

文章编号: 0253-2239(2010)01-0169-06

组织热凝固程度无损监控的光学断层成像研究

李 颢 韬 钱 志 余* 李 婷

(南京航空航天大学自动化学院, 江苏 南京 210016)

摘要 提出了利用光学断层成像技术对组织热凝固程度进行无损在位监控的方法。在重建算法上采用不需要计算雅可比(Jacobian)矩阵的非线性多参数优化方法,采用了基于 N 进制分部编码的遗传算法作为优化策略,可以有效提高成像速度,克服计算雅可比矩阵带来的误差。采用简化的感兴趣区热疗模型,该模型最大程度的减小了对精度的影响。通过蛋白质凝固的实时监控实验,对监控方法进行了验证,给出了相应的监测结果,并从曲线、重建图像的临床意义等方面进行了分析。结果证明论文实现了通过约化散射系数对生物组织局部热凝固治疗过程无损实时监测的目的。

关键词 组织光学;热凝固监控;光学断层成像;遗传算法;近红外

中图分类号 O436;R445 文献标识码 A doi: 10.3788/AOS20103001.0169

Research on the Non-Invasive Monitoring of Tissue Regional Thermal Coagulation Based on Optical Tomography

Li Weitao Qian Zhiyu Li Ting

(College of Automation Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics,
Nanjing, Jiangsu 210016, China)

Abstract A non-invasive in vivo monitoring method of tissue thermal coagulation based on optical tomography was proposed. The nonlinear multi-parameter optimization algorithm in the new reconstruction method was proposed, which was not based on the calculation of Jacobian matrix. N -decimal system parted coding operator genetic algorithm was used as optimization algorithm. The new reconstruction method could improve the reconstruction speed, avoid the ill-conditioned problem and calculation error of Jacobian matrix. A simplified region of interest model of thermal coagulation was given, which came at the least price of reduced precision. The monitoring method was proved by the experiment of egg white. The curves, reconstruction images and clinic significance were studied. It can be concluded that the reduced scattering coefficient image, got by optical tomography, can be used to evaluate the process of thermal coagulation non-invasively.

Key words tissue optics; monitoring of thermal coagulation; optical tomography; genetic algorithm; near infrared

1 引 言

肿瘤局部热凝固疗法(TCT)是利用介入的激光、射频、微波或高能聚焦超声使被治疗肿瘤组织局部加热达到或者超过蛋白质发生不可逆变性温度 $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ ^[1,2],在肝脏肿瘤、食道癌、脑肿瘤、前列腺癌的治疗中得到了广泛的应用。

热凝固疗法要求对目标区域进行彻底损毁,同时

不能损伤周围正常组织。因此热凝固治疗过程中对组织治疗区域热凝固程度的实时监控变得尤为重要^[1~3]。现有方法主要是通过温度和作用时间来推断热凝固的程度,缺少对凝固程度直接监测的手段。对于热剂量的选取,临床上基本采用经验方法,带有较大的不确定性。目前光学方法逐渐应用到生物组织特性的研究中^[4~6],并证明了光学参数与组织受热

收稿日期: 2008-12-08; 收到修改稿日期: 2009-04-03

基金项目: 国家 863 计划(2008AA02Z438)、国家自然科学基金(30671997)和江苏省自然科学基金(BK2009371)资助课题。

作者简介: 李颢韬(1979—),男,博士,讲师,主要从事生物医学光子学方面的研究。E-mail: liweitao@nuaa.edu.cn

* 通信联系人。E-mail: zhiyu@nuaa.edu.cn

程度存在一定联系^[7~9]。

针对目前局部热疗中组织热凝固程度无法直接监测的现状,结合光学成像技术,提出了采用快速光学断层成像系统(OT)对组织局部热疗过程进行无损监控的方案。通过对约化散射系数(μ_s)与热凝固程度关联的研究,实现热凝固程度的光学断层成像无损监控。

2 感兴趣区光学断层成像快速重建方法

2.1 光学断层成像原理

波长范围在 650~900 nm^[10] 的光在生物组织中能够穿透较深的距离,此波长范围被称为“光谱窗口”,论文采用的光源波长为 690 nm。

光学断层成像是一种无损的、非侵入性的成像方法^[11~13]。该方法在生物组织表面安放光源和检测器,通过分析经过生物组织吸收和散射作用的出射光,获得生物组织内部的信息。目前研究大都集中在与吸收系数相关的血氧含量的分析上,本文则重点研究了与组织热凝固程度相关的 μ_s 上,并通过 μ_s 初步完成对组织热凝固程度的无损监控。

