

(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2006-524533

(P2006-524533A)

(43) 公表日 平成18年11月2日(2006.11.2)

| (51) Int.Cl.                   | F I                  | テーマコード (参考) |
|--------------------------------|----------------------|-------------|
| <b>A 6 1 B 1/00 (2006.01)</b>  | A 6 1 B 1/00 3 O O D | 2 G O 4 3   |
| <b>A 6 1 B 1/06 (2006.01)</b>  | A 6 1 B 1/06 A       | 4 C O 2 7   |
| <b>A 6 1 B 5/05 (2006.01)</b>  | A 6 1 B 5/05 A       | 4 C O 6 1   |
| <b>G O 1 N 21/64 (2006.01)</b> | G O 1 N 21/64 F      | 4 C O 8 5   |
| <b>A 6 1 K 49/00 (2006.01)</b> | A 6 1 K 49/00 A      |             |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)   |                      |             |

(21) 出願番号 特願2006-506848 (P2006-506848)  
 (86) (22) 出願日 平成16年4月15日 (2004. 4. 15)  
 (85) 翻訳文提出日 平成17年9月30日 (2005. 9. 30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2004/050443  
 (87) 国際公開番号 W02004/091386  
 (87) 国際公開日 平成16年10月28日 (2004.10.28)  
 (31) 優先権主張番号 03101015.0  
 (32) 優先日 平成15年4月15日 (2003. 4. 15)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 590000248  
 コーニンクレッカ フィリップス エレクトロニクス エヌ ヴィ  
 Koninklijke Philips Electronics N. V.  
 オランダ国 5621 ペーアー アイン  
 ドーフェン フルーネヴァウツウェッハ  
 1  
 Groenewoudseweg 1, 5  
 621 BA Eindhoven, The Netherlands  
 (74) 代理人 100087789  
 弁理士 津軽 進  
 (74) 代理人 100114753  
 弁理士 宮崎 昭彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 検査エリアにおける状態変数の空間分解を決定する装置及び方法

## (57) 【要約】

本発明は、検査対象物の検査エリアにおける、機械的、物理的、化学的及び／又は生物学的な特性又は状態変数の空間分解の決定、及び／又は機械的、物理的、化学的及び／又は生物学的な特性又は状態変数の変化を

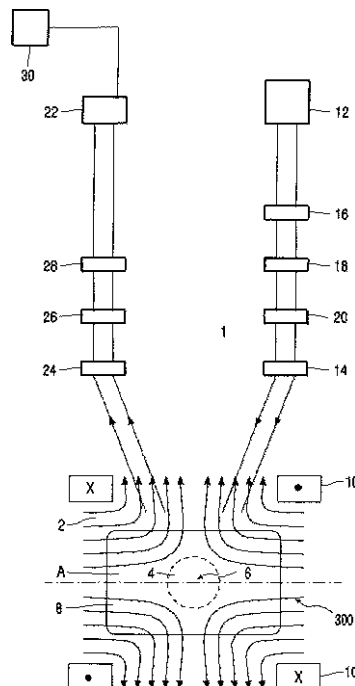
a) 前記検査エリアの少なくとも一部に磁性粒子を投入するステップ、

b) 前記検査エリアにおいて、低い磁場の強さを持つ第1の部分エリアと高い磁場の強さを持つ第2の部分エリアとを生成するように、磁場の強さの空間プロファイルを用いて前記磁場を生成するステップ、

c) 前記磁性粒子の少なくとも幾つかが振動又は回転するように、低い磁場の強さを持つ前記第1の部分エリアにおいて重ねられた振動又は回転磁場を少なくとも部分的に生成するステップ、

d) 少なくとも1つの放射源を用いて前記検査エリアに電磁放射線を照射するステップ、及び

e) 少なくとも1つの検出器を用いて反射及び／又は散乱した前記電磁放射線を検出し、前記反射及び／又は散乱した電磁放射線の強さ、吸収及び／又は偏光を決める



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

検査対象物の検査エリアにおける、機械的、物理的、化学的及び / 又は生物学的な特性又は状態変数の空間分解の決定、及び / 又は機械的、物理的、化学的及び / 又は生物学的な特性又は状態変数の変化を

- a) 前記検査エリアの少なくとも一部に磁性粒子を投入するステップ、
- b) 前記検査エリアにおいて、低い磁場の強さを持つ第 1 の部分エリアと高い磁場の強さを持つ第 2 の部分エリアとを生成するように、磁場の強さの空間プロファイルを用いて前記磁場を生成するステップ、
- c) 前記磁性粒子の少なくとも幾つかが振動又は回転するように、低い磁場の強さを持つ前記第 1 の部分エリアにおいて重ねられた振動又は回転磁場を少なくとも部分的に生成するステップ、
- d) 少なくとも 1 つの放射源を用いて前記検査エリアに電磁放射線を照射するステップ、及び
- e) 少なくとも 1 つの検出器を用いて反射及び / 又は散乱した前記電磁放射線を検出し、前記反射及び / 又は散乱した電磁放射線の強さ、吸収及び / 又は偏光を決めるステップを用いて行う方法。

## 【請求項 2】

前記検査エリアにおける前記 2 つの部分エリアの特に相対的な空間位置は、前記粒子の磁化が局部的に変化するように変更され、この変更により影響を及ぼされる前記検査エリアにおける磁化に依存する信号は、前記検査エリアにおける磁性粒子の空間分布及び空間分布の変化に関する情報を得るために、検出及び評価されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記磁性粒子は、特に有効異方性を持つ超磁性粒子、前記粒子が超磁性方式で懸濁液においてのみ未だ作用するのに十分である有効異方性を持つ強磁性のモノドメイン粒子、特に異方性を持つ軟質磁性粒子及び / 又は硬質磁性粒子であることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記磁性粒子は、前記検査エリアにおいて液体、粘性若しくはゲル状の外殻にあるか、又は前記外殻に投入されるかであることを特徴とする請求項 1、2 又は 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

使用される前記電磁放射線は、マイクロ波、赤外線、V I S、紫外線及び / 又は X 線放射線であることを特徴とする請求項 1、2、3 又は 4 に記載の方法。

## 【請求項 6】

少なくとも 1 つの光学造影剤、特に蛍光造影剤が前記検査エリアに投入される又は存在していることを特徴とする請求項 1 乃至 5 の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記散乱及び / 又は反射した電磁放射線は、方向依存性方式で検出及び評価されることを特徴とする請求項 1 乃至 6 の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記散乱及び / 又は反射した電磁放射線の強さの変化は、振動モード又は回転速度の関数として検出されることを特徴とする請求項 1 乃至 7 の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

少なくとも 1 つの特定波長及び / 又は波長スペクトルからなる電磁放射線が用いられることを特徴とする請求項 1 乃至 8 の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記放射源は、特にカテーテル又は内視鏡に組み込まれた光学ファイバ又は複数の光学ファイバであることを特徴とする請求項 1 乃至 9 の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記コイル装置を稼動させる及び／又は動かすことにより、低い磁場の強さを持つ前記部分エリアが移動するか、又は低い磁場の強さを持つ静止した部分エリアの場合、前記検査対象物が移動するか、若しくは前記検査対象物及び低い磁場の強さを持つ前記部分エリアが同時に相対的に移動するかであることを特徴とする請求項 1 乃至 10 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 12】

請求項 1 乃至 11 の何れか一項に記載の方法を実行する装置において、

a) 前記検査対象物の少なくとも 1 つの検査エリアに勾配磁場を生成するための少なくとも 1 つのデバイスであり、低い磁場の強さを持つ第 1 の部分エリアと、高い磁場の強さを持つ第 2 の部分エリアとを前記検査エリアに生成するように、磁場の強さの空間プロファイルを用いて前記磁場を生成する手段を有するデバイス、

10

b) 電磁放射線を生じさせるための少なくとも 1 つの放射源、及び

c) 反射及び／又は散乱した前記電磁放射線を記録するための少なくとも 1 つの検出器を有する装置。

【請求項 13】

前記粒子の磁化が局所的に変化するように、前記検査エリアにおける前記 2 つの部分エリアの特に相対的な空間位置を変更する手段と、この変更により影響が及ぼされる前記検査エリアにおける前記磁化に依存する信号を検出する手段と、前記検査エリアにおける前記磁性粒子の空間分布に関する情報を得るために、前記信号を評価する手段とをさらに有する請求項 12 に記載の装置。

