

解説

散乱系での光の挙動

一生体系での吸収情報の取り出しと光 CT—

片山 薫*、**・西村 吾朗*・田村 守*

* 北海道大学電子科学研究所超分子分光分野 〒060 札幌市北区北12条西6丁目

** キリンビール(株)エンジニアリング部 〒150-11 東京都渋谷区神宮前 6-26-1

(1994年2月14日受理)

Light Propagation in Tissue

Kaoru KATAYAMA,*、** Goro NISHIMURA* and Mamoru TAMURA*

* Biophysics, Research Institute for Electronic Science, Hokkaido University,
Nishi-6, Kita-12, Kita-ku, Sapporo 060

** Engineering Department, Kirin Brewery Co. Ltd., 6-26-1, Jingumae,
Shibuya-ku, Tokyo 150-11

1. はじめに

我々の身体のような生体組織はX線やラジオ波を除いて，“光”はほとんど透過しない。これまで生体組織の持つ強い散乱と吸収によって、透過した光を検出することはほとんど不可能と考えられてきた。そのため顕微鏡を除いて数cm以上の厚さの生体組織内部の情報を光を用いて観測することはほとんど試みられず、また、このような計測の重要性もごく一部の研究者を除いて広くは認識されてこなかった。しかしながら、近年になり、近赤外領域の光(700~1500 nm)が生体組織を比較的よく透過することと、組織内部の酸素濃度を測定し得ることから、臨床医学の分野での光を用いた酸素モニターなど幅広い応用の道が開けてきた。この延長に、X線CTやMRIと同じような“光CT”的可能性が考えられ、その試作が日、米、欧、3極でそれぞれ国家的プロジェクトとして行われている。しかしながら現在ではややもすれば実用装置を作る観点から、“技術的”な側面のみが強調され過ぎており、最も基本的な、散乱系における光の挙動、特に吸収が共存する場合についてきちんと理解されているとは言えない。

我々は身体を対象とするような生体系を扱う場合、散乱系に共存する吸収情報をいかに定量化するかが最も大事な問題であり、散乱そのものはむしろ“じゃま”なものと見なしてきた。本稿では、散乱系における吸収情報

をいかにして引き出すかに焦点を絞り、問題点をまとめてみたい。また、散乱系における基礎的な研究過程で生まれた新たな光の伝搬に対する見方として非常に興味深い光の挙動—diffuse photon density wave—についても触れてみたい。

2. 吸収と散乱は独立に扱えるか

散乱系に吸収が共存する時、散乱と吸収が独立ならば微視的に見た光路長分布は

$$f(l) = f_0(l) \exp(-\mu_a \cdot l) \quad (1)$$

と書ける。ここで観測される分布 $f(l)$ は、吸収のない散乱体のみの分布 $f_0(l)$ のそれぞれの光路長 l に対し、指數関数的に吸収係数 μ_a で減衰する。(1)式が通常の生体系(ラット組織)や類似のファントムで実験的に成立することは短パルス光の time of flight から $l=vt$ (v : 水中の光速度) の関係を用いて確かめられている¹⁾。(1)式をすべての光路長について積分するとある一定の条件下で(2)式の巨視的な Beer-Lambert 則が導かれる。

$$OD = \ln(I_s/I) = \mu_a \beta d \quad (2)$$

I_s は吸収体が存在しない時の散乱系の透過光強度、 I は吸収体が存在する時である。 d は物理的光路長、 β は散乱によって長くなった光路長の補正項であり、 βd が全体の平均光路長である。(2)式は実際にラット等の頭部や脚部を用いて我々が実験的に示した²⁾。したがって我

々は散乱系における光路長は吸収に依存しないという考え方が妥当であると考えている。一方 Delpy らは(1)式の代りに modified Beer-Lambert 則として(3)式を提案した³⁾。

$$OD = -\ln(I/I_0) = d_D \mu_a + G \quad (3)$$

ここで I_0, I は照射された光量および散乱系を透過し検出された光量, d_D は differential pathlength, μ_a は吸収係数である。 G は geometry その他に依存した定数である。彼らはこの d_D は系の吸収係数 μ_a , 散乱係数 μ_s , および異方性因子に依存すると定義している。

