



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104755014 A

(43) 申请公布日 2015.07.01

(21) 申请号 201380041119.7

代理人 卢杏艳

(22) 申请日 2013.08.05

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61B 5/00(2006.01)

1213827.7 2012.08.03 GB

G01T 1/22(2006.01)

61/679,449 2012.08.03 US

61/763,884 2013.02.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015.02.02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2013/052087 2013.08.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/020359 EN 2014.02.06

(71) 申请人 光点医疗有限公司

地址 英国赫特福德郡里克曼斯沃思

(72) 发明人 大卫·塔奇 尼古拉斯·科利尔

库纳尔·维亚斯 尤安·莫里森

(74) 专利代理机构 深圳中一专利商标事务所

44237

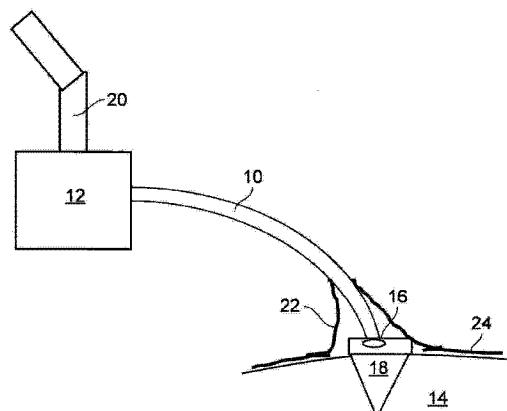
权利要求书3页 说明书15页 附图11页

(54) 发明名称

用于放射性药物的光学成像的纤维镜

(57) 摘要

一种实验对象接受一剂放射性药物之后从实验对象上的感兴趣区域进行切伦科夫发光的光学成像的装置,该装置包括:成像装置,该成像装置能够将切伦科夫光子成像;纤维镜,该纤维镜用于将在纤维镜的远端接收到的光传输到纤维镜的近端,纤维镜的近端与成像装置连接;以及光护罩,该光护罩用于包围纤维镜的远端和用于覆盖感兴趣区域。



1. 一种实验对象接受一剂放射性药物之后从实验对象上的感兴趣区域进行切伦科夫发光的光学成像的装置, 该装置包括 :

成像装置, 该成像装置能够将切伦科夫光子成像;

纤维镜, 该纤维镜用于将在纤维镜的远端接收到的光传输到纤维镜的近端, 纤维镜的近端与成像装置连接; 以及

光护罩, 该光护罩用于包围纤维镜的远端和用于覆盖感兴趣区域。

2. 如权利要求 1 所述的装置, 还包括不透明盖布, 该盖布放置在实验对象上, 该盖布具有开口以及该护罩的底边缘用于围绕该开口与该盖布衔接。

3. 根据权利要求 2 所述的装置, 包括密封装置, 以将该护罩固定到该盖布。

4. 如权利要求 3 的装置, 其中该密封装置是物理, 气动, 液压, 磁性或静电密封件, 或者是物理连接件。

5. 如前述权利要求中的任一项所述的装置, 包括在该护罩内的光传感器。

6. 如前述权利要求中的任一项所述的装置, 其中该纤维镜包括在远端的透镜和透镜聚焦的调整是电动的。

7. 如前述权利要求中的任一项所述的装置, 包括用于纤维镜内的光纤束或完整的纤维镜的辐射防护屏。

8. 如前述权利要求中的任一项所述的装置, 包括在纤维镜中的照明通道, 光源的光通过该照明通道可以从纤维镜的近端传输到纤维镜的远端, 以在护罩内在纤维镜的末端提供照明源。

9. 如权利要求 1-7 任一项所述的装置, 包括一个或多个装在护罩内的光源。

10. 如权利要求 8 或 9 所述的装置, 包括机械快门, 以在 CLI 采集期间覆盖该光源, 并在照明图像采集期间露出该光源, 其中该机械快门与图像采集序列同步。

11. 如权利要求 8-11 任一项所述的装置, 其中该装置被控制, 使得 CLI 采集周期的持续时间大于照明图像采集周期。

12. 如前述权利要求中的任一项所述的装置, 包括切伦科夫辐射体, 该切伦科夫辐射体可放置在感兴趣区域的组织表面上。

13. 如前述权利要求中的任一项所述的装置, 其中纤维镜装在无菌箱里面。

14. 一种实验对象接受一剂放射性药物之后从实验对象上的感兴趣区域进行切伦科夫发光的光学成像的方法, 该方法包括 :

用护罩覆盖感兴趣区域, 以在感兴趣区域上形成光密封室; 以及

使用纤维镜捕捉感兴趣区域的切伦科夫发光图像, 该纤维镜具有在该护罩内的远端和在该护罩外的与成像装置连接的近端。

15. 如权利要求 14 所述的方法, 还包括用光照亮该护罩内部和当封闭室内部被照亮的时候捕捉感兴趣区域的照亮图像, 当封闭室内部没被照亮时捕捉切伦科夫发光图像。

16. 如权利要求 14 或 15 所述的方法, 其中该方法包括使用权利要求 1-13 任一项所述的装置。

17. 一种实验对象接受一剂放射性药物之后对实验对象进行切伦科夫发光的光学成像的方法, 该方法包括步骤 :

捕捉实验对象的第一图像;

捕捉切伦科夫发光的第二图像；以及
将两个图像叠加。

18. 如权利要求 17 所述的方法，该第一图像由第一成像装置捕捉和第二图像由第二成像装置捕捉。

19. 如权利要求 17 所述的方法，该第一图像和第二图像由相同的成像装置捕捉。

20. 如权利要求 17-19 任一项所述的方法，其中实验对象用预定波长范围的光照射以及该第二图像以与照明光的波长不同的波长进行捕捉。

21. 一种实验对象接受一剂放射性药物之后对实验对象进行切伦科夫发光的光学成像的方法，该方法包括步骤：

用光源的光照亮该实验对象；

当实验对象被光源的光照亮的时候捕捉第一图像；以及
当实验对象没有被光源的光照亮的时候捕捉第二图像。

22. 如权利要求 21 所述的方法，其中该第一图像和第二图像被叠加。

23. 如权利要求 21 或 22 所述的方法，其中该第二图像检测切伦科夫发光。

24. 如权利要求 17-23 任一项所述的方法，其中该实验对象用波长在 500-740nm 之间的光照亮。

25. 如权利要求 17-23 任一项所述的方法，其中该实验对象用波长在 435-500nm 之间的光照亮。

26. 如权利要求 17-25 任一项所述的方法，包括步骤：放置光护罩或不透明盖布以遮蔽要成像的区域。

27. 如权利要求 26 所述的方法，包括步骤：使用光检测器和指示器来确定该光护罩或不透明盖布中的光水平。

28. 如权利要求 17-27 任一项所述的方法，包括步骤：应用频闪照明。

29. 一种实验对象接受一剂放射性药物之后对实验对象进行切伦科夫发光的光学成像的装置，该装置包括：

成像装置，该成像装置用于捕捉实验对象的第一图像和实验对象的第二图像，该第二图像包括切伦科夫发光的图像；以及

用于将两个图像叠加的处理装置。

30. 如权利要求 29 所述的装置，其中该第一图像由第一成像装置捕捉以及该第二图像由第二成像装置捕捉。

31. 如权利要求 29 所述的装置，其中该第一图像和第二图像由相同的成像装置捕捉。

32. 如权利要求 29-31 任一项所述的装置，包括：

照明装置，用于用预定波长范围的光照亮该实验对象；以及
用与照明光的波长不同的波长捕捉该第二图像的装置。

33. 一种实验对象接受一剂放射性药物之后对实验对象进行切伦科夫发光的光学成像的装置，该装置包括：

第一成像装置，用于当该实验对象被照亮的时候捕捉第一图像；以及
用于切伦科夫发光成像的第二成像装置，用于捕捉实验对象的第二图像；
该第二图像在该实验对象没有被照亮的时候捕捉。

34. 如权利要求 33 所述的装置, 其中该装置包括处理装置, 该处理装置用于将该两个图像叠加。

35. 如权利要求 30, 32, 33 或 34 所述的装置, 其中该第二成像装置捕捉切伦科夫发光图像。

36. 如权利要求 26-32 任一项所述的装置, 其中该成像装置包含于内窥镜。

37. 如权利要求 26-33 任一项所述的装置, 包括光护罩或不透明盖布, 用于遮蔽要成像的区域。

38. 如权利要求 34 所述的装置, 包括光检测器和指示器, 用于确定该光护罩或不透明盖布中的光水平。

39. 如权利要求 26-36 任一项所述的装置, 其中该成像装置包括单色相机, 该单色相机能够超快速地以任意顺序施加连续的红色, 绿色和蓝色照明, 以提供全色图像。

用于放射性药物的光学成像的纤维镜

技术领域

[0001] 本发明涉及放射性药物的光学成像的方法和装置,特别是涉及使用纤维镜进行切伦科夫发光成像的方法和装置。

背景技术

[0002] 罗伯森等人(物理学医学生物学(Phys Med Biol.)2009)观察到,在核医学扫描中使用的某些诊断放射性药物也可以进行光学成像。具体地,由于切伦科夫发光现象,发射带电粒子(例如,α和β粒子)的放射性药物产生可检测的光。切伦科夫光子是由于在组织中的带电粒子的减速产生的。带电粒子发射的放射性药物的光学成像称为切伦科夫发光成像(CLI)。

[0003] CLI结合了光学成像的优点(包括高时空分辨率和低成本和形状因数),与核成像的优点(包括放射性药物的分子特异性和广泛的商业可用性)。光学成像将理解为包括紫外到近红外线波长。

[0004] 希望能在临床情况下使用 CLI,例如,在手术过程中提供图像以告知外科医生。在临床情况实施 CLI 的技术挑战是常用的诊断放射性同位素(特别是那些标记有氟-18 的同位素)的切伦科夫频谱是在 400-800 纳米之间的可见光谱。房间里的背景照明会干扰和支配切伦科夫谱。此外,照明会引起组织自动发出在可见光谱中的荧光,该荧光将与切伦科夫信号重叠。

[0005] 因此,在典型的照明条件下 CLI 是不可行的。所有的 CLI 应用迄今都在漆黑的房间或没有光干涉的室中进行。CLI 的方法和系统描述于:2011 年霍兰等人的申请 US 2011/0250128,摩尔成像(Mol Imaging);2012 年卡彭特等人的申请 US2012/0220870J,核小体抗体医学(J Nucl. Med);以及 Kothapalli 等发表在 2012 年 6 月 1 日的生物医学光学快报,第 3 卷,第 6 号中的文章。

[0006] 还已经提出了使用 CLI 通过断层摄影装置创建 3D 图像,如生物医学成像的国际期刊第 2011 卷,文章 ID 为 641618 的钟等人的申请 WO 2012/083503 中的描述。WO 2012/083503 还描述了根据切伦科夫光的强度分布的切伦科夫发光的三维成像的方法。然而,这些方法也需要漆黑的条件以及在临床环境中是不可行的。

发明内容

[0007] 本发明涉及一种实际用于临床环境如手术室的放射性药物的光学成像的方法和设备。

[0008] 特别是,发明人已经确定需要在原地对患者的开放手术部位或其他临床位置进行组织成像。例如,在从实验对象除去异常(例如癌性)组织的手术期间,外科医生能够在手术结束之前进行确认他们已移除所有的异常组织是非常有益的;在这样的手术中的共同的问题是,不正常组织的边缘部分被留下,一旦以后检测到,这必须在进一步手术中移除。因此,本发明的一个方案是提供一种使用切伦科夫发光成像来检查在临床位置如开放式外科

手术部位的组织,以检查所有异常组织(例如癌细胞)已经去除的成像系统和方法。

[0009] 在第一方面,本发明提供一种实验对象接受一剂放射性药物之后从实验对象上的感兴趣区域进行切伦科夫发光的光学成像的装置,该装置包括:

[0010] 成像装置,该成像装置能够将切伦科夫光子成像;

[0011] 纤维镜,该纤维镜用于将在纤维镜的远端接收到的光传输到纤维镜的近端,纤维镜的近端与成像装置连接;以及

[0012] 光护罩,该光护罩用于包围纤维镜的远端和用于覆盖感兴趣区域。

[0013] 该光护罩能够至少基本上(优选完全地)阻挡环境光通过。在一些实施方案中该护罩设计成至少衰减10至14数量级的环境光。

[0014] 优选的是成像装置接收到的环境光的水平产生的光子通量应当不到放射性药物的光子通量的10倍,否则可能很难或不可能看到切伦科夫图像。更优选的是环境光产生的光子通量小于不到放射性药物的通量的10倍。典型的放射性药物的通量(例如F18)为 10^3 和 10^4 光子/ $s/sr/厘米^2$ 。

