



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480015980.7

[45] 授权公告日 2009 年 12 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 100569177C

[22] 申请日 2004.5.7

[21] 申请号 200480015980.7

[30] 优先权

[32] 2003.5.8 [33] US [31] 10/431,939

[86] 国际申请 PCT/CA2004/000683 2004.5.7

[87] 国际公布 WO2004/098398 英 2004.11.18

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.8

[73] 专利权人 博世创医疗公司

地址 加拿大温哥华

共同专利权人 不列颠哥伦比亚癌症研究所

[72] 发明人 曾海山 米里扬·佩泰克

布兰科·帕尔契奇

加里·W·弗格森

[56] 参考文献

US6061591A 2000.5.9

EP0359433A 1990.3.21

US2002103439A1 2002.8.1

US5827190A 1998.10.27

US2002035330A1 2002.3.21

CN1171227A 1998.1.28

US6241672B1 2001.6.5

WO0172216A 2001.10.4

审查员 庞庆范

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

代理人 戎志敏

权利要求书 4 页 说明书 14 页 附图 9 页

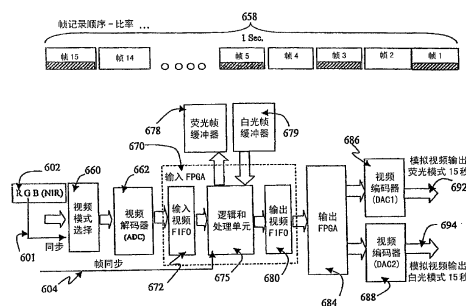
[54] 发明名称

同时进行实时多模式成像和它的光谱学使用

[57] 摘要

本发明包括光学设备，方法并用作实时（视频速率）同时的多模式成像，例如用内窥镜同时的测量白光反射，自然组织自身荧光和近红外图像。这些原理可用于各种光学设备，如显微镜，内窥镜，望远镜，照相机等，观察或分析光与物体，如行星，植物，岩石，动物，细胞，组织，蛋白质，DNA，半导体等的交互作用。多带光谱图像可提供形态学数据，如肺组织的表面结构，然而化学组成，子结构和其它的物体特征可从涉及反射或来自物体的光辐射的（发射的）如发光或荧光光谱信号推论，指出内源的化学物或外源的物质如用于增强可见性的染色剂，药物，治疗或其它作用物。因此，本发明的一个实例讨论同时的白光反射和荧光成像。另一实例描述附加的另一反射的成像形式（近红外光光谱）。讨论各种应用的输入（发光）光谱，

光调制器，光处理，物体交互作用，输出光谱，检测器结构，同步，图像处理和显示。



1. 一种同时测量目标对象的图像的光学设备，包括：
光源，用于传递询问宽带辐射；
第一光调制器，用于将询问宽带辐射分离为对应多个成像形式的多个白光发光段和荧光激励段；
第二光调制器，将来自目标对象反射的白光段和荧光激励段分离为对应多个成像形式的多个白光成像段和荧光成像段；
至少一个检测器接收所述的成像段，并将所述成像段处理为图像。
2. 根据权利要求1所述的设备，其特征在于还包括同步第一光调制器和第二光调制器的装置。
3. 根据权利要求1所述的设备，其特征在于还包括显示所述图像的装置。
4. 根据权利要求3所述的设备，其特征在于显示装置包括对齐所述图像的装置。
5. 根据权利要求1所述的设备，其特征在于还包括同步第一光调制器和第二光调制器的装置和显示图像的装置。
6. 权利要求1的光学设备并入内馈镜。
7. 根据权利要求1所述的设备，其特征在于所述光源包括至少下述光源之一：LED、多个LED、灯。
8. 根据权利要求6所述的设备，其特征在于所述光源包括多个安装在内馈镜的远端上的光发射二极管。
9. 根据权利要求8所述的设备，其特征在于第一光调制器由同步的电子转换的光发射二极管分离询问宽带辐射。
10. 根据权利要求1所述的设备，其特征在于第一光调制器包括有对应多个成像形式的多个调制分量的运动的滤光器，所述每个分量有由所述分量分离的宽带辐射与宽带辐射的比率组成的占空度。
11. 根据权利要求10所述的设备，其特征在于所述多个调制分量包括至少彩色平衡滤光器分量和荧光激发滤光器分量。
12. 根据权利要求11所述的设备，其特征在于荧光激发滤光器分量对应于有近似400到450nm和/或700到750nm光谱范围的询问光谱段。

13. 根据权利要求1所述的设备,其特征在于第一光调制器包括光转换装置。

14. 根据权利要求1所述的设备,其特征在于还包括至少白光检测器和荧光检测器。

15. 根据权利要求1所述的设备,其特征在于所述第二光调制器包括有对应多个成像形式的多个调制分量的运动的滤光器,所述分量有由分量分离的宽带辐射与宽带辐射的比率组成的占空度。

16. 根据权利要求15所述的设备,其特征在于所述多个调制分量包括至少彩色平衡滤光器分量和荧光反射滤光器分量。

17. 根据权利要求16所述的设备,其特征在于荧光反射滤光器分量在近似300到800nm光谱范围提供接近百分之百的反射。

18. 根据权利要求1所述的设备,其特征在于所述第二光学调制器包括光转换装置。

19. 一种同时测量目标对象的图像的光学设备,包括:

光源,用于传递询问宽带辐射;

光调制器,用于将询问宽带辐射分离为对应多个成像形式的多个白光发光段和荧光激励段;

检测器,接收目标对象的返回辐射,并将返回辐射分离为对应多个成像形式的多个返回光谱段;

图像处理装置,将返回光谱段处理为图像。

20. 根据权利要求19所述的设备,其特征在于还包括同步所述光调制器和所述检测器的装置。

21. 根据权利要求19或20所述的设备,其特征在于还包括显示所述图像的装置。

22. 根据权利要求21所述的设备,其特征在于所述显示装置包括对齐所述图像的装置。

23. 权利要求19的设备并入内馈镜。

24. 根据权利要求19所述的设备,其特征在于所述光源包括至少下述光源之一:LED、多个LED、灯。

25. 根据权利要求24所述的设备,其特征在于所述光源包括多个安装在内馈镜的远端上的光发射二极管。

26. 根据权利要求 25 所述的设备, 其特征在于光调制器由同步的电子转换的光发射二极管分离询问宽带辐射。

27. 根据权利要求 19 所述的设备, 其特征在于光调制器包括有对应多个成像形式的多个调制分量的运动的滤光器, 所述分量有由所述分量分离的宽带辐射与宽带辐射的比率组成的占空度。

28. 根据权利要求 27 所述的设备, 其特征在于所述多个调制分量包括至少彩色平衡滤光器分量和荧光激发滤光器分量。

29. 根据权利要求 28 所述的设备, 其特征在于荧光激发滤光器分量对应于有近似 400 到 450nm 和/或 700 到 750nm 光谱范围的询问光谱段。

30. 根据权利要求 19 所述的设备, 其特征在于光调制器包括光转换装置。

31. 根据权利要求 19 所述的设备, 其特征在于检测器包括至少白光检测器和荧光检测器。

32. 根据权利要求 19 所述的设备, 其特征在于所述分离装置包括多个分光反射镜。

33. 根据权利要求 32 所述的设备, 其特征在于还包括多个滤光器。

34. 根据权利要求 33 所述的设备, 其特征在于多个滤光器包括至少一个带通滤光器和/或至少一个长通滤光器。

35. 根据权利要求 32 所述的设备, 其特征在于还包括多个镜头。

36. 根据权利要求 35 所述的设备, 其特征在于多个镜头聚焦多个返回光谱段到对应的多个传感器上。

37. 根据权利要求 36 所述的设备, 其特征在于多个传感器包括 CCD。

38. 根据权利要求 37 所述的设备, 其特征在于所述 CCD 传感器包括至少一组像素, 其中, 在至少一组中的每个像素覆盖有传送蓝光的带通滤光器、传送绿光的带通滤光器、传送红光的带通滤光器、传送近红外光的带通滤波器之一。

39. 根据权利要求 38 所述的设备, 其特征在于还包括装置, 用于产生来自蓝光的蓝通道图像、产生来自绿光的绿通道图像、产生来自红光的红通道图像、产生来自近红外光的近红外图像。

40. 根据权利要求 39 所述的设备, 其特征在于还包括显示所述通

道图像的装置。

41. 根据权利要求 40 所述的设备, 其特征在于所述 CCD 传感器包括至少一组像素, 其中, 在至少一组中的每个像素覆盖有传送蓝光的带通滤光器、传送绿光的带通滤光器、传送红光的带通滤光器之一。

