

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61B 5/026 (2006.01)

A61N 5/06 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680016173.6

[43] 公开日 2008年5月7日

[11] 公开号 CN 101175437A

[22] 申请日 2006.5.12

[21] 申请号 200680016173.6

[30] 优先权

[32] 2005.5.12 [33] SE [31] 0501078-0

[32] 2005.5.13 [33] US [31] 60/680,778

[86] 国际申请 PCT/SE2006/050121 2006.5.12

[87] 国际公布 WO2006/121408 英 2006.11.16

[85] 进入国家阶段日期 2007.11.12

[71] 申请人 光谱治疗股份公司

地址 瑞典隆德

[72] 发明人 苏内·斯万贝里

卡特里纳·斯万贝里

[74] 专利代理机构 北京汇泽知识产权代理有限公司
代理人 张颖玲

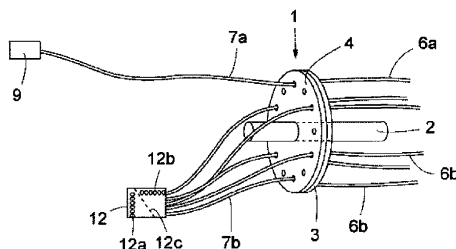
权利要求书5页 说明书13页 附图3页

[54] 发明名称

用于确定光动力或辐射热肿瘤疗法疗效的装置、系统和方法

[57] 摘要

用于在间质的光动力或辐射热疗法下，通过分析所述肿瘤组织中的液流来确定人或哺乳动物的肿瘤组织中的治疗效果的装置和方法。第一纤维插入到所述组织的第一位置，并与光源如激光进行连接，第二纤维插入到所述组织的第二位置，用于接收由第一纤维发出的光。探测器经排布而接收来自所述第二纤维的光，并用于产生输出信号。分析器接收来自探测器的输出信号，并确定是否存在输出信号中存在低于约1MHz的频率区域内的频率成分，而这是血细胞在组织内移动的指示。如果频率成分低于阈值，则确定没有血液流动。在辐射热治疗中，没有血液流动被解释为血液发生了凝固且治疗可终结。在光动力肿瘤治疗中，血流的改变可用于评价治疗的进展。



1. 一种用于在间质的光动力或辐射热疗法下，通过分析所述肿瘤组织中的液流来确定人或哺乳动物的肿瘤组织中的治疗效果的装置，所述装置包括

第一光纤，用于在光源如激光和所述肿瘤组织之间传输光，所述第一光纤具有间质插入到所述肿瘤组织的第一位置内并连接到所述光源上的远端，

第二光纤，具有间质插入到所述肿瘤组织的与第一位置不同的第二位置内的远端，用于接收由位于所述第一光纤远端的所述第一位置发出、并由此从所述第一部分传输通过至少部分所述组织，并由所述组织中散射到所述第二位置的光；

近侧探测器，其经排布而接收由所述组织接收到并由此通过所述第二光纤传输的光，并用于产生依赖于所接收到的光的输出信号；

用于分析所述探测器的输出信号的手段，并设置成确定在所述输出信号中低于约 1 MHz 的频率区域中的频率成分，用于确定所述液流，和

用于确定在所述第一位置和所述第二位置间所述治疗的所述效果的手段，其作为所述液流的函数，例如与所述液流成反比。

2. 权利要求 1 的装置，其中，所述频率成分可具有从第一频率，如约 100 Hz 到第二频率，如约 1MHz 的频谱。

3. 权利要求 1 或 2 的装置，进一步包括：

用于确定所述频率成分的强度在何时低于预定阈值的手段。

4. 权利要求 1、2 或 3 的装置，进一步包括：

振荡器，用于产生具有变化频率的信号，并连接到所述探测器的输入手段上，用于控制所述探测器的放大，可选择性地为 CCD 探测器，以及

传感器，用于感应由探测器接收的光的所述频率成分和放大频率之间的拍差信号。

5. 权利要求 4 的装置，进一步包括用于将所述振荡器的频率从第一频率，如约 100 Hz 调节到第二频率，如约 1MHz 的手段。

6. 权利要求 4 或 5 的装置, 其中, 在传感器上连接过滤器, 用于使特定通频带频率的拍差信号通过, 例如使 50Hz 的信号通过, 所述过滤器安装在传感器之前, 从而过滤器选择性地被具体表达为所述 CCD 探测器在视频速率(50Hz)下的显示。

7. 权利要求 2-6 中任一项的装置, 其中, 第一频率在 100 Hz-1 kHz 之间, 第二频率在约 1 MHz。

8. 权利要求 2-6 中任一项的装置, 其中, 该装置经设置而将第二频率动态调节到使拍差信号消失时的频率。

9. 前述任一权利要求的装置, 其中, 所述效果是坏死或血液凝固的等级。

10. 一种用于在间质的光动力或辐射热疗法下, 通过分析所述肿瘤组织中的液流来确定人或哺乳动物的肿瘤组织中的治疗效果的系统, 所述系统包括

第一光纤, 其用于在光源如激光和所述组织之间传输光, 所述第一光纤具有间质插入到所述肿瘤组织的第一位置内并连接到所述光源上的远端,

第二光纤, 其具有间质插入到所述肿瘤组织的与第一位置不同的第二位置内的远端, 用于接收由位于所述第一光纤远端的所述第一位置发出、并由此从所述第一部分传输通过至少部分所述组织并由所述组织中散射到所述第二位置的光;

第一近侧探测器, 其经排布用于接收由所述组织接收到并由此通过所述第二光纤传输的光, 用于产生依赖于所接收到的光的第一输出信号;

用于分析所述探测器的输出信号的手段, 其设置成确定在所述输出信号中低于约 1 MHz 的频率区域中的频率成分, 用于确定所述液流, 以及

用于确定在所述第一位置和所述第二位置间所述治疗的所述效果的手段, 其作为所述液流的函数, 例如与所述液流成反比;

至少另一纤维, 其具有插入到所述肿瘤组织中的分别与所述第一位置和所述第二位置不同的至少另一位置的远端, 用于接收由位于所述第一光纤远端的所述第一位置发出、并由此通过至少所述组织的部分从所述第一位置传输并在所述组织中散射到所述另一位置的光;

