

Laser Doppler bloeflow metingen aan de huid: metingen en Monte Carlo simulaties.

M.H. Koelink en J.L.M. Nijholt.

Inleiding

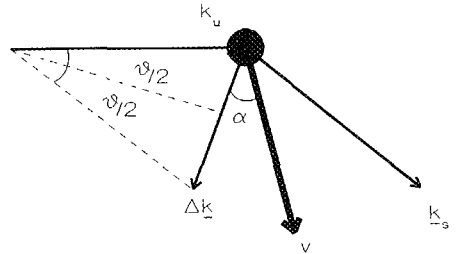
Er bestaan verschillende technieken om de snelheid van de bloedflow in de menselijke huid te meten: thermische technieken (het meten van het warmtetransport van het bloed), akoestische systemen (sound-Doppler), wash-out technieken gebaseerd op het labelen van deeltjes opgelost in de vloeistof en nog andere waaronder recentelijk kernspinresonantie (NMR) en elektronspinresonantie (ESR). Nadelen van dit soort systemen zijn de beperkte spatiele resolutie van de systemen (akoestisch), beïnvloeding van het meetsysteem (wash-out) en de omvang en kostprijs van de systemen (NMR en ESR).

Laser Doppler is een techniek om contactloos snelheden van voorwerpen of stromingen van verstrooiende deeltjes te meten. De techniek is in principe gebaseerd op het feit dat een foton een frequentie verschuiving ondergaat als het wordt verstrooid aan een bewegende verstrooier. Deze frequentie verschuiving Δf noemt met Doppler shift (zie figuur 1)

$$\Delta f = (kv/\lambda) \cdot \sin(\theta/2) \cdot \cos(\alpha), \quad (1)$$

waarbij $k = 2\pi/\lambda$ met λ de golflengte van het licht, v is de snelheid van het verstrooiende deeltje, θ is de verstrooihoek en α is de hoek van Δk en v .

In het verleden zijn in de vakgroep Biofysische Techniek aan de Universiteit Twente verschillende technieken die gebruik maken van dit Doppler principe (verder) ontwikkeld, zoals o.a. de dual-beam methode, de self-mixing methode en de direct-contact methode [1,2,3,4].

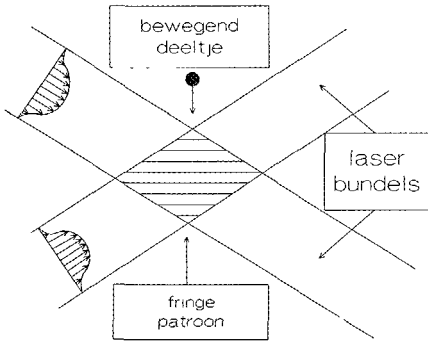


Figuur 1·

De Doppler shift van een foton bij verstrooiing aan een bewegend deeltje k_U is de golfvector van het onverstrooide foton en k_S is de golfvector van het verstrooide foton. Merk op dat $|k_U| \approx |k_S|$

Dual beam is de meest bekende en de meest toegepaste techniek. Een coherente lichtbundel wordt in twee bundels gesplitst, welke elkaar vervolgens onder een hoek snijden. In het kruispunt van de twee bundels ontstaat een quasi 'fringe-patroon' (dit model is fysisch niet helemaal juist maar is wel erg aanschouwelijk). Het is een ruitvormig gebied waar als gevolg van interferentie lijnen van maximale en minimale intensiteit aanwezig zijn. Een verstrooiend deeltje dat door dit patroon beweegt zal als functie van de tijd oplichten en uitdoven, overeenkomend met de snelheid waarmee het deeltje door het fringe-patroon beweegt. Als de afstand van de fringes tot elkaar en de hoek waarmee het deeltje door het fringe-patroon beweegt bekend zijn, dan kan de absolute snelheid van het deeltje gemeten worden door de frequentie

te meten van het licht dat door het deeltje in het fringe-patroon verstrooid wordt (zie figuur 2)



Figuur 2: Het fringe-patroon in het snijpunt van twee coherente licht bundels bij de dual-beam methoden

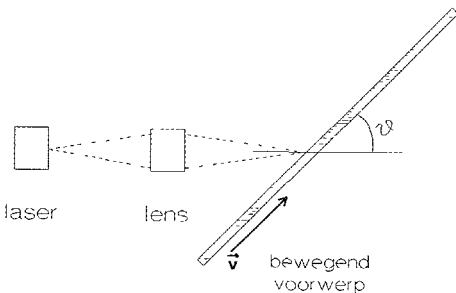
Self-mixing is een laser Doppler techniek waarbij het licht uit een laser op een bewegend voorwerp gefocuseerd wordt en daarna een gedeelte van het verstrooide licht coherent terug in de laser gevoerd wordt (zie figuur 3). Doordat het terugverstrooide licht een (Doppler) frequentie verschuiving heeft ondergaan, zal dit licht door interferentie met het laser licht dat in de trilhaute aanwezig is een intensiteits mo-

dulatie veroorzaken. De frequente van deze intensiteits modulatie is gerelateerd aan de absolute snelheid van het bewegend voorwerp.

