

# 基于锁相光子计数的多通道脑功能成像系统

丁雪梅<sup>1\*\*</sup>, 王兵元<sup>1</sup>, 刘东远<sup>1</sup>, 张耀<sup>1</sup>, 潘甜甜<sup>1</sup>, 高峰<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072;

<sup>2</sup>天津大学天津市生物医学检测技术与仪器重点实验室, 天津 300072

**摘要** 功能近红外光谱成像已成为脑功能研究的首选手段。为得到高灵敏度、大动态范围以及高时间分辨率的成像系统,开发了基于改进锁相光子计数的多通道近红外脑功能成像系统。光源模块由波长为 785, 808, 830 nm 的激光二极管(各 16 个)组成,调制方波的频率间隔为 252 Hz;探测模块包括 9 个光子计数式光电倍增管。该系统结合了单光子计数技术的超高灵敏度与方波调制模式数字锁相检测的简易并行性,测量线性相关系数可达 0.9989,信道间的串扰可忽略不计,具有较强的抗干扰能力和准确的空间定位能力。

**关键词** 成像系统; 脑功能成像技术; 锁相光子计数技术; 参考权重计数策略; 扩散光层析成像; 7 次分时激励方案

中图分类号 TP29

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201946.0107001

## Multi-Channel Brain Functional Imaging System Based on Lock-in Photon Counting

Ding Xuemei<sup>1\*\*</sup>, Wang Bingyuan<sup>1</sup>, Liu Dongyuan<sup>1</sup>, Zhang Yao<sup>1</sup>,  
Pan Tiantian<sup>1</sup>, Gao Feng<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Precision Instruments & Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin, 300072, China;

<sup>2</sup>Tianjin Key Laboratory of Biomedical Detection Technology and Instrumentation, Tianjin 300072, China

**Abstract** Functional near-infrared spectroscopy imaging has become the preferred choice as a neuroimaging technique of brain function research. To obtain the imaging system with high sensitivity, large dynamic range and high temporal resolution, we develop a multi-channel near-infrared brain functional imaging system based on improved lock-in photon-counting. The light source module consists of 16 laser diodes with wavelength of 785, 808 and 830 nm, respectively, which are modulated by square wave with frequency space of 252 Hz. The detection module includes nine photon counting photomultiplier tubes. This system combines the ultra-high sensitivity of the photon-counting technology with the simple parallelism of the digital lock-in detection based on square wave modulation mode, and system performance meets requirements. The linear correlation coefficient can reach 0.9989, cross talk between channels is negligible. The system has strong anti-interference ability and the ability to locate accurately.

**Key words** imaging system; brain functional imaging technology; lock-in photon counting technology; reference-weighted counting strategy; diffuse optical tomography; scheme of 7-time excitation

**OCIS codes** 170.0110; 170.2655; 170.3890; 110.2970

## 1 引 言

研究脑功能成像的目的是通过认识脑,进而保护脑,开发脑,仿照脑。目前,脑功能成像方法有核磁共振成像、脑电/磁图及正电子发射断层扫描等。

其中,功能近红外光谱(fNIRS)结合扩散光层析成像(DOT)方法可对任意个体在自然情境下进行实时、无创、连续测量<sup>[1-2]</sup>,已成为对大脑神经活动成像的主要研究和临床工具<sup>[3]</sup>。国外多个研究小组已经研发了相应的成像系统<sup>[4]</sup>。2008年,Muehleman小

收稿日期: 2018-07-04; 修回日期: 2018-08-20; 录用日期: 2018-09-05

基金项目: 国家自然科学基金(61575140)

