



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2016-0117440  
 (43) 공개일자 2016년10월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61B 1/04** (2006.01) **A61B 5/00** (2006.01)  
**A61B 6/03** (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
**A61B 1/043** (2013.01)  
**A61B 5/0071** (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7019662
- (22) 출원일자(국제) 2014년12월31일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년07월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/073053
- (87) 국제공개번호 WO 2015/103420  
 국제공개일자 2015년07월09일
- (30) 우선권주장  
 61/922,619 2013년12월31일 미국(US)  
 61/987,426 2014년05월01일 미국(US)

- (71) 출원인  
**메모리얼 슬로안-케터링 캔서 센터**  
 미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 애비뉴 1275  
**퀘스트 프로젝트 비브이**  
 네덜란드 미덴미어 인두스트리베크 41 (우:  
 엔엘-1775 피더블유)  
**코넬 유니버시티**  
 미국 뉴욕 14850 이타카 스위트 310 파인 트리 로  
 드 395 옛 코넬 유니버시티(씨티엘) 센터 포 테크  
 놀로지 라이센싱
- (72) 발명자  
**브래드버리, 미셸, 에스.**  
 미국 10065 뉴욕 뉴욕 요크 애비뉴 1275 메모리얼  
 슬로안-케터링 캔서 센터 (내)  
**위즈너, 올리히**  
 미국 14850 뉴욕 슈트 310 이타카 슈트 310 파인  
 트리 로드 395 코넬 유니버시티 (내)  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**특허법인 남앤드남**

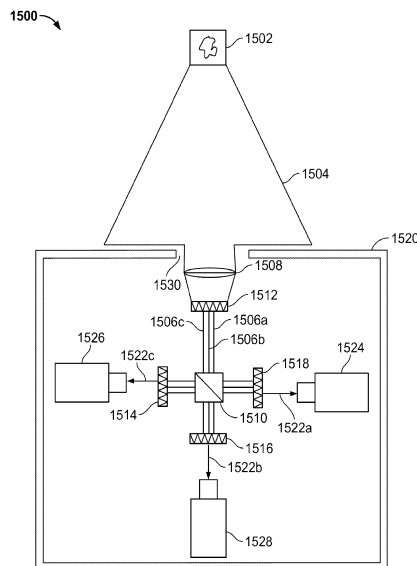
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 **실시간 형광 소스들의 다채널 이미징을 위한 시스템들, 방법들 및 장치**

**(57) 요약**

본원에서는, 동시적으로 다수의 형광 광원들을 검출 및 구별할 수 있는 다채널 이미징 시스템이 제시된다. 또한, 본원에서는 질환 또는 세포 기형들을, 예컨대 진단 및/또는 수술중 목적으로 이미지화하기 위해 이 시스템을 사용하는 방법들이 설명된다.

**대표도** - 도15b



(52) CPC특허분류

*A61B 5/0084* (2013.01)

*A61B 5/742* (2013.01)

*A61B 6/037* (2013.01)

(72) 발명자

**미스터, 리차드, 제이., 씨.**

네덜란드 엔엘-1775 피터블유 미텐미르 인더스트리  
베크 41 퀘스트 포토닉 디바이스 비. 브이.

**파텔, 스네할, 쥐.**

미국 10065 뉴욕 뉴욕 요크 애비뉴 1275 메모리얼  
슬로안-케터링 캔서 센터 (내)

**아부-러스툼, 나딤, 알.**

미국 10065 뉴욕 뉴욕 요크 애비뉴 1275 메모리얼  
슬로안-케터링 캔서 센터 (내)

**파우리아, 모한**

미국 10065 뉴욕 뉴욕 요크 애비뉴 1275 메모리얼  
슬로안-케터링 캔서 센터 (내)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

피험자(subject) 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법으로서,

(a) 각각 형광 리포터를 포함하는 2 또는 그 초과와 상이한 프로브 종류를 피험자에게 투여하는 단계 (administering);

(b) 피험자에게 여기 광을 지향시켜, 상기 형광 리포터들을 여기시키는 단계;

(c) 상이한 파장들의 형광(fluorescent light)을 동시에 검출하는 단계 - 검출된 형광은 상기 여기 광에 의한 여기의 결과로서 상기 피험자의 프로브 종류와 상기 형광 리포터들에 의해 방출되어, 각각의 프로브 종류로부터 수신된 신호들 사이가 구별될 수 있음-; 및

(d) 상기 피험자 내 부위의 하나 또는 그 초과와 상이한 이미지들(예컨대, 실시간 비디오 스트림)을 제공하기 위해, 상기 검출된 형광에 대응하는 신호들을 프로세싱하는 단계

를 포함하는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

(c) 단계는 광학적 시분할 멀티플렉싱 없이 수행되는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

#### 청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 프로브 종류 중 적어도 하나는 나노입자들을 포함하는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

#### 청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 나노입자들은 실리카(예컨대, 및 다른 물질들)(예컨대, 상기 나노입자들은 실리카 아키텍처 및 염료-풍부(dye-rich) 코어)를 포함하는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

#### 청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 염료 풍부 코어는 형광 리포터를 포함하는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

#### 청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 형광 리포터는 근적외선 또는 원적색 염료(far red dye)인, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

#### 청구항 7

제 5 항에 있어서,

상기 형광 리포터는 형광단, 형광색소, 염료, 색소(pigment), 형광 전이 금속 및 형광 단백질로 이루어진 그룹에서 선택되는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

#### 청구항 8

제 5 항에 있어서,

상기 형광 리포터는, Cy5, Cy5.5, Cy2, FITC, TRITC, Cy7, FAM, Cy3, Cy3.5, 텍사스 레드(Texas Red), ROX, HEX, JA133, AlexaFluor 488, AlexaFluor 546, AlexaFluor 633, AlexaFluor 555, AlexaFluor 647, DAPI, TMR, R6G, GFP, 인헨스드(enhanced) GFP, CFP, ECFP, YFP, 시트린(Citrine), 비너스(Venus), YPet, CyPet, AMCA, 스펙트럼 그린(Spectrum Green), 스펙트럼 오렌지(Spectrum Orange), 스펙트럼 아쿠아(Spectrum Aqua), 리사민(Lissamine), 유로퓸(Europium), Dy800 염료 및 LiCor 800 염료로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

#### 청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

(c) 단계 이후, 형광 리포터는 또한, 다른 형광 리포터와 실질적으로 코-로케이팅되지 않는 하나 또는 그 초과 의 로케이션들에서 상기 피험자 내에 존재하는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

#### 청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

대상물(object)은 동물(예컨대, 인간, 포유동물 또는 다른 동물)인, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

#### 청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 상기 피험자로부터의 상기 하나 또는 그 초과 의 이미지들을 사용하여 세포 기형 또는 질환을 검출 또는 모니터링하는 단계; 및

(ii) 정상 조직 구조들을 검출 또는 모니터링하는 단계(예컨대, 수술용 침대 내에 있는 또는 이에 인접하게 놓인(예컨대, 질환 또는 중앙 조직 부근에 있는, 이와 혼합되어 있는) 선상 조직들(예컨대, 부갑상선), 신경 조직들, 및/또는 혈관 구조들과 같은 정상 조직 구조들을 마킹 및 판별하는 단계)

중 임의의 하나 또는 양자 모두를 더 포함하는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

#### 청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 세포 기형 또는 질환은, 염증, 암, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 피부과 질환, 안과 질환, 감염성 질환, 면역 질환, 중추 신경계 질환, 유전 질환, 대사성 질환, 환경 질환, 뼈-관련 질환, 신경변성 질환 및 수술과 관련된 합병증으로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나의 멤버를 포함하는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

#### 청구항 13

제 11 항에 있어서,

상기 세포 기형 또는 질환은 전이성 흑색종에서의 감시 림프절들인, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

#### 청구항 14

제 11 항에 있어서,

상기 세포 기형 또는 질환은 (예컨대, 전립선 암 또는 다른 암들, 예컨대 이하선, 갑상선, 및 후두 암들에서의) 말초 신경들의 기형 또는 결절성 질환인, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

#### 청구항 15

제 11 항에 있어서,

상기 세포 기형 또는 질환은 전립선 암에서의 잔류 질환(residual disease)인, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

**청구항 16**

휴대용 이미징 장치로서,

2 또는 그 초과와 구별가능한 파장들에서 형광을 생성하는 복수의 상이한 형광 리포터들을 여기시키기 위해 광의 다수의 여기 파장들을 전달하도록 구성된 광원;

렌즈를 통해 수신되는 광을 복수의 공간적으로 분리된 광검출기들 상에 지향시켜, 상기 검출기들이 상이한 방출 신호들을 동시에 실시간으로 측정할 수 있도록 구성된 프리즘; 및

피험자 내 2 또는 그 초과와 상이한 형광 리포터들의 형광성의 이미지들을 제공하기 위해, 2 또는 그 초과와 구별가능한 파장들에서 검출된 형광에 대응하는 신호들을 프로세싱하도록 구성된 프로세서

를 포함하는, 휴대용 이미징 장치.

**청구항 17**

제 16 항에 있어서,

상기 광원은 2 또는 그 초과와 레이저들 및/또는 라이트 엔진(light engine)을 포함하는, 휴대용 이미징 장치.

**청구항 18**

제 16 항 또는 제 17 항에 있어서,

상기 렌즈는 단일 축 광학 렌즈인, 휴대용 이미징 장치.

**청구항 19**

제 16 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 장치는, 상기 렌즈의 전면에 포지셔닝된 멀티밴드 필터를 더 포함하며, 상기 멀티밴드 필터는 상기 광원에서 오는 임의의 고전력 여기 광을 차단하도록 구성되나(그리고 이에 따라, 상기 필터는 라이트 엔진 레이저 광으로 튜닝됨), 모든 다른 광(즉, 가시광 및 모든 관심 방출 파장들)에 대해서는 투과시킬 것인, 휴대용 이미징 장치.

**청구항 20**

제 16 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 장치는 협대역 필터들을 포함하며, 이들 각각은 상기 프리즘과 각각의 검출기 사이에 포지셔닝되는, 휴대용 이미징 장치.

**청구항 21**

제 16 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프리즘은 다이크로익(dichroic) 프리즘인, 휴대용 이미징 장치.

**청구항 22**

제 16 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프리즘은 적어도 2개의 표면들을 포함하며, 이들 각각은 상이한 코팅을 포함하는, 휴대용 이미징 장치.

**청구항 23**

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

(d) 단계에서의 신호들을 프로세싱하는 단계는, 컴퓨팅 디바이스의 프로세서에 의해, 상기 신호에 대해 하나 또는 그 초과와 동작들을 수행하는 단계를 포함하며, 상기 하나 또는 그 초과와 동작들은 스케일링, 인터레이싱,

크로마 리샘플링(chroma resampling), 알파 블렌드 믹싱, 컬러 평면 시퀀싱, 프레임 버퍼링, 테스트 패턴 생성, 2D 미디어 필터링, 컬러 공간 변환, 제어 동기화, 및 프레임 판독으로 이루어진 그룹에서 선택되는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

**청구항 24**

제 1 항 내지 제 15 항 또는 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

컴퓨팅 디바이스의 프로세서에 의해, 메디컬 이미징 데이터 저장소(예컨대, 나노메드(Nanomed))로부터 리트리브되는 정보에 기초하여, 프로세싱된 신호들을 분석하는 단계를 더 포함하는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

**청구항 25**

제 1 항 내지 제 15 항 또는 제 23 항 또는 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서,

컴퓨팅 디바이스의 프로세서에 의해, 상기 메디컬 이미징 데이터 저장소로부터 리트리브되는 (추가) 데이터를 사용하여 하나 또는 그 초과 이미지들(예컨대, 비디오 스트림들)을 그래픽적으로 보강하는 단계 - 그래픽적으로 보강하는 단계는 추가 데이터로 상기 이미지들을 그래픽적으로 렌더링하는 단계(예컨대, 상기 메디컬 이미징 데이터 저장소로부터의 텍스트 또는 다른 정보를 상기 비디오 스트림에 중첩시키는 단계)를 포함함-; 및

컴퓨팅 디바이스의 디스플레이상에, 하나 또는 그 초과 그래픽적으로 보강된 이미지들(예컨대, 그래픽적으로 보강된 비디오 스트림들)을 디스플레이하는 단계

를 더 포함하는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

**청구항 26**

제 25 항에 있어서,

상기 부가 데이터는, 텍스트(즉, 입자 타입/조성, 리간드, 동물 모델, 주입 부피/투여량), 광학적/PET 이미징 파라미터들(즉, 최대 픽셀 세기 %ID/g), 카메라 성능 파라미터(즉, 이득, 노출 시간), 결절 형광 스펙트럼 시그너처(예컨대, 신호 분배) 및 조직학(예컨대, 중앙 부담)으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 또는 그 초과 데이터를 포함하는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

**청구항 27**

제 1 항 내지 제 15 항 또는 제 23 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

컴퓨팅 디바이스의 프로세서에 의해, 하나 또는 그 초과 이미지들(예컨대, 비디오 스트림들)을 시각적으로 강화시키는 단계; 및

하나 또는 그 초과 시각적으로 강화된 이미지들을 컴퓨팅 디바이스의 디스플레이상에 디스플레이하는 단계

를 더 포함하는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

**청구항 28**

제 27 항에 있어서,

하나 또는 그 초과 이미지들을 시각적으로 강화시키는 단계는 2 또는 그 초과 상이한 형광 리포터들 간의 그래픽 콘트라스트를 강화시키는 단계를 포함하는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

**청구항 29**

제 1 항 내지 제 15 항 또는 제 23 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서,

단계(d)에서의 신호들을 처리하는 단계는 상기 이미지들의 스펙트럼 디콘볼루션(spectral deconvolution)을 수행하는 단계를 더 포함하는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

**청구항 30**

제 1 항 내지 제 15 항 또는 제 23 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프로세서에 의해, 상기 이미지들의 텍스처-기반 분류를 수행하는 단계를 더 포함하는, 피험자 내 부위의 광학 이미징을 위한 방법.

**청구항 31**

이미징 장치로서,

복수의 신호들을 동시에 수신하기 위한 복수의 검출기들 및 광학기(optics) -각각의 신호는 피험자(예컨대, 환자)내의 고유한 형광 리포터에 대응함-;

상기 복수의 신호들 중 제 1 신호에 대해 제 1 세트의 이미지 프로세싱 동작들을 수행하기 위한 제 1 신호 프리-컨디셔닝(pre-conditioning) 모듈 -상기 제 1 신호는 상기 피험자 내 제 1 고유한 리포터(예컨대, 형광 리포터)에 대응함-;

상기 복수의 신호들 중 제 2 신호에 대해 상기 제 1 세트의 이미지 프로세싱 동작들을 수행하기 위한 제 2 신호 프리-컨디셔닝 모듈 -상기 제 2 신호는 상기 피험자 내 제 2 고유한 리포터(예컨대, 형광 리포터)에 대응하며, 상기 제 1 및 제 2 신호 컨디셔닝 모듈들은 그 각각의 신호들에 대한 이미지 프로세싱을 동기식으로(예컨대, 동시에) 수행하도록 구성됨(예컨대, 동시에 동작들을 수행하도록 구성됨; 예컨대, 각각의 신호는 비디오 스트림을 포함하며, 상기 비디오 스트림의 각각의 프레임은 서로 동시에 상기 제 1 및 제 2 신호 프리-컨디셔닝 디바이스들다에 의해 프로세싱되고, 그 이후에, 각각의 그 다음 비디오 프레임들이 서로 동시에 프로세싱됨)-;

선택적으로, 상기 복수의 신호들 중 제 3 및/또는 후속 신호에 대해 상기 제 1 세트의 이미지 프로세싱 동작들을 수행하기 위한 제 3 및/또는 후속 신호 프리-컨디셔닝 모듈들 -각각의 신호는 고유한 리포터에 대응함-; 및

프로세싱된 신호들을 디스플레이하기 위한 모니터(예컨대, 상기 신호들은 디스플레이 이전에 추가로 프로세싱될 수 있음)

를 포함하는, 이미징 장치.

**청구항 32**

제 31 항에 있어서,

상기 제 1 및 제 2 신호 프리-컨디셔닝 모듈들 각각(그리고 선택적으로, 상기 제 3 및/또는 후속 신호 프리-컨디셔닝 모듈들)은, 필드 프로그램가능 게이트 어레이, 주문형 집적회로, 및 중앙 프로세싱 유닛으로 이루어진 그룹에서 선택된 멤버인, 이미징 장치.

**청구항 33**

제 31 항 또는 제 32 항에 있어서,

상기 제 1 및 제 2 신호 프리-컨디셔닝 모듈들(그리고 선택적으로, 상기 제 3 및/또는 후속 신호 프리-컨디셔닝 모듈들)은 단일 물리적 디바이스상에 존재하는, 이미징 장치.

**청구항 34**

제 31 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 1 세트의 이미지 프로세싱 동작들은 고속 푸리에 변환, 이산 푸리에 변환, 유한 임펄스 응답 필터링 및 무한 임펄스 응답 필터링으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 초과 멤버들을 포함하는, 이미징 장치.

**청구항 35**

제 31 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 1 신호에 대해 제 2 세트의 이미지 프로세싱 동작들을 수행하기 위한 제 1 신호 포스트-컨디셔닝 모듈;

상기 제 2 신호에 대해 상기 제 2 세트의 이미지 프로세싱 동작들을 수행하기 위한 제 2 신호 포스트-컨디셔닝

모듈 -상기 제 1 및 제 2 신호 포스트-컨디셔닝 모듈들은 그 각각의 신호들에 대한 이미지 프로세싱을 동기식으로(예컨대, 동시에) 수행하도록 구성됨(예컨대, 동시에 동작들을 수행하도록 구성되며; 예컨대, 각각의 신호는 비디오 스트림을 포함하며, 상기 비디오 스트림의 각각의 프레임은 서로 동시에 상기 제 1 및 제 2 신호 프리-컨디셔닝 디바이스 둘 다에 의해 프로세싱되고, 그 이후에, 각각의 그 다음 비디오 프레임들이 서로 동시에 프로세싱됨)-; 및

선택적으로, 상기 복수의 신호들 중 제 3 및/또는 후속 신호에 대해 상기 제 2 세트의 이미지 프로세싱 동작들을 수행하기 위한 제 3 및/또는 후속 신호 프리-컨디셔닝 모듈들

을 더 포함하며, 상기 제 2 세트의 이미지 프로세싱 동작들은 스케일링, 인터레이싱, 크로마 리샘플링(chroma resampling), 알파 블렌드 믹싱, 컬러 평면 시퀀싱, 프레임 버퍼링, 테스트 패턴 생성, 2D 미디어 필터링, 컬러 공간 변환, 제어 동기화, 및 프레임 판독으로 이루어진 그룹에서 선택되는 하나 또는 그 초과와 멤버들을 포함하는, 이미징 장치.

**청구항 36**

제 35 항에 있어서,

각각이 상기 제 1 및 제 2 포스트-컨디셔닝 모듈들(그리고, 선택적으로, 제 3 및/또는 후속 신호 포스트-컨디셔닝 모듈(들))은, 필드 프로그램가능 게이트 어레이, 주문형 집적회로, 및 중앙 프로세싱 유닛으로 이루어진 그룹에서 선택된 멤버인, 이미징 장치.

**청구항 37**

제 35 항 또는 제 36 항에 있어서,

상기 제 1 및 제 2 신호 포스트-컨디셔닝 모듈들(그리고, 선택적으로, 상기 제 3 및/또는 후속 신호 포스트-컨디셔닝 모듈(들))은 단일 보드 유닛상에 존재하는, 이미징 장치.

**청구항 38**

제 31 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서,

(예컨대, 수신될 때, 프리-컨디셔닝될 때 또는 바람직하게, 포스트-컨디셔닝될 때) 상기 제 1 신호 및 제 2 신호를 멀티플렉싱하도록 구성된 멀티플렉싱 모듈을 더 포함하는, 이미징 장치.

**청구항 39**

제 38 항에 있어서,

상기 멀티플렉싱 모듈은 추가적으로 상기 제 3 및/또는 후속 신호들을 멀티플렉싱하도록 구성되는, 이미징 장치.

**청구항 40**

제 38 항 또는 제 39 항에 있어서,

메디컬 이미징 데이터 저장소로부터 (추가) 데이터를 리트리브하고 멀티플렉싱된 신호들로 상기 추가 데이터를 그래픽적으로 렌더링(예컨대, 멀티플렉싱된 신호들로 상기 추가의 데이터를 중첩 및/또는 그래픽적으로 보강)하도록 구성된 프로세서를 포함하는, 이미징 장치.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 일반적으로 생체내(in vivo) 이미징 시스템 및 방법에 관한 것이다. 보다 특정하게, 특정 실시예들에서, 본 발명은 다수의 형광 광원들(fluorescent light sources)을 동시에 검출하고 구별할 수 있는 다채널 이미징 시스템에 관한 것이다.

**배경 기술**

- [0002] 제약 산업은 정확하고 효율적인 정보 및 요법을 제공하기 위한 증가하는 압박에 직면했다. 새로운 이미징 기술들은, 이러한 압박에 대한 응답에 중점을 뒀고, 예컨대 검출가능한 모이어티(moieties) 및 이들을 이미지화하는 시스템들의 개발에 있어 상당한 발전을 이루었다. 예컨대, 수술 마진의 맵핑 개선, 전이성 림프절 식별, 및 정상 바이탈 조직들 및 신경혈관 조직들의 스퍼링(sparing)에 희망을 두고, 암 치료를 지원할 수 있는 이미징 기술들에 대해 특별한 노력이 이루어졌다. 노력은 또한, 환자 집단들을 계층화하거나 모니터링하고, 제시되는 치료 요법에 특히 잘 또는 저조하게 반응하는 사람들을 식별하는 쪽으로 이루어졌다. 새로운 시스템들 및 프로브들을 포함하는 이미징 기술들의 개발들에 있어, 가장 정확하고 확실한 진단들을 위해 다수의 신호들 및 입력을 동시적으로 검출하는 것에 대한 성장이 요망된다.
- [0003] 악성 흑색종은 미국에서 가장 빠르게 증가한 암들 중 하나이며 매년 1%씩 증가할 것으로 추정된다. 흑색종의 발생률은, 유럽에서 보고된 것과 유사한 비율로, 지난 30년 동안 미국에서 3배 증가했다. 가장 높은 발생률은 호주와 뉴질랜드에서 보고되었다(100,000명의 주민당 연간 40 ~ 60 케이스들). 미국 암 협회는 2012년에 진단된 76250 새로운 흑색종 케이스들이 있었고 12190명이 죽음에 이르렀다는 것을 추정했다(ACS Cancer Facts & Figs., 애틀랜타 GA, 2012) ; 미국에서, 이는 현재 남성에게는 5번째로 가장 흔한 암이고 여성에게는 6번째로 가장 흔한 것으로 평가되고 있다. 예후(prognosis)는 주로 원발성 종양(primary tumor)의 두께 및 레이아웃에 의해 결정된다. 그러나, 림프절 전이의 존재는 가장 중요한 전조 예언자(Balch, J. Clin. Oncol., (2001))이며 림프절 전이의 존재에 대한 국부 림프절들을 검사하는데 상당한 노력이 들어간다.
- [0004] 조기 진단 및 치료는 이환율과 사망률을 최소화시키는데 필수적이다. 1차 피부 흑색종에 대한 확실한 치료는 넓은 국부 절제술의 형태의 수술 절제이다. 보조 방사선이 국부적 침습 종양들을 포함하는 특정 표시(indication)들에 부가되고 그리고/또는 다수의 국소 림프절들로 확산된다. 이용가능한 전신 치료 옵션들에 대해 현재 어떠한 치료기준(standard-of-care)도 허용되지 않는다. 그러나, 흑색종의 전신 치료는 임상 시험 세팅에서 이용가능하며, 오직 국소 절(node) 위험도 계층화(즉, SLN 맵핑)에 기초하여 환자들에게 제공된다. 따라서, 전이성 질환 확산에 대한 국소 절들을 주의깊게 검사함으로써 초기 단계에 흑색종을 정확하게 스테이징하는 것이 필요하다. 분자형 이미징 툴들(Weissleder, Science, (2006))의 사용은, 오직 질환-보유 절들만 채취함으로써 림프부종의 위험 및 더 광범위한 절 절개의 다른 부작용들을 감소시키면서 동시에 SLN 생체검사 프로시저들 동안 질환 가시화를 개선하고 스테이징하여 이러한 프로세스에 도움이 될 수 있다. 림프절 폐전이의 존재는 중요한 예후 예측인자이며, 이미징에 의한 정확한 식별은 질환 스테이징, 예후 및 임상 결과에 대한 중요한 의미를 갖는다. 감시 림프절(SLN) 맵핑의 프로시저는, 질환 확산의 정확한 결정을 돕고 인접 중요한 신경 및 혈관 구조들로부터 절들을 묘사할 수 있는 수술중 시각화(intraoperative visualization) 툴들의 부족에 의해 제한된다.
- [0005] 감시 림프절 맵핑 외에, 다른 질환 구역들 또는 생물학적 기형들은 개선된 생체내 이미징 기술들로부터 상당한 이득을 얻을 수 있다. 전립선 암의 결정성 질환 및 말초 신경에 대한 더 나은 수술중 시각화는 필수 불가결하다. 수술중에 전립선 암의 잔존 질환(residual disease)을 평가하는 능력에는 또한, 새로운 생체내 이미징의 기술들로부터 혜택을 받을 수 있는 다른 충족되지 않은 요건이 있다.
- [0006] 개선된 신호대잡음 비를 갖는, 다채널 이미징이 가능한 휴대용 디바이스와 커풀링된 생체 적합한 입자-기반 플랫폼들을 활용함으로써 이전 이미징 기술들의 제한들을 회피하는 시스템들 및 방법들이 본원에서 제시된다. 진단 이미징 외에, 이미지-가이드식 수술 및 중재적 프로시저들을 이용하는 기술들이 사용될 수 있다.
- [0007] 휴대용 다채널 형광 카메라를 사용하여, 실시간으로, 피험자 내 상이한 형광 소스들을 동시적으로 이미지화하기 위한 시스템들, 장치 및 방법들이 본원에서 설명된다. 또한, 높은 신호대잡음 비로 동시에 다수의 프로브 종으로부터 광을 검출할 수 있는 휴대용 이미징 시스템이 설명된다. 이 시스템들은 실시간으로 하나 보다는 많은 형광 프로브 종을 동시에 검출 및 구별할 수 없는 기존 시스템들에 비해 장점들을 제공한다.
- [0008] 일부 실시예들에서, 본 발명의 이미징 시스템들은 진단뿐만 아니라 수술중 사용 목적들을 위해 이미지 질환 또는 세포 기형들에 사용된다. 예시적인 수술중 이미징의 디바이스인, ArtemISTM 핸드헬드 카메라 시스템(Quest Medical Imaging, 네덜란드, 미드너(도 5a)이, 최소한의 침습 복강경(도 5b 및 5c) 및 오픈 수술의 프로시저들(도 5c) 양자 모두에 대해 적용된다. 시스템은 고해상도 시각적(컬러) 이미지들 및 미세-조정된 NIR(near-infrared) 형광 신호들(실시간으로, 동시적으로 획득됨)을 생성하는, 수술중 이미징 가이드스를 위한 핸드-헬드형의 다채널 형광 이미징 카메라이다. 이 능력은 움직임이 없는 오버레이를 허용한다. 이 핸드-헬드형 디바이스는 SLN 맵핑 프로시저들에 유리한데, 예를 들면, 이는 머리 및 목과 같은 (이렇게 하지 않으면 보기 어려운) 해부학적 로케이션들을 쉽게 볼 수 있게 포지셔닝될 수 있기 때문이다.

- [0009] [0009] 상이한 형광성 파장들의 이미지들을 동시적으로 획득(즉, 멀티스펙트럼 이미징)하는 능력은, 수술 및 중재적 프로시저에 대한 형광성 이미징 가이드의 사용을 허용한다. 특정 실시예들에서, 하나의 축 렌즈가 특정하게 조정된 파장의 이미지들을 적절한 센서에 전달하도록, 디바이스의 센서들이 물리적으로 정렬된다. 정확히 동일한 시간 및 동일한 뷰잉 포지션에서 광자들의 획득이 개시되도록 트리거링되는 이들 각각의 센서들을 개별적으로 제어할 수 있는 것뿐만 아니라 요구되는 관심 파장을 필터링하는 것은 매우 중요하다. 카메라 시스템으로부터 제어가능한 라이트 엔진(light engine)의 긴밀한 통합은, 이미징의 피드백에 기초한 최적화를 허용한다.
- [0010] [0010] 따라서, (예컨대, 수술중) 동시적으로 생체외(in vitro) 및/또는 생체내 상이한 방출 신호들을 실시간으로 측정할 수 있는 디바이스에 의해, 다수의 파장들에 의해 여기될 수 있고 그리고 추가로 그의 상이한 방출 신호들에 의해 구별될 수 있는 하나 또는 그 초과와 염료-함유 나노입자들(예컨대, C 도트들)에 다수의 여기 파장들을 전달하기 위한 라이트 엔진을 포함하는 생체내(또는 생체외) 이미징 시스템이 본원에서 제시된다.
- [0011] [0011] 본원에서 제시되는 실시예들은, 예컨대, 프로브 종의 국소 주사 이후 상이한 종양 림프 진단 경로들 및 결절 분포들을 시각화함으로써 전이성 흑색종을 평가하는 생체내 이미징 시스템의 사용을 포함한다. 전립선 암 및 다른 암들의 말초 신경들 및 결절성 질환의 실시간 수술중 시각화는 타겟팅된 듀얼-방식 프로브 종(targeted dual-modality probe species)을 사용하여 수행될 수 있다. 또한, 후두 신경들을 맵핑하기 위한 이하선 종양들(parotid tumors) 및 후두의 종양들에 대해 신경들의 수술중 시각화를 위한 실시간 시각화가 수행될 수 있다. 일부 실시예들에서, 시스템은 다수의 암-유도 리간드들과 함께 듀얼-방식 프로브 종 표면-변형을 사용하여 전립선 암의 잔존 질환에 대한 실시간 수술중 평가를 수행하는데 사용된다.
- [0012] [0012] 장치 및 시스템들은, 실시간으로 상이한 파장들에서 광 신호들의 동시 검출을 수행하는 그의 능력에 있어 이전의 이미징 시스템과는 다르다. 일부 실시예들에서, 이미징 장치는 실시간으로 다수의 염료들로부터 다수의 파장들을 동시에 검출하는 다채널 형광 카메라 시스템을 포함한다. 일부 실시예들에서, 이미징 장치는, 보다 높은 신호대잡음 비로, 다수의 타입들의 프로브 종로부터 구별가능한 신호들을 수집할 수 있는 다수의 검출기들 및 연관된 회로를 사용하는 핸드-헬드 형광 이미징 시스템을 포함한다. 일부 실시예들에서, 시스템은, 다른 이전 이미징 시스템이 했던 것처럼, 광학적 시분할 멀티플렉싱으로, 단일 검출기에서 수신된 다수의 신호 타입들을 구별하지 못한다.
- [0013] [0013] 게다가, 특정 실시예들에서, PET 및 광학적 이미징 양자 모두의 사용을 위해, SLN 조직 로컬화 및 리텐션, 타겟-대-백그라운드 비들 및 바다 및 주사 위치로부터의 클리어런스를 개선시키기 위한 다수의 주요 설계 기준을 충족시키는 임상적으로 변환된(clinically-translated) 인테그린(integrin)-타겟팅 플랫폼이 본원에서 제시된다. 중요한 암 타겟들을 선택적으로 프로빙하기 위한 이러한 제제들의 사용은 전이성 질환 확산이 제어되는 세포 및 분자 프로세스들에 중요한 중요한 통찰력을 설명할 수 있다. 휴대가능한 실시간 광학 카메라 시스템들과 결합하여, 임상적으로 관련된 큰 동물 모델들에 전이성 질환을 맵핑하기 위한 수술전(pre-operative) PET 이미징 발견들이, 조직학 상관관계로 트레이닝 종양 림프 및 형광 SLN들의 다이렉트 시각화를 위해 수술중 세팅으로 쉽게 변환될 수 있다는 것을 알 수 있다. 또한 수술 기반 또는 중재적(interventionally)-실시(driven) 요법들의 셋팅에서 염증성 프로세스들로부터의 전이성 질환을 잠재적으로 판별하기 위한 치료기준 라디오트레이서, 18F-FDG에 대한 이 플랫폼의 특이성이 본원에서 논의된다.
- [0014] [0014] 일 양상에서, 본 발명은 피험자 내 부위의 광학적 이미징을 위한 방법을 제공하며, 방법은: (a) 각각 형광 리포터를 포함하는 2 또는 그 초과와 상이한 프로브 종을 피험자에게 투여하는 단계(administering); (b) 피험자에게 여기 광을 지향시켜, 형광 리포터들을 여기시키는 단계; (c) 상이한 파장들의 형광(fluorescent light)을 동시에 검출하는 단계 - 검출된 형광은 여기 광에 의한 여기의 결과로서 피험자의 프로브 종의 형광 리포터들에 의해 방출되어, 각각의 프로브 종으로부터 수신된 신호들 사이가 구별될 수 있음-; 및 (d) 피험자 내 부위(region)의 하나 또는 그 초과와 이미지들(예컨대, 실시간 비디오 스트림)을 제공하기 위해, 검출된 형광에 대응하는 신호들을 프로세싱하는 단계를 포함한다. 일부 실시예들, (c) 단계는 광학적 시분할 멀티플렉싱 없이 수행된다.
- [0015] [0015] 일부 실시예들에서, 프로브 종 중 적어도 하나는 나노입자들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 나노입자의 평균 직경은 약 20 nm 미만, 보다 바람직하게는 15nm 미만, 및 더욱 바람직하게는 10nm 미만(예컨대, 평균 직경이 (예컨대, 생리 식염수에서, 또는 사용시) 생체내 또는 생체외 측정될 때)이다. 부가적으로, 특정 실시예들에서, 나노입자들은, 아래에서 보다 상세히 논의되는 바와 같이, 사이즈에 있어 유리하게 3nm보다 작지 않다. 특정 실시예들에서, 나노입자들은 실질적으로 단분산된다(예컨대, 모든 입자들은 약 20 nm 미만, 약 15 nm

미만, 또는 약 10 nm 미만의 직경을 갖고 그리고/또는 모든 입자들은 서로 직경에 있어 +/- 5 nm, +/- 4 nm, 또는 +/- 3 nm 이내의 범위이다). 일부 실시예들에서, 나노입자들은 실리카의 아키텍처 및 염료-풍부 코어를 갖는다. 일부 실시예들에서, 염료-풍부 코어는 형광 리포터를 포함한다. 일부 실시예들에서, 형광 리포터는 근적외선 또는 원 레드광 염료(far red dye)이다. 일부 실시예들에서 형광 리포터는 형광단, 형광색소, 염료, 피그먼트, 형광성 전이 금속 및 형광성 단백질로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시예들에서 형광 리포터는 Cy5, Cy5.5, Cy2, FITC, TRITC, Cy7, FAM, Cy3, Cy3.5, 텍사스 레드, ROX, HEX, JA133, AlexaFluor 488, AlexaFluor 546, AlexaFluor 633, AlexaFluor 555, AlexaFluor 647, DAPI, TMR, R6G, GFP, 강화된 GFP, CFP, ECFP, YFP, 시트린(Citrine), 비너스(venus), YPet, CyPet, AMCA, 스펙트럼 그린, 스펙트럼 오렌지, 스펙트럼 야쿠아, 리사민(Lissamine) 및 유로퓸(Europium)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0016] 일부 실시예들에서, (c) 단계 이후, 형광 리포터는 또한 다른 형광 리포터와 실질적으로 코-로케이팅(co-located)되지 않은 하나 또는 그 초과 로케이션들에서 피험자 내에 존재한다.

[0017] 일부 실시예들에서, 피험자는 인간이다.

[0018] 일부 실시예들에서, 방법은, 피험자로부터의 하나 또는 그 초과 이미지들을 사용하여 세포 기형 또는 질환을 검출 또는 모니터링하는 단계 및/또는 정상 조직 구조들을 검출 또는 모니터링하는 단계(예컨대, 수술용 침대 내에 있는 또는 이에 인접하게 놓인(예컨대, 질환 또는 종양 조직 부근에 있는, 이와 혼합되어 있는) 선상 조직들(예컨대, 부갑상선), 신경 조직들, 및/또는 혈관 구조들과 같은 정상 조직 구조들을 마킹 및 판별하는 단계)를 더 포함한다.

[0019] 일부 실시예들에서, 세포 기형 또는 질환은 염증, 암, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 피부과 질환, 안과 질환, 감염성 질환, 면역 질환, 중추 신경계 질환, 유전 질환, 대사성 질환, 환경 질환, 뼈-관련 질환, 신경변성 질환 및 수술과 관련된 합병증으로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나의 멤버를 포함한다. 일부 실시예들에서, 세포 기형 또는 질환은 전이성 흑색종에서의 감시 림프절들이다. 일부 실시예들에서, 세포 기형 또는 질환은 전립선 암의 말초 신경의 기형 또는 결절성 질환이다. 일부 실시예들에서, 세포 기형은 전립선 암의 잔존 질환이다.

[0020] 특정 실시예에서, (d) 단계에서의 신호들을 프로세싱하는 것은, 컴퓨팅 디바이스의 프로세서에 의해, 신호들에 대해 하나 또는 그 초과 동작들을 수행하는 것을 포함하며, 하나 또는 그 초과 동작들은 스케일링, 인터레이싱, 크로마 리샘플링(chroma resampling), 알파 블렌드 믹싱, 컬러 평면 시퀀싱, 프레임 버퍼링, 테스트 패턴 생성, 2D 미디어 필터링, 컬러 공간 변환, 제어 동기화, 및 프레임 판독으로 이루어진 그룹에서 선택된다.

[0021] 특정 실시예들에서, 방법은, 컴퓨팅 디바이스의 프로세서에 의해, 메디컬 이미징 데이터 저장소(예컨대, 나노메드(Nanomed))로부터 리트리브되는 정보에 기초하여 프로세싱된 신호들을 분석하는 단계를 더 포함한다.

[0022] 특정 실시예들에서, 방법은, 컴퓨팅 디바이스의 프로세서에 의해, 메디컬 이미징 데이터 저장소로부터 리트리브되는 (추가) 데이터를 사용하여 하나 또는 그 초과 이미지들(예컨대, 비디오 스트림들)을 그래픽적으로 보강하는 단계 - 그래픽적으로 보강하는 단계는 추가 데이터로 이미지들을 그래픽적으로 렌더링하는 단계(예컨대, 메디컬 이미징 데이터 저장소로부터의 텍스트 또는 다른 정보를 비디오 스트림에 중첩시키는 단계)를 포함함-; 및 컴퓨팅 디바이스의 디스플레이상에, 하나 또는 그 초과 그래픽적으로 보강된 이미지들(예컨대, 그래픽적으로 보강된 비디오 스트림들)을 디스플레이하는 단계를 더 포함한다.

[0023] 특정 실시예들에서, 부가 데이터는 텍스트 (즉, 입자 타입/조성, 리간드, 동물 모델, 주입 부피/투여량), 광학적/PET 이미징 파라미터들 (즉, 최대 픽셀 세기 %ID/g), 카메라 성능 파라미터 (즉, 이득, 노출 시간), 결절 형광 스펙트럼 시그니처(예컨대, 신호 분배) 및 조직학(예컨대, 종양 부담)으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 또는 그 초과 데이터를 포함한다.

[0024] 특정 실시예들에서, 방법은 컴퓨팅 디바이스의 프로세서에 의해, 하나 또는 그 초과 이미지들(예컨대, 비디오 스트림들)을 시각적으로 강화시키는 단계; 및 하나 또는 그 초과 시각적으로 강화된 이미지들을 컴퓨팅 디바이스의 디스플레이상에 디스플레이하는 단계를 포함한다. 특정 실시예들에서, 하나 또는 그 초과 이미지들을 시각적으로 강화시키는 단계는 2 또는 그 초과 상이한 형광 리포터들 간의 그래픽 콘트라스트를 강화시키는 단계를 포함한다. 특정 실시예들에서, 단계(d)에서의 신호들을 처리하는 단계는 이미지들의 스펙트럼 디콘볼루션을 수행하는 단계를 더 포함한다. 특정 실시예들에서, 방법은, 프로세서에 의해, 이미지들의 텍스처-기반 분류를 수행하는 단계를 더 포함한다.

- [0025] 다른 양상에서, 본 발명은 휴대용 이미징 장치를 제공하며, 이 휴대용 이미징 장치는, 2 또는 그 초과  
 구별가능한 파장들에서 형광을 생성하는 복수의 상이한 형광 리포터들을 여기시키기 위해 광의 다수의 여기 파  
 장들을 전달하도록 구성된 광원; 렌즈를 통해 수신되는 광을 복수의 공간적으로 분리된 광검출기들 상에 지향시  
 켜, 상기 검출기들이 상이한 방출 신호들을 동시에 실시간으로 측정할 수 있도록 구성된 프리즘; 및 피험자 내  
 2 또는 그 초과 상이한 형광 리포터들의 형광성 이미지들을 제공하기 위해, 2 또는 그 초과 구별가능한 파  
 장들에서 검출된 형광에 대응하는 신호들을 프로세싱하도록 구성된 프로세서를 포함한다.
- [0026] 일부 실시예들에서, 광원은 2 또는 그 초과 레이저들 및/또는 라이트 엔진을 포함한다. 일부 실시예  
 들에서, 렌즈는 단일 축 광학 렌즈이다. 일부 실시예들에서, 장치는 렌즈 전면에 포지셔닝된 멀티-밴드 필터를  
 더 포함하며, 멀티-밴드 필터는 광원에서 오는 임의의 고전력 여기 광을 차단하도록 구성되거나(그리고 이에  
 따라, 필터는 라이트 엔진 레이저 광으로 튜닝됨), 모든 다른 광(즉, 가시광 및 모든 관심 방출 파장들)에 대해  
 서는 투과시킬 것이다. 일부 실시예들에서, 장치는 협대역 필터들을 포함하며, 이들 각각은 프리즘과 각각의  
 검출기 사이에 포지셔닝된다. 특정 실시예들에서, 프리즘은 다이크로익(dichroic) 프리즘이다. 특정 실시예들  
 에서, 프리즘은 적어도 2개의 표면들을 포함하며, 이들 각각은 상이한 코팅을 갖는다.
- [0027] 다른 양상에서, 본 발명은 이미징 장치에 관한 것이며, 이 이미징 장치는: 복수의 신호들을 동시에 수신  
 하기 위한 복수의 검출기들 및 광학기 -각각의 신호는 피험자(예컨대, 환자)내의 고유한 형광 리포터에 대응함  
 -; 복수의 신호들 중 제 1 신호에 대해 제 1 세트의 이미지 프로세싱 동작들을 수행하기 위한 제 1 신호 프리-  
 컨디셔닝(pre-conditioning) 모듈 -제 1 신호는 피험자 내 제 1 고유한 리포터(예컨대, 형광 리포터)에 대응함  
 -; 복수의 신호들 중 제 2 신호에 대해 제 1 세트의 이미지 프로세싱 동작들을 수행하기 위한 제 2 신호 프리-  
 컨디셔닝 모듈 -제 2 신호는 피험자 내 제 2 고유한 리포터(예컨대, 형광 리포터)에 대응하며, 제 1 및 제 2  
 신호 컨디셔닝 모듈들은 그 각각의 신호들에 대한 이미지 프로세싱을 동기식으로(예컨대, 동시에) 수행하도록  
 구성됨(예컨대, 동시에 동작들을 수행하도록 구성되며; 예컨대, 각각의 신호는 비디오 스트림을 포함하며, 비디  
 오 스트림의 각각의 프레임은 서로 동시에 제 1 및 제 2 신호 프리-컨디셔닝 디바이스 둘다에 의해 프로세싱되  
 고, 그 이후에, 각각의 그 다음 비디오 프레임들이 서로 동시에 프로세싱됨)-; 선택적으로, 복수의 신호들 중  
 제 3 및/또는 후속 신호에 대해 제 1 세트의 이미지 프로세싱 동작들을 수행하기 위한 제 3 및/또는 후속 신호  
 프리-컨디셔닝 모듈들 -각각의 신호는 고유한 리포터에 대응함-; 및 프로세싱된 신호들을 디스플레이하기 위  
 한 모니터(예컨대, 신호들은 디스플레이 이전에 추가로 프로세싱될 수 있음)를 포함한다.
- [0028] 특정 실시예들에서, 각각의 제 1 및 제 2 신호 프리-컨디셔닝 모듈들(및, 선택적으로, 제 3 및/또는 후  
 속 신호 프리-컨디셔닝 모듈들)은, 필드 프로그램가능 게이트 어레이, 주문형 집적회로, 및 중앙 프로세싱 유닛  
 으로 이루어진 그룹에서 선택된 멤버이다. 특정 실시예들에서, 제 1 및 제 2 신호 프리-컨디셔닝 모듈들(및,  
 선택적으로, 제 3 및/또는 후속 신호 프리-컨디셔닝 모듈들)은 단일 물리적 디바이스상에 존재한다. 특정 실시  
 예들에서, 제 1 세트의 이미지 프로세싱 동작들은 고속 푸리에 변환, 이산 푸리에 변환, 유한 임펄스 응답 필터  
 링 및 무한 임펄스 응답 필터링으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 초과 멤버를 포함한다.
- [0029] 특정 실시예들에서, 장치는, 제 1 신호에 대해 제 2 세트의 이미지 프로세싱 동작들을 수행하기 위한 제  
 1 신호 포스트-컨디셔닝(post-conditioning) 모듈; 제 2 신호에 대해 제 2 세트의 이미지 프로세싱 동작들을 수  
 행하기 위한 제 2 신호 포스트-컨디셔닝 모듈 -제 1 및 제 2 신호 포스트-컨디셔닝 모듈들은 그 각각의 신호들  
 에 대한 이미지 프로세싱을 동기식으로(예컨대, 동시에) 수행하도록 구성됨(예컨대, 동시에 동작들을 수행하도  
 록 구성되며; 예컨대, 각각의 신호는 비디오 스트림을 포함하며, 비디오 스트림의 각각의 프레임은 서로 동시에  
 제 1 및 제 2 신호 프리-컨디셔닝 디바이스 둘다에 의해 프로세싱되고, 그 이후에, 각각의 그 다음 비디오 프레  
 임들이 서로 동시에 프로세싱됨)-; 및, 선택적으로, 복수의 신호들 중 제 3 및/또는 후속 신호에 대해 제 2 세  
 트의 이미지 프로세싱 동작들을 수행하기 위한 제 3 및/또는 후속 신호 프리-컨디셔닝 모듈들을 더 포함하며,  
 제 2 세트의 이미지 프로세싱 동작들은 스케일링, 인터레이싱, 크로마 리샘플링(chroma resampling), 알파 블렌  
 드 믹싱, 컬러 평면 시퀀싱, 프레임 버퍼링, 테스트 패턴 생성, 2D 미디어 필터링, 컬러 공간 변환, 제어 동기  
 화, 및 프레임 판독으로 이루어진 그룹에서 선택되는 하나 또는 그 초과 멤버들을 포함한다.
- [0030] 특정 실시예들에서, 각각의 제 1 및 제 2 포스트-컨디셔닝 모듈들 (및, 선택적으로, 제 3 및/또는 후속  
 신호 포스트-컨디셔닝 모듈(들))은, 필드 프로그램가능 게이트 어레이, 주문형 집적회로, 및 중앙 프로세싱 유  
 닛으로 이루어진 그룹에서 선택된 멤버이다. 특정 실시예들에서, 제 1 및 제 2 신호 포스트-컨디셔닝 모듈들  
 (및, 선택적으로, 제 3 및/또는 후속 신호 포스트-컨디셔닝 모듈(들))은 단일 보드 유닛 상에 존재한다. 특정  
 실시예들에서, 장치는, (예컨대, 수신될 때, 프리-컨디셔닝될 때 또는 바람직하게, 포스트-컨디셔닝될 때) 제 1  
 신호 및 제 2 신호를 멀티플렉싱하도록 구성된 멀티플렉싱 모듈을 더 포함한다. 특정 실시예들에서, 멀티플렉

싱 모듈은 추가적으로 제 3 및/또는 후속 신호들을 멀티플렉싱하도록 구성된다. 특정 실시예들에서, 장치는, 메디컬 이미징 데이터 저장소로부터 (추가) 데이터를 리트리브하고 멀티플렉싱된 신호들로 추가의 데이터를 그래픽적으로 렌더링(예컨대, 멀티플렉싱된 신호들로 추가의 데이터를 중첩 및/또는 그래픽적으로 보강)하도록 구성된 프로세서를 포함한다.

[0031] 특정 실시예들에서, Bradbury 등의 Integr. Biol. (2013) 5:74-86에 설명된 특징들이 사용될 수 있으며, 이로써 이 문헌은 인용에 의해 본원에 포함된다. 특정 실시예들에서, Herz 등의 J. Mater. Chem. (2009) 19, 6341-6347에 설명된 특징들(예컨대, 프로브 종들)가 사용될 수 있으며, 이로써 이 문헌은 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0032] 특정 실시예들에서, Bradbury 등의 국제 PCT 특허 출원 번호 PCT/US2010/040994 및 PCT/US2014/030401(2011년 1월 6일 W02011/003109 및 2014년 9월 18일 W02014/145606로 공개됨)에 설명된 특징들(예컨대, 나노입자들)이 사용될 수 있으며, 이로써 이 문헌 둘다 그 전체가 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0033] 일부 실시예들에서, Pauliah 등의 Magnetic Resonance Imaging (2007), 25:1292-1299에 설명된 특징들(예컨대, 디컨볼루션을 위한 포스트 프로세싱 모듈들)이 사용될 수 있으며, 이로써 이 문헌은 그 전체가 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0034] 본 발명의 하나의 양상의 실시예들로부터의 엘리먼트들이 본 발명의 다른 양상들에 사용될 수 있다(예컨대, 하나의 독립항에 따른 청구항들의 엘리먼트들이 다른 독립항들의 실시예들을 보다 특정하기 위해 사용될 수 있다). 본 발명의 다른 특징들 및 장점들은 하기의 도면들, 상세한 설명 및 청구항들로부터 명확해질 것이다.

[0035] 본 발명의 목적들 및 특징들은 아래에서 설명되는 도면들 및 청구항들을 참조로 더 잘 이해될 수 있다. 도면들에서, 동일한 번호들은 다양한 도면들 전반에 걸쳐 동일한 부품들을 표시하기 위해 사용된다.

[0036] **정의들**

[0036] 본 개시내용이 보다 쉽게 이해되도록 하기 위해, 특정 용어들이 먼저 하기에서 정의된다. 다음의 용어들과 다른 용어에 대한 추가 정의는 본 명세서 전반에 걸쳐 설명된다.

[0037] 본원에서, "또는"의 사용은 달리 언급하지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 본원에서 사용되는 것처럼, "포함한다(comprise)"는 용어 및 이 용어의 변형들, 예컨대 "포함하는(comprising)" 및 "포함한다(comprises)"는, 다른 첨가제들, 컴포넌트들, 정수들 또는 단계들을 배제하는 것으로 의도되지 않는다. 본원에서 사용되는 것처럼, "약" 및 "대략"이란 용어들은 등가물들로 사용된다. 약/대략과 함께 또는 이들 없이 본원에서 사용되는 임의의 수치들은 관련 기술 분야의 당업자들에 의해 인식되는 임의의 노멸한 변동들을 커버하는 것을 의미한다. 특정 실시예들에서, "대략" 또는 "약"이란 용어는, (이러한 숫자가 가능한 값들의 100%를 초과하는 경우를 제외하고) 달리 언급되지 않는 한 또는 문맥에서 달리 명확하지 않는 한, 언급된 기준 값의 (보다 크거나 보다 작은) 어느 방향에서나, 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 또는 그 미만에 속하는 값들의 범위를 지칭한다.

[0038] "**펩티드**" 또는 "**폴리펩티드**": "펩티드" 또는 "폴리펩티드"란 용어는 적어도 2개(예컨대, 적어도 3개)의 아미노산들이 펩티드 결합들에 의해 서로 연결된 스트링을 지칭한다. 일부 실시예들에서, 폴리펩티드는 자연 발생한 아미노산들을 포함하며; 대안적으로 또는 부가적으로, 일부 실시예들에서, 폴리펩티드는 하나 또는 그 초과 비자연 아미노산을 포함한다(즉, 자연 발생하지 않지만 폴리펩티드 사슬에 통합될 수 있는 화합물들; 예컨대, 기능성 이온 채널들에 연속적으로 통합된 비자연 아미노산들의 구조들을 디스플레이하는 <http://www.cco.caltech.edu/~dadgrp/Unnatstruct.gif> 참조) 및/또는 업계에 공지된 아미노산 아날로그들이 대안적으로 활용될 수 있다). 일부 실시예들에서, 단백질의 아미노산들 중 하나 또는 그 초과 것은, 예컨대, 화학 물질(chemical entity), 예컨대 카보히드레이트기, 포스페이트기, 파네실기, 이소파네실기, 지방산기, 컨쥬게이션(conjugation), 작용성화 또는 다른 개질 등의 첨가에 의해 개질된다.

[0039] "**조영제**": "조영제"란 용어는 의료 또는 생물학적 이미징에서 구조들 또는 유체들의 가시성을 향상시키는 데 사용되는 물질, 분자 또는 화합물을 지칭한다. "조영제"란 용어는 또한 콘트라스트-생성 분자를 지칭한다.

[0040] "**투여(administration)**": "투여"라는 용어는, 피험자에게 물질을 주입하는 것을 지칭한다. 일반적으로, 예컨대, 비경구(예컨대, 정맥), 경구, 국소, 피하, 복강내, 동맥 내, 흡입, 질, 직장, 비강, 뇌척수액내로의 도입 또는 신체 구획(compartment)으로의 점적주입(instillation)을 비롯하여 임의의 경로의 투여가

활용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 투여는 경구 투여이다. 부가적으로 또는 대안 적으로, 일부 실시예들에서, 투여는 비경구 투여이다. 일부 실시예들에서, 투여는 정맥 투여이다.

