

# 荧光分子层析中的全时间分辨图像重建法

张丽敏 和慧园 高峰 赵会娟

(天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072)

**摘要** 在荧光分子层析(Fluorescence molecular tomography, FMT)中,全时间分辨(Time Resolved, TR)测量包含了最多的光子传输信息。基于有限元-有限差分扩散方程的正向模型和 Newtown-Raphson 的逆向模型,将全时间分辨方法用于时域荧光分子层析中,用模拟数据对算法在空间分辨率、定量性、重建尺寸和灰度的保真度以及噪声稳健性等方面进行了验证。结果表明,此方法能够实时重建荧光产率和荧光寿命图像。与以前发展的基于广义脉冲谱技术(Generalized pulse spectrum technique, GPST)的特征数据法进行图像重建相比较,整体上优于广义脉冲谱技术。

**关键词** 图像处理; 图像重建; 荧光分子层析; 时间分辨; 广义脉冲谱技术

中图分类号 Q63 文献标识码: A doi: 10.3788/AOS20082807.1262

## Image Reconstruction in Fluorescence Molecular Tomography Based on Full Time-Resolved Scheme

Zhang Limin He Huiyuan Gao Feng Zhao Huijuan

(College of Precision Instrument and Optoelectronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

**Abstract** In fluorescence molecular tomography (FMT), the time-resolved (TR) measurement can provide the richest information on photon migration. A full time-resolved scheme is extended to time-domain fluorescence molecular tomography, based on the finite element-finite time difference diffusion equation in forward model and the Newtown-Raphson inversion method. The abilities of spatial resolution, quantitiveness, discerning the differences in target size, grayscale resolution and noise robustness are validated by using simulated data. The proposed method is demonstrated with the capability of simultaneously recovering the fluorescent yield and lifetime. Compared with the generalized pulse spectrum technique for reconstructing images, it shows its superiority in almost every aspect.

**Key words** image processing; image reconstruction; fluorescence molecular tomography; full time-resolved; generalized pulse spectrum technique (GPST)

## 1 引言

随着荧光探针技术的不断发展,结合已发展的扩散光学层析技术(Diffuse optical tomography, DOT)<sup>[1~3]</sup>逐步发展起了荧光分子层析(Fluorescence molecular tomography, FMT)技术,与传统的成像技术相比,其优势在于能够进行疾病过程的在体检测、

基因治疗的在体示踪、药物的在体疗效测评、功能分子的在体活动规律研究等方面<sup>[4~6]</sup>。

荧光分子层析主要有稳态、频域和时域三种成像系统,前两种模型解析解和数值解已得到了模拟和实验验证<sup>[3,6]</sup>。然而稳态系统仅测量穿透组织的荧光强度,而不能测量荧光寿命;频域系统能够实时

收稿日期: 2007-07-09; 收到修改稿日期: 2007-09-19

基金项目: 国家 973 计划(2006CB705700)、国家自然科学基金(60578008, 60678049)和天津市自然科学基金(07JCYBJC06600)资助课题。

作者简介: 张丽敏(1980-),女,河北人,硕士研究生,主要从事荧光分子成像方面研究。

E-mail: hbzhanglimin@gmail.com

导师简介: 高峰(1963-),男,陕西人,博士生导师,主要从事生物光子学、生物医学光电成像理论、技术及应用等方面研究。E-mail: gaofeng@tju.edu.cn

重建荧光产率和荧光寿命,但不能进行多组份分析,且在空间分辨率和定量分析上较差<sup>[8~10]</sup>。重建荧光产率和荧光寿命不仅能够提供荧光团的位置信息而且能够提供其周围的环境信息(氧、钙离子、pH值),多组分分析则能评估一种疾病过程的多种基因控制机理,而时域成像系统则同时具备这些优点<sup>[11,12]</sup>,自然应发展此系统。在时域成像算法中,全时间分辨利用了超短激光脉冲作为光源,在边界上高时间分辨测量与组织体内部光学参量有关的传输光的全部信息。比其他方法数据包含信息多、成像质量好,可作为评估其它算法成像质量的标准。此方法可有多种测量方式(时间相关单光子计数法、扫描相机测量法等),在实际应用中更具有可行性。其缺点为计算量大。

发展了结合有限元和有限差分求解时域耦合扩散方程正向模型的方法,提出了实时重建荧光产率和荧光寿命的逆向模型的方法,模拟数据验证文中所提算法,与以前发展的基于广义脉冲技术(Generalized pulse spectrum technique, GPST)的特征数据法比较<sup>[10]</sup>,证明了在荧光分子层析成像中全时间分辨方法能够实时重建荧光产率和寿命,对改善图像质量。

