在漫射光学层析成像中使用纳秒光源

Meghdoot Mozumder*, [1]Jarkko Leskinen[1],Tanja Tarvainen[1]东芬兰大学应
用物理系，芬兰库奥皮奥 70211，邮政信箱 1627*邮箱：meghdoot.mozumder@uef.fi

arXiv:2301.03269v1 [physics.optics] 9 Jan 2023

摘要

漫射光学层析成像（DOT）利用近红外光对生物组织的光学性质进行成像。时域漫射光学层析成像系统使用脉冲激光器，并测量随时间变化的时间点扩散函数（TPSF）；其中包含来自成像目标浅层和深层的信息。

本研究探讨了将纳秒级光脉冲用作时域漫射光学层析成像光源的可行性。纳秒光源使得能够采用相对稳健的测量装置，并使用标准模数转换器波形数字化仪，例如数字示波器。然而，这类系统存在一些特性，例如光源脉冲的变化以及有限的时间采样，可能会限制其应用。本研究通过仿真和实验考察了这些不同方面及其可能的局限性。

仿真表明，漫射介质时域数据所携带的信息集中在低频范围。这使得可以使用响应时间相对较慢的测量电子设备，并通过对时域数据进行傅里叶变换来处理图像。此外，测量中的时间采样率必须足够高，才能捕获时间点扩散函数（TPSF），但标准数字示波器即可达到这一采样率。研究表明，尽管纳秒激光器的光脉冲变化幅度大于皮秒光源，但这些变化不会显著影响图像质量。总之，仿真证明了纳秒光源可用于漫射介质的时域漫射光学断层成像。

本研究构建了一套原型时域漫射光学断层成像实验系统，采用高能量纳秒激光器。该系统相对稳健，由一台纳秒Nd:YAG激光器和光学参量振荡器组成，用于输入光；由光纤引导光线，并使用雪崩光电探测器和高带宽示波器测量时间点扩散函数（TPSF）。该系统用于两个仿体的绝对成像和差分成像。实验验证了采用纳秒激光器进行时域漫射光学断层成像时，能够以良好图像质量重建吸收体和散射体。

*K*关键词：扩散光学断层成　　像、时域、纳秒激光器、扩散近似、图像重建　　n

1 引言

D扩散光学断层成像（DOT）是一种成像方式，利用可见红光和/或近红外光对生物组织成像
s生物组织中空间变化的光学参数 [1, 2, 3]。这些光学参数的分布可提供组织
b生化和结构信息，可应用于例如乳腺癌成像、新生儿监测
b降雨、脑功能成像和临床前小动物研究 [4, 5, 3, 6, 7]。
实验性漫射光学层析系统根据所用光源可分为三种类型，分别是
c连续波（CW）、时域（TD）和频域（FD），即强度调制系统。连续波光源
e可实现快速数据采集，并使用简单的探测器 [8]。然而，连续波漫射光学层析成像无法区分吸收
a和散射效应，除非有可用于差分成像的参考测量 [9, 1]。频域漫射光学断层成像系统
u使用射频调制光源进行照明，并测量
t透射光 [2]。时域扩散光学断层成像（时域扩散光学断层成像）使用脉冲激光器照射组织，
a
并测量时变边界出射辐射，即时间点扩散函数（时间点扩散函数）。 [10]。频域和时域系统均可用于同时对吸收和散射分布进行绝对成像。在漫射光学层析成像中，时域系统尤其受到关注，因为它们能够对厚度较大的组织进行成像。此外，在时域扩散光学断层成像中，测得的时间点扩散函数包含大量信息，涵盖组织浅层和深层的信息 [2, 10]。

一般而言，时域扩散光学断层成像和近红外光谱系统都以皮秒光源为基础。利用钛宝石激光器和超连续谱激光器，可以产生持续时间为皮秒或更短的波长可调光[11, 12, 13, 14]。这些激光器的脉冲重复频率为几十 MHz，每纳米可提供数瓦（钛宝石激光器）至数毫瓦（超连续谱激光器）的功率，因此适合作为扩散光学断层成像的光源。使用高重复频率脉冲激光二极管，可以产生单一波长的光，脉冲持续时间为几十至数百皮秒 [15, 16, 17, 18]。与钛宝石激光器和超连续谱激光器相比，它们的主要优势是成本更低、操作更简便、体积更小，但代价是只能进行单波长操作且输出功率较低。

这是本文在经过同行评审或编辑之前，作者提交给 Measurement Science and Technology 的版本。IOP 出版社有限公司对本手稿版本或由其衍生的任何版本中的错误或遗漏概不负责。正式出版版本可在线查阅：https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6501/ac9e11/。

时域扩散光学断层成像中的测量和光探测一直采用光子计数方法和／或时间门控探测器 [15, 19, 20, 11, 21, 22, 13, 10, 18]。众所周知，这些方法灵敏度高、动态范围极大，而且探测速度相对较快。高灵敏度和大动态范围使其能够在光源附近以及相对较远的漫射介质中进行测量。此外，激光器的高重复频率使得能够在合理的时间内探测完整的时间点扩散函数。然而，光子计数方法需要对光进行大量重复照射，才能采集完整的时间点扩散函数。时域扩散光学断层成像已应用于组织模拟体模成像 [19, 15, 21] 和乳腺成像[23, 18]等领域。此外，多通道近红外光谱也已应用于脑部研究 [11, 22]等领域。

在时域扩散光学断层成像中，采用皮秒脉冲并结合光子计数探测，主要是为了获得良好的时间分辨率；而高重复频率则有助于缩短采集时间，适用于体内 成像应用 [10]。人们也曾预期，高时间分辨率能够带来良好的空间分辨率，尤其是在探测到早期光子的情况下 [24, 25, 26]。另一方面，近期研究表明，在漫射状态下，时域漫射光学断层成像数据的信息主要集中在低频部分，因此重建图像的分辨率仍然较低 [27]。也就是说，在漫射介质中，即尺寸大于数个平均散射长度的高散射介质中，只需少量频率即可重建吸收和散射，其分辨率与使用完整时域漫射光学断层成像数据时相同 [27]。

本文研究纳秒光源在时域扩散光学断层成像中的可行性。我们的工作旨在改进和开发扩散光学断层成像系统，使其能够与其他成像模态结合使用。这类多模态方法包括将扩散光学断层成像与脑电图、磁共振成像和超声结合 [10], ，以及与光声断层成像结合[28, 29, 30]。此前，纳秒激光器已用于少数近红外光谱研究，例如检查水果 [31, 32],、光学体模 [33] 和脑功能 [34]。此外，在 [16, 35] 中，脉冲宽度为 $100-400$皮秒的脉冲激光二极管分别用于乳腺成像和仿体成像。据我们所知，纳秒激光器尚未像最先进的时域扩散光学断层成像系统中使用皮秒激光器那样用于断层成像。如果扩散光学断层成像采用纳秒光源进行照明，则可使用相对稳健的测量装置开展测量，并配备标准模数转换器波形数字化仪，例如数字示波器。在这种情况下，无需时间门控或光子计数，即可直接测量完整的时间点扩散函数。

本文通过数值模拟研究纳秒激光器的可行性，以评估此类系统在时域扩散光学断层成像中的不同方面及其局限性。这些方面包括数据的振幅频谱（频率成分）、粗时间采样、探测响应时间较慢以及光源变化。研究结果与采用皮秒光源的时域扩散光学断层成像仿真结果进行了比较。此外，通过仿体测量评估了采用纳秒Nd:YAG激光器作为光源的实验性时域扩散光学断层成像系统的可行性。此前，已有研究在光声断层成像实验中使用过同一台激光器 [36]。

本文其余部分安排如下：第2节介绍时域扩散光学断层成像的理论和模型，第3节介绍实验装置。第4节报告数值模拟结果，第5节介绍实验。最后，第6节讨论并总结研究结果。

2 理论

在扩散光学断层成像测量中，将可见光或近红外光照射到成像目标上，并使用光敏探测器在边界的多个位置测量透射光量。随后，在多个照明位置重复这一测量，从而获得一组扩散光学断层成像数据。然后，根据测得的数据重建光学参数图像。本研究考虑对吸收和（约化）散射进行估计。

2.1 光传播建模

考虑域 $\Omega \subset \mathrm{R}^d$，其边界为 $\partial\Omega$，其中 d 表示该域的维数（$d = 2$ 或 3）。漫射介质中的光传播可通过辐射传输方程 [37, 1]的扩散近似（DA）来描述。时域扩散近似与罗宾边界条件为

$$\left(-\nabla \cdot \frac{1}{d(\mu_{\mathrm{a}}(r) + \mu_{\mathrm{s}}'(r))}\nabla + \mu_{\mathrm{a}}(r) + \frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t}\right)\Phi(r,t) = 0,\ r \in \Omega \tag{1}$$

$$\Phi(r,t) + \frac{1}{2\gamma_d}\frac{1}{d(\mu_{\mathrm{a}}(r) + \mu_{\mathrm{s}}'(r))}\alpha\frac{\partial\Phi(r,t)}{\partial\hat{n}} = \begin{cases} \frac{Q(r,t)}{\gamma_d},\ r \in s \\ 0,\ r \in \partial\Omega\backslash s \end{cases} \tag{2}$$

其中，$\Phi(r,t)$ 表示位置r 和时刻t处的光子密度，$\mu_{\mathrm{a}}(r)$ 为吸收系数，$\mu_{\mathrm{s}}'(r)$ 为约化散射系数，c 为介质中的光速，$Q(r,t)$ 为源位置s [1]处的脉冲（时间）光源。此外，参数 γ_d 为一个与维度有关的常数，其取值为 $\gamma_2 = 1/\pi$ ； $\gamma_3 = 1/4$, α 为控制边界 $\partial\Omega$处反射的参数，而$\hat{}n$ 是垂直于边界的外向单位法向量。