彼らは生体組織（例えば人の頭）で time of flight から d_D を求め(3)式から μ_a の絶対値を求めようとした。この場合実験的に求めた d_D 自身が吸収の関数である点と G を定数とする点に問題があるように思われる。現在は Delpy らや Chance らの主張に基づいた“吸収によって光路長が変わる”との考えが支配的である。我々の(1), (2)式が生理的な範囲を越えてどこまで成立するかまた、Delpy らの考え方による問題点については今後さらなる検討および議論が必要であろう。

3. モンテカルロ法によるシミュレーション

現在広く行われているモンテカルロ法（以下 MC 法）でのシミュレーションは、散乱系における光路長分布が吸収に依存するという考え方に基づいている。MC 法による光の散乱、吸収のシミュレーション計算では、光子（ここでは微小な光の束を粒子と考えこれを光子と呼ぶ）が赤血球や細胞などの散乱、吸収体に衝突を繰り返して進んでゆく。この時光の波動的性質、偏光、蛍光は考慮していない。散乱、吸収の過程は Wilson らに従い⁴⁾、山田らが計算した結果を示す⁵⁾。

光子は生体中を距離 L 進むと散乱体、吸収体と衝突し (θ, ϕ) 方向に散乱されると同時に強度は $\mu_s/(\mu_s + \mu_a)$ 倍に減衰する。ここで $\mu_s [\text{mm}^{-1}]$ は散乱係数、 $\mu_a [\text{mm}^{-1}]$ は吸収係数である。 L, θ, ϕ は 0 から 1 までの値をとる乱数 R_1, R_2, R_3 から次の式により計算される。

$$L = -\ln(R_1)/(\mu_s + \mu_a) \quad (4)$$

$$\theta = f^{-1}(R_2) \quad (5)$$

$$f(\theta) = \frac{1}{2} \int_0^\theta p(\theta') \sin \theta' d\theta' \quad (6)$$

$$\phi = 2\pi R_3 \quad (7)$$

$f(\theta)$ は粒子による散乱光強度の角度分布を累積分布関数として表したものである。光はあらゆる方向に散乱されるが、方向により散乱強度が異なりその方向性を表すのが位相関数 $p(\theta)$ であり、位相関数の非等方性を表すパ

ラメータとして余弦平均値 g （非等方散乱パラメータ）を用いる。非等方散乱パラメータ g は -1 から 1 までの値をとり、 $g=1$ では純粋に前方散乱、 $g=0$ では等方散乱、 $g=-1$ では純粋に後方散乱となる。生体組織による散乱は非常に強い前方散乱であり $g=0.9$ 程度である⁶⁾。生体組織の近赤外領域での代表的な散乱および吸収係数はおよそ $\mu_s = 10 \text{ mm}^{-1}$, $\mu_a = 0.02 \text{ mm}^{-1}$ であるが、多重散乱の場合(8)式の μ_s' を用いて等方散乱として近似できる。

$$\mu_s' = (1-g)\mu_s \quad (8)$$

図1に散乱係数 0.58~1.5 の等方散乱粒子を試料とした時の透過光強度の時間変化を示す。光は時間ゼロでパルスで入射され、散乱粒子がなければ 45 ps 遅れで検出器に到達する（セルの厚さ：1 cm, 水中の光速：0.23 mm/ps）。散乱係数が 0.58 の時 50 ps あたりに鋭いピークが見られる。これは散乱係数が小さい時には直進する光子の割合が多いことによる。散乱係数が大きくなるにつれて透過光強度も減少し、強度分布のピークの位置が遅れてくる。次に散乱係数 1.0 の等方散乱粒子系に赤血球のモデルとして散乱係数 0.5、吸収係数 0~0.05 の前方散乱粒子を加えた結果を図2に示す。ここで赤血球の位相関数は van der Zee らの実験結果を用いた⁷⁾。実線の3は等方散乱のみ、6はそれに前方散乱が加わったもので、ピークの位置は時間的に遅れている。しかし

