

(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
6. September 2002 (06.09.2002)

PCT

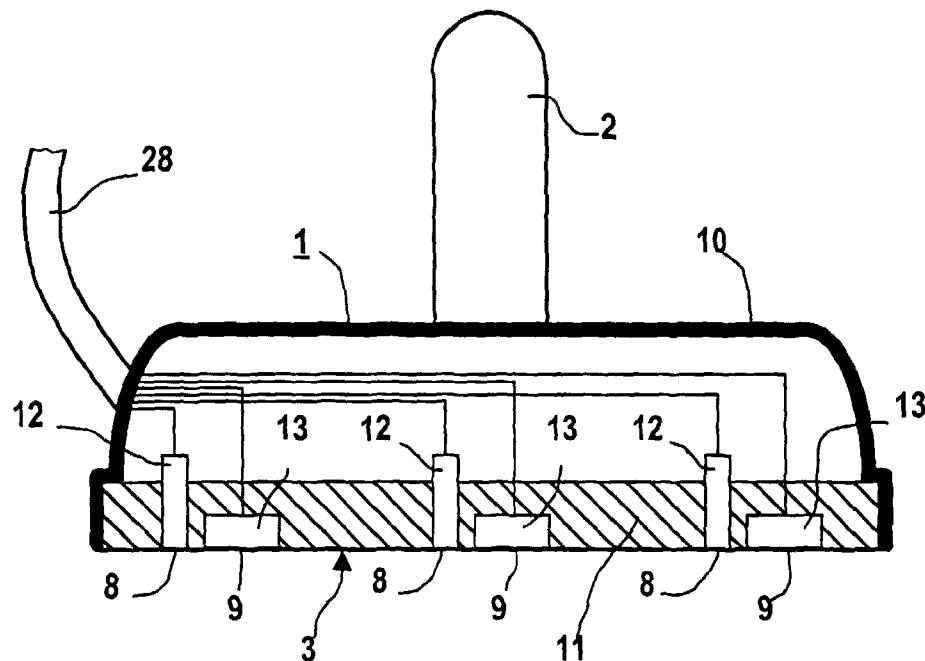
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/067773 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61B 5/00** (72) **Erfinder; und**
(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): HENGERER, Arne**
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/00638 [DE/DE]; Westliche Stadtmauerstrasse 40, 91054 Erlangen (DE). **MERTELMEIER, Thomas** [DE/DE]; Pirkheimerweg 2, 91058 Erlangen (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Februar 2002 (21.02.2002)
(25) Einreichungssprache: Deutsch (74) **Gemeinsamer Vertreter: SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT**; Postfach 22 16 34, 80506 München (DE).
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität:
101 09 539.2 28. Februar 2001 (28.02.2001) DE (81) **Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, US.**
(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Wittelsbacherplatz 2, 80333 München (DE). (84) **Bestimmungsstaaten (regional):** europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE FOR EXAMINING TISSUE USING LIGHT

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR UNTERSUCHUNG VON GEWEBE MIT LICHT



(57) **Abstract:** The invention relates to a device for examining tissue using light and involving the use of a fluorescent contrast medium. Said device comprises a hand-held applicator (1) with an application surface (3), which contains at least one light exit zone (8) for excitation light and at least one light entry zone (9) for fluorescent light. Said zones are arranged in such a manner that the direction of detection of the fluorescent light is counter to the direction of the primary diffusion of the excitation light.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 02/067773 A1

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten CA, JP, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht

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.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Untersuchung von Gewebe mit Licht mit Hilfe eines fluoreszierenden Kontrastmittels, aufweisend einen handgehaltenen Applikator (1) mit einer Applikationsfläche (3), der wenigstens eine Lichtaustrittszone (8) für Anregungslicht und wenigstens eine Lichteintrittszone (9) für Fluoreszenzlicht enthält, die derart angeordnet sind, dass die Detektionsrichtung des Fluoreszenzlichtes der Hauptausbreitungsrichtung des Anregungslichtes entgegen gerichtet ist.

