



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101052869 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 18

(21) 申请号 200580031808. 5

(22) 申请日 2005. 09. 12

(30) 优先权数据

30/611, 841 2004. 09. 21 US

11/221530 2005. 09. 08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2007. 03. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2005/032504 2005. 09. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02006/033887 EN 2006. 03. 30

(73) 专利权人 卡尔斯特里姆保健公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 D·L·维扎德 J·N·赫尔菲尔

G·布洛克西珀 W·E·麦克劳克林

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 程天正 陈景峻

(51) Int. Cl.

G01N 23/04 (2006. 01)

G01N 21/76 (2006. 01)

G01N 21/64 (2006. 01)

审查员 王树玲

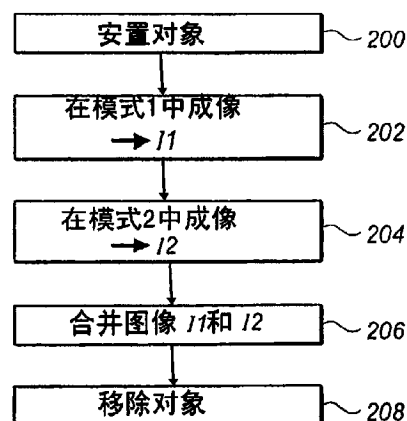
权利要求书2页 说明书9页 附图8页

(54) 发明名称

多模式成像的设备和方法

(57) 摘要

用于对物体成像的成像系统。成像系统包括适于以固定状态容纳物体的支撑构件。系统还包括用于在第一成像模式中对该固定的物体成像以俘获第一图像的第一装置、和用于在与第一成像模式不同的第二成像模式中对该固定的物体成像以俘获第二图像的第二装置。第一成像模式选自以下组：x射线模式和放射性同位素模式。第二成像模式选自以下组：亮场模式和暗场模式。当俘获第一图像时使用可移除的荧光屏，而当俘获第二图像时不使用该荧光屏。荧光屏适于将电离辐射转换为可见光。荧光屏适于在不移动该固定物体的情况下可移除。系统进一步包括产生由第一和第二图像组成的第三图像的装置。



1. 一种用于对物体成像的成像系统,包括:

适于接纳固定状态下的物体的支撑构件;

成像单元,其用于:

在第一成像模式下对所述固定的物体成像以俘获第一图像,所述第一成像模式选自包括下列项的组:x射线模式和放射性同位素模式;以及

在不同于第一成像模式的、使用来自该固定的物体的光的第二成像模式下对该固定的物体成像以俘获第二图像,该第二成像模式选自包括以下项的组:亮场模式、荧光模式和发光模式;以及

可移动荧光板,用以将电离辐射转换成可见光,所述荧光板被安装为在所述物体保持固定在所述支撑构件上的同时在第一位置和第二位置之间移动,在所述第一位置处所述荧光板紧接所述支撑构件以用于俘获第一图像,所述第二位置处,所述荧光板在第二图像的俘获过程中远离所述支撑构件。

2. 根据权利要求1所述的成像系统,进一步包括用于产生由第一和第二图像组成的第三图像的图像合并单元。

3. 根据权利要求1所述的成像系统,还包括能使第一和第二成像模式共享公共焦平面的位置的多个光学元件。

4. 根据权利要求1所述的成像系统,其中

所述可移动荧光板被安装为在俘获第一图像时位于紧接支撑构件的所述第一位置;以及被安装为在俘获第二图像之前在所述物体保持固定在所述支撑构件上的同时从紧接该支撑构件的所述第一位置被移除而至所述第二位置,在所述第二位置处所述荧光板远离所述第一位置。

5. 根据权利要求4所述的成像系统,进一步包括用于产生由第一和第二图像组成的第三图像的图像合并单元。

6. 根据权利要求4所述的成像系统,还包括能使第一和第二成像模式共享公共焦平面的位置的多个光学元件。

7. 一种对物体成像的方法,包括下列步骤:

提供适于接纳固定状态下的物体的支撑构件;

提供荧光板,该荧光板适于在俘获第一图像时被布置在第一位置处,在所述第一位置处所述荧光板紧接该支撑构件;

将该荧光板布置为紧接支撑构件;

在第一成像模式下对该固定的物体成像,以俘获第一图像,该第一成像模式选自包括以下项的组:x射线成像模式和同位素成像模式;

在俘获第二图像之前在所述物体保持固定在所述支撑构件上的同时将该荧光板移除而至第二位置,在所述第二位置处荧光板被移动远离第一位置;以及

在荧光板处于第二位置的情况下,在使用来自所述物体的光的第二成像模式下对该固定的物体成像,以俘获第二图像,该第二成像模式选自包括以下项的组:亮场模式和暗场模式。

8. 根据权利要求7所述的方法,进一步包括通过合并第一和第二图像产生第三图像的步骤。

9. 一种对物体成像的方法,包括下列步骤:

提供适于接纳固定状态下的物体的支撑构件;

提供在所述物体保持固定在所述支撑构件上的同时能相对于该支撑构件而在第一位置和第二位置之间移动的荧光板,在第一位置处荧光板与支撑构件是光学配准的,而在第二位置处荧光板与支撑构件不是光学配准的;

将荧光板置于第一位置;

当荧光板被置于第一位置时俘获该固定的物体的第一 x 射线图像或第一放射性同位素图像;

将荧光板移动到第二位置;以及

当荧光板被置于第二位置时使用来自所述物体的光俘获该固定的物体的第二暗场图像或第二亮场图像。

10. 根据权利要求 9 所述的方法,进一步包括下列步骤:

产生由第一和第二图像组成的第三图像;以及

显示、传送、处理或印刷第三图像。

多模式成像的设备和方法

发明领域

[0001] 本发明总地涉及成像系统领域,尤其涉及物体的成像。更具体地说,本发明涉及一种能以不同模式,包括亮场、暗场(例如发光和荧光)、以及 x 射线和放射性同位素,进行物体(例如小动物和组织)的分析成像的设备和方法。

[0002] 发明背景

[0003] 电子成像系统公知是用于进行分子成像。一种示范性的电子成像系统(图 1 中所示以及图 2 中概略图解的)是可从 Eastman Kodak Company 得到的 Image Station 2000MM(图像站 2000MM)多模式成像系统 10(参照 www.kodak.com)。系统 10 包括光源 12、可包括镜 16、透镜/照相机系统 18 的光学室 14、和可包括显示器件,例如计算机监视器的通信/计算机控制系统 20。照相机/透镜系统 18 可包括用于荧光成像的发射滤光轮(emission filter wheel)。光源 12 可包括用于荧光激发或亮场彩色成像的激发滤光片选择器(excitation filter selector)。在操作时,使用透镜/照相机系统 18 俘获物体的图像。系统 18 将光图像转换为可数字化的电子图像。数字化的图像可显示在显示器件上、存储在存储器中、传送到较远位置、进行处理以增强该图像、和/或用于印刷该图像的永久副本。

[0004] 申请人意识到需要一种允许以不同模式进行物体分析成像的设备和方法。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明的一个目的是提供一种允许进行物体分析成像的设备和方法。