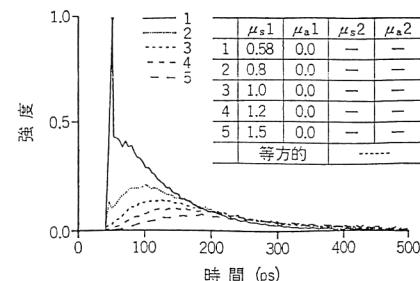


図1 吸収を含まない散乱系でのパルス光に対する透過光強度の時間変化

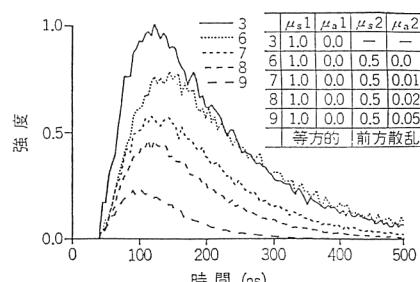


図2 吸収を含む散乱系でのパルス光に対する透過光強度の時間変化

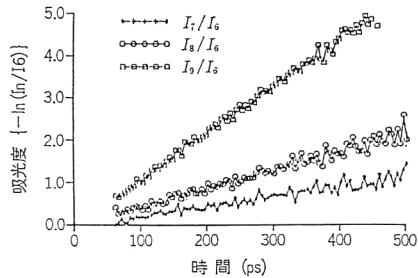


図 3 図 2 のカーブ 6 を基準にした時の
カーブ 7, 8, 9 の時間的変化

200 ps 以降の散乱による比較的光路長の長い領域では両者に差は見られない。吸収係数が大きくなるにつれて(図 2 の 6~8)透過光強度は次第に減少し、ピークの位置はより早い位置に移動する。図 2 のプロファイル 6 を基準として吸収の加わった時の光強度を相対強度比の対数として表すと図 3 のように原点を通る直線となる。この時直線の傾きは吸収係数に比例した。透過光の到達時間はそれぞれの光子の光路長に比例するから、この結果はそれぞれの点において吸収係数が吸収体の濃度と光路長に比例するという Beer-Lambert 則が散乱粒子中の吸収に対しても成り立つことを示しており我々の実験結果と一致している¹⁾。

さらに山田らは「時間外挿吸光度法」から、再構成画像を得ている⁸⁾。これは図 3 の直線を時間的に(光路長の)長い方から直線を外挿してゆき物理的な光路長の時の吸光度が、その時の入射位置と検出器を結ぶ線上の吸収の線積分値になると想え、この原理に基づいて画像を再構成する方法である。現在実験による検証が行われている。

ここで再び散乱と吸収との関係について考えてみる。我々は微視的な Beer-Lambert 則が生体組織に対して成立することを実験的に検証した¹⁾。つまり時間分解を行った時の各点の吸光度を $A(t)$ とすると(9)式が成り立つことを実証した。

$$A(t) = -\log[I_s(t)/I(t)] = \epsilon C v t \quad (9)$$

$I_s(t)$ は吸収のない散乱だけの時、 $I(t)$ は吸収の加わった時の透過光の時間変化である。 ϵ はモル吸光係数、 C は濃度、 v は水中での光の速度($0.23 \text{ mm}/\text{ps}$)、 t は時間である。これは散乱系で透過した光の光路長分布は、そこに存在する吸収体に由来する吸収の変化に依存せず、常に一定に保たれることを示したものである。MC のシミュレーションでは、(4)式で表したように散乱距離は μ_a 、 μ_s の和の関数となっており、このモデルでは光の光路長分布は μ_a によって変化することになる。また強

度は衝突のたびに $\mu_s/(\mu_s + \mu_a)$ に減衰すると仮定している。赤血球のサスペンションのような場合は吸収体であるヘモグロビンは散乱粒子である赤血球のなかに閉じこめられており媒質では吸収は起こらないため、この仮定は物理的には正しいものと考えられる。しかし牛乳の懸濁液とヘモグロビンの水溶液のような場合を考えると散乱粒子と衝突した時だけ吸収が起こるわけではないので物理的なモデルとして正しいとは言えない。

