



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101622566 B

(45) 授权公告日 2011. 12. 14

(21) 申请号 200880006248. 1

代理人 康正德 谭祐祥

(22) 申请日 2008. 02. 22

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

G02B 21/00 (2006. 01)

07300822. 9 2007. 02. 26 EP

A61B 5/00 (2006. 01)

A61B 1/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 08. 26

(56) 对比文件

US 2003/0076571 A1, 2003. 04. 24, 全文.

WO 2005/029051 A1, 2005. 03. 31, 全文.

US 2005/0141082 A1, 2005. 06. 30, 全文.

CN 1687749 A, 2005. 10. 26, 全文.

CN 2105064 U, 1992. 05. 20, 全文.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2008/050652 2008. 02. 22

(87) PCT申请的公布数据

WO2008/104913 EN 2008. 09. 04

(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

审查员 喻天剑

(72) 发明人 B·H·W·亨德里克斯

A·T·M·范戈夫

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

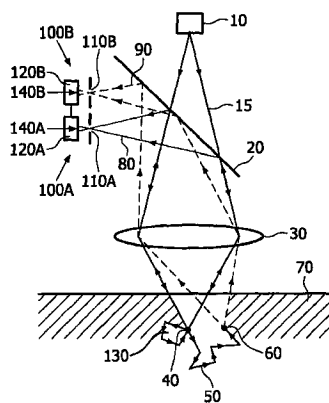
权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 1 页

(54) 发明名称

用于组织的光学分析的方法和设备

(57) 摘要

本发明涉及一种组织 (70) 的分析方法和设备, 包括: 用在聚焦区域 (40) 聚焦的光照射组织 (70); 将从聚焦区域 (40) 返回的光采集到第一探测设备 (100A) 中, 该第一探测设备 (100A) 被设置为在第一探测区域 (140A) 上通过共焦光谱法仅采集从聚焦区域 (40) 返回的光, 以生成包含关于组织 (70) 的光学属性的信息的第一信号; - 将从聚焦区域 (40) 散射到至少第二区域 (60)、从第二区域 (60) 返回的光收集到第二探测设备 (100B) 中, 该第二探测设备 (100B) 被设置为在第二探测区域 (140B) 上仅采集从第二区域 (60) 返回的光, 以生成第二信号, 使用第一和第二信号以获得关于在聚焦区域 (40) 和第二区域 (60) 之间的区域中的组织 (70) 的散射和 / 或吸收系数的信息。由于本发明, 能够收集关于组织的散射和 / 或吸收属性的信息。



1. 分析组织 (70) 的方法,其包括:

- 用在聚焦区域 (40) 聚焦的光照射组织 (70);

- 将从聚焦区域 (40) 返回的光采集到第一探测设备 (100A) 中,所述第一探测设备 (100A) 被设置为在第一探测区域 (140A) 上通过共焦光谱法仅采集从聚焦区域 (40) 返回的光,以生成包含关于组织的光学属性的信息的第一信号;

- 将从聚焦区域 (40) 散射到至少第二区域 (60) 并从第二区域 (60) 返回的光收集到第二探测设备 (100B) 中,所述第二探测设备 (100B) 被设置为在第二探测区域 (140B) 上仅采集从第二区域 (60) 返回的光,以生成第二信号,

- 使用第一和第二信号以获得关于在聚焦区域 (40) 和第二区域 (60) 之间的区域中的组织 (70) 的散射和 / 或吸收系数的信息,

其中,所述第一探测设备 (100A) 包括第一探测器 (120A) 和第一孔 (110A),所述第一孔 (110A) 位于所述第一探测器 (120A) 前方从而仅仅透过来自所述聚焦区域 (40) 的光,并且其中所述第二探测设备 (100B) 包括第二探测器 (120B) 和第二孔 (110B),所述第二孔 (110B) 位于所述第二探测器 (120B) 前方从而仅仅透过来自所述第二区域 (60) 的光,所述探测设备 (100A, 100B) 包括至少一个板,并且所述孔 (110A, 110B) 在所述至少一个板中。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中为了通过共焦光谱法扫描组织 (70) 而照射多个聚焦区域 (40),以获得关于组织 (70) 的 3D 结构的信息,并且组合关于散射和 / 或吸收系数的信息与关于组织 (70) 的 3D 结构的信息,以获得作为组织 (70) 中的 3D 位置的函数的关于组织 (70) 的散射和 / 或吸收系数的信息。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中对于每个聚焦区域 (40) 从多个第二区域 (60) 采集光。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述探测设备 (100A, 100B) 被进一步设置以测量组织 (70) 的荧光。

5. 用于分析组织 (70) 的设备,其包括:

- 用在聚焦区域 (40) 聚焦的光照射组织 (70) 的装置 (10);

