

荧光断层成像中圆柱仿体的三维重建^{*}

宋小磊, 胡刚, 姚俊杰, 白净⁺

(清华大学 医学院 生物医学工程系, 北京 100084)

Three-Dimensional Reconstruction for Fluorescence Tomography Using Cylinder Phantoms

SONG Xiao-Lei, HU Gang, YAO Jun-Jie, BAI Jing⁺

(Department of Biomedical Engineering, School of Medical, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

+ Corresponding author: E-mail: deabj@tsinghua.edu.cn

Song XL, Hu G, Yao JJ, Bai J. Three-Dimensional reconstruction for fluorescence tomography using cylinder phantoms. *Journal of Software*, 2009,20(5):1089–1095. <http://www.jos.org.cn/1000-9825/3560.htm>

Abstract: Based on the finite element analysis, this study applies three iterative regularization algorithms to the 3D reconstruction of fluorescent yield, including conjugate gradient least square (CGLS), least square QR decomposition (LSQR), and 2-order pre-iteration method. By using a non-contact, multi-angle transmission imaging system, the experiments of single fluorescent target and double targets with the common-used cylinder phantom are conducted. Experimental results show that the above three methods could estimate the position of fluorescence targets accurately, while the time cost of each method is only about 2% of that of algebraic reconstruction technology (ART).

Key words: inversion method; reconstruction algorithm; photon propagation model; fluorescence tomography

摘要: 使用基于有限元法的线性模型,用几种不同的迭代正则化方法进行荧光产额的三维重建,其中包括最小二乘的共轭梯度法(conjugate gradient least square,简称 CGLS)、最小二乘的 QR 分解迭代法(least square QR decomposition,简称 LSQR)和包含后处理的预迭代算法.利用一个非接触式、多透射角度的成像系统进行圆柱仿体实验来评估上述 3 种方法,并与以往常用的代数重建方法(algebraic reconstruction technology,简称 ART)作了比较.单荧光团和双荧光团的实验结果表明,上述 3 种迭代方法可以比较准确地估计荧光团位置,而所需计算时间仅为 ART 的 2% 左右.

关键词: 逆问题;重建算法;光传播模型;荧光断层成像

中图法分类号: TP391 文献标识码: A

分子成像以与特定分子相关的变化作为图像对比源,可以在分子水平上实现对生物体生理过程和病理变化的在体动态监测,对疾病早期检测、药物研制和治疗评估有很大意义.荧光分子断层成像(fluorescence molecular tomography,简称 FMT)使用近红外或可见光波段的荧光探针来标记特定分子和细胞,通过测量出射

^{*} Supported by the National Natural Science Foundation of China under Grant No.60373000 (国家自然科学基金); the National High-Tech Research and Development Plan of China under Grant No.2006AA020803 (国家高技术研究发展计划(863)); the National Basic Research Program of China under Grant No.2006CB705701 (国家重点基础研究发展计划(973))

Received 2008-06-04; Accepted 2008-12-15

生物体表面的漫射光,在体无损地重构荧光探针在生物体内的三维分布^[1,2].FMT 由于没有电离辐射,成本较低,探针和标记技术较为成熟而成为分子影像学科的一个重要分支,尤其适用于小动物在体成像.

生物组织对近红外光的强散射作用使得准直传播光子的比例很低.为了增加成像深度,FMT 主要采集在组织中经历了大量散射过程后出射表面的漫射光子.不同于其他使用高能射线的断层成像方式(如 X-CT),正电子发射断层成像(positron emission tomography,简称 PET)主要采集准直传播光子.所以,FMT 中的重建问题需考虑组织对光的散射和吸收作用,基于一定的漫射光传播模型来重建荧光探针的三维分布.

本文基于研究组自建的一个连续波自由空间小动物荧光成像系统进行了圆柱仿体实验,并重建出了目标荧光团的三维分布.在重建算法中,我们使用有限元法求解漫射方程组,并分别用几种不同的迭代方法求解逆问题.实验数据的重建结果验证了所用算法的有效性.与常用的代数重建方法(algebraic reconstruction technology,简称 ART)比较,计算时间仅为 ART 的 2%.

