



بیست و ششمین کنفرانس اپتیک و فوتونیک ایران و دوازدهمین کنفرانس مهندسی و فناوری فوتونیک ایران، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.
۱۶-۱۵ بهمن ۱۳۹۸



مدل سازی تغییر ضریب شکست بافت مغزی بر اثر امواج فراصوت برای هدایت نور در تحریک اپتوژنتیکی

فاطمه عارف نیا^{1,2}، سیده مهشاد حسینی¹، هدیه کریمی طار¹، امیر اسد اللهی فنا¹، فیروزه قانع¹، محمد اسماعیل زیبائی^{1*} و حمید لطیفی¹

پژوهشکده لیزر و پلاسما، دانشگاه شهید بهشتی، تهران¹

دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات²

*m_zibaye@sbu.ac.ir

چکیده - درک و کنترل عملکرد مغز یک چالش در علم عصب شناسی مدرن است. اپتوژنتیک به عنوان یکی از ابزارهای نوین در علوم اعصاب، یک روش سودمند برای دستکاری نوع معینی از سلول خاص با بیان ژن آپسین میکروبی به وسیله تحریک نوری سلول در بازه زمانی میلی ثانیه فراهم می نماید. معمولاً انتقال نور به نواحی هدف با استفاده از فیبرهای نوری همراه با لیزرهای دیودی یا دیودهای نوری (LEDs) انجام می شود. برای تحریک نوری سلول عصبی لازم است فیبرهای نوری به داخل جمجمه وارد شوند، که این روش تخریبی است. همچنین فرآیندهای پراکندگی، عمقی که نور متمرکز شده می تواند به بافت نفوذ کند را محدود می کنند. در این مقاله ما نشان می دهیم که می توان برای تعریف و هدایت خط سیر نور در محیط پراکنده با استفاده از تفاوت های فشار محلی ایجاد شده توسط امواج فراصوتی که منجر به تغییر ضریب شکست می شود، استفاده کرد. از این تکنیک می توان برای تمرکز و هدایت نور در درون بافت مغز موش برای کاربردهای اپتوژنتیک استفاده کرد.

کلید واژه- اپتوژنتیک، بافت مغزی، ضریب شکست، فشار صوتی، مدولاسیون نور.

Modeling of Brain Tissue Refractive Index Changing by Ultrasound for Directing Light in Optogenetic Stimulation

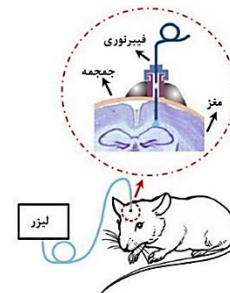
Fatemeh Arefnia^{1,2}, Seyedeh Mahshad Hosseini¹, Hedieh Karimi Tar¹, Amir Asadollahi Fana¹, Firoozeh Ghaneie¹, Mohammad Ismail Zibaii^{1,*} and Hamid Latifi¹
Laser and Plasma Research Institute, Shahid Beheshti University, Tehran¹
Science and Research Branch Islamic Azad University²

Abstract- Understanding and controlling the function of the brain is a challenge in modern neuroscience. Optogenetics as a new tool in neuroscience provides an effective way of manipulating a specific cell type by light stimulating microbial opsin expressed cells on a timescale of milliseconds. Typically, light delivery into targeting areas is achieved using optical fibers coupled to external laser diodes or light emitting diodes (LEDs). The optical fibers are inserted into the skull to stimulate the neurons, which is impractical for daily use. Also, scattering processes limit the depth to which externally focused light can penetrate tissue. In this paper we present that ultrasound can be used to define and steer the trajectory of light within scattering media by exploiting local pressure differences created by acoustic waves that result in refractive index contrasts. We demonstrate the application of this technology can be used for confining light through mouse brain tissue for optogenetics applications.

Keywords: Acoustic pressure, Brain tissue, Optogenetics, optical modulation, refractive index.

