

# Моделирование распространения лазерного пучка в плоском слое суспензии эритроцитов методом Монте-Карло: сравнение вкладов рассеяния с различными кратностями в угловое распределение света

М.Ю.Кириллин, А.В.Приезжев

*Методом численного моделирования Монте-Карло получены функции рассеяния света на слое суспензии эритроцитов, которые при концентрации клеток, соответствующей цельной крови, существенно отличаются от фазовой функции единичного эритроцита. Проведено сравнение вкладов малократного и многократного рассеяния в интенсивность света, измеряемую для разных углов. Показано, что для слоя суспензии толщиной около 100 мкм основной вклад в рассеяние в переднюю полуплоскость дает малократное рассеяние (снейк-фотоны), а в рассеяние в заднюю полуплоскость – многократное рассеяние. Анализируется возможность применения диффузионного приближения для теоретического описания исследуемого процесса.*

**Ключевые слова:** распространение света в рассеивающей среде, индикатриса рассеяния, фактор анизотропии рассеяния, лазерная медицина.

## 1. Введение

Для разработки новых методов лазерной биомедицинской диагностики [1] необходимо подробное изучение особенностей процесса распространения света в биологических тканях, включая кровь. Этот процесс существенно зависит от таких параметров ткани, как коэффициенты поглощения и рассеяния, фактор анизотропии и функция рассеяния [2]. Теоретические подходы к решению этой задачи для суспензии частиц разрабатывались в ряде работ (см., напр., [3–5]). Однако в большинстве случаев предположения, которые использовались при развитии этих методов, не вполне учитывают свойства цельной крови как плотной суспензии эритроцитов. Экспериментальные исследования прохождения лазерного пучка через слой крови осложнены трудностями поддержания постоянства структурно-динамических параметров цельной крови. В связи с этим все большую роль приобретает компьютерное моделирование этого процесса, в частности методом Монте-Карло [6]. Этот метод основан на многократном повторении расчета траектории фотона в рассеивающей и поглощающей среде и последующем обобщении и статистическом усреднении полученных данных.

Цельная кровь по своим оптическим свойствам близка к суспензии эритроцитов, поэтому эксперименты часто проводят на отмытых эритроцитах, суспендированных в буферном растворе с объемной концентрацией (гематокритом  $Hct$ ), соответствующей реальной крови ( $Hct \approx 40\%$ ). В такой суспензии проще поддерживать по-

стоянство структурно-динамических, а следовательно, и оптических параметров, в частности проще устранить агрегацию клеток.

Целью настоящей работы является моделирование распространения лазерного излучения в слое суспензии неагрегирующих эритроцитов, сравнение вкладов рассеяния с различными кратностями в угловое распределение рассеянного света и выяснение возможности применения диффузионного приближения для решения данной задачи.

Основная проблема при моделировании биологических объектов – выбор адекватной модели, отражающей основные свойства реального объекта. Эритроциты представляют собой безъядерные клетки, имеющие форму двояковогнутого диска с диаметром 7.1–9.2 мкм и максимальной толщиной 1.7–2.4 мкм [7]. Объем эритроцита составляет 70–100 мкм<sup>3</sup>. При различных патологиях нормальные эритроциты (дискоциты) могут менять свою форму без изменения объема. Эритроциты состоят из очень тонкой мембраны (толщиной ~25 нм) и жидкого содержимого – почти насыщенного раствора гемоглобина. В эритроците содержится около 70% воды, 25% гемоглобина, а остальные 5% составляют липиды, сахара, соли, ферменты и белки. В оптическом отношении эритроциты можно отнести к мягким частицам: их действительная часть показателя преломления мало отличается от показателя преломления окружающей среды – плазмы. Так, на длине волны  $\lambda = 0.66$  мкм имеем относительный показатель преломления  $n_{rel} = 1.037$  [8], а на  $\lambda = 0.514$  мкм –  $n_{rel} = 1.040$  [9].