\* E-mail: gaofeng@tju.edu.cn; \*\* E-mail: Ding006@tju.edu.cn

组采用柔性印刷电路板技术实现了便携的无线 fNIRS 系统<sup>[5]</sup>,该设备将源探部分包裹到医用硅胶中,提高了病人的舒适感,该设备还去掉了光纤,这有利于最小化探测噪声,但其采样精度及微处理器性能不高。2016 年,华盛顿大学的 Hallacoglu 等<sup>[6]</sup>在此基础上进行了改进,开发了第一个 DOT 高密度无线 fNIRS 系统,包括 10 个源点和 18 个探测点;同年,伦敦大学等联合开发了模块组装式的 DOT 高密度采样系统<sup>[7]</sup>。但上述系统实际上都是时分复用测量,并不是真正意义上的多通道并行测量。脑组织高散射、低吸收的光学特性以及反射式测量等会导致待测光的信号十分微弱,而且脑神经活动引起的血流量变化很微弱(4%~10%),持续时间短(10~20 s),对系统的灵敏度、动态范围和时间分辨率有很高的要求。单光子计数检测虽然能提高灵敏度,但时分复用的激励模式却降低了时间分辨率。鉴于此,本课题组提出了一种改进的方波调制模式的锁相光子计数技术,该技术可以在高密度交叠源探布配上实现多通道、互不干扰的实时并行检测,在保证单光子计数高灵敏度测量微弱扩散光的同时,提高了系统的动态范围。系统从现场可编程门阵列(FPGA)自动化控制到光源调制编码部分的信号均为数字式的,无需数模转换,将噪声降到了最小,提高了系统的可靠性和时间分辨率,增强了系统的稳健性。

## 2 系统设计

本课题组提出的三波长多通道近红外脑功能成像系统由光源部分、探测部分和测量过程控制部分组成。成像系统的总体结构框图如图 1 所示。其中,光源部分是由波长为 785,808,830 nm (各 16 个,共 48 个)的激光二极管(LD)组成的自动光强调节阵列。FPGA 通过控制 I2C 时序通信传输数字电位器的挡位来实现光强的自动调节。FPGA 采用分频思想设计的方波信号调制器输出 48 种不同频率(范围为 6.2~18 kHz)的同相和正交方波信号,作为各锁相检测解调制的参考信号,其中的同相方波信号输出用来调制 48 个 LD 光信号。探测部分由 9 个光电倍增管(PMT)组成,它将单个光子产生的单电子响应转换成峰峰值为 4.4 V 的脉冲信号。该脉冲信号通过基于参考加权计数(RWC)<sup>[8]</sup>策略的多通道可变选通锁相光子计数模块进行解调制。本设计为每个 PMT 分别设置了 48 个独立的解调信道,即共  $9 \times 48$  个源探

对,432 个解调制信道。用 LabVIEW 编写的上位机通过串口 RS232 与下位机 FPGA 通信,控制测量过程自动化及解调制结果数据的传输。该成像系统的测量过程完全数字化,有助于最大程度地降低噪声,提高测量的可靠性,而且多源探并行测量有望实现真正的实时快速测量。

## 3 方波调制模式的锁相光子计数技术

单光子计数是目前测量弱光信号最灵敏、最有效的手段<sup>[9]</sup>,其原理是将极其微弱的光信号看作是由离散光子组成的时间序列,采用脉冲甄别技术和数字计数技术,将入射到 PMT 上的每个光子激发的电脉冲从热噪声中以数字化的方式提取出来。用一定积分时间内 PMT 输出的电脉冲计数来量化探测的稳态光强度,锁相光子计数技术就是将单光子计数与锁相技术结合来实现更高灵敏度和信噪比的微弱光检测技术。

数字锁相技术<sup>[10]</sup>利用待测信号中有效信号的周期性及噪声信号的随机性特点,将参考信号与待测信号做乘积运算来实现某种频率信号的提取。如图 2(a)所示,设采样频率为  $f_s$ ,在积分时间  $T_0$  内总的采样数  $N_s = T_0 f_s$ ,待测信号  $f_1(n)$  与参考信号  $f_2(n)$  做乘法运算后的低通滤波结果为

$$u_0(n) = \frac{1}{N_s} \sum_{n=1}^{N_s-1} f_1(n) f_2(n). \quad (1)$$

本课题组发展了一种方波调制模式(调制信号和参考信号均为方波)的数字锁相技术。当将正弦波作为参考时,直流附近带宽内的噪声对输出有贡献,互相关器的动态范围小,且存在非线性误差;而采用方波模式的锁相检测则可使测量信号的振幅不受参考信号的干扰,线性度高,抗过载能力强,动态范围大。而且开关式电路非常适合于低成本的数字硬件的实现,且具有计算简单、操作速度快<sup>[11]</sup>的特点,从而能够极大地改善成像系统的性能。当  $T_0$  足够大时,通过图解法可得方波调制下的  $u_0-\theta$  ( $\theta$  为待测信号相对参考信号的相移)关系如图 2(b)所示,可见  $u_0(\theta)$  与  $\theta$  完全线性相关,满足

$$u_0(\theta) = \begin{cases} U_r U_s (1 - 2\theta/\pi), & 0 < \theta \leq \pi \\ U_r U_s [2\theta/(\pi - 3)], & \pi < \theta \leq 2\pi \end{cases}, \quad (2)$$

