

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-538485
(P2004-538485A)

(43) 公表日 平成16年12月24日(2004.12.24)

(51) Int.C1.⁷**GO 1 N 21/64**
A 6 1 B 10/00

F 1

GO 1 N 21/64
GO 1 N 21/64
A 6 1 B 10/00

テーマコード(参考)

Z
F
E

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2003-521335 (P2003-521335)
 (86) (22) 出願日 平成14年8月1日 (2002.8.1)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年2月3日 (2004.2.3)
 (86) 國際出願番号 PCT/DE2002/002818
 (87) 國際公開番号 WO2003/016878
 (87) 國際公開日 平成15年2月27日 (2003.2.27)
 (31) 優先権主張番号 101 39 239.7
 (32) 優先日 平成13年8月9日 (2001.8.9)
 (33) 優先権主張國 ドイツ(DE)
 (31) 優先権主張番号 101 57 575.0
 (32) 優先日 平成13年11月23日 (2001.11.23)
 (33) 優先権主張國 ドイツ(DE)

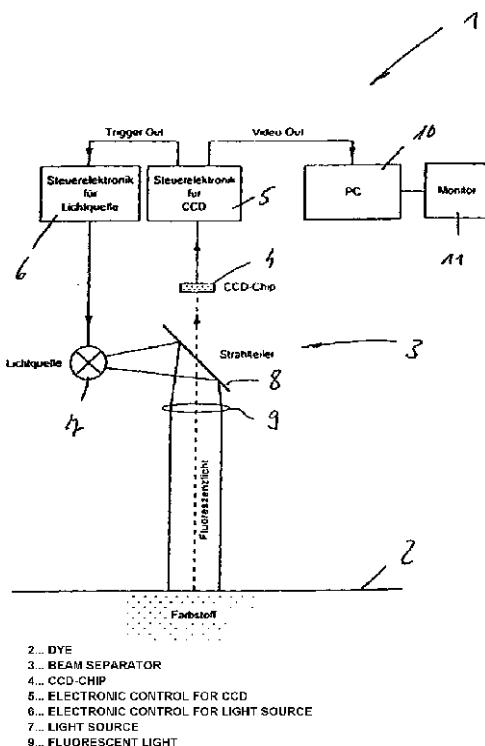
(71) 出願人 504043901
 ビオカム ゲーエムベーハー
 ドイツ国 レゲンスブルグ 93053,
 フリーデンストラーゼ 30
 (74) 代理人 100091683
 弁理士 ▲吉▼川 俊雄
 (72) 発明者 プレーン, トーマス
 ドイツ国 レゲンスブルグ 93049,
 レッシングストラーゼ 3エ一
 F ターム(参考) 2G043 AA03 BA16 EA01 FA01 FA05
 FA06 HA01 HA02 HA09 JA02
 KA01 KA02 KA03 KA05 KA08
 KA09 LA03 NA06

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 萤光診断システム

(57) 【要約】

本発明は、励起光を検査領域へ供給する少なくとも1つの光源、および蛍光の光検出器を備えた器官または組織の新しい蛍光診断システムに関し、蛍光は、励起光に起因して、組織の中に存在する蛍光色素によって生成される。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

励起光を検査領域(2)へ供給する少なくとも1つの光源(7)、および蛍光の光検出器を有し、前記蛍光が、励起光に起因して、組織の中に存在する蛍光色素によって生成される、器官または組織の蛍光診断システムであって、光検出器が検査領域(2)の正規画像および蛍光画像を生成する少なくとも1つのカメラシステム(3)から成ること、および少なくとも1つの光源(7)がパルス光源であることを特徴とするシステム。

【請求項 2】

少なくとも1つのカメラシステム(3)、またはカメラシステム(3)の少なくとも1つの光-電子画像変換器(4)を使用して、検査領域(2)の正規画像および蛍光画像、即ち、励起光を放出する少なくとも1つの光源(7)が作動される励起および蛍光段階における蛍光画像、および励起および蛍光段階の外における正規画像が、時間的に連続して生成されることを特徴とする、請求項1に記載のシステム。10

【請求項 3】

少なくとも2つのカメラシステムおよび/または少なくとも2つの光-電子画像変換器(4)、即ち、組織領域の正規画像を生成する1つのカメラシステムまたは1つの光-電子画像変換器(4)、および蛍光画像のための1つのカメラシステムまたは1つの光-電子画像変換器(4)が設けられることを特徴とする、請求項1または2に記載のシステム。

【請求項 4】

少なくとも1つのカメラシステム(3)または少なくとも1つの光-電子画像変換器(4)のための第1の電子制御ユニット(5)を特徴とする、請求項1から3のいずれか一項に記載のシステム。20

【請求項 5】

電子制御ユニットが、少なくとも1つのカメラシステム(3)または少なくとも1つの光-電子画像変換器(4)によって供給された画像信号を、正規画像の画像信号および蛍光画像の画像信号として、少なくとも1つの光源(7)の作動と同期して受け取り、それにより更なる画像処理のための画像を生成することを特徴とする、請求項4に記載のシステム。

【請求項 6】

少なくとも1つのカメラシステム(3)が、RGB出力を有する光-電子画像変換器(4)を含むこと、および蛍光画像を生成する第1の電子制御ユニット(5)が、光-電子画像変換器(4)の出力に存在して蛍光画像のスペクトルレンジに対応する画像信号のみを分析することを特徴とする、請求項1から5のいずれか一項に記載のシステム。30

