

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101304683 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 12

(21) 申请号 200680040695. X

G01B 9/02 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 09. 29

G06T 3/40 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/721, 802 2005. 09. 29 US

(56) 对比文件

US 6396941 B1, 2002. 05. 28, 说明书第 5 栏第 10 行—第 39 栏第 55 行.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008. 04. 29

WO 03/046636 A1, 2003. 06. 05, 说明书第 5 页第 26 行—第 16 页第 7 行.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2006/038277 2006. 09. 29

US 2005/0018201 A1, 2005. 01. 27, 说明书第 [0080]—[0101] 段.

(87) PCT 申请的公布数据

WO2007/041412 EN 2007. 04. 12

WO 01/27679 A1, 2001. 04. 19, 说明书第 10 页的 8—21 行、附图 1—4.

(73) 专利权人 通用医疗公司

地址 美国马萨诸塞州

审查员 陈响

(72) 发明人 吉列尔莫·J·蒂尔尼

德维尔·叶林 本杰明·J·瓦科奇

梅利莎·苏特 布雷特·尤金·鲍马

(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 杨林森 李春晖

(51) Int. Cl.

A61B 5/00 (2006. 01)

G01B 11/24 (2006. 01)

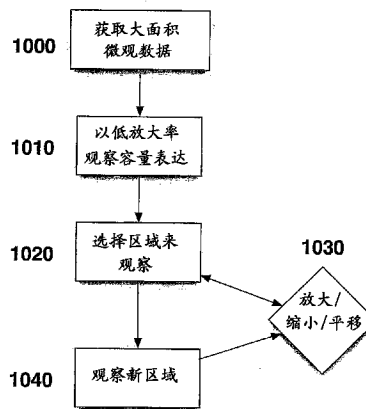
权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图 13 页

(54) 发明名称

以渐进增加的分辨率观察和分析一个或多个生物样品的方法和用于该方法的设备

(57) 摘要

提供了根据本发明的示范性实施例的方法、设备和装置,用于分析和/或图示解剖结构的至少一个部分。例如,将光转送到这样的部分,以便生成与该部分相关的第一信息。例如,将光提供到受检对象上或受检对象之内。接收第一信息,并且可以基于第一信息选择该部分的至少一个截面,以便生成第二信息。可以作为第二信息的函数而渐进修改该部分的显示的放大率。



1. 一种用于分析和 / 或图示解剖结构的至少一个部分的方法,包括:  
将光转送到所述至少一个部分以便生成与所述至少一个部分相关的第一信息,其中,位于包含所述解剖结构的受检对象之内的生成装置将所述光提供到所述受检对象上或所述受检对象之内,所述生成装置生成所述第一信息,所述第一信息与图像相关联;  
接收所述第一信息,并且基于所述第一信息选择所述至少一个部分的至少一个截面,以便生成第二信息;以及  
渐进地修改作为所述第二信息的函数的所述至少一个部分的显示的放大率。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述修改步骤包括修改所述至少一个部分的位置的显示。
3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述修改步骤包括修改所述至少一个部分在所述解剖结构之内的深度的显示。
4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述第二信息与所述至少一个部分之内提供的区域相关联。
5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,通过用户选择所述区域来获得所述第二信息。
6. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述选择步骤通过处理装置自动执行而不用从用户输入。
7. 根据权利要求 1 所述的方法,进一步包括确定所述至少一个部分之内的异常性区域,并且其中处理装置执行所述选择步骤和修改步骤,以便显示所述异常性的至少一个截面。
8. 根据权利要求 1 所述的方法,进一步包括使用处理装置确定所述至少一个部分之内的异常性区域,以便生成第三信息,并且其中所述选择步骤作为所述第三信息的函数而被用户执行。
9. 根据权利要求 1 所述的方法,进一步包括使用处理装置确定所述至少一个部分之内的异常性区域,以便生成第三信息,并且其中所述选择步骤作为所述第三信息的函数而被所述处理装置执行。
10. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述第一信息与所述至少一个部分的二维表示相关联。
11. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述第一信息与所述至少一个部分的三维表示相关联。
12. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述第一信息与具有多于三维的所述至少一个部分的表示相关联。
13. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述至少一个部分具有大于  $1\text{mm}^2$  的面积。
14. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述至少一个部分具有大于  $10\text{mm}^2$  的面积。
15. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述至少一个部分的显示的截面具有小于  $1\text{cm}^2$  的面积。
16. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述至少一个部分的显示的截面具有小于  $1\text{mm}^2$  的面积。
17. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述至少一个部分的显示的截面具有小于  $100\ \mu\text{m}^2$  的面积。

18. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述第一信息与以下中的至少一个相关联:  
共焦显微镜检查过程;  
谱编码共焦显微镜检查过程;  
光学相干断层扫描过程;以及  
光学频域干涉量度过程。
19. 根据权利要求 1 所述的方法,进一步包括在所述解剖结构之内提供装置,以便将所述光提供给所述至少一个部分。
20. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述至少一个部分是血管。
21. 一种用于分析和 / 或图示解剖结构的至少一个部分的设备,包括:  
至少一个第一装置,其位于包含所述解剖结构的受检对象之内并且配置成将光转送到所述至少一个部分上或所述受检对象之内,以便生成与所述至少一个部分相关的第一信息,所述第一信息与图像相关联;  
至少一个第二装置,其配置成接收所述第一信息,并且基于所述第一信息选择所述至少一个部分的至少一个截面,以便生成第二信息;以及  
至少一个第三装置,其配置成渐进地修改作为所述第二信息的函数的所述至少一个部分的显示的放大率。
22. 根据权利要求 21 所述的设备,其中,所述至少一个部分是血管。

## 以渐进增加的分辨率观察和分析一个或多个生物样品的方法和用于该方法的设备

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请基于并要求 2005 年 9 月 29 日提交的序列号为 60/721,802 的美国专利申请的权益,其整体内容通过引用结合于此。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及用于以渐进增加的分辨率观察和分析一个或多个生物样品和解剖结构的方法和装置。

### 背景技术

[0004] 放射技术如 X 射线计算机断层扫描 (“CT”)、磁共振成像 (“MRI”) 和超声波能够使得器官水平的人体病变的非侵入可视化成为可能。尽管这些医疗器械可能能够识别大尺度的病变,但是癌症的诊断能够需要微观结构的评估,这超出了传统成像技术的分辨率。因此,诊断可能需要活组织检查和病理组织学检查。因为癌症前期的生长和早期癌症常常以微观尺度出现,所以它们能够为识别和诊断提供显著的挑战。这些病变的传统筛选和监视依赖于苏木精和伊红 (“H&E”) 染色玻片的无制导的活组织检查和形态分析。尽管这种方法可以被认为是用于微观诊断的当前标准,但是它需要从患者去除组织并且需要显著的处理时间以生成玻片。更重要地,组织病理学固有地为点采样技术;常常只有非常小的一部分的患病组织能够被切除,并且病理学家常常可能检查小于 1% 的活组织检查样品。

[0005] 可以优选的是,从活人患者的整个器官或生物系统中获得微观诊断。然而,合适成像技术的缺乏极大地限制了用于筛选肿瘤前的状况(例如转化)和发育异常的选项。另外,无能力现场识别发育异常和恶性肿瘤的区域已导致诸如像前列腺、结肠、食道和膀胱等等的随机活组织检查的筛选过程,这是高度不希望的和杂乱无章的。当前涉及冷冻切片实验室的许多诊断任务如外科肿瘤边界的描绘可以通过诊断医疗器械来改进,该诊断医疗器械能够以微观尺度迅速成像大的组织体积。能够填补病理学和放射学之间的这个空白的技术将会对患者管理和卫生保健具有重大利益。

[0006] 已进行了技术进步以增加非侵入成像技术诸如像微 CT、微 PET 和磁共振成像 (“MRI”) 显微的分辨率。通过这些技术已实现了接近 20  $\mu\text{m}$  的分辨率,但是基本的物理限制仍然阻止它们应用于患者。对于非切除的组织病理学诊断,现场进行的微观光学活组织检查技术近来已取得进展。反射共焦显微 (“RCM”) 可以特别好地适合于对患者的非侵入显微镜检查,因为它能够测量微观结构而没有组织接触,并且不需要管理外在造影剂。RCM 能够抑制离焦光,并且检测选择性地起源于组织内单平面的背散射的光子。例如通过在平行于组织表面的平面内迅速扫描电磁辐射的聚焦束,能够实施 RCM,获得组织的横断或表面图像。可以用在 RCM 中的大数值孔径 (NA) 能够获得非常高的空间分辨率 (1-2  $\mu\text{m}$ ),使得亚细胞结构的可视化成为可能。然而,高 NA 成像对随着光传播通过不均匀的组织而出现的像差特别敏感。而且,使用 RCM 的高分辨率成像典型地被限制到大约 100-400  $\mu\text{m}$  的深度。

