

(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2006-510932

(P2006-510932A)

(43) 公表日 平成18年3月30日(2006.3.30)

(51) Int. Cl.  
G02B 21/00 (2006.01)

F I  
G02B 21/00

テーマコード(参考)  
2H052

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2004-560435 (P2004-560435)  
 (86) (22) 出願日 平成15年12月16日(2003.12.16)  
 (85) 翻訳文提出日 平成17年8月15日(2005.8.15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/014323  
 (87) 国際公開番号 W02004/055570  
 (87) 国際公開日 平成16年7月1日(2004.7.1)  
 (31) 優先権主張番号 10260887.3  
 (32) 優先日 平成14年12月17日(2002.12.17)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)  
 (81) 指定国 EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), JP, US

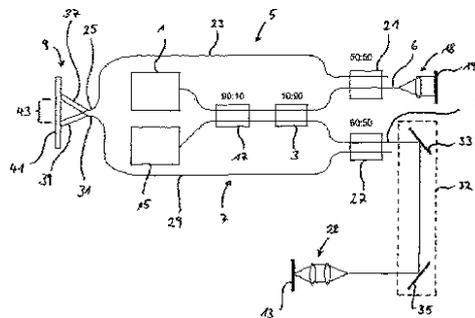
(71) 出願人 504284168  
 カールツァイス アーゲー  
 ドイツ連邦共和国 73447、オーバー  
 コーヘン、カール ツァイス シュトラ  
 セ 22  
 (74) 代理人 100109726  
 弁理士 園田 吉隆  
 (74) 代理人 100101199  
 弁理士 小林 義教  
 (72) 発明者 ホイガー, クリストフ  
 ドイツ連邦共和国 73431 アーレン  
 , ヘルターボン-スットナー-ヴェーク  
 46

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コヒーレンス顕微鏡

(57) 【要約】

本願発明によるコヒーレンス顕微鏡は、時間的にインコヒーレントな光を供給する光源(1)を備える。その他、この共焦点コヒーレンス顕微鏡は、スプリッタ(3)を備える。このスプリッタ(3)は、光源(1)から供給された光を、サンプル(13)に導かれてサンプルに反射する測定光と、参照光とに分割する。さらには、重ね合わせ装置(25、31)と、センサライン(41)とを設ける。この重ね合わせ装置は、サンプル(13)に反射した測定光と参照光とを、空間的に重ね合わせる。センサライン(41)は、重ね合わせによって生じた光を検出するものであって、少なくとも約60KHzの読み出し速度を可能とするように設計されている。このような読み出し速度を得るために、例えばCCD素子(CCD:Charge Coupled Device)として与えられるセンサ素子が最大約1000個配置されて構成される短いセンサライン(41)、あるいはセンサ素子が最大約500個配置されて構成される非常に短いセンサライン(41)を採用することができる。上記の重ね合わせ装置は、測定光と参照光とを放射する



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

時間的にインコヒーレントな光を供給する光源(1)と、  
光源(1)から供給された光を、サンプル(13)に導かれてサンプルに反射する測定光と参照光とに分割するスプリッタ(3)と、

サンプル(13)に反射した測定光と参照光とを空間的に重ね合わせるための重ね合わせ装置(25、31)と、

重ね合わせから生じた光を検出するためのセンサライン(41)とを有して構成されるコヒーレンス顕微鏡であって、

重ね合わせ装置が測定光と参照光とを放射するための放射装置(25、31)を備え、この放射装置から放射される重ね合わされた光がセンサライン(41)の少なくとも一部に照射され、放射装置(25、31)からセンサライン(41)のそれぞれの入射点までに測定光と参照光とが通過する距離の比が、センサライン(41)上の入射位置に応じて変化するように放射装置とセンサライン(41)とが配置され、

センサライン(41)が、少なくとも60KHzの読み出し速度を可能とするように形成されていることを特徴とするコヒーレンス顕微鏡。

10

## 【請求項 2】

センサライン(41)が、約1000個以下のセンサ素子を有して構成されるか、あるいは約1000個以下のセンサ素子のみ使用するように構成されることを特徴とする請求項1に記載のコヒーレンス顕微鏡。

20

## 【請求項 3】

センサライン(41)が、約500個以下のセンサ素子を有して構成されるか、あるいは約500個以下のセンサ素子のみ使用するように構成されることを特徴とする請求項2に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 4】

深さストロークが、少なくともコヒーレンス顕微鏡の深さ分解能に相当し、最大 $N/4$ であり、ここで  $N$  は光源(1)から供給される光の波長、 $N$ はセンサライン(41)におけるセンサ素子の個数であることを特徴とする請求項1から請求項3のいずれか1項に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 5】

深さストロークが100 $\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項4に記載のコヒーレンス顕微鏡。

30

## 【請求項 6】

深さストロークが20 $\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項5に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 7】

深さストロークが、実質的にその深さ分解能に相当することを特徴とする請求項4から請求項6のいずれか1項に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 8】

測定光を供給する1つの点光源と、少なくとも1つの共焦点絞りと、サンプル(13)に測定光を合焦させるとともに少なくとも1つの共焦点絞りまたは別の共焦点絞りにサンプルから反射された測定光を合焦させるための顕微鏡光学系(28)とを有することを特徴とする請求項1から請求項7のいずれか1項に記載のコヒーレンス顕微鏡。

40

## 【請求項 9】

少なくとも1つの共焦点絞りの開口においては、共焦点ゾーンの深さ方向の広がりが実質的にコヒーレンス顕微鏡の深さストロークに相当することを特徴とする請求項8に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 10】

測定光を顕微鏡光学系(28)に供給する光ファイバ(8)を有することを特徴とする請求項8または請求項9に記載のコヒーレンス顕微鏡。

50

## 【請求項 11】

光ファイバ(8)がシングルモード光ファイバであることを特徴とする請求項10に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 12】

少なくとも1つの共焦点絞りが光ファイバ(8)によって形成されることを特徴とする請求項10または請求項11に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 13】

光ファイバ(8)と顕微鏡光学系との間に、整列された光ファイバ束(100)が配置されることを特徴とする請求項10または請求項11に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 14】

少なくとも1つの共焦点絞りが、光ファイバ(8)または光ファイバ束(100)内の光ファイバ(104)によって形成されることを特徴とする請求項13に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 15】

整列された光ファイバ束(100)が内視鏡に組み込まれることを特徴とする請求項13または請求項14に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 16】

顕微鏡光学系(28)が内視鏡の遠位端に配置されることを特徴とする請求項15に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 17】

光ファイバ束端面における光学的分解能が、整列された光ファイバ束(100)内の光ファイバ(104)の直径に相当するように、顕微鏡光学系(28)の開口数および倍率が選択されることを特徴とする請求項13から請求項16のいずれか1項に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 18】

