

基于 δ 声波场的生物组织光学断层成像研究^{*}

张 航

(浙江工业大学应用物理系 杭州 310032)

(2003 年 7 月 28 日收到 2003 年 11 月 18 日收到修改稿)

利用 δ 声波场和近红外光漫射理论实现生物组织的断层成像是一种新颖医学成像方法. 通过构建一个 δ 声波场并作用到生物组织中, 仅改变组织内作用点上的光学特性参数, 并影响近红外光在组织中的传播特性而改变组织表面的光强分布. 利用组织表面光强改变量与作用点上组织光学参数改变量之间的内在关系, 可以通过对 δ 声波场作用点上断层的扫描实现组织内部的断层成像. 该方法具有广泛的临床医学应用前景, 为乳腺癌的早期检测提供一种有效方法.

关键词: 光学断层成像, δ 声波场, 漫射方程, 生物组织

PACC: 4220, 8170G

1. 引 言

为了克服传统生物医学断层成像技术(如: XCT, B 超等)在检测时对人体的辐射损伤以及在乳腺癌早期检测中低灵敏性等困难, 无损的光学层析成像技术正在被广泛的研究.

目前比较有成效的光学断层成像技术主要有: 时域超短脉冲激光成像、相干光断层成像(OCT)和漫射光断层成像(DOT)等^[1-4]. 但它们各有利弊:

(1) 超短脉冲激光成像是利用组织表面不同时间到达的光信号携带有不同深度组织光学特性参数信息的原理, 由时间分辨的光信号重建组织内光学特性参数的空间分布, 从而实现光学断层成像^[2]. 由于时域超短脉冲激光成像通常需要有皮秒量级的激光光源和相应的光电检测设备, 而这些设备价格十分昂贵, 因此目前我国把这种技术转化为临床应用并不实际. (2) 相干光断层成像是利用激光的高度相干性原理实现的, 具有非常好的分辨率, 在国内外被广泛地研究, 并取得了很好的成果. 然而这种技术所检测的组织深度非常有限(小于 5 mm)^[3], 所以这种技术可以应用到眼科和皮肤科等的临床诊断中, 而无法应用于乳腺癌的临床诊断中. (3) 近红外激光可以穿透很深的生物组织, 所以具有广泛的临床应用前景, 也是目前该研究领域最热门和最前沿

的课题之一. 近红外漫射光断层成像技术主要有以下一些方法: 逆散射理论、优化重构、超声调制、偏振调制和磁光调制等^[1, 4-8]. 由于光在非均匀组织中传播是非常复杂的, 目前漫射光断层成像所能达到的分辨率最好的也只有 2—4 mm, 算法相对复杂耗时, 这些问题阻碍了该项技术的临床应用. 为了克服漫射光成像存在的困难, 本文做了一些新的探索, 以乳腺组织为例, 提出一种新方法来实现生物组织的断层成像, 并取得了很好的结果.

首先构建一个 δ 声波场, 并作用到乳腺组织中, 仅使组织内 δ 声波场作用点上的光学特性参数发生一定的改变, 并测得相应的一个表面光分布, 再与未施加声波场时测得的表面光分布相减可获得与作用点上组织相关的一级微扰光分布. 然后通过 δ 声波场作用点的扫描测得一系列相应的表面光强数据, 从中提取组织光学特性参数的内部分布信息, 实现乳腺组织的断层成像. 利用该方法实现的图像分辨率取决于 δ 声波场的峰宽, 现有的声波聚焦技术分辨率完全可以达到 0.3 mm 以内, 所以大大提高了漫射光成像的分辨率. 该方法具有广泛的临床医学应用前景, 为乳腺癌的早期检测提供一种全新思路.

2. δ 声波场的构造

对于内含早期肿瘤的乳腺组织在光学特性上是

^{*} 浙江省自然科学基金(批准号: 602098)资助的课题.

非均匀组织 ,但其声学性质可近似看成是均匀的. 由 δ 函数的傅里叶展开可知 ,在某一时刻通过一定空域频率的声波场的叠加可以得到深度上声压呈 δ 函数空间分布的声波场 ,如图 1 所示.

