

中華民國第 53 屆中小學科學展覽會

作品說明書

高中組 物理科

第三名

040106

蒙地卡羅法模擬光跡與病變診斷驗證

學校名稱：國立臺灣師範大學附屬高級中學

作者： 高二 高瑞璠	指導老師： 李柏翰
---------------	--------------

關鍵詞：蒙地卡羅光跡模擬法、吸收係數、散射係數

摘要

此報告是利用蒙地卡羅法模擬光子在組織內的行徑軌跡，並且依照生物組織成分的光學特性，了解頻譜變化。以皮膚組織為例，可分為表皮與基質，依照其成分巨觀量測到的光學參數(如：折射率、吸收、散射及非均向係數)，調整光子微觀的位置、方向和能量，藉此累加統計光子的反射、吸收及穿透狀況，解釋組織光學所觀察到光子走越深穿越遠的現象，與對應生理的巨觀的反射光譜變化。模擬數據中可看出波長越長對於病變組織反射率的變化越為敏感，與文獻中病變資料比較，可對應其提供的結果；並且我們延伸探討在紅外光的結果，此範圍的光為生物窗，其穿透深度較深，可以增加應用範圍。

關鍵詞：蒙地卡羅光跡模擬法、吸收係數、散射係數。

壹、 動機 (Motivation)

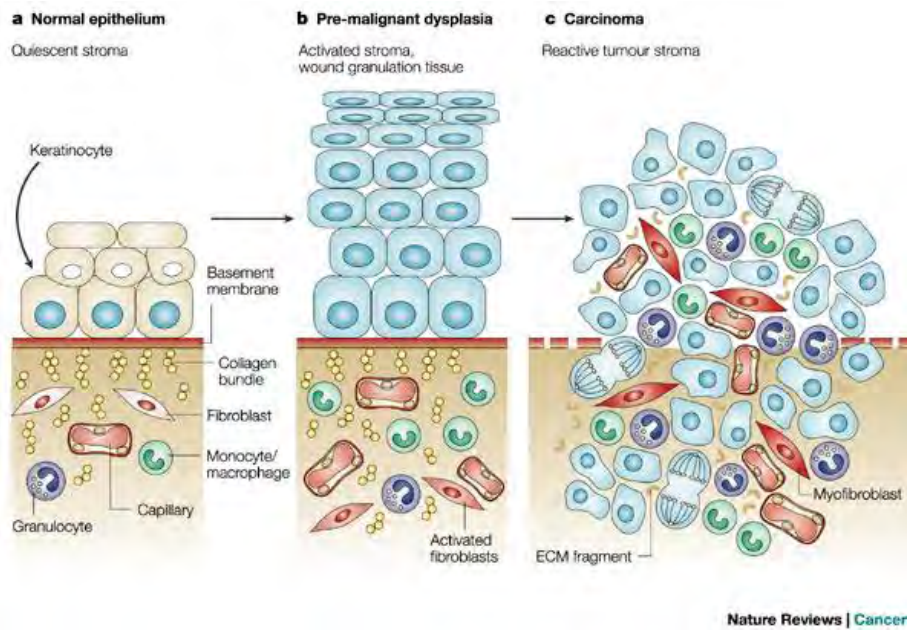
在日常生活中，我們常常有用手接觸光源如燈泡、雷射筆...等的經驗，可觀察出手中接觸表面會有一圈較亮的光圈向外擴散（如照片圖一），而坊間亦有許多雷射醫療資源，由此可知光對於日常生活有很大的貢獻。剛開始我很好奇中學讀到的幾何光學，如：反射、折射、全反射...等，通常是探討在較透明的介質，像空氣或水，那是否可用來解釋較紊亂、複雜的介質，如人體皮膚？如果可以，便可把原先的光學概念延伸至更廣的生活應用。



圖一：以雷射筆照射手掌虎口，皮膚透光擴散的樣子。

所以我開始查詢組織及光學的資料，在台大教學網[1]閱讀到以蒙地卡羅法來模擬光子在組織中的運動，並引申了三大光學參數： μ_a （吸收係數）、 μ_s （散射係數）和 g （非均向係數），此皆未在中學提及；因此我試著了解其參數所代表的物理意義。並在新創獎網站[2]上看到，利用擴散紅外光進行大腦造影，此亦激發我聯想，組織光學是否可應用於病變的探討？例如：癌症為全國第一死因 [3]，且通常都經組織增生而起（如圖二 b，免疫細胞、表皮、膠原蛋白

及血管的增加)，直至纖維、血管入侵表皮外，導致組織紊亂、大量細胞增殖...等（圖二 c）。或許可以利用這些生理變化，從中探討光學現象，以增加其在醫療診斷的應用。

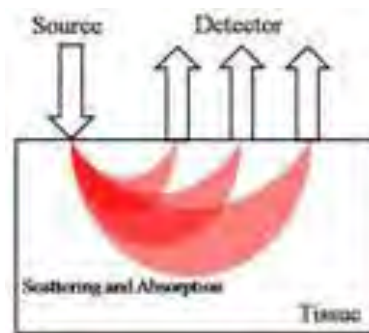


圖二：節自[4]，癌變過程示意圖。

貳、 目標 (Goal)

利用蒙地卡羅法探討光子在組織中因不同參數（如：吸收係數、散射係數、非均向係數及折射率....等）而有不同的軌跡特性，藉由電腦，建立出一套運算流程：

- 一、 一開始先利用一、二至三層的模型進行驗證程式，並與文獻比對其正確性。
- 二、 連結組織光學的特性，驗證能鑽的越深的光子必能跑得越遠，如圖三。
- 三、 最後我們可帶入實際的光學參數，依照組織成分變化，比較正常組織與病變組織的模擬，並記錄其反射光譜，加以探討其餘診斷上的意義。



圖三：節自[5]，說明距離越遠的光子鑽的越深。

參、 研究設備及器材 (Material)

- 一、 Windows7 筆記型電腦(i5 CPU ；RAM 4GB)。
- 二、 程式：MATrix LABORatory(MATLAB)。

肆、方法(Method)

一、光學參數

(一) 組織參數

1. μ_a (吸收係數): 在組織中, 每單位長度的光子吸收機率, 單位為 cm^{-1} , 吸收即為物體吸取光子的能量 (電磁波的能量), 以其他形式表現出, 例如: 膨脹、熱能、分子震動。
2. μ_s (散射係數): 在組織中, 每單位長度的光子散射機率, 單位為 cm^{-1} , 散射是物質與電磁波的碰撞, 其又可細分為彈性及非彈性散射。彈性散射通常發生在光子功率較小時, 且不會將能量傳遞給物質, 碰撞後光子以同樣的波長散射出去, 報告裡只考慮此狀況; 而非彈性者則通常發生在光子功率較大時, 在碰撞時會傳遞能量給物質, 再以較少的能量散射出去, 此時散射出的光子波長較長、頻率較小。
3. μ_t (衰減係數): $\mu_a + \mu_s$, 光的衰減是由前兩者係數所貢獻。
4. n : 折射率, 通常的組織折射率為 1.4, 空的折射率為 1。
5. g (非均向係數): 影響光子散射方向, 依據文獻[6]中的公式設定平均散射角 (σ) 之餘弦值:

$$\cos \sigma = \begin{cases} \frac{1}{2g} \left[1 + g^2 - \left(\frac{1-g^2}{1-g+2g\xi} \right)^2 \right] & \text{if } g \neq 0 \\ 1 - 2\xi & \text{if } g = 0 \end{cases} \quad \text{式一}$$

其中 ξ 為隨機亂數, 即 g 值等於 0 時, 光子會朝四面八方隨機散射, 反之, 當 g 值接近 1 時, 則傾向往前移動。大部分的生物組織, g 值的範圍約在 0.7 到 0.95 之間, 散射角度在 8 到 45 度之間[1]。