[0007] 本发明的另一个目的是提供这样的允许以不同模式进行物体分析成像的设备和方法。

[0008] 仅借助于示意性示例给出这些目的,这样的目的可能是本发明的一个或多个实施方案的示范。本领域技术人员可能会想到通过所公开的发明固有地获得的其他想要的目的和优点,或者它们可能会对本领域技术人员变得明显。本发明由所附的权利要求来限定。

[0009] 依照本发明的一个方面,提供了一种对物体成像的成像系统。该成像系统包括适于以固定状态容纳物体的支撑构件。该系统还包括用于在第一成像模式中对该固定的物体成像以俘获第一图像的第一装置、和用于在与第一成像模式不同的第二成像模式中对该固定的物体成像以俘获第二图像的第二装置。该第一成像模式选自以下组:x 射线模式和放射性同位素模式。该第二成像模式选自以下组:亮场模式和暗场模式。当俘获第一图像时使用可移除的荧光屏,而当俘获第二图像时不使用该荧光屏。该荧光屏适于将电离辐射转换为可见光。该荧光屏适于在不移动该固定物体的情况下可移除。该系统可进一步包括产生由该第一和第二图像组成的第三图像的装置。

[0010] 依照本发明的另一方面,提供一种对物体成像的方法,包括下列步骤:提供适于接纳固定状态下的物体的支撑构件;提供荧光板,该荧光板适于在俘获第一图像时被布置在第一位置处,在所述第一位置处所述荧光板紧接该支撑构件;将该荧光板布置为紧接支撑构件;在第一成像模式下对该固定的物体成像,以俘获第一图像,该第一成像模式选自包括以下项的组:x 射线成像模式和同位素成像模式;在俘获第二图像之前在所述物体保持固

定在所述支撑构件上的同时将该荧光板移除而至第二位置,在所述第二位置处荧光板移动离开第一位置;以及在荧光板处于第二位置的情况下,在使用来自所述物体的光的第二成像模式下对该固定的物体成像,以俘获第二图像,该第二成像模式选自包括以下项的组:亮场模式和暗场模式。

[0011] 根据本发明的一个实施例,所述方法进一步包括通过合并第一和第二图像产生第三图像的步骤。

[0012] 依照本发明的又一方面,提供一种对物体成像的方法,包括下列步骤:提供适于接纳固定状态下的物体的支撑构件;提供在所述物体保持固定在所述支撑构件上的同时能相对于该支撑构件而在第一位置和第二位置之间移动的荧光板,在第一位置处荧光板与支撑构件是光学配准的,而在第二位置处荧光板与支撑构件不是光学配准的;将荧光板置于第一位置;当荧光板被置于第一位置时俘获该固定的物体的第一 x 射线图像或第一放射性同位素图像;将荧光板移动到第二位置;以及当荧光板被置于第二位置时使用来自所述物体的光俘获该固定的物体的第二暗场图像或第二亮场图像。

[0013] 根据本发明的一个实施例,所述方法进一步包括下列步骤:产生由第一和第二图像组成的第三图像;以及显示、传送、处理或印刷第三图像。

[0014] 附图的简要描述

[0015] 本发明的前述和其他的目的、特征和优点将从下面更详细描述的本发明的实施方案而变得明显,如附图中所示的。附图的元素不一定是相对彼此按比例绘制的。

[0016] 图 1 显示了典型的现有技术的电子成像系统的透视图。

[0017] 图 2 显示了图 1 中的现有技术的电子成像系统的示意图。

[0018] 图 3A 显示了依照本发明的成像系统的示意性侧视图。

[0019] 图 3B 显示了图 3A 的成像系统的示意性前视图。

[0020] 图 4 显示了图 3A 和 3B 的成像系统的透视图。

[0021] 图 5A 显示了样品载物台 (sample object stage) 的示意性侧视图。

[0022] 图 5B 显示了在第一成像位置 P1 中的样品载物台的示意性侧视图,其中荧光板紧接该样品载物台布置。

[0023] 图 5C 显示了在第二成像位置 P2 中的样品载物台的示意性侧视图,其中荧光板没有紧接该样品载物台。

[0024] 图 6 显示了沿图 5B 的线 6-6 所取的截面的放大的不完整截面图。

[0025] 图 7 显示了沿图 5C 的线 7-7 所取的截面的放大的不完整截面图。

[0026] 图 8 显示了依照本发明方法的工作流程图。

[0027] 图 9A 显示了在第一成像模式中一个固定物体的第一图像。

[0028] 图 9B 显示了在第二成像模式中图 9A 的固定物体的第二图像。

[0029] 图 9C 显示了由图 9A 和 9B 图像的合并所产生的图像。

[0030] 图 10A 显示了在第一成像模式中一个固定物体的第一图像。

[0031] 图 10B 显示了在第二成像模式中图 10A 的固定物体的第二图像。

[0032] 图 10C 显示了由图 10A 和 10B 图像的合并所产生的图像。

[0033] 图 11A 显示了在第一成像模式中一个固定物体的第一图像。

[0034] 图 11B 显示了在第二成像模式中图 11A 的固定物体的第二图像。

[0035] 图 11C 显示了由图 11A 和 11B 图像的合并所产生的图像。

[0036] 图 12 是供本发明的设备和方法使用的适宜的荧光板的示意图。

[0037] 图 13 是制作图 12 的荧光板的方法的流程图。

[0038] 本发明的详细描述

[0039] 下面参照附图详细描述本发明的优选实施方案,在几个附图的每个附图中,相同的参考数字表示相同结构的元件。

[0040] 申请人已经认识到通过使用不同的活体内成像模态尤其增强了较小物体 / 对象 (例如,小动物和组织) 图像的复合药用分析。使用亮场、暗场和射线照相成像的公知的 / 当前的惯常方式来分析较小物体 / 对象 (例如老鼠) 可能较昂贵,且可能不会提供想要的共同配准的 (co-registered) 图像的精度。

[0041] 使用本发明的设备和方法,可定位在物体 (例如活的动物和组织) 内精确地共同配准的荧光、发光和 / 或同位素探针,并且可在动物固定的几分钟内将多个图像准确地覆盖到相同动物的简单亮场反射的图像上或是解剖 x 射线上。

[0042] 本发明使用相同的成像系统来俘获不同模式的成像,由此而使能 / 简化多模式成像。此外,可在有效固定动物的时间周期 (其可以是几十分钟) 上在动力学上解决探针的相对移动。可选择地,可在确保完成药用研究所需的几天 / 几周的周期上,使相同的动物经历重复的完全的图像分析,确保在重新定位目标动物时,可很容易地再现参考 (尤其是 x 射线) 的精确的解剖骨架。本发明的方法可应用于经受简单的平面成像方法的其他物体和 / 或复合系统。

[0043] 尤其是,使用本发明的成像系统,可以以几个成像模式来对固定的物体成像,而不改变 / 移动该固定的物体。然后将这些所获得的多模式图像合并,从而提供用于分析的共同配准的图像。

[0044] 本发明的设备 / 方法所支持的成像模式包括 :x 射线成像、亮场成像、暗场成像 (包括发光成像 (luminescence imaging)、荧光成像) 和放射性同位素成像。以这些模式获得的图像可通过各种组合来合并,以用于分析。例如,物体的 x 射线图像可与物体的近 IR 荧光图像合并,从而提供用于分析的新图像。

