

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-501586
(P2005-501586A)

(43) 公表日 平成17年1月20日(2005.1.20)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 10/00	A 6 1 B 10/00	2 G 0 5 9
A 6 1 B 5/00	A 6 1 B 10/00	4 C 0 2 7
A 6 1 B 5/05	A 6 1 B 5/00	1 O 1 H
A 6 1 B 5/145	A 6 1 B 5/05	B
G O 1 N 21/17	G O 1 N 21/17	6 2 O
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 63 頁) 最終頁に続く

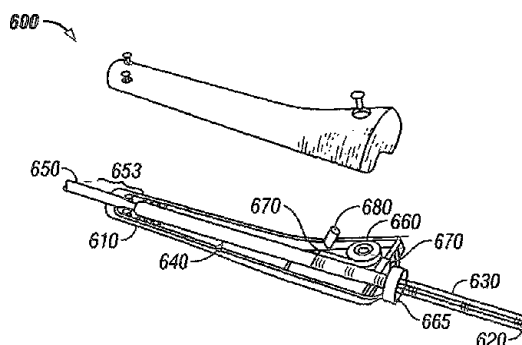
(21) 出願番号	特願2003-524438 (P2003-524438)	(71) 出願人	504085912
(86) (22) 出願日	平成14年9月4日 (2002.9.4)		バイオルミネイト, インコーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月4日 (2004.3.4)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/028114		68, ダブリン, スイート ビー,
(87) 国際公開番号	W02003/020119		アマダー プラザ ロード 7300
(87) 国際公開日	平成15年3月13日 (2003.3.13)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	09/947, 171		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成13年9月4日 (2001.9.4)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織同定のためのマルチセンサープローブ

(57) 【要約】

連続リアルタイムでの組織同定のためのマルチセンサープローブ(600)。そのマルチセンサープローブ(600)は、組織貫入針(620)、組織特徴付けに有用な複数のセンサー、および診断を受ける組織内の針の深さを測定する位置センサー(670)を含む。そのセンサーとしては、光学散乱吸収分光法センサー、光学干渉ドメイン反射計センサー、電気的インピーダンスセンサー、温度センサー、pO₂ センサー、化学センサーおよび組織同定に有用な他のセンサーが挙げられるが、これらに限定されない。そのセンサーは、その針を通して延びる複数の光ファイバーの形態をとることができる。引き込み可能なシース(630)を、不使用時に針(620)を保護するために針(620)の遠位位置の周囲に配置できる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組織同定用マルチセンサープローブであって、該マルチセンサープローブは、以下：
細長本体であって、遠位部分、遠位チップ、および該細長本体を通して該遠位チップまで延びる管腔を有する、細長本体；

該細長本体の該遠位チップから光を送達し、受けるように構成される光学散乱および吸収分光センサー；ならびに

該遠位チップが該組織に挿入される深さを測定するように構成される位置センサー、を備える、マルチセンサープローブ。

【請求項 2】

前記プローブの遠位部分上に同軸に配置されるスライド可能なシースをさらに備え、ここで該シースは、前記細長本体の前記遠位部分が前記組織に挿入される際に、該遠位部分から引き込み可能である、請求項 1 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 3】

前記位置センサーは、光学センサー、容量センサー、抵抗センサー、レーザー測距、音波センサー、およびカメラからなる群より選択される、請求項 1 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 4】

前記位置センサーは光学エンコーダである、請求項 1 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 5】

前記位置センサーは前記細長本体に対して相対的な前記シースの位置を読み取るように構成される、請求項 2 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 6】

前記マルチセンサープローブの操作ハンドルをさらに備える、請求項 1 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 7】

前記遠位部分が前記組織に挿入される際に、該組織内の位置を同定するマーキングスイッチをさらに備える、請求項 1 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 8】

前記プローブを使用していないとき、前記シースは、前記細長本体の前記遠位部分を取り囲むように、該シースに該遠位部分を覆わせるスプリングをさらに備える、請求項 2 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 9】

前記組織の電気的特性を測定する電気センサーをさらに備える、請求項 1 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 10】

前記電気センサーは、第 1 の導電性要素および第 2 の導電性要素を備え、ここで該第 1 および第 2 導電性要素は、前記細長本体の遠位チップまで延びる、請求項 9 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 11】

前記第 1 の導電性要素は前記細長本体である、請求項 10 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 12】

前記細長本体は、ステンレス鋼、アルミニウム、チタン、金および銀からなる群より選択される材料である、請求項 11 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 13】

前記第 2 の導電性要素は前記管腔を通して延びる、請求項 12 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 14】

プローブについての有用な情報を保存できるメモリデバイスをさらに備える、請求項 1 に

10

20

30

40

50

記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 15】

OCDR センサーであって、前記管腔を通して前記遠位チップまで延びる光ファイバーを備える OCDR センサーをさらに備える、請求項 1 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 16】

前記光学散乱および吸収分光センサーは、前記管腔を通して前記遠位チップまで延びる少なくとも 3 本の光ファイバーを備える、請求項 15 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 17】

前記細長本体は、18 ゲージ針以下の外径を有する、請求項 16 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 18】

pO₂ センサーをさらに備える、請求項 1 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 19】

温度センサーをさらに備える、請求項 18 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 20】

前記温度センサーおよび pO₂ センサーは、単一光ファイバーを利用する、請求項 19 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 21】

前記細長本体の遠位チップが鋭利である、請求項 1 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 22】

前記遠位チップは平面を規定し、ここで該平面は、前記細長本体の軸とで角度を形成し、該角度は 30 度から 70 度の範囲である、請求項 21 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 23】

組織同定用のマルチセンサープローブであって、該プローブは、ケーブルを経てコントローラに接続され、該プローブは、以下：

針であって、遠位チップおよび該針から該遠位チップまで延びる管腔を有する、針；ならびに

該ケーブルを通して、該コントローラから該管腔を通して該針の該遠位チップまで延びる複数の光ファイバーであって、ここで該複数の光ファイバーのうち少なくとも 2 本が光学散乱および吸収分光光ファイバーであり、該複数の光ファイバーのうち少なくとも 1 本が OCDR 光ファイバーである、複数の光ファイバー、

を備える、マルチセンサープローブ。

【請求項 24】

前記組織に対して相対的な前記遠位チップの位置を測定するために、前記針と連結した線形光学エンコーダをさらに備える、請求項 23 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 25】

図 5 A ~ 5 H のいずれか 1 図に示される形状を有する、請求項 23 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 26】

前記針の遠位部分上に同軸に配置されるスライド可能なシースをさらに備え、ここで該シースは、該針が該組織に挿入される際に、該遠位部分から引き込みできる、請求項 23 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 27】

前記位置センサーは、前記針に対して相対的な前記シースの位置を読み取るように構成される、請求項 26 に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 28】

組織を同定する方法であって、該方法は、以下の工程：

請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載されるマルチセンサープローブを該組織内に手動で挿入する工程、

を包含する、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 29】

組織検出システムであって、
複数の光ファイバーおよび該組織に対して相対的な針の位置を感知するための位置センサーを備える、マルチセンサー針；ならびに
該複数の光ファイバーを通じて光を送達し、収集するように構成されるコントローラであって、ここで該ファイバーのうち少なくとも1本はOCDRセンサーとして利用され、該光ファイバーのうちの少なくとも1本は光学散乱および吸収分光法に利用される、コントローラ、
を備える、組織検出システム。

【請求項 30】

組織についての電気的情報を感知するために少なくとも1つの電極をさらに備える、請求項 29に記載のシステム。

10

【請求項 31】

前記針が前記組織に挿入される際に、引き込まれるシースをさらに備える、請求項 29に記載のシステム。

【請求項 32】

前記位置センサーは、前記針に対して相対的な前記シースの前記位置を測定する、請求項 31に記載のシステム。

【請求項 33】

組織同定用のマルチセンサープローブであって、該プローブはケーブルを介してコントローラに接続され、該プローブは、以下：

20

該プローブを操作するためのハンドル；

該ハンドルに接続された針であって、該針は、遠位部分、遠位チップおよび該針を通して該遠位チップまで延びる管腔を有する、針；

該ケーブルを通して、該コントローラから該管腔を通して該針の該遠位チップへと延びる、複数の光ファイバー；

該針の該遠位部分の周囲にスライド可能に配置されるシースであって、ここで該シースは、該針の該遠位部分が該組織に挿入される際に、該ハンドルに引き込むことができる、シース；ならびに

該ハンドルに対して相対的な該引き込み可能なシースの位置を測定するために該シースに連結した光学位置センサーであって、該位置は、該針の該組織内への挿入の深さに対応する、光学位置センサー、
を備える、マルチセンサープローブ。

30

【請求項 34】

請求項 23に記載のマルチセンサープローブであって、第1の点まで延びる第1の光収集ファイバーおよび第2の点まで延びる第2の光収集ファイバーを備え、ここで該第1の収集ファイバーおよび第2の光収集ファイバーの各々は、光学散乱および吸収分光法において有用であり、該第1の点は、該第2の点に近位である、マルチセンサープローブ。

【請求項 35】

前記第1の点は、前記第2の点に対して100 μmから700 μmまでの近位にある、請求項 34に記載のマルチセンサープローブ。

40

【請求項 36】

請求項 23に記載のマルチセンサープローブであって、中心を有する光収集ファイバーおよび中心を有する発光ファイバーを備え、ここで該光収集ファイバーの該中心は、該発光ファイバーの該中心より175 μmから500 μm離れている、マルチセンサープローブ。

【請求項 37】

前記光収集ファイバーの前記中心は、前記発光ファイバーの前記中心より300 μmから500 μm離れている、請求項 36に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項 38】

50

前記細長本体が、導電性ポリマーより作製される、請求項10に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項39】

前記メモリデバイスは、前記プローブが組織同定手順において以前に用いられたかどうかを検出するように構成される、請求項14に記載のマルチセンサープローブ。

【請求項40】

前記メモリデバイスが、前記プローブを1回より多く用いることを防ぐように構成される、請求項39に記載のマルチセンサープローブ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

(技術分野)

本発明は組織同定に関し、特にインビボでの癌組織同定のためのマルチセンサープローブに関する。

【背景技術】

【0002】

(背景)

米国において毎週約19,000件の開胸胸部生検が女性に対して実施されているが、約3000の癌が発見されるだけである。このように、生検の約85%が不要である。このことは、約16,000人の女性は、胸部における癌組織診断の不正確さのために、米国

20

において毎週、開胸生検を必要もないのに受けることを意味している。

【0003】

開放胸部直視下生検は、侵襲性かつ外傷性であるため患者にとって極めて望ましくない。外科的生検において、異常な疑わしい位置は、薄い有鉤ガイドワイヤによりマークされることになる。外科医は、疑わしい異常位置までガイドワイヤを進め、疑わしい領域を切除する。開放直視下生検は、生検の最も通常の形態であるが、侵襲的で痛みを伴い、患者にとって望ましくない。開胸生検はまた、将来、マンモグラムの診断能力を不明瞭にする恐れのある癒痕組織を残す可能性があり、患者に大きなハンディキャップをもたらすことになる。

【0004】

30

生検の他の形態は、大型コア針生検(14ゲージ針)である。標準的なコア生検法では、1mm x 17mmコアの組織を取り出す。大型コア針生検は外科的生検よりも観血性が少ないが、依然として望ましくない組織量を取り出す。

【0005】

さらに他の生検の形態は、定位細針吸引生検法(stereo tactic fine needle aspiration biopsy)である。このタイプの生検においては、少量の細胞が細胞学的分析用に吸引される。この手法の侵襲性は最少である。しかしながら、定位生検法による欠点は、正確性に乏しいことである。この正確性の乏しさは、小さなサンプルサイズの結果、正確な細胞診断が困難になるためである。

【0006】

40

典型的な生検法の他の欠点は、切除組織サンプルを検討し、分析するために、検査室に必要とされる時間の長さである。この待ち時間は、最初の検査から最終診断まで平均して約2ヵ月かかることがある。その結果、多くの女性は、最終決定を待っている間、強い不安を受ける可能性がある。

【0007】

種々の方法およびデバイスは、癌組織と非癌組織との間を区別するための努力の結果、組織の物理的特性を測定するために開発されてきた。例えば、Stroblらの米国特許第5,303,026号(Strobl特許)は、生体組織などの散乱媒体の分光分析に関する装置および方法を記載している。より具体的には、Strobl特許は、多重励起波長が適用される組織サンプルから蛍光情報、反射情報、散乱情報、および吸収情報の発生

50

および収集をリアルタイムで行う装置および方法を記載している。

【0008】

Tiemannらの米国特許第5,349,954号はまた、組織を特徴付けるための機器を記載している。この機器は、とりわけ、モノクロメーターから針を通して所望の組織領域に光を送達させるための中空針を備えている。組織領域からの後方散乱光を検出するために、シャフトから外側に面した感光面を有するフォトダイオードが針のシャフトに据え付けられている。

【0009】

Copplesonらの米国特許第5,800,350号は、組織タイプ認識用装置を開示している。特に、装置は、組織と接触し、組織を、複数の種々の刺激（例えば、電気、光、熱、音、磁気など）に組織を供し、刺激に対する複数の物理的応答を検出するように構成されたプローブを備える。前記装置はまた、組織を分類するために、応答を組合わせて処理するプロセッサを備える。この処理により、装置のオペレータに提供されている組織タイプ（たとえば、正常、前癌/癌または不明）の表示がリアルタイムで生じる。

10

【0010】

Mahらの米国特許第6,109,270号(Mah特許)は、組織を特徴付けするためのマルチモダリティー機器を開示している。Mah特許に示される一構成において、組織同定用のマルチモダリティー機器を有するシステムは、マルチセンサーチップを備えるコンピュータ制御モーター駆動の発見的プローブを含む。

【0011】

上記にもかかわらず、複数の組織特性のリアルタイム分析を提供でき、便利で信頼できるマルチセンサープローブの必要性が依然としてある。特に、本発明に従うマルチセンサープローブおよびシステムが望ましい。

20

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0012】

(発明の要旨)

本発明は、細長本体を含む組織同定用のマルチセンサープローブであって、この細長本体は、遠位部分、遠位チップおよび細長本体から遠位チップに延びる管腔を有する。さらにそのプローブは、細長本体の遠位チップからの光を送達し、受けるように構成された光学散乱および吸収分光(OSAS)センサー、また遠位チップが組織内に挿入される深さを測定するように構成された位置センサーを備える。適切な位置センサーとしては、限定しないが、光学センサー、容量センサーまたは抵抗センサーが挙げられる。

30

【0013】

本発明のバリエーションとしては、そのプローブが、細長本体の遠位部分上に同軸に配置されるスライド可能なシースをさらに備える上記のマルチセンサープローブが挙げられる。そのシースは、細長本体の遠位部分が組織内に挿入されるとき、遠位部分から引き込むことができる。1つのバリエーションにおいて、位置センサーは、細長本体に対して相対的なシースの位置を読み取るように構成される。

【0014】

本発明の他のバリエーションとしては、そのプローブが、電気センサーをさらに備える上記のマルチセンサープローブが挙げられる。その電気センサーは、組織の電気的特性を測定するように構成される。その電気センサーは、第1の導電性要素および第2の導電性要素を備える。第1の導電性要素および第2の導電性要素は、細長本体の遠位チップに延びる。1つのバリエーションにおいて、細長本体は第1の導電性要素である。第1の導電性要素に適切な材料は、ステンレス鋼、アルミニウム、チタン、金、銀および他の導電性材料である。

40

【0015】

本発明の他のバリエーションとしては、そのプローブが、プローブについて有用な情報を保存できるメモリデバイスをさらに備える上記のマルチセンサープローブが挙げられる。

50

【0016】

本発明の他のバリエーションとしては、遠位部分が組織内に挿入されるとき、組織内の位置をマークするために、そのプローブが、スイッチまたはプッシュボタンをさらに備える上記のマルチセンサープローブが挙げられる。

【0017】

本発明の他のバリエーションとしては、そのプローブが、追加のセンサーをさらに備える上記のプローブが挙げられる。このバリエーションにおいて、そのマルチセンサープローブは、管腔から遠位チップにわたって延びる光ファイバーを有する光学干渉性ドメイン反射(optical coherence domain reflectometry)(OCDR)センサーをさらに備える。他のバリエーションにおいて、そのプローブは、 pO_2 センサーおよび温度センサーをさらに備える。1つのバリエーションにおいて、温度センサーおよび pO_2 センサーは、単一光ファイバーを利用する。

10

【0018】

本発明の他のバリエーションとしては、そのプローブが、18~21ゲージ針の形態をさらに備える上記のマルチセンサープローブが挙げられる。1つのバリエーションにおいて、針は鈍化している。他のバリエーションにおいて、針は鋭くなっている。さらに他のバリエーションにおいて、針は切断されて、70°未満、好ましくは40度から60度の範囲の角度で研磨されている。

【0019】

本発明の他のバリエーションとしては、組織同定用マルチセンサープローブが挙げられる。そのプローブは、ケーブルを経てコントローラに接続される。そのプローブは、プローブを操作するハンドルおよびハンドルに接続された針を含む。複数の光ファイバーが、ケーブルを通過してコントローラから管腔を通り針の遠位チップまで延びる。そのプローブはまた、針の遠位部分の周囲にスライド可能に配置されるシースを特徴としている。そのシースは、針の遠位部分が組織内に挿入される際、ハンドル内に引き込むことができる。この変計において、プローブは、ハンドルに対して相対的な引き込み可能なシースの位置を測定するためのシースに連結した光学位置センサーを含む。