Beschreibung

Vorrichtung zur Untersuchung von Gewebe mit Licht

- 5 Die Erfindung betrifft ein Vorrichtung zur Untersuchung von Gewebe mit Licht, aufweisend
- 10 a) eine Lichtsendeeinheit mit wenigstens einer Licht abstrahlenden Lichtquelle und mit pro Lichtquelle wenigstens einer Lichtaustrittszone für gesendetes Licht,
 - 15 b) eine Lichtempfangseinheit mit wenigstens einem Lichtdetektor, die dem detektierten Licht entsprechende Ausgangssignale abgibt, wobei pro Lichtdetektor wenigstens eine Lichteintrittszone für empfangenes Licht vorgesehen ist,
 - 20 c) einen handgehaltenen Applikator, der wenigstens die Lichtaustrittszone(n) und wenigstens die Lichteintrittszone(n) enthält, die derart angeordnet sind, dass die Detektionsrichtung des empfangenen Lichtes der Hauptausbreitungsrichtung des gesendeten Lichtes entgegen gerichtet ist, und
 - 25 d) eine Auswerteeinheit, welche aus dem Ausgangssignal des Lichtempfängers die Intensität des empfangenen Lichtes ermittelt.
- 30 Da bei derartigen bekannten Vorrichtungen die Lichtaustritts- und Lichteintrittszonen in einem handgehaltenen Applikator angeordnet sind, muss die Vorrichtung im Reflektionsbetrieb arbeiten, d.h. die Detektionsrichtung des empfangenen Lichtes ist der Hauptausbreitungsrichtung des gesendeten Lichtes ent-
- 35 gegengesetzt gerichtet.

Da das verwendete Licht in Gewebe nicht sehr tief eindringt, können im Transmissionsbetrieb, bei dem die Lichtaustritts- und Lichteintrittszonen einander gegenüberliegend auf unterschiedlichen Seiten des zu untersuchenden Gewebes angeordnet sind, nur relativ dünne Körperabschnitte untersucht werden, die von beiden Seiten zugänglich sind. Dagegen können mit einer im Reflexionsbetrieb arbeitenden Vorrichtung alle oberflächennahen Gewebeteile untersucht werden (z.B. Mamma, Schilddrüse, Haut, auch Körperinnenhöhlen endoskopisch). Jedoch weist die optische Bildgebung mit intrinsischem Kontrast aufgrund der Lichtstreuung und der relativ geringen Eindringtiefe eine recht geringe Empfindlichkeit auf. Insbesondere im Reflexionsbetrieb wird die Empfindlichkeit auf tieferliegende Strukturen relativ niedrig sein.

15

Bei Untersuchungen der weiblichen Brust (Mammadiagnostik) wären Vorrichtungen mit handgehaltenem Applikator wünschenswert, da dann beispielsweise in für die Patientin wie auch das medizinische Personal angenehmer Weise die zu untersuchende Mamma der Patientin ähnlich wie bei einer Ultraschalluntersuchung mittels des Applikators abgetastet werden könnte während die Patientin sich in Rückenlage befindet. Jedoch besteht die Gefahr, dass die in der Mammadiagnostik besonders relevanten rippennahen Bereiche der Mamma zu tief liegen, um noch zuverlässig untersucht werden zu können.

25

Aus der DE 198 54 292 DE C2 sind Vorrichtungen zur Untersuchung von Gewebe mit Licht bekannt, bei denen die Lichtempfangseinheit nicht rückgestreute oder transmittierte Anteile des gesendeten Lichtes empfängt, sondern Fluoreszenzlicht, das z.B. von einem körpereigenen Enzym ausgeht, das mittels des von der Lichtsendeeinheit ausgehenden Lichtes zur Fluoreszenz angeregt wird.

30

Außerdem sind solche Vorrichtungen bekannt, bei denen das Fluoreszenzlicht nicht von körpereigenen Stoffen, sondern von einem in das Gewebe eingebrachten fluoreszierenden Kontrast-

35

mittel ausgeht, das mittels des von der Lichtsendeeinheit ausgehenden Lichtes zur Fluoreszenz angeregt wird. Dabei wird der Umstand ausgenutzt, dass sich bestimmte fluoreszierende Kontrastmittel, die beispielsweise mit Methoden der Molekularbiologie hergestellt werden können, in Tumoren anreichern. Fluoreszierende Kontrastmittel im Sinne der Erfindung enthalten einen Fluoreszenzfarbstoff, welcher an ein Trägermolekül, beispielsweise ein Peptid, angekoppelt ist.