- 用于采集从聚焦区域 (40) 返回的光的第一探测设备 (100A),所述第一探测设备 (100A) 被设置为在第一探测区域 (140A) 上通过共焦光谱法仅采集从聚焦区域 (40) 返回的光,以生成包含关于组织 (70) 的光学属性的信息的第一信号;

- 用于采集从聚焦区域 (40) 散射到至少第二区域 (60) 且从第二区域 (60) 返回的光的第二探测设备 (100B),所述第二探测设备 (100B) 被设置为在第二探测区域 (140B) 上仅采集从第二区域 (60) 返回的光,以生成第二信号,

- 用于使用第一和第二信号以获得关于在聚焦区域和第二区域之间的区域中的组织 (70) 的散射和 / 或吸收系数的信息的装置,

其中,所述第一探测设备 (100A) 包括第一探测器 (120A) 和第一孔 (110A),所述第一孔 (110A) 位于所述第一探测器 (120A) 前方从而仅仅透过来自所述聚焦区域 (40) 的光,并且其中所述第二探测设备 (100B) 包括第二探测器 (120B) 和第二孔 (110B),所述第二孔 (110B) 位于所述第二探测器 (120B) 前方从而仅仅透过来自所述第二区域 (60) 的光,所述探测设备 (100A, 100B) 包括至少一个板,并且所述孔 (110A, 110B) 在所述至少一个板中。

6. 根据权利要求 5 所述的设备,其中第一和第二探测设备 (100A, 100B) 的每一个都包

括位于探测器 (120A, 120B) 前方且具有至少一个孔 (110A, 110B) 以定义探测区域 (140A, 140B) 的板。

7. 根据权利要求 6 所述的设备, 其中所述探测器 (120A, 120B) 不在同一平面内。

8. 根据权利要求 5 所述的设备, 其中所述探测设备 (100A, 100B) 均包括置于各探测器前方的且具有至少一个孔的公共板。

9. 根据权利要求 8 所述的设备, 其中所述板包括与聚焦区域 (40) 相关的中央针孔 (200) 和与第二区域 (60) 相关的环状孔 (220)。

10. 根据权利要求 8 所述的设备, 其中所述板包括三个针孔, 一个针孔 (310) 与聚焦区域 (40) 相关, 另两个针孔 (300, 320) 相对于第一针孔 (310) 对称地位于每一侧, 所述另两个针孔与第二区域 (60) 的两个不同位置相关。

11. 包括如权利要求 5 所述的设备的导管或内诊镜。

用于组织的光学分析的方法和设备

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于组织的光学分析的方法和设备。

背景技术

[0002] 光学测量被用以确定组织的物理属性。在那些测量中,光被照射到组织上,与组织相互作用,而且返回的光被探测和分析,以便于从中推断组织的属性。通过区分癌变的与正常的组织,那些测量被用于例如活体组织的癌症诊断。

[0003] 从组织的被探测区域返回的光包含对与组织的被探测区域的光学属性相关联的分析有用的信息。许多技术表明:除了这种信息以外,还存在对组织的被探测区域附近组织的散射和/或吸收属性加以确定的需求。实际上,例如在癌症探测中,散射和/或吸收系数的改变是区分癌变组织和正常组织的重要特征。

[0004] W02005/029051 公开了一种用于确定介质物理特征的方法和设备,包括:

[0005] - 用光源产生辐射;

[0006] - 把探针放在介质的样品上,该探针包括具有第一直径的第一光纤,以及具有第二直径的至少第二光纤;

[0007] - 通过第一光纤,发送来自光源的光;

[0008] - 通过第一光纤采集第一反向散射辐射,并通过第二光纤采集第二反向散射辐射;

[0009] - 产生基于第一反向散射辐射的第一信号,以及基于第二反向散射辐射的第二信号;

[0010] - 用第一信号和第二信号将测得的微分反向散射信号确定为波长的函数,其特征在于

[0011] - 通过把测得的微分反向散射信号曲线拟合成反向散射函数来计算物理特征,其中反向散射函数是光子的平均自由程的函数。

[0012] 但是,这种方法或设备意味着要使用两根彼此并排放置的光纤,而这不是很实用的。此外,光纤的使用使得在表层(诸如上皮层)中的组织不能被扫描,而仅能被逐点地探测。

发明内容

[0013] 因此,本发明的目的是要提供一种用于分析组织的方法和设备,其允许获得关于被探测区域周围组织的散射和/或吸收属性的信息,其易于实现,而且允许对组织进行扫描。

[0014] 根据本发明,提供了一种分析组织的方法,其包括:

[0015] - 用在聚焦区域聚焦的光照射组织;

[0016] - 将从聚焦区域返回的光采集到第一探测设备中,该第一探测设备被设置为在第一探测区域上通过共焦光谱法仅采集从聚焦区域返回的光,以生成包含关于组织的光学属

性的信息的第一信号；

[0017] - 将从聚焦区域散射到至少第二区域且从第二区域返回的光收集到第二探测设备中, 该第二探测设备被设置为在第二探测区域上仅采集从第二区域返回的光, 以生成第二信号,