光ファイバ(104)に測定光を供給するための、あるいはサンプル(13)に反射された測定光を整列された光ファイバ束(100)内の光ファイバ(104)から取り出すための走査装置(32、108)が備えられることを特徴とする請求項13から請求項17のいずれか1項に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 19】

走査装置(32、108)と整列された光ファイバ束(100)の近位端(106)との間に光学系(26)が配置され、この光学系が、光ファイバ束(100)の近位端(106)において、光ファイバ(104)に供給される光に対し、その焦点をわずかにずらすように形成されることを特徴とする請求項18に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 20】

初期設定を実行するために形成された1つの走査装置を有し、初期設定を実行する際に、整列された光ファイバ束の近位端(106)において、光ファイバ(104)の平均的位置が求められることを特徴とする請求項18に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 21】

整列された光ファイバ束(100)内の光ファイバ(104)が、その光ファイバ束の近位端(106)において直線状に配置されることを特徴とする請求項18から請求項20のいずれか1項に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 22】

走査装置(32)が回転可能なポリゴンミラー(108)を有することを特徴とする請求項21に記載のコヒーレンス顕微鏡。

## 【請求項 23】

横分解能が、整列された光ファイバ束(100)内の光ファイバ(104)の直径におおよそ相当して、最大の深さストロークが得られるように、顕微鏡光学系(28)の開口数および倍率が選択されることを特徴とする請求項13から請求項22のいずれか1項に記載のコヒーレンス顕微鏡。

10

20

30

40

50

## 【請求項 24】

サンプルの走査が走査平面内の所定の方向に沿って行われ、この走査線の向きが調整可能であることを特徴とする請求項 1 から請求項 23 のいずれか 1 項に記載のコヒーレンス顕微鏡を操作する操作方法。

## 【請求項 25】

上記の方向の走査線の幅が、所望の分解能あるいは所望の信号強度に適合されることを特徴とする請求項 24 に記載の操作方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本願発明は、コヒーレンス顕微鏡、およびコヒーレンス顕微鏡の操作方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

従来顕微鏡では、空間的に延びる対象物を鮮鋭に表示するには問題がある。焦点面より上および下にある対象物領域が不鮮鋭に表示されるので、画像鮮鋭度が損なわれる。したがって、空間的に延びる対象物を結像させるために、さまざまな装置および方法が開発されている。

## 【0003】

空間的に延びる対象物の鮮鋭な画像を得る 1 つの方法は、共焦点光学系を結像に用いることである。共焦点光学系を結像に用いる構想は、例えば US 3013467 号明細書に記載されている。それは、例えば小さい穴 (Pin hole) を持つピンホール絞りをを用いて点状の光源を準備し、その光源の光がサンプルの 1 つの点に合焦されることに基づくものである。サンプルのこの点から反射された光は、サンプルの点の像である 1 つの点に再び合焦される。この像の箇所には第 2 のピンホールを配置し、反射された光を検出する検出器をこのピンホールの背後に配置する。焦点面から来る光だけが、第 2 のピンホール絞りの箇所で 1 つの点に結像され、このピンホールを通過できる。しかし、焦点面の前または後でサンプルに反射された光は、第 2 のピンホール絞りの箇所で 1 つの円板状の形を有する。したがって、このような光はピンホールを通過できず、その結果、実質的に焦点からの光だけが検出器に達する。したがって、共焦点的な結像によって、空間的に延びる対象物をも鮮鋭に結像することができる。なぜならば、焦点面より上または下にある対象物領域は、結像に寄与しないからである。ピンホールの代わりに、スリット絞りをを用いることもできる。この場合、光源はサンプル上に線として、サンプルから反射された光は同じスリット絞り上または別のスリット絞りに線として、結像される。

## 【0004】

共焦点顕微鏡、すなわち共焦点結像に基づく顕微鏡は、例えば Laser Scan Mikroskop (レーザ走査顕微鏡) (LSM) として、特に生物学、材料科学、医療診断等の分野で用いられている。術中診断の場合、それに対応する顕微鏡ラスタ法では、迅速性、高分解能性、内視鏡使用のための互換性が特別な課題となっている。この種の方法によれば、例えば胃腸における腫瘍発見のための光学的生検を実現できる。

## 【0005】

共焦点レーザ走査顕微鏡と内視鏡との組み合わせは、例えば Y. S. Sabharwal 他、「Slit Scanning Confocal Microendoscope for High Resolution In-Vivo Imaging」、Appl. Opt. 34、7133~7144 ページ (1999 年) に記載されたレーザ走査内視顕微鏡がある。この器具は、共焦点絞りをを用いてサンプル上にレーザビームを結像させ、このレーザビームによってサンプルを 2 次元 (横方向) に走査し、サンプルから反射された散乱光を撮影する。空間的に延びる 3 次元画像を撮影するには、さまざまな深さにおける 2 次元面が走査される。撮影される面の深さは、サンプル内における顕微鏡焦点面の移動によって調整される。この方法で得られるのは、2 次元画像のいわゆる z スタックである。走査は手動で (不正確性が高く、再現性に乏しい)、または小型化された

10

20

30

40

50

合焦装置を用いて行われる。この合焦装置は、正確性と再現性に対する高度な要求を満足しなければならず、また小さいサイズしか許されない。このような合焦装置に対する機械的な要求は非常に高度である。したがって、このレーザ走査内視顕微鏡はまだ商用化されていない。

【0006】

レーザ走査内視顕微鏡の縦方向分解能は、共焦点光学系によって決定される。絞りをを用いた共焦点結像によって、縦方向に狭く限定された深さ範囲からの散乱光だけが、検出器に入射するようになる。顕微鏡の縦方向分解能を定める前記範囲の深さのサイズは、絞りの開口部、例えばピンホール絞りの穴の大きさに左右され、実用の場合における前記範囲の典型的数値は10 μm未満である。縦方向分解能の改善、すなわち深さ範囲をさらに狭く限定することは、絞り開口部をさらに閉じることによって可能であるが、これには大きな光損失を伴う。レーザ走査内視顕微鏡の欠点は、zスタック撮影に必要な走査時間が長いこと、および感光性が弱いことである。レーザ走査内視顕微鏡の光ファイバ束の透過性が一般的に小さいことによって、また光学面における迷光反射によって、光感度は損なわれる。