## 2 理论方法

### 2.1 正向模型

根据辐射传输理论,在超短激光脉冲激发下,激发光和发射光在各向异性混浊介质内传输,可用耦合扩散方程近似描述<sup>[13,14]</sup>:

$$\begin{cases} \left[ \nabla \cdot \kappa_x(\mathbf{r}) \nabla - \mu_{ax}(\mathbf{r})c - \frac{\partial}{\partial t} \right] \phi_x(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) = -\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_s, t), \\ \left[ \nabla \cdot \kappa_m(\mathbf{r}) \nabla - \mu_{am}(\mathbf{r})c - \frac{\partial}{\partial t} \right] \phi_m(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) = -\frac{\eta\mu_{af}(\mathbf{r})}{\tau(\mathbf{r})}c \{ \phi_x(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) \otimes e[\tau(\mathbf{r}), t] \}, \end{cases} \quad (1)$$

下标  $x, m$  分别代表激发和发射波长;  $\phi_\nu(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t)$  ( $\nu \in [x, m]$ ) 为光子密度;  $\mu_{av}(\mathbf{r}), \mu'_{sv}(\mathbf{r}), \kappa_v(\mathbf{r}, t) = c/[3\mu'_{sv}(\mathbf{r})]$  分别为吸收、退化散射和扩散系数;  $\eta\mu_{af}(\mathbf{r})$  为荧光产率,  $\tau(\mathbf{r})$  为荧光寿命;  $e(\tau, t) = e^{-t/\tau}U(t)$ , 其中  $U(t)$  为单位阶跃函数。方程的边界条件为 Robin 边界条件:

$$c\phi_\nu(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) + 2 \frac{1 + R_f}{1 - R_f} \kappa_v(\mathbf{r}) \mathbf{n} \cdot \nabla \phi_\nu(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s, t) \Big|_{\mathbf{r} \in \partial\Omega} = 0, \quad (2)$$

$R_f \approx 0.53$  为边界内部反射系数<sup>[15]</sup>,  $\mathbf{n}$  为边界上法向矢量, 设光源和探测器的位置分别为  $\zeta_s$  ( $s = 1, 2, \dots, S$ )、 $\xi_d$  ( $d = 1, 2, \dots, D$ ), 测得的光子时间分布即时间点扩展函数可以由非克定律计算:

$$\Gamma_\nu(\xi_d, \zeta_s, t) = \frac{c}{2} \frac{1 - R_f}{1 + R_f} \phi_\nu(\xi_d, \zeta_s, t). \quad (3)$$

应用伽辽金有限元方法(Finite element method, FEM)求解,  $\phi_\nu(\mathbf{r}, t)$  (为简单起见省略  $\mathbf{r}_s$ ) 可近似表示为

$$\phi_\nu(\mathbf{r}, t) \approx \sum_{n=1}^N \Phi_\nu(n, t) u_n(\mathbf{r}) = \Phi_\nu(t)^T \mathbf{u}(\mathbf{r}), \quad (4)$$

其中

$$\mathbf{u}(\mathbf{r}) = [u_1(\mathbf{r}), u_2(\mathbf{r}), \dots, u_N(\mathbf{r})]^T,$$

$$\Phi_\nu(t) = [\Phi_\nu(1, t), \Phi_\nu(2, t), \dots, \Phi_\nu(N, t)]^T$$

分别表示有限元  $N$  个节点的形函数和时间变化光子密度, 可化为如下矩阵方程:

$$(\mathbf{A}_\nu + \mathbf{B})\Phi_\nu(t) + \mathbf{C} \frac{\partial \Phi_\nu(t)}{\partial t} = \mathbf{Q}_\nu(t), \quad (5)$$

$n$  为有限元节点个数,  $\mathbf{A}_\nu, \mathbf{B}$  及  $\mathbf{C}$  为  $N \times N$  的矩阵, 且对激发和发射波长具有相同形式, 而  $\mathbf{Q}_\nu(t)$  则有如

下不同形式:

$$\mathbf{Q}_\nu(t) = \begin{cases} \mathbf{u}(\mathbf{r}_s)\delta(t), & \nu = x \\ \mathbf{C}\Phi'(t), & \nu = m \end{cases} \quad (6)$$

$$\Phi'(n, t) = \frac{\eta\mu_{af}(n)}{\tau(n)}c \{ \Phi_x(n, t) \otimes e[\tau(n), t] \},$$

用全隐式时域有限差分方法求解方程(5), 时间序列为:  $\Phi_\nu(i) = \Phi_\nu(t_i)$ ,  $t_i = i\Delta t$  ( $i = -1, 0, 1, \dots$ ), 有如下方程:

$$\begin{cases} \left[ (\mathbf{A}_\nu + \mathbf{B}) + \frac{\mathbf{C}}{\Delta t} \right] \Phi_\nu(i+1) - \frac{\mathbf{C}}{\Delta t} \Phi_\nu(i) = \mathbf{Q}_\nu(i+1), \\ \Phi_\nu(-1) = 0. \end{cases} \quad (7)$$

上述方程中同样由于激发源不同,  $\mathbf{Q}_\nu(i) = \mathbf{Q}_\nu(t_i)$  表示为

$$\mathbf{Q}_\nu(i) = \begin{cases} \delta(i)\mathbf{u}(\mathbf{r}_s)/\Delta t, & \nu = x \\ \mathbf{C}\Phi'(i), & \nu = m \end{cases} \quad (8)$$