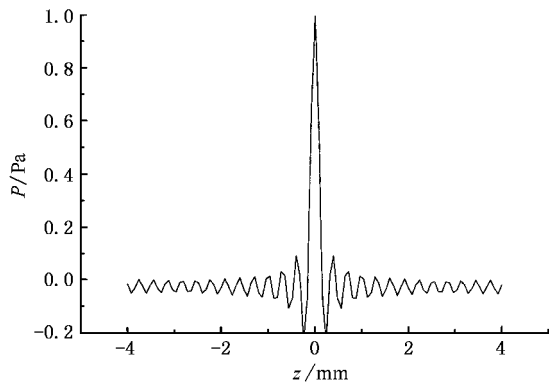


图 1 一维 δ 声波场 (num = 20)

图 1 的 num 表示不同频率的声波数 , δ 声波场的半高全宽 (FWHM) 则由叠加声波场的频率成分决定 . 目前的声波聚焦技术 (如 :Panametrics 生产的 V314-SU 系列等代表产品) 或高斯换能器已经可以把声波很好地聚焦到生物组织内一点上 . 通过声波聚焦技术将这个 δ 声波场波峰所在的波前聚焦成一点 ,使得在这一时刻整个乳腺组织里只有焦点上存在一个较大的声压 ,而周围其他区域都没有声压或声压很小 ,这样构成的声波场称为一个“ 三维 δ 声波场 ” (简称为“ δ 声波场 ”). 当然我们也完全可以不用声波聚焦技术而通过专门设计的声波场叠加技术来实现 δ 声波场的构造 ,如球形脉冲声波换能器 ,声源都处在一个适当半径的球面上 ,其结构可以是面阵的也可以是点阵的 ,通过同时发出一个声脉冲 ,由于到球心的距离相等 ,经过一定时间后将在球心位置上产生一个 δ 声波场 ,这部分内容我们将另文详述 .

将 δ 声波场作用到组织中 ,引起作用点上的组织密度发生改变 ,并导致该区域的组织光学特性发生变化 . 当作用点声压不是很大时这种变化可以认为是线性的 ,作用后的组织光学特性参数可以用以下方式表示 :

$$Q_s(\boldsymbol{r}) = [1 + \eta P \delta(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_s)] Q(\boldsymbol{r}). \quad (1)$$

这里 \boldsymbol{r}_s 表示 δ 声波场的作用点位置 , $Q(\boldsymbol{r})$ 是作用前的组织光学特性参数 , η 为声光系数 ,表示由声压 P 引起光学参数相对改变的比例因子 ,可以由实验测得 .

由于 δ 声波场的作用改变了乳腺组织内近红

外光的传播行为 ,并引起组织表面光分布发生改变 . 显然 δ 声波场的作用没有改变作用点区域外的组织光学特性 ,组织表面光分布的改变仅与作用点区域的组织光学特性参数的改变有关 ,所以组织表面光分布的改变仅与 δ 声波场作用点区域的组织光学特性参数的改变量之间存在直接的关系 . 当 δ 声波场作用下的组织光学参数改变不是很大时 ,可以把这种改变对光输运过程的影响用一级微扰来很好近似 .

3. 理论分析

如图 (2) 所示 ,乳腺组织被置于两片平板玻璃之间 ,形成一个层状组织 ,其厚度为 h ,同时考虑数值计算对存储空间的要求 ,计算中我们截取宽度为 w 的组织区域作为研究对象 . 在这里 ,我们用 Ω 表示吸收边界以内的组织区域 , $\partial\Omega_1$ 表示组织表面 (实线边界) , $\partial\Omega_2$ 表示组织的外推吸收边界 (虚线边界) , $\partial\Omega_3$ 表示乳腺肿瘤边界 , d_{ext} 表示外推吸收边界与物理边界的距离 .

