовин С.И. Применение компенсационной оптической схемы регистрации доплеровского сдвига сигнала ЛДФ // *Биомедицинская радиоэлектроника* 2004. № 3. С. 55–57.
6. Fredriksson I., Larsson M., Strömberg T. Model-based quantitative laser Doppler flowmetry in skin // *Journal of Biomedical Optics*. 2010. № 15(5). P. 057002.
7. Козлов И.О., Жеребцов Е.А., Дрёмин В.В., Жеребцова А.И., Дунаев А.В. Получение и исследование референсных спектров доплеровского уширения лазерного излучения, рассеянного в коже рук при окклюзионной пробе // Доклады XII Междунар. науч. конф. «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ’2016». Владимир–Суздаль, Россия. 2016. № 2. С. 123–126.
8. Lapitan D.G., Rogatkin D.A. Variable hyperemia of biological tissue as a noise source in the input optical signal of a medical laser Doppler flowmeter // *Journal of Optical Technology*. 2016. № 83(1). P. 36–42.
9. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем:



колебания, информация, нелинейность: Руководство для врачей. М.: Книжный дом «ЛИБ-РОКОМ». 2013. 496 с.

10. Leahy M., Nilsson G. Laser Doppler flowmetry for assessment of tissue microcirculation: 30 years to clinical acceptance // Proc. SPIE. 2010. 7563. 75630E.
11. Жеребцова А.И. Метод и устройство диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей: Автореф. дисс. к.т.н. Курск: Юго-Западный гос. ун-т. 2016. 21 с.
12. Zherebtsova A.I., Zherebtsov E.A., Dunaev A.V., Podmasteryev K.V., Pilipenko O.V., Krupatkin A.I., Khakicheva L.S., Muradyan V.F. Study of the functional state of peripheral vessels in fingers of rheumatological patients by means of laser Doppler flowmetry and cutaneous thermometry measurements // Proc. SPIE. 2015. 9917 99170M.
13. Stoyneva Z.B., Dermendjiev S.M., Medjidieva D.G., Vodnicharov V.E. Microvascular reactivity during sympathetic stimulations in Raynaud's phenomenon // International Angiology: a Journal of the International Union of Angiology. 2016. № 35(6). P. 593–598.
14. Stirban A. Microvascular dysfunction in the context of diabetic neuropathy // Current Diabetes Reports. 2014. № 14(11). P. 541.
15. Zoltzer H. Morphology and physiology of lymphatic endothelial cells // Microvascular Research / Ed. D. Shepro. Elsevier Academic Press. 2006. P. 535.
16. Крупаткин А.И. Колебательные процессы микролимофоциркуляторного русла кожи человека // Физиология человека. 2014. Т. 40. № 1. С. 62–67.
17. Cracowski J.-L., Roustit M. Current methods to assess human cutaneous blood flow: an updated focus on laser-based-techniques // Microcirculation. 2016. № 23(5). P. 337–344.
18. Jan Y.-K., Shen S., Foreman R.D., Ennis W.J. Skin blood flow response to locally applied mechanical and thermal stresses in the diabetic foot // Microvascular Research. 2013. № 89. P. 40–46.

Поступила 16 января 2017 г.

Method and device of laser doppler flowmetry for registration of skin blood flow components intensity

© Authors, 2017

© Radiotekhnika, 2017

I.O. Kozlov

Student, Department "Instrumentation, Metrology and Certification",

Orel State University n. a. I.S. Turgenyev

E-mail: igor57_orel@mail.ru

E.A. Zherebtsov

Ph.D. (Eng.), Department "Instrumentation, Metrology and Certification", Orel State University n.a. I.S. Turgenyev;

Research Scientist, Scientific-Educational Center "Biomedical Engineering", Orel

E-mail: zherebtsov@gmail.com

A.I. Zherebtsova

Ph.D. (Eng.), Orel State University n.a. I.S. Turgenyev; Research Scientist,

Scientific-Educational Center "Biomedical Engineering", Orel

E-mail: angelina.zherebtsova@yandex.ru

V.V. Dremin

Post-graduate Student, Department "Instrumentation, Metrology and Certification",

Orel State University n.a. I.S. Turgenyev;

Research Scientist, Scientific-Educational Center "Biomedical Engineering", Orel

E-mail: dremin_viktor@mail.ru

A.V. Dunaev

Ph.D. (Eng.), Associate Professor, Department "Instrumentation, Metrology and Certification",

Orel State University n.a. I.S. Turgenyev;

Leading Research Scientist, Scientific-Educational Center "Biomedical Engineering", Orel

E-mail: dunaev@bmecenter.ru, inohvat@yandex.ru

Today, optical methods of diagnostics face by several problems: problem of result interpretation, verification and provision of metrological control. For laser Doppler flowmetry technology, problem of qualitative and quantitative assessment of received signal remains important and vital. According to classic researches, measurement value in this technology (index of microcirculation) is proportional of RBC concentration and velocity in diagnostic volume and expressed in relative units. During signal processing, signals from different microvascular structures with different blood flow velocity are mixed. Part of information about frequency distribution of the index of microcirculation loses whereas it can provide significant diagnostic information. The paper presents digital signal processing algorithm of photocurrent for laser Doppler technology. This method allows to directly calculate and process the power spectrum and receive information about index of microcirculation distribution by frequency range. Experiments were conducted on healthy volunteers. Received data were analysed and discussed.

REFERENCES

1. Bonner R., Nossal R. Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue // Appl. Opt. 1981. № 20. P. 2097.
2. Stankovski T., Cooke W.H., Rudas L., Stefanovska A., Eckberg D.L. Time-frequency methods and voluntary ramped-frequency breathing: a powerful combination for exploration of human neurophysiological mechanisms // Journal of Applied Physiology. 2013. №115(12). P. 1806–1821.
3. Grinevich A.A., Tankanag A.V., Safronova V.G., Chemeris N.K. Role of additive stochastic modulation of the heart activity in the formation of 0.1-Hz blood flow oscillations in the human cardiovascular system // Doklady Biological Sciences. 2016. № 468(1). P. 106–111.