

01;07;12

Моделирование электрофизических свойств биоткани методом внутриврезонаторной лазерной спектроскопии

© К.Г. Куликов

Санкт-Петербургский государственный политехнический университет,
197046 Санкт-Петербург, Россия
e-mail: kulikov_kg@hotmail.ru

(Поступило в Редакцию 4 июня 2008 г.)

Построена математическая модель прогноза спектра поглощения и дисперсии среза биологической структуры, помещенной в полость оптического резонатора, состоящего из эпидермиса, верхнего слоя дермы, крови и нижнего слоя дермы. Приведенные количественные оценки могут быть использованы для предсказаний изменений оптических свойств исследуемого образца биологической ткани, обусловленных в нем различными биофизическими и биохимическими процессами.

PACS: 02.70.-c, 42.62.-Be

Введение

Среди современных физических методов исследования в биологии и медицине одно из ведущих мест занимают оптические, в том числе традиционные методы оптической спектроскопии, основанные на анализе спектров отражения, пропускания и флуоресценции биологических тканей. Наиболее эффективными методами, позволяющими исследовать процессы в сложных биосистемах, являются оптические внутриврезонаторные. Использование метода внутриврезонаторной лазерной спектроскопии позволяет получить более точные оценки оптических характеристик среды, которые обычными методами не могут быть зарегистрированы.

Оптические методы позволяют исследовать процессы без нарушения (модификации) живых структур в сложных биосистемах. Однако для применения этих методов необходимы адекватные математические модели, которые улучшают понимание особенностей процесса взаимодействия лазерного луча с биологическим объектом, повышают возможности, надежность и полезность оптических технологий и позволяют теоретически предсказать электрофизические параметры как характеристику структурного состояния биоткани (к каковым относится и кожа человека).

Определение оптических показателей биоткани является трудоемкой задачей вследствие сложной и неоднородной структуры самой ткани. Современные методы определения оптических параметров биологических структур предполагают решение обратной задачи рассеяния для различных теоретических моделей: метод Монте-Карло [1,2], диффузионное приближение [3–5], метод потоковых моделей Кубелки–Мунка [6–9].

В нашей работе, в отличие от [1–9], построена математическая модель, которая позволяет варьировать электрофизические и геометрические параметры (толщина слоев) моделируемого среза биоткани и на каждый просчитанный вариант представлять результат в виде графика, описывающего зависимость реальной и мнимой

частей показателя преломления модельной структуры от длины волны (кривые дисперсии и спектры поглощения).

Задача состоит из нескольких частей. В первой части необходимо найти коэффициент отражения плоской волны от плавно нерегулярного слоя, моделирующего заданную биологическую структуру [10]. Отметим, что с целью достижения наибольшего соответствия структуре реального объекта исследования границы раздела слоев модельной среды были представлены в виде волнистых поверхностей $z_1 = h_1(x, y)$, $z_2 = h_2(x, y)$, $z_3 = h_3(x, y)$, где $h_1(x, y) = c_1 \sin(a_1x + b_1y)$, $h_2(x, y) = c_2 \sin(a_2x + b_2y)$, $h_3(x, y) = c_3 \sin(a_3x + b_3y)$, $c_1, a_1, b_1, c_2, a_2, b_2, c_3, a_3, b_3$ некоторые произвольно задаваемые константы, причем $a_i \ll 1$, $b_i \ll 1$, $c_i \ll 1$, где ($i = \overline{1, 3}$).

Во второй части следует решить задачу об отражении гауссова пучка с произвольным поперечным сечением от плавно нерегулярного слоя, моделирующего заданную биологическую структуру. Задача решалась путем разложения полей встречных волн по плоским волнам в области среды 1 и их отражении слоем 2, обратного преобразования с последующим интегральным преобразованием Гюйгенса–Френеля для получения поля в исходном опорном сечении после обхода резонатора [10]. Построения этих частей носят вспомогательный характер.

Непосредственно в настоящей работе рассматриваются собственные колебания линейного резонатора, нагруженного слоем, моделирующим заданную биологическую структуру. Построения основаны на решении вспомогательных задач первой и второй частей.

