

(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2012-529318

(P2012-529318A)

(43) 公表日 平成24年11月22日 (2012. 11. 22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 8/00 (2006.01)	A 6 1 B 8/00	2 G 0 4 7
G 0 1 N 29/00 (2006.01)	G 0 1 N 29/00 5 0 1	4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2012-514412 (P2012-514412)	(71) 出願人	509129635 ユニフェルシテイ トウェンテ オランダ国 エンエル 7 5 2 2 エヌベ ー エンスヘーデ ドリーネルロラン 5
(86) (22) 出願日	平成22年5月26日 (2010. 5. 26)	(74) 代理人	110001195 特許業務法人深見特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成24年1月6日 (2012. 1. 6)	(72) 発明者	ステーネルベン, ウィーデルト オランダ, エン・エル 7 5 4 6 ベー・ テー エンスヘーデ, ムルデルマンスフク 、3 4
(86) 国際出願番号	PCT/EP2010/057258	F ターム (参考)	2G047 AA12 AC13 BC13 CA04 EA10 4C601 DD08 DE16 EE09 JB37
(87) 国際公開番号	W02010/142530		
(87) 国際公開日	平成22年12月16日 (2010. 12. 16)		
(31) 優先権主張番号	09162394.2		
(32) 優先日	平成21年6月10日 (2009. 6. 10)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光子吸収係数測定のための装置および方法

(57) 【要約】

本発明は、組織内の定量的な光子吸収係数の測定に適した方法および装置に関し、装置は光子を生成するのに適した第1の光源と、測定光の強度、周波数、周波数偏差および位相シフトの少なくとも1つを測定するのに適した光測定素子と、組織内の規定の体積要素において規定の音波パターンの生成に適した超音波源とを備え、超音波源は、組織内の規定の体積要素に入射する、第1の光源または第2の光源から生じる光をラベリングするのに適しており、装置は、さらに超音波を測定するのに適した超音波測定素子を備え、超音波は組織内の規定の体積要素から生じ、組織内の規定の体積要素に入射する第1の光源の光によって生成される。

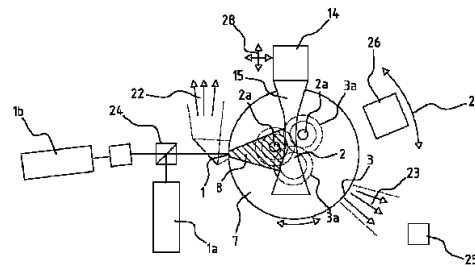


FIG. 5

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

組織（ 7 ）における定量的な光子吸収係数（ μ_a ）の測定に適した装置であって、前記装置は、

光子を生成するのに適した第 1 の光源（ 1 a ）と、

測定される光の強度、周波数、周波数偏差および位相シフトのうちの少なくとも 1 つを測定するのに適した光測定素子（ 2 5 ）と、

前記組織（ 7 ）内の規定の体積要素（ 2 ）における規定の音波パターン（ 1 5 ）の生成に適した超音波源（ 1 4 ）とを備え、

前記超音波源（ 1 4 ）は、前記第 1 の光源（ 1 a ）または前記第 2 の光源（ 1 b ）から発せられ、前記組織（ 7 ）内の前記規定の体積要素（ 2 ）に入射する光のラベリングに適しており、

前記装置は、超音波測定素子（ 2 6 ）をさらに備え、前記超音波測定素子（ 2 6 ）は、超音波の測定に適しており、超音波は、前記組織（ 7 ）内の前記規定の体積要素（ 2 ）から生じ、前記組織（ 7 ）内の前記規定の体積要素（ 2 ）に入射する、前記第 1 の光源（ 1 a ）の光によって生成される、装置。

【請求項 2】

前記光源（ 1 a , 1 b ）はレーザであり、好ましくは、パルス方法または変調方法で光を投与するように構成される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記第 2 の光源（ 1 b ）は、好ましくは、前記第 1 の光源（ 1 a ）によって生成された光と同じ波長の光を生成するように構成される、先行する請求項のいずれかに記載の装置。

【請求項 4】

前記超音波源（ 1 4 ）は、焦点（ 1 5 ）を提供するように構成された、たとえば音波の交差ビームを提供するように構成された、多数の音源素子を備える、先行する請求項のいずれかに記載の装置。

【請求項 5】

前記第 1 の光源（ 1 a ）は、第 1 の位置（ 1 ）および第 2 の位置（ 3 ）に適用されるように構成され、前記第 2 の光源（ 1 b ）は、第 1 の位置（ 1 ）に適用されるように構成され、前記光測定素子（ 2 5 ）は、実質的に第 2 の位置（ 3 ）に適用されるように構成される、先行する請求項のいずれかに記載の装置。

【請求項 6】

前記第 1 の光源（ 1 a ）および前記第 2 の光源は第 1 の位置（ 1 ）に適用されるように構成され、前記光測定素子は、実質的に前記第 1 の位置（ 1 ）に同様に適用されるように構成される、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の装置。

【請求項 7】

前記光測定素子および前記超音波測定素子に少なくとも通信可能に接するプロセッサが設けられ、前記プロセッサは、前記光測定素子（ 2 5 ）によって与えられる情報から、光のどの部分が前記規定の体積要素（ 2 ）から生じたかを推論するように構成される、先行する請求項のいずれかに記載の装置。

【請求項 8】

前記プロセッサは、前記第 2 の光源（ 1 b ）によって生成された光の量、および前記規定の体積要素（ 2 ）から生じるラベリングされた光の量から、前記規定の体積要素（ 2 ）に実際に入射する、前記第 1 の光源（ 1 a ）から生じた光の量をさらに推論するように構成される、請求項 4 に記載の装置。