[0007] RCM 已被广泛地展示为用于表皮组织的可行成像技术。内窥镜共焦显微系统的开发已变得更加困难,这至少部分地归因于涉及使扫描显微镜小型化的重要技术挑战。将共焦显微镜检查的概念直接应用于内窥镜检查的一个主要障碍是机构的操纵,该机构用于在小直径软质探针的远端快速扫描聚焦束。已提议了多种方法来应对这个问题,包括远端微机电系统(“MEMS”)束扫描装置的使用和单模光纤束的近端扫描。而且,RCM 可以提供仅在离散位置处的微观图像——“点采样”技术。如当前实施的那样,点采样是 RCM 所固有的,因为它具有有限的视场,其可以与切除活组织检查的视场相当或比它小,并且对于全面的大视场显微镜检查,成像速率太慢。

[0008] 使共焦显微镜检查适用于内窥镜应用的另一个挑战包括可以用于光学切片的高 NA 物镜的小型化。通过提供例如梯度指数透镜系统、双轴物镜或定制设计的小型化物镜,可以实现这样的小型化。例如,使用耦合到小型化物镜的光纤束,可以在体内获得子宫颈上皮的形态的详细图像,并且使用商用仪器如可以从例如 Olympus Corp. (奥林巴斯公司) 和 Pentax/Optiscan 获得的商用仪器,可以得到结直肠病变的基于荧光的图像。

[0009] 尽管有这些进展,仍然需要提供方法和装置,该方法和装置能够解析(例如从大的表面面积乃至可能整个器官获得的以细胞水平、结构水平或两者提供的)数据,以便它可以以及时、准确的方式被适当地解释。事实上,这种数据的量很大并且难以同时观察这样的数据,因而这样的方法和装置将会对于其观察和分析有益。

## 发明内容

[0010] 本发明的目的之一是要克服现有技术系统的某些缺陷和缺点(包括上面在此描述的那些),并且提供用于以渐进增加的分辨率观察和分析一个或多个生物样品和解剖结构的方法和装置的示范性实施例。这样的示范性方法和装置能够和数据的目视检查一起使用,或者通过数据的自动处理过程使用,以引导最有可能包含异常和/或不健康组织的区域的可视化。

[0011] 因此,提供了根据本发明的示范性实施例的方法、设备和装置,它们可以分析和/或图示解剖结构的至少一个部分。例如,在这样的示范性实施例中,将光转送到这样的部分,以便生成与该部分相关的第一信息。例如,将光提供到受检对象上或受检对象之内。接收第一信息,并且可以基于第一信息选择该部分的至少一个截面,以便生成第二信息。可以作为第二信息的函数而渐进修改该部分的显示的放大率。

[0012] 在本发明的进一步的示范性实施例中,(例如在解剖结构之内)能够修改所述至少一个部分的位置和/或深度的显示。第二信息能够与在这样的部分之内提供的区域相关联,和/或可以通过用户选择该区域来获得。该选择能够通过处理装置自动进行而不用从用户输入。可以确定所述至少一个部分之内的异常性区域,并且处理装置可以进行选择和修改,以便显示异常性的至少一个截面。使用处理装置能够确定该部分之内的异常性区域以便生成第三信息,并且该选择能够作为第三信息的函数而被用户和/或处理装置执行。

[0013] 根据本发明的再一个示范性实施例,第一信息能够与该部分的二维、三维、四维或更多维表示相关联。进一步,该部分可以具有大于  $1\text{mm}^2$  和/或  $10\text{mm}^2$  的面积。该部分的显示的截面可以具有小于  $1\text{cm}^2$ 、 $1\text{mm}^2$  和/或  $100\ \mu\text{m}^2$  的面积。第一信息能够与共焦显微镜检查过程、谱编码共焦显微镜检查过程、光学相干断层扫描过程和/或光学频域干涉量度过

程相关联。装置位于解剖结构之内,以便将光提供给该部分。

[0014] 结合所附的权利要求书,当阅读以下对本发明实施例的详细描述时,本发明的其它特征和优点将会变得明显。

#### 附图说明

[0015] 结合示出了本发明的示意性实施例的附图,从以下详细描述中,本发明的进一步的目的、特征和优点将会变得明显,其中:

[0016] 图 1 是示范性谱编码共焦显微镜检查 (SECM) 系统的示意性图示;

[0017] 图 2A 是使用单模源和单模检测 (SM-MM) 配置离组织表面  $100\ \mu\text{m}$  在体外获得的猪肠上皮的示范性 SECM 图像;

[0018] 图 2B 是使用单模源和多模检测 (SM-MM) 配置获得的猪肠上皮的另一个示范性 SECM 图像;

[0019] 图 2C 是猪肠上皮的 SECM 图像的放大图;

[0020] 图 3A 是在以  $50\ \mu\text{m}$  的成像深度压缩肠壁之后在体外获得的猪肠上皮的示范性 SECM 图像;

[0021] 图 3B 是在以  $100\ \mu\text{m}$  的成像深度压缩肠壁之后在体外获得的猪肠上皮的示范性 SECM 图像;

[0022] 图 4 是示范性 SECM 设备的示意性图示;

[0023] 图 5 是 USAF 图表的示范性 SECM 图像;

[0024] 图 6A 是以  $1x$  的放大率显示的基于取自镜头纸样品的数据的示范性 SECM 图像;

[0025] 图 6B 是以  $4.5x$  的放大率显示的基于取自镜头纸样品的数据的示范性 SECM 图像;

[0026] 图 6C 是以  $16.7x$  的放大率显示的基于取自镜头纸样品的数据的示范性 SECM 图像;

[0027] 图 6D 是以  $50x$  的放大率显示的基于取自镜头纸样品的数据的示范性 SECM 图像;

[0028] 图 6E 是以  $125x$  的放大率显示的基于取自镜头纸样品的数据的示范性 SECM 图像;

[0029] 图 7 是在 5 个不同焦点位置从镜头纸样品获得的一系列示范性 SECM 数据以及通过组合 5 个各自图像中的数据生成的组合图像;

[0030] 图 8A 是以  $1x$  的放大率显示的基于取自猪肠组织片段的数据的示范性 SECM 图像;

[0031] 图 8B 是以  $4x$  的放大率显示的基于取自猪肠组织片段的数据的示范性 SECM 图像;

[0032] 图 8C 是以  $20x$  的放大率显示的基于取自猪肠组织片段的数据的示范性 SECM 图像;

[0033] 图 8D 是以  $40x$  的放大率显示的基于取自猪肠组织片段的数据的示范性 SECM 图像;

[0034] 图 9A 是在体内的猪食道的微观图像的前视图和侧视图,其使用根据本发明的方法和装置的示范性实施例示出了黏膜下层之内的脉管网络,而没有使用图像增强剂或外在的造影剂;

[0035] 图 9B 是通过图 9A 中图示的位置处的食道壁的纵向横截面的微观图像的侧视图;

[0036] 图 9C 是 A 中图示的位置处的打开横断截面的侧视图;

- [0037] 图 9D 是图 9C 中图示的图像的选择截面的展开图的侧视图；
- [0038] 图 9E 是从对应于图 9D 中图示的图像的解剖区域获得的代表性组织截面的示范性图像；
- [0039] 图 10 是本发明的用于渐进变焦到解剖结构的微观数据集中的方法的示范性实施例的流程图；
- [0040] 图 11 是使用光学相干断层扫描 (“OCT”) 技术获得的食道黏膜的一系列示范性图像,展示了用于识别与 Barrett 的食道和腺癌相比较的正常鳞状黏膜的自动处理过程的示范性实施例的实施；
- [0041] 图 12 是使用 OCT 技术获得的动脉粥样硬化斑的一组示范性图像,其已被处理以识别巨噬细胞密度;以及
- [0042] 图 13 是根据本发明的方法的另一个示范性实施例的流程图,该方法用于基于经由信号处理技术获得的结果,渐进变焦到解剖结构的微观数据集,以自动识别可以以高放大率观察的所关心区域。
- [0043] 贯穿附图,除非另外声明,否则相同的标号和字符用于指示图示实施例的相同特征、元件、部件或部分。此外,虽然现在将参考附图详细地描述本发明,但是这将结合示意性实施例进行。能够对描述的实施例进行改变和修改,而不认为脱离了如所附权利要求所限定的本发明的真实范围和 精神。

### 具体实施方式

[0044] 根据本发明的示范性实施例,能够提供根据本发明的示范性实施例的方法和装置,用于以渐进增加的分辨率观察和分析一个或多个生物样品和解剖结构。这样的示范性方法和装置能够和数据的目的视检查一起使用,或者通过数据的自动处理过程使用,以引导最有可能包含异常和 / 或不健康组织的区域的可视化。

[0045] 在图 1 中示出了示范性 SECM 技术。来自可以位于探针远端的单模光纤 100 的输出能够被准直透镜 110 校准,然后照射色散光学元件 (诸如像透射衍射光栅 120)。物镜 130 然后能够将每个衍射波长聚焦到样品之内的不同空间位置,导致横断线状焦点 140,其中线上的每个点用不同的波长表征。在从可以例如是生物组织的样品反射之后,光信号可以被衍射元件 120 重新组合并由单模光纤 100 收集。单模光纤 100 的核心孔径可以提供空间滤波机制,其能够滤去散焦光。在探针外部 (并且任选地在系统控制台之内),返回的光的光谱可以被测量并被转换成作为样品之内横向位移的函数的共焦反射。能够快速执行谱解码。这样一来,通过相对缓慢和直接的机械动作,就能够完成通过在正交于线状焦点的方向上扫描射束而产生的图像。