20

【0020】

本発明の他のバリエーションとしては、組織同定用マルチセンサープローブが挙げられる。そのプローブは、遠位チップを有する針、針を通過して遠位チップに延びる管腔、およびコントローラからケーブルを通過して管腔を通り針の遠位チップまで延びている複数本の光ファイバーを含む。このバリエーションにおいて、複数の光ファイバーのうちの少なくとも2本は、光学散乱ファイバーおよび吸収光ファイバーであり、複数の光ファイバーのうちの少なくとも1本は、OCDR光ファイバーである。1つのバリエーションにおいて、マルチセンサープローブは、組織に対して相対的な遠位チップの位置を測定するために針に連結した線形光学エンコーダをさらに備える。

30

【0021】

本発明の他のバリエーションとしては、図5A~5Hのいずれか1つの図に示されるように構成された複数のセンサーを有するマルチセンサープローブが挙げられる。このバリエーションもまた、針の遠位部分上に同軸に配置されるスライド可能なシースを特徴とし得る。そのシースは、針が組織内に挿入される際に遠位部分から引き込み可能である。このバリエーションはまた、針に対して相対的なシースの位置を読み取るように構成された位置センサーを含む。

40

【0022】

本発明の他のバリエーションは、上記プローブのいずれか1つに列挙されるマルチセンサープローブを手動で挿入することを含む組織を同定する方法を含む。

【0023】

本発明のさらなる他のバリエーションは、複数の光ファイバーと組織に対して相対的な針の位置を決定するための位置センサーと備えるマルチセンサー針を含む組織検出システムである。そのシステムはまた、少なくとも1本のファイバーがOCDRセンサーとして利

50

用され、また少なくとも1本の光ファイバーが光学散乱および光学吸収用に利用される複数の光ファイバーにより光を送達し、集めるように構成されたコントローラを含む。

【0024】

本発明のさらなる局面および特徴は、以下の詳細な説明にある程度示され、以下の検討の際に当業者にとってある程度明らかとなり、あるいは本発明の実施により教示され得る。

【0025】

(詳細な説明)

本発明は、癌組織などの組織を同定するマルチセンサープローブおよびシステムを含む。そのマルチセンサープローブを組織に挿入し、組織に貫入させながら組織の複数の特性を連続的に測定できる。処理モジュールは、限定はしないが、プローブから受けた情報を含む情報に基いて組織を特徴付けするために提供できる。本発明は、医師がプローブを組織内に挿入させている間、その医師に結果を都合よくディスプレイ(リアルタイムで)するグラフィカルインターフェースをさらに含むことができる。

10

【0026】

(第1の実施形態)

図1A~1Cは、本発明の適用時における実施形態を例示する。図1Aを参照すると、マルチセンサープローブ10が、胸部組織20に挿入されていることを示している。マルチセンサープローブ10は、手でプローブを操作するためのハンドル14とハンドルから延びる針16とを備える。その針の遠位チップは、位置Aに示され、疑わしい病巣部30に対して向けられている。図1Bは、位置Cにおける疑わしい病巣部30内にある針の遠位チップを示している。

20

【0027】

プローブ10は、癌組織などの組織を同定する上で有用である、組織特性を測定するための複数のセンサーを備える。そのセンサーは、例えば、プローブチップへ、またプローブチップから光を受け伝達する光ファイバーを含む、多くの形態をとることができる。また、そのプローブの位置または深さは、プローブ10が組織20に挿入される際に測定される。これらの測定値は、プローブが組織を貫入する際にリアルタイムでとられ、連続的に処理されることが好ましい。

【0028】

図1Cは、図1Aおよび1Bに例示された方法のグラフィック出力40を示す。特にグラフ40は、深さ(または位置)の関数としての組織特性の連続測定を示す。位置Aは正常組織に対応し;位置Bは病巣部の境界または端に対応し;位置Cは病巣部30の中心に対応し;位置Dは病巣部30に対して遠位にある正常組織に対応する。グラフィカル出力40の検討により、医師はリアルタイムで胸部組織内の疑わしい病巣部を診断できる。

30

【0029】

図2Aおよび2Bは、本発明に従ったプローブの遠位部分の拡大図を示す。図2Aを参照すると、プローブ100が、細長本体200およびそれを通して延びる管腔205を有していることが示されている。複数の光ファイバーが、管腔205を通して細長本体の遠位端に延びている。光ファイバーは、細長本体の遠位端で輝くことが好ましい。ファイバーまたはセンサーは、プローブが同定を受ける組織を貫入する際に組織と接触するか、あるいはほぼ接触することが好ましい。本明細書中以降、センサーとしては、感知用に用いられる1本以上の光ファイバー、感知用に用いられる1つ以上の導体、感知用に用いられる1つ以上の他のデバイスまたはそれら任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0030】

細長本体200は、例えば、18ゲージから21ゲージの皮下タイプ針であり得る。その細長本体は、0.5cmから20cm、より好ましくは4cmと10cmの間の範囲の長さを有することができる。細長本体に適切な材料は、金属およびプラスチックである。細長本体または針に好ましい材料はステンレス鋼である。適切なステンレス鋼チューブは、Vita Needle (Needham, MA) から入手できる。しかしながら、細長

50

本体 200 は他の材料から構成でき、また他のサイズを有することができる。

【0031】

図 2A に示された針 200 は、鋭利な遠位端を特徴とする。その遠位端は、光ファイバーと他のセンサーとを針内に配置後、切断し磨くことが好ましい。光ファイバーを針内に配置後、針の切断により、針の遠位チップで光ファイバーを切断し、輝かせることが可能となる。針の先端は、角度が 70 度未満、通常 30 度と 70 度との間、最も好ましくは 40 度と 60 度との間で切断し磨くことが好ましい。70 度未満の角度は、鋭利な先端が組織を容易に貫入することから好ましい。しかし、細長本体の遠位端を鈍化させることもできる。鈍化チップは脳組織などの軟組織を貫入させるのに適切であり得る。

【0032】

針または細長本体は、組織に挿入する際にプローブの位置または深さを決定するために読み取り可能な、そうでなければ、検出可能な外側マーキングを含む。マーキングは、カメラまたはこの方法の検査師により読み取ることができる。適切なマーキングとしては、バーコード、磁気コード、抵抗コード、および移動するデバイスの位置情報を提供できる任意の他のコードが挙げられるが、これらに限定されない。

【0033】

図 2B は、針 200 の端面図を示し、本発明による一センサー形状を例示する。特に、導体 250 は、管腔 205 の中心に配置され、複数の光ファイバー 210、220、230、240 が導体 250 の周囲に配置されていることを示す。光ファイバーは、さらに下記に考察されるように、それらの用途に依って単一モードまたはマルチモードであり得る。

【0034】

光ファイバーおよび導体は、例えば、TRACON, Inc. (Bedford, MA) により製造された F114 エポキシなどの生体適合性化合物を用いて管腔 205 内に接着されることが好ましい。接着化合物を管腔に詰めることにより、プローブが組織内に挿入される際に、組織が針チップ内に入ることが防がれる。

【0035】

あるいは、センサーは、プローブ内に成形または形成できる。例えば、生体適合性ポリマー材料は、個々のセンサーの周囲に同軸に形成されて、それに接着された光ファイバーを有する固体ポリマー針を形成することができる。

【0036】

そのファイバーはまた、迷光がファイバーに入ることを防ぐ反射層または金属層により被覆されることが好ましい。適切な被覆は、例えば、2000A アルミニウム被覆である。

【0037】

光ファイバーは、針 200 が組織に挿入される際に、組織特性を測定するために使用される。例えば、光ファイバー 210、220 および 230 は、光学散乱および吸収分光法 (OSAS) センサーとして使用でき、光ファイバー 240 は、光学干渉性ドメイン反射測定 (OCDR) センサーとして使用できる。OCDR 光ファイバー 240 は、針の先端 255 に示されるが、本発明はそれに限定されない。例えば、OSAS センサーに用いられる光ファイバーは、針の先端 255 に配置できる。幾つかの適用では、1本のファイバーまたはワイヤを先端に配置させ、その結果、他のセンサーよりも組織内により深く延ばすことが望ましい。

【0038】

(光学散乱および光学吸収分光法)

光ファイバー 210、220 および 230 は、光学散乱および吸収分光法 (OSAS) センサーとして構成できる。光学散乱および吸収分光法は、標的サンプルを測定するために光学散乱および吸収データを使用する種々の光学測定技術を含むことが理解されるべきである。OSAS 法の非限定例としては、弾性散乱分光法および非弾性散乱分光法が挙げられる。

【0039】

図 3 は、1つの例示的な光学散乱および吸収分光システムの略図である。図 3 に示される

10

20

30

40

50

光学システムにおいて、プローブ針内の2本の光ファイバー、すなわち、1つ以上の光源から組織へ光を送達させる照明ファイバー、ならびに組織から散乱光子を受けて検出器に送達させる収集ファイバーは、散乱光測定のために存在する。プローブチップにおけるファイバーからの光は、組織に入り、吸収され、散乱される。組織内の多重散乱事象後に、入射光の一部は照明ファイバー近くに位置する収集ファイバーに入る。収集された光は、ファイバーによって輸送され機器本体に戻され、ここで格子分光計およびCCD検出器が波長の関数として散乱光強度を測定する。次にこの測定強度は、正常組織散乱光に関する測定強度と比較され得る。格子分光器およびCCD検出器を用いる代わりに、散乱光は、異なる光シグナルを分離するために光学フィルタを使用する一連の検出器により測定できる。光源が多重LEDまたはレーザーを含む場合、電子フィルタにより異なる色を分離するために、従来の変調技術が使用できる。

10

【0040】

各光源は、単一波長（例えば、レーザー）、狭域バンド波長（例えば、LED）、または広域バンド波長（例えば、キセノンフラッシュランプ）での光を提供でき、これらの光は、正常組織または良性組織に対して悪性腫瘍組織により差示的に吸収されると考えられている。例えば、幾つかの悪性乳癌は450~500nmのスペクトル範囲で、正常胸部組織よりも相対的に少ない光を吸収することが最近示された。例えば、Bigiiora、Diagnosis of Breast Cancer Using Elastic-Scattering Spectroscopy: Preliminary Clinical Results、*Jour. Biomed. Optics* 5, 221-228 (2000) および米国特許第5,303,026号を参照されたい。同様に、660nmまたは940nm領域における吸収差は、悪性腫瘍の別のインジケータであると考えられる脱酸素ヘモグロビンを表示している。

20

【0041】

このように、図2Bに示される3本の光ファイバー（210、220および230）の組み合わせにより、遠位チップ近くの組織の光学吸収特性および散乱特性を推定できる。図2Bに示される形状において、光ファイバー210は、典型的に200nmから2000nmの範囲のスペクトルにおいて電磁照射を放射し、収集するためのマルチモードの光ファイバーであり得る。光ファイバー220および230はまた、ファイバー付近の組織を通して伝播する光を収集するためのマルチモードの光ファイバーであり得る。マルチモードを支持できるファイバーは、整列がより容易であり、空間的に非干渉性の光を収集し、輸送するのに、より有効であることから好ましい。

30

【0042】

図2Aに示されたプローブは、光収集ファイバー220に近位の点まで延びるOSS光収集ファイバー230を示すことに注意されたい。本発明は、それに限定されず、細長本体200内の同一または異なる点まで多重光収集ファイバーまたは他の光ファイバーを延ばすことを含む。適切な形状としては、例えば、針に沿って第1の点まで延びる第1の光収集ファイバーおよび第2の点まで延びる第2の光収集ファイバーが挙げられ、その第1の点は、その第2の点から100 μ mから700 μ m、より好ましくは100 μ mから400 μ mの近位にある。同様に、1本以上の光収集ファイバーは、発光ファイバーのチップに等しい点、近位点または遠位点まで延ばし得る。等しい位置に延ばさない場合、分離距離は、100 μ mから700 μ m、より好ましくは100 μ mから400 μ mであり得る。このように、上記のファイバーは、角度をつけたまたは「鋭利な」針ならびに鈍化針の遠位チップまで延ばす（および同一平面にある）ことができる。上記の光ファイバーのスタガリング（staggering）により、収集ファイバーに伝わる光子の経路の長さを増加させることもできる。これにより、より長い平均自由経路が作られ、吸収が重要因子である低濃度に対してより鋭敏な機器を製作できる。

40

【0043】

収集ファイバー220および230は、放射ファイバー210から半径方向に離れて間隔が保たれていることにも注意されたい。光収集ファイバー230から発光ファイバー21

50

0までの適切な(中心から中心)距離 D_1 は、約 $175\mu\text{m}$ から $400\mu\text{m}$ である。光収集ファイバー220から発光ファイバー210への適切な(中心から中心)距離 D_2 は、約 $300\mu\text{m}$ から $500\mu\text{m}$ である。もちろん、より大きな内径を有する針を用いる場合、ファイバーは、より大きな距離で分離できる。

【0044】

(光学干渉ドメイン反射測定法)

図2Bのマルチセンサープローブ100はまた、光学干渉ドメイン反射測定法(OCDR)を実施するために使用できる光ファイバー240を特徴とする。OCDRは、高散乱組織内に1~3mmを画像化するために使用できる光学技術である。その技術は、媒体内への深さの関数として後方散乱(または透過)光を正確に測定するためにマイケルソン干渉計と連結して光輝の低干渉源を利用することができる。適切な干渉計は、例えば、Optiphase(Van Nuys, California)により製造されたモデル510である。 10

【0045】

本発明で使用できる1つのOCDRシステム400の略図を図4に示す。低干渉性スーパー発光ダイオード410からの光学出力が、光ファイバークップラー420内で分割され、サンプル430および干渉計の基準アームに向けられる。基準ミラー440からの反射およびサンプルからの後方散乱光は、スプリッタで再結合(recombine)され、検出器450に伝播される。検出器における強めあう干渉は、サンプルおよび基準光学経路長が、光源の長手方向の干渉の長さ(典型的には <15 ミクロン)内にある場合にシグナルを生じる。基準アーム内の走査ミラーを、サンプル内の検出点を走査するために用いることにより、超音波中のA走査と類似の単一線走査を生じさせる。この単一線走査は、時には光学干渉ドメイン反射測定法(OCDR)と称される。 20

【0046】

OCDRに用いられる光ファイバー240は、単一モードファイバーであることが好ましい。光ファイバー240の適切な内径は、 125 ミクロンである。OCDRセンサーは、光学放射の光ファイバー240の円錐体により規定された単一線に沿って組織の光学特性についての情報を提供できる。この線に沿った軸空間分解能は、光源の空間コヒーレンスによって決定され、典型的には 15 ミクロン未満である。横空間分解能は、光ファイバーおよび組織の屈折率によって決定され、ファイバチップ付近の 5 ミクロンから組織内の数百ミクロン、数mmまで変えることができる。 30

【0047】

上記の単一線走査に加えて、断面画像または光学干渉断層撮影法(OCT)画像が、サンプルを横切って光ファイバーを走査し、各位置における軸走査を収集することにより生じる。OCT技術は、D. Huangら、Optical Coherence Tomography、Science 254、1178(1991)およびSwansonら、Optics Letters 17、151(1992)において議論されている。

【0048】

本発明により使用できる他のOCDRおよびOCTシステムは、Colstonら、Imaging Of Hard And Soft Tissue Structure In The Oral Cavity By Optical Coherence Tomography、Appl. Optics 37、3582(1998); Sachyamら、Evaluation Of Optical Coherence Quantitation Of Analysis In Turbid Media Using Two Wavelengths、Applied Optics 38、2097(1999);米国特許第5,459,570号;米国特許第6,175,669号;および米国特許第6,179,611号、に記載されている。 40

【0049】

(電氣的インピーダンス)

図2Aおよび図2Bに示されるプローブ100は、電氣的インピーダンスセンサーをさら 50

に備える。この実施形態において電氣的インピーダンスセンサーは、導電性の細長本体 200 および導体 250 を備える。この形状における細長本体に適切な材料としては、導電性金属ならびに導電性ポリマーが挙げられる。細長本体 200 および導体 250 の遠位チップは、プローブが組織に挿入される際に組織に接触する。このように、インピーダンスセンサーは、プローブチップ近くの組織の電氣的インピーダンスを含む種々の電氣的特性を測定できる。

【0050】

好ましい実施形態において、電氣的インピーダンスは 1 kHz から 4 kHz の範囲、好ましくは 5、10、50、100、200、500、1000 kHz であり得る多重周波数で測定される。電氣的インピーダンスは、特に他の組織特性と組み合わせると、組織を特徴付けする上で有用であると考えられる測定の一つである。

10

【0051】

要約すると、図 2 A および図 2 B は、本発明に従って O S A S センサー、O C D R センサー、および電氣的インピーダンスセンサーを有するマルチセンサープローブ 100 を例示している。

【0052】

(他のセンサー形状)

本発明のセンサー形状は、広範囲に変えることができ、程度の差はあれ、上記のセンサー形状以外のセンサを組み込むことができる。

【0053】

図 5 A から 5 H は、本発明に従った種々のセンサー形状を有するマルチセンサープローブの断面図を例示している。これらの図に示された形状は例示的なものであり、添付の請求項により定義される本発明を限定する意図はない。