【請求項 7】

少なくとも1つの光源(7)のための第2の電子制御ユニット(6)を特徴とする、請求項1から6のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 8】

励起光のための少なくとも1つの光源(7)および/または第2の電子制御ユニット(6)が、第1の電子制御ユニット(5)によって始動されることを特徴とする、請求項1から7のいずれか一項に記載のシステム。40

【請求項 9】

少なくとも1つのパルス光源(7)の励起光を、ビーム通路または少なくとも1つのカメラシステム(3)の光学軸の中へ注入する手段(8)を特徴とする、請求項1から8のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 10】

前記手段が、少なくとも1つのスプリッタミラー(8)を含むことを特徴とする、請求項9に記載のシステム。

【請求項 11】

励起光をフィルタアウトするため、少なくとも1つのカメラシステムのビーム通路に存在する少なくとも1つのフィルタを特徴とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の50

システム。

【請求項 1 2】

少なくとも 1 つの光 - 電子画像変換器 (4) が C C D チップであることを特徴とする、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 1 3】

蛍光画像を生成するため、電子制御ユニットが光 - 電子画像変換器の R チャネルの信号を分析することを特徴とする、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 1 4】

パルス光源の光のスペクトルが、可視スペクトルレンジおよび / または赤外線レンジおよび / または U V レンジにあることを特徴とする、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載のシステム。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、請求項 1 に記載されるような蛍光診断システムに関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

蛍光診断は、既に知られたプロセスであるが、依然として実験段階にあり、まだ臨床的に証明されていない。しかし、それは組織の中の多くの前癌状態変異 / 形成異常変異を定量的かつ早期に検出するので非常に将来性がある。蛍光診断は、形成異常組織 / 腫瘍組織の細胞と正常な組織の細胞との間の新陳代謝、たとえばポルフィリン代謝の差異を利用する。 20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 3】

本発明の目的は、改善されたより明確な蛍光診断を可能にするシステムを提供することである。この目的を達成するため、請求項 1 に記載されるようなシステムが具体化される。

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 4】

本発明に従ったシステムは、たとえば、ヒトの腫瘍の蛍光診断のために蛍光色素を可視化するように働き、多くの前癌状態変異 / 形成異常変異を高感度で定量的かつ早期に検出するのに適している。そのために、本発明に従ったシステムは、形成異常組織 / 腫瘍組織の細胞と正常な組織の細胞とを比較した差異、たとえば、ポルフィリン代謝の差異を利用する。本発明に従ったシステムは、更に、高感度および明確な結果を伴った非常に簡単な作業プロセスを可能にする。 30

【0 0 0 5】

適切な蛍光色素は、たとえば、可視スペクトルレンジまたは近赤外線レンジで光を吸収し、近赤外線レンジで光を放出する蛍光団である。これらの蛍光団は、特に外因性色素、即ち、外部から組織の中へ導入された色素、たとえばインドシアニングリーンおよび様々なポルフィセン、および内因性色素、即ち、組織の中で生成された色素、たとえば 5 - アミノレブリン酸誘導ポルフィリン（特にプロトポルフィリン IX）などを含む。 40

【0 0 0 6】

本発明は、以下に、例示的実施形態の図面に基づいて、より詳細に説明される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0 0 0 7】

システムは、たとえば、光 - 電子画像変換器としての 3 - C C D チップ 4 (同様に、 R G B チップ) を有するデジタルカメラシステム 3 、カメラシステム 3 および 3 C C D チップ 4 のための第 1 の電子制御ユニット 5 、およびパルス光源 7 のための第 2 の電子制御ユニット 6 を含む。パルス光源 7 は、励起光を供給し、たとえば、少なくとも 1 つの L E D または 1 つのフラッシュランプ、たとえばキセノン高圧ランプ、または 1 つのレーザダイ 50

オードを含むか、レーザダイオード構成を含む。

【0008】

図2で示されるように、蛍光色素としてポルフィリンを使用した場合、励起の最大吸収は青のスペクトルレンジ(400nm前後、レンジA)にあり、最大蛍光放出は赤のスペクトルレンジ(630nm前後、レンジB)にある。

【0009】

ビーム通路またはカメラシステム3の光学軸の中に、ビームスプリッタが存在する。ビームスプリッタは、図示された実施形態ではスプリッタミラー8を含み、それによってカメラシステム3の光学軸で光源7によって供給されたパルス励起光は、このシステムのレンズ9を介して、検査される物体または組織領域2へ当てられる。ビームスプリッタ8は、検査される組織領域2の蛍光画像が、レンズ9およびビームスプリッタ8を介してCCDチップの上に衝突するか、そこに置かれた画像平面で描画されるように設計および構成される。このようにして、励起光および蛍光はビームスプリッタ8によって分離される。

【0010】

電子制御ユニットのビデオ出力は、コンピュータ10と接続される。カメラシステム3によって供給された画像、即ち、正規のカラー画像(同様に、RGB画像)および検査される物体2の蛍光画像を可視化するため、モニタ11がコンピュータ10へ割り当てられる。コンピュータ10は、更に、モニタ11上に画像をプレゼンテーションするのに必要な構成要素、特に画像メモリを含む。コンピュータ10は、たとえばPCであり、図示されていない他の構成要素、即ち、通常のキー・ボードおよび記憶メディア、たとえばハードディスク、ディスクケット、テープ、データCDなどのための駆動装置を割り当てられる。更に、コンピュータ10は、たとえば、データネットワークへのリンク、またはそのようなネットワークを介するデータ交換が可能になる手段を割り当てられる。

