



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102137618 A

(43) 申请公布日 2011. 07. 27

(21) 申请号 200880130942. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 07. 25

A61B 5/00(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日  
2011. 03. 01

(86) PCT申请的申请数据  
PCT/EP2008/006142 2008. 07. 25

(87) PCT申请的公布数据  
W02010/009747 EN 2010. 01. 28

(71) 申请人 健康与环境慕尼黑德国研究中心赫姆霍茨中心(有限公司)  
地址 德国诺伊赫伯格

(72) 发明人 D·拉扎斯基 V·恩齐亚赫里斯托斯

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
72002

代理人 王英 刘炳胜

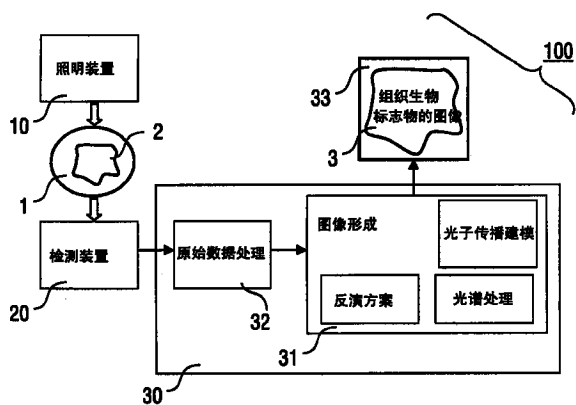
权利要求书 3 页 说明书 15 页 附图 6 页

(54) 发明名称

组织生物标志物的定量多光谱光声断层摄影(MSOT)

(57) 摘要

一种对包括目标组织生物标志物的目标组织进行多光谱光声断层摄影(MSOT)成像的方法,包括以下步骤:利用在若干照明波长上发射至少一种脉冲照明模式的照明装置照明目标组织;利用检测器装置检测来自目标组织生物标志物的压力信号,其中,该压力信号是作为对所述照明的响应在目标组织中产生的;以及重建目标组织中目标组织生物标志物的分布的定量断层摄影图像,其中,使用取决于目标组织中的照明光通量并且取决于照明波长的光子传播模型、至少一种光谱处理方案、以及提供断层摄影图像的反演方案对压力信号进行分析。此外,描述了一种用于多光谱光声断层摄影的成像装置。



1. 一种对包括目标组织生物标志物的目标组织进行多光谱光声断层摄影 (MSOT) 成像的方法,包括以下步骤:

- 利用以若干照明波长发射至少一种脉冲照明模式的照明装置照明所述目标组织;
- 利用检测器装置检测来自所述目标组织生物标志物的压力信号,其中,作为对所述照明的响应在所述目标组织中产生所述压力信号;以及
- 重建所述目标组织中所述目标组织生物标志物的分布的定量断层摄影图像,其中,使用:

光子传播模型,该光子传播模型取决于所述目标组织中的照明光通量并取决于所述照明波长;

至少一种光谱处理方案;以及

提供所述断层摄影图像的反演方案,

对所述压力信号进行分析。

2. 如权利要求 1 所述的成像方法,其中,

- 所述照明模式包括以分时方式的至少两个光谱上的不同波长范围。

3. 如前述权利要求之一所述的成像方法,其中,使用下列中的至少一个来计算所述光子传播模型:

- 适于所述目标组织的照明的几何形状的光子传输方程的解;
- 在所述目标组织中光子传输的经验模型;
- 并入了入射光子分布和 / 或所述照明模式的模型;以及 / 或者
- 所检测到的所述压力信号和 / 或在任何重建阶段所产生的光声图像。

4. 如前述权利要求之一所述的成像方法,其中,

- 所述反演方案在断层摄影重建中组合所述光子传播模型和声传播模型,以产生所述定量断层摄影图像。

5. 如前述权利要求之一所述的成像方法,其中,

- 所述反演方案以迭代方式组合所述光子传播模型和 / 或所述声传播模型。

6. 如前述权利要求之一所述的成像方法,其中,所述光谱处理方案包括下列中的至少一个:

- 将所述光谱处理方案集成在所述反演方案中;
- 对所采集数据的处理步骤;以及
- 对所重建数据的处理步骤。

7. 如前述权利要求之一所述的成像方法,其中,执行下列中的一个或多个:

- 将所述照明装置和所述检测器装置集成到公共测量头单元中,并且所述照明和检测步骤包括将所述测量头单元定位成与目标组织部件或者匹配流体相接触;

- 将所述照明装置布置在所述目标组织中,并且将所述检测器装置布置成与所述目标组织或匹配流体的外部表面相接触;

- 将所述检测器装置布置在所述目标组织中,并且将所述照明装置布置在所述目标组织的外部表面之外或者与所述目标组织的外部表面接触;

- 将所述照明装置和所述检测器装置布置成紧密接近目标组织的外部表面或者与目标组织的外部表面接触;或者

- 所述检测装置通过诸如表面运动的光检测以非接触方式测量光声引起的压力信号。
- 8. 如前述权利要求之一所述的成像方法,其中,
  - 使用血管内导管将所述照明装置和所述声检测器装置布置在血管内部;或者
  - 所述照明和检测器装置的所述测量头单元是手持装置。
- 9. 如前述权利要求之一所述的成像方法,其中:
  - 所述目标组织包括以所述生物标志物为目标的光吸收指示剂。
- 10. 如权利要求 9 所述的成像方法,其中,所述光吸收指示剂包括下列中的至少一种:
  - 荧光或者载色体分子;
  - 荧光蛋白质,
  - 包含贵金属的粒子;
  - 超顺磁性粒子;
  - 碳粒子;以及
  - 可激活基底。
- 11. 如权利要求 9 或 10 所述的成像方法,其中:
  - 所述光吸收指示剂在其吸收光谱中具有陡峭改变。
- 12. 如权利要求 11 所述的成像方法,其中:
  - 所述照明波长包括被所述目标生物标志物有差别吸收的至少两种波长。
- 13. 如前述权利要求之一所述的成像方法,其中,所述目标组织生物标志物把以下至少一种作为目标:
  - 癌症疾病;
  - 心血管疾病,尤其包括动脉粥样硬化斑;
  - 炎症疾病;
  - 用于诊断目的的疾病的一个方面;
  - 疾病状态的一个方面;以及
  - 疾病治疗的一个方面。
- 14. 如前述权利要求之一所述的成像方法,其中,所述目标组织包括以下中的至少一种:
  - 小动物的组织;
  - 介观尺寸的组织,即从亚毫米到厘米范围的组织;
  - 至少一个人类器官的组织。
- 15. 一种成像装置,其适于对包括目标组织生物标志物的目标组织进行多光谱光声断层摄影 (MSOT) 成像,所述成像装置包括:
  - 照明装置,其适于利用在由所述目标组织生物标志物所吸收的若干照明波长的至少一种脉冲照明模式照明所述目标组织;
  - 检测器装置,其适于对从所述目标组织中的所述目标组织生物标志物作为对所述照明的响应而产生的压力信号进行检测;以及
  - 重建装置,其适于重建所述目标组织中的所述目标组织生物标志物的分布的定量断层摄影图像,其中,所述重建装置包括:
    - 适于根据照明所述目标组织的所述光模式并且根据所述照明波长计算光子传播模型

的处理器，

适于实施光谱处理方案的处理器，以及

适于实施提供所述断层摄影图像的反演方案的处理器。

16. 如权利要求 15 所述的成像装置，其中：

- 将所述照明装置和所述检测器装置集成在公共测量头单元中。

17. 如权利要求 16 所述的成像装置，其中，所述测量头单元包括照明元件和传感器元件的阵列。

18. 如权利要求 17 所述的成像装置，其中，所述阵列包括以下中的至少一种：

- 所述照明元件和所述传感器元件的线形布置；以及

- 所述照明元件和所述传感器元件交替分布的矩阵形布置。

19. 如权利要求 15 至 18 中的一项所述的成像装置，其中：

- 所述照明装置适于沿着至少两个不同的散布投射方向照明所述目标组织。

20. 如权利要求 15 至 19 中的一项所述的成像装置，其中，将所述照明装置和所述声检测器装置配置用于以下中的至少一种：

- 布置在血管中，特别地，所述照明装置包括光纤或光波导；以及

- 用于提供与所述目标组织的外部表面的接触。

21. 如权利要求 15 至 20 中的一项所述的成像装置，其中：

- 将所述照明装置和所述检测器装置中的至少一个包括在内窥镜、腹腔镜或者间质装置中。

22. 如权利要求 15 至 21 中的一项所述的成像装置，其中，所述重建装置适合于应用反演方法和光谱处理，以便构建血管的图像，尤其是冠状或者颈动脉的图像，其中，所述图像代表在所述目标组织中的所述生物标志物的空间分布。

## 组织生物标志物的定量多光谱光声断层摄影 (MSOT)

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于对目标组织标志物进行定量三维感测和成像的方法和装置, 尤其其用在使用多波长照明的临床、小动物和小生物成像应用中。

### 背景技术

[0002] 活体内功能和分子标志物的非侵入式成像是生物发现、药物发现和一些临床应用中新兴并且重要的能力, 其超出解剖成像和迟缓的疾病鉴定。可视化组织生物标志物的另一个重要前景是能够通过监测特定主要分子或者下游目标检查和量化活体内的治疗反应。随后可以在从小时到天的时标上对疗效进行动态探测。这种能力与现今主流的具有传统的后期终点药效的医疗保健形成对照, 这种实践常常损害了及时校正和对具有可能致命结果的无效治疗策略的排除。

[0003] 类似的, 虽然显微镜给了生物学前所未有的洞察力, 但是它仅能够穿透组织中数百微米。因此, 在活体内的生物观测受限于显微镜穿透限制。显然, 能够在组织中穿透更深并且可视化微观对比度或者利用新的对比机制的方法在生物现象的动态观测中、在开发研究中、以及在药物发现过程中是极其重要的。

[0004] 组织的光学功能以及分子介观和宏观成像打开了对于活体内许多病理过程研究的新途径。事实上, 光学波长提供了能够用于多种询问的、从血氧内在功能信息到分子传感的多种探测机制。使用外部给予的荧光光学试剂通过允许可视化否则不可见的细胞和亚细胞过程进一步增进了非侵入式光子成像。例如, 使用造影剂和专用于蛋白质和酶的荧光指示剂显示出区分诸如炎症和肿瘤进展的若干不同疾病生物标志物的高可能性。