10 In beiden Fällen muss das Fluoreszenzlicht nur die Distanz zwischen Entstehungsort und Detektor zurücklegen, welche i.A. nur etwa die Hälfte der Distanz bei Ausnutzung des intrinsischen Kontrastes ist. Deshalb sind die Streuung und Absorption geringer, was zu einer weiteren Erhöhung der Empfindlichkeit und der Ortsauflösung führt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung der eingangs genannten Art so auszubilden, dass sie trotz der Verwendung eines handgehaltenen Applikators eine verbesserte Empfindlichkeit aufweist.

Nach der Erfindung wird diese Aufgabe mit den Merkmalen des Patentanspruches 1 gelöst.

25 Demnach ist die Vorrichtung dadurch zur Verwendung mit einem fluoreszierenden Kontrastmittel ausgelegt, dass die Lichtsendeeinheit Anregungslicht abstrahlt, das Licht einer Wellenlänge umfasst, die das jeweilige Kontrastmittel zur Abstrahlung von Fluoreszenzlicht einer Fluoreszenzwellenlänge anregt, und die Lichtempfangseinheit derart ausgebildet ist, dass sie das Fluoreszenzlicht detektiert und dem detektierten Fluoreszenzlicht entsprechende Ausgangssignale abgibt.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung weist dann trotz eines handgehaltenen Applikators, der sowohl die Lichtaustrittszonen als auch die Lichteintrittszonen enthält, eine verbesserte Empfindlichkeit auf.

Es wird also deutlich, dass die Nachteile eines sowohl die Lichtaustrittszonen als auch die Lichteintrittszonen enthaltenden handgehaltenen Applikators in überraschender Weise
5 durch Verwendung eines Kontrastmittels vermieden werden können. Dabei ist wesentlich, dass die erfindungsgemäße Vorrichtung in Folge der Verwendung eines Kontrastmittels trotz der Anordnung der Lichtaustrittszonen wie auch der Lichteintrittszonen in dem handgehaltenen Applikator nur scheinbar im
10 Reflexionsbetrieb arbeitet, da eben nicht die rückgestreuten Anteile des mittels der Lichtsendeeinheit eingestrahnten Lichtes detektiert werden, sondern Fluoreszenzlicht.

Im Gegensatz zu den im echten Reflexionsbetrieb detektierten
15 Anteilen rückgestreuten Lichtes, die nur sehr geringe Ortsinformationen enthalten, ist die in detektiertem Fluoreszenzlicht enthaltene Ortsinformation zumindest im Falle des Vorhandenseins eines Tumors ungleich größer, da infolge der Anreicherung des Kontrastmittels in dem Tumor der Ausgangsort
20 des detektierten Fluoreszenzlichtes im Wesentlichen auf den Tumor eingeschränkt ist.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sieht im Interesse eines raschen Untersuchungsablaufs vor, dass größere
25 Areale gleichzeitig untersucht werden können, indem die Lichtempfangseinheit mehrere matrixartig angeordnete Lichteintrittszonen aufweist, wobei im Interesse einer erhöhten Sensitivität gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung jeder Lichteintrittszone eine Lichtaustritts-
30 zone zugeordnet ist.

Varianten der Erfindung sehen vor, dass der Applikator die Lichtquellen der Lichtsendeeinheit und/oder die Lichtdetektoren der Lichtempfangseinheit enthält. Dies ist besonders dann
35 von Vorteil, wenn die Lichtquellen und/oder Lichtdetektoren eine geringe Baugröße aufweisen, was beispielsweise im Falle der Verwendung von Laserdioden als Lichtquellen und von Pho-

todioden, z.B. Avalanche-Fotodioden als Lichtdetektoren der Fall ist.

