



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410005328.9

[43] 公开日 2004年8月18日

[11] 公开号 CN 1520782A

[22] 申请日 2004.1.30
 [21] 申请号 200410005328.9
 [30] 优先权
 [32] 2003. 2. 11 [33] DE [31] 10305599.1
 [71] 申请人 理查德·沃尔夫有限公司
 地址 联邦德国克尼特林根
 [72] 发明人 贝恩德·克劳斯·韦伯
 托马斯·戈尔 马丁·多尔特
 斯特凡·米勒 菲利普·艾德纳
 尼古拉斯·佩雷拉-德尔加多
 胡贝特·范登贝格
 乔治·瓦格尼尔斯
 托马斯·格兰茨曼
 塔尼亚·加布雷希特

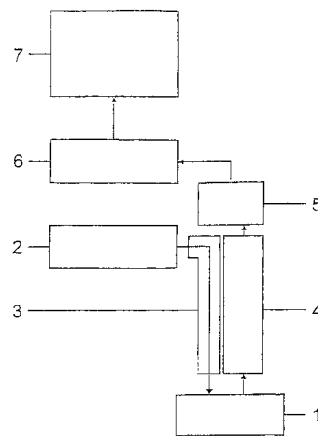
[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司
 代理人 经志强 潘培坤

权利要求书2页 说明书17页 附图11页

[54] 发明名称 组织的成像诊断设备

[57] 摘要

用于组织的成像诊断设备，选择地使用至少两个诊断方法，即一用于诊断的白光内窥镜检查的模式 DWLE 和一用于自体荧光内窥镜检查的模式 DAFE 或 DAFE I。 供选择有第三个诊断方法，即用于诊断的自体荧光内窥镜检查的第二模式 DAFE II。 该设备设置的光源的光通过一光导引导到组织上。 要检查组织的图像通过图像传输单元成像在图像接收单元上，生成的图像信号在图像处理单元中预处理，由监视器显示。 图像也可通过图像传输单元直接传送到人眼。 为提高初始和早期恶性损伤相对健康组织的灵敏度及无恶性组织异变的区分特性，在诊断自体荧光内窥镜检查的第一模式 DAFE 或 DAFE I 中，荧光激发光的光谱带限制在 405nm 附近的一窄谱带范围上。



ISSN 1008-4274

1. 用于组织 (1) 的成像诊断设备, 其选择地使用至少两个诊断方法, 即一用于诊断的白光内窥镜检查的工作模式 DWLE 和一用于诊断的自体荧光内窥镜检查的第一工作模式 DAFE 或者 DAFE I, 以及一供选择的第三诊断方法, 即一用于诊断的自体荧光内窥镜检查的第二工作模式 DAFE II, 该设备具有一光源 (2), 该光源的光通过光导 (3) 引导到组织 (1) 上, 一图像传输单元 (4), 该图像传送单元 (4) 或者同人眼相连接或者同一图像接收单元 (5) 相连接, 该图像接收单元 (5) 同一图像处理单元 (6) 相连接, 通过该图像处理单元 (6) 为一监视器 (7) 提供图像信号, 其特征在于, 在 DAFE 或 DAFE I 的工作模式中, 用于提供荧光激发的光的大部分是来自一个窄光谱带, 该窄光谱带位于 405nm 波长的范围中。

2. 根据权利要求 1 所述的设备, 其特征在于, 来自用于 DAFE 或 DAFE I 的荧光激发的光的大部分的该窄光谱带的带宽不大于 20nm, 并且该光谱带至少包括 $405\text{nm} \pm 5\text{nm}$ 范围的波长。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的设备, 其特征在于, 来自用于 DAFE II 的荧光激发的光的大部分的光谱带宽度不大于 30nm, 该光谱带至少包括 $395\text{nm} \pm 5\text{nm}$ 范围的波长, 并且来自透射带的大部分光的波长小于 400nm。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的设备, 其特征在于, 来自用于 DAFE II 的荧光激发的光的大部分的光谱带, 在长波长范围内, 与用于 DAFE 或者 DAFE I 的光谱带相接, 该光谱带的宽度小于 35nm, 并且该光谱带的长波长边缘位于最大为 445nm 的波长处。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的设备, 其特征在于, 位于 405nm 波长范围的光谱带的光, 由一带有部分汞的气体放电灯发出 405nm 和 408nm 的光, 通过光学滤光技术分开后提供。

6. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的设备, 其特征在于, 位于 405nm 波长范围的光谱带的光, 由一发射波长在 405nm 范围的激光或者一激光二极管或者一激光二极管阵列提供。

7. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的设备, 其特征在于, 位于 405nm 波长范围的光谱带的光, 由一发射波长在 405nm 范围的发光二极管或者一发

光二极管阵列提供。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的设备, 其特征在于, 该图像传输单元 (4) 涉及一录像内窥镜的物镜, 该图像接收单元 (5) 涉及一录像内窥镜的传感器系统, 该图像处理单元 (6) 涉及附属的控制器。

- 5 9. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的设备, 其特征在于, 该图像传输单元 (4) 涉及内窥镜的物镜、透镜系统/图像纤维束和目镜以及相机物镜, 该图像接收单元 (5) 涉及一相机的传感系统, 该图像处理单元 (6) 涉及附属的驱动器。

组织的成像诊断设备

技术领域

- 5 本发明涉及一种组织的成像诊断设备，供选择使用两个或三个诊断方法，即一用于诊断的白光内窥镜检查的工作模式 DWLE，一用于诊断的自体荧光内窥镜检查的第一工作模式 DAFE 或 DAFE I，以及在必要时用于诊断的自体荧光内窥镜检查的第二工作模式 DAFE II，该组织的成像诊断设备带有一个光源，该光源发出的光通过内窥镜被引导到组织上，其还具有一图像
- 10 传输单元和一图像接收单元，同该图像接收单元连接有一图像处理单元，通过该图像处理单元为一监视器提供图像信号，该图像传输单元也可与人眼直接相连，在这种情况下，图像接收单元、图像处理单元和监视器可以略去。

背景技术

- 15 目前，DAFE 已成为在对初始和早期恶性损伤的定位和探测时的固定方法，一方面由于初始和早期恶性损伤的恶化程度很小，其具有较高的治愈率，但另一方面，由于初始和早期恶性损伤的体积小并且形貌无明显变化，该恶性损伤采用 DWLE 几乎或根本是不可见的。