【0011】

電子制御ユニット5は、更に、トリガ出力を有する。電子制御ユニット6は、光源7を同期制御するため、前記トリガ出力によって始動される。したがって、説明されたシステム1では、周辺光、たとえばデイライトまたは図示されていないランプを使用して、検査される組織領域2の正規画像をカメラシステム3によって受け取り、時間の遅延を生じないで、電子制御ユニット5によって制御される電子制御ユニット6、したがって励起光の光源7を始動することによって、瞬間的蛍光画像を受け取ることが可能である。蛍光画像を生成するため、電子制御ユニット5は、光源7、したがって蛍光の活性化の時間に(活性化および蛍光段階)、蛍光のスペクトルレンジに対応するCCDチップのチャネルに存在するカメラシステム3の画像信号のみ、即ち、たとえば、もしプロトポルフィリンが蛍光色素として使用されるならば、Rチャネル(赤色信号のチャネル)の信号のみを分析する。

【0012】

したがって、蛍光画像の短い受け取り時間および/または蛍光画像のより高い強度は、システムが定常の周辺光、即ち、励起および蛍光段階での周辺光で明確に機能する限り、蛍光画像から周辺光を識別することを可能にする。

【0013】

システムの更に決定的な利点は、検査領域2全体の蛍光画像および正規RGB画像が、交互および即時にコンピュータ10の中で検出、デジタル化、および処理されるので、モニタ11の上で双方の画像を直接横または上下に表示することが可能であり、それにより情報および位置確認の損失なしに、病的組織領域をRGB画像で表示できることである。

【0014】

コンピュータ10で実行される閾値計算によって、健康な組織と病的組織の境界を明瞭に強調することも可能である。重要な画像は、コンピュータ10または記憶メディアに保存し、たとえば、治療手段および/または疾病的進行を制御するため、それぞれの患者のデータと一緒に起動させることができる。

【0015】

10

20

30

40

50

本発明は、例示の実施形態に基づいて説明された。本発明の根底にある発明的アイデアを放棄することなく、多くの修正が可能であることはもちろんである。たとえば、励起光がカメラシステム3のビーム通路と混合されず、このビーム通路の外で、検査される物体2に衝突するように、励起光としての光源7を構成することもできる。この場合、光源7の励起光から蛍光を分離するため、カメラシステム3のビーム通路の中で、好ましくは、ビームスプリッタ8の代わりに長いパスフィルタ($> 460 \text{ nm}$)が存在する。

【0016】

これまでの説明では、正規のRGB画像および蛍光画像の双方が、単一のカメラシステム3または単一のCCDチップ(RGBチップ)を使用して生成されると仮定した。もちろん、2つのカメラシステム、または2つのCCDチップを有する1つのカメラシステムを設けることも可能である。後者の場合、1つのCCDチップは正規のRGB画像または対応する画像信号を生成する3CCDチップとして設計され、他のチップは蛍光画像または対応する信号を生成するb/wCCDチップとして設計される。この場合、電子制御ユニット5は2つの入力を有する。したがって、2つのCCDチップの信号は、コンピュータ10へ送られるビデオ画像を生成するため電子制御ユニット5によって連続的に検出される。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】本発明に従ったヒトの腫瘍の蛍光診断システムの略図である。

【図2】プロトポルフィリンIXを使用したときの吸収および放出スペクトルレンジを示す図である。
20

【符号の説明】

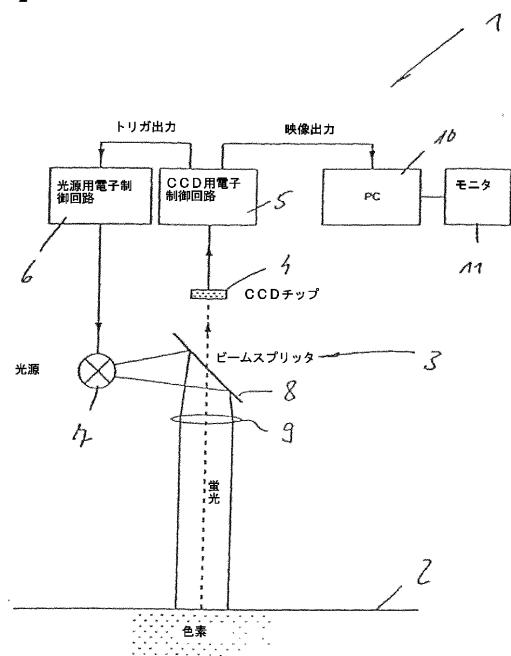
【0018】

- 1 蛍光診断システム
- 2 対象または組織
- 3 カメラシステム
- 4 3 - CCDチップ
- 5 , 6 電子制御ユニット
- 7 励起光用光源
- 8 ビームスプリッタ
- 9 カメラレンズ
- 10 コンピュータ
- 11 モニタ