Es kann aber auch vorgesehen sein, dass die Lichtquellen
5 und/oder die Lichtdetektoren nicht im Applikator enthalten
sind, wobei dann geeignete Lichtleitmittel, z.B. Lichtleitfa-
sern, die Lichtausgangszonen bzw. die Lichteingangszonen mit
den Lichtquellen bzw. den Lichtdetektoren verbinden müssen.
Als Detektoren kommen auch, insbesondere in dieser Ausfüh-
10 rung, CCDs in Frage.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sieht
vor, dass die Lichtaustrittszonen und die Lichteintrittszonen
in einer wenigstens im Wesentlichen quadratischen Applikati-
15 onsfläche angeordnet sind, deren Seitenlängen derart bemessen
sind, dass durch vier eine wenigstens im Wesentlichen quadra-
tische Anordnung bildende, zumindest aneinander angrenzende
Positionen der Applikationsfläche bei einem Anteil von mehr
als 75% aller Frauen eine Mamma einer Rückenlage einnehmenden
20 Frau vollständig erfassbar ist, was der Fall ist, wenn die
Applikationsfläche einer Seitenlänge von 80 mm aufweist. Der
überwiegende Anteil aller Patientinnen kann dann rasch unter-
sucht werden, da nur vier Positionen der Applikationsfläche,
diese Positionen können einander im Falle kleinerer Mammae
25 überlappen, ausreichen, um die zur Darstellung der Mamma er-
forderlichen Daten aufzunehmen.

Im Falle von Patientinnen mit sehr großen Mammae sind mehr
als vier Positionen, beispielsweise neun Positionen, der Ap-
30 plikationsfläche erforderlich, um eine Mamma vollständig ab-
zutasten.

Die Vorrichtung kann gemäß einer Variante der Erfindung Mit-
tel zur Gabe des Kontrastmittels, beispielsweise einen Kon-
35 trastmittelinjektor, umfassen. Es kann aber auch vorgesehen
sein, dass die Injektion von Kontrastmittel manuell durch
ärztliches Personal erfolgt.

Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in den beigefügten schematischen Zeichnungen dargestellt. Es zeigen:

- 5 Fig. 1 eine erfindungsgemäße Vorrichtung in teilweise block-schaltbildartiger Darstellung,
Fig. 2 in vergrößerter Darstellung einen Schnitt durch den Applikator der Vorrichtung gemäß Fig. 1,
10 Fig. 3 in ebenfalls vergrößerter Darstellung eine Ansicht der Applikationsfläche des Applikators gemäß Fig. 1, und
15 Fig. 4 ein die Anwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung veranschaulichendes Diagramm.

Wie aus der Fig. 1 ersichtlich ist, weist die erfindungsgemäße Vorrichtung einen handgehaltenen Applikator 1 auf, der zur einfacheren Handhabung mit einem Handgriff 2 versehen ist. Der Applikator 1 weist eine Applikationsfläche 3 auf, die dazu vorgesehen ist, mit der Körperoberfläche eines Patienten, im Falle des veranschaulichten Ausführungsbeispiels einer Patientin 5, in Eingriff gebracht zu werden, um unterhalb der Applikationsfläche 3 befindliches Gewebe mit Licht zu untersuchen, wobei vorzugsweise eine optische Koppelflüssigkeit (Immersionsöl) zwischen die Applikationsfläche 3 und die Körperoberfläche des Patienten gebracht wird.

30 Im Falle der Fig. 1 ist eine Anwendung aus der Mammadiagnostik dargestellt, d.h. der Applikator 1 wird mit seiner Applikationsfläche 3 mit der Mamma 4 der Patientin 5 in Eingriff gebracht, die in Rückenlage auf einer Liege 6 mit Kopfstütze 7 gelagert ist. Um die Mamma 4 in eine für die Untersuchung günstige Position zu bringen, kann es zweckmäßig sein, wenn die Patientin 5 bei der Durchführung der Unter-

suchung ihre Hände zwischen ihrem Hinterkopf und der Kopf-
stütze 7 platziert.

Im Bereich der Applikationsfläche 3 sind wie aus Fig. 2 und
5 3. ersichtlich Lichtaustrittszonen 8 und Lichteintrittszonen
9 angeordnet, die bei der Durchführung einer Untersuchung mit
der Körperoberfläche der Patientin 5 in Eingriff stehen, so
dass durch die Lichtaustrittszonen Licht in die Mamma 4 der
Patientin eingeleitet werden kann und mittels der Lichtein-
10 trittszonen 9 aus der Mamma 4 der Patientin 5 austretendes
Licht aufgenommen werden kann.

Im Falle des beschriebenen Ausführungsbeispiels ist die Ap-
plikationsfläche 3 von quadratischer Gestalt, wobei jeweils
15 neun Lichtaustrittszonen 8 und neun Lichteintrittszonen 9
vorgesehen sind, die jeweils in einer quadratischen 3 x 3-
Matrix angeordnet sind. Dabei ist die Anordnung so getroffen,
dass jeweils eine Lichtaustrittszone 8 und eine Lichtein-
trittszone 9 dicht beieinander angeordnet sind.

