

高灵敏、高对比度无标记三维光学微血管造影系统与脑科学应用研究

周丽萍 李培 潘聪 郭立 丁志华 李鹏

System of label-free three-dimensional optical coherence tomography angiography with high sensitivity and motion contrast and its applications in brain science

Zhou Li-Ping Li Pei Pan Cong Guo Li Ding Zhi-Hua Li Peng

引用信息 Citation: [Acta Physica Sinica](#), 65, 154201 (2016) DOI: 10.7498/aps.65.154201

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.154201>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2016/V65/I15>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

傅里叶望远镜发射阵列的冗余度及“冗余度-斯特列尔比-目标信息”特性分析

[Analysis of the redundancy of Fourier telescoping transmitter array and its redundancy-strehl ratio-target texture distribution characteristic](#)

张羽, 罗秀娟, 曹蓓, 陈明徕, 刘辉, 夏爱利, 兰富洋

物理学报.2016, 65(11): 114201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.114201>

基于拉锥结构的全光纤型内窥 OCT 探针研究

[Tapered structure based all-fiber probe for endoscopic optical coherence tomography](#)

物理学报.2016, 65(2): 024201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.024201>

基于界面信号的扫频光学相干层析成像系统相位矫正方法

[Phase correction method based on interfacial signal in swept source optical coherence tomography](#)

物理学报.2016, 65(1): 014201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.014201>

超高分辨光学相干层析成像技术与材料检测应用

[Ultrahigh-resolution optical coherence tomography and its application in inspection of industrial materials](#)

物理学报.2015, 64(17): 174201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.174201>

二级级联式室内可见光通信光学接收天线设计

[Design of two-cascade optical antenna for indoor visible light communication](#)

物理学报.2015, 64(16): 164201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.164201>

隔行分层填充的太赫兹超高双折射多孔光纤

[Ultrahigh birefringence terahertz porous fibers based on interlacing layered infiltration method](#)

物理学报.2015, 64(15): 154201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.154201>

高灵敏、高对比度无标记三维光学微血管造影系统与脑科学应用研究*

周丽萍 李培 潘聪 郭立 丁志华 李鹏†

(浙江大学现代光学仪器国家重点实验室, 光电科学与工程学院, 杭州 310027)

(2016年2月25日收到; 2016年5月19日收到修改稿)

结合光学相干层析技术的三维成像能力和动态散射技术的运动识别能力, 可以实现无标记的三维光学微血管造影. 在不牺牲线扫描速度的前提下, 通过帧间分析的方法提高血流造影的灵敏度, 实现毛细血管水平的探测. 提出小波域分量复合的方法降低静态组织信号和动态血流信号之间的分割误差, 实现高对比度的血管造影. 分别利用组织血流模拟样品和活体大鼠脑组织进行实验验证, 结果发现, 采用小波域分量复合之后, 血管分割误差分别减小了83%和71%, 造影图对比度增强, 并且具有更好的血管连接性. 进而, 利用研制的系统对大鼠脑血管局部缺血性中风模型进行了初步的成像研究, 清晰地呈现了中风模型形成、血管受损和血管恢复的整个过程, 有助于对局部缺血性中风模型机理的研究.

关键词: 光学相干层析术微血管造影, 小波域分量复合, 对比度, 局部缺血性中风模型

PACS: 42.15.Eq, 42.25.Hz, 42.25.Kb, 42.60.-v

DOI: 10.7498/aps.65.154201

1 引言

生物组织内部的血流灌注与诸多疾病都存在着紧密的关联性, 对生物组织功能性血管(包括毛细血管)的成像对于许多疾病的基础医学研究、早期诊断和治疗都有重要的意义. 基于荧光标记的血管造影技术^[1]是目前较为普遍使用的组织血管造影方法, 其外源性的造影剂会产生一定的副作用. 通过结合传统光学相干层析术(optical coherence tomography, OCT)的三维空间成像能力和动态散射技术的运动识别能力, OCT微血管造影(OCT angiography, Angio-OCT)技术能够实现生物组织内部血流灌注时空分布的三维可视化^[2-5]; 该造影技术无需外源性的标记, 且具有分辨率高、成像速度快等显著优势, 被广泛应用于眼底视网膜/脉络膜^[6-9]、眼表结膜^[10,11]、大脑皮层^[12-15]、肿瘤^[16]

和皮肤^[17-19]等的基础科学研究和临床疾病诊断、辅助治疗等领域.

对于大部分生物组织而言, OCT信号可以认为是多个随机分布的散射粒子背向散射光的总和, 数学上可以利用统计光学的随机相幅矢量和模型来描述^[4]. 这种散射粒子分布的随机性形成了通常所谓的OCT散斑现象. 对于静态的生物组织, 其散射粒子的分布一般不随时间变化, 理想情况下OCT散斑将是时不变的; 其幅度信号服从Gauss分布(扰动主要来源于后续探测电路引入的随机噪声)^[4]. 对于动态的生物组织(如血流), 由于其粒子分布随时间而变化, 导致OCT散斑也将随时间变化; 其幅度信号则服从Rayleigh分布(均值与静态区域的Gauss分布的均值相当, 而方差则远大于静态区域的Gauss分布的方差)^[4]. 基于上述散射信号的时间动态特征, Angio-OCT可以从静态的组织背景中识别运动的血流信号.

* 浙江省自然科学基金(批准号: LY14F050007)、国家自然科学基金(批准号: 61475143, 11404285, 61335003, 61327007, 61275196)、浙江省科技厅公益性技术应用研究计划(批准号: 2015C33108)、国家高技术研究发展计划(批准号: 2015AA020515)、中央高校基本科研业务费专项资金(批准号: 2014QNA5017)和教育部留学回国人员科研启动基金资助的课题.

† 通信作者. E-mail: Peng_Li@zju.edu.cn

目前的Angio-OCT信号提取算法: 以一定的时间间隔(t)对同一空间位置进行多次OCT成像, 以某种处理算法量化OCT散射信号在该时间间隔 t 内的由动态散斑导致的扰动大小, 根据得到的扰动大小设定某一阈值形成血流造影图(扰动小的为静态背景组织, 扰动大的为血流区域). 常用的处理算法包括散斑方差法^[17,20]、差分法^[21]、多普勒方差法^[22,23]、相位方差法^[24]和互相关法^[5,18]等. 由于OCT采用干涉测量, 其复解析形式的OCT信号包含幅度和相位信息, 综合了幅度和相位扰动信息的处理算法具有更好的运动识别能力, 即血流造影对比度^[4,5]. 此外, 值得注意的是, 在一定的范围内, 上述的时间间隔 t 越大, OCT信号在动态区的扰动将越显著, 但是这种提高运动识别灵敏度的方法需要综合考虑成像时间以及活体生物组织自发性抖动等因素的制约.

通常, 静态和动态区域Angio-OCT信号的统计分布仍然存在一定残余的重叠部分, 给动静态区域的分割引入了一定的分割误差, 对血流造影对比度造成了极大的限制^[4]. 基于血管分割误差分析, Cheng等^[4]提出了采用多个独立造影子图复合方法提高Angio-OCT造影对比度的可能性. 与抑制OCT结构散斑方法类似, 多个独立造影子图可以通过波长多样性^[25]、角度多样性^[26,27]和偏振多样性等^[28]方法获得. 独立子图复合思路在近几年开始应用到Angio-OCT造影对比度提高问题上. 2012年, Jia等^[29]基于类似波长多样性构造独立子图的思想, 将整段波长对应的光谱分割成几个子带, 每个子带对应产生一个独立造影图, 通过独立造影图的复合, 血管造影图获得了更好的信噪比

和运动对比度. 2016年, Li等^[30]基于角度多样性构造多个独立子图的概念, 提出了基于角度复合提高造影对比度的Angio-OCT方法(angular compounded Angio-OCT, AC-Angio-OCT), 通过该方法获得的造影图具有较高的对比度和更为清晰的血管连接性. 近些年来, 除了独立造影子图复合方法外, 小波技术也被成功地应用于OCT结构散斑的抑制工作中^[31-34]. 前面提到的独立子图复合方法在OCT领域应用范围从OCT结构散斑抑制问题到Angio-OCT造影对比度提高问题上, 与之类似, 小波技术也有可能应用于提高Angio-OCT造影对比度领域. 小波技术可以实现二维图像信息的多层次分解, 获得各个层次对应的近似和细节分量, 在这一基础上进行某种复合, 存在提高Angio-OCT血流造影对比度的可能性.

在本文中, 我们构建了一套高灵敏、高对比度无标记Angio-OCT系统. 该系统基于帧间OCT信号的动态散射特性分析提取血流信号, 在不影响OCT线扫描速率的情况下可以极大地提高运动识别灵敏度; 同时提出了一种基于小波分解与复合增强血流造影对比度的方法, 并利用组织血流模拟样品和活体大鼠脑组织成像实验进行验证. 此外, 基于所构建的Angio-OCT系统, 我们开展了大鼠局部脑缺血性中风模型的初步的应用研究.

2 方法

2.1 实验系统

图1是我们构建的Angio-OCT系统的结构示意图. 宽带超发光光源(中心波长为1310 nm, 光谱

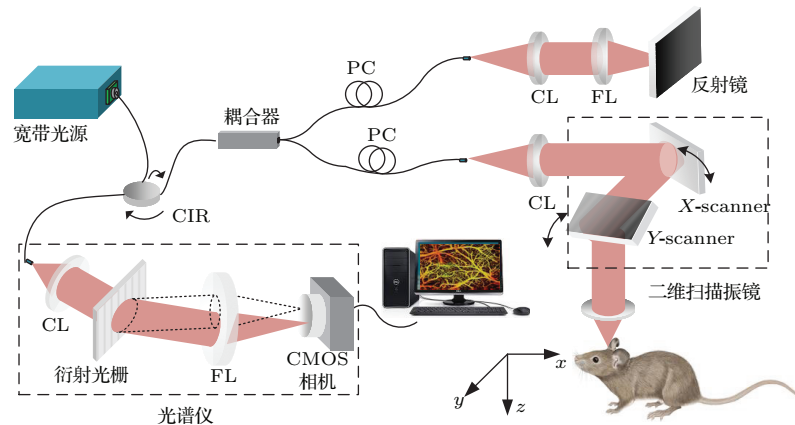


图1 (网刊彩色) OCT微血管造影系统结构图

Fig. 1. (color online) Setup of the Angio-OCT system.

半高全宽为 100 nm, 理论上折合到空气中的轴向分辨率可达到 7.6 μm , Thorlabs Inc.) 发出的激光经 2×2 光纤耦合器分光进入参考臂和样品臂; 进入参考臂中的光依次经过偏振控制器 PC、准直透镜 CL 和聚焦透镜 FL, 聚焦到参考反射镜上; 进入样品臂中的光依次经过偏振控制器 PC、准直透镜 CL、二维 (XY) 扫描振镜和物镜 (焦距为 30 mm) 后到达待测样品. 由参考臂和样品臂反射回来的光发生干涉, 并经由环形器 CIR 进入光谱仪中. 光谱仪由准直透镜 CL、衍射光栅、聚焦透镜 FL 和快速线阵 CMOS 相机 (像素数为 4096, 最高可达到 140 kHz 的线扫描频率, Goodrich Inc.) 组成. 实验中实际有效像素数为 2048 个, 线扫描频率为 120 kHz. 光谱仪的光谱分辨率为 0.062 nm, 在零光程一侧的最大成像深度为约为 3.5 mm. 数据处理采用的是型号为 Dell T5610 的工作站. 该系统的实际轴向分辨率约为 16 μm , 横向分辨率为约为 8 μm . 在入射光功率为 2 mW、深度为 0.5 mm 处的灵敏度约为 100 dB.

2.2 OCT 微血管造影算法

利用 Angio-OCT 技术获取血流图像对比度的一种典型算法是差分算法. 而差分算法又分为幅值差分 (amplitude differential, AD), 相位差分 (phase differential, PD) 和复数差分 (complex differential, CD). 现以 AD 算法为例进行说明. 为了得到血流信息, 需要在生物组织同一空间位置以一定的时间间隔 t 重复采集 n 次 OCT 数据, 即得到 n 个二维的 B-Frame 数据. 经过傅里叶变换之后可得到相应的复值信号, 在复值信号中可以进一步分离得到幅值信号. 第 m 和 $m+1$ ($1 \leq m \leq n-1$) 个二维幅值信号数据可以分别表示为 $A(z, x, m)$ 和 $A(z, x, m+1)$, 其中 z 表示深度方向, x 表示横向快扫方向. 根据 AD 算法, Angio-OCT 信号可以表示为

$$\text{AngioOCT}_{\text{AD}} = |A(z, x, m+1) - A(z, x, m)|. \quad (1)$$

为了保证 $\text{AngioOCT}_{\text{AD}}$ 不小于 0, (1) 式中进行了取绝对值运算. 从理论上说, 静态组织的幅值信号不随时间变化, 而动态血流的幅值信号随时间变化, 根据 (1) 式, 静态组织对应的 $\text{AngioOCT}_{\text{AD}}$ 应该为 0, 而动态血流对应的 $\text{AngioOCT}_{\text{AD}}$ 应该大

于 0. 选择一个合适的阈值, 小于该阈值认为是静态组织信息, 大于该阈值则认为是动态血流信息, 如此便可以实现动态血流的阈值分割提取.

然而, 由 Cheng 等^[4] 提出的统计模型分析得知, 在实际情况中, 静态组织对应的 $\text{AngioOCT}_{\text{AD}}$ 有可能大于 0, 而动态血流对应的 $\text{AngioOCT}_{\text{AD}}$ 也有可能等于 0, 在时间统计分布表现上, 静态组织和动态血流的信号存在一定的重叠面积, 在阈值分割时会存在一定的血流分割误差. 部分动态血流被误判为静态组织, 同时部分静态组织被误判为动态血流, 最终降低了 Angio-OCT 造影图的运动对比度. 动静态信号之间残余重叠面积导致的阈值分割误差, 也是目前 Angio-OCT 提取血流信息算法存在的问题.

2.3 小波域分量复合

小波技术可以将二维血流信息分解到多个层次, 得到各个层次对应的近似和细节分量, 再对这些分量进行某种复合. 基于该思想, 小波域分量复合技术的核心思想就是小波分解与复合.

2.2 节中提到的 $\text{AngioOCT}_{\text{AD}}$ 即为原始的二维血流数据, 在这一数据基础上进行小波域分量复合进而提高血流造影对比度的步骤可以用 (2), (3) 和 (4) 式表示:

$$[A, H, V, D] = S[X, q, wname], \quad (2)$$

$$T_c = C(C(C(T_q, T_{q-1}), T_{q-2}), \dots, T_1), \quad (3)$$

$$Y = S^{-1}(A_c, H_c, V_c, D_c). \quad (4)$$

(2) 式是第一步, S 代表的是进行二维离散平稳小波变换 (2D-SWT); X 代表原始的二维血流数据, 即 $\text{AngioOCT}_{\text{AD}}$; q 为分解层次; $wname$ 代表小波基函数, 本文处理二维血流数据时采用的是第四阶多贝西函数 (Daubechies4, db4), db4 有较长的滤波滞后以及适当的支撑长度, 能在提高对比度的同时降低失真程度; A, H, V, D 分别代表近似分量、水平细节分量、垂直细节分量和对角线细节分量. 以分解层次 $q = 4$ 为例, 第一层分解时, 二维血流数据 X 表示为近似分量 A_1 、水平细节分量 H_1 、垂直细节分量 V_1 和对角线细节分量 D_1 ; 第二层分解时, 近似分量 A_1 可以进一步表示为近似分量 A_2 、水平细节分量 H_2 、垂直细节分量 V_2 和对角线细节分量 D_2 , 以此类推, 最后分解到第四层, 如图 2 所示.

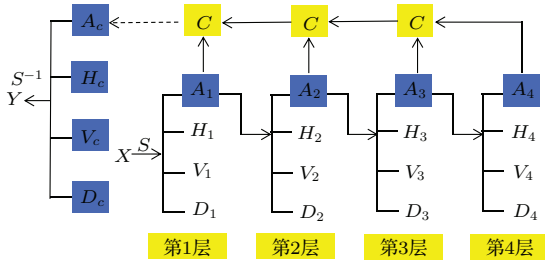


图2 (网刊彩色) 小波域分量复合方法示意图
Fig. 2. (color online) Schematic diagram of the method of component compounding in wavelet domain.

(3) 式是第二步, 进行的是小波域各分量的迭代复合. $T_1, T_2, \dots, T_{q-1}, T_q$ 代表不同分解层次 (1, 2, $\dots, q-1, q$) 的分量 (T 是 A, H, V 和 D 的统一表达形式), T_c 是 A_c, H_c, V_c, D_c 的统一表达形式, 代表反向迭代复合后得到的新的一种复合分量. C 代表 (5) 式的算法, (5) 式中 T_k 代表分解层次为 $k(2 \leq k \leq q)$ 对应的分量, 复合算法中包含相邻分解层次分量的算术平均和几何平均两部分, 权重为 1 : 1, 前者主要是为了增强对比度, 而后者主要是为了保持血管边缘连接性良好. 以近似分量为例详细说明迭代复合的过程. 经过分解层次为 4 的二维离散平稳小波变换之后, 得到了第 1 层至第 4 层的近似分量 A_1, A_2, A_3 和 A_4 . 从 A_4 开始, 将 A_4 和 A_3 代入 (5) 式, 得到新的近似分量, 记为 A_{3+4} , 再将新的近似分量 A_{3+4} 和 A_2 继续代入 (5) 式得到新的近似分量 A_{2+3+4} , 最后将 A_{2+3+4} 和 A_1 代入 (5) 式, 得到最终复合的近似分量 A_c . 水平细节分量、垂直细节分量和对角线细节分量的迭代复合亦是如此. 也就是说, 对于近似分量、水平细节分量、垂直细节分量和对角线细节分量, 都要从最高分解层次 q 开始一步步根据 (3) 和 (5) 式迭代复合到分解层次 1 为止. 最终得到复合后的 A_c, H_c, V_c, D_c . 这里进行的不同分解层次的依次逆向复合, 与引言中提到的独立子图复合的概念有一些相似之处, T_1, T_2, \dots, T_q 是不同分解层次对应的分量, 表征着同一类分量信息, 例如 H_1, H_2, \dots, H_q 表征的是水平细节信息. 将表征同一类分量的不同分解层次的分量信息进行复合, 有用信息获得某种叠加而增强, 随机噪声叠加而减弱, 进而提高了血流造影对比度.

$$C(T_k, T_{k-1}) = 0.5 \times \frac{T_k + T_{k-1}}{2} + 0.5 \times \sqrt{T_k \times T_{k-1}}. \quad (5)$$

(4) 式是最后一步, S^{-1} 代表的是将复合得到的

A_c, H_c, V_c, D_c 进行二维离散平稳小波逆变换 (2D-ISWT), 最终得到对比度提高后的新的二维血流数据 Y .

2.4 实验样品准备

一方面, 为了验证小波域分量复合技术对于提高 Angio-OCT 图像对比度的作用, 进行了组织血管模拟样品和活体大鼠脑组织血管成像实验; 另一方面, 为了展示现有系统对大鼠脑皮层血流灌注的基础研究结果, 进行了 SD 大鼠脑血管局部缺血性中风模型实验.

在组织血管模拟样品实验中, 用一根内径为 0.5 mm、注入了 3% 的牛奶溶液的毛细玻璃管模拟动态血流, 用琼脂糖凝胶和 5% 的牛奶溶液混合凝固来模拟静态组织. 毛细玻璃管被放置在模拟静态组织的一定深度处, 保证毛细玻璃管在系统成像深度范围内. 成像时将该模型放置在平移台上.

在活体大鼠脑组织血管成像实验中, 采用的是 12 周的 SD 大鼠, 预处理是去除颅骨, 并在其上盖上琼脂和盖玻片. 在成像前, 给大鼠注射浓度 10% 的水合氯醛, 大鼠的头部被固定在一个立体定位架上, 保证大鼠在整个实验过程中有良好的稳定性.

在大鼠脑血管局部缺血性中风模型实验中, 采用的是 SD 大鼠. 实验中采用腹腔注射玫瑰红染料和定向激光照射的方法形成局部血管堵塞. 实验时观测窗口为 3.8 mm × 1.6 mm. 为了对整个脑血管堵塞和恢复过程进行长期观察, 在观测窗口上方制作了一个牙科水泥帽子, 每天进行观测时只需将帽子打开即可, 无需反复手术.

3 结 果

3.1 组织血管模拟样品成像

为了验证小波域分量复合技术对提高 Angio-OCT 图像对比度的作用, 进行了组织血管模拟样品成像实验. 图 3(a) 和图 3(b) 分别是采用小波域分量复合技术前后的组织血管模拟样品造影图, 其中圆形的是模型血流, 外部是琼脂和牛奶混合后凝固的模拟静态组织. 对比图 3(a) 和图 3(b) 可以发现, 采用小波域分量复合技术之后, 血管造影图对比度有所增强. 图 3(a) 和图 3(b) 右下角为各自图中黄色正方形框的放大图, 对比两个放大图以及白色箭头所指, 可以发现经过小波域分量复合以后, 造影图对比度有所提高.

根据引言中提到的统计模型, 对小波域分量复合技术进行定量分析. 在同一空间位置以一定时间间隔采集 1000 帧二维数据, 利用 AD 算法得到 999 个 Angio-OCT 幅值数据, 任意选取 10 个静态点和 10 个动态点, 如图 3(a) 中 “+” 和 “*” 所示, 从而获得 9990 个静态幅值数据和 9990 个动态幅值数据, 分别进行直方图统计. 图 3(c) 和图 3(d) 分别是采用小波域分量复合技术前后动态点和静态点的概率密度分布直方图. 可以发现, 通过小波域分量复合之后, 动态点和静态点分布直方图的交叠面

积减小, 血管分割误差 (CER) 由 0.5636 减小到了 0.0974, 即 CER 减小了 83%. 通常在区分动态血流和静态组织时, 需要设定一个阈值, 大于该阈值归类是动态血流信息, 小于该阈值归类是静态组织信息. 采用小波域分量复合技术以后, 降低了静态组织被误判成动态血流以及动态血流被误判成静态组织的概率, 这一点在图 3(a) 和图 3(b) 右下角的放大图对比中有较为明显的体现 (白色像素点增多, 黑色像素点减少).

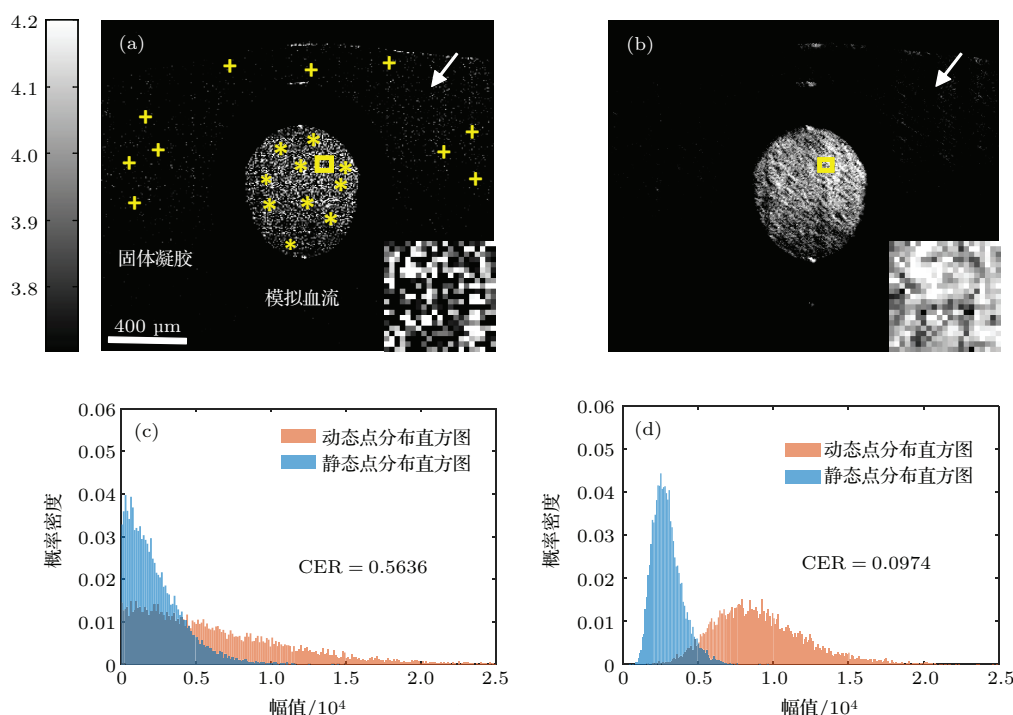


图 3 (网刊彩色) 组织血管模拟样品小波域分量复合前后效果对比 小波域分量复合 (a) 前 (b) 后造影图; 小波域分量复合 (c) 前 (d) 后静态点和动态点概率密度分布直方图

Fig. 3. (color online) The effect of component compounding in wavelet domain on the flow phantom: angiogram (a) before and (b) after component compounding in wavelet domain; histograms (c) before and (d) after component compounding in wavelet domain.

3.2 活体大鼠脑组织成像

为了进一步验证小波域分量复合技术对提高 Angio-OCT 图像对比度的作用, 进行了活体大鼠脑组织成像实验. 图 4(a) 和图 4(b) 分别是采用小波域分量复合技术前后的活体大鼠脑组织血管造影图, 其中右下角均为黄色矩形框的放大图. 比较图 4(a) 和图 4(b) 局部放大图和箭头所指部分, 可以发现, 经过小波域分量复合后, 动态血流和静态组织的分割更为准确, 造影图对比度增强. 这与 3.1 节的结果一致.

与 3.1 节类似, 根据引言中提到的统计模型, 对小波域分量复合技术进行定量分析. 同样任取 10 个静态点和动态点, 统计静态点和动态点的概率密度分布直方图, 图 4(c) 和图 4(d) 所示分别为采用小波域分量复合技术前后动态点和静态点的概率密度分布直方图. 经过小波域分量复合后, 动态点和静态点分布直方图的交叠面积减小, 相应地, CER 由 0.4568 减小到了 0.1346, 即 CER 减小了 71%. 血管分割误差的减小, 使得阈值分割时血流信息和组织信息的分离更为准确, 最终造影图对比度得以改善. 图 4(b) 中局部放大图中的黑色像素点

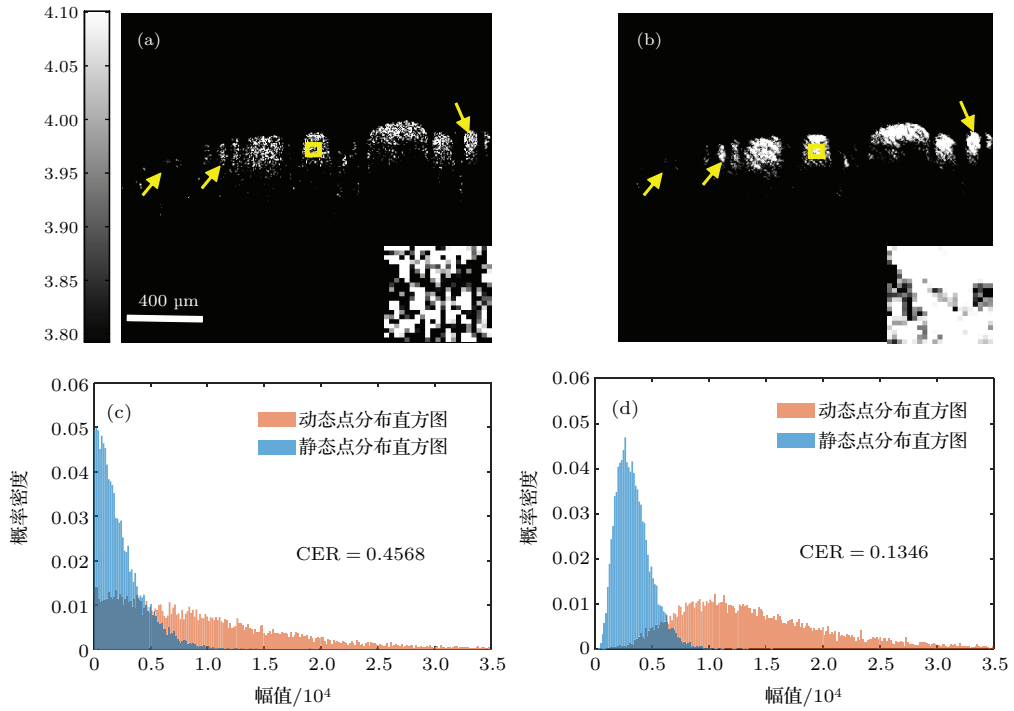


图4 (网刊彩色) 活体大鼠脑组织血管成像小波域分量复合前后效果对比 小波域分量复合(a)前(b)后造影图; 小波域分量复合(c)前(d)后静态点和动态点概率密度分布直方图

Fig. 4. (color online) The effect of component compounding in wavelet domain *in vivo*: angiogram (a) before and (b) after component compounding in wavelet domain; histograms (c) before and (d) after component compounding in wavelet domain.

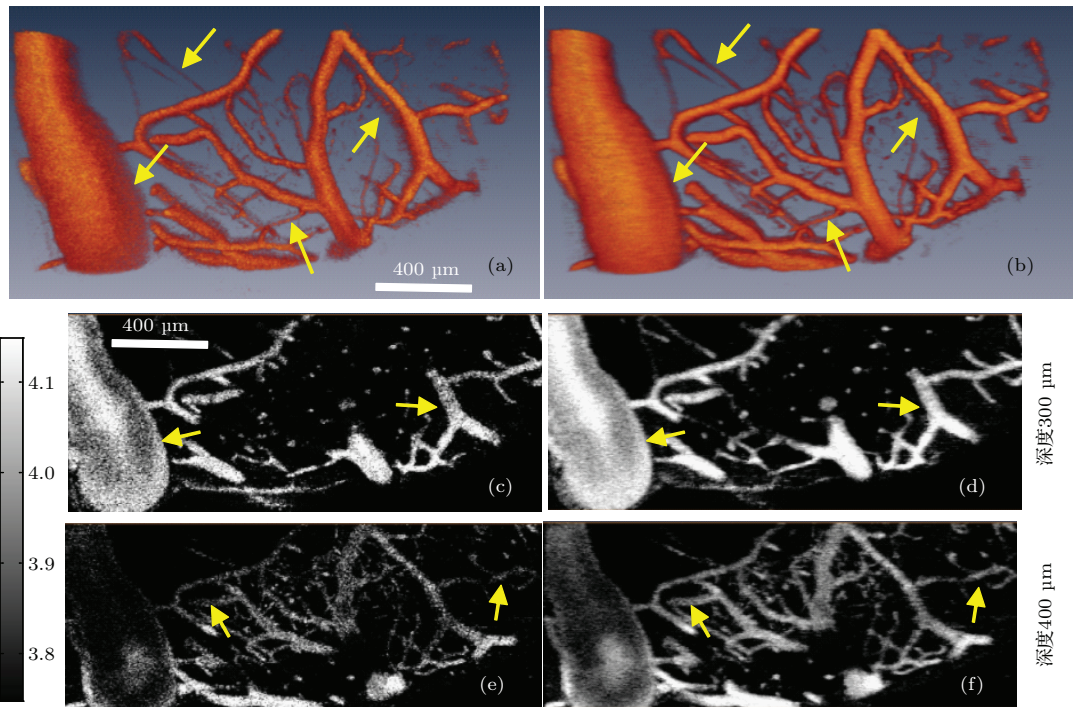


图5 (网刊彩色) 活体大鼠脑组织血管小波域分量复合前后三维造影图效果对比 小波域分量复合(a)前(b)后三维造影图; 小波域分量复合(c)前(d)后在深度为300 μm处的横向截面图; 小波域分量复合(e)前(f)后在深度为400 μm处的横向截面图

Fig. 5. (color online) The effect of component compounding in wavelet domain on 3D angiograms *in vivo*: 3D angiograms (a) before and (b) after component compounding in wavelet domain; the enface slices at a depth of 300 μm (c) before and (d) after component compounding in wavelet domain; the enface slices at a depth of 400 μm (e) before and (f) after component compounding in wavelet domain.

数明显少于图4(a),这也说明了小波域分量复合技术能够降低动态血流被误判成静态组织的概率.这与3.1节的结果是一致的.

图5是采用小波域分量复合技术前后活体大鼠脑组织血管三维造影图的效果对比.图5(a)和图5(b)分别是采用小波域分量复合技术前后的三维血管造影图,如图中黄色箭头所指,可见相比于传统的微血管造影方法,采用小波域分量复合技术得到的血管造影图,其在视觉效果上具有增强的对比度和更明显的血管连接.图5(c)和图5(d)分别是采用小波域分量复合技术前后的深度为300 μm 处的横向截面图,图5(e)和图5(f)分别是采用小波域分量复合技术前后的深度为400 μm 处的横向截面图.对比图5(c), (e)和(d), (f),如黄色箭头所指,经过小波域分量复合以后,血管信息与背景信息的对比度更好,并且血管连接更清晰,最终呈现的血管视觉效果更佳.

3.3 SD大鼠脑血管局部缺血性中风模型实验

采用我们研制的Angio-OCT系统,对SD大鼠脑血管局部缺血性中风模型进行了初步成像研究,结果如图6所示.图6(a)和图6(b)分别是第一天

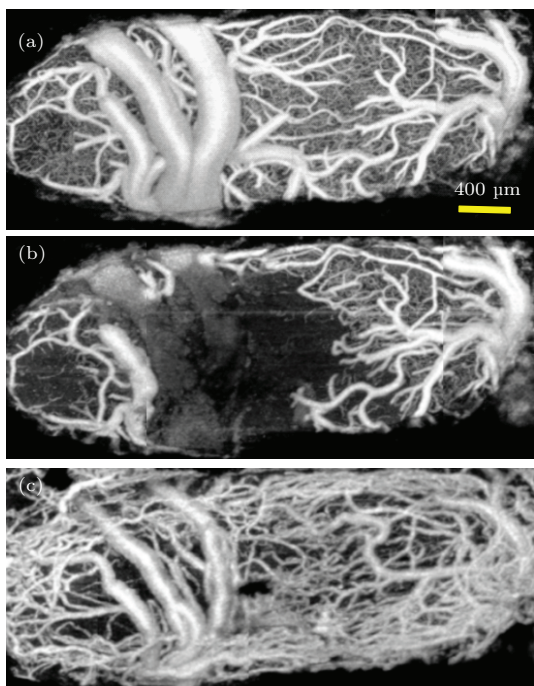


图6 SD大鼠脑血管局部缺血性中风模型成像结果 (a) 形成前; (b) 形成后; (c) 形成第十天

Fig. 6. The local stroke model of SD mouse brain: angiograms (a) before stroke (b) after stroke (the first day) (c) on the tenth day.

中风模型形成前后的血管分布情况,图6(c)是中风模型形成第十天的血管分布情况.中风模型形成前,观测窗口左侧有三根大血管,毛细血管丰富且分布在整个观测窗口内.中风模型形成的第一天,两根大血管完全堵塞,部分小血管也发生堵塞,原先密布的毛细血管很大一部分发生堵塞,并且毛细血管受损区域主要围绕受损的大血管,受损严重.中风模型形成第十天,两根大血管基本恢复,血管增生明显,但毛细血管无恢复迹象.整个成像过程可以清晰地将大鼠脑血管局部缺血性中风前到血管受损再到血管恢复的过程呈现出来,期间血管的形态和密度等信息也都能直观的展现出来.

4 结 论

本文报道了一套基于帧间动态特性分析的Angio-OCT系统,其轴向分辨率和横向分辨率分别可以达到约16 μm 和8 μm .提出采用小波域分量复合技术提高Angio-OCT造影对比度.在组织血管模拟样品和活体大鼠脑组织成像实验中,通过小波域分量复合,血管分割误差分别减小了83%和71%,图像对比度均有所增强,血管连接结构更清晰.对于Angio-OCT技术来说,更好的对比度对其在基础医学研究和疾病诊断领域更为广泛的应用具有重要意义.另外,利用研制的系统对大鼠脑血管局部缺血性中风模型进行了初步的成像研究,采用该系统对中风模型进行长期观察,可以将整个中风模型形成、血管受损和血管恢复的过程清晰地呈现出来,包括过程中血管形态和密度等的变化动态.当然,仅仅血管形态和密度信息对于了解整个中风机理是不够的,对中风模型进行多参数量化是我们下一步的研究方向.

参考文献

- [1] Hong G S, Lee J C, Robinson J T, Raaz U, Xie L M, Huang N F, Cooke J P, Dai H J 2012 *Nat. Med.* **18** 1841
- [2] Barton J, Stromski S 2005 *Opt. Express* **13** 5234
- [3] Fingler J, Zawadzki R J, Werner J S, Schwartz D, Fraser S E 2009 *Opt. Express* **17** 22190
- [4] Cheng Y X, Guo L, Pan C, Lu T T, Hong T Y, Ding Z H, Li P 2015 *J. Biomed. Opt.* **20** 116004
- [5] Guo L, Li P, Pan C, Liao R J, Cheng Y X, Hu W W, Chen Z, Ding Z H, Li P 2016 *J. Opt.* **18** 025301
- [6] Choi W, Mohler K J, Potsaid B, Lu C D, Liu J J, Jayaraman V, Cable A E, Duker J S, Huber R, Fujimoto J G 2013 *PLoS ONE* **8** e81499