20

【0054】

図 5 A ~ 5 H の各々において、針または細長本体 500 は、O S A S 光ファイバー 510 ; O C D R 光ファイバー 520 ; 電氣的インピーダンス電極 530 ; pO_2 光ファイバー 554 ; 温度と pO_2 との組合わせの光ファイバー 550 ; 温度センサー 560 ; 化学センサー 570 を含む複数のセンサーの周囲を囲っている。

【0055】

図 5 A ~ 5 C を参照すると、針は、電氣的インピーダンスなどの電氣的特性を測定するために、1 本以上の O S A S 光ファイバー 510、1 本以上の O C D R 光ファイバー 520、および 1 つ以上の導電体 530 を備える。図 5 A ~ 5 C の各々において、細長本体 500 は導電性であり、また、インピーダンスセンサー用導電性要素の 1 つとして使用される。その結果、図 5 C において電氣的インピーダンスセンサーは、3 つの伝導性要素を含む。

30

【0056】

図 5 D に例示されたプローブは、細長本体 500 が電氣的インピーダンスを感知するのに使用される導電体でないこと以外、図 5 C に示されたものと同一である。細長本体 500 は、この形状においてポリマー材料などの非導電性材料から作製できる。

【0057】

図 5 E ~ 5 G に示されるように、他のセンサーを細長本体 500 内に含むことができる。図 5 E ~ 5 G に示されるプローブは、それぞれ pO_2 センサー 540、温度 / pO_2 センサー 550、および温度センサー 560 をさらに含む。

40

【0058】

温度および pO_2 測定は、異常組織の同定に有用であると考えられている。悪性腫瘍は、隣接する正常組織または良性腫瘍に対して pO_2 の減少および温度レベルの上昇により特徴づけられることが多い。 pO_2 を測定するための 1 つの便利な全光学的方法は、酸素の存在によりクエンチされる色素の蛍光によるものである。このアプローチにおいて、プローブ針内に含まれる光ファイバーのチップは、適切な蛍光材料の薄層により被覆されている。ファイバーのチップは針のチップにあり、組織と直接接触している。蛍光材料は、例

50

えば、ファイバーの近位端にて機器置本体に配置される青色LEDによって励起され、また、例えば、材料により放射される赤色蛍光はファイバーにより収集されてファイバーの近位端に戻され、そこでレッド蛍光はスペクトル的に、あるいは他の方法で励起光から分離される。色素の蛍光寿命は、周囲組織から材料内に放散する酸素量に逆比例的に依存する。

【0059】

その寿命は、励起光が好都合な周波数で変調され、蛍光シグナル相が、励起相に相対して測定される方法によって正確に測定できる。Hoistら、A Microoptode Array For Fine-Scale Measurements Of Oxygen Distribution, Sensors and Actuators B 38 ~ 39、122 ~ 129 (1997)を参照されたい。蛍光シグナル相は寿命に依存することから、相測定は、被覆均一性またはファイバー透過喪失によって影響を受けない pO_2 を測定する便利な方法を提供する。本発明に組み込むことができる適切な酸素センサーは、例えば、PreSens GmbHにより製造された光ファイバー酸素マイクロセンサーである。

10

【0060】

温度もまた、 pO_2 を測定するために用いられた方法と本質的に同一である全光学的技術により測定できる。Klimantら、Optical Measurement Of Oxygen And Temperature In Microscale: Strategies And Biological Applications, Sensors and Actuators B 00 1 - 9 (1996)を参照されたい。温度の場合、寿命が温度に関連する異なる蛍光材料が、ファイバーチップ上に被覆される。酸素検出用の相-蛍光検出スキームと同様の相-蛍光検出スキームは、温度検出センサー用に恐らく、異なる励起波長および異なる変調周波数により使用できる。

20

【0061】

温度および酸素センサーを、1本の光ファイバーに組み込むことができる。これは図5Gに示されるプローブに例示している。酸素と温度の組み合わせセンサー560は、例えば、2種の色素、すなわち、酸素に対応する1種の色素および温度に対応する1種の色素で被覆されたチップを有し得る。温度および酸素検出の他の局面は、上記の検出法および処理技術と同様である。

30

【0062】

図5E ~ 5Gに示されたマルチセンサープローブはまた、OSASセンサー510、OCDRセンサー520、およびインピーダンスセンサー530を含む。図5E ~ 5Gにおいて、細長本体500は導電性であり、電気的インピーダンスセンサーにおいて導体の1つとして使用される。

【0063】

図5Hは、化学センサーを有するさらに他のセンサー形状を例示している。適切な化学センサーは、貫入される組織に反応する物質(例えば、触媒)およびイオンセンサーを含むことができる。図5Hのマルチセンサープローブもまた、OSASセンサー510、OCDRセンサー520、およびインピーダンスセンサー530を含む。細長本体は、インピーダンスセンサー用の第2の導体要素として作動する。

40

【0064】

示していないが、剛性/弾性センサー、蛍光センサー、速度および加速度測定センサー、圧力変換器またはチューブセンサー、および細長本体の管腔内に適合できる限り、任意の他のセンサーまたはツールなど、他のセンサーを細長本体500内に組み込むことができる。

【0065】

(第2の実施形態)

本発明に従った他のマルチセンサープローブ600を図6に示す。マルチセンサープローブ600は、ハンドル610および細長本体またはハンドルの遠位端から延びる針620

50

を含む。針 6 2 0 はスライド可能なシース 6 3 0 内に示される。

【 0 0 6 6 】

シース 6 3 0 は、針が組織内に挿入される際にハンドル 6 1 0 内に引き込むように構成される。引き込んでいないとき、スライド可能なシース 6 3 0 は、偶発的な針の露出がないように保護するために針 6 2 0 を覆う。シース 6 3 0 は、スプリングなどの弾性部材 6 6 0 を用いて針が覆われる。そのスプリングは、そのシースに接続し、針の完全長にわたるシースを覆う力が付与される。しかしながら、弾性部材 6 6 0 によって付与された力は、組織内への針の操作を妨害するほど大きくはない。したがって、針が組織内に挿入される際にシースが容易に引き込めるように、その弾性部材を選択または調整する。シースに適切な材料としては、ポリマー製材料、好ましくは硬質性のものが挙げられる。

10

【 0 0 6 7 】

マルチセンサープローブ 6 0 0 はまた、ロックリング 6 6 5 などのロック部材を含むことができる。ロックリング 6 6 5 は、ロックリングが回転するまでシースの動きを防ぐように設定され得る。針を覆うシースのロックは、偶発的な針の露出を防ぐことを補助する。

【 0 0 6 8 】

図 6 に示されたマルチセンサープローブは、ハンドル 6 1 0 内のシャフト 6 4 0 を特徴とする。そのシャフトはハンドル内に取り付けられ、シースがハンドル内に引き込む際にシースがスライドする面を提供する。そのシャフトは、光ファイバー、導体、およびマルチセンサープローブにおいて用いられる任意の他のセンサーを同軸に囲み得る。針 6 2 0 は針がハンドルから伸びるようにシャフトに整列され、取り付けられている。シャフト内のセンサーおよび光学体は、シャフトを通じて針の中へと続いている。センサーの形状は、上記のセンサーの形状と類似し得る。

20

【 0 0 6 9 】

光ファイバー、導体および他のセンサーは、センサーを駆動し、センサーからのシグナルを受けるコントローラ（示していない）に接続できる。センサー光学体および配線は、ハンドルから可撓性ケーブル 6 5 0 の範囲内でプロセッサに延ばし得る。可撓性ケーブル 6 5 0 は、センサーに対する保護を維持し、提供する。

【 0 0 7 0 】

その可撓性ケーブルは、近位端（示していない）および遠位端 6 5 3 を含む。ケーブル 6 5 0 の遠位端は、プローブハンドルの近位端に接続している。特に、図 6 は、シャフト 6 4 0 の近位端に接続したケーブルの遠位端を示す。示していないが、弾性部材またはコネクタを、プローブハンドルの近位端（すなわち、ケーブルからハンドル間のインターフェース）に配置して、曲げモーメントによるケーブル範囲内のセンサーの損傷を防ぎ得る。

30

【 0 0 7 1 】

ケーブル 6 5 0 の近位端（示していない）は、光学コネクタまたはカップリングで終結することが好ましい。カップリングは、取り外し可能でプロセッサに接続できる。コネクタは、例えば、光ファイバー S T コネクタと類似であり得る。このように、マルチセンサープローブおよび可撓性ケーブルは、操作前にプロセッサに容易に接続でき、操作後にプロセッサから取り外しできる。この意味でマルチセンサープローブ 6 0 0 は使用後に使い捨てできる。

40

【 0 0 7 2 】

メモリデバイスもまた、プローブまたはケーブル 6 5 0 のコネクタ部分に組み込むことができる。そのメモリデバイスは、校正パラメータを含むプローブについての情報を含むことができる。校正パラメータは、データ解析に有用である。さらに、メモリデバイスは、デバイスの多重使用を検出および防止するために用いることができる。制御電子機器と統合できる適切なメモリデバイスは、G E M P L U S から入手できる G e m W a v e T M C 2 0 0 である。

【 0 0 7 3 】

（位置センサー）

50

図6に示されたマルチセンサープローブはまた、位置センサー670を含む。位置センサー670は、シース630のコードされた表面から反射された光を測定する光学位置センサーであり得る。あるいは、位置センサー670は、シース630内の導体に連結する抵抗センサーまたは容量センサーであり得る。

【0074】

また、位置センサー670は、シース630上に外部光源からの光を送達し、反射光を外部検出器に戻す光ファイバーであり得る。その外部光源は、多重波長（例えば、レッドおよびグリーン）を有することができ；少なくとも三色の異なる色を有するシースに関するカラーコードパターンは、位置および方向の変化を検出することを可能にする（例えば、赤色、緑色、黒色）。

10

【0075】

図7は、本発明に従った光学位置感知システム700の略図である。図7において、二色のカラー発光ダイオード（LED）760および765は、電源770によって電力が供給される。電源770は、例えば、二色の電子的分離を可能にするために2つの異なる周波数でLED760および765を変調させ得る。

【0076】

LED760および765からの光は、ファイバー光学スプリッタ775にて組合わされる。次に、この光は、第2のファイバー光学スプリッタ780を通して光が存在するファイバーチップ785へ伝播する。ファイバーチップ785から放射された光は、カラーコードバー790から反射し、スプリッタ780を通して光学検出器795に戻る。

20

【0077】

コードバーまたはエンコーダ790は、種々の形状を有することができる。1つのバリエーションにおいて、カラーバー790は、反復された三色パターン（例えば、レッド、グリーン、ブルー）を有している。カラーバー790がファイバーチップ785を通過する際に、二色の相対的振幅が、バーカラーを決定するために解釈される。バーの数および方向をカウントすることによって、制御電子機器は、最初の出発点に対するバー位置の進路を維持できる。この方向は、カラーバーのシーケンスを記録することにより算出される。他のバリエーションにおいて、カラーバー790は、各々が、各LEDカラーに関する最大シグナルに対応する異なる二色間で連続遷移を有する。バーに沿った絶対位置は、光学検出器795の各LED760および765の相対強度から決定できる。

30

【0078】

本発明に従った他の光学センサーにおいて、一色だけのLEDが用いられ、カラーバーは、少なくとも3つの反射強度レベルを生じるように選択される。本アプローチは、カラーバー間の連続および非連続遷移により機能し得る。しかしながら、本アプローチは、多重LEDを用いるよりもノイズに、より影響され易い可能性がある。

【0079】

上記の光学位置センサーは、シース630などの構成要素に関連して記載されている。そのシースまたは他の構成要素は、針が挿入されるにつれて引き込む場合、シース上のエンコーダは、マルチセンサープローブのハンドル上の検出点に対して移動する。しかしながら、本発明は上記の位置センサーに限定されない。任意の適切な位置センサーが使用でき、また本発明のマルチセンサープローブと共に組み込むことができる。例えば、針の深さは、レーザービームがハンドル610から組織表面に放射される測距技術の形態を用いて測定できる。例えば、組織表面に相体的なハンドル位置は、レーザービームの反射シグナルに基いて決定できる。音波および超音波センサーもまた、針の挿入位置または深さを決定するために使用できる。

40

【0080】

本発明に従った他の位置センサーは、針上に視覚的マークを供するものである。この方法を監視する人は、針が組織内に挿入される際に表面の外側に残るマーク数を記録できる。すなわち、人は、針が組織内に挿入される際に組織により覆われた針上のマーク数を記録できる。針が組織内に押し入る際にマークされた針を画像化するためにカメラが供され得

50

る。画像解析は、時間の関数としての深さを供することになる。しかしながら、測距技術または画像化技術を用いる位置センサーの不利な点の1つは、使用者によるセンサーまたはカメラの遮蔽を避けなければならないことである。

【0081】

選択された位置は、図6のボタンまたはスイッチ680を押すことによって確認できる。作動されると(例えば、押されると)、ボタンは、プローブ挿入中の選択された位置を確認し、またはマークする。例えば、医師は、針プローブが疑わしい病変部境界にヒットするとスイッチまたはボタンを押すことができる。選択された位置は、マークされ、その位置を使って、後に解析ソフトウェアにより正常組織と疑わしい組織とを区別することができる。マーカの適切な形態としては、レバー、ボタン、音声認識またはフットスイッチが挙げられるが、これらに限定されない。

【0082】

(組織同定システム)

本発明のマルチセンサープローブは、種々の組織同定システムと接続して使用できる。典型的には、組織同定システムは、マルチセンサー針プローブ、制御モジュールおよびプローブを制御モジュールに接続する可撓性ケーブルを含む。その制御モジュールとしては、典型的には電磁気放射源、光学検出器、電気的インピーダンス測定電子機器および制御電子機器が挙げられる。コンピュータソフトウェアは、本手法中に収集されるデータを解析し(例えば、連続的かつリアルタイムで)、次いで組織タイプについての情報を提供できる。

【0083】

本発明に従った組織同定システム800を、図8に例示している。システム800は、マルチセンサープローブ810、ケーブル820、測定用パッケージ830、コンピュータ840、およびコンピュータに接続される種々のI/Oデバイス850を含む。

【0084】

測定用パッケージ830は、プローブの種々のセンサーを駆動し、それらの応答を測定する。上記で考察したように、光学散乱および吸収分光法機器;光学干渉性ドメイン反射測定法機器(OCDR);酸素分圧機器(pO_2);温度測定機器(T);電気的インピーダンス測定機器(Z)を含む測定用パッケージに対して5つのセンサーがあり得る。測定用パッケージはさらに、必ずしも必要ではないが、人工知能-パターン認識器エンジン(AIP)860を特徴とする。

【0085】

デジタルシグナルプロセッサ(DSP)870を、シグナルの制御と前処理に使用でき、次にこれを他のシグナルと共に人工知能-パターン認識器エンジン(AIP)に送る。AIP860は、装置パッケージの他の構成要素から受けたデータに合致するパターンを実施するために特殊化されたプロセッサであり得る。人工神経回路網および階層的クラスタ解析の双方が、例えば、臨床試験中に生じたデータセットなどの他のデータセットに対してデータを分類するために使用できる。データはまた、患者体内の他の位置における正常組織サンプルと比較され得る。

【0086】

電子機器およびプロセッサは、連続的かつリアルタイムで測定値をとるように構成されるのが好ましい。電子機器およびプロセッサは、好ましくは1cm/sの針挿入速度で1mmごとに、より好ましくは0.2mmごとに組織の測定値をとるように構成される。これは、それぞれ少なくとも約10Hzおよび50Hzのサンプリング速度に対応する。上記のサンプリング速度は、微視的および巨視的スケール(すなわち、10ミクロンから10センチメートル)で組織構造を決定するために与えられる。

【0087】

制御コンピュータ840は、便利なヒューマンインターフェースおよびデータ管理システムを提供する。例えば、そのコンピューターは、種々の入力/出力(I/O)装置を含み得、例えば、リアルタイムでのデータを示し、オペレータの入力を迅速にさせるグラフィ

10

20

30

40

50

ックディスプレイ；オペレータがシステムを制御し、情報を入力するためのキーボード；可聴フィードバック用スピーカ；オペレータが読取に注釈をつけるためのマイクロホン；オペレータが、特定のデータポイントを「標識し」またはマークするようにシステムに命じるためのフットスイッチ；ハードコピー結果用プリンタ；患者のIDを入力するためのバーコードスキャナ；および病院または検査室情報システムおよびインターネットとインターフェースするためのコミュニケーションポートが挙げられるが、これらに限定されない。

【0088】

図9は、本発明に従った他の組織同定システム900の略図を示す。システム900は、マルチセンサープローブ910、プローブを、制御モジュール940に配置されたコネクタ930に接続するケーブル920を含む。制御モジュール940としては、例えば、多重レーザーまたは白色光源（例えば、Perkin Elmer Optoelectronics, Inc., Salem, MAにより販売される「X-strobe」）であり得る電磁気放射源950が挙げられる。

10

【0089】

光ファイバースプリッタ960は、光源950から放射ファイバー970および基準ファイバー975Aへ入る光を分割する。この実施形態において、基準ファイバー975Bは、プローブへと進み、検出器980に戻る。基準ファイバー975Bは、針の中ではなくプローブのハンドルの中に延びることが好ましい。

【0090】

基準ファイバーのシグナルを測定することにより、デバイスのチップへの光送達におけるケーブルの動きに起因したゆらぎの原因が部分的に説明できる。ゆらぎはファイバーの屈曲によるファイバーを通しての喪失など種々の理由が原因で起こり得る。プローブ内の光ファイバーの各々は、基準ファイバーと同様の喪失を受け易い。この仮定は、ファイバーが同様の数の開口部、物性を有し、密に詰められ、ケーブル内に接着され得る場合に、より正確さを増す。ファイバーは、軟質ポリマー化合物またはシリコンを用いて接着できる。

