



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1774200 B

(45) 授权公告日 2010.07.28

(21) 申请号 200480009987.8

代理人 杨生平 陈景峻

(22) 申请日 2004.04.15

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61B 5/00 (2006.01)

03101015.0 2003.04.15 EP

A61B 5/06 (2006.01)

A61K 49/18 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2005.10.14

(56) 对比文件

(86) PCT申请的申请数据

US 6470220 B1, 2002.10.22, 全文.

PCT/IB2004/050443 2004.04.15

US 4537861 A, 1985.08.27, 全文.

(87) PCT申请的公布数据

W02004/091386 EN 2004.10.28

审查员 熊茜

(73) 专利权人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72) 发明人 B·格莱奇

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

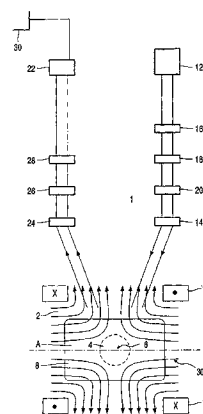
权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 1 页

(54) 发明名称

对检测区域内的状态变量进行空间解像测定的装置及方法

(57) 摘要

本发明涉及一种方法,该方法用于对一个检测对象的检测区域内的机械、物理、化学和/或生物属性或状态变量进行空间解像测定,和/或对该检测区域内的机械、物理、化学和/或生物属性或状态变量的变化进行空间解像测定,该方法包括下列步骤:a)在检测区域中导入磁性粒子;b)生成磁场,该磁场包括具有低磁场强度的第一分域和具有较高的磁场强度的第二分域;c)在该第一分域中生成叠加的振荡或旋转磁场,使得这些磁性粒子中的至少一些发生振荡或旋转;d)对该检测区域以电磁辐射进行照射;以及e)检测该所反射和/或散射的电磁辐射,并测定强度、吸收率和/或极化率。本发明还涉及一种实施该方法 的装置。本发明进一步涉及一种光学衬比合成物和磁性粒子合成物,该磁性粒子合成物具有改进的成像属性。



1. 一种用于对检测对象的检测区域内的机械、物理、化学和 / 或生物属性或状态变量进行空间解像测定,和 / 或对该检测区域内的机械、物理、化学和 / 或生物属性或状态变量的变化进行空间解像测定的方法,其中在该检测区域中已经导入了具有非线性磁化特性的磁性粒子,该方法包括下列步骤:

a) 生成具有磁场强度的空间分布的磁场,以致在该检测区域中产生其中所述磁性粒子的磁化未饱和的具有低磁场强度的第一分域和其中所述磁性粒子的磁化饱和了的具有较高磁场强度的第二分域,

b) 至少部分地在该具有低磁场强度的第一分域上生成叠加的振荡或旋转磁场,使得这些磁性粒子中的至少一些发生振荡或旋转,

c) 用至少一个辐射源将电磁辐射照射到该检测区域中,以及

d) 借助至少一个检测器来检测所反射和 / 或散射的电磁辐射并测定该所反射和 / 或散射的电磁辐射的强度、吸收率和 / 或极化率。

2. 如权利要求 1 的方法,其特征在于,所述检测区域中的两个分域的空间位置、特别是其相对的空间位置发生改变使得所述粒子的磁化强度发生本地变化,而取决于受到这种变化影响的检测区域中的磁化的信号被检测和估计以便获得关于检测区域内的磁性粒子的空间分布的信息和 / 或磁性粒子空间分布变化的信息。

3. 如权利要求 1 或 2 的方法,其特征在于,所述磁性粒子是:超顺磁性粒子、特别是具有有效各向异性的粒子;具有足以使其仅在悬浮状态下仍表现超顺磁性的有效各向异性的铁磁性单畴粒子;软磁性粒子、特别是具有各向异性的软磁性粒子;和 / 或硬磁性粒子。

4. 如以上权利要求之一的方法,其特征在于,所述磁性粒子存在于检测区域内的液体的、粘性的或胶状的壳层内或是被引入该壳层内。

5. 如以上权利要求之一的方法,其特征在于,所使用的电磁辐射为微波辐射、红外辐射、VIS 辐射、紫外线辐射和 / 或 X 射线辐射。

6. 如以上权利要求之一的方法,其特征在于,所述检测区域中存在或引入了至少一种光学衬比剂、特别是荧光衬比剂。

7. 如以上权利要求之一的方法,其特征在于,以与方向相关的方式对所散射和 / 或反射的电磁辐射进行检测和估计。

8. 如以上权利要求之一的方法,其特征在于,将所散射和 / 或反射的电磁辐射的强度的变化作为振荡模式或旋转速率的函数来进行检测。

9. 如以上权利要求之一的方法,其特征在于,使用了至少一个特定波长和 / 或波长谱的电磁辐射。

10. 如以上权利要求之一的方法,其特征在于,所述辐射源是一个光学纤维或多个光学纤维,特别是该辐射源集成在导管或内窥镜中。

11. 如以上权利要求之一的方法,其特征在于,通过对线圈装置进行激励和 / 或使其运动来使所述具有低磁场强度的分域运动;或是,在具有低磁场强度的分域静止不动的情况下,检测对象进行运动;或是,检测对象和具有低磁场强度的分域同时互相相对地运动。

12. 用于实施如权利要求 1 至 11 之一的方法的装置 (1),该装置 (1) 包括:

a) 至少一个设备 (10),该设备 (10) 用于在检测对象 (A) 的至少一个检测区域内生成梯度磁场 (2),所述设备包括用于生成具有磁场强度的空间分布的磁场的部件,以使得在所

述检测区域内产生其中磁性粒子的磁化未饱和的具有低磁场强度的第一分域(4)及其中所述磁性粒子的磁化饱和了的具有较高磁场强度的第二分域(8)；

b) 用于至少部分地在该具有低磁场强度的第一分域上生成叠加的振荡或旋转磁场、以使得在所述检测区域中导入的磁性粒子中的至少一些发生振荡或旋转的部件；

c) 至少一个辐射源(12)，用于生成电磁辐射；以及

d) 至少一个检测器(22)，用于记录所反射和/或散射的电磁辐射。

13. 如权利要求12的装置(1)，该装置(1)还包括：

用于改变检测区域中两个分域的空间位置特别是两个分域的相对空间位置从而使得粒子的磁化发生本地变化的部件；以及

用来检测取决于受这个变化影响的检测区域中的磁化的信号的部件和用于对该信号进行估计以获得关于检测区域中的磁性粒子的空间分布的信息的部件。

14. 如权利要求12或13的装置(1)，其特征在于，所述用于生成磁场的部件包括梯度线圈装置，该梯度线圈装置用于生成梯度磁场，该梯度磁场在检测区域的第一分域中倒转其方向并具有过零。

15. 如权利要求12至14之一的装置(1)，其特征在于用于生成时域上变化的磁场的部件，其中为了在所述检测区域移动所述两个分域，该时域上变化的磁场叠加在所述梯度磁场上。

16. 如权利要求12至15之一的装置(1)，其特征在于用于接收信号的线圈装置，该信号由检测区域中的磁化的时域变化所感应产生。

17. 如权利要求12至16之一的装置(1)，其特征在于用来生成第一磁场及至少一个第二磁场的部件，该第一及第二磁场被叠加在所述梯度磁场上，其中该第一磁场缓慢地随时间变化并具有高振幅，而该第二磁场随时间快速变化并具有低振幅。

18. 如权利要求17的装置(1)，其特征在于，所述两个磁场可以基本上相互垂直地运行在检测区域中。

19. 如权利要求12至18之一的装置(1)，其特征在于，所述辐射源(12)和检测区域之间有至少一个单色仪(16)、斩波器(18)和/或极化器(20)。

20. 如权利要求12至19之一的装置(1)，其特征在于，所述辐射源是激光器。

21. 如权利要求12至20之一的装置(1)，其特征在于，所述检测器(22)和检测区域之间有至少一个分析器(26)、特别是极化滤波器形式的分析器和/或一个单色仪(28)。

22. 如权利要求12至21之一的装置(1)，其特征在于用于对所检测的辐射信号进行测定和/或估计的估计单元(30)。

23. 如权利要求12至22之一的装置(1)，其特征在于，所述检测器(22)是照相机或是与该照相相连接或有效连接，和/或该检测器(22)和估计单元(30)、特别是微处理器相连或有效连接。

对检测区域内的状态变量进行空间解像测定的装置及方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种装置,该装置用于对检测对象的检测区域内的机械、物理、化学和/或生物属性和状态变量以及这些属性及状态变量的变化进行空间解像测定。本发明还涉及使用本发明的所述装置对所述这些属性及状态变量进行空间解像测定的方法。本发明还涉及一种磁性粒子合成物和一种光学衬比合成物(optical contrast composition),该磁性粒子合成物具有改进的磁性粒子成像属性。。

背景技术

[0002] 在诸如乳腺癌等肿瘤的诊断中,尽管还不能确切排除 X 射线摄影成像方法对于所照射的组织的破坏作用,然而通常仍然使用这种方法。核自旋断层摄影、超声方法以及价格昂贵及设备复杂的红外断层摄影也是有效的可供选择的检测方法。借助于光学断层摄影方法则可以对组织进行特别柔和的检测,该方法以可见光或红外线光对待检测的组织进行照射并对所反射或透射的射线进行检测。

[0003] DE 1950474A1 描述了一种可以用来检测体内生物组织生理学及病理学变化的光学方法。在这种情况下,以特定强度的光线对组织进行照射,该照射光的波长连续地或离散地进行变化,通过测量随波长变化的透射射线或反射射线的强度来记录透射光谱或反射光谱。在所述方法中,可以用市售的光谱辐射计来记录体内的透射光谱,该光谱辐射计包括光谱辐射密度高而均匀的白色光源、格栅式单色光镜、截止滤光器和纤维头。组织所吸收或散射的射线通过纤维光缆在玻璃纤维头的相对侧进行检测。

[0004] 在 DE 19930408A1 中可找到一种 OCT 辅助外科系统,该系统具有 OCT 模块(光学相干层析模块),该 OCT 模块包括表面扫描器及一个估计和显示单元。这种系统可以用于例如导引辅助的脊柱手术中。为了生成数据,优选地以红外波段的 OCT 光束对被检测的对象进行扫描。但是在进行导引辅助手术之前,总还是需要用计算机断层摄影(CT)装置来记录检测对象并将获得的 CT 数据储存在估计和显示单元中。依据该方法,可能利用光学相干层析技术来测量生物样本的截面图像,并对深度为约 2 到 3 毫米以上的组织构造进行检测,其中扫描场通常要形成约 50 毫米 × 50 毫米 × 50 毫米的可测量体积。然而,用 DE 19930408A1 中所述的方法不可能检测更大面积或更大深度的组织结构的信息。

[0005] DE 19624167A1 公开了一种用于相干生物统计学及相干层析的方法,该方法利用短相干干涉仪(short coherence interferometer)的测量光束来测量对象的表面及内部的沿测量路径的非反射点的位置,从而提高了测量的横向分辨率。在这种情况下,通过移动单个光学部件来实现路径长度比较,这种比较是确保与参考光发生相干所必须进行的。使用 DE 19624167A1 中所述的装置,也可认为在横穿照射方向上达到良好的光学分辨率,所述分辨率特别是在对象的整个深度上保持恒定,并且不存在静态干涉(所谓的斑点)。上述装置据称特别适于眼部检测。

[0006] 尽管诸如光学散射断层摄影等光学断层摄影方法具有非常柔和而无损伤地检测生物组织的优点,但这种方法仅能在检测对象的很小的透入深度的范围内提供可靠的数

据。另外,基本上二维的成像通常是不够的。更进一步说,通常需要和诸如计算机断层摄影那样的已知的复杂的检测方法联合使用才能够获得可靠的成像。

[0007] 因此需要能够利用这样的检测方法,该方法不管检测持续时间多么长、检测频繁程度多么高都不会对待检测的对象或组织形成冲击或破坏,该方法同时能够以简单的设备及可靠的方式来提供成像信息,所述成像信息不限于检测对象的靠近表面的区域的信息。

发明内容

[0008] 因此,本发明的目的是提供一种装置及方法,该装置及方法能够以高的分辨率并且以非破坏性方式和不引起任何损伤对检测对象既靠近表面又远离表面地进行检测。

[0009] 本发明的方法所基于的这个目的是通过这样的途径来达到的:在至少一部分检测区域中导入磁性粒子;生成具有空间分布的磁场强度的磁场,从而在检测区域中产生具有低磁场强度的第一分域和具有较高的磁场强度的第二分域;至少部分地在具有低磁场强度的第一分域上生成叠加的振荡或旋转磁场,使得至少这些磁性粒子中的一些发生振荡或旋转;通过至少一个射线源将电磁辐射向检测区域进行照射;以及通过至少一个检测器来检测所反射和/或散射的电磁辐射,并测定该所反射和/或散射的电磁辐射的强度、吸收率和/或极化率。

[0010] 有利的是,所述检测区域中的两个分域的空间位置(特别是它们的相对位置)改变,以致粒子的磁化发生地域上的变化,而取决于受到这种变化影响的检测区域中的磁化的信号被检测和估计,以便获得关于检测区域内的磁性粒子的空间分布和/或磁性粒子空间分布变化的信息。

[0011] 本发明的方法基本上利用一种如未公开的德国专利申请 No. 10151778.5 中所述的装置。关于所述装置的优选实施例,这里引入上述专利申请以作参考。

[0012] 通过根据本发明所使用的装置在检测区域内生成空间上不均匀的磁场。在第一分域中,该磁场如此微弱,以致粒子的磁化仅是或多或少地有别于外部磁场,也就是说粒子的磁化未饱和。该第一分域优选地是空间上相干的区域;该区域也可以是点状区域或是线条或平面区域。在第二分域中(亦即检测区域中除第一分域以外的其余区域),磁场强度要足够大到使粒子能够保持在饱和状态。当实际上所有的粒子的磁化与外部磁场的方向基本一致时,磁化便饱和了,以致那里的磁化相对于一个给定的相应的磁场增量的增加远小于在第一分域中由该给定的相应的磁场增量引起的增加。

[0013] 通过改变检测区域内的两个分域的位置,该检测区域中的(整体)磁化改变。因此,如果对检测区域中的磁化和/或受磁化影响的物理参数进行测量,便能够从其推导出检测区域中的磁性粒子的空间分布信息。

[0014] 为了改变检测区域中的两个分域的空间位置或是为了改变第一分域中的磁场强度,例如可生成能够地域变化(changed locally)和/或时域变化(changed temporally)的磁场。还可以提供在至少一个线圈中由于检测区域中的磁化的时域变化所感应生成的信号被接收并对该信号进行估计,以获得关于检测区域中的磁性粒子的空间分布的信息。两个分域的空间位置的变化应当尽可能地快,以获得尽可能大的信号。用来在检测区域中生成磁场的线圈可以用来检测所述信号。然而,优选地使用至少一个专用线圈。

[0015] 所述分域的空间位置的变化也可例如通过能够时域变化的磁场来产生。在这种

情况下,线圈中会感应产生同样的周期性信号。然而,这样的信号可能会很难接收,因为检测区域中生成的信号和时域变化的磁场是同时作用的;因此不可能在磁场感应的信号和改变检测区域中的磁化感应的信号二者之间容易地进行区分。但是,这可以通过时域上改变在第一频带中和(从在线圈中接收到的信号角度)第二频带中作用在检测区域上的磁场避免,该第二频带包含了比第一频带更高的频率分量,该频率分量被估计来获得关于磁性粒子的空间分布的信息。这利用以下事实:由于磁化特性的非线性,第二频带的频率分量仅仅借助检测区域中的磁化的变化才发生。如果时域变化的磁场具有正弦周期轮廓,则所述第一频带中仅仅包含单一频率的分量(正弦基本分量)。作为对比,所述第二频带中除了该基本分量外还包含了该正弦基本分量的较高的谐波(所谓的高次谐波),该谐波用来估计。

[0016] 用于本发明方法的一个优选装置的特征在于:用来生成磁场的装置包括梯度线圈装置,该梯度线圈装置用于生成梯度磁场,该梯度磁场在检测区域的第一分域中倒转其方向并具有过零。如果所述梯度线圈装置包括例如两个相同的绕组,这两个绕组被布置在检测区域的两侧,但是其中流过相反方向的电流(Maxwell 线圈),那么这个磁场便会在绕组轴上的点处为零,并在这个点的任何一侧上磁场基本上以相反的极性线性增加。仅仅在位于这个场零点附近的区域内的粒子的磁化没有饱和。关于在该区域外的粒子,磁化基本上都已经饱和。

[0017] 装置可配备有用来生成时域上变化的磁场的装置,该时域上变化的磁场叠加在所述梯度磁场上,以使得所述两个分域在检测区域内运动。梯度线圈装置所生成的区域在这种情况下由于所述时域上变化的磁场而在检测区域内的场零点(亦即第一分域)周围运动。只要给出合适的时域分布及这个磁场的取向,以这个方式便有可能使该场零点通过整个检测区域。

[0018] 与场零点的运动相关的磁化的改变可借助适当的线圈装置来接收。用来接收检测区域中生成的信号的线圈可以是已经用来生成检测区域中的磁场的线圈。然而用专门的线圈来接收该信号则也有好处,因为这样做可以从生成时域上变化的磁场的线圈装置去耦。另外,利用一个线圈也可以提高信噪比,但利用多个线圈信噪比可以格外的得到提高。

[0019] 检测区域中场零点的位置变化愈快,亦即叠加在梯度磁场上的时域上变化的磁场变化愈快,则线圈装置中感应的信号的振幅也就愈大。然而,技术上困难的是,一方面生成时域上变化的磁场,该时域上变化的磁场的振幅足以使所述场零点能够运动到检测区域的点,并且该时域上变化的磁场的变速率足够高以生成具有足够振幅的信号。为此,特别合适的是那些装置,其具有用于生成叠加在所述梯度磁场上的第一和至少第二磁场的装置,其中该第一磁场缓慢地随着时间变化并具有高振幅,而该第二磁场快速随着时间变化并具有低振幅。这两个以不同速率变化和具有不同振幅的磁场优选地由两个线圈装置来生成。更为有利的是,磁场变化可如此快(例如,大于 20 千赫),以致高于人类的听觉极限。同样假定两个磁场在检测区域中基本上相互垂直。这使得无磁场点可以在二维的区域内运动。借助另一个磁场,该另一个磁场具有和上述两个磁场垂直运行的分量,便可获得扩展到三维区域。同样有利的是具有连接到所述线圈装置的下流的滤波器的装置,所述滤波器对该线圈装置中感应产生的信号的第一频带的信号分量起抑制作用,而允许该信号中的第二频带的信号分量通过,该第二频带的信号分量中包含有比第一频带分量更高的频率分量。这利用了该区段中的磁化特性是非线性的事实,在所述区段内磁化从未饱和状态转到饱和状

态。这样的非线性意味着,例如以正弦方式随时间以频率 f 在非线性区段内运行的磁场引起频率为 f 的时域上变化的感应(基本分量)和频率为频率 f 的整数倍的时域上变化的感应(高次或更高的谐波)。。高次谐波的估计具有以下优点:在用于移动无磁场点的同时有效的磁场的基本分量对该估计没有任何影响。

[0020] 对于本发明的方法来说,如果磁性粒子是超顺磁性粒子特别是具有低有效各向异性(effective anisotropy)的超顺磁性粒子、具有针对仅在悬浮状态下仍能以超顺磁性方式表现的粒子足够的有效各向异性的铁磁性单磁畴粒子、软磁性粒子特别是具有低的消磁系数及磁性各向异性的软磁性粒子和/或硬磁性粒子,则是特别有利的。

[0021] 适用的磁性粒子是那些在足够小的磁场的情况下变成饱和状态的磁性粒子。对此必需的先决条件是这种磁性粒子具有最小的尺寸或最小的偶极矩。

[0022] 适用的磁性粒子有利地具有与欲用本发明方法测定其磁化的体素(voxels)的尺寸相比更小的尺寸。更进一步说,粒子的磁化应当优选地在尽可能小的磁场强度下变得饱和。使磁性粒子饱和所需的磁场强度愈小,空间解像能力也就愈强,而检测区域内要生成的(外部)磁场也愈弱。另外,磁性粒子应具有尽可能高的偶极矩及高饱和感应(saturation induction),以使磁化的变化导致尽可能大的输出信号。当该方法用于医疗检测时,还重要的是该粒子是无毒的。

[0023] 有利的是,所述磁性粒子具有足够大的各向异性,以使得粒子的磁化的变化基本上通过几何旋转(Brown 旋转)来发生。尽管在本发明的方法中可能同样会发生通过 Neel 旋转而使得磁化方向倒转,但除了 Brown 旋转,Neel 旋转通常对磁化倒转并无明显的贡献。

[0024] 因此,根据本发明方法的优选的改进型,建议磁性粒子是单磁畴粒子,该单磁畴粒子的磁化基本上是通过 Brown 旋转来倒转的。

[0025] 适用的磁性单磁畴(monodomain)粒子的尺寸优选地是该粒子中仅能够形成单个磁畴(单磁畴)并且不存在很多白色区域。根据本发明的特别优选的变型,合适的粒子尺寸在 20 纳米到约 800 纳米范围内,其中的上限尺寸还取决于所用的材料。对于单磁畴粒子来说,优选地利用磁铁矿(Fe_3O_4)、磁赤铁矿($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)和/或非化学计量的磁性氧化铁。当然,也有可能利用较大的例如具有肉眼可见的尺寸的粒子。

[0026] 在本发明的另一个优选的改进型中,使用磁性粒子,该磁性粒子的部分表面或全部表面具有反射作用或是配备有涂层,该涂层反射光线或发出荧光。

[0027] 通常如果该单磁畴粒子具有高的有效各向异性,则是有利的。在这种情况下,术语有效各向异性被理解为由形状各向异性及晶体各向异性所导致的各向异性。在前述情况下,磁化方向的改变要求粒子的旋转来实现,亦即一施加外部磁场就磁化倒转借助 Brown 旋转或几何旋转来发生。

[0028] 根据本发明的方法的可替换的实施例,可以规定磁性粒子是硬磁性或软磁性、特别是硬磁性的多磁畴粒子。这些多磁畴粒子通常是相对较大的磁性粒子,其中可能针对多个磁畴形成。这种多磁畴粒子有利地具有低的饱和感应。

[0029] 硬磁性多磁畴粒子的磁性属性基本上和具有高有效各向异性的单磁畴粒子的磁性属性相同。如果具有低的饱和磁化的软磁性多磁畴粒子具有不对称的外形,则这种粒子是特别适用的。

[0030] 适用的硬磁性材料包括例如 Al-Ni、Al-Ni-Co 及 Fe-Co-V 合金,还包括钡铁氧体

($\text{BaO } 6 \times \text{Fe}_2\text{O}_3$)。

[0031] 根据本发明,规定一施加外部磁场,特别是该外部磁场的强度为约 100 毫特斯拉或更小些时,所述磁性粒子就达到饱和。当然,更高的饱和磁场强度也适用于本发明的方法。

[0032] 对于许多应用来说,合适的磁场强度甚至为约 10 毫特斯拉或更小。这个磁场强度甚至对于许多组织或器官的检测来说也是足够的。然而,利用强度范围在 1 毫特斯拉或更小或约 0.1 毫特斯拉或更小的磁场也可以获得良好的测量结果。举例来说,在磁场强度为约 10 毫特斯拉或更小、约 1 毫特斯拉或更小、及在约 0.1 毫特斯拉或更小处的情况下,可以高准确度及分辨率来测定浓度、温度或 pH。

[0033] 在本发明的上下文内,其中使磁性粒子变得饱和或已饱和的术语外部磁场要被理解为其中实现约一半饱和磁化的磁场。

[0034] 本发明方法的特别有利的改进型的特征在于,磁性粒子存在于检测区域内的液体的、粘性的或胶状的壳层内,或是被导入到所述壳层内。

[0035] 进而,根据本发明的方法的特征在于所使用的电磁辐射是微波辐射、红外辐射、可见光辐射、紫外线辐射和 / 或 X 射线辐射。

[0036] 照射到检测对象上的电磁辐射根据该检测对象的性质不同而透入到其中不同深度上,并在所述检测对象的不同的切片中在不同的程度上被反射、吸收或散射。所利用的散射射线可以是例如 Raleigh 辐射或 Mie 辐射。特别是,还以与波长相关的方式来检测所散射的射线的强度。

[0037] 已经进一步证明,如果检测区域内存在或被引入至少一种光学衬比剂、特别是荧光衬比剂,则是有利的。

[0038] 所使用的光学衬比剂或荧光衬比剂可以是例如以瞄准的方式而聚集或积累在肿瘤组织内的衬比剂。这样,通过使用本发明的这种方法,便可获得成像,这种成像还使得三维结构清晰可见并因此而可以用在这种肿瘤的外科切除中。由于健康组织和患病组织之间的边界清晰可见,因此还可以避免损伤健康组织或误将其部分同时切除。

[0039] 通过具有低磁场强度的第一分域中的磁性粒子的振荡或旋转和所照射的电磁(散射)辐射的交互作用,组织或组织属性可能根据所检测的(整体)磁化和特别是以与波长相关的检测散射的和 / 或反射的辐射而以高分辨率进行三维解析、地域定界并且成像到大的深度。从而,根据检测区域内的磁性响应信号及光学响应信号,便能够精确地推导出这些组织的属性。

[0040] 根据本发明方法的另一方面,提供以与方向相关的方式来对所散射的和 / 或所反射的电磁辐射进行检测及估计。

[0041] 另外,已经证明,当所散射和 / 或反射的电磁辐射的强度变化被检测为振荡模式或旋转速率的函数时,这是特别有利的。

[0042] 当可以通过检测区域中的磁性粒子的旋转或振荡的变化对所散射或所反射的响应信号进行调制时,可以以特别可靠的方式来获得检测区域中强度发生变化的位置以及特征状态变量的位置,该特征状态变量和所照射的电磁辐射交互作用。根据磁性粒子相对所照射的光的取向,所散射的辐射的强度的周期上升或下降通常可被确定为这些粒子的运动特性的函数。在这种情况下,照射光的波长或频率及强度都适于用来特征化检测区域内的

状态变量,特别是用来特征化生理学状态变量。

[0043] 可以利用至少一个特定波长和 / 或波长谱的电磁辐射。

[0044] 本发明的又一方面为提供辐射源,该辐射源是一个光学纤维或多个光学纤维、特别是集成在导管或内窥镜中。

[0045] 利用例如光学纤维作为辐射源,使得有可能将检测对象从内部暴露在电磁辐射下,并将该对象显露出来的检测射线、特别是散射射线暴露在相对侧(外部)。这样,测量灵敏度通常可以明显提高。

[0046] 举例来说,检测对象可被检测,因为具有低磁场强度的分域通过对线圈装置进行激励和 / 或使其运动的方法来使该分域运动;或因为在具有低磁场强度的分域静止不动的情况下,检测对象可以被移动;或因为检测对象和具有低磁场强度的分域同时互相相对运动。

[0047] 根据本发明的装置所基于的目的通过包含以下装置的装置来实现:

[0048] a) 至少一个用来在检测对象的至少一个检测区域内生成梯度磁场的装置,该装置包括用来生成具有这样一种磁场强度的空间分布的磁场以便在所述检测区域内产生具有低磁场强度的第一分域及具有较高磁场强度的第二分域的装置;

[0049] b) 至少一个用于生成电磁辐射的辐射源;以及

[0050] c) 至少一个用于记录所反射和 / 或散射的电磁辐射的检测器。

[0051] 用来生成梯度磁场的装置基本上对应于未公开的德国专利申请 No. 10151778. 5。适用的产生电磁辐射的辐射源的例子包括 PW 光二极管、例如相关测量范围为 500 纳米到 1100 纳米的卤素灯、以及常规的激光光源。关于用来进行记录的检测器、特别是也用来进行与波长相关的记录反射射线和 / 或散射射线(具体地说, Raleigh 和 / 或 Mie 射线)的检测器,可以利用本领域技术人员公知的系统。

[0052] 一种有利的装置还包括用于改变检测区域中两个分域的空间位置、特别是两个分域的相对空间位置从而使得粒子的磁化发生地域变化的装置,用于检测取决于受这个变化影响的检测区域中的磁化的信号的装置和用于估计该信号以便获得关于检测区域中的磁性粒子的空间分布的信息的装置。

[0053] 所述用于生成磁场的装置包括梯度线圈装置,该梯度线圈装置用于生成梯度磁场,该梯度磁场在检测区域的第一分域中倒转其方向并具有过零。

[0054] 根据本发明的另一方面,本发明的装置具有用于生成时域上变化的磁场的装置,该时域上变化的磁场被叠加在所述梯度磁场上以使得所述两个分域在检测区域内运动。

[0055] 另外,这个装置可以包括用于接收信号的线圈装置,该信号由检测区域中的磁化的时域变化所感应产生。

[0056] 这类装置还可以有利地包括用来生成第一磁场及至少一个第二磁场的装置,该第一及第二磁场被叠加在所述梯度磁场上,其中该第一磁场缓慢地随时间变化并具有高振幅,而该第二磁场快速地随时间变化并具有低振幅。

[0057] 另外,这两个磁场可以基本上相互垂直地运行在检测区域中。

[0058] 本发明的装置在辐射源和检测区域之间还可以设有至少一个单色仪、斩波器和 / 或极化器。

[0059] 同样,在该检测器和检测区域之间可以设有至少一个分析器、特别是极化滤波器

形式的分析器和 / 或一个单色仪。

[0060] 同样有利的是,本发明的装置可以包括用来对所检测的辐射信号进行测定和 / 或估计的估计单元。

[0061] 根据本发明的又一个方面,所述检测器有可能是照相机,或者该检测器与照相机相连接或有效连接,和 / 或该检测器和估计单元、特别是微处理器相连或有效连接。

[0062] 本发明基于惊人的认知,即通过将梯度磁场与到检测区域中的电磁波的辐射结合甚至能够远离表面地生成非常清楚的具有高分辨率的三维图像。举例来说,可能精确地定位可借助本发明的装置来划界的例如肿瘤组织的组织区域。这尤其可以被使用来避免在切除肿瘤的同时将健康组织切除。本发明的方法中,还有利的是可以利用电磁辐射的整个频带。由于,例如 Rayleigh 散射和 / 或 Mie 散射都能够得到检测,所以可能使用已知的光源及检测器,从而使得设备的费用能够保持低廉。通过使用光学衬比剂,检测的频带还可能进一步扩展。

[0063] 参考附图中所示的实施例的例子对本发明作进一步的描述,然而本发明不限于该附图中所示的实施例。

附图说明

[0064] 该图示意性地示出在具有辐射和检测器单元的梯度磁场中的检测对象。

具体实施方式

[0065] 在该测试装置中,检测对象 1 位于梯度磁场 2 中,该梯度磁场 2 在无磁场点 6 的周围具有磁场强度低的区域 4 (第一分域),该区域 4 的磁场强度是如此之低以致位于其中的磁性粒子的磁化都未饱和,所述区域 4 以虚线表示。存在于检测对象 1 内的磁性粒子未示出。在微弱磁场区域 4 之外,磁性粒子都处于饱和状态 (第二分域 8)。确定该装置的空间分辨率的分域 4 的尺寸一方面取决于梯度磁场的强度,另一方面取决于为了饱和而需要的磁场的尺寸。可以用例如一对 Maxwell 线圈 10 来生成合适的磁场。

[0066] 在检测区域中,梯度磁场上还叠加了在至少一个空间方向上振荡或旋转的另一个磁场。在原理上,所述梯度磁场和另一个磁场叠加的事实导致所述微弱磁场区域 4 在所述磁场方向运动,并且运动的程度随着该磁场强度的增大而增加。在振荡或旋转磁场的情况下,该微弱磁场区域 4 的位置也将作相应地时域上变化及地域上变化。

[0067] 可以设有另外三对线圈 (未示出),用来生成相对空间的任何期望方向变化的磁场。已经证明,如果通过同一个线圈装置来生成时域上恒定的梯度磁场及时域上变化的垂直磁场,那将是有利的。

[0068] 所使用的光源 12 可以例如是 PW 二极管、用作白色光源的具有来自 500 纳米 $\leq \lambda \leq 1100$ 纳米的相关测量范围的卤素灯、或是常规的激光光源。针对某些应用,已经证明有利地在光源和透镜 14 之间的辐射路径中提供单色仪 16、斩波器 18 和 / 或极化器 20。当使用激光时,不必上述提及的三个光学元件 16 到 20。光辐射通过适当的光学器件 14 被指引到检测对象 1 上,而微弱磁场区域 4 被如此调整以致其仍处于在该检测对象处散射的光线辐射的有效范围内。在微弱磁场区域 4 中振荡或旋转的磁性粒子由于所叠加的磁场而导致时域上变化的交互作用,该交互作用取决于相对于透入检测对象的射线的取向。如果

已知例如振荡频率或旋转速率的振荡或旋转运动特性,那么这个认知便可用来对经由检测器 22 所获得的散射信号进行估计。来自检测对象 1 的散射和 / 或反射电磁波通过透镜形式的成像光学器件 24 以适当的方式聚焦到检测器上。已经证明,在这段路径之间连接一个或多个例如极化滤波器和 / 或单色仪 28 的分析器 26 是有利的。到达检测器 22 的光信号可以借助估计和显示单元 30 进行记录并估计,该估计和显示单元 30 与检测器有效连接。

[0069] 本发明还涉及用于磁性粒子成像的光学衬比合成物,该合成物包括光学衬比粒子,该光学衬比粒子具有各向异性的光学属性,并且该粒子包括磁性粒子或磁性材料的涂层。所述磁性粒子具有各向异性的磁性或能够诱导出各向异性的磁性,该各向异性磁性沿主磁性方向与所述各向异性的光学属性的主方向结合在一起。

[0070] 具体地说,在本发明的光学衬比合成物中,该光学衬比粒子具有主磁性方向及主光学各向异性方向,该主磁性方向和该主光学各向异性方向如此相关,使得,当该光学衬比合成物中的光学衬比粒子在外部磁场对准其主磁性方向时,其主学各向异性方向也至少部分地对准。可以用不同的方法来获得这种光学各向异性。例如,该光学衬比粒子可以具有各向异性的形状。优选地,该各向异性的形状是碟形或盘形。这种形状的优点是,当将粒子放置在表面上时,该粒子容易地沿主光学各向异性方向对准。通过这种方法,可以很容易地将光学有效涂层仅提供在该粒子的一个部位上。

[0071] 在优选实施例中,光学衬比粒子的一部分表面具有和其它表面不相同的光学属性。优选地,光学衬比粒子的表面被部分涂覆或覆盖具有光学有效的涂层材料,这种涂层材料和光线之间有特殊的交互作用,该涂层材料特别是荧光材料、反射材料、染料或颜料。

[0072] 为了能够通过外部磁场来使光学衬比粒子旋转,优选地是,在本发明的光学衬比合成物中,磁性粒子包括各向异性的磁性粒子,该磁性粒子具有至少 2 毫特斯拉的各向异性磁场,这样,该粒子便可以通过施加外部磁场来使其旋转。优选地,该磁性粒子的各向异性磁场至少为 5 毫特斯拉,更优选地至少为 10 毫特斯拉。然而,优选地,该光学衬比粒子还包括软磁性粒子、优选地各向同性的磁性粒子,因为这些粒子对外部磁场的响应更快并且更适于浓缩成像对比改进 (concentration imaging contrast improvement)。

[0073] 本发明还涉及制造本发明的光学衬比合成物的制造工艺,该制造工艺包括将具有光学各向异性属性的粒子沿主光学各向异性方向对准,并在存在沿着主磁性方向的优选地均匀的磁场的情况下将磁性粒子沉积在所述光学各向异性粒子上。在一个本发明的工艺的实施例中,所述各向异性的光学粒子是具有各向异性形状的粒子、优选地碟形的粒子,这些粒子通过在表面上进行沉淀的方法来对准。该工艺的另一个实施例包括在磁场中将具有磁性各向异性属性的磁性粒子沿主磁性方向对准,并沿着其主光学各向异性方向提供光学有效的涂层。实现主各向异性光学方向的简便方法是将各向异性形状的粒子沉淀在表面上,并随后在这些粒子的一侧上提供光学有效的涂层材料。接下来的一个步骤是,将磁性粒子在存在均匀磁场的情况下沉淀在光学有效涂覆的粒子上。

[0074] 本发明还涉及一种对检测区域内的光学属性进行成像的方法,该方法包括以下步骤:将本发明的光学衬比合成物导入;用光线照射该检测区域;根据前面描述过的本发明的磁性粒子成像方法以无磁场区域对该检测区域进行扫描;以及将所反射的光学信号作为无磁场点的位置的函数来记录以对检测区域中的光学属性进行空间解像。