20

【請求項 14】

前記磁場を生成する前記手段は、前記検査エリアの前記第 1 の部分エリアにおいて、その向きを反転させ、零交差を持つ勾配磁場を生成するための勾配コイル装置を有することを特徴とする請求項 12 又は 13 に記載の装置。

【請求項 15】

前記検査エリアにおいて前記 2 つの部分エリアを動かすことを目的に、前記勾配磁場に重ねられる時間で変化する磁場を生成する手段を特徴とする請求項 12、13 又は 14 に記載の装置。

【請求項 16】

前記検査エリアにおいて時間による前記磁化の変化により誘導される信号を入力するためのコイル装置を特徴とする請求項 12、13、14 又は 15 に記載の装置。

30

【請求項 17】

勾配磁場に重ねられる前記第 1 及び少なくとも第 2 の磁場を生成する手段であり、前記第 1 の磁場は時間に関しゆっくりと高い振幅で変化し、前記第 2 の磁場は時間に関し素早く低い振幅で変化することを特徴とする請求項 12 乃至 16 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 18】

前記 2 つの磁場は本質的に前記検査エリアにおいて互いに直交していることを特徴とする請求項 17 に記載の装置。

【請求項 19】

前記放射源と前記検査エリアとの間に少なくとも 1 つのモノクロメータ、チョッパー及び／又は偏光子があることを特徴とする請求項 12 乃至 18 の何れか一項に記載の装置。

40

【請求項 20】

前記放射源はレーザーであることを特徴とする請求項 12 乃至 19 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 21】

前記検出器と前記検査エリアとの間に特に偏光フィルタ形式である少なくとも 1 つの分析器及び／又は 1 つのモノクロメータがあることを特徴とする請求項 12 乃至 20 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 22】

検出された放射信号を決定及び／又は評価する評価ユニットを特徴とする請求項 12 乃至 21 に記載の装置。

50

至 2 1 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 2 3】

前記検出器はカメラであるか、又は前記カメラ及び / 又は特にマイクロプロセッサである評価ユニットに接続される、若しくは効果的に接続していることを特徴とする請求項 1 2 乃至 2 2 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 2 4】

異方性の光学特性を持つ光学コントラストの粒子を有する磁性粒子撮像用の光学コントラスト組成物であり、前記粒子は磁性粒子又は磁性材料の被膜を有する光学コントラスト組成物。

【請求項 2 5】

前記光学コントラストの粒子は、主磁気方向及び主光学異方性方向を持ち、前記光学コントラスト組成物における前記光学コントラストの粒子が外部磁場において主磁気方向に整列させる場合、前記光学異方性方向が少なくとも一部が整列するように、前記主磁気方向及び前記主光学異方性方向が相関される請求項 2 4 に記載の光学コントラスト組成物。

【請求項 2 6】

前記光学コントラストの粒子は異方性形状を持つ請求項 2 4 又は 2 5 に記載の光学コントラスト組成物。

【請求項 2 7】

前記光学コントラストの粒子の表面の一部は、前記表面の残りの部分とは異なる光学特性を持つ請求項 2 4 又は 2 5 に記載の光学コントラスト組成物。

【請求項 2 8】

前記光学コントラスト組成物の前記表面は、光との特異的な相互作用を持つ光学的にアクティブな被膜材料、特に蛍光材料、反射材料、染料又は顔料で一部が被覆又は被覆される請求項 2 7 に記載の光学コントラスト組成物。

【請求項 2 9】

前記磁性粒子は、少なくとも 2 m T の異方性磁場を持つ異方性磁性粒子を有し、外部磁場を与えることにより粒子が回転することができる請求項 2 4 乃至 2 8 の何れか一項に記載の光学コントラスト組成物。

【請求項 3 0】

前記磁性粒子は、濃度撮像のコントラストを改善するための軟質磁性粒子も有する請求項 2 9 に記載の光学コントラスト組成物。

【請求項 3 1】

主光学異方性方向に沿って光学異方性特性を持つ粒子を整列させるステップと、主磁気方向に沿って磁場がある状態で前記光学異方性粒子に前記磁性粒子を堆積させるステップとを有する請求項 2 4 乃至 3 0 の何れか一項による光学コントラスト組成物を製造する処理。

【請求項 3 2】

前記異方性光学粒子は、好ましくはディスク形状のような異方性形状の粒子であり、当該粒子は表面上に堆積させることにより整列する請求項 3 1 に記載の処理。

【請求項 3 3】

磁場において主磁気方向に沿って磁気異方性特性を持つ磁性粒子を整列させるステップと、主光学異方性方向に沿って光学的にアクティブな被膜を設けるステップとを有する請求項 2 4 から 3 2 に記載の光学コントラスト組成物を製造する処理。

【請求項 3 4】

表面上に堆積させた後の前記粒子は、その一方の側に光学的にアクティブな被膜材料を設ける請求項 3 1、3 2 又は 3 3 に記載の処理。

【請求項 3 5】

- 請求項 2 4 乃至 3 0 の何れか一項による光学コントラスト組成物を投入するステップ、  
- 前記検査エリアに光を照射するステップ、

10

20

30

40

50

- 請求項 1 乃至 11 の何れか一項による磁性粒子を撮像する方法に従って、無磁場領域を備える前記検査エリアを走査するステップ、及び  
- 前記検査エリアにおける前記光学特性を空間的に分解するために、前記無磁場の点の位置の関数として反射した光学信号を記録するステップ  
を有する前記検査エリアにおける光学特性を撮像する方法。

【請求項 36】

ステップ変化を持つ磁化曲線を有する磁性粒子組成物において、前記ステップ変化は、前記ステップ変化の前記変曲点の周りのマグニチュードデルタの第 1 の場の強さのウィンドウにおける、水性混濁液において測定されるような当該ステップ変化が、前記第 1 の場の強さのウィンドウより下のマグニチュードデルタの場の強さのウィンドウ又はそれより上にあるマグニチュードデルタの場の強さのウィンドウにおける磁化の変化よりも少なくとも 3 倍高く、デルタは  $2000 \mu\text{T}$  よりも小さく、前記第 1 のデルタウィンドウにおいて前記磁化ステップ変化が完了する時間は、 $0.01$  秒よりも小さいことを特徴とする磁性粒子組成物。

10

【請求項 37】

請求項 10 乃至 18 又は 35 の何れか一項に記載の方法における、請求項 36 に記載の磁性粒子組成物の使用。

【請求項 38】

前記磁性粒子は請求項 36 に記載の磁性粒子組成物である請求項 24 乃至 30 の何れか一項に記載の光学コントラスト組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、検査対象物の検査エリアにおける、機械的、物理的、化学的及び/又は生物学的な特性及び/又は状態変数の空間分解を決定する、及び/又はこれら特性及び状態変数を変化させる装置に関する。本発明はさらに、本発明による装置を用いたこれら特性及び状態変数の空間分解を決定する方法にも関する。本発明はさらに、磁性粒子を撮像するための改善された特性を持つ磁性粒子組成物と、光学コントラスト組成物とにも関する。

【0002】

例えば乳がんのような腫瘍の診断において、照射された腫瘍への損傷を確実に妨げることができない場合でさえも、通常は X 線マンモグラフィ (X-ray mammography) の撮像方法をいまだ利用している。核スピントモグラフィ、超音波方法及び赤外線トモグラフィは、装置の点でコスト高であると共に複雑であり、これらは代替の検査方法として利用可能である。特に優しい (gentle) 組織の検査は、検査されるべきこの組織が可視光又は赤外線光で照光され、反射又は透過放射線が検出される光トモグラフィ方法を利用して実行されることができる。

