

(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2009-511175

(P2009-511175A)

(43) 公表日 平成21年3月19日(2009.3.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 3 0 0 D	2 G 0 4 3
G 0 1 N 21/65 (2006.01)	G 0 1 N 21/65	4 C 0 6 1

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 19 頁)

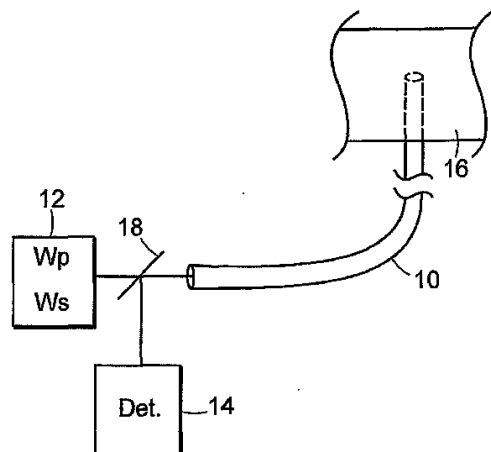
(21) 出願番号	特願2008-535587 (P2008-535587)	(71) 出願人	504000410 プレジデント アンド フェローズ オブ ハーバード カレッジ アメリカ合衆国 マサチューセッツ ケン ブリッジ マサチューセッツ アヴェニュー 1 3 5 0
(86) (22) 出願日	平成18年10月6日 (2006.10.6)	(74) 代理人	100075258 弁理士 吉田 研二
(85) 翻訳文提出日	平成20年6月4日 (2008.6.4)	(74) 代理人	100096976 弁理士 石田 純
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/039236	(72) 発明者	シー シャオリンアン サニー アメリカ合衆国 マサチューセッツ レキ シントン グラント ストリート 1 3 5
(87) 国際公開番号	W02007/047176		
(87) 国際公開日	平成19年4月26日 (2007.4.26)		
(31) 優先権主張番号	60/726, 319		
(32) 優先日	平成17年10月13日 (2005.10.13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	11/403, 075		
(32) 優先日	平成18年4月12日 (2006.4.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 反ストークスラマン散乱内視鏡検査のシステムおよび方法

(57) 【要約】

試料体から信号場を検出するシステムを提供する。このシステムは、供給源システムと光ファイバシステムとを備える。供給源システムは、第1の周波数で第1の電磁場を提供し、第1の周波数とは異なる第2の周波数で第2の電磁場を提供する。この光ファイバシステムは、第1の電磁場および第2の電磁場を試料体に誘導して第1の場および第2の場と試料体積との非線形相互作用によって分子振動のコヒーレント放射特性を発生させる、少なくとも1つの光ファイバを備える。また、この光ファイバシステムは、コヒーレント放射の結果生じる信号場を受信し、この信号場を検出器に誘導する。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

試料体から信号場を検出するシステムであって、

第 1 の周波数で第 1 の電磁場を供給し、前記第 1 の周波数とは異なる第 2 の周波数で第 2 の電磁場を供給する供給源システムと、

前記第 1 の電磁場および前記第 2 の電磁場を前記試料体に導入して前記第 1 の電磁場および前記第 2 の電磁場と前記試料体との非線形相互作用によって分子振動のコヒーレント放射を発生させ、前記コヒーレント放射の結果生じる信号場を受信し、前記信号場を検出器に誘導する少なくとも 1 つの光ファイバを有する光ファイバシステムと、

を備えるシステム。

10

【請求項 2】

請求項 1 に記載のシステムにおいて、前記信号場が、前記試料体内の分子振動に応答する三次非線形過程により提供される、システム。

【請求項 3】

請求項 1 に記載のシステムにおいて、前記第 1 の電磁場がポンプ場であり、前記第 2 の電磁場がストークス場であり、前記信号場がコヒーレント反ストークスラマン散乱過程における反ストークス場である、システム。

【請求項 4】

請求項 3 に記載のシステムにおいて、前記システムが、不均一媒体によるコヒーレント放射の線形散乱の結果生じる、進行方向が変更された反ストークス場を検出する、システム。

20

【請求項 5】

請求項 4 に記載のシステムにおいて、前記試料体が患者の組織内にある、システム。

【請求項 6】

請求項 1 に記載のシステムにおいて、前記光ファイバシステムが複数の光ファイバを備える、システム。

【請求項 7】

請求項 6 に記載のシステムにおいて、前記第 1 の電磁場および前記第 2 の電磁場が、前記光ファイバシステム内の前記複数の光ファイバの 1 つを用いて前記試料体に導入され、前記信号場が、前記光ファイバシステム内の前記複数の光ファイバの別の光ファイバを用いて前記検出器に誘導される、システム。

30

【請求項 8】

請求項 1 に記載のシステムにおいて、前記信号場が、前記光ファイバシステム内の複数の光ファイバを用いて前記検出器に誘導される、システム。

【請求項 9】

請求項 1 に記載のシステムにおいて、前記第 1 の電磁場および前記第 2 の電磁場が、前記光ファイバシステム内のシングルモード光ファイバを用いて前記試料体に導入され、前記信号場が、前記光ファイバシステム内の複数のマルチモード光ファイバを用いて前記検出器に誘導される、システム。

【請求項 10】

請求項 3 に記載のシステムにおいて、前記システムがさらに、前記光ファイバシステムの近端で、前記第 1 の電磁場および前記第 2 の電磁場を前記光ファイバシステム内の複数の選択された光ファイバのいずれかに選択的に進行させる走査システムを備える、システム。

40

【請求項 11】

請求項 10 に記載のシステムにおいて、前記システムが前記走査システムと前記光ファイバシステムの前記近端との間にビームスプリッタを備え、前記ビームスプリッタは前記信号場を前記検出器に進行させる、システム。

【請求項 12】

請求項 10 に記載のシステムにおいて、前記システムが前記供給源システムと前記走査

50

システムとの間にビームスプリッタを備え、前記ビームスプリッタは前記信号場を前記検出器に進行させる、システム。

【請求項 1 3】

請求項 3 に記載のシステムにおいて、前記システムがさらに、前記第 1 の電磁場および前記第 2 の電磁場を前記試料体内の複数の選択された焦点領域のいずれかに選択的に進行させる、前記光ファイバシステムの遠端に設けられた遠端走査システムを備える、システム。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載のシステムにおいて、前記第 1 の電磁場および前記第 2 の電磁場を、前記第 1 の電磁場および前記第 2 の電磁場を含む単一の光のビームで前記試料体に進行させる、システム。

10

【請求項 1 5】

試料体内における少なくとも 1 つの励起パルスレインの複数の光周波数成分の非線形相互作用によって誘起される反ストークス場を検出する、コヒーレント反ストークスラマン散乱内視鏡検査システムであって、