[0045] 现在参照图 3A, 3B 和 4 描述本发明的设备。图 3A 显示了依照本发明的成像系统 100 的示意性侧视图,图 3B 显示了成像系统 100 的示意性前视图,而图 4 显示了成像系统 100 的透视图。

[0046] 成像系统 100 包括光源 12、光学室 14、透镜 / 照相机系统 18、和可包括显示器件,例如计算机监视器 22 的通信 / 计算机控制系统 20。照相机 / 透镜系统 18 可包括用于荧光成像的发射滤光轮。光源 12 可包括用于荧光激发或亮场彩色成像的激发滤光片选择器。

[0047] 如图 3A 中最佳示出的,成像系统 100 包括 x 射线源 102 和诸如样品载物台 104 的支撑构件。在系统 100 的使用期间,诸如老鼠的固定的物体被接纳在样品载物台 104 上并被其支撑。成像系统 100 进一步包括落射照明 (epi-illumination),例如使用光纤 106,其将 (有适当波长和发散的) 经调节的光导向样品载物台 104,从而提供亮场或荧光成像。

[0048] 样品载物台 104 布置在样品环境 108 内,样品环境 108 允许接近被成像的物体。优选地,样品环境 108 是不透光 (light-tight) 的,并装配有锁光 (light-locked) 的气口 (gas port) (未示出),用于环境控制。环境控制能使实际 x 射线衬比度 (contrast) 在 8K

电子伏 (ev) (空气吸收) 以下,并有助于生物样品的生命保障。这种环境控制对于受控的 x 射线成像或对于特定样本的支撑可能是期望的。

[0049] 成像系统 100 可包括入口装置 / 构件 110, 以提供对样品环境 108 的方便的、安全的和不透光的进入, 诸如门、开口、迷宫 (labyrinth) 等。此外, 样品环境 108 优选地适于提供用于样品维护或软 x 射线透射的大气控制 (例如, 温度 / 湿度 / 可选择的气体等)。

[0050] 成像系统 100 是一元系统。可选择的, 成像系统 100 可以是适于供电子成像系统, 例如电子成像系统 10 使用 / 与之配合的模块单元。

[0051] 图 5-7 尤其图解了样品载物台 104 的元件以及与照相机 / 透镜系统 18 的焦平面相关的光学接口。

[0052] 图 5A 显示了样品载物台 104 的示意性侧视图, 显示了根据本发明的可移动荧光板 125 (phosphor plate) 相对于样品载物台的相对移动。图 5B 显示了在第一成像位置 P1 中的样品载物台的示意性侧视图, 其中荧光板 125 紧接样品载物台布置并且如图 6 所示被布置为用于对来自磷光体层 132 的光进行成像。图 5C 显示了在第二成像位置 P2 中的样品载物台的示意性侧视图, 其中荧光板 125 已退回到没有紧接样品载物台的位置。

[0053] 图 6 显示了沿图 5B 的线 6-6 所取的截面的放大的不完整截面图, 其对应于第一成像位置 P1。图 7 显示了沿图 5C 的线 7-7 所取的截面的放大的不完整截面图, 其对应于第二成像位置 P2。

[0054] 关于图 6 和 7 继续进行说明, 样品载物台 104 包括由开放框架 120 组成的支撑构件, 用以支撑并拉伸薄塑料支撑片 122。支撑片 122 被选择以支撑样品或待成像物体的重量, 且其由光学透明且没有显著地干扰荧光材料制成。

[0055] 荧光板 125 被安装以向着样品载物台 104 移动和从样品载物台 104 移开。尽管本领域技术人员可意识到其他配置, 但在优选的实施方案中, 荧光板 125 被安装为平移, 以在与支撑片 122 紧密接触的情况下、在样品之下、提供相对于框架 120 的滑动运动 (在箭头 A 的方向上)。可使用本领域技术人员公知的方法来实现这种运动; 例如, 框架 100 和荧光板 125 可被布置在由光学压板 (optical platen) 126 的表面支撑的轨道上。如下面更加详细描述, 在第一成像位置 P1, 当俘获物体的 x 射线图像时, 荧光板 125 中的磷光体层 130 是与样品载物台 104 重叠排列的 (图 6)。在第二成像位置 P2, 荧光板 125 平移 / 移动离开样品载物台 104 (图 7) 以俘获物体的图像, 从而当在第二成像位置 P2 俘获物体的图像时荧光板 125 没有被成像。

[0056] 图 6 提供了包含荧光板 125 的样品载物台 104 的放大图, 以更具体地显示焦平面。

[0057] 样品支撑片 122 优选地包括聚脂薄膜或聚碳酸酯, 并具有大约 0.1mm 的标称厚度。

[0058] 在磷光体层 130 上提供大约 0.025mm 的保护层 128 (例如反射型聚脂薄膜) 以在荧光板 125 的运动期间保护层 130 的表面。保护层 128 提升 / 提高图像形成的光输出。在优选的实施方案中, 保护层 128 是反射型的, 从而防止返回到图像形成屏幕中的物体反射, 减小了电离辐射图像的混乱。

[0059] 磷光体层 130 用于将电离辐射转换为实际由透镜和照相机系统 18 (例如 CCD 照相机) 管理的可见光。根据应用 (例如软 x 射线、伽马射线或快速电子成像), 磷光体层 130 可具有从大约 0.01mm 到大约 0.1mm 范围的厚度。

[0060] 如所示, 在磷光体层 130 的底面上, 提供光学层 132 来调节从磷光体层 130 发射的

光。光学层 132 可具有在小于大约 0.001mm 的范围内的厚度。

[0061] 美国专利 No. 6, 444, 988 (Vizard) 中公开了关于磷光体层 130 和光学层 132 的具体信息, 该美国专利被共同转让且在这里结合作为参考。

[0062] 提供支撑玻璃板 134。玻璃板 134 以适当的机械间隙与光学压板 126 间隔开, 例如通过一个空气间隙 / 空隙 136。在优选的实施方案中, 透明光学媒体的表面 (例如玻璃板 134 的下表面和光学压板 126 的两个表面) 配置有抗反射涂覆, 从而将可能使物体图像混乱的反射最小化。

[0063] 图 7 提供了样品载物台 13 的放大图, 包括其中移除了荧光板 125 (例如沿图 5C 的线 7-7 所取的)。图 7 中所示的是框架 120、样品支撑片 122、空气间隙 / 空隙 138 (因为移除了荧光板 125)、和光学压板 126。

[0064] 现在参照图 8, 操作时, 将物体 (例如小动物) 固定在样品载物台 104 上 (步骤 200)。操作者配置系统 100 以在第一模式中成像, 且在第一模式中使用透镜 / 照相机系统 18 俘获物体的图像 (步骤 202)。系统 18 将光图像转换为可被数字化的电子图像。这个数字化的图像称作图像 1 或 I1。该数字化的图像可显示在显示器件上、存储在存储器中、传送到较远的位置、经过处理以增强图像、和 / 或用于印刷图像的永久副本。物体仍旧固定在样品载物台 104 上; 物体的位置 / 场所没有改变。操作者配置系统 100 以在第二模式中成像 (步骤 204), 且在第二模式中使用透镜 / 照相机系统 18 俘获物体的图像。最终的数字化图像称作图像 2 或 I2。因为在图像的俘获过程中物体的位置没有移动 / 改变, 所以可使用本领域技术人员公知的方法来很容易地合并或叠加图像 1 和图像 2, 使得共同配准这两个图像。如此, 可产生包括图像 1 和图像 2 的第三图像。