式中: $U_s$ 、 $U_r$  分别为待测信号和参考信号的幅值。可以推导出同相输出信号  $I$  和正交输出信号  $Q$  满足

$$U_s U_r = |I| + |Q|, \quad (3)$$

$U_r$  已知,通过同相和正交通道的解调就可得到  $U_s$ 。

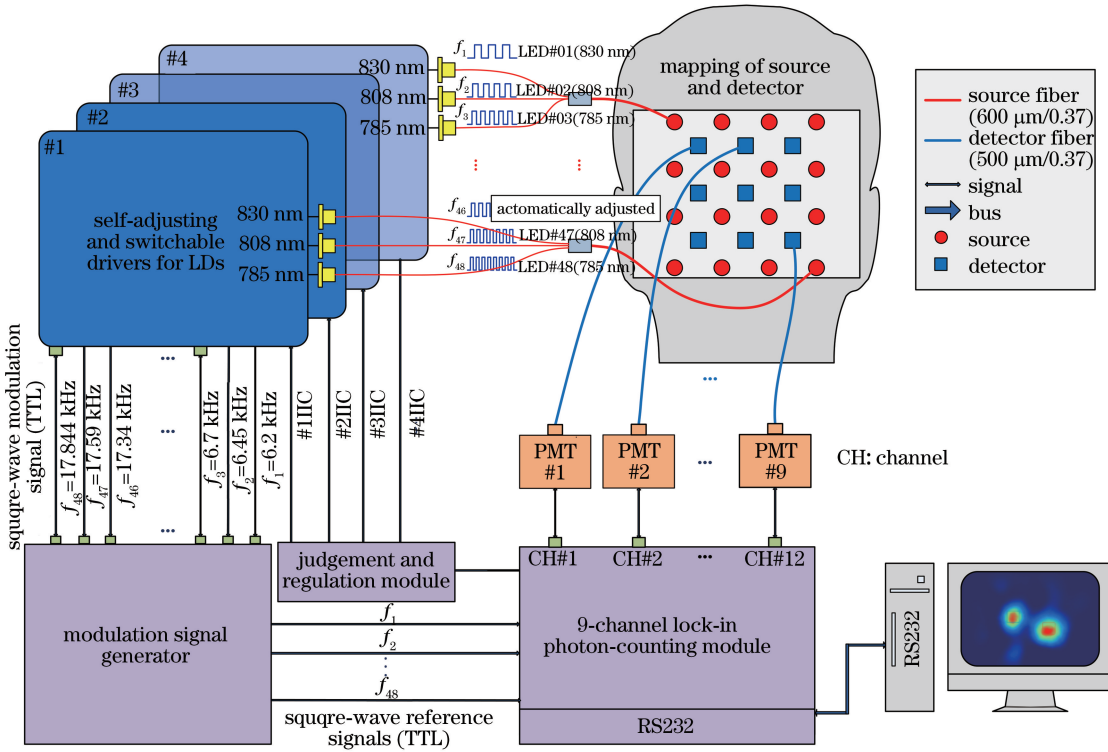


图 1 成像系统的总体结构框图

Fig. 1 Overall structure block diagram of imaging system

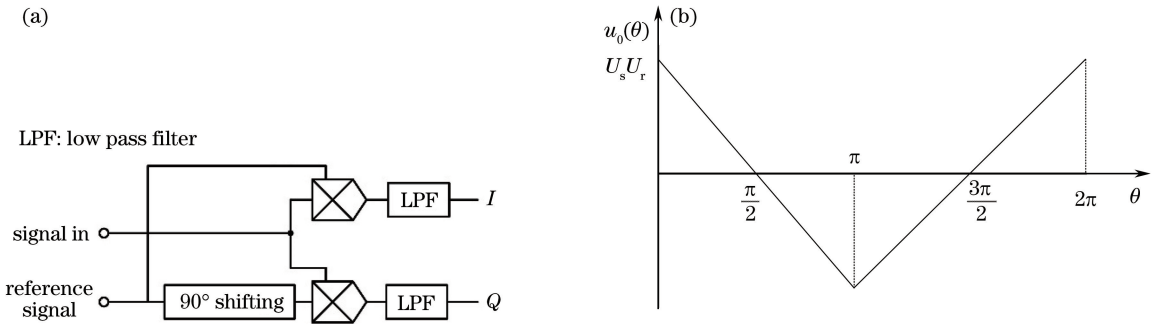


图 2 (a)数字锁相解调器的结构;(b)方波式锁相的相鉴特性

Fig. 2 (a) Structure of digital lock-in demodulator; (b) phase characteristics of lock-in in square mode

