

# 基于扩散相干散斑成像技术的局部脑血流量检测方法

韩广<sup>1,2</sup>, 丰昊<sup>1</sup>, 陈思琪<sup>1</sup>, 赵喆<sup>2,3</sup>, 王金海<sup>1,2</sup>, 王慧泉<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>天津工业大学生命科学院, 天津 300387;

<sup>2</sup>天津市光电检测技术与系统重点实验室, 天津 300387;

<sup>3</sup>天津工业大学电子与信息工程学院, 天津 300387

**摘要** 将扩散干涉光谱(iDWS)技术与光外差检测方法和扩散散斑衬比分析方法相结合,提出了一种扩散相干散斑成像检测方法,并搭建了实验系统。该系统能有效地提高无创检测局部脑血流量(rCBF)的信噪比和检测精度,仿体流速实验结果表明,其相对血流指数与实际流速具有较好的线性度,在源-探距离为6~12 mm范围内线性相关系数均值为 $0.9881 \pm 0.0005$ 。该检测方法可以区分不同目标区域的流速变化,管径为4.8 mm时相对误差为2.04%,结合血管管径测量方法可实现流速和流量的有效监测。通过在体实验和袖带加压实验,证明系统可以检测到活体rCBF的流速信息,且在有效测量流速范围内有较好的检测准确度。

**关键词** 医用光学; 散斑光谱学; 无创局部脑血流检测; 扩散干涉光谱; 光外差检测; 扩散相干散斑衬比分析

中图分类号 O436; Q819

文献标志码 A

DOI: 10.3788/AOS221763

## 1 引言

脑血流量(CBF)是临床上诊断脑梗塞、脑出血等脑血管疾病的主要客观指标<sup>[1]</sup>。其中,测定局部脑血流量(rCBF)对特定病症如癫痫、阿尔茨海默病<sup>[2]</sup>等目标区域的针对性长期实时检测具有重要意义<sup>[3]</sup>。目前,脑血管手术多采用激光多普勒测量方法<sup>[4]</sup>进行单点血流监测,但该方法缺乏空间分辨成像能力且无法测定血流量。传统的光谱成像方法(如光学相干层析血流成像技术<sup>[5-6]</sup>)具有较高的分辨率和采集速度,但不能实现较大范围内血管和血流变化的实时动态测量。

近年来,无创光谱检测方法得到了快速发展,应用较为广泛的血流监测方法为激光散斑衬比成像(LSCI)<sup>[7-8]</sup>技术和扩散相关光谱(DCS)<sup>[9-10]</sup>技术。LSCI技术作为一种全场光学成像技术,自20世纪80年代以来,Fercher等<sup>[11]</sup>首次应用LSCI技术测量视网膜微血管流速,该技术已被应用于脑部<sup>[12-13]</sup>、皮肤<sup>[14]</sup>和视网膜<sup>[15]</sup>等多种表层组织的微循环血流成像中。Hecht等<sup>[13]</sup>利用LSCI技术监测人脑的局部缺血并预测发生梗塞的脑组织范围,但监测深度较浅,局限于组织表层血流。DCS技术在组织血流测量中具有高时

间分辨率和高穿透深度等优点,相较LSCI技术考虑了组织中的光子传输过程,但其成像系统使用单模光纤(SMF)来接收深层血流的弱漫反射光,这限制了单光子计数率,故难以实现高速测量rCBF的慢性变化,且检测精度受头皮血流的干扰影响较大<sup>[16]</sup>。

随着临床应用需求的不断提高,Bi等<sup>[17-18]</sup>结合LSCI和DCS两种技术的优势提出了扩散散斑衬比分析(DSCA)方法,该方法在测量深层组织的血液流速中得到了广泛应用<sup>[19-20]</sup>。为了解决SMF低吞吐量导致光子计数率降低的问题,Srinivasan等<sup>[21]</sup>于2018年将多模光纤(MMF)干涉测量法引入散射光学领域,提出了扩散干涉光谱(iDWS)技术。相比于DCS的采集吞吐量受限于SMF和昂贵的单光子计数器等光学器件,iDWS有望探测深层组织的弱光通量,提高检测灵敏度且降低成本<sup>[21]</sup>。

然而,由于检测rCBF受限于头皮、颅骨等脑组织,故iDWS仍无法避免头皮血流等因素干扰且无法实现血流成像。基于光外差检测(OHD)<sup>[22]</sup>技术具有良好的滤波性能、空间和偏振鉴别能力等特点,Hussain等<sup>[23]</sup>基于平行OHD技术研究了超声调制光学断层成像方法测量血流特性的分析模型,发现当源-探距离(SD)为22 mm时血管深度为5 mm的相关系数

收稿日期: 2022-09-27; 修回日期: 2022-11-04; 录用日期: 2022-11-15; 网络首发日期: 2022-11-21

基金项目: 国家自然科学基金(61905176, 81901789)、中国博士后科学基金(2019M651036)、天津市自然科学基金(20JCQN-JC00150)、天津市教委科研计划(2019KJ022)、天津市卫生健康科技项目(QN20015)、天津市研究生科研创新项目(2020YJSZXS30)

通信作者: \*huiquan\_tgu@126.com

可达到 0.87。因此,本研究将 OHD 与 iDWS 技术结合,搭建了具有光外差结构的扩散相干散斑成像系统。该系统利用强参考光来增强对深层漫反射光的检测灵敏度,有望在一定程度上改善头皮血流等因素干扰<sup>[23]</sup>。另外,本研究基于该扩散相干散斑成像系统,并联合 DSCA 方法进行改进,不仅建立了检测 rCBF 的扩散相干散斑衬比分析模型,还提出了一种扩散相干散斑衬比分析(iDSCA)方法。首先,本研究通过大脑局部仿体流速实验对多内径、多距离参数进行了分析,验证了所提方法检测 rCBF 流速线性度的可行性,以及所

提系统对不同待测血管目标区域的辨别能力和定量分析能力。然后,进一步开展了不同部位的在体实验和袖带加压实验,并结合血压(BP)同步测量,验证了所提系统检测活体 rCBF 流速信息的能力。