42. 根据权利要求 41 所述的设备, 其特征在于还包括装置, 用于产生来自蓝光的蓝通道图像、产生来自绿光的绿通道图像、产生来自红光的红通道图像。

43. 根据权利要求 42 所述的设备, 其特征在于还包括显示通道图像的装置。

44. 根据权利要求 19 所述的设备, 其特征在于还包括帧传感器, 用于同步所述的光调制器和所述的检测器。

45. 根据权利要求 19 所述的设备, 其特征在于所述处理装置包括:
转换装置, 将返回光谱段分配到多个模数转换器之一, 其中, 所述多个模数转换器数字化所述的返回光谱段;

门阵列, 将数字化的返回光谱段处理为图像。

46. 一种同时测量白光和荧光图像的光学设备, 包括

装置, 用于提供要求的发光;

装置, 以视频速率调制实时成像的发光;

装置, 由发光与目标对象交互作用产生图像;

装置, 以视频速率分离图像;

装置, 检测分离的图像;

装置, 处理检测的分离的图像;

装置, 控制所述分离的图像的检测和处理;

装置, 显示至少一个处理的图像。

同时进行实时多模式成像和它的光谱学使用

技术领域

各种光学的设备如显微镜，内窥镜，望远镜，照相机等支持观察或分析与物体，如行星，植物，岩石，动物，细胞，组织，蛋白质，DNA，半导体等光的交互作用。一些多频带的光谱图像提供形态学图像数据，但是其它多频带的光谱图像提供涉及化学构成，子结构和/或可从反射或发射光的多频带的光谱图像测定的其它目标对象的特性的信息。这些光发射图像，如发光或荧光，可指明和提供评估如所用的染色剂的内生的化学物质或外生的物质的手段，以增强可视化，药物，治疗的媒介或其它媒介物。

在医学图像和更特殊的内窥镜领域中，反射的白光，自然组织自身荧光，发光，化学发射，近 IR 反射，和其它光谱提供可视的组织并收集诊断信息的手段。除了组织形态学的可视化，使用在电磁光谱的各个部分中的光交互作用收集化学信息。内窥镜感兴趣的三种实时成像形态包括白光反射成像，荧光发射和近红外反射成像形态。

在内窥镜中，常规的白光成像典型的用于观察表面形态学，建立界标，并基于外貌评估内部器官。很好的建立了观察呼吸和胃-肠系统的应用。最近已发展荧光成像，并使用组织的特性自身荧光已用到早期癌症的检测。同样的，使用成像荧光已完成各种自然的和引入的化学的交互作用的观察，如用蛋白质标记细胞。可使用近红外光测定在健康和疾病组织中的氧化和组织缺氧。作为选择，荧光标签的单克隆的抗体可用于标记特定的细胞的蛋白质，同时它可光学的检测和/或测量。

近来，存在使用这些以视频速率实时采集数据的成像形式的方法和设备结构。然而，对成像，已连续的或部分连续的可获得来自不同形式的此实时信息，但不是同时地。

如这里使用的“多模式”意味着至少两种成像模式，它们的发光光谱带或它们的检测光谱带或两者是不同的。

这里使用的“光调制器”意味着改变电磁辐射的波长，和/或改变强度，和/或定时选通各种光谱的设备或光和/或电-光设备的组合。可单独的或包括此光调制器的组合的在机械或电控制下使用各种滤光器，滤光器，滤光轮，镜头，反射镜，微反射镜阵，液晶，或其它设备。本发明的某些实例利用两个光调制器，一个与用于询问对象或与对象交互作用的调制光源光谱关联。因此源光照的调制可以如用控制的方式转换（选通）一个或多个发光源那样简单，或用如描述的设备完成光调制。第二光调制器用于处理在与目标交互作用后返回的光。第二光调制器可用作分离成像光段，引导它们到各个检测器，并包括，例如移动的反射镜，作为部分滤光轮的旋转的反射镜，或数字多反射镜设备（DMD）。检测器可以是成像设备，如有 CCD 传感器的照相机或可包括分光计的传感器。在一些情况中，如在体内的内窥镜应用中，源光照可与肺的组织交互作用，返回的光可包括各种反射的和再发射的光谱。

如这里使用的控制和同步意味着，例如以实时视频速率提供在光调制器和/或电磁辐射源和/或检测器上的控制，并进一步同步这些部件的运行，提供产生希望的时间段的希望的源光谱的装置，同时处理（例如，放大，衰减，分割，选通）和检测各光谱的图像信号。在一些要求相对地紧密的控制和同步的实例中，在其它实例中，可使用这些返回信号本身用以协调，例如，可使用它们的强度和波长提供控制和同步的信息。

除了观察和分析以外，同时，可引导选择的光谱激发一定的光敏的化学物质，因此可传递和监控处理如光力学的治疗（PDT）。

现有技术讨论以下的装置，连续的提供白光成像（典型的光谱范围 400nm 到 700nm），荧光成像（例如用从 400nm 到 450nm 的蓝光和在 400nm 到 700nm 范围的再发射激发的组织自身荧光），和有近似 700nm 到 800nm 范围或以外的光谱近红外的图像，和/或在这些范围中的特定光谱，和/或与光谱信号组合的成像形式，保留同时的以各种视频速率的提供这些各种成像模式的设备和方法的需要。本发明满足此需要。

背景技术

Fulghum 的美国专利号 6364829 题目为“内窥镜的自身荧光成像系统”

讨论了提供可见光（它导致最小的自身荧光）和紫外光（可导致组织自身荧光）的宽带光源。例如，由在内窥镜的远轴的尖端的单个成像检测器检测图像，并提供了在这些源发光光谱之间做电转换。提供各种光源，滤光器，滤光轮，光阀，反射镜，分光的反射镜，光谱，光源，强度和时序图表，因此。这个现有技术包括在参考文献中。

Wagnieres 的美国专利号 6148227 题目为“提供记录荧光生物组织区域的图像的诊断设备”讨论了发光光谱和荧光成像分量。在一个实例中，用独立的信号处理指引红和绿分量分离部分的 CCD。

Freitag 的美国专利号 6061591 题目为“由荧光观察诊断恶性组织的装置和方法”讨论了选通的白光发光源和激发荧光的激光。作为选择，可以分离和从单个灯，例如，汞_氙弧光灯提供希望的荧光光谱。也讨论了滤光轮（有红，绿和蓝滤光器和划分荧光为红和绿分量的滤光器）和时序要求。虽然两者都可显示在监视器上，顺序的实现白光和荧光图像的测量。各个附图描述相似于那些本发明预期的光源。

Fulghum 描述的系统有在白光和荧光可视的方法之间用 10Hz 或更高的显示率电子地来回转换的能力。不象其它的现有技术（例如，要讨论的美国专利号 5647368），在全色的普通可见光成像和荧光成像之间的转换由电子开关完成而不是由操作者的物理调制（转换）。此现有技术也讨论了在深紫波长上的荧光激发光，以便延伸位于内窥镜的紫色波长，以及期望作为本发明各种实例的光源的 UV 的镓氮化物激光二极管和汞弧光灯。同样感兴趣的是，Fulghum 讨论了内窥镜的局限和涉及光纤的 UV-透射特性的特殊限制。由 Ferguson/Zeng 公开于 2002 年 8 月 23 日申请的正在审查的美国专利申请号 10/226406，题目为“非相干的光纤设备和成像方法”解决了这些限制的一部分。

Schulz 的美国专利 6019719，题目为“完全耐高压加热的电子内窥镜”讨论了物镜，晶体滤光器，IR 滤光器和安置在成像的内窥镜的末端的底部的 CCD 芯片。

Heimberger 的美国专利 5930424，题目为“连接光纤缆到内窥镜的光纤光连接的设备”讨论了耦合设备，如光源到内窥镜的各种特性。

Halfele 的美国专利 5926213，题目为“校正视频照相机记录的彩色图

像的色调的设备”，讨论了如内窥镜照相机与启动色调校正的旋转传感器。彩色校正，定标或归一化对从图像数据的数字化或图像的比较是有用的，并认为是本发明的各种实例。

Palcic 的美国专利 5827190，题目为“有集成 CCD 传感器的内窥镜”讨论了测量与组织和组织疾病关联的各种信号的照明光源和传感器。

Zeng 的美国专利 5647368，题目为“在呼吸和胃-肠道中使用自然荧光检测有疾病的组织的成像系统”讨论了使用汞弧灯提供用内窥镜检测和区别在变态的或有疾病的组织中的不同效果的白光和荧光成像。

MacAulay 的美国专利 5590660，题目为“使用综合的自身荧光成像有疾病的组织的设备和方法”讨论了光源要求，光传感器，和提供用于如成像有疾病的组织的，归一化自身荧光图像的背景图像。