[0042] [0041] **"생체에 적합한(biocompatible)":** 본원에서 사용되는 "생체에 적합한"이란 용어는, 생체내에서 실질적인 유해 반응을 유발하지 않는 물질을 설명하는 것으로 의도된다. 특정 실시예들에서, 물질들이 세포들에 독성이 없는 경우, 물질들은 "생체에 적합"하다. 특정 실시예들에서, 생체의 셀들에 대한 물질들의 추가가 20% 또는 그 미만의 세포사를 산출하는 경우 그리고/또는 물질들의 생체내 투여가 이러한 감염 또는 이러한 다른 악영향을 유발하지 않는 경우, 이 물질들은 "생체에 적합"하다. 특정 실시예들에서, 물질들은 생분해성이다.

[0043] [0042] **"생분해성":** 본원에서 사용되는 바와 같이, "생분해성" 물질들은, 세포들에 주입될 때, 셀들이 셀들에 대한 상당한 독작용(toxic effect)들 없이 재사용 또는 처분할 수 있는 컴포넌트들로 가수분해에 의해 또는 셀룰러 기기(예컨대, 효소 분해)에 의해 분해되는 것들이다. 특정 실시예들에서, 생분해성 물질의 분해에 의해 생성된 컴포넌트들은 생체내 염증 및/또는 다른 부작용들을 유발하지 않는다. 일부 실시예들에서, 생분해성 물질들은 효소 분해된다. 대안적으로 또는 부가적으로, 일부 실시예들에서, 생분해성 물질들은 가수분해에 의해 분해된다. 일부 실시예들에서, 생분해성 고분자 물질들은 그들의 컴포넌트 폴리머들로 분해된다. 일부 실시예들에서, (예컨대, 생분해성 고분자 물질들을 비롯한) 생분해성 물질들의 분해는 에스테르 결합들의 가수분해를 포함한다. 일부 실시예들에서, (예컨대, 생분해성 고분자 물질을 비롯한) 물질의 분해는 우레탄 결합의 쪼개짐(cleavage)을 포함한다.

[0044] [0043] **"검출기":** 본원에서 사용되는 것처럼, "검출기"란 용어는, 이로 제한되는 것은 아니나, CCD 카메라, 광전증배관들, 포토다이오드들 및 애벌란치 포토다이오드들을 비롯한, 임의의 전자기 방사선 검출기를 포함한다.

[0045] [0044] **"센서":** 본원에서 사용되는 것처럼, "센서"란 용어는, 문맥에서 달리 명확하지 않다면, 이로 제한되는 것은 아니나, CCD 카메라, 광전증배관들, 포토다이오드들 및 애벌란치 포토다이오드들을 비롯한, 임의의 전자기 방사선 센서를 포함한다.

[0046] [0045] **"이미지":** 본원에서 사용되는 것처럼, "이미지"란 용어는, 시각적 디스플레이 또는 시각적 디스플레이에 대해 해석될 수 있는 임의의 데이터 표현을 의미하는 것으로 이해된다. 예컨대, 3 차원 이미지는 세 개의 공간 차원들에서 변하는 주어진 양의 값들의 데이터셋을 포함 할 수 있다. 3차원 이미지(예컨대, 3차원 데이터 표현)가 (예컨대, 2차원 스크린 상에 또는 2차원 인쇄물상에) 2차원으로 디스플레이될 수 있다. "이미지"란 용어는, 예컨대, 광학 이미지, X-레이 이미지, PET(positron emission tomography), MR(magnetic resonance), SPECT(single photon emission computed tomography) 및/또는 초음파 및 이들의 임의의 조합에 의해 생성된 이미지를 지칭할 수 있다.

[0047] [0046] **"실질적으로" :** 본원에서 사용되는 것처럼, "실질적으로"란 용어 및 문법적 등가물들은, 전체 또는 거의 전체 범위 또는 관심 특징 또는 특성의 정도를 나타내는 양적 조건을 지칭한다. 당업자는 생물학적 및 화학적 현상이, 설사 있다 하더라도, 거의, 절대적 결과를 달성 또는 회피하기 위해 또는 완료되도록 그리고/또는 완성도로 처리되게 하지 않는다는 것을 이해할 것이다.

[0048] [0047] **"피험자":** 본원에서 사용되는 것처럼, "피험자"란 용어는 인간 및 포유동물들(예컨대, 쥐들, 토끼들, 돼지들, 고양이들, 개들 및 말들)을 포함한다. 많은 실시예에서, 피험자는 포유동물들, 특히 영장류들, 특히 인간이다. 일부 실시예들에서, 피험자들은 가축, 예컨대 소(cattle), 양, 염소들, 소들(cows), 돼지 등; 가금류, 예컨대 닭들, 오리들, 거위들, 칠면조들 등; 및 가축들, 특히 개들 및 고양이들과 같은 애원동물들이다. 일부 실시예들에서, (예컨대, 특히 리서치 상황들에서) 피험자 포유동물들은, 예컨대, 설치류(예컨대, 생쥐들, 쥐들, 햄스터들), 토끼들, 영장류들 또는 돼지, 예컨대 근친교배 돼지들 동일 것이다.

[0049] [0048] 도면들은 제한을 위한 것이 아니라 단지 예시 목적을 위해 본원에서 제시된다.

**도면의 간단한 설명**

[0050] [0049] 도 1은, 본 개시내용의 실시예에 따라 <sup>124</sup>I-cRGDY-PET-C 도트들을 사용한 머리 및 목의 SLN 맵핑의 개략을 도시한다.

[0050] 도 2는, 본 개시내용의 실시예에 따른, 15 μM 내지 1.5nm의 농도로부터, 카메라 시스템의 검출기 면(face)으로부터 10cm에서 C 도트들, C '도트들(또는 더 밝은 C 도트들) 및 ICG 기술의 형광성을 도시한다.

[0051] 도 3은, 본 개시내용의 실시예에 따른, 15 μM 내지 1.5nm로부터, ICG, AC' 도트들(또는 C 도트들), 및

C' 도트들의 농도 비교 대 형광성 신호 세기를 도시한다.

[0052] 도 4a는, 본 개시내용의 실시예에 따른, 인간 흑색종 세포 라인(M21)에서의 cRGDY-PEG-C 도트들의 특정 결합 및 인터널리제이션(internalization)을 도시한다.

[0053] 도 4b는 본 개시내용의 실시예에 따른, 호크스트 대비염색(Hoechst counterstaining)(블루)으로, M21 세포들(레드 반점)로의 cRGDY-PEG-C 도트들의 흡수를 도시한다.

[0054] 도 4c는, 본 개시내용의 실시예에 따른, 호크스트 대비염색으로, 산성 오르가넬러들(acidic organelles)(그린 반점)의 LysoTracker 레드 라벨링을 도시한다.

[0055] 도 4d는, 본 개시내용의 실시예에 따른, LysoTracker 레드 염색(옐로우 반점)으로, cRGDY-PEG-C 도트들의 코로컬라이제이션(colocalization)을 도시한다.

[0056] 도 4e는, 본 개시내용의 실시예에 따른, FITC-텍스트란 염색(옐로우 구역)으로, cRGDY-PEG-C 도트들의 코로컬라이제이션을 도시한다.

[0057] 도 5는, 본 개시내용의 실시예에 따른, 핸드헬드 형광 카메라 시스템을 활용하는 최소 침습 수술을 도시한다.

[0058] 도 6은, 본 개시내용의 실시예에 따른, 자발 흑색종 미니돼지 모델에서 전이성 질환의 이미징을 도시한다.

[0059] 도 7은, 본 개시내용의 실시예에 따른, 수술전(pre-operative) PET 이미징을 사용한 자발 흑색종 미니돼지 모델에서의 이미지-유도 SLN 맵핑을 도시한다.

[0060] 도 8은, 본 개시내용의 실시예에 따른, 상관 조직학(correlative histology)으로 실시간 수술중 광학 이미징을 도시하는, 자발 흑색종 미니돼지 모델에서의 이미지-가이드 SLN 맵핑을 도시한다.

[0061] 도 9는, 본 개시내용의 실시예에 따른,  $^{18}\text{F}$ -FDG 및  $^{124}\text{I}$ -cRGDY-PEG-C 도트 트레이서들의 비교에 의해, 전이성 질환으로부터의 염증의 구별을 도시한다.

[0062] 도 10은, 본 개시내용의 실시예에 따른, 3-D 통합  $^{18}\text{F}$ -FDG 및  $^{124}\text{I}$ -cRGDY-PEG-C 도트 PET-CT를 도시한다.

[0063] 도 11은, 본 개시내용의 실시예에 따른,  $^{124}\text{I}$ -cRGDY-PEG-C 도트들을 사용한 RFA(radiofrequency ablation) 이후 치료 반응의 확정을 도시한다.

[0064] 도 12는, 본 개시내용의 실시예에 따른, PET 이미징 및  $^{124}\text{I}$ -cRGDY-PEG-CW800-C' 도트들을 사용한 미니돼지에서의 스크리닝 수술전 SLN 맵핑 연구를 도시한다.

[0065] 도 13은, 본 개시내용의 실시예에 따른,  $\alpha\text{MSH-PEG-Cy5.5-C'}$  도트들을 사용하는 SLN 폐전이의 수술중 실시간 광학 이미징을 도시한다.

[0066] 도 14는, 본 개시내용의 실시예에 따른, 결절성 폐전이들의 멀티플렉싱된 이미징을 도시한다.

[0067] 도 15a는 본원에 설명된 다양한 실시예들에서 사용될 수 있는 휴대용 다채널 이미징 장치의 다양한 특징들의 개략을 도시한다.

[0068] 도 15b는, 본 개시내용의 실시예에 따른, 다채널 카메라 장치의 예시적 개략이다.

[0069] 도 16a-16d는, 본 개시내용의 실시예에 따라, 라이트 엔진에서 사용할 광섬유 번들들 및 케이블들 그리고 광원들과 광섬유 번들들의 다양한 커플링들을 개략적으로 도시한다.

[0070] 도 17은, 본 개시내용의 실시예에 따른 필터 모듈을 개략적으로 도시한다.

[0071] 도 18a-18b는 본 개시내용의 실시예에 따른 라이트 엔진의 스펙트럼들을 개략적으로 도시한다.

[0072] 도 19는 본 개시내용의 실시예에 따라, 라이트 엔진들에 연결된 링 라이트(ring light)를 개략적으로 도시한다.

[0073] 도 20-22는 본 개시내용의 실시예에 따라, 광을 매칭시키고 차단하는 필터들의 능력을 보여준다.

- [0074] 도 23은 ArteMISTM 핸드헬드 이미징 시스템을 도시한다.
- [0075] 도 24는 본 개시내용의 실시예에 따른 2D 이미징 시스템의 구성을 개략적으로 도시한다.
- [0076] 도 25는, 본 개시내용의 실시예에 따른, 도 24의 2D 이미징 시스템의 일부에 대한 사시도를 개략적으로 도시한다.
- [0077] 도 26는, 본 개시내용의 실시예에 따른, 샘플 및 측정된 이미지 데이터를 개략적으로 도시한다.
- [0078] 도 27는, 본 개시내용의 실시예에 따른, 추가의 2D 이미징 시스템을 개략적으로 도시한다.
- [0079] 도 28은, 본 개시내용의 실시예에 따른, 샘플 및 측정된 이미지 데이터를 개략적으로 도시한다.
- [0080] 도 29는, 본 개시내용의 실시예에 따라 스캔 라인들을 이용한 샘플을 개략적으로 도시한다.
- [0081] 도 30a-30d는, 각각, 종래 기술 방법 및 본 개시내용의 실시예에 따른 비(ratio)의 결정을 개략적으로 도시한다.
- [0082] 도 31은, 본 개시내용의 실시예에 따른 다이크로익 프리즘 어셈블리를 통한 광 경로들을 개략적으로 도시한다.
- [0083] 도 32는, 본 개시내용의 실시예에 따른 확장형 다이크로익 프리즘 어셈블리 모듈의 사시도를 개략적으로 도시한다.
- [0084] 도 33은, 본 개시내용의 실시예에 따른 다이크로익 프리즘 어셈블리 모듈의 사시도를 개략적으로 도시한다.
- [0085] 도 34 및 35는 본 개시내용의 실시예에 따른 다이크로익 프리즘 어셈블리를 포함하는 내시경 튜브의 단면도들을 개략적으로 도시한다.
- [0086] 도 36은, 본 개시내용의 실시예에 따라, 튜브 벽의 일부가 제거된 본 발명의 실시예에 따른 내시경 튜브의 사시도를 개략적으로 도시한다.
- [0087] 도 37은, 본 개시내용의 실시예에 따른 형광 측정 프로브를 개략적으로 도시한다.
- [0088] 도 38은, 본 개시내용의 실시예에 따른, 렌즈, 프리즘, 필터들 및 센서들을 포함하는 카메라 헤드의 내부 피쳐들의 개략도를 도시한다.
- [0089] 도 39는, 본 개시내용의 실시예에 따른, 본 발명의 특정 실시예들의 동작에서 프리즘 및 필터들의 역할을 도시한다.
- [0090] 도 40a 및 40b는, 본 개시내용의 실시예에 따라, 본 발명의 실시예에 따른 측정 디바이스를 개략적으로 도시한다.
- [0091] 도 41은, 본 개시내용의 실시예에 따른, ArteMISTM 핸드헬드 이미징 시스템에 대한 카메라 및 복강경 부착물들을 도시한다.
- [0092] 도 42는, 본 개시내용의 실시예에 따른 복강경을 개략적으로 도시한다.
- [0093] 도 43는, 본 개시내용의 실시예에 따른 프로세싱 디바이스를 개략적으로 도시한다.
- [0094] 도 44는, 본 개시내용의 실시예에 따라 파라미터를 결정하기 위한 방법을 도시한다.
- [0095] 도 45a 및 45b는, 본 개시내용의 실시예에 따라 결정된 파라미터의 컨핀덱스 구역을 개략적으로 도시한다.
- [0096] 도 46은, 본 개시내용의 실시예에 따른, 이로 제한되는 것은 아니지만, 프리-프로세싱, 프로세싱, 디스플레이 유닛 및 시스템 통합을 위한 메디컬 이미징 데이터 저장소와 그의 호환성을 비롯한, 시스템 카메라의 블록도를 개략적으로 도시한다.
- [0097] 도 47은, 본 개시내용의 실시예에 따라, 멀티스펙트럼 이미지들의 그래픽 스택을 도시하며 해당 스펙트럼 시그너처 분석을 예시한다.
- [0098] 도 48은, 본 개시내용의 실시예에 따른, ITU 656 비디오 신호의 적어도 하나의 채널상에서 수행되는 이

미지 프로세싱 동작들의 세트를 나타내는 블록도이다.

[0099] 도 49는, 본 개시내용의 실시예에 따른 방법을 실행하기 위한 단계들을 나타내는 흐름도를 도시한다.

[0100] 도 50은, 본 개시내용의 실시예에 따른, 휴대용 이미징 장치의 피쳐들을 보여주는 흐름도를 도시한다.

[0101] 도 51은, 예시적 실시예에 따른, 다채널 이미지 데이터의 분석을 위한 방법들 및 시스템들에서 사용할 예시적 네트워크 환경의 블록도이다.

[0102] 도 52는, 본 발명의 예시적 실시예들을 사용하기 위한, 예시적 컴퓨팅 디바이스 및 예시적 모바일 컴퓨팅 디바이스의 블록도이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0051] [0103] 본원에 설명된 방법들, 시스템들, 및 프로세스들이 본원에 설명된 실시예들로부터의 정보를 사용하여 개발된 변형들 및 적응물들을 포함하는 것이 고려된다.

[0052] [0104] 시스템들 및 컴포지션(composition)들이 특정 컴포넌트들을 가지는, 포함하는, 또는 포괄하거나, 또는 프로세스들 및 방법들이 특정 단계들을 가지는, 포함하는, 또는 포괄하는 것으로 설명되는 설명에 걸쳐, 부가적으로, 필수적으로 나열된 컴포넌트들로 이루어거나 상기 컴포넌트들로 이루어진 본 발명의 시스템들 및 컴포지션들이 있고, 그리고 필수적으로 나열된 프로세싱 단계들로 이루어지거나 상기 프로세싱 단계들로 이루어진 본 실시예들의 프로세스들 및 방법들이 있다는 것이 고려된다.

[0053] [0105] 예컨대, 배경 섹션(또는 다른 곳)에서 임의의 공개물의 본원의 언급은, 공개물이 본원에 제시된 청구항들 중 어느 하나에 관하여 종래 기술로서 역할하는 것을 허용하는 것이 아니다. 배경 섹션은 명확성의 목적들을 위하여 제시되고 임의의 청구항에 관하여 종래 기술의 설명으로서 의미되지 않는다.

[0054] [0106] 머리말들은 독자를 돕기 위하여 본원에 설명되고 설명된 청구 대상의 해석을 제한하도록 의미되지 않는다.

[0055] [0107] 감시 림프절(SLN) 맵핑 및 생체검사(SLNB)를 사용하여 국소 림프절(regional lymph node)들에서 흑색종 소전이(melanoma micrometastases)의 조기 검출은 잠재적으로 환자 결과들을 개선할 수 있다. 현재 SLNB 기술은 신경들 및 혈관들을 포함하는 접합 중요 구조들로부터 SLN의 수술 중 시각 식별의 부족을 포함하는 몇몇 제한들을 가진다. 본원에 설명된 바와 같은 더 새로운 세대, 생체 적합 입자 이미징 플랫폼들은 중대 암 타겟들을 선택적으로 프로빙하면서, 다양한 이미지-가이드 애플리케이션들에 사용하기 위하여 이들 단점들을 극복할 수 있다. 하나의 그런 듀얼-모달리티(modality) 광학-PET 플랫폼, 임상적-이해된, 인테그린-타겟팅 실리카 나노입자는, PET 및 휴대용, 실시간 광학 카메라 시스템들과 커플링될 때 다수의 핵심 설계 기준을 충족한다. 악성 흑색종(melanoma) 모델들의 조직 염증성(tissue inflammatory) 변화들로부터 전이성 질환(metastatic disease)을 식별하기 위한 자신의 능력은 외과적(surgically)-기반 또는 중재적(interventionally)-주도(driven) 치료들을 위한 보다 정확하고 신뢰성 있는 모달리티를 제공한다.

[0056] [0108] 스테이징(staging) 악성 흑색종에 일상적으로 사용된 SLN 맵핑 기술들은 특히, 원발성 종양(primary tumor)을 드레인하고(drain) 종양 전이의 가장 높은 위험성을 가진 결정/s을 식별한다. 림프절 전이들의 식별은 환자들이 보다 시기 적절한 방식으로 적당한 치료 갈래들(arms)로 스테이징(staging)되게 하고, 이에 의해 잠재적으로 환자 결과들을 개선할 수 있다.

[0057] [0109] CT, MRI, 양전자 방사 단층 촬영(PET) 같은 비외과적 이미징 방법들, 또는 이들의 조합들은 이상하게 확대되고 및/또는 대사 작용으로 액티브한 결절들에 대해 스크리닝(screening)함으로써 암 확산을 식별하기 위하여 사용되었다. 후자의 경우에서, 상이한 종양 타입들은 강화된 글루코스 신진 대사(glucose metabolism) 및 글루코스 운반체(transporter)(GLUT)들의 과발현(overexpression)을 나타내고; 이것은 통상적으로 글루코스 미메틱(mimetic), 2-데옥시(deoxy)-2-[<sup>18</sup>F]플루오로(fluoro)-D-글루코스(<sup>18</sup>F-FDG)(Kelloff, Clin. Cancer Res., (2005))를 사용하여 드러난다. 그러나, <sup>18</sup>F-FDG PET 아비디티(avidity)는, 결절(nodal) 확장이 염증, 전염, 또는 다른 신진 대사적 액티브 프로세스들로 보여질 수 있고, 암 세포들의 확산으로 공존할 수 있는 한 특정하거나 신뢰적이지 않다. 게다가, 정의된 사이즈 임계치(즉, 1.5 cm)보다 작은 결절들은 종래의 <sup>18</sup>F-FDG PET에 의해 명백하지 않은 미세전이들을 숨겨줄 수 있다. 마지막으로, 외과적 절차 동안 이들 수술적 계획 스터디들에서 보여진 전이성 질환의 위치들을 3-차원(3D) 위치들로 번역하기 위한 무능력은 수술 중 식별에 대해 중대한 난제

들을 제거하고, 이는 노출된 결절 베이스(basin) 내에서 국소적 결절 분포들의 직접 맵핑을 불가능하게 한다. 이들 이유들 때문에, 더 새로운 암-타겟 접근법들과 함께 이들 기술들의 결합은 수술장으로 수술전 발견의 이동을 가능하게 하도록 개발되었고, 이는 SLN 로컬라이제이션(localization)을 가능하게 한다.

[0058] [0110] 치료 기준 SLN 맵핑 기술들은 하나 또는 그 초과 의 림프 채널들을 통하여 SLN로 운송하기 위하여, 원발성 종양 위치에 대해 주입된 이미징 에이전트(imaging agent)의 포착(uptake)에 의존한다(도 1a). 하나의 그린 에이전트, 필터링된 테크네튬-식별 황 콜로이드(즉, <sup>99m</sup>Tc-황 콜로이드)는 SLN 로컬라이제이션을 위하여 수술 전에 주입되고 공간 배향을 위하여 CT 스캔에 공동 등록된 감마 카메라로 시각화된다. 수술 전에, 핸드-헬드(hand-held) 감마 프로브는 드레이닝(drainage) 림프 구조들에서 방사능을 측정하기 위하여 사용되고, 외과 전문의가 SLN을 로컬화하는 것을 돕는다. <sup>99m</sup>Tc-황 콜로이드 방사성 트레이서와 맵핑하는 SLN은 초기 악성 흑색종(미국에서 1년에 ~50000 수술들)에서 구역적 결절 골반을 계층화하기 위한 치료 기준 절차이다. SLN들을 로컬화하기 위한 다른 수술 중 부가물은 이소설판(isosulfan)(Lymphazurin 1%, US Surgical, North Haven, CT) 또는 "생체 염료"이고, 이는 주입 다음 SLN 블루(blue)를 종양 주변 구역으로 돌리고 "핫(hot) 및 블루"의 시각적 식별을 허용한다.

[0059] [0111] 현재 SLN 맵핑 및 생체 검사 기술들은 몇몇 단점들로부터 고통받는다. 주로, 공간 해상도가 낮아서, 수술장 내에서 결절들 및 림프 채널들의 실시간 시각화 또는 상세한 해부구조를 제공하지 못한다. 게다가, 10-100 nm 사이즈 범위의 필터링된 <sup>99m</sup>Tc-황 콜로이드 입자들은 주입 위치(즉, 사이 공간)로부터 느린 클리어런스(clearance)를 나타내고, 이는 드레이닝 림프관의 적당한 시각화를 효과적으로 제한할 수 있다. 비록 SLN이 방사성일 수 있고 수술 중의 감마 프로브에 "핫"할 수 있지만, 수술 중인 외과의는 SLN을 식별하고 인접한 조직들로부터 이를 신뢰성 있게 구별하기 위하여 주로 비정상적 시각적 외관 및 촉진(palpation)에 의존할 필요가 있다. 부속(adjunctive) 블루 염료 주입이 사용되면, 블루 SLN은, 수술 장에 표면적으로 위치되고 상당량의 조직 절개가 발생할 때까지 명백하게 되지 않을 수 있는 경우만 명백하다. 게다가, 4-5 mm 사이즈일 수 있는 SLN들의 수술 중 식별은 신경들 및 혈관들 같은 중요한 인접 구조들에 상해 위험성으로 걱정된다. 머리 및 목 같은 바디의 특정 영역들 내에서, 신경 혈관 구조들에 대한 상해는 극적인 결과들을 유발할 수 있고 환자의 스푼치 및 연하(swallowing), 및 성형 외관 같은 기능들을 영구적으로 변경할 수 있다. 머리와 목 내에서, 임의의 드레인에이지 패턴을 식별하고 작은 결절들을 로컬화하는데 실패는 최대 ~10%의 경우들에서 발생한다(Erman, Cancer, (2012)). 머리 및 목 악성 흑색종들의 스테이징은 종양에 가까운 해부 구조에서 결절들을 검출하기 어려운 전이 질환 확산의 예측 불가능 패턴들, 및 수술 동안 생명 유지 구조로부터 작은 결절들의 수술중 구별의 어려움에 의해 방해받는다.

[0060] [0112] 조영제 개발 및 이미징 기술들(즉, 광학, PET-CT, MRI)의 혁신들과 함께, 치료 기준 SLN 맵핑 기술들과 연관된 제한들은 림프 이미징 전략들을 개선하기 위하여 새로운 톨들을 개발하고 생체 검사를 위하여 SLN/s를 식별하기 위한 노력들을 가하였다. 종래의 근적외선(NIR) 유기 염료들(예컨대, Cy7, Cy5.5)는 림프 시스템을 맵핑하기 위하여 빈번하게 사용되지만, 연관된 단점들을 가진다. 염료들은 그들의 작은 사이즈가 주어지면 인 근 조직들로 분출하는 경향이 있고 림프 시스템 내에서 보유하기 위하여 매크로분자들(즉, 단백질, 항체들)에 접합(conjugation)을 요구한다. 이들의 감소된 밝기 및 광안정성은 이용 가능한 이미징 투과 깊이를 감소시키고, 그들의 비교적 넓은 방사 스펙트럼들은 상쇄 스펙트럼 간섭을 초래하여, 다중-스펙트럼 이미징 애플리케이션들에 그들의 사용을 불가능하게 한다((Kobayashi, Nano Lett. (2007)). FDA-승인 NIR 염료 인도시아닌 그린(ICG, 방사 피크 830 nm)은 매우 작은 도즈(dose)들로 림프 흐름 및 SLN/s를 이미징하기 위하여(Sevick-Muraca, Radiology (2008) 임상학적 세팅에서 공통적으로 사용된 형광단((Sevick-Muraca, Radiology (2008); Crane, Gynecol. Oncol. (2011))이다. 그러나, 이 에이전트의 다기능성은 제한되고, 기능적 그룹들의 부재는 타겟팅 및/또는 대조-생성 반쪽 도전에 활용할 수 있다((Rasmussen, Curr. Opin. Biotechnol.(2009)). 이런 NIR 염료의 약하고 불안정한 성질이 주어지면, 깊이 투과는 제한되고, 검출은 대체로 표피적 결절들의 질문으로 한정된다.

[0061] [0113] 비-타겟화된 활성 가능한 것과 같은 더 새로운-세대 분자 및 입자-기반 에이전트들((Keerweer, Arch. Otolaryngol. (2011); Mahmood Mol. Cancer. Ther., (2003); Wunderbaldinger, Eur. Radiol., (2003)) and targeted organic fluorophores (Gleysteen, Cancer Biol. Ther. (2007); Lee, Clin. Cancer Res. (2008); Withrow, Technol. Cancer Res. Treat. (2008)), gadolinium labeled dendrimers (Koyama, J. Magn. Reson. Imaging (2007); Kobayashi, J. Controlled Release (2006); Lucarelli, Lymphatic Res. Biol. (2009)) and other nanocarriers (Jain, J. Controlled Release (2009)), and macromolecular agents

(Wallace, Ann. Surg. Oncol. (2003); Hama, Invest. Dermatol. (2007); Povoski, Surg. Innov., (2012))은 이미지-가이드 절차들에 사용하기 위하여 개발되었다. 이들 등급들의 에이전트들 각각의 상세한 논의는 다음 Rasmussen, Curr. Opin. Biotechnol. (2009); Lucarelli, Lymphatic Res. Biol. (2009); Jain, Nat. Rev. Clin. Oncol. (2010); Keereweer, Mol. Imaging Biol., (2011); Sampath, Biomed. Opt. (2008); Schroeder, Nat. Rev. Cancer (2012); Yudd, Radiographics (1999); Ravizzini, Wiley Interdiscip. Rev.: Nanomed. Nanobiotechnol. (2009); Khullar, Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. (2009)에서 논의된다. 적어도 2개의 이미징 모델러티들에 사용하기 위한 다모드 나노입자들의 더 최근 도입(Madru, J. Nucl. Med. (2012); Olson, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (2010); Benezra, J. Clin. Invest. (2011))은 단일 플랫폼 기술에 기초하여 수술전 계획 및 수술 중 가이드스(guidance)를 도움으로써 림프절 절제 노력들을 잠재적으로 개선할 수 있다. 획득 동안 이미지 품질에 대해 온-더-플라이(on-the-fly) 조절들을 허용하는 점점 민감하고 더 높은 해상도 휴대용 광학 이미지 디바이스들과 커플링된 그런 듀얼-모델러티 에이전트들은 수술 외과의 또는 간섭자의 직접 제하 하에 실시간 이미지-가이드 치료가 놓여지게 한다. 이들 조건들 하에서, 수술전 이미징 스캔들 상에서 질환 위치들은 수술 절차들 동안 노출된 수술 침대 내의 3D 위치들로 더 쉽게 변환될 수 있다. 조직 형광의 확인은 감마 및/또는 베타 광선 검출을 위한 핸드-헬드 PET 프로브들에 의해 얻어질 수 있다. 이런 셋-업은 추가로, 인접한 해부 구조로부터 이들 결절(들)을 정확하게 기술하기 위하여 외관의가 오버레이하는 조직을 통하여 전이 SLN/s을 보게 할 것이고, 이에 의해 혈관들 및 신경들 같은 중대한 구조들에 대한 부상 위험이 최소화된다.

[0062] [0114] 림프 이미징을 위하여, 이상적인 이미징 에이전트들은 타겟-대-배경 비율들을 최대화하기 위하여(즉, 에이전트가 타겟화해야 하고 명확해야 함) N 조직 로컬라이제이션 및 보유(즉, 표면 수용체 바인딩(biding), 내재화(internalization)를 개선하고, 타겟 위치에서 이미징 신호를 강화하고, 그리고 주입 위치 및 바이드로부터 더 빠른 클리어런스를 조장하는 핵심 특성들을 나타낸다. 정상-조직 방사선 도즈를 최소화하기 위한 필요는 방사성 트레이서들에 대한 추가 고려이다. 입자-기반 에이전트들을 사용하여 림프 종양 확산을 맵핑하기 위하여, 핵심 설계 제약들은 연관된 합병증들(즉, 인접한 중대 구조들에 대한 상처, 림프수종)을 최소화하면서 최대 진단/치료 이익을 달성하기 위하여 충족될 필요가 있다.

[0063] 기형들 및 질환들에 대한 이미징을 위한 애플리케이션들

[0064] [0115] 2 또는 그 초과와 프로브 종을 동시에 포함하는 피험자를 선택적으로 이미징하기 위한 생체내 이미징 방법이 본원에 설명되고, 여기서 2 또는 그 초과와 프로브 종은 동시에 또는 순차적으로 피험자에 투여된다. 몇몇 실시예들에서, 프로브들은 결합된 종들의 주입에 의해, 또는 별개의 프로브 종의 주입에 의해 피험자에 도입된다. 몇몇 실시예들에서, 프로브들 및 기관의 약동학(PK)이 상이할 수 있기 때문에, 이들 주입들은 상이한 시간들에서 수행될 필요가 있을 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 프로브 종은 형광 또는 다른 이미징 에이전트들의 임의의 결합일 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 프로브 종은 하나 또는 그 초과와 형광 염료들을 포함하는 실리카-기반 나노입자를 포함한다. 단일 프로브 종은 양쪽 광학 및 다른 이미징 모델러티 에이전트, 예컨대 듀얼 이미징 에이전트로서 역할을 할 수 있다. 그러므로 방법은 동시에 다수의 생물학적 프로세스들, 기능들 또는 타겟들의 기록을 허용한다. 몇몇 실시예들에서, 방법들은 시간에 걸쳐 피험자의 프로브 종의 로컬라이제이션을 추적하거나 시간에 걸쳐 피험자의 이미징 프로브들의 신진대사 및/또는 배설의 변화들 또는 변경들을 평가하는 것을 포함하는 다수의 징후(indicia)를 결정하기 위하여 사용된다. 방법들은 또한, 효험, 최적 타이밍, 최적 투여량 레벨들(개별 환자들 또는 테스트 피험자들에 대해 포함함), 약물학적 파라미터들, 및 치료의 결합들의 상승적 효과들(그러나 이들로 제한되지 않음)을 포함하여(그러나 이들로 제한되지 않음), 치료에 의해 조절되는 분자 이벤트들 및 생물학적 경로들을 이미징함으로써 그런 질환들에 대한 치료를 따르기 위하여 사용된다.

[0065] [0116] 본원에 설명된 방법들 및 시스템들은 다양한 스코프들(마이크로스코프들, 내시경들), 카테테르들 및 광학 이미징 장비, 예컨대 토모그래픽 표현들을 위한 컴퓨터 기반 하드웨어를 포함하는(그러나 이들로 제한되지는 않음) 디바이스들의 사용과 같은 다른 이미징 접근법들과 사용될 수 있다.

[0066] [0117] 실시예들은, 예컨대, 병든 및 정상 조직을 구별하기 위해, 예컨대 검출하기 어려운 종양 마진들을 검출하기 위해 질환, 예컨대 관절염, 암들, 폐전이들 또는 취약하거나 불안정한 플라크의 구역들을 식별하고 특성화하도록 의사, 서진, 또는 다른 의료인 또는 연구원을 돕기 위해서 사용될 수 있다.

[0067] [0118] 특정 실시예들에서, 방법들은 질환, 특히 초기 질환의 로컬화, 질환 또는 질환-연관된 증상의 중증도, 질환의 스테이징의 검출, 특징화 및/또는 결정, 및 다양한 치료 개입들, 예컨대 수술 절차들의 모니터링 및 안내, 및 세포 기반 요법들을 비롯해서 약물 요법 및 배달의 모니터링 및/또는 개발에 사용될 수 있다. 일부 실

시예들에서, 방법들은 또한 질환 또는 질환 증상의 예후에 사용할 수 있다. 앞선 설명 각각에 대해, (요법 전에, 요법 동안에, 또는 요법 이후에) 그러한 검출되거나 모니터링될 수 있는 질환 또는 질환 증상의 예들은 염증성(예컨대, 관절염, 예컨대 류마티스 관절염에 의해 야기되는 염증성), 암(예컨대, 폐전이를 비롯해 대장, 난소, 폐, 유방, 전립선, 자궁, 고환, 피부, 뇌, 위장, 췌장, 간, 신장, 방광, 위, 골수, 구강, 식도, 골), 실혈관 질환(예컨대, 혈관들의 죽상동맥경화증 및 염증성 증상들, 허혈, 뇌졸중, 혈전증, 과중성 혈과내응고), 피부 질환(예컨대, 카포시 육종, 건선, 알러지성피부염), 눈 질환(예컨대, 황반변성, 당뇨망막병증), 전염 질환(예컨대, 후천성 면역결핍증후군, 말라리아, 사가스 질환, 주혈흡충증을 비롯해 박테리아, 바이러스, 진균 및 기생충 감염들), 면역 질환(예컨대, 자가면역 장애, 림프종, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 당뇨병, 홍 반성 루푸스, 중증 근무력증, 그레이브스 질환), 중추 신경계 질환(예를 들면, 신경 퇴행성 질환, 예컨대 파킨슨 질환 또는 알츠하이머 질환, 헌팅턴 질환, 루게릭 질환, 프리온 질환), 유전 질환, 대사성 질환, 환경 질환(예컨대, 납, 수은 및 방사능 중독, 피부암), 골-관련 질환 (예컨대, 골다공증, 기본 및 전이성 골 종양, 관절염), 신경 퇴행성 질환, 및 수술-관련 합병증(예컨대, 이식 거부, 장기 거부, 상처 치유에서의 변질, 섬유증 또는 외과 임플란트와 관련된 다른 합병증)을 포함한다. 일부 실시예들에서는, 따라서, 상기 방법은 예컨대, 종양 세포들의 존재 및 종양 세포들의 국소화 및 전이, 예컨대 동맥경화 또는 관절염에서 활성화된 대식세포의 존재를 비롯해 염증의 존재 및 국소화, 관상 및 말초동맥에서의 급성 폐색(예컨대, 취약한 플라크들)에 대한 위험이 있는 구역들, 확장 동맥류의 영역들, 경동맥의 불안정한 플라크 및 허혈 구역의 존재 및 국소화, 및 약물방출스텐트를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 실시예들의 방법들 및 구성들은 또한 세포사, 부상, 아포토시스, 괴사, 저산소증 및 혈관형성의 식별 및 평가에 사용될 수 있다. 실시예들의 방법들 및 구성들은 또한 T 세포, 종양 세포, 면역 세포, 줄기 세포 및 기타 세포 유형을 비롯해 특정 세포 유형들의 트래킹 및 국소화를 모니터링하는데 사용될 수 있다. 특히, 이 방법은 세포 기반 요법을 모니터링하기 위해 사용될 수 있다. 실시예들의 방법들 및 구성들은 또한 이미징, 광활성 및 요법 모니터링 비롯해 광역학 요법의 일부로서 사용될 수 있다.

[0068] [0119] 일부 실시예들에서, 방법들과 시스템들은 국소 주사에 이어 상이한 종양 림프 배수 경로 및 결절성 분포를 시각화하여 전이성 흑색종에서 감시 림프절을 평가하는데 사용된다. 동시적인 멀티 컬러 플랫폼은 핸드헬드 Artemis 형광 카메라 시스템을 사용하여 실시간으로 시각화될 수 있다. Artemis™ 핸드헬드 형광 카메라 시스템을 사용하는 실시간 광학 이미징이 임상적인 관련된 더 큰 동물(돼지) 전이성 흑색종 모델에서 상이한 결절성 분포들을 동시에 맵핑하기 위해서 상이한 NIR 염료-함유 실리카 나노입자들과 함께 사용될 수 있다. 하나 초과의 1차 피부 발진에 대해 이러한 상이한 염료-함유 입자 배치들을 국소적으로 주사한 이후에는, 해부학(즉, 결절성 국소화/유지) 및 기능(즉, 비정상적 림프 흐름, 사후-주사 검출 시간) 정보가 동시에 획득될 것이다. 상이한 염료-함유 입자들이 함께 혼합되고 공동-주사될 수 있는데, 본원에 설명된 시스템은 동시에 검출되는 상이한 입자들의 그래픽 차별화를 허용한다. 임상 셋팅에서, 이러한 정보는 후속 치료 계획을 안내하기 위해서 결절 질환의 모든 사이트들뿐만 아니라 비정상적인 림프 흐름을 국소화하기 위해 사용될 수 있다. 예컨대, 두 개(또는 그 초과)의 입자 배치들을 사용하여 흑색종 또는 다른 종양 타입들 상에 상이한 표면 수용체들을 맵핑하는 것이 또한 가능한데, 각각의 배치는 상이한 펩티드 리간드들 및 염료들을 베어링하는 입자들을 포함한다. 개선된 SNL 로컬화를 위한 이러한 가시화 툴들(즉, 상이한 NIR 염료-함유 NP들&다중채널 형광성 카메라 시스템)은 광학 가이드가 없는 이미지 접근법에 비해 별개의 장점을 제공하고, 질환 스테이징 및 확장 결과 측정들을 향상시키는 것으로 예상된다.

[0069] [0120] 일부 실시예들에서, 방법들 및 시스템들은 목표된 듀얼-양상 실리카 나노입자들을 사용하여 전립선암 및 다른 암들(예컨대, 흑색종, 및 자궁경부/자궁/난소 암들)에서 말초 신경들 및 결절성 질환을 수술 중에 실시간으로 가시화하기 위해 수행/사용된다. 수술 중의 가시화 및 검출 툴들은 전립선암 환자들의 수술후 결과들을 향상시켜서, 인접 신경근 구조들(즉, 신경들)에 대한 기능 손상이 없이 완전한 종양 절제를 가능하게 할 수 있다. 이러한 목적을 달성하기 위해, 전환가능한 듀얼-양상 실리카 나노입자들 (NP들)이 수술전에 목표 질환 로컬화를 향상시킬뿐만 아니라 핸드헬드 NIR 형광성 카메라 시스템을 사용하여 전립선 신경들, 결절성 질환, 및 잔류 전립선 종양 포커스들 또는 수술 절제면들의 실시간 가시화를 개선시킬 수 있다. 상이한 염료-함유 입자 배치들은 합성되고 특징화될 수 있는데; 각각의 배치는 종양을 목표로하기 위한 또는 육안으로 볼 수 없는 주변 신경 구조들을 결합하기 위한 상이한 NIR 염료 및 표면-베어링 펩티드를 포함한다. 예컨대, 흑색종을 목표로 하기 위해 사용될 수 있는 리간드들은 상이한 염료-함유 입자들에 각각 부착되는 cRGDY 및  $\alpha$ -MSH (멜라닌 세포 자극 호르몬)를 포함한다. 또한, 예컨대, 인테그린-목표 나노입자들, 예컨대 cRGDY-PEG-C 도트들은 특히 인테그린-발현 인간 암 셀 라인들에 결합하고,  $\alpha$ -MSH 는 인간 흑색종 셀들 상의 별개의 상이한 수용체, 멜라노코르틴-1(M1CR)을 체내 및 체외에서 결합한다.

[0070] [0121] 도 1은 본 개시내용의 실시예에 따라  $^{124}\text{I}$ -cRGDY-PEG-C 도트들을 사용하여 머리 및 목에서의 SLN 맵핑의 개략도를 도시한다. 도 1a는 이개전 및 턱밑 노드들로의 배액법을 통해 구강 병변에 대한  $^{124}\text{I}$ -cRGDY-PEG-C 도트들의 주사를 도시한다. 도 1b는 표면-베어링 라디오라벨들 및 펜티드들과 코어-함유 반응성 염료 분자들(110)을 갖는  $^{124}\text{I}$ -cRGDY-PEG-ylated 코어-셸 실리카 나노입자 (105, 115)를 도시한다. 종양-목표 입자들은 네이티브 리간드 제어들과 대조적으로, 몇몇 상이한 암 셸 라인들에서 셀룰러 섭취 동역학을 결정하기 위해 체외에서 평가될 수 있다. 수술 중에 종양 및 주변 신경들 양쪽 모두를 동시에 이미징하기 위해서, 일련의 종양 목표 및 신경 결합 친화도 연구들이 Artemis 시스템을 사용하고 이어서 개별 목표 NP들의 정맥내(I.V.) 공동-주사를 이용하여 생쥐 이종이식 또는 돼지 모델들에서 이루어질 수 있다. 결과들이 제어들(즉, 펩티드들 단독 또는 비-목표 NP들)과 비교될 수 있다. 약동학적 평가들이 또한 이루어질 수 있다. 그러한 광학 연구들에 근거하여, 종양-대-백그라운드 및 신경-대-근육 비율들이 평가될 수 있다.

[0071] [0122] 일부 실시예들에서, 방법들 및 시스템들은 다수의 암 재지향 리간드들을 통해 변경되는 듀얼-양상 실리카 나노입자들 표면을 사용하여 전립선암의 잔류 질환을 수술 중에 실시간으로 평가하는데 사용될 수 있다. 상이한 표면 바이오마커들을 전립선암 셀들에 선택적으로 목표시키는 입자 프로브들은 질환의 개선된 검출 및/또는 더욱 정확한 스테이징을 유도하는 동시에 마커 가변성의 문제들을 해결할 수 있다. C 도트 플랫폼은 예컨대 다음과 같이 이용될 수 있다: (1) 상이한 NIR 염료-함유 입자들의 개별 배치들에 2 개의 목표 (J591 F(ab')<sub>2</sub> 또는 GRPr 길항근)을 부착함(즉, 각각의 입자가 입자 배치마다의 리간드를 목표함), 및 (2) 질환 맵핑 및 완전한 종양 절제를 향상시키기 위해 고감도 Artemis 카메라 시스템을 사용하여 전립선 이종이식 모델들에서 수용체 공동-발현을 평가하기 위한 정맥내 공동-주사. 잔류 질환의 종양 검출 및 로컬화를 개선시킬 수 있는, 모든 전립선암들에 의해 발현되는 잘 규명된 셸 표면 항원은 PSMA이고, 그 PSMA의 발현 레벨들은 더욱 열악하게 구별되는 전이성 및 호르몬-무반응 암들에서 점차적으로 증가한다. J591 mAb는 PSMA의 명확한 세포의 에피토프에 반응하고, 종양-목표 암 검출 및 치료에 사용하기 위해 임상적으로 입증되었다. 전립선암을 이미징하기 위한 다른 매력적이고 임상적으로 입증된 표면 타겟은 가스트린-분비 펩티드 수용체(GRPr)이다. GRPr 과발현이 몇몇 악성 종양 타입들에서 관측되었지만, 대부분은 전립선암에서 지속적으로 관측되었다. 대조적으로, 정상 및 과형성 전립선 조직은 GRP의 결합을 나타내지 않거나 또는 매우 낮은 결합을 나타낸다. 라디오라벨된 GRPr 길항근들이 전립선암의 이미징 및 라디오테라피를 위해 사용되었다. 앞서 설명된 라디오라벨된 리간드들 및 PET 이미징을 사용한 이전의 임상 연구들은 전립선암이 높은 콘트라스트로 환자들에서 이미징될 수 있다. 게다가, PSMA 및 GRPr의 목표화는 상호 보완적이기 쉬운데, 그 이유는 PSMA는 안드로겐 시그널링에 의해 부정적으로 조정되는데 반해 GRPr 발현은 안드로겐 시그널링에 의해 증가되기 때문이다.

[0072] *프로브 중 (형광 종들)을 통한 이미징*

[0073] [0123] 본원에 설명된 시스템들 및 방법들은 2013년 2월 14일에 US 2013/0039848로서 공개된 미국 특허 출원 제 13/381,209호에 설명되어 있는 시스템들 및 방법들과 사용될 수 있는데, 그 미국 특허 출원은 형광 실리카-기반 나노입자들을 이용하는 체내 이미징 시스템들 및 방법들에 관한 것이고, 인용에 의해 통합된다. 일부 실시예들에서는, 프로브 중 중 적어도 하나가 나노입자들을 포함한다. 일부 실시예들에서는, 나노입자들이 실리카 아키텍처 및 염료-풍부 코어를 갖는다. 일부 실시예들에서는, 염료 풍부 코어가 형광 리포터를 포함한다. 일부 실시예들에서는, 형광 리포터가 근적외선 또는 원 적색 염료(far red dye)이다. 일부 실시예들에서는, 형광 리포터가 형광단, 형광색소, 염료, 피그먼트, 형광 전이 금속 및 형광 단백질로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시예들에서, 형광 리포터는 Cy5, Cy5.5, Cy2, FITC, TRITC, Cy7, FAM, Cy3, Cy3.5, 텍사스 레드, ROX, HEX, JA133, AlexaFluor 488, AlexaFluor 546, AlexaFluor 633, AlexaFluor 555, AlexaFluor 647, DAPI, TMR, R6G, GFP, 인헨스드 GFP, CFP, ECFP, YFP, 시트린(Citrine), 비너스(Venus), YPet, CyPet, AMCA, 스펙트럼 오렌지, 스펙트럼 아쿠아, 리사민(Lissamine) 및 유로퓸(Europium)으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0074] [0124] 이미징 시스템 및 방법은 다수의 상이한 형광 프로브 중(또는 탠덤 생물발광 리포터/형광 프로브, 그것들의 형광 종들을 사용하는 실시예들에서 처럼), 예컨대 (1) 목표 콘택(예컨대, 결합 또는 상호작용) 이후에 활성화되는 프로브들(Weissleder 등의 Nature Biotech., 17:375-378, 1999; Bremer 등의, Nature Med., 7:743-748, 2001; Campo 등의 Photochem. Photobiol. 83:958-965, 2007); (2) 파장 시프팅 비콘들(Tyagi 등의, Nat. Biotechnol., 18:1191-1196, 2000); (3) 다중컬러 (예컨대, 형광) 프로브들 (Tyagi 등의 Nat. Biotechnol., 16:49-53, 1998); (4) 목표들에 대한 높은 결합을 갖는, 예컨대 비-특정 프로브들이 바디로부터 클리어되는데 반해 목표 영역 내에 남아 있는 프로브들(Achilefu 등의 Invest. Radiol., 35:479-485, 2000; Becker 등의 Nature Biotech. 19:327-331, 2001; Bujai 등의 J. Biomed. Opt. 6:122-133, 2001; Ballou 등의

Biotechnol. Prog. 13:649-658, 1997; 및 Neri 등의 Nature Biotech 15:1271-1275, 1997); (5) 아민 T2 MP EviTags® (Evident Technologies) 또는 Qdot® Nanocrystals (Invitrogen™)과 같은 형광 양자 도트들 및 다 가 이미징 프로브들을 비롯해서 양자 도트 또는 나노입자-기반 이미징 프로브들; (6) 비-특정 이미징 프로브들, 예컨대 인도시아닌 그린, AngioSense® (VisEn Medical); (7) 라벨링된 셀들 (예컨대, 이클레면VivoTag™ 680, 나노입자들 또는 양자 도트들과 같은 외인성 형광체들을 이용하여 또는 그린 또는 레드 형광 단백질과 같은 형광 또는 발광 단백질들을 발현하기 위해 셀들을 유전적으로 조종함으로써 라벨링된 셀들); 및/또는 (8) X-ray, MR, 초음파, 가돌리늄과 같은 PET 또는 SPECT 콘트라스트 에이전트, 금속 산화물 나노입자들, 요오드 기반 이미징 에이전트들을 포함하는 X-ray 콘트라스트 에이전트들, 또는 비제한적으로, 99m-Tc, 111-In, 64-Cu, 67-Ga, 186-Re, 188-Re, 153-Sm, 177-Lu, 및 67-Cu를 비롯한 구리, 갈륨, 인듐, 테크네튬, 이트륨 및 루테튬과 같은 방위성 동위원소 형태의 금속들. 위에서 참조된 문헌들의 관련 텍스트는 본원에서 인용에 의해 통합된다. 적절한 이미징 프로브들의 다른 그룹은 란타늄 금속-리간드 프로브들이다. 형광 란타늄 금속들은 유로퓸 및 테르븀을 포함한다. 란타늄의 형광성 특성들은 "Lackowicz, 1999, Principles of Fluorescence Spectroscopy, 2nd Ed., Kluwar Academic, New York"에 설명되어 있고, 관련 텍스트는 본원에 인용에 의해 통합된다. 이러한 실시예의 방법들에서, 이미징 프로브는 이미징 프로브를 주입함으로써 또는 국부 또는 다른 로컬 투약 루트들, 예컨대 "용사"에 의해서 시스템적으로 또는 로컬적으로 투약될 수 있다. 게다가, 본 발명의 실시예에서 사용되는 이미징 프로브들은 광역동 치료를 끌어낼 수 있는 분자들에 결합될 수 있다. 이들은 포토프린, 루트린, 안트린, 아미노레블린산, 하이퍼리신, 벤조포르피린 약품을 포함하고(그러나 이들로 제한되지는 않음), 포르피린들을 선택한다.

[0075] [0125] 일반적으로, 본 발명의 엘리먼트들의 실시예에 사용되는 형광성 양자 도트들은 (카드뮴 및 셀레늄, 황화물 또는 텔루륨; 황화아연, 인듐-안티몬, 셀레늄, 갈륨 비소 및 실리카 또는 오모실을 함유하는 것들을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌) 반도체 재료의 여러 원자들을 함유하는 나노 결정들이며, 이는 황화아연으로 코팅되어 형광체들의 특성들을 향상시켰다.

[0076] [0126] 특히, 형광성 프로브 종들은 이미징 프로브의 바람직한 타입이다. 형광성 프로브 종은 바이오 마커, 분자 구조 또는 생체 분자, 예컨대 세포-표면 리셉터 또는 항원, 세포 내의 프로브로 세포 표면의 수용체 또는 항원, 세포 내 효소 또는 특정 핵산, 예컨대 프로브가 혼성화되는 DNA에 타겟팅되는 형광성 프로브이다. 형광성 이미징 프로브들에 의해 타겟팅될 수 있는 생체 분자들은 예컨대, 항체들, 단백질들, 당 단백질들, 세포 리셉터들, 신경 전달 물질들, 인테그린들, 성장 인자들, 시토키인들, 리포카인들, 렉틴들, 셀렉틴들, 독소들, 탄수화물들, 내재화 리셉터들, 효소, 프로테아제들, 바이러스들, 미생물들 및 박테리아를 포함한다.

[0077] [0127] 특정 실시예들에서, 프로브 종들은 예컨대, 550-1300 또는 400-1300nm 또는 약 440 내지 약 1100nm, 약 550 내지 약 800nm, 또는 약 600 내지 약 900nm 범위의 레드 및 근적외선 스펙트럼의 여기 및 방사 파장들을 갖는다. 전자기 스펙트럼의 이 부분의 사용은 조직 침투를 최대화하고 생리적으로 풍부한 흡수체들, 예컨대 헤모글로빈(<650nm) 및 물(>1200nm)에 의한 흡수를 최소화한다. 다른 스펙트럼들, 예컨대 가시 및 자외선 광 스펙트럼의 여기 및 방사 파장들을 갖는 프로브 종이 또한 본 발명의 실시예들의 방법들에 이용될 수 있다. 특히, 형광체들, 예컨대 특정 카보시아닌 또는 폴리메틴 형광성 형광 색소들 또는 염료들이 광학 이미징 작용체들을 구성하는데, 예컨대 Caputo 등의 미국 특허 제6,747,159호(2004); Caputo 등의 미국 특허 제6,448,008호(2002); Della Ciana 등의 미국 특허 제6,136,612호(2000); Southwick 등의 미국 특허 제4,981,977호(1991); Waggoner 등의 5,268,486(1993); Waggoner의 미국 특허 제5,569,587호(1996); Waggoner 등의 5,569,766(1996); Waggoner 등의 미국 특허 제5,486,616호(1996); Waggoner의 미국 특허 제5,627,027호(1997); Brush 등의 미국 특허 제5,808,044호(1998); Reddington 등의 미국 특허 제5,877,310호(1999); 미국 특허 제6,002,003호(1999); Leung 등의 미국 특허 제6,004,536호(1999); Waggoner 등의 미국 특허 제6,008,373호(1999); Minden 등의 미국 특허 제6,043,025호(2000); Minden 등의 미국 특허 제6,127,134호(2000); Waggoner 등의 미국 특허 제6,130,094호(2000); Waggoner 등의 미국 특허 제6,133,445호(2000); Licha 등의 미국 특허 제7,445,767호(2008); Licha 등의 미국 특허 제6,534,041호(2003); Miwa 등의 미국 특허 제7,547,721호(2009); Miwa 등의 미국 특허 제7,488,468호(2009); Kawakami 등의 미국 특허 제7,473,415호(2003); 또한 WO 96/17628, EP 0 796 111 B1, EP 1 181 940 B1, EP 0 988 060 B1, WO 98/47538, WO 00/16810, EP 1 113 822 B1, WO 01/43781, EP 1 237 583 A1, WO 03/074091, EP 1 480 683 B1, WO 06/072580, EP 1 833 513 A1, EP 1 679 082 A1, WO 97/40104, WO 99/51702, WO 01/21624 및 EP 1 065 250 A1; 그리고 Tetrahedron Letters 41, 9185-88 (2000)에 사용될 수 있다.