[0046] SECM 技术可以允许使用内窥镜 RCM,并且能够通过使用高速线性 CCD 摄像机以极高速率提供图像数据。商业上可用的线性 CCD 阵列能够以大于大约每秒 60 兆像素的速率获得数据。当结合到 SECM 分光计中时,这些阵列能够以大约 10 倍于典型视频速率并且一直到 100 倍于某些内窥镜 RCM 技术的速度产生共焦图像。典型 SECM 系统的快速成像速率和光纤设计允许通过内窥镜探针的全面的大面积显微镜检查。

[0047] 使用光学相干断层扫描 (“OCT”) 的技术及其变体可以用于全面的构造筛选。获取波长域中的而不是时域中的 OCT 信号,能够提供成像速度的数量级改善,同时维持良好

的图像质量。使用谱域 OCT (“SD-OCT”) 技术,通过检测组织样品和基准之间的谱分辨干涉,能够在生物组织中实施高分辨率测距。因为 SD-OCT 系统能够使用与 SECM 系统相同的高速线性 CCD,所以它们也能够以每秒 60 兆像素捕捉图像,这近似于两个数量级的传统时域 OCT (“TD-OCT”) 系统的速率。使用这种获取速率和分辨率,SD-OCT 系统能够在临床环境中以构造水平提供全面的体积显微镜检查。

[0048] SD-OCT 和 SECM 系统提供的信息可以是互补的,并且使用这两种技术的混合平台能够提供可能对于准确诊断所必需的有关组织的构造和细胞结构的信息。尽管不同技术的结合典型地需要大范围的工程并且可能使性能折衷,但是 SECM 和 SD-OCT 系统能够共享关键的部件,并且能够提供高性能多模态的系统,而不会显著增加单个系统的复杂性或成本。

[0049] 根据本发明的某些示范性实施例的 SECM 系统能够使用波长扫描 1300nm 的源和单元件光检测器来获得作为时间函数的谱编码信息。使用这个系统,能够以在 400  $\mu\text{m}$  视场 (“FOV”) 之上具有高横向 (1.4  $\mu\text{m}$ ) 和轴向 (6  $\mu\text{m}$ ) 分辨率的高达约 30 帧/秒的速率获取图像。用高速系统在体外成像新近切除的猪十二指肠片段的图像,以展示 SECM 系统识别亚细胞结构的能力,该亚细胞结构可以在专化肠上皮化生 (“SIM”) 即 BE 的化生变化中发现。

[0050] 图 2A-2C 描绘了在体外获得的猪肠上皮的示范性 SECM 图像,其使用了两种成像模式和相应的光纤配置:具有单模检测的单模照射 (“SM-SM”) 以及具有多模检测的单模照射 (“SM-MM”)。图 2A 中的 SM-SM 图像示出了使用单模源和单模检测的距离组织表面 100  $\mu\text{m}$  的上皮结构。使用具有 1 : 4 的核心 - 孔径比的单模源和多模检测 (SM-MM) 获得的示出在图 2B 中的相同组织区域的图像,因为斑点噪声减少而显得更加平滑并且可以更加容易地解释。图 2C 是图 2B 中示出的图像的放大图,其示出了包含不良反射的核心 (例如固有层或 “lp”) 和较高散射的柱状上皮的绒毛的证据。在柱状细胞的底部可见的明亮图像密度,其与核一致 (用箭头指示),在图 2C 中是明显的。

[0051] 使用膨胀气囊,能够将使用 OCT 技术在体内成像的食道壁的厚度减少例如大约二分之一。图 2A-2C 中示出的猪肠样品被减少相同的量,并且使用 SECM 技术观察到的亚细胞特征被很好地保存。图 3A 和 3B 分别示出了在 50  $\mu\text{m}$  和 100  $\mu\text{m}$  的深度获得的该变薄样品的图像。

[0052] 商用 800nm 激光扫描共焦显微镜的穿透深度被观察到与用 1300nm SECM 系统获得的穿透深度相比减少了大约 20%。减少的穿透可能是较短波长源的散射增加的结果。这样一来,使用 840nm 源的 SECM 系统就可以提供足够的穿透,以识别例如肠上皮的亚细胞结构。

[0053] 在图 4 中示意性地图示了被配置成提供全面 SECM 图像的根据本发明的某些示范性实施例的设备。这个示范性设备被配置成从圆柱形样品获得图像,该圆柱形样品具有 2.5cm 的长度和 2.0cm 的直径,这近似为远端食道的尺度。具有以 800nm 为中心的波长和 45nm 的带宽的光纤耦合的 2.0mW 超辐射二极管 200 (QSSL-790-2, qPhotonics, Chesapeake, VA), 被配置成照射 50/50 单模光纤分束器 405。被传输通过分束器的一个端口的光被准直仪 410 校准,并且被传输通过光纤 412 到达聚焦设备 415 并到达光栅透镜对,该光栅透镜对包括:光栅 420 (1780lpmm, Holographix, LLC, Hudson, MA); 以及 350230-B 非球面透镜 425 (Thor Labs, Inc., Newton, NJ), 其具有 4.5mm 的焦距  $f$ 、5.0mm 的通光孔径和 0.55



的 NA。这种布置能够在圆柱形样品的内表面上产生聚焦的谱编码的斑点 430 的  $500\ \mu\text{m}$  纵向线性阵列或线。光栅透镜对通过壳体 440 附着到马达 435 (1516SR, 15mm 直径, MicroMo Electronics, Inc., Clearwater, FL) 的轴。随着马达 435 旋转, 跨越圆柱形样品的内圆周扫描谱编码线。使用计算机控制的线性级 445 (Nanomotion II, 2.5cm range, Melles Griot, Rochester, NY), 在马达 435 的旋转期间沿着圆柱形样品的纵轴平移马达 435、壳体 440 和光栅透镜对。这个过程产生了圆柱形样品的整个内表面的螺旋扫描。

[0054] 从样品反射的光被传输返回通过光学系统进入单模光纤 412, 并且被光纤 412 提供给分光计 450 和线性 CCD 455, 该线性 CCD 455 包括 2048 个像素并且具有 30kHz 的线速率 (Basler L104K, Basler Vision Technologies, Exton, PA)。计算机 460 用于存储、分析和显示分光计 450 和 CCD 455 提供的图像数据。每周马达旋转大约有 60,000 点 (以 0.5Hz 或 30rpm) 被数字化, 以实现  $1.0\ \mu\text{m}$  的圆周采样密度。马达的纵向速度为  $0.25\text{mm/s}$ , 并且圆柱形样品的一个完整扫描所需的时间为 100 秒。

[0055] 光栅透镜对上的准直束的  $1/e^2$  直径为 4.0mm。结果, 这个示范性设备的有效 NA 近似为 0.4, 这对应于近似  $1.2\ \mu\text{m}$  的理论斑点直径和近似  $2.5\ \mu\text{m}$  的共焦参数。在没有光学像差的系统中, 样品上的理论谱分辨率可以为  **$0.8\text{\AA}$** , 其能够跨越谱编码线 430 得到高达近似 630 个可分辨点。检测臂中的分光计 450 被设计成超过探针的预测谱分辨率。

[0056] 在图 5 中示出了使用这种设备获得的 1951 USAF 分辨率图表的 SECM 扫描。被分开  $2.2\ \mu\text{m}$  的这个图中的最小条被分辨。使用扫描通过焦点的镜获得的横断线扩展函数半高宽 (“FWHM”) 和轴向 FWHM 函数分别被测量为  $2.1\ \mu\text{m}$  和  $5.5\ \mu\text{m}$ 。观察到视场大约为  $500\ \mu\text{m}$ 。这些测量结果略微低于相应的理论值, 这可能归因于光路中的像差。这些实际的参数表明, 在此描述的示范性设备能够提供足够的分辨率以用于生物组织中的共焦显微镜检查。

[0057] 在图 6 中示出了用于 2.5cm 体模样品的完全回拉图像的 SECM 图像数据。在生成这些显示的图像之前, 将极坐标转换成直角坐标。使用附着到 2.1cm 内径的特氟隆 (Teflon) 管的内表面的镜头纸来制作体模样品。在图 6A 示出的低放大率图像中, 能够观察到纸的包括褶皱和空隙的宏观结构。可见的圆周条纹可能起由于存在于谱编码线的末端处或其附近的较低的谱功率和透镜像差。如图 6B-6E 所示, 在以较高的放大率提供的这个数据集的区域中, 能够清楚地分辨各个纤维和纤维微观结构。

[0058] 通过调整图 4A 中的聚焦设备 415, 在  $120\ \mu\text{m}$  的范围的 5 个离散聚焦深度处获取仿真样品的圆柱形二维 (“2D”) 图像。图 7 中示出的这 5 个图像 710-750 然后被求和以产生综合图像 760, 其展示了体模样品表面的几乎完整的覆盖。

