



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

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

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :
G01N 21/64, A61B 5/00

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/34806

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum: 21. December 1995 (21.12.95)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02263

(22) Internationales Anmeldedatum: 12. Juni 1995 (12.06.95)

(30) Prioritätsdaten:
P 44 20 401.9 10. Juni 1994 (10.06.94) DE

(71)(72) Anmelder und Erfinder: LIESENHOFF, Tim [DE/DE];
Ismaninger Strasse 22, D-81675 München (DE). GIESE,
Michael [DE/DE]; Türkenstrasse 93, D-80799 München
(DE).

(74) Anwälte: von SAMSON-HIMMELSTJERNA, Friedrich, R.
usw.; Widenmayerstrasse 5, D-80538 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CN,
DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, LK, LU, MG, MN,
MW, NO, PL, RO, RU, SD, SE, US, europäisches Patent
(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

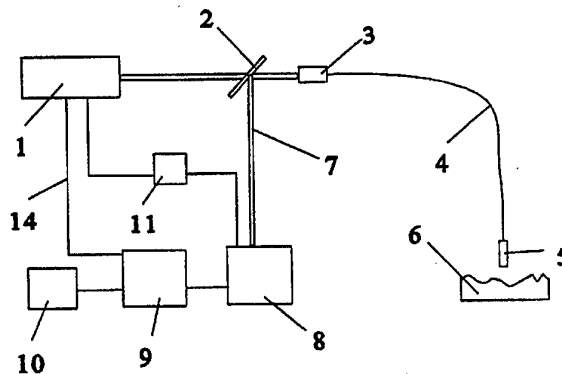
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.

(54) Title: REFLECTION SPECTROSCOPIC DEVICE

(54) Bezeichnung: RÜCKSTRAHLSPEKTROSKOPISCHE VORRICHTUNG

(57) Abstract

The proposed reflection spectroscopic device comprises the following elements: a) a device for producing (1) and directing (3-5) electromagnetic waves onto a specimen (6) under investigation; b) means (8) for sensing and digitising the resulting reflection spectrum; and c) an analyser (9) configured in such a way that it: c.1) has access to: c.1.1) one or more specific mean value curves, each of which is based on standardized reflection spectra of known specimens of the same type, c.1.2) one or more associated weighting curves based on deviations of the individual standardized spectra from their respective mean value curves, and c.1.3) associated weighted error limits characteristic of the specimen type in question; c.2) evaluates the digitised spectra transmitted to it from the sensing/digitisation system (8) by: c.2.1) standardizing the spectra fed into it in the same way as with the available specific mean value curves, and comparing them with available mean value curves, c.2.2) weighting any deviations from the available mean value curves with the appropriate weighting curve, and, c.2.3) determining whether the weighted deviation lies inside or outside the relevant weighted error limit and whether or not the digitised spectrum should thus be ascribed to the specimen type in question; and c.3) outputs the information obtained via an output device (10).



(57) Zusammenfassung

Rückstrahlspektroskopische Vorrichtung, mit a) einer Einrichtung zur Erzeugung (1) und gezielter Weiterleitung (3-5) elektromagnetischer Wellen auf eine zu untersuchende Probe (6); b) Mitteln (8) zur Aufnahme und Digitalisierung des resultierenden Rückstrahlspektrums; und c) einer Analyseeinrichtung (9), die derart ausgelegt ist, daß sie c.1) einen Zugriff hat auf c.1.1) eine oder mehrere spezifische Mittelwertkurven, jeweils gebildet aus normierten Rückstrahlspektren bekannter gleichartiger Proben; c.1.2) eine oder mehrere zugehörige, auf den Abweichungen der einzelnen normierten Spektren von ihrer Mittelwertkurve basierende Wichtungskurven; und c.1.3) dazu gehörige, für die jeweilige Probenart charakteristische Grenzen für gewichtete Fehler; c.2) die ihr von dem Aufnahme-/Digitalisierungsmittel (8) zugeführten digitalisierten Spektren wie folgt auswertet: c.2.1) sie normiert die ihr zugeführten Spektren in gleicher Weise, wie bei den ihr zur Verfügung stehenden spezifischen Mittelwertkurven geschehen, und vergleicht sie mit den vorhandenen Mittelwertkurven; c.2.2) sie wichtet etwaige Abweichungen von den zur Verfügung stehenden Mittelwertkurven mit der jeweiligen Wichtungskurve; und c.2.3) sie stellt fest, ob die gewichtete Abweichung innerhalb oder außerhalb der jeweils dazugehörigen charakteristischen Grenze für gewichtete Fehler liegt und ob somit das digitalisierte Spektrum der zugehörigen Probenart zuzuordnen ist oder nicht; und c.3) die gewonnene Information über eine Ausgabereinrichtung (10) ausgibt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

15

Rückstrahlspektroskopische Vorrichtung

Rückstrahlspektroskopischen Vorrichtungen liegt das Phänomen zugrunde, daß elektromagnetische Wellen von bestrahlten Materialien teils reflektiert, teils absorbiert werden und dabei die betroffenen Materialien zur Emission neuer elektromagnetischer Wellen anregen können (sog. Fluoreszenz). Erfasst man die Intensität in Abhängigkeit von der Wellenlänge der Rückstrahlung einer untersuchten Probe, so erhält man ein charakteristisches Spektrum. Dabei kann auch oder alternativ die zeitliche Entwicklung der Rückstrahlung berücksichtigt werden. Bei gleichzeitiger Berücksichtigung von Intensität, Wellenlänge und zeitlicher Entwicklung der Rückstrahlung wäre das Spektrum als Fläche darstellbar. Der Einfachheit halber wird im folgenden jedoch pauschal von Kurven die Rede sein. Das Ziel der Rückstrahlspektroskopie besteht darin, anhand solcher Spektren unbekannte Proben zu identifizieren und zu analysieren. Anwendungsgebiete der Rückstrahlspektroskopie liegen vor allem im Bereich der Medizin, wobei vor allem laserinduzierte Fluoreszenzspektren verwendet werden (z.B. im Bereich der Biopsie), aber auch in Bereichen beispielweise des Umweltschutzes (z.B. Luftanalyse) und des Recyclings (z.B. Materialtrennung).