Deze twee typen snelheidsmeters kunnen gebruikt worden om zowel invasief (inwendig) als niet-invasief (van buiten af) bloed-flow metingen te verrichten. De dual-beam methode wordt toegepast om stromingsprofielen te meten van (verdunde) bloed-flow stromingen in glazen modellen. Met behulp van de self-mixing methode is het mogelijk om met fibers invasief en met een laser diode direct op de huid bloed-flow metingen te verrichten

De direct-contact snelheidsmeter is echter beter in staat om niet-invasief de huid-doorbloeding te meten. Bij deze methode wordt de laser op of nabij de huid geplaatst met eraan een foto-detector. Ook hier zal door interferentie van de Doppler verstrooide fotonen de intensiteit op de detector worden gemoduleerd. Omdat deze methode geschikt is om in optisch troebele media te meten waarbij het licht vaak na eenvoudige verstrooiing met een vrij random karakter de detector bereikt, zal de intensiteitsmodulatie van de detector diverse frequentiecomponenten bevatten. Elk Doppler verschoven foton kan onder willekeurige hoeken aan één of meerdere bewegend deeltjes vertrooid zijn. Het signaal is dan niet meer absoluut te relateren aan de snelheid van de bewegend verstrooiers. Door een slimme signaalverwerking is het toch mogelijk iets te zeggen over de snelheid van de verstrooiers. Hierop komen we later in dit artikel uitgebreid terug.

De doelstellingen van het onderzoek zijn het vaststellen van de grootte en de positie van het meetvolume en te onderzoeken hoe deze twee parameters beïnvloed kunnen worden. Uiteindelijk zou een laser Doppler snelheidsmeter gerealiseerd kunnen worden die diepte-afhankelijk de huid-doorbloeding kan meten. Tussenresultaten van het onderzoek hebben al uitgewezen dat diepte-afhankelijk meten in principe mogelijk moet zijn door de golflengte van



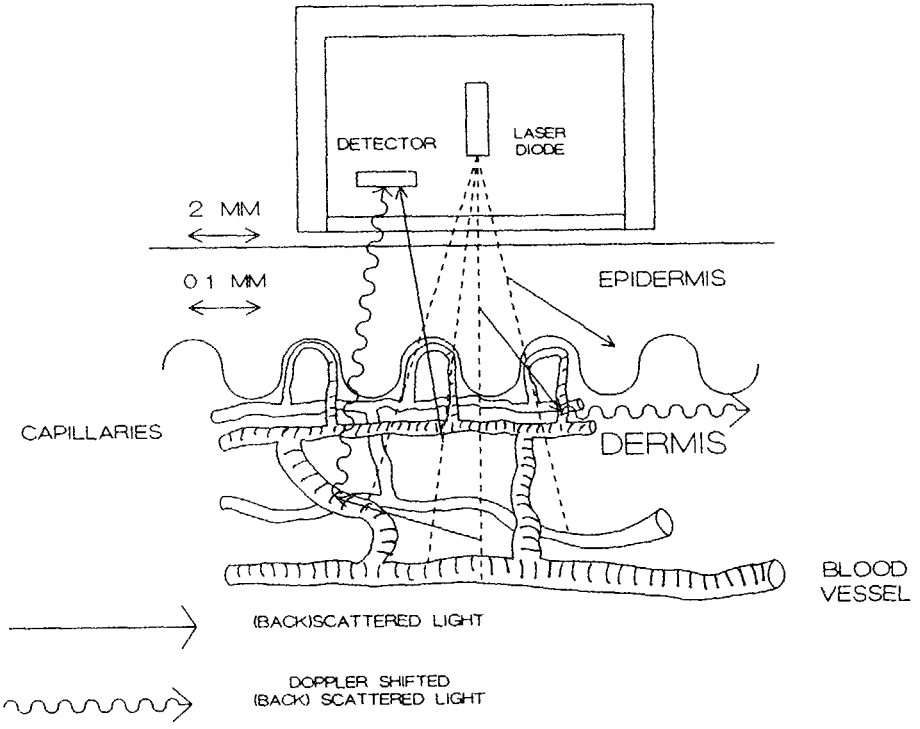
Figuur 3 De optische setup bij de self-mixing methode

de laser te variëren, de afstand van de laser tot de detector te variëren en door de penetratiehoek van de laser in de huid te variëren. De exacte grootte van het meetvolume is echter nog moeilijk aan te geven, omdat de optische gegevens van de huid die op dit moment bekend zijn tekort schieten om lichtverstrooiing in de huid adequaat te beschrijven.

Direct-contact methode

De direct-contact meetmethode biedt een mogelijkheid om niet-invasief bloedstroomsnelheden te meten in de huid. Daartoe wordt monochromatisch (laser) licht in de huid gekoppeld. Dit kan gebeuren door la-

serlicht in een fiber te koppelen en deze fiber op de huid te plaatsen, maar als de laser heel klein is (halfgeleider laser) kan deze ook direct op de huid geplaatst worden. Naast de laser wordt een detector geplaatst (zie figuur 4). Ook hier kan de detector op de huid eventueel door een fiber vervangen worden die het licht naar de detector voert. Daar de huid een meervoudige verstrooiend (troebel) medium is, is het niet noodzakelijk de laser bundel te collimeren of te focuseren. Door de afwezigheid van verdere optica kan de probe klein blijven. Door het meervoudig verstrooiend karakter van de huid zal een gedeelte van het laserlicht aan dezelfde zijde uitreden



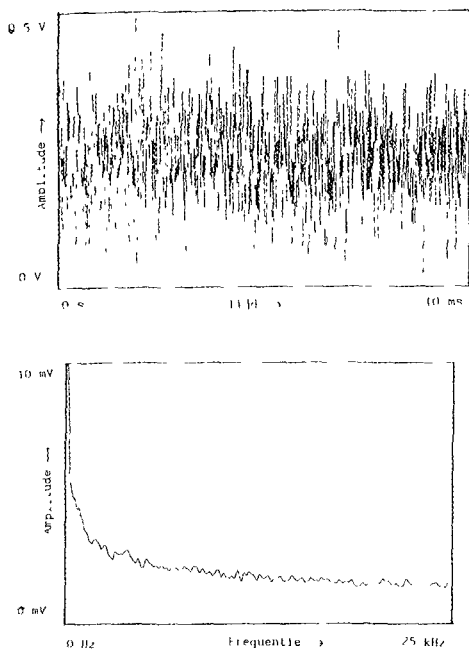
Figuur 4. De optische setup bij de direct-contact methode. De huid en de probe hebben verschillende dimensies.