1 FMT中的重建问题

荧光分子断层成像的主要目标是得到小物体体内标记特定分子的荧光探针,即荧光光源的空间分布信息.考虑媒质对光的散射和吸收,本文基于描述光传播的漫射方程组模型,用有限元法得到表面离散测量值向量和内部体元荧光产额值向量的矩阵方程.此方程通常是非适定的,且测量值包含噪声,需用特定的逆问题求解算法估计荧光团的分布.

1.1 漫射方程组模型

对于连续波模式的 FMT,通常用如下的耦合漫射方程组分别来描述激发光和荧光在组织中的传播^[3]:

$$\begin{cases} \nabla D_x(\mathbf{r})\nabla\Phi_x(\mathbf{r}) - [\mu_{ax}(\mathbf{r}) + \mu_{af}(\mathbf{r})]\Phi_x(\mathbf{r}) = -S_{x,k}(\mathbf{r}) & (1.1) \\ \nabla D_m(\mathbf{r})\nabla\Phi_m(\mathbf{r}) - \mu_{am}(\mathbf{r})\Phi_m(\mathbf{r}) = -\Phi_x(\mathbf{r})\eta\mu_{af}(\mathbf{r}) & (1.2) \end{cases} \quad (1)$$

其中,下标 x 和 m 分别代表激发光波长 λ_x 和发射荧光波长 λ_m , $\mu_a(\mathbf{r})$ 和 $D(\mathbf{r})$ 分别表示组织吸收系数与漫射系数, $\mu_{af}(\mathbf{r})$ 表示荧光团对激发光的吸收系数, $\Phi(\mathbf{r})$ 则表示光子流密度, $S_{x,k}(\mathbf{r})$ 为第 k 个激发光源分布.需要重建的荧光参数为荧光产额,它与荧光团浓度成正比.在 FMT 的重建中,由于荧光团只占重建区域很小的一部分体积,对激发光分布的影响可以忽略,式(1.1)中 $\mu_{af}(\mathbf{r})$ 一项通常略去.

1.2 有限元求解及模型的建立

应用有限元方法^[4],成像空间 Ω 可被离散为 Np 个节点和 Ne 个四面体单元,则光密度场函数可表示为

$$\Phi_{x,m}(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^{Np} \phi_{xi,mi} \psi_i(\mathbf{r}) \quad (2)$$

其中, $\phi_{xi,mi}$ 即为 $\Phi_{x,m}(\mathbf{r})$ 在节点 V_i 上的值, $\psi_i(\mathbf{r})$ 为基函数.将荧光产额记为 $x(\mathbf{r})$,可以表示为

$$x(\mathbf{r}) = \eta\mu_{af}(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^{Np} (\eta\mu_{af})_i(\mathbf{r})\psi_i(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^{Np} x_i(\mathbf{r})\psi_i(\mathbf{r}) \quad (3)$$

将式(2)和式(3)代入方程组(1)的弱形式中,最终可以产生如下的两个线性方程组:

$$\mathbf{K}_x \Phi_x = \mathbf{L}_x \quad (4)$$

$$\mathbf{K}_m \Phi_m = \mathbf{F} \cdot \mathbf{X} \quad (5)$$

其中,刚度矩阵 $\mathbf{K}_x, \mathbf{K}_m$,右端向量 \mathbf{L}_x 和矩阵 \mathbf{F} 分别可以表示如下:

$$\begin{cases} K_{xi,xj} = \int_{\Omega} (D_x \nabla \psi_{xi} \cdot \nabla \psi_{xj} + \mu_{ax} \psi_{xi} \psi_{xj}) d\mathbf{r} + \frac{1}{2q} \int_{\partial\Omega} \psi_{xi} \psi_{xj} d\mathbf{r}, & L_{xi,xj} = \int_{\Omega} S_x(\mathbf{r}) \psi_{xj} d\mathbf{r} \\ K_{mi,mj} = \int_{\Omega} (D_m \nabla \psi_{mi} \cdot \nabla \psi_{mj} + \mu_{am} \psi_{mi} \psi_{mj}) d\mathbf{r} + \frac{1}{2q} \int_{\partial\Omega} \psi_{mi} \psi_{mj} d\mathbf{r}, & f_{i,j} = \int_{\Omega} \Phi_x(\mathbf{r}) \psi_{mi} \psi_{mj} d\mathbf{r} \end{cases}$$

在组织表面应用 Robin 边界条件,即 $2D_{x,m} \partial \Phi_{x,m} / \partial \mathbf{n} + q \Phi_{x,m} = 0$,其中, \mathbf{n} 代表表面的外法向量, q 为常数^[5].

