

(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2004-512538**(P2004-512538A)**

(43) 公表日 平成16年4月22日(2004.4.22)

(51) Int.Cl.⁷**GO 1 N 21/17****GO 1 N 21/47**

F I

GO 1 N 21/17

A

GO 1 N 21/17

6 3 0

GO 1 N 21/47

A

テーマコード (参考)

2 GO 5 9

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 62 頁)

(21) 出願番号 特願2002-538830 (P2002-538830)
 (86) (22) 出願日 平成13年10月30日 (2001.10.30)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年4月30日 (2003.4.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/048332
 (87) 国際公開番号 W02002/036015
 (87) 国際公開日 平成14年5月10日 (2002.5.10)
 (31) 優先権主張番号 60/244, 255
 (32) 優先日 平成12年10月30日 (2000.10.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 399037243
 ザ ジェネラル ホスピタル コーポレー
 ション
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ
 ストン フルート ストリート 55
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100108774
 弁理士 橋本 一憲
 (72) 発明者 ティアニー ギレルモ ジェイ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケ
 ンブリッジ キナード ストリート # 3
 118

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織分析のための光学的な方法及びシステム

(57) 【要約】

本発明は、ブラウン運動等の顕微鏡的運動のスペckルパターンに基づいて、組織等の試料を光学的に分析するための方法及びシステムに関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

組織を分析する方法であって、以下の段階を含む方法：

コヒーレント光または部分的にコヒーレントな光で組織を照らす段階；

一連のスペックルパターンを形成するために、組織から反射された光を検出器で受光する段階；及び

組織内の対象物の顕微鏡的運動によりもたらされる変化を測定するのに十分な時間間隔で、スペックルパターンにおける変化を解析する段階。

【請求項 2】

顕微鏡的運動がブラウン運動である、請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 3】

顕微鏡的運動が、細胞または細胞小器官の運動である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

顕微鏡的運動を単離するために、巨視的運動を補償する段階を更に含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

組織がインビボである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

組織が内部組織である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

20

照らす段階が以下の段階を含む、請求項 6 記載の方法：

光源に連結された侵襲性装置を提供する段階；

装置を患者に通ず段階；

組織の近傍に装置を配置する段階；及び

光源からのコヒーレント光または部分的にコヒーレントな光を組織に当てる段階。

【請求項 8】

侵襲性装置が、カテーテル、内視鏡、及び腹腔鏡からなる群より選択される、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

配置段階が、装置を組織と直接接触させて配置する段階を含む、請求項 7 記載の方法。

30

【請求項 10】

コヒーレント光がレーザー光を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

部分的にコヒーレントな光が、超発光ダイオードからの光を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 12】

検出器が、組織から光の 1 波長分より離れた距離に配置され、遠距離音場スペックルを検出する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 13】

検出器が、組織から光の 1 波長分以内の距離に配置され、近距離音場スペックルを検出する、請求項 1 記載の方法。

40

【請求項 14】

解析段階が以下の段階を含む、請求項 1 記載の方法：

一連のスペックルパターンのそれぞれを一連の基準スペックルパターンと比較する段階；

及び

スペックルパターンと基準パターンとの間の時間的相関の差異を定量する段階。

【請求項 15】

解析段階が、スペックルパターンのそれぞれをデジタル化する段階を含み、かつ、定量段階が、スペックルパターンと基準パターンとの間の相互相関を評価する段階を含む、請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

50

解析段階が、スペックルパターンのそれぞれをデジタル化する段階を含み、かつ、定量段階が、スペックルパターンと基準パターンとの間の最大相互相関を評価する段階を含む、請求項 14 記載の方法。

【請求項 17】

解析段階が、スペックルパターンに対する脱相関率を決定する段階を更に含む、請求項 15 記載の方法。

【請求項 18】

解析段階が、組織の構造的特徴を推測するために、スペックルパターンの空間的特徴を解析する段階を更に含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 19】

解析段階が、組織の生体力学的特徴を推測するために、スペックルパターンの空間的特徴を解析する段階を更に含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 20】

照らす段階が、組織の複数の部位を連続的に照らす段階を含み、受光段階が、組織の個々の部分それぞれに対して別々の一連のスペックルパターンを形成する段階を含み、かつ、解析段階が、別々の一連のスペックルパターンそれぞれを解析する段階、及び、組織の個々の部位間の構造的差異を推測するために、それらの別々の一連のスペックルパターンを比較する段階を含む、請求項 18 記載の方法。

【請求項 21】

巨視的運動を補償する段階が、心拍動の拡張期中に受光段階を実施する段階を含む、請求項 4 記載の方法。

【請求項 22】

巨視的運動が患者の動きを含む、請求項 4 記載の方法。

【請求項 23】

巨視的運動が蠕動運動である、請求項 4 記載の方法。

【請求項 24】

受光段階が、光受容体において反射光を収集する段階、及び、収集した光を検出器へ伝達する段階を含み、かつ、巨視的運動を補償する段階が、受容体を組織に連結する段階を含む、請求項 4 記載の方法。

【請求項 25】

巨視的運動を補償する段階が、解析段階中に非ランダムな運動によりもたらされたスペックルパターンにおける変化を除外する段階を含む、請求項 4 記載の方法。

【請求項 26】

巨視的運動が組織と反射体との間の血液の流れによりもたらされ、かつ、補償段階が、血液を透明な溶液で置換する段階を含む、請求項 4 記載の方法。

【請求項 27】

組織がアテローム斑を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 28】

組織が、腫瘍、腫瘍周縁、壊死性組織、虚血性組織、または損傷組織を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 29】

脂質プールと線維性キャップを有するアテローム斑の破裂に対する感受性を決定する方法であって、以下の段階を含む方法：

コヒーレント光または部分的にコヒーレントな光で斑を照らす段階；

一連のスペックルパターンを形成するために、検出器で斑から反射された光を受光する段階；

脂質プール内の顕微鏡的運動を測定するのに十分な時間間隔でスペックルパターンデータを収集する段階；及び

顕微鏡的運動の量から、破裂に対する斑の易損性を評価する段階。

【請求項 30】

10

20

30

40

50

斑の構造的特徴を推測するために、スペックルパターンデータの空間的特徴を解析する段階を更に含む、請求項 29 記載の方法。

【請求項 31】

解析段階が、線維性キャップの厚みを評価する段階を含む、請求項 30 記載の方法。

【請求項 32】

キャップの厚みが以下の段階により評価される、請求項 31 記載の方法：

(i) $r = (x_0^2 + y_0^2)^{1/2}$ の関数として、脱相関時定数を測定する段階；

(i i) キャップの光学的特性を測定する段階；ならびに

(i i i) 測定された光学的特性及び (r) を、キャップ層の厚みの関数として光レミッタンスをモデル化する数学的シミュレーションと比較する段階。

10

【請求項 33】

光学的特性が、スペックル確率分布関数の一次統計及び二次統計を計算することにより、または、拡散反射率分光測光法を利用することにより測定される、請求項 32 記載の方法。

【請求項 34】

数学的シミュレーションが、モンテカルロシミュレーションまたは拡散理論シミュレーションである、請求項 32 記載の方法。

【請求項 35】

線維性キャップの厚みが約 60 ミクロン未満の場合、斑が破裂に対して易損性であると考えられる、請求項 31 記載の方法。

20

【請求項 36】

解析段階が、脂質プールの粘度を評価する段階を含む、請求項 30 記載の方法。

【請求項 37】

脂質プールの粘度が約 200 ミリ秒未満の時定数を有する場合、斑が破裂に対して易損性であると考えられる、請求項 36 記載の方法。

【請求項 38】

脂質プールの粘度が約 100 ミリ秒未満の時定数を有する場合、斑が破裂する可能性があると考えられる、請求項 36 記載の方法。

【請求項 39】

組織構造体を分析する方法であって、以下の段階を含む方法：

30

コヒーレント光または部分的にコヒーレントな光で組織構造体を照らす段階；

一連のスペックルパターンを形成するために、検出器で組織構造体から反射された光を受光する段階；

組織構造体または隣接組織内の顕微鏡的運動を測定するのに十分な時間間隔でスペックルパターンデータを収集する段階；及び

組織構造体の構造的特徴または生体力学的特徴を推測するために、スペックルパターンデータの空間的特徴を解析することにより組織構造体を評価する段階。

【請求項 40】

解析段階が、組織構造体の厚みを評価する段階を含む、請求項 39 記載の方法。

【請求項 41】

40

組織構造体の厚みが以下の段階により評価される、請求項 40 記載の方法：

(i) $r = (x_0^2 + y_0^2)^{1/2}$ の関数として、脱相関時定数を測定する段階；

(i i) 組織構造体の光学的特性を測定する段階；ならびに

(i i i) 測定された光学的特性及び (r) を、組織構造体の厚みの関数として光レミッタンスをモデル化する数学的シミュレーションと比較する段階。

【請求項 42】

光学的特性が、スペックル確率分布関数の一次統計及び二次統計を計算することにより、または、拡散反射率分光測光法を利用することにより測定される、請求項 41 記載の方法。

【請求項 43】

50

数学的シミュレーションが、モンテカルロシミュレーションまたは拡散理論シミュレーションである、請求項 4 1 記載の方法。

【請求項 4 4】

アテローム斑についてのスペックルパターン時定数に対応するスペックルパターン時間データにより、血管のセグメントが易損性のアテローム斑を含むことが示される、血管内で脂質プールおよび線維性キャップを有する易損性のアテローム斑を検出する方法であって、以下の段階を含む方法：

コヒーレント光または部分的にコヒーレントな光でインビボにおいて血管のセグメントを照らす段階；

一連のスペックルパターンを形成するために、セグメントの内部血管壁から反射された光を検出器において受光する段階； 10

内部血管壁内における顕微鏡的運動を測定するのに十分な時間間隔でスペックルパターンを収集する段階；ならびに

スペックルパターン時定数を、正常な血管についての既知のスペックルパターン時定数、及び、アテローム斑についての既知のスペックルパターン時定数と比較する段階。

【請求項 4 5】

斑の構造的特徴を決定するために、スペックルパターンデータの空間的特徴を解析する段階を更に含む、請求項 4 4 記載の方法。

【請求項 4 6】

解析段階が、線維性キャップの厚みを評価する段階を含む、請求項 4 5 記載の方法。 20

【請求項 4 7】

線維性キャップの厚みが約 60 ミクロン未満の場合、斑が破裂に対して易損性であると考えられる、請求項 4 6 記載の方法。

【請求項 4 8】

解析段階が、脂質プールの粘度を評価する段階を含む、請求項 4 6 記載の方法。

【請求項 4 9】

脂質プールの粘度が約 200 ミリ秒未満の時定数を有する場合、斑が破裂に対して易損性であると考えられる、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 0】

脂質プールの粘度が約 100 ミリ秒未満の時定数を有する場合、斑が破裂する可能性があると考えられる、請求項 4 9 記載の方法。 30

【請求項 5 1】

プローブが以下を含む、試料中のスペックルパターンを検出するための光ファイバースロープ：

回転可能な内部シャフトおよび透明な外部被覆を含むカテーテル；

シャフト内に収容されており、かつ入射光を試料へ伝達するための 1 つまたは複数の第一の光ファイバー、および試料からの移送光を伝達するための 1 つまたは複数の第二の光ファイバーを含む、ファイバーアレイ；ならびに

ファイバーアレイを通過する光を透明な外部被覆の外側にある試料に反射させて、試料からファイバーアレイを通じて戻すための、シャフトの遠位側端部付近に配列された鏡。 40

【請求項 5 2】

シャフトが被覆内で 360 度回転できる、請求項 5 1 記載の光ファイバースロープ。

【請求項 5 3】

ファイバーアレイが、入射光を試料へ伝達するための単一の第一の光ファイバーを含む、請求項 5 1 記載の光ファイバースロープ。

【請求項 5 4】

ファイバーアレイが、入射光を試料へ伝達するための複数の第一の光ファイバーを含む、請求項 5 1 記載の光ファイバースロープ。

【請求項 5 5】

ファイバーアレイが、試料から移送された光を伝達するための単一の第二の光ファイバー 50

を含む、請求項 5 1 記載の光ファイバースプロブ。

【請求項 5 6】

入射光を伝達するように選択された 1 つまたは複数のファイバーが、移送光を伝達するように選択された 1 つまたは複数のファイバーと同じである、請求項 5 1 記載の光ファイバースプロブ。

【請求項 5 7】

アレイのファイバーの一つが、入射光を試料へ伝達するための第一の光ファイバーとして選択され、その後、一つの別のファイバーが、入射光を試料へ伝達するための第一の光ファイバーとして選択され、これにより、走査光が試料を横断する、請求項 5 1 記載の光ファイバースプロブ。

10

【請求項 5 8】

スプロブが、被覆に接続された膨張可能なバルーンを更に含む、請求項 5 1 記載の光ファイバースプロブ。

【請求項 5 9】

試料中のスペックルパターンを検出するための光学システムであり、以下を含む光学システム：

請求項 5 1 記載の光ファイバースプロブ；

ファイバーアレイ内の一つの光ファイバーに接続された、コヒーレント光または部分的にコヒーレントな光の光源；

試料から移送された光を受光するための検出器；及び

20

移送光を処理して試料から移送されたスペックルパターンを解析するためのプロセッサ。

【請求項 6 0】

プロセッサが基準スペックルパターンを含む、請求項 5 9 記載のシステム。

【請求項 6 1】

プロセッサが、アナログ形式の移送光をデジタル信号へ変換するためのアナログ - デジタル変換器を含む、請求項 5 9 記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願の相互参照

30

本出願は、その全体が参照として本明細書に組み入れられる、2000年10月30日に提出された米国特許仮出願第60/244,255号からの優先権の恩典を主張するものである。

【0002】

技術分野

本発明は、組織分析に関し、より詳細には、組織からの反射光により形成されるスペックルパターンに解析による組織の特徴付けに関する。

【0003】

背景

「スペックル」とは、コヒーレント光（例えばレーザー光）が粗い試料または多重散乱性の試料から検出面に反射されるときに生じる干渉現象である。試料からの及び試料内における光子の散乱のため、様々な光子が、検出面までの様々な距離を走行する。その結果、試料からの反射光または後方散乱光が空間的及び時間的にコヒーレントな場合、検出面で干渉し、「スペックル」として知られている粒状のパターンを生成する。

40

【0004】

多くの研究者が、インビボにおける組織の動的運動を研究するために、スペックルパターン解析を用いている。例えば、組織の振動を測定するためにスペックルが用いられており（V. Tuchinら「生体組織の振動の測定におけるスペックル干渉法（Speckle interferometry in the measurements of biological tissues vibrations）」（SPIE、1647：125（1992

50

年)))、また、組織の強制的運動に应答する脈管組織及び皮質組織における歪みを測定するためにもスペックルが用いられている (Sean J. Kirkpatrick「脈管組織におけるレーザースペックル微小歪み測定 (Laser Speckle Microstrain Measurement in Vascular Tissue)」SPIE、3598:121-128 (1999年) ; ならびに、Sean J. KirkpatrickおよびBrent W. Brooks「レーザースペックルデータから推論される、皮質骨の微小な機械的挙動 (Micromechanical Behavior of Cortical Bone as Inferred from Laser Speckle Data)」J. Biomedical Materials Research、39(3):373-79 (1998年))。また、多くの研究者は、血液の流れやリンパ液の流れを研究するためにもスペックルを用いている (B. Ruth「レーザースペックル法による血流量の測定 (Blood Flow Determination by the Laser Speckle Method)」Int'l J. Microcirc: Clinical and Experimental、9(1):21-45 (1990年) ; 及び、A. A. Bednov「スペックル - 顕微鏡検査法を用いる、リンパ液流動力学の統計学的特性の研究 (Investigation of Statistical Properties of Lymph Flow Dynamics Using Speckle - Microscopy)」SPIE、2981:181-90 (1997年))。

【0005】

概要

本発明は、組織内の構造体及び特徴物の顕微鏡的運動、例えばブラウン運動を測定するためのレーザースペックルを用いて、組織をインピボで分析することができるという発見に基づくものである。

【0006】

一般に、本発明は、以下の段階により、例えばインピボにおいて組織を分析する方法を特徴とする：

レーザ光等のコヒーレント光、または部分的にコヒーレントな光で組織を照らす段階；一連のスペックルパターンを形成するために、検出器において組織からの反射光を受光する段階；及び、