Поскольку фазовая функция рассеяния единичного эритроцита зависит от его ориентации [10], то обычно при расчетах используются разные приближения. При этом учитывается, что угловое распределение света, рассеянного на большом числе хаотически расположенных несферических частиц, такое же, как при рассеянии на ха-

Международный учебно-научный лазерный центр МГУ им. М.В.Ломоносова, Россия, 119992 Москва, Воробьевы горы; e-mail: avp2@rambler.ru, kirillin@rambler.ru

Поступила в редакцию 28 февраля 2002 г.

отически расположенных шарах эквивалентного объема. В связи с этим в нашей модели эритроциты представлены в виде шаров, характеризующихся фазовой функцией рассеяния и фактором анизотропии среды  $g$ , который представляет собой средний косинус угла рассеяния единичного эритроцита ( $g = 0.950 - 0.999$ ).

## 2. Моделируемый эксперимент и основные соотношения модели

Параметры нашей модели соответствуют условиям эксперимента, проведенного с помощью гониофотометрической системы и описанного в [11]. В этой работе измерялась фазовая функция рассеяния от суспензии эритроцитов здоровых доноров. Эритроциты отделялись от плазмы и других элементов крови центрифугированием. Из отмытых эритроцитов получали суспензию с гематокритом  $Hct = 40\%$ , соответствующим цельной крови. Эксперимент проводился с использованием полностью оксигенированных эритроцитов. Плоскопараллельная стеклянная кювета с толщиной зазора 100 мкм заполнялась суспензией и помещалась в водную среду для компенсации преломления света на границе двух сред. В качестве источника зондирующего излучения использовался непрерывный аргоновый лазер ( $\lambda = 0.514$  мкм), коллимированный пучок которого падал на кювету перпендикулярно поверхности. Излучение, рассеянное кровью под углами от нуля до  $180^\circ$ , регистрировалось фотоприемником, который пошагово перемещался вдоль окружности в плоскости рассеяния. По показаниям фотоприемника строилась экспериментальная индикатриса рассеяния зондируемого слоя крови.

В нашей работе суспензия моделируется как взвесь сферических частиц, обладающая коэффициентом рассеяния  $\mu_s$ , коэффициентом поглощения  $\mu_a$ , фактором анизотропии  $g$  и фазовой функцией рассеяния единичного эритроцита  $P(s, s')$  (где  $s$  и  $s'$  – единичные векторы скорости фотона до и после рассеяния). Используемые значения параметров  $\mu_s$ ,  $\mu_a$  и  $g$  рассчитаны исходя из экспериментальных данных для цельной неагрегирующей крови [11, 12] и приведены в табл. 1.

Конкретная реализация длины свободного пробега  $L$  определяется функцией плотности вероятности. Следуя работе [13], мы определяем эту функцию так:

$$P(L) = \frac{1}{\langle L \rangle} \exp\left(-\frac{L}{\langle L \rangle}\right),$$

где средняя длина свободного пробега

$$\langle L \rangle = \frac{1}{\mu_s + \mu_a}.$$

Поскольку

$$\int_0^\infty P(L) dL = 1,$$

Табл. 1. Оптические параметры цельной крови ( $Hct = 40\%$ ) для двух длин волн.

Длина волны (мкм)	$\mu_s$ (мм <sup>-1</sup> )	$\mu_a$ (мм <sup>-1</sup> )	$g$	Литература
0.514	221	22.7	0.972	[11]
0.633	85	0.6	0.980	[12]

то для расчета длины свободного пробега берется равномерно распределенное в интервале  $(0, 1)$  случайное число

$$\xi = \int_0^L P(l) dl,$$

генерируемое машинным генератором случайных чисел. Таким образом,

$$L = -\frac{\ln(1 - \xi)}{\langle L \rangle}.$$

Угол рассеяния определяется фазовой функцией рассеяния

$$P(s, s') = P(\theta)P(\varphi),$$

где  $\theta$  и  $\varphi$  – сферические координаты вектора скорости рассеянного фотона в системе отсчета, связанной с рассеивателем. В нашей модели рассеивающие частицы (эритроциты) считаются сферически-симметричными. Такое приближение часто используется в аналогичных случаях и основано на том, что при прохождении фотона сквозь суспензию частиц он сталкивается с частицами под разными углами. Поэтому мы можем применять усредненную индикатрису рассеяния. Использование данной модели в других работах [14, 15] и сравнение численных расчетов с экспериментальными результатами [12, 15] показали, что такое приближение удовлетворительно описывает свойства большинства биологических тканей, включая кровь.