这里  $\Phi'(i) = \Phi'(t_i)$ ; 令

$$\Phi_x(n, i) = \Phi_x(n, t_i), E(n, i) = e[\tau(n), t_i],$$

$\Phi'(i)$  可写为如下形式:

$$\Phi'(n, i) \approx \Delta t c \frac{\eta(n)}{\tau(n)} \sum_{j=0}^{+\infty} \Phi_x(n, i) E(n, i - j). \quad (9)$$

由于矩阵  $(\mathbf{A}_v + \mathbf{B}) + \mathbf{C}/\Delta t$  为常量, 对(7) 式仅需要进行 Choleski 分解。

## 2.2 逆向模型

逆向模型可以由基于泰勒级数展开的 Newton-Raphson 法表示, 其迭代格式为

$$[\mathbf{\Gamma}_m - \mathbf{F}(\mathbf{p}_k)] = \mathbf{J}(\mathbf{p}_k) \delta \mathbf{p}_k, \quad \mathbf{p}_{k+1} = \mathbf{p}_k + \delta \mathbf{p}_k, \quad (10)$$

式中  $\mathbf{F}[\mathbf{p}(\mathbf{r})]$  为将参量空间  $\mathbf{p}(\mathbf{r}) = [\eta_{\text{af}}(\mathbf{r}), \tau(\mathbf{r})]^T$  映射到测量空间  $\mathbf{\Gamma}_m = [\Gamma_m(\xi_1, \zeta_1, t_1), \dots, \Gamma_m(\xi_D, \zeta_S, t_l)]^T$  的正向算子,  $\mathbf{J}(\mathbf{p})$  是正向算子的 Frechet 微分, 其离散形式即雅可比矩阵可由发射波的微扰扩散方程有效求解。当被测参量有微小变化时, 有下列积分方程:

$$\begin{aligned} \delta \mathbf{\Gamma}_m(\xi_d, \zeta_s, t) = & \int_{\Omega} \frac{g_m(\xi_d, \mathbf{r}, t) \otimes \phi_x(\mathbf{r}, \zeta_s, t) \otimes e[\tau(\mathbf{r}), t]}{\tau(\mathbf{r})} c \delta \eta(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \\ & \int_{\Omega} \{g_m(\xi_d, \mathbf{r}, t) \otimes \phi_x(\mathbf{r}, \zeta_s, t) \otimes f[\tau(\mathbf{r}), t]\} \frac{\eta(\mathbf{r})}{\tau(\mathbf{r})^3} c \delta \tau(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \end{aligned} \quad (11)$$

式中  $f(\tau, t) = e(\tau, t)(t - \tau)$ ;  $g_m(\mathbf{r}, \mathbf{r}', t)$  为格林函数。荧光产率和寿命分布可表示为  $\delta \eta(\mathbf{r}) = \delta \boldsymbol{\eta}^T \mathbf{u}(\mathbf{r})$ ,  $\delta \tau(\mathbf{r}) = \delta \boldsymbol{\tau}^T \mathbf{u}(\mathbf{r})$ , 其中  $\delta \boldsymbol{\eta} = [\delta \eta(1), \delta \eta(2), \dots, \delta \eta(N)]^T$ ,  $\delta \boldsymbol{\tau} = [\delta \tau(1), \delta \tau(2), \dots, \delta \tau(N)]^T$ ;  $\delta \eta(n)$  和  $\delta \tau(n)$  分别为第  $n$  个节点处产率和寿命的微扰。于是雅可比矩阵行为如下形式:

$$\mathbf{J}_{\eta_{\text{af}}}(\xi_d, \zeta_s, t_i) = \left\{ \begin{array}{l} \int_{\Omega} \frac{\{g_m(\xi_d, \mathbf{r}, t) \otimes \phi_x(\mathbf{r}, \zeta_s, t) \otimes e[\tau(\mathbf{r}), t]\} |_{t=t_i}}{\tau(\mathbf{r})} c u_1(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \\ \int_{\Omega} \frac{\{g_m(\xi_d, \mathbf{r}, t) \otimes \phi_x(\mathbf{r}, \zeta_s, t) \otimes e[\tau(\mathbf{r}), t]\} |_{t=t_i}}{\tau(\mathbf{r})} c u_2(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \\ \dots\dots \\ \int_{\Omega} \frac{\{g_m(\xi_d, \mathbf{r}, t) \otimes \phi_x(\mathbf{r}, \zeta_s, t) \otimes e[\tau(\mathbf{r}), t]\} |_{t=t_i}}{\tau(\mathbf{r})} c u_N(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \end{array} \right\}^T, \quad (12)$$

$$\mathbf{J}_{\tau}(\xi_d, \zeta_s, t_i) = \left\{ \begin{array}{l} \int_{\Omega} \{g_m(\xi_d, \mathbf{r}, t) \otimes \phi_x(\mathbf{r}, \zeta_s, t) \otimes f[\tau(\mathbf{r}), t]\} |_{t=t_i} \frac{\eta_{\text{af}}(\mathbf{r})}{\tau(\mathbf{r})^3} c u_1(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \\ \int_{\Omega} \{g_m(\xi_d, \mathbf{r}, t) \otimes \phi_x(\mathbf{r}, \zeta_s, t) \otimes f[\tau(\mathbf{r}), t]\} |_{t=t_i} \frac{\eta_{\text{af}}(\mathbf{r})}{\tau(\mathbf{r})^3} c u_2(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \\ \dots\dots \\ \int_{\Omega} \{g_m(\xi_d, \mathbf{r}, t) \otimes \phi_x(\mathbf{r}, \zeta_s, t) \otimes f[\tau(\mathbf{r}), t]\} |_{t=t_i} \frac{\eta_{\text{af}}(\mathbf{r})}{\tau(\mathbf{r})^3} c u_N(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \end{array} \right\}^T, \quad (13)$$