20

【0091】

図9に示された検出システムは、OSASセンサーを特徴とし、光はファイバー970を経てサンプルに送達される。光は、2本の収集ファイバー995、1010により収集され、コネクタ930から別々の光学検出器990、1000へ送達される。

30

【0092】

さらに、収集ファイバー1010からの光は、蛍光光学検出器1030へ光を送達するためにスプリッタ1020で分割される。蛍光検出器1030は、励起レーザー光を遮断するために、例えば、ノッチフィルタ（CVI Laser corp., Albuquerque, NMから入手できる）によりフィルタがかけられる。

【0093】

制御モジュール内の光学検出器は、格子分光計（例えば、S2000光ファイバー分光計（Ocean Optics Inc., Dunedin, FLにより販売））であり得る。あるいは、各波長について異なる各変調周波数にて光学シグナルを測定するために、光源を変調でき（例えば、PMAレーザーダイオード・モジュール（Power Technology Inc., Little Rock, Arkansas）により供給）、また、電子フィルタが、使用できる。光源が変調される場合、光学検出器はシリコン光検出器（例えば、PDA55（Thor Labs Inc., Newton, NJにより供給））であり得る。

40

【0094】

組織同定システム900は、OCDRセンサーを含むこともできる。OCDRセンサーは、針プローブ910の遠位チップへと延びる光ファイバーを含むことが好ましい。さらに、制御モジュールは、好ましくは、OCDR光源、検出器および測定用電子機器1040（例えば、OptiPhase Inc., Van Nuys, CAから入手できるOC

50

D Rシステム)を特徴とする。O C D Rファイバー1050は、針プローブ910からの光を送達かつ収集するために使用される。

【0095】

図9に示された組織同定システム900はまた、電氣的インピーダンスセンサーを特徴とする。電氣的インピーダンスセンサーは、電子機器モジュール1060により操作し、プローブ910の遠位チップへと延びる3本線の導体ケーブル1070を含むことができる。

【0096】

主要電子機器制御モジュール1100は、種々の構成要素に動力を供給し、制御し、検出器からのデータを得る。解析用ソフトウェアは、データを処理し、ディスプレイ1100上に結果をディスプレイできる。例えば、Mahらの米国特許第6,109,270号に記載される神経回路網、および例えば、I. J. Bigioら、「Diagnosis of breast cancer using elastic-scattering spectroscopy: preliminary clinical results」、Journal of Biomedical Optics、5(2)、221-228頁(2000年4月)、およびHairらによる「Multivariate Data Analysis」、第5版、(1998)に記載される階層的(および非階層的)クラスタ解析などの種々の解析法が適用できる。

【0097】

好ましいアルゴリズムは、正常組織からの測定値と疑わしい組織領域の測定値との比較を含む。これは、プローブが挿入される際にリアルタイムで実施できる。特に、標的組織に近位の組織は、疑わしい組織に対するベースライン値を供する。例えば、疑わしい組織を同定するためにプローブを胸部に挿入する場合、針は、疑わしい組織に向かう方向で胸部に挿入される。疑わしい組織の近位に貫入された胸部組織は、疑わしい組織の測定値と比較するためのベースラインとして使用できる。

【0098】

他の方法は、疑わしい組織または標的組織のプローブ測定値を他の身体部位からとられたプローブ測定値と比較することを含む。例えば、ベースラインを得るために、プローブを左胸部に挿入できる。次いでそのプローブを疑わしい病変部を有する右胸部に挿入できる。ベースラインと疑わしい組織との比較により、疑わしい組織が正常であるかどうかを示される。

【0099】

追加の情報が、疑わしい組織を同定するための分析において使用できる。追加の情報(例えば、患者の病歴)は、診断をより正確にするために測定値に重みをかけるか、または影響を及ぼすために使用できる。さらに、有用なアルゴリズムの任意の組み合わせは、1つのアルゴリズムが他のアルゴリズムの使用を排除しない限り、本発明の組織同定システムと共に使用できる。他のアルゴリズムの非限定例としては、多重回帰分析、多重判別分析および多変量パターン認識が挙げられるが、これらに限定されない。

【0100】

図10は、本発明に従った他の組織同定システム1200の略図を示す。このシステム1200は、単一制御ユニットモジュール(示していない)内に収納できる4つのセンサーモジュールに連結されたマルチセンサープローブ1210を含む。特に、システム1200は、O C D Rセンサー、光学 pO_2 および温度センサー、電氣的インピーダンスセンサー、ならびにO S A Sセンサーを含む。そのO C D Rセンサー、光学 pO_2 および温度センサー、ならびに電氣的インピーダンスセンサーは、上記のセンサーと同様に構成できる。

【0101】

そのO S A Sセンサーは、制御モジュール1220、発光ファイバー1230、および光収集ファイバー1240を含む。その制御モジュール1220は、例えば、複数のLED(例えば、5種類の波長のLED)、白色光、またはレーザーであり得る電磁気放射源

10

20

30

40

50

250を含む。放射源1250から放射された光は、第1のスプリッタ1260において1本のファイバーに連結される。その光は、第1のスプリッタ1260から、2本の光ファイバーに分割される第2のスプリッタ1270へ送達される。1本のファイバーは、基準検出器1290に導かれ、また、1本のファイバーは、放射源ファイバー1230を経てサンプルに導かれる。組織で発生した後方散乱および蛍光は、ファイバー1230を通じて戻り、スプリッタ1270において、蛍光検出器1280に導くファイバーに入る。蛍光検出器1280に送達された光は、励起レーザー光を遮断するために、例えば、例えば、ノッチフィルタ(CVI Laser Corp., Albuquerque, New Mexicoから入手できる)によりフィルタがかけられる。

【0102】

サンプルに送達された光はサンプルにより反射し、透過し、吸収される。収集ファイバー1240は、サンプルからの放射を収集する。収集ファイバー1240で収集された光は、第3の光学体スプリッタ1300に送達され、この第3の工学体スプリッタは、次に光を2つの光学体に分割する。1つの光学体は、例えば、OSASシグナルを測定する第1の検出器1310に光を送達し、また、1つの光学体は蛍光を測定するためにフィルタを備える第2の検出器1320に光を送達する。蛍光検出器1320に送達された光は、励起レーザー光を遮断するために、例えば、ノッチフィルタ(CVI Laser Corp., Albuquerque, NMから入手できる)によりフィルタがかけられる。

【0103】

(適用)

本発明の適用は広範囲に変化し得る。例えば、本発明は、胸部の癌組織を検出するために使用できる。本発明のマルチセンサープローブはまた、身体の他の部位で見つけられた他のタイプの異常性を特徴付けするために使用できる。本発明のプローブは、上記のようにインピボで使用されるか、あるいはプローブは、インピトロで組織を同定するために使用され得る。本発明のプローブは、プローブチップが組織サンプルに挿入された際に、リアルタイムで、かつ連続的に組織特性を測定するように構成されるのが好ましい。このように本発明のプローブは、器官または組織サンプルの表面下(例えば、皮的に)に有効であり、診断される組織の表面または表面積と単に接触させることだけに限定されない。組織サンプルに貫入すると同時に、プローブの多重センサからのシグナルは、即座に処理されて、組織が、迅速に診断、同定または特徴付けられる。

【0104】

本発明のデバイスはまた、他の医療デバイスと組合わせて使用できる。例えば、マルチセンサープローブの針は、医療手法で用いられるカニューレまたは他の管状構造を通して挿入できる。

【0105】

本発明はまた、腫瘍などの異常なもののおおよそのサイズを測定する方法および装置を含む。腫瘍のサイズは、上記で考察したように疑わしい病変部の境界のマーキングに基いて算出できる。第1の境界と第2の境界との間の距離を保存し、疑わしい病変部のおおよそのサイズを決定するためのアルゴリズムに用いることができる。

【実施例】

【0106】

本発明に従ったマルチセンサープローブを組立てて試験した。プローブは、針、操作するためのハンドル、OSASセンサーならびにOCDRセンサー、およびインピダンスセンサーを構成した。そのOSASセンサーは光源ファイバーおよび2本の収集ファイバーを備えていた。そのOCDRセンサーは単一モードファイバーを含んだ。その電氣的インピダンスセンサーは、1つの電極として中心導体を含み、第2の電極として外壁針を含んだ。

【0107】

キセノンフラッシュランプを試験プローブの光源として用いた。図11Aおよび11Bは、それぞれ正常組織と悪性腫瘍組織に関するインピトロ試験中、2本のOSASファイバ

10

20

30

40

50

ーにより収集された光のスペクトルを示す。「チャンネル2」により表される線または「サイン」は、1本の光ファイバーから収集された光を表し、「チャンネル3」により表される線は、他の光ファイバーから収集された光を表す。「チャンネル2」の光ファイバーは、「チャンネル3」のファイバーよりも発光ファイバーに、より接近していた(中心から中心へ)。

【0108】

ラムダ関数としての振幅(nm)を図11Aおよび11Bにプロットしている。データにより証明されたように、組織光学特性において、正常組織と悪性腫瘍組織との間で有意差が観察された。特に、悪性腫瘍組織に対応するデータ(図11B)は、正常組織に対応するデータ(図11A)と有意差がある。この相違は、振幅ならびに振幅の傾きを含むが、これらに限定されない。さらに、データ線は、例えば、450nmから550nmなどの種々の波長範囲で異なる。したがって、本発明の試験プローブは、悪性組織を検出するか、または悪性組織を正常組織と識別するために使用できる。

10

【0109】

本出願で言及された全ての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、本明細書中にその全体が参考として援用される。用語の意味であってもそうでなくても、対立が起こる限界まで、本発明が支配する。

【0110】

本明細書中に開示された特徴の全て(添付される特許請求の範囲、要約書および図面のいずれをも含む)、および/または開示されたいずれの方法またはプロセスの工程は、少なくともこのような特徴および/または工程の幾つかが相互に排他的である組合わせを除いて、任意の組合わせにより組合わせることができる。本明細書(添付される特許請求の範囲、要約書および図面のいずれをも含む)中に開示された各々の特徴は、明白にそうでないことが述べられていない限り、同一、等価、または類似の目的を果たす代替りの特徴により置き換えることができる。明白にそうでないことが述べられていない限り、開示された各々の特徴は、一般的な一連の同一または同様の特徴の中の一例にすぎない。本発明は、前述の詳細な実施形態に限定されない。本発明は、本明細書(添付される特許請求の範囲、要約書および図面のいずれをも含む)中に開示された特徴の中で、いずれの新規なもの、またはいずれの新規な組合わせ、またはそのように開示されたいずれの方法またはプロセスの段階の中で、いずれの新規なもの、またはいずれの新規な組合わせに及ぶ。

20

30

【図面の簡単な説明】

【0111】

【図1】図1Aおよび1Bは、本発明に従った適用時のマルチセンサープローブを例示する。図1Cは、図1Aおよび1Bに例示された適用に関する位置に対する組織特性のグラフである。

【図2】図2Aは、本発明に従ったマルチセンサープローブの遠位部分の部分斜視図である。図2Bは、図2Aに示されるマルチセンサープローブの端面図である。

【図3】図3は、本発明に従った光学散乱および吸収分光システムの略図である。

【図4】図4は、本発明に従ったOCTシステムの略図である。

【図5】図5A~5Hは、本発明に従った種々のマルチセンサープローブの断面図である

40

【図6】図6は、本発明に従ったマルチセンサープローブの分解図である。

【図7】図7は、本発明に従った位置センサーシステムの略図である。

【図8】図8は、本発明に従ったマルチセンサーシステムの略図である。

【図9】図9は、基準の光ファイバーを有するマルチセンサーシステムの略図である。

【図10】図10は、本発明に従ったシステムの別の略図である。

【図11】図11Aおよび11Bは、本発明に従ったプローブを用いて正常組織および悪性腫瘍組織に関してそれぞれ測定されたスペクトルである。

【 図 3 】

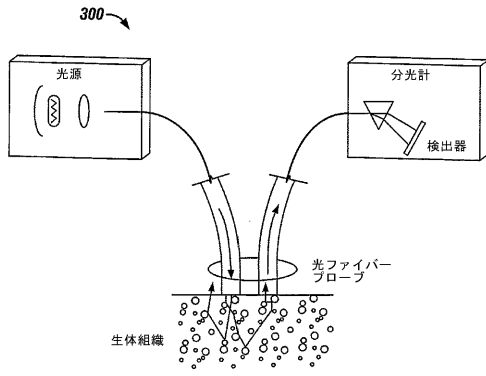


FIG. 3

【 図 4 】

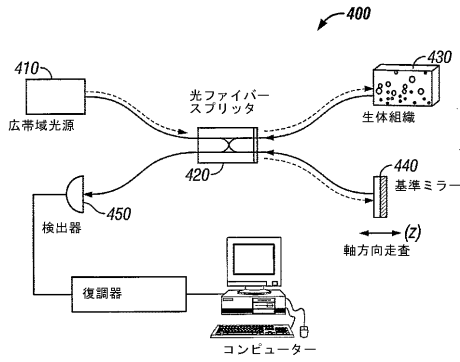


FIG. 4

【 図 8 】

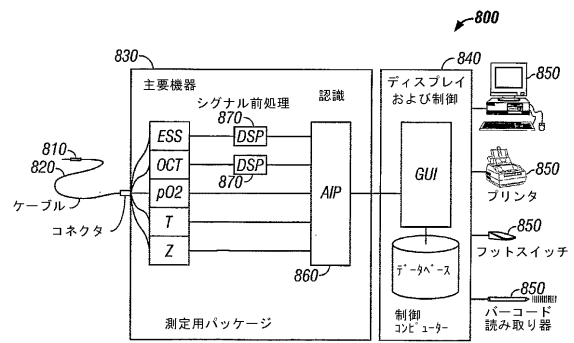


FIG. 8

【 図 10 】

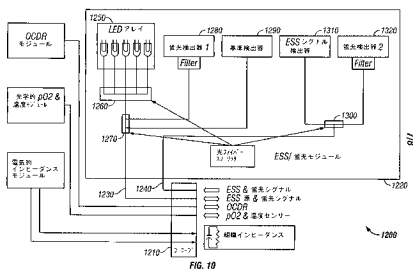


FIG. 10

【 図 11 】

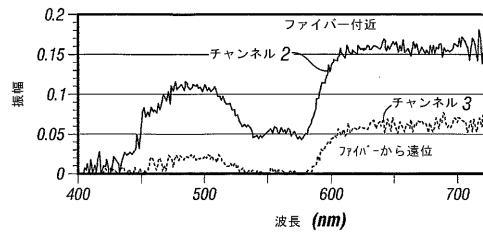


FIG. 11A

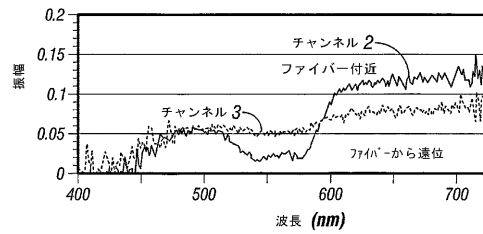


FIG. 11B

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 March 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/020119 A2

- (51) International Patent Classification: **A61B**
- (21) International Application Number: PCT/US02/28114
- (22) International Filing Date: 4 September 2002 (04.09.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/947,171 4 September 2001 (04.09.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **BIOLUMINATE, INC.** [US/US]; 7300 Amador Plaza Road, Suite B, Dublin, CA 94568 (US).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): **HULAR, Richard** [US/US]; 3371 McElendy Drive, San Carlos, CA 94070 (US); **DA SILVA, Luiz** [US/US]; 1995 Camino Ramon Place, Danville, CA 94526 (US); **CHASE, Charles** [US/US]; 4684 Pheasant Court, Dublin, CA 94568 (US).
- (74) Agents: **BATT, Richard, R.** et al.; Morrison & Foerster LLP, 755 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1018 (US).

(81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SI, SK, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

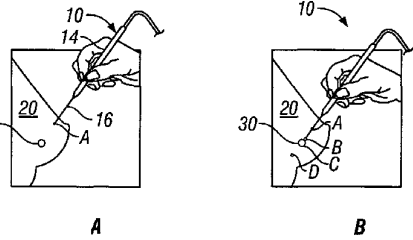
Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/020119 A2

(54) Title: MULTISENSOR PROBE FOR TISSUE IDENTIFICATION



(57) Abstract: A multisensor probe for continuous real-time tissue identification. The multisensor probe includes a tissue penetrating needle, a plurality of sensors useful in characterizing tissue and a position sensor to measure the depth of the needle into the tissue being diagnosed. The sensors include but are not limited to an optical scattering and absorption spectroscopy sensor, an optical coherence domain reflectometry sensor, an electrical impedance sensor, a temperature sensor, a pH sensor, a chemical sensor and other sensors useful in identifying tissue. The sensors may

take the form of a plurality of optical fibers extending through said needle. A retractable sheath may be disposed around the distal section of the needle to protect the needle when not in use. The sheath retracts when the probe is inserted into tissue and the position of the sheath relative to the needle may be measured to determine the needle's depth. Systems and methods for tissue identification are also provided.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

MULTISENSOR PROBE FOR TISSUE IDENTIFICATIONTECHNICAL FIELD

[0001] This invention is directed to tissue identification and in particular, to a multisensor probe for identifying cancerous tissue *in vivo*.

