

# Nuevo modelo para describir el transporte de luz proveniente de un láser en medios biológicos

J. Aguirre<sup>1</sup>, J. Ripoll<sup>2</sup>, P. Guerra<sup>3</sup>, J.J Vaquero<sup>1</sup>, M. Desco<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

desco@hggm.es

<sup>2</sup> IESL, Foundation for Research and Technology Hellas (FORTH), Creta, Grecia.

<sup>3</sup> Departamento de Ingeniería Electrónica, Universidad Politécnica de Madrid, Ciudad Universitaria s/n, Madrid, Spain

## Resumen

*Son muchas las técnicas de imagen médica que de un modo u otro funcionan a partir de luz que viaja a través de medios biológicos, y se engloban genéricamente en la categoría de "Imagen Óptica". En general puede decirse que la precisión de estas técnicas depende fuertemente del éxito de los modelos matemáticos utilizados en el modelado del transporte fotónico a través de los tejidos.*

*La aproximación de difusión de la ecuación de transferencia radiativa describe con éxito el comportamiento de la luz en estos medios. Sin embargo, no existe una manera satisfactoria de definir el término de la ecuación correspondiente a la fuente, cuando esta es un láser colimado en la dirección perpendicular a la superficie de la muestra. Las soluciones de la ecuación de difusión utilizadas habitualmente fallan en la vecindad de la fuente.*

*En este trabajo presentamos una solución analítica novedosa de la ecuación de difusión que parte de un modelo de fuente más realista que las expresiones analíticas comúnmente utilizadas. Haremos una comparación preliminar con un simulador de Montecarlo ya validado.*

## 1. Motivación

Los grandes avances en la comprensión y el modelado matemático del transporte fotónico en medios biológicos, unidos al florecimiento del desarrollo de sondas fluorescentes, han llevado a la aparición de una nueva familia de técnicas de imagen médica capaces de monitorizar una gran cantidad de eventos biológicos de interés para la investigación biomédica e interés clínico: son las denominadas técnicas de imagen óptica [1]. La Tomografía Óptica Difusiva (DOT), Tomografía de Bioluminiscencia (BT), Tomografía Fotoacústica (PAT) o Tomografía basada en la Vida Media de la Fluorescencia, (FLT) son los ejemplos más conocidos de una larga lista de técnicas que usan luz para obtener la distribución espacial 3D de diversos contrastes, in vivo y de manera no invasiva. Todas estas técnicas necesitan para funcionar un modelo matemático que describa el transporte de luz en los sujetos a estudiar.

Los tejidos biológicos son altamente absorbentes y dispersivos, siendo el coeficiente de absorción  $\mu_a$  y el coeficiente de dispersión  $\mu_s$ , dos de los parámetros que más influyen en el transporte fotónico [2]. Un fotón en este tipo de medios seguirá un camino aleatorio de

recorrido libre  $1/\mu'_s$ , donde  $\mu'_s$  es el coeficiente reducido de dispersión, cuyo valor es típicamente de 1 mm, y que se relaciona con el coeficiente de dispersión por  $\mu_s = (1-g)\mu'_s$ , donde  $g$  es el factor de anisotropía, que describe la aleatoriedad del ángulo de dispersión y se define como el valor medio del ángulo de dispersión [2, 3].

La ecuación de transferencia radiativa [4] describe macroscópicamente el viaje de la luz a través de este tipo de medios. En general, se usa la aproximación de difusión debido a que acepta un tratamiento numérico simple y rápido y tiene soluciones analíticas para geometrías concretas [2]. Esta aproximación es válida siempre que se cumpla la condición  $\mu'_s \gg \mu_a$ . En la ventana espectral del infrarrojo cercano (700nm-900nm) la absorción se minimiza y la longitud de penetración de la luz es de varios centímetros, por lo que en esta ventana espectral la aproximación de difusión se acepta como válida [2].

