



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 24 059 T2** 2006.07.20

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 148 810 B1**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61B 5/00** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 24 059.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/01673**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 911 623.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/042910**

(86) PCT-Anmeldetag: **26.01.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **27.07.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **31.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **16.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.07.2006**

(30) Unionspriorität:

**238664**                      **26.01.1999**                      **US**

**362806**                      **28.07.1999**                      **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

**Newton Laboratories, Inc., Woburn, Mass., US**

(72) Erfinder:

**FULGHUM, F., Stephen, Marblehead, US**

(74) Vertreter:

**Luderschmidt, Schüler & Partner, 65189  
Wiesbaden**

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNG ZUR AUTOFLUORESCENZSBILDGEBUNG FÜR EIN ENDOSKOP**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0001]** Fortgeschrittene Krebserkrankungen sind schwierig wirksam zu behandeln, weshalb es wichtig ist sie in ihren präkanzerösen Stadien zu erkennen, wie Dysplasie oder Carcinoma in situ. Derzeit verwendet das am häufigsten verwendete Verfahren zur Früherkennung die visuelle Untersuchung mittels Endoskopen, die auf der Erkennung von grob architektonischen im Zusammenhang mit Dysplasie stehenden Veränderungen basiert. Die visuelle Untersuchung ist zur Erkennung oberflächlicher Läsionen von flacher Dysplasie, wie Colitis ulcerosa und Barrett-Syndrom, weniger wirksam. In diesen Fällen erfordert die Überwachung die Auswahl von repräsentativen Stellen für die Biopsie und die anschließende histologische Analyse. Nur ein sehr kleiner Teil einer großen Oberfläche, wie die des Dickdarms, kann auf diese Weise überwacht werden und kleine dysplastische Bereiche können unentdeckt bleiben. Effizientere Verfahren zur Erkennung von flacher Dysplasie würden ein bedeutsames Mittel zur Verringerung von Krebsanfälligkeit, Krebssterblichkeit und Kosten bereitstellen.

**[0002]** Ein vielversprechendes Verfahren zur Erkennung von Dysplasie während der Endoskopie umfasst das Bestrahlen des Gewebes mit Licht einer entsprechenden Wellenlänge und das Beobachten der resultierenden Fluoreszenz. Die Gewebefluoreszenz ereignet sich gegenüber der Anregungsbestrahlung bei längeren Wellenlängen und ist typischerweise viel schwächer, so dass es im Allgemeinen spektroskopischer Verfahren zur ihrer Erkennung bedarf. Diagnoseverfahren, welche die Fluoreszenzinformationen nutzen, können im Allgemeinen in zwei Gruppen unterteilt werden. Die erste Gruppe von Verfahren beobachtet die Fluoreszenz von Medikamenten, die dem Patienten verabreicht wurden und die sich im Tumorgewebe angereichert haben. Die zweite Gruppe von Verfahren beobachtet die endogene Fluoreszenz oder Eigenfluoreszenz, die von den gewebeeigenen Substanzen herrührt, deren relative Konzentrationen sich bei dysplastischer Veränderung des Gewebes verändern. Von den beiden Hauptfluoreszenzverfahren stellt das erstere, das die vorhergehende Verabreichung eines Medikamentes erfordert, das invasivere dar. Die Anwendung dieser Medikamente erfordert zusätzliche Zeit und kann ungünstige Nebenwirkungen verursachen. Verfahren, die auf der Erkennung von Eigenfluoreszenz basieren, sind weniger invasiv und für die Endoskopie zu Abbildungszwecken geeigneter.

**[0003]** Normales Dickdarmgewebe beispielsweise zeigt bei der Bestrahlung mit ultravioletttem Licht bei 370 nm eine breite blaue Fluoreszenz mit einem Höchstwert bei 450 nm, wie in [Fig. 1](#) gezeigt. Diese

Fluoreszenz ist auf Kollagen zurückzuführen, welches das wichtigste Protein des Bindegewebes ist, das innerhalb der dünnen Schleimhautschicht anzu finden ist und die dominante Komponente der Schleimhautschicht darstellt. Die Intensität der Fluoreszenz von dysplastischem Dickdarmgewebe entspricht aufgrund von Veränderungen in der Struktur und Chemie typischerweise 112 bis 113 der Intensität von normalem Dickdarmgewebe bei gegebener gleicher Bestrahlung. Diese Verringerung der sichtbaren blau-grünen Eigenfluoreszenz, die von ultravioletttem bis violetttem Anregungslicht erzeugt wird, wurde als ein Hauptindikator für dysplastisches Dickdarmgewebe bestimmt. Eine Zunahme in der relativen Fluoreszenz bei 680 nm im Vergleich zu 600 nm ist ein zusätzlicher Indikator für Dysplasie.

**[0004]** Eigenfluoreszenz detektierende Diagnosegeräte können in zwei Hauptgruppen unterteilt werden. Die erste Hauptgruppe umfasst Apparate, die faseroptische Sonden verwenden, um im wesentlichen Punktmessungen auf dem Gewebe durchzuführen. Die zweite Hauptgruppe umfasst Apparate, die detaillierte zweidimensionale Abbildungen erzeugen. Punkterkennungsapparate bieten den Vorteil, dass sie vollständigere spektrale Informationen über das Gewebe bereitstellen, wobei sie zur routinemäßigen Abbildung großer Gewebebereiche zu langsam sind und kleine dysplastische Bereiche übersehen können. Fluoreszenz abbildende Endoskope sind zur Abbildung großer Gewebebereiche, wie die des Dickdarms, geeigneter.

**[0005]** Fluoreszenz abbildende Systeme zur Erkennung von Konzentrationen fluoreszierender Markierer, die auf den interessierenden Bereich aufgebracht worden sind, sind zur Messung von relativ hohen Fluoreszenzniveaus optimiert, beschreiben jedoch keine zusätzlichen Apparateeigenschaften, die zur Messung innewohnend schwacher Eigenfluoreszenz erforderlich sind. Insbesondere beschreiben sie kein Verfahren zum Bereitstellen von ausreichend bandexterner Filterung für die Anregungsbestrahlung, welche die wirkungsvolle Messung der Eigenfluoreszenz ermöglichen würde, deren Intensität im Vergleich zur Anregungsintensität typischerweise um einen Faktor von 1000 oder mehr reduziert wird.

**[0006]** Fluoreszenz abbildende Endoskope, die speziell zur Messung von Eigenfluoreszenz vorgesehen sind, können ferner in Gruppen unterteilt werden, die auf der gewählten Anregungswellenlänge und dem Verfahren zum Quantifizieren des Grades, um den die Eigenfluoreszenz vermindert wird, basieren. Diese Auswahl an Ausführungsformen hat einen direkten Bezug zu kommerziellen Überlegungen zum Apparat, da diese beispielsweise die Anzahl der benötigten Abbildungsvorrichtungen, die opto-mechanische Komplexität des Apparates und die Handhabungseigenschaften des Apparates im Betrieb beein-

flussen.

**[0007]** Bestehende Fluoreszenz abbildende Endoskopsysteme verwenden sichtbares blaues Licht mit einer Anregungswelle nahe 440 nm, das zu Fluoreszenzspitzenwerten bei ungefähr 500 nm führt. Diese Apparate verwenden Helium-Kadmium-Laser bei 442 nm als eine helle, leicht kontrollierte Quelle für das Anregungslicht. Wegen ihrer hohen Kosten sind Helium-Kadmium-Laser als Quellen kommerzieller Apparate unpraktisch.

**[0008]** Mehrfachkameras und mechanisch geschaltete, optische Komponenten und/oder Filter erfordern die Anwendung von Endoskopen, die auf zusammenhängenden, abbildenden Faserbündeln basieren, so dass die Kameras und Filter am proximalen Ende des Endoskops angeordnet werden können, wo für diese Raum vorhanden ist. Die zusammenhängenden, abbildenden Faserbündel verursachen signifikante Lichtverluste und stellen keine so scharfe Abbildung bereit, wie jene, die nunmehr mit Video-Endoskopen erhältlich sind.

**[0009]** Die Druckschriften US-A-5,187,572 und US-A-5,413,108 stellen den nächstliegenden Stand der Technik dar.

**[0010]** US-A-5,769,792 offenbart ein Fluoreszenzabbildungssystem mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Patentanspruchs 1. Die vorliegende Erfindung ist durch die Merkmale im kennzeichnenden Teil des Patentanspruchs 1 gekennzeichnet. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0011]** Die vorliegende Erfindung betrifft abbildende Endoskope und insbesondere ein Endoskopsystem zum Abbilden von Eigenfluoreszenz von epithelalem Gewebe, um dysplastische Gewebereiche sichtbar zu machen. Das System zur Erkennung von dysplastischem Gewebe verwendet die Eigenfluoreszenz von Schleimhautgewebe, wie das welches im Dickdarm, dem Ösophagus, der Cavitas oris, der Cervix und der Lunge anzufinden ist. Die Fluoreszenz abbildende Vorrichtung für ein Endoskop der vorliegenden Erfindung verwendet einen ausgewählten Bereich für die Wellenlänge des Anregungslichts und ein Fluoreszenz normierendes Verfahren. Diese Auswahl gewährleistet ein verbessertes Endoskop, das einen unverstärkten Abbildungsdetektor am distalen Ende eines Video-Endoskops sowohl zur Weißlichtabbildung als auch zur Fluoreszenzabbildung erfordert. Der Abbildungsdetektor kann eine pixilierte, integrierte Schaltkreisvorrichtung sein, wie eine CMOS Abbildungsvorrichtung, ein Ladungskopplungselement (CCD) oder andere kleine zwei-dimensionale Abbildungssensoren, die in sichtbaren und in

infraroten Bereichen detektieren können.

**[0012]** Das System der vorliegenden Erfindung kann zwischen Weißlichtvisualisierungsverfahren und Fluoreszenzlichtvisualisierungsverfahren elektrisch hin und hergeschaltet werden, wobei keine bewegenden Teile innerhalb des Endoskops selbst benötigt werden. Der Wegfall von Kameras und abbildender Optik am proximalen Ende des Endoskops verbessert maßgeblich dessen Handhabungseigenschaften. Ein rechnergestütztes Abbildungssystem ermöglicht die quantitative Abbildung des Gewebes bei Wiederholungsraten von bspw. bis zu 10 Hz und höher. Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung verwendet leicht erkennbare Falschfarbenüberzüge, welche die wahrscheinlichen Bereiche von dysplastischem Gewebe anzeigen. Falschfarbe bedeutet hierbei, dass ein Farbwert einem bestimmten Grad von Fluoreszenzintensität für jedes Pixel zugeordnet wird. Ein Datenverarbeitungssystem kann programmiert werden, um ein zur Abbildung einer gegebenen Art von Gewebestand geeignetes Farbsystem bereitzustellen. Das System kann entweder mit Farbdrehscheibenvideo-Endoskopen (bspw. ein monochromes CCD verwendend) oder mit farbabbildenden Sensorendoskopen verwendet werden.

**[0013]** In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird nahes ultraviolettes Licht mit einer Anregungswellenlänge im Bereich von 300–420 nm verwendet, das die Notwendigkeit von zusätzlichen Filtern zwischen den Gewebe und dem Abbildungsdetektor aufgrund dessen verringert oder beseitigt, dass standardmäßige, elektronische Abbildungssensoren, wie sie in Video-Endoskopen verwendet werden, unempfindlich gegenüber dem Anregungslicht sind. Sichtbares rotes Licht, gegenüber dem der Abbildungsdetektor sehr empfindlich ist, wird zur Bestrahlung des Gewebes verwendet, um eine Referenzabbildung zu erhalten. Dieses Referenzlicht durchläuft die gleiche optische Führung wie das Anregungslicht und bestrahlt das Gewebe mit der gleichen normierten Raumverteilung und Winkelverteilung wie das Anregungslicht. Durch Korrelieren der räumlichen Intensität und der Winkelverteilung des für die reflektierte Abbildung verwendeten Lichts und des Lichts für die fluoreszierende Abbildung wird ein genaueres und diagnostisch nützlicheres Abbildungssystem bereitgestellt. Dieses System der vorliegenden Erfindung erlaubt die Benutzung der Referenzabbildung, um die Fluoreszenzabbildung zu normieren, so dass lokale Verringerungen der Fluoreszenzintensität exakt quantifiziert werden können. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden das Referenzlicht und das Anregungslicht unter Verwendung eines Farbdrehscheibenvideo-Endoskops (monochromes CCD) sequenziell eingesetzt. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden das Fluoreszenzanregungslicht und das Referenzlicht unter Ver-

wendung eines Farb-CCD-Videoendoskops simultan eingesetzt.

**[0014]** Eine zusätzliche Referenzabbildung kann bei Verwendung eines dritten Farbkanals des Video-Kolonoskops aufgenommen werden. Das für diese Abbildung auf das Gewebe gerichtete Referenzlicht ist überwiegend blau mit einer zentralen Wellenlänge und Bandbreite, die das durch das UV-Anregungslicht hervorgerufene Fluoreszenzspektrum approximiert. Das Verhältnis B/R dieser blauen Referenzabbildung, B, zur roten Referenzabbildung, R, auf einer Pixel zu Pixel Basis kennzeichnet Bereiche des abgebildeten Gewebes, wo chemische Verbindungen (überwiegend Hämoglobin) ein wenig von der endogenen Fluoreszenz absorbieren, bevor diese das Gewebe verlassen kann, um abgebildet zu werden. Der Erhalt des Verhältnisses F/R der fluoreszierenden Abbildung, F, zur roten Referenzabbildung, R, liefert schließlich zwei Parameter, F/R und B/R, die auf einer Pixel zu Pixel Basis verwendet werden können, um zu entscheiden, ob abnormales Gewebe, wie zum Beispiel dysplastisches Gewebe, im interessierenden, abgebildeten Bereich vorliegt.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0015]** [Fig. 1](#) ist eine Darstellung des Fluoreszenzspektrums von normalem und dysplastischem Dickdarmgewebe aufgrund einer Anregung mit UV-Licht bei 370 nm.

**[0016]** [Fig. 2a](#) und [Fig. 2b](#) sind Darstellungen des faseroptischen Sondenzuführungssystems entsprechend der vorliegenden Erfindung.

**[0017]** [Fig. 3](#) ist eine schematische Darstellung einer Ausführungsform des Fluoreszenz abbildenden Endoskops der vorliegenden Erfindung, das eine separate faseroptische Lichtführung verwendet, um das UV-Anregungslicht durch einen Biopsiekanal eines Farbscheibenvideo-Endoskops (monochromes CCD) zu liefern.

**[0018]** [Fig. 4](#) ist ein Flussdiagramm zur Erzeugung einer Ausgangsabbildung.

**[0019]** [Fig. 5](#) veranschaulicht ein Zeitablaufdiagramm für die Bildaufnahme-, Analyse- und Wiedergabevorgang entsprechend der vorliegenden Erfindung.

**[0020]** [Fig. 6a-Fig. 6c](#) veranschaulichen den UV-Ausgang einer Quecksilberbogenlampe als Funktion des Impulsstroms entsprechend der vorliegenden Erfindung.

**[0021]** [Fig. 7](#) ist eine schematische Darstellung einer rechnergestützten, gepulsten Lampenspan-

nungsversorgung entsprechend der vorliegenden Erfindung.

**[0022]** [Fig. 8a-Fig. 8d](#) veranschaulichen die Details opto-mechanischer Elemente der gepulsten Lichtquelle entsprechend der vorliegenden Erfindung.

**[0023]** [Fig. 9a-Fig. 9c](#) veranschaulichen den Aufbau der verwendeten optischen Zuführungsfaser entsprechend der vorliegenden Erfindung.

**[0024]** [Fig. 10a-Fig. 10b](#) sind schematische Darstellungen einer bevorzugten Ausführungsform des Abbildungssystems, das eine separate faseroptische Lichtführung verwendet, um das UV-Anregungslicht durch einen Biopsiekanal eines Farb-CCD-Video-Endoskops zu liefern.

**[0025]** [Fig. 11a-Fig. 11d](#) sind schematische Darstellungen einer bevorzugten Ausführungsform des Abbildungssystems, das die UV durchlässige Bestrahlungsführung in das Endoskop eingliedert und eine externe UV-Anregungsquelle mit einer standardmäßigen weißen Lichtquelle mittels eines Adapters verbindet.

**[0026]** [Fig. 12](#) ist eine schematische Darstellung einer bevorzugten Ausführungsform des Abbildungssystems, das die Anregungslichtquelle und die Weißlichtquelle völlig in ein Bestrahlungssystem für ein Endoskop integriert, das mit einer UV durchlässigen Bestrahlungsführung ausgestattet ist.

**[0027]** [Fig. 13a-Fig. 13b](#) veranschaulichen eine weitere bevorzugte Ausführungsform eines Bestrahlungs- und Erfassungs-Endoskopabbildungssystems.

**[0028]** Die vorangehenden und andere Gegenstände, Merkmale und Vorteile der Erfindung werden in der nachfolgend genaueren Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen der Erfindung deutlich, die in den beiliegenden Figuren dargestellt sind, wobei in den verschiedenen Ansichten der Figuren mit Bezugszeichen durchgehend auf die gleichen Teile Bezug genommen wird. Die Figuren dienen nicht notwendigerweise der maßstabsgetreuen Abbildung der Erfindung. Stattdessen sollen die Figuren die Prinzipien der Erfindung hervorheben.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFIN- DUNG

**[0029]** Die vorliegende Erfindung betrifft Systeme zum Abbilden von Eigenfluoreszenz von epithelialem Gewebe, um dysplastische Gewebereiche sichtbar zu machen. Das Abbildungssystem entsprechend der vorliegenden Erfindung unterscheidet sich von dem vorhergehend beschriebenen Stand der

Technik dadurch, dass es in seiner einfachsten Form zu einem bestehenden Video-Endoskopsystem ohne Modifikationen am Endoskop selbst und lediglich mit dem Zusatz eines Verschlusses im optischen Pfad der sichtbaren Lichtquelle des Endoskops hinzugefügt werden kann. Die Handhabungseigenschaften des Endoskops werden somit durch die Hinzufügung von Abbildungsverstärkern und externen Kameras am proximalen Ende, wie es derzeitige Fluoreszenzabbildungssysteme erfordern, nicht nachteilig beeinflusst. Das Umschalten zwischen der Abbildung mittels normalem sichtbarem Licht in voller Farbe und der Fluoreszenzabbildung wird eher mittels eines elektronischen Schalters erreicht als durch die physische Einwirkung eines Mediziners, was ebenfalls von derzeitigen Systemen gefordert wird. Die resultierende Fluoreszenzvideoabbildung wird von einem Rechner verarbeitet, so dass die vom Mediziner eingesehene Diagnoseabbildung aus einer bekannten sichtbaren Lichtabbildung (in Graustufe) mit einem falschen Farbüberzug besteht, der jene Bereiche in der Abbildung anzeigt, wo die Fluoreszenz des Gewebes im Vergleich zur Fluoreszenz von normalem Gewebe verringert ist. Diese Abbildung ist viel einfacher zu deuten als die kombinierten rot/grünen, unbearbeiteten Fluoreszenzabbildungen, die von derzeitigen Systemen bereitgestellt werden, insbesondere für farbenblinde Mediziner.