[0078] [0128] 프로브 종에 대한 예시적인 형광 색소들은 예컨대, 다음: Cy5.5, Cy5, Cy7.5 및 Cy7(GE® Healthcare);

AlexaFluor660, AlexaFluor680, AlexaFluor790 및 AlexaFluor750(Invitrogen); VivoTag™680, VivoTag™-S680, VivoTag™ S750(VISEN Medical); Dy677, Dy682, Dy752 및 Dy780 (Dyomics®); DyLight® 547 및/또는 DyLight® 647(Pierce); HiLyte Fluor™ 647, HiLyte Fluor™ 680 및 HiLyte Fluor™ 750(AnaSpec®); IRDye® 800CW, IRDye® 800RS 및 IRDye® 700DX(Li-Cor®); ADS780WS, ADS830WS 및 ADS832WS(American Dye Source); Xenolight CF™ 680, Xenolight CF™ 750, Xenolight CF™ 770 및 Xenolight DiR(Caliper® Life Sciences); 및 Kodak® X-SIGHT® 650, Kodak® X-SIGHT 691, Kodak® X-SIGHT 751(Carestream® Health)을 포함한다.

[0079] 나노 입자에 부착된 리간드들

[0080] [0129] 나노 입자에 부착된 리간드들의 수는 약 1 내지 약 20, 약 2 내지 약 15, 약 3 내지 약 10, 약 1 내지 약 10, 또는 약 1 내지 약 6의 범위가 될 수도 있다. 나노 입자에 부착된 적은 수의 리간드들은 신장 클리어런스 컷오프 크기 범위를 충족시키는 현 나노 입자의 유체 역학적 직경을 유지한다. Hilderbrand 등, 근적외선 형광: 생체 내 분자 이미징에 대한 애플리케이션, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 14:71-9, 201. 측정된 리간드들의 수는 하나보다 많은 나노 입자에 부착된 리간드들의 평균 개수일 수도 있다. 대안으로, 부착된 리간드들의 수를 결정하기 위해 하나의 나노 입자가 측정될 수도 있다. 나노 입자에 부착된 리간드들의 수는 리간드들의 특성들에 관련될 수도 또는 관련되지 않을 수도 있는 임의의 적당한 방법들에 의해 측정될 수 있다. 예컨대, 입자에 결합된 cRGD 펩티드들의 수는 cRGD 펩티드에 대한 시약들의 절대 입자 농도들 및 시작 농도의 FCS-기반 측정들을 이용하여 추정될 수도 있다. 나노 입자당 RGD 펩티드의 평균 개수 및 기능화된 PEG 그룹들에 대한 RGD의 결합 효율이 알칼리 조건들 및 뷰렛 분광 측정 방법들에 따라 비색적으로 평가될 수 있다. 나노 입자에 부착된 리간드들의 수는 또한 핵자기 공명(NMR), 광학 이미징, 방사능 분석 등에 의해 측정될 수도 있다. 이 방법은 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자들에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0081] [0130] 일부 실시예들에서, 치료제가 나노 입자에 부착될 수도 있다. 치료제들은 항생제들, 항균제들, 항증식제들, 항암제들, 항산화제들, 내피 세포 성장 인자들, 트롬빈 억제제들, 면역 억제제들, 항-혈소판 응집 방지제들, 콜라겐 합성 억제제들, 치료 항체들, 산화질소 공여체들, 안티센스 올리고핵산염들, 상처 치유제들, 치료 유전자 전송 구성체들, 세포 외 매트릭스 성분들, 혈관 확장제들, 혈전 용해제들, 항-대사성 물질들, 성장 인자 작용제들, 세포 분열 억제 물질들, 스타틴, 스테로이드들, 스테로이드성 그리고 비-스테로이드성 항-염증제들, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제들, 유리기 제거제들, PPAR-감마 작용제들, 작은 간섭 RNA(siRNA), microRNA 및 항암 화학 치료제들을 포함한다. 본 실시예에 의해 포함되는 치료제들은 또한 방사성 핵종들, 예컨대 <sup>90</sup>Y, <sup>131</sup>I 및 <sup>177</sup>Lu를 포함한다. 치료제는 방사성 동위 원소로 식별될 수도 있는데, 예컨대 방사불소 <sup>18</sup>F에 결합함으로써 표시될 수도 있다.

[0082] [0131] 조영제가 나노 입자에 직접 접합될 수도 있다. 대안으로, 조영제가 링커들 또는 킬레이트들에 부착됨으로써 나노 입자에 간접적으로 접합될 수도 있다. 킬레이트는 방사성 핵종을 결합하도록 적용될 수도 있다. 현 나노 입자에 부착될 수 있는 킬레이트들은 1,4,7,10-테트라아자사이클로데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA), 디에틸렌트리아민펜타아세트(DTPA), 디스페리옥사민(DFO) 및 트리에틸렌테트라민(TETA)을 포함할 수도 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0083] 나노 입자에 부착된 리간드들(즉, 검출제들, 조영제들 등)의 특성화

[0084] [0132] 조영제는 의학적 또는 생물학적 이미징을 위해 현 나노 입자에 부착될 수 있다. 일부 실시예들에 포함되는 이미징 기술들은 양전자 방사 단층 촬영(PET), 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(SPECT), 컴퓨터 단층 촬영(CT), 자기 공명 영상(MRI), 광 생물 발광 이미징, 광학 형광 이미징, 및 이들의 결합들을 포함할 수도 있다. 일부 실시예들에서, 조영제는 PET, SPECT, CT, MRI 및 광학적 이미징을 위한 해당 기술분야에 공지된 임의의 분자, 물질 또는 화합물일 수 있다. 조영제는 방사성 핵종들, 라디오 메탈들, 양전자 방사체들, 베타 방사체들, 감마 방사체들, 알파 방사체들, 상자성 금속 이온들 및 초상자성 금속 이온들일 수도 있다. 조영제들은 요오드, 불소, Cu, Zr, Lu, At, Yt, Ga, In, Tc, Gd, Dy, Fe, Mn, Ba 및 BaSO<sub>4</sub>를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 실시예의 나노 입자에 부착된 조영제로서 사용될 수도 있는 방사성 핵종은 <sup>89</sup>Zr, <sup>64</sup>Cu, <sup>68</sup>Ga, <sup>86</sup>Y, <sup>124</sup>I 및 <sup>177</sup>Lu를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.

[0085] [0133] 현 나노 입자들을 이미징, 검출, 기록 또는 측정하기에 적합한 수단은 또한 예컨대, 플로 사이토미터, 레이저 스캐닝 사이토미터, 형광 마이크로-플레이트 판독기, 형광 현미경, 공초점 현미경, 명시야 현미경, 고함

량 스캐닝 시스템 및 비슷한 디바이스들을 포함할 수도 있다. 현 나노 입자들을 검출하기 위해 하나보다 많은 이미징 기술들이 동시에 또는 연속적으로 사용될 수도 있다. 일 실시예에서는, 동일한 피험자에서 여러 시점들을 획득하여 종양 마커 레벨의 반-정량적 평가들을 가능하게 하기 위한 민감한 고-스루풋 스크리닝 툴로서 광학 이미징이 사용된다. 이는 PET으로 획득된 비교적 감소된 시간적 분해능을 오프셋하지만, 용적 데이터를 획득하기 위한 충분한 깊이 침투를 달성하기 위해, 그리고 환자들을 적당한 치료 프로토콜들로 계층화하는 것은 물론, 질환 진행 또는 개선을 평가하는 수단으로서 리셉터 및/또는 다른 세포 마커 레벨들의 변화를 검출, 정량화 및 모니터링하기 위해 PET가 필요하다.

[0086] 암-타겟팅, 이중 양식 코어 셸 실리카 나노 입자들

[0134] 형광 코어-셸 실리카 나노 입자들(Cornell 또는 C 도트들, 여기서 C는 더 밝은 C 도트들을 의미함)(Burns, *Nano Lett.* (2009); Choi, *J. Biomed. Opt.* (2007))은 SLN 맵핑을 포함하는 나노 의학 애플리케이션들용으로 설계되었다. 이 입자 기술은 짧은 입자-결합된 메톡시 말단 폴리에틸렌 글리콜 체인들(PEG ~0.5 kDa)에 부착된 적은 수들의 펩티드 리간드들, 순환 아르기닌-글리신-아스파르트산-티로신(cRGDY)으로 수정되어 (Burns, *Chem. Soc. Rev.*, (2006)) 비-독성의 강력한 높은 관련성의 인테그린-타겟팅 프로브를 생성하였다 (Benezra, *J. Clin. Invest.*(2011)). 펩티드 리간드들은 도 1b에 도시된 바와 같이, 이중-양식(광학-PET) 플랫폼, <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들을 생성하기 위해 티로신 링커의 사용을 통해 양전자-방출 방사성 핵종, 요오드-124(<sup>124</sup>I)로 표기되었다. 이러한 플랫폼 기술은 다음의 설계 고려사항들을 기초로 한 SLN 맵핑 및 다른 이미징-유도 애플리케이션들에 이상적으로 적합하다: (1) 간격 프로파일들(Burns, *Nano Lett.* (2009))을 최적화하고 결절들 및 다른 전이성 질환의 사이트들로 보다 균일한 전달을 촉진시키기 위해 4.0nm까지 아래로 조정할 수 있는 반경을 갖는 작은 크기; (2) 악성 흑색종 세포와 이중 이식들을 포함하여, 인테그린-발현 종양들의 종양-선택적 흡수, 축적 및 유지를 위한 타겟팅 펩티드(Benezra, *J. Clin. Invest.* (2011)); (3) 광물리적 특징들, 예컨대 밝기(프리 염료에 비해 > 200%)를 크게 향상시키기 위한 캡슐화된 유기 염료들(즉, Cy5.5; 방사 최대, nm) 및 수용액들에서 모체 염료에 대한 광안정성; (4) 간, 비장, 골수에 의한 비-특이적 흡수를 감소시키기 위한 PEG-코팅 표면들; 및 (5) 다수의 기능들이 단일 차량으로서 결합되게 하여 상당히 기능화된 입자 플랫폼들을 생성하기 위한 실리카 셸의 범용성.

[0135] SLN 전이의 검출 및 국소화를 개선하고, 결절 종양 크기를 구별하며, 결절 종양 부담을 차별화하고, 결과 PET 및 광학 촬상 접근 방식들 모두를 사용하여 잘-설정된 자발 흑색종 미니스와인 모델(Misfeldt, *Vet. Immunol. Immunopathol.* (1994))의 이미징-유도 제거 프로시저들에 대한 치료 반응을 모니터링하기 위해 이러한 첫 번째 FDA 시험용 신약 승인 이중-방식 실리카 입자(~6-7nm 직경)를 이용한 결과들이 입증될 수 있다. 나노 의학에 대한 치료 진단 플랫폼들의 고유한 클래스를 정의하는 이러한 무기 플랫폼(Jokerst *Acc. Chem. Res.*(2011))은 전이성 흑색종 환자들의 첫 번째 임상 시험에서 안전한 것으로 최근에 밝혀졌다(Phillips, *Sci Transl Med* 29 October 2014: Vol. 6, Issue 260, p. 260ra149). 이러한 SLN 맵핑 연구들의 경우, 수술 전 및 수술 중 촬상 결과들은 흑색종의 유무를 확인하기 위해 조직학적 그리고 면역 분석들과 상관되었다. 암분류를 위해 그리고 전이성 질환을 염증 과정들과 구별하기 위해 치료 표준 방사성 트레이서 <sup>18</sup>F-FDG에 대한 이러한 플랫폼의 특이성이 입증될 수 있다. 이러한 미니스와인 모델들에서 1차 종양 부위에 대한 이러한 PET-광학 입자 프로브의 국소 주사 후에, 전이성 질환을 맵핑하기 위한 수술 전 PET 이미징 결과들이 배출 종양 림프관 및 혈관 SLN들의 직접적인 실시간 시각화를 위해 최신 고분해능 핸드-헬드 형광 카메라 시스템인 ArteMISTM 시스템을 사용하여 수술 중 세팅으로 성공적으로 변환될 수 있음이 관찰될 수 있다. 림프절 절제 전에 감마 방출들을 검출하기 위해 임상적으로 승인된 핸드-헬드 PET 프로브(IntraMedical Imaging LLC, Los Angeles, CA)를 사용하여 입자의 광 국소화가 확인되었다. 이러한 연구들의 결과들은 전이성 결절들 내에서 이러한 입자 플랫폼의 최적의 종양-국소화 특성들을 달성하고, 림프 시스템을 정확히 이미지화하며, 국소 및 전신 클리어런스를 촉진시키는 데 필요한 핵심 설계 기준들을 강조한다.

[0089] 변환 가능한 입자 플랫폼 기술들의 입자 크기에 대한 설계 고려사항들

[0136] 입자 크기는 림프 흡수 역학의 중요한 결정 요소들 중 하나이다. 더 작은 입자들은 틈새 공간으로부터 림프 시스템으로의 보다 신속한 이동으로 이어져야 한다. 이러한 특성은 더 많은 수의 더 작은 구경의 림프 채널들의 묘사를 인에이블할뿐만 아니라 더 높은 콘트라스트 이미지들을 생성할 수도 있다. 더 작은 입자 크기는 종양-베어링 결절들로 프로브들의 향상된 전달을 위한 매력적인 특징이며, 민감하게 검출될 수 있는 결절 크기들의 하한을 추가로 연장할 수도 있다. 그러나 (염료들을 포함하는) 약 3nm 미만인 입자 크기들은 혈관 외 유출 및 비특이적 조직에 취약하여, 배경 형광을 증가시키고 잠재적으로 간질 내 유지를 연장한다(Burns, *Nano*

*Lett.* (2009); Kobayashi, *ACS Nano* (2007); Ohnishi, *Mol. Imaging* (2005)). 더욱이, 이러한 작은 입자들은 종양-배어링 조직들로부터 유출의 향상된 속도들을 입증하여, 결절 유지를 감소시킨다. 점점 더 커지는 입자 크기들의 경우, 타겟 선택도가 증가될 수도 있지만, 암-침투 조직들 내에서 더 느린 생리적 수송이 간질에 걸친 입자들의 보다 균일한 확산을 방해할 수도 있다(Jain, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* (2010)).

[0091] 순환 수명들 및 클리어런스

[0137] 입자 플랫폼들의 크기는 이들의 순환 또는 잔류 하프-타임들에 영향을 미칠 것이다. 비-독성 플랫폼을 가정하면, 전이성 질환을 민감하게 타겟팅하고 더 단단한 종양-배어링 결절들 내에서 종양 크기를 구별할 잠재성을 높이기 위해 더 긴 혈액 하프-타임들(즉, 600분 미만인 시간)이 필요할 수도 있다(Jain, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* (2010)). 진단 연구들의 경우, 이러한 고려사항은 바람직하게는 신장들을 통해 보다 빠른 전신 클리어런스를 촉진할 필요성에 대해 가중되어야 한다. 10nm 또는 그 미만의 효과적인 신장 사구체 여과 크기 컷오프들을 충족하는 초소형 입자-기반 플랫폼들 또는 고분자 시스템들이 바람직하다(Choi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2011)). 약 10nm 직경보다 더 큰 입자들은 간에 점진적으로 축적되어, 결국 간담즙 배출이 뒤따를 것이다. 결국에는 유효하지만, 이러한 모드의 클리어런스는 투여 입자 하중들에 대한 노출을 연장하여, 부작용들 또는 독성에 대한 잠재성을 증가시킨다.

[0138] 일부 실시예들에서, 피험자에게 나노입자의 투약 이후, 나노입자의 혈액 잔류 하프-타임은 약 2 시간부터 약 25 시간까지, 약 3시간부터 약 15 시간까지 또는 약 4 시간부터 약 10시간까지의 범위일 수 있다. 피험자에게 나노입자의 투약 이후 나노입자의 종양 잔류 하프-타임은 약 5시간부터 약 5일까지, 약 10시간부터 약 4일까지, 또는 약 15시간부터 약 3.5일까지의 범위일 수 있다. 피험자에게 나노입자의 투약 이후 나노입자의 종양 잔류 하프-타임 대 혈액 잔류 하프-타임의 비는 약 2부터 약 30까지, 약 3부터 약 20까지, 또는 약 4부터 약 15까지의 범위일 수 있다. 피험자에게 나노입자의 투약 이후 나노입자의 신장 클리어런스는 약 24 시간에 약 10% ID(initial dose)부터 약 100% ID까지, 약 24 시간에 약 30% ID부터 약 80% ID까지 또는 약 24 시간에 약 40% ID부터 약 70% ID까지의 범위일 수 있다. 일 실시예에서, 나노입자가 피험자에게 투약된 후, 나노입자의 혈액 잔류 하프-타임은 약 2시간부터 약 25 시간까지의 범위이고, 나노입자의 종양 잔류 하프-타임은 약 5 시간부터 약 5일까지의 범위이고, 나노입자의 신장 클리어런스는 약 24 시간에 약 30% ID부터 약 80% ID의 범위이다.

[0139] 바람직한 실시예들에서, 나노입자가 피험자에게 투약되는 것과 동등한 인간 도우즈의 100배의 양인 경우, 약 10 내지 14 일 동안 피험자에게 실질적으로 어떠한 빈혈, 체중 감소, 불안, 호흡 증가, 위장 장애, 기형적 행동, 신경 장애, 혈액의 기형, 임상 화학적 기형, 장기 병리학에서 마약 관련 병변, 사망 또는 이들의 조합들도 관측되지 않는다.

[0095] C' 도트들의 증가된 감도 (더 밝은 C 도트들).

[0140] 도 2 및 도 3은, 메디컬 진단에서 이용되는 시아닌 염료인 ICG(Indocyanine green) 기술에 비해, 본 명세서에 설명된 C 도트들 및 C' 도트들의 증가된 감도를 도시한다. 도 2는, 카메라 시스템의 검출기 면으로부터 10 cm로부터 변하는 농도들의 C 도트들(102a,b), 더 밝은 C 도트들(또는 C' 도트들)(104a,b), 및 ICG(106a,b)를 도시한다. 표 1은, 도 2 및 도 3에 도시된 결과들의 값들을 나열하고, 더 밝은 C 도트들(또는 C' 도트들), C 도트들 및 ICG 기술의 동적 범위 및 감도 임계치들을 나열한다.

[0141] 2개의 상이한 사이즈의 입자들, 즉, 6 nm(C' 도트들) 및 100 nm(ICG)의 카메라 시스템의 검출기 면으로부터 10 cm에서 최대 검출 감도는 다음의 계산들에 의해 설명될 수 있다:

[0098] 
$$\cdot (1.5 \times 10^{-9} \text{ moles/liter}) / (216 \text{ nm}^3 \times (10^{-9})^3 \text{ meter}^3) = 7 \times 10^{15} \text{ M/meter}^3 \text{ (가장 밝은 C 도트)}$$

[0099] 
$$\cdot (10^{-18} \text{ moles/liter}) / (10^6 \text{ nm}^3 \times (10^{-9})^3 \text{ meter}^3) = 1000 \text{ M/meter}^3 \text{ (통상적인 더 큰 사이즈의 입자)}$$

[0100] C' 도트들 또는 더 밝은 C 도트들은 단일 나노몰 농도들에서 시각적인 형광 신호를 산출한다. 이전의 ICG 기술은 시각적인 신호를 달성하기 위해 훨씬 더 높은 농도들을 요구하고, 임계 신호 세기의 상기 측정은 ICG에 대한 것보다 C' 도트들에 대해 10의 몇제곱(many orders of magnitude) 더 큰 크기이다.

표 1

표 1 - C 도트들, C' 도트들 및 ICG에 대한 검출 감도들의 비교

NIR 세팅들	거리	희석 비	농도	C 프라임 도트들	C 도트들	ICG
100W 14dB 80ms	10cm	1:10000	1.5nm	42	0	0
100W 14dB 80ms	10cm	1:1000	15nM	119	40	0
100W 14dB 80ms	10cm	1:500	0.03uM	>	190	21
100W 14dB 80ms	10cm	1:210	0.071uM	>	>	35
80W 14dB 46ms	10cm	1:210	0.071uM	206	154	0
80W 14dB 46ms	10cm	1:100	0.15uM	>	>	34
80W 14dB 46ms	10cm	1:10	1.5uM	>	>	>
80W 14dB 46ms	10cm	1:2	7.5uM	>	>	>
80W_14dB_46ms	10cm	희석되지 않음	15uM	>	>	>

[0101]

[0102]

세포/조직 타겟팅 및 섭취

[0103]

[0142] 가장 암-지향된 입자 프로브들의 감도는 주로 EPR(enhanced permeability and retention) 효과(Jain, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* (2010); Maeda, J. *Controlled Release*, (2000)), 정상 조직들에 대해 종양 조직에서 제제들의 우선적 섭취 및 관통을 초래하는 패시브 솔리드 종양 타겟팅 프로세스에 의존한다. 관통을 증가시키기 위해, 더 긴 순환 하프-타임들이 바람직하다. 많은 입자-기반 제제들에 대해 발견되는 이러한 특성은, 더 많이 침투가능한 종양 혈관에 걸친 혈관의유출 및 종양 간극을 통한 효과적인 확산을 증진시킨다. 추가로, 악성 종양 셀들 및 종양 마이크로환경으로 표현되어 공지될 뿐만 아니라 암의 핵심적 홀마크들과 연관된 다수의 결정적 종양 타겟들(예컨대, 카텡신, 혈관 내피 성장 인자 수용체, 매트릭스 메탈로프로테이나제)(Hanahan, *Cell* (2000))은, 다양한 제제들(즉, 펩타이드, 항체들 및 나노입자들)을 이용하여 악성 셀들 및 조직들의 타겟팅된 검출을 개선하도록 기능할 수 있다. 향상된 관통 및 리텐션 타임들은 난-타겟팅된 입자들에 대한 이러한 타겟팅된 입자 플랫폼들 중 일부에 대해 관측되었다 (Jain, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* (2010); Sugahara, *Cancer Cell* (2009); Karmali, *Nanomedicine* (2009)). 총괄하여, 이러한 특성들은 이미징 검출 감도 및 특이성을 향상시키고, 정상 조직으로부터 종양-침윤된 결절 조직(Ke, *Cancer Res.* (2003); Moon, *Bioconjugate Chem* (2003)) 또는 결절 확대와 같은 유사하게 나타나는 다른 질환 프로세스들(염증, 감염)의 구별을 허용할 수 있다.

[0104]

[0143] 전술된 타겟들 뿐만 아니라, 본 명세서에 제시된 연구들에서 이용되는 타겟인  $\alpha_v\beta_3$  인테그린, 및 지속적인 혈관형성을 촉진하는 이들의 과발현은, 종양 신생혈관 및 암 셀들을 구체적으로 인식하고 그에 바인딩하는 작은 표면-바인딩된 리간드들을 이용하여 식별될 수 있다. 도 4a는, 본 개시내용의 실시예에 따라, 인간의 흑색종 세포 라인(M21)에서 cRGDY-PEG-C 도트들의 특정 바인딩 및 내재화를 도시한다. 도 4a는, 본 개시내용의 실시예에 따라, 입자 프로브 배양 전에 anti- $\alpha_v\beta_3$  항체를 이용한 플로우 세포계수에 의해, M21 셀들 및  $\alpha_v\beta_3$ -인테그린 수용체에 대한 cRGDY-PEG-C 도트들의 특정 바인딩을 도시한다. 오직 미디어만을 이용한 비-특정 바인딩 및 스크램블링된 펩타이드-바인딩된 구성 cRADY-PEG-도트들(제어들)이 도시된다. (*Clin. Invest.*, (2011) 121, p. 2768-2780) Figs. 4b-d로부터 적응된) 도 4b 내지 도 4d는, 콘포컬 마이크로스코피를 이용하여 엔도소멸 및 대음세포작용 마커들로 코로컬화된 cRGDY-PEG-C 도트들을 도시한다. 도 4b는, 본 개시내용의 실시예에 따라, 핵스트 카운터스테이닝(블루)에 의한 cRGDY-PEG-C 도트들의 M21 셀들(레드 반점)으로의 섭취를 도시한다.

[0105]

[0144] cRGDY-PEG-C 도트들은, 도 4a에 도시된 바와 같이, 플로우 세포계수에 의해 M21 인간 흑색종 셀들의 인테그린 표면 수용체들에 매우 바인딩된다. 따라서, M21 이종이식들에서 입자 및 지속적 이미징 신호들은 리테 인된다 (Benzra, *J. Clin. Invest.* (2011)). 생체의 분석들은, 도 4a에 도시된 바와 같이 anti- $\alpha_v\beta_3$  인테그린 항체를 이용하여 수용체-중재된 바인딩을 완전히 차단한다. 도 4a는 또한, 표면 바인딩과 함께, 수용체-중재된 엔도시토시스 또는 다른 내재화 게이트웨이를 통한 인테그린-타겟 제제들의 내재화가 M21 및 다른  $\alpha_v\beta_3$

인테그린 포지티브 종양 셀들에서 관측되어(Kossodo, *Mol. Imaging Biol* (2010)), 주위의 조직들에 비해 느린 프 로브 클리어런스 및 순 종양 누적을 도출하는 것을 도시한다.

[0106] [0145] cRGDY-PEG-C 도트 내재화에 수반되는 생물학적 구역들은, 상이한 엔도시토틱 소포낭의 바이오마커들 및 cRGDY-PEG-C 도트들에 의해 M21 셀들에서 코로컬화 분석들에 의해 식별된다. 도 4b는, 타겟팅된 입자의 내재화 (~1 마이크로몰, 레드, 4시간 배양)가, HCX PL APO 오브젝티브(63 x 1.2NA Water DIC D)를 구비한 반전된 콘포 컬 마이크로스코프(Leica TCS SP2 AOBS)에 의해 민감하게 검출되는 것을 도시한다. 도 4c는, 본 개시내용의 실 시예에 따라 핵스트 카운터스테이닝을 갖는 산성 오르가넬러(그린 반점)의 LysoTracker Red 라벨링을 도시한다. 도 4c에 도시된 엔도시토틱스 마커들 LysoTracker Red (100 nM, 그린) 및 트랜스페린-Alexa488을 이용하는 것 은, 산성 식균작용 구조들로의 섭취를 확인하고, 후자는, 클라트린-의존 경로 활성화(Potocky, *J. Biol. Chem.* (2003)) 및 소수포들의 점진적 산성화를 제시한다. 본 개시내용의 실시예에 따라, 도 4d는, LysoTracker Red 스테이닝(옐로우 반점)을 갖는 cRGDY-PEG-C 도트들의 코로컬화를 도시하고, 도 4e는 FITC-텍스트란 스테이닝(옐 로우 구역들)을 갖는 cRGDY-PEG-C 도트들의 코로컬화를 도시한다. 이미지들의 배율은 63x이다. 도 4d는, 입자 와 산성 식균작용 소수포들(옐로우 반점) 사이의 코로컬화 데이터를 도시한다. 도 4e는 또한, cRGDY-PEG-C 도 트들과 코로컬화된 70 kDa 텍스트란-FITC(Potocky, *J. Biol. Chem.* (2003); Wadia, *Nat. Med.* (2004)) (1 mg mL<sup>-1</sup>)을 이용하여 관측된 매크로피노사이트들의 섭취를 도시하고; 옐로우 반점으로 보이는 이러한 발견은 내 재화의 제 2 경로를 표시한다. 핵스트 33258 (0.01 mg mL<sup>-1</sup>)로 핵의 카운터스테이닝(블루)이 행해졌다. 어떠한 입자들도 핵에 진입하지 않았다. 표면-바인딩된 입자들은 추가적으로 표시되고 도 4e(레드)에 도시된다.

[0107] 표면 전하

[0108] [0146] 표면 전하는, 혈관에 걸쳐 간극 내에서 입자들의 이송 특성들에 영향을 미칠 수 있다. 순 표면 전하를 갖는 입자들은, 혈청 단백질들(Burns, *Nano Lett.* (2009); Moghimi, *Pharmacol. Rev.* (2001))에 의해 옴소나이 즈되어, 효과적으로 프로브 사이즈를 증가시키고, 신장 배설을 방지할 수 있다. 화학적으로 중립인 표면들 및 생체비활성 플랫폼들을 생성하기 위해 입자 표면에 PEG 체인들을 부착함으로써, 다른 셀들에 의한 섭취는 대개 방지되고, 입자들은 신장에 의해 효과적으로 배설될 것이다. 또한, 그러한 하전된 대응부들에 비해, 더 중립적 으로-하전된 표면은 확산을 증가시킬 것이고, 암-침윤된 조직들의 세포간 공간 내에서 더 균질의 분포를 도출할 것이다 (Jain, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* (2010)).

[0109] 밝기 및 광안정성

[0110] [0147] 형광 프로브들(예컨대, 유기 염료들, 형광 단백질들, 염료-바인딩된 단백질들/매크로분자들, 염료-함유 나노입자들)은 수술중 세팅에서 림프계의 향상된 이미징 평가들을 가져서, SLN/s의 로컬화를 용이하게 하고, 종 양 림프 채널들을 트레이닝하고, 상이한 트레이닝 구역들로부터 결절 분포들의 동시적 가시화(Kobayashi, *Nano Lett.* (2007))를 가능하게 한다. NIR 구역(650-900 nm)에서 방출하는 차세대 프로브들은, 년-타겟 조직들로부터 감소된 조직 감쇠 및 자가형광을 나타내어, 타겟 대 배경 비를 최대화하고, 시각적 에미터들(Lucarelli, *Lymphatic Res. Biol.* (2009))에 비해 개선되지만 전반적으로 낮은 깊이 관통(3-4 millimeters)을 제공한다. 염료 리칭(Burns, *Nano Lett.* (2009); Burns, *Chem. Soc. Rev.*, (2006))을 방지하기 위해 우리의 입자 프로브 의 실리카 매트릭스에 유기 염료들(즉, Cy5.5)을 공유결합으로 통합시킴으로써, 자유 염료에 비해 상당한 광물 리학적 향상들이 관측되었다. 실리카 캡슐화된 염료 분자들은, 자유 염료(Burns, *Nano Lett.* (2009))에 비해 밝기에서 상당한 증가들(200-300%) 및 확장된 광안정성(2-3 폴드 증가들)을 나타내는 것으로 발견되었다. 조직 의 최대 2 cm를 통해 시각적인 우리의 입자에 의해, 최신 형광 카메라 시스템(아래에서 설명됨)을 이용한 생체 내 SLN 맵핑 연구들에서 더 높은 침투 깊이들이 또한 발견되었다. 이러한 고유의 광물리학적 피쳐들의 조합은, 본 개시내용의 형광 카메라 시스템들과 함께, 암의 개선된 스테이징 및 치료를 가능하게 한다.

[0111] 이미지-안내된 수술: ArtemiS™ 형광 이미징 시스템

[0112] [0148] 도 5a 내지 도 5e는, 본 개시내용의 실시예에 따라, 핸드헬드 형광 카메라 시스템을 활용하는 외과적 수 술을 최소로 도시한다. 도 5a는, 개방형 및 복강경 프로시저들에 대한 ArtemiS™ 핸드헬드 카메라 형광 이미징 시스템을 도시한다. 도 5b는, 복강경 튜들을 이용한 외과적 수술을 최소로 도시한다. 도 5c는, 시스템 컴포넌 트들(위에서 아래로), 즉, 카메라, 복강경 및 링 광을 도시한다. 도 5d는, 전파탐지를 위한 핸드헬드 감마 프 로브를 도시한다. 도 5e는, 10 nm Cy5.5-함유 cRGDY-PEG-C 도트들 (노출 = 60 ms; 이득 = 125; 레이저 전력 = 85%; 카메라 거리 = 175 mm)의 직렬적 회색의 광학적 이미징을 도시한다. 도 5a는, 본 개시내용의 실시예에 따 라, 하나의 수술중 이미징 디바이스, 즉, 도 5b 및 도 5c에 도시된 것과 같은 최소의 외과적 복강경, 및 도 5c

에 도시된 것과 같은 개방형 수술 프로시저들 둘 모두에 대해 적용된 ArteMIS™ 핸드헬드 형광 카메라 시스템 (Quest Medical Imaging, Middenmeer, The Netherlands)을 도시한다. 이것은, 실시간으로 동시에 포착되는 미세-튜닝된 근적외선(NIR) 형광 신호들 및 고해상도 시각적(컬러) 이미지들을 생성하는, 수술중 이미징 안내를 위한 핸드헬드 멀티-채널 형광 이미징 카메라이다. 이러한 능력은 모션-프리 오버레이를 가능하게 한다. 이러한 핸드-헬드 디바이스는, 머리 및 목과 같은 달리 관측하기 곤란한 해부학적 위치들을 관측하도록 포지셔닝될 수 있어서, SLN 맵핑 프로시저들에 대해 최적이다. 중요하게는, 상이한 형광 파장들의 동시적 이미지들을 포착하는 능력(즉, 멀티스펙트럼 이미징)은, 수술 및 인터벤션 프로시저들에 대한 형광 이미징 안내의 활용을 가능하게 한다. 디바이스의 센서들, 단일 축 렌즈가 특정하게 튜닝된 파장을 적절한 센서에 전달하도록 물리적으로 정렬된다. 정확히 동시에 동일한 관측 위치에서 광자들을 포착하는 것을 시작하도록 트리거링되는, 요구된 해당 파장을 필터링시키는 것 뿐만 아니라 이러한 센서들 각각을 개별적으로 제어할 수 있는 것은, 여기서 다루기 어렵다. 카메라 시스템으로부터 제어가능한 라이트 엔진의 엄격한 통합은 이미징 피드백에 기초한 최적화를 허용한다.

[0113] [0149] CE-보증, FDA-면제 시스템의 컴포넌트들은 아래에 설명되는 더 큰 동물 연구들에서 사용되었고, 본원에 설명된 듀얼-양상 입자와 함께, 예컨대, SLN 맵핑 임상 시험 프로토콜들로 통합될 수 있다. 생체내 입자 로컬화의 지점들에서 검출된 광학 신호들은, 적절한 파장들의 광에 의해 활성화되는 조직 구조들의 내인성 형광을 반사하는 간단히 자가형광이 아니며, 이것은 도 5d에 도시된 바와 같이 림프 노드 절제 전에 검출된 감마 방출들을 측정하는데 사용되는 휴대용 감마 프로브에 의해 확인될 수 있다. 생체내 연구들을 개시하기 전에, 입자 농도의 함수로서 광학 신호에서의 변화들을 측정하기 위해, 휴대용 카메라 시스템과 함께, 10 nm Cy5.5- 포함 cRGDY-PEG-C 도트들을 사용하여 연속 회색 연구가 수행되었다(도 5e).

[0114] 나노의료 애플리케이션들: 이미지-유도 수술중의 SLN 맵핑을 위한 듀얼-양상 실리카 나노입자들

[0115] [0150] 도 6은 본 개시내용의 실시예에 따른 자발적인 흑색종 미니스와인 모델에서 전이성 질환의 이미징을 도시한다. <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들 및 결합된 PET-광학 이미징 접근방식들은 자발적인 흑색종 미니스와인 모델에서 SLN 맵핑을 평가할 수 있다(Misfeldt, *Vet. Immunol. Immunopathol.*(1994); Oxenhandler, *Am. J. Pathol.*(1979); Millikan, *J. Invest. Dermatol.*(1974))(Sinclair miniature swine, Sinclair Research Center). SLN/s에서 차동 중앙 부하의 이미지-유도 전이성 질환 검출, 스테이징 및 평가는 상관 조직병리학과 관련하여 4-10 kg 미니스와인(n=5)에서 평가되었다. 아래에 설명되는 이들 연구들의 결과들은, <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들이 <sup>18</sup>F-FDG에 대해 대사과다 목 노드들 내의 전이성 중앙 부하의 우수한 검출 감도 및 식별을 가능하게 한 것을 제안하였다. 모든 미니스와인에서, <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트 투약 전에, 전이성 질환의 검사를 받기 위해 5 mCi(millicuries) <sup>18</sup>F-FDG의 조직 주사 다음에 동적 1 h 고해상도 및 전체 바디 <sup>18</sup>F-FDG PET-CT 스캔들이 수행되었다. 도 6a는 옆의 정맥내 주사 후에 우측(Rt) 목 뒤쪽으로 원발성 중앙(어두운 화살표) 및 단일의 SLN(화이트 화살표)을 보여주는 전체-바디 <sup>18</sup>F-FDG PET-CT 시상면 및 축 뷰들을 도시한다. 대표적인 동물에서, 대사과다 흑색종 병변 및 PET-에비드 우측-사이드 SLN은 도 6a에 도시된 바와 같이, 뒤쪽의 목에서 초기에 식별되었다. 이틀 후에, <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들(~0.5 mCi, >95% 순도)은 중앙 지점에 관하여 4-사분면, 피하 주사 도즈로서 투약되었다. 도 6b는 <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들(SLN, 화살표; 좌측-사이드 노드, 화살촉)의 피하, 4-사분면, 중앙 부근 주사 1시간 후에 쌍방 노드들을 드러내는 고해상도 PET-CT 스캔이다. 고해상도 및 전체 바디 동적 PET 스캔들은 주사 5 분 후에 이전의 <sup>18</sup>F-FDG 이미징 결과들을 확인하였고, 도 6b에 도시된 바와 같이, 2 PET-에비드 노드들의 부가적인 식별을 통해, 하나는 좌측 뒤쪽의 목 내에 있고, 제 2 SLN에 바로 앞쪽에 있다. 트레이서 섭취의 의심스러운 구역 또는 어떠한 다른 PET-에비드 노드들도 보이지 않았다.

[0116] [0151] 도 6c 및 도 6d는 좌측 뒤쪽의 목의 흑색-피그먼트 SLN(별표, c) 및 대측성 전이성 노드(화살촉, d)의 절단 표면들의 총체의 이미지들이다. 이미지 노드들은 적출 전에 핸드-헬드 PET 디바이스들을 사용하여 시각 검사 및 y-카운팅에 의해 노출된 외과의 침대 내에서 수술중에 확인되었다. 도 6c는, 도 6d에 도시된 바와 같이, 더 작은 (1.0 x 0.6 x 1.0 cm<sup>3</sup>) 뒤쪽의, 좌측-사이드 PET-에비드 노드와 비교할 때, 적출된 총체 노드의 견본들

이  $1.3 \times 1.0 \times 1.5 \text{ cm}^3$  을 측정하는 흑색-피그먼트(멜라닌-포함) SLN을 보여주는 것을 도시한다. 또한, 도 6e는 산란된 흑색종 클러스터들(화이트 화살촉)을 보여주는 H&E-스테인 SLN의 저전력 뷰이고, 도 6f는 H&E-스테인 SLN의 대응하는 고전력 뷰이어서, 흑색종 셀들(옐로우 화살촉들) 및 멜라노페이지들(화이트 화살촉들)을 드러낸다. H&E-스테인 SLN 조직 섹션들은, 도 6f에 도시된 바와 같이, 고전력 뷰들 상에 흑색종 셀들 및 멜라닌-포함 대식세포들(즉, 멜라노페이지들) 둘 모두로 구성된 저전력 뷰들(도 6e) 상에 어두운 흑색종 클러스터들을 드러낸다. 이러한 결과들은 적출된 원발성 병변들(도시안된 데이터)에 대한 것들과 유사하였다. 도 6g는 대표적인 SLN 조직에서 흑색종-특정 마커, HMB-45(화이트 화살촉)의 저전력 이미지이다. 도 6h는 HMB-45-스테인 SLN 조직의 고전력 이미지이다. 도 6i는 산란된 흑색종 클러스터들(화살촉)을 보여주는 H&E-스테인 대축성 림프절의 저전력 뷰이다. 도 6j는 흑색종 셀들(화살촉들)의 침투를 보여주는 대축성 노드의 고전력 이미지이다. 도 6k는 대표적인 정상 돼지 노드의 조직의 저전력 이미지이다. 도 6l은 대표적인 정상 돼지 노드의 조직의 고전력 이미지이다. 스케일 바들(bars): 1 mm(예컨대, i, k); 20  $\mu\text{m}$ (f, h, j, l). (*J. Clin. Invest.*, 2011, **121**, 2768-2780로부터 적응됨). 알려진 인간의 흑색종 마커, HMB-45를 통한 SLN의 면역 조직 화학 스테이닝은 저전력(도 6g) 및 고전력 뷰들(도 6h) 상에서 이러한 마커의 포지티브 표현을 보여주었다. 대조적으로, 좌측-사이드 PET 애비드 노드로부터 H&E 스테인 섹션들의 전력(도 6i) 및 고전력(도 6j) 뷰들은 흑색종 셀들 및 멜라노페이지들을 포함하는 몇몇의 더 작은 크기의 흑색종 클러스터들을 보여준다. 병리 분석에 의한 SLN에서보다 더 작은 10- 내지 20-폴드된 것으로 추정된 이러한 더 작은 노드에서 종양 부하는 타겟팅된 입자 프로브에 의해 민감하게 식별되었다. 목으로부터 수확된 대표적인 정상처럼 보이는 돼지 노드의 조직은 저전력(도 6k) 및 고전력(도 6l) 뷰들에서 어떠한 전이성 침투도 드러내지 않는다.

[0117] [0152] 도 7은 본 개시내용의 실시예에 따른, 프리-동작 PET 이미징을 사용하는 자발적 흑색종 미니스와인 모델에서의 이미지-유도 SLN 맵핑을 도시한다. 이들 연구들은, 트레이닝 종양 림프관 및 노드 전이들의 실시간 평가들을 수행하기 위해, 감마 프로브를 사용하는 라디오검출과 함께, 휴대용 **ArteMIS™** 형광 카메라 시스템을 사용하는 광학 이미징을 포함하도록 확장되었다. 도 7에 도시된 대표적인 미니스와인에서, 초기의 프리-동작 PET-CT 스캐닝은 다음의 절차를 사용하는  $^{18}\text{F-FDG}$  및  $^{124}\text{I-cRGDY-PEG-C}$  도트들을 사용하여 수행되었다. 도 7a 및 b는 좌측 골반 소프트 조직 덩어리(a, 화살표) 및 좌측 옆구리 SLN(b, 화살표)을 드러내는 축 CT 이미지들이다. 도 7c 및 d는 정맥내 트레이서 주사 다음에 종양(c, 블랙 화살표) 및 좌측 옆구리 SLN(d, 블랙 화살표) 내의 로컬화된 활동을 보여주는 축  $^{18}\text{F-FDG PET}$  이미지들이다. 축 CT 이미지는 원발성 골반 종양(도 7a) 및 트레이닝 SLN(도 7b)을 드러내고, 이것은 대응하는  $^{18}\text{F-FDG PET}$  스캔(도 7c 및 d) 상에 증가된 활동의 영역들로서 보여진다. 도 7e는 골반 장애(e, 화이트 화살표)에 관한 국소 주사의 지점을 보여주는 축  $^{124}\text{I-cRGDY-PEG-C}$  도트 동시-등록된 PET-CT 이미지이다. 도 7f는 골반 장애(e, 화이트 화살표)에 관한 국소 주사의 지점을 보여주는 관상  $^{124}\text{I-cRGDY-PEG-C}$  도트 동시-등록된 PET-CT 이미지이다. 도 7g는 도 7e에 대응하는 큰 방광 섭취의 증거를 포함하고 SLN(g, 화이트 화살표)으로 활동을 로컬화한 축 관상 동시-등록된 PET-CT 이미지이다. 도 7h는 도 7f에 대응하는 큰 방광 섭취의 증거를 포함하고 SLN(g, 화이트 화살표)으로 활동을 로컬화한 관상 동시-등록된 PET-CT 이미지이다. 도 7i는 핸드헬드 감마 프로브를 사용하는, 원발성 종양의 라디오활동 레벨들, SLN(생체내, 생체외) 및 원발성 종양(즉, 백그라운드)으로부터의 원격의 지점을 도시한다. 이들 결과들은 종양 지점을 중심으로  $^{124}\text{I-cRGDY-PEG-C}$  도트들의 피하의, 4-사분면 주사 후 약 5 분 후에 동적 PET-CT 이미징에 의해 이들 후에 확인되었고, 동시-등록된 축(도 7e 및 도 7g) 및 관상(화살표들, 7f, 7h) 뷰들은 이들 결과들을 보여준다. 프리-동작 스캐닝 다음에, SLN 지점 위에 놓이는 피부는 수술중의 로컬화를 위해 마킹되었고, 미니스와인은 수술중의 스위트로 수송되었다. 휴대용 감마 프로브(도 7i)를 사용하는 원발성 종양 및 SLN 지점들에 걸쳐 이루어지는 베이스라인 활동 측정들은 백그라운드 신호에 대해 SLN 내의 활동에서 20-폴드 증가를 보여주었다.

[0118] [0153] 도 8은 본 개시내용의 실시예에 따른, 상관 조직학을 통한 실시간 수술중의 광학 이미징을 보여주는, 자발적인 흑색종 미니스와인 모델에서 이미지-유도 SLN 맵핑을 도시한다. 수술중의 SLN 맵핑은 도 7에 도시된 동물에 대해 수행되었다. 도 8a-i는 노출된 노드의 골반의 2-채널 NIR 광학 이미징을 도시한다. 도 8a는 듀얼-채널 모델에서 디스플레이된 Cy5.5-통합된 입자들의 국소 주사를 갖는 RGB 컬러(그린)를 도시한다. 도 8b는 듀얼-채널 모델에서 디스플레이된 Cy5.5-통합된 입자들의 국소 주사를 갖는 NIR 형광 채널들(화이트)을 도시한다.

도 8c-f는 주사의 지점에 대해 원단인 트레이닝 림프관을 도시한다. 도 8f는 SLN('N')을 향해 연장되는 메인 트레이닝 원단(도 8f) 림프관 채널들(화살표들) 내의 형광 신호를 도시한다. 더 작은 직경 채널들이 또한 도시된다(화살촉들). SLN의 이미지들은 (도 8g) 컬러 및 (도 8h) NIR 채널들에서 디스플레이된다. 도 8i는 노출된 SLN의 컬러 이미지를 도시한다. 도 8j-m은 (도 8j, k) 및 다음의 (도 8l, m) 적출 동안에 컬러 및 NIR 채널들에서의 SLN의 이미지들을 각각 도시한다. 도 8n은 H&E 스테인 SLN의 저전력 뷰가 피그먼트 셀들의 클러스터(블랙 박스)(바=1 mm)를 보여주는 것을 도시한다. 도 8o는 도 8n의 더 높은 확대를 도시하고, 도 8n은 라운딩된 피그먼트 흑색종 셀들 및 멜라노페이지들(바=501.µm)을 드러낸다. 도 8p는 HMB-45-스테인(어두운 영역들) SLN의 저전력 뷰가 전이들(블랙 박스, 바=5001.µm)의 존재를 확인한 것을 도시한다. 도 8q는 도 8p의 더 높은 확대가 HMB-45+ 표현 흑색종 셀들(바=1001.µm)의 클러스터들을 드러내는 것을 도시한다.

[0119] [0154] 림프관 시스템의 실시간 광학 이미징에 대해, <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들의 제 2 피하 주사는 온전한 피부를 갖는 종양 지점을 중심으로 투약되었고, 신호는 컬러 및 Cy5.5 형광 채널들에서 보이고, 이것은 도 8a 및 도 8b에서 각각 도시된다. 인접한 결절성 골반이 노출되었고, 형광 신호는 도 8c에 도시된 주사 지점으로부터 메인 근부(도 8c 및 d), 중간(도 8e) 및 원단(도 8f) 림프 브랜치들로 흐르는 NIR 채널에서 보여지고, 이것은 도 8f에 도시된 SLN을 향해 트레이닝된다. 더 작은 직경 림프 채널들은 또한 가시화되었고, 도 8d 및 e에 도시된다. 도 8g 및 8h에 도시된 듀얼-채널 모드에서 보이는 흑색-피그먼트 SLN은, 도 8j-8m에 도시된 연속적인 결절성 적출 전에 도 8i에 도시된 바와 같이 추가로 노출되었다. 제자리(도 8k) 및 생체외(도 8m) 결절성 견본 내의 형광 신호는 감마 프로브(도 7i)를 사용하여 감마 방출들에 의해 확인되었고, H&E-스테인 조직 섹션들로부터의 저전력(박스, 도 6n) 및 고전력(도 8o) 뷰들 상의 종양 셀들의 산란된 클러스터들에 대응하는 것으로 보여진다. HMB-45의 포지티브 표현은 전이성 흑색종과 일치하여 저전력(도 8p) 및 고전력(도 8q) 뷰들 상에서 식별되었다.

[0120] [0155] 도 9는 본 개시내용의 실시예에 따른, <sup>18</sup>F-FDG 및 <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트 트레이서들의 비교에 의한, 전이성 질환으로부터의 염증의 식별을 도시한다. 도 9a-d는 조직 상관을 갖는 <sup>18</sup>F-FDG PET를 사용하는 염증성 변화들의 이미징을 도시한다. 도 9a는 <sup>18</sup>F-FDG PET 연구의 축 CT 스캔이 좌측 뒤쪽의 목(옐로우 화살표들) 내의 석회화를 도시하는 것을 도시한다. 도 9b는 융합된 축 <sup>18</sup>F-FDG PET-CT가 이러한 동일한 지점(화살표들)에서 대사항진 활동을 드러내는 것을 도시한다. 증가된 PET 신호는 또한 신진대사로 활성 뼈 구조들(별표들)에서 보여진다. 도 9c 및 9d는 H&E-스테인 석회화된 조직의 저전력 및 고전력 뷰들이 염증성 셀들의 광범위한 침윤을 보여주는 것을 도시한다. 도 9e-k는 종양 지점을 중심으로 <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들의 주사 다음에 전이성 질환 검출을 도시한다. 도 9e는 <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들의 프리-주사 축 CT 스캔이 뒤쪽 목(화살표들) 내의 석회화된 소프트 조직들을 도시하는 것을 도시한다. 도 9f는 동시-등록된 PET-CT가 석회화된 구역들(화살표)에 대응하는 어떠한 분명한 활동도 보여주지 않지만 우측(화살촉) 상의 PET-에비드 노드를 보여주는 것을 도시한다. 도 9g는 더 우수한 레벨에서 축 CT가 쌍방으로 노드들(화살촉들) 및 석회화된 포커스(화살표)를 보여주는 것을 도시한다. 도 9h는 융합된 PET-CT가 PET-에비드 노드들(N) 및 림프 배수(구부러진 화살표)를 보여주는 것을 도시한다. 석회화는 어떠한 활동(화살표)도 보여주지 않는다. 도 9i 및 8j는 저전력(도 9j) 및 고전력 뷰들이 노드 전이들의 존재를 확인하는 것을 도시한다. 도 9k는 3차원(3-D) PET 이미지 재구성으로부터 단일의 프레임이 다수의 쌍방의 전이성 노드들(화살촉들) 및 림프 채널들(실선 화살표) 트레이닝 주사 지점(화이트 별표)을 도시하는 것을 도시한다. 간(블랙 별표)에서 어떠한 중요한 트레이서 축적 없이 방광 활동(점선 화살표)이 보여진다. 간에서 어떠한 중요한 트레이서 축적 없이 방광 활동이 보여진다. 도 9c 및 9d의 스케일 바들은 500 µm을 나타내고, 도 9i 및 9j의 스케일 바들은 100 µm을 나타낸다. 놀랍게도, 그리고 관찰된 <sup>18</sup>F-FDG 결과들과 대조적으로, <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들은 이러한 미니스와인에서 전이성 종양 침투 및 염증성 프로세스들 사이를 구체적으로 구별하는 것으로 발견되었다. 셀룰러 및 서브셀룰러 레벨들에서 이들 에이전트들의 거동에서의 기계적 차이들뿐만 아니라 입자 표면 상의 인테그린-타겟팅 성분의 존재는 관측된 이미징 결과들을 설명할 수 있다. 육아종 질환(n=3)으로 인한 다수의 미니스와인 잠복 병리학적으로-증명된 염증성 변화들에서, 염증 및 다른 신진 대사적으로 활성 지점들을 식별하면서, <sup>18</sup>F-FDG는 전이성 질환을 검출하는데 실패하였다. 이러한 모순된 결과들은 전이성 질환을 선택적으로 타겟팅, 로컬화 및 스테이징하기 위한

<sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들의 능력을 강조하였고, 반면에 <sup>18</sup>F-FDG 는 염증의 지점들을 식별하는 것 대신에 많은 경우들에서 암 확산을 정확히 스테이징하는데 실패하였다.

