

(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2015-528100

(P2015-528100A)

(43) 公表日 平成27年9月24日(2015.9.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>G01N 29/24</b> (2006.01)	G01N 29/24	2G043
<b>A61B 8/13</b> (2006.01)	A61B 8/13	2G047
<b>A61B 1/04</b> (2006.01)	A61B 1/04 370	2H052
<b>A61B 8/12</b> (2006.01)	A61B 8/12	4C161
<b>G01N 29/06</b> (2006.01)	G01N 29/06	4C601
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-516470 (P2015-516470)  
 (86) (22) 出願日 平成24年6月11日 (2012.6.11)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年2月10日 (2015.2.10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/002466  
 (87) 国際公開番号 W02013/185784  
 (87) 国際公開日 平成25年12月19日 (2013.12.19)

(71) 出願人 513311871  
 ヘルムホルツ ツェントルム ミュンヘン  
 ドイツェス フォルシュングスツェント  
 ルム フュア ゲスントハイト ウント  
 ウンベルト ゲゼルシャフト ミット ベ  
 シュレンクテル ハフツング  
 ドイツ連邦共和国, 85764 ノイヘル  
 ベルク, インゴルシュテットアー ラント  
 シュトラーセ 1  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100102819  
 弁理士 島田 哲郎  
 (74) 代理人 100123582  
 弁理士 三橋 真二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 対象物を撮像するための撮像システムと方法

## (57) 【要約】

【課題】検査対象の対象物(1)、特に、生体対象物を撮像するための撮像器械(100)は、対象物(1)の照明のために配置されている光源装置(10)と、対象物(1)の照明にตอบสนองして、対象物(1)により出射される光の検出のために配置されている光検出器装置(20)と、対象物(1)の照明にตอบสนองして、対象物(1)において生成される音響信号を収集するために配置されている音響検出器装置(30)と、対象物(1)の光学画像と音響画像を再構築するために配置されている画像再構築装置(40)と、音響画像の撮像特性であって、音響画像の空間解像度と撮像深度の少なくとも1つを含んでいる撮像特性を調整可能な解像度適合装置(50)と、を備えている。更に、検査対象の対象物(1)、特に、生体対象物を撮像するための撮像方法が記述される。

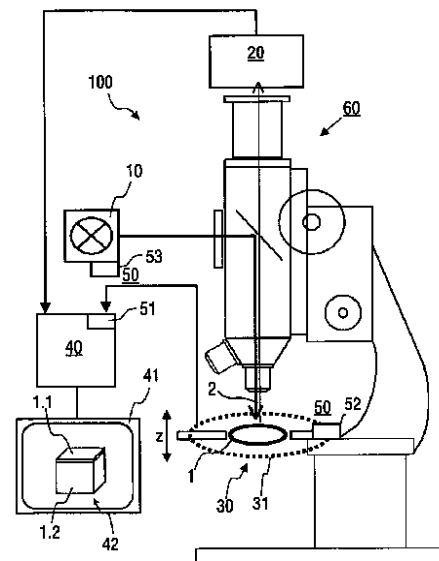


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

検査対象の対象物（１）、特に、生体対象物を撮像するための撮像器械（１００）であり、

前記対象物（１）の照明のために配置されている光源装置（１０）と、

前記対象物（１）の前記照明に応答して、前記対象物（１）により出射される光の検出のために配置されている光検出器装置（２０）と、

前記対象物（１）の前記照明に応答して、前記対象物（１）において生成される音響信号を収集するために配置されている音響検出器装置（３０）と、

前記対象物（１）の光学画像と光音響画像を再構築するために配置されている画像再構築装置（４０）と、を備え、

前記光音響画像の撮像特性であって、前記光音響画像の空間解像度と撮像深度の少なくとも１つを含んでいる撮像特性を調整可能な解像度適合装置（５０）を特徴とする撮像器械。

**【請求項 2】**

前記解像度適合装置（５０）は、前記対象物または前記対象物の一部の光学、音響、および／または幾何学的特性に従って、前記光音響画像の前記撮像特性を調整するために配置されていることを特徴とする請求項 1 に記載の撮像器械。

**【請求項 3】**

前記解像度適合装置（５０）は、前記収集される音響信号に、得られる前記撮像特性に従って選択される少なくとも１つの種類の周波数フィルタリングを受けさせるために配置されているフィルタリングユニット（５１）を含んでいることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の撮像器械。

**【請求項 4】**

前記フィルタリングユニット（５１）は、前記収集される音響信号に、フーリエドメインフィルタリングまたはウェーブレットドメインフィルタリングを受けさせるために配置されていることを特徴とする請求項 3 に記載の撮像器械。

**【請求項 5】**

前記解像度適合装置（５０）は、前記音響検出器装置（３０）または前記音響検出器装置（３０）の一部を前記対象物（１）に対して動かすために配置されている駆動ユニット（５２）を含んでいることを特徴とする請求項 1 ～ 4 の何れか一項に記載の撮像器械。

**【請求項 6】**

前記音響検出器装置（３０）は、前記対象物（１）に対して可動な少なくとも１つの検出器要素（３１）を備え、

前記駆動ユニット（５２）は、前記少なくとも１つの検出器要素（３１）を、直線または曲線、特に、円周に沿って、および／または平面または曲面、特に、円筒面または球面に沿って動かすために配置されていることを特徴とする請求項 5 に記載の撮像器械。

**【請求項 7】**

前記解像度適合装置（５０）は、前記対象物（１）の前記照明に、得られる前記光音響画像の前記撮像特性に従って選択される所定の入力変調を受けさせるために配置されている光源変調ユニット（５３）を含んでいることを特徴とする請求項 1 ～ 6 の何れか一項に記載の撮像器械。

**【請求項 8】**

前記光源変調ユニット（５３）は、周波数変調、特に、チャープ変調、振幅変調、位相変調、およびデジタル変調の少なくとも１つを含んでいる前記入力変調を行うように適合されていることを特徴とする請求項 7 に記載の撮像器械。

**【請求項 9】**

前記入力変調は、線形、対数、正弦波状、正形状、および三角形状周波数変調の少なくとも１つを含んでいることを特徴とする請求項 8 に記載の撮像器械。

**【請求項 10】**

10

20

30

40

50

前記解像度適合装置（５０）は、走査パターンを前記対象物（１）の前記照明に適用するために配置されている光源走査ユニット（５４）を含んでいることを特徴とする請求項１～９の何れか一項に記載の撮像器械。

【請求項１１】

前記解像度適合装置（５０）は、光学解像度と光音響解像度の間で切り替えるために配置されている切替えユニット（５５）を含んでいることを特徴とする請求項１～１０の何れか一項に記載の撮像器械。

【請求項１２】

前記音響検出器装置（３０）は、前記対象物を通しての複数の角度投射方向に沿って前記音響信号を収集するために配置されていることを特徴とする請求項１～１１の何れか一項に記載の撮像器械。

10

【請求項１３】

前記音響検出器装置（３０）は、前記対象物（１）に近接して、特に、前記対象物（１）の周りに分布されている多数の検出器要素（３１）を有している検出器アレイを備えていることを特徴とする請求項１２に記載の撮像器械。

【請求項１４】

前記多数の検出器要素（３１）は、前記対象物（１）の周りで、直線または曲線、特に、円周、および平面または曲面、特に、円筒面または球面の少なくとも１つの上に位置していることを特徴とする請求項１３に記載の撮像器械。

【請求項１５】

20

前記音響検出器装置（３０）は、

前記対象物（１）の体積測定に関する光音響画像情報が得られる少なくとも１つの非合焦検出器要素と、

光音響画像情報が、前記対象物（１）上または前記対象物（１）内の線上または面上の位置から同時に得られる少なくとも１つの合焦、特に、球面または円筒面合焦検出器要素と、の少なくとも１つを備えていることを特徴とする請求項１～１４の何れか一項に記載の撮像器械。

【請求項１６】

前記画像再構築装置（４０）は、

前記対象物（１）の表面セグメントを示している前記光学画像と、

30

前記対象物（１）の体積セグメントを示している前記光音響画像と、を再構築するために配置されていることを特徴とする請求項１～１５の何れか一項に記載の撮像器械。

【請求項１７】

前記画像再構築装置（４０）は、前記対象物（１）の前記表面セグメントと前記体積セグメントの両者を示している前記光音響画像を再構築するために配置されていることを特徴とする請求項１６に記載の撮像器械。

【請求項１８】

前記光源装置は、

前記対象物（１）の広視野照明と、

前記対象物（１）のパターン化照明、特に、前記対象物（１）上のパターンを走査することによる照明と、

40

前記対象物（１）の単一面照明と、

前記対象物（１）の合焦照明（４）、特に、前記対象物（１）上の光焦点を走査することによる照明と、

前記対象物（１）のペンシルビーム照明（４）と、

前記対象物（１）の、光強度が変化する照明、特に、パルス照明と、

前記対象物（１）の、２つ以上の異なる波長における照明と、の少なくとも１つに対して適合されていることを特徴とする請求項１～１７の何れか一項に記載の撮像器械。

【請求項１９】

前記光源装置は、

50

発光ダイオードと、  
レーザーダイオードと、  
パルスレーザー源と、の少なくとも１つを含んでいることを特徴とする請求項１～１８の何れか一項に記載の撮像器械。

【請求項２０】

前記パルスレーザー源は、前記対象物（１）における多光子吸収に対して適合されていることを特徴とする請求項１９に記載の撮像器械。

【請求項２１】

撮像装置（６０）は、前記対象物（１）により出射される前記光を、前記光検出器装置（２０）上に投射するために配置されていることを特徴とする請求項１～２０の何れか一項に記載の撮像器械。

10

【請求項２２】

前記撮像装置（６０）は、共焦点および／または多光子レーザー走査顕微鏡を備えていることを特徴とする請求項２１に記載の撮像器械。

【請求項２３】

前記光源装置（１０）と、前記光検出器装置（２０）と、前記音響検出器装置（３０）と、は内視鏡装置（２００）に結合されていることを特徴とする請求項１～２２の何れか一項に記載の撮像器械。

【請求項２４】

前記音響検出器装置（３０）は、前記内視鏡装置（２００）の末端部分上に配置されていることを特徴とする請求項２３に記載の撮像器械。

20

【請求項２５】

検査対象の対象物（１）、特に、生体対象を撮像するための撮像方法であって、  
前記対象物（１）を、光源装置（１０）で照明するステップと、  
前記対象物（１）の前記照明に応答して、前記対象物（１）により出射される光を、光検出器装置（２０）で検出するステップと、  
前記対象物（１）の前記照明に応答して、前記対象物（１）において生成される音響信号を、音響検出器装置（３０）で収集するステップと、  
前記対象物（１）の光学画像と光音響画像を、画像再構築装置（４０）で再構築するステップと、を備え、

30

前記光音響画像の撮像特性であって、前記光音響画像の空間解像度と撮像深度の少なくとも１つを含んでいる撮像特性を、解像度適合装置（５０）で調整するステップを特徴とする撮像方法。

【請求項２６】

前記撮像特性調整ステップは、前記対象物または前記対象物の一部の、光学、音響、および／または幾何学特性に従って、前記光音響画像の前記撮像特性を調整することを含んでいることを特徴とする請求項２５に記載の撮像方法。

【請求項２７】

前記撮像特性調整ステップは、前記収集される音響信号に、得られる前記撮像特性に従って選択される少なくとも１つの種類の周波数フィルタリングを受けさせることを含んでいることを特徴とする請求項２５または２６に記載の撮像方法。

40

【請求項２８】

前記撮像特性調整ステップは、前記音響検出器装置（３０）または前記音響検出器装置（３０）の一部を、前記対象物（１）に対して動かすことを含んでいることを特徴とする請求項２５～２７の何れか一項に記載の撮像方法。

【請求項２９】

前記撮像特性調整ステップは、前記対象物（１）の前記照明に、得られる前記光音響画像の前記撮像特性に従って選択される所定の入力変調を受けさせることを含んでいることを特徴とする請求項２５～２８の何れか一項に記載の撮像方法。

【請求項３０】

50

前記撮像特性調整ステップは、走査パターンを前記対象物（１）の前記照明に適用することを含んでいることを特徴とする請求項２５～２９の何れか一項に記載の撮像方法。

【請求項３１】

前記撮像特性調整ステップは、光学解像度と光音響解像度の間で切り替えることを含んでいることを特徴とする請求項２５～３０の何れか一項に記載の撮像方法。

【請求項３２】

前記音響信号は、前記対象物を通しての複数の角度投射方向に沿って収集されることを特徴とする請求項２５～３１の何れか一項に記載の撮像方法。

【請求項３３】

前記音響信号は、前記対象物（１）に近接して、特に、前記対象物（１）の周りに分布されている多数の検出器要素（３１）を有している検出器アレイで収集されることを特徴とする請求項３２に記載の撮像方法。

