



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102892348 A

(43) 申请公布日 2013.01.23

(21) 申请号 201080066133.9

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

(22) 申请日 2010.11.15

72002

(30) 优先权数据

10001478.6 2010.02.12 EP
61/304,008 2010.02.12 US

代理人 蔡胜利

(51) Int. Cl.

A61B 5/00 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012.10.12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/006937 2010.11.15

(87) PCT申请的公布数据

W02011/098101 EN 2011.08.18

(71) 申请人 健康与环境慕尼黑德国研究中心赫
姆霍茨中心(有限责任公司)

地址 德国诺伊赫伯格

(72) 发明人 V·恩齐亚赫里斯托斯 G·塞梅利斯

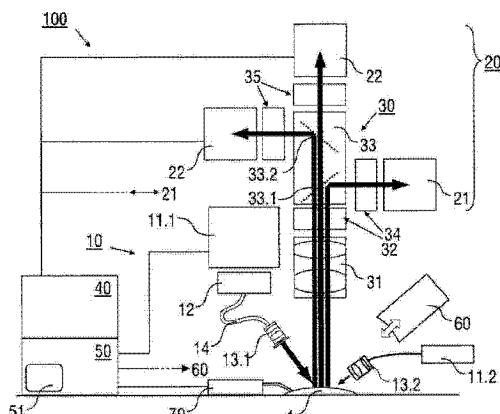
权利要求书 3 页 说明书 13 页 附图 6 页

(54) 发明名称

多光谱光子成像的方法和装置

(57) 摘要

一种尤其用于医学成像的成像装置包括(a)光源装置(10)，其被设置成用照明光照亮研究的样品(1)，(b)探测器(20)装置，其被设置用于收集多个图像，所示多个图像包括被样品反向散射的不同光谱范围内的至少两个样品光图像和从样品中的至少一种标记物质发出的至少一个标记光图像，以及(c)处理器装置(40)，其被配置用于处理所述至少两个样品光图像并且构造至少一个修正部分，所述处理器装置还被配置成用所述至少一个修正部分对所述标记光图像修正。优选地，所述处理器装置被构造成用于处理样品光图像和标记光图像并且用于实时呈现被处理图像中的至少一个。此外，描述了一种尤其用于医学成像的成像方法。



1. 一种成像装置,尤其用于医学成像,包括:
 - (a) 光源装置,其被设置成用照明光照亮所研究的样品,
 - (b) 探测器装置,其被设置用于收集多个图像,所示多个图像包括
 - 被样品反向散射的不同光谱范围内的至少两个样品光图像,和
 - 从样品中的至少一种标记物质发出的至少一个标记光图像,以及
 - (c) 处理器装置,其被配置用于处理所述至少两个样品光图像并且构造至少一个修正部分,所述处理器装置还被配置成用所述至少一个修正部分对所述标记光图像修正。
2. 根据权利要求 1 所述的成像装置,其中
 - 所述处理器装置被构造成用于处理样品光图像和标记光图像并且用于实时呈现被处理图像中的至少一个。
3. 根据前述任一权利要求所述的成像装置,其中
 - 所述探测器装置被设置用于收集不同光谱带中的至少两个标记光图像。
4. 根据权利要求 3 所述的成像装置,其中
 - 所述处理器装置被配置成利用至少两个标记光图像为从样品发射的自体荧光修正标记光图像。
5. 根据前述任一权利要求所述的成像装置,其中
 - 所述处理器装置被配置用于由捕捉在红色、绿色和蓝色光谱区域中的样品光图像计算所述至少一个修正部分。
6. 根据前述任一权利要求所述的成像装置,其中
 - 所述处理器装置被配置用于处理所述至少两个样品光图像以产生至少两个修正部分,所述至少两个修正部分被用于修正所述标记光图像并且以实时的模式产生至少一个修正的标记光图像。
7. 根据前述任一权利要求所述的成像装置,其中
 - 所述处理器装置被配置用于处理所述至少两个样品光图像以产生主要与样品的吸收特性相关联的至少一个修正部分和主要与样品的散射特性相关联的至少一个修正部分。
8. 根据前述任一权利要求所述的成像装置,其中
 - 处理器装置被构造成利用下述修正部分的任意组合进行标记光图像的修正:
 - 主要与样品的吸收特性相关联的修正部分,
 - 主要与样品的散射特性相关联的修正部分,
 - 主要与样品的自体荧光相关联的修正部分,
 - 主要与照明的空间特征相关联的修正部分,
 - 主要与标记的深度分布相关联的修正部分。
9. 根据前述任一权利要求所述的成像装置,其中
 - 处理器装置被配置用于将所述至少两个修正部分重装成一个修正部分,然后所述一个修正部分被用于修正标记光图像。
10. 根据前述任一权利要求所述的成像装置,其中
 - 样品和标记光图像被利用至少两个成像通道收集,其中
 - 每个成像通道包括至少一个滤光器和至少一个成像探测器。
11. 根据前述任一权利要求所述的成像装置,其中

- 光源装置包括至少一个照明光调节装置，所述至少一个照明光调节装置被配置用于调节照明光的光谱特征，瞬时特征，偏振性，方向和光场形状中的至少一个。

12. 根据权利要求 11 所述的成像装置，其中

- 所述至少一个照明光调节装置包括光谱滤波器，偏振滤波器，照明光学器件和光纤束中的至少一个。

13. 根据前述任一权利要求所述的成像装置，还包括

- 光声成像装置，其被设置用于收集样品的光声图像。

14. 根据权利要求 13 所述的成像装置，其中

- 所述处理器装置被构造利用所述光声图像进行下述程序中的至少一个：

- 处理所述光声图像以产生用于标记光图像修正的至少一个另外的修正图像，

- 显示样品的所述光声图像，

- 将所述光声图像与修正的光学图像重装成一个图像并且以实时的模式呈现所述一个图像。

15. 根据前述任一权利要求所述的成像装置，还包括

- 控制装置，其包括至少一个下述特征：

- 所述控制装置被配置用于实时控制光源装置，探测器和处理器装置中的至少一个，

- 所述控制装置被与显示装置连接，所述显示装置实时显示下述中的至少一个：样品光图像，标记光图像，修正图像，修正的标记光图像，光声图像或它们的组合，

- 所述控制装置被与管理装置连接，所述管理装置被配置用于引入至少一种预定的标记物质到样品内。

16. 根据前述任一权利要求所述的成像装置，其中

- 所述处理器装置包括现场可编程门阵列和图形处理单元中的至少一个。

17. 根据前述任一权利要求所述的成像装置，其中

- 探测器装置的探测器被设置有具有多个连接部的模块结构，每个连接部被设置用于容纳探测器中的一个。

18. 一种成像方法，尤其用于医学成像，包括下述步骤：

- 用光源装置发出的照明光照亮被研究的样品，

- 从被样品反向散射的样品光中收集至少两个样品光图像，

- 从样品内的至少一种标记物质产生的不同光谱范围内的标记光中收集至少一个标记光图像，以及

- 处理样品光图像和标记光图像并且基于所述至少两个样品光图像和所述至少一个标记光图像呈现至少一个修正的标记光图像。

19. 根据权利要求 18 所述的成像方法，还包括下述步骤中的至少一个：

- 以实时的模式呈现所述至少一个修正的标记光图像，

- 调整照明光的光谱特征，瞬时特征，偏振，方向和光场形状中的至少一个，

- 调整样品光相机和标记光相机中每一个的光谱或瞬时灵敏度，以及

- 用光声成像装置收集样品的光声图像。

20. 根据权利要求 18 或 19 所述的成像方法，其中，所述样品包括至少一个下述特征：

- 样品包括生物学组织，和

- 样品包括具有不同分光镜特性的多种标记物质。

21. 根据权利要求 1 至 17 中任一所述的成像装置在外科手术, 腹腔镜手术或内窥镜应用中的使用方法。

多光谱光子成像的方法和装置

技术领域

[0001] 本发明涉及特别用于医学成像的成像装置,像多光谱光子系统,对于包括至少一种标记物质(marker substance)的样品的表面和次表面成像来说,与传统的技术相比,其提供了大大提高的成像精度。另外,本发明涉及一种成像方法,特别用于包括至少一种标记物质的样品,例如人体或动物体或者其一部分,的医学成像。本发明的优选应用在于医学成像并且特别在于生成诊断图像或用于引导介入治疗过程的图像。

背景技术

[0002] 光子成像是用于生物医学诊断的理想模式,因为它直接涉及医生的视觉并且提供具有高度吸引力的特征,包括使用不伤害激发的非电离辐射,比较机制的高度柔性,便携性,小型因素和实时图像采集。健康和患病的组织呈现出不同多个特性诸如结构、组成新陈代谢、分子或结构方面。在细胞和亚细胞组织和疾病生物标志方面具有特殊性的试剂的局部的或系统的管理可能以不同的方式改变健康和患病的组织的光学特性,导致损伤显像与背景健康组织的高对比度。近来的研究表明外部管理的荧光探针是高度有前景的手段,因为荧光信号可以提供高对比度。例如,设计的探针在癌探测领域可能非常敏感和特效,通过以致癌作用的特殊的分子特征和肿瘤损伤为目标。

[0003] 对有效地检测来自分子探针的信号的需要导致过去的几十年中研制出多种成像方法和技术。然而,实际中使用的成像方法具有很多与使用中特别是在临床环境中使用的a)性能和b)方便性相关的限制。