[0121] [0156] 이러한 결과들을 예시하는 대표적인 미니스와인 연구에서, 초기의 축 <sup>18</sup>F-FDG PET-CT 스캔들은 <sup>18</sup>F-FDG PET (도 9b)에 대한 강렬한 활동의 구역에 대응하여, CT(도 9a)에 대한 좌측 뒤쪽의 목 내의 석회화를 도시하였다. 도 9c 및 9d는 육아종 질환과 일치하여 H&E 스테인 조직 섹션들의 저전력 및 고전력 뷰들이 확산 염증 변화들을 드러내는 것을 각각 도시한다. 도 9a 및 9b는 강렬한 <sup>18</sup>F-FDG PET 활동이 이러한 젊은 미니스와인의 신진 대사적으로 활성 골수 격실 내에서 부가적으로 보여진다는 것을 도시한다. 대조적으로, <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트 이미징 연구는 쌍방의 전이성 목 노드들을 식별하였다. 축 CT 이미징(도 9e) 상의 우측 목 노드는 동시-등록된 PET-CT(도 9f) 상에 PET-에비드인 것으로 보여지고, 더 우수한 CT 이미지(도 9g) 상의 부가적인 쌍방 노드들은 또한 융합된 PET-CT(도 9h) 상의 PET-에비드이었다. 또한, 도 7e 및 도 9g에 도시된 바와 같이 좌측 목 석회화들은 도 9f 및 9h에 도시된 동시 등록된 스캔들 상에 어떠한 PET 활동도 보여주지 않는다. 대응하는 H&E-스테이션 SLN 조직 섹션들은, 흑색종 세포 및 멜라노페이지들로 구성된 것으로 보여지는 저전력(박스, 도 9i) 및 고전력 뷰들(도 9j) 상에 어두운 흑색종 클러스터들을 드러내었다. 3D PET 재구성된 이미지들로부터 선택된 단일 프레임(도 9k)은 다시 다수의, 쌍방의 PET-에비드 목 노드들 및 연관된 드레이닝 림프 채널들을 예시하였다. 중요하게도, 간 영역에 걸쳐 상당한 트레이서 축적 없이 방광 1 h 사후-주사에서 별크 활동이 보여졌다.

[0122] [0157] 도 10은 본 개시의 실시예에 따라, 3-D 통합 <sup>18</sup>F-FDG 및 <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트 PET-CT를 도시한다. 도 10a-c는 도 9에서 도시된 CT 및 PET 이미징 데이터로부터 생성된 3-D 볼륨 렌더링된 이미지들을 도시한다. 도 10a는 어떠한 자명한 결절 전이(에스테리스크)도 도시하지 않는 PET-CT 퓨전 이미지(코로나리 뷰)를 도시한다. 뼈 구조들 내의 증가된 활동성이 식별된다. 도 10b,c는 <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들의 국소적 주입 이후 목 내의 양쪽 전이 노드(비어있는 화살표) 및 림프 채널들(구부러진 화살표)의 코로나리(도 10b) 및 수퍼리어 뷰들(도 10c)을 도시하는 고-해상도 PET-CT 퓨전 이미지들을 도시한다.

[0123] [0158] 위의 결과들은 <sup>18</sup>F-FDG(도 10a) 또는 <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들(도 10b 및 c)의 국소적 투여 이후 1시간 기간에 걸쳐 취득한 동적 이미징 데이터 세트들로부터 생성되는 PET-CT 퓨전 MIP 이미지를 상에서 보다 나은 이 점들에 대해 알게 되었다. <sup>18</sup>F-FDG에 대해, 결절 전이의 명백한 부재에 유의하고, 장황하게 증가된 활동성이 신진대사적으로-능동적인 뼈 구조들 내에서 보여진다. 이들 결과들과 대조적으로, <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들은 양쪽 드레이닝 림프 채널들과 함께, 전이성 목 결절을 검출하였다.

[0124] [0159] 몇 개의 평가된 미니스웨인에서, 입자 트레이서는 대사항진 프로세스들로부터 전이성 종양 침투를 구체적으로 구별하는 것으로 발견되었으며, 전이성 종양 침투는 비-특정 이미징 트레이서 <sup>18</sup>F-FDG(도 10)에 의해 통상적으로 검출된다. 대응하는 H&E-스트레인지드 SLN 조직 섹션은 이미징 결과들을 확인하여, 흑색종 세포들 및 멜라노페이지들로 구성된 어두운 흑색종 클러스터들을 드러낸다. 제 2 대표적 미니스웨인 연구에서, 프라이머리 골반 종양 및 드레이닝 SLN은 굴대모양 CT 이미징 상에서 초기에 식별되고, 그 후 대응하는 <sup>18</sup>F-FDG 및 2-일 후속 <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C' 도트 PET-CT 스캔 상에서 증가된 활동성의 영역들로서 확인되며, 후자는 종양 사이트 주위에 서브더멀 주입 이후 획득된다.

[0125] *이미지 가이드 인터벤션들에 대한 듀얼-모달리티 실리카 나노미립자들: 치료 반응*

[0126] [0160] 조직 염증 변화로부터 전이성 질환을 구분하는 <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들의 능력은, 치료 반응 평가들이 염증 변화들의 존재에 의해 종종 혼동되어서, 해석을 어렵게 할 때 잠재적으로 다양한 치료법 세팅들(수술-기반 또는 인터벤션식-구동)에서 이용될 수 있다. 이미지-가이드 인터벤션들, 예컨대 세라핀적 종양 어브레이션들은 (1) 반응의 더 앞선 포스트-프로시저 평가를 가능케 하도록; 2) 완전한 어브레이션을 검증하거나 치료 실패를 나타내는 잔류 종양을 검증하도록, 및 3) 종양 조사 전략들을 개선하기 위해 새로운 입자 플랫폼 및 이미징 디바이스 기술들의 혁신적인 커플링으로부터 특히 유리할 수 있다. 마이크로 어브레이션(Lubner, J. Vasc. Interv. Radiol. (2010)), 크라이오어브레이션(Erinjeri, J Vasc Interv Radiol (2010)), 라디오주파수 어브

레이션(RFA) (Abitabile, Eur. J. Surg. Oncol. (2007); Amersi, Arch. Surg. (2006); Farrell, AJR, Am. J. Roentgenol. (2003); Hong J Vasc Interv Radiol (2010)) 및 레이저 인터스티셔 세라피를 포함하는 국소적 어브레이티브 세라피들은 종양으로의 에너지 어플리케이션을 통해 국소적 열 손상을 유도한다. 이들 방법들은 통상적으로 수술적 적출에 비적격인 것으로 간주되는 환자들에서 대안적인 옵션들로서 이용된다 (Anderson, Clin. Nucl. Med. (2003); Purandare, Radiographics, (2011)). 추가로, 어브레이티브 세라피를 경험하는 환자들은 종종 동반되는 질환들로 인해 열등한 수술 후보들이다. 임상 실습에서 널리 이용되는 이들은, 이들이 상당히 더 적은 이환율을 갖는 외래환자 프로시저들로서 경피적으로 수행될 수 있고, 선택된 환자 코호트들에서 생존 및 삶의 질을 개선할 수 있기 때문에 특유의 이점을 제공한다(Purandare, Radiographics, (2011); Barker, AJR Am J Roentgenol, (2005)).

[0127] [0161] 통상적으로 어브레이션 프로시저 1-3달 후에 취득되는 정확한 포스트-세라피 이미징은 전통적으로 CT 또는 MRI와 같이 콘트라스트-강화 볼륨 이미징을 활용한다(Anderson, Clin. Nucl. Med. (2003); Purandare, Radiographics, (2011); Barker, AJR Am J Roentgenol, (2005)). 이들 기술들은 다수의 단점들에 시달린다. 먼저, 이들은 종양 영역의 크기의 비정상적인 강화 또는 성장의 존재를 식별하는 것으로 제한되어 잔류 종양 또는 재발 질환의 프라이머리 표시자들로 고려된다(Purandare, Radiographics, (2011)). 포스트-프로시저 평가들 상에서 어브레이션 존에 관한 분산된 림 강화는 어브레이션 존에서 염증 및 출혈에 관련될 수 있고, 종종 반드시 잔류 종양을 나타내진 않는다(Barker, AJR Am J Roentgenol, (2005)). 뚜렷이 비규칙적거나 결정성인 증가하는 강화는 종양이 의심된다고 고려된다. 그러나 이들 해석들은 논쟁의 여지가 있는데, 그 이유는 어브레이션 존은 몇 개월의 포스트-프로시저에 대해 예상된 것보다 더 크게 보일 수 있고, 강화는 또한 새살 또는 상처 조직 형성을 반영할 수도 있기 때문이다(Barker, AJR Am J Roentgenol, (2005); Vogt, J.Nucl.Med., (2007)). <sup>18</sup>F-FDG PET와 같은 기능적 방법들은 또한 국소적 어브레이티브 프로시저들의 효력 및 효과들을 평가하는데 이용되어 왔지만, 염증 변화들로부터 종양을 정확하게 구별하는 것에 대한 무능력에 시달릴 수 있다. 따라서, 현재 형태 또는 기능 평가들을 이용하여 어브레이티브 프로시저들에 대한 반응으로 조직 레벨에서 이미징 변화들의 해석(즉, 염증, 종양)은 특히, 앞선 시간 간격에서 상당히 어렵다. 필요한 것은 포스트-어브레이션 기간에 잔류 질환의 명백한 검출 및 어브레이션 성공에 대한 신뢰 가능한 엔드포인트들이다.

[0128] [0162] 도 11은 SLN의 단일-도즈 <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트 국소화를 도시한다. 도 11a는 퍼리투모랄 주입에 이후, 베이스라인 코로널 CT(화이트 화살촉)를 도시하고, 도 11b 및 도 11c는 PET(블랙 화살촉) 및 퓨즈된 PET-CT 이미지들(화이트 화살촉)을 각각 도시한다. 도 11b-d는 종양 <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트 활동을 도시한다. 도 11은 PET-에비드 외장성 레프트 골반 질량(블랙 화살표)을 도시한다. 도 11c 및 도 11d는 PET-에비드 리션(화이트 화살표) 및 SLN쪽으로의 트레이닝 림프 채널(애스터리스크) 내의 <sup>124</sup>I-cRGDYPEG-C 도트 흐름(휘어진 화살표)을 도시하는 결합된 PET-CT 이미지들이다. 도 11e 및 도 11f는 노드(아래 십자선) 내로 RFA 전극 qoc(f, 화살표) 이전에 SLN(예컨대, 화이트 화살촉)에 로케이팅되는 프리-어브레이션 굴대모양 CT 이미지들을 도시한다. 도 11g는 프리-어브레이션 퓨즈된 PET-CT가 증가된 SLN 활동(십자선 뒤쪽)을 드러내는 것을 도시한다. 도 11h는 포스트 어브레이션 PET-CT 스캔이 바늘 끝에 앞서 SLN 사이트에서 약간 감소된 활동을 도시한다. 도 11i는 SLN 으로부터의 코어 바이오스피 조직의 대응하는 프리-어브레이션 H&E 스트레이닝이 유색 종양 침투(bar = 200 gm)를 확인하는 것을 도시한다. 도 11j는 도 11i의 박성된 영역의 높은 확대가 흑색종 세포들의 대형의 둥근 유색 클러스터들(bar = 50 gm)을 드러낸다는 것을 도시한다. 도 11k는 포스트-어브레이션 H&E 스트레이닝이 부분적 종양-침투 노드(박스)내의 괴사 변화들 및 다초점 출혈(bar = 500 gm)을 보여주는 것을 도시한다. 도 9l은 림프양조직에 추가로(bar = 50gm), 전이 노드 내의 상당한 조직 괴사(화살촉)를 드러내는 도 9k의 높은 확대를 도시한다. 도 11m은 어브레이션 이전에 전이성 SLN의 TUNEL 스트레이닝을 도시한다(bar = 20 gm). 도 9n은 인접한 산란된 종양 초점들 및 정상 노드 조직(NT)을 갖는 괴사의 초점 영역들(어두운 영역)을 보여주는 포스트-어브레이션 TUNEL 스트레이닝을 도시한다(bar = 500 gm). 도 11o는 도 9n의 박스 영역의 높은 확대가 괴사에 부합하는 포지티브 TUNEL 스트레이닝(어두운 영역)을 보여준다는 것을 도시한다(bar = 20 gm).

[0129] [0163] 전이성 간 손상들의 미래의 어브레이션을 수행하는 것의 전조로서, 더 큰(즉, 1-2cm) SLN의 개념-입증 RFA(radiofrequency ablation) 연구는 <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들의 존재 시에 이른 치료 반응을 평가하기 위해 전이성 흑색종에 관하여 미니스웨인에서 수행되었다. RFA 이전 그리고 이후의 PET-CT 이미징 결과는 조작학적으로 상관되었다. 프라이머리 레프트 골반 종양에 관해 <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들 (~0.6 mCi)의 서브더멀 주입에 이어, 초기 베이스라인 코로널 CT는 종양 사이트(PET-에비드였음(도 11b 및 c))보다 뛰어난 2.2 x 1.6 cm SLN

(도 11a)을 보여주었다. PET-에비드 레프트 골반 종양이 또한 도시되며(도 11b), 퓨즈된 PET-CT 이미지들 상의 트레이닝 림프 채널 내에서 <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-C 도트들의 부가적이 흐름에 유념한다(도 11c 및 11d). 부가적인 일련의 CT 스캔들은 어브레이션 프로시저 이전에 노드를 국소화하고(도 11e) 노드 내로의 RFA 프로브 삽입을 안내(도 11f)하도록(십자선의 레벨 미만) 취득되었다. 대응하는 프리-어브레이션 코-레지스터드 PET-CT 스캔 상에서, PET-에비드 SLN은 십자선 바로 뒤에서 보여진다(도 11g). 부분적인 노드 어브레이션은 2개의 활성 팁 RFA 프로브(쿨-팁 어브레이션 시스템(Cool-tip ablation system), Covidien plc, 더블린, 아일랜드)를 이용하여 12분 동안 수행되었다. 포스트어브레이션 PET-CT는 전국 팁에 앞서 어브레이션 존에서 약간 감소된 트레이서 활동을 보여준다(도 11h).

[0130] [0164] 프리- 및 포스트-어브레이션 이미징 결과는 조각학적으로 확인되었다. SLN으로부터 프리-어브레이트된 코어 바이오스피 조직의 H&E 스트레이닝은 낮은-전력(도 11i) 및 높은-전력(도 11j) 뷰들 상에서 퍼진 전이성 종양 침투를 확인하였다. H&E 스트레이닝된 노드 조직 상에서 전이성 침투의 정도가 감소하는 포스트-어브레이션은 낮은-(도 11k) 및 높은 전력 뷰들(도 11l)에서 보여진다. 응고 괴사 및 림프 조직은 또한 다초점 출혈과 함께 식별된다(각각 도 11k 및 l). 어브레이션 이전의 TUNEL 스트레이닝된 높은-전력 뷰들은 산란된 신생 세포(도 11m)를 드러낸다. 포스트-어브레이션 TUNEL 스트레이닝 상에서, 괴사(레드)의 초점 영역들은 낮은-(도 11n) 및 높은-전력(도 11o) 뷰들 둘 다에서 보여진다. 개념-입증 SLN 맵핑 연구들에서, 자발적 흑색종 미니스웨인 모델에서 다수의 암 타겟들을 검출하기 위한 이러한 전력은, 각각이 상이한 흑색종-지향 펩티드(cRGDY-PEG-CW800-C'dots; aMSHPEG-Cy5.5-C'dots)로 기능적이 되는 2개의 스펙트럼-특정적 NIR 염료-함유 C'dots를 이용함으로써 이용될 수 있다.

[0131] [0165] 도 12는 본 개시의 실시예에 따라 PET 이미징 및 <sup>124</sup>IcRGDY-PEG-CW800-C'dots를 이용하여 미니스웨인에서 스크리닝 수술전 SLN 맵핑 연구를 도시한다. 도 12a는 골대모양 목 CT 이미지가 레프트 피부 연조직 질량(화살표)을 드러낸다는 것을 도시한다. 도 12b는 코-레지스터드 골대모양 PETCT 이미지들이 입자 트레이서의 국소적 주입의 사이트들에서 증가된 활동의 초점들을 보여준다는 것을 도시한다. 도 12c는 종양에 대한 보다 가까운 레벨에서 CT 이미지가 깊은 레프트 목 연조직들(화살표) 내에서 SLN을 드러낸다는 것을 도시한다. 도 12d는 코 레지스터드 골대모양 PET-CT 이미지가 모드에 대한 활동을 국소화한다는 것을 도시한다. 대표적 미니스웨인 연구에서, 전이성 노드 질환에 대한 수술전 PET-CT 스크리닝은 초기에, 레프트 어깨 영역(도 12a,b) 상의 프라이머리 피부 손상에 관해 이들 라디오라벨링된 입자 브로브들 - <sup>124</sup>I-cRGDY-PEG-CW800-C'dots - 중 하나의 서브더멀, 퍼티투모랄 주입 이후에 수행되었다. 레프트 목의 깊은 조직 내에 그리고 프라이머리 손상 근처의 잘-정의된 림프 노드는 수술전 골대모양 CT 이미징(도 12c) 상에서 보여진다. 증가된 활동은 대응하는 코-레지스터드 골대모양 PET-CT 스캔 상에서 이 노드 사이트에서 보여진다(도 12d).

[0132] [0166] 도 13은 본 개시의 실시예에 따라 aMSH-PEG-Cy5.5-C'dots를 이용하여 SLN 전이의 수술중 실시간 광학 이미징을 도시한다. 2채널 형광 이미징이 수행된다. 도 13a,b는 흑색종 미니스웨인 모델에서 프라이머리 종양 사이트 주위의 aMSH-PEG-Cy5.5-C'dots의 국소적 주입 이후 메인 림프 채널 내에서 주입 사이트로부터 SLN으로 연장하는 형광 신호(밝은 영역)의 듀얼-채널 모드(도 13a) 및 Cy5.5 채널(도 13b) 이미지들을 도시한다. SLN의 듀얼-채널 모드(도 13c,e) 및 Cy5.5 채널 이미지들(도 13d,f). 제 2 NIR 형광('블루') 신호(CW800 채널)는 또한 종양(c; 화살표) 근처 cRGDY-PEG-CW800-C'dots의 국소 주입 이후에 보여졌다. 추출되고 이동분된 노드의 듀얼-(도 13g) 및 Cy5.5-채널(도 13h) 이미지들. 도 13i 및 도 13j는 각각 H&E 스트레이닝된 SLN의 낮은- 및 (도 13j) 높은-전력 뷰들을 도시한다. 도 13k 및 도 13l은 각각 HMB45+ 스트레이닝된 SLN의 낮은- 및 높은-전력 뷰들을 도시한다. 수술중 수트에서, 제 1 시간에 대해, 전이성 노드 질환을 맵핑하기 위한 aMSH-PEG-Cy5.5-C'dots 인 제 2 흑색종-타겟팅 입자 프로브는 이 미니스웨인 모델(도 13)에서 평가된다. 특히, cRGDY-PEG-Cy5.5-C'dots는 결절 전이를 이미징하기 위해 임상적으로 번역되었다. 이 연구에 대해, Cy5.5 및 CW800 레이저 둘 다는 둘 다의 입자 프로브들이 아래에서 설명되는 바와 같이 검출되면 턴 '온'된다. aMSH-PEG-Cy5.5-C'dots (~7 nanomoles; 0.5 ml)은 프라이머리 손상 주위에 국소적으로 주입되었고, 노드 베이전의 외과적 노출 이후, 듀얼-채널(RGB 컬러/Cy5.5)의 실시간 광학 이미징은 Artemis™ 형광 카메라 시스템을 이용하여 수행되었다. 형광 신호(화이트 점)는 듀얼 채널 모드(도 13a) 및 Cy5.5 채널(도 13b)에서 관찰되었으며, 주입 사이트로부터 SLN으로 연장하는 트레이닝 림프 채널 내에서 유동한다. 듀얼-채널 모드(도 13c,e) 및 Cy5.5 채널(도 13d,f) 이미지들은 ~10분 p.i에 걸쳐 노출된 노드 내에서 형광 신호(그린)의 공격적 증가를 보여준다. 이 시간 동안, 제 2 입자 프로브인 cRGDY-PEG-CW800-C'dots는 프라이머리 종양(화살표: 도 13c) 주위에 주입되고, 형광('블루') 신호(CW800 채널)가 관찰되었다. SLN을 절제한 이후, 그것은 듀얼 채널(도 13g) 및 Cy5.5 채널(도 13h) 이미지들에

서 알 수 있는 바와 같이 형광 신호를 드러내기 위해 양분되었다. H&E 스트레인된 SLN의 낮은 전력 뷰(도 13 1)는 주로 중앙-제거 노드(화살표: bar = 1 mm)를 도시한다. 더 높은 확대는 둥근 유색 흑색종 세포들(화살표)(bar= 50 μm)를 드러낸다. HMB45+스트레인된 (레드) SLN의 낮은 전력 뷰는 전이성 질환(화살표 ; bar = 1 mm)을 확인하는 반면에, 더 높은 확대는 흑색종 세포들(화살표 bar = 50 μm)을 표현하는 HMB45+의 클러스터들을 드러낸다.

[0133] [0167] 도 14는 본 개시의 실시예에 따른 결절 전이의 멀티플렉싱된 이미징을 도시한다. HMB45+ 스트레이닝에 의해 흑색종의 (도 14d) 조작학 확인을 한 다운스트림 노드의 (도 14a) 합성 이미지 및 대응하는 (도 14b) Cy5.5 및 (도 14c) CW800 채널 이미지들. SLN으로부터 더 작은 절제된 림프 노드 다운스트림의 2개의 형광 채널 이미징이 취득(도 14a)되었고, Cy5.5(화이트, 도 14b) 및 CW800(화이트, 도 14c) 채널들 둘 다의 신호들에 유념한다. 흑색종의 조작학 확인은 HMB-45+스트레인된 SLN(도 14d)에서 발견되었다.

[0134] [0168] 림프 노드 전이들은 흑색종에 대한 결과의 강력한 예측자이다. SLN 맵핑을 이용하여 국부적 림프 노드들에서 미세전이들의 이른 검출은 적절한 치료 암(arm)으로의 환자들의 적절한 층화를 허용하고 환경 결과들을 개선한다. 현재 치료 기준 SLN 맵핑 및 바이오스피 기술들은 SLN/s의 방사능-기반 식별의 이용에 의존하지만, 이들 기술들의 다수의 제한들이 존재한다. 이들은 낮은 공간 분해능, 감소된 스테이징 정확도, 타겟 특수함의 부재, 외과 분야에서 알려지지 않을 수 있는 느린 트레이서 클리어런스, 및 SLN/s의 근접한 부근에 놓이는 필수 구조들에 대한 부상을 방지하기 위한 정확한 수술중 시각화의 부재를 포함한다.

[0135] [0169] 흑색종 선택적 이미징 프로브들로서 클리닉으로의 방사성표지(<sup>125</sup>I)-αMSH 펩타이드들의 변형은, 신장 대 중앙 비들의 증가를 발생시켰던 신장들에 있어서의 비특이적 축적의 결과 현재까지 성공적이지 않았다. 이 한계를 극복하는 것은, 신부전적으로 분비되는 C' 도트들에 대한 그의 부착뿐만아니라 펩타이드 설계, 입자 표면 화학물질, 및 펩타이드 결합 전략들에 대해 이루어진 적응을 포함하여 제품 개발의 모든 수준에서 혁신을 요구하고 있다. FDA-IND 승인은, 2개의 타겟으로 되는 NIR 염료 함유 실리카 입자 제품들에 대해 이전에 수용되었던 바와 같이, 전이성 결절 질환을 맵핑하는 데에 최적화되었던 제 3 IND-인에이블링 기술의 생성-CW800 염료 함유 αMSH-PEG-CW800-C' 도트들이 생성될 수 있다.

[0136] [0170] 또한, 다수의 스펙트럼-구분 광학 신호들을 동시에 검출할 수 있는 신형 휴대용 고감도 멀티스펙트럼 형광 카메라 시스템(ArteMISTM, Quest Medical Imaging, QMI)과 함께, 대동물의 흑색종 모델들에서의 다수의 암 타겟들의 실시간 멀티플렉싱된 광학 검출을 위한 이 제품 및 FDA-IND 승인 cRGDY-PEG-Cy5.5-C' 도트들의 결합 사용은 이후 임상 시험들에서 유효화될 수 있는 신형 스테이징 바이오마커들을 생성할 수 있다. ArteMIS™ 카메라라는, 훨씬 더 높은 공간 및 파장 해상도를 달성하면서 기존의 "블랙 박스" 소동물 이미징 기술들과 연관되는 한계들을 극복한다. ArteMISTM 시스템의 멀티플렉싱 전략들은, 결합 친화력과 결합력을 향상시키기 위해서 기존의 쥐 신경 결합 펩타이드들(NBP)을 화학적으로 적응(예컨대, 고리화)시킴으로써 정상 신경 조직 마커들을 검출하는 신규한 염료-기능화 신경 결합 펩타이드 프로브들 (및 대응 입자 복합체들)의 개발을 알리기 위해 확장될 수 있다.

[0137] [0171] 더 새로운 세대, 생체적합성 입자 플랫폼은 본원에 설명된 실시예들에 따라 중요한 암 타겟들의 선택적 프로빙을 가능하게 하기 위해 적극적으로 조정될 수 있고, 전이성 질환의 확산을 통제하는 세포 및 분자 프로세스들에 중요한 통찰력들을 제공할 수 있다. 멀티모달리티 이미징에 대한 이러한 플랫폼들의 추가 적응은, 이미지-유도 절차 셋팅들의 다양성으로 이러한 프로세스들을 탐구하기 위한 집도의 또는 인터벤셔널리스트(interventionalist)에 의해 유익하게 사용될 수 있다. 광학적 및 PET 이미징 둘 모두를 위해 개발된 하나의 이러한 듀얼-모달리티 플랫폼, 임상-변형 인테그린-타겟팅 실리카 나노파티클은 다수의 핵심 설계 기준 - 작은 크기, 뛰어난 휘도, 강화된 중앙 조직 유지, 및 낮은 배경 신호를 만족시키며, 이 기준은 이를, 휴대용 실시간 광학 카메라 시스템들(즉, ArteMIS)과 결합될 경우 SLN 생체검사 절차들 동안 SLN 로컬리제이션 및 스테이징을 위한 이상적인 에이전트가 되게 한다. 주변 신경 조직 이외에, 종종 공존 프로세스들인 흑색종 모델들에 있어서 변경되는 조직 염증으로부터 메타스테틱 질환을 구별하는 능력은 미래의 치료 반응의 평가를 위해 보다 정확하고 신뢰할 수 있는 마커를 제공할 수 있다.

[0138] 실시간 동시 이미징

[0139] [0172] 일부 실시예들에서, 본원에 설명된 방법들 및 시스템들은, 피험자 내에서 상이한 프로브 종들로부터 상이한 파장들의 방사선을 동시에 검출하고 각각의 프로브 종들로부터 수신된 신호들 사이에서 구분한다. 일부 실시예들에서, 이것은, 복수의 형광 리포터들을 여기시키기 위해서 광의 다수의 여기 파장들을 전달시킴으로써

2 또는 그 초과와 구분가능한 파장들에서 형광을 생성시키도록 구성되는 광원; 상기 검출기들이 실시간으로 상이한 방사 신호들을 동시에 측정할 수 있도록 수신된 광을 렌즈를 통해 복수의 공간 분리식 검출기들로 지향시키도록 구성되는 프리즘; 및 피험자 내부 형광의 이미지들을 제공하기 위해서 2 또는 그 초과와 구분가능한 파장들에서 검출된 형광에 대응하는 신호들을 프로세싱하도록 구성되는 프로세서를 포함하는 장치로 성취된다. 일부 실시예들에서, 이는 신호들의 멀티플렉싱을 포함한다.

[0140] [0173] 일부 구현들에서, 멀티플렉싱 능력들을 제공하기 위해서, 카메라가 정확히 동일한 오브젝트의 다수의 파장들에서 사진을 찍거나 또는 동영상들(연속 이미지들)을 촬영할 것이 필요하다. 일부 실시예들에서, 이는, 카메라가, 모든 센서들(2개 또는 그 초과)이 단일 렌즈들을 통해 오브젝트를 "보고" 따라서 동일한 뷰를 갖는 프리즘-형 구조 상에 다수의 검출기들을 포함할 것을 요구한다. 이 실시예에서, 검출기들 상의 픽셀들은 오브젝트의 정확히 동일한 방사 신호의 상이한 파장을 검출하고 있다. 일부 실시예들에서, 이 지식은 비(ratio) 이미징 및/또는 다른 타입들의 이미징 프로세싱의 성능으로 하여금 스펙트럼 불혼화(unmixing)를 수행하게 한다.

[0141] [0174] 일부 실시예들에서, 화학 물질을 여기시키고 관찰되는 형광 효과를 발생시키기 위해서 방사 신호를 알고, 이후, 상이한 여기 파장들을 출력할 수 있는 라이트 엔진에 이것이 직접 링크되도록 측정되는 신호로부터 결론을 내는 것이 유용하다. 일부 실시예들에서, 이러한 작업을 수행하기 위해서 카메라와 라이트 엔진 사이에 직접 링크가 존재한다.

[0142] [0175] 일부 실시예들에서, 충분한 신호 대 배경 비를 생성하기 위해서, 특수 설계된 필터가 렌즈의 전면에 배치된다. 이 멀티밴드 필터는, 광원으로부터 인입되는 임의의 고출력 여기를 차단시키지만(따라서, 필터가 라이트 엔진 레이저 광으로 튜닝됨), 모든 다른 광(따라서, 가시적인 광 및 관심있는 발광 파장들 모두)에 대해 투명하도록 설계된다. 일부 실시예들에서, 광이 렌즈를 통해 통과되는 경우, 이 광은, 관심있는 방사 신호들의 파장들과 정확히 일치하는 파장에 기초하여 광을 분리하는 프리즘으로 통과된다. 일부 실시예들에서, 프리즘과 센서 사이에, 측정하기 원하는 방사 신호를 정확하게 일치시키기 위해서 검출기가 픽업하는 민감도를 줄이기 위해서 최종적인 작은 대역 필터가 배치된다. 일부 실시예들에서, 멀티플렉싱 신호들의 민감도를 구분하는 것이 외에도, 예컨대, 별개의 검출기를 통해 가시적인 컬러 신호를 또한 검출할 수 있고, 검출된 신호들의 컬러 이미징의 오버레이(예컨대, 중첩)를 추가로 가능하게 한다.

[0143] [0176] 현재 시스템들은 일반적으로 컬러의 경우 단일 검출기들에 기초한다. 이들은 동시에 다수의 채널들을 검출할 수 없지만, 대신에, 시간 멀티플렉싱 방식으로 검출되고 있으며, 여기서, 검출이 (컬러 이미지와 형광 이미지 사이에서) 시간 기간 동안 전환거나 또는 실시간 전환을 위해 높은 교류 주파수(50 헤르츠 이상)가 사용된다. 이 기술은, 시간 팩터가 도입되기 때문에 스펙트럼 불혼합과 함께 사용될 수 없고 이전 검출된 신호가 인입되는 위치와 정확히 동일한 위치로부터 신호들이 인입한다는 것을 보장하지 않는다. 또한, 전력의 광원 안정성은, 신호 안정성에 영향을 미치는 더 큰 변동들을 가지며, 따라서, 불혼화 신호의 결과를 갖는다.

[0144] [0177] 상이한 구조들을 갖는 개별 염료들을 검출하는 다른 이미징 시스템들이 있다. 그러나, 이러한 시스템들은 멀티플렉싱 또는 디멀티플렉싱을 수행하지 않는다. 염료들 간에 관련이 없기 때문에, 이들은 별개의 형광 이미지들로서 검출되어야 한다. 이러한 다른 시스템들의 경우들에서, 하나의 염료로부터의 신호 정보가 다른 염료의 신호와 검출가능하게 관련되지 않는다.

[0145] [0178] 그러나, 본원에 설명된 시스템들 및 방법들을 이용하여, 예컨대, 라이트 엔진을 결합시키고 라이트엔진과 카메라 사이에서 추가로 매칭시킴으로써, 멀티플렉싱된 염료들이 신호들 둘 모두에 기여하는 것이 관찰될 수 있다. 또한, 비율 이미징과 이미지들 둘 모두로부터의 정보를 이용하는 것에 의해, 이러한 신호들이 디멀티플렉싱되고 식별될 수 있다. 일부 실시예들에서, 염료들, 시스템들 및 본원에 기재된 방법들이 다른 기술들에 의해 관찰되지 않은 신호들의 동시의, 실시간 이미징을 수행할 수 있다. 본원에 기재된 방법들은, 예컨대, 내시경; 형광 내시경; 루미네스스 이미징; 생물발광 단층촬영; 시간 분해 투과율 이미징; 투과율 이미징; 비선형 현미경; 초점 이미징; 음향-광학 이미징; 광음향 이미징; 반사율 스펙트럼; 분광법; 간섭성 간섭측정법; 간섭측정법; 광학 간섭 단층촬영; 확산 광학 단층촬영 및 형광 매개 분자 단층촬영(지속파, 시간도메인 주파수 도메인 시스템들 및 초기 광자) 및 광 산란, 흡수, 편광, 발광, 형광 수명, 양자 산출율, 및 급냉의 측정을 포함한 광학 이미징의 모달리티들 및 측정 기술들과 함께 수행될 수 있다.

[0146] 멀티 채널 이미징 시스템 특징들

[0147] [0179] 본원에 설명된 시스템들 및 장치는 실시간으로 상이한 파장들에서 광 신호들의 동시 검출을 수행하는 이들의 능력에서 이전의 이미징 시스템들과 다르다. 이미징 장치는, 실시간으로 다수의 염료들로부터 다수의 파

장들을 동시에 검출하는 멀티채널 형광 카메라 시스템을 포함한다. 이미징 장치는, 더 높은 신호대 잡음비를 갖는 다수의 타입들의 프로브 중들로부터 구분가능한 신호들을 수집할 수 있는 다수의 검출기들 및 연관되는 회로를 사용하는 휴대용 형광 이미징 시스템을 포함한다. 일부 실시예들에서, 시스템이, 다른 이전의 이미징 시스템들이 그러한 것과 같이, 광학 시간 분할 멀티플렉싱을 이용하여 단일 검출기에서 수신된 다수의 신호 타입들을 구분하지 못한다. 예컨대, 광학 시분할 멀티플렉싱을 수행하지 않는다.

[0148] [0180] 명확하게 구별되는 방사 신호를 갖는 염료 함유 입자들을 위한 반응을 달성하기 위해서, 특정 여기 파장이 각각의 염료에 제공되어야 한다. 다수의 여기 소스들을 결합하는 능력은 본원에 설명된 바와 같이 멀티플렉싱 방법에 대해 중요하다. 여기 소스들은 또한, 화이트 광의 추가와 함께, 상당한 파워가 될 수 있다.

[0149] [0181] 일부 실시예들에서, 이미징 시스템은 원하는 파장 및 원하는 파워의 양을 제공할 수 있는 라이트 엔진을 포함한다. 그러나, 시스템은 또한, 결과적으로 발생된 구별가능한 방사 파장들 사이에서 구별할 수 있는, 예컨대, 카메라의 채널들이 각각의 염료-입자의 상이한 방사 파장들을 감지할 것이다. 염료들로부터의 방출 신호들이 단일 렌즈(또는 일부 실시예들에서, -복강경)를 통과하여 시스템으로 진입하고, 적절한 센서들에 대한 그들의 파장에 따라 분할되고 지향된다. 각각의 센서는 방사 신호를 검출할 수 있다. 염료 간의 누화 또는 중첩이, 예컨대, 비 스캐닝 기술들을 이용함으로써 이와 같이 측정될 수 있다. 신호를 보는 동안, 시스템은, 신호가 "순수" 신호(일 신호 또는 다른 신호)의 축적인지 또는 상이한 신호들의 조합인지를 결정할 수 있게 한다.

[0150] [0182] 특정 실시예들에서, 카메라 시스템은 인입하는 신호를 해석하고 파장 분할을 수행하는 데 사용되는 프리즘 기술을 포함한다. 광학 필터들과 함께, 광 출력은, 결과적으로 발생된 신호가 프로브 중들일 뿐이며, 라이트 엔진으로부터 생성된 광이 아니라는 것을 확인하기 위해서, 카메라의 감지 윈도우에 존재할 수 있는 라이트 엔진으로부터 어떤 광을 제거하도록 제어된다.

[0151] [0183] 일부 실시예들에서, 장치는, 멀티-채널 및 멀티-스펙트럼 이미지들 상의 초점을 지닌 이미지-획득 및 이미지 조작 프로그램을 포함한다. 일부 실시예들에서, 프로그램은, 개방 절차들을 위한 렌즈 또는 최소 침습 절차들을 위한 복강경과 함께 사용될 수 있는 멀티채널 휴대용 카메라에 의해 캡처되는 이미지들을 지원한다. 일부 실시예들에서, 이러한 프로그램은, 오퍼레이터로 하여금 동시에 모든 카메라 채널들을 시각화할 수 있게 한다. 일부 실시예들에서, 멀티-채널 휴대용 카메라는, 하나의 RGB 컬러 채널 및 형광체들을 위한 2개 또는 그 초과도의 전용 채널들을 갖는다. 일부 실시예들에서, 형광 채널들은 가시광선 또는 적외선 파장 범위 내의 신호들을 캡처할 수 있다.

[0152] [0184] 본원에 설명되는 시스템들 및 방법들을 활용하기 위해 사용될 수 있는 엘리먼트들을 갖는 시스템들은, 다음: ArteMIS™ 시스템(Quest Medical Imaging, 네덜란드) 및 고-에너지 무선 PET 프로브(Intramedical Imaging LLC, Hawthorne, CA)를 포함할 수 있지만, 이것으로 제한되지 않는다.

[0153] [00185] 도 15a는 본원에 설명된 다양한 실시예들에서 사용될 수 있는 휴대용 이미징 장치의 개략도를 도시한다. 휴대용 이미징 장치(1500)는 예시의 목적으로 본 개시물의 단순화된 도시를 나타낸다. 라이트 엔진(1502)은, 피험자(1526)의 관심 영역(1508) 내의 타겟 조직에서 흡수되는 형광체들 각각을 여기시키기 위한 기능들 및 타겟 파장들에서 여기 광을 발생시킨다. 일부 실시예들에서, 라이트 엔진(1502)은 관찰 시에 사용되는 나노입자들에 대해 요구되는 여기 파장들에 대해 적용되는 광의 특정 스펙트럼을 발생시키도록 구성된다(예컨대, 레이저는, 주어진 파장, 예컨대, 650nm 내지 900nm 범위 내에서 근적외선 여기 광을 제공함). 다른 실시예들에서, 라이트 엔진은 추가로, 여기 광, 가시광, 여기 광, 또는 본원에 기술된 다양한 방법들을 이용한 이들의 임의의 조합을 생성하도록 구성된다. 추가 실시예들에서, 라이트 엔진(1502)은, 조명을 위한 넓은 스펙트럼 광과 여기를 위한 좁은 스펙트럼 광 둘 모두를 발생시킨다. 다양한 실시예들에서, 피험자(1526)는, 내적, 시각적 조사 또는 침습 수술(생체 내)을 필요로 하는 의료 상태로 고통받는 인간 또는 동물이다. 일부 실시예들에서, 여기 및 검출은 비침습적 방법들에 의해 수행된다. 특정 실시예들에서, 피험자(1526)는 (시험관 내) 샘플 또는 생체검사이다. 라이트 엔진(1502)은 관찰 윈도우(1510)를 조명하고 여기시키기 위해서 광섬유 다발(104)을 따라 광 지향시킨다. 이미, 예컨대, 로컬 주사를 통해 투여된 나노입자들은, 여기 광에 대해 응답하고 알려진 스펙트럼(레드, 그린, 또는 블루와 같은 파장 범위) 내에서 광을 방출한다. 광범위 스펙트럼 광 및 방출된 형광이 하나 이상의 비디오 센서들(예컨대, CCD 카메라 센서, CMOS 카메라 센서 등)에 의해 카메라(1512)에서 수집된다. 카메라(1512)는, 비디오 신호 스트림(1514)을 따라 2개 이상의 센서들 각각으로부터 시각적 데이터를 투영한다. 비디오 신호가 이미지 프로세싱 엔진(1516)으로 공급되며, 이미지 프로세싱 엔진에서, 비디오 신호에 대한 다양한 프로세싱의 레벨들이 수행된다. 특정 실시예들에서, 이미지 프로세싱 엔

진(1516)은 하나 이상의 비디오 프로세싱 디바이스들(예컨대, 실시간 디스플레이를 위해 비디오 데이터를 프로세싱하고 그리고/또는 적응시키도록 구성되는 FPGA 및/또는 CPU들)을 포함한다. 일부 실시예들에서, 이미지 프로세싱 엔진(1516)은 비디오 프로세싱 디바이스들의 다수의 모듈들(예컨대, 프리-프로세싱 모듈들, 포스트-프로세싱 모듈 등), 및/또는 비디오 프로세싱 디바이스들의 다수의 채널들을 포함한다(예컨대, 각각의 채널은, 하나 또는 그 초과 센서들 각각으로부터 획득된 비디오를 프로세싱하도록 구성됨). 일부 실시예들에서, 프리-프로세싱 모듈에서의 비디오 프로세싱 디바이스들은, FFT를 이용하여 시간-도메인 비디오 데이터를 주파수-도메인 데이터로 변환하고, 주파수-도메인 데이터를 공간-도메인 데이터로 변환하고, 시간-도메인 데이터를 공간-도메인 데이터로 변환하고, 그리고/또는 공간 샤프닝 또는 디블러링을 수행하는 동작들을 실시간으로 수행하도록 구성된다. 특정 실시예들에서, 포스트-프로세싱 모듈의 비디오 프로세싱 디바이스들은, 관심 영역(1508)의 이미지 픽셀들 각각과 연관된 이질성 및/또는 조직 타입을 암호해독하기 위해서 사용되는 각각의 스펙트럼, 흐름 추적, 및 공간 텍스처 기반 분류기들의 자동 디컨벌루션과 같은 동작들을 수행하도록 구성된다.

[0154] [0186] 이미지 프로세싱 엔진은, 인터넷과 같은 네트워크(1522)를 통해 메디컬 이미징 데이터 저장소(예컨대, 나노메드 데이터베이스)와 인터페이스하도록 추가적으로 구성된다. 메디컬 이미징 데이터 저장소(1524)는, 프로세싱된 비디오 신호 스트림(1528)의 비디오 분석에 기초하여 관심있는 영역(1508)에 대한 정보를 제공하도록 구성된다. 메디컬 이미징 데이터 저장소(1524)는, 시각적인 데이터, 연관된 메타데이터, 및/또는 피험자(1526)에서 관심있는 특정한 영역, 조직 타입, 또는 다른 유용한 카테고리화에 대응할 수 있는 다른 메디컬 데이터의 집합을 포함한다. 특정한 실시예들에서, 비디오는, 이미지 프로세싱 엔진(1516) 또는 메디컬 이미징 데이터 저장소(1524) 또는 둘 모두를 통해 분석된다. 그 후, 메디컬 이미징 데이터 저장소에 의해 생성 및/또는 리트리브된 메디컬 정보는, 이미지 프로세싱 엔진(1516)으로 다시 중계되며, 프로세싱된 비디오 스트림(1528)을 중분시키기 위해 사용된다. 입력 및 디스플레이 디바이스(예컨대, 터치-스크린 모니터(1518))는, 프로세싱된 비디오 스트림(1528)을 디스플레이하며, 동작 또는 분석을 수행하는 의사에 의해 추가적으로 구성될 수 있다. 터치-스크린 모니터(1518)는, 원하는 동작, 분석, 조직 타입, 및/또는 관심있는 영역에 적절한 프로세싱된 비디오 스트림(1528)을 제시하기 위해, 의사가 이미지 프로세싱 엔진(1516) 및/또는 메디컬 이미징 데이터 저장소(1524)에서 다양한 모듈들과 상호작용할 수 있게 한다. 저장 디바이스(1520)(예컨대, 데이터베이스, 물리 저장 볼륨, 네트워크 저장 디바이스, 클라우드-저장 디바이스 등)는, 프로세싱되지 않은 비디오 스트림(1514) 및/또는 프로세싱된 비디오 스트림(1528)을 캡처 및/또는 수집하도록 구성된다. 특정한 실시예들에서, 저장 디바이스(1520)는, 터치-스크린 모니터(1518) 상에 디스플레이된 비디오 출력을 추가적으로 저장한다. 추가적인 실시예들에서, 저장 디바이스(1520)는, 메디컬 이미징 데이터 저장소의 정확도 및 유용성을 구축 및 개선시키기 위해, 유용한 메타데이터 및/또는 메디컬 정보와 함께 데이터 스트림들을 메디컬 이미징 데이터 저장소에 업로딩하도록 구성된다.

[0155] [0187] 일부 실시예들에서, 카메라(106) 및 광 프로젝터(1506)(예컨대, 링 광)는 단일 유닛으로 결합된다. 추가적인 실시예들에서, 카메라(1512) 및 광 프로젝터(1512)는 피험자(1526)를 인비트로 검사하기 위해 사용된다. 일부 실시예들에서, 카메라(1512) 및 광 프로젝터(1506)는, 개복술 시에 비보로 피험자를 검사하기 위해 사용된다. 다른 실시예들에서, 카메라(1512) 및 광 프로젝터(1506)는, 최소의-외과 수술 및/또는 조사를 위하여 복강경으로 수집되고 그리고/또는 그에 의해 적응된다.

[0156] [0188] 도 15b를 참조하면, 카메라(1512)는, 시각적인 정보의 특정한 스펙트럼 범위에 대응하는 다수의 비디오 신호들을 생성하도록 구성된다. 관심있는 영역은 광 프로젝터(1536)에 의해 조명 및 여기되며, 라이트 엔진(1502)에 의해 생성된 결합된 스펙트럼들을 포함하는 결과적인 넓은 스펙트럼 광(1534)은 카메라 어퍼처(1560)에서 수집된다. 넓은 스펙트럼 광은, 단일축 렌즈(1538)에 의해 수집되고 넓은-스펙트럼 필터(1542) 상으로 안내되며, 그 필터는 여기 광이 아니라 임의의 광을 실질적으로 제거하도록 구성된다. 특정한 실시예들에서, 넓은 스펙트럼 광은, 카메라(1512)에 의해 수집된 필터링되지 않은 시각적인 정보를 보호하기 위해, 먼저 편향되고 부가적인 비디오 센서로 안내된다. 넓은-스펙트럼 광이 광으로부터 필터링된 이후, 프로브 종들에 의해 생성된 형광성 광은 프리즘(1540)으로 안내된다. 프리즘(1540)은, 필터링된 광(1536a, 1536b, 1536c)(집합적으로, 필터링된 광(1536))을 적절한 비디오 센서에 안내하도록 기하학적으로, 조직상으로, 그리고/또는 화학적으로 구성될 수 있는 본 발명의 일 실시예에 따른 프리즘의 간략화된 묘사이다. 본 발명의 특정한 실시예들에 따른 프리즘들의 다양한 예들은 이후에 추가적으로 상세히 논의된다. 프리즘(1530)은, 형광성 스펙트럼들 각각이 개별적으로 관측될 수 있는 3개의 별개의 통로들로 광을 분할하도록 구성된다. 일 실시예에서, 필터링된 광(1536a, 1536b, 1536c)은 각각, 레드, 그린, 및 블루 광을 표현한다. 필터링된 광(1536)은, 필터링된 광(1536)의 그린 및 블루 컴포넌트들을 실질적으로 제거하는 협소-스펙트럼 레드 필터(1534a)를 통해 안내된다. 특정한 실시예들에서, 필터는 필요하지 않으며, 다양한 프리즘 표면들의 속성들은, (예컨대, 기하학적으로

로, 조직상으로, 화학적으로, 에어 갭들을 사용하여, 또는 다른 수단에 의해) 원하는 파장의 광만을 반사하도록 구성되며, 별도의 협소한-파장 필터는 필요하지 않다. 그 후, 결과적인 협소하게-필터링된 레드 광(1532a)은 비디오 센서(1534a)에 의해 수집된다. 나머지 형광성 광 스펙트럼들은, 실질적으로 그린 및 실질적으로 블루 비디오 스트림들을 각각 생성하기 위하여 협소한-스펙트럼 필터들(1534b 및 1534c)에 의해 유사하게 필터링되며, 비디오 센서들(1534b 및 1534c)에 의해 수집된다. 그 후, 이들 비디오 스트림들은, 예컨대, 센서들 각각에 의해 검출된 조직 타입들 사이의 향상된 컬러 구별을 사용하여, 채널들 각각에서 조명된 다양한 조직 타입들 사이의 구별을 향상시키기 위해, 이미지 프로세싱 엔진에 의해 결합되며, 추가적으로 증분된다.

[0157] [0189] 특정한 실시예들에서, 다음의 특허 출원들에서 설명된 시스템들 및 방법들의 특성들이 사용될 수 있다: 2014년 5월 30일자로 공개된 "Broad spectrum excitation light and laser based light engine"의 국제(PCT) 공개공보 제 W02014/081298호, 2014년 1월 7일자로 공개된 "Method and device for detecting fluorescence radiation"의 네덜란드 특허 출원 제 2009124호, 및 2014년 12월 8일자로 공개된 "Two-dimensional imaging system, device comprising an imaging system, and method for calculating a parameter for a two-dimensional range"의 네덜란드 특허 출원 제 2010883호.

[0158] [0190] 도 16a는, 링-형상 셋업의 내부 광섬유 번들들(1610) 및 외부 광섬유 번들들(1605)을 갖는 광섬유 케이블(1600)을 도시하며, 내부 광섬유 번들들(1610)은 외부 광섬유 번들들(1605)보다 더 작은 직경을 갖는다. 광섬유 번들들은 "로지컬" 번들을 생성하는 더 작은 섬유들로부터 구축되며, 여기서, 각각의 더 작은 섬유는 통상적으로, 동일한 파장의 광을 수신한다. 더 큰 및 더 작은 광섬유 번들들의 다수의 구성들은 최종 섬유 케이블을 구성하기 위해 사용될 수 있으며, 상이한 스테킹 형태들은, 최상의 효율을 제공하기 위해 육각형들, 랜덤한 분산, 또는 기타 등등과 같이 사용될 수 있다.

[0159] [0191] 도 16b는 도 16a의 결합된 섬유 케이블(1600)을 도시하며, 광 모듈, 현재의 예에서는 여기 광(예컨대, 레이저 또는 LED) 모듈(11615)은 그에 부착된 그 케이블을 갖는다. 부착된 섬유 케이블(1600)을 갖는 광 모듈(1615)은, 생성된 광을 섬유 케이블을 통해 출력하는 라이트 엔진(1620)을 형성하는 것으로 지칭될 수 있다. 여기 광 모듈(1615)은 렌즈들을 이용한 다수의 여기 광 다이들 또는 여기 광들을 포함하며, 각각의 여기 광 또는 렌즈들은, 결합된 섬유(1600)의 광섬유 번들들(1605, 1610) 중 하나에 버트-커플링된다. 따라서, 렌즈들을 이용한 여기 광 다이들 또는 여기 광으로부터의 광은, 결합된 광섬유 케이블(1600)의 광섬유 번들들(1605, 1610)으로 효율적으로 커플링된다.

[0160] [0192] 도 16d에 예시된 바와 같이, 광섬유 번들로 커플링된 LED들 대신 (또는 그에 부가하여), 고체 상태 레이저 모듈들(1630)은, 버트-커플링 또는 렌즈 구성 중 어느 하나를 통해 광섬유 번들로 효율적으로 커플링될 수 있다. 레이저들이 코히런트 광원이므로, 레이저들은, 버트-커플링(작은 광섬유 번들들)을 통해 또는 렌즈 시스템을 통해 광섬유 번들들로 커플링될 수 있다. 애플리케이션에 의존하여, 어느 하나 또는 다른 것이 사용될 수 있다. 광원으로부터 광섬유 번들의 섬유들로의 광의 효율적인 커플링을 위해, 더 큰 필드가 조명되도록, 광이 광원을 출력하는 경우 조정되는 광의 각도를 갖는 것이 유리하다. 따라서, 평행한 레이저 빔은, 광이 발산하고 그에 따라 동일한 각도들로 번들의 섬유들을 떠나도록, 그 빔이 광섬유 번들(1640)로 커플링되기 직전에 렌즈(1635)에 진입한다.

[0161] [0193] 따라서, 라이트 엔진은 또한 LED와 레이저 광원들을 결합시킬 수 있다.

[0162] [0194] 또한, 다수의 여기 라이트 엔진들(1620) 각각으로부터 출력된 하나 또는 그 초과 광섬유 번들들은 하나의 더 큰 섬유 케이블(1625)로 함께 번들링될 수 있다. 이것은 도 16c에 개략적으로 예시된다. 따라서, 3개의 라이트 엔진들(1620) 및 케이블(1625)의 시작부의 어셈블리는 결합된 라이트 엔진(1605)을 형성한다.

[0163] [0195] 섬유 케이블(1625)은 각각의 라이트 엔진들(1620)로부터 광섬유 번들들(1645a, 1645b, 1645c)을 수신한다. 일 실시예에서, 아웃고잉 광섬유 번들들(1645d, 1645e, 1645f) 각각은, 모든 인커밍 광섬유 번들들(1645a, 1645b, 1645c)로부터의 섬유들로 구성된다. 그와 같이, 인커밍 광은 아웃고잉 광섬유 번들들(1645d, 1645e, 1645f)에서 균일하게 혼합된다.

[0164] [0196] 일 실시예에서, 복수의 다이들 또는 렌즈들은 동일한 광광섬유 번들(1605, 1610)에 버트-커플링된다. 일반적으로, 모두 동일한 파장들로 광을 방출하는 복수의 다이들(또는 레이저들)은 단일 광원을 형성하는 것으로서 고려될 수 있다. 대안적인 실시예에서, 하나의 다이 또는 렌즈는, 정밀하게 하나의 광광섬유 번들(1605, 1610)에 버트-커플링된다.

