

文章编号:1004-4213(2011)02-0277-5

# 大鼠创伤性脑水肿模型中近红外光有效检测深度研究

王雪娜,李匙韬,钱志余,王新增

(南京航空航天大学 自动化院 生物医学工程系,南京 210016)

**摘 要:**采用近红外光谱技术实现颅脑损伤的无损监测过程中,存在着检测深度不明确的问题.利用 Monte Carlo 模拟光子在生物组织中的传输过程,建立有效检测深度模型,对光纤探头在大鼠创伤性脑水肿模型中的有效检测深度规律进行了研究.采用不依赖于模板的阈值分割和窄带水平集分割方法,将大鼠头部 MRI 图像分为头皮、头骨、脑脊液、灰质和白质五部分,建立真实的大鼠脑组织三维模型,使 Monte Carlo 仿真结果更加准确.改进复杂组织光场分布仿真的 tMCimg 软件,使其能够实时记录光子在组织中的位置和光子被检测器接收时的能量,从而计算出探头在组织中的有效检测深度.分析了不同光源和检测器的中心距、光源芯径对有效检测深度的影响,结果表明光在大鼠脑组织中的有效检测深度小于或者等于光源和检测器中心距的一半,并随光源芯径的增大逐渐增大.建立大鼠脑水肿模型,验证了仿真结果的正确性.研究结果对于无创脑水肿模型的光纤探头的设计和脑水肿区域的判定有着重要的意义.

**关键词:**创伤性脑水肿;蒙特卡洛;有效检测深度;图像分割

**中图分类号:**R741.04;O657.3

**文献标识码:**A

**doi:**10.3788/gzxb20114002.0277

## 0 引言

颅脑损伤<sup>[1]</sup>引起的脑水肿严重威胁着病人的健康.脑水肿的监测<sup>[2]</sup>手段主要分为有创和无创两种方法,其中无创监测技术因为其无损伤的特点,得到越来越多的重视.初步研究表明,可以通过近红外光谱技术<sup>[3]</sup>对大鼠创伤性脑水肿进行无创监测.监测装置主要由光源和检测器组成,光源向组织发射双波长的近红外光,检测器获得经组织吸收和散射作用后的出射光,通过算法计算出血氧等参量,建立这些参量与脑水肿的关联模型,完成对脑水肿的监测.

在动物研究阶段,采用 Feeney's 自由落体撞击法建立大鼠创伤性脑水肿模型.为此必须对大鼠大脑这类复杂组织模型中的光场分布进行研究.目前在大鼠脑水肿近红外光检测上,存在检测深度和范围不明确的问题.本文采用 Monte Carlo 方法模拟复杂组织的光场分布,通过对 MRI 图像分割的方法获得复杂组织模型.利用光场分布结果计算有效检测深度,分别分析了不同的中心距、光源芯径对有效检测深度的影响.通过大鼠脑水肿模型,对结果进行了验证.本文的研究结果可为脑水肿监测的光纤探头设计提供参考,为脑水肿区域的重建提供依据.

## 1 有效检测深度计算模型

有效检测深度是检测器检测到的光信号携带组织深度的信息.目前在脑水肿检测中存在检测深度不明确的问题.通过对有效检测深度的研究可以确定脑水肿的具体位置,或者根据脑水肿的位置设计适当的检测探头.

### 1.1 有效检测深度的计算

有效检测深度的计算方法有两种:

1)根据 Jacobian(sensitivity) matrix<sup>[4]</sup>,定义光在组织中的有效检测深度  $Z_{\max}$  为光源检测器中间位置  $L_{i,j}$  最大处

$$L_{i,j} = \varphi_0(r_{s,i}, r_j) \varphi_0(r_j, r_{d,i}) \quad (1)$$

式中  $L_{i,j}$  为光子穿过组织经历吸收变化后的有效平均路径长度,  $r_{s,i}$  和  $r_{d,i}$  分别为光源和检测器的位置.  $i$  表示第  $i$  次测量,  $j$  表示图像中第  $j$  个像素点,  $\varphi_0$  为光子的密度.

