



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105473051 B

(45)授权公告日 2019.04.30

(21)申请号 201480027808.7

(22)申请日 2014.03.14

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105473051 A

(43)申请公布日 2016.04.06

(30)优先权数据
61/785,136 2013.03.14 US
61/781,601 2013.03.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.11.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/027769 2014.03.14

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/152797 EN 2014.09.25

(73)专利权人 卢米切拉有限公司
地址 美国马塞诸塞州

(72)发明人 W·大卫·李 约根·费雷尔
大卫·B·斯特拉斯菲尔德

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 康建峰 杨华

(51)Int.Cl.
A61B 1/002(2006.01)
A61B 1/055(2006.01)

(56)对比文件
WO 2005/107579 A1,2005.11.17,
US 2008/0241065 A1,2008.10.02,
US 2008/0241065 A1,2008.10.02,
US 6069689 A,2000.05.30,
WO 01/95795 A2,2001.12.20,
WO 2004/058058 A1,2004.07.15,

审查员 涂燕君

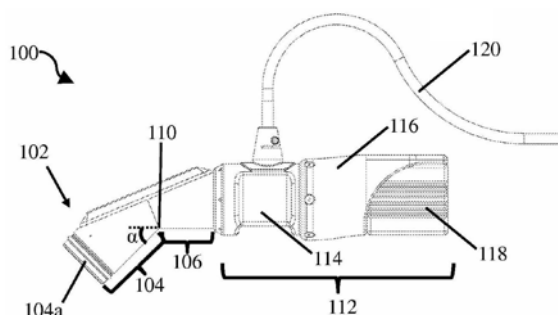
权利要求书3页 说明书22页 附图23页

(54)发明名称

医学成像设备及使用方法

(57)摘要

具有刚性成像头的手持式医学成像设备,刚性成像头与光敏检测器在光学上相关联,并且刚性成像头的端与组织相接触地放置。刚性成像头用于在外科手术过程中识别异常组织。该设备可以对显像剂足够地照明以产生荧光信号。该设备能够在外科手术过程中可靠地检测毫米级至亚毫米级残余癌细胞以便利于将其移除。



1. 一种手持式医学成像设备,包括:

光敏检测器,所述光敏检测器包括多个像素;以及

刚性成像头,所述刚性成像头与所述光敏检测器在光学上相关联,其中,所述刚性成像头包括限定了相对于所述光敏检测器的固定焦距处的焦平面的远端,其中,所述焦平面位于所述刚性成像头的所述远端处,其中,所述刚性成像头的所述远端被构造成与组织相接触地放置并且将所述组织维持于所述焦平面处,其中,所述光敏检测器在至少一种工作模式下被聚焦在所述焦平面上,并且其中,所述刚性成像头包括近部分和相对于所述近部分成角度的远部分;

一个或更多个照明源;以及

在光学上连接所述刚性成像头的近端和所述刚性成像头的所述远端的、被布置在所述刚性成像头内的面镜和棱镜中的至少一个,其中,光学路径是从所述刚性成像头的所述远端到所述光敏检测器,并且其中,经过所述焦平面朝向所述光敏检测器地通过的光和从所述一个或更多个照明源发射的光二者都沿着所述光学路径的至少一部分行进经过所述刚性成像头。

2. 根据权利要求1所述的手持式医学成像设备,还包括被定位在所述光敏检测器与所述刚性成像头之间的光引导元件,其中,所述光引导元件适于反射低于阈值波长的光使之朝向所述刚性成像头的所述远端、并且透射高于所述阈值波长的光使之朝向所述光敏检测器。

3. 根据权利要求2所述的手持式医学成像设备,其中,所述光引导元件是二向色镜。

4. 根据权利要求2所述的手持式医学成像设备,其中,所述阈值小于所选择的显像剂的发射波长并且大于所述显像剂的激发波长。

5. 根据权利要求4所述的手持式医学成像设备,其中,所述激发波长和所述发射波长二者都在590nm至850nm之间并且包括590nm和850nm。

6. 根据权利要求4所述的手持式医学成像设备,其中,所述激发波长和所述发射波长二者都在300nm至1,000nm之间并且包括300nm和1,000nm。

7. 根据权利要求2所述的手持式医学成像设备,其中,所述阈值大于由与所述光引导元件相关联的所述一个或更多个照明源提供的所选择的显像剂的第一激发波长。

8. 根据权利要求7所述的手持式医学成像设备,其中,所述一个或更多个照明源包括第一照明源。

9. 根据权利要求8所述的手持式医学成像设备,还包括与所述光引导元件相关联的第二照明源,其中,所述第二照明源提供大于所述阈值波长的第二波长。

10. 根据权利要求8所述的手持式医学成像设备,还包括与所述光引导元件相关联的第二照明源,其中,所述第二照明源提供所述显像剂的第二激发波长。

11. 根据权利要求8所述的手持式医学成像设备,其中,所述第一照明源适于以脉冲方式工作。

12. 根据权利要求8所述的手持式医学成像设备,其中,所述第一照明源提供在590nm至680nm之间并且包括590nm和680nm的波长的光。

13. 根据权利要求8所述的手持式医学成像设备,其中,所述第一照明源在所述焦平面处提供在10mW/cm²至200mW/cm²之间并且包括10mW/cm²和200mW/cm²的照明。

14. 根据权利要求1所述的手持式医学成像设备,还包括:

被构造和布置成被保持在用户的手中的本体,其中,所述刚性成像头的所述近部分连接到所述本体并且从所述本体向远方延伸;以及

将所述光敏检测器聚焦在所述焦平面上的光学器件,其中,所述光敏检测器被布置在所述本体中,其中,所述光学器件被完全包含在所述本体内,并且其中,所述光学器件的放大为所述多个像素中的每个像素提供在 $5\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$ 之间的视场。

15. 根据权利要求14所述的手持式医学成像设备,其中,所述光学器件放大了所述视场。

16. 根据权利要求14所述的手持式医学成像设备,其中,所述光学器件缩小了所述视场。

17. 根据权利要求14所述的手持式医学成像设备,其中,所述光学器件包括具有在5mm至15mm之间并且包括5mm和15mm的直径的孔径。

18. 根据权利要求14所述的手持式医学成像设备,其中,所述光学器件包括物镜和成像透镜。

19. 根据权利要求14所述的手持式医学成像设备,其中,所述光学器件的景深在0.1mm至10mm之间并且包括0.1mm和10mm。

20. 根据权利要求1所述的手持式医学成像设备,其中,所述光敏检测器与所述刚性成像头的所述远端之间的光学路径包括具有在 25° 至 65° 之间并且包括 25° 和 65° 的角度的弯曲。

21. 根据权利要求1所述的手持式医学成像设备,其中,所述刚性成像头的所述远端包括对预先选择的波长透明的平坦的窗,其中,所述光敏检测器具有景深,并且其中,当五磅的力被施加于所述平坦的窗时,所述平坦的窗产生小于所述手持式医学成像设备的景深的偏转。

22. 根据权利要求1所述的手持式医学成像设备,其中,所述刚性成像头的所述远端是开放的,并且其中,所述刚性成像头包括在所述刚性成像头的一侧以提供对所述刚性成像头的所述远端的外科手术接近的至少一个开口。

23. 根据权利要求1所述的手持式医学成像设备,其中,所述刚性成像头包括延伸到所述光敏检测器的视场中的至少一个定向特征。

24. 根据权利要求1所述的手持式医学成像设备,还包括适于使所述光敏检测器的焦点从所述固定焦距变化至位置上超出所述刚性成像头的所述远端的第二焦距的聚焦元件。

25. 根据权利要求1所述的手持式医学成像设备,其中,所述焦平面具有在10mm至50mm之间并且包括10mm和50mm的横向尺度的视场,并且其中,所述刚性成像头包括近部分以及相对于所述近部分成 25° 至 65° 并且包括 25° 和 65° 的角度的远部分,其中,成角度的所述远部分的长度在10mm至65mm之间,并且其中,光学轴从所述刚性成像头的所述远端通过所述刚性成像头到所述刚性成像头的所述近端。

26. 根据权利要求25所述的手持式医学成像设备,其中,所述视场的所述横向尺度是直径。

27. 根据权利要求25所述的手持式医学成像设备,其中,所述手持式医学成像设备是手持式乳腺外科手术成像设备。

28. 根据权利要求1所述的手持式医学成像设备, 其中, 所述刚性成像头的所述远端是开放的, 并且其中, 所述刚性成像头包括在所述刚性成像头的一侧的、被设定尺寸和形状以提供对所述刚性成像头的所述远端的外科手术接近的至少一个开口。

29. 根据权利要求1所述的手持式医学成像设备, 其中, 所述远端包括用以提供对外科手术床的接近的开口, 其中, 一个或更多个支撑件在所述近部分与所述远部分之间延伸, 并且其中, 所述光敏检测器与位于所述刚性成像头的所述远端中的所述开口在光学上相关联。

30. 根据权利要求29所述的手持式医学成像设备, 其中, 所述一个或更多个支撑件限定了被布置在所述刚性成像头的一侧的至少一个开口。

31. 根据权利要求1所述的手持式医学成像设备, 其中, 所述一个或更多个照明源包括:

第一照明源, 所述第一照明源适于并且被布置成将具有第一波长的光提供给所述刚性成像头的所述远端; 以及

第二照明源, 所述第二照明源适于并且被布置成将具有第二波长的光提供给所述刚性成像头的所述远端, 其中, 所述第一波长和所述第二波长是不同的, 其中, 所述第一照明源和所述第二照明源适于交替地以脉冲方式工作。

32. 根据权利要求31所述的手持式医学成像设备, 其中, 所述第一波长对应于显像剂的第一激发波长, 并且所述第二波长对应于所述显像剂的第二激发波长。

33. 根据权利要求32所述的手持式医学成像设备, 其中, 所述第一激发波长和所述第二激发波长二者都在590nm至680nm之间并且包括590nm和680nm。

34. 根据权利要求32所述的手持式医学成像设备, 其中, 所述第一激发波长和所述第二激发波长二者都在300nm至1,000nm之间并且包括300nm和1,000nm。

35. 根据权利要求31所述的手持式医学成像设备, 其中, 所述第一波长对应于显像剂的第一激发波长, 并且所述第二波长包括大于所述显像剂的所述第一激发波长的波长的谱。

36. 根据权利要求31所述的手持式医学成像设备, 其中, 所述第一照明源和所述第二照明源适于每隔一次所述光敏检测器的暴露分别地以脉冲方式工作。

37. 根据权利要求31所述的手持式医学成像设备, 其中, 所述刚性成像头的所述远端是开放的, 并且其中, 所述刚性成像头包括在所述刚性成像头的一侧以提供对所述刚性成像头的所述远端的外科手术接近的至少一个开口。

38. 根据权利要求31所述的手持式医学成像设备, 其中, 所述刚性成像头的所述远端是闭合的。

39. 根据权利要求1所述的手持式医学成像设备, 还包括:

孔径, 所述孔径位于所述光敏检测器与所述刚性成像头之间, 其中, 所述孔径具有在5mm至15mm之间并且包括5mm和15mm的直径; 以及

第一照明源, 所述第一照明源适于并且被布置成在所述焦平面处提供在10mW/cm²至200mW/cm²之间的光, 其中, 所述光具有在300nm至1,000nm之间的波长。

40. 根据权利要求39所述的手持式医学成像设备, 其中, 所述刚性成像头的所述远端是闭合的。

医学成像设备及使用方法

技术领域

[0001] 所公开的实施方式涉及医学成像设备及其使用方法。

背景技术

[0002] 根据美国国家癌症研究所的监测流行病学与最终结果报告,在美国每年每年要进行超过一百万例癌症外科手术,而其中的40%没有切除整个肿瘤。例如,在乳腺癌的乳房肿瘤切除术中,在约50%的情况下会出现在首次外科手术过程中未能移除全部癌细胞的情况,并且需要进行二次外科手术。外科手术床中的残余癌对于局部肿瘤复发、降低的生存率和增加的转移可能性而言是主要的风险因素。另外,对所切除的肿瘤进行的最终组织病理学检查不能检测出遗留在外科手术床中的残余癌中的25%、必须通过辅助医学治疗(例如放射疗法或化学疗法)来对遗留在外科手术床中的残余癌中的25%进行治疗。病理学检查的不佳表现主要由于采样误差造成的,因为仅对整个切除部分的一小部分进行了分析。

[0003] 在典型的实体瘤切除中,外科医师移除肿瘤的本体并将其送至病理学检查。然后,病理医师在若干位置对肿瘤块进行采样,并在显微镜下对染色部分进行成像以确定外科医师是否已经将所有癌细胞从患者完全移除。如果病理医师发现带有癌细胞边缘墨迹的一部分染色样本(在医学领域中被称为“阳性切缘”的诊断结论),则可以指导外科医师切除更多的组织。然而,该病理检查活动是耗费时间的过程,并且往往需要花费数天才能将最终结果送至内科医师。如果在患者已经完成初期外科手术之后返回需要另外的切除的病理学报告,则这可能要求外科医师执行二次外科手术。

[0004] 除了确定干净的切缘之外,涉及到与诸如神经血管束之类的重要组织结构相邻的癌组织的移除的一些外科手术需要对异常组织进行精确定位以移除必要量的异常组织,同时尽可能避开这些重要组织结构。需要这样的精确、实时的定位的外科手术可以包括卵巢癌减灭术、脑癌切除术、肉瘤切除术、开放性前列腺肿瘤切除术、食道癌切除术和开放性结肠直肠肿瘤切除术等。在卵巢癌减灭术的情况下,生存率与遗留在创口中的残余癌量直接相互关联。如果在外科手术结束后没有大于1cm的肿瘤特征残存,则认为患者进行了“最佳的”减灭术。在卵巢癌减灭术外科手术中,在83%的情况下,癌残余在患者体内,并且这些案例中的50%需要进行再切除外科手术。

[0005] 最近,在肿瘤切除床中的残余癌细胞的原位观察方面已取得一些进展。参见例如美国专利申请公开号2009/0299196、2011/0100471和2012/0150164,其全部公开内容通过参考合并至本文中。本申请涉及用于执行这样的肿瘤切除床中的残余癌细胞的原位观察的手持式设备和相关技术。

发明内容

[0006] 在一个实施方式中,手持式医学成像设备可以包括包含多个像素的光敏检测器和与光敏检测器在光学上相关联的刚性成像头(rigid imaging tip)。刚性成像头可以包括限定了相对于光敏检测器的固定焦距处的焦平面的远端,并且刚性成像头的远端可以被构

造成被放置与组织接触并且维持焦平面处的组织。

[0007] 在另一实施方式中,手持式医学成像设备可以包括成像设备本体和从成像设备本体向远方延伸的刚性成像头。刚性成像头的远端可以限定具有在约10mm至50mm之间并且包括约10mm和50mm的横向尺度的视场的焦平面。刚性成像头还可以包括近部分以及相对于近部分成约25°至65°并且包括约25°和65°的角度的远部分。成角度的远部分的长度可以在约10mm至65mm之间,并且光学轴可以从刚性成像头的远端通过刚性成像头到刚性成像头的近端。

[0008] 在又一实施方式中,手持式医学成像设备可以包括包含多个像素的光敏检测器以及与光敏检测器在光学上相关联的刚性成像头。刚性成像头可以包括限定了相对于光敏检测器的焦平面的远端,并且刚性成像头的远端可以是开放的。刚性成像头可以包括在刚性成像头的一侧的、被设定尺寸和形状以提供对刚性成像头的远端的外科手术接近的至少一个开口。

[0009] 在另一实施方式中,手持式医学成像设备可以包括包含近部分和包括远端的远部分的刚性成像头。远端可以包括用以提供对外科手术床的接近的开口以及在近部分与远部分之间延伸的一个或更多个支撑件。光敏检测器可以与位于刚性成像头的远端中的开口在光学上相关联。

[0010] 在又一实施方式中,手持式医学成像设备可以包括包含限定了视场的远端的刚性成像头和与刚性成像头在光学上相关联的光敏检测器。第一照明源可以适于并且被布置成向刚性成像头的远端提供具有第一波长的光。第二照明源也可以适于并且被布置成向刚性成像头的远端提供具有第二波长的光。第一波长和第二波长可以是不同的。此外,第一照明源和第二照明源可以适于交替地以脉冲方式工作。

[0011] 在另一实施方式中,手持式医学成像设备可以包括包含限定了具有视场的焦平面的远端的刚性成像头。光敏检测器可以与刚性成像头在光学上相关联,并且孔径可以位于光敏检测器与刚性成像头之间。孔径可以具有在约5mm至15mm之间并且包括约5mm和15mm的直径。手持式医学成像设备还可以包括适于并且被布置成在焦平面处提供在约10mW/cm²至200mW/cm²之间的光的第一照明源,其中,光具有在约300nm至1,000nm之间的第一波长。

[0012] 在又一实施方式中,用于识别异常组织的方法可以包括:向外科手术床提供包括第一激发波长的第一光;使用光敏检测器收集来自外科手术床的荧光信号;将荧光信号与异常组织阈值相比较以识别异常组织;以及在屏幕上指示被识别出的异常组织的一个或更多个位置。

[0013] 在另一实施方式中,用于识别异常组织的方法可以包括:使用第一照明源、利用包括显像剂的第一激发波长的第一光对外科手术床进行照明;使用第二照明源、利用包括与第一激发波长不同的第二波长的第二光对外科手术床进行照明;以及使用光敏检测器收集来自外科手术床的荧光信号。

[0014] 在又一实施方式中,用于识别异常组织的方法可以包括:利用环境光对外科手术床进行照明;通过使第一照明源以脉冲方式工作来利用包括显像剂的第一激发波长的第一光对外科手术床进行照明;使用包括多个像素的光敏检测器来收集对应于环境光的来自外科手术床的第一信号;以及收集对应于环境光和第一照明源的脉冲的来自外科手术床的第二信号。

[0015] 应当理解,前述概念和下面讨论的附加的概念可以以任何合适的组合来设置,由于本公开内容不限于该方面。此外,根据各种非限制性的实施方式的下文的详细描述,当连同附图考虑时,本公开内容的其他优点和新颖的特征会变得明显。

附图说明

[0016] 附图并非意在按比例绘制。在附图中,各种图中示出的每个相同或几乎相同的组件可以由相同的附图标记来表示。出于清晰的目的,不是每个组件可以在每个附图中被标记。在附图中:

[0017] 图1A是使用减小的放大进行成像的外科手术床的示意呈现;

[0018] 图1B是使用增大的放大进行成像的外科手术床的示意呈现;

[0019] 图2A是闭合头手持式医学成像设备的示意性侧视图;

[0020] 图2B是图2A的闭合头手持式医学成像设备的示意性后透视图;

[0021] 图2C是图2A的闭合头手持式医学成像设备的示意性侧透视图;

[0022] 图3A是图2A的闭合头手持式医学成像设备的横截面视图;

[0023] 图3B是图2A的闭合头手持式医学成像设备的横截面透视图;

[0024] 图4A是开放头手持式医学成像设备的示意性侧视图;

[0025] 图4B是图4A的开放头手持式医学成像设备的示意性后透视图;

[0026] 图4C是图4A的开放头手持式医学成像设备的示意性前透视图;

[0027] 图5A是图4A的开放头手持式医学成像设备的示意性横截面视图;

[0028] 图5B是图4A的开放头手持式医学成像设备的横截面透视图;

[0029] 图6是包括约束元件的刚性成像头的示意性后透视图;

[0030] 图7是包括定向特征的刚性成像头的示意性后透视图;

[0031] 图8A是灯箱的示意性后透视图;

[0032] 图8B是图8A的灯箱的示意性侧视图;

[0033] 图8C是图8A的灯箱的示意性透视图;

[0034] 图8D是图8A的灯箱的示意性横截面视图;

[0035] 图9A是用于操作医学成像设备的方法的一个实施方式的流程图;

[0036] 图9B是用于操作医学成像设备的方法的一个实施方式的流程图;

[0037] 图9C是用于操作医学成像设备的方法的一个实施方式的流程图;

[0038] 图10A是用于不同激发波长的荧光团的荧光强度的曲线图;

[0039] 图10B是用于不同激发波长的荧光团的荧光强度的曲线图;

[0040] 图11A是在室内光和荧光信号下取得的图像;