应用基于快速傅里叶变换的圆卷积对上述矩阵求解, 用代数重构法 (Algebraic reconstruction technique, ART)<sup>[15]</sup> 求解(10)式:

$$\left\{ \begin{array}{l} P = \frac{d^{(j)} - \mathbf{J}_{\eta}^{(j)}(\boldsymbol{\eta}_k, \boldsymbol{\tau}_k) \cdot \delta \boldsymbol{\eta}_k^{(j)} - \mathbf{J}_{\tau}^{(j)}(\boldsymbol{\eta}_k, \boldsymbol{\tau}_k) \cdot \delta \boldsymbol{\tau}_k^{(j)}}{\|[\mathbf{J}_{\eta}^{(j)}(\boldsymbol{\eta}_k, \boldsymbol{\tau}_k) \mathbf{J}_{\tau}^{(j)}(\boldsymbol{\eta}_k, \boldsymbol{\tau}_k)]\|^2}, \\ \begin{bmatrix} \delta \boldsymbol{\eta}_k^{(j+1)} \\ \delta \boldsymbol{\tau}_k^{(j+1)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \delta \boldsymbol{\eta}_k^{(j)} \\ \delta \boldsymbol{\tau}_k^{(j)} \end{bmatrix} + \lambda P [\mathbf{J}_{\eta}^{(j)}(\boldsymbol{\eta}_k, \boldsymbol{\tau}_k) \mathbf{J}_{\tau}^{(j)}(\boldsymbol{\eta}_k, \boldsymbol{\tau}_k)]^T, \quad j = 0, 1, 2, \dots, I \times D \times S \\ \delta \boldsymbol{\eta}_k^{(0)} = 0, \quad \delta \boldsymbol{\tau}_k^{(0)} = 0, \quad \begin{bmatrix} \boldsymbol{\eta}_{k+1} \\ \boldsymbol{\tau}_{k+1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \boldsymbol{\eta}_k \\ \boldsymbol{\tau}_k \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \delta \boldsymbol{\eta}_k^{(I \times D \times S)} \\ \delta \boldsymbol{\tau}_k^{(I \times D \times S)} \end{bmatrix}, \end{array} \right. \quad (14)$$

$d^{(j)}$  是向量  $[\Gamma_m - \mathbf{F}(\boldsymbol{\eta}_k, \boldsymbol{\tau}_k)]$  的第  $j$  个元素,  $\mathbf{J}_v^{(j)}(\boldsymbol{\eta}_k, \boldsymbol{\tau}_k)$  ( $v \in [\eta_{\mu_a}, \tau]$ ) 是雅可比矩阵  $\mathbf{J}_v(\boldsymbol{\eta}_k, \boldsymbol{\tau}_k)$  的第  $j$  行。松弛因子  $\lambda$  对重构有很大的影响, 且已证明其取值范围为  $[0, 2]$ , 迭代数的选择与噪声有关, 通过限制迭代次数达到基于代数重构法的正则归一化。为了减少伪迹, 对相邻接点进行中值滤波。

为了整体评估算法, 测量的相对误差可由以迭代次数  $k$  为函数的方程计算:

$$\varepsilon(k) = \sum_{i=1}^I \sum_{s=1}^S \sum_{d=1}^D \left| \frac{\Gamma_m(\xi_d, \zeta_s, t_i) - F_k(\xi_d, \zeta_s, t_i)}{\Gamma_m(\xi_d, \zeta_s, t_i)} \right|^2. \quad (15)$$

此处  $F_k(\xi_d, \zeta_s, t_i)$  是正向第  $k$  步计算的估计值, 其中  $F_0(\xi_d, \zeta_s, t_i)$  由初始参量计算(通常为背景参量)。

### 3 方法评估

在图像重建过程中所用仿体的结构如图 1 所示。背景为半径 25 mm 的圆面, 光学和荧光的参量分别为  $\mu_{ax,m}^{(B)} = 0.035 \text{ mm}^{-1}$ ,  $\mu_{sx,m}^{(B)} = 1.0 \text{ mm}^{-1}$  及  $\eta^{(B)} = 0.001 \text{ mm}^{-1}$ ,  $\tau^{(B)} = 500 \text{ ps}$ , 与背景具有同样光学特性的两个小圆(靶)沿  $x$  轴与原点对称放置, 半径分别为  $r_1, r_2$ , 荧光参量为  $(\eta_1, \tau_1), (\eta_2, \tau_2)$ 。假定 16 个源和探测器的同轴均匀分布于边界, 用 25 ps 分辨率的通道测量<sup>[16]</sup>。为减小由于在正向和逆向解中应用同一模型而引起的“鬼”问题, 在正向模型中用一个具有 3750 元素和 1951 个节点的有限元网格产生数据。在逆向问题中划分较粗, 有 2400 个元素和 1261 个节点。