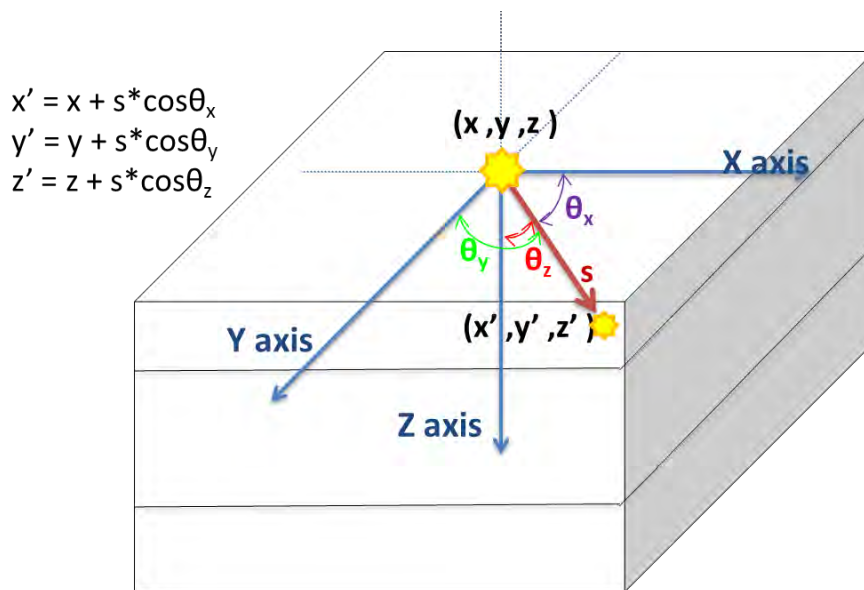
6. Thickness: 單一層組織的厚度, 單位為公分。

(二) 光子參數

1. **photon number**：光子數目。
2. **weight**：單顆光子所含能量的大小。

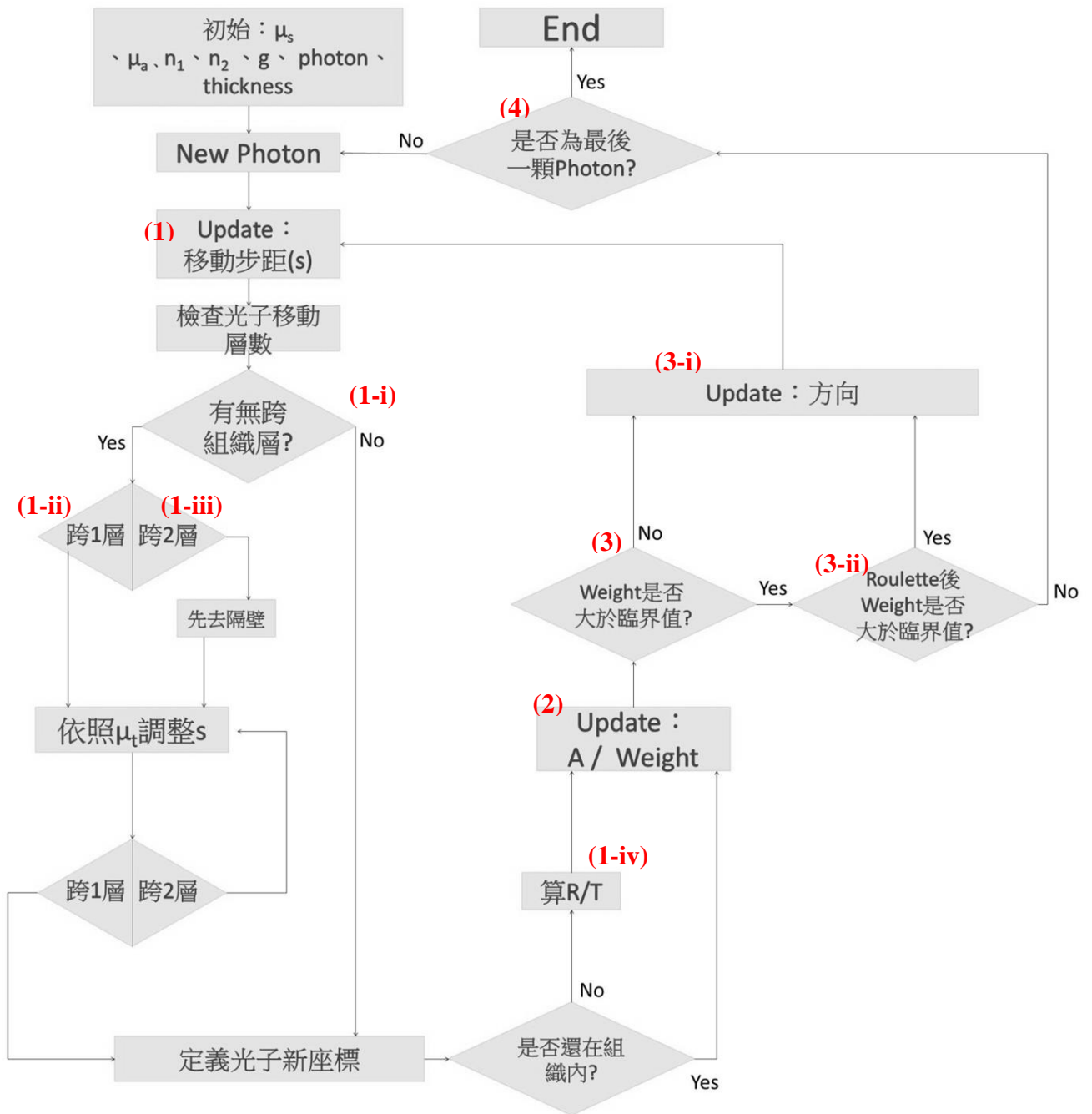
圖四為光子移動的座標表示圖，其中：

3. (x, y, z) ：光子現在的位置，單位為公分。
4. (x', y', z') ：光子下一步的位置，由移動的方向和步距(s)來決定。
5. s ：步距，每一次的步距都是隨機產生，且會依照光子所在位置的衰減係數而調整，依照文獻[6]， $s = -\frac{\ln \xi}{\mu_t}$ ， ξ 為一 0 到 1 的隨機數。
6. $(\theta_x, \theta_y, \theta_z)$ ：方向角指的是行徑方向與三軸間的夾角。



圖四：光子移動與座標示意圖。

二、物理意義與流程



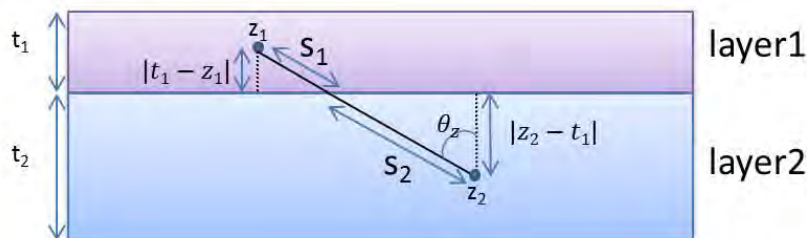
圖五：蒙地卡羅流程。(紅標對應內文段落)

在流程圖中，首先設定欲模擬的光子數目，及初始程式參數，包括光子的初始能量(固定為 1)、模擬次數、組織參數 (μ_a 、 μ_s 、 g 、 n 、Thickness)，和吸收(A, absorption)、反射(R, reflectance)及穿透率(T, transmission)，此三者初始皆為 0，之後累計。完成初步設定後，便可以開始模擬。

(1) 第一步驟是透過機率函數來計算光子遷移的距離，依照文獻的定義，每步的距離可用一隨機函數來表示($s = -\frac{\ln\xi}{\mu_t}$)，再依據當時的散射角度，決定下一步的座標位置。由於模擬的組織可能分為多層，每層的組織參數並不相同，可能改變為 μ_s 、 μ_a 及 g ，因此光子在每步移動時，都要考慮到是否跨越不同層。

在這裡以三層為例，假設這三層的厚度分別為 thickness1、thickness2、thickness3，記錄每次移動後的 z 座標，判斷移動後所在的層數位置，例如：若 z 為 0 到 thickness1 時，則光子在第一層；當 z 為 thickness1 和 (thickness1+ thickness2) 之間，則光子在第二層，當 z 為 (thickness1+ thickness2) 到 (thickness1+ thickness2+ thickness3) 時，則光子在第三層。故當 z 座標小於 0 時，表示此光子以反射出組織外，此能量應累計在反射率 (R)；若當 z 座標大於 (thickness1+ thickness2+ thickness3) 時，則表示此光子以穿透出組織，此能量便會累計在穿透率 (T)。三層的模型中，光子在組織間移動後可分為四種情況，分別為：

- (1-i) 移動後無跨層，保留在同層組織(next_layer = layer)：因為光子不跨層，依照其方向和距離，直接定義其新座標。
- (1-ii) 跨一介面，來到隔壁層(如：layer 1 到 layer 2、layer 2 到 layer 3，或反方向：layer2 到 layer1、layer3 到 layer 2)：這種狀況時，須先扣除光子在原層的行進長度，而多餘的距離則依下一層的衰減係數，調整在下一層組織內要走的距離，最後定義其新的座標。如圖六所示，此以 layer 1 到 layer 2 為例，設光子原本深度座標為 z_1 ，在 layer1 所移動的距離為 s_1 ，可由厚度 t_1 和方向角度回推($S_1 = \frac{|t_1 - z_1|}{\cos\theta_z}$)，若 layer1 的衰減係數與 layer2 相同時，則在 layer2 所移動的距離 S_2 應為 $(S - S_1)$ ；若 layer2 的衰減係數不同時，則依照衰減係數比例調整($S_2 \times \mu_t(\text{layer2}) = (S - S_1) \times \mu_t(\text{layer1})$)，即是當衰減係數大時，移動的距離則應該要縮減，反之亦然。如此便可得到新的座標(Z_2)。



$$s = -\frac{\ln\xi}{\mu_t} \quad s_1 = \frac{|t_1 - z_1|}{\cos\theta_z} \quad s_2 = \frac{|z_2 - t_1|}{\cos\theta_z}$$

$$s_2 \times \mu_t(\text{layer2}) = (s - s_1) \times \mu_t(\text{layer1})$$

圖六：光子跨層時，移動距離調整示意圖。

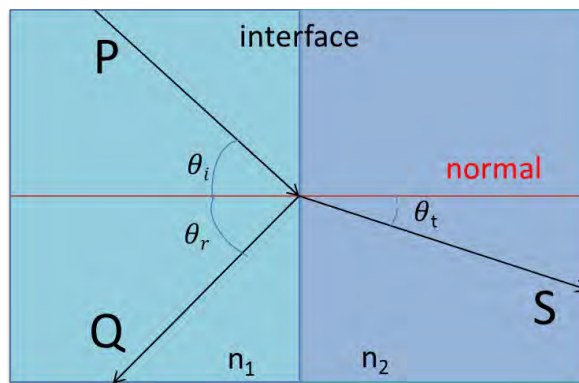
(1-iii) 跨越兩層介面，來到第三層(如：layer 1 到 layer3，或反方向：layer3 到 layer1)：當光子已跨越了第一層介面來到第二層時，先進行如上述的衰減係數調整行徑距離，若調整後仍超過該層厚度，則必須扣除第二層內行進的距離，並以第三層的衰減係數，調整此光子至第三層所需走的距離，最後定義其新的座標。