[0165] [0197] 상이한 여기 광 다이들은 여기 광 모듈(1615)에서 제공될 수 있다. 예컨대, 그린 및 블루 여기 광들은,

일부 광섬유 번들들이 그린 광을 수신하고 다른 광섬유 번들들이 블루 광을 수신하도록 제공될 수 있다.

- [0166] [0198] 일 실시예에서, 레이저 소스들 및 LED는, 예컨대, 외부 상의 큰 광섬유 번들들(1605)에 광을 제공하기 위해 여기 소스, 및 중심의 링 광을 형성하는 광섬유 번들들(1610)에 광을 제공하기 위해 레이저들을 사용하여 결합된다.
- [0167] [0199] 모든 LED들 및 레이저들은, 온도(이것은 사용된 소스에 의존함)를 더 양호하게 제어하기 위해, 적절한 어느 쪽이든 개별적으로 또는 쌍들로 제어된다.
- [0168] [0200] 본원의 설명에 따른 라이트 엔진이 다수의 LED들 및/또는 레이저들을 용이하게 결합시키는 것을 가능하게 하기 때문에, LED들 및/또는 레이저들 그 자체는 더 낮은 전력으로 구동될 수 있으며, 열을 증가시킴으로써 야기되는 더 낮게 생성된 열 및 더 작은 출력 파장 시프트들을 초래하여, 더욱 파장 안정된 광원을 산출한다. 온도를 제어하고 안정된 온도로 광원들을 유지하기 위한 전자기기들을 갖는 피드백 루프가 이러한 라이트 엔진에 제공된다.
- [0169] [0201] 모든 광섬유 번들들(1605, 1610)이 더 큰 섬유 케이블(1730)로 통합되는 경우, 도 17에 개략적으로 도시된 여분의 필터링 모듈(1705)은, 번들로부터 원치않는 파장들 또는 주파수들의 광을 제거하기 위해 부가될 수 있다. 필터링 모듈(1705)은, 그로부터 광을 수신하기 위한 적어도 하나의 입력 광섬유 번들(1730) 및 광을 출력하기 위한 적어도 하나의 출력 광섬유 번들(1735)에 접속된다. 인커밍 광은, 다이크로익 미러(1720)에 안내되는 평행한 빔으로 렌즈(1710)에 의해 포커싱된다. 다이크로익 미러는, (파장에 의존하여) 광 중 일부를 선택적으로 투과시키고, 스펙트럼의 다른 부분들을 반사시킨다. 투과된 광은, 제 2 렌즈(1715)에 의해 수집되고, 출력 광섬유 번들(1735)의 입구 상으로 포커싱된다. 반사된 광은, 예컨대, 그것을 흡수 싱크(1725)로 안내함으로써 폐기된다. 다이크로익 미러(1720)의 투과 및 반사 속성들에 의존하여, 광의 스펙트럼의 일부가 제거될 것이다. 스펙트럼의 일부의 그러한 제거는, 예컨대, 넓은-스펙트럼(화이트 광) 입력 광으로부터 형광성 방출 파장들을 제거하기 위해 이용될 수 있다.
- [0170] [0202] 도 16c를 참조하면, 다수의 라이트 엔진들을 포함하고, 랜덤하게 분산된 광섬유 번들들(1645d, 1645e, 1645f)에서 라이트 엔진들의 출력을 결합하는 구성을 사용하는 것은, 이러한 라이트 엔진에 접속된 링 광이 모든 입력 파장들을 갖는 광을 균일한 그리고 균일하게 분산된 방식으로 오브젝트 상으로 모든 입력 파장들을 갖는 광을 분산시킬 수 있다는 부가된 이점을 갖는다. 균일한 분산은 혼합 모듈을 사용함으로써 선택적으로 개선될 수 있다.
- [0171] [0203] 균일하게 분산된 "평평한" 광원을 사용하는 것은, 균일하게 분산된 광을 이용하여 피험자를 조명하도록 허용하여, 더 정밀한 계산들을 허용하고, 어떠한 비균일한 광 분산 효과들을 허용하지 않는다. 광 링과 같은 광 분산 디바이스와 결합되는 경우, 광이 하나의 스팟으로부터 도래하는 경우 야기되는 것과 같은 셰이딩 효과들을 또한 방지하는 것이 가능하다. 예컨대, 종래 기술의 라이트 엔진으로부터 비균일하게 분산된 광 필드들을 갖는 광원들 및 디바이스들은, 계산들에서 복잡도 및 에러들을 도입하고, 컬러 링들 및 밝은 스팟들로서 나타날 수 있으며, 통상적인 조명 애플리케이션들에서 원치않는 효과들인 셰이딩 및 반사를 제공할 수 있다.
- [0172] [0204] 도 18을 참조하면, 일부 실시예들에서, 동일한 파장의 광의 결합을 허용할 뿐만 아니라 동일한 컬러이지만 상이한 컬러 빈들(컬러 빈들은, 함께 매우 근접한 제어된 피크 여기 소스 파장들을 제조함)로부터의 것인 여기 소스들을 결합시키는 라이트 엔진은 일반적으로 빈 당 +5nm이다. 이것은, 높은 전력 넓은 스펙트럼 제어된 라이트 엔진(도 15a)을 생성하기 위해, 상이한 빈들로부터의 여기 소스들을 결합시킬 뿐만 아니라 동일하고 상이한 파장들을 결합시키는 것을 가능하게 한다.
- [0173] [0205] 따라서, 이러한 섬유 기술을 사용함으로써, 도 19에 예시된 바와 같이, 링 광(1915)이 제공될 수 있다. 도 16에 도시된 개략도를 다시 참조하면, 다수의 라이트 엔진들(1920a, 1920b, 1920c)은 각각의 광섬유들 또는 광섬유 번들들(1945a, 1945b, 1945c)을 통해 광을 중앙의 섬유 케이블(1625)에 제공한다. 번들들(1945a, 1945b, 및 1945c)로부터의 섬유들은, 혼합된 출력 광섬유 번들들(1945d, 1945e, 1945f)을 형성하기 위해 랜덤하게 결합된다. 라이트 엔진들(1920a, 1920b, 1920c)이 동일한 스펙트럼들을 제공하면, 섬유들의 랜덤한 결합이 생략될 수 있다.
- [0174] [0206] 도 20은, 멀티-대역 필터가 라이트 엔진을 매칭시키고, 광원으로부터 더 높은 여기 광을 차단시키지만 모든 다른 광에 대해서는 여전히 투명할 수 있다는 것을 시연한다. 도 21은, 상이한 파장들의 레이저들을 이용한 광원으로부터의 여기 이후의 출력 스펙트럼을 도시한다. 도 22는, 특정한 프로브 중들(즉, C 또는 C 도트들)의 화학적 방출 파장들을 차단하기 위해 라이트 엔진에서 필터를 사용하는 특성을 도시한다.

- [0175] [0207] 도 23은, 케이블(2310)을 이용하여 통신 센터(2315)(이 통신 센터(2315)는 프로세서를 포함함)에 디지털 식으로 연결되는 3 채널 핸드헬드 카메라(2305)를 포함하는 광학 루프를 디스플레이한다. 링 라이트(2320)가 케이블(2325)을 이용하여 라이트 엔진(2330)에 연결되고, 이 라이트 엔진(2330)이 TTL 및 RS232 케이블을 이용하여 통신 케이블(2315)에 연결되어, 광학 루프가 클로징된다. 통신 센터(2315)에 연결된 메디컬 키보드 및 마우스(2340)에 의해 제어되는 메디컬 디스플레이(2335)를 포함하는 트롤리가 또한 묘사된다. 모든 전자장치들은 메인즈 절연 트랜스포머(2345)에 연결된다. 또한, 암(2350)이 묘사되고, 이 암(2350) 상에, 카메라(2305)가 장착될 수 있거나 또는 사용되지 않을 때 크래들(2335)에 치워질 수 있다.
- [0176] [0208] 일부 실시예들에서, 검출기들은, 물리적 2D 공간 이미지를 제공할 CCD, CMOS, SCMOS 또는 다른 검출기들을 포함할 수 있다. 이미지들은 시스템에 의해 수신되고, 하나의 센서가 최장 노출 시간을 정의하도록 타이밍되며, 그리고 이동 아티팩트들을 감소시키기 위해, 모든 다른 센서들은 그들의 상대적으로 더 짧은 노출이 최장 노출 시간의 끝에 동기화되도록 타이밍된다.
- [0177] [0209] 도 24는 본원에 설명되는 실시예들에 따라, 2D 이미징 시스템(2410)의 엘리먼트들을 개략적으로 도시한다. 광원(LS) 또는 라이트 엔진(2425)이 샘플(2420)을 비추고, 반사된 광은 렌즈(2425)에 의해 이미징 시스템(2410)의 입구에 포커싱된다. 이미징 시스템은 2 채널 프리즘 어셈블리(2430)를 포함하고, 이 2 채널 프리즘 어셈블리(2430)는, 렌즈(2425)로부터의 입사 광을 제 1 채널(2475, 프리즘(2435)으로부터 나옴) 및 제 2 채널(2480, 프리즘(2440)으로부터 나옴)로 스플리팅하도록 구성된 두 개의 프리즘들(2435 및 2440)을 포함한다. 제 1 채널(2475)에서의 광은 필터(2445)에 의해 필터링되고, 이차원(2D) 센서(2450)에서 검출된다. 제 2 채널(2480)에서의 광은 슬릿(2455), 분산 프리즘(2460), 필터(2465)를 통해 전송되고, 그리고 마지막으로 2D 센서(2470)에서 검출된다.
- [0178] [0210] 2D 센서들(2450, 2470)은 2D 센서 어레이를 가지며, 2D 이미지를 검출 및 출력할 수 있다. 필터들은 과장 또는 과장 범위를 선택하도록 구성될 수 있다. 특정 실시예들에서, 2475에 있는 필터(2445)가 좁은 과장 범위(예컨대, 검출되고 있는 과장의 방출 주위)를 선택하도록 구성되는 반면에, 제 2 채널(2480)에 있는 필터(2465)는 넓은 범위, 예컨대, 400 - 1000 mm를 선택한다. 실제, 필터는 제 2 채널(2480)에서 요구되지 않을 수 있다. 제 1 채널(2475)에 있는 2D 센서(2450)는 선택된 과장(들)에서 2D(공간적, 좌표들 x, y를 가짐) 이미지를 생성하도록 구성된다.
- [0179] [0211] 제 2 경로에서, 슬릿(2455)은 스캔 라인을 따르는 광을 제외한 모든 광을 차단한다. 일차원 광 패턴이 분산 프리즘(2460)에 제공되고, 이 분산 프리즘(2460)은 광의 다양한 과장들을 공간적으로 분리시킨다. 결과적 광 분포가 필터(2465)를 통과하고, 그리고 2D 센서(2470) 상에서 이미징된다. 따라서, 제 2 채널(2480)에 있는 센서는 일 방향으로 광 주파수/과장을 측정하고, 그리고 다른 방향으로 공간 좌표(스캔 라인이 좌표 x 방향으로 있다면, x)를 측정한다.
- [0180] [0212] 이미징 시스템(2410)은, 2D 센서(2450)에 의해 감지된 이미지의 어느 라인이 슬릿(2455)에 의해 선택된 스캔 라인에 대응하는지가 알려지도록 교정된다. 다시 말해, 검출기(2470)에 의해 측정된 스펙트럼/공간 데이터가 검출기(2450)에 의해 측정된 2D 공간 데이터에 맵핑될 수 있다. 제 2 채널 검출기(2470)에 의해 샘플링된 과장들이 제 1 채널 검출기(2450)에 의해 샘플링된 모든 과장들을 포함하면, 교정이 체크될 수 있다 - 제 1 채널 검출기(2465)에 의해 사용된 과장들의 범위에 걸쳐 제 2 채널 검출기(2470)에 의해 측정된 스펙트럼 응답을 통합함으로써 획득된 1D (공간) 응답은, 적어도 그 형상이, 제 1 채널 검출기(2465)의 2D 이미지의 대응하는 라인에 매칭되어야 한다.
- [0181] [0213] 센서들(2450 및/또는 2470)(가능하게는, 필터(2445, 2465)와 결합됨)은 빔-스플리터(2430) 및 분산 프리즘(2460) 각각의 출력 채널들 각각에 붙여질 수 있다. 이 어레이먼트는 기계적 안정성을 제공한다.
- [0182] [0214] 빔 스플리터, 본 예에서 프리즘 어셈블리(2430)는, 에너지 스플리팅 빔 스플리터 또는 다이크로익 코팅에 기초하여, 광을 적어도 두 개의 채널들(2475, 2480)로 분할하지만, 이에 제한되지 않는다. 위에서 언급된 바와 같이, 제 2 채널(2480)은, 그것이 제 1 채널(2475) 및 제 2 채널(2480)의 픽셀들 간의 알려진 정합을 갖는 교정된, 서로 정합된 이미지 시스템을 야기하는 미리정의된 방식으로, 제 1 채널(2475)에 정렬된다. 2D 이미지의 모든 각각의 대응하는 픽셀에 대해, 완전한 스펙트럼 응답 플롯이 제공될 수 있다는 것은, 이러한 정합된(또는 교정된) 픽셀들의 라인을 위한 것이다.
- [0183] [0215] 실시예에서, 슬릿(2455)은, 샘플에 대한 슬릿의 포지션, 및 이에 따라 2D 이미지 데이터에서의 스캔 라인의 포지션이 특정 공간 범위 내에서 이동될 수 있도록, 모터가 갖추진다.

- [0184] [0216] 도 25는 2525에서 사용될 수 있는 슬릿(2505), 분산 프리즘(2510), 필터(2515), 및 2D 센서(2520)의 어셈블리의 사시도를 개략적으로 도시한다. 50 - 200  $\mu\text{m}$ 의 폭을 가질 수 있는 슬릿은 수평선을 생성한다. 라인을 따르는 광은 분산 프리즘(20)을 통해 유도되고, 이 분산 프리즘(20)은 파장 컴포넌트들을 분리시키고, 이들을 상단에 블루 그리고 바닥에 레드(20)로 수직으로 프로젝팅한다. 그 후, 2D 센서의 라인들 전부가 상이한 파장을 "감지"하도록, 2D 센서(2520)(가능하게는, 필터(2515)를 앞세움)가 분산 프리즘(2510) 뒤에 배치 및 정렬된다. 센서의 각각의 라인의 레졸루션은 약 2 nm를 표현하는데, 블루 측에서는 약간 더 낮고 그리고 레드/적외선 측에서는 더 높다(라인당 4 nm).
- [0185] [0217] 도 26은 도 24의 구성의 결과적 이미지들을 개략적으로 도시한다. 제 1 채널 센서(2450)는 2D 이미지(2415)를 선택된 파장으로 생성한다. 제 2 채널 센서(2470)는 스펙트럼들(세기 I 대 파장 X)의 세트(2420)를 생성하고, 각각의 스펙트럼은 스캔 라인을 따르는 포인트(좌표 x)에 대응한다. 데이터(2415 및 2420)를 설명하는 다른 방법은, 데이터(2415)가 2D 공간-공간 세기(x, y, I) 데이터인 반면에, 데이터(2420)는 2D 스펙트럼-공간 세기(X, x, I) 데이터란 점이다. 여기서, (x, y, I)는 대응하는 x 및 y 좌표들을 이용하여, 측정된 세기 값들의 표를 표시한다.
- [0186] [0218] 표는 세기를 좌표들 x 및 y의 함수로서 표시하는 함수 I(x,y)의 샘플 포인트들로서 보일 수 있다. 마찬가지로, (X, x, I)의 표로 나타낸 데이터는 세기를 파장 및 좌표 x의 함수로서 표시하는 함수 I(X, x)의 샘플 포인트들로서 보일 수 있다. 유사하게, I(X, y)는 파장 및 좌표 y의 함수이다. 샘플들의 파장 범위는 예컨대, 400 내지 1000 nm일 수 있다. 세기들은 절대 값들일 수 있거나, 교정된 값들일 수 있거나, 또는 상대적(임의적) 단위들로 표현될 수 있다.
- [0187] [0219] 도 24에서 샘플(2420)의 오버뷰에서, 대시 라인(2410)은 스캔 라인을 표현한다. 세트(2420)의 스펙트럼 데이터는 이 라인을 따르는 공간 포인트들에 대응한다.
- [0188] [0220] 도 27은 본 발명의 실시예에 따른 이미징 시스템에서 네 개의 채널들(C1(2730), C2(2735), C3(2740), C4(2745))을 생성하기 위해 사용될 수 있는 4-웨이 빔 스플리터(2700)의 예를 도시한다. 빔 스플리터(2700)는 다섯 개의 프리즘들(2705, 2710, 2715, 2720, 2725)을 포함한다.
- [0189] [0221] 도 28은 도 27의 4 웨이 스플리터(2700)를 사용하는 이미징 시스템에서 결과적 이미지들의 예를 도시한다. 채널 C1(2730) 및 채널 C2(2735)는, 각각 스캔 라인(2805)을 따라서 (X, y, I) 데이터를 측정하고 스캔 라인(2810)을 따라서 (X, x, I) 데이터를 측정하기 위해, 스펙트럼 이미징 유닛들에 연결된다. 채널 C3(2740) 및 채널 C4(2745)는, 각각  $(x, y, IIR)$  2D 적외선 데이터 및  $(x, y, Ivis)$  2D 가시 광 데이터를 측정하기 위해, 2D 이미징 유닛들에 연결된다. 도 28의 예에서, 스캔 라인들(2805, 2810)은, 십자선이 형성되도록 직각이다.
- [0190] [0222] 도 29는 상이한 파장들의 하나 또는 그 초과 2D 이미지들에 대한 두 개의 수평 라인들(2905, 2910)을 사용하여, 서로 가까운 다수의 분산 라인들을 샘플링하는 상이한 구성을 도시한다. 따라서, 도 28과의 주요 차이는, 이제, 스캔 라인들(2705 및 2710)이 평행하고 수직이 아니란 점이다.
- [0191] [0223] 도 30a-도 30d는 비율 R1/R2의 결정을 예시한다. 도 30a에서, 예컨대, 670 nm 파장 범위(3005)의 평균 세기 및 920 나노미터 파장 범위(3010)의 평균 세기만이 사용되면, 범위(3010) 주위의 형광 방사선의 존재는 R1/R2의 결정시 에러를 유발할 것이다. 도 30b에서 알 수 있는 바와 같이, 평균 세기(3015)를 갖는 670 nm의 방사선은 거의 정확하지만, 평균 세기(3020)를 갖는 920 나노미터의 방사선은 과대추정되며, 이는 너무 낮은 R1/R2 비율을 야기한다. 그에 반해서, 실시예들은, 적어도 스캔 라인들을 따라서, 추가 스펙트럼들(예컨대, ICG 여기 및 형광)의 영향이 제거되는 것을 허용한다. R1 및 R2에 각각 대응하는 세기들(3025 및 3030)은 ICG의 교란 영향으로부터 자유롭고, 이는 R1/R2의 정확한 결정을 허용한다.
- [0192] [0224] 스캔 라인들을 따라서, "미가공" R2 값(84) 및 필터링된 R2 값(3030) 둘 다 결정되기 때문에, 검출 가능한 신호에 속하는 920 나노미터의 방사선의 프랙션이 알려져 있다(즉, 3020의 피크는 3030의 피크로 나뉨). 이 교정 값을 사용하여, ICG 스펙트럼들의 영향을 제거하거나 또는 적어도 감소시키기 위해, 전체 2D 범위에 걸쳐 측정된 920 나노미터에서의 평균 ("미가공") 세기들이 정정될 수 있다.
- [0193] [0225] 도 31은 다이크로익 프리즘 어셈블리를 통과하는 광 경로들을 개략적으로 도시한다. 이제, 광을 레드(3150), 그린(3155), 및 블루(3160) 컴포넌트들로 분리시키도록 구성된 예시적 다이크로익 프리즘 어셈블리가 이러한 어셈블리의 기능을 예시하기 위해 논의될 것이다. 그러나, 실시예들은 레드, 그린, 및 블루 광으로의 분리로 제한되지 않는다. 다양한 파장들 또는 파장 범위들이 본원에 설명된 다양한 실시예들에 따라 사용될 수

있음이 고려된다. 다이크로익 프리즘 어셈블리가, 본 개시내용의 다양한 실시예들의 원하는 애플리케이션에 의해 요구되는 임의적인 파장들 또는 파장 범위들로 광을 분리시키도록 구성될 수 있는 광 분리 수단임이 당업자에게 명백할 것이다.

- [0194] [0226] 레드(3150), 그린(3155) 및 블루(3160) 컴포넌트들을 포함하는 광이, 어셈블리의 바닥 표면으로서 여기서 도시된 입사 표면(3145)을 통해 어셈블리에 들어간다. 제 1 프리즘(3105)과 제 2 프리즘(3110) 사이의 제 1 전이 표면(3135)은, 블루 광을 반사시키고 레드 및 그린 광을 투과시키도록 구성되는 코팅을 포함한다. 블루 컴포넌트 B(3160)는 거의 완전히 반사되고, 그리고 제 1 프리즘(3105)의 형상으로 인해, 센서(3120)가 부착된 면을 통해 제 1 프리즘을 나간다. 적용된 코팅은 그레이티드 굴절률 코팅일 수 있다.
- [0195] [0227] 그린 G(3155) 및 레드 R(3150) 컴포넌트들은 제 1 전이 표면(3135)을 통과한다. 제 2 프리즘(3110)과 제 3 프리즘(3115) 사이의 제 2 전이 표면(3140)에는, 레드 광을 반사시키지만 그린 광이 통과하도록 허용하는 코팅, 예컨대, 다른 그레이티드 굴절률 코팅이 제공된다. 따라서, 레드 광은 표면(3140)에서 반사되고, 그리고 제 2 센서(3125)가 부착된 면을 통해 제 2 프리즘을 나간다. 그린 광은 제 2 전이 표면(3140) 및 제 3 프리즘(3115)을 통과하고, 그리고 제 3 센서(3130)가 부착된 면을 통해 나간다. 프리즘 어셈블리를 통과하는 이들 경로들 각각은 채널로서 알려져 있다.
- [0196] [0228] 다시, 본 발명의 실시예들이 예시적 레드(3150), 그린(3155), 및 블루(3160) 분리로 제한되지 않음이 주목된다. 사용되는 코팅(들)의 반사/투과 파장에 의해 결정된 임의의 구성의 컴포넌트들이 사용될 수 있다. 예컨대, 일 채널이 400 내지 650 nm(블루, 그린, 및 레드) 파장 범위의 광을 포함하고, 범위 650 내지 750 nm(레드, 근-적외선)의 다른 광을 포함하며, 제 3 채널이 범위 750 내지 1000 nm(적외선)의 광을 갖도록 하는 적절한 코팅들이 사용될 수 있다. 부가하여, 프리즘의 출구와 센서 사이에 필터들이 배치될 수 있다.
- [0197] [0229] 따라서, 도 31의 예로 돌아가면, 레드(3150), 그린(3155), 및 블루(3160) 컴포넌트들은 제 1, 제 2 및 제 3 검출기들(3120, 3125, 및 3130)에 의해 샘플링된다. 앞서 언급된 바와 같이, 프리즘들(3105, 3110, 3115)에 대한 재료 및 표면들(3135 및 3140)의 적절한 코팅들이 사용된다면, 이들 원리들은 임의의 광 컴포넌트들에 적용되며, 반드시 레드, 그린 블루에 적용되는 것은 아니다.
- [0198] [0230] 통상적으로, 에어 갭들은 종종, 레드 광을 반사시키기에 적절한 제 2 일시적 표면(3135)을 제공하기 위해 사용된다. 일부 실시예들에서, 그레이티드 굴절률 코팅이 또한, 임의의 일시적 표면(3135) 상에서 사용될 수 있다. 이러한 코팅은 원칙적으로 임의의 파장에 대해 적용될 수 있다. 이러한 코팅은 에어 갭들에 대한 필요를 제거하며, 이는, 모듈이 컷팅될 때, 에어 갭들이 먼지로 필링될 수 있기 때문에, 유리하다.
- [0199] [0231] 도 32는 세 개의 확장형 프리즘들(3210, 3215, 3220)을 포함하는 다이크로익 프리즘 어셈블리 모듈(3205)의 사시도를 개략적으로 도시한다. 작은 컷팅되지 않은 조각들을 함께 프레싱함으로써, 진공 본딩이 수행된다. 본딩을 추가로 강화하기 위하여, 유리 시트(3210)가 모듈의 각각의 면(프론트 그리고 백)에 부착된다. 추후에, 내시경에서 사용하기 위해 형성되는 다이크로익 프리즘 어셈블리가 형성될 때, 이 시트는 제거될 수 있다. 시트는 또한, 형성된 다이크로익 프리즘 어셈블리에 남아 있을 수 있다.
- [0200] [0232] 본 발명의 실시예에 따라, 내시경 팀에서의 사용에 적합하지 않은 적어도 하나의 치수를 갖는 다이크로익 프리즘 어셈블리 모듈(3205)은 컷팅 라인(3240)을 따라 컷팅된다.
- [0201] [0233] 도 33은 도 32를 참조하여 설명되는 컷팅 프로세스에 따른 예시적 다이크로익 프리즘 어셈블리이다. 다이크로익 프리즘 어셈블리(3315)는 높이 H, 폭 W, 및 길이 L2로서 표시되는 치수들을 갖는다. 컷팅 이후, 내시경 팀에서의 사용에 적합한 적어도 하나의 다이크로익 프리즘 어셈블리(3315)가 획득된다. 반복되는 컷팅들은 복수의 다이크로익 프리즘 어셈블리들(3315)을 산출할 것이다.
- [0202] [0234] 도 34는 설명되는 컷팅 프로세스에 의해 획득되는 다이크로익 프리즘 어셈블리(3315)의 예를 도시한다. 어셈블리(3315)는 폭 W, 높이 H, 및 길이 L2를 갖는다. 길이 L2는 어셈블리(3315)가 일부였었던 모듈(3205)의 길이 L보다 훨씬 더 작다. L2에 대한 전형적 값은 0.5 mm 내지 2 mm이다. H에 대한 전형적 값은 0.5 mm 내지 2 mm이고, W에 대한 전형적 값은 또한 0.5 mm 내지 2 mm이다.
- [0203] [0235] 도 35에서, 본 발명의 실시예에 따른 내시경 팀의 길이-방향 단면이 도시된다. 입사 경로(3405)를 따라 내시경 팀에 진입하는 입사 광은 본 발명의 실시예에 따라, 커버 플레이트(3420)를 통해 투과되고, 렌즈(3425)에 의해 다이크로익 프리즘 어셈블리(3430)에 포커싱된다. 어셈블리(3430)는 모듈(3205)을 컷팅하는 위에서 설명되는 방법에 의해 획득될 수 있다. 어셈블리(3430)는 내시경 팀에서의 사용에 적합하도록 디멘셔닝될 수 있다. 어셈블리(3430)의 치수들은 각각의 방향에서 0.5 내지 5 mm, 바람직하게는, 0.5 내지 2mm 또는 1 내지 1.5

mm일 수 있다.

- [0204] [0236] 다이크로익 프리즘 어셈블리(3430)에는 센서들(3435)이 제공된다. 이 센서들은 CCD(Charge-Coupled Device)들을 포함할 수 있다. 센서들은 또한, 내시경 튜브의 상대적 또는 절대적 배향, 또는 상기 배향의 변화율을 결정하기 위한 수단을 포함하는 칩을 포함할 수 있다. 예는 소위 자이로 칩이다. 내시경 튜브는 또한, 예컨대, CCD로부터 픽셀 데이터를 프로세싱하기 위한 프로세싱 수단을 포함할 수 있다. 전형적으로 PC 또는 모니터링 디바이스와 같은 외부 신호 프로세싱 디바이스로, 내시경 튜브로부터 멀리 떨어진 센서 내의 칩 및/또는 센서로부터 신호를 전달하기 위한 신호 와이어들(3440)이 센서들에 연결된다.
- [0205] [0237] 도 35에서, 튜브 월(3510)의 단면이 도시된다. 그 내부(3415)는 광섬유들(3505) 또는 광섬유들(3505)의 번들들을 포함한다. 이 광섬유들은 내시경 튜브 주변 구역을 조명하기 위해 투명한 전면(3415)을 통해 외부 광원으로부터 광을 전송하는데 사용될 수 있다. 그 다음, 반사 광은 제 1 및 제 2 입사 경로들(3405)을 통해 수신된다. 2개의 입사 광 경로들이 제공되기 때문에, 내시경은 스테레오 이미징에 사용될 수 있다.
- [0206] [0238] 도 36은 광섬유들(3505), 렌즈(3425) 및 커버 표면들(3415 및 3420)을 갖지 않으며 튜브 월(3410)의 일부가 제거된 본 발명에 따른 내시경 튜브의 사시도를 개략적으로 도시한다.
- [0207] [0239] 그러나, 본 발명의 실시예에 따른 내시경들은 도 34, 도 35 및 도 36에 도시되는 바와 같은 하나의 입사 경로들(3405)을 갖는 내시경 튜브들에 제한되지 않는다. 2개(예컨대, 스테레오 애플리케이션들의 경우) 또는 3개 또는 그 초과인 입사 경로들을 갖는 내시경들이 또한 예상될 수 있다. 모든 경로들에 본 발명의 실시예에 따른 다이크로익 프리즘 어셈블리가 제공될 필요는 없다 - 단지 광이 몇몇 컴포넌트들로 분리될 필요가 있는 곳.
- [0208] [0240] 도 37은 실시예에 따른 대안적인 프로브(3705)를 도시한다. 프로브(3705)는 메인 부분(3710) 및 말단부 또는 튜브(3715)를 포함하는 가늘고 긴 원통형 바디를 갖는다. 튜브(3715)에는 입사 방사선을 수집하기 위한 표면(3720)이 제공된다. 측정될 형광성 방사선을 포함하는 입사 방사선은 튜브 내의 렌즈(도시되지 않음)를 통과하며, 복수의 광섬유들에서 수집될 것이다. 광섬유들은 프로브의 메인 부분(3710)을 통해 연결된 분석 유닛(3725)을 향해 광을 전송할 것이다. 분석 유닛은 다이크로익 프리즘 어셈블리와 같은 파장 분리 유닛 및 실시예가 실시될 수 있는 센서들을 포함할 수 있다. 외부 광원(도시되지 않음)은 형광성 체제를 여기시키는데 사용된다.
- [0209] [0241] 일부 실시예들에서, 오픈 시스템들과 같은 내시경들 또는 다른 타입들의 프로브들이 사용된다. 형광성 체제 여기에 대한 광은 시스템을 통해(예컨대, 내시경에서 생성되거나 또는 적어도 내시경에서 광섬유들을 통해 전송됨) 또는 외부적으로(예컨대, 오픈 시스템 프로브 외부에서) 제공될 수 있다. 내시경 또는 프로브는 (예컨대, 광섬유들을 사용하여) 입사 방사선이 전송되는 연결된 분석 유닛에, 또는 (즉, 튜브에서의) 입사 방사선 수집의 사이트에 또는 그 근처에 파장 분리 수단(예컨대, 다이크로익 프리즘 어셈블리)을 포함할 수 있다.
- [0210] [0242] 데이터 프로세서는 이미지 데이터를 프리-프로세싱 또는 프로세싱하기 위해서 광학적 데이터 수집 시스템(102)의 부분일 수 있고 그리고/또는 별개의 이미지 프로세서는 이미지 데이터를 프로세싱하는데 사용될 수 있다. 배경 광은 이미징 결과들의 반복성 및 정확성을 위해 정정되며, 교정 수행될 수 있다. 본원에서 설명되는 방법들마다, 검출되는 형광성 광은 결과적인 이미지를 제공하기 위해 프로세싱될 수 있다. 결과적인 이미지는 표준 디스플레이 상에 디스플레이될 수 있다. 일부 실시예들에서, 멀티-밴드 필터들(104)이 사용될 수 있다.
- [0211] [0243] 일부 실시예들에서, 시스템들은 하나 또는 그 초과인 수단들의 동작을 제어하고 그리고/또는 시스템에 의해 획득되는 데이터를 프로세싱하는 소프트웨어를 실행하는 컴퓨터를 포함할 수 있다. 소프트웨어는, 예컨대, 자기 디스크들, 자기 테이프, CD-ROM, 및 반도체 메모리와 같은 기계-관독가능한 매체들 상에 기록되는 하나 또는 그 초과인 모듈들을 포함할 수 있다. 기계-관독가능한 매체는 컴퓨터 내에 상주할 수 있거나 또는 통신 링크(예컨대, 인터넷 링크를 통한 액세스)에 의해 컴퓨터에 연결될 수 있다. 그러나, 대안적인 실시예들에서, 소프트웨어에 대한 하드와이어링된 로직의 형태로 컴퓨터 명령들이 치환될 수 있거나, 또는 소프트웨어에 대한 펌웨어(즉, PROM들, EPROM들, EEPROM들 등과 같은 디바이스들 상에 기록되는 컴퓨터 명령들)가 치환될 수 있다. 본원에서 사용되는 기계-관독가능한 명령들이라는 용어는 소프트웨어, 하드와이어링된 로직, 펌웨어, 객체 코드 등을 포함하도록 의도된다. 컴퓨터는 바람직하게는 범용 컴퓨터이다. 컴퓨터는, 예컨대, 임베디드 컴퓨터, 랩탑 또는 데스크탑 컴퓨터와 같은 개인용 컴퓨터, 또는 소프트웨어를 실행하고 적합한 제어 커맨드들을 발행하며 그리고/또는 실시간으로 정보를 기록할 수 있는 또 다른 타입의 컴퓨터일 수 있다. 컴퓨터는 (예컨대, 단층 이미지를 디스플레이하는) 수단의 오퍼레이터에게 정보를 보고하기 위한 디스플레이, 오퍼레이터

가 정보 및 커맨드들을 입력하는 것을 가능하게 하기 위한 키보드, 및/또는 시스템에 의해 이루어지는 측정들의 인쇄 또는 영구적인 기록을 제공하고 그리고 예컨대, 환자의 차트에 포함하기 위한 진단 결과들을 인쇄하기 위한 프린터를 포함할 수 있다. 특정 실시예들에서, 키보드에 입력되는 일부 커맨드들은 사용자가 특정 데이터 프로세싱 태스크들을 수행하는 것을 가능하게 한다. 특정 실시예들에서, 데이터 포착 및 데이터 프로세싱은 자동화되며, 시스템의 초기화 이후 사용자 입력을 거의 요구하지 않거나 또는 어떠한 사용자 입력도 요구하지 않는다.

[0212] [0244] 도 38은 본원에서 설명되는 다양한 실시예들에서 사용될 수 있는 카메라 헤드(3840)의 개략도를 도시한다. 일부 실시예들에서, 멀티-밴드 필터(3805), 다른 필터들(3825), 검출기들/센서들(3820), 다이크로익 프리즘(3815) 및 렌즈(3810)가 사용될 수 있다. 프리즘(3815)은 코팅된 표면들의 결합에 의해 n개의 센서들(여기서, 3개의 센서들) 각각에 도달하기 위해 파장에 의해 요구되는 광을 분리한다. 멀티밴드 필터(3805)는 가시적 그리고 형광성 광이 통과되게 허용하는 모든 레이저 여기 광을 차단하기 위해 사용된다. 일부 실시예들에서, 다른 필터들(3825)은 관심있는 형광성 그리고/또는 가시적 광 외의 임의의 광 신호들을 제거하기 위해 이들 각각의 이미지 센서들(3820)과 관련하여 포지셔닝된다. 일부 실시예들에서, 입구 필터(예컨대, 멀티-밴드 필터(3805))는 고전력 레이저 및/또는 다른 광원들을 차단하는데 사용된다.

[0213] [0245] 도 39는 본원에서 설명되는 특정 실시예들의 동작에서 프리즘 및 필터들의 역할을 도시한다. 도 39a는 프리즘 표면들 상의 코팅의 로케이션 및 다이크로익 프리즘의 배열을 도시한다. 도 39b는 각각의 코팅이 반사되는 파장을 갖는 효과를 도시한다. 도 39c는 고전력 레이저 광원들을 차단하기 위한 입구 필터들의 능력을 도시한다. 도 39a는 프리즘 표면들 상의 2개의 코팅들의 로케이션 및 다이크로익 프리즘의 엘리먼트들의 배열을 도시하는 개략도이다. 도 39b로부터, 이 예에서의 제 1 코팅은 약 650 nm에서의 반사에 대한 트랜지션에 영향을 미치고, 제 2 코팅은 약 750 nm에서의 반사에 대한 트랜지션에 영향을 미친다. 도 39c는 고전력 레이저 광원들로부터의 광을 차단하기 위한 입구 필터의 사용을 설명한다.

[0214] [0246] 도 40a 및 도 40b는 특정 실시예들에 따른 측정 디바이스(4005)를 개략적으로 도시한다. 디바이스(4005)는 샘플로부터 광을 수신하기 위한 렌즈(4015)를 포함한다. 렌즈(4015)는 샘플을 조명하기 위한 링 광을 형성하는 여기 소스들(4010)에 의해 둘러싸인다. 필터들은 연구된 샘플에 전송되는 광을 제어하기 위해 여기 소스들 또는 출력 광섬유들 전에 배치될 수 있다. 대안적인 실시예에서, 광은 개별 광원으로부터 디바이스(4005)로 광을 전송하는 광섬유들을 통해 또는 레이저들에 의해 제공된다. 여기 소스들 또는 대안적인 광원(들)은 디바이스의 애플리케이션에 대한 적합한 파장에서 광을 발광할 것이다. 다양한 애플리케이션들에 대한 링 광에서 다수의 세트들의 광원들을 제공하는 것이 가능하다. 또한, 링 광 모듈을 교환가능하게 생성하는 것이 가능하여서, 적합한 링 광 모듈은 디바이스(4005)의 애플리케이션에 대해 인스톨될 수 있다. 디바이스(4005)는 링 광에 부착되는 하우징(4020) 및 디바이스(4005)를 홀딩하기 위한 핸들(4040)을 추가로 갖는다. 하우징(4020) 내부에, 디바이스는 이미징 시스템(4025) 및 프로세싱 유닛(4030)을 포함한다. 렌즈(4015) 표면의 반대편인 후면에, 디바이스는 프로세싱 유닛(4030)에 연결되는 LCD 디스플레이(4030)(도 40b)를 가질 수 있다. 디스플레이(4030)는 터치 패널일 수 있어서, 디바이스의 사용자는 터치 패널을 통해 프로세싱 유닛(4030)과 상호작용할 수 있다.

[0215] [0247] 동작 중에, 샘플로부터의 광은 렌즈(4015)에 의해 수집되고, 이미징 시스템(4025)에 의해 전송될 것이다. 프로세싱 유닛(4030)은 이미징 시스템의 샘플링 유닛들에 의해 수집되는 데이터를 분석하며, 출력 사진을 제공한다. 도 40b의 예에서, 시스템(4025)은 하나의 2D 샘플링 유닛 및 2개의 스펙트럼 샘플링 유닛들을 포함한다. 디스플레이는 2개의 스펙트럼 샘플링 유닛들에 대응하는 2D 이미지 및 스캔 라인들을 도시한다. 또한, 2D 이미지는 2D 이미지의 상단 상의 오버레이와 같이 프로세싱 유닛에 의해 계산되는 바와 같은 외삽되는 파라미터 값을 도시할 수 있다(계산에 대한 더 많은 세부사항들에 대해서는 도 44를 참조).

[0216] [0248] 일부 실시예들에서, 카메라 시스템은 도 41에 도시되는 카메라 디바이스의 개략도와 유사할 수 있다. 일부 실시예들에서, 카메라는 4105에 도시되는 바와 같은 홀더에 고정될 수 있다. 일부 실시예들에서, 카메라 시스템은 다수의 컴포넌트들(4110)(즉, 라이트 엔진, 카메라 센서 및 프로세싱 유닛, 및 복강경 도구들) 상에 구성될 수 있다.

[0217] [0249] 도 42는 실시예에 따른 복강경(4205)을 개략적으로 도시한다. 복강경은 렌즈를 포함하는 단부(4205a)를 갖는다. 대안적으로, 렌즈를 갖는 대각선 단부 표면(4205b)이 제공될 수 있다. 복강경(4200)은 라이트 엔진(4245)으로부터의 광에서 커플링시키기 위한 커넥터(4215)를 갖는 가늘고 긴 바디(4210)를 갖는다. 복강경(4205)은 가늘고 긴 바디(4210)에 연결되는 메인 하우징(4220) 및 복강경을 홀딩하기 위한 핸들(4240)을

갖는다. 하우징(4220)은 이미징 시스템(4225) 및 프로세싱 유닛(4230)을 포함한다. 하우징은 외부 디스플레이에 연결시키기 위한 커넥터(4235) 및 전원을 연결시키기 위한 커넥터(4250)를 더 포함한다.

[0218] [0250] 커넥터(3035)를 통해 외부 디스플레이에 연결되는 경우, 복강경(3005)은 도 40a 및 도 40b의 측정 디바이스와 유사하게 기능을 하며, 여기서, 외부 디스플레이는 디스플레이(4045)(도 40a,b)를 대신하고, 라이트 엔진(4245)은 링 광을 대신하며, 단부(4210a 또는 4210b) 내의 렌즈는 렌즈(4015)를 대신한다.

[0219] 신호 프로세싱

[0220] [0251] 도 43은 도 40a, 도 40b 및 도 41의 디바이스들에서 사용될 수 있는 바와 같은 실시예에 따른 프로세싱 디바이스를 개략적으로 도시한다. 2D 센서 유닛들(111 및 112)은 ADC(Analog-to-Digital-Convertor)들(113 및 114) 각각에 의해 디지털화되는 유사한 신호를 출력한다. 디지털 신호들은 프로세싱 유닛(115)에 의해 분석되고, 프로세싱 유닛(115)은 디스플레이(116) 및 터치 센서 유닛(117)을 포함하는 터치 패널에 연결된다. ADC는 예컨대, CMOS 센서들에서 수행되는 바와 같이, 센서에 통합될 수 있다.

[0221] [0252] 도 44는 실시예에 따른, 샘플에서의 로케이션 (x,y)의 함수로서 파라미터 P(x,y)를 결정하기 위한 방법 (120)을 개략적으로 도시한다. 파라미터 P는 스펙트럼 측정으로부터 결정될 수 있는 임의의 측정가능한 양일 수 있다. 방법(4400)에서의 단계들의 특정 순서는 일반적으로 중요하지 않다는 점이 주목된다. 물론 필요한 데이터가 그것이 프로세싱되기 전에 측정되는 경우, 많은 단계들이 임의적 순서로 수행될 수 있다. 선택적 단계(도 44에 도시되지 않음)는 주변광에 대한 상대적 또는 절대적 측정을 수행할 것이어서, 결정되는(스펙트럼) 강도들에 대한 주변광의 영향은 추가 프로세싱 단계에서 분리될 수 있다.

[0222] [0253] 도 44의 예는 (x, y, I)를 제공하는 하나의 2D 샘플링 유닛, 및 (x, x, I) 및 (x, y, I)를 제공하는 2개의 스펙트럼 샘플링 유닛들을 갖는 예시적 이미징 시스템에 초점을 맞춘다. 샘플링된 데이터는 (2D 샘플링 유닛에 의해 샘플링된 바와 같은) 샘플링된 수학적 함수들 I(x,y) 및 (2개의 스펙트럼 샘플링 유닛들에 의해 샘플링된 바와 같은)  $I_x(x,y_0)$  및  $I_x(x_0,y)$ 로서 표현될 수 있다. 여기서,  $I_x$ 의 첨자 x는 강도가 파장 x의 함수로서 제공됨을 표시한다. 값  $x_0$ 은 수직 스캔 라인의 x 값을 나타내고(예컨대, 도 28의 라인 51 참조),  $y_0$ 은 수평 스캔 라인의 y 값을 나타낸다(예컨대, 도 28의 라인 52 참조). 단계들(3205, 3210, 및 3215)에서, 함수들 I(x,y),  $I_x(x,y_0)$ , 및  $I_x(x_0,y)$ 에 대해 샘플링된 데이터가 각각 수집된다.

[0223] [0254] 단계(4420)에서, 함수 I(x, y0) 및 P(x, y0)를 나타내는 데이터는  $I_x(x,y_0)$ 로부터 계산된다. I(x,y0)는, I(x,y)를 획득하기 위해 사용되는 2D 이미지 샘플러에 의해 샘플링되는 파장들의 범위에 걸쳐 함수  $I_x(x,y_0)$ 를 적분함으로써 계산될 수 있다. 실제로, 적분은 다수의 주파수 샘플들에 대한  $I_x(x,y_0)$ 의 가중 합을 사용하여 평가될 것이다. P(x, y0)는 파라미터 P를 결정하기 위해 방법에 따라 계산된다. P의 계산은 도 30a-d를 참조하여 개시된 바와 같은 (예컨대, 곡선 맞춤을 통한) 스펙트럼 분리를 포함할 수 있다. 일반적으로, 계산은 곡선 맞춤하는 것 그리고 상대적 및 절대적 피크 강도들을 계산하는 것을 포함할 수 있다. 예컨대, 종종 2개의 피크 강도들 사이의 비는 결정될 파라미터이다. 이제 I(x0, y) 및 P(x0, y)가  $I_x(x_0,y)$ 로부터 계산되는 것을 제외하고, 단계(4425)는 단계(4420)와 유사하다.

[0224] [0255] 단계(4430)에서, 제 1 일치성 검사가 수행된다. 프로세싱 동안 스펙트럼 측정들로부터 제거되었을 수 있는 임의의 백그라운드 방사선을 고려하더라도, 계산된 바와 같은 값들 I(x,y0)은 라인  $y=y_0$ 을 따라 측정된 I(x,y)의 값들에 대응해야 한다. I(x0,y)에 대해 동일한 것을 말할 수 있는데: 이러한 계산된 값들은 라인  $x=x_0$ 을 따라 측정된 I(x,y)의 값들에 대응해야 한다. 단계(4430)는 선택적이지만, 측정들 또는 캘리브레이션에서 에러들을 검출하는데 유리하게 역할을 할 수 있다.

[0225] [0256] 단계(4435)에서, 제 2 일치성 검사가 수행된다. 계산된 I(x,y0) 및 P(x,y0) 값들과 계산된 I(x0,y) 및 P(x0,y) 값들 사이의 상관관계가 검사된다. 동일한 강도들 I는 동일한 파라미터 값들 P를 제공해야 하며, 그렇지 않으면, P(x,y)의 추정치를 기초로 하는 가정은 유효하지 않다. 상관관계 또한, 추정된 P(x,y) 값의 컨피던스 인터벌의 통계적 분석에 대한 입력의 역할을 할 수 있다.

[0226] [0257] 추정된 값들 P(x,y) 또는 데이터세트 (x,y,P)가 단계(4440)에서 결정된다. I(x,y)를 입력으로서 사용하여, P(x,y)를 추정하기 위해 I(x,y0)와 P 사이의 상관관계 및/또는 I(x0,y)와 P 사이의 상관관계가 사용된다. I(x,y) 및 P(x,y0) 및 P(x0,y)에 기초하여 P(x,y)를 결정하기 위해 다양한 방법들이 사용될 수 있다. 특히, (x,y)에

가까운 포인트들에서의 P의 계산된 값들에는 더 원격의 포인트들에 대해 계산된 P 값들보다 더 큰 가중치가 주어질 수 있다.

- [0227] [0258] 선택적 단계(4445)에서,  $P(x,y)$ 에서 예상되는 에러를 표시하는 컨피던스 값 또는 인터벌이 계산된다. 사용되는 통계적 방법들에 따라, 당업자는 이러한 컨피던스 값 또는 인터벌을 계산하기 위해 표준 통계적 기법들을 적용할 수 있다.
- [0228] [0259] 방법(4400)의 앞서의 설명에서, 2개의 스캔 라인들의 크로스-헤어 구성이 사용되었다. 임의의 구성의 임의의 수의 스캔 라인들에 대한  $P(x,y)$ 를 계산하는데 적용되도록 방법이 또한 수정될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다.
- [0229] [0260] 이는 하나보다 많은 수의 파라미터 P가 스펙트럼 데이터  $I_k$ 로부터 계산될 수 있는 것일 수 있다. 예컨대, 강도  $I1$ 이 파라미터 P1을 표시하고, 강도  $I2$ 가 파라미터 P2를 표시한다고 한다. 그 다음으로, 2개의 2D 이미지들  $(x,y,I1)$  및  $(x,y,I2)$  및 임의의 수의 스캔 라인들  $I_k$ 를 측정하도록 구성된 이미징 유닛은  $P1(x,y)$  및  $P2(x,y)$ 에 대해 추정된 값들을 계산하는데 사용될 수 있다.
- [0230] [0261] 가시광 이미지 데이터(의 오버레이로서)의 상부 상에서 계산 및 측정된 파라미터들 P의 실시간 디스플레이를 허용하는 것이 도 44의 방법 및 그 변형들의 이점이다. 오버레이는 가시광 이미지 데이터와 동기화되어서, 심지어 내부 움직임에 갖는 샘플들도 측정될 수 있다. 추가하여, 추정은 전체 스펙트럼의 분석에 기초하여서, 관심 피크들에 기여하지 않는 어떠한 백그라운드 방사선도 P의 계산에서 효과적으로 무시될 수 있다.
- [0231] [0262] 단계들(4440 및 4445)을 참조하여 이루어진 언급들을 추가로 예시하기 위해, 도 45a 및 45b는 2D 파라미터 결정의 추정된 정확도(컨피던스 값) 레벨들을 개략적으로 예시한다. 도시된 라인들은 스캔 라인들을 나타내고, 도 45a는 도 29의 스캔 라인 구성을 가지며, 도 45b는 도 28의 대안적 스캔 라인 구성을 갖는다. 스캔 라인들 가장 가까이 로케이팅된 점선들은, 추정된 파라미터들에서 비교적 높은 컨피던스가 존재하는 2D 범위의 라인들을 나타낸다. 파선들은 추정된 파라미터들에서 감소된 컨피던스가 존재하는 2D 범위의 라인들을 나타낸다. 그러나, 이것은 컨피던스 인터벌들을 결정하기 위해 사용될 수 있는 하나의 메트릭임이 당업자에게 명백할 것이다. 하나 또는 그 초과 스캔 라인들의 상대적 위치에 기초하여 컨피던스 값에 2D 범위의 포지션  $(x,y)$ 를 링크하기 위해 다른 수학적 방법들이 사용될 수 있다. 추가하여, 스펙트럼 측정들의 내적 일치성은 컨피던스 값을 결정하는데 있어서의 팩터일 수 있다. 예컨대, 모든 스펙트럼 측정들이 거의 동일한 경우, 이는, 2D 범위가 상당히 균질한 조성이고 추정된 값들의 컨피던스가 높을 것이라는 표시이다. 그에 반해, 스펙트럼 측정들이 스캔 라인을 따라 강한 공간적 종속성을 갖는 경우, 이는, 샘플 조성이 공간적으로 균질하지 않고, 추정된 값들이 낮은 컨피던스를 가질 수 있다는 표시일 수 있다. 예컨대, 스펙트럼 측정들로부터 결정된 바와 같은 파라미터의 표준 편차는, 추정된 파라미터 값들의 컨피던스 값을 결정하는데 있어서의 팩터일 수 있으며, 컨피던스 값은 표준 편차에 반비례하는 것으로 간주될 수 있다.
- [0232] [0263] 도 46은 본 개시내용의 실시예에 따라 카메라에 의해 수집된 하나 또는 그 초과 비디오 스트림들 각각에 대해 수행되는 비디오 프로세싱 동작들의 예시적 개략도이다. 특정 실시예들에서, 본 개시내용은 동시적으로 피험자 내의 상이한 프로브 종류로부터 상이한 파장들의 방사선을 검출하고 그리고 각각의 프로브 종류로부터 수신된 신호들 사이를 구별하기 위한 방법들 및 시스템들을 제공한다. 일부 실시예들에서, 이는, 복수의 형광성 리포터들을 여기시키기 위해 광의 다수의 여기 파장들을 전달하여, 둘 또는 그 초과 구별가능한 파장들에서 형광성 광을 생성하도록 구성된 광원; 복수의 공간적으로-분리된 검출기들이 실시간으로 상이한 방출 신호들을 동시에 측정할 수 있도록, 렌즈를 통해 수신된 광을 상기 검출기들 상으로 지향시키도록 구성된 프리즘; 및 피험자 내에 형광성의 이미지들을 제공하기 위해 둘 또는 그 초과 구별가능한 파장들에서 검출된 형광성 광에 대응하는 신호들을 프로세싱하도록 구성된 프로세서를 포함하는 장치를 이용하여 달성된다. 일부 실시예들에서, 이는 신호들의 멀티플렉싱을 포함한다.
- [0233] [0264] 프리-프로세서(4625)의 필드 프로그램가능 게이트 어레이(FPGA)들, 주문형 집적 회로(ASIC)들, 및/또는 CPU들의 고유한 프로그램가능 속성은, 센서들(4615) 및 데이터 컨버터들(4620)을 통해 포착된 디지털 신호들에 기초하여 달성될 수 있는 개선된 의사 결정, 수행 능력들, 및 계산 프로세싱 속도들을 가능하게 한다. 프리프로세서 유닛(4625)은, 신호 프로세싱 툴들의 형태의 진화된 최적화 능력들의 삽입을 가능하게 할 뿐만 아니라, 데이터를 프로세싱하기 위해 사용되는 계산 접근방식들에 유연성을 도입하는 재구성가능 FPGA들을 포함하도록 설계된다. 이러한 툴들은 포착된 광학적 신호들을 주파수 도메인으로 컨버팅하기 위해 디지털 필터들 및 수학

적 알고리즘들의 사용을 포함한다. 프로세싱 유닛(4635)의 나머지에 대한 통합은 추가의 FPGA들을 멀티코어 CPU들과 결합함으로써 달성되며; 이러한 하드웨어 결합은 이미지 증진 및 복원, 이미지 및 데이터 압축, 웨이블릿 변환 및 컬러 공간 컨버전과 같은 이미지 프로세싱 능력들의 확장을 가능하게 한다. 추가하여, 진보된 모델링 알고리즘들은, 잡음을 실시간으로 감소시키면서, 포착된 이미지들을 선명하게 하고 공간적으로 디-블러링(de-blur)하는 주파수 도메인의 FFT 함수들을 통한 2D 이미지 생성을 위해 구현된다. 싱글 보드 유닛(4635) 내의 FPGA 프로세서의 포함은, 프로세싱 및 디스플레이에서 지연들을 제거하고, 시스템에 대한 통신 프로토콜들의 추가, 유선 액세스로부터 무선 액세스로의 컨버전, 및 미디어 플러그-인 디바이스들의 범위 상에서의 확장된 저장 능력들을 용이하게 한다. 중요하게, 이러한 컴포넌트들은 (오프-라인 프로세싱/디스플레이에 비해) 카메라 시스템 파이프라인에 내부적으로 통합되며, 이는 프로세싱 속도들, 프레임 레이트들, 및 동적 범위를 추가로 증가시킨다. 파이프라인 통합은 추가로, 라이트 엔진 전력 제어, 및 다른 카메라 제어들, 예컨대, 이득 및 노출 시간, 디스플레이 제어들, 이미지 배향 기능들 및 사용자 선호도에 따른 다수의 비디오 디스플레이들의 선택에 대한 미리 정의된 및 수동 설정들을 포함하는 사용자-친화적 GUI 제어들을 가능하게 한다.