[0005] 美国专利 6, 641, 798 公开了对诊断成像和治疗有用的肿瘤目标光学造影剂。所描述的生物轭合物 (bioconjugate) 包括具有多种二和四 (羧酸) 同系物的青蓝染料。可以将该化合物配合到生物活性肽、碳水化合物、荷尔蒙、药物或者其它生物活性试剂。与更大分子量的成像试剂相比, 该化合物的小尺寸使其更易于递送到肿瘤细胞。在用于检测肿瘤和其它异常情况、用于局部治疗、用于光声肿瘤成像、检测和治疗、以及用于超声波荧光肿瘤成像、检测和治疗的内窥镜应用中, 这些造影剂对于诊断成像和治疗是有用的。荧光分子断层摄影 (FMT) 还能够以毫米分辨率在宏观尺度上、即在动物内的深层组织中感测从皮摩尔到毫微微摩尔数量级的荧光物。该技术与扩散光学断层摄影共享断层摄影原理, 并且利用多投影照明, 将该多投影照明与描述组织中光子传播的数学模型相结合, 以便重建荧光染料浓度的三维断层摄影图像。

[0006] 美国专利 6, 615, 063 描述了一种荧光介导的分子断层摄影成像系统, 其旨在检测深层组织中的近红外荧光激活。该系统能够使用作为目标的荧光分子探针或者高灵敏度可活化荧光分子探针。这种探针添加了分子特异性并产生了高荧光对比度, 以便允许尽早对活体内的诸如癌症的疾病组织进行检测和分子目标评估。

[0007] 最近, 使用光声 (光子声) 的组织断层摄影也展示了以超声波分辨率实现从数毫米直到数厘米范围穿透深度的能力。光声成像依赖于在吸收了脉冲光之后的光声诱导信号

的超声检测。所生成的宽带超声波的振幅反映了组织的局部光吸收属性。由于与光相比，超声波在生物组织中的散射极其微弱，所以生物医学光声成像将高光吸收对比度与仅受限于超声衍射的良好空间分辨率相结合。经证明，光声成像进行以下成像是有效的：脉管树、肿瘤血管新生、血氧监测、以及对组织载色体的敏感度、吸收光的纳米粒子和染料、以及显色检验。

[0008] 例如，美国专利 5,840,023 教导了一种激光光声成像系统，其利用激光诱导瞬态压力（声）波的轮廓的时间分辨测量。通过优选在诊断感兴趣的吸收组织中产生的声源发射压力波。该技术允许可视化所吸收的光线在活体内受激光脉冲所照射的混浊、分层和异质组织中的分布。激光光声断层摄影能够用于表征正常组织结构和性能的特性、以及用于检测组织病变。能够采用激光光声成像系统进行成像的光学异质体包括诸如肿瘤、受损组织的异常组织，血管和其它分层组织。此外，能够获得器官和器官组成部分的三维图像。

[0009] 因此，通常应用多光谱检测作为更好地区别各个感兴趣对象的光谱特征图的方式。例如，美国专利 6,208,749 公开了一种用于皮肤组织的多光谱成像的系统，其使得当受恰当经滤波光线照明时能够基于感兴趣皮肤区域的直接数字成像或者其彩色摄影图片的数字化自动表征该感兴趣皮肤区域的状况的特性。对与纹理、不对称性、斑点和边界不规则相关的参数自动进行估计。由数字处理器基于这些参数自动表征感兴趣区域的特性。感兴趣区域可以包括皮肤病变，在这种情况下，使病变特性表征为恶性或者良性的。

[0010] 在美国专利 6,760,609 中，建议了一种用于通过测量具有第一波长和第二波长的光穿过组织的透光率确定动脉血氧饱和水平的方法。所测量光透射的稳态分量用于选择适当的校准曲线。使用具有所选择的氧-和脱氧-血红蛋白光谱特征图的校准曲线，所测量光透射的脉动分量用于确定动脉血氧饱和水平。还提供了一种血氧定量系统，其中，使用多个光透射测量结果确定血氧饱和度。

[0011] 在光声光谱学中，多波长方法之前应用于区别血液载色体（J. Laufer 等，“Phys. Med. Biol. ”, vol. 52, p. 141-168, 2007, US 7 298 869）。

[0012] 美国专利 6,498,942 还公开了一种光声设备，其包括脉冲辐射的辐射源和探针，该探针具有将要与动物身体的组织部位放置得很近或者接触的正面。探针还包括在探针的正面表面上终止并且在它们的另一端连接到脉冲激光器的多根光纤。在探针的正面中或正面上还安装了用于检测来自组织部位中血液对辐射脉冲的声响应的换能器，该换能器连接到将换能器信号转换成静脉血氧合测量的处理单元。建议了在美国专利申请 2004/0127783 中所公开的用于对染料标志物进行成像的另一种方法，其使用两个波长（在染料荧光频带内和外）生成具有和不具有染料激励的图像，并且为了图像增强合并那些图像。

[0013] 上述照明技术的限制是当对在光学上复杂的诸如组织的结构操作时，所得到的图像是目标载色体和其它原生组织载色体的组合效果。这种复杂性在分子成像应用中特别重要，其中，在出现许多其它非特异性组织吸收体时必须对分子标志物进行分解。另外，光声学（或：光子声学）观测至今仍只限于利用单方向同质照明，工作在这样的假设下，即类似同质照明将发生于光在组织中传播时。

[0014] 例如，WO 2007/084771 描述了一种递送照明的方法，其建立了“能量通量在身体内部任何给定平面或者切片内的均匀分布”。由于组织异质性是未知的并且能够在组织内部的任何给定平面上施加明显的光强度改变，所以这种照明场在实践中是很难实现的。当考

虑诸如老鼠躯干的圆柱形对象时,对单方向照明在极坐标中的转换导致利用多个照明点,布置这些照明点使得光指向对象在纵轴意义上的中心。在该情况下,为了简化照明和检测布置,要求研究的组织是由水或者类似流体包围的。

## 发明内容

[0015] 本发明的目的是提供一种改进的、特别用于临床和临床前成像或者实验室研究目的的成像方法,其能够避免常规技术的缺点。特别地,本发明的目的是提供一种以增加的精度的成像方法,使得能够进行组织中的三维定位和分子探针量化的成像方法。此外,本发明的目的是提供一种改进的、特别适合用于执行本发明的成像方法的成像装置。提供该方法和装置产生(特别在实际实施中)对活体内组织生物标志物的高精确区分。

[0016] 通过包括独立权利要求的特征的成像方法和/或成像装置解决上述目的。在从属权利要求中定义本发明的有利实施例。

[0017] 本发明基于组织标志物定量三维感测和成像的一般技术教导,特别是在临床、小动物和小有机体成像应用中,其使用多波长照明,同时计入光子在组织中的传播以实现多光谱光子激励场的精确了解,该多光谱光子激励场又生成声压波。为了实现具有前所未有的图像质量、逼真度和整体精确性的三维生物标志物图像,该方法将压力波测量与光子传播模型和多光谱信息结合在一起。

[0018] 因此,对于本发明的第一方面,通过对包括目标组织生物标志物的目标组织进行多光谱光声断层摄影(MSOT)成像的方法解决了上述目的,该方法包括以下步骤:在由目标组织生物标志物所吸收的若干照明波长上以至少一种脉冲照明模式照明目标组织;检测来自目标组织生物标志物的压力信号(特别是声信号),其中,由目标组织中的目标组织生物标志物响应于所述照明产生压力信号;以及重建目标组织中的目标组织生物标志物分布的定量断层摄影图像,其中,使用光子传播模型、光谱处理方案、以及提供断层摄影图像的反演方案对压力信号进行分析,该光子传播模型取决于照射目标组织的光模式并且取决于照明波长。

[0019] 因此,对于本发明的第二方面,通过成像装置解决上述目的,该成像装置适于对包括目标组织生物标志物的目标组织进行多光谱光声断层摄影(MSOT)成像。该成像装置包括:照明装置,其配置用于以至少一种脉冲照明模式照明目标组织,所述至少一种脉冲照明模式包括目标组织生物标志物所吸收的若干照明波长;检测器装置,其配置用于检测从目标组织中的目标组织生物标志物作为对所述照明的响应所产生的压力信号;以及重建装置,其重建目标组织中的目标组织生物标志物分布的定量断层摄影图像。该重建装置包括计算光子传播模型的处理器、执行光谱处理方案的处理器、以及执行提供断层摄影图像的反演方案的处理器。根据本发明所构建的图像表示至少一种生物标志物在目标组织中的空间分布。

[0020] 优选地,为了构建脉管、特别是像冠状或颈动脉的血管的图像,重建装置适于应用反演方法和光谱处理,其中,该图像表示生物标志物在脉管壁处的空间分布。

[0021] 有利地,本发明将组织中的波长调谐数学光子建模与多光谱处理技术结合在一起,以改进在不同成像尺度上的功能和分子成像。利用本发明,实现具有前所未有的图像质量、逼真度和整体精确性的三维生物标志物图像。

[0022] 此外,本发明提供了多光谱照明生物标志物指示剂成像装置,其能够利用小波形因数构建以检测组织生物标志物。有利地,该装置能够应用于对生物样品中的分子标志物进行成像,并且能够应用于临床应用中。特别有利的应用包括在临床炎症和心血管应用以及在其它活体生物样品中分解荧光蛋白质和 / 或外在给予的载色或荧光染料。

[0023] 本发明是基于发明人的下列考虑的。为了利用光学方法检测目标组织中的生物标志物,在生物标志物(或者生物标志物指示剂)的区域处局部递送光。然而,随着光在组织中传播,通过引起也是波长相关的、能量在多个组织成分中的异质沉积,内部组织吸收和整体光传播特性改变了传播模式。因此,在所检测的信号上隔离生物标志物的贡献成为一种挑战。

[0024] 如在上述背景部分所概述的,已经在功能测量中利用了包括光声方法的多光谱方法,以分辨所选择波长中的组织衰减,并且导出氧-和脱氧-血红蛋白、细胞色素氧化酶以及其它可能的组织载色体和外部给予的染料的浓度。然而,常规实施方式假定简单的光子传播模式。通用常规假设是平面波照明将导致组织中平面上的均匀光子分布,这是一种非常粗糙的假设,到目前为止仅得到表面血管图像。

[0025] 与常规技术相反,发明人开发了执行组织生物标志物指示剂的光声成像的方法,其不仅提供了表面的真实三维和定量成像,还提供了位于更深处的造影剂的真实三维和定量成像。与应用于分辨通用载色体的技术相比较,本发明的一个特别有利的特征是:将多光谱测量与组织中波长相关的光子传播模型结合在一起,以便提供对光子在组织中传播的精确估计。该方法对于提供精确的光声图像是必不可少的,并且在临床成像中特别重要,然而常规光声成像的一般假设(均匀照明、浸入匹配流体中)是不切实际的。因此,本发明的一个特征是提供在目标组织中光子分布的定量信息。