[0041] 图11B是在室内光下取得的图像;

[0042] 图11C是通过从室内光和荧光信号下取得的图像中减去室内光下取得的图像而产生的图像;

[0043] 图12A是用成像设备捕捉到的、示出了期望的视场和视场外的部分的图像;

[0044] 图12B是描绘了对于视场内和视场外的像素的光子计数的曲线图;

[0045] 图12C是视场外的像素被设置为期望值的图像;

[0046] 图13A是焦点对准情况下的荧光成像标准的图像;

- [0047] 图13B是焦点未对准情况下的荧光成像标准的图像；
- [0048] 图14A是对应于焦点对准图像的对于穿过图13A获取的线的光子计数的曲线图；
- [0049] 图14B是对应于焦点未对准图像的对于穿过图13B获取的线的光子计数的曲线图；
- [0050] 图15A是对应于焦点对准图像的图14A中所呈现的曲线的一部分的特写视图；
- [0051] 图15B是对应于焦点未对准图像的图14B中所呈现曲线的一部分的特写视图；
- [0052] 图16A是来自经注射LUM015的、患有自然发生肺癌的狗的肿瘤的图像；
- [0053] 图16B是来自患有自然发生肺癌的狗的正常肺组织的图像；
- [0054] 图17A是在LUM015的IV注射之后的鼠中的外科手术鼠肉瘤外科手术床的使用LUM015取得的原始图像；
- [0055] 图17B是由检测系统分析以高亮显示包含残余癌的区域与图17A相同的图像；
- [0056] 图17C是由检测系统分析以高亮显示包含残余癌的区域与图17A相同的图像；
- [0057] 图18A是外科手术床的原始图像；
- [0058] 图18B是由检测系统分析以高亮显示包含异常组织的区域与图18A相同的图像；
- 以及
- [0059] 图19是可以用来呈现对包含外科手术床内的异常组织的区域进行高亮显示的图像的界面的示例性的屏幕截图。

具体实施方式

[0060] 发明人已认识到，癌症靶向分子显像剂的进展已使得能够检测健康组织的背景上的小簇残余癌。然而，即使使用这些显像剂仍难以在外科手术过程中视觉上识别处于毫米至亚毫米级癌组织。因此，发明人已认识到对以下医学成像设备的需要：在外科手术过程中能够可靠地检测毫米至亚毫米的残余癌细胞以便利于移除该癌组织。这样的成像设备可以有助于减少由于遗留在外科手术床内的癌组织而需要的后续外科手术的次数。

[0061] 鉴于上述内容，发明人已认识到与用于与适当的显像剂共同使用的手持式医学成像设备相关联的好处。在一些实施方式中，医学成像设备可以提供显像剂的激发波长的足够的照明以产生超过成像设备的仪器噪声的来自显像剂的荧光信号。在一些实施方式中，由医学成像设备提供的照明还可以导致来自健康组织的自体荧光 (autofluorescence) 信号。医学成像设备还可以检测尺寸范围从厘米到尺寸为微米至数十微米量级单细胞的异常组织。还可以对其他尺寸级别进行检测。如在下文更详细的描述的，在一些实施方式中，可以期望医学成像设备能够实时地对大的视场进行成像并且/或者对手持式设备中所固有的人类运动以及涉及某些类型的外科手术如乳腺癌和肺癌外科手术的患者的自然运动相对地不敏感。由于本公开内容并不受限于此，所以成像设备可以用于对诸如肿瘤床之类的外科手术床进行成像，或者其可以用于对已经切除的组织进行成像。

[0062] 在一个实施方式中，医学成像设备可以包括刚性成像头，刚性成像头包括限定了距在光学上相关联的光敏检测器的固定距离处的焦平面的远端。例如，向远方延伸的构件可以在其远端处限定光敏检测器的焦平面。取决于实施方式，与光敏检测器相关联的光学器件可以在位于刚性成像头的远端处的焦平面处固定光敏检测器的焦点，或者它们可以允许光敏检测器的焦点在位于刚性成像头的远端处的焦平面与位置上超出刚性成像头的远端的另一个焦平面之间移位。可以使用任何适当的光敏检测器，示例性的光敏检测器包括

电荷耦合装置 (CCD) 检测器、互补金属氧化物半导体 (CMOS) 检测器和雪崩光电二极管 (APD)。光敏检测器可以包括多个像素使得光学轴从刚性成像头的焦平面到光敏检测器地通过。

[0063] 取决于实施方式,医学成像设备还能够包括一个或更多个光引导元件,其用于选择性地引导来自包括显像剂的激发波长的照明源的光朝向设备的远端,同时使得包括显像剂的发射波长的发射光能够被透射至光敏检测器。一方面,发光元件包括二向色镜,其被定位成反射低于截止波长的光使其朝向相关联的成像头的远端,同时允许具有高于截止波长的波长的由显像剂所发射的光被透射至光敏检测器。然而,应当理解,可以使用引导光朝向设备的远端的其他方式,包括例如光纤光学器件、位于刚性头内的LED和其他适当的配置。

[0064] 成像设备还可以包括以期望的分辨率将从设备的视场内发射的光聚焦到光敏检测器上的适当的光学器件。为了提供期望的分辨率,光学器件可以使用任何适当的放大将所发射的光聚焦到包括多个像素的光敏检测器上。在一些实施方式中,放大使得每个像素可以具有对应于单个细胞或单个细胞的仅一部分的视场。根据单个像素的尺寸,光学器件可以提供放大、缩小或者无放大,本公开内容并不受限于此。例如,在光敏检测器的像素小于正被成像的细胞的实施方式中,光学器件可以缩小设备的视场以提供对于每个像素的期望的视场,例如每个细胞4个像素。尽管上面描述的是每个像素的视场等于或小于单个细胞的实施方式,然而也设想了每个像素的视场大于单个细胞的实施方式。

[0065] 在不希望受到理论约束的情况下,典型的癌细胞的宽度可以在约 $15\mu\text{m}$ 的量级上。鉴于上述内容,医学成像设备内的光学器件的光学放大可以被选择使得每个像素的视场可以等于或大于约 $1\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $4\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $15\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 或任何其他期望的大小。此外,每个像素的视场可以小于约 $100\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 、 $40\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 、 $20\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 或其他任何期望的尺度。在一个具体实施方式中,每个像素的视场可以在约 $5\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$ 之间并且包括约 $5\mu\text{m}$ 和 $100\mu\text{m}$ 。在另一实施方式中,每个像素的视场可以在约 $5\mu\text{m}$ 至 $50\mu\text{m}$ 之间并且包括约 $5\mu\text{m}$ 和 $50\mu\text{m}$ 。

[0066] 在一些实例中,可以期望对小区域的异常组织和大区域的异常组织二者都进行识别。这在诸如外科手术腔的直径可以为 20cm 的卵巢癌外科手术之类的外科手术中可能尤其有益。因此,在一个实施方式中,出现在成像设备内的光学器件可以用于使由光敏检测器捕获到的发射光的放大在较高放大设置与较低放大设置之间改变,其中较高放大设置用于检测微米级异常组织,而在所述较低放大设置中,医学成像设备可以用于在离体模式下观察外科手术腔的大部分。取决于实施方式,光敏检测器的像素的视场可以选择性地设置在约 $5\mu\text{m}$ 与 $100\mu\text{m}$ 之间。在医学成像设备包括限定了距相关联的光敏检测器的固定距离处的固定焦平面的刚性成像头的示例中,上面的实施方式可以对应于:将光敏检测器的焦点从固定焦平面移位至位于超出刚性成像头的远端的第二距离处的第二焦平面,以使得能够在离体模式下使用设备以用于对位置上超出医学成像设备的端的组织进行成像。该第二焦平面可以位于固定距离处,或者其可以使用适当的聚焦元件来可变地设置。此外,医学成像设备的焦点可以自动被控制或者其可以手动被控制,本公开内容不限于这种方式。

[0067] 如上面提到的,可以期望提高医学成像设备的分辨率并且降低医学成像设备对外科手术过程中的患者的自然运动的敏感度。这在外科手术如患者的自然运动可能干扰成像的乳房肿瘤切除术和肺癌外科手术中可能特别有益。在不希望受到理论约束的情况下,提高分辨率并且降低对患者的自然运动的敏感度的一个方法是固定正被检查的组织与正被

用来捕获来自组织的信号的光敏检测器之间的距离。因此,在实施方式中,医学成像设备可以适于并且被布置成提供正被检查的组织与光敏检测器之间的固定距离。这可以通过任何数目的方式来提供,包括例如,通过构造刚性成像头使得其可以与正被检查的组织相接触地放置。成像头可以足够地刚性使得它可以压向并抵靠在组织上同时保持其形状。因此,刚性成像头可以用作间隔物来提供组织与光敏检测器之间的固定距离。此外,由于刚性成像头可以压向并抵靠在正被检查的组织上,因此其可以抵抗因患者运动而产生的组织的横向运动和偏离平面的运动。

[0068] 在一个实施方式中,刚性成像头可对应于闭合的成像头。在这样的实施方式中,刚性成像头的远端可以是基本上平坦的窗,使得其限定了相关联的光敏检测器的焦平面。在不希望受到理论约束的情况下,当远端的平坦表面被压向并抵靠在正被成像的组织上时,组织可被压缩成符合闭合的成像头的形状。这又可以定位相邻于光敏检测器的焦平面的组织以提供正被检查的组织与光敏检测器之间的固定距离。在一个具体实施方式中,平坦的远端可以对应于布置在刚性成像头的远端上或集成到刚性成像头的远端中的平坦的窗。窗对一个或更多个预先选择的波长或波长的谱比如期望的显像剂的激发波长和发射波长可以是透明的。因此,组织可以被定位在期望的焦平面中或紧邻期望的焦平面,同时使得包括显像剂的激发波长和/或发射波长的光能够进出成像设备。在另一实施方式中,成像头的远端可以是限定了圆形开口和焦平面的环形物,然而也可以使用其他形状。

[0069] 为了便于将刚性成像头插入外科手术腔,在一些实施方式中,可以期望刚性成像头包括相对于刚性成像头的近部分或者相对于手持式设备的本体成角度的远部分。设备的光学路径可以从刚性成像头的远端通过刚性成像头的远部分和近部分二者传递至在光学上相关联的光敏检测器。为了围绕成角度的远部分和近部分而弯曲光学路径,刚性成像头可以包括位于刚性成像头的近部分和远部分之间的、适于围绕刚性成像头的成角度的部分而弯曲光学路径的适当的光学部件如反射镜或棱镜。在一个具体实施方式中,刚性成像头可以具有限定了具有以下横向尺度的焦点区域的远端:约10mm至50mm并且包括10mm和50mm;约15mm至35mm并且包括约15mm和35mm;约25mm至35mm并且包括约25mm和35mm;或任何其他适当的尺度范围。刚性成像头的远部分还相对于近部分成以下角度:约25°至65°之间并且包括约25°和65°;约35°至55°之间并且包括约35°和55°;或任何其他适当的角度。此外,刚性成像头的远部分可以具有沿着光学路径的以下长度:约10mm至65mm并且包括约10mm和65mm;约25mm至65mm并且包括约25mm和65mm;或任何其他适当的长度。这样的实施方式尤其适用于乳腺外科手术,因为能够用手来旋转该设备以相对于外科手术床来容易地定位焦平面。

[0070] 在其他实施方式中,可以期望便于外科手术床的成像和同时的外科手术接近(surgical access)。在一个这样的实施方式中,刚性成像头可以包括包含限定了焦平面的开口的、适于在使用过程中被定位成相邻于组织的远端。成像头还可以包括位于刚性成像头的一侧的一个或更多个开口以提供对刚性成像头的远端中的开口的接近。成像头的一侧的一个或更多个开口可以形成在刚性成像头的侧壁中或者形成在从刚性成像头的近部分延伸至刚性成像头的远端的接合组织的部分的一个或更多个支撑件之间。在一个实施方式中,限定了焦平面的远端环形物由单个支杆来支撑,并且由该环形物限定的开口是从任一侧可接近的,仅受到单个支杆的阻挡。在这种情况下,外科医师可以能够对位于刚性成像头

的视场内的异常组织进行成像,以及同时能够通过刚性成像头的开放远端和一个或更多个侧开口对被识别出的异常组织进行外科手术。

[0071] 在实施方式中,医学成像设备可以相关联于和/或耦接至一个或更多个照明源。例如,第一照明源可以适于并且被布置成将包括第一波长的光提供给反射低于阈值波长的光使其朝向刚性成像头的远端并且透射高于阈值波长的光的光引导元件。然而,也可以使用引导来自一个或更多个照明源的光朝向刚性成像头的远端的其他方式,包括光纤光学器件和布置在设备或刚性成像头内的LED。不考虑引导光的方式,或者如何引导光,都可以选择第一波长使得其是低于阈值波长的并且从而反射第一波长使其朝向刚性成像头的远端以对设备的视场进行照明。取决于具体实施方式,照明源可以是恒定的照明源或者以脉冲方式工作的照明源。此外,可以选择第一波长使得它对应于期望的显像剂的激发波长。应当理解,具体波长要取决于正被使用的具体的显像剂、光学器件和光敏检测器的敏感度。然而,在一个实施方式中,第一波长可以是约300nm至1,000nm、590nm至680nm、600nm至650nm、620nm至640nm、或任何其他适当的波长范围,这取决于正被使用的具体的显像剂。此外,第一照明源可以适于给期望的焦平面处提供在约10mW/cm²至200mW/cm²之间的照明强度以用于对外科手术床内的组织进行成像,然而也可以使用其他照明强度。例如,还可以使用50mW/cm²至200mW/cm²、100mW/cm²至200mW/cm²、150mW/cm²至200mW/cm²的光强度。根据正被使用的具体的显像剂,医学成像设备的各种部件还可以被构造并且布置成收集来自约300nm至1,000nm、590nm至680nm、600nm至650nm、620nm至640nm、或任何其他适当的波长范围的显像剂的发射波长。

[0072] 为了有助于减少球面像差并且提高图像的景深,医学成像设备可以包括被适当地设定尺寸的孔径。但是,较小的孔径尺寸导致到达相关联的光敏检测器的相应地较小的信号。因此,根据显像剂的信号强度与周围的正常组织的自体荧光信号以及光敏检测器的大地噪声和暗噪声相比的程度,有必要增加由相关联的照明源提供的照明。在一个实施方式中,孔径尺寸和照明源的适当组合包括如上面提到的照明源和位于光敏检测器与刚性成像头之间的、直径为约5mm至15mm之间并且包括约5mm和15mm的孔径,以提供在约1.5至4.5之间并且包括约1.5和4.5的图像侧光圈数。在相关实施方式中,孔径可以被设定尺寸以提供在约3至3.5之间并且包括约3和3.5的光圈数。

[0073] 在一个具体实施方式中,成像设备包括对应于约3.4的图像侧光圈数的宽度为约10.6mm的孔径。成像设备还包括包含适于发射630nm的约5W的光的50W红色LED的光源。在该实施方式中,入射到外科手术床上的光是约60mW/cm²。相关联的光引导元件是截止波长阈值为约660nm的、反射波长小于该截止阈值的光使其朝向成像设备的远端的二向色镜。虽然上面描述了具体的孔径、截止阈值和照明源,应当理解,如先前所讨论的,也可以设想其他范围的孔径尺寸、光圈数、波长和截止阈值。

[0074] 在一些实例中,为了便于进行外科手术同时对外科手术部位进行成像,可以期望使得能够对外科手术部位内除了使用显像剂标记的异常组织以外的对象和/或健康组织进行成像。在这样的实施方式中,成像设备可以包括被构造并且布置成对外科手术部位提供光的第二照明源。在一个实施方式中,第二照明源可以简单地是由于成像设备正在其中成像设备不与组织接触的离体模式下操作而入射到外科手术部位上的环境光,或者简单地是从包括环境光通过其可以进入的开口的设备入射到外科手术部位上的环境光。在另一个实

施方式中,第二照明源可以提供大于光引导元件的截止波长和显像剂的相关联的激发波长的一个或更多个波长或波长的谱光。因此,来自第二照明源的光可以对位于设备的视场内的组织进行照明并且通过光引导元件朝向相关联的光敏检测器。这可以有助于在使用过程中生成“白光”图像。对应于显像剂的激发波长的第一照明源可以在成像过程中以恒定模式工作或者可以以脉冲方式工作以便于如下文更详细的描述地隔离荧光信号。

[0075] 在不希望受到理论约束的情况下,在一些实例中,可能难以从周围的健康组织发射的自体荧光信号中识别出来自使用显像剂标记的异常组织的荧光信号。例如,来自经标记的异常组织的发射信号可能变得复杂,因此自体荧光信号使其更难以识别。已知产生可能在术中成像过程中干扰残余癌的识别的大荧光信号的一些类型的组织可以包括但不限于组织如骨骼和皮肤。所以,能够将由癌症靶向显像剂产生的荧光信号与由于天然荧光剂而出现的背景荧光信号隔离的系统可以是有利的。

[0076] 在一个实施方式中,来自外科手术部位内的组织的自体荧光的干扰的减轻可以涉及耦接至医学成像设备的第一照明源和第二照明源的使用。第一照明源和第二照明源可以是分立的设备或者它们可以如上面提到的被组合。医学成像设备可以包括向远方延伸的成像头,其中成像头的远端限定了设备的视场。第一照明源和第二照明源可以耦接至成像设备使得它们向成像头的远端提供光。例如,二向色镜可以沿着光学路径定位使得其将来自第一照明源和第二照明源的光引导至成像头的远端。替选地,如上面描述的,也可以使用引导来自第一照明源和第二照明源的光朝向成像头的远端的其他方法。第一照明源可以产生对应于期望的显像剂的激发波长的第一波长的第一光。第二照明源可以产生对应于期望的显像剂的不同激发波长的第二波长的第二光。此外,第一照明源和第二照明源可以交替地以脉冲方式工作以引起来自位于视场内的组织的不同的荧光信号。取决于实施方式,第一照明源和第二照明源可以在光敏检测器的每个暴露周期内交替地以脉冲方式工作,或者每个脉冲可以在光敏检测器的多次暴露内持续,本公开内容并不受限于此。

[0077] 在使用两个或更多个照明源的实施方式中,照明源可以对应于单个照明源或多个照明源,本公开内容并不受限于此。例如,单个照明源可以提供包括多个波长的光。那么可以使用滤光器和其他适当的光学部件来将单独的期望波长的光提供至医学成像设备上适当的位置。

[0078] 在不希望受到理论约束的情况下,分别暴露于两个不同的激发波长的显像剂会呈现所产生的荧光信号强度的可预测的上升或下降。因此,可以将响应于来自两个单独的照明源的激发而由光敏检测器的像素捕获到的荧光信号之间的变化与显像剂的荧光信号的预期变化相比较以识别使用显像剂标记的异常组织。相反地,可以将没有呈现荧光信号的预期变化的像素识别为正常组织。例如,当使用LUM015来标记期望的组织时,可以使用约590nm至670nm之间的第一激发波长以及约510nm至590nm之间的第二激发波长。LUM015包括荧光染料CY5,美国专利申请公开号2011/0104071和美国申请序列号61/781,601中一般性地描述了LUM015,其通过引用合并至本文中。LUM033还包括荧光染料CY5,并且能够同样地使用约590nm至670nm之间的相同的第一激发波长和约510nm至590nm之间的相同的第二激发波长来标记期望的组织。Lum 33还在美国公开号2011/0104071和2012/0150164中一般性地被描述。类似于LUM015,其具有药动学改性剂和Cy5荧光染料,但是其不具有猝灭剂和酶裂解部位。可替选地,其依赖于优选地从健康组织清除显像剂而保留癌细胞和/或与肿瘤关