2)有效检测深度  $Z_{\max}(\rho)$  定义为所有测到的光子最大穿透深度按检测能量的加权平均值<sup>[5]</sup>

$$Z_{\max}(\rho) = \frac{\sum(Z_{\max,k} W_k) | \rho + \Delta \rho}{\sum W_k | \rho + \Delta \rho} \quad (2)$$

式中  $\rho$  为光源和检测器间的距离,  $\Delta \rho$  为检测器的半

基金项目:国家高技术研究发展计划(No. 2008AA02Z438)和江苏省自然科学基金(No. BK2009371)资助

第一作者:王雪娜(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向为生物光子学. Email:huangjunfengcq@126.com

导师(通讯作者):李匙韬(1979-),男,讲师,博士,主要研究方向为生物光子学. Email:liweita@nuaa.edu.cn

收稿日期:2010-08-10;修回日期:2010-08-31

径,  $Z_{\max,k}$  是检测器检测到的第  $k$  个光子达到的最大深度,  $W_k$  为第  $k$  个光子被检测到的能量.

第一种方法通过扰动矩阵得到有效检测深度. 它能够快速、方便地计算出扰动矩阵, 但对于非均匀组织模型不能准确找到光源和检测器的中间位置. 第二种方法通过计算光子被检测器检测到的能量和光子达到的最大深度, 求出有效检测深度. 它不仅适用于均匀的组织模型而且也适用于非均匀的复杂的组织模型. 论文采用第二种计算方法, 实时记录光子在组织中的位置, 得到被检测器检测到的光子到达组织中的最大深度. 光子能被检测器检测定义有多种方法, 本文采用如式(3)定义

$$(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2 + (z-z_0)^2 \leq (\Delta\rho)^2 \quad (3)$$

式中  $(x, y, z)$  为光子的位置,  $(x_0, y_0, z_0)$  为检测器的位置.

## 2 Monte Carlo 仿真模型

### 2.1 Monte Carlo 基本思想

由于光在生物组织中经受散射作用, 因而光在其中的宏观传播行为已不能用基本朗伯·比尔定律描述, 常常使用漫射方程或 Monte Carlo 仿真. Monte Carlo 模型<sup>[6-7]</sup>是通过相应的概率模型和随机数发生器产生的随机数来模拟单个光子在介质中的随机行走过程. 其主要思想是通过大量光子在组织内传播过程<sup>[8]</sup>的仿真计算, 从而得到光在各种组织内部和表面的统计分布规律, 被一致认为是最接近实际的方法, 甚至常被用来验证其它模型.

### 2.2 复杂组织 Monte Carlo 仿真流程

本文采用 Harvard 大学编写的用来仿真复杂组织光场分布的 tMCimg 软件<sup>[9]</sup>, 该软件可以仿真复杂组织的光场分布, 但不能记录光子的位置和光子被检测器检测到时的能量. 所以本文对此软件做了修改, 使其能够实时记录每个光子的位置, 采用式(3)确定每个光子是否能被检测器检测, 并记录每个光子被检测到的能量和本光子到达组织的最大深度. 根据式(2)即可算出有效检测深度.

基本流程<sup>[10]</sup>为:

- 1) 按照入射条件确定起始跟踪点和初始化光子(权重, 方向, 位置);
- 2) 记录光子当前位置, 确定光子下一次碰撞位置;
- 3) 确定光子在该位置上由于吸收而致的权重衰减, 选取适当的散射相位函数确定光子由于散射而致的方向改变;
- 4) 如果光子权重小于设定的阈值, 或逸出组织上下表面时, 则结束对该光子的跟踪, 记录光子被接

收时的能量, 从而开始对下个光子的跟踪.

在研究 Monte Carlo 模拟光束入射到脑组织模型时的光场分布时, 生物组织可用下列参量来描述: 折射率  $n$ 、吸收系数  $\mu_a$ 、散射系数  $\mu_s$  以及各向异性因子  $g$ .

## 3 仿真结果与讨论

### 3.1 多层仿真模型验证

为了验证论文改进的 Monte Carlo 仿真方法的有效性, 按照参考文献<sup>[11]</sup>建立检验模型如图 1.