[0018] - 使用第一和第二信号以获得关于在聚焦区域和第二区域之间的区域中的组织的散射和 / 或吸收系数的信息。

[0019] 共焦光谱法是一种允许对组织进行分析的技术。由于是在被设置为仅采集来自聚焦区域的光的探测区域中探测从组织返回的光, 因此散射光不妨碍图像的质量。因为从第二区域返回的光已经在聚焦区域和第二区域之间穿过并因此包含关于介于那些区域之间的组织的散射和 / 或吸收属性的信息, 所以使用本发明的方法, 组合在第一探测设备中收集到的信息与在第二探测设备中收集到的信息, 以允许获得关于聚焦区域周围组织的散射和 / 或吸收系数的信息。

[0020] 共焦光谱法允许对组织进行扫描并获得它的 3D (3D 指三维的) 图像。因此, 根据实施例, 为了通过共焦光谱法扫描组织而照射多个聚焦区域, 以获得关于组织的 3D 结构的信息, 并且组合关于散射和 / 或吸收系数的信息与关于组织的 3D 结构的信息, 以获得关于组织的散射和 / 或吸收系数的信息, 其为组织中的 3D 位置的函数。

[0021] 根据实施例, 聚焦区域是焦点和 / 或第二区域是第二点。

[0022] 根据实施例, 对于每个聚焦区域从多个第二区域采集光。

[0023] 根据实施例, 探测设备被进一步设置以测量组织的荧光。

[0024] 根据实施例, 荧光是以空间分辨的方式测得的。

[0025] 根据实施例, 本发明的方法被用于组织鉴别。

[0026] 根据实施例, 本发明的方法被用于实时活体光学癌症探测的前序步骤。

[0027] 本发明还涉及一种用于分析组织的设备, 该设备包括：

[0028] - 用在聚焦区域聚焦的光照射组织的装置；

[0029] - 用于采集从聚焦区域返回的光的第一探测设备, 该第一探测设备被设置为在第一探测区域上通过共焦光谱法仅采集从聚焦区域返回的光, 以生成包含关于组织的光学属性的信息的第一信号；

[0030] - 用于采集从聚焦区域散射到至少第二区域且从第二区域返回的光的第二探测设备, 该第二探测设备被设置为在第二探测区域上仅采集从第二区域返回的光, 以生成第二信号,

[0031] - 用于使用第一和第二信号以获得关于在聚焦区域和第二区域之间的区域中的组织的散射和 / 或吸收系数的信息的装置。

[0032] 根据实施例, 通过会聚透镜使光聚焦。

[0033] 根据实施例, 各探测设备均包括至少一个探测器, 其具有探测区域形状并由此单独定义所述探测区域。

[0034] 根据实施例, 探测设备包括像素化的探测器, 该探测器包括能够被激活以定义探测区域的像素。

[0035] 根据实施例, 所述像素化的探测器是 CCD 探测器或 CMOS 探测器。

[0036] 根据实施例, 第一和第二探测设备包括探测器和具有至少一个孔、位于该探测器

前方以定义探测区域的板。

[0037] 根据实施例,探测器不在同一平面内。

[0038] 根据实施例,探测设备均包括探测器和置于各探测器前方的具有至少一个孔的公共板。

[0039] 根据实施例,所述板包括与聚焦区域有关的中央针孔和与第二区域有关的环状孔。

[0040] 根据实施例,所述板包括三个针孔,一个针孔与聚焦区域有关,另两个针孔相对于第一针孔对称地位于每一侧,该另两个针孔与第二区域的两个不同位置相关。

[0041] 根据实施例,所述板包括与聚焦区域有关的中央针孔,该中央针孔被与第二区域的四个位置相关的以十字布局分布的四个针孔包围。

[0042] 根据实施例,所述设备被集成到内窥镜或导管中。

[0043] 参考附图,根据下面的描述,本发明的这些和其他方面将更加明显。

附图说明

[0044] 图 1 是用于实现本发明的方法的设备的侧面示意图;

[0045] 图 2 是用于实现本发明的方法的探测设备的第一特定几何形状的正面示意图;

[0046] 图 3 是用于实现本发明的方法的探测设备的第二特定几何形状的正面示意图;

[0047] 图 4 是用于实现本发明的方法的探测设备的第三特定几何形状的正面示意图,以及

[0048] 图 5 是用于实现本发明的方法的探测设备的第四特定几何形状的正面示意图。

具体实施方式

[0049] 在对本发明的特征进行详细描述之前,现在将简述共焦显微术的原理。在共焦显微术中,通过照射组织中的聚焦点并由探测器来探测被反射的光来对组织成像,该探测器带有例如在它前方的、相对于聚光点适当放置的针孔;由于针孔的缘故,从入射光束被聚焦于其上的焦点反射而来的光能够到达探测器,但是在聚焦点周围被散射的光就不能到达探测器。通过对组织的扫描,能够基于探测到的反射光形成 3D 图像。通常会妨碍显微镜图像的图像质量的、通过组织散射的光被滤除,这导致了组织的 3D 图像的良好质量。因为图像是基于从组织反射而来的光而形成的,因此图像仅包含与组织的单次反向散射或反射系数有关的信息。共焦显微术被广泛用于对生物组织成像的生物学中。