Pacic 的美国专利 5769792，题目为“有疾病的组织的内窥镜成像系统”还讨论了光源和从不同于正常和有疾病组织的自身荧光的光谱强度带提取信息的装置。

Zeng 的 2000 年 12 月 19 日申请正在审查的美国专利申请号 09/741731，题目为“荧光和反射成像和光谱学和用多路的测量设备同时测量电磁辐射的方法和设备”，（部分继续申请的美国专利公开号 2002/0103439）讨论了同时的提供一种模式的成像和光谱学的同时的方法，但多路成像和关联的光谱学方式是连续的。在本发明中，描述在各种希望的波长同时实现多模式成像的方法。不像 Zeng 的现有技术，Zeng 的本发明不寻求提供图像和波长光谱的测量，代之寻求提供同时的多模式成像，其中检测和利用在规定的 spectra 中的全部的图像作为显示或分析。

Gombrich 的美国专利 5999844，题目为“使用自身荧光成像和取样有疾病的组织的方法和设备”讨论了接收激发光的多个图像检测器和在分离的隔间或获取单元中沉积的活组织切片检查。

Irion 的美国专利 6212425，题目为“光力学诊断的设备”讨论了使用光引导的反应或内在的荧光的内窥镜成像检测有疾病的组织，并传递治疗使用或激发提供治疗的化合物的光。

Kanno 的美国专利 4884133，题目为“内窥镜光源设备”讨论了光源，光导和内窥镜使用的这些元件的控制。

Kaneko 的美国专利 5749830, 题目为“荧光内窥镜设备”讨论了两光源的使用, 第一种(例如灯)白光, 第二种(例如氦镉激光)提供询问光谱的荧光。Kaneko 专利也使用放在单个检测器路径上的滤光轮。多模式成像滤光轮有多个滤光器(例如, 在图 4a 中 3 个和图 4b 中 5 个)。同时它们说明显示的两个成像形式(图 7 的 110), 他们不讨论同时的实时多模式成像。因为此现有技术讨论在本发明中利用的宽范围的组织, 如组合光源, 同步和滤光轮, Kaneko 的专利合并在此作为参考。

Ferguson/Zeng 的正在审查的美国专利申请号 10/226406, 题目为“非相干的光纤设备和成像方法”中还进一步讨论了内窥镜和成像应用, 其中还讨论克服光纤设备一些存在的限制的设备, 如内窥镜。

发明内容

本发明通过提供目标对象的同时多模式光谱成像解决了上面描述的问题。

为实现上述目的, 一种同时测量目标对象的图像的光学设备, 包括:
光源, 用于传递询问宽带辐射;

第一光调制器, 用于将询问宽带辐射分离为对应多个成像形式的多个白光发光段和荧光激励段;

第二光调制器, 将来自目标对象反射的白光段和荧光激励段分离为对应多个成像形式的多个白光成像段和荧光成像段;

至少一个检测器接收所述的成像段, 并将所述成像段处理为图像。

调制目标辐射或发光提供不同波长的辐射段, 例如, 改变白, 绿, 蓝, 红和近红外光的段。目标对象返回发射的和再发射(例如, 荧光)的光, 进一步调制返回的光, 以便将返回光分离为对应不同波长的段。可处理, 显示, 和分析返回的辐射。

附图说明

图 1(现有技术)显示内窥镜成像利用的一系列典型的希望的光谱;

图 2a 和 2b(现有技术)说明来自典型荧光内窥镜系统的光谱;

图 3(现有技术)说明来自连续的白光和荧光内窥镜系统的荧光模式的

典型光谱；

图 4 显示放在内窥镜远端底的发光源；

图 5 是本发明实例的透视图；

图 6a 是用包括多个传感器的单个检测器同时的白光和荧光成像的透视图；

图 6b 是关联图 6a 的检测器结构的透视图；

图 6c 是关联图 6a 的，可放在内窥镜远端尖端的另一个检测器结构的透视图；

图 6d 是在图 6a， 6b 和 6c 中描述的控制和同步同时成像模式的框图。

具体实施方式

在本发明可受不同形式的实例影响时，这里详细描述在附图中所示的特殊的实例，理解本发明公开的内容可认为是本发明的原理范例，不限制这里所说明和描述的本发明。

根据包括反射光和/或发射光光谱的组织发光和产生的信号，可描述和区分内窥镜和内窥镜系统。

图 1（现有技术）说明白光和荧光评估利用的典型光谱。光谱 0 100 显示典型利用的宽范围发光。由单个光源或由在现有技术和在此申请中进一步讨论的多重组合光源可提供此发光。

光谱 1 101 显示典型的白光（宽带）发光光谱。可用各种光源（灯等）产生宽带发光，例如，Fulghum 的美国专利 6364829 讨论了希望的发光。如在光谱 1 101 中显示的发光可与提供反射光，如典型的白光信号（反射）的目标组织交互作用，在光谱 2 102 中说明的本质上与光源相同的光谱范围，但相对于入射发光衰减。如在光谱 2 102 中观察的一样，基于组织吸收，存在的血液和其它因素，这样的衰减可以是优先的。

光谱 3 103 表示要激发组织荧光的典型的短波光，例如蓝光。典型的返回信号光谱 4 104 有两个分量，典型的不利用组织反射分量 104R，和组织荧光发射信号 104E。常常阻挡或滤波掉反射分量，因此它不干扰荧光检测。

因此，为了激发组织荧光，窄发光带是优选的。窄带可从宽带发光中

隔离出来，或可由窄带源如 LED 或激光提供。可使用如在光谱 5 105 中说明的典型的 UV 发光激发组织自身荧光，产生如在光谱 6 106 中显示的光谱。通常不使用反射分量 106R。在光谱 7 107 中说明的典型的发光在红/近 IR 中提供如在光谱 8 108 中显示的反射分量。

此外，可有益的组合和使用发光光谱。例如，显示在光谱 9 109 中的典型的发光光谱，蓝光加红/近 IR 光，产生如在光谱 10 110 中显示的信号光谱。在讨论各图例时涉及这些光谱（0 到 10）。

图 2a 和 2b（现有技术）描述和表示内窥镜成像原理，包括 Alfano 的美国专利 5413108，题目为“基于癌症表示的自然荧光的发光测量映射组织样本和辨认它们的不同区域的方法和装置”，和 Alfano 的美国专利 6091985，题目为“使用自然荧光激发光谱学检测在组织和/或细胞中的癌症和癌症前期情况”，上述两个现有技术合并在此作为参考。如所介绍的，这些原理可用于其它的光学系统，如显微镜，照相机，望远镜等，Alfano 的美国专利 6080584，题目为“使用自然荧光光谱学检测在涂片上存在的癌症的和癌症前期细胞方法和装置”，包括 Alfano 的这个现有技术合并在此作为参考。

因此，图 2a 说明白光，反射和发射内窥镜，通常，根据输入光谱 212（发光）和输出信号光谱 214，由指示线 210 描述输入和输出。在 UV 范围中选择第一发光 201，即 $\lambda 1-I$ ，激发组织自身荧光（如，关联图 1 讨论的光谱 5）。在蓝/绿区域中出现产生的组织发射光谱 21，这进一步确定为 $\lambda 1-E$ （如，图 1 中的光谱 6 的 106E）。使用询问发光 201，正常和有疾病的组织的发射信号的强度是近似的。这进一步的由正常组织 221 和有疾病的组织 226 的特性曲线显示。在时间间隔 T1 典型的获取组织发射（自身荧光）的第一代表（参考）图像。

图 2b 显示输入光谱 216 和信号光谱 218。在时间间隔 T2，在 UV/蓝区域中的 $\lambda 1-I$ ，第二询问发光 202 照明组织激发自身荧光（如，关联图 1 讨论的光谱 3）。在蓝/绿区域中再一次出现产生的组织发射光谱 252，这进一步确定为 $\lambda 2-E$ （发射）。在这些条件下，在正常组织 222 和有疾病的组织 227 的特性曲线之间观察到可测量的差别。在时间间隔 T2 获得组织图像。在 T1 获得的第一（参考）图像和在 T2 获得的第二图像之间的比率

和/或差提供归一化，处理和提取诊断信息的基础。此结构的一个优点是顺序的获得图像，这可使用单个图像传感器获得。此外，因为在同样一般的光谱区域（251，252 都是蓝/绿）产生两个组织自身荧光图像，它们不能用光学装置在空间上分离，因此，它们如指出的在时域上（T1，T2）被分离。例如，各种限制导致，记录（像素对齐）这两个图像变得很困难，由于器官或目标组织（如，肺）的呼吸或运动可能移动这两个图像。

图 3（现有技术）说明如在 Zeng 的美国专利 5647328，题目为“使用在呼吸和胃-肠道中自然荧光检测有疾病的组织的成像系统”中讨论的顺序白光和荧光内窥镜使用的荧光模式，和还在 Cline 的美国专利 6462770，题目为“有反射和荧光内窥镜的自动增益控制的成像系统”中讨论。如进一步描述的，Zeng 的专利典型的使用两个发光源，提供如在关联图 1 中讨论的光谱 1 和光谱 3 的顺序的发光谱。