20 Wie aus der Fig. 2 ersichtlich ist, weist der Applikator 1
ein schüsselartiges Gehäuse 10 mit dem Handgriff 2 auf, wobei
das schüsselartige Gehäuse 10 durch eine Tragplatte 11 ver-
schlossen ist, deren Außenseite die Applikationsfläche 3 bil-
25 det.

Im Falle der Erfindung erfolgt die Untersuchung der Mamma 4
nach der Gabe eines fluoreszierenden Kontrastmittels, dass
sich in Tumoren, beispielsweise in einem in der Mamma 4 ent-
30 haltenen Tumor T anreichert und/oder in diesem aktiviert
wird.

Zur Gabe eines solchen Kontrastmittels, beispielsweise
Cyaninfluoreszenzfarbstoffe, die an tumorspezifische Peptide,
35 Proteine oder Antikörper angekoppelt sind, ist ein von einer
Ansteuerschaltung 23 über eine Leitung 24 betätigter Kon-
trastmittelinjektor 25 vorgesehen, der der Patientin 5 über

einen Schlauch 26 mit Kanüle 27 das Kontrastmittel dosiert zuführt.

Im Falle des beschriebenen Ausführungsbeispiels sind in der
5 Tragplatte 11 Laserdioden 12 als Lichtquellen angeordnet,
deren Lichtaustritte die Lichtaustrittszonen 8 bilden. Außerdem sind in der Tragplatte 11 Fotodioden 13 als Lichtdetektoren aufgenommen, deren Lichteintritte die Lichteintrittszonen 13 bilden.

10

Die Laserdioden 12 sind mit entsprechenden Adern eines Kabels 28 über eine Interfaceeinheit 14 mit einer Versorgungsschaltung 15 verbunden, die die Laserdioden 12 mit einem solchen Strom versorgt, dass die Laserdioden 12 über die Lichtaustrittszonen 8 im Folgenden als Anregungslicht bezeichnetes Licht abstrahlen, das eine solche Wellenlänge aufweist, dass es das der Patientin 5 verabreichte Kontrastmittel zur Fluoreszenz anregt.

20

Die Fotodioden 13 sind über entsprechende Leitungen des Kabels 28 und die Interfaceeinheit 14 mit einer Detektorschaltung 16 verbunden, die die von den Fotodioden 13 gelieferten Ausgangssignale detektiert. Die Fotodioden 13 sind derart ausgebildet, dass sie, erforderlichenfalls unter Zuhilfenahme
25 von nicht dargestellten, im Strahlengang zwischen Lichteintrittszone und Fotodiode angeordneten Filtermitteln, im Wesentlichen nur für das von dem Kontrastmittel ausgehende Licht, das im Folgenden als Fluoreszenzlicht bezeichnet wird, empfindlich sind.

30

Es wird also deutlich, dass die Lichtaustrittszonen 8 und die Lichteintrittszonen 9 in dem Applikator 1 derart angeordnet sind, dass die Detektionsrichtung des Fluoreszenzlichtes der Hauptausbreitungsrichtung des Anregungslichtes entgegengerichtet ist.
35

专利名称(译)	用光检查组织的装置		
公开(公告)号	EP1363532A1	公开(公告)日	2003-11-26
申请号	EP2002716610	申请日	2002-02-21
[标]申请(专利权)人(译)	西门子公司		
申请(专利权)人(译)	SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT		
当前申请(专利权)人(译)	SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT		
[标]发明人	HENGERER ARNE MERTELMEIER THOMAS		
发明人	HENGERER, ARNE MERTELMEIER, THOMAS		
IPC分类号	G01N21/64 A61B5/00 A61B10/00		
CPC分类号	A61B5/0091 A61B5/415 A61B5/418 A61B5/4312		
优先权	10109539 2001-02-28 DE		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种使用光检查组织并涉及使用荧光造影剂的装置。所述装置包括具有施加表面(3)的手持式施加器(1)，所述施加表面(3)包含用于激发光的至少一个光出射区(8)和用于荧光的至少一个光进入区(9)。所述区域以这样的方式排列，使得荧光的检测方向与激发光的主要扩散方向相反。