巨視的スケール、例えば約1mmより大きなスケールでの運動を除外しながら、分子もしくは巨大分子のブラウン運動、または、細胞もしくは細胞小器官の運動、または、リンパ液または細胞内の膜間の流れ等のその他の非ランダムな形態の運動等の顕微鏡的スケールで、例えば約1mm未満 (例えば約500ミクロン未満または100ミクロン未満) で、組織内における対象物の運動によりもたらされる変化を測定するのに十分な時間間隔でスペックルパターンの変化を解析する段階。

【0007】

例えば、スペックルパターンを近距離音場または遠距離音場において測定し、検出器上で画像化することができる。「近距離音場」とは、組織表面からの光の1波長分未満のスペックル分布の測定法であり、一方、「遠距離音場」スペックルとは、表面からの光の1波長分を上回って形成される干渉パターンである。本方法は、顕微鏡的運動、例えばブラウン運動を単離するために、心拍動、患者の動き、または蠕動運動等の巨視的または外因性の運動を補償する段階を更に含むことができる。

【0008】

本方法において、照らす段階は、光源に連結された侵襲性装置を提供する段階、装置を患者に通ず段階、組織の近傍に装置を配置する段階、及び、光源から組織にコヒーレント光または部分的にコヒーレントな光を当てる段階を含むことができる。

【0009】

侵襲性装置は、例えばカテーテル、内視鏡、または腹腔鏡であってよい。装置を、(近距離音場スペックルパターンを測定するために) 組織と直接接触させて配置することができ

、または、（遠距離音場または近距離音場スペックルパターンを測定するために）所与の距離だけ組織から離して配置することもできる。装置は、光を光源から組織へ伝達する第一のファイバー（またはファイバーアレイもしくはバンドル）および、組織から移送される光を受光するファイバーアレイまたは単一のファイバーを有するカテーテルを含んでもよい。ファイバーアレイは一次元または二次元であってよい。解析段階は、以上のように得られた一連のスペックルパターンそれぞれを一連の基準スペックルパターンと比較する段階、及び、それらのパターンと基準パターンとの間の時間的相関の差異を定量する段階を含むことができる。例えば、解析段階は、各スペックルパターンを時間及び空間の関数としてデジタル化する段階を含むことができ、かつ、定量段階は、それらのパターンと基準パターンとの間の相互相関を評価する段階を含むことができる。解析段階は、スペックルパターンに対する脱相関率（*d e c o r r e l a t i o n r a t e*）を決定する段階、または、組織の構造的な特徴及び／もしくは生体力学的な特徴を推測するために、スペックルパターンの空間的特徴を解析する段階を更に含むことができる。生体力学的な特徴には、例えば、コンプライアンス、弾性、応力、歪み、及び粘性が含まれうる。これらの方法において、スペックルパターンデータとは、特定の時点で撮られたスナップショット（*s n a p s h o t*）である。スペックルパターン相関データとは、時間の関数としてのスペックルパターンの相互相関の測定値である。

10

【0010】

変法において、本方法は、組織の複数の部位を連続的に照らす段階、組織の個々の部位それぞれに対して別々の一連のスペックルパターンを形成する段階、その後、別々の一連のスペックルパターンそれぞれを解析する段階、ならびに、組織の個々の部位間における構造的な差異及び／又は生体力学的な差異を推測するために、それらの別々の一連のスペックルパターンを比較する段階を含むことができる。

20

【0011】

特定の態様において、本方法は、光受容体において反射光を収集する段階、収集した光を検出器へ伝達する段階、及び、受容体を組織に連結することにより巨視的な運動を補償する段階を含む。また、巨視的な運動を補償する段階は、解析段階中に非ランダムな運動により生じたスペックルパターンにおける変化を排除することによっても実行されうる。巨視的な運動または外因性の運動はまた、例えば、組織と反射体の間を流れる血液からもたらされうる。そのような場合には、補償段階は、血液を透明な溶液で置換する段階、及び／又は、指向性の血液の流れに対応する相関スペックルパターン情報を排除する段階を含むことができる。

30

【0012】

別の態様において、本発明は、例えば脂質プール及び線維性キャップを有するアテローム斑（*a t h e r o s c l e r o t i c p l a q u e*）の破裂に対する感受性を決定するために、組織構造体を解析する方法を特徴とする。本方法は以下の段階を含む：

コヒーレント光または部分的にコヒーレントな光で組織構造体、例えば斑を照らす段階；一連のスペックルパターンを形成するために、検出器において組織構造体からの反射光を受光する段階；

組織構造体内における、または脂質プール等の組織構造体に隣接した組織内における顕微鏡的運動、例えばブラウン運動またはその他の形態の顕微鏡的運動を測定するのに十分な時間間隔でスペックルパターンデータを収集する段階；及び

40

組織構造体を評価する段階、例えば、ブラウン運動の量から破裂に対する斑の易損性を評価する段階。

【0013】

本方法は、例えば組織構造体の厚み、例えば線維性キャップの厚みを評価することにより、組織構造体、例えば斑の構造的な特徴及び／又は生体力学的な特徴を決定するために、スペックルパターンデータの空間的特徴を解析する段階を更に含むことができる。組織の厚みは、入射ビームが入射した箇所（*p o i n t*）からの距離の関数としてスペックルパターンの空間的及び時間的な脱相関を測定することにより決定されうる。ビームの入射箇

50

所の近くでは、スペックルパターンはより定常的になると考えられる。また、ビームの入射箇所から遠く離れると、スペックルパターンはより急速に脱相関すると考えられる。遷移 (t r a n s i t i o n) の位置が厚みの指標である。厚みを決定するためのその他の方法も、本明細書で説明されている。線維性キャップの厚みが約 60 ミクロン未満の場合には、斑は破裂に対して易損性であると考えられる。また、本方法は、脂質プールの粘性を評価するためにも使用されうり、ここで、斑は、脂質プールの粘性が約 200 ミリ秒未満の時定数を有する場合には、破裂に対して易損性であると見なされ、かつ、脂質プールの粘性が約 100 ミリ秒未満の時定数を有する場合には破裂の可能性があると考えられる。

【 0 0 1 4 】

また、本発明は、以下の段階により、血管内に脂質プール及び線維性キャップを有する易損性のアテローム斑を検出する方法を含む：

コヒーレント光または部分的にコヒーレントな光でインビボにおける血管セグメントを照らす段階；

一連のスペックルパターンを形成するために、セグメントの内部血管壁からの反射光を検出器において受光する段階；

内部血管壁内における顕微鏡的運動、例えばブラウン運動を測定するのに十分な時間間隔でスペックルパターンデータを収集する段階；及び

スペックルパターン相関データを既知のスペックルパターン時間相関データと比較する段階。測定されたスペックルパターン相関データを基準スペックルパターン相関データと比較するための一つの手段は、時定数によるもの、または、スペックルパターンが $1/e$ だけ脱相関するのに要する時間によるものである。例えば、任意の所与の血管セグメントに対する脱相関時定数を測定し、時定数を、正常な血管、アテローム硬化型 (a t h e r o s c l e r o t i c) 血管、厚い線維性キャップをもつ脂質プール、及び薄い線維性キャップをもつ脂質プール (易損性斑) に対する既知の時定数と比較することができる。もし、時定数が、薄い線維性キャップをもつ脂質プールの存在を示す場合には ($< 100 \text{ ms}$)、スペックルパターンデータの空間的特徴を更に解析し、本明細書に記載されたような斑の構造的な特徴を決定することができる。加えて、スペックルパターンにおける確率分布関数パターン (ヒストグラム) の第一の指標 (平均) 及び第二の指標 (標準偏差) は、各々の種類の斑に固有である。

【 0 0 1 5 】

別の局面においては、本発明は、試料におけるスペックルパターンを検出するためのファイバー光学プローブを特徴とする。プローブは、以下を含む：

回転可能な内部シャフトおよび透明な外部被覆 (o u t e r s h e a t h) を含むカテーテル；

シャフト内に収容されており、入射光を試料へ伝達するための 1 つまたは複数の第一の光ファイバー、および試料から移送される光を伝達するための 1 つまたは複数の第二の光ファイバーを含む、ファイバーアレイまたは単一のファイバー；ならびに

ファイバーアレイを通過する光を上記の透明な外部被覆の外側にある試料上で反射させて、ファイバーアレイを通じて試料から光を戻すため、シャフトの遠位側端部付近に配列された鏡。ファイバーアレイは、1 つ (もしくは幾つか) の入射光伝達用ファイバー、1 つの (もしくは幾つかの) 移送光伝達用ファイバーを含むことができ、アレイから入射光伝達用ファイバーが選択され、その後、プローブを移動させることなく試料を横切って入射光を走査するため、別のファイバーが例えば逐次的に選択されうる。

【 0 0 1 6 】

1 つまたは複数の第一の光ファイバーから出射されるビームを、レンズにより組織上に集束することができ、スペックルパターンを、レンズにより、検出用ファイバーアレイ上で、もしくは単一の検出用ファイバー上で画像化することができる。いくつかの態様において、シャフトを被覆内で 360 度回転することができ、膨張可能なバルーンを被覆に接続することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 7 】

本発明は、試料中のスペックルパターンを検出するための光学システムを更に含む。本システムは、以下を含む：

本明細書記載の光ファイバースプロブ；

ファイバースプロブ内の中央の光ファイバーに接続された、コヒーレント光または部分的にコヒーレントな光の光源；

試料から移送された光を受光するための検出器；及び

移送光を処理し、かつ、試料から移送されたスペックルパターンを解析するためのプロセッサ。例えば、プロセッサは、基準スペックルパターン時定数もしくは基準スペックルパターン時定数の全ライブラリー、または、例えば健常な組織及び罹患組織に対する、基準スペックルパターン相関曲線を含むことができる。また、本システムは、アナログ形式の移送光をデジタル信号へ変換するためのアナログ - デジタル変換器を含むこともできる。

10

【 0 0 1 8 】

本明細書で使用される「組織」という用語は、体内または身体表面における任意の生物学的構造体を意味する。組織には、細胞の集合体、増殖物 (g r o w t h s)、及び、脂質またはその他の構成要素を包含し得る斑等の沈積物が含まれる。調べるのが可能な斑の特定の構成要素には、脂質プール、石灰化、線維性領域、及び線維性キャップが含まれる。

【 0 0 1 9 】

「スペックル」とは、コヒーレント光または部分的にコヒーレントな光が、粗い試料または多重散乱性の試料から検出面に反射されるときに生じる干渉現象である。「スペックルパターン」とは、干渉によりもたらされる強度パターンである。

20

【 0 0 2 0 】

「ブラウン運動」とは、細胞、分子、及び組織内のその他の副構成要素のランダム運動である。

【 0 0 2 1 】

「コヒーレンス」とは、2つまたはそれ以上の光波の干渉を可能にする光の特性である。

「部分的なコヒーレンス」とは、各波による走行経路 (p a t h) が、試料中の所与の箇所において、光の時間的コヒーレンス長と同等であるかまたはそれ以内である場合に、相互に干渉し得る波を指す。

30

【 0 0 2 2 】

別に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者により共通に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書において説明されるのと類似または同等の方法及び材料を、本発明の実践または試験で使うことができるが、適当な方法及び材料は、以下で説明される。本明細書で言及されているすべての出版物、特許出願、特許、及びその他の参考文献は、それらの全体が参照として本明細書に組み入れられる。開示内容に不一致がある場合には、定義を含め、本明細書が統制する。更に、材料、方法、及び実施例は単に例証的なものであり、限定を意図したものではない。

40

【 0 0 2 3 】

本発明のその他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び添付の特許請求の範囲から明らかになると考えられる。

【 0 0 2 4 】

詳細な説明

顕微鏡レベルでは、殆どの組織は静的でない。個々の細胞は細胞間液内で動き、細胞小器官は細胞内で動き、また、大きな分子は細胞間を前後左右に動いている。斑等の非細胞性組織沈積物内においてもまた、タンパク質、脂質、及びその他の分子等の構成要素が局所的な運動を呈している。これらの局所的な顕微鏡的運動には「ブラウン運動」が含まれ、これらは自然状態では本質的にランダムである。組織の顕微鏡的運動を測定して特徴付け

50

することにより、組織の構造、組成、生体力学的な特徴、及び安定性に関する有用な情報を提供することができる。

【0025】

本発明は、レーザースペックルを用いてインピボにおいて組織の（ブラウン運動を含む）顕微鏡的運動を測定し、組織についての情報を収集する技術に関する。一般に、コヒーレント光または部分的にコヒーレントな光は、組織から反射され、検出器でスペックルパターンを形成する。組織内の反射体の運動により、スペックルパターンは経時的に変化し、または「脱相関」される。組織の「外因性」の巨視的な運動を補償しながら脱相関率をモニタリングすることにより、組織中の顕微鏡的運動を単離し、測定することができる。部分的にコヒーレントな光は、完全にコヒーレントな光に比べ、組織の光学的特性についてより多くの情報を提供することができる。

【0026】

本発明の幾つかの態様において、破裂に対して易損性の斑を検出するため、およびより具体的には、破裂に対する斑の易損性を決定するために、アテローム斑における顕微鏡的運動、例えばブラウン運動を測定するためにスペックル解析が使用される。これらの態様において、これらの斑を定位（locate）するため、修飾された光学カテーテル（プローブ）または他の器具が血管（例えば動脈）に挿入され、その後、斑の位置が決定されると、特定のアテローム斑の近傍にプローブが移動される。血管の内壁及び／又は斑から反射された光が集められて検出器へ伝達され、ここでスペックルパターンが形成される。正常な組織のスペックルパターンおよび斑組織（特に易損性の斑組織）のスペックルパターンは異なっており、これらの相違を利用して斑を検出することができる。その後、例えば斑の巨視的な運動を補償しながら、パターンの脱相関率を算出するため、スペックルパターンを経時的にモニタリングする。この脱相関率から、斑内の顕微鏡的運動の程度を評価することができ、それにより、破裂に対する斑の易損性を評価することができる。

【0027】

I. アテローム斑

アテローム斑の破裂は、先進国における主要な死因である急性心筋梗塞をもたらすことがある。アテローム斑が破裂すると、斑由来の脂質が血管腔に入り、これは、血栓症、動脈閉塞、心筋虚血、及び梗塞を引き起こしかねない。

【0028】

最近の研究によると、破裂に対して易損性の斑は一般に、薄くて不安定な線維性キャップおよび、コンプライアントな（compliant）または「粘性」の低い脂質プールを有する。例えば、ビルマニ（Virmani）ら「突然冠死からの病変：粥状硬化性病変に対する包括的な形態学的分類計画（Lesions from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions）」Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 20: 1262 - 75 (2000年)、及び、リー（Lee）ら「不安定なアテローム（The Unstable Atheroma）」Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology, 17: 1859 - 67 (1997年)を参照のこと。粘性の低い脂質プールは線維性キャップに力を及ぼして、キャップを弱め、破裂を引き起こす。脂質プールにおけるブラウン運動が大きければ大きいほど、プールの「粘度」は低く、その分だけ斑は破裂し易くなる。それ故、脂質プールにおけるブラウン運動を評価して、インピボにおいて線維性キャップの厚みを測定することは、破裂の可能性のある斑を同定するのに役立ち、これにより介入が可能になる。

【0029】

II. スペックル像の形成

図1を参照すると、特別な修飾が施された光学カテーテル10は、回転可能な内部シャフト12および透明な外部被覆14を含んでいる。内部シャフト12は、ファイバーアレイ15および、その遠位側端部18付近の鏡16を収容している。ファイバーアレイの中央

ファイバー 20 は、固定式の光ファイバー 21 に連結されており、これは、近位側のカテーテルから光源 22 へ延びている。

【0030】

操作の際、光源 22 から発せられるレーザー光等のコヒーレント光が、ビームスプリッター 22a を介して、固定式光ファイバー 21 及び中央ファイバー 20 を通り、鏡 16 の中心 23 に伝達される。光は、鏡 16 から、アテローム斑等の移動性組織層の上にある静的な組織層等の組織試料 24 に反射される。外部被覆 14 は、試料 24 と直接接触して配置されてもよく（近距離音場）、または、試料から、例えば 1 mm から 10 cm までの短い距離をおいて配置されてもよい（遠距離音場）。光は試料 24 に入り、ここで、試料内の、分子、細胞性碎片、タンパク質、化合物（例えばコレステロール結晶）、及び細胞性微小構造体（細胞小器官、微小管等）によって反射される。試料から移送された光（矢印 26）は、鏡 16 からファイバーアレイ 15 に反射され、その後、アレイ 15 により、例えば光源 22 内に配置されたビームスプリッター 22a を介して、平面（planar）電荷結合素子（CCD）、または、線形もしくは二次元の検出器 22b へ伝達される。検出用の 1 つもしくは複数のファイバーが存在してよく、かつ照射と検出が同じファイバーから行われてよい。代替的に、試料に関する位置の関数として複数のスペックルパターンを作製するために各ファイバーが選択的に照らされるようなファイバーアレイを通じて、照射が行われてもよい。本方法は、次々に 1 つのファイバーを順次照射することによりプローブを定常的な状態に保ちながら、1 つの試料を横断する入射光の走査を提供することができる。