基于式(4)和式(5),可以得到表面荧光漫射强度和内部荧光产额分布的线性关系.其形成步骤如下^[6]:

1) 对于每一激发光源位置 $\mathbf{r}_{sl}(l=1,2,\dots,L)$,求解式(4)得到组织内部激发光场分布 $\Phi_{x,sl}$,进而可求得 \mathbf{F}_{sl} .

2) 由于刚度矩阵 \mathbf{K}_m 对称正定,式(5)可变换为 $\Phi_{m,sl} = \mathbf{K}_m^{-1} \cdot \mathbf{F}_{sl} \cdot \mathbf{X} = \mathbf{B}_{sl} \cdot \mathbf{X}$.对于矩阵 \mathbf{B}_{sl} ,只保留与测量值向

量相对应的行, 可得到新的矩阵方程 $\Phi_{m,sl}^{Meas} = A_{sl} \cdot X$.

3) 组装不同的激发模式的情况, 则最终能得到下面的矩阵方程:

$$\begin{Bmatrix} \Phi_{m,s1}^{Meas} \\ \Phi_{m,s2}^{Meas} \\ \vdots \\ \Phi_{m,sL}^{Meas} \end{Bmatrix} = \begin{bmatrix} A_{s1} \\ A_{s2} \\ \vdots \\ A_{sL} \end{bmatrix} \cdot \begin{Bmatrix} \eta\mu_{df(1)} \\ \eta\mu_{df(2)} \\ \vdots \\ \eta\mu_{df(Np)} \end{Bmatrix} \quad (6)$$

即 $\Phi^{Meas} = AX$.

2 逆问题求解

求解方程组(6), 重构组织内部荧光产额分布的逆问题是非适定的, 且实际测量值包含噪声. 在 FMT 成像系统设置中, 为了降低逆问题的不适定性以获得物体内部的足够信息, 往往采用多个激发光源位置和多个接收点的做法, 从而得到一个超定方程组. 目前, 对于求解不适定性问题还没有一种普适方法, 需要根据具体的模型采用不同的方法去实验, 最终确定适合的方法. 有研究组使用在不完全数据 X 线断层成像重建中常用的代数迭代算法(algebraic reconstruction technology, 简称 ART)求解逆问题, 但迭代比较耗时.

正则化方法常用来求解这类不适定逆问题, 其基本思想是用一族与原问题相邻近的适定问题的解去逼近原问题的解. 在实际问题中, 通常是加约束和正则因子的最小二乘问题:

$$\min E_k(X_k) = \|A_k X_k - \Phi^{Meas}\|^2 + \lambda_k \cdot f(X_k) \quad (7)$$

正则化方法^[7]有基于奇异值分解的直接法和迭代方法. 为了达到一定的分辨率和重建精度, FMT 中的体元和测量值个数都很多, 所以系数矩阵规模较大, 直接法由于过于消耗计算资源而不能胜任, 通常都使用迭代的方法来求解. 这里主要介绍 3 种迭代方法: 最小二乘的共轭梯度法(conjugate gradient least square, 简称 CGLS)、最小二乘的 QR 分解迭代(least square QR decomposition, 简称 LSQR), 以及我们所提出的改进的预迭代算法.

2.1 CGLS方法

共轭梯度法(conjugate gradient, 简称 CG 法)在 20 世纪 50 年代初期就被提出, 利用其求解大型线性方程组, 特别是对称正定问题的理论和方法已经比较成熟, CGLS 方法即将共轭梯度法应用于求解最小二乘问题. 由于系数矩阵 A 是非对称的, 需将式(7)转换为法方程 $A^T A X = A^T \Phi^{Meas}$, 然后应用共轭梯度法求解.