- 在 DAFE 中，采用由紫外线的和/或紫色光的和/或蓝色光的光谱区域的
- 20 辐射激发人体组织，比如支气管粘膜组织，以产生在长波可见光谱范围的自体荧光，特别是在绿光和红光范围。由于健康的组织具有很强的荧光，随着组织异变程度的增加和恶化程度的增加，荧光强度会减小，从而组织的区别变成可能。另外，在绿光范围的荧光强度降低远大于在红光范围的强度降低。因此在常规的成像描绘方式中，病理变化的组织呈现为一个较暗的区域，而
- 25 健康组织则呈现为一个较红的区域。

公知的自体荧光系统通过同 DWLE 相比，对于早期的侵入损伤，即内表膜损伤（发育异常和原位癌，下面也称为“初始和早期恶性损伤”，或“初始和早期恶性组织异变”），统统地相对健康组织显示出更高的灵敏度。

但是，上述系统对表现这些损伤的区分特性上还存在问题：在已知的自

体荧光图像中，实际上不能将发炎组织和变形组织同发育异常和原位癌，即初始和早期恶性损伤中区别出来，该发炎组织和变形组织这两种组织形式还不是或还未发展到初始或早期恶变，其在下面的描述中总称为“无恶性组织异变”，因此在对病人的诊断中该区别的探测具有重要的意义，为了能够可靠和最终给出结论和排除（初期）恶变，必须对所有在自体荧光图中出现的明显地方，既对初始和早期恶性损伤又对发炎和变形的组织做活组织检查，并提供给病理学者。但是大量的取样，意味着在内窥镜检查时需要耗费很长的时间，并由此带来直接相关的很高的费用，此外还会对病人造成很大的负担，并且通过病理学者的非癌生物平皿（nicht-karzinomatösen Biopiate）研究还会进一步增加费用。

由于目前的自体荧光系统有与其功能相关的严重缺点，而需要一种方式和系统，在不改变损伤组织相对于健康组织的较高灵敏度的情况下，其对发育异常和原位癌，即上皮内的初始和早期恶性损伤同无恶性组织异变有更好的区别。也就是在进行内窥镜检查时，在自体荧光的图像中，损伤的组织必须能够清楚地从无恶性的变形和发炎组织中区别出来，并由此可进一步地免去“不必要”的病人负担，费用的增加及对变形和发炎组织的很长的内窥镜检查的检测时间。

同时，在该系统中初始和早期恶性损伤相对于健康组织的灵敏度应当处在极大值，即病理变化的组织在图像中应明显地显现出来，也就是，在预先选择用色彩和/或亮度的对比方法时，使其从健康组织中显现出来。

这种可能性应该是可选择的，即能够将组织变形同病理的无变化的组织，即健康组织和发炎组织区别开来。组织变形的探测具有重要的意义，比如可以确定是否需要采用化学预防（chemopräventive）措施。

这个系统还应当对 DWLE 继续是无限制地适用的。这就是说，同传统的内窥镜系统相比，图像质量必须是无变化的、很好的。为此应优先考虑到：自体荧光的强度比在组织上返回的强度，即已调整的反射和散射回来的荧光激发光的强度，大约小 100 倍。为了使自体荧光成为可见的，该自体荧光必须成为主要的光，组织上返回的荧光激发光应在图像光路上，即在从组织到图像接收传感器系统的光路上，全部或至少是绝大部分被截止。

通常，在成像的光路中安装一个光学高通滤光片（Hochpassfilter），该

滤光片的特性是，在荧光激发带内透过率广泛为 0，而在荧光激发带的另一侧的长波光谱范围内，即自体荧光范围内并且首先是在区别组织状态特性的自体荧光处于最强的范围内有很高的透过率，理想情况下甚至达到百分之百的透过。如果荧光激发带位于可见光范围，那么依据上面的叙述，必将在成像的光路中截止至少可见光部分的全部或绝大部分，如果该内窥镜系统使用录像内窥镜（Videoendoskope），为了简化技术上的结构，在成像的光路中，安装了一个持久的截止滤光片（Blockfilter）。该内窥镜系统和特别的录像内窥镜应当可以用于 DWLE，接着通过固定安装的持久的截止滤光片的截止，在白光图像中缺少了可见光的短波长部分。如果在白光图像中缺少了可见光的这部分，例如，就可能不再或几乎不能相互区别某些特定的颜色，结果在组织区别时可能会有不利影像，并且该系统将不再被认为是无限制地适合于白光系统。

此外，白光模式和自体荧光模式之间应当可以简单而快速地进行转换。即该转换可以通过装在内窥镜上或附件上的按键，脚踩开关控制或语言控制来实现，其应当不需要元件的更换。

进一步地是，该系统应当具有高的性价比，或者是录像内窥镜或者是变化的传统的带相机的内窥镜，其操作和应用都应当特别轻便和容易。这就要求操作和应用部分具有简单的结构，同时还要求实现 DWLE 和 DAFE 这两个模式采用一个传感器（1—芯片）或传感器组（3—芯片）。

最后，还应当可以在内窥镜及其构建中采用传统的光学元件，比如，能够省略具有较高紫外透过率的元件，因为在通常情况下会带来其它方面的缺点，关于该缺点下面还将详细说明。

为了至少部分实现上述要求，对各种不同的方法进行说明，而这里的重点，往往是确定荧光激发光的波长范围。

在 DE10136419A1 中，荧光激发光波长带进入到紫外区域，因为装有两个优先设定的用于使用的光源，即一个用于 DWLE，而另一个用于 DAFE，为了将发射光束顺序地耦合到共同的光纤束中，两个光源光束的光轴应当重合，此外，因为在 DWLE 中，理想情况下，组织应当被整个可见光光谱范围内的光照明，以达到最好的彩色重现以及在这方面最佳的白光图像，所以荧光激发带的位置设在可见光近旁的紫外区域是有益的，至少在选择光的投射

结构时,使用一个 45° 高通滤波片,以使两个光源的两个光束相重合,当然,首先从医疗诊断观点来看,这种做法会带来很大的缺陷。

请参考用以解释的图 1 至图 4 的图示。图中示出了人体支气管的光谱荧光情况,其对不同的组织状态,也就是健康组织和多种形式的组织变形,经过多个互相邻近的等波长间距的荧光激发紫外光照射。在该图和下面供查看的所有图中,“CIS”代表原位癌,光谱的荧光强度都用各自的健康组织的荧光的极大值进行了归一化处理,从所述图中的曲线走向,对于上述提到的问题,下面的两种情况是显而易见的。