(1-iv) 跨越三層介面，來到外部(如：layer 1 到組織下外部，或反方向：layer3 到組織上外部)：由上述方法，跨層皆須先以鄰近層之衰減係數調整步距，若最後的位置在組織之外，則依照折射率和臨界角判斷是否發生全反射的狀況，若有則調整 θ_z 的方向($\theta_z = -\theta_z$)，z 座標則以頂或底部介面為鏡面對稱其座標，如： $z = (-z)$ 或 $(2*\text{depth}-z)$ ；若無發生全反射，則會有部分折射與部分反射，如圖七所示， θ_i 表示為入射角， θ_r 表示為反射角， θ_t 則表示為折射角。折射的能量依位置記錄於組織的反射率或穿透率，反射的能量則繼續進行光跡運算，其中反射的能量則依照 Snell's law (式二) 和 Fresnel's equation (式三、四) 來計算[7]，Fresnel's equation 把光分成 s-polarized(垂直偏振光)和 p-polarized(平行偏振光) 而有 r_s 跟 r_p 的差別，在此我們將光偏振考慮為隨機，所以整體的反射率為 $1/2(r_s+r_p)$ 。

$$n_1 \sin \theta_i = n_2 \sin \theta_t \quad \text{式二}$$

$$r_s = \left[\frac{\sin(\theta_t - \theta_i)}{\sin(\theta_t + \theta_i)} \right]^2 = \left[\frac{n_1 \cos \theta_i - n_2 \cos \theta_t}{n_1 \cos \theta_i + n_2 \cos \theta_t} \right]^2 \quad \text{式三}$$

$$r_p = \left[\frac{\tan(\theta_t - \theta_i)}{\tan(\theta_t + \theta_i)} \right]^2 = \left[\frac{n_1 \cos \theta_t - n_2 \cos \theta_i}{n_1 \cos \theta_t + n_2 \cos \theta_i} \right]^2 \quad \text{式四}$$



圖七：入射、反射、折射光，夾角示意圖。

(2) 第二步驟是計算吸收度和更新光子能量：模擬光子存在組織範圍中，便需計算有多少能量被吸收，記錄在吸收矩陣中，如此時的光子能量為 w 時，則有 μ_a / μ_t 的能量被吸收，以累計的方式可寫作： $A = A + \mu_a / \mu_t * w$ ，剩餘的能量則繼續進行運算。

(3) 第三步驟判斷吸收之後，光子所擁有的能量是否低於臨界值:

(3-i) 若能量尚無低於臨界值，則光子需再透過更新函數(update)來更新碰撞後的散射角度 $(\theta'_x \theta'_y \theta'_z)$ ，其更新函數是以隨機的平面角 $(\varphi : 0$ 到 2π 的隨機數)和立體角 (σ) 來調整，見式一；並依照光子現行的方向 $(\theta_x \theta_y \theta_z)$ 以三維座標旋轉矩陣調整，將新的方向角餘弦值表示為[6]：

$$\cos \theta'_x = \frac{\sin \sigma (\cos \theta_x \cos \theta_z \cos \varphi - \cos \theta_y \sin \varphi)}{\sqrt{1 - \cos^2 \theta_z}} + \cos \theta_x \cos \sigma \quad \text{式五}$$

$$\cos \theta'_y = \frac{\sin \sigma (\cos \theta_y \cos \theta_z \cos \varphi + \cos \theta_x \sin \varphi)}{\sqrt{1 - \cos^2 \theta_z}} + \cos \theta_y \cos \sigma \quad \text{式六}$$

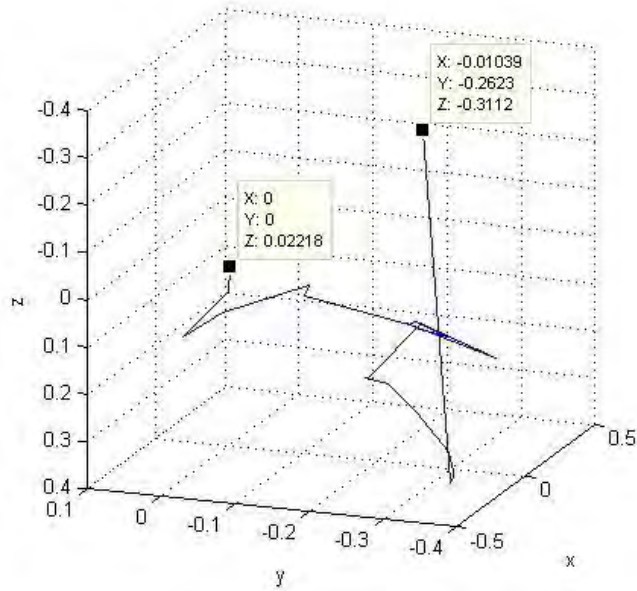
$$\cos \theta'_z = -\sqrt{1 - \cos^2 \theta_z} \sin \sigma \cos \varphi + \cos \theta_z \cos \sigma \quad \text{式七}$$

(3-ii) 若能量過低則會停止該光子的模擬動作，並進入隨機判斷(roulette)是否需要增加其能量(在此報告裡提高為 20 倍)，給予起死回生的機會，使之能夠繼續模擬，若隨機判斷後，能量依然低於臨界值，便結束該光子的模擬，前進到新光子的運算。

(4) 最後是判斷模擬光子是否達到所設定的數目，若達到則結束整個模擬程式。

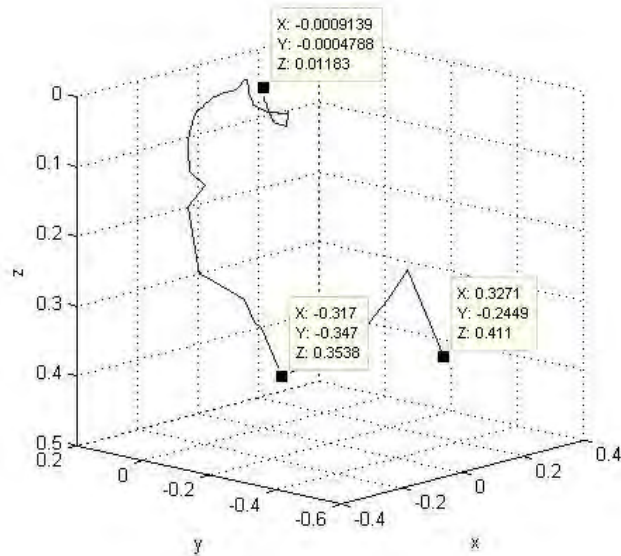
三、計算反射、穿透和吸收率

(一) R (反射率): 光子能量散落在 z 座標小於 0 的地方, 皆計算在反射率, 例如: 第一步光子座標(0, 0, 0)從空氣打入第一層組織時, 會有一部分反射、或多步驟後能量散出組織外, 或最後光子終結在組織之上, 如圖八。



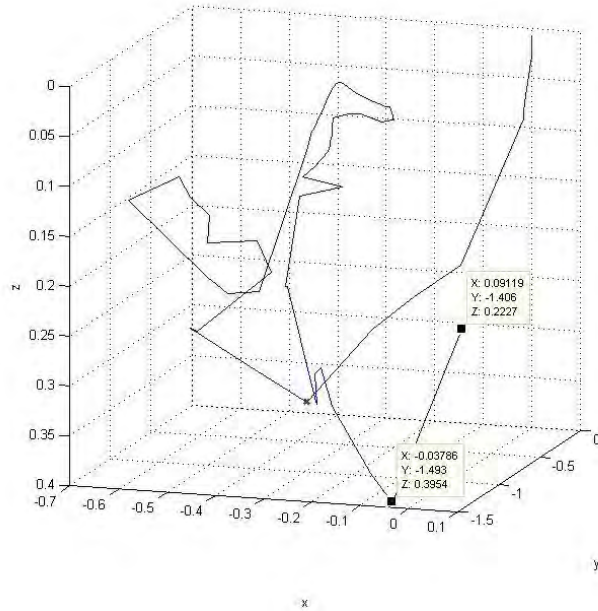
圖八：反射光子於組織中運動軌跡圖。

(二) T (穿透率): 光子能量散落在超過組織厚度的地方, 皆計算在穿透率, 例如圖九, 厚度 0.4 公分, 多步驟後能量散出超過組織, 或最後光子終結在組織之下(0.3271, -0.2449, 0.411)。



圖九：穿透光子於組織中運動軌跡圖。

(三) A (吸收率)：光子能量散落在組織間，皆計算在吸收率，例如：在組織中的光子，每一步都會有部分能量被吸收，或最後光子終結在組織之內，如圖十，最後一步在(0.09119, -1.406, 0.2227)。



圖十：吸收光子於組織中終結軌跡圖。

伍、 結果與討論 (Results and Discussions)

一、 程式驗證

驗證用一層、兩層及三層的組織來模擬，當層數增加時複雜度也會提高，以確認運算過程與判斷是對的。

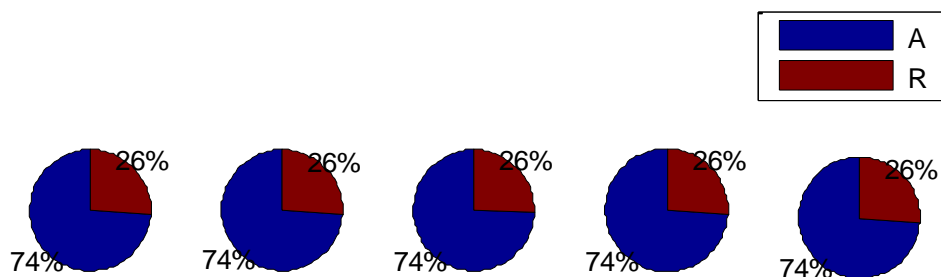
(一) 單層組織模擬：

假設外面的介質是空氣， n 為 1，沒有 μ_a 和 μ_s ，單層參數如表一所示， n 為 1.5、 μ_a 為 $10(\text{cm}^{-1})$ 、 μ_s 為 $90(\text{cm}^{-1})$ 、 g 為 0，厚度無限大。假設光子由空氣向前跑入組織內，初始座標位置為(0,0,0)，方向角的餘弦值為(0,0,1)，並因為介質的改變，會由部分折射和部分反射的情況，計算同式三、四。

由於厚度無限大，所以沒有任何穿透光子， T 應為 0%。五次模擬結果中，每次設定一萬顆光子，分別記錄下其反射率(%)： $R = 25.90$ 、 26.16 、 25.69 、 26.27 、 26.14 ，且將每一次的 A 、 R 、 T 數據繪製成圓餅圖（圖十一紅色的區塊為反射率、藍色為吸收率），最後統計出反射率之平均值為 26.04%和標準差 0.23%，與文獻中所做的實驗結果 26%比對符合，故可得證此程式於單層組織演算的正確性。