2.2 多参数快速重建优化方法

当前的光学断层成像重建优化算法无论采用线性还是非线性优化方法,大都要利用正向模型设计一个与生物组织内部光学参数变化有关的矩阵,称为雅可比(Jacobian)矩阵,这就难以避免 Jacobian 矩阵在求解中的病态性^[14,15] 和巨大的运算量。线性优化算法速度较快,但是要求光学参数的变化很小,并且只能求光学参数的相对变化量。非线性优化算法,计算速度非常慢,无法满足临床诊断的实时性要求。

将光学断层成像的逆向问题转化为不需要计算 Jacobian 矩阵的多参数优化算法,为了进一步提高算法的收敛速度,优化策略选择了多参数 N 进制分部编码的遗传算法^[16],该算法在理论上可以获得 μ_s 的绝对数值。算法将一个 N 进制表示的实数分为整数部分和小数部分分别进行编码,并定义相应的选择、交叉、变异算子,该算法同时具有二进制编码全局搜索能力强、浮点数编码局部搜索能力强的特点。在适应度函数的选取上,为了更好的表示种群在进化过程的优劣,根据正向模型的特点,适应度函数定义为

$$f(x) = \exp\left[-\alpha \left| \frac{\Phi_m(x^*) - \Phi_t(x)}{\Phi_t(x)} \right|\right],$$

式中 x^* 表示待测量的生物组织中感兴趣区域的平均光学参数, $\Phi_m(x^*)$ 表示仪器测量获得的生物组

织各个通道处的光强, x 表示理论上生物组织中感兴趣区域的平均光学参数, $\Phi_t(x)$ 表示有限元计算的生物组织边界处的光子能量, α 为调节因子。

快速算法的实现过程为:

建立生物组织理论仿真模型,根据经验设定各个划分的初始平均光学参数。

采用有限元法求解光学断层成像系统的正向模型,获得组织边界各个检测器通道位置的光子能量分布(理论仿真)。

对待测量的生物组织,采用以多通道光纤光谱仪和相应软件为核心的测量系统,获得光纤检测器通道所在边界处的光强(仪器测量)。

将理论仿真获得的边界光子能量与仪器测量所获得的边界光强作为参数,采用优化策略进行计算。在满足优化策略的情况下,获得待测量生物组织的光学参数。

2.3 时间复杂度分析

提出的算法在时间复杂度上大大优于现有算法。设光学断层成像系统中有 S 个光源, D 个检测点,现有算法计算一次 Jacobian 矩阵至少需要 $S+D$ 次正向模型求解及 $S \times D$ 次矩阵相乘,而现有算法每迭代一次,就要计算一次 Jacobian 矩阵,求解效率很低。提出的算法,直接采用优化算法完成理论数据与模拟数据所构成适应度函数的优化,在理论上避免了 Jacobian 矩阵的计算,大大减少了运算量,也有效的克服了计算 Jacobian 矩阵的问题给系统重建工作带来的误差。同时在逆向问题模型的划分上,采用与热疗密切相关的感兴趣区的方法,有效的降低了待求参数的个数。

2.4 感兴趣区模型设计

为了进一步提高图像重建的速度,根据热疗的实际情况,提出了感兴趣区(ROI)模型设计方法。ROI 模型如图 1 所示,在实际热疗中加热部位(III)是精确已知的,由于热传导在人体中是递减的,因此加热部位(III)和正常生物组织(I)之间设置过渡区域(II)的设想是成立的。由此可见,虽然对模型进

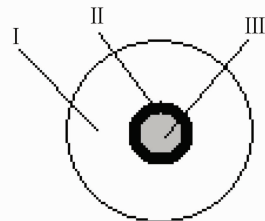


图 1 感兴趣区模型示意图

Fig. 1 Region of interest model diagram

行了简化,但都考虑了实际情况,在简化模型的同时对精度的影响降到了最低。最终的简化模型可以提高程序的运行速度,对热凝固的过程进行监控。再进一步简化,可以将区域 I 和 II 进行合并,从而构成两个区域的感兴趣区模型。