少なくとも 1 つの励起パルスレインの前記複数の光周波数成分を提供するコヒーレント供給源を有する供給源システムと、

少なくとも 1 つの光ファイバを有する光ファイバシステムを備え、前記少なくとも 1 つの光ファイバは、前記試料体から反ストークス場を受信し、前記光ファイバシステム内の前記少なくとも 1 つの光ファイバを用いて前記反ストークス場を検出器に誘導し、前記反ストークス場は、前記複数の光周波数成分と前記試料体との相互作用によって生じる非線形コヒーレント場に応答して発生する、システム。

20

【請求項 1 6】

請求項 1 5 に記載のシステムにおいて、前記システムが、試料体内で順方向に発生し、不均一媒体によって前記順方向と実質的に異なる方向に散乱された反ストークス場を検出する、システム。

【請求項 1 7】

請求項 1 5 に記載のシステムにおいて、前記光ファイバシステムが複数の光ファイバを備える、システム。

【請求項 1 8】

請求項 1 5 に記載のシステムにおいて、前記反ストークス場が、前記光ファイバシステム内の複数の光ファイバを用いて前記検出器に誘導される、システム。

30

【請求項 1 9】

請求項 1 5 に記載のシステムにおいて、前記光ファイバシステムがダブルクラッド光ファイバを備える、システム。

【請求項 2 0】

請求項 1 5 に記載のシステムにおいて、前記第 1 の光ファイバがシングルモードファイバであり、前記第 2 の光ファイバがマルチモードファイバである、システム。

【請求項 2 1】

請求項 1 5 に記載のシステムにおいて、前記複数の光周波数成分が、前記光ファイバシステム内の第 1 の光ファイバを用いて前記試料体に導入されるポンプ電磁場およびストークス電磁場を含み、前記反ストークス場が、前記光ファイバシステム内の第 2 の光ファイバを用いて前記検出器に誘導される、システム。

40

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載のシステムにおいて、前記システムがさらに、前記光ファイバシステムの近端で、前記ポンプ電磁場および前記ストークス電磁場を前記光ファイバシステム内の複数の選択された光ファイバのいずれかに進行させる近端走査システムを備える、システム。

【請求項 2 3】

請求項 2 1 に記載のシステムにおいて、前記システムがさらに、前記ポンプ電磁場およ

50

び前記ストークス電磁場を前記試料体内の複数の選択された焦点領域のいずれかに進行させる遠端走査システムを備える、システム。

【請求項 2 4】

請求項 2 1 に記載のシステムにおいて、前記ポンプ場および前記ストークス場が、前記ポンプ場および前記ストークス場を含む単一の光のビームで前記試料体に提供される、システム。

【請求項 2 5】

試料体内におけるポンプ場とストークス場の非線形相互作用によって誘起される反ストークス場を検出する、コヒーレント反ストークスラマン散乱内視鏡検査システムであって、

ポンプ周波数でポンプ電磁場を提供し、前記ポンプ周波数とは異なるストークス周波数でストークス電磁場を提供する供給源システムと、

前記ポンプ場および前記ストークス場を単一のビームとしてレンズに誘導する光ファイバを有するポンプ場およびストークス場光ファイバシステムを備え、前記レンズは前記ポンプ場と前記ストークス場を前記試料体に進行させ、

前記試料体から前記反ストークス場を受信し、前記反ストークス場を検出器に進行させる反ストークス場光伝送システムを備え、前記反ストークス場は、前記試料体における前記ポンプ場および前記ストークス場の相互作用によって生じる非線形コヒーレント場に応答して発生する、

システム。

【請求項 2 6】

請求項 2 5 に記載のシステムにおいて、前記反ストークス場光伝送システムが複数のマルチモード光ファイバを備える、システム。

【請求項 2 7】

請求項 2 5 に記載のシステムにおいて、前記システムがさらに、前記ポンプ場と前記ストークス場を試料体内の複数の焦点領域に提供する走査システムを備える、システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、2005年10月13日出願の米国仮特許出願第60/726,319号および2006年4月12日出願の米国実用特許出願第11/403,075号に基づく優先権を主張し、それらの開示内容全体を本願に引用して援用する。

【0002】

本発明はその一部について、パイオニアアワード(Pioneer Award)5 DP1 OD000277の下、米国立保健研究所の後援を受けている。米国政府は本発明において特定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

本発明は、振動イメージング分析の分野に関し、特にコヒーレント反ストークスラマン散乱分析の分野に関する。

【0004】

コヒーレント反ストークスラマン散乱(CARS)イメージングは、分子振動をコントラスト機構として用いた化学試料や生体試料の分析を提供する。特に、CARS分析では少なくとも2つのレーザ場、中心周波数が ω_p であるポンプ電磁場(pump electromagnetic field)と中心周波数が ω_s であるストークス電磁場(Stokes electromagnetic field)を用いる。ポンプ場とストークス場は、試料と相互作用して位相整合方向に $\omega_{as} = 2\omega_p - \omega_s$ の周波数を有するコヒーレント反ストークス場を発生させる。周波数差 $\omega_p - \omega_s$ を調整して所定の振動モードと共振させると、反ストークス周波数 ω_{as} で強調されたCARS信号が発生する。

10

20

30

40

50

【0005】

蛍光顕微鏡検査と異なり、CARS顕微鏡検査では、イメージングが生体物質や化学物質の振動コントラストに依存するため、(光退色が発生することもある)蛍光体を使用する必要がない。また、CARS顕微鏡検査のコヒーレント性は、自発ラマン顕微鏡検査に比べて著しく高い感度を示す。これによって、(生体試料に許容できる)より低い平均励起力および/または短いデータ収集時間を用いることができる。 $\omega_s > \omega_p, \omega_s$ であるため、背景蛍光が存在しても信号を検出することができる。

【0006】

例えば、米国特許第4,405,237号には、波長が異なる2つのレーザパルスレインを時間的および空間的に重なり合わせて使用して同時に試料を照射する、コヒーレント反ストークスラマン分光イメージング装置が開示されている。'237特許には、2つのレーザビームの非共線的な形状と、相応の空間分解能を与える2次元検出器を用いた位相整合方向の信号ビームの検出が開示されている。

10

【0007】

米国特許第6,108,081号には、共線的な励起形状が提案されており、共線的なポンプビームとストークスビームを高開口率(NA)対物レンズで集束する、コヒーレント反ストークスラマン散乱を用いた顕微鏡振動イメージングの方法および装置が開示されている。信号の励起強度への依存性が非線形であるため、焦点のプローブ体積が小さくなり、比較的厚い試料の3次元断面作成を行うことができる。信号ビームは順方向に検出される。