[0065] 如上所述, 系统 100 可被配置在以下几个模式中, 包括: x 射线成像、亮场成像、暗场成像 (包括发光成像、荧光成像) 和放射性同位素成像。

[0066] 为了配置系统 100 来进行 x 射线成像或同位素成像, 将荧光板 125 移动到与样品载物台 104 光学配准的位置 P1 (如图 5B 和 6 中所示)。对于一个 x 射线图像, 当俘获固定物体的图像时使用 x 射线源 102。

[0067] 为了配置系统 100 进行亮场成像或暗场成像 (包括发光成像和荧光成像), 在不移动固定的物体和支撑构件或载物台的情况下, 将荧光板 125 移动到与样品载物台 104 不是光学配准的位置 P2 (如图 5C 和 7 中所示), 并适当地俘获固定物体的图像。

[0068] 物体被固定在样品载物台 104 上, 且从物体发射的光 (通常在固体物体的混浊成分内漫射) 被投射到物体表面, 该物体表面紧密地支承在样品支撑片 122 的上表面上。

[0069] 为了光学成像的目的, 由勾划物体内部 (通常是较高折射率的不同种类的混乱媒体) 轮廓的折射边界 (例如动物的皮肤) 和空气来定义物体表面。从物体内发出的 (例如发光或透射的) 光投射到其发生散射的表面, 从而定义了可能被有成果地 (productively) 管理以产生物体图像的光。反过来, 光可能从光学压板 126 下面提供并从物体表面散射, 由此提供了用于对相同物体成像的反射光。

[0070] 对于光学成像, 可能通过引入折射率匹配的流体 (例如水), 而使物体边界的折射率与支撑片 122 相匹配, 可使物体边界的清晰度 (definition) 适中。在光学成像时可获得良好聚焦的深度与最小化物体的表面散射有关, 且折射率匹配和增加波长 (例如, 近红外, NIR 成像) 的方法在本领域中是公知的。

[0071] 在光学成像时可获得良好聚焦的深度与最小化物体的表面散射有关,且折射率匹配和增加波长(例如,近红外,NIR成像)的方法在本领域中是公知的。

[0072] 所发射的样品光可由发光、荧光或反射而引发,且可将透镜的焦平面调整到物体表面的高度。可选择地,所述“光”可以是穿过物体或从物体发射、或者穿入到磷光体内并形成图像的电离辐射。与薄的物体或小动物相符的软 x 射线通过漫射的磷光体将图像投射到光学边界上,从而将磷光体的深度(大于大约 0.02mm)加至聚焦深度。更显著的是:由磷光体支撑板 134 贡献的焦距取决于玻璃或塑料的厚度和折射率,该焦距可能为分数毫米(fractional millimeters)。由磷光体支撑贡献的最佳焦平面的分数毫米高度可在磷光体焦平面与用于光学成像的焦平面之间提供较好的一致。对于近红外(NIR)光学成像,优选的/最佳的焦平面可位于进入一个名义上(nominally)的混浊物体内的毫米深度处。磷光体支撑板 134 可以较厚,从而使所述光学和磷光体成像平面的一致性最大。本领域的技术人员将认识到如何去调谐本发明的材料来最佳地共同定位优选的光学和磷光体成像平面。实际中可组装当前描述的材料,从而确保共同定位多模式焦平面,以适应快镜(fast lens)系统的要求。

[0073] 适于暗场和 x 射线成像应用的快镜系统将很可能具有亚毫米聚焦深度,从而使上述考虑成为必需。因此,对于特定的实施方案,对于多个光学元件来说,能由不同成像模式共享一公共焦平面的位置可能是理想的。

[0074] 从厚物体发射的伽马射线(例如来自动物器官的 ^{99}Tc 发射)分布在磷光体的平面上,以毫米级漫散图像,且对于增加的检测效率,适当厚的磷光体层(大约 0.1mm)可能是优选的。因而,支撑片处焦平面的位置对于放射性同位素图像的分辨率不是关键的。通过伽马射线校准可获得发射同位素的更好的分辨率和更精确的平面投影。可获得毫米级分辨率的校准仪,且在本发明中该校准仪能在磷光体的焦平面处投射同位素位置达毫米级分辨率。

[0075] 与本发明的操作尤其相关的是透镜焦平面中层的厚度。例如,快镜(对于对较低光发射成像的实践而言,它们是必不可少的元件)将对甚快镜(very fast lens)具有大约 0.5mm 焦点的聚焦深度。对于感兴趣的物体的较好分辨率,小于大约 0.2mm 的空间分辨率是所期望的,且在 100mm 区域处成像的兆像素 CCD 照相机(致冷型(cooled))是适宜的。一般而言,期望更大的分辨率。

[0076] 使用本领域技术人员公知的方法可实现多模式图像的精确配准。通过将物体放在薄的、拉伸的光学支撑上,其允许不必移动物体便移除荧光板 125,通过使用落射照明方法的相同的透镜/照相机系统使得能够在充分类似的焦平面处进行共同配准的光学成像。

[0077] 现在提供实例。

[0078] 图 9A-9C 示出使用本发明的设备和方法俘获的图像。将老鼠固定在系统 100 的样品载物台 104 上(图 8 的步骤 200)。系统 100 首先被配置用于 NIR 荧光成像,其中从与框架 100 的共同配准处移除荧光板 125。俘获第一图像,且在图 9A 中显示了该第一图像(图 8 的步骤 202)。接下来,系统 100 被配置成 x 射线成像,其中荧光板 125 被放置为与框架 100 共同配准。俘获第二图像,且在图 9B 中显示了该第二图像(图 8 的步骤 204)。使用本领域技术人员公知的方法,合并第一和第二图像(图 8 的步骤 206),且在图 9C 中显示了合并的图像。注意,叠加在解剖参照物上的荧光信号阐明了把信号赋予囊状物和在该图解的

实验老鼠的颈部区域中的一个预期肿瘤。

[0079] 注意,在第一和第二图像被合并到一起之前可使用公知的图像处理方法/手段来增强第一和/或第二图像。可选择地,可使用公知的图像处理方法/手段来增强合并的图像。经常会使用假彩色来在合并的图像中区分荧光信号和灰度 x 射线。

[0080] 图 10A-10C 提供了使用本发明的设备和方法的另外的实例。图 10A 是老鼠的 NIR 荧光图像,而图 10B 是同一个被固定老鼠的 x 射线图像。使用本领域技术人员公知的方法,合并第一和第二图像,且在图 10C 中显示了合并的图像。在合并之前,对比第一和第二图像。这个处理允许在视觉上增强老鼠的特定区域,以用于诊断的目的。例如,区域 150,152 和 156 是潜在的次要的早检测部位,而区域 154 显示了在膝部的主要的肿瘤注入部位。