[0059] 由于缺少用于光学扫描头的定心设备, 使用如在此描述的 SECM 设备来成像生物样品能够被复杂化。为了提供进一步的改进以便生成宽视场显微图像和数据, 在 2.0cm 直径的透明圆柱之上放置猪肠的样品。在图 8A 中示出了 1 秒内获取的这个样品的  $360^\circ$  扫描。成像的组织仅在圆柱形扫描的一个区段中出现, 因为探针未被置于中心, 并且样品没有完全缠绕在圆柱周围。图 8B-8D 示出了这个组织样品的一系列放大区域。图 8B 中示出的图像是图 8A 中的打点矩形框出的 1.5cm 区段的扩展。类似地, 图 8C 中的图像表示了图 8B 中框出的矩形的扩展, 而图 8D 中的图像则表示了图 8C 中框出的矩形的扩展。图 8B 中的组织的放大图像暗示了腺结构。图 8C-8D 中的放大图像展示了绒毛和核特征, 它们类似于如

图 2 和 3 所示的使用 1300nm SECM 系统观察到的绒毛和核特征。图 8A 中的 SECM 扫描的其它区域示出了伪像 (artifact), 包括来自透明圆柱的镜反射和全信号丢失, 这两者都可能起因于聚焦 SECM 束的不适当定位。

[0060] 对患者实施全面共焦显微镜检查提出了多种技术挑战。这样的挑战可能包括例如增加成像速率、使探针光学部件和机械部件小型化、结合定心机构以及实施用于动态改变焦平面的技术。

[0061] 与在上文描述的示范性系统相比, 能够将 SECM 系统的图像获取速度改进为该示范性系统的例如大约 2-4 倍。通过提供某些修改能够实现这样的改进。例如, 更高功率半导体光源 (诸如像超辐射二极管 T-840HP :25mW, 840nm, 100nm 谱带宽) 能够提供 1000 个谱可分辨点。光功率的增加能够改进灵敏度, 并且较大的带宽可以拓宽视场, 使得可以以近似两倍的速度扫描 SECM 束。而且, 使用光环行器诸如像 OC-3-850 (Optics for Research, Caldwell, NJ) 能够增加被传递到探针和从探针收集的光的效率。使用更快更灵敏的线性 CCD 诸如像具有 2048 个像素和 60kHz 读出速率的 AVIIVA M4-2048 (Atmel Corporation) 能够提供两倍的数据获取速度和用于生成图像数据的波长范围的改进的谱响应。还可以通过使用例如 Camera Link (摄像机链接) 接口来改进性能, 所述 Camera Link 接口能够以近似 120MB/s 的速率从摄像机向用于存储的硬盘驱动器阵列传送数据。

[0062] 被理解为指的是最小可检测反射率的灵敏度是影响共焦图像质量和穿透深度的系统参数。当使用近红外 RCM 技术时, 能够从一直到近似 300  $\mu\text{m}$  的深度处的皮肤反射入射光的一小部分, 其可能近似为  $10^{-4}$  到  $10^{-7}$ 。基于在此描述的根据本发明的某些示范性实施例的示范性系统中使用的物镜的 NA 以及皮肤比非角质化上皮黏膜更加显著地可以使光衰减的观察, 在此描述的示范性 SECM 探针物镜可以收集近似  $3 \times 10^{-4}$  到  $3 \times 10^{-7}$  的从组织之内深处反射的照射光。25mW 光源可以被分成例如近似 1000 个独立的射束。最大双程插入损耗被估计为近似 10dB (6dB 来自探针, 4dB 来自光纤和分光计)。基于这些估计的参数, 对于每线集成周期, 从而可以用近似 50 到 50,000 个光子 / 像素来照射阵列中的每个像素。

[0063] 使用多模检测技术, 可以实现 10 倍的信号增益, 使得对于这样的配置每次扫描有近似 500 到 500,000 光子 / 像素。如果信号在以近似 240 个光子发生的暗电流波动之上, 则例如 Atmel AVIIVA M4 摄像机上的单个像素能够可靠地检测光。如果这个装置在这些波长处具有近似 50% 量子效率, 则能够以每次扫描有近似 480 光子 / 像素产生最小可检测信号。基于这些近似, Atmel 摄像机可以具有足够的灵敏度以允许较深的组织深度处的 SECM 成像。通过使用多模光纤来收集或者通过增加源功率, 能够实现对于预测的最小反射率进行的量子噪声限制检测。

[0064] 根据本发明的一个示范性实施例, 能够提供用于导航、分析和显示来自解剖结构的大的微观数据集的方法和装置。

[0065] 图 9A-9E 图示了使用全面的显微镜检查与本发明的方法和装置的示范性实施例获得的体内猪食道的各种图像。这些示范性图像由图 4 中示出的计算机 460 (例如个人计算机、微型计算机等等) 生成, 或者由别的处理装置生成, 所述计算机 460 或处理装置可以 (例如通过软件) 被配置成将这样的图像转发到图 4 的显示器 470 或别的输出装置。另外, 计算机 460 控制图 4 的示范性系统的各种部件 (例如马达 435、线平移器 445、聚焦设备 415 等等), 以自动地和 / 或在人工控制之下聚焦在解剖结构的各个区域上, 这将使得能够

导航、分析和显示与解剖结构相关联的大的微观数据集。

[0066] 例如,图 9A 分别示出了在体内的猪食道的微观图像的前视图和侧视图 900、905,其使用根据本发明的方法和装置的示范性实施例提供了黏膜下层之内的脉管网络,而没有使用图像增强剂或外在的造影剂。事实上,可以对图 9A 的例如 14GB 容量的数据集进行再现和降采样,以用于在任意的取向和透视图中的呈现。在没有使用这样的图像增强剂或外在的造影剂的情况下,示出了黏膜下层之内的脉管网络。使用为(一个或多个)这样的示范性任务配置的计算机 460 和图 4 的系统的其它部件,能够在体积图像上定位横截面图像,用于更高分辨率观察。

[0067] 图 9B 示出了通过图 9A 中图示的位置处的食道壁的纵向横截面的微观图像的侧视图 910。例如,这个图像 910 以上皮在顶部的方式反转;尺度:水平 45mm,垂直 2.6mm。在原始数据中,能够观察到对应于心跳运动的周期性垂直偏移。表面对准过程的示范性实施例用于减少这种伪像而只剩余垂直条带,该剩余的垂直条带仍然可以以对应于 90 次/分钟的心率的 300 微米的周期被观察到。相邻 A 线之间的示范性纵向间距被示出为  $32\ \mu\text{m}$ 。

[0068] 图 9C 示出了图 9A 中图示的位置处的打开横断截面(例如圆柱坐标  $r$  和  $\theta$  被映射到垂直和水平坐标)的侧视图 920。例如,图示的示范性尺度如下:57mm-水平,2.6mm-垂直。图 9B 和 9C 都图示了通过整个食道壁的成像,并且能够识别鳞状上皮(e)、固有层(lp)、黏膜肌层(mm)、黏膜下层(s)和固有肌层(mp)。图 9D 示出了有助于这样的识别的图 9C 中图示的图像的选择截面的展开图的侧视图 930。图 9E 示出了从对应于图 9D 中图示的图像的解剖区域获得的代表性组织截面(H&E 染色)的示范性图像。

[0069] 例如,图 10 描绘了流程图,其描述了能够使用图 4 中示出的计算机 460 来执行的用于以渐进更高的分辨率分析和/或观察数据集的根据本发明的方法或过程的示范性实施例。具体地,在步骤 1000 中,在组织的大面积之上,或者从组织或其中的器官的体积中,可以获取具有小于  $10\ \mu\text{m}$  的分辨率的微观数据集。然后能够以如下的表达(在步骤 1010 中)将数据格式化:可以图示整个数据集或数据集的一部分的低放大率或低倍视图。在步骤 1020 中,用户可以观察数据集,并且使用计算机接口选择(a)矩形区域、(b)点、(c)任意成形区域和/或(d)深度,以目视更高放大率视图。在步骤 1020 中观察新的区域,并且用户在数据集之内(a)选择另一个区域、(b)在点处放大、(c)缩小、(d)在三维中平移当前视图和/或(e)改变观察的深度位置。

[0070] 重复图 10 中图示的整个示范性过程,直到所关心的一个或多个区域被可视化地识别为止。用户以任何放大率或视图来选择不同的图像,以存储用于稍后的检查。在示范性导航过程期间还能够对每个单独视图进行标记。不同放大率/位置的各种区域/图像能够被标上书签,以使用户能够在随后的导航会话期间返回到相同的区域/图像。图 6A-6E、7 和 9A-9E 图示了观察大面积微观数据集时的渐进放大率的例子。

[0071] 在此描述的导航过程的示范性实施例通过计算机 460 来实施,并且还利用各种处理技术辅助用户确定各种区域以放大和观察样品及其不同的部分和区域。例如,图 11 描绘了使用光学相干断层扫描("OCT")技术获得的食道黏膜的一系列示范性图像,展示了用于经由 OCT 图像空间频率的分析而识别与 Barrett 的食道和腺癌相比较的正常或良性鳞状黏膜的自动处理过程的示范性实施例的实施。