联的炎性细胞的在标记状态的药动学改性剂。应当理解,适当的激发波长随不同显像剂而不同,并且本公开内容在某些方面不限于任何具体的第一激发波长和第二激发波长。

[0079] 如先前提到的,理想的是提供没有残余癌细胞的约2mm的肿瘤切缘。因此,在一些实施方式中,使用提供相对于外科手术床表面1mm至2mm量级的检测深度以提供对于位于外科手术床表面至约1mm至2mm的期望的检测深度处的细胞的成像的显像剂是有益的。在不希望受到理论约束的情况下,通过选择具有适当的激发波长和荧光发射波长的显像剂,如上面提到的,显像剂的穿透深度可以被限制在期望的范围内如约1mm至2mm并且包括约1mm和2mm。因此,外科医师可以确信,所检测到的信号对应于位于相对于外科手术床表面约1mm至2mm内的组织。该增强的深度特异性可以使得外科医师能够切除较小量的组织,出于多种原因考虑,这都是有益的。此外,在不希望受到理论约束的情况下,具有处于对应于约710nm至850nm的波长的远红谱中的波长的光可以提供组织中的约1mm至2mm的穿透深度,然而也可以使用约300nm至1,000nm之间的波长。因此,在远红谱中操作的显像剂可以提供相对于外科手术床表面约1mm至2mm的期望的穿透深度。因此,在一些实施方式中,医学成像设备可以与在远红谱中操作的显像剂一起使用。然而,应当理解,显像剂可以提供大于或小于2mm的检测深度,本公开内容并不受限于此。例如,还可以使用具有能够提供在约1nm至5nm之间的检测深度的激发波长和荧光发射波长的显像剂。应当理解,由于发射的荧光信号仍会限于期望的穿透深度,所以可以使用穿透深度大于期望的穿透深度的激发波长。因此,例如,设备可以与具有处于一个波长处的激发波长和在约590nm与850nm之间的单独的荧光波长的显像剂一起操作。

[0080] 上面提到的能够提供期望的检测深度的示例性显像剂是使用荧光团CY5的LUM015(以及在美国专利公开号2011/0104071中描述的其他这样的剂)。可以包含在显像剂中的其他适当的荧光团包括但不限于Cy3、Cy3.5、Cy5、Alexa 568、Alexa 546、Alexa 610、Alexa 647、ROX、TAMRA、Bodipy 576、Bodipy 581、Bodipy TR、Bodipy 630、VivoTag 645和德克萨斯红。当然,本领域中的普通技术人员将能够选择具有适用于具体应用的荧光团的显像剂。

[0081] 当前使用的亮度显像剂是与本申请同一日期提交并且题为“IMAGING AGENT FOR DETECTION OF DISEASED CELLS”的专利申请序列号_____的主题,其公开内容通过引用合并至本文中。

[0082] 鉴于期望的检测深度,成像设备可以被优化以将期望的成像深度以及外科手术过程中患者的预期的自然运动二者都考虑在内。例如,可以预期肺癌外科手术和乳房肿瘤切除术过程中的胸部的运动。因此,成像设备的景深可以在约0.1mm至10mm之间并且包括约0.1mm和10mm;0.1mm至5mm之间并且包括0.1mm至5mm;或1mm至5mm之间并且包括1mm和5mm。然而,应当理解,还设想了大于上面提到的范围和小于上面提到的范围的其他景深。

[0083] 可以以任意数目的方式来使用本文中描述的医学成像设备。然而在一个实施方式中,可以使用医学成像设备来识别位于外科手术床内的异常组织。这可以包括向外科手术床提供包括期望的显像剂的第一激发波长的第一光。第一激发波长可以导致从使用适当的显像剂诸如例如LUM015标记的异常组织发射的荧光信号。包括多个像素的适当的光敏检测器可以收集所发射的荧光信号以用于与异常组织阈值相比较。收集大于异常组织阈值的荧光信号的像素可以被识别为对应于异常组织。

[0084] 取决于具体实施方式,可以通过多种方式来确定异常组织阈值。在与周围的健康

组织和具体的经标记的异常组织相关联的荧光信号已经良好确立的实例中,异常组织阈值可以简单地对应于与通过具体的显像剂标记的该类型的异常组织对应的预定数目。例如,对于使用LUM015进行的乳腺癌外科手术,异常组织阈值可以是 16.6×10^{10} 计数/s/cm²。相比之下,在自体荧光信号和经标记的异常组织的荧光信号可以在个体之间存在很大变化的实例中,可以通过首先测量组织的健康部分上的正常组织信号来确定异常组织阈值。然后,异常组织阈值可以被限定为具有比正常组织信号大了预定值的信号强度。例如,外科医师可以对正常组织的一部分进行成像并且成像设备的控制器可以分析图像以确定正常组织信号和适当的异常组织阈值二者。这在以下实例中尤其有益:成像设备收集外科手术床内的来自显像剂的荧光信号和来自组织的自体荧光信号二者。

[0085] 除上述之外,在一些实施方式中医学成像设备还可以包括用来确定大于异常组织阈值的荧光信号是否是在统计上显著的尺寸阈值。这可以有助于识别是否存在使用显像剂标记的异常组织或者是否存在大于期望的尺寸的异常组织。例如,医学成像设备的控制器可以识别呈现大于异常组织阈值的荧光信号的一个或更多个邻接的像素。然而,如果被识别出的一个或更多个邻接的像素的尺寸小于尺寸阈值,则控制器可以因为在统计上不显著而忽视该信号并且不会将组织识别为异常组织。例如,如果呈现荧光信号的区域尺寸小于细胞的尺寸,则系统可以确定所检测到的信号与异常组织不相关联。替选地,出于实际理由如有限的外科手术时间,可以仅期望移除高于某个尺寸阈值的异常组织的一部分。因此,根据具体的应用,适当的尺寸阈值可以小于单个细胞或多个细胞的尺寸,本公开内容并不受限于此。例如,适当的尺寸阈值可以在约5 μ m至160 μ m、5 μ m至100 μ m、或5 μ m至50 μ m之间。大于或小于上面提到的尺寸阈值的其他尺寸阈值也可以被设想并且可以取决于具体的显像剂和正被检查的组织。

[0086] 如上面描述的,与医学成像设备相关联的控制器可以处理所收集的原始图像以使用适当的信号和/或尺寸阈值来识别设备的视场内的异常组织的存在。除了确定视场内异常组织的存在之外,控制器还可以将所收集的图像输出至用于由用户观察的屏幕或其他观察设备。然后,控制器可以在屏幕上具体地指示先前识别出的一个或更多个异常组织的位置以使其引起外科医师的注意。可以在屏幕上以以下任何适当的方式来指示被识别出的异常组织的位置,包括例如:在屏幕或输出设备上使用适当的颜色、增加的对比度、增加的亮度、或高亮显示所期望的特征的其他适当的方式来高亮显示被识别出的异常组织位置和/或被识别出的异常组织的周径。替选地,可以使用叠加至图像上的几何形状来在屏幕或输出设备上指示被识别出的异常组织的位置。适当的几何形状可以包括但不限于指向被识别出的异常组织的箭头、或其他形状或者叠加至屏幕上的形状如圆形、正方形、矩形、非对称闭合环或其他适当的形状,使得其包含被识别出的异常组织的周径。在一些实施方式中,高亮显示可以用来指示尺寸大于预定尺寸极限的异常组织,而几何形状可以用来指示尺寸小于预定尺寸极限的异常组织。在一些实施方式中,高亮显示和几何形状二者都被用来指示尺寸小于预定尺寸极限的被识别出的异常组织的位置。根据具体使用,预定尺寸极限可以小于约1mm²、2mm²、3mm²、4mm²、或任何其他适当的尺度。因此,应当理解,也可以使用大于或小于上面提到的预定尺寸极限的其他的预定尺寸极限。还可以使用指示异常组织的位置的其他方式。虽然上面描述了在屏幕或输出设备上指示被识别出的异常组织的存在的具体方式,但是本公开内容不限于本文中描述的具体实施方式,而是应当理解为包含在屏幕或输

出设备上指示异常组织的存在的任何适当的方法。

[0087] 虽然上面描述了并且参考下面的附图描述了光学部件和照明源的各种组合,但是应当理解,各种光学部件如滤光器、二向色镜、光纤光学器件、面镜、棱镜和其他部件不限于与仅描述其而参考的实施方式一起使用。可替代地,这些光学部件可以与本文中描述的实施方式中的任一个以任何组合使用。

[0088] 现在转向附图,更详细的描述了若干具体实施方式。应当理解,关于各种实施方式所描述的具体特征并不限于仅这些实施方式。相反,可以以各种方式结合各种实施方式和特征,本公开内容不限于此。

[0089] 图1A和图1B描绘了医学成像设备2的部件的示例性实施方式的示意性呈现。医学成像设备可以包括由向远方延伸的构件、截头圆锥形的柱面或其他中空结构至少部分地限定的刚性成像头4。刚性成像头4可以被构造并且布置成被保持为抵靠组织以相对于组织来固定医学成像设备的焦距。如附图中所示,刚性成像头4还可以包括限定了视场6的开放远端。医学成像设备2还可以包括光学器件如物镜8、成像透镜10和孔径16。光学器件可以将来自视场6的光聚焦至包括多个像素22的光敏检测器20上。医学成像设备还可以包括特征如光引导元件12和滤光器14。虽然已在附图中示出双合透镜布置,应当理解是,还可以使用能够将视场6聚焦至光敏检测器20上的其他类型的光学器件,包括例如光纤束。此外,光敏检测器可以对应于检测器如CCD、CMOS阵列、APD阵列、或其他适当的检测器。

[0090] 关于上面提到的实施方式,用于物镜和成像透镜的适当的透镜包括但不限于具有在约8mm至75mm之间的焦距的成像透镜和具有在约10mm至250mm之间的焦距的物镜。例如,在一个具体实施方式中,成像透镜的焦距为50mm并且物镜的焦距为40mm,以用于对LUM-1进行成像。在另一可能的实施方式中,成像透镜的焦距为200mm并且物镜的焦距为25mm,以用于对LUM 2.6进行成像。应当理解,还设想了大于或小于上面提到的范围的用于成像透镜和物镜的其他焦距。

[0091] 如附图中所示,医学成像设备可以被定位成使得刚性成像头4的远端可以压向并抵靠包括可以使用期望的显像剂标记的一个或更多个细胞26的外科手术床24。设想了使用显像剂标记所有细胞、细胞一部分、或所有细胞都没有使用显像剂标记的实例。将刚性头压向并抵靠外科手术床可以防止偏离平面的和横向的组织运动,这可以允许具有较大光圈数并且从而具有较大收集效率、较小模糊半径和较小景深的会聚光学器件。此外,将刚性成像头4压向并抵靠外科手术床可以提供组织床24和光敏检测器20之间的固定焦距。在一些实施方式中,刚性成像头可以具有使得刚性成像头的远端也位于光敏检测器20的焦平面处的长度。因此,将刚性成像头压向并抵靠外科手术床可以将外科手术床24和其中所包含的细胞26布置在成像设备的焦平面处。取决于具体实施方式,刚性成像头4的远端可以包括有助于将外科手术床布置在期望的焦平面中的平坦表面。然而,在刚性成像头的一端开放的实例中,仍可以提供适当的景深(DOF)以便利于对位于视场内的组织进行成像。

[0092] 在一些实施方式中,可能理想的是,维持刚性成像头的远端与光敏检测器之间的固定距离。这可有助于维持位于由刚性成像头的远端限定的焦平面内的组织的对焦。因此,当将刚性成像头压向并抵靠外科手术床时,刚性成像头可以适于抵抗偏转和/或变形,使得位于由刚性成像头的远端限定的焦平面内的组织被维持在对焦状态。例如,刚性成像头可以响应于约5lbf、10lbf、15lbf、20lbf、或任何其他适当的力的力来产生小于医学成像设备

的景深的偏转。用于形成刚性成像头的适当的材料包括但不限于聚碳酸酯、丙烯酸和BK7玻璃。

[0093] 在使用过程中,医学成像设备可以与引导第一波长的光18a朝向光引导元件12的照明源18相关联。第一波长可以对应于期望的显像剂的激发波长。在一些实例中,照明源18可以包括使光18a准直的适当的部件。照明源18还可以包括提供期望的波长或波长的谱,同时滤除与由光敏检测器20检测到的波长相似的波长的一个或更多个滤光器。在一些实施方式中,光引导元件12可以是具有大于第一波长的截止波长的二向色镜。因此,光引导元件12可以反射入射光18a使之朝向刚性成像头的远端4并且到达外科手术床24上。当使用期望的显像剂标记的一个或更多个细胞26暴露于入射光18a时,它们可以产生被引导朝向光敏检测器20的荧光信号18b。荧光信号可以具有大于光引导元件12的截止波长的波长。因此,荧光信号18b可以通过光引导元件12。滤光器14可以是适于滤除与荧光信号的波长不同的波长的带通滤光器。替选地,滤光器14同样可以允许其他所选择的波长通过。荧光信号18b还可以通过孔径16到达成像透镜10。成像透镜10可以使对应于从整个视场发射的光的荧光信号18b聚焦至光敏检测器20的多个像素22上。在一些实例中,可以使荧光信号18b聚焦至光敏检测器的第一部分28上,同时光敏检测器的第二部分30没有暴露于荧光信号。然而,应当理解,在一些实施方式中,可以使荧光信号聚焦至光敏检测器的整个表面上,本公开内容并不受限于此。

[0094] 在一些实施方式中,可以选择光敏检测器20的一个或更多个像素22中的每个像素的视场,使得其小于或等于期望的细胞尺寸。然而,根据所使用的具体光敏检测器,一个或更多个像素22可以大于或小于期望的细胞尺寸。因此,并且分别如图1A和图1B所示,从外科手术床发射的荧光信号18b可以由成像设备的光学器件放大或缩小用来为每个像素22提供期望的视场。此外,在一些实施方式中,光学器件可以提供无放大来为每个像素20提供期望的视场。例如,在包括小于单个细胞的像素的光敏检测器的情况下,成像设备2可以提供以下放大因数以提供每个细胞的期望的数目的像素:约0.1至0.5并且包括约0.1和0.5;约0.2至0.3并且包括约0.2和0.3;或任何其他适当的放大因数。

[0095] 已经一般性地描述了与医学成像设备及相关联的刚性成像头有关的实施方式,下文参照图2A至图5C更详细地描述了涉及不同类型的刚性成像头的若干具体实施方式。

[0096] 图2A至图2C以及图4A至图4C一般性地描绘了包括对应于具有开放内径的管的向远方延伸的刚性成像头102的医学成像设备100的实施方式。刚性成像头102可以包括远部分104和近部分106。位于远部分104上的刚性成像头的远端104a可以限定成像设备的视场。此外,近部分106可以被构造成可拆卸地或永久地连接至成像设备的本体112。在近部分106可拆卸地连接至本体112的实施方式中,连接可以包括例如,紧扣、旋拧、抽吸、或磁性连接。这可以提供多种益处包括例如,在外科手术程序过程中容易地并且快速地更换刚性成像头以及使得刚性成像头能够被移除并且灭菌。因此,在一些实施方式中,还可以由与典型的灭菌技术,如各种蒸汽、热力、化学和辐射灭菌技术兼容的材料制成刚性成像头。

[0097] 取决于具体实施方式,医学成像设备100的本体112可以被构造并且布置成手持式医学成像设备。然而,还可以是以下实施方式:医学成像设备和/或本文中描述的使用方法被应用于非手持式的医学成像设备。如附图中所示,本体112可以包括附接至外壳116的光耦合部114。外壳116可以适于将光敏检测器118安装至医学成像设备。在一些实施方式中,

光敏检测器118可以包括用于将数据输出至未示出的外部控制器的适当的数据输出端118a。与未示出的一个或更多个单独的照明源相关联的一个或更多个光输入端120可以耦接至如图中所示的光耦合部114以将包括至少第一激发波长的光提供至医学成像设备100。

[0098] 参考图3A至图3B以及图5A至图5B,更详细地描述了医学成像设备100内部内的部件的总体布置。如附图中所示,医学成像设备可以包括对应于从具有在光学上透明或中空的内部的本体112向远方延伸的构件的刚性成像头102。刚性成像头102的远端104a可以限定位于相对于位于医学成像设备的近部分上的、在光学上耦合的光敏检测器118的固定距离处的焦平面。在一个实施方式中,耦接刚性成像头与光敏检测器的光学器件可以包括位于刚性成像头与光敏检测器之间的物镜134和成像透镜136。物镜134和成像透镜136可以使从刚性成像头的视场内发射的光聚焦至包括多个像素的光敏检测器118的表面138上。可以选择由相组合的物镜134与成像透镜136所提供的放大来为每个像素提供期望的视场。此外,可以选择对于每个像素的视场,使得每个像素可以对应于正被成像组织的一个细胞或更少的组织。然而,还设想了其中每个像素可以对应于多于一个细胞的实施方式。

[0099] 医学成像设备100还可以包括位于光敏检测器118与刚性成像头的远端104a之间的一个或更多个光引导元件124。例如,如图中所示,光引导元件124可以位于物镜134与成像透镜136之间。然而,还设想了包括沿着刚性成像头的医学成像设备内的其他位置。光引导元件124可以适于反射低于截止波长的光使其朝向刚性成像头的远端、并且透射高于截止波长的光使其朝向光敏检测器118。在当前实施方式中,截止波长可以大于期望的显像剂的激发波长并且小于显像剂的发射波长。虽然任何适当的结构可以用于光引导元件,但是在一个实施方式中,光引导元件是二向色镜。

[0100] 在一些实施方式中,医学成像设备100可以包括位于光引导元件124与光敏检测器118之间的一个或更多个滤光器130。一个或更多个滤光器130可以适于允许从显像剂发射的光通过并到达光敏检测器上,同时阻止对应于显像剂的激发波长的光。取决于实施方式,一个或更多个滤光器可以允许广谱波长通过或者它们可以仅允许期望的发射波长、或该波长周围的窄带通过,本公开内容不限于此。

[0101] 包括被适当地设定尺寸的孔径的孔径光阑132也可以位于刚性成像头102与光敏检测器118之间。更具体地,孔径光阑132可以位于光引导元件124与成像透镜136之间。取决于实施方式,孔径可以具有被选择以提供期望的光圈数、景深和/或透镜像差上的减少的孔径直径。适当的孔径直径的范围可以在约5mm至15mm之间并且包括约5mm和15mm,这可以提供在约3至3.5之间并且包括约3和3.5的图像侧光圈数。然而,还设想了其他适当的孔径直径和光圈数。

[0102] 在使用过程中,医学成像设备100可以耦接至来自相关联的照明源的光输入端120。光输入端120可以是任何适当的结构,其包括例如,用于将来自相关联的照明源的光传送至医学成像设备的光纤电缆。光输入端120可以与光学元件如非球面透镜相关联以帮助使被引导朝向光引导元件124的光准直。光输入端120还可以与一个或更多个滤光器相关联以提供期望的波长、或波长的谱。该波长或波长的谱可以对应于出于成像的目的而被用来标记异常组织的期望的显像剂的一个或更多个激发波长。取决于具体实施方式,光输入端120可以与单个照明源相关联,或者其可以与多个照明源相关联。替选地,多个光输入端可以耦接至医学成像设备以提供到多个照明源的连接,本公开内容并不受限于此。

[0103] 应当理解,可以以任何期望的布置来提供上面的部件。此外,医学成像设备可以包括上面提到的部件中的仅一些以及/或者其可以包括另外的部件。然而,不管所包括的具体特征,医学成像设备的光学轴140可以从刚性成像头102的远端104a到光敏检测器118地通过。例如,从视场内发射的光可以沿着通过刚性成像头的远端104a以及远部分104和近部分106的光学路径140行进。光学路径还可以通过包括各种光学器件的光耦合部114和外壳116到光敏检测器118。

[0104] 在某些外科手术程序过程中,外科手术部位可能经受诸如呼吸之类的来自患者的自然运动,外科手术部位会呈现对于外科手术腔内操作而言是不可避免的不规则表面和/或侧壁。因此,在一些实施方式中,医学成像设备可以被压向并抵靠外科手术部位内的外科手术床以帮助减轻外科手术床相对于医学成像设备的运动的包括具有闭合的平坦的远端的刚性成像头。然而,应当理解,闭合的刚性成像头同样还可以用于其他目的。在一些实施方式中,医学成像设备的还可以被设定形状和尺寸以便利于插入外科手术部位以用于具体的外科手术。下文参照图2A至图3B更详细地描述了一个这样的实施方式。