10

20

【0031】

干渉により、CCD 検出器においてスペックルパターンが形成される。得られるスペックルパターンを、アナログ-デジタル変換器によってデジタル化し、その後、以下の解析の章で説明される手順を用いて解析する。

【0032】

シャフト 12 全体は、矢印 R の方向に 360 度回転することができ、これにより、カテーテル 10 が、試料の周辺全体を取り囲む像を集めることが可能になる。例えば、カテーテル 10 は、血管壁の周辺を取り囲む斑の像を集めることができる。

【0033】

適切なスペックルデータを集めるために必要なファイバー数は僅か数本であるため、カテーテルの直径を 500 μm 未満にすることができる。勿論、それより大きな直径も可能である。

30

【0034】

スペックルデータを集めるためにその他の多くの種類の器具を使用することができる。例えば、カテーテル 10 の光学部品（optics）をその他の種類の器具、例えば内視鏡や腹腔鏡に組み込むことができる。また光学部品は、標準的な内視鏡もしくは腹腔鏡の付属ポートに通される独立型のユニットを形成してもよく、または、別の種類のカテーテル、例えば二重目的型血管内超音波カテーテルに組み込まれてもよい。

【0035】

また、光学部品は、移送光 26 をファイバーアレイ 15 の遠位側端部に集束させるレンズを含むこともできる。レンズは、「遠距離音場像」（組織表面から 1 波長分を上回る距離離れて設定された検出器での像）ではなく、「近距離音場像」（1 波長分未満の近い位置からの試料視）の形成を可能にすると考えられる。

40

【0036】

カテーテルは、特定のタイプの偏光以外のすべてを除去するための偏光フィルターを含むことができる。例えば、直交偏波フィルターは、入射光に垂直な偏波面を有する光のみが検出器に到達することを可能にし、一方、平行偏波フィルターは、入射光と同じ偏波面を有する光のみが通過することを可能にすると考えられる。多重散乱光は、単回散乱光よりも最初の偏波面を維持しにくいいため、偏光フィルターを用いることにより、データを多重散乱光寄りに、または単回散乱光寄りに片寄らせることができる。試料内に深く浸透した

50

光は、表面から反射された光や表面付近から移送された光よりももっと強い強度で散乱されると考えられるため、そのような片寄りを利用することにより、試料の構造に関する情報を引き出すことができる。

【0037】

C C Dの代わりに、上述の検出器は、例えば、写真乾板、光検出器アレイ、または単一の検出器であってよい。光源は、連続光または同期パルスにより試料を照らすことができる。

【0038】

また、光ファイバーを通じて光を試料に伝達するのではなく、自由空間において試料に光を当てることもできる。例えば、開放手術手順においては、自由空間内でコヒーレント光を鏡を用いて試料に向け、その後、移送光をファイバーアレイに向けることができる。そのような自由空間型態様においては、光源は試料から、例えば1メートル程度またはそれ以上離れた距離にあってよい。

【0039】

III. 顕微鏡的運動の単離

スペックルパターンの変化から、静的組織（例えば斑キャップ）下における移動性の組織または液体（例えば斑の脂質プール）の粘度を決定する段階を単純化するためには、パターンの時間的な変化は、斑自体の運動、または検出器と斑との間にある反射体の運動を示すのではなく、斑内における反射体の運動を示さなければならない。別な言葉で言えば、斑のスペックルパターンにおける変化は、好ましくは、巨視的な運動ではなく、顕微鏡的運動またはブラウン運動を反映する。

【0040】

顕微鏡的運動を単離するため、(1) 顕微鏡的運動を検出するのに十分な時間間隔で、かつ(2) 巨視的な（例えば外因性の）運動を補償するような様式で、データが集められる。

【0041】

時間間隔が顕微鏡的なブラウン運動を検出するのに充分であるためには、間隔は、脂質プール等の組織内における反射体の運動を可能にするのに十分な位長くなければならないが、ランダムなブラウン運動が打ち消されない程度に十分な位短くなければならない。アテローム斑の場合、適切な時間間隔は約1ms~200msである。それより短い時間も可能であり得る。もし時間間隔がより長くなると、スペックルパターンの変化が、急速なブラウン運動（低粘度を示す）と、それより遅いブラウン運動（高粘度を示す）とを適切に識別できない可能性がある。

【0042】

アテローム斑および他の例において、2つの共通した巨視的運動源（source）とは、心拍動による血管腔および斑組織の総体的な運動、ならびに斑とカテーテルとの間の血液の流れである。患者の運動も問題になり得る。

【0043】

心拍動による標的組織（例えば斑）の総体的な運動を補償するために、少なくとも2つの代替的手段を講じることができる。一番目は、例えば血管形成バルーンを用いて、ファイバーアレイ15を斑組織に連結することができる。また、この技法は、患者の小さな運動も補償する。図2Aを参照すると、一つの態様において、バルーン28は、カテーテルの遠位端30で外部被覆14に取り付けられている。カテーテルが斑の近傍の血管内に配置されたら、バルーンが膨らまされる。図2Bを参照すると、膨らまされたバルーンは、血管壁32と隣接しており、外部シャフト14の遠位側領域が斑と直接接触するように、カテーテルを斑24に押しつけている。図2Bに示されているような斑24に連結されたカテーテルにより、心臓が拍動したときにファイバーアレイ15が斑と共に動くと考えられ、斑の総体的な運動はスペックルパターンに有意な影響を及ぼさないと考えられる。

【0044】

カテーテルを斑に連結するその他の方法もまた可能である。例えば、カテーテルの側面に

10

20

30

40

50

バルーンを配置する代わりに、バルーンでカテーテルを取り囲むこともできる。この配列の場合、透明なバルーンは、外部被覆 14 を取り囲んでいるが、被覆に取り付けられてもいる。バルーンが膨らまされると、バルーンは、斑 24 と血管壁 32 との間でへこまされる。従って、バルーンは斑と直接接触すると考えられ、心臓が拍動したときに斑と共に動くと考えられる。また、バルーンはシャフト 14 に取り付けられており、そして、シャフト 14 はアレイ 15 に連結されているため、血管壁の運動はスペックルパターンに有意な影響を及ぼさないと考えられる。血管形成バルーンを使用しない方法を含む、カテーテルを組織に連結する別の方法も使用することができる。

【0045】

心拍動によりもたらされる運動を補償する二番目の方法は、心拍動間のデータを収集することである。本方法において、データは、心拍動における心拡張期の比較的動きのない P R 間隔の間（左心室が血液で満たされるとき）に収集される。P R 間隔は約 0.12 秒 ~ 0.2 秒間持続し、ブラウン運動を検出するのに十分な時間を提供する。データが心拡張期の間に収集されるのを保証するため、タイミングをコンピュータで制御でき、または、検出器を ECG 信号にリンクさせ、かつ P R 間隔の間でのみデータを収集するようにプログラムできる。同様な技術を、蠕動運動等のその他の身体的運動を補償するために使用することができる。

10

【0046】

カテーテルと斑との間の血液の流れを補償するため、上記で説明されているように、カテーテルを斑組織と直接接触させて配置でき、これにより、検出器と斑の間に血液が流れるのを防ぐことができる。代替的に、斑とカテーテルとの間を流れる血液を排除でき、清澄な生理食塩水溶液または、光学的に透明な代用血液等のその他の清澄な溶液で置換できる。

20

【0047】

最後に、データを収集しながら巨視的な運動を補償するのではなく、以下で説明されているように、解析対象から巨視的な（外因性の）運動を数学的に除外することにより、解析フェーズの間にこの運動を補償することができる。

【0048】

IV. スペックルデータの解析

図 3 は、健全な血管壁からの反射光により形成される典型的なスペックルパターン 40 を示している。パターンの数学的な説明を容易にするため、X 座標及び Y 座標がパターン 40 に重ねられている。パターンには、破壊的干渉が優位を占める暗パッチ（dark patches）と、建設的干渉が優位を占める明パッチ（brighter patches）とを含んでいる。多重散乱性の試料内における反射体の非常に微妙な運動がスペックルパターンを変える。

30

【0049】

斑からの反射光から形成される一連のスペックルパターンを解析することにより、（a）斑の脂質プールの粘度、及び（b）斑の線維性キャップの厚みを評価することができる。また、これらの種類のデータのうちいずれか一方または両方から、破裂に対する斑の易損性を評価することができる。

40

【0050】

A. 斑の脂質プールの粘度の決定

斑の脂質プールの粘度を決定するためにスペックルデータを解析するための、数多くの方法が存在する。例として、一つの方法が、この章、及び、以下の実施例の章で詳細に説明されている。この方法は、以下の段階を含む：

- （1）短い離散時間間隔で一連のスペックル像を収集する段階；
- （2）データから拡散反射率を排除する段階；
- （3）一連のスペックル像を比較する、相互相関像を作製する段階；
- （4）像の各対間における最大相関を算出し、経時的な一次元のデータセットを作製する段階；

50

(5) データセットから脱相関率を算出する段階；ならびに

(6) 脱相関率から、斑の粘度および、破裂に対する易損性を評価する段階。

【0051】

まず、上記で説明されている検出系を用いて、ある期間にわたり離散的な間隔で、斑に対する一連のスペックル像を収集する。例えば、それらのスペックル像を、例えば200msの時限の間に、例えば1ms、5ms、10ms、20ms、または30ms毎の時間間隔で収集することができる。一般に、時間間隔が短ければ短いほど、データを収集できる期間が短くなる。時間間隔が長い、例えば30ms等の場合には、データを、例えば1秒～2秒の間に収集することができる。

【0052】

次いで、スペックルパターンを単離するため、像から、バックグラウンドである非コヒーレントな拡散反射率が排除される。組織の拡散反射率を排除するために数多くの技法を用いることができる。例えば、生データのスペックル像をエッジ像に変換することができる。エッジ像とは、生データ像の空間的誘導像である。エッジ像（高域（high pass）フィルター）は、強度そのものではなく、像内のあらゆる箇所における空間の関数としての像の強度の変化を反映している。既知のエッジ検出技法は、カーネル（kernel）による像の回旋（convolution）（例えばSobelまたはRobert）、モルフ（Morph）勾配（元の像による浸食（eroded）像、拡張（dilated）像、閉じた（closed）像、または開いた（opened）像のサブトラクション）、または高域フィルタリングを含む。バックグラウンドの拡散反射率を排除する他の方法は、準同形フィルタリング法、局所ヒストグラム均等化法、または、小さなアパーチャーを伴う光学機構を用いる方法を含む。これらの技法はすべて広く知られており、例えば、ゴンザレス（Gonzalez）、R. C. 及びウインツ（Wintz）、P. 「デジタル画像処理（Digital Image Processing）」（Addison-Wesley Publishing Company、Reading MA、1987年）、及び、ジャイン（Jain）、アニール（Anil）、K. 「デジタル画像処理の基礎（Fundamentals of Digital Image Processing）」（Prentice Hall、Englewood Cliffs、NJ、1987年）で説明されている。

【0053】

非コヒーレントなバックグラウンド反射率を排除した後、各スペックル像（またはエッジ像）を、一連の相互相関像を作製するために一連の基準像（例えばt=0時の像）と比較する。相互相関像は、空間の関数として2つの像の間の相関の程度を反映する。各相互相関像から、以下の式を用いて、最大相関ピーク（即ち、最大相関箇所における相関の量）が決定される。

【数1】

$$g(t) = \max \left[\iint I(x, y, 0) I(x+x', y+y', t) dx' dy' \right] \quad (1)$$

式中、g(t)は相互相関関数であり、I(x, y)はパターン中のある箇所(x, y)における干渉の強さであり、そして、tは時間である。二次元相互相関関数については、一般に、ジャエ（Jae）S. リム（Lim）「二次元信号処理（Two-Dimensional Signal Processing）」（Prentice Hall、Englewood Cliffs、NJ、1990年）、及び、ジャイン（Jain）、アニール（Anil）、K. 「デジタル画像処理の基礎（Fundamentals of Digital Image Processing）」（Prentice Hall、Englewood Cliffs、NJ、1987年）で説明されている。

【0054】

最大相関の計算を行うことにより、相互相関像は、時間の関数としての一次元データセット（即ち、各値が時間tと結びつけられた一連の相関値）に換算される。この一連の相関値から時定数（ここでは脱相関率を表す）が算出される。時定数は、g(t)が(1

10

20

30

40

50

/ e) g (0) に達するのに要する時間の量である。

【 0 0 5 5 】

式 (1) の最大関数は、相互相関像を数字に換算するための唯一の可能な機構ではない。
例えば、 $x = y = 0$ 等の箇所において相互相関関数

【 数 2 】

$$g(x, y, t) = \iint I(x, y, 0) I(x + x', y + y', t) dx' dy' \quad (2)$$

を評価することにより、画像比較を代表値に換算することができる。しかし、像を数値に換算するために、最大関数ではなく、一つの箇所を使用する方法は、不透明な媒質におけるスペックルパターンの一次相関の「記憶効果」を補償しないと考えられる。この「記憶効果」については、フェン (F e n g) らによる S c i e n c e 2 5 1 : 6 3 3 - 3 9 (1 9 9 1 年) で説明されている。一つの箇所を使用することの利点とは、ファイバー及び検出器を最小個数で可以使用することである。

10

【 0 0 5 6 】

時定数 によって表される脱相関率から、斑の脂質プールの粘度を評価することができる。一般には、 が大きくなればなるほど、脂質プールにおけるブラウン運動が低くなり、プールの粘度はそれだけ大きくなる。逆に、 が小さくなればなるほど、脂質プールにおけるブラウン運動が大きくなり、かつ粘度は低くなる。粘度が低くなればなるほど、より大きな応力がキャップに及ぼされ、このため斑はより易損性になる。

【 0 0 5 7 】

20

斑の脂質プールの粘度に関するこの情報を、破裂の可能性がある、または破裂に対して易損性である斑を同定するために使用することができる。具体的は、 が約 4 0 m s ~ 1 0 0 m s またはそれ未満の場合には、斑が破裂する可能性があり、介入が正当化される。斑の が約 1 0 0 m s ~ 2 0 0 m s の場合には、斑はやや易損性ではあるが、まだ破裂する可能性はなく、経時的にモニタリングを行うべきである。斑の が約 2 0 0 m s ~ 3 0 0 m s の場合には、斑は易損性が少ない。斑で覆われていない健常な血管壁は一般に、 3 0 0 m s または 5 0 0 m s を上回る時定数を有する。

【 0 0 5 8 】

B . 斑の線維性キャップ等の組織構造体の厚みの決定

斑における脂質プールの粘度の決定に加え、スペックルデータを解析して、線維性キャップの厚み、または更に詳しくは、任意の組織構造体の厚みもしくは組織層の厚みを含み、斑の空間的特徴を推測することができる。上述のように、薄い線維性キャップは、斑が破裂に対して易損性であることを示す、もう一つの指標である。粘度とキャップの厚みの2つの特徴は独立的に評価及び解析されうるが、粘度およびキャップの厚みに関するデータの組み合わせにより、斑の易損性に関する最も正確な評価が提供される。

30

【 0 0 5 9 】

図 4 を参照すると、典型的な斑 5 0 は、線維性キャップ 5 2 および脂質プール 5 4 を含んでいる。斑 5 0 に入る光子 (矢印 A) は、線維性キャップ 5 2 のコラーゲンおよびプール 5 4 内の脂質等の斑内の反射体により、内部で散乱される。従って、種々の光子が、異なる位置において斑を出る (矢印 B) 。結果として、スペックルパターン (図 2 参照) は、元の光ビームの幅よりもかなり大きな直径を有する。

40

【 0 0 6 0 】

線維性キャップ 5 2 の厚みは、得られたスペックルパターンの異なる領域を比較することにより推測することができる。図 3 を再び参照すると、パターンの外側部分 6 0 における強度信号を形成する光は、パターンの中央部 6 2 付近のシグナルを形成する光よりも大きな距離を走行する。従って、パターンの外側部分 6 0 は、大体、中央部 6 2 を形成している光子よりも深く斑内へ浸透した光子により形成されている。スペックルパターンの別々の領域に対して別々の時定数を算出することにより、異なる深さにおける斑の粘度を決定することができる。線維性キャップは一般に、脂質プールよりも少ないブラウン運動を呈するため、空間的依存性のデータから線維性キャップの厚みを見積もることができる。