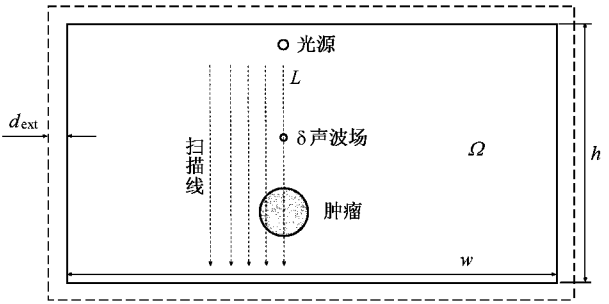


图 2 乳腺组织模型

在频域 ,如果近红外激光光源不受调制 ,则模型内的近红外光传输可以由以下的漫射方程描述^[7,9] :

$$\begin{aligned} (-\nabla \cdot (D(\boldsymbol{r}) \nabla) + \mu_a(\boldsymbol{r})) \psi(\boldsymbol{r}) &= \delta(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_1), \\ \psi(\boldsymbol{r})|_{\partial\Omega_2} &= 0, \\ \psi(\boldsymbol{r})|_{\partial\Omega_3^-} &= \psi(\boldsymbol{r})|_{\partial\Omega_3^+}, \end{aligned} \quad (2)$$

式中 , $\psi(\boldsymbol{r})$ 为光子密度波 (光通量) , $\psi(\boldsymbol{r})|_{\partial\Omega_3^-}$ 和 $\psi(\boldsymbol{r})|_{\partial\Omega_3^+}$ 分别表示为肿瘤表面上内侧和外侧的光子密度波 , $D(\boldsymbol{r})$ 和 $\mu_a(\boldsymbol{r})$ 分别为漫射系数和吸收系数 , \boldsymbol{r}_1 表示等效光源位置 .

$$D(\boldsymbol{r}) = \frac{1}{3(\mu_a(\boldsymbol{r}) + \mu'_s(\boldsymbol{r}))}.$$

这里 $\mu'_s(\mathbf{r}) = \mu_s(\mathbf{r})[1 - g(\mathbf{r})]$ 为约化散射系数, $g(\mathbf{r})$ 为各向异性因子. 为分析方便, 我们用 $\Psi = \sqrt{D(\mathbf{r})}\psi(\mathbf{r})$ 替换 (2) 式中的 $\psi(\mathbf{r})$, 得

$$-\Delta\Psi(\mathbf{r}) + Q(\mathbf{r})\Psi(\mathbf{r}) = \sqrt{D(\mathbf{r})}\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_1) \quad (\mathbf{r} \in \Omega), \quad (3)$$

$$\Psi(\mathbf{r})|_{\partial\Omega_2} = 0,$$

$$\Psi(\mathbf{r})|_{\partial\Omega_3^-} = \Psi(\mathbf{r})|_{\partial\Omega_3^+},$$

其中

$$Q(\mathbf{r}) = \frac{\Delta\sqrt{D(\mathbf{r})}}{\sqrt{D(\mathbf{r})}} + \frac{\mu_a(\mathbf{r})}{D(\mathbf{r})}. \quad (4)$$

考虑 δ 声波场作用后对乳腺组织内光传播的影响为微扰, 则 δ 声波场作用点内的光学特性参数可表示为

$$D(\mathbf{r}) = D_0(\mathbf{r}) + D_1(\mathbf{r}), \\ \mu_a(\mathbf{r}) = \mu_{a0}(\mathbf{r}) + \mu_{a1}(\mathbf{r}),$$

式中 $D_1(\mathbf{r})$ 、 $\mu_{a1}(\mathbf{r})$ 相对于 $D_0(\mathbf{r})$ 、 $\mu_{a0}(\mathbf{r})$ 是小量. 这样 $Q(\mathbf{r})$ 也可写成

$$Q(\mathbf{r}) = Q_0(\mathbf{r}) + Q_1(\mathbf{r}). \quad (5)$$

同样把 $\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s)$ 分为两部分表示,

$$\Psi(\mathbf{r}) = \Psi_0(\mathbf{r}) + \Psi_1(\mathbf{r}), \quad (6)$$

其中 $\Psi_0(\mathbf{r})$ 满足下列方程:

$$(-\Delta + Q_0(\mathbf{r}))\Psi_0(\mathbf{r}) = \sqrt{D_0(\mathbf{r})}\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_1) \quad (\mathbf{r} \in \Omega), \\ \Psi_0(\mathbf{r})|_{\partial\Omega_2} = 0, \\ \Psi_0(\mathbf{r})|_{\partial\Omega_3^-} = \Psi_0(\mathbf{r})|_{\partial\Omega_3^+}. \quad (7)$$