[0234]

[0265] 아날로그 프론트 엔드(4620)는 하나 또는 그 초과 센서들(4615)에 의해 수집된 비디오 신호들을 프로세싱한다. 아날로그 프론트 엔드(4620)는 수집된 아날로그 비디오 신호들을 증폭시키고, 그들을 디지털 비디오 스트림들로 컨버팅한다. 다양한 실시예들에서, FPGA들의 높은 속도는 동기식 동작을 가능하게 하여서, 비디오 데이터의 다양한 채널들을 통해 캡처된 픽셀들이 동일한 캡처 시간에 대응한다. 디지털 컨버전 후에, 비디오 스트림들은 프리-프로세서 유닛(4625)으로 지향된다. 프리-프로세서 유닛(4625)은 예컨대, FIR(finite impulse response) 및/또는 IIR(infinite impulse response) 디지털 필터들, FFT(fast Fourier transform)들 및/또는 DFT(discrete Fourier transform)들, 및 다른 프리-프로세싱 엘리먼트들을 사용하여 신호를 수정하도록 구성된 하나 또는 그 초과 FPGA들, ASIC들 및/또는 CPU들을 포함한다. 프리-프로세싱 후에, 디지털 비디오 신호들은 비디오 이미지 프로세싱을 수행하도록 구성된 비디오 이미지 프로세싱 수트(4640)의 부분으로서 FPGA들, ASIC들, 및/또는 CPU들(싱글 보드 유닛(4635))에 의해 추가로 수정된다. 특정 실시예들에서, 비디오 신호들은, 프리-프로세싱 및/또는 이미지 프로세싱 동작들 전에 또는 후에 멀티플렉싱 및/또는 디멀티플렉싱된다. 싱글 보드 유닛(4635)에 의해 수행되는 비디오 이미지 프로세싱 동작들의 예들은, 스케일링, 인터레이싱, 크로마 리샘플링, 알파 블렌딩 혼합, 컬러 평면 시퀀싱, 프레임 버퍼링, 감마 교정, 테스트 패턴 생성, 2D 미디어 FIR 필터링, 컬러 공간 컨버전, 제어 동기화, 프레임 판독, 이미지 증진 및 복원, 이미지 및 데이터 압축, 웨이블릿 변환 및 컬러 공간 컨버전을 포함한다. 특정 실시예들에서, 프로세싱된 비디오 신호는 모니터(4645) 상에 직접적으로 디스플레이되고 그리고/또는 저장 매체(4650)(예컨대, 네트워크 저장 디바이스, 물리적 또는 논리적 저장 볼륨, 클라우드-컴퓨팅 디바이스 등), 예컨대 데이터베이스(4655)에 저장된다. 일부 실시예들에서, 프로세싱된 비디오 신호들 중 둘 또는 그 초과는 디스플레이를 위해 멀티플렉싱된다. 특정 실시예들에서, 광범위-스펙트럼 비디오 신호(즉, 여기광을 제외한 모든 광을 포함하는 필터링되지 않은 비디오 또는 필터링된 비디오)는 필터링된 형광성 비디오 신호들 중 하나 또는 그 초과를 이용하여 멀티플렉싱된다. 추가의 실시예들에서, 비디오 신호들은 멀티플렉싱되어 또는 개별적으로, FPGA, ASIC, 및/또는 CPU와 같은 포스트-프로세싱 분석 유닛(4660)에 의한 추가의 포스트-프로세싱 분석을 겪는다. 포스트-프로세싱 분석 유닛은 가시화를 위해 복수의 이미지 픽셀들 각각과 연관된 조직 타입 및 이종을 해독하기 위해, 에지 검출, 자동 디컨볼루션, 형광성 리포터 흐름 추적, 및 공간적 텍스처 기반 분류자들을 포함하는(그러나, 이에 한정되지 않음), 비디오 스트림들에 대한 다양한 분석 동작들을 수행하도록 구성된다. 다양한 실시예들에서, 프리-프로세싱, 이미지 프로세싱, 포스트-프로세싱 동작들 중 하나 또는 그 초과는 개별 FPGA들, ASIC들, 및/또는 CPU들 상에서 수행된다. 일부 실시예들에서, 프로세싱 유닛들 사이의 판별은 단지 상징적이며, 동작들은 동일한 디바이스 상에서 수행된다. 특정 실시예들에서, 이러한 예시적인 설명에서 수행되는 다양한 동작들은 본원에서 설명되는 것과 상이한 프로세싱 스테이지에 있도록 고려되거나 또는 실제로 그 상이한 프로세싱 스테이지에서 수행된다. 일부 실시예들에서, 비디오 신호들 각각은 동작을 프로세싱하기 위한 개별 FPGA들, ASIC들, 및/또는 CPU들을 포함하여 현재까지의 개별 하드웨어 엘리먼트들 상에서 프로세싱된다(예컨대, 필터링, 푸리에 변환들, 인터레이싱, 감마 교정, 및 압축은 개별 디바이스 상에서 각각 핸들링됨). 다른 실시예들에서, 다수의 프로세싱 동작들은 단일 디바이스에 의해 수행되고, 단일 비디오 채널의 분석으로 제한될 수 있거나 또는 단일 비디오 채널의 분석으로 제한되지 않을 수 있다.

[0235]

[0266] 수집된 멀티채널 비디오 데이터는, 애플리케이션의 피험자에 대한 고도로 정밀한 시각화를 추출하는 고유효하고 유용한 방법을 제공한다. 각각의 형광 스펙트럼들로부터의 시각 정보를 결합시킴으로써, 백그라운드 광 및 다른 원하지 않은 데이터의 효과를 극적으로 감소시키는 것이 가능하다. 일 실시예에서, 2개 또는 그 초과 비디오 신호들이 S1 및 S2로서 표현된다. P1 및 P2는 파장-중속적인 형광 방사선인 것으로 그리고 B는 백그

라운드 방출인 것으로 둔다. 백그라운드 방출이 실질적으로 파장 독립적이므로, 수집된 신호 S1은 대략적으로 P1 + B와 동일하고, 신호 S2는 대략적으로 P2 + B이다. 신호들 상에서 선형 동작들을 수행함으로써, 백그라운드 방출 B가 제거될 수 있어서, 실질적으로 어떠한 백그라운드 방출도 포함하지 않는 신호 S3이 디스플레이될 수 있다. 추가적인 실시예들에서, 다양한 파장들의 더 많은 신호들이 백그라운드 방출 제거를 개선한다. 다른 실시예들에서, 다양한 형광 종들이 피험자에게 투약되며, 여기서, 종들은 피험자의 특정 조직 타입들(예컨대, 암 조직, 신경 조직 등)에 의해 더 용이하게 흡수된다. 이러한 정보에 기초하여, 포스트-프로세싱 분석 유닛은, 조직 타입들 간을 시각적으로 구별하는 것이 가능하고, 디스플레이되는 조직 타입들을 강조하는 시각화를 제공하는 것이 가능하다.

[0236] 그래픽 증진

[0237] [0267]일 실시예에서, 조직 타입 T1(예컨대, 정상 조직 또는 특정 타입) 및 암 조직 C는, 파장 W1의 광 방출들을 제공하는 형광 종 F1을 흡수한다. 파장 W2를 갖는 제 2 종 F2는 조직 타입 T2 및 암 조직 C에 의해 용이하게 흡수된다. 오직 암 조직 C만이 파장들 W1 및 W2의 형광성을 나타낼 것이므로, 오직 W1 및 W2의 형광성을 나타내는 조직은 포스트-프로세싱 분석 유닛의 디스플레이로부터 생략될 수 있고, 오직 암 조직 C만의 시각화가 제공된다. 이것은 바이너리 연산 W1 및 W2와 거의 유사하다. 다른 실시예에서, 형광 종들 F1 및 F2는 각각 타겟 조직들 T1 및 T2에 의해서만 독립적으로 흡수된다. 유사하게, (원하는 조직의 시각화에 대응하는) 적절한 조직 흡수 특성들을 갖는 다양한 형광 종들 및 다양한 유사한 바이너리 연산들 또는 이들의 결합들(예컨대, AND, NOT, OR, XOR)의 사용은, 형광 종들의 대응하는 조직 흡수 특성들에 기초하여 향상된 조직 시각화 및 분석을 제공한다. 일부 실시예들에서, 2개, 3개, 또는 그 초과수의 형광 종들의 결합들은, 조직 흡수 특성들의 더 복잡한 결합들(예컨대, T1 AND T2 NOT T3 등)을 가능하게 한다. 추가적인 실시예에서, 관심있는 조직 타입들 각각이 유니크 형광 종들에 의해 흡수된다. 일 실시예에서, 신경 조직 T1 및 결합 조직 T2는 각각 2개의 별개의 형광 조직들 F1 및 F2를 흡수한다. 본원에 설명된 멀티채널 장치의 실시예는, 별개의 비디오 채널들에서 종들 F1 및 F2 각각의 검출을 가능하게 한다. 따라서, 제 1 채널 C1은 신경 조직 T1과 연관된 형광 방출들을 표현하고, 제 2 채널들 C2는 결합 조직 T2와 연관된 형광 방출들을 표현한다. 추가적인 실시예에서, 포스트-프로세싱 분석 유닛은, 신경 조직 T1과 연관된 특정 컬러 또는 시각적 텍스처(예컨대, 레드), 및 결합 조직 T2에 대한 제 2 컬러 또는 시각적 텍스처(예컨대, 블루)에 대한 해당 구역의 시각적 표현을 증진시키며, 대응하는 조직 타입들을 실시간으로 의사가 용이하게 그리고 효율적으로 식별하는 것이 가능하게 된다. 그러한 증진된 시각화는, 의사가, 원하지 않은 조직(예컨대, 신경 조직)의 뜻하지 않은 제거를 회피하면서 원하는 조직(예컨대, 결합 조직)만을 더 정밀하게 제거하는 것을 가능하게 한다. 본 개시내용의 다양한 실시예들에서, 다양한 형광 종들의 조직 흡수 특성들을 레버리징(leveraging)하는 것은, 예컨대, 상이한 컬러들 또는 시각적 텍스처들을 사용하여(예컨대, 신경 조직을 레드로 그리고 결합 조직을 블루로 디스플레이함) 다수의 조직 타입들 간을 명확하게 그리고 효율적이게 시각적으로 구별하는 이미지 증진 동작들을 포스트-프로세싱 분석 유닛이 수행하는 것을 가능하게 한다.

[0238] 메디컬 이미징 데이터 저장소

[0239] [0268] 메디컬 이미징 데이터 저장소(4665)(예컨대, 나노메드 데이터베이스)는, (예컨대, 프로세싱되지 않은 비디오 신호, 프리-프로세싱된 비디오 신호, 이미지 프로세싱된 비디오 신호, 및/또는 멀티플렉싱된 비디오 신호를 사용하는) 프로세싱의 다양한 스테이지들의 비디오 신호들 중 하나 또는 그 초과를 사용하여 해당 구역에 대한 데이터베이스-보조 분석을 제공하도록 구성되는 컴퓨터 또는 다른 전자 디바이스이다. 데이터베이스-보조 분석에 대해 사용되는 비디오 신호(들)는, 수행되는 본 개시내용의 애플리케이션에 의존하여 변할 수 있다. 특정 실시예들에서, 적절한 비디오 신호들의 분석은, 메디컬 이미징 데이터 저장소(4665)에 의해 직접적으로 수행된다. 다른 실시예들에서, 분석은 포스트 프로세싱 분석 유닛(4660)에 의해 수행되고, 메디컬 이미징 데이터 저장소(4665) 내의 정보는 필요한 경우 요청되고 그리고/또는 리트리브된다. 메디컬 이미징 데이터 저장소(4665)는, 동작 또는 조사를 수행하는 의사에게, 애플리케이션의 피험자에 대한 대량의 정보의 이점을 제공하며, 일부 실시예들에서는 실시간으로 제공되는데, 예컨대 유리한 수술중 구현이 허용된다. 메디컬 이미징 데이터 저장소(4665)는, 타겟팅된 조직 타입들 간의 증진된 컬러 판별, 수술 가이드라인들, 객관적으로 정상인 조직 포메이션들 등으로부터의 편차의 크기 등과 같은 유용한 정보로, 모니터(4645) 상에 디스플레이되는 비디오를 증강시키도록 구성된다. 인공 지능 방법들을 사용함으로써, 메디컬 이미징 데이터 저장소(4665)는, 비디오 스트림의 피험자를 식별하고, 디스플레이를 위해 비디오 스트림의 피험자에 관련된 정보를 리트리브하고, 그리고 유용한 정보를 갖는 비디오 스트림을 증강시키는 것이 가능하다. 일부 실시예들에서, 메디컬 이미징 데이터 저장소(4665)는, 비디오 스트림의 피험자에 대한 감지 생체인식 분석을 수행하도록 구성된다.

- [0240] [0269] 추가적인 실시예에서, 특정 연구, 동작, 조사, 또는 분석의 일부로서 수집된 데이터 각각은, 유니크 식별자로 태깅(tag)되고 주석이 달아진다. 이들 데이터는, 광학적으로 구동되거나 또는 광학-PET 구동형 암 나노 의학 연구들에 대한 데이터베이스의 구성 또는 확장에서 사용된다. 데이터베이스 콘텐츠들은, 텍스트(즉, 입자 타입/컴포지션, 리간드, 동물 모델, 주사 투여량/용량), 광학/PET 이미징 파라미터들(즉, 최대 픽셀 강도, %ID/g), 카메라 성능 파라미터들(즉, 이득, 노출 시간), 결절 형광 스펙트럼 시그너처들(신호 분포), 조직학(종양 부담) 또는 다른 피쳐-기반 스트림들 또는 바이너리들을 포함할 수 있다. 더 포괄적인 데이터베이스가 개발됨에 따라, 데이터 질의들의 최적화(즉, 특정 타입들의 데이터의 검색)는, ODBC(Open Data Base Connectivity) 애플리케이션 프로그래밍 인터페이스(API; Applications Programming Interface)를 사용하여 수행된다. 메디컬 이미징 데이터 저장소(4665)에 대한 질의들의 프로세싱은, 코프로세서(coprocessor) 보드 상에서의 FPGA의 포함에 의해 가속화된다. 증강 현실 툴 인터페이스는, 해당 영역 또는 해당 피험자에 대한 정보 또는 실시간 비교를 위한 컴퓨터 생성 인공 지능 기반 감지 및 생체인식을 제공하도록 데이터베이스와 통합된다.
- [0241] [0270] 부가하여, 동물 및 인간 연구들 둘 모두에서의 개선된 포스트-프로세싱 및 스펙트럼 및 이미지 시각화를 위한 몇몇 툴들이 제공된다. 포스트 프로세싱 이미징 유닛(4660)은, 시각화에 대한 복수의 이미지 픽셀들 각각과 연관된 조직 타입 및 이종을 판독하기 위해, 각각의 획득된 광학 스펙트럼, 형광 입자 리포터 흐름 트래킹, 및 공간적 텍스처 기반 분류자들의 자동 디컨볼루션의 계산 집적형 태스크들에 대해 레버리징된다. 하나 또는 그 초과입자 프로브들을 사용하는(즉, 멀티플렉싱) 조직들 내의 입자 흐름의 트래킹은, 주어진 해당 영역에서의 획득된 광학 신호들의 시공간적 분포들을 맵핑하기 위해 포스트-프로세싱 모션-트래킹 알고리즘들로 수행된다. 이러한 정보는 추가로, 질병 스테이징을 위해 그리고 이종의 입자 분포들을 평가하기 위해, 공간적 텍스처-기반 분류자들을 사용하여 분석된다.
- [0242] [0271] 일부 실시예들에서, 그래픽적으로 증강시키는 것은, 하나 또는 그 초과입자 비디오 스트림들, 또는 이들의 임의의 멀티플렉싱된 결합, 부가적인 데이터에 대한 슈퍼임포징(예컨대, 특정한 비디오 스트림 및 하나 또는 그 초과입자 비디오 스트림들의 피험자에 관련된, 나노메드 데이터베이스로부터 검색된 메디컬 텍스트를 포함하는 결합형 비디오 스트림을 그래픽적으로 렌더링하는 것)을 포함한다. 특정한 실시예들에서, 하나 초과입자의 부가적인 데이터가 비디오 스트림 상에 슈퍼임포징되고 모니터 상에 디스플레이된다. 모니터들은 종래의 스크린들 뿐만 아니라, 웨어러블 디스플레이들, 플렉서블 디스플레이들, 및/또는 다른 휴대용 디스플레이들을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 부가적인 데이터는 의사에 의해 수행되는 동작(예컨대, 수술에서의 커팅 가이드들, 중요 조직들 또는 조직 배리어들의 강조 등)을 돕는다. 다양한 실시예들에서, 부가적인 데이터는, 텍스트(즉, 특정 타입/컴포지션, 리간드, 동물 모델, 주사 투여량/용량 등), 광학/PET 이미징 파라미터들(즉, 최대 픽셀 강도, %ID/g 등), 카메라 성능 파라미터들(즉, 이득, 노출 시간 등), 결절 형광 스펙트럼 시그너처들(즉, 신호 분포 등), 또는 조직학(즉, 종양 부담 등) 중 임의의 것을 포함할 수 있다.
- [0243] [0272] 도 47은, 멀티채널 비디오 스트림의 픽셀-기반 파장 분석의 예이다. 투약된 형광 종들에 대응하는 파장만을 디스플레이하도록 필터링된 비디오 신호들은 픽셀 단위(pixel-by-pixel) 기반으로 검사된다. 비디오 캡처 디바이스의 동시성으로 인해, 픽셀(4706)은, 이미지들(4702a, 4702b, 4702c, 4702d, 4702e)(집합적으로 4702)에서 표현되는 형광 파장들 각각에서의 정밀한 2D 공간 포지션을 표현한다. 스펙트럼 시그너처 플롯(4704)은 각각의 파장의 스펙트럼 강도를 근사화한다. 일부 실시예들에서, 하나 또는 그 초과입자 이미지들(4702) 각각은 디스플레이 디바이스 상에 "스택"으로 디스플레이되며, 의사는 원하는 경우 그들 사이를 스위칭하는 것이 가능하다.
- [0244] 멀티스펙트럼 디컨볼루션
- [0245] [0273] 특정한 실시예들에서, 형광 종들은, 비-타겟팅된 조직들 및 체액들로의 형광 제제의 누설 및 신호 변경들에서의 비선형성에 의해 야기되는 관측가능한 "빛을 발하는" 효과를 생성한다. 부가적으로, 다양한 조직들은 상이한 흡수 및 완화 메커니즘들을 나타내며, 결과로서, 형광 마커 농도와 시각적 신호들 사이의 관계는 조직 타입들 간에 상이하다. 형광 마커 가중형 시각적 신호들을 사용하는 픽셀 단위에 기초한 대조 증진을 분석하는 것은 조직 이종의 더 양호한 인식을 제공하며, 획득되는 신호 강도는 조직에 걸친 형광 제제의 투여량을 트래킹하는데 사용될 수 있고, 각각의 픽셀에 대한 농도 시간 곡선이 계산될 수 있다. 트래킹은, 증가된 증진의 존재가 증가된 공격성의 구역들을 표시할 수 있는 종양들의 주요 평가를 제공하며, 종양 스테이징의 개선된 정확성, 종양 재발의 개선된 검출, 치료에 대한 응답을 모니터링하고 예측하는 증진된 능력을 가능하게 한다. 추가적인 실시예에서, 단위 시간당 주어진 영역을 통과하는 혈액량은 혈류량으로서 정의된다. 형광 완화율과 농도 시간 곡선 간의 선형 관계, 및 양성자 밀도가 제제의 섭취에 의해 변경되지 않는다는 것을 가정하면, 형광 제제의 존재는, 매 시간에서의 완화율을 감소시키며, 완화율 및 형광 제제 농도의 선형 함수로서 픽셀 강도로부터 근사화

된다. 추가로, 주사 이후의 형광 제제 농도의 시간적 변동은, 특정한 시간적 순간에서의 픽셀들의 포스트-주사 강도와 프리-주사 베이스라인 신호 강도 평균을 비교함으로써 추정된다. 예컨대, 주어진 해당 픽셀  $C_{poi}(t)$ 을 통과하는 형광 제제의 통로는, 동맥 입력 함수(AIF; arterial input function)  $C_a(t)$ 와 잔존 함수  $R(t)$ 의 컨볼루션으로서 표현될 수 있으며, 다음과 같다.

$$C_{poi}(t) = \int_0^N C_a(t)R(t-a)da$$

[0246]

[0247] 여기서,  $C_{poi}(t)$ 는 시간의 함수로서 조직에서의 측정된 농도이고,  $C_a(t)$ 는 시간의 함수로서 동맥에서의 형광 제제 농도이고,  $R(t)$ 는 시간  $t$ 에서 맥관에 여전히 존재하는 형광 제제의 양이며,  $a$ 는 형광 완화도이다.

[0248]

[0274] 각각의 이미징 픽셀에 대해, 조직 농도 시간 곡선은, 예컨대, 잔류 함수를 계산하기 위한 AIF와 나노파라미터 단일 값 디컴포지션(SVD; single value decomposition) 방법을 사용하여 디컨볼빙(deconvolve)된다. 디컨볼루션은, 혈류량의 대수 재공식화(algebraic reformulation)의 SVD에 의해 달성되고, 해당 영역에서의 조직 밀도들을 계산 및 적분함으로써, 분석된 조직 영역에서의 혈액량과 비교된다. 그러한 분석은, 픽셀 단위 기반을 통한 파라미터 맵들의 생성을 가능하게 하며, 본 개시내용의 다양한 실시예들에 의해 가능하게 되는 증가된 신호 대 잡음 비에 의해 보조된다. 멀티플렉싱된 형광 이미징 검출 연구들에 대해, 알고리즘은 추가로, 상이한 파장들의 스펙트럼 출력들을 디컨볼빙하도록 수정된다.

[0249]

[0275] 도 48은 비디오 이미지 프로세싱 시퀀스의 블록도이다. ITU(656) 비디오는, 예컨대, 스케일러, 컬러 평면 시퀀서, 2D FIR/메디안 필터, 디인터레이서(deinterlacer), 프레임 버퍼, 컬러 공간 변환기, 크로마 리샘플러, 감마 보정, 컨트롤 싱크로나이저, 알파 블렌딩 믹서, 테스트 패턴 생성기, 및 프레임 관독기를 포함하는 다양한 이미지 프로세싱 동작들을 사용하여 프로세싱된다. 프로세싱된 ITU(656)는 그 후, 디스플레이디바이스, 저장 디바이스, 및/또는 부가적인 프로세싱 엘리먼트들로 지향된다.

[0250]

[0276] 일부 실시예들에서, 방법은, 도 49에 도시된 바와 같이 단계들(4905, 4910, 4915, 및 4920)로 동작할 수 있다.

[0251]

[0277] 일부 실시예들에서, 시스템은 도 50에 도시된 바와 같다. (5005)에서의 광원은, 복수의 형광 리포터들을 여기시키기 위해 광의 다수의 여기 파장들을 전달하여, 2 또는 그 초과 구별가능한 파장들에서 형광을 생성하도록 구성된다. 프리즘(5010)은, 복수의 공간적으로 분리된 검출기들이 실시간으로 상이한 방출 신호들을 동시에 수신할 수 있도록, 렌즈를 통해 수신된 광을 상기 검출기들로 지향시키도록 구성된다. 프로세서(5015)는, 피험자 내에 형광성의 이미지들을 제공하기 위해 2개 또는 그 초과 구별가능한 파장들에서 검출된 형광에 대응하는 상기 신호들을 프로세싱하도록 구성된다.

[0252]

컴퓨팅 환경

[0253]

[0278] 도 51은, 본원에서 설명되는 바와 같은, 샘플의 입자들에 대응하는 스펙트로메트리 데이터의 분석을 위한 방법들 및 시스템들에서 사용하기 위한 예시적인 네트워크 환경(5100)을 도시한다. 간략한 개요에서, 이제 도 51을 참조하면, 예시적인 클라우드 컴퓨팅 환경(5100)의 블록도가 도시되고 설명된다. 클라우드 컴퓨팅 환경(5100)은 하나 또는 그 초과 리소스 제공자들(5102a, 5102b, 5102c)(일괄하여, 5102)을 포함할 수 있다. 각각의 리소스 제공자(5102)는 컴퓨팅 리소스들을 포함할 수 있다. 일부 구현들에서, 컴퓨팅 리소스들은 데이터를 프로세싱하기 위해 사용되는 임의의 하드웨어 및/또는 소프트웨어를 포함할 수 있다. 예컨대, 컴퓨팅 리소스들은, 알고리즘들, 컴퓨터 프로그램들, 및/또는 컴퓨터 애플리케이션들을 실행시킬 수 있는 하드웨어 및/또는 소프트웨어를 포함할 수 있다. 일부 구현들에서, 예시적인 컴퓨팅 리소스들은 저장 및 검색 능력들을 갖는 애플리케이션 서버들 및/또는 데이터베이스들을 포함할 수 있다. 각각의 리소스 제공자(5102)는 클라우드 컴퓨팅 환경(5100)에서 임의의 다른 리소스 제공자(5102)에 연결될 수 있다. 일부 구현들에서, 리소스 제공자들(5102)은 컴퓨터 네트워크(5108)를 통해 연결될 수 있다. 각각의 리소스 제공자(5102)는, 컴퓨터 네트워크(5108)를 통해, 하나 또는 그 초과 컴퓨팅 디바이스(5104a, 5104b, 5104c)(일괄하여, 5104)에 연결될 수 있다.

[0254]

[0279] 클라우드 컴퓨팅 환경(5100)은 리소스 관리자(5106)를 포함할 수 있다. 리소스 관리자(5106)는, 컴퓨터 네트워크(5108)를 통해, 리소스 제공자들(5102) 및 컴퓨팅 디바이스들(5104)에 연결될 수 있다. 일부 구현들에서, 리소스 관리자(5106)는 하나 또는 그 초과 컴퓨팅 디바이스들(5104)로의 하나 또는 그 초과 리소스 제

공자들(5102)에 의한 컴퓨팅 리소스들의 제공을 용이하게 할 수 있다. 리소스 관리자(5106)는 특정한 컴퓨팅 디바이스(5104)로부터 컴퓨팅 리소스에 대한 요청을 수신할 수 있다. 리소스 관리자(5106)는, 컴퓨팅 디바이스(5104)에 의해 요청된 컴퓨팅 리소스를 제공할 수 있는 하나 또는 그 초과 리소스 제공자들(5102)을 식별할 수 있다. 리소스 관리자(5106)는 컴퓨팅 리소스를 제공할 리소스 제공자(5102)를 선택할 수 있다. 리소스 관리자(5106)는 특정한 컴퓨팅 디바이스(5104)와 리소스 제공자(5102) 사이의 연결을 용이하게 할 수 있다. 일부 구현들에서, 리소스 관리자(5106)는 특정한 컴퓨팅 디바이스(5104)와 특정한 리소스 제공자(5102) 사이의 연결을 설정할 수 있다. 일부 구현들에서, 리소스 관리자(5106)는, 요청된 컴퓨팅 리소스를 갖는 특정한 리소스 제공자(5102)로 특정한 컴퓨팅 디바이스(5104)를 리다이렉팅할 수 있다.

[0255] [0280] 도 52는, 본 개시내용에서 설명되는 방법들 및 시스템들에서 사용될 수 있는 컴퓨팅 디바이스(5200) 및 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)의 예를 도시한다. 컴퓨팅 디바이스(5200)는, 랩톱들, 데스크톱들, 워크스테이션들, 개인 휴대 정보 단말기들, 서버들, 블레이드 서버들, 메인프레임들, 및 다른 적절한 컴퓨터들과 같은 디지털 컴퓨터들의 다양한 형태들을 표현하도록 의도된다. 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)는, 개인 휴대 정보 단말기들, 셀룰러 전화들, 스마트-폰들, 및 다른 유사한 컴퓨팅 디바이스들과 같은 모바일 디바이스들의 다양한 형태들을 표현하도록 의도된다. 본원에서 나타낸 컴포넌트들, 이들의 연결들 및 관계들, 및 이들의 기능들은 단지 예들로서 의도되고, 제한적이지도 의도되지 않는다.

[0256] [0281] 컴퓨팅 디바이스(5200)는, 프로세서(5202), 메모리(5204), 저장 디바이스(5206), 다수의 고속 확장 포트들(5210) 및 메모리(5204)에 연결된 고속 인터페이스(5208), 및 저장 디바이스(5206) 및 저속 확장 포트(5214)에 연결된 저속 인터페이스(5212)를 포함한다. 프로세서(5202), 메모리(5204), 저장 디바이스(5206), 고속 인터페이스(5208), 고속 확장 포트들(5210), 및 저속 인터페이스(5212) 각각은 다양한 버스들을 사용하여 상호연결되고, 공통 마더보드 상에 또는 적절하게 다른 방식들로 탑재될 수 있다. 프로세서(5202)는, 고속 인터페이스(5208)에 커플링된 디스플레이(5216)와 같은 외부 입력/출력 디바이스 상에 GUI에 대한 그래픽 정보를 디스플레이하기 위해, 저장 디바이스(5206) 상에 또는 메모리(5204)에 저장된 명령들을 포함하는, 컴퓨팅 디바이스(5200) 내의 실행을 위한 명령들을 프로세싱할 수 있다. 다른 구현들에서, 다수의 프로세서들 및/또는 다수의 버스들이, 다수의 메모리들 및 메모리의 타입들과 함께, 적절하게 사용될 수 있다. 또한, 다수의 컴퓨팅 디바이스들이 연결될 수 있고, 각각의 디바이스가 (예컨대, 서버 뱅크, 블레이드 서버들의 그룹, 또는 멀티-프로세서 시스템으로서) 필요한 동작들의 부분들을 제공한다.

[0257] [0282] 메모리(5204)는 컴퓨팅 디바이스(5200) 내의 정보를 저장한다. 일부 구현들에서, 메모리(5204)는 휘발성 메모리 유닛 또는 유닛들이다. 일부 구현들에서, 메모리(5204)는 비-휘발성 메모리 유닛 또는 유닛들이다. 메모리(5204)는 또한, 자기 또는 광학 디스크와 같은 컴퓨터-판독가능 매체의 다른 형태일 수 있다.

[0258] [0283] 저장 디바이스(5206)는 컴퓨팅 디바이스(5200)를 위한 대용량 저장을 제공할 수 있다. 일부 구현들에서, 저장 디바이스(5206)는, 컴퓨터-판독가능 매체, 예컨대, 플로피 디스크 디바이스, 하드 디스크 디바이스, 광학 디스크 디바이스, 또는 테이프 디바이스, 플래시 메모리 또는 다른 유사한 솔리드 스테이트 메모리 디바이스, 또는 스토리지 에어리어 네트워크 또는 다른 구성들에서의 디바이스들을 포함하는 디바이스들의 어레이일 수 있거나, 또는 이를 포함할 수 있다. 명령들은 정보 캐리어에 저장될 수 있다. 명령들은, 하나 또는 그 초과 프로세싱 디바이스들(예컨대, 프로세서(5202))에 의해 실행되는 경우에, 위에서 설명된 것들과 같은 하나 또는 그 초과 방법들을 수행한다. 명령들은 또한, 컴퓨터- 또는 기계-판독가능 매체들(예컨대, 메모리(5204), 저장 디바이스(5206), 또는 프로세서(5202) 상의 메모리)과 같은 하나 또는 그 초과 저장 디바이스들에 의해 저장될 수 있다.

[0259] [0284] 고속 인터페이스(5208)는 컴퓨팅 디바이스(5200)에 대한 대역폭-집중적인 동작들을 관리하는 한편, 저속 인터페이스(5212)는 하위 대역폭-집중적인 동작들을 관리한다. 기능들의 그러한 할당은 단지 예일 뿐이다. 일부 구현들에서, 고속 인터페이스(5208)는 메모리(5204), (예컨대, 그래픽 프로세서 또는 가속기를 통해) 디스플레이(5216), 및 다양한 확장 카드들(미도시)을 수용할 수 있는 고속 확장 포트들(5210)에 커플링된다. 구현에서, 저속 인터페이스(5212)는 저속 확장 포트(5214) 및 저장 디바이스(5206)에 커플링된다. 다양한 통신 포트들(예컨대, USB, 블루투스®, 이더넷, 무선 이더넷)을 포함할 수 있는 저속 확장 포트(5214)는, 키보드, 포인팅 디바이스, 스캐너와 같은 하나 또는 그 초과 입력/출력 디바이스들에 커플링될 수 있거나, 또는 예컨대 네트워크 어댑터를 통해, 스위치 또는 라우터와 같은 네트워크 디바이스에 커플링될 수 있다.

[0260] [0285] 컴퓨팅 디바이스(5200)는 도면에서 도시된 바와 같이 다수의 상이한 형태들로 구현될 수 있다. 예컨대, 컴퓨팅 디바이스는 표준 서버(5220)로서, 또는 그러한 서버들의 그룹으로 다수회 구현될 수 있다. 부가하여,

컴퓨팅 디바이스는 랩톱 컴퓨터(5222)와 같은 퍼스널 컴퓨터로 구현될 수 있다. 컴퓨팅 디바이스는 또한, 랩 서버 시스템(5224)의 부분으로서 구현될 수 있다. 대안적으로, 컴퓨팅 디바이스(5200)로부터의 컴포넌트들은, 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)와 같은 모바일 디바이스(미도시)에서의 다른 컴포넌트들과 조합될 수 있다. 그러한 디바이스들 각각은 컴퓨팅 디바이스(5200) 및 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250) 중 하나 또는 그 초과를 포함할 수 있고, 전체 시스템은 서로 통신하는 다수의 컴퓨팅 디바이스들로 구성될 수 있다.

[0261] [0286] 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)는, 다른 컴포넌트들 중에서도, 프로세서(5252), 메모리(5264), 디스플레이(5254)와 같은 입력/출력 디바이스, 통신 인터페이스(5266), 및 트랜시버(5268)를 포함한다. 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)에는 또한, 부가적인 저장소를 제공하기 위해, 마이크로-드라이브 또는 다른 디바이스와 같은 저장 디바이스가 제공될 수 있다. 프로세서(5252), 메모리(5264), 디스플레이(5254), 통신 인터페이스(5266), 및 트랜시버(5268) 중 각각은, 다양한 버스들을 사용하여 상호 연결되고, 몇몇의 컴포넌트들은 공통 마더 보드 또는 다른 적절한 방식으로 장착될 수 있다.

[0262] [0287] 프로세서(5252)는, 메모리(5264)에 저장된 명령들을 포함하여, 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250) 내의 명령들을 실행할 수 있다. 프로세서(5252)는, 개별적인 그리고 다수의 아날로그 및 디지털 프로세서를 포함하는 칩들의 칩셋으로서 구현될 수 있다. 프로세서(5252)는, 예컨대, 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)의 다른 컴포넌트의 코디네이션, 예컨대, 사용자 인터페이스의 제어, 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)에 의해 실행되는 애플리케이션, 및 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)에 의한 무선 통신을 제공할 수 있다.

[0263] [0288] 프로세서(5252)는 제어 인터페이스(5258) 및 디스플레이(5254)에 커플링된 디스플레이 인터페이스(5256)를 통해 사용자와 통신할 수 있다. 디스플레이(5254)는, 예컨대, TFT(Thin-Film-Transistor Liquid Crystal Display) 디스플레이 또는 여기 광(Oexcitation light)(Organic Light Emitting Diode) 디스플레이, 또는 다른 적절한 디스플레이 기술일 수 있다. 디스플레이 인터페이스(5256)는, 사용자에게 그래픽 정보 및 다른 정보를 보여주도록 디스플레이(5254)를 구동하기 위한 적절한 회로를 포함할 수 있다. 제어 인터페이스(5258)는 사용자로부터 명령을 수신할 수 있고, 프로세서(5252)로의 제출을 위해 명령을 변환할 수 있다. 부가적으로, 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)의, 다른 디바이스와의 근거리 구역 통신을 가능하게 하기 위해, 외부 인터페이스(5262)는 프로세서(5252)와의 통신을 제공할 수 있다. 외부 인터페이스(5262)는, 예컨대, 일부 구현들에서는 유선 통신, 또는 다른 구현들에서는 무선 통신을 제공할 수 있고, 다수의 인터페이스들이 또한 사용될 수 있다.

[0264] [0289] 메모리(5264)는 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250) 내에 정보를 저장한다. 메모리(5264)는 컴퓨터-판독 가능한 미디어 또는 미디어, 휘발성 메모리 유닛 또는 유닛들, 또는 비-휘발성 메모리 유닛 또는 유닛들 중 하나 또는 그 초과로서 구현될 수 있다. 예컨대, SIMM(Single In Line Memory Module) 카드 인터페이스를 포함할 수 있는 확장 인터페이스(5272)를 통해, 확장 메모리(5274)가 또한 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)에 제공될 수 있고 연결될 수 있다. 확장 메모리(5274)는 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)에 대한 추가 저장 공간을 제공할 수 있거나, 또한, 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)에 대한 애플리케이션들 또는 다른 정보를 저장할 수 있다. 구체적으로, 확장 메모리(5274)는 상기 설명된 프로세스를 수행하거나 보충하기 위한 명령들을 포함할 수 있고, 또한, 보안 정보를 포함할 수 있다. 따라서, 예컨대, 확장 메모리(5274)는 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)에 대한 보안 모듈로서 제공될 수 있고, 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)의 보안 사용을 허용하는 명령들로 프로그래밍될 수 있다. 부가적으로, 보안 애플리케이션은, 부가적인 정보와 함께, 예컨대, SIMM 카드 상에 해킹가능하지-않은 방식으로 식별 정보를 위치시키는 것과 함께, SIMM 카드들을 통해 제공될 수 있다.

[0265] [0290] 메모리는, 이하에서 논의되는 바와 같이, 예컨대, 플래시 메모리 및/또는 NVRAM 메모리(non-volatile random access memory)를 포함할 수 있다. 일부 구현들에서, 명령들은 정보 캐리어에 저장되고, 하나 또는 그 초과 프로세서 디바이스(예컨대, 프로세서(5252))에 의해 실행될 때, 상기 설명된 방법들과 같은 하나 또는 그 초과 방법들을 수행한다. 명령들은 또한, 하나 또는 그 초과 저장 디바이스들, 예컨대, 하나 또는 그 초과 컴퓨터- 또는 기계-판독 가능한 미디어들(예컨대, 메모리(5264), 확장 메모리(5274), 또는 프로세서(5252) 상의 메모리)에 의해 저장될 수 있다. 일부 구현들에서, 명령들은, 예컨대, 트랜시버(5268) 또는 외부 인터페이스(5262)를 통해, 전파되는 신호로 수신될 수 있다.

[0266] [0291] 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)는, 필요한 곳에 디지털 신호 프로세싱 회로를 포함할 수 있는 통신 인터페이스(5266)를 통해 무선으로 통신할 수 있다. 통신 인터페이스(5266)는, 다양한 모드들 또는 프로토콜들 하에서, 예컨대, 특히, GSM 보이스 콜들(Global System for Mobile communications), SMS(Short Message Service), EMS(Enhanced Messaging Service), 또는 MMS 메시징(Multimedia Messaging Service), CDMA(code division multiple access), TDMA(time division multiple access), PDC(Personal Digital Cellular),

WCDMA(Wideband Code Division Multiple access), CDMA2000, 또는 GPRS(General Packet Radio Service) 하에서 통신을 제공할 수 있다. 그러한 통신은, 예컨대, 무선 주파수를 사용하는 트랜시버(5268)를 통해 일어날 수 있다. 부가적으로, 단-거리 통신은, 예컨대, Bluetooth®, Wi-Fi™, 또는 다른 그러한 트랜시버(도시되지 않음)를 사용하여 일어날 수 있다. 부가적으로, GPS (Global Positioning System) 리시버 모듈(5270)은, 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250) 상에서 실행되는 애플리케이션에 의해 적절하게 사용될 수 있는, 부가적인 네비게이션- 및 위치-관련 무선 데이터를 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)에 제공할 수 있다.

[0267] [0292] 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)는 또한, 오디오 코덱(5260)을 사용하여 오디오적으로 통신할 수 있는데, 이는, 사용자로부터 말하여진 정보를 수신할 수 있고, 그러한 정보를 사용 가능한 디지털 정보로 변환할 수 있다. 오디오 코덱(5260)은, 유사하게, 사용자를 위한 가청 사운드를, 예컨대, 예컨대, 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)의 핸드셋에 있는 스피커를 통해, 생성할 수 있다. 그러한 사운드는, 보이스 전화기 콜들로부터의 사운드를 포함할 수 있고, 녹음된 사운드(예컨대, 보이스 메시지들, 음악 파일들, 등)를 포함할 수 있으며, 그리고 또한, 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250) 상에서 동작하는 애플리케이션에 의해 생성된 사운드를 포함할 수 있다.

[0268] [0293] 모바일 컴퓨팅 디바이스(5250)는, 도면에 도시된 바와 같이, 다수의 상이한 형태들로 구현될 수 있다. 예컨대, 모바일 컴퓨팅 디바이스는 셀룰러 전화기(5280)로서 구현될 수 있다. 모바일 컴퓨팅 디바이스는 또한, 스마트-폰(5282), 개인용 정보 단말기, 또는 다른 유사한 모바일 디바이스의 일부로서 구현될 수 있다.

[0269] [0294] 본원에서 설명된 기술들 및 시스템들의 다양한 구현들은, 디지털 전자 회로, 집적 회로, 특별히 설계된 ASIC들(application specific integrated circuits), 컴퓨터 하드웨어, 펌웨어, 소프트웨어, 및/또는 이들의 조합으로 실현될 수 있다. 이러한 다양한 구현들은, 데이터 및 명령들을 저장 시스템, 적어도 하나의 입력 디바이스, 및 적어도 하나의 출력 디바이스로부터 수신하기 위해, 그리고 이들에게 데이터 및 명령들을 전송하기 위해 커플링된, 특수 목적 또는 범용일 수 있는 적어도 하나의 프로그래밍 가능한 프로세서를 포함하는 프로그래밍 가능한 시스템 상에서 실행 가능한 그리고/또는 해석 가능한 하나 또는 그 초과 컴퓨터 프로그램들에서의 구현을 포함할 수 있다.

[0270] [0295] 이러한 컴퓨터 프로그램들(또한, 프로그램들, 소프트웨어, 소프트웨어 어플리케이션들 또는 코드로서 알려짐)은 프로그래밍 가능한 프로세서에 대한 기계 명령들을 포함하며, 고-레벨 절차적 및/또는 객체-지향 프로그래밍 언어로, 그리고/또는 어셈블리/기계 언어로 구현될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 기계-판독 가능한 미디엄 및 컴퓨터-판독 가능한 미디엄이라는 용어들은, 기계 명령들을 기계-판독 가능한 신호로서 수신하는 기계-판독 가능한 미디엄을 포함하여, 기계 명령들 및/또는 데이터를 프로그래밍 가능한 프로세서에 제공하기 위해 사용되는, 임의의 컴퓨터 프로그램 제품, 장치 및/또는 디바이스(예컨대, 자기 디스크들, 광학 디스크들, 메모리, PLD들(Programmable Logic Devices))를 지칭한다. 기계-판독 가능한 신호라는 용어는, 기계 명령들 및/또는 데이터를 프로그래밍 가능한 프로세서에 제공하기 위해 사용되는 임의의 신호를 지칭한다.

[0271] [0296] 사용자와의 상호작용을 제공하기 위해, 본원에서 설명되는 시스템들 및 기법들은 컴퓨터 상에서 구현될 수 있으며, 이러한 컴퓨터는, 사용자에게 정보를 디스플레이하기 위한 디스플레이 디바이스(예컨대, CRT(cathode ray tube) 또는 LCD(liquid crystal display) 모니터) 및 사용자가 컴퓨터에 입력을 제공할 수 있게 하는 키보드 및 포인팅 디바이스(예컨대, 마우스 또는 트랙볼)를 갖는다. 다른 종류의 디바이스들이 또한, 사용자와의 상호작용을 제공하기 위해 사용될 수 있는 바, 예컨대, 사용자에게 제공되는 피드백은 임의의 형태의 감각 피드백(예컨대, 시각 피드백, 청각 피드백, 또는 촉각 피드백)일 수 있으며; 그리고 사용자로부터의 입력은 음향, 스피치, 또는 촉각 입력을 포함하는 임의의 형태로 수신될 수 있다.

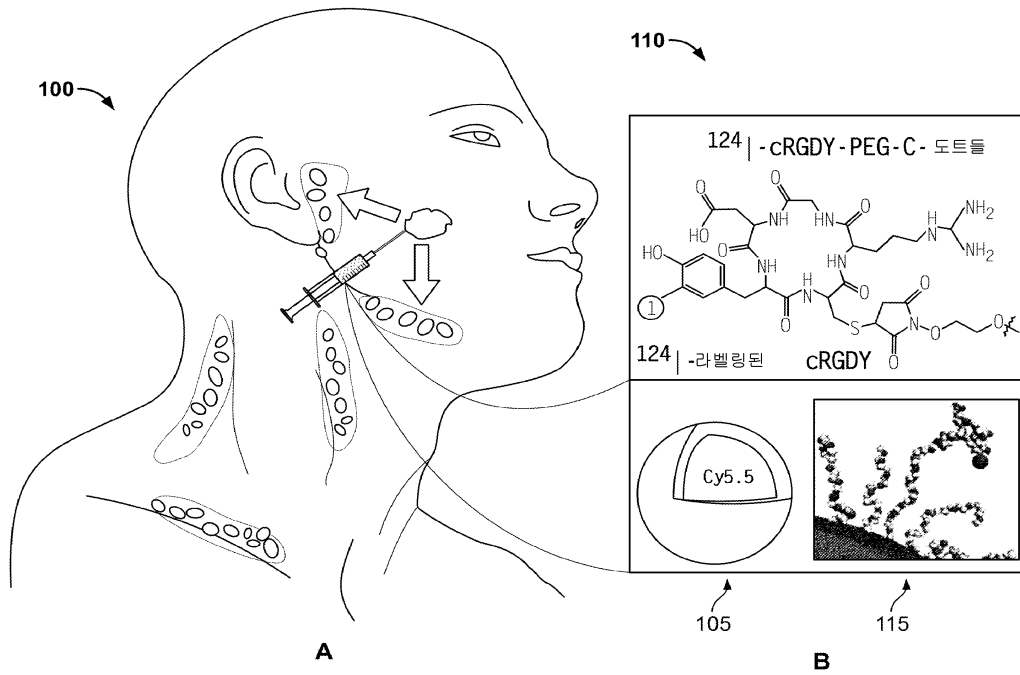
[0272] [0297] 본원에서 설명되는 시스템들 및 기법들은 컴퓨팅 시스템에서 구현될 수 있으며, 이러한 컴퓨팅 시스템은 (예컨대, 데이터 서버로서) 백 엔드 컴포넌트를 포함하거나, (예컨대, 애플리케이션 서버로서) 미들웨어 컴포넌트를 포함하거나, 프론트 엔드 컴포넌트(예컨대, 사용자가 본원에서 설명되는 시스템들 및 기법들의 구현과 상호작용할 수 있게 하는 웹 브라우저 또는 그래픽 사용자 인터페이스를 갖는 클라이언트 컴퓨터), 또는 이러한 백 엔드, 미들웨어, 또는 프론트 엔드 컴포넌트들의 임의의 조합을 포함한다. 시스템의 컴포넌트들은 임의의 형태 또는 매체의 디지털 데이터 통신(예컨대, 통신 네트워크)을 통해 서로 연결될 수 있다. 통신 네트워크들의 예들은 LAN(local area network), WAN(wide area network), 및 인터넷을 포함한다.

[0273] [0298] 컴퓨팅 시스템은 클라이언트들 및 서버들을 포함할 수 있다. 클라이언트 및 서버는 일반적으로 서로로부터 원격에 있으며, 전형적으로 통신 네트워크를 통해 상호작용한다. 클라이언트와 서버의 관계는, 각각의 컴퓨터들 상에서 실행되며 서로에 대해 클라이언트-서버 관계를 갖는 컴퓨터 프로그램들에 의해 발생된다.

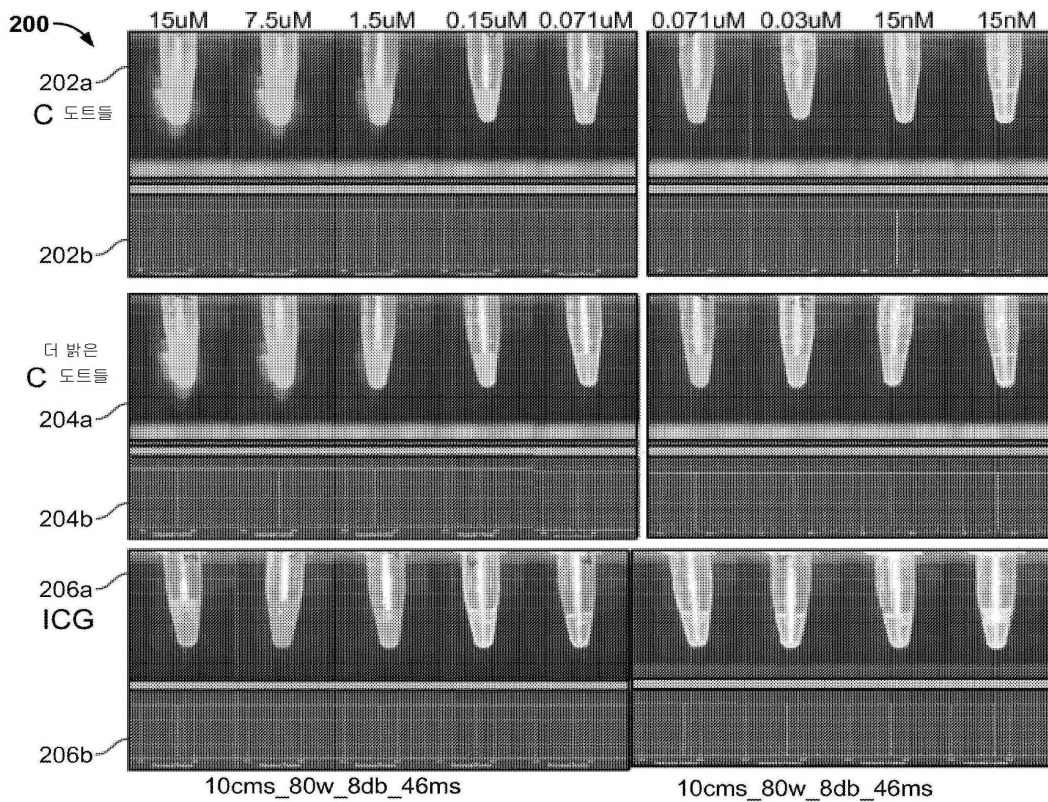
- [0274] [0299] 본원에서 설명되는 시스템들 및 기법들의 다양한 구현들은, 디지털 전자 회로, 집적 회로, 특별하게 설계된 ASIC들(application specific integrated circuits), 컴퓨터 하드웨어, 펌웨어, 소프트웨어, 및/또는 이들의 조합들에 의해 구현될 수 있다. 이러한 다양한 구현들은, 하나 이상의 컴퓨터 프로그램들에서의 구현을 포함할 수 있으며, 이러한 하나 이상의 컴퓨터 프로그램들은, 저장 시스템, 적어도 하나의 입력 디바이스, 및 적어도 하나의 출력 디바이스로부터 데이터 및 명령들을 수신하고 그리고 이들에게 데이터 및 명령들을 송신하도록 결합되는, 특수 목적 또는 범용의 적어도 하나의 프로그램가능한 프로세서를 포함하는 프로그램가능한 시스템 상에서 실행가능하고 그리고/또는 해석가능하다.
- [0275] [0300] 이러한 컴퓨터 프로그램들(또한, 프로그램들, 소프트웨어, 소프트웨어 애플리케이션 또는 코드라고도 알려짐)은 프로그램가능한 프로세서를 위한 머신 명령들을 포함하며, 그리고 고-레벨 절차 언어 및/또는 객체-지향 프로그래밍 언어, 및/또는 어셈블리/머신 언어로 구현될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 머신-관독 가능한 매체 및 컴퓨터-관독가능한 매체라는 용어들은, 머신 명령들을 머신-관독가능한 신호로서 수신하는 머신-관독가능한 매체를 포함하여, 머신 명령들 및/또는 데이터를 프로그램가능한 프로세서에 제공하기 위해 사용되는 임의의 컴퓨터 프로그램 제품, 장치 및/또는 디바이스(예컨대, 자기 디스크들, 광학 디스크들, 메모리, PLD 들(Programmable Logic Devices))을 지칭한다. 머신-관독가능한 신호라는 용어는 머신 명령들 및/또는 데이터를 프로그램가능한 프로세서에 제공하기 위해 사용되는 임의의 신호를 지칭한다.
- [0276] [0301] 사용자와의 상호작용을 제공하기 위해, 본원에서 설명되는 시스템들 및 기법들은 컴퓨터 상에서 구현될 수 있으며, 이러한 컴퓨터는, 사용자에게 정보를 디스플레이하기 위한 디스플레이 디바이스(예컨대, CRT(cathode ray tube) 또는 LCD(liquid crystal display) 모니터) 및 사용자가 컴퓨터에 입력을 제공할 수 있게 하는 키보드 및 포인팅 디바이스(예컨대, 마우스 또는 트랙볼)를 갖는다. 다른 종류의 디바이스들이 또한, 사용자와의 상호작용을 제공하기 위해 사용될 수 있는 바, 예컨대, 사용자에게 제공되는 피드백은 임의의 형태의 감각 피드백(예컨대, 시각 피드백, 청각 피드백, 또는 촉각 피드백)일 수 있으며; 그리고 사용자로부터의 입력은 음향, 스피치, 또는 촉각 입력을 포함하는 임의의 형태로 수신될 수 있다.
- [0277] [0302] 본원에서 설명되는 시스템들 및 기법들은 컴퓨팅 시스템에서 구현될 수 있으며, 이러한 컴퓨팅 시스템은 (예컨대, 데이터 서버로서) 백 엔드 컴포넌트를 포함하거나, (예컨대, 애플리케이션 서버로서) 미들웨어 컴포넌트를 포함하거나, 프론트 엔드 컴포넌트(예컨대, 사용자가 본원에서 설명되는 시스템들 및 기법들의 구현과 상호작용할 수 있게 하는 웹 브라우저 또는 그래픽 사용자 인터페이스를 갖는 클라이언트 컴퓨터), 또는 이러한 백 엔드, 미들웨어, 또는 프론트 엔드 컴포넌트들의 임의의 조합을 포함한다. 시스템의 컴포넌트들은 임의의 형태 또는 매체의 디지털 데이터 통신(예컨대, 통신 네트워크)을 통해 서로 연결될 수 있다. 통신 네트워크들의 예들은 LAN(local area network), WAN(wide area network), 및 인터넷을 포함한다.
- [0278] [0303] 컴퓨팅 시스템은 클라이언트들 및 서버들을 포함할 수 있다. 클라이언트 및 서버는 일반적으로 서로로부터 원격에 있으며, 전형적으로 통신 네트워크를 통해 상호작용한다. 클라이언트와 서버의 관계는, 각각의 컴퓨터들 상에서 실행되며 서로에 대해 클라이언트-서버 관계를 갖는 컴퓨터 프로그램들에 의해 발생된다.
- [0279] **동가물들**
- [0280] [0304] 본 발명이 구체적인 바람직한 실시예들과 관련하여 특정하게 도시되고 설명되었지만, 당업자라면, 첨부된 청구항들에 의해 정의되는 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나지 않으면서 실시예들에서의 형태 및 세부사항의 다양한 변화들이 이루어질 수 있음을 이해해야 한다.