[0004] 解析表面荧光活性的成像性能可能受到三个主要的参数不利地影响:组织光学特性的空间变化,荧光活性和组织自体荧光的深度。信号强度,例如荧光,对参数的依附关系可能对无修正的简单“摄影”或“视频”方法的对比度和整体精度造成限制。考虑到例如暗的带血区相对于吸收性较低的区域而言会导致光强度的显著衰减,就能更好地理解这一点;这种显著衰减效应可能导致伪负像。类似地,非吸收区相对于暗区而言可能展现为富含探针,即使是在仅含有中等量的分子探针时。这可能导致伪正像。类似的伪正像或伪负像还可能因荧光损伤深度而导致,因为基于光在组织中传播的距离,即深度,光强度非线性且强烈地衰减。因此,除非对光学性能变化、深度变化或自体荧光导致的荧光信号强度改变做出修正,否则组织原像就可能不精确或包含伪像。这些效应以前曾被指出过(例如,参看Ntziachristos等人的Nature Biotechnology 2005;23:313-320)。

[0005] 采用波长成像的系统被研制出来,以将自体荧光与感兴趣的荧光染料区别开。类似地,由于组织光学特性和深度导致的强度变化在层析成像系统中通常被修正。

[0006] 另一方面,具有克服上述性能限制的潜力的其它系统由于功能特性较差而不适合于临床应用。例如,扫描多光谱系统能够提供高频谱解析度,但需要有一定的扫描时间,因而不适合于移动的物体,即不适合于实时成像操作。因此,它们不适合于因呼吸或心跳而引起移动的组织。另外,图像产生的信息并非实时提供的,因此这些方法实际上不适用于扫描大组织区的损伤部位,不适用于在检验过程中缩放并聚焦于可疑区域,最后,但不是最次要

的,不能够被用于介入过程,例如对损伤部位的切除进行实时手术引导。

[0007] 总的来说,目前没有任何医用光子成像系统能够实时应对光传播和与组织相互作用的效应以实现精确的临床成像系统,例如手术中成像系统。

[0008] 组织损伤,例如癌症,呈现为组织分子、结构、功能和成分上的特性的变化。利用靶向探针,例如分子探针,具有提供健康与病变组织之间显著区分能力的潜力。特别是,利用基因组学、蛋白质组学和纳米技术方面的最新进展,组合有适宜的光学标记例如荧光分子或光吸收纳米颗粒的新式探针,能够更容易地且更精确地检测组织结构、功能和成分上的特性,从而实现微创活体诊断。理想地,能够在光学信号中捕捉那些差异并且因此而实时检测和识别组织损伤的成像模式可显著提高我们的诊断、实时引导和介入成像能力。

[0009] 尽管一些实验方法已被证明有这方面应用的潜力,但它们都没有展现出适于临床应用的足够性能。主要限制有:由于生物学组织的高度复杂性和不同质性,光子会经受与组织之间的多重复杂反应,这会导致测量信号的变化。对测量信号的修正要求采用包含有组织光学性能和/或几何特性等方面的复杂模型。可靠地测量组织光学特性要求快速采集和处理大量信息。现有的成像方法和技术受限于它们能够捕获的信息和它们能够提供的修正。

[0010] 临床应用诸如手术引导要求实时诊断或病理反馈。换言之,信号捕获、处理和认定诊断结果应当实时进行。现有的方法受限于分析能力与速度之间的折中。

[0011] US 2008/0312540 A1 公开了一种提供医学成像用正则化荧光落射照明图像和正则化荧光透视图像的系统和方法。通过将本征图像例如反射图像等与在样品上收集的发射光图像例如荧光图像等相组合实现正则化。这种传统技术在实际应用受到限制,特别是因为利用变化的滤光器或过滤盘在多个光谱范围内收集图像时所需的时间、图像数据处理的时间段和有限的图像质量。此外,这种技术在提供诊断图像方面存在限制,因为它只能部分地应对光学性能变化,即它只能将变化吸纳,但不能将变化扩散。

[0012] 发明目的

[0013] 本发明的目的是提供一种改进的成像装置,特别适用于多参数实时医学成像,能够避免传统技术中存在的缺陷。此外,本发明的目的是提供一种改进的成像方法,特别适用于以提高的精度收集和提供用于生物医学成像的光子图像,能够避免传统技术中存在的缺陷。

[0014] 上述目的可通过包含独立权利要求中的特征的方法或装置来实现。本发明的各种有益实施方式和应用在从属权利要求中限定。

发明内容

[0015] 根据本发明的第一综合方面,通过成像装置解决了上述目的,成像装置包括光源装置,其被设置成用照明光照亮研究的样品,和多个探测器,其被设置用于收集样品的多个不同图像。根据本发明,探测器包括至少一个多光谱样品光相机,其能够感测来自样品,例如被反向散射(反射和/或背面发射),和由样品产生的不同光谱范围内的样品光,并且收集不同光谱范围内的样品的至少两个样品光图像,和至少一个标记光相机,其能够同时感测被样品内的至少一种标记物质产生的标记光并且收集样品的标记光图像。至少两个样品光图像被用于计算至少一个修正部分。标记光图像被利用所述至少一个修正部分进行修正,

所述至少一个修正部分是包括与标记光图像的修正有关的信息的修正图像或另一信号。优选地，具有光检测的不同光谱范围的样品光图像和标记光图像被同时也就是在同一时间收集。避免了用传统技术例如用改变滤光器可能发生的时间延时。使用的相机可以是包括包括感光芯片的光学相机，例如电荷耦合装置(CCD)传感器或CMOS传感器。

[0016] 为了同时收集样品光图像和标记光图像，本发明的成像装置包括被配置用于将来自样品的光成像到探测器上的分光成像器件。样品光被中转到至少一个样品光相机上，而标记光被中转到至少一个标记光相机上。样品光和标记光同时被收集，从而允许实时处理样品的多个不同图像。

[0017] 此外，本发明的成像装置包括处理器装置，其被构造为并行处理样品光图像和标记光图像，并且基于所述至少一个标记光图像和样品光图像呈现至少一个修正的图像。优选地，所述至少一个修正的图像被计算并且以实时的模式呈现。以实时的模式提供至少一个修正的图像包括与图像收集或图像收集之后的中转同一时间在显示器上呈现所述至少一个修正的图像，这样，在考虑了样品改变或处理步骤的时间比例后的中转是可以忽略的。

[0018] 以实时的模式提供至少一个修正的图像还可包括提供修正的图像的图像序列(视频序列)。作为示例，处理器装置可以被配置用于产生至少一个标记光图像，样品光图像中的至少一个，所述至少一个修正的图像，或光声图像或它们的组合的视频序列。

[0019] 根据本发明的第二综合方面，通过一种成像方法实现了上述目的，该方法优选地使用根据上述第一方面的本发明的成像装置进行。成像方法包括用光源装置发出的照明光照亮被研究的样品，收集通过被样品反向散射特别是反射的不同光谱范围内的样品光产生的样品光图像，并且收集通过样品内的至少一种标记物质产生的标记光建立的至少一个标记光图像，其中样品光图像和标记光图像被利用分光成像器件、至少一个多光谱样品光相机和至少一个标记光相机收集，以及处理样品光图像和标记光图像并且基于样品光图像和至少一个标记光图像以实时的模式呈现至少一个修正的图像。

[0020] 优选地，样品是生物学物体，特别是人体或动物体或其一部分。具体地，样品包括生物学组织或其一部分。因此，本发明优选地用于医学成像。

[0021] 通常，用样品光相机收集的样品光是被样品的表面和次表面层反射(散射)的照明光的那部分。因此，样品光的组成部分包括样品的环境本体，以及可能有的分布在样品中的至少一种标记物质。术语“样品光图像”是指样品的入射光图像，例如漫反射图像，或通过将样品的表面上的光成像到样品光相机上获得的彩色图像。另一方面，标记光是指特别由至少一种标记物质发射或反射的光。专门感测标记光允许样品环境光和标记光之间的严格鉴别以及标记光到样品的某些地形特性的分配，例如用于识别可疑组织区域。由于样品环境和标记物质的宽带特征，此识别比较困难。利用本发明的收集不同光谱范围内的多个样品和标记光图像，此识别被大大方便。因为样品和标记光图像收集被同时进行并且修正图像被实时计算，与传统的医学成像方法相比获得了本质的优势。

[0022] 有利地，本发明提供了一种用于标记物质的光子医学成像的方法和装置，其能够提供表面和次表面组织和组织标记的精确、定量的成像。此性能与当前技术对照完全不同，在当前技术中由于不能提供精确的性能而能够导致伪负像和伪正像。另外，本发明教导了一种能够实现实时收集和处理多光谱数据的精确性能的方法。本发明的实时系统和方法能够分子成像，因为其与相对于某些健康和患病的组织标记物质具有特异性的被管理的标记

物质的特殊且精确的显像相关联。

[0023] 对于在医学成像中的首选应用,本发明可以提供三个步骤,管理一种或多种对比剂或探针(标记物质),例如分子探针,多光谱光学成像,可选地用光声成像,以及处理被捕获的图像用于实时显示被修正的信息。管理步骤被提供为本发明的方法的可选特征。如果出于自然原因或由于先期的处理,样品已经包括所述至少一种标记物质则它可以省略。用本发明的成像方法获得的所述至少一个修正的图像被称为诊断图像。术语“诊断图像”是指该图像可以被用于发现诊断,例如,通过医生和 / 或通过随后的图像评估或用高特异性识别有问题或可疑损失,以导致高效的引导和介入,例如具有治疗意图的介入。作为示例,诊断图像可包括加亮不同样品环境的样品的贴图。类似地,诊断图像可被用于引导手术介入或通过内窥镜执行的活组织检查或手术过程。