[0105] 如附图中所示,医学成像设备100可以包括具有远部分104和近部分106的刚性成像头102。远部分104可以包括包含与光敏检测器118在光学上相关联的开口的远端104a。取决于实施方式,窗108可以被布置刚性成像头的远端104a上在或与刚性成像头的远端104a集成在一起。在窗108被布置在远端上的实例中,其可以直接布置在刚性成像头的远端上或者其可以间接地布置在刚性成像头上。窗108对由相关联的照明源提供的激发波长和从期望的显像剂发射的波长二者可以是透明的。然而,还设想了窗108对其他波长同样透明的实施方式。虽然根据所使用的具体光学器件和算法可以使用任何适当的形状,但是在一个实施方式中,窗108可以具有平坦的形状以便利于当将其压向并抵靠外科手术床时将组织放置在期望的焦平面处。

[0106] 在一些实施方式中,刚性成像头102还可以包括便利于医学成像设备向外科手术部位中的接近的弯曲110。例如,刚性成像头的远部分104可以相对于刚性成像头的近部分106成角度。可以使用近部分和远部分之间的任何适当的角度以便利于进入期望的外科手术部位。然而,在一个实施方式中,近部分和远部分之间的角度 α 可以在约 25° 至 65° 之间并且包括约 25° 和 65° 。例如,刚性成像头可以具有等于约 45° 的角度 α 。在包括成角度的远部分的实施方式中,刚性成像头102还可以包括适于弯曲光学路径140使之通过弯曲的刚性成像头的光弯曲元件122。适当的光弯曲元件包括但不限于面镜和棱镜。应当理解,可以选择刚性成像头的具体形状和尺度以便利于在具体外科手术中使用。例如,医学成像设备可以包括限定了具有在约10mm至50mm之间的横向尺度的视场的焦平面的开口的远端104a,然而还设想了具有大于或小于上面提到的尺度的尺度的视场。该横向尺度可以是直径,然而还可以使用除了圆形以外的几何形状。刚性成像头还可以包括长度在约10mm至65mm之间的远部分。在所示的实施方式中,如图中所示,这是从远端104a到光学路径与光弯曲元件122接触的点之间的距离。这样的实施方式在乳腺外科手术中可以具有特定用途,然而其同样还可以用于其他外科手术如脑癌外科手术、卵巢癌外科手术和其他类型的癌症外科手术。

[0107] 在其他实施方式中,理想的是外科医师能够在进行成像的同时实时地接近异常组织。因为外科医师可以实时地识别异常组织并且同时接近异常组织以将其切除,所以这样的实施方式可以便利于同时识别并且移除异常组织。为了便利于这样的接近,刚性成像头

可以包括开放远端以及位于刚性成像头的一侧以提供对外科手术床的外科手术接近的一个或更多个开口。下文参照图4A至图5B更详细地描述了一个具体实施方式。

[0108] 如附图中所示,刚性成像头102可以包括耦接至医学成像设备的远部分104和近部分106。远部分104可以包括具有提供对相关的外科手术床的接近并且还与光敏检测器118光通信的开口200的远端104a。一个或更多个开口204可以位于刚性成像头的一侧以允许对外科手术床的外科手术接近同时仍使用医学成像设备。应当理解,开口可以位于刚性成像头的任一侧,使得外科医师可以通过在刚性成像头的远端处提供的开口200来接近外科手术床。在一个具体实施方式中,至少一个支撑件202可以从刚性成像头的近部分106向远方延伸至远部分104。此外,可以由至少一个支撑件来限定一个或更多个开口204。例如,如图中所示,远部分104、支撑件202和近部分106可以近似地成形为其中近部分106的直径小于刚性成像头104的远部分的圆锥平截头体。此外,三个径向间隔开的支撑件202可以从近部分向远方延伸至远部分以限定位于径向间隔开的支撑件之间的三个开口204。尽管已示出了形状为开放的刚性成像头的具体布置,然而还可以是包括这些组件的不同布置以及不同形状的其他实施方式。在一个实施方式中,存在从近部分106延伸至远部分104并且支撑远部分104的单个支撑件或支杆。

[0109] 如下文更详细的描述的,当使用开放的成像头时,可以将相关的外科手术床暴露于环境光下。为了补偿环境光,相关联的照明源可以适于以脉冲方式工作,使得照明源对于其打开的光敏检测器的暴露包括期望的荧光信号和环境光信号。相应地,照明源对于其关断的光敏检测器的暴露包括环境光信号。照明源可以每隔一次光敏检测器的暴露以脉冲方式工作,或者其可以以不同的时间周期以脉冲方式工作,本公开内容并不受限于此。然后,可以通过从对应于环境光和以脉冲方式工作的照明源二者的暴露中减去对应于环境光的暴露来隔离对应于期望的显像剂的荧光的信号。

[0110] 如上面提到的,刚性成像头的远端可以用于限定位于距相关的光敏检测器的固定距离处的焦平面。然而,在一些实施方式中,医学成像设备可以包括适当的聚焦元件206以调节医学成像设备的焦距,参见图4A至图4C。因此,可以在由刚性成像头的远端所限定的位于固定距离处的焦平面与位于超出刚性成像头的远端的第二焦距处的第二焦平面之间选择性地调节医学成像设备的焦点。这可以有益地提供可以在用于近距离检查的较小的视场与用于在离体模式下检查的较大的视场之间进行调节的视场,在近距离检查中,医学成像设备可以与组织相接触地放置,而在离体模式下的检查中,医学成像设备可以被保持在正被成像的组织上方。这可以对外科手术部位可以是约20cm量级宽并且期望在小长度尺度和大长度尺度二者上检测异常组织的外科手术如宫颈癌外科手术是有益的。

[0111] 在不希望受到理论约束的情况下,在由开放的刚性成像头限定的视场相对大的实施方式中,来自外科手术床的组织可以突出并超过由刚性成像头的远端限定的期望的焦平面。这可以导致由不足够的景深而引起的组织离焦。虽然可以增加医学成像设备的景深,但是在一些实施方式中,开放的刚性成像头可以包括一个或更多个组织约束元件。如图6所示,组织抑制元件210可以由横跨刚性成像头的远端104a延伸的杆来实现。约束元件还可以与横跨远端的仅一部分延伸的杆、位于远端的内部区域内的圆形元件、或能够约束组织以防止其突出进入刚性成像头的任何其他特征对应。取决于实施方式,组织约束元件210对来自光源的激发波长和来自期望的显像剂的对应的荧光发射波长可以是透明的。

[0112] 在其他实施方式中,参见图7,刚性成像头还可以包括定向特征212以帮助使外科医师相对于由医学成像设备成像的外科手术部位定向。虽然可以使用任何适当的特征,但是在一个实施方式中,定向特征212可以对应于从刚性成像头的内表面向内延伸的片,使得其延伸到医学成像设备的视场中。因此,定向特征可以在外科手术床内提供视觉导引以帮助导引外科医师。此外,如下文更详细的描述的,定向特征212还可以用于确定医学成像设备是焦点对准还是没有焦点对准。虽然已经在图中示出并且在上面描述了位于刚性成像头内的定向特征,但是可以是如下实施方式:定向特征位于对外科医师而言不可见的位置,同时仍在由设备所显示的图像中提供定向特征。此外,还设想了以下实施方式:在位于设备内的定向特征不存在的情况下,软件在输出至适当的显示器的图像内创建定向特征。

[0113] 图8A至图8D示出了照明源300的一个实施方式。照明源可以包括在光学上耦接至适于将光输出至相关联的医学成像设备的光输入端120的LED 302。如先前提到的,光输入端120可以对应于适于耦接至相关联的医学成像设备的光纤导引装置。LED302可以被布置在可以用于从照明源移除热量的诸如一个或更多个风扇之类的散热器304和一个或更多个冷却元件306的顶部上。LED还可以与适于感测LED的温度以供相关联的控制器使用的适当的温度传感器308相关联。如上面提到的,一个实施方式中的LED 302对应于能够提供波长为约630nm的5.6W的光的50W LED。在医学成像设备将健康组织的荧光阈值与由相对高的照明强度引起的异常组织的荧光阈值相比较的情况下,这样的照明源可以具有特定优势。然而,还设想了可以使用较低或较高的强度照明源的实施方式。例如,其中在具体类型的外科手术的患者之间存在较少的组织差异性,并且已确定绝对异常组织阈值的实施方式可以使用较低强度照明源。此外,照明源可以提供任意期望的波长或波长的谱,本公开内容并不受限于此。

[0114] 已一般性地描述了医学成像设备的各种实施方式,下面更详细地描述了各种使用方法。

[0115] 图9A示出了可以使用医学成像设备的一个可能的方法。如图所示,在400处利用适当的显像剂来对标记组织。可以以任何适当的方式包括例如注射和/或局部应用来提供显像剂。医学成像设备可以可选地在402处提示用户输入患者信息。患者信息可以包括信息如姓名、患者识别号码、正在进行的外科手术程序的类型、正被使用的显像剂的类型和其他适当的信息。在一些实例中,医学成像设备控制器可以包括在需要的数据字段没有完成时的警告信息。然而,在患者信息是不可用的或机密的实例中,可以使用用户忽略来继续进行成像。

[0116] 在一些实施方式中,如404处所示,理想的是在使用之前校准医学成像设备。这可以在每次使用之前进行,或者其可以仅根据按需在某些情况下进行以确认校准,本公开内容并不受限于此。虽然可以使用任何适当的校准方法,但是在一个实施方式中,医学成像设备的校准可以包括提示用户通过对荧光标准进行成像并且将该图像的平均值与默认标准值相比较来测试由医学成像设备生成的信号亮度。适当的荧光标准可以包括丙烯腈丁二烯苯乙烯(ABS),然而还可以使用其他荧光标准。医学成像设备控制还可以提示用户通过对暗标准进行成像和/或用覆盖物覆盖医学成像设备来确定系统暗噪声。然后,可以将平均像素值与默认值相比较。然后,控制器可以对暗噪声和背景变异二者进行实时校正。控制器还可以对荧光标准的图像执行平滑操作,并且可以随后在实时捕获过程中使用该图像来校正图

像。下文在示例中更详细地描述了具体的校正方法。

[0117] 在一些实施方式中,控制器可以仅显示医学成像设备的预定义视场内的像素。可以为位于视场外的像素分配预设值包括例如零值。可以基于上面提到的荧光标准图像根据信号截止值来确定位于视场外的像素。低于截止值的像素可以被确定为处于视场外。

[0118] 作为校准医学成像设备的一部分,在一些实施方式中,理想的是在使用之前期望确认医学成像设备的焦点和分辨率。在这样的实施方式中,医学成像设备的控制器可以识别恒定特征如突出进入视场的定向特征和/或医学成像设备的视场的边缘的位置以用于对焦点进行评估。对应于该特征和/或视场的边缘的标准信号可以被存储在医学成像设备的控制器内。标准信号可以具有在焦点对准时在该特征长度上的信号对应于视场的边缘和/或恒定特征过渡区域的特性长度。因此,当对如上面提到的标准进行成像时,控制器可以将与视场的边缘和/或恒定特性相关联的过渡区域长度与预先确定的特性长度相比较。如果所成像的过渡区域长度不同于特性长度,则用户可以手动调节焦点。备选地,在一些实施方式中,医学成像设备的控制器可以自动调节焦点。虽然聚焦可以在校准过程中确认并且调节,但是在一些实施方式中,也可以在外科手术床的成像过程中调节焦点。

[0119] 应当理解,可以单独或组合地执行上面提到的各种校正。

[0120] 在校准医学成像设备之后,在一些实施方式中,控制器可以在406处提示用户确定正常组织信号。可以通过使用户将设备的刚性成像头放置于健康组织的已知部分处并且收集图像来确定正常组织信号。然后,可以由医学成像设备来捕获对应于正常组织的荧光信号以建立用于后续使用的正常组织信号。虽然可以使用从单个图像获得的单个正常组织信号,但是在一些实施方式中,控制器可以使用正常组织的若干图像的平均值来确定平均正常组织信号。

[0121] 医学成像设备还可以在408处确定异常组织阈值。在一些实施方式中,可以通过设置比正常组织信号大预定量的值来确定异常组织阈值。然而,在其他实施方式中,异常组织阈值可以简单地对应于与具体的显像剂和正被成像的组织对应的已知的绝对阈值。例如,使用LUM015的对于乳腺癌的异常组织阈值可以大于约 16.6×10^{10} 计数/s/cm²。使用具有约 1.8×10^{10} 计数/s/cm²的标准偏差的约 11.2×10^{10} 计数/s/cm²的正常组织信号来确定该异常阈值。还确定对应的平均异常组织阈值将为约 55.7×10^{10} 计数/s/cm²。因此,异常组织阈值约比正常组织信号高三个标准偏差,同时仍远小于被识别出的异常组织阈值。虽然上面已为具体的外科手术指示了具体的阈值,但是异常组织阈值极限可以是对于给定显像剂和正被成像的组织的任何适当的值。

[0122] 在用户注意到医学成像设备没有完全地识别异常组织的区域的实例中,理想的是调节异常组织阈值以适当地识别异常组织。在这样的实施方式中,确定异常组织阈值还可包括使用数值输入、在图形用户界面上提供的滑动块或其他适当的输入来允许用户调节异常组织阈值。为了防止产生假阴性解雇,理想的是仅允许降低异常组织阈值。在不希望受到理论约束的情况下,这会增加假阳性结果的可能性,同时限制假阴性结果的可能性。

[0123] 在适当地设置医学成像设备并且测量正常组织信号和/或异常组织阈值之后,然后,可以使用医学成像设备对外科手术床和其他组织部分进行成像。如410处所示,医学成像设备可以将来自第一照明源的光提供给相关联的外科手术床。由第一照明源提供的光可以包括用来如上面提到的用于标记组织的显像剂的激发波长。然后,在412处,医学成像设

备可以使用适当的光敏检测器收集从位于肿瘤中的显像剂发射的荧光信号。在一些实施方式中,收集来自外科手术床的荧光信号还可以包括收集来自位于外科手术床内的组织的自体荧光信号。在414处,可以将所收集的荧光信号与异常组织阈值相比较。具有大于异常组织阈值的荧光信号的光敏检测器的像素可以被识别为对应于异常组织。在一些实施方式中,在416处可以可选地将具有大于异常组织阈值的荧光信号的一个或更多个邻接的像素的尺寸与尺寸阈值相比较,使得大于尺寸阈值的尺寸可以识别为异常的,而小于尺寸阈值的尺寸可以被忽略。该尺寸阈值可以对应于小于对应的细胞尺寸的尺寸。然而,也可以使用大于对应的细胞尺寸的尺寸阈值。例如,尺寸阈值可以在约 $5\mu\text{m}$ 至 $160\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 至 $30\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 至 $50\mu\text{m}$ 之间、或是任何其他适当的尺寸。还设想了大于或小于上述范围的尺寸阈值。

[0124] 在识别对应于异常组织的视场内的一个或更多个区域之后,在418处,医学成像设备的控制器可以将图像输出至适当的观察设备,并且指示对应于异常组织的区域。例如,控制器可以将图像输出至观察屏幕,并且其可以通过高亮显示或使用几何形状来指示在屏幕上示出的异常组织的位置。在一个具体实施方式中,控制器可以高亮显示对应于大于约 2mm^2 的尺寸的异常组织,并且可以使用几何形状如箭头、圆形、正方形、矩形、非对称闭合环或其他适当的形状来指示与对外科医师而言将难以在视觉上识别的、小于约 2mm^2 的尺寸对应的异常组织。应当理解,还可以使用大于或小于 2mm^2 的用于指示异常组织的区域的不同尺寸。

[0125] 应当理解,以上面提到的方式操作的医学成像设备可以连续将激发光提供给外科手术床、收集所产生的荧光信号、识别异常组织的区域并且将异常组织的那些被识别出的区域的位置指示给用户。因此,外科医师能够观察表示外科手术床内存在或不存在异常组织的实时图像而不需要离体的组织样本的漫长测试。在一些实施方式中,医学成像设备的控制器还可以提供视频和/或图片捕获以帮助执行和/或记录外科手术程序。

[0126] 图9B和图9C示出了用于操作医学成像设备的两种其他方法。类似上面的方法,这些方法可以包括使用第一显像剂来对组织进行标记。此外,如上,医学成像设备可以可选地获取患者信息、校准医学成像设备、以及可选地获取正常组织信号和异常组织阈值。然后,医学成像设备可以在将一个或更多个邻接的像素指示为对应于异常组织之前如下文更详细的描述地识别异常组织的区域。

[0127] 图9B示出了用于减轻来自相邻的正常组织的大的自体荧光信号的方法。然而,这样的方法还可以在大的自体荧光信号不存在的实例中使用,本公开内容并不受限于此。在所示的方法中,在420处,两个或更多个照明源可以交替地以脉冲方式工作以将光提供给外科手术床。两个或更多个照明源可以提供包括相关联的显像剂的两个或更多个不同的激发波长的光。例如,第一照明源可以提供第一激发波长以及第二照明源可以提供第二激发波长。在使用诸如二向色镜之类的光引导元件的实施方式中,激发波长可以小于光引导元件的截止波长。在一些实施方式中,可以使用另外的照明源如第三照明源来另外的激发波长。不管所使用照明源的具体数目,两个或更多个照明源可以对应于任何适当的结构。例如,可以使用两个不同颜色的LED、激光、或光谱滤光灯。此外,照明源可以被集成到单个系统如单个灯箱中,或者其可以被集成到独立系统的系统中。可以控制两个或更多个照明源的脉冲方式使得它们每隔一次相关联的光敏检测器的暴露而被触发,然而也设想了用于脉冲的其他时序。

[0128] 在422处,相关联的光敏检测器可以收集从对应于单独的照明源的外科手术床发射的荧光信号。然后,医学成像设备的控制器可以将单独暴露之间的每个像素的检测到的信号中的荧光信号强度和/或波长偏移相比较。然后,该信号偏移可以与从用于相关联的显像剂的第一激发波长到第二激发波长的预期偏移相互关联。然后,呈现预期信号偏移的像素可以识别为与异常组织相互关联。相应地,没有呈现预期信号偏移的像素可以识别为与正常组织相互关联。类似上文,控制器可以可选地将呈现预期信号偏移的一个或更多个邻接的像素的尺寸与尺寸阈值相比较以确定被识别出的像素是否对应于异常组织。

[0129] 图9C示出了减轻来自从正被成像的外科手术部位内反射出的环境光的干扰的方法。这样的方法可以与任何医学成像设备一起使用,但是在一个实施方式中,包括开放的刚性成像头的医学成像设备可以使用这样的方法。如图中所示,在428处,可以将环境光提供给外科手术床。因为医学成像设备正以离体模式操作以及/或者因为设备的成像头包括光通过其进入的用于外科手术接近的开口,所以在两种情况下环境光都可以入射在外科手术床上。在430处,适于提供显像剂的激发波长的照明源可以以脉冲方式工作以将光传递至外科手术床。虽然照明源可以以任何适当的脉冲方式工作,在一个实施方式中,照明源可以每隔一次相关联的光敏检测器的暴露以脉冲方式工作。然后,在432处,光敏检测器可以在一次暴露过程中收集从外科手术床发射的相组合的荧光和环境光信号。另外,在434处,在照明源关断时,光敏检测器可以在另一次暴露过程中收集从外科手术床发射的环境光信号。然后,在436处,医学成像设备的控制器可以从相组合的荧光和环境光信号中减去环境光信号以产生荧光信号。然后,可以将用于光敏检测器的每个像素的荧光信号与异常组织阈值相比较,以及可选地与尺寸阈值相比较以如先前提到地识别异常组织的存在。

[0130] 图19示出了用于指示异常组织702相对于正常组织700的位置的图形用户界面的一个实施方式。如图中所示,除了示出如上面描述的指示异常组织的位置的实时图像808之外,图形用户界面可以包括用于启动以下程序的按钮:如患者数据采集800、相对于荧光标准802来校准系统、校准正常组织信号804和调节异常组织阈值806。界面还可以包括用于保存视频810和图像812的按钮。还可以在屏幕上显示来自所保存的视频和图像的一个或更多个较小的屏幕截图814以有助于外科医师保持对外科手术床内的多个位置、外科手术随时间的进展、或其他适当的使用的跟踪。应当理解,还可以使用其他布置。