20

【0008】

しかしながら、上述の非共線的な励起形状に続いて、米国特許第6,934,020号には、光ファイバを使用してポンプビームとストークスビームを発光システムからビーム照射機構に送るレーザ顕微鏡が開示されている。ポンプビームとストークスビームは、結合されてから光ファイバの近端に進入し、光ファイバの遠端から出た後にビーム照射機構によって再び2つのビームに分離され、その結果、各ビームを互いに試料に向かって進行させることができる。CARS信号は、順方向に試料から検出される。

【0009】

しかし、目的の共振信号を歪ませて抑制することさえある化学特異的情報を持たない、CARS信号への非共振的な寄与も存在する。CARS背景(CARS background)は、3次非線形感受率への電子的な寄与によって生じる。非共振的な寄与は、目的の試料とその周囲の等方性バルク媒体(すなわち溶媒)の試料から生じ、ラマンシフト $\omega_p - \omega_s$ とは無関係である。この非共振的な寄与によって振動コントラストのない背景が提供され、この背景から所望の信号を濾波または何らかの方法で区別する必要がある。等方性バルク水からこの背景が存在するために、特に生物学的な用途において、CARSイメージングの感度向上が妨げられてきた。

30

【0010】

CARS分光法において非共振的な背景場を低減させる1つの手法は、非共振的な背景が共振信号とは異なる偏波特性を持つ事実を利用することである。例えば、米国特許第6,798,507号には、ポンプビームとストークスビームが偏波され、偏波感受型検出器(polarization sensitive detector)を用いるシステムが開示されている。しかしながら、高分解能CARS顕微鏡検査では、高密度に集束した共線的な励起ビームが必要になることがあり、偏波されたビームを高密度に集束すると偏波スクランブルが発生することが知られている。

40

【0011】

米国特許第6,809,814号には、CARS信号が逆方向(後方向)に試料から受信されるシステムが開示されている。後方向に発生する信号は、通常は著しく高いSB(signal to background)比を有するが、一部の用途では、後方向に発生する信号が順方向に発生する信号に比べて非常に小さくなるのが普通である。

【0012】

50

また、従来のCARS顕微鏡検査システムでは、一般には、試料を対象物から抽出し、通常はxおよびy方向に移動可能な台の上に試料を配置して検査する必要がある。しかしながら、ある特定の用途では、「原位置で」試料のCARS分析を行うのが望ましい。ただし、このような試料を順方向CARSを用いて表示するのが容易ではない場合がある。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

そのため、人体、動物、またはその他の対象物や試料内において「原位置で」CARS分析を利用できるシステムおよび方法が必要となる。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、試料体から信号場を検出するシステムを提供する。このシステムは、供給源システムと光ファイバシステムとを備える。ある実施形態では、供給源システムは、第1の周波数で第1の電磁場を提供し、第1の周波数とは異なる第2の周波数で第2の電磁場を提供する。この光ファイバシステムは、第1の電磁場および第2の電磁場を試料体に誘導して第1の場および第2の場と試料体との非線形相互作用によって分子振動のコヒーレント放射特性を発生させる、少なくとも1つの光ファイバを備える。また、この光ファイバシステムは、コヒーレント放射の結果生じる信号場を受信し、この信号場を検出器に誘導する。他の実施形態では、システムがさらに、試料体内の複数の焦点領域にポンプ場およびストークス場を提供する走査システムを備える。

【0015】

別の実施形態では、試料体積における少なくとも1つの励起パルストレインの複数の光周波数成分による非線形相互作用によって誘起される反ストークス場を検出する、コヒーレント反ストークスラマン散乱内視鏡検査システムを提供する。このシステムは、供給源システムと光ファイバシステムとを備える。供給源システムは、少なくとも1つの励起パルストレインの複数の光周波数成分を提供するコヒーレント源を備える。光ファイバシステムは少なくとも1つの光ファイバを備え、この少なくとも1つの光ファイバは、試料体から反ストークス場を受信し、光ファイバシステム内にあるこの少なくとも1つの光ファイバを使用して反ストークス場を検出器に誘導する。反ストークス場は、複数の光周波数成分と試料体との間の非線形コヒーレント相互作用に応答して発生する。

【0016】

さらに別の実施形態では、試料体積におけるポンプ場とストークス場の非線形相互作用によって誘起される反ストークス場を検出する、コヒーレント反ストークスラマン散乱内視鏡検査システムを提供する。このシステムは、供給源システムと、ポンプ場およびストークス場光ファイバシステムと、反ストークス場光伝送システムとを備える。供給源システムは、ポンプ周波数でポンプ電磁場を提供し、ポンプ周波数とは異なるストークス周波数でストークス電磁場を提供する。ポンプ場およびストークス場光ファイバシステムは、ポンプ場とストークス場を単一のビームとしてレンズに誘導する光ファイバを備える。このレンズはポンプ場とストークス場を試料体に進行させる。反ストークス場光伝送システムは、試料体から反ストークス場を受信し、反ストークス場を検出器に進行させる。反ストークス場は、試料体におけるポンプ場とストークス場の相互作用によって生じる非線形コヒーレント場に応じて発生する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

生体医学のさまざまな分析用途において、「原位置で」組織イメージングを行うことが望ましい。医療においては、外科治療や疾患診断などの用途に内視鏡技術が幅広く用いられている。内視鏡検査は、光コヒーレンス断層撮影(OCT)に基づくコントラスト、1および2光子蛍光、2次高調波発生を用いて行われている。これらの進歩は、直ちに臨床の場においてさまざまな用途を生み出した。OCTはイメージング組織形態学(imaging tissue morphology)において大きな成功を収めたが、そのコントラストは屈折率差に基

10

20

30

40

50

づいている。内因性蛍光内視鏡検査 (endogenous fluorescence endoscopy) は固有の生物学的蛍光体 (biological fluorophore) に対して感受性を示し、このため汎用性が制限される。2次高調波発生内視鏡検査は非中心対称性構造に対して感受性を示すが、その用途は少数の生体物質に限られる。CARS内視鏡は、「原位置での」ラベルフリー化学選択的イメージング (label-free chemically-selective imaging) を提供し、生物医学用途に理想的な手段となる。