[0081] 图 11A-11C 提供了使用本发明的设备和方法的另外的实例。图 11A 是老鼠腕部的近 IR 荧光图像,而图 11B 是同一个被固定的老鼠腕部的 x 射线图像。使用本领域技术人员公知的方法,合并第一和第二图像,且在图 11C 中显示了合并的图像。合并的图像提供了用于查看潜在的次要肿瘤部位的诊断图像。注意,该图像组清楚地演示了本发明允许物体从不同成像模式共同定位的精度。从腕部处、尺骨(肱骨)末端上的一个转移前肿瘤发出的最大荧光信号是在随后由显微组织学识别为可疑病变的大约 0.1mm 内。

[0082] 美国专利 No. 6,444,988(Vizard) 中公开了适用于本发明的设备和方法的荧光板,其被共同转让且在这里结合作为参考。如 Vizard 所述的荧光板被示出在图 12 中。

[0083] 供本发明的设备和方法使用的适宜的荧光板 125 包括其上涂覆有干涉滤光片 220 的透明支撑 210(例如玻璃),所述干涉滤光片 220 是多重涂覆的短通(short-pass)滤光片,其被设计成透射所规定波长(和以下)的光,并反射在那个波长以上的光。板 125A 还包括薄磷光体层 240 和可移除的厚磷光体层 260。薄磷光体层 240 用于电离辐射的高分辨率成像应用或用于非常低能量(自衰减)的电离辐射,例如低能量电子或 β 粒子。厚磷光体层 260 用于自由穿透该磷光体的高能量电离辐射。厚磷光体层 260 是可移除的,且在图 12 中显示为厚磷光体层 260 覆盖薄磷光体层 240。层 260 可移到虚线所示的不与层 240 接触的位置。

[0084] 优选地用在磷光体层 240 和 260 中的磷光体为氧硫化钆(Gadolinium Oxysulfide);铽(Terbium),它的强的单色线输出(544-548 纳米(NM)对于与干涉光学装置共同应用来说是理想的。该磷光体具有有关以下各项的技术优越性,即:输出的线性动态范围、足够“实况”或即时的发射和时间倒易性,以及超越其他磷光体和俘获媒体的内景动态范围(intrascenic dynamic range)。该磷光体层优选地具有磷光体覆盖的 5-20 克/平方英尺(g/ft²)的、10-30 微米(μ m)的标称厚度,其最佳地吸收 10-30Kev x 射线。厚磷光体层 260 具有磷光体覆盖的 80g/ft²的、100 μ m 的标称厚度。

[0085] 双重磷光体层给使用赋予灵活性,可移除厚磷光体层 260 来增强图像的空间分辨率。薄磷光体层 240 紧密接触滤光片 200,而厚磷光体层 260 可被替换地放在薄磷光体层 240 上。

[0086] 干涉滤光片 220 透射 551NM 及以下的光,并反射该波长以上的光。滤光片 220 包括硫化锌-冰晶石层,其对于增加的入射角,在截止波长中表现出较大的减小。该滤光片在 540-551NM 处具有较高的透射,从而确保 GOS 磷光体的 540-548NM 传输的良好透射。该滤光片在大约 553NM 处还具有尖锐的短通截止,蓝色以每入射角度大约 0.6NM 偏移,从而使光学

增益最佳。

[0087] 玻璃支撑 210 应是相当平坦、透明,且没有严重缺陷的。支撑 210 的厚度可为 2 毫米。玻璃支撑 210 的相反侧 280 涂覆有抗反射层(例如氟化镁,最佳化的绿色),从而提高透射比并减小光学的人工产物,以确保俘获较大动态范围的磷光体发射。

[0088] 图 13 示出制造磷光体层 240 的方法的步骤。在步骤 300 中,在聚四氟乙烯(PTFE)支撑上涂覆粘结剂中 GOS:Tb 的混合物。PTFE 支撑允许从 PTFE 支撑释放已涂覆的磷光体层,且随后不需要支撑而使用磷光体层,因为常规的支撑材料对于磷光体性能是一种光学负担。对于薄磷光体层 240,在步骤 320 中,可应用超薄(大约为 0.5g/ft²,0.5 μm 厚)层的纤维素乙酸酯外涂层,以提供改善的薄磷光体层的处理特性,并给下面的光学滤光片提供更大的环境保护。

[0089] 在步骤 340 中,从 PTFE 支撑移除磷光体层。在步骤 360 中,将薄磷光体层外涂覆侧重叠于干涉滤光片 220 上。薄磷光体层 240 和滤光片 220 的清洁组装确保了一个光学边界,其优化进入透镜/照相机系统的照相机的荧光输出的管理。因为可能导致性能降低,所以不必对层 240 和滤光片 220 进行光学耦合。

[0090] 在步骤 380 中,可以围绕层 240 的外围以及围绕滤光片 220 的外围来密封所述层 240,以用于机械稳定性,和进一步保护关键的光学边界免受环境(例如湿度)侵扰。

[0091] 本发明的优点包括:在较小动物器官和组织中提供了分子显像剂(imaging agent)信号的解剖定位;使用一个系统提供了解剖 x 射线图像与光学分子和放射性同位素图像的精确共同配准;通过组合使用时滞分子成像与 x 射线成像,促进了对显像剂的体内分解的改进理解;并允许在多波长荧光、发光、放射性同位素和 x 射线成像模态之间的简单切换,而不需要移动物体/样品。

[0092] 部件列表

[0093] 10 电子成像系统

[0094] 12 光源

[0095] 14 光学室

[0096] 16 镜

[0097] 18 透镜/照相机系统

[0098] 20 通信/计算机控制系统

[0099] 22 监视器

[0100] 100 本发明的成像系统

[0101] 102 x 射线源

[0102] 104 样品载物台

[0103] 106 落射照明;光纤光学装置

[0104] 108 样品环境

[0105] 110 入口装置/构件

[0106] 120 框架

[0107] 122 支撑片

[0108] 125 荧光板

[0109] 126 光学压板

- [0110] 128 保护层
- [0111] 130 磷光体层
- [0112] 132 光学层
- [0113] 134 支撑片 ;玻璃
- [0114] 136 空气间隙 / 空隙
- [0115] 138 空气间隙 / 空隙