مقدمه

یکی از روش‌های مطالعه سیستم‌های عصبی استفاده از ثبت الکتروفیزیولوژی سیگنال‌های عصبی است. اما این تکنیک دقت مکانی لازم را برای مطالعات دقیق علوم اعصاب ندارد. توسعه تجهیزات فوتونیک و تلفیق آن‌ها با علوم زیستی منجر به توسعه ابزار جدید به نام اپتوژنتیک در مطالعات علوم اعصاب شده است [۱]. در تکنیک اپتوژنتیک یکی از رایج‌ترین روش‌ها برای هدایت نور به ناحیه هدف مغزی کاشتن موجبرهایی مانند فیبر نوری در داخل بافت است که بایستی مجموعه حیوان سوراخ شود. لذا انتقال و هدایت نور در بافت علاوه بر دشوار بودن، تهاجمی نیز می‌باشد و آزادی عمل در کنترل و هدایت نور به نواحی مورد نظر در تحریک نوری و یا تصویربرداری‌های پزشکی را محدود می‌نماید. در شکل (۱) شماتیک تحریک اپتوژنتیکی نشان داده شده است.



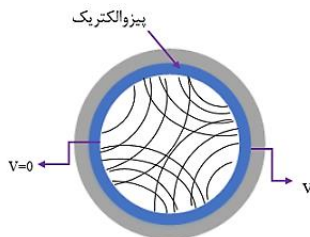
شکل ۱: شماتیک نحوه تحریک و تابش‌دهی سلول‌های عصبی مغز با وارد کردن فیبر نوری در داخل بافت که تکنیکی تهاجمی می‌باشد.

عمق نفوذ نور در بافت به علت پراکندگی، جذب و بازتاب محدود می‌باشد. این امر موجب کاهش شدت و پهن‌شدگی قطر پرتو عبوری در ناحیه بافت مغزی می‌شود. یک رویکرد برای برطرف نمودن این مسئله، افزایش شدت نور ورودی از سطح بافت می‌باشد، ولی این امر سبب تخریب بافت و کاهش تفکیک پذیری فضایی می‌شود.

در این مقاله نشان داده می‌شود که با استفاده از امواج صوتی می‌توان شرایط موجبری مناسبی را داخل بافت مغزی برای هدایت نور ایجاد کرد. همچنین این روش غیرتهاجمی است و نیازی به استفاده از موجبرهای فیزیکی نیست.

روش شبیه‌سازی

مدل‌سازی الگوی فشار تشکیل شده درون کاواک پیزوالکتریک استوانه‌ای شکل که ناشی از تداخل امواج فراصوت می‌باشد، با روش اجزاء محدود (FEM) در محیط نرم‌افزار COMSOL Multiphysics انجام شده است. از آنجایی که پروفایل تغییرات فشار در راستای محور استوانه (جهت z) ثابت است، تنها سطح مقطع استوانه به صورت دو بعدی شبیه‌سازی شده است. مبدل پیزوالکتریک نشان داده شده در شکل (۲) از نوع PZT-5A می‌باشد که با اعمال ولتاژ هارمونیک زمانی به آن امواج فراصوت تولید می‌نماید. طول ارتفاع آن ۳۰ mm، شعاع داخلی و خارجی آن به ترتیب ۱۹ mm و ۲۲ mm در نظر گرفته شده است.