【請求項 9】

前記プロセッサは、前記組織（ 7 ）内の前記規定の体積要素（ 2 ）で生成された測定音、および前記組織（ 7 ）内の前記規定の体積要素（ 2 ）に実際に入射する光の量から、前記組織（ 7 ）内の前記規定の体積要素（ 2 ）の固有の光子吸収係数（ μ_a ）をさらに推論

10

20

30

40

50

するように構成される、請求項 5 に記載の装置。

【請求項 10】

前記装置は、前記組織（7）内の連続する規定の体積要素（2）を測定し、各々の前記規定の体積要素（2）のそれぞれの固有の光子吸収係数（ μ ）を推論することによって、前記組織（7）の少なくとも一部を走査するように構成され、

前記装置は、さらに、そのようにして生成されたデータから、前記組織（7）のグラフィック表現を生成するように構成され、

異なる固有の吸収係数（ μ_a ）を有する、異なる範囲は視覚的に判別可能に構成される、先行する請求項のいずれかに記載の装置。

【請求項 11】

前記光源（1a, 1b）および／または前記超音波源（14）は、個々のソースのアレイまたは行列を備え、前記超音波測定素子（26）および／または前記光測定素子（25）は、個々の測定センサのアレイまたは行列を備える、先行する請求項のいずれかに記載の装置。

【請求項 12】

組織内の定量的な光子吸収係数の測定に適した方法であって、前記方法は、

- ・請求項 1 ～ 11 のいずれかに記載の装置を準備するステップと、
- ・検査対象の前記組織（7）内の規定の体積要素（2）において規定の音波パターン（15）を生成するステップと、
- ・前記第 1 の光源（1a）および前記第 2 の光源（1b）で前記検査対象の組織を照射するステップと、
- ・前記規定の体積要素（2）における前記規定の音波パターン（14）によって、前記規定の体積要素（2）に入射する光をラベリングするステップと、
- ・前記組織（7）を出る、ラベリングされた光の量を測定するステップと、
- ・前記規定の体積要素（2）に実際に入る、前記第 1 の光源（1a）から生じた光の量を算出するステップと、
- ・前記組織（7）内で生成した音の量を、前記組織の表面において測定するステップと、
- ・前記組織の表面における、測定された音の量から、前記規定の体積要素（2）内で生成された音の量を算出するステップと、
- ・前記第 1 の光源（1a）から前記規定の体積要素（2）に入った、算出された光の量と、前記規定の体積要素（2）で生成された音の量とから、前記組織（7）内の前記規定の体積要素（2）の固有の光子吸収係数（ μ_a ）を推論するステップとを備える、方法。

【請求項 13】

前記組織（7）の部分を通じて前記規定の体積要素（2）を連続的に移動させて、各々の体積要素（2）において固有の光子吸収係数（ μ ）を定義するために請求項 12 に記載された測定ステップを各々の移動の後に実行することによって、検査対象の前記組織（7）の一部が走査される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記組織（7）の二次元または三次元のグラフィック表現は、各々の体積要素（2）における前記固有の吸収係数（ μ_a ）を視覚化して、各々の体積要素（2）のグラフィックな視覚化表現を、前記検査対象の組織内のそれぞれの体積要素の測定された場所に対応する、二次元または三次元の場所に配置することによって構成される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】

固有の光子吸収係数（ μ_a ）は、問題となる前記組織の固有の特性を表現することが可能である、請求項 9 ～ 11 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本発明は、光子吸収係数測定のための装置および方法に関する。より具体的には、本発明は、規定の光パルスで照射したときに規定の体積要素内で生成される音の量を測定することによる、その規定の体積要素内での光子吸収係数の計算上の推論に関する。

【背景技術】

【0002】

当該技術分野において、この技術は光音響測定または光学音響測定と呼ばれる。多数の規定の体積の、固有の光子吸収係数が推論される場合に、材料または組織の一部の固有の光子吸収係数のグラフィック表現を生成することができる。この技術は、光音響イメージングまたは光学音響イメージングと呼ばれる。

【0003】

この技術を実行するために用いられる装置は、食物、および、たとえば生体組織のような組織の材料、構造の、たとえば非破壊試験用途において、たとえば二次元または三次元イメージングに適用可能である。

【0004】

当該技術分野において、パルス光源または変調光源が、組織サンプルの固有の領域を照射し、超音波トランスデューサのアレイが、そのパルス光によって組織サンプル内に生成された音圧波を測定する。圧力トランスデューサのアレイで得られたデータから、適切なデータ処理を通じて、組織サンプルの定量的な光音響画像を生成することができる。この技術は、たとえば国際出願WO 2007/084771に記載されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、光散乱の現象のため、当該分野における光音響方法および装置は、組織内の光子吸収係数および/または発色団(chromophore)濃度を、絶対的に定量化することが基本的にできないということに悩まされる。

【0006】

したがって、この発明の目的は、当該技術分野における光音響イメージングのための装置および方法の利点を、維持および/または改善しつつ、その装置および方法の上述の問題および/または他の問題を和らげ、あるいは解決することである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

この目的および/または他の目的は、組織内の定量的な光子吸収係数の測定に適した装置によって達成され、装置は、光子を生成するのに適した第1の光源と、測定される光の強度、周波数、周波数偏差、および位相シフトのうちの少なくとも1つを測定するのに適した光測定素子と、組織内の規定の体積要素内において規定の音波パターンを生成するのに適した超音波源とを備え、超音波源は組織内の規定の体積に入射する、第1の光源または第2の光源から発せられた光をラベリングするのに適している。装置は、さらに、超音波を測定するのに適した超音波測定素子を備え、その超音波は、組織内の規定の体積要素から発せられて、組織内の規定の体積要素に入射する光によって生成される。