第二近侧探测器，其经排布用于接收由所述组织接收到并由此通过所述另一光纤传输的光，并用于产生依赖于所接收到的光的额外输出信号，

从而探测到的光的频率成分被用于提供在所述组织中的所述流动的三维信息，因此在所述肿瘤组织中的所述治疗的所述效果的三维信息作为所述液流的函数，例如与所述液流成反比。

11. 权利要求 10 的系统，进一步包括用于从所述液流的所述三维信息提供所述肿瘤组织中的所述治疗的所述效果的 X 线断层摄影图像的手段。

12. 权利要求 11 的系统，其中，所述频率成分可具有从第一频率，如约 100 Hz 到第二频率，如约 1MHz 的频谱。

13. 权利要求 11 或 12 的系统，进一步包括用于确定所述频率成分的强度在何时低于预定阈值的手段。

14. 权利要求 11、12 或 13 的系统，进一步包括振荡器，其用于产生具有变化频率的信号，并连接到所述第一探测器和所述第二探测器的输入手段上，用于控制所述第一探测器和所述第二探测器的放大，可选择性地为 CCD 探测器，以及

传感器，用于感应在由所述第一探测器和所述第二探测器接收的光的所述频率成分和放大频率之间的拍差信号。

15. 权利要求 14 的系统，进一步包括用于将所述振荡器的频率从第一频率，如约 100 Hz 调节到第二频率，如约 1MHz 的手段。

16. 权利要求 14 或 15 的系统，进一步包括连接在所述传感器上的过滤器，以使特定通频带频率的拍差信号通过，例如使 50Hz 的信号通过，其中所述过滤器安装在所述传感器之前，从而所述过滤器选择性地被具体表达为所述 CCD 探测器在视频速率（50Hz）下的显示。

17. 权利要求 12-16 中任一项的系统，其中，所述第一频率在 100 Hz-1 kHz 之间，并且所述第二频率在约 1 MHz。

18. 权利要求 14-16 中任一项的系统，其中，所述第二频率被动态调节到使所述拍差信号消失时的频率。

19. 权利要求 11 的系统，其中，所述 X 线断层摄影图像是 3D 图像，描述所述组织中的细胞态，例如在肿瘤中的坏死程度。

20. 一种用于确定在间质的光动力或辐射热疗法下人或哺乳动物的肿瘤组织中的治疗效果的方法，包括

分析所述肿瘤组织中的液流，其通过：

通过间质插入到所述组织的第一位置内并连接到光源如激光的第一纤维发出光，

经由插入到所述组织的第二位置中的第二纤维接收由所述第一纤维发出并在所述组织中散射的光；

经由排布用于从所述第二纤维接收光的探测器产生依赖于所接收光的输出信号，以及

分析来自所述探测器的输出信号并确定在所述输出信号中低于约 1 MHz 频率区域中的频率成分，其具有从第一频率，如约 100 Hz 到第二频率，如约 1MHz 的频率。

21. 一种用于在间质的光动力或辐射热疗法下确定人或哺乳动物的肿瘤组织中的治疗效果的方法，包括测量所述肿瘤组织中的液流，所述方法包括

将连接到光源如激光的第一纤维的远端间质插入到所述肿瘤组织的第一位置内，

将第二光纤的远端间质插入到所述肿瘤组织的第二位置内，用于接收由所述第一纤维发出并在所述组织中散射的光，

排布第一近端接收器以接收来自所述第二纤维的光并产生依赖于所接收光的输出信号；

将至少另一纤维间质插入到所述肿瘤组织的至少另一位置内，用于接收由所述第一纤维发出并在所述组织中散射的光；

排布第二近侧接收器用于接收来自所述至少另一纤维的光用于产生依赖于所接收光的输出信号；

处理探测到的光的频率成分，用于提供所述组织中所述流动的三维信息，

并提供在所述肿瘤组织中的所述治疗的所述效果的三维信息，其作为所述液流的函数，例如与所述液流成反比。

22. 权利要求 21 的方法，进一步包括从所述液流的所述三维信息提供用于所述肿瘤组织中的所述治疗的所述效果的 X 线断层摄影图像。

23. 权利要求 22 的方法，包括使用 X 线断层摄影倒置技术计算 X 线断层摄影图像。

用于确定光动力或辐射热肿瘤疗法疗效的装置、系统和方法

技术领域

本发明涉及通过对在暴露于该疗法的组织中流动的血液进行间质分析，来确定光动力或辐射热肿瘤疗法疗效的装置、系统和方法。

背景技术

例如在与本申请具有相同申请人的 WO 03/041575 中，公开了用于使用交互式间质的光动力肿瘤疗法和/或辐射热肿瘤疗法进行治疗和诊断的系统和方法。该系统包括多根插入到待治疗和/或待诊断的组织、例如癌组织中的选定部位的光纤。

对于诊断而言，可将激光源与作为传输纤维操作纤维中的一根，以及作为接收器操作的其它纤维相连接，用于使光穿过组织到达其它纤维、并进而到达探测器。每根纤维都相继被用作传输器，而其余的纤维作为接收器。通过计算，可获得组织的某些性能的 X 线断层摄影图像，例如光通量或由敏化剂引起的荧光性能。

可将相同的系统用于治疗中，从而光线传输通过光纤到达组织并激活提前置于肿瘤细胞中的敏化剂。通过治疗，细胞被根除，组织产生坏死。并且，该系统还可用作辐射热疗法，包括通过纤维传输激光，而该激光对组织进行充分加热并杀死肿瘤细胞。可引起注意的是，肿瘤细胞可能比其它细胞对热更为敏感。

在该系统的使用中，在上述诊断过程中接收到的信号包括具有变化谱宽且频率在约 10^4 Hz 的信号成分。这样的信号是光子与在组织的血管中移动的血细胞发生碰撞而产生的多普勒位移的结果，这在美国专利 4 590 948 和 WO 95/005213 中有提及。