[0050] 在共焦显微术中,仅仅测量反射光的整体强度。也可以执行共焦光谱法,其中返回的光束可以是就像在显微术中那样的集成的强度,但是也可以是光谱分辨的强度,以在其不同波长处获得光束的强度,并因此得到吸收光谱。

[0051] 本发明是已知的共焦光谱法技术的改进,并由于在不同于原始聚焦点之一的位置处使用采集来自第二区域的光的第二探测设备,因此允许得到关于聚焦区域周围的组织的散射和 / 或吸收属性的信息。这个不同的位置不被入射光束直接照射,而是由从聚焦区域散射的光照射。由来自聚焦区域的反射生成的信号与通过从聚焦区域散射到第二区域而产生的信号的组合允许得到关于聚焦区域和第二区域之间的组织的散射和 / 或吸收属性的信息。根据实施例,通过扫描组织,能够把组织的散射和 / 或吸收系数的改变确定为组织中

3D 位置的函数。

[0052] 应当注意到：当光从聚焦区域穿到第二区域时，从第二区域返回的光包含关于散射系数和吸收系数两者的信息。因此能够收集到关于散射系数和吸收系数两者的信息。但是，也可以选择仅仅得到关于散射系数的信息或者仅仅得到关于吸收系数的信息，这就是本发明之所以提及得到关于“散射和 / 或吸收系数”的信息的原因。

[0053] 因为本发明提及得到关于散射系数的信息，所以在下面描述的多数实施例中，将参考散射系数。但是，应当理解的是：根据本发明的相同方法和设备能够被用于确定关于吸收系数的信息或者被用于确定关于散射系数和吸收系数两者的信息。实际上，对于组织分析而言，散射系数和吸收系数两者都是有用的信息。

[0054] 参考图 1，用于实现本发明的光学分析方法、用于分析组织 70 的设备包括：光源 10、偏分光镜 20、物镜 30（该物镜 30 是会聚透镜 30）、第一探测设备 100A（包括具有孔 110A 的板以及探测器 120A，该孔 110A 位于探测器 120A 之前）、以及第二探测设备 100B（包括具有孔 110B 的板以及探测器 120B，该孔 110B 位于探测器 120B 之前）。在该所描述的实施例中，孔 110A，110B 是针孔 110A，110B。

[0055] 光源 10 发射光束 15，该光束可以是，例如，宽带的或单一波长的光束 15。这一入射光束 15 朝着物镜 30 的方向通过分光镜 20。物镜 30 将光聚焦在组织 70 中的斑点 40 中；这个斑点将被称作焦点 40。焦点是其中光束的光被会聚的点或区域。在焦点处聚焦的光在此通过会聚透镜 30 来获得，但它能够通过任何适当的装置（诸如，例如，由光栅制成的透镜）获得。

[0056] 从焦点 40 返回的光束 80 通过物镜 30 被成像并被偏分光镜 20 向第一探测设备 100A 的方向反射。应当注意到：该光束 80 不仅包括从组织 70 的焦点 40 直接反射回来的光或者从组织 70 的聚焦点 40 单次反向散射的光，而且包括被多次散射并再次到达焦点 40 的光，如图 1 上的光路 130 所示。但是，和与反射和单次反向散射有关的信号相比较而言，与多次散射（130）有关的光是非常弱的。

[0057] 从焦点 40 返回的光束 80 通过第一针孔 110A 并到达在第一探测区域 140A 中的第一探测器 120A。第一探测器 120A 可以是任何种类的、适合于探测光束并与能够从中生成表示光束特征的第一信号（电信号）的装置相连接的探测器。换句话说，第一探测器 120A 适于光谱学测量。该信号可以例如是集成的强度或光谱分辨的强度。

[0058] 第一针孔 110A 确保只有从焦点 40 返回的光能够到达在探测区域 140A 上的探测器 120A。换句话说，第一针孔 110A 被与探测器 120A、组织 70、物镜 30 和分光镜 20 相关地设置和放置，以使通过的光只能来自焦点 40。

[0059] 所以，用于实现本发明的方法的设备允许具有第一探测路径，该路径从光源 10 经由分光镜 20 和透镜 30 到达焦点 40，且然后从焦点 40 经由透镜 30、分光镜 20 并穿过针孔 110A 到达第一探测 140A。