【0008】

上記の目的および/または他の目的は、同様に、組織内の定量的な光子吸収係数の測定に適した方法によって達成され、その方法においては、上記の装置が設けられ、規定の音波パターンは、検査対象の組織内の規定の体積要素内で生成され、検査対象の組織は第1および第2の光源で照射され、規定の体積に入射する光は、規定の体積要素内の規定の音波パターンによってラベリングされ、その組織を出る、ラベリングされた光の量が測定され、第1の光源から発せられた、規定の体積要素に実際に入射する光の量が算出され、組織内で生成された音の量が、その組織の表面で測定され、測定された音量から、規定の体積要素内で生成された音の量が算出され、組織内の規定の体積要素の光子吸収係数の量は、第1の光源から発せられて規定の体積要素に入射する光の算出量、および規定の体積要素内で生成された音の量から推論される。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 9 】

規定の体積要素から発せられる光をラベリングすることにより、測定された光の強度は、ラベリングされていない光を補正することができる。したがって、規定の体積要素を通る光束を、より一層正確に計算することができる。

【 0 0 1 0 】

規定の体積要素が受ける光の線量および生成された音響パターンから、固有の光子吸収係数が算出され得る。したがって、規定の体積が受ける光の線量が、より正確にわかるならば、規定の体積のより一層正確な、固有の光子吸収係数を算出することができる。組織内の多数の規定の体積の、このより正確に知られた固有の光子吸収係数によって、定量的な画像を光子吸収係数から生成することができる。

10

【 0 0 1 1 】

したがって、この開示に記載された実施の形態は、光音響技術における定量化の問題において飛躍的な進歩を提供する。乳癌のような大病の診断のための真に定量的な機能的および分子イメージングへの本質的なステップが、したがって提供される。

【 0 0 1 2 】

さらなる利点は、この定量化が、組織を通り伝搬する光の、最小の数値モデルおよび/または計算上のモデルに依拠することである。定量化する能力は、したがって、その技術の固有の特性となった。

【 0 0 1 3 】

本発明のさらなる局面は、光源がレーザであり、レーザは、好ましくは、パルス方法で光を照射するように構成される。レーザ光を適用することによって、明確に定義された、一般的には同相である光源が提供され、それにより、これ以前に記述されるような、音響光学ラベリングによるラベリングされた部分を、容易に検出することができる。

20

【 0 0 1 4 】

明確に定義された光の1つのパルスまたはパルスの組を適用することにより、適切に定義された音圧波を生成することができ、その音圧波は明確に、かつ、より現実的に検出可能である。

【 0 0 1 5 】

開示の別の局面は、装置が、プロセッサを有し、プロセッサは少なくとも光測定素子と超音波測定素子とに通信可能に接している。このプロセッサにより、適用された光の量、測定される光の量、適用された音響エネルギーの量、および測定される音響エネルギーの量といった入力データから、体積要素の固有の光子吸収を算出することができる。ここで、プロセッサは、光測定素子によって与えられた情報から、光のどの部分が、規定された体積要素から発せられたかを推論するように構成される。

30

【 0 0 1 6 】

より特定のには、プロセッサは、光源によって生成された光の量、および規定の体積要素から発せられた光の量から、その規定された体積要素に実際に入射する光の量を推論するように構成することができる。プロセッサは、さらに、組織内の規定の体積内で生成された、測定された音、および組織内の規定の体積に実際に入射する光の量から、組織内の規定の体積の固有の光子吸収係数を推論するように構成することができる。

40

【 0 0 1 7 】

この開示の別の局面において、装置は、組織内の連続した規定の体積を測定して、各々の規定の体積のそれぞれの固有の光子吸収係数を推定することにより、組織の少なくとも一部分を走査するように構成され得る。装置は、さらに、そのようにして生成されたデータから、組織のグラフィック表現を生成するように構成され、異なる固有の吸収係数を有する、異なる範囲は、視覚的に判別可能となるように構成される。そのようなグラフィック表現を生成することにより、異なる領域を可視化することができる。したがって、問題となる組織の検査は、組織内の光子吸収係数の逸脱を明らかにすることができ、したがって診断における強力な補助となり得る。

【 0 0 1 8 】

50

この開示の別の局面は、光源および／または超音波源は、個々のソースのアレイまたは行列を備え得るとともに、超音波測定素子および／または光測定素子は、個々の測定センサのアレイまたは行列を備える。

【 0 0 1 9 】

アレイを適用することによって統計計算が実行可能であり、組織の露光量および／または生成された圧力波の起源を、より正確に決定することができる。アレイを適用することにより、より同時的な測定を実行することができる。

【 0 0 2 0 】

この発明をより明らかにするために、図面を参照して例示的な実施の形態が説明される。図面では、以下のことが表わされる。

10

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 1 】

【図 1】最先の技術に従う装置および方法が適用される、組織サンプル概略図を表わす。

【図 2】散乱効果が示される、検査対象の組織の一部の概略的断面図を示す。

【図 3】概略的に描かれた、光子のあり得る軌跡をともなう、検査対象の組織の一部の概略的な三次元図を表わす。

【図 4】光の音響的ラベリングの概略的表現を表わす。

【図 5】本発明の実施の形態に従う検出装置の概略図を表わす。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 2 】

20

図面は、本発明の特定の例示的な実施の形態を表わし、本発明を任意の方式または形式において制限するものであると見なされるべきではない。図面において、同一または対応する要素に対して、同一または対応する参照符号が用いられる。

【 0 0 2 3 】

明細書および請求項を通じて、「フルーエンス (fluence)」との表現は、通常に適用された放射量フルーエンスに限定されると見なされるべきではないが、単位面積当たりの組織内の点に蓄積される光エネルギーの全量であると理解されるべきである。

【 0 0 2 4 】

「線量 (dose)」との表現は、組織内の規定の体積要素における光エネルギーの全量に限定されると見なされるべきではないことが理解されるべきである。

30

【 0 0 2 5 】

「固有の、または定量的な光子吸収 (specific or quantitative photon absorption)」との表現は、容量分析で吸収される光子の量および光子の全部の線量の比に限定されると見なされるべきではないということが理解されるべきである。