[0131] 上面已一般性地描述了医学成像设备及其使用方法,下面提供其应用和实现的几个非限制性示例。

[0132] 示例:自体荧光减轻

[0133] 图10A和图10B示出了对于暴露于不同的激发波长的两个单独的荧光团mPlum和cy5的发射强度的曲线图。如图10A所示,对于荧光团1,即mPlum,激发波长的偏移产生了发射强度的约96%的减少。此外,对于荧光团2,即cy5,激发波长的偏移产生了发射强度的约156%的增长。如上面提到的,能够使用响应于不同的激发波长的发射强度的这个偏移来识别由响应于相同的激发波长而呈现发射强度和/或波长的不同偏移的自体荧光组织所包围的具体的荧光团。

[0134] 示例:对于环境光的校正

[0135] 图11A至图11C示出了在环境光存在的情况下识别荧光信号的方法。在图11A中,包括荧光材料的表面经受产生环境光信号和荧光信号的环境光和激发波长二者。随后,如图

11B所示,将表面暴露于仅环境光下。然后,可以将对应于仅环境光信号的图11B中捕获到的图像从对应于环境光信号和荧光信号的图11A中减去。作为结果的图像被示出在图11C中,其中图中指示的明亮特征对应于荧光信号。

[0136] 示例:医学成像设备特性

[0137] 下面表I中提供了在初步研究过程中所使用的医学成像设备的示例特征。提供的特性包括图像侧光圈数、物体侧光圈数、照明通量、激发波长、发射波长、物镜焦距和成像透镜焦距。应当理解,除了下面呈现的这些物理特征的值,还可以使用这些物理特征的不同的值。

[0138] 表I

[0139]

设备	图像侧 光圈数/#	物体侧 光圈数/#	照明通 量	激发波长	发射波长	物镜 焦距	成像透 镜焦距
	无单位	无单位	mW/cm ²	nm	nm	mm	mm
1	3.3	4.17	172	628 – 672	685 – 735	50	40
2	3.0	13.3	64	590 – 650	663 – 738	200	25

[0140] 示例:标准校准

[0141] 图12A至图12C示出了对使用医学成像设备成像的丙烯腈丁二烯苯乙烯 (ABS) 荧光标准的成像和分析。替选地,该标准可以对应于量子点 (QD) 板或其他适当的材料。下面表格II示出了如使用上面描述的设备1和设备2所测量的、来自ABS荧光标准和QD板标准的荧光信号。由于设备的具体结构,所测量的信号以计数/s/cm²为单位来报告。

[0142] 表格II

[0143]

设备	QD板 (10 ¹⁰ 计数/s/cm ²)	ABS (10 ¹⁰ 计数/s/cm ²)
1	5.8	7.4
2	35	8.8

[0144] 图12A是ABS标准的原始图像。图12B示出了横跨图像宽度每像素的计数。如图中所示,对应于视场500的像素具有大于每次暴露的计数的阈值数目的计数值。具有小于每次暴露的计数的阈值数目的多个计数的像素能够被确定位于视场外。然后,如图12C所示,控制器和医学成像设备可以将视场外的像素502的值设置为预设值如零。

[0145] 除了使用荧光标准的图像来确定视场之外,出于另外的校准的目的,可以获取暗噪声图像。与暗噪声图像相关联的值取决于暴露时间。因此,暗场图像的暴露时间可以与在医学成像设备的使用过程中预期的暴露时间相互关联。在不希望受到理论约束的情况下,与每个单个像素相关联的暗噪声包括时间相关分量和时间不相关分量。取决于具体实施方式,可以通过捕获具有合适的暴露时间的暗噪声图像来确定与每个像素相关联的暗噪声值。替选地,可以将时间不相关分量与关于期望的暴露时间积分的暗噪声值的时间相关分量相加。

[0146] 如上面提到的,可以使用暗噪声图像和荧光标准图像来校正由医学成像设备捕获的图像。更具体地,可以使用简单的滑窗平均来对荧光标准图像 (I_{FS}) 进行平滑,然后通过标

准图像内的最大荧光信号[最大(I_{FS})]来对其进行归一化。然后,可以从使用过程中的医学成像设备正在捕获的实时图像(I_{RT})中减去暗噪声图像(I_{DN})。然后,可以从经“暗噪声”校正的图像中分割出经归一化的荧光标准图像以产生输出图像(I_{out})。下面提供了代表性的公式。然而,应当理解,还可以使用校准医学成像设备和校正图像的其他方法。

$$[0147] \quad I_{out} = \frac{I_{RT} - I_{DN}}{I_{FS}/\max(I_{FS})}$$

[0148] 示例:对焦

[0149] 图13A至图15B示出了当焦点对准和焦点不对准时使用医学成像设备成像的丙烯酸丁二烯苯乙烯(ABS)荧光标准的成像和分析。图13A是焦点对准的荧光标准的原始图像以及图13B是自动对焦的荧光标准的原始图像。图像是使用如上所述的设备2取得的。线600和线602表示图14A和图14B中呈现的信号沿其获取的切片。图14A和图14B示出了横跨聚焦的图像和未聚焦的图像二者的原始图像的标准信号曲线。然而,如图15A和图15B中的放大所示,位于视场的边缘的像素与位于视场外的像素之间的过渡区域长度从对于焦点对准图像的约80 μm 至160 μm 之间改变为对于所示出的图像的大于310 μm 的过渡区域长度。因此,医学成像设备的控制器使用160 μm 的阈值过渡区域长度。然而,应当理解,用于具体成像设备的具体过渡区域长度或过渡区域长度的范围可以取决于所使用的光学器件和焦距。

[0150] 示例:对患有自然发生的肺癌的狗进行成像

[0151] 对患有自然发生的肺癌的狗注入LUM015并且随后使用医学成像设备对患有自然发生的肺癌的狗进行术中成像。图16A示出了来自肿瘤的荧光图像。对应于存在于肿瘤内的异常组织的荧光信号是清晰可见的。这与几乎无荧光信号被观察到的图16B中示出的正常肺组织的图像形成对比。使用这些图像所确定的肿瘤与背景比是约3比1。

[0152] 示例:指示异常组织的位置

[0153] 图17A和图18A是在LUM015的IV注射之后的鼠中的术后鼠肉瘤外科手术床的所获取的原始图像。图17B、图17C和图18B示出了可以相对于正常组织703来指示异常组织702的若干不同的方法。更具体地,图17B和图17C示出了通过使用适当的指示几何形状如沿着异常组织的外周的非对称闭合环来指示异常组织的位置。相比之下,图18B示出了通过适当地对比的颜色如红色、绿色、紫色、黄色、或其他期望的颜色高亮显示组织来指示异常组织的位置。在任何一种情况下,所呈现的图像可以向外科医师指示异常组织的存在以在外科手术程序提供帮助。

[0154] 示例:鼠中的LUM033和LUM015的对比

[0155] 表格III示出了使用不同的显像剂来对软组织肉瘤进行成像的在鼠上进行的测试结果。观察到的肿瘤信号与肌肉信号的所得到的比率对于LUM015约为6.9以及对于LUM033约为6.3。

[0156] 除上述之外,在不希望受到理论限制的情况下,小鼠肿瘤中的组织蛋白酶和MMP测量值显著低于在人类肿瘤中的组织蛋白酶和MMP测量值,并且如所预期的,三模蛋白酶激活探针的作用降低。因此,LUM015下的肿瘤信号和肌肉信号是LUM033下的肿瘤信号和肌肉信号的约二分之一,这部分是由于鼠科动物模型的低水平的蛋白酶表达。因此,在人类中可预期与LUM015相关联的改进的信号生成。

[0157] 表格III

[0158]

显像剂	剂量 (鼠)	肿瘤信号 $\times 10^{10}$	肌肉信号 $\times 10^{10}$	肿瘤信号与肌肉信号比
LUM015	3.5 mg/kg	36 ± 15 (n=15)	5.2 ± 1.9	6.9
LUM033	3.5	63 ± 18 (n=11)	10 ± 3.4	6.3

[0159] 示例:跨越癌症类型的小鼠、狗和人类中的性能

[0160] 表格IV示出了对于小鼠、狗和人类的若干类型的组织的敏感性、特异性和肿瘤信号与正常组织信号比。如由下面的数据所示,与适当的显像剂相结合的本文中描述的医学成像设备能够获得跨越这些物种和若干癌症类型的俱佳的敏感性和特异性。

[0161] 表格IV

物种和癌症类型	端点	敏感性和特异性	癌症与正常组织信号的比率
人类 (n=25)	切除的组织的病理学检查	89%, 88%	5:1
患有肺、乳腺、肉瘤、肥大细胞肿瘤的狗 (n=12)	切除的组织 and 阴性切缘的病理学检查	93%, 91%	7:1
患有肉瘤的鼠 (n=18)	切除的组织的病理学检查	90%, 80%	8:1
患有肉瘤的鼠 (n=34)	局部复发	80%, 80%	8:1
患有乳腺癌的鼠 (n=44)	切除的组织的病理学检查	100%, 100%	8:1

[0163] 示例:首次人体试验

[0164] 9个患者(8个肉瘤患者和1个乳腺癌患者)被经静脉注射注入LUM015(3人以0.5mg/kg以及6人以1mg/kg),并且然后经历标准外科手术,并且在病理学组处对切除的组织进行成像。在患者中无不良事件被观察到。对来自患者的切除的组织进行成像,并且测量了具有约80%的敏感性和100%的特异性的约5比1的的平均的肿瘤与本底信号比率。有趣的是,在第一个患者中,存在病理医师根据外观检查识别为淋巴结的结节。然而,在使用显像剂激活结节之后,该结节由组织病理学显示是肉瘤。

[0165] 虽然已经结合各种实施方式和示例描述了本技术,但是本技术并非意在限于这些实施方式或示例。相反,本领域的技术人员应理解,本技术包含各种替选方案、修改和等同物。因此,上面的描述和附图仅作为示例。

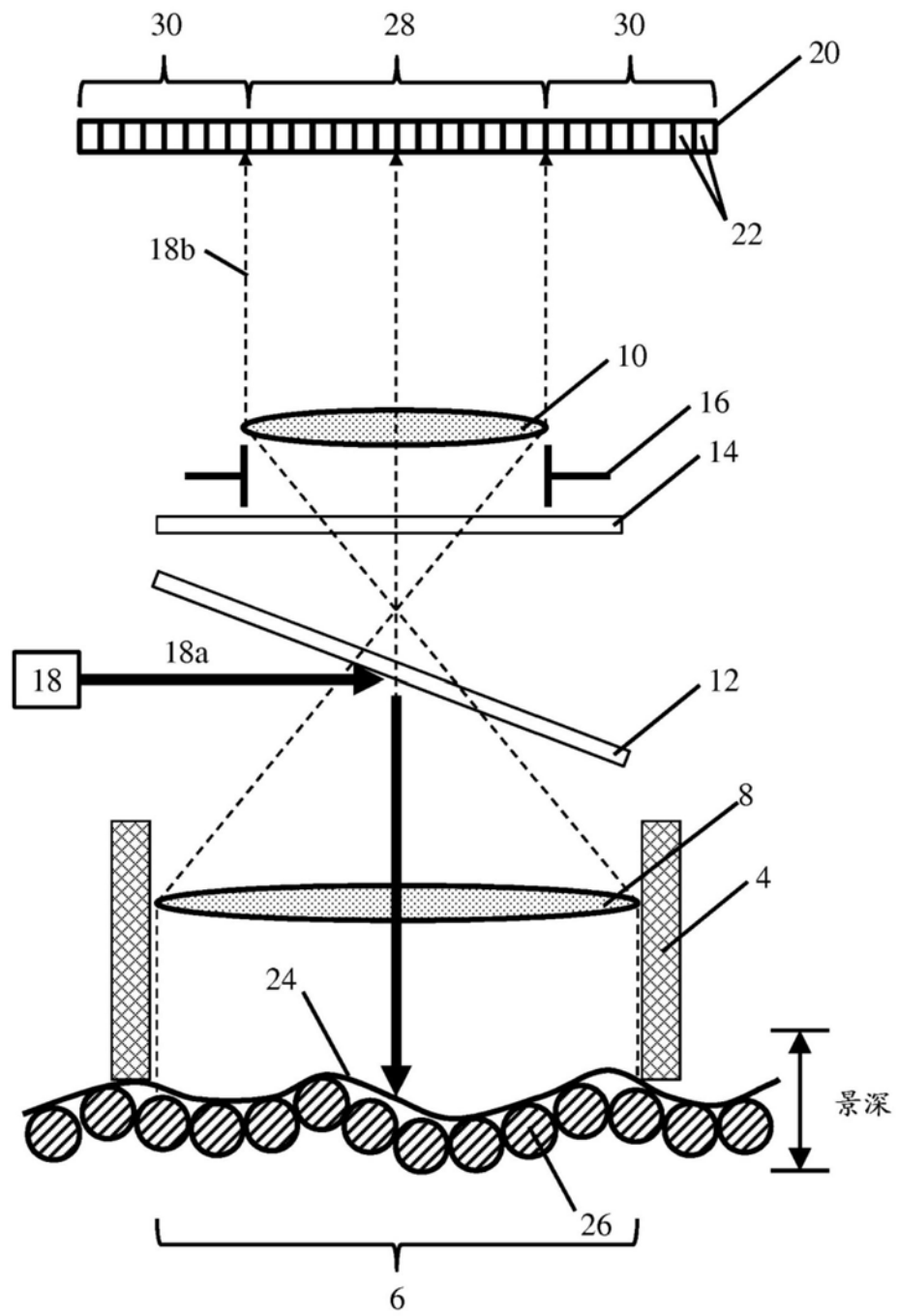


图1A

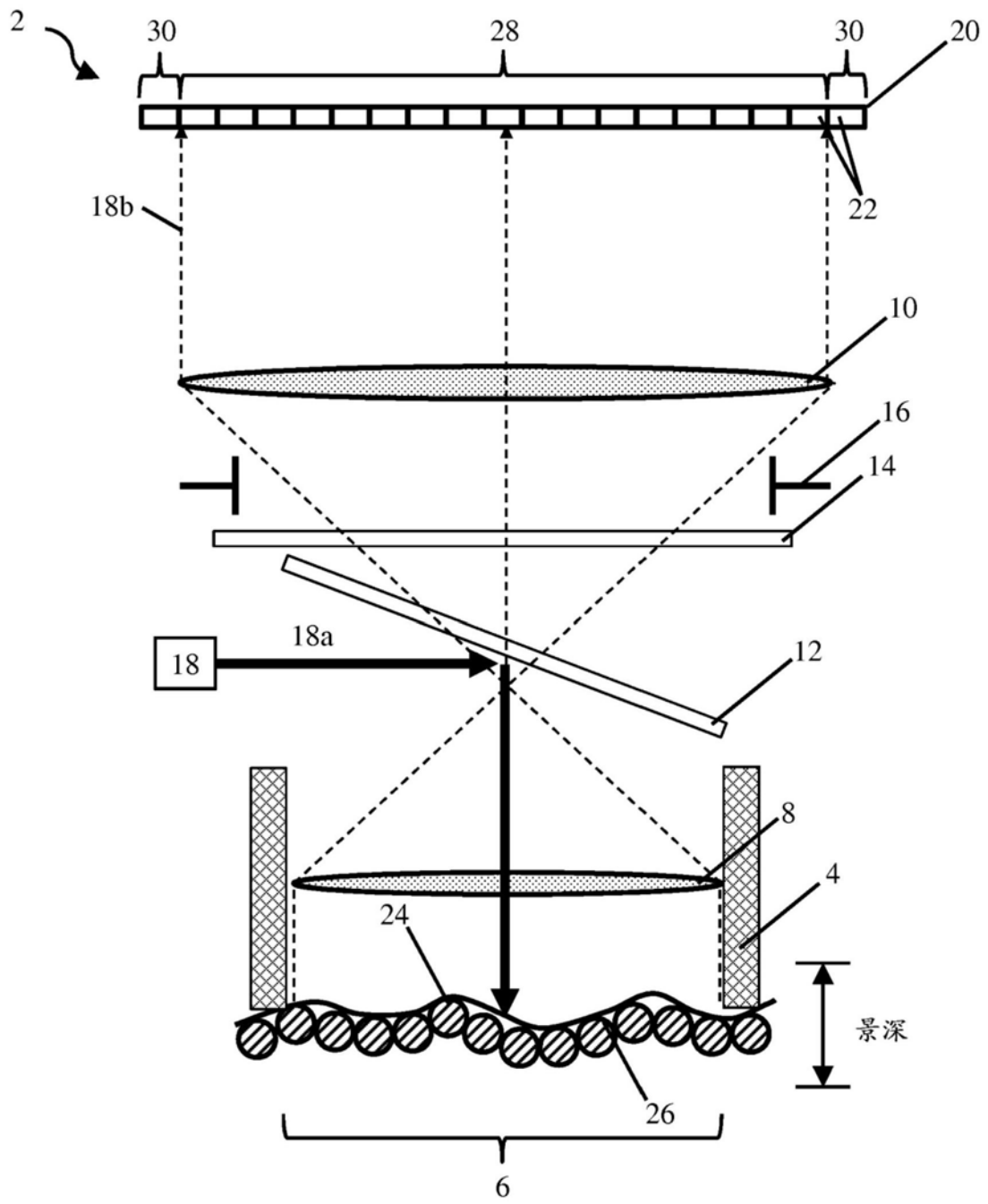
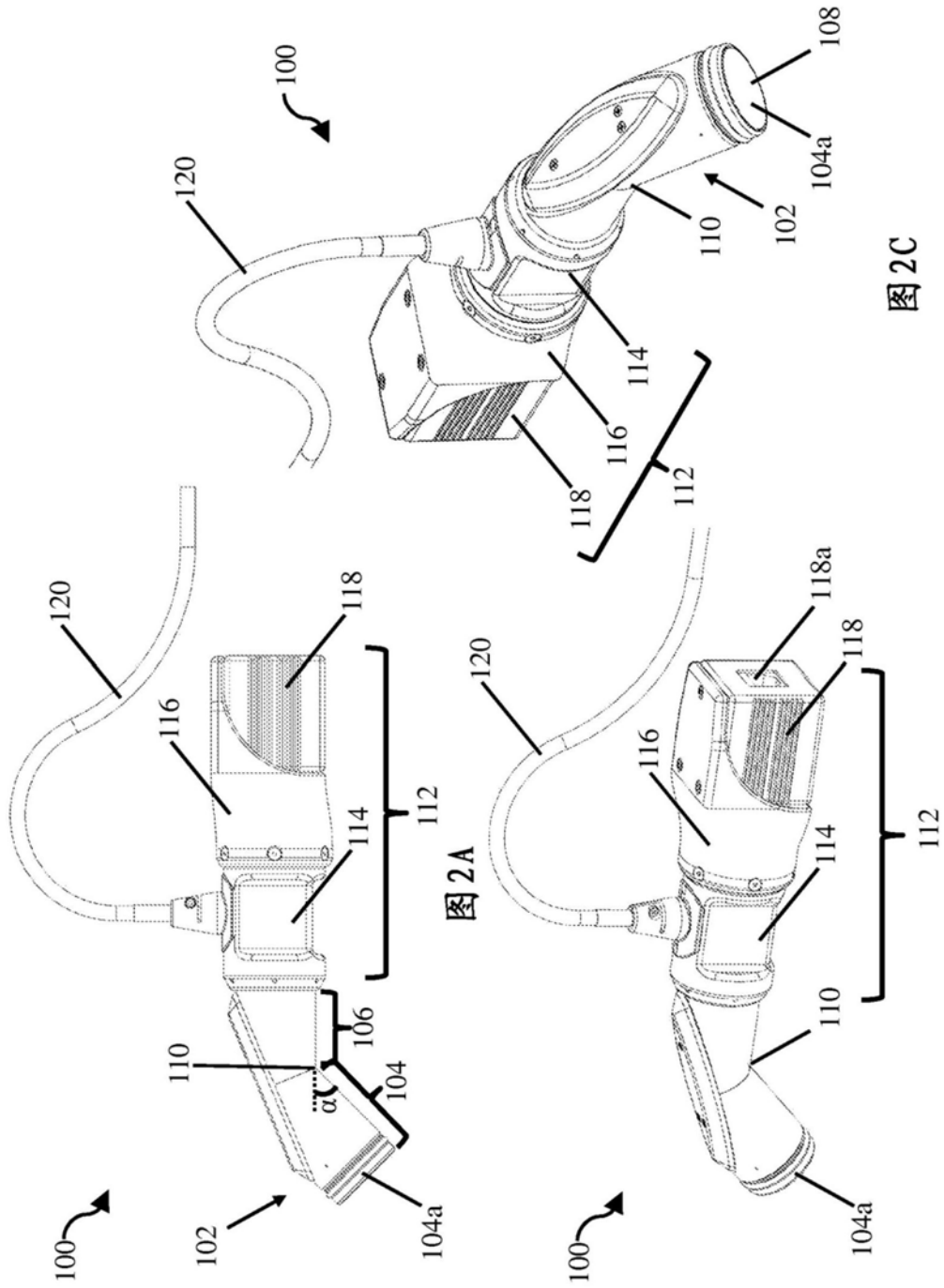