50

【 0 0 6 1 】

線維性キャップの厚みを見積もるため、パターンの別々の小領域に対して別々の最大相互相関関数が記載される。各領域は、 (x_0, y_0) を中心とするウィンドウ w で定義される。

【 数 3 】

$$g(x_0, y_0, t) = \max \left[\iint w(x' - x_0, y' - y_0) I(x, y, 0) I(x + x', y + y', t) dx' dy' \right] \quad (3)$$

【 0 0 6 2 】

その後、上述の様式で、各ウィンドウに対して、相互相関データから時定数が算出される。次いで、スペックルパターンの中心からの距離の関数として（即ち、 $(x_0^2 + y_0^2)^{1/2}$ の関数として）の変動を解析し、線維性キャップの厚みを決定することができる。斑のキャップの厚みが約 $60 \mu m$ 未満の場合には易損性であると考えられるが、この数字は、特定の患者に依存して幾分変動し得る。

【 0 0 6 3 】

一般に、例えば脂質プール上の斑の線維性キャップ等の異なる組織の上またはこれに隣接した組織層などの、任意の組織構造体の厚みを、以下のアルゴリズムを用いて測定することができる。

1. $r = (x_0^2 + y_0^2)^{1/2}$ の関数として脱相関時定数を測定する。
2. スペックル確率分布関数 (PDF) (ヒストグラム) の一次統計及び二次統計を計算することにより、または、拡散反射率分光測光法を用いることにより、組織層の光学的特性（例えば有効減衰係数 μ_{eff} ）を測定する。
3. (r) および光学的特性（例えば μ_{eff} ）を、組織層の厚みの関数としての、 (r) 及び μ_{eff} の前もって計算されたモンテカルロ (Monte Carlo) シミュレーションまたは拡散理論シミュレーションと比較する。代替的に、もし、 r_0 が、静的スペックルおよび非定常的スペックルとの間のカットオフ値として定義されている場合には、 r_0 及び μ_{eff} を、組織層の厚み値を含む検索テーブル (lookup table) への入力として使用することもできる。

【 0 0 6 4 】

C. 巨視的運動に対する数学的補償

斑等の組織の構造的特徴についての情報提供に加え、スペックルパターンの異なる領域を別々に解析することにより、巨視的運動によりもたらされた脱相関を同定して、解析の対象から除外することができる。一般に、斑組織の総体的な動きまたは血液の流れによりもたらされる巨視的な運動は指向性で非ランダムであり、かつ、広範囲である。対照的に、ブラウン運動は非指向性で非均一（またはランダム）である。従って、スペックルパターンの異なる領域に対して別々な脱相関関数を計算することにより、外因性の動きによる脱相関を同定して関数から減算することができ、これにより、ランダムなブラウン運動を単離することが可能になる。例えば、相互相関関数の最大値の位置は、カテーテルまたは検出に関して試料の外因性の動きに関するベクトル $\underline{\quad}$ に沿ってシフトすると考えられる。ブラウン運動は、多くのランダムな方向のスペックルパターンを脱相関すると考えられ、かつ相互相関ピークの拡大及び、直線運動により推定される量を上回る相関最大値の減少をもたらすと考えられる。内因性及び外因性の直線運動に対するこれらの2種類の挙動は、相互相関関数から分離可能でなければならない。

【 0 0 6 5 】

V. 更なる画像化法

単純化されたシステムにおいては、完全な二次元スペックルパターンではなく単ピクセルのスペックル像から、脱相関率を見積もることができる。このシステムにおいては、単一の光ファイバーを有するカテーテルが、フォトダイオード (photodiode) 等の単一の検出器へデータを伝達することができる。収集されるスペックルデータは、時間の関数としてのスポットにおける強度でありうる。このデータから、何ら空間的な相互相関解析を伴うことなく、脱相関率を、直接、または、空間に対する単なる時間の関数として

、算出することができる。

【0066】

光学コヒーレンストモグラフィー（OCT）及び共焦点顕微鏡検査等の単一散乱光を検出する画像化法も使用することができる。これらの画像化法は、上述の多重散乱法よりもスペックル調節に対する感受性は低いものの、試料内における単一箇所に対するデータの限局化を可能にするという利点を有する。そのような限局化は、三次元における組織の生体力学的特性の測定を可能にすると考えられる。更に、OCT等のヘテロダイン検出を使用する方法においては、散乱体の動きにより、戻ってきた光にドップラーシフトが生じうる。ドップラーシフトは、試料の粘度を測定するための更なる基礎を提供できる。ブラウン運動に関して、速度は、多重ドップラーシフトと周波数帯域幅分布の拡大をもたらす範囲の速度及び方向にわたって分布すると考えられる。OCT及び共焦点顕微鏡検査に基づく画像化技術のための数学は、上述の数学と実質的に同様であると考えられる。

10

【0067】

実施例

本実施例では、ヒト死体の大動脈におけるアテローム斑からレーザー光を反射させることにより形成されたスペックル像を解析して、斑の粘度を評価した。比較のため、正常な大動脈の一部も分析した。

【0068】

温度37℃で、死体の大動脈斑に、ヘリウム-ネオンレーザー（ $\lambda = 632.8 \text{ nm}$ ）からの光を2秒間当てた。斑から反射された光を、直交偏波（cross-polarization）フィルターを通じて、シャッター速度が1秒当たり30フレームのCCDカメラにおいて受光した。2秒の間に、CCDカメラは、33ms間隔で、一連の60個のスペックル像を記録した。60個の生データ像のうち、 $t = 0$ 、 $t = 150 \text{ ms}$ 、及び $t = 300 \text{ ms}$ の時間に対応する3個が、図5のA列に示されている。

20

【0069】

IPLab（登録商標）Spectrum（登録商標）画像化ソフトウェアを用いて、60個の生スペックル像でエッジ検出を実施し、60個のエッジ像を作製した。そのうち、 $t = 0$ 、 $t = 150 \text{ ms}$ 、及び $t = 300 \text{ ms}$ の時間に対する3個のエッジ像が、図5のB列に示されている。上述のように、エッジ像は、生スペックル像の空間的誘導を反映している（即ち、B列のエッジ像における光パッチとは、空間の関数として強度が変化している場所である）。

30

【0070】

その後、同じソフトウェアを用いて、60個のエッジ像のそれぞれを $t = 0$ のエッジ像70と比較し、60個の相互相関像を形成した。各相互相関像を、基準像70のフーリエ変換に、問題の像のフーリエ変換の複素共役を掛け算し、次いで、積の逆フーリエ変換を計算することにより作製した。例えば、図5のC列を参照すると、像72は、 $t = 0$ のエッジ像の自己相関である。像72は、基準像70のフーリエ変換に、像70のフーリエ変換の複素共役を掛け算し、次いで、積の逆フーリエ変換を計算することにより形成された。像74は、像70のフーリエ変換に、 $t = 150 \text{ ms}$ のエッジ像のフーリエ変換の複素共役を掛け算し、次いで、積の逆フーリエ変換を計算することにより形成された。

40

【0071】

各相互相関像は、対応するエッジ像と基準エッジ像70の間の相関の程度を表している（即ち、明るいスポットとは、暗いスポットよりも高い程度の相関があるような場所である）。

【0072】

各相互相関像から、式（1）を用いて、最大相互相関ピーク（即ち、相関最大箇所における相関）を算出した。得られたデータセットは、各値が時間 t に関連する60個の相互相関値を含んだ。

【0073】

正常な大動脈組織における一連の像が図6に示されている。これらの像は、同じ大動脈に

50

おける脂質に富む斑に対する図5の一連の像に匹敵するものであり、それと同じ様式で画像化され、処理された。

【0074】

その後、脂質に富む斑および正常な大動脈組織に対する最大相互相関データを、Igor Pro (登録商標)、バージョン3.01ソフトウェア(Wavemetrics, Inc.)を用いて、指数相互相関関数G()に当てはめた。得られた指数関数が、図7の曲線80でグラフ表示されている。比較のため、死体の健常な大動脈組織から取ったスペックルデータに対する指数相互相関関数を曲線82に示す。曲線82に対するデータは、曲線80に対するデータの場合と同じ手順を用いて収集及び処理された。また、図7は、厚いキャップの斑に対するデータも示している(曲線81)。この非易損性斑に対する時定数は400msであり、従って、斑は介入を必要としなかったと考えられる。曲線80及び82としてこの曲線を発生させるべく、再度、同じ技術を使用した。

10

【0075】

相互相関データから、時定数 で表される脱相関率を算出した。斑に関して、時定数は40msであった。大動脈組織に関しては、時定数は500msであった。

【0076】

これらのデータに基づき、斑はほぼ易損性であった。従って、上述の手順を用いてこの斑をインピボで分析していたとすれば、医師は、斑が潜在的破裂候補であると決定すると考えられ、潜在的梗塞を防止するために、介入する手段を選択しうる。

【0077】

20

その他の態様

全体を通じて記されているように、本明細書で説明されている方法をまた、アテローム斑以外の罹患組織を特徴付けるために使用することもできる。罹患組織の顕微鏡的及び巨視的な構成成分は、正常な非病的状態の対応物とは異なっている。例えば、スペックルパターンを用いて、新生物(癌)、感染症、組織の生存率、または、損傷に対する治癒応答等のその他の組織病理学を診断及び特徴付けすることができる。新生物の場合、腫瘍は典型的には、異常な量の細胞型一種(クローナル)、および周囲の異常な支持基質を有する。この細胞型は、腺癌中のムチン等の粘液を生成及び分泌しうり、これにより、そのような粘液は、正常な非癌性組織よりも低いスペックル脱相関時定数をもたらすと考えられる。その上、周囲の基質は、壊死性組織および多量の異常血管を含みうり、これらもまた、スペックル脱相関時定数を低減するように働くと考えられる。骨肉腫などその他の腫瘍は類骨または未熟な骨を生成し、これらは、正常組織と比べて時定数を増大させると考えられる。その他の種類の新生物は、腫瘍により生成されるサイトカインによって生じる結合組織形成性の(desmoplastic)(多量の)線維性支質のため、時定数が増大すると考えられる。実際、気管支癌及び乳癌を含む多くの腫瘍は、悪性細胞を取り囲む線維性支質のため、総体的な検査の際に堅固(firm)である。この線維性支質は、周囲の正常な組織に比べ、時定数を増大させると考えられる。

30

【0078】

他の実施例においては、感染症の場合、膿瘍は周囲の組織よりも粘性が低いと考えられ、それ故、時定数の減少を測定することにより、感染領域の同定が可能である。細菌、ウイルス、または異物による抗原の存在に応答して、これらの細胞が正常な支持組織を分解するため、活性化された炎症性細胞の流入により明らかになる炎症は、スペックル脱相関時定数の減少により特徴付けられると考えられる。熱傷性勝痂、糖尿病性潰瘍、壊死性の腸、及び虚血性の心筋層等の壊死性組織は、血管内液及び血管外液の欠乏、並びに、これらの細胞外腔における流れの欠乏のため、同じ器官由来の生存可能な組織よりも長い時定数を有すると考えられる。

40

【0079】

治癒症例において、線維形成及び線維再構築は、非損傷組織には存在しない多量のコラーゲン基質及び肉芽組織のため、長めの時定数を有する可能性があると考えられる。また、スペックル脱相関時間を、組織の水分過剰(hydration)を見積もるために使用

50

してもよく、患者の水分過剰状態を定量するための手段を提供する。上述の実施例は、疾患がどのようにして病理学的組織の生体力学的特性に影響を及ぼすかを説明する機構の幾つかを明らかにしているが、もっと多くの機構が存在し、かつそれらの機構は総体的な解剖病理学の分野において広く知られている。これらの異なる生体力学的特性及び特徴を、スクリーニング、外科手術中の周縁 (margin) (例えば腫瘍周縁) 同定、及び一次診断を目的として、スペックルにより測定することができる。

【0080】

上記の詳細な説明は例証を意図したものであって、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の範囲を限定することを意図したものではない。その他の局面、利点、及び変更は、添付の特許請求の範囲の範囲内である。

10

【図面の簡単な説明】

【図1】インビボにおいて組織からスペックルデータを収集するための光学カテーテルの断面概略図である。

【図2】図2Aは、バルーンが萎んでいる、血管内に挿入された付属の血管形成バルーンを有する図1のカテーテルを示す断面概略図である。図2Bは、バルーンが膨張している、血管内に挿入された付属の血管形成バルーンを有する図1のカテーテルを示す断面概略図である。

【図3】 $\lambda = 632.8 \text{ nm}$ の入射光を用いてヒト死体大動脈から生成されたスペックルパターンである。

【図4】アテローム斑からの入射光の反射率を示す概略図である。

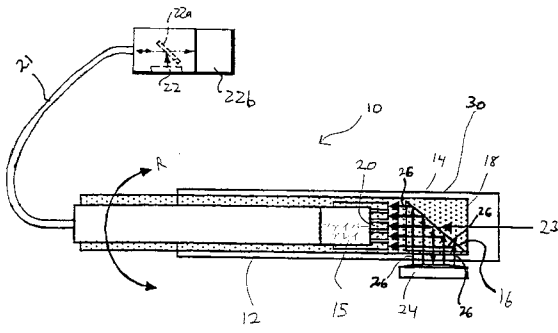
20

【図5】ヒト大動脈における、脂質に富むアテローム斑の粘度を評価するために使用される代表的な生データのスペックル像、エッジ像、及び相互相関像である。

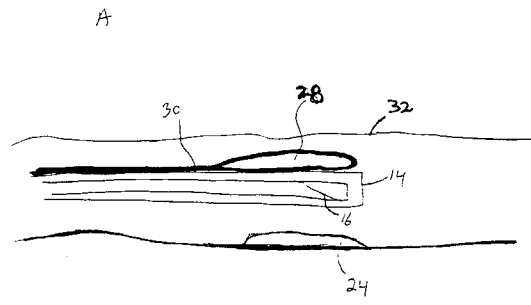
【図6】正常なヒト大動脈組織の粘度を評価するために使用される代表的な生データのスペックル像、エッジ像、及び相互相関像である。