WO 95/005213 公开了激光多普勒装置，通过该装置，在组织内的灌注的改变可在非侵入的条件下被记录。这样，就可监控血管中血液的流动变化。根据 WO 95/005213，可在患者的皮肤外安置特定的激光多普勒探测器，这样，就可监控皮肤下面的血液流动。

GB2351197 公开了类似的用于经皮测量微脉管血流的装置，即仅通过皮肤的表面测量。该装置包括对部分组织进行辐射的装置，其采用的是来自光源的单色光。该装置被用于采集从辐射区域逆散射光。光探测器对采集的逆散射光进行收集。使用处理器对来自光探测器的电输出信号进行处理。计算器计算出光电流的功率谱，该光电流是在探测由静态组织逆散射的激光以及由移动血细胞散射的多普勒展宽激光过程中产生的。由平均多普勒频移计算器计算并记录下平均的多普勒频移。由计算器计算并记录下血液浓度。由散射光强度探测器测量并记录下探测到的逆散射光的强度。由血流灌注（流动）计算器计算出血流灌注，并由显示器显示出血流灌注的参数。该装置不适合于间质的测量，且不提供组织疗法或对该疗法有效性的评价。

EP1002497 公开了血管成像系统，其包括发出测量光束的测量光源。光学外差系统由这样的光学系统组成，即该系统将测量光束分成与有机体发生撞击而行进的第一光束和与有机体不发生撞击而行进的第二光束，并将第二光束和由有机体发出的第一光束合并成组合光束。由于血细胞的运动，第一光束的频率相对第二光束发生移动，而拍差成分探测器可探测出组合光束中的拍差（频率差异）。从拍差成分探测器输出的拍差成分探测信号中，带通滤波器根据预定的带宽探测出偏离拍差成分探测信号中心频率的频带中的偏心成分。根据由带通滤波器探测到的偏心拍差信号是高于或低于预先确定的阈值水平来产生图像信号。

US5022757 公开了用于感应介质中的目标物质的外差系统和方法，其通过导向至少第一和第二束辐射贯穿介质并建立一个或多个感应体积而实现。光束在感应体积下具有不同的频率来产生拍差频率。在选定的谱线上探测到了基于感应体积内目标物质的光学性能而产生的对第一和第二光束的选定光学效应。

代表选定光学效应的信号被产生，例如吸收率或荧光，且信号中基本在拍差频率上的部分被与至少一个选定值组合以确定目标物质的量。

EP0488614 公开了用于测量血流的装置，其包括重复进行部分扫描的间歇扫描手段，每一次扫描由休眠期和扫描期组成，在扫描期内，用相干光对活体组织的指定二维平面的一部分进行立体扫描。在每次部分扫描的休眠期内，与来自组织的散射光强度有关的时间序列数据通过被激活的手段进行测量。与组织内血液相关的数据由时间序列数据计算得出。可向用于测量血流的装置提供显示器，以显示测量的数据，数据或者单独显示，或者被添加到测量区域的图像之上。

US20030191392 公开了多普勒引导管，其包括位于柔韧轴远端的多普勒传感器。多普勒传感器可感应出心脏室中或心脏的血管中的血流的湍流级。对血流的湍流级改变的检测被用于辅助引导柔韧轴远端。多普勒传感器可包括压电传感器或光学传感器。可对传感器的读数进行处理以通过速度的时域或频域表达而显示出湍流。传感器的读数可被用于调制出可听的波形来指示湍流。引导管可进一步包括转向装置，使得远尖端得以偏转。

US4608993 公开了血流测量装置和方法。该公开与通过探测由血管中移动的血液成分反射的超声波的多普勒频移而测量血流的系统有关。该系统应用了电子技术来提供对多普勒频移信号的频谱部分进行精确跟踪，以确定速度和加速度的峰值和平均值。

上述文件中揭露的系统中没有一种系统适合直接间质内测量暴露于治疗的组织中的液体的流动。这些系统没有提供组织疗法或由获得的流动信号的反馈而对该疗法的有效性的评价。它们的唯一目的仅仅是确定血流。

因此，需要有更有利的用于确定肿瘤组织中治疗效果的装置、系统和方法。

发明内容

因此，本发明优选于寻求减轻或消除以上提到的现有技术中的一种或多种缺陷以及单独或组合存在的缺点的解决方案，通过提供根据后附专利权利要求

中的装置、系统、方法和用途，解决至少部分上述提及的问题。

本发明的目的是使用已存在光动力或辐射热肿瘤疗法和诊断系统中的数据来确定诊断区域中血流数据，从而对效法的有效性进行评估。

用于分析在人体组织中液流的装置，可包括：第一纤维、第二纤维、和探测器，所述第一纤维插入到所述组织的第一位置，并与光源如激光进行连接，所述第二纤维插入到所述组织的第二位置，用于接收由所述第一纤维发出的光和在所述组织中散射的光，所述探测器经排布而接收来自所述第二纤维的光，并用于产生依赖于所接收的光的输出信号。该装置包括用于分析来自所述探测器的输出信号、并确定在所述信号中低于约 1 MHz 的频率区域中的频率组成的手段。

根据本发明的第一方面，提供了用于确定在间质的光动力或辐射热疗法下，人或哺乳动物的肿瘤组织中的治疗效果的装置。这通过该装置在使用时分析在所述肿瘤组织中的液流而完成。该装置包括：第一光纤和第二光纤，所述第一光纤用于在光源如激光和所述肿瘤组织之间传输光，其中，所述第一光纤具有间质插入到所述肿瘤组织的第一位置内并连接到所述光源上的远端，所述第二光纤具有间质插入到所述肿瘤组织的与第一位置不同的第二位置内的远端，用于接收由位于所述第一光纤远端的所述第一位置发出、并由此从所述第一部分传输通过至少部分所述组织并由所述组织中散射到所述第二位置的光。并且，近侧探测器经排布而接收从所述组织接收到并由此通过所述第二光纤传输的光，用于产生依赖于所接收的光的输出信号。另外，该装置还包括用于分析来自所述探测器的输出信号、并经设置而确定所述输出信号中低于约 1 MHz 的频率区域中的频率组成、以确定所述液流的手段，以及用于确定在所述第一位置和所述第二位置之间的所述治疗效果的手段，所述治疗效果作为所述液流的函数，例如与所述液流成反比。