40

Vorrichtungen zur Rückstrahlspektroskopie umfassen grundsätzlich eine Einrichtung zur Erzeugung und gezielten

Weiterleitung elektromagnetischer Wellen auf die zu untersuchende Probe und eine Einrichtung zur Aufnahme des Rückstrahlspektrums. Um die Anschaulichkeit der folgenden Darstellung zu erhöhen, wird, sofern nicht anderes angegeben, im weiteren Text als Quelle elektromagnetischer Strahlung beispielhaft ein Laser verwendet, und als Rückstrahlspektrum das durch den Laser induzierte Fluoreszenzspektrum. Die prinzipielle Unabhängigkeit der unten vorgestellten Vorrichtungen und Problemlösungen von diesen beispielhaften Einschränkungen wird jedoch ausdrücklich hervorgehoben.

Aus der Medizin bekannte Identifikationsverfahren beruhen im wesentlichen auf zwei unterschiedlichen Vorgehensweisen:

(1) Aus dem gesamten Fluoreszenzspektrum werden ein oder mehrere Peaks ausgewählt, die bestimmten Elementen, Enzymen oder Atomverbindungen zugeordnet werden können. Die Höhe des Peaks und damit die Intensität der zugrundeliegenden Strahlung hängt mit der Konzentration des jeweiligen Elements etc. zusammen. Dabei kann eine signifikante Erhöhung des Peaks in entartetem gegenüber nichtentartetem Gewebe festgestellt werden. Damit wird eine Ja/Nein-Entscheidung wie Karzinom/nicht-Karzinom bei ansonsten bekannten Gewebe ermöglicht (vgl. z.B. J. Beuthan et al., Untersuchungen zur NADH-Konzentrationsbestimmung mittels optischer Biopsie, in: Lasermedizin Vol. 10, S. 57-63, Stuttgart 1994). Häufig wird bei ähnlichen Verfahren die Fluoreszenz durch Applikation von Farbstoffen verstärkt. Die -neben weiteren physikalischen und biologischen Störfaktoren- wesentlichen Nachteile dieses Verfahrens bestehen darin, daß es nur Ja/Nein-Entscheidungen zuläßt und Laborbedingungen voraussetzt. So muß beispielsweise der Abstand zwischen der Probe und dem Laseremittor bekannt sein, da die Höhe des Peaks auch hiervon abhängt. Ferner ist die Einfärbung von lebenden Gewebe im Körper aufgrund möglicher Nebenwirkungen wie Allergien nur bedingt praktikabel.

(2) Aus dem gesamten Fluoreszenzspektrum werden im Verfahren des Paarvergleichs Bereiche selektiert, welche sich nach "ratio"-Bildung signifikant voneinander unterscheiden. Dies ermöglicht wiederum eine Differenzierung zwischen entartetem und nicht entartetem Gewebe gleichen Typs. Das Auffinden solcher Stellen bedeutet jedoch einen hohen Zeit- und Arbeitsaufwand. Eine Schnellanalyse ist nicht möglich. Im Ergebnis können wiederum nur Unterscheidungen wie entartet/nicht-entartet bei ansonsten bekanntem Gewebe getroffen werden (vgl. z.B. Fluorescence Spectroscopy: Ramanujam et al., A Diagnostic Tool for Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), in: Gynecologic Oncology 52, 31-38, Austin/Texas 1994).

Es entspricht demnach dem Stand der Technik, die Rückstrahlspektroskopie zur "Ja/Nein"-Untersuchung bekannter Gewebe hinsichtlich krankhafter Veränderungen zu verwenden. Die Untersuchung muß grundsätzlich in einem von einer eventuell notwendigen Behandlung getrenntem Schritt erfolgen. Dabei ist ein konstanter oder zumindest ein bekannter Abstand zwischen Laseremittor und Probe häufig Voraussetzung für einen Vergleich der Spektren.

Es ist bisher kaum möglich, festzustellen, aus welchen Gewebearten eine unbekannte Probe besteht. Und es ist nicht möglich, im "on-line"-Verfahren unter veränderlichen, unbekanntem Abständen zwischen Ausgangsemittor und Probe beispielsweise festzustellen, welche Gewebeart konkret abgetragen wird, bzw. den Laser dahingehend zu steuern, daß automatisch nur die gewünschte Gewebeart abgetragen wird. Allgemeiner ausgedrückt ist es demzufolge nicht möglich, im medizinischen wie allgemein technischen Bereich laufende Vorgänge mittels der Rückstrahlspektroskopie, insbesondere der laserinduzierten Fluoreszenzspektroskopie, synchron zu überprüfen und gegebenenfalls steuernd einzugreifen. Desweiteren ist es nicht möglich, mehr als zwei Dimensionen wie Wellenlänge und Zeit oder Wellenlänge und Intensität

gleichzeitig zu berücksichtigen. Dies führt zu Zeitverlusten, beschränkt die Einsatzmöglichkeiten der Rückstrahlspektroskopie und verursacht den aufwendigen Untersuchungsabläufen entsprechend hohe Kosten.

5

Das Ziel der vorliegenden Erfindung besteht nun darin, eine rückstrahlspektroskopische Vorrichtung zu schaffen, welche prinzipiell in der Lage ist, während eines beliebigen Einsatzes einer Quelle für elektromagnetische Wellen, etwa eines Lasers, eine beliebige unbekannte Probe zu identifizieren und zu analysieren.