【図7】一定の時間間隔にわたる、薄いキャップのアテローム斑、厚いキャップのアテローム斑、及び正常な大動脈組織のスペックル脱相関を示す指数グラフである。

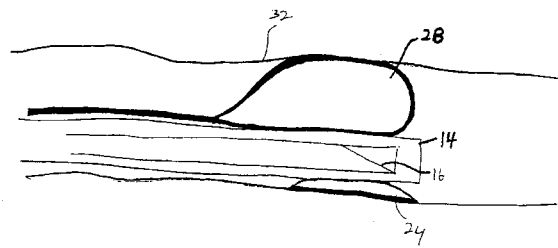
【図 1】



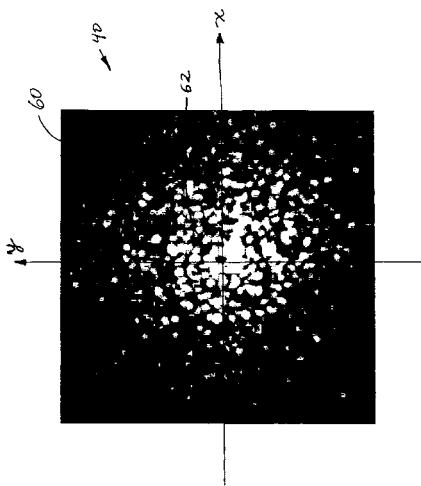
【図 2】



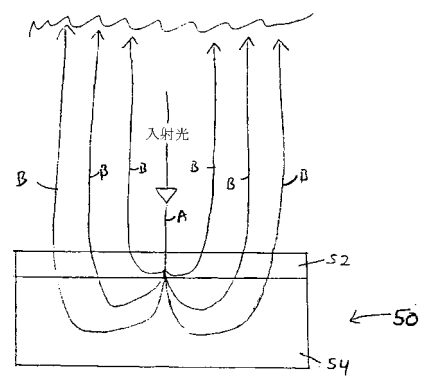
B



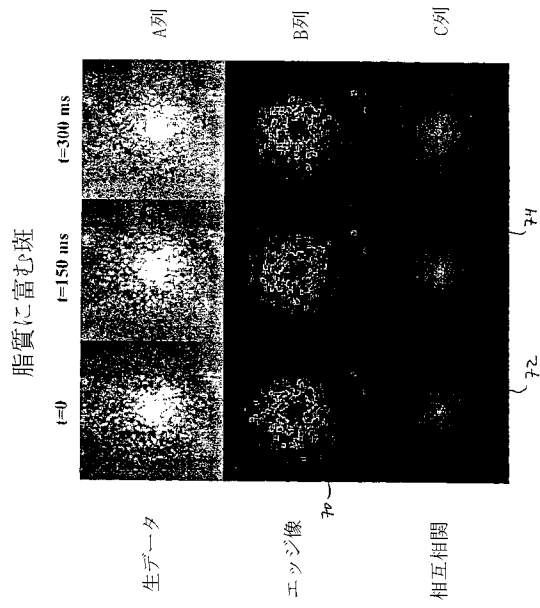
【図 3】



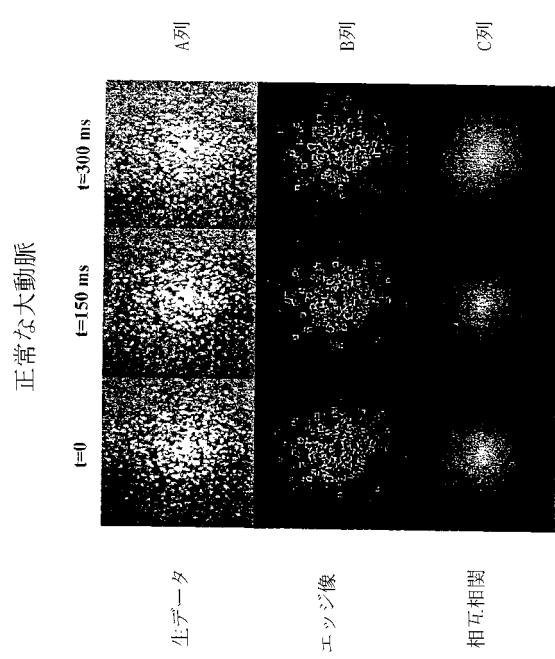
【図 4】



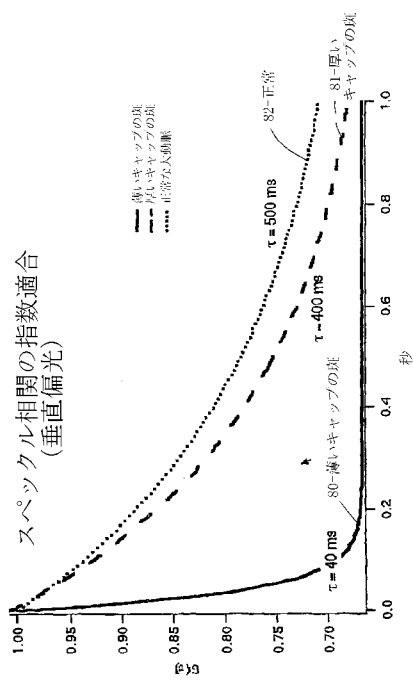
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【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
10 May 2002 (10.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/36015 A1

- (51) International Patent Classification: **A61B 8/00** (74) Agent: FASSE, J., Peter; Fish & Richardson, 225 Franklin Street, Boston, MA 02110-2804 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/48332
- (22) International Filing Date: 30 October 2001 (30.10.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/244,255 30 October 2000 (30.10.2000) US (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, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application: US 60/244,255 (CON) Filed on 30 October 2000 (30.10.2000) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (for all designated States except US): **THE GENERAL HOSPITAL** [US/US]; 55 Fruit Street, Boston, MA 02114 (US).
- (72) Inventors: and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **TEARNEY, Guillermo, J.** [US/US]; 118 Kincaid Street #3, Cambridge, MA 02139 (US); **BOUMA, Brett, E.** [US/US]; 12 Monmouth Street, Quincy, MA 02171 (US).
- Published:**
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- 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 02/36015 A1

(54) Title: OPTICAL METHODS AND SYSTEMS FOR TISSUE ANALYSIS

(57) Abstract: The invention relates to methods and systems to optically analyze samples such as tissue based on speckle patterns of microscopic motion, such as Brownian motion.

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 **Optical Methods and Systems for Tissue Analysis**

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATION

 This application claims benefit of priority from U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/244,255, filed on October 30, 2000, which is incorporated herein by reference in its entirety.

10 **TECHNICAL FIELD**

 The invention relates to tissue analysis, and more particularly to characterizing tissue by analyzing speckle patterns formed by light reflected from tissue.

BACKGROUND

 "Speckle" is an interference phenomenon that occurs when coherent light (e.g., laser light) is reflected from a rough or multiply scattering sample onto a detection plane. Due to scattering of photons from and within the sample, different photons travel different distances to the detection plane. As a result, the light reflected or backscattered from the sample, if spatially and temporally coherent, interferes at the detection plane, producing a grainy pattern known as "speckle."

20 Researchers have used speckle pattern analysis to study dynamic movement of tissue *in vivo*. For example, speckle has been used to measure vibrations of tissue, V. Tuchin et al., "Speckle interferometry in the measurements of biotissues vibrations," SPIE, 1647: 125 (1992), and to measure strain in vascular and cortical tissue in response to forced movement of the tissue, Sean J. Kirkpatrick et al., "Laser Speckle Microstrain Measurement in Vascular Tissue," SPIE, 3598: 121-128 (1999); and Sean J. Kirkpatrick and Brent W. Brooks, "Micromechanical Behavior of Cortical Bone as Inferred from Laser Speckle Data," J. Biomedical Materials Research, 39(3): 373-79 (1998).

25 Researchers have also used speckle to study blood flow and lymph flow. B. Ruth, "Blood Flow Determination by the Laser Speckle Method," Int'l J. Microcirc: Clinical and Experimental, 9(1): 21-45 (1990); and A.A. Bednov et al., "Investigation of Statistical Properties of Lymph Flow Dynamics Using Speckle-Microscopy," SPIE, 2981: 181-90 (1997).

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5

SUMMARY

The invention is based on the discovery that tissues can be analyzed *in vivo* using laser speckle to measure microscopic motion, e.g., Brownian motion, of structures and characteristics within the tissue.

In general, the invention features a method of analyzing tissue, e.g., *in vivo*, by
10 illuminating a tissue with coherent light, such as laser light, or partially coherent light;
receiving light reflected from the tissue at a detector to form a series of speckle patterns;
and analyzing changes in the speckle patterns at time intervals sufficient to measure
changes caused by motion of objects within the tissue on a microscopic scale, e.g., less
than about 1 mm (e.g., less than about 500 or 100 microns), such as Brownian motion of
15 molecules or macromolecules, or motion of cells or cellular organelles, or other non-
random forms of motion such as lymph or intracellular transmembrane flow, while
eliminating motion on a macroscopic scale, e.g., greater than about 1 mm.

For example, the speckle patterns can be measured at a near field or at a far field
and imaged onto the detector. "Near field" is measurement of the speckle distribution
20 less than one wavelength of light from the surface of a tissue, while "far field" speckle is
the interference pattern formed greater than one wavelength of light from the surface.
The method can further include compensating for macroscopic or extrinsic motion, such
as a heartbeat, patient motion, or peristalsis, to isolate the microscopic, e.g., Brownian,
motion.

25 In this method, the illuminating step can include providing an invasive device
coupled to a light source, passing the device into a patient, placing the device in
proximity to the tissue, and shining coherent light or partially coherent light from the
light source onto the tissue.

The invasive device can be, e.g., a catheter, an endoscope, or a laparoscope. The
30 device can be placed in direct contact with the tissue (to measure a near field speckle
pattern) or may be a given distance from the tissue (to measure a far field or near field
speckle pattern). The device can include a catheter having a first fiber (or fiber array or
bundle) that transmits light from the light source to the tissue, and a fiber array or single

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 fiber that receives light remitted from the tissue. The fiber arrays can be one or two-dimensional. The analyzing step can include comparing each of the series of speckle patterns to a series of reference speckle patterns, and quantifying the temporal correlation differences between the patterns and the reference patterns. For example, the analyzing step can include digitizing each of the speckle patterns as a function of time and space, and the quantifying step can include evaluating a cross-correlation between the patterns
10 and the reference patterns. The analyzing step can further include determining a decorrelation rate for the speckle patterns, or analyzing spatial characteristics of the speckle pattern to deduce structural and/or biomechanical characteristics of the tissue. Biomechanical characteristics can include, for example, compliance, elasticity, stress, strain, and viscosity. In these methods, speckle pattern data is a snapshot taken at a specific point in time. Speckle pattern correlation data is a measurement of cross-correlation of the speckle pattern as a function of time.

In variations, the method can include illuminating multiple locations of the tissue in succession, forming a separate series of speckle patterns for each respective location of the tissue, and then analyzing each separate series of speckle patterns and comparing the
20 separate series to deduce structural and/or biomechanical differences between the respective locations of the tissue.

In certain embodiments, the method includes gathering reflected light at a light receptor and transmitting the gathered light to the detector, and compensating for
25 macroscopic motion by coupling the receptor to the tissue. Compensating for macroscopic motion can also be done by excluding changes in the speckle patterns caused by non-random motion during the analysis step. Macroscopic or extrinsic motion can also result, for example, from blood flowing between the tissue and the reflector. In those cases, the compensating step can include replacing the blood with a transparent
30 solution and/or eliminating correlated speckle pattern information corresponding to directional blood flow.

In another embodiment, the invention features a method of analyzing a tissue structure, e.g., for determining the susceptibility to rupture of an atherosclerotic plaque

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 having a lipid pool and a fibrous cap. The method includes illuminating the tissue structure, e.g., plaque, with coherent or partially coherent light; receiving light reflected from the tissue structure at a detector to form a series of speckle patterns; gathering speckle pattern data at time intervals sufficient to measure microscopic motion, e.g., Brownian motion or other forms of microscopic motion, within the tissue structure or
10 tissue adjacent the tissue structure, such as a lipid pool; and assessing the tissue structure, e.g., assessing a plaque's vulnerability to rupture from the amount of Brownian motion.

The method can further include analyzing spatial characteristics of the speckle pattern data to determine structural and/or biomechanical characteristics of the tissue structure, e.g., plaque, for example, by assessing the thickness of the tissue structure, e.g.,
15 fibrous cap. The thickness of the tissue can be determined by measuring the spatial and temporal decorrelation of the speckle pattern as a function of distance from the incident beam entry point. Near the beam entry point, the speckle pattern will be more stationary. Far away from the beam entry point, the speckle pattern will decorrelate more rapidly. The location of the transition is an indication of thickness. Other methods for
20 determining thickness are described herein. A plaque is considered vulnerable to rupture if the thickness of the fibrous cap is less than about 60 microns. The method can also be used to assess the viscosity of the lipid pool, wherein the plaque is considered vulnerable to rupture if the viscosity of the lipid pool has a time constant of less than about 200 milliseconds, and considered likely to rupture if the viscosity of the lipid pool has a time
25 constant of less than about 100 milliseconds.

The invention also includes a method of detecting a vulnerable atherosclerotic plaque having a lipid pool and a fibrous cap within a blood vessel by illuminating a segment of the blood vessel in vivo with coherent or partially coherent light; receiving light reflected from the interior vessel wall of the segment at a detector to form a series of
30 speckle patterns; gathering speckle pattern data at time intervals sufficient to measure microscopic, e.g., Brownian, motion within the interior vessel wall; and comparing the speckle pattern correlation data to a known speckle pattern time correlation data. One means for comparing the measured speckle pattern correlation data with a reference

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 speckle pattern correlation data is by the time constant, or the time it takes for the speckle pattern to decorrelate by $1/e$. For example, the decorrelation time constant for any given segment of vessel may be measured and compared to known time constants for normal vessels, atherosclerotic vessels, lipid pools with thick fibrous caps and lipid pools with thin fibrous caps (vulnerable plaques). If the time constant indicates the presence of a
10 lipid pool ($\tau < 100$ ms), with a thin fibrous cap, spatial characteristics of the speckle pattern data can be further analyzed to determine structural characteristics of the plaque as described herein. In addition, the first (mean) and second (standard deviation) of the probability distribution function pattern (histogram) of the speckle pattern is unique for different plaque types.

15 In another aspect, the invention features a fiber optic probe for detecting speckle patterns in a sample. The probe includes a catheter including a rotatable inner shaft and a transparent outer sheath; a fiber array or single fiber housed within the shaft and comprising one or more first optical fibers for transmitting incident light to the sample, and one or more second optical fibers for transmitting light remitted from the sample; and
20 a mirror arranged near a distal end of the shaft to reflect light passing through the fiber array onto a sample outside the transparent outer sheath and back from the sample through the fiber array. The fiber array can include one (or several) incident light transmitting fiber, one (or more) remitted light transmitting fiber, and the incident light transmitting fiber can be selected from the array, and thereafter a different fiber can be
25 selected, e.g., in series, to scan the incident light across the sample without moving the probe.

The beam emanating from the one or more first optical fibers can be focused onto the tissue by a lens, and the speckle pattern can be imaged onto the detection fiber array or onto a single detection fiber by a lens. In some embodiments, the shaft can rotate 360
30 degrees within the sheath, and an inflatable balloon can be connected to the sheath.

The invention further includes an optical system for detecting speckle patterns in a sample. The system has a fiber optic probe as described herein; a coherent or partially coherent light source connected to the central optical fiber within the fiber array; a

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 detector to receive light remitted from the sample; and a processor to process the remitted
light and to analyze speckle patterns remitted from the sample. For example, the
processor can include reference speckle pattern time constants or a whole library of
reference speckle pattern time constants, or reference speckle pattern correlation curves,
e.g., for healthy and diseased tissue. The system can also include an analog-digital
10 converter to convert the analog remitted light into a digital signal.

As used herein, "tissue" means any biological structure in or on a body. Tissue
includes aggregates of cells, growths, and deposits such as plaque that may contain lipids
or other components. Specific components of plaques that can be investigated include
lipid pools, calcifications, fibrous regions, and fibrous caps.

15 "Speckle" is an interference phenomenon that occurs when coherent or partially
coherent light is reflected from a rough or multiply scattering sample onto a detection
plane. A "speckle pattern" is the intensity pattern that results from interference.

"Brownian motion" is the random motion of cells, molecules, and other
subcomponents within tissue.

20 "Coherence" is the property of light that allows interference of two or more
optical waves. "Partial coherence" refers to waves that can interfere with each other if
the path traveled by each wave is equivalent to or within the temporal coherence length
of the light at any given point in the specimen.

Unless otherwise defined, all technical and scientific terms used herein have the
25 same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this
invention belongs. Although methods and materials similar or equivalent to those
described herein can be used in the practice or testing of the present invention, suitable
methods and materials are described below. All publications, patent applications,
patents, and other references mentioned herein are incorporated by reference in their
30 entirety. In case of conflict, the present specification, including definitions, will control.
In addition, the materials, methods, and examples are illustrative only and are not
intended to be limiting.

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 Other features and advantages of the invention will be apparent from the following detailed description and from the claims.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 is a cross-sectional schematic of an optical catheter for gathering speckle data from tissue *in vivo*.

10 Fig. 2A is a cross-sectional schematic illustrating the catheter of Fig. 1, with an attached angioplasty balloon, inserted within a blood vessel, with the balloon deflated.

Fig. 2B is a cross-sectional schematic illustrating the catheter of Fig. 1, with an attached angioplasty balloon, inserted within a blood vessel, with the balloon inflated.

15 Fig. 3 is a speckle pattern produced from a cadaveric human aorta using incident light of $\lambda = 632.8$ nm.

Fig. 4 is a schematic illustrating reflectance of incident light from an atherosclerotic plaque.

20 Fig. 5 is representative raw data speckle images, edge images, and cross-correlation images used to assess the viscosity of a lipid-rich, atherosclerotic plaque in a human aorta.

Fig. 6 is representative raw data speckle images, edge images, and cross-correlation images used to assess the viscosity of normal human aorta tissue.

25 Fig. 7 is an exponential graph showing speckle decorrelation of a thin cap atherosclerotic plaque, a thick cap atherosclerotic plaque, and normal aortic tissue over a time interval.

DETAILED DESCRIPTION

At a microscopic level, most tissue is not static. Individual cells move within intercellular fluids, cellular organelles move within cells, and large molecules move back and forth between cells. In non-cellular tissue deposits such as plaques, components such as proteins, lipids, and other molecules also exhibit local motion. These local microscopic motions include "Brownian motion" and are essentially random in nature. Measuring and characterizing the microscopic motion of tissues can provide useful

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 information about the structure, composition, biomechanical characteristics, and stability of the tissue.