[0015] 以这种方式,当护罩放置在感兴趣区域上方时,用护罩的底边缘靠紧实验对象的皮肤围绕感兴趣区域形成密封(无论是直接或使用额外的密封件,例如,如下面所讨论的),形成光密封室以能够进行该感兴趣区域的切伦科夫成像。

[0016] 该护罩可用任何数量的一定程度上防止环境光渗透的合适的材料或材料的组合物形成,以便能够成功进行切伦科夫成像。例如可以是橡胶化遮光织物,橡胶海绵材料如闭孔发泡氯丁橡胶,金属化膜,不透明模塑聚合物。

[0017] 在一些实施例中,为了有助于确保紧靠实验对象的护罩的光密封,首先将不透明盖布放在实验对象的上面,该盖布具有开口,使得它不会覆盖该感兴趣区域。护罩的下边缘之后能够围绕该感兴趣区域与该盖布接触。

[0018] 不是依靠紧靠在盖布上的护罩,优选设置密封装置,以将护罩固定到盖布上。密封装置可以是,例如,物理(例如VelcroTM),磁性,真空或静电密封件。可选地,护罩和密封件可通过连接器如刚性环彼此物理连接,该刚性环由护罩和盖布衔接。另一种选择是使用外部电源如真空线衔接该密封。

[0019] 在一些实施例中在护罩中设有光传感器,该光传感器可以用来确认是否已经建立了光密封室。在其他实施中,可以用由成像装置采集的图像进行确认(尤其是如下面所讨论的该成像装置可以用于收集照亮图像)。

[0020] 该成像装置可以是电荷耦合器件(CCD)相机。冷却电子倍增CCD(EMCCD)相机优先用于获取低光水平的CLL图像。可能的可选的成像装置包括通过一个或多个电极收集电子的增强型CCD,光子倍增管(PMT)阵列或微通道板。

[0021] 当使用EMCCD相机将切伦科夫光子成像时,EM增益通常设定为至少100,优选至少200,更优选约300。可以使用更高的EM增益。例如,对于光子计数,可以使用多达1000的增益。当获取切伦科夫图像时,EMCCD相机将被冷却,通常冷却到-80°C至-100°C。

[0022] 在一些实施例中,切伦科夫成像装置(如EMCCD相机)设置在辐射防护屏中,以帮助避免不必要的辐射干扰例如 γ 射线或 β 粒子的干扰。适合的屏蔽的形式包括例如铅屏蔽和填硼的高密度聚乙烯。也可以使用能够阻止不想要的辐射的其它材料或复合材料结构。

[0023] 纤维镜包括安装在光导管远端的透镜,该光导管用于将光信号从透镜传送到该成像装置。该光导管通常是粘在一起的光纤束,透镜安装在其远端。纤维镜可以具有传统的结构,而且一般是柔性的,以允许操作者容易地操纵该纤维镜。透镜的直径可以是约 1.5cm。在一些实施例中,该透镜的焦点可以改变。优选的透镜焦点的调整是电动的,从而可以在护罩外面提供控制,以当该护罩位于感兴趣区域上方时有利于将透镜聚焦。

[0024] 在一些实施例中,纤维镜内的光纤束(或完整的纤维镜)是由辐射防护屏进行屏蔽。与成像装置的屏蔽类似,这是为了有助于避免不必要的辐射干扰,例如在所述纤维镜的玻璃纤维中的 γ 射线,或 β 粒子的干扰。合适的柔性辐射屏蔽材料包括,例如,浸渍金属的弹性体。

[0025] 在许多情况下,这将有助于装置的操作者能够在切伦科夫图像采集之前和/或获取的过程中通过护罩所形成的光密封室查看感兴趣区域的照明图像(例如白光图像)。

[0026] 切伦科夫图像采集之前,这可能是有用的,例如,用于确保纤维镜的正确定位和透镜的正确聚焦。在采集期间,有利于监控纤维镜相对于感兴趣区域的移动和/或提供照明序列和切伦科夫图像的序列,切伦科夫图像能彼此重叠,以例如确保顺序的切伦科夫图像的正确的配准。在一些实施例中,图像的这种配准特别重要,例如在纤维镜由容易移动的人拿住的实施例中。切伦科夫图像通常被平均分成多个帧并且如果随后的帧没有彼此空间配准,则会有分辨率的损失。纤维镜相对于感兴趣区域的任何位置变化可以在用合适的图像处理程序(例如,使用图像处理软件)进行修正的照明图像和切伦科夫帧的配准进行识别。

[0027] 在某些情况下,外科医生也想要照明图像从而他们能使用护罩内的仪器进行手术(如组织切除)。特别是使用照明图像的预切伦科夫采集以确保光纤镜的正确位置,或者,给外科医生提供可见的兴趣区域以进行手术的情况下,图像可以适当地是视频图像。

[0028] 为了从该护罩内获得照明图像,有必要照亮由该护罩形成的光密封室的内部。优选照亮光密封室的方法是在纤维镜中采用单独照明通道,照明源的光(例如,白色光源或 R/G/B 光源,其可以是一个或多个 LED)通过该照明通道能够从纤维镜的近端传送到远端,以在该护罩内在纤维镜的末端提供照明源。可替代地,可以在护罩内,例如在光纤镜的远端安装一个或多个 LED。

[0029] 设想操作者将该装置在照明和切伦科夫成像模式之间切换。一些实施例可以包括用于同时照明图像捕捉和 CLI 的第三模式。

[0030] 在多个照明和切伦科夫图像要彼此交替地进行采集的实施例中(即时间多路复用),有必要在 CLI 采集的周期期间“关闭”白光 /RGB 光。实际优先将灯关掉(如 LED),机械快门可用于在 CLI 采集期间覆盖光源,并在照明图像采集期间露出光源。这种方法的优点是近瞬时将“灯关闭”,避免了一旦不通电需要花费一段时间来停止发光的问题。

[0031] 机械快门将与所述图像采集序列同步。该快门可以是,例如,转盘,该转盘在圆周具有规则间隔的切口,以使该转盘可以间歇地覆盖和露出光源。可以控制转盘的旋转以给出护罩内所需的明暗时段,用这些明暗时段该照明和切伦科夫图像采集可以同步。其中,独立的照相机分别用于照明图像采集和 CLI,机械快门也可以用于 CLI 成像装置(以避免照明图像采集周期期间损坏成像装置)。CLI 成像装置的快门也可以是转盘。便利地,可以设置 CLI 成像装置和用于照亮该室的光源使得单个转盘可以作为成像装置和光源的快门。

[0032] 在这样的照明图像和 CLI 采集的时间复用期间,通常 CLI 采集周期的持续时间大

于照射图像采集周期的持续时间,以有时间来捕捉更低的光强度水平的切伦科夫图像。CLI 采集周期可以是照明周期的数倍,例如约 3 至 20 倍的时间。例如,对于一个 10Hz 的照明视频率,照明周期将为 17 毫秒,帧之间的 CLI 采集为 75 毫秒。由于快门过渡时间每个周期丢失 8 毫秒。当快门紧闭以及不在过渡期时,才会启用 CLI 成像。

[0033] 在一些实施例中,CLI 采集不是在光“关闭”(如被快门覆盖)后立即开始,以给出在室中的任何残余的光散发出去的时间。

[0034] 在一些实施例中,可能希望采用两个单独的成像装置,一个用于捕捉照明图像和另一个用于捕捉 CLI 图像。在其它的实施例中,单个成像装置捕捉两个图像。

[0035] 当使用单个成像装置的情况下,通常希望将成像装置在照明水平图像模式和低光水平图像模式之间切换,以分别捕捉照明图像和 CLI 图像。这是因为如果照明图像使用相同的灵敏度的设置,那些足够灵敏以检测切伦科夫光子的类型的照相机很可能会损坏。使用单个相机的情况下,照明图像的光水平优选是低的,并且可以例如通过使用中性密度滤光器和 LED 的脉冲宽度调制来实现。

[0036] 例如,在 EMCCD 相机的情况下,当它被显著冷却和 EM 增益设置为用于 CLI 的相对高的水平时,相机通常操作于常规的 CCD 方式,当捕捉照亮图像时,没有 EM 增益。此外,为了避免重影,有必要在将传感器冷却下来以用于下一次的 CLI 图像之前将传感器的温度提高到至环境温度。

[0037] 因此,在本发明的一些实施例中,成像装置在工作过程中在操作模式(切伦科夫图像捕捉模式和照明图像捕捉模式)之间切换,当装置在切伦科夫图像捕捉和照明图像捕捉之间来回切换时,该切换与在该室中的光的打开和关闭(例如,通过机械快门)同步。

[0038] 特别是当该装置在手术期间用于除去异常组织时,检测边缘,特别是检测开放的兴趣区域的表面是重要的(如上面所提到的)。发明人已经认识到,灵敏度被逸出于组织的表面上的带电粒子降低并因此停止产生切伦科夫光子。CLI 的灵敏度可以通过在组织的表面上放置切伦科夫辐射体来增加,使得逸出的带电粒子产生切伦科夫光。切伦科夫辐射体应具有高折射率($1.5 < RI < 2.4$),短波长(<500 纳米)的高传输率,并足够薄以将带电粒子的散射最小化。

[0039] 因此,在一些实施例中,提出使用具有上面指出的切伦科夫辐射体,该切伦科夫辐射体包括盖玻片或网。该切伦科夫辐射体可以放置在在感兴趣区域中的组织表面。组织表面的带电粒子与盖玻片或网相互作用产生切伦科夫光子和 / 或闪烁光子,该切伦科夫光子和 / 或闪烁光子可随后由成像装置进行成像。

[0040] 盖玻片或网的合适的高折射率材料包括铅玻璃,锆玻璃,或磷酸盐玻璃。网是有利的,因为它可以更好地符合不规则形的组织表面。网可以例如采用由柔性网格保持在一起的高折射率材料例如聚氨酯的离散部分形成。

[0041] 在一些实施例中,为了保持无菌,纤维镜容纳于无菌箱。该箱可以与护罩连接。在一个实施例中,无菌箱由柔性材料(例如,硅胶)制成,在远端具有透明窗口(例如,由玻璃制成)。在另一个实施例中,所述无菌箱由硬质材料(例如,金属)制成,在远端具有透明窗口,并且该箱是可灭菌的(例如,通过高压釜或环氧乙烷气体)。

[0042] 在第二方面,本发明提供了一种实验对象接受一剂放射性药物之后从实验对象上的感兴趣区域进行切伦科夫发光的光学成像的方法,该方法包括:

[0043] 用护罩覆盖感兴趣区域,以在感兴趣区域上形成光密封室;以及

[0044] 使用纤维镜捕捉感兴趣区域的切伦科夫发光图像,该显微镜具有在该护罩内的远端和在该护罩外的与成像装置连接的近端。

[0045] 在一些实施例中,该方法还包括用光照亮该护罩内部和当封闭室内部被照亮的时候捕捉感兴趣区域的照亮图像,当封闭室内部没被照亮时捕捉切伦科夫发光图像。

[0046] 该方法可采用上面第一方面的装置,包括上面所讨论的任一个或多个其优选和可选的特征。

[0047] 在一些实施例中,该实验对象可以是主体如正在进行临床手术(例如外科手术)的病人。

[0048] 在其他实施例中,实验对象是样品或标本。在这种情况下,护罩可以是,例如在桌面或托盘上(例如,外科手术托盘)保持样品的柔性光密封屏蔽罩。

[0049] 可选地,该护罩也可以是光密封容器,例如样品盘,该样品盘包括具有不透光壁的盖体,以阻止环境光进入容器的内部。方便的是,该容器可以是一次性的。光纤镜的远端可以例如通过容器壁或容器盖的壁中的密封开口暴露于容器的内部。

[0050] 本发明的第三个方面提供了一种实验对象接受一剂放射性药物之后对实验对象进行切伦科夫发光的光学成像的方法,该方法包括步骤:

[0051] 捕捉实验对象的第一图像;

[0052] 捕捉切伦科夫发光的第二图像;以及

[0053] 将两个图像叠加。

[0054] 本发明的第四方面提供一种执行第三方面的装置。

[0055] 优选地,该第一和第二图像包括一系列图像(如视频)。

[0056] 优选地,依次快速的重复该捕捉第一图像的步骤和第二图像的步骤,或更优选地同时重复,从而用该重叠或叠加的图像创建视频。第一和第二图像的视频速率可以显著不同,例如半静态的 CLI 图像为 0.2Hz, 动态的白光图像为 10Hz。