扩散光学断层成像中的测量数据为边界出射度 $\Gamma^+(t,r), t = 1, ...,T$，其中$T$是探测器位置$r \subset \partial\Omega$处输出信号的时间范围。出射度可由光子密度求得:

$$\Gamma^+(r,t) = -\frac{1}{d(\mu_a(r) + \mu'_s(r))}\frac{\partial\Phi(r,t)}{\partial\hat{n}} = \frac{2\gamma_d}{\alpha}\Phi(r,t). \tag{3}$$

对时域扩散近似（1）–（2）进行傅里叶变换，得到频域扩散近似

$$\left(-\nabla\cdot\frac{1}{d(\mu_a(r) + \mu'_s(r))}\nabla + \mu_a(r) + \frac{i\omega}{c}\right)\Phi(r,\omega) = 0,\ r \in \Omega \tag{4}$$

$$\Phi(r,\omega) + \frac{1}{2\gamma_d}\frac{1}{d(\mu_a(r) + \mu'_s(r))}\alpha\frac{\partial\Phi(r,\omega)}{\partial\hat{n}} = \begin{cases} \frac{Q(r,\omega)}{\gamma_d},\ r \in s \\ 0,\ r \in \partial\Omega\backslash s \end{cases} \tag{5}$$

其中 $\Phi(r,\omega)$ 是光子密度，$Q(r,\omega)$ 是以角频率 ω 调制的光源。此外，频域出射度可由光子密度求得:

$$\Gamma^+(r,\omega) = -\frac{1}{d(\mu_a(r) + \mu'_s(r))}\frac{\partial\Phi(r,\omega)}{\partial\hat{n}} = \frac{2\gamma_d}{\alpha}\Phi(r,\omega). \tag{6}$$

利用时域和频域光传输模型之间的关系，可以将测得的时域扩散光学断层成像数据转换到频域，并使用一个或多个频率 [27] 下的数据。对于有限时间长度的光源，可测量的数据 $\Gamma^+(r,t)$ 可表示为源 $Q(r,t)$ 与由 δ 源 $\Gamma^+_\delta(r,t)$ 产生的出射度的卷积（$*$）：

$$\Gamma^+(r,t) = \Gamma^+_\delta(r,t) * Q(r,t) \tag{7}$$

这意味着对其进行傅里叶变换后，得到它们的傅里叶变换的乘积（$\cdot$）（根据卷积定理）

$$\mathcal{F}\Gamma^+(r,t) = \mathcal{F}\Gamma^+_\delta(r,t)\cdot\mathcal{F}Q(r,t) \tag{8}$$

因此，对于频域计算，需要将经傅里叶变换的时域数据除以源项的傅里叶变换，然后使用（4）–（6）直接在频域中模拟光传输 [27]。

本文采用有限元法近似求解扩散近似 [38]。时域扩散近似 (1)-((2)) 的有限元近似按照 [27] 所述实现，时间步进采用克兰克–尼科尔森格式。此外，频域有限元计算的实现以及傅里叶级数近似的使用方式，均与 [27, 39] 所述类似。有限元积分使用 TOAST++ 软件 [40] 完成。

2.2 图像重建

将未知的吸收系数和（约化）散射系数向量分别记为 $\mu_a = (\mu_{a,1}, \ldots, \mu_{a,N})^T \in \mathbb{R}^N$ 和 $\mu'_s = \left(\mu'_{s,1}, \ldots, \mu'_{s,N}\right)^T \in \mathbb{R}^N$，其中 N 为离散化的规模。此外，将测量数据向量记为 $\Gamma_{meas} \in \mathbb{R}^{N_m}$，其中 N_m 为离散数据点的数量。在时域扩散光学断层成像中，数据为测得的时间点扩散函数。在频域漫射光学断层成像中，数据通常为（复数）出射度的振幅和相位的对数。此外，将把吸收和散射参数映射到数据的正向模型的解记为 $\Gamma^+(\mu_a, \mu'_s)$。

在扩散光学断层成像中，通常重建两类图像：绝对图像和差分图像。绝对成像旨在利用一组测量数据估计光学参数的绝对值，在测量过程中假定目标体不发生变化。差分成像则关注两次测量之间光学参数的变化。

我们先考虑绝对成像。图像重建问题可写成一个最小化问题

$$(\hat{\mu}_a, \hat{\mu}'_s) = \arg\min_{\mu_a,\mu'_s}\left\{\frac{1}{2}\left\|L_e(\Gamma_{meas} - \Gamma^+(\mu_a,\mu'_s))\right\|^2 + \frac{1}{2}\left\|L_{\mu_a}(\mu_a - \eta_{\mu_a})\right\|^2 + \frac{1}{2}\left\|L_{\mu'_s}(\mu'_s - \eta_{\mu'_s})\right\|^2\right\} \tag{9}$$

其中 L_e 是一个加权矩阵，从统计学角度看，它可解释为噪声协方差矩阵的逆矩阵的 Cholesky 分解，即 $\Gamma_e^{-1} = L_e^T L_e$ [41, 42]。此外，最小化泛函（9）中的后两项表示关于目标体的先验信息，其中 η_{μ_a} 和 $\eta_{\mu'_s}$ 是均值，L^{μ_a} 和 $L^{\mu'_s}$ 是吸收先验模型的协方差矩阵 $\Gamma^{-1}_{\mu_a} = L^T_{\mu_a}L^{\mu_a}$ 以及散射先验模型的协方差矩阵 $\Gamma^{-1}_{\mu_s} = L^T_{\mu_s}L^{\mu_s}$的 Cholesky 分解。本文采用高斯-牛顿法 [43, 44]求解最小化问题（9）。

在差分成像中，需要进行两次测量，目的是重建这两次测量之间光学参数的变化 [1]。设数据 Γ^1_{meas} 和 Γ^2_{meas} 分别是从具有光学参数 (μ^1_a,μ'^1_s) 和 (μ^2_a,μ'^2_s) 的目标体获得的两次测量结果。在差分成像中，目的是根据测量结果之差重建光学参数的变化 $\delta\mu_a = \mu^2_a - \mu^1_a$ 和 $\delta\mu'_s = \mu'^2_s - \mu'^1_s$，即

$$\delta\Gamma_{meas} = \Gamma^2_{meas} - \Gamma^1_{meas} = J(\mu^1_a, \mu'^1_s)\,(\,\delta\,)\,\mu_a\delta\mu'_s \tag{10}$$

其中，J 是正向模型的雅可比矩阵 Γ^{+}，在 $(\mu_a^1, \mu_s'^1)$ [39] 处进行评估。光学参数的变化通过求解一个最小化问题进行估计

$$(\delta\hat{\mu}_a, \delta\hat{\mu}_s') = \arg\min_{\delta\mu_a, \delta\mu_s'} \left\{ \frac{1}{2} \left\| L_{\delta e} \left(\delta\Gamma_{meas} - J(\mu_a^1, \mu_s'^1)(\delta)\mu_a \delta\mu_s' \right) \right\|^2 + \frac{1}{2} \left\| L_{\delta\mu_a} \delta\mu_a \right\|^2 + \frac{1}{2} \left\| L_{\delta\mu_s'} \delta\mu_s' \right\|^2 \right\} \tag{11}$$

其中，$L_{\delta e}$、$L^{\delta\mu_a}$ 和 $L^{\delta\mu_s'}$ 分别是噪声协方差矩阵和光学参数变化先验模型协方差矩阵的逆矩阵的乔列斯基分解 [39]。在本研究中，使用 MATLAB 内置的 mldivide 函数求解差分成像最小化问题（11）。

在本研究中，我们使用高斯 Ornstein-Uhlenbeck 过程 [45] 作为吸收和散射的先验模型。Ornstein-Uhlenbeck 协方差函数的形式如下

$$\Gamma_\mu = \sigma^2 \Xi \tag{12}$$

其中 σ 是 先验模型的标准差，Ξ 是一个矩阵，其各单元定义如下

$$\Xi_{ij} = \exp(-||r_i - r_j||/\ell) \tag{13}$$

其中，i 和 j 分别表示矩阵的行索引和列索引，r_i 和 r^j 表示离散化点的位置，ℓ 是先验模型的特征长度尺度，用于描述参数预期具有（显著）空间相关性的空间距离 [46, 39]。

3 材料与方法

3.1 漫射光学层析系统

本研究使用的漫射光学层析系统如图 1 所示。该系统的光源为纳秒 Nd:YAG激光器（掺钕钇铝石榴石），并结合光学参量振荡器（型号 NT352B；Ekspla Uab，立陶宛）。该激光器可在 670 至 2600 nm 波长范围内工作。在 670 至 825 nm 波段，脉冲能量为 >90 mJ，脉冲重复频率为 10 Hz。脉冲持续时间约为 3 ns。实验中，激光器工作波长为 700 nm。激光脉冲能量为 0.85 mJ（测量期间的平均能量；对 100 个脉冲取平均后，标准差为 ± 0.02 mJ），使用带热释电探测器的光功率计测量（型号分别为 StarBright 和 PE50BF-C；Ophir Photonics，以色列）。该数值是在连接至目标体的光纤末端测得的。

激光输出被导入一根长 3 m 的主光纤（多模，直径 1 mm，数值孔径 (NA) 0.22；Ceramoptec，德国）。主光纤输出的光进一步通过两个反射式准直器（型号 RPC12FC-P01 和 RPC12SMA-P01；Thorlabs）导入一根长 2 m 的次级光纤（多模，直径 1.5 mm，NA 0.39；型号 M134L02，Thorlabs），该光纤连接至一个装有液体光学仿体的测量槽。两个反射式准直器之间的空间用作估算入射光分布和脉冲间变化的位置。为此，将置于准直器之间的倾斜玻璃反射的激光导入一根光纤，该光纤连接至一个快速（2 GHz）偏置硅光电探测器（型号 DET025AFC/M；Thorlabs）。在探测器前放置中性密度滤光片，以将光强限制在探测器饱和水平以下。