【0018】

コヒーレント反ストークスラマン散乱分析の利点は、サブミクロンの位置分解能と数十ミクロンから数ミクロンのオーダーでの軸方向の分解能で検体をイメージングすることが可能な内視鏡検査システムにおいて実現できることがわかっている。本発明では、光ファイバを使用して、ポンプ場およびストークス場を単一のビームとして試料に直接送ることができるだけでなく、光ファイバを逆進する後方向にCARS信号を検出することもできる。特に、出願人は、シングルモードファイバ (例えば830nm伝播用) を介してポンプビーム (例えば800nm) やストークスビーム (例えば1064nm) を提供することができるが、発生するCARS信号も、その波長 (例えば660nm) がポンプビームやストークスビームに比べてはるかに短くても、同じファイバを介して逆送させることができることを発見した。CARS信号はファイバのシングルモード範囲外だが、ファイバによってCARS信号用に提供されるマルチモード伝送で十分にCARS内視鏡検査に対応できる。また、試料が反ストークス応答の不均一散乱を引き起こすことがあるが、最初は順方向に伝播していたが「原位置の」混濁物質での多重散乱によって逆方向に進行させられた反ストークス場を捕獲して試料の外部にある検出器に進行させることができる。他の実施形態では、ポンプ場およびストークス場以外の場も用いて反ストークス信号を発生させることができる (例えば、プローブ周波数場 (probe frequency field))。さらに他の実施形態では、広帯域パルスレーザシステムで得られるように、試料体積において少なくとも1つの励起パルスレインの複数の光周波数成分を用いて反ストークス場を発生させることができる。

【0019】

図1に示すように、本発明の実施形態によるシステムは、光ファイバシステム10、ポンプ場およびストークス場を提供する供給源12、および検出器14を備えることができる。供給源12 (光パラメトリック発振器など) は、共線的なポンプ場およびストークス場を、光ファイバシステム10を経由して患者16内の試料に進行させる。後方散乱した反ストークス場は、光ファイバシステム10を逆進してビームスプリッタ18を経由して検出器14で検出される。

【0020】

出願人は、「原位置の」患者の組織など特定の試料において、当初の後方向の非線形散乱だけでなく、主に混濁した不均一媒体での順方向に伝播する反ストークス信号の多重線形散乱によっても、強力な後方向CARS信号 (epi-CARS signal) が発生することを発見した。順方向に伝播するCARS信号は、組織における多重散乱によって、当初後方向に進行していた信号成分と同じ方向に進行方向を変えることができる。これを図2に示し、ポンプ場 (ω_p) およびストークス場 (ω_s) は、単一のビームとして光ファイバシステム10と対物レンズ20を通過する。その後、試料の3次非線形振動応答 (third order non-linear vibrational response) によって、順方向に進行する反ストークス場 ($\omega_{as, fwd}$) と後方向に進行する通常は弱い反ストークス場 ($\omega_{as, epi}$) が発生する。順方向に進行する反ストークス場の大部分はその他の物質22から散乱され、この散乱された反ストークス場と後方向に進行する反ストークス場は、レンズ20によって収集され、光ファイバシステム10によって光ファイバシステムの近端に戻されて検出器に送られる。したがって、多重散乱は、光ファイバシステムを通して逆方向にCARS信号を検出する機構を提供する。非線形CARS信号は強度が最も高いところでのみ発生するので、ファイバを伝送して逆方向に検出されるCARS信号は、順方向CARS信号の後方散乱が大量に発生するにもかかわらず呼び掛けられるのが小さい焦点体積でしか発生し

10

20

30

40

50

ない。

【0021】

本発明の実施形態によるCARS内視鏡システムでは、波長が異なる2つの高ピーク出力パルスを、著しいスペクトル広がりを生じさせずに集束光学素子および走査ヘッドに送る必要がある。発生する反ストークスパルスは励起波長よりも短い波長であり、この反ストークスパルスを効率よく収集して同じファイバを逆方向に伝播させる必要がある。このCARS内視鏡光学設計では確実に、高密度集束形状を用いてポンプおよびストークスレーザパルスを試料内で時間的および空間的に重なり合わせる必要がある。色収差(レンズの材料分散が原因)やその他の種類の収差が生じるため、空間的重なりは非自明である。ポンプビームとストークスビームの焦点をできるだけ一致させるには、ポンプビームとストークスビームの両方を集束する特別に設計された微小光学レンズが必要となる。

10

【0022】

本発明の別の実施形態によるCARS内視鏡システムでは、複数の光周波数を使用して反ストークス信号を発生させることができる。実現可能なある構成では、ポンプ場およびストークス場をプローブ場と結合して反ストークス信号を発生させることができる。ポンプ場、ストークス場、およびプローブ場は、狭帯域パルスと広帯域パルスのどちらからでも得られる。実現可能な別の構成では、単一広帯域パルスを使用して反ストークス信号を発生させることができる。この単一広帯域パルスは、空間光変調器などの振幅または位相変調器を使用して変更することができる。別の構成では、マルチプレックスCARS測定用の狭帯域ポンプパルスと広帯域ストークスパルスを用いることができる。この構成では、反ストークス信号を発生させるための狭帯域プローブ場を組み込むこともできる。

20

【0023】

以下に詳細を説明する特定の実施形態では、ポンプパルスおよびストークスパルスを同時に送るための広帯域波長可変光パラメトリック発振器だけでなく、走査ミラー設計も用いることができる。ポンプビームおよびストークスビームは、シングルモードファイバまたはフォトニック結晶ファイバで伝播することができる。ファイバの後段で光を視準して光を試料に集束させるために非球面レンズを使用してもよく、例えば、試料全体に対するビームの2次元走査に用いる微小電子機械スイッチ(MEMS)ミラーを使用して走査を行ってもよい。非球面レンズを使用して、反ストークス波長の信号を収集してファイバに結合することができる。

30

【0024】

内視鏡は、患者内に挿入するカテーテル内またはカテーテルに沿って結合することができる。以下に詳細を説明するように、走査ヘッドを使用して、ポンプ場およびストークス場を焦点体積内の所望の位置に配置することで、ポンプ場およびストークス場を提供することもできる。ポンプ場およびストークス場は、シングルモード光ファイバを使用する光ファイバシステムを経由して進行させることができ、反ストークス波長の結合光をファイバシステム内でシングルモード伝播またはマルチモード伝播させることができる。伝播光は、ファイバに融着された追加のファイバポートで分波したり、ファイバの入力端に設けられたダイクロイックミラーによって出力結合(outcouple)したりすることができる。分波または出力結合された光信号は、他の光周波数の迷光から濾波されて、高感度かつ高電気ゲイン(electric gain)の光検出器で検出される。電気信号は調整および計数化され、その値はMEMSミラーなどの走査素子の動作と同期して読み出され、これによって画像が生成される。

40

【0025】

したがって、本発明はCARS内視鏡を提供する。特定の実施形態では、その設計において、遠端に集束部を設けたシングルモード光ファイバを使用する。近赤外のピコ秒ポンプおよびストークスパルスストレーンが、内視鏡検査に必要な強度においてスペクトル特性および時間特性がほとんど変わらずに、ファイバを経由して送られる。CARS内視鏡画像は、試料に対してファイバをラスタ走査し、検体で発生した後方向CARS信号を収集することによって記録される。本発明の内視鏡は、生体医学の用途における「原位置での