30

【背景技術】

【0003】

ドイツ国特許出願 DE 195 0 474 A1 は、生体内の生物学的組織の生理学的及び病理学的変化を検出するのに用いられる光学方法を開示している。この場合、組織はその波長が連続又は不連続なステップで変化する特定の強さの光を照射し、透過又は反射スペクトルは、前記透過又は反射放射線の強さを測定することにより、波長の関数として記録される。前記方法において、生体内の透過スペクトルは、一様且つ高いスペクトル放射密度の白色光源、グリッドモノクロメータ、カットオフフィルタ及びファイバーヘッドを持つ商業的に利用可能である分光放射計 (spectrodiometer) を用いて記録される。組織により吸収及び散乱される放射線は、光ファイバーケーブルを介してグラスファイバーヘッドの反対側において検出される。

40

【0004】

OCT (Optical Coherence Tomography) モジュールを持ち、表面スキャナ並びに評価及び表示ユニットを有する OCT 援用診断システムは、ドイツ国特許出願 DE 199 30 408 A1

50

に見つけられる。このようなシステムは例えばナビゲーション支援による脊柱手術に用いられる。データを生成することを目的として、検査対象物は赤外線領域のOCTビームを用いて好ましくは走査される。それにもかかわらず、ナビゲーション支援による手術以前は、CT(Computer Tomography)を用いて検査対象物を記録し、得られたCTデータを評価及び表示ユニットに記憶することが常に必要である。この方法に従い、OCTを使用して、約50mm×50mm×50mmのボリュームを測定のためにアクセス可能にさせる一般的な走査領域を用いて、生物学的サンプルの断面画像を測定し、2から3mm辺りの深さまでの組織構造を検査することが可能である。しかしながら、組織構造のより大きな検査エリア又は深さ情報は、ドイツ国特許出願第DE 199 30 408 A1に記載の方法を用いては不可能である。

10

#### 【0005】

ドイツ国特許出願第DE 196 24 167 A1は、短いコヒーレンスの干渉計の測定する光ビームを用いて、対象物の表面及び内部における測定経路に沿った無反射点の位置を測定するための増大する横分解能を用いて、コヒーレンス生物測定及びコヒーレンストモグラフィをする方法を開示している。この場合、基準光とのコヒーレンスを保証するのに必要とされる前記経路長の比較は、単一の光学組成物を動かすことにより行われる。ドイツ国特許出願第DE 196 24 167 A1に記載の装置を用いて、照明方向を横断する方向に良好な光学分解能が実現するとも言われ、この分解能は特に対象物の深さ全体にわたり一定であり、静的干渉、いわゆるスペックル(speckle)は無い。前述したデバイスは特に目の検査に適していると言われる。

20

#### 【0006】

例えば光学散乱トモグラフィのような光トモグラフィ方法が生物学的組織でさえも非常に優しく且つ非破壊的な方法で検査することが可能である利点を持っていたとしても、それらは検査対象物における僅かな浸透深度に関してのみ信頼できるデータを供給するだけである。その上、本質的には、二次元の撮像では通例不十分である。さらに、信頼できる撮像はしばしば、例えばCTのような既知の複雑な検査方法と組み合わせでのみ実現される。

#### 【0007】

これにより、検査の期間及び検査の回数にかかわらず、検査すべき対象物又は組織に侵食又は損傷をせずに、同時に装置の点で簡単であり、信頼できるやり方で撮像情報を供給する検査方法を利用可能にすることが望ましく、前記撮像情報は表面に近い検査対象物の区域に制限されない。

30

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

これにより、本発明の方法の目的は、非破壊方式であると共に、如何なる損傷も与えずに、検査対象物を高い分解能で、表面の近く及び表面から離れての両方で検査するのに使用される装置及び方法を提供することである。

#### 【0009】

本発明による方法が基礎としている目的は、磁性粒子を前記検査エリアの少なくとも一部に投入するステップ、低い磁場の強さを持つ第1の部分エリアと高い磁場の強さを持つ第2の部分エリアとを前記検査エリアに生成するように、磁場の強さの空間プロファイルを用いて磁場を生成するステップ、重ねられた振動又は回転磁場を低い磁場の強さを持つ前記第1の部分エリアに少なくとも部分的に生成するので、これらの磁性粒子の少なくとも幾つかは振動又は回転するステップ、少なくとも1つの放射源を用いて、前記検査エリアに電磁放射線を照射し、少なくとも1つの検出器を用いて、反射及び/又は散乱した電磁放射線を検出するステップ、並びに前記反射及び/又は散乱した電磁放射線の強さ、吸収及び/又は偏光を決めるステップにより実現される。

40

#### 【0010】

検査エリアにおける前記2つの部分エリアの(特に相対的な)空間位置は、前記粒子の

50

磁化が局所的に変化するように変化して、この変化により影響が及ぼされる検査エリアにおける磁化に依存する信号は、検査エリアにおける磁性粒子の空間分布及び／又は空間分布の変化に関する情報を得るために検出及び評価されることが有利に提供される。

【0011】

本発明による方法は、出願番号101 51 778.5を持つ未公開のドイツ国特許出願に記載されるような装置を実質的に利用している。この装置の好ましい実施例に関して、前述した特許出願もこれにより参照される。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明に従って使用される装置により、前記検査エリアに空間的に不均一な磁場が生成する。前記第1の部分エリアにおいて、その磁場は、それら粒子の磁化が外部の磁場と大いに又は僅かに異なるほど弱い、すなわち飽和しない。この第1の部分エリアは好ましくは空間的にコヒーレントなエリアである、つまり、点状のエリア、さもなければ線状又は平坦なエリアでもよい。前記第2の部分エリア（すなわち、前記第1の部分エリアの外側にある残りの検査エリア）において、磁場は前記粒子を飽和状態で保つのに十分な強さである。殆ど全ての粒子の磁化がほぼ外部磁場の方向に整列する場合、この磁化が飽和されるので、そこでは、前記磁場は、この磁場におけるさらなる増大がこの磁場において対応する増大を与えた第1の部分エリアのよりもそれほど増大しない。

【0013】

検査エリア内にある前記2つの部分エリアの位置を変更することにより、検査エリアにおける（全体の）磁化は変化する。これにより、検査エリアにおける磁化又はこれにより影響が及ぼされる物理的パラメタが測定される場合、このことから、この検査エリアにおける磁性粒子の空間分布に関する情報が得られる。

【0014】

検査エリアにおける2つの部分エリアの空間位置を変更する、又は第1の部分エリアにおける磁場の強さを変化させるために、例えば局所的及び／又は時間で変化することができる磁場が生成することができる。検査エリアにおける磁化の時間変化により少なくとも1つのコイルに誘導される信号は、この検査エリアにおける磁性粒子の空間分布に関する情報を得るために、入力及び評価されることも提供される。できるだけ多くの信号は、前記2つの部分エリアの空間位置をできるだけ早く変更することにより得られる。この検査エリアに磁場を生成するのに使用されるコイルは、前記信号を検出するのに使用されることができる。しかしながら、少なくとも1つの空間コイルが好ましくは使用される。

【0015】

前記部分エリアの空間位置の変更は、例えば時間で変化することができる磁場を用いて行うことも可能である。この場合、同様に定期的な信号がコイルに誘導される。しかしながら、検査エリアと時間で変化する磁場とに生じる信号が同時にアクティブとなってしまう、これにより、磁場により誘導される信号と検査エリアにおける磁化を変化させることにより誘導される信号との区別が簡単にすることができないので、この信号は入力するのが難しい。しかしながら、これは、第1の周波数帯域において前記検査エリアに作用する時間で変化する磁場により避けられることができ、コイルに入力される信号から、第1の周波数帯域よりも高い周波数成分を含む第2の周波数帯域は、磁性粒子の空間分布に関する情報を得るために評価される。これは、第2の周波数帯域の周波数成分が、磁化特性の非線形性の結果として、検査エリアにおける磁化の変化によってのみ起こるという事実を使用している。時間で変化する磁場が正弦波の周期特性を持つ場合、この第1の周波数帯域は単一の周波数成分、つまり正弦波の基礎成分だけからなる。対照的に、この基礎成分に加えて、第2の周波数帯域も評価用に用いられる、正弦波の基礎成分からなる高調波（いわゆる上方高調波）も含む。