10

Erfindungsgemäß wird dieses Ziel durch den Gegenstand des Anspruchs 1 erreicht, also durch eine rückstrahlspektroskopische Vorrichtung, mit einer Einrichtung zur Erzeugung und gezielten Weiterleitung elektromagnetischer Wellen auf eine zu untersuchende Probe, Mitteln zur Aufnahme und Digitalisierung des resultierenden Rückstrahlspektrums und einer Analyseeinrichtung. Die Analyseeinrichtung ist derart ausgelegt, daß sie einen Zugriff hat auf eine oder mehrere spezifische Mittelwertkurven, jeweils gebildet aus normierten Rückstrahlspektren bekannter gleichartiger Proben, eine oder mehrere zugehörige, auf den Abweichungen der einzelnen normierten Spektren von ihrer Mittelwertkurve basierende Wichtungskurven und dazu gehörige, für die jeweilige Probenart charakteristische Grenzen für gewichtete Fehler. Sie wertet die ihr von dem Aufnahme-/Digitalisierungsmittel zugeführten digitalisierten Spektren wie folgt aus: sie normiert die ihr zugeführten Spektren in gleicher Weise, wie bei den ihr zur Verfügung stehenden spezifischen Mittelwertkurven geschehen, und vergleicht sie mit den vorhandenen Mittelwertkurven, sie wichtet etwaige Abweichungen von den zur Verfügung stehenden Mittelwertkurven mit der jeweiligen Wichtungskurve und sie stellt fest, ob die gewichtete Abweichung innerhalb oder außerhalb der jeweils dazugehörigen charakteristischen Grenze für gewichtete Fehler liegt und ob somit das digitalisierte Spektrum der

15

20

25

30

35

zugehörigen Probenart zuzuordnen ist oder nicht. Die gewonnene Information gibt sie über eine Ausgabeeinrichtung aus.

Gegenüber dem Stand der Technik bietet die erfindungsgemäße
5 Vorrichtung nach Anspruch 1 vor allem den Vorteil der Möglichkeit einer "on line" Gewebe- oder Materialienidentifizierung und -analyse. Dabei kann ein beliebig großer Ausschnitt der jeweiligen Meßkurven berücksichtigt werden. Die bisher übliche aufwendige und nur ansatzweise mögliche
10 Zuordnung einzelner Kurvenabschnitte zu zugrundeliegenden Elementen oder Enzymen wird durch eine globale Betrachtung ersetzt. Hierbei können gleichzeitig die Dimension der Zeit, der Intensität und der Wellenlänge in das Analyseverfahren eingehen. Dadurch läßt sich die Zuverlässigkeit und
15 Aussagekraft der Analyse steigern. Die gesamte Auswertung der Messungen geschieht vollautomatisch und erfordert vom Benutzer diesbezüglich keinerlei Sachverstand. Die bisher übliche naturwissenschaftliche Interpretation der gemessenen Spektren wird durch einen, der menschlichen Verstandes-
20 tätigkeit aufgrund seiner enormen Komplexität grundsätzlich unzugänglichen, vergleichenden technischen Auswertevorgang ersetzt. Die beispielsweise für den Behandler wichtigen Aussagen über das zu behandelnde Gewebe, wie z.B. Art des Gewebes, entartet/nicht-entartet, verändert/nicht verändert,
25 Grad eines Heilungsverlaufs etc. können z.B. durch Fachwörter oder Symbole angezeigt oder akustisch mitgeteilt werden und ermöglichen eine ständige objektive, vom Behandler unabhängige und reproduzierbare Kontrolle über einen laufenden Eingriff.

30 Bei einer vorteilhaften Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist die Analyseeinrichtung für einen Lernmodus ausgelegt und verfügt über eine Eingabemöglichkeit für die gewünschten Kennzeichen der zu lernenden Probenarten und
35 einen Speicher für die gelernten Probenarten (Anspruch 2). Bei einer vorteilhaften Ausgestaltung der Vorrichtung gemäß Anspruch 2 werden im Lernmodus durch Testmessungen an be-

kannten Proben die benötigten Mittelwert- und Wichtungskurven, sowie die dazugehörigen, für die jeweilige Probenart charakteristischen Grenzen für den gewichteten Fehler von der Analyseeinrichtung ermittelt, indem die
5 jeweils zu einer Probenart gehörigen Testspektren normiert, gemittelt und anhand der Abweichungen der einzelnen normierten Spektren von ihrer Mittelwertkurve gewichtet werden, anhand der auftretenden gewichteten Fehler der Testmessungen eine für die jeweilige Probenart charakteristische Grenze für den gewichteten Fehler ermittelt wird und
10 die erzielten Ergebnisse gespeichert werden (Anspruch 3).

Eine solche autodidaktische Lernfähigkeit der erfindungsgemäßen Vorrichtung ermöglicht auch und gerade dem
15 technischen Laien eine problemlose Anpassung an bzw. Erweiterung des gewünschten möglichen Anwendungsbereichs. Insbesondere besteht die Möglichkeit, beispielsweise bei der Entfernung eines Tumors zunächst das konkret gemeinte Gewebe im "sicheren" Bereich der erfindungsgemäßen Vorrichtung
20 im Lernmodus beizubringen, um dann eine möglichst exakte Abtragung von Randbereichen durchführen zu können.

Bei einer weiteren vorteilhaften Ausführung der erfindungsgemäßen Vorrichtung gibt die Ausgabeeinrichtung für die
25 gewonnene Information selbige auch oder ausschließlich als Steuersignale für ein oder mehrere Geräte zur Behandlung der Probe aus und an die Geräte weiter (Anspruch 4). Bei einer vorteilhaften Ausführung der erfindungsgemäßen Vorrichtung gemäß Anspruch 4 ist die Einrichtung zur Erzeugung und gezielten Weiterleitung elektromagnetischer Wellen auf
30 eine zu untersuchende Probe als Laser zur Behandlung oder Abtragung von Gewebe oder anderen Materialien ausgebildet, und die Analyseeinrichtung wandelt die Identifikationen bzw. Analysen der jeweils betroffenen Probe in Steuersignale für den entsprechenden Weiterbetrieb des Lasers um
35 (Anspruch 5).