图1B



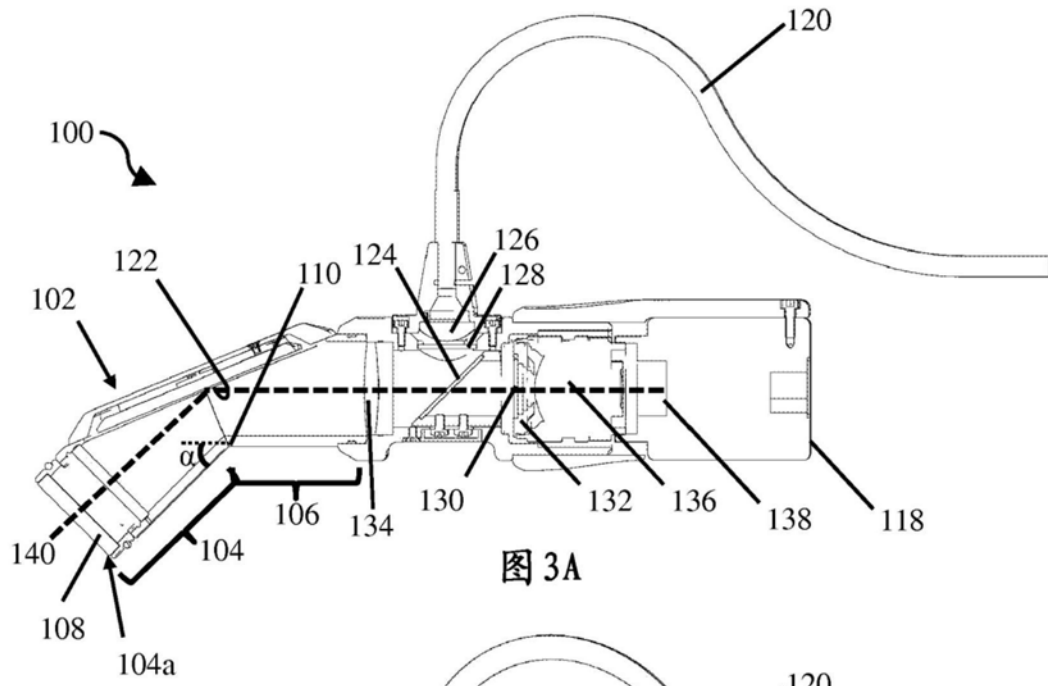


图 3A

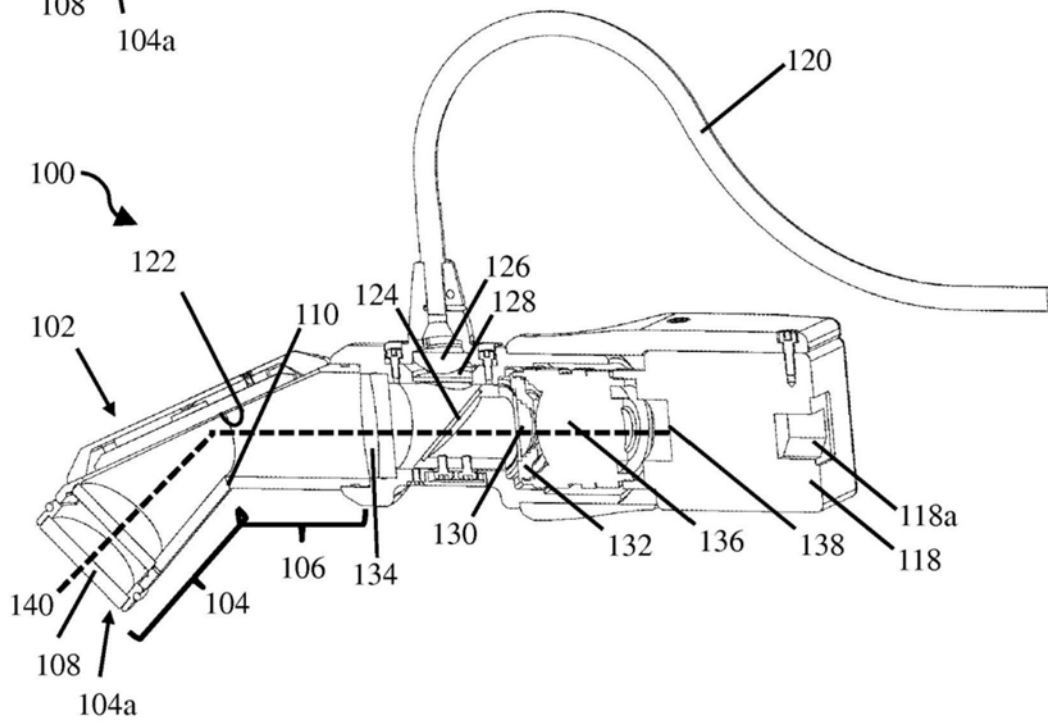


图 3B

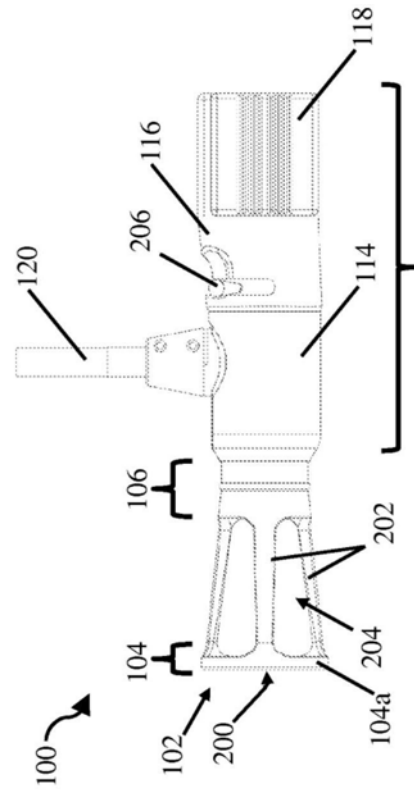


图4A

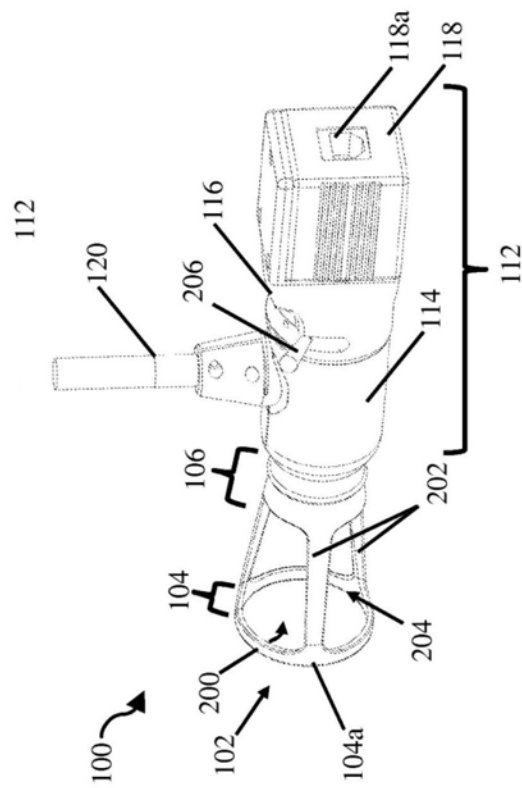


图4B

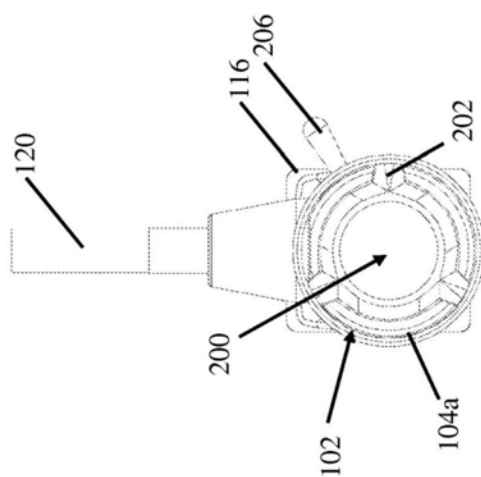


图4C

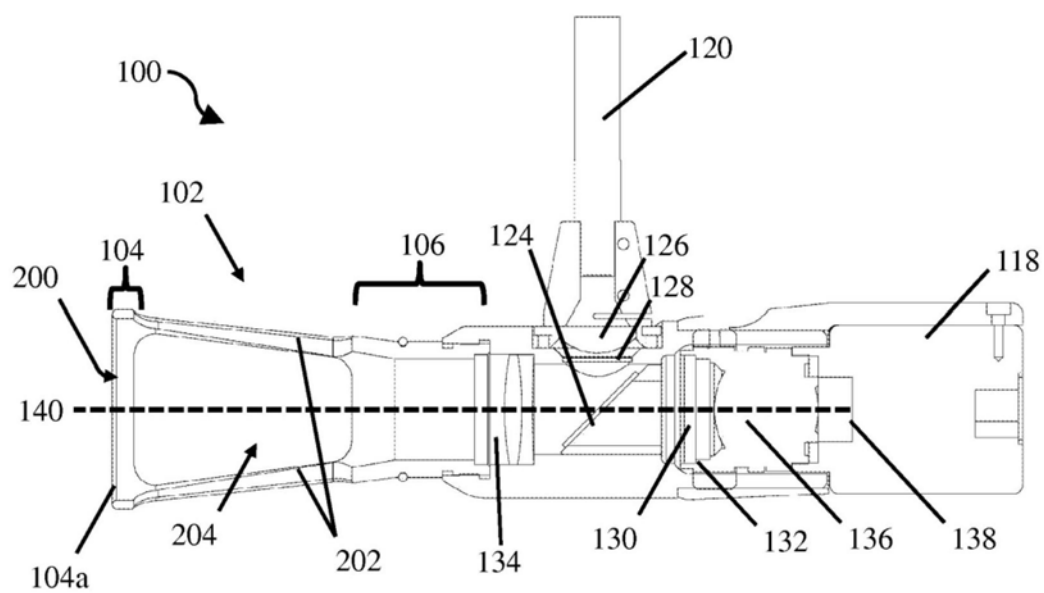


图5A

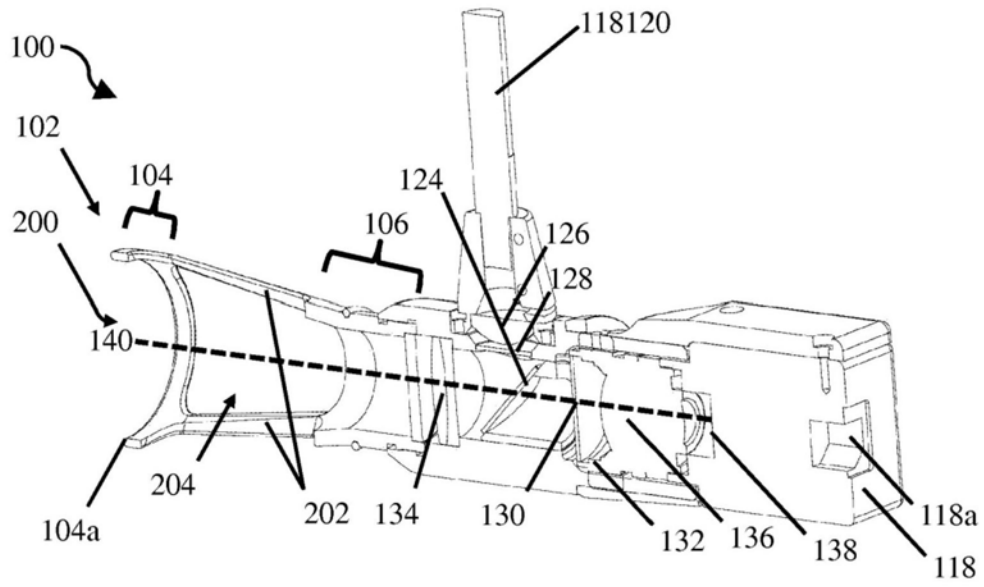


图5B

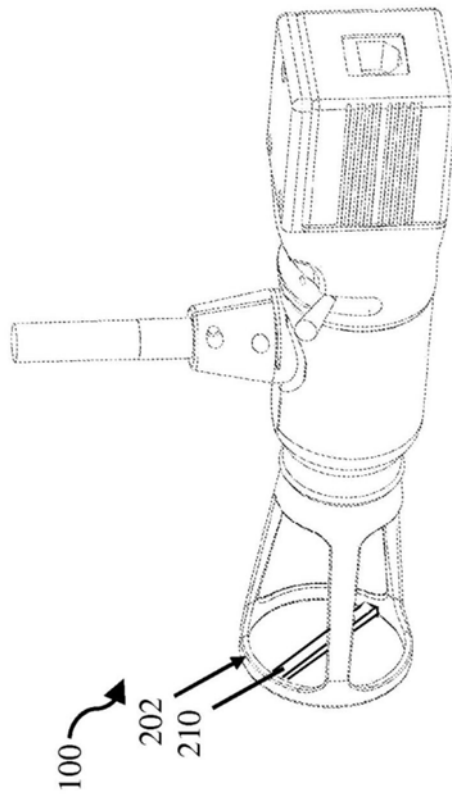


图6

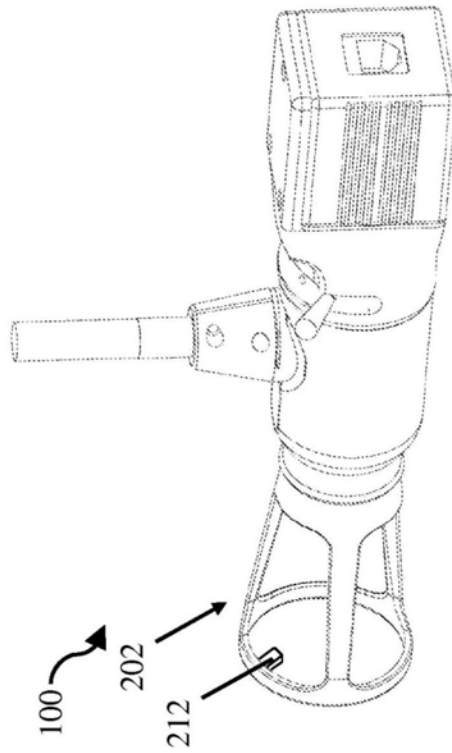


图7

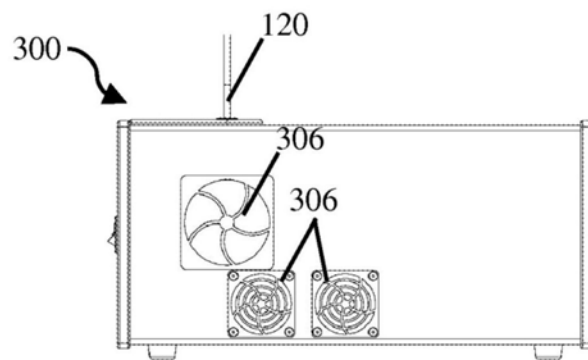


图8A

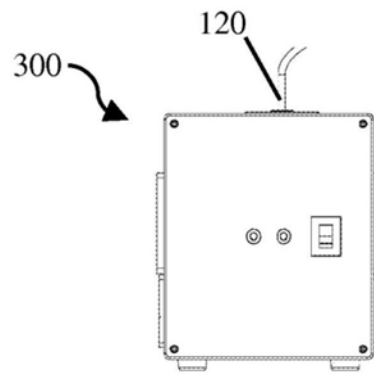


图8B

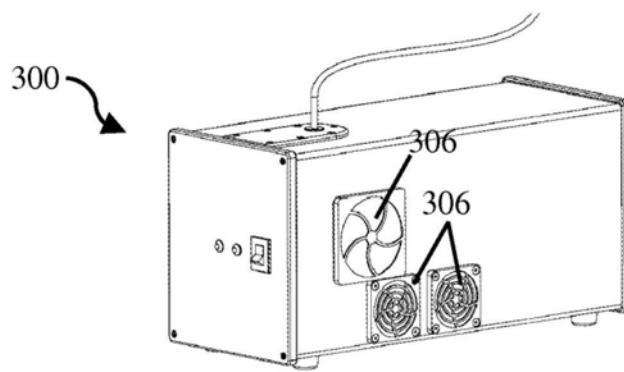


图8C

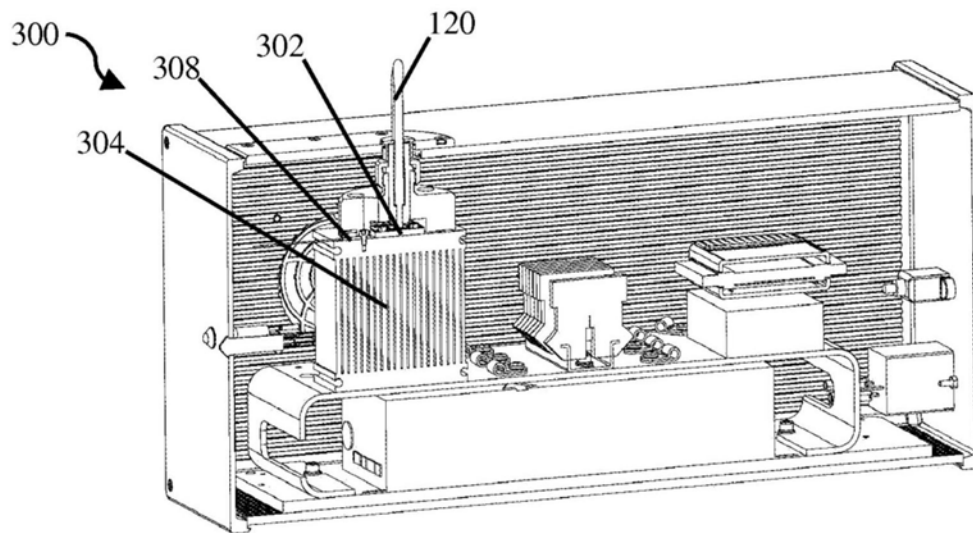


图8D