도면

도면1

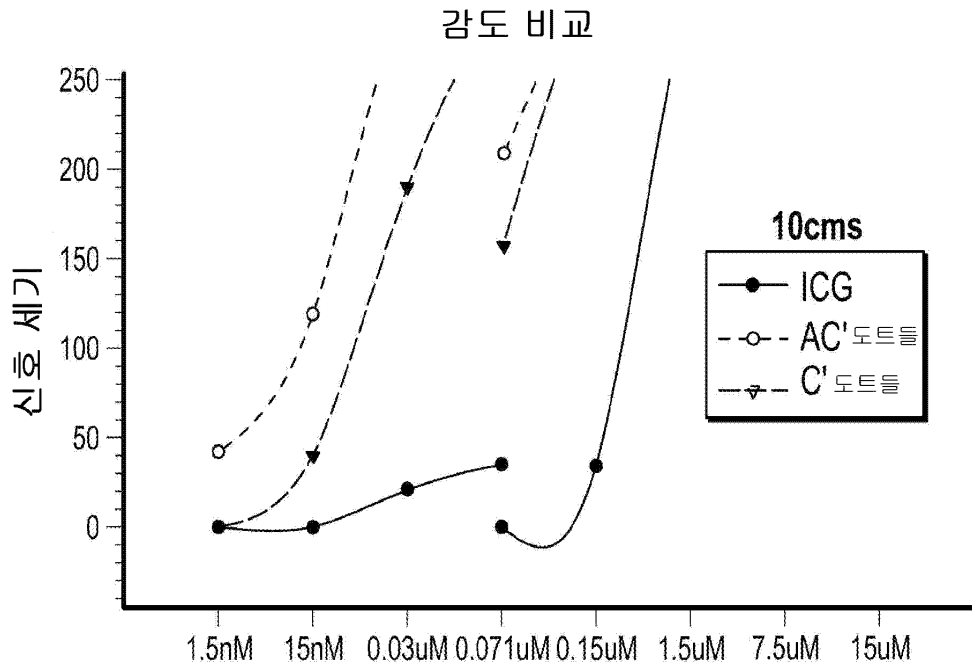


도면2

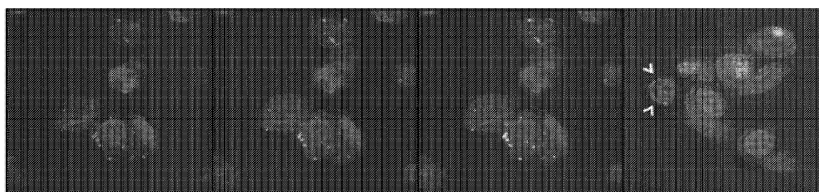
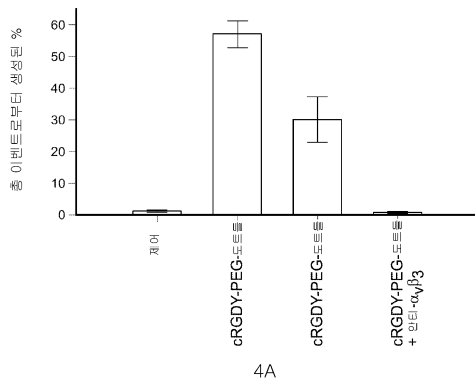