## 2 基本原理

iDSCA 结合了 iDWS 和 DSCA 两种技术的优势,能实现高灵敏度、高分辨率的二维流速成像,对长期检测 rCBF 有着重要的意义,如图 1 所示。

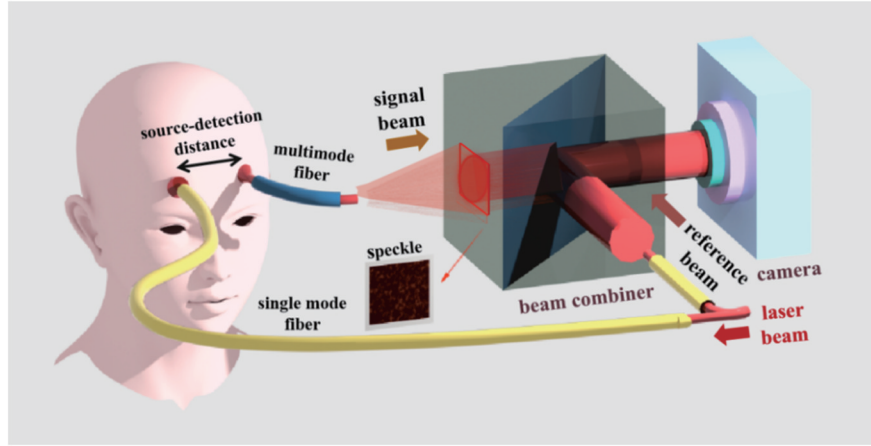


图 1 iDSCA 技术原理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of iDSCA technology

散射光的电场强度携带着散射粒子的运动信息,该信息可以从电场时间自相关函数中得到。在 DSCA 原理中,扩散散斑衬比度  $K$  实际上是电场时间自相关函数  $g_1(r, \tau)$  在曝光时间  $T$  内的积分函数,即

$$K^2(r, T) = \frac{2\beta}{T} \int_0^T \left(1 - \frac{\tau}{T}\right) [g_1(r, \tau)]^2 d\tau, \quad (1)$$

式中:  $\beta$  为系统的相干因子;  $\tau$  为时延。

基于相关扩散方程和格林函数法,可以得到式(1)的解析解。Bi 等<sup>[17]</sup>利用数值计算方法证明了扩散散斑衬比度平方的倒数  $1/K^2$  与散射粒子运动信息具有正比关系。

在 iDSCA 模型中,相机记录一定曝光时间  $T$  内的干涉强度  $I(r)$ , 即

$$I(r) = \int_0^T |E_R|^2 + |E_S(r, t)|^2 + \cos[k_0 x \sin \theta + \phi_s(r, t)] dt, \quad (2)$$

式中:  $E_S(r, t)$  为位置  $r$  处和  $t$  时刻下的电场强度;  $E_R$  为参考光的电场强度;  $k_0$  为空间波矢;  $x$  为比例系数;  $\theta$  为参考光束的倾斜角;  $\phi_s(r, t)$  为参考光束与信号光束之间的相位差。去除式(2)中等号右边第 3 个干涉项以获得散射光的电场信息,得到干扰信号  $H(r)$ , 其公式为

$$H(r) = \frac{1}{T} \int_0^T 2 |E_R| |E_S(r, t)| \cos[\phi_s(r, t)] dt. \quad (3)$$

然后,将第一个相位共轭对作为 iDSCA 的相干信号  $S(r)$ , 即

$$S(r) = \frac{1}{T} \int_0^T |E_R| |E_S(r, t)| \exp[i\phi_s(r, t)] dt, \quad (4)$$

其中  $S(r)$  的二阶矩阵  $S(r)$  即包含电场时间自相关函数  $g_1(r, \tau)$ ,  $g_1(r, \tau)$  的公式为

$$g_1(r, \tau) = \frac{\langle E_S(r, t) E_S^*(r, t + \tau) \rangle}{\langle |E_S(r, t)|^2 \rangle}, \quad (5)$$

式中:  $\langle \cdot \rangle$  表示统计均值。将改进后的等效扩散散斑衬比度  $K_{\text{improved}}$  定义为

$$K_{\text{improved}} = \frac{\langle |S(r)|^2 \rangle}{I_R \bar{I}_S} = \frac{1}{T} \int_0^T 2 \times \frac{t}{T} g_1(r, t) dt, \quad (6)$$

式中:  $I_R$  为参考光的电流强度;  $\bar{I}_S$  为信号光的平均电流强度。

在 iDSCA 分析模型中,  $K$  还表示动态散斑图像的模糊程度,  $1/K^2$  作为散射粒子的相对血流指数(BFI), 文献[24]中详细说明了组织血流与血流指数的关系。通过在空间或时间域上的有限统计窗口内计算散斑光强的标准偏差  $\sigma_I$  和平均值  $\bar{I}$  的比值可得到  $K$  值, 即

$$K_{\text{calculated}} = \frac{\sigma_I}{\bar{I}} = \frac{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_s} \sum_{j=1}^{N_t} (I_{i,j} - \bar{I}_s)^2}{N_s^2 - 1}}}{\bar{I}_s} = \frac{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_t} (I_i - \bar{I}_t)^2}{N_t - 1}}}{\bar{I}_t}, \quad (7)$$

式中:  $N_s$  为空间窗长度;  $N_t$  为时间窗长度;  $\bar{I}_s$  为时间域下的平均电流。本研究选取统计空间窗大小为  $7 \text{ pixel} \times 7 \text{ pixel}$ , 在时间序列上对连续 1000 帧散斑图像作时间平均计算  $K$  值, 计算方法与文献[25]类似。

另外, 针对 iDSCA 模型中各种噪声干扰对计算  $K$  值带来的测量误差问题, 通过预先评估并校正系统噪声的方式修正得到真实  $K$  值[26], 可以避免光源噪声和

相机噪声等带来的干扰。用标准偏差  $\sigma_K$  来衡量统计噪声的水平, Yuan[27] 推导了  $\sigma_K$  的简化函数表达式

$$\sigma_K = \frac{K_{\text{calculated}} \sqrt{K_{\text{calculated}}^2 + 0.5}}{\sqrt{N_p}}, \quad (8)$$

式中:  $N_p$  为有效统计窗大小。因此, iDSCA 对时空域上的散斑进行采样能直接量化散斑的自相关时间, 且干涉测量提供了电场自相关时间的信息, 避免了 DSCA 中利用 Siegert 公式转换等复杂的积分计算过程。

### 3 系统设计

基于 iDSCA 检测 rCBF 的扩散相干散斑成像系统硬件组成示意如图 2 所示, 该扩散相干散斑成像系统装置包括光源模块、光外差模块和成像采集模块。

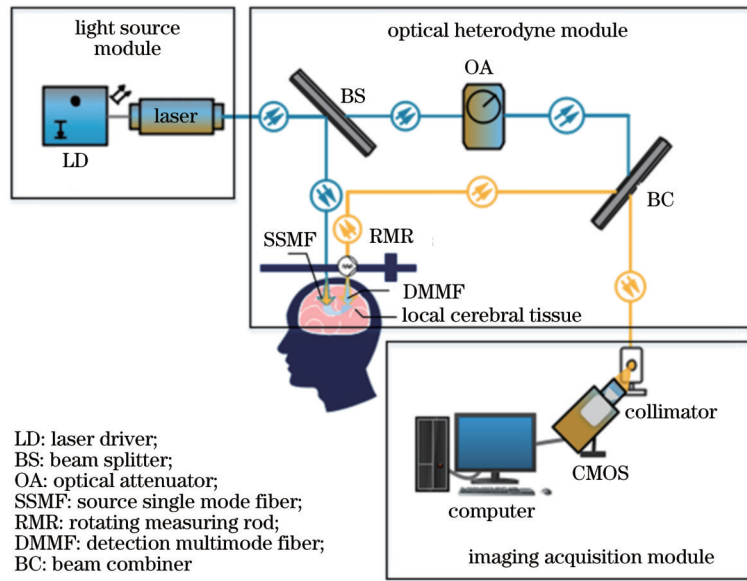


图 2 检测 rCBF 的 iDSCA 成像系统硬件组成示意图

Fig. 2 Schematic diagram of hardware composition of iDSCA imaging system for detecting rCBF