**[0030]** Das System der vorliegenden Erfindung verwendet nur einen einzigen Bildaufnehmer am distalen Ende des Endoskops zur Aufnahme von normalen Farbbildern, fluoreszierenden Bildern und sichtbaren Referenzbildern. Die Verwendung einer Kamera am distalen Ende wird durch die Verwendung von fluoreszierendem Anregungslicht bei ultravioletten bis tiefvioletten Wellenlängen ermöglicht, gegenüber denen die CCD-Kamera unempfindlich ist oder durch die Verwendung eines feststehenden Filters unempfindlich gemacht werden kann. Dies ermöglicht eine breitbandige Erfassung der resultierenden Gewebe-eigenfluoreszenz von blauen zu roten Wellenlängen, wobei genügend Licht für effektive Videosignale ohne die Notwendigkeit einer zusätzlichen Bildverstärkung entsteht. Fluoreszenzbildaufnahmen dieser Art am lebenden Objekt sind in der US-A-6,537,211 mit dem Titel „Fluorescence Imaging Endoscope“ beschrieben.

**[0031]** Bisherige Eigenfluoreszenzabbildungssysteme beruhen auf der Abbildung einer sehr schwachen Fluoreszenz bei roten Wellenlängen, um eine Abbildung zum Vergleich mit der bei blaugrünen Wellenlängen aufgenommenen Fluoreszenzabbildung bereitzustellen. Eine zusätzliche Abbildungsverstärkung ist insbesondere notwendig, um eine verwertbare rote Fluoreszenzabbildung bereitzustellen. Das Eigenfluoreszenzabbildungssystem der vorliegenden Erfindung vermeidet diesen Aufwand und diese Schwierigkeit durch Zuführung zusätzlicher, sichtba-

rer, roter Lichtbestrahlung zum Gewebe zum Zweck des Erhalts einer Referenzabbildung. Um wirksam zu sein, müssen jedoch das UV-Anregungslicht und das sichtbare Referenzlicht dem Gewebe durch einen gemeinsamen optischen Pfad zugeführt werden und aus der selben Bestrahlungsöffnung mit der selben Winkelverteilung austreten. Dies erfordert eine sorgfältige Ausführung der Optik für die Anregungslichtquelle und die Referenzlichtquelle. Die Verarbeitung der Referenzabbildung umfasst andere Merkmale, wie z. B. die Histogrammanalyse, um Artefakte, wie z. B. sichtbare Spiegelreflexionen, die in Fluoreszenzabbildungen nicht auftreten, zu beseitigen.

**[0032]** Die Kombination der Systemmerkmale entsprechend der vorliegenden Erfindung kann auf verschiedene Weise abhängig vom Endoskop, mit dem das Eigenfluoreszenzabbildungssystem kombiniert wird, verwirklicht werden. Einige dieser Merkmale können auch in das Endoskop selbst stufenweise eingebaut werden, während die Technologie von Medizinerinnen angenommen wird.

**[0033]** In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die Anregungsbestrahlung und die Referenzbestrahlung von der selben Bogenlampenquelle erzeugt und dem Gewebe durch die selbe faseroptische Sonde, die durch einen Biopsiekanal des Endoskops geführt ist, zugeführt. In anderen Ausführungsformen der Erfindung kann das Anregungslicht mit einer autonomen Quelle erzeugt werden, aber dem Gewebe durch UV-durchlässige Bestrahlungsbündel zugeführt werden, die in den Endoskopen als Ersatz für die standardmäßigen, UV-absorbierenden Glasbündel eingebaut sind. Die Referenzbestrahlung wird von der normalen Weißlichtbestrahlungslichtquelle durch Einschalten eines Rotpassfilters abgeleitet, der Licht bei blauen und grünen Wellenlängen absorbiert, das mit der Aufnahme der überwiegend blauen Fluoreszenz interferieren kann. Eine tiefrote Lichtquelle oder nahes Infrarot (bspw. bei 670 nm oder darüber) kann ohne den Einfluss auf die normal sichtbare Bestrahlung verwendet und mit einem dichroitischen Element zur Zuführung entlang eines gemeinsamen optischen Pfades kombiniert werden. In weiteren Ausführungsformen der Erfindung kann die Anregungslichtquelle mit der standardmäßigen Weißlichtbestrahlungsquelle kombiniert und dem Gewebe durch ein Endoskop mit UV-durchlässigen faseroptischen Bestrahlungsbündeln zugeführt werden. Eine rotierende Scheibenlichtquelle kann auch zur Erzeugung der Farben ultraviolett, blau, grün und rot modifiziert werden, um sowohl die Fluoreszenzaufnahmen als auch die visuellen Aufnahmen durchzuführen.

**[0034]** Die [Fig. 2a](#) und [Fig. 2b](#) zeigen die Hauptkomponenten einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, in der das Anregungslicht und das sichtbare Referenzlicht dem Gewebe durch eine se-



parate faseroptische Sonde zugeführt werden. Die faseroptische Sonde **200** wird durch einen Biopsiekanal eines standardmäßigen Video-Endoskops **202** derart durchgeführt, dass die Spitze der Sonde bei oder nahe der distalen Spitze des Endoskops **204** angeordnet ist. Bei Betätigung eines Fußschalters **206** durch den Mediziner wird die normal weiße Lichtbestrahlung der Lichtquelle des Endoskops und der Videoprozessor **208** mittels eines Verschlusses ausgeschaltet. Dieses weiße Licht bestrahlt das Gewebe normalerweise durch die beiden faseroptischen Bestrahlungsöffnungen **210** und **212** an der distalen Spitze des Endoskops. Gleichzeitig wird ein komplementärer Verschluss in der Anregungs- und Referenzbestrahlungsquelle **214** geschaltet, so dass das Anregungs- und Referenzlicht durch die faseroptische Sonde **200** durchtreten kann. Das Anregungs- und Referenzlicht tritt aus der Spitze der faseroptischen Sonde **216** aus und bestrahlt das Gewebe **218**. Das Videobildererkennungssystem **220** überträgt das resultierende fluoreszierende Bildsignal und das Referenzbildsignal durch das Endoskop **202** zurück zum Videoprozessor **208**, wo die Signale in zwei verschiedenen Farbkanälen R und B in ein standardmäßiges Videoformat (R, G, B National Television Standards Committee (NTSC)) umgesetzt werden. Diese beiden Kanäle werden mit einem Videodatenerfassungsgerät bzw. Framegrabber im Computersystem **222** digitalisiert. Die digitalisierten Fluoreszenzen und Referenzaufnahmen werden zusammen in Echtzeit verarbeitet, um die Aufnahmebereiche mit gegenüber normalem Gewebe verringerter Fluoreszenz zu quantifizieren. Verringerte Fluoreszenz ist der Hauptindikator für Dysplasie. Gewebereiche, die wahrscheinlich dysplastisch sind, werden mittels falscher Farben in einer verarbeiteten Aufnahme des Gewebes sichtbar gemacht, das auf einem Monitor **224** abgebildet und mit einer Rate von bis zu 10 Hz aktualisiert wird. Die in den [Fig. 2a](#) und [Fig. 2b](#) gezeigte bevorzugte Ausführungsform der Erfindung stellt daher eine Erweiterung zu einem existierenden Endoskop/Videoprozessorsystem dar, das lediglich den Zusatz eines internen Verschlusses zur weißen Lichtquelle des Videoprozessors des Endoskopsystems erfordert. Für Farbscheibenvideoendoskope (monochromes CCD) ist die Anregungslichtquelle **214** derart ausgeführt, dass die Anregungs- und Referenzbestrahlung, wie es nachfolgend detailliert beschrieben ist, sequenziell bereitgestellt werden. Für Farb-CCD-Videoendoskope stellt die Anregungslichtquelle **214** die Anregungs- und Referenzbestrahlung gleichzeitig bereit, was ebenfalls nachfolgend detailliert beschrieben wird.

**[0035]** Das in der US-A-6,537,211 beschriebene Eigenfluoreszenzabbildungssystem verwendet einen Argon-Ionen-Laser als UV-Anregungsquelle. Andere Laserquellen können verwendet werden einschließlich Halbleiterlaser, so zum Beispiel Galliumnitridlaserdioden, die bei Wellenlängen im Bereich von 380

nm bis 420 nm arbeiten, die kleinbauend sind und bei kleinen Leistungen arbeiten. Das System entsprechend der vorliegenden Erfindung verwendet eine Quecksilberdampflampe als Quelle für eine UV-Anregung mit einem Spektralband von ungefähr 365 nm. Die Quecksilberdampfquelle ist kleiner und günstiger als der Argon-Ionen-Laser, benötigt relativ wenig Energie und ist luftgekühlt. Bei den Eigenfluoreszenzabbildungssystemen, die mit Farbscheibenvideoendoskopen (monochromes CCD) verwendet werden, kann der Strom für die Bogenlampe gepulst werden. In den Farbscheibenvideosystemen liefert die normale Lichtquelle sequenziell rote, grüne und blaue Lichtimpulse während eines 33 ms Videobildes, die mit dem Videoprozessor verknüpft werden, um eine Farbbildung bereit zu stellen. Im Eigenfluoreszenzabbildungsmodus ersetzen diese Systeme den normalen Blaulichtimpuls durch einen UV-Impuls und den Grünlichtimpuls durch einen (nominell roten) Referenzlichtimpuls, der durch dieselbe optische Faser wie der UV-Impuls übertragen wird. Durch Taktung des Bogenlampenstroms für die 8 ms Periode, in der das blaue Licht normalerweise eingeschaltet ist, kann die UV-Quelle so viel oder mehr Anregungsfluoreszenz für das Gewebe liefern als sie es könnte, wenn die CW-Lampenintensität über die ganze 33 ms Videobildperiode integriert würde.

**[0036]** Sowohl bei den Farbscheibenvideosystemen als auch bei den Farb-CCD-Videosystemen wird der Eigenfluoreszenzabbildungsmodus mit einem Fußschalter ausgelöst, der die komplementären Verschlüsse an der Anregungs-/Referenzlichtquelle und der normalen Weißlichtquelle des Endoskops steuert. Zur Aufnahme der schwachen Fluoreszenz des Gewebes ist es erforderlich, die normale Endoskopbestrahlung abzuschalten. Es können zwei verschiedene Modi zur Abbildung der Eigenfluoreszenz verwendet werden. In einem Modus wird ein einzelnes Bild des Falschfarbenüberzugs des verarbeiteten Eigenfluoreszenzbildes mit dem unmittelbar folgenden Farbbild kombiniert und auf dem Computerbildschirm eingefroren. In dem zweiten Modus wird das verarbeitete Fluoreszenzbild kontinuierlich aktualisiert (bei ungefähr 7,5 Hz bis 10 Hz, unter Berücksichtigung der Bildaufnahmeverarbeitungszeit) solange der Fußschalter gedrückt ist. Im kontinuierlichen Bearbeitungsmodus wird das sichtbare Bild als Graustufe dargestellt (da es mit einer monochromen Referenzbestrahlung aufgenommen wird) mit Falschfarbenüberzügen, die Bereiche mit wahrscheinlich dysplastischem Gewebe zeigen.

**[0037]** [Fig. 3](#) zeigt eine schematische Gesamtdarstellung einer bevorzugten Ausführungsform des Fluoreszenzabbildungssystems zur Verwendung mit Farbscheibenvideoendoskopen (monochromes CCD). Bei der normalen Betriebsart des Farbscheibenvideoendoskops wird das distale Ende des Endoskops **300** in das Hohlorgan des Körpers zur Beob-

achtung einer Gewebefläche **302** eingeführt, die einen dysplastischen Bereich **304** enthalten kann. Die CCD Abbildungsvorrichtung und das Linsensubsystem (die Videokamera) **306** wird auf beiden Seiten von den normalen Bestrahlungsöffnungen **308** und **310** flankiert.

**[0038]** Das normale Bestrahlungslicht wird mittels eines faseroptischen Bündels **312** übertragen, das sich über die Länge des Endoskops erstreckt und nahe der distalen Spitze des Endoskops gabelförmig teilt, und in den Öffnungen **308** und **310** endet. Ein Verschluss **314** zwischen der Bestrahlungsquelle und dem faseroptischen Bündel, der durch ein digitales Signal **315** gesteuert wird, ermöglicht das Ausschalten der Weißlichtbestrahlung, ohne die Lampe **316** auszuschalten. In der dargestellten Art des Endoskops wird die normale Farbabbildung durch Kombination dreier aufeinander folgender Abbildungen mit roten, grünen und blauen Lichtimpulsen erhalten, die durch eine Rotation der Filterscheibe **318** gebildet werden. Der CCD-Detektor in dieser Art des Endoskops reagiert gegenüber allen Wellenlängen zwischen 400 nm und 700 nm empfindlich, wohingegen er gegenüber einer UV-Anregung bei Wellenlängen von rund 365 nm unempfindlich reagiert, die zur Erzeugung der Eigenfluoreszenz verwendet werden. Dies ist sowohl auf die Ausführung der Anordnung des Siliziumsensors als auch auf die Auswahl von optischen Materialien zurückzuführen, die zum Schutz der Oberfläche der Anordnung verwendet werden. Der CCD-Detektor integriert kontinuierlich all das Licht, das auf seine Oberfläche auftrifft, so dass die Bestrahlung abgestellt werden muss, während die CCD-Zeilen auf die Anzeigeelektronik umgeschaltet werden, da sonst Schliereneffekte auf der Abbildung sichtbar werden. Die roten, grünen und blauen Lichtimpulse haben eine Dauer von rund 6 ms, an die sich eine Periode von 5 ms anschließt, in der die Kamerapixel ausgelesen werden, woraus sich eine Gesamtbildperiode von rund 33 ms oder 29,97 Bildern pro Sekunde ergibt, um dem NTSC-Standard zu genügen. Das analoge Ausgabesignal der CCD-Kamera wird mittels eines Kabels **320** zum Videoprozessor **322** des Endoskops übertragen.

**[0039]** Die drei aufeinander folgenden monochromen Abbildungen werden digitalisiert und zu einem standardmäßigen Farbvideosignal am Ende des Videobildes zusammengeführt. Der Prozessor umfasst zwei Gruppen von standardmäßigen roten, grünen, blauen (RGB) zuzüglich Synchronisationsausgängen. Eine Gruppe von Ausgängen für Farbsignale **324** führt zu dem Videomonitor **326** des Endoskops, um die Normalfarbenabbildung des Gewebes **328** anzuzeigen. Eine andere Gruppe von Farbsignalen **330** führt zu einer Videobildfangschaltung **332** in dem Fluoreszenzabbildungscomputersystem **334**, welche die Eigenfluoreszenz- und Referenzabbildungen erhalten und verarbeiten. Ein standardmäßig zusam-

mengesetzter Farbsignalausgang **336** des Videoprozessors führt zu einem Synchronisationsschaltkreis **338**, der auf einem Nationalen LM1881 Videoamplitudenfilter basiert. Dieser Synchronisationsschaltkreis **338** bestimmt, wann die verschachtelten geraden und ungeraden Felder in dem Videosignal auftreten und gibt ein binäres Signal **340** aus, das während der ungeraden Felder hoch und während der geraden Felder gering ist. Dieses Signal **340** wird in dem Fluoreszenzabbildungssystem durchweg verwendet, um dessen Funktionen mit der Zeitsteuerung des Videoprozessors des Endoskops zu synchronisieren.

**[0040]** Zum Einstellen der Betriebsart der Eigenfluoreszenzabbildung betätigt der Mediziner den Fußschalter **341**, der ein Signal über das Kabel **342** zum Computer **334** sendet. Zu gegebener Zeit wird synchronisiert zur nächsten Gelegenheit, wie durch das Synchronisationssignal **340** bestimmt, ein Signal über die Verschlussträgerleitung **315** an den Verschluss **314** an der normalen Bestrahlungsquelle und den Verschluss **343** an der Anregungs-/Referenzlichtquelle **364** ausgegeben. Diese Verschlüsse sind komplementär, so dass das Signal auf Leitung **315** den Verschluss **343** öffnet und gleichzeitig den Verschluss **314** schließt. Die Anregungs- und Referenzlichtimpulse, die durch die rotierenden Verschluss-scheiben in der optischen Gruppe **350** erzeugt werden, gehen sodann in die faseroptische Sonde **344** über. Die Sonde **344** wird in eine Biopsiekanalöffnung **345** eingeführt und entlang des Kanals geführt bis ihr Endfenster **346** entweder am distalen Ende des Endoskops **300** angelangt ist oder darüber hinaus ragt. Die Anregungs- und Referenzlichtimpulse bestrahlen den zentralen Teil des visuellen Feldes des Endoskops. Die Winkelausdehnung der Bestrahlung hängt von den optischen Elementen **350**, der Faseröffnung und den optischen Eigenschaften des Endfensters **346** der faseroptischen Sonde **346** ab.