Отметим, что биологическая структура представлялась в виде слоев с различными оптическими и геометрическими характеристиками (эпидермис, верхний слой дермы, кровь, нижний слой дермы), освещаемых лазерным пучком [11].

1. Интегральное уравнение для собственных колебаний поля в резонаторе, содержащем образец среза биоткани

Пусть в некоторой окрестности оси Z в области Ω резонатора расположена кювета с образцом биоткани (тканевый срез) (рис. 1).

Так как собственные колебания в кольцевых и линейных резонаторах при внесении неоднородностей в полость резонатора перестраиваются по-разному, то рассмотрим для определенности более простой случай линейного резонатора. Запишем интегральное уравнение:

$$\Phi(\xi'_1) = \gamma \int_{-\infty}^{\infty} K_1(\xi'_1, \xi''_1) E_{\text{ref}}(\Phi(\xi''_1, \xi''_2)) d\xi''_1, \quad (1)$$

где $E_{\text{ref}}(\Phi(\xi''_1, \xi''_2))$ является линейной комбинации $\Phi(\xi''_1, \xi''_2)$ и ее производных и определено в Приложении, $K_1(\xi'_1, \xi''_1)$ — ядро интегрального преобразования поля,

$$K_1(\xi'_1, \xi''_1) = \sqrt{\frac{k}{2\pi i B}} e^{\frac{ik}{2B}(A\xi''_1 + D\xi''_1{}^2 - 2\xi'_1\xi''_1) + ikL}.$$

Отметим, что характерной особенностью (1) является наличие в подынтегральном выражении производной функции $\Phi(\xi'_1)$. Будем искать Φ и γ в виде разложения по степеням малого параметра ϵ , характеризующего плавность изменений свойств среды на длине волны [12], т. е.

$$\Phi = \psi_0 + \epsilon\varphi_{01} + 0(\epsilon^2), \quad (2)$$

$$\gamma = \psi_1 + \epsilon\varphi_{11} + 0(\epsilon^2). \quad (3)$$

Подставим разложения (2) и (3) в интегральное уравнение (1). Тогда в главном приближении имеем

$$\psi_0^\pm(\xi'_1) = \psi_1 \left[\int_{-\infty}^{\infty} K_1(\xi'_1, \xi''_1) S_{00}(\xi''_1, \xi''_2) \psi_0(\xi''_1) d\xi''_1 \right]. \quad (4)$$

Домножим уравнение (1) на $\psi_1 S_{00}(\xi'_1, \xi'_2) \psi_0^\pm(\xi'_1)$ и проинтегрируем по ξ'_1 . С учетом главного приближения урав-

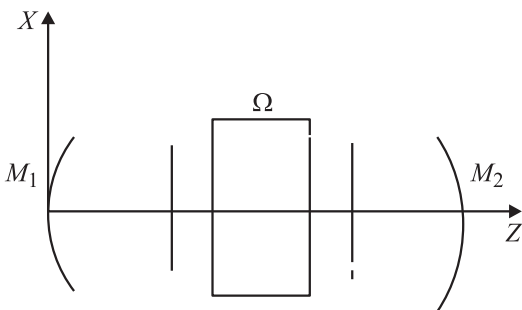


Рис. 1. Линейный резонатор с образцом биоткани.

нения (4) найдем поправки к собственным значениям

$$\varphi_{11} = \pm \psi_1 \left[\int_{-\infty}^{\infty} \psi_0^+ \psi_0^- S_x(\xi''_1, \xi''_2) d\xi''_1 - \int_{-\infty}^{\infty} \psi_0^\pm \frac{\partial S_x(\xi''_1, \xi''_2)}{\partial k_x} \frac{\partial \psi_0^\mp}{\partial \xi''_1} d\xi''_1 \right] \Delta^{-1},$$

$$\Delta = \left[\int_{-\infty}^{\infty} \psi_0^+ \psi_0^- S_{00}(\xi''_1, \xi''_2) d\xi''_1 \right],$$