第一:在最强的荧光及相应的最强的自体荧光图,即约在 450nm 和 500nm 之间,健康组织的光谱荧光强度仅是发育异常和原位癌的 2 至 3 倍,这里特殊的是形成从紫外到可见光的过渡:在激发波长为 395nm 时,倍数稍大于 5。因此用紫外光进行荧光激发时,发育异常和原位癌在自体荧光图中只是微不足道的,但是相对于周围的健康组织显示不出最大可能的暗外形。因此,对初始和早期恶性损伤的灵敏度也不是最佳的。

第二:同样可以看出,在自体荧光图中主要的辐射波长范围,即 450nm 和 500nm 之间,采用紫外波长激发时,特别是在激发波长为 365nm, 380nm 和 395nm 时,对于变形和发炎组织和发育异常及原位癌的光谱荧光强度与健康组织的光谱荧光强度相关。这表明,初始和早期恶性损伤基本上不能同不典型的但无恶性的组织区别出来;所有组织变形的形式,恶性的和无恶性的,同周围明亮的健康组织相比,显现出基本相似的暗度。再一次得出结论,对于初始和早期恶性损伤相对于无恶性组织异变有很差的区分特性。

同时,从技术观点看,在 DE10136419A1 中,也存在上述形式的一些问题。众所周知,人类组织的自体荧光一般来讲强度都很小,因此必须尽可能地采取措施,使之产生足够亮的荧光图像。其中的一个措施是提供一个荧光激发光的极大值,其照射到组织上能够产生最大的自体荧光。为了确保这样,将光源的激发光发射到组织上的光学元件必须具有好的透过率。如果采用的是紫外荧光激发光,那么传统的透镜并且首先是常用的玻璃光纤是不适用的。因为传统的普通玻璃光纤束在由可见光向紫外光过渡时,透过率有很大的下降。从理论上讲可以换成石英光纤,在短波长范围,石英光纤有明显很好的透过率。这里存在的缺点是,这些光纤具有小的数值孔径,当光从光

耦合到光纤束中时会产生一些问题，但这仅是另外的问题了。

在 DE19849777A1 中描述了一个自体荧光系统，该系统的荧光激发滤光片是这样限定的，荧光激发的波长带在 425nm 和 455nm 之间。采用这种方式的原因在于，人体产生的核黄素分子或者核黄素分子的荧光表现对区分组织的可能性负有决定性的作用，而且核黄素的荧光强度在激发波长为 440nm 5 时是最大的。为了有更多的激发光照射到组织上，并由此得到更强的荧光强度，激发带分别向短波和长波方向各扩展 15nm。

但是，在该方法中也有两个问题需要比较：在成像的光路上，要求有一个截止滤光片，即一个高通滤光片，该滤光片的作用是，保证没有从组织辐射出来的荧光激发光到达传感器系统，该高通滤光片在蓝光范围内截止一个宽的光谱范围，即波长小于 480nm 的全部光线，为了保证所述系统还能无限制地适用白光，在不移开截止滤光片的情况下，对于 DWLE 使用第二个传感器系统。但是这样，不但造成系统的价格较高，此外操作和工作部分也更大、更重而且更不便于使用。 10

在图 6 和图 7 中给出的图示在这里也是按激发波长画出的，其进一步清楚示出了相对于健康组织，发育异常和原位癌的光谱荧光强度同变形和发炎组织的光谱荧光强度几乎一样地小，其结果类似于上述系统的情况，不能满意地给出初始和早期恶性损伤相对于无恶性组织异变的区别特性。 15

原则上，在 US 专利 6099466 中的机构同 DE19849777A1 中的系统相当：这里描述的是一个带有录像内窥镜的白光适用的自体荧光系统。在该系统中，荧光激发带甚至延伸到 480nm。在成像光路中的截止滤光片首先允许大于 520nm 的相应的光透过。因此为了得到一个好的白光图像，使低于该波长的光在整个光谱范围不被滤掉，在录像内窥镜的远端，即在引导部分，安装了一个不带滤光片的另一套传感器系统，其在转换时在 DWLE 中启动。 20

上述的方法也存在缺欠，在内窥镜的引导部分，位置关系本来就很差的情况下，还必须安装第二个传感器系统。这就会增加工作通道或照明通道或荧光激发通道的费用。但是在照明通道或荧光激发通道中必须设有足够多的照明光纤的场地，否则就没有足够的荧光激发光能够在组织上产生更明亮的自体荧光图像。相反，如果工作通道选择的太小，会损害样品图像的质量。 25

另外，所述系统和在上面已经描述过的系统一样，采用宽带荧光激发， 30

其仅能提供对于初始和早期恶性损伤相对于无恶性组织异变并不足够的区分特性，还可以从所示附图的图 5 至图 10 中的光谱荧光强度的曲线得知：在宽的激发带范围内，在变形和发炎组织为一方和发育异常和原位癌为另一方之间，实际上不存在可辨别性。

5

发明内容

因此，本发明的目的是实现一种组织的成像诊断设备，特别是用于支气管区域的检查，可以选择地使用白光内窥镜诊断 DWLE 或自体荧光内窥镜诊断 DAFE，并且能满足开始列出的要求。

10 对此，首先本发明对初始和早期恶性组织位置相对于健康组织具有高的灵敏度的同时，还能做到对初始和早期恶性损伤相对于无恶性组织异变具有更高的区别特性，具体地讲，在自体荧光图像中，一方面损伤组织应当光学上明显地从健康组织中显现出来，另一方面也能从无恶性组织异变，比如发炎和变形的组织中清楚地被区别出来。重要的还有，该系统还可以不受限制地适用于 DWLE。DAFE 和 DWLE 之间的变换应当能够以快速简单的方式实现，该系统还应当是便于使用的，轻巧的和价格低廉的。

15 可选择地是，该系统借助另一工作模式 DAFE II，不仅能将组织变形的变化从初始和早期恶性损伤中区别出，而且还能从健康组织和发炎组织中区别出来。

20 该系统的设计、实现和优化的基础是，人体组织的光谱荧光强度的系统和仔细地研究，在支气管粘膜研究的具体情况下，其一方面依赖于组织的状态，另一方面还依赖于荧光激发波长。图 1 至图 11 示出了在多个相互邻近的等波长间距的激发波长下，对于各种组织状态，即对于健康组织、变形和发炎组织以及发育异常和原位癌的荧光光谱曲线的分布。

25 图中明显可见，当荧光激发波长在紫外区域时，健康组织同初始和早期恶性组织间的光谱荧光强度间存在差别，也就是在整个发射范围内，健康组织的强度大于初始和早期恶性组织的强度，但是其差别只是在激发波长为可见光范围时有明显增强。该差别在各发射极大值处显得最为明显，即在蓝色和绿色范围内，因此该波长范围在所有常用的自体荧光图像中，主要对组织的颜色 and 亮度及由此的组织显像起决定性的作用。在该光谱范围的红光区域