Es muy común que en las máquinas de imagen óptica la fuente de luz sea un láser de intensidad constante (*constant wave domain*, cw) y colimado, que incide en la muestra biológica perpendicularmente a su superficie. Para una fuente de estas características, se ha demostrado en trabajos previos que no es correcto modelar el término de la fuente de la ecuación de difusión (ver sección 2) como si fuese puntual e isotrópica y situada en la superficie del medio difusivo. La discrepancia entre este modelo teórico y la realidad es especialmente relevante cerca de la fuente. Para paliar esta situación se ha propuesto utilizar un modelo de fuente también puntual e isotrópica, pero situada dentro del objeto difusivo, a un recorrido libre medio de un fotón de profundidad. De este modo se consigue una mejora en la descripción del comportamiento fotónico, aunque siguen existiendo discrepancias cerca de la fuente [5].

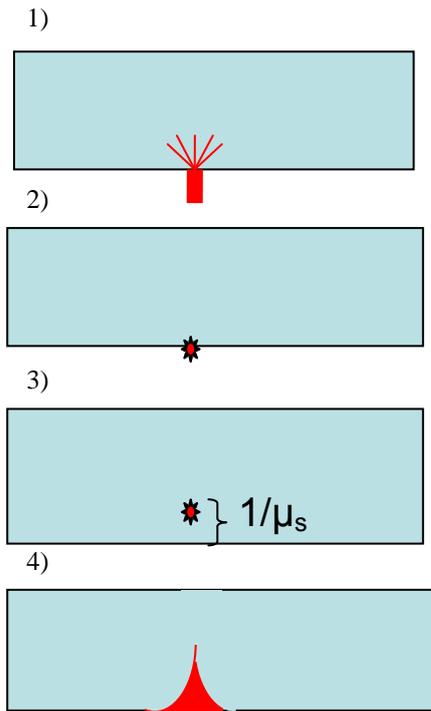


Fig 1:

- 1). Situación real, el láser (rojo) incide colimado en la dirección perpendicular a la frontera del medio difusivo (azul).
- 2). El láser se modela como una fuente puntual isotrópica situada en la frontera del medio difusivo.
- 3). El láser se modela como una fuente puntual isotrópica situada a un recorrido libre medio de la frontera.
- 4). Modelo propuesto en este trabajo: Representación del decaimiento exponencial de la intensidad de la fuente.

En este trabajo presentamos una solución analítica novedosa de la ecuación de difusión modelando la fuente como una exponencial decreciente en la dirección perpendicular a la superficie del medio. Esta solución ya se ha estudiado para describir la propagación de la luz cuando la fuentes láser es pulsada [6], aunque en este trabajo nos centramos en fuentes de láser cw. También hacemos una valoración preliminar de su exactitud en la descripción del transporte fotónico utilizando el resultado de una simulación de Montecarlo como solución de referencia.

## 2. Materiales y métodos

### 2.1. Soluciones analíticas

La aproximación de difusión de la ecuación de transferencia radiativa es [2]

$$(\nabla^2 + k^2)U(\mathbf{r}) = \frac{-S(\mathbf{r})}{D} \quad (1)$$

Donde  $U(\mathbf{r})$  es la intensidad luminosa media, con unidades  $W/cm^2$ . En caso de que los fotones tengan la misma energía y sean completamente monocromáticos, esta cantidad es directamente proporcional a la densidad fotónica es decir, número de fotones por unidad de volumen [2,3].