图 3 显示荧光成像模式的在线 310 上面的输入光谱 312 和在线 310 下面的输出光谱 314。还标记 $\lambda 1-I$ 的输入光谱 321 提供激发组织荧光的蓝光，如用图 1 讨论的光谱 3。还确定为 $\lambda 1-E$ 的组织发射 351 出现在绿区中，也指出正常组织 301 和有疾病的组织 307 的典型组织的特性曲线。在 Zeng 的专利中如上面描述的关闭宽带白光源和打开蓝光源完成光调制。如用本发明图 5 描述的，由插入或取代引导白光反射或荧光发射到希望的检测器中的反射镜，提供光调制的第二种形式。因此，本发明的一个目的是提供以视频速率转换发光光谱、协调图像的方向和捕获的装置。同时，可能以高速率物理地完成此转换、在超出了现有技术范围的延伸的时间段上维持此转换、可再现的、并要求完成多模式同时成像。在 Cline 的专利中还描述这些原理，用图 1 说明由转换模式 106 和操作人员控制转换 65 调制的组合光源（36）。这个现有技术也讨论了希望的发光，并包括在此作为参考。

图 4 显示提供和调制本发明开发的同时白光和荧光内窥镜的发光的装置。给内窥镜 400 在远端底 410 提供一个或多个发光源。此结构的一个优点是它消除与内窥镜关联的传输损耗，这对一定的波长可以是实际的。此外，这些设备的快速转换提供调制希望的发光的简单的装置。如描述的，三个 LED 提供发光，并通过电连接器可同步发光和图像检测。LED451

可提供如关联图 1 讨论的光谱 0 的宽光谱。典型的，此宽光谱进一步调制如关联图 5 和 6 讨论的。LED451 也可提供如用图 1 讨论的光谱 1 的更窄的光谱。可提供第二 LED452 如光谱 3 或光谱 5（按照图 1）的输出，因此支持白光和荧光内窥镜。同样的，有如光谱 7 发光的第三 LED453 可延伸成像到红和近-IR 波长范围。下面将进一步描述各种成像模式和同步的要求。

图 5 说明提供同时白光和荧光成像的本发明实例。光源 580 传递宽带照明（如关联图 1 讨论的光谱 0）。光源可以是传递要求的发光的单个单元或包括组合的光源。新的更高功率的 LED 提供适合于在如描述的在内窥镜顶端使用的，或作为部分光源的有一定强度水平的有用的光谱，如超过 200mV 的蓝色 LED。因此，这些光源可高速电转换（低于 1 微秒），以提供如描述的调制发光光谱。

形成的光束 581 与光调制器交互作用，在这个例子中，光调制器是正在旋转的滤光轮 550，滤光轮由提供白光成像输出光谱（如关联图 1 讨论的光谱 1）的白光或彩色平衡滤光器 552 和提供荧光成像的激发光谱（如关联图 1 讨论的光谱 3, 5, 或 9）的荧光激发滤光器 554 组成。两个光滤光器 552 和 554 还可包括光阻塞条 553，以便分离光谱束。因此，调制光束 581 为白光发光段 582 和可以用未被照亮的段 555 隔开的荧光激发段 592。调制的光束与目标对象接触和交互作用，目标对象如组织 540，它可产生反射的白光段 583（有如关联图 1 讨论的光谱 2 的光谱内容）和荧光发射段如 593（有如关联图 1 讨论的光谱 4, 6 或 10 的光谱分量）。光调制器 520 可进一步处理间隔的、交替的成像光束，在这个例子中，光调制器 520 是位于相对于产生成像段的入射光 45 度的第二旋转的滤光轮，互相分离 90 度。在这个例子中，光调制器由传送白光成像段 585 的打开的或色彩平衡滤光器 522 和可以是引导荧光成像光束段的反射镜（近似 100% 的反射率）的滤光器 524 组成。白光成像段到达检测器 500，它可以是为处理和/或显示输出标准 RGB 和同步视频信号 502 的 RGB 视频彩色照相机。荧光成像段到达检测器 530，它可以是荧光成像照相机，为进一步处理和/或显示再一次输出标准 RGB 和同步视频信号 532。

光编码器 510, 560 的功能就像分别与光调制器（旋转的滤光轮）550

和 520 关联的帧传感器，其通过电缆 571 和 572 与同步设备 570 接口，提供协调和同步两个光调制器，还提供通过电缆 574 和 573 控制和同步白光检测器 500 和荧光检测器 530 的帧同步信号。

来自检测器 500 的白光图像和来自检测器 530 的荧光图像可显示在分离的监视器或同一观察监视器的不同部分上作同时观察。作为选择，因为两个图像是同步的，它们可如要求的或希望的那样叠加，处理，作伪彩色或组合。

另一有用的图像显示模式是显示荧光图像模式（单独或与其它显示模式组合）的 R（红）信道，因为很少受血液吸收的影响的近红外反射信号 110R2（图 1 的光谱 10）产生此红信号，因此准许医生通过血液观察组织结构，例如检验在希望的位置执行活组织切片检查。

各种选项如由液晶，数字微反射镜设备（DMD），和合并光栅，棱镜等的其它光/电设备组成的空间光调制器（SLM），可实现如上面讨论的光调制器同样的终端。通常，用无运动部分的固态设备可改善使用因素如可靠性，在电子控制下也可由消除部件如关联的光编码器简化设计。

在说明的实例中，白光和荧光有近似百分之五十的占空度。如果利用其它形式的光调制器，可实现各种其它比率如白光百分之 25 和荧光百分之 75 为改变滤光器域区域或时序所要求的或希望的。

图 6a 显示本发明的另一实例，它降低实现同时多模式成像要求的部件数量。发光源 630 提供宽带发光（如关联图 1 讨论的光谱 0）。光调制器 650 进一步处理形成的发光 681，在这个例子中，光调制器 650 是由传送调制的白光发光（如关联图 1 讨论的光谱 1）的白光或色彩平衡滤光器 652 和荧光成像滤光器 654（它提供发光，如关联图 1 讨论的光谱 3，5 和 9）组成的旋转滤光轮。滤光轮 650 也可利用束阻塞器 653。因此，如果需要，用未被照亮的间隔段 655 产生交错的白光和荧光照明段如 682 和 692。发光段与目标对象如组织 640 交互作用。反射的白光成像段如 685（对应如关联图 1 讨论的光谱 2 的特性）和荧光成像段（有如关联图 1 讨论的光谱 4，6，10 的分量）引导到检测器 600。帧传感器（光编码器）660 产生 Frame_Sync 信号作为指出滤光轮 650 的位置的手段。通过通信电缆 661 用同步信息与检测器 600 接口。例如，可使用在 Frame_Sync 信号上的负

脉冲指出荧光检测的时序，而正脉冲可指出白光同步信息。检测器 600（在图 6b 中详细讨论的）接收成像段，并通过图像处理电子设备（用图 6d 显示和讨论的）同时产生荧光成像信号和白光成像信号。在简单的结构中，滤光轮 650 分别由两个同等均衡的白光发光和荧光激发的滤光器 652 和 654 组成。轮 650 以 900rpm 或每秒 15 次旋转，提供同样光灵敏度的 15 帧/秒的白光和荧光检测。可提供其它比率的滤光器区域，例如增加荧光灵敏度，它典型的低于反射的白光的强度。Zeng 的美国专利申请 09/741731，题目为“荧光和反射成像和光谱学和用多路的测量设备同时测量电磁辐射的方法和设备”，（出版号是 2002/0103439，继续申请号是 10/028568）讨论了它们的原理，因此，合并在此作为参考。

图 6b 显示利用有多个传感器（例如，CCD）的检测器，多模式同时的获得白光反射和荧光发射成像的检测器结构，那么降低或消除如在现有技术中使用的机械转换机制。因此，检测器 600 由可以是蓝，绿和红光的至少三个传感器如传感器 615，传感器 625 和 635 组成。典型地，这种结构的优点是设置传感器具有可比较的路径长度，例如，从分光镜 621 的表面到传感器 645 的距离基本上等效于从该点到传感器 615 的距离。可提供附加的传感器如 635 作另一个成像模式如近-IR 成像。

交替的成像光段 610 在箭头 688 指出的方向进入检测器 600。当荧光成像段（如 695，用关联图 6a 讨论的）进入检测器时（典型的例子是如关联图 1 讨论的光谱 104E，106E 或 110E 和 110R2），此光 610 的一部分与分光镜 621 互相作用（传送通过），分光镜 621 有近似 500nm 的截至波长，例如反射光低于 500nm（611）和传输光大于 500nm（612）。然后成像段进一步与有约 600nm 截至波长的分光镜 622 互相作用，500nm 到 600nm 的反射荧光分量向着传感器 625（绿光），同时传输在成像光谱分量 614。同样的，分光镜 623（选择性的有第四传感器 645）划分现在实际上红的光谱分量为红和近红外。用带通滤光器 636（例如，有带外阻>O.D.5）进一步光处理此反射的荧光分量 655，然后由镜头 637 聚焦在传感器 635 上形成图像。带通滤光器 646（例如，有带外阻>O.D.5）进一步滤波传输的参考成像光谱分量 656，然后它由镜头 647 聚焦在传感器 645 上形成图像。这些多光谱图像和信号及同步信号反馈到电子设备(用图 6d 讨论的)作进