[0026] 根据本发明,对光分布的校正能够应用于生物标志物分布的重建图像。备选地,将对光分布的校正直接应用于所检测到的原始光声信号。在该情况下,将使用已经归一化的原始光声记录重建最后量化的光吸收图像(例如,通过背投影)。

[0027] 通过光声方式对真实组织中的分子标志物分布进行成像还可能出现另外的挑战。首先,在活体内的光吸收对比度在一些波长可以高达两个数量级。特别地说,具有高血容量的一些区域是吸收性非常强的,使得很难从高吸收背景中区分出标志物。从真实组织获得的图像通常将表示不仅由感兴趣的分子标志物、还有由许多组织载色体所增加的吸收贡献,其中,该组织载色体比如为黑色素、红细胞等可以随着波长(尤其在可见光中)相当程度改变它们的光吸收的组织载色体。这些载色体中的一些可能具有与感兴趣的生物标志物的消光 / 吸收光谱的明显串扰,这还可能使其相对于背景的检测复杂化。

[0028] 因此,本发明的另一个重要特征是应用多波长光谱匹配过程,其并入了之前已知或测量的标志物光谱以及最重要的内部组织成分。这对于实现在高异质组织中分子标志物累积的量化是重要的。有利地,在图像形成的各个阶段期间可以施加光谱匹配过程,该图像形成的各个阶段例如,在光子传播模型计算期间、以及 / 或者通过背投影从光声数据进行图像重建期间。

[0029] 多波长激励被视为对分子成像应用是特别有利的,因为其不需要“基线”测量,即不需要在给予分子标志物之前的测量。因此,能够以高灵敏度对具有较长累积或激励时间的分子标志物或者内在组织分子标志物(诸如荧光蛋白质)的调制进行精确检测。相反

地,由于提供了在多个波长的照明,所以该方法甚至可应用于对动态现象的成像中,例如血液动态或者在小时间周期(诸如 ICG)上具有变化浓度的非特异性染料的循环,然而,基于之前对动力学的知识优选施加校正步骤。

[0030] 由于本发明在光声模式中的优良空间分辨率、使用非电离辐射、以及增大的能够影响检测灵敏度的(诸如许多目标或者可激活荧光物、荧光蛋白质或者载色体物质)分子标志物的可用性,所以本发明使得分子成像能够具有强大的潜在应用。

[0031] 与具有相对宽带的光学吸收特性的大多数纯载色体相比,许多诸如 Alexa 或者基于 Cy 染料的荧光染料、ICG、荧光蛋白质(GFP、RFP)在它们峰值激励光谱附近呈现出尖锐的共振,使得它们成为用于高灵敏度多波长成像的方便候选。同时,一些荧光染料(尤其在近红外中)拥有与低量子产率相结合的超过  $10^5 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$  的相对较高的摩尔消光系数(起到有利于在光声信号产生的作用)。因此,虽然可以开发更特异性的纯载色分子标志物,但是即使在出现高度吸收组织载色体的情况下,也能够有用的生理学浓度上实现可容易利用的荧光物成像。在甚至更大数目波长上的采集能够导致以更长采集时间为代价独立分辨多个吸收体、标志物、以及荧光物。

[0032] 优选地,采用声检测器装置检测压力信号。备选地,能够利用光学测量感测目标组织表面的变化来获得压力信号。利用光学检测进行操作,能够将本发明性方法在自由空间模式和完整投影模式中用于完整身体小动物成像(G. Zacharakis 等, PNAS 102(51): pp. 18252-18257, 2005)或根据所成像对象的维度以可变分辨率的介观成像(C. Vinegoni, C. Pitsouli, D. Razansky 等, NATURE METHODS 5(1), 2008)。

[0033] 以断层摄影反射或透射照明的实施方式能够在诸如透射照明模式中或者在 4cm 到 5cm 深度的反射模式中进一步用于在穿过乳房组织数厘米进行检测中的临床成像,例如在检测心血管或者神经疾病中。利用声检测(类似超声)进行操作,能够在类似应用和几何移植中以增加的(像超声波那样)分辨率应用本方法,然而,典型情况下通过匹配介质,例如匹配流体或胶体,进行声检测。

[0034] 根据本发明的优选实施例,照明模式包括以分时方式的至少两个光谱上的不同波长范围。优选地,照明步骤包括利用至少两个整形脉冲照明模式照明目标组织,将其依次指向到目标组织。特别优选地,根据所成像对象的尺寸以及其与对压力测量进行记录的点的距离,给照明模式提供低于 1s、优选低于 1ms、最低到  $10 \mu\text{s}$  的时间间隔。必须选择最小可能时间间隔,使得必须在发出下一个照明脉冲之前对源于所成像区域中所有点的压力信号进行测量。以这种方式,能够避免利用不同波长范围所采集的压力信号的失真。

[0035] 根据本发明的另一个优选实施例,照明模式的至少两个光谱上的不同波长范围包括至少两个波长,目标生物标志物对这两个波长分别具有不同的吸收。所述不同波长范围覆盖了至少两个光谱吸收区域,目标组织生物标志物在这两个光谱吸收区域具有不同的吸收值。优选地,生物标志物分子的吸收光谱在低于 100 纳米特别是优选低于 70 纳米范围内,例如在 20 纳米到 50 纳米的范围内变化。

[0036] 所考虑的光子传播模型不仅计入了目标组织中的吸收异质性,如果必要,还计入了扩散异质性。根据本发明的进一步优选特征,优选在下列方法中的至少一种的基础上计算光子传播模型。

[0037] 首先,能够使用光子传输方程的解来计算(构造)适于目标组织中照明几何和压

力信号检测的光子传播模型。第二,能够使用目标组织中的光子传输的经验模型来计算光子传播模型。

[0038] 利用第一和第二种方法,能够根据目标组织的具体几何条件计算照明光通量的分布。光子传播模型取决于照明光波前由于目标组织中结构引起的改变,其提供了对压力信号的改进分析。例如,如本发明人(D. Razansky 和 V. Ntziachristos, MEDICAL PHYSICS 34(11) :pp. 4293-4301, 2007) 之前所给出的,能够通过基于在前一个步骤中由光声图像所导出的吸收图和边界条件求解扩散方程来计算通过样品的光通量。作为另一个例子,对于光子将在组织中穿透数毫米到数厘米的大多数临床应用,扩散模型可能是适当的。相应地,对于小动物并且特别对于介观成像,介观意味着 0cm 到 1cm 大小的组织,更精确的光子传播模型的解,包括传输方程的数值或分析解,一般将是优选的。

[0039] 第三,并入入射光子分布和 / 或照明模式的模型能够用于计算光子传播模型。该变体是优选的,如果给照明模式提供预定的光子密度几何分布。作为例子,如果在光纤输出端提供照明模式,就在点形入射光子分布和照明光球形传播的基础上计算光子传播模型。对于具有矩形照明阵列的另一个例子,相应采用引入光子传播模型的入射光子分布和 / 或照明模式。

[0040] 第四种方法,能够使用所检测到的压力信号和 / 或在任何重建阶段所产生的光声图像来计算光子传播模型。在该有利实例中,不需要对照明场的假设,使得该方法能够在任何照明设置中工作,从操作具有多个照明区域的手持型扫描器到血管内成像。这是本发明特别优选的特征之一。虽然大多数常规系统遵循旨在利用匹配流体和某些允许均匀照明组织的光学布置的方针,但是该实施例不依赖于源和检测器几何设置的细节。另外,使用多光谱成像方法允许在非特定吸收背景上在功能和分子成像意义上分辨重要的组织生物标志物。

[0041] 换言之,在优选实施例中,不是间接光子传播建模,而是能够直接从光声数据中提取组织中的光通量。如下采用更多细节所概述的,光声信号表示局部光通量和局部吸收系数的乘积。在大多数实际例子中,能够假定该通量与更快速的吸收系数变化相比呈现更慢的空间相关性。为了使用盲源分离方法对这两种贡献进行有效分解,可以诸如通过将组合光声响应  $\Psi^k(\lambda) = U^k(\lambda) \mu^k(\lambda)$  拟合到包括具有不同空间特性的两个或多个基的稀疏表示库 (sparse representation dictionary) 内,来利用以上事实。本方法的特定优势是其独立于特定实验几何和测量条件。

[0042] 根据本发明,为了进一步改进本发明的图像重建,能够结合上述用于计算光子传播模型的方法。

[0043] 提供本发明性方法的反演步骤用于从一系列所测得的压力信号重建生物标志物的三维分布(例如)。在每种情况下,基于特定几何和物理特性以及所使用检测元件的空间分布,具体的反演方案将不同。典型地,能够通过将每个点检测器所记录的原始或者光谱处理信号背投影到虚拟成像的体积中、并且汇总所有检测器位置(投影)来完成该反演。

[0044] 反演还可以包括由光子传播模型(光分布模型)对原始光声信号或图像的归一化。因此,对于本发明的优选实施例,反演方案在断层摄影重建中结合了光子传播模型和声传播模型,以产生定量断层摄影图像。

[0045] 根据本发明的上述实施例,反演方案优选以迭代形式结合光子传播模型和 / 或声

传播模型。在许多实际实施方式中,特别是在小动物和临床应用中,能够将光声重建的光学吸收图以迭代形式馈送到光子传播模型内,以进一步改进光子传播的预测和所得到的光声重建。

[0046] 作为本发明的另一个优势,能够在图像重建的各个阶段期间执行光谱处理方案。特别地,根据本发明的优选实施例,光谱处理方案包括到反演方案中的集成、对所采集的压力信号数据的处理步骤、以及 / 或者对重建图像数据的处理步骤。

[0047] 由于改进的、特别是基于光子传播模型和光谱模型的压力信号数据处理,本发明提供了设计成像装置的新的选择,其适于实现本发明性成像方法。根据本发明的第一有利变体,能够将照明装置和检测器装置,具体而言,照明光输出元件和其传感器集成到集成部件(称为:测量头单元)中。使用测量头单元在执行成像和检测步骤方面提供了重要的优势。由于能够简单地放置测量头单元与将要研究的目标组织成分接触,所以易于放置照明和检测器装置。特别是,例如在像血管的中空器官或脉管中能够将测量头单元放置在目标组织的内表面上,或者,能够将测量头单元放置在目标组织的外部表面上,例如在表皮上。因此,对于本发明的特定有利变体,将成像装置的照明装置和检测器装置的至少一个包括在内窥镜、腹腔镜、或者间质装置中。

[0048] 作为特定优势,能够提供测量头单元作为用于非侵入式或内窥镜和腹腔镜应用的手持装置。此外,根据本发明,能够使用测量头单元而没有在测量头单元和目标组织之间的匹配流体。有利地,测量头单元与目标组织的接触对于引入照明模式以及对于采集压力信号是足够的。