**[0041]** Die Anregungs- und Referenzlichtimpulse müssen sich während zweier von drei normalen Bestrahlungsimpulsperioden für die Eigenfluoreszenz- und Referenzabbildungen ereignen, um richtig erfasst zu werden. Diese Abbildungen erscheinen auf dem nächsten Videoausgangsbild auf zwei von drei Videoausgangskanälen des Videoprozessors des Endoskops. Die passende Zeitsteuerung wird durch Rotation der Blenden **352** und **354** in dem Anregungslichtpfad (UV) bzw. dem Referenzlichtpfad (RED) der optischen Gruppe **350** erreicht. Die Blenden werden mittels Gleichstrommotoren **356** und **358** angetrieben, die mit einer Geschwindigkeit rotieren, die durch Variation ihrer jeweiligen Versorgungsspannung geregelt werden kann. Je ein Bezugsloch nahe des Randbereiches der Blende kombiniert mit einer optischen Quelle und einem Detektor generiert einen Referenzimpuls, der ihre Phase beim Rotieren kennzeichnet. Ein Phasenregelkreis (PLL) **362** und **360** für jeden der beiden Motoren **358** und **356** stellt die Mo-

torenspannungen derart ein, dass der Referenzimpuls jeweils mit der ansteigenden Flanke des Synchronisationsimpulses **340**, der den Beginn des ungeraden Videofeldes markiert, übereinstimmt.

**[0042]** Durch die Anordnung der Löcher in den Blenden kann der Anregungslichtimpuls und der Referenzlichtimpuls näherungsweise zur Belichtungszeit der Kamera zeitlich festgelegt werden. Der Anregungsimpuls ist zeitlich derart festgelegt, dass dieser mit der normal blauen Belichtung übereinstimmt, da diese Belichtungszeit etwas länger (8,1 ms) als die anderen ist. Der Referenzlichtimpuls ist derart zeitig festgelegt, dass dieser mit der normal grünen Belichtungszeit (5 ms) übereinstimmt, da diese die nächst längere der normalen Belichtungszeiten ist. Die normal rote Belichtungszeit, die sogleich der normal grünen Belichtungszeit folgt, wird gegenwärtig nicht genutzt, wobei diese jedoch verwendet werden kann, um zusätzliche Eigenfluoreszenz- oder Referenzabbildungen oder eine zusätzliche sichtbare Reflexionsabbildungen für andere spektroskopische Analysen zu erhalten. Während der Anregungsbelichtung kann der Strom der Quecksilberlampe auf ein höheres Niveau gehoben werden, um den Anregungslichtausgang zu erhöhen. Die Lampenenergieversorgung verwendet einen Gleichstromabschnitt **366**, um den idealen Strom aufrecht zu erhalten und die Lampe einzuschalten.

**[0043]** Ein rechnergestützter pulsierender Stromabschnitt **368**, der zum Gleichstromabschnitt **366** parallel geschaltet ist, kann schnell in mehrfach parallel gekoppelte konstante Stromquellen umgeschaltet werden, um die Ausgangsleistung der Lampe, wie es das Abbildungssystem erfordert, zu variieren. Die Stromimpulse werden mit dem Videosystem synchronisiert, das denselben Synchronisationsimpuls **340** verwendet, der die rotierenden Blenden sperrt. Der digitale Eingangs-/Ausgangsabschnitt (I/O) **370** des Rechners gibt einen digitalen Impuls **372** aus, der mit dem Zeitsteuerimpuls **340** verknüpft wird, um den Lampenstrom während der Anregungsbelichtung zu verstärken. Die Anzahl der konstanten Stromabschnitte, die parallel angesteuert werden, kann bei Bedarf durch eine Reihe von digitalen Steuerleitungen **374** verändert werden. Sofern das Gewebe ausreichend nahe an dem Sondenfenster **346** liegt, dürfte keine Verstärkung erforderlich sein. Sofern der Spitzenwert der Eigenfluoreszenzabbildung auf einen akzeptablen Mindestwert abfällt, wie von dem Computerabbildungsanalyseprogramm **376** bestimmt und von dem Gesamtsteuerprogramm **378** überwacht, werden bei Bedarf für die nächste Belichtung zusätzliche stromverstärkende Abschnitte aktiviert.

**[0044]** Sind die Eigenfluoreszenzabbildung und die Referenzabbildung von der digitalen Bildfangschaltung im Computer einmal erfasst worden, kann die

Analyse beginnen. Eine Reflexionsabbildung (nicht fluoreszierend), die mit einem Endoskopkamarasystem aufgenommen wird, erfasst die Helligkeit der Gewebeoberfläche in dessen Sichtfeld. Sofern die Gewebeoberfläche einen Lambertian (nicht spiegelnden) Reflektor darstellt, ist das Reflexionsabbildungssignal (wie von der Videobildfangschaltung für jedes diskrete Pixel in der Videoaufnahme digitalisiert) proportional zum Abstand des Gewebes von einer einzelnen Bestrahlungsquelle (oder einem gewichteten Abstand von Mehrfachquellen) und zur integrierten Energie der Anregungsbestrahlung während dieses Videobildes. Das Endfenster **346** der Anregungs-/Referenzzuführungssonde ist nicht in der direkten Sichtlinie von der Kameralinse zum Gewebe, so dass sichtbare Schatten entstehen. Eine Reflexionsabbildung kann daher zur Messung der für die Kamera sichtbaren Anregungsbestrahlung an der Gewebeoberfläche verwendet werden einschließlich der in der Eigenfluoreszenzabbildung gegenwärtigen Schatten. Es sei bemerkt, dass dies nur für den Fall gilt, dass die Anregungsbestrahlung und die sichtbare Bestrahlung von derselben Öffnung mit dem selben Querintensitätsprofil und derselben Winkeldivergenz ausgehen, wie von der obigen Ausführung der Quelle bereitgestellt. Eine sichtbare Reflexionsabbildung, die mit dem Licht der Bestrahlungsbündel eines standardmäßigen Endoskops aufgenommen wird, ist beispielsweise zur Bestimmung der Anregungsbestrahlung einer einzelnen optischen Faser, die durch einen Biopsiekanal dieses Endoskops geführt wird, unzulässig. Es sei allerdings auch bemerkt, dass derselben Öffnung/denselben Divergenzbedingungen genügt ist, wenn sowohl die Anregungslichtimpulse als auch die Referenzlichtimpulse durch die Bestrahlungsbündel des Endoskops geführt werden.

**[0045]** Die Folge von Schritten zur Erlangung einer Falschfarbenanzeige von wahrscheinlicher Dysplasie unter Verwendung der sichtbaren Referenzabbildung zusammen mit der Eigenfluoreszenzabbildung läuft wie folgt ab.

**[0046]** Die zwei Abbildungen werden zunächst durch den Gammafaktor korrigiert, der auf das Videosignal von dem Videoprozessor angewendet wird, der im allgemeinen eher mit einem Videomonitor als mit einer Bildfangschaltung verbunden ist. Dadurch wird sichergestellt, dass die von der Bildfangschaltung im Computer erfassten digitalisierten Abbildungen lineare Funktionen der Bestrahlungsfluenz (zeitintegrierte Intensität) darstellen. Die beiden Abbildungen werden dann auf ihre Spitzenwerte normiert, was im allgemeinen einen Bereich von nicht-dysplastischem Gewebe irgendwo in dem sichtbaren Feld darstellt. Es gibt einige Pixel in der Referenzabbildung, die aufgrund der Spiegelreflexionen der Referenzbestrahlung gesättigt sind. Diese werden durch die Erstellung eines Histogramms der Referenzabbildung



und die Normierung der Abbildung auf einen Spitzenwert effektiv beseitigt. Dies umfasst im allgemeinen rund 99% der Pixel.

**[0047]** Alle normierten Referenzabbildungspixel über einem Wert von 1 (die Spiegelreflexionen) werden dann auf einen Wert von 1 zurückgesetzt. In der Eigenfluoreszenzabbildung gibt es keine Spiegelreflexionen, so dass eine auf einem Histogramm basierende Normierung nicht erforderlich ist. Auf einer Pixel zu Pixel Basis wird der Eigenfluoreszenzabbildungswert dann durch den korrigierten Referenzabbildungswert zur Erzeugung einer Verhältnisabbildung geteilt. Diese Teilung wird nur dann durchgeführt, wenn die Eigenfluoreszenz- und die Referenzabbildungspixelwerte oberhalb einer Minimalschwelle sind, so dass sichergestellt wird, dass die Analyse nicht mit zu wenig Bestrahlung versucht wird, um eine zuverlässige Messung bereitzustellen.

**[0048]** Sofern ein Abbildungsverhältnispixelwert unter einen bestimmten Wert fällt (typischerweise  $1/2$ – $1/3$ ), repräsentiert dieses Pixel einen Bereich mit verringerter Fluoreszenz auf der Gewebeoberfläche, die Indikativ für Dysplasie ist. Das entsprechende Pixel in der verarbeiteten, ausgegebenen Abbildung kann dann auf einen Falschfarbenzustand gesetzt werden, um die relative Wahrscheinlichkeit von Dysplasie anzuzeigen. Ist der Wert des V Abbildungsverhältnispixelwertes kleiner  $1/3$ , wird der rote Wert des entsprechenden verarbeiteten, ausgegebenen Abbildungspixels auf den Wert der Referenzabbildung und der grüne und blaue Wert dieses Pixels auf 0 gesetzt (es ist ein schattiertes Rot, das eine hohe Wahrscheinlichkeit für Dysplasie anzeigt). Sofern der Abbildungsverhältnispixelwert  $1/2$ – $1/3$  beträgt, wird der grüne Wert des verarbeiteten, ausgegebenen Abbildungspixels auf den Referenzabbildungswert und der rote und blaue Wert auf 0 gesetzt (es ist ein schattiertes Grün, das eine moderate Wahrscheinlichkeit für Dysplasie anzeigt). Sofern der Abbildungsverhältnispixelwert größer  $1/2$  ist, werden die roten, grünen und blauen Werte der verarbeiteten, ausgegebenen Abbildungspixel alle auf den Referenzabbildungswert gesetzt (es ist ein schattiertes Grau, das die Wahrscheinlichkeit für normales Gewebe anzeigt). Diese verarbeitete und ausgegebene Abbildung **386** wird auf einem LCD-Monitor **384** angezeigt, der an das Computersystem **334** angeschlossen ist.

**[0049]** **Fig. 4** zeigt eine Prozesssequenz **400**, nachdem ein Patient vorbereitet, das Endoskop in den Hohlraum des Körpers eingeführt und das distale Ende davon zur Abbildung eines interessierenden Bereiches positioniert worden ist. In diesem speziellen Beispiel wird eine sichtbare Referenzabbildung **402** erhalten. Diese Referenzdaten werden korrigiert **404**, ein Histogramm wird erzeugt **406**, die Daten werden normiert **408**, ausgewählte Pixel werden zu-

rückgesetzt **410** und ein Schwellwert wird angewendet **412**. Nachdem eine Fluoreszenzabbildung erhalten worden ist **420**, wird die Abbildung korrigiert **422**, normiert **424**, ein Schwellwert angewendet **426** und eine Abbildungsverhältnis gebildet **430**. Die resultierende Ausgangsabbildung oder -darstellung wird so dann mit einer Referenz verglichen **432** und ein gegebener Bereich als normal **440** oder dysplastisch **450** ermittelt.

**[0050]** **Fig. 5** zeigt ein Zeitsteuerungsdiagramm für einen Zyklus des Abbildungsprozesses. Die maximale Videoausgangsrate beträgt 29,97 Hz, wie durch den NTSC-Standard vorgegeben ist. Das Diagramm zeigt ein System, das ein Zeitfenster zum Erfassen, zwischen 2 und 3 Zeitfenstern zum Analysieren und einen Teil eines Zeitfensters zum Übertragen des Ergebnisses an den Bildausgabepuffer benötigt. Die resultierende Aktualisierungsrate für die Analyseabbildung beträgt 7,5 Bilder/sec. Mit einem einzelnen schnellen Prozessor kann die Analysezeit reduziert und die Aktualisierungsrate entsprechend erhöht werden zu 10 oder 15 Bildern/sec. Die Abbildungsanalyse kann auch bei Ausgangsraten von bis zu 30 Bildern/sec bei Verwendung von beispielsweise zwei Prozessoren durchgeführt werden, die parallel mit einer Verzögerung von nur wenigen Zeitfenstern zwischen der Erfassung und der Anzeige arbeiten. Erhöhte Aktualisierungsraten erfordern jedoch eine reduzierte Obergrenze für den gepulsten Strom der Lampe, um eine mittlere Lampenverlustleistung von nicht mehr als 100 W aufrechtzuerhalten. **Fig. 5** zeigt auch wie der Quecksilberlampenstrom nur während der blauen Belichtungsperioden verstärkt wird, die zu einer Eigenfluoreszenzabbildung führen. Zu anderen Zeiten läuft die Lampe mit einer verringerten Leistung.

**[0051]** **Fig. 6a** und **Fig. 6b** zeigen, dass die UV-Ausgangsleistung einer 100 W HG-Bogenlampe, die für 8 ms oberhalb eines 70% Blindstroms gepulst wird, im wesentlichen eine lineare Funktion ihrer Eingangsleistung bis zu einem Faktor von mindestens 5 über ihrer Nennleistung ist. Die Verstärkung des Lampenstroms während der UV-Belichtungsperiode erhöht die Lampenausgangsleistung, was wiederum die Abtastung einer größeren Gewebefläche nach dysplastischen Bereichen erlaubt. Dies liefert auch ein Mittel zum Einstellen des Ausgangs der Lampe für eine optimale Videobelichtung auf einer Puls- zu Puls-Basis. Da die Entladung der Lampe einen nahezu konstanten Spannungsabfall über dem Bogen ungeachtet des Stroms aufrechterhält, ist die Lampenausgangsleistung im wesentlichen proportional zum Strom. Um die 70% der Lampenleistung müssen stets beibehalten werden, um das Quecksilber dampfförmig zu halten. **Fig. 6c** zeigt, dass das Pulsen des Stroms bis zu einem Faktor von 5 oberhalb des Nennstroms kontinuierlich bei einer Rate von 7,5 Hz wiederholt werden kann.

**[0052]** [Fig. 7](#) zeigt ein Blockdiagramm der Lampenenergieversorgung für die Quecksilberdampflampe **700**. Der mit Gleichstrom betriebene Stromschaltkreis **702** und der Hochspannungsstartimpulsschaltkreis **704** werden mittels einer einzigen handelsüblichen Energieversorgung für CW 100 W Quecksilberdampflampen versorgt. Der mit konstantem Strom getriggerte Impulsschaltkreis **706** ist auf die spezifischen Anforderungen des Fluoreszenzabbildungsendoskops abgestimmt. Vier von diesen Schaltkreisen sind parallel geschaltet, so dass der Ausgang der Bogenlampe digital auf eine von fünf verschiedenen Leistungsstufen (einschließlich Leerlauf) gesetzt werden kann. Jeder Schaltkreis besteht aus einem Power MOSFET-Schalter, der seinen Widerstand einstellt, um den Strom auf einem festen Niveau zu halten, wobei der Strom typischerweise äquivalent zum normalen Gleichstrom von 4 A ist. Diese Schaltkreise können individuell von einem Computer getriggert werden, wann immer ihre Stromverstärkung benötigt wird, um das Gewebe richtig zu bestrahlen. Jeder Schaltkreis zieht seinen Strom von einem Speicherkondensator **708**, der von einer Energieversorgung **710** über einen Strombegrenzer **712** geladen wird. Diese Strombegrenzung minimiert die Möglichkeit von falschen Bedingungen, welche die Leistungsaufnahme der Bogenlampe überlasten könnten.

**[0053]** [Fig. 8a](#), [Fig. 8b](#), [Fig. 8c](#) und [Fig. 8d](#) zeigen Details einer Anregungs-/Referenzbestrahlungsquellenoptik. In [Fig. 8a](#) wird als Quelle beider Wellenlängen eine einzige Quecksilberdampflampe **800** verwendet, da sowohl das UV/violette Anregungslicht als auch das rote/infrarotnahe Referenzlicht dasselbe Quellvolumen **802** am distalen Ende des Endoskops benötigen. Kleine 100 W Quecksilberdampflampen weisen Bogenabmessungen von 0,5 bis 1 mm auf, die klein genug sind, um effizient in die optischen Fasern einzukoppeln, die dazu verwendet werden, das Licht bis zur Spitze des Endoskops zu liefern. Separate Lampen können für Anregungs- und Referenzstrahlen verwendet werden, wobei dann die Toleranzen für die Quelloptik und die Ausrichtung der Quellbögen kritischer sind. In der bevorzugten Einzellampenquellenausführung, wie in [Fig. 8a](#) gezeigt, ist die lichtsammelnde Optik **804** als eine einzelne UV-durchlässige Linse aus geschmolzenem Silika schematisch abgebildet. In der Praxis wird entweder eine Mehrfachlinsenausführung oder ein spiegelbasierendes Schwarzschildobjektiv verwendet, um optische Abberationen auf dem Sammelstrahl zu verringern. Derartige Sammeloptiken könnten auch das Licht einer handelsüblichen Quecksilberdampflampe mit einem feststehenden, vorausgerichteten, elliptischen Reflektor als alternative Quelle kollimieren. Die Sammeloptik **804** kollimiert das Licht der Lampe, so dass dieses mittels eines dichroitischen Spiegels **806** in UV und sichtbare Komponenten wirksam gefiltert werden kann, wobei der dichroitische Spiegel **806**

UV und/oder tief-violette Wellenlängen reflektiert und sichtbare Wellenlängen hindurchlässt.