実際の生体組織の場合、今述べた二つのモデルのどちらかというよりその両方を含んだ形であろうが、大多数の研究者達の MC シミュレーションは、(4)式のように扱い結論を出している。そのためここから得られる帰結は本質的に散乱による光路長分布そのものの形に吸収がかかわってくることになり我々の主張する(1)式のように分離された形にはならない。しかし図 3 の結果が(2)式の考え方と一致したのは、吸収係数が散乱係数に比べて小さく近似的に散乱特性の吸収による変化が無視できたためと言える。(4)式は散乱粒子で散乱と吸収が同時に起こると考えたモデルである。しかし吸収が散乱粒子上だけで起こるわけではなくその散乱粒子間でも吸収が起こるというモデルのシミュレーションの結果と比較すべきであり現在我々はそのモデルに対してシミュレーションを行っている。

シミュレーション結果について考えると直進光成分は全体の中で極端に少ない。このことは光 CT を目指す時にもっとも簡単なアプローチである「直進光を抜き出す」方法が対象が数 cm 以上の場合現実的には不可能であることを意味する。したがって何らかの方法で出力光の大多数を占める散乱光を積極的に利用する方法が必要であり、その意味で「時間外挿法」などは有力な手法と言える。MC 法による解析は、現在世界各国で行われている⁹⁾。これは計算に用いるパラメータが物理イメージに近く扱いやすいことによるためであるが、計算時間が莫大にかかる欠点がある。これに対し次に述べる光拡散方程式は境界条件等扱いにくい点もあるが、解析的に解くことが可能な場合もあり、少ない計算時間で数値計算できる。

4. 光拡散方程式

4.1 解析的方法

光が生体のような多重散乱体に照射された時、光は一様にすべての方向に拡散していくと考えると、拡散方程式を光の伝搬の解析に適用できる。Patterson らは(10)式のように記述できるとしている¹⁰⁾。

$$\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \phi(\mathbf{r}, t) - D \nabla^2 \phi(\mathbf{r}, t) + \mu_a \phi(\mathbf{r}, t) = S(\mathbf{r}, t) \quad (10)$$

c は光速, $\phi(\mathbf{r}, t)$ は光のエネルギー密度, $S(\mathbf{r}, t)$ は入力光である. D は光の散乱体中での拡散係数で

$$D = \{3[\mu_a + (1-g)\mu_s]\}^{-1} \quad (11)$$

と書ける. (10)式を円筒座標で半無限の散乱体について解き, 反射光強度の時間的変化を求めるとき (12)式のよう

$$R(\rho, t) = (4\pi Dc)^{-3/2} z_0 t^{-5/2} \exp(-\mu_a c t) \times \exp\left(-\frac{\rho^2 + z_0^2}{4Dct}\right) \quad (12)$$

ここで

$$z_0 = (\mu_s')^{-1} \quad (13)$$

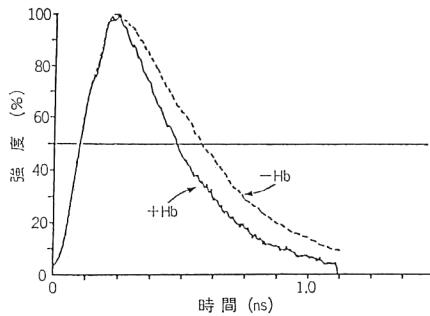
である. さらに $\rho^2 \gg z_0^2$ の時には

$$\frac{d}{dt} \ln R(\rho, t) = -\frac{5}{2t} - \mu_a c + \frac{\rho^2}{4Dct^2} \quad (14)$$

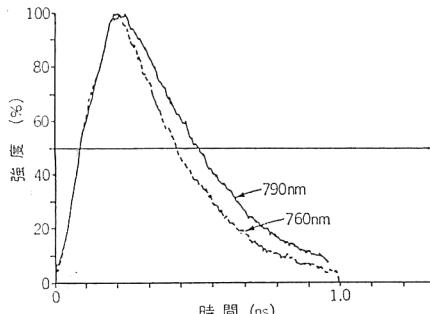
となる. t が十分大きい時を考えると

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} \ln R(\rho, t) = -\mu_a c \quad (15)$$

となり, 単パルスを生体に入射した時の出力強度の時間



(a) 直線表示 (linear Scale)



ネコ頭部, 760および790nm
(c) 直線表示 (linear Scale)