BACKGROUND

[0002] Every week in the United States about 19,000 open surgical breast biopsies are performed on women. Only about 3000 cancers will be found. Thus, about 85% of the biopsies are unnecessary. This means about 16,000 women will needlessly undergo open surgical breast biopsies in the U.S. every week because of the inaccuracy in diagnosing cancerous tissue in the breast.

[0003] Open surgical breast biopsies are highly undesirable because they are invasive and traumatic to the patient. In a surgical biopsy, the suspected location of the abnormality would be marked with a thin, hooked guide wire. The surgeon tracts the guide wire to the location of the suspected abnormality and the suspect area is excised. The open surgical biopsy is the most common form of biopsy and is invasive, painful and undesirable to the patient. The open surgical biopsies may also leave scar tissue which may obscure the diagnostic ability of future mammograms, creating a major handicap for the patient.

[0004] Another form of biopsy is a large-core needle biopsy (14 gauge needle). The standard core biopsies remove a 1 mm x 17 mm core of tissue. The large core needle biopsy is less invasive than a surgical biopsy but still removes an undesirable amount of tissue.

[0005] Still another form of biopsy is the stereo tactic fine needle aspiration biopsy. In this type of biopsy, a small amount of the cells are aspirated for cytological analysis. This procedure is minimally invasive. A shortcoming, however, with stereo tactic biopsies is poor accuracy. The poor accuracy is a result of the small sample size which makes accurate cytology difficult.

[0006] Another drawback of typical biopsy procedures is the length of time required for the laboratory to review and analyze the excised tissue sample. The wait can take, on average, approximately two months from the first exam to final diagnosis.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

Consequently, many women may experience intense anxiety while waiting for a final determination.

[0007] Various methods and devices have been developed to measure physical characteristics of tissue in an effort to distinguish between cancerous and non-cancerous tissue. For example, U.S. Patent No. 5,303,026 to Strobl et al. (the Strobl patent) describes an apparatus and method for spectroscopic analysis of scattering media such as biological tissue. More specifically, the Strobl patent describes an apparatus and method for real-time generation and collection of fluorescence, reflection, scattering, and absorption information from a tissue sample to which multiple excitation wavelengths are applied.

[0008] U.S. Patent No. 5,349,954 to Tiemann et al. also describes an instrument for characterizing tissue. The instrument includes, amongst other things a hollow needle for delivering light from a monochromator through the needle to a desired tissue region. Mounted in the shaft of the needle is a photodiode having a light sensitive surface facing outward from the shaft for detecting back-scattered light from the tissue region.

[0009] U.S. Patent No. 5,800,350 to Coppleson et al. discloses an apparatus for tissue type recognition. In particular, an apparatus includes a probe configured to contact the tissue and subject the tissue to a plurality of different stimuli such as electrical, light, heat, sound, magnetic and to detect plural physical responses to the stimuli. The apparatus also includes a processor that processes the responses in combination in order to categorize the tissue. The processing occurs in real-time with an indication of the tissue type (e.g. normal, pre-cancerous/cancerous, or unknown) being provided to an operator of the apparatus.

[0010] U.S. Patent No. 6,109,270 to Mah et al. (the Mah patent) discloses a multimodality instrument for tissue characterization. In one configuration shown in the Mah patent, a system with a multimodality instrument for tissue identification includes a computer-controlled motor driven heuristic probe with a multisensory tip.

[0011] Notwithstanding the above, there still exists a need for a convenient and reliable multisensor probe that can provide real time analysis of multiple tissue properties. In particular, a multisensor probe and system in accordance with the present invention is desirable.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

SUMMARY OF THE INVENTION

[0012] The present invention includes a multisensor probe for tissue identification comprising an elongate body having a distal section, a distal tip, and a lumen extending through the elongate body to the distal tip. The probe further includes an optical scattering and absorption spectroscopy (OSAS) sensor configured to deliver and receive light from the distal tip of the elongate body and a position sensor configured to measure the depth the distal tip is inserted into the tissue. Suitable position sensors include but are not limited to an optical sensor, capacitive sensor, or a resistive sensor.

[0013] A variation of the present invention includes the multisensor probe as described above wherein the probe further includes a slideable sheath coaxially disposed over the distal section of the elongate body. The sheath is retractable from the distal section as the distal section of the elongate body is inserted into the tissue. In a variation, the position sensor is configured to read the position of the sheath relative to the elongate body.

[0014] Another variation of the present invention includes the multisensor probe as described above wherein the probe further includes an electrical sensor. The electrical sensor is configured to measure electrical properties of the tissue. The electrical sensor includes a first electrically conducting element and a second electrically conducting element. The first and second electrically conducting elements extend to the distal tip of the elongate body. In a variation, the elongate body is the first conducting element. Suitable materials for the first conducting element are stainless steel, aluminum, titanium, gold, silver, and other electrically conducting materials.

[0015] Another variation of the present invention includes a multisensor probe as described above wherein the probe further includes a memory device capable of storing useful information about the probe.

[0016] Another variation of the present invention includes the multisensor probe described above wherein the probe further includes a switch or push button for marking a location in the tissue as the distal section is inserted into the tissue.

[0017] Another variation of the present invention includes the probe as described above wherein the probe further includes additional sensors. In this variation, the multisensor probe additionally includes an optical coherence domain reflectometry

WO 03/020119

PCT/US02/28114

(OCDR) sensor having an optical fiber extending through the lumen to the distal tip. In another variation, the probe further includes a pO₂ sensor and a temperature sensor. In one variation, the temperature sensor and pO₂ sensor utilize a single fiber optic.

[0018] Another variation of the present invention includes the multisensor probe as described above wherein the probe further includes a form of a 18-21 gauge needle. In one variation, the needle is blunt. In another variation the needle is sharp. In still another variation the needle is cut and polished at an angle less than 70 degrees and preferably ranging from 40 to 60 degrees.

[0019] Another variation of the present invention includes a multisensor probe for tissue identification. The probe is connected to a controller via a cable. The probe comprises a handle to manipulate the probe and a needle joined to the handle. A plurality of optical fibers extend from the controller, through the cable, through the lumen, to the distal tip of the needle. The probe also features a sheath slideably disposed around the distal section of the needle. The sheath is retractable into the handle when the distal section of the needle is inserted into the tissue. In this variation, the probe includes an optical position sensor coupled to the sheath to measure position of the retractable sheath relative to the handle.

[0020] Another variation of the present invention includes a multisensor probe for tissue identification. The probe includes a needle having a distal tip and a lumen extending through the needle to the distal tip and a plurality of optical fibers extending from the controller, through the cable, through the lumen, to the distal tip of the needle. In this variation, at least two of the plurality of optical fibers are optical scattering and absorption fiber optics and at least one of the plurality of optical fibers is an OCDR fiber optic. In a variation, the multisensor probe further comprises a linear optical encoder coupled to the needle to measure position of the distal tip relative to the tissue.

[0021] Another variation of the present invention includes a multisensor probe having a plurality of sensors configured as shown in any one of FIGS. 5A-5H. This variation may also feature a slideable sheath coaxially disposed over a distal section of the needle. The sheath is retractable from the distal section as the needle is inserted into the tissue. This variation also includes a position sensor configured to read the position of the sheath relative to the needle.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

[0022] Another variation of the present invention includes a method for identifying tissue comprising manually inserting a multisensor probe as recited in any one of the above described probes.

[0023] Still another variation of the present invention is a tissue detection system comprising a multisensor needle comprising a plurality of optical fibers and a position sensor for determining position of the needle relative to the tissue. The system also includes a controller configured to deliver and collect light through the plurality of optical fibers wherein at least one of the fibers is utilized as an OADR sensor and wherein at least one of the optical fibers is utilized for optical scattering and absorption.

[0024] Additional aspects and features of the invention will be set forth in part in the description which follows, and in part will become apparent to those skilled in the art upon examination of the following or may be learned by practice of the invention.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0025] FIGS. 1A and 1B are illustrations of a multisensor probe in accordance with the present invention in an application.

[0026] FIG. 1C is a graph of a tissue property versus position for the application illustrated in FIGS. 1A and 1B.

[0027] FIG. 2A is a partial perspective view of a distal section of a multisensor probe in accordance with the present invention.

[0028] FIG. 2B is an end view of the multisensor probe shown in FIG. 2A.

[0029] FIG. 3 is a schematic illustration of an optical scattering and absorption spectroscopy system in accordance with the present invention.

[0030] FIG. 4 is a schematic illustration of an OCT system in accordance with the present invention.

[0031] FIGS. 5A-5H are cross sectional views of various multisensor probes in accordance with the present invention.

[0032] FIG. 6 shows an exploded view of a multisensor probe in accordance with the present invention.

[0033] FIG. 7 is a schematic illustration of a position sensor system in accordance with the present invention.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

[0034] FIG. 8 is a schematic illustration of a multisensor system in accordance with the present invention.

[0035] FIG. 9 is a schematic illustration of a multisensor system having a reference optical fiber.

[0036] FIG. 10 is another schematic illustration of a system in accordance with the present invention.

[0037] FIGS. 11A and 11B are measured spectra for normal and malignant tissue respectively using a probe in accordance with the present invention.

DETAILED DESCRIPTION

[0038] The present invention includes a multisensor probe and system for identifying tissue such as cancerous tissue. The multisensor probe may be inserted into tissue and continuously measure a plurality of properties of the tissue while penetrating the tissue. A processing module may be provided to characterize the tissue based on information including but not limited to information received from the probe. The present invention may further include a graphical interface to conveniently display (in real time) results to a doctor while the doctor is inserting the probe into the tissue.

First Embodiment

[0039] FIGS. 1A-1C illustrate an embodiment of the present invention in an application. Referring to FIG. 1A, a multisensor probe 10 is shown inserted in breast tissue 20. The multisensor probe 10 includes a handle 14 for manually manipulating the probe and a needle 16 extending from the handle. The distal tip of the needle is shown at location A and is directed towards a suspicious lesion 30. FIG. 1B shows the distal tip of the needle within the suspicious lesion 30 at location C.

[0040] The probe 10 includes a plurality of sensors to measure tissue properties which are useful in identifying tissue such as cancerous tissue. The sensors may take many forms including, for example, optical fibers for receiving and transmitting light to and from the probe tip. The probe's position or depth is also measured as the probe 10 is inserted into the tissue 20. These measurements are preferably taken and processed continuously and in real time as the probe penetrates the tissue.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

[0041] FIG. 1C shows graphical output 40 from the procedure illustrated in FIGS. 1A and 1B. In particular, graph 40 shows continuous measurement of a tissue property as a function of depth (or position). Location A corresponds to normal tissue; location B corresponds to a lesion boundary or margin; location C corresponds to the center of the lesion 30; and location D corresponds to normal tissue distal to lesion 30. A review of graphical output 40 enables a doctor to diagnose a suspicious lesion in breast tissue in real time.

[0042] FIGS. 2A and 2B show an enlarged view of a distal section of a probe in accordance with the present invention. Referring to FIG. 2A, probe 100 is shown having an elongate body 200 and a lumen 205 extending therethrough. A plurality of optical fibers extend through the lumen 205 to the distal end of the elongate body. Preferably, the optical fibers are flush with the distal end of the elongate body. It is preferred that the fibers or sensors contact or nearly contact the tissue as the probe penetrates tissue to be identified. Hereinafter, sensors may include, but are not limited to, one or more optical fibers used for sensing, one or more conductors used for sensing, one or more other devices used for sensing, or any combination thereof.

[0043] The elongate body 200 may be, for example, an 18 to 21 gauge hypodermic type needle. The elongate body may have a length in the range of 0.5 to 20 cm., more preferably between 4 and 10 cm. Suitable materials for the elongate body are metals and plastics. A preferred material for the elongate body or needle is stainless steel. Suitable stainless steel tubing is available from Vita Needle, Needham, MA. However, the elongate body 200 may be comprised of other materials and may have other sizes.

[0044] The needle 200 shown in FIG. 2A features a sharp distal end. The distal end is preferably cut and polished after the optical fibers and other sensors are positioned within the needle. Cutting the needle after the optical fibers are positioned within the needle allows the optical fibers to be cut flush with the distal tip of the needle. Preferably, the needle end is cut and polished at an angle θ less than 70 degrees, usually between 30 and 70 degrees and most preferably between 40 and 60 degrees. Angles less than 70 degrees are preferred because a sharp end more easily penetrates tissue. However, the distal end of the elongate body may also be blunt. Blunt tips may be suitable for penetrating soft tissue such as brain tissue.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

[0045] The needle or elongate body may include outer markings which can be read or otherwise detected to determine the position or depth of the probe as it is inserted into tissue. Markings may be read by a camera or a technician examining the procedure. Suitable markings include but are not limited to bar code, magnetic codes, resistive codes, and any other code which can provide position information of a moving device.

[0046] FIG. 2B shows an end view of the needle 200 and is illustrative of one sensor configuration in accordance with the present invention. In particular, a conductor 250 is centrally positioned in lumen 205 and a plurality of optical fibers 210, 220, 230, 240 are shown circumferentially positioned about the conductor 250. The optical fibers may be single mode or multimode depending on their use, as will be discussed further below.

[0047] The optical fibers and conductor are preferably bonded within lumen 205 using a biocompatible compound such as, for example, F114 epoxy manufactured by TRACON, Inc. Bedford, MA. Filling the lumen with a bonding compound prevents tissue from entering the needle tip as the probe is inserted into tissue.

[0048] Alternatively, the sensors may be molded or formed in the probe. For example, a biocompatible polymeric material may be coaxially formed around the individual sensors to form a solid polymer needle having the fiber optics bonded therein.

[0049] The optical fibers are also preferably coated with a reflective or metallic layer that prevents stray light from entering the fibers. A suitable coating is, for example, a 2000A aluminum coating.

[0050] The optical fibers are used to measure tissue properties as the needle 200 is inserted into tissue. For example, optical fibers 210, 220, and 230 may be used as an optical scattering and absorption spectroscopy (OSAS) sensor and optical fiber 240 may be used as an optical coherence domain reflectometry (OCDR) sensor. While OCDR optical fiber 240 is shown at the apex 255 of the needle, the present invention is not so limited. For example, a fiber optic used in an OSAS sensor may be positioned at the apex 255 of the needle. For some applications, it may be desirable to have one fiber optic or wire positioned at the apex and consequently extend deeper into the tissue than the other sensors.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

Optical Scattering and Absorption Spectroscopy

[0051] Optical fibers 210, 220 and 230 may be configured as an optical scattering and absorption spectroscopy (OSAS) sensor. It is to be understood that optical scattering and absorption spectroscopy includes various optical measurement techniques which use light scattering and absorption data to measure a target sample. Non-limiting examples of OSAS techniques include elastic scattering spectroscopy and inelastic scattering spectroscopy.

[0052] FIG. 3 is a schematic illustration of one exemplary optical scattering and absorption spectroscopy system. In the optical system shown in FIG. 3, two optical fibers within the probe needle are present for measurement of the scattered light: an illumination fiber to deliver light from one or more light sources to the tissue, and a collection fiber to receive the scattered photons from the tissue and deliver them to a detector. Light from the fiber at the probe tip enters the tissue and is absorbed and scattered. After multiple scattering events within the tissue, a fraction of the incident light enters the collection fiber, which is located near the illumination fiber. The collected light is transported by the fiber back to the instrument body where a grating spectrometer and CCD detector measures the scattered light intensity as a function of wavelength. This measured intensity can then be compared with the measured intensity for normal-tissue scattered light. Instead of using a grating and CCD detector, the scattered light may be measured with a series of detectors that use optical filters to separate the different light signals. If the light source includes multiple LED's or lasers then conventional modulation techniques can be employed to separate the different colors with electronic filters.

[0053] Each light source can provide light at a single wavelength (e.g., a laser), a narrow band wavelength (e.g., a LED), or a broad band wavelength (e.g., a xenon flash lamp) which is believed to be differentially absorbed by malignant tissue relative to normal or benign tissue. For example, it has been shown recently that some malignant breast tumors absorb relatively less light in the spectral range of 450-500 nm than normal breast tissue. See, for example, Bigio et al., *Diagnosis Of Breast Cancer Using Elastic-Scattering Spectroscopy: Preliminary Clinical Results*, Jour. Biomed. Optics 5, 221-228 (2000) and U.S. Patent No. 5,303,026. Similarly, differential absorption in the region of 660 or 940 nm is indicative of deoxygenated hemoglobin, which is believed to be another indicator of malignancy.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

[0054] The combination of three optical fibers (210, 220, and 230) as shown in FIG. 2B thus can estimate the optical absorption and scattering properties of tissue near the distal tip. In the configuration shown in FIG. 2B, optical fiber 210 may be a multimode optical fiber for emitting and collecting electromagnetic radiation typically in the spectral range of 200 nm to 2000 nm. Optical fibers 220 and 230 may also be multimode optical fibers for collecting light propagating through the tissue in the vicinity of the fibers. Fibers that can support multiple modes are preferred because they are easier to align and are more effective at collecting and transporting spatially incoherent light.

