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[2,1] ، سیده مهشاد حسینی[1]، هدیه کریمی طار[1]،امیر اسد اللهی فنا[1]، فیروزه قانعی[1]، محمد اسماعیل زیبائی[1]* و حمید لطیفی[1]

پژوهشکده لیزر و پلاسما، دانشگاه شهید بهشتی، تهران[1]

دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات[2]

*m_zibaye@sbu.ac.ir

چکیده - درک و کنترل عملکرد مغز یک چالش در علم ع صب شنا سی مدرن ا ست. اپتوژنتیک به عنوان یکی از ابزارهای نوین در علوم اع صاب، یک روش سودمند برای د ست‌کاری نوع معینی از سلول خاص با بیان ژن آپ سین میکروبی به و سیله تحریک نوری سلول در بازه‌ی زمانی میلی ثانیه فراهم می‌نماید. 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 ع صبی لازم ا ست فیبرهای نوری به داخل جمجمه وارد شوند، که این روش تخریبی ا ست. هم‌چنین فرآیندهای پراکندگی، عمقی که نور متمرکز شده می‌تواند به بافت نفوذ کند را محدود می‌کنند. در این مقاله ما نشان می‌دهیم که می‌توان برای تعریف و هدایت خط سیر نور در محیط پراکنده با استفاده از تفاوت‌های فشار محلی ایجاد شده توسط امواج فراصوتی که منجر به تغییر ضریب شکست می شود، استفاده کرد. از این تکنیک می‌توان 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 Hosseini[1], Hedieh Karimi Tar[1], Amir Asadollahi Fana[1], Firoozeh Ghaneie[1], Mohammad Ismail Zibaii[1,*] and Hamid Latifi[1]

Laser and Plasma Research Institute, Shahid Beheshti University, Tehran[1]

Science and Research Branch Islamic Azad University[2]

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.

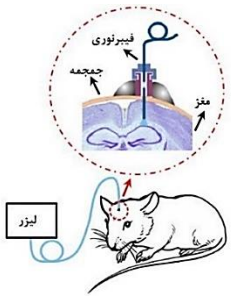
Keywords: **Acoustic pressure, Brain tissue, Optogenetics, optical modulation, refractive index.**

این مقاله درصورتی دارای اعتبار است که در سایت www.opsi.ir قابل دسترسی باشد.

[Downloaded from opsi.ir on 2026-11-18]

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 فوتونیکی 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 جمجمه 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.



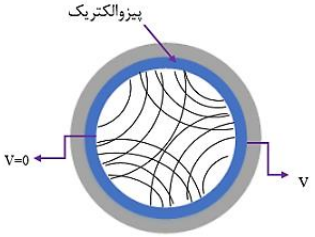
شکل۱: شماتیک نحوه تحریک و تابش‌دهی سلول‌های عصبی مغز با وارد کردن فیبرنوری در داخل بافت که تکنیکی تهاجمی می‌باشد.

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 شده‌است. از آن‌جایی‌که پروفایل تغییرات فشار در راستای محور استوانه (جهت z) ثابت است، تنها سطح مقطع استوانه به صورت دو بعدی شبیه‌سازی شده‌است. 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 شده‌است.



شکل۲: 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 kg/m^3 ۱۰۷۰ و سرعت انتشار صوت در داخل آن m/s ۱۴۸۱،۹۱ است [۲]. بایستی اشاره نمود که چگالی بافت مغزی انسان حدود kg/m^3 ۱۰۳۰ و سرعت انتشار صوت در آن m/s ۱۵۵۰ می‌باشد [۳]. لایه PML نیز در فاصله شعاعی ۲۷ mm انتخاب شده‌است. در مدل‌سازی COMSOL ابتدا در فیزیک "تحلیل مکانیکی جامد" معادله ناویر که به صورت رابطه (۱) می‌باشد، برای ساختار پیزوالکتریک حل می‌شود:

$$-p\omega^2\boldsymbol{u} - \nabla\cdot\sigma = Fe^{i\varphi} \qquad (۱)$$

که در آن $\boldsymbol{u}$ میدان جابجایی، σ 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

این مقاله درصورتی دارای اعتبار است که در سایت www.opsi.ir قابل دسترسی باشد.