【0016】

本発明による方法に対する1つの好ましい装置は、磁場を生成する手段が、検査エリアの第1の部分エリアにおいて、その方向を反転させ、ゼロ交差を持つ勾配磁場を生成する

10

20

30

40

50

ための勾配コイル装置を有することを特徴とする。勾配コイル装置が例えば検査エリアの両側に配されるが、逆向きの電流が流れている例えば2つの同一巻き線（マクスウェルコイル）を有する場合、この磁場は、巻き線軸上のある点を零にして、この点の両側を反対の極性でほぼ線形に増大する。この場の周りの領域に置かれる粒子の場合だけ、零点は飽和されない磁化である。このエリアの外にある粒子に関して、前記磁化は本質的に飽和状態にある。

#### 【0017】

装置は、検査エリアにおける2つの部分エリアを動かすことを目的として、勾配磁場に重ねられる時間で変化する磁場を生成する手段を備える。この勾配コイル装置により生成されるエリアは、この場合、時間で変化する磁場により、検査エリア内にある場の零点、すなわち第1の部分エリアの周りを移動する。この磁場の適切な時間プロファイル及び配向を与える場合、このようにして、場の零点が検査エリア全体を通過することが可能である。

10

#### 【0018】

場の零点の運動に関連する磁化の変化は、適切なコイル装置を用いて入力される。検査エリアに生じた信号を入力するのに用いられるコイルは、この検査エリアに磁場を生成するのに既に使用したコイルでもよい。しかしながら、これは時間で変化する磁場を生成するコイル装置とは切り離されているので、入力用の特別なコイルを使用することも有利である。その上、改善された信号対ノイズ比は、1つのコイルで達成することができるが、多数のコイルを用いるとさらによい。

20

#### 【0019】

コイル装置に誘導される信号の振幅は、検査エリアにおける場の零点の位置が素早く変化する、すなわち勾配磁場に重ねられる時間で変化する磁場の変化が速いほど、大きくなる。しかしながら、その振幅が場の零点を検査エリアの前記点に動かすのに十分であり、その変化の速さが十分な振幅を持つ信号を生成するのに十分な高さである、時間で変化する磁場を一方に生成するのは技術的に困難である。勾配磁場に重ねられる第1及び少なくとも第2の磁場を生成する手段を持つ装置が特にこれに適し、ここで第1の磁場は、時間条件ではゆっくり、高い振幅で変化し、第2の磁場は、時間条件では素早く、低い振幅で変化する。異なる速度及び異なる振幅で変化する2つの磁場が好ましくは2つのコイル装置により生成される。他の利点は、磁場の変化が人間の聴力の限界を超えてしまうほど、変化が速くなる（例えば $> 20 \text{ kHz}$ ）ことである。これら2つの磁場が前記検査エリアにおいて本質的に互いに垂直に広がっていることも同様に提供される。これは、二次元エリアにおいて無磁場の点を動かすことを可能にする。三次元エリアに拡張すると、これら2つの磁場に垂直に広がる成分を持つ他の磁場により得られる。コイル装置の下流に接続されるフィルタを持つ装置が同様に有利であり、前記フィルタは、前記コイル装置に誘導される信号から第1の周波数帯域内の信号成分を抑制し、この第1の周波数の成分よりも高い周波数の成分を含む第2の周波数帯域における信号成分を通過可能にする。これは、磁化が不飽和状態から飽和状態へ通る領域における磁化特性が非線形であるという事実を利用する。この非線形性は、例えばこの非線形性の範囲にある周波数 $f$ を用いて、時間にわたり正弦波方式で実行する磁場が周波数 $f$ （基礎成分）及び整数倍の周波数 $f$ （高調波）を持つ時間で変化する誘導を生じさせることを意味する。この上方高調波の評価は、無磁場の点を動かすために同時にアクティブとなる磁場の基礎成分は前記評価に何ら影響も及ぼさない。

30

40

#### 【0020】

本発明による方法に対し、磁性粒子が特に低い有効異方性を持つ超磁性粒子、粒子が超磁性方式で懸濁液においてのみ未だ作用するのに十分である有効異方性を持つ強磁性のモノドメイン粒子、特に低い消磁係数及び磁気異方性を持つ軟質磁性粒子及び/又は硬質磁性粒子である場合、特に有利である。

#### 【0021】

十分小さな磁場の場合に飽和状態になることができる磁性粒子が適している。これに必

50



要な必要条件は、磁性粒子が最小サイズを持つか又は最小の双極子モーメントを持つことである。

【0022】

適切な磁性粒子は、ボクセルの大きさに比べ小さな大きさを持つのが有利であり、このボクセルの磁化は、本発明による方法を用いて決められる。その上、これら粒子の磁化は、好ましくはできるだけ低い磁場の場の強さで飽和となることが好ましい。これに必要な場の強さが低いほど、空間分解能の性能は高くなり、検査エリアに生成されるべき（外部）磁場は弱くなる。その上、磁性粒子は、磁化の変化ができるだけ大きな出力信号となるために、できるだけ高い双極子モーメント及び高い飽和誘導を持つべきである。医療検査にこの方法を用いる場合、粒子が無毒であることも重要である。

10

【0023】

有利なことに、磁性粒子は、幾何学的な（ブラウン）回転によってこれら粒子の磁化の変化が本質的に起こるのに十分な異方性を持っている。ニール回転による磁化の反転が同様に起こったとしても、ブラウン回転に加えて、そのニール回転がしばしば本発明による方法においてこの磁化の反転に大きく寄与することはない。

【0024】

本発明による方法の好ましい改良点によれば、これにより磁性粒子は、その磁化がブラウン回転を用いて本質的に反転されるモノドメイン粒子であることが提案される。

【0025】

適切な磁気モノドメイン粒子は好ましくは、単一の磁気ドメイン（モノドメイン）だけで形成され、多数の白色領域が存在しないような大きさにする。本発明の特に好ましい変形例によれば、適切な粒子のサイズは、20 nmから800 nmあたりまでの領域内にあり、上限は使用される材料にも依存する。モノドメイン粒子に関し、好ましくは磁鉄鉱（ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ）、磁赤鉄鉱（ $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ）及び/又は非化学量論的な酸化磁性鉄（magnetic iron oxide）を用いる。無論、例えば巨視的な大きさを持つ大きな粒子を利用することも可能である。

20

【0026】

本発明の他の好ましい改良点において、その表面が部分的若しくは全面的に反射性であるか、又は光を反射する若しくは蛍光性である被膜を備える磁性粒子が用いられる。

【0027】

一般的に、モノドメイン粒子が高い有効異方性を持つ場合に有利である。この有効異方性という用語は、この場合、形状異方性及び結晶異方性から生じる異方性を意味すると理解されるべきである。上述した場合において、磁化方向の変更は粒子の回転を必要とする、すなわち外部磁場を印加したときの磁化の反転がブラウン回転又は幾何学的回転により生じる。

30

【0028】

本発明による方法の他の実施例によれば、磁性粒子は、硬質又は軟質磁性、特に硬質磁性のマルチドメイン粒子であると規定される。これらマルチドメイン粒子は通常、多数の磁気ドメインが形成することができる比較的大きな磁性粒子である。このようなマルチドメイン粒子は低い飽和誘導を有利に有する。

40

【0029】

硬質磁性のマルチドメイン粒子は本質的に、高い有効異方性を持つモノドメイン粒子と同じ磁性粒子を持つ。低い飽和磁化を持つ軟質磁性のマルチドメイン粒子は、これら粒子が非対称の外部形状を持つ場合に特に適している。

【0030】

適切な硬質磁性の材料は、例えばAl-Ni、Al-Ni-Co及びFe-Co-V合金、さらにバリウムフェライト（ $\text{BaO} \cdot 6x\text{Fe}_2\text{O}_3$ ）も有する。