- [7] Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y 2006 *Opt. Express* **14** 7821
- [8] Jia Y, Bailey S T, Wilson D J, Tan O, Klein M L, Flaxel C J, Potsaid B, Liu J J, Lu C D, Kraus M F, Fujimoto J G, Huang D 2014 *Ophthalmology* **121** 1435
- [9] Wang R K, An L, Francis P, Wilson D J 2010 *Opt. Lett.* **35** 1467
- [10] Li P, An L, Reif R, Shen T T, Johnstone M, Wang R K 2011 *Biomed. Opt. Express* **2** 3109
- [11] Li P, Sun Y, Hariri S, Zhou Z, Inamoto Y, Lee S J, Shen T T, Wang R K 2015 *Quant. Imaging Med. Surg.* **5** 163
- [12] Wang R K, Jacques S L, Ma Z, Hurst S, Hanson S R, Gruber A 2007 *Opt. Express* **15** 4083
- [13] Jia Y, Li P, Wang R K 2011 *J. Biomed. Opt.* **16** 096019
- [14] Guo L, Shi R, Zhang C, Zhu D, Ding Z H, Li P 2016 *J. Biomed. Opt.* **21** 081202
- [15] Pan C, Guo L, Shen Y, Yan X G, Ding Z H, Li P 2016 *Acta Phys. Sin.* **65** 014201 (in Chinese) [潘聪, 郭立, 沈毅, 严雪过, 丁志华, 李鹏 2016 物理学报 **65** 014201]
- [16] Vakoc B J, Lanning R M, Tyrrell J A, Padera T P, Bartlett L A, Stylianopoulos T, Munn L L, Tearney G J, Fukumura D, Jain R K, Bouma B E 2009 *Nat. Med.* **15** 1219
- [17] Mariampillai A, Standish B A, Moriyama E H, Khurana M, Munce N R, Leung M K K, Jiang J, Cable A, Wilson B C, Vitkin I A, Yang V X D 2008 *Opt. Lett.* **33** 1530
- [18] Enfield J, Jonathan E, Leahy M 2011 *Biomed. Opt. Express* **2** 1184
- [19] Jia Y, Li P, Dziennis S, Wang R K 2011 *PLoS ONE* **6** e26802
- [20] Mariampillai A, Leung M K K, Jarvi M, Standish B A, Lee K, Wilson B C, Vitkin A, Yang V X D 2010 *Opt. Lett.* **35** 1257
- [21] Choi W J, Reif R, Yousefi S, Wang R K K 2014 *J. Biomed. Opt.* **19** 036010
- [22] Liu G J, Chou L, Jia W C, Qi W J, Choi B, Chen Z P 2011 *Opt. Express* **19** 11429
- [23] Yu L F, Chen Z P 2010 *J. Biomed. Opt.* **15** 016029
- [24] Fingler J, Schwartz D, Yang C H, Fraser S E 2007 *Opt. Express* **15** 12636
- [25] Pircher M, Gotzinger E, Leitgeb R, Fercher A F, Hitzinger C K 2003 *J. Biomed. Opt.* **8** 565
- [26] Iftimia N, Bouma B E, Tearney G J 2003 *J. Biomed. Opt.* **8** 260
- [27] Wang H, Rollins A M 2009 *J. Biomed. Opt.* **14** 030512
- [28] Storen T, Royset A, Giskeodegard N H, Pedersen H M, Lindmo T 2004 *Proceedings of SPIE—The International Society for Optical Engineering* **5316** 196
- [29] Jia Y L, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y M, Liu J J, Kraus M F, Subhash H, Fujimoto J G, Hornegger J, Huang D 2012 *Opt. Express* **20** 4710
- [30] Li P, Cheng Y X, Zhou L P, Pan C, Ding Z H, Li P 2016 *Opt. Lett.* **41** 1058
- [31] Adler D C, Ko T H, Fujimoto J G 2004 *Opt. Lett.* **29** 2878
- [32] Chitchian S, Fiddy M A, Fried N M 2009 *J. Biomed. Opt.* **14** 014031
- [33] Mayer M A, Borsdorf A, Wagner M, Hornegger J, Mardin C Y, Tornow R P 2012 *Biomed. Opt. Express* **3** 572
- [34] Xu J B, Ou H Y, Sun C R, Chui P C, Yang V X D, Lam E Y, Wong K K Y 2013 *J. Biomed. Opt.* **18** 096002

System of label-free three-dimensional optical coherence tomography angiography with high sensitivity and motion contrast and its applications in brain science*

Zhou Li-Ping Li Pei Pan Cong Guo Li Ding Zhi-Hua Li Peng[†]

(State Key Laboratory of Modern Optical Instrumentation, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

(Received 25 February 2016; revised manuscript received 19 May 2016)

Abstract

Combining three-dimensional (3D) imaging ability of optical coherence tomography (OCT) with movement recognition ability of dynamic scattering technique, label-free 3D OCT angiography can be realized, which has a wide range of applications in basic science research and clinical diagnosis. At no expense of line scanning speed, the scale of capillaries can be detected by improving the sensitivity through the interframe analysis. However, there exists a certain residual overlap between dynamic flow signals and static tissue beds due to a series of reasons, thus making it difficult to completely distinguish dynamic flow signals from static tissue beds. Thus, when it comes to threshold segmentation for the blood flow signal extraction, classification error rate is inevitable, resulting in the decrease of the motion contrast of angiogram. In order to reduce classification error rate between static tissue beds and dynamic flow signals for high motion-contrast angiography, we propose a method of component compounding in wavelet domain. Three main steps are needed for this method. Firstly, on the basis of two-dimensional (2D) discrete static wavelet transform, a frame image can be decomposed into multiple levels. Each level has four components, i.e., approximation component, horizontal detail component, vertical detail component and diagonal detail component. Different decomposition levels and types of wavelet can be selected according to the demand. Secondly, the algorithm of inverse iteration compounding is used, which contains the arithmetic mean and the geometric mean of the components of adjacent decomposition levels. The adopted order for inverse iteration compounding is from the last level to the first one. The weight of the arithmetic mean to the geometric mean is one to one. In this way, four compounding components can be obtained. Thirdly, a new frame image with higher motion contrast can be obtained by using 2D discrete static wavelet inverse transform of the four compounding components. Both flow phantom and live animal experiments are performed. The results show that classification error rate decreases by 83% and 71% respectively after component compounding in wavelet domain. Besides, the angiogram has an improved motion contrast and a better vessel connectivity, which may contribute to better and wider applications of OCT angiography. Furthermore, based on the developed system, the preliminary imaging studies on the model of local stroke are conducted. In this experiment, we record the 3D data of SD mouse brain before and after the local stroke and on the tenth day. As a consequence, a clear presentation for the whole process of stroke model formation, vessel damage and vessel recovery is achieved, which may be beneficial to studying the mechanism of local stroke model.

Keywords: optical coherence tomography angiography, component compounding in wavelet domain, motion contrast, local stroke model

PACS: 42.15.Eq, 42.25.Hz, 42.25.Kb, 42.60.-v

DOI: 10.7498/aps.65.154201

* Project supported by the Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (Grant No. LY14F050007), the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 61475143, 11404285, 61335003, 61327007, 61275196), the Zhejiang Province Science and Technology, China (Grant No. 2015C33108), the National High Technology Research and Development Program of China (Grant No. 2015AA020515), the Fundamental Research Funds for the Central Universities, China (Grant No. 2014QNA5017), and the Scientific Research Foundation for Returned Scholars, Ministry of Education of China.

† Corresponding author. E-mail: Peng_Li@zju.edu.cn