В данном приближении в силу симметрии  $P(\varphi) = 1/(2\pi)$ . Для частиц, размер которых существенно превышает длину волны света, индикатриса рассеяния сильно вытянута вперед. В ряде работ [12, 14, 15] показано, что  $P(\theta)$  с удовлетворительной точностью можно аппроксимировать эмпирической функцией Хени – Гринштейна:

$$P(\theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}}.$$

Именно эта аппроксимация используется в наших расчетах.

Моделирование процесса распространения света в крови проведено для двух длин волн (0.514 и 0.633 мкм), наиболее часто используемых в экспериментах. Длина волны 0.514 мкм попадает в пик спектра поглощения крови, определяемого гемоглобином, в то время как длина волны 0.633 мкм – в так называемое окно прозрачности ( $\lambda = 0.6 - 1.5$  мкм). Длина волны света неявно задается через параметры  $\mu_s$ ,  $\mu_a$ ,  $g$ , определенные экспериментально (табл. 1). Моделируемый образец представляет собой плоский слой суспензии эритроцитов толщиной  $d = 0.1$  мм, который имеет показатель преломления  $n = 1.35$ , соответствующий суспендирующей жидкости.

В модели учтены оптические явления на границе кювета – среда. Каждый расчет проведен для  $5 \times 10^7$  фотонов. Для ускорения процедуры расчета поглощение фотонов моделируется уменьшением их исходного условного параметра, так называемого веса, принятого в данной работе равным 20 («вес» выбирался как число, близкое к величине  $\mu_s d$ ). При каждом выполнении статистически определяемого условия поглощения «вес» уменьшается на единицу. Процесс распространения фотона прерывается и слежение за траекторией прекращается

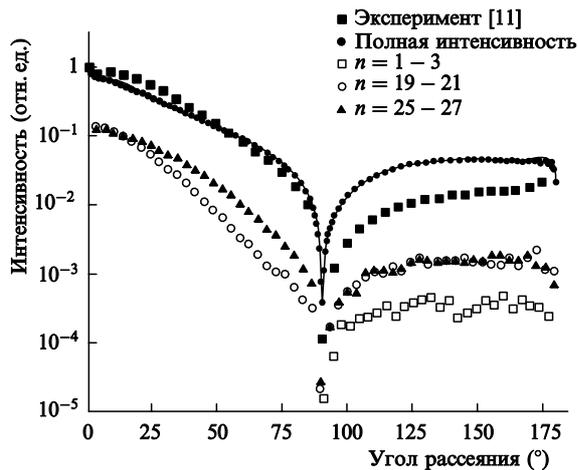


Рис.1. Индикатрисы рассеяния, соответствующие полному рассеянию и рассеянию с различными кратностями  $n$ , при  $\lambda = 0.514$  мкм,  $\mu_s = 221$  мм<sup>-1</sup>,  $\mu_a = 22.7$  мм<sup>-1</sup>,  $g = 0.972$ ,  $d = 0.1$  мм; расчет проведен для  $5 \times 10^7$  фотонов.

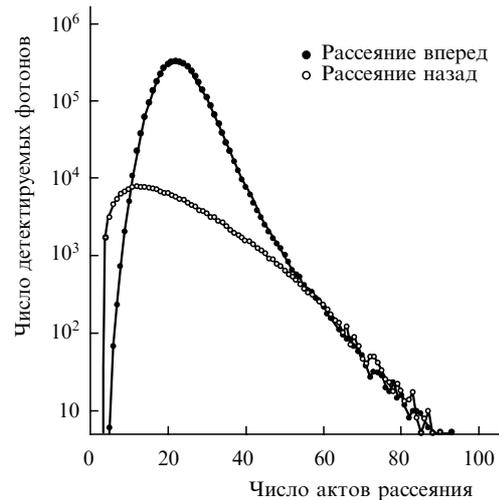


Рис.3. Зависимости числа детектируемых фотонов от числа испытанных ими актов рассеяния для  $\lambda = 0.514$  мкм,  $\mu_s = 221$  мм<sup>-1</sup>,  $\mu_a = 22.7$  мм<sup>-1</sup>,  $g = 0.972$ ,  $d = 0.1$  мм; расчет проведен для  $5 \times 10^7$  фотонов.