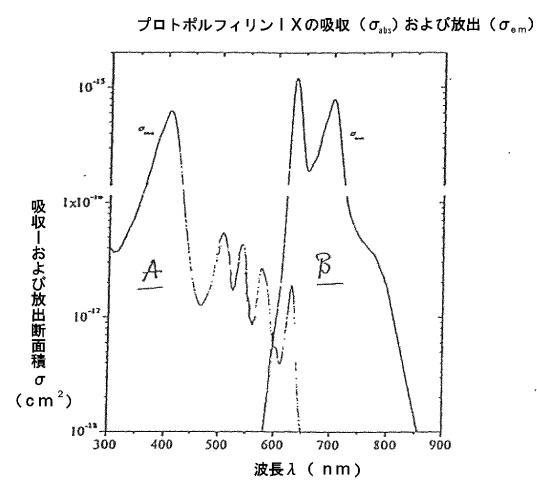
10

30

【図1】



【図2】



【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Februar 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/016878 A2

(51) Internationale Patentklassifikation*: **G01N 21/00**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BIOCAM GMBH** [DE/DE]; Friedenstrasse 30, 93053 Regensburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/DI02/02818**

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. August 2002 (01.08.2002)

(72) Erfinder: und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **PLÄN, Thomas** [DE/DE]; Lessingstrasse 3a, 93049 Regensburg (DE).

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(74) Anwälte: **GRAF, Helmut usw.**; Greiflingerstrasse 7, 93055 Regensburg (DE).

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(81) Bestimmungsstaaten (national): AF, AG, AI., AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EL, ES, H, GB, GD, GL, GH, GM, HR, HU, ID, II, IN, IS, JP, KU, KG, KP, KR, KZ, L, L.

(30) Angaben zur Priorität:
101 39 239.7 9. August 2001 (09.08.2001) DE
101 57 575.0 23. November 2001 (23.11.2001) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: FLUORESCENCE DIAGNOSTIC SYSTEM

(54) Bezeichnung: SYSTEM FÜR DIE FLUORESENZDIAGNOSTIK



WO 03/016878 A2

(57) Abstract: The invention relates to a novel fluorescence diagnostic system for organs or tissue. Said system comprises at least one light source for impinging an observation area with excitation light, in addition to an optical detector for a fluorescence that is generated by a fluorescent dye present in the tissue, as a result of the excitation light.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht auf ein neuartiges System für die Fluoreszenzdiagnostik von Organen oder Geweben, mit wenigstens einer Lichtquelle zur Beleuchtung eines Beobachtungsbereichs mit einem Anregungslicht sowie mit einem optischen Detektor für eine Fluoreszenz, die aufgrund des Anregungslichtes durch einen im Gewebe vorhandenen Fluoreszenzfarbstoff erzeugt wird.

6 ... ELECTRONIC CONTROL FOR LIGHT SOURCE
5 ... ELECTRONIC CONTROL FOR CCD
7 ... LIGHT SOURCE
C ... BEAM SEPARATOR
B ... FLUORESCENT LIGHT
A ... DYE

6 ... ELECTRONIC CONTROL FOR LIGHT SOURCE
5 ... ELECTRONIC CONTROL FOR CCD
7 ... LIGHT SOURCE
C ... BEAM SEPARATOR
B ... FLUORESCENT LIGHT
A ... DYE

6 ... ELECTRONIC CONTROL FOR LIGHT SOURCE
5 ... ELECTRONIC CONTROL FOR CCD
7 ... LIGHT SOURCE
C ... BEAM SEPARATOR
B ... FLUORESCENT LIGHT
A ... DYE

WO 03/016878 A2

LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SI, TJ, TM, TR, TI, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

Veröffentlicht:
— ohne internationales Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(84) Bestimmungstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, IE, IS, IT, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BJ, BJ, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

System für die Fluoreszenzdiagnostik

Die Erfindung bezieht sich auf ein System für die Fluoreszenzdiagnostik gemäß Oberbegriff Patentanspruch 1.

Die Fluoreszenzdiagnostik ist als ein noch experimentielles, klinisch nicht zugelassenes Verfahren grundsätzlich bekannt, welches u.a. auch für die quantitative Früherkennung einer Vielzahl von präkanzerosen/dysplastischen Veränderungen an Geweben sehr vielversprechend ist. Die Fluoreszenzdiagnostik macht sich die Stoffwechselunterschiede beispielsweise im Porphyrinstoffwechsel zwischen Zellen in dysplastischem/tumorösem Gewebe und Zellen im normalen Gewebe zunutze.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein System aufzuzeigen, mit dem eine verbesserte und eindeutigere Fluoreszenzdiagnostik möglich ist. Zur Lösung dieser Aufgabe ist ein System entsprechend dem Patentanspruch 1 ausgebildet.

Das erfindungsgemäße System dient zur Visualisierung von Fluoreszenzfarbstoffen zur Fluoreszenzdiagnostik u.a. von humanen Tumoren, ist speziell auch für eine hochsensitive, quantitative Früherkennung einer Vielzahl von präkanzerosen/dysplastischen Veränderungen geeignet und nutzt dabei beispielsweise den Unterschied im Porphyrinstoffwechsel bei Zellen in dysplastischem/tumorösem Gewebe im Vergleich zu Zellen im normalen Gewebe. Das erfindungsgemäße System gestattet weiterhin ein sehr vereinfachtes Arbeiten bei hoher Sensitivität und eindeutigen Ergebnissen.