【請求項３４】

前記多数の検出器要素（３１）は、前記対象物（１）の周りで、直線または曲線、特に、円周、および平面または曲面、特に、円筒面または球面の少なくとも１つの上に位置していることを特徴とする請求項３３に記載の撮像方法。

【請求項３５】

前記画像再構築ステップは、  
前記対象物（１）の表面セグメント（１．１）を示している前記光学画像を再構築することと、

前記対象物（１）の体積セグメント（１．２）を示している前記光音響画像を再構築することと、を含んでいることを特徴とする請求項２５～３４の何れか一項に記載の撮像方法。

【請求項３６】

前記対象物（１）により出射される前記光を、撮像装置（６０）を使用して前記光検出器装置（２０）上に投射するステップを含んでいることを特徴とする請求項２５～３５の何れか一項に記載の撮像方法。

【請求項３７】

前記撮像装置（６０）は、共焦点および／または多光子レーザー走査顕微鏡を備えていることを特徴とする請求項３６に記載の撮像方法。

【請求項３８】

前記生体対象物を内視鏡で検査するステップを含んでいることを特徴とする請求項２５～３７の何れか一項に記載の撮像方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、調査対象の対象物、特に生体対象物を、光学撮像および光音響撮像を利用して撮像するための撮像器械と撮像方法に関する。本発明の適用は、撮像技術、特に医療撮像において利用できる。

【背景技術】

【０００２】

光学撮像および顕微鏡法は、新たな技術が絶えず開発されながら、ほぼ４００年の歴史を有している。光学撮像は、調査対象の生体対象物の細胞および細胞レベル以下の機能と構造を視覚化できる高度に汎用性のある能力を提供するコントラスト機構に基づいて機能する。それに対応して、光学顕微鏡法と撮像は、生物学的研究、例えば、免疫組織化学、生体外での分析評価、または生体内での細胞撮像において大いに利用されている。蛍光の注目せざるを得ない利点は、生体内での機能的および分子レベルのプロセスを染色可能な蛍光標識の強力な部類の最近の開発に反映されている。

【０００３】

非常に多様な光学顕微鏡法によるアプローチが存在している。例として、広視野蛍光顕

10

20

30

40

50

微鏡においては、試料全体が、光源からの光で一様に大量に照射される。光路における試料のすべての部分は同時に励起され、結果としての蛍光が、三次元撮像ができない原因である大きな非合焦 (unfocused) 背景部分を含んで、顕微鏡の光検出器またはカメラにより検出される。これとは対照的に、共焦点 (confocal) 顕微鏡または多光子 (multi-photon) 顕微鏡のような進歩した方法では、点照明を使用して、三次元的組織薄片切取り能力を達成している。例えば、特許文献 1 は、共焦点顕微鏡法の器械を教示しており、この器械は、検出器の前の光学的共役面においてピンホールを使用して焦点の合っていない信号を取り除く。多光子顕微鏡法は、光学焦点において起こる多光子吸収プロセスの選択的検出により同様な効果を達成している。焦点面に非常に近い蛍光発光により生成される光のみが検出可能であるため、空間解像度、特にサンプルの深度方向における空間解像度は、広視野顕微鏡と比較して、合焦 (focused) 方法に対しては相当に良好である。散乱している組織においては、光は限られた深度においてのみ合焦が可能であるので、顕微鏡による観測は通常は、数十から数百ミクロンの試料または深度に限られる。

10

20

30

40

50

#### 【0004】

光学顕微鏡法の大きな欠点は、完全に拡散している組織の数百ミクロンを超えての撮像ができない原因である組織の散乱に対する依存性である。これは、外面の事象のみの撮像を可能にするので、誤った判断に繋がる可能性があり、より深くに位置している構造を調べることができないこともよくある。光学顕微鏡法の深度の制限は、生物学の全領域に大きな影響を及ぼした。共焦点および多光子組織薄片切取り顕微鏡法の出現をもってしても、組織による光子の散乱のために、一般的には 1 ミリメートル未満の組織の薄片しか視覚化できない。組織の、より深くにおいて撮像するためには、(半)透明の試料、つまり、生後数日の魚または虫を使用することが必要である。より深い箇所では撮像するために、ネズミの体内に移植した解剖学的孔 (検査のために外科的にあけた小さな孔) の使用が提案されているが、そのときでも、疾患部の最初の数百ミクロンのみしか視覚化できない。

#### 【0005】

X コンピュータ線断層撮影法の光学的な類似法である光学投射断層撮影法 (OPT) は、より大きい対象物の断層撮影法による撮像のための異なる顕微鏡による方法であり、透明な試料全体を通して光を投射することに基づいている。特許文献 2 は OPT システムを記載しており、このシステムは、徹照 (光線を透過させること) 断層撮影法によるデータを取得するためにサンプルを回転することを利用する。特許文献 3 に記載されている単一面照明顕微鏡法 (SPIM) は類似の方法を教示しており、それにより光学的薄片切取り能力が、薄い光のシートによる試料の照明で提供される。そして、蛍光の検出は照明軸に対して 90° の角度で行われる。

#### 【0006】

より大きな対象物は、OPT により理論的には撮像可能であるが、この方法は、生体内において透明な生体組織、または光学的に組織を「透明にする」ために化学的処置がされた試料にしか適用できない。この形態は、処置が毒性のため、主に固定された試料への適用が制限される。追加的に、この技術の性能は、化学薬品の組織内への透過能力と、光子散乱削減の有効性に依存する。光学的検出に基づく他の方法と同様に、SPIM もまた、完全に散乱している組織の数百ミクロンを超えては透過できない。

#### 【0007】

要約すると、現在の光学顕微鏡法システムと方法においては、達成可能な深度は制限されている。従って、生物学および医療の分野においては、光学顕微鏡法は、外面的な組織の検査のみに制限されている。

#### 【0008】

光音響撮像は、撮像技術の更に成長した分野であり、現在では異なる方法で実現されており、その中には多スペクトル光音響断層撮影法によるアプローチがあり、これにより、蛍光色素および蛍光蛋白、内在細胞発色団および外在的に管理されるプローブおよびナノ粒子のような、光学顕微鏡法と同様なコントラスト機構に基づく撮像が可能になる。光音

響撮像は、生体組織の数センチメートル以内の深さの光学的コントラストの撮像において強力な性能を呈示した。これは、光音響効果が、光学吸収を、光子の散乱に影響されない解像度で視覚化可能なためである。その代わり、光学的コントラストと標識は、超音波解像度で視覚化される。高度の照明システム、高周波数検出器、および再構築方法を使用して、現在達成されている光音響撮像の品質は、完全に散乱している組織の数ミリメートル以内の高解像度撮像に対して高い潜在能力を既に示している。

【0009】

光音響撮像は組織の散乱に影響されず、相対的に高い（中間視的）解像度で、より深い位置の組織における光学顕微鏡法の適用様式を拡張可能である。しかし、相当な進展にも拘わらず、現在の中間視的な光音響撮像の実現は、達成可能な空間的解像度において依然として制限されている。従って、直径が5から7mm未満の試料は、良好な画質で撮像することができない。三次元的撮像に対しては、走査時間が1時間以上にも及ぶこともあり得る。サンプルの設置は経験を必要とし、不十分なホルダーにより複雑であった。また、走査の間は、試料の光学画像を得られないため、試料の設置を更に複雑にしていた。

10

【0010】

Zhang他は共焦点顕微鏡法と光音響撮像の組み合わせを提案している（「Opt. Express」vol. 18, 2010, p. 1278~1282, 特許文献4, および特許文献5）。Zhang他によれば、対象物の光学画像と光音響画像の両者が再構築される。光学画像は共焦点顕微鏡法の装備で収集され、一方、光音響画像は単一検出器要素または検出器アレイにより収集される。共焦点顕微鏡法の装備は本質的に、対象物の合焦照明を必要とする。生体対象物の散乱特性により、合焦照明は、対象物の表面の薄片に限定される。Zhang他により得られる光音響画像もまた、対象物の表面の薄片に限定される。光音響画像は、合焦照明が提供される領域に限定される。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】米国特許第3,013,467号明細書

【特許文献2】米国特許第8,014,063号明細書

【特許文献3】米国特許出願2007/0109633号明細書

【特許文献4】米国特許第8,016,419号明細書

【特許文献5】米国特許出願2010/0249562号明細書

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の目的は、従来の撮像技術の制限を回避可能な改良された撮像器械と、改良された撮像方法を提供することである。特に、本発明の目的は、光学顕微鏡法の透過限界を超える撮像を可能にし、および/または光音響撮像が、検査対象の対象物のある表面の薄片に制限されることを回避する改良された撮像技術を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

これらの目的は、独立請求項の特徴を備える撮像器械と撮像方法により解決される。本発明の利点のある実施の形態と適用は、従属請求項において定義される。

40

【0014】

本発明の第1形態によれば、検査対象の対象物、特に、生体対象物を撮像するための撮像器械が提案される。該撮像器械は、対象物の照明のために配置されている少なくとも1つの光源を含んでいる光源装置と、対象物の照明に应答して、対象物において生成される光、例えば、出射、反射および/または散乱される光の検出のために配置されている光検出器装置と、対象物の照明に应答して、対象物において生成される音響信号を収集するために配置されている音響検出器装置と、対象物の光学画像と光音響画像の両者の再構築のために配置されている画像再構築装置と、を備えている。光学画像の空間解像度は、

50

光学システム、つまり、光源装置、光検出器装置、および／または光学撮像装置の特性に依存する。特に、光学顕微鏡法における解像度は、採用されている光学撮像装置および／または光源装置の光学機器、つまり、採用されているレンズの開口数、幾何学的特性、および波長に典型的に依存する。光音響画像の空間解像度は、照明システム、音響検出システム、および／または音響検出システムの幾何学的配置の少なくとも１つの特性に依存する。特に、光音響撮像においては、解像度は、採用されている超音波周波数成分により適合可能である。例として、異なる周波数の検出器を採用できる。一般的に、本発明によれば、撮像器械は、光音響画像の撮像特性を調整するように適合されている解像度適合装置を備えており、この撮像特性には、光音響画像の空間解像度および／または撮像深度が含まれている。

10

**【 0 0 1 5 】**

本発明の第２の形態によれば、検査対象の対象物、特に、生体対象物を撮像するための撮像方法が提案される。該撮像方法は、対象物を光源装置で照明するステップと、対象物の照明に応答して、対象物から出射される光を検出するステップと、対象物の照明に応答して、対象物において生成される音響信号を収集するステップと、対象物の光学画像と光音響画像の両者を再構築するステップと、を含んでいる。本発明によれば、該撮像方法は、光音響画像の空間解像度および／または撮像深度を含む、光音響画像の撮像特性を調整するステップを更に備えている。好ましくは、本発明の撮像方法は、本発明の上記の第１の形態に係る撮像器械で実現される。

20

**【 0 0 1 6 】**

特に、本発明は、ハイブリッド光学および光音響撮像器械と方法を提供するアプローチに基づいており、該器械と方法は、対象物、特に、生体対象物の、好ましくは顕微鏡による光学撮像と、対象物の光音響撮像の両者を行うように構成されている。特に、対象物の顕微鏡光学画像は、典型的には数ミクロン未満の高解像度で、光学顕微鏡法の透過限界内で得ることが可能である。更に、典型的には数ミクロンから数十ミクロンの、より低い解像度の光音響画像を、光学顕微鏡法の透過限界を超えて、対象物の領域から得ることが可能である。光音響撮像の典型的な解像度は、一方では光学顕微鏡法撮像の解像度と、他方では、人間の目で見ることが可能な巨視的構造の間であるので、光音響撮像により達成される典型的な解像度は、中間視的解像度とも称される。

30

**【 0 0 1 7 】**

従って、本発明は、画像の新しい部類が収集される新しい撮像様式を画定する、（微視的）光学および光音響撮像の組み合わせを提供する。本発明の特に重要な特徴は、超音波回折限界画像が、光学画像に加えて生成可能であり、光学顕微鏡法の技術ではアクセスできない寸法の試料、または深度へのハイブリッドシステムの適用性を拡大するということである。本発明の更なる重要な形態は、深度と共に変化する解像度の画像を生成可能であるということであり、好ましくは、ハイブリッドシステムの特性と、所望する撮像深度との間の最適なインタフェースを取る、つまり、ハイブリッドシステムの特性を、所望する撮像深度に最適に適合することにより生成可能であるということである。このようにして、光学解像度は、高周波光音響解像度に徐々に取って代わることが可能であり、高周波光音響解像度は組織における超音波の伝搬（回折、屈折、分散）の物理的原理に従って、深い深度または大きな試料の体積において更に減少する。このアプローチは、生成される画像上で多数の多様な特徴を組み合わせるために採用可能であり、深度＞１mmにおける高解像度細胞撮像と、対応する宿主組織の視覚化の組み合わせ、自然コントラストと誘発コントラストの視覚化の組み合わせ、例えば、蛍光またはナノ粒子と、散乱している組織の深い箇所での三次元細胞追跡アプリケーションの組み合わせなどが可能である。