CGLS 的主要迭代公式为 $X_{k+1} = X_k + \alpha_k p_k$, $p_k = z_k - \beta_k p_{k-1}$, 其中, p_k 为每次迭代的搜索方向, α_k, β_k 为搜索的步长参数. 而 $z_k = A^T r_k$, 其中, $r_k = \|\Phi^{Meas} - AX_k\|$ 为迭代过程中的残差, 它们构成了 Krylov 子空间的一组正交基. 由于数值计算的误差会引起正交化损失, 可以采用修正 Gram-Schmidt(MGS)正交化方法进行强迫正交化处理, 以提高收敛速度和修正收敛方向. 可以看出, CGLS 每次迭代只需进行一次矩阵向量乘法, 所需的存储量也很小, 主要由系数矩阵 A 占去. CGLS 的具体算法和公式可参见文献[7].

在 CGLS 迭代方法中, 解的低频部分比高频部分收敛得要快, 从而得到正则化的效果. 其中, 迭代次数扮演了正则参数^[7]的角色. 对于 CGLS, 迭代次数的确定可使用 L 曲线的方法^[8]、经验值法(判断是否达到最大迭代次数), 或者当 $\|r_k\|$ 达到某一阈值时终止迭代.

2.2 LSQR方法

LSQR 方法是求解大型、稀疏线性方程组和最小二乘问题的一种非常有效的算法. 它和 CGLS 方法同属于 Krylov 子空间的投影方法, 具有非常相似的数值特性.

LSQR 方法的基本步骤^[7]是:

- 1) 首先将 Lanczos 双对角化过程应用于法方程, 得到双对角矩阵 B_k , 满足 $B_k = U^T A V$, 其中, U 和 V 为正交阵.
- 2) 确定正交变换, 可得 $X_k = V_k Y_k$, $\Phi^{Meas} = U_{k+1} \beta_1 e_1$, 则残差向量可转换为 $r_k = A V_k Y_k - \Phi^{Meas} = U_{k+1} (B_k Y_k - \beta_1 e_1)$.
- 3) 原式(7)定义的最小化问题可转换为 $\min \|B_k Y_k - \beta_1 e_1\|$, 即可用 QR 分解求解.

4) 更新问题的解,判断是否满足迭代终止条件,若是,则终止;否则,从步骤 1)开始继续迭代。

实际中,根据应用场合和噪声状况,通常也选取一个最大的迭代次数作为迭代终止条件来实现正则化参数的调整。

当矩阵病态性严重时,与 CGLS 方法相比,LSQR 方法可由较少的迭代步骤获得更精确的解,也可以方便地应用于形如 Tikhonov 正则化的带参数问题。总的来说,LSQR 求解逆问题收敛速度快、计算精度高,并且数值稳定性好。

2.3 包含后处理的基于广义逆的预迭代算法

在电阻抗成像中,有人提出了基于广义逆矩阵的预迭代快速算法^[9]。我们曾根据谱分析理论,将其拓展为一种包含后处理的二阶预迭代重建快速算法。该方法结合了基于广义逆的谱分析方法和迭代正则化方法的优点。通过荧光断层成像重建的计算机仿真实验,验证了该方法的性能,具体见文献[10]。

3 仿体实验研究

3.1 实验设置

我们使用研究组自制的一个非光纤接触式、多透射角度的 FMT 采集系统^[11]进行了仿体实验,并重建了荧光团分布。实验中,取盛满 1% 脂肪乳溶液的圆柱形玻璃杯作为模拟生物组织的仿体,采用吸收和发射谱均位于近红外波段的 Cy5.5 作为荧光染料。在一根细玻璃管中滴入一滴浓度为 8 000nM 的 Cy5.5 溶液作为荧光光源。