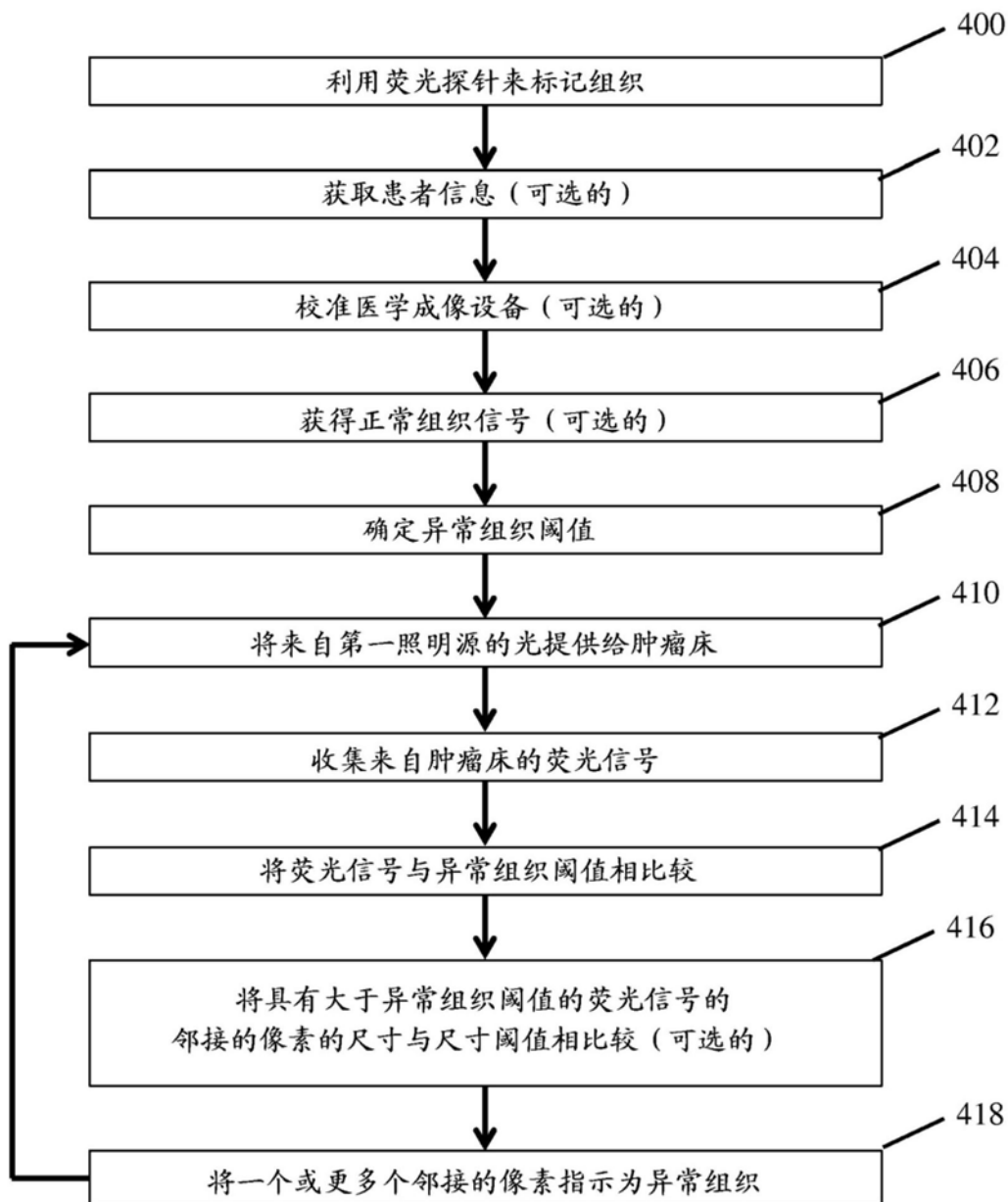


图9A

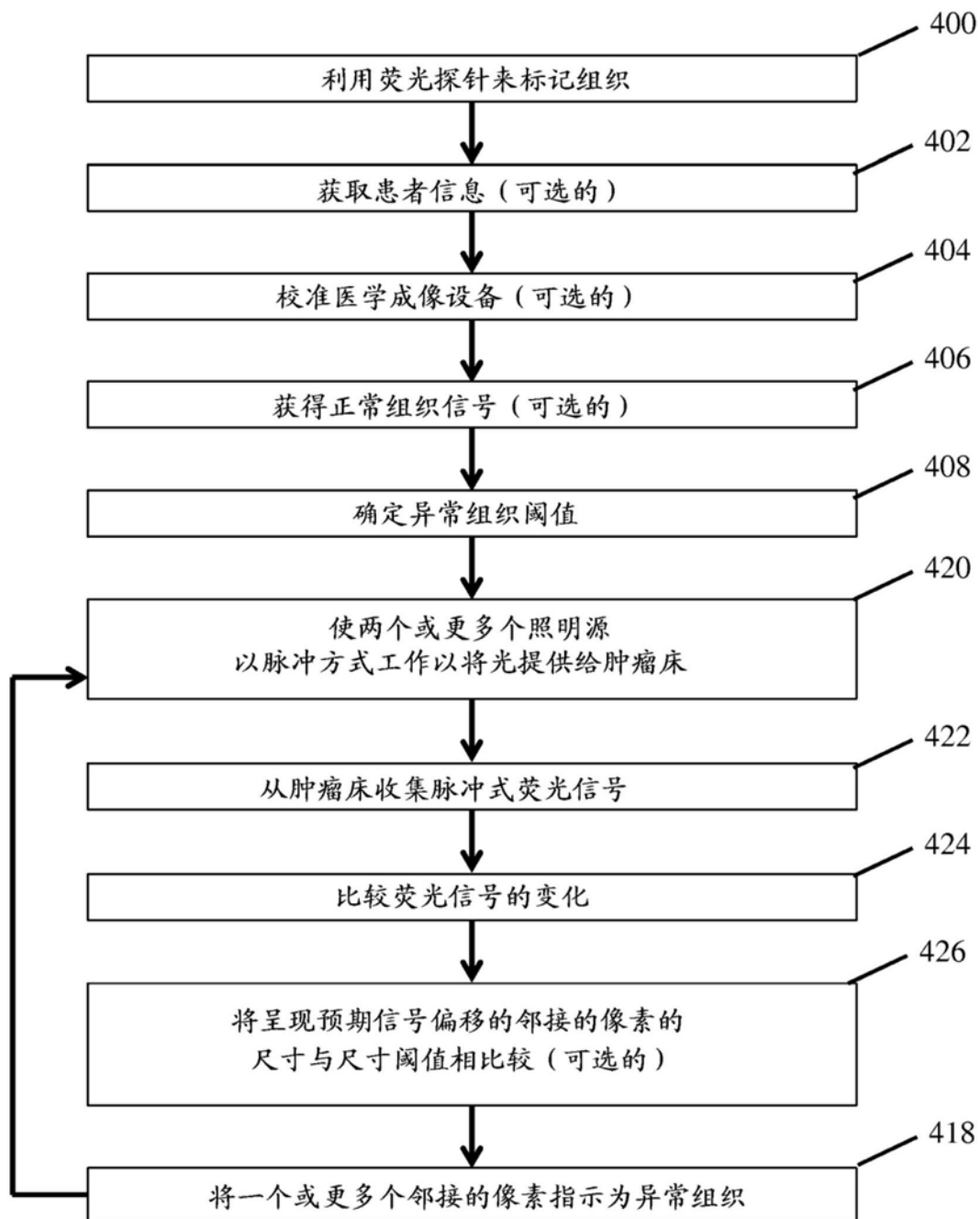


图9B

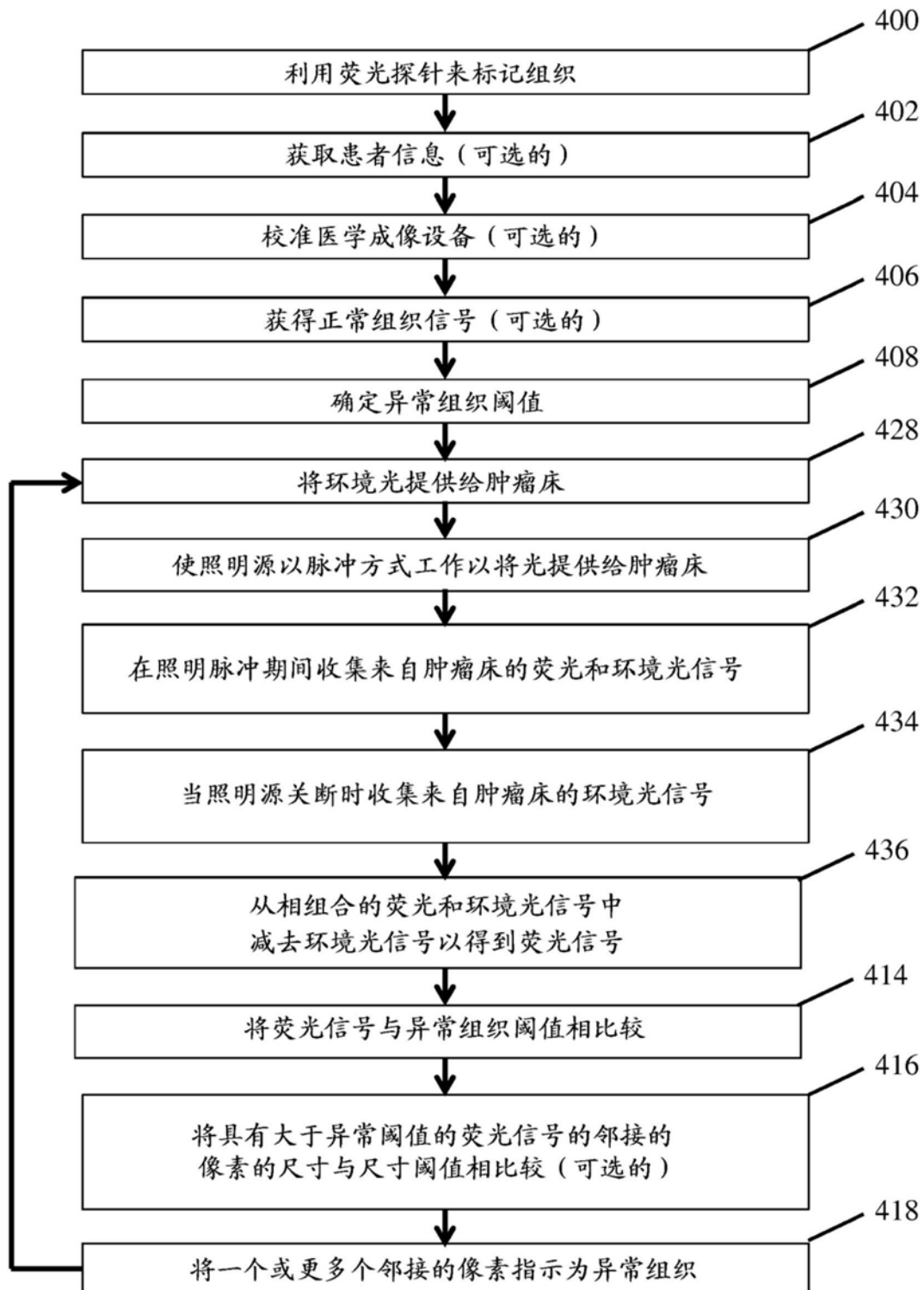


图9C

吸收/发射荧光团1

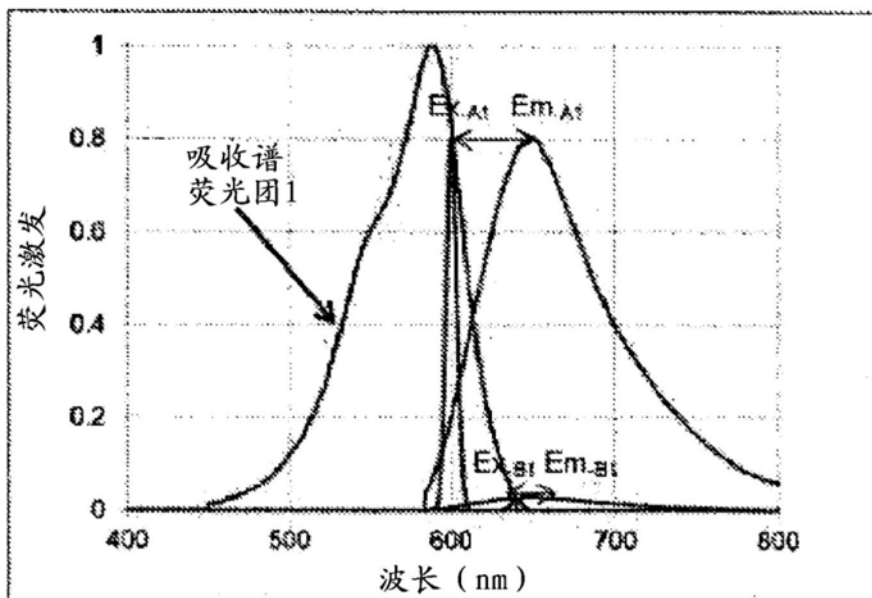


图10A

吸收/发射荧光团2

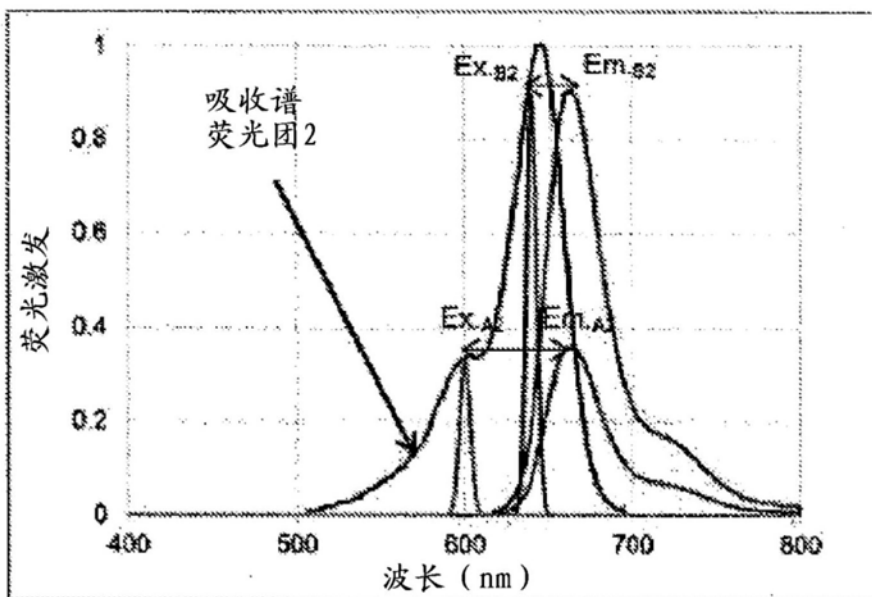


图10B

室内光+荧光

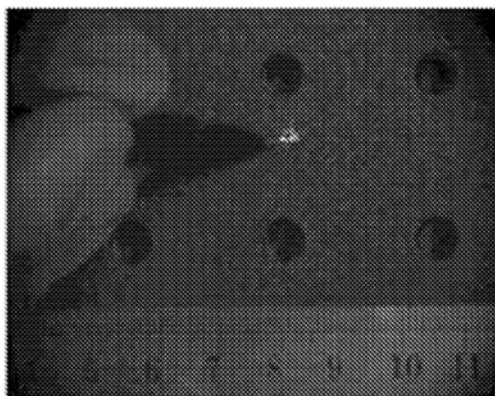


图11A

室内光

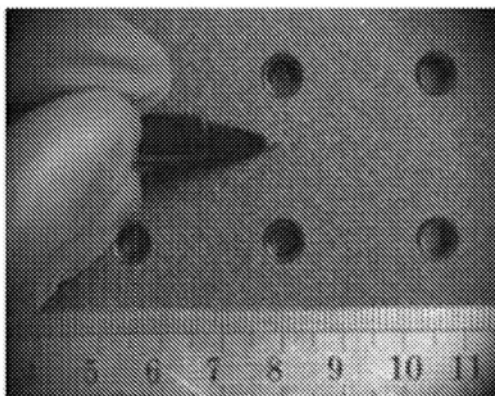


图11B

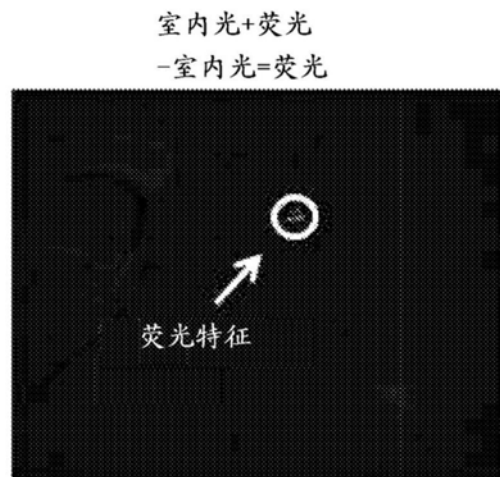


图11C

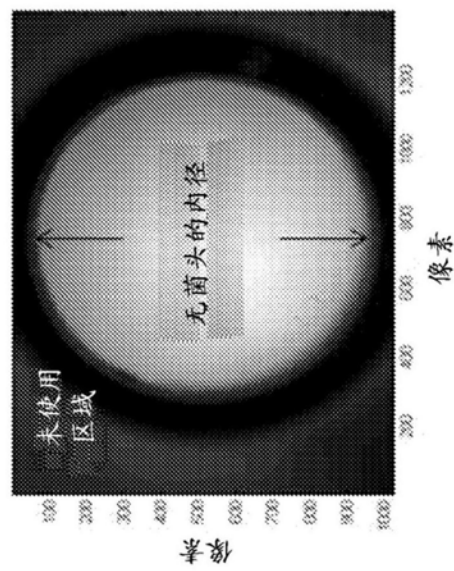


图12A

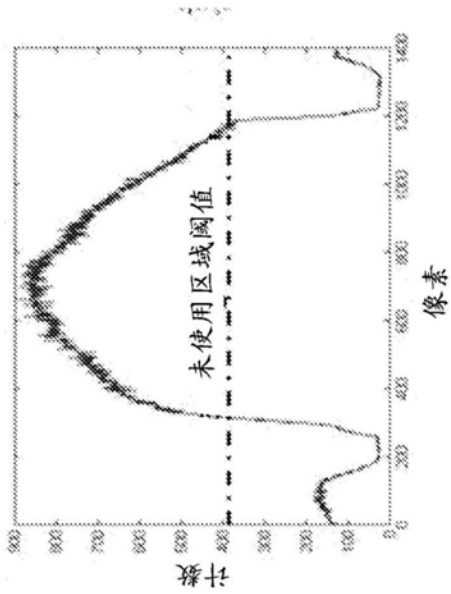


图12B

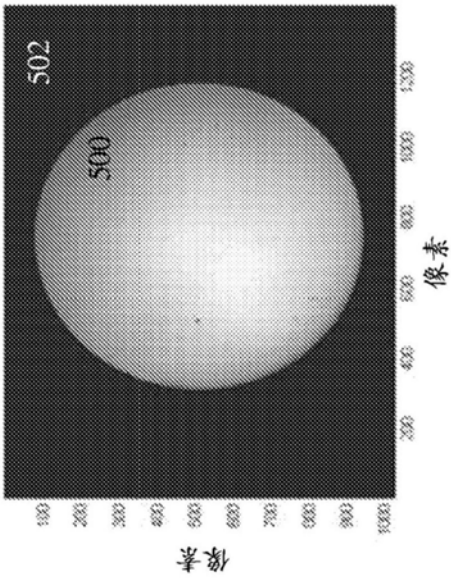


图12C

荧光标准 (焦点对准)

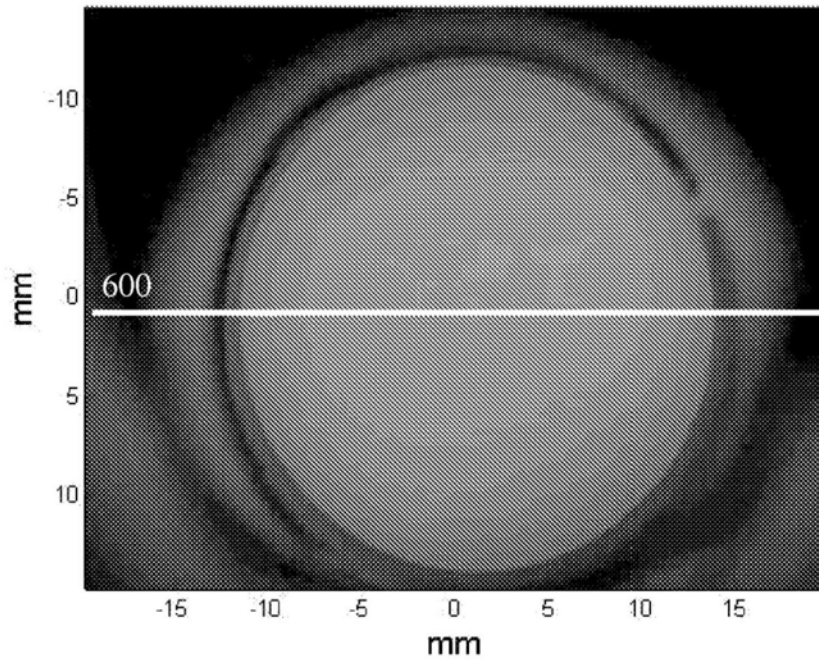


图13A

荧光标准 (焦点未对准)