10

【0007】

共焦点結像の原理によることなく空間的に延びる対象物を結像するための代替方法としては、DE 19929406号明細書に記載された光学的コヒーレンス断層撮影法(OCT、Optical Coherence Tomography)を行う装置が挙げられる。この装置は、実質的にインコヒーレントな光を供給する光源、並びに測定光と参照時点においてこの測定光にコヒーレントである参照光とをインコヒーレントな光から生じさせるためのビーム発生装置を有して構成される。この測定光によって、サンプルが照射される。サンプルから反射された光が取り込まれ、参照光と空間的に重ね合わされる。光源からの光は時間的にインコヒーレントであるために、重ね合わせの際、測定光と参照光との光学的波長が実質的に同一である場合にのみ干渉現象が生じる。したがって、参照光の光学的波長が様々に異なると、対象物の異なる深さで反射された測定光との間でそれぞれ干渉現象を生じる。このように参照光のさまざまな光学的波長を、サンプル内で測定光の反射を生じる深さと関連付けることで、サンプルの深さプロフィールを作成することができる。

20

【0008】

30

【特許文献1】US 3013467号明細書

【特許文献2】DE 19929406号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

上記の機器の欠点は、これらの機器によっては光学的生検を所望の形態で行うことができないことである。

【0010】

したがって本願発明の課題は、従来の技術よりも有利な方法を用いて、光学的生検を行うことができる装置を提供することである。本願発明のもう1つの課題は、その種の装置を操作する方法を提供することである。

40

【課題を解決するための手段】

【0011】

第1の課題は請求項1に記載されたコヒーレンス顕微鏡によって、また第2の課題は請求項24に記載された操作方法によってそれぞれ解決される。本願発明のその他の発展形態が、それぞれ従属請求項に記載されている。

【0012】

本願発明のコヒーレンス顕微鏡は、時間的にインコヒーレントな光を供給する光源を備える。この場合、可干渉距離が適切な短かさである光源は、いずれも時間的にインコヒーレントな光源と見なすことができる。その他、コヒーレント顕微鏡は、光源から供給され

50

た光を、サンプルにより反射される測定光と、参照光とに分割するスプリッタを備える。さらには、サンプルにより反射された測定光を参照光と空間的に重ね合わせるための重ね合わせ装置と、その重ね合わせの結果得られた光を検出するセンサラインとを備える。このセンサラインは、少なくとも約60kHzの読み出し速度を可能とするように形成される。このような読み出し速度を得るために、例えばCCD素子(CCD: Charge Coupled Device)として与えられるセンサ素子が最大約1000個という短いセンサライン、あるいはセンサ素子が最大約500個という非常に短いセンサラインが採用される。この重ね合わせ装置は、測定光と参照光とを放射するための放射装置を備える。この放射装置に対して、センサラインは、重ね合わされた光による照射がセンサラインの少なくとも一部に広がりを持つように配置される。また、放射装置からセンサラインのそれぞれの入射点までにおいて測定光および参照光が通過する距離の比が、センサラインに沿ってそれぞれの入射位置に応じて変化するように配置が為される。

10

## 【0013】

本願発明によるコヒーレンス顕微鏡は、以下の考えに基づく。

従来技術による光学的生検を行うにあたっての主たる障害は、zスタック撮影のための撮影時間が長いことである。

## 【0014】

LSMにおいて、上記の障害は、zスタック撮影のために、サンプルを何回も種々の異なる深さで走査する必要のあること、また深さを変える毎に顕微鏡光学系の焦点面を新たに調整しなければならないことに起因する。この調整には光学要素の機械的な駆動を必要とし、所望の速度でこれを行うことは困難である。また光学的生検のためには、高い横分解能だけでなく、高い縦分解能も要求される。しかし、高い縦分解能は絞り開度を小さくする必要があり、その結果大きな光損失を生じる。

20

## 【0015】

LSMにおいてもスタンダードOCTにおいても、サンプルのさまざまな深さから画像情報を得るために、機械的駆動が必要である。この種の機器では、測定光と参照光との干渉を用いて深さ測定が行われる。この場合、画像情報が得られる深さは、参照光が検出器に到達するまでに通過した距離から求められる。この距離は、通常、変位可能な鏡で参照光を反射することによって変化する。したがって画像情報を得る深さを変えるには、鏡の位置を機械的に変える必要があり、これはLSMにおける光学要素の駆動と同様、所望の速度で行うことは困難である。

30

## 【0016】

DE19929406号明細書に記載されるいわゆる走査型OCTは、スタンダードOCTとは異なり、画像情報を生じたサンプル深さを求めるのに、変位可能な鏡を必要としない。この機器では、重ね合わせ装置からセンサラインへ放射させる参照光が通過する距離が、センサラインにおける光の入射位置に応じて変化する。したがって、サンプル深さは、この機器において、重ね合わされた光のセンサラインにおける入射位置に基づいて、すなわちデータが読み出されたセンサ素子の位置に基づいて求められる。したがって、鏡の機械的な駆動は不要である。

## 【0017】

走査型OCTにおけるセンサラインとして、データの読み出しを例えば約60kHz以上の高い読み出し速度で行えるようなものを選択すれば、光学的生検に必要な撮影時間の短縮を実現することができる。現在、センサラインは、所望の読み出し速度を有するものとして、128~1024個のセンサ素子からラインが形成されるものが市販されている。したがって、センサラインとしては、センサ素子が約1000個を超えない短いラインが望ましい。特に、非常に高い読み出し速度を得たい場合には、センサ素子が約500個を超えない非常に短いセンサラインを採用するのが好ましい。

40

## 【0018】

しかし、短い、あるいは非常に短いセンサラインの使用は、必ずしも必要とは限らない。その代わりに、長いセンサライン、すなわちセンサ素子が1000個以上のセンサライ

50

ン、例えばセンサ素子が2048個または4096個のものを採用することも可能である。この場合、センサラインの一部だけを照射してデータを読み出すことによって、すなわちセンサラインで実際に使用されるセンサ素子を使用可能なセンサ素子よりも少なくすることによって、高い読み出し速度が得られる。例えばセンサ素子2048個から成るセンサラインを用いる場合には、好ましくはそのラインのなかで約1000個のセンサ素子にのみ光を照射してデータを読み出すものとする。さらに好ましくは、センサ素子約500個にのみ光を照射してデータを読み出すものとする。

#### 【0019】

この明細書または特許請求の範囲において、センサラインについて「長さ」という用語を用いる際には、ラインの実際の長さを意味するものに限定されるものではなく、センサラインのなかで実際に使用されるセンサ素子から成るラインの長さをも意味するものとする。センサラインの実際の長さは、使用されるラインの長さよりも勿論長いことになる。