[0060] 除了该第一探测路径之外，还提供了第二探测路径。

[0061] 从焦点 40 散射光到组织 70 中，且在图 1 上显著地朝向第二参考点 60。该散射光例如沿着图 1 上的参考光路 50 前进。从焦点 40 到第二点 60 光可能仅被散射几次，但它主要是多次散射。

[0062] 来自第二点的光束 90 被物镜 30 朝着偏分光镜 20 成像，其中该光束被朝着第二探

测设备 100B 的方向反射。该光束 90 朝第二探测区域 140B 上的第二探测器 120B 的方向穿过第二针孔 110B。

[0063] 又,第二探测器 120B 适于探测光束的强度并与适于生成表示光束特征的第二信号的装置相连。该信号可以例如是集成的强度或光谱分辨的强度。

[0064] 第二针孔 110B 确保只有从第二点 60 返回的光能够到达在探测区域 140B 上的第二探测器 120B。换句话说,第二针孔 110B 被与探测器 120B、组织 70、物镜 30 和分光镜 20 相关地设置和放置,以使通过的光只能来自第二点 60。

[0065] 来自第二探测器 120B 的信号包含关于组织 70 的散射属性的信息,而不包含关于反射系数的信息。

[0066] 如上所述,第一和第二探测器 120A,120B 可以测量总强度或者光谱分辨的信号。

[0067] 通过组合和 / 或比较分别由第一和第二探测器 120A,120B 生成的第一和第二信号,能够获得关于在焦点 40 和第二点 60 之间的组织 70 的散射属性的信息。用于实现本发明的方法的设备包括适于获得关于散射属性的该信息的装置;那些装置将不会被很详细地描述,因为它们是本领域技术人员容易获得的;下面将仅简要地讨论示例性方法。相应的装置可以包括计算机程序。

[0068] 根据实施例,可以实现常用的方法,其中对两个信号作比较,两者的差别即与散射相关联。通过充分的校准和计算,所查找的信息被计算出来。在 Biomedical Photonics Handbook,主编 Tuan Vo-Dinh, CRC Press LLC, Florida, ISBN 0-8493-1116-0, part I: Photonics and Tissue Optics 中,尤其是在 2-4 章中描述了该方法。在此前已经引用过的 W02005/029051 中也描述了一种方法。

[0069] 根据实施例,聚焦点能够被线性偏振,并且通过针孔 110A,110B 探测到的信号能够是偏振分辨的或光谱分辨的。

[0070] 根据由于散射导致的偏振改变的信息,本领域技术人员可以推断关于组织的生物结构的信息(诸如,例如,关于细胞核的形状的信息(不论它们是规则的还是不规则地构形的),等等)。那些就是除了由于本发明的方法收集到的信息之外的信息。

[0071] 根据特定实施例,偏振光束 15 辐照在组织 70 上,并通过在第二探测器 120B 前方放置偏光器来执行偏振探测。这允许区分仅仅被散射几次的光子和被散射多次的光子。实际上,被多次散射的光子变得消偏振;因此,如果在第二探测器 120B 前方的偏光器仅选择具有与入射光束 15 相同的偏振那样的光,那么只能测到仅被散射几次的光子,这些光子的偏振保持不变。用这种方法,可以获得关于焦点 40 附近介质的局部散射属性的信息。

[0072] 为了得到关于组织 70 的散射属性的信息,可以实施本领域技术人员易于获得的、任何其他合适的方法。

[0073] 可选择地,对于一个焦点 40,通过改变第二探测设备 100B 的设置和位置,可以扫描在焦点 40 邻近区域内的多个不同的第二点 60,因为第二针孔 110B 和探测器 120B 的每个位置对应于第二点 60 的唯一位置。下面将更详细地讨论特定实施例。

[0074] 根据本发明的实施例,通过在组织 70 中的不同 3D 位置指定聚焦斑点 40,可以对组织 70 进行 3D 扫描。因此,用传统的共焦光谱法方式,可以用从第一探测设备 100A 收集到的信息获得组织 70 的 3D 图像,同时,由于第二探测设备 100B,对于焦点 40 的每个位置,关于该焦点 40 周围的散射属性的信息就被采集到了。因此,对于聚焦点 40 的每个位置,来自

第一探测设备 100A 的信号可以与来自第二探测设备 100B 的信号进行组合；由此，可以对聚焦点 40 的每个 3D 位置计算散射系数。因为本发明的方法和设备，组织 70 的散射系数可以因此被计算作为组织 70 中的 3D 位置的函数。对于任何深度都可以获得这种信息，而不仅是对表层。

[0075] 如上面解释的那样，可以获得关于散射系数的信息和关于吸收系数的信息。实际上，到达第二点 60 的光量取决于组织 70 的吸收系数。因此，第二信号在很大程度上取决于聚焦点 40 附近区域的组织的散射和吸收属性。