【0031】

本発明によれば、磁性粒子は、特に約100 mT以下の強さを持つ外部磁場を印加するときに飽和化すると規定される。無論、より大きな飽和する場の強さも本発明による方法

50

に適している。

【0032】

多くの応用にとって、適切な磁場の強さはさらにおよそ10mT以下である。この強さは多くの組織又は器官の検査にも十分である。しかしながら、良好な測定結果は、1mT以下又はおよそ0.1mT以下の領域にある場の強さでも実現される。例として、濃度、温度又はpHは、およそ10mT以下、およそ1mT以下、及びおよそ0.1mT以下の磁場の強さで高い精度及び精細度で決められることができる。

【0033】

本発明の文脈において、磁性粒子が飽和化している又は飽和されている外部磁場という用語は、およそ半分の飽和磁化が実現した磁場を意味すると理解される。

10

【0034】

本発明による方法の特に有利な改良点は、前記磁性粒子が検査エリアにおいて、液体、粘性若しくはゲル状の外殻にあるか、又はこの外殻に投入されるかであることを特徴とする。

【0035】

本発明による方法はさらに、使用される電磁放射線がマイクロ波、赤外線、VIS、紫外線及び/又はX線放射線であることを特徴とする。

【0036】

検査対象物に照射される電磁放射線は、この検査対象物に浸透してこの対象物の性質に依存して深さを変え、前記検査対象物の異なるスライスにおいて様々な程度で反射、吸収又は散乱される。使用される散乱放射線は、例えばローリー放射線(Raleigh radiation)又はMie放射線(Mie radiation)でもよい。特に、この散乱放射線の強さは波長依存方式で検査される。

20

【0037】

少なくとも1つの光学造影剤、特に蛍光造影剤が検査エリアに投入される又は存在する場合にさらに有利に証明される。

【0038】

使用される光学造影剤又は蛍光造影剤は、例えば、腫瘍組織にターゲット方式で凝集する又は堆積する薬剤である。本発明による方法を用いて、三次元構造も明瞭に及び可視化して、これにより手術による上記腫瘍の除去に用いられる撮像が得られる。健康な組織と疾患組織との間の境界を明瞭に可視化することができるので、これにより、健康な組織も攻撃を受けたり、又はその組織の一部が同時に除去されてしまうことを防止する。

30

【0039】

照射される電磁(散乱)放射線を用いて、低い場の強さを持つ第1の部分エリアにおいて振動又は回転する磁性粒子の相互作用により、組織又は組織の特性は、検出された(全部の)磁化と、散乱及び/又は反射した放射線の特に波長依存性の方向とから高い分解能でさらなる深さに、三次元に分解され、局所的に境界を定め及び撮像されることが可能である。結果として、この特性は、検査エリアにおける磁気及び光学応答信号から正確なやり方で得られる。

【0040】

本発明による方法の他の態様によれば、前記散乱及び/又は反射した電磁放射線は、方向依存性方式で検出及び評価されると定める。

40

【0041】

その上、散乱及び/又は反射した電磁放射線の強さの変化は、振動モード又は回転速度の関数として検出される場合、特に得策であることも証明される。

【0042】

照射された電磁放射線と相互作用する検査エリアにおいて、強さが変化する位置及び特有の状態変数の位置は、散乱又は反射した応答信号がこの検査エリアにおける磁性粒子の回転又は振動の変化により調節されることができるとき、特に信頼できるやり方で得ることができる。放射された光に関して、磁性粒子の配向に依存して、散乱放射線の強さの周

50

期的な立ち上がり又は立ち下がりとは通常、これら粒子の運動行動の関数として確かめられることができる。この場合、放射される光の波長又は周波数と、この光の強さとは共に、前記検査エリアにおける、特に生理学的な状態変数を特徴付けるのに適する。

【0043】

少なくとも1つの特定波長及び／又は波長スペクトルからなる電磁放射線が用いられると規定される。

【0044】

本発明の他の態様は、放射源が特にカテーテル又は内視鏡に組み込まれた光学ファイバ又は複数の光学ファイバであると規定する。

【0045】

例えば、光学ファイバを放射源として使用することは、検査対象物を内側から電磁放射線に曝し、反対側（外側）において前記対象物から出てくる放射線、特に散乱放射線を検査する可能性をもたらす。このようにして、この測定感度はしばしば大幅に改善されることができる。

【0046】

例として、コイル装置を稼働させる及び／又は動かすことにより、低い磁場の強さを持つ前記部分エリアが移動するか、又は低い磁場の強さを持つ静止した部分エリアの場合、検査対象物が移動するか、若しくは検査対象物及び低い磁場の強さを持つ前記部分エリアが同時に相対的に移動するかを、検査対象物が検査されてよい。

【0047】

本発明による装置が基づく目的は、

- a) 検査対象物の少なくとも1つの検査エリアに勾配磁場を生成するための少なくとも1つのデバイスであり、低い磁場の強さを持つ第1の部分エリアと、高い磁場の強さを持つ第2の部分エリアとを前記検査エリアに生成するように、前記磁場の強さの空間プロファイルを用いて磁場を生成する手段を有するデバイス、
- b) 電磁放射線を生じさせるための少なくとも1つの放射源、及び
- c) 反射及び／又は散乱した電磁放射線を記録するための少なくとも1つの検出器を有する装置により実現される。

【0048】

勾配磁場を生成する装置は本質的に、番号101 51 778.5である未公開のドイツ特許出願の装置に対応している。PW発光ダイオード、例えば500nmから1100nmの関連する計測範囲を持つハロゲンランプ及び従来のレーザー光源は、例として電磁放射線を生じさせる放射源として適する。反射及び／又は散乱した放射線、特にローリー及び／又はMie放射線を記録する、特に波長に依存して記録する検出器に関して、当業者に知られるシステムを利用する。

【0049】

ある有利な装置はさらに、前記粒子の磁化が局所的に変化するように、検査エリアにおける前記2つの部分エリアの特に相対的な空間位置を変更する手段と、この変更により影響が及ぼされる検査エリアにおける磁化に依存する信号を検出する手段と、前記検査エリアにおける磁性粒子の空間分布に関する情報を得るために、前記信号を評価する手段とを有する。

【0050】

前記磁場を生成する手段は、前記検査エリアの第1の部分エリアにおいて、その向きを反転させ、零交差を持つ勾配磁場を生成するための勾配コイル装置を有すると規定される。

【0051】

他の態様によれば、本発明による装置は、前記検査エリアにおいて2つの部分エリアを動かすことを目的に、前記勾配磁場に重ねられる時間で変化する磁場を生成する手段を持つ。

【0052】

10

20

30

40

50

その上、この装置は、検査エリアにおいて時間による磁化の変化により誘導される信号を入力するためのコイル装置を持つ。

【0053】

このような装置はさらに、勾配磁場に重ねられる第1及び少なくとも第2の磁場を生成する手段を有利に持ち、ここで第1の磁場は時間に関しゆっくりと高い振幅で変化し、第2の磁場は時間に関し素早く低い振幅で変化する。

【0054】

これら2つの磁場は本質的に検査エリアにおいて互いに直交している。

【0055】

本発明による装置はさらに、放射源と検査エリアとの間に少なくとも1つのモノクロメータ、チョッパー及び/又は偏光子があると規定する。

【0056】

同じように、検出器と検査エリアとの間に特に偏光フィルタの形式である少なくとも1つの分析器及び/又は1つのモノクロメータがあると規定してもよい。

【0057】

本発明による装置は同様に、検出された放射信号を決定及び/又は評価する評価ユニットを有利に持つ。

【0058】

本発明の他の態様によれば、検出器はカメラであるか、又はカメラ及び/又は特にマイクロプロセッサである評価ユニットに接続される、若しくは効果的に接続することが可能である。

【0059】

本発明は、勾配磁場と検査エリアに電磁波を照射することとを組み合わせることにより、表面から離れていても高い分解能を持つ非常に明瞭な三次元画像が生成されるという驚くべき知識に基づいている。例として、本発明の装置を用いて境界決めされる例えば腫瘍組織のような組織エリアを正確に位置特定することが可能である。これは、周りにある健康な組織が腫瘍組織と同時に除去されないように、とりわけ用いられる。本発明による方法において、電磁放射線の周波数帯域全体が使用されることも有利である。例えば、ローリー散乱及び/又はMie散乱が検出されるので、既知の光源及び検出器を使用することも可能であり、その結果として、装置に関する支出が低く抑えられる。検査の可能性に対する周波数帯域は、さらに光学造影剤を用いることにより一層拡張される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0060】