3 测试系统的硬件构成

测试系统为自主开发的近红外光学断层快速成像系统,该系统采用钨卤素白色光源(HL2000-HP, Ocean Optics 公司),输出功率为 7 W,漂移每小时小于 0.3%;光信号检测器采用 8 通道 CCD 光谱仪(USB2000, Ocean Optics 公司),检测波长范围为 380~1050 nm,积分时间为 5 ms~20 s;各个通道的测量光纤直径为 600 μm (Ocean Optics 公司),有效波长范围为 400~2100 nm。图 2 给出了测试系统组成示意图,测试系统主要采用的测量波长为 690 nm。近红外光由相应通道的测量光纤传输到生物组织表面,由安装在生物组织表面特定位置的光纤接收并传输到 8 通道光谱仪中,然后通过数据线由计算机采集,利用快速重建算法给出重建图像。

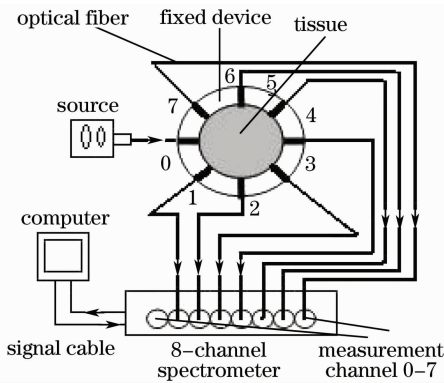


图 2 测试系统组成示意图

Fig. 2 Measurement system diagram

4 组织热凝固程度监控实验

4.1 实验整体原理

组织局部热凝固过程中生物组织的温度和形态发生变化;温度和形态的变化引起了生物组织光学参数,特别是 μ_s 的变化;利用光学断层成像系统无损测量获得生物组织内部的约化散射系数及其空间分布情况;从而间接完成对生物组织内部受热区域凝固程度的监控。

前期研究表明^[17],新鲜鸡蛋在水浴箱受热过程中,温度与约化散射系数密切相关,如图 3 所示。根据斜率曲线可以分为 4 个阶段,第一阶段为

20~37 $^{\circ}\text{C}$,约化散射系数上升了约 4.3%,认为鸡蛋没有凝固;第二阶段为 37~45 $^{\circ}\text{C}$,约化散射系数上升了 20.5%,蛋白质开始变性;第三阶段为 45~69 $^{\circ}\text{C}$,约化散射系数上升了 216.8%,表示鸡蛋凝固的过程,约化散射系数显著升高;第四阶段时曲线开始平稳,表示蛋白质完全凝固,而温度 69 $^{\circ}\text{C}$ 与蛋白质凝固的温度 68~71 $^{\circ}\text{C}$ 一致。进一步对蛋黄剖切,证明了此时蛋白质完全凝固。

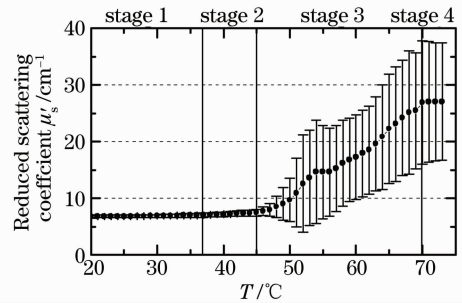


图 3 鸡蛋约化散射系数与温度关系曲线

Fig. 3 Relation between reduced scattering coefficient and temperature of egg

实验采用近红外光学断层成像技术实现对组织局部热凝固程度进行无损在位监测,获得与图 3 类似的约化散射系数与温度的关系曲线。

4.2 实验过程与结果

利用 Intralipid 和牛奶配置溶液,用其模拟生物组织。将新鲜鸡蛋搅拌均匀,放入到试管中,用来模拟待加热的组织(蛋白质)^[9]。将试管放置在固定装置中间,用来模拟均匀的生物组织中有一个特异区域的模型——简化的两区域感兴趣区模型。最后将整个固定装置放置在恒温水浴箱中进行加热。光学参数采用 ISS 血氧测试仪(OXI meter)进行定标。将恒温水浴箱温度设定为 70 $^{\circ}\text{C}$ 进行加热,待温度达到设定温度后,将固定装置放入水浴箱中进行热凝固实验。