10

#### 【0020】

短いセンサラインを採用することにより、また深さ方向の走査を行うために駆動される部品を省けることにより、光学的生検に必要な撮影時間を短縮することが可能となる。

#### 【0021】

撮影時間が短いだけでなく、本願発明によるコヒーレンス顕微鏡は、従来の技術と比較して特に以下の諸点において優れている。

#### 【0022】

1) レーザ走査顕微鏡(LSM)と比較して、このコヒーレンス顕微鏡は、信号感度が高らかに高い点で優れている。この検出原理は、OCTの場合のように、振幅の測定に基づくものであって、輝度に基づくものではないからである。したがって、検出の動的な範囲は、古典的な光学顕微鏡より複数桁大きくなる。この事情は、低い信号レベルで動作する共焦点光ファイバ顕微鏡を使用する場合に、特に有利である。

20

#### 【0023】

2) コヒーレンス顕微鏡の信号感度がより高いことは、共焦点光ファイバ顕微鏡法で用いられる場合に、光ファイバLSMと比較して、透過率の高い領域のみならず、光学密度の高い領域もより良好に検出できるという利点を有するものである。この特性は、光学的生検にとって好適なものである。

#### 【0024】

3) レーザ走査顕微鏡の古典的な動作形態とも、また古典的なOCTとも異なって、本願発明のコヒーレンス顕微鏡は、横方向のサンプル平面(XY平面)のいずれの点においても、高い速度をもって、完全な縦方向走査(z走査)を静的に実行することができる。したがって、zスタックの撮影は、サンプル深さが典型的な深さとして100 $\mu$ mであるときは不要である。

30

#### 【0025】

4) 前記第3項で挙げた完全なz走査を実行することに基づく静的撮影が有する利点によって、走査プロセスの単純化が可能となる。完全なXY走査(いわゆるA走査)の代わりに、サンプルをXY平面上の所定の方向に沿っても走査できるようになる。すなわち、X方向に沿ってのみの走査が可能となる。走査方向については、その方向および「幅」が調整可能であり、場合によっては内視鏡に組み込まれている顕微鏡光学系の新たな位置決めを必要としない。これにより、病理学者には、所望の方向における断面が得られて、非常に迅速な光学的生検が可能となる。この直線状の走査線の幅は、特に所望の分解能および/または所望の信号強度に適合させることが可能である。

40

#### 【0026】

本願発明による光学的コヒーレンス顕微鏡を用いて、測定光と参照光とを重ね合わせることで、測定可能な深さの範囲、すなわち光の重ね合わせから得られるプロファイルの深さ方向のサイズを、本願明細書では深さストロークと称する。この深さストロークは、深さ分解能とは独立の関係にあり、センサラインにおけるセンサ素子の個数、用いる光の波長、干渉信号の周期に対応するセンサ素子の個数によって決定される。

50

## 【0027】

特に、光源から供給される光の可干渉距離によって決定されるコヒーレンス顕微鏡の分解能に少なくとも相当する深さストローク、最大で $N/4$ に相当する深さストロークを持つ顕微鏡として、本願発明によるコヒーレンス顕微鏡は形成される。ここでは光源から供給される光の波長、 $N$ はセンサラインにおけるセンサ素子の個数、または使用されるセンサ素子の個数である。この場合、 $N/4$ は、 $N$ 個のセンサ素子を有するセンサライン、または $N$ 個のセンサ素子が使用されるセンサラインが、波長の光を用いた場合に標本抽出理論を満足する、最大の深さストロークである。

## 【0028】

典型的には、この深さストロークは約 $100\mu\text{m}$ の範囲とする。但し、それ以下、例えば $20\mu\text{m}$ 以下としてもよい。また、コヒーレンス顕微鏡の深さ分解能の範囲とすることも可能である。深さストロークが小さくなるほど、使用されるセンサラインが短くなり、画像を撮影するための撮影時間を短くすることが可能となる。

10

## 【0029】

本願発明によるコヒーレンス顕微鏡を用いれば、約 $100\mu\text{m}$ の深さストロークにわたって、 $z$ スタックを撮影する必要なしに、 $10\mu\text{m}$ の深さ分解能を実現することが可能である。このために、サンプル走査のための走査時間を大幅に短縮することができる。

## 【0030】

本願発明によるコヒーレンス顕微鏡に係る1つの有利な実施の態様は、測定光を供給する1つの点光源と、少なくとも1つの共焦点絞りとを有して構成される。この点光源は、少なくとも1つの共焦点絞りによっても形成することが可能である。その他、1つの顕微鏡光学系を設けて、サンプル上に測定光を合焦させ、またこのサンプルから反射された測定光を上記の少なくとも1つの共焦点絞りに合焦させるものとし、この絞りは場合によっては同時に点光源を形成することが可能である。あるいは、この顕微鏡光学系の代わりに、もう1つの共焦点絞りを設けることも可能である。後者の場合の共焦点絞りは、ピンホール板またはスリット板だけでなく、共焦点的に配置されたあらゆる光学要素であって、かつ何らかの開口ないし開口数を持つものをいう。

20

## 【0031】

従来 of OCT 技術においては、調査されるべきサンプルの深さ範囲外から発生する散乱光が、深さ測定の障害となっていた。このような散乱光は、本願発明のコヒーレンス顕微鏡では共焦点絞りによって削減される。この場合の共焦点性は、横分解能を向上するために、あるいは鮮鋭に境界を区切られた部分領域における測定を可能にするためには用いられてはいない。したがって、平均的または大きな開口ないし開口数 ( $NA = 0.1 \sim 0.5$ ) で動作させることが可能となり、これらの開口ないし開口数を有することで望ましくない散乱光を遮断するとともに、細胞より小さい構造を検出できる高度な横分解能を得ることができる。

30

## 【0032】

好ましくは、少なくとも1つの共焦点絞りの開口として、コヒーレンス顕微鏡の深さストロークがその顕微鏡における共焦点ゾーンの深さ方向のサイズにおおよそ相当するような開口を選択するものとする。

40

## 【0033】

また、本願発明に係る一つの実施の態様では、測定光を顕微鏡光学系に導く光ファイバを設ける。光ファイバと顕微鏡光学系との間には、好ましくは走査装置をさらに設ける。上記の少なくとも1つの共焦点絞りは、この場合光ファイバで形成することができる。光ファイバとしてシングルモード光ファイバを用いるならば、測定光が通過する光路長を高い精度で特定することができる。

## 【0034】

また、本願発明に係る一つの実施の態様では、光ファイバと顕微鏡光学系との間、好ましくは走査装置と顕微鏡光学系との間に、整列された光ファイバ束を組み込む。この場合、上記の少なくとも1つの共焦点絞りは、光ファイバまたは光ファイバ束内の光ファイバ

50

によって形成することができる。本願発明のコヒーレンス顕微鏡を用いる場合、zスタックの撮影は不要なので、光ファイバの遠位端において機械的に駆動されるエレメントは不要となる。同様に、遠位端において、合焦装置の追加も不要となる。