[0072] 如图 11 所示,示出了不同病状的 OCT 图像 1100、1110 和 1120 以及空间频率分布

1105、1115 和 1125。鳞状上皮 1100 (SE) 具有垂直空间频率 ( 见面板 1105 中的箭头 1007 ) , 其对应于在 SIM 中可能不存在的水平层。与 SIMND 1110 和 1115 相对照, 在腺癌 (CA) 1120 的示范性 OCT 图像及其相应的空间频率 1125 中示出了广泛变化的空间频率分布。图 12 描绘了通过确定归一化的标准偏差参数 (NSD) 而从动脉粥样硬化斑 1200 的 OCT 图像中获得的巨噬细胞含量 1210 的图示。使用色表 1220, 可以获得巨噬细胞的密度并将其显示为图像。

[0073] 这些以及其它的示范性图像处理分析过程和步骤能够被应用于微观数据集并用于突出潜在疾病的区域, 用于随后的定向导航。图 13 描绘了用于导航和评估微观图像数据集的根据本发明的方法和过程的示范性实施例的流程图。在这个示范性方法 / 过程中, 在步骤 1300 中获得微观数据集, 其优选地具有在组织的大面积之上或者从组织或其中的器官的体积中 获取的小于  $10\ \mu\text{m}$  的分辨率。然后在步骤 1310 中通过处理装置 ( 例如使用计算机 460 ) 自动地处理数据, 以识别包含疑似疾病区域或相反地疑似不包含疾病区域 ( 亦即健康部位 ) 的区域 / 位置。在步骤 1320 中, 不健康区域通过使用颜色或其它标记方法而被表达, 然后在步骤 1330 中以整个微观数据体积的低放大率而被观察。

[0074] 用户然后能够由处理数据及其表达引导, 在步骤 1340 中选择区域来观察。然后用户可以观察数据集, 并且使用计算机接口来选择 (a) 矩形区域、(a) 点、(c) 任意成形区域和 / 或 (d) 深度, 以目视更高放大率视图。可以观察新的区域, 并且用户 ( 或计算机 460 ) 可以在数据集之内手动或自动地 (a) 选择另一个区域、(b) 在点处放大 / 缩小 ( 步骤 1350 )、(d) 在三维中平移当前视图和 / 或 (e) 改变观察的深度位置。进一步, 在步骤 1360 中, 用户观察新近图示的区域。可以重复示范性的方法 / 过程, 直到所关心的 ( 一个或多个 ) 区域被可视化地识别为止。用户或计算机 460 可以选择任何放大率或视图的不同图像, 以存储用于稍后检查。在示范性导航过程期间还可以对每个单独视图进行标记。不同放大率 / 位置的各种区域 / 图像可以被标上书签并存储, 以使用户能够在随后的导航会话期间返回到相同的区域 / 图像。

[0075] 前述仅仅表明了本发明的原理。考虑到在此的教导, 对所描述的实施例的各种修改和变更对本领域技术人员而言将会是明显的。事实上, 根据本发明的示范性实施例的装置、系统和方法, 可以与任何 OCT 系统、OFDI 系统、SD-OCT 系统或其它成像系统一起使用, 并且例如与 2004 年 9 月 8 日提交的国际专利申请 PCT/US2004/029148、2005 年 11 月 2 日提交的美国专利申请 No. 11/266, 779 和 2004 年 7 月 9 日提交的美国专利申请 No. 10/501, 276 中描述的那些一起使用, 这些专利申请的整体内容通过引用结合于此。这样一来, 将会意识到的是, 本领域技术人员将会设计众多的系统、装置和方法, 它们尽管没有在此明确地示出或描述, 但却体现了本发明的原理, 并从而处在本发明的精神和范围之内。另外, 就上面尚未明确地将现有技术知识通过引用结合于此而言, 明确地以其整体结合于此。上面引用在此的所有公布都以其整体通过引用结合于此。