30

内，荧光变弱，因此该光谱范围在自体荧光图像中对组织的显型影响很小，这些曲线相互靠得很近。

5 定量上，在用紫外波长激发时（见图 1 至 3），在荧光极大值范围内，健康组织的光谱强度极大值只是初始和早期恶性组织光谱强度极大值的 2 至 3 倍，而在用可见光激发组织时，在相应的激发范围内，又在荧光极大值范围内，其倍数可增至 10（见图 5 至图 11）。

与此相应的是，在自体荧光图像中，当荧光激发波长在紫外范围时，亮度的区别及由此的初始和早期恶性组织相对于健康组织的灵敏度不是最佳的，相反用可见光激发有明显的改善。

10 当然，对于大多数激发波长，不仅在紫外范围内，而且在可见光范围内，相对于健康组织，发炎和变形组织的光谱荧光强度同发育异常和原位癌的光谱荧光强度几乎一样地小（首先，见图 2、3、4、6、7、9 和 11）。与此相应，在自体荧光图像中，用这些激发波长光激发时，相对于健康组织，无恶性组织异变同初始和早期恶性组织异变暗度近似，因此在自体荧光图像中，
15 无恶性组织异变同初始和早期恶性组织异变实际上不可能被区分。

采用所述激发波长的结果是，初始和早期恶性损伤相对于无恶性组织异变有很差的区分特性。对于实际诊断这意味着必须对无恶性组织异变的位置处进行活组织检查，这是因为，该无恶性组织异变相对健康组织在自体荧光图像中同初始和早期恶性损伤暗度近似，因此实际上不能将其区别开；只有
20 在病理学者对活组织检查的材料情况研究后，才可给出确切的组织状态。

相关的例外情况是，激发波长在 405nm 和 450nm 范围内（见图 5 和 8）。特别是在采用波长在 405nm 范围的光激发时，无恶性组织异变的光谱荧光强度明显地区别于初始和早期恶性组织异变的光谱荧光强度。

25 定量上，在光发射的极大值处，即波长为 500nm 附近，一方面，变形和发炎组织的光谱荧光强度比发育异常和原位癌的荧光强度大 8 倍。另一方面，无恶性组织异变的光谱荧光强度只比那些健康组织的荧光强度小大约 20%，并由此和后者相当。

对于实际诊断这意味着，采用荧光激发的波长在 405nm 范围的自体荧光图像中，初始和早期恶性损伤不仅能同健康组织而且还能从无恶性组织异变
30 中显著地表现出来。因此，对于无恶性组织异变不再需要进行活组织检查，

以供病理学者得出最后的清楚结论，即是否要按初始和早期恶性组织进行处理。无恶性组织异变几乎不再可能同初始和早期恶性损伤相混淆。

对于初始和早期恶性损伤，采用 405nm 波长范围的光进行荧光激发，导致出色的灵敏度和区分特性。无恶性组织异变在自体荧光图像中显示的实际
5 上同健康组织的一样。在采用 450nm 范围荧光激发波长的光激发时，人们发现有雷同的结果，只是在这种情况下表现出来的强度稍弱（见图 8）。

将上述两个荧光激发光的波长范围尽量增宽，比如，采用宽带光源并借助光学滤光片技术，以达到提高自体荧光图像的亮度，但这样会损害区分特性，这是因为采用相应于图 4 和 6 或图 7 和 9 的临近的荧光激发波长范围的光
10 激发时，无恶性的同初始和早期恶性组织异变的光谱荧光强度曲线彼此之间是非常类似的。

解决本发明任务的设备在权利要求 1 中给出，该设备进一步有益的构造，在后面的权利要求中给出。

在本发明的设备中，在 DAFE 工作模式中的第一个系统模式中设有一个
15 光源，该光源或者是只提供，或者是大部分提供位于 405nm 附近的窄波长带的光。按照上面的描述，在生成的自体荧光图像中，对于初始和早期恶性损伤有显著的灵敏度和区分特性。

该系统可借助按键，语言控制和/或脚踏开关控制快速简便地在 DAFE 和 DWLE 之间实现转换。

为了使强度较弱的自体荧光图像清晰可见，在成像光路中，也就是在组织
20 和探测器之间，安置了一个光学截止滤光片，该滤光片将截止在 DAFE 模式中使用的光源和组织上返回的辐射的所有的或者至少是大部分的光。在该系统中使用了一个录像内窥镜，出于技术结构的原因，该截止滤光片是固定地装在成像光路中的，即不可能进出运动。因此在转换到 DWLE 模式后，该
25 滤光片仍然在成像光线的光路中。所以另一方面该截止滤光片应投射具有尽量宽的可见光的光谱带，这是为了在 DWLE 工作模式中通过探测到几乎所有可见光的光谱范围，而能够生成一个具有显著彩色组织区分的最理想的彩色图像。

在这方面，405nm 附近的荧光激发带还有一个优点，因为其正好位在可
30 见光的短波带上，也就是人眼在该处的感觉灵敏度已经几乎可以忽略。如果

该光学截止滤光片只是这样规定，即该滤光片的传输频带直接连接到 405nm 附近的激发滤光片的传输频带，并继续延伸整个可见光谱范围，那么这样在转换到 DWLE 模式后，能促进几乎无限制地获得彩色重现。

如上所述，从图 5 还可以明显地看到，在 405nm 附近的波长激发时，健康的和变形及发炎组织的光谱荧光强度曲线与发育异常的和原位癌的光谱荧光强度曲线相比彼此非常相似。这对于实际诊断和应用者这意味着，在自体荧光图像中，变形和发炎组织实际上不能从健康组织中被区别出来：两种组织形态相对于初始和早期恶性形态呈现基本相同的亮度。对于特定的应用，特别是能够将变形组织从健康组织中区别出来还是有用的。比如，为此可以这样考虑，即可对具有组织变形的病人进行化学预防治疗。

一第二系统模式示出了对上述第一系统模式的发展，其中该第一系统模式只具有一个自体荧光方式作为诊断自体荧光内窥镜检查的第一种形式，DAFE 或 DAFE I，在该第二系统模式中为一附加的第二自体荧光模式提供了一个第二激发带，作为诊断自体荧光内窥镜检查的第二种形式 DAFE II。