采用 RWC 实现数字锁相光子计数技术的硬件电路,即对每个光子脉冲赋予两个正交的权值  $w$  和  $u$ ,并分别进行累加,权值即同相和正交参考信号在当前采样点处的幅值。然后,用平均滤波器(门控累加)滤除谐波成分。当测量信号与参考信号均为方波时,两个正交的权值可以设定为 1 和 -1,以简化锁相相关运算过程。采用这种方法进行乘法运算可以避免使用昂贵的模拟乘法器,且精度比模拟乘法器更高。具体的方波模式 RWC 的硬件结构实现如图 3 所示。在其他变量保持不变的情况下,积分门宽的大小决定了系统的时间分辨率:积分门宽越大,成像系统的信噪比越高,时间分辨率越低。在实际

应用时,需要在时间分辨率与系统信噪比之间找到平衡点。

## 4 系统验证

为了验证方波模式下通过 RWC 实现锁相光子计数测量的有效性和准确性,在系统稳定的情况下,用仿体实验对系统的性能进行评估。仿体实验模拟的是 750 nm 波长下人脑的光学特性。

### 4.1 线性度和信噪比的验证

对方波模式下数字锁相检测 RWC 的实现进行线性度评估。源探距离保持 30 mm,积分时间为 1 s,激励单通道的 LD,测得了漫射光经过匀质仿体

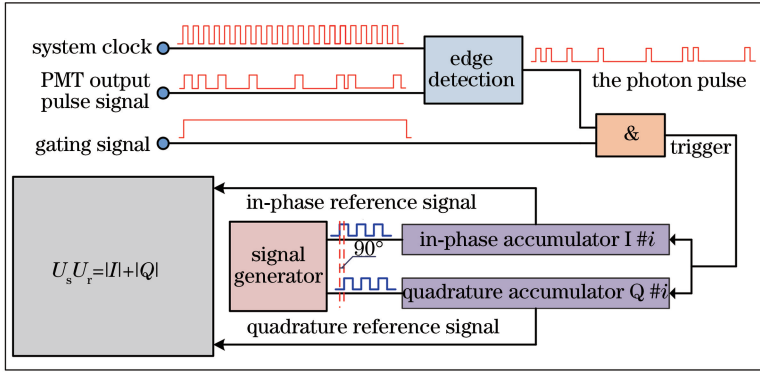


图 3 锁相光子计数硬件逻辑实现结构图

Fig. 3 Structural diagram of lock-in photon counting hardware logic implementation

后距离源点 30 mm 处的光功率随入射光功率的变化。经过归一化拟合得到的线性相关系数为 0.9989,如图 4 所示。

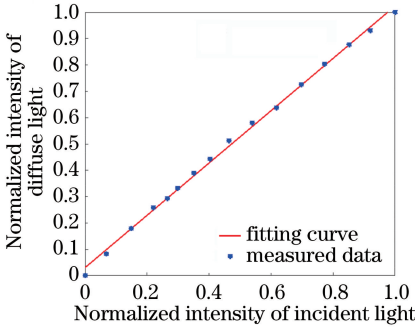


图 4 系统的线性度评估

Fig. 4 Linearity assessments of the system

对不同数量通道下系统的信噪比进行验证,设置 3 组实验,分别启动 1 个 LD(785 nm)、6 个 LD、16 个 LD。此处各光源强度一致,以保证各测量通道的信噪比一致。测量积分时间分别为 300, 500, 1000 ms 时的第一通道的探测光强。连续测量 100 次,取各自的平均值作为真实信号,计算得到的峰值信噪比如表 1。

表 1 系统的峰值信噪比

Table 1 Peak signal to noise ratio of the system

Integration time /ms	Signal to noise ratio /dB		
	one LD	six LDs	sixteen LDs
300	44.27	37.72	34.38
500	47.89	41.15	35.52
1000	50.28	42.83	37.87

