MÔ PHỎNG SỰ PHÂN BỐ BỨC XẠ HUỲNH QUANG ĐƯỢC KÍCH THÍCH BẰNG LADE TRONG MÔ SINH HỌC SỬ DỤNG PHƯƠNG PHÁP MONTE-CARLO

Nguyễn Trọng Nghĩa[a], Chu Việt Hà[a], Trần Hồng Nhung[a], Đỗ Quang Hòa[a], Rainer Siebert[b]

(a) Trung tâm Điện tử học lượng tử, Viện Vật lý, Viện KH&CN Việt Nam

Email: hoado@iop.vast.ac.vn

(b) Phòng thí nghiệm IMNC, Đại học Paris 11, Cộng hòa Pháp

Tóm tắt:

Báo cáo trình bày các kết quả mô phỏng sự phân bố của ánh sáng huỳnh quang bên trong và trên bề mặt mô nghiên cứu dựa trên phương pháp Monte-Carlo. Bài toán mô phỏng được tính toán bằng phần mềm Matlab với một chùm lade kích thích dạng Gaussian cho một môi trường hữu hạn. Sự phản xạ vào trong của các pho-ton huỳnh quang tại biên môi trường cũng đã được thảo luận. Các hệ số tán xạ, hấp thụ thực của môi trường chất xám và chất trắng trong mô não đã được sử dụng như thông số đầu vào. Các kết quả nhận được tương đối phù hợp với các nghiên cứu đã được công bố.

Abstract:

This report presents the modeling simulation results of tissue fluorescence distribution from inside and on surface of tissue using Monte-Carlo method. The Matlab software for a Gaussian shape laser beam and finite medium was used for calculation. The internal refection of fluorescent photon at tissue boundaries was discussed. The absorption and scattering factors of the white and grey materials of brain were used as input parameters. The results are relatively reasonable agrees with published works.

1. Mở đầu

Việc sử dụng laser như một công cụ trong y học đang ngày càng được phát triển rộng rãi. Bên cạnh các ứng dụng laser điều trị, việc phát triển quang học chẩn đoán đang là một định hướng được nhiều phòng thí nghiệm quan tâm. Một ưu điểm quan trọng của phương pháp chẩn đoán này là sự chiếu sáng không làm thay đổi cấu trúc cũng như là bản chất của các mô sinh học đang nghiên cứu. Sự tương tác của laser với các mô sinh học hoặc gây nên các hiệu ứng quang nhiệt (làm tăng nhiệt độ), hoặc kích thích phát xạ huỳnh quang (chuyển mức năng lượng của phân tử). Trong đó, tương tác phát quang là loại tương tác vật lý không phá hủy hoặc biến đổi thành phần của mẫu phân tích. Các đặc trưng phổ huỳnh quang của từng loại phân tử cho phép chúng ta xác định được thành phần các chất có mặt trong vùng kích thích. Việc nghiên cứu phân bố các photon huỳnh quang trong môi trường và trên bề mặt phân cách giữa môi trường và không khí là một yêu cầu cần thiết cả về mặt lý thuyết và thực nghiệm.

Các nghiên cứu về sự lan truyền của các photon trong môi trường sinh học đã được mô hình hóa theo mô hình tán xạ của photon trong môi trường đục sử dụng phương pháp Mie khảo sát quá trình lịch sử của một photon khi đi vào môi trường đã được công bố trong [1,2].