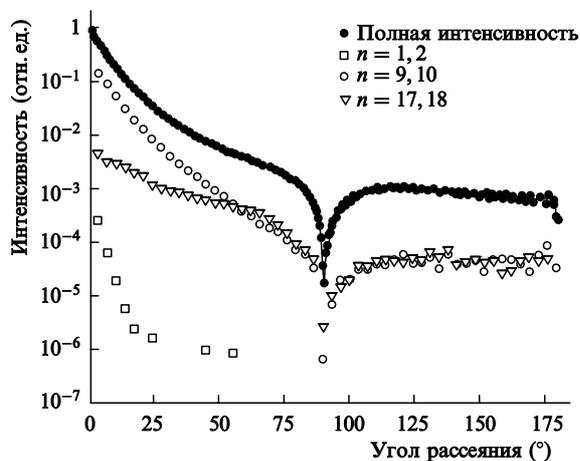


Рис.2. Индикатрисы рассеяния, соответствующие полному рассеянию и рассеянию с различными кратностями  $n$ , при  $\lambda = 0.633$  мкм,  $\mu_s = 85$  мм<sup>-1</sup>,  $\mu_a = 0.6$  мм<sup>-1</sup>,  $g = 0.980$ ,  $d = 0.1$  мм; расчет проведен для  $5 \times 10^7$  фотонов.

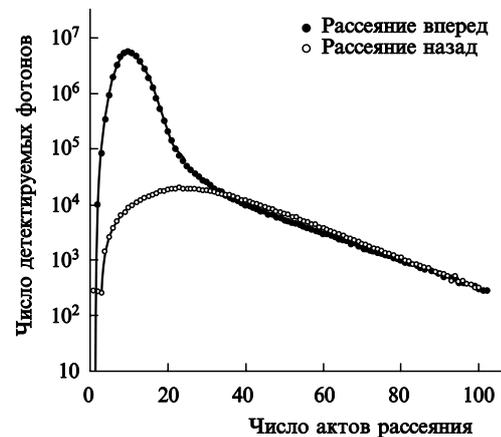


Рис.4. Зависимости числа детектируемых фотонов от числа испытанных ими актов рассеяния для  $\lambda = 0.633$  мкм,  $\mu_s = 85$  мм<sup>-1</sup>,  $\mu_a = 0.6$  мм<sup>-1</sup>,  $g = 0.980$ ,  $d = 0.1$  мм; расчет проведен для  $5 \times 10^7$  фотонов.

лишь тогда, когда «вес» становится равным нулю. Лазерный пучок моделируется бесконечно узким пучком, т. к. в результате проведенных нами предварительных расчетов было выяснено, что индикатрисы рассеяния, получаемые при моделировании гауссовых пучков различного диаметра, совпадают в пределах получаемого разброса с результатами для бесконечно узкого пучка. Это связано с тем, что в плоском слое при хаотичном распределении рассеивателей угловые характеристики движущегося фотона не зависят от точки его входа в среду. Моделируемый фотодетектор имеет угловое разрешение 0.005 рад. Для повышения статистической обоснованности результатов осуществляется интегрирование по всей сфере, в которой рассеивается свет, т. к. моделируемый эксперимент имеет осевую симметрию относительно направления лазерного пучка.

### 3. Результаты и обсуждение

В процессе моделирования нами получены полные фазовые функции рассеяния, а также вклады, вносимые в фазовую функцию фотонами, претерпевшими различное число актов рассеяния (рис.1 и 2). Кроме того, для

обеих длин волн получены зависимости вклада в результирующий сигнал (интенсивность рассеянного света) от кратности рассеяния (рис.3 и 4).