[0075] 实施磁性粒子的所述合成物中的磁性粒子通常经过选择而使得在给定的磁场

梯度下能够获得良好的磁性粒子图像、特别是良好的分辨率。在未公布的德国专利申请 No. 10151778.5 中,描述了一种磁性粒子成像方法。大体上说,在该方法中使用尺寸为 20 纳米到 800 纳米之间的单畴粒子,或是可以使用涂覆了磁性涂层的玻璃拍 (beat)。然而,为了在相对较低的磁场梯度下能够获得良好的磁性成像对比及分辨率,强烈要求对磁性粒子合成物进行改进。本发明已经找到了具有改进的磁性粒子成像属性的磁性粒子。

[0076] 优选地,这种实施磁性粒子的合成物中的磁性粒子的磁化曲线具有阶跃变化,该阶跃性变化的特征为在水悬浮液中测量到的在所述阶跃变化的拐点附近的振幅增量的第一场强窗中的磁化变化比振幅增量低于和 / 或高于该第一场强窗的场强窗中的磁化变化高至少 3 倍,其中该增量小于 2000 微特斯拉、优选地小于 1000 微特斯拉,并且其中磁化阶跃变化在第一增量窗中完成的时间为小于 0.01 秒、优选地小于 0.005 秒、更优选地小于 0.001 秒、最优选地小于 0.0005 秒。已发现,这样的磁性粒子特别适用于磁性粒子成像,特别是可以用来获得高分辨率的图像。更优选的是,该磁性粒子合成物具有磁化曲线,其中在外部磁场为 1 特斯拉的条件下来测量,该阶跃变化量至少是粒子合成物的总磁化的 10%、优选地 20%、更优选地 30% 和最优选地 50%。进一步优选的是,所述阶跃变化的拐点附近的振幅增量的第一场强窗中的磁化变化比振幅增量低于或高于该第一场强窗的场强窗中的磁化变化高至少 4 倍、更优选地至少 5 倍。

[0077] 所述磁性粒子合成物对于磁性粒子成像技术特别有用。该粒子在相对小的场强梯度下显示出良好的空间分辨率。另外,该磁性粒子合成物允许相对高的扫描速度用于检测大的检测区域。例如,在医学磁性粒子成像的应用中,其中所述阶跃变化优选地发生在增量值低于 1000 微特斯拉的情况下,在磁场强度梯度在 10 到 0.1 特斯拉 / 米之间的条件下,粒子合成物具有优于 0.1 到 10 毫米之间的分辨率值。利用采用了本发明的磁性粒子合成物的磁性粒子成像技术,可以获得特别优良的分辨率,例如在可以达到非常高的磁场梯度的例如显微镜检查的应用中,可以达到 0.1 到 10 微米的范围。应注意,严格地说,磁场强度是以 H (安培 / 米) 来表示的。然而,在本申请中,在提到磁场强度时实际上指的是 B 场。2000 微特斯拉的磁场 B 按上所述相当于 2 毫特斯拉 / $\mu_0 = 1.6$ 千安培 / 米的 H 场,即将在真空中产生 2 毫特斯拉的 B 场的等效 H 场。

[0078] 优选的是,上述的本发明的光学衬比合成物及本发明的方法包括的磁性粒子满足如上所述的本发明的磁性粒子合成物的特殊的阶跃变化的要求。

[0079] 测量磁化曲线及其所要求的阶跃变化的方法如下。将磁性粒子合成物的试样悬浮在水中,也可借助于简单的洗涤剂来实施这一步。为了防止磁性粒子结块和 / 或使其分散开有可能要进行超声处理。磁性粒子合成物的浓度为每升溶液中的磁心质量小于 0.01 克。这里所指的磁心质量是指磁性粒子合成物中的磁性材料的质量。将该悬浮液放入快速磁场测定仪中 (亦即在施加外部磁场时测量试样的磁化的装置)。合适的快速磁场测定仪对本领域的技术人员来说是公知的。这种磁场测定仪具有装置,该装置允许在试样位置处的至少两个正交方向上同时产生外部磁场,亦即该装置产生低于给定的最大振幅及给定的最大变化速度的任何磁场。该磁场测定仪还在相同的平面上对试样进行至少两个正交方向的测量。

[0080] 首先测量其饱和磁化。为此在一个方向上施加约为 1 特斯拉的磁场,并在至少 10 秒后测量磁化的大小。然后再开始确定阶跃变化的测量序列。该序列以选定具有低于 20

毫特斯拉的外部场振幅的场矢量开始。该场最多被施加 100 秒。还要选定第二方向。这个方向定义磁场 H 及磁化 M 的标量值。该场快速变化,优选地小于 1 毫秒,以致现在在 H 方向上具有某些小于 20 毫特斯拉的振幅。该场例如以线性的方式在 -H 到 +H 之间变化,并记录磁化(现在是标量值,亦即投影值)。磁化曲线被小于 0.01 秒但大于 1 微秒地记录。其中该磁化曲线呈现阶跃变化,尺寸增量的第一窗被定位集中在磁化阶跃变化的拐点上。同样,在该第一窗的上面及下面定位尺寸增量的窗,并通过测定各个窗内的磁化的变化来估计所要求的阶跃变化。

[0081] 无论给定的磁性粒子合成物是否具有要求的阶跃变化以复杂的方式和许多变量相关,例如粒子的尺寸、粒子尺寸的分布、粒子的形状、Neel 旋转的阻尼常数、磁性材料的类型、磁性材料的结晶度以及磁性材料合成物的化学算法(stoichiometry)。已经发现,粒子合成物的粒子尺寸的分布是狭窄的,这是特别重要的。优选地,本发明的磁性粒子合成物具有窄的粒子尺寸分布,其中至少 50 个重量百分比的粒子具有在平均粒子尺寸的 $\pm 50\%$ 、优选地 $\pm 25\%$ 、更优选地 $\pm 10\%$ 之间的粒子尺寸范围内。优选的是,特定窗内的粒子数量至少为 70wt%、优选地至少 80wt% 以及最优选地至少 90wt%。采用具有以引发 Neel 旋转必需的低磁性各向异性的单磁畴粒子能够获得特别好的结果,所述磁场基本上低于 10 毫特斯拉、优选为低于 5 毫特斯拉、更优选地低于 2 毫特斯拉。优选的是,磁性粒子为单磁畴粒子,该单磁畴粒子的平均粒子尺寸在 20 到 80 纳米之间、更优选的为 25 到 70 纳米之间、最优选的为 30 到 60 纳米之间,其中粒子尺寸在平均粒子尺寸的 ± 10 纳米之间的粒子至少占 50 个重量比、优选地至少占 60 个重量比、更优选地至少占 70 个重量比。