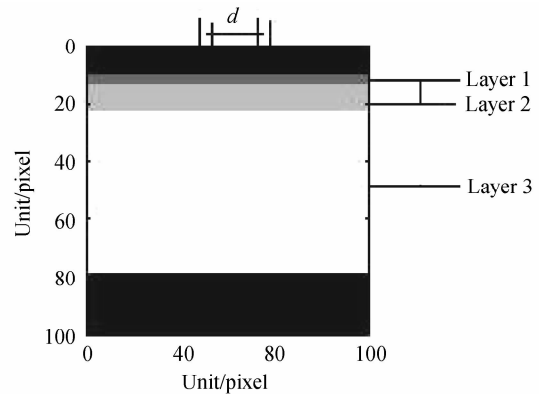


图 1 多层组织均匀模型

Fig. 1 The model of multilayer tissues

光源与检测器位于组织表面(如图 1), 选取多个检测点(距光源即  $d$  为 10、15、20、25 mm), 检测器的半径  $r$  为 1.123 mm. 组织光学特性参量的选取范围针对近红外波段.

表 1 组织光学参量

Table 1 Tissues optical parameters

| Layer | $n$ | $\mu_a/\text{mm}^{-1}$ | $\mu_s/\text{mm}^{-1}$ | $g$  |
|-------|-----|------------------------|------------------------|------|
| 1     | 1.4 | 0.02                   | 30                     | 0.93 |
| 2     | 1.4 | 0.05                   | 33                     | 0.98 |
| 3     | 1.4 | 0.04                   | 53                     | 0.97 |

采用式(2)计算光在组织模型中的有效检测深度, 仿真结果如表 2.

表 2 有效检测深度与中心距的关系

Table 2 The relationship of effective detection depth and the center distance

| The center distance of source and detector/mm          | 10  | 15  | 20  | 25   |
|--|-----|-----|-----|------|
| The literature data of the effective detection deep/mm | 4.4 | 6.6 | 8.5 | 10.4 |
| The simulation data of the effective detection deep/mm | 3.5 | 6.4 | 7.8 | 10.5 |
| The relative error                                     | 20% | 3%  | 8%  | 1%   |

误差的存在是由于 Monte Carlo 方法是统计方法, 并且论文采用的光源是各向同性的点光源, 进入生物组织后就进行散射, 所以有效检测深度计算方法得到了有效的验证.

### 3.2 复杂多层大鼠脑模型的建立

复杂多层脑模型的建立方法大都采用对 MRI 数据进行分割的方法,对于人脑各种分割方法较为成熟.由于大鼠脑组织较小,目前采用的分割大鼠脑组织的方法依赖于模板,并且只有和模板 MRI 体元相近的 MRI 序列才可以分割<sup>[11-12]</sup>.论文采用本课题组提出的不依赖于模板的大鼠脑组织图像分割的方法,建立复杂多层脑组织仿真模型. MRI 图像采用 7T 小动物磁共振获得,大小为  $256 \times 256 \times 44$  的大鼠脑部 MRI 图像序列.从扫描的 MRI 图像序列中快速分割出头皮、颅骨、脑脊液、灰质和白质五种组织.具体过程为:首先根据大鼠脑部特点采用阈值法进行阈值分割得到颅骨,设置窄带水平集算法的参量<sup>[13]</sup>从而准确地分割出头皮和大脑,通过快速 c 均值聚类<sup>[14]</sup>分割大脑,得到灰质、白质和脑脊液,建立一个真实的大鼠脑部三维组织模型.分割结果如图 2,其中 0、1、2、3、4、5 分别代表背景、头皮、颅骨、脑脊液、脑灰质和脑白质.

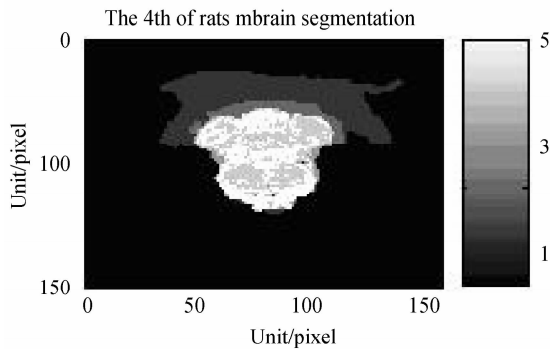


图 2 大鼠脑组织第 4 层分割结果

Fig. 2 The 4th of rats mbrain segmentation

根据分割结果建立仿真模型,大鼠脑组织的光学参量<sup>[4]</sup>设置如表 3.