Из рис.3, 4 видно, что в обоих случаях основной вклад в рассеяние в переднюю полуплоскость дает рассеяние со сравнительно небольшими кратностями, близкими к величине  $d\mu_s$ . Это объясняется тем, что диаграмма рассеяния единичного эритроцита сильно вытянута вперед и при малом числе рассеяний, претерпеваемых фотоном на пути к фотодетектору, отклонение максимального числа фотонов от начального направления будет небольшим. Такие фотоны принято называть снейк-фотонами (snake photons). В нашей модели толщина слоя суспензии эритроцитов составляет всего 0.1 мм. Из представленных на рис.3 и 4 зависимостей видно, что при  $\lambda = 0.514$  мкм ( $\mu_s = 221$  мм<sup>-1</sup>) большинство фотонов испытывают около 22 актов рассеяния, а при  $\lambda = 0.633$  мкм ( $\mu_s = 85$  мм<sup>-1</sup>) – около 10. Таким образом, основной вклад в сигнал будут давать снейк-фотоны, испытавшие многократное рассеяние в среде и существенно не изменившие направление движения.

Анализ зависимостей функции рассеяния от числа актов рассеяния, претерпеваемых фотонами (рис.1 и 2),

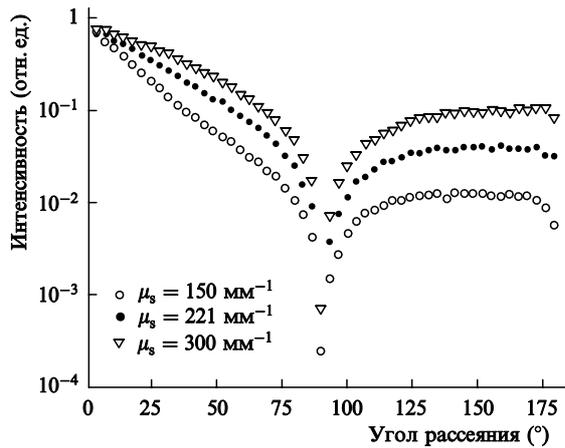


Рис.5. Зависимости индикатрисы рассеяния от модельного параметра  $\mu_s$  для  $\lambda = 0.514$  мкм,  $\mu_a = 22.7$  мм $^{-1}$ ,  $g = 0.972$ ,  $d = 0.1$  мм; расчет проведен для  $10^6$  фотонов.

также показывает, что основной вклад в рассеяние в переднюю полуплоскость дают снейк-фотоны. Об этом говорит резкий спад интенсивности детектируемого излучения с ростом угла рассеяния. При  $\lambda = 0.633$  мкм в области малых углов функции рассеяния с малыми кратностями (рис.2) имеют более сильный спад, чем полная функция рассеяния, что говорит о еще меньшем отклонении большинства фотонов от начального направления, чем при  $\lambda = 0.514$  мкм. Это связано с тем, что параметр  $\mu_s$  для  $\lambda = 0.633$  мкм меньше, чем для  $\lambda = 0.514$  мкм, и, следовательно, в среднем каждый фотон будет испытывать меньше актов рассеяния и отклонения от начального направления тоже будут меньше.

При исследованиях крови большое значение имеет детектирование рассеяния света в заднюю полуплоскость. Это обусловлено тем, что во многих лабораторных экспериментах, проводимых на пробах крови *in vitro*, а тем более при исследованиях *in vivo*, обычно детектируется сигнал обратного рассеяния, т.к. принимающий детектор помещается с той же стороны, что и источник. Из рассмотрения диаграмм для обратного рассеяния видно, что рассеяние с малыми кратностями практически не дает вклада в этот сигнал, что опять же связано с сильной вытянутостью вперед диаграммы рассеяния единичного эритроцита. Также видно, что зависимость вклада фото-

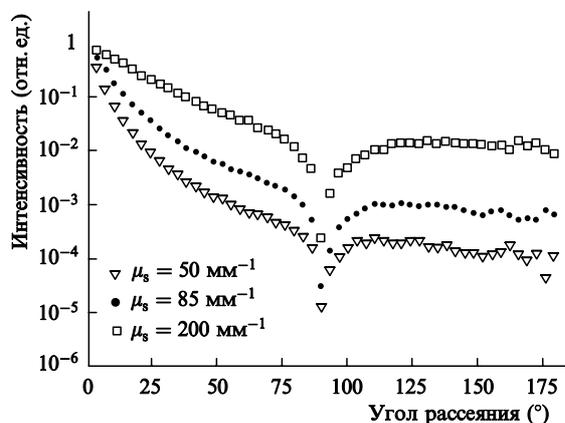


Рис.6. Зависимости индикатрисы рассеяния от модельного параметра  $\mu_s$  для  $\lambda = 0.633$  мкм,  $\mu_a = 0.6$  мм $^{-1}$ ,  $g = 0.980$ ,  $d = 0.1$  мм; расчет проведен для  $10^6$  фотонов.