[Downloaded from opsi.ir on 2026-11-18]

$\nabla \cdot D = p_v$ استفاده می‌شود که در آن p_v 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:

$$\nabla \cdot \frac{1}{p_c}\left(\nabla p_t - q_d\right) - \frac{\mathrm{k}_{\mathrm{eq}}^2 p_t}{p_c} = Q_m \qquad (۲)$$

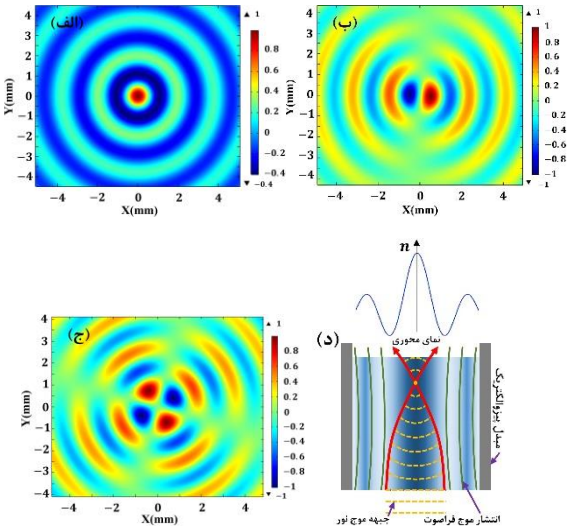
در آن $p_{\mathrm{t}} = p + p_b$ می‌باشد که p آشفتگی فشار صوتی و p_b فشار پس‌زمینه است. پارامتر q_d منبع دو قطبی و $\mathrm{k}_{\mathrm{eq}} = \sqrt{\left(\frac{\omega}{c}\right)^2 - k_z^2}$ عدد موج معادل است که شامل عدد موج معمولی k و k_z عدد موج خارج از صفحه می‌باشد. چون در این جا انتشار موج در راستای 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 اعمال‌شده 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]:

$$P_{m.n}(r.\varphi.z) = J_m(k_{r_{m.n}}) \cdot \Phi_m(\varphi) \cdot e^{ikz} \qquad (۳)$$

J_m تابع بسل نوع اول مرتبه mام 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 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 می شود. 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 ۸۲۸.۶۴ kHz، ۸۴۸.۰۵ kHz و ۸۶۷.۲۸ kHz نشان داده شده است. ولتاژ هارمونیک متغییر با زمان ورودی به مبدل پیزوالکتریک با بیشینه دامنه ۳۴ v در نظر گرفته شده‌است.



شکل3: الگوهای تداخل فضایی 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 و ج) مد مرتبه سوم $(m = 2)$ در فرکانس ۸۶۷.۲۸ kHz تشکیل شده‌اند. د) شماتیک مدولاسیون ضریب شکست و هدایت نور درون فانتوم با تشکیل امواج ایستاده فراصوت.

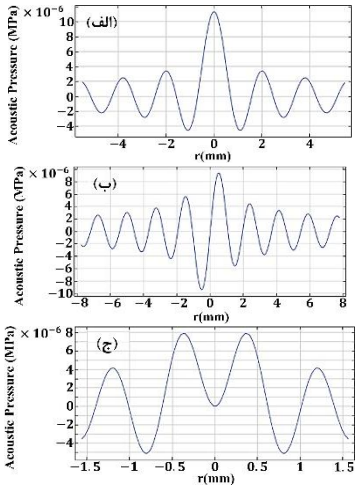
نواحی پرفشار و کم‌فشار ایجاد شده توسط تداخل موج فراصوت سبب تغییر چگالی محلی در بافت می‌شود و در نتیجه ضریب شکست بافت مدوله می‌شود. این تغییرات تنها به صورت پروفایل عرضی بوده و مانند لنز با ضریب شکست تدریجی برای انتقال نور عمل می‌نماید که این امر به صورت شماتیک در شکل(۳-د) آورده شده‌است. الگوی تغییرات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

$$n(r, \varphi, t) = n_0 + n_{max} J_m(k_r r)\cos(m\varphi)\sin(\omega t) \qquad (۴)$$

این مقاله درصورتی دارای اعتبار است که در سایت www.opsi.ir قابل دسترسی باشد.

[Downloaded from opsi.ir on 2026-11-18]

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.



شکل۴: 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 ($۴۵۰-۷۰۰nm$) 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 می باشد. روشی نوین برای هدایت نور به داخل 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 نورعمل نماید. بنابراین می توان 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 زیبائی، 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.

این مقاله درصورتی دارای اعتبار است که در سایت www.opsi.ir قابل دسترسی باشد.

[Downloaded from opsi.ir on 2026-11-18]