一步的处理，控制和显示。

同样的，当白光成像段，如在图 6a 中讨论的 685 进入检测器时，分光镜 621 反射 400nm 到 500nm 范围的它的蓝光谱分量，然后此光 611 由带通滤光器 616 滤波，然后由镜头 617 聚焦在蓝色 CCD 传感器 615 上形成蓝色图像。绿色（500 到 600nm）和红色（600 到 700nm）光谱分量 612 通过分光镜 621 传输，并入射到分光镜 622 上，分光镜 622 反射绿色光谱分量到带通滤光器 626，然后由镜头 627 聚焦此光在传感器 625 上形成绿色图像，同时红色光谱分量通过分光镜传送，和滤波并聚焦在红色传感器 645 上形成红色图像，如果提供，近-IR 分量到传感器 635。这些多光谱图像（R，G，B 和可能的近-IR）和同步信号反馈到图 6d 讨论的电子设备作进一步的处理并产生作显示和/或分析的视频信号输出。

作为选择，如果期望近-IR 图像（除了红色图像），可选择分光镜通过近-IR 并反射红光，改变检测这两个图像的位置。

在不同的成像形式之间改变增益和/或各个传感器的往返速度，保证可能有很不同的光信号强度的所有成像形式的最佳信号输出。同时这些增益和/或往返速度动态改变，在不同的传感器之间常常有固定的放大关系，不同成像形式的此关系是不同的。

在任何类型的视频图像显示设备，如标准 CRT 监视器，LCD 平板显示器，或投影仪上观察多模式图像。因为可同时的得到图像，但是多重带宽中，用户可以以任何种类格式显示图像：用户可分离的或与荧光，红外和近红外图像一起混合和匹配白，红，绿，蓝色图像，分离的或一起在同一或分离的监视器上。

图 6c 显示利用在内窥镜远端尖端上有图案滤光器涂覆的小型化的单 CCD 传感器，同时多模式获得白光反射、NIR 反射和荧光发射成像的不同的检测器结构。显微镜头 642 聚焦图像到 CCD 传感器 643 上，并都安置在内窥镜 641 远端底上，内窥镜 641 有光纤束引导来自外部光源的发光照明组织或位于同样远端尖端上的 LED 提供组织照度。设计在 CCD 传感器 643 上不同的邻近像素获得不同光谱带宽的图像，例如，指定像素 646（B）获得对应只传送 400 到 500nm 光的高质量的带通滤光器涂覆的蓝色带宽的图像；指定像素 647（G）获得对应只传送 500 到 600nm 光的

高质量的带通滤光器涂覆的绿色带宽的图像；指定像素 648 (R) 获得对应只传送 600 到 700nm 光的高质量的带通滤光器涂覆的红色带宽的图像；同时像素 649 (NIR) 获得对应只传送 700 到 900nm 光的高质量的带通滤光器涂覆的 NIR 带宽的图像。此 CCD 传感器输出 R, G, B, NIR 信号和类似于如显示在图 6b 中的照相机 600 的同步信号，这些信号反馈到在图 6d 中讨论的电子设备作进一步处理，并产生作显示和/或分析的标准的视频信号输出。

图 6d 显示同步和控制如在图 6a 和图 6b 中描述的成像实现同时的白光和荧光成像的框图。来自检测器 600 的成像信号 602 提供交替的荧光和白光图像 (帧) 到视频模式选择转换器 660，它分配这些信号到在视频解码器 662 中数字化图像的独立的模数转换器 (ADC) 中。在这个例子中，由绿通道 601 提供视频同步。数字化的图像反馈到 Input FPGA (场可编程门阵列) 670 作处理。在 Input FPGA 670 内部，数字化的图像引导到 Input FIFO (先进先出) 视频缓冲器 672，然后到可编程处理单元 675，它分离图像为白光成像帧和荧光帧，如由连接到处理单元 675 的 Frame_Sync 信号 604 确定的。两个存储缓冲器与 FPGA 670 通信：作瞬时荧光图像存储的帧缓冲器 678 和作瞬时白光图像存储的帧缓冲器 679。可在 FPGA 670 中实现各种成像处理功能，例如，x-y 像素移动，用于 R, G, B 图像用于对齐和对准。x-y 像素移动意味着在水平方向 (x) 和/或垂直方向 (y) 移动数字图像 (图像帧) 的一个或多个像素。此处理消除了更复杂的或机械的机制的需要，因此，简化了传感器如图 6b 讨论的 615, 625, 636 和 645 的对齐。另一可编程图像处理功能可取得在两个或多个图像中的对应像素的比率。处理的数字图像由视频 FIFO 680 输出到 Output FPGA 684，它分离荧光图像帧和白光图像帧分别到视频编码器 (DAC1) 686 和视频编码器 (DAC2) 688。有数模转换器 (DAC) 的视频编码器 686 和 688 传输数字图像信号到被显示在标准模拟视频监视器上的标准模拟视频信号 692 和 694。除了提供光调制的同步，检测器可利用 Frame Sync 信号 604，例如作为在不同成像形式使用的固定的增益设置之间转换的手段。

在用图 6a, 6b, 6c, 和 6d 描述的实例中，产生保持同样光灵敏度的 15 帧/秒的数字荧光图像和 15 帧/秒的数字白光图像 (对荧光模式)，好象

显示在图 6b 中的照相机顺序的获取荧光图像和白光图像(如在 Zeng 等的美国专利申请号 09/741731, 题目为“荧光和反射成像和光谱学和用多路的测量设备同时测量电磁辐射的方法和设备”, 和美国出版号 2002/0103439, 继续申请号 10/028568 中略述的成像形式)。视频编码器 686 和 688 还输出标准视频信号, 即每秒重复一次每个 15 帧数字图像的 30 帧/秒。如果要求更高的帧速率, 例如, 要求 30 帧/秒数字荧光图像和白光图像(成比例的降低光灵敏度), 这可由合适的速度旋转滤光轮 650 实现(用图 6a 讨论的), 在这个例子中, 1800rpm (每秒 30 转)。