[0024] 术语“标记物质”是指特别粘合(bind)到样品中的特定目标的任何分子,所述特定目标例如目标组织、目标细胞或某些细胞成分,像蛋白质,所述分子呈现出与光(UV, VIS 和 / 或红外波长范围)的相互作用,导致特殊的吸收和 / 或荧光。使用标记物质的概念是在存在疾病时加亮被改变的一个或多个组织特征。标记物质也被称为生物标记,探针或对比剂。它是技术人员根据结合特性和光谱特征选择的。具体地,标记物质被选择成其目标为在疾病发展过程中以渐变的形式特别变化的组织的分子、结构、功能或组成特征并揭示它们。标记物质的存在优选改变组织的光学特性,例如荧光或吸收,使得被检测的光学信号甚至可以揭示疾病的存 在或发展情况。样品包括一种或多种标记物质。如果多种不同的标记物质被提供,那么它们优选具有不同的分光镜特性。

[0025] 类似癌的疾病已知会导致多个组织改变,用作标记物质的探针通常被设计用于加亮这些变化中的一个,例如新陈代谢活性。但是,类似癌的疾病不总是表现为相同的特征变化,因此探针本质上呈现出低灵敏度。相反,在其它下情况下,一些没有患病的组织可能也呈现其中的一个疾病特征,因此降低了探针的特异性检测能力。除癌外,与血管、血管内、神经元前体细胞、心脏、再造以及其它疾病的介入和指示也被考虑。

[0026] 利用可获得的特殊且敏感的(sensitive)标记物质诸如分子探针,使用本方法可以提供极好的总体性能和临床结果。而且,组合使用多个探针在进一步增加所获得的用于在引导和介入过程中做决定的信息或诊断能力方面可能是首选的,因为疾病的检测可能是基于除单一特征之外的表征疾病的多个特征。另外,组合使用多个探针和其它染色试剂诸如非特殊荧光染料可另外被用于修正局部血液输注中的潜在的不均匀性,否则这种不均匀性可能会影响探针的局部传输并且因此而要求采用应对措施。

[0027] 有利地,本发明可以用不同类型的图像进行。根据本发明的优选实施例,探测器被构造成为收集至少两种图像类型的彩色图像,荧光图像,反射图像和 / 或激发图像。优选地,每个探测器被提供有至少一个相机滤波器,其被适应于将被收集的图像类型。

[0028] 标记光是响应于被至少一种标记物质照亮而产生的光。标记光的强度、光谱组成和几何分布通过照明光与所述至少一种标记物质的特殊相互作用以及其在样品中的分布确定。存在多个变量用于使所述至少一个标记光相机适应于有效地感测不同光谱范围内的标记光。优选地,所述至少一个标记光相机包括在不同光谱范围内感光的两个或更多个相机场。分光相机器件被设置用于将样品产生的部分光成像到所述至少两个相机场上。特别优选的是变异,其中,至少一个标记光相机被提供用于同时感测至少两个不同光谱范围内

的标记光。在这种情况下,可以获得标记物质的分布的大大改进的特殊检测以及其从背景样品光的鉴别。

[0029] 根据本发明的另一有利实施例,所述至少两个相机场包括至少两个独立的感光芯片例如 CCD 芯片和 / 或在一个公共感光芯片例如 CCD 芯片内的至少两个独立的感光区域。这允许成像装置灵活地适应于实际应用的需求,其中,被收集的不同信号使用不同的信号强度和不同的动态范围。在优选实施例中,独立的感光场中的一个或多个的灵敏度被自动适应,通过被收集的样品信号或产生的相应电信号的可变衰减或放大。优选地,所述至少两个相机场的每一个被提供有调整相应相机场的光谱敏感范围的场滤波器。如果提供可变的场滤波器,则可以提高灵活性。

[0030] 有利地,照明光可以在几何形状、瞬时特性和 / 或光谱特性方面进行设计,用于使照明光适应于样品特性(包括标记物质特性)和将被收集的图像类型。为此,光源装置优选地包括至少一个照明光调节装置,用于调整照明光的光谱特征,瞬时特征,偏振,方向和光场形状中的至少一个。如果照明装置包括多个光源,对于每个光源可以提供特别的照明光调节装置。优选地,照明光调节装置包括光谱滤波器,偏振滤波器,照明光学器件和光纤束中的至少一个。

[0031] 根据本发明的另一特别优选的实施例,光学成像可以与光声感测相结合。光声是将光学成像即高光学对比机制与层析成像方法即大穿刺深度各自优势相组合的有前途的模式。光学感测和光声感测的结合是理想的,因为这些模式可以利用相同的标记物质。因此,利用此优选实施例,光声成像装置被设置用于收集样品的多光谱光声图像。光声成像装置至少能够收集光声数据,但优选地收集样品的光声图像。

[0032] 因此,本发明的装置可以被提供为光声装置,提供实时收集和修正能够,也就是,提供为光学器件、基于 CCD 的装置和光声装置的组合;在这种情况下,基于 CCD 的装置用于视觉检测的引导和大视场(large field),并且光声装置用于以高分辨对比度从在基于 CCD 的装置上发现的可疑区域分辨出来。类似的实践也可以利用便携式共焦或多光子显微成像系统。

[0033] 本发明的成像装置的处理器装置是提供实时成像样品能力的重要特征,其中,实时产生的图像特别是考虑了可能导致可存在于原始图像中的假象(也就是假阳性或假阴性读数)的特征后修正的图像。优选地,处理器装置包括现场可编程门阵列和图形处理单元中的至少一个。作为优势,那些类型的处理器可以相对较低的价格从市场上得到并且提供专用于实时数据处理的理想分辨率。

[0034] 可选地,控制装置可以被另外提供给处理器装置。控制装置能够被配置用于下述功能中的至少一个。首先,它能够控制光源装置,探测器和 / 或处理器装置。其次,控制装置可以被提供有显示装置,所述显示装置显示至少一个样品光图像,标记光图像中的至少一个,至少一个修正的图像和 / 或光声图像。最后,控制装置可被与管理装置连接,所述管理装置被配置用于引入至少一种预定的标记物质到样品内。处理器装置和控制装置可以在公用的计算机单元内实现。

[0035] 本发明的成像装置的灵活性可以被进一步提高,如果探测器被设置有具有多个连接部的模块结构,每个连接部被设置用于容纳探测器中的一个。有利地,这允许成像装置简单地适应于特殊应用的需求。

[0036] 根据本发明的方法的另一优选实施例，呈现至少一个修正的图像的步骤包括图像数据修正程序。“图像数据修正”是指对“最终图像”的每个像素优先且独立地修改所包含的信息也被呈现给系统操作者，以便图像的预定特征被改进并且传递至操作者更精确的信息。

[0037] 应用的图像数据修正是基于以在实时测量之前存储在图像处理装置中的信息的形式的实时收集的多参数数据，可能还包含现有知识。因此“图像数据修正”还指改变被修正的并且随后投影的图像的像素的灰度，从而生成的图像更精确地反映图像的视域中的实际的标记生物学分布。因此，图像数据修正可包含提高每个图像中的强度的任何步骤 1)从标记信号与内生组织信号污染的影响，诸如自体荧光信号，2)从标记位置深度对被收集的标记信号的影响，和 / 或 3)组织的光学特性对被收集的标记信号的影响。例如与标记荧光物共同定位的强吸收剂对来自标记荧光物的记录的强度的影响。下面描述图像数据修正的特殊实施例。

附图说明

[0038] 本发明的进一步细节和优势在下面参考附图进行了描述，其中：

[0039] 图 1：本发明的成像装置的优选实施例的示例型示意；

[0040] 图 2 和 3：在成像装置中使用的探测器的实施例的示例型示意；

[0041] 图 4：本发明的成像装置的优选应用的示例型示意；

[0042] 图 5：示意本发明的成像方法的步骤的流程图；

[0043] 图 6：本发明的实际应用的示例型示意；

[0044] 图 7 和 8：示意用本发明获得的实验结果的照片；以及

[0045] 图 9：根据本发明的一个方面的本发明的成像装置的功能的示例型示意。

具体实施方式

[0046] 下面特别关于被提供用于实时地获得多光谱光子图像的光学和光声设置及数据处理结构描述本发明的优选实施例。选择适当的标记物质，准备样品，像引入至少一种标记物质类型到样品内，设计成像的光学器件，特别是关于聚焦和放大性能，操作至少一个光源、探测器和可选的另外的传感器，像光声传感器，以及图像处理技术的细节，因为在现有技术中特别是从传统用于医学成像的光子系统中已知了，所以不再在这里描述。另外，附图中呈现的成像装置根据应用的特殊需要可以不同方式实施。

[0047] 图 1 示意了本发明的成像装置 100 的优选实施例的特征，成像装置 100 包括光源装置 10，带有探测器 21,22 的探测器装置 20，分光成像光学器件 30 和处理器装置 40。可选地，另外可以提供控制装置 50，光声传感器装置 60 和 / 或管理装置 70。成像装置 100 被配置用于用本发明的成像方法成像样品 1。样品 1 例如是生物学样品，像人体或动物体或其一部分。为了进行体外研究，样品 1 被置于载体上，而对于体内研究(参考图 4)，样品 1 是包括在渊源者(患者)体内的一研究区域。

[0048] 光源装置 10 包括两个光源 11.1,11.2，滤光器 12 以及光聚焦和均质单元 13.1, 13.2，它们被设置用于利用照明光照亮样品 1。经由光纤 14 连接的部件 12 和 13.1 以及部件 13.2 提供照明光调节装置，所述照明光调节装置被适应于调节照明光的光谱特征(尤其是

利用滤光器 12) 和偏振 (polarisation), 方向和 / 或光场的形状 (尤其是利用光聚焦和均质单元 13.1, 13.2)。另外地或可选地, 照明光调节装置可被提供有瞬时照明控制器 (temporal illumination control), 像光阀 (shutter), 切换装置或光源控制器 (未示出)。