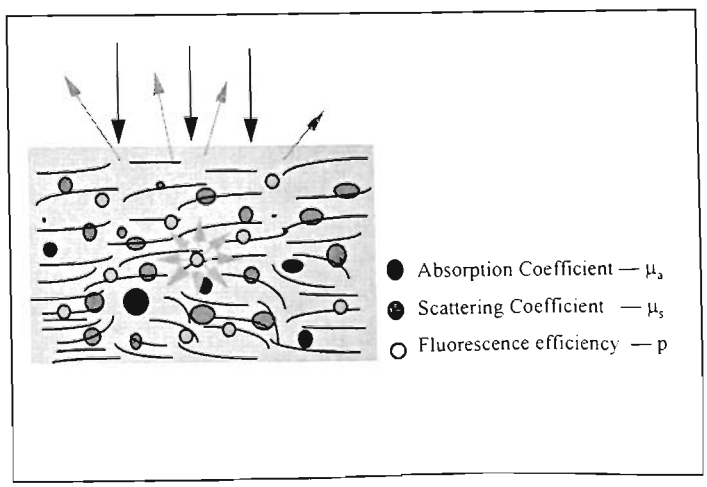
 ISBN: 978-604-913-009-0

Sau khi đi vào môi trường nghiên cứu, xác suất để một photon có mặt tại một vị trí trong môi trường sẽ phụ thuộc vào hệ số suy giảm toàn phần bằng tổng của hệ số tán xạ, (μ_s) và hệ số hấp thụ, (μ_a) tại bước sóng khảo sát. Sự suy giảm mật độ photon tuân theo hàm số mũ tương tự với định luật Lambert-Beer ($I = I_0 exp(-r \times \mu_t)$), trong đó $\mu_t = \mu_a + \mu_s$. Ở đây, hằng số suy giảm toàn phần μ_t phụ thuộc không những vào bước sóng của photon lan truyền trong một môi trường nhất định tức là phụ thuộc vào tương quan giữa bước sóng của photon và kích thước hạt mà còn phụ thuộc vào bản chất của môi trường lan truyền. Các nghiên cứu [1-4] đã tiến hành tính toán theo mô hình như sau: một photon (hay một bó photon) đi vào một môi trường bao gồm các hạt có đường kính rất nhỏ hơn bước sóng của photon lơ lửng trong một môi trường có chiết suất và độ hấp thụ xác định (phân bố các hạt được xem là đều) sẽ di chuyển theo các phương phụ thuộc vào sự bất đẳng hướng của môi trường. Xác suất để các photon còn tồn tại trong môi trường phụ thuộc vào hàm số pha Henyey-Greenstein [5] và vị trí của các photon được tính toán theo phương pháp Monte Carlo [3, 5]. Một chú ý rằng các kết quả tính toán đều giả thiết các photon có điểm xuất phát là từ biên giới giữa hai môi trường có chiết suất khác nhau (ví dụ như không khí và mô tế bào).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi giả thiết các phân tử sinh học trong môi trường mô sẽ phát quang khi được kích thích bằng một nguồn sáng laser thích hợp. Bài toán đặt ra là xác định sự phân bố các photon huỳnh quang tại các vị trí bên trong môi trường và tại biên. Điều này khác với các nghiên cứu đã được thực hiện trước đây bởi phải tính đến sự khác biệt về hệ số suy giảm cho bức xạ kích thích và bức xạ huỳnh quang. Một điểm khác biệt nữa là các photon xuất phát không phải từ biên của hai môi trường mà là từ ngay bên trong môi trường. Mô phỏng Monte Carlo (MC) sẽ được sử dụng để giải cho các quá trình tương tác vật lý laser - mô sinh học. Bên cạnh các tham số đã được tham chiếu từ thực nghiệm (ví dụ như hệ số tán xạ, chiết suất, hệ số hấp thụ...), một số các biến ngẫu nhiên, ví dụ như biến trong góc lệch tán xạ, (hoặc tổ hợp của một vài các biến) sẽ được lựa chọn phù hợp với các đại lượng vật lý đã được xác định.