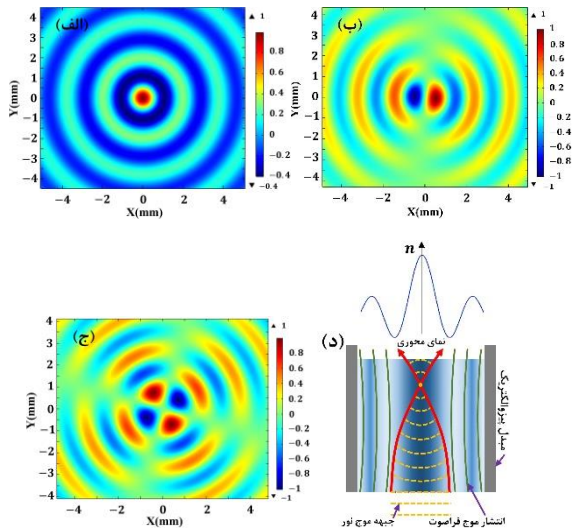
شکل ۲: شماتیک تولید و تداخل امواج فراصوت داخل مبدل پیزوالکتریک با ساختار استوانه‌ای.

برای ماده داخل مبدل از فانتوم بافت مغز استفاده شده است. در دمای اتاق چگالی فانتوم 1070 kg/m^3 و سرعت انتشار صوت در داخل آن 1481.91 m/s است [۲]. بایستی اشاره نمود که چگالی بافت مغزی انسان حدود 1030 kg/m^3 و سرعت انتشار صوت در آن 1550 m/s می‌باشد [۳]. لایه PML نیز در فاصله شعاعی ۲۷ mm انتخاب شده است. در مدل‌سازی COMSOL ابتدا در فیزیک "تحلیل مکانیکی جامد" معادله ناویر که به صورت رابطه (۱) می‌باشد، برای ساختار پیزوالکتریک حل می‌شود:

$$-p\omega^2 \mathbf{u} - \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma} = F e^{i\varphi} \quad (1)$$

که در آن \mathbf{u} میدان جابجایی، $\boldsymbol{\sigma}$ تنش، F نیروی خارجی و p چگالی جسم، $e^{i\varphi}$ مولفه هارمونیک و ω بسامد زمانی است. برای مدل‌سازی الکترواستاتیکی از قانون گاوس مطابق رابطه

نشان داده می‌شوند و $k_{r,m,n} = k_{m,n} = \frac{2\pi}{\lambda_{m,n}}$ نیز عدد موج شعاعی می‌باشد. در تمام مدل‌سازی‌ها، ساختار پیزوالکتریک با تقارن سمتی فرض می‌شود. بنابراین، $\Phi_m(\varphi)$ یک تابع سینوسی متناوب از زاویه قطبی است. در شکل (۳) نتیجه شبیه‌سازی برای مد پایه ($m = 0$) و مدهای مرتبه دوم ($m = 1$) و سوم ($m = 2$) به ترتیب در فرکانس‌های ۸۶۷،۲۸ kHz و ۸۴۸،۰۵ kHz و ۸۲۸،۶۴ kHz نشان داده شده است. ولتاژ هارمونیک متغییر با زمان ورودی به مبدل پیزوالکتریک با بیشینه دامنه ۳۴ v در نظر گرفته شده است.



شکل ۳: الگوهای تداخل فضاوی تولید شده در فانتوم بافت مغز توسط موج فشاری فراصوت. به ازای ولتاژ ورودی ۳۴ v (الف) مد پایه ($m = 0$) در فرکانس ۸۲۸،۶۴ kHz (ب) مد مرتبه دوم ($m = 1$) در فرکانس ۸۴۸،۰۵ kHz (ج) مد مرتبه سوم ($m = 2$) در فرکانس ۸۶۷،۲۸ kHz (د) شماتیک مدولاسیون ضریب شکست و هدایت نور درون فانتوم با تشکیل امواج ایستاده فراصوت.