где

$$S_{00}(\xi''_1, \xi''_2) = \frac{A_{00}(\xi''_1 \sim + \xi''_2 \sim, k_{1y}, k_{1x})}{\alpha}, \quad (5)$$

$$S_x(\xi''_1, \xi''_2) = \frac{1}{\alpha} \left[A_{10}(\xi''_1 \sim + \xi''_2 \sim, k_{1y}, k_{1x}) + \frac{k_{13}}{kn_1} \xi''_1 A_{0000}(\xi''_1 \sim + \xi''_2 \sim, k_{1y}, k_{1x}) \right],$$

$$\frac{\partial S_x(\xi''_1, \xi''_2)}{\partial k_x} = \left[\frac{k_x^o}{ikn_1\alpha} \left[\frac{\partial A_{00}(\xi''_1 \sim + \xi''_2 \sim, k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1x}} + \frac{\partial A_{00}(\xi''_1 \sim + \xi''_2 \sim, k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1y}} \right] \right],$$

где α , k_{13} , k_x^o , $A_{00}(\xi''_1 \sim + \xi''_2 \sim, k_{1y}, k_{1x})$, $A_{10}(\xi''_1 \sim + \xi''_2 \sim, k_{1y}, k_{1x})$ и $A_{0000}(\xi''_1 \sim + \xi''_2 \sim, k_{1y}, k_{1x})$ определено в [10].

Решение уравнения (4) находилось в виде разложения в ряд по собственным функциям идеального резонатора [12]:

$$\psi_0^\pm = \sum_n \tilde{a}_n E_n^\pm(\xi''_1), \quad (6)$$

где поле $E_n^\pm(\xi''_1)$ представимо в виде суммы встречных волн:

$$E_n^\pm(\xi''_1) = E_n^+(\xi''_1) + E_n^-(\xi''_1),$$

$$E_n^+(\xi''_1) = C_n H_n \left(\frac{\xi''_1 \sqrt{2}}{\omega} \right) \exp \left(-i(n+1/2)g + ikL + \frac{i\xi''_1{}^2}{q^+} \right),$$

$$E_n^-(\xi''_1) = C_n H_n \left(\frac{\xi''_1 \sqrt{2}}{\omega} \right) \exp \left(i(n+1/2)g - ikL - \frac{i\xi''_1{}^2}{q^-} \right).$$

Запишем матричное уравнение для нахождения коэффициентов \tilde{a}_n :

$$\tilde{a}_m = \psi_1 \sum_n \tilde{a}_{mn} \tilde{a}_n, \quad (7)$$

где

$$\tilde{a}_{mn} = e^{-i(n+1/2)g} e^{-i(m+1/2)g}$$

$$\times \int_{-\infty}^{\infty} C_m C_n e^{-\xi''_1{}^2} H_n(\xi''_1) H_m(\xi''_1) S_{00}(\xi''_1, \xi''_2) d\xi''_1,$$

$$g = \arccos \left[\frac{A+D}{2} \right], \quad C_n = \sqrt{\frac{1}{2^n n! \omega \pi}},$$