目标体透射光由一根光纤（直径 0.6 mm，NA 0.5；型号 M143L02，Thorlabs）收集，随后聚焦于雪崩光电探测器（型号 APD430A/M；Thorlabs）的中心。该探测器具有温度补偿反向电压调节功能，工作波长范围为 400 nm 至 1000 nm。探测带宽范围为 DC 至 400 MHz（-3 dB），上升时间约为 1 ns。探测器增益设为 10，即最小值。

高带宽示波器（型号 WavePro 254HD；Teledyne LeCroy，美国纽约州）测量了两个光学探测器的信号。该示波器的测量带宽最高为 2.5 GHz，动态范围为 12 位，并采用 50 Ω 端接和同轴电缆运行。采样周期设为 50 ps。信号采集模式为序列模式，可在脉冲重复频率较低时实现高准确性测量。

每次测量由 200 个脉冲组成。示波器使用来自激光器 Q 开关的晶体管-晶体管逻辑（TTL）信号触发，该信号的形状和振幅恒定且定义明确。之所以使用 TTL 信号作为触发，而不是使用玻璃板的光反射，是因为发现偏置光电探测器检测到的激光脉冲光束轮廓在振幅和形状上均存在变化且不均匀。触发偏移变化小于 50 ps，表明时间重复性良好。从电触发到激光脉冲产生的时间也存在变化。根据激光器制造商的数据，触发与激光脉冲之间抖动的标准差约为 0.2 ns。在本研究中，我们测量了激光脉冲，并通过仿真研究了其变化的影响。

在计算机控制下，使用 LabView 软件（National Instruments，美国德克萨斯州）通过以太网连接进行信号探测。每次测量后，将记录的 200 个光源脉冲和 200 个测量信号取平均，以获得时域源信号和测量数据。

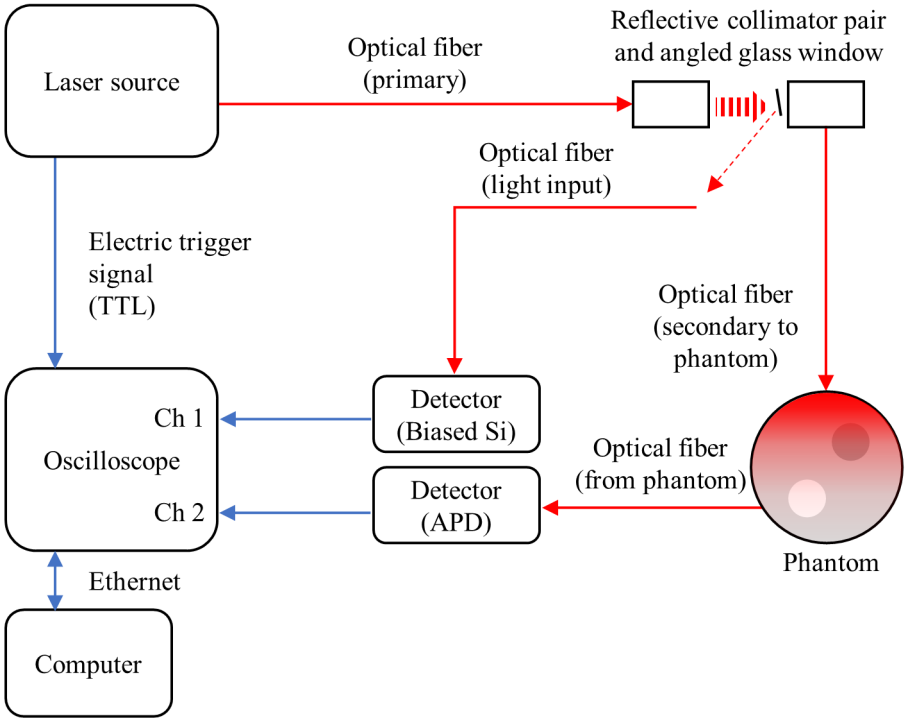


图 1：研究中使用的时域漫射光学层析成像系统示意图。

3.2 光学仿体

本研究使用的光学仿体是置于黑色塑料圆柱罐内的液体仿体。罐体的内高、内径和壁厚分别为 155 mm、80 mm 和 5 mm。在罐壁高度 77.5 mm 处，按 22.5° 的角间隔钻了 16 个孔。其中 8 个孔的直径为 3.2 mm，仅用作光检测点。另有 8 个孔的直径为 10 mm，既用作光源点，也用作光检测点。液体与光纤由塑料膜窗口隔开（厚度 20 μm，在 700 nm 处的透射率约为 95 %）。带有标准 SM905连接器的探测器光纤直接连接并固定在直径为 3.2 mm 的检测孔处。通过直径为 10 mm 的孔进行探测时，使用定制钢制适配器和 SMA面板安装适配器（HASMA；Thorlabs）将光纤头固定在孔上。光源光纤连接到直径为 10 mm 的孔时，也使用了类似类型的适配器。适配器将次级光源光纤末端置于距塑料膜 10 mm 处，并提供直径为 8 mm 的出光口。估算得到仿体表面的辐照量为 1.7 mJ/cm^2。

使用透明玻璃管（Duran®；Duran Wheaton Kimble，美国新泽西州）作为液体光学夹杂物的容器，这些夹杂物与背景液体具有不同的光学性质。玻璃管高 130 mm，外径 13.5 mm，壁厚 1 mm。储液槽配有可拆卸的塑料盖，玻璃管固定在盖子上，从而在液体中保持笔直并处于正确位置。测量期间，储液槽内的背景液体液面约为 130 mm 高。

仿体液体由脱气去离子水、Intralipid（20%，Fresenius Kabi，瑞典）和印度墨水（Royal Talens，荷兰）制成。背景溶液中 Intralipid 的浓度为 1%，由此产生的约化散射系数为 $\mu_s' = 1\,\mathrm{mm}^{-1}$ [47, 48]。据估计，Intralipid 和水在 700 nm 处造成的吸收为 $\mu_a = 0.0008\ \mathrm{mm}^{-1}$ [48]。通过添加印度墨水进行调节，以提高吸收 [49]。将墨水稀释于脱气去离子水中并进行超声处理，使吸收达到 $\mu_a = 0.0056\ \mathrm{mm}^{-1}$，从而使背景的总吸收达到 $\mu_a = 0.0064\ \mathrm{mm}^{-1}$。散射夹杂物通过增加背景液体中 Intralipid 的含量至 5% 制成，并假设散射与 Intralipid 浓度呈线性关系。因此，估算得到的约化散射系数为 $\mu_s' = 5\mathrm{mm}^{-1}$。吸收夹杂物则通过提高印度墨水浓度制成，使吸收达到 $\mu_a = 0.032\ \mathrm{mm}^{-1}$。

3.3 断层测量

断层测量数据集采用手动光源和探测器光纤定位进行采集。共进行了三次测量：一次使用液体仿体（背景测量），另外两次则将散射和吸收夹杂物包埋管以两种不同的方向放入液体中。每组测量使用八个不同的光源位置，每个光源位置对应七个探测器位置。因此，每次断层成像共进行了 56 次测量。

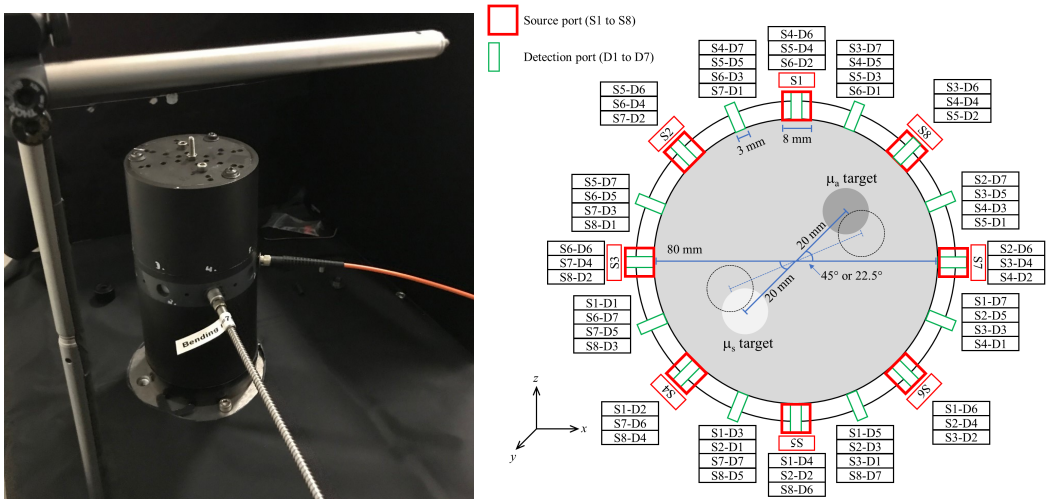


图 2：实验体模水槽（左）以及断层成像实验中光源和探测器位置、测量方案与夹杂物位置示意图（右）。

光源和探测器位置以及夹杂物的方向如图 2 所示。

4 仿真

我们进行了数值模拟，以研究与采用纳秒光源的时域扩散光学断层成像相关的以下方面。首先，我们希望了解纳秒光源获取的数据所含信息是否较少，从而导致其重建质量不同于采用皮秒光源获得的重建结果。因此，我们比较了由纳秒光源和皮秒光源模拟的数据频谱。此外，我们还比较了在扩散光学断层成像中采用纳秒光源和皮秒光源、使用单个或多个频率进行绝对图像重建与差分图像重建的结果。其次，与时间相关单光子计数法获取的数据相比，若使用数字示波器进行扩散光学断层成像测量，时间采样会更粗，探测响应时间也更长。因此，我们研究了纳秒时域扩散光学断层成像中探测时间采样对数据和图像重建的影响。探测响应时间较长，在建模中相当于进行低通滤波，因此会限制可用于图像重建的频率。第三，我们所用装置中的纳秒激光器可能会出现光脉冲宽度和形状的大幅变化。因此，我们测量了纳秒时域扩散光学断层成像数据中的光脉冲变化，并研究了其对重建结果的影响。我们将结果与变化较小的皮秒光源进行了比较。仿真在 Fujitsu Celcius W550 台式工作站上进行，配备 Intel®Xeon(R) W-2125 CPU @ 4.00GHz×8，使用 MATLAB（R2017b，Mathworks，马萨诸塞州纳蒂克）。