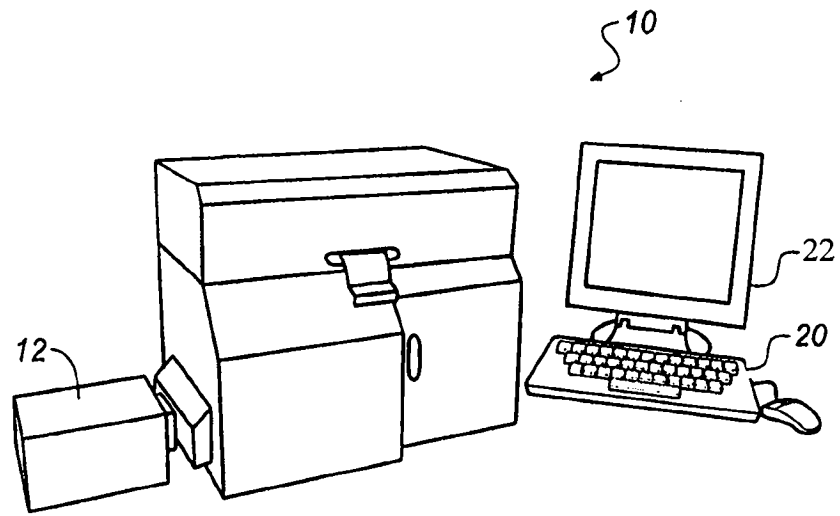


图 1

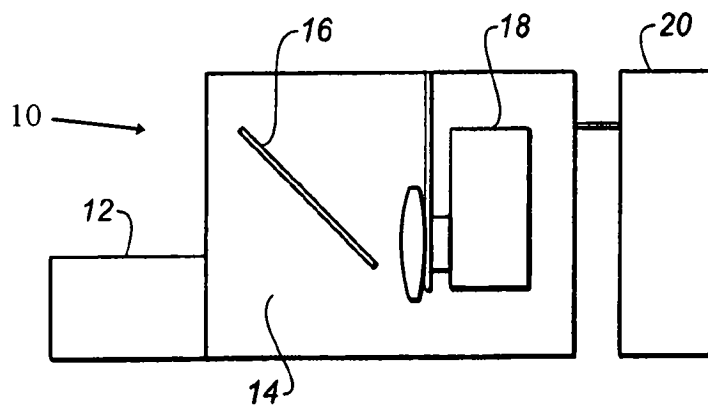


图 2

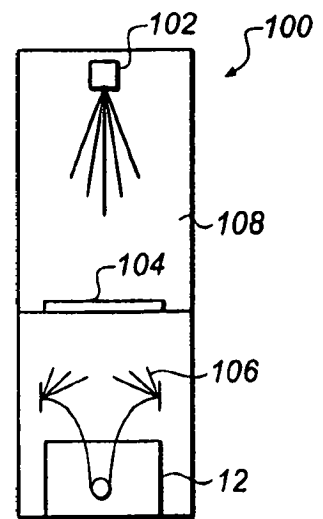


图 3A

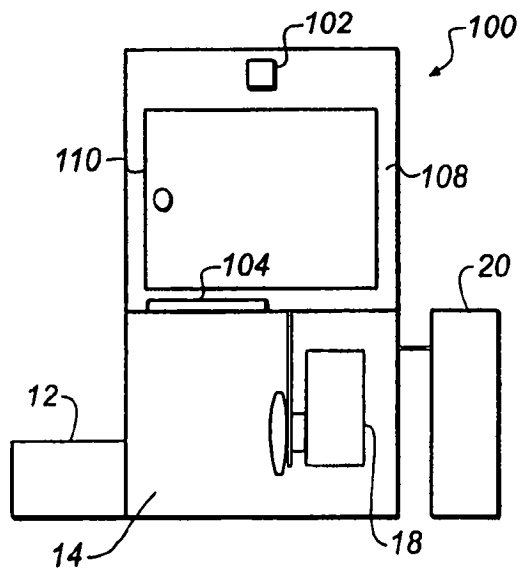


图 3B

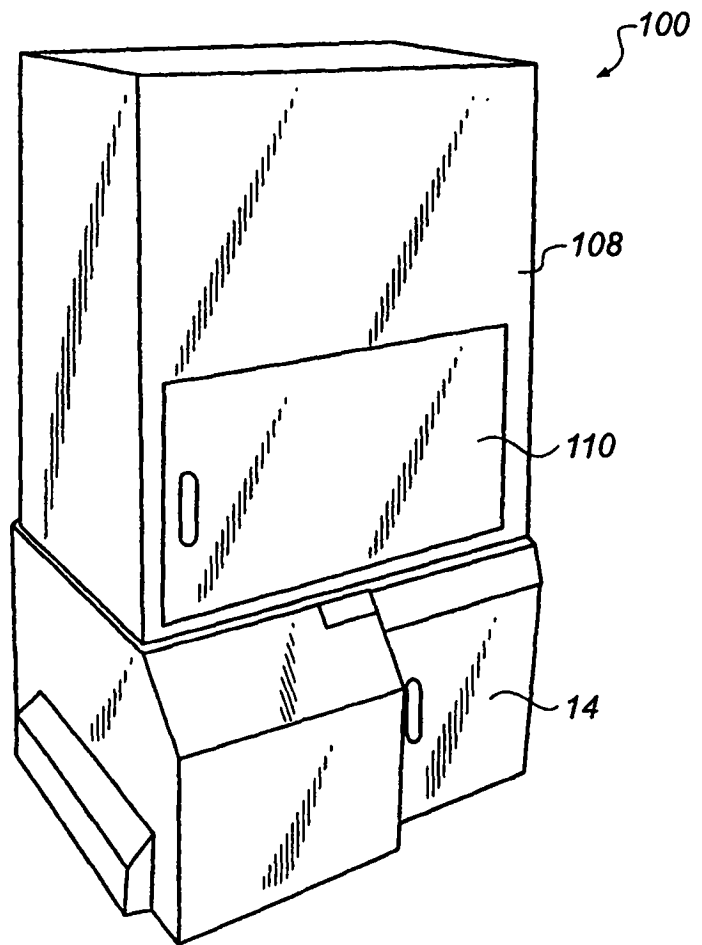


图 4

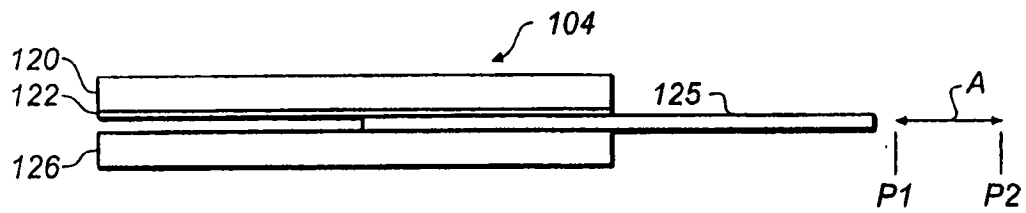


图 5A

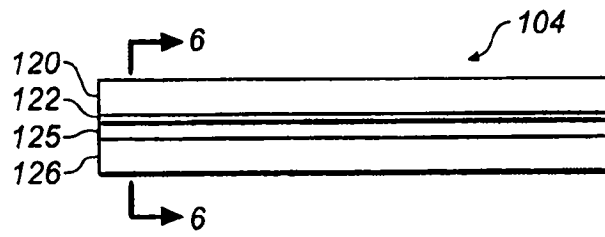


图 5B