#### 4.2 系统的抗干扰度评估

为了确保系统测量的精确性,根据通道数量区分干扰来源:单通道实验用来验证、分析环境光和光源微波动的干扰,多通道并行测量实验用来分析通道间的串扰。

1) 对系统的单通道抗干扰能力进行验证。

实验条件设置为暗室和自然光环境,分别并行进行单光子计数和锁相光子计数,积分时间为 1 s,连续测量 10 次,结果如图 5 所示。

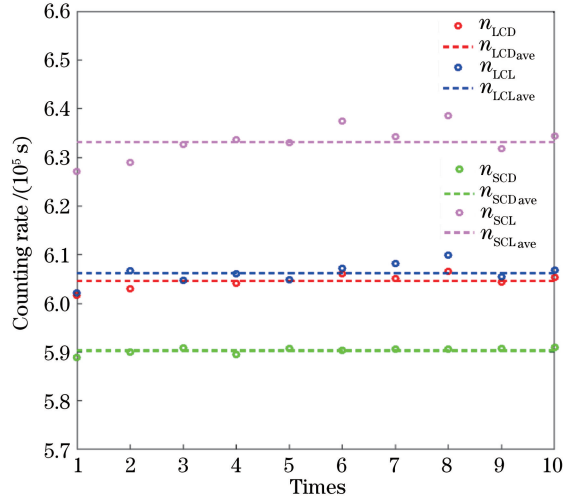


图 5 系统抗环境光干扰的能力

Fig. 5 Ability of the system to overcome ambient light

图 5 中,  $n_{LCD}$ 、 $n_{LCL}$  分别为暗室遮布和不遮布时的锁相光子计数值,  $n_{SCD}$ 、 $n_{SCL}$  分别为暗室遮布和不遮布时的单光子计数值,下标 ave 代表平均值。假设两种环境条件下测量的单光子计数值的差别为实际的环境波动,则将系统抑制环境光的能力  $D$  定义为

$$D = 1 - \frac{n_{LCL\_ave} - n_{LCD\_ave}}{n_{SCL\_ave} - n_{SCD\_ave}} = 0.86. \quad (4)$$

将传统的单光子计数结果作为环境光的实际波动情况,锁相单光子计数技术可以抑制大部分的环境光干扰。

2) 不同调制频率的通道间串扰度的评估。

根据数字锁相检测原理,不同频率调制下的通道是完全可以区分开的。但实际上存在光子计数器自身

的暗噪声、统计噪声、累加噪声、脉冲堆积效应,以及环境中的其他干扰。对于多频率调制下光源同时工作时任意两个频率间的串扰,定义通道间的串扰度为

$$C_R = \frac{M_{f_r f_m}}{M_{f_r f_r}} \times 100\%, \quad (5)$$

式中: $M_{f_r f_r}$ 和 $M_{f_r f_m}$ 为参考频率和调制频率分别为 $f_r, f_r$ 和 $f_r, f_m$ 时系统的测量值。在当前激励光源调制频率保持不变的情况下,记录此时其他各个

参考频率通道的计数值,此值即为该参考频率下通道的串扰。为了选取合适的频率间隔,进行了3组实验,通道间的频率间隔分别为50,200,252 Hz,得到的通道间的串扰如图6所示。可以看出,通道间调制频率的间隔越大,通道间的串扰越小。考虑到实际驱动芯片的响应能力,调制频率小于20 kHz时光源调制输出才能准确响应,因此系统设定调制频率的间隔为252 Hz。