#### 1) 光源模块

光源模块包括激光驱动源和半导体激光器。本系统采用光纤布拉格光栅 (FBG) 单频激光驱动 (LD) 激光器 (美国, QPhotonics, QFBGLD-850-200), 中心波长为 851.1 nm, 激光控制器采用美国 Arroyo Instruments 公司生产的 6310 激光控制器。

#### 2) 光外差模块

光外差模块包括源-探光纤传输部分、旋转量杆、分束器、光衰减器和合束器。源-探光纤传输部分包括一根单模源光纤 (芯径为  $9 \mu\text{m}$ , 数值孔径为  $NA=0.13$ ) 和一根多模探光纤 (芯径为  $220 \mu\text{m}$ , 数值孔径为  $NA=0.22$ ), SD 的调节可由旋转量杆实现。分束器中光通路的分光比设置为 10:90。

#### 3) 成像采集模块

成像采集模块包括光准直器、CMOS 相机和计算机。CMOS 相机采用 Manta G-223B NIR 摄像机 [分

辨率为  $2048 \text{ pixel} (\text{水平}) \times 1088 \text{ pixel} (\text{垂直})$ , 像素尺寸为  $5.5 \mu\text{m} \times 5.5 \mu\text{m}$ , 当波长为 850 nm 时, 量子效率为 41%。

### 4 实验验证

为了评估扩散相干散斑成像系统检测 rCBF 的性能, 设计了大脑局部仿体流速实验和在体实验来验证该系统和 iDSCA 方法的可行性。

#### 4.1 仿体流速实验模型

仿体流速实验硬件组成示意图如图 3(a) 所示, 流量型蠕动泵 (保定申辰泵业有限公司, YZ1515x 系列泵头, LabN3) 和与其配套使用的乳胶软管 (壁厚为 1.6 mm, 官方提供了 7 种可供选择的内径) 用于模拟大脑皮层下局部血管分布, 可实现仿体血液流速精确可调。

仿体模型结构如图 3(b) 所示, 固体部分是总尺寸

为 120 mm × 100 mm × 50 mm 的中空立方体模型, 一个侧面为琼脂层以模拟头皮与大脑皮层局部组织。根据人体头皮与颅骨层厚度范围在 10~18 mm 之间(人类统计数据平均值)<sup>[28]</sup>, 设定琼脂层内壁厚度为 10 mm。其余侧面和底面均为不吸收黑色聚甲醛硬体材料, 内壁宽度均为 10 mm。液体部分为模型内模拟

脑脊液层组织的生理环境, 根据人体组织光学参数的典型值<sup>[29]</sup>, 选定 850 nm 波长下吸收系数为  $\mu_a = 0.025 \text{ cm}^{-1}$ , 约化散射系数为  $\mu'_s = 5.524 \text{ cm}^{-1}$ 。参考液态仿体制备方法<sup>[30]</sup>, 由脂肪乳溶液的散射系数经验公式<sup>[31]</sup>配置得到目标溶液。

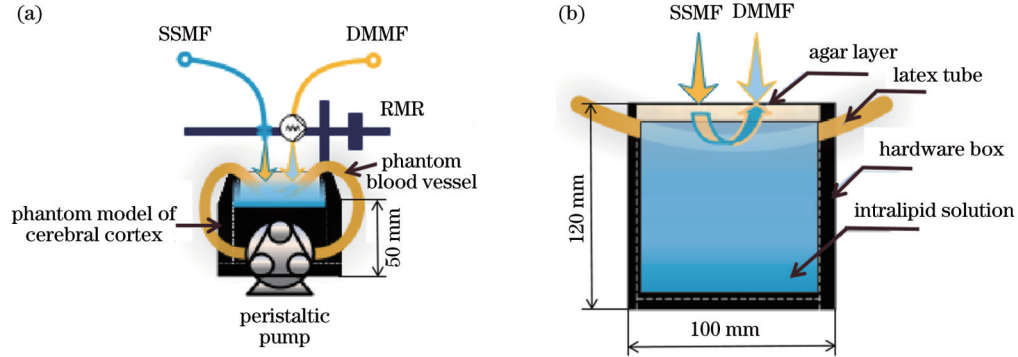


图 3 仿体流速实验硬件组成和模型示意图。(a)仿体流速实验硬件组成;(b)大脑皮层局部血流仿体模型

Fig. 3 Hardware composition and model diagram of phantom velocity experiment. (a) Hardware composition of phantom velocity experiment; (b) phantom model of regional blood flow in cerebral cortex

#### 4.2 仿体流速实验设计

在系统参数中, SD 和待测软管目标区域的横截面积是最主要的影响因素。根据蒙特卡罗算法仿真结果, 将 SD 设定在 6~12 mm 范围内。根据人体颈总动脉的内径大小在 4~8 mm 范围内(人类组织学统计均值)<sup>[32]</sup>, 实验选取软管内径大小(TD)分别为 4.8、6.4、7.9 mm(壁厚均为 1.6 mm)。

实验设定蠕动泵挡位让目标流速范围为 0~30 mm/s。为了消除 CMOS 相机暗电流噪声等的干扰, 在不打开光源的情况下设定相同曝光时间以采集暗电流图像, 用于评估和校正原始激光散斑图像中引入的背景噪声。

#### 4.3 在体实验设计

在仿体实验之后, 为了评估系统用于测量在体实

验的性能, 选取身体健康的 10 名志愿者(22~24 岁)作为实验对象, 对其不同部位(额头和前臂)分别进行了实验。同时, 利用指端血压测量仪(CNAP Monitor 500)来进行同步的 BP 测量, 作为一种对照。改进 iDSCA 系统的源-探光纤探头可用于在体实验的测量。然后, 又进一步开展了袖带加压实验, 以进一步验证系统测量体内血流动态变化的能力。

实验过程如图 4 所示。先对不同部位的 BFI 进行测量, 并同步测量 BP 信号。系统检测血流信号, 利用指端血压测量仪同步测量 BP 信号, 测量时尽量保证测量信号的同步性。为了进一步验证系统性能, 又开展了袖带加压实验, 在实验过程中, 将待测志愿者的生理状态分为三个阶段: 静息状态、袖带加压状态(施加 100 mmHg 压力, 1 mmHg=133.322 Pa)和释放恢复状态。