【0035】

また、本願発明に係る一つの実施の態様では、整列された光ファイバ束を、内視鏡に組み込む。この場合、内視鏡の遠位端には、拡大光学系を設ける構成としてもよい。この光学系の開口数は、光ファイバ束端面における光学的分解能が、その光ファイバ束内の光ファイバの直径に相当するような開口数を選択するものとする。

【0036】

また、本願発明に係る一つの実施の態様では、光ファイバに測定光を供給するために、おおよび/またはサンプルに反射された測定光を光ファイバから取り出すために、1つの走査装置を設ける。この走査装置と、整列された光ファイバ束の近位端との間に、1つの光学系を設ける。この光学系は、光ファイバに供給される光に対し、光ファイバ側の近位端でわずかに焦点をずらすように作用する。このような方法で、光供給の際にいずれの単一ファイバにも同じ状態で良好に光を入射することが保証される。別な方法としては、初期設定を行うよう形成された走査制御装置を設け、初期設定の際に、整列された光ファイバ側の近位端で、光ファイバの平均的位置を求め、光供給を改善することが可能である。

10

【0037】

また、本願発明に係る一つの実施の態様では、整列された光ファイバ束内の光ファイバが、光ファイバ束の近位端で互いに直線状に並んで配置される。この態様によって、非常に高い走査周波数での走査が可能となる。同時にこの態様では、ただ1つの可動型走査エレメントによる面的な走査を可能とする。この走査装置には、可動型エレメントとして、回転可能なポリゴンミラーを設けることができる。

20

【0038】

光ファイバ束の近位端における上記のような光の供給おおよび取り出し、並びに光ファイバ束の近位端における直線状の配置については、本願発明のコヒーレンス顕微鏡だけでなく、光ファイバ束に光の供給ないし取り出しを行うその他の機器にも適用可能である。

【0039】

本願発明によるコヒーレンス顕微鏡における開口数おおよび顕微鏡光学系の倍率としては、横分解能が整列された光ファイバ束内の光ファイバの直径におおよそ相当するとともに深さストロークの最大値が得られるような、開口数と倍率を選択するのが好適である。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0040】

本願発明のその他の特徴、特性おおよび利点は、添付の図面を引用して以下に行う実施の形態の詳細な説明に基づき、当業者には容易に理解されよう。

【0041】

まず図1により、本願発明のコヒーレンス顕微鏡の構造原理を説明する。この顕微鏡は、時間的にインコヒーレントな光を供給する光源1と、その光を参照光と測定光とに分割するスプリッタ3と、スプリッタ3から参照光が供給され、該ビームが定められた経路を通過する参照分岐路5と、スプリッタから測定光が供給され、測定光がそこを經由してサンプル13に導かれる測定分岐路7と、サンプルに反射された測定光が、参照分岐路5から来る参照光と重ね合わされ、重ね合わされた光が検出される検出器9とを有して構成される。

40

【0042】

光源1は広帯域光源であって、実質的に時間的にインコヒーレントな光を供給する。この実施の形態では光源1としてLEDを用いる。また、その他の光源を用いることも可能である。ただし、この光源は、例えば短い光パルスを提供するレーザのように、予め定められた数値を上回らない可干渉距離を有する光を提供するものとする。光源1の可干渉距離は、このコヒーレンス顕微鏡の深さ分解能を決定する。この顕微鏡は、光源1に加えて、例えばレーザダイオードとして与えられるレーザ光源15を備える。このレーザ光源は

50

、例えば人間の目に見える周波数領域で、時間的にコヒーレントな光を供給する。レーザ光源 15 から出力されるレーザ光は、LED 1 から供給される不可視領域の光のビーム経路を追跡するのに役立つ。そのために、このレーザ光は、ミキサ 17 において LED 1 から出力される光と混合される。ミキサ 17 から出力される光の 90% は LED 1 から出力される光から供給され、10% はレーザ光源 15 から出力される光から供給される。当然のことながら、これ以外の混合比も可能である。ミキサ 17 から出力される光は、スプリッタ 3 によって、90% が測定分岐路 7 に供給され、10% が参照分岐路 5 に供給される。当然のことながら、これ以外の分離比も可能である。

#### 【0043】

参照分岐路 5 では、参照光が参照光導波路 6 に供給され、光学系 18 を経由して鏡 19 に導かれる。鏡 19 は参照光を反射する。反射された参照光は、光学系 18 から再び参照光導波路 6 に供給される。ミキサ 21 はこの反射された参照光を、スプリッタ 3 から来る参照光と 50 : 50 の比で混合し、このように処理された光を、検出器 9 につながる一方の参照光導波路 23 に供給する。この参照光導波路 23 は、参照光を参照光分岐路 5 のビーム出口 25 に導く。この参照光導波路 23 は、好ましくはシングルモード光ファイバから形成される。

#### 【0044】

測定光は、測定分岐路 7 に配置された測定光導波路 8 を経由して、走査装置 32 に導かれる。測定光は、この走査装置 32 によって顕微鏡光学系 28 に向けられる。この顕微鏡光学系 28 は、この測定光の焦点をサンプル領域に合わせる。この走査装置 32 は、1つの軸を中心に旋回して測定光を X 軸方向に偏向させる検流計ミラー 33 と、1つの軸を中心に旋回して測定光を Y 軸方向に偏向させる検流計ミラー 35 とを備える。各検流計ミラー 33、35 の回転の中心となる軸は、好ましくは互いに垂直に配置されるものとするが、任意の角度を取ることでもできる。ただし、互いに平行とすることはできない。1つの走査制御装置（ここには図示しない）により、この検流計ミラー 33、35 を、サンプル領域を横方向に順次 1 ステップずつ走査するように制御する。この場合、いずれの走査ステップでも、サンプル 13 に反射された光が顕微鏡光学系 28 に取り込まれ、走査装置 32 を経由して測定光導波路 8 に再び導かれる。

#### 【0045】

測定光導波路 8 の開口数 NA は、コヒーレンス顕微鏡の点光源および共焦点絞りに関連して与えられる。この開口数と、顕微鏡光学系の倍率は、次のようなものを選択するのが好ましい。すなわち、顕微鏡の横分解能が、光ファイバの直径（1 ~ 10  $\mu\text{m}$  が典型的）におおよそ相当し、軸方向鮮鋭範囲の最高値が得られるようなものを選択する。光ファイバの開口数が例えば  $NA = 0.18$  であるならば、軸方向の鮮鋭範囲は  $4 / NA^2 = 100 \mu\text{m}$  であり、横分解能として  $0.5 / NA = 2.2 \mu\text{m}$  が得られる。