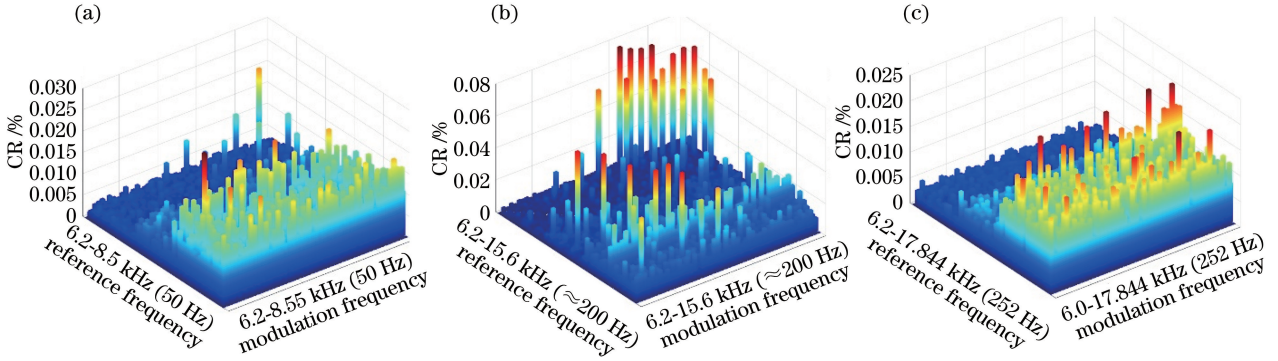


图6 不同频率间隔下通道间的串扰度。(a) 50 Hz 频率间隔;(b) 200 Hz 频率间隔;(c) 252 Hz 频率间隔  
Fig. 6 Crosstalk ratio between channels at different frequency spaces. (a) Frequency space of 50 Hz;  
(b) frequency space of 200 Hz; (c) frequency space of 252 Hz

### 4.3 DOT 图像重建

为了进一步验证成像系统的有效性以及多源探并行测量的锁相权重计数策略的可靠性,本课题组设置了一组仿体实验。实验采用自制的墨水固态仿体作为背景仿体,采用脂肪乳与墨水按比例混合的液态仿体作为异质体,其光学参数如表2所示。固态仿体由两层组成,如图7所示:上层用以仿真大脑灰质,尺寸为130 mm×130 mm×20 mm,吸收系数 $\mu_{a1} = 0.0173 \text{ mm}^{-1}$ ,约化散射系数 $\mu_{s1} = 1.0134 \text{ mm}^{-1}$ (750 nm);下层用以仿真大脑头皮和

头骨,尺寸为130 mm×130 mm×12 mm,吸收系数 $\mu_{a2} = 0.0143 \text{ mm}^{-1}$ ,约化散射系数 $\mu_{s2} = 0.84 \text{ mm}^{-1}$ (750 nm)。

表2 液态仿体的光学参数

Table 2 Optical parameters of liquid phantom

Optical parameter	Background	Contrast of target		
		1.2	1.5	2.0
$\mu_a/\text{mm}^{-1}$	0.0173	0.02076	0.02595	0.0346
$\mu_s/\text{mm}^{-1}$	1.0134	1.0134	1.0134	1.0134

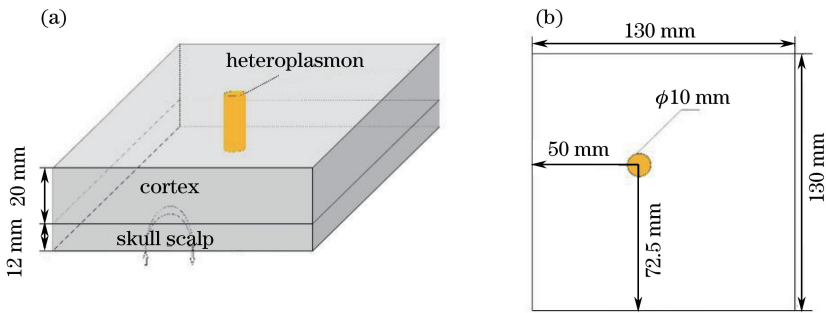


图7 实验用固态仿体示意图。(a)立体结构;(b)俯视图

Fig. 7 Schematics of solid-state phantom in experiment. (a) Three-dimensional structure; (b) top view

在环境背景保持不变的情况下,按照指定的源探布配设置好光源和探测器的分布,根据DOT重建基本原理以及光子在深层组织中的传播<sup>[12]</sup>过程,

提出了一种分时扫描方式,如图8所示。首先在目标体空腔内加入与背景固态仿体光学参数相同的液态仿体,按照7次分时激励扫描该设置状态下各探

测通道的采样值。然后将目标体空腔内的液态仿体换成与背景光学参数对比度分别为 2.0、1.5、1.2 的目标液态仿体,测量液态仿体更换后各探测通道的采样值。单次激励积分时间设定为 1000, 500, 200 ms,重复以上实验过程。通过 DOT 重建,可以

对光学参数发生变化的目标体位置进行定位。7 次分时激励下 DOT 重建结果如图 9 所示( $\Delta\mu_a$  表示的是吸收系数相对背景的变化量),这表明,采用该系统提出的频分、时分相结合的激励方式测量可以准确定位目标体的位置。