为了保持上述在进行 DWLE 时，几乎可无限制地获得彩色重现的优点，然而尽管在成像光路中安装有不可移动的固定光学滤光片，该第二荧光激发带也位于 395nm 附近的波长范围内。该光学截止滤光片的传输频带的光谱范围可以保持在可见光范围内，使几乎所有可见光范围的光谱成分能被检测单元接收到，满足最佳白光图像的先决条件。

另一方面，采用 395nm 附近的波长激发时（见图 4），相对于健康组织的强度，变形和发炎组织的光谱荧光强度同初始和早期恶性组织的光谱荧光强度几乎一致。对于实际诊断及应用者这意味着，在自体荧光图像中，一方面的变形和发炎组织和另一方面的发育异常及原位癌通过其减小的亮度可明显地从健康组织中显露出来，但是所有的组织异变呈现出同样的暗度，就此而言组织异变彼此之间几乎无法区分。

对此，也就是说，在上述的形式中，在有较好的区分特性的同时，还具有好的灵敏度，在两个不同的自体荧光工作模式中的两个不同的精确指定的荧光激发光带的联合或先后顺序使用，即 DAFE 或 DAFE I 和 DAFE II，其具有的优越性为：采用 DAFE II，也就是用 395nm 附近波长带的光进行荧光激发，所有的组织异变，即变形组织、发炎组织、发育异常和原位癌等可被

发现和定位。所有的组织异变在使用 DAFE II 的自体荧光图像中，通过微弱的荧光强度和由此引起的变暗的图像，从周围的发亮的健康组织显现出来。最后如果转换到另一工作模式 DAFE I，那么在自体荧光图像中，无恶性组织异变同健康组织几乎一样亮，而初始和早期恶性损伤继续显示为暗。

- 5 初始和早期恶性组织异变在两个自体荧光模式中呈暗色，而无恶性组织异变在从 DAFE II 转换为 DAFE I 时，由暗变亮。最后为了能使组织变形从发炎组织中区别出来，必须转换到 DWLE 的工作模式：其间组织变形几乎不能同健康组织相区分，但发炎组织呈现为红色。

10 如果白光图像的最小彩色损失可以被接受，那么在 DAFE II 的激发带也能够能够在可见光范围内，直接连接 DAFE I 的激发带，并由此位于 420nm 附近的范围。但是在图像光路中的光学截止滤光片的透过范围必须做相应于该激发带的转移变更：这时 DAFE II 的激发滤光片的长波光谱边缘构成了对于该光学截止滤光片上升的光谱边缘的界限，相应的结果是，该截止滤光片的透过范围在可见光范围内变窄。

15

附图说明

下面结合附图所描述的实施例，对本发明的设备的有益特征做进一步说明。

20 图 1 至 11 示出了在使用不同的激发波长时，经过健康组织的荧光极大值归一化后的各种不同组织状态的人类支气管组织的典型光谱荧光强度；

图 12 示意性地示出了本发明的诊断设备的结构图；

图 13 示出了光源的光学单元的第一个可行实施方式；

图 14 示意性地示出了在 DAFE I 中，荧光激发滤光片的光谱透过率 T 相对于以纳米 nm 为单位的波长 W 的一个可行实施方式；

25 图 15 示意性地示出了按照在图 14 中的荧光激发滤光片确定的截止滤光片的光谱透过率 T 相对于以纳米 nm 为单位的波长的一个可行实施方式；

图 16 示出了人类眼睛的光谱亮度灵敏度 V 与以纳米 nm 为单位的波长 W 的关系；

30 图 17 示意性地示出了在 DAFE II 中，荧光激发滤光片的光谱透过率 T 相对于以纳米 nm 为单位的波长 W 的第一个可行实施方式；

图 18 示意性地示出了在 DAFE II 中, 荧光激发滤光片的光谱透过率 T 相对于以纳米 nm 为单位的波长 W 的第二个可行实施方式;

图 19 示意性地示出了按照在图 18 的 DAFE II 中的荧光激发滤光片确定的截止滤光片的光谱透过率相对于以纳米 nm 为单位的波长 W 的一可行实施方式;

图 20 示出了光源的光学单元的第二个可行实施方式, 以及

图 21 示出了图 20 的具有可选择使用的第二自体荧光模式 DAFE II 的光源的光学单元的第二个可行实施方式。

10 具体实施方式

图 1 至图 11 示出了在采用不同激发波长时对于不同组织状态的人类支气管组织的典型荧光光谱强度。在上面已经给出了所述图形的详细解释。

图 12 示意性地示出了, 即以方框图的形式示出了用于配合诊断的白光内窥镜检查 DWLE、诊断的自体荧光内窥镜检查 DAFE 或 DAFE I 以及可选择使用的诊断的自体荧光内窥镜 DAFE II 的设备结构。

用于组织 1 的成像诊断设备包括有一个光源 2, 该光源 2 提供在 DWLE 工作模式中用于照明的白光, 以及提供在 DAFE I 和 DAFE II 的工作模式中, 用于通过光导 3 照射到组织 1 上的各荧光激发形式的不同的光束。该光导 3 可以由单个光纤, 一个光纤束或者一个液体光导或者由这些元件的组合构成。

不仅在 DWLE 中通过返回的光形成的图像, 而且在 DAFE I 和 DAFE II 中产生的荧光图像, 都是通过图像传输单元 4 传送给图像接收单元 5, 在图像接收单元 5 中, 光学信号被转换成电信号。该电信号进一步被引导到图像处理单元 6, 在这里对电信号进行预处理, 目的是, 比如在监视器 7 上生成一个图像。同样也可以借助录像机或其它录像技术设备来显示。可以想象的是也可以用内窥镜直接观察, 此时通过目测取代图像接收单元 5、图像处理单元 6 和监视器 7。在图像传输单元 4 的区域中, 安装有光学截止滤光片。该滤光片在图 12 中未示出。

如果用录像内窥镜, 即所谓的芯片内窥镜 (Chipendoskop) 来成像, 要在内窥镜自身装上视频芯片 (Videochip), 然后图像传输单元 4 基本上涉及

一个物镜，图像接收单元 5 涉及录像内窥镜的传感器系统。图像处理单元 6 在此提供了附属的控制器。不仅是在芯片内窥镜中而且在控制器中对 DWLE 可无限制使用这些元件。

相反如果使用照相机，这时图像传输单元 4 由一个内窥镜物镜，一个接
5 在该内窥镜物镜上的图像光纤束或者一个透镜或棒透镜系统
(Stablinsensystem) 构成，内窥镜的两部分是由一内窥镜目镜及一照相机物
镜组成。上述元件将图像从组织 1 传输到图像接收单元 5。该图像接收单元
5 是由照相机头部的传感器系统构成。图像处理单元 6 涉及照相机的驱动器。
该照相机还是可不受限制地用于 DWLE 的器具。其甚至可以是传统的医用照
10 相机。