[0049] 有利地,能够根据应用的特定需求设计测量头单元。根据本发明的优选实施例,测量头单元包括照明元件和传感器元件的阵列。照明和传感器元件的阵列包括照明和传感器元件以相对于彼此的距离在测量头单元接触表面上的布置,其取决于本发明的应用是平面接触表面还是曲线接触表面。

[0050] 照明和传感器元件的阵列提供了照明模式(将要引入目标组织内的照明光的几何模式)和为了断层摄影图像重建而采集压力信号的传感器元件的几何模式。对于本发明的特定优选实施例,照明和传感器元件阵列包括至少一个照明元件的线形布置和至少一个传感器元件的线形布置,以及 / 或者包括照明和传感器元件的矩阵形布置,其中二者交替分布。

[0051] 根据成像装置的第二变体,能够将照明装置和检测器装置,特别是其中的照明元件和传感器元件,作为分立元件提供。在该情况下,能够获得在调整照明和检测器装置相对于目标组织的几何和位置方面的优势。作为第一个例子,将照明和检测器装置如上所述共同布置在目标组织的外表面或内表面上。优选地,将照明和检测器装置之一布置在目标组织内,特别地,与其内表面接触;而将照明和检测器装置中的另一个布置在目标组织外,特别地,与其外表面接触。如果将照明装置布置在目标组织中,例如在脉管中或者直接在组织中的皮下环境中,就能够改进目标组织的照明,同时采用布置在目标组织外表面上的检测器装置,就能够促进压力信号的采集。

[0052] 在相反的情况下,能够将照明装置布置在目标组织的外表面上,使得能够改进照明元件相对于将要研究的组织的定位。在该情况下,能够将诸如作为内窥镜装置一部分的检测器装置布置在目标组织中,例如类似,中空器官或者目标组织的脉管,或者如果必要甚

至将其布置在皮下环境中。

[0053] 如果配置照明元件用于提供具有相对于目标组织的不同投射方向的照明光,就可以获得照明元件的阵列的另一个优势。优选布置照明元件使得获得至少两个不同的扩散投射方向。采用至少两个不同的投射方向照明目标组织具有提供复杂照明光场的特别优势,其有助于将所采集的压力信号反演成重建的目标组织图像。

[0054] 根据本发明,能够通过分辨内部组织载色体和荧光物、或者利用生物标志物指示剂即诸如荧光蛋白质的至少一种内生指示剂、或者对于某些组织生物标志物具有特异性的外部给予的探针实现组织生物标志物的检测。吸收光指示剂是优选的,例如荧光物和荧光染料或者荧光轭合物、载色试剂和基底或者基于贵金属(金、银等)或其它金属的纳米粒子试剂。有利地,能够利用本发明性方法分辨现存的分子标志物,包括荧光探针、吸收靶或者封装的纳米粒子以及荧光蛋白质。因此,利用本发明的另一个优选实施例,目标组织包括以生物标志物为目标的光吸收指示剂。这允许在基本生物成像中以及在临床前成像和临床应用中的应用。

[0055] 作为优选实施例,吸收光的指示剂包括以下的至少一种:诸如 AlexaFluor 的荧光或者载色体分子、诸如 GFP 的荧光蛋白质、诸如金纳米粒子的包括贵金属的粒子、诸如氧化铁纳米粒子(SPIO)的超顺磁性粒子、碳粒子、以及诸如 X-gal 的可激活基底。

[0056] 因此,本发明性方法采用多个吸收光的基底进行工作。通过选择在它们的吸收光谱中具有例如陡峭吸收改变的特性模式的预定生物标志物指示剂,提高了成像性能。术语“吸收光谱中的陡峭改变”是指吸收性能,该性能使得在这样的光谱窗内损失至少 80% 的指示剂峰值消光(或者吸收),该光谱窗小于 100 纳米,特别是优选小于 50 纳米、例如,在 750 纳米到 770 纳米的窗中的 20 纳米(在采用荧光分子 AlexaFluor750 的情况下)。

[0057] 由于与该区域中的普通组织载色体光谱的平滑吸收变化相比,近红外荧光标志物的消光/吸收光谱在 630nm 之上的光谱窗口中呈现陡峭下降,所以普遍特别感兴趣的是对近红外荧光标志物进行成像。以这种方式,能够容易地利用多波长方法抑制内部组织对比度,产生通过在若干不同邻近波长处所采集的光声图像的光谱匹配所获得的组织中荧光物分布的高灵敏度癌症(cancer)成像。另外,能够使用多光谱成像分辨组织中的多个吸收体/荧光物,并且如上所述,可以通过更加精确地考虑组织在所使用的每个波长的相对背景吸收衰减进一步改进整个方法。

[0058] 本发明优选用于对小动物的组织、介观尺寸的组织即具有在 100  $\mu$ m 到 5cm 范围内特别是从 0.5mm 到 1cm 范围内的典型尺寸的组织、或者人类身体(或者尺寸与人类身体可比的动物身体)的组织或组织成分进行成像。该成像优选允许获得随后诊断可以基于其进行准备的信息。本发明性目标组织生物标志物成像特别提供了用于诊断癌症疾病、心血管疾病(特别地,其包括动脉硬化斑)、炎症疾病的信息。备选地,该成像允许获得关于疾病状态和/或疾病治疗进展的信息。

[0059] 在这里描述了能够对诸如昆虫、蠕虫、鱼类和鼠类、兔子、猪的生物样品中的荧光蛋白质进行非侵入式成像的特定优选实现。在另一个实施例中,描述了对心血管疾病中的动脉粥样硬化生物标志物进行检测的特定实现。然而,能够预见癌症、免疫学、神经变性疾病等中的不同方法。

[0060] 提供定量断层摄影图像作为本发明性方法的结果。另外,能够通过以下至少一种

方式对图像进行处理:通过显示装置进行显示、存储在计算机存储装置中、采用像诸如打印机或者其它图像输出装置的记录装置进行记录、和作为输入数据提供给图像处理方法。

### 附图说明

- [0061] 在下面参考附图对本发明的更多细节和优势进行了描述,其中:
- [0062] 图 1:根据本发明的目标组织生物标志物成像的实施例的示意性表示;
- [0063] 图 2:对成像方法的优选实施例的特征进行图示说明的示意性流程图;
- [0064] 图 3 至 5:根据本发明的成像装置的测量头单元的示意性图示说明;
- [0065] 图 6:根据本发明的成像装置的照明和传感器元件的阵列的图示说明;
- [0066] 图 7 至 9:本发明性成像方法和装置的备选实施例的示意性图示说明;以及
- [0067] 图 10:用于在实验室实验中对小动物进行成像的实验设置。

### 具体实施方式

[0068] 现在专门详细参考附图,强调通过举例的方式并且出于仅对本发明的优选实施例进行说明性讨论的目的示出了细节,并且为了提供被认为是最有用并且很容易理解的本发明原理和概念方面的描述呈现这些细节。就这一点而言,不尝试进行示出比对本发明的基本理解所必需更详细的本发明结构细节,说明书与附图一起使可以如何在实践中具体化本发明的几种形式对本领域的那些技术人员来说是显而易见的。如在这里所使用的,除非明确叙述排除,否则应该将以单数叙述、并且采用单词“一”或“一个”开始的元件或步骤理解为不排除多个元件或步骤。在对附图的描述中,类似的数字代表类似的部分。图一般不是按比例绘制的。为清楚起见,从一些图中省略了非必要元件。可以在虚线中画出一些可选元件。

#### [0069] 1、优选实施例的特征

[0070] 在图 1 中图示说明了本发明的成像方法和成像装置的必要部分。成像装置 100 包括照明装置 10、检测器装置 20 和重建装置 30。将照明装置 10 布置用于以预定照明模式将照明光引入包括将要成像的生物标志物 2 的分布的目标组织 1 内。

[0071] 能够通过如下所列出的各种光源具体化照明装置 10。根据本发明的应用的需求选择所使用的特定光源。典型地,照明装置 10 包括像激光源或者发光二极管 (LD) 的光源,以及像从光源将照明光传送到照明装置 10 的输出或者接触表面的光纤的导光装置。此外,照明装置 10 优选适于在远红或者近红外波长范围内的若干照明波长处、即优选采用大于 630nm 的波长以至少一种脉冲照明模式进行发射。

[0072] 检测器装置 20 适于感测来自目标组织 1 的压力信号,由目标组织 1 中的生物标志物 2 作为对照明的响应产生该压力信号。典型地,检测器装置 20 是声检测器装置,其包括至少一个可移动的检测器元件和 / 或多个检测器元件 (阵列)。后者从诸如超声成像技术中是已知的。备选地,能够利用浸入匹配液体中的光学检测器采集压力信号,或者采用诸如通过光学干涉仪设施的光学模块非接触地感测目标组织的表面变化。

[0073] 重建装置 30 一般适合于重建目标组织 1 中的生物标志物 2 的定量断层摄影图像。重建装置 30 包括至少一个处理器 31,其适合于计算光子传播模型、执行光谱处理方案并且执行用于提供断层摄影图像的反演方案。另外,能够提供适于原始数据处理的处理器 32。

能够在公共电路系统中实现处理器 31 和 32。备选地,能够通过包括在重建装置 30 中的多个分立处理器元件实现处理器 31 的上述功能。可以利用经编程的微处理器实现每个处理器,以实现其特定功能。

[0074] 将重建装置 30 与输出装置 33 相连,其适于为了进一步处理或应用提供经重建的断层摄影图像。特别地,输出装置 33 包括至少一个像诸如计算机显示器的显示装置、像诸如计算机中存储介质的存储装置、以及像诸如打印机的记录装置。

[0075] 利用下面所列出的图 1 的成像装置 100 实施本发明性成像方法。使用照明装置 10 将照明光照射在组织 1 中感兴趣的成像区域上。在优选实施例中,在可见和 / 或近红外光谱范围中在一个或多个位置或者角度上将多个波长的脉冲照明发射到组织 1 内。这种利用光形成多投影(位置或角度)的能力有助于提供成像装置作为手持扫描器,或者血管内扫描器(见下面)。个体脉冲的持续时间优选位于纳秒范围内(即低于 100ns,特别是优选低于 10ns),其间具有至少 10 到 100  $\mu$  s 的间隔。

[0076] 在由组织 1 中的上述脉冲吸收造成的瞬时温度提升之后,在组织 1 中引起了宽带声辐射。所引起声波的幅度与对象的局部光通量、光学吸收系数和热弹性性能成比例。