**[0054]** Die Trennung in zwei Pfade wird benötigt, so dass die beiden rotierenden Blenden **808** und **810** die UV Anregungs- und sichtbaren Referenzimpulse zu verschiedenen Zeiten während des Videozeitfensters, wie zuvor beschrieben, erzeugen können. Kurz nachdem der dichroitische Spiegel nahezu 100% des gewünschten UV-Lichts in den UV-Pfad reflektiert hat, trifft dieses auf den Spiegel **812** auf, der mit einer UV-reflektierenden Oberflächenbeschichtung versehen ist, die dazu dient, viel vom ungewünschten sichtbaren Licht, das durch den dichroitischen Spiegel reflektiert wird, zu absorbieren. Zusätzliche UV Filter, die durch das Element **814** dargestellt sind, könnten absorptionsfähige Filter, wie beispielsweise sowohl Schott UG-1-Glas als auch mehrschichtige dielektrische Bandpassfilter, die auf die 365 nm-Linie von Quecksilber ausgerichtet sind, umfassen. Der UV-Pfad verwirft sichtbares Licht zu einem hohen Grad, da die Effizienz der 460 nm Gewebefluoreszenz nur rund 0,1% beträgt. Das Durchsickern von sichtbarem Quelllicht während der UV-Belichtungsperiode verringert den Kontrast der Eigenfluoreszenzabbildung. Eine gewisse Korrektur für ein derartiges Durchsickern ist während der digitalen Abbildungsverarbeitung möglich, jedoch bewirken Korrekturen immer ein kleines Rauschen im Ergebnis.

**[0055]** Das erste Element im Referenzpfad ist eine schwache Linse **816** zur Korrektur des geringeren Brechungskoeffizienten der kollimierenden Linse **804** aus geschmolzenem Silika bei sichtbaren Wellenlängen im Vergleich zum UV-Pfad. Es sei bemerkt, dass die Linse **816** nicht notwendig wäre, wenn man ein Schwarzschildobjektiv an der Position **804** verwenden würde, da eine derartige Ausführung nur Spiegel verwendet und daher völlig achromatisch ist. Ein Dämpfer kann optional im Referenzpfad auf der Position **817** positioniert werden, um die Sättigung der Referenzabbildung bei nahen Inspektionsabständen zu vermeiden. Dieser Dämpfer muss über die Fläche, durch die der Referenzstrahl hindurchtritt, gleichförmig ausgeführt sein, um die für die Referenzbestrahlung erforderliche gleichförmige Winkelintensitätsverteilung aufrecht zu erhalten. Diese Dämpfung kann mit Variablen, gekreuzten Polarisatoren, differentiell gleitenden, linearen Dämpfungskeilen oder elektromechanisch geschalteten Festwerkdämpfern erreicht werden. Der sichtbare Filter **818** im Referenzstrahlpfad ist gegenüber dem UV-Filter weniger kritisch, wenn sequentielle Anregungs-/Referenzstrahlen, wie in dem gezeigten System, verwendet werden. Die Referenzstrahlwellenlänge wird derart ausgewählt, dass Hämoglobinabsorptionsbereiche vermieden werden, da eine signifikante Absorption einen Fehler in der Analyse bewirkt, der vermuten lässt, dass die Referenzabbildung äquivalent zu einer Messung der Anregungsbestrahlungsintensität ist. Die beiden ro-

tierenden Blenden **808** und **810** folgen auf die Filter.

**[0056]** Entlang des sichtbaren Pfades folgt auf die Blende **808** ein Umlenkspiegel **820** mit einer breitbandigen sichtbaren Reflexionsbeschichtung. Ein zweiter dichroitischer Spiegel **822**, der zu dem dichroitischen Spiegel **806** identisch ist, koppelt den UV-Anregungsstrahl und den sichtbaren Referenzstrahl in einen gemeinsamen Pfad. Ein zusätzlicher Umlenkspiegel **824**, der sowohl das UV- als auch das sichtbare Licht reflektiert, leitet die beiden Strahlen zu einer fokussierenden Linse **826** um, die diese in die Zuführungsfaser **828** Einkoppelt. Der den beiden Strahlen gemeine Umlenkspiegel **824** reflektiert die Strahlen der beiden Pfade des Systems gleichermaßen. Eine Änderung der Position der Quecksilberdampflampe **802** relativ zur Position der Sammellinse **804** führt zu derselben Winkelabweichung für die Anregungs- und Referenzstrahlen. Die gleichen Abweichungswinkel vermeiden eine Überlappung der Anregungs- und Referenzstrahlen auf dem Gewebe. Bei dem in den [Fig. 8a](#) bis [Fig. 8c](#) gezeigten System entspricht die Richtung der aus der optischen Anordnung austretenden Strahlen der Richtung der Eingangsstrahlen, weswegen die Richtung der Ausgangsstrahlen von Translationsbewegungen und kleinen Rotationen der optischen Anordnung als Ganzes unabhängig ist.

**[0057]** Die Aperturblende **830** in [Fig. 8a](#) stellt sicher, dass die UV Anregungs- und sichtbaren Referenzstrahlen beim Eintritt in die Zuführungsfaser **828** die gleiche Winkelkonvergenz aufweisen. Die Querabmessungen der beiden Strahlen an der Position der Sammellinse **826** werden aufgrund von kleinen Fehlern in der Positionierung der optischen Elemente in den beiden Pfaden und geringen Unterschieden im effektiven Strahlungsvolumen des Bogens bei den beiden Wellenlängen immer geringfügig verschieden sein. Die Aperturblende **830** ist derart angeordnet, dass beide Strahlen geringfügig an ihren Außenkanten abgeschnitten werden, wodurch sichergestellt wird, dass der maximale Winkелеingang in die optische Faser für beide Strahlen derselbe ist. [Fig. 8b](#) zeigt, dass der Eingangswinkel in eine optische Faser relativ zur Faserachse in hohem Maße aufgrund von Reflexionen innerhalb der Faser erhalten bleibt. Die Bestrahlung einer Faser mit einem kollimiertem Strahl aus einer einzigen Richtung führt im allgemeinen zu kegelförmig abgestrahltem Licht am anderen Ende der Faser, wobei der Kegel bezüglich der Achse symmetrisch ist. Das Licht wird über der Ausgangsöffnung der Faser räumlich gemittelt, wobei die Winkel aufgrund von Krümmungen in der Faser nur langsam verteilt werden. Die gezeigte Ausführungsform der Erfindung stellt sicher, dass die normierte Winkelintensitätsverteilung der Anregungsbestrahlung und der Referenzbestrahlung, wie es das Eigenfluoreszenznormierungsverfahren erfordert, nahezu übereinstimmen. Sofern beispielsweise die normierte

Referenzbestrahlung die normierte Anregungsbestrahlung in einem Bereich **831**, wie in [Fig. 8c](#) gezeigt, lokal überschreitet, zeigt die Analyse fälschlicherweise eine verringerte Eigenfluoreszenz in diesem Bereich an. Sofern die normierte Referenzbestrahlung um einen Faktor von zwei größer ist als die normierte Anregungsbestrahlung, liefert die Analyse eine falsche positive Anzeige für Dysplasie, wo die Schwellwertbedingung auf 50% gesetzt ist. Gleichermaßen verhält es sich, wenn die normierte Referenzbestrahlung in einem Bereich um den Faktor von zwei unterhalb der normierten Anregungsbestrahlung liegt, wobei dann die Analyse normales Gewebe anzeigt, selbst wenn die Eigenfluoreszenz tatsächlich um den gleichen Faktor von zwei in diesem Bereich verringert war. Derartig große Fehler sind im Zentrum des Bestrahlungsfeldes unwahrscheinlich, wohingegen sie sich an den Rändern des Feldes, wo die Bestrahlung auf den Rauschpegel abfällt, ereignen können. Die Schwellwertbedingungen, die sowohl den Referenzabbildungen als auch den Eigenfluoreszenzabbildungen vorgehalten werden, stellen sicher, dass die Analyse nicht durchgeführt wird, wenn sie zu einfach vom Rauschen oder von Randeffekten beeinflusst wird. Im Allgemeinen wird jegliche Variation in der Intensitätsverteilung des Referenzlichts aufrecht erhalten, wie in **860** gezeigt (normiert), die weniger als 20% relativ zur Intensitätsverteilung des Anregungslichts an irgendeinem Punkt entlang des optischen Pfades zwischen dem Kombiniierer und der Gewebeoberfläche beträgt. Es ist äußerst wichtig kleinstmögliche Variationen der Intensität auf der Gewebeoberfläche zu erzielen. Dadurch bleibt das aus der Faser **862** austretende Licht innerhalb des Konus, der durch den Winkel  $\theta$  bestimmt ist, und Variationen der Intensität entlang der Wellenfront **864** sollten weniger als 20% betragen, um das Risiko von Falschabbildungen zu minimieren.

**[0058]** [Fig. 8d](#) zeigt eine detailliertere Ansicht der rotierenden Blende in der Anregungs-/Referenzquelle. Die Scheiben machen jeweils in 33,3 ms, der Periode des Videozeitfensters, eine vollständige Umdrehung. Der Winkel der Öffnung **832** an der Anregungsscheibenblende **810** entspricht der 8,1 ms Periode für die normal blaue Belichtung. Der Takt der UV Belichtung relativ zum Videozeitfenster wird durch den Phasenregelkreis gesetzt, der die ansteigende Flanke des optischen Impulses mittels des Bezugspunktes **834** der Anregungsscheibe mit der ansteigenden Flanke der ungeraden Feldmarkierung auf das Synchronisationssignal **340** hin, das in [Fig. 3](#) gezeigt ist, zusammenfallen lässt. Die Position des Anregungsstrahls in der optischen Anordnung wird durch den gepunkteten Kreis **836** angezeigt. Nach den relativen Abmessungen des Strahldurchmessers zum Durchmesser der gezeigten Blende beträgt die gesamte Anregelzeit des Impulses 1,7 ms, die im Vergleich zur Gesamtlänge des Impulses annehmbar ist. Die Scheibe **810** ist dünn, leicht an Gewicht, un-

durchsichtig und aus rostfreiem Stahl oder glasfaser-verstärktem Epoxidharz gefertigt.

**[0059]** Die Verringerung des Trägheitsmomentes vereinfacht die Abbremsung der Rotation der Blenden mit dem Phasenregelkreis (PLL). Die Undurchsichtigkeit der Blenden ist wichtig, um Lichtdurchdringungen zu vermeiden. Die Aussparungen **838** um die zentrale Nabe **840** der Scheiben hinterlassen dünne Biegestege **842**, die es der Scheibe ermöglichen, sich beim Rotieren geringfügig durchbiegen, um rechtwinklig zur Rotationsachse des Motors zu verbleiben, wodurch die Vibrationen und die Belastung der Motorlager klein gehalten wird.

**[0060]** Die kontinuierliche äußere Kante der Blende dient dazu, den Zeitsteuerungsbezugspunkt in einem weitest möglichen Abstand von der Achse zu tragen, bei dem dieser äußerst empfindlich ist und eine Sicherungsfunktion sowohl für den Fall einer versehentlichen Berührung während des Zusammenbaus als auch Testens liefert. Die Öffnung in der sichtbaren Referenzblende **844** ist derart positioniert, dass sie mit der normal grünen oder roten Periode der Videozeitsteuerungssequenz übereinstimmt. Dieses Instrument kann entweder eine einzelne Falschfarbenabbildung für jedes Fußschaltersignal oder eine Serie von verarbeiteten Abbildungen bei einem Teil der 30 Hz Videozeitfensterrate bereitstellen.

**[0061]** Ein standardmäßiges Rechnersystem kann die erfassten Daten verarbeiten und die Falschfarbenabbildungen bei 10 Zeitfenstern pro Sekunde aktualisieren, was schnell genug ist, um den Eindruck einer ruhigen Bewegung zu erwecken, und langsam genug ist, um einen signifikanten Anstieg im gepulsten Lampenstrom zu ermöglichen. Der Betrieb bei einer kleineren Frequenzen als 30 Hz (7,5 oder 6 Hz) liefert noch geeignete Echtzeitrückmeldungen und erlaubt höher gepulste Ströme (und daher hellere UV Bestrahlung), ohne dabei die nominelle 100 W Durchschnittsverlustleistung in der Lampe zu überschreiten.

**[0062]** [Fig. 9a](#) bis [Fig. 9c](#) zeigen Details der optischen Fasersonde, welche die UV und Referenzlichtimpulse von der zuvor beschriebenen Quelle über einen Biopsiekanal im Endoskop bis zum Gewebe an der distalen Spitze des Endoskops liefert. Die Zuführungsfaser **900** muss sowohl UV als auch Referenzlichtwellenlängen übertragen, effizient mit der Lichtquelle zusammenkoppeln und genügend flexibel sein, um die Flexibilität der Endoskopspitze nicht maßgeblich zu beeinflussen.

**[0063]** Die Fasern können aus mehreren, kleine Durchmesser aufweisenden Fasern aus geschmolzenem Silica gefertigt sein, wobei das bevorzugte System eine einzelne, UV durchlässige Acrylfaser mit einem Durchmesser von 1,5 bis 2 mm verwendet.

Eine bestimmte Acrylfaser, die sich hierfür eignet, ist die von Toray Industries, Inc. gefertigte optische Polymerfaser namens „Raytela Polymer Optical Fiber“. Das Einzelfasersystem erhöht die Kopplungseffizienz durch Beseitigung der Verdichtungsteilverluste von Mehrfachfaserbündeln. Die Beseitigung der Vielzahl von internen Hohlräumen erhöht auch die Zuverlässigkeit des Desinfizierungsprozesses zwischen den Vorgängen.

**[0064]** Ein Fenster **902** an der Spitze der Sonde wird mittels einer Hülse **904** und gering fluoreszierendem Epoxidharz in den Fugen **906**, **908** und **910** festgehalten, wie in [Fig. 9b](#) gezeigt. Eine dünne biologisch verträgliche Hülle aus einer wärmeschrumpfenden Schlauchleitung schützt die Beschichtung der optischen Faser. Ein Band aus Epoxidharz an der Stelle **914** in der Fuge zwischen der Faser **900**, der Hülle **912** und der Hülse **904** versiegelt die Sonde zur Desinfektion und hält die Hülle fest. Diese Art von Faser hat eine numerische Öffnung von 0,5, was bedeutet, dass das Licht über einen Öffnungswinkel von 60° ausgestrahlt wird. Sonden mit einem ebenen Fenster bestrahlen lediglich die Hälfte des 120° Maximalsichtfeldes eines typischen Endoskops.

**[0065]** [Fig. 9c](#) zeigt eine negative Linse **916**, die an Stelle eines ebenen Fensters **902** verwendet wird, mit einer Luftfuge **918** zwischen der Linse und dem Ende der optischen Faser. Die negative Linse vergrößert das bestrahlte Sichtfeld auf Kosten der Anregungsbestrahlungsintensität. Zusätzliche negative Linsen würden das Sichtfeld zusätzlich vergrößern. Sondenausführungen, beispielsweise entsprechend der [Fig. 9c](#), werden zum Zweck der Abtastung großer Flächen optimiert, während die Ausführung mit der planen Scheibe in [Fig. 9b](#) zur Abtastung örtlich beschränkter, dysplastischer Bereiche optimiert wird. Diese Fenster oder Linsen können aus geschmolzenen Silica oder UBK-7 gefertigt werden, um die UV Durchlässigkeit zu optimieren. Millimeter dicke herkömmliche Gläser, beispielsweise aus BK7, absorbieren allerdings keinen signifikanten Teil der Anregungsbestrahlung. Die Linsen und Fenster können auch aus einem UV durchlässigen, blau sperrenden, rot durchlässigen Glas, beispielsweise als Schott UG-1, gefertigt werden, sofern der Grad an blauer Fluoreszenz in einer bestimmten Art von Zuführungsfaser die Fluoreszenzabbildung abschwächt. Eine derartige zusätzliche Filtration wurde bei einer Sondenausführung, die eine Raytela-Faser verwendet, nicht benötigt.

**[0066]** In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, bei der die obige Sonde aus einer UV durchlässigen Plastik ausgeführt wird, werden die Kosten im Vergleich zu einer Konstruktion aus geschmolzenem Silica derart reduziert, dass die ganze Sonde nach einmaliger Benutzung entsorgt werden kann.



[0067] [Fig. 10a](#) und [Fig. 10b](#) zeigen, wie das in [Fig. 3](#) gezeigte Eigenfluoreszenzabbildungssystem mit einem standardmäßigen Farb-CCD-Videoendoskop **1000** modifiziert werden kann. In dieser Art von Endoskop detektiert das Abbildungsdetektionssystem **1002** rotes, grünes und blaues Licht gleichzeitig mit diskret gefilterten Pixeln auf einem CCD Detektor. Die Bestrahlungsquelle **1008** für diese Art von Videosystem strahlt ein kontinuierliches, breitbandiges, weißes Licht aus, das nach wie vor zur Verwendung im dem modifizierten Eigenfluoreszenz abbildungssystem mittels eines Verschlusses **1010** ein- und ausgeschaltet werden muss. In dieser Ausführungsform erzeugt die Anregungs-/Referenzlichtquelle **1018** die beiden Wellenlängen gleichzeitig mit der optischen Anordnung **1020**, mit einer hohen Verwerfung von Licht bei blauen und grünen Wellenlängen (größer als 1000:1) bei den Eigenfluoreszenzspitzenwerten. Das Spektrum der kontinuierlichen Bestrahlung ist in [Fig. 10b](#) abgebildet.

[0068] Zur Eigenfluoreszenzdetektion werden die komplementären Verschlüsse **1010** und **1024** wie zuvor getriggert, wobei das Gewebe mit Anregungslicht und Referenzlicht gleichzeitig bestrahlt wird. Die UV induzierte Eigenfluoreszenz (vor allem bei 460 nm) wird dann von den blau empfänglichen Pixeln in der CCD Kamera detektiert. Die rote Referenzreflexionsabbildung wird gleichzeitig von den rot empfänglichen Pixeln detektiert. Farb CCD Kameras verwenden typischerweise elektronische Verschlüsse, so dass sie keine Totzeit für ihr Auslesen benötigen. In dieser Ausführungsform werden die rotierenden Blenden in der Anregungs-/Referenzlichtquelle **1018** entweder in einer offenen Position mit einer Arretierung angehalten oder vollkommen entfernt, sofern das Eigenfluoreszenzsystem nur mit Farbvideoendoskopen verwendet werden soll. Die UV Bestrahlung dauert dadurch ganze 33 ms des Zeitfensters an, wodurch die integrierten sichtbaren Fluoreszenz- und Referenzsignale verstärkt werden und die Notwendigkeit für eine gepulste Stromversorgung beseitigt wird. Die Lampenstromversorgung **1022** könnte nach wie vor gelegentlich für einzelne Abbildungen gepulst werden, ohne die Lampe zu überhitzen. Die Analyse würde wie zuvor ablaufen, wobei die Referenzabbildung auf dem roten Kanal des RGB NTSC-Signals und die Eigenfluoreszenzabbildung auf dem blauen Kanal erscheint.