图 13 示出了在图 12 中的光源 2 的光学单元的第一个可行实施方式。该
第一个可行实施方式的特征在于，只使用一个发光器材 8，该发光器材 8 涉
及一个非相干的、在可见光光谱范围内的宽带放射灯。如果一个短弧灯被用
做产生理想的白光辐射的发光器材，比如一个氙灯、一个具有相应气体混合
15 物的混合气体灯或者一个带有部分汞的灯，发光器材发出的光由光束耦合器
很好地耦合进与图 12 中的光导 3 对应的光导 9 中。可选择地是，钨丝卤素
灯也可以用做发光器材。

在图 13 所示的实施例中使用了一个抛物镜面灯 (Parabolspiegellampe)，
该灯发出一平行光束。在光路中固定有的滤光片 10 截止发光器材 8 的红外
20 光部分，而继续传播发光器材 8 的紫外光部分，光导 9 位于透镜 11 的焦点
处，发光器材 8 的被过滤后的光束被耦合到光导 9 中。

当工作模式转换到 DAFE 或 DAFE I 时，荧光激发滤光片 12 被回转进
入发光器材 8 的平行光束中。例如该旋转进入可以通过一个脚踏开关或在光
源的前面操纵板 (Bedienfront) 上的按键，或者通过语言控制实现。该元件
25 与一控制单元连接，该控制单元可控制滤光片回转机构并在光源中设置。该
滤光片 12 的回转运动所用的元件在图 13 中未示出。在转换到 DWLE 的工作
模式时，荧光激发滤光片 12 将从光路中回转出来，该过程以与回转进入相
同的方式实现。

图 14 示意性地示出了在 DAFE 或 DAFE I 中荧光激发滤光片 12 相对于
30 以纳米 nm 为单位的波长 W 的光谱透过率 T 的一可行实施方式。依据上面的

阐述，鉴于初始和早期恶性损伤相对于健康组织有好的灵敏度，结合初始和早期恶性损伤相对于无恶性组织异变有很好的区分特性，采用包括 405nm 的波长的窄光谱范围的光束进行荧光激发。该滤光片至少具有下面的特性，荧光激发光束的大部分应在宽度不大于 20nm 并且至少包括 405nm±5nm 的波长的一波长带内。为实现一个好的激发，荧光激发滤光片 12 在其传输频带内具有至少 50 % 的透过率。为了不用再附加提高图像亮度的元件，如图像增强器等类似物，就能通过一个强大的荧光激发得到具有足够亮度的自体荧光图像。因此在理想的情况下，该透过率应当能达到约 100 %。而在该 405nm 附近的窄传输频带之外的几乎整个范围的透过率为 0%。

10 然而，若在自体荧光图像中还出现了一个附加的颜色（Farbpreferenz），这是由于从组织上反射回来的光形成的图像补充地叠加在荧光图像上，正如上面所述，荧光激发滤光片的透过率在相应的一个或多个波长范围内，从而在组织表面反射回来的被检波的光不为零。

图 15 示意性地示出了图 14 的荧光激发滤光片确定的光学截止滤光片的光谱透过率 T 相对于以纳米 nm 为单位的波长 W 的一个可行实施方式，该光学截止滤光片位于系统的成像光路中，并且位在检测单元的前面。相对于上述实施形式，该滤光片的光谱透过特性是按滤光片 12 确定的，该滤光片 12 的透射过程已在图 14 中示意性地示出：在荧光激发滤光片 12 的 405nm 附近的传输频带范围内，截止滤光片的透过率接近零。但是在直接连接的长波可见光光谱范围内，该透过率约为 50 % 以上，理想情况应接近 100 %。这就是说，截止滤光片的上升的边缘可以位于 420nm 附近的范围。由此从图 16 的曲线的形状可明显地看出，在该波长范围内人眼的光谱的亮度灵敏度 V 总是在最外面很微小。该结果再一次表明，采用上述方法，在转换到 DWLE 模式后，可以不用将截止滤光片回转出图像光路，就可以探测到所有人眼彩色敏感的光谱波长范围的光。因此本发明的设备可以给出最佳的彩色重现。

25 据上所述，在本发明设备的第二个系统中，有一个可选择的可能性，即可以用第二光谱带的光束来激发组织，以在第二自体荧光工作模式 DAFE II 中能够区别无恶性组织异变和健康组织，并且根据上述实施方式，同另外两个工作模式相联合，便能够将变形组织定位。在图 13 中描述的光源 2 的光学单元的 30 第一个实施方式是受限于单个发光器材 8 的，并且是通过将第二个

光学滤光片 13 回转进入发光器材 8 实现的。

图 17 示意性地示出了，在 DAFE II 中的荧光激发滤光片的光谱透过率 T 相对于以纳米 nm 为单位的波长 W 的可行实施方式。根据该示意性的描述及上面的解释，对于光学带通滤光片的荧光激发传输频带，在理想情况下，应限制在波长 395nm 附近的一个窄范围内。该荧光激发光束的大部分至少应在小于 30nm 的波长宽度内，其至少包括 395nm±5nm 的波长，并且大部分光束应限定在波长小于 400nm 的范围内。

因此，一方面，按照图 3，能很好地区分无恶性组织异变和健康组织，另一方面，按照上面的及在图 15 中的示意性的描述，在 DWLE 中，就彩色重现而言仍要保留图像光路中的光学截止滤光片的合适透过特性。

按图 6 和图 7，在 DAFE II 中，考虑到应能很好地区分健康组织和无恶性组织异变，光学滤光片的透过带也在可见光范围内与 DAFE I 中的连接。当然，这时必须变更截止滤光片的透过特性，也就是在该情况下，光谱边缘向长波方向偏移，使得 DAFE II 的截止滤光片和光学滤光片的传输频带实际上没有任何重叠。为了不显著地影响在 DWLE 中的彩色重现，截止滤光片的光谱边缘应当总是位于人眼的光谱亮度灵敏度 V 较小的地方，比如，最大到 475nm，理想情况下应在一个较小数值的波长上。

对于 DAFE II，荧光激发滤光片的输送频带应这样限定，激发光束的大部分应来自宽度小于 35nm 的波长带，该滤光片的长波边缘，位于最高波长为 445nm 处。为了更好地区别组织和在 DWLE 中有最佳效果的彩色重现，在 DAFE II 中，透过范围尽量选在靠近 420nm 附近。即在图像光路中，截止滤光片的光谱边缘相应地可以向可见光的短波边缘偏移。