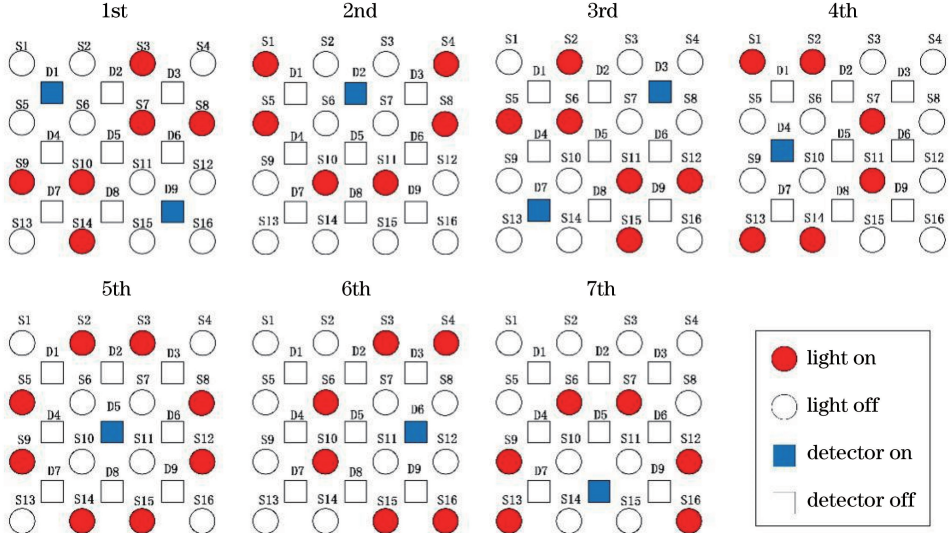


图 8 扫描方案

Fig. 8 Scan schemes

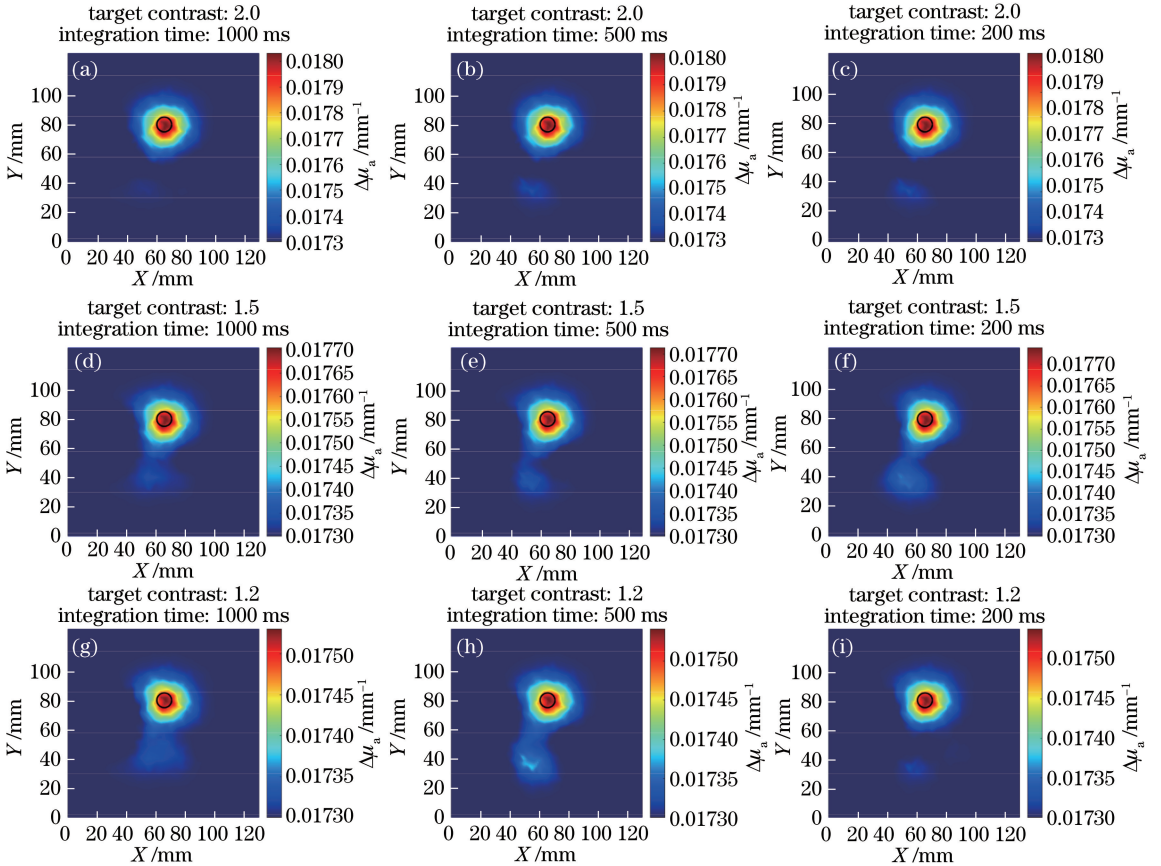


图 9 7 次分时激励下 DOT 重建

Fig. 9 DOT reconstruction under 7-time excitation

## 5 结 论

本课题组提出并实现了一种基于数字锁相光子计数技术的三波长多通道脑功能成像系统。该系统利用 FPGA 全并行的特点实现多周期锁相解调,不同频率调制下通道间的串扰可忽略,提高了成像系统的抗干扰能力,而且可根据实际需要采用不同的源探布配。该成像系统在上述高密度交叠源探布配下的时间分辨率较单次分时激励有了很大提高。单通道单位时间下该系统的信噪比可达 50.28 dB。此外,可以通过改进图像重建算法来提高成像质量,如可将光学层析成像作为先验知识导引 DOT<sup>[13]</sup>。可以预见, fNIRS-DOT 系统将会广泛应用于神经科学研究。

## 参 考 文 献

- [1] Gregg N M, White B R, Zeff B W, *et al.* Brain specificity of diffuse optical imaging: improvements from superficial signal regression and tomography [J]. *Frontiers in Neuroenergetics*, 2010, 2(14): 1-8.
- [2] Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application[J]. *NeuroImage*, 2012, 63(2): 921-935.
- [3] Hoshi Y, Yamada Y. Overview of diffuse optical tomography and its clinical applications [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(9): 091312.
- [4] Chen X S, Wang X F, Su J S, *et al.* Research status and development of diffuse optical tomography system[J]. *Laser & Infrared*, 2016, 46(6): 653-658.  
陈兴稣, 王雪峰, 苏金善, 等. 扩散光层析成像系统研究现状及发展 [J]. *激光与红外*, 2016, 46(6): 653-658.
- [5] Zhao H B, Cooper R J. Review of recent progress toward a fiberless, whole-scalp diffuse optical tomography system [J]. *Neurophotonics*, 2017, 5(1): 011012.
- [6] Hallacoglu B, Trobaugh J W, Bechtel K L, *et al.* Blood phantom verification of a new compact DOT system [C]. Fort Lauderdale: Optical Society of America, 2016.