理论仿真模型是组织中间有一个特异区域(模拟待加热的组织)的两区域 ROI 模型。组织的吸收系数为 0.027 cm^{-1} ,约化散射系数为 5.6 cm^{-1} ;特异区域的吸收系数为 0.023 cm^{-1} ,约化散射系数的变化范围如图 3 所示,归一化半径大小为 0.38。图 4(a)给出了特异区域的约化散射系数从 1 cm^{-1} 变化到 50 cm^{-1} 时,通道 1~4 处的理论仿真光子能量。图 4(b)为测量获得的通道 1~4 的光强曲线进行 5 点平均滤波,再每 250 个点进行采样后,分别获得 8 个采样点的光强数据,采样点之间的时间间隔为 250 s,共计大约 2010 s。图 4(a)横坐标是 μ_s ,与之对应的图 4(b)的横坐标为时间采样点,这是因为

在实际热凝固程度监控时,系统直接测量获得的参数就是加热时间与光强的关系曲线。

理论数据进行匹配,图 5 分别给出了理论数据的归一化光子能量和测量数据匹配后的归一化光强。

采用两次标准化的数据匹配方法对测量数据和

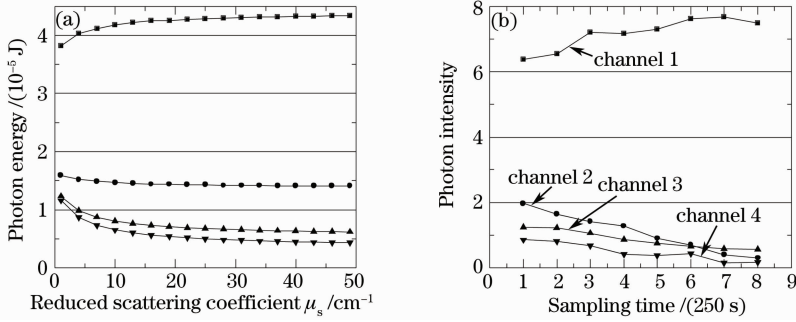


图 4 组织受热过程中各个通道的数据。(a)理论仿真的光子能量;(b)仪器的测量光强

Fig. 4 Photon intensity of different channels during process of thermal coagulation. (a) Photon energy by theoretical simulation; (b) photon intensity from measurement

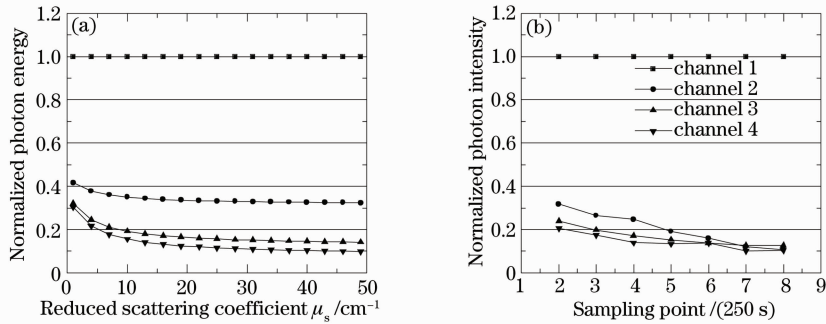


图 5 组织受热过程中各个通道的归一化数据。(a)理论仿真的归一化光子能量;(b)仪器测量的归一化光强

Fig. 5 Normalized photon intensity of different channels during process of thermal coagulation. (a) Normalized photon energy by theoretical simulation; (b) normalized photon intensity from measurement

图 5 可以看出数据经过归一化和匹配后,通道 1,3,4 的数据相互之间匹配较好,而通道 2 的数据明显不一致。因此,在重建时主要采用通道 1,3,4 的数据。

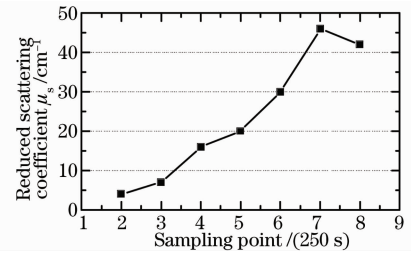


图 6 采样点处约化散射系数重建数据

Fig. 6 Reconstructed reduced scattering coefficient at sampling points

特异区域重建约化散射系数如图 6 所示,相应的重建图像如图 7 所示,图 7 从上到下第 1,2 行分别为真实、重建的约化散射系数对应的图像;从左到右每一列对应从 2 开始的采样点。