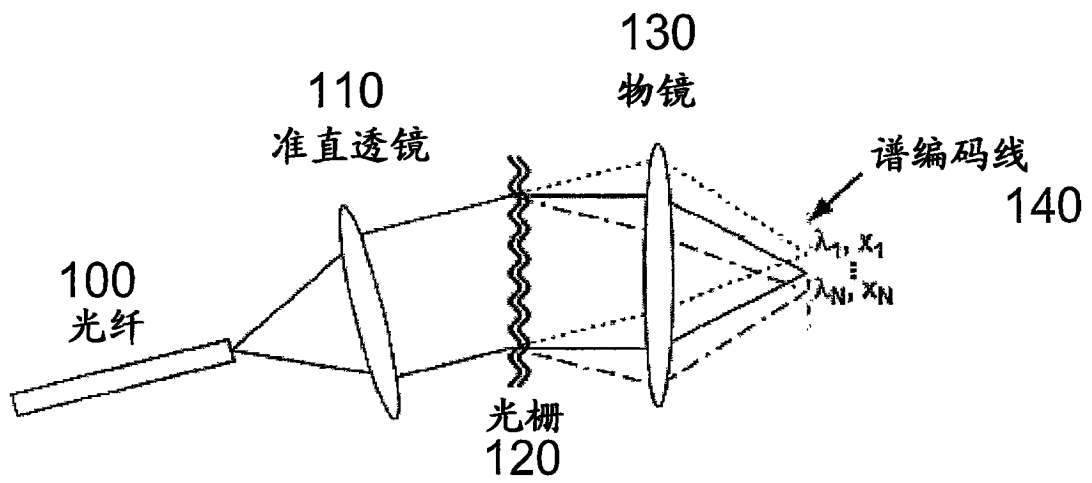


图1



图2

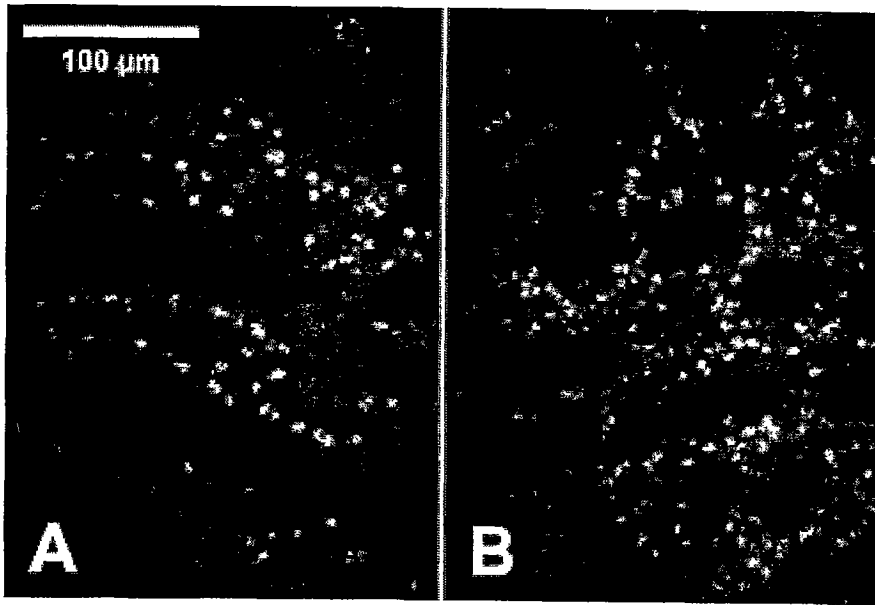


图3

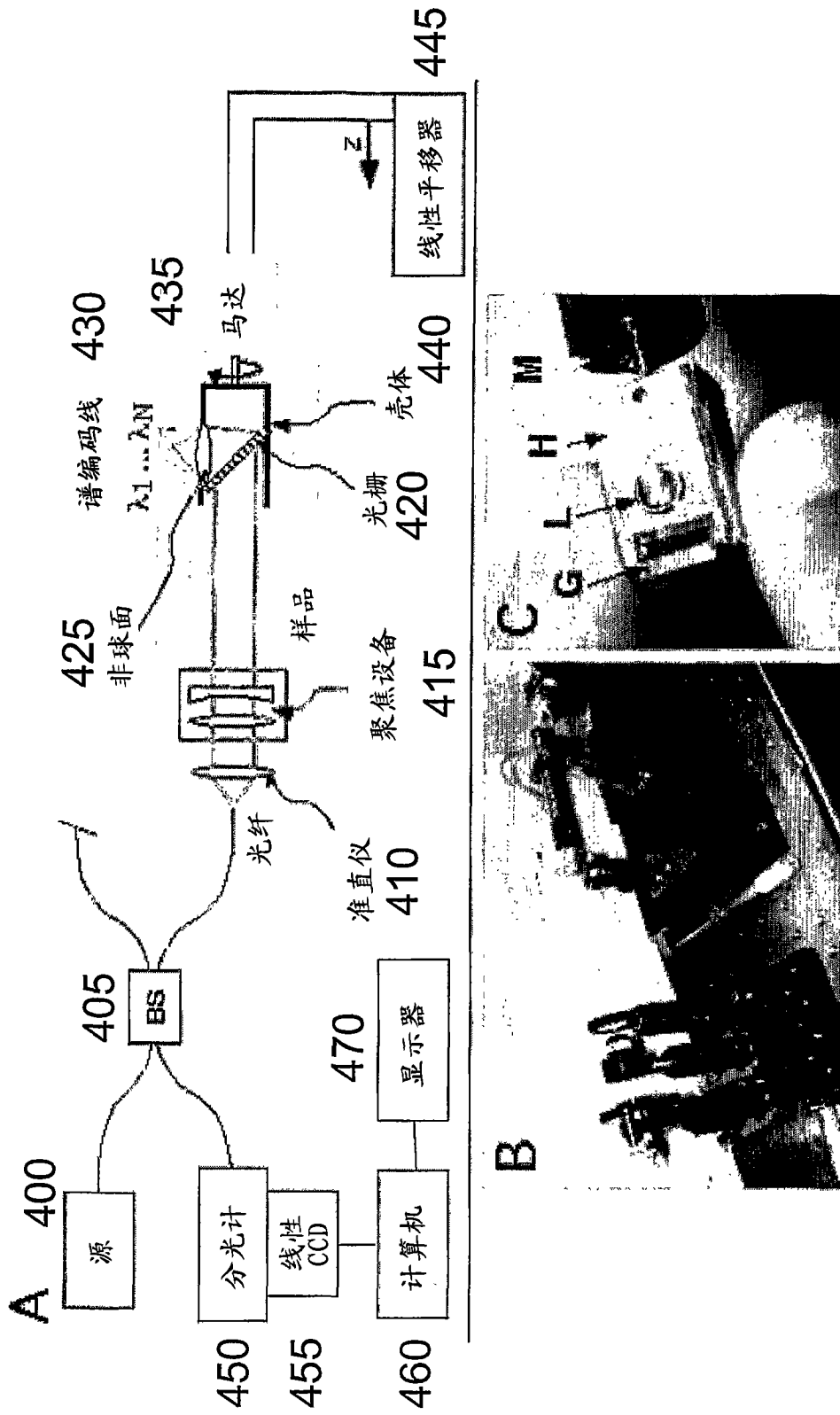


图4



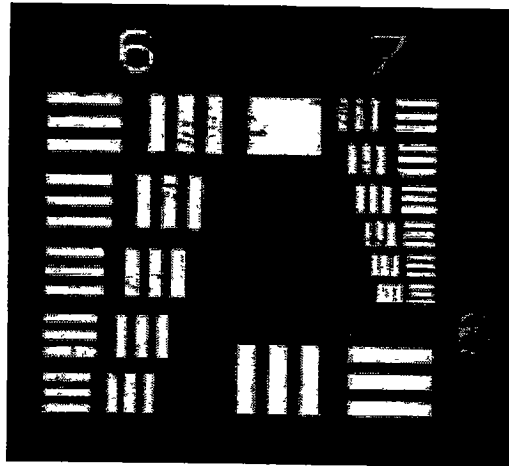