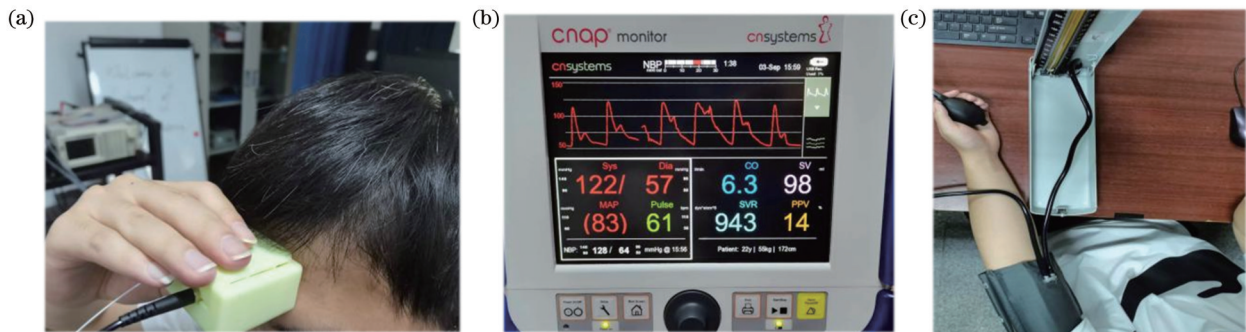


图 4 在体实验过程示意图。(a)在体实验测量方式;(b)指端血压测量仪实物图;(c)袖带加压实验

Fig. 4 Schematic diagram of *in vivo* experiment process. (a) Measurement mode of *in vivo* experiment; (b) picture of continuous noninvasive blood pressure monitor; (c) cuff-induced occlusion protocol

由于测量方式不同, 故 BFI 与 BP 波形会存在一定的时延, 考虑测量信噪比对系统参数进行最佳选取。

根据蒙特卡罗仿真结果, 选取 SD 为 25 mm, 激光源实际波长为 851 nm, 输出功率为 30 mW(散斑尺寸为

5.5  $\mu\text{m}$ , 满足国家激光标准 GB 7247.1 规定的激光辐照皮肤的最大允许照射量小于  $2 \text{ mW}/\text{mm}^2$ )。指端血压测量仪 BP 数据的采集频率为 100 frame/s。

#### 4.4 系统散斑衬比成像验证

模型选择原始散斑图像的最优感兴趣区域 (ROI) (选取光斑中心附近为 ROI, 有效统计窗大小  $N_p$  为  $100 \text{ pixel} \times 100 \text{ pixel}$ ) 进行时空衬比分析。由于仿体模型中存在静态散射, 故需要利用获得的静态散斑衬

比图像来消除真实散斑中出现的“拖尾”效应。

如图 5 所示, 随着流速的增加, 不同流速下静态散斑衬比图像之间的差别很小, ROI 内的平均静态衬比度在  $K_s = 0.0039 \pm 1.4500 \exp(-5)$  范围内。去除静态散斑后可得到实际的动态散斑衬比图像, 计算不同流速下的相对血流指数  $I_{\text{BF}} = 1/K_f^2$  ( $K_f$  为流动衬比度), 处理可得到流速变化拟合曲线。

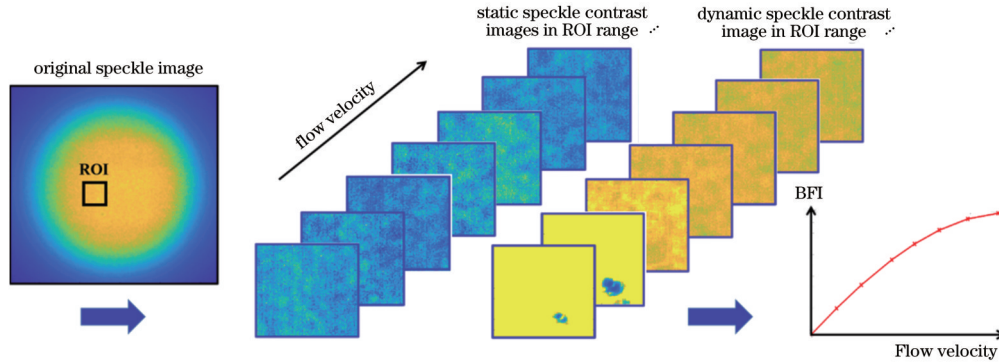


图 5 仿体流速实验 iDSCA 散斑成像结果示意图

Fig. 5 Schematic diagram of iDSCA speckle imaging results of phantom velocity experiment

## 5 结果分析

在仿体流速实验中, 在相同探测深度 (ID) 条件下对流速线性度进行评估。在体实验中对不同部位进行测量并结合血压参数对 BFI 进行分析, 袖带实验中按照不同阶段对 BFI 进行进一步分析。对多个 SD、多个 TD 分别进行对比分析, 记录同组实验重复 5 次取其均值。另外, 通过分析系统的有效统计数目  $N_p$  和 SD 可估计系统的相干因子  $\beta$ , 从而量化系统噪声来反映系统对外界环境的鲁棒性<sup>[33]</sup>。

### 5.1 多距离分析流速线性度

设定实验参数为 ID 为 0.5 cm、TD 为 7.9 mm、 $N_p$  为  $100 \text{ pixel} \times 100 \text{ pixel}$ , 进行多个 SD 分析实验对比。先对 SD 为 6~12 mm 的流动衬比度  $K_f$  进行分析, 归一化处理后的结果如图 6(a) 所示。不同 SD 下  $K_f$  随着蠕动泵标定流速 (在有效范围 0~30 mm/s 内) 的变化曲线相差较小,  $K_f$  与标定流速均成负相关, 线性相关系数为  $-0.9846 \pm 0.0022$  (在 SD 为 6~12 mm 范围内的均值和标准偏差), 较好地符合线性规律。比较 SD 对系统相干因子  $\beta$  大小 (取绝对值分析) 的影响。

如图 6(b) 所示, 相干因子  $\beta$  大小与速度成正相关, 随着 SD 的增大,  $\beta$  的变化越来越明显。  $\beta$  只与光学系统参数有关, 与散射粒子的运动状态无关。随着 SD 的增大, 探测光纤受外界环境等影响更大, 采集到的携带流速信息的光子数会随着距离的增大呈指数衰减。同时, 多模光纤对外界环境的干扰较敏感, 故由外部环境或光学仪器引入的误差也会导致系统信噪比大大

降低。

计算 BFI 能更直观地表示流速线性度。利用与标定流速的归一化拟合曲线来进行多距离分析对比, 如图 6(c) 所示。可以发现, BFI 与实际流速能较好地符合线性规律, 其线性相关系数为  $0.9881 \pm 0.0005$  (在 SD 为 6~12 mm 范围内的均值和标准偏差), 验证了系统检测 rCBF 流速的有效性。同时, iDSCA 方法能在系统的有效检测范围内较为准确地重建 rCBF 的相对流速信息。