نواحی پرفشار و کم‌فشار ایجاد شده توسط تداخل موج فراصوت سبب تغییر چگالی محلی در بافت می‌شود و در نتیجه ضریب شکست بافت مدوله می‌شود. این تغییرات تنها به صورت پروفایل عرضی بوده و مانند لنز با ضریب شکست تدریجی برای انتقال نور عمل می‌نماید که این امر به صورت شماتیک در شکل (۳-د) آورده شده است. الگوی تغییرات ضریب شکست را می‌توان مطابق رابطه (۴) بیان نمود [۴]:

$$n(r, \varphi, t) = n_0 + n_{max} J_m(k_r r) \cos(m\varphi) \sin(\omega t) \quad (4)$$

$\nabla \cdot D = p_v$ استفاده می‌شود که در آن چگالی حجمی بارالکتریکی است و $D = \varepsilon E$ جابه جایی میدان الکتریکی که E میدان الکتریکی و ε ضریب گذردهی الکتریکی است. برای محاسبه فشار صوتی حاصل از نوسان پیزوالکتریک، معادله هلمهولتز حل شده است:

$$\nabla \cdot \frac{1}{p_c} (\nabla p_t - q_d) - \frac{k_{eq}^2 p_t}{p_c} = Q_m \quad (2)$$

در آن $p_t = p + p_b$ می‌باشد که p آشفتگی فشار صوتی و p_b فشار پس‌زمینه است. پارامتر q_d منبع دو قطبی و $k_{eq} = \sqrt{\left(\frac{\omega}{c}\right)^2 - k_z^2}$ عدد موج معادل است که شامل عدد موج معمولی k و k_z عدد موج خارج از صفحه می‌باشد. چون در این جا انتشار موج در راستای شعاعی مورد نظر است، k_z صفر گرفته می‌شود. m عدد موج محیطی، Q_m منبع تک قطبی، p_c چگالی و c سرعت صوت است. پتانسیل الکتریکی مرزی اعمال شده به دیواره‌ی داخلی و بیرونی پیزوالکتریک یک میدان الکتریکی تولید می‌کند که به دلیل خاصیت ماده پیزوالکتریک از طریق یک ماتریس انطباق، به کرنش پیزوالکتریک تبدیل می‌شود. کرنش هارمونیک یا جابجایی ارتعاشی معادل آن، به صورت دوره‌ای، چگالی محیط اطراف را تغییر می‌دهد و فشار امواج فراصوت مطابق با معادله هلمهولتز تولید می‌شود.

بحث و نتیجه‌گیری

موج ایستاده فراصوت در یک کاواک استوانه‌ای را می‌توان با حل معادله موج با شرایط مرزی دیواره‌های سخت در مختصات استوانه‌ای بدست آورد. به طور کلی فشار فراصوتی درون کاواک را می‌توان به صورت رابطه (۳) نوشت [۴]:

$$P_{m,n}(r, \varphi, z) = J_m(k_{r,m,n}) \cdot \Phi_m(\varphi) \cdot e^{ikz} \quad (3)$$

J_m تابع بسل نوع اول مرتبه m ام و Φ_m توزیع فشار فراصوت در جهت سمتی است. m عدد مد سمتی است و به ازای هر m مجموعه‌ای از مدهای شعاعی وجود دارد که با شاخص n

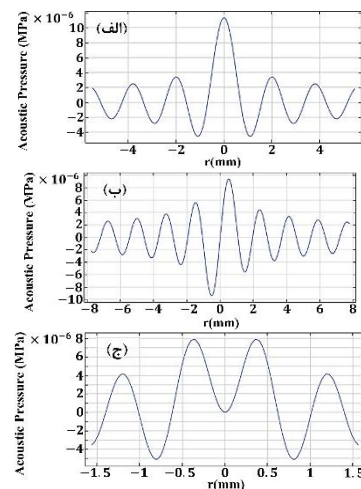
بافت مغزی هدف استفاده از روش مدولاسیون صوتی مبتنی بر ایجاد لنز مجازی با ضریب شکست تدریجی درون بافت می‌باشد. تولید و انتشار امواج فراصوت توسط مبدل پیزوالکتریک استوانه‌ای شکل درون فانتوم مغز منجر به تشکیل امواج ایستاده فشار صوتی و تغییر چگالی می‌شود. این امر سبب تغییر ضریب شکست محیط هدف می‌گردد. با توجه به اینکه در راستای محور استوانه تغییرات ضریب شکست وجود ندارد و تنها این تغییرات به صورت پروفایل عرضی هستند که می‌تواند مانند لنز با ضریب شکست تدریجی برای انتقال نور عمل نماید. بنابراین می‌توان از این تکنیک غیرتخریبی برای انتقال نور در بافت مغزی برای کاربردهای تحریک نوری سیستم‌های عصبی استفاده کرد. با توجه به کم بودن فشار، این مدل باید تقویت شود.