[0055] Note that the probe depicted in FIG. 2A shows OSAS light collecting fiber 230 extending to a point proximal to light collecting fiber 220. The present invention is not so limited and includes extending multiple light collecting or other optical fibers to identical or different points within the elongate body 200. A suitable configuration, for example, includes a first light collecting fiber extending to a first point along the needle and a second light collecting fiber extending to a second point wherein the first point is proximal to the second point from 100 to 700 μm and more preferably from 100 to 400 μm . Likewise, one or more light collecting fibers may extend to a point equal, proximal or distal to the tip of a light emitting fiber. When not extending to equal locations, the separation distances can be from 100 to 700 μm and more preferably from 100 to 400 μm . The above described fibers thus can extend to (and be flush with) the distal tip of an angled or "sharp" needle as well as a blunt needle. Staggering the optical fibers as described above may also increase the path length of photons traveling to the collecting fiber(s). This creates a longer mean free path and may make the instrument more sensitive to low concentrations where absorption is an important factor.

[0056] Note also the collecting fibers 220 and 230 are spaced apart in the radial direction from emitting fiber 210. A suitable (center to center) distance D_1 for light collecting fiber 230 to light emitting fiber 210 is from about 175 to 400 μm . A suitable (center to center) distance D_2 for light collecting fiber 220 to light emitting fiber 210 is about 300 to 500 μm . Of course, when using a needle having a larger inner diameter, fibers may be separated greater distances.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

Optical Coherence Domain Reflectometry

[0057] The multisensor probe 100 of FIG. 2B also features an optical fiber 240 which can be used for performing optical coherence domain reflectometry (OCDR). OCDR is an optical technique which can be used to image 1-3 mm into highly scattering tissue. The technique may use a bright, low coherence source in conjunction with a Michelson interferometer to accurately measure backscattered (or transmitted) light as a function of depth into the media. A suitable interferometer is, for example, model 510 manufactured by Optiphase, Van Nuys, California.

[0058] A schematic illustration of one OCDR system 400 which may be used with the present invention is shown in FIG. 4. Optical output from a low coherence super luminescent diode 410 is split in a fiber optic coupler 420 and directed toward the sample 430 and reference arms of the interferometer. Reflections from the reference mirror 440 and backscattered light from the sample are recombined at the splitter and propagated to the detector 450. Constructive interference at the detector produces a signal when the sample and reference optical path lengths are within the longitudinal coherence length of the optical source (typically < 15 microns). The scanning mirror in the reference arm is used to scan the detection point within the sample thereby generating a single line scan analogous to the A-scan in ultrasound. This single line scan is sometimes referred to as optical coherence domain reflectometry (OCDR).

[0059] The fiber optic 240 used for OCDR is preferably a single mode fiber. A suitable inner diameter for the fiber optic 240 is 125 microns. An OCDR sensor can provide information about the optical properties of tissue along a single line defined by the optical fiber 240 cone of optical emission. The axial spatial resolution along this line is determined by the spatial coherence of the optical source and is typically less than 15 microns. The transverse spatial resolution is determined by the fiber optic and tissue index of refraction and can vary from five microns near the fiber tip to hundreds of microns several mm into the tissue.

[0060] In addition to single line scans as described above, a cross-sectional or optical coherence tomography (OCT) image is produced by scanning the optical fiber across the sample and collecting an axial scan at each location. OCT techniques are discussed in D. Huang, et al., *Optical Coherence Tomography*, Science **254**,1178(1991) and Swanson, et al., *Optics Letters* **17**,151(1992).

WO 03/020119

PCT/US02/28114

[0061] Other OADR and OCT systems which can be used with the present invention are described in Colston et al., *Imaging Of Hard And Soft Tissue Structure In The Oral Cavity By Optical Coherence Tomography*, Appl. Optics **37**, 3582(1998); Sathyam et al., *Evaluation Of Optical Coherence Quantitation Of Analytes In Turbid Media Using Two Wavelengths*, Applied Optics, **38**, 2097(1999); and U.S. Patent Nos. 5,459,570; 6,175,669; and 6,179,611.

Electrical Impedance

[0062] Probe 100 depicted in FIGS. 2A and 2B additionally includes an electrical impedance sensor. Electrical impedance sensor in this embodiment includes electrically conducting elongate body 200 and conductor 250. Suitable materials for the elongate body in this configuration include electrically conducting metals as well as electrically conducting polymers. The distal tip of the elongate body 200 and conductor 250 contact the tissue when the probe is inserted into tissue. The impedance sensor can thus measure various electrical properties including electrical impedance of the tissue near the probe tip.

[0063] In a preferred embodiment the electrical impedance is measured at multiple frequencies that can range from 1 kHz to 4 MHz, and preferably at 5, 10, 50, 100, 200, 500, 1000 kHz. Electrical impedance is another measurement which is believed to be useful in characterizing tissue, especially when combined with other tissue properties.

[0064] In summary, FIGS. 2A and 2B illustrate a multisensor probe 100 having an OSAS sensor, an OADR sensor, and an electrical impedance sensor in accordance with the present invention.

Other Sensor Configurations

[0065] The sensor configurations of the present invention may vary widely and may incorporate more or less sensors than those described above.

[0066] FIGS. 5A to 5H illustrate cross sectional views of a multisensor probe having various sensor configurations in accordance with the present invention. The configurations shown in these figures are exemplary and not intended to limit the present invention which is defined by the appended claims.

[0067] In each of FIGS. 5A-5H, the needle or elongate body 500 circumferentially surrounds a plurality of sensors including OSAS fiber optics 510; OADR fiber optics 520;

WO 03/020119

PCT/US02/28114

electrical impedance electrodes 530; pO₂ fiber optics 554; combination temperature and pO₂ fiber optics 550; temperature sensors 560; chemical sensors 570.

[0068] Referring to FIGS. 5A-5C, the needle includes one or more OSAS fiber optics 510, one or more OADR fiber optics 520, and one or more electrical conductors 530 for measuring electrical properties such as electrical impedance. In each of FIGS. 5A-5C, the elongate body 500 is electrically conducting and also used as one of the conducting elements for the impedance sensor. Consequently, the electrical impedance sensor in FIG. 5C includes 3 conducting elements.

[0069] The probe illustrated in FIG. 5D is identical to that shown in FIG. 5C except that the elongate body 500 is not a conductor used in sensing electrical impedance. The elongate body 500 may be made of non-electrically conducting material in this configuration such as a polymeric material.

[0070] As shown in FIGS. 5E-5G, other sensors may be included within elongate body 500. The probes shown in FIGS. 5E-5G additionally include a pO₂ sensor 540, a temperature/pO₂ sensor 550, and temperature sensor 560 respectively.

[0071] Temperature and pO₂ measurements are believed to be useful in identifying abnormal tissue. Malignant tumors are frequently characterized by reduced pO₂ and elevated temperature levels relative to adjacent normal tissue or benign tumors. One convenient all-optical way to measure pO₂ is by means of fluorescence of a dye that is quenched by the presence of oxygen. In this approach, the tip of an optical fiber contained within a probe needle is coated with a thin layer of an appropriate fluorescent material. The tip of the fiber is at the tip of the needle, and is in direct contact with the tissue. The fluorescent material is excited by means of, for example, a blue LED located in the instrument body at the proximal end of the fiber and, for example, a red fluorescent light emitted by the material is collected by the fiber and returned to the proximal end of the fiber where it is spectrally or otherwise separated from the excitation light. The fluorescence lifetime of the dye depends inversely on the amount of oxygen that diffuses into the material from the surrounding tissue.

[0072] The lifetime can be accurately measured by a technique in which the excitation light is modulated at a convenient frequency and the phase of the fluorescence signal is measured relative to the phase of excitation. See Hoist et al., *A Microoptode Array For Fine-Scale Measurements Of Oxygen Distribution*, Sensors and Actuators B 38-

WO 03/020119

PCT/US02/28114

39, 122-129 (1997). Since the phase of the fluorescence signal depends on the lifetime, the phase measurement provides a convenient way to measure pO_2 that is not affected by coating uniformity or fiber transmission losses. Suitable oxygen sensors which may be incorporated into the present invention are, for example, fiber optic oxygen microsensors manufactured by PreSens, GmbH.

[0073] Temperature may also be measured by an all-optical technique that is essentially identical to the method used to measure pO_2 . See Klimant et al., *Optical Measurement Of Oxygen And Temperature In Microscale: Strategies And Biological Applications*, Sensors and Actuators B 00 1-9 (1996). In the case of temperature, a different fluorescent material whose lifetime is related to temperature is coated on the fiber tip. A phase-fluorescence detection scheme similar to the phase-fluorescence detection scheme for detecting oxygen can be used for the temperature detection sensor with, perhaps, a different excitation wavelength and a different modulation frequency.

[0074] The temperature and oxygen sensors may be incorporated into one optical fiber. This is illustrated in the probe shown in FIG. 5G. The combined oxygen and temperature sensor 560 could have, for example, a tip coated with two dyes: one dye corresponding to the oxygen and one dye corresponding to the temperature. The other aspects of the temperature and oxygen detection would be similar to the detection and processing techniques described above.

[0075] The multisensor probes depicted in FIGS. 5E-5G also include an OSAS sensor 510, and OCDR sensor 520, and an impedance sensor 530. In FIGS. 5E-5G, the elongate body 500 is electrically conducting and used as one of the conductors in an electrical impedance sensor.

[0076] FIG. 5H illustrates yet another sensor configuration having a chemical sensor. Suitable chemical sensors may include materials (e.g., catalyst) which react to the tissue being penetrated and ion sensors. The multisensor probe of FIG. 5H also includes an OSAS sensor 510, an OCDR sensor 520, and an impedance sensor 530. The elongate body acts as a second conductor element for the impedance sensor.

[0077] While not shown, other sensors may be incorporated into the elongate body 500 such as stiffness/elasticity sensors, fluorescence sensors, velocity and accelerometer sensors, pressure transducer or tube sensors, and any other sensor or tool so long as it may fit within the lumen of the elongate body.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

Second Embodiment

[0078] Another multisensor probe 600 in accordance with the present invention is shown in FIG. 6. The multisensor probe 600 includes a handle 610 and an elongate body or needle 620 extending from the distal end of the handle. The needle 620 is shown within a slideable sheath 630.

[0079] Sheath 630 is configured such that it retracts into the handle 610 when the needle is inserted into tissue. When not retracted, the slideable sheath 630 covers over the needle 620 to protect against accidental needle exposure. The sheath 630 is urged over the needle using a resilient member 660 such as a spring. The spring connects to the sheath and applies a force urging the sheath over the full length of the needle. The force supplied by the resilient member 660, however, is not so great that it inhibits manipulation of the needle into the tissue. The resilient member is thus selected or adjusted to allow the sheath to easily retract as the needle is inserted into tissue. Suitable materials for the sheath include polymeric materials, preferably hard.

[0080] The multisensor probe 600 may also include a locking member such as a locking ring 665. The locking ring 665 may be set such that movement of the sheath is prevented until the locking ring is rotated. Locking the sheath over the needle is helpful to prevent accidental needle exposure.

[0081] The multisensor probe shown in FIG. 6 features a shaft 640 inside the handle 610. The shaft is affixed within the handle and provides a surface for the sheath to slide over when the sheath retracts into the handle. The shaft may coaxially surround the fiber optics, conductors and any other sensors to be used in the multisensor probe. The needle 620 is aligned and attached to the shaft such that the needle extends from the handle. The sensors and optics within the shaft continue through the shaft and into the needle. The sensor configurations may be similar to the sensor configurations described above.

[0082] The fiber optic, electrical conductors and other sensors may connect to a controller (not shown) which drives the sensors and receives signals from the sensors. The sensor optics and wiring may extend from the handle to the processor within a flexible cable 650. The flexible cable 650 holds and provides protection to the sensors.

[0083] The flexible cable includes a proximal end (not shown) and a distal end 653. The distal end of the cable 650 is joined to the proximal end of the probe handle. In

WO 03/020119

PCT/US02/28114

particular, FIG. 6 shows the distal end of the cable joined to the proximal end of shaft 640. While not shown, resilient members or connectors may be deployed at the proximal end of the probe handle (i.e., the interface between the cable to the handle) to prevent bending moments from damaging the sensors within the cable.

[0084] The proximal end of the cable 650 (not shown) preferably terminates at a optical connector or coupling. The coupling can be removably connected to the processor. The connector, for example, may be similar to a fiber optic ST connector. Thus, the multisensor probe and flexible cable may be easily connected to the processor prior to a procedure and removed from the processor following the procedure. The multisensor probe 600 is, in this sense, disposable after a use.

[0085] A memory device may also be incorporated into the probe or the connector section of cable 650. The memory device could contain information about the probe including calibration parameters. Calibration parameters are useful for data analysis. In addition, the memory device can be used to detect and prevent multiple uses of the device. A suitable memory device that can be integrated with the control electronics is GemWave™ C220 available from GEMPLUS.

Position Sensor

[0086] The multisensor probe shown in FIG. 6 also includes a position sensor 670. The position sensor 670 can be an optical position sensor that measures light reflected off an encoded surface of the sheath 630. Alternatively, the position sensor 670 could be a resistive or capacitive sensor that couples to a conductor within the sheath 630.

[0087] Also, position sensor 670 can be a fiber optic that delivers light from an external light source onto the sheath 630 and returns the reflected light back to an external detector. The external light source could have multiple wavelengths (e.g. red and green); a color-coded pattern on the sheath having at least three different colors would allow for detecting a change in position and direction (e.g. red, green, black).

[0088] FIG. 7 is a schematic of an optical position sensing system 700 in accordance with the present invention. In FIG. 7, two colored light emitting diodes (LEDs) 760 and 765 are powered by a power supply 770. The power supply 770 may, for example, modulate LEDs 760 and 765 at two different frequencies to allow electronic separation of the two colors.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

[0089] Light from the LEDs 760 and 765 is combined at fiber optic splitter 775. The light then propagates through a second fiber optic splitter 780 to fiber tip 785 where the light exits. The light emitted from the fiber tip 785 reflects off color coded bar 790 and returns through the splitter 780 to the optical detector 795.

[0090] Coded bar or encoder 790 may have various configurations. In one variation, the color bar 790 has a repeated three-color pattern (e.g., red, green, blue). As the color bar 790 moves past the fiber tip 785 the relative amplitude of the two colors is decoded to determine the bar color. By counting the number of bars and the direction the control electronics can keep track of the bar position relative to the initial starting point. The direction is calculated by noting the sequence of color bars. In another variation, color bar 790 has a continuous transition between two different colors that each correspond to a signal maximum for each LED color. The absolute position along the bar can be determined from the relative intensity of each LED 760 and 765 of the optical detector 795.

[0091] In another optical sensor in accordance with the present invention, only one color LED is used and the color bar is selected to produce at least three reflected intensity levels. This approach may work with a continuous and a noncontinuous transition between the color bars. However, this approach may be more susceptible to noise than using multiple LEDs.

[0092] The above mentioned optical position sensors are described in connection with a sheath 630 or like component. When the sheath or other component is retracted as the needle is inserted, an encoder on the sheath moves relative to a detection point on the handle of the multisensor probe. However, the present invention is not limited to the above noted position sensors. Any suitable position sensor may be used and incorporated with the multisensor probe of the present invention. For example, the depth of the needle may be measured using a form of ranging technology wherein a laser beam is emitted from the handle 610 to the tissue surface. For example, the position of the handle relative to the tissue surface may be determined based on the reflected signal of the laser beam. Sonic and ultrasonic sensors may also be employed to determine the position or depth of insertion of the needle.

[0093] Another position sensor in accordance with the present invention is to provide visual marks on the needle. A person watching the procedure could record the number of marks remaining outside the surface as the needle is inserted into the tissue. Or,

WO 03/020119

PCT/US02/28114

a person may record the number of marks on the needle covered by tissue as the needle is inserted into the tissue. A camera may be provided to image the marked needle as it is pushed into tissue. Image analysis would provide depth as a function of time. However, one disadvantage of position sensors using ranging or imaging techniques is that the user would have to avoid blocking the sensor or camera.

[0094] Selected positions may be identified by pressing a button or switch 680 of FIG. 6. When activated (e.g., pressed), the button would identify or mark selected positions during insertion of the probe. For example, the physician may press a switch or button when the needle probe hits a suspect lesion boundary. The selected position is marked and its location can be used later by analysis software to distinguish normal tissue from suspicious tissue. Suitable forms of markers include but are not limited to a lever, button, voice recognition or foot switch.

Tissue Identification Systems

[0095] The multisensor probe of the present invention may be used in conjunction with various tissue identification systems. Typically, a tissue identification system would include a multisensor needle probe, a control module and a flexible cable that connects the probe to the control module. The control module typically includes electromagnetic radiation sources, optical detectors, electrical impedance measurement electronics, and control electronics. Computer software may analyze data collected during the procedure (e.g., continuously and in real time) and then provide information about the tissue type.

[0096] A tissue identification system 800 in accordance with the present invention is illustrated in FIG. 8. The system 800 includes a multisensor probe 810, a cable 820, a measurement package 830, a computer 840, and various I/O devices 850 connected to the computer.

[0097] The measurement package 830 drives various sensors of the probe and measures their responses. As discussed above, there may be five sensors to the measurement package including: an optical scattering and absorption spectroscopy instrument; an Optical Coherence Domain Reflectometry instrument (OCDR); an Oxygen Partial Pressure instrument (pO₂); a temperature measurement instrument (T); an electrical impedance measurement instrument (Z). The measurement package may additionally feature, but need not to, an Artificial Intelligence - Pattern Recognizer Engine (AIP) 860.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

[0098] Digital Signal Processors (DSP) 870 can be used to control and pre-process signals which are then fed into the Artificial Intelligence - Pattern Recognizer Engine (AIP) along with the other signals. The AIP 860 may be a specialized processor to perform pattern matching on the data received from the other components of the instrument package. Both artificial neural networks and hierarchical cluster analysis can be employed to classify the data against other data sets such as data sets generated during, for example, clinical trials. Data can also be compared to normal tissue samples at another location within the patient.