4.1 数据模拟

在数值模拟中，考虑了半径为 25 mm 的圆形区域 $\Omega \subset R^2$。该设置包含 16 个光源和 16 个探测器。光源和探测器的光学端口建模为宽度为 2 mm 的高斯表面斑块，沿边界 $\partial\Omega$以等角间隔分布。我们研究了一个目标体，其背景光学参数为 $\mu_a = 0.006\ \mathrm{mm}^{-1}$ 和 $\mu_s' = 1\mathrm{mm}^{-1}$，其中包含一个吸收系数为 $\mu_a = 0.03\ \mathrm{mm}^{-1}$ 的吸收夹杂物，以及一个散射系数为 $\mu_s' = 5\ \mathrm{mm}^{-1}$ 的散射夹杂物。所选光学参数大致对应于生物组织 [50], 中观察到的参数，以及我们在第 3.2 节前文所述的光学仿体。对于差分成像，使用恒定背景光学参数 $\mu_a = 0.006\ \mathrm{mm}^{-1}$ 和 $\mu_s' = 1\mathrm{mm}^{-1}$模拟参考数据。

TD 数据采用扩散近似 (1)-(2) 的有限元近似，在包含 1369 个节点和 2622 个三角形单元的网格上进行模拟。纳秒源脉冲建模为半高全宽为 3 ns 的高斯脉冲。作为比较，还模拟了使用皮秒光源的数据。在这种情况下，脉冲建模为半高全宽为 3 ps 的高斯脉冲。纳秒和皮秒数据模拟的时间离散化均为 1 ps，时间范围设为 10000 ps。模拟的时间分辨测量总数为 12800000（光源与探测器的 256 种组合，50000 个时间步）。

为了评估频域中的数据，将时域数据进行傅里叶变换，转换至频域。通过将频域数据除以经傅里叶变换 [27] 得到的相应频域源项，从数据中反卷积出光源。向数据中添加了随机测量噪声，该噪声取自均值为零的高斯分布，其标准差设为模拟无噪声频率

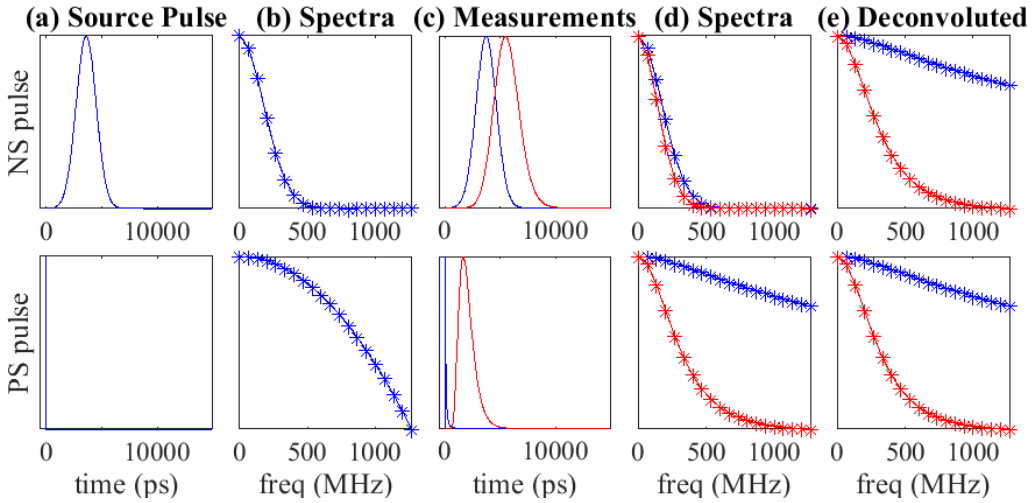


图 3：（a）3 ns 光源（上排）和 3 ps 光源（下排）的模拟光源脉冲；（b）光源脉冲的振幅频谱；（c）使用均匀目标体时，近端（蓝色）和远端（红色）探测器获得的模拟测量数据；（d）模拟数据的振幅频谱；（e）使用光源脉冲对数据进行反卷积后的振幅频谱。

域数据的 1%。

4.2 图像重建

重建中使用了一个包含 1123 个节点和 2142 个单元的有限元网格。绝对成像（9）和差分成像（11）的图像重建问题均采用高斯-牛顿法求解。根据模拟数据的统计特性对测量噪声进行建模，即标准差设为无噪声数据的 1%。奥恩斯坦-乌伦贝克先验的参数选择如下：对于绝对成像，先验均值 $(\eta_{\mu_a}, \eta_{\mu_s'})$ 设为背景光学参数，标准差 $(\sigma_{\mu_a},\sigma_{\mu_s'})$ 设定为使目标值最大值相当于背景值以上三个标准差。对于差分成像，先验均值 $(\eta_{\delta\mu_a}, \eta_{\delta\mu_s'})$ 设为零，标准差$(\delta\sigma_{\mu_a},\delta\sigma_{\mu_s'})$ 设定为使目标值最大值相当于背景值以上五个标准差。特征长度尺度设为 $\ell = 8$ 毫米。

除了目视检查外，还通过计算相对误差来评估估计结果的准确性

$$\mathrm{E}_{\mu} = 100\% \cdot \frac{\|\hat{\mu} - \mu^{\text{target}}\|}{\|\mu^{\text{target}}\|} \tag{14}$$

其中，μ^{target} 表示吸收或散射的模拟目标分布，$\hat{\mu}$表示插值到仿真网格上的估计参数。

4.3 纳秒光源与皮秒光源的数据和重建结果比较

首先，研究了由纳秒和皮秒脉冲模拟得到的数据的频率成分，以及基于这些数据计算出的重建结果。研究的问题是：纳秒光源获得的数据是否具有较低的频率成分，从而导致其重建质量与使用皮秒光源数据得到的重建结果有所不同。

为了研究使用 3 ns 和 3 ps 光源进行仿真所得到的时域漫射光学断层成像数据的频率成分，我们模拟了位于靠近和远离照明光纤处的探测器位置的数据。这些探测器位置分别对应于光源光纤附近以及仿真域另一侧的位置。模拟数据使用具有恒定（背景）光学参数的目标体生成。图 3 展示了纳秒和皮秒光源的模拟光源脉冲，以及近端和远端探测器处的相应数据，并同时给出了信号的振幅频谱。图中还展示了使用相应光源脉冲对模拟数据进行反卷积后得到的振幅频谱。

从图 3 的 (b) 列可以看出，皮秒光源的频率成分高于纳秒光源。还可以看出（(d) 和 (e) 列），靠近光源处测得的数据比远离光源处测得的数据具有更高的频率成分。然而，尽管使用纳秒光源和皮秒光源获得的数据具有不同的频谱（(d) 列），它们提供的目标体信息却相似，这一点可从用相应源脉冲对数据进行反卷积后得到的振幅频谱（(e) 列）中看出。尤其值得注意的是，远离光源处测得的数据（(e) 列中的红线）频率成分较低，而这类数据包含了目标内部的大部分信息。这预示着利用这些数据重建的图像分辨率较低。

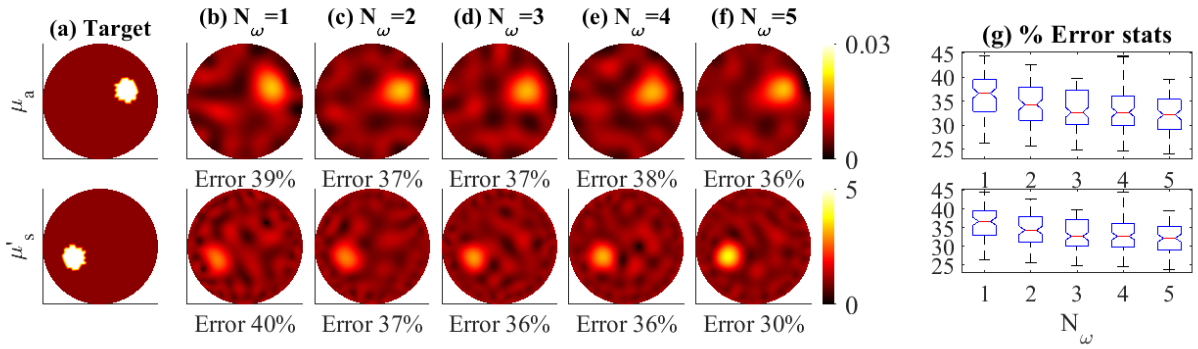


图 4：利用由 3 ns 光源生成的不同频率数量的数据，对吸收 μ_a （上排）和散射 μ_s' （下排）分布进行绝对成像。从左至右各列：(a) 模拟目标体；(b)–(f) 分别为使用一至五个频率得到的估计结果。每幅图像下方给出了估计结果的相对误差 (14)。使用 100 个目标体分布得到的估计误差统计结果以箱线图的形式显示在 (g) 中。