The invention relates to using laser speckle to measure microscopic motion, including Brownian motion, of tissue *in vivo* to gather information about the tissue. In general, coherent or partially light is reflected from a tissue to form a speckle pattern at a
10 detector. Due to motion of reflectors within the tissue, the speckle pattern changes over time, or "decorrelated." By monitoring the rate of decorrelation, while compensating for "extrinsic," macroscopic motion of the tissue, microscopic motion in the tissue can be isolated and measured. The partially coherent light can provide more information about optical properties of the tissue than completely coherent light.

15 In some embodiments of the invention, speckle analysis is used to measure microscopic, e.g., Brownian, motion in atherosclerotic plaques to detect plaques that are vulnerable to rupture, and, more specifically, to determine the plaque's vulnerability to rupture. In these embodiments, a modified optical catheter (probe) or other instrument is inserted into a blood vessel (e.g., artery) to locate these plaques, and once a plaque is
20 located, the probe is moved into the proximity of the specific atherosclerotic plaque. Light reflected from the interior wall of the blood vessels, and/or from a plaque, is collected and transmitted to a detector, where a speckle pattern is formed. The speckle patterns of normal tissue and plaque tissue (especially vulnerable plaque tissue) are different, and these differences can be used to detect the plaques. Thereafter, e.g., while
25 compensating for macroscopic motion of the plaque, the speckle pattern is monitored over time to calculate the pattern's rate of decorrelation. From this decorrelation rate, the degree of microscopic motion in the plaque, and therefore the plaque's vulnerability to rupture, can be assessed.

30 I. Atherosclerotic Plaques

Rupture of an atherosclerotic plaque can lead to acute myocardial infarction, which is a leading cause of death in industrialized countries. When an atherosclerotic

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 plaque ruptures, lipids from the plaque enter the vessel lumen, potentially causing thrombosis, arterial occlusion, myocardial ischemia, and infarction.

According to recent research, plaques vulnerable to rupture generally have a thin, unstable, fibrous cap and a compliant, or less "viscous," lipid pool. See, e.g., Virmani et al., "Lesions from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio.*, 20:1262-75 (2000) 10 and Lee et al., "The Unstable Atheroma," *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*, 17:1859-67 (1997). The less viscous lipid pool applies force to the fibrous cap, compromising the cap and causing rupture. The greater the Brownian motion in the lipid pool, the lower the "viscosity" of the pool, and the more likely the plaque will rupture. 15 Assessing Brownian motion in the lipid pool and measuring the thickness of the fibrous cap *in vivo*, therefore, helps to identify plaques likely to rupture, allowing intervention.

II. Speckle Image Formation

Referring to Fig. 1, a specially modified optical catheter 10 includes a rotatable 20 inner shaft 12 and a transparent outer sheath 14. The inner shaft 12 houses a fiber array 15 and a mirror 16 near its distal end 18. A central fiber 20 in the fiber array connects to a fixed optical fiber 21 that extends from the catheter proximally to a light source 22.

In operation, coherent light, such as laser light, from light source 22 is transmitted via beam-splitter 22a, through the fixed optical fiber 21 and central fiber 20 and onto 25 center 23 of mirror 16. From mirror 16, the light is reflected to a tissue sample 24, such as a layer of static tissue over a layer of moving tissue, such as an atherosclerotic plaque. Outer sheath 14 can be placed directly in contact with sample 24 (near field), or can be positioned a short distance, e.g., 1 mm to 10 cm away from the sample (far field). Light enters sample 24, where it is reflected by molecules, cellular debris, proteins, compounds 30 (e.g., cholesterol crystals), and cellular microstructures (such as organelles, microtubules) within the sample. Light remitted from the sample (arrows 26) reflects from mirror 16 to the fibers of array 15, and is then transmitted by array 15 to a planar charge-coupled device (CCD), or a linear or two-dimensional detector 22b, via a beam-splitter 22a, e.g.,

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 located within light source 22. There may be one or multiple fibers for detection and illumination and detection may occur from the same fiber. Alternatively, illumination may occur through a fiber array where each fiber is selectively illuminated to generate multiple speckle patterns as a function of position on the sample. This method can provide a scanning of the incident light across a sample while keeping the probe
10 stationary by illuminating one fiber after another in series.

Due to interference, a speckle pattern forms at the CCD detector. The resulting speckle pattern is then digitized by an analog-digital converter, and analyzed using the procedures described in the analysis section below.

The entire shaft 12 can rotate 360 degrees in the direction of arrow R, allowing
15 catheter 10 to gather images around the entire circumference of a sample. For example, catheter 10 can gather images of a plaque around the circumference of a vessel wall.

Since only a few fibers are required to gather adequate speckle data, the diameter of the catheter can be less than 500 μm . Larger diameters are also possible.

Many other types of instruments can be used to gather speckle data. For example,
20 the optics of catheter 10 can be integrated into other types of instruments, such as endoscopes or laparoscopes. The optics can also form a stand-alone unit passed into the accessory port of standard endoscopes or laparoscopes, or integrated into another type of catheter, such as dual-purpose intravascular ultrasound catheter.

The optics can also include a lens that focuses the remitted light 26 onto the distal
25 ends of the fibers in array 15. The lens would allow formation of a "near field image" (near the sample sight less than one wavelength) rather than a "far field image" (at the detector set more than a wavelength away from the surface of the tissue).

The catheter can include a polarization filter to remove all but a certain type of polarized light. For example, a cross-polarized filter would allow only light having a
30 polarization perpendicular to the incident light to reach the detector, while a parallel polarized filter would allow only light having the same polarization as the incident light to pass. Since multiply scattered light is less likely to retain its initial polarization than single scattered light, polarization filters can be used to bias the data toward multiply

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 scattered or single scattered light. Such bias can be used to deduce information about the structure of the sample, since light which has penetrated deeper into the sample will be more highly scattered than light reflected from the surface or remitted from near the surface.

10 Instead of a CCD, the detector can be, e.g., a photographic plate, an array of photodetectors, or a single detector. The light source can illuminate the sample with continuous light or synchronized pulses.

Rather than transmitting the light to the sample through optical fibers, it is also possible to shine light onto a sample in free space. For example, in an open surgical procedure, coherent light in free space could be directed onto a sample with mirrors, and
15 the remitted light then directed to a fiber array. In such free space embodiments, the light source can be, e.g., as far as one meter, or more, away from the sample.

III. Isolation of Microscopic Motion

To simplify determining the viscosity of a moving tissue or liquid (e.g., a plaque's lipid pool) under a static tissue (e.g., a plaque cap) from changes in a speckle pattern, the
20 temporal changes in the pattern should indicate movement of reflectors within the plaque, but not indicate movement of the plaque itself or movement of reflectors between the detector and the plaque. In other words, the changes in the plaque's speckle pattern preferably reflect microscopic or Brownian motion, but not macroscopic motion.

25 To isolate microscopic motion, data is gathered: (1) at time intervals sufficient to detect microscopic motion; and (2) in a manner that compensates for macroscopic (e.g., extrinsic) motion.

For a time interval to be sufficient to detect microscopic Brownian motion, the interval must be long enough to allow for movement of reflectors in the tissue, such as a
30 lipid pool, but short enough that the random Brownian movements do not cancel out. For atherosclerotic plaque, an appropriate time interval is about 1-200 ms. Shorter time periods may also be possible. If the time intervals are longer, then changes in the speckle

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 pattern may not adequately differentiate rapid Brownian movement (indicating low viscosity) from slower Brownian movement (indicating high viscosity).

In the atherosclerotic plaque and other examples, two common sources of macroscopic motion are gross movement of the vessel lumen and plaque tissue due to heartbeats, and blood flow between the plaque and the catheter. Patient movement can
10 also be an issue.

To compensate for gross motion of a target tissue (e.g., a plaque) due to heartbeats, at least two alternatives are possible. First, the fiber array 15 can be coupled to the plaque tissue using, e.g., an angioplasty balloon. This technique also compensates for minor patient movements. Referring to Fig. 2A, in one embodiment, a balloon 28 is
15 attached to outer sheath 14, on a far side 30 of the catheter. Once the catheter is positioned within a blood vessel in proximity to the plaque, the balloon is inflated. Referring to Fig. 2B, the inflated balloon abuts the vessel wall 32, and presses the catheter against plaque 24, such that a distal region of outer shaft 14 is in direct contact with the plaque. With the catheter coupled to plaque 24 as shown in Fig. 2B, fiber array
20 15 will move with the plaque when the heart beats, and the gross motion of the plaque will not significantly affect the speckle pattern.

Other methods of coupling the catheter to the plaque are also possible. For example, instead of placing the balloon to the side of the catheter, the balloon can surround the catheter. In this arrangement, a transparent balloon surrounds outer sheath
25 14, but is also attached to the sheath. When the balloon is inflated, the balloon is squeezed between plaque 24 and wall 32 of the vessel. The balloon, therefore will be in direct contact with the plaque, and will move with the plaque when the heart beats. Since the balloon is attached to shaft 14, and shaft 14 is coupled to array 15, movement of the vessel wall will not significantly affect the speckle pattern. Additional methods of
30 coupling the catheter to tissue can also be used, including methods that do not employ an angioplasty balloon.

A second method of compensating for movement caused by heartbeats is to gather data between heartbeats. In this method, data is gathered during the relatively still PR

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 interval of the diastole of the heartbeat (when the left ventricle is filling with blood). The PR interval lasts for about 0.12-0.2 seconds, providing sufficient time to detect Brownian motion. To insure that data is gathered during diastole, the timing can be computer-controlled or the detector can be linked to an ECG signal, and programmed to gather data only during the PR interval. Similar techniques can be used to compensate for other
10 bodily movements such as peristalsis.

To compensate for blood flow between the catheter and the plaque, the catheter can be placed in direct contact with the plaque tissue, as described above, thereby preventing blood from flowing between the detector and the plaque. Alternatively, blood flowing between the plaque and the catheter can be removed and replaced with clear
15 saline solution or other clear solutions such as optically transparent blood substitutes.

Finally, rather than compensating for macroscopic motion while gathering data, one can compensate for this motion during the analysis phase by mathematically excluding the macroscopic (extrinsic) motion from the analysis, as described below.

20 IV. Analysis of Speckle Data

Fig. 3 illustrates a typical speckle pattern 40 formed by reflecting light from the wall of a healthy blood vessel. X and Y coordinates overlay pattern 40 to facilitate mathematical description of the pattern. The pattern includes dark patches, where destructive interference dominates, and brighter patches, where constructive interference
25 dominates. Very subtle movements of reflectors within the multiply scattering sample alter the speckle pattern.

By analyzing a series of speckle patterns formed from light reflected from a plaque, one can estimate: (a) the viscosity of a plaque's lipid pool; and (b) the thickness of plaque's fibrous cap. From either or both of these types of data, the plaque's
30 vulnerability to rupture can be assessed.

5 A. Determining Viscosity of a Plaque's Lipid Pool

 There are a number of methods of analyzing speckle data to determine the viscosity of a plaque's lipid pool. By way of example, one method is described in detail in this section and in the Example section below. This method includes: (1) gathering a series of speckle images at short, discrete time intervals; (2) eliminating diffuse
10 reflectance from the data; (3) creating cross-correlation images comparing the speckle images in the series; (4) calculating the maximum correlation between each pair of images to create a one-dimensional data set over time; (5) calculating the rate of decorrelation from the data set; and (6) from the rate of decorrelation, assessing the plaque's viscosity and vulnerability to rupture.

15 First, using the detection system described above, a series of speckle images are gathered for a plaque at discrete intervals over a period of time. For example, speckle images can be gathered, e.g., at intervals of every 1, 5, 10, 20, or 30 ms for a time period of, e.g., 200 ms. In general, the shorter the time intervals, the shorter the time period over which data can be gathered. For longer time intervals, such as 30 ms, data can be
20 gathered for, e.g., 1-2 seconds.

 Second, to isolate the speckle pattern, the background, non-coherent diffuse reflectance is eliminated from the images. A number of techniques can be used to eliminate the tissue's diffuse reflectance. For example, the raw data speckle images can be converted to edge images. Edge images are spatial derivatives of the raw data images;
25 an edge image (high pass filter) reflects the change in intensity of an image as a function of space, at all points in the image, rather than the intensity itself. Known techniques of edge detection include convolution of the image by a kernel (e.g., Sobel or Robert), Morph gradient (subtraction of an eroded, dilated, closed, or opened image by its original), or high pass filtering. Other methods of eliminating background diffuse
30 reflectance include homomorphic filtering, local histogram equalization, or using an optical setup with a small aperture. All of these techniques are well known, and are described, e.g., in Gonzalez, R.C. and Wintz, P., "Digital Image Processing" (Addison-

- 5 Wesley Publishing Company, Reading MA, 1987) and Jain, Anil, K., "Fundamentals of Digital Image Processing" (Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1987).

After eliminating the non-coherent background reflectance, each speckle image (or edge image) is compared to a reference image in the series (e.g., the $t = 0$ image) to create a series of cross-correlation images. The cross-correlation images reflect the
 10 degree of correlation between the two images as a function of space. From each cross-correlation image, the maximum correlation peak (i.e., the amount of correlation at the point of maximum correlation) is determined using the equation:

$$g(t) = \max \left[\iint I(x, y, 0) I(x + x', y + y', t) dx' dy' \right] \quad (1)$$

15 where $g(t)$ is the cross-correlation function, $I(x, y)$ is intensity of the interference at a point (x, y) in the pattern, and t is time. Two-dimensional cross-correlation functions are described generally in Jae S. Lim, "Two-Dimensional Signal Processing" (Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1990) and Jain, Anil, K., "Fundamentals of Digital Image
 20 Processing" (Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1987).

By performing the maximum correlation calculations, the cross-correlation images are reduced to a one-dimensional data set as a function of time (i.e., a series of correlation values, each value associated with a time t). From this series of correlation values, a time constant, τ , is calculated, where τ represents the rate of decorrelation. The
 25 time constant is the amount of time it takes $g(t)$ to reach $(1/e)g(0)$.

The max function of equation (1) is not the only possible mechanism for reducing the cross-correlation images to a number. For example, image comparisons can be reduced to a representative value by evaluating the cross-correlation function:

$$g(x, y, t) = \iint I(x, y, 0) I(x + x', y + y', t) dx' dy' \quad (2)$$

at a point, such as $x = y = 0$. However, using a point to reduce the image to a value, rather than a max function, would not compensate for the "memory effect" of first order

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 correlation of speckle patterns in turbid media. This "memory effect" is described in
Feng et al., Science 251: 633-39 (1991). Advantages to using a point are that a minimum
number of fibers and detectors can be used.

From the rate of decorrelation, represented by time constant τ , the viscosity of the
plaque's lipid pool can be assessed. In general, the larger τ , the lower the Brownian
10 motion in the lipid pool, and the greater the pool's viscosity. On the other hand, the
smaller τ , the greater the Brownian motion in the lipid pool, and the lower the viscosity.
The lower the viscosity, the more stresses are exerted on the cap, making the plaque more
vulnerable

This information, the viscosity of the plaque's lipid pool, can be used to identify
15 plaques likely or vulnerable to rupture. Specifically, if τ is about 40-100 ms or lower,
then the plaque is likely to rupture, and intervention is warranted. If the plaque τ is about
100-200 ms, then the plaque is somewhat vulnerable, but not yet likely to rupture, and
should be monitored over time. If the plaque τ is about 200-300 ms, then the plaque is
less vulnerable. Non-plaque covered, healthy vessel wall generally has a time constant
20 greater than 300 ms or 500 ms.

B. Determining Thickness of a Tissue Structure Such as a Plaque's Fibrous Cap

In addition to determining the viscosity of the lipid pool in the plaque, the speckle
data can be analyzed to deduce spatial characteristics of the plaque, including the
25 thickness of the fibrous cap, or the thickness of any tissue structure or tissue layer for that
matter. As discussed above, a thin fibrous cap is another indication that a plaque is
vulnerable to rupture. The combination of data relating to viscosity and cap thickness
provides the most accurate assessment of plaque vulnerability, although the two
characteristics can be assessed and analyzed independently.

30 Referring to Fig. 4, a typical plaque 50 includes a fibrous cap 52 and a lipid pool
54. Photons that enter plaque 50 (arrow A) are internally scattered by reflectors within
the plaque, such as collagen in fibrous cap 52 and lipids in pool 54. The various photons,
therefore, exit the plaque at different locations (arrows B). As a result, the speckle

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 pattern (see Fig. 2) has a diameter considerably larger than the width of the original light beam.

The thickness of fibrous cap 52 can be deduced by comparing different regions of the resulting speckle pattern. Referring again to Fig. 3, light forming intensity signals in the outer portion 60 of the pattern traveled greater distances than light forming signals
10 near the center 62 of the pattern. Thus, outer portion 60 of the pattern is formed by photons that, on average, penetrated deeper into the plaque than photons forming center 62. By calculating separate time constants for separate regions of the speckle pattern, the viscosity of the plaque at different depths can be determined. Since the fibrous cap generally exhibits less Brownian motion than the lipid pool, the thickness of the fibrous
15 cap can be estimated from spatially dependent data.

To estimate the thickness of the fibrous cap, separate max cross-correlation functions are described for separate, small regions of the pattern. Each region is defined by a window, w , centered at (x_0, y_0) :

$$g(x_0, y_0, t) = \max \left[\int \int w(x' - x_0, y' - y_0) I(x, y, 0) I(x + x', y + y', t) dx' dy' \right] \quad (3)$$

Time constants are then calculated from the cross-correlation data for each window, in the manner described above. The variation of τ as a function of the distance from the center of the speckle pattern (i.e., as a function of $(x_0^2 + y_0^2)^{1/2}$) can then be
25 analyzed to determine the thickness of the fibrous cap. Plaque cap thickness of less than about 60 μm is considered to be vulnerable, but this number can vary to some extent depending on the specific patient.

In general, the thickness of any tissue structure, e.g., a tissue layer that overlies or is adjacent to a different tissue, e.g., a plaque fibrous cap over a lipid pool, can be
30 measured using the following algorithm:

1. Measure the decorrelation time constant τ as a function of $r = (x_0^2 + y_0^2)^{1/2}$
2. Measure the optical properties (e.g., effective attenuation coefficient μ_{eff}) of the tissue layer by computing the first and second order statistics of a speckle probability

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 distribution function (PDF)(histogram), or by using diffuse reflectance spectrophotometry.

3. Compare $\tau(r)$ and the optical properties (e.g., μ_{eff}) to previously computed Monte Carlo or Diffusion theory simulations of $\tau(r)$ and μ_{eff} as a function of tissue layer thickness. Alternatively, if r_0 is defined as the cutoff between static and non-stationary
 10 speckle, r_0 and μ_{eff} may be used as inputs to a look-up table containing tissue layer thickness values.

C. Mathematical Compensation for Macroscopic Motion

In addition to providing information about the structural features of a tissue such
 15 as a plaque, separately analyzing different regions of a speckle pattern also allows decorrelation caused by macroscopic motion to be identified and removed from the analysis. In general, macroscopic motion caused by gross movement of the plaque tissue or blood flow will be directional, non-random, and global. By contrast, Brownian motion will be non-directional and non-uniform (or random). Thus, by calculating separate
 20 decorrelation functions for different regions of the speckle pattern, decorrelation due to extrinsic motion can be identified and subtracted from the functions, allowing isolation of random, Brownian motion. For example, the position of maximums of cross-correlation functions will shift along a vector \vec{v} , which relates extrinsic motion of the sample with respect to the catheter or detection. Brownian motion will decorrelate the speckle
 25 patterns in many random directions, and will result in a broadening of the cross-correlation peak and a decrease in correlation maximum above that predicted by linear motion. These two behaviors for intrinsic and extrinsic linear motion should be separable from the cross-correlation function.

30 V. Additional Imaging Methods

In a simplified system, the rate of decorrelation can be estimated from single pixel speckle images, rather than full, two-dimensional speckle patterns. In this system, a catheter with a single optical fiber could transmit data to a single detector, such as a

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 photodiode. The speckle data gathered would be intensity at the spot as a function of time. From this data, a rate of decorrelation can be calculated directly or only as a function of time as opposed to space, without any spatial cross-correlation analysis.

Imaging methods that detect single scattered light, such as optical coherence tomography (OCT) and confocal microscopy, can also be used. While these imaging
10 methods are less sensitive to speckle modulation than the multiple scattering methods described above, they have the advantage of allowing localization of data to a single point within the sample. Such localization would allow measurement of biomechanical properties of the tissue in three dimensions. In addition, in methods that use heterodyne detection, such as OCT, motion of the scatterers can produce a Doppler shift on the
15 returned light. The Doppler shift can provide a further basis for measuring viscosity in the sample. For Brownian motion the velocities would be distributed over a range of velocities and directions causing multiple Doppler shifts and a broadening of the frequency bandwidth distribution. The mathematics for OCT and confocal microscopy based imaging techniques would be substantially similar to the mathematics described
20 above.

EXAMPLE

In this example, speckle images formed by reflecting laser light from a cadaveric atherosclerotic plaque in a human aorta were analyzed to assess the plaque's viscosity. A portion of normal aorta was also analyzed for comparison.

25 At a temperature of 37°C, light from a helium-neon laser ($\lambda = 632.8$ nm) was shined on a cadaveric aortic plaque for two seconds. Light reflected from the plaque was received at a CCD camera with a shutter speed of 30 frames per second, through a cross-polarization filter. During the two seconds, the CCD camera recorded a series of 60 speckle images at intervals of 33 ms. Three of the 60 raw data images, corresponding to
30 times $t = 0$, $t = 150$ ms, and $t = 300$ ms, are shown in row A of Fig. 5.

Using IPLab® Spectrum® imaging software, edge detection was performed on the 60 raw speckle images, generating 60 edge images. The three edge images for times $t = 0$, $t = 150$ ms, and $t = 300$ ms are shown in row B of Fig. 5. As discussed above, the

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 edge images reflect the spatial derivative of the raw speckle images (i.e., the light patches in the edge images of row B are locations where the intensity is changing as a function of space).

Using the same software, each of the 60 edge images was then compared to the $t = 0$ edge image 70 to form 60 cross-correlation images. Each cross-correlation image
 10 was generated by multiplying the Fourier transform of the reference image 70 by the complex conjugate of the Fourier transform of the image in question, and then calculating an inverse Fourier transform of the product. For example, referring to row C of Fig. 5, image 72 is an autocorrelation of the $t = 0$ edge image. Image 72 was formed by multiplying the Fourier transform of reference image 70 by the complex conjugate of the
 15 Fourier transform of image 70, and then calculating the inverse Fourier transform of the product. Image 74 was formed by multiplying the Fourier transform of image 70 by the complex conjugate of the Fourier transform of the $t = 150$ ms edge image, and then calculating the inverse Fourier transform of the product.

Each cross-correlation image represents the degree of correlation between the
 20 corresponding edge image and the reference edge image 70 (i.e., brighter spots are locations where there is a higher degree of correlation than at darker spots).

From each cross-correlation image, the maximum cross-correlation peak (i.e., the correlation at the maximum point of correlation) was calculated using equation (1). The resulting data set included 60 cross-correlation values, each value associated with a time
 25 t .

A set of images of normal aorta tissue is shown in Fig. 6. These images are comparable to the set of images in Fig. 5 for a lipid-rich plaque in the same aorta and were imaged and processed in the same manner.

The maximum cross-correlation data for the lipid-rich plaque and the normal
 30 aorta tissue were then fit to an exponential cross-correlation function, $G(t)$, using Igor Pro®, v 3.01 software (Wavemetrics, Inc). The resulting exponential function was graphed in Fig. 7, curve 80. By way of comparison, the exponential cross-correlation function for speckle data taken from healthy cadaveric aortic tissue is shown in curve 82.

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 The data for curve 82 was gathered and processed using the same procedures as the data for curve 80. Fig. 7 also shows the data for a thick-capped plaque (curve 81). The time constant for this non-vulnerable plaque was 400 ms, so the plaque would not need intervention. Again, the same techniques were used to generate this curve as curves 80 and 82.

10 From the cross-correlation data, the decorrelation rate, represented by the time constant τ , was calculated. For the plaque, the time constant was 40 ms. For the aortic tissue, the time constant was 500 ms.

Based on these data, the plaque was borderline vulnerable. Thus, had this plaque been analyzed *in vivo*, using the procedures described above, a physician would have
15 determined that the plaque was a possible candidate for rupture, and may have chosen to intervene, preventing a possible infarction.

OTHER EMBODIMENTS

As noted throughout, the methods described herein can also be used to
20 characterize diseased tissue other than atherosclerotic plaques. The microscopic and macroscopic constituents of diseased tissue differ from normal non-pathologic counterparts. For example, speckle patterns can be used to diagnose and characterize other tissue pathology such as neoplasia (cancer), infection, tissue viability, or healing response to injury. In the case of neoplasia, tumors typically have an abnormal
25 abundance of one cell type (clonal) and a surrounding abnormal supporting matrix. This cell type may produce and secrete a viscous fluid, such as mucin in adenocarcinoma, which would result in lower speckle decorrelation time constants than normal non-cancerous tissue. Moreover, the surrounding matrix may be composed of necrotic tissue and an abundance of abnormal vessels that would also serve to decrease the speckle
30 decorrelation time constant. Other tumors, like osteosarcoma, produce osteoid or immature bone that would increase the time constant compared to normal tissue. Other forms of neoplasia would have increased time constants due to desmoplastic (abundant) fibrous stroma initiated by cytokines produced by the tumor. Indeed, many tumors,

WO 02/36015

PCT/US01/48332

5 including bronchogenic carcinomas and breast carcinomas are firm upon gross examination due to the fibrous stroma surrounding the malignant cells. This fibrous stroma would increase the time constant relative to surrounding normal tissue.

In other examples, in the case of infection, abscesses will be less viscous than surrounding tissue, enabling identification of the infected region by measuring a decrease
10 in the time constant. Inflammation, manifested by the influx of activated inflammatory cells will be characterized by a decrease in the speckle decorrelation time constant as these cells degrade the normal supporting tissue in response to a the presence of bacterial, viral, or foreign body antigens. Necrotic tissue, such as burn eschar, diabetic ulcers, necrotic bowel, and ischemic myocardium will have longer time constants than viable
15 tissue from the same organ due to the lack of intravascular and extravascular fluid and flow in these extracellular spaces.

In the case of healing, fibrosis and fibrous remodeling will likely have longer time constants due to the abundance of collagen matrix and granulation tissue, which would not be present in uninjured tissue. Speckle decorrelation times may also be used to
20 estimate tissue hydration and provide a means for quantifying the state of hydration in a patient. While the above examples elucidate some of the mechanisms that explain how disease affects the biomechanical properties of pathologic tissue, many more exist and are well known in the field of gross anatomic pathology. These differing biomechanical properties and characteristics can be measured by speckle for the purpose of screening,
25 intraoperative margin (e.g., tumor margin) identification, and primary diagnosis.

The foregoing detailed description is intended to illustrate and not limit the scope of the invention, which is defined by the appended claims. Other aspects, advantages, and modifications are within the scope of the claims.

WO 02/36015

PCT/US01/48332

What is claimed is:

1. A method of analyzing tissue, the method comprising:
illuminating a tissue with coherent or partially coherent light;
receiving light reflected from the tissue at a detector to form a series of speckle patterns; and
analyzing changes in the speckle patterns at time intervals sufficient to measure changes caused by microscopic motion of objects within the tissue.
2. The method of claim 1, wherein the microscopic motion is Brownian motion.
3. The method of claim 1, wherein the microscopic motion is motion of cells or cellular organelles.
4. The method of claim 1, further comprising compensating for macroscopic motion to isolate the microscopic motion.
5. The method of claim 1, wherein the tissue is *in vivo*.
6. The method of claim 1, wherein the tissue is internal tissue.
7. The method of claim 6, wherein the illuminating step comprises providing an invasive device coupled to a light source, passing the device into a patient, placing the device in proximity to the tissue, and shining coherent or partially coherent light from the light source onto the tissue.
8. The method of claim 7, wherein the invasive device is selected from the group consisting of a catheter, an endoscope, and a laparoscope.
9. The method of claim 7, wherein the placing step includes placing the device in direct contact with the tissue.

WO 02/36015

PCT/US01/48332

10. The method of claim 1, wherein the coherent light comprises laser light.
11. The method of claim 1, wherein the partially coherent light comprises light from a superluminescent diode.
12. The method of claim 1, wherein the detector is located farther than one wavelength of light from the tissue and detects far field speckle.
13. The method of claim 1, wherein the detector is located within one wavelength of light from the tissue and detects near field speckle.
14. The method of claim 1, wherein the analyzing step comprises comparing each of the series of speckle patterns to a series of reference speckle patterns, and quantifying the temporal correlation differences between the speckle patterns and the reference patterns.
15. The method of claim 14, wherein the analyzing step comprises digitizing each of the speckle patterns, and the quantifying step comprises evaluating a cross-correlation between the speckle patterns and the reference patterns.
16. The method of claim 14, wherein the analyzing step comprises digitizing each of the speckle patterns, and the quantifying step comprises evaluating a maximum cross-correlation between the speckle patterns and the reference patterns.
17. The method of claim 15, wherein the analyzing step further comprises determining a decorrelation rate for the speckle patterns.
18. The method of claim 1, wherein the analyzing step further comprises analyzing spatial characteristics of the speckle pattern to deduce structural characteristics of the tissue.
19. The method of claim 1, wherein the analyzing step further comprises analyzing spatial characteristics of the speckle pattern to deduce biomechanical characteristics of the tissue.

WO 02/36015

PCT/US01/48332

20. The method of claim 18, wherein the illuminating step comprises illuminating multiple locations of the tissue in succession, the receiving step comprises forming a separate series of speckle patterns for each respective section of the tissue, and the analyzing step comprises analyzing each separate series of speckle patterns and comparing the separate series to deduce structural differences between the respective locations of the tissue.

21. The method of claim 4, wherein compensating for macroscopic motion comprises performing the receiving step during a diastole of a heartbeat.

22. The method of claim 4, wherein macroscopic motion comprises patient motion.

23. The method of claim 4, wherein the macroscopic motion is peristalsis.

24. The method of claim 4, wherein receiving comprises gathering reflected light at a light receptor and transmitting the gathered light to the detector, and wherein compensating for macroscopic motion includes coupling the receptor to the tissue.

25. The method of claim 4, wherein compensating for macroscopic motion includes excluding changes in the speckle patterns caused by non-random motion during the analysis step.

26. The method of claim 4, wherein macroscopic motion results from blood flow between the tissue and the reflector, and the compensating step comprises replacing the blood with a transparent solution.

27. The method of claim 1, wherein the tissue comprises an atherosclerotic plaque

28. The method of claim 1, wherein the tissue comprises a tumor, a tumor margin, necrotic tissue, ischemic tissue, or damaged tissue.

WO 02/36015

PCT/US01/48332

29. A method of determining the susceptibility to rupture of an atherosclerotic plaque having a lipid pool and a fibrous cap, the method comprising:

illuminating the plaque with coherent or partially coherent light;
receiving light reflected from the plaque at a detector to form a series of speckle patterns;
gathering speckle pattern data at time intervals sufficient to measure microscopic motion within the lipid pool; and
assessing the plaque's vulnerability to rupture from the amount of microscopic motion.

30. The method of claim 29, further comprising analyzing spatial characteristics of the speckle pattern data to deduce structural characteristics of the plaque.

31. The method of claim 30, wherein analyzing comprises assessing the thickness of the fibrous cap.

32. The method of claim 31, wherein cap thickness is assessed by

(i) measuring the decorrelation time constant τ as a function of $r = (x_0^2 + y_0^2)^{1/2}$;
(ii) measuring optical properties of the cap; and
(iii) comparing the measured optical properties and $\tau(r)$ to a mathematical simulation that models light remittance as a function of cap layer thickness.

33. The method of claim 32, wherein the optical properties are measured by computing first and second order statistics of a speckle probability distribution function or by using diffuse reflectance spectrophotometry.

34. The method of claim 32, wherein the mathematical simulation is a Monte Carlo simulation or diffusion theory simulation.

35. The method of claim 31, wherein a plaque is considered vulnerable to rupture if the thickness of the fibrous cap is less than about 60 microns.

WO 02/36015

PCT/US01/48332

36. The method of claim 30, wherein analyzing comprises assessing the viscosity of the lipid pool.

37. The method of claim 36, wherein the plaque is considered vulnerable to rupture if the viscosity of the lipid pool has a time constant of less than about 200 milliseconds.

38. The method of claim 36, wherein the plaque is considered likely to rupture if the viscosity of the lipid pool has a time constant of less than about 100 milliseconds.