表一：單層組織參數和反射率結果。

layer	Thickness (cm)	n	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	文獻[8]結果	模擬結果
1	∞	1.50	10.0	90	0.00	26.0(%)	26.04 ± 0.23 (%)



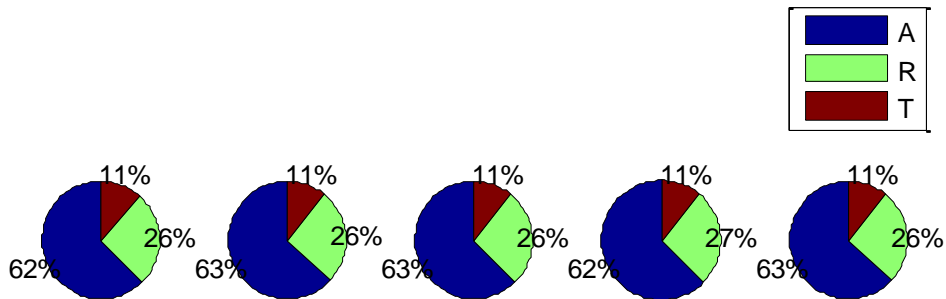
圖十一：單層組織反射率、吸收率模擬圓餅圖。

(三) 三層組織模擬：

在此同樣設定三層折射率不變，都為 1.37，故彼此不會有不匹配狀況，但組織與外部的空氣之間不匹配，需計算折射入的能量。其他的參數設定如表三所示：第一層的 μ_a 為 $1(\text{cm}^{-1})$ 、 μ_s 為 $100(\text{cm}^{-1})$ 、 g 為 0.9、厚度為 0.1，第二層的 μ_a 為 $1(\text{cm}^{-1})$ 、 μ_s 為 $10(\text{cm}^{-1})$ 、 g 為 0、厚度為 0.1，第三層的 μ_a 為 $2(\text{cm}^{-1})$ 、 μ_s 為 $10(\text{cm}^{-1})$ 、 g 為 0.7、厚度為 0.2。這次的模型較薄，所以有穿透的光子，同樣地模擬五次，每次設定為一萬顆光子，並分別記錄下其反射率(%)：26.18、25.89、26.35、26.45、26.12，吸收率(%)：62.45、63.01、62.57、62.31、62.75，和穿透率(%)：11.36、11.09、11.05、11.22、11.11。將每一次的數據繪製成圓餅圖，最後統計出反射率之平均值為 26.20%和標準差 0.22%。而平均值與文獻中所做的實驗結果 26.2%比對結果相近，亦可得證於三層的演算成效。

表三：三層組織參數和反射率結果

layer	Thickness (cm)	n	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	文獻[8]結果	模擬結果
1	0.10	1.37	1.00	100	0.90	26.2(%)	26.20 ± 0.22 (%)
2	0.10	1.37	1.00	10	0.00		
3	0.20	1.37	2.00	10	0.70		



圖十三：三層組織吸收率（藍）、反射率（綠）、穿透率（紅）模擬圓餅圖。

二、調整吸收、散射係數，驗證：光子鑽的越深可以跑得越遠

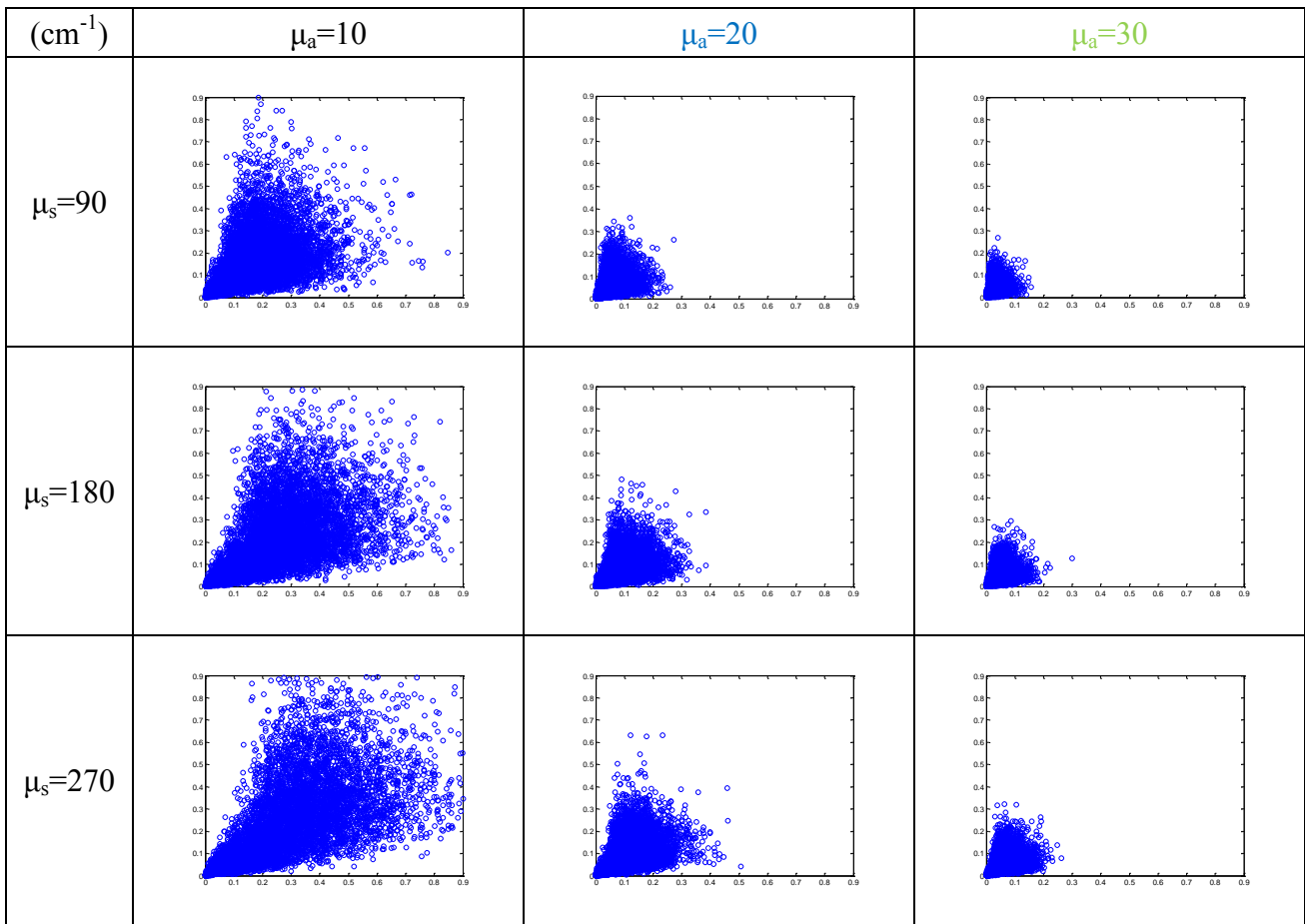
在此實驗中，調整 μ_a 和 μ_s ，先尋找光子在組織中分散得差異。以單層組織為例，參數設定同表一，並且使 μ_a 和 μ_s 分別以 1、2、3 倍變化，搭配出 9 九種情況，如： $[\mu_a \times 1, \mu_s \times 1]$ ， $[\mu_a \times 1, \mu_s \times 2]$ ， $[\mu_a \times 1, \mu_s \times 3]$ ， $[\mu_a \times 2, \mu_s \times 1]$...，g 值維持固定。

模擬的結果是依照一萬顆光子在組織中的分布，以他們的平面位置和平均深度探討之。平均深度(photon_depth)的定義是依照光時當時的能量(w)和當時的 z 座標做累計，如初始為 0，在程式裡可寫作： $\text{photon_depth} = z * w + \text{photon_depth}$ ，每顆光子分別記錄，共計一萬筆資料；平面距離(photon_distance)的定義是依照光時當時的能量(w)和當時的平面距離($r = \sqrt{x^2 + y^2}$)做累計，如初始為 0，在程式裡可寫作： $\text{photon_distance} = \text{sqrt}(x^2 + y^2) * w + \text{photon_distance}$ ，同樣將每顆光子分別記錄，共計一萬筆，可與深度相對應。

由表四的圖中，先探討當 $\mu_a = 10$ 、 $\mu_s = 90$ 和 $\mu_a = 10$ 、 $\mu_s = 270$ 時的兩張光子散布圖，明顯可見當 μ_s 增為三倍，光子的散布更為廣泛，散射的角度也較一般來的更大。從表五的數據中亦可得知，光子平均的散射深度從原本的 0.14 提升為 0.18，散射距離也從 0.15 提升為 0.22，由此知提高 μ_s 值，可測得較為深層和較為廣泛的資訊。探討 μ_s 對標準差的影響，則可預測當 μ_s 提升時得到的標準差也會較大，我們以標準差除以平均值的離散係數(coefficient of variation, CV)來探討。如 $\mu_a = 10$ 時， μ_s 從 1 倍至 3 倍，距離的 CV 值分別為：0.76、0.84、0.91；深度的 CV 值分別為：0.89、0.99、1.07； $\mu_a = 20$ 時， μ_s 從 1 倍至 3 倍，距離的 CV 值分別為：0.71、0.76、0.79；深度的 CV 值分別為：0.84、0.90、0.95； $\mu_a = 30$ 時， μ_s 從 1 倍至 3 倍，距離的 CV 值分別為：0.72、0.72、0.74；深度的 CV 值分別為：0.86、0.88、0.89，符合預測，如圖十四所示。