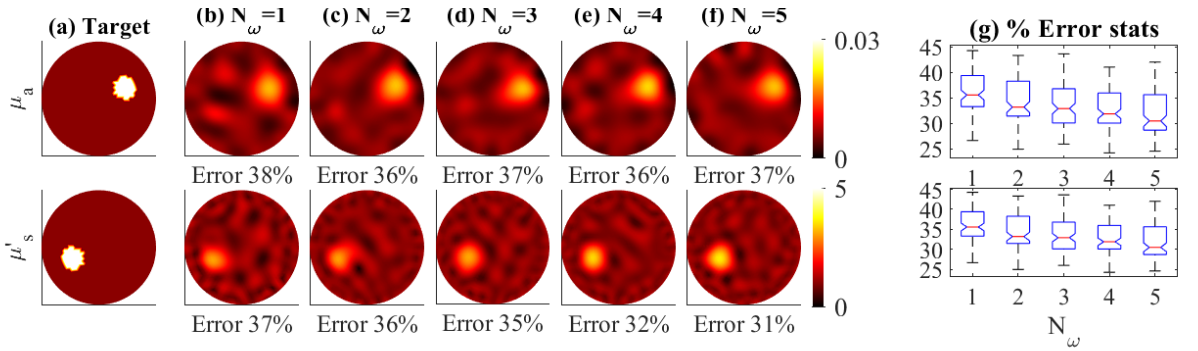


图 5：利用由 3 ps 光源生成的不同频率数量的数据，对吸收 μ_a （上排）和散射 μ_s' （下排）分布进行绝对成像。从左至右各列：(a) 模拟目标体；(b)–(f) 分别为使用一至五个频率得到的估计结果。每幅图像下方给出了估计结果的相对误差 (14)。使用 100 个目标体分布得到的估计误差统计结果以箱线图的形式显示在 (g) 中。

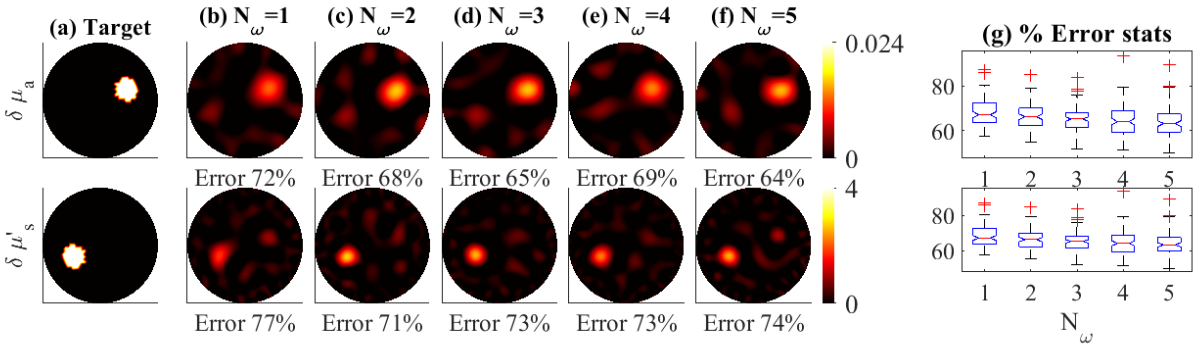


图 6：利用 3 ns 光源生成的不同频率数量的数据，对吸收 μ_a （上排）和散射 μ_s' （下排）分布进行差分成像。从左至右各列：(a) 模拟目标差异；(b)–(f) 分别为使用一至五个频率获得的估计结果。每幅图下方给出了估计结果的相对误差 (14)。(g) 中的箱线图展示了 100 个目标分布的估计误差统计结果。

使用不同频率数量的数据进行绝对重建和差分重建时，分别采用了以 3 ns 和 3 ps 光源模拟的数据。所用频率为 $f = 66.66$、133.33、200.00、266.66、333.33 MHz。请注意，最先采用的几个频率接近频域漫射光学断层成像系统通常使用的频率。使用 3 ns 光源进行绝对重建的结果见图 4，使用 3 ps 光源进行绝对重建的结果见图 5，各图展示了不同频率数量对应的结果。此外，使用 3 ns 光源得到的差分图像见图 6，使用 3 ps 光源得到的差分图像见图 7。文中还展示了基于 100 次噪声实现计算得到的重建结果相对误差统计。

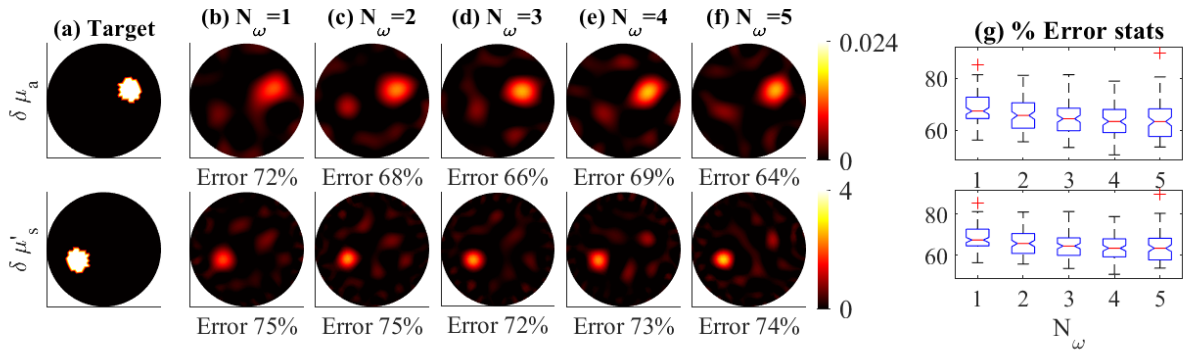


图7：使用由 3 ps 光源生成、频率数量不同的数据进行吸收 μ_a（上排）和散射 μ_s'（下排）分布的差分成像。从左至右各列：(a) 模拟目标差异；(b)–(f) 分别为使用一至五个频率得到的估计结果。每幅图下方列出了估计结果的相对误差 (14)。图 (g) 中以箱线图形式展示了使用 100 个目标分布得到的估计误差统计数据。

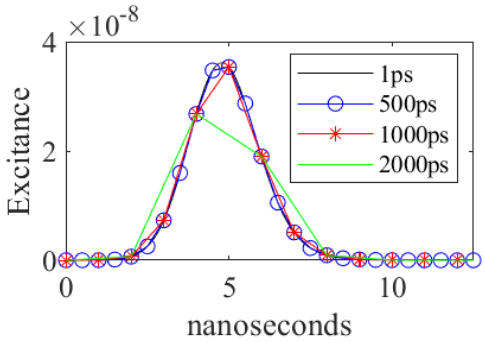


图8：仿真域中位于光源位置对侧的探测器所测得的仿真时间点扩散函数，采样间隔为 1 ps（黑色实线）。以 500 ps、1000 ps 和 2000 ps 时间分辨率采样的时间点扩散函数分别以蓝色、红色和绿色线条表示。

结果显示，使用纳秒或皮秒光源生成的数据进行重建，二者之间没有明显差异。此外，无论使用多少个频率，绝对成像和差分成像都能以相近的准确性重建吸收和散射夹杂物的位置。另一方面，频率数量大于一个时，图像对比度会有所提升。然而，使用三个以上频率时，对比度并未显著改善。这与我们先前的发现一致：与完整时域数据相比，在漫射介质中成像时使用多个频率可以改善重建结果，但频率数量只需达到少数几个 [27]。根据这些仿真结果，我们在本研究后续仿真中选用三个频率的数据，因为它能提供质量和准确性均足够的重建结果。

如果使用示波器进行 DOT 测量（如第 3 节所述的实验系统），探测响应时间会较慢。在频域计算中，这可以建模为一个低通滤波器。实际上，这限制了数据中能够获取并用于重建的频率。在本文所使用的实验系统中，截止频率约为 400MHz，因此所使用的频率被限制在低于该频率的范围内。

4.4 使用以不同时间分辨率采样的数据进行重建

接下来，研究了数据的低时间采样对图像重建的影响。因此，从模拟的时域数据中以不同的时间间隔获取样本。图 8 展示了由 3 ns 光脉冲生成的模拟数据（即 TPSF）：位于仿真域另一侧、与光源相对的探测器上的数据，以及以不同时间分辨率采样的信号。可以看出，粗采样无法完整捕获原始 TPSF，这可能会导致重建结果中出现伪影。

随后，将具有不同时间分辨率的信号进行傅里叶变换，转换至频域，并使用三个频率的数据计算绝对重建和差分重建：f = 66.66、133.33、200.00 MHz。对于差分成像，使用相同的时间采样对模拟的参考数据进行采样，并将其转换至频域。不同时间采样数据的绝对重建结果见图 9，而

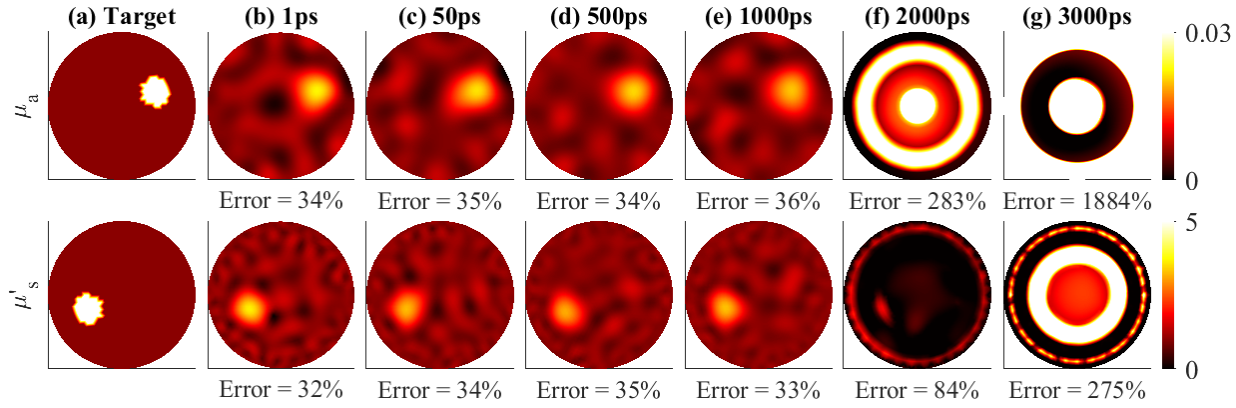


图9：利用在不同时间离散化条件下采样的 3 ns 光源数据，对吸收 μ_a （上排）和散射 μ_s' （下排）分布进行绝对成像。从左至右各列：（a）模拟目标体，以及通过对测得的时间点扩散函数进行采样而获得的估计结果，采样时间分辨率分别为（b）1 ps、（c）50 ps、（d）500 ps、（e）1000 ps、（f）2000 ps 和（g）3000 ps。每幅图下方给出了估计结果的相对误差（14）。