waar het ingekoppeld werd (diffuse reflectie). Een deel van het diffuus gereflecteerde licht zal niet alleen aan stilstaand weefsel verstrooid zijn maar ook aan bewegende cellen (met name rode bloed cellen). Hierdoor zal een gedeelte van het diffuus gereflecteerde licht Doppler verschoven zijn. Op de detector zal het Doppler verschoven licht interfereren met het niet Doppler verschoven licht en een intensiteitsmodulatie veroorzaken. Door het wanordelijk karakter van de lichtverstrooiing in de huid zullen alle Doppler verschoven fotonen een verschillende Doppler shift hebben. Hierdoor zal ook intensiteitsmodula-

tie van de detector op de huid uit een groot aantal frequentie componenten bestaan. In figuur 5 staat een meting geschetst van een dergelijke direct-contact setup aan de huid, zowel in het tijd-domein als in het spectrale domein. Het gemeten signaal is moeilijk absoluut te relateren aan de snelheden van de rode bloedcellen waaraan gemeten is, omdat niet bekend is onder welke hoeken de afzonderlijke verstrooiingen aan de bloedcellen hebben plaatsgevonden. Daar het aantal Doppler interacties van alle terug-verstrooide licht over het algemeen toch redelijk groot is, kunnen er wel statistische uitspraken over gedaan worden. Bonner et al. [5] hebben in het verleden aangetoond dat de gemiddelde hoekfrequentie $\langle \omega \rangle$ van het powerspectrum $S(\omega)$ van de gemeten intensiteit evenredig is met de gemiddelde snelheid $\langle v \rangle$ van alle bewegende verstrooiers in het optisch meetvolume:

$$\langle \omega \rangle = \frac{\int_0^{\infty} \omega \cdot S(\omega) d\omega}{\int_0^{\infty} S(\omega) d\omega} \approx \langle v \rangle. \quad (2)$$

In de praktijk worden de integratie-grenzen gekozen van 30 Hz tot 30 kHz. De ondergrens van 30 Hz voorkomt dat het signaal beïnvloed wordt door het photoplethysmografisch effect. De bovengrens is 30 kHz gekozen omdat het signaal spectrum deze waarde onder normale omstandigheden in de huid nooit overschrijdt. Formule (2) noemt men ook wel het eerste gewogen moment van het powerspectrum $S(\omega)$. De noemer van formule (2) representeert de integraal over het totale spectrum (exclusief de offset $\omega=0$), dus de totale intensiteit van het Doppler verstrooide licht. Als de breuk evenredig is met de gemiddelde snelheid, volgt hieruit dat de teller van formule (2) evenredig moet zijn met de gemiddelde flow (aantal bewegende deeltjes maal gemiddelde snelheid). De teller noemt men ook wel het (eerste) onbewogen moment. Door real-time teller, noemer en breuk te evalueren kunnen signalen ge-



Figuur 5:
a) Detector-signaal als functie van de tijd van een direct-contact probe op de huid van een gezonde proefpersoon
b) Detector-signaal als functie van de frequentie (spectrale amplitudedichtheid) van een direct-contact probe van hetzelfde signaal als (a)

genereerd worden die evenredig zijn met flow, het aantal bloedcellen en gemiddelde snelheid van de bloedcellen in het meetvolume. Alle commercieel verkrijgbare laser Doppler bloedflow meters zijn op dit principe gebaseerd.

Optische modellering van de huid

De bloedflow meters hebben in de klinische wereld al een tijdje een belangrijke plaats bedongen in het rijtje van niet-invasieve diagnostische apparatuur. Ze worden toegepast in de plastische chirurgie, bij de behandeling van brandwonden, diagnose van microangiopathie (veel voorkomend bij suikerpatiënten) en vele andere toepassingen. Toch zou de medische impact significant verhoogd kunnen worden als beter bekend zou zijn hoe groot het optische meetvolume precies is en beter nog als er een absoluut signaal en geen relatieve maat gemeten zou kunnen worden. Bij deze vraagstellingen komen, naast fysiologische vragen, een aantal fysische vragen om de hoek kijken. Allereerst moet de huid fysiologisch in een aantal gebieden (of lagen) ingedeeld worden, waarbij de optische eigenschappen van het weefsel als leidraad moeten dienen. Optisch gezien moeten deze gebieden min of meer homogeen en volledig beschreven kunnen worden. Als aan deze voorwaarden voldaan is, zou de huid gemodelleerd kunnen worden en met Monte Carlo simulaties doorgerekend. Helaas is de praktijk, naar zich laat raden, iets ingewikkelder. De menselijke huid is optisch inhomogeen en anisotroop, verschilt heel sterk van persoon tot persoon, verschilt ook bij één persoon heel sterk van de plaats waar je meet, is ook tijdafhankelijk (in de zomer is men over het algemeen donkerder van kleur dan in de winter) en varieert sterk met de doorbloeding (blozen). Bovendien zijn de verschillende optische parameters van verschillende typen weefsel (huidweefsel: dermis en epidermis, bindweefsel, spierweefsel, bloedcellen etc.) niet volledig bekend. Om toch met dit probleem aan de slag te

kunnen zijn de volgende aannamen gemaakt. We beschouwen de huid met een gelaagde structuur waarin elke laag homogeen en isotroop is. Elke laag wordt gekenmerkt door de geometrische en optische parameters van de betreffende laag. De optische parameters zijn de brekingsindex, de absorptie-coëfficiënt, de verstrooi-coëfficiënt en de verstrooi-fasefunctie. De geometrische parameters zijn de dikte van de laag en de snelheid (grootte en richting) van eventueel aanwezige bewegende verstrooiers.