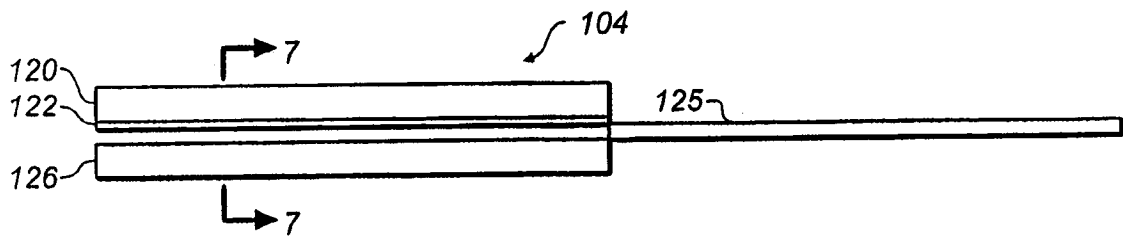


图 5C

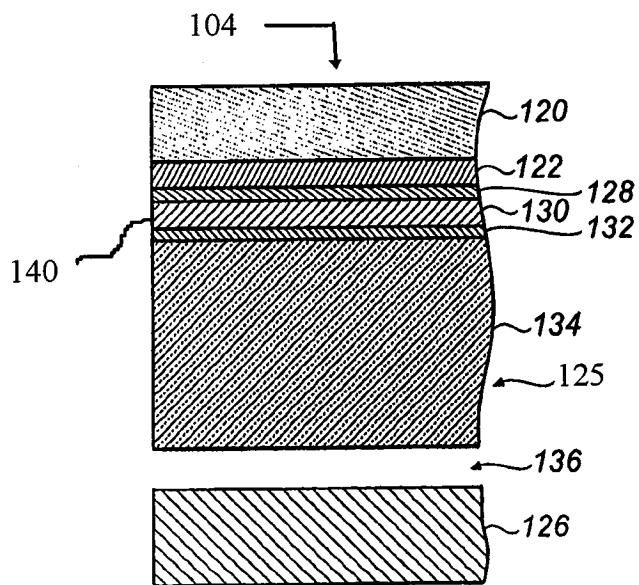


图 6

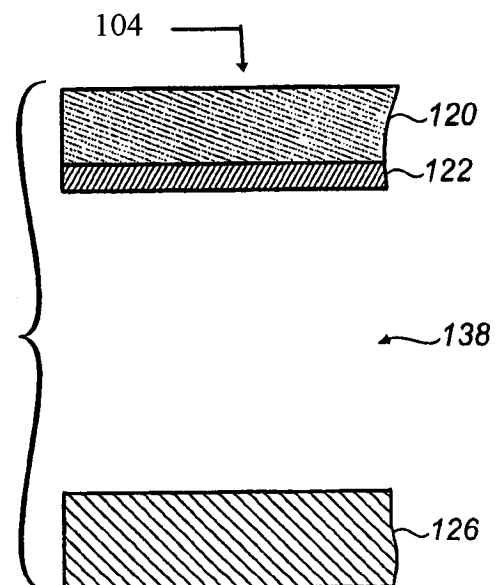


图 7

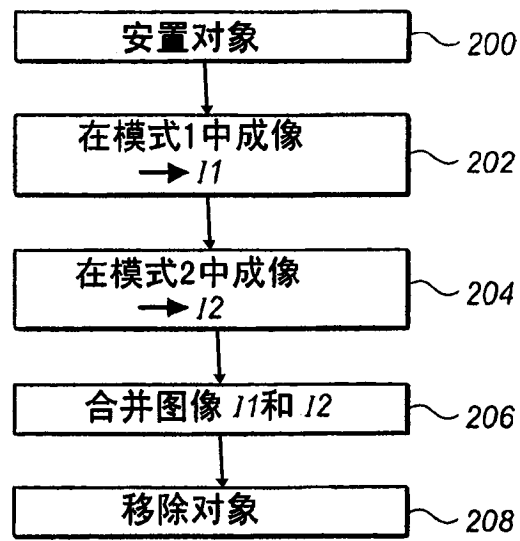


图 8

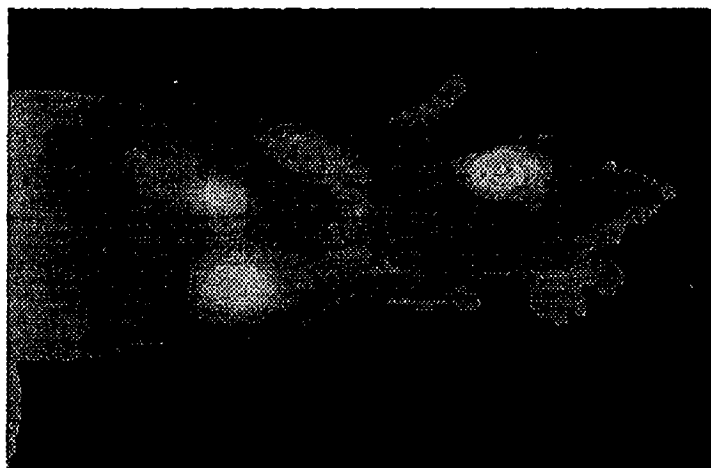


图 9A

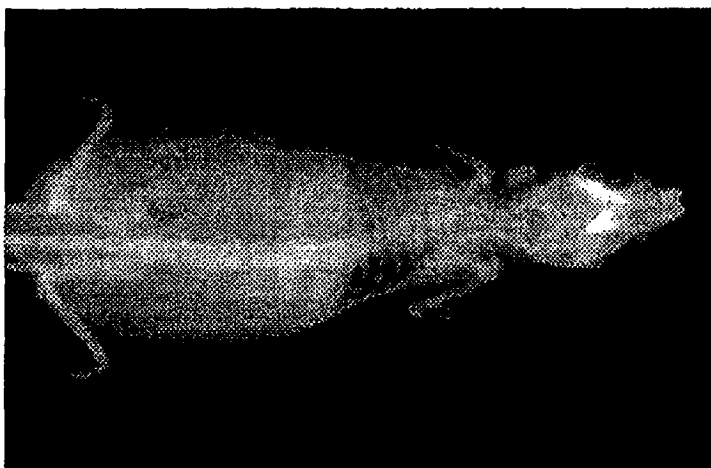


图 9B

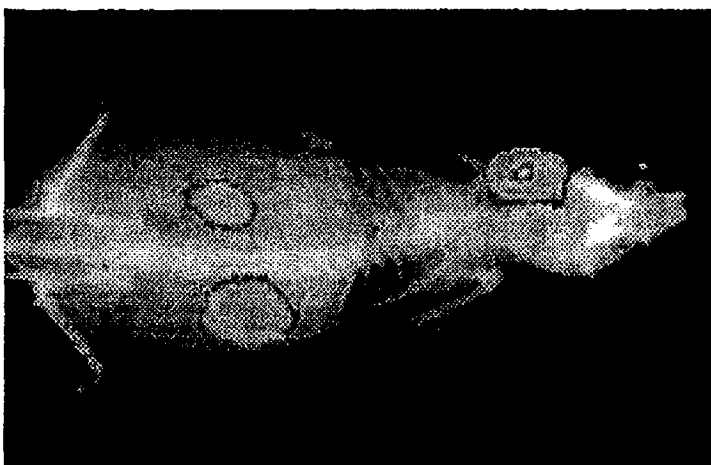


图 9C