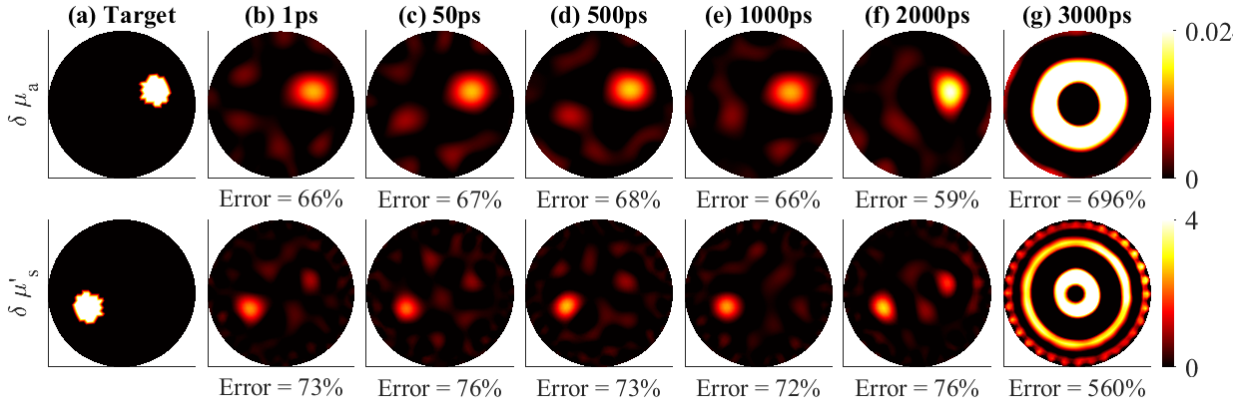


图10：利用在不同时间离散化条件下采样的 3 ns 光源数据，对吸收 $\delta\mu_a$ （上排）和散射 $\delta\mu_s'$ （下排）分布进行差分成像。从左至右各列：（a）模拟目标差异，以及通过对测得的时间点扩散函数进行采样而获得的估计结果，采样时间分辨率分别为（b）1 ps、（c）50 ps、（d）500 ps、（e）1000 ps、（f）2000 ps 和（g）3000 ps。每幅图下方给出了估计结果的相对误差（14）。

不同时间采样数据的差分图像见图 10。从图 9 可以看出，使用时间采样间隔介于 1 ps 和 1000 ps 之间的数据得到的绝对重建结果在定性上相似。此外，各估计值的相对误差大致相同。然而，当时间采样间隔进一步增大时，重建结果会出现伪影；在时间分辨率较低时（时间分辨率为 2000 ps 和 3000 ps 的图像），伪影尤为明显，且相对误差也会增大。从图 10 还可以看出，差分成像在一定程度上消除了低时间采样造成的误差。然而，当采样间隔与光源脉冲宽度处于同一量级时，差分成像也无法消除图像伪影。

总体而言，仿真表明，只要时间采样足以捕捉数据的时间特征，较低的时间采样率就不会影响重建结果。在我们的实验装置中，时间采样间隔为 50 ps，因此不会影响重建结果。

4.5 存在光源变化时的重建结果

与皮秒激光器相比，纳秒激光器的光脉冲宽度和形状变化更大。因此，我们通过仿真研究了光源变化对图像重建的影响，并将结果与变化较小的皮秒光源进行了比较。

为此，我们以 50ps 的采样间隔测量了实验装置中激光器的 10 个光源脉冲。随后，这些

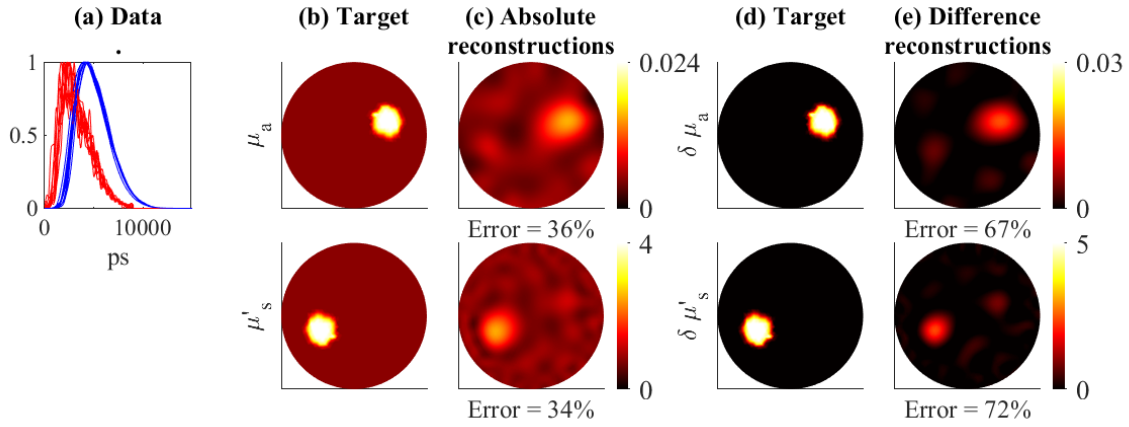


图 11：纳秒光源变化对绝对重建结果和差分重建结果的影响。(a) 归一化的光源脉冲（红线）及相应的归一化模拟数据（蓝线）。(b) 模拟目标体，以及 (c) 绝对吸收 μ_a 和散射 μ_s' 重建结果。(c) 模拟目标差异，以及在存在光源变化时的 (e) 差分吸收 $\delta\mu_a$ 和散射 $\delta\mu_s'$重建结果。

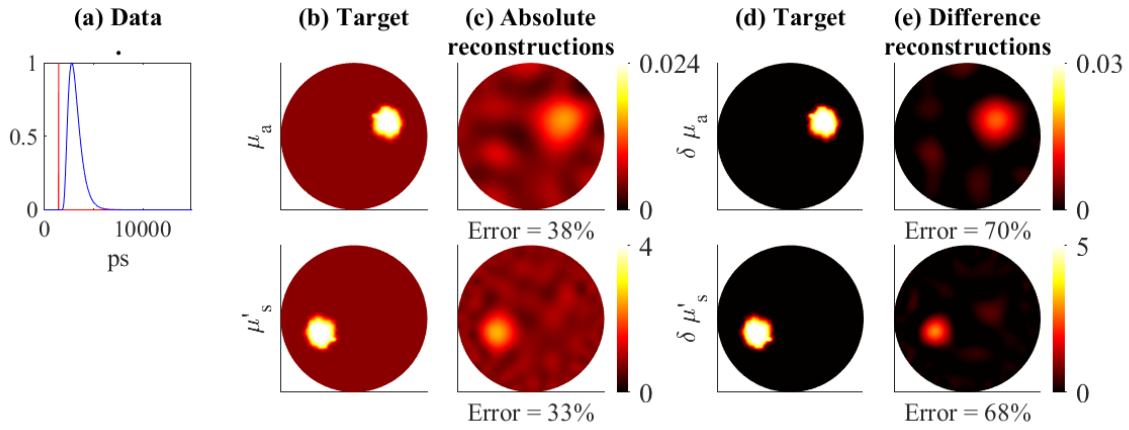


图 12：皮秒光源变化对绝对重建结果和差分重建结果的影响。(a) 模拟的归一化光源脉冲（红线）及相应的归一化模拟数据（蓝线）。(b) 绝对吸收 μ_a 和散射 μ_s' 重建结果，以及在存在光源变化时的 (c) 差分吸收 $\delta\mu_a$ 和散射 $\delta\mu_s'$ 重建结果。

光源信号被插值至 0.5 ps 的时长，并在仿真中用作光源，以模拟生成 10 个时域漫射光学断层成像数据集。这些光源脉冲和数据采用与实验系统数据处理相同的方式进行了平均。用于差分成像的参考数据也以类似方式进行了仿真和处理。测得的光源脉冲及其对应的模拟数据见图 11(a)。为了将重建结果与变化较小的皮秒激光器进行比较，我们为皮秒光源模拟了成比例的光源脉冲变化。为此，我们测量了 1400 个光源脉冲，并计算得出其振幅和时间（相位）变化分别为 0.03（任意单位）和 0.23 ns。随后将这些变化缩放至皮秒范围，并用于模拟 10 个皮秒光源及其时域扩散光学断层成像数据。模拟的皮秒光源信号及其对应的模拟数据见图 12(a)。

随后，对模拟信号进行傅里叶变换，将其转换到频域，并与之前类似，利用三个频率f = 66.66、133.33、200.00 MHz下的数据重建绝对图像和差分图像。采用纳秒光脉冲模拟的数据所得的绝对重建和差分重建如图 11 所示，采用皮秒光脉冲模拟的数据所得结果如图 12 所示。可以看出，与图 4 和图 6 中未考虑光源脉冲波动时得到的绝对图像和差分图像相比，光源变化并未导致图像质量进一步下降。还可以看出，纳秒激光器和皮秒激光器所得的重建结果之间没有显著差异。也就是说，尽管纳秒激光器的波动较大，但这似乎不会影响重建图像的准确性。