40

**【 0 0 1 8 】**

特に、本発明は、光学撮像と共に実現される光音響原理を利用して、多数の波長における多様な光学コントラスト（吸収、蛍光発光）を撮像可能な汎用性の高いシステムと、現在の光学顕微鏡による方法で可能な深度を超えての高解像度撮像を提供できる能力を提供する。

50



## 【 0 0 1 9 】

本発明の他の重要な形態は、同一のコントラストを、考慮されている撮像方法の解像度と深度を変えることにより視覚化可能であるということである。これは、光学撮像により撮像される同一の光吸収部分、例えば、同一の蛍光色素を解像可能な多スペクトル光音響断層撮影法の原理を採用することにより達成可能である。従って、解像度と深度が変化するがコントラストが同一な画像を達成可能である。加えて、ハイブリッド法は、ナノ粒子を使用する光学方法による蛍光画像や、光音響方法による血管画像などのような、ハイブリッドの実現において考慮される各態様に特有なコントラストも付加することが可能である。

## 【 0 0 2 0 】

本発明は、光学顕微鏡法の透過深度を相当に改良するだけでなく、数百ミクロンの深度（直径）および数ミクロンの解像度の試料から、直径が5 mm以下で解像度が30  $\mu\text{m}$ 未満の試料まで、広帯域のトランスデューサから採用した周波数領域を適合することにより、つまり、音響検出器装置のいわゆる周波数応答を適合することにより、または、考えられる異なる周波数に対して異なる音響検出器を利用することによってさえも、深度による解像度を適合可能である。光音響撮像は、生体組織の数センチメートル以内の深度の光学コントラストの撮像を可能にする。これは、光音響効果が、光子の散乱に影響されない解像度で光学吸収を視覚化可能であるからである。その代わり、光学コントラストと標識は超音波解像度で視覚化される。例えば、大人のネズミのような、小さな動物の全身の断面の撮像が可能である。高度の照明システムと、高周波検出器と、再構築法を使用すれば、達成される光音響撮像品質は、完全に散乱している組織の数ミリメートル以内の中間視的解像度の撮像をもたらす。光音響撮像は組織の散乱に影響されないもので、相対的に高い、つまり中間視的解像度で、組織内の、より深い箇所での光学顕微鏡法の適用様式を拡張可能である。

## 【 0 0 2 1 】

「中間視的撮像」および「中間視」という用語は、ハイブリッド光学／光音響方法および器械で得られる光音響画像の空間解像度が、音響検出器装置の少なくとも1つの超音波検出器の回折限界解像度により確立されることを意味しており、前記解像度は、典型的には、数ミクロン（ $\mu\text{m}$ ）から数十ミクロン（ $\mu\text{m}$ ）の範囲である。これは一般的に、共焦点または2光子顕微鏡法のような、断面顕微鏡法を仮定した散乱のない試料（深度）または散乱媒体における回折限界光学的アプローチと比較して減少された解像度という結果になるが、それでも、例えば、拡散された試料における深い箇所にある組織の撮像に適用される蛍光分子断層撮影法のような巨視的光学断層撮影法の場合よりも相当に良好である。

## 【 0 0 2 2 】

解像度が回折限界光学焦点により決定され、一方、散乱する組織における光学的合焦能力により、撮像深度が約数百 $\mu\text{m}$ に制限されるZhang他による撮像技術とは反対に、本発明により提案されているような光音響撮像の空間解像度および／または撮像深度の調整は、撮像システムを、検査対象の対象物に適合させることを可能にする。結果として、本発明は、光学顕微鏡法の撮像深度を、「多機能一体型」の撮像システムおよび方法において、更に深い中間視的様式にまで拡張することを可能にし、そのため、外面的な顕微鏡による撮像における光学解像度から、組織内のより深い箇所での光音響撮像における超音波解像度まで変化する解像度を提供する。

## 【 0 0 2 3 】

本発明の好適な実施の形態においては、音響検出器装置は、対象物の光音響画像の空間解像度が、音響検出器装置の特性、特に、音響検出器装置の空間構成、周波数応答および／または動きにより決定されるように配置される。これらにより、光音響画像の空間解像度および／または透過深度を、光学撮像装置の特性とは無関係に達成可能である。音響検出器装置の空間構成は、例えば、音響検出器装置の1つ以上の感知表面の形状、および／または1台以上の音響検出器装置の、検査対象の対象物に対する空間的配置であってもよい。追加的に、または代替として、光音響画像の空間解像度は、音響検出器の周波数応

答により決定されてもよく、その場合、音響検出器により生成される信号は、検出される音波および／または超音波の周波数に依存する。好ましくは、音響検出器は、検出される光音響信号の正確な形状が、例えば、数MHzから数十MHzまでの広帯域検出により保存されるように超広帯域応答を有するべきである。追加的に、または代替として、光音響画像の空間解像度を、検査対象の対象物に対する音響検出器の動きにより構成することも可能である。

#### 【0024】

都合の良いことに、単独で、または組み合わせて実現可能な、解像度適合装置の種々の変形例が存在している。

#### 【0025】

このため、本発明の好適な実施の形態によれば、解像度適合装置は、収集される音響信号に、得られる撮像特性に従って選択される少なくとも1つの種類の周波数フィルタリングを受けさせるために配置されているフィルタリングユニットを含んでいる。都合の良いことに、下記のフィルタリングモードの少なくとも1つを提供可能である。光音響画像を、高解像度(15 $\mu$ mから30 $\mu$ m)で、対象物内の数mmの浅い撮像深度で収集する場合は、高周波数、例えば、30MHzから60MHzの範囲の高周波数を有している音響信号が画像再構築装置に送信される。代替として、光音響画像を、低解像度(100 $\mu$ mから200 $\mu$ m)で、対象物内の1cm以上の深い撮像深度で収集する場合は、低周波数、例えば、5MHzから10MHzの範囲の低周波数を有している音響信号が画像再構築装置に送信される。このようにして、フィルタリングユニットは、本発明の解像度調整を提供する。特に好適には、フィルタリングユニットは、多解像度解析を行い、同時に、拡大縮小が可能な解像度および深度の光音響画像を達成するために、収集される光音響信号に、ウェーブレット(wavelet)ドメインフィルタリングを受けさせるために配置される。

#### 【0026】

本発明の更なる好適な実施の形態によれば、解像度適合装置は、音響検出器装置、または音響検出器装置の一部を対象物に対して動かすために配置されている駆動ユニットを含んでいる。例として、音響検出器装置は、対象物に対して可動な1つの単一または多数の検出器要素を備えることができる。代替として、駆動ユニットを、少なくとも1つの検出器要素を、直線または曲線、特に、円周に沿って、および／または平面または曲面、特に、円筒面または球面に沿って動かすために配置可能である。このため、本発明の好適な変形例では、音響検出器装置は、検査対象の対象物に対して可動、または動かされる少なくとも1つの検出器要素を備えている。1つのみの、または少数の検出器要素しか設けられていなくても、高品質の中間視的光音響画像をこのようにして得ることが可能である。

#### 【0027】

本発明の更なる好適な実施の形態によれば、解像度適合装置は、対象物の照明に、得られる光音響画像の撮像特性に従って選択される所定の入力変調を受けさせるために配置されている光源変調ユニットを含んでいる。特に好適には、入力変調は、周波数変調、特に、チャープ変調、振幅変調、位相変調、およびデジタル変調の少なくとも1つを含んでいる。好適な例としては、入力変調は、線形、対数、正弦波状、正形状、および三角形周波数変調を含むことができる。本発明の特に好適な形態によれば、照明装置は、光音響応答を生成するために、少なくとも1つの強度可変要素を有している。この目的のために、光源装置は、ミラー、検流計、または他の動く部品とレンズのような光学的反射および屈折構成要素を含むことができる。

#### 【0028】

本発明の更なる好適な実施の形態によれば、解像度適合装置は、走査パターンを対象物の照明に適用するために配置されている光源走査ユニット、および／または、光学解像度と光音響解像度の間で、例えば、照明を合焦状態から、より低いレベルの合焦状態に、そしてワイドビームに適合することで、代わりに音響解像度を使用するように切り替えるた

10

20

30

40

50

めに配置されている切替えユニットを含んでいる。

【0029】

光音響画像の解像度を調整することに関する更なる利点は、音響検出器装置が、対象物を通しての複数の角度投射方向（視野角）に沿って音響信号を収集するために配置されていれば得ることが可能である。都合の良いことに、サンプルから、異なる投射方向（視野角）において光音響信号を得るために超音波検出器を、特に、断層撮影法と組み合わせで配置することにより、高解像度画像を得ることが可能である。その最も簡単な形状においては、音響画像は、球面合焦検出器を、撮像対象物に沿って走査することにより、および遅延和アルゴリズムを使用する画像形成により得ることが可能である。代替として、本発明の特に好適な実施の形態によれば、音響検出器装置は、対象物に近接して、特に対象物の周りに分布されている多数の検出器要素を有している検出器アレイを備えている。本実施の形態によれば、典型的な微視的透過深度を超える、中間視的光音響撮像が、容易かつ信頼できる方法で可能になる。

10

【0030】

更に、多数の検出器要素を対象物の周りで、直線、または曲線、特に、円周、および、平面または曲面に、特に、円筒面または球面の少なくとも1つの上に位置させることが可能である。これにより、典型的な微視的透過深度を超える、中間視的光音響撮像が、容易かつ信頼できる方法で可能になる。

【0031】

好ましくは、中間視的撮像装置は、照明パターンに対応する多数の位置および方向からの超音波検出を行う。多数の位置における検出を達成するために、検出器アレイを使用することが可能で、単一音響検出器を多数の位置において走査させるか、またはアレイと走査方法を組み合わせる。それぞれの場合において、光源装置は静止していることが可能であり、または走査させることが可能であり、および/または検査対象の対象物は、動かすことも、静止させていることも可能である。

20

【0032】

本発明の他の有利な特徴によれば、音響検出器装置は、対象物の体積測定に関する光音響画像情報が得られる少なくとも1つの非合焦検出器要素を備えることができる。非合焦検出器要素により、合焦検出器により検出可能な波と比較して、対象物の、より大きな体積で生成される音波および/または超音波が検出可能である。これにより、断層撮影の方法で、より正確な体積測定に関する光音響画像情報を得ることが可能である。

30

【0033】

代替として、または追加的に、音響検出器装置は、光音響画像情報が、対象物上または対象物内の直線上、または平面上の位置から同時に得られる、少なくとも1つの合焦、特に、球面または円筒面合焦検出器要素を備えている。好ましくは、球面合焦検出器要素は、対象物上または対象物内の、小さな、例えば、点状、円または楕円形状の領域から出射される音響波を検出するために配置され、および/または、球形状の感知検出器表面を備えている。円筒面合焦検出器要素は、対象物上または対象物内の直線形状領域から出射される音響波を検出するために配置され、好ましくは、円筒形状感知検出器表面を備えている。これにより、高品質の光音響画像が、対象物上または対象物内の特に選択可能な位置、特に、点、線および/または平面それぞれから、容易かつ信頼できる方法で得ることが可能である。代替として、撮像対象物を、音響検出器を静止させておいて、回転することが可能である。この特別な実施の形態は、光音響断層撮影法を、例えば、光学投射断層撮影法（OPT）または、サンプルの回転が通常は必要不可欠である中間視的蛍光断層撮影法と組み合わせるときに都合がよい。従って、本発明の特に好適な実施の形態では、画像処理装置は、超音波空間解像度の、対象物の断層撮影法による光音響画像を生成するように構成されている。

40

【0034】

特に好適には、音響検出器装置は、多数の合焦検出器要素を有する検出器アレイを備えている。検出器要素は、空間における所定の位置、例えば、二次元パターンや、円のよう

50

な基準線、または円筒面または球面に沿って位置している。二次元表面の組み合わせのハイブリッドの実現は、ある撮像の利点ももたすことができる。従って、検出器要素はこのようにして、対象物の周りに分布されることになる。本発明の適用によっては、検出器要素を、対象物の表面上、または、円筒形または円形の搬送装置または他の搬送装置のような搬送装置上に配置可能である。多数の検出器要素を使用することは、例えば、リアルタイムの光音響断層撮影画像を達成するための光音響データの同時収集という点において利点である。

#### 【0035】

代替として、音響検出器装置は、対象物に対して可動な少なくとも1つの検出器要素を備えることができる。本実施の形態は、最適な断層撮影データ収集のための、対象物に対する検出点の位置の最適適合の点において利点を有することが可能である。少なくとも1つの検出器要素は、ある基準の表面に沿って、例えば、平行移動および/または回転のように動かすことが可能である。