Der Gegenstand des Anspruches 4 oder 5 erlaubt beispielsweise eine weitgehende Automatisierung operativer Eingriffe. So besteht etwa die Möglichkeit einen Laser geradlinig über einen Gewebekomplex zu steuern und vorher festzulegen, daß dabei nur eine bestimmte Gewebeart abgetragen wird. Zu diesem Zweck kann der Laser so gesteuert werden, daß er selbstständig zwischen schwacher, zur Analyse ausreichender Stärke und zum Abtragen von Gewebe benötigter Stärke hin- und herschaltet. Durch eine derart präzise Abtragung von Geweben wird z.B. ein enormer Fortschritt im Bereich der minimal invasiven Chirurgie erreicht. Beispielsweise im Bereich der Angioplastie und anderen wichtigen medizinischen Bereichen besteht dringender Bedarf nach solchen Möglichkeiten. In hochsterilen Bereichen könnten Bakterien erkannt und durch den Laser abgetötet werden. Der Flexibilität der Anwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung sind schließlich auch außerhalb des Bereichs der Medizin keine Grenzen gesetzt. Denkbar wäre beispielsweise eine automatisierte Mülltrennung, die auf diesem Verfahren basiert, oder eine Automatisierung der Fleischbeschauung in Schlachthöfen, etc., wobei z.B. jeweils Geräte zur Aussortierung unerwünschter Proben gesteuert werden könnten.

Nachstehend wird die Erfindung anhand bevorzugter Ausführungsbeispiele und der beigefügten schematischen Zeichnung noch näher erläutert. Dabei wird wiederum -um eine anschauliche Darstellung zu gewährleisten- als Quelle elektromagnetischer Strahlung ein Laser verwendet und das laserinduzierte Fluoreszenzspektrum ausgewertet. Auf die selbstverständlich vorhandene prinzipielle Möglichkeit, auch andere elektromagnetische Strahlungen, etwa Maser, lichtemittierende Dioden, Hochdrucklampen oder hochgradig parallel strahlende Lampen, im Rahmen der erfindungsgemäßen Vorrichtung zu verwenden, sofern dies zweckdienlich sein sollte, wurde bereits verwiesen. In der Zeichnung zeigt:

Fig.1 eine erste Ausführungsform mit einem gepulsten Laser;

Fig.2 eine zweite Ausführungsform mit einem ungepulsten Laser;

Fig.3 eine der ersten Ausführungsform entsprechende dritte Ausführungsform, in welcher ein Gerät zur Behandlung der Probe gesteuert wird; und

Fig.4 eine der ersten Ausführungsform entsprechende vierte Ausführungsform, die den Laser steuert.

In den Fig. 1-4 wird ein Laserstrahl im Block 1 erzeugt und über einen Ausgang 3 in einen Leiter für elektromagnetische Wellen, hier ein erster Lichtleiter 4 in Form einer Glasfaser, eingespeist. Dessen Ausgang 5 ist derart angelegt, daß er das Bestrahlen einer Probe 6 mit dem Laserstrahl ermöglicht. Das Rückstrahllicht, im vorliegenden Beispiel das Fluoreszenzlicht, wird in Fig.1 über den Lichtleiterausgang 5 und den Lichtleiter 4 in den Laserausgang 3 reflektiert und, bevor es den Block 1 erreicht, durch einen Strahlteiler 2 über einen zweiten Lichtleiter 7 in ein rückstrahlspektroskopisches System 8 geleitet. Dort wird das Fluoreszenzsspektrum ermittelt und digitalisiert. Um Störungen des Fluoreszenzlichts durch Laserreflexionen zu vermeiden, wird der Laserstrahl durch eine "Trigger"-Einrichtung 11 derart gepulst, daß das Wegstück zwischen dem Strahlungsteiler 2 und dem Lichtleiterausgang 5 nie gleichzeitig von Laser- und Fluoreszenzlicht durchwandert wird. Eine solche Ausführungsform hat den Vorteil, daß der Durchmesser des Lichtleiterausgangs 5 minimiert werden kann. Sofern dies keine Bedeutung hat oder wenn ein ununterbrochener Laserstrahl gewünscht wird, ohne daß Störeffekte auftreten und berücksichtigt werden müssen, können wie in Fig. 2 eine oder mehrere dritte Lichtleiter 12 vorgesehen sein, die das Fluoreszenzlicht direkt an das rückstrahlspektroskopische System 8 weiterleiten.

In den Fig. 1-4 gibt das rückstrahlspektroskopische System 8 das digitalisierte Spektrum an eine Analyseeinrichtung 9, beispielsweise eine Einrichtung zur Datenverarbeitung, zur

Auswertung weiter. Im folgenden werden zunächst die Abläufe dieser Auswertung und die des Lernvorgangs schematisch dargestellt. Im Anschluß wird anhand einer konkreten Versuchsdurchführung eine mögliche konkrete mathematische Ausformulierung hinzugefügt.

Im ersten Schritt des Auswertevorgangs wird das eingegangene Spektrum normiert. Eine geeignete Form der Normierung ist hierbei die Flächennormierung. Sodann wird das normierte Spektrum mit den vorhandenen und in gleicher Weise normierten Mittelwertkurven verglichen. Zu diesem Zweck wird jeweils die Abstandskurve des Spektrums von der Mittelwertkurve berechnet (diese gibt zu jeder Wellenlänge den Abstand, und zwar vorzugsweise den relativen Abstand, alternativ aber auch beispielsweise den absoluten Abstand zwischen gemessenem Spektrum und Mittelwertkurve an), und im Anschluß anhand der zur jeweiligen Mittelwertkurve gehörigen Wichtungskurve der gewichtete Fehler des Meßspektrums gegenüber der Mittelwertkurve ermittelt. Dabei erhält man den gewichteten Fehler, indem man die jeweilige Abstandskurve mit der entsprechenden Wichtungskurve multipliziert. Sodann wird aus der Lage der gewichteten Fehler relativ zu den für die einzelnen Probenarten charakteristischen Fehlergrenzen festgestellt, welcher Probenart die untersuchte Probe entspricht (oder ob sie keiner der erfaßten Probenarten entspricht). Dabei wurde im Versuch schon bei statistisch schlechten (nur auf jeweils zehn Testmessungen basierenden) Mittelwertkurven eine Wahrscheinlichkeit der fehlerfreien Zuordnung von etwa 90% erreicht. Die so gewonnenen Daten (Gewebeart, Zustand des Gewebes, etc.) werden mithilfe einer Ausgabeeinrichtung 10, wie einem Monitor oder einer akustischen Anlage, dem Behandler mitgeteilt. Dabei können beispielsweise Fachwörter oder Symbole verwendet werden.