本発明は図に示される実施例を参照してさらに説明されるが、これらは本発明を制限することはない。

【0061】

図は放射ユニット及び検出ユニットを備える勾配場における検査ユニットを概略的に示す。

【0062】

この試験装置において、無磁場の点6の周りにエリア4(第1の部分エリア)を持つ勾配磁場2に検査対象物1が置かれ、そのエリア4の磁場の強さは、そこに置かれる磁性粒子の磁化が飽和されないほど低い。前記エリア4は破線で示されている。検査対象物1に存在する磁性粒子は示されない。弱い磁場のエリア4の外側に、飽和状態である磁性粒子がある(第2の部分エリア8)。このデバイスの空間分解能を決める部分エリア4の大きさは、一方は勾配磁場の強さに依存し、他方は飽和に必要な磁場の大きさに依存する。適切な磁場は、例えば一組のマクスウェルコイル10を介して生成してもよい。

【0063】

この検査エリアにおいて、少なくとも1つの空間方向に振動又は回転させる他の磁場が前記勾配磁場に重ねられる。勾配磁場を他の磁場で重ねるという事実は原則的に、前記弱い磁場のエリア4を前記磁場の方向に移動させることになり、磁場の強さが増大するにつ

10

20

30

40

50

れて、前記移動の程度も増大する。振動又は回転させる磁場の場合、この弱い磁場のエリア4の位置は従って時間及び局所的に変化する。

【0064】

空間における如何なる所望の方向に関して変化する磁場を生成するために3組の他のコイル(図示せず)が設けられる。時間に対し一定である勾配磁場及び時間で変化する垂直磁場が同じコイル装置により生成される場合、有利であると規定される。

【0065】

使用される光源12は、例えばPWダイオード、白色光源として利用し、500nm  
1100nmの相対測定範囲を持つハロゲンランプ、又は従来のレーザー光源でよい。幾つかのアプリケーションに対し、光源とレンズ14との間にある放射経路に、モノクロメータ(monochromator)16、チョッパー18及び/又は偏光子を設けるのが有利であると規定される。レーザー光を使用する場合、上述した3つの光学要素16から20は必要ない。この光の放射は、適切な光学部品14を介して検査対象物1に向けられ、弱い磁場のエリア4は、依然として前記検査対象物で散乱した光の放射のアクティブ範囲にあるように調節される。重ねられた磁場のせいで、弱い磁場のエリア4で振動又は回転している磁性粒子は、検査対象物内に浸透する前記放射に対する配向に依存する、時間で変化する相互作用となる。振動又は回転する運動行動、例えば振動周波数又は回転速度が分かっている場合、この情報は検出器22を介して得られる散乱信号の評価に用いられる。検査対象物1からの散乱及び/又は反射した電磁波は、レンズ形式の撮像用光学部品24を介して適当なやり方で検出器上に焦点合わせされる。それらの間に例えば偏光フィルタのような1つ以上の分析器26及び/又はモノクロメータ28を接続することが有利と規定される。検出器22に到達する光信号は、記録されると共に、検出器と効果的に接続している評価及び表示ユニット30を介して評価される。

10

20

【0066】

本発明はさらに、異方性の光学特性を持つ光学コントラストの粒子を有する磁性粒子撮像用の光学コントラスト組成物に関し、これら粒子は磁性粒子又は磁性材料の被膜を有する。前記磁性粒子は、磁気異方性を持つか又は前記異方性の光学特性の主方向と共同して、主磁気方向に沿った磁気異方性を持つようにすることができるかである。

【0067】

特に、本発明による光学コントラスト組成物において、光学コントラストの粒子は主磁気方向及び主光学異方性方向を持ち、光学コントラスト組成物における光学コントラストの粒子が外部磁場にある主磁気方向に整列させる場合、この光学異方性方向が少なくとも一部が整列するように、これら主磁気方向及び主光学異方性が相関される。この光学異方性は様々な異なるやり方で達成されることができる。例えば、光学コントラストの粒子が異方性形状とすることができる。好ましくは、この異方性形状はディスク又はプレート形状である。この形状の利点は、表面上に粒子を堆積させることにより、これら粒子が主光学異方性方向に沿って容易に整列することができることである。このようにして、粒子の一箇所にだけ光学的にアクティブな被膜を設けることも容易である。

30

【0068】

好ましい実施例において、光学コントラストの粒子の表面の一部は、この表面の残りの部分とは異なる光学特性を持つ。好ましくは、光学コントラストの粒子の表面は、光との特異的な相互作用を持つ光学的にアクティブな被膜材料、特に蛍光材料、反射材料、染料又は顔料で一部が被膜又は被覆されている。

40

【0069】

外部磁場を用いて光学コントラストの粒子を回転することを可能にするために、本発明による光学コントラスト組成物において、磁性粒子は、少なくとも2mTの異方性の場を持つ異方性磁性粒子を有することが好ましく、そして外部磁場を与えることにより粒子が回転することができる。好ましくは、磁性粒子の異方性の場は少なくとも5mTであり、さらに好ましくは、少なくとも10mTである。しかしながら、好ましくは、これら粒子が外部磁場に素早く反応し、濃度撮像のコントラストを改善するのにさらに適しているの

50

で、光学コントラストの粒子は、軟質磁性粒子、好ましくは等方性磁性粒子も有する。

【0070】

本発明は、本発明による光学コントラスト組成物を製造するための処理にも関し、主光学異方性方向に沿って光学異方性特性を持つ粒子を整列させるステップと、主磁気方向に沿って好ましくは均一な磁場がある状態で前記光学異方性の粒子上に磁性粒子を堆積させるステップとを有する。本発明によるこの処理のある実施例において、この異方性の光学粒子は、これら粒子を表面上に堆積させることにより整列する、好ましくはディスク形状の粒子のような異方性形状の粒子である。前記処理の他の実施例は、磁場において主磁気方向に沿って磁気異方性特性を持つ磁性粒子を整列させるステップと、主光学異方性方向に沿って光学的にアクティブな被膜を設けるステップとを有する。主光学異方性方向を実現する便利なやり方は、表面上に異方性形状の粒子を堆積させ、次いでその粒子の一方の側に光学的にアクティブな被膜材料を設けることである。次のステップにおいて、これら磁性粒子は、均一な磁場がある状態で光学的にアクティブな被膜された粒子上に堆積することができる。

10

【0071】

本発明はさらに、

- 本発明による光学コントラスト組成物を投入するステップ、
  - 検査エリアに光を照射するステップ、
  - 上述したような本発明による磁性粒子を撮像する方法に従って、無磁場領域を備える検査領域を走査するステップ、及び
  - 前記検査エリアにおける光学特性を空間的に分解するために、前記無磁場の点の位置の関数として反射した光学信号を記録するステップ
- を有する、前記検査エリアにおける光学特性を撮像する方法にも関する。

20

【0072】

一般的に、磁性粒子を投与した組成物における磁性粒子は、良好な磁性粒子の画像、特に良好な分解能が所与の場の勾配で得られるように選択される。未公開であるドイツ国特許出願番号101 51778.5号において、磁性粒子を撮像する方法が開示されている。20から800ナノメートルの大きさを持つ磁性モノドメイン(mono-domain)粒子又は磁性被膜で被覆されたガラスビート(glass beat)がこの方法で使用されることができると通例は記載されている。しかしながら、比較的低い磁場勾配で良好な磁気撮像のコントラスト及び分解能を実現するために、改良された磁性粒子組成物が非常に望ましい。本発明は、改良された磁性粒子の撮像特性を持つ磁性粒子が分かっている。