39. A method of analyzing a tissue structure, the method comprising:
illuminating the tissue structure with coherent or partially coherent light;
receiving light reflected from the tissue structure at a detector to form a series of speckle patterns;
gathering speckle pattern data at time intervals sufficient to measure microscopic motion within the tissue structure or adjacent tissue; and
assessing the tissue structure by analyzing spatial characteristics of the speckle pattern data to deduce structural or biomechanical characteristics of the tissue structure.

40. The method of claim 39, wherein analyzing comprises assessing the thickness of the tissue structure.

41. The method of claim 40, wherein tissue structure thickness is assessed by
(i) measuring the decorrelation time constant τ as a function of $r = (x_0^2 + y_0^2)^{1/2}$;
(ii) measuring optical properties of the tissue structure; and
(iii) comparing the measured optical properties and $\tau(r)$ to a mathematical simulation that models light remittance as a function of tissue structure thickness.

42. The method of claim 41, wherein the optical properties are measured by computing first and second order statistics of a speckle probability distribution function or by using diffuse reflectance spectrophotometry.

WO 02/36015

PCT/US01/48332

43. The method of claim 41, wherein the mathematical simulation is a Monte Carlo simulation or diffusion theory simulation.

44. A method of detecting a vulnerable atherosclerotic plaque having a lipid pool and a fibrous cap within a blood vessel, the method comprising:

illuminating a segment of the blood vessel *in vivo* with coherent or partially coherent light;

receiving light reflected from the interior vessel wall of the segment at a detector to form a series of speckle patterns;

gathering speckle pattern data at time intervals sufficient to measure microscopic motion within the interior vessel wall; and

comparing speckle pattern time constants to a known speckle pattern time constant for a normal blood vessel and a known speckle pattern time constant for an atherosclerotic plaque;

wherein speckle pattern time data corresponding to a speckle pattern time constant for an atherosclerotic plaque indicates the segment of the blood vessel contains a vulnerable atherosclerotic plaque.

45. The method of claim 44, further comprising analyzing spatial characteristics of the speckle pattern data to determine structural characteristics of the plaque.

46. The method of claim 45, wherein analyzing comprises assessing the thickness of the fibrous cap.

47. The method of claim 46, wherein a plaque is considered vulnerable to rupture if the thickness of the fibrous cap is less than about 60 microns.

48. The method of claim 46, wherein analyzing comprises assessing the viscosity of the lipid pool.

49. The method of claim 45, wherein the plaque is considered vulnerable to rupture if the viscosity of the lipid pool has a time constant of less than about 200 milliseconds.

WO 02/36015

PCT/US01/48332

50. The method of claim 49, wherein the plaque is considered likely to rupture if the viscosity of the lipid pool has a time constant of less than about 100 milliseconds.

51. A fiber optic probe for detecting speckle patterns in a sample, the probe comprising
a catheter including a rotatable inner shaft and a transparent outer sheath;
a fiber array housed within the shaft and comprising one or more first optical fibers for transmitting incident light to the sample and one or more second optical fibers for transmitting light remitted from the sample; and
a mirror arranged near a distal end of the shaft to reflect light passing through the fiber array onto a sample outside the transparent outer sheath and back from the sample through the fiber array.

52. The fiber optic probe of claim 51, wherein the shaft can rotate 360 degrees within the sheath.

53. The fiber optic probe of claim 51, wherein the fiber array comprises a single first optical fiber for transmitting incident light to the sample.

54. The fiber optic probe of claim 51, wherein the fiber array comprises multiple first optical fibers for transmitting incident light to the sample.

55. The fiber optic probe of claim 51, wherein the fiber array comprises a single second optical fiber for transmitting light remitted from the sample.

56. The fiber optic probe of claim 51, wherein the one or more fibers selected to transmit incident light are the same as the one or more fibers selected to transmit remitted light.

57. The fiber optic probe of claim 51, wherein one fiber of the array is selected as the first optical fiber to transmit incident light to the sample, and thereafter a different fiber is

WO 02/36015

PCT/US01/48332

selected as the first optical fiber to transmit incident light to the sample, thereby scanning light across the sample.

58. The fiber optic probe of claim 51, further comprising an inflatable balloon connected to the sheath.

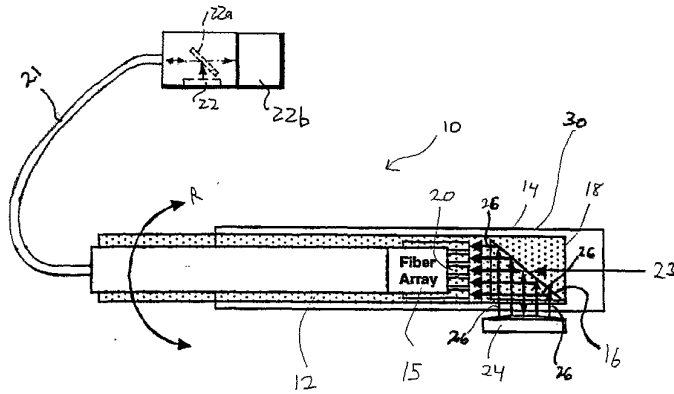
59. An optical system for detecting speckle patterns in a sample, the system comprising
a fiber optic probe of claim 51;
a coherent or partially light source connected to an optical fiber within the fiber array;
a detector to receive light remitted from the sample; and
a processor to process the remitted light and to analyze speckle patterns remitted from the sample.

60. The system of claim 59, wherein the processor comprises a reference speckle pattern.

61. The system of claim 59, wherein the processor comprises an analog-digital converter to convert the analog remitted light into a digital signal.

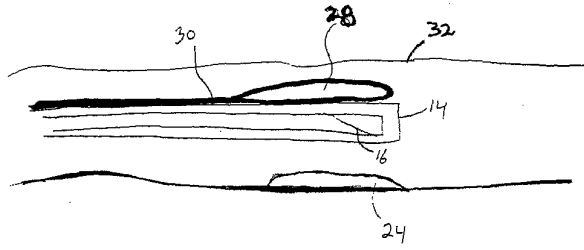
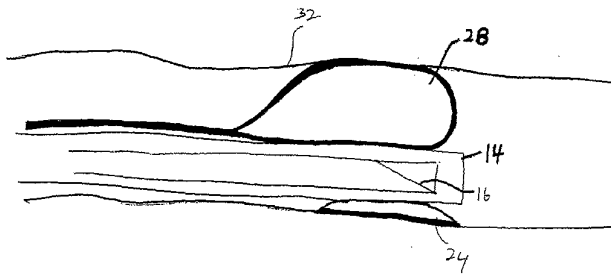
WO 02/36015

PCT/US01/48332

Fig. 1

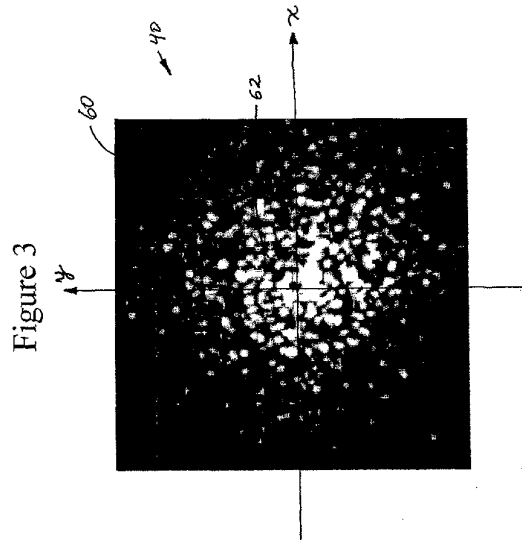
WO 02/36015

PCT/US01/48332

Fig. 2AFig. 2B

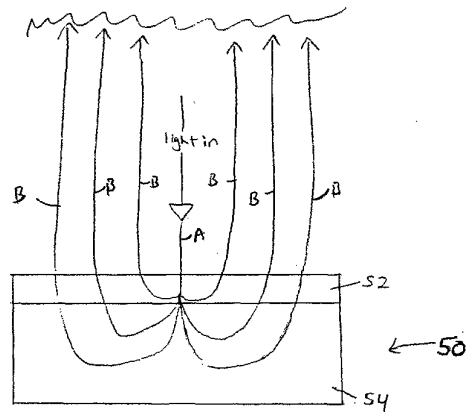
WO 02/36015

PCT/US01/48332



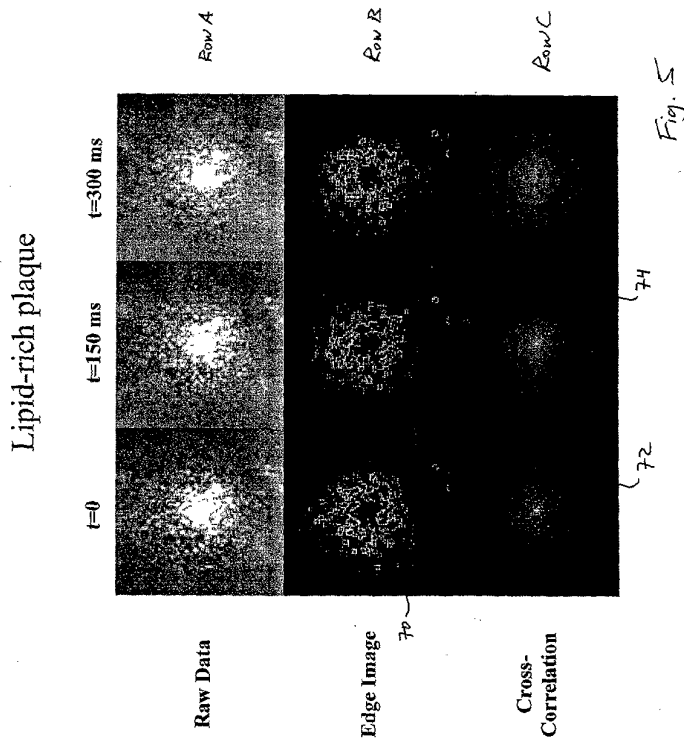
WO 02/36015

PCT/US01/48332

Fig. 4

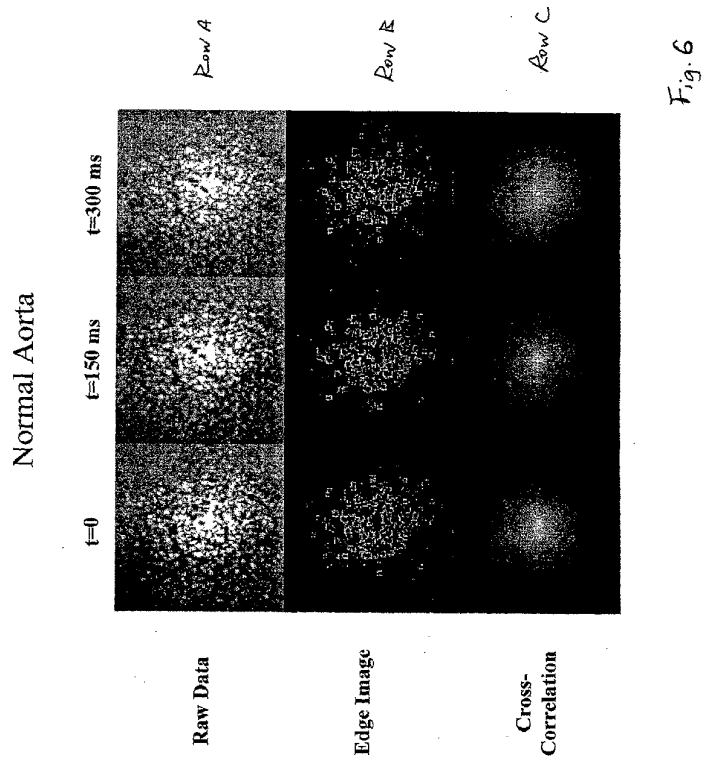
WO 02/36015

PCT/US01/48332



WO 02/36015

PCT/US01/48332



WO 02/36015

PCT/US01/48332

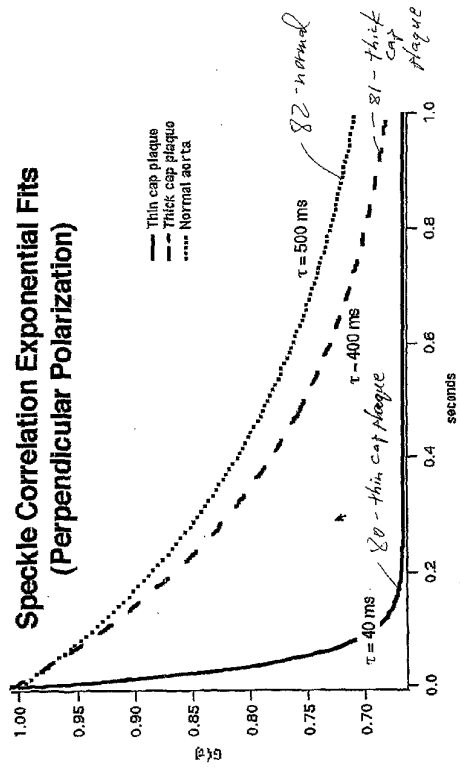


Figure 7

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/48332												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61B 8/00 US CL : 600/437, 453 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. : 600/437, 453 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) EAST														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category #</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US 5,293,873 A (FANG) 15 March 1994, see entire document.</td> <td>1-50</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>51-61</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,291,885 A (TANIGUCHI et al) 08 March 1994, see entire document.</td> <td>51-61</td> </tr> </tbody> </table>			Category #	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US 5,293,873 A (FANG) 15 March 1994, see entire document.	1-50	Y		51-61	Y	US 5,291,885 A (TANIGUCHI et al) 08 March 1994, see entire document.	51-61
Category #	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	US 5,293,873 A (FANG) 15 March 1994, see entire document.	1-50												
Y		51-61												
Y	US 5,291,885 A (TANIGUCHI et al) 08 March 1994, see entire document.	51-61												
<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>* Special categories of cited documents:</td> <td>*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</td> </tr> <tr> <td>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>*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</td> </tr> <tr> <td>*E* earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>*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</td> </tr> <tr> <td>*L* documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)</td> <td>*A* document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:	*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	*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*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	*E* earlier application or patent published on or after the international filing date	*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	*L* documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)	*A* document member of the same patent family	*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	
* Special categories of cited documents:	*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													
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*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													
E earlier application or patent published on or after the international filing date	*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													
L documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)	*A* document member of the same patent family													
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														
Date of the actual completion of the international search 08 March 2002 (08.03.2002)		Date of mailing of the international search report 18 APR 2002												
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20531 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer L Blaine Linkford Telephone No. (703) 308-0196												

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ブーマ ブレット イー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 クインシー マンモス ストリート 12

Fターム(参考) 2G059 AA05 AA06 BB13 BB14 CC16 EE02 EE09 EE11 FF01 FF03
FF04 GG01 GG02 JJ01 JJ02 JJ11 JJ13 JJ17 JJ19 JJ23
KK01 KK04 MM01 MM02 MM05 MM09

专利名称(译)	用于组织分析的光学方法和系统		
公开(公告)号	JP2004512538A	公开(公告)日	2004-04-22
申请号	JP2002538830	申请日	2001-10-30
[标]申请(专利权)人(译)	通用医疗公司		
申请(专利权)人(译)	总医院集团		
[标]发明人	ティアニーギレルモジェイ ブーマブレットイー		
发明人	ティアニー ギレルモ ジェイ. ブーマ ブレット イー.		
IPC分类号	G01N21/17 A61B1/07 A61B5/00 G01N21/47		
CPC分类号	A61B5/6885 A61B1/00082 A61B1/0615 A61B1/07 A61B5/0066 A61B5/0068 A61B5/0075 A61B5/0084 A61B5/02007 A61B5/7207 A61B5/7257 G01N21/49		
FI分类号	G01N21/17.A G01N21/17.630 G01N21/47.A		
F-TERM分类号	2G059/AA05 2G059/AA06 2G059/BB13 2G059/BB14 2G059/CC16 2G059/EE02 2G059/EE09 2G059/EE11 2G059/FF01 2G059/FF03 2G059/FF04 2G059/GG01 2G059/GG02 2G059/JJ01 2G059/JJ02 2G059/JJ11 2G059/JJ13 2G059/JJ17 2G059/JJ19 2G059/JJ23 2G059/KK01 2G059/KK04 2G059/MM01 2G059/MM02 2G059/MM05 2G059/MM09		
代理人(译)	清水初衷		
优先权	60/244255 2000-10-30 US		
其他公开文献	JP4241038B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

技术领域本发明涉及一种用于基于诸如布朗运动的微观运动的散斑图案来光学分析诸如组织的样本的方法和系统。

【 図 1 】