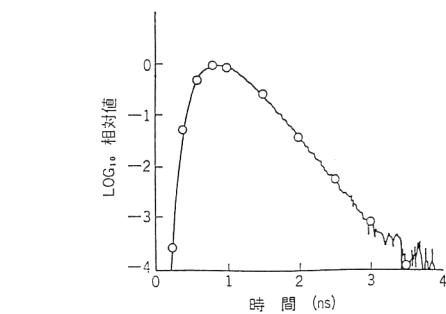
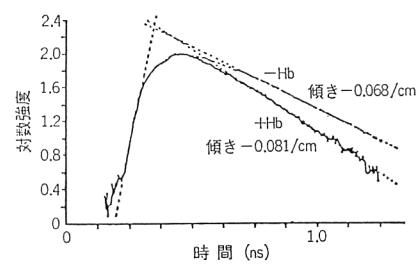


図 4 人上腕での time of flight の実測値と計算値
入射光および検出器の位置は 40 mm 離れて
いる. 白丸は計算値でピーク値で正規化して
いる.

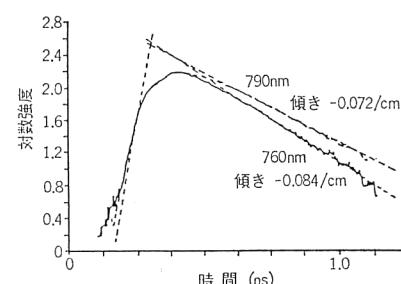
的に遅い部分の傾きが吸収係数を与えることになる. また (14)式より強度のピークの時間から散乱係数 μ_s を算出でき,

$$(1-g)\mu_s = \frac{1}{3\rho^2} (4\mu_a c^2 t_{\max}^2 + 10ct_{\max}) - \mu_a \quad (16)$$

となることから短パルスを生体に照射した場合, 出力光の速い立ち上がりの部分は散乱係数を反映しており, 時間的に遅い部分の形は吸収係数に関与していると言え



(b) 対数表示



(d) 対数表示

図 5 ネコ頭部における time of flight 測定

a), b) へモグロビンの存在による変化. +Hb : へモグロビンの存在時, -Hb : リンゲル液で灌流した時. c), d) 波長による変化. 790 nm : へモグロビンの等吸収点, 760 nm : この付近での最大吸収点.

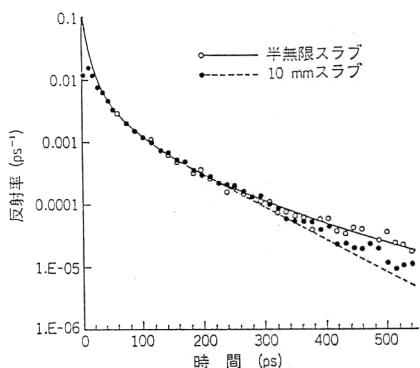


図 6 厚さ 10 mm のスラブに対する反射光の時間変化
○, ●: MC 法の結果. 実線, 破線は光拡散方程式. 波長は 760 nm.

る. (12)式に基づいて計算した結果と実験値は図 4 に示すように良く一致する. また散乱光の遅い時間での傾きおよびピークの位置から $\mu_a = 0.0176 \text{ mm}^{-1}$, $(1-g)\mu_s = 0.85 \text{ mm}^{-1}$ が得られ, Wilson らがウシの筋肉で測った値にほぼ一致する¹¹⁾. Chance らはネコの頭部を用いて $\sim 10 \text{ ps}$ のパルスを照射し, 90 度方向の反射光の time of flight の実験を行った¹²⁾ (図 5). 彼らの結果は (15) 式の実験による検証となった. 図 6 は厚さ 10 mm のスラブおよび半無限のスラブに対して MC 法の結果と (12) 式の結果比較したもので, 良く一致している.

このように光拡散方程式の解は MC 法および実験結果をかなり良く説明できることがわかった. しかし実際の物体の場合の境界条件のもとで解析的に解くことは現実的には困難である. そのため何らかの数値的解法が必要になり次に述べる FEM による解析が近年始められた.