30

【0073】

好ましくは、磁性粒子を投与する組成物における磁性粒子は、ステップ変化を持つ磁化曲線を有する。前記ステップ変化は、このステップ変化の変曲点の周りのマグニチュードデルタ(magnitude delta)の第1の場の強さのウィンドウにおける、水性懸濁液において測定されるようなこのステップ変化が、前記第1の場の強さのウィンドウより下のマグニチュードデルタの場の強さのウィンドウ及び/又はそれより上にあるマグニチュードデルタの場の強さのウィンドウにおける磁化の変化よりも少なくとも3倍高いことを特徴とする。ここで、デルタは2000  $\mu$ T(microtesla)よりも小さく、好ましくは1000  $\mu$ Tよりも小さい。前記第1のデルタウィンドウにおいて磁化ステップ変化が完了する時間は、0.01秒よりも小さく、好ましくは0.005秒よりも小さく、特に好ましくは0.001秒より小さく、最も好ましくは0.0005秒よりも小さい。このような磁性流体は、磁性粒子の撮像、特に画像の良好な分解能を得るのに特に適していることが分かる。さらに好ましくは、磁性粒子組成物が磁化曲線を持つことであり、ここで、1T(tesla)の外部の磁化した場で測定されるように、このステップ変化は、前記粒子組成物の全磁化の少なくとも10%、好ましくは少なくとも20%、さらに好ましくは少なくとも30%、最も好ましくは50%である。さらに好ましくは、前記ステップ変化の変曲点の周りのマグニチュードデルタの第1の場の強さのウィンドウにおける磁化の変化は、この第1の場の強さのウィンドウよりも下にあるマグニチュードデルタの場の強さのウィンドウ又は

40

50

それよりも上にあるマグニチュードデルタの場の強さのウィンドウにおける磁化の変化よりも少なくとも4倍、好ましくは5倍高い。

【0074】

磁性粒子組成物は、磁性粒子撮像技術に使用するのに特に有用である。これら粒子は比較的低い場の強さの勾配で良好な空間分解能を示す。さらに、この磁性粒子組成物は、大きな検査エリアを検査するために比較的高い走査速度を可能にする。前記ステップの変更が好ましくは1000  $\mu$ Tよりも下のデルタ値で起こる、例えば医療用の磁性粒子撮像におけるアプリケーションに対し、前記粒子組成物は、10から0.1 T/mの磁場の強さの勾配で0.1から10 mmの値よりも良好な解像度の値を持つ。本発明による磁性粒子組成物を用いた磁性粒子撮像技術の場合、極めて良好な分解能が、非常に高い磁場であるアプリケーションにおいて例えば0.1から10  $\mu$ m (micrometer)の範囲で得られ、例えば顕微鏡検査においてこの勾配が実現されることができる。厳密に言うと、磁場の強さはH (A/m)で表されることを確認しておく。しかしながら、本出願において、磁場の強さを言及する場合、磁場B (B-field)を表している。上述した2000  $\mu$ Tの磁場Bは、 $2 \text{ mT} / \mu_0 = 1.6 \text{ kA} / \text{m}$ の磁場Hに対応する、すなわち真空状態で2 mTの磁場Bを製造する等価の磁場H (H-field)に対応する。

10

【0075】

好ましくは、本発明による光学コントラスト組成物及び上述した本発明による方法は、上述した本発明による磁性粒子組成物の指定されるステップ変化の要件を満たす磁性粒子を有する。

20

【0076】

磁化曲線及び必要とされるステップ変化を測定する方法は以下のようなものである。磁性粒子組成物のサンプルが任意に簡単な洗剤を用いて水中に懸濁している。これら磁性粒子の凝集及び/又は分散(de-agglomerate)を防ぐために、超音波処理を使用することが可能である。磁性粒子組成物の濃度は、溶解液1リットル当たり、0.01グラムの核質量よりも少ない。核質量である場合、磁性粒子組成物における磁性粒子の質量を意味している。懸濁液は高速磁力計(すなわち、外部磁場が印加される間、サンプルの磁化を測定するデバイス)に入れられる。適切な高速磁力計が専門家には知られている。この磁力計は、サンプル位置において外部磁場を同時に少なくとも2つの直交方向に生成する、すなわち所与の最大振幅及び所与の最大の変化速度よりも下の如何なる磁場も生成することを可能にする手段を備えている。この磁化は同一平面における少なくとも2つの直交方向においても測定される。

30

【0077】

最初に、飽和磁化が測定される。このために、約1 Tの磁場がある方向に与えられ、少なくとも10秒後に磁化の大きさが測定される。次いで、前記ステップ変化を決定する測定シーケンスが始まる。このシーケンスは、20 mTよりも下の外部磁場の大きさを持つ磁場ベクトルを選択することで始まる。この磁場は、多くても100秒間与えられる。次いで第2の方向が選択される。この方向は、磁場H及び磁化Mのスカラー値を規定する。この磁場は、素早く変化し、好ましくは1ミリ秒よりも小さいので、-H方向に20 mTよりも下のある大きさで置かれる。次に、前記磁場は例えば線形方法で-Hから+Hに変化し、(ここではスカラー、すなわち射影された)磁化が記録される。この磁化曲線は、0.01秒よりも小さいが、1  $\mu$ 秒よりも長く記録されている。この磁化曲線がステップ変化を示している場合には、サイズデルタ(size delta)の第1のウィンドウは、磁化ステップ変化の変曲点に集中的に位置決めされる。同様にサイズデルタのウィンドウは、この第1のウィンドウより下及び上に位置決めされ、必要とされるステップ変化はこれらウィンドウの各々における磁化の変化を決めることにより評価される。

40

【0078】

所与の磁性粒子組成物が必要とされるステップ変化を持っているかは、複雑なやり方で、例えば粒子の大きさ、粒子の大きさの分布、粒子の形状、ニール回転(Neel rotation)に対する減衰コントラスト、磁性材料の形式、この磁性材料組成物の結晶度及び化学量論

50

のような多くの変数に依存している。粒子組成物の粒子の大きさの分布が狭いことが特に重要であることも分かっている。好ましくは、本発明による磁性粒子組成物は狭い粒子の大きさの分布を持ち、ここでこれら粒子の少なくとも50重量%は、平均粒子サイズの $\pm 50\%$ 、好ましくは25%、さらに好ましくは10%の間の粒子の大きさである。好ましくは、指定されるウィンドウ内にある粒子の量は、少なくとも70wt%、好ましくは80wt%及び最も好ましくは90wt%である。特に良好な結果は、実質的に10mTより下、好ましくは5mTより下、さらに好ましくは2mTより下のニール回転を誘導するのに必要な磁場を備える低い磁気異方性を持つモノドメインを用いて得られる。好ましくは、磁性粒子は、20から80ナノメートル、さらに好ましくは25から70ナノメートル、最も好ましくは30から60ナノメートルの平均的な粒子の大きさを持ち、これら粒子の少なくとも50重量%、好ましくは少なくとも60重量%、さらに好ましくは少なくとも70重量%が、この平均的な粒子の大きさの $\pm 10$ ナノメートル間に粒子の大きさを持つ。

10

#### 【0079】

本発明による磁性粒子組成物の他の実施例において、この磁性粒子は、0.001より下の消磁係数を持つ略ニードル形状を持つマルチドメイン粒子である。この磁性粒子組成物は、このニードル形状が不利にならない非医療アプリケーションに特に有用である。さらに他の実施例において、本発明による磁性粒子組成物は、磁性被膜材料で被覆された非磁性コアを有する磁性粒子を有し、前記被膜の厚さは、5から80ナノメートルであり、消磁係数は0.01より小さく、直径は300 $\mu\text{m}$ より下である。さらに、これら他の実施例において、上述したような小さな粒子の大きさの分布を持つことも有利である。これら実施例における磁性粒子の物理パラメータは、良好な撮像特性を達成するために上述されたようなステップ変化の要件を満たすように好ましくは選択される。

20

#### 【0080】

本発明による磁性粒子組成物は、磁性粒子を最初に形成する、例えば第一鉄及び第二鉄イオンを有する溶解液を上述した水酸化ナトリウムを有する溶解液との接触による沈殿物により製造されることができる。原則的に、既知の沈殿処理が用いられる。例えば高速の粉砕機(ball mill)を用いて、パルク材料からこれら粒子を粉砕することも可能である。良好な磁性粒子組成物を得るのに不可欠な次のステップは、粒子の選択及び分離である。最初のステップは、フィルタリング及び/又は遠心分離方法により、大きさを選択する処理を実行することである。次のステップは、例えば振動する勾配磁場を用いて、粒子の磁気特性に基づいて選択処理を行うことである。

30

#### 【0081】

上述した明細書、特許請求の範囲、図面に開示される本発明の特徴は、様々な実施例において個々に及び如何なる所望の形式の両方で実施するのに必要不可欠である。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0082】

【図1】放射及び検出ユニットを用いて勾配磁場における検査対象物を概略的に示す。



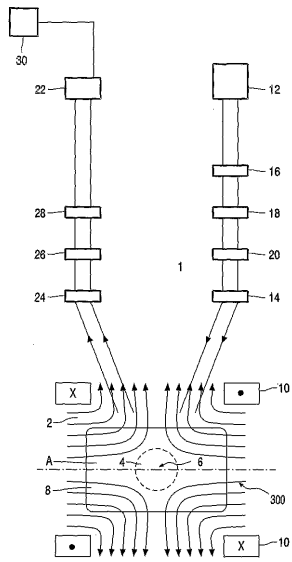


FIG.