[0049] 虽然本发明可以用单一光源例如激光源实施, 但光源装置 10 优选地包括多个光源, 它们在提供具有预定光谱和瞬时特征的照明光方面提供有优势。作为示例, 光源装置可包括至少一个宽带光源 11.1, 例如白光钨丝灯泡, 卤素灯或宽带 LED, 或至少一个窄带光源 11.2, 例如窄带激光器或 LED。当使用多个窄带光源时, 不同的频带可以被使用以激发 (excite) 激发中的至少一种标记物质, 它们能够被使用用于同时观察多种标记或者修正深度的影响, 因为不同的光谱带可以探查不同的深度。通过准备多个光源, 照明光调节装置包括多个过滤器, 聚集和均质部件。在瞬时特征方面, 光源可以是连续的 (CW), 脉冲的或强度被调制的。来自每个光源 11.1, 11.2 的光可以被从每个源直接传递到样品, 或者所有光源的输出可以通过单一光学设备例如光纤束或透镜组合并传递。

[0050] 来自源的光, 每一种光可以单独或者所有这些光可以一起被过滤以获得所需的光谱特征。作为示例, IR 光可被从用于彩色成像的白光中滤掉, 从而与红外荧光信号检测不发生干扰。而且, 在照明和成像光径中使用偏光器 (polarizer) 可以最小化镜面反射的效应。

[0051] 探测器装置 20 包括三个相机 21, 22, 它们被设置为分别用于收集样品光和标记光 (marker light)。利用分光成像光学器件 30, 样品光和标记光被从样品 1 传播到相机 21, 22, 分光成像光学器件 30 包括收集来自样品 1 的光的成像光学器件 31, 被设置用于调节样品光和标记光的光谱特征的多个滤光器 32, 34, 35, 以及将光径从成像光学器件 31 朝向相机 21, 22 分离的图像分离器 33。滤光器 32, 34, 35 (相机滤光器) 可包括装有适当的带通滤波器的滤光器轮, 能够单独为每个相机选择成像光谱带。图像分离器 33 包括两个半透明的平面镜 33.1, 33.2, 其中, 作为示例, 第一平面镜 33.1 是二向镜, 其朝向样品光相机 21 反射可见光并且具有 10% 反射率和 90% 透光率, 而第二平面镜 33.2 具有 5% 反射率和 95% 透光率。

[0052] 样品光相机 21 被设置用于收集样品 1 的样品光图像。样品光的光谱特征用滤光器 34 调整, 例如其抑制标记物质荧光的光谱范围或使可见光通过。样品光相机 21 包括相机传感器, 例如 CCD 传感器, 其是惯用的照相机。样品光相机 21 被与处理器装置 40 连接, 其中样品光图像被在处理器装置 40 内处理 (参考下述)。

[0053] 相机 22 具有更复杂的结构, 它们被设置用于实时地同时检测不同光谱范围中的标记光。为此, 标记光相机 22 具有如图 2 和 3 进一步示意的结构。标记光相机 22 被与处理器装置 40 连接, 在处理器装置 40 中, 标记光图像被与样品光图像并行处理, 以实时呈现至少一个修正的图像。下面参考 5 和 6 讨论图像处理的细节。可选地, 相机 22 中的一个可被设置用于检测一个或多个光谱带的第三光, 例如自体荧光, 或样品光, 如图 1 和图 3 中描述的, 如果灵活使用所建议的实施方式。

[0054] 分光成像光学器件 30 设置在屏蔽从样品 1 到相机 21, 22 的光径的壳体 (未示出) 内。作为示例, 壳体可以被构造成如从显微镜中已知的管状。探测器 21, 22 被与壳体连接, 壳体具有带多个连接部的模块式结构, 每个连接部被设置成容纳一个探测器。

[0055] 图 2 示意性示出了标记光相机 22 的剖视图, 标记光相机 22 包括至少两个相机场 (camera field) 23, 24, 每个相机场具有场滤波器 27。此外, 标记光相机 22 包括分光相机

器件 25, 其被构造成朝向相机场 23, 24 分割从分光成像光学器件 30 传播来的标记光(参考图 1)。在每个相机场 23, 24 上, 产生出完整的样品图像(或感兴趣的区域)。分光相机器件 25 包括反射镜和 / 或棱镜的组合, 如从传统的图像分割器已知的。

[0056] 相机场可包括如图 3A 示意性示出的分离的 CCD 芯片 23 和 / 或如图 3B 中示出的一个公共 CD 芯片 26 的感光区域 24。在第一种情况下, 每个 CCD 芯片 23 被与处理器装置 40 连接用于传递标记光图像数据。在第二种情况下, 公共 CCD 芯片 26 被与处理器装置 40 连接, 其中属于不同感光区域 24 的图像数据在理器装置 40 被分开进行数据处理。

[0057] 处理器装置 40 (图 1) 被配置用于并行处理样品和标记光图像, 并且在实时模式中基于至少一个标记光图像和样品光图像产生至少一个修正的图像。实时处理和生成像数据对于诊断系统的临床应用来说是特别重要的。然而, 实时处理要求较高, 传统的计算机 CPU 可能性能不足。因此, 优选地, 处理器装置 40 具有专门用于图像数据处理的单独的处理器。这些处理器可以是现场可编程门阵列(FPGA) 和图形处理单元(GPU)。

[0058] 根据图 1, 控制装置 50 被与处理器装置 40 并且与相机 21, 22 连接。与相机 21, 22 的连接可直接或经由处理器装置 40 提供。此外, 控制装置 50 被与光源装置 10, 光声传感器装置 60 和管理装置 70 连接。因此, 控制装置 50 能够控制成像装置 100 的部件的全部操作。控制装置 50 被提供有显示器 51, 用于显示成像装置 100 的操作情况和 / 或相机装置 20 收集到的和 / 或处理器装置 40 计算出的图像。

[0059] 光声传感器装置 60, 例如包括超声阵列, 被设置用于同时收集样品 1 的光声图像或被样品和标记光图像的收集引导。光声形式(modality)可提供补充信息, 例如关于激发更深层内的损伤形态, 或分辨出具有深度分辨率并且作为深度的函数的同一标记, 特别是当使用多光谱光声层析成像(MSOT)时。为此, 光声传感器装置 60 被配置用于将样品 1 置于一种或多种激发光脉冲中和用于收集在样品 1 中产生的机械波响应, 如从传统的光声学已知的。激发光脉冲可以用其中一个光源 11.2 产生, 或者换句话说, 光源装置 10 的一个光源 11.2 可被集成在光声传感器装置 60 中。

[0060] 图 1 的成像系统有助于构成将从成像光学器件 31 收集的光分割到多个成像通道内的光学结构。分光被以使每个成像通道测量一个或多个荧光和 / 或反射光的光谱带的方式进行。此分光实施例被设计用于最小化成像通道之间的干扰并且最大化光输出量。

[0061] 每个成像通道使用额外的滤光构件(滤光器 34, 35)以保证多个测量信号。每个相机 21, 22 可以是传统的单色或彩色相机, 多光谱相机, 时间分辨相机或亮度调制相机。可选地, 分光实施例可使用一个或多个中转透镜(relay lens)以在每个相机传感器上形成正确尺寸和放大倍数的图像。分光可以通过下述的任意组合实现:部分反射镜或棱镜, 二色镜或多色(polychroic)镜以及偏振分光器。对于成像器件 31, 可使用能够收集光并形成图像的任何成像实施方式, 诸如折射和 / 或反射(反射光学)元件。

[0062] 在实际的例子中, 图 1 的成像装置 100 被配置用于术中荧光成像。它能够同时捕捉彩色, 荧光图像和对由红外荧光探针构成的标记物质, 例如 Cy5.5 和 AlexaFluor750, 进行固有(intrinsic)(激发光谱带)成像。对于此应用, 样品光相机 21 是与用于可见波长范围的滤光片连接的彩色相机以保证只有可见光子被探测。红外光被滤出的卤素灯光源 11.1 被用于样品 1 的白光照明以达到彩色成像的目的。第二光源 11.2 是用于激发荧光团的激光器。激光器可以是波长为 673nm 的二极管激光器用于激发标号为 Cy5.5 的探针或者可以

是波长为 750nm 的二极管激光器用于激发标号为 AlexaFluor750 的探针。对于白光源 11.1 和激光器 11.2, 光被传播到样品 1 (例如激发) 分别通过光纤束和多模光纤传播到准直仪和散光器 (13.1, 13.2) 用于光束展宽和均匀照明。在可选的配置中, 相机 22 中的一个收集除第一荧光相机操作的光谱带之外的另一光谱带的固有激发荧光或来自激发的荧光, 以使其能够导出和修正自体荧光或测量第二目标标记荧光物或固有激发荧光物或发色团, 例如至少一种形式的血红蛋白。

[0063] 来自被检查的样品 1 的光被使用成像器件 31 的变焦透镜收集。作为变焦透镜的可选方案可以使用任何光学成像系统, 诸如内窥镜或显微镜。具有垂直偏置轴的两个线偏振器也可以被使用在照明和成像光径中以消除镜面反射。由变焦透镜形成的样品 1 的原始图像 (primary image) 落在三个成像通道的每个中转透镜组的焦平面上。

[0064] 图 1 是本发明的成像平台的示意性表示。图 1 的成像装置 100 能够捕捉下述的任意组合:

[0065] - 彩色图像, 以便外科医生能够识别检查的区域,

[0066] - 多光谱荧光图像,

[0067] - 多光谱反射图像, 和

[0068] - 光声信号。

[0069] 所有这些被捕捉的光学信息被用于计算如下面阐述的有诊断价值的图像。

[0070] 在本实施例中, 成像装置 100 配置有三个成像通道, 但以实际上相同的方式, 可以用更少(两个)或更多个成像通道实现, 如图 6 中所述。具有两个相机的配置中的本征图像 (intrinsic image) 可以通过下述提供, 基于已经存储在处理装置中的与可见和近红外光谱有关的光谱信息, 处理彩色图像以将其转换成近红外衰减贴图。此外, 虽然本发明的特征已经参考示例型的具有类似于光学显微镜的结构的光学装置进行了描述, 但需强调本发明的实施不限制于这些被示意的结构, 而是可以具有更紧凑的设备。特别地, 成像器件, 图像分割器件和相机可以被集成到一个单一的紧凑壳体内或集成到两个壳体内, 如图 4 中示意的。甚至可以使成像装置更小型化, 以使其能够被用于传统的医学成像技术, 例如内窥镜检查。

[0071] 图 4 示出了本发明的技术用于医学成像的应用, 其中样品 1 是人体 2 的一部分。样品 1 (研究区域) 例如是表面区域或次表面激发区域, 例如在外壳手术过程中和 / 或使用内窥镜仪器被成像的皮下激发区域。成像装置 100 包括照明装置 10, 分光成像器件 30, 探测器装置 20 以及处理器和控制装置 40, 50。参考标记 71 表示管理装置 70 的部分, 管理装置 70 被构造成引入至少一种标记物质到样品 1 并且包括标记物质贮存器, 供应导管(例如注射器针头)和驱动单元。管理装置 70 可以被适应于由控制装置 50 控制的自动操作(参考图 1)。

[0072] 图 4 示意出本发明基本上由三个部分构成, 它们是 1. 诊断探针(包括至少一种标记物质, 特别是至少一种荧光试剂)的管理, 或者系统地 (3, 4) 或部分地 (5), 2. 操作成像系统, 和 3. 实时处理和显示。因此, 在本发明中, 呈现了基于实时的多光谱图像捕捉、处理和绘制(render)与使用荧光试剂相结合的下一代术中成像。关于此的进一步细节在下面参考图 5 和 6 描述了。

[0073] 图 5 示意了本发明的成像方法从数据采集到诊断图像计算的步骤, 包括制备带有

至少一种标记物质(S0)的样品,数据采集(包括多光谱光学成像和多光谱光声成像)生成原始图像数据(S1),数据修正(包括用于重叠荧光光谱的修正,用于重叠吸收光谱的修正,或诸如吸收、散射的激发光学特性的修正,和标记物质的深度分布的修正)生成修正的标记物质分布图像,例如荧光团和 / 或发色团分布(S2),图像处理,特别是图像计算(包括多种标记物质的组合评价,图像信号的瞬时特征和 / 或加亮彩色图像中的特殊区域或图案的评价)生成诊断图像(S3),以及诊断图像的进一步处理,例如图像处理、存储、打印、显示、记录或类似操作(S4)。步骤 S1 至 S3 表示成像方法的必要的实时步骤,步骤 S0 和 / 或 S4 表示可选特征,它们可被省略或在与成像时间不同的时间内进行。作为示例,本发明的成像方法可以与出于自然原因或出于过去的制备因素已经包括至少一种标记物质的样品一起应用。

[0074] 更详细地,具有诊断价值的图像的计算,例如基于彩色图像,多光谱荧光图像,多光谱反射图像和光声信号,可以在两个阶段中概念性地进行(参考图 5):

[0075] (A) 计算表示荧光团和发色团的空间分布的自然生成的(artifact-free) 荧光和反射图像(步骤 S2)。

[0076] (B) 利用所述荧光和反射图像计算诊断激发贴图,例如识别健康和患病的激发(步骤 S3)。

[0077] (A) 数据修正

[0078] 实时应用的修正程序是本发明的优选特征,因为它们导致真正表示荧光团和发色团的空间分布的自然生成的标记图像(也就是荧光图像)。多个修正方案可以用于在实时测量中可能受到的所有影响的综合修正,但对于特殊应用可以应用可选数目的步骤。这里考虑的类属模型(generic model)是原始图像中的像素亮度 $P(x, y)$ 与多个基值(contribution)有关,也就是,

[0079] $P(x, y) = f(P_r(x, y), m(x, y, d(x, y)), q(x, y), d(x, y))$, 方程 1,

[0080] 其中, $d(x, y)$ 表示标记堆积的深度, $q(x, y)$ 是由于激发固有荧光物和发色团产生的内源信号的贡献, $m(x, y)$ 是激发中的光学特性信号的贡献, 特别是由于吸收和散射而造成的衰减, 它也是深度的函数, 而 $P_r(x, y)$ 是“实时”信号, 也就是感兴趣的自然生成的标记图像。

[0081] 在典型的形式中, 方程 1 不是线性的并且可以发现具有最小值, 但在某些假设条件下, 方程 1 变成线性的, 每一项对原始图像具有线性弓形。在线性依附关系条件下, “原始”图像的 $P_r(x, y)$ 的解可以简单地写成:

[0082] $P_r(x, y) = P(x, y) - m(x, y, d(x, y)) - q(x, y) - F(d(x, y))$, 方程 2

[0083] 其中, 这里 $F(d(x, y))$ 是也可以修正深度对图像的影响的类函数。整体修正也是基于回归算法进行, 所述回归算法识别该组成或信号与其它组成成分交替变化上的“标记”的独特光谱成分。下面, 讨论作为实施例的优选的处理方案:

[0084] 1. 光学特性的修正

[0085] 激发内光衰减的变化可以有助于修改从标记上记录的信号。为了修正这种影响, 本发明教导了改善这些人为现象的方法。修正的本质是独立地捕捉光学特性的变化和基于此变化修正标记信号。一个示例是改变血红蛋白的吸收优先在高吸收区域衰减荧光信号, 如果不修正这可能导致人为现象(artifact)。

[0086] a) 在优选实施例中, 多光谱测量被应用于捕捉照明的光学衰减的光谱变化, 因为

其显示在固有(样品光)图像上。通过同时满足激发散射的函数关系(dependence) $1/\lambda^3$, 这些图像可被实时分离用于揭示血红蛋白浓度(通过分离氢氧基和脱氧基光谱)并且用于同时揭示散射, 其中 λ 是测量的波长并 a 是通过试验确定的因子。可选地, 时间分辨相机或频率分辨相机可以被用于“内(intrinsic)测量”, 以独立表征激发吸收或散射。

[0087] b) 在可选示例中, 修正基于利用或调整先前已知的光学测量结果而进行, 通过分类如在本征图像上识别的激发类型并且利用此光学特性的分类以类似地修正图像。

[0088] 在任一情况下, 图像修正基于方程 1 进行, 在这种情况下只用于光学特性的修正而应用的最简单的形式采用如下形式:

[0089] $P_r(x, y) = P(x, y) * F(\mu_s'(x, y), \mu_a(x, y)) / P_i(x, y)$ 方程 3 或更简单地,

[0090] $P_r(x, y) = P(x, y) / g * \mu_s'(x, y) * P_i(x, y)$ 方程 4,

[0091] 其中, $\mu_s'(x, y)$, $\mu_a(x, y)$ 分别是在每个图像像素处激发的被减小的散射系数和吸收系数, 并且 $P_i(x, y)$ 在与被荧光测量使用的光谱区域相同或靠近的光谱区域测量的衰减图像(本征图像)。在这种情况下, 方程 4 利用了下述事实, 即荧光与内源之比对于吸收相对不敏感, 但与被减小的散射系数之间以比例系数 $3/4\pi$ 相关。

[0092] 最后, 光学特性的修正可以与深度的修正同时进行, 如下面章节所述。

[0093] 2. 光学特性和深度的修正。

[0094] 当荧光团被组织薄层覆盖时, 荧光信号以两种方式取决于覆盖的组织的光学特性:

[0095] (a) 激发光, 典型地单色光, 通过吸收和散射进行衰减, 从而只有一部分光到达荧光标记并且诱发荧光, 以及

[0096] (b) 被发射的荧光在传播穿过组织的同时也被衰减。根据组织的吸收和散射特性, 荧光, 典型地为宽带荧光, 对每个波长经受不同程度的衰减。

[0097] 但是, 组织内的吸收主要是由于具有特殊的已广泛已知的吸收光谱的血红蛋白(氢氧基和脱氧基)的存在。类似地, 组织散射光谱的形状具有相对较小的变化。因此, 当荧光扩散穿过组织薄层时, 根据覆盖的组织层内的吸收体和散射体的厚度和浓度, 其光谱以特有的方式变化。荧光信号的多光谱测量结果可以揭示这些光谱变化并修正它们。

[0098] 被测量的荧光信号, 即 S , 与下述参数有关:

[0099] $S(x, y, \lambda) = F(C_m(x, y, d), OP_m(\lambda), C_k(x, y, d), OP_k(\lambda), I_{ex}(x, y, d))$ 方程 5,

[0100] 其中, $C_m(x, y, d)$ 和 $OP_m(\lambda)$ 分别是荧光标记的浓度和光学特性。 C_k

[0101] (x, y, d) 和 $OP_i(\lambda)$ 是构成组织层的组织发色团、荧光团和散射体的浓度和光学特性, 例如 $k=3$ 的氢氧基、脱氧基血红蛋白和全部的组织散射体, d 是荧光标记的深度或等效于覆盖的组织的厚度, 并且因此, $I_{ex}(x, y, d)$ 是到达深度 d 的荧光标记的激发光的强度并且取决于组织的光学特性:

[0102] $I_{ex}(x, y, d) = I_0 * G(C_k(x, y, d), OP_k(\lambda))$ 方程 6

[0103] 其中, I_0 是照亮被检查的组织的激发光的强度。

[0104] 组织成分和荧光标记的光学特性, 也就是吸收、散射和荧光光谱, $OP_i(\lambda)$ 和 $OP_m(\lambda)$ 是已知的并且可以用作先验(used as priors)。多个波长($\lambda_i, i=1, 2, \dots, n$)的荧光信号的测量结果产生 n 个方程(方程 5)的方程组, 其中 $n \geq k+1$ 。解此方程组得到荧光标记的