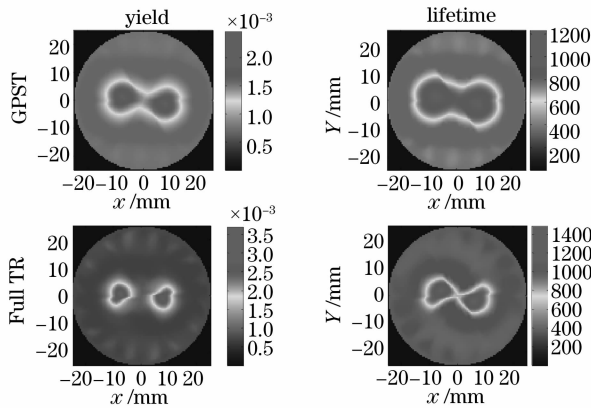


图 2 中心间距为 16 mm 的靶重建图(a),  $x$  轴轮廓图(b)

Fig. 2 Reconstructed images (a),  $x$ -profile (b) for CCS of 16 mm of target

### 3.2 定量性

用如下形式评估:

$$Q_v = \frac{\max[v(x)]}{\min_x[v(x)]}. \quad (17)$$

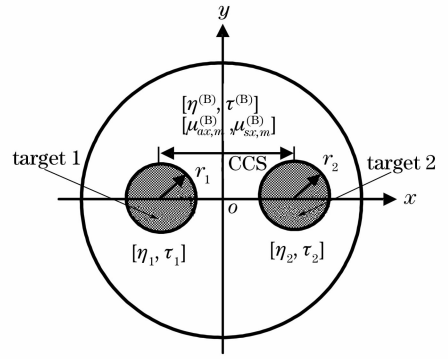


图 1 仿体

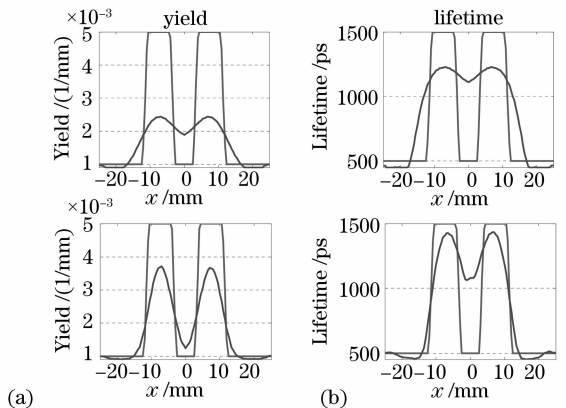
Fig. 1 Phantom

### 3.1 空间分辨率

首先在靶中心间距(Center-to-center separation, CCS)变化的情况下, 用全时间分辨方法和广义脉冲技术重建产率和寿命图像。其中两个靶的半径为  $r_1 = r_2 = 4 \text{ mm}$ , 荧光率和寿命的对比度分别为 5:1 和 3:1, 即  $\eta_1 = \eta_2 = 0.005 \text{ mm}^{-1}$ ,  $\tau_1 = \tau_2 = 1500 \text{ ps}$ 。图 2(a)、图 2(b)分别给出了中心间距为 16 mm 时的产率(yield)和寿命(life time)的重建图及  $x$  轴轮廓图。另外为了定量分析算法的空间分辨率, 定义如下评估公式:

$$R_v = \frac{v(0) - \min[v(x)]}{\max[v(x)] - \min[v(x)]}, \quad (16)$$

$R_v$  ( $v \in [\eta, \tau]$ ) 以中心间距为函数。若以  $R_v = 0.5$  为标准, 全时间分辨方法中产率和寿命相应的中心间距约为 13 mm 和 17 mm, 而广义脉冲技术中约为 17 mm 和 20 mm, 因此全时间分辨方法空间分辨率更高。且从图 2(a)中可看出应用两种方法进行图像重建时, 产率重建的空间分辨率均比寿命高。



(a)

(b)

靶的荧光对比度取不同值,中心间距为 25 mm,图 3 是对比度为 4:1,即 $(\eta_p, \tau_i) = (0.004 \text{ mm}^{-1}, 2000 \text{ ps})$  ( $i=1,2$ ) 时的重建图。图 4 中以靶荧光对比度为  $Q_v$  (即靶  $x$  轴轮廓图中最大值与最小值之比) 的函数用于对算法重建(a)产率和(b)寿命的定量分析。结果显示全时间分辨方法在图像重建尤其是产率重建的定量性上有很大提高。当对比度低于 5:1 时,全时间分辨法在定量性上产率重建与寿命重建几乎相同,而高对比度情况下,则对产率重建过度而寿命重建不足。广义脉冲技术在寿命重建上显示了良好的定量性,但对产率重建有很大不足。