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|  |   |  |
|--|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER<br>IPC 7 A61B5/00 A61B5/06 A61K49/18   |   | International Application No.<br>PCT/IB2004/050443               |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |   |  |
| B. FIELDS SEARCHED<br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 A61B A61K   |   |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  |   |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPQ-Internal   |   |  |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT   |   |  |
| Category   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
| P, A   | EP 1 304 542 A (PHILIPS CORP INTELLECTUAL PTY ; KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV (NL))<br>23 April 2003 (2003-04-23)<br>paragraphs [0016] - [0018], [0020], [0029], [0034], [0058], [0060]          | 12-23  |
| X  | US 4 537 861 A (ELINGS VIRGIL B ET AL)<br>27 August 1985 (1985-08-27)<br>column 6, line 9 - column 8, line 2<br>column 10, line 46 - column 11, line 22<br>column 15, line 8 - column 17, line 29 | 12-15,<br>17-23  |
| A  | US 5 794 622 A (CHOPP MICHEAL ET AL)<br>18 August 1998 (1998-08-18)<br>column 1, line 45 - column 2, line 42  | 12   |
| A  | US 6 216 540 B1 (ZACH REUVEN D ET AL)<br>17 April 2001 (2001-04-17)<br>abstract   | 12   |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.   |   |  |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"Z" document member of the same patent family |   |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>9 September 2004  |   | Date of mailing of the international search report<br>12.01.2005 |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016   |   | Authorized officer<br>Lohmann, S                                 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2004/050443

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-11, 35, 37  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-23

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/1B2004/050443

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

## 1. claims: 1-23

A method for the spatially resolved determination of properties or state variables and/or their change in an examination area comprising the step of and means for, respectively, generating magnetic fields, irradiating electromagnetic radiation and detecting reflected and/or scattered electromagnetic radiation.

---

## 2. claims: 24-35

Optical contrast composition, process for its manufacture and its use, which composition comprises optical contrast particles having anisotropic optical properties and which particles comprise magnetic particles or a coating of a magnetic material.

---

## 3. claims: 36-38

Magnetic particle composition having a particular magnetization curve, its use and optical contrast composition having such magnetic particles.

---

International Application No. PCT/182004/050443

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 1-11, 35, 37

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB2004/050443

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 1304542                                | A  | 23-04-2003          | DE 10151778 A1             | 08-05-2003          |
|   |    |                     | CN 1412550 A               | 23-04-2003          |
|   |    |                     | EP 1304542 A2              | 23-04-2003          |
|   |    |                     | JP 2003199767 A            | 15-07-2003          |
|   |    |                     | US 2003085703 A1           | 08-05-2003          |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |
| US 4537861                                | A  | 27-08-1985          | CA 1214991 A1              | 09-12-1986          |
|   |    |                     | EP 0117988 A1              | 12-09-1984          |
|   |    |                     | JP 59147266 A              | 23-08-1984          |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |
| US 5794622                                | A  | 18-08-1998          | US 5305751 A               | 26-04-1994          |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |
| US 6216540                                | B1 | 17-04-2001          | US 5999836 A               | 07-12-1999          |
|   |    |                     | US 6345194 B1              | 05-02-2002          |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100122769

弁理士 笛田 秀仙

(72)発明者 グライヒ ベルンハルド

ドイツ連邦共和国 5 2 0 6 6 アーヘン ヴァイスハウス ストラッセ 2 フィリップス インテレクチュアル プロパティ アンド スタンダーズ ゲーエムベーハー

Fターム(参考) 2G043 AA03 BA16 DA02 EA01 EA14 GA07 GB13 HA05 HA07 HA12

JA01 KA01 KA02 KA03 KA09 LA03

4C027 AA10 BB05

4C061 BB08 BB10 CC06 GG01 HH51

4C085 HH01 JJ03 KA28 LL18

## 【要約の続き】

## ステップ

を用いて行う方法に関する。その上、本発明は本発明はさらに、本発明による装置を用いたこれら特性及び状態変数の空間分解を決定する方法にも関する。本発明はさらに、磁性粒子を撮像するための改善された特性を持つ磁性粒子組成物と、光学コントラスト組成物とにも関する。

|                |  |         |            |
|----------------|--|---------|------------|
| 专利名称(译)        | <无法获取翻译>   |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">JP2006524533A5</a>   | 公开(公告)日 | 2010-12-24 |
| 申请号            | JP2006506848   | 申请日     | 2004-04-15 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 皇家飞利浦电子股份有限公司  |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | 皇家飞利浦电子股份有限公司的Vie  |         |            |
| [标]发明人         | グライヒベルンハルド   |         |            |
| 发明人            | グライヒ ベルンハルド  |         |            |
| IPC分类号         | A61B1/00 A61B1/06 A61B5/05 G01N21/64 A61K49/00   |         |            |
| CPC分类号         | A61B5/05 A61B5/0515 A61K49/0002 A61K49/001 A61K49/1818   |         |            |
| FI分类号          | A61B1/00.300.D A61B1/06.A A61B5/05.A G01N21/64.F A61K49/00.A   |         |            |
| F-TERM分类号      | 2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/DA02 2G043/EA01 2G043/EA14 2G043/GA07 2G043/GB13 2G043/HA05 2G043/HA07 2G043/HA12 2G043/JA01 2G043/KA01 2G043/KA02 2G043/KA03 2G043/KA09 2G043/LA03 4C027/AA10 4C027/BB05 4C061/BB08 4C061/BB10 4C061/CC06 4C061/GG01 4C061/HH51 4C085/HH01 4C085/JJ03 4C085/KA28 4C085/LL18 |         |            |
| 代理人(译)         | 宫崎明彦   |         |            |
| 优先权            | 2003101015 2003-04-15 EP   |         |            |
| 其他公开文献         | JP2006524533A<br>JP4890242B2   |         |            |

#### 摘要(译)

本发明涉及在检查对象的检查区域中确定机械，物理，化学和/或生物特性或状态变量的空间分辨率和/或确定机械，物理，化学和/或生物学特性或状态变量的变化 a ) 将磁性颗粒放置在检查区域的至少一部分中， b ) 检查区域，利用磁场强度的空间分布产生磁场，以产生具有低磁场强度的第一部分区域和具有高磁场强度的第二部分区域， c ) 在具有低磁场强度的第一部分区域中，使得至少一些所述磁性粒子振荡或旋转至少部分地产生舀出的振动或旋转的磁场， d ) 使用至少一个辐射源用电磁辐射照射检查区域，和 e ) 检测使用至少一个检测器反射和/或散射的所述电磁辐射，并测量所述反射和/或散射电磁辐射的强度，吸收和吸收和/或偏振测定步骤 例如。此外，本发明还涉及使用根据本发明的装置确定这些性质和状态变量的空间分辨率的方法。本发明还涉及具有改进的磁性颗粒成像性能的磁性颗粒组合物和光学对比组合物。