频率成分可具有从第一频率，如约 100 Hz 到第二频率，如约 1MHz 的频谱。该装置可进一步包括用于确定所述频率成分的强度在何时低于预定阈值的手段。

特别是在与电荷耦合器件(CCD, charge coupled device)探测器连用时, 该装置可包括振荡器和传感器, 所述振荡器用于产生具有变化频率的信号, 并连接到所述探测器的输入手段上, 用于控制所述探测器的放大, 所述传感器用于感应在由探测器接收的光的所述频率成分和扩大频率之间的拍差信号。装置还可进一步包括用于将所述振荡器的频率从第一频率, 如约 100 Hz 调节到第二频率, 如约 1MHz 的手段。可在传感器上连接过滤器, 以使特定通频带频率的拍差信号通过, 例如使 50Hz 的信号通过, 所述过滤器安装在传感器之前。过滤器可被具体表达为所述 CCD 探测器在视频速率 (50Hz) 下的显示。第一频率可在 100 Hz-1kHz 之间, 第二频率可在约 1 MHz。第二频率动态调节到使拍差信号消失时的频率。

上述效果可以表示坏死或血液凝固的级别。

根据本发明的另一方面, 提供了通过对所述肿瘤组织中流动的液体进行分析, 来确定在间质的光动力或辐射热疗法下, 人或哺乳动物的肿瘤组织中的治疗效果的装置。该系统包括: 第一光纤, 其用于在光源如激光和所述肿瘤组织之间传输光, 所述第一光纤具有间质插入到所述肿瘤组织的第一位置内并连接到所述光源上的远端, 第二光纤, 其具有间质插入到所述肿瘤组织的与第一位置不同的第二位置内的远端, 用于接收由位于所述第一光纤远端的所述第一位置发出、并由此从所述第一部分传输通过至少部分所述组织并由所述组织中散射到所述第二位置的光; 第一近侧探测器, 其经排布而接收由所述组织接收到并由此通过所述第二光纤传输的光, 并用于产生依赖于所接收到的光的第一输出信号; 以及用于分析所述探测器的输出信号的手段, 其设置成确定在所述输出信号中低于约 1 MHz 的频率区域中的频率成分, 从而确定所述液流, 以及用于确定在所述第一位置和所述第二位置间所述治疗效果的手段, 所述治疗效果作为所述液流的函数, 例如与所述液流成反比; 至少另一纤维, 其具有插入到所述肿瘤组织中的分别与所述第一位置和所述第二位置不同的至少另一位置的远端, 用于接收由位于所述第一光纤远端的所述第一位置发出、并由此通过至少所述组织的部分从所述第一位置传输并在所述组织中散射到所述另一位置的

光；第二近侧探测器，其经排布而接收由所述组织接收到并由此通过所述另一光纤传输的光，并用于产生依赖于所接收到的光的额外输出信号，从而探测到的光的频率成分被用于提供在所述组织中的所述流动的三维信息，而在所述肿瘤组织中的所述治疗的所述效果的三维信息作为所述液流的函数，例如与所述液流成反比。

根据实施方式，系统可包括用于从所述液流的所述三维信息，提供所述肿瘤组织中的所述治疗的所述效果的 X 线断层摄影图像的手段。

根据实施方式，X 线断层摄影图像可以是 3D 图像，描述所述组织中的细胞态，例如在肿瘤中的坏死程度。

根据本发明的又一方面，提供了用于确定在间质的光动力或辐射热疗法下，人或哺乳动物的肿瘤组织中的治疗效果的方法。该方法包括分析所述肿瘤组织中的液流，其通过：通过插入到所述组织的第一位置的间质内并连接到光源如激光的第一纤维发出光，通过插入到所述组织的第二位置的所述第二纤维接收由所述第一纤维发出并在所述组织中散射的光；通过经排布而从所述第二纤维接收光的探测器产生依赖于所接收光的输出信号，以及分析来自所述探测器的输出信号并确定在所述输出信号中低于约 1 MHz 频率区域中的频率成分，其具有从第一频率，如约 100 Hz 到第二频率，如约 1MHz 的频率。

根据本发明的另一方面，提供了通过对所述肿瘤组织中流动的测量，来确定在间质的光动力或辐射热疗法下，人或哺乳动物的肿瘤组织中的治疗效果的方法。该方面包括：将连接到光源如激光的第一纤维的远端插入到所述肿瘤组织的第一位置的间质内；将第二纤维的远端插入到所述肿瘤组织的第二位置的间质内，用于接收由所述第一纤维发出并在所述组织中散射的光；排布第一近端接收器以接收来自所述第二纤维的光并产生依赖于所接收光的输出信号；将至少另一纤维间质插入到所述肿瘤组织的至少另一位置内，用于接收由所述第一纤维发出并在所述组织中散射的光；排布第二近端接收器以接收来自所述至少另一纤维的光并产生依赖于所接收光的输出信号；处理探测到的光的频率成分，用于提供所述组织中所述流动的三维信息，并提供在所述肿瘤组织中的所

述治疗效果的三维信息，其作为所述液流的函数，例如与所述液流成反比。

根据实施方式，方法可包括从所述液流的所述三维信息中，提供所述肿瘤组织中的所述治疗的所述效果的 X 线断层摄影图像。并且，该方法可包括使用 X 线断层摄影倒置技术计算 X 线断层摄影图像。