实验中,绕圆柱仿体一周共取 15 个投影方向,即沿圆周每隔 24° 激发一次,并用低温制冷高灵敏度 CCD 相机拍摄其对侧的一帧荧光图像,共采集 15 帧数据。我们分别进行了单荧光团和双荧光团两种不同荧光团分布的测量实验,图 1 显示了单荧光团情况下每隔 120° 拍摄的 3 帧荧光归一化光密度分布图像。

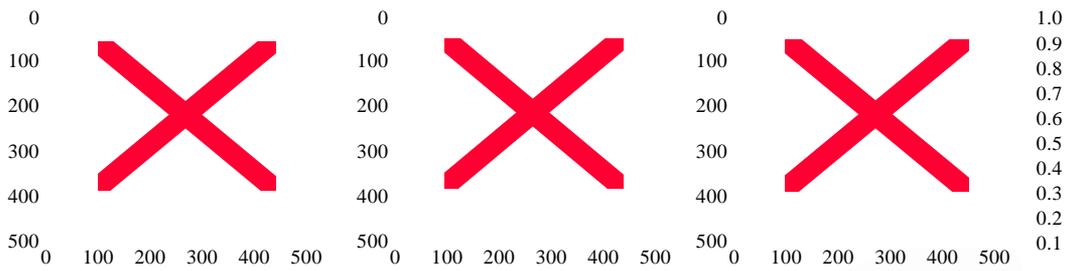
3.2 重建结果

首先,我们在圆柱仿体中放入一个盛有荧光团的细管,进行荧光团位置的三维重建。对于激发光和荧光,重建时取仿体的光学参数均为 $\mu_a=0.05\text{cm}^{-1}$, $\mu'_s=10\text{cm}^{-1}$ 。成像系统采集的部分表面荧光光密度分布图像如图 1 所示,重建时,我们沿圆周每隔 3° 取一个采样点,竖直方向上采样间隔为 0.78mm。每个激发光源取其对面 120° 的检测视野。重建所使用的有限元网格如图 1(b)所示,其中包含 14 305 个四面体单元,3 090 个节点,而所有激发情况的表面节点处的测量数据共计 7 961 个。所有重建程序使用 MATLAB[®] R2006a 编写和运行,其中调用有限元分析软件 COMSOL[™]。重建计算在奔腾 4, 2.8GHz,内存为 1.5GB 的个人计算机上进行。

我们分别用包含后处理的二阶预迭代算法,CGLS,LSQR 和 ART 进行重建,重建结果如图 2 所示,图中单位为 ms。图 2(a)和图 2(b)对应荧光团真实分布,图 2(c)~图 2(h)为重建结果取最大值 75% 的等值面显示。我们发现,当相对剩余误差 $R_{err}=\|\Phi^{Meas}-AX\|/\|\Phi^{Meas}\|$ 取值相同时,CGLS 和 LSQR 迭代次数和重建结果完全相同,故本文只给出 CGLS 的重建结果。

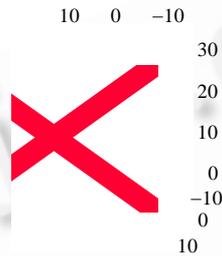
接下来,我们保持上面的荧光团细管不动,再插入另一根荧光团细管,进行双荧光团目标的 FMT 实验。荧光团位置 and 不同方法的重建结果如图 3 所示。图 3(a)和图 3(b)对应荧光团真实分布,图 3(c)~图 3(h)为重建结果取最大值 75% 的等值面显示。

从以上的重建结果可以看出,对于单荧光团和双荧光团的情况,CGLS,LSQR 和二阶预迭代方法和荧光断层成像中常用的 ART 都能较好地估计荧光团的位置,并且预迭代算法、CGLS 和 LSQR 重建的结果非常接近。但对于图 2 和图 3,3 种迭代算法的重建时间仅为 ART 的 1/50。表 1 给出了上述重建结果的相关参数比较。图中各种方法重建的轮廓都比真实分布要大,这与有限元网格划分的疏密、模型与真实实验设置的匹配程度、实验系统误差等多种因素有关。



(a) Pictures of normalized fluorescence photon density taken by CCD in three projections of 120° interval, respectively