实际浓度 $C(x, y, d)$ 和组织层的光学特性, 即 $C_k(x, y, d)$ 。因此, 从次浅层 (sub-superficial layer) 发出的荧光信号被对于组织的光学特性和标记的深度进行了修正。

[0105] 3. 荧光光谱的重叠 / 自体荧光修正。

[0106] 为了能够同时测量多个探针, 也就是, 表明多个标的物的标记分子, 还为了获得来自环境固有分子(也就是, 固有发色团, 荧光物等) 的潜在希望或不希望的信号组成, 常用的手段是对已知或潜在地未知的组成成分进行光谱分离。由于组织和外部荧光物的广泛的光谱组成成分, 可能存在很大的光谱重叠, 否则将不能分辨出来, 除非利用光谱分离技术(盲目的或确定性的) 或类似地线性回归, 以使所测量的光谱测量结果与假定的环境影响相匹配。

[0107] (B) 图像计算

[0108] 虽然, 自然生成的荧光和反射图像可以精确地提供荧光探针和组织发色团的空间分布, 但不总是能直接得到组织区域患病与否的结论。每个诊断探针的诊断能力是基于将疾病的特征不同与健康组织相比较为 目标的。然而, 疾病比如癌的特征呈现显著的变化性, 因此, 以单一的癌特征为目标的单一探针通常不是特别特效的。通过借助于多个探针组合评估多个癌特征, 可以提供大大提高的独特性 (specificity) 和灵敏度。另外, 诊断信息与被检查的组织的彩色图像的自动融合提供方便且容易的使用模式, 适于临床应用。

[0109] 图 6 示意图出用于术中荧光成像的两通道成像装置 100 的另一实施例。成像装置 100 具体包括光源 11, 例如卤素灯, 和用于照亮样品 1 的陷波滤波器 12; 分光成像器件 30, 其具有成像器件 31.1, 例如变焦透镜, 中转透镜 31.2, 以及图像分割器 33, 例如 10% 反射率和 90% 透光率的平板分束器; 具有可见光滤光器 34 的样品光相机 21; 以及具有窄带通滤波器 35 的标记光相机。

[0110] 图 6 的系统能够同时测量在近红外区域中发射的标记物质(荧光探针) 的彩色、荧光和固有(激发波长) 图像。但是, 如果荧光探针的发射光谱正好落在可见范围内, 例如 FITC, 那么用同一装置不可能同时进行荧光和反射的同时测量。

[0111] 图 6 进一步示意了允许同时捕捉彩色反射图像和可见荧光的方法。此方法基于陷波滤波器 12 和标记光相机 22 的互补的窄带通滤波器 35 的组合。陷波滤波器 12 阻挡窄光谱带并且传输剩余的光谱带。在此步骤中, 来自白光源 11 的光被使用 532nm 的陷波滤波器滤光。因此, 同一光源可以被用于白光照明和荧光激发。通过成像器件 31 收集的光被分割到两个成像通道中, 用于可见光和荧光测量。荧光通道采用陷波滤波器的互补装置, 即窄带通滤波器 35。因此, 只有荧光到达标记光相机 22, 因为所有反射光被带通滤波器拒绝了。与前面的段落相比, 光学特性修正的此实施方式来自于处理由相机 21 (优选实施例中的彩色相机) 提供的至少两个光谱带。

[0112] 图 7 示出了利用图 6 的成像装置捕捉的图像(相片)。图 7a 示出了用样品光相机 21 收集的彩色图像, 图 7b 示出了用标记光相机 22 收集的 532nm 的荧光图像, 并且图 7c 示出了由图像 7a 和 7b 的融合得到的伪彩色图像。即便是出于技术原因在这里呈现为用黑白图像, 被融合的图像 7c 较彩色图像 7a 的本质优势被清楚地显示出来。

[0113] 图 8 示出了带有腹腔内肿瘤的老鼠的图像。图 8a 是示意出动物体解剖学特征的反射彩色图像。图 8b 示出了揭示肿瘤斑点的生物发光图像。这里, 生物发光图像被用作精确显示肿瘤位置和大小的参考图像。图 8c 示出了从在成像前注射的诊断荧光标记发出的

716nm 的荧光图像。原始的荧光信号没有显示图像右上部分的用虚线箭头表示的一个肿瘤斑点，而且没有正确揭示图像右下部分的用箭头表示的第二斑点的大小。图 8d 示出了修正的荧光图像，其中所有肿瘤斑点都被正确示出。荧光图像(标记光信号)的修正利用图 8 中未示出的反射光谱图像(样品光信号)进行。

[0114] 图 9 示出了根据本发明的一个方面的本发明的成像装置的功能。

[0115] 根据图 9，探测器可包括光学和光声传感器的组合并且探测从被检查的样品发出的信号。根据本发明，探测器的输出是至少 3 个图像，它们是：

[0116] - 在不同的光谱带捕捉的至少两个样品光图像，和

[0117] - 至少一个标记光(例如荧光)图像。

[0118] 被探测器捕捉的图像被处理器处理。处理可以在两个阶段中进行：

[0119] a. 所述至少两个样品光图像被处理以产生至少两个修正部分，例如修正图像。这些修正部分可能与样品的光学特性例如吸收和散射有关。

[0120] b. 利用在步骤(a)中计算的所述至少两个修正部分处理所述至少一个标记光图像，例如荧光图像。此过程计算出至少一个修正的标记光图像。

[0121] 处理器也可以执行其它步骤，比如将两个修正部分组合成一个，然后利用这一个修正标记光图像或利用光声数据产生有关吸收的进一步信息，用于更精确的修正。处理器的输出是至少一个修正的标记光图像。