已示出和描述了本发明的优选实例, 预见本领域的技术人员可设计不偏离所附权利要求的本发明的各种修改。

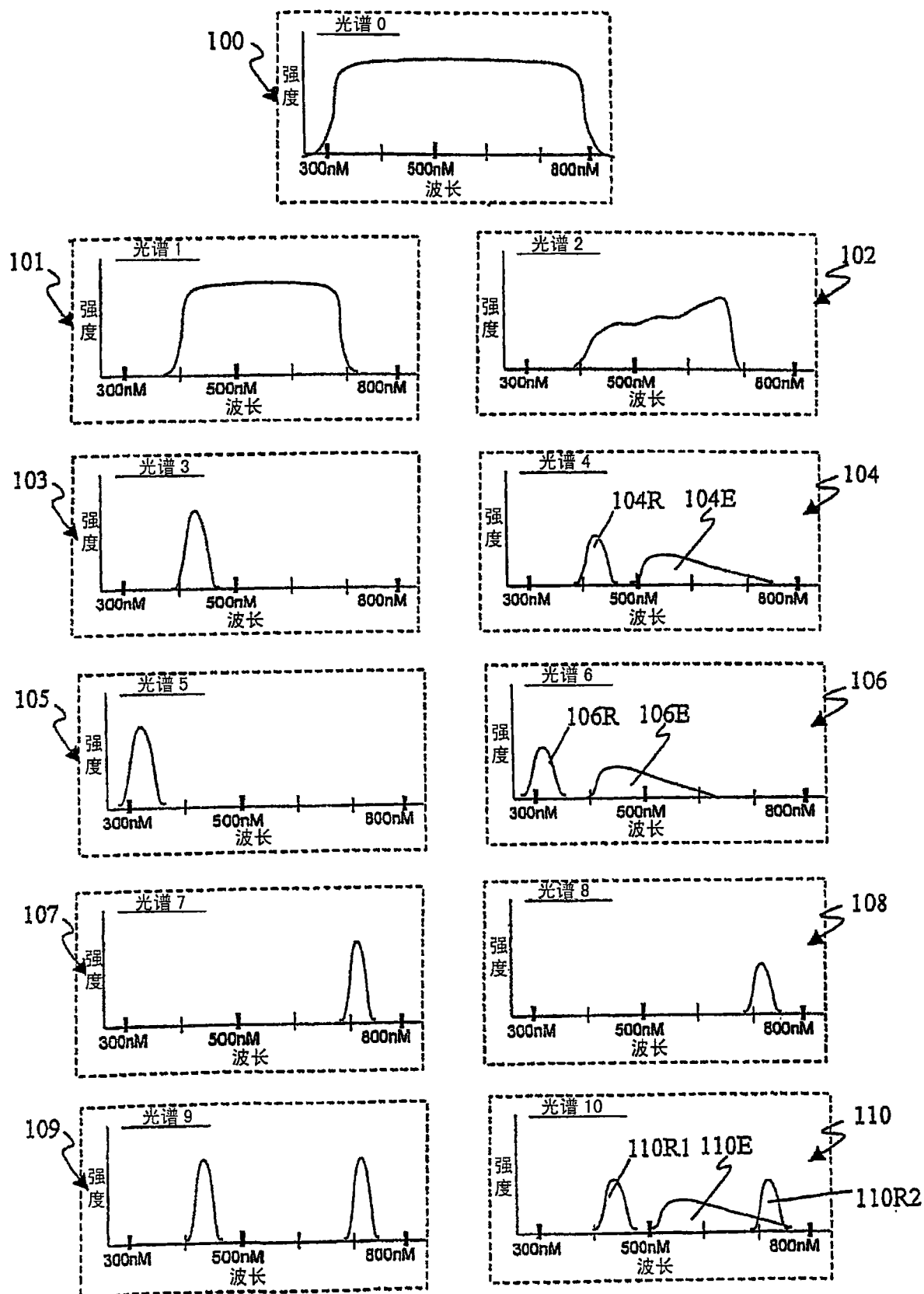


图 1

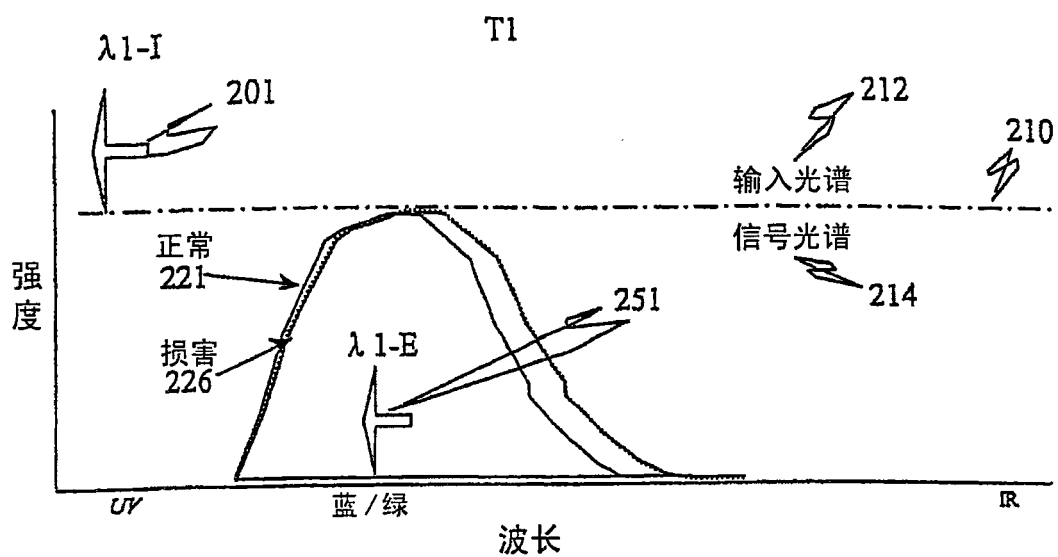


图 2a

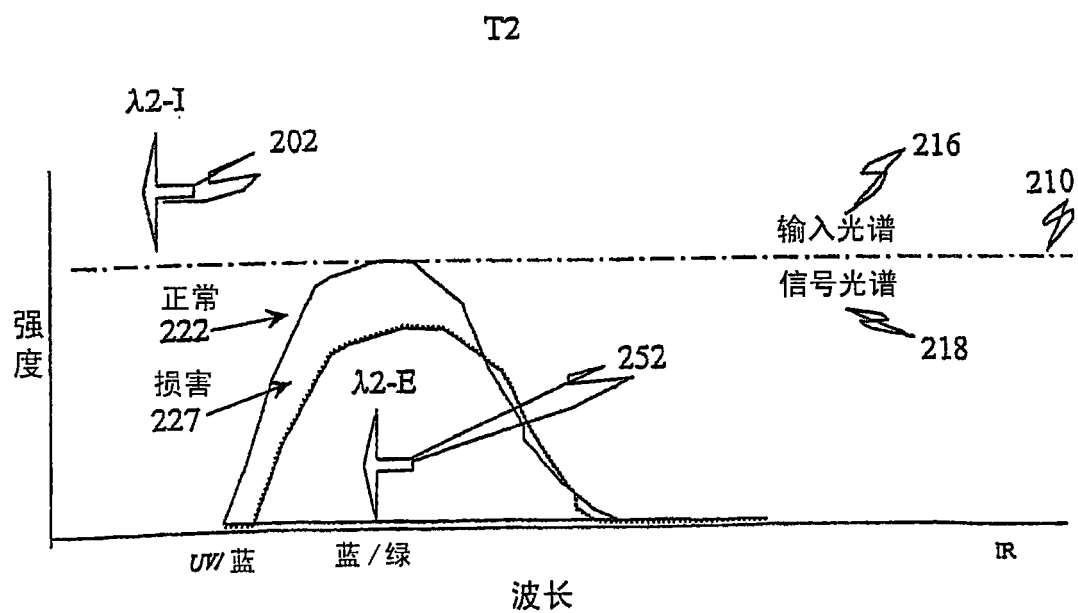


图 2b

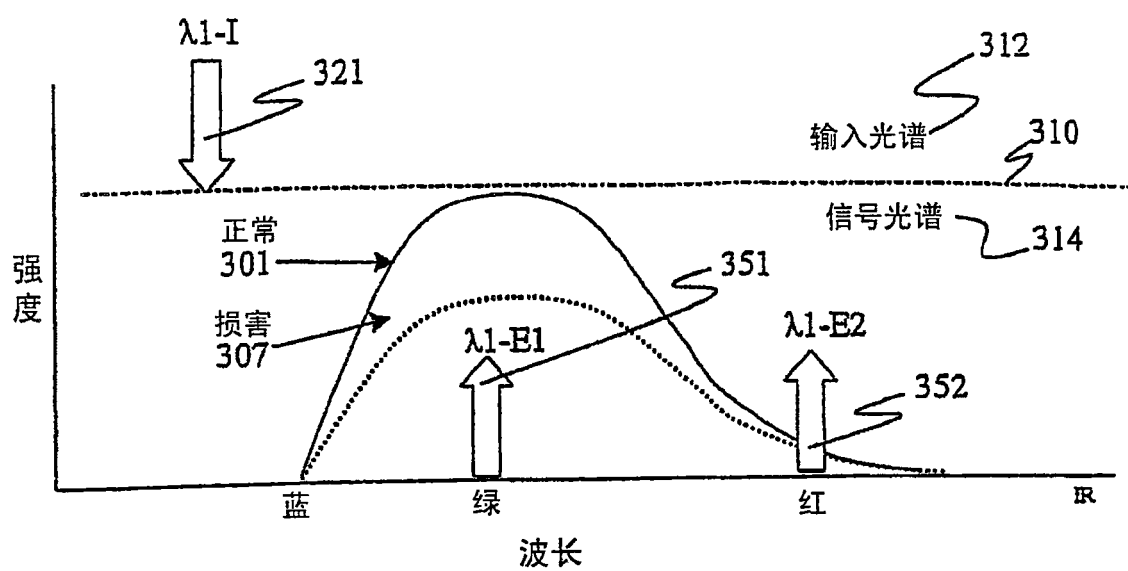


图 3

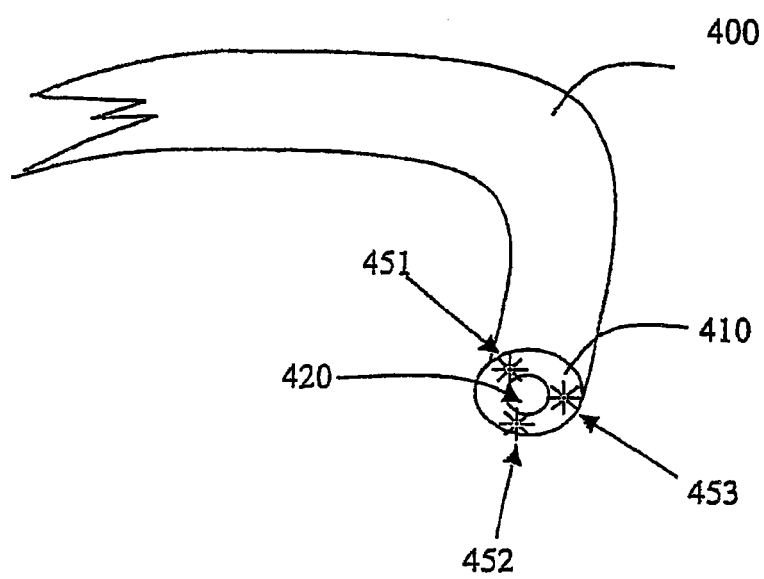


图 4

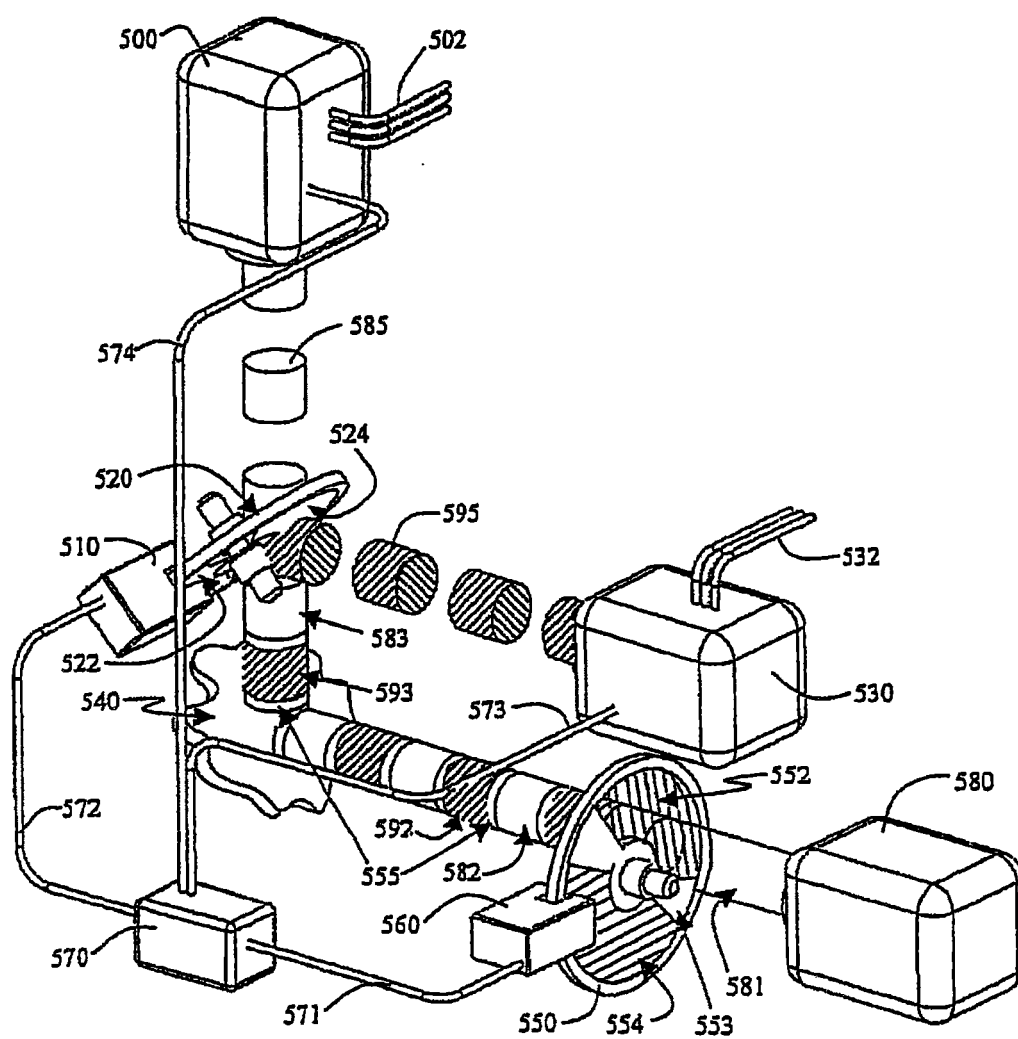


图 5

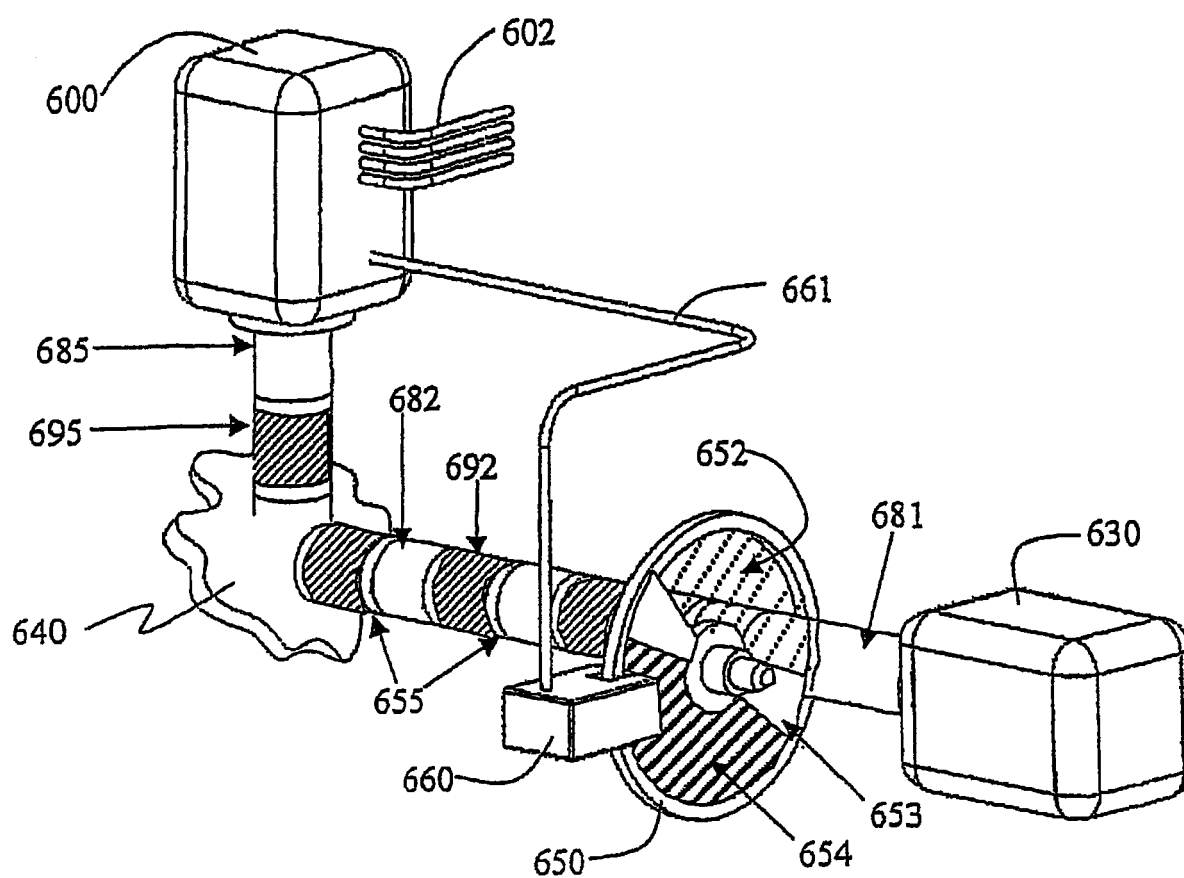


图 6a

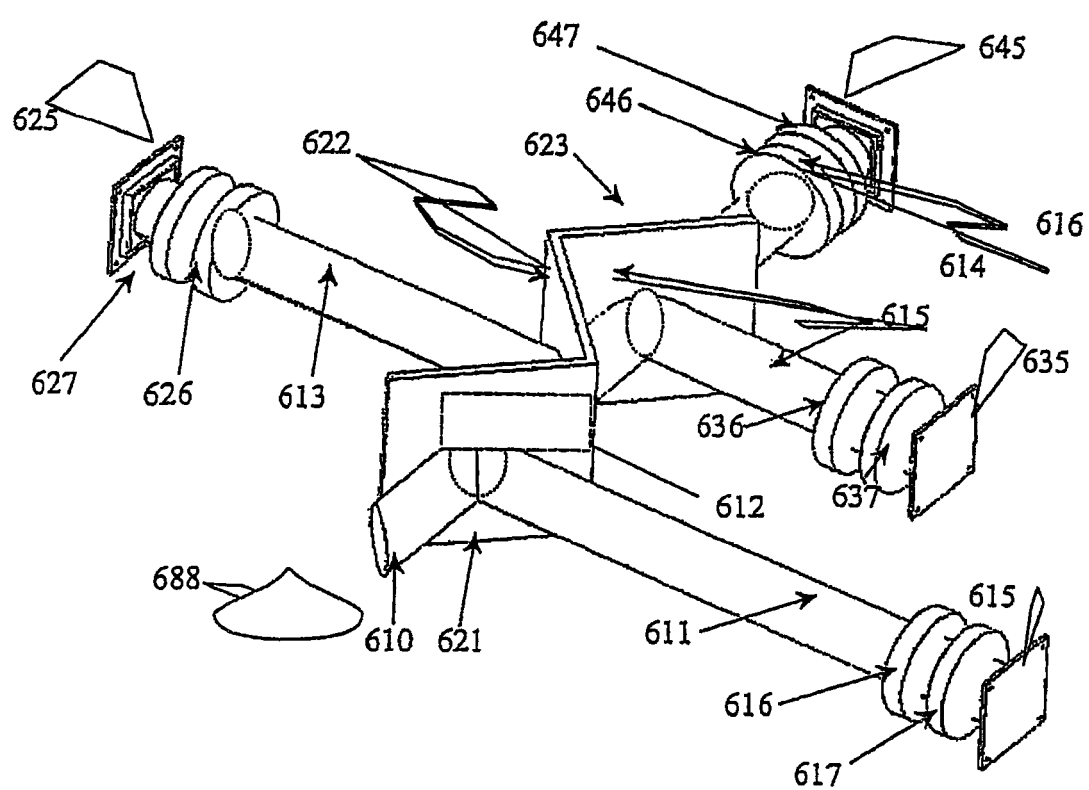


图 6b

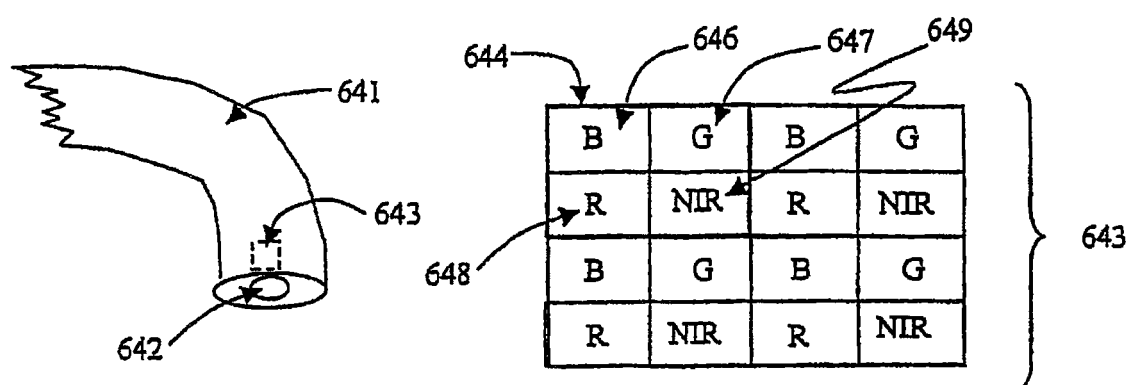


图 6c