10

#### 【0036】

本発明の更なる好適な実施の形態によれば、画像再構築装置が、対象物の異なる部分（セクション、セグメント）の再構築のために配置されている。好ましくは、光学画像は、対象物の第1セグメントから得ることが可能または得られ、光音響画像は、対象物の少なくとも1つの第2セグメントから得ることが可能または得られる。対象物の第1セグメント（外面セグメント、表面セグメント）は対象物の表面または表面の近くに位置し、一方、対象物の少なくとも1つの第2セグメント（体積セグメント）は対象物内で延伸されており、対象物の表面からある有限な距離に位置している。しかし、第2セグメントは第1セグメントを含むことができる。2つのセグメントのうちの少なくとも1つ撮像することにより、2つの画像が得られる。つまり、光学解像度で、対象物の外面セグメントから1つの光学画像、特に、光学微視的画像と、対象物内に位置し、好ましくは、外面セグメントからの撮像光学画像に隣接またはその撮像光学画像を含んでいる少なくとも1つの第2セグメントからの1つの中間視的光音響画像が得られる。撮像光学画像情報と光音響画像情報を組み合わせることにより、ハイブリッド光学/光音響画像を得ることが可能で、ハイブリッド光学/光音響画像の第1部分は光学画像のみを含み、ハイブリッド光学/光音響画像の第2部分は、対象物の光音響画像のみを含んでいる。

20

#### 【0037】

本実施の形態の特に好適な構成においては、光音響画像は、対象物の第1および第2セグメントから得ることが可能である。この構成では、第1光学画像、特に、光学解像度の、対象物の外面セグメントからの光学微視的画像が得られ、外面セグメントと、対象物内に位置しているセグメントの両者からの第2中間視的光音響画像が得られる。従って、組み合わせられたハイブリッド光学/光音響画像の第1部分は、対象物の光学画像と光音響画像の両者を含み、ハイブリッド光学/光音響画像の第2部分は、対象物の光音響画像のみを含んでいる。

30

#### 【0038】

本発明の好適な実施の形態によれば、解像度適合は、対象物の、または対象物の一部の光学、音響、および/または幾何学的特性に従って、少なくとも1つの第2セグメントの光音響撮像を調整するために実現される。

40

#### 【0039】

本発明の更なる好適な実施の形態においては、光源装置は、対象物の広視野照明と、対象物のパターン化照明、特に、対象物上のパターンを走査することによる照明と、対象物の単一面照明と、対象物の合焦照明、特に、対象物上の光焦点を走査することによる照明と、対象物のペンシルビーム照明と、対象物の、光強度が変化する照明、特に、パルス照明と、対象物の、2つ以上の異なる波長における照明と、の少なくとも1つに対して適合されている。広視野照明では、検査領域をカバーする対象物の表面領域が均一に照明される。それぞれの照明に応じて、パターン化または合焦照明は、対象物の表面領域上に、パターン化または合焦光の視野分布を生成し、その分布は、パターンまたは光焦点を

50

走査することにより、時間変化させることが可能である。面照明は、狭く画定される体積または照明された薄片を選択することにより、中間視的光音響撮像における利点を示す。

【0040】

更に、対象物の照明の光強度を変えることにより、対応する音響波が対象物から出射され、この音響波は音響検出器装置により検出可能である。好ましくは、光強度の時間変動は、可変照明に応じて、音響波が生成され、この音響波が音響検出器により効率よく検出可能なように選択される。好ましくは、光強度は、周期的パルスが得られるように変動可能である。更に、2波長以上の異なる波長において対象物を照明することが可能であり、これにより、例えば、生体標識の存在により、対象物の異なる光子励起/吸収特性に関する画像または情報が得られる。異なる照明プロフィールおよび形状、つまり、広視野、パターン化、単一面、合焦、およびペンシルビームの照明の好適な実現と特別な利点を下記に詳述する。好ましくは、光源装置は、少なくとも1つの発光ダイオード、少なくとも1つのレーザーダイオード、および/または少なくとも1つのパルスレーザー源を含んでいる。パルスレーザー源は好ましくは、多光子吸収により対象物において吸収可能な照明光を生成するように適合されている。

10

【0041】

本発明の更なる利点のある実施の形態によれば、撮像器械は撮像装置、好ましくは顕微鏡装置を含み、この装置は、対象物により出射される光を、光検出器装置上に投射するように構成されている。好ましくは、撮像装置は光学顕微鏡である。顕微鏡は、対物レンズと、接眼レンズと、サンプル照明のための光学システムを備えることができる。好ましくは、光学顕微鏡は、共焦点および/または多光子レーザー走査顕微鏡である。本発明に係る光音響撮像装置を、このタイプの光学顕微鏡と組み合わせると、システムの撮像範囲を、光学顕微鏡法の透過限界を超えて相当に拡張する。特に、音響検出器装置が、対象物の光音響画像の空間解像度が、音響検出器装置の特性によって決められるように配置されているときは、中間視的光音響画像の解像度は、光学顕微鏡装置により制限されず、従って、独立して且つ適切に選択可能である。

20

【0042】

有力な組み合わせは、共焦点または2光子レーザー走査顕微鏡法をハイブリッドシステムにおいて使用することである。共焦点および2光子顕微鏡法は、照明された薄片を非常に正確に選択することも可能である。この場合、ここにおいて本発明のシステムと共に提案されているように、多数の音響検出器を使用しての撮像は、信号対雑音比が増大した、光学解像度の光音響顕微鏡法という結果になることさえ可能である。これは、多数の音響トランスデューサが、レーザー走査顕微鏡法技術により照明される同じ体積から信号を検出するからである。増大した信号対雑音比は、光音響吸収撮像（つまり、血管の撮像）と多スペクトル撮像（つまり、光吸収分子の撮像）だけではなく、2光子吸収光音響撮像という結果になることも可能である。これは、特に超音波アレイが採用されたときの、提案されているハイブリッドシステムの特に相乗作用のある効果である。共焦点または2/多光子顕微鏡法と、中間視的光音響法の組合せの更なる利点は、2光子（または、共焦点）顕微鏡法で達成される深度は、一般的に他の顕微鏡法よりも深いということである。これにより、微視的撮像様式から中間視的撮像様式への、よりシームレスな遷移が可能になる。

30

40

【0043】

本発明の特に好適且つ利点のある形態によれば、光源装置と、光検出器装置と、音響検出器装置は内視鏡装置と結合されている。好ましくは、音響検出器装置は、内視鏡装置の末端部分上に配置または設けられる。音響検出器装置は、圧電検出要素または、例えば、Fabry Perot（ファブリーペロー）層または繊維系Bragg（ブラッグ）格子のような、光学干渉計使用法に基づく検出要素を備えることができる。代替として、または追加的に、光源装置および/または光検出器装置は、内視鏡装置の基端部分上に配置または設けられることが好ましい。これらの実施の形態により、高度にコンパクトな設備が可能になり、従って、本発明のシステムおよび方法を使用して、特に生きている人間または動物の身体における、信頼できる最小侵襲性医療検査が可能となる。

50

## 【 0 0 4 4 】

本発明の更なる利点のある特徴を下記にまとめる。

## 【 0 0 4 5 】

光源装置は、ミラー、検流計、または他の動く部品およびレンズのような、光学反射および／または屈折構成要素を含むことができる。光源装置は、多数の波長を有していると考えられることも可能である。例えば、光検出器またはＣＣＤ検出器のような光検出装置は、照明光が入力された後に対象物において生成される光信号を収集するために配置される。このため、好ましくは、スペクトルフィルタリング構成要素を含んでいる光検出器装置は、検査対象の対象物から出射される、例えば、散乱、反射、吸収および／または蛍光の光を収集するように適合可能である。光は、レンズ、例えば、複合顕微鏡法システムにより、光検出器装置上に投射させることが可能である。

10

## 【 0 0 4 6 】

更に、ハイブリッド光学／光音響撮像システムは、前記光源装置、および／または、照明された対象物から出射される音響信号の生成専用の追加的光源による対象物の照明に回答して、対象物において生成される音響信号を収集するために配置されている音響検出器装置を有する光音響撮像装置を含んでいる。音響装置により収集される音響信号は、光学顕微鏡によるデータ収集のために使用される光源装置と同一の照明光源装置に応じて、または、同時にまたはタイムシェアリングの方法で、適用される異なる照明光源装置に応じて生成可能である。

## 【 0 0 4 7 】

音響検出器装置は好ましくは、音響検出器装置が光学照明および検出経路と干渉しない、つまり、妨げない、そして、その逆に光学照明および検出経路が音響検出器装置と干渉しない、つまり妨げず、光学撮像装置が、音響検出経路と干渉しない、つまり妨げないように、光源装置および／または光学撮像装置に関して適合および／または配置される。

20

## 【 0 0 4 8 】

本発明のハイブリッド光学／光音響撮像システムは画像再構築装置を含んでおり、該画像再構築装置は、光信号と音響信号を処理し、対象物の光音響および／または光学／光音響ハイブリッド画像、つまり、対象物の組み合わせられた光学および光音響画像を生成するために配置されている。都合の良いことに、光学画像は、光音響撮像のための試料の設置を誘導するために採用可能である。それに加えて、ハイブリッド画像は、光学画像データと光音響画像データに基づいて生成可能であり、ハイブリッド画像データは、光信号と音響信号の両者から再構築される。

30

## 【 0 0 4 9 】

照明は、本発明に係るハイブリッドシステムの実現において重要な役割を果たしている。システムは、１つの共通な基準点（または多数の点）により幾何学的に整合させることが可能であるが、視覚化される光学コントラストの整合は重要である。中間視的光音響撮像に対して特に重要なことは、多スペクトル分離技術を介して、異なる光吸収分子の撮像が達成可能なようにするための多数の波長における照明である。任意の数の波長を使用することが可能であるが（例えば、２つの波長の使用によってもスペクトルの差が明らかになる）、異なる光吸収分子を解像する正確性は、３つ以上の波長を使用するときに相当に改善される。好ましくは、波長の数は、最初の少数の光吸収部分に対して解像される光吸収部分の数の約少なくとも２倍であるべきである。このようにして、多数の光部分を判定することが可能である。特徴的には、蛍光蛋白、蛍光および吸収染料、対象となる蛍光色素、オキシ対デオキシヘモグロビン、光学コントラスト（例えば、ガラクトシダーゼ、メラニン）およびナノ粒子（金、炭素、標識の付けられた、または負荷のかけられたリポソーム）を生成する分子を表わす遺伝形質転換細胞、およびその他多数の撮像である。

40

## 【 0 0 5 0 】

コントラストの組合せは、本発明に係るハイブリッドシステムの他の強力な相乗作用の効果をもたらす。解像度が変化しても、光吸収部分を、従来の顕微鏡法により可能である体積（深度）よりも相当に大きな体積（深度）で追尾可能である。

50

## 【 0 0 5 1 】

照明源の幾何学的配置もまた、本発明の更なる利点を達成するために極めて重要な役割を果たしている。典型的には、対象物における光分布の均一性を改善するために、広視野（非合焦）照明を、異なる方向から対象物上に加えることが可能である。好適な実施の形態では、顕微鏡法で使用される対物レンズを介して対象物を照明する。しかし、一方向からでは完全にはアクセスできない、より大きな試料に対しては、対象物を多数の投射方向からより均一に照明するために、2つ以上の照明経路が存在してもよい。更に、要求される特別な撮像性能特性によっては、2タイプ以上の照明を組み合わせることが可能である。照明の方向は、特に、数mmの試料が考慮されているときは、対象物の一方の側から確立できる。光子は、ほとんどの組織において相当に散乱および吸収されるので、再構築された画像は、例えば、光輸送、またはMonte-Carlo（モンテカルロ）方程式、またはブラインド分解アプローチに基づく数値シミュレーションを使用して光減衰に対して補正可能である。

10

## 【 0 0 5 2 】

合焦および広視野照明もまた組み合わせることが可能である。異なる部分と異なる光照明技術は異なる信号を生成可能であるので、光源を多重化するための幾つかの方法がある。例えば、強度が変化する光（光音響生成のための）は、一定強度の光（例えば、蛍光撮像のための）と同時に組み合わせることが可能である。それに加えて、異なる波長の光を同時に、またはタイムシェアリングの方法で組み合わせることが可能である。異なる波長における同時照明は、強度不変の照明の代わりに、強度が変化する照明を利用することも可能である。更に、異なる確立されたコントラスト機構を利用することも可能であり、例えば、吸収体と蛍光色素が、スペクトルの寄与が重なりあうことなく両方とも存在する。例えば、600nmの領域における光音響での血管の撮像は、800nmの領域における蛍光の撮像と共に行うことが可能である。同時光学撮像が適用されるとき重要な相乗作用の効果は、データが平行して取得可能なため、撮像が加速されることである。

20

## 【 0 0 5 3 】

ハイブリッドシステムの更なる本発明の形態によれば、広帯域検出器要素が利用される。所望の周波数帯域を動的に選択することにより、適切な解像度と透過深度が確立可能である。この動的解像度適合（DRA）は、システムの特性を、所望の体積（深度）のサンプルに最適に適合することを可能にする。これを達成するため、好ましくは、Fourier（フーリエ）ドメインフィルタリングを、未処理光音響信号または再構築画像に適用可能である。代替として、ウェーブレットドメインフィルタリングのような多解像度アプローチを、典型的な光音響信号の超広帯域特性に最適に適合するために行うことが可能である。