Um eine Ausführungsform gemäß Fig. 1 oder 2 im Lernmodus zu verwenden, wird die Analyseeinrichtung 9 über ein Umschal-

temittel auf den Lernmodus und eine Eingabemöglichkeit für die gewünschten Kennzeichen für die einzugebenden Proben umgeschaltet. Der eigentliche Lernvorgang geschieht nach folgendem Ablauf: An bekannten Proben werden Testmessungen durchgeführt und die dazugehörigen Kennzeichen für die jeweilige Probenart eingegeben. Die resultierenden Fluoreszenzspektren werden normiert. Aus allen zu einer Probenart gehörigen normierten Spektren wird eine Mittelwertkurve gebildet. Sodann werden vorzugsweise die Standardabweichungskurven -unter Berücksichtigung der relativen Abstände- zu den jeweiligen Mittelwertkurven berechnet. Aus den so erhaltenen Abweichungskurven werden Wichtungskurven ermittelt. Eine besonders geeignete Wichtung ist hierbei proportional zum Quadrat des Abstandes. Aus der Wichtungskurve und der Standardabweichungskurve werden die zugehörigen gewichteten Fehler berechnet. Aus der Lage der gewichteten Fehler wird eine untere Fehlergrenze etabliert. Ein geeignetes Kriterium hierfür besteht beispielsweise darin, einen oder wenige (relativ zur Anzahl der Testmessungen x%) "Ausreißer" zuzulassen, und den nächstfolgenden gewichteten Fehler als charakteristische Fehlergrenze festzusetzen. Die so gewonnenen Daten werden automatisch in der Analyseeinrichtung 9 gespeichert und können mit den üblichen Datenübertragungsmitteln beliebig auf andere Einrichtungen zur Datenverarbeitung übertragen werden.

Zur Darstellung des Verfahrens im Besonderen wird eine konkrete Versuchsdurchführung dargestellt:

Als Testobjekte wurden Kiefernknorpelproben von frisch geschlachteten Schweinen herangezogen. Ziel war es, sechs verschiedene Gewebearten zu unterscheiden. Es waren dies Muskel, Diskus, Kapsel, Spongiosa, Cortikalis und Knorpel.

Versuchsbeschreibung... Excimer Laser, 308nm, 110ns, 140 milli Joule

Es wurden 60 Messkurven aufgenommen, also pro Gewebeart 10. Alle 60 Kurven wurden normiert, dann wurden, mit Hilfe dieser Normkurven, die 10 charakteristischen Mittelwertkurven für die verschiedenen Gewebe ermittelt.

Im nächsten Schritt wurden zu diesen Mittelwertkurven die bezogenen Standardabweichungskurven errechnet. Dies ergab für jedes Testgewebe eine Abweichungskurve. Mit der Abweichungskurve konnte die Wichtungsfunktion ermittelt werden.

Dabei wurde die Wichtung proportional zum Quadrat des Abstandes vorgenommen:

$$w_i(\lambda) = \left(\epsilon - \frac{\sqrt{\sum_j (\Delta f_{ij}(\lambda))^2}}{f_{mi}(\lambda)} \right)^2, \text{ mit } i = 1 \dots 6; \quad j = 1 \dots 10$$

Wird die bezogene Standardabweichung $\frac{\sqrt{\sum_j (\Delta f_{ij}(\lambda))^2}}{f_{mi}(\lambda)}$ größer als ϵ gilt:

$$w_i(\lambda) = 0$$

Jetzt wurden die gewichteten Fehler berechnet:

$$F_{ij} = \frac{\sum_{\lambda} (w_i(\lambda) \cdot |f_{ij}(\lambda) - f_{mi}(\lambda)|)}{\sum_{\lambda} w_i(\lambda)}$$

Damit ergaben sich für die sechs Gewebearten je zehn gewichtete Fehler. Aus der Lage der Fehler kann man eine untere Fehlergrenze etablieren. In dem hier gerechneten Fall wurde gesagt: Ein Ausreißer ist erlaubt, d.h. der zweitgrößte Fehler wurde zur Fehlergrenze gemacht.

Der Test lief dann wie folgt ab:

Eine zu prüfende Kurve wurde eingelesen und normiert. Dann wurden für die Kurve alle sechs gewichteten Fehler berechnet:

$$G_i = \frac{\sum_{\lambda} (w_i(\lambda) \cdot |g(\lambda) - f_{mi}(\lambda)|)}{\sum_{\lambda} w_i(\lambda)}$$

Wobei $G(i)$ der gewichtete Fehler bezüglich Objekt i ist, und $g(\lambda)$ die normierte zu prüfende Kurve.

Aus der Lage der gewichteten Fehler relativ zu den Fehlergrenzen F_i konnte dann mit etwa 90 Prozentiger Sicherheit ermittelt werden, welches Gewebe vorlag. Das bedeutet, daß das Gewebe zu 70 Prozent nicht erkannt wurde obwohl es vorlag, und das andersherum das Gewebe mit 10 Prozent Wahrscheinlichkeit fälschlicherweise für ein anderes gehalten wurde.

Dreidimensional

Wenn man gleichzeitig drei Dimensionen berücksichtigt, nämlich die Intensität, die Wellenlänge und die zeitliche Entwicklung des Rückstrahlspektrums, dann sind die folgenden Änderungen erforderlich. Dabei werden die Wichtungen, die bezogenen Abweichungen usw. als Flächen über der Wellenlänge und der Zeit dargestellt. Die Formeln haben dann dieselbe Gestalt wie oben - nur, daß als weitere Abhängigkeit die Zeit vorkommt.

