

Simulador Monte Carlo para el estudio de la propagación de la luz en el tejido

P. Guerra¹, J. Aguirre², J.E Ortuño¹, M.J Ledesma^{3,1}, J.J Vaquero², M. Descó², J. Ripoll⁴, A. Santos^{3,1}

¹ Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Zaragoza, España

² Laboratorio de Imagen Médica, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

³ Tecnologías de Imagen Biomédica, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España

⁴ Institute for Electronic Structure and Laser – FORTH, Crete, Grecia

Resumen

Los métodos de Monte Carlo proporcionan una solución flexible al problema del transporte de la luz en un medio difuso que permite abordar problemas para los que no existe una solución analítica o ésta es excesivamente compleja. El simulador define las reglas locales de propagación del fotón en forma de funciones de densidad de probabilidad, que describen entre otros la probabilidad de absorción o el ángulo de dispersión.

Este trabajo presenta un simulador para el transporte de fotones en un tejido que puede estar marcado por fluorocromos, realizando el seguimiento tanto de los fotones inyectados por el láser como de los absorbidos-reemitidos por el fluorocromo, superando las limitaciones de códigos anteriores.

El simulador se ha validado frente a soluciones analíticas con volúmenes homogéneos aceptadas por la comunidad científica, demostrando la capacidad para estimar parámetros físicos observables y no observables para geometrías homogéneas y no-homogéneas.

1. Introducción

Los métodos de Monte Carlo (MC) proporcionan una solución flexible y rigurosa al problema del transporte de la luz en un medio difuso, como es el caso del tejido biológico. El simulador define las reglas locales de propagación del fotón en forma de funciones de densidad de probabilidad, que describen entre otros la probabilidad de absorción o el ángulo de dispersión. En un tejido marcado con fluorocromos el fotón puede ser absorbido y posteriormente reemitido a una longitud de onda diferente.

Autores previos han demostrado que estos métodos proporcionan resultados comparables con los resultados experimentales [1, 2].

El simulador MC descrito en este trabajo aborda el transporte de múltiples haces de un láser incidentes sobre un tejido marcado con fluorocromos. La presencia de estas moléculas nos obliga a revisar los códigos estándares disponibles, como el descrito en [1], para modelar el proceso físico de absorción-emisión. De este modo, se extienden a tres dimensiones (3D) las reglas de propagación proporcionadas en [1], con el fin de soportar

estructuras voxelizadas complejas y se reformula las ecuaciones de interacción fotón-materia para integrar el fluorocromo en las reglas de transporte del fotón. Además se realiza un esfuerzo de aceleración del código para poder simular múltiples aplicaciones, tanto de tipo diagnóstico [3, 4] como terapéutico [5]. Aunque el propósito último de este trabajo es poder simular un sistema de tomografía óptica difusa [6, 7] y tomografía óptica de proyección (OPT) con fotones balísticos [8].

2. Material y Métodos

2.1. Modelo de la Física

Descripción del Fotón

El fotón p se simula en paquetes de peso (w), posición actual (X), tiempo (t), longitud de onda (λ) y sistema de coordenadas local $C'=(i',j',k')$, donde k' coincide por definición con la dirección de propagación U . Para la representación se emplean coordenadas cartesianas puesto que resultan adecuadas para la definición de las reglas de propagación [9].

Modelo del Tejido

El tejido se discretiza en vóxeles, cada uno de los cuales está caracterizados por el vector $(\mu_a, \mu_s, g, n, \mu_{af}, \Phi)$, que representa el coeficiente de absorción lineal (cm^{-1}), el coeficiente de dispersión (cm^{-1}), el factor de anisotropía, el índice de refracción, el coeficiente de absorción del fluorocromo (cm^{-1}) y la eficiencia cuántica del mismo. El coeficiente de anisotropía g es el coseno del ángulo medio de deflexión y en tejidos biológicos tiene un valor entre 0.7 y 0.99.

Modelo de Fluorocromo

El fluorocromo es un componente de la molécula que hace que ésta sea fluorescente: absorbe luz a una longitud de onda λ_i y la reemite a otra diferente λ_f , de tal forma que se produce un desplazamiento hacia el rojo, es decir $\lambda_i < \lambda_f$. La longitud de emisión es independiente de la longitud de excitación, aunque la eficiencia cuántica sí que depende

de λ_i . El tiempo requerido entre absorción y reemisión es característico de cada fluorocromo.

Interacción Fotón-Materia

En cada punto de interacción entre el fotón p y la material, éste puede sufrir distintos procesos: absorción en el tejido, absorción-reemisión por el fluorocromo o dispersión en el tejido. Las propiedades del tejido y el fluorocromo se pueden combinar para obtener coeficientes equivalentes de absorción μ_{ac} , dispersión μ_{sc} y eficiencia Φ_c [10]:

$$\begin{aligned} \mu_{ac} &= \mu_a + \mu_{af} \\ \mu_{sc} &= \mu_a \\ \Phi_c &= \frac{\mu_{af}}{\mu_a + \mu_{af}} \cdot \Phi \end{aligned} \tag{1}$$

De este modo las probabilidad de cada uno de los fenómenos: dispersión (p_s), absorción en el tejido o fluorocromo (p_a) o absorción-emisión del fluorocromo (p_{ef}), se calcula como:

$$\begin{aligned} p_s &= \frac{\mu_s}{\mu_{ac} + \mu_s} \\ p_a &= \frac{\mu_{ac}}{\mu_{ac} + \mu_s} \cdot (1 - \Phi_c) \\ p_{ef} &= \frac{\mu_{ac}}{\mu_{ac} + \mu_s} \cdot \Phi_c \end{aligned} \tag{2}$$

En el caso del simulador ideal, se lanza una moneda para determinar el destino del fotón y en el caso de absorción, el fotón muere y se pasa a simular el siguiente. Alternativamente, se puede considerar un método de reducción de varianza, donde el fotón sufre simultáneamente los tres procesos. Como consecuencia de ello, el fotón inicial resulta en dos, uno que representa la fracción que sufre dispersión y otro la fracción que experimenta absorción-reemisión. La componente que representa la energía absorbida debe tener en cuenta la conservación de la energía, como consecuencia del desplazamiento al rojo.

Dispersión del fotón

La sección transversal de dispersión se relaciona con la función de fase $p(\theta, \varphi)$, que especifica la probabilidad de dispersión dentro del ángulo sólido (θ, φ) , medido a partir de la dirección incidente U . El promedio de dispersión se conoce como parámetro de asimetría g , que puede variar entre -1 y 1. Los tejidos biológicos en el infrarrojo cercano (NIR) se caracterizan por una dispersión en el sentido de propagación, con valores típicos en el rango $0.69 < g < 0.99$. Se considera que tras $1/(1-g)$ dispersiones la dirección del fotón es totalmente aleatoria e independiente de la inicial.

Mecánica de propagación

El sistema de referencia adjunto al fotón nos permite definir una matriz B_c que representa la transformación entre las coordenadas del fotón en el sistema de referencia local C' y las coordenadas en el sistema de referencia global C . Por definición el vector de propagación U coincide con el eje k' del sistema de referencia local. Es decir,

$$\begin{aligned} U' &= (0, 0, 1)^T \\ U &= B_c \cdot U' \end{aligned} \tag{3}$$

La mecánica de propagación del fotón implica desplazamientos debidos a la propagación y rotaciones a causa tanto de la dispersión como de reflexiones o refracciones en la interfaz entre tejidos.

Para los desplazamientos Δs se tienen en cuenta los coeficientes de absorción equivalente del tejido en el voxel actual. Para un fotón localizado en $X=(x, y, z)$ que se desplaza una distancia Δs en la dirección $U=(u_x, u_y, u_z)$, las nuevas coordenadas vienen dadas por.

$$X^{(n+1)} = X^{(n)} + \Delta s \cdot U \tag{4}$$

Las reflexiones y refracciones tienen lugar en la interfaz entre tejidos, definidos a partir del vector N normal a la superficie. Los ángulos de refracción y reflexión se calculan a partir de las ecuaciones de Fresnel. La nueva dirección de propagación U' está contenida en el plano definido por U y N , calculándose como una rotación en torno al eje ortogonal $S=U \times N$. La matriz de rotación R se aplica en el espacio de coordenadas locales C' , de modo que el nuevo sistema de coordenadas es:

$$C^{(n+1)} = B_c \cdot R \cdot B_c^T C^{(n)}$$

La dispersión por interacción fotón-materia se calcula haciendo uso de la función de fase de Henyey-Greenstein [11] que nos proporciona el ángulo de deflexión θ , mientras que la rotación azimutal φ es uniforme entre 0 y 2π . Las nuevas coordenadas de referencia vienen dadas por la transformación

$$C^{(n+1)} = \begin{pmatrix} \frac{u_x \cdot u_z}{s_z} & -\frac{u_y}{s_z} & u_x \\ \frac{u_y \cdot u_z}{s_z} & \frac{u_x}{s_z} & u_y \\ -s_z & 0 & u_z \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \cos \Phi \sin \theta \\ \sin \Phi \sin \theta \\ \cos \theta \end{pmatrix} \tag{5}$$

$$s_z = \sqrt{1 - u_z^2}$$

Recolección de datos físicos

El objetivo de la simulación es estimar distintos parámetros físicos, como la energía depositada en cada punto del espacio, la reflectancia, la transmitancia y el

flujo óptico en el tejido. Para ello, en cada punto de interacción X se almacena la energía absorbida A_{xyz} , la cual es proporcional a la densidad de flujo, con un factor de escala necesario para satisfacer la conservación de la energía [12].

2.2. Núcleo del Simulador

Las reglas de propagación y rotación antes expuestas se han codificado en un simulador, cuyo flujo de ejecución es similar al presentado por Wang [1], con la característica añadida de simular tejidos marcados con fluorocromos, lo cual no es posible directamente con códigos anteriores [9]. Para cada paquete se siguen los siguientes pasos:

1. Seleccionar el siguiente fotón a simular. Éste puede proceder bien de una cola con fotones pendientes o tratarse de una nueva instancia entregada por el láser.
2. Actualizar las propiedades de los tejidos a la longitud de onda del fotón actual
3. Calcular el siguiente punto de interacción con el tejido y desplazar el fotón a este punto, para lo cual puede que sea necesario atravesar varios vóxeles.
4. Determinar la fracción del fotón que sufre absorción, dispersión y reemisión. Resultando dos fotones, uno que representa la fracción del paquete que sufre dispersión y otro la que sufre absorción-reemisión. Uno de los fotones se pone en cola para simulación posterior y se continúa la simulación con el otro.
5. Si el peso w del fotón es inferior a un valor umbral, se considera que el fotón se absorbe totalmente.
6. Repetir pasos 3-5 hasta que el fotón escape del volumen voxelizado o sea totalmente absorbido.
7. Se comprueba si impacta sobre los detectores externos.

3. Resultados

3.1. Validación del simulador en un medio homogéneo.

Se valida el código frente a la solución analítica de la ecuación de difusión [9], la cual proporciona una buena aproximación al proceso del transporte de la luz en medios turbios. Se considera la solución analítica en un medio semi-infinito y para una geometría denominada *slab* (lámina o ladrillo) [13, 14], consistente en una lámina de planos paralelos con espesor finito y área infinita.

En primer lugar se validan los valores físicos observables absolutos de transmitancia y reflectancia, contrastando el resultado del simulador con los resultados publicados por otros autores para un medio semi-infinito, van de Hulst's [15], Prahl [16] y Wang [1], y para una geometría tipo ladrillo, Giovanelli [17], Prahl. [16] y Wang [1]. Los

resultados representan la fracción de la energía incidente que es reflejada y transmitida por objeto.

Tabla 1. Reflectancia y transmitancia en un medio semi-infinito, con fronteras desadaptadas.

Autor	R	R error	T	T error
Giovanelli	0.2600		0	0
Prahl	0.26079	0.00079	0	0
Wang et al	0.25907	0.00170	0	0
Este trabajo	0.259356	0.00142	0	0

Tabla 2. Reflectancia y transmitancia en un medio tipo ladrillo con fronteras adaptadas.

Autor	R	R error	T	T error
van de Hulst	0.09739		0.66096	
Prahl	0.09711	0.00033	0.66159	0.00049
Wang et al	0.09734	0.00033	0.66096	0.00020
Este trabajo	0.0969	9.4300e-04	0.6616	0.0012

Estos resultados validan el funcionamiento global del simulador y la transformación realizada entre las unidades arbitrarias de simulación y los parámetros físicos observables.

A continuación, se compara la densidad de flujo proporcionada por el simulador y por la solución analítica para un *Slab* de espesor L , en la cual el láser incide normal a la superficie. En la solución analítica, la densidad de flujo resulta de convolucionar la solución de Green con el perfil de iluminación del láser y la atenuación del tejido[18].

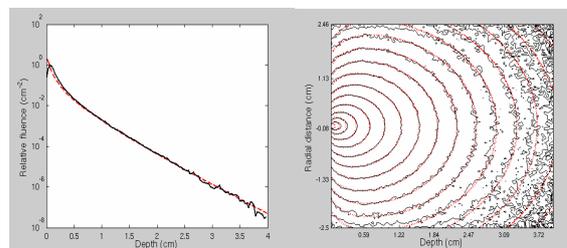


Figura 1. Resultado de la simulación MC vs frente a la solución analítica para un corte en el plano xz .

La figura anterior muestra un corte de la densidad de flujo estimada en escala logarítmica tras la simulación de $5 \cdot 10^7$ (línea negra) frente a la solución analítica (línea roja), para un bloque de 4 cm de espesor cuyo tejido se caracteriza por los siguientes parámetros: $\mu_a=0.3 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s=100 \text{ cm}^{-1}$, $g=0.9$, $D=0.033 \text{ cm}$. Como era de esperar ambos resultados coinciden excepto en las proximidades a la superficie donde incide el láser.

Éstos resultados validan el correcto funcionamiento del simulador para estimar parámetros físicos no observables directamente e internos al tejido.

Finalmente, la figura 2 muestra el resultado de simular un ladrillo de $1.5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$ en el que se ha insertado un

inhomogeneidad cúbica de $5 \times 7.5 \times 7.5 \text{ mm}^3$ en su centro, en cuyo centro existe una esfera de 1 mm de radio etiquetada con fluorocromo Cy5.5 con una concentración de 500 nM que reemite los fotones a 694 nm. La figura muestra un perfil de la densidad de flujo a la longitud de onda de láser $\lambda_l = 400 \text{ nm}$ (amarillo) y a la longitud del fluorocromo $\lambda_f = 694 \text{ nm}$ (cian). El pico en la densidad de flujo a la longitud del láser nos muestra una de las interfaces entre la in-homogeneidad y el fondo, siendo la otra apenas perceptible.

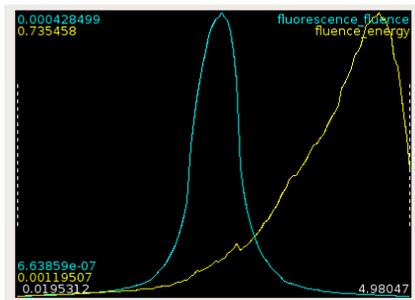


Figura 2. Densidad de flujo óptico a la longitud de onda del láser (Amarillo) y del fluorocromo (cian) a lo largo del eje z del volumen.

4. Conclusiones y trabajo futuro

Este trabajo presenta un simulador de Monte Carlo para el transporte de fotones en un tejido que puede estar marcado por fluorocromos, realizando el seguimiento tanto de los fotones inyectados por el láser como de los absorbidos-reemitidos por el fluorocromo, superando las limitaciones de códigos anteriores que no proporcionan esta característica.

El simulador se ha validado frente a soluciones analíticas con volúmenes homogéneos aceptadas por la comunidad científica, demostrando la capacidad para estimar parámetros físicos observables y no observables para geometrías sencillas.

Como trabajo futuro, se desea integrar el simulador en un entorno más completo que permita modelar un sistema de tomografía óptica realista. Igualmente, se desea validar el código con resultados experimentales en geometrías complejas para los cuales no existe solución analítica.

Referencias

[1] L. Wang, S. L. Jacques, and L. Zheng, "MCML--Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 47, no. 2, pp. 131, 1995.

[2] K. Vishwanath, B. W. Pogue, and M. A. Mycek, "Quantitative fluorescence lifetime spectroscopy in turbid media: comparison of theoretical, experimental and computational methods," *Phys. Med. Biol.* 47, vol. 47, pp. 3387-3405, 2002.

[3] S. K. Chang, D. Arifler, R. Drezek *et al.*, "Analytical model to describe fluorescence spectra of normal and preneoplastic epithelial tissue: comparison with Monte Carlo simulations and clinical measurements," *Journal of Biomedical Optics*, vol. 9, no. 3, pp. 511, 2004.

[4] I. Pavlova, C. R. Weber, R. A. Schwarz *et al.*, "Monte Carlo model to describe depth selective fluorescence spectra of epithelial tissue: applications for diagnosis of oral precancer," *Journal of Biomedical Optics*, vol. 13, no. 6, pp. 064012, 2008.

[5] L. H. P. Murrer, J. P. A. Marijnissen, and W. M. Star, "Ex vivo light dosimetry and Monte Carlo simulations for endobronchial photodynamic therapy," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 40, no. 11, pp. 1807, 1995.

[6] D. A. Boas, D. H. Brooks, E. L. Miller *et al.*, "Imaging the body with diffuse optical tomography," *Signal Processing Magazine, IEEE*, vol. 18, no. 6, pp. 57, 2001.

[7] R. B. Schulz, J. Ripoll, and V. Ntziachristos, "Noncontact optical tomography of turbid media," *Opt. Lett.*, vol. 28, no. 18, pp. 1701, 2003.

[8] M. A. Haidekker, "Optical transillumination tomography with tolerance against refraction mismatch," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 80, no. 3, pp. 225, 2005.

[9] T. J. Pfefer, J. Kehlet Barton, E. K. Chan *et al.*, "A three-dimensional modular adaptable grid numerical model for light propagation during laser irradiation of skin tissue," *Selected Topics in Quantum Electronics, IEEE Journal of*, vol. 2, no. 4, pp. 934, 1996.

[10] Q. Liu, C. Zhu, and N. Ramanujam, "Experimental validation of Monte Carlo modeling of fluorescence in tissues in the UV-visible spectrum," *Journal of Biomedical Optics*, vol. 8(2), pp. 223-236, 2003.

[11] L. G. G. J. L. Henyey, "Diffuse radiation in the galaxy," *Annales d'Astrophysique*, vol. 93, pp. 70, 1941.

[12] D. A. Boas, J. P. Culver, J. J. Stott *et al.*, "Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head," *OPTICS EXPRESS* 1, vol. 10 (3), pp. 159, 2002.

[13] R.C. Haskell, L.O. Svaasand, T.T. Tsay *et al.*, "Boundary-Conditions For Diffusion Equation in Radiative- Transfer," *J. Opt. Soc. Am. A - Optics Image Science and Vision*, vol. 11, pp. 2727-2741, 1994.

[14] M. S. Patterson, B. Chance, and B. C. Wilson, "Time resolved reflectance and transmittance for the non-invasive measurement of tissue optical properties," *Applied Optics*, vol. 28 (12), pp. 2331-2336, 1989.

[15] H. C. van de Hulst, *Light Scattering by Small Particles*: Dover, 1981.

[16] S. A. Prahl, M. Keijzer, S. L. Jacques *et al.*, "A Monte Carlo Model of Light Propagation in Tissue," *SPIE Institute Series*, vol. 5, pp. 102, 1989.

[17] R. G. Giovanelli, "Reflection by Semi-infinite Diffusers," *Journal of Modern Optics*, vol. 2(4), pp. 153, 1955.

[18] A. Garofalakis, G. Zacharakis, G. Filippidis *et al.*, "Characterization of the reduced scattering coefficient for optically thin samples: theory and experiments," *Journal of Optics A: Pure and Applied Optics*, vol. 6, pp. 725, 2004.