表 3 大鼠脑组织的光学参量

Table 3 Rats mbrain tissues optical parameters

| Layer        | $n$ | $\mu_a/\text{mm}^{-1}$ | $\mu_s/\text{mm}^{-1}$ | $g$ |
|--------------|-----|------------------------|------------------------|-----|
| Scalp        | 1.4 | 0.019 1                | 6.6                    | 0.9 |
| Skull        | 1.4 | 0.013 6                | 8.6                    | 0.9 |
| CSF          | 1.4 | 0.002 6                | 0.1                    | 0.9 |
| Gray matter  | 1.4 | 0.018 6                | 11.1                   | 0.9 |
| White matter | 1.4 | 0.018 6                | 11.1                   | 0.9 |

### 3.3 不同光源-检测器中心距仿真

主要研究光源与检测器中心距不同对仿真结果造成的影响.仿真时,光源位于大鼠头部中央,设置多个检测点(中心距  $d$  分别为 1.8、3.6、5.4、7.2、9 mm),检测器的半径为 0.3 mm.仿真结果如表 4.

表 4 有效检测深度与中心距的关系

Table 4 The relationship of effective detection depth and the center distance

| The center distance of source and detector/mm | 1.8 | 3.6 | 5.4 | 7.2 | 9   |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|
| The effective detection deep/mm               | 1   | 1.8 | 2.5 | 3.4 | 4.3 |

由表 4 可得光在组织中的有效检测深度小于或者等于光源和检测器距离的一半.

### 3.4 不同光源芯径仿真

光源位于大鼠头部中央,检测器位于距光源的 5.4 mm 的位置,检测器芯径为 0.3 mm,逐渐改变光源的芯径(0.05,0.10,0.15,0.20,0.25 mm),有效检测深度随光源芯径改变的变化如表 5.

表 5 有效检测深度与光源芯径的关系

Table 5 The relationship of the effective detection deep and the source radius

| The radius of source/mm         | 0.05 | 0.10 | 0.15 | 0.20 | 0.25 |
|---------------------------------|------|------|------|------|------|
| The effective detection deep/mm | 2.40 | 2.43 | 2.46 | 2.50 | 2.50 |

当检测器的芯径为 0.3 mm,光源芯径为 0.05~0.20 mm 时,有效检测深度随光源半径的增大而增大.

### 3.5 实验验证

利用大鼠制作脑水肿模型,采用单光源多检测器系统进行检测,完成脑水肿区域的重建.光源采用 760 nm/850 nm 的双波长发光二极管,光纤作为检测器.采用滤波反投影算法<sup>[15-16]</sup>对图像进行重建,公式为

$$X = A^T (AA^T + \alpha I)^{-1} Y \quad (4)$$

$X$  为重建后的图像; $A$  扰动矩阵即每个光源发出的光子被探测器检测到的概率矩阵, $A$  的获取是通过将每个检测器的光强数据分别与各个光源的光强数据相乘,然后将结果依次作为矩阵的每一行而实现的; $Y$  为光强取对数后的比值,即正常脑组织组织和脑水肿组织两种模型下的检测器光强  $I_0$  和  $I$  取自然对数后的比值; $\alpha$  为调节参量,通过调节  $\alpha$  改变重建图像的清晰度,此处  $\alpha$  取 0.01.

根据 Monte Carlo 仿真结果证明,光子在检测器和光源间距设定为 1.8 mm 的情况下,能够检测到的深度大约为 1 mm.