[0122] 在上面描述、附图和权利要求中公开的本发明的特征单独或者组合对于在不同实施例中实施本发明都是很重要的。

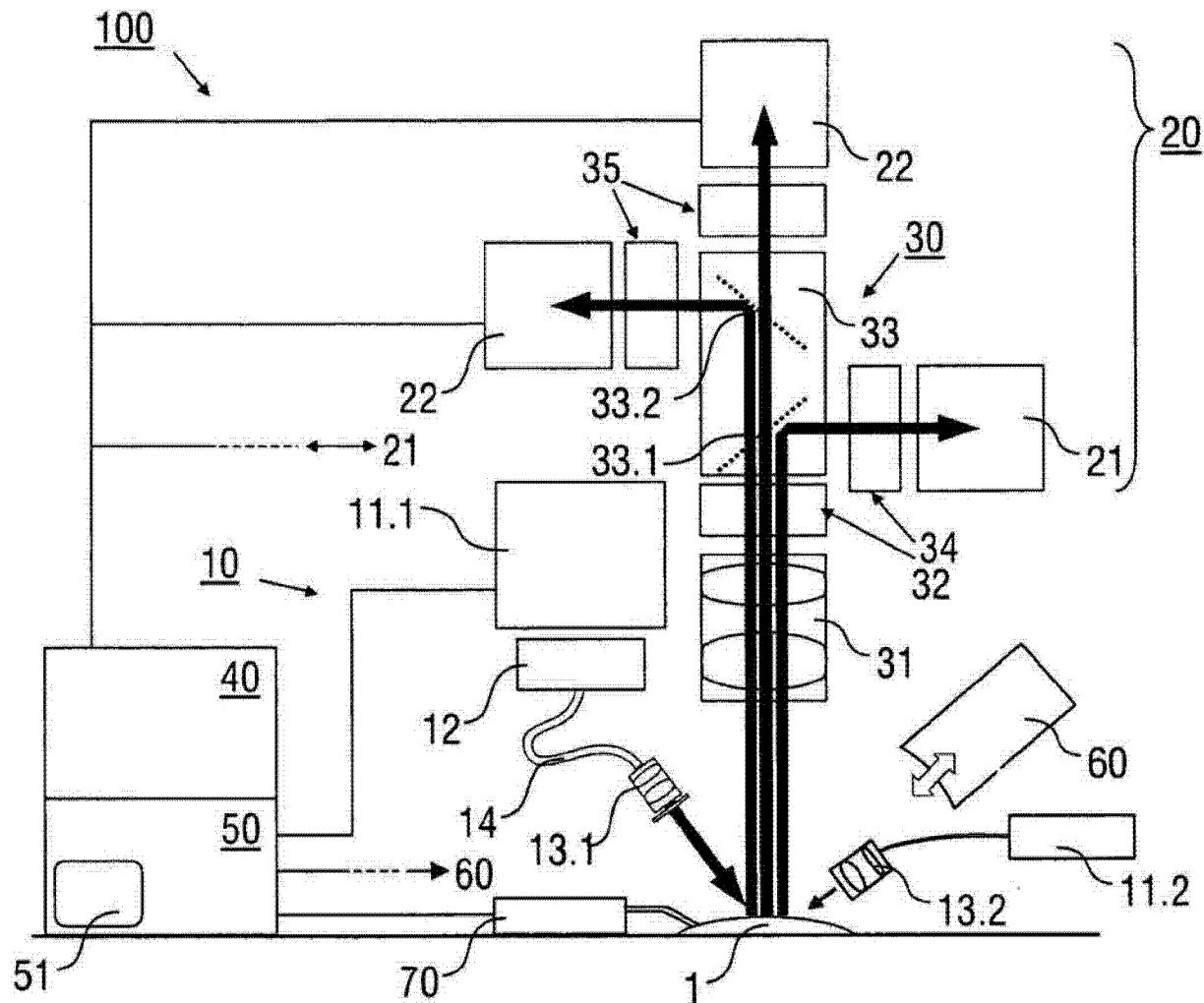


图 1

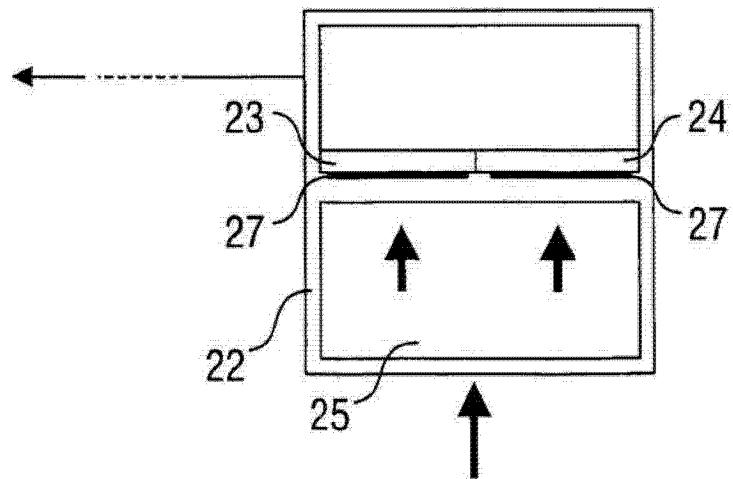


图 2

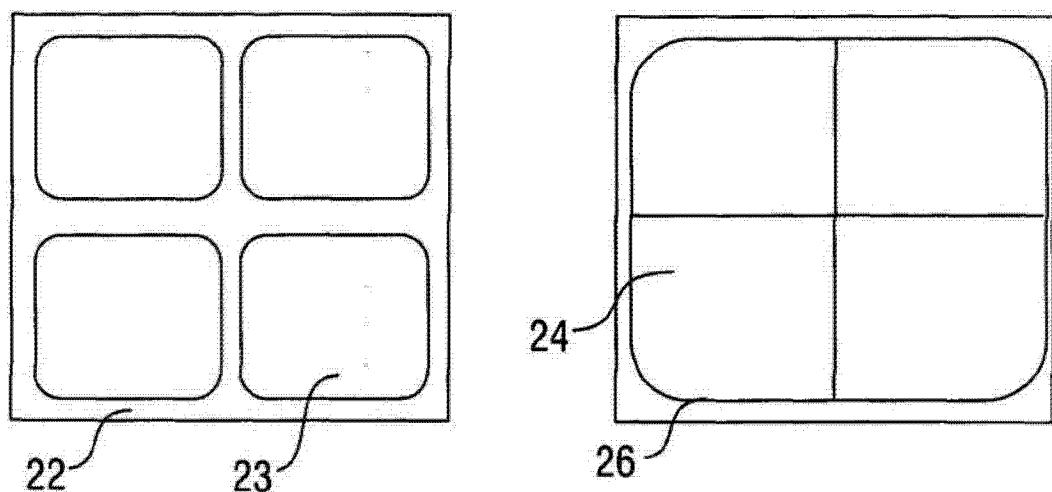


图 3

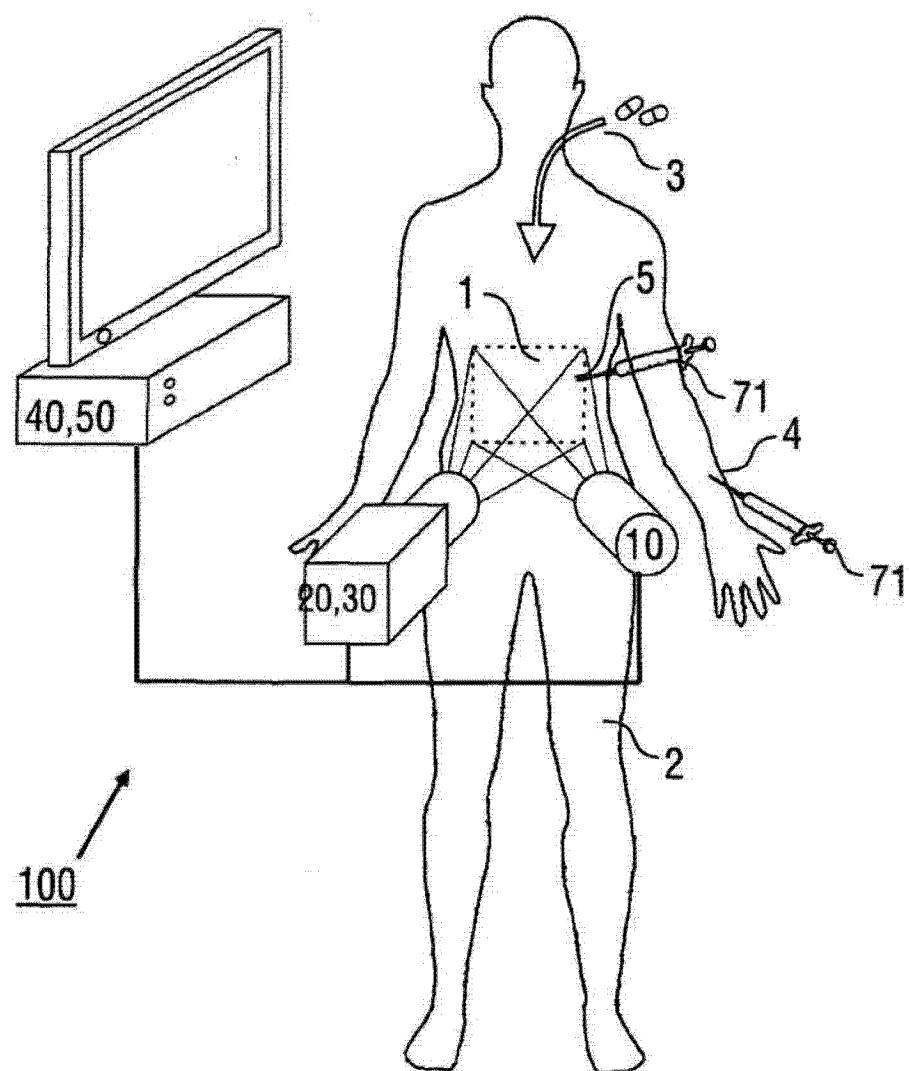


图 4



图 5

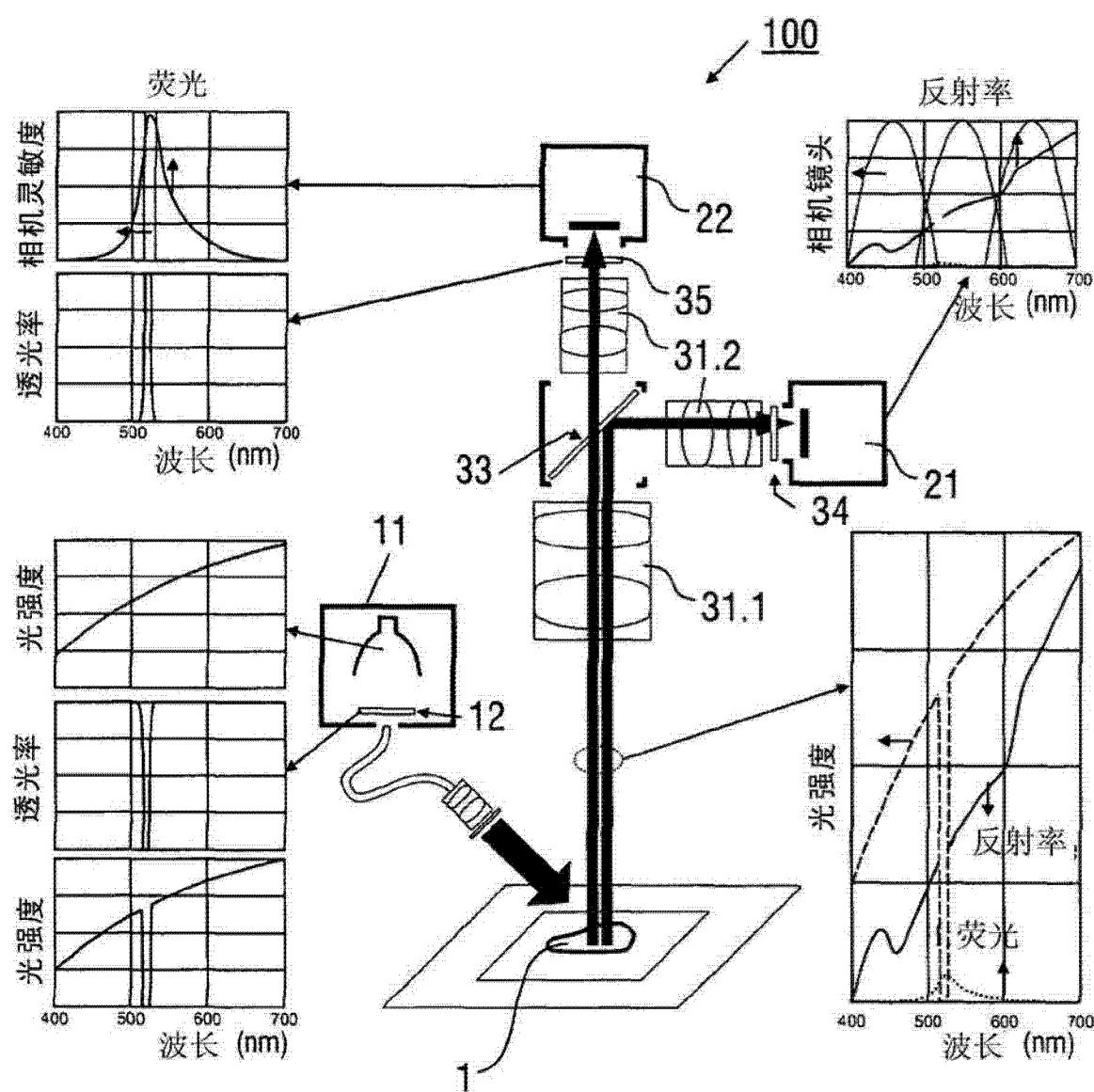


图 6

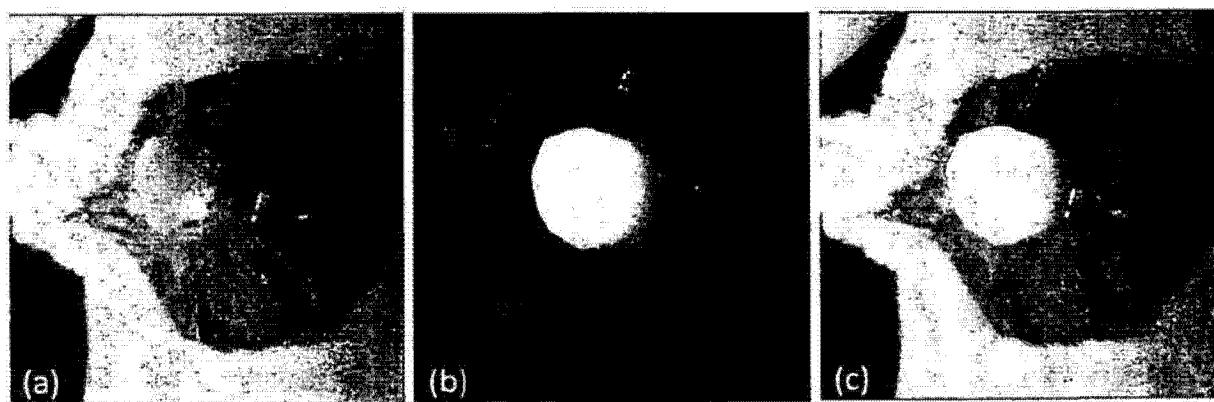


图 7

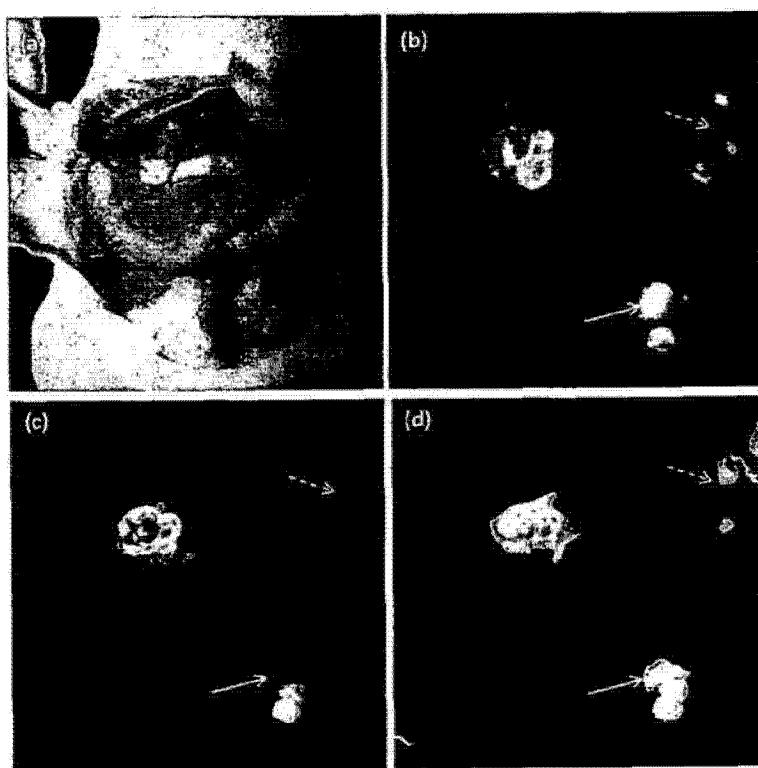


图 8

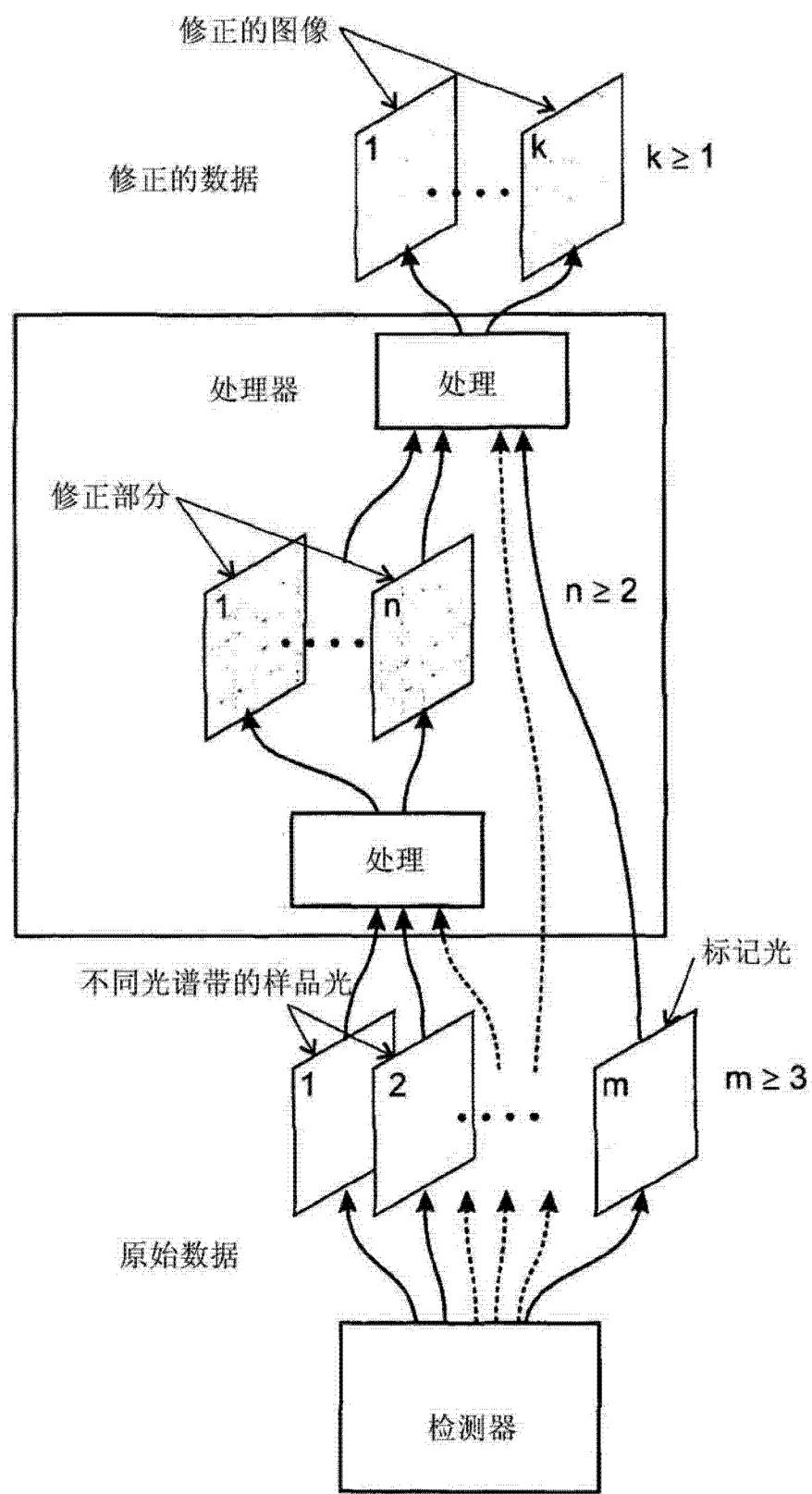


图 9

专利名称(译)	多光谱光子成像的方法和装置		
公开(公告)号	CN102892348A	公开(公告)日	2013-01-23
申请号	CN201080066133.9	申请日	2010-11-15
[标]申请(专利权)人(译)	健康与环境慕尼黑德国研究中心赫姆霍茨中心(有限责任公司)		
申请(专利权)人(译)	健康与环境慕尼黑德国研究中心赫姆霍茨中心(有限责任公司)		