(a) 用 CCD 拍摄的 3 个相隔 120° 投影方向的荧光归一化光密度分布图像



(b) Surface view of the tetrahedral mesh used in the fluorescence source reconstruction, which is based on finite element method

(b) 在基于有限元法的荧光光源重建中使用的四面体网格的表面视图

Fig.1

图 1

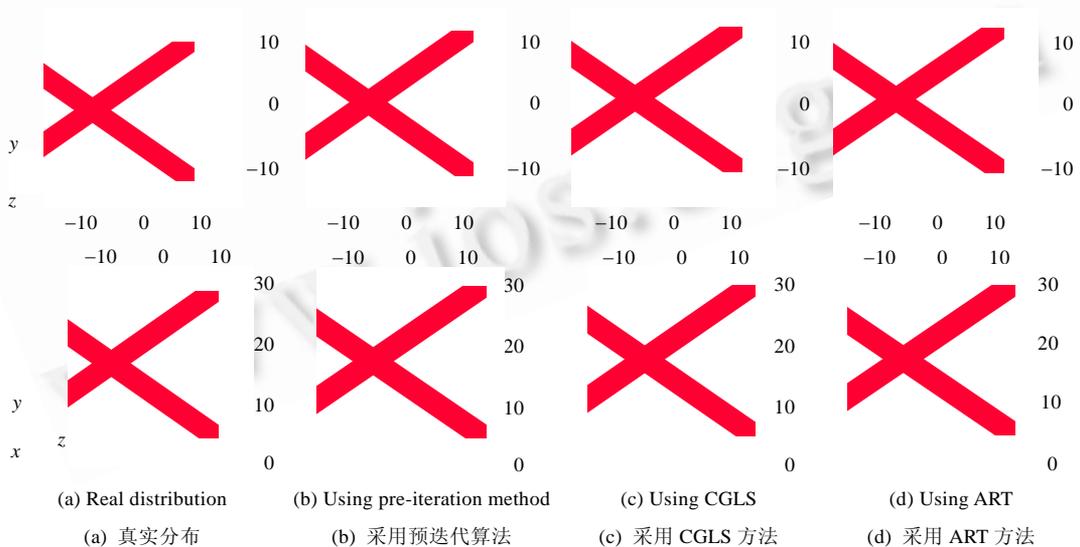


Fig.2 Top view and side view pictures for the real distribution of a single fluorescent target and the reconstructed results using different inversion methods

图 2 单荧光团的真实分布和用不同方法重建结果的俯视图和侧视图

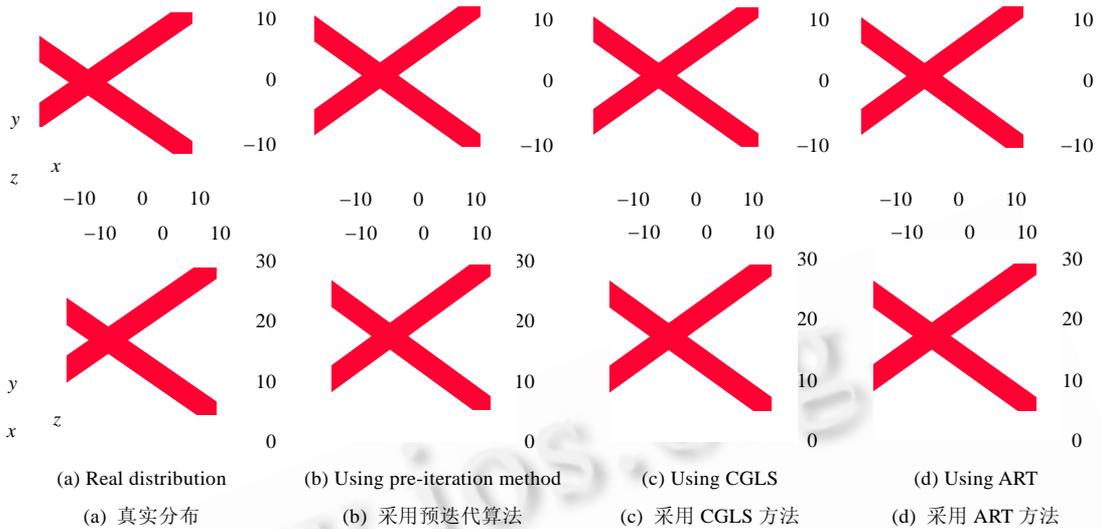


Fig.3 Top view and side view pictures for the real distribution of double fluorescent targets and the reconstructed results using different inversion methods