30

## 【 0 0 5 4 】

焦点の合っていない偽像と画像のブレの補正は、仮想検出器アプローチまたは、検出器の、画像からの空間応答の効果をデコンボルブ（deconvolve：ノイズのある画像から元の画像を求めること）することが可能な他の方法を適用して更に達成可能である。例えば、円筒面合焦または非合焦検出器により、二次元または三次元断層撮影走査を適用するときは、画像を、明示的に公式化され近似逆投射（いわゆるRadon系）反転法により容易に得ることが可能である。

40

## 【 0 0 5 5 】

近似逆投射公式は、その簡潔性と、一般的に便利で高速であるために広く使用されているが、正確ではなく、ある場合または適用においては、再構築画像においてかなりの量の偽像の出現を引き起こす可能性がある。共通の問題は、緩慢に変化する画像成分の抑制と、通常は、物理的解釈ができない負の光学吸収値を伴う、画像（小さな詳細部）における高速変化の強調である。それに加えて、逆投射アルゴリズムは、特定の検出幾何学的配置と共に、音響波の伝搬および検出の理想的な記述に基づいているので、このアルゴリズムは、構成および装置の設置に依存する要因を組み込んでいる、より現実的な光音響照明検出モデルに容易に一般化することは可能ではない。

50

## 【 0 0 5 6 】

好ましくは、逆投射に関連する偽像は、いわゆるモデルに基づく反転法の使用により回避可能である。これらの方法は、P o i s s o n (ポアソン)型積分を使用して、組織内の光音響的に生成された波の伝搬を数値的に計算する。P o i s s o n型積分は、 $r'$ に位置する音響検出器により感知される積分圧力波  $p(r', t)$  に対する数式 1 を提供し、この式は P o i s s o n型積分を介して与えられ、ここにおいて  $R = |r - r'|$  であり、 $H_r(r)$  は吸収エネルギー密度であり  $\beta_s$ 、 $C$  および  $c$  は、音の対応する速度、等圧体積膨張、および媒体の比熱係数である。各時点  $t$  に対して、空間積分が半径  $R = c_s t$  を有する球面殻上に対して行われる。

## 【 0 0 5 7 】

10

## 【 数 1 】

$$p(r', t) = \frac{\beta}{4\pi c_s^2 C} \frac{\delta}{\delta t} \int_{R=c_s t} \frac{H_r(r)}{R} dA \quad (1)$$

## 【 0 0 5 8 】

この公式は、光学励起パルスの持続時間が、デルタ関数により近似されるには十分に短いと仮定するとき有効であり、これは多くの実際のケースにおいても同様である。

20

## 【 0 0 5 9 】

逆投射アルゴリズムと対照的に、モデルに基づく方法は、従って、光音響方程式の近似解析解に基づいていない。その代わり、順問題は、反復最適化アルゴリズムにより数値的に解かれる。各反復において、再構築光音響画像は、その対応する音響信号と測定された信号の間の誤差を縮小するために変えられる。

## 【 0 0 6 0 】

好ましくは、数値的に効率の良い内挿モデル行列反転 (Interpolated - model matrix inversion (IMMI)) を使用することにより、これらの方法は、長い計算時間に遭遇せずに済む。IMMI は、線形内挿を  $H_r(r)$  に適用して、積分を解析的に行うことで、方程式 (1) を、高効率な半解析的方法により解く。これは、下記数式 2 の行列関係が与えられれば、方程式 (1) の打切りに繋がる。ここで  $p$  は異なる位置 (投射) において測定された圧力場を表し、 $z$  は定義された格子上での光音響画像の値、そして  $M$  は音響順モデル行列である。

30

## 【 0 0 6 1 】

## 【 数 2 】

$$p = M z \quad (2)$$

40

## 【 0 0 6 2 】

光音響画像は、方程式 (2) を反転することで得られる。2 つの通常の方法は、M o o r - P e n r o s e (ムーア・ペンローズ) の擬似逆行列と最小二乗分解 (LSQR) アルゴリズムである。M の擬似逆行列は数式 3 で与えられ、一方、再構築光音響画像は、数式 4 により続いて得られる。擬似逆行列を使用することの主な利点は、所与のシステムに対して 1 回のみの計算しか必要なく、これにより、非常に高速の反転が可能になり、原理的にはリアルタイムで行うことが可能である。一方、LSQR は、線形方程式を解くための反復アルゴリズムである。その主な利点は、疎行列の場合の高効率である。それに加えて、LSQR は、行列の非ゼロ要素のみの保存を必要とするのみで、そのため、メモリの必要条件を緩和する。モデル行列  $M$  は疎行列であるので、LSQR は、格子点の数が多い

50



ときは、方程式(2)を反転するための非常に効率の良い方法である。

【0063】

【数3】

$$M^+ = (M^H M)^{-1} M^H \quad (3)$$

【0064】

【数4】

$$z = M^+ p \quad (4)$$

10

【0065】

モデルに基づく方法は、更に正確な画質を産み出すための、インパルス応答のような、検出器機能特性を更に組み込むことが可能である。更なる相乗作用の効果は、光学および光音響情報を組み合わせることにより達成可能である。例えば、光学顕微鏡法からの光学特性についての情報は、深度の関数として光の減衰をモデル化するために採用可能であり、このモデル化は光音響撮像において採用可能である。好ましくは、画像情報プロセスにおいて、特に、高解像度光音響中間視的撮像において、周波数依存音減衰(分散)に対する補正が行われる。減衰は周波数に依存するので、そのような補正は、各周波数に基づいて行うことが可能である。

20

【0066】

本発明の解像度適合は、超音波減衰補正に潜在的に影響を受け易いことがあり得る。特に40MHzを超える周波数に対しては、超音波減衰は、達成される最大深度を決定する可能性があり、周波数依存の減衰補正が、定量的な撮像に対して必要となる。

【0067】

本発明の他の特に好適な実施の形態によれば、画像処理装置は、ハイブリッド画像だけでなく、光学画像と光音響画像の少なくとも1つも生成するように構成されている。特に、光学画像は、音響検出器装置の配置が、光学的制御の下で行うことが可能、つまり、音響検出器装置は、対象物から収集される光学画像データに従って、対象物に対して位置させることが可能であるという利点を有している。更なる利点として、光学画像データおよび/または光音響画像データは、光音響画像と光学画像をそれぞれ再構築するために使用することが可能で、また、その逆も可能である。

30

【0068】

一般的に、撮像される対象物には、例えば、人間または動物の被写体や、それらの一部、または、化学反応器の内部空間のような非生物的物质を含むことができる。医療撮像のために、ハイブリッド光音響中間視的装置は、内視鏡装置に結合可能である。このため、光源装置、光検出器、および音響検出器は内視鏡装置に結合される。好ましくは、音響検出器装置は、検査対象の対象物の内部部分を表現しているハイブリッドまたは光音響画像を収集可能なように、内視鏡装置の末端部分上に配置される。

40

【0069】

好ましくは、本発明に係る光音響撮像方法においては、多スペクトル光音響断層撮影法(MOST)アプローチが適用され、それにより、蛍光色素、蛍光蛋白、内在細胞発色団および外在的に管理されるプローブおよびナノ粒子のような、光学顕微鏡法に類似しているコントラスト機構に基づく感度の高い撮像が可能になる。多くの場合、それらの濃度によっては、コントラスト剤、対象のプローブまたはナノ粒子のような種々の光吸収剤の寄与は、背景吸収に対して、小さな信号分散しか構成できない。このことは、選択された波

50

長が、注目薬剤の吸収最大値に対応していても、単一波長画像上の光吸収剤の検出を複雑にし得る。しかし、多数の波長におけるデータが得られると、コントラストと検出感度を、スペクトルの分離、つまり、非特異性のスペクトル寄与に対して使用される吸収剤のスペクトルの識別可能な痕跡を、例えば、高度に吸収性のあるヘモグロビンから解像することにより改善可能である。

【0070】

差分または適合アルゴリズムに基づくスペクトル分離法は、既知のスペクトル情報を使用して、各画素毎に画像を処理する。それらの方法は、最小二乗の観点から、既知の吸収スペクトルに最も適合するソース構成要素（例えば、あるコントラスト剤の分布）を見出そうとする。

10

【0071】

( $n \times m$ ) 多スペクトル測定行列  $M$  が与えられ、ここにおいて、 $n$  は画像の画素の数、 $m$  は測定値の数であり、同時に、 $m$  個の測定波長における  $k$  個の構成要素の吸収係数を有する ( $k \times m$ ) スペクトル行列  $S$  が与えられると、データは数式 5 により分離でき、ここにおいて  $S^+$  は  $S$  の Moore - Penrose の擬似逆行列であり、 $R_{pinv}$  は、注目発団色の再構築空間分布（画像）である。

【0072】

【数 5】

$$R_{pinv} = MS^+ \quad (5)$$

20

【0073】

実際には、例えば、生体内の撮像状況においては、背景寄与の正確なスペクトルプロフィールは常には知ることができないので、この種の分離は難しいことがあり得る。それに加えて、注目薬剤のスペクトルの識別可能な痕跡もまた正確には知ることができないこともあり得、例えば、吸収スペクトルは、異なる生化学環境においては変化することもあり得る。更に、組織における光の減衰と、超音波の分散は、測定された光音響信号と、対応する目標濃度の間の、深度または目標のサイズの関数としての、対応する非線形の関係という結果になる。このことは、光音響信号が、異なる深度における局在的な光の影響と、注目薬剤の局在的吸収係数と、他の背景発色団の積に依存するので、組織の体積測定のための撮像に対しては特に明白である。最後に、組織において伝搬している光のスペクトルプロフィールもまた、減衰率が波長によって異なるので深度により変化し、記録された  $MSOT$  信号における、深度と共に変動する強度にもまた寄与し得る。

30

【0074】

スペクトル分離におけるこれらの起こり得る問題は、主成分分析 ( $PCA$ )、非負値行列因数分解 ( $NNMF$ )、多変量曲線解像度 ( $MCR$ ) または独立成分分析 ( $ICA$ ) のような多変量データ分析および行列因数分解アルゴリズムの使用により取り組むことが可能である。主成分分析は、ブラインドソース分離技術であり、ソース成分は統計学的に相関を有していないという仮定に基づいている。 $PCA$  は、線形直交変換を新しい座標システム内にもたらし、そのシステムにおいて、最も大きなデータ分散が、第 1 主成分上に投射され、最も大きな残りの分散が、第 2 主成分上に投射される、という具合にこれ以降も行われる。従って、相関のある測定データは、相関のない主成分に変換されることで分離される。

40

【0075】

$PCA$  は、 $M$  の特異値分解、またはその共分散行列の固有値分解として計算可能で、つまり数式 6 で計算可能であり、この式 (6) においては、 $U$  は、計算された主成分の吸収スペクトルを表現している変換行列である。

【0076】

50

【数 6】

$$R_{PCA} = U_{PCA}^T M \quad (6)$$

【0077】

独立成分分析（ICA）は、更に別のブラインドソース分離技術であるが、ソースについてはPCAとは異なる仮定に基づいている。PCAは相関のないソースを仮定しているが、ICAは、より一般的、従って、より強い統計的独立性の条件を満たす端成分（end member）を見出す。このアルゴリズムは、従属性混合スペクトル成分の、独立ソース成分の集合への変換を求め、同時に対応する混合行列 $U_{ICA}$ も産み出す。差分および適合分離方法における画素毎の処理アプローチとは反対に、多変量アプローチにおける重要な要素は、種々の画素にわたり共通の変化の支援なしの識別であり、非均一な空間生体分布を有しているコントラスト剤を識別することを支援する。

10

【0078】

M S O Tは、生体組織の、数センチメートル以内の深度における光学コントラストの撮像における強力な性能を可能にする。これは主に、M S O Tが、光子の散乱に影響されない解像度で、光学吸収を視覚化可能なためである。その代わり、光学コントラストと標識は、高感度で、超音波解像度で視覚化される。高度照明システムと、高周波数検出器と、再構築方法を使用すると、達成されるM S O T撮像品質は、完全に散乱している組織の数ミリメートル以内の高解像度撮像を可能にする。

20

【図面の簡単な説明】

【0079】

【図1】本発明の撮像器械の実施の形態の模式図である。

【図2】本発明の撮像器械における種々の照明方法の模式図である。

【図3】本発明の撮像器械における種々の超音波トランスデューサの配置の模式図である。

【図4】臨床検査の撮像（皮膚、他の組織）または大きな生体サンプルおよび動物の撮像に対して適切な、「落射照明」モードにおける本発明の撮像器械の実施の形態の模式図である。