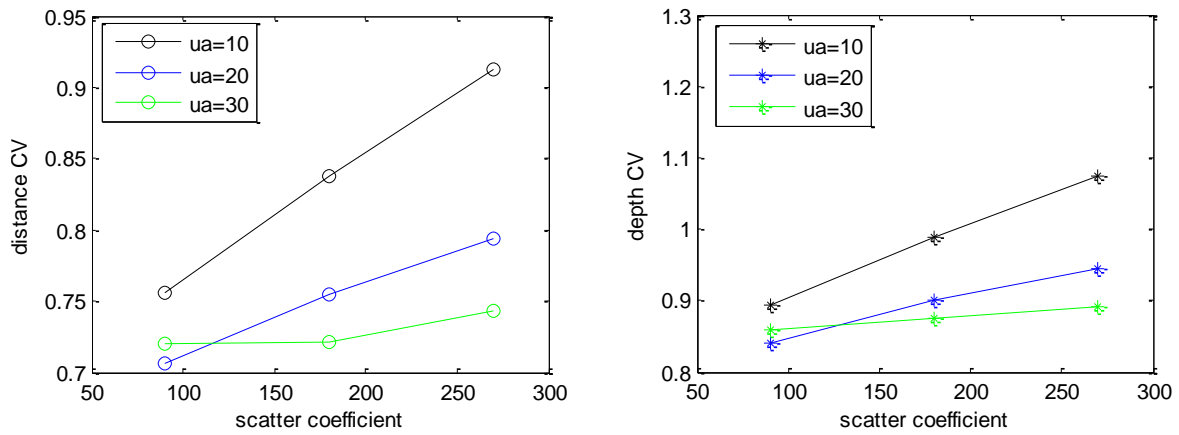
我們也可從 $\mu_a = 10$ 、 $\mu_s = 90$ 和 $\mu_a = 30$ 、 $\mu_s = 90$ 的兩張光子散布圖(見表四)得知，相較於 μ_s 能夠增加的散射範圍， μ_a 所造成對光子的分布影響更加顯著，從數據上可知：平均深度由 0.14 降為 0.03、平均距離也從 0.15 降為 0.03，下降的幅度都比 μ_s 來的大，因為能量對於光子來說是其最重要的動力，若能量被吸收得過快，將有更大的機率提早結束該顆光子。對 μ_a 來說，由於他為決定光子分散最主要的因素，所以當 μ_a 越大時，預測其標準差和變異數應該越小，此規則可在 $\mu_s = 180$ 和 $\mu_s = 270$ 這兩組數據中發現，如圖十四所示，標記由上到下(顏色：黑、藍、綠)表示 μ_a 遞增、CV 值遞減，惟當 $\mu_s = 90$ 時， $\mu_a = 30$ 、20 兩組之間的變異數差異不大，但標準差規則仍然符合預測。

表四：不同吸收、散射係數，一萬顆光子之散布圖。
(x 軸：平面距離；y 軸：垂直深度)



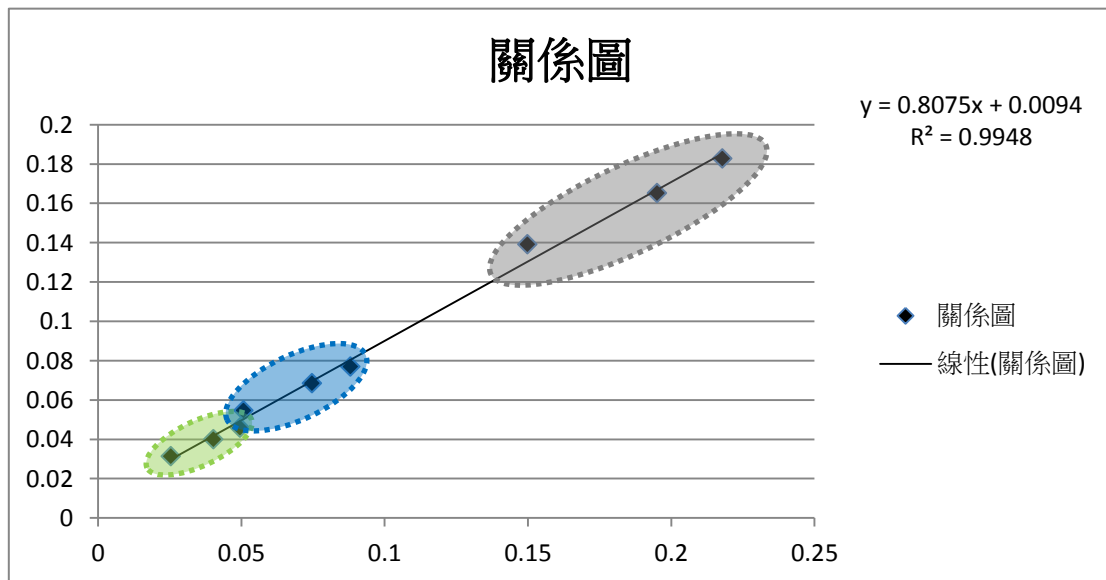
表五：模擬不同吸收、散射係數，一萬顆光子的平均深度(公分)與平面距離(公分)統計結果。

(cm^{-1})		$\mu_a=10$	$\mu_a=20$	$\mu_a=30$
$\mu_s=90$	深度	0.1391 ± 0.1243	0.0546 ± 0.0459	0.0314 ± 0.027
	距離	0.1498 ± 0.1132	0.0507 ± 0.0358	0.0254 ± 0.0183
$\mu_s=180$	深度	0.1652 ± 0.1634	0.0685 ± 0.0617	0.04 ± 0.035
	距離	0.1951 ± 0.1635	0.0747 ± 0.0564	0.0402 ± 0.029
$\mu_s=270$	深度	0.1827 ± 0.1962	0.077 ± 0.0728	0.0458 ± 0.0408
	距離	0.2179 ± 0.199	0.088 ± 0.0699	0.0495 ± 0.0368



圖十四：距離和深度的離散係數與吸收、散射係數的關係。

最後我們將 9 組資料的平均平面距離和平均深度，繪製出二維關係圖，如圖十五所示：x 軸表示為平均距離(cm)，y 軸表示為平均深度(cm)，不同的吸收係數以色塊作為區分，綠色、藍色、黑色分別為 $\mu_a=30$ 、20、10，可以發現在平面距離和平均深度之間有很好的線性關係，以回歸線方式表示： $y=0.8075x+0.0094$ ，其 r^2 值高達 0.9948，表示假設的現象「光子鑽的越深可以跑得越遠」是正確的，也就是想要偵測更深層的光反射資訊或更深層的螢光訊號時，需要把偵測器放得離光源更遠，與文獻[5][8]所提相同。

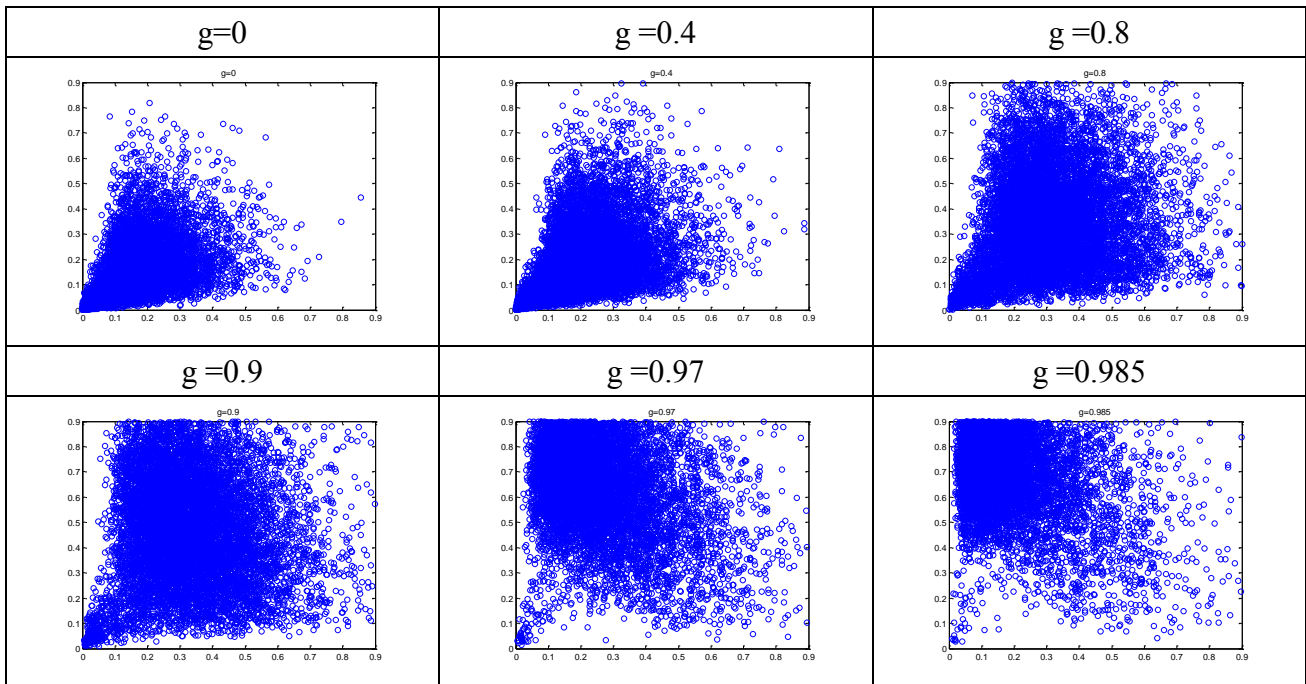


圖十五：探討平面距離與深度的關係與其線性回歸線。

三、調整非均勻係數，觀察其對光子散布影響

接下來探討 g 值對於光子散布的影響，在此討論中，固定 μ_a 為 10、 μ_s 為 90，而 g 取自 0 到 1 來模擬，模擬結果皆列於表六，由於圖中的橫軸座標是以距離($r = \sqrt{x^2 + y^2}$)為單位，為一種平面的概念，故從圖可知：當 g 值從 0 遞升至 0.9 時，光子分布的越來越深、越廣，如同一顆半球，半徑向外延伸，使水平移動的距離和深度差不多，而當 g 值遞增至 0.9 以上時，清楚可知光子散布深度及散射角度持續增加，但水平的散布的距離卻縮短了許多，立體散布位置如同一顆半橢球，長軸向下延伸，為了更精確比較此狀況，我們將平均深度和距離等資料統計出來，如表七。