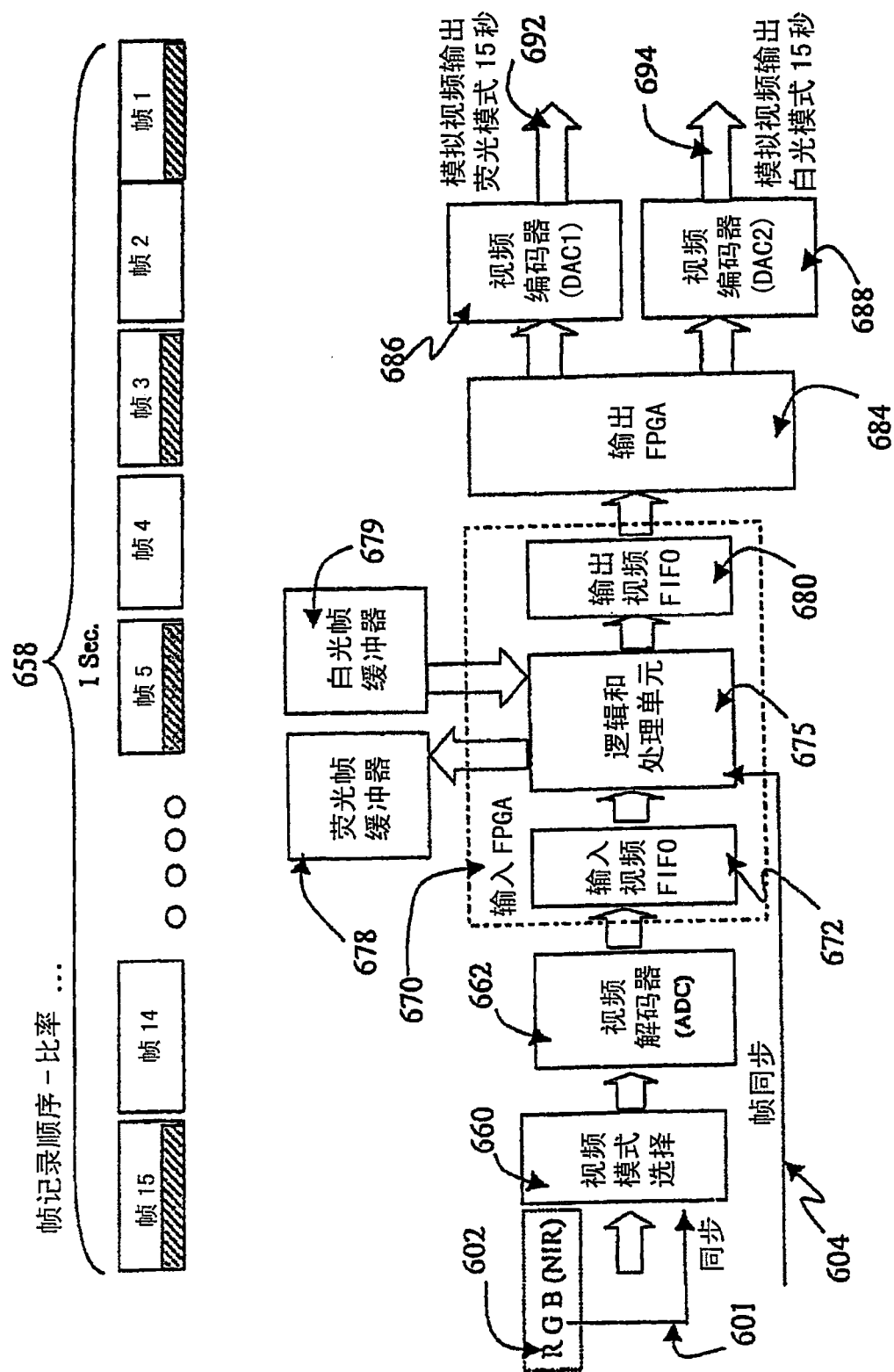


图 6d

专利名称(译)	同时进行实时多模式成像和它的光谱学使用		
公开(公告)号	CN100569177C	公开(公告)日	2009-12-16
申请号	CN200480015980.7	申请日	2004-05-07
[标]申请(专利权)人(译)	博世创医疗公司 不列颠哥伦比亚癌症研究所		
申请(专利权)人(译)	博世创医疗公司 不列颠哥伦比亚癌症研究所		
当前申请(专利权)人(译)	博世创医疗公司 不列颠哥伦比亚癌症研究所		
[标]发明人	曾海山 米里扬佩泰克 布兰科帕尔契奇 加里W弗格森		
发明人	曾海山 米里扬·佩泰克 布兰科·帕尔契奇 加里·W·弗格森		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61B1/0676 A61B5/0071 A61B1/043 A61B5/0084 A61B5/0075 A61B1/0684 A61B1/0646 G01J3/2803 G01J3/32 G01J3/36 G01J3/4406 G01J2003/1213		
优先权	10/431939 2003-05-08 US		
其他公开文献	CN1802122A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明包括光学设备，方法并用作实时(视频速率)同时的多模式成像，例如用内窥镜同时的测量白光反射，自然组织自身荧光和近红外图像。这些原理可用于各种光学设备，如显微镜，内窥镜，望远镜，照相机等，观察或分析光与物体，如行星，植物，岩石，动物，细胞，组织，蛋白质，DNA，半导体等的交互作用。多带光谱图像可提供形态学数据，如肺组织的表面结构，然而化学组成，子结构和其它的物体特征可从涉及反射或来自物体的光辐射的(发射的)如发光或荧光光谱信号推论，指出内源的化学物或外源的物质如用于增强可见性的染色剂，药物，治疗或其它作用物。因此，本发明的一个实例讨论同时的白光反射和荧光成像。另一实例描述附加的另一反射的成像形式(近红外光光谱)。讨论各种应用的输入(发光)光谱，光调制器，光处理，物体交互作用，输出光谱，检测器结构，同步，图像处理和显示。