[0057] 本发明的第五方面提供了一种实验对象接受一剂放射性药物之后对实验对象进行切伦科夫发光的光学成像的方法,该方法包括步骤:

[0058] 用预定波长范围的光照亮该实验对象;

[0059] 用第一成像装置捕捉第一图像;以及

[0060] 用第二成像装置捕捉第二图像,该第二图像以与照明光的波长不同的波长进行捕捉。

[0061] 优选地,本发明的方法包括放置光护罩或不透明盖布以遮蔽要成像的区域。这样,不需要干扰手术室的照明。

[0062] 优选地,该方法包括使用光检测器和指示器来确定该护罩或不透明盖布中的光水平。这能够检查手术部位被充分笼罩以执行 CLI。

[0063] 优选地,该方法包括应用选通的或光谱分离照明的步骤。优选地,该选通的或光谱分离照明可应用在护罩或盖布中。该选通的或光谱分离照明可用房间中的光源应用。

[0064] 本发明的第六方面提供一种实验对象接受一剂放射性药物之后对实验对象进行切伦科夫发光的光学成像的装置,该装置包括:用于捕捉第一图像的第一成像装置;以及用于捕捉第二图像的第二成像装置;其中该第二图像用与照明光的波长不同的波长进行捕

捉。

[0065] 优选地,所述第一成像装置用从紫外到可见到红外范围的波长对实验对象进行成像。

[0066] 优选地,来自第一成像装置和第二成像装置的两个图像被叠加,以产生例如由正在进行外科手术的外科医生使用的单个图像,以除去已接受了放射性药剂的癌组织。

[0067] 再次,优选依次快速重复捕捉第一图像的步骤和第二图像的步骤,或更优选地同时重复,从而用该重叠或叠加的图像创建视频。

[0068] 优选地,实验对象仅用在光谱红端的如来自单色红光或蓝光 LED 照明的光来照射。优选,实验对象仅用在 500-740 纳米范围内优选在 625-740 纳米范围内或者在 435-500 纳米范围的光来照射。本领域技术人员应当理解,其他预定波长范围的光可用于照亮对象,例如红光,或非连续范围的光(例如,红光和蓝光)。这有利于对该实验对象进行照明,以允许例如外科医生能够对实验对象进行操作。

[0069] 红光照明优于蓝光照明,因为绿光到紫光会诱发在可见光范围内的自发荧光。

[0070] 优选地,该第二成像装置进行切伦科夫发光成像,以执行 CLI。优选地,该第二成像装置是超灵敏的并且是最优化的,以执行的 CLI。例如,优选地,第二成像装置被冷却以消除背景噪音(通常被称为“暗噪音”)。优选地,该第一和第二图像被校准。

[0071] 优选地,供给的两个成像装置的光路穿过光束分离器,从而他们对实验对象的相同区域进行成像。光束分离器优选为分色棱镜。

[0072] 优选该第二成像装置具有带通滤波器,以阻止任何残留的光并帮助选择离散的和不同的用于成像的光的波长。是否需要带通滤波器可以取决于光束分离器的性能。该光源也可以使用过滤器,以进一步将光谱重叠最小化。

[0073] 本领域的技术人员应当理解,该第一和第二成像装置可以容纳于相同的装置。优选地成像装置为相机。本领域的技术人员应当理解,成像装置可以是包含在照相机内的电荷耦合装置(CCD)。第一成像装置和第二成像装置可以是包含在同一个单元内的两个不同的 CCD。优选使用两个成像装置,因为其允许为每个图像单独选择的光谱响应和动态范围。此外,敏感照相机的强照明在照明后的一段时间增加了暗噪音。切伦科夫相机的 CCD 在近红外范围可以具有高的量子效率。该芯片可以包括,例如,通过一个或多个电极收集电子的电子倍增 CCD,增强型 CCD,光子倍增管(PMT)阵列,或微通道板。

[0074] 优选地,第二摄像装置设置在辐射防护屏中(例如,铅屏蔽或充硼高密度聚乙烯),以阻止不必要的辐射干扰例如 γ 射线或 β 粒子的干扰。

[0075] 优选地,第二成像装置内的成像装置的平面(例如 CCD)也可以平行于输入光放置,以将暴露于不必要的辐射例如 γ 射线或 β 粒子的横截面最小化。

[0076] 优选地,将图像处理应用到从第一和第二成像装置获得的两个图像,以校准强度窗口和必要时应用图像配准。为了进一步将来自第二成像装置的图像分割,可以在包括光谱和空间信息的图像执行附加的图像处理。例如,可以规定第二成像装置的图像只来自图像内的受限制视野(例如手术部位)。另一个例子是,像素内的信号应当符合放射性药剂发射的期望的光谱(如切伦科夫谱)。

[0077] 优选地,放置光护罩或不透明盖布以屏蔽要成像的区域。这样,无需干扰在手术室的照明,这在紧急情况下是有利的。

[0078] 优选地,光检测器和指示器可以用于检查该要成像的区域(例如,临床位置)被充分笼罩以执行 CLI。

[0079] 本发明的第七方面提供一种实验对象接受一剂放射性药物之后对实验对象进行切伦科夫发光的光学成像的方法,该方法包括步骤:

[0080] 用光源的光照亮该实验对象;

[0081] 当实验对象被光源的光照亮的时候捕捉第一图像;以及

[0082] 当实验对象没有被光源的光照亮的时候捕捉第二图像。

[0083] 在本发明的第七方面,优选感兴趣区域大部分时间被光源的光照射。优选光源的光在重复脉冲中发射。优选闪光灯照明应大于100Hz和脉冲持续时间应为10-1000微秒。通常例如正在对实验对象进行操作的外科医生是感觉不到大于100Hz的闪光灯照明的。当实验对象用光源的光照射时,获得实验对象的第一图像,或获得一系列的第一图像。然后,在照明的脉冲之间的短时间间隔,光源被关闭,使得实验对象没有被光源的光照射。优选地,在此时间间隔中,实验对象处在黑暗中。在此期间,可以获得第二图像,或获得一系列的第二图像。第二图像可以在此期间检测切伦科夫发光。该顺序可以重复,产生用光源的光成像和没有光源的光时进行切伦科夫成像的重复或脉冲。之后优选地,第一和第二图像或图像序列,被重叠或叠加。优选地,产生重叠或叠加的第一和第二图像序列的视频。

[0084] 本发明的第八方面提供了一种实验对象接受一剂放射性药物之后对实验对象进行切伦科夫发光的光学成像的装置,该装置包括:用于捕捉实验对象的第一图像的第一成像装置;以及用于捕捉实验对象的第二图像的第二成像装置;其中该第一和第二成像装置与频闪照明装置连接,以及该第二图像在该实验对象没有被该频闪照明装置照亮的时候进行捕捉。

[0085] 优选地,所述第一图像用第一成像装置获得和第二图像用第二摄像装置获得。然而,可以理解的是,第一和第二图像可以用相同的成像装置获得。这是很重要的,因为适于这些应用的成像装置是昂贵的,这样可以降低成本。

[0086] 优选在选通脉冲和采集第二图像之间的时间偏移或选通偏移足够长,以允许任何诱导的组织自发荧光的衰减,并且还允许清除在成像装置(例如CCD)的任何电荷。

[0087] 优选第二图像的采集切断来自照明系统的信号。可以使用例如数字微镜装置(DMD)、液晶快门或空间光调制器执行选通采集。

[0088] 优选实验对象由自动频闪照明进行照亮。更优选的是,自动频闪照明是,例如,使用普克尔盒或数字微镜装置(DMD)的具有栅控快门的白光照明。

[0089] 优选第一图像是结构图像和第二图像是切伦科夫图像。在结构和切伦科夫图像是由相同的成像装置进行测量的情况下,选通采集可以通过将该信号的片段作为切伦科夫图像来执行。

[0090] 优选地,成像装置的平面(例如CCD),也可以平行于输入光放置,以将暴露于不必要的辐射例如 γ 射线或 β 粒子的横截面最小化。

[0091] 优选地,第一和第二图像被校准。优选地,如果需要,对第一和第二图像进行图像处理,以校准亮度窗口和应用图像配准。为了进一步分割图像,可对该包括光谱和空间信息的图像进行附加的图像处理。例如,可以规定像素内的信号应当符合放射性药剂发射的期望的光谱(如切伦科夫谱)。

[0092] 如果使用两个成像装置, 优选地, 该第二成像装置是超灵敏的并且是最优化的, 以执行 CLI。例如, 优选地, 第二成像装置是冷却的电子倍增 CCD 相机。

[0093] 优选地, 供给的两个成像装置的光路穿过光束分离器, 从而他们对实验对象的相同区域进行成像。光束分离器优选为分色棱镜。

[0094] 优选该第二成像装置具有带通滤波器, 以阻止任何残留的光并帮助选择离散的和不同的用于成像的光的波长。是否需要带通滤波器可以取决于光束分离器的性能。

[0095] 本领域的技术人员应当理解, 该第一和第二成像装置可以容纳于相同的装置。优选地成像装置为相机。本领域的技术人员应当理解, 成像装置可以是包含在照相机内的电荷耦合装置 (CCD)。第一成像装置和第二成像装置可以是包含在同一个单元内的两个不同的 CCD。优选使用两个成像装置, 因为其允许为每个图像单独选择的光谱响应和动态范围。切伦科夫相机的 CCD 在近红外范围可以具有高的量子效率。该芯片可以包括, 例如, 通过一个或多个电极收集电子的电子倍增 CCD, 增强型 CCD, 光子倍增管 (PMT) 阵列, 或微通道板。

[0096] 优选地, 第二摄像装置设置在辐射防护屏中 (例如, 铅屏蔽或充硼高密度聚乙烯), 以阻止不必要的辐射干扰例如 γ 射线或 β 粒子的干扰。

[0097] 优选上述方面也可以应用于其他的诊断成像方法如内窥镜, 胶囊型内窥镜, 机器人手术成像, 全身成像, 以及基础研究。

[0098] 本发明的再一个方面提供了一种用于超弱光的幻象或测试复制品。幻象可以使用发光二极管 (LED), 该发光二极管具有一个或多个例如中性密度滤波器堆或层, LED 的光通过该中性密度滤波器堆或层射出。可选地或者另外, 可以在 LED 中使用波长选择衰减器。强度的减少可以可选地或附加地使用脉冲宽度调制实现, 脉冲宽度调制可使用电子或软件技术进行改变。幻象可以用于校准光系统, 并且也可以或可替代地有利于维护和 / 或控制质量。

附图说明

[0099] 现结合附图对实施例进行描述, 其中:

[0100] 图 1 示出本发明示例的实施例;

[0101] 图 2 示出本发明使用频闪照明的示例的实施例;

[0102] 图 3 示出本发明示例的实施例的频闪照明, 切伦科夫图像采集和照明结构的图像 (例如, 解剖图像) 采集的序列;

[0103] 图 4a 示意性地显示了本发明的第一方面的使用用于切伦科夫发光成像的纤维镜的实施例;

[0104] 图 4b 到 4d 展示了用于图 4a 的纤维镜实施例的护罩装置的变化;

[0105] 图 5 示意性示出了采用两个照相机和将光导向两个摄像机的光学耦合器和快门的替代实施例;

[0106] 图 6a 和 6b 示出用于图 5 的实施例中的光耦合器的两个可选设置;

[0107] 图 7a 示出了俯视图以及图 7b 示出了转盘快门的横截面, 该转盘快门可用于遮蔽光源和 EMCCD 相机;

[0108] 图 8 是在实验中使用, 以说明本发明实施例的原理的光学遮光和相机设置的示意图;

- [0109] 图 9 示出了在实验中使用的样品井的布局图；
- [0110] 图 10a 和 10b 示出了在实验过程中捕捉的切伦科夫图像；以及
- [0111] 图 11 是每个实验井的信号光子速率的曲线图。

具体实施方式

[0112] 本发明的示例实施例如图 1 所示。本示例实施例允许在明亮的条件下进行 CLI。在该示例实施例中，背景照明被完全消除，并且单色红光 LED 照明用于照亮实验对象。相机的示例性设置和成像系统的其他元件也可用于常规的环境照明的环境，在该环境中要成像的实验对象被笼罩以排除环境光，下面进行进一步的讨论。

[0113] 在该示例实施例中，实验对象被注射 ^{18}F - 氟脱氧葡萄糖 (FDG) (常见的 β 发射放射性药物)。放射性药物可以全身或局部注射。通常，存在用于要执行的扫描的约 60 分钟至 3 小时的狭窄时间窗口。这是药物代谢动力学和放射药剂在感兴趣区域放射性衰变的结果。