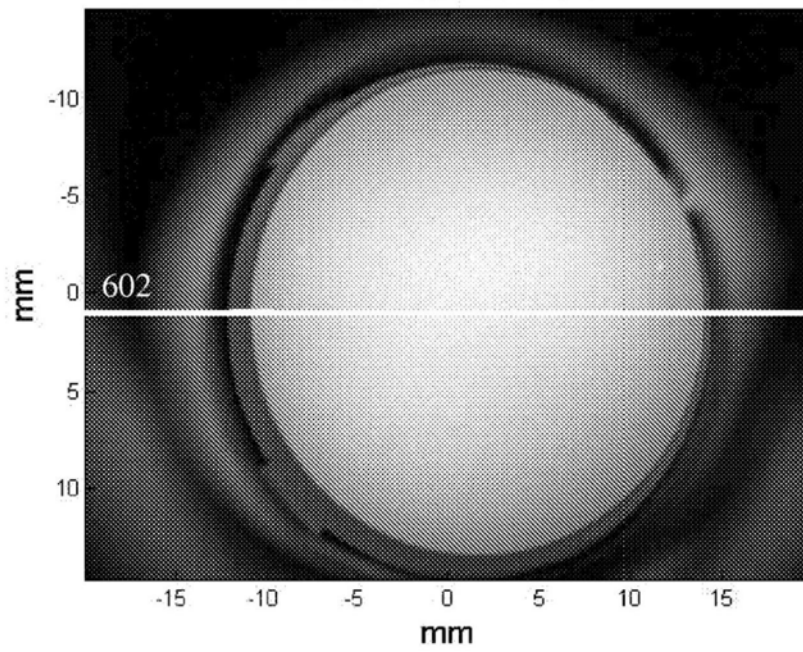


图13B

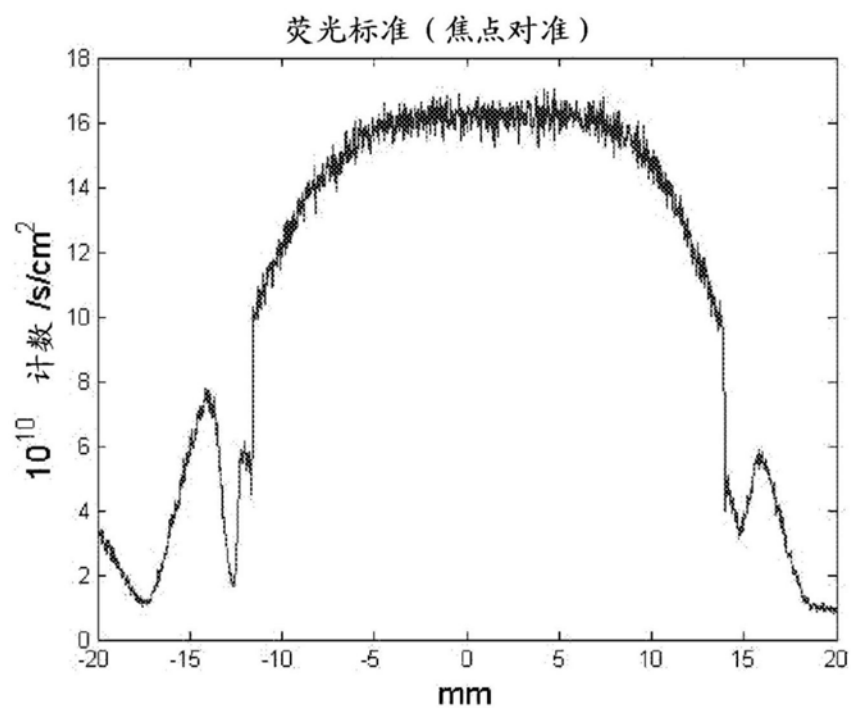


图14A

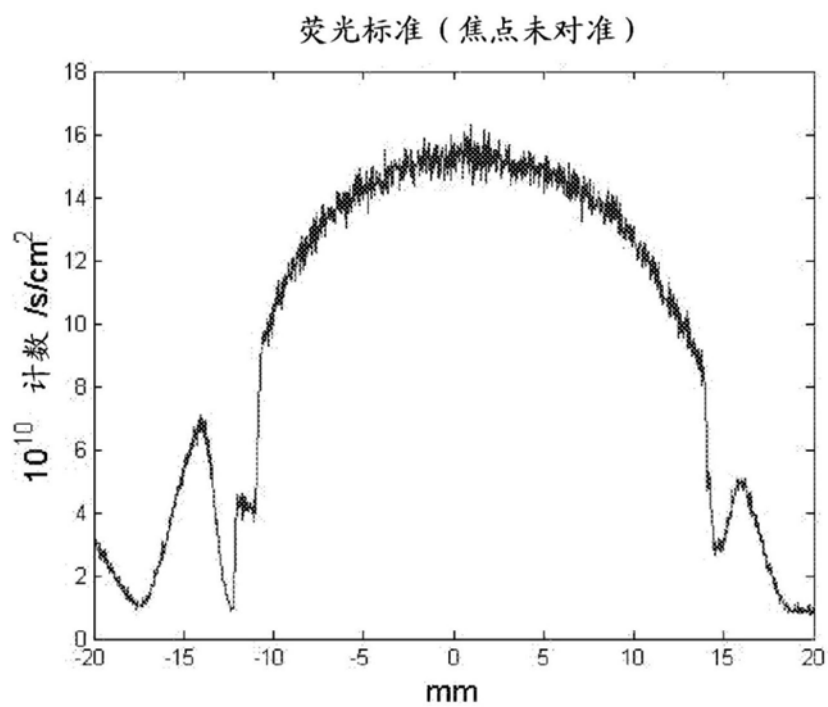


图14B

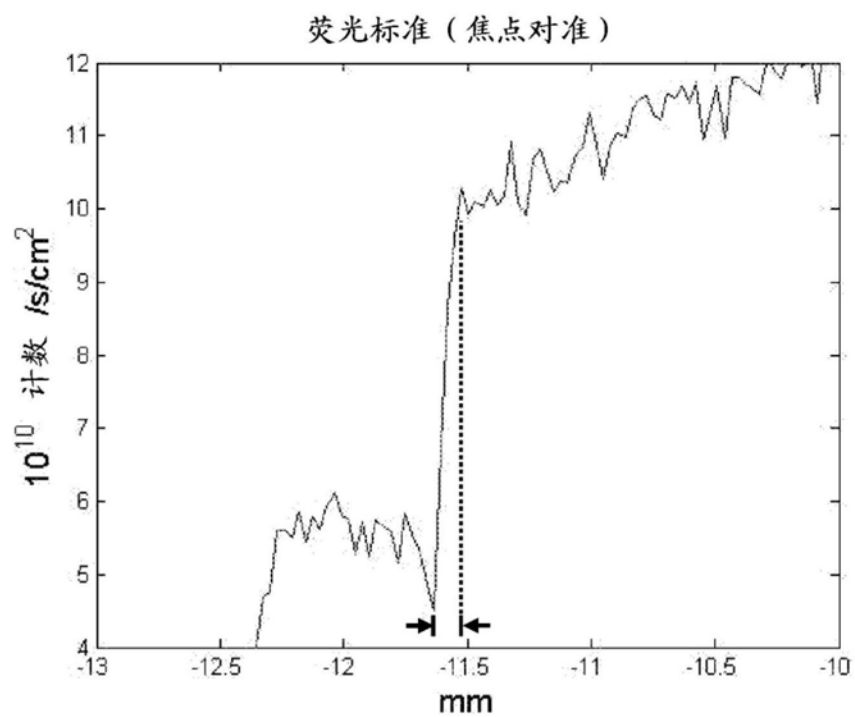


图15A

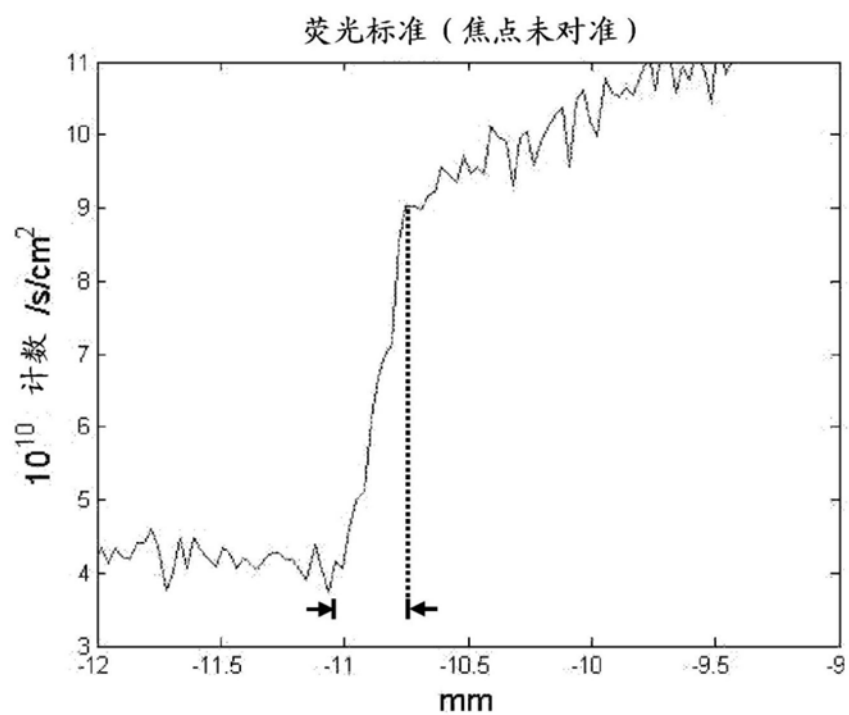


图15B

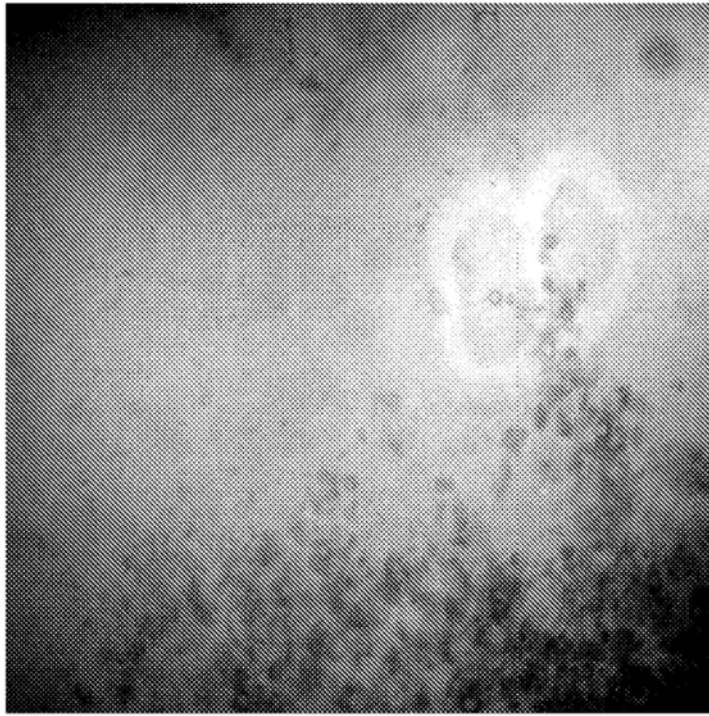


图16A



图16B

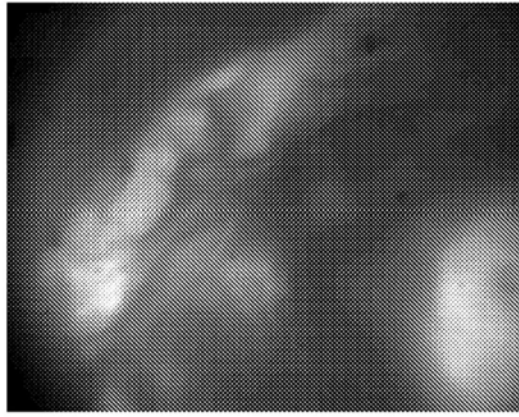


图17A

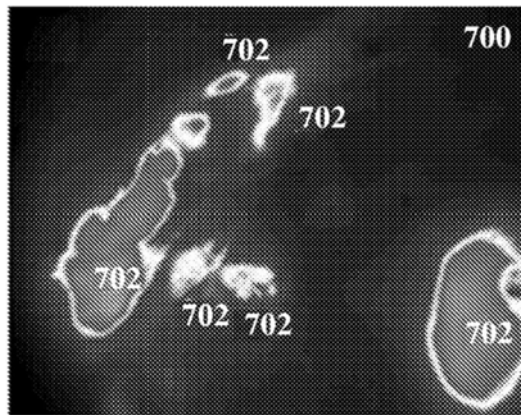


图17B

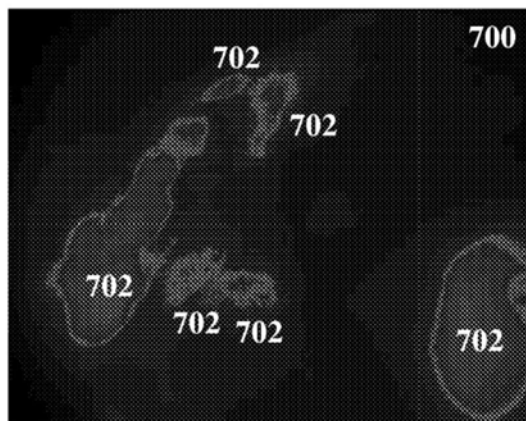


图17C

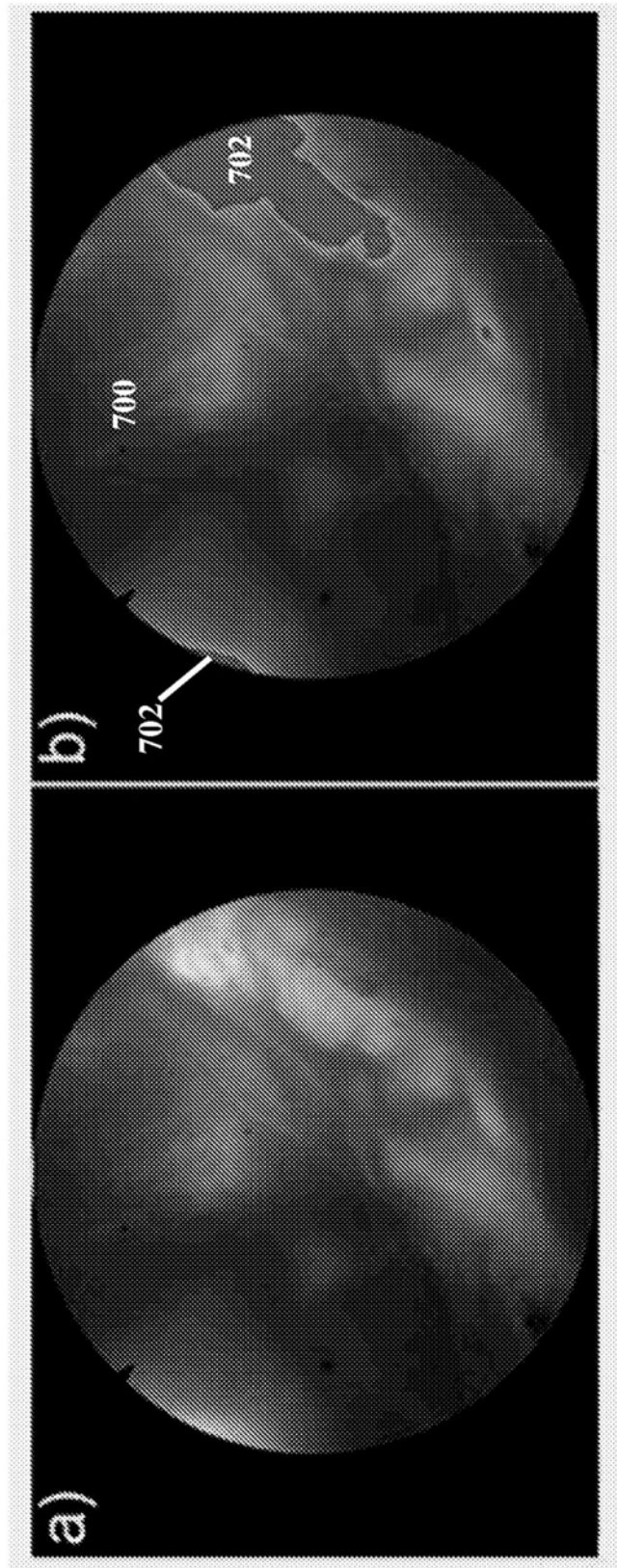


图18A

图18B

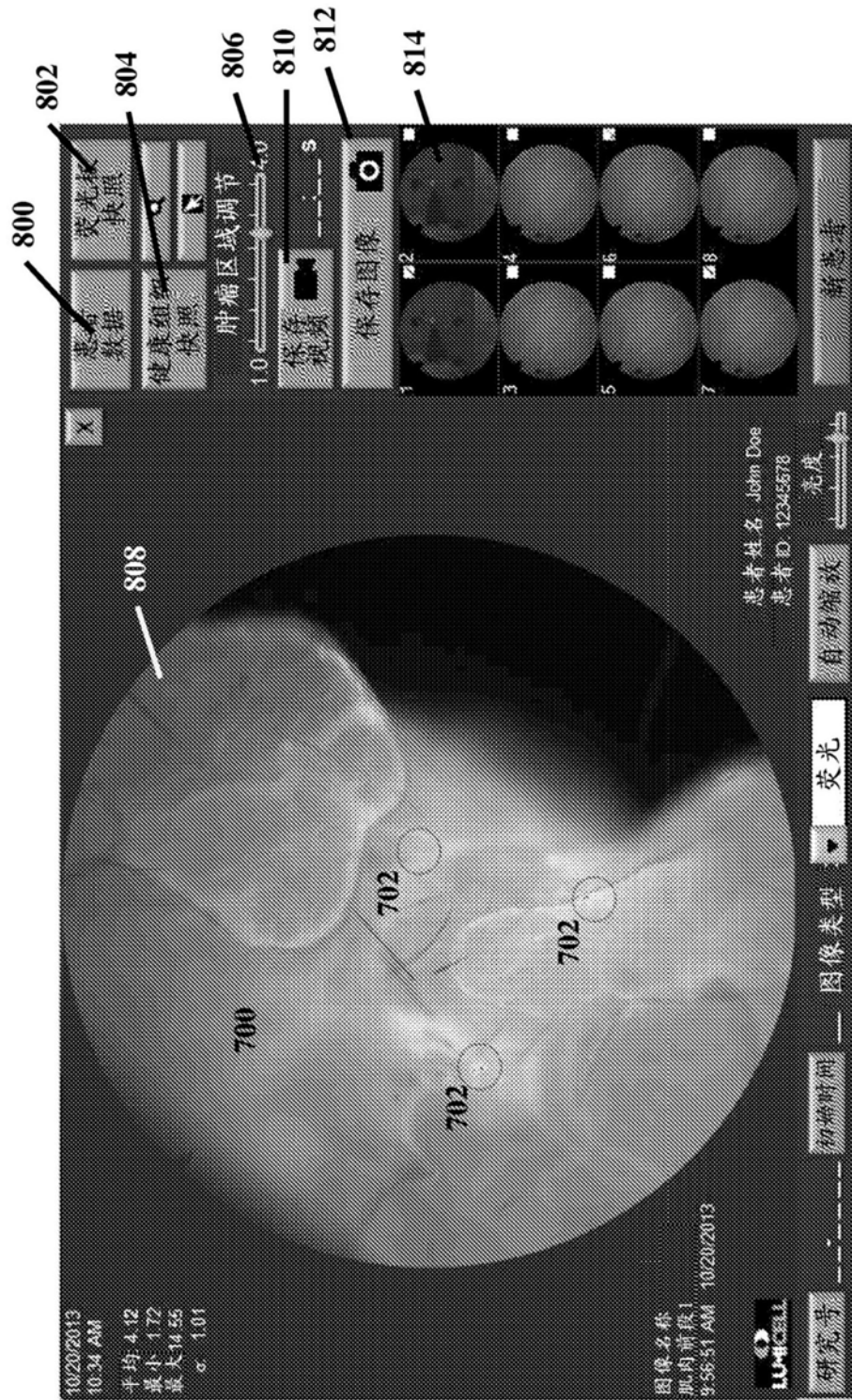


图19