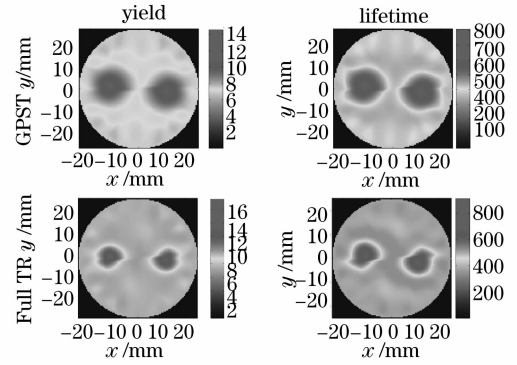


图 3 对比度为 4:1 的重构图

Fig. 3 Reconstructed images for a contrast of 4:1

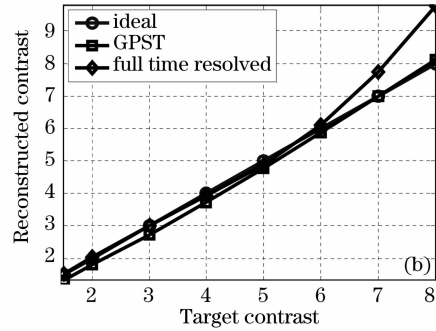
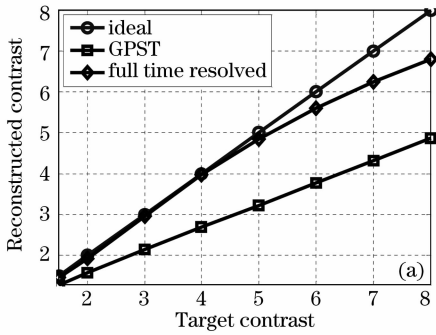


图 4 以靶荧光对比度为函数的对比曲线

Fig. 4 Comparison as a function of their respective target fluorescence contrast

### 3.3 尺寸对比

对算法区分靶尺寸差异的保真度进行评估,定义

$$S_v = \frac{|\nu_{\max}^{(L)} - \nu_{\min}^{(L)}| |x_1^{(L)} - x_2^{(L)}|}{|\nu_{\max}^{(R)} - \nu_{\min}^{(R)}| |x_1^{(R)} - x_2^{(R)}|}, \quad (18)$$

其中  $\nu_{\max}^{(L)} = \max_{x < 0}[\nu(x)]$ ,  $\nu_{\max}^{(R)} = \max_{x > 0}[\nu(x)]$  分别为左右靶 X 轴轮廓图的最大值;  $\nu_{\min} = \min[\nu(x)]$  为最小值;  $x_i^{(L)}$  和  $x_i^{(R)}$  ( $i=1,2$ ) 分别为左右靶的半极大值坐标。为计算简单,仅考虑单个产率重建。图 5 计算

了  $S_v$  的如下三种情况: 1) 固定靶灰度对比度为 3:1 ( $\eta_1 = \eta_2 = 0.003 \text{ mm}^{-1}$ ), 靶尺寸对比度为:  $r_{1,2} = 5 \text{ mm} \pm i\Delta r$ , 其中  $\Delta r = 0.5 \text{ mm}$ ,  $i = 0, 1, \dots, 6$ ; 2) 固定靶尺寸对比度为 1.5:1 ( $r_1 = 6 \text{ mm}$ ,  $r_2 = 4 \text{ mm}$ ), 产率对比度变化; 3) 固定产率对比度为 3:1, 作为靶尺寸因子  $\alpha$  的函数, 其中  $r_1 = 3\alpha \text{ mm}$ ,  $r_2 = 2\alpha \text{ mm}$ 。结果显示全时间分辨法的保真度整体优于广义脉冲技术。

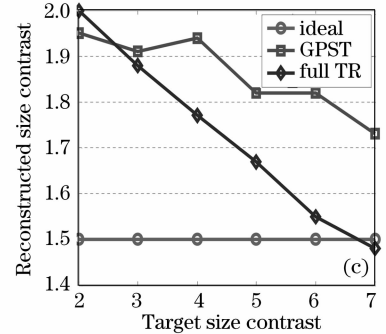
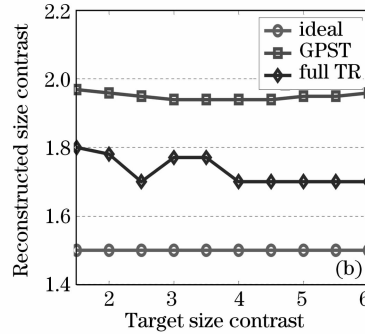
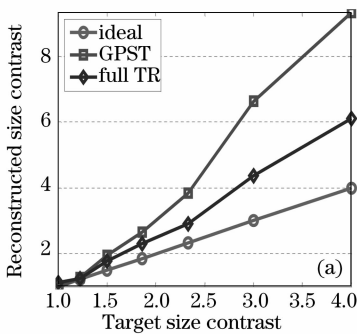