首先测量脑水肿前正常情况下的距中心光源为 1.8 mm 处的出射光强,然后通过 Feeney's 自由落体撞击的方法建立脑水肿模型(图 3(a)中圆圈区域

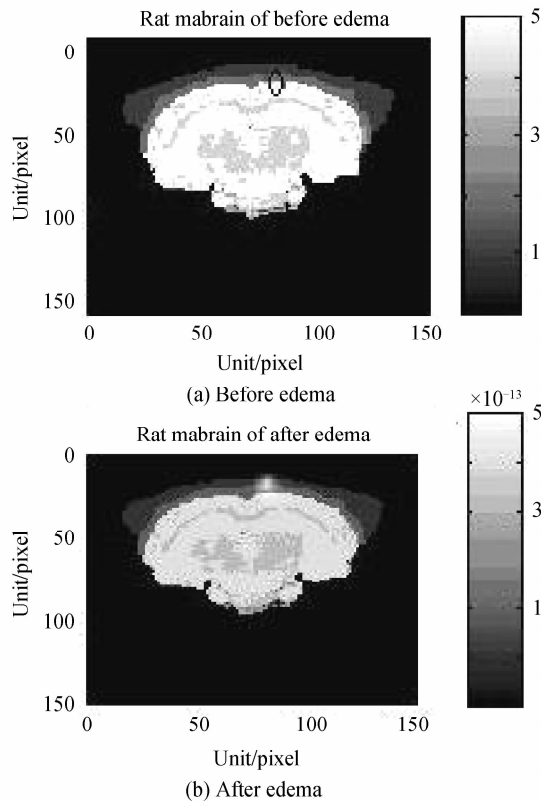


图3 水肿前后的脑组织切片

Fig. 3 Rat mbrain of before and after edema

为脑水肿位置),测量 12 h 后产生脑水肿的大鼠的相同位置的出射光强.利用滤波反投影重建算法式(4),获取吸收系数相对变化的重建图像(图 3(b)).

由图 3(b)可以看出,重建图像中,吸收系数的变化区域与制作的脑水肿模型的区域基本吻合,表明:1)吸收系数的变化与脑水肿的发生存在一定关系;2)通过合理设计的光源-检测器探头,可以获得理想的有效检测深度.

## 4 结论

论文以解决大鼠创伤性脑水肿中近红外光的有效检测深度为目的,采用 Monte Carlo 方法实现了光在复杂组织中光场仿真模拟,建立了不同光源检测器中心距,不同检测器半径条件下的有效检测深度的模型.论文获得了有效检测深度的变化规律:光在组织中的有效检测深度小于或者等于光源和检测器距离的一半;在一定范围内,有效检测深度随光源半径的增大而增大.采用了不依赖模板的方法通过分割 MRI 获得了适用于 Monte Carlo 仿真的大鼠多组织模型,使得仿真结果更加准确.本文对 Harvard 大学编写的用来仿真复杂组织光场分布的 tMCimg 软件进行修改,实现了实时记录光子的位置和光子被检测器检测到的能量的目的.最后通过一组试验验证了仿真的正确性,为脑水肿的无损监测开辟了一条新的途径.