[0099] The electronics and processor are preferably configured to take measurements continuously and in real time. Preferably, the electronics and processor are configured to take measurements of the tissue every 1 mm for an needle insertion speed of 1 cm/s and more preferably, every 0.2 mm. This corresponds to sampling rate of at least about 10 Hz and 50 Hz respectively. The above sampling rate provides for determining tissue structure on a microscopic and macroscopic scale (i.e., 10 micron to 10 centimeters).

[0100] The Control Computer 840 can provide a convenient human interface and data management system. It may include, for example, various input/output (I/O) devices such as but not limited to: a graphics display for presenting data in real time, and prompting the operator for inputs; a keyboard for the operator to control the system and input information; a speaker for audible feedback; a microphone for the operator to annotate readings; a foot switch for the operator to tell the system to "tag" or mark specific data points; a printer for hard copy results; a bar code scanner for inputting patient ID; and a communication port to interface with hospital or laboratory information systems and internet.

[0101] FIG. 9 shows a schematic of another tissue identification system 900 in accordance with the present invention. The system 900 includes a multisensor probe 910, a cable 920 that connects the probe to a connector 930 located on the control module 940. The control module 940 includes electromagnetic radiation sources 950 which may be, for example, multiple lasers or white light sources (e.g. "X-strobe" sold by Perkin Elmer Optoelectronics, Inc. Salem, MA).

[0102] A fiber optic splitter 960 splits light from sources 950 into an emission fiber 970 and a reference fiber 975A. In this embodiment, a reference fiber 975B goes to the

WO 03/020119

PCT/US02/28114

probe and returns to a detector 980. The reference fiber 975B preferably extends into the handle of the probe and not into the needle.

[0103] By measuring signals of the reference fiber, fluctuations in light delivery to the tip of the device due to cable motion may be partly accounted for. Fluctuations may occur for a variety of reasons including losses through the fiber due to bends in the fiber. Each of the optical fibers in the probe likely experience similar losses as the reference fiber. This assumption is more accurate if the fibers have a similar numerical aperture, material properties and are tightly packed and possibly bonded within the cable. The fibers can be bonded using a soft polymer compound or silicone.

[0104] The detection system shown in FIG. 9 features an OSAS sensor and light is delivered to the sample via fiber 970. Light is collected by two collection fibers 995, 1010 and is delivered from the connector 930 to separate optical detectors 990, 1000.

[0105] Additionally, light from collection fiber 1010 is split at splitter 1020 to deliver light to a fluorescence optical detector 1030. The fluorescence detector 1030 may be filtered with, for example, notch filters (available from CVI Laser corp. Albuquerque, NM) to block out the excitation laser light.

[0106] Optical detectors within the control module can be a grating spectrometer (e.g. S2000 fiber optic spectrometer, sold by Ocean Optics Inc., Dunedin, FL). Alternatively, the light sources may be modulated (e.g. PMA Laser Diode Modules, supplied by Power Technology Inc., Little Rock, Arkansas) and electronic filters can be used to measure the optical signal at each modulation frequency which is different for each wavelength. When the light sources are modulated, an optical detector can be a silicon photo detector (e.g. PDA55, supplied by ThorLabs Inc. Newton, NJ).

[0107] The tissue identification system 900 may also include an OCDR sensor. The OCDR sensor preferably includes an optical fiber extending to the distal tip of the needle probe 910. Additionally, the control module preferably features an OCDR light source, detector and measurement electronics 1040 (e.g. OCDR system available from OptiPhase Inc., Van Nuys, CA). The OCDR fiber 1050 is used to both deliver and collect light from the needle probe 910.

[0108] The tissue identification system 900 shown in FIG. 9 also features an electrical impedance sensor. The electrical impedance sensor operates with an electronics

WO 03/020119

PCT/US02/28114

module 1060 and may include a three-conductor cable 1070 extending to the distal tip of the probe 910.

[0109] A main electronics control module 1100 may power and control the various components and acquire data from the detectors. Analysis software may process the data and displays results on display 1110. A variety of analysis techniques can be applied including, for example, neural networks as described in U.S. Patent No. 6,109,270 to Mah et al. and hierarchical (and nonhierarchical) cluster analysis as described, for example, in papers by I. J. Bigio, et al, "Diagnosis of breast cancer using elastic-scattering spectroscopy: preliminary clinical results" in *Journal of Biomedical Optics*, 5(2), 221-228, (April 2000) and *Multivariate Data Analysis*, Fifth Edition, by Hair, et al, (1998).

[0110] A preferred algorithm includes comparing measurements from normal tissue to measurements of a suspect tissue area. This can be carried out in real time as the probe is inserted. In particular, tissue proximal to the target tissue provides a baseline value to the suspect tissue. For example, when inserting the probe into the breast to identify suspect tissue, the needle is inserted into the breast in a direction towards the suspect tissue. The breast tissue penetrated proximal to the suspect tissue may be used as a baseline to compare to measurements of the suspect tissue.

[0111] Another procedure includes comparing probe measurements of the suspect or target tissue to probe measurements taken from another body location. For example, the probe may be inserted into left breast tissue to provide a baseline. The probe may then be inserted into the right breast having the suspect lesion. Comparison of the baseline to the suspect tissue indicates whether the suspect tissue is normal.

[0112] Additional information may be used in an analysis to identify the suspect tissue. Additional information (e.g., patient history) may be used to weight or affect measured values to make the diagnosis more accurate. Further, any combination of useful algorithms may be employed with tissue identification system of the present invention so long as one algorithm does not exclude use of another algorithm. Non limiting examples of other algorithms include but are not limited to multiple regression analysis, multiple discriminant analysis and multi-variable pattern recognition.

[0113] FIG. 10 shows a schematic of another tissue identification system 1200 in accordance with the present invention. The system 1200 includes a multisensor probe 1210 coupled to four sensor modules which could be housed in a single control unit module (not

WO 03/020119

PCT/US02/28114

shown). In particular, the system 1200 includes an OCDR sensor, an optical pO₂ and temperature sensor, an electrical impedance sensor, and an OSAS sensor. The OCDR sensor, an optical pO₂ and temperature sensor and electrical impedance sensor may be configured similar to the sensors described above.

[0114] The OSAS sensor includes a control module 1220, a light emitting fiber 1230, and a light collecting fiber 1240. The control module 1220 includes electromagnetic radiation sources 1250 which may be, for example, multiple LEDs (e.g., five different wavelength LEDs), white light sources, or lasers. Light emitted from radiation sources 1250 is coupled into one fiber at first splitter 1260. The light is delivered from first splitter 1260 to a second splitter 1270 where it splits into two optical fibers. One fiber leads to reference detector 1290, and one fiber leads to the sample via emitting source fiber 1230. Back scattered and fluorescence generated at the tissue returns through fiber 1230 and at splitter 1270 couples into a fiber that leads to fluorescence detector 1280. The light delivered to the fluorescence detector 1280 may be filtered with, for example, notch filters (available from CVI Laser Corp., Albuquerque, New Mexico) to block out the excitation laser light.

[0115] Light delivered to the sample reflects, transmits and is absorbed by the sample. A collection fiber 1240 collects radiation from the sample. Light collected in the collector fiber 1240 is then delivered to a third optic splitter 1300 which splits the light into two optics. One optic delivers light to a first detector 1310 which measures, for example, an OSAS signal and one optic delivers light to a second detector 1320 which includes a filter to measure fluorescence. The light delivered to the fluorescence detector 1320 may be filtered with, for example, notch filters (available from CVI Laser corp. Albuquerque, NM) to block out the excitation laser light.

Applications

[0116] Applications for the present invention can vary widely. For example, the present invention may be used to detect cancerous tissue in the breast. The multisensor probe of the present invention may also be used to characterize other types of abnormalities found in other locations of the body. The probe of the present invention may be used *in vivo* as described above or alternatively, the probe may be used to identify tissue *in vitro*. Preferably, the probe of the present invention is configured to measure tissue properties in

WO 03/020119

PCT/US02/28114

real-time and continuously as the probe tip is inserted into a tissue sample. The probe of the present invention is thus effective beneath the surface of an organ or tissue sample (e.g., subcutaneously) and is not limited to merely contacting a surface or surface area of tissue to be diagnosed. While penetrating the tissue sample, signals from the multiple sensors of the probe are immediately processed to quickly diagnosis, identify or characterize the tissue.

[0117] The device of the present invention may also be used in combination with other medical devices. For example, the needle of the multisensor probe may be inserted through a cannula or other tubular structure used in medical procedures.

[0118] The present invention also includes a method and device for determining the approximate size of an abnormality such as a tumor. The size of the tumor could be calculated based on marking the boundaries of the suspicious lesion as discussed above. The distance between the first and second boundary could be stored and used in an algorithm to determine an approximate size of the suspicious lesion.

EXAMPLES

[0119] A multisensor probe in accordance with the present invention was built and tested. The probe featured a needle, a handle for manipulating the handle, an OSAS sensor, and OCDR sensor, and an impedance sensor. The OSAS sensor included a source fiber and two collection fibers. The OCDR sensor included a single mode fiber. The electrical impedance sensor included a central conductor as one electrode and the outer needle wall as the second electrode.

[0120] A xenon flash lamp was used as a light source for the test probe. FIGS. 11A and 11B show the spectrum of light collected by two OSAS fibers during in-vitro testing for normal and malignant tissue respectively. The line or "signature" represented by "channel 2" represents light collected from one optical fiber and the line represented by "channel 3" represents light collected from another optical fiber. The "channel 2" optical fiber was closer (center to center) to the light emitting fiber than the "channel 3" fiber.

[0121] Amplitude as a function of lambda (nm) is plotted in FIGS. 11A and 11B. As evidenced by the data, significant differences in tissue optical properties between normal and malignant tissue are observed. In particular, data corresponding to the malignant tissue (FIG. 11B) differs significantly from the data corresponding to the normal

WO 03/020119

PCT/US02/28114

tissue (FIG. 11A). The differences include but are not limited to the amplitude as well as the slope of the amplitude. Further, the data lines differ at various wavelength ranges such as, for example, from 450 to 550 nm. Accordingly, the test probe of the present invention may be used to detect or differentiate malignant tissue from normal tissue.

[0122] All publications, patent applications, patents, and other references mentioned in this application are incorporated by reference in their entirety. To the extent there is a conflict in a meaning of a term, or otherwise, the present application will control.

[0123] All of the features disclosed in the specification (including any accompanying claims, abstract and drawings), and/or all of the steps of any method or process disclosed, may be combined in any combination, except combinations where at least some of such features and/or steps are mutually exclusive. Each feature disclosed, in this specification (including any accompanying claims, abstract and drawings), may be replaced by alternative features serving the same, equivalent or similar purpose, unless expressly stated otherwise. Thus, unless expressly stated otherwise, each feature disclosed is one example only of a generic series of equivalent or similar features. The invention is not restricted to the details of the foregoing embodiments. The invention extends to any novel one, or any novel combination, of the features disclosed in this specification (including any accompanying claims, abstract and drawings), or to any novel one, or any novel combination, of the steps of any method or process so disclosed.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

CLAIMS

1. A multisensor probe for tissue identification comprising:
an elongate body having a distal section, a distal tip, and a lumen extending through said elongate body to said distal tip;
an optical scattering and absorption spectroscopy sensor configured to deliver and receive light from said distal tip of said elongate body; and
a position sensor configured to measure the depth said distal tip is inserted into said tissue.
2. The multisensor probe of claim 1 further comprising a slideable sheath coaxially disposed over the distal section of said probe, said sheath being retractable from said distal section as said distal section of said elongate body is inserted into said tissue.
3. The multisensor probe of claim 1 wherein said position sensor is selected from the group consisting of an optical sensor, capacitive sensor, resistive sensor, laser ranging, sonic sensor, and a camera.
4. The multisensor probe of claim 1 wherein said position sensor is an optical encoder.
5. The multisensor probe of claim 2 wherein the position sensor is configured to read the position of said sheath relative to said elongate body.
6. The multisensor probe of claim 1 further comprising a handle for manipulating said multisensor probe.
7. The multisensor probe of claim 1 further comprising a marking switch to identify a location in said tissue as said distal section is inserted into said tissue.
8. The multisensor probe of claim 2 further comprising a spring to urge the sheath over the distal section such that when said probe is not in use, said sheath encloses said distal section of said elongate body.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

9. The multisensor probe of claim 1 further comprising a electrical sensor for measuring electrical properties of said tissue.
10. The multisensor probe of claim 9 wherein the electrical sensor comprises a first electrically conducting element and a second electrically conducting element, said first and second electrically conducting elements extending to the distal tip of said elongate body.
11. The multisensor probe according to claim 10 wherein said first electrically conductive element is said elongate body.
12. The multisensor probe of claim 11 wherein the elongate body is a material selected from the group consisting of stainless steel, aluminum, titanium, gold, and silver.
13. The multisensor probe of claim 12 wherein said second electrically conductive element extends through said lumen.
14. The multisensor probe of claim 1 further comprising a memory device capable of storing useful information about the probe.
15. The multisensor probe of claim 1 further comprising an OADR sensor, said OADR sensor comprising an optical fiber extending through said lumen to said distal tip.
16. The multisensor probe of claim 15 wherein the optical scattering and absorption spectroscopy sensor includes at least three optical fibers extending through said lumen to said distal tip.
17. The multisensor probe of claim 16 wherein the elongate body has an outer diameter less than or equal to that of a 18 gauge needle.
18. The multisensor probe of claim 1 further comprising a pO₂ sensor.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

19. The multisensor probe of claim 18 further comprising a temperature sensor.
20. The multisensor probe of claim 19 wherein the temperature sensor and pO₂ sensor utilize a single fiber optic.
21. The multisensor probe of claim 1 wherein the distal tip of the elongate body is sharp.
22. The multisensor probe of claim 21 wherein the distal tip defines a plane and the plane forms an angle with an axis of said elongate body, said angle ranging from 30 to 70 degrees.
23. A multisensor probe for tissue identification, said probe connected to a controller via a cable, said probe comprising:
a needle having a distal tip and a lumen extending through said needle to said distal tip; and
a plurality of optical fibers extending from said controller, through said cable, through said lumen, to said distal tip of said needle wherein at least two of said plurality of optical fibers are optical scattering and absorption spectroscopy fiber optics and wherein at least one of said plurality of optical fibers is an OADR fiber optic.
24. The multisensor probe of claim 23 further comprising a linear optical encoder coupled to said needle to measure position of said distal tip relative to said tissue.
25. The multisensor probe of claim 23 having a configuration as shown in any one of FIGS. 5A-5H.
26. The multisensor probe of claim 23 further comprising a slideable sheath coaxially disposed over a distal section of said needle, said sheath being retractable from said distal section as said needle is inserted into said tissue.

WO 03/020119

PCT/US02/28114

27. The multisensor probe of claim 26 wherein the position sensor is configured to read the position of said sheath relative to said needle.

28. A method for identifying tissue comprising:

manually inserting a multisensor probe as recited in any one of claims 1-27 into said tissue.

29. A tissue detection system comprising:

a multisensor needle comprising a plurality of optical fibers and a position sensor for sensing position of the needle relative to said tissue; and

a controller configured to deliver and collect light through said plurality of optical fibers wherein at least one of said fibers is utilized as an OCDR sensor and wherein at least one said optical fibers is utilized for optical scattering and absorption spectroscopy.

30. The system of claim 29 further comprising at least one electrode for sensing electrical information about the tissue.

31. The system of claim 29 further comprising a sheath which retracts when the needle is inserted into said tissue.

32. The system of claim 31 wherein said position sensor measures said position of said sheath relative to said needle.

33. A multisensor probe for tissue identification, said probe connected to a controller via a cable, said probe comprising:

a handle to manipulate said probe;

a needle joined to said handle, said needle having a distal section, a distal tip and a lumen extending through said needle to said distal tip;

a plurality of optical fibers extending from said controller, through said cable, through said lumen, to said distal tip of said needle;

WO 03/020119

PCT/US02/28114

a sheath slideably disposed around said distal section of said needle, said sheath being retractable into said handle when said distal section of said needle is inserted into said tissue; and

an optical position sensor coupled to said sheath to measure position of said retractable sheath relative to said handle, said position corresponding to the depth of insertion of said needle into said tissue.

34. The multisensor probe of claim 23 comprising a first light collecting fiber extending to a first point and a second light collecting fiber extending to second point wherein each of said first collecting fiber and second light collecting fiber is useful in optical scattering and absorption spectroscopy and wherein said first point is proximal to said second point.

35. The multisensor probe of claim 34 wherein said first point is proximal to said second point from 100 to 700 μm .

36. The multisensor probe of claim 23 comprising a light collecting fiber having a center and a light emitting fiber having a center wherein said center of said light collecting fiber is separated from said center of said light emitting fiber by 175 to 500 μm .

37. The multisensor probe of claim 36 wherein said center of said light collecting fiber is separated from said center of said light emitting fiber by 300 to 500 μm .

38. The multisensor probe of claim 10 wherein said elongate body is made of a conducting polymer.

39. The multisensor probe of claim 14 wherein said memory device is configured to detect whether said probe has been previously used in a tissue identification procedure.

40. The multisensor probe of claim 39 wherein said memory device is configured to prevent said probe from being used more than once.