De optische parameters behoeven wellicht nog nadere verklaring. De extinctie van een vlakke golf in een homogeen isotroop medium wordt beschreven met de wet van Lambert-Beer:

$$I(z) = I(0) \cdot \exp(-\Sigma_a \cdot z), \quad (3)$$

waarbij I de intensiteit voorstelt in de richting z . De parameter Σ_a is de absorptie-coëfficiënt in mm^{-1} . Macroscopisch gezien is $1/\Sigma_a$ de gemiddelde afstand die een foton aflegt alvorens geabsorbeerd te worden. Op dezelfde manier kun je verstrooi-coëfficiënt Σ_s definiëren die de gemiddelde afstand $1/\Sigma_s$ geeft die een foton aflegt alvorens te verstrooien. Als een foton daadwerkelijk verstrooid wordt, zal het een zekere kans hebben om in een bepaalde richting te verstrooien. De kansverdeling die aangeeft hoeveel kans een foton heeft om in een richting te verstrooien noemt men de (verstrooi-) fasefunctie.

Monte Carlo

Het transport van licht in troebele media kan op verschillende manieren beschreven worden. Ruwweg kan men onderscheid maken tussen analytische, numerieke en statistische methoden. De analytische (b.v. Twersky [6,7]) en statistische methoden (b.v. Bonner and Nossal et al. [8,9]) zijn vaak erg moeilijk en beperkt tot redelijk sterk vereenvoudigde gevallen (er worden hoge eisen gesteld aan homogeniteit en isotropie). De numerieke methoden wor-

den het meest gebruikt. De meest bekende zijn de transport- en diffusie-theorie en Monte Carlo. Strikt genomen zijn de transport- en diffusie-theorie niet per definitie numeriek van aard, maar bijna alle gevallen zijn niet analytisch op te lossen. Deze methoden zijn wel snel maar ook beperkt tot een eenvoudige geometrie (een homogeen drie-lagen systeem is inmiddels door-gerekend). Bovendien gelden de resultaten niet in de buurt van de optische bron. Monte Carlo biedt veel meer mogelijkheden om complexe structuren, al of niet homogeen of isotroop, door te rekenen. De resultaten zijn overal geldig, ook in de buurt van de bron. Monte Carlo kost helaas wel (nog) veel tijd. Toch hebben wij gemeend op grond van de grotere toepasbaarheid en de ontwikkelingen op het gebied van snelle PC's voor Monte Carlo te moeten kiezen.

De Monte Carlo simulatie-methode is een techniek waarmee de afloop van één of meerdere fysische processen nagebootst wordt door het resultaat van elke gebeurtenis af te laten hangen van een random gekozen getal. Dit random getal dirigeert de afloop van deze gebeurtenis door een gedefinieerde transformatie van dit getal naar een bekende kansverdeling. Een heel eenvoudig voorbeeld van een dergelijk systeem is een evenwijdige lichtbundel die door een dun absorptie-filter loopt. Laten we even veronderstellen dat het absorptie-filter geen brekingsindex verschil heeft met zijn omgeving, dus er treedt geen reflectie op. Dit betekent dat alle extinctie van de bundel die door het filter loopt veroorzaakt wordt door absorptie in het filter. Als een meting nu zou aantonen dat de bundel met 60% in intensiteit afneemt als het door het filter loopt, betekent dit dat elk foton dat door het filter loopt een kans heeft van 60% om geabsorbeerd te worden en 40% om door het filter te transleren. Dit proces zou met Monte Carlo gesimuleerd kunnen worden door een groot aantal fotonen te volgen op hun pad in de bundel en voor elk foton dat het filter bereikt een random getal

R te kiezen dat de afloop van het absorptie-proces bepaalt. Als voor elk getal R geldt dat

$$0 \leq R \leq 1,$$

dan zal het foton in het filter geabsorbeerd worden als geldt:

$$0 \leq R \leq 0.6$$

en zal het foton door het filter transleren als geldt

$$0.6 < R \leq 1$$

Als het aantal fotonen dat gesimuleerd wordt groot genoeg is, zal de afloop van de simulatie het resultaat van het experiment waarbij de extinctie van de bundel gemeten is nauwkeurig benaderen. Op een dergelijke wijze kan het foton door elk willekeurig optisch transparant medium gevolgd worden, zolang overal in het medium de kans op een gebeurtenis bekend is.