图 3 双荧光团的真实分布和用不同方法重建结果的俯视图和侧视图

Table 1 Comparison for different inversion methods

表 1 不同重建方法各参数对比

Methods	Iterations	R_{err}		Reconstructed time (s)
		Single	Double	
Pre-Iteration method	11offline/2 online	0.186	0.177	2.13
CGLS	13	0.186	0.177	2.03
LSQR	13	0.186	0.177	2.35
ART	40	0.313	0.301	103.3

4 讨论与分析

本文使用基于有限元的线性模型,用几种不同的迭代方法进行荧光断层成像中圆柱仿体实验的三维重建,并将结果与以往在 FMT 中常用的 ART 方法进行比较.实验结果表明,包含后处理的二阶预迭代算法、CGLS 和 LSQR 方法也可以较好地估计荧光团分布,而所需计算时间比 ART 少很多.这几种迭代正则化方法的优势将有助于荧光断层成像重建方法的改进以及动态实时成像的发展.

References:

- [1] Ntziachristos V, Tung C, Bremer C, Weissleder R. Fluorescence molecular tomography resolves protease activity in vivo. *Nature Medicine*, 2002,8(7):757-760.
- [2] Ntziachristos V, Ripoll J, Wang LHV, Weissleder R. Looking and listening to light: The evolution of whole-body photonic imaging. *Nature Biotechnology*, 2005,23(3):313-320.
- [3] Paithankar DY, Chen AU, Pogue BW, Patterson MS, Sevick-Muraca EM. Imaging of fluorescent yield and lifetime from multiply scattered light reemitted from random media. *Applied Optics*, 1997,36(10):2260-2272.
- [4] Arridge SR, Schweiger M, Hiraoka M, Delpy DT. A finite element approach for modeling photon transport in tissue. *Medical Physics*, 1993,20(2):299-309.
- [5] Schweiger M, Arridge SR, Hiraoka M, Delpy DT. The finite element method for the propagation of light in scattering media: Boundary and source conditions. *Medical Physics*, 1995,22(11):1779-1792.

- [6] Song XL, Wang DF, Chen NG, Bai J, Wang HK. Reconstruction for free-space fluorescence tomography using a novel hybrid adaptive finite element algorithm. *Optics Express*, 2007,15(26):18300–18317.
- [7] Hansen PC. Regularization tools: A Matlab package for analysis and solution of discrete ill-posed problems. *Numerical Algorithms*, 1994,6(1):1–35.
- [8] Hansen PC. Analysis of discrete ill-posed problems by means of the L -curve. *SIAM Review*, 1992,34(4):561–580.
- [9] Wang HX, Wang C, Yin WL. A pre-iteration method for the inverse problem in electrical impedance tomography. *IEEE Trans. on Instrumentation and Measurement*, 2004,53(4):1093–1096.
- [10] Song XL, Bai J. An improved finite-element based reconstruction algorithm for fluorescence tomography. In: *IEEE, ed. Proc. of the 2008 Congress on Image and Signal Processing*. Sanya: IEEE, 2008. 761–765.
- [11] Hu G, Yao JJ, Bai J. Full-Angle optical imaging of near-infrared fluorescent probes implanted in small animals. *Progress in Natural Science*, 2008,18(6):707–711.



宋小磊(1982—),女,陕西米脂人,博士,主要研究领域为光学断层成像,图像重建,分子成像.



姚俊杰(1985—),男,硕士,主要研究领域为生物光子学,光学成像系统.



胡刚(1979—),男,博士,主要研究领域为光学分子成像.



白净(1956—),女,博士,教授,博士生导师,主要研究领域为医学成像,生理系统建模与仿真.