[0114] 两个单独的摄像机 (C1 和 C2) 分别用于照明图像和切伦科夫图像。使用两个单独的相机能够为每个图像分别选择光谱响应和动态范围。第二相机 (C2) 是一种超灵敏照相机诸如冷却 EMCCD 相机。对于第一相机 (C1)，可以使用一个或多个单色或彩色相机。通过快速施加 (以任何顺序) 连续的红，绿和蓝色照明然后合成图像，可以提供全色成像。照明施加的速度由视频图像的期望帧速率来确定。

[0115] 在替代实施例中，使用非常低的水平照明和单个照相机可用于利用 CLI 相机的灵敏度。如果需要的彩色图像，该照明可以是闪烁的红光，绿光和蓝光。

[0116] 首选具有低 f 数的大光圈镜头。该装置意味着可以收集更多的光。通常不希望这样，因为会导致扭曲。然而，空间分辨率被充分保持用于 CLI，CLI 通常具有较差的空间分辨率，从而光输入的改善比空间分辨率的损失重要。

[0117] 放射性药物产生的光通过光束分离器 (BS) 如分色棱镜，该分色棱镜将红光引导到所述第一相机和将非红光引导到第二相机。第二相机也配备了带通滤波器 (BP)，以阻止任何残余的红色光。是否需要带通滤波器将取决于光束分离器的性能。红色和蓝色的作用可以颠倒，以允许，例如，外科医生能够看到更深的组织，以将光的一部分引导到照明照相机和将光的一部分引导到切伦科夫照相机。

[0118] C2 也被包围于辐射屏蔽 (例如，铅屏蔽) (RS) 内，以阻止伽马射线或 β -粒子的任何干扰。C2 照相机芯片的平面也可以平行于输入光，以将暴露于伽马射线或 β -粒子的横截面最小化。

[0119] 如果需要的话，将图像处理 (P) 应用到两个图像 (I1 和 I2) 来校准强度窗口和应用图像配准。为了进一步分割切伦科夫图像，可以对包括光谱和空间信息的 I2 执行附加的成像处理。例如，可以指定切伦科夫图像仅来自 I2 内的受限制的视场 (如外科手术部位内的肿瘤)。另一个例子是，像素内的信号应符合预期的切伦科夫光谱。最终图像 (I) 是通过将切伦科夫图像 (I2) 叠加到照明图像 (I1) 上产生的。

[0120] 在本发明的另一个实施例中，可以在光的频闪脉冲之间的间隔执行 CLI。在该示例实施例中，实验对象由自动频闪照明照亮。在本实施例中，照明是白光照明，白光照明具有使用数字微镜装置 (DMD) 的门控快门。其它方法的快门在本发明的范围内。在一些实施例

中,可以在光护罩内提供频闪或光谱分离的照明。在一些实施例中,可以在房间中提供频闪或光谱分离的照明。

[0121] 本实施例中使用了类似于上述实施例的装置设置。在这个示例实施例中,第二图像的采集切断频闪照明系统的信号,如图 2 所示。使用数字微镜装置 (DMD) 进行选通采集。在使用频闪照明的实施例中,触发器 (TR) 将 DMD 连接到光源。通过触发器连接光源和 DMD,能够允许光被引导到的两个相机以进行单独的切伦科夫图像或结构图像的成像。

[0122] 图 3 示出了示例的频闪脉冲和间隔的序列。在一个示例实施例中,闪光灯照明可以大于 100 赫兹,在一个示例实施例中脉冲持续时间 (PD) 可以是 10-1000 微秒。在频闪脉冲持续时间期间执行结构图像采集。在这个示例实施例中,选通脉冲和采集第二图像之间的时间或选通偏移 (GO) 足够长,以允许任何诱导的组织自发荧光的衰减,同时还允许清除任何在照相机 CCD 的电荷。在示例实施例中,如果脉冲持续时间 (PD) 是 1000 微秒,脉冲间隔 (PI) 是 9000 微秒,所以选通偏移 (GO) 可以是 2000 微秒和第二 (切伦科夫) 图像采集时间为 7000 微秒。在另一示例实施例中,如果脉冲持续时间 (PD) 是 10 微秒,脉冲间隔 (PI) 是 9990 微秒,所以选通偏移 (GO) 可以是 1990 微秒和第二 (切伦科夫) 图像采集时间为 8000 微秒。

[0123] 在一些实施方案中,光护罩可用于屏蔽患者,或者要成像的区域。光护罩是能够基本上防止环境光穿透罩材料的护罩或屏蔽,使得无需关闭房间的灯而能够进行 CLI 测量。可选地,该光护罩能够符合所需的形状。可选地,该光护罩由能够符合例如患者的身体的轮廓的材料。护罩可包括织物或金属箔,预想达到所希望的效果的其它材料。护罩可以使病人的表面光学密封。光学密封可用例如凝胶来实现。所述凝胶可以围绕护罩与病人接触的边缘。护罩应当将护罩内的波长“通带”光水平降低到可以与 CLI 信号相比的水平,甚至比越低 CLI 信号的水平。

[0124] 可选地,该护罩可以包括内置的手套,以允许,例如,外科医生在成像期间接近感兴趣区域而不破坏光学密封。可选地或另外,可以包括器械端口和 / 或器械。

[0125] 可选地或另外,可以在相机进行图像显示。

[0126] 在一些实施例中,柔性纤维镜或内窥镜可以用于切伦科夫发光成像。

[0127] 图 4 示意性地示出了本发明的第一方面的实施例,在该实施例中纤维镜 10 用于在对患者 14 开展的手术期间对感兴趣区域 18 的组织 (例如手术部位) 进行成像。

[0128] 如图 4 所示,纤维镜 10,其优选为柔性的,易于外科医生使用,从电子倍增电荷耦合器件相机 (EMCCD) 12 延伸到患者 14 上的兴趣区域 18。据设想,纤维镜 10 由外科医生或助手用手拿着,但在其它实例中可提供物理支架。纤维内窥镜 10 的末端 16 用于对在感兴趣区域 18 的组织进行成像。

[0129] EMCCD 相机由吊杆 20 支撑。

[0130] 光护罩 22 (或不透明盖布) 围绕光纤镜 10 的远端 16 和感兴趣区域 18,使得光护罩 22 内部很少或没有外部光的存在以及外部的光被阻止进入感兴趣的区域 18。优选地,光护罩 22 安装在纤维镜 10 的末端。可以以与上面相同的方式提供光护罩 22 的密封以例如紧靠患者进行密封。下面将参考图 5b 至 5d 讨论实现围绕护罩的边缘的光密封的替代方法。该护罩也紧靠纤维镜密封。

[0131] 可选地,盖布 24 的裙边可用于遍布远离感兴趣区域 18 的病人 14。裙边 24 可以与

护罩 22 连接, 以帮助阻止光进入感兴趣区域 18。

[0132] 例如, 如图 4b 所示, 盖布可以与刚性环和用扣子形成的护罩的下边缘连接, 该壳子可与环的上沿接合形成光密封。环下面的海绵构件防止环压进患者的皮肤, 也有利于确保维持紧靠皮肤的光密封。

[0133] 图 4c 和 4d 示出了用于将护罩密封到盖布的替代设置。在图 4c, 该护罩通过密封件连接至盖布的上表面上, 该密封件可以是, 例如钩和环密封件, 磁性密封件或静电密封件。在本实施例中, 纤维镜通过光密封端口延伸进入护罩。

[0134] 在图 4d 所示的例子中, 密封的建立没有使用任何物理连接而是依靠护罩裙边和盖布之间的长的重叠来实现。在本实施例中, 海绵构件还用于增强密封。

[0135] 可以通过穿过该光学罩 22 的一个或多个手套, 穿过该光学罩 22 的线, 或在末端 16 设置纤维镜 10 的刚性端部对纤维镜 10 的末端 16 进行操纵, 从而能够从护罩 22 的外侧操纵末端 16。操纵纤维镜 10 的末端 16 的其它方式对本领域技术人员是显而易见的。

[0136] 通常用肉眼很难说是否已经形成光学密封。因此, 在一些实施例中, 光检测器和指示器可以用于给例如外科医生提供反馈, 以提供有关该光护罩的光密封性信息。在一些实施例中, 光检测器是相机。在一些实施例中, 光检测器可以是 CLI 相机。可以使用附加的检测器, 以防止例如照明度太大损坏 CLI 相机。

[0137] 图 5 示出了替代实施例。在本实施例中, 成像装置包括两个相机, 用于 CLI 的 EMCCD 相机和用于照明 (例如解剖) 成像的彩色摄像机。该图还示出了在纤维镜的近端的白色光源, 该白色光源可用于照亮患者的被笼罩区域。光耦合器和快门将光引导到两个相机以及当护罩的内部被照亮期间快门为 EMCCD 相机。快门由快门控制器控制以跟照明同步。

[0138] 图 6a 示出了光学耦合器和快门的示例性设置。在本实施例中, 单个非球面透镜用于耦合纤维束并聚焦到两个相机。示出了高透射光束分离器选项。

[0139] 图 6b 示出了另一种光学耦合器的设置的选择。在本实施例中, 模块化的设置与耦合纤维束的准直透镜和连接到每个照相机的聚焦透镜一起使用。该实施例也示出了高透射光束分离器选项。

[0140] 图 7a 和 7b 示出了替代的快门设置, 该快门设置可用于遮蔽光源和 EMCCD 相机两者的实施方案中, 其中光源和相机彼此相邻。快门设置为覆盖光源和 EMCCD 透镜两者的转盘。该盘由电动机驱动并且旋转时, 盘的窗口 (孔) 分别与所述光源和所述 EMCCD 透镜 (它们半径不同) 对齐, 意味着光源和 EMCCD 相机镜头被选择性地覆盖和露出。这些窗口的相对位置确保当光源露出时 EMCCD 透镜被覆盖。最佳如图 7a 中所见, EMCCD 窗口比光源窗口长, 从而 CLI 采集周期比照明图像采集周期长。

[0141] 图 8 示出了本发明的示例性光学遮光和相机设置的示意图, 该设置用于下面讨论的实验。在这个例子中, iXON 相机设置在金属安装盘 b 上的要成像样品 (未示出) 的正上方。f/1.8 镜头 c 位于相机和金属安装板 b 下方。塑料 (PVC) 管 d 在金属安装板 b 与要成像的样品之间延伸。塑料管 d 镶有低反射棉线衬里。样品由包装泡沫 f 包围, 包装泡沫覆盖有氯丁橡胶泡沫橡胶衬里 g, 之后覆盖有拉伸弹性件 h。

[0142] 在一些实施例中, 用于超微弱的光的幻象, 或测试复制品可用于校准光系统。幻象可以使用具有中性密度滤光片堆或层的发光二极管 (LED)。如果必要的话, LED 可以用调制波形进行驱动, 以进一步和可控地降低 LED 的输出。这样的幻象可以或替代地有利于光系

系统的维护和质量控制。

[0143] 本领域的技术人员将理解,不背离本发明的对具体描述的实施方案的各种修改是可能的。下列实施例用于支持本发明的某些方面。

[0144] 例子

[0145] 例 1

[0146] IXON 超 897EMCCD 相机用来检测 CLI 预期的极低光照水平。使用具有中性密度滤镜的 LED 和漫射器来模拟光源。使用 f/2.8 镜头,但光水平被缩放以模拟 f/1 镜头。

[0147] 目标辐照度为 0.013 光子 / 像素 / 秒。

[0148] 校准

[0149] LED 产生的光子数由占空比 (LED 开启 1 秒的时间比例) 缩放由准直仪分配成直径为 25mm 的圆形光束。一旦被中性密度滤光器衰减,光束进入重漫射器。每个光子随机的方向导致一半的光子发射到另一侧。这些光子现在在 2π SR (半球) 发散和蔓延。这提供光子 / 秒 / SR / 厘米² 的辐射,并允许探测器的辐照度预测。

[0150]

设置	滤光器	占空比(开 启部分)	放大	预测辐照度 (光子/像素/秒)		
				最大	标称	最小
1	OD4	1/10	0.310	1.63	1.44	1.26
2	OD4	1/50	0.310	0.326	0.288	0.252
3	OD4+OD2	1/10	0.310	0.017	0.014	0.012
4	OD4+OD2	1/10	0.019	0.019	0.016	0.014
5	OD4+OD2	1/100	0.0019	0.0019	0.0016	0.0014

[0151] 橡胶海绵罩

[0152] 对于低辐照度测量,OD4 和 OD2 滤镜与 1/10 占空比一起使用。相机用于光子计数模式,光子计数模式采用光子的计数阈值,去除的多余的噪声因子的影响,对每个像素进行数字化。

[0153] 相机设置如下:

[0154] • CD 热电冷却到 -80°C

[0155] • 1MHz 增益 3 前置放大

[0156] • 1000 倍 EM 增益

[0157] • 16×16 的图像 (32×32 像素组合)

[0158] • 光子计数阈值 = 500

[0159] • f/2.8 镜头

[0160] • 0.5 μs 移动速度

[0161] 房间的灯关闭,曝光 1 秒的信号是 0.0048 光子 / 像素。这对应于 32×32 像素组

合的 1.7 的 S :N。

[0162] 低于预期的光子计数可以归因于使用的光子计数阈值和因为光源泄漏的散射光给背景所做的小的但（现在）显著的贡献，使得该信号不自然的小。

[0163] 可能是由于护罩到表面界面的小的间隙，打开房间的灯导致背景比从源检测的信号水平高 25 倍。

[0164] 测量采用 1/2 和 1/5 的占空比。

[0165] 概括地说，房间的灯熄灭可以测量目标辐照度。光子计数需要非常高的增益且不是很有效。橡胶海绵罩善于阻挡光线。结果发现折叠和创造在界面的与大周边结合的允许太多的光进入的间隙，以房间灯亮时进行测量。

[0166] 硅胶锥形护罩

[0167] OD4 和 OD2 滤镜与 1/10 占空比一起使用。

[0168] • CCD 热电冷却到 -80°C

[0169] • 1MHz 增益 3 前置放大

[0170] • 300 倍 EM 增益

[0171] • 16×16 的图像 (32×32 像素组合)

[0172] • f/2.8 镜头

[0173] • 0.5 μs 移动速度

[0174] 房间的灯关闭，曝光 1 秒的信号是 0.0015 光子 / 像素。这对应于 32×32 像素组合的 2.1 的 S :N。

[0175] 由于环境光子的散射，打开背景灯光产生了未与所述源相对应的信号。源的图像比源辐射亮 5 倍，并且因此房间灯开启时不能测定源。

[0176] 房间灯关闭，可以（使用 1 到 100 的占空比）测量低 10 倍的辐射。对于 10 秒的测量，信号水平为 0.019 光子 / 像素，得到 2.1 的 S :N。

[0177] 简而言之，房间灯关闭，可以测量目标照度。使用 10 倍长的暴光时间可以测量低 10 倍的辐射。硅胶锥形护罩在平坦表面上提供好质量的密封，但没有足够的不透光并允许光传输到屏蔽区。

[0178] 橡胶海绵和锥形硅护罩结合

[0179] 所述 OD4 和 OD2 滤光器与 1.10 和 1.100 占空比一起使用。相机设置如下：

[0180] • CCD 热电冷却到 -80°C

[0181] • 1MHz 增益 3 前置放大

[0182] • 300 倍 EM 增益或 100 倍 EM 增益

[0183] • 16×16 的图像 (32×32 像素组合)

[0184] • f/2.8 镜头

[0185] • 0.5 μs 移动速度

[0186] 房间的灯开启，曝光 1 秒的信号是 0.0015 光子 / 像素，对应于 32×32 像素组合的 1.7 的 S :N。

[0187] 用低 10 倍的辐照度和 100 倍 EM 增益进行额外的测量。其中一些示于下表中。

[0188]

源占空比	EM 增益	积分时间	信号 (光子 / 像素)	S:N	放大
1/10	100	1	0.015	2.2	0.246
1/10	300	1	0.016	3.1	0.246
1/100	100	10	0.017	2.4	0.246
1/100	300	10	0.016	1.9	0.246

[0189] 简而言之,房间灯开启,使用 100 倍的 EM 增益可以测量目标照度。

[0190] 因此,可以得出结论,使用合适的护罩,如周围外侧具有橡胶海绵层的硅胶圆锥,可以用来屏蔽环境光来达到房间的灯开启都可以实行 CLI 的水平。

[0191] 例 2

[0192] F18FDG 发出的切伦科夫辐射的体外测量用 iXON 超 897EMCCD 相机进行。

[0193] 对相机进行设置,使得实验能在铅屏蔽中进行,用电脑在房间的另一边进行操作。相机具有如下设置:

[0194] • 50mm f/2.8 镜头

[0195] • CCD 温度 : -80°C

[0196] • 1MHz 增益设定为 3 的前置放大器

[0197] • 0.5 μ s 垂直移动速度

[0198] • 300 倍 EM 增益

[0199] • 视场为 47×47mm

[0200] F8 稀释并分发到在 Perspex™(PMMA) 块中的 6 个 0.2 毫升的实验井中。也准备了三个具有非活性物质的控制井。图 7 示出实验井的布局。

[0201] 活性井中的液体体积和初始活性浓度示于下表中。

[0202]

活性 (μ Ci)	体积 (μ l)	活性浓度 (nCi / μ l)	井编号
2	200	10	4
1	100	10	1
0.5	200	2.5	1

[0203] 活性为 2 μ Ci 的一个控制井和一个活性井用 6mm 厚的 BK7 玻璃覆盖。活性为 2 μ Ci 的一个控制井和一个活性井用 6mm 厚的 BK7 玻璃和黑色遮蔽胶带覆盖。BK7 玻璃是插入物,其下面有作为由相机观看的井,该井低于其他井 6 毫米。黑色遮蔽胶带放置在井和玻璃之间,让玻璃敞开用于观看。

[0204] 准备样本块并放置在已屏蔽的相机下面,然后将其降低目的地和用盖布覆盖,以得到光密封室。

[0205] 需要具有以下设置的图片:

- [0206] 1. 1 秒积分时间, 分辨率 16×16 (32×32 像素组合)
- [0207] 2. 3 秒积分时间, 分辨率 16×16 (32×32 像素组合)
- [0208] 3. 5 秒积分时间, 分辨率 32×32 (16×16 像素组合)
- [0209] 拍摄具有相同设置的更多的图像, 在整个实验中房间的灯以规则的间隔打开和关闭。
- [0210] 实验后, 导出每个图像并且计数的原始数据转换为在使用下式的光电子 (或检测到的光子) 的信号:
- [0211]

$$\text{信号 (光电子)} = \frac{(\text{信号(计数)} - \text{偏置偏移}) \times \text{转换系数}}{\text{EM 增益}}$$

- [0212] 偏置偏移 = 200 计数
- [0213] 换算系数 = 4.27 电子 / 计数
- [0214] EM 增益 = 300
- [0215] 结果

[0216] 图 10a 显示了伴随灯打开和关闭的实验进行了大约 15 分钟拍摄的图像。孔的位置已在左上角的图像中使用与图 6 的相同的方案圈出来。可以看出, 在 5 秒内获得更高的分辨率 32×32 。除了切伦科夫发射, 高能量射线的干扰可以看作是随机的白色像素, 该白色像素具有超出所使用的标度的信号电平。

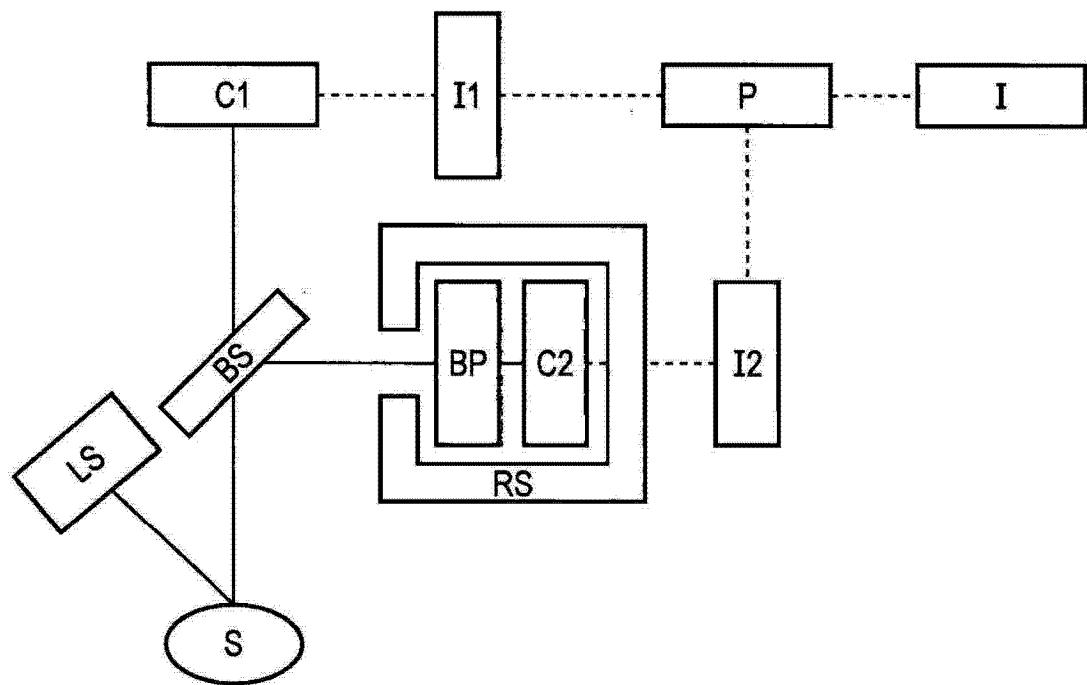
[0217] 图 10b 显示了实验进行了 180 分钟拍摄的图像。虽然具有较低信号电平, 但是由于房间的灯的缘故, 并没有明显的差别。仍然容易看见较高的活性孔, 最低的活度井仍然可辨。

[0218] 图 11 示出了通过减去相应的控制信号校正背景后的每个活性样品井的信号光子率。图上的每个点表示样品的图像。测得的衰变常数对应于 108 分钟的半衰期。

[0219] 所有三个对照样品显示无信号。开放井的信号与它们的初始活性成正比。这些信号展示出具有与 F18FDG 的半衰期 (110 分) 匹配的半衰期的指数衰减。因此, 可以得出结论, 目前正在测量起因于 F18FDG 的活性的切伦科夫辐射。

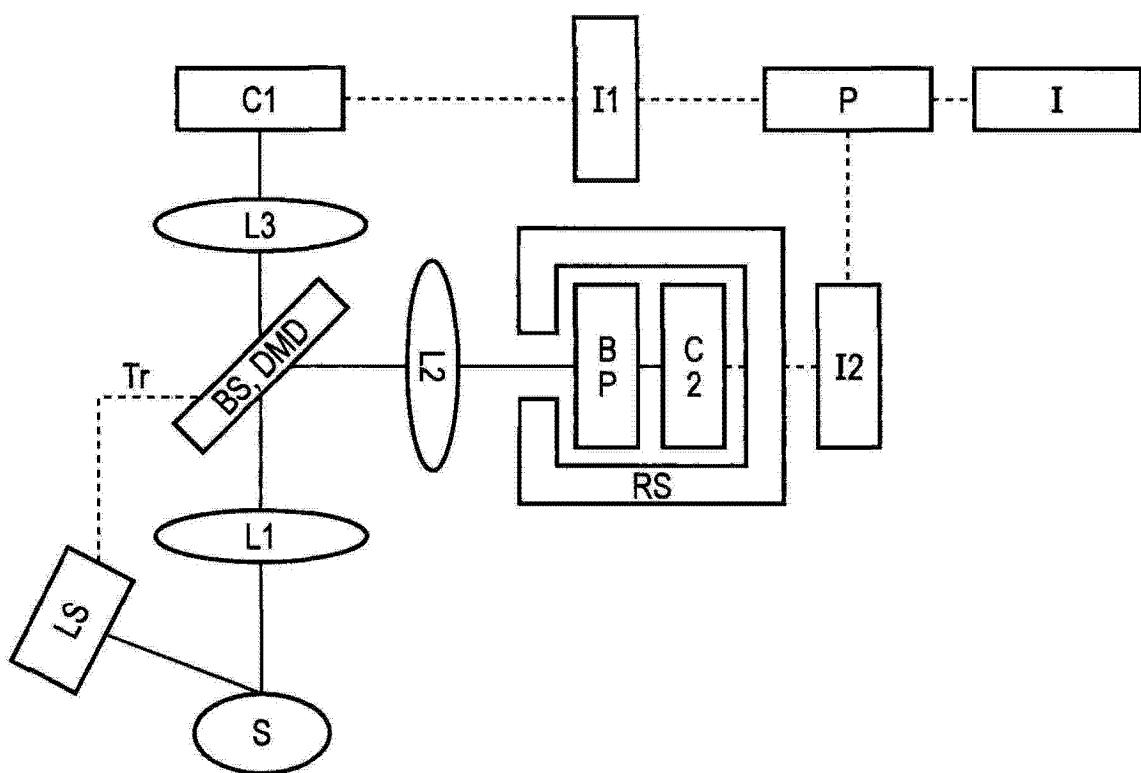
[0220] 由玻璃覆盖的但没有被遮盖的活性井产生与敞开的活性井类似的信号。被掩盖的井显示不可见的信号, 并定量为从敞开的井获得的信号的 10%。因此可以得出结论, 光学玻璃 BK7 中的闪烁不显著。

[0221] 存在来自伽马射线的显著干扰。然而, 原则上如果将传感器从 γ 射线和粒子直接冲击屏蔽开, 更高分辨率是可能的。此外, 这可能检测低至 160nCi ($0.8\text{nCi}/\mu\text{l}$) 的活性, 该活性的空间分辨率低至 400\mu m 。



S=实验对象, LS=蓝光源, BS=光束分离器, BP=带通滤光器, C1=相机1 (用于照明图像), C2=相机2 (用于切伦科夫图像), I1=图像1, I2=图像2, P=图像处理, RS=辐射屏蔽, I=最终图像

图 1



S=实验对象，LS=蓝光源，BS=光束分离器，DMD=数字微镜装置，BP=带通滤光器，C1=相机1（用于照明图像），C2=相机2（用于切伦科夫图像），I1=图像1，I2=图像2，P=图像处理，RS=辐射屏蔽，I=最终图像，TR=触发器，L1，L2，L3=透镜

图 2

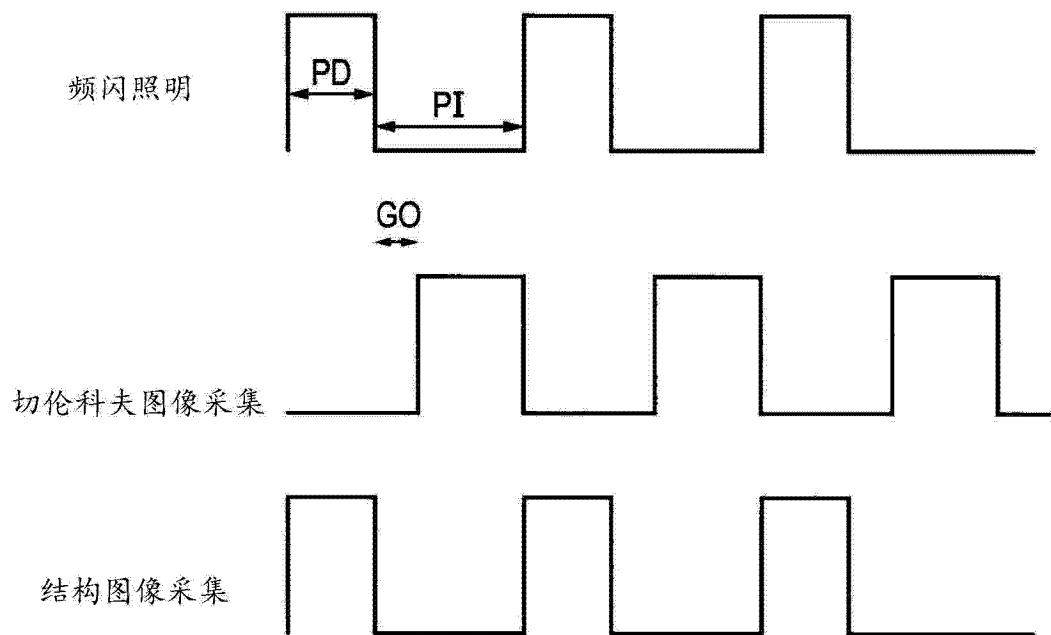


图 3

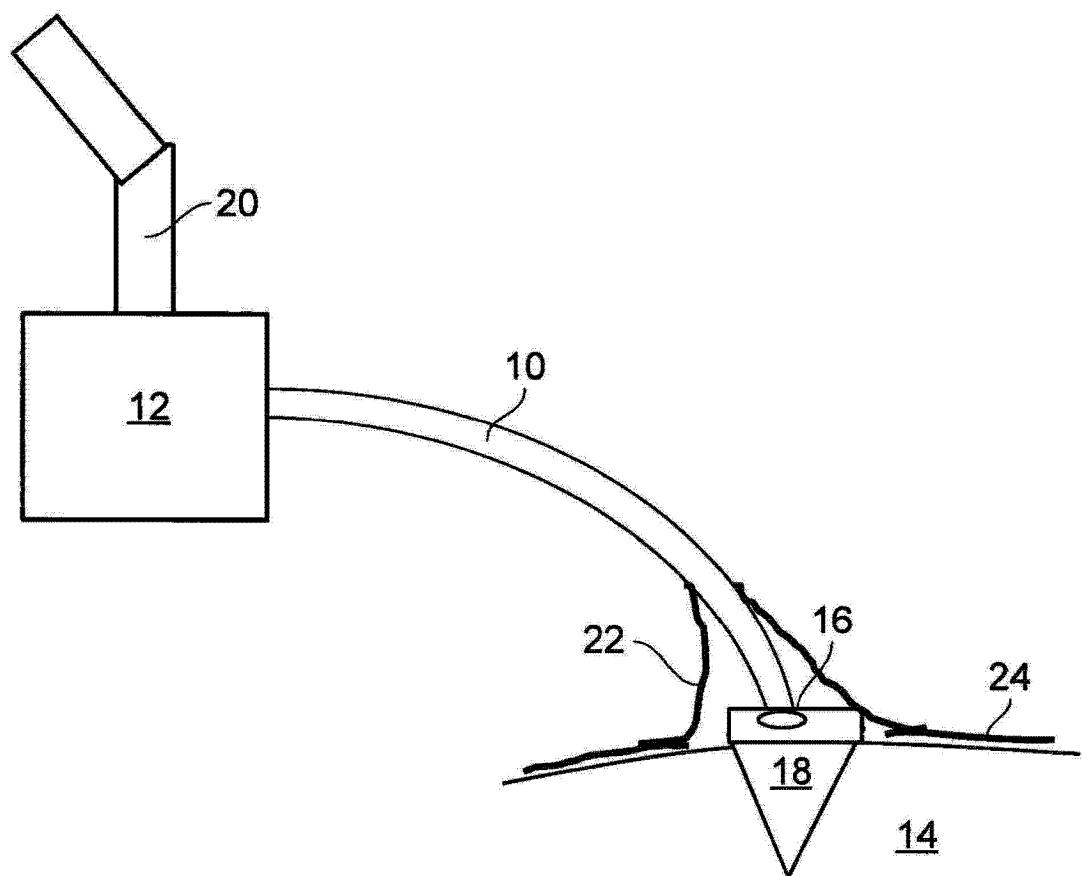


图 4A

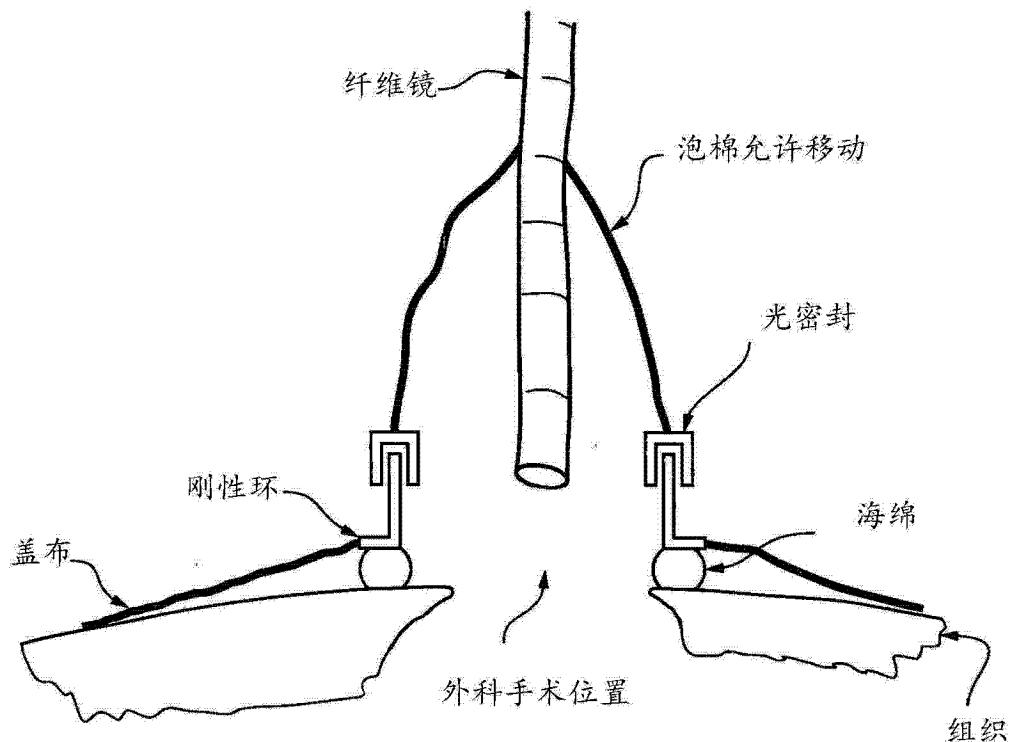


图 4B

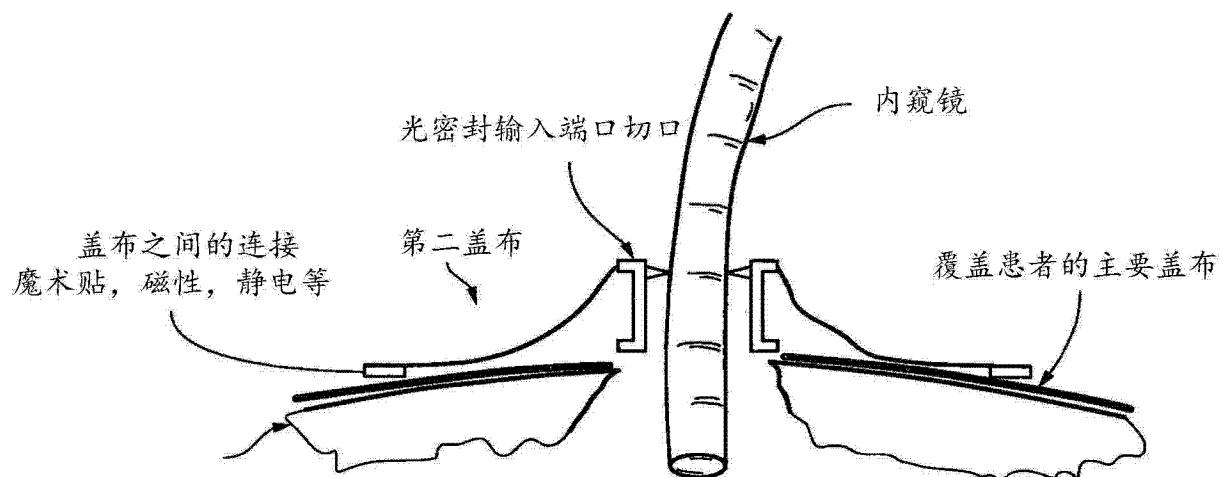


图 4C

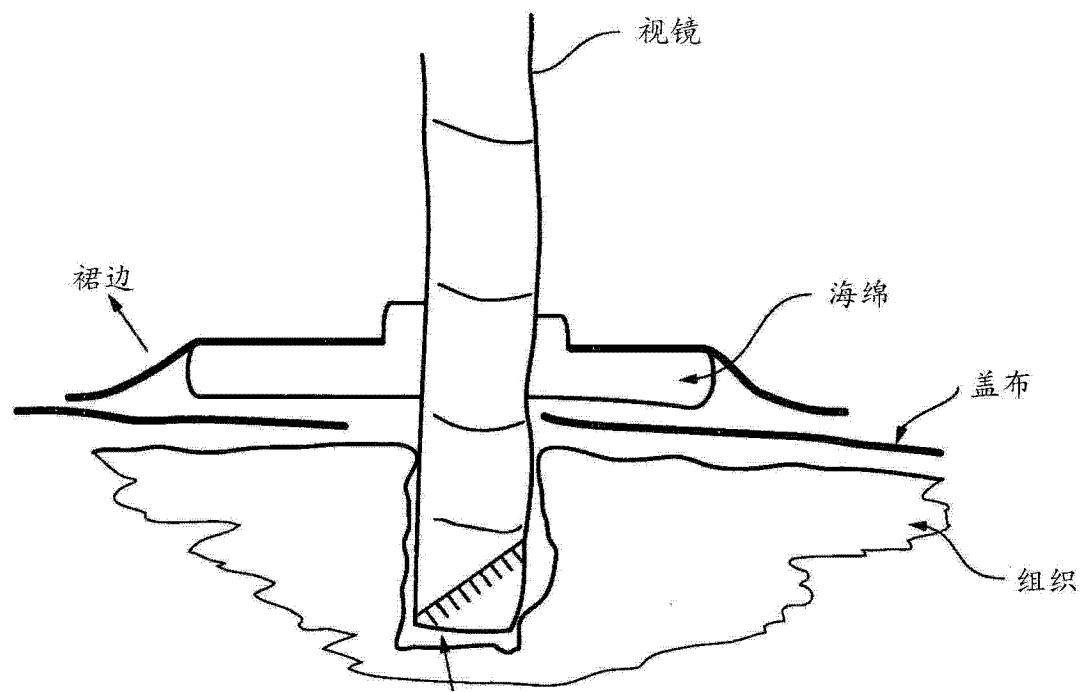


图 4D

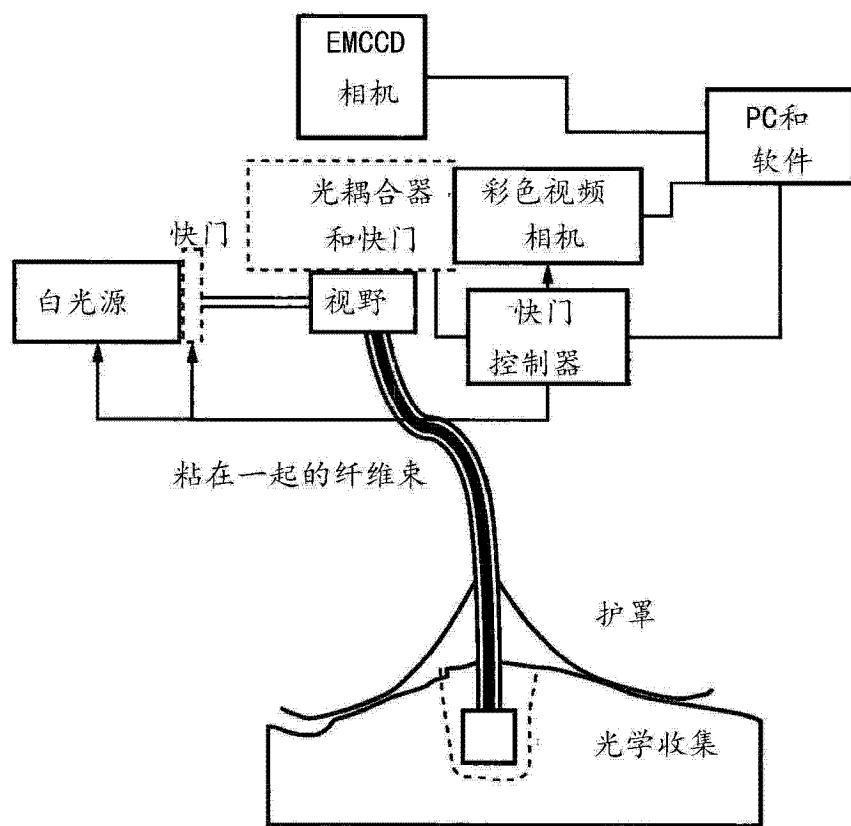


图 5

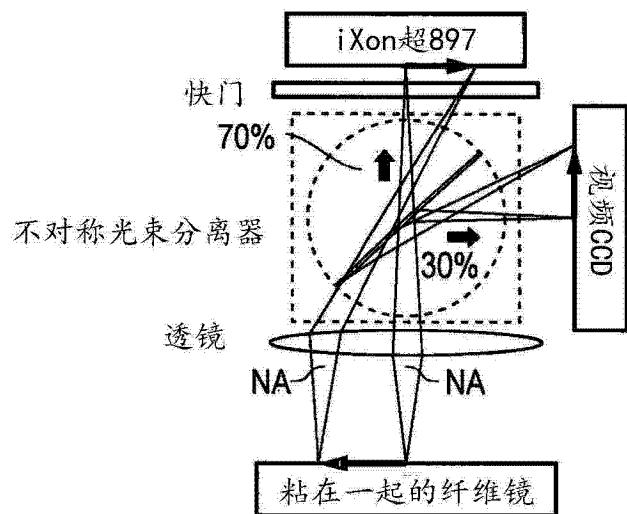


图 6A

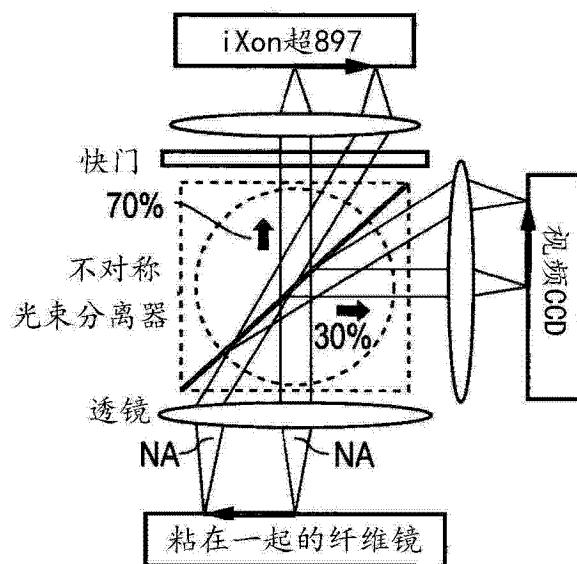


图 6B

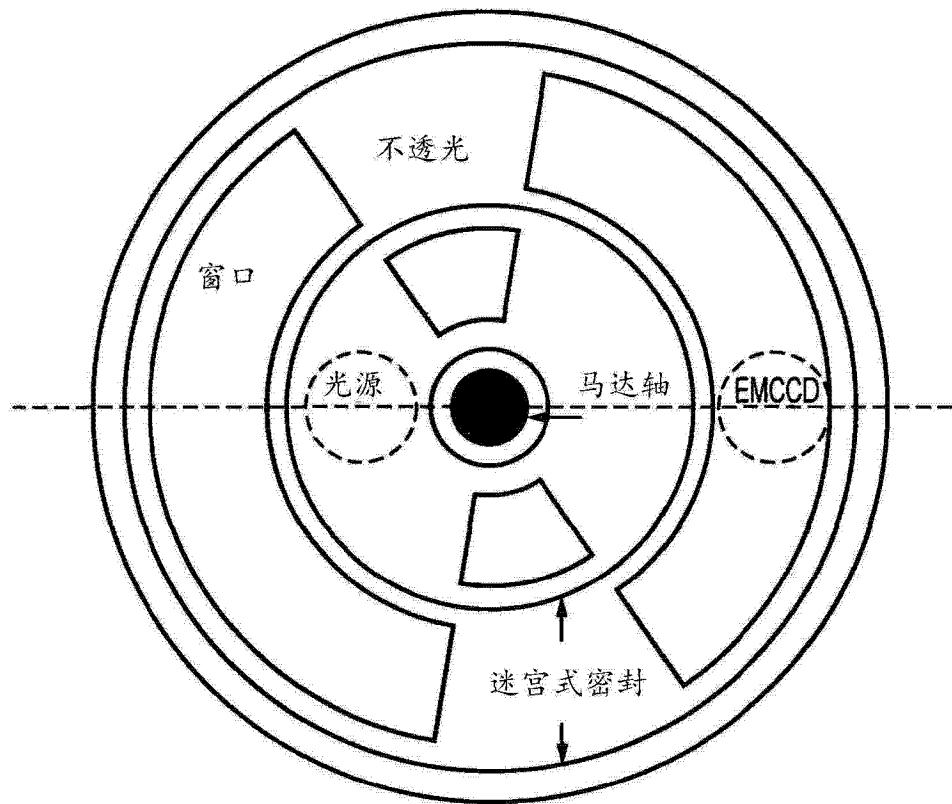


图 7A

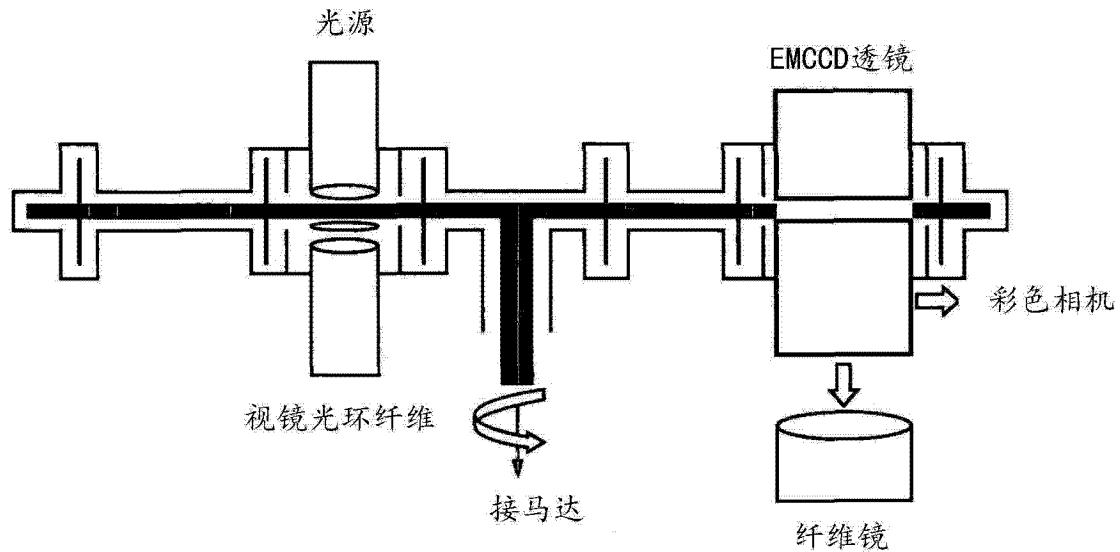


图 7B

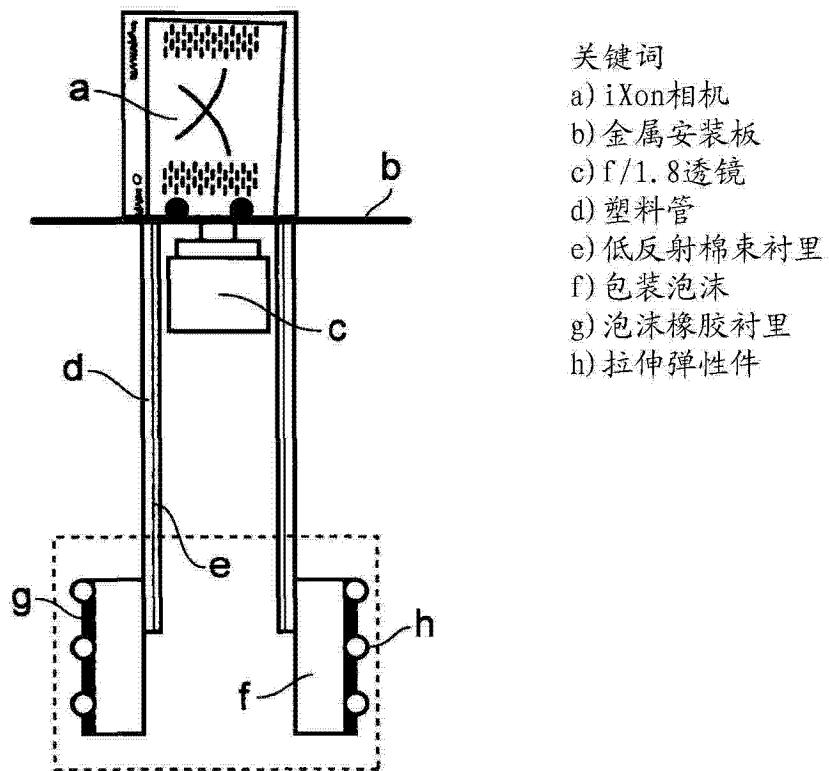


图 8

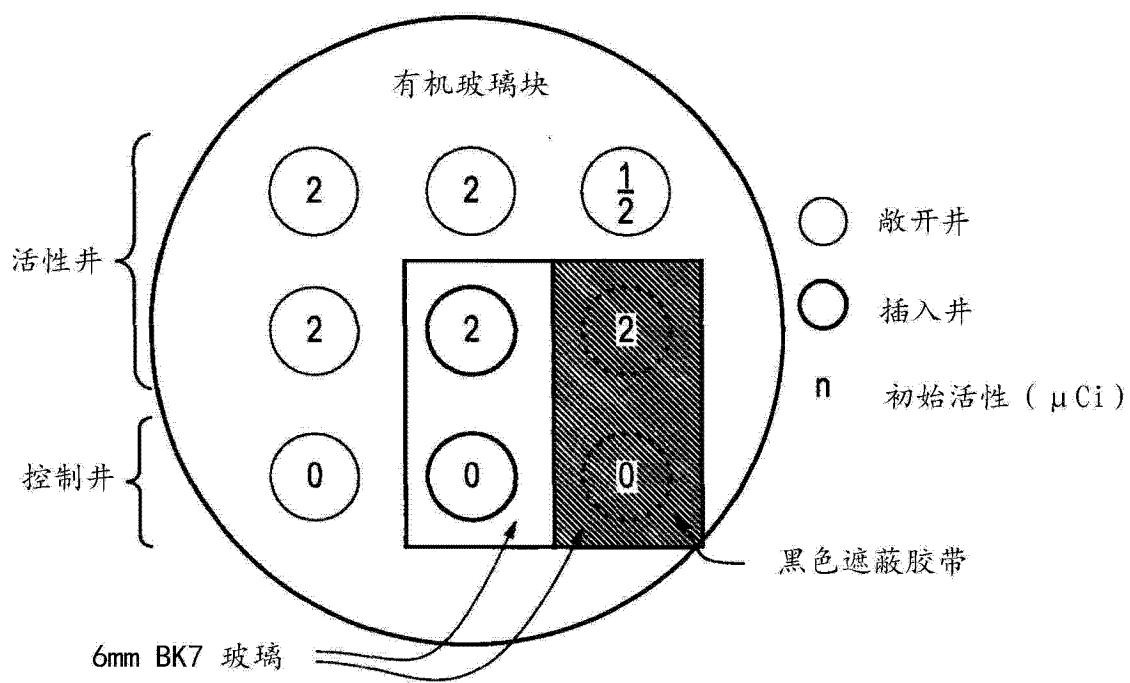


图 9

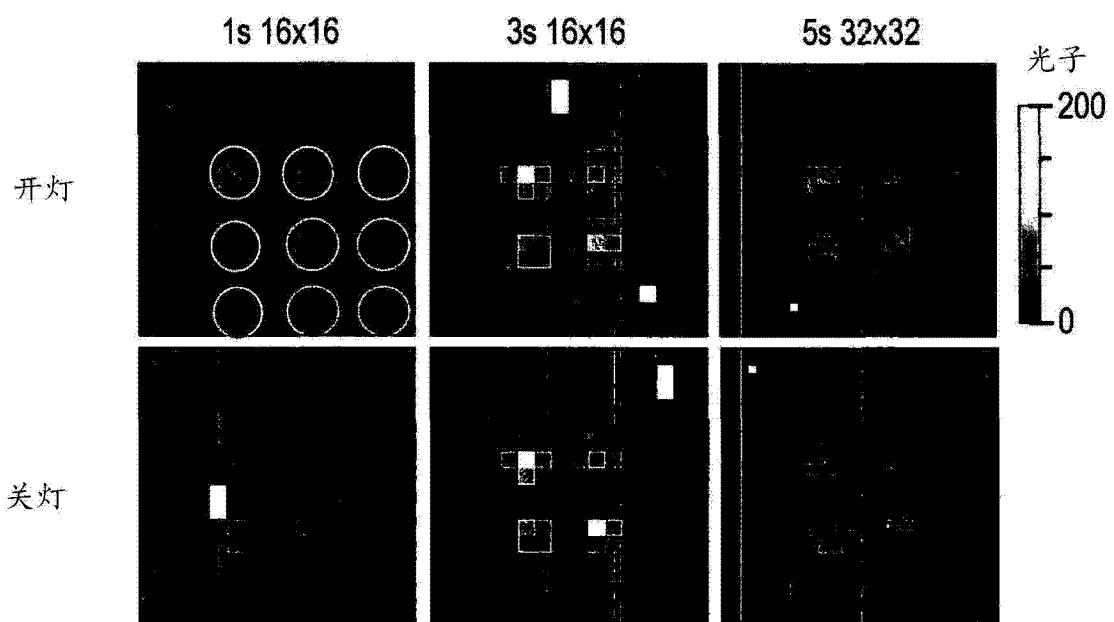


图 10A

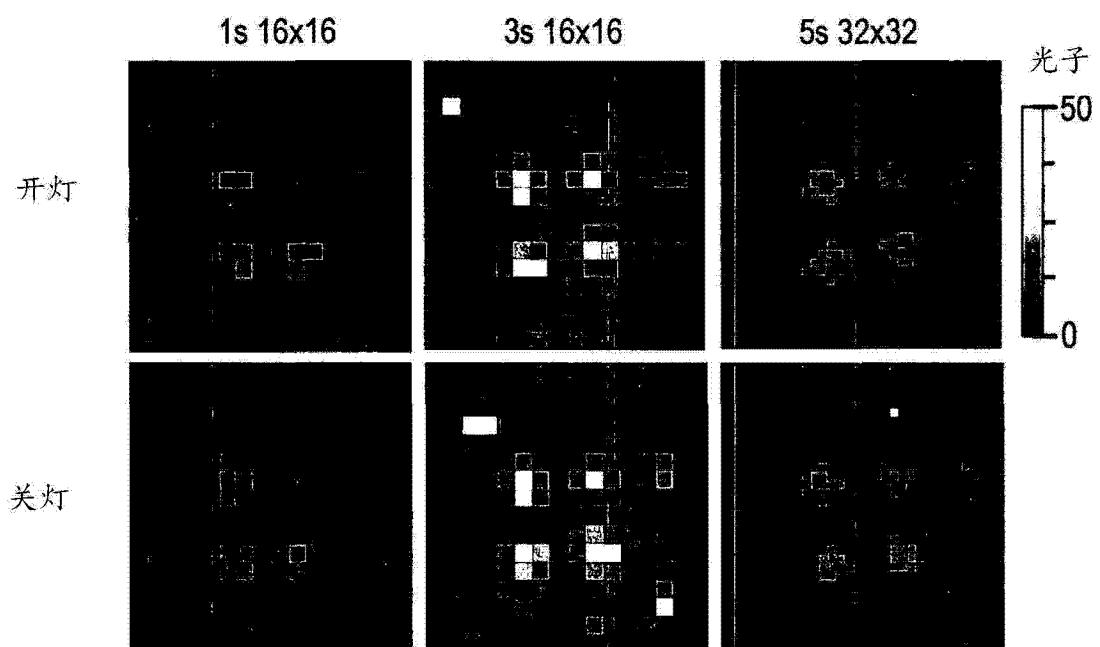


图 10B

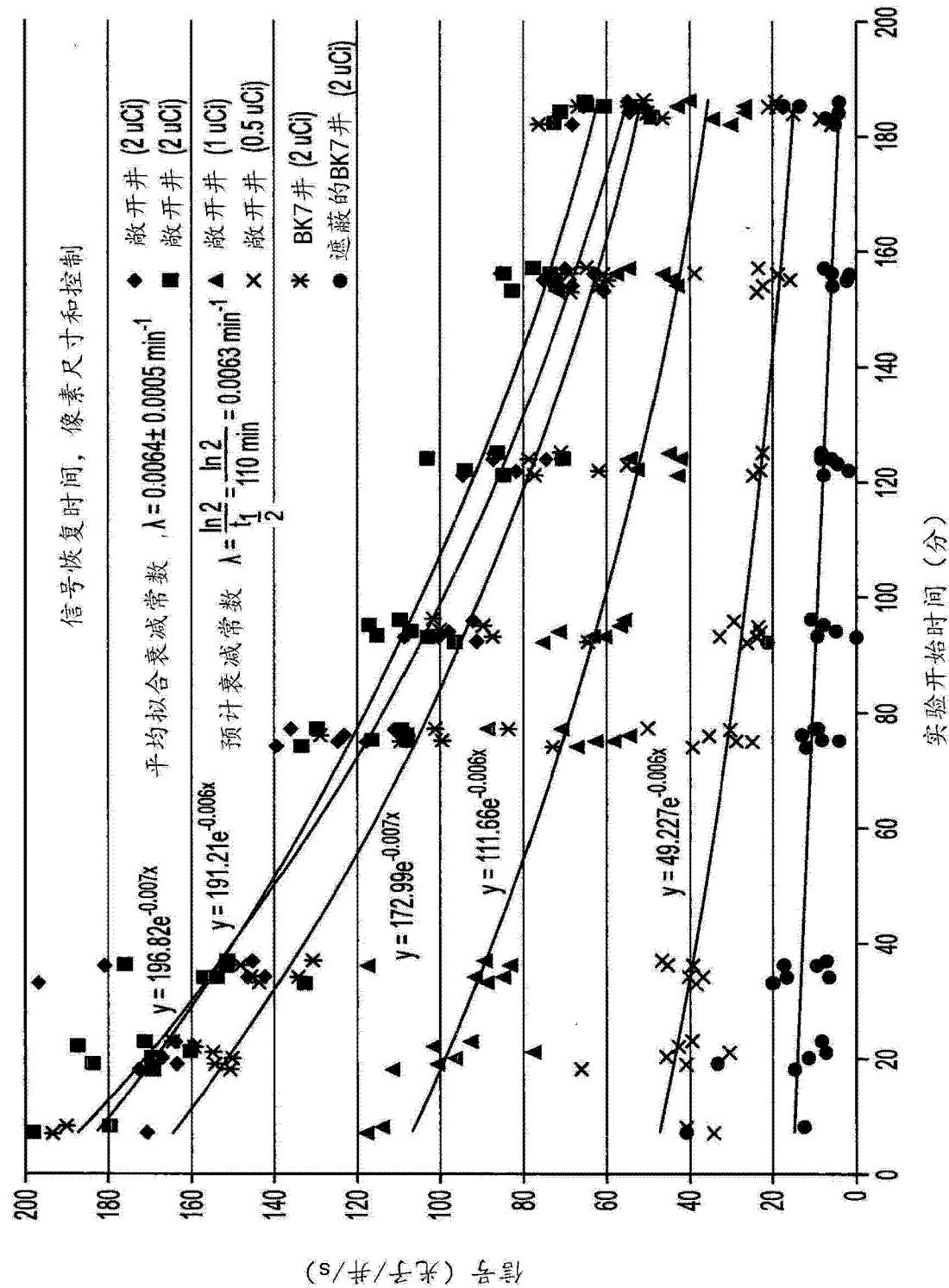


图 11

专利名称(译)	用于放射性药物的光学成像的纤维镜		
公开(公告)号	CN104755014A	公开(公告)日	2015-07-01
申请号	CN201380041119.7	申请日	2013-08-05
[标]申请(专利权)人(译)	光点医疗有限公司		
申请(专利权)人(译)	光点医疗有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	光点医疗有限公司		
[标]发明人	大卫·塔奇 尼古拉斯·科利尔 库纳尔·维亚斯 尤安·莫里森		
发明人	大卫·塔奇 尼古拉斯·科利尔 库纳尔·维亚斯 尤安·莫里森		
IPC分类号	A61B5/00 G01T1/22 A61B46/23		
CPC分类号	A61B5/0084 G01N21/6428 G01T1/22 G01N2223/419 G01N23/046 A61B5/0077 A61B46/20 A61B46/23 A61B2046/234 G01N23/043 A61B1/00009 A61B1/00005 A61B1/00096 A61B1/00144 A61B1/00165 A61B1/00186 A61B1/043 A61B5/0071 A61B5/0086 A61B5/4839 A61M31/005 A61N5/1001 A61N2005/1021		
优先权	2012013827 2012-08-03 GB 61/679449 2012-08-03 US 61/763884 2013-02-12 US		
其他公开文献	CN104755014B		
外部链接	Espacenet Sipo		

摘要(译)

一种实验对象接受一剂放射性药物之后从实验对象上的感兴趣区域进行切伦科夫发光的光学成像的装置，该装置包括：成像装置，该成像装置能够将切伦科夫光子成像；纤维镜，该纤维镜用于将在纤维镜的远端接收到的光传输到纤维镜的近端，纤维镜的近端与成像装置连接；以及光护罩，该光护罩用于包围纤维镜的远端和用于覆盖感兴趣区域。