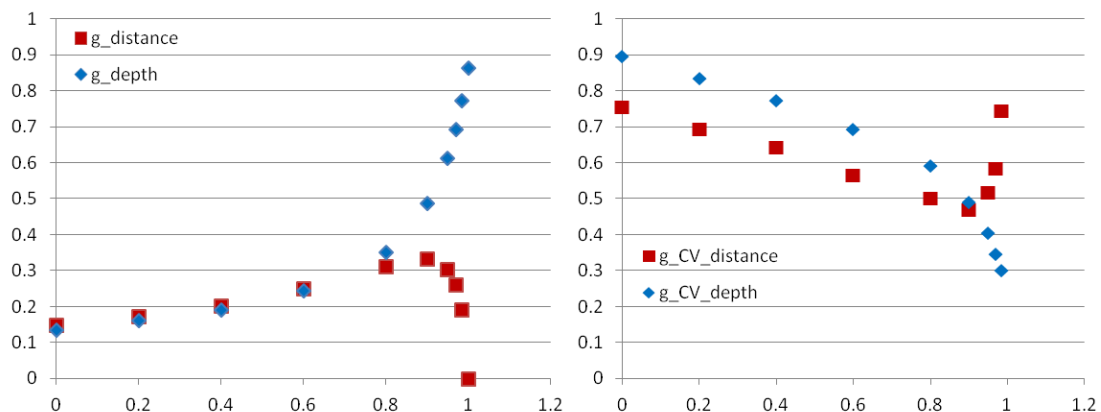
表六：不同非均勻係數，一萬顆光子之散布圖。
(x 軸：平面距離；y 軸：垂直深度)



表七：模擬非均勻係數變化，一萬顆光子的平均深度(公分)與平面距離(公分)統計結果。

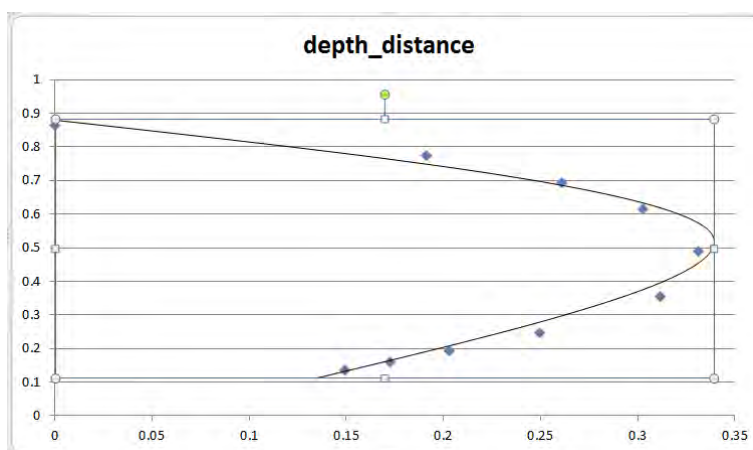
g	0	0.2	0.4	0.6	0.8	0.9	0.95	0.97	0.985
平均深度	0.136	0.162	0.191	0.246	0.352	0.488	0.614	0.693	0.772
	± 0.122	± 0.135	± 0.148	± 0.170	± 0.209	± 0.24	± 0.248	± 0.239	± 0.232
平均距離	0.149	0.173	0.203	0.250	0.311	0.332	0.303	0.261	0.191
	± 0.112	± 0.120	± 0.131	± 0.141	± 0.156	± 0.156	± 0.157	± 0.153	± 0.142

將表七統計繪成關係圖(圖十六)，並先討論 g 值和深度、距離的關係：當 g 值上升時深度的確會持續上升，且有如指數般遞增，即便標準差也跟著增加，但 CV 值卻是下降的，其關係可參考圖十六(右)。而對於水平距離，當 g 值從 0 上升至 0.9 時，其趨勢大致與深度的預測相同，一樣持續上升，但卻以 0.9 為一轉折點。並從表七得知，在 g 值為 0.9 之前，不論距離或深度其標準差都會一路上升，然而圖十六(右)看來平均深度的 CV 值會一直下降，平均距離的 CV 值即便一開始減少，卻在 0.9 轉折為提升，這是因為平均距離在 0.9 之後減少的趨勢。



圖十六：(左)光子平均深度、距離和非均向係數的關係，(右)距離和深度的離散係數與非均向係數的關係(x 軸：g 值；y 軸：目標數據)。

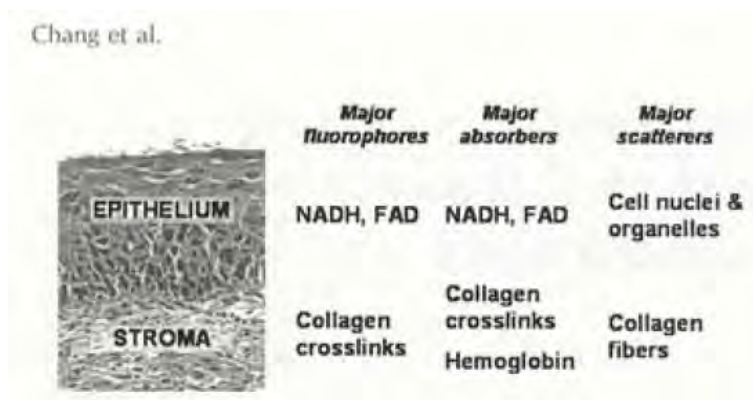
接著，我們以距離和深度繪成二維平面圖，一樣可看出，當垂直深度小於 0.488 時($g=0.9$)，基本上符合越深越遠的原則，只有在深度於 0.488 之後，平均距離會遞減。趨勢線為： $x = 1.9672y^2 + 1.8173y - 0.072$ ， R^2 為 0.967。由於生物組織的 g 值常見為 0.8 至 0.89，因此在生物模擬上，大致皆符合越深越遠的原則。



圖十七：距離與深度二維關係圖(x 軸：平面距離；y 軸：垂直深度)。

四、應用於正常或病變組織：以兩層組織，帶入相對應參數(依照成分變化)模擬，記錄其反射光譜變化，並探討於診斷上的意義

在此部分，以兩層組織模擬人體皮膚中的表皮和基質，如圖十八，且在不同的組織，依據組成物質影響光子的吸收及散射，如：在表皮(Epithelium)中，影響光子吸收的物質有 NADH 及 FAD，影響散射的物質有細胞核(Cell nuclei)及胞器(Organelles)；在基質(Stroma)中，吸收光物質有膠原蛋白(Collagen crosslinks)及血紅素(Hemoglobin)，影響散射的物質則有膠原蛋白(Collagen)和纖維(Fibers)。



圖十八：節自[10]，皮膚組成示意圖。

當皮膚組織病變時，由於表皮增生，使得細胞核及胞器增加，因此加強了光子的散射效率，藉由文獻[10]的真實測試結果，在程式中把表皮組織的散射參數(μ_s)增加 3 倍來模擬；同樣的，病變將導致基質產生發炎反應或對應血管增生，以供給更多養分代謝物，導致血紅素大量增加，使得吸收係數(μ_a)增加為 2 倍，基質中的膠原蛋白為了提供增生組織的支架，亦會上升，導致散射係數(μ_s)下降為 0.5 倍。

(一) 比較藍光與橘光照射組織時，吸收狀況與反射率

我們先以 450 nm (螢光顯微鏡中常用的藍光) 和 650 nm (橘光)，進行組織吸收光模擬，表八及表九分別為正常及病變狀況時用來進行模擬的光學參數[8]，在程式中，把組織細分為 $0.0025 \times 0.0025(\text{cm}^2)$ 的格子點，將累積於格子點中的能量，以顏色來表示。