[0069] Im Fluoreszenzabbildungsendoskop entsprechend der vorliegenden Erfindung werden sowohl die UV Anregungslichtimpulse als auch die sichtbaren Referenzlichtimpulse bis zum Gewebe mittels einer optischen Sonde, die in einen Biopsiekanal eines standardmäßigen Endoskops eingeführt ist, geliefert. Das Anregungs- und Referenzlicht könnte alternativ durch das Bestrahlungsbündel eines Endoskops geführt werden, sofern das Bündel derart abgeändert wäre, dass es sowohl UV als auch sichtbare

Wellenlängen überträgt. Die Anforderung, dass das Anregungslicht und das Referenzlicht, selbst wenn von verschiedenen Quellen erzeugt, dieselbe Winkelverteilung beim Austritt an der distalen Spitze des Endoskops aufweisen müssen, bliebe bestehen.

[0070] [Fig. 11a](#) bis [Fig. 11d](#) zeigen eine Ausführungsform des Eigenfluoreszenzabbildungssystems, das ein UV durchlässiges Endoskop, eine standardmäßige weiße Lichtquelle zur normalen Abbildung, eine separate Anregungslichtquelle und einen Koppelkasten verwendet. Dieses System wird verwendet, sofern ein modifiziertes Endoskop vor einer geeigneten Lichtquelle, die weißes Licht, Anregungs- und Referenzfunktionen in einer Einheit kombiniert, zu entwickeln wäre. Bei dieser Zwischenvorrichtung würde der Adapterkasten **1100** zwischen den standardmäßigen Weißlichtstrahler **1102** und den elektrisch/optischen Verbindungsstecker **1104** des UV durchlässigen Videoendoskops passen. Der optische Verbindungsstecker **1106** passt normalerweise direkt in die sichtbare Lichtquelle **1102**, um das Bestrahlungslicht aufzunehmen und es in die Bestrahlungsbündel des Endoskops einzukoppeln. In dieser Ausführungsform würde der optische Verbindungsstecker **1106** stattdessen in den Adapter **1100** passen, während ein identischer optischer Verbindungsstecker **1108** am anderen Ende des Adapters in die sichtbare Lichtquelle **1102** passen würde. Ein Satz von Abbildungselementen **1110** würde das an der Austrittsöffnung des Steckers **1108** ausgestrahlte Licht zur Eingangsöffnung des Steckers **1106** übertragen. Dieser Satz von Abbildungselementen würde ebenfalls das Anregungslicht einer separaten Lichtquelle, das aus der optischen Faser **1112** austritt, zur Eingangsöffnung des Steckers **1106** übertragen.

[0071] Dieser Satz von Abbildungselementen ist detailliert in [Fig. 11b](#) dargestellt. Die Kombination der Anregungsbestrahlung auf einer gemeinsamen Achse mit der sichtbaren Bestrahlung wird mittels eines dichroitischen Strahlenteilerrohres **1114** erreicht. Ein Achromat **1118** kollimiert sichtbares Licht, das an einem Punkt **1118** an der Ausgangsöffnung des Steckers **1108** austritt. Ein zweiter Achromat **1120** bündelt dieses Licht auf einen Punkt **1122** an der Eingangsöffnung des Steckers **1106**. Eine Reihe von Linsen **1124** und **1126** aus geschmolzenem Silica kollimieren das Licht vom Punkt **1128** an der Ausgangsöffnung der Anregungszuführungsfaser **1112**. Die Position dieser Linsen wird tatsächlich eingestellt, um die bestmögliche Abbildung des Punktes **1128** auf den Punkt **1122** sicherzustellen, da der Achromat **1120** für UV Wellenlängen nicht korrigiert wird.

[0072] In dieser Ausführungsform wird die Referenzbestrahlung vom normal roten Bestrahlungslicht der sichtbaren Lichtquelle abgeleitet. Filter **1130** ist aus rot absorbierendem Glas gefertigt, das UV Wel-

lenlängen, blaue und grüne Wellenlängen, stark abschwächt. Filter **1130** ist auf einer gleitenden Grundplatte **1134** montiert, wie in [Fig. 11c](#) gezeigt, und wird in den optischen Pfad elektromechanisch verschoben, sobald die Eigenfluoreszenzabbildung verwendet wird. Der Verschluss in der UV Lichtquelle wird zur gleichen Zeit geöffnet. Das Gewebe wird sodann sowohl von der UV als auch der Referenzlichtquelle entweder gleichzeitig, sofern ein Farbvideoendoskop verwendet wird, oder sequentiell, sofern ein Farbscheibenvideoendoskop verwendet wird, bestrahlt. Filter **1132** ist ein klares Glas, das alle normalen sichtbaren Wellenlängen durchlässt. Dieser Filter **1132** wird elektromechanisch in den optischen Pfad verschoben, wenn normale Bestrahlung verwendet werden soll, so dass der Brennpunkt der Linse **1116** konstant bleibt.

**[0073]** Um das Bestrahlungsbündel **1136** des Endoskops sowohl UV durchlässig als auch flexibel und langlebig auszuführen, muss es eher aus optischen Fasern aus geschmolzenem Silica als aus regulären Glasfasern gefertigt werden. Der optische Hauptunterschied zwischen diesen beiden Materialien liegt, außer bei der Durchlässigkeit, darin begründet, dass Fasern aus geschmolzenem Silica gegenüber Glasfasern eine kleinere numerische Öffnung aufweisen. Dies bedeutet, dass das Licht bezogen auf die Achse der Silicafasern bei kleineren Winkeln erfasst und abgestrahlt wird. Das Bestrahlungsbündel gabelt sich im Punkt **1138** und tritt aus den optischen Öffnungen **1140** und **1142** an der distalen Spitze des Endoskops aus. Die Linsenelemente in den Öffnungen **1140** und **1142** müssen ebenfalls modifiziert werden (negativer ausgebildet sein), um denselben Bestrahlungswinkel für bestehende glasfaserbasierende Endoskope beizubehalten.

**[0074]** Das Videoabbildungsdetektionssystem **1144** an der distalen Spitze des Endoskops überträgt seine Signale mittels der elektrischen Leitungen **1146** innerhalb des Endoskops zurück zum elektrischen Anschluss **1147** am Steckverbinder **1104**. Ein Anschlussverbinder im Adapterkasten **1100** erfasst diese Signale, die entlang des Adapters **1100** zu einem Steckverbinder **1148** übertragen werden, der zum Steckverbinder **1147** identisch ist und die elektrischen Verbindungen zum Videoprozessor vervollständigt. Die Analyse der Eigenfluoreszenz- und der Referenzabbildung läuft sodann wie zuvor beschrieben ab.

**[0075]** Sobald das UV fähige Endoskop verfügbar ist, kann die Anregungsquelle in die Lichtquelle des Endoskops und den Videoprozessor eingebaut werden, so dass die gesamte Eigenfluoreszenzabbildungsfähigkeit vom Endoskopsystem selbst umfasst wird. Diese bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist schematisch in [Fig. 12](#) abgebildet. Der elektrische/optische Verbindungsstecker **1200** ist direkt

mit der Anregungs-/Referenz-/Weißlichtquelle und dem Videoprozessor **1202** verbunden. Dieses System arbeitet genau so wie die in den [Fig. 11a](#) bis [Fig. 11d](#) gezeigte Ausführungsform, wobei ein dichroitisches Strahlwürfelkombiniersystem **1204** und ein Referenzlichtfiltersystem **1206** ohne die Notwendigkeit eines externen Adapters verwendet wird.

**[0076]** Bezüglich der bis zu diesem Punkt beschriebenen Abbildungssysteme stellt die Gesamtverringering der sichtbaren blau-grünen Eigenfluoreszenz den Hauptindikator für dysplastisches Gewebe dar. Diese Abbildungssysteme charakterisieren die Verringerung der Eigenfluoreszenz mit einem einzelnen Parameter für jedes Pixel in der Gewebeabbildung. Die spezifischen Ursachen für diese Verringerung wurden von Zonios et al. beschrieben in „Morphological Model of Human Colon Tissue Fluorescence“, IEEE Trans. Biomed. Eng., 43(2), 113–122, 1996. Der Hauptfluoreszenzträger ist Kollagen, ein Protein im Bindegewebe, das innerhalb der dünnen Schleimhautschicht anzufinden ist und die dominante Komponente der submukösen Schicht darstellt. Die Eigenfluoreszenz von dysplastischem Gewebe verringert sich, wenn sich die Zellen in der Schleimhautschicht vergrößern und das Kollagen verdrängen, und Hämoglobin im Gewebe aufgrund von verstärkter Vaskularisation angereichert wird. Das Hämoglobin absorbiert die Eigenfluoreszenz teilweise. Die Fähigkeit, sowohl die intrinsische Fluoreszenz des Gewebes (bei Fernbleiben der Absorption) als auch das Niveau von Hämoglobin im Gewebe zu charakterisieren, verbessert die Fähigkeit des Abbildungssystems die Wahrscheinlichkeit für Dysplasie richtig zu bestimmen.

**[0077]** Das oben beschriebene Abbildungssystem verwendet zwei von den drei verfügbaren Abbildungsperioden in der 33 ms Erfassungsperiode eines standardmäßigen Farbscheibenvideokolonoskops (monochromes CCD). Während einer Periode wird das Gewebe mit ultravioletttem Anregungslicht bestrahlt und eine Eigenfluoreszenzabbildung, F, erfasst. Während einer zweiten Periode wird das Gewebe mit sichtbarem, rotem Licht bestrahlt und eine Referenzabbildung, R, erfasst, welche die Intensitätsverteilung der ultravioletten Bestrahlung des Gewebes bestimmt. Das Verhältnis dieser beiden Abbildungen erzeugt einen einzigen Parameter, F/R, für jedes Pixel in der Abbildung, die das Niveau der Gesamteigenfluoreszenz in dem entsprechenden Punkt darstellt. Der Algorithmus zur Sichtbarmachung von Bereichen in der Abbildung, in denen dysplastisches Gewebe wahrscheinlich ist, beinhaltet vor allem die Zuordnung geeigneter Schwellwerte zu den F/R-Parametern für jedes Pixel.

**[0078]** Das nachfolgend beschriebene, verbesserte und in den [Fig. 13a](#) und [Fig. 13b](#) abgebildete Abbildungssystem verwendet die dritte Abbildungsperiode



de, um eine zusätzliche sichtbare Reflexionsabbildung zu erfassen, um eine vollständigere spektroskopische Analyse zu ermöglichen. In diesem System wird hauptsächlich blaues Licht mit einer zentralen Wellenlänge und Bandbreite, die das vom UV Anregungslicht induzierte Fluoreszenzspektrum approximiert, auf das Gewebe gerichtet. Wie zuvor tritt dieses blaue Licht aus denselben Bestrahlungsöffnungen mit derselben Winkelintensitätsverteilung wie die UV Anregungsbestrahlung und die sichtbare roten Referenzbestrahlung aus. Die resultierende blaue Reflexionsabbildung, B, zeigt Bereiche des Gewebes an, in denen chemische Verbindungen das Licht bei diesen blauen Wellenlängen absorbieren, und daher Gewebeflächen, in denen die intrinsische Eigenfluoreszenz aufgrund von Absorptionsvorgängen verringert ist. Wie zuvor wird die rote Referenzabbildung, R, als Maß für die Bestrahlungsintensität aller drei Wellenlängen an der Gewebeoberfläche verwendet. Der spezifische die Absorption auf einer Pixel-zu-Pixel-Basis anzeigende Parameter (hauptsächlich Hämoglobin) ist daher das Verhältnis B/R. Die beiden Parameter F/R und B/R sind auf einer Pixel-zu-Pixel-Basis zur Bestimmung dafür, dass die abgebildete Gewebefläche dysplastische Bereiche anzeigt, verfügbar. Zwei grundlegende Verfahren können verwendet werden. In einem kann das F/R-Verhältnis durch den B/R-Parameter korrigiert werden, um den wahren Wert der intrinsischen Fluoreszenz genauer anzuzeigen, was einen einzigen modifizierten F/R-Parameter erzeugt, auf den ein Schwellwert wie zuvor angewendet wird. Ein zweites Verfahren verwendet eine zweidimensionale Fläche, die durch die Parameter F/R und B/R definiert wird und die Wahrscheinlichkeit für Dysplasie anzeigt. In beiden Fällen werden die Schwellwerte zur Bestimmung dafür, welcher der beiden Parameter hervorzuheben ist, dadurch bestimmt, dass die während klinischer Tests gemessenen Werte für F/R und B/R mit den Ergebnissen pathologischer Berichte zu Biopsieproben, die diesen Stellen entnommen wurden, verglichen werden.

[0079] Das System in den [Fig. 13a](#) und [Fig. 13b](#) verwendet, wie zuvor, eine Quecksilberdampflampe **1300** als Quelle. Dieselben optischen Elemente **1302** und **1304** werden verwendet, um das erzeugte Licht zu sammeln und zu kollimieren, das sowohl ultraviolette Wellenlängen als auch den kompletten Bereich sichtbarer Wellenlängen umfasst. Der optische Pfad der ultravioletten Bestrahlung bleibt derselbe. Ein dichroitischer Spiegel **1306** reflektiert den größten Teil des UV-Lichts und etwas sichtbares Licht zu einem UV reflektierenden Umlenkspiegel **1308**. Wiederum wird das meiste UV Licht reflektiert, während das sichtbare Licht größtenteils vom Substrat des Spiegels **1308** absorbiert wird. Ein UV Bandpassfilter **1310** beseitigt nahezu all das verbleibende sichtbare Licht, so dass lediglich UV Licht die Zeitsteuerscheibe **1312** erreicht. Die Zeitsteuerscheibe **1312** stellt si-

cher, dass das UV-Licht nur während einer Belichtungsperiode für das Videokolonoskop durchgelassen wird. Ein anderer dichroitischer Spiegel **1314** und ein total reflektierender Spiegel **1318** (sowohl UV als auch sichtbares Licht) richten den UV Strahl auf die fokussierende Linse **1318**. Eine Blende **1320** bestimmt die Winkelausdehnung des UV Lichts, das in die Zuführungsfaser **1322** eintritt. Die Zuführungsfaser **1322** überträgt alle Bestrahlungswellenlängen zum Ende des Kolonoskops, um das Gewebe zu bestrahlen.

[0080] Der Unterschied zwischen dem verbesserten Eigenfluoreszenzabbildungssystem und dem vorhergehend beschriebenen System liegt in dem Pfad, den die sichtbaren Wellenlängen durchlaufen. Sowohl blaue als auch rote Wellenlängen nähern sich der sichtbaren Zeitsteuerscheibe **1324**. Diese Scheibe besitzt zwei Öffnungen, durch die das Licht während der beiden verbleibenden Belichtungsperioden für das Videokolonoskop hindurchtritt. Eine der beiden Scheibenöffnungen ist von einem roten Filter **1326** bedeckt, der für die Referenzabbildung, R, geeignete Wellenlängen durchlässt. Diese Wellenlängen werden gewählt, um sowohl Hämoglobinabsorptionsbänder im Gewebe als auch Absorptionsbänder in der optischen Faser, die zur Zuführung des Lichts bis zum Gewebe verwendet wird, zu vermeiden. Das zu filternde Licht ist gut kollimiert, so dass mehrschichtige dichroitische Beschichtungen verwendet werden können, wobei einfache Absorptionsfilter aus farbigem Glas oder Plastik geeignet sind. Die zweite Öffnung an der Zeitsteuerscheibe **1324** ist mit einem breitbandigen Blaufilter bedeckt, der das Spektrum der intrinsischen Fluoreszenz, die vom Anregungslicht erzeugt wird, approximiert. Das spezifische Bandpassspektrum dieses Filters kann Wellenlängen beinhalten, die von Hämoglobin absorbiert werden, und ausreichend reproduzierbar sein, so dass das resultierende Analyseprogramm von anderen Geräten verwendet werden kann. Die zweite Öffnung stimmt mit der dritten Belichtungsperiode des Videokolonoskops überein. Fotoelektrische Detektoren, die auf das Licht reagieren, das durch die Zeitsteueröffnungen **1330** und **1332** auf den beiden Scheiben, wie in der [Fig. 13b](#) gezeigt, hindurch tritt, liefern elektrische Impulse für die Phasenregelkreise, welche die Zeitsteuerscheiben synchron zum Videoerfassungssystem des Videokolonoskops halten.

[0081] Die verbleibenden Unterschiede zwischen dem verbesserten Dreifarbendiagnosesystem und dem Zweifarbensystem umfassen einen breitbandigen Reflexionsspiegel **1334**, der sowohl blaue als auch rote sichtbare Wellenlängen reflektieren muss, und ein achromatisches, langbrennweitiges Objektiv **1336**, das längere Brennweiten der Sammellinse **1306** aus geschmolzenem Silica bei sichtbaren Wellenlängen korrigiert.

**[0082]** Obwohl diese Erfindung unter Bezugnahme auf bevorzugte Ausführungsformen eingehend beschrieben wird, versteht es sich für den Durchschnittsfachmann, dass verschiedene formale und detaillierte Änderungen durchgeführt werden können, ohne den Schutzbereich der Erfindung, der Gegenstand der beigefügten Patentansprüche ist, zu verlassen.