50

」高感度CARSイメージングに好適な場合があり、(i)ラマン振動分光法に基づく化学コントラスト、(ii)CARS過程のコヒーレント性による高い感度と高速の取得速度、(iii)サブ波長3D空間分解能など、さまざまな利点を得られる。

【0026】

上述のように、CARS過程では、ポンプ周波数(ω_p)とストークス周波数(ω_s)の2つのレーザ周波数が必要となる。この2つのレーザ周波数の差周波数を試料の振動共振の差周波数に設定すると、反ストークス周波数($\omega_{as} = 2\omega_s - \omega_p$)で強力な光応答が発生する。CARS信号は素材の3次非線形感受率($\chi^{(3)}$)から導出され、この感受率は共振が発生するように差周波数を調整したときに著しく増大する。イメージングにおいては、CARSは、差周波数が振動スペクトル全体を包含できる広い範囲で調整可能なレーザ供給源からの高ピーク出力パルス列を必要とする。調整可能なピコ秒の供給源は、高いスペクトル分解能と最適なS/B比を実現できることから、イメージング用途に最適であることがわかっている。同期ポンプかつ広帯域調整可能な光パラメトリック発振器(OPO)が、この目的に理想的な供給源となる。このようなレーザパルスにおいては、1m長のシングルモードファイバの時間およびスペクトルの領域特性に影響を与えずにビームを顕微鏡に送ることができることが証明されている。

10

【0027】

図3に示すように、本発明の実施形態による内視鏡システムは、モードロックNd:YVO₄レーザ30、ストークス場ビーム32、およびポンプ場ビーム36を提供する同期ポンプ調整可能光パラメトリック発振器(OPO)34を備える。このシステムは、ポンプ場ビームとストークス場ビームがダイクロイックミラー40(D1)によって結合される前に、これらのビームの間のタイミングを(Aで示す動作によって)調整する遅延部38も備える。ストークスビームの経路には、半波長板($\lambda/2$)42も含まれる。

20

【0028】

特に、レーザ供給源システムはレーザ30とOPO34とを備え、レーザ30は、10Wの平均出力と76MHzの繰り返しでトランスフォームリミット7psパルスを送出し、1064.2nmで動作する受動モードロックNd:YVO₄レーザ(High-Q Laser Manufacturing, GmbH社)とすることができる。Nd:YVO₄出力の大部分(9W)は、(15%ビームスプリッタを使用して)OPO34を同期的にポンプするのに使用した。OPOの共振器は、その信号波長に共振するように構成され、共振器内通倍を用いて5ps間パルス列で最大2Wの平均出力を効率的に発生する。780ないし920nmの範囲の広帯域波長調整は、パラメトリック光発生に使用する多重格子周期分極二オプ酸リチウム結晶(multi-grating periodically poled lithium niobate crystal)の位置と温度を調節し、共振器内通倍器の温度を最大出力に設定することで達成される。1.3W以下の平均出力が使用可能な1064nmビームの一部をストークスビームとして使用し、調整可能なOPO出力によりポンプビームを提供した。ストークスビームおよびポンプビームの出力ビーム品質は、M²係数がそれぞれ1.1以下および1.3以下になると考えられる。ポンプビームとストークスビームは、ダイクロイックミラー(Chroma社、950DCXR)で結合され、ファイバ結合光学素子へ共線的に伝播する。図に示すポンプビーム経路とストークスビーム経路では、可変減衰器も使用した。

30

40

【0029】

ポンプ場ビームとストークス場ビームは、ミラー40で結合されて単一の共線ビーム44を提供する。このビームは、後方反射を除去するためのアングルカットされたファイバ端50に設けられたレンズ48を使用して、光ファイバシステム46に進行させられる。その後、ポンプ場およびストークス場は、光ファイバシステム46の遠端に設けられた対物レンズ54を使用して、試料の焦点体積52に進行させられる。発生する反ストークス場は、光ファイバシステム54を逆進する方向に対物レンズ54によって受信され、さらにレンズ48に受信され、ダイクロイックミラービームスプリッタ58を介して、アパランシェフトダイオードや光電子増倍管などの検出器56に進行させられる。

【0030】

50

ポンプ場とストークス場とが結合されたレーザビームは、非球面レンズによって、830 nmでシングルモード伝播するように設計された、1 m長ステップインデックス(830 nmで、開口率0.12、モード場径5.6 μm)非偏波保持シリカファイバ(non-PMF)に結合した。このファイバ帯域幅では、計画された波長を最大200 nm上回るシングルモード伝播を実現できる。ポンプビームおよびストークスビームの大きさと発散は、結合効率を最大化するように調整した。ファイバ内では波長依存の偏波回転が確認されたが、両方のビームが同じ偏波を有すると最大のCARS信号が発生するので、この回転は望ましくない。そこで、ストークスビームラインに半波長板42を使用して、この偏波回転を補償してCARS信号発生を最適化した。ポンプビームのラインには、ファイバの前段に遅延部38を使用して、ポンプパルスとストークスパルスを時間的に重なり合わせた。ファイバ端子を直線上に配置するとNd:YVO₄レーザへの光フィードバックが著しく発生し、アングルカットされたファイバ終端50を使用する必要がある。ファイバへのビーム結合効率は、通常は40%を上回った。半径が4 mmの集束レンズ48を、半径が2.4 mm、開口率が0.43、作動距離が1.1 mmの非球面レンズを有するファイバ遠端に設けた。さまざまな実施形態において、以下に詳細を説明するように、XYZピエゾステージによって試料について内視鏡をラスタ走査することができる。逆方向に発生する場合は、内視鏡によって収集および集束され、ファイバを後方向に伝播し、ダイクロイックミラー58によって励起ビームから分離される。CARS信号は、3つの670 nm帯域フィルタ60で濾波され、100 mm凹レンズ62によってアバランシェフォトダイオード56に集束される。

10

20

30

40

50

【0031】

さまざまな実施形態で、光ファイバシステムは単一の光ファイバまたは光ファイバ束を備えることができる。図4Aおよび4Bに示すように、光ファイバシステムの遠端は、光ファイバシステム72からの照射を焦点体積74に集束するレンズ70を備えることができる。光ファイバシステムは、複数の光ファイバ76を備えることができる。ある実施形態では、1つの光ファイバ78を、焦点体積にポンプ場およびストークス場を提供するシングルモードファイバとし、残りの光ファイバを、光ファイバシステム72の後方向に反ストークス場を提供するシングルモードまたはマルチモード光ファイバとすることができる。光ファイバ76, 78は、隣接するファイバへの消散エネルギー(evanescent energy) 転移を抑制するために、クラッド材の基質で覆うことも、十分な非円形状にすることもできる。