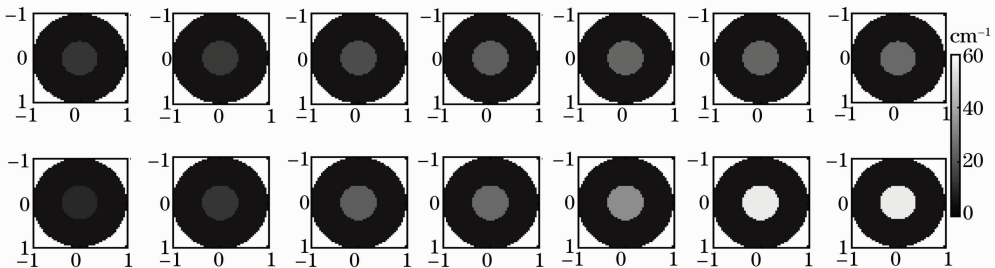


图 7 采样点处约化散射系数重建图像

Fig. 7 Reconstruction images of reduced scattering coefficient at sampling points

5 讨 论

5.1 曲线的临床意义

可以将图 6 中约化散射系数的变化曲线分为 4 个部分:

第 1 部分为采样点 1,2,此时受热的生物组织还没有发生变性,受热组织的约化散射系数没有发生改变;第 2 部分为采样点 2,3,此时受热的生物组织开始发生变性,表现出的是约化散射系数的变化,但此部分还在可逆热凝固的范围内;第 3 部分为采样点 3 到采样点 7,生物组织进入不可逆热凝固阶段,表现为约化散射系数发生显著变化;第 4 部分为采样点 7,8,生物组织热凝固过程结束,在组织没有发生炭化之前,约化散射系数保持不变。

在实际临床应用中,通过图 6 获得的曲线,根据其拐点的情况,可以准确的获得受热凝固的生物组织所处的阶段。例如当到达采样点 7 时,此时可以判断组织已经完全凝固,因此可以做为热剂量选择的依据。图 6 曲线的意义还在于,直接反映的是对杀灭癌细胞起直接作用的组织凝固程度,而不是像现有的方法通过温度与时间的累积,利用经验来判断组织的凝固情况。

5.2 重建图像的物理意义

图 7 给出了相应图 6 的重建图像。图 7 的临床意义在于,可以完成对组织受热区域进行监控,而不是测量仪器所在点。可以看出,图 6 中约化散射系数的变化曲线对应的是图 7 中组织中间区域的约化散射系数。此时,重建区域的设计就和临床有着密切的关系。由于采用了感兴趣区(ROI)的模型设计方法,因此可以有效的将受热区域设为感兴趣区域,从而完成对整个 ROI 的平均约化散射系数的监控。

5.3 重建误差分析

与图 3 相比,重建的约化散射系数在数值上存在误差,主要由于为了加快重建的速度而忽略了吸收系数的变化。另一个重要的原因在于标准化模型建立的准确与否,这也是完成系统定标的关键。这一点在仿真中比较容易实现,本节研究的模型和系统定标的模型相差不大,因此数据较为准确。但是在临床中就较为难以实现,这一点必须借助其他现有的医学成像设备,获得组织的解剖信息,从而根据各个组织的光学参数的数值,完成生物组织光学参数的初始化工作,之后作为 ROI 模型,就可以重点监控热凝固区域的变化情况。

6 结 论

通过约化散射系数与热凝固相互关系曲线,以

及边界处测量点光强与热凝固的相互关系,认为边界处测量点光强的变化情况反映了生物组织内部热凝固的程度。并且通过非均匀组织的热凝固实验,验证了利用近红外光学断层成像重建算法的监控热凝固过程的可行性。

论文开发的近红外光学断层成像系统,利用 ROI 模型,可以获得监控区域的平均约化散射系数变化曲线,并完成图像重建工作。虽然约化散射系数在重建数值上与真实值存在较大差异,但其变化趋势没有改变,可以利用变化曲线对热凝固过程中凝固区域进行凝固程度的监控。