### 5.2 多内径、多距离分析

人脑部血管直径在不同区域均不相同, 为分析不同血管直径对测量结果的影响, 开展了三种不同内径 (TD 为 4.8、6.4、7.9 mm) 的定量实验。如图 7 所示, 在 SD 为 6~12 mm 范围内均满足流速规律, 其线性相关系数均值分别为  $0.9751 \pm 0.0053$ 、 $0.9789 \pm 0.0037$  和  $0.9760 \pm 0.0011$ 。在一定流量下, TD 更小对应的 BFI 更大。如表 1 所示, 在 SD 为 6~12 mm 范围内流量为 100 mL/min 对应三种内径的 BFI 归一化均值为 0.80、0.55 和 0.45, 其相对误差分别为 2.04%、4.98% 和 5.80%。该结果符合理论上待测目标区域的横截面积越小, 其管内血液流动的速度越快, 且辨别的相对误差越小的结论。然而, 头皮血管主要分布于浅筋膜 (皮下致密组织), 与颅骨内深层大脑中动脉等不同目标血管的直径不同, 这在一定程度上验证了该系统能辨别不同目标区域血管的局部血流变化。

进一步对不同的 SD 进行多内径分析。如图 7 所示, 在 SD 为 6~12 mm 范围内, TD 为 6.4 mm 和 TD 为 7.9 mm 测得的 BFI 随流量变化的递增趋势较为一致,

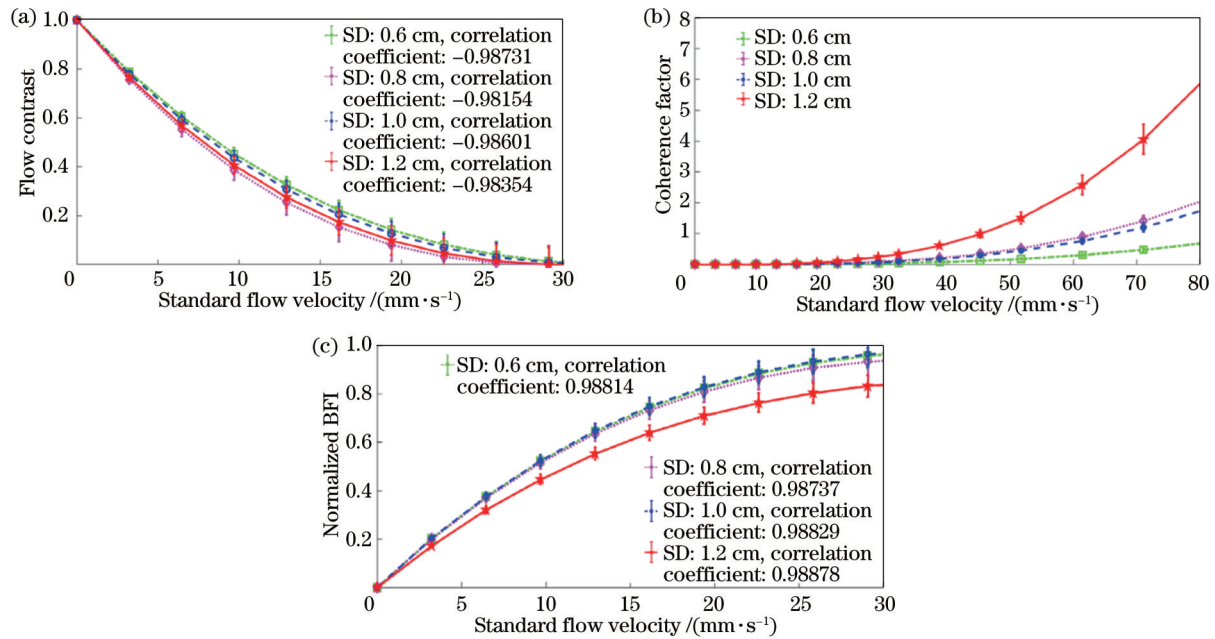


图 6 多距离分析随流速变化的归一化拟合曲线对比。(a)流动衬比度;(b)相干因子;(c)BFI

Fig. 6 Normalized fitting curve of multi-SD analysis varying with flow velocity. (a) Flow contrast; (b) coherence factor; (c) BFI

表 1 多内径、多距离分析的归一化拟合 BFI 结果(流量为 100 mL·min<sup>-1</sup>)

Table 1 Normalized fitting BFI results of different TD at multiple SD (flow is 100 mL·min<sup>-1</sup>)

SD /mm	TD of 4.8 mm	TD of 6.4 mm	TD of 7.9 mm
6	0.78	0.55	0.47
8	0.83	0.58	0.47
10	0.79	0.50	0.40
12	0.79	0.58	0.47
Mean BFI	0.80	0.55	0.45
Relative error /%	2.04	4.98	5.80

说明系统在有效范围内能较好地检测横截面积较大的待测目标区域。对比图 7(b)~(d)可以发现,当 TD 为 4.8 mm 时,SD 为 8~12 mm 的变化曲线大致在流量为 160 mL/min(竖直虚线标出)后逐渐趋向水平保持,而 SD 越大其线性趋势变化越小,此时无法从 BFI 得到对应准确的流量信息,即超出了系统测量的有效范围(图中阴影部分为超出有效范围的流量区域)。同样,与图 7(a)对比可知,当 TD 为 4.8 mm 时,系统测量的有效流量范围(图中非阴影区域)会随着 SD 的增大而有所变小,而流量较大时其测量 BFI 的标准误差较大。

### 5.3 在体实验分析

为分析 BFI 测量结果的准确性,设计额头 BFI 与 BP 信号同步检测实验,实验结果如图 8 所示。BP 信号在一个心动周期内中主要表现为收缩压和舒张压,额头 BFI 信号与 BP 信号具有较好的一致性,BFI 与 BP 对应的频谱主峰均位于 1 Hz 附近,BFI 信号时域波形与 BP 波形较为一致。在舒张压阶段,BFI 信号波形

与 BP 信号存在一定误差,其一致性需要进一步提高。

为了进一步验证系统测量血流动态变化的能力,设计袖带加压实验方案,所得的波形如图 9 所示。在实验过程中,志愿者的手臂平放于实验台上,探头在前臂的血管处,袖带绑定在上臂部位,袖带加压设置如图 4(c) 所示。实验分为 3 个过程,即静息状态、100 mmHg 袖带加压状态和释放恢复状态:在静息状态下测量前臂大约 35 s,作为基线;在臂袖上施加 100 mmHg 压力并保持大约 35 s,在此期间,上臂压力导致前臂的血液循环受阻,流速降低;袖带放气,在恢复期测量持续 48 s。在该过程中,前臂部位受反应性充血的影响,血流出现瞬时的阶跃性增加,后逐渐趋于正常水平。