[0082] 在本发明的磁性粒子合成物的可替换的实施例,磁性粒子是基本上为针形的多磁畴粒子,该多磁畴粒子的消磁系数小于 0.001。这种磁性粒子合成物在非医疗应用中特别有用,其中针形的形状并不是缺点。在另一个可替换的实施例,本发明的磁性粒子合成物包括磁性粒子包括覆盖有磁性涂层材料的非磁性的芯子,其中该涂层的厚度在 5 到 80 纳米之间,并且其中该消磁系数小于 0.01,而直径小于 300 微米。在这些可替换的实施例,有利的是具有如上所述的小的粒子尺寸分布。优选地选择这些可替换的实施例中的磁性粒子的物理参数来满足如上所述的阶跃变化的要求,以获得良好的成像属性。

[0083] 本发明的磁性粒子合成物可以首先如上所述那样通过例如沉淀法、例如将含有铁或铁离子的溶液和含有氢氧化钠的溶液相接触来形成磁性粒子来制造。原则上可以采用公知的沉淀工艺。也可能从成块的材料中通过例如高速球磨机研磨粒子。下一个用于获得良好的磁性粒子合成物的重要步骤是对粒子进行选择 and 分离。第一步是通过过滤和/或离心方法来实施尺寸选择过程。下一步是基于粒子的磁性特征例如使用振荡的梯度磁场来实施选择过程。

[0084] 在上述说明中公开的本发明的特征、权利要求及附图单独地和以任意期望的形式对在各种实施例中实施本发明是必要的。

[0085] 附图中的参考符号列表

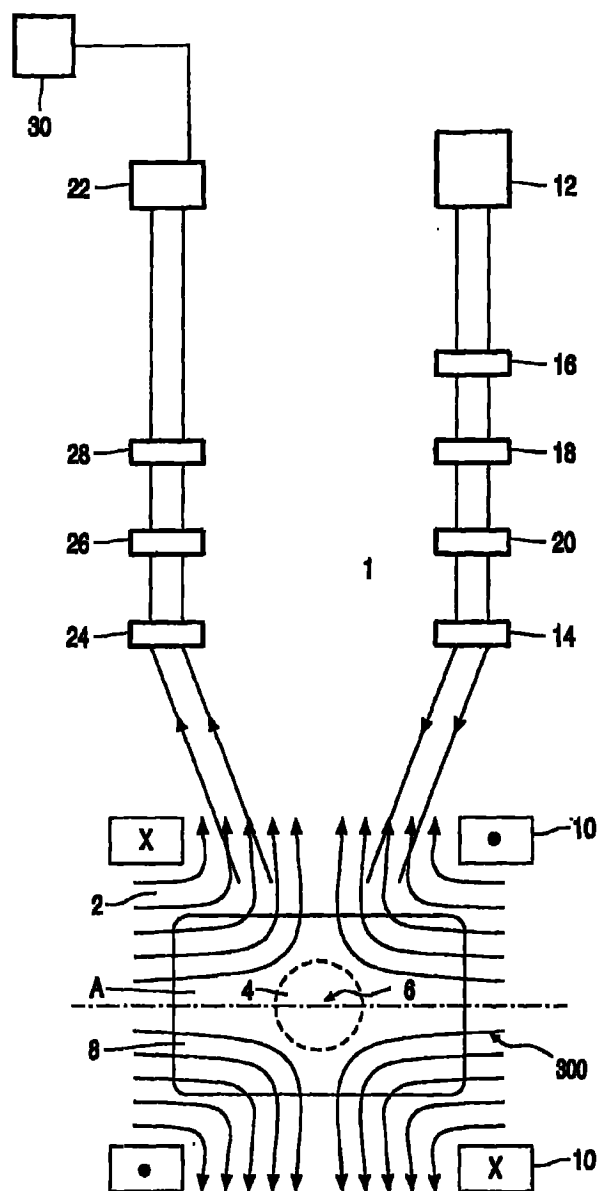
[0086] 1 装置

[0087] 2 梯度磁场

[0088] 3 具有低磁场强度的第一分域

[0089] 4 无磁场点

- [0090] 5 具有较高磁场强度的第二分域
- [0091] 6Maxwell 线圈对
- [0092] 12 光源
- [0093] 14 透镜,镜状光学器件
- [0094] 16 单色仪
- [0095] 18 斩波器
- [0096] 20 极化器
- [0097] 22 检测器
- [0098] 24 透镜,成像光学器件
- [0099] 26 分析器
- [0100] 28 单色仪
- [0101] 30 估计和显示单元
- [0102] A 检测对象



图

专利名称(译)	对检测区域内的状态变量进行空间解像测定的装置及方法		
公开(公告)号	CN1774200B	公开(公告)日	2010-07-28
申请号	CN200480009987.8	申请日	2004-04-15
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
[标]发明人	B格莱奇		
发明人	B·格莱奇		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/06 A61K49/18 A61B5/05		
CPC分类号	A61B5/0515 A61K49/1818 A61K49/001 A61K49/0002 A61B5/05		
代理人(译)	杨生平		
审查员(译)	熊茜		
优先权	2003101015 2003-04-15 EP		
其他公开文献	CN1774200A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种方法，该方法用于对一个检测对象的检测区域内的机械、物理、化学和/或生物属性或状态变量进行空间解像测定，和/或对该检测区域内的机械、物理、化学和/或生物属性或状态变量的变化进行空间解像测定，该方法包括下列步骤：a)在检测区域中导入磁性粒子；b)生成磁场，该磁场包括具有低磁场强度的第一分域和具有较高的磁场强度的第二分域；c)在该第一分域中生成叠加的振荡或旋转磁场，使得这些磁性粒子中的至少一些发生振荡或旋转；d)对该检测区域以电磁辐射进行照射；以及e)检测该所反射和/或散射的电磁辐射，并测定强度、吸收率和/或极化率。本发明还涉及一种实施该方法的装置。本发明进一步涉及一种光学衬比合成物和磁性粒子合成物，该磁性粒子合成物具有改进的成像属性。