【 0 0 2 6 】

「ラベリング (labeling)」との表現は、光波のような電磁波の一部に、その波が他の光から認識および区別が可能のように、固有の周波数および／または変調を重畳あるいは重ね合わせるものと限定するものと見なされるべきではなく、結果的に、ラベリングされていない同じ光源から発生するものと理解されるべきである。

【 0 0 2 7 】

40

この発明に従う装置および方法の適用の 1 つの分野は、通常の生体内組織の中の異常な組織に目印を付けることである。癌組織または慢性的に損傷を受けた組織のようなこれらの異常な組織は、しばしば、健常な組織と光子吸収係数の点で異なる。

【 0 0 2 8 】

光音響イメージング (PA) は、正常な組織に対して光吸収係数がずれていることに基づく、組織の異常を研究するための比較的新しい技術である。この技術は、光が組織構造で吸収されるという物理的原理に基づく。この吸収は、局所的な温度上昇を発生させ、その温度上昇は、局所的に、そして比較的急速に、局所的な固有の密度を変化させる。この密度の突然の上昇、および、それによる組織材料の局所的な膨張は、組織内で測定可能な音波を生成するであろう。

50

【 0 0 2 9 】

光子吸収は、問題となる組織の固有の特性に依存し、たとえば赤色の光が用いられるとき、それは、たとえば比較的多量の血液を有する組織が強い吸収を示すであろう場合に、比較的強い音波を生成する。一方、僅かな血液を有する組織は、比較的低い吸収を有し、したがって、比較的少ない容積測定 of 膨張 (volumetric expansion) は、少ない音波のみを生成する。

【 0 0 3 0 】

問題となる組織の相対的吸収に加えて、問題となる組織の他の物理的特性が、また、そのように生成される音の強度を変化させることができる。たとえば、問題となる組織の固有の弾性、固有の熱膨張、および固有の熱容量は、生成された音の強度に影響を与えることができる。

10

【 0 0 3 1 】

光音響において、短い光パルスの光子吸収が、そのように超音波の放出をもたらす熱弾性応力を発生させる。これらは、混濁媒体中の吸収物質の画像化を、三次元で、高い空間分解能で可能にする。

【 0 0 3 2 】

組織内の固有の光子吸収係数および / または発色団濃度の絶対的な定量化は、組織内の励起光の局所的フルーエンスが既知であることを必要とする。規定の体積内の局所的フルーエンスおよび生成された測定音から、固有の光子吸収を算出することができる。

【 0 0 3 3 】

この適用例において、局所的に明確に定義された、集束された (focused) 超音波場の適用によって、規定の体積要素の局所的フルーエンスを推定することが提案される。超音波場の焦点は規定の体積に一致し、体積要素をそのように現実に定義することができる。

20

【 0 0 3 4 】

超音波焦点の規定の体積要素を横切る光は、音により駆動される屈折率変動および散乱中心の動きを通じて、位相変調されるであろう。したがって、規定の体積要素を通過する固有の光は、ラベリングされて識別可能となる。いわゆる音響光学 (AO) 効果によってそのようにラベリングされた光は、たとえば干渉法によって検出可能である。規定の体積の超音波場の焦点を適用することにより、局所的吸収係数は、光の入射および検出の固有の位置を用いて、光音響および音響光学測定に基づいて計算可能である。

30

【 0 0 3 5 】

この開示において記述されるような測定技術において、重要な基本的特性は、光が、2つの方向に等しい確率で、散乱媒体を通り任意の経路を伝搬することができるということである。これは、単一の光子が混濁媒体を通じて固有の距離に亘り、一方端から他方端へと到達するであろう確率が、光子が同じ固有の距離を通じて反対の方向に到達するであろう確率に等しいことを意味する。この現象が関連すると考えられる理由は、以後においてさらに説明される。

【 0 0 3 6 】

悪性腫瘍は、健常な組織と比較されたときに、増加するヘモグロビン含有量および、より低い部分的酸素圧によって、しばしば特徴付けられる。それらの吸収コントラストに基づくそれらの量の画像化は、さまざまな種類の軟部組織癌の診断を改善する可能性がある。他の異常あるいは病気に関連する組織もまた、コントラスト媒介の適用の有り、無しのいずれかで、吸収コントラストによって観察可能である。その例は、低酸素症または光学染料で視覚化される歩哨リンパ節によってしばしば特徴付けられる、慢性的な組織の損傷の位置である。

40

【 0 0 3 7 】

光音響は、その特性が、光音響を高い画像深さおよび高い解像度を有するデータを提供するための優れた候補にする、比較的新しい画像モダリティである。たとえば、乳癌を持つ患者の乳房組織が 1064 nm の波長を有する光源で照射された場合、腫瘍を含む乳房組織の薄片の再構築された光吸収の分布が、問題となる腫瘍の位置およびサイズを、1 c

50

mを超える深さであっても明確に視覚化することができる。

【0038】

乳房の腫瘍は、隣接する正常な乳房の組織に比較すると高濃度のヘモグロビンのために、正常な乳房組織に対して高い吸収を示すことができる。そのような画像は、たとえば、S. マノハー (Manohar, S.) らの「近赤外光音響を用いた、人体乳房における生体内の非侵襲の癌の画像化の初期結果 ("Initial results of in vivo non-invasive cancer imaging in the human breast using near infrared photo acoustic")」(Optics Express 2007 15(19), p.12277-12285) に提示されて述べられているように、光音響マンモスコープ (mammoscope) を用いて生成することができる。

【0039】

せいぜい、そのような画像は、単位体積当たりの局所的な吸収エネルギー量の空間的分布を示す。しかしながら、この、局所的に吸収されたエネルギー量は、局所的な光子吸収係数および局所的に利用可能な光の量の両方に依存する。