[0076] 作为 3D 位置的函数的散射系数信息的获得对于评估组织属性是很有价值的。例如，在区分组织的情况中，并且尤其在癌症探测中，组织的属性按深度的函数进行改变。在组织的形态学改变之前，将发生影响作为深度的函数的散射系数的蛋白质含量和组织的 DNA 的改变。如果能够探测这些改变，就能够在早期进行癌症探测并能够确定癌症的扩散性。

[0077] 就癌症探测应用而言，来自常规共焦光谱法的信息（即来自第一探测设备 100A 的信号）使得能够探测容易处于异常的区域；由于本发明，在那些区域上能够收集到其他信息（例如作为 3D 位置的函数的散射属性），其使得能够确证对异常的怀疑；实际上，散射属性是组织的重要特征，该特征允许对非正常组织和正常组织加以区分。

[0078] 本发明的方法能够被用于非侵入式实时活体癌症探测的预备步骤。

[0079] 为了实现本发明的方法，不需要使用光纤，同时没有与组织 70 相接触的仪器。因此，本发明的方法和设备非常易于实现。

[0080] 根据本发明的特定实施例，通过使用单一波长的入射光束以及在探测路径中使用低通滤波器，探测设备 100A, 100B 能够被用于以空间分辨的方式测量荧光。这就是说，荧光是作为组织中的 3D 位置的函数被测量的。这给出了关于局部吸收、散射属性的附加信息以及因此关于组织的生物属性的信息。

[0081] 在这种情况下，本发明的设备可以包括在每个探测器 120A, 120B 前方的低通滤波器，或者分光镜 20 可以被分色镜替换。第一探测器 120A 测量源于焦点 40 的内部组织荧光。该信号给出关于在焦点 40 处的组织的生物分子性质的信息。第二探测器 120B 测量源自第二点 60 的内部组织荧光。来自第二探测器 120B 的信号比来自第一探测器 120A 的信号要低一些，并且该信号的信号衰减取决于组织的散射和吸收属性。因此，由第二探测器 120B 探测到的信号的幅度还产生沿着从焦点 40 到第二点 60 的光子路径的散射和吸收属性信息，但是荧光光谱的形状却给出关于第二点 60 处的生物分子状态性质的信息。

[0082] 通过在探测器 120A, 120B 之一的前方仅使用一个低通滤波器，能够获得关于待研究的组织 70 的附加信息。

[0083] 在上面提出的任何实施例中，通过选择具有更高的数值孔径的物镜 30，能够增加焦点 40 处的强度。这提高了来自焦点 40 和第二点 60 两者的信号强度。在上面提出的荧光实施例中，这尤其重要。在这后一种情况中，光源 10 应当优选激光器。当然，本发明的其他实施例也可以使用激光器。

[0084] 能够设计各种几何形状的针孔，随着第二点或多个第二点 60 的位置而改变。实际上，如上面公布的那样，由于具有适合的几何形状的第二探测设备 100B，而使得能够探测到从多个第二点 60 或者甚至从连续的第二区域返回的光。为了探测来自尽可能微小的焦点

40 的光,第一探测设备 100A 将通常包括单个孔。现在将描述探测设备 100A,100B 的 4 个特定实施例。在那些实施例中,探测设备包括具有至少一个置于每个探测器前方的孔的公共板。将仅描述孔的几何形状。

[0085] 参考图 2,探测设备包括与焦点 40 有关的中央针孔 200,和与第二点有关的环状孔 220,在该情况中的该第二点是焦点 40 周围的连续圆形区域。

[0086] 参考图 3,探测设备包括三个针孔:一个针孔 310 与聚焦点 40 有关,而另两个针孔 300,320 被参照第一针孔 310 对称地放置在每一侧,该另两个针孔 300,320 与第二点 60 的两个不同位置有关。这使得能够确定在焦点 40 的一侧和另一侧上的散射属性的非对称性。这能够推广到甚至更多个针孔,如图 4 所示,其中与聚焦点 40 相关的中央针孔 420 被 4 个与第二点 60 的四个位置相关的按十字布局分布的针孔 400,410,430,440 包围。

[0087] 通过选择具有多于 5 个的彼此相邻的针孔的针孔几何形状(或者按如图 4 中那样以十字布局分布),能够通过比较来自不同的针孔的信号幅度来定量地且局部地测量吸收系数和散射系数。因此,关于散射系数的信息可以作为从焦点而来的方向的函数而被获得。

[0088] 在图 5 中,示出一个实施例,其中,与图 1 中的探测器相似的探测器 120A',120B' 不在同一平面内。针孔 110A',110B' 也不在同一平面内。因此在该情况中,本发明的设备在介质 70 中的 z- 方向上测量散射属性。

[0089] 应当注意的是,一种区分单次和多次反向散射的光子的方法是利用针孔的位置和尺寸。针孔可以起到与 W02005/029051 的方法中的光纤的尺寸相同的作用。在这份文献中提出的方法中使用的相同原理能够用于本发明的方法中,延伸到整个组织中。