1/8

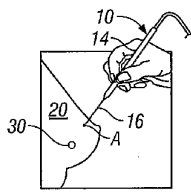


FIG. 1A

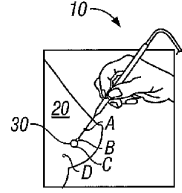


FIG. 1B

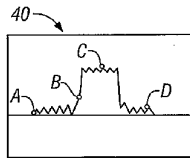


FIG. 1C

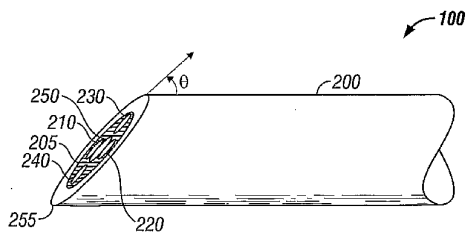


FIG. 2A

WO 03/020119

PCT/US02/28114

2/8

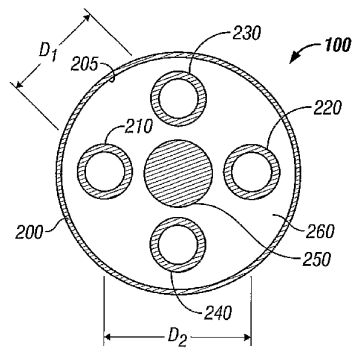


FIG. 2B

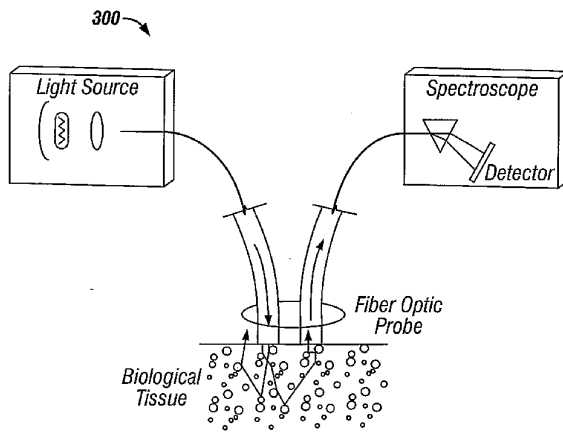


FIG. 3

3/8

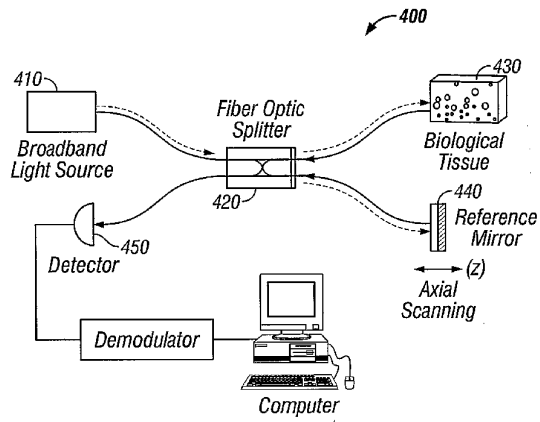
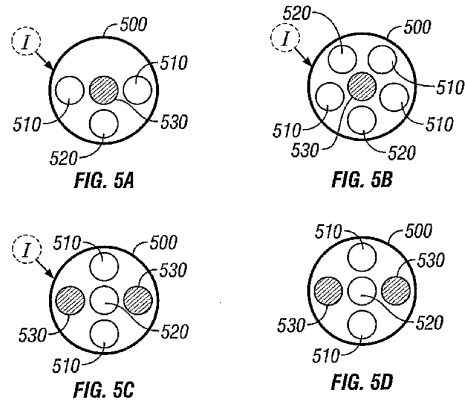


FIG. 4



4/8

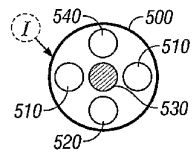


FIG. 5E

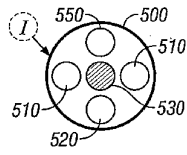


FIG. 5F

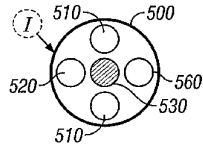


FIG. 5G

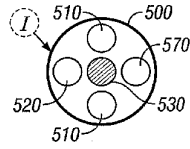


FIG. 5H

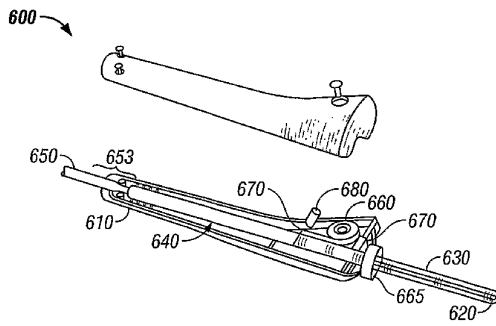


FIG. 6

5/8

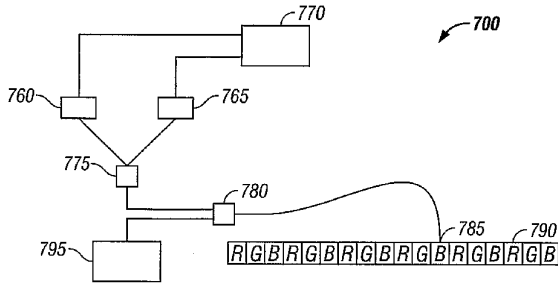


FIG. 7

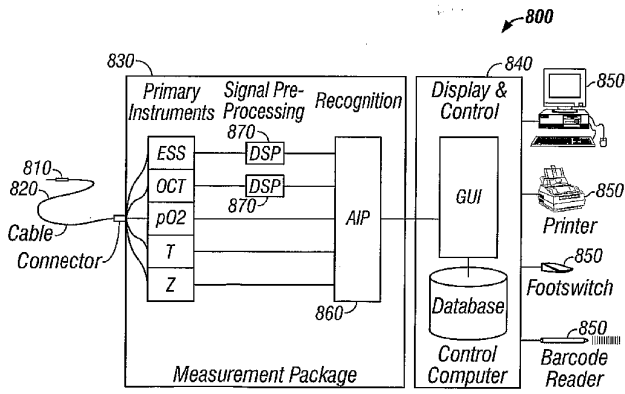


FIG. 8

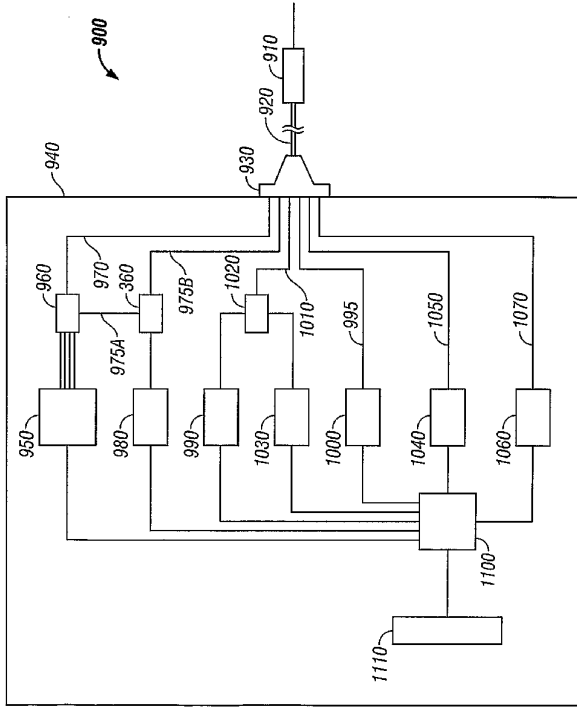
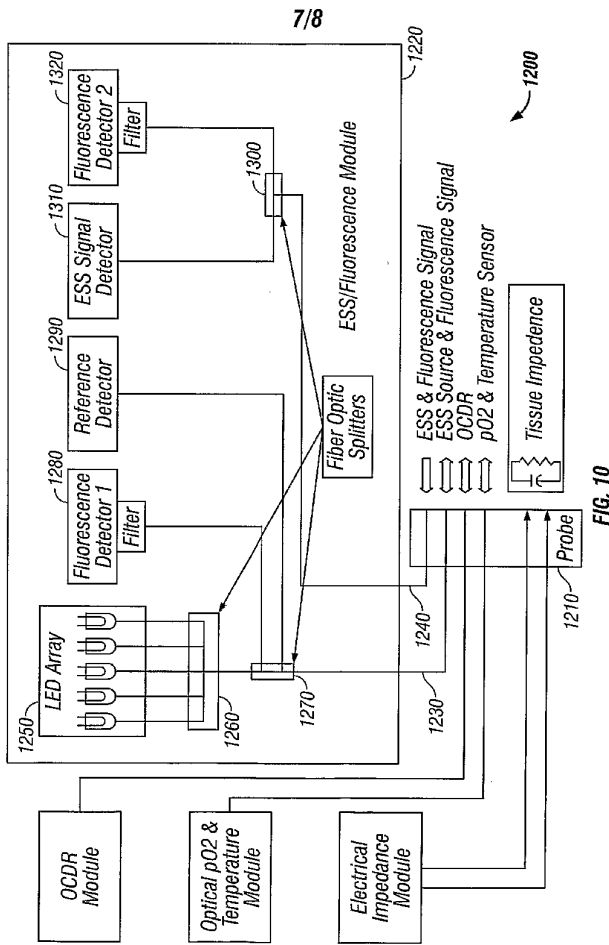


FIG. 9



8/8

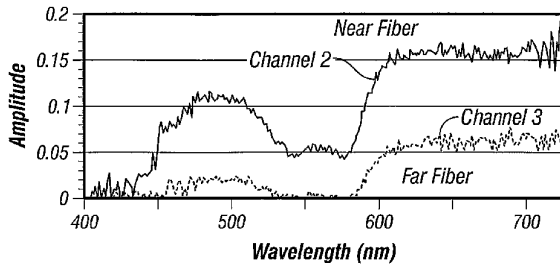


FIG. 11A

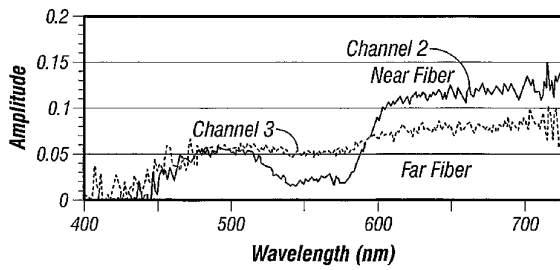


FIG. 11B

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 March 2003 (13.03.2003)

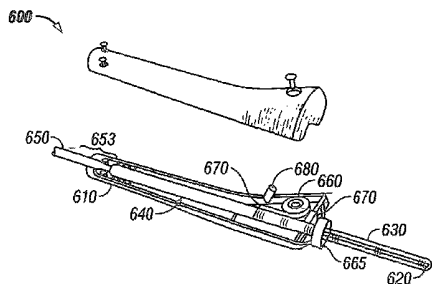
PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/020119 A3

- (51) International Patent Classification: **A61B 5/05**
- (74) Agents: BATT, Richard, R. et al., Morrison & Foerster LLP, 755 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1018 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2002/028114
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 4 September 2002 (04.09.2002)
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/947,171 4 September 2001 (04.09.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): BIOLUMINATE, INC. [US/US]; 7300 Amador Plaza Road, Suite B, Dublin, CA 94568 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): HULAR, Richard [US/US]; 3371 Melendy Drive, San Carlos, CA 94070 (US). DA SILVA, Luiz [US/US]; 1995 Camino Ramon Place, Danville, CA 94526 (US). CHASE, Charles [US/US]; 4684 Pheasant Court, Dublin, CA 94568 (US).
- Published: — with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: MULTISENSOR PROBE FOR TISSUE IDENTIFICATION



(57) Abstract: Disclosed is a multisensor probe (600) for continuous real-time tissue identification. The multisensor probe (600) includes a tissue penetrating needle (620), a plurality of sensors useful in characterizing tissue and a position sensor (670) to measure the depth of the needle into the tissue being diagnosed. The sensors include but are not limited to an optical scattering absorption spectroscopy sensor, an optical coherence domain reflectometry sensor, an electrical impedance sensor, a temperature sensor, a pO₂ sensor, a chemical sensor, and other sensors useful in identifying tissue. The sensors may take the form of a plurality of optical fibers extending through said needle. A retractable sheath (630) may be disposed around the distal section of the needle (620) to protect the needle (620) when not in use. The sheath (630) retracts when the probe (600) is inserted into tissue and the position of the sheath (630) relative to the needle (620) may be measured to determine the needle's depth. Systems and methods for tissue identification are also provided.

WO 2003/020119 A3

WO 2003/020119 A3



(88) Date of publication of the international search report:
29 January 2004

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/28114		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC(7) : A61B 5/05 US CL : 600/407, 101, 109, 114, 117, 121, 125, 129, 124, 178, 182, 300, 342, 373, 424, 425, 476, 476, 547, 549, 461; 604/264, 272 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 600/407, 101, 109, 114, 117, 121, 125, 129, 124, 178, 182, 300, 342, 373, 424, 425, 476, 476, 547, 549, 461; 604/264, 272				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X --- Y	US 6,246,901 B1 (Benaron) 12 June 2001 (12.06.2001), entire document specifically column 4 lines 38-40, figure 3D-F, column 9 lines 20-25, column 14 lines 47-50	1, 3, 4, 6, 7, 14, 21, 22, 28, 39, and 40 2, 5, 8-13, 15-20, 23-27, and 29-38		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> * "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance * "E" earlier application or patent published on or after the international filing date * "L" documents which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) * "O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means * "P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="vertical-align: top;"> * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art * "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance * "E" earlier application or patent published on or after the international filing date * "L" documents which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) * "O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means * "P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art * "&" document member of the same patent family
* "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance * "E" earlier application or patent published on or after the international filing date * "L" documents which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) * "O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means * "P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art * "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 12 December 2002 (12.12.2002)		Date of mailing of the international search report 10 NOV 2003		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Subclassing Officer Marvin Hester Telephone No. (703) 308-0858		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
 G 0 1 N 21/27 G 0 1 N 21/27 B
 A 6 1 B 5/14 3 1 0

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 フラー, リチャード
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 7 0, サン カルロス, メレンディー ドライブ
 3 3 7 1

(72)発明者 ダ シルバ, ルイズ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 2 6, ダンビル, カミノ ラモン プレイス 1 9
 9 5

(72)発明者 チェイス, チャールズ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 6 8, ダブリン, ヒーザント コート 4 6 8 4

F ターム(参考) 2G059 AA06 BB12 CC16 EE02 EE07 EE09 EE12 FF01 FF06 FF08
 GG01 GG02 GG03 HH02 HH06 JJ02 JJ05 JJ17 JJ22 KK04
 MM10
 4C027 AA06 EE01 KK03 KK05
 4C038 KK04 KL01 KL07 KY04
 4C117 XA02 XB01 XD22 XE20 XE23 XE35 XE36 XE37 XF13 XG02
 XG17 XG18

专利名称(译)	用于组织识别的多传感器探头		
公开(公告)号	JP2005501586A	公开(公告)日	2005-01-20
申请号	JP2003524438	申请日	2002-09-04
[标]申请(专利权)人(译)	生物发光网站公司		
申请(专利权)人(译)	生物发光伊藤, 在公司		
[标]发明人	フラーリチャード ダシルバルイズ チェイスチャールズ		
发明人	フラー, リチャード ダシルバ, ルイズ チェイス, チャールズ		
IPC分类号	G01N21/17 A61B5/00 A61B5/01 A61B5/05 A61B5/145 A61B5/1459 A61B10/00 A61B17/00 A61B19/00 G01N21/27		
CPC分类号	A61B5/6848 A61B5/0066 A61B5/0071 A61B5/0075 A61B5/0084 A61B5/061 A61B5/145 A61B5/6885 A61B2017/00796 A61B2090/062 A61B2562/0242		
FI分类号	A61B10/00.E A61B10/00.T A61B5/00.101.H A61B5/05.B G01N21/17.620 G01N21/27.B A61B5/14.310		
F-TERM分类号	2G059/AA06 2G059/BB12 2G059/CC16 2G059/EE02 2G059/EE07 2G059/EE09 2G059/EE12 2G059/FF01 2G059/FF06 2G059/FF08 2G059/GG01 2G059/GG02 2G059/GG03 2G059/HH02 2G059/HH06 2G059/JJ02 2G059/JJ05 2G059/JJ17 2G059/JJ22 2G059/KK04 2G059/MM10 4C027/AA06 4C027/EE01 4C027/KK03 4C027/KK05 4C038/KK04 4C038/KL01 4C038/KL07 4C038/KY04 4C117/XA02 4C117/XB01 4C117/XD22 4C117/XE20 4C117/XE23 4C117/XE35 4C117/XE36 4C117/XE37 4C117/XF13 4C117/XG02 4C117/XG17 4C117/XG18		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	09/947171 2001-09-04 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

多传感器探头连续实时连续组织识别 (600)。多传感器探头 (600) 包括组织穿透针 (620)，可用于组织表征的多个传感器以及测量正在进行诊断的组织中针的深度的位置传感器 (670)。其传感器包括光散射吸收光谱传感器，光学干涉域反射计传感器，电阻抗传感器，温度传感器，pO₂传感器，化学传感器和其他用于组织识别的传感器但不限于。Sansar可以采用延伸穿过该针的多根光纤的形式。可伸缩护套 (630) 可围绕针 (620) 的远端位置放置以在不使用时保护针 (620)。