当施加外压时,血流脉动信号变弱,闭塞期内 BFI 显著下降,如图 9 所示。在 72 s 左右解除外压后,可观察到充血反应,BFI 高于静息状态,并且随着时间的逐渐下降,大约 20 s 后,BFI 降至静息状态水平。结果表明,实验系统采集到的血流变化趋势与理论分析相符,验证了系统检测人体血流变化的能力。与此同时,实验过程中光源和实验系统稳定性、个体差异因素,以及实验环境等测量条件变化会导致 BFI 波形存在测量误差,在后续研究中需要针对上述测量条件的控制进行进一步研究。

## 6 结 论

针对监测 rCBF 的光学方法难以实现二维血流成像等问题,基于扩散干涉光谱技术搭建了具有光外差结构的扩散相干散斑成像系统,并联合改进的 DSCA

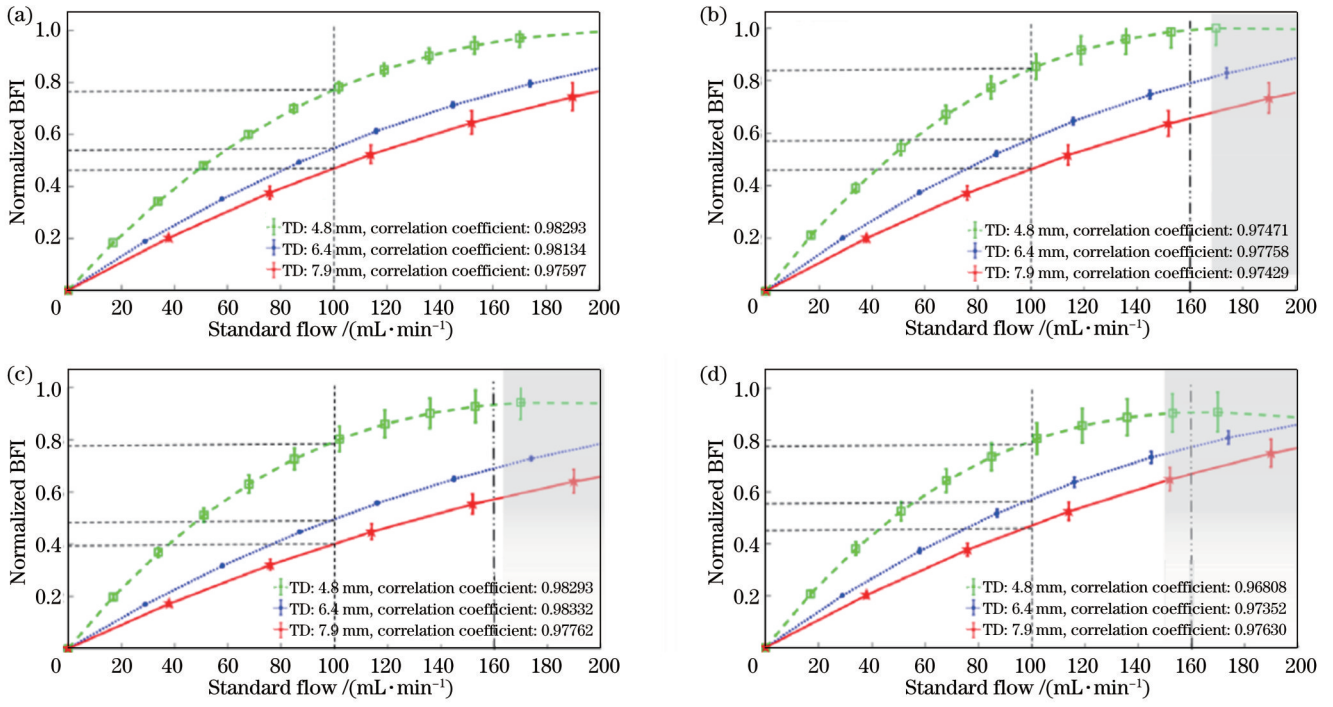


图 7 多内径、多距离分析中 BFI 随流量变化的归一化拟合曲线对比。(a) SD 为 6 mm; (b) SD 为 8 mm; (c) SD 为 10 mm; (d) SD 为 12 mm

Fig. 7 Normalized fitting curve of BFI varying with standard flow in multi-TD and multi-SD analysis. (a) SD of 6 mm; (b) SD of 8 mm; (c) SD of 10 mm; (d) SD of 12 mm

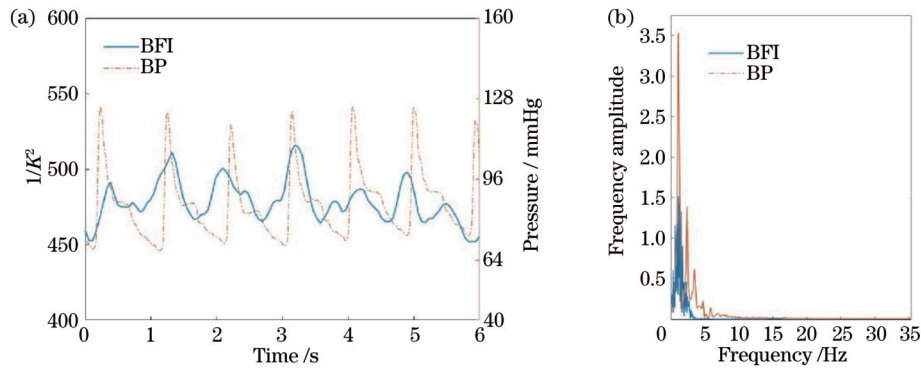


图 8 BFI 信号与 BP 信号在时频域的波形对比示意图。(a) 时域; (b) 频域

Fig. 8 Waveform comparison of BFI and BP signals in time domain and frequency domain. (a) Time domain; (b) frequency domain

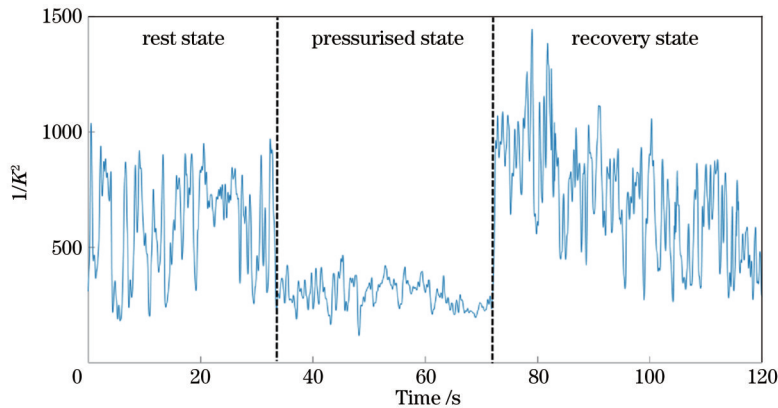


图 9 袖带加压实验三种状态下的 BFI 信号波形示意图

Fig. 9 Schematic diagram of BFI signal waveforms in three states in cuff-induced occlusion protocol