在本发明的进一步的方面，提供了上述装置在分析人或哺乳动物组织中液流中的应用。

附图说明

本发明的进一步的目的、特点和优点将通过对本发明以下实施方式的详细描述并参考附图来得以体现，其中：

图 1 是可采用本发明的已知装置的示意图；

图 2 是与图 1 类似的本发明的实施方式的示意图；

图 3 是与图 2 类似的本发明的另一实施方式的示意图；

图 4 是本发明的分析装置的方框图，以及

图 5 示出了多普勒频移差信号的光谱分布。

具体实施方式

发明人惊讶地发现，在光动力或辐射热治疗中，通过组织的血流发生了变化。通过提供涉及治疗效果的测量，这可被用于跟踪治疗过程。

在辐射热治疗中，当产生某些热交互作用时，组织内的血液将发生凝固。该凝固导致血流中断并可作为可停止治疗的指示。

类似地，在光动力疗法中，血流也发生变化，而这产生关于治疗进展的信息。当血液在组织中流动时，包括在肿瘤组织中流动时，将氧气传输到组织，血流是传输到组织中的氧的量的度量。如在下面将更详细说明的，在组织中氧对于某些敏化剂能够通过发光而根除组织细胞，导致组织发生坏死而言是必须的。在没有氧的情况下，敏化剂通常无效。在另一方面，组织中无氧将导致组织坏死，由于癌细胞将被彻底根除，其等同于对肿瘤组织成功地进行了光动

力治疗。

图 1 是用于对人或动物体表和/或体内部位进行交互式光动力光疗法(PDT)和/或辐射热疗法(PTT)和/或光动力诊断(PDD)的装置的示意图。多个或至少两个辐射导体,例如光波导或光纤 6 被插入到组织 8 中,其可为器官、肿瘤或任何其它组织。纤维可插入到组织 8 中,呈几何图案插入且进行间质插入。如图 1 所示,纤维以几何图案排布并覆盖在待研究和/或处理的某一区域上。如图 1 所示,排布在远离组织处的纤维 6 的近端插入并附着在转换手段 1 的盘 3 上。盘 3 与第二盘 4 相邻排布,且盘相互间可绕轴 2 相对旋转。

如图 1 所示,多根或至少两根光导纤维 7 连接到第二盘 4 的开口中。图 2 中,第一纤维 7a 在其远离盘 4 的近端与诊断光 9a 的光源相连。诊断光源可以在特定波长发光的激光。诊断光从诊断光源 9a 通过纤维 7a 达到纤维 6a 并达到组织 8。

诊断光通过纤维 6a 的远端发出而进入组织 8 中,并在组织内进行散射。散射的诊断光被其它的纤维 6b 的远端收集,并传递到诊断传感器单元 12 中的诊断传感器。这样,如图 2 中所示,诊断传感器单元 12 通过光纤 7b 连接到第二盘 4 上。该散射光穿过纤维 6b 和纤维 7b 到达单元 12 中的诊断传感器。

通过旋转第二盘 4,一组新的纤维 7 以不同顺序置于与纤维 6 相对的位置,从而新的纤维 6 充当传输纤维,而剩余的纤维充当接收纤维。

可对单元 12(图 2)中的诊断传感器的组合响应进行评价并由此获得组织 8 的诊断图像(图 1)。该诊断图像可包括关于通过肿瘤的光流量、组织自荧光或荧光信号的信息。荧光信号是在用可见或紫外辐射激发组织时获得的。上述最后提及的荧光信号向较长波长移动,并显示出与组织的内生荧光有明显差异。该信息被用于确定肿瘤的位置且定量组织内对敏化剂的吸收。这样,就可计算或测量出正确的光量。微热敏电阻可与纤维 6 相关联地排布,来测量组织温度,或者也可通过特制的纤维采用光测量的方法来测量温度。

纤维 6 的尖部可用特殊的材料制成,其可产生依赖温度的激光减少的荧光信号,从而允许测量位于该特制纤维尖部组织的温度。

然而，由于在治疗中测量组织处的温度仅提供了关于引入组织中的能量的量方面的信息，而没有提供疗法本身是否成功的信息，所以需要从辐射热治疗中获得直接的反馈。并且，更简单的不需要特殊处理的光纤或进行温度测量的微热敏电阻的系统将更为有利，这不仅在经济方面体现，并且也有利于构建更可靠的系统。

图 1 和 2 中的装置也可调节成治疗位置。在治疗位置，所有纤维的近端均可连接到一个或几个激光源上，以使待处理的组织获得足够的光辐射。

光辐射可以是红外光、近红外光 (NIR)、或可见光，它们均可以是治疗模式和诊断模式。然而，应当注意的是，在多普勒测量中，无需使用频率精确的单模激光。其中的原因是在每种振荡模式附近都将发生频移，所以只能探测到差动频率。模式间间隔至少为 100 MHz，因此多普勒频移与模态分离相比起来很小，可以忽略。尽管总量会变化，但差动频率不受影响。于是，可将多模光源用于某些实施方式中。

根据本发明的实施方式，由间质插入到组织 8 内的一发送纤维如纤维 6a 的远端到其它接收纤维 6 传输的诊断光被移动粒子散射，例如在血管或组织内的毛细管中的血细胞散射。散射分别发生在组织中从传递纤维到一接收纤维。在该散射期间，当散射是由移动的粒子产生的情况下，将导致多普勒频移。当组织中没有移动粒子时，无多普勒频移产生。这意味着当有移动粒子存在时，通过与由非移动组织如血管壁或非移动肿瘤组织散射的光发生干涉产生干涉信号，该信号分别是多普勒频移光和非频移光之和及之差。例如，如果在组织内移动的血液细胞的速度是 4 mm/sec，则近红外光的多普勒频移将在 10^4 Hz 范围内。这表明通常不能探测到信号的总和。然而，由适当的探测器可探测到差信号。

由于组织中的血流灌注没有优选的取向，且由于光在从发送纤维流经接收纤维时发生多次散射，因此将获得具有统计频率分布的多普勒频移干涉信号。按照如在 WO 95/005213 的描述，可从记录的频率分布计算出血流灌注。然而，WO 95/005213 是基于将光纤的置于远离组织的位置，所以这些多普勒测量是基

于来自组织的光的反向散射，因而与本实施方式不同。WO 95/005213 是基于表面测量。

然而，当血液凝固时，血细胞在组织中的移动停止，从而不会导致多普勒频移和干涉。发明人认识到这可解释为治疗成功的标志。因此，这种多普勒干涉信号的消失可被用作中断治疗过程的指示。因此，根据本发明的该实施方式，再也无需在辐射热治疗中对组织中局部辐射热温度进行温度测量，并可以省去该步。