4.2 有限要素法 (FEM) による解析

FEM は一般的な偏微分方程式を解析的に解く方法として広く用いられている. 山田ら¹³⁾と Delpy ら¹⁴⁾は積極的にこの手法を用いて, 生体内の光の挙動を追っている. 山田らは図 7 のようなモデルを用いた. 図 8 には 10 mm のスラブでの等方近似の散乱係数 $\mu_s' = 1.0 \text{ mm}^{-1}$, 吸収係数 $\mu_a = 0, 0.01 \text{ mm}^{-1}$ の場合の MC 法と FEM 法の結果が示されている. 図中の点線は MC 法の結果である. 実線, 破線は FEM の結果であるが実線は拡散係数を (17) 式のように定義した時の結果で, 破線は拡散係数に (11) 式を用いた場合である.

$$D = \{3(1-g)\mu_s\}^{-1} \quad (17)$$

ここで少し妙なことが起こっている. 10 mm のスラブを光が通る場合 44.3 ps より以前に光が現れるはずがないが FEM の結果では現れている. これは光拡散方程式

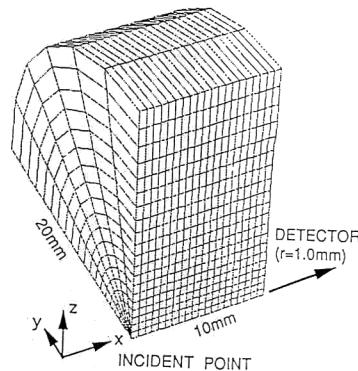


図 7 厚さ 10 mm のスラブに対する FEM のモデル

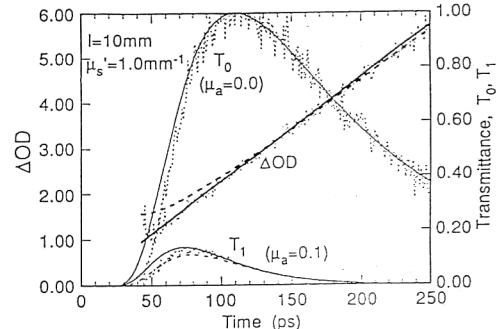


図 8 厚さ 10 mm のスラブに対する透過光の時間変化および ΔOD
 T_0 : 吸収のない時, T_1 : 吸収のある時.
実線, 破線: FEM の結果, 点線は MC
法の結果.

を用いる場合本質的に回避できないものであり現実の問題にあてはめる場合は問題となる. またこれは速い時間に検出器に到達する光は十分に多重散乱されておらずその結果拡散近似からはずれているというよりも考えられる. これらの結果については現実の系と対比させ詳細に研究されるべきである.

$$\Delta OD = \ln(T_0/T_1) \quad (18)$$

二つの場合に対して ΔOD を (18) 式により表した時, 拡散係数を (17) 式にした場合は上記の妙な現象にもかかわらず MC 法の結果と一致する. 一方 (11) 式を用いた場合速い時間で MC 法の結果とは異なる. この拡散係数 D の中に μ_a を入れるか否かについては今も論議がなされている. 我々の目的はいかに μ_a を求めるか (実用的には μ_s とは独立に) である. したがってこの問題を解決することなしに目標に達することはできない.

5. Phase modulation 法

上記までの時間領域の計測に対して, μ_s , μ_a を周波

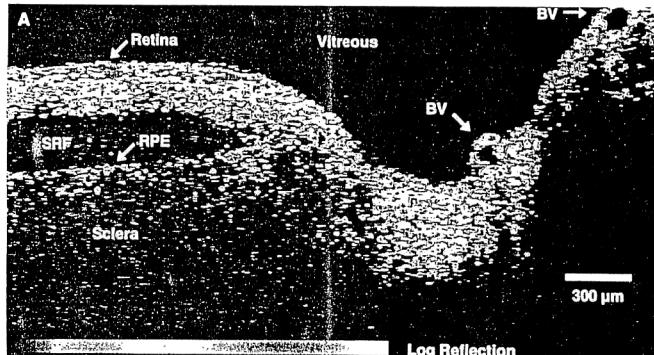


図9 網膜および視神経円盤からの反射光による断層像

数領域で求める試みもなされている。Lakowiczらは従来、蛍光寿命測定に用いられていた phase modulation 法を生体組織の散乱、吸収の計測に適用した¹⁵⁾。この方法はお互いフーリエ変換の関係であり、単パルスと高速検出器を用いる時間領域の計測よりもはるかに装置的には安価に組むことができる。Chance らは單一周波数の変調光を用いて、組織のヘモグロビンの酸素化状態をモニターしている¹²⁾。Patterson らは 10 MHz から 1 GHz までの変調光で組織の散乱、吸収係数を測定している¹⁶⁾。この方法は時間領域の振舞いを周波数領域に置き変えているだけで光の伝搬に対する考え方と同じである。しかし近年 Gratton らのグループは変調光の拡散について新たな見方を示しているので以下に紹介しよう。