方法实时检测局部脑血流。首先,通过设计大脑局部仿体流速实验,对多内径、多距离参数进行了分析以验证系统检测流速线性度的可行性,以及对不同待测目标区域的辨别能力和定量分析能力。然后,进一步设计不同部位的在体实验,结合 BP 信号对所测得的 BFI 信号进行验证,并开展袖带加压实验对比三种不同状态下的 BFI 波形以验证所提系统检测 rCBF 的能力。

本研究有望实现无创伤和长时间监测 rCBF,为脑血管疾病的早期诊断与治疗提供了理论依据。根据以上提及的造成系统信噪比降低的影响因素,接下来的研究方向之一是对该检测系统进行优化,即提高系统中探测器采集信号的稳定性、固定探头减少自身因素的干扰和采用光纤束代替单根多模光纤以降低环境扰动的影响,从而进一步研究该系统结合所提分析方法检测 rCBF 的定性定量分析能力和对 rCBF 二维血流成像的临床应用价值。

### 参 考 文 献

- [1] Badji A, Westman E. Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease: hopes and gaps[J]. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2020, 306: 111184.
- [2] Imran M B, Kawashima R, Awata S, et al. Tc-99m HMPAO SPECT in the evaluation of Alzheimer's disease: correlation between neuropsychiatric evaluation and CBF images[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1999, 66(2): 228-232.
- [3] Ms W S T, Md E Y J, Md S J H, et al. CBF changes in drug naive juvenile myoclonic epilepsy patients[J]. *Journal of Neurology*, 2007, 254(8): 1073-1080.
- [4] Fredriksson I, Larsson M, Strömberg T. Model-based quantitative laser Doppler flowmetry in skin[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2010, 15(5): 057002.
- [5] 高英哲, 袁毅, 马振鹤. 基于光学相干层析成像的皮层血流高分辨率成像[J]. *激光与光电子学进展*, 2019, 56(11): 111101. Gao Y Z, Yuan Y, Ma Z H. High-resolution cortical blood flow imaging based on optical coherence tomography[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2019, 56(11): 111101.
- [6] 刘铁根, 陶魁园, 丁振扬, 等. 血管内光学相干层析成像中的冠状动脉支架重建[J]. *光学学报*, 2021, 41(4): 0417001. Liu T G, Tao K Y, Ding Z Y, et al. Coronary stent reconstruction in intravascular optical coherence tomography[J]. *Acta Optica Sinica*, 2021, 41(4): 0417001.
- [7] Briers D, Duncan D D, Hirst E R, et al. Laser speckle contrast imaging: theoretical and practical limitations[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(6): 066018.
- [8] Vaz P G, Humeau-Heurtier A, Figueiras E, et al. Laser speckle imaging to monitor microvascular blood flow: a review [J]. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 2016, 9: 106-120.
- [9] Boas D A, Yodh A G. Spatially varying dynamical properties of turbid media probed with diffusing temporal light correlation[J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 1997, 14(1): 192-215.
- [10] Busch D R, Balu R, Baker W B, et al. Detection of brain hypoxia based on noninvasive optical monitoring of cerebral blood flow with diffuse correlation spectroscopy[J]. *Neurocritical Care*, 2019, 30(1): 72-80.
- [11] Fercher A F, Briers J D. Flow visualization by means of single-exposure speckle photography[J]. *Optics Communications*, 1981, 37(5): 326-330.
- [12] Sulli A, Ruaro B, Cutolo M. Evaluation of blood perfusion by laser speckle contrast analysis in different areas of hands and face in patients with systemic sclerosis[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(11): 2059-2061.
- [13] Hecht N, Müller M M, Sandow N, et al. Infarct prediction by intraoperative laser speckle imaging in patients with malignant hemispheric stroke[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2016, 36(6): 1022-1032.
- [14] Ponticorvo A, Cardenas D, Dunn A K, et al. Laser speckle contrast imaging of blood flow in rat retinas using an endoscope [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(9): 090501.
- [15] 张鹏飞, 张廷玮, 宋维业, 等. 从小鼠视网膜多种成像方式探讨眼科光学成像技术进展[J]. *中国激光*, 2020, 47(2): 0207003. Zhang P F, Zhang T W, Song W Y, et al. Review of advances in ophthalmic optical imaging technologies from several mouse retinal imaging methods[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2020, 47(2): 0207003.
- [16] Durduran T, Yodh A G. Diffuse correlation spectroscopy for non-invasive, micro-vascular cerebral blood flow measurement [J]. *NeuroImage*, 2014, (85): 51-63.
- [17] Bi R Z, Dong J, Lee K. Multi-channel deep tissue flowmetry based on temporal diffuse speckle contrast analysis[J]. *Optics Express*, 2013, 21(19): 22854-22861.
- [18] Bi R Z, Dong J, Poh C L, et al. Optical methods for blood perfusion measurement: theoretical comparison among four different modalities[J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 2015, 32(5): 860-866.
- [19] Yeo C, Park H C, Lee K, et al. Avian embryo monitoring during incubation using multi-channel diffuse speckle contrast analysis[J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 7(1): 93-98.
- [20] Seong M, Zephaniah P V, Mai P M, et al. Simultaneous blood flow and blood oxygenation measurements using a combination of diffuse speckle contrast analysis and near-infrared spectroscopy [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(2): 027001.
- [21] Zhou W J, Kholiqov O, Chong S P, et al. Highly parallel, interferometric diffusing wave spectroscopy for monitoring cerebral blood flow dynamics[J]. *Optica*, 2018, 5(5): 518-527.
- [22] Rider A D, Blakemore C P, Gratta G, et al. Single-beam dielectric-microsphere trapping with optical heterodyne detection [J]. *Physical Review A*, 2018, 97: 013842.
- [23] Hussain A, Steenbergen W, Vellekoop I M. Imaging blood flow inside highly scattering media using ultrasound modulated optical tomography[J]. *Journal of Biophotonics*, 2018, 11(1): 201700013.
- [24] 李哲, 冯金超, 贾克斌. 扩散相关光谱组织血流检测及其临床应用[J]. *激光与光电子学进展*, 2022, 59(6): 0617006. Li Z, Feng J C, Jia K B. Diffusion correlation spectroscopy for tissue blood flow monitoring and its clinical applications[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2022, 59(6): 0617006.
- [25] 张进勇, 谢宗能, 孔平, 等. 散斑血流灌注成像在医学中的应用[J]. *激光与光电子学进展*, 2022, 59(22): 2200003. Zhang J Y, Xie Z N, Kong P, et al. Application of speckle perfusion imaging in medicine[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2022, 59(22): 2200003.
- [26] Bi R Z, Dong J, Lee K. Deep tissue flowmetry based on diffuse speckle contrast analysis[J]. *Optics Letters*, 2013, 38(9): 1401-1403.
- [27] Yuan S. Sensitivity, noise and quantitative model of laser speckle contrast imaging[D]. Medford: Tufts University, 2008.
- [28] Strangman G E, Zhang Q, Li Z. Scalp and skull influence on near infrared photon propagation in the Colin27 brain template [J]. *NeuroImage*, 2014, 85: 136-149.
- [29] Durduran T, Choe R, Culver J P, et al. Bulk optical properties of healthy female breast tissue[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2002, 47(16): 2847-2861.
- [30] Tamborini D, Farzam P, Zimmermann B B, et al. Development and characterization of a multidistance and