- [7] Chitnis D, Cooper R J, Dempsey L, *et al.* Functional imaging of the human brain using a modular, fibre-less, high-density diffuse optical tomography system [J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(10): 4275-4288.
- [8] Chen W T, Wang X, Wang B Y, *et al.* Lock-in-photon-counting-based highly-sensitive and large-dynamic imaging system for continuous-wave diffuse optical tomography [J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(2): 499-511.
- [9] Xu K X, Gao F, Zhao H J. *Biomedical photonics* [M]. 2<sup>nd</sup> ed. Beijing: Science Press, 2011: 100-101.  
徐可欣, 高峰, 赵会娟. *生物医学光子学* [M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2011: 100-101.
- [10] Masciotti J M, Lasker J M, Hielscher A H. Digital lock-in detection for discriminating multiple modulation frequencies with high accuracy and computational efficiency [J]. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 2008, 57(1): 182-189.
- [11] Gao J Z. *Detection of weak signals* [M]. 2<sup>nd</sup> ed. Beijing: Tsinghua University Press, 2011: 155-156.  
高晋占. *微弱信号检测* [M]. 2 版. 北京: 清华大学出版社, 2011: 155-156.
- [12] Liu Y, Luo W Q, Wang R D, *et al.* Sub-diffuse scattering of biological tissues and its application to spectroscopy [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2017, 44(8): 0807001.  
刘迎, 罗雯倩, 王汝丹, 等. 生物组织的亚扩散散射及其光谱技术的应用 [J]. *中国激光*, 2017, 44(8): 0807001.
- [13] Ding H, Zhang Y, He J, *et al.* Optical topography guided semi-three-dimensional diffuse optical tomography for a multi-layer model of occipital cortex: a pilot methodological study [J]. *Proceedings of SPIE*, 2016, 9690: 96901S.