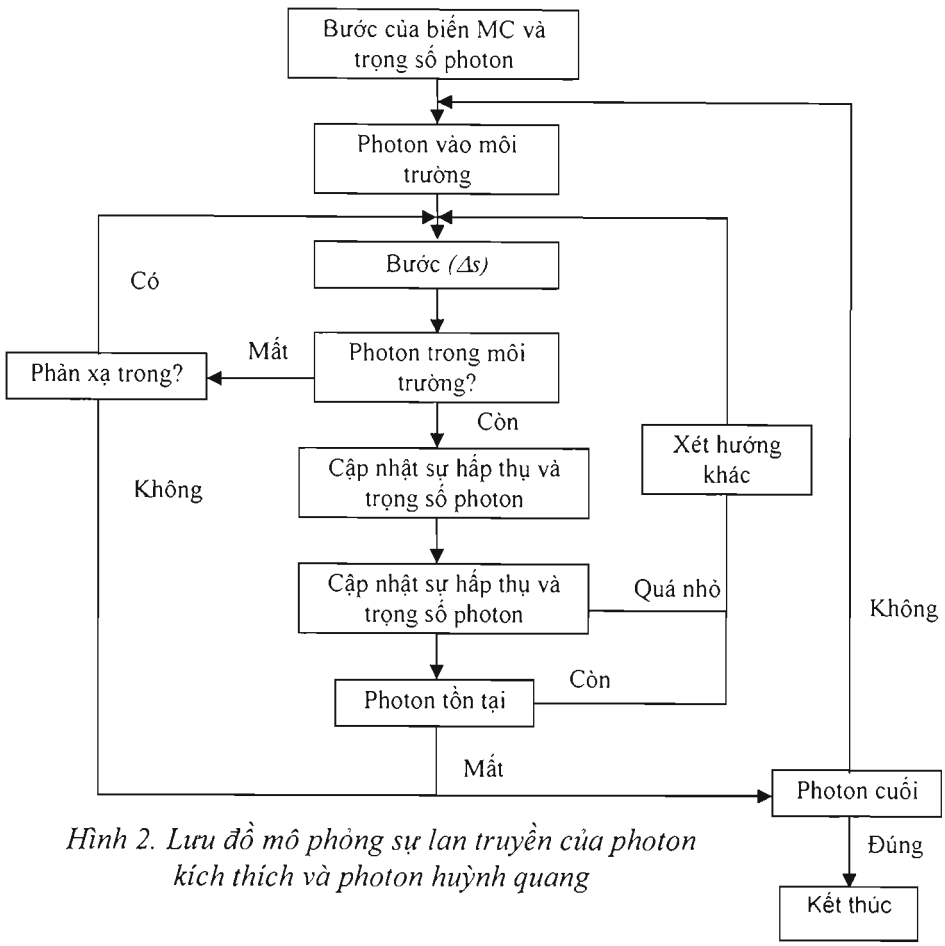
2. Mô phỏng sự lan truyền của các photon trong môi trường mô sinh học

Để mô phỏng quá trình lan truyền của các photon huỳnh quang trong môi trường, các tính toán mô phỏng MC được thực hiện dựa trên giả thiết như hình 1. Các photon laser đi vào môi trường sẽ bị hấp thụ và tán xạ bởi các phân tử sinh học. Sự phát huỳnh quang của các phân tử sinh học phụ thuộc vào hiệu suất huỳnh quang của chúng, thường chỉ vài phần trăm tại bước sóng kích thích 405 nm.



Phương pháp MC được bắt đầu thực hiện từ khi các photon laser đi vào môi trường mô sinh học. Nếu như chùm laser là vuông góc với bề mặt môi trường đang xét, thì hướng của các photon ban đầu sẽ đi xuống sẽ xảy ra ba hiện tượng: (1) các phân tử sinh học hấp thụ và bức xạ ra các photon có bước sóng dài hơn – hiện tượng huỳnh quang; (2) va chạm của các photon

với các phân tử sinh học có đường kính đủ lớn làm lệch hướng photon tới – tán xạ Mie; (3) các photon va chạm không đàn hồi với các phân tử sinh học làm suy hao năng lượng. Các photon huỳnh quang sau đó cũng sẽ xảy ra sự lan truyền tương tự như các photon laser kích thích nhưng với các hệ số tán xạ và hấp thụ khác. Các photon huỳnh quang thường không nằm trong vùng hấp thụ của chính mình nên sẽ có hệ số hấp thụ rất thấp mà sự lan truyền sẽ bị suy giảm do tán xạ là chủ yếu. Lưu đồ của quá trình mô phỏng được tham khảo trong [1] như trình bày trên hình 2.



Hình 2. Lưu đồ mô phỏng sự lan truyền của photon kích thích và photon huỳnh quang

Khi có một photon kích thích đi vào môi trường, nó sẽ đi được một quãng đường Δs (bước) trước khi bị tán xạ, hấp thụ, phản xạ vào trong hoặc đi ra khỏi mô sinh học nghiên cứu. Trong đó, các photon kích thích bị các phân tử sinh học hấp thụ và phát huỳnh quang sẽ là nguồn bức xạ thứ phát và bắt đầu được xem xét tại vị trí phát xạ như là điểm khởi phát và kết thúc khi bị hấp thụ hoặc ra khỏi môi trường. Bước tính được lựa chọn rất nhỏ hơn quãng đường tự do trung bình $(\Delta s << 1/\mu_t = 1/(\mu_a+\mu_s))$, ở đây μ_t, μ_a, μ_s tương ứng là hệ số suy giảm tổng cộng, hệ số suy giảm do hấp thụ và hệ số suy giảm do tán xạ.