$S(\mathbf{r})$  es el término de la fuente, describe la distribución espacial de la intensidad de la fuente.  $D$  es el coeficiente de difusión y se define como  $D = 1/3\mu'_s$  y  $k$  es el número de onda, definido como  $k = \sqrt{3\mu'_s \mu_a}$

En el caso de suponer una fuente puntual isotrópica en la posición  $\mathbf{r}_s$ , el término de la fuente se aproxima a una delta de Dirac centrada en  $\mathbf{r}_s$ , y la ecuación de difusión queda entonces [2]

$$(\nabla^2 + k^2)U(\mathbf{r}) = \frac{-\delta(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s)}{D} \quad (2)$$

Su solución es [2,3]

$$U(|\vec{r} - \vec{r}_s|) = \frac{1}{4\pi D|\vec{r} - \vec{r}_s|} \exp(-k|\vec{r} - \vec{r}_s|) \quad (3)$$

La solución de la ecuación (2) es muy similar a la función de Green para la ecuación de difusión, que cumple [2]

$$(\nabla^2 + k^2)G(\mathbf{r}, \mathbf{r}') = -\delta(\mathbf{r}, \mathbf{r}') \quad (4)$$

y cuya solución es [2,3]

$$G(|\vec{r} - \vec{r}'|) = \frac{1}{4\pi|\vec{r} - \vec{r}'|} \exp(-k|\vec{r} - \vec{r}'|) \quad (5)$$

Valiéndonos de la función de Green podemos hallar la solución de la ecuación de difusión, independientemente del término de la fuente, haciendo [2,3]

$$U(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi} \int S(\mathbf{r}')G(\mathbf{r}, \mathbf{r}')d\mathbf{r}' \quad (6)$$

Nuestra propuesta consiste en modelar el término de la fuente como

$$S(\mathbf{r}) = \exp(-\bar{\mu}z) \quad (7)$$

Donde  $\bar{\mu} = \mu_a + \mu'_s$ . Al convolucionar el término de la fuente con la función de Green obtenemos (ver [6] para una derivación detallada).

$$\tilde{U} = \frac{i}{8\pi^2 q(k)} \left\{ \frac{\exp[iq(K)z] - \exp[-\bar{\mu}z]}{\bar{\mu} + iq(K)z} + \frac{\exp[-\bar{\mu}z] - \exp[-\bar{\mu}z]\exp[iq(K)z(L-z)]}{\bar{\mu} - iq(K)z} \right\} \quad (8)$$

En esta expresión,  $\tilde{U}$  es la transformada de Fourier en el plano  $X,Y$  de  $U(r)$ .  $K$  es el espacio de Fourier  $(k_x, k_y)$ ,  $q(k) = \sqrt{k^2 - |K|^2}$  y  $L$  es la distancia entre el plano  $X,Y$  y  $z=0$ .

### 2.2 Simulación de Montecarlo

Para realizar la simulación de Montecarlo que se utiliza como referencia nos hemos basado en el simulador escrito por Wang et al. [7], que ha servido como base para el resto de simuladores de luz en medios difusivos propuestos después y que está ampliamente validado. Funciona simulando el camino descrito por cada fotón individualmente. Cada fotón se inyecta en el medio, en dirección perpendicular a la superficie, en un único punto (lo que implica aceptar que el diámetro del láser real sea menor que un recorrido libre medio de un fotón, es decir 1 mm.). Tras recorrer una distancia en línea recta  $s$ , se asume que choca contra una partícula dispersora y cambia de dirección; posteriormente vuelve a recorrer una distancia en línea recta, choca contra otra partícula y así sucesivamente. La función de probabilidad que describe la distancia  $s$  es [7]

$$p(s) = (\mu_a + \mu_s) \exp(-(\mu_a + \mu_s)s) \quad (9)$$

El coseno del ángulo de dispersión sigue una función de probabilidad dada por la función de Henvey-Greenstein [7].

$$p(\cos \theta) = \frac{1 - g^2}{2(1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}} \quad (10)$$

Donde  $g$  es el coeficiente de anisotropía. Una vez que el fotón, tras los sucesivos pasos, recorre una distancia total mayor que  $L$  (que depende del coeficiente de absorción) desaparece y se inyecta en el medio un fotón nuevo [7].