【0040】

光音響イメージングの最先の技術において、これらの量は、別々に測定することができないが、このことは、組織内の規定の体積における固有の光子吸収係数の値の推論または算出を基本的にもたらしすることができず、したがって前記の体積中における(酸素)ヘモグロビンのような、たとえば発色団の定量化を妨げる。

【0041】

これらの理由により、固有の光子吸収係数の適切なグラフィック表現は、発色団の局所的な存在量を明確に視覚化することができるが、現在に至るまで不可能である。

【0042】

したがって、生体組織内の発色団の局所的濃度の絶対的な単位での測定に対する必要性が存在する。好ましくは、これらの濃度は、絶対的に、三次元でグラフィックに表現可能である。そのように実行するために、この定量化は、局所的に存在する光子吸収係数の三次元データを必要とする。

【0043】

生物学的組織における発色団の絶対的濃度のグラフィック表現は、光および音の2種類の相互作用の独創的な組合せによって実行可能である。第1の相互作用は、光音響 (PA) として知られるが、光音響において、上記のように、短い光パルス、または高速に変調された光源を用いて、熱弾性生成を通じて超音波が生成される。第2の相互作用は音響光学 (AO) 効果であり、光子の音響光学ラベリングが、集束した超音波を用いて実行される。

【0044】

図1において、当該技術分野で実行される、光弾性イメージングの概略的な表現が示される。光音響イメージング (PAI) は、パルス光または変調光の吸収による、音波の熱弾性生成に基づく。たとえばナノ秒パルス1のような短い光パルスの吸収は、組織7のような混濁媒体内の吸収要素2の温度の小さな局所の上昇をもたらすことができる。これは、結果として、局所的応力をもたらす吸収組織の制限された膨張をもたらす。これらの内部応力は、図1において同心円として表わされる超音波3の放出によって緩和され得る。混濁媒体7の表面4における十分な数の離散した場所iで、超音波圧力波 $p_i(t)$ を放出する時間が測定される場合に、超音波の発生源を三次元で再構築することができる。発生源の位置を再構築するさまざまな方法の1つは(最も定量的な方法ではないが)、たとえば遅延和アルゴリズムであり、遅延和アルゴリズムは、すべての検出信号に適切な時間遅延を与えてそれらを足し合わせることによって、組織内の固有の場所における光音響源強度を検索するものであり、それは、図1において機能ボックス5によって表わされる。

【0045】

遅延和アルゴリズムに加えて、反射モード信号に対する画像再構築の、より定量的な方法もまた開発されたが、たとえば、それはフーリエ領域アルゴリズムである。初期圧力分布の別の適切な再構築は断層逆投影アルゴリズムで得ることができ、断層逆投影アルゴリ

10

20

30

40

50

ズムは物体の輪郭または表面に沿ってデータを取得することを必要とする。

【 0 0 4 6 】

P A I は、小動物およびヒトの両方において、血管の生体内イメージングにうまく適用されてきた。ファントムにおいては 3 0 - 3 5 mm の画像深さを達成することができ、一方、超音響マンモグラフィの臨床試験においては 1 8 mm の深さを達成できる。この開示によって提供されるようにさらなる技術的な洗練で、深く埋込まれた発色団の超音響イメージングが、数秒から数分内で実行されることができる。超音響イメージングの傑出した長所は、それが、生体の発色団の光吸収によって提供される高いコントラストを、他方では組織の超音波に対する大きな透過性と組合せることである。純粋に光学的な方法と異なり、超音響イメージングの解像度は光散乱によって劣化しない。

10

【 0 0 4 7 】

十分に短い光パルスが組織に適用されるならば、光弾性で生成された初期局部圧力 p_0 は、そのパルスの直後および応力緩和の開始前には、次のようになる。

【 0 0 4 8 】

$$p_0 = \Gamma \Phi c \varepsilon_a = \Gamma \Phi \mu_a \quad (1)$$

Γ はグリュナイゼン係数であり、 Φ は局部光フルーエンスであり、 c は発色団の濃度であり、 ε_a は、発色団のモル光吸収係数であり、 μ_a はすべての局部吸収係数である。組織表面で測定された超音波圧力波 $p_i(t)$ から、組織内の初期圧力分布 p_0 を再構築することができる。しかしながら、絶対的な発色団濃度のこの決定は、組織内の局部フルーエンス Φ (発色団を局部的に励起する光エネルギーを与える) が知られていないという事実によって妨げられる。この定量化の問題および、この発明に従うその問題の解決方法が以下に説明される。

20

【 0 0 4 9 】

すなわち、知られていない吸収係数 $\mu_a(x, y, z)$ および光フルーエンス $\Phi(x, y, z)$ の知られていない空間分布の両方における初期圧力 $p_0(x, y, z)$ の依存性が以下において解決されるであろう。

【 0 0 5 0 】

組織 7 のような散乱媒体 7 a 内のある特定の点 A (図 2 参照) における局部フルーエンスは、点 A に到達する前の光子によってアドレスされた媒体 7 a の全部分における散乱および吸収特性に依存する。すなわち、点 A において生成された初期圧力 p_0 は、非線形方式で、図 2 において示されたような影付きの領域 8 の全体における吸収および散乱特性に依存するであろう。この図において、初期パルス 1 b は、光子経路 9 および 1 0 によって概略的に示されているように、個々の光子経路において散乱するが、最終的に点 A に到達する。

30

【 0 0 5 1 】

局部光子吸収係数を見つける場合の別の障害は、初期圧力 p_0 の再構築における試みと、グリュナイゼン係数 Γ における空間的な変動である。第 1 の評価は、後者が検査対象の組織において一定であるということであり得る。これは正しくないが、第 1 の評価理由により、この一般化は、光子吸収係数の正確な計算における重要な損失なしに実行可能である。