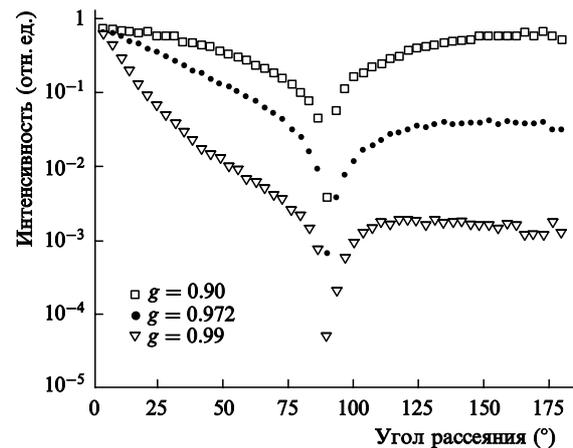


Рис.7. Зависимости индикатрисы рассеяния от модельного параметра  $g$  для  $\lambda = 0.514$  мкм,  $\mu_s = 221$  мм $^{-1}$ ,  $\mu_a = 22.7$  мм $^{-1}$ ,  $d = 0.1$  мм; расчет проведен для  $10^6$  фотонов.

нов от кратности рассеяния в этом случае более плавная, чем при рассеянии в переднюю полуплоскость (рис.3, 4). Это связано с большей хаотизацией направления движения фотона при многократном рассеянии, т.к. из-за малой вероятности рассеяния назад, оно происходит на случайном шаге. Следует также отметить, что при рассеянии в заднюю полуплоскость нет такого неравномерного распределения по углам, как при рассеянии в переднюю полуплоскость, что опять же является следствием хаотизации направления движения фотона при обратном рассеянии.

Поскольку используемые нами модельные параметры  $\mu_s$  и  $g$  не могут быть измерены непосредственно, они известны с определенной погрешностью. В связи с этим важно знать, как повлияют изменения параметров на результаты моделирования. Анализ чувствительности полученных результатов к изменению модельных параметров среды проведен путем вариации параметров  $\mu_s$  и  $g$  для обеих длин волн. Результаты этих расчетов представлены на рис.5–8. Из них видно, что изменение  $\mu_s$  влияет на интенсивность рассеяния слабее, чем изменение  $g$ . Так, при изменении  $\mu_s$  на 10% интенсивность (при углах  $50^\circ$  и  $150^\circ$ ) изменяется в два раза, а при изменении  $g$  на 1% в области значений, близких к единице, интенсивность изменяется на порядок. Это происходит из-за того, что в

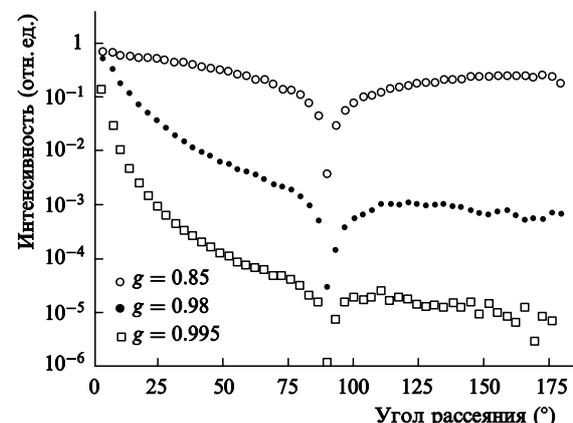


Рис.8. Зависимости индикатрисы рассеяния от модельного параметра  $g$  для  $\lambda = 0.633$  мкм,  $\mu_s = 85$  мм $^{-1}$ ,  $\mu_a = 0.6$  мм $^{-1}$ ,  $d = 0.1$  мм; расчет проведен для  $10^6$  фотонов.