Hàm mật độ xác suất để photon tồn tại tại một vị trí nào đó tuân theo định luật Beer

$$P = P_0 e^{-\mu_t \Delta s} \quad (1)$$

trong đó, P_0 là xác suất tại điểm bắt đầu đối với một photon được xem bằng đơn vị, tức là bắt đầu có photon.

 ISBN: 978-604-913-009-0

Một hàm pha mô tả mật độ xác suất của photon sau khi bị tán xạ lệch đi một góc. Nếu như xác suất không phụ thuộc vào góc phương vị thì góc phương vị ϕ sẽ được phân bố đồng đều trong khoảng 0÷2π và được xác định giá trị bằng cách nhân với một số ngẫu nhiên ξ trong khoảng từ 0÷1. Góc phương vị θ đặc trưng cho sự đẳng hướng của môi trường được cho theo biểu thức sau:

$$\cos\theta = 2\xi - 1 \tag{2}$$

Mỗi lần photon lan truyền một quãng đường Δs và va chạm với một phân tử trong môi trường nó sẽ bị lệch hướng đi một góc θ phụ thuộc vào sự bất đẳng hướng, g, của môi trường theo biểu thức sau :

$$\cos\theta = \frac{1}{2g}\left\{1 + g^2 - \left[\frac{1-g^2}{1-g+2g\xi}\right]^2\right\} \tag{3}$$

Trong quá trình tính toán, hệ qui chiếu của mỗi photon sẽ được chuyển vị sau mỗi lần va chạm và được thể hiện qua hệ số suy giảm μ'_x, μ'_y và μ'_z tương ứng với các trục x, y, và z. Tọa độ mới của photon sẽ là :

$$\begin{aligned} \mu'_x &= \mu_x + x\Delta s \\ \mu'_y &= \mu_y + y\Delta s \\ \mu'_z &= \mu_z + z\Delta s \end{aligned} \tag{4}$$

Nếu như sự tán xạ là đẳng hướng, tức là g = 0, thì phương trình (2) sẽ được sử dụng, còn trong trường hợp môi trường là bất đẳng hướng, tức là g ≠ 0 hay nói cách khác là các photon bị tán xạ theo các góc ϕ và θ, thì hệ số suy giảm thành phần theo các trục sẽ là :

$$\begin{aligned} \mu'_x &= \frac{\sin\theta}{\sqrt{1-\mu_z^2}}\left(\mu_x\mu_z\cos\phi - \mu_y\sin\phi\right) + \mu_x\cos\theta \\ \mu'_y &= \frac{\sin\theta}{\sqrt{1-\mu_z^2}}\left(\mu_y\mu_z\cos\phi - \mu_x\sin\phi\right) + \mu_y\cos\theta \\ \mu'_z &= -\sin\theta\cos\phi\sqrt{1-\mu_z^2} + \mu_z\cos\theta \end{aligned} \tag{5}$$

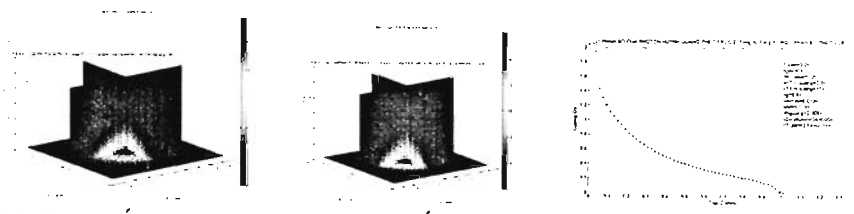
Các điều kiện biên khi tính toán sự lan truyền của các photon laser, photon huỳnh quang trong môi trường được cho trong bảng 1