Als Fluoreszenzfarbstoffe eignen sich u.a. Fluorophore, die Licht im sichtbaren Spektralbereich oder nahen Infrarotbereich absorbieren und Licht im nahen Infrarotbereich emittieren. Zu diesen Fluorophoren zählen insbesondere auch exogene

Farbstoffe, d. h. von außen in das Gewebe eingebrachte Farbstoffe, wie z. B. Indocyaningrün und verschiedene Porphycene, aber auch endogene Farbstoffe, d.h. im Gewebe erzeugte Farbstoffe, wie z. B. 5-Aminolävulinsäure induzierte Porphyrine (insbesondere Protoporphyrin IX) usw.

Die Erfindung wird im folgenden anhand der Figuren an einem Ausführungsbeispiel näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung eines Systems für die Fluoreszenzdiagnostik von humanen Tumoren gemäß der Erfindung;

Fig. 2 der spektrale Bereich der Absorption bzw. der Emission bei Verwendung von Protoporphyrin IX.

Das System 1 umfaßt u.a. ein digitales Kamerasystem 3 mit einem 3-CCD-Chip 4 (auch RGB-Chip) als optoelektronischen Bildwandler, eine erste Steuerelektronik 5 für das Kamerasystem 3 bzw. den 3-CCD-Chip 4, eine zweite Steuerelektronik 6 für eine gepulste Lichtquelle 7, die das Anregungslight liefert und beispielsweise von wenigstens einer LED oder von einer Blitzlampe, z. B. Xenon-Hochdrucklampe, oder von einer Laserdiode oder Laserdiodenanordnung gebildet ist.

Wie die Figur 2 zeigt, liegt bei Verwendung von Porphyrinen als Fluoreszenzfarbstoff die maximale Absorption für die Anregung im blauen Spektralbereich (ca. 400 nm - Bereich A) und die maximale Fluoreszenzemission im roten Spektralbereich (ca. 630 nm - Bereich B).

Im Strahlengang bzw. in der optischen Achse des Kamerasystems 3 befindet sich ein Strahleiter, der bei der dargestellten Ausführungsform von einem Teilerspiegel 8 gebildet ist und über den das von der Lichtquelle 7 gelieferte gepulste Anregungslight

in der optischen Achse des Kamerasystems 3 und durch die von einer Linse dargestellte Optik 9 dieses Systems auf das zu untersuchende Objekt oder Gewebeareal 2 aufgebracht wird. Der Strahlteiler 8 ist so ausgebildet und angeordnet, daß das Fluoreszenzbild von zu untersuchendem Gewebeareal 2 durch die Optik 9 und den Strahlteiler 8 hindurch auf den CCD-Chip aufrichtet bzw. in der dortigen Bildebene abgebildet wird. Durch den Strahlteiler 8 wird auf diese Weise das Anregungslicht und das Fluoreszenzlicht getrennt.

Der Videoausgang der Steuerelektronik ist mit einem Rechner 10 verbunden, dem ein Monitor 11 zur Visualisierung der vom Kamerasystem 3 gelieferten Bilder, nämlich des normalen Farbbildes (auch RGB-Bild) sowie des Fluoreszenzbildes des zu untersuchenden Objektes 2 zugeordnet ist und der u.a. auch die für die Bilddarstellung auf den Monitor 11 notwendigen Komponenten, insbesondere auch Bildspeicher enthält. Dem Rechner 10, der beispielsweise von einem PC gebildet ist, sind noch weitere, nicht dargestellte Komponenten zugeordnet, nämlich die übliche Tastatur sowie Laufwerke für Speichermedien, wie Disketten, Bänder, Daten-CDs usw. Weiterhin sind dem Rechner 10 beispielsweise auch Mittel zugeordnet, über die eine Verbindung zu Datennetzwerken bzw. ein Datenaustausch über solche Netzwerke möglich ist.

Die Steuerelektronik 5 weist u.a. auch einen Trigger-Ausgang auf, mit dem die Steuerelektronik 6 zur synchronen Ansteuerung der Lichtquelle 7 getriggert wird. Mit dem beschriebenen System 1 ist es somit möglich, über das Kamerasystem 3 bei Umgebungsbeleuchtung, beispielsweise durch Tageslicht oder nicht dargestellte Lampen ein Normalbild von dem zu untersuchenden Gewebeareal 2 zu erhalten sowie durch von der Steuerelektronik 5 gesteuerte Triggerung der Steuerelektronik 6 und damit der Lichtquelle 7 für das Anregungslicht auch ein kurzzeitiges Fluoreszenzbild. Zur Erzeugung des Fluoreszenzbildes werden von der

Steuerelektronik 5 zum Zeitpunkt der Aktivierung der Lichtquelle 7 und damit der Fluoreszenz (Aktivierungs- und Fluoreszenz-Phase) nur diejenigen Bildsignale des Kamerasystems 3 ausgewertet, die in dem dem Spektralbereich der Fluoreszenz entsprechenden Kanal des CCD-Chip anstehen, d.h. beispielsweise bei Verwendung von Protoporphyrin als Fluoreszenzfarbstoff das Signal des R-Kanals (Kanal für das rote Farbsignal).

Durch eine entsprechend kurze Aufnahmezeit für die Fluoreszenzbilder kann das Umgebungslicht aus diesen Bildern soweit diskriminiert werden, daß das System bei ständigem Umgebungslicht, d. h. auch bei während der Anregungs- und Fluoreszenzphase vorhandenem Umgebungslicht eindeutig arbeitet.