первом случае меняется параметр самой среды, а во втором – параметр каждого отдельного эритроцита, и из-за преобладания многократного рассеяния влияние параметра  $g$  оказывается сильнее. Физически увеличение  $g$  соответствует увеличению среднего размера рассеивающей частицы, а увеличение  $\mu_s$  – повышению концентрации рассеивающих частиц.

Поскольку в исследуемом процессе преобладает многократное рассеяние, важно знать, насколько применимо в данном случае диффузионное приближение. В [16] было показано, что это приближение дает приемлемые результаты для описания рассеяния высоких порядков (для которых  $n > l_{tr}/\langle L \rangle$ , где  $l_{tr}$  – транспортная длина), однако для четких выводов необходимы численные оценки.

Критерий применимости диффузионного приближения имеет вид

$$\mu_a \ll \mu_s(1 - g),$$

откуда следует, что это приближение не может применяться для  $\lambda = 0.514$  мкм, но с ограничениями его можно использовать для  $\lambda = 0.633$  мкм.

#### 4. Заключение

Из полученных результатов можно сделать вывод, что основной вклад в светорассеяние в переднюю полуплоскость на слое суспензии эритроцитов дают снейк-фотоны, слабо изменяющие направление движения при распространении в среде. Интенсивность рассеяния в заднюю полуплоскость характеризуется более равномерным распределением по углам и кратностям рассеяния. Выяснено, что при параметрах, соответствующих эксперименту, малократное рассеяние дает небольшой вклад в общий детектируемый сигнал. Показано, что диффузионное приближение применимо со значительными ограничениями для моделирования распространения света в

рассматриваемой среде. Проведен анализ устойчивости получаемых результатов к вариации модельных параметров  $\mu_s$  и  $g$ . Выяснено, что при параметрах, близких к реальным характеристикам крови, влияние  $g$  гораздо сильнее, чем  $\mu_s$ .

Авторы благодарят В.В.Тучина, В.В.Лопатина и О.Е.Федорову за полезные обсуждения.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант поддержки ведущих научных школ № 00-15-97-843) и междисциплинарного научного проекта МГУ «Оптика крови».

1. Приезжев А.В., Тучин В.В., Шубочкин Л.П. *Лазерная диагностика в биологии и медицине* (М.: Наука, 1989).
2. Тучин В.В. *Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях* (Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1998).
3. Борен К., Хафмен Д. *Поглощение и рассеяние света малыми частицами* (М.: Мир, 1986).
4. Ван де Хюлст Г. *Рассеяние света малыми частицами* (М.: ИИЛ, 1961).
5. Shepelevitch N.A., Lopatin V.N., Maltsev V.P., Lopatin V.V. *J. Opt. A: Pure Appl. Opt.*, **1**, 448 (1999).
6. Borovoi A.G., Naats E.I., Opper U.G. *J. Biomed. Opt.*, **3**, 364 (1998).
7. Кандидов В.П. *УФН*, **166**, 1309 (1996).
8. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин И.Х. *Реология крови* (М.: Медицина, 1982).
9. Johnson C.C., Guy A.V. *Proc. IEEE*, **6**, 692 (1972).
10. McRae R.A., McClure J.A., Latimer P. *J. Opt. Soc. Am.*, **12**, 1366 (1961).
11. Hammer M., Yaroslavsky A.N., Schweitzer D. *Physics in Medicine and Biology*, **46**, 65 (2001).
12. Rogan A., Friebel M., Dorschel K., Hahn A., Muller G. *J. Biomed. Opt.*, **4**, 36 (1999).
13. Соболев И.М. *Численные методы Монте-Карло* (М.: Наука, 1973).
14. Лопатин В.В., Приезжев А.В., Федосеев В.В. *Биомедицинская радиоэлектроника*, **7**, 29 (2000).
15. Yaroslavsky A.N., Yaroslavsky I.V., Goldbach T., Schwarzmaier H.J. *J. Biomed. Opt.*, **4**, 47 (1999).
16. Скипетров С.Е., Чесноков С.С. *Квантовая электроника*, **25**, 753 (1998).