图 18 示意性地示出了在 DAFE II 中，荧光激发滤光片的光谱透过率 T 相对于以纳米 nm 为单位的波长 W 的第二个可行实施方式，其特征是，输送频带限定在 420nm 附近的窄范围内。

图 19 示意性地示出了图 14 的截止滤光片的一变形形式的光谱透过率 T 的可行实施方式，在 DAFE II 的荧光激发滤光片的第二个可行实施方式中，该荧光激发滤光片的透过特性已在图 18 中示出。该实施方式的特征在于，透过范围直接连接到图 18 限定的滤光片的窄透过范围，即大约位于 435nm 范围的光谱边缘。

图 20 示出了光源 2 的光学单元的第二个可行实施方式，其特征是，光源 2 由两个发光器材组成。光学单元的该第二个可行实施方式的基本结构与图 13 的结构相同，即由发光器材 8、光导 9、滤光片 10 和透镜 11 组成，因此这里不再说明。在该实施方式中，用于 DAFE 或 DAFE I 的荧光激发的光束不是通过从宽带发光器材 8 发射的光的光学滤光片实现的。

在发光器材 8 的光路中回转入和回转出的滤光片 12（图 13）的位置上，设置一个在光路中同发光器材 8 的光轴成 45° 角的被镀层的玻璃片 14。该镀层的特性是，反射以与玻璃片上表面法向方向成 45° 角入射的波长小于 $415\text{nm} \pm 5\text{nm}$ 的光，即还包含一小部分可见光，而传送与玻璃片上表面法向成 45° 角入射的波长大于 $415\text{nm} \pm 5\text{nm}$ 的光。在图 20 中的发光器材 15 中，该光源这样布置，即其经准直后的光束同发光器材 8 准直后的光束成 90° 角，其为一个相对于宽带发光器材 8 发射在 405nm 范围的较高光束部分的光源，比如一个造成波长在 405nm 的强辐射及波长在 508nm 的微小辐射的水银浓度相对高的气体放电灯，一个在 405nm 范围辐射的发光二极管或发光二极管阵列，或者在 405nm 范围辐射的一个激光、激光二极管或激光二极管阵列。

图 20 的光学单元的第二个可行实施方式相对于图 13 的光学单元的第一个可行实施方式的优点是，在 405nm 附近的窄光谱范围内，相对于如发光器材 8 提供的宽带白光光源，通过使用恰好在该光谱范围内具有光辐射集中形式的光源，相对减少了发光器材的功率吸收和热量产生而具有相对较强的光束强度。该优点具有的重要作用是，没有附加的亮度增强措施就可产生足够亮度的自体荧光图。

与发光器材 15 的实施方式相关，一个光学带通滤光片 16 位于光源 2 的第二个光路中，该带通滤光片的透过范围基本上限制在 405nm 的光谱范围。比如采用含部分汞的气体放电灯作为第二个发光器材 15 时，通过使用该滤光片 16 保证了只有 405nm 和 408nm 的辐射被用来荧光激发，而且只有该波长范围的光束用于生成自体荧光图像，可得到初始和早期恶性损伤相对于健康组织的高灵敏度，以及初始和早期恶性损伤相对于无恶性组织异变的高区分特性。

类似于图 13 的结构所做过的说明的 DWLE 和 DAFE 或 DAFE I 之间的转换过程，是通过一个在图 20 中未示出的中心控制单元作用的，即通过脚

踏开关，或在光源上的按钮，或语言控制来实现。同时该中心控制单元还负责，在 DAFE 或 DAFE I 的工作模式中，光闸 17 从发光器材 15 的光路中转出，光闸 18 转进发光器材 8 的光路中，使得在该模式中，采用发光器材 8 的光不可能照射组织。相反，该中心控制单元还负责，在 DWLE 模式中，光闸 18 从发光器材 8 的光路中被转出，而光闸 17 转进发光器材 15 的光路中，使得在该模式中用发光器材 15 发出的光不可能照射组织。

还是在该光学单元的第二个可行实施方式中，其特征在于，对于 DAFE 或 DAFE I 模式，使用第二个发光器材 15，从而构成了本发明设备的第二个可选择的变形，采用第二个光谱带的光束去激发组织，从而可以在第二个自体荧光模式 DAFE II 中，能够将无恶性组织异变从健康的组织中区别出来，最后，相应于上述实施方式，能够对变形组织定位。该第二个系统变形的可行方式和特别地是第二个自体荧光模式是通过对发光器材 8 提供的宽带光进行了光学过滤实现的，其原则上与上述的第一个实施方式相同。为了能得到和第一个实施方式同样好的灵敏度和区分特性，在第二个实施方式中，对于 DAFE II 的滤光系统的光谱带边缘，应当同在第一个实施方式中一样地进行选择。

图 21 示意性地示出了该结构。其同图 20 的结构在很大程度上相同。不同的是还装了两个平面镜 19 和 20，发光器材 8 在滤光片 14 上被反射的短波长光束，被偏转到垂直于光束的光轴的方向。元件 21 涉及一个镀膜玻璃片。膜层被确定为，比如，具有波长小于 400nm 的光束将被反射。这样就能确保，在采用 DAFE 或 DAFE I 时从发光器材 15 发射出的 405nm 附近的窄带荧光激发光可以透过，这时在 DAFE II 中，395nm 附近的窄带范围的荧光激发光经过滤光片 21 的反射将沿发光器材 8 的光轴传播回来。用于 DAFE II 的光束激发的波长范围，将通过光学滤光片 22 的特性被确定。在各种工作模式间的转换时，可通过未示出的中心控制单元操作相应的光闸 17，23 和 24，可以做到，每次总是只有所需要的光束照射到组织上。