参 考 文 献

- Liesbeth M. Veenendaal, Richard van Hillegersberg, Niels Smakman *et al.*. Synergistic effect of interstitial laser coagulation and doxorubicin in a murine tumor recurrence model of solitary colorectal liver metastasis[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2006, **13**(2): 168~175
- Kinya Furukawa, Toyooki Miura, Yasuhumi Kato *et al.*. Microwave coagulation therapy in canine peripheral lung tissue [J]. *J. Surgical Research*, 2005, **123**(2): 245~250
- Lee C. L. Chin, Brian C. Wilson. Radiance-based monitoring of the extent of tissue coagulation during laser interstitial thermal therapy[J]. *Opt. Lett.*, 2004, **29**(9): 959~961
- George Themelis, Helen D'Arceuil, Solomon G. Diamond *et al.*. Near-infrared spectroscopy measurement of the pulsatile component of cerebral blood flow and volume from arterial oscillations[J]. *J. Biomedical Optics*, 2007, **12**(1): 014033
- Wei Huajiang, Guo Zhouyi, Xie Shusen *et al.*. Pathological changes of human bladder mucosa/submucosa tissues induced changes in diffuse reflection spectra of tissues in vitro[J]. *Acta Optica Sinica*, 2008, **28**(5): 943~948
魏华江, 郭周义, 谢树森等. 人膀胱粘膜/粘膜下层组织病变组织漫反射光谱的变化[J]. *光学学报*, 2008, **28**(5): 943~948
- Maureen Johns, Cole A. Giller, Dwight C. German *et al.*. Determination of reduced scattering coefficient of biological tissue from a needle-like probe [J]. *Opt. Express*, 2008, **13**(13): 4828~4842
- Ao Huilan, Xing Da, Wei Huajiang *et al.*. Thermal coagulation-induced changes of the optical properties of normal and adenomatous human colon tissues in vitro in the spectral range 400 ~ 1100 nm [J]. *Phys. Med. Biol.*, 2008, **53**(8): 2197~2206
- Chang Min, Peng Dan, Xu Kexin. Study of the effect of temperature on optical properties of biological tissue-simulating phantom[J]. *Acta Optica Sinica*, 2007, **27**(6): 1080~1083
常敏, 彭丹, 徐可欣. 温度对生物组织模拟液光学特性影响的研究[J]. *光学学报*, 2007, **27**(6): 1080~1083
- Zhu Dan, Luo Qingming, Zeng Shaoqun *et al.*. Changes in the optical properties of slowly heated human whole blood and albumen[J]. *Acta Optica Sinica*, 2002, **22**(3): 369~373
朱丹, 骆清铭, 曾绍群等. 热作用下蛋白及全血光学特性变化的实验研究[J]. *光学学报*, 2002, **22**(3): 369~373
- Zhao Qing, Ji Lijun, Jiang Tianzi. Improving depth resolution of diffuse optical tomography with a layer-based sigmoid adjustment method[J]. *Opt. Express*, 2007, **15**(7): 4018~4029
- Gopalendu Pal, Soumyadipta Basu, Kunal Mitra *et al.*. Time-resolved optical tomography using short-pulse laser for tumor detection[J]. *Appl. Opt.*, 2006, **45**(24): 6270~6282

- 12 Murat Guven, Birsen Yazici, Xavier Intes *et al.*. Diffuse optical tomography with a priori anatomical information[J]. *Phys. Med. Biol.*, 2005, **50**(12): 2837~2858
- 13 Danny K. Joseph, Theodore J. Huppert, Maria Angela Franceschini *et al.*. Diffuse optical tomography system to image brain activation with improved spatial resolution and validation with functional magnetic resonance imaging[J]. *Appl. Opt.*, 2006, **45**(31): 8124~8133
- 14 Matthew E. Eames, Brian W. Pogue, Phaneendra K. Yalavarthy *et al.*. An efficient Jacobian reduction method for diffuse optical image reconstruction[J]. *Opt. Express*, 2007, **15**(24): 15908~15919
- 15 Apler Corlu, Regine Choe, Turgut Druduran *et al.*. Diffuse optical tomography with spectral constrains and wavelength optimization[J]. *Appl. Opt.*, 2005, **44**(11): 2082~2093
- 16 Li Weitao, Wang Huinan, Qian Zhiyu. A new coding method for genetic algorithms[J]. *Information and Control.*, 2006, **35**(5): 624~628
李赳赳, 王惠南, 钱志余. 关于遗传算法的一种新颖编码研究[J]. *信息与控制*, 2006, **35**(5): 624~628
- 17 Li Weitao, Qian Zhiyu, Wang Huinan *et al.*. The research on the relationship between the reduced scattering coefficient and temperature of the tissue by NIRS light scattering[J]. *Proc. of International Symposium on Biophotonics, Nanophotonics and Metamaterials*, 2006: 162~165