6. Diffuse photon density wave (光密度拡散波)

Gratton らは散乱系での変調光の振舞いを解析するために、光拡散方程式を一定の周波数で変調した光源に対して解析的に解いた¹⁷⁾。その結果検出される光の AC 成分は無限大の容器の中で

$$U_{ac}(\mathbf{r}, t) = \frac{A}{D} \frac{1}{r} \exp(-\gamma r) \times \exp[i(\mathbf{k} \cdot \mathbf{r} - \omega t)] \quad (19)$$

のような形の解を持ち、光源の位置より拡散する球面波の形となることを示した。光のエネルギー密度の増減が波長 $\lambda = 2\pi(2vD/\omega)^{1/2}$ で伝搬し、光源から離れるに従って指数関数的に減衰する。O'Leary らは屈折率の違う 2 層のスラブを用いて拡散密度波がスネルの法則のような簡単な関係に従うことを実証した¹⁸⁾。Boas らは吸収体として蛍光色素を用いてその吸収体からの再発光をとらえ、CT への可能性を提唱している¹⁹⁾。

7. おわりに

生体内の光の挙動を解析し、光 CT を実用化する

流れは世界各国で盛んに行われている。昨年ハンガリー(ブダペスト)での Biomedical Optics ではロシア、東欧の研究者達も積極的に発表を行っていた²⁰⁾。まだまだこの傾向は続くものと思われる。最後に Fujimoto らの干渉距離の短い光を使った眼の断層像を見ていただきたい²¹⁾(図9)。これは今までのレーザーのようなコヒーレンスの良い光源を用いるという手法と逆の発想で、装置も簡単であり素晴らしい成果であるといえる。しかし現在のところ多重散乱系における光のコヒーレンス性については、ほとんど解明されていないといえる。この問題が解き明されれば、さらにおもしろい情報が得られる可能性が広がる。

光拡散方程式や MC 法で μ_a を μ_s と共に求めることができる。一方 μ_s はわからなくても μ_a の情報を得たい時、最も単純な(1)式が実用の範囲で成り立つならば何らかの手段で光路長分布の変化を検出すればよい。しかし一般的にはこれらの問題が基礎的に研究されてきたとは必ずしも言えず、基礎的な散乱中での光の振舞いの理解は必須のものであると考えられる。またこの立場で散乱系における光の振舞いを見ると、全く新しい干涉分光法や相関分光法などの応用的な展望やまた新たな光あるいはより一般化された波動に対する物理的展望が開けてくるのではないだろうか。

文 献

- Y. Nomura and M. Tamura: "Quantitative analysis of the hemoglobin oxygenation state of rat brain *in vivo* by picosecond time-resolved spectrophotometry," *J. Biochem.*, **109** (1991) 455-461.
- O. Hazeki and M. Tamura: "Quantitative analysis of hemoglobin oxygenation state of rat brain *in situ* by near-infrared spectrophotometry," *J. Appl. Physiol.*, **64** (1988) 796-802.
- D. T. Delpy, M. Cope, P. van der Zee, S. Arridge, S. Wray and J. Wyatt: "Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight

- measurement," *Phys. Med. Biol.*, **33** (1988) 1433-1442.
- 4) B.C. Wilson and G. Adam: "A Monte Carlo model for the absorption and flux distributions of light in tissue," *Med. Phys.*, **10** (1983) 824-830.
 - 5) 長谷川裕夫, 山田幸生, 野村保友, 田村 守: "生体による光の散乱, 吸収のモンテカルロ法によるシミュレーション", 日本機械学会論文集(B編), **56** (1990) 1173-1177.
 - 6) W. F. Cheong, S. A. Prahl and A. J. Welch: "A review of the optical properties of biological tissues," *IEEE Quantum Electron.*, **26** (1990) 2166-2185.
 - 7) P. van der Zee and D.T. Delpy: "Computed point spread functions for light in tissue using a measured volume scattering function," *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **222** (Plenum New York, 1988) pp. 191-197.
 - 8) Y. Yamada, Y. Hasegawa and H. Maki: "Simulation of time-resolved optical computer tomography imaging," *Opt. Eng.*, **32** (1993) 634-641.
 - 9) Y. Yamada, Y. Hasegawa and Y. Yamashita: "Simulation of fan-beam-type optical computed-tomography imaging of strongly scattering and weakly absorbing media," *Appl. Opt.*, **32** (1993) 4808-4814; Y. Hasegawa, Y. Yamada, M. Tamura and Y. Nomura: "Monte Carlo simulation of light transmission through living tissues," *Appl. Opt.*, **30** (1991) 4515-4520; S.T. Flock, M.S. Patterson, B.C. Wilson and D.R. Wyman: "Monte Carlo modeling of light propagation in highly scattering tissues—I: Model predictions and comparison with diffusion theory," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **36** (1989) 1162-1173; M. Hiraoka, M. Fibank, M. Esselpreis, M. Cope, S.R. Arridge, P. van der Zee and D.T. Delpy: "Monte Carlo simulation of light transport through inhomogeneous tissue," *Proc. SPIE*, **1888** (1993) 149-159.
 - 10) M.S. Patterson, B. Chance and B.C. Wilson: "Time-resolved reflectance and transmittance for the non-invasive measurement of tissue optical properties," *Appl. Opt.*, **28** (1989) 2331-2336.
 - 11) B.C. Wilson, M.S. Patterson, S.T. Flock and J.D. Moulton: "The optical absorption and scattering properties of tissues in the visible and near-infrared wavelength range," *Light in Biology and Medicine*,
 - Vol. I (Plenum New York, 1988) pp. 45-52.
 - 12) B. Chance, J.S. Leigh, H. Miyake, D.S. Smith, S. Nioka, R. Greenfeld, M. Finander, K. Kaufmann, W. Levy, M. Young, P. Cohen, H. Yoshioka and R. Boretsky: "Comparison of time-resolved and -unresolved measurements of deoxyhemoglobin in brain," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **85** (1988) 4971-4975.
 - 13) Y. Yamada and Y. Hasegawa: "Time-dependent FEM analysis of photon migration in random media," *Proc. SPIE*, **1888** (1993) 167-178.
 - 14) S.R. Arridge, M. Schweiger, M. Hiraoka and D.T. Delpy: "A finite element approach for modeling photon transport in tissue," *Med. Phys.*, **20** (1993) 299-309.
 - 15) J.R. Lakowicz and K. Berndt: "Frequency-domain measurements of photon migration in tissues," *Chem. Phys. Lett.*, **166** (1990) 246-252.
 - 16) M.S. Patterson, J.D. Moulton, B.C. Wilson, K.W. Berndt and J. R. Lakowicz: "Frequency-domain reflectance for the determination of the scattering and absorption properties of tissue," *Appl. Opt.*, **30** (1991) 4474-4476.
 - 17) J. B. Fishkin and E. Gratton: "Propagation of photon-density waves in strongly scattering media containing an absorbing semi-infinite plane bounded by a straight edge," *J. Opt. Soc. Am.*, **10** (1993) 127-140.
 - 18) M.A. O'Leary, D.A. Boas, B. Chance and A.G. Yodh: "Refraction of diffuse photon density waves," *Phys. Rev. Lett.*, **69** (1992) 2658-2661.
 - 19) D.A. Boas, M.A. O'Leary, B. Chance and A.G. Yodh: "Scattering and wavelength transduction of diffuse photon density waves," *Phys. Rev. E*, **47** (1993) 2999-3002.
 - 20) B. Chance, D.T. Delpy, M. Ferrari, M.J. van Gemert, G.J. Müller and V.V. Tuchin: "Quantification and localization using diffuse photons in a highly scattering medium," *Proc. SPIE*, **2082** (1993).
 - 21) D. Huang, E.A. Swanson, C.P. Lin, J.S. Schuman, W.G. Stinson, W. Chang, M.R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C.A. Puliafito and J.G. Fujimoto: "Optical coherence tomography," *Science*, **254** (1991) 1178-1181.