图5

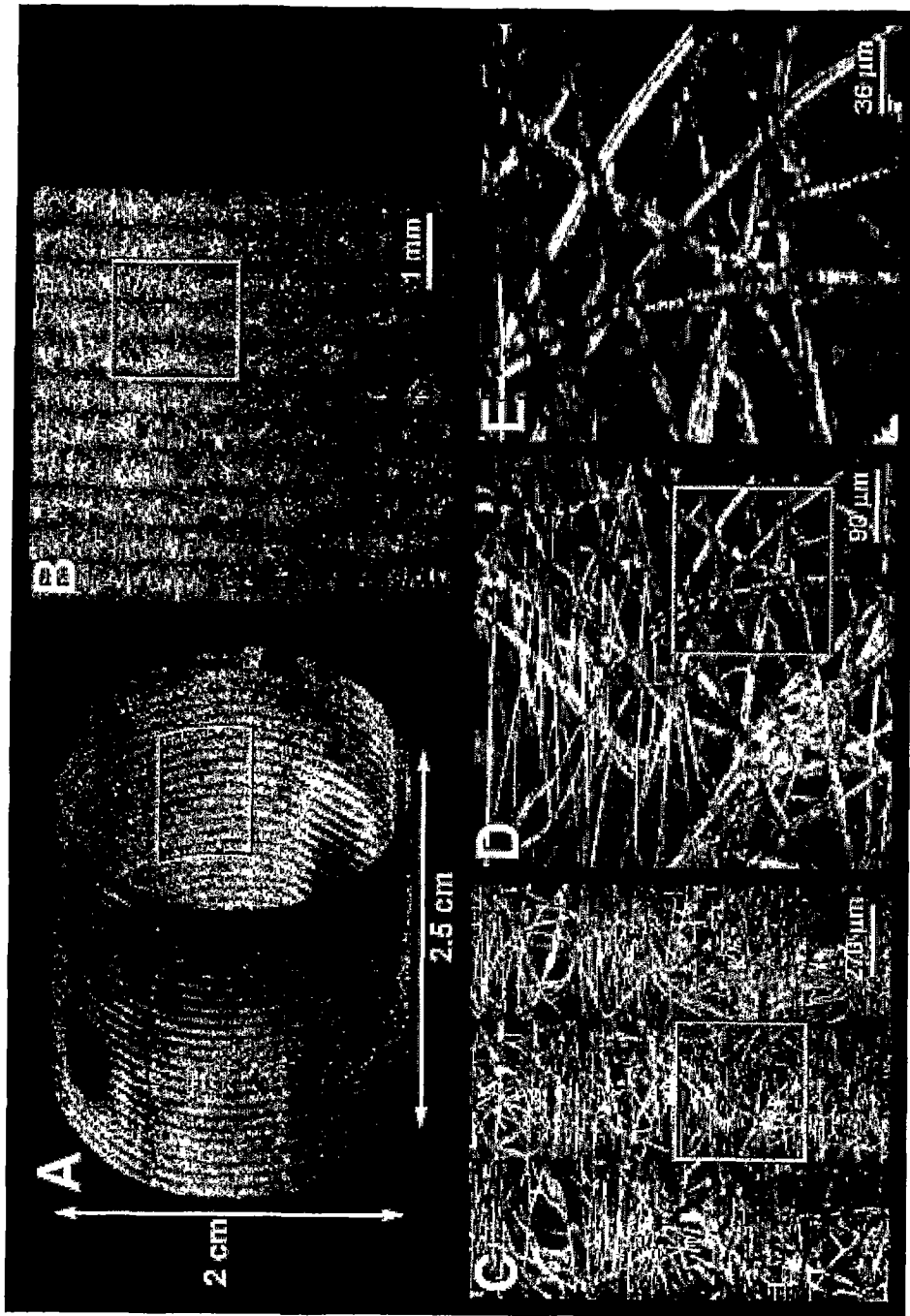


图6

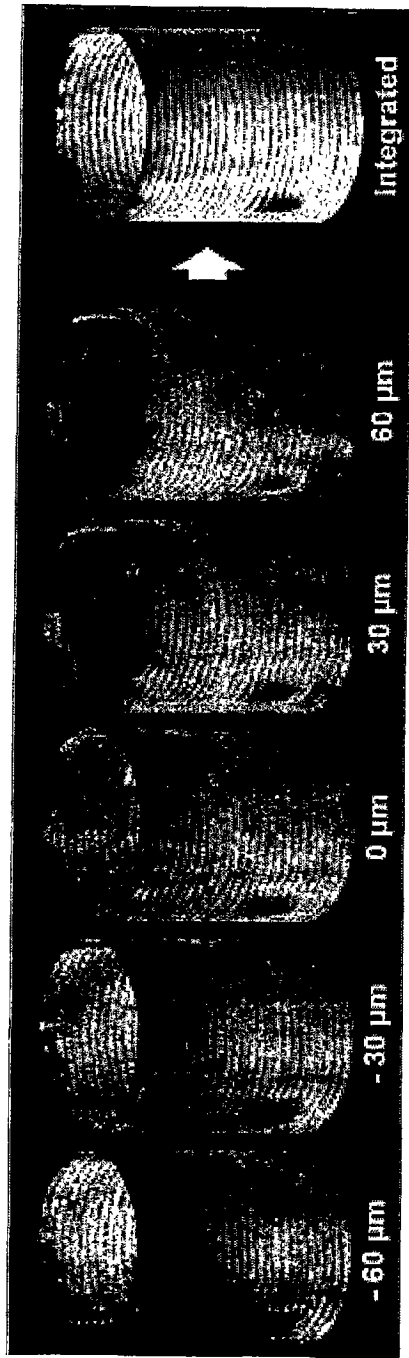


图7

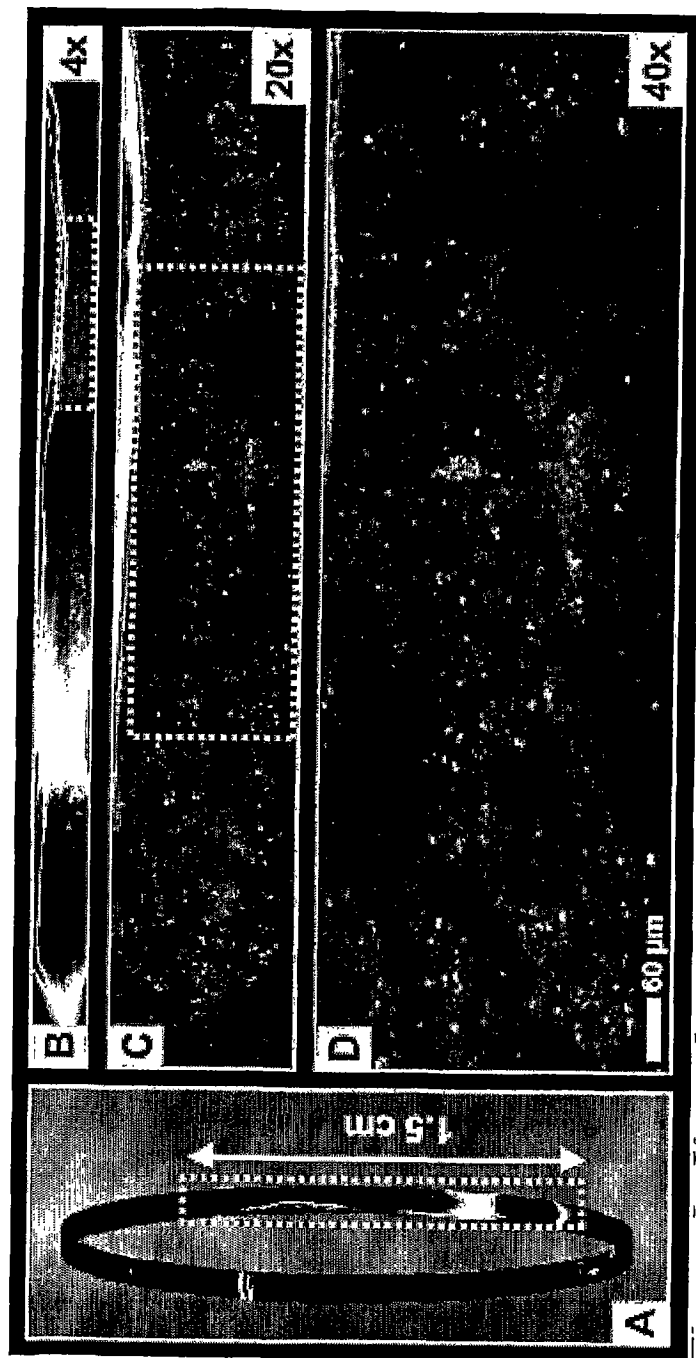


图 8

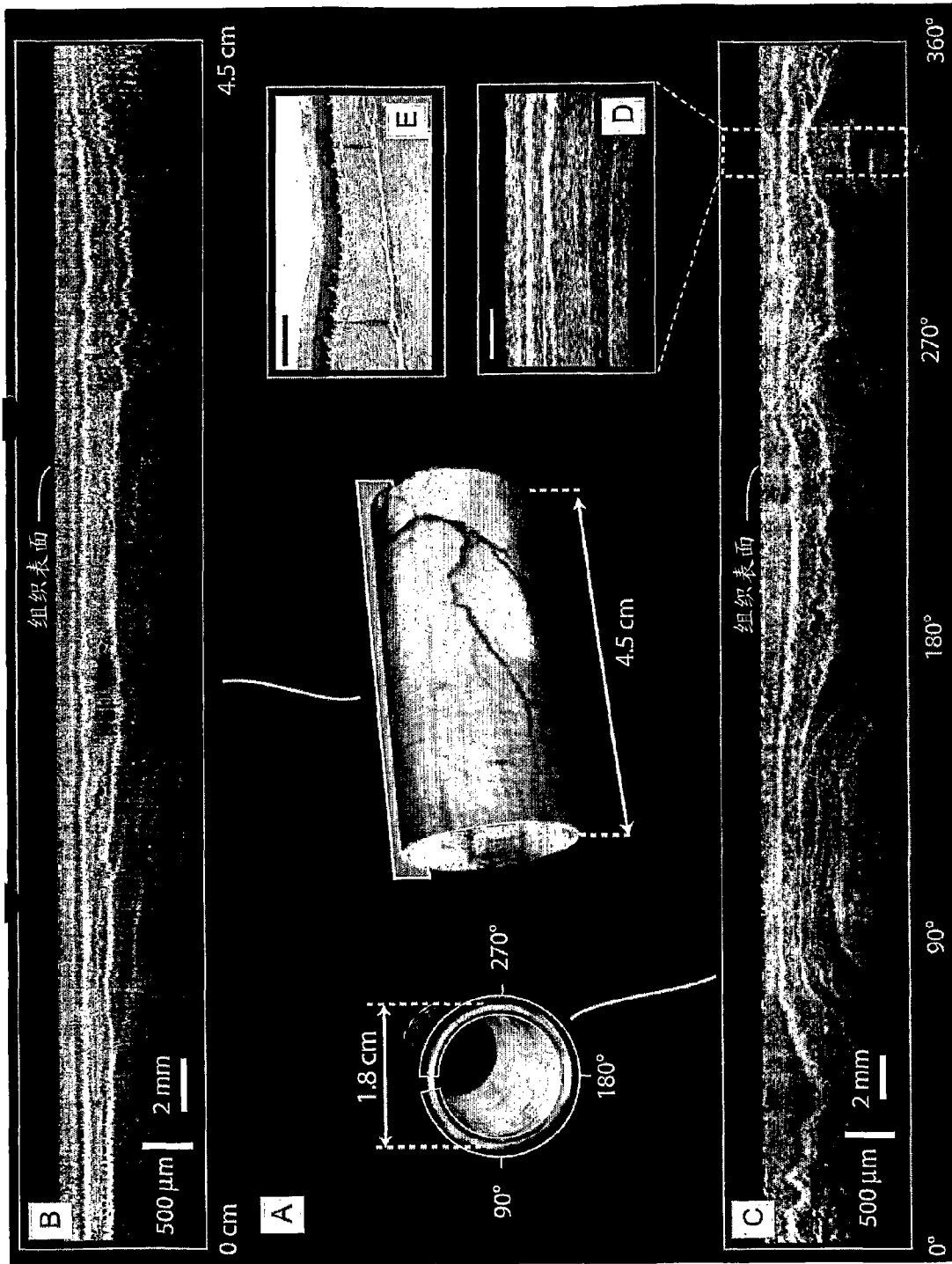


图9