Weitere entscheidende Vorteile des Systems bestehen darin, daß das Fluoreszenzbild und das normale RGB-Bild des gesamten Beobachtungsareals 2 unmittelbar nacheinander detektiert, digitalisiert und in dem Rechner 10 verarbeitet werden, so daß die Möglichkeit besteht, beide Bilder unmittelbar nebeneinander oder aber auch übereinander am Monitor 11 darzustellen, so daß erkrankte Gewebeareale sich ohne Verlust an Information und Orientierung im RGB-Bild darstellen lassen.

Mittels einer im Rechner 10 durchgeführten Schwellwertberechnung lassen sich zusätzlich auch Grenzen zwischen gesundem und erkranktem Gewebe deutlich hervorheben. Wichtige Bilder können im Rechner 10 oder in Speichermedien abgespeichert und mit Daten des jeweiligen Patienten aktiviert werden, beispielsweise für eine Kontrolle therapeutischer Maßnahmen und/oder des Krankheitsverlaufs.

Die Erfindung wurde voranstehend an einem Ausführungsbeispiel beschrieben. Es versteht sich, daß zahlreiche Änderungen möglich sind, ohne daß dadurch der der Erfindung zugrundeliegende Erfindungsgedanke verlassen wird. So ist es beispielsweise

auch möglich, die Lichtquelle 7 für das Anregungslicht so anzurichten, daß dieses Licht nicht in den Strahlengang des Kamerasystems 3 eingeblendet wird, sondern außerhalb dieses Strahlungsganges auf das zu untersuchende Objekt 2 auftrifft. In diesem Fall ist dann im Strahlengang des Kamerasystems 3 anstelle des Strahlteilers 8 vorzugsweise ein Langpaßfilter ($\lambda > 460$ nm) vorgesehen, um das Fluoreszenzlicht vom Anregungslicht der Lichtquelle 7 zu trennen.

Vorstehend wurde weiterhin davon ausgegangen, daß mit einem einzigen Kamerasystem 3 bzw. mit einem einzigen CCD-Chip (RGB-Chip) sowohl das normale RGB-Bild, als auch das Fluoreszenzbild generiert werden. Selbstverständlich besteht die Möglichkeit, zwei Kamerasysteme oder aber ein Kamerasystem mit zwei CCD-Chips vorzusehen, von denen der eine Chip dann als 3-CCD-Chip für die Generierung des normalen RGB-Bildes bzw. der entsprechenden Bildsignale und der andere Chip als s/w-CCD-Chip zur Generierung des Fluoreszenz-Bildes bzw. des entsprechenden Signals ausgebildet sind. Die Steuerelektronik 5 weist in diesem Fall zwei Eingänge auf. Die Signale der beiden CCD-Chips werden dann jeweils nacheinander von der Steuerelektronik 5 erfaßt und hieraus die an den Rechner 10 weitergeleiteten Videobilder generiert.

Bezugszeichenliste

- | | |
|------|--------------------------------------|
| 1 | System für die Fluoreszenzdiagnostik |
| 2 | Objekt bzw. Gewebe |
| 3 | Kamerasystem |
| 4 | 3-CCD-Chip |
| 5, 6 | Steuerlektronik |
| 7 | Lichtquelle für Anregungslicht |
| 8 | Strahlteiler |
| 9 | Kameraoptik |
| 10 | Rechner |
| 11 | Monitor |

Patentansprüche

1. System für die Fluoreszenzdiagnostik von Organen oder Geweben, mit wenigstens einer Lichtquelle (7) zur Beaufschlagung eines Beobachtungsareals (2) mit einem Anregungslicht sowie mit einem optischen Detektor für eine Fluoreszenz, die aufgrund des Anregungslichtes durch einen im Gewebe vorhandenen Fluoreszenzfarbstoff erzeugt wird, **dadurch gekennzeichnet**, daß der optische Detektor von wenigstens einem Kamerasytem (3) zur Generierung eines Normalbildes sowie eines Fluoreszenzbildes des Beobachtungsareals (2) gebildet ist, und daß die wenigstens eine Lichtquelle (7) eine gepulste Lichtquelle ist.
2. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mit dem wenigstens einen Kamerasytem (3) oder mit wenigstens einem optoelektrischen Bildwandler (4) des Kamerasytems (3) das Normalbild sowie das Fluoreszenzbild des Beobachtungsareals (2) zeitlich nacheinander generiert werden, und zwar während einer Anregungs- und Fluoreszenzphase, in der die wenigstens eine Lichtquelle (7) zur Aussendung des Anregungslichtes aktiviert ist, das Fluoreszenzbild und außerhalb der Anregungs- und Fluoreszenzphase das Normalbild.
3. System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens zwei Kamerasytme und/oder wenigstens zwei optoelektrische Bildwandler (4) vorgesehen sind, und zwar ein Kamerasytem oder ein optoelektrischer Bildwandler (4) für das Generieren des Normalbildes des Gewebeareals und ein Kamerasytem bzw. ein optoelektrischer Bildwandler (4) für das Fluoreszenzbild.
4. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine erste Steuerelektronik (5) für das wenigstens eine Kamerasytem (3) oder den

wenigstens einen optoelektronischen Bildwandler (4).