在忽略高次项后, $\Psi_1(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s)$ 满足方程

$$(-\Delta + Q_0(\mathbf{r}))\Psi_1(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s) = -Q_1(\mathbf{r})\Psi_0(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s), \quad (\mathbf{r} \in \Omega), \\ \Psi_1(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s)|_{\partial\Omega_2} = 0, \\ \Psi_1(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s)|_{\partial\Omega_3^-} = \Psi_1(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s)|_{\partial\Omega_3^+}. \quad (8)$$

显然方程 (7) 和 (8) 的形式相同, 所以它们的解也具有相同的形式, 可以令方程 (7) 的解为格林函数 $G(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ 则方程 (8) 的解 $\Psi_1^*(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s)$ 具有以下形式:

$$\Psi_1^*(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s) = \int_{\Omega_s} -\eta^P \cdot Q'_0(\mathbf{r}_s) \cdot G(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s) \cdot G(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_1) dV, \quad (9)$$

式中 Ω_s 表示 δ 声波场的作用区域, $Q'_0(\mathbf{r}_s) = Q_0(\mathbf{r}_s)\sqrt{D_0(\mathbf{r}_1)}$. 由 (1) 式可知 δ 声波场作用区域

上的组织光学参数的改变可以近似表示为

$$Q_1(\mathbf{r}) = \eta^P Q_0(\mathbf{r})\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_s).$$

这样 (9) 式可以简化成

$$\Psi_1^*(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s) = -\eta^P \cdot Q'_0(\mathbf{r}_s) \cdot G(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s) \cdot G(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_1). \quad (10)$$

对于非均匀生物组织中漫射方程的格林函数 $G(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ 的解析形式很难求得, 但不难看到 $G(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s) \cdot G(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_1)$ 两个格林函数相乘后具有较好的平坦性质, 这一点也可以在后面的数值模拟结果中得以体现. 这样 δ 声波场作用点上的光学特性参数 $\eta^P \cdot Q'_0(\mathbf{r}_s)$ 对组织表面光强数据 $\Psi_1^*(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s)$ 的变化起到主要作用, 由于 η^P 在实验中是已知和确定的, 而且一旦光源确定后 $\sqrt{D_0(\mathbf{r}_1)}$ 也是确定的, 所以也就表明了组织表面光强数据 $\Psi_1^*(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s)$ 的变化直接反映了 δ 声波场作用点上的光学特性参数 $Q_0(\mathbf{r}_s)$ 的变化.

这样通过组织表面光强数据的测量就能反映出组织内部的光学特性参数, 从而达到无损检测的目的.

4. 断层扫描

通过理论分析, 我们知道由组织表面的光强数据可以反映出组织内部作用点上的光学特性参数. 要实现组织内部光学参数空间分布信息的提取, 就需要控制 δ 声波场作用点在组织内部按一定秩序进行移动扫描, 并相应地测量组织表面光强数据, 然后由这些数据重建出组织内部光学特性参数的空间分布.

通常医学影像学上是通过断层扫描来提取物理量空间分布信息和实现三维图形的重建, 这里也采用断层扫描的方式来提取组织光学参数的空间分布信息, 具体实现方法如下:

1) 制定 δ 声波场作用点移动扫描的路线, 也就是计算出路线中每一点的坐标 $\mathbf{r}_s = (\bar{\mathbf{r}}_s, z_s)$, 其中 $\bar{\mathbf{r}}_s = (x_s, y_s)$ 为投影在组织表面上的平面位置.

2) 确定在组织下表面的检测点的位置 $\mathbf{r}_d = (\bar{\mathbf{r}}_s, z_d)$ 并测量该点上的光强 $\Psi_0(\mathbf{r}_d)$, 然后将 δ 声波场作用到组织中的作用点上, 再测量该点上的光强 $\Psi_s(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d)$.

3) 由 (6) 式计算出该点上光强微扰值 $\Psi_1(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d) = \Psi_s(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d) - \Psi_0(\mathbf{r}_d)$, 并将此值记录到坐标

r_s 上.

4)按制定的扫描路线进行扫描,从而获得一系列的光强数据,结合坐标重建出断层扫描图像.

5. 数值模拟

在数值模拟中限于现有的计算条件,我们采用有限元法来实现二维模型的模拟计算,其结果对三维模型同样适用.组织模型中的边界条件和光源的处理采用了外推吸收边界条件和等效源,文献[10]在这方面有了深入的研究,我们的数值模拟工作是建立在该文的基础之上.为了反映组织内部结构和对非均匀介质的重构,我们在均匀乳腺组织模型中嵌入了一个肿瘤.乳腺组织和肿瘤组织的光学特性参数数据取自文献[11].

我们取外推吸收边界条件的外推距离为 $d_{ext} = 0.98\text{ mm}$,等效光源组织上表面的距离为 $d_s = 1/\mu'_s = 1.33\text{ mm}$,乳腺组织模型的厚度 $h = 15\text{ mm}$,宽度为 $w = 40\text{ mm}$,肿瘤球心在组织中的位置 $r_t = (0, 0, 10\text{ mm})$,肿瘤半径为 $R = 1.5\text{ mm}$.正常乳腺组织的光学参数: $\mu_a = 0.0093\text{ mm}^{-1}$, $\mu'_s = 0.75\text{ mm}^{-1}$,肿瘤的光学参数: $\mu_a = 0.016\text{ mm}^{-1}$, $\mu'_s = 1.02\text{ mm}^{-1}$,并令 δ 声波场作用点上的声光因子 $\eta P = 0.01$.

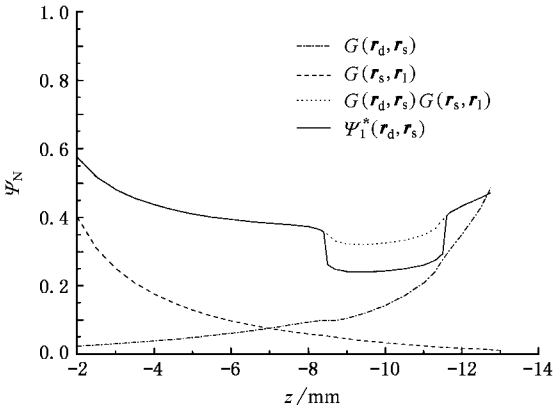


图3 微扰解的结构分析 Ψ_N 为归一化光通量, z 为组织深度

图3是沿着图2中扫描线 L 扫描获得的数值解,并作相应的归一化处理,截取深度区间为 $[-2\text{ mm}, -13\text{ mm}]$ 的重要数据进行显示.其中 $G(r_s, r_1)$ 表示在光源位置为 r_1 时组织内部 r_s 处的光通量,随着 r_s 远离光源明显呈指数衰减态势,而 $G(r_d, r_s)$ 表示由微扰源引起组织表面检测点 r_d 上的光通量,随着 r_s 远离光源接近检测点其值呈指数增长态

势.在肿瘤区域 $G(r_d, r_s)$ 与正常指数增长曲线存在一些差异,而 $G(r_s, r_1)$ 与正常指数衰减曲线之间的差异相对不明显,同时可以看到在非肿瘤区域两者与相应的指数曲线基本相符,这些反映了组织内部光通量的分布特征.再来看 $G(r_d, r_s) \cdot G(r_s, r_1)$, 当两者相乘后其值随着作用点深度增加而改变的特性曲线变得较为平坦,当然还可以看到在肿瘤区域存在一个凹陷,但边缘变化缓慢、边界模糊不清.而 $\Psi_1^*(r_d, r_s)$ 表示组织下表面 r_d 处的微扰光强,其值包含了肿瘤组织光学特性参数 $Q_0(r_s)$ 的重要贡献,使扫描曲线在肿瘤区域存在一个显著的凹陷,边缘陡峭,边界分明.这一点更在图4中得到清晰体现.

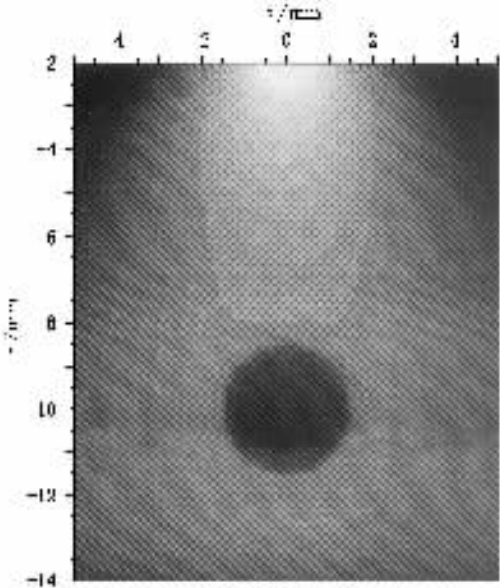


图4 断层扫描图像

图4是一幅按照断层扫描步骤完成的断层扫描图,扫描步长为 0.1 mm ,像素为 100×120 .图4中组织内的肿瘤形状清晰可见、轮廓分明.由于肿瘤组织光学参数和正常组织光学参数之间的差异,肿瘤所在区域的灰度明显比周围的要深.在整个扫描过程中光源的位置是始终不变的,所以在光源附近比较亮.另外在靠近组织上表面的区域具有横向衰减显著的特征,随着深度增加这种横向衰减特性逐渐变弱,而且纵向衰减也变弱,从而在中下部构成了一个背景灰度比较均匀的区域.在这个区域里很好地体现了光学特性参数与扫描图灰度值之间的对应关系,也为肿瘤的清晰显示创造了很好的背景条件.图4准确地描述了肿瘤的几何形状和位置,成功地

反演了组织内部光学特性参数的空间分布.

6. 结 语

本文成功引入 δ 声波场作用到生物组织中 ,通过改变作用点所在组织的光学特性参数影响近红外

光在组织中的传播行为 ,从而有效而巧妙地 从漫射光里将作用点的组织光学特性参数信息提取出来 ,成功地实现了组织内部光学断层成像 . 由于早期乳腺癌在密度和声阻抗上很难分辨 ,而光学特性差异显著 ,所以又为乳腺癌的早期诊断提供了一种新颖而有效的方法 .

[1] Pogue B W *et al* 1997 *Opt . Express* **1** 391

[2] Monin E *et al* 2002 *Phys . Med . Biol .* **47** 1519

[3] Schmitt J M 1999 *IEEE J . Sel . Top . Quant .* **5** 1205

[4] Wang L H , Ku G 1998 *Opt . Lett .* **23** 975

[5] Wang X D *et al* 2003 *Nat . Biotechnol .* **21** 803

[6] Zhang X Q , Xing D 2001 *Acta Phys . Sin .* **50** 1914 (in Chinese)
[张西芹、邢 达 2001 物理学报 **50** 1914]

[7] He S *et al* 2002 *Inverse Problems* **18** 1555

[8] Zhang H *et al* 2001 *Acta Phys . Sin .* **50** 1481 (in Chinese) [张航 等 2001 物理学报 **50** 1481]

[9] Ostermeyer M R , Jacques S L 1997 *J . Opt . Soc . Am . A* **14** 255

[10] Schweiger M *et al* 1995 *Med . Phys .* **22** 1779

[11] Jiang H B *et al* 2002 *Acad . Radiol .* **9** 186

The optical tomography of tissues by a δ sound field^{*}

Zhang Hang

(Department of Applied Physics , Zhejiang University of Technology , Hangzhou 310032 , China)
(Received 28 July 2003 ; revised manuscript received 18 November 2003)

Abstract

A new method for realizing the optical tomography of bio-tissue by using a δ sound field and a near infrared laser is presented . A δ sound field is constructed and is acted upon the tissue , and this causes some variations of optical properties at the action spot . A perturbation of the light intensity distribution on the tissue surface is measured . The inherent relations between the perturbation and the variations of optical properties are discussed . The optical property distribution in the tissue volume can be extracted from the light distributions on the tissue surface by scanning the action spot at the layer to be constructed . The present method is useful for clinic applications and diagnoses of breast cancers at early stage .

Keywords : optical tomography , δ sound field , diffusion equation , bio-tissue

PACC : 4220 , 8170G

^{*} Project supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province ,China(Grant No.602098).