#### 【0046】

測定光は、測定光導波路 8 を経由してミキサ 27 に導かれる。このミキサ 27 は、サンプルに反射された測定光と、スプリッタ 3 から来る測定光とを 50 : 50 の比で混合する。このように処理された測定光は、ミキサ 27 からもう 1 つの測定光導波路 29（好ましくはシングルモード光ファイバにより形成）に供給される。この測定光導波路 29 は、この測定光を測定分岐路 7 のビーム出口 31 に導く。

#### 【0047】

参照分岐路 5 および測定分岐路 7 のビーム出口 25、31 からは、参照光と測定光とが、光円錐 37、39 の形で、検出器 9 のセンサラインであって走査することでセンサ面として機能する CCD ライン 41 に向けられる。両者のビーム出口 25、31 は互いに間隔を取って配置されているので、両者の光円錐は部分的に重なり合い、同時に CCD ライン 41 の部分領域 43 に照射される。この実施の形態では、CCD ライン 41 は 512 画素を有し、これらの画素の概ね全てが、重なり合った光により照射される。CCD ライン 41 の 1 つの画素に到達するまでに測定光の通過した距離が、CCD ライン 41 の同じ画素に到達するまでに参照光の通過した距離に等しい場合に、干渉現象が発生する。参照光が

10

20

30

40

50

ビーム出口 25 から CCD ラインの各点に到達するまでに通過する行程長さが分かれば、CCD ライン 41 の各点に対して、サンプル 13 内部の深さをそれぞれ割り当てることができる。この深さで反射された測定光のみが、CCD ライン 41 の割り当てられた点で参照光と干渉する。

【0048】

ここでは図示されない読み出しユニットにより CCD ラインからデータを読み出し、読み出したデータを（図示しない）評価ユニットに転送する。この評価ユニットは、画素に入射する測定光に基づいて、サンプル深さに対応する画素を特定する。データ読み出しが実行される画素の個数が比較的少ないため、CCD ラインの読み出しは高い読み出し速度で行うことができる。

10

【0049】

上記の実施の形態では、この高い読み出し速度を、次の場合にも得ることができる。例えば、512 画素を有する CCD ラインの代わりに、画素を 1024 以上持つ CCD ラインを用い、これらの画素のなかで約 500 画素のみについて、重ね合わされた光を照射してデータを読み出す。

【0050】

本願発明によるコヒーレンス顕微鏡が優れているのは、サンプルのある特定の深さにおいて、軸方向への広がりをもつ立体物を、共焦点顕微鏡光学系の鮮鋭な深さの範囲で測定する点である。サンプルは横方向を面として走査されるので、非常に高いデータ転送速度が得られる。したがって、システム全体を迅速なデータ収集のために設計、最適化すべきであろう。そのために必要な CCD ラインの読み出し速度を、以下に見積もる。

20

【0051】

コヒーレンス顕微鏡の深さストローク  $z$  は、下記の式で与えられる。

$$z = N / 2P$$

ここで  $N$  は CCD ラインの画素数、 $\lambda$  は光源の波長（800 nm が典型的）、 $P$  は干渉信号の周期あたりの画素数である。標本抽出理論を満足するには、1 周期あたりの画素数を少なくとも  $P = 2$  とすべきであろう。この配置をレーザ走査顕微鏡と比較するならば、取り込まれる像点の横方向（ $X$ 、 $Y$ ）における個数は、典型的な個数として、 $250 \times 250 = 62500$  とすべきであろう。したがって 3D 画像周波数が 1 Hz の場合、この CCD ラインについては、水平走査周波数 62.5 kHz でデータを読み出さなければならない。この CCD ラインの長さは、深さストローク  $z = 100 \mu\text{m}$ 、1 周期あたりの画素数が 2 の場合、 $N = 500$  となる。深さストロークがこれより小さい場合、1 周期あたりの画素数を 2 より大きくすることができ、ラインを長くする必要がなくなる。また、異なる方法として、深さストロークが小さくても 1 周期あたり画素数をそのまま維持し、その代わりに CCD ラインの長さを小さくすることもできる。1 周期あたりの画素数は、すでに述べたように少なくとも 2 であり、ラインが不必要に長くなるのを避けるには、最大でも 4 とすべきであろう。

30

【0052】

この深さ分解能は、本願発明のコヒーレンス顕微鏡の場合、OCT と同様に、光源 1 の可干渉距離によって決定される。いずれの光源も、特定の時間的スパンにわたって、すなわちコヒーレンス時間にわたって、コヒーレント光を放射する。コヒーレンス時間の非常に短い光源は、この場合時間的にインコヒーレントな光源と見なされる。コヒーレンス時間は、可干渉距離に換算できる。それぞれの光線の通過した距離の差が可干渉距離より小さい場合に、光線が互いに干渉することが可能である。したがって、可干渉距離が短いほど、測定光と参照光とを干渉可能にするためには、測定光と参照光とが通過した行程長さを正確に一致させる必要がある。すなわち、この距離の差は、可干渉距離より小さくなければならない。したがって、可干渉距離を短くすれば、測定光が反射された深さ範囲の検出が正確になり、それにより顕微鏡の深さ分解能の改善が可能となる。通常用いられるインコヒーレントな光源の可干渉距離を用いれば、 $10 \mu\text{m}$  の深さ分解能が得られる。最新の光源を用いれば、 $1 \mu\text{m}$  以下の分解能を実現することが可能である。好ましくは、この

40

50

コヒーレンス顕微鏡の深さ分解能を $20\ \mu\text{m}$ 以下とするのが好適である。さらに、 $10\ \mu\text{m}$ 以下、特に $1\ \mu\text{m}$ 以下とするのが好適である。深さ分解能については、コヒーレンス顕微鏡の所望の用途に応じて決めることができる。

【0053】

検出器の構造、およびCCDラインから検出された輝度に基づく深さプロフィールの検出と測定については、DE19929406号明細書に記載されており、これらの技術内容については、その開示内容を参照されたい。

【0054】

このコヒーレンス顕微鏡によれば、光を散乱するサンプル13の体積 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ を、横方向( $X$ 、 $Y$ )および軸方向( $Z$ )に高い分解能で測定することができる。サンプル13は、共焦点レーザ走査顕微鏡と同様に、共焦点顕微鏡光学系によって走査される。しかし、本願発明のコヒーレンス顕微鏡が共焦点レーザ走査顕微鏡と異なるのは、共焦点性が、横分解能を上げるために、あるいは鮮鋭に境界を区分された深さ範囲( $<10\ \mu\text{m}$ )で測定を可能にするためには、利用されないことである。共焦点性は、測定されるサンプル範囲の外部から侵入する迷光を低減するためだけに用いられる。