5. System nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerelektronik die von dem wenigstens einen Kamerasystem (3) oder dem wenigstens einen optoelektronischen Bildwandler (4) gelieferten Bildsignale als Bildsignale des Normalbildes bzw. als Bildsignale des Fluoreszenzbildes synchron mit dem Aktivieren der wenigstens einen Lichtquelle (7) aufnimmt und hieraus Bilder für eine weitere Bildbe- und/oder verarbeitung generiert.
6. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das wenigstens eine Kamerasystem (3) einen optoelektronischen Bildwandler (4) mit einem RGB-Ausgang aufweist, und daß die erste Steuerelektronik (5) zur Generierung des Fluoreszenzbildes nur Bildsignale auswertet, die an dem dem Spektralbereich des Fluoreszenzbildes entsprechenden Ausgang des optoelektronischen Bildwandlers (4) anliegen.
7. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine zweite Steuerelektronik (6) für die wenigstens eine Lichtquelle (7).
8. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wenigstens eine Lichtquelle (7) für das Anregungslicht und/oder die zweite Steuerelektronik (6) von der ersten Steuerelektronik (5) getriggert sind.
9. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch Mittel (8) zum Einkoppeln des Anregungslichtes der wenigstens einen gepulsten Lichtquelle (7) in den Strahlengang oder in die optische Achse des wenigstens einen Kamerasystems (3).

10. System nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel von wenigstens einem Teilerspiegel (8) gebildet sind.

11. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch wenigstens einen Filter im Strahlengang des wenigstens einen Kamerasytems zur Ausfilterung des Anregungslichtes.

12. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der wenigstens eine optoelektrische Bildwandler (4) ein CCD-Chip ist.

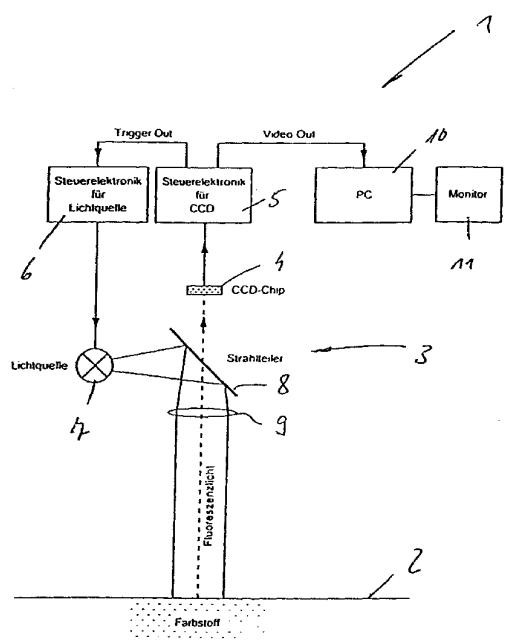
13. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur Generierung des Fluoreszenzbildes die Steuerelektronik das Signal des R-Kanales des optoelektrischen Bildwandlers auswertet.

System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Spektrum des Lichtes der gepulsten Lichtquelle im sichtbaren Spektralbereich und/oder im Infrarotbereich und/oder im UV-Bereich liegt.

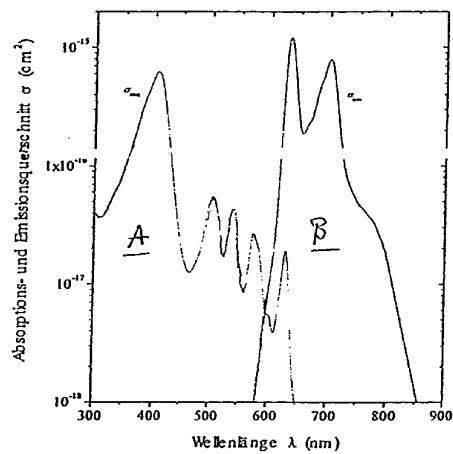
WO 03/016878

PCT/DE02/02818

1/2



Figur 1

Absorption (σ_{abs}) und Emission (σ_{em}) von Protoporphyrin IX

Figur 2

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro 

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Februar 2003 (27.02.2003) PCT (10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/016878 A3

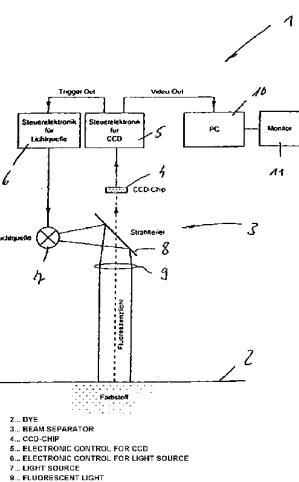
- (51) Internationale Patentklassifikation*: A61B 5/00. (71) Anmelder (für alle Bestimmungssituationen mit Ausnahme von US): BIOCAM GMBH [DE/DE]; Friedenstrasse 30, 93063 Regensburg (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DL02/02818 (72) Erfinder; und
(22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 2002 (01.08.2002) (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PLÄN, Thomas [DE/DE]; Lessingstrasse 3a, 93049 Regensburg (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (74) Anwälte: GRAF, Helmut usw.; Greiflingerstrasse 7, 93065 Regensburg (DE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (81) Bestimmungsländer (national): AU, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
- (30) Angaben zur Priorität: 101 39 239.7 9. August 2001 (09.08.2001) DE 101 57 575.0 23. November 2001 (23.11.2001) DL
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: FLUORESCENCE DIAGNOSTIC SYSTEM