[0077] 随后通过检测器装置 20 检测作为对照明的响应而生成的压力信号(声波,特别是声音)。通过将声检测器元件平移到组织 1 周围,或者备选地通过将固定检测器元件阵列放置在组织 1 附近来采集所引起的响应。

[0078] 随后,能够通过将所检测到的压力信号背投影到虚拟成像体积中或者通过各种 Radon 变换重建光学吸收。当假设热弹性属性恒定时,通过解决组织 1 中的光子传播的复合问题,能够基于不同吸收光谱对所选择的组织生物标志物 2 进行定量地重建,其是波长相关的或者基于所考虑的所有波长以相同或者相似光学属性在介质中传播的简化进行操作。

[0079] 利用处理器 32 对原始数据的预处理可以包括基本滤波和降噪。图像形成处理器 31 应用适于特定照明和检测配置的反演方案。它还应用负责将生物标志物与组织 1 中的背景吸收进行区分的光谱处理步骤,以及旨在对生物标志物图像进行量化的光子传播建模步骤。在图像形成阶段,能够基于特定实施方式和应用需求改变反演、光子传播建模和光谱处理步骤的次序。结果,产生感兴趣的组织生物标志物 2 的图像 3。

[0080] 在每种情况下,基于所使用的检测元件的特定几何和物理特性以及空间分布,特定反演方案将不同。例如,在使用声检测元件的相控阵的情况下,能够通过将简单的超声波束形成算法合并入反演过程实时形成图像。

[0081] 能够以表示组织 1 的局部光学吸收系数的(一个或多个)图像 3 的形式呈现反演的基本结果。

## [0082] 2、理论考虑

[0083] 实际上,所检测到的光声响应不直接提供局部吸收系数  $\mu(\lambda)$ ,而是提供吸收能量密度  $\Psi^k(\lambda)$  的重建图像,其表示吸收系数  $\mu(\lambda)$  和样品中光通量  $U^k(\lambda)$  的组合,即  $\Psi^k(\lambda) = U^k(\lambda) \mu^k(\lambda)$ 。由于生物组织的强烈光衰减和异质性,通常不能将通量假设为在整个感兴趣区域是恒定的。但是,仅吸收系数自身能够提供关于生物标志物分布的相关定量信息。因此,对样品内标志物的实际分布进行量化的能力有赖于在将要从光通量分布中去卷积的每个波长的光吸收图的初始重建精度。

## [0084] 光声反演

[0085] 在通过物质中光能量的短脉冲吸收造成的瞬时温度提升之后,在组织中引起宽带声辐射。所引起的声波的幅度与对象的局部能量密度、光吸收系数、以及热弹性性能成比例。反过来,它们的光谱主要取决于能量沉积变化的空间频率以及所发射脉冲的持续时间。对于 ns 范围中的脉冲持续时间,生物相关光声光谱将具有超宽带性质,根据所成像对象内光吸收变化的大小和空间分布,其具有包含在数十 kHz 和数十 MHz 之间的有用信息。

[0086] 保存所检测到的响应的正确形状对于所得到图像的正确量化是重要的。由于可能很难有效实现这种宽带检测,所以恢复初始组织响应的优选方式是从检测器的频率响应中去卷积所记录的信号。备选地,基于在诸如 Fabry-Perot 薄膜、环形谐振器、或者标准具的光谐振元件中的表面运动或者机械振荡的检测,可以使用诸如光干涉方法的超宽带检测方法。

[0087] 提供反演用于通过背投影原始信号或者光谱处理过的信号从所采集的超声压力  $p(\vec{r}', t)$  重建生物标志物的三维分布(例如)。在每种情况下,取决于所使用的检测元件的特定几何和物理特性和空间分布,反演方案将不同。例如,在使用相控阵检测器的情况下,能够通过使用简单的超声波束形成算法实时形成图像。

[0088] 一般地,在热密闭(heat confinement)的条件下,即当光能量脉冲足够短使得在脉冲期间的热扩散不明显时,在光声引起的压力  $p(\vec{r}', t)$ 、所吸收的能量密度  $\psi(\vec{r}', t)$ (以  $\text{J}/\text{m}^3$  为单位)、以及局部温度升高  $T(\vec{r}, t)$  之间的空间-时间相关性能够表示为:

$$[0089] \quad \nabla^2 p(\vec{r}, t) - \frac{1}{v_s^2} \frac{\partial^2 p(\vec{r}, t)}{\partial t^2} = -\rho_m \beta \frac{\partial^2 T(\vec{r}, t)}{\partial t^2} = -\frac{\beta}{C} \frac{\partial \psi(\vec{r}, t)}{\partial t} \quad (1)$$

[0090] 其中,  $v_s$ 、 $\rho_m$ 、 $\beta$  和  $C$  是相应的声音速度、质量密度、等压体积膨胀、以及介质的比热,所有这些量一般是空间和频率相关的。

[0091] 实践中,小于  $1 \mu\text{s}$  的激励脉冲持续时间达到了热密闭条件。当例如将小直径(例如,在  $1\text{mm}$  以下)的点形检测器元件放置在位置  $\vec{r}'$  中时,在第一次近似,它将感测到集成压力波,也就是(1)的解,即

$$[0092] \quad p(\vec{r}', t) = -\frac{\beta}{4\pi C} \int_V \frac{\partial \psi(\vec{r}, t')}{\partial t'} \frac{d^3 \vec{r}}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \Bigg|_{t'=t-r_c} \quad (2)$$

[0093] 能够以表示组织生物标志物的局部沉积的(一个或多个)图像的形式给出反演步骤的基本结果。

#### [0094] 光子传播建模

[0095] 组织生物标志物成像是基于局部光学吸收重建的。然而,如已经提到的,原始光声数据不直接表示吸收系数,而是表示样品中吸收系数和光通量的组合。在当前发明的优选实施例之一中,利用基于组织中已知光传播模型进行的组织中的光子传播的定量描述(通量率),以便从通量分解出光学吸收。

[0096] 能够使用光在扩散介质中的传输方程计算整个感兴趣区域的通量。一种扩散方程的优选近似采取这样的形式:

$$[0097] \quad -D \nabla^2 U(\vec{r}) + \mu_a U(\vec{r}) = q_0(\vec{r}) \quad (3)$$

[0098] 其中,  $D = 1/[3(\mu_s' + \mu_a)]$  是介质的扩散系数( $\mu_a$  和  $\mu_s'$  分别是吸收和经简化的散射系数)并且  $q_0(\vec{r})$  是源分布。为了求解该扩散方程,必须已知介质  $\mu_a$  和  $\mu_s'$  随空

间变化的光学属性以及在右侧的源元件的空间分布和强度。在复几何中,能够通过使用有限元法方式利用公式 (3) 计算光扩散。

[0099] 必须注意,光扩散近似仅在其尺寸比组织中的平均自由程 (MFP) 大许多倍的宏观对象中有效,其一般对应于大于 10 毫米的对象。对于更小的对象,应用对光传输方程的介观近似。在该情况下,最精确但是计算量大的方法之一是应用光传输的 Monte-Carlo 仿真。但是,如我们已经在 C. Vinegoni、C. Pitsouli、D. Razansky 等人的 NATURE METHODS 5(1)、2008 中表明的那样,能够有效地应用像 fermi 函数的一些简单分析近似。

#### [0100] 光谱处理

[0101] 当前发明通过利用多波长方法抑制内部组织对比度提供了用于对感兴趣的分子标志物进行成像的有效方法。这产生了通过对在若干不同波长采集的图像进行光谱匹配所获得的分子标志物在组织中分布的高灵敏度成像。虽然能够通过两个波长、三个和全部多个波长成像的图像减影实现该操作的最简化版本,但是这将进一步抑制背景信号。该处理能够发生在若干阶段中,有效的一个是光谱数据的同步反演,使得精确考虑到所有信息。

[0102] 一个优选实施例,其简化了计算,然而,在每像素基础上利用下列对于感兴趣分子标志物  $C^k$  的重建量 (浓度) 的一般量化公式:

$$[0103] \quad C^k = \min_{c^k} \sum_{\lambda=\lambda_1}^{\lambda_N} [\psi^k(\lambda) - c^k \varepsilon(\lambda)]^2 \quad (4)$$

[0104] 其中,  $C^k$  是在每像素 / 体素基础上感兴趣分子标志物的重建量 (浓度),  $N$  是照明波长的总数目,  $\Psi^k(\lambda)$  是像素 / 体素  $k$  中的重建吸收,  $c^k$  和  $\varepsilon(\lambda)$  分别是标志物的浓度和波长相关的摩尔吸收率。我们注意到,每个像素 / 体素中波长相关的吸收系数  $\mu(\lambda)$  将以常规形式写为:

$$[0105] \quad \mu(\lambda) = \sum_{m=1}^M c_m^k \varepsilon_m(\lambda) \quad (5)$$

[0106] 其中,  $M$  是在重建过程中所考虑的波长相关的标志物和组织载色体的总数。那么,方程 (4) 中的过程将包括在一系列浓度  $c_m^k$  ( $m = 1, \dots, M$ ) 上的最小化。

[0107] 备选地,能够假设光声图像中的每个像素  $k$  可以表示分子和其它背景组织载色体的组合贡献。对于每个所成像的波长  $\lambda$ , 这能够写成线性方程的形式:

$$[0108] \quad \mu_a^k(\lambda) = \alpha_{MM}(\lambda) c_{MM}^k + \alpha_1(\lambda) c_1^k + \alpha_2(\lambda) c_2^k + \dots$$

[0109] 其中,  $\mu_a^k(\lambda)$  是重建的像素  $k$  中波长相关的吸收,  $\alpha_{MM}(\lambda)$  和  $\alpha_1(\lambda)$ ,  $\alpha_2(\lambda)$ , ... 是分子标志物和背景载色体的摩尔消光光谱, 并且  $c_{MM}^k$  和  $c_1^k, c_2^k, \dots$  是相应的浓度。使用所测量的吸收值和 7 个波长的已知光谱, 可以随后使用线性回归方法在每像素基础上从上述线性方程中重建 (一个或多个) 分子标志物和背景载色体的浓度  $c_{MM}^k$ 。

[0110] 用于实现分子标志物区分的优选方法在于使用单步骤或两步骤方法将光谱信息包括在反演模式中。

[0111] 单步骤方法包括同时为所采用的不同波长反演断层摄影方程, 因此同时考虑到 1) 作为深度 (与源的距离) 函数的光子衰减、2) 检测过程和 3) 波长相关的测量结果。

[0112] 双步骤方法使用光谱匹配或者分解算法对原始数据进行预处理, 并且随后利用一

个经处理的测量结果作为到反演码的输入,其仅考虑到 1) 作为深度(与源的距离)函数的光子衰减和 2) 检测过程。能够通过在不同波长重建的图像实现备选的两步骤方法,并且随后逐像素地对所得到的图像进行处理。