### Patentansprüche

1. Fluoreszenz-Abbildungssystem mit einer Lichtquelle (**350**) zum Erzeugen von Anregungslicht zur Induktion von sichtbarer Fluoreszenz in Gewebe (**302**) und einem Referenzlicht; einem optischen Kombinator zum Zusammenführen des Anregungslichts und des Referenzlichts in einen gemeinsamen optischen Pfad, wobei das zusammengeführte Licht in einen optischen Leiter (**344**) eingekoppelt wird; einem Bildaufnehmer (**306**) zum Detektieren eines Fluoreszenzbildes und eines Referenzbildes des Gewebes; und einem Datenprozessor (**334**) zum Verarbeiten des Fluoreszenzbildes und des Referenzbildes, um ein bearbeitetes Ausgangsbild des Gewebes zu erzeugen;  
**dadurch gekennzeichnet**, dass der optische Leiter (**344**) das zusammengeführte Licht derart dem Gewebe zuführt, dass eine Variation einer genormten Intensität des Referenzlichtes und einer genormten Intensität des Anregungslichts weniger als 20% an irgendeinem Punkt in einer Wellenfront entlang des optischen Pfades zwischen dem Kombinator und einer Gewebeoberfläche beträgt.

2. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Lichtquelle eine Bogenlampe ist.

3. System nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Stromquelle der Bogenlampe eine gepulste Quelle ist.

4. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der optische Leiter (**344**) eine austauschbare Glasfaser ist, die sich durch einen Biopsiekanal eines Endoskops erstreckt.

5. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Bildaufnehmer (**306**) an einem distalen Ende des Endoskops angeordnet ist.

6. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das System derart angeordnet ist, dass das Anregungslicht und das Referenzlicht sequentiell und derart abgestrahlt wird, dass ein monochromatischer Bildaufnehmer ein Fluoreszenzbild während einer ersten Zeitperiode und ein reflektiertes Bild während einer zweiten Zeitperiode detektiert.

7. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das System derart angeordnet ist, dass das Anregungslicht und das Referenzlicht gleichzeitig und derart abgestrahlt wird, dass entsprechende Bilder durch einen lichtempfindlichen Bildaufnehmer detektiert werden, wobei ein blauer Kanal das Fluoreszenzbild und ein roter Kanal das Referenzbild detektiert.

8. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Anregungslicht in einem Bereich von 300 bis 420 nm liegt.

9. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Lichtquelle ferner eine Referenzlichtquelle mit einer Wellenlänge eines roten oder infraroten Bereiches aufweist.

10. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der optische Leiter (**344**) eine optische Faser mit einer distal montierten Linse aufweist.

11. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Anregungslicht eine winklige Orientierung aufweist, die einer winkligen Orientierung des Referenzlichts entspricht.

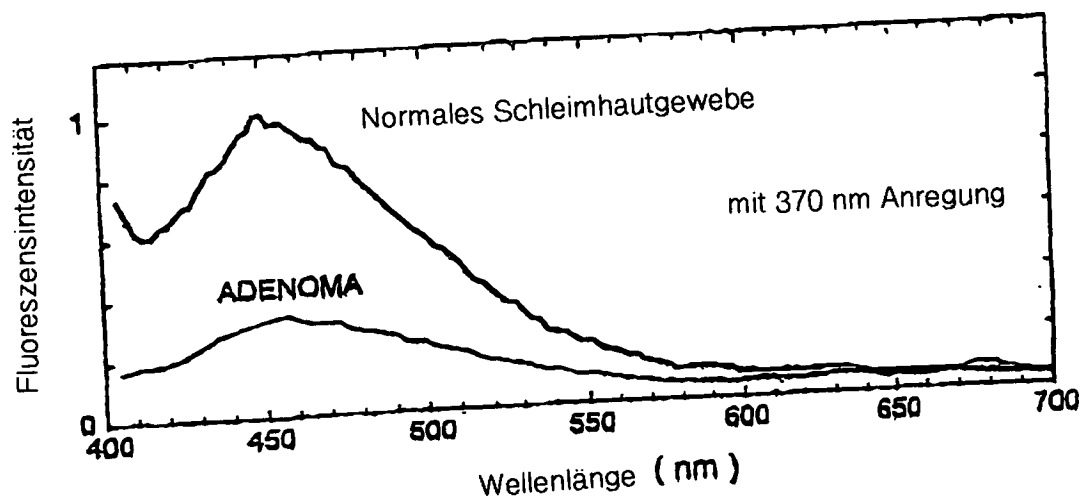
12. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das System ferner eine Referenzbelichtung einer ausgewählten Wellenlänge aufweist, um ein zweites Referenzbild bereitzustellen.

13. System nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das System ferner ein erstes Filterrad aufweist, das Licht von der Lichtquelle filtert, um eine erste Referenzbelichtungswellenlänge und eine zweite Belichtungswellenlänge bereitzustellen.

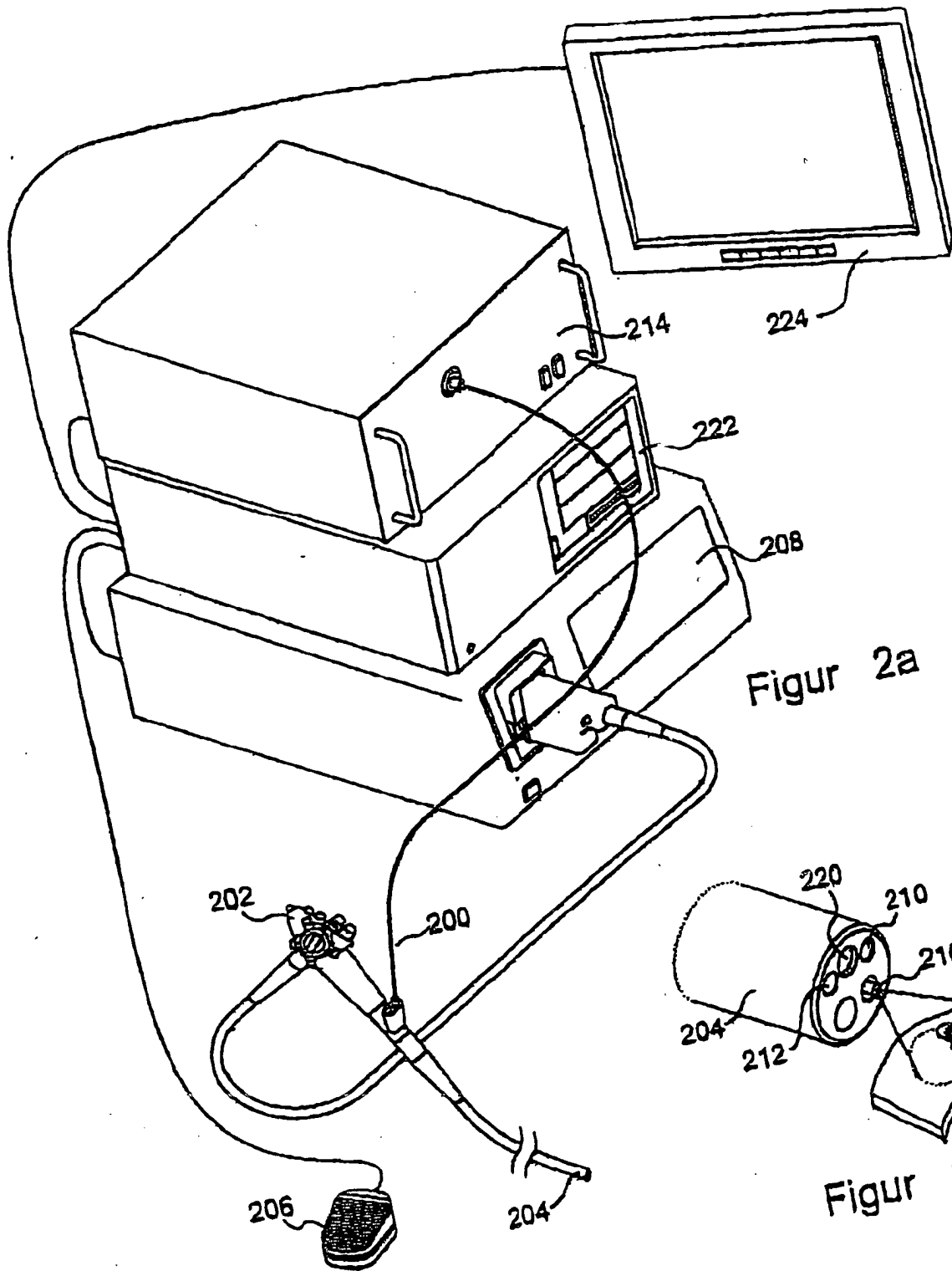
14. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das System ferner ein Filterrad mit einem Filter aufweist, das Licht von der Lichtquelle filtert, um eine Fluoreszenzbelichtung bereitzustellen.