表八：以 450、650 nm 光波照射之正常組織參數。

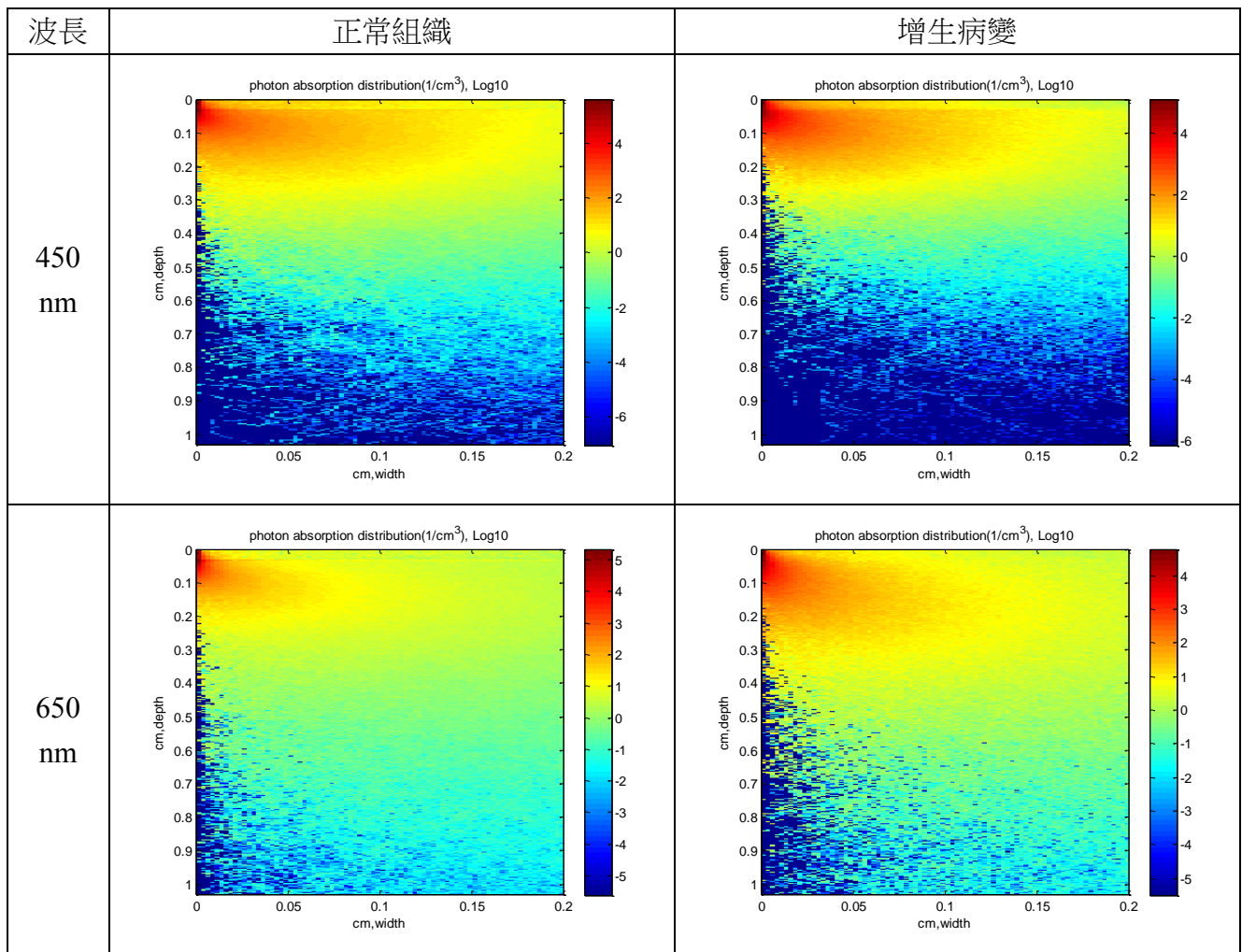
光波		Thickness (cm)	n	$\mu_a (\text{cm}^{-1})$	$\mu_s (\text{cm}^{-1})$	g
450nm	表皮	0.03	1.40	2.5	39.6	0.95
	基質	1	1.40	4.3	248.5	0.88
650nm	表皮	0.03	1.40	1.2	27.4	0.95
	基質	1	1.40	0.9	172.0	0.88

表九：以 450、650 nm 光波照射之病變組織參數。

光波		Thickness (cm)	n	$\mu_a (\text{cm}^{-1})$	$\mu_s (\text{cm}^{-1})$	g
450nm	表皮	0.03	1.40	2.5	118.8	0.95
	基質	1	1.40	8.6	124.25	0.88
650nm	表皮	0.03	1.40	1.2	82.2	0.95
	基質	1	1.40	1.8	86	0.88

表十中的四張圖，為以 450nm、650nm 波長模擬後正常及病變組織的光子吸收分布圖，圖中的橫軸為光子走的距離、縱軸為深度，且各自以 log 值表示。每張圖可見在深度為 0.03 公分時光子的分布有明顯差異，因此是表皮和基質的分界，而大部分的光子能量分布多寡可依照顏色來判斷 (偏紅為較多、偏藍則較少)，可知多數的光子皆能穿透至基質中，此亦為主要吸收光子的層級。由於生物組織對於特定波長的光有較佳的穿透性 (生物窗)，主要波段為 650nm 至 900nm，因此比較下表 450nm 和 650nm 的兩種圖皆可看出，650nm 的模擬由於接近生物窗，因此平均較能穿透至深層的組織；而相對於病變的組織，正常的組織更能使光子往較深的地方移動，因病變組織中的基質散射係數下降且吸收係數上升，此便抑制光子往更深的組織移動。

表十：以 450、650 nm 光波照射後，正常與增生組織吸收能量分布圖。



由於實際上並不能看見光子在組織內吸收的情況，我們代以反射率來了解組織的增生狀況，此亦為反射光譜(reflectance spectroscopy)。正常情況下 450 nm 的反射率在五次模擬中，分別為(%)：10.96、11.21、11.02、11.25、10.92，平均為 $11.07 \pm 0.14\%$ ，而 650 nm 的反射率在五次模擬中，分別為(%)：23.61、23.69、24.39、23.85、24.35，平均為 $23.98 \pm 0.37\%$ ，其反射率較前者高，因為在 450 nm 波長時組織吸收較多的光。病變情況下 450 nm 的反射率在五次模擬中，分別為(%)：6.28、6.13、6.32、6.31、6.14，平均為 $6.24 \pm 0.09\%$ ，而 650 nm 的反射率在五次模擬中，分別為(%)：11.91、11.48、11.75、11.67、11.97，平均為 $11.76 \pm 0.19\%$ ，顯示病變時，其反射率皆低於正常組織將近 1 倍或更多。

(二) 病變與反射光譜的關係

為了探討不同光對於生物組織病變的關係，做出更詳細的反射光譜，先將病變程度從正常至增生，以嚴重病變時會提升 3 倍表皮的散射係數及 2 倍基質吸收係數、降低 0.5 倍基質散射係數為基準，依程度分為 10 等分，對應改變光學係數亦分為 10 份。如：病變時基質的吸收係數會增為 2 倍，程式中則以 $\mu_a \times (1+k)$ ， k 為 0、0.1、0.2、0.3...1。光則從 400nm 至 1000nm 之波段每隔 50nm 來取樣，如：400、450、500、550nm...，由於 700 nm 後之波段的光為生物醫學研究中，較常用的紅外光波段，而 1000 nm 之後水的吸收效應則會增強，不易探討組織光學，所以此份報告探討至此範圍。

且為了因應較大光譜範圍的量測結果，依據文獻[9]上的公式，可求得在每個波段表皮或基質所對應的散射參數，如式八所示，其中 k 值於表皮組織為 1、於基質中為 0.865， A 值於表皮組織為 5400、於基質中為 4800， g 值則都為 0.9：

$$\text{基質與表皮散射係數}(cm^{-1}) : \quad \mu_s(\lambda) = \frac{A\lambda^{-k}}{1-g} \quad \text{式八}$$

吸收係數中，由於組成不同，而使用相異的公式，其中表皮的吸收係數，會隨著波長增長而有隨指數衰減的狀況，如式九：

$$\text{表皮吸收係數}(cm^{-1}) : \quad \mu_a(\lambda) = 417,000 \times \lambda^{-1.963} \quad \text{式九}$$

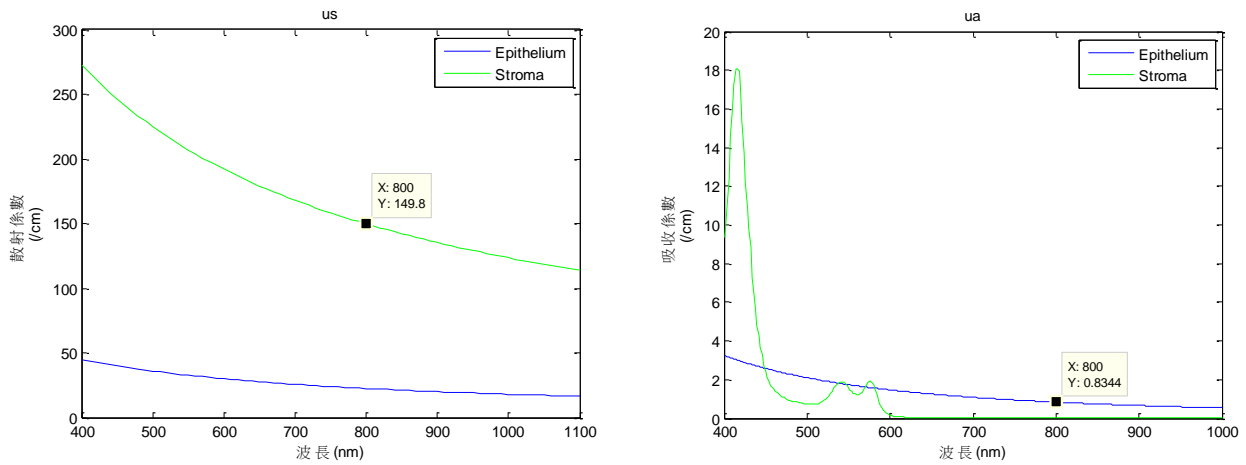
對於基質光吸收而言，情況較為複雜，但在此我們依照文獻[10]只考慮血紅素的影響，而忽略膠原蛋白的變化，並且以飽氧血紅素的比例為 90%去推估基質的吸收係數：

$$\text{純血紅素吸收係數} : \quad \mu_a(\lambda) = 0.1 \times \mu_a(\text{Hb}) + 0.9 \times \mu_a(\text{HbO}_2) \quad \text{式十}$$

其中 $\mu_a(\text{Hb})$ 及 $\mu_a(\text{HbO}_2)$ 可參照文獻[11]提供的數據代入，並因為血液中含有的血紅素有限(一般為每公升 150g 的血紅素)，需調整其血液濃度，來表示基質的吸收係數[10]，如式十一：

$$\text{基質的吸收係數}(cm^{-1}) : \quad \mu_a(\lambda) = 2.303 \times \frac{[0.1 \times \mu_a(\text{Hb}) + 0.9 \times \mu_a(\text{HbO}_2)]}{64500} \quad \text{式十一}$$