【0032】

別の実施形態では、図5に示すように、光ファイバシステムが、ポンプ場およびストークス場を提供するシングルモード光ファイバ80と、試料体積から反ストークス場を受信する、より大きい半径を有する複数のマルチモード光ファイバ82とを備えることができる。クラッド材84を用いて光ファイバ間の結合を低減することもできる。

【0033】

図6に示すさらに別の実施形態では、光ファイバシステムは、ポンプ場およびストークス場を提供する中央のシングルモード光ファイバ90と、試料体積から反ストークス場を受信する、光ファイバ90を覆う環状断面を有するマルチモード光ファイバ94を有するダブルクラッドシステムを備えることができる。このシステムは、光ファイバ90, 92の間にクラッド材94を備えたり、光ファイバ92の外側にクラッド材96を備えたりすることができる。

【0034】

再び図5の光ファイバシステムを参照すると、図7の光ファイバシステムの近端に設けられた結合構造は、ポンプ場およびストークス場をレンズを介して光ファイバ80に進入させ、光ファイバ82からの反ストークス場をレンズを介して検出器14に進行させるビームスプリッタ18を備えることができる。図8に示すさらに別の実施形態では、光ファイバ80を光ファイバ82から分離し、光ファイバ80をレンズを介してレーザ供給源12に直接結合し、ビームスプリッタを必要とすることなく光ファイバ82をレンズを介し

て検出器 14 に直接結合することができる。

【0035】

さらに他の実施形態では、光ファイバの近端としての走査システムによって、ポンプ場およびストークス場の焦点位置を焦点体積内で走査することもできる。例えば、図9に示すように、xおよびy位置走査ミラー90, 92を使用して、ポンプ場およびストークス場を有するビームを、図4Bに示すような光ファイバシステムの複数のシングルモード光ファイバ94のいずれかに位置合わせすることができる。戻り方向に受信される反ストークス場は、ポンプ場およびストークス場に用いる光ファイバとは無関係に、多数の光ファイバを伝播する。図10に示すように、本発明のさらに別の実施形態による走査システムは、(反ストークス場を検出器14に進行させる)ビームスプリッタ100と光ファイバシステムとの間に、xおよびy位置ミラー96, 98を備えることができる。図10のシステムでは、ミラー96, 98によって提供されるポンプ場およびストークス場ビームの複数の角位置に対して、反ストークス場がビームスプリッタ100によって検出器14に進行させられるまで、ポンプ場、ストークス場、および反ストークス場が共線性を維持し続ける。

10

【0036】

さらに他の実施形態では、光ファイバの遠端としての走査システムによって、ポンプ場およびストークス場の焦点位置を焦点体積内で走査することができる。図11に示すように、遠端走査システムは、固定部104および可動部106をそれぞれ備えるハウジング102と、xおよびy方向圧電モータ108と、z軸環状圧電モータ110とを備える。そして光ファイバシステム112をハウジング102内に送り、電気制御ライン114を患者の外部に戻すことができる。

20

【0037】

ポンプパルスおよびストークスパルスの時間特性およびスペクトル特性は、溶融シリカファイバの材料分散、モード屈折率、および非線形光パラメータを用いて正確に推定することができる。1mファイバ内における5ないし7ピコ秒間トランスフォームリミットパルスの時間的広がりは無視できるもので、0.1%未満と推定される。この予測は、これら2つのパルスに対する自己相関トレースおよび相互相関トレースによって裏付けられる。

【0038】

ファイバ伝播により発生するパルスのスペクトル広がり、スペクトル分解能や画像コントラストなど、CARs内視鏡の重要な特性に大きな影響を与える。自己位相変調によるスペクトル広がり、非線形的な位相のずれが2ndのオーダーで生じるときに顕著になり始める。この条件に対応するパルス当たりエネルギーは、この非線形的な位相のずれの式から導出することができる。結果は以下ようになる。

30

$$\varepsilon_{2\pi} \cong \frac{\pi \lambda t_p D_{eff}^2}{4n_2 L} \quad (1)$$

ここで、 t_p はパルス幅 (6 ps 以下)、 D_{eff} はモード場径 (5.6 μm 以下)、 n_2 はシリカの実効非線形屈折率 ($2.6 \times 10^{-16} \text{ cm}^2/\text{W}$)、 L はファイバ長を表す。ファイバ長が1mでパルス波長の中心が約800nmである場合、繰り返し率が76MHzで平均出力が約300mWに等しい約4nJのパルスエネルギーで、2ndのずれが発生する。この2ndの非線形的な位相のずれは、803.5nmおよび1064.2nmに対して平均出力がそれぞれ400mWおよび700mWのときに発生した。803.5nmパルスにおいて広がったスペクトルは、OPOからの非対称的なスペクトルパルスプロファイルを意味する顕著な非対称性を示した。

40

【0039】

これらのパルスエネルギーでは、5m長のファイバを伝播した結果、803.5nmおよび1064.2nmにおいてそれぞれ40cm⁻¹および60cm⁻¹のスペクトル広が

50

りが発生した。この広がりは小さく、液体中での特性ラマン線幅と同じオーダーである。内視鏡画像の収集時は、通常は両方のレーザビームに80mWの出力を用いた。この平均出力は、自己位相変調によって誘起されるスペクトル広がりのしきい値をはるかに下回る。そのため、本発明での実験条件では、自己位相変調は発生せず、ファイバ伝播はCARSスペクトル選択性に影響を及ぼさない。使用する発振器のピーク出力は、ビームの自己集束の限界出力値に比べて4桁以上小さくなる。

【0040】

CARS内視鏡の性能は、ポンプビームとストークスビームの間の周波数差を脂肪族CH帯域(aliphatic CH band)に設定して($\nu_p - \nu_s$ が 2845 cm^{-1} 以下)、サイズ較正されたポリスチレンビーズをイメージングすることによって特定することができる。図12Aの120に、カバーガラス上にスピコーティングによって形成された $0.75\text{ }\mu\text{m}$ ポリスチレンビーズが明確に解像されているXY画像を示す。ビーズの半値全幅の値(FWHM)は、124に示すように、画像の断面122にガウシアンフィッティングを用いて $0.76\text{ }\mu\text{m}$ であることがわかる。内視鏡システムでイメージングされる、より小さいビーズは、最大位置分解能を $0.8\text{ }\mu\text{m}$ 以下に設定して計算すると、同じFWHMを有することがわかった。軸方向分解能は、同じ手法を用いて測定すると $12\text{ }\mu\text{m}$ 以下であった。この空間分解能は、集束レンズの開口率に基づいて期待されるものであり、イメージング組織形態学に十分な分解能である。