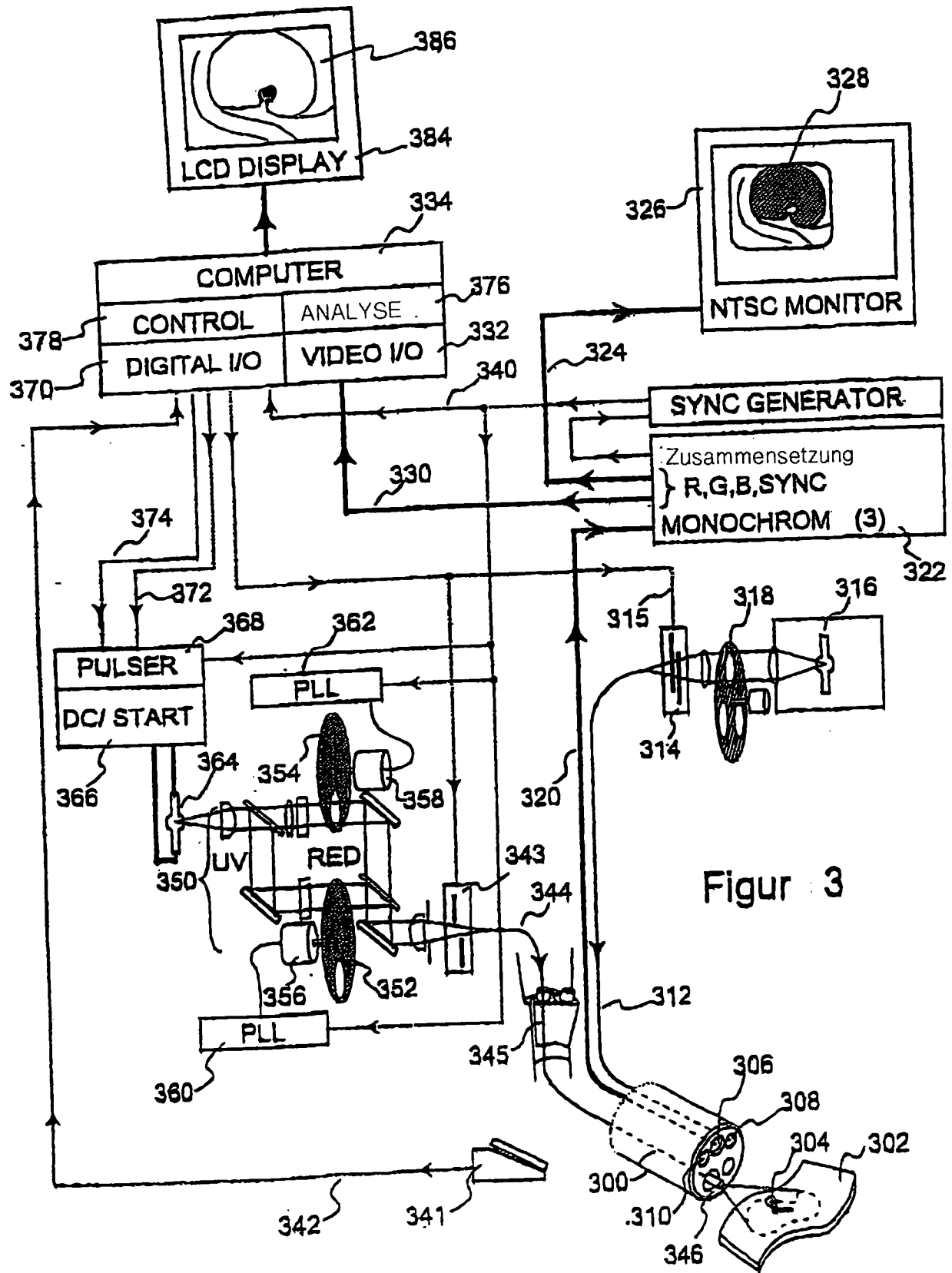
Es folgen 13 Blatt Zeichnungen

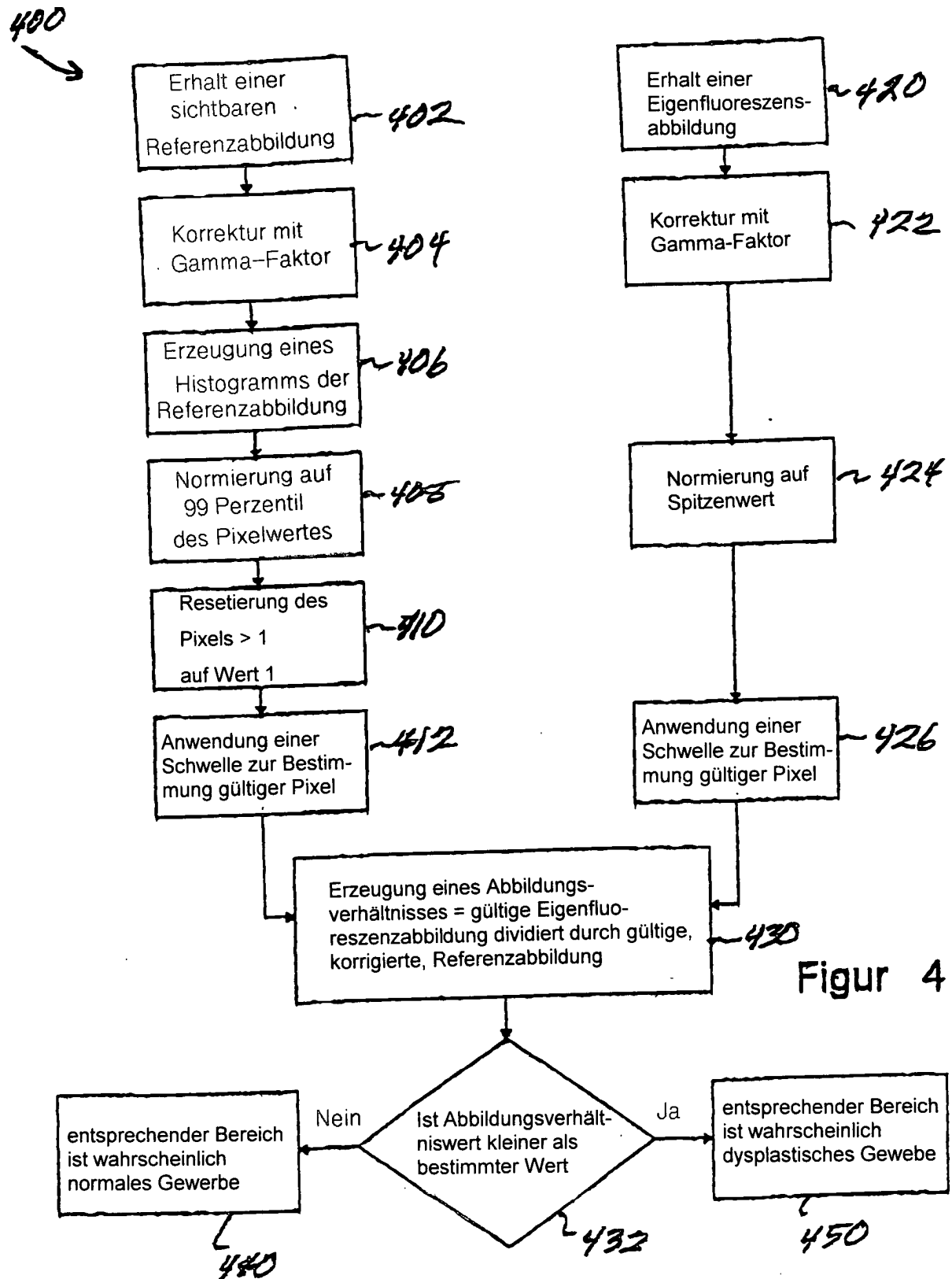
Anhängende Zeichnungen



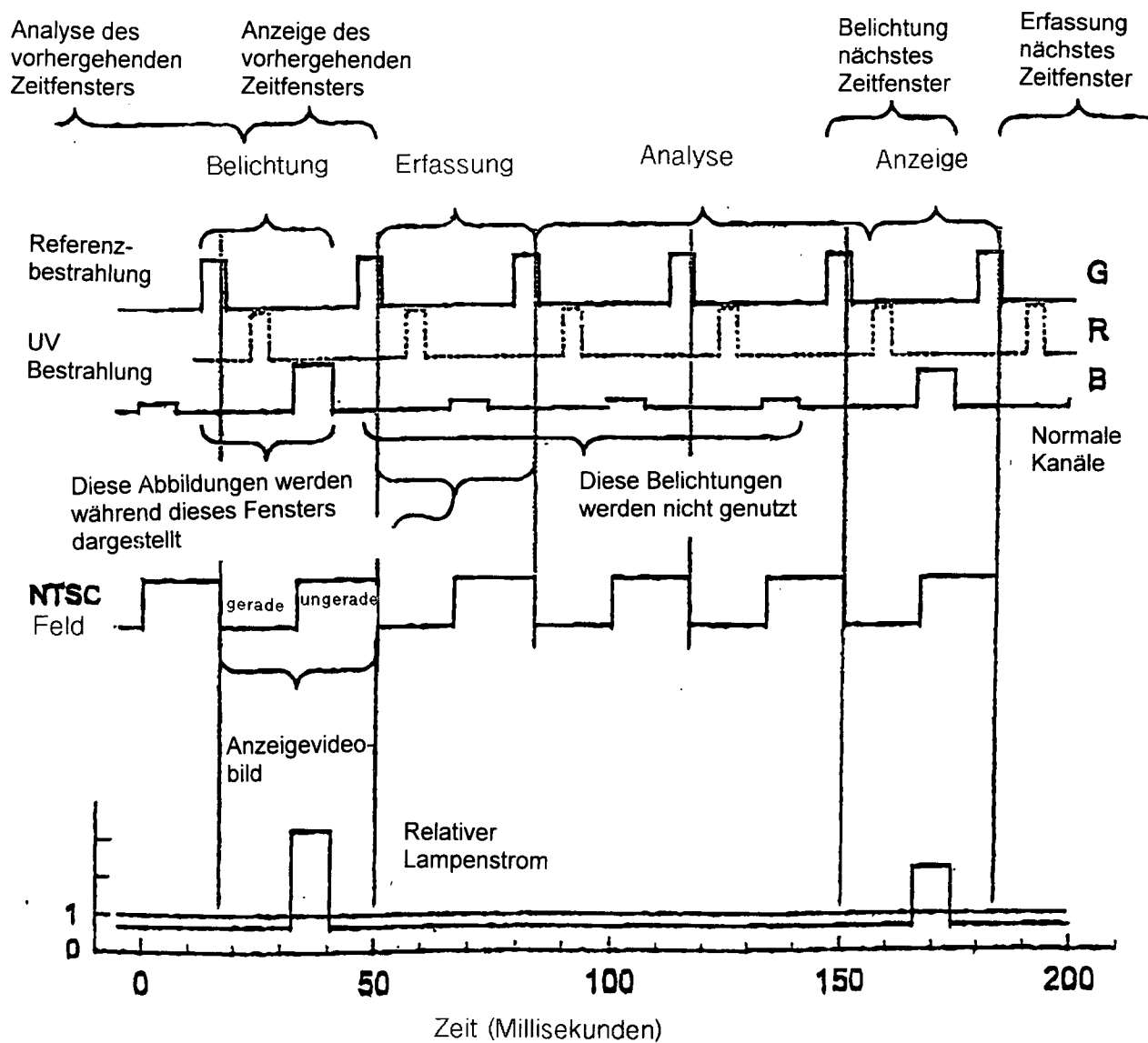
Figur 1



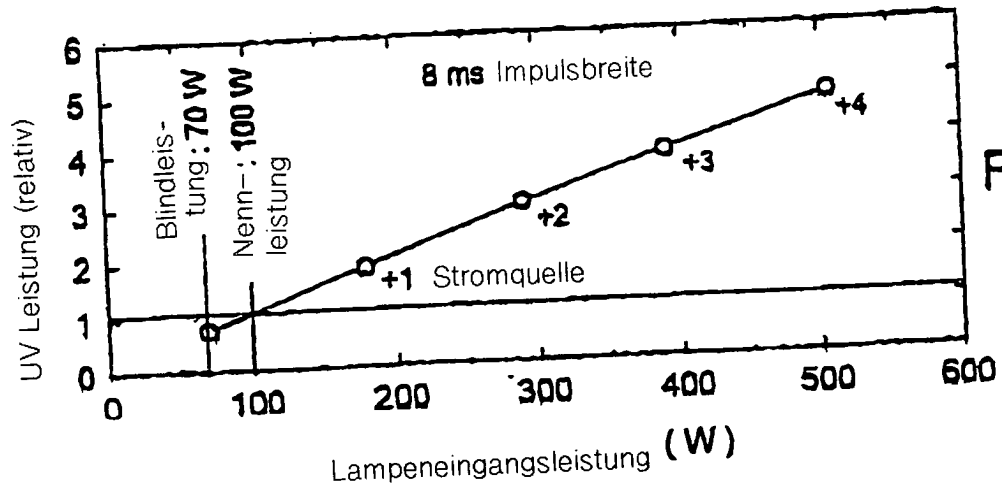




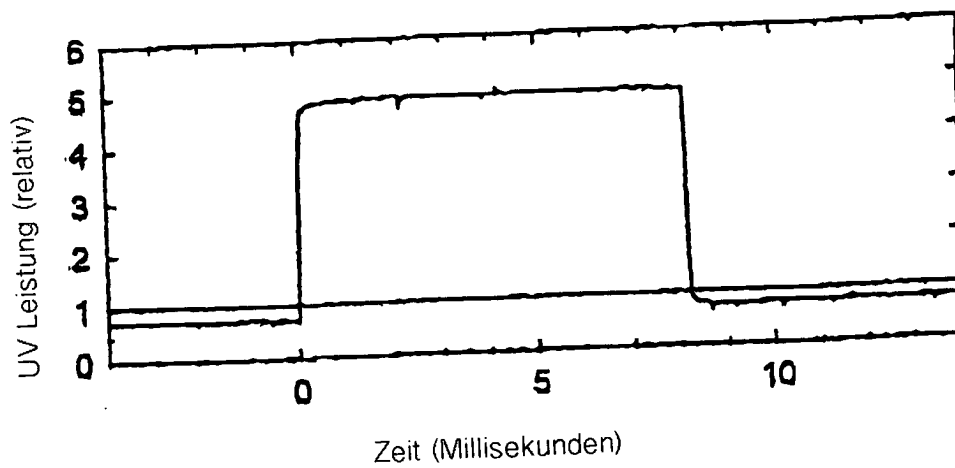




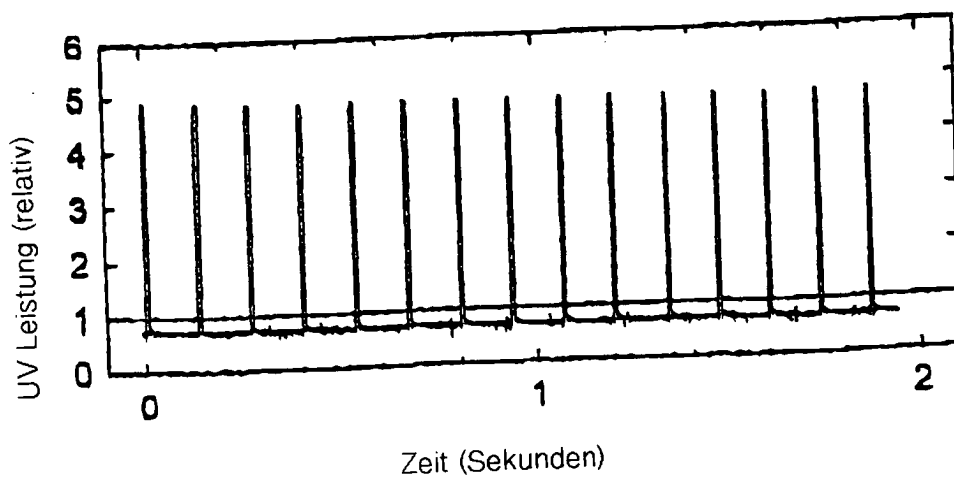
Figur 5



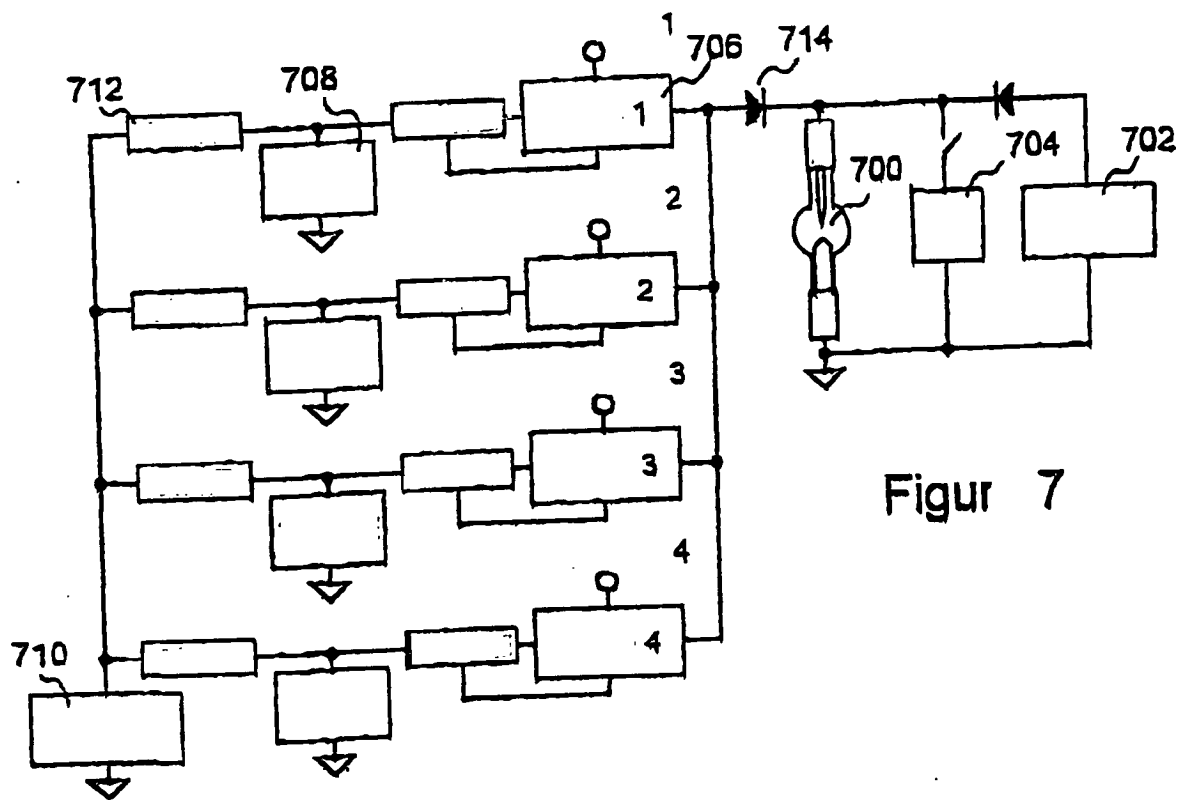
Figur 6a



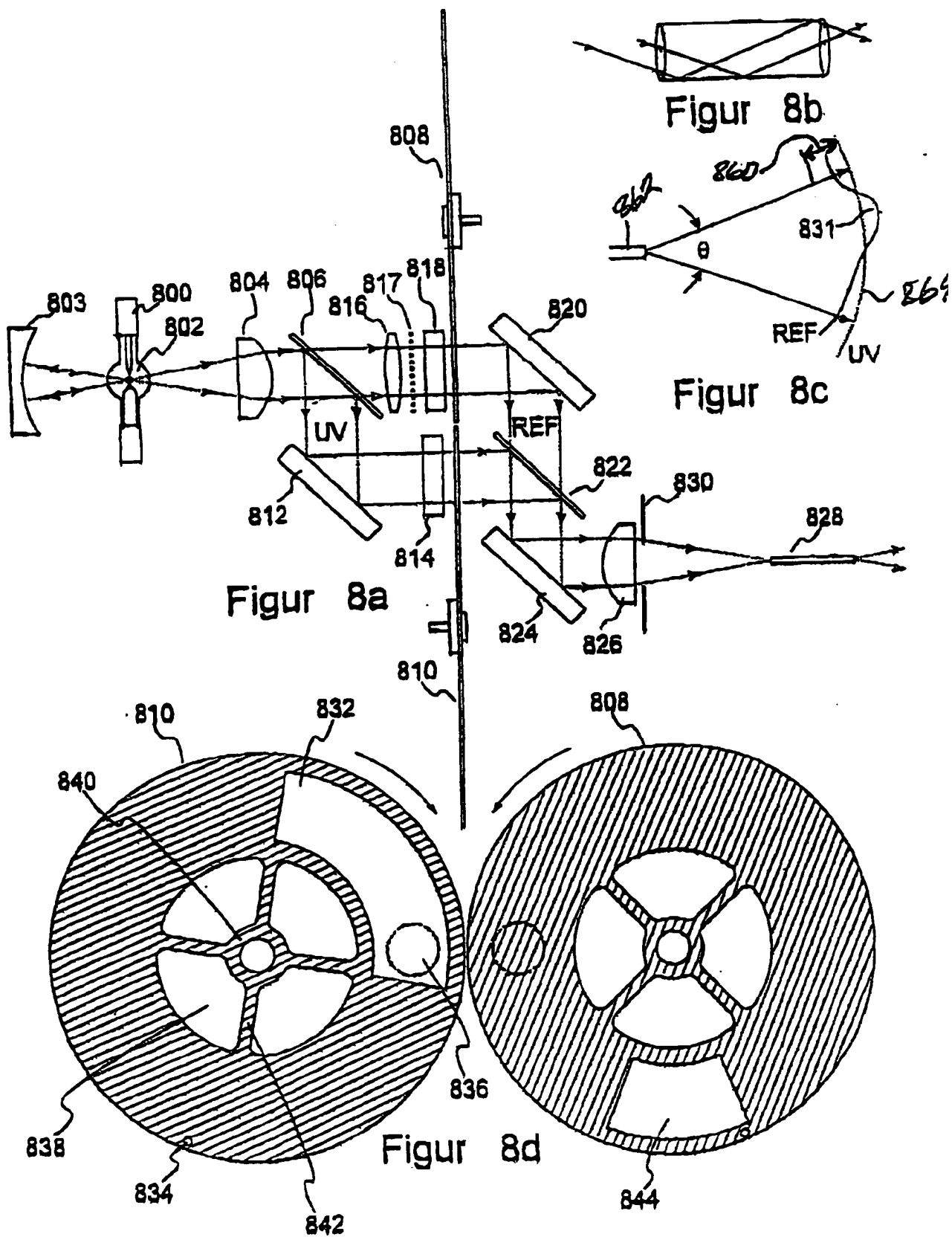
Figur 6b



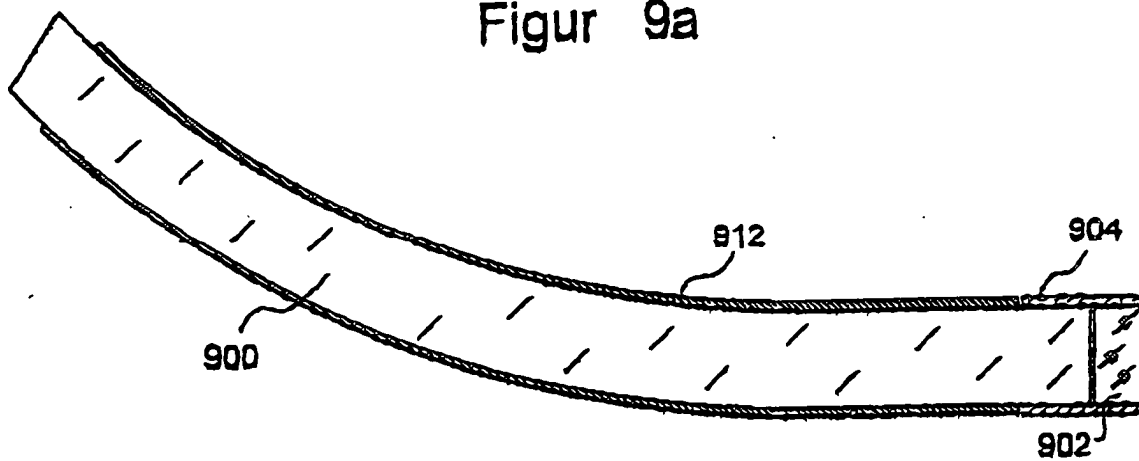
Figur 6c



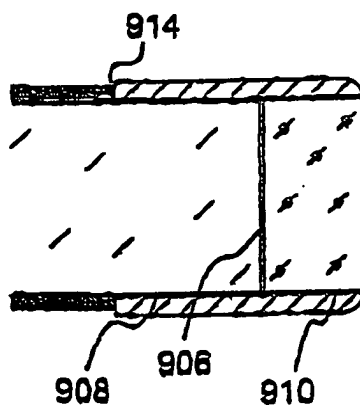
Figur 7



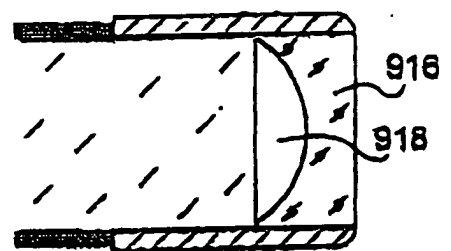
Figur 9a

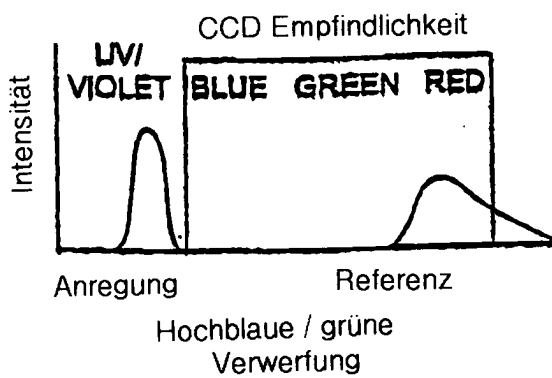
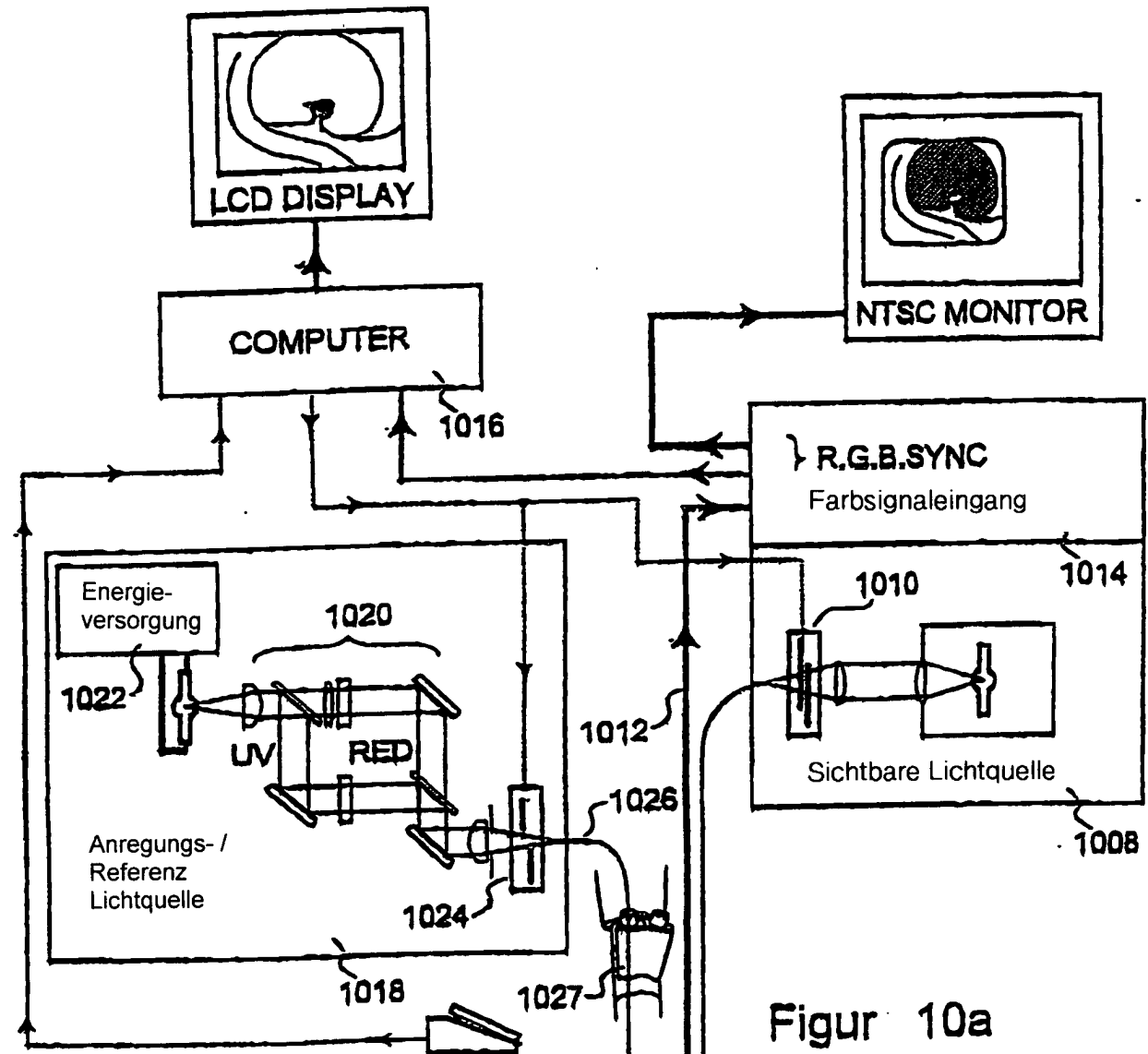