도면3

300 ↗



도면4



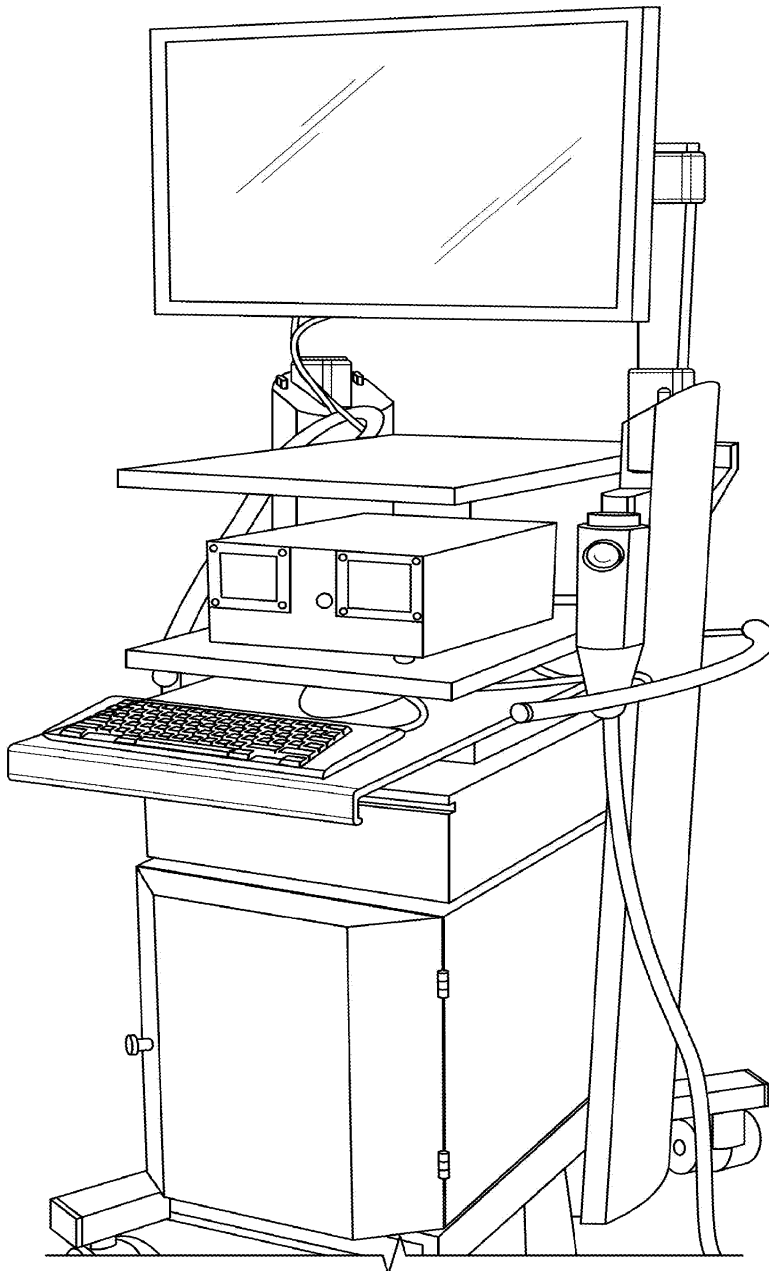
4B

4C

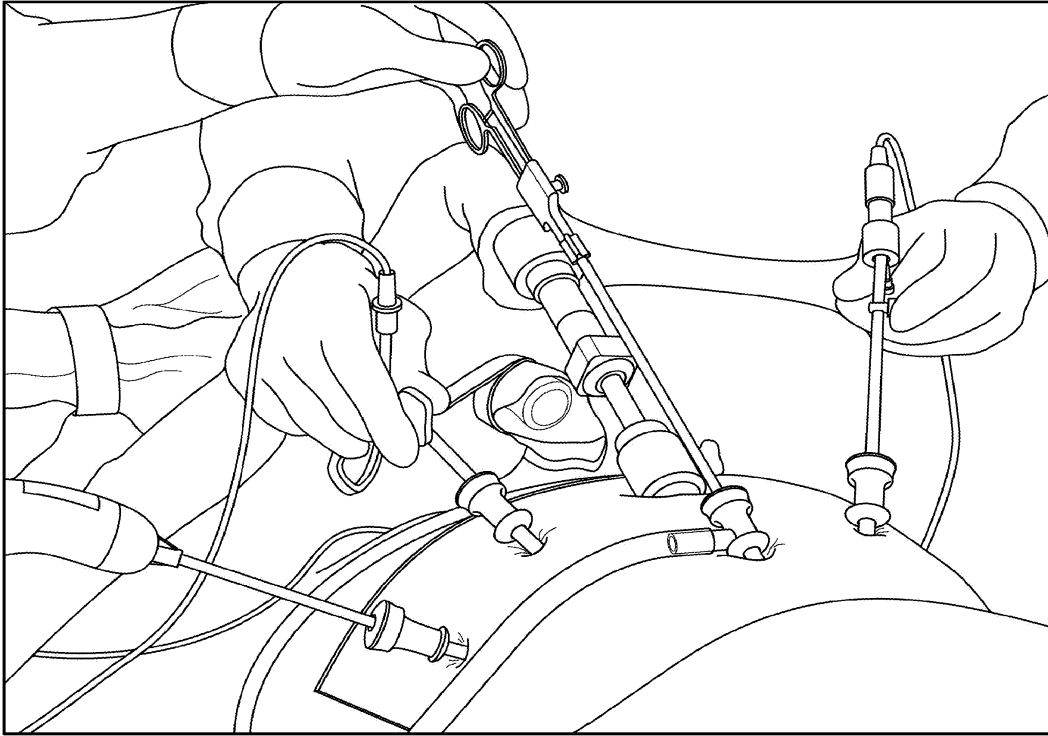
4D

4E

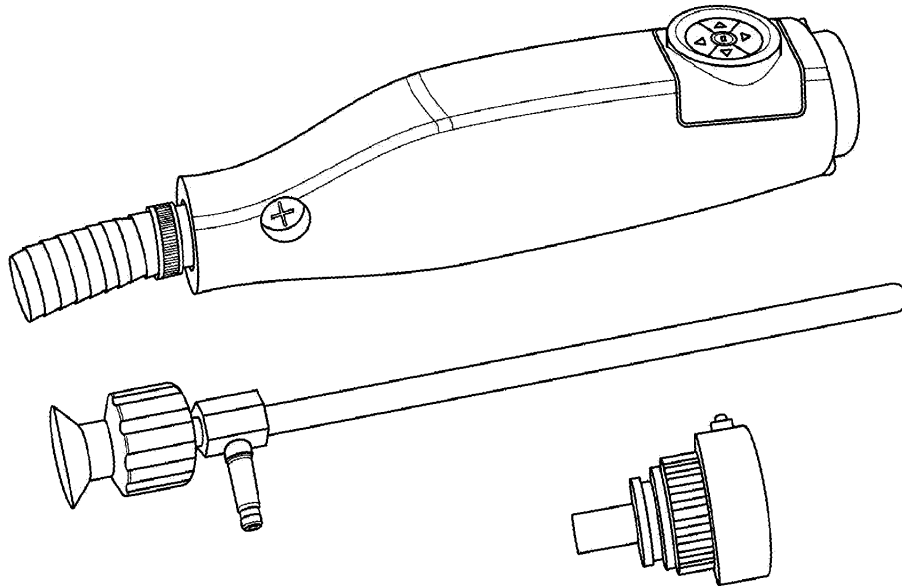
도면5a



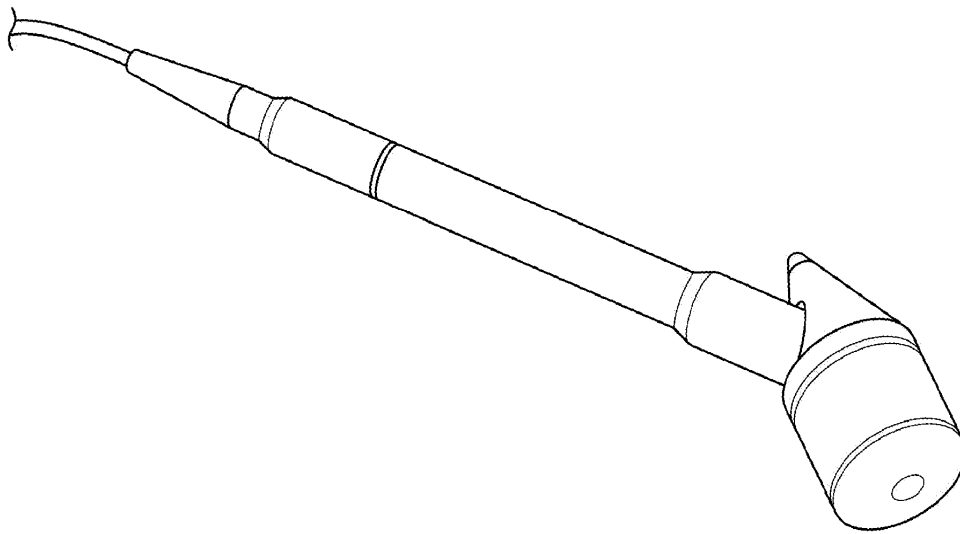
도면5b



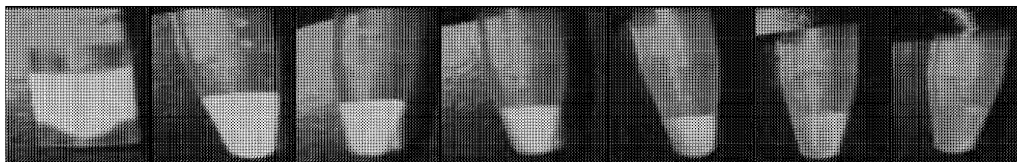
도면5c



도면5d

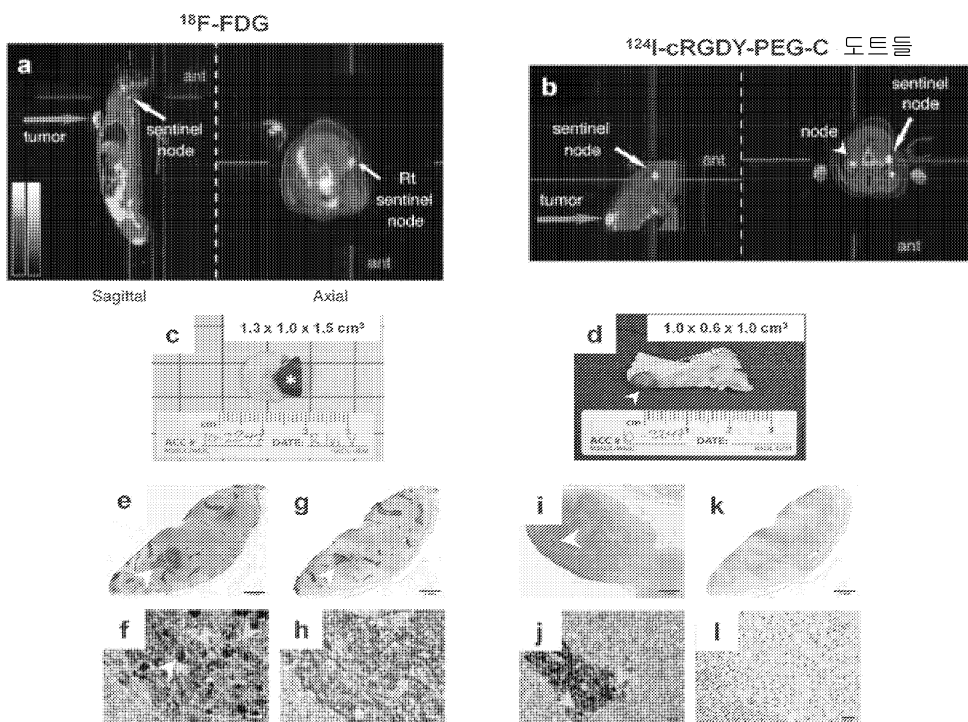


도면5e

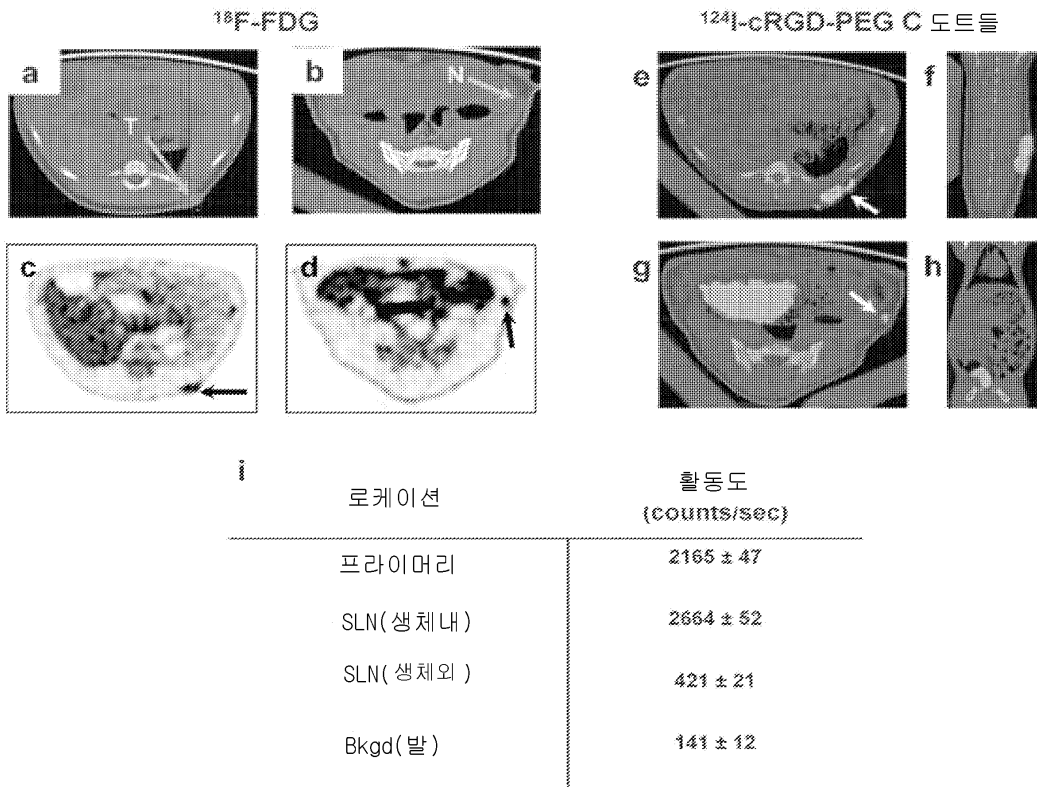


희석되지 않음    1:2    1:4    1:8    1:16    1:32    1:64

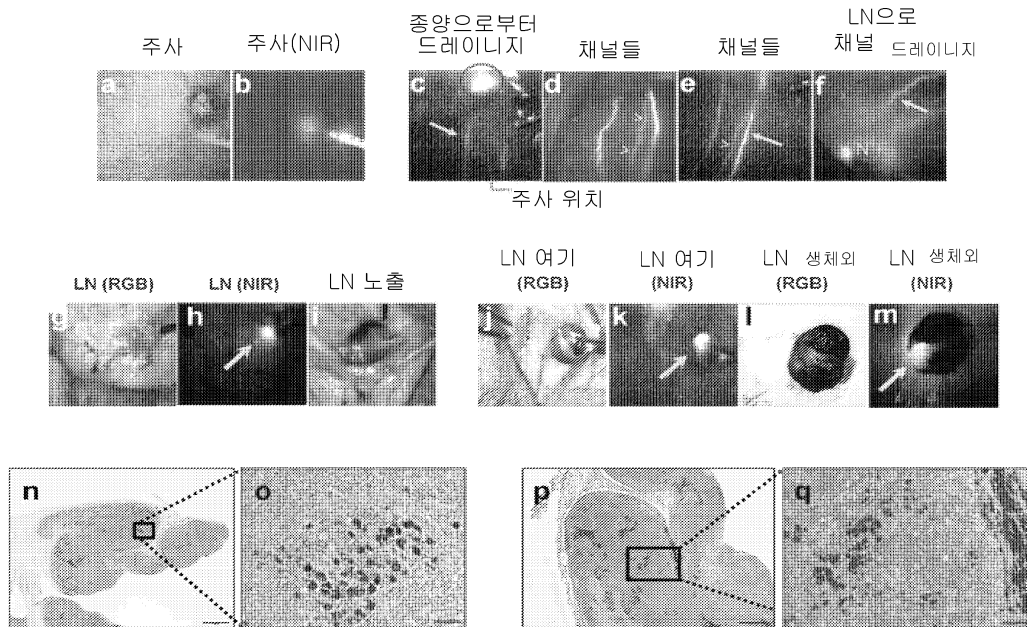
도면6



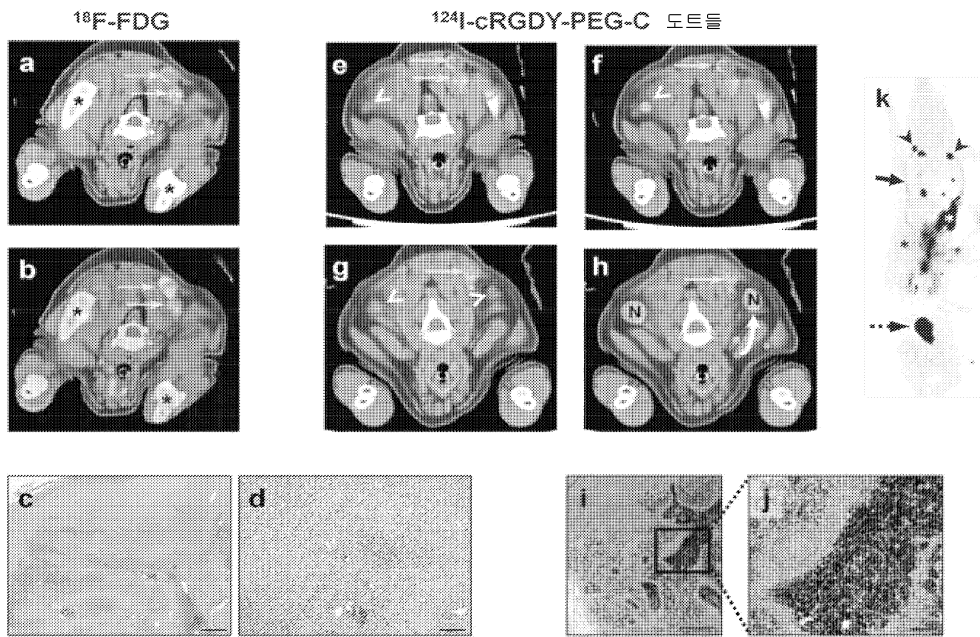
도면7



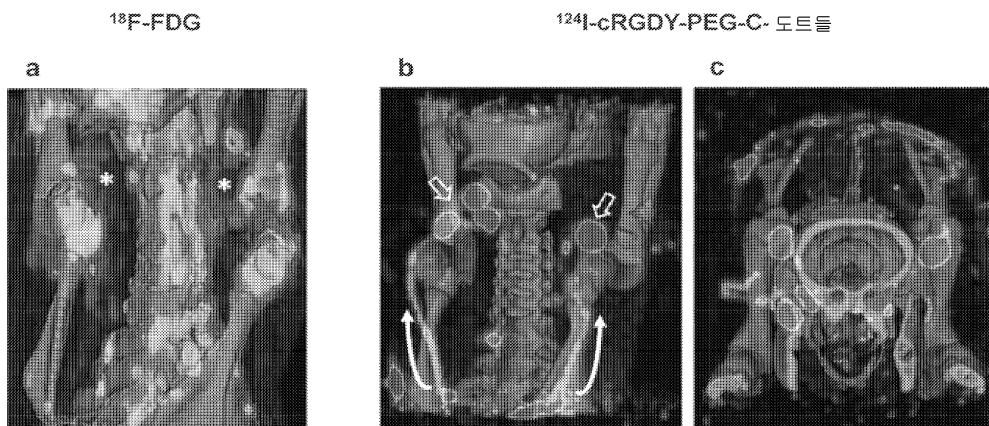
도면8



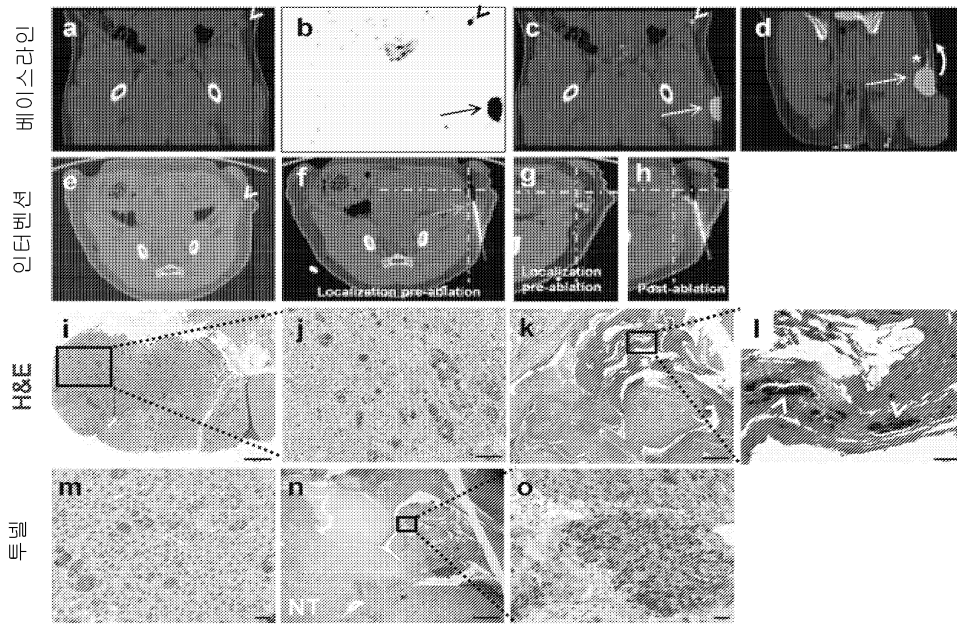
도면9



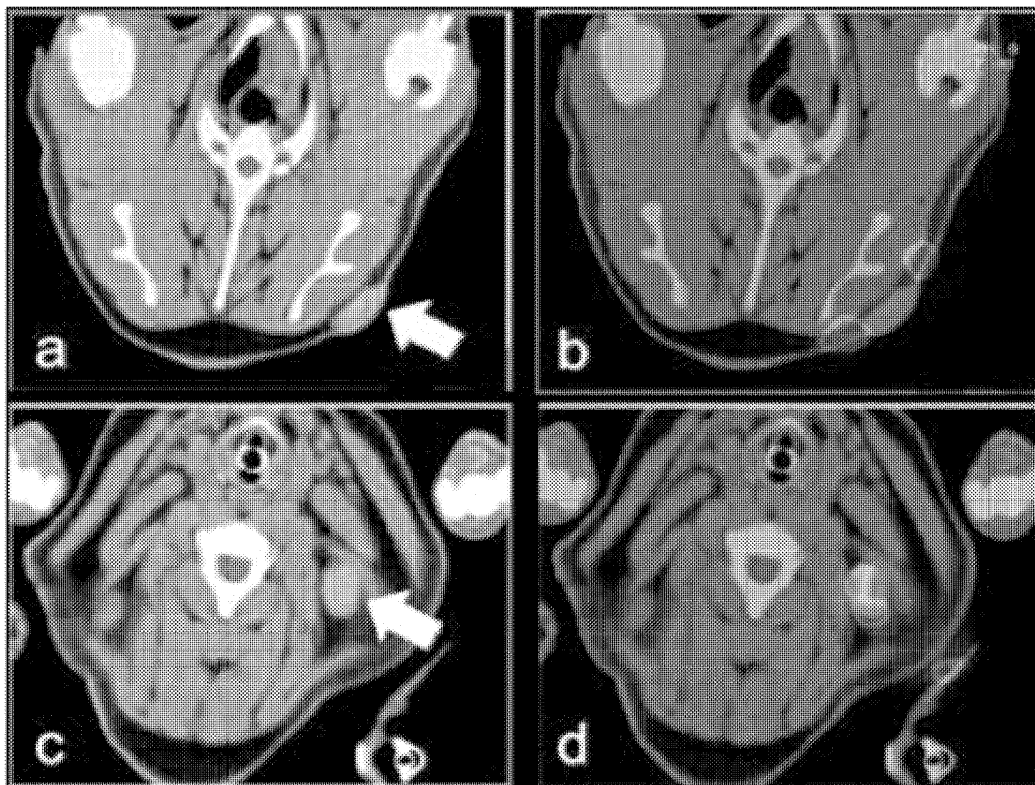
도면10



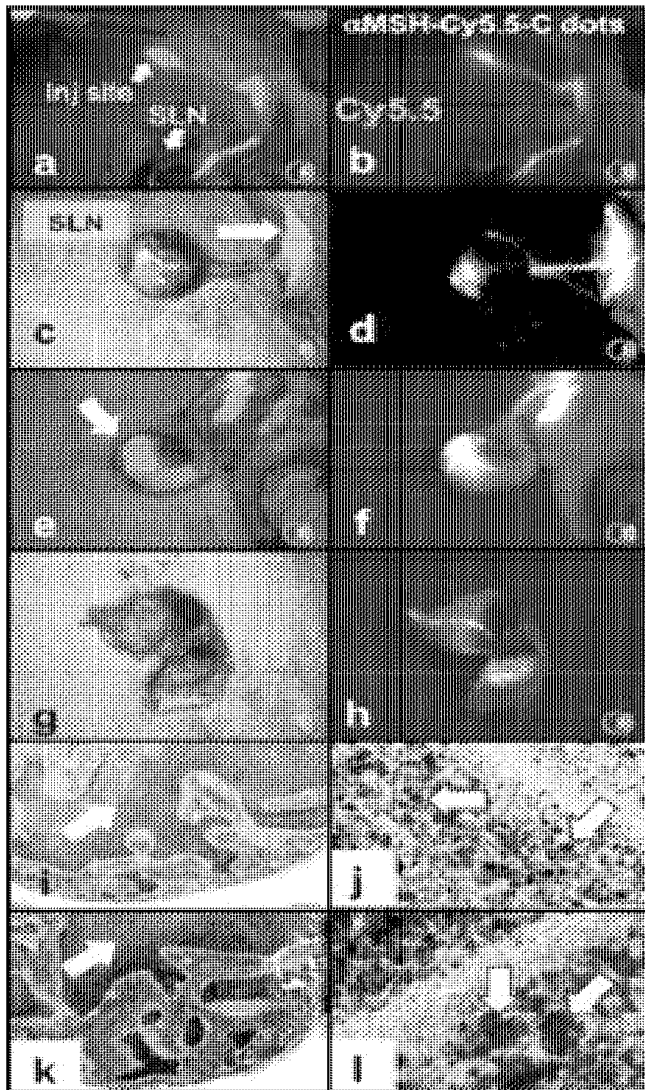
도면11



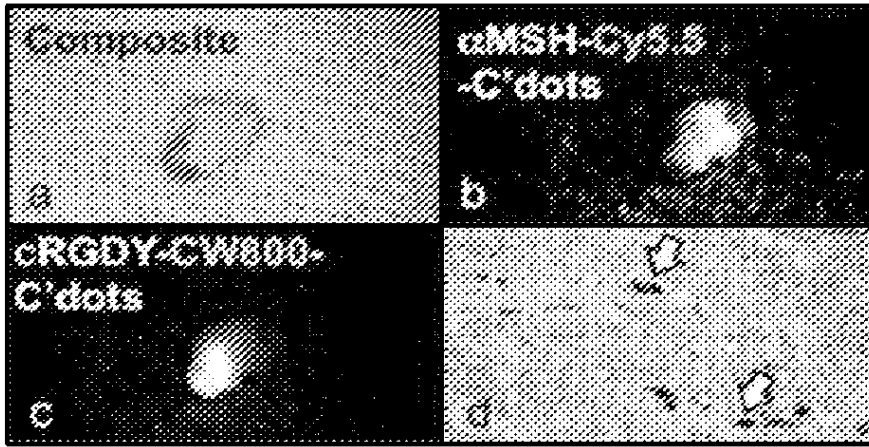
도면12



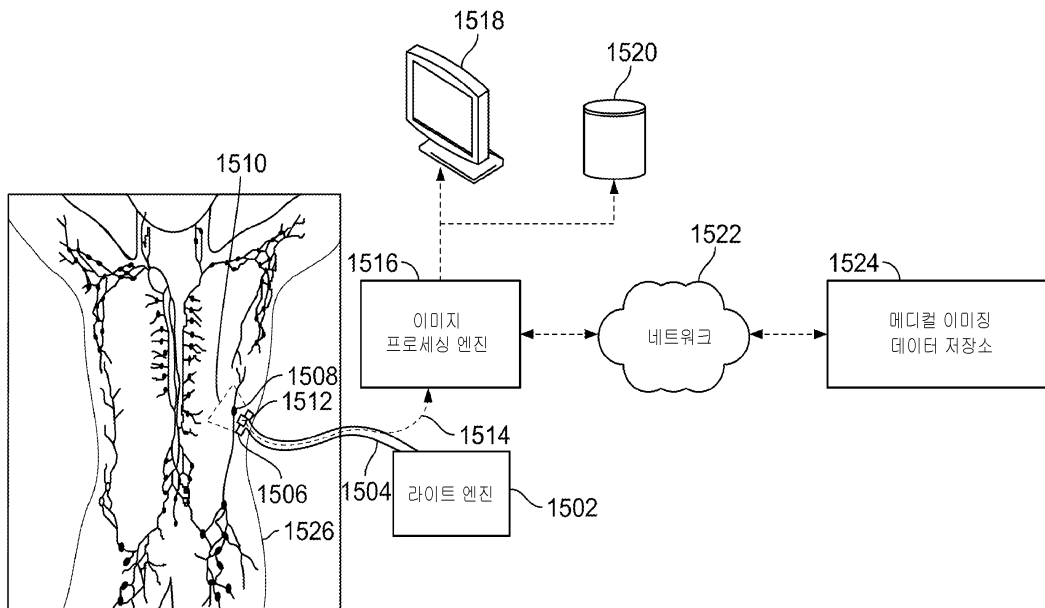
도면13



도면14

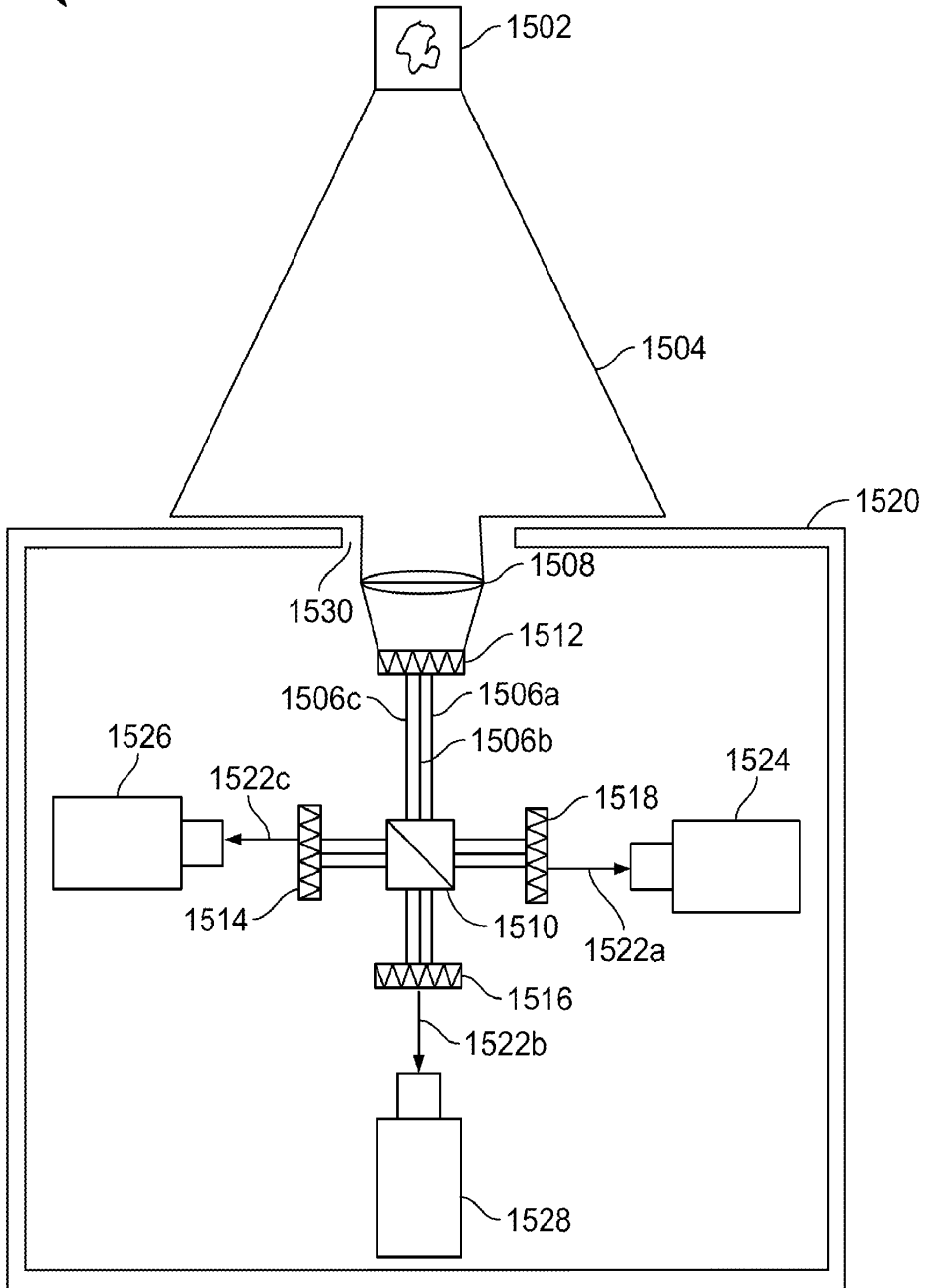


도면15a

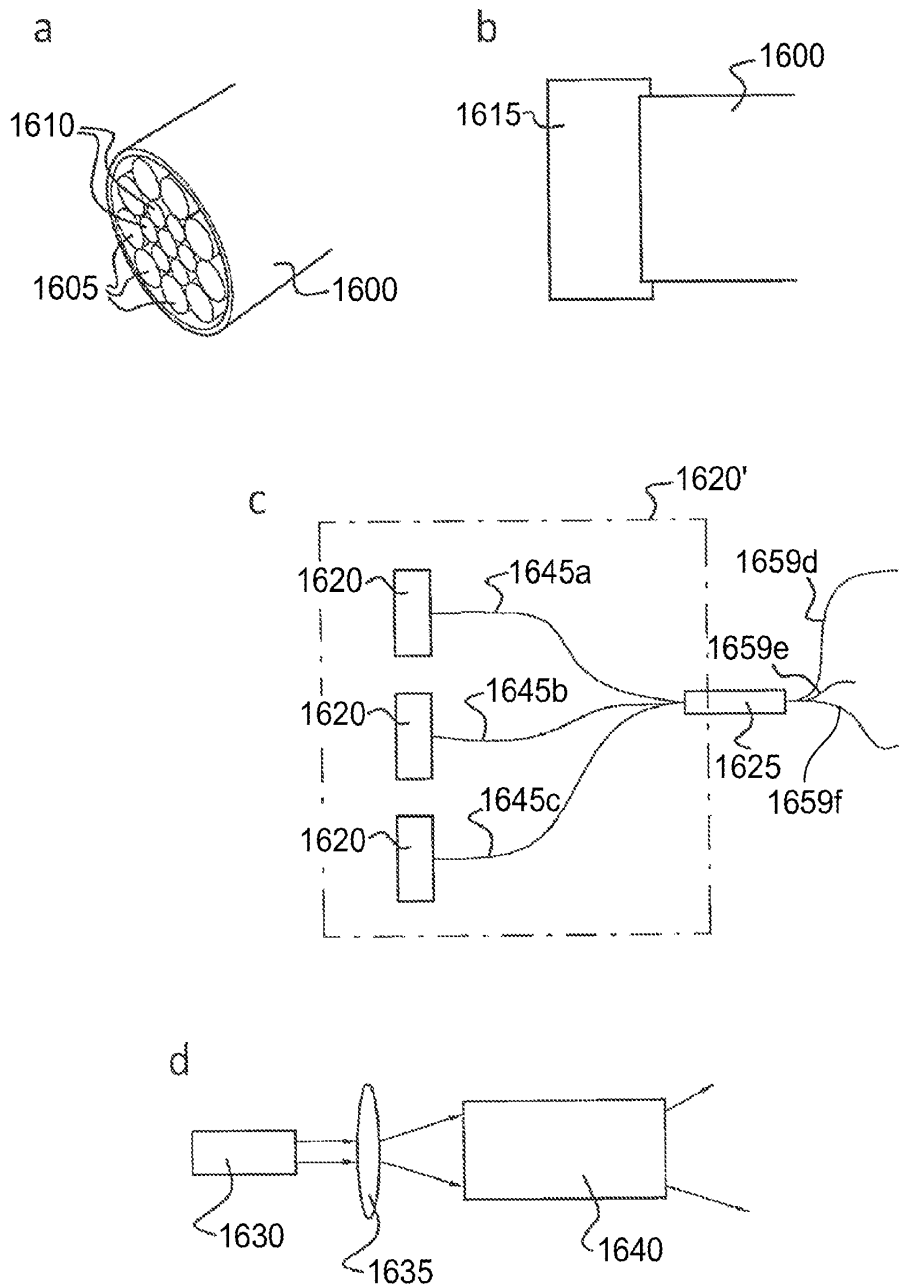


도면15b

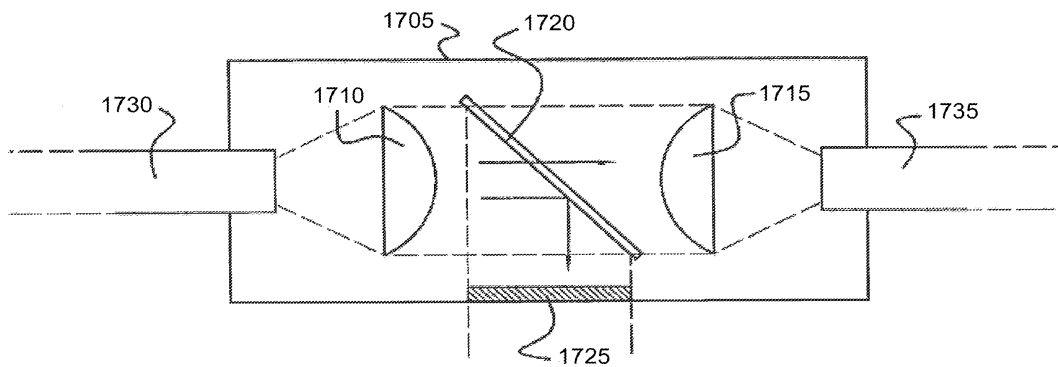
1500



도면16

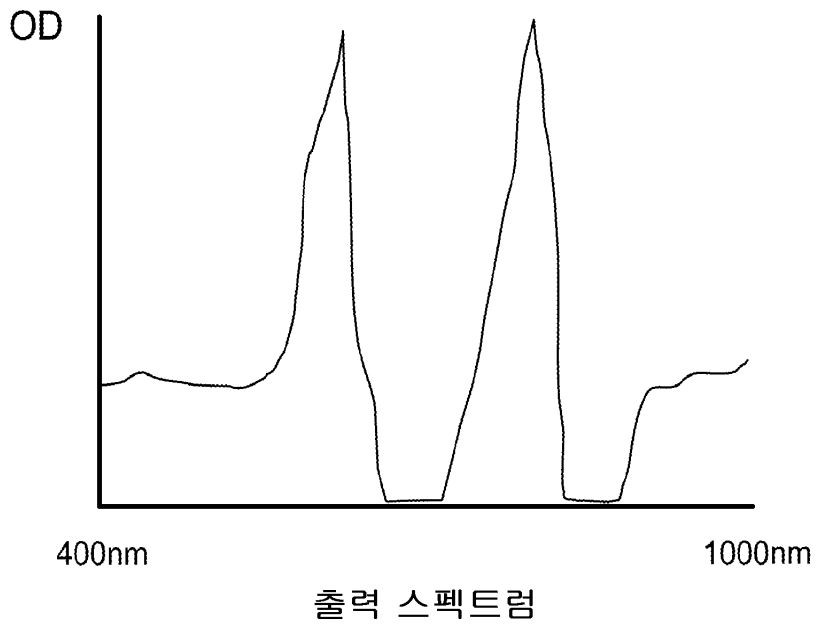


도면17

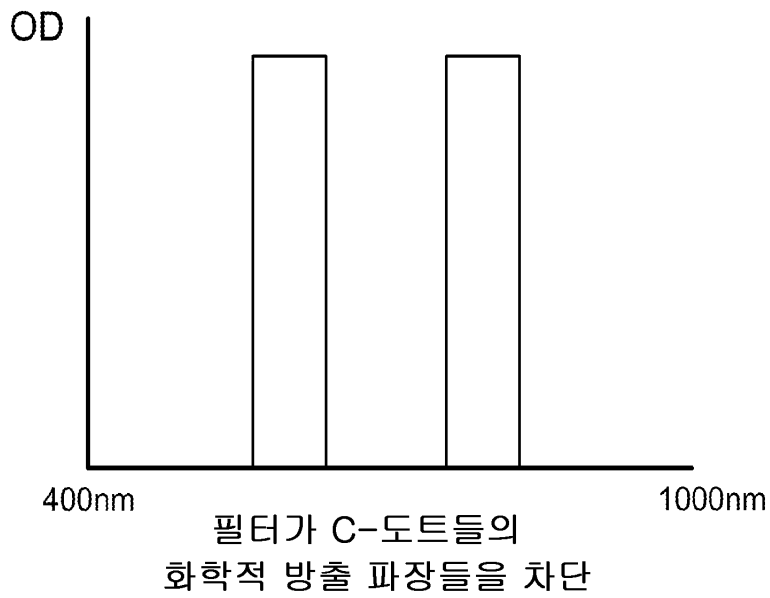




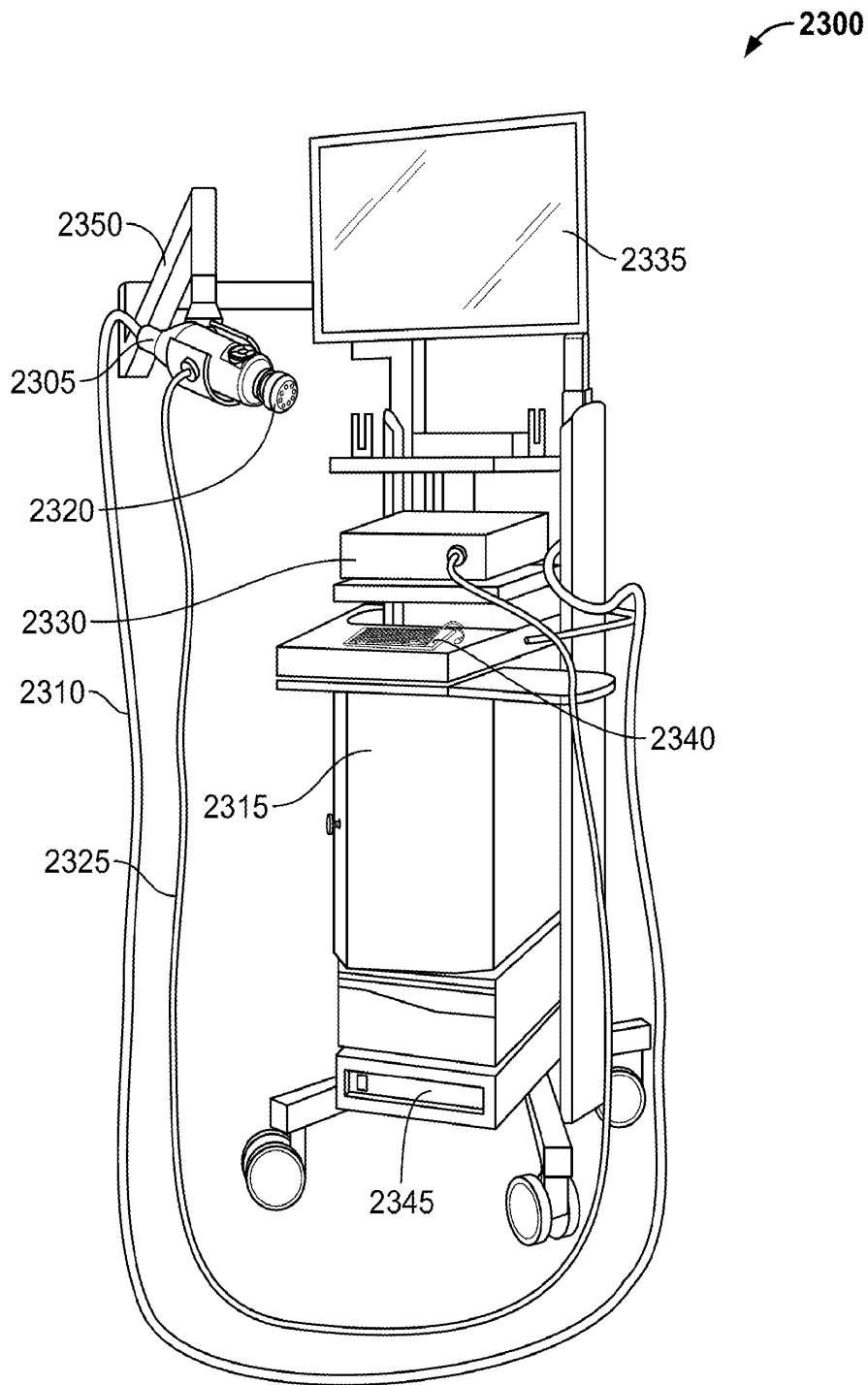
도면21



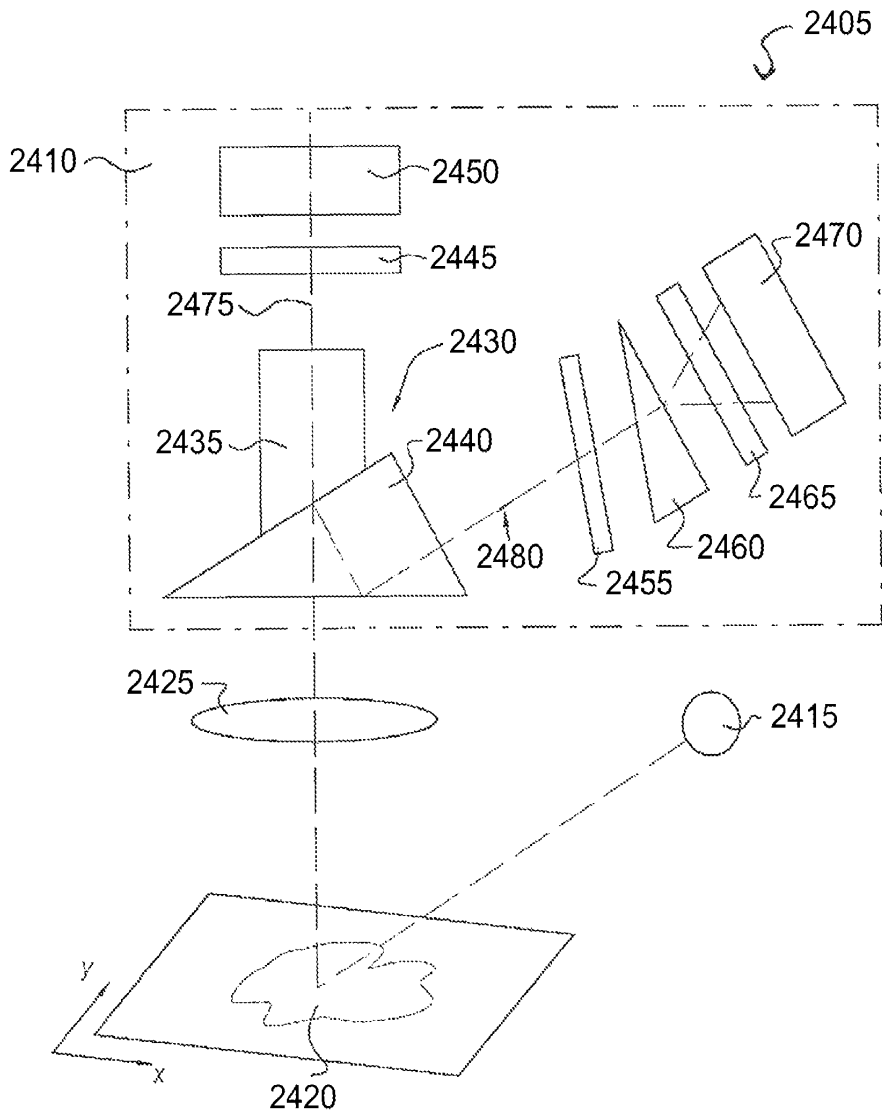
도면22



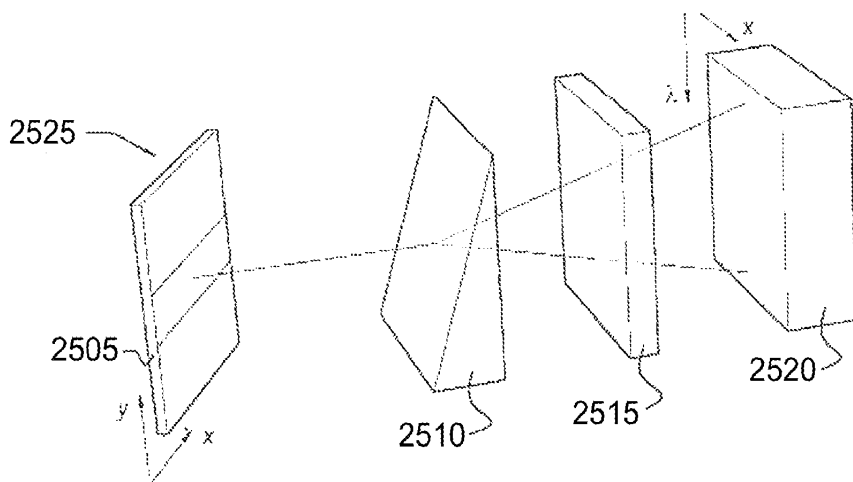
도면23



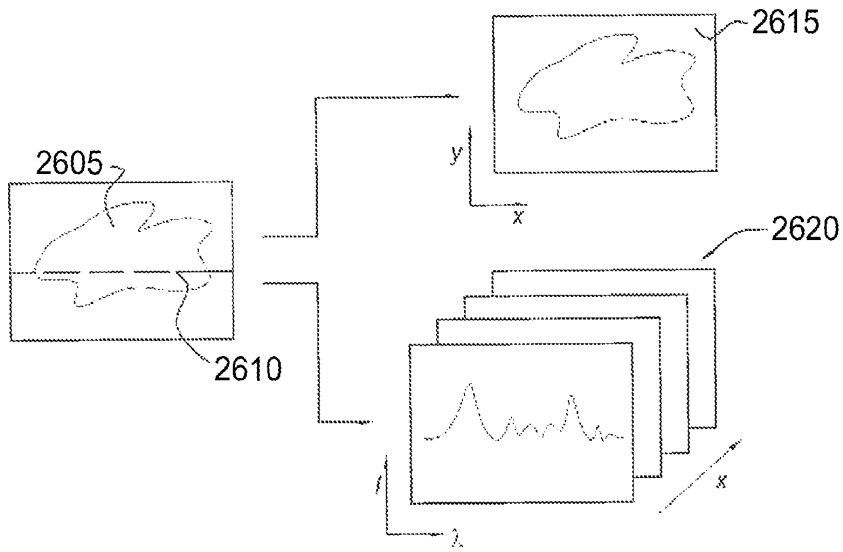
도면24



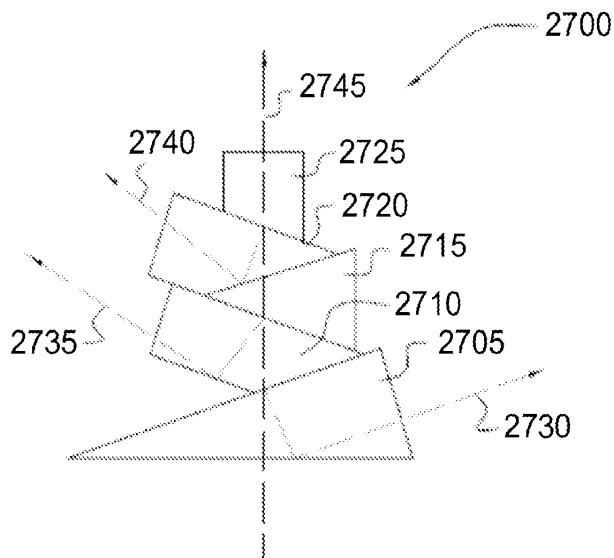
도면25



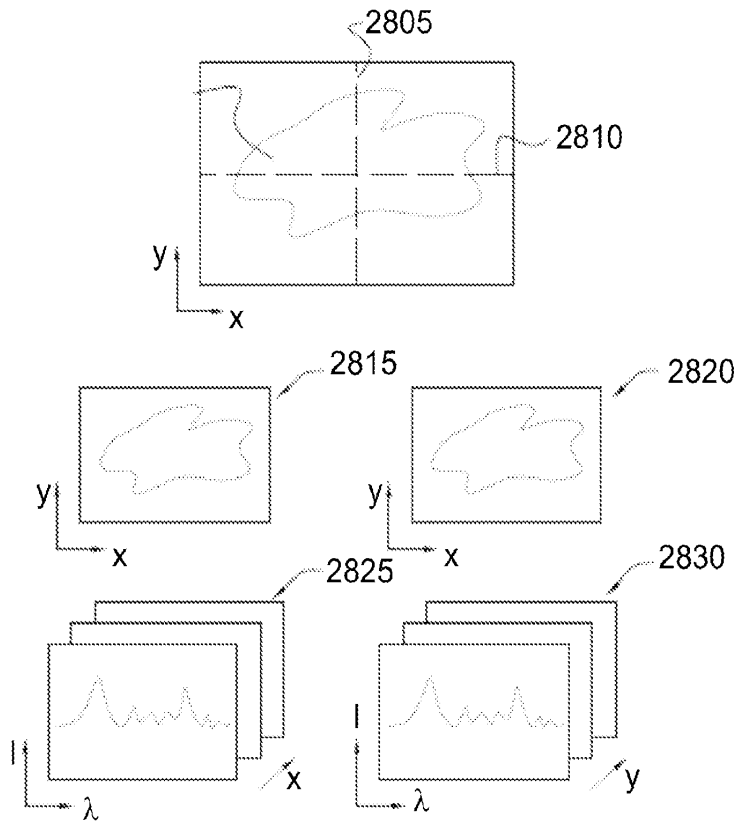
도면26



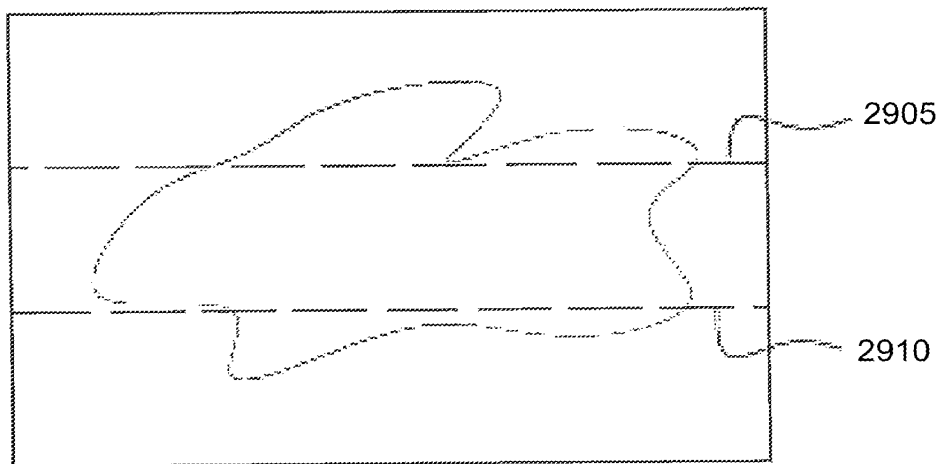
도면27



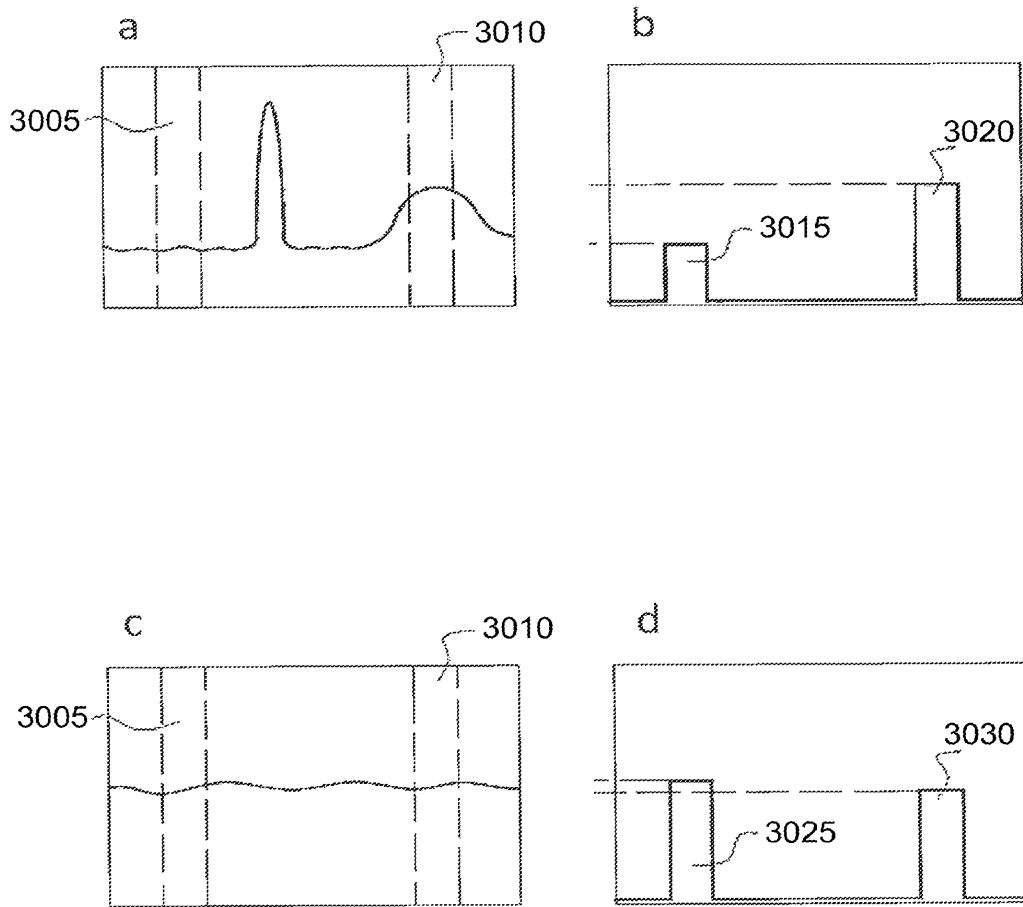
도면28



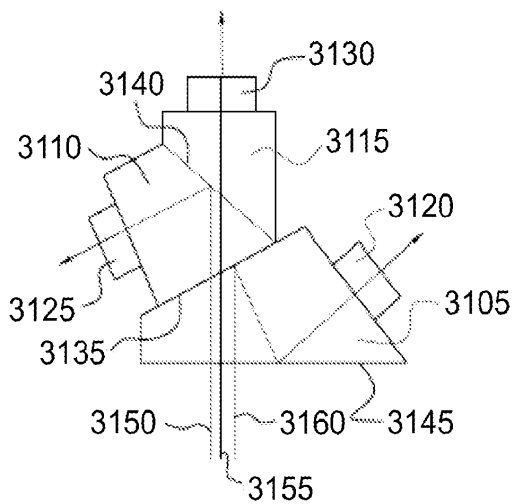
도면29



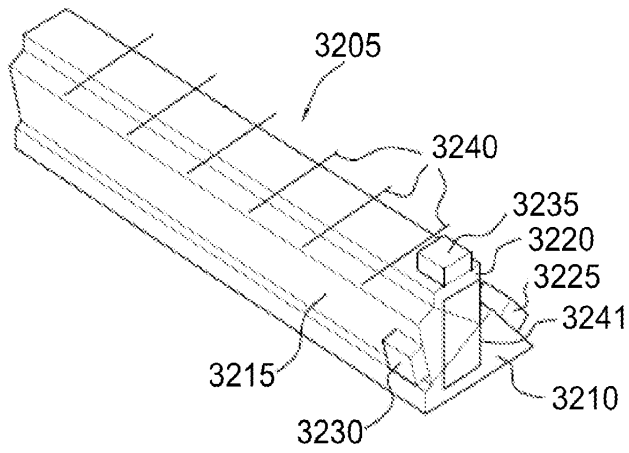
도면30



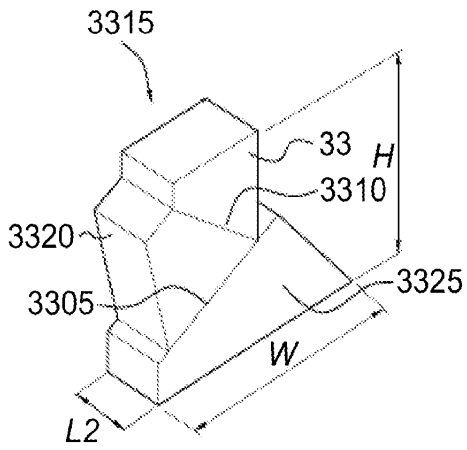
도면31



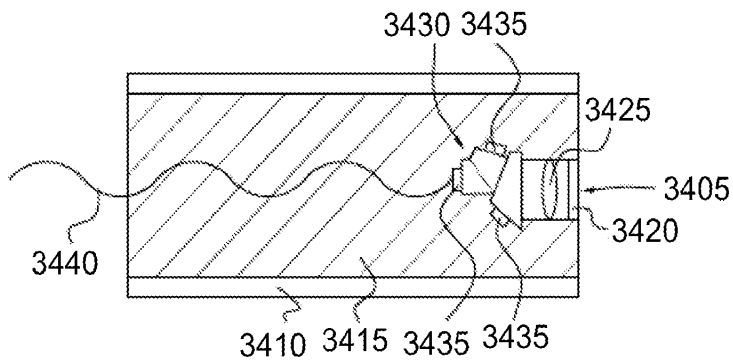
도면32



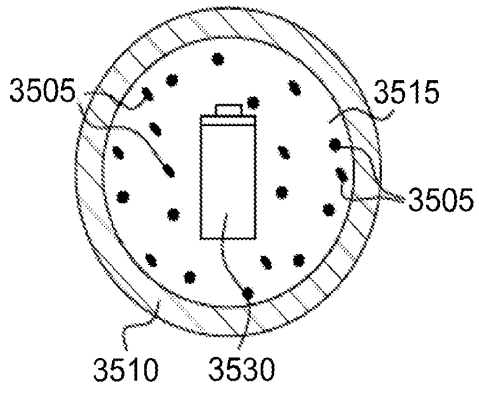
도면33



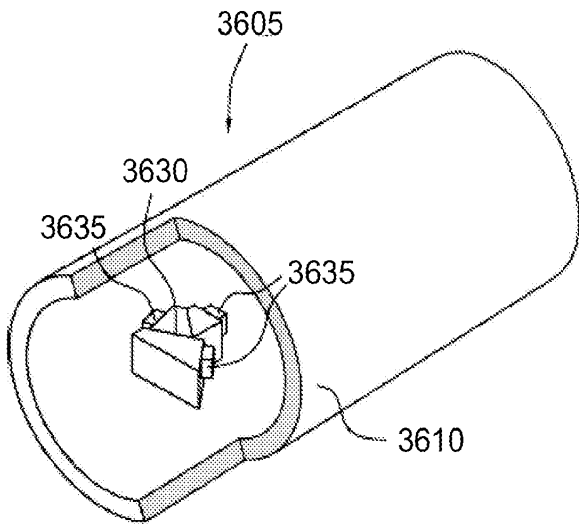
도면34



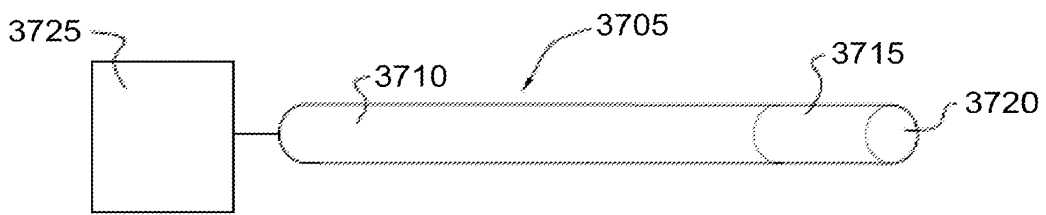
도면35



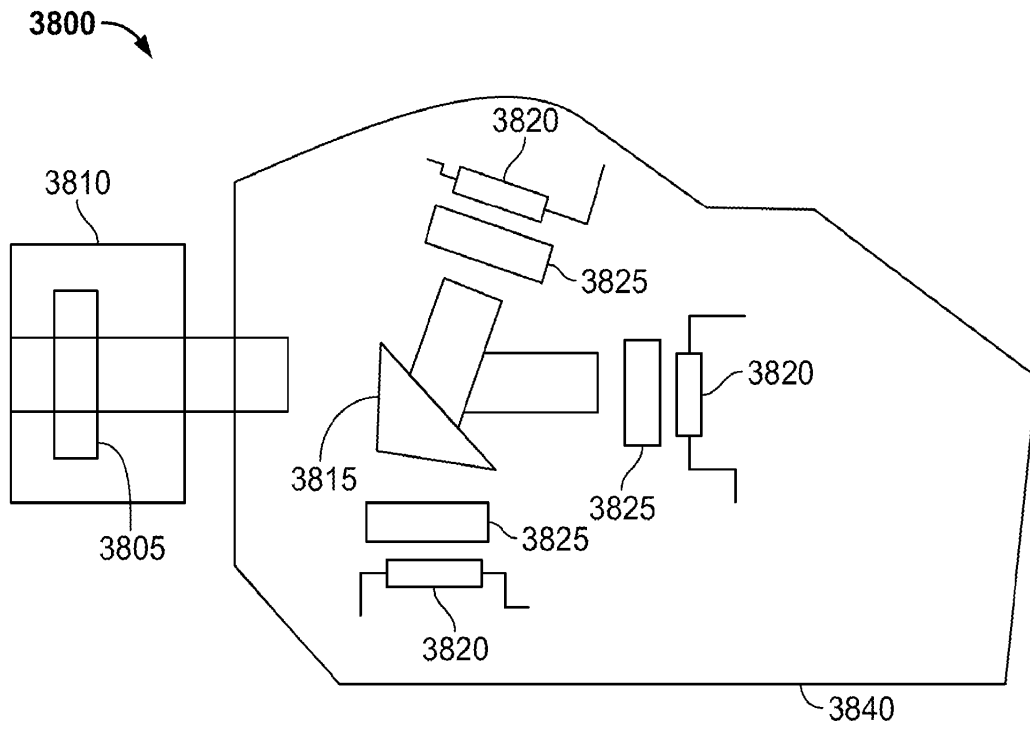
도면36



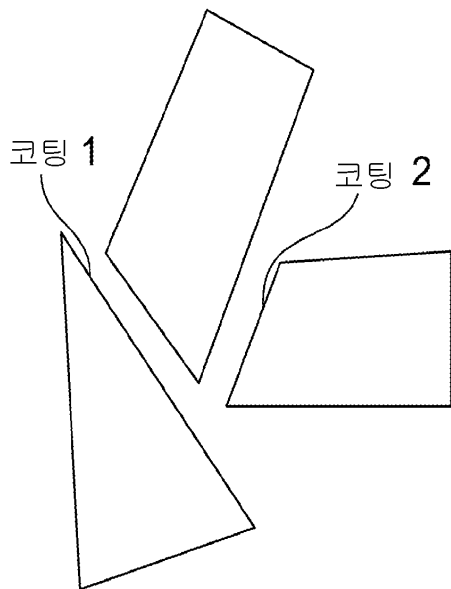
도면37



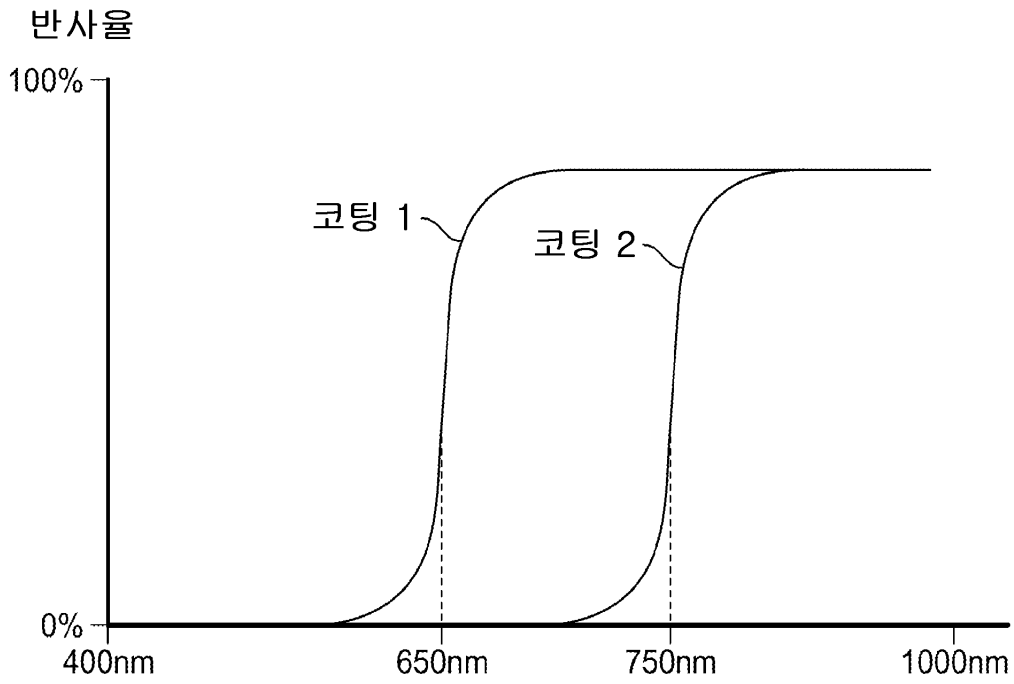
도면38



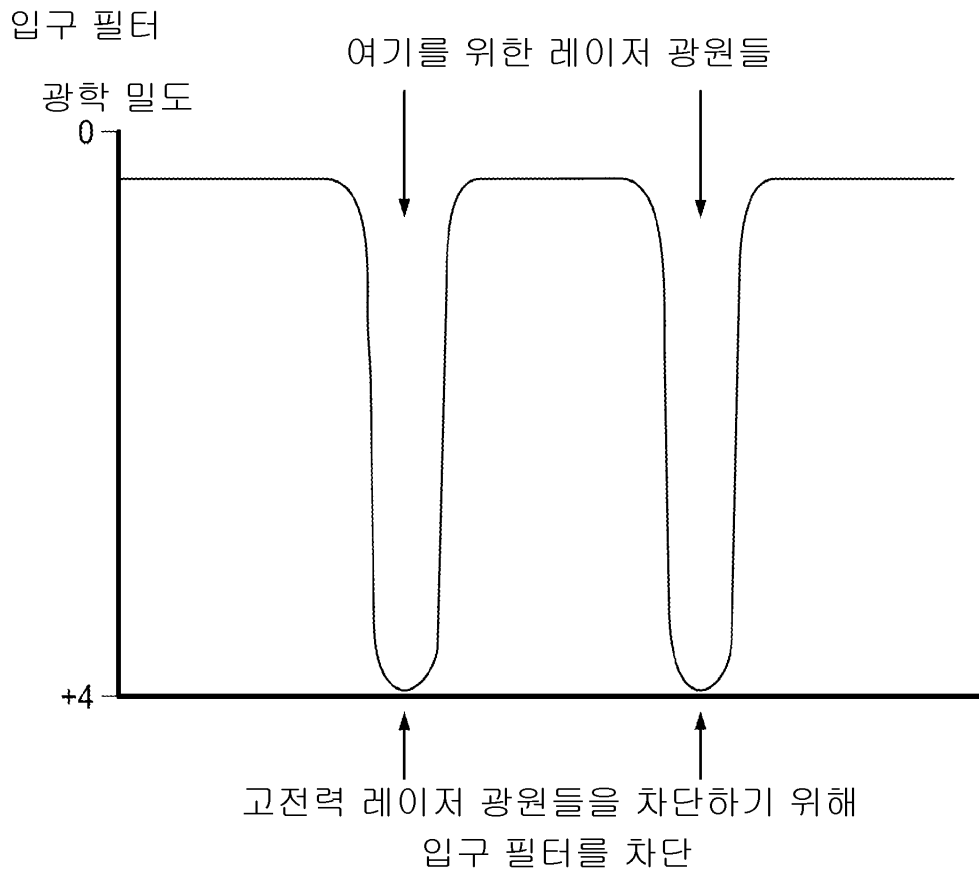
도면39a



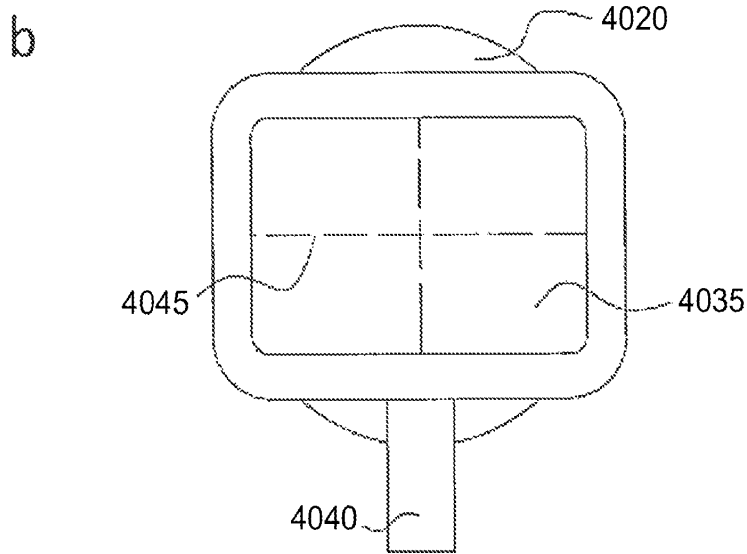
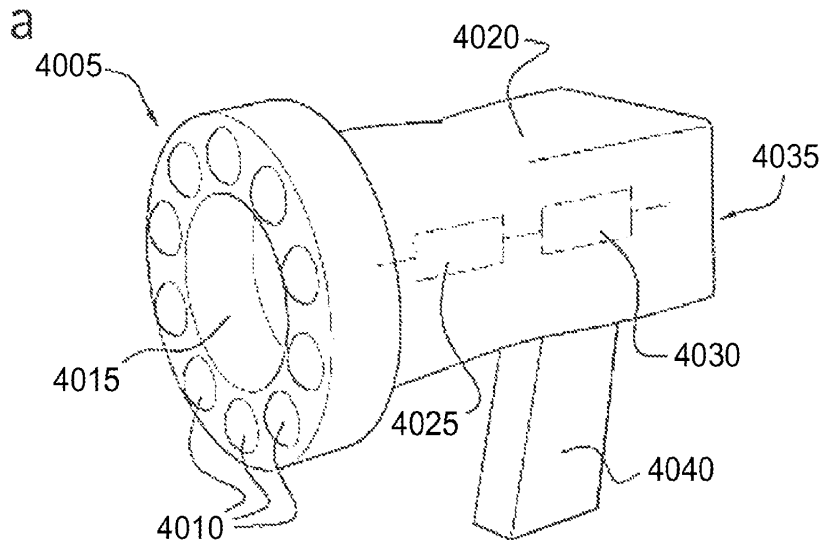
도면39b



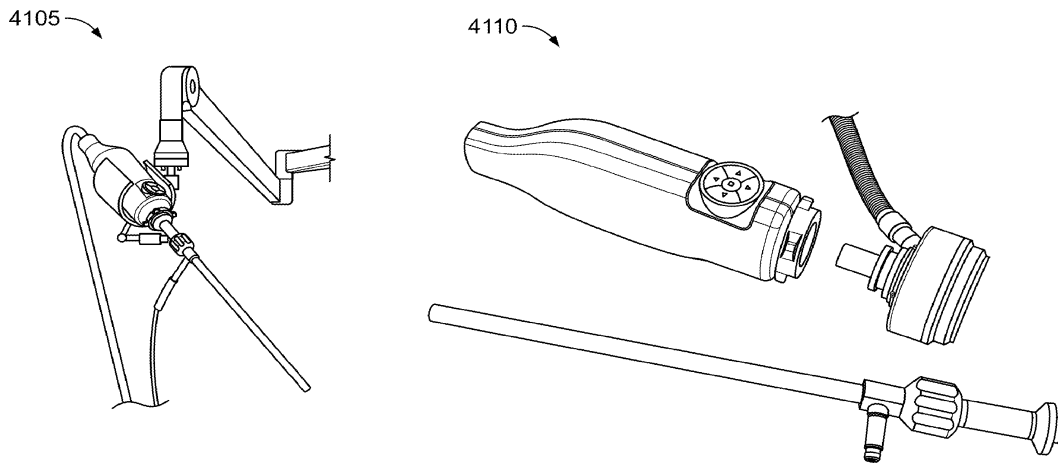
도면39c



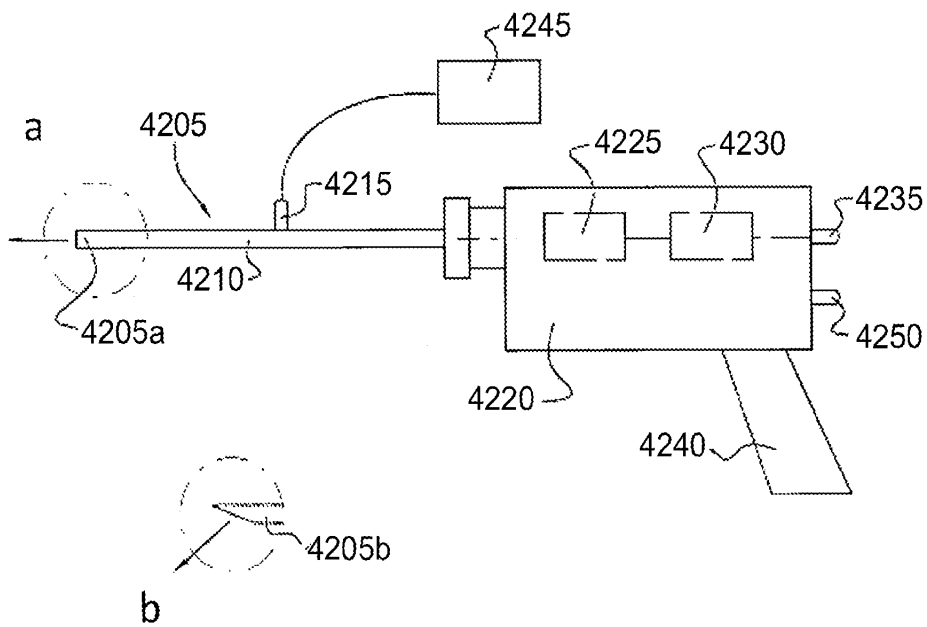
도면40



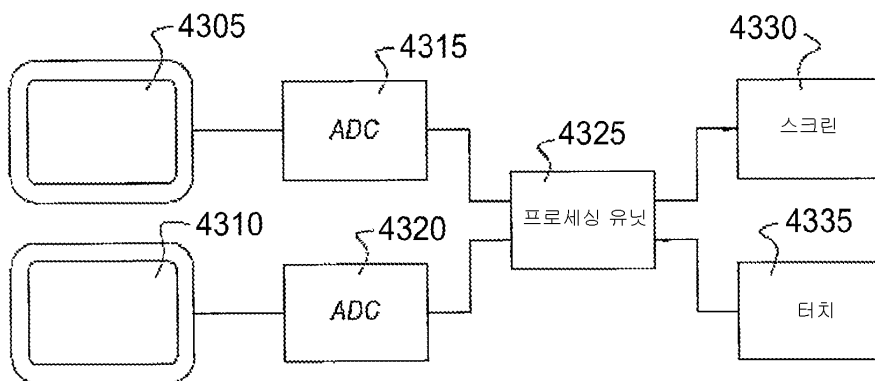
도면41



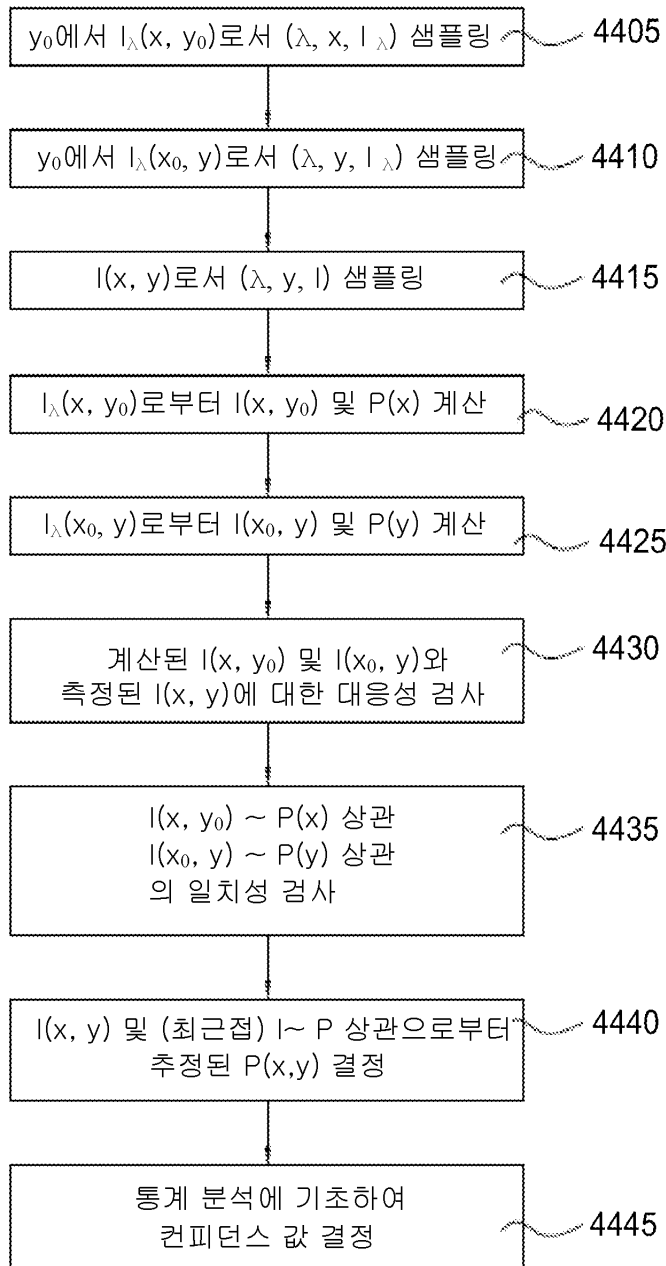
도면42



도면43

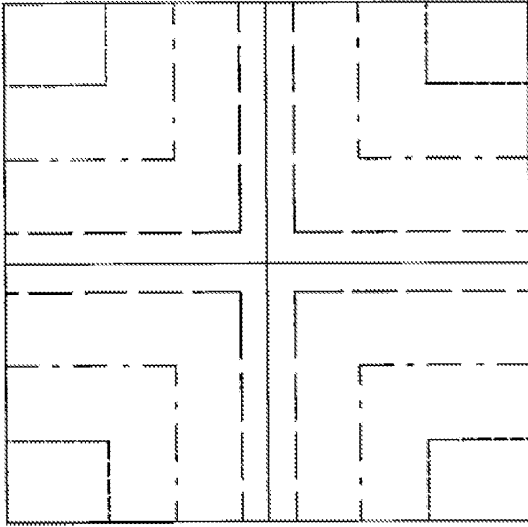


도면44

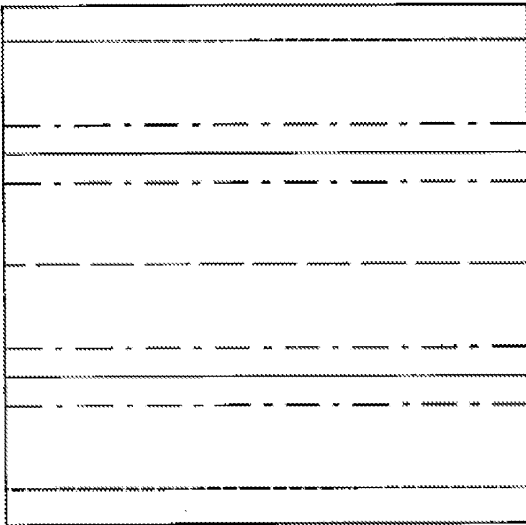


도면45

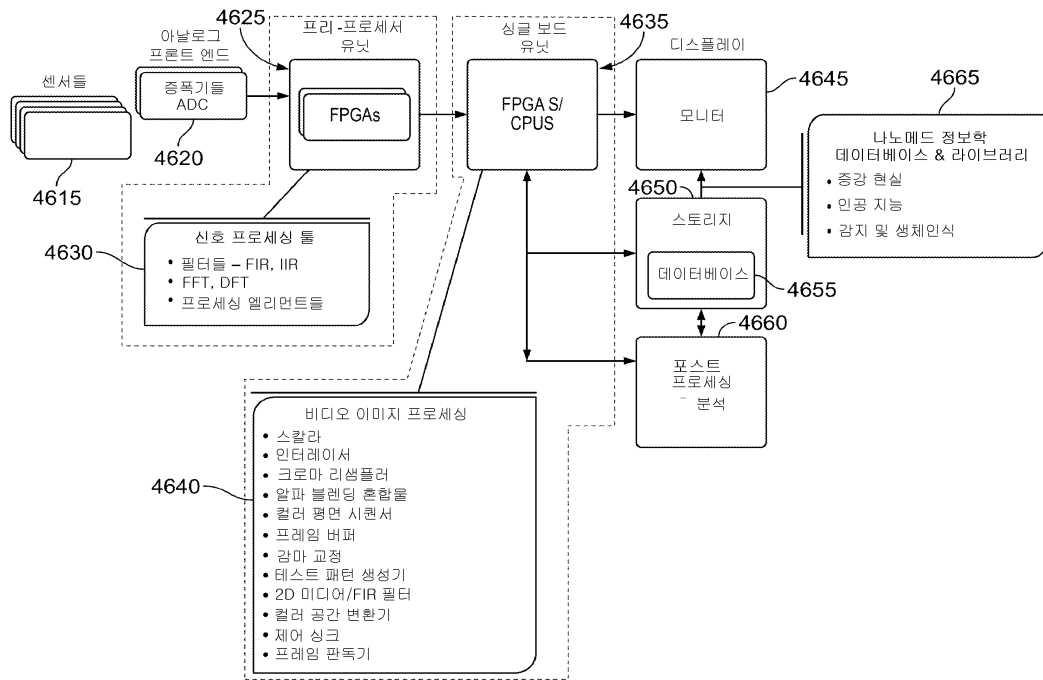
a



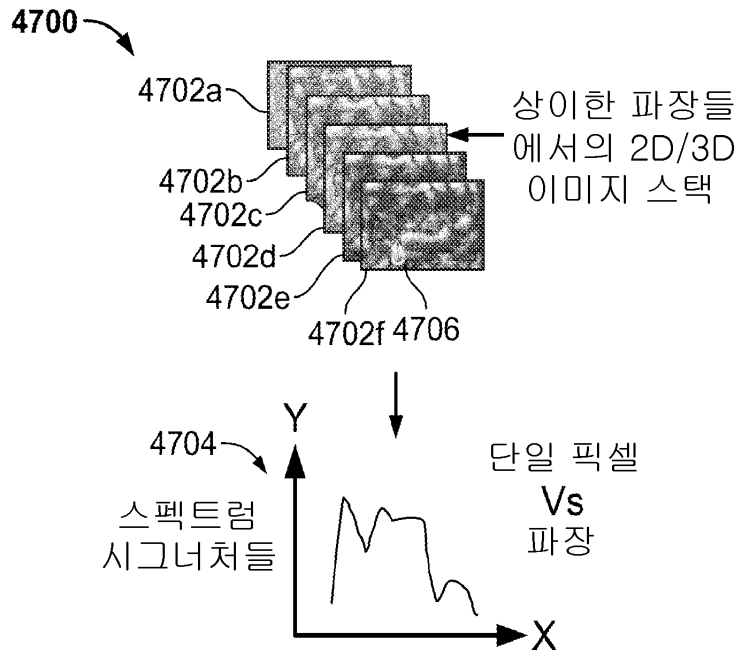
b



도면46

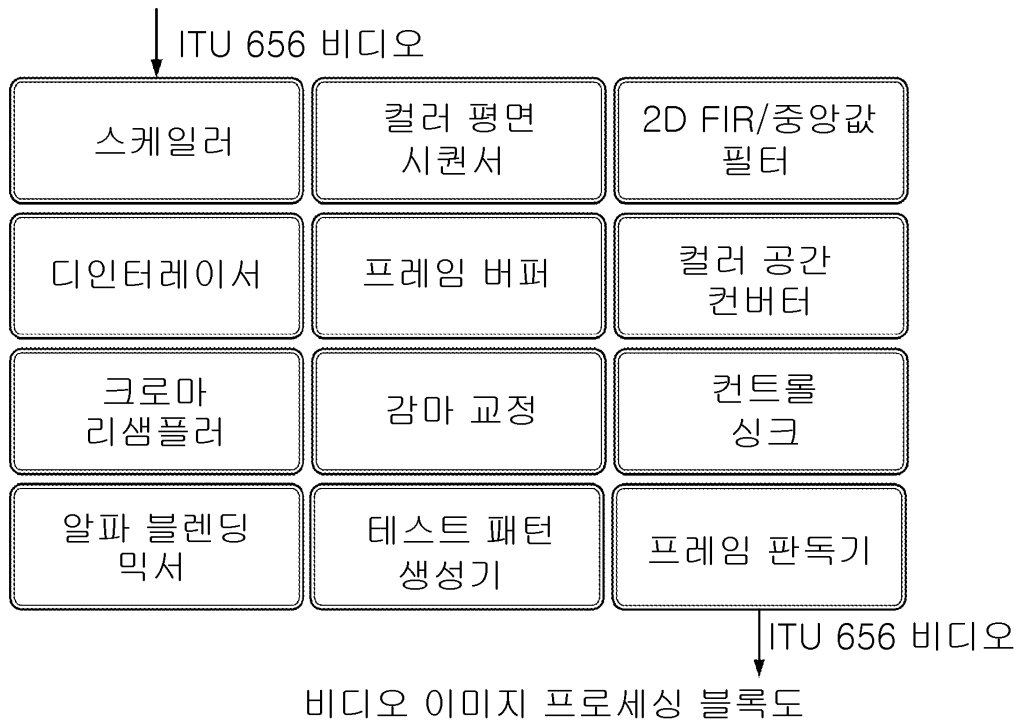


도면47

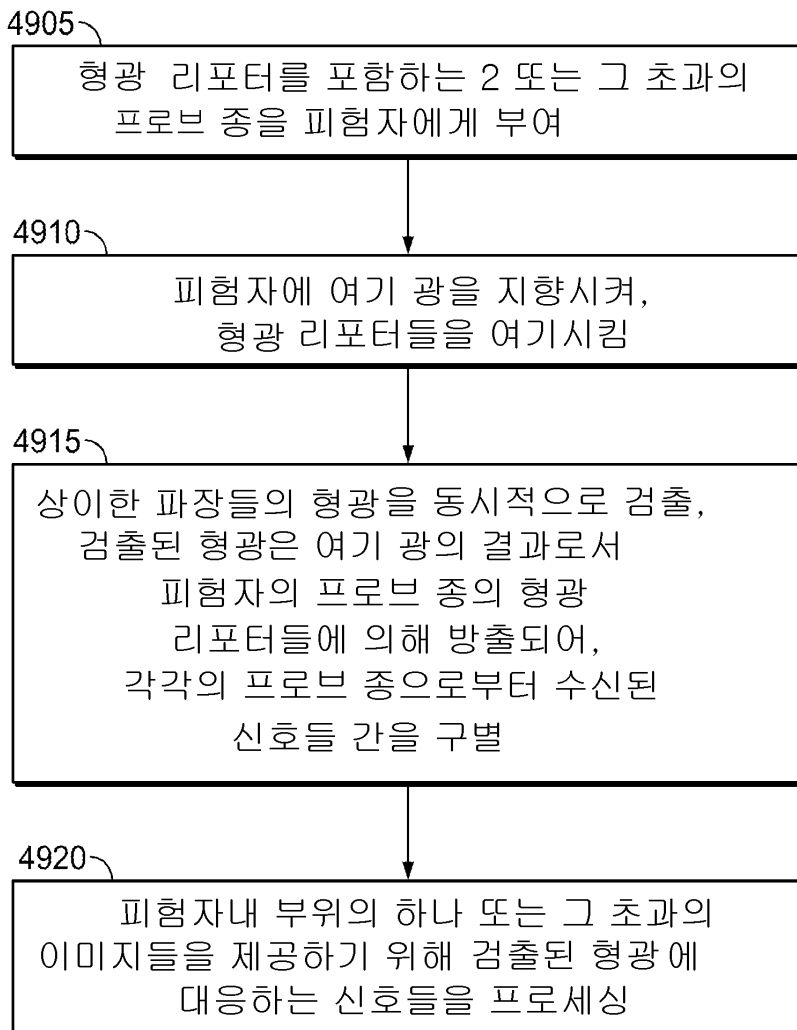


도면48

4800



도면49



도면50

5005

광원은 복수의 형광 리포터들을 여기시키기 위해 광의 다수의 여기 파장들을 전달하여, 2 또는 그 초과 구별가능한 파장들에서 형광을 생성하도록 구성됨

5010

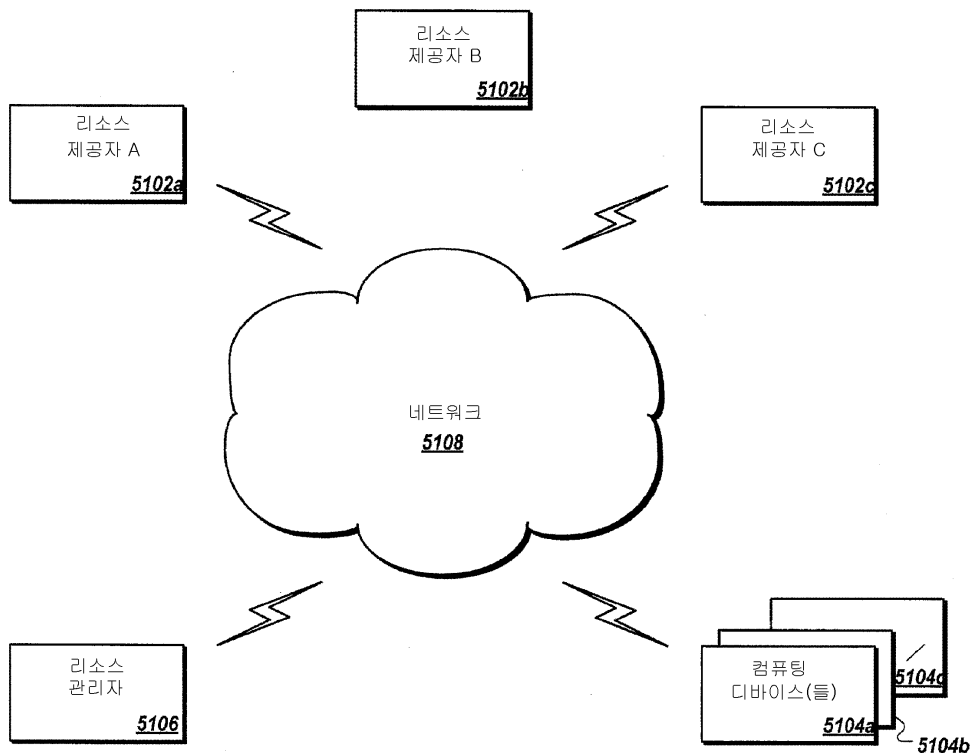
프리즘은 복수의 공간적으로 분리된 검출기들이 실시간으로 상이한 방출 신호들을 동시에 측정할 수 있도록, 렌즈를 통해 수신된 광을 상기 검출기로 지향시키도록 구성됨

5015

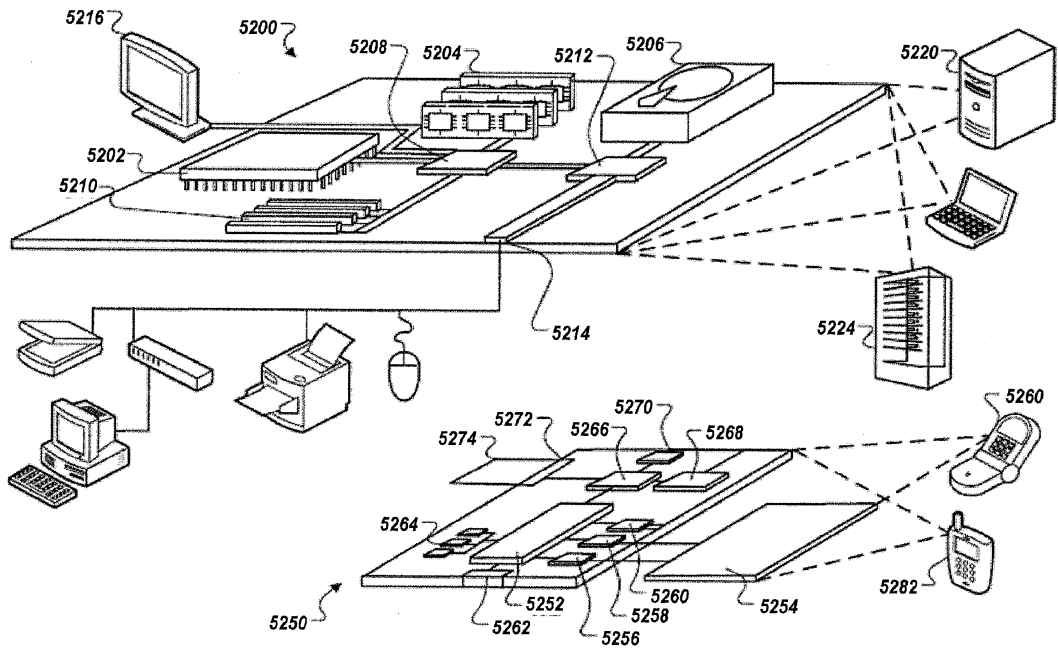
프로세서는 피험자내 형광성의 이미지들을 제공하기 위해 2 또는 그 초과 구별가능한 파장들에서 검출된 형광에 대응하는 신호들을 프로세싱하도록 구성됨

도면51

5100



도면52



专利名称(译)	用于实时荧光光源的多通道成像的系统，方法和设备		
公开(公告)号	<a href="#">KR1020160117440A</a>	公开(公告)日	2016-10-10
申请号	KR1020167019662	申请日	2014-12-31
[标]申请(专利权)人(译)	纪念斯隆-凯特琳癌症中心 纪念慢不蛋糕和癌症中心 康奈尔大学 QUEST PROJECTS BV 任务内容广告费V		
申请(专利权)人(译)	纪念Sloan Kettering癌症中心 康奈尔大学 探索项目平底鞋bibeuyi		
当前申请(专利权)人(译)	纪念Sloan Kettering癌症中心 康奈尔大学 探索项目平底鞋bibeuyi		
[标]发明人	BRADBURY MICHELLE S 브래드버리미셸에스 WIESNER ULRICH 위즈너올리히 MEESTER RICHARD J C 미스터리차드제이씨 PATEL SNEHAL G 파텔스네할쥐 ABU RUSTUM NADEEM R 아부러스탐나딤알 PAULIAH MOHAN 파우리아모한		
发明人	브래드버리,미셸,에스. 위즈너,올리히 미스터,리차드,제이.,씨. 파텔,스네할,쥐. 아부 러스탐,나딤,알. 파우리아,모한		
IPC分类号	A61B1/04 A61B5/00 A61B6/03		
CPC分类号	A61B1/043 A61B5/0071 A61B5/0084 A61B5/742 A61B6/037 A61B1/00006 A61B1/00009 A61B1/0005 A61B1/00096 A61B1/00105 A61B1/00186 A61B1/00188 A61B1/042 A61B1/045 A61B1/051 A61B1 /0646 A61B1/0669 A61B1/07 A61B1/3132 A61P3/00 A61P5/18 A61P9/00 A61P11/00 A61P17/00 A61P19/00 A61P25/00 A61P25/02 A61P25/28 A61P27/02 A61P29/00 A61P31/00 A61P35/00 A61P37 /02		
代理人(译)	专利法的人和别人		
优先权	61/922619 2013-12-31 US 61/987426 2014-05-01 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		
摘要(译)			

在本申请中，示出了同时可以检测多个荧光光源并且能够区分的多通道成像系统。此外，在本申请中，公开了使用该系统以使疾病或细胞变形成像为例如诊断和/或操作的目的的方法。