图 5 以重建尺寸为函数的对比曲线

Fig. 5 Comparison as a function of size contrast

### 3.4 灰度分辨率

用  $G_v$  来定量分析算法辨别灰度差异的能力:

$$G_v = \frac{|\max_{x<0}[\nu(x)] - \max_{x>0}[\nu(x)]|}{0.5\{\max_{x<0}[\nu(x)] + \max_{x>0}[\nu(x)]\} - \min[\nu(x)]} \quad (19)$$

对  $G_v$  在以下三种情况下进行计算: 1) 固定靶产率基线 {即  $0.5\{\max_{x<0}[\hat{\eta}(x)] + \max_{x>0}[\hat{\eta}(x)]\}$ } 为  $0.003 \text{ mm}^{-1}$ ,  $r_1 = r_2 = 4 \text{ mm}$ , 作为灰度差异的函数; 2) 固定灰度差异为 30%,  $r_1 = r_2 = 4 \text{ mm}$ , 作为产率基线的函数; 3) 固定靶产率基线为  $0.003 \text{ mm}^{-1}$  靶灰度差异 30%, 作为半径的函数。如图 6 所示。结果表明, 全时间分辨方法一般来说优于广义脉冲技术, 尤其对应靶为大尺寸或者高对比度情况。反之则广义脉冲技术占优。

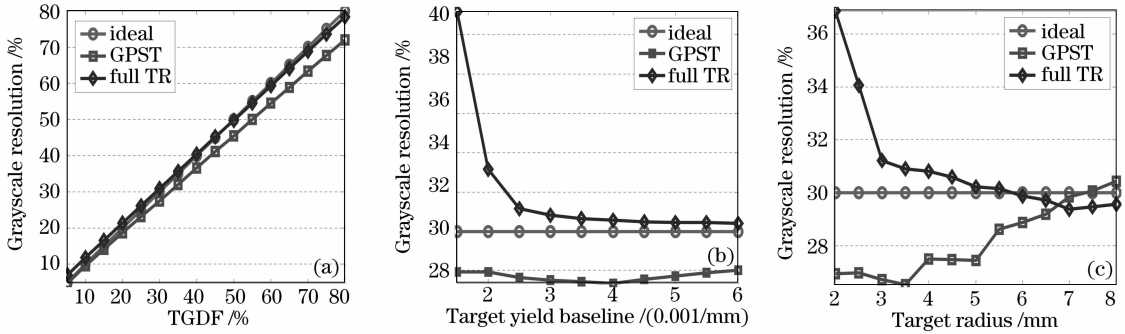


图 6 以灰度分辨率为函数的对比曲线

Fig. 6 Comparison as a function of grayscale resolution

### 3.5 噪声稳健性

在测量信号中主要有两种噪声。第一种为热噪声, 该噪声与被测信号无关且可用一系列独立同分布的高斯随机变量模拟; 第二种为散粒噪声, 由被测光子的量子起伏引起, 可由泊松分布表示, 此模型可进一步用独立但非同分布的高斯随机变量表示。因为被测光流强度大于探测器的本底热噪声, 可用如下噪声模型表征全时间分辨方法的噪声稳健性:

$$\begin{cases} \sigma(\xi_d, \zeta_s, t) = \Gamma_m(\xi_d, \zeta_s, t) 10^{-\chi(\xi_d, \zeta_s, t)/20}, \\ \chi(\xi_d, \zeta_s, t) = 20 \ln \left\{ \sqrt{\frac{N_{pm} \Gamma_m(\xi_d, \zeta_s, t)}{\min[\Gamma_m(\xi_d, \zeta_s, t)]}} \right\}, \end{cases} \quad (20)$$

$\chi(t)$  为信噪比 (Signal-to-noise ratio, SNR),  $N_{pm}$  表示在  $\min[\Gamma_m(\xi_d, \zeta_s, t)]$  时测得的光子数。为简单起见, 在广义脉冲技术法中将散粒噪声近似模拟为一系列在  $\xi_d, \zeta_s$  上同分布的独立高斯随机变量, 拉普

拉斯变换因子为常数  $\chi_{gpst}$ 。用  $\chi(\xi_d, \zeta_s, t)$  的平均值  $\chi_{tr}$  表示全时间分辨方法中的整体噪声水平。图 7 表示了信噪比为  $\chi_{tr} = \chi_{gpst} = 20 \text{ dB}$  时的重建图像, 其中荧光对比度为 3:1,  $r_1 = r_2 = 4 \text{ mm}$ 、中心间距为  $25 \text{ mm}$ 。结果显示全时间分辨方法在噪声稳健性上明显优于广义脉冲技术。

## 4 结 论

提出了一种用全时间分辨法实时重建荧光产率和寿命图像的时域荧光分子层析方法。通过模拟数据对算法在空间分辨率、定量性、重建尺寸和灰度的保真度以及噪声稳健性等方面进行了验证。结果证明了全时间分辨方法重建荧光产率和寿命图像的有效性, 且几乎在各个方面都优于广义脉冲。另外由于全时间分辨方法能够应用时域测量中最丰富的信息, 因而能够恢复多参量, 且具有较高的图像质量和噪声稳健性, 这些是稳态和频域模型无法同时获得的。随着时间相关的单光子计数系统<sup>[17]</sup>及其它硬件测量系统的发展, 时域测量方法也将得到不断发展。