30

【図5】本発明の撮像器械の更なる実施の形態の模式図である。

【図6】本発明に係る、ハイブリッド撮像用に適合されている内視鏡装置の模式図である。

【図7】本発明に係る、ハイブリッド撮像用に適合されている内視鏡装置の末端部の2つの実施の形態の模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0080】

本発明のシステムと方法の実施の形態を、対象物に関する、光源装置、光検出器装置、光学撮像装置、および音響検出器装置の提供を特に参照して下記に記述する。これらの構成要素の操作、またはこれらの構成要素により収集されるデータの処理の詳細は、それらが知られている限り記述しない。本発明の幾つかの実現形態が、多数の光学撮像方法の存在と同様に推測される。本発明の実施の形態は、模式的に例示される。従って、電力供給装置、対象物を支持する保持装置、データインタフェースなどの詳細は図では示されていない。

40

【0081】

図1は、本発明のハイブリッド光学/光音響撮像器械100の実施の形態を示しており、撮像器械100は、従来の、垂直軸モードにおける広視野照明の配置を利用している。撮像器械100は、直立または倒立顕微鏡のような光学撮像幾何図形的配列を有しており、光源装置10と、光検出器装置20と、音響検出器装置30と、画像再構築装置40と

50

、解像度適合装置 50 と、光学撮像装置 60 と、を備えている。

【0082】

光源装置 10 は、光学および光音響撮像モードそれぞれのための、連続波およびパルスナノ秒レーザー源のような 2 つの分離した光源を含むことが可能である。代替として、そのような顕微鏡の光源装置 10 は、例えば、強く、短く、好ましくは、ナノ秒の光のパルス生成することにより、撮像画像において、効率的な光学および光音響応答を同時に生成するように適合されている 1 つの単一源のみを含むことが可能である。

【0083】

対象物 1 (「サンプル」) の広視野照明 2 に応答して、対象物 1 により出射される散乱光または蛍光は、光学撮像装置 60 により、光検出器または CCD カメラを含んでいる光検出器装置 20 上に撮像および / または投射される。蛍光モードにおける撮像に対しては、フィルタ (図示されてない) を使用可能である。

10

【0084】

音響検出器装置 30 の超音波トランスデューサ 31 は、対象物 1 の撮像領域からの光音響信号を光学的に検出するために設けられている。二次元断層撮影データは、ある水平面を、好ましくはこの面上で円筒形状に合焦する多数のトランスデューサ 31 のアレイで取り囲むことにより、その水平面から同時に取得可能である。三次元データもまた、アレイを垂直  $z$  軸 (矢印参照) に沿って平行移動することにより取得可能である。三次元光音響データセットを容易に得るために、非合焦検出器要素のアレイを撮像領域の周りに設置することにより、更に他の断層撮影用配置を考えることが可能である。代替として、単一面トランスデューサ (図示されてない) を使用して検出を行うことが可能であり、このトランスデューサは、断層撮影二次元データを取得するために水平  $x - y$  面において回転され、また、三次元データセットの取得のために垂直  $z$  軸に沿って平行移動される。

20

【0085】

光検出器装置 20 と音響検出器装置 30 は、画像再構築装置 40 に結合されている。画像再構築装置 40 は、光検出器装置 20 と音響検出器装置 30 により収集される信号を処理し、少なくとも 1 つがディスプレイ 41 上に表示される光学画像と、光音響画像および / またはハイブリッド光学 / 光音響画像 42 を生成するように適合されている少なくとも 1 つのデータプロセッサを含んでいる。更に、画像再構築装置 40 は、光源装置 10 と、光検出器装置 20 と、音響検出器装置 30 および / または光学撮像装置 60 の少なくとも 1 つを制御するための制御回路を含んでいる。図 1 に示されている例においては、三次元ハイブリッド光学 / 光音響画像 42 は、微視的光学解像度で、対象物 1 の外面セグメント 1.1 または平面の光学画像に対応する薄い上方画像領域と、中間視的超音波解像度で、検査対象の対象物 1 のかなり、より深いセグメント 1.2 の光音響画像に対応する相当に、より厚い下方画像領域を呈示している。

30

【0086】

信号処理は、超音波トランスデューサ 31 の特別な断層撮影用配置に従って行われ、光音響画像再構築は、例えば、従来技術で知られている、円筒または球面逆投射、モデルに基づくアルゴリズム、または光音響画像再構築アプローチにより最適に行うことが可能である。ハイブリッド画像 42 の生成は、光学 / 光音響画像を登録することにより行われる。

40

【0087】

撮像器械 100 は好ましくは、対象物 1 の平面微視的および / または巨視的光学画像と、中間視的光音響画像を同時に生成するように配置される。光音響信号は、一般的には光子散乱に影響されないもので、光音響画像の解像度は、超音波検出の回折限界によって、つまり、超音波トランスデューサの利用可能な帯域幅とその空間特性によってのみ決定されることになる。図 1 に示されている広視野照明の場合は、光学画像は、深度方向の解像度がない、平面 (二次元) 撮像能力のみを可能にする。

【0088】

解像度適合装置 50 は、画像再構築装置 40 に統合されているフィルタリングユニット

50

51を含んでいる。フィルタリングユニット51により、収集される音響信号に対して、得られる撮像特性に従って選択される周波数フィルタリングステップが行われる。例として、Fourierドメインフィルタリングまたはウェーブレットドメインフィルタリングが、例えば、対象物1内の予想される空間構造と、注目空間周波数と、および/または意図される撮像深度に従って選択されて適用される。解像度適合装置50の更なる一部として、図1は、音響検出器装置30を対象物1に対して動かす駆動ユニット52を模式的に示している。駆動ユニット52は、例えば、音響検出器装置30を、対象物1を保持しているホルダーに対してシフトする圧電駆動部を備えている。対象物1に対する検出器要素31の分布および/またはその位置を調整することにより、光音響画像の解像度を設定可能である。最後に、光源変調ユニット53が、解像度適合装置50の更なる一部として示されている。光源変調ユニット53は、対象物照明の入力変調を行う。

10

#### 【0089】

図2は、本発明のシステムで採用可能な照明方法を、より詳細に示している。特に、広視野照明2は、顕微鏡の対物レンズ61(図2a参照)を介して、および/または、他の方向からの照明2'および2"と、照明視野を、例えば、ファイバー束、または他の光学誘導装置の組合せ、または、2つの構成要素の任意の組合せを使用して対物レンズ61を超えてサンプル上(図2b参照)誘導する幾何学的形態の配置により提供可能である。代替として、光走査照明3を、好ましくは顕微鏡法における対物レンズ61(図2c参照)を通しての撮像のために採用可能であり、広視野照明(図2d参照)と更に組み合わせることも可能である。走査照明3は、図2cに模式的に示されている光源走査ユニット54により生成可能である。光源走査ユニット54は、例えば、共焦点顕微鏡法において知られているミラースキャナを備えている。

20

#### 【0090】

本発明の特に好適な実施の形態は、ハイブリッド操作と動的解像度適合を達成するための、特別な照明と検出方法の組合せに関する。多数の相乗作用効果がある。例えば、一定強度の光を、強度が変化する光と組み合わせ、光学および光音響画像を平行して収集可能である。強度が変化する光(例えば、光子パルス)は、光学および光音響撮像両者に対して組合せ可能である。多数の検出器31(図1のような)を利用することにより、システムは、例えば、光子パルスもまた採用される多光子顕微鏡法において、光学顕微鏡法に対して使用される照明システムからの光音響応答を検出する場合であっても、記録される信号の感度と信号対雑音比を向上可能である。そのようにして、従来の、または高度光学顕微鏡を、光音響中間視鏡(mesoscope)と共に相乗作用があるように採用可能であり、改善された光学解像度の光音響顕微鏡法という結果にもなる。光音響解像度を達成するための広視野照明を代わりに、図2dに示されているように、レーザー走査顕微鏡法と共に採用可能である。

30

#### 【0091】

本発明の特別な形態は、多数の波長における照明に使用と、組織からの多数のスペクトルの対応する検出である。これは特に、光音響方法に当てはまる。光学的方法が、例えば、単一波長照明により蛍光色素を検出可能であるが、励起光を遮断するためのフィルタを使用することで、光音響撮像は代わりに、蛍光色素、または他の光吸収剤、またはナノ粒子の吸収の識別可能な痕跡を検出することが必要である。この理由のため、少なくとも2つ以上の波長における光音響応答の捕捉と、これに続くスペクトル解析が、ハイブリッドシステムの適用能力を大きく増大する。光学的方法で視覚化された多スペクトル解析コントラストは、光音響的方法においても視覚化可能であり、ハイブリッド撮像を達成する方向に向けての1つ以上の相乗作用の効果という結果になる。このようにして、光音響的方法に特有なコントラスト(ヘモグロビン、メラニン、血管)は、光学および光音響コントラストと画像上で組み合わせ可能である。同様に、あるコントラストの高光学解像度の外面画像は、例としてのハイブリッド画像42により図1に示したように、組織のより深い箇所から得られる同じコントラストの画像と組み合わせ可能である。

40

#### 【0092】

50

更に、光シート照明もまたハイブリッドシステムで採用可能で、対象物 1 は、光の薄い層、つまり、光のシートまたは面により照明される。このいわゆる単一面照明アプローチは、選択された特別な面において、光学および光音響信号の両者の局在化と生成を改善し、それにより、信号対雑音比を改善し、面外偽像を削減し、撮像速度と画質を向上する。

【0093】

本発明の更なる利点のある実施の形態は、考慮される照明パターンに採用される超音波検出器の幾何学的適合と配置に関する。ハイブリッドシステムの照明パターンは、異なる撮像の必要性に適合するために変えることができるので、検出器の幾何学的配置も変えることが可能である。検出器は、典型的には、撮像対象物の寸法よりも大きな配置で位置される。配置の二次的基準は、照明面に平行な寄与を有している視野を提供する検出器が存在すべきであるということである。簡略化されたバージョンでは、ハイブリッド撮像システムは、1つの、または限られた数の照明方法と、検出器の対応する固定された幾何学的配置のみしか提供できなくてもよい。それにも拘わらず、このアプローチにおいては、超音波検出器は、組織の照明される体積（層）からの光音響信号を最適に捕捉するように配置される。これは、撮像面からの断層撮影情報を収集するために対象物の周りを単一検出器で走査することにより、または、対象物 1 を撮像面の周りで回転することにより行うことが可能である。静止状態での検出もまた、検出器のアレイを撮像面の周りに設置することにより行うことが可能であり、これにより多数の投射からの生成される光音響波を同時に検出する。生成される音響信号の検出圧力変動を最大にするために、および最適に面外偽像を除去するために、前記アレイを、共通の撮像面上に合焦する円筒形状の検出器から構成できる。

【0094】

二次元光音響画像の再構築は、画像処理装置 40 を使用して、円筒 Radon（逆投射）、モデルに基づくアルゴリズム、または他の光音響画像再構築アプローチにより行うことが可能である。好適な実施の形態においては、検出器のアレイは、対象物の周りの好適な配置において走査し、信号の検出を平行化し、一方、多数の空間的に解像された測定値を提供する。

【0095】

二次元または三次元の面に追従して検出器が走査する例が図 3 に示されている。図 3 a は、対象物 1（「サンプル」）の周りの点状検出器要素 31 の配置を示している。そのようなパターンは、好適な実施の形態においては、検出器要素 31 のアレイ、例えば、リング形状のアレイがサンプルを走査するが、単一検出器が走査することにより達成可能である。検出器要素 31 のそのようなアレイは、走査するときに、検出器要素 31 が多数の投射方向から最適に対象物を見ることが可能なように曲線に沿って配置可能である。

【0096】

図 3 b は、対象物の周りを走査するために採用可能な、検出器要素 31 の垂直方向線形アレイの走査を示している。検出器要素 31 は、照明の光軸に平行な直線に沿って配置されている。走査パターンは、示されているような円筒形のような単純な回転パターンであってもよく、実際にはより複雑であってもよい。

【0097】

図 3 c は、非常に実践的な実現に繋がるということが可能な第 3 検出器設置アレイを示している。ここにおいて、検出器または検出器アレイは、検出器要素 31 の二次元格子を実装している。より強力な代替が図 3 d の部分に示されており、i) 密度の高い格子と、ii) 多様な照明視野へ平行に寄与する投射と、iii) 音響検出器要素 31 による照明視野の妨害がない、というような本発明のハイブリッドシステムの幾つかの特徴が同時に実現されている。検出器アレイが、検出器要素の曲面、カップ状格子を備えているこの配置もまた、最適な設置システムに繋がるということが可能である。リアルタイムの実現は、超音波アレイ全体が、動的効果または高速循環剤を検出する際に利点となり得る平行検出のために採用可能な時に達成可能である。