【0055】

本願発明のコヒーレンス顕微鏡、特に走査装置32について、上記と異なる実施の形態では、検流計ミラー33、35の全体または一部を、他の走査エレメント、例えば回転可能なポリゴンミラーに代えることができる。

【0056】

本願発明によるコヒーレンス顕微鏡の第2の実施の形態を、図2に示す。第1の実施の形態と異なる点は、走査装置32と顕微鏡光学系28との間に、合焦レンズ26と整列された光ファイバ束100が設けられることである。この光ファイバ束は、好ましくは、シングルモードファイバである多数の光ファイバから構成される。

【0057】

整列された光ファイバ束100を經由して、測定光が顕微鏡光学系28に導かれる。測定光は、光ファイバ束100内の光ファイバの近位端106に、合焦レンズ26を經由して導かれる。測定光は、このレンズによって、光ファイバの入射面に合焦される。この場合、第1の実施の形態と同様に形成されている走査装置32によって、測定光は合焦レンズ26に向けられ、光ファイバ束100内の選択された光ファイバの近位端に合焦される。(図示されない)走査制御装置により走査装置32の検流計ミラー33、35が制御され、測定光が光ファイバ束のすべての光ファイバに、または少なくともその定められた一部の光ファイバに順次導かれる。

【0058】

整列された光ファイバ束100における個々の光ファイバの近位端への測定光の供給については、最高の走査速度により個々の光ファイバへの最適な供給が為されるように、幾つかの方法を用いて改善が図られている。

【0059】

多大なコストをかけずに供給改善を実現する方法としては、光ファイバ束100に供給すべき光ビームを、合焦レンズ26によって完全には合焦させず、わずかに焦点を外すことである。こうして光ビームを供給したい光ファイバの端面部では、焦点を外された測定光の面が、光ファイバの入射面より若干大きくなる。このようにして、個々の光ファイバのいずれにも、同様に良好に光が当たるようになる。しかし、この焦点を外す方法には信号損失が付随するので、あらゆる用途に受け入れられるわけではない。

【0060】

供給を改善するもう1つの方法としては、光ファイバ束100のいずれの単一光ファイバにも、走査する光ビームが最適に当たるように、走査装置32を制御することである。走査装置の調整が最適であるか否かが、初期設定段階において、それぞれの単一光ファイバについて確認される。初期設定段階では、例えば光ファイバ束の近位端106が1つのラスタとして走査される。このラスタは、単一光ファイバの近位端の配置から得られるラ

10

20

30

40

50

スタよりも精緻である。光ファイバ束 100 の近位端 106 を走査する際に生じる反射については、単一光ファイバが埋め込まれている周囲材料から反射される光よりも、単一光ファイバから反射される光のほうが強い。したがって、この反射光を測定することにより、単一光ファイバの正確な位置を求めることができる。これにより、初期設定段階で求められた位置を用いて、走査制御装置による制御を行うことができる。単一光ファイバの反射光が周囲材料の反射光よりも強いことにより、これらの反射をデータ収集の同期に用いることも可能である。

#### 【0061】

光ファイバ束の遠位端 102 には、共焦点顕微鏡光学系 28 が設けられる。この光学系 28 によって、光ファイバ束 100 内の光ファイバから放射された測定光がサンプル 13 で焦点を合わされる。サンプル 13 から反射された測定光は、顕微鏡光学系 28 によって、光ファイバ束 100 内の光ファイバのなかで、測定光が放射された光ファイバの遠位端で再び焦点が合う。光ファイバの遠位端における開口は、この場合点光源だけでなく、共焦点光学系の共焦点絞りを表すものとする。この実施の形態でも、顕微鏡光学系 28 の開口数および倍率としては、次のようなものを選択するのが好適である。すなわち、この顕微鏡の横分解能が、光ファイバの直径 (1 ~ 10  $\mu\text{m}$  が典型的) におおよそ相当し、最大の軸方向鮮鋭範囲が得られるような開口数および倍率とする。

#### 【0062】

第 2 の実施の形態では、共焦点絞りを、光ファイバ束 100 内の単一光ファイバの開口数によってではなく、測定光導波路 8 の開口数によっても与えられるものとするこ

#### 【0063】

サンプル 13 に反射された測定光は、光ファイバ束 100 および走査装置 32 内の検流計ミラー 33、35 を経由して、測定分岐路 7 に配置されたミキサ 27 に導かれる。このミキサ 27 は、サンプル 13 に反射された測定光と、スプリッタ 3 から来る測定光とを、50 : 50 の比で混合する。このように処理された測定光は、好ましくはシングルモード光ファイバである測定光導波路 29 に供給され、この測定光導波路 29 が測定光を測定分岐路 7 のビーム出口 31 に導く。測定光と参照光との重ね合わせ、並びに重ね合わされた光の検出については、第 1 の実施の形態と同様に行う。

#### 【0064】

走査装置 32 と光ファイバ束 100 とに係る他の実施の形態を、図 3 を引用しながら説明する。光ファイバ束 100 は、その遠位端 102 において、単一光ファイバ 104 の配置として、通常用いられているようにほぼ六角形の配置形態を有する。しかし、通常的光ファイバ束と異なるのは、単一光ファイバ 104 が、光ファイバ束 100 の近位端 106 において、ライン 105 の形態に配置される点である。この光ファイバ束 100 が、例えば 50000 本の単一光ファイバを含み、これら単一光ファイバが 4  $\mu\text{m}$  の間隔で直線状に配置されているならば、このライン 105 のサイズは 20 cm となる。

#### 【0065】

光ファイバ束 100 の近位端 106 において、光ファイバライン 105 を走査する走査装置 32 は、多数の反射性ポリゴン面 110 を有する回転可能なポリゴンミラー 108 を備える。このポリゴンミラーの回転軸は、光ファイバラインの向きに垂直に配置される。反射性ポリゴン面 110 によって、測定光は、ライン 105 に沿ってそれぞれの単一光ファイバ 104 の方へと向きを変える。光ファイバライン 105 に対するポリゴンミラー 108 の配置については、ポリゴンミラー 108 が完全に 1 回転する間に、ポリゴンミラー 108 が有するポリゴン面 110 の個数と同じ回数だけ光ファイバライン 105 が走査されるような配置を選択する。光ファイバ束 100 の近位端 106 をライン状の形状とすることにより、すなわち単一光ファイバが直線状に配置されることにより、面走査の新しい方法が可能となる。この場合、面走査を実行する測定光はただ 1 方向にだけ向きを変えられる。ポリゴンミラー 108 を用いるライン走査によって、非常に高い走査周波数を実現できる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 6 】