Bảng 1. Các điều kiện biên trong tính toán mô phỏng

Các điều kiện	Giá trị
Môi trường	Vô hạn
Chùm bơm	Dạng Gausian
Trọng số photon (bó photon) khi kết thúc	Còn 1%
Hệ số hấp thụ bước sóng laser (μ_{aL})	100 cm^{-1}
Hệ số tán xạ bước sóng laser (μ_{sL})	3 cm^{-1}
Độ bất đẳng hướng cho bước sóng laser (g_L)	0,75
Hệ số hấp thụ bước sóng huỳnh quang (μ_{ah})	3 cm^{-1}
Hệ số tán xạ bước sóng huỳnh quang (μ_{sh})	100 cm^{-1}
Độ bất đẳng hướng cho bước sóng huỳnh quang (g_h)	0,9
Chiết suất môi trường (n)	1,42 [6]

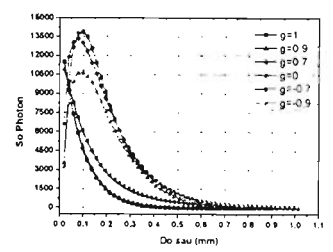
3. Kết quả và thảo luận

Hình 3 chỉ ra kết quả tính toán mô phỏng quá trình chùm photon laser đi vào môi trường và kích thích phát huỳnh quang ban đầu, ở đây hiệu suất phát quang được giả thiết là 5% gần với giá trị thực của các phân tử sinh học như flavin, porphyrin [6,7]. Ta có thể thấy dạng phân bố không gian của các photon huỳnh quang và photon kích thích hầu như không khác nhau và chỉ khác nhau về số lượng photon ban đầu. Sự phân bố của photon là một hàm của độ sâu và bán kính đối với một nguồn sáng có dạng Gausian chuẩn trực. Ta có thể thấy độ sâu nhất của chùm laser, với các thông số đã sử dụng, là khoảng 0,3 mm trong khi đó sự lan truyền của các photon huỳnh quang có thể tới 0,5 mm. Điều đó chứng tỏ rằng các photon huỳnh quang bị mất dần năng lượng chậm hơn do ảnh hưởng của hiệu ứng tán xạ lớn hơn bị hấp thụ, do đó chúng có khả năng truyền xa hơn.



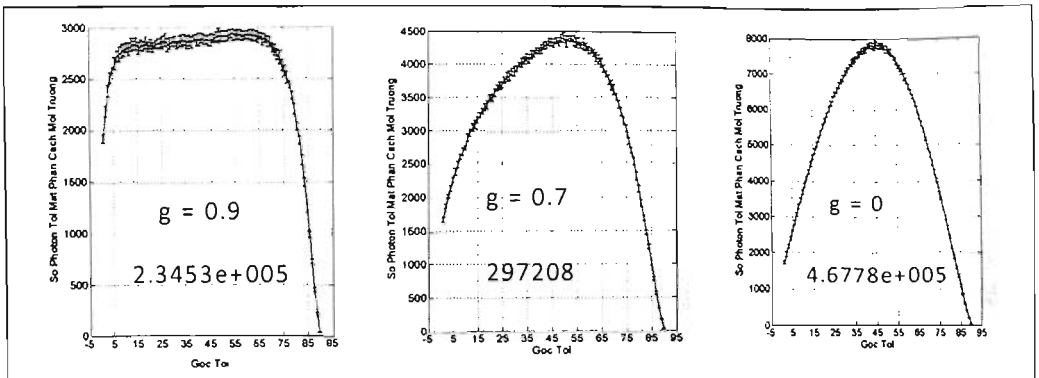
Hình 3. Kết quả mô phỏng phân bố không gian của photon laser và photon huỳnh quang