【0098】

図 3 に示されている走査幾何学形態は、対象物の周りまたは底部に設置されている検出器を主に示しているが、同様な走査用配置もまた、図 4 に示されている「落射照明」モードを実現することにより、照明の同じ側から実現可能である。図 4 に示されている実施の形態によれば、顕微鏡の対物レンズ 6 1 は、皮膚の損傷部 4 の上方ある距離のところ設置されている。好ましくは、皮膚と対物レンズ 6 1 の間に、構成要素の光学的および / または音響的整合のための整合媒体 5 が設けられる。整合媒体の中で、皮膚と対物レンズ 6 1 の間には、皮膚に対して静止または動くことが可能な、多数の音響検出器要素 3 1 のアレイが設けられている。この実施の形態は、直立顕微鏡の類似物であり、人間または動物（ネズミ、ラット、その他）またはより大きな生体試料（切除された組織、食物など）における臨床撮像のような、大きな組織の部分を撮像するときには非常に多くの利点を有することが可能である。

10

#### 【0099】

この場合走査は、広視野または光走査の何れかであることが可能な照明ビーム 6 の周りで行うことが可能である。従って、光学顕微鏡法による画像は、組織においてより深い透過を可能にする光音響画像により補完可能である。このことは、例えば、光学顕微鏡法の透過のみでは、透過と、数百ミクロンを超える深度で損傷部の構造的または機能的、および分子的外見を視覚化するためには十分ではない、皮膚癌の撮像においては非常に有益である。

#### 【0100】

本発明のこの実施の形態は、特に利点のある解決策を提供し、損傷部は、典型的な高解像度の光学的方法（撮影により、または組織の薄片切取り）により視覚化可能であり、そして損傷部の特性の三次元画像により補完可能である。黒色腫または暗損傷部においては、光音響撮像用の幅広ビーム照明の使用は、従来の光学的方法による光減衰の重大な問題を回避することを可能にする。その理由は、組織の散乱は、深い箇所にも位置していても損傷部全体の照明を可能にするからであり、これは、多光子顕微鏡法または光学のコヒーレンス断層撮影法を含む光学的方法の場合のような、画像形成に対してコヒーレント、または高度に合焦された光が要求されるときには利用できないことである。他の可能な適用は、口腔癌、末梢動脈性疾患、および多スペクトル法による酸素化測定である。この概念は、下記に詳細に検討される図 6 と 7 に示されているように、内視鏡を使用しても実現可能である。

20

30

#### 【0101】

本発明の更なる形態は、走査されるサンプルの光学特性の特殊性を考慮することである。対象物が光を散乱しない場合、つまり、本来的に透明、または化学的に処理された非拡散性試料の場合は、散乱光または蛍光は、CCD カメラを直交方向に設置することにより撮像面から容易に収集可能である。その後、高解像度の光学画像が形成可能である。そして三次元撮像は、光音響応答がサンプル全体から生成されるように、サンプル全体を通しての照明の系統立った走査を考慮する必要がある。これは、光子拡散器を使用して、または、照明面を、超音波トランスデューサ（検出器要素 3 1）と共に垂直軸に沿って平行移動することにより達成可能である。

#### 【0102】

上記とは異なり、撮像対象物が光子を散乱する場合は、入射光は、サンプルを通して拡散される。この場合、照明の必要条件は簡略化可能であるが、画像再構築アプローチは変わる。光音響撮像における空間解像度は一般的に、対象物における光の散乱に影響されない。光音響信号の収集と画像の再構築は、同様な方法で行うことが可能である。しかし、生成される光音響信号の強度は、一般的に光の影響に比例する。このため、サンプルに相当な光の散乱および / または減衰が存在する場合は、画像は依然として補正されなければならない。補正は、カメラにより容易に境界を捕捉可能な、撮像対象物の表面上の正確な照明パターンを考慮しながら、Monte Carlo、光拡散または光子輸送方程式を使用して、組織における光分布をモデル化することにより行うことができる。撮像対象物の光学特性、または特別な照明と測定幾何学形態についての前もっての知識無しで、

40

50

未処理光音響画像のブラインド分解に基づいて光の影響を計算する疎画像表現アプローチのような、光の影響分布を抽出するための、より高度な方法もまた適用可能である。散乱光または蛍光の生成が焦点または薄い面に限定され、空間における局在化、深度解像度、および全体的な体積測定撮像能力において相当な劣化を引き起こすということがもうないので、散乱対象物の場合の光学撮像アプローチもまた大きく変わることになる。従って、組織における光の伝搬（拡散）のモデル化もまた、散乱による光学画像の空間解像度の損失を少なくとも部分的に回復するためには重要であろう。更に、体積測定のための視覚化能力を改善するためには、散乱放射の断層撮影法による、より広い範囲での収集が更に必要となる。これもまた、照明面を、超音波トランスデューサと共に垂直軸に沿って平行移動することにより行うことが可能である。

10

#### 【0103】

図5は、撮像対象物1を、合焦ペンシルビーム7で照明することを含む、本発明のハイブリッド撮像システム100と方法の他の実施の形態を示している。ペンシルビーム7は、面ミラー11と合焦レンズ12を介して、光源装置10からの光を対象物1に偏向することにより形成される。光源装置10と、対象物1のホルダー（図示されていない）の少なくとも1つは、対象物1上でペンシルビーム7を走査するために動かすことが可能である。同様に、光を誘導するための多数の光学構成要素を、対象物の周りの光を誘導するために採用可能である。対象物1により出射される光は、レンズ62または他のレンズにより光検出器装置20の光感知表面上に投射および/または合焦される。

#### 【0104】

幾つかの場合は、このことは、撮像対象物1における散乱が存在するときの光学撮像の空間解像度を改善するために好適である。例えば、光学係数（散乱、吸収）または蛍光分布の断層撮影法による再構築は、点照明と、光学的拡散性対象物1の表面における光強度の検出により行うことが可能である。このようにして、組織の境界上の多数の点は、タイムシェアリングの方法で照明され、拡散光のパターンは、光検出器のセットまたはCCDカメラを含んでいる光検出器装置20を使用して、境界の周りで収集される。各ソース検出器の対は、拡散性伝搬パターンに追従するが、組織を通しての異なる投射を効果的に実現する。蛍光の測定値は、同じ一般的な断層撮影法の原理が、内在的組織のコントラスト、つまり、吸収と散乱の再構築に使用されているが、検出器の前方の適切なフィルタを使用して得ることが可能である。これらの測定値は、断層撮影法において組み合わせられ、未知の、空間依存性蛍光色素の濃度について解かれる連立方程式として記述可能である。この一般的な主体構造（main frame）は、細胞および細胞以下のプロセスに対する特異性を有する適切な蛍光分子と組み合わせられて、蛍光分子断層撮影法（FMT）、つまり、非侵襲的で定量的な全身分子撮像を目的とする技術の根幹を形成する。この場合の光音響信号取得と画像再構築は、前述の実施の形態と同様に、二次元または三次元断層撮影法において行うことが可能である。しかし、光強度は、光子が表面上の焦点から、散乱している体積内に拡散するときに急激に低下するので、撮像体積における光分布に対する正確な補正が、点照明アプローチに対しては、更に重要となる。

20

30

#### 【0105】

更なるハイブリッド画像再構築方法もまた可能であり、1つの態様で取得される撮像データは、結果を改善するために、他の態様の画像形成プロセスに組み合わせることが可能である。例えば、光音響の態様で取得される光学吸収データは、組織における光伝搬のより正確なモデル化による画像の定量化と、例えば、FMTの逆手順における光減衰に対する補正を導入することにより、光学信号の断層撮影法による再構築に組み込むことが可能な情報を改善するために使用可能である。

40

#### 【0106】

図6は、本発明の実施の形態を模式的に示しており、内視鏡装置200には、ハイブリッド撮像器械が設けられている。内視鏡装置200の基部ユニット210に、光源装置と、光検出器装置と、光学撮像装置と、画像再構築装置が配置されている。トランスデューサの円形アレイを備えている音響検出器装置30は、内視鏡装置200の末端部に配置さ

50



れている。

【 0 1 0 7 】

内視鏡装置 2 0 0 は、光学解像度の画像および光音響解像度の画像を提供するために同様に採用可能である。光学画像はまた、光音響画像を誘導するためにも使用可能である。例えば、広視野光学内視鏡を、光音響感知システムと組み合わせることが可能である。代替として、前述の記述と同様に、共焦点または 2 光子顕微鏡を、光音響撮像システムと共に採用可能である。

【 0 1 0 8 】

内視鏡装置 2 0 0 の末端部の好適な実施の形態の詳細が図 7 に示されている。図 7 a によれば、偏向ミラー 2 3 0 が、光誘導装置 2 2 0 の端部面からの照明光ビームを検査対象の組織上に偏向するために、光誘導装置 2 2 0 の末端部面の近くに設けられている。追加的に、音響検出器要素 3 1 が設けられており、音響検出器要素 3 1 は基本的に、照明される組織において生成される音響信号を信頼性を有して検出可能なように、偏向された照明光ビームに平行に向けられている。図 7 b によれば、光誘導装置 2 2 0 の末端部面からの光は偏向されず、検査対象の組織上に直接入射可能である。従って、音響検出器 3 1 の円形アレイは、光誘導装置の端部の周りに容易に配置可能であり、このようにして、組織において生成される音響信号を信頼性を有して検出可能である。光誘導装置 2 2 0 の外部表面において、電気ケーブル 2 4 0 が、光誘導装置 2 2 0 に沿う音響信号を検出するときに音響検出器 3 1 により生成される電気信号を、基部ユニット 2 1 0 ( 図 6 参照 ) に配置されている画像処理装置に誘導するために設けられている。

10

20

【 0 1 0 9 】

上記に記述した実施の形態は、生物学と医学の種々の分野において、研究と臨床健康管理の両者において数多く適用される。癌研究、薬品の発見、発生生物学、組織工学技術だけでなく、臨床診断、画像診断と治療の融合 ( t h e r a n o s t i c s ) 、および治療の追跡調査がこのアプローチにより可能になる。組織における透過を深くすることを可能にすることにより、実際には、提案されたシステムはすべての分野での適用を可能にし、それにより、光学顕微鏡法と光学内視鏡法が採用される。皮膚癌または胃腸癌においては、提案されたシステムは、病気のより正確な診断と薬品の検査をもたらすために採用可能である。診断における適用においては、提案された方法は、生体内の血液または組織の構成要素を、高解像度かつ深い透過深度で検出するために採用可能である。三次元の骨組もまた、幾つかの生物工学の適用においても視覚化可能であり、それによりこの技術は、食品および物質を、従来の光学画像を、深く透過する光音響方法と組み合わせて撮像可能である。

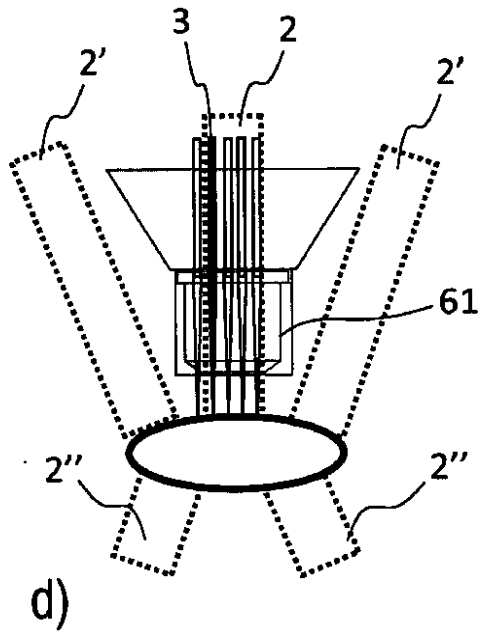
30

【 0 1 1 0 】

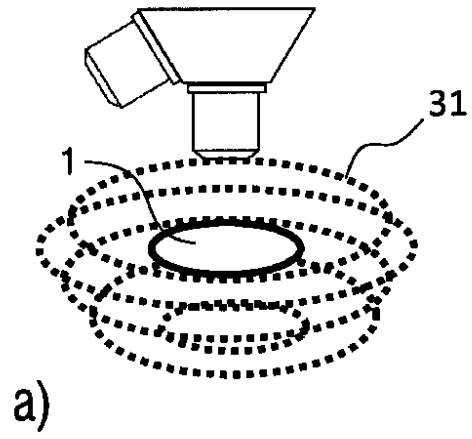
上記の記述、図面、および請求項において開示される本発明の特徴は、個々においても、および種々の実施の形態における本発明の実現のための組合せにおいても重要な意義を有することが可能である。