【0041】

したがって、内視鏡は後方向CARS信号を収集する。この信号は3つの異なる機構から発生することが知られている。厚さが薄い試料では、不完全な弱め合う干渉が逆方向に生じるときにのみ、後方向に伝播する信号が発生する。これは、共振対象の大きさが励起波長に比べて非常に小さい場合に起こる。第2の機構が発生するのは、3次非線形感受率に突然の変化が生じたときであり、この機構は境界面で発生しうる。第3の機構は厚い試料($100\text{ }\mu\text{m}$ 超)で発生し、検体の混濁が原因で生じる多重散乱により、強力な順方向CARS信号の一部が後方向に進行しうる。皮膚などの組織における後方向CARS信号に対してはこの機構が支配的であることが証明されている。ビーズ(約 $5\text{ }\mu\text{m}$)などの厚さの薄い対象物においては、後方向CARS信号は、最初の2つの機構から発生し、シングルモード伝播ファイバに結合し戻すことができる。しかし、より厚い組織には、ここに開示するCARS内視鏡検査システムで、試料からの反射光を効率的に結合することで十分に対応できる。さらに他の実施形態では、焦点距離を変化させて、試料から深さ分解情報を得ることができる。

【0042】

上に開示した実施形態に対して本発明の主旨や範囲を逸脱せずにさまざまな変更や変化を加えることができることは、当業者に理解されることである。

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】本発明の1実施形態によるシステムを示す図である。

【図2】図1のシステムの遠端部を示す図である。

【図3】本発明の別の実施形態によるシステムを示す図である。

【図4A】本発明の別の実施形態によるシステムの遠端部を示す図である。

【図4B】図4Aの切断線4B-4Bにおけるシステムの遠端部を示す図である。

【図5】本発明の別の実施形態によるシステムで使用する遠端のレンズを示す、図4Bと同様の図である。

【図6】本発明のさらに別の実施形態によるシステムで使用する遠端のレンズを示す、図4Bおよび5と同様の図である。

【図7】本発明のさらに別の実施形態によるシステムの近端部を示す図である。

【図8】本発明のさらに別の実施形態によるシステムの近端部を示す図である。

【図9】走査システムを備える本発明のさらに別の実施形態によるシステムの近端部を示す図である。

10

20

30

40

50

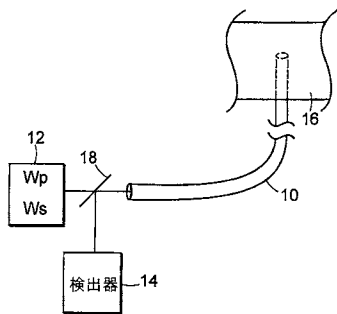
【図10】走査システムを備える本発明のさらに別の実施形態によるシステムの近端部を示す図である。

【図11】走査システムを備える本発明の別の実施形態によるシステムの近端部を示す図である。

【図12A】本発明の実施形態によるシステムで得られる反ストークス場の顕微鏡写真を示す図である。

【図12B】図12Aに示す顕微鏡写真に関連するグラフを示す図である。

【図1】



【図2】

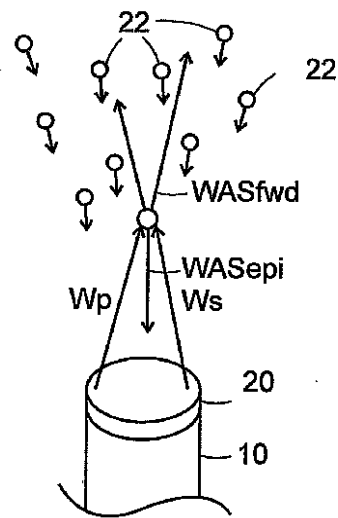
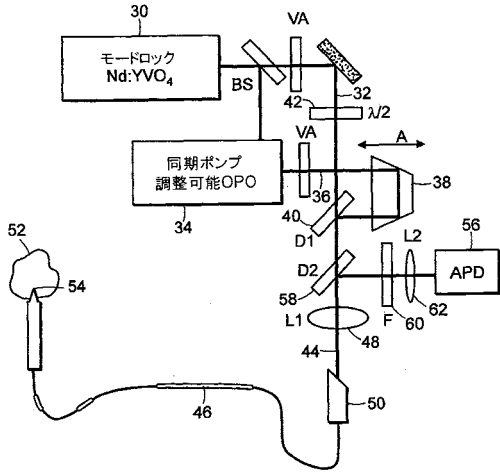