Gebaseerd op dit principe is aan de Universiteit van Twente een Monte Carlo simulatie-programma ontwikkeld dat de propagatie van fotonen volgt in een gelaagd medium. In elke laag dienen de optische parameters bekend te zijn: brekingsindex, absorptie- en verstrooi-coëfficiënt en verstrooi-fasefunctie. De absorptie- en verstrooi-coëfficiënt bepalen hoeveel absorptie en verstrooiing er in de laag plaatsvindt. De verstrooi-fasefunctie bepaalt in welke richting het foton verstrooid wordt. Als er een verstrooiing plaatsvindt, dan is er een gedefinieerde kans dat dit aan een bewegend deeltje gebeurt. In elke laag is de snelheid en de richting van de snelheid van alle deeltjes gegeven. Na afloop van een dergelijk 'dynamisch' verstrooi-proces kan met behulp van formule (1) de resulterende Doppler shift voor dit betreffende foton worden uitgerekend. De Doppler shift wordt door het programma bijgehouden. Als het foton verstrooid wordt aan meerdere bewegende deeltjes telt de Doppler shift

gewoon op. Als het foton het raakvlak bereikt van twee verschillende lagen, kan het foton ten gevolge van het eventuele verschil in brekingsindex al of niet gereflecteerd worden. De Fresnel-formules leveren hier de gewenste kansverdeling [10]. Als het foton niet gereflecteerd wordt, wordt het gebroken volgens de wet van Snellius. Als een foton het vlak van injectie bereikt (vlak $z=0$) nemen we aan dat het foton het medium heeft verlaten en wordt de simulatie gestopt. De simulatie wordt ook gestopt als het foton in het medium wordt geabsorbeerd of het diepste raakvlak van de laagste laag bereikt ($z =$ maximale diepte van model). In het vlak van injectie (tevens vlak van detectie) kan een gebied worden geselecteerd dat voor de onderzoeker van belang is (bijvoorbeeld het gebied waar de onderzoeker in zijn werkelijk model een detector heeft staan). In dit gebied worden alle gedetecteerde fotonen opgeslagen in een data-file. Van elk foton wordt de x - en y -waarde van detectie, de gemiddelde verstrooi-diepte, de Doppler shift en het aantal Doppler verstrooiingen weggeschreven. De gemiddelde verstrooi-diepte is gedefinieerd als de som van alle diepten waarop verstrooiingen hebben plaatsgevonden gedeeld door het totaal aantal verstrooiingen. De diepte is de afstand tot het detectievlak ($z=0$). Deze gemiddelde verstrooi-diepte geeft in combinatie met de plaats van uit-treden informatie over het volume waarin de fotonen penetreren (meet- of probe-volume).

Om Doppler metingen (volgens vergelijking 2) aan een model of de huid te kunnen vergelijken met simulaties van het zelfde systeem, is nog wat rekenwerk noodzakelijk. Veronderstel dat er een simulatie uitgevoerd is van een bestaande opstelling. De resultaten van de simulatie bestaan uit een aantal fotonen die op de vooraf gedefinieerde detector uitgetreden zijn. Ondanks het feit dat alle fotonen één voor één gesimuleerd zijn, veronderstellen we dat een groot aantal fotonen de gemiddelde distributie representeert voor alle parameters zoals de gemiddelde verstrooi-diepte, de Doppler shift en de uittree-positie. Alle gedetecteerde fotonen worden in een Doppler frequentie-distributie $N(\omega)$ gerangschikt die het aantal fotonen representeert met een Doppler shift in een zeker frequentie-interval:

$$N(i \cdot \Delta\omega) = a_i \quad (5)$$

Hier staat a_i voor het aantal fotonen met een Doppler shift in het frequentie-interval van $(i-1/2) \cdot \Delta\omega$ tot $(i+1/2) \cdot \Delta\omega$. Een voorbeeld van een dergelijke frequentie-distributie is gegeven in figuur 6. In werkelijkheid zullen deze fotonen gelijktijdig arriveren op de detector en door interferentie een fluctuerend detector signaal veroorzaken. We beschrijven deze interferentie door alle frequentie-intervallen van de verdeling $N(\omega)$ met elkaar te laten interfereren en alle bijdragen bij elkaar op te tellen. Voor het spectrale power-spectrum $S(\omega)$ van het detector signaal kunnen we dan schrijven:

$$S(\omega) = S(j \cdot \Delta\omega) = C \cdot \beta \cdot \text{SQR} \left(\sum_{j=\min}^{j=(\max-i)} \text{SQRT}(a_j \cdot a_{j+i}) \right) \quad (6)$$

waarbij C staat voor een constante van de detector die de signaalamplitude relateert aan het gedetecteerde optische vermogen, β staat voor de constante die de mate van coherentie aangeeft en SQR staat voor het

kwadraat (square) en SQRT voor de vierkantswortel (square root). We veronderstellen dat β constant is voor de hele verdeling $N(\omega)$. In figuur 7 staat een spectraal power spectrum geschetst dat volgens vergelij-

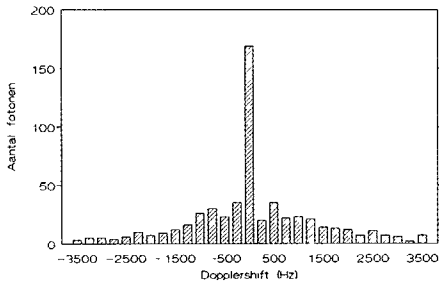
king 6 berekend is uit de verdeling in figuur 6. Uit dit spectrum kunnen gewogen en ongewogen eerste moment berekend worden en vergeleken met de metingen.

Metingen

Metingen zijn zowel verricht aan een klein schaalmodel als aan de menselijke huid. Metingen en simulaties aan het schaalmodel dienen enerzijds om de validiteit van

het Monte Carlo simulatie-programma te verifiëren, anderzijds om door middel van een geschikte omlaagschaling van de dimensies de aan het model gemeten wetmatigheden eventueel naar de huid te kun-

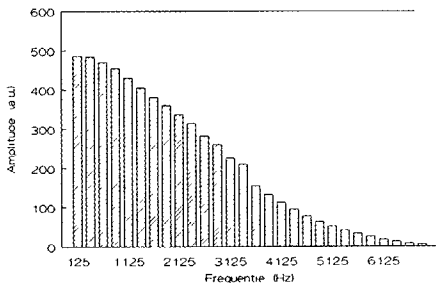
Foton frequentie-distributie als functie van de Dopplershift.