Die Formeln im Einzelnen:

Die Wichtung wird zu:

$$w_i(\lambda, t) = \left(\epsilon - \frac{\sqrt{\sum_j (\Delta f_{ij}(\lambda, t))^2}}{f_{mi}(\lambda, t)} \right)^2, \text{ mit } i = 1 \dots 6; j = 1 \dots 10$$

$$\text{für } \frac{\sqrt{\sum_j (\Delta f_{ij}(\lambda, t))^2}}{f_{mi}(\lambda, t)} > \epsilon \text{ gilt } w_i(\lambda, t) = 0$$

Die gewichteten Fehler der Testgewebe berechnen sich zu:

$$F_{ij} = \frac{\sum_{\lambda, t} (w_i(\lambda, t) \cdot |f_{ij}(\lambda, t) - f_{mi}(\lambda, t)|)}{\sum_{\lambda, t} w_i(\lambda, t)}$$

Damit lassen sich wieder die charakteristischen Fehlergrenzen F_i berechnen, die dann wieder mit den gewichteten Fehlern einer unbekanntem Probe bzgl. eines zu prüfenden Objekts verglichen werden. Diese gewichteten Fehler $G(i)$ berechnen sich wie folgt.

$$G_i = \frac{\sum_{\lambda, t} (w_i(\lambda, t) \cdot |g(\lambda, t) - f_{mi}(\lambda, t)|)}{\sum_{\lambda, t} w_i(\lambda, t)}$$

Damit läßt sich auch der zeitliche Einfluß bei der Fluoreszenzuntersuchung als Information für die Mustererkennung einbeziehen.

f_{ij} - Normierte Messkurve einer Eichprobe (i: Objektnummer)
 g_λ - Normierte Messkurve einer Probe
 f_{mi} - Mittelwertkurve von Eichobjekt i
 $\Delta f_{ij} - (f_{ij} - f_{mi})$
 $w_i(\lambda)$ - Wichtkurve von Objekt i
 $w_i(\lambda, t)$ - Wichtkurve von Objekt i
 F_i - Fehlergrenze bzgl. Objekt i
 $G(i)$ - gewichtete Fehler aus $g(\lambda)$ bzgl. Objekt i
 ϵ - Signifikanzschranke (0,05)
 λ - Wellenlaenge
 t - Zeit
 j - Nummer der Eichproben eines Objekts i
 i - Nummer des Objekts

In Fig. 3 bzw. 4 wird eine Ausführungsform gemäß Fig. 1 dargestellt, die zur automatischen Steuerung eines Gerätes 13 zur Behandlung der Probe 6 bzw. zur Steuerung des die Probe untersuchenden und behandelnden Lasers 1 über eine Rückverbindung 14 verwendet wird. Dabei können das oder die Geräte 13 über die Leitung 15 beispielsweise zur mechanischen, aber gleichwohl gezielten Abtragung von Materialien oder zum gezielten Aussortieren unerwünschter Materialien beispielsweise bei der Mülltrennung angelegt sein. Jedes beliebige Gerät 13 erhält somit durch die erfindungsgemäße Vorrichtung ein visuelles Wahrnehmungsvermögen verbunden mit einer entsprechenden Reaktionsfähigkeit. Im Falle der Selbststeuerung des Lasers 1 besteht beispielsweise die bereits erwähnte Möglichkeit, zwischen der reinen Analyse dienlicher, schwacher Laserstärke, und zugleich der Abtragung dienlicher, großer Laserstärke hin- und herzuschalten. Auf diese Weise können beispielsweise in der Medizin ungewollte Verletzungen versehentlich vom Laser getroffener Gewebe vermieden und somit eine erheblich unkompliziertere Handhabung des Lasers erreicht bzw. eine Automatisierung des Eingriffs ermöglicht werden. Für diese Zwecke ist es notwendig, daß die Analyseeinrichtung die gewonnenen Daten in entsprechende Steuerungssignale umwandelt und an die zu steuernden Geräte übermittelt.

5

Ansprüche

1. Rückstrahlspektroskopische Vorrichtung, mit
- 10 a) einer Einrichtung zur Erzeugung (1) und gezielten Weiterleitung (3-5) elektromagnetischer Wellen auf eine zu untersuchende Probe (6);
- b) Mitteln (8) zur Aufnahme und Digitalisierung des resultierenden Rückstrahlspektrums; und
- 15 c) einer Analyseeinrichtung (9), die derart ausgelegt ist, daß sie
- c.1) einen Zugriff hat auf
- c.1.1) eine oder mehrere spezifische Mittelwertkurven, jeweils gebildet aus normierten Rückstrahlspektren bekannter gleichartiger Proben;
- 20 c.1.2) eine oder mehrere zugehörige, auf den Abweichungen der einzelnen normierten Spektren von ihrer Mittelwertkurve basierende Wichtungskurven; und
- 25 c.1.3) dazu gehörige, für die jeweilige Probenart charakteristische Grenzen für gewichtete Fehler;
- c.2) die ihr von dem Aufnahme-/Digitalisierungsmittel (8) zugeführten digitalisierten
- 30 Spektren wie folgt auswertet:
- c.2.1) sie normiert die ihr zugeführten Spektren in gleicher Weise, wie bei den ihr zur Verfügung stehenden spezifischen Mittelwertkurven geschehen, und vergleicht sie mit den vorhandenen
- 35 Mittelwertkurven;

- c.2.2) sie wichtet etwaige Abweichungen von den zur Verfügung stehenden Mittelwertkurven mit der jeweiligen Wichtungskurve; und
- 5 c.2.3) sie stellt fest, ob die gewichtete Abweichung innerhalb oder außerhalb der jeweils dazugehörigen charakteristischen Grenze für gewichtete Fehler liegt und ob somit das digitalisierte
- 10 Spektrum der zugehörigen Probenart zuzuordnen ist oder nicht; und
- c.3) die gewonnene Information über eine Ausgabereinrichtung (10) ausgibt.
- 15 2. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei welcher die Analyseeinrichtung (9) für einen Lernmodus ausgelegt ist und über eine Eingabemöglichkeit für die gewünschten Kennzeichen der zu lernenden Probenarten und einen Speicher für die gelernten Probenarten verfügt.
- 20
3. Vorrichtung nach Anspruch 2, bei welcher im Lernmodus durch Testmessungen an bekannten Proben die benötigten Mittelwert- und Wichtungskurven, sowie
- 25 die dazugehörigen, für die jeweilige Probenart charakteristischen Grenzen für den gewichteten Fehler von der Analyseeinrichtung (9) ermittelt werden, indem
- a) die jeweils zu einer Probenart gehörigen
- 30 Testspektren normiert, gemittelt und anhand der Abweichungen der einzelnen normierten Spektren von ihrer Mittelwertkurve gewichtet werden;
- b) anhand der auftretenden gewichteten Fehler
- 35 der Testmessungen eine für die jeweilige Probenart charakteristische Grenze für den gewichteten Fehler ermittelt wird;

c) die erzielten Ergebnisse gespeichert werden.

4. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, bei welcher die Ausgabeeinrichtung (10) die gewonnene Information auch oder ausschließlich als Steuersignale für ein oder mehrere Geräte (13) zur Behandlung der Probe (6) aus- und an die Geräte (13) weitergibt.
- 5
- 10 5. Vorrichtung nach Anspruch 4, bei welcher die Einrichtung zur Erzeugung (1) und gezielten Weiterleitung (3-5) elektromagnetischer Wellen auf eine zu untersuchende Probe (6) als Laser zur Behandlung oder Abtragung von Gewebe oder anderen Materialien ausgebildet ist, und die Analyseeinrichtung (9) die Identifikationen bzw. Analysen der jeweils betroffenen Probe (6) in Steuersignale für den entsprechenden Weiterbetrieb des Lasers (1) umwandelt.
- 15
- 20

Fig.1:

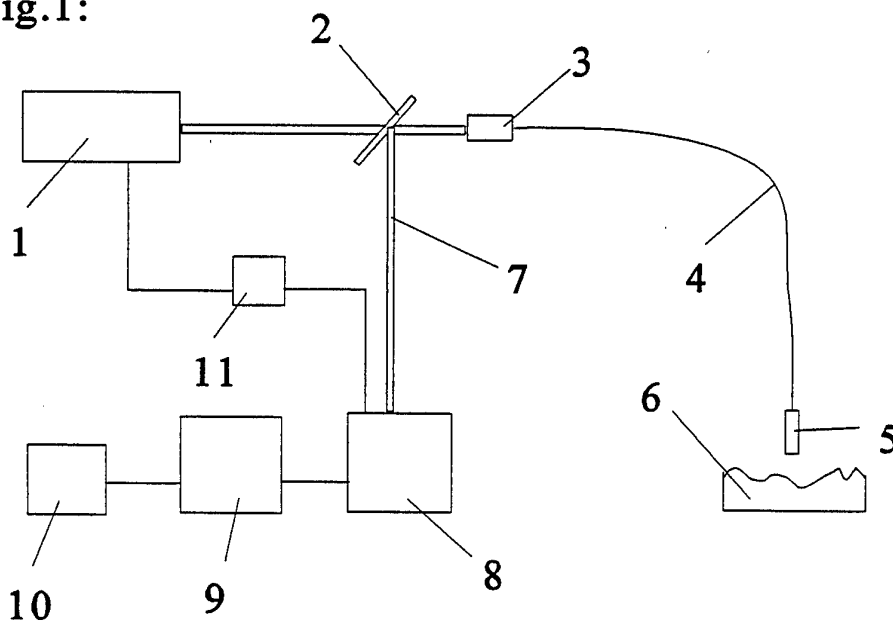


Fig.2:

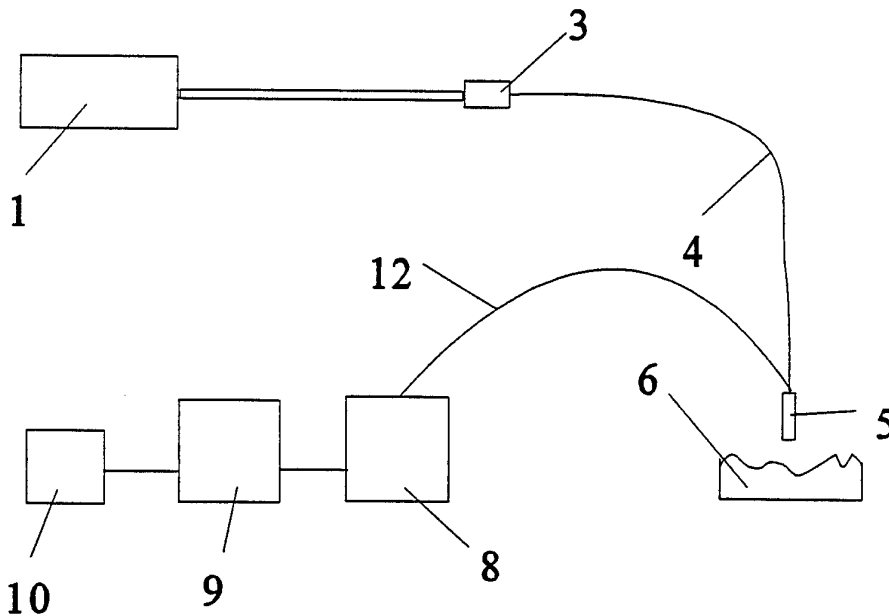


Fig.3:

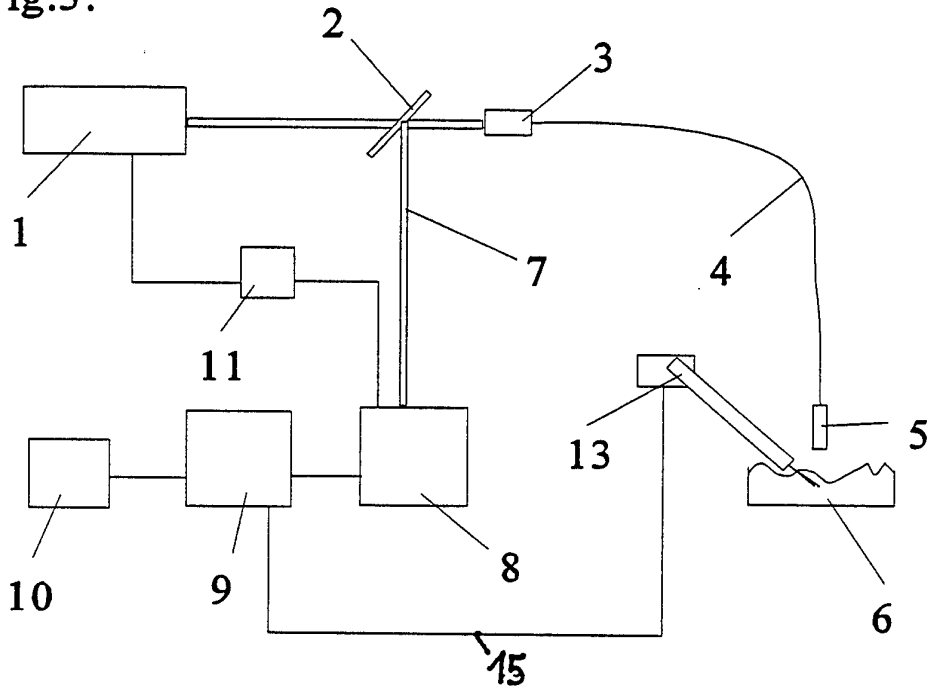
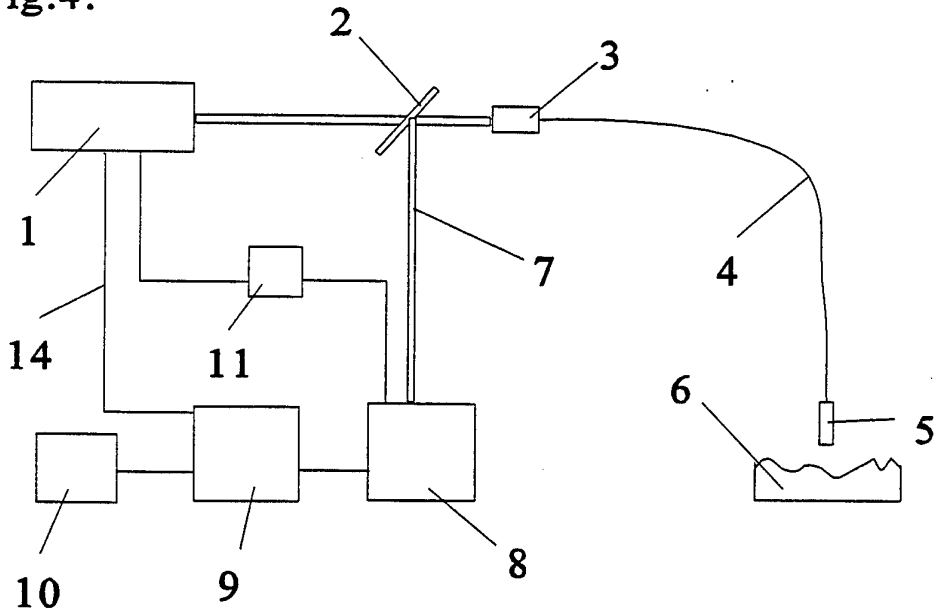


Fig.4:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/E 95/02263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 G01N21/64 A61B5/00

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 6 G01N A61B G01J

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,4 785 806 (DECKELBAUM) 22 November 1988 see column 2 - column 3 ---	1
A	US,A,5 261 410 (ALFANO) 16 November 1993 see column 3 - column 6 ---	1
A	US,A,5 293 872 (ALFANO) 15 March 1994 see column 4 - column 6 ---	1
A	US,A,4 766 551 (BEGLEY) 23 August 1988 see column 4 - column 7; figures 2,3 ---	1
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 10 October 1995	Date of mailing of the international search report 20.10.95
--	--

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer Boehm, C
---	------------------------------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/E 35/02263

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	'PROCEEDINGS OF THE SPIE VOL.1205 BIOIMAGING AND TWO DIMENSIONAL SPECTROSCOPY' 1 October 1990 , SPIE MITTEILUNG VON S.ANDERSSON-ENGELS "MULTICOLOR FLUORESCENCE IMAGING SYSTEM FOR TISSUE DIAGNOSTICS see page 179 - page 189 -----	1
A	GB,A,2 254 417 (JOUZA) 7 October 1992 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/E 95/02263

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4785806	22-11-88	NONE	
US-A-5261410	16-11-93	NONE	
US-A-5293872	15-03-94	NONE	
US-A-4766551	23-08-88	NONE	
GB-A-2254417	07-10-92	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 G01N21/64 A61B5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 G01N A61B G01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US,A,4 785 806 (DECKELBAUM) 22. November 1988 siehe Spalte 2 - Spalte 3 ---	1
A	US,A,5 261 410 (ALFANO) 16. November 1993 siehe Spalte 3 - Spalte 6 ---	1
A	US,A,5 293 872 (ALFANO) 15. März 1994 siehe Spalte 4 - Spalte 6 ---	1
A	US,A,4 766 551 (BEGLEY) 23. August 1988 siehe Spalte 4 - Spalte 7; Abbildungen 2,3 ---	1
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Oktober 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20.10.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boehm, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	'PROCEEDINGS OF THE SPIE VOL.1205 BIOIMAGING AND TWO DIMENSIONAL SPECTROSCOPY' 1. Oktober 1990 , SPIE MITTEILUNG VON S.ANDERSSON-ENGELS "MULTICOLOR FLUORESCENCE IMAGING SYSTEM FOR TISSUE DIAGNOSTICS siehe Seite 179 - Seite 189 -----	1
A	GB,A,2 254 417 (JOUZA) 7. Oktober 1992 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, . zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/E 95/02263

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-4785806	22-11-88	KEINE	
US-A-5261410	16-11-93	KEINE	
US-A-5293872	15-03-94	KEINE	
US-A-4766551	23-08-88	KEINE	
GB-A-2254417	07-10-92	KEINE	