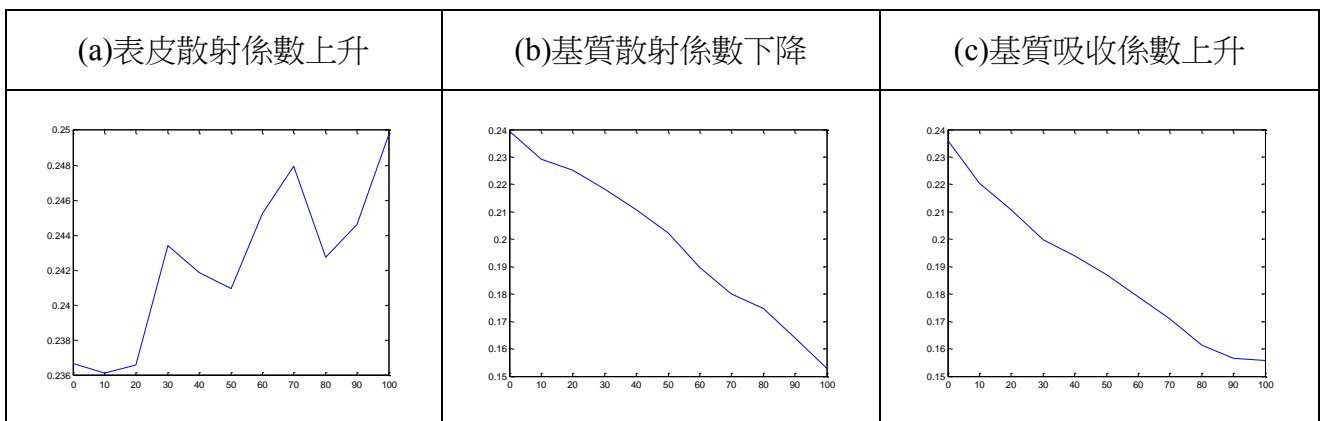
綜合以上，圖十九為散射係數(左)和吸收係數(右)光譜，波段皆由 400 nm 至 1000 nm，圖中的綠線為基質的參數，藍線則為表皮的參數。



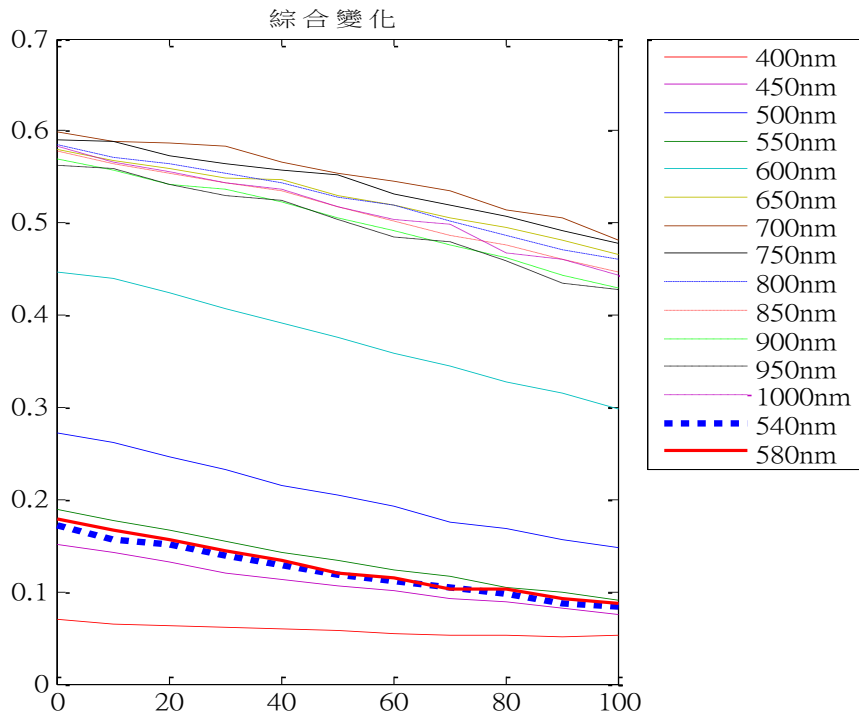
圖十九：光波對應之(左)散射和(右)吸收係數。

每次的模擬結果皆為五次平均。先以 650 nm 的反射率為例：從正常至增生，表皮散射係數提升時，讓反射率傾向上升(正斜率)，如表十一 (a)所示；基質的散射係數下降及吸收係數上升時，同樣會造成反射率下降(負斜率)，如表十一(b)(c)所示。

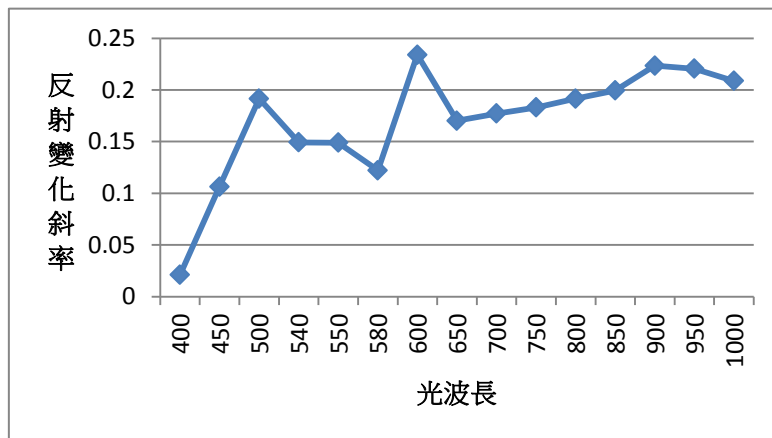
表十一：依病變程度(0 到 100%)，各參數的變化對反射率的影響。



整體而言，綜合以上三種變化，預測每種波段都會因組織的增生而使反射率(R)下降，而傾向負斜率的關係，將每個波段依照病變程度所對應的反射率值繪於圖二十，從模擬中可看出，500 nm 多時有較不規則的變化，故多加了 2 筆數據，分別為 540nm 和 580nm，來更精確表示其變化；在圖裡 600 nm 之後反射率開始提高，範圍 650 nm 至 900 nm 的波段則有最高的反射率，大約為 43%到 60%左右。斜率的值受到內容物的影響，可表示為該波長的光對於組織診斷的敏銳度。將斜率記錄圖二十一，從中可明顯看出，在波長在 600nm 至 700nm 間和 850 nm 之後，都有較大變化，且斜率大於 0.2，可能表示這些波段對於癌變有較敏銳的反應，可以更精確作為診斷工具。



圖二十：依病變程度(0 到 100%)，光波對應反射率變化。



圖二十一：光波對應的病變與反射變化斜率。

陸、 結論 (Conclusions)

在此研究中，主要是利用蒙地卡羅演算法，從巨觀的光學參數建立光子運動軌跡，從簡單的單層模型，至複雜的三層模型，探討反射、吸收與穿透，皆可以跟文獻有良好的對應。其中先以單層組織模型，驗證常見的組織光學現象「光子鑽的越深的同時可跑的越遠」，利用 μ_a 、 μ_s 和 g 此三種參數變化，分別探討，皆可解釋，並以回歸線作為深度與距離關係的預測。 μ_a 和 μ_s 是以線性的回歸線呈現深度與距離的關係，而 g 值變化雖以拋物線的關係表示，但在 g 為 0.9 之內都有光子鑽越深跑越遠的現象，可反映若要偵測來自較深的組織螢光或散射光的訊號，須把偵測儀器放於離光源越遠的地方。

最後以兩層的組織模型（表皮與基質）探討組織病變的光學反應，先依照文獻提供的組織光學參數，模擬出正常及病變組織的吸收狀況，原則上發現波長較長的光波，組織能量吸收的範圍較深、較廣，另外延伸波段範圍至 1000 nm，以反射光譜作為病變診斷的應用，發現當波長在 600nm 至 700nm 間和 850 nm 之後，對於病變的程度較為敏感，顯示這些波段較適合作為偵測增生組織的依據。

雖然在本份報告裡，探討的組織模型與病變狀況都較為簡單，如基質只用血紅素的變化當作參考，但比較文獻所提的臨床資料[8][10]，都有組織增生時反射率降低和 600nm 到 650nm 光譜裡有較明顯的反射率變化的現象，顯示蒙地卡羅的光跡模擬可提供診斷資訊的預測！而未來可以考慮增加組成複雜度（例如：加上膠原支架的變化）和更多層的細膩模型，來提供更精準的結果。

柒、 參考資料 (References)

- [1]http://tlc.istep.org.tw/ntu/95_Content/bio/C/Csec4/index_b_C_s4_ch1.html 台大虛擬生醫儀器課程網
- [2]<http://innoaward.ibmi.org.tw/AwardDetail.php?REFDOCTYPID=0md5dpc4to6iko78&REFDOCID=0md5z0gf38hiemvh&ParentID=0lxizbb3ahi28jk7> 國家新創獎
- [3]<http://www.libertytimes.com.tw/2012/new/may/26/today-life4.htm> 自由時報，十大死因
- [4]M. M. Mueller and N. E. Fusenig, "Friends or foes — bipolar effects of the tumour stroma in cancer," *Nature Reviews Cancer*, 4, pp.839-849 (2004).
- [5]<http://www.ieo.nctu.edu.tw/chiaweisun/tech-intro.htm> 交大生醫光學影像技術
- [6]http://en.wikipedia.org/wiki/Monte_Carlo_method_for_photon_transport 維基百科，蒙地卡羅光跡演算
- [7]<http://www.uio.no/studier/emner/matnat/ifi/INF-GEO4310/h09/undervisningsmateriale/imaging-kap2.pdf> Oslo 大學光學講義
- [8]Dizem Arifler," Reflectance-based optical diagnosis of epithelial pre-cancer: modeling spectroscopic measurements, fiber-optic probe design considerations, and analysis of tissue micro-optical properties," doctoral dissertation (2005).
- [9]K.B. Sung and H.H. Chen, "Enhancing the sensitivity to scattering coefficient of the epithelium in a twolayered tissue model by oblique optical fibers: Monte Carlo study," *Journal of Biomedical Optics*, 17, 107003 (2012).
- [10]S.K.Chang 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*, 9, pp.511-522 (2004).
- [11]<http://omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin/summary.html> 血紅素光譜

【評語】 040106

本作品以數值模擬方式探討可見光探測病變組織的可能性，其中所使用的方法難度頗高，是一個好作品，唯若能加入不確定性之評估，以討論所發現特徵之真實程度，則為更佳。