### 参 考 文 献

- 1 Daniel J. Hawrysz, Eva M. Sevick-Muraca. Development toward diagnostic breast cancer imaging using near-infrared optical measurements and contrast agents[J]. *Neoplasia*, 2000, 2(5): 388~417
- 2 Eva M. Sevick-Muraca, Jessica P. Houston, Michael Gurfinkel. Fluorescence-enhanced, near infrared diagnostic imaging with contrast agent[J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2002, 6: 642~650

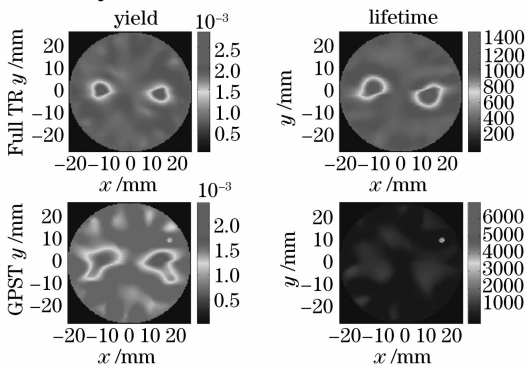


图 7 信噪比为 20 dB 的重建图

Fig. 7 Reconstructed images for a signal-to-noise ratio of 20 dB

- 3 Adam B. Milstein, Seungseok Oh, Kevin J. Webb *et al.*. Fluorescence optical diffusion tomography [J]. *Appl. Opt.*, 2003, **42**(16): 3081~3894
- 4 Tarik F. Massoud, Sanjiv S. Gambhir. Molecular imaging in living subjects; seeing fundamental biological processes in a new light [J]. *Genes & Development*, 2003, **17**: 545~580
- 5 Simon R. Cherry. In vivo molecular and genomic imaging: new challenges for imaging physics[J]. *Physics in Medicine Biology*, 2004, **49**: R13~R48
- 6 Vahilis Ntziachristos, Ching-Hsuan Tung, Christoph Bremer *et al.*. Fluorescence molecular tomography resolves protease activity in vivo[J]. *Nature Medicine*, 2002, **8**(7): 757~760
- 7 S. Lam, F. Lesage, X. Intes. Time domain fluorescent diffuse optical tomography: analytical expressions[J]. *Optics Express*, 2005, **13**(7): 2263~2275
- 8 Anand T. N. Kumar, Jesse Skoch, Brian J. Bacskai *et al.*. Fluorescent-lifetime-based tomography for turbid media[J]. *Opt. Lett.*, 2005, **30**(24): 3347~3349
- 9 Alexander X. Cong, Ge Wang. A finite-element-based reconstruction method for 3D fluorescence tomography [J]. *Optics Express*, 2005, **13**(24): 9847~9857
- 10 Feng Gao, Huijuan Zhao, Yukari Tanikawa *et al.*. A linear, featured-data scheme for image reconstruction in time-domain fluorescence molecular tomography[J]. *Optics Express*, 2006, **14**(16): 100~116
- 11 Alexander D. Klose, Vasilis Ntziachristos, Andreas H. Hielscher. The inverse source problem based on the reative transfer equation in optical molecular imaging [J]. *J. Computational Physics*, 2005, **202**(1): 323~345
- 12 Feng Gao, Huijuan Zhao, Yukio Yamada. Improvement of image quality in diffuse optical tomography by use of full time-resolved data[J]. *Appl. Opt.*, 2002, **41**(4): 778~791
- 13 Thomas J. Farrell, Michael S. Patterson. *Diffusion Modeling of Fluorescence in Tissue*, in *Handbook of Biomedical Fluorescence* [M]. New York: Marcel Dekker, 2003. 29~58
- 14 Gao Feng, Wei Liu, Huijuan Zhao. Linear scheme for time-domain fluorescence molecular tomography [J]. *Chin. Opt. Lett.*, 2006, **4**(10): 595~597
- 15 Zou Wei, Wang Jiajun, Feng Dagan. Parallel computation of forward problem for fluorescence molecular tomography[J]. *Acta Optica Sinica*, 2007, **27**(3): 443~450
- 邹 玮,王加俊,冯大淦. 荧光分子断层成像正向问题的并行计算[J]. *光学学报*, 2007, **27**(3): 443~450
- 16 Zhang Bin, Song Yang, Song Yizhong *et al.*. Flow field moiré tomography based on phase unwrapping and a new iterative reconstruction algorithm[J]. *Chin. J. Lasers*, 2006, **33**(4): 531~536
- 张 斌,宋 阳,宋一中等. 基于相位展开和一种新的迭代算法的流场莫尔层析技术[J]. *中国激光*, 2006, **33**(4): 531~536
- 17 Florian E. W. Schmidt, Martin E. Fry, Elizabeth M. C. Hillman *et al.*. A 32-channel time-resolved instrument for medical optical tomography [J]. *Review of Scientific Instruments*, 2000, **71**(1): 256~265