Figuur 6

De Doppler frequentie-distributie van een verzameling fotonen die een typisch resultaat weerspiegelen van een Monte Carlo simulatie aan een stromingsmodel met polystyreenbolletjes

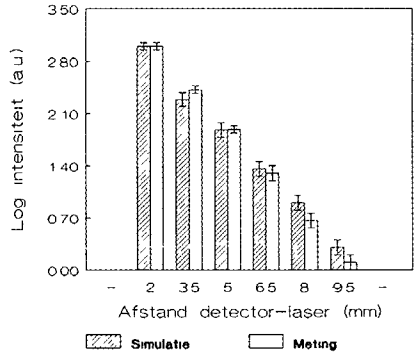
Spectrale vermogensdichtheid spectrum.



Figuur 7

Het spectrale vermogensdichtheidspectrum van een detector signaal berekend uit de Doppler frequentie-distributie van figuur 6

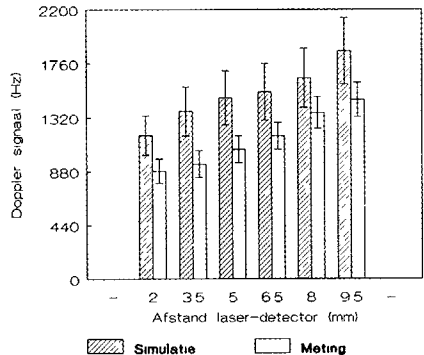
Intensiteit als functie van de afstand. (genormeerd op de eerste detector)



Figuur 8:

Gemeten en gesimuleerde intensiteit als functie van de afstand van de laser tot de detector van het schaalmodel.

Doppler signaal als functie van de afstand laser-detector.



Figuur 9.

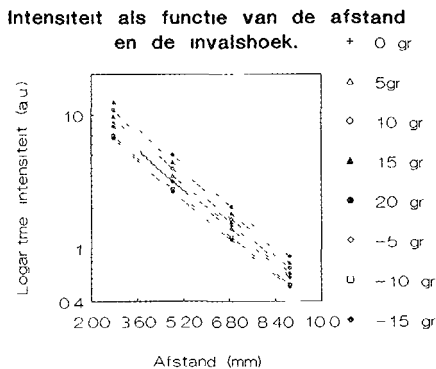
Gemeten en gesimuleerd eerste gewogen moment als functie van de afstand van de laser tot de detector van het schaalmodel

nen vertalen. Metingen en simulaties aan de huid dienen meer inzicht te geven in de optische eigenschappen van de huid. Met behulp van de simulaties zou iets meer gezegd kunnen worden over de grootte en positie van het meetvolume. Tevens zou onderzocht kunnen worden hoe de gesimuleerde Doppler shift van verschillende parameters afhangt, zodat in de toekomst meer gezegd kan worden over de absolute relatie tussen de gemiddelde bloedstroomsnelheid in het meetvolume en het eerste gewogen moment van het gemeten signaalspectrum.

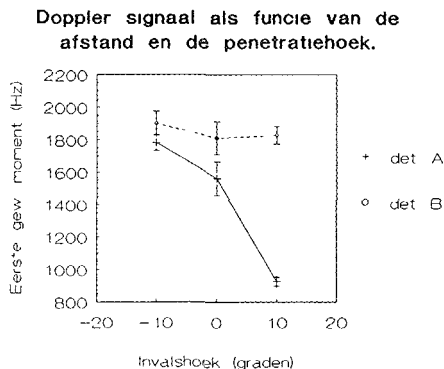
Zowel de totale intensiteit van het terugverstrooide licht als het eerste gewogen moment (formule [2]) zijn gemeten als functie van de afstand van de laser tot de detector. Het schaalmodel bestaat uit een gelaagd stromingssysteem met in de verschillende lagen een oplossing van polystyreenbolletjes in water. De verschillende lagen zijn door glasplaatjes van elkaar gescheiden. De vloeistof kan in een gewenste laag met een pompje rond gepompt worden. De absorptie-coëfficiënten van glas en water zijn bekend en de verstrooiing van de polystyreenbolletjes kan met Mie-formules nauwkeurig beschreven worden. De gemeten en gesimuleerde intensiteit (bij 780 nm) en het gemeten en gesimuleerde eerste gewogen moment staan weergegeven in respectievelijk figuur 8 en figuur 9. De metingen en simulaties aan het schaalmodel vertonen een goede overeenkomst. De gesimuleerde waarden komen voor de intensiteit binnen 15% met de metingen overeen en het eerste gewogen moment binnen 20%.

De metingen aan de huid staan in figuur 10 en figuur 11. De metingen van de intensiteit zijn verricht zowel als functie van de afstand van de laser tot de detector als van de penetratiehoek van laser in de huid. Deze metingen zijn ook verricht bij een golflengte van 780 nm. Het gemeten eerste gewogen moment is moeilijk te meten voor grotere afstanden. Daar is ten gevolge van de lage intensiteit van het diffuus gereflec-

teerde licht de signaal-ruis-verhouding van het eerste gewogen moment te klein. Voor de huid zijn ook simulaties verricht.



Figuur 10
Gemeten intensiteit als functie van de afstand van de laser tot de detector en als functie van de penetratiehoek van de laser in de huid. De meting is verricht op de linker wijsvinger van een gezond proefpersoon.



Figuur 11
Gemeten eerste gewogen moment als functie van de afstand van de laser tot de detector. De meting is verricht op de linker wijsvinger van een gezond proefpersoon.

Voorlopig is dit echter beperkt tot de intensiteit en niet het eerste gewogen moment.

De lichtverdeling in de huid geeft zoveel problemen dat het probleem in eerste instantie hiertoe beperkt is. De huid is gemiddeld in een drie-lagen systeem. De eerste laag is de epidermis, de tweede laag is de dermis en de derde laag is de hypodermis. Onder de hypodermis verstaan we eigenlijk alle lagen die achter de dermis liggen (spierweefsel, vetweefsel, bindweefsel, etc.) De epidermis is 100 tot 200 μm dik gekozen met een brekingsindex van 1.5. De dermis is 3 mm dik gekozen met een brekingsindex van 1.4. Met een dikte van 200 mm beschouwen we de hypodermis quasi als oneindig dik, met een brekingsindex van 1.4. Het grote probleem voor de huidmodulatie vormen de absorptie- en verstrooiparameters (Σ_a en Σ_s) voor de drie verschillende lagen. Waarden die in de literatuur gepubliceerd zijn [11] bleken bij simulaties niet te voldoen. De gesimuleerde afname van de intensiteit bleek veel groter te zijn dan in vivo gemeten. Er is getracht dit probleem op te lossen door een grote set van waarden voor Σ_a en Σ_s te kiezen en alle mogelijke combinaties van deze waarden te simuleren en alle resultaten te evalueren. Uit dit onderzoek is gebleken dat kleinere waarden voor Σ_a en Σ_s dan in de literatuur gemeld veel beter voldoen. Uitgebreide resultaten van dit onderzoek zullen in de nabije toekomst nog gepubliceerd worden. Een voorbeeld van een dergelijke simulatie is weergegeven in figuur 12. In deze simulatie is de huid ingedeeld in twee lagen de epidermis en de dermis. De epidermis was 0.2 mm dik, de dermis was ruim 200 mm dik (quasi half oneindig medium). In de epidermis was een Σ_a gekozen van 2.8 mm^{-1} en een Σ_s van 41.2 mm^{-1} en in de dermis was een Σ_a gekozen van 0.1 mm^{-1} en een Σ_s van 6.8 mm^{-1} . De fase functie van de verstrooiers was een Henyey-Greenstein fase-functie met een g van 0,875. Voor de epidermis was een brekingsindex gekozen van 1.5 en voor de dermis 1.4. Al deze optische parameterwaarden gelijken de huid slechts bij ruwe benadering maar zijn zo

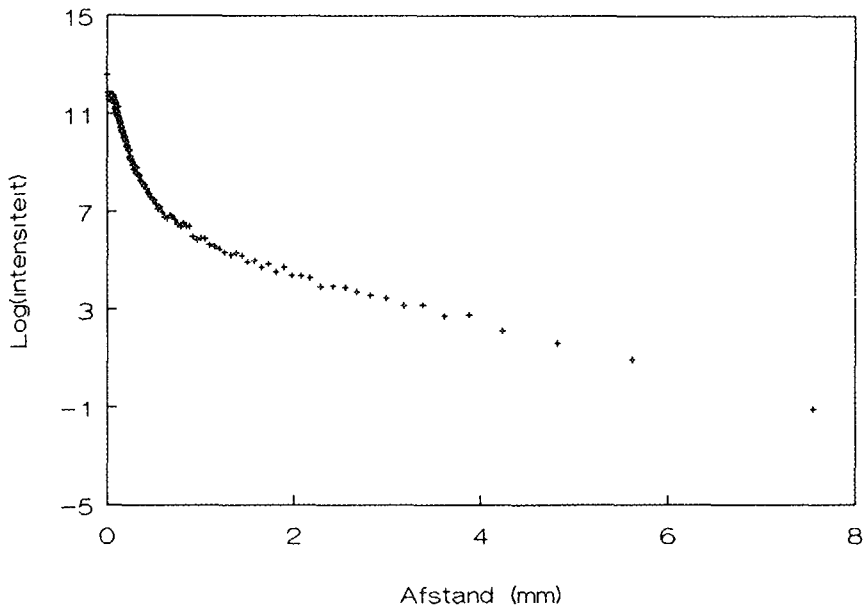
gekozen bij wijze van voorbeeld voor een dergelijke simulatie.

Zolang het probleem van de optische eigenschappen van de huid nog niet bevredigend opgelost is, kunnen simulaties van Doppler signalen in de huid nog niet tot goede resultaten leiden. Wel kunnen model simulaties globale indicaties geven over te verwachten afhankelijkheden. Zo is uit zulke model simulaties gebleken dat de diepte van het optisch meetvolume afhankelijk is van de afstand van de laser tot de detector, de penetratiehoek van de laser in de huid en uiteraard de golflengte van de gebruikte laser (de parameters Σ_a en Σ_s zijn immers golflengte afhankelijk) [12]. De diepte van het meetvolume neemt toe als de afstand van de detector tot de laser toeneemt, als de penetratiehoek van de laser in de huid van de detectoren af gericht wordt en als de golflengte van de laser toeneemt (globaal van 400 tot 1000 nm). Bovendien is uit berekeningen gebleken dat de gemiddelde absolute Doppler shift van een foton toeneemt als het gemiddeld aantal Doppler verstrooiingen toeneemt (bij constante snelheden van de bewegende deeltjes in een random richting) [13]. Dat betekent dat bij metingen in de huid de gemeten Doppler shift zal toenemen bij toenemende afstand van de laser tot de detector doordat enerzijds het optisch meetvolume dieper komt (dieper gelegen bloed stroomt vaak sneller dan oppervlakkige bloedvaatjes) en anderzijds meervoudige verstrooiing aan bewegende bloedcellen toeneemt (bij een groter meetvolume is de kans op meervoudige verstrooiing groter). Deze toename is inderdaad gemeten (zie figuur 11).