#### [0113] 图像形成

[0114] 在图 2 中示出了图像形成过程的例子。首先原始光声记录(步骤 S1)被滤波(步骤 S2),并且被发送到反演方案中(步骤 S3)。随后,对所得到的最初重建的图像进行处理(步骤 S4),以便提取所成像目标组织的几何结构(边界、内部或外部表面)。将其提供用于为后续在组织中的光分布建模(步骤 S5),其是使用在先已知的入射在组织上的光模式计算的(步骤 S6)。以迭代方式重复该过程,其中,在每个步骤处,反演方案通过所计算的光分布对重建图像进行归一化,其也是迭代改进的。为了可视化生物标志物(步骤 S8),对图像进行用于背景吸收消除的光谱处理(步骤 S7)。

#### [0115] 3、更多应用

[0116] 本发明性方法存在大量应用。虽然不仅局限于生物医学领域,但是该技术对医学和生物成像的应用是一个重要的方向。

#### [0117] 3.1、生物成像

[0118] 图 3 示意性地图示说明了一实施例,其中,本发明用于对人类先证者 4(例如患者)的一部分进行成像,例如对包括器官 5 的目标组织 1 成像。成像装置 100 包括照明装置 10、检测器装置 20 和重建装置 30,将这些集成在公共箱 34 内,并且经光纤和电缆将测量头 40 与照明和检测器装置 10、20 相连接。

[0119] 如下在图 4 中所图示说明的,测量头 40 能够包括具有照明和传感器元件的分立部件。备选地,测量头包括集成测量头单元,如下进一步详细给出的(图 5、6),该集成测量头单元将照明元件和传感器元件包含在公共箱中。

[0120] 在优选实施例中,将试剂通过静脉或者局部注射到先证者 4、以及目标区域或者感兴趣过程。使测量头单元 40 与组织接触,使得将照明光耦合到组织内,并且能够感测压力信号。对所采集的压力数据进行处理,并且以二维或三维图像的形式呈现在监视器上。

[0121] 应用例子包括优选由巨噬细胞摄取的荧光发射试剂的给予。当在对颈动脉或者其他脉管中的动脉粥样硬化斑进行成像的情况下,它们的吸收图像产生炎症增强的区域。类似地,作为目标的吸收粒子能够显示出关于诸如肽、神经末梢等的目标分子的信息。

[0122] 图 4 示意性地图示说明了成像装置 100 相对于将要研究的目标组织 1 的调整。照明装置包括至少两个照明元件 11、12,二者相对于彼此以诸如 15 毫米距离进行放置。照明元件 11、12 与目标组织 1 的外部表面 6(例如,皮肤)的距离为诸如 20 毫米。备选地,能够布置照明元件 11、12 与外部表面 6 相接触。照明元件 11、12 包括诸如具有限定了朝向目标组织 1 的投影方向的预定发射特性的 LED。备选地,照明元件 11、12 包括与诸如在箱 34 中的成像装置 100 的激光源相连接的光纤输出端。

[0123] 检测器装置 20 包括嵌入在检测器装置 20 的表面(接触表面)中的检测器元件 21 的阵列。接触表面适于与目标组织 1 的外部表面 6 接触。检测器装置 20 包括声音传感器,如从常规超声成像装置中所已知的。

[0124] 在图 5 和 6 中图示说明了备选实施例,其中,将照明和传感器元件 11、12、21 集成到公共测量头单元 40 内。测量头单元 40 包括箱主体 41,照明元件 11、12 和传感器元件 21、

22 嵌入在箱主体 41 中。将照明和传感器元件 11、12、21、22 集成到测量头单元 40 的接触表面 42 内。分别经光纤 13、14 和电线 23、24 将元件 11、12、21、22 与集成到箱 34 中的照明和检测器装置 10、20 的相关部分相关联（例如，见图 3）。

[0125] 图 6A、6B 和 6C 图示说明了以照明和传感器元件 11、12、21、22 在测量头单元 40 的接触表面 42 的不同分布为特点的本发明的实施例。根据图 6A，给线形布置提供两行外层照明元件 11、12（例如，LED 或者光纤的输出端）和一行中间传感器元件 21（声学声音传感器）。图 6B 图示说明了具有一行中间照明元件 11 和两行外层传感器元件 21、22 的相反几何结构。图 6C 示出了元件 11、12、21、22 的矩阵布置。

[0126] 将照明元件 11、12 配置为用于以在若干照明波长的至少一个脉冲照明模式照明目标组织。作为例子，为了提供两个不同的波长范围，第一组照明元件 11（例如，用“a”指示）适于发射具有在 610nm 到 650nm 范围内波长的照明光，而第二组（例如，用“b”指示）适于发射在 670nm 到 730nm 范围内的波长。为了发射更大数目的波长范围，提供第三或更多组。

[0127] 需要强调的是，图 6 中所示的照明和检测器元件的数目是仅为了说明性目的而选择的。实践中，能够根据照明和声音检测的需求选择元件的数目。

[0128] 图 7 至 9 图示说明了本发明的其他实施例，其中，使用彼此分立的照明和检测器元件。作为例子，图示说明了对包括血管 7 的目标组织 1 进行的成像。

[0129] 根据图 7，照明装置 10 包括光源 15 和光纤 16，将光纤 16 引入血管 7 内到达将要成像的目标组织 1 的位置。检测器装置 20 包括检测器元件的阵列，其适于被带到与诸如人体的皮肤的目标组织 1 的外表面 6 接触。在操作中，发射具有不同波长范围的照明光模式，经光纤 16 到达血管 1 的内表面上。利用检测器装置 20 感测在组织 1 内由吸收生物标志物创建的压力信号。

[0130] 例如，如果使用 Cy5.5 染料作为生物标志物，瞄准在 670nm 的峰值吸收，多光谱照明装置就可能包括基于激光二极管的照明装置，其在 7 个不同波长即 610、630、650、670、690、710 和 730nm 处发射光，覆盖了染料的高和低吸收区域，从而便于后续的多光谱处理和背景吸收信号抑制。

[0131] 根据图 8，将照明装置 10 的光纤 16 和检测器装置 20 的传感器元件 25 布置在目标组织 1 中的血管内。能够将两个部件集成在内窥镜装置中（未示出）。

[0132] 根据图 9，将照明装置 10 的照明元件 11、12 布置在目标组织外部，而在目标组织 1 内的血管中提供检测器装置 20 的检测器元件 25。

[0133] 图 10 图示说明了本发明性技术在介观尺寸对象和像鼠类或其它啮齿动物、苍蝇、鱼类、蠕虫、动物胚胎的小动物的生物学成像中的优选应用。提供了包括仓 51 和保持元件 52、54 的容器装置 50，其适合于放置成像装置 100 的部件。仓 51 容纳诸如水或油的匹配流体 53。将要研究的目标（活鼠 8）放置在杆或者盘形保持元件的较低部分 54 上。

[0134] 将照明装置 10 和检测器装置 20 部分集成在箱 34（见上，图 3）中，即将其布置在容器装置 50 外部。照明装置 10 包括脉冲激光源，例如，通过使用反光镜或者光纤将脉冲激光源的光从两个相反方向 17、18 指向老鼠 8。检测器装置 20 包括声检测器元件的阵列 26。将检测器装置 20 布置在老鼠 8 的保持元件 52 的附近。有利地，关于检测器装置 20 的位置不存在特定限制。然而，优选位置将尽可能接近对象，从而获得具有高信噪比的测量结果。

为了实现上述图像重建,仅必须具有关于检测器元件的阵列相对于对象(老鼠8)的位置的信息。

[0135] 在图10中示意性图示说明的实施例不限于小动物的研究。备选地,可以对诸如人类或者更大动物或其部分的其它生物目标进行成像。作为例子,仓51能够适于容纳一部分人类患者而不是老鼠8。

### [0136] 3.2、临床成像

[0137] 优选临床应用的领域包括心血管疾病、癌症、炎症和神经变性疾病的成像,仅举出少量例子。还预期诸如生长和老化的自然状态成像。作为特定优势,可以实施本发明性近场成像,而不使用近场源装置和将要研究对象之间的匹配液体,这样本质上有利于临床应用。

[0138] 另一个应用例子包括通过类似地给予吸收粒子到身体中并且随着时间对它们的相对更新进行监测或定标(targeting),来对经药物、放射或者化学疗法的治疗效果进行成像。

[0139] 在其它实施例中,可以通过便携式装置、或者插入体腔内的内窥镜装置、或者通过经将装置可操作插入组织内的侵入过程实现相同的检测。

[0140] 意识到,为了清楚起见,还可以在单一实施例中将在单独实施例的上下文中所描述的本发明的某些特征结合。相反地,为了简便起见,还可以单独或者在任何合适的子组合中提供对在单独实施例的上下文中所描述的本发明的各种特征。虽然已经结合其特定实施例对本发明进行了描述,但是显然存在许多备选、修改和改变,这对于本领域的技术人员是显而易见的。因此,旨在包括所有这些落入所附权利要求的精神和宽范围内的备选、修改和改变。

[0141] 将在该说明书中所提到的所有出版物、专利和专利申请完全合并到这里以作参考,以使得好像每个单独出版物、专利或专利申请被专门地并且分别地指定通过引用合并于此。另外,不应该将在该申请中对任何参考的引用或者识别理解为允许利用该参考作为本发明的在先技术。