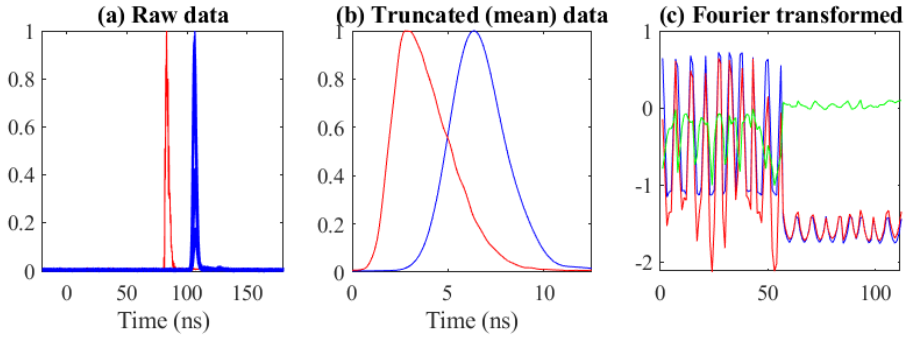


图13：（a）使用相邻的源-探测器对测得的均匀参考仿体原始测量数据，显示源脉冲（红色）和测量脉冲（蓝色）。（b）截断时间区间内 200 个源脉冲（红色）和测量脉冲（蓝色）样本的平均数据。（c）含有两个夹杂物的仿体（红色）、均匀仿体（蓝色）及两者之差（绿色）的所有源-探测器配置对应的傅里叶变换测量数据的振幅对数（横轴前半部分）和相位（横轴后半部分）。

5 实验

使用第 3 节所述的实验系统和仿体进行了扩散光学断层成像测量。研究了两个圆柱形仿体，其中分别含有吸收夹杂物和散射夹杂物，其参数值约为背景参数的五倍。图 2 展示了这些仿体及测量方案。测量采用了八个光源位置（S1-S8）和七个探测器位置（D1-D7）。此外，还使用均匀参考仿体进行了测量。参考数据用于差分成像，也用于为绝对成像提供计算校准测量。

图13（a）显示了从均匀参考仿体中采集的原始测量信号，探测器与光源相邻。将测量数据在 200 个样本上取平均，并截取为与测量脉冲宽度相同的时间窗口，如图13（b）所示。随后，将数据傅里叶变换至频域，并通过将傅里叶变换数据除以相应的源脉冲傅里叶变换数据，对其进行反卷积。图13（c）显示了所有源-探测器组合在频率f = 159.36 MHz 下的傅里叶变换数据。

差分重建和绝对重建是根据频率为f = 159.36 MHz 的频域数据计算得到的。重建时采用了一个二维计算域。该计算域离散为 1369 个节点和 2622 个单元。绝对重建通过最小化 (9) 计算得到，差分重建则通过最小化 (11) 计算得到。与模拟数据的处理方法类似，使用高斯-牛顿法求解这些最小化问题。对于绝对成像，先按以下流程对含有夹杂物的测量数据进行预校准。通过计算实验参考测量与模拟参考测量之间的差值，求得各个源-探测器对的校准系数。然后，从含有夹杂物的实验测量数据中减去该差值，并将所得测量数据视为校准数据。

两个仿体的重建绝对图像和差分图像如图 14 所示。如图所示，无论采用绝对成像还是差分成像，都可以区分吸收夹杂物和散射夹杂物的位置。此外，无论采用绝对成像还是差分成像，两个仿体中夹杂物位置的差异都清晰可见。吸收图像中存在一些来自散射夹杂物的串扰，这在差分图像中尤为明显，但串扰幅度很低。另一方面，散射图像在绝对成像和差分成像中都有较多伪影。与吸收图像相比，差分成像的伪影更少。这是扩散光学断层成像中的典型现象，因为差分成像能够补偿测量误差和建模误差。总体而言，所有重建结果都可视为质量良好的扩散光学断层成像图像。不过，估计的夹杂物值未达到夹杂物正确的绝对值。这可能是因为测量位置数量相对较少，而且这些位置都位于三维物体的同一平面上。

6 讨论与结论

本研究探讨了在时域扩散光学断层成像中使用纳秒光源的可行性，并通过仿真和实验研究了采用纳秒光源的时域扩散光学断层成像系统的不同方面及其可能的局限性。

首先，研究了采用纳秒光源仿真的时域漫射光学层析成像数据的频率成分，并将其与皮秒光源系统进行了比较。仿真证实了先前的发现：[27] 漫射介质的信息

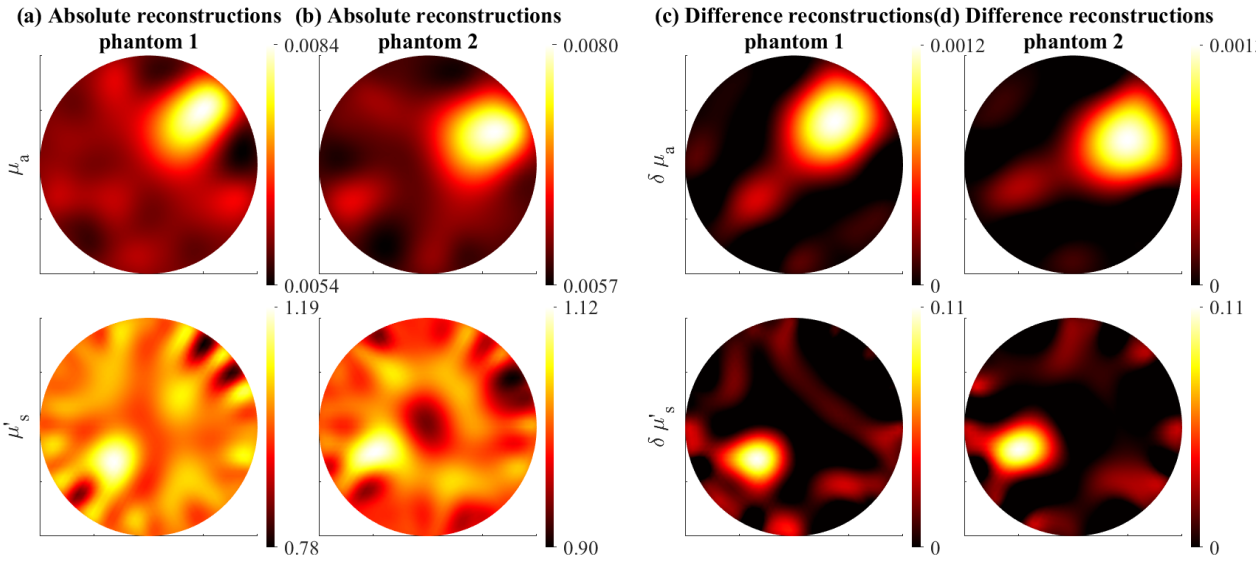


图14: （a）两个仿体的重建绝对吸收 μ_a （第一行）和散射 μ_s' （第二行）图像（第一、二列）。（b）两个仿体的重建差分吸收 $\delta\mu_a$ （第一行）和散射 $\delta\mu_s'$ （第二行）图像（第三、四列）。

集中在低频范围内。这使得只需少量频率，便可利用傅里叶变换后的时域数据进行图像重建。此外，还可以使用响应时间较慢的测量电子设备。其次，研究了时间采样的影响。仿真结果表明，时间采样率必须足够高，才能捕捉时间点扩散函数。使用标准数字示波器即可实现这种采样。第三，纳秒激光器可能会出现光脉冲变化。研究表明，尽管这些变化幅度较大，但不会显著影响图像质量。总的来说，仿真展示了在漫射介质中使用纳秒光源进行时域扩散光学断层成像的可行性。

随后，构建了一套采用高能纳秒光源的时域扩散光学断层成像实验系统原型。该系统由用于输入光的纳秒 Nd:YAG激光器和光学参量振荡器、用于引导光的光纤和准直器，以及用于测量的雪崩光电探测器和高带宽示波器组成。该系统相对稳健。例如，探测器经过温度补偿，无需冷却，并且在普通室内照明条件下工作时不会饱和。该系统的优点包括宽广的波长调谐范围，可用于多波长成像；同时，每个波长和脉冲的能量较高，因此能够将光传输至多根光纤。此外，对于纳秒脉冲，长光纤中的脉冲时间展宽、光纤长度误差以及温度和振动等环境条件变化所造成的相对影响较小，有望使该方法更稳健、更稳定。此外，纳秒激光器和基于成熟数字化仪的信号探测，使该系统能够与其他技术兼容，例如超声成像（信号波形探测）和光声断层成像（信号波形探测和激光光源）。该系统的缺点包括激光脉冲稳定性较差，这在本研究的实验中并未造成问题，但在某些其他应用中可能影响显著；此外，激光的脉冲重复频率较低。对于较大的目标体，该系统的动态范围和灵敏度也可能存在局限，仍需进一步研究。

该漫射光学层析系统用于对两个仿体进行绝对成像和差分成像。结果表明，吸收体和散射体均可被重建。研究确定了夹杂物的位置，且吸收目标体与散射目标体之间的串扰较低。通过在仿体中增加更多测量层，并将建模扩展到三维等方式，可以改善重建结果。

本研究中的仿真和实验首次证明了纳秒光源在时域扩散光学断层成像（TD-DOT）中的应用。纳秒系统可用于漫射介质，即成像目标的尺寸大于多个自由散射程的强散射介质。不过，其在稀疏介质中的表现（例如光子从光源到探测器传播速度更快时），以及在光源-探测器距离较短的测量装置中的表现，尚未得到研究。总体而言，扩散光学断层成像系统的研发由潜在应用及其不同需求所引导，例如对成像深度、速度、侵入性、可扩展性和多模态的需求 [10]。因此，仍需进一步开发所提出的装置，并找出最能发挥其优势的应用。可进一步开发该系统，例如使用中性密度滤光片或激光束衰减器，根据光源能量定制光探测功能。使用大直径探测光纤束可提高系统的灵敏度。

致谢

本项目获得了欧洲研究委员会（ERC）通过欧盟地平线2020研究与创新计划提供的资助（资助协议编号 101001417-QUANTOM）。本研究还得到了芬兰科学院（项目 314411、336799 逆向建模与成像卓越中心，以及 320166 光子学研究与创新旗舰计划）和芬兰文化基金会（项目 00200746）的支持。