当前申请(专利权)人(译)	健康与环境慕尼黑德国研究中心赫姆霍茨中心(有限责任公司)		
[标]发明人	V恩齐亚赫里斯托斯 G塞梅利斯		
发明人	V· 恩齐亚赫里斯托斯 G· 塞梅利斯		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0064 A61B5/0068 A61B5/0073 A61B1/00186 A61B1/00009 A61B1/043 A61B5/0059 A61B5 /0095 A61B1/0638 G02B21/16		
代理人(译)	蔡胜利		
优先权	2010001478 2010-02-12 EP 61/304008 2010-02-12 US		
其他公开文献	CN102892348B		
外部链接	Espacenet Sipo		

摘要(译)

一种尤其用于医学成像的成像装置包括 (a) 光源装置 (10)，其被设置成用照明光照亮研究的样品 (1)，(b) 探测器 (20) 装置，其被设置用于收集多个图像，所示多个图像包括被样品反向散射的不同光谱范围内的至少两个样品光图像和从样品中的至少一种标记物质发出的至少一个标记光图像，以及 (c) 处理器装置 (40)，其被配置用于处理所述至少两个样品光图像并且构造至少一个修正部分，所述处理器装置还被配置成用所述至少一个修正部分对所述标记光图像修正。优选地，所述处理器装置被构造为用于处理样品光图像和标记光图像并且用于实时呈现被处理图像中的至少一个。此外，描述了一种尤其用于医学成像的成像方法。