このコヒーレンス顕微鏡によれば、縦方向走査（Z走査）を行うことなく、XY平面のあらゆる点で、完全な深さプロフィールを撮影可能である（いわゆるA走査）。わずかの深さ範囲を撮影するだけでよいサンプルに対しては、短いCCDラインを用いることができる。また、長いCCDラインであっても、深さ範囲に応じてCCDラインの一部を読み出せばよい。この読み出しを行うCCDラインが短ければ、A走査を実行する際、高いライン周波数で読み出すことが可能となる。したがって、このような走査を実行する際、非常に高い測定速度が得られる。

## 【 0 0 6 7 】

本願発明によるコヒーレンス顕微鏡によって、走査プロセスの単純化が可能となる。完全なXY走査、例えば内視鏡を用いるような走査に代えて、サンプルをXY平面上のX方向のみに沿って走査を行うことができる（いわゆるB走査）。このX方向は、光学系例えば内視鏡の新たな位置決めを必要とすることなく、どの方向をもってX方向とするかを任意に設定することができるとともに、走査幅も設定することができる。この方法によって、病理学者には、所望の方向において断面図が得られる非常に迅速な光学的生検が可能となる。特に直線状の走査線の幅を、所望の分解能および/または所望の信号強度に適合させることができる。

10

## 【 0 0 6 8 】

本願発明によるコヒーレンス顕微鏡の重要な利用分野は、光学的生検と生体内組織学である。この方法は、外的な用途（皮膚や粘膜の診察）、特に胃腸管等に係る内視鏡診断、網膜に対する眼科的診察等の分野に適している。

20

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 6 9 】

【 図 1 】 本願発明によるコヒーレンス顕微鏡の第1の実施の形態を示す図である。

【 図 2 】 本願発明によるコヒーレンス顕微鏡の第2の実施の形態を示す図である。

【 図 3 】 光ファイバ束内の光ファイバにおける光の供給および取り出しを模式的に示す図である。



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/14323

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G02B21/00 G01B9/02		
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) IPC 7 G01B G02B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-internal, WPI Data, PAJ, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 29 406 A (ZEISS CARL FA) 28 December 2000 (2000-12-28) cited in the application column 3, line 24 - column 4, line 65; figures 1-3	1-23
A	WO 98/52021 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 19 November 1998 (1998-11-19) page 3, line 14 - line 27 ----- -/--	1
<input checked="" 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 :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  24 March 2004		Date of mailing of the international search report
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2 NL - 2280 HW Rijswijk Tel. (+31-70) 840-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Rödig, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/14323

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>TEARNEY G J ET AL: "IN VIVO ENDOSCOPIC OPTICAL BIOPSY WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, vol. 276, no. 5321, 27 June 1997 (1997-06-27), pages 2037-2039, XP001041246 ISSN: 0036-8075 the whole document -----</p>	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 03/14323

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

**See the Supplemental 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 SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/EP 03/14323

**Box II**

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

## 1. Claims 1-23

Coherence microscope with a detector line that permits a certain read-out rate.

## 2. Claims 24-25

Method for operating a coherence microscope, in which a scan follows an adjustable line.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14323

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19929406 A	28-12-2000	DE 19929406 A1	28-12-2000
		AT 245802 T	15-08-2003
		DE 50002968 D1	28-08-2003
		EP 1065468 A1	03-01-2001
		US 6396587 B1	28-05-2002
WO 9852021 A	19-11-1998	CA 2289598 A1	19-11-1998
		DE 69821610 D1	18-03-2004
		EP 0981733 A1	01-03-2000
		JP 2001527659 T	25-12-2001
		US 6111645 A	29-08-2000
		WO 9852021 A1	19-11-1998
		US 6282011 B1	28-08-2001
US 2001036002 A1	01-11-2001		

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14323

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 G02B21/00 G01B9/02		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RESEARCHIERTE GEBIETE</b> Recherchiertes Mindestprüfobjekt (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 G01B G02B		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfobjekt gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 199 29 406 A (ZEISS CARL FA) 28. Dezember 2000 (2000-12-28) in der Anmeldung erwähnt Spalte 3, Zeile 24 - Spalte 4, Zeile 65; Abbildungen 1-3	1-23
A	WO 98/52021 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 19. November 1998 (1998-11-19) Seite 3, Zeile 14 - Zeile 27	1
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
24. März 2004		07. 07. 2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Rödig, C

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/14323

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>TEARNEY G J ET AL: "IN VIVO ENDOSCOPIC OPTICAL BIOPSY WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, Bd. 276, Nr. 5321, 27. Juni 1997 (1997-06-27), Seiten 2037-2039, XP001041246 ISSN: 0036-8075 das ganze Dokument -----</p>	1

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/14323

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_ weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich \_\_\_\_\_
2.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_ weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich \_\_\_\_\_
3.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_ weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:  
1-23

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs  Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/ EP 03/14323

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-23

Kohärenzmikroskop mit einer Detektorzeile, die eine bestimmte Ausleserate ermöglicht.

---

2. Ansprüche: 24-25

Verfahren zum Betreiben eines Kohärenzmikroskops, bei dem ein Scan entlang einer einstellbaren Linie erfolgt

---

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14323

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19929406 A	28-12-2000	DE 19929406 A1	28-12-2000
		AT 245802 T	15-08-2003
		DE 50002968 D1	28-08-2003
		EP 1065468 A1	03-01-2001
		US 6396587 B1	28-05-2002
WO 9852021 A	19-11-1998	CA 2289598 A1	19-11-1998
		DE 69821610 D1	18-03-2004
		EP 0981733 A1	01-03-2000
		JP 2001527659 T	25-12-2001
		US 6111645 A	29-08-2000
		WO 9852021 A1	19-11-1998
		US 6282011 B1	28-08-2001
US 2001036002 A1	01-11-2001		

---

フロントページの続き

(72)発明者 ハンス - ヨアキム , ミースナー

ドイツ連邦共和国 7 3 4 4 7 オベルコッヘン , カペレンシュタイゲ 8

(72)発明者 モンツ , ルトヴィン

ドイツ連邦共和国 5 5 1 2 2 マインツ , プファレル - ブランツェン - シュトラッセ 4 8

Fターム(参考) 2H052 AA04 AA07 AA08 AB01 AB06 AB17 AB24 AB26 AC26 AC33

AF02 AF06 BA15

【要約の続き】

放射装置(25、31)を備える。この放射装置およびセンサライン(41)については、センサライン(41)の少なくとも一部に重ね合わせられた光が照射されるとともに、放射装置(25、31)からセンサライン(41)上のそれぞれの入射点までにおいて、測定光と参照光とが通過した距離の比がセンサライン(41)上の入射位置に応じて変化するように構成される。