[0090] 在不背离本发明范围的条件下,可以预见各种其他的探测几何形状。重要的是提供两个不同的探测区域 140A,140B。这可以用具有置于探测器前方的孔的板来获得,但可以设想其他实施例。只要是关于孔的,就应当注意:可以设计许多类型的孔,诸如,例如,针孔或缝。还能够使用阵列。

[0091] 根据实施例,能够只使用探测器而不使用任何具有孔的板,该探测器具有所期望的探测区域的形状并因此单独定义该探测区域。换句话说,探测器和具有置于探测器前方的孔的板的组合被单独的探测器所替代,该单独的探测器的形状被设置为仅表示所期望的探测区域。

[0092] 根据另一个实施例,使用像素化的探测器。像素化的探测器是一种在其探测表面上包括像素的探测器;像素化的探测器能够,例如,是 CCD 探测器或 CMOS 探测器。本领域技术人员知晓像素化的探测器且不需要详细描述该探测器。

[0093] 因为那些探测器是像素化的,所以仅仅通过激活像素化的探测器的特定像素,在像素化的探测器的表面上就定义了探测区域,因为像素没有被激活,所以该探测区域周围的所有表面对光不敏感。可以在单个像素化的探测器上定义焦点 40 和第二点 60 的探测区域。

[0094] 这种探测设备的探测设置能够通过改变被激活的像素而被轻易改变。因此,像素化的探测器的使用提供了许多自由,当组织应当被扫描时,其尤其令人感兴趣。

[0095] 根据另一实施例,可以使用具有与针孔相对应的一定直径的光纤。

[0096] 根据另一实施例,基于非球面物镜使用微型化的共焦机构。在这一情况中,图 1 的物镜 30 被与在光学记录中使用的那些透镜相类似的单个非球面透镜所替代。这种替代使

得机构的微型化达到数毫米（参见例如：B. H. W. Hendriks, M. A. J, van As and A. A. M. van Alem, Miniaturised high-NA singlet plastic objective for optical recording, Jap. J. Appl. Phys. 44 (2005) 6554-6567.）。这种微型化的结果是，可以在导管的尖端或者在内窥镜中实现本发明的方法以用于内诊。这使得能够对人体内的内部器官和组织进行研究。

[0097] 根据另一实施例，偏振滤光器被置于探测器前方，以允许对作为组织的散射属性的函数的信号的消偏振进行测量。

[0098] 除了各种波长的信号的幅度以外，信号的角度分布也包含关于组织的光学属性的信息（参见 Fang et al, IEEE J. Sel. Topics Quant. Elec. 9 (2003), 267-276）。在上述实施例中，关于信号的角度分布的信息可以通过移动针孔（或者提供探测区域的另一设备）穿过从聚焦点或第二区域返回的光束而获得。在这种情况下，为了更好地定义入射角，应当选择发散较小的激发光束 15。

[0099] 在整个描述中，对焦点和第二点使用了引喻，但术语“点”应当理解为指定点、区域或体积。特别是，焦点实际上可以是精确点，在该焦点周围的第二区域内测量散射光。

[0100] 应当理解的是，根据需要多精确的关于组织的信息，本领域技术人员将选择本发明的一个实施例。收集的信息越多，组织表征就能做的越精确。

[0101] 例如，如果第一和第二探测器生成的信号是焦点和第二点的强度，那么将收集关于那些点之间的组织的平均散射系数的信息。如果要根据该信号计算光谱，那么散射系数就能够被分辨成波长的函数。如果测量到来自若干第二点的光，那么就能够将焦点周围的散射系数的改变确定为第一焦点周围的方向的函数。如果收集到了偏振信息，那么就能获得关于组织的生物结构的信息（诸如在焦点周围的微粒的形状）。如果组合所有那些信息并且解决反向散射问题（例如，采用本领域技术人员易于获得的 Monte Carlo 算法），那么甚至可以重构焦点周围的组织。

[0102] 所选的实施例将取决于所分析的是什么问题。比如，如果想知道组织是否癌变，那么就不需要组织的全部重构，因为知道总散射系数与正常组织差异显著就足够了。如果想做更可靠的诊断，那么可以查找更多的信息。

[0103] 尽管已经在附图和前面的描述中已经详细地说明和描述了本发明，但是这种说明和描述应被认为是说明性的或示例性的，而不是限定性的；本发明不受所公开的实施例的限定。

[0104] 本领域技术人员在实施所请求的发明时，根据对附图、说明书和所附权利要求书的研究，能够理解和实现对所公开的实施例所做的其他变化。在权利要求书中，单词“包括”并不排除其他元件或步骤，且不定冠词“一个”并不排除多个。单个处理器或其他单元可以实现权利要求书中所叙述的一些项目的功能。在彼此不同的从属权利要求中叙述的某些方法这一仅有的事实并不意味着这些方法的组合不能提供优势。计算机程序不仅可以被存储/分布在适当的介质上（诸如光存储介质或与其他硬件一起的固态介质或作为其他硬件的一部分的固态介质），而且还能以其他形式被分布（诸如通过互联网或其他有线的或无线的电信系统）。权利要求书中的任何附图标记不应当被解释为对范围的限定。