类似地，在光动力疗法中，血流也发生变化，而这产生关于治疗进展的信息，例如通过组织被局部杀死，其也被称为组织进入坏死。这里，对治疗效果进行了类似的确定。坏死可延迟发生，所以血流反应可在治疗中不同但仍具有其特征。多普勒频移和干涉越小，则治疗将更为成功，即治疗效果可以与这些测量成反比。

光敏剂可以是 δ -氨基酮戊酸 (ALA) 溶液、酞花青、氯等。这些试剂按以下方式对肿瘤进行治疗。ALA 或氨基乙酰丙酸是光敏剂的前体。当施用时间，ALA 被转换为原卟啉 IX (PPIX)，其是光敏剂。该过程在肿瘤细胞中更为有效。通过对肿瘤照射波长约为 635nm 的激光束，PPIX 受到激发，该激发被传递到细胞中的氧，将氧从它的三线基态激发到受激发的单线态。单线态的氧最终将在几天内对细胞造成毁灭性的损害，使受影响区域内的细胞死亡。酞花青是第二代的光敏剂，有着改进的药学分布。它们在红色区域有着强烈的吸收，而在该区域，组织是非常透明的，这就使得它们适合于 PDT。氯也是适合 PDT 的第二代光敏剂。其它的敏化剂有 Foscan 和 Tookad。Tookad 的作用主要是关闭肿瘤的脉管系统。

在上述已知的诊断方法中，CCD 探测器被经常用于对接收纤维中的光进行光谱评价。这种探测器通常不具有足够快的探测多普勒诱导的干涉的读出响应。根据一些实施方式，以下将描述的外差检测技术将被用到。

在本发明的第一实施方式中，使用了分离的探测器用于进行光谱评价和多普勒干涉评价。该实施方式体现在图 3 中。探测器单元 12 可包括两个探测器对

应各接收纤维，其一 12a 用于光谱评价，另一 12b 用于多普勒干涉评价。半透明的镜子 12c 被用于反射多普勒差评价用探测器 12b 中光的一部分。

镜子 12c 也可以为非透明的镜子，其在图 3 所示的光被反射到多普勒传感器 12b 中的位置和光通过其并直接通向光谱探测器 12a 的位置之间转动。也可以使用其它方法将光传递到多普勒探测器 12b 或光谱探测器 12a 中，例如使用旋转的或可移置的盘，如在 WO 03/041575 中所示。可选择地，可以提供具有分支到光探测器的光纤，例如将 80%的光分配到 CCD，而将 20%的光分配到快速光电二极管。

用于多普勒评价的探测器可是光电二极管或其它具有响应特征的探测器，这使得其能够探测在 100 Hz-10 MHz 范围的频率成分。

这些频率成分的振幅与在与所述频率成分对应的速度下移动的细胞的数目相关，见图 5 中的曲线。如果在所述频率范围内的任何频率成分的强度 A 高于预先确定的阈值，则表示有移动细胞的存在。如果强度低于所述阈值，则应当没有移动细胞存在，这表明有组织坏死或血液凝固的发生，即指示出治疗的有效进展程度。

在某些应用中，可能使用与用于光动力诊断和多普勒评价相同的探测器，而无需作任何改动。这种情况下，不需要镜子或其它转换手段。

因此，根据本发明的另一实施方式，在光谱评价和多普勒差评价中使用了相同的探测器，该探测器为 CCD 传感器。如果探测器的放大用与多普勒差频相同的频率进行调制或调节，则将获得多普勒干涉频率的消除或放大，这取决于放大变化和多普勒差信号的相位。并且，如果放大频率和多普勒差频相互接近，则将获得可探测到的具有慢频的拍差或变化。这样，通过用 10^2 Hz 到 10^6 Hz 范围的扫频，调节探测器的放大，并观察拍差频率，可获得在频率通频带中的多普勒差频。

可由某些因子来调节放大，且频率始于 100 Hz，且探测器的输出得以监控。如果在来自探测器的响应中存在变化，则这是多普勒差信号的指示。该差信号在如 50 Hz 进行测量。然后，逐步，例如以 100 Hz 的频率增加放大频率，并对

每步进行新的评价。

图 4 是该实施方式的框图。探测器 80 具有特定放大，其通过探测器的放大接触 81 上的电压控制。电压控制的振荡器 82 被连接到放大接触 81 上。电压控制的振荡器进行安排以发出具有特定频率和振幅的电压。通过振幅的选择，探测器的放大可产生适当变化。在各步中均测量频率以覆盖全部的多普勒偏移范围。

由于放大变化，产生了拍差信号。通过分析在频率为如 50 Hz 的拍差信号，可获得多普勒差信号。具有中心频率为 50 Hz 的带通过滤器 83 被连接到探测器 80 的输出上。通过带通过滤器的信号由传感器 84 进行分析。当振荡信号被扫过时，传感器确定多普勒差信号的振幅分布。通过使用 50 Hz 的频率，可在视频上进行读出。我们注意到 EED 是来自许多纤维的输入信号可被同时处理的图像探测器。

图 5 示出了典型的由单元 12 获得的图。很明显从图 5 可见，在特定频率之上没有信号。这表示当获得该高端频率时，可停止扫频。该较高端频率是管或组织中毛细管中血细胞最大速度的指示。该最大速度对毛细管来说通常为 3 cm/sec，导致对红光或近红外光的频率为约 3×10^4 Hz。

如果多普勒信号的振幅低于预定的阈值，如图 5 中所示，这可解释为几乎没有移动的血细胞的指示。然后，可在热疗法中或如 Tookad 光动力治疗中中断治疗。

通常，无法在治疗同时进行血细胞流动的分析，这是由于在治疗期间，所有的纤维通常被用于将高功率的激光传导到组织中。然而，这些纤维中的一根可留作本发明的分析之用。可选择地，装置也可在治疗模式和分析模式之间进行定期地转换。

通过传输纤维和至少两根接收纤维，可获得 3D 测量。这种情形下，在进行治疗的组织中提供了三维血流灌注，这关系到对治疗的控制。这样，提供的系统中疗法局部适合于目前的流动分布。在另一方面，组织的区域可以此得到确认，其中，治疗辐射可被停止，从而防止了由于过度辐射造成的对患者不利