### 2.3 Geometría

Para comparar las tres soluciones analíticas (fuente puntual situada en la frontera del medio difusivo, fuente puntual a un recorrido libre de la frontera del medio difusivo y fuente “exponencial decreciente en  $z$ ”), se lanzó una simulación de Montecarlo sobre un cubo de dimensiones  $2 \times 2 \times 1$  cm (correspondientes a las coordenadas  $X,Y,Z$ ), inyectando los fotones en el medio en las coordenadas  $(0,0,0)$  en la dirección perpendicular a su superficie

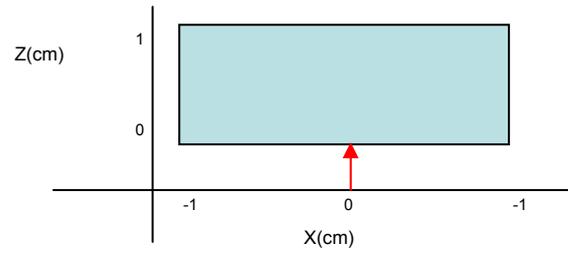


Fig 3: Vista axial del cubo sobre el que se lanza la simulación de Montecarlo (plano  $y=0$ ). La flecha roja representa el punto de inyección de los fotones en el medio y su dirección inicial.

Posteriormente se calcularon las soluciones analíticas sobre el mismo objeto. Para comparar con la simulación de Montecarlo se trazó un perfil en la dirección  $z$  y origen  $0,0,0$  sobre el corte axial correspondiente al plano  $y=0$ .

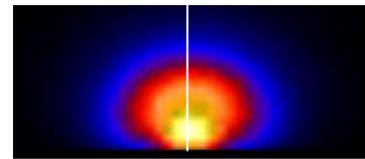


Fig 4: Simulación de Montecarlo en el plano  $y=0$ . En blanco, el perfil. El valor en gris en cada vóxel corresponde a la intensidad media en cada punto.

## 3. Resultados

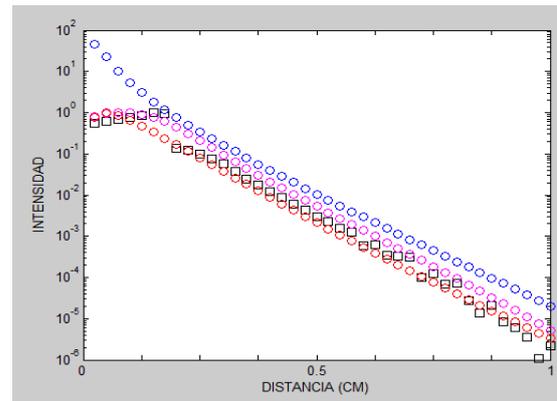
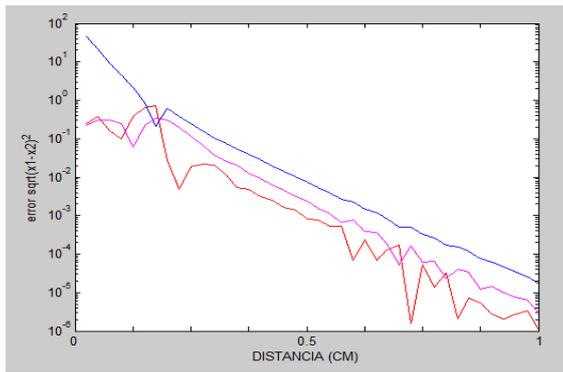


Fig 5: Gráfica correspondiente al perfil descrito en 2.3. Simulación de Montecarlo (cuadros negros), solución analítica “fuente que decae exponencialmente” (círculos rojos), solución analítica “fuente puntual a un recorrido libre de la superficie” (círculos rosas) y solución analítica “fuente puntual en la superficie” (círculos azules). El eje  $Y$  representa la intensidad media y el  $X$  la distancia a la fuente.