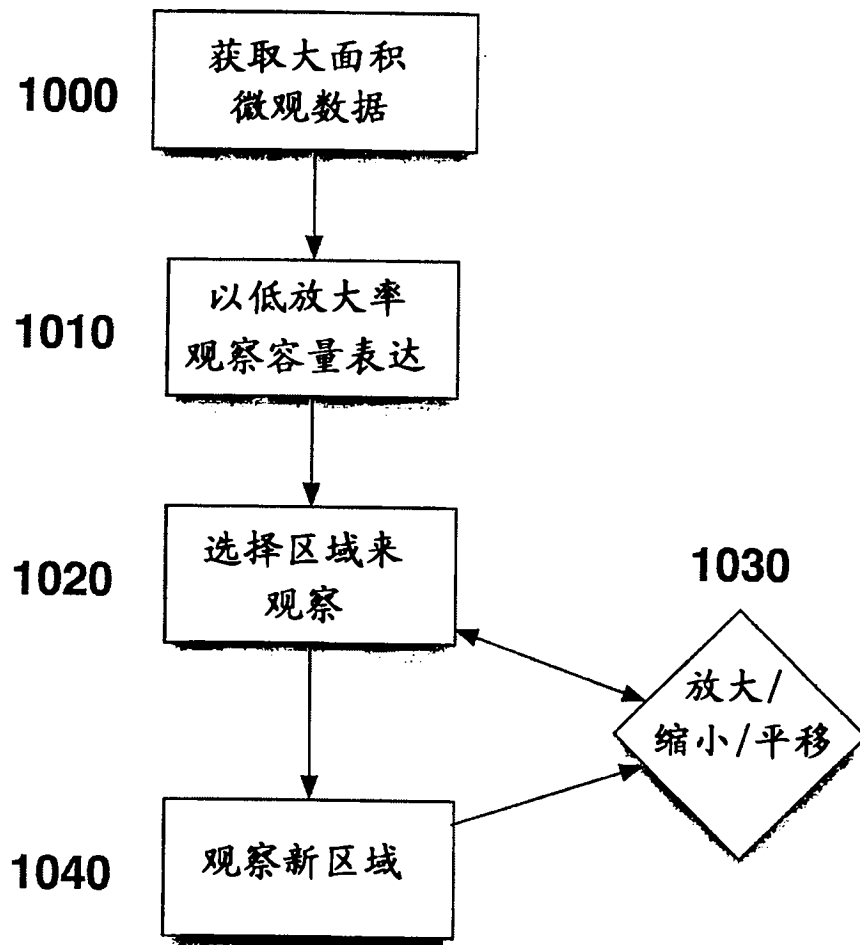


图 10

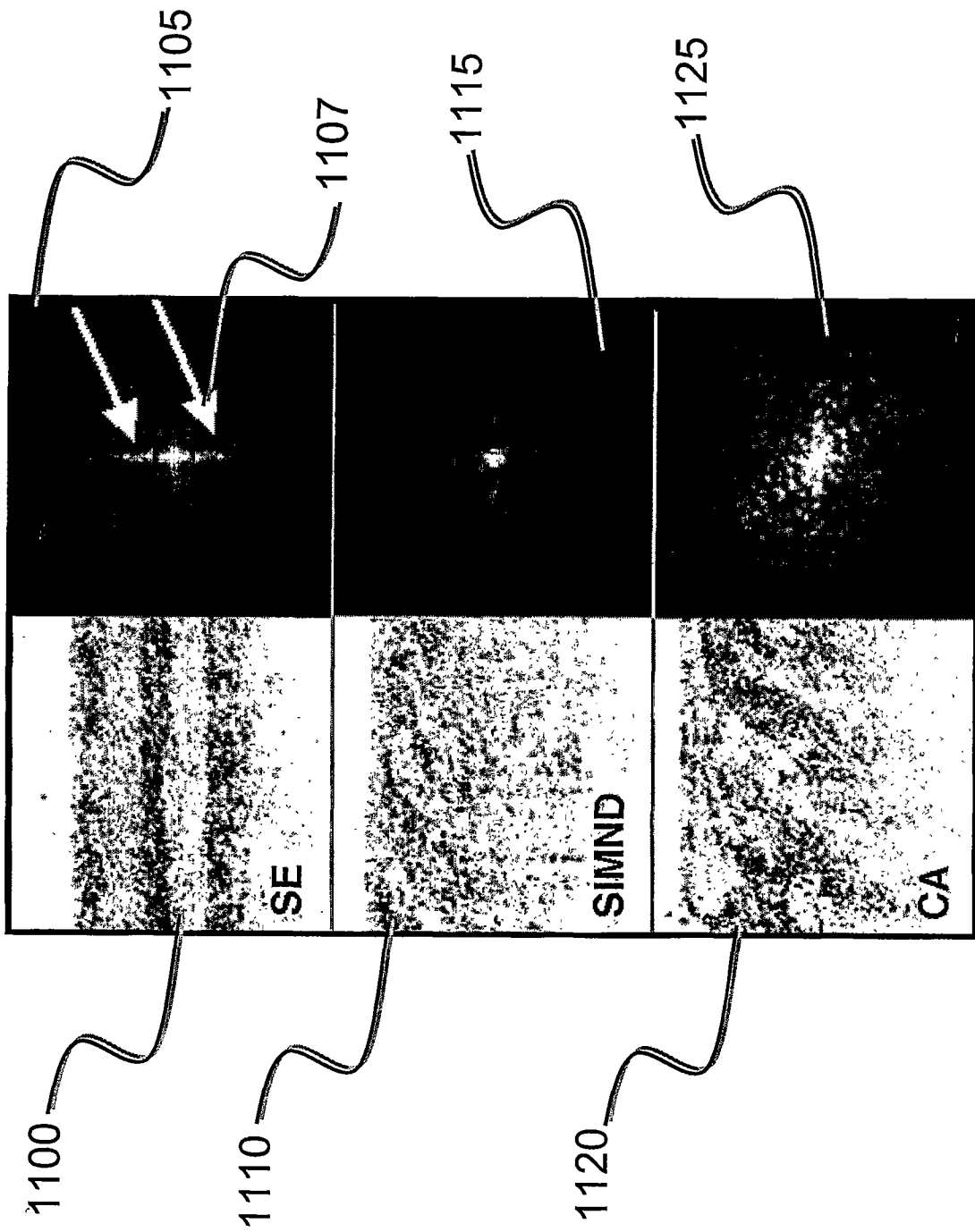


图11

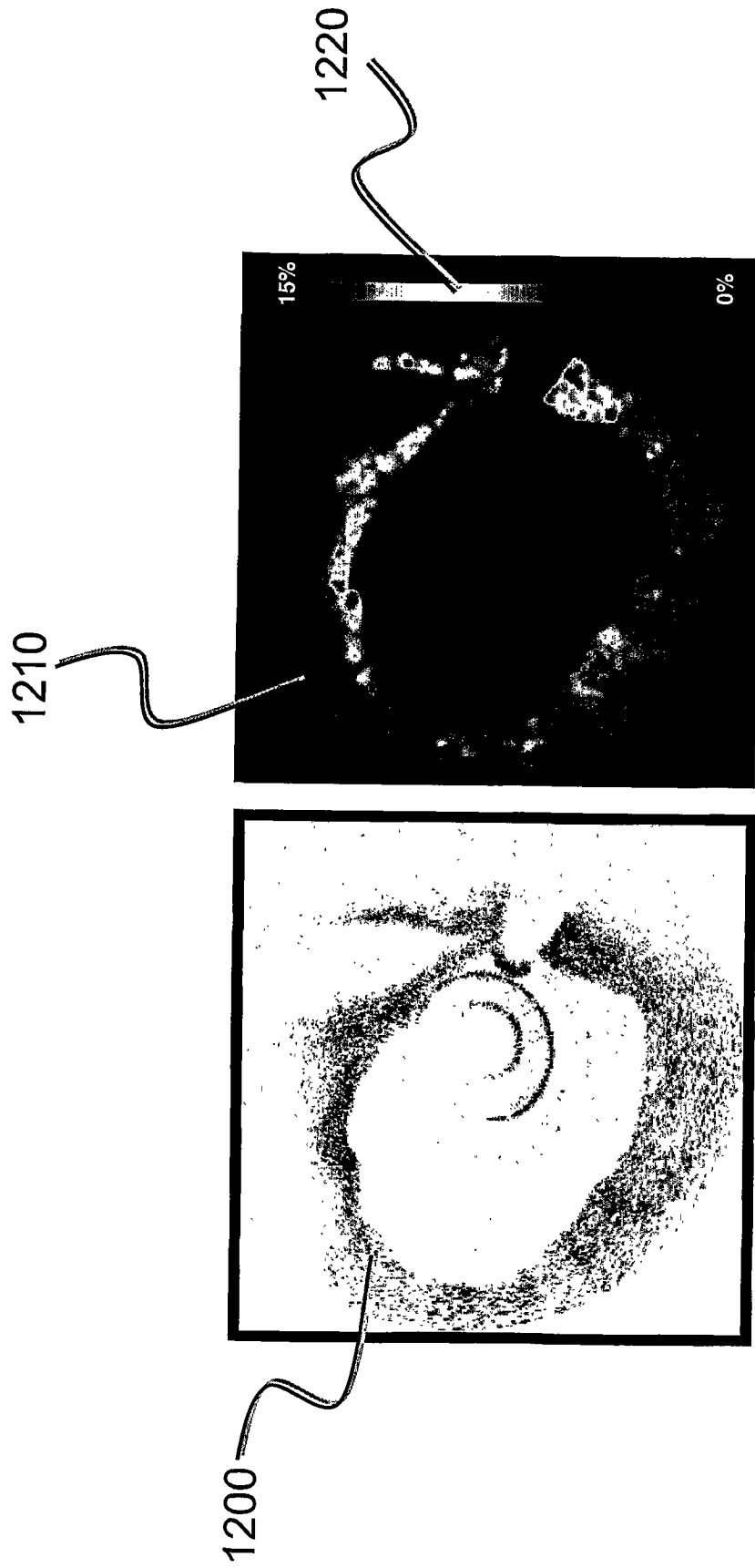


图12



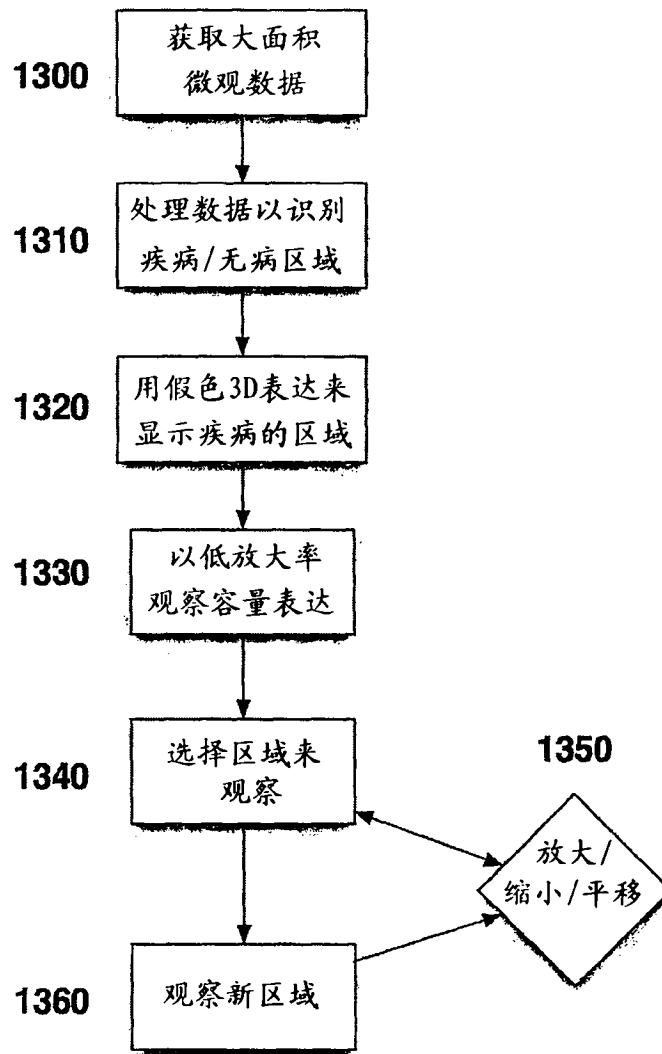


图13