的伤害。

此外，通过使用多个这样的三维测量，提供了可给出对组织的治疗效果的 X 线断层摄影图像的系统。该 X 线断层摄影图像可由已知的计算方法提供，例如通过使用图 1 中所示的系统。这里，来自辐射源的光穿过一特殊的辐射导体 7 经过盘 4, 3, 并通过将作为进入肿瘤的发送器的一个辐射导体 6 进入组织 8, 且其它的五个在肿瘤中的辐射导体 6 将作为接收器收集到达它们的散射光流。收集的光再次通过盘 3, 4 传导到辐射传感器, 可在如探测器阵列上记录下五种不同的光特性。当可转动的盘 4 转动 60 度时, 患者的下一个辐射导体 6 将起发送器的作用, 而其它的五个则变成接收器接收新的光分布。可转动盘 4 进行四次进一步转动后, 每次间隔 60 度到患者中的下一辐射导体 6, 则将记录下所有剩余的传到其/接收器组合的光流数据。这样, 可获得总共为 $6 \times 5 = 30$ 次的测量值, 且可被用于输入数据, 对进行治疗期间对肿瘤不同部分中组织的治疗效果的 X 线断层模拟。

并且, 可获得随时间的与治疗进展相关的详细信息, 例如可显示出随时间发展的趋势曲线, 用于对光动力或辐射热疗法的进展得以形象化。

并且由传统的光流测量得到的 X 线断层摄影图像可被使用或与显示在上面详细描述由液流多普勒测量获得的 X 线断层摄影组合上。例如, 可将液流信息与传统 X 线断层摄影图像叠置, 从而获得更可靠的对肿瘤治疗进展的诊断。通过最大程度地降低施予或引入患者的辐射剂量或药物如敏化剂的剂量, 可带来增加的患者安全性。