在光源 2 的光学单元的可进一步考虑的实施方式中，用于 DAFE II 的光束可以由第三个发光器材产生和提供。

到此，可以成功地实现一种组织的成像诊断设备，该设备能满足全部的上述要求，特别是，既能满足初始和早期恶性组织异变相对健康组织的较高

灵敏度，又可满足初始和早期恶性组织相对于无恶性组织异变的较高的区分特性。

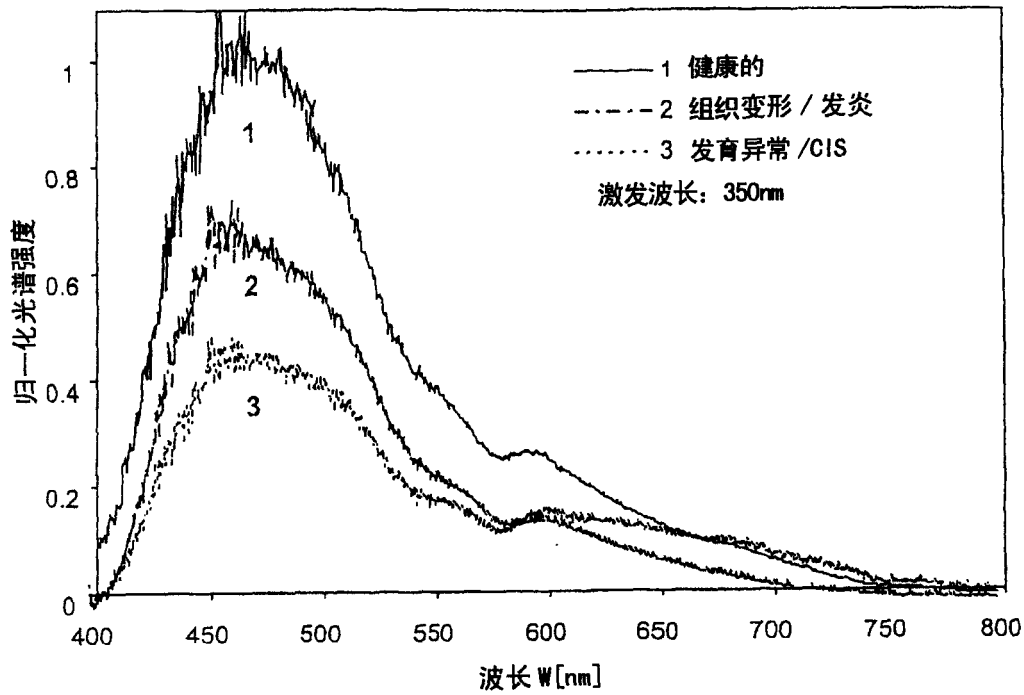


图 1

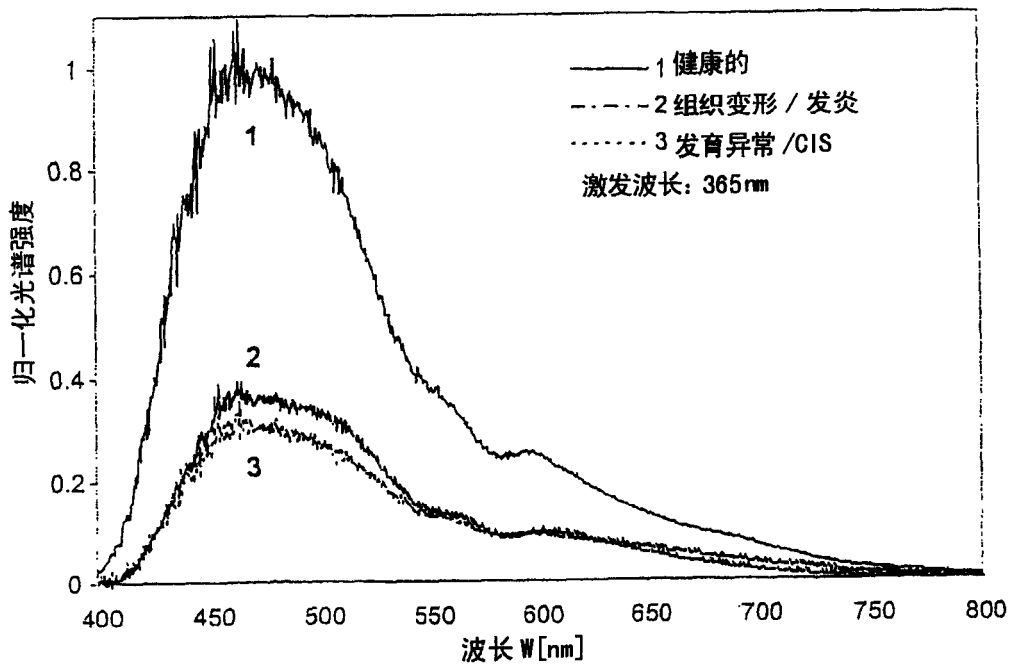


图 2

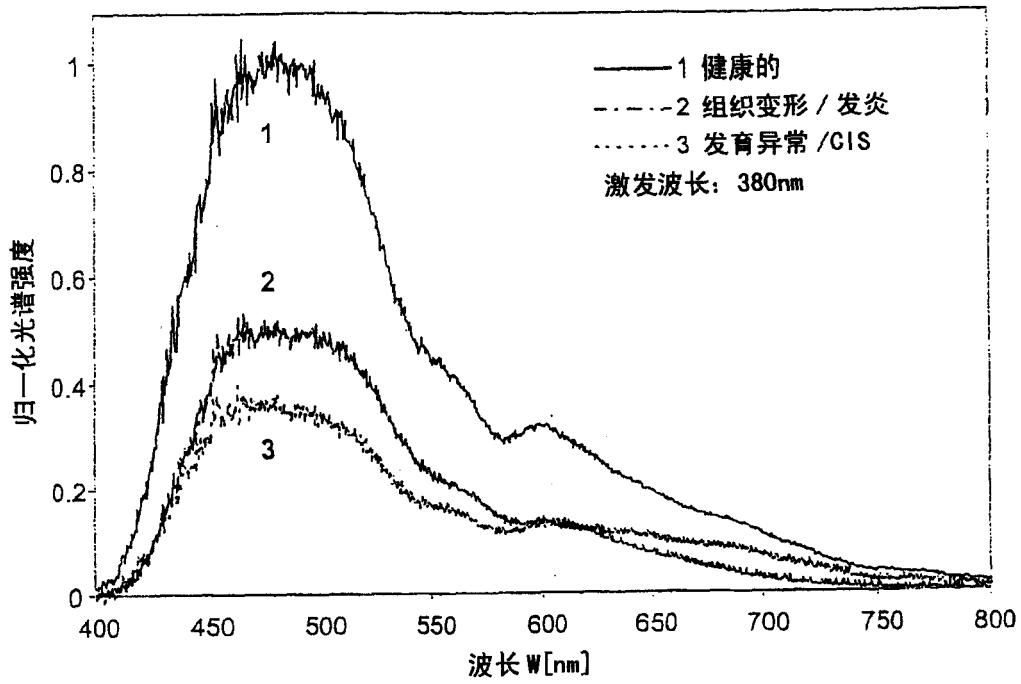


图 3