- multiwavelength diffuse correlation spectroscopy system[J]. *Neurophotonics*, 2017, 5(1): 011015.
- [31] Weidner N, Semple J P, Welch W R, et al. Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 1991, 324(1): 1-8.
- [32] Krstic R V. *Illustrated encyclopedia of human anatomic variation: opus II: cardiovascular system: arteries: head, neck, and thorax*[M]. New York: Springer, 1984.
- [33] 张北帆, 李然, 杨晖. 散斑可见度光谱法中的相干因子[J]. *光学仪器*, 2017, 39(6): 38-45.
- Zhang B F, Li R, Yang H. Coherence factor in speckle visibility spectroscopy[J]. *Optical Instruments*, 2017, 39(6): 38-45.

## Detection Method of Regional Cerebral Blood Flow Based on Interferometric Diffusing Speckle Contrast Imaging Technology

Han Guang<sup>1,2</sup>, Feng Hao<sup>1</sup>, Chen Siqu<sup>1</sup>, Zhao Zhe<sup>2,3</sup>, Wang Jinhai<sup>1,2</sup>, Wang Huiquan<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>*School of Life Sciences, Tiangong University, Tianjin 300387, China;*

<sup>2</sup>*Tianjin Key Laboratory of Optoelectronic Detection Technology and System, Tianjin 300387, China;*

<sup>3</sup>*School of Electronics and Information Engineering, Tiangong University, Tianjin 300387, China*

### Abstract

**Objective** Cerebral blood flow (CBF) is the main objective index for clinical diagnosis of cerebrovascular diseases such as cerebral infarction and cerebral hemorrhage. Among them, the measurement of regional cerebral blood flow (rCBF) is of great significance for targeted long-term and real-time detection of target areas of specific diseases such as epilepsy and Alzheimer's disease. In recent years, non-invasive spectral methods for CBF detection have developed rapidly. The more widely employed blood flow monitoring methods are laser speckle contrast imaging (LSCI), diffuse correlation spectroscopy (DCS), interferometric diffusing wave spectroscopy (iDWS), and diffusing speckle contrast analysis (DSCA), which all share the advantage of non-invasive measurement of blood flow adopting non-ionizing radiation. In addition to building an analytical model for detecting rCBF, this paper proposes an interferometric diffusing speckle contrast analysis (iDSCA) method and further constructs an experimental system. The system consists of three modules of laser source module, optical heterodyne module, and imaging acquisition module.

**Methods** The iDSCA method combines the advantages of iDWS and DSCA, which can achieve high sensitivity and high-resolution two-dimensional velocity imaging, and is of research significance for the long-term detection of rCBF. The electric field intensity of scattered light carries the motion information of scattered particles. In the DSCA principle, the speckle contrast  $K$  of diffusing speckle is the integral function of the electric field time autocorrelation function within the exposure time, and it is also the blurring degree of the dynamic speckle image. The reciprocal of its square is employed as the relative blood flow index (BFI) of scattered particles to evaluate the actual blood flow state. Aiming at the measurement error caused by various noise interference in the iDSCA model to calculate the speckle contrast  $K$ , the real speckle contrast  $K$  obtained by pre-evaluating and correcting the system noise can avoid interference such as laser source noise and camera noise. In this study, the feasibility of this method to detect the linearity of rCBF flow velocity, and the discrimination ability and quantitative analysis ability of this system for different target regions of blood vessels to be measured are verified by analyzing the parameters of multiple diameters and multiple distances through the local phantom flow velocity experiment of the brain. In addition, *in vivo* experiments and cuff-induced occlusion protocol experiments are carried out at different parts, and blood pressure is measured simultaneously.

**Results and Discussions** The system can effectively improve the signal-to-noise ratio and detection accuracy of non-invasive rCBF detection. The results of phantom flow velocity experiments show that the relative BFI has good linearity with the actual flow velocity, and the average linear correlation coefficient within the source-detector distance (SD) of 6 - 12 mm is  $0.9881 \pm 0.0005$  (Fig. 6). This detection method can distinguish the flow velocity changes in different target areas, and the relative error of 4.8 mm tube diameter is 2.04% (Table 1). Combined with the vascular diameter measurement method, the flow velocity and flow can be effectively monitored. The increasing trend of BFI measured at SD of 6-12 mm is consistent with the change of flow. The results show that the system can better detect the target area to be measured with a large cross-sectional area within the effective range (Fig. 7). Through *in vivo* experiments and cuff-induced occlusion protocol experiments (Fig. 8 and Fig. 9), it is proven that the system can detect the flow velocity information of rCBF *in vivo* and has good detection accuracy within the range of effective measurement flow velocity.

**Conclusions** As the optical method for monitoring rCBF is difficult to achieve two-dimensional blood flow imaging, this paper builds a diffusion speckle imaging system with optical heterodyne structure based on the diffusing interference spectrum technology. The improved diffusing speckle contrast analysis method is combined to detect rCBF in real time. Firstly, the feasibility of the system to detect the flow velocity linearity, the discrimination ability, and the quantitative analysis ability of different target areas to be measured are verified through the experimental design of the phantom flow velocity of the brain from analyzing multi-diameter and multi-distance parameters. Secondly, the *in vivo* experiments of different parts are further designed to verify the measured BFI signals by combining signals of blood pressure. Additionally, the cuff-induced occlusion protocol is conducted to compare the BFI waveforms in three states to verify the reliability of the system detecting and distinguishing rCBF in different regions. This study is expected to achieve non-invasive and long-term monitoring of rCBF and provide a theoretical basis for early diagnosis and treatment of cerebrovascular diseases. In the future, studies will be further conducted on the qualitative and quantitative analysis ability of the system combined with the iDSCA method to detect rCBF, and the clinical application value of rCBF two-dimensional blood flow imaging.

**Key words** medical optics; speckle spectroscopy; non-invasive detection of regional cerebral blood flow; interferometric diffusing wave spectroscopy; optical heterodyne detection; interferometric diffusing speckle contrast analysis