以上, 对本发明的具体实施方式通过结合附图进行了描述。然而, 当不同的特征可用于与这里明确揭露于实施方式中不同的组合中。本发明仅受后附专利权利要求的限定。

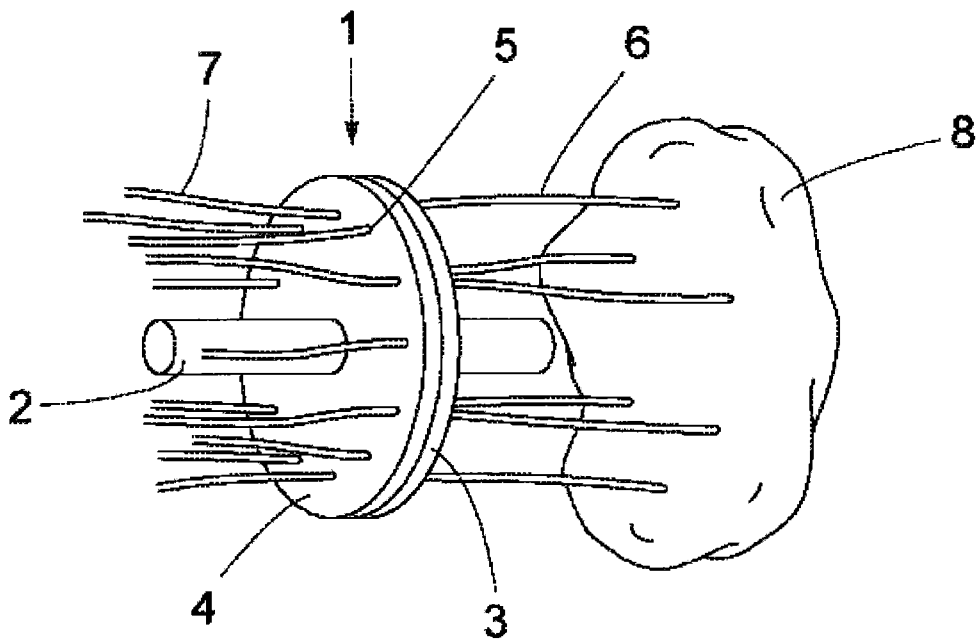


图 1

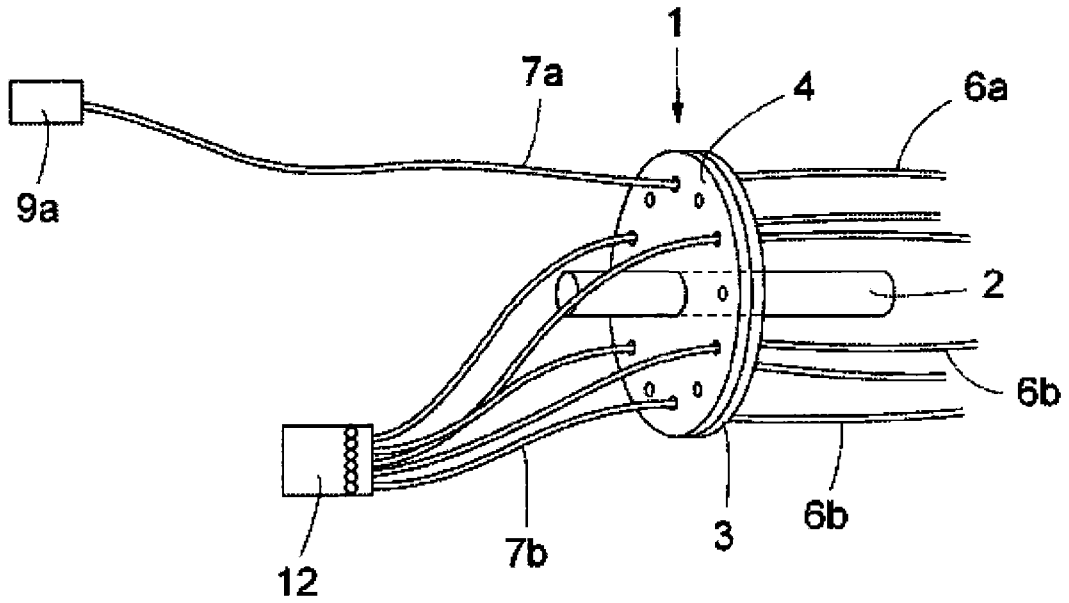


图 2

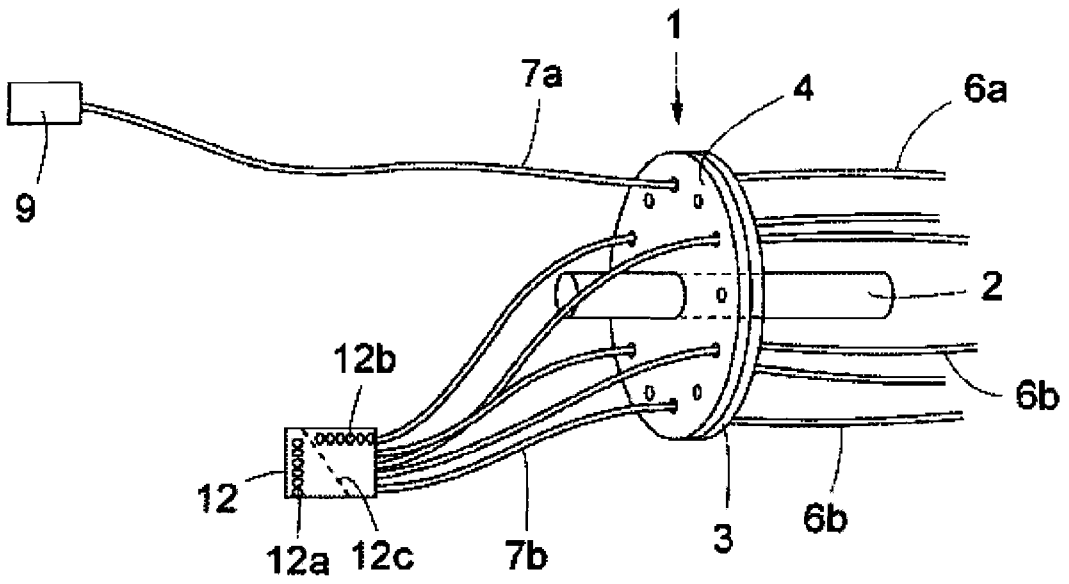


图 3

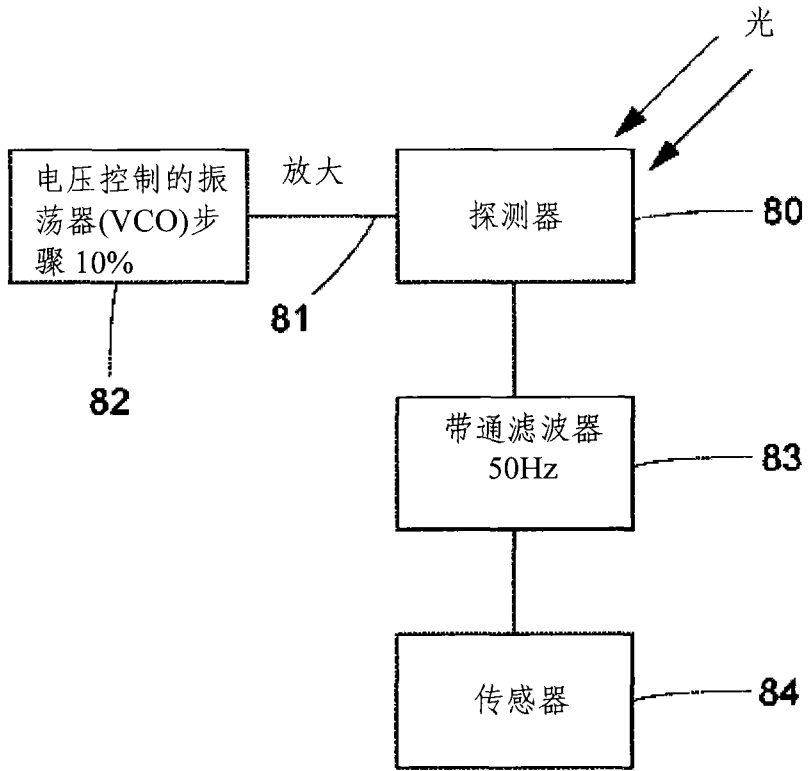


图 4

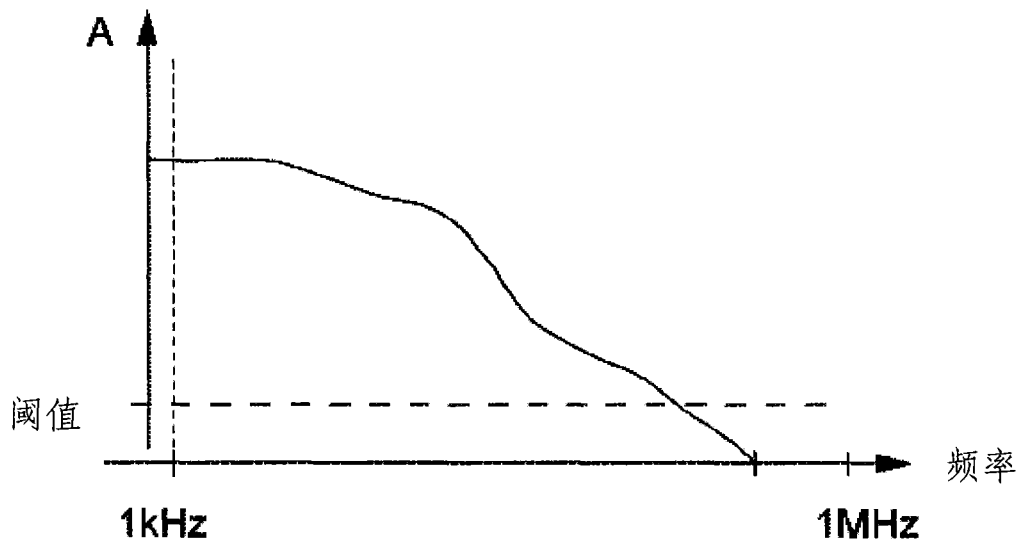


图 5