Mặc dù vậy độ sâu có thể quan sát được các photon bị giới hạn trong khoảng 0,3 mm do hiện tượng phản xạ trong trên mặt phân cách giữa hai môi trường (hình 4). Các kết quả ghi nhận với các thông số bất đẳng hướng khác nhau -0,9÷1 tương ứng với độ lệch phương truyền của photon huỳnh quang. Ta thấy rằng với hệ số g trong khoảng từ 0,7÷1, các photon quan sát được trên bề mặt phân cách có nguồn gốc tối đa từ độ sâu nhỏ hơn 0,3 mm trong khi đó với các hệ số g < 0,7 có độ sâu lớn hơn và xuất hiện một giá trị cực đại tại khoảng 0,1 mm. Điều đó có thể được giải thích bởi hàm phân bố mật độ các photon đến biên môi trường với các giá trị bất đẳng hướng khác nhau (tức là góc lệch phương lan truyền khác nhau do va chạm của các photon với các phân tử sinh học). Với các giá trị g >0,7 phần lớn các photon là truyền theo phương tới hoặc làm với phương tới một góc θ nhỏ. Do đó, giá trị số photon cực đại có thể quan sát được là nằm ngay sát mặt phân cách (Z = 0). Đối với các giá trị -1< g ≤ 0,7, xuất hiện xác suất cực đại các photon đến được bề mặt khi góc tới khoảng 45° (hình 5). Số photon huỳnh quang tồn tại trong môi trường chỉ bị giới hạn một biên tại điểm vào của chùm laser tăng dần khi độ bất đẳng hướng giảm dần, tức là tăng quãng đường di chuyển của photon trong môi trường.



Hình 4. Phân bố theo độ sâu tối đa số photon thoát ra khỏi mặt phân cách

 ISBN: 978-604-913-009-0



Hình 5. Phân bố xác suất các photon tới mặt phân cách theo góc tới

4. Kết luận

Mô phỏng theo phương pháp Monte-Carlo cho phép tính toán được sự phản xạ và thông lượng photon tại bất cứ điểm nào khi lan truyền trong môi trường mô sinh học. Đặc biệt, các kết quả tính toán đã chỉ ra được lịch sử của các photon đi tới bề mặt phân cách, nơi sẽ đặt các đầu đo. Bằng việc đo cường độ và phổ huỳnh quang tại bề mặt phân cách, ta có thể phân tích được các đặc trưng huỳnh quang của các phân tử sinh học phát quang khi bị kích thích bằng một bức xạ laser thích hợp. Đây là một công cụ thích hợp trong điều trị bệnh học, đặt biệt là theo dõi và loại bỏ ung thư di căn.

5. Lời cảm ơn.

Các tác giả xin chân thành cảm ơn sự hỗ trợ của quỹ phát triển khoa học và công nghệ quốc gia (NAFOSTED). Công trình được thực hiện trong chương trình hợp tác giữa Viện Vật lý, Viện Khoa học và công nghệ Việt nam và Phòng thí nghiệm mô hình hóa thần kinh học và ung thư học, Đại học Paris 11 (Cộng hòa Pháp).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. S.A. Prahl, M. Keijzer, S.L. Jacques, A.J. Welch., *A Monte Carlo Model of Light Propagationin Tissue*, SPIE series vol. IS5, pp 102-111, 1989
2. E.D. Jansen, A.M Jansen, W.C. Lin, S.P. Brophy, M.A. Makanos., *Development and Implementation of an Interactive Instructional Module of Light Distribution in Tissue.* Proc. Of 2001 Am. Soc. for Eng. Edu. Annual Conference & Exposition
3. D.T. Delpy, M. Cope, P. Zee, S. Arridge, S. Wray, and J. Wyatt., *Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement.* Phys. Med. Biol. Vol.33 (12), 1433-1442, 1988.
4. M. Johns, C.A. Giller, D.C. German, H. Liu., *Determination of reduced scattering coefficient of biological tissue from needle-like probe,* Optics Express, vol. 13(13), pp 4828 – 4842, 2005.

5. S. L. Jacques, C. A. Alter, and S. A. Prahl, *"Angular dependence of HeNe laser light scattering by human dermis,"* Lasers Life Sci., vol. 1, pp. 309–333, 1987.

6. Croce AC, Firani S, Locatelli D, Nano R, Ceroni M, Tancioni F, Giobelli E, Beneicetti E, and Bottiroli G., *Diagnostic potential of autofluorescene for an assisted intraoperativ delineation of glioblastoma resection margins. Photochemistry and Photobiology*, 77(3) :309–318, 2003.

7. Lin W-Cand Toms SA, Motamedi M, Jansen ED, and Mahadevan-Jansen. A., *Brain tumor demarcation using optical spectroscopy; an in vitro study*. Journal of Biomedical Optics, 5(2) :214–220, 2000.