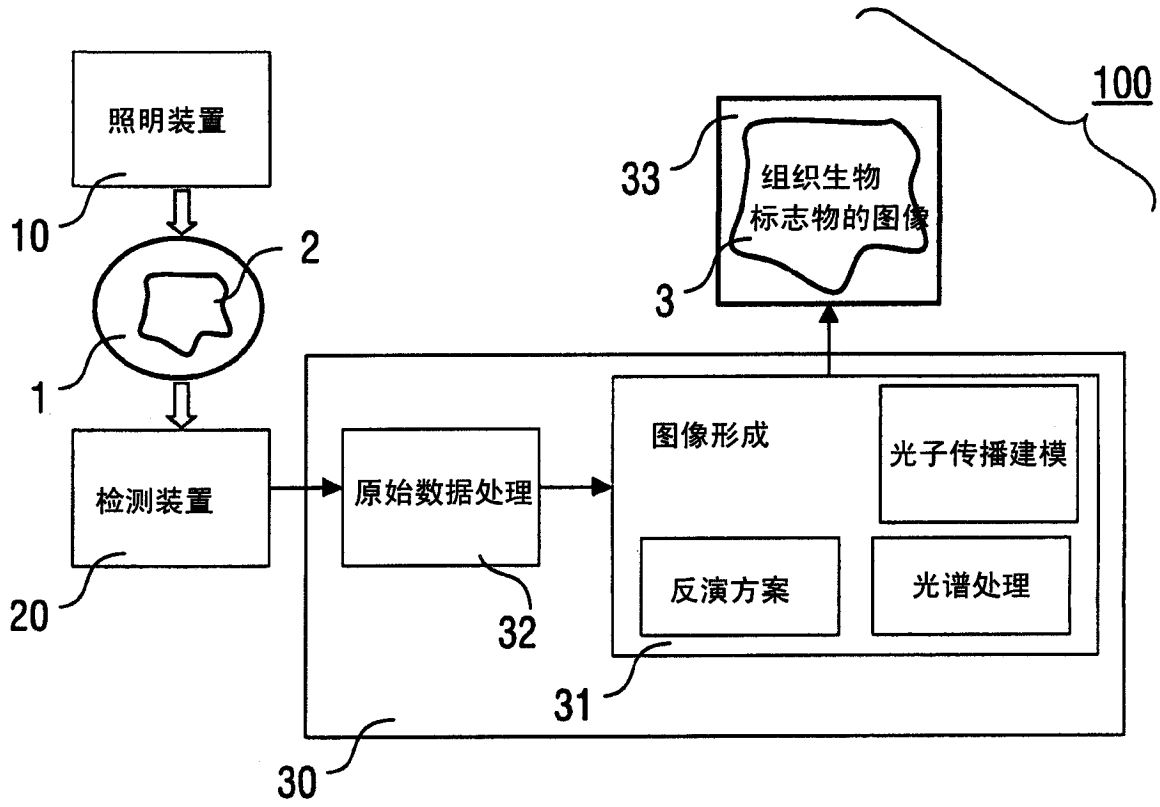


图 1

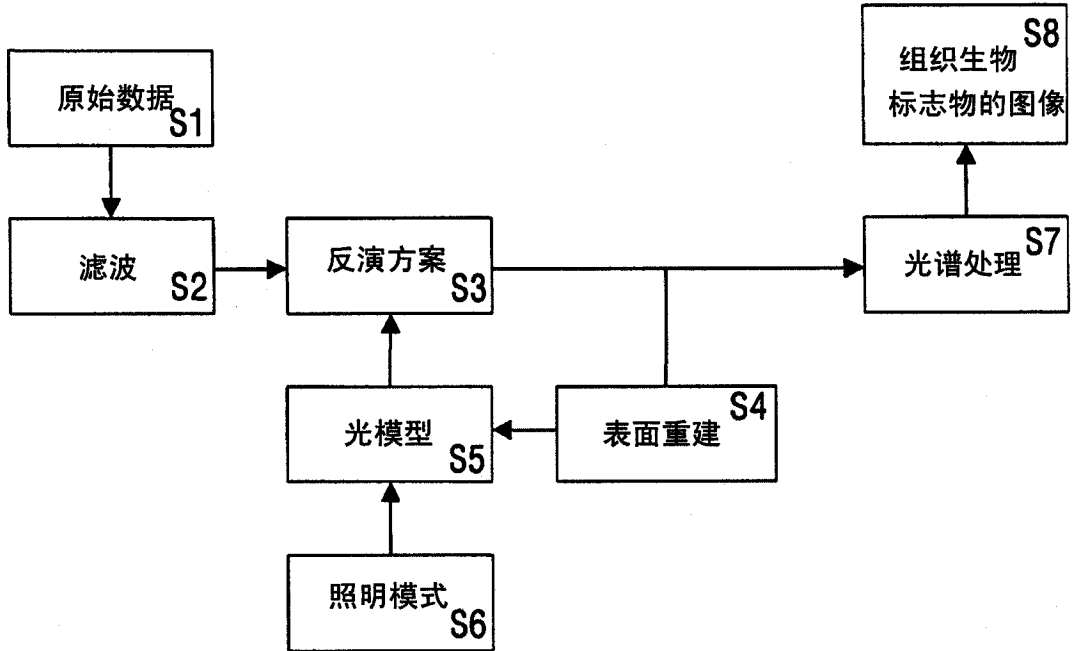


图 2

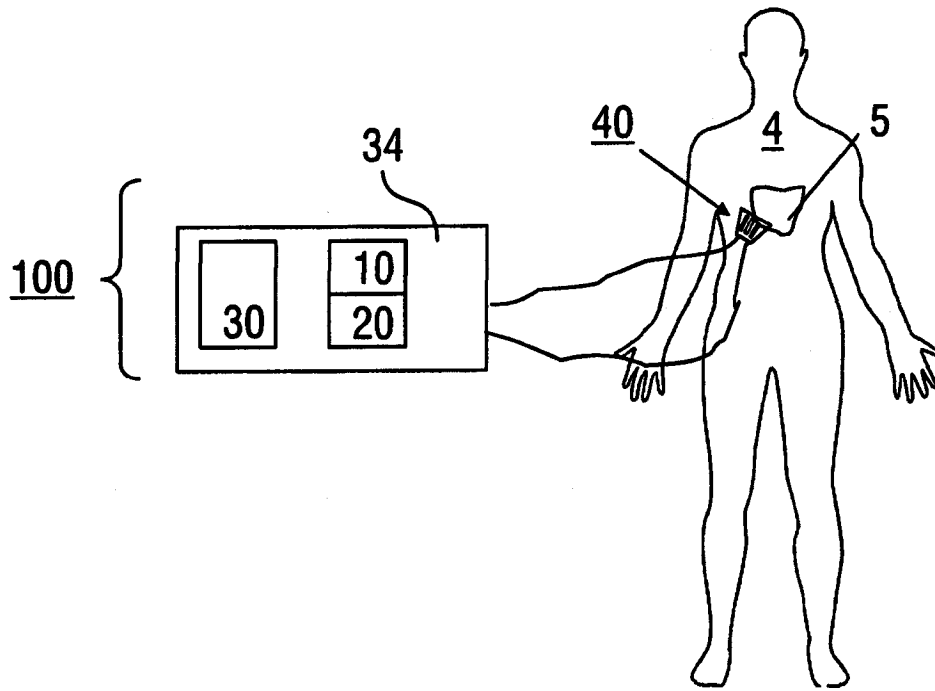


图 3

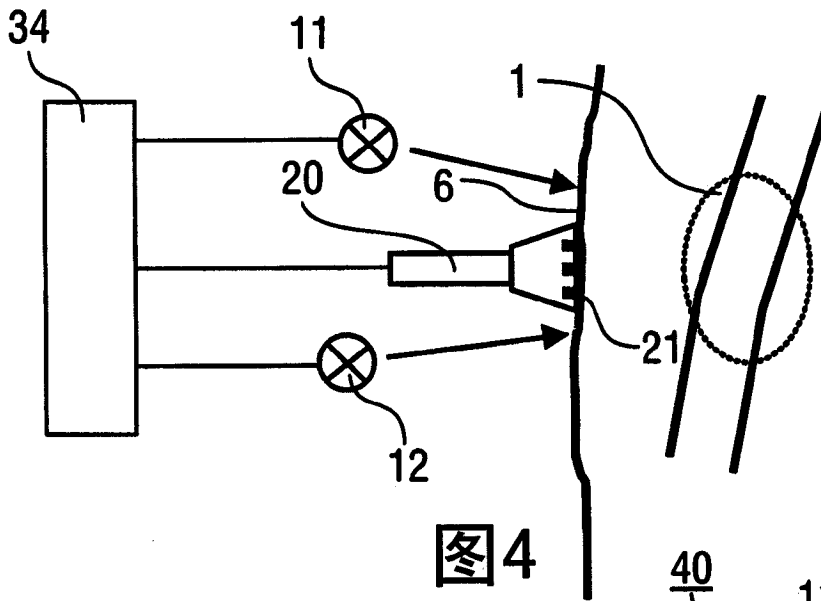


图4

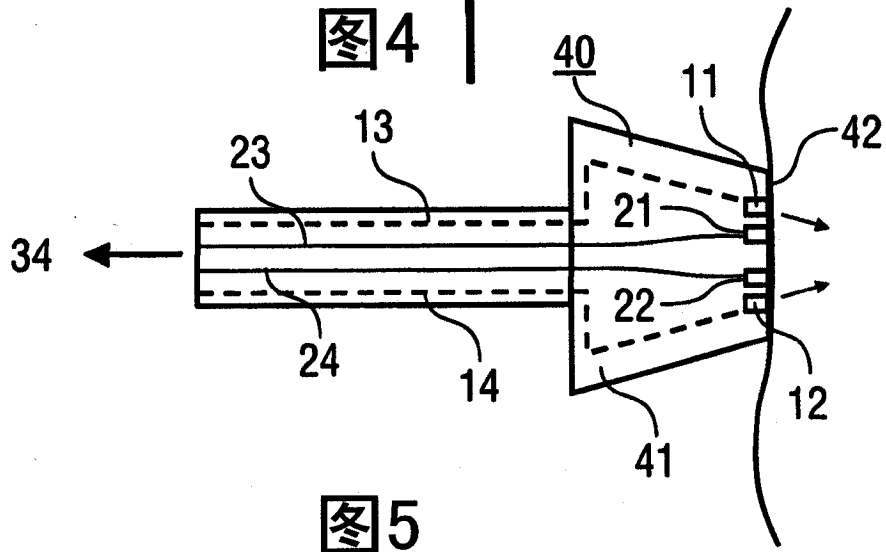


图5

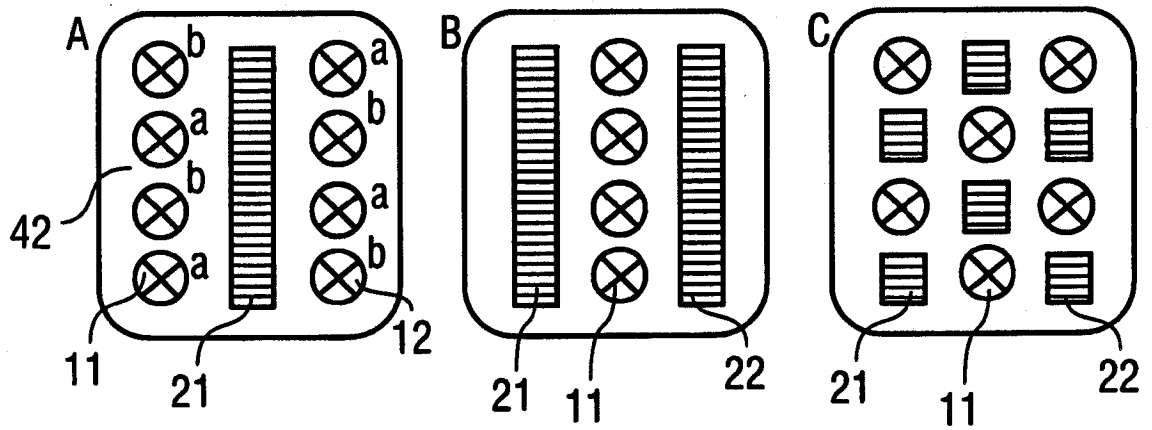


图6

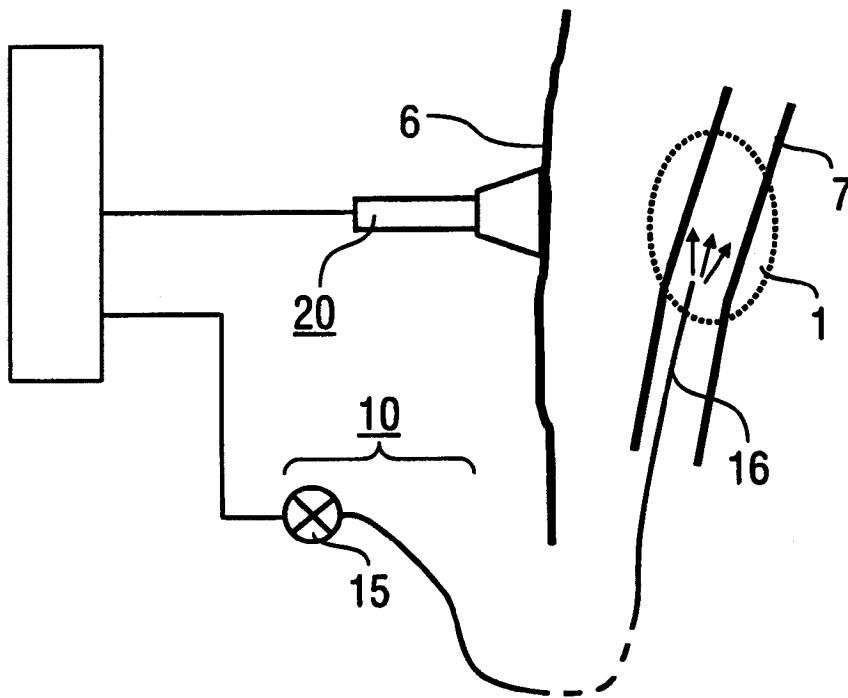


图7

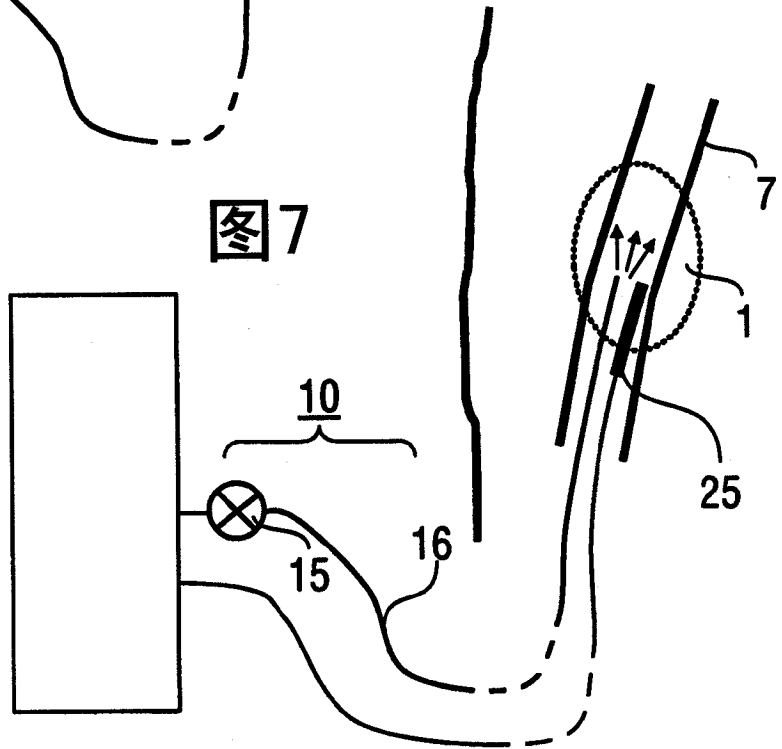


图8

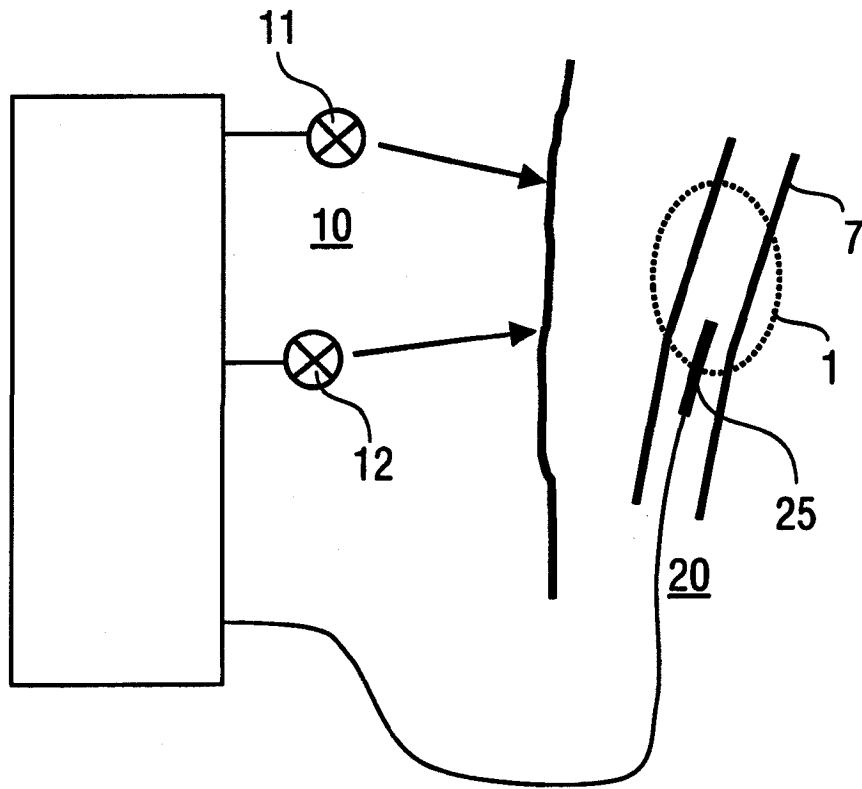


图 9

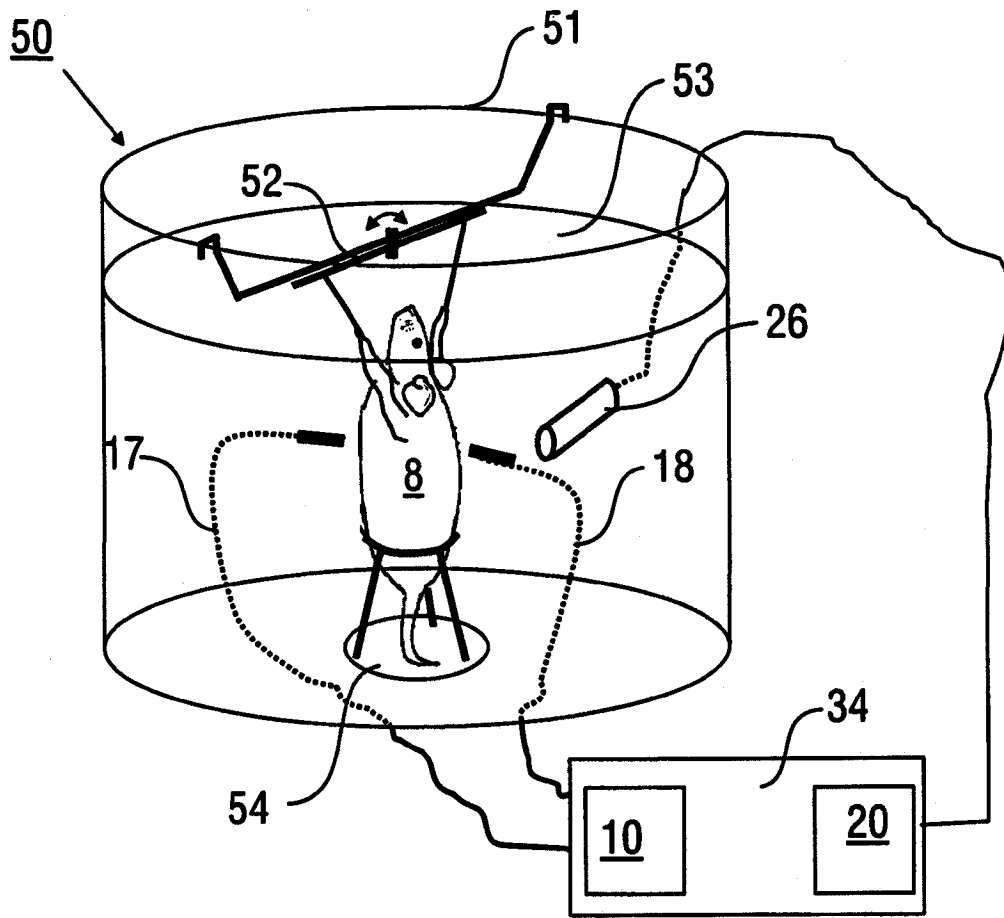


图 10

专利名称(译)	组织生物标志物的定量多光谱光声断层摄影(MSOT)		
公开(公告)号	<a href="#">CN102137618A</a>	公开(公告)日	2011-07-27
申请号	CN200880130942.4	申请日	2008-07-25
[标]发明人	D拉扎斯基 V恩齐亚赫里斯托斯		
发明人	D·拉扎斯基 V·恩齐亚赫里斯托斯		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0095 A61B5/0073		
代理人(译)	王英 刘炳胜		
其他公开文献	CN102137618B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

一种对包括目标组织生物标志物的目标组织进行多光谱光声断层摄影(MSOT)成像的方法，包括以下步骤：利用在若干照明波长上发射至少一种脉冲照明模式的照明装置照明目标组织；利用检测器装置检测来自目标组织生物标志物的压力信号，其中，该压力信号是作为对所述照明的响应在目标组织中产生的；以及重建目标组织中目标组织生物标志物的分布的定量断层摄影图像，其中，使用取决于目标组织中的照明光通量并且取决于照明波长的光子传播模型、至少一种光谱处理方案、以及提供断层摄影图像的反演方案对压力信号进行分析。此外，描述了一种用于多光谱光声断层摄影的成像装置。