(54) Bezeichnung: SYSTEM FÜR DIE FLUORESENZDIAGNOSTIK



WO 03/016878 A3



(57) Abstract: The invention relates to a novel fluorescence diagnostic system for organs or tissue. Said system comprises at least one pulsed light source (7) for impinging an observation area (2) with excitation light, in addition to a camera system (3) for generating a normal image and a fluorescent image of the observation area. The camera system preferably comprises an optoelectronic image converter (CCD) and is controlled by an electronic system (5) in such a way that the normal image and the fluorescent image are generated in succession and synchronously with the activation of the light source, the fluorescent image being generated during an excitation and fluorescent phase, in which the light source is activated in order to emit the excitation light and the normal image being generated outside the excitation and fluorescent phase.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf ein System für die Fluoreszenzdiagnostik von Organen oder Geweben, mit wenigstens einer gepulsten Lichtquelle (7) zur Beleuchtung eines Beobachtungsbereichs (2) mit Anregungslicht sowie mit wenigstens einem Kamerasystem (3) zur Generierung eines Normalbildes sowie eines Fluoreszenzbildes des Beobachtungsbereichs. Vorgezogeneweise umfasst das Kamerasystem einen optoelektronischen Bildwandler (CCD) und wird mittels einer Steuerelektronik (5) daran angesteuert, dass das Normalbild und das Fluoreszenzbild zeitlich nacheinander und synchron mit dem Aktivieren der Lichtquelle generiert werden, und zwar während einer Anregungs- und Fluoreszenzphase, in der die Lichtquelle zur Aussendung des Anregungslichts aktiviert ist, das Fluoreszenzbild und außerhalb der Anregungs- und Fluoreszenzphase das Normalbild.

WO 03/016878 A3

MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SI, TJ, TM, TR, TI, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchebericht

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EL, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BJ, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen Rechercheberichts:** 31. Juli 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/DE 02/02818
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B5/00 G01N21/64		
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 A61B G01N		
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) WPI Data, PAJ, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 1 116 473 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 18 July 2001 (2001-07-18) * Spalte 9, Zeile 2 - Spalte 16, Zeile 48; Abbildungen 1 und 4 *	1-5, 7, 8, 11, 12, 14 6, 13
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1997, no. 05, 30 May 1997 (1997-05-30) & JP 09 024052 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD), 28 January 1997 (1997-01-28) abstract	1-5, 7, 8, 11
X	US 4 773 097 A (SUZAKI TAKUJI ET AL) 20 September 1988 (1988-09-20) * Spalte 4, Zeilen 8-46; Abbildung 1 *	1, 9-11, 14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
<p>^a Special categories of cited documents:</p> <p>'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>'E' earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>'L' document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is relied upon for the purpose of attacking the novelty of another document or other special reasons are specified</p> <p>'C' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>'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</p> <p>'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</p> <p>'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 specific documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>*S* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 28 January 2003	Date of mailing of the international search report 11/02/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 8018 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Hoogen, R	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members				Internat	Application No
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
EP 1116473	A 18-07-2001	JP 2001190489 A	17-07-2001	EP 1116473 A2	18-07-2001
		US 2001009269 A1			26-07-2001
JP 09024052	A 28-01-1997	NONE			
US 4773097	A 20-09-1988	JP 1831800 C	29-03-1994	JP 60256443 A	18-12-1985

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internal : Aktenzeichen PCT/DE 02/02818
A. KLASSERFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61B5/00 GO1N21/64		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Rechercheierter Mindestprüfumfang (Klassifikationssystem und Klassifikationsasymbole) IPK 7 A61B GO1N		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfumfang gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationale Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) WPI Data, PAJ, EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X A	EP 1 116 473 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 18. Juli 2001. (2001-07-18) * Spalte 9, Zeile 2 - Spalte 16, Zeile 48; Abbildungen 1 und 4 *	1-5, 7, 8, 11, 12, 14 6, 13
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1997, no. 05; 30. Mai 1997 (1997-05-30) & JP 09 024052 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD), 28. Januar 1997 (1997-01-28) Zusammenfassung	1-5, 7, 8, 11
X	US 4 773 097 A (SUZAKI TAKUJI ET AL) 20. September 1988 (1988-09-20) * Spalte 4, Zeilen 8-46; Abbildung 1 *	1, 9-11, 14
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>^b Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*B* älteres Dokument, das jedoch erst am <i>oder</i> nach dem internationalen Patentamt eingetragen wurde</p> <p>*L* Veröffentlichung, die gezeigt ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt wird und soll oder aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wird ausgewählt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die sich auf eine nationale Anmeldung, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>		
<p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prüfumfangsstichtag ist und mit dem internationalen Patentamt nicht vollständig, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als all erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als all erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, weil sie eine Verbindung zu einer anderen oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abgabedatum des internationalen Rechercheberichts
28. Januar 2003		11/02/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentanlagen 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 349-2940, Tx. 51 651 epc nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Hoogen, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT Angaben zu Veröffentlichungen zur selben Patentfamilie gehören				Inventar-Nr.: Aktenzeichen PCT/DE 02/02818
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP 1116473	A 18-07-2001	JP 2001190489 A EP 1116473 A2 US 2001009269 A1	17-07-2001 18-07-2001 26-07-2001	
JP 09024052	A 28-01-1997	KEINE		
US 4773097	A 20-09-1988	JP 1831800 C JP 60256443 A	29-03-1994 18-12-1985	

Formblatt PCT/SA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI, GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU, ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,N Z,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW