

# Влияние концентрации глюкозы в модельной светорассеивающей суспензии на характер распространения в ней сверхкоротких лазерных импульсов

А.П.Попов, А.В.Приезжев, Р.Мюллыля

*Численно моделируется распространение лазерных импульсов в 2%-ном водном растворе интралипида – суспензии липидных частиц, близкой по оптическим свойствам к коже человека, при различных концентрациях глюкозы. Моделируются временные профили лазерных импульсов с центральной длиной волны спектра 820 нм, диффузно рассеянных в направлении назад внутри плоского слоя раствора толщиной 2 мм; их регистрация осуществляется оптоволоконными детекторами диаметром 0.3 мм с числовыми апертурами 0.19, 0.29 и 0.39. Показано, что таким методом можно детектировать изменение содержания глюкозы в физиологическом интервале концентраций (100–500 мг/дл) по изменению интенсивности пика и площади зарегистрированного временного профиля лазерного импульса (энергии импульса).*

**Ключевые слова:** распространение света, лазерные импульсы, времяпролетная спектроскопия, численное моделирование, модель кожи, оптическая диагностика, метод Монте-Карло, интралипид.

## 1. Введение

В настоящее время проблема диабета является одной из наиболее острых социальных проблем, определяющих качество жизни людей. Более 140 миллионов человек во всем мире страдают от этого недуга. Как сообщается в работе [1], к 2025 году их число увеличится до 300 миллионов. Болезнь возникает либо из-за недостатка гормона инсулина, создаваемого в организме поджелудочной железой, либо из-за неспособности клеток усваивать этот гормон. В результате заболевания содержание глюкозы в крови увеличивается, что приводит к коме или даже смерти больного. Поэтому определение уровня глюкозы в крови является актуальной задачей. Этот уровень в пределах 20 % коррелирует с уровнем глюкозы в межклеточной жидкости с временным запаздыванием около 30 мин [2]. В настоящее время мониторинг содержания глюкозы больные проводят большей частью самостоятельно, путем анализа капли крови, для чего необходимо прокалывать палец. Такую процедуру приходится выполнять по нескольку раз в день, что вызывает существенные неудобства и снижает качество жизни диабетиков. Эффективным решением этой проблемы могли бы стать разработка и введение в медицинскую практику новых неинвазивных, в частности оптических, методов определения содержания глюкозы в тканях человека.

К настоящему времени предложено несколько таких методов. К ним относятся методы, основанные на погло-

щению и рассеянии света в ближнем ИК диапазоне [3–6], а также поляриметрия [7, 8], рамановская спектроскопия [9], фотоакустика [10, 11], времяпролетная спектроскопия [12], оптическая когерентная томография [13] и др. Однако общим недостатком этих методов является их малая чувствительность в физиологическом диапазоне уровня глюкозы (100–500 мг/дл). В частности в работе [14] при регистрации сигнала в направлении вперед с использованием импульсов длительностью 30 пс можно было экспериментально зарегистрировать в кювете толщиной 1 см с 2 %-ным раствором интралипида лишь очень высокую концентрацию глюкозы (4 %–8 % по массе, т. е. 4000–8000 мг/дл).

Системы на основе фемтосекундных лазеров, излучающих в ближнем ИК диапазоне, являются перспективным инструментом исследования. Их преимущества перед системами, в которых используется непрерывное излучение, заключаются в большей глубине проникновения света в исследуемую среду, малой длине когерентности (важно для томографии высокого разрешения [15]) и в невысокой концентрации детектируемой энергии в узком временном интервале, что повышает чувствительность регистрации излучения. Они могут использоваться и для определения уровня глюкозы в коже человека.

В настоящей работе с помощью численного моделирования методом Монте-Карло показано, что времяпролетная спектроскопия с использованием фемтосекундных импульсов в схеме с детектированием сигнала в направлении назад является перспективным методом определения уровня глюкозы.

## 2. Материалы и методы

В данной работе моделируется распространение лазерных импульсов внутри двухмиллиметрового плоского слоя 2 %-ного раствора интралипида, моделирующего кожу по оптическим свойствам в ближнем ИК диапазоне [16]. Интралипид – это жировая эмульсия, используемая для внутривенного питания. По данным произво-

А.П.Попов. Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, физический факультет, Россия, 119992 Москва, Воробьевы горы

А.В.Приезжев. Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, физический факультет, Международный учебно-научный лазерный центр МГУ им. М.В.Ломоносова, Россия, 119992 Москва, Воробьевы горы; e-mail: dwelle@rambler.ru, avp2@mail.ru

Р.Мюллыля. Optoelectronics and Measurement Techniques Laboratory, Faculty of Technology, University of Oulu and Infotech Oulu, P.O. Box 4500, Oulu, 90014, Finland; e-mail: risto.myllyla@ee.oulu.fi

Поступила в редакцию 5 июля 2005 г., после доработки – 19 августа 2005 г.

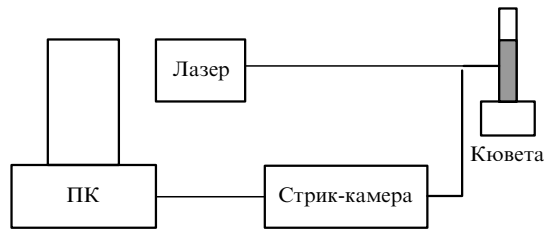


Рис. 1. Схема установки, используемой при моделировании.

дителя [17, 18], в 500 мл 10 %-ного интралипида содержится 11.25 г глицерина, 6 г лецитина, 50 г соевого масла и 430.5 г воды. Различие частиц эмульсии в размерах достаточно велико – от 25 до 675 нм (средний размер 97 нм) [19], причем форма меньших частиц сильнее отличается от сферической, чем больших.

Схема моделируемой установки представлена на рис. 1. Источником импульсов служит лазер на  $Ti:Sapphire$  с длиной волны 820 нм, длительностью импульсов 50 фс, энергией импульса 100 мкДж и частотой следования 50 Гц. Оптические свойства раствора интралипида рассчитываются исходя из опубликованных данных [19], согласно которым фактор анизотропии рассеяния  $g = 0.6244$ , коэффициент рассеяния  $\mu_s = 5.16 \text{ мм}^{-1}$ , коэффициент поглощения  $\mu_a = 0.002 \text{ мм}^{-1}$  (то же для воды, т. к. интралипид не поглощает в ближнем ИК диапазоне), показатель преломления  $n_{int} = 1.325$  (вода). С внешней стороны слоя интралипида находится воздух ( $n = 1$ ). Фемтосекундные лазерные импульсы моделируются импульсами нулевой длительности (временная  $\delta$ -функция), что допустимо при используемой геометрии, т. к. ширина детектируемых импульсов на полувысоте составляет  $\sim 3$  пс. Импульсы инжектируются в среду на внешней поверхности слоя в точке с координатами  $(0, 0, 0)$ . Диффузно рассеянные в направлении назад импульсы регистрируются круглым плоским детектором диаметром 0.3 мм (соосным с источником), моделирующим оптическое волокно с числовой апертурой  $NA = 0.19, 0.29$  и  $0.39$ , что соответствует углам приема в среде  $8.24^\circ, 12.64^\circ$  и  $17.12^\circ$ . Спектральная ширина импульсов не принимается во внимание, т. к. в ближнем ИК диапазоне оптические свойства раствора интралипида (и кожи) меняются незначительно. Такая схема детектирования соответствует условиям измерения на коже *in vivo*. Детектирование проводится с временным разрешением 0.1 пс.

При добавлении в интралипид глюкозы уменьшается различие в показателях преломления светорассеивающих жировых частиц интралипида и окружающей жидкости (воды), что приводит к изменению характера распространения света в такой среде. Влияние глюкозы на оптические параметры светорассеивающей среды описывается следующими выражениями [13, 20, 21]:

$$n = 1.325 + 1.515 \times 10^{-6} C, \quad (1)$$

$$\mu_s = (1 - 0.0022C/18)\mu_{sm}, \quad (2)$$

$$g = (1 + 0.000007C/18)g_m, \quad (3)$$

где  $C$  – концентрация глюкозы (мг/дл);  $g_m$  и  $\mu_{sm}$  – фактор анизотропии рассеяния и коэффициент рассеяния раствора интралипида до добавления глюкозы. Как видно из приведенных выше формул, наибольшее относитель-

ное изменение – 0.22 % на каждый ммоль/л (что соответствует 18 мг/дл) – претерпевает коэффициент рассеяния.

Для моделирования распространения излучения внутри слоя используется метод Монте-Карло [22], который представляет собой алгоритм расчета транспорта фотонов в трехмерной среде посредством случайных испытаний. Расчеты выполнялись по составленной нами программе на языке Delphi®, протестированной на большом числе конкретных случаев, рассмотренных ранее другими авторами. Используемый алгоритм вкратце приведен ниже.

На каждом шаге с помощью встроенного генератора случайных чисел определяется длина свободного пробега фотона

$$L = -\frac{\ln(1 - \text{Random})}{\mu_s + \mu_a}, \quad (4)$$

где  $\text{Random}$  – случайная величина в диапазоне  $0 - 1$ ; рассеяние или поглощение фотона на частице интралипида определяется отношением  $\mu_a$  к  $\mu_s$ . При поглощении или детектировании фотона запускается следующий фотон. При рассеянии углы рассеяния  $\varphi$  и  $\theta$  рассчитываются по формулам [23]

$$\varphi = 2\pi \text{Random}, \quad (5)$$

$$\theta = \cos^{-1} \left\{ \frac{1 + g^2 - [(1 - g^2)/(1 + g - 2g\text{Random})]^2}{2g} \right\}. \quad (6)$$

Угол  $\theta$  определяется фазовой функцией рассеяния Хенли – Гринштейна [24]:

$$p(\theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}}. \quad (7)$$

Так продолжается до тех пор, пока все фотоны не будут «израсходованы». Каждый моделируемый импульс состоит из 500 миллионов фотонов, что обеспечивает разумный компромисс между статистической ошибкой и временем расчета (около 5 ч на P-IV 3 ГГц, 1.5 ГБ ОЗУ). Детальное описание алгоритма можно найти в нашей работе [25].

Как показали предварительные расчеты и сравнение результатов для слоев интралипида толщиной 2 мм и 2000 мм, профили регистрируемых импульсов в этих двух случаях различаются незначительно, поэтому использование слоя толщиной 2 мм правомерно (хотя кожа и лежащие под ней ткани больше подходят под понятие полубесконечной среды) и ведет к значительному сокращению времени расчета (5 ч против 30 ч на P-IV 3 ГГц, 1.5 ГБ ОЗУ). Объяснение этому можно дать в терминах транспортной длины свободного пробега  $l^*$ . Данный параметр для сильно рассеивающей среды показывает, на каком расстоянии излучение с такой длиной волны стохастизируется, т. е. фотоны «забывают» свое первоначальное направление распространения, и определяется следующим выражением:

$$l^* = \frac{1}{\mu_s(1 - g) + \mu_a}. \quad (8)$$

Для моделируемой среды  $l^* = 0.5$  мм при  $C = 0$  и  $0.59$  мм при  $C = 1000$  мг/дл, поэтому дальняя граница слоя не играет существенной роли.

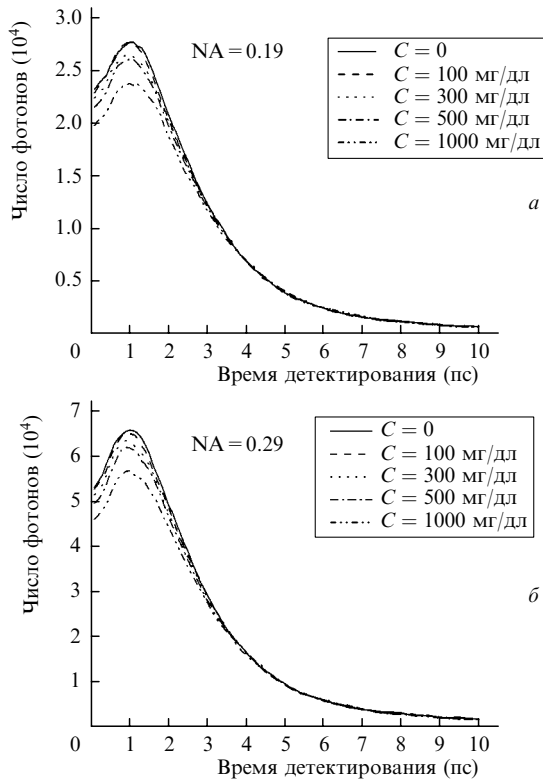


Рис.2. Временные профили диффузно отраженных  $\delta$ -импульсов, зарегистрированные оптоволоконными детекторами с числовыми апертурами  $NA = 0.19$  (а) и  $0.29$  (б), при различном содержании глюкозы в растворе. Кривые сглажены методом скользящего среднего по пяти точкам. Инжектирование импульсов происходит в момент времени  $t = 0$ .

### 3. Полученные результаты и их обсуждение

При моделировании было рассмотрено влияние глюкозы с концентрациями 0, 100, 300, 500 и 1000 мг/дл в 2%-ном растворе интралипида на профили детектируемых импульсов. Значение  $C = 100$  мг/дл соответствует нормальной концентрации глюкозы в коже/крови человека (70–160 мг/дл) [13], в то время как большие концентрации – повышенному содержанию глюкозы в тканях. Концентрация 500 мг/дл приводит к коме ( $C = 0$  и 1000 мг/дл взяты для более четкого наблюдения эффекта). Типичные временные отклики среды для детекторов с числовыми апертурами 0.19 и 0.29 представлены на рис.2. При возрастании содержания глюкозы уменьшается значение  $\mu_s$  и увеличивается фактор  $g$ , что ведет к снижению числа фотонов, зарегистрированных в направлении назад. Кривые на рис.2 сглажены методом скользящего среднего по пяти точкам (иначе, по временному интервалу 0.5 пс). Видно, что различие между кривыми наиболее велико в течение первых трех пикосекунд регистрации.

Зависимости интенсивностей пиков и площадей под кривыми (энергий импульсов) от концентрации глюкозы представлены на рис.3. При увеличении числовой апертуры приемного волокна число регистрируемых фотонов растет. Для практического использования более высокая детектируемая интенсивность предпочтительнее, т. к. полезный сигнал отчетливее виден на фоне шума. Большая чувствительность к измерению концентрации глюкозы (более крутая линия) наблюдается при большей числовой апертуре. Абсолютная чувствительность детектирования глюкозы, рассчитанная из зависимости тангенса

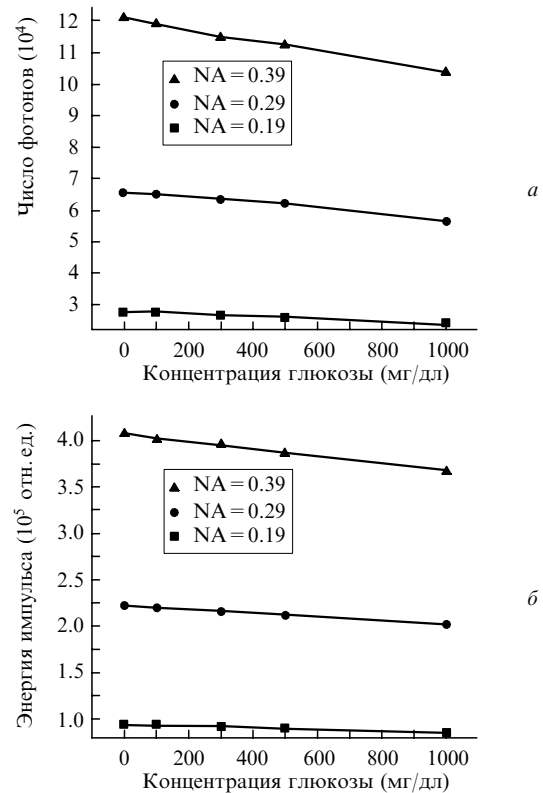


Рис.3. Зависимости пиковых интенсивностей (а) и площадей (б) рассеянного назад импульса от концентрации глюкозы при различных числовых апертурах приемного волокна.

угла наклона прямых рис.3 от апертуры волокна, показана на рис.4. Значения тангенсов отрицательны, т. к. при увеличении концентрации глюкозы сигнал падает. Видно, что площадь (энергия) импульса сильнее зависит от апертуры (в абсолютных единицах), чем интенсивность пика импульса. Интересно отметить, что при увеличении апертуры в 2 раза (с 0.19 до 0.39) тангенс увеличивается по абсолютной величине более чем в 4 раза как по площади, так и по пику.

На рис.5 показано влияние концентрации глюкозы на распределение интенсивности рассеянного лазерного излучения по глубине образца. Импульсы входят в слой на нулевой глубине. При уменьшении коэффициента  $\mu_s$  фотоны претерпевают меньше актов рассеяния, среда становится более прозрачной, просветленной [26]. Максиму-

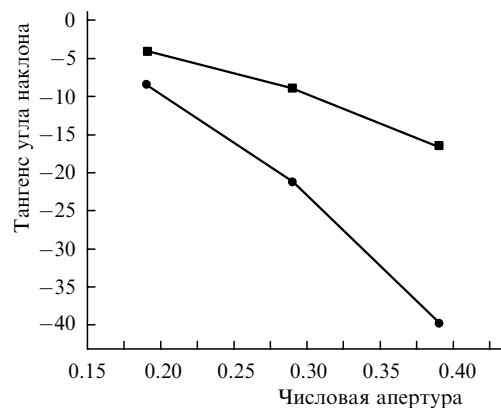


Рис.4. Абсолютная чувствительность к глюкозе по пиковой интенсивности (■) и площади (●) импульса при различных числовых апертурах приемного волокна.

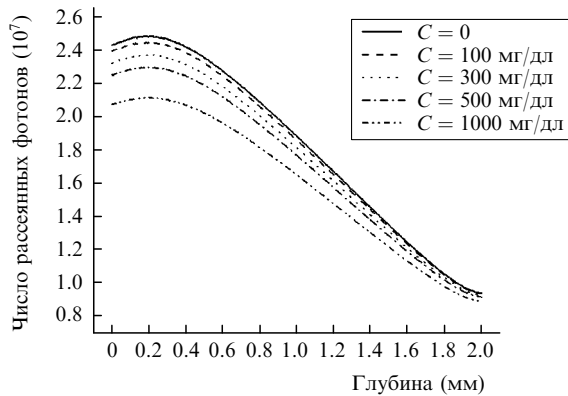


Рис.5. Профили интенсивности импульса рассеянного света по глубине внутри слоя при различных концентрациях глюкозы.

мы распределений интенсивности, обусловленные диффузным рассеянием, расположены на некоторых глубинах под поверхностью слоя. Более детальный анализ показывает, что при увеличении концентрации глюкозы эти максимумы смещаются на большие глубины.

#### 4. Заключение

Исследована возможность мониторинга содержания глюкозы в пределах физиологического диапазона в слое водного 2 %-ного раствора интралипида толщиной 2 мм, моделирующего по оптическим параметрам кожу человека, с помощью аппроксимируемых  $\delta$ -импульсами фемтосекундных лазерных импульсов с центральной длиной волны в ближней ИК области (820 нм). Показано, что детектирование глюкозы возможно по интенсивности пика и энергии диффузно рассеянных назад импульсов при их регистрации с помощью расположенных на внешней поверхности слоя волоконных детекторов. Наиболее

чувствительным к изменению содержания глюкозы параметром является энергия импульса (площадь под временным профилем), линейно зависящая от концентрации глюкозы, причем детекторы с большей числовой апертурой более предпочтительны.

Работа выполнена при частичной поддержке программы «Ведущие научные школы России» (грант № 2071.2003.4). А.П.П. также благодарит Infotech Oulu за поддержку исследований.

1. Economic Consequences of Diabetes Mellitus in the US. *Diabetes Care*, **21**, 296 (1998).
2. Kost J. et al. *Nat. Med.*, **6**, 347 (2000).
3. Pan S. et al. *Anal. Chem.*, **68**, 1124 (1996).
4. Gabriely I. et al. *Diabetes Care*, **22**, 2026 (1999).
5. Robinson M. et al. *Clin. Chem.*, **38**, 1618 (1992).
6. Maier J. et al. *Opt. Lett.*, **19**, 2062 (1994).
7. Rabinovitch B. et al. *Diabetes Care*, **5**, 254 (1982).
8. Cote G. et al. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **39**, 752 (1992).
9. Goetz M. et al. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **42**, 728 (1995).
10. MacKenzie H. et al. *Clin. Chem.*, **45**, 1587 (1999).
11. Kinnunen M., Myllyla R. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **38**, 2654 (2005).
12. Alarous E. et al. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **5474**, 33 (2004).
13. Larin K. et al. *Phys. Med. Biol.*, **48**, 1371 (2003).
14. Kinnunen M. et al. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **5474**, 181 (2004).
15. Riemann I. et al. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **5463**, 21 (2004).
16. Troy T., Thennandil S. *J. Biomed. Opt.*, **6**, 167 (2001).
17. Weast R. (Ed.) *Handbook of Chemistry and Physics* (Boca Raton, Fla.: CRC, 1978).
18. *The Merck Index* (Rahway, N.J.: Merck, 1976).
19. Van Staveren H. et al. *Appl. Opt.*, **30**, 4507 (1991).
20. Kohl M. et al. *Phys. Med. Biol.*, **40**, 1267 (1995).
21. Tarumi M. et al. *Phys. Med. Biol.*, **48**, 2373 (2003).
22. Соболев И.М. *Численные методы Монте-Карло* (М.: Наука, 1973).
23. Guo Z. et al. *J. Thermophys. Heat Transfer*, **14**, 504 (2000).
24. Henyey L.G., Greenstein J.L. *Astrophys. J.*, **93**, 70 (1941).
25. Popov A.P., Priezhev A.V. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **5068**, 99 (2003).
26. Зимняков Д.А., Тучин В.В. *Квантовая электроника*, **32**, 849 (2002).