参考文献

参考文献

[1] Arridge SR. 医学成像中的光学断层成像。《反问题》。1999;15(2):R41。[2] Gibson A, Hebden J, Arridge SR. 漫射光学成像的最新进展。《医学与生物学中的物理学》。2005;50(4):R1。[3] Durduran T, Choe R, Baker WB, Yodh AG. 用于组织监测和断层成像的漫射光学。Rep Prog Phys。2015;73:076701。[4] Enfield LC, Gibson AP, Hebden JC, Douek M. 乳腺癌的光学断层成像——监测对一线药物治疗的响应。《靶向肿瘤学》。2009;4(3):219-33。[5] Darne C, Lu Y, Sevick-Muraca EM. 小动物荧光与生物发光断层成像：方法、算法及技术更新综述。《医学与生物学物理》。2014;59:R1-R64。[6] Grosenick D, Rinneberg H, Cubeddu R, Taroni P. 乳腺光学成像与光谱学综述。《生物医学光学杂志》。2016;21(10):091311。[7]Hoshi Y, Yamada Y. 漫射光学断层成像及其临床应用概述。《生物医学光学杂志》。2016;21(9):091312。[8] Schmitz CH, L¨ocker M, Lasker JM, Hielscher AH, Barbour RL. 快速功能性光学断层成像的仪器。《科学仪器评论》。2002;73(2):429-39。[9] Arridge SR, Lionheart WR. 基于扩散的光学断层成像中的非唯一性。《光学快报》。1998;23(11):882-4。[10] Pifferi A, Contini D, Dalla Mora A, Farina A, Spinelli L, Torricelli A. 时域漫射光学的新前沿：综述。《生物医学光学杂志》。2016;21(9):091310。[11] Selb JJ, Joseph DK, Boas DA. 用于深度分辨功能性脑成像的时间门控光学系统。《生物医学光学杂志》。2006;11(4):044008。[12] Contini D, Mora AD, Spinelli L, Farina A, Torricelli A, Cubeddu R, et al. 在源探测器间距较小时，时间门控检测对漫射光学成像的影响。《应用物理学杂志 D：应用物理》。2015;48(4):045401 (11pp)。[13] Cooper RJ, Magee E, Everdell N, Magazov S, Varela M, Airantzis D, et al. MONSTIR II：用于新生儿脑成像的32通道多光谱时域光学断层成像系统。《科学仪器评论》。2014;85(5):053105。[14] Lapointe E, Pichette J, B´erub´e-Lauzi`ere Y. 一种用于小动物本征成像和荧光成像的多视角时域非接触式漫射光学断层扫描仪，配备双波长检测。《科学仪器评论》。2012;83(6):063703。[15] Eda H, Oda I, Ito Y, Wada Y, Oikawa Y, Tsunazawa Y, et al. 多通道时间分辨光学断层成像系统。《科学仪器评论》。1999;70(9):3595-602。[16] Grosenick D, Moesta KT, Wabnitz H, Mucke J, Stroszczynski C, Macdonald R, et al. 时域光学乳腺成像：乳腺肿瘤探测与表征的初步临床结果。《应用光学》。2003;42(16):3170-86。[17] Ntziachristos V, Yodh AG, Schnall M, Chance B. 吲哚菁绿增强后乳腺磁共振成像与漫射光学断层成像的同步进行。PNAS。2000;97(6):2767-72。[18] Cochran JM, Busch DR, Lin L, Minkoff DL, Schweiger M, Arridge S, et al. 一种结合时域与连续波漫射光学断层成像、并可同步进行临床磁共振成像的混合仪器，用于乳腺癌成像。《生物医学光学杂志》。2019;24(5):051409。[19] Schmidt FE, Fry ME, Hillman EM, Hebden JC, Delpy DT. 用于医学光学断层成像的32通道时间分辨仪器。《科学仪器评论》。2000;71(1):256-65。

[20] Poulet P, Zint CV, Torregrossa M, Uhring W, Cunin B. 两种用于漫射光学断层成像的时间分辨探测器的比较：光电倍增管—时间相关单光子计数与多通道条纹相机。载于：Proc. SPIE 4955，《组织光学断层成像与光谱学 V》。第4955卷。SPIE。国际光学与光子学学会；2003年。.[21] Farina A, Betcke M, Di Sieno L, Bassi A, Ducros N, Pifferi A, 等. 基于时域压缩测量的多视角漫射光学断层成像系统。《光学快报》。2017年；42(14)：2822-5。[22] Milej D, Gerega A, Kacprzak M, Sawosz P, Weigl W, Maniewski R, 等. 通过监测漫反射和荧光，利用时间分辨多通道光学系统评估脑氧合和灌注。《光电子学评论》。2014年；22(1)：55-67。[23] Enfield LC, Cantanhede G, Westbroek D, Douek M, Purushotham AD, Hebden JC, 等. 利用三维时间分辨光学乳腺成像监测乳腺癌对初始药物治疗的反应。《癌症研究与治疗技术》。2011年；10(6)：533-47。[24] Ntziachristos V, Chance B. 利用时间分辨近红外光谱测定绝对光学性质的准确性限值。《医学物理学》。2001年；28(6)：1115-24。[25] Turner GM, Soubret A, Ntziachristos V. 利用早期光子进行反演。《医学物理学》。2007年；34(4)：1405-11。[26] Valim N, Brock J, Leeser M, Niedre M. 时间脉冲响应对时间分辨漫射光学断层成像中实验性降低光子散射效果的影响。《医学与生物学中的物理学》。2012年；58(2)：335。[27] Mozumder M, Tarvainen T. 利用截断傅里叶级数近似进行时域漫射光学断层成像。《美国光学学会杂志 A》。2020年；37(2)：182-91。[28] Lavaud J, Henry M, Gayet P, Fertin A, Vollaire J, Usson Y, 等. 通过多光谱光声成像与荧光漫射光学断层成像相结合，无创监测肝转移瘤的发展。《生物科学杂志》。2020年；16(9)：1616-28。[29] Xu C, Kumavor PD, Alqasemi US, Li H, Y Xu SZ, Zhu Q. 吲哚菁绿增强的配准漫射光学断层成像与光声断层成像。《生物医学光学杂志》。2013年；18(12)：12600。[30] Yang H, Xi L, Samuelson S, Xie H, Yang L, Jiang H. 集成漫射光学断层成像和光声成像的手持式微型探头，采用微机电系统扫描镜。《生物医学光学快报》。2013年；4(3)：427-32。[31] Tsuchikawa S, Kumada S, Inoue K, Cho RK. 飞行时间近红外光谱学在检测苹果水心中的应用。《美国园艺科学学会杂志》。2002年；127(2)：303-208。[32] Kurata Y, Ikemoto Y, Tsuchikawa S. 飞行时间近红外光谱学在水果中的应用——脉冲激光束在温州蜜柑、白葡萄柚和富士苹果中的穿透性。《近红外光谱学杂志》。2008年；16：139-42。[33] Esmonde-White FWL, Burns DH. 用于测量光散射的便携式多波长近红外光子飞行时间仪器。《近红外光谱学杂志》。2009年；17：167–176。[34] Ando T, Nakamura T, Fujii T, Shiono T, Nakamura T, Suzuki M, 等. 利用时间提取紧凑型相机非接触式采集脑功能。《科学报告》。2019年；9：17854。[35] Zhao Q, Spinelli L, Bassi A, Valentini G, Contini D, Torricelli A, 等. 利用时间门控增强型电荷耦合器件相机进行功能断层成像。《生物医学光学快报》。2011年；2(3)：705-16。[36] Sahlstr¨om T, Pulkkinen A, Leskinen J, Tarvainen T. 基于坐标变换的光声断层成像高效正向算子。《IEEE超声学、铁电学与频率控制汇刊》。2021年；69(6)：2172-82。[37] Ishimaru A.《随机介质中的波传播与散射》。Academic出版社，纽约；1978年。[38] Arridge SR, Schweiger M, Hiraoka M, Delpy DT. 利用有限元方法模拟光子在组织中的传输。《医学物理学》。1993年；20(2)：299-309。[39] Mozumder M, Tarvainen T. 时域漫射光学断层成像中时间矩和傅里叶变换数据的评估。《美国光学学会杂志 A》。2020年；37(12)：1845-56。[40] Schweiger M, Arridge SR. 用于光学断层成像正向与逆向建模的Toast++ 软件套件。《生物医学光学杂志》。2014年；19(4)：040801。

[41] Kaipio JP, Somersalo E. 《统计与计算反问题》。施普林格，纽约；2005年。[42] Tarvainen T, Kolehmainen V, Pulkkinen A, Vauhkonen M, Schweiger M, Arridge SR, 等. 用于补偿漫射光学断层成像中辐射传输方程与扩散近似之间建模误差的近似误差方法。《反问题》。2010年；26：015005（18页）。[43] Schweiger M, Arridge SR, Nissil¨a I. 漫射光学断层成像图像重建的高斯–牛顿法。《医学与生物学中的物理学》。2005年；50(10)：2365。[44] Tarvainen T, Vauhkonen M, Arridge SR. 基于辐射传输方程有限元解的光学断层成像高斯–牛顿重建方法。《定量光谱学与辐射传输杂志》。2008年；109(17-18)：2767-78。[45] Rasmussen CE, Williams CKI. 《机器学习中的高斯过程》。麻省理工学院出版社，马萨诸塞州剑桥；2006年。[46] Pulkkinen A, Cox BT, Arridge SR, Kaipio JP, Tarvainen T. 光谱定量光声断层成像的贝叶斯方法。《反问题》。2014年；30：065012。[47] Ninni PD, B´erub´e-Lauzi`ere Y, Mercatelli L, Sani E, Martelli F. 脂肪乳剂能否作为组织模拟体模的漫射参考标准？《应用光学》。2012年；51(30)：7176-82。[48] Grabtchak S, Palmer TJ, Foschum F, Liemert A, Kienle A, Whelan WM. 浑浊介质中光分布的实验性光谱角度映射。《生物医学光学杂志》。2012年；17(6)：067007。[49] Ninni PD, Martelli F, Zaccanti G. 印度墨水在组织模拟体模中的应用。《光学快报》。2010年；18(26)：26854-65。[50] Jacques SL. 生物组织的光学性质：综述。《医学与生物学物理》。2013年；58(11)：R37。