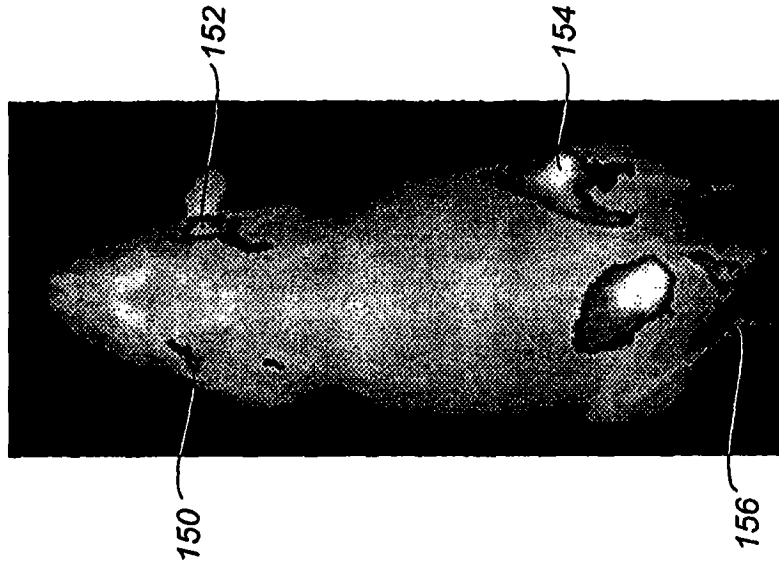


图 10C

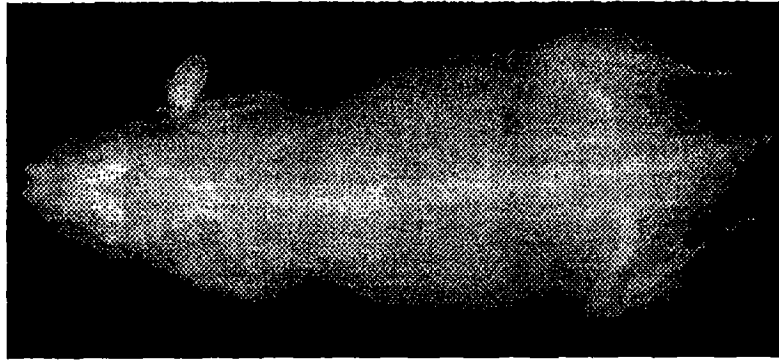


图 10B



图 10A

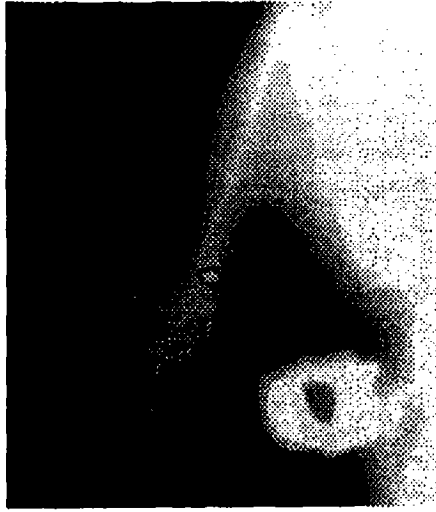


图 11C

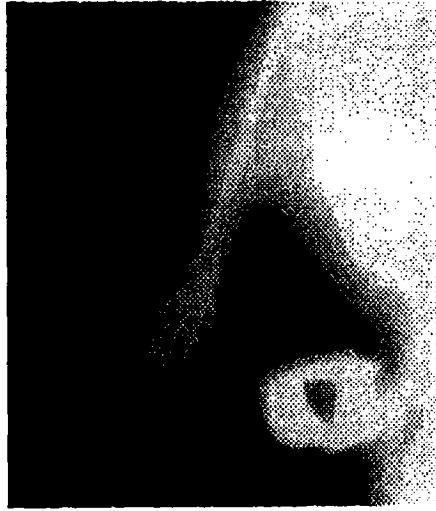


图 11B

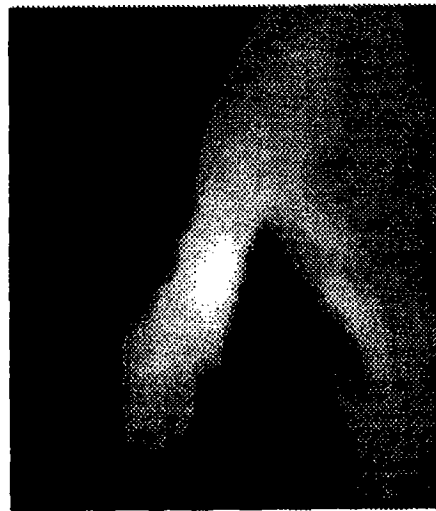


图 11A

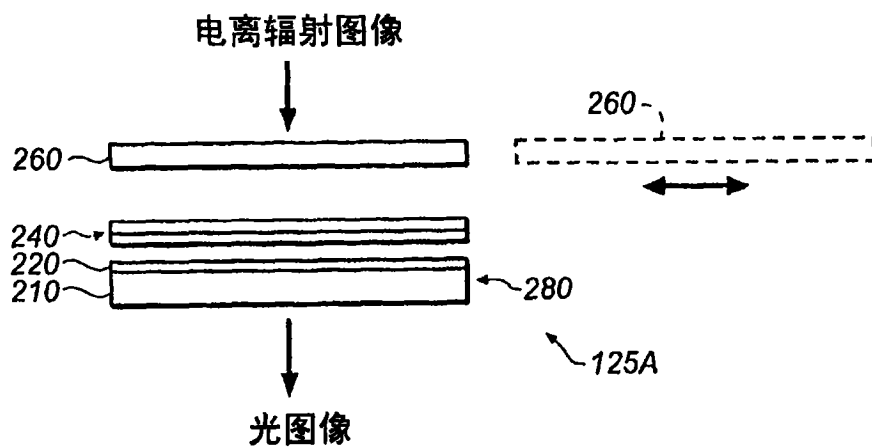


图 12

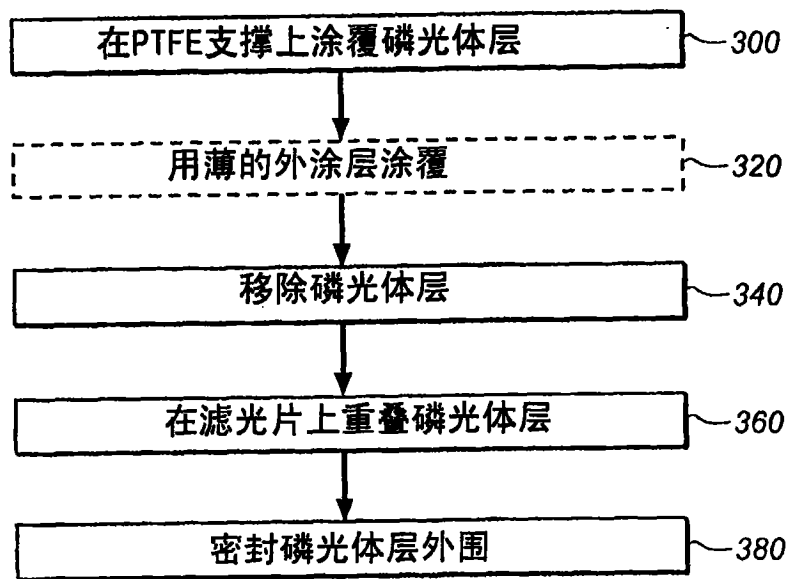


图 13