Conclusies

Bloedstroomsnelheden kunnen op verschillende manieren met laser Doppler gemeten worden. De direct-contact methode is het meest geschikt om niet-invasief,

Intensiteit als functie van de afstand bij een Monte Carlo huidsimulatie.



Figuur 12

Gesimuleerde intensiteit als functie van de afstand van de laser tot de detector op de huid. Verdere gegevens over deze simulatie staan in de tekst

d.w.z. van buiten af, metingen te verrichten. Eén van de problemen van deze methode is de beschrijving van de propagatie van het licht door de huid. Met behulp van Monte Carlo simulaties wordt aan de Universiteit Twente dit probleem van lichttransport door verstrooiende media onderzocht, met als doel kwantitatieve gegevens te verkrijgen over het meetvolume en het meetsignaal bij direct-contact bloedflowmetingen aan de huid. Metingen en simulaties vinden zowel aan de huid zelf plaats als aan kleine schaalmodellen. De metingen en simulaties aan modellen vertonen een goede overeenkomst, zowel voor de intensiteit als het eerste gewogen moment van het meetsignaal. Dit verifieert de validi-

teit van de Monte Carlo simulaties.

De voorlopige metingen en simulaties aan de huid van zowel de intensiteit als het eerste gewogen moment duiden erop dat diepte-afhankelijk meten mogelijk is. Deze afhankelijkheid kan bereikt worden door de afstand van de laser tot de bron te variëren, de hoek waaronder de laser in de huid ingekoppeld wordt te variëren en de golflengte van de laser te variëren. De metingen en simulaties aan de huid zijn voorlopig nog moeilijk kwantitatief te interpreteren, omdat dit onderzoek heeft aangetoond dat de verstrooi- en absorptie-coëfficiënten van de huid (zowel epidermis als dermis) in werkelijkheid wellicht veel kleiner zijn dan tot nu werd aangenomen. Als dit inderdaad

het geval is, heeft dat wel consequenties voor de afmetingen van het meetvolume. In dat geval zouden dit type snelheidsmeters veel dieper meten dan dat nu geschat wordt.

Dankwoord

Het tweetal auteurs dat boven dit artikel vermeld staat is niet representatief voor de groep mensen die meegeholpen heeft dit onderzoek tot stand te brengen. Derhalve wil ik bij deze graag F. de Mul, J. Greve, M. Kok, H. Stokkink, B. Leerkotte, R. Graaff, C. Dassel en J. Aarnoudse bedanken voor hun bijdrage in dit project.

Referenties

1. Jentink H.W., Van Beurden J.A.J., Helsdingen M.A., De Mul F.F.M., Suichies H.E., Aarnoudse J.G. en Greve J., "A compact differential laser Doppler velocimeter using a semiconductor laser", *J. Phys. E: Sci Instrum* 20 (1987) p. 1281.
2. Jentink H.W., De Mul F.F.M., Suichies H.E., Aarnoudse J.G. en Greve J., "Small laser Doppler velocimeter based on the self-mixing effect in a diode laser.", *Applied Optics*, 27 (1988) p. 379.
3. Jentink H.W., Hermsen R.G.A.M., De Mul F.F.M., Suichies H.E., Aarnoudse J.G. en Greve J., "Tissue perfusion measurements using a mini diode laser Doppler perfusion sensor.", *SPIE Proceedings Vol 904* . 51 (2988).
4. Koelink M.H., De Mul F.F.M., Greve J., Graaff R., Dassel A.C.M. en Aarnoudse J.G., "Monte Carlo simulations and measurements of signals in laser Doppler flowmetry on human skin.", *SPIE Proceedings Vol. 1431* p. 63 (1991).
5. Bonner R.F. en Nossal., "Model for Laser Doppler measurements of blood flow in tissue.", *Applied Optics*, 20, (1981), p. 269
6. Twersky V., "on Scattering of Waves by random distributions. I. Free-space scatterer formalism.", *J. Math. Phys.*, 3, (1962), p. 700.
7. Twersky V., "on Scattering of Waves by random distributions. II. Free-space scatterer formalism.", *J. Math. Phys.*, 3, (1962), p. 724.
7. Bonner R.F., Nossal S., Havlin S. en Weiss G.H., "Model for photon migration in turbid biological media.", *JOSA A*, 4, (1987), p. 423
9. Nossal S., Kiefer J., Weiss G.H., Bonner R.F., Taitelbaum H. en Havlin S., "Photon migration in layered media.", *Applied Optics*, 27, (1988), p. 3382
10. Jentink H.W., De Mul F.F.M., Graaff R., Suichies H.E., Aarnoudse J.G., en Greve J., "Laser Doppler flowmetry: measurements in a layered perfusion model and Monte Carlo simulations of measurements", *Applied Optics*, 30, (1991), p. 2592.
11. Cheong, W.F., Prah S.A., and Welch A.J., "A review of the optical properties of biological tissues", *IEEE J. Quantum Electronics*, 26, (1990), p. 2166.
12. Koelink M.H., De Mul F.F.M., Greve J., Graaff R., Dassel A.C.M. en Aarnoudse J.G., "Monte Carlo simulations of signals in laser Doppler flowmetry on human skin" *SPIE Vol 143 Time-Resolved Spectroscopy and Imaging of Tissues* (1991), p. 63
13. Koelink M.H., De Mul F.F.M., Greve J., Graaff R., Dassel A.C.M. en Aarnoudse J.G., "Analytical calculations and Monte Carlo simulations of laser Doppler flowmetry using a cubic lattice model.", Accepted in *Applied Optics*.