40

【 0 0 5 2 】

既に述べたように、局部光子吸収係数を見つける場合の別の障害は、散乱係数である。この現象は、検査対象の組織を通じて局部フルーエンスを算出することを極端に難しくさせる。

【 0 0 5 3 】

当該技術分野において、光伝搬のモデリングに基づき、補正方法を適用することによって散乱係数をモデリングするためのさまざまな試みが提案されてきた。第 1 のアプローチは、検査対象の組織が均一の散乱を有するということであり得る。さらなるモデルは、検査対象の組織の空間的に変化する散乱特性をモデリングするために、統計アルゴリズムを適用する。したがって、フルーエンスの計算的な定量化は、洗練されたアルゴリズムであ

50

っても、比較的不十分なままである。

【 0 0 5 4 】

本発明において、規定の体積要素を通るフルーエンスは、もはや計算されず、その代わりに、超音波焦点による、ラベリングされた光によって測定される。図 3 において、例が与えられるが、その例において、位置 1 における注入点から、媒体 7 内の規定の体積要素 2 を通じて、位置 3 における検出ウインドウまでの多数の光子軌跡のうちのいくつかの光子軌跡 1 1 , 1 2 , 1 3 が示される。

【 0 0 5 5 】

位置 1 から規定の体積要素 2 を通じて位置 3 に至る多くの光子経路の各々は、同じ確率 $Pr(1, 2, 3)$ で逆方向に伝搬することが可能であり、内部の正反射は無視できるということが与えられ、散乱位相関数は光子の入射の方向とは独立であるということが与えられる。

【 0 0 5 6 】

光子が位置 1 から規定の体積要素 2 まで、または規定の体積要素 2 を通じて位置 1 から位置 3 まで、任意の経路に沿って移動する確率は、 $Pr(1, 2)$ および $Pr(1, 2, 3)$ によってそれぞれ示される。さらに、位置 1 において注入される光子の、規定の体積要素 2 におけるフルーエンスは Φ_{12} によって示される。このフルーエンス Φ_{12} は、光子が任意の軌跡 1 1 , 1 2 または 1 3 に従って規定の体積要素 2 に到達する確率に依存するので、 $\Phi_{12} = Pr(1, 2)$ との仮定は妥当である。光子が位置 3 において注入されるならば、等価な考察が成立する。すなわち、次のように書くことができる。

【 0 0 5 7 】

$$\Phi_{12} = Pr(1, 2) \text{ および } \Phi_{32} = Pr(3, 2) \quad (2)$$

体積要素 2 に到達する光子のうち、いくつかは体積要素 2 において吸収されるであろう。位置 1 または 3 における光子の注入を伴う、体積要素 2 におけるこの吸収確率は、再構築された圧力 p_{12} および p_{32} でそれぞれ評価することができ、次のように表わされる。

【 0 0 5 8 】

$$p_{12} = \Gamma \mu_{a,2} \Phi_{12} \text{ および } p_{32} = \Gamma \mu_{a,2} \Phi_{32} \quad (3)$$

他の光子は規定の体積要素 2 において吸収されずに位置 3 に到達するであろう。体積要素 2 が十分に小さくされた場合、吸収よりもむしろ生き残る可能性がある。規定の体積要素 2 をアドレスする光子が、それを通じて位置 3 において認識できるラベルを取得したとすると、位置 1 において注入された後に位置 3 において検出される、ラベリングされた光子のパワー $P_{L,13}$ は、次のように表わすことができる。

【 0 0 5 9 】

$$P_{L,13} = \Phi_{12} Pr(1, 2, 3) = Pr(1, 2) Pr(2, 3) = Pr(1, 2) Pr(3, 2) \quad (4)$$

最後のステップは、可逆性原理によって妥当とすることができる。第 2 のステップは、次のことを述べている。規定の体積要素 2 を通る軌跡により位置 3 における検出ウインドウに到達する光子の確率が、位置 1 において注入されて規定の体積要素 2 に到達する光子の確率と、規定の体積要素 2 から位置 3 における検出ウインドウへと到達する光子の確率との積に等しくなり得るという理由によって、 $Pr(1, 2, 3) = Pr(1, 2) Pr(2, 3)$ は妥当なものであり得るが、単純化したものと見ることができる。より小さな規定の体積要素 2 が選択されると、この単純化はより正確となるであろう。

【 0 0 6 0 】

式 (2) を式 (4) に代入することにより、次の式が得られる。

$$P_{L,13} = \Phi_{12} \Phi_{32} \quad (5)$$

式 (3) および式 (5) の組合せは最終的な結果をもたらす。

【 0 0 6 1 】

$$\mu_{a,2} = c \text{ SQRT}(p_{12} p_{32} / P_{L,13}) \quad (6)$$

この式において、定数 c は、グリューナイズンパラメータ Γ に依存し、ラベリング体積のサイズのような計測上の要素は、規定の体積要素 2 および光検出アパーチャであるだろう。式 (6) は、外部プロービングによって局部吸収係数を純粋に評価することが可能で

あることを示唆している。これは次のことを含む。

【 0 0 6 2 】

1. 位置 1 および 3 のそれぞれにおけるパルス光での光音響励起、および体積 2 における、その結果の初期の熱弾性圧力 p_{12} および p_{32} の再構築。

【 0 0 6 3 】

2. 位置 1 において注入されるとともに、集束された超音波によって規定の体積要素 2 においてラベリングされた光の位置 3 における検出。

【 0 0 6 4 】

3. 式 (3) の適用は、フルーエンス Φ_{12} および Φ_{32} の評価をもたらす。

その代わりに、注入位置 1 およびラベリングされた光の検出のための検出位置 3 が一致するならば、光音響圧力を用いずに、式 (5) は直接的に、 $\Phi_{12} = \text{SQRT}(P_{L,11})$ を導く。これは、フルーエンスのレートが、反射モードの音響光学のみで決定することができることを示唆する。これは、知られていないフルーエンスによって定量的なパワーが現在制限されているすべての光学的方法に対して、より幅広い適用可能性についての見通しを与える。ある例は、蛍光分子プローブを用いる分子イメージングである。しかしながら、純粋な反射モード音響光学により、ラベリングされた光は、高いノイズレベルをもたらす、ラベリングされていない光によって圧倒されるであろう。