## 参考文献

- [1] 江基尧. 现代颅脑损伤学[M]. 3 版. 上海:上海二军大出版社, 2010:127-132.
- [2] 岳献芳,王立. 颅内压监测及微创应变电测新方法[M]. 北京:科学出版社,2007:32-43.
- [3] HUANG Lan, TIAN Feng-hua, DING Hai-shu. The study of methods for measuring tissue oxygenation by using NIRS[J]. *Journal of Infrared Millimeter Waves*, 2003, **22**(5): 379-382.  
黄岚,田丰华,丁海曙. 用近红外光谱对组织氧测量方法的研究[J]. *红外与毫米波学报*, 2003, **22**(5):379~382.
- [4] BOAS D A, DALE A M, FRANCESCHINI M A. Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy[J]. *Neuroimage*, 2004, **23**(10): S275-S288.
- [5] OKADA E, DELPY D T. Delpy Near-infrared light propagation in an adult head model [J]. *Applied Optics*, 2004, **42**(10): 2915-2921.
- [6] LIU Kai, TIAN Jie, YANG Wei. Applications of monte carlo method in simulating diffuse optical imaging[J]. *Journal of Software*, 2009, **20**(5): 1217-1233.  
刘凯,田捷,杨微. Monte Carlo 方法在扩散光学成像仿真中的应用[J]. *软件学报*, 2009, **20**(5): 1217-1233.
- [7] GUO Hai-feng, YANG Kang. Monte carlo method study of photo transmission aimulation model[J]. *Chinese Journal of Scientific Instrument*, 2002, **23**(3): 324-325.  
郭海峰,杨康. 用蒙特卡洛方法研究光子传输仿真模型[J]. *仪器仪表学报*, 2002, **23**(3):324-325.
- [8] LAI Jian-cheng, LI Zhen-hua, WANG Qing-hua. System model of light transporting in biological tissues and its application[J]. *Acta photonica Sinica*, 2007, **36**(7): 1312-1317.  
来建成,李振华,王清华. 生物组织光传输的系统模型及应用[J]. *光子学报*, 2007, **36**(7):1312-1317.
- [9] BOAS D A, CULVER J P, STOTT J J, et al. Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head [J]. *Optics Express*, 2001, **10**(3): 159-170.
- [10] WANG Li-hong, JACQUES S L, ZHENG Li-qiong. MCML-Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues [J]. *Computer Methods And Programs In Biomedicine*, 1995, **47**(3): 131-146.
- [11] 刘铭. 新生儿脑血氧监护仪的研制[D]. 天津:天津大学, 2007.
- [12] BITAR A, LISBONA A. S-factor calculations for mouse models using Monte Carlo simulation [J]. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine Andmolecular Imaging*, 2006, **51**(4): 761-784.
- [13] LIU Zhou, LI Hong-wei. Narrow band level set method[J]. *Computer Engineering and Design*, 2009, **30**(14): 3348-3351.  
柳周,李宏伟,窄带水平集法[J]. *计算机工程与设计*, 2009, **30**(14):3348-3351.
- [14] KE Shang-hong, LIAO Liang, WANG Wei-ning. FCM and KFCM-II algorithm with application in medical MRI image segmentation [J]. *Science Technology and Engineering*, 2009, **9**(22): 6687-6693.  
柯珊珊,廖亮,王伟凝. FCM 与 KFCM-II 算法在医学 MRI 图像分割中的应用[J]. *科学技术与工程*, 2009, **9**(22): 6687-6693.
- [15] BOAS D A, BROOK S D H, MILLER E L. Imaging the body with diffuse optical tomography [J]. *IEEE Signal Processing Magazine*, 2001, **18**(6): 57-75.

[16] FENG Hua-cheng, BAI Jing, SONG Xiao-lei. Reconstruction of tissue diffusion optical tomography using perturbation method[J]. *Journal of Tsinghua University (Science and Technology)*, 2007, **47**(12): 2196-2199.

奉华成,白净,宋小磊.基于扰动算法的组织光学断层图像重建[J].*清华大学学报(自然科学版)*,2007,**47**(12):2196-2199.

## Near Infrared Effective Detection Depth in Mouse Traumatic Brain Edema Model

WANG Xue-na, LI Wei-tao, QIAN Zhi-yu, WANG Xin-zeng

(*Department of Biomedical Engineering, College of Automation Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, China*)

**Abstract:** In the research of mouse traumatic brain edema, the near infrared spectroscopy effective detection depth is not clear. Aiming at that problem, Monte Carlo method was used to simulate the photon distribution in biological tissue. The photon's effective detection depth was calculated from the photon distribution. The multi-layer model of mouse brain was obtained by the segmentation of MRI. The advanced value segmentation, narrowband level set were used to segment the scalp, the skull, cerebrospinal fluid, gray and white matter from the whole brain MRI. This segmentation method does not depend on templates. The tMCimg software, which is used to simulate the photons' optical distribution in complex tissues, was modified to record the photons' position and the photons' energy used in the calculation of the effective detection depth. The effective detection depth was discussed with the different center distance of source and detector and radius of source. Effective detection depth in tissue is less than or equal to half of the distance source and detector and it increases with the radius of the source. The mouse brain edema model was built to verify the simulation. The result is important to the design of source and detector probe and the detection of the edema region.

**Key words:** Traumatic brain edema; Monte Carlo; Effective detection depth; Image segmentation