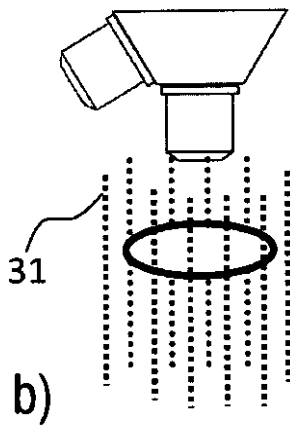
【図 2 d )】



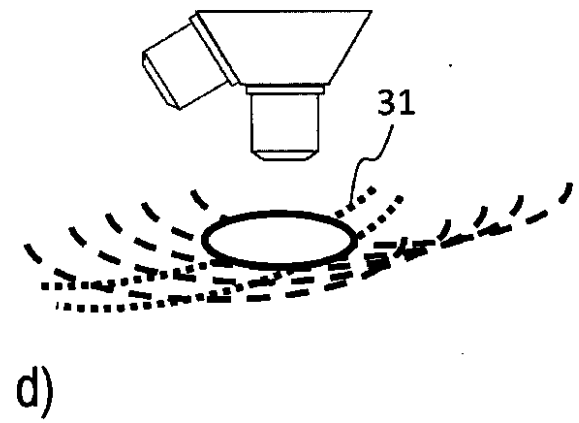
【図 3 a )】



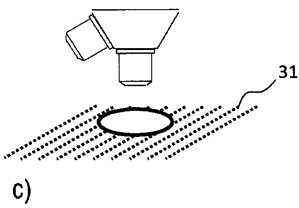
【図 3 b )】



【図 3 d )】



【図 3 c )】



【図 4】

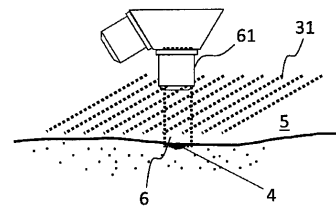
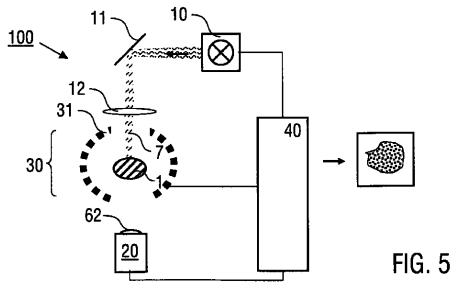
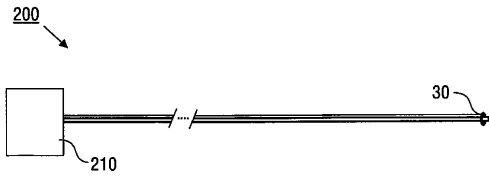


FIG. 4

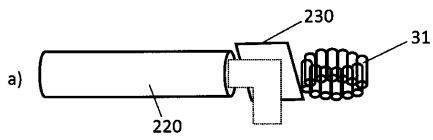
【図 5】



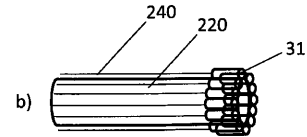
【図 6】



【図 7 a )】



【図 7 b )】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/002466

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. G01N21/17 G01N29/24 G02B21/00 A61B5/00  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N G02B A61B

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)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2009/054763 A1 (WANG XUEDING [US] ET AL) 26 February 2009 (2009-02-26) figure 3 paragraphs [0007], [0016], [0020], [0022], [0025], [0026], [0033], [0034], [0038] - [0040], [0043], -----	1-3,5-8, 10,18 4,9-11
X Y	US 2011/282192 A1 (AXELROD NOEL [IL] ET AL) 17 November 2011 (2011-11-17) abstract paragraphs [0029], [0077], [0078], [0081] - [0084], [0089], [0090] figures 2,3,4,6 ----- -/--	1,2,5-8, 10,11,18 3,4,9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 April 2013

Date of mailing of the international search report

21/05/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Olapinski, Michael

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/002466

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HAO F. ZHANG ET AL: "Collecting back-reflected photons in photoacoustic microscopy", OPTICS EXPRESS, vol. 18, no. 2, 18 January 2010 (2010-01-18), page 1278, XP055055281, ISSN: 1094-4087, DOI: 10.1364/OE.18.001278 cited in the application the whole document	1,2, 5-11,18
Y	----- L. V. WANG ET AL: "Photoacoustic Tomography: In Vivo Imaging from Organelles to Organs", SCIENCE, vol. 335, no. 6075, 23 March 2012 (2012-03-23), pages 1458-1462, XP055055279, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1216210 figure 2 section "Multiscale PAT in Vivo", pages 1460-1461	1,2, 5-11,18
Y	----- US 2011/231160 A1 (SUZUKI KOICHI [JP]) 22 September 2011 (2011-09-22) paragraphs [0005], [0120] the whole document	3,4
Y	----- US 2007/015992 A1 (FILKINS ROBERT J [US] ET AL) 18 January 2007 (2007-01-18) paragraphs [0005] - [0007], [0027], [0029], [0032], [0035], [0037] - [0039], [0053] - [0055] figures 4,6	3,4,7-9, 18
Y	----- LIHONG V WANG: "Multiscale photoacoustic microscopy and computed tomography", NATURE PHOTONICS, vol. 3, 28 August 2009 (2009-08-28), pages 503-509, XP055061380, DOI: 10.1038/nphoton.2009.157 page 504, right-hand column, lines 12-15 page 505, left-hand column, lines 3-4 page 505, right-hand column, last paragraph page 506, left-hand column, lines 5-8, 29-30, 38-39 and 50-64	5,6
	----- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/002466

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JUNJIE YAO ET AL: "Photoacoustic tomography: fundamentals, advances and prospects", CONTRAST MEDIA & MOLECULAR IMAGING, vol. 6, no. 5, 25 October 2011 (2011-10-25), pages 332-345, XP055061378, ISSN: 1555-4309, DOI: 10.1002/cmml.443 sections 3.1-3.3 figures 2-4 -----	5,6,10, 18
Y	VASILIS NTZIACHRISTOS: "Going deeper than microscopy: the optical imaging frontier in biology", NATURE METHODS, vol. 7, no. 8, 30 July 2010 (2010-07-30), pages 603-614, XP055061383, ISSN: 1548-7091, DOI: 10.1038/nmeth.1483 sections "Confocal and multiphoton microscopy", "Optoacoustic microscopy", "Selective plane illumination microscopy" and "Mesoscopic optoacoustic imaging" figure 3 -----	10,18
Y	LI LI ET AL: "Fast-scanning reflection-mode integrated photoacoustic and optical-coherence microscopy", PROCEEDINGS OF SPIE, vol. 7564, 11 February 2010 (2010-02-11), pages 75641Z-1-75641Z-4, XP055054977, ISSN: 0277-786X, DOI: 10.1117/12.843826 section "System Set-up"; figure 1 -----	10,18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2012/002466**Box No. 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.: 25-38  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 No. 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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:  
1-11, 18
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.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.



International Application No. PCT/ EP2012/ 002466

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

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

1. claims: 1-4

directed to a resolution adaptation device including a filtering unit for filtering the collected acoustic signals

---

2. claims: 5, 6

directed to a resolution adaptation device including a drive unit for moving the acoustic detector device

---

3. claims: 7-9

directed to a resolution adaptation device including a light source modulation unit for modulating the illumination light

---

4. claims: 10, 18

directed to a resolution adaptation device including a light source scanning unit for applying a scan pattern to the illumination

---

5. claim: 11

directed to a resolution adaptation device including a switching unit for switching resolution

---

6. claims: 12-15

directed to specifications of the acoustic detector device in terms of geometry, projections and focusing

---

7. claims: 16, 17

directed to specifications of image reconstruction and presentation

---

8. claims: 19, 20

directed to specifications of the light source device

---

9. claims: 21, 22

directed to specifications of the optical imaging and light detector device

International Application No. PCT/ EP2012/ 002466

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

---

10. claims: 23, 24

directed to an endoscopic imaging apparatus

---

International Application No. PCT/ EP2012/ 002466

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 25-38

Claims 25-38 are directed to methods for treatment of the human or animal body by surgery for which search and/or international preliminary examination is not required (Rules 39.1(iv) and 67.1 (iv) PCT). The imaging methods claimed may, according to the description, involve the administration of contrast agents (e.g. page 6, lines 11-12 and page 20, lines 19-23) and/or endoscopic procedures (see also claim 38). These features, which are considered to imply steps of treatment by surgery due to their invasive character involving a substantial health risk, are not disclaimed and are therefore "encompassed" by the scope of the objected methods, by which such a method as a whole is rendered a method of treatment by surgery in the sense of Rules Rules 39.1(iv) and 67.1 (iv) PCT.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/002466

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009054763 A1	26-02-2009	US 2009054763 A1 WO 2007100937 A2	26-02-2009 07-09-2007
US 2011282192 A1	17-11-2011	US 2011282192 A1 WO 2010086861 A1	17-11-2011 05-08-2010
US 2011231160 A1	22-09-2011	JP 2011193914 A US 2011231160 A1	06-10-2011 22-09-2011
US 2007015992 A1	18-01-2007	NONE	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)	
<b>A 6 1 B</b>	<b>10/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 B</b>	<b>10/00</b>	<b>E</b>
<b>G 0 1 N</b>	<b>21/64</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>G 0 1 N</b>	<b>21/64</b>	<b>E</b>
<b>G 0 2 B</b>	<b>21/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>G 0 2 B</b>	<b>21/00</b>	

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

(74)代理人 100153084

弁理士 大橋 康史

(74)代理人 100160705

弁理士 伊藤 健太郎

(74)代理人 100157211

弁理士 前島 一夫

(72)発明者 バシリス ヌツィアシュリストス

ドイツ連邦共和国, 8 2 1 6 6 グレーフェルフィンゲ, ゼーマンシュトラッセ 1 8 アー

(72)発明者 ダニエル ラザンスキー

ドイツ連邦共和国, 8 0 6 8 6 ミュンヘン, ハインリヒ - ゲーベル - シュトラッセ 1 1

F ターム(参考) 2G043 AA03 BA16 CA05 EA01 FA02 HA01 HA02 LA01 LA03  
 2G047 AA12 BC13 CA04 DB03 EA10 EA12 FA01  
 2H052 AC04 AC27 AD07 AD13 AF02 AF10 AF14 AF21 AF25  
 4C161 CC06 NN05 WW04 WW16  
 4C601 DE16 EE09 EE11 FE01 FE02

专利名称(译)	用于对物体成像的成像系统和方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2015528100A</a>	公开(公告)日	2015-09-24
申请号	JP2015516470	申请日	2012-06-11
[标]申请(专利权)人(译)	亥姆霍兹曾扭矩臂慕尼黑德意志扫描文件夹顺箱曾托时科帕阿盖的Suunto高度UND翁GESELLSCHAFT手套Beshurenkuteru霍夫Tsongu		
申请(专利权)人(译)	亥姆霍兹慕尼黑德意志文件夹顺箱曾托时间皮草Gesuntohaito UND翁GESELLSCHAFT手套Beshurenkuteru有限公司		
[标]发明人	バシリスヌツィアシュリストス ダニエルラザンスキー		
发明人	バシリス ヌツィアシュリストス ダニエル ラザンスキー		
IPC分类号	G01N29/24 A61B8/13 A61B1/04 A61B8/12 G01N29/06 A61B10/00 G01N21/64 G02B21/00		
CPC分类号	G02B21/008 A61B1/00009 A61B1/04 A61B5/0059 A61B5/0084 A61B5/0095 A61B5/6852 G01N21/1702 G01N21/6458 G01N29/2418 G01N29/46 G02B21/365 H04N5/23229		
FI分类号	G01N29/24 A61B8/13 A61B1/04.370 A61B8/12 G01N29/06 A61B10/00.E G01N21/64.E G02B21/00		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/CA05 2G043/EA01 2G043/FA02 2G043/HA01 2G043/HA02 2G043/LA01 2G043/LA03 2G047/AA12 2G047/BC13 2G047/CA04 2G047/DB03 2G047/EA10 2G047/EA12 2G047/FA01 2H052/AC04 2H052/AC27 2H052/AD07 2H052/AD13 2H052/AF02 2H052/AF10 2H052/AF14 2H052/AF21 2H052/AF25 4C161/CC06 4C161/NN05 4C161/WW04 4C161/WW16 4C601/DE16 4C601/EE09 4C601/EE11 4C601/FE01 4C601/FE02		
代理人(译)	青木 篤 島田哲朗 伊藤健太郎 前島一夫		
其他公开文献	JP5969701B2		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)	<p>(21) 出願番号 特願2015-516470 (P2015-516470)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成24年6月11日 (2012. 6. 11)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成27年2月10日 (2015. 2. 10)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/JP2012/002466</p> <p>(87) 国際公開番号 WO2013/185784</p> <p>(87) 国際公開日 平成25年12月19日 (2013. 12. 19)</p>	<p>(71) 出願人 513311871</p> <p>ヘルムホルツ ツェントルム ミュンヘン ドイチェス フォルシュングスツェント ルム フェア ゲスントハイト ウント ウンベルト ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国, 85 7 6 4 ノイヘル ベルク, インゴルシュテットアー ラント シュトラッセ 1</p> <p>(74) 代理人 100099759 弁理士 青木 篤</p> <p>(74) 代理人 100102819 弁理士 島田 哲郎</p> <p>(74) 代理人 100123582 弁理士 三橋 真二</p>
-------	--	---