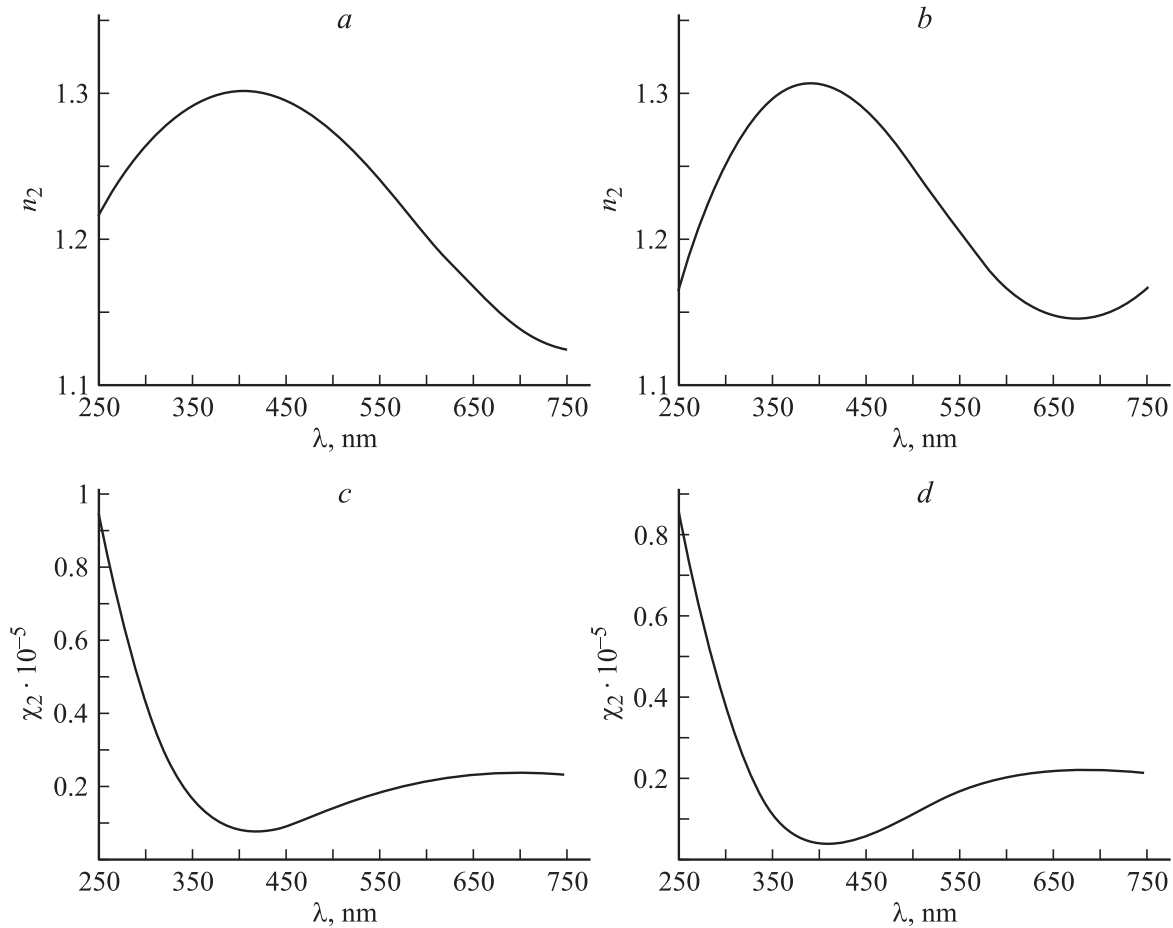


Рис. 2. *a, b* — зависимость действительной части показателя преломления эпидермиса от длины волны в окрестности линии $0.63 \mu\text{m}$ гелий-неонового лазера при следующих параметрах модельной среды: мнимая часть показателя преломления эпидермиса 0.00001 , коэффициент преломления верхней дермы $1.3 \pm 0.00001i$, крови — $1.3509 + 0.00001i$ (*a*), $1.35 + 0.00001i$ (*b*), нижней дермы $1.3 + 0.00001i$ (*a*), $1.45 + 0.00001i$ (*b*), толщина эпидермиса, верхней дермы, крови соответственно составляет 64 (*a*) и 65 (*b*) 600 и $80 \mu\text{m}$. *c, d* — зависимость мнимой части показателя преломления эпидермиса от длины волны в окрестности линии $0.63 \mu\text{m}$ гелий-неонового лазера при следующих параметрах модельной среды: действительная часть показателя преломления эпидермиса 1.3 (*c*) и 1.32 (*d*), коэффициент преломления верхней дермы $1.33 + 0.00001i$, крови — $1.35 + 0.00001i$ (*c*), $1.3501 + 0.00001i$ (*d*), нижней дермы $1.45 + 0.00001i$, толщина эпидермиса, верхней дермы, крови соответственно составляет 65 , 600 и $80 \mu\text{m}$.

$$C_m = \sqrt{\frac{1}{2^m m! \omega \pi}}, \quad \omega = \sqrt{\frac{\sin g}{B}},$$

$$\frac{1}{q} = \left[\frac{A+D}{2} + i \sqrt{1 - \frac{(A+D)^2}{4}} - A \right] (2B)^{-1},$$

A, B, D — элементы волновой матрицы резонатора, L — длина резонатора, H_n, H_m — полиномы Эрмита, волновое число $k = 2\pi/\lambda$, $S_{00}(\xi_1'', \xi_2'')$ определяется выражением (5).