FIG. 2

【 図 3 】



【 図 4 A 】

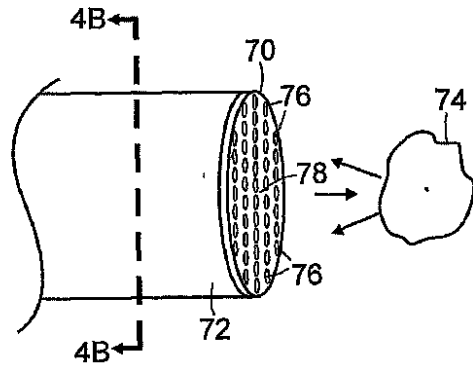


FIG. 4A

【 図 4 B 】

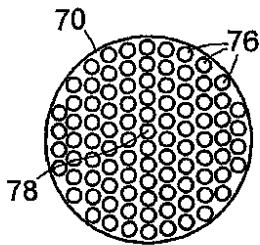


FIG. 4B

【 図 6 】

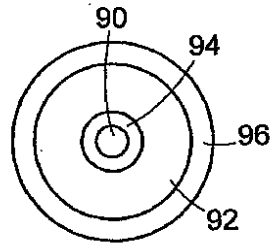


FIG. 6

【 図 5 】

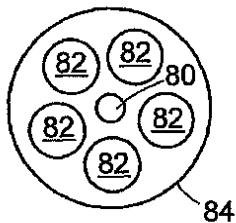


FIG. 5

【 図 7 】

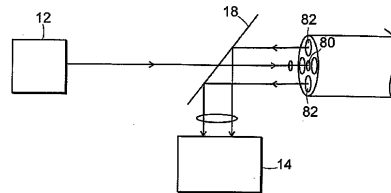


FIG. 7

【 図 8 】

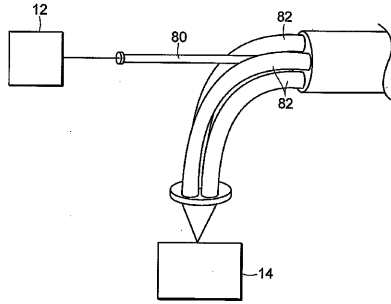


FIG. 8

【 図 10 】

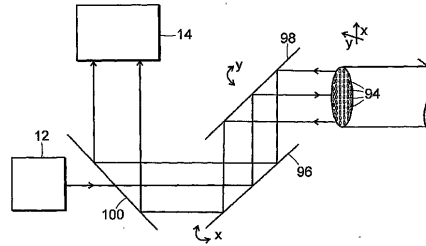


FIG. 10

【 図 9 】

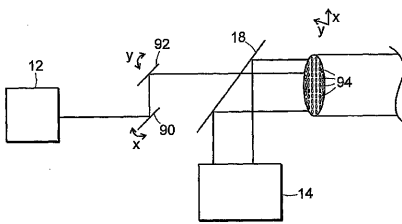


FIG. 9

【 図 11 】

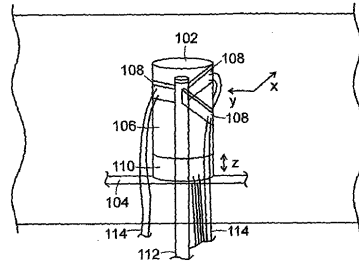


FIG. 11

【 図 12 A 】

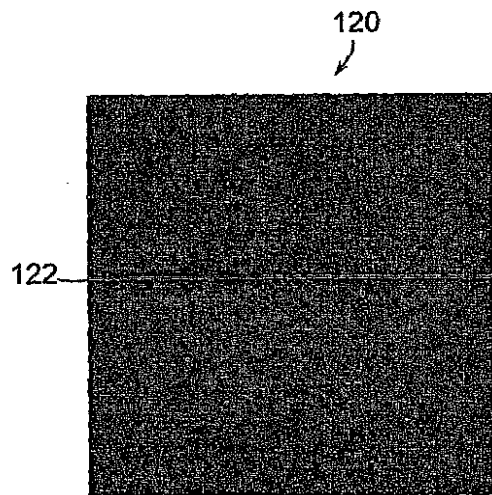
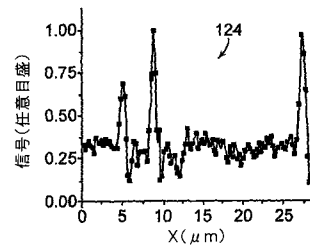


FIG. 12A

【 図 12 B 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/039236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B5/00		
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		
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, COMPENDEX		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 151 522 A (ALFANO ROBERT R [US] ET AL) 21 November 2000 (2000-11-21) column 4, line 50 - line 54 column 10, line 22 - line 28; figure 16 ----- -/-	1-8,14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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		*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
E earlier document but published on or after the International filing date		*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
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)		*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.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*G* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report	
3 October 2007	16/10/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Knüpling, Moritz	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/039236

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LEGARE FRANCOIS ET AL: "Towards an integrated coherent anti-Stokes Raman scattering (CARS) microscopy system" PROC SPIE INT SOC OPT ENG; PROCEEDINGS OF SPIE - THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR OPTICAL ENGINEERING; PHOTONIC APPLICATIONS IN NONLINEAR OPTICS, NANOPHOTONICS, AND MICROWAVE PHOTONICS 2005, vol. 5971, September 2005 (2005-09), XP002453520	1-5, 14
Y	abstract, last sentence section 2.1 'Tunable laser source' section 2.2 'Optical design', first paragraph figure 2	15-17, 21, 24
X	WO 2004/093669 A (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; VAN BEEK MICHAEL C [NL]; LIEDENBA) 4 November 2004 (2004-11-04)	1-8, 14, 25
Y	page 4, line 32 - page 5, line 6 page 6, line 15 - line 26 page 8, line 31 - line 34	15-17, 21, 24
X	HEINRICH CHRISTOPH ET AL: "Wide-field coherent anti-Stokes Raman scattering microscopy" APPLIED PHYSICS LETTERS, AIP, AMERICAN INSTITUTE OF PHYSICS, MELVILLE, NY, US, vol. 84, no. 5, 2 February 2004 (2004-02-02), pages 816-818, XP012062007 ISSN: 0003-6951	1-6
A	figure 1	15, 20, 25, 26
A	US 6 370 422 B1 (RICHARDS-KORTUM REBECCA [US] ET AL) 9 April 2002 (2002-04-09) paragraphs [0029], [0075], [0076]	1, 3, 10-13, 15, 19, 21-23, 25, 27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/039236

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6151522	A	21-11-2000	US 6560478 B1	06-05-2003
WO 2004093669	A	04-11-2004	CN 1777394 A	24-05-2006
			JP 2006524091 T	26-10-2006
			US 2007010727 A1	11-01-2007
US 6370422	B1	09-04-2002	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 レガーレ フランソワ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ベルモント バーウィック ストリート 57 アパートメント 2

(72)発明者 ガニハノフ フェルツ
アメリカ合衆国 ニュージャージー アナンデイル グレンビュー ドライブ 14

(72)発明者 エヴァンス コナー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ケンブリッジ ハーバード ストリート 284 アpartment 31

Fターム(参考) 2G043 AA03 CA05 EA04 FA01 FA02 HA05 KA01 KA05 LA01
4C061 FF46 HH51 QQ03

专利名称(译)	反斯托克斯拉曼散射内窥镜的系统和方法		
公开(公告)号	JP2009511175A	公开(公告)日	2009-03-19
申请号	JP2008535587	申请日	2006-10-06
[标]申请(专利权)人(译)	哈佛大学校长及研究员协会		
申请(专利权)人(译)	哈佛大学校董委员会		
[标]发明人	シーシャオリンアンサニー レガーレフランソワ ガニハノフフェルツ エヴァンスコナー		
发明人	シー シャオリンアン サニー レガーレ フランソワ ガニハノフ フェルツ エヴァンス コナー		
IPC分类号	A61B1/00 G01N21/65		
CPC分类号	A61B5/6852 A61B5/0066 G01N21/65 G01N2021/653 G01N2021/656		
FI分类号	A61B1/00.300.D G01N21/65		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/CA05 2G043/EA04 2G043/FA01 2G043/FA02 2G043/HA05 2G043/KA01 2G043/KA05 2G043/LA01 4C061/FF46 4C061/HH51 4C061/QQ03		
代理人(译)	吉田健治 石田 純		
优先权	60/726319 2005-10-13 US 11/403075 2006-04-12 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提供了一种用于检测来自样本体的信号场的系统。该系统包括源系统和光纤系统。源系统提供第一频率的第一电磁场和不同于第一频率的第二频率的第二电磁场。光纤系统通过第一场和第二场与样品体积之间的非线性相互作用，向样品体引入第一电磁场和第二电磁场，以产生分子振荡的相干辐射特性，至少一根光纤。光纤系统还接收由相干辐射产生的信号场，并将信号场引导到检测器。