مرجع‌ها

[۱] محمد اسماعیل زبئی، لیلا درگاهی، عبدالعزیز رونقی، فرشاد عابدزاده، ساره پندآموز، سعید صالحی، عباس حق پرست، حمید لطیفی، "کنترل سیستم عصبی حیوان در حال حرکت با استفاده از تکنیک اپتوژنتیک"، بیست و دومین کنفرانس اپتیک و فوتونیک ایران و هشتمین کنفرانس مهندسی و فناوری فوتونیک ایران، دانشگاه یزد، ۱۳۹۴.

- [2] C. J. R. Hernandez, L. L. Salas, and A. V. Hernandez, "Measurement of ultrasound speed and attenuation coefficient of brain phantom using pulse echo and through transmission method," *2018 Global Medical Engineering Physics Exchanges/Pan American Health Care Exchanges (GMEPE/PAHCE)*, 2018.
- [3] H. Azhari, *Basics of biomedical ultrasound for engineers*. Hoboken, NJ: Wiley, 2010.
- [4] Y. Karimi, M. G. Scopelliti, N. Do, M.-R. Alam, and M. Chamanzar, "In situ 3D reconfigurable ultrasonically sculpted optical beam paths," *Optics Express*, vol. 27, no. 5, p. 7249, 2019.
- [5] M. G. Scopelliti and M. Chamanzar, "Ultrasonically sculpted virtual relay lens for in situ microimaging," *Light: Science & Applications*, vol. 8, no. 1, 2019.
- [6] R. Phillips, G. Harris, "Information for Manufacturers Seeking Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers," FDA, 2008.

که n_0 ضریب شکست میانگین ماده پس‌زمینه، n_{max} بیشینه دامنه ضریب شکست مدوله شده و ω فرکانس زاویه‌ای موج فراصوت می‌باشد. پروفایل خطی تغییرات فشار صوتی در فانتوم برای مدهای فشاری به دست آمده، در شکل (۴) نشان داده شده‌است. مجموعه نواحی با ضریب شکست بیشتر و کم‌تر منجر به هدایت نور می‌شود که این امر اساس هدایت نور در موجبرهایی مانند فیبر نوری است.



شکل ۴: پروفایل خطی تغییرات فشار صوتی در فانتوم مغز. (الف) مد پایه. (ب) مد مرتبه اول (ج) مد مرتبه دوم.

لازم بذکر است که برای ایجاد مدولاسیون ضریب شکست موثرتر، بایستی از مبدل‌های صوتی متفاوتی برای ایجاد فشار صوتی از مرتبه چند مگا پاسکال استفاده کرد. میزان ضریب شکست حاصل از این مرتبه از فشار صوتی برای انتقال نور در ناحیه طول موج مرئی ($450-700\text{ nm}$) مناسب می‌باشد [۵]. با انتخاب مناسب پارامترهای موج فراصوت (شدت، فرکانس و الگوی تغییرات موج فراصوت) الزامات ایمنی به منظور جلوگیری از تخریب بافت به وسیله موج فراصوت که توسط سازمان غذا و دارو (FDA) تعیین شده است، رعایت می‌شود [۶].

نتیجه‌گیری

یک روش تهاجمی انتقال نور به داخل بافت مغزی استفاده از فیبرنوری می‌باشد. روشی نوین برای هدایت نور به داخل