Матричная система (7) — это однородная система линейных алгебраических уравнений, по которой после вычисления собственных векторов находятся поперечные моды резонатора по формуле (6), а из равенства нулю ее определителя — собственные частоты этих мод. Таким образом, на данном этапе с помощью (7) были связаны частоты собственных колебаний оптиче-

ского резонатора, нагруженного образцом исследуемой биоткани, с электрофизическими параметрами этой биологической структуры, такими как реальные и мнимые части их показателей преломления, размеры и т. д.

Дальнейшее исследование и анализ приведенных зависимостей будем проводить численными методами.

2. Численные расчеты для резонатора с выбранными параметрами и выводы

Рассмотрим оптический резонатор с модельной средой, который изображен на рис. 1. Он имеет следующие параметры: расстояние между зеркалами $L = 11 \text{ cm}$, радиусы зеркал M_1 и M_2 равны 100 и 46.3 cm со-

ответственно, длина волны $\lambda = 0.63 \mu\text{m}$ (центр линии гелий-неонового лазера). Произвольно задаваемые константы $a_1 = -0.0024$, $b_1 = 0.02$, $a_2 = 0.021$, $b_2 = 0.03$, $a_3 = 0.041$, $b_3 = 0.051$, $c_1 = c_2 = c_3 = 10^{-2}$. Значения параметров $a_1, b_1, a_2, b_2, a_3, b_3, c_1, c_2, c_3$ подобраны для границы раздела каждого слоя таким образом, чтобы форма поверхности наиболее соответствовала форме границы раздела соответствующего слоя в структуре нормальной кожи человека. Все расчеты проводились для основной поперечной моды.

На рис. 2, c, d показана зависимость мнимой части показателя преломления эпидермиса (коэффициент поглощения) от длины волны. Как следует из приведенных графиков, в ультрафиолетовой области показатель поглощения эпидермиса велик. Это, по-видимому, связано с тем, что в поверхностном слое свет при заданной длине волны сильно поглощается в основном меланином.

Зависимость действительной части показателя преломления эпидермиса от длины волны представлена на рис. 2, a, b. Как следует из рис. 2, максимальные значения действительной части показателя преломления эпидермиса достигаются для тех длин волн, для которых значения показателя поглощения эпидермиса минимальны и, наоборот, что согласуется с общетеоретическими представлениями. Следует отметить, что построенная математическая модель достаточно чувствительна к изменению оптических характеристик модельной среды и диапазоны изменения величин n_2 (действительная часть показателя преломления эпидермиса) и χ_2 (мнимая часть показателя преломления эпидермиса) близки к экспериментальным значениям комплексного показателя преломления для моделируемой биологической структуры, полученным без применения внутрирезонаторной модели [13,14].

Построенная модель позволяет определять не только спектральные распределения оптических параметров биологической среды, связанные с поглощением света в верхних слоях моделируемой биологической структуры, но и их изменения, происходящие под действием различных факторов, приводящих к изменению функционально-морфологического состояния биоткани, а также дает возможность одновременного получения на одной установке совокупности результатов варьирования электрофизических параметров и характерных размеров исследуемой биологической структуры различного строения.

Таким образом, при помощи построенной математической модели возможно измерение спектральных различий нормальной и патологической ткани для случая *in vitro* с целью построения спектрального автографа для определения патологических изменений в исследуемых биологических образцов.

Аналогичные зависимости могут быть рассчитаны для лазеров с другими параметрами и использованы для обработки экспериментальных кривых дисперсии и поглощения в биотканях.