**Fig 6:** Gráfica correspondiente a la diferencia entre las soluciones analíticas y la simulación de Montecarlo. En rojo se muestra la diferencia para “fuente que decae exponencialmente”, En rosa la diferencia para “fuente puntual a un recorrido libre de la superficie (círculos rosas)” y en azul la diferencia para “fuente puntual en la superficie” (círculos azules). El eje Y representa el cuadrado de la diferencia entre la solución analítica y la simulación de Montecarlo y el X la distancia a la fuente.

En la figura 5 se muestra el perfil descrito en la sección 2.3. La gráfica de la figura 6 muestra como la solución que proponemos mejora las soluciones anteriores, aunque existe alguna irregularidad en la simulación de Montecarlo debida al carácter preliminar de la comparación, que se discute más adelante.

#### 4. Discusión

Para estudiar el impacto de la solución que proponemos en la precisión en la técnicas de imagen óptica es necesario hacer estudios más detallados, porque la zona donde se pretende mejorar el modelo se circunscribe a distancias cercanas a la fuente (0-0.3 cm), mientras que los sujetos que se utilizan en estas técnicas son por lo general animales pequeños de tamaños mucho mayores.

Una observación detallada de los puntos de la simulación de Montecarlo (cuadrados negros en la figura 4) en la zona indicada muestra un salto cerca del punto correspondiente a 0.25 centímetros de distancia de la fuente. Esto se debe a que el cálculo de la solución cw se hizo lanzando la simulación y tomando imágenes a una frecuencia determinada; la integral de estas imágenes es la solución cw. Simulaciones posteriores demostraron que la solución es altamente dependiente de la anchura temporal de las puertas (frecuencia), pudiendo aparecer este tipo de saltos o no. Actualmente estamos cambiando el modo de cálculo de la solución cw, para que el simulador no introduzca artefactos. En este nuevo modo de lanzar la simulación se supone que cada fotón que se introduce en el medio equivale a un paquete fotónico que deposita una fracción de energía en cada vóxel por el que pasa. Una vez terminada la simulación, cada vóxel posee un peso determinado. Dividiendo este peso por el número de paquetes simulados y el volumen del vóxel se obtendrá la concentración de fotones absorbidos  $C$  en cada vóxel.

Para calcular la densidad fotónica  $U$  basta con dividir  $C$  por el coeficiente de absorción  $\mu_a$ .

#### 5. Conclusión

Presentamos una nueva solución de la ecuación de difusión que pretende corregir las imprecisiones de los modelos habituales de fuente, para un láser colimado en la dirección perpendicular a la superficie del medio biológico. Una comparación preliminar con un simulador de Montecarlo sugiere que esta aproximación mejora las anteriores en las inmediaciones de la fuente, pero se hace necesario modificar la simulación, haciéndola más exacta cerca del origen, para confirmar las conclusiones alcanzadas.

#### 6. Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia Innovación (TEC2008-06715-C02-01 y TEC2007-64731/TCM), Caja Navarra, la red temática de investigación RECAVA y el proyecto CDTEAM (programa CENIT, Ministerio de Industria).

#### 7. Referencias

- [1] 1. Ntziachristos, V., et al., *Looking and listening to light: the evolution of whole-body photonic imaging*. Nat Biotechnol, 2005. **23**(3): p. 313-20.
- [2] 2. Ripoll, J., *Light diffusion in turbid media with biomedical application*. 2000, Universidad Autonoma de Madrid.
- [3] 3. O'Leary, M.A., *Imaging with diffuse photon density waves*. 1996, University of Pennsylvania.
- [4] 4. Chandrasekhar, S., *Radiative Transfer*. 1960, New York: Dover.
- [5] 5. Boas, D., et al., *Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head*. Opt Express, 2002. **10**(3): p. 159-70.
- [6] 6. Garofalakis, A., et al., *Optical characterization of thin female breast biopsies based on the reduced scattering coefficient*. Phys Med Biol, 2005. **50**(11): p. 2583-96.
- [7] 7. Wang, L., S.L. Jacques, and L. Zheng, *MCML--Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues*. Comput Methods Programs Biomed, 1995. **47**(2): p. 131-46.