【 0 0 6 5 】

図 4 において、組織内の規定の体積 2 を通過する、特定のラベリングされた光子のための技術の概略的な表現が示される。この実施の形態において、光子は集束された超音波によってラベリングされる。図 4 において、超音波源 14 は、検査対象の組織に接近して設けられる。超音波源 14 は、体積要素 2 を定義する、集束波のパターン 15 を生成するのに適している。超音波 (US) の局所的な適用は、光学的に検出可能となる次の 2 つの効果を有する。

【 0 0 6 6 】

(1) 検査対象の組織 7 である、混濁媒体における散乱中心 16 - 20 は、US 波 15 によって機械的に配置される。

【 0 0 6 7 】

(2) 屈折率は、US 波 15 によって与えられる密度変化によって変調される (ピエゾ光学効果) 。

【 0 0 6 8 】

両方のメカニズムは、規定の体積要素 2 に一致する超音波焦点 15 を横切った光子の光路長 21 の変調をもたらす。超音波は、そのようにして、これらの光子を「タグ付け」または「ラベリング」する。マイクロ秒の期間で超音波パルスを用いることによって、ラベリングの空間分解能を得ることができる。

【 0 0 6 9 】

図 5 は、本発明の実施の形態に従う検出装置の概略図を表わす。この装置において、検査対象の組織 7 は第 1 の光源 1a および第 2 の光源 1b で照射される。第 1 の光源は短パルスで高強度のレーザまたは変調レーザであり得る。この光源 1a は、光音響波を生成するように構成される。

【 0 0 7 0 】

第 2 の光源 1b は同様のパルスレーザであり得るが、パルスがより長くてもよい。この光源 1b は、規定の体積要素 2 におけるフルーエンスの推論のための光を与える。

【 0 0 7 1 】

図 1 において、両方の光源は光加算器 24 において結合されて同じ位置 1 において組織 7 に入射する。光加算器 24 は、たとえば、グリッドまたはハーフ反射プリズム、あるいはファイバ光学素子であり得る。

【 0 0 7 2 】

組織に入射する光は、影付きの領域 8 によって表わされるように散乱される。規定の体積要素 2 に入射する光の部分は、音源 14 から発せられる音響焦点 15 によってラベリン

10

20

30

40

50

グされるであろう。ラベリングされた光は、光測定素子 2 5 によって測定可能である。この光測定素子 2 5 は、透過した光 2 3 を測定するために位置 3 に配置され得るか、または反射光 2 2 を測定するために位置 1 に配置され得る。位置 2 および 3 は光測定素子 2 5 のために提案されたものであるが、光測定素子 2 5 の他の位置も同様に適用してもよい。

【 0 0 7 3 】

光音響効果または光学音響効果によって生成された音は、超音波測定素子 2 6 によって検出可能である。この素子は、単一の音響センサ、音響センサのアレイまたは音響センサの行列として構成することができる。超音波測定素子の位置は、矢印 2 7 によって示されるように変化し得る。同様の方式により、音源の位置は、矢印 2 8 によって示されるように、同様に変化し得る。また、検査対象の組織に対する位置 1 の場所は、矢印 2 9 によ

10

【 0 0 7 4 】

本発明は、図に示されて明細書に記載された例示的な実施の形態に限定すべきものと理解すべきではない。たとえば、明細書において 2 つの光源 1 a および 1 b が提案される。これらの 2 つの光源を 1 つの光源に組合せることが可能であるかも知れない。たとえばいくつかのパルスが規定の体積要素内のフルーエンスの推論に用いられ、他のパルスが音響光学測定に用いられる。

【 0 0 7 5 】

明確に定義された超音波焦点 1 5 を提供するために、同一のあるいは異なる超音波周波数を有する、より多くの干渉超音波源を適用することができる。たとえば、超音波の交差するビームは、鋭い焦点をさらに提供することができる。

20

【 0 0 7 6 】

図 3 および図 5 において、位置 1 および / または 3 において光を測定することが提案される。光測定素子 2 5 の他の位置も同様に適用可能であるかも知れない。たとえば、素子 2 5 は、近反射モード測定として、位置 1 に接近した位置に配置可能である。