Приложение

Выражение для отраженного поля имеет следующий вид:

$$E_{\text{ref}} = \frac{A_{00}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})\Phi(\xi_1'', \xi_2'')}{\alpha} - \frac{\epsilon x}{\alpha} \left[A_{10}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x}) + \frac{k_{13}}{kn_1} \xi_1'' \right] \times A_{0000}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x}) \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \frac{\epsilon y}{\alpha} \left[A_{01}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x}) + \frac{k_{23}}{kn_1} \xi_2'' \right] \times A_{0000}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x}) \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \frac{\epsilon x \epsilon y}{\alpha} \left[A_{11}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x}) + \frac{k_{13}}{kn_1} \xi_1'' \right] \times A_{0000}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x}) \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \frac{\epsilon x \epsilon y}{\alpha} \left[\frac{k_{23}}{kn_1} \xi_2'' A_{0000}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x}) \right] \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \left[\frac{\epsilon x k_x^0}{ikn_1 \alpha} \left[\frac{\partial A_{00}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1x}} \right] + \frac{\partial A_{00}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1y}} \right] \frac{\partial \Phi(\xi_1'', \xi_2'')}{\partial \xi_1''} \right] - \left[\frac{\epsilon y k_y^0}{ikn_1 \alpha} \left[\frac{\partial A_{00}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1x}} \right] + \frac{\partial A_{00}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1y}} \right] \frac{\partial \Phi(\xi_1'', \xi_2'')}{\partial \xi_2''} \right] + 0(\epsilon^2),$$

где $A_{00}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})$, $A_{10}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})$, $A_{0000}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})$, $A_{10}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})$, $A_{11}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})$, k_x^0 , k_y^0 , k_{13} , k_{23} , α определено в [10].

Более подробный вывод для поля E_{ref} можно найти в статье [10].

Список литературы

- [1] Tuchin V.V., Utz S.R., Yaroslavskii I.V. // Opt. Eng. 1994. Vol. 33. P. 3178–3176.
- [2] Qu J., MacAulay C., Lam S. et al. // Opt. Eng. 1995. Vol. 34. N 11. P. 3334–3343.
- [3] Groenhuis R.A.J., Ferwerda H.A., Ten Bosch J.J. // Appl. Optics. 1983. Vol. 22. N 16. P. 2456–2462.
- [4] Karagiannes J.L., Zhang Z., Grossweiner B. et al. // Appl. Optics. 1989. Vol. 28. N 12. P. 2311–2317.

- [5] *Maitland D.J., Walsh J.T., Prystowsky J.B.* // Appl. Optics. 1993. Vol. 32. N 4. P. 586–591.
- [6] *Van Gemert M.J.C., Schets G.A.C., Bishop M.S.* et al. // Laser Life Sci. 1988. Vol. 1. N 2. P. 1–18.
- [7] *Yoon G., Welch A.J., Motamedi M.* et al. // IEEE J. Quantum Electron. 1987. Vol. QE-23. N 10. P. 1721–1733.
- [8] *Van Gemert M.J.C., Jacques S.L., Sterenborg H.J.C.M.* et al. // IEEE J. Biomed. Eng. 1989. Vol. 36. N 12. P. 1146–1154.
- [9] *Гираев К.М., Ашурбеков Н.А., Кобзев О.В.* // Письма в ЖТФ. 2003. Т. 29. Вып. 21. С. 48–52.
- [10] *Куликов К.Г., Радин А.М.* // Опт. и спектр. 2004. Т. 96. № 4. С. 522–534.
- [11] *Грин Н., Стаут У., Тейлор Д.* Биология / Пер. с англ. М.: Мир, 1996. Т. 3. 376 с.
- [12] *Радин А.М., Курятов В.Н., Глуценко Ю.В., Плаченнов А.Б.* // Опт. и спектр. 1986. Т. 60. № 1. С. 168–171.
- [13] *Тучин В.В.* Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1998. 383 с.
- [14] *Тучин В.В.* // УФН. 1997. Т. 167. № 5. С. 517–539.