Figur 9b



Figur 9c







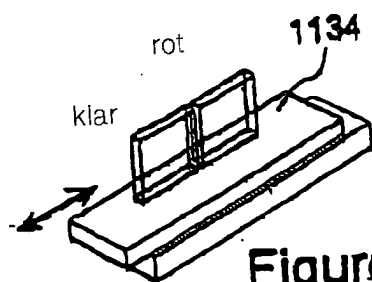
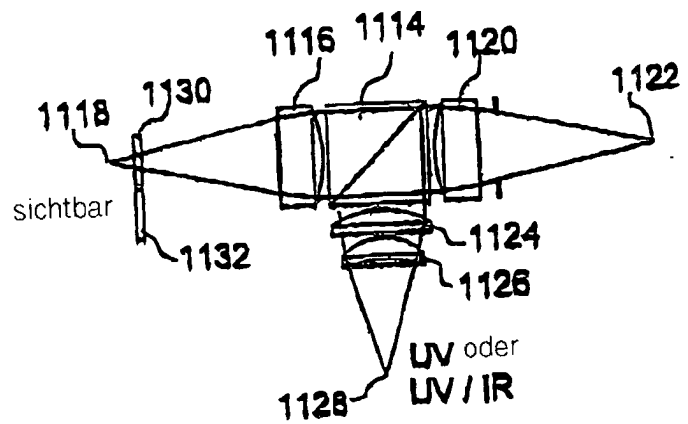
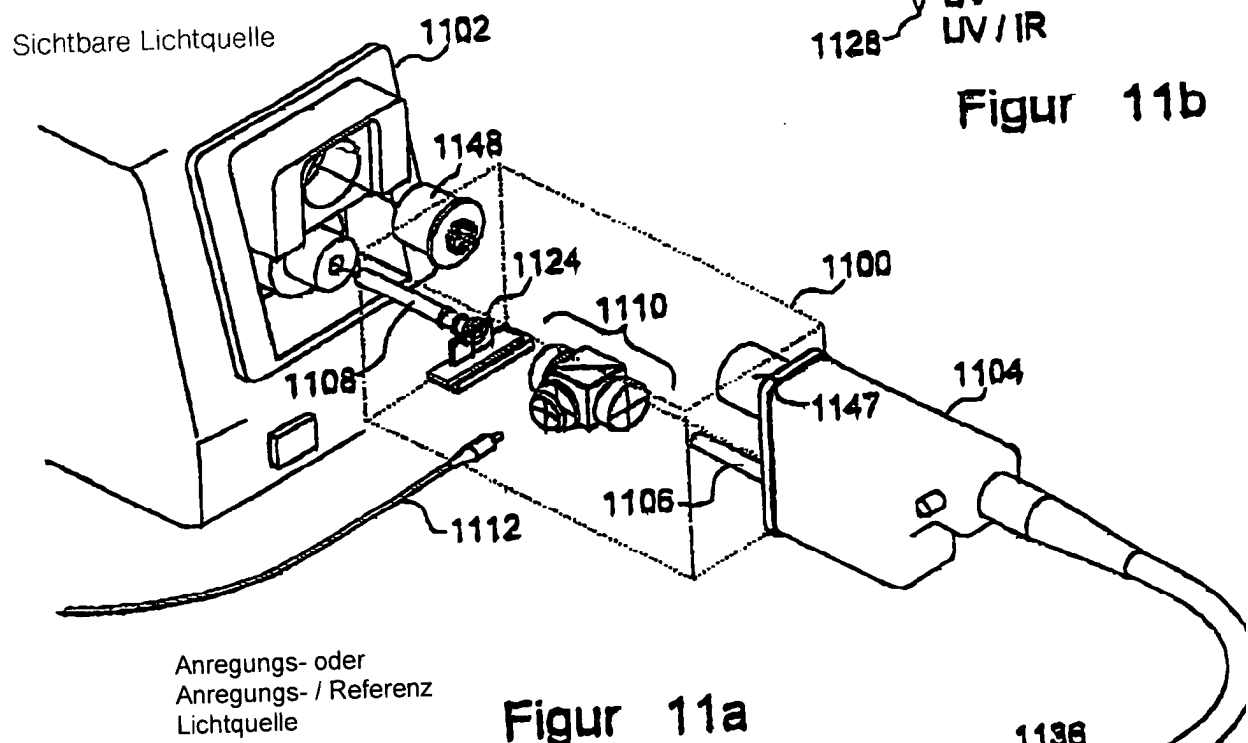


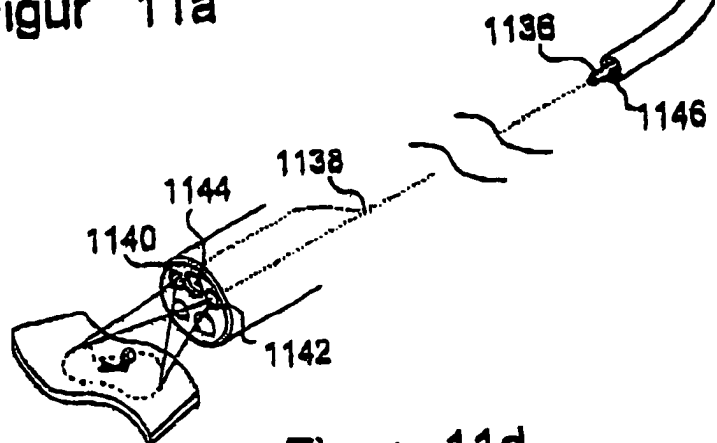
Figure 11c



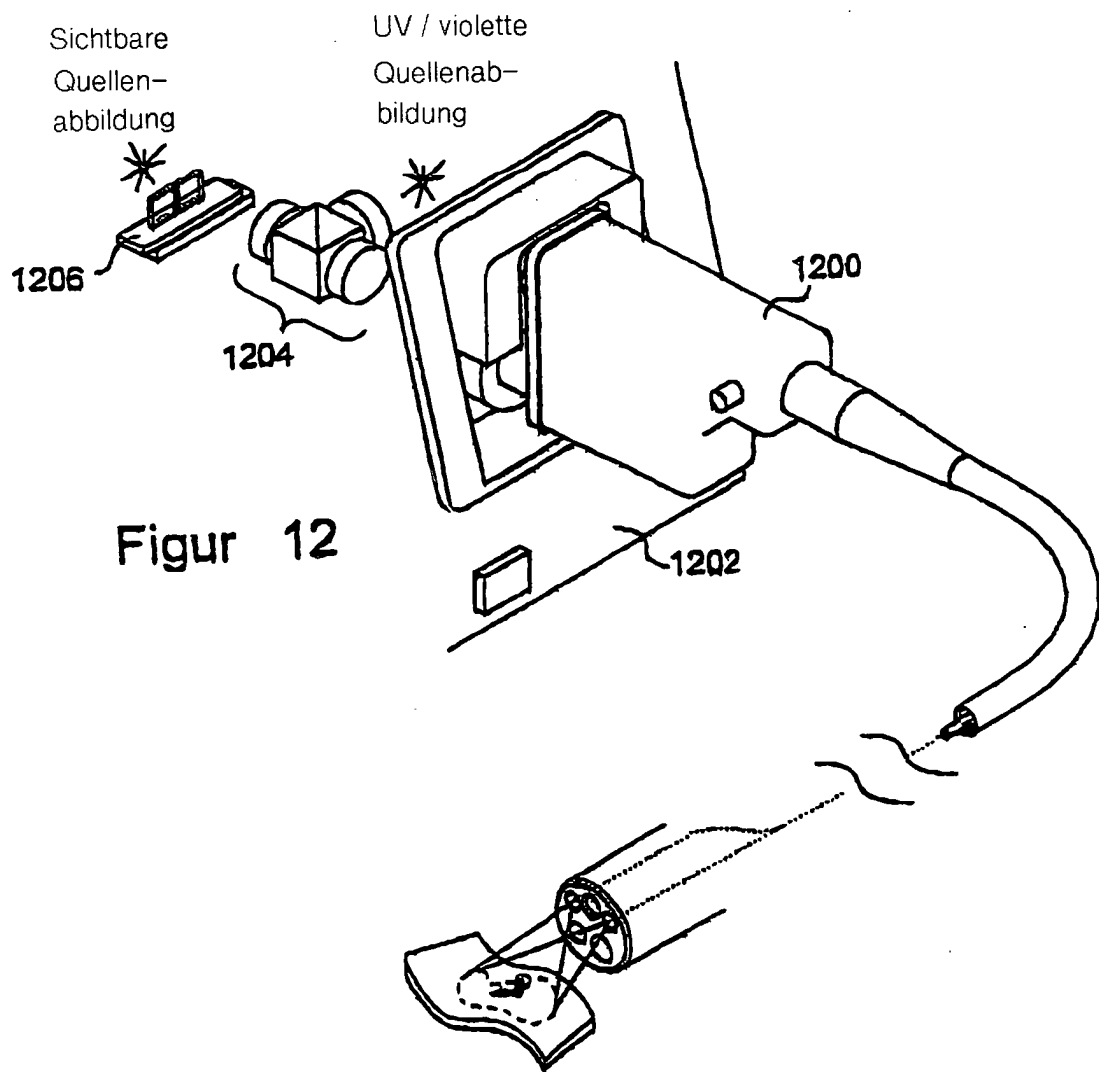
Figur 11b

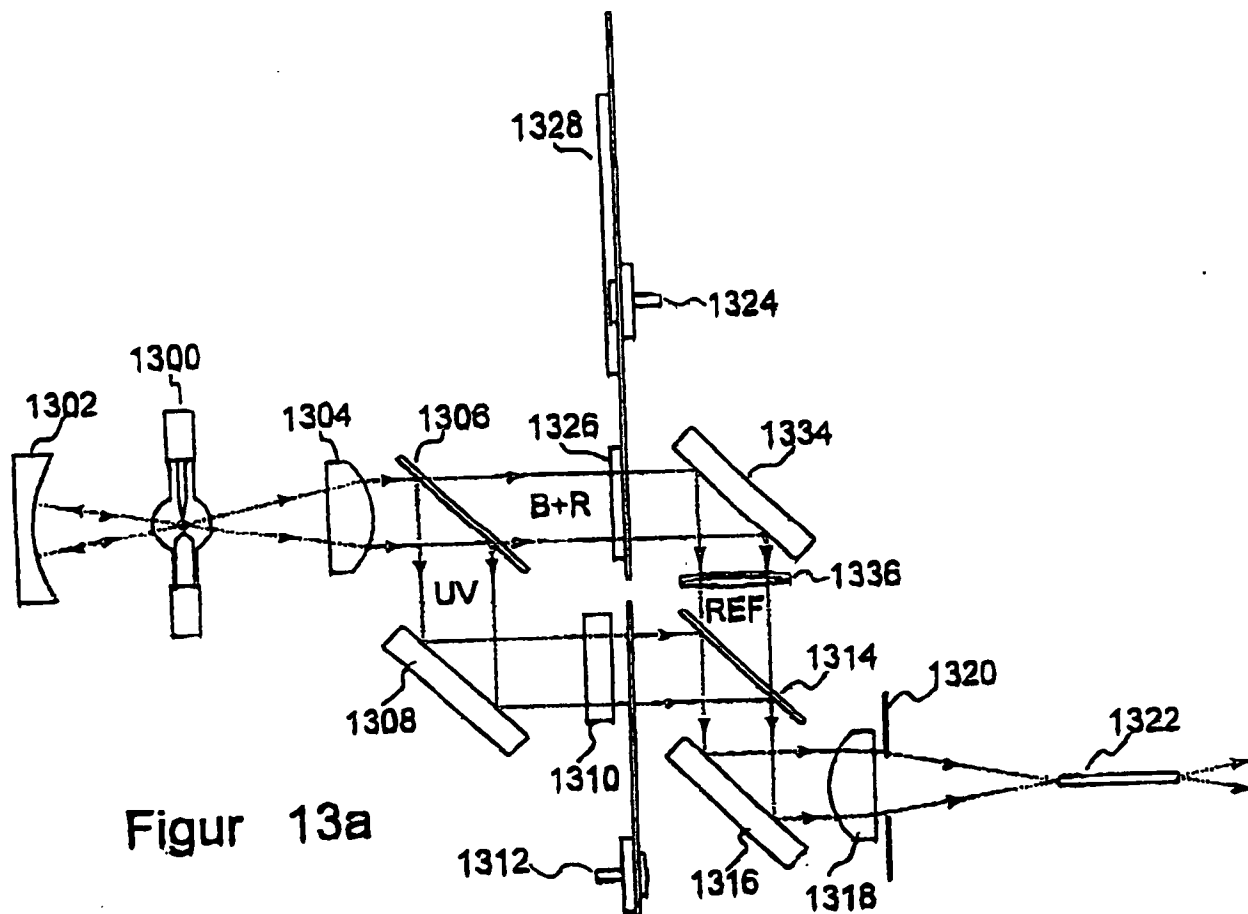


Figur 11a

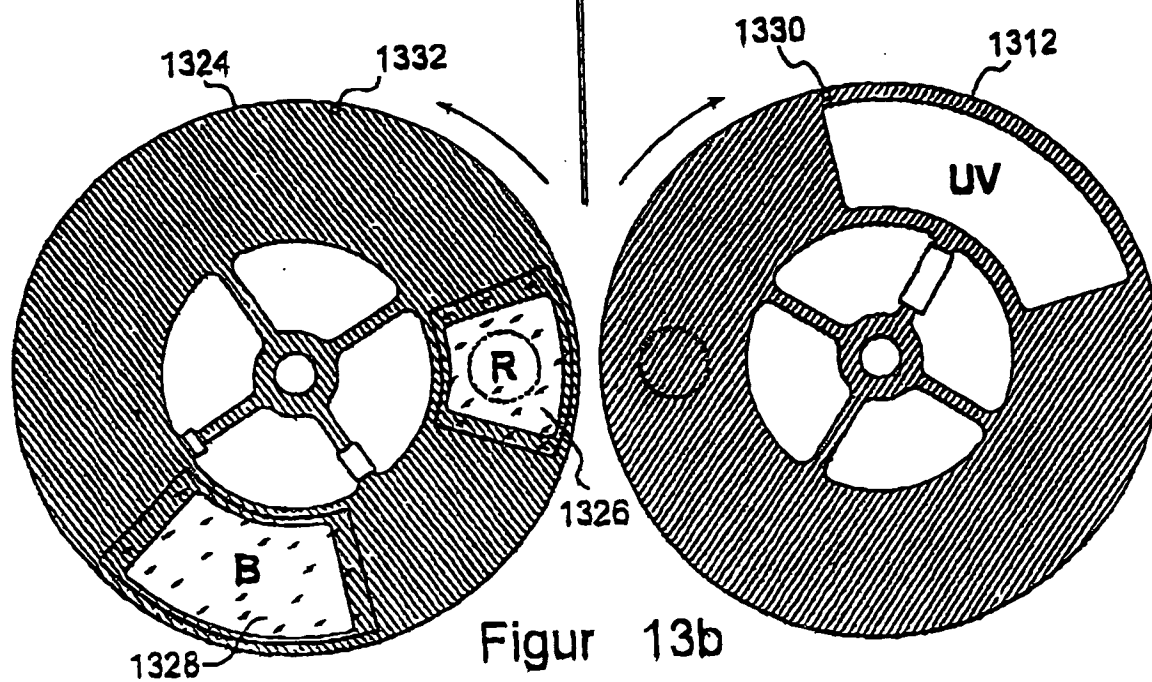


Figur 11d





Figur 13a



Figur 13b