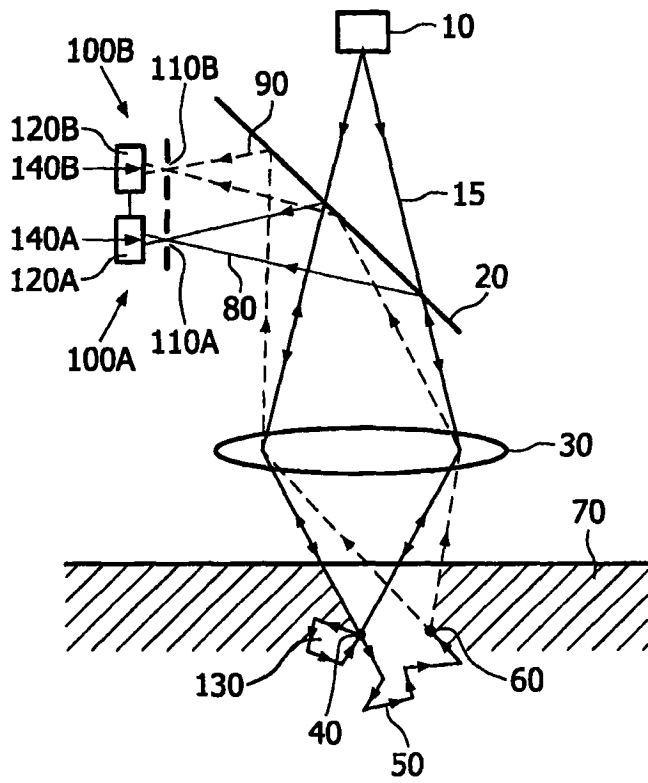


图 1

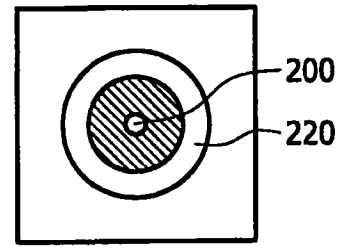


图 2

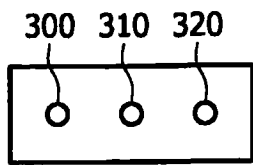


图 3

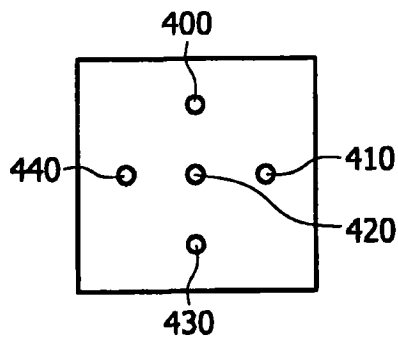


图 4

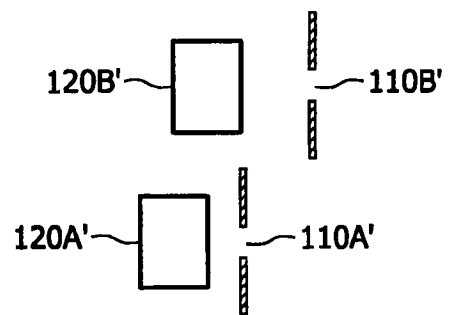


图 5

专利名称(译)	用于组织的光学分析的方法和设备		
公开(公告)号	CN101622566B	公开(公告)日	2011-12-14
申请号	CN200880006248.1	申请日	2008-02-22
[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	BHW亨德里克斯 ATM范戈夫		
发明人	B·H·W·亨德里克斯 A·T·M·范戈夫		
IPC分类号	A61B5/00 G02B21/00 A61B1/00		
CPC分类号	A61B5/0068 G02B21/0064 G01N21/49		
优先权	2007300822 2007-02-26 EP		
其他公开文献	CN101622566A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种组织(70)的分析方法和设备，包括：用在聚焦区域(40)聚焦的光照射组织(70)；将从聚焦区域(40)返回的光采集到第一探测设备(100A)中，该第一探测设备(100A)被设置为在第一探测区域(140A)上通过共焦光谱法仅采集从聚焦区域(40)返回的光，以生成包含关于组织(70)的光学属性的信息的第一信号；-将从聚焦区域(40)散射到至少第二区域(60)、从第二区域(60)返回的光采集到第二探测设备(100B)中，该第二探测设备(100B)被设置为在第二探测区域(140B)上仅采集从第二区域(60)返回的光，以生成第二信号，使用第一和第二信号以获得关于在聚焦区域(40)和第二区域(60)之间的区域中的组织(70)的散射和/或吸收系数的信息。由于本发明，能够收集关于组织的散射和/或吸收属性的信息。