【 0 0 7 7 】

これらのおよび他の変形は、請求項において説明される本発明の枠組、精神および範囲の一部である変形例と見なされるべきである。

【 図 1 】

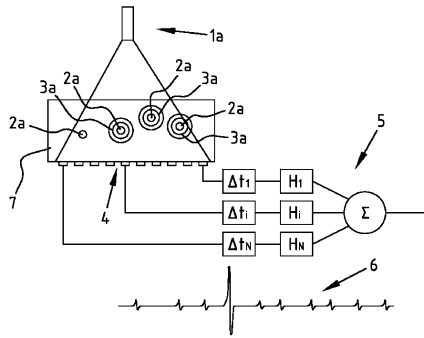


FIG. 1

【 図 2 】

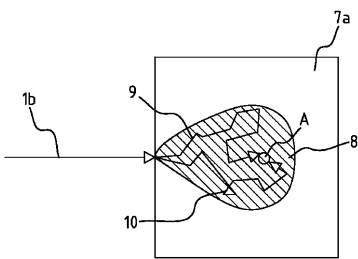


FIG. 2

【 図 3 】

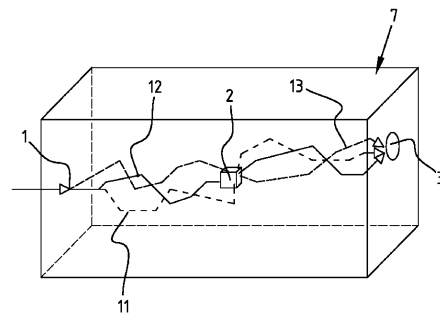


FIG. 3

【 図 4 】

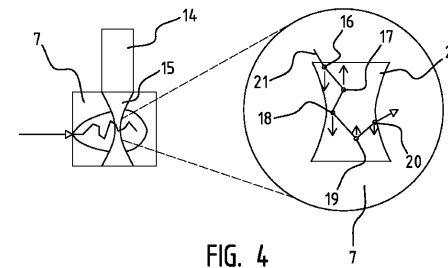


FIG. 4

【 図 5 】

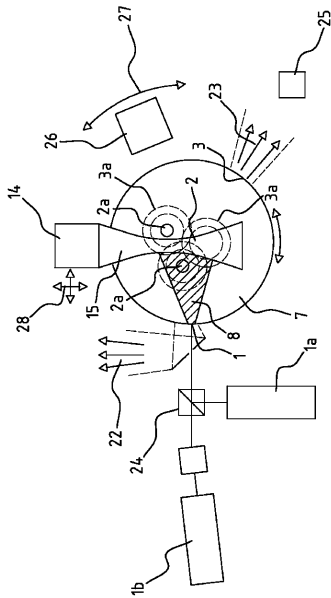


FIG. 5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/057258

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B5/00 ADD.		
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) A61B G01N G01S		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ¹	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 036 488 A (CANON KK [JP]) 18 March 2009 (2009-03-18) paragraph [0020] - paragraph [0047] paragraph [0049] - paragraph [0053] figures 1-4,7	1-7,10, 11
X	EP 2 036 490 A (CANON KK [JP]) 18 March 2009 (2009-03-18) paragraph [0022] - paragraph [0071] figures 1,3-7	1,3-7,10
X	US 2005/256403 A1 (FOMITCHOV PAVEL A [US] FOMITCHOV PAVEL ALEXEYEVICH [US]) 17 November 2005 (2005-11-17) paragraph [0011] - paragraph [0022] figure 1	1-7,10, 11
----- -/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document 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. "B" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
30 July 2010		05/08/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Görlach, Tobias

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/057258

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/077002 A1 (NIELSEN TIM [DE] ET AL) 27 March 2008 (2008-03-27) paragraph [0071] - paragraph [0077] figure 2 -----	1
A	US 2007/093708 A1 (BENARON DAVID A [US] ET AL) 26 April 2007 (2007-04-26) paragraph [0036] - paragraph [0061] -----	1-15
A	EP 1 008 326 A (GEN ELECTRIC [US]) 14 June 2000 (2000-06-14) the whole document -----	1-15
A	EP 1 493 380 A (TOSHIBA KK [JP]) 5 January 2005 (2005-01-05) paragraph [0035] - paragraph [0093] figures 1-6 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/057258

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2036488	A	18-03-2009	CN 101385638 A	18-03-2009
			JP 2009066110 A	02-04-2009
			US 2009069685 A1	12-03-2009
EP 2036490	A	18-03-2009	JP 2009068977 A	02-04-2009
			US 2009069676 A1	12-03-2009
US 2005256403	A1	17-11-2005	NONE	
US 2008077002	A1	27-03-2008	CN 101019028 A	15-08-2007
			WO 2006027738 A1	16-03-2006
US 2007093708	A1	26-04-2007	EP 1948055 A2	30-07-2008
			JP 2009512500 T	26-03-2009
			WO 2007046983 A2	26-04-2007
EP 1008326	A	14-06-2000	DE 69936333 T2	21-02-2008
			JP 2000197635 A	18-07-2000
			US 6245015 B1	12-06-2001
EP 1493380	A	05-01-2005	CA 2435990 A1	02-01-2005
			CN 1575770 A	09-02-2005
			JP 4406226 B2	27-01-2010
			JP 2005021380 A	27-01-2005
			KR 20050003948 A	12-01-2005
			KR 20060080562 A	10-07-2006
			US 2005004458 A1	06-01-2005

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2012529318A5	公开(公告)日	2013-05-30
申请号	JP2012514412	申请日	2010-05-26
[标]申请(专利权)人(译)	屯特大学		
申请(专利权)人(译)	UNI下跌DF为特温特		
[标]发明人	ステーンベルヘンウィーデルト		
发明人	ステーンベルヘン,ウィーデルト		
IPC分类号	A61B8/00 G01N29/00		
CPC分类号	A61B5/415 A61B5/0095 A61B5/0097 A61B5/418 A61B5/4312 A61B8/0825		
FI分类号	A61B8/00 G01N29/00.501		
F-TERM分类号	2G047/AA12 2G047/AC13 2G047/BC13 2G047/CA04 2G047/EA10 4C601/DD08 4C601/DE16 4C601/EE09 4C601/JB37		
优先权	2009162394 2009-06-10 EP		
其他公开文献	JP2012529318A JP5709852B2		

摘要(译)

本发明涉及一种适用于测量组织中定量光子吸收系数的方法和装置，其中该装置包括适于产生光子的第一光源（1a），适用于测量的光测量元件（25）。至少一个：待测量光的强度，频率，频率偏差和相移，超声源（14），适合于在限定的体积元素（2）内产生定义的声波模式。组织（7），其中超声源适合于标记光，源自第一光源（1a）或进入组织（7）内限定的体积元件（2）的第二光源（1b），和超声测量元件（26），适用于测量超声，其源自组织（7）内的限定体积元件（2）并且由进入限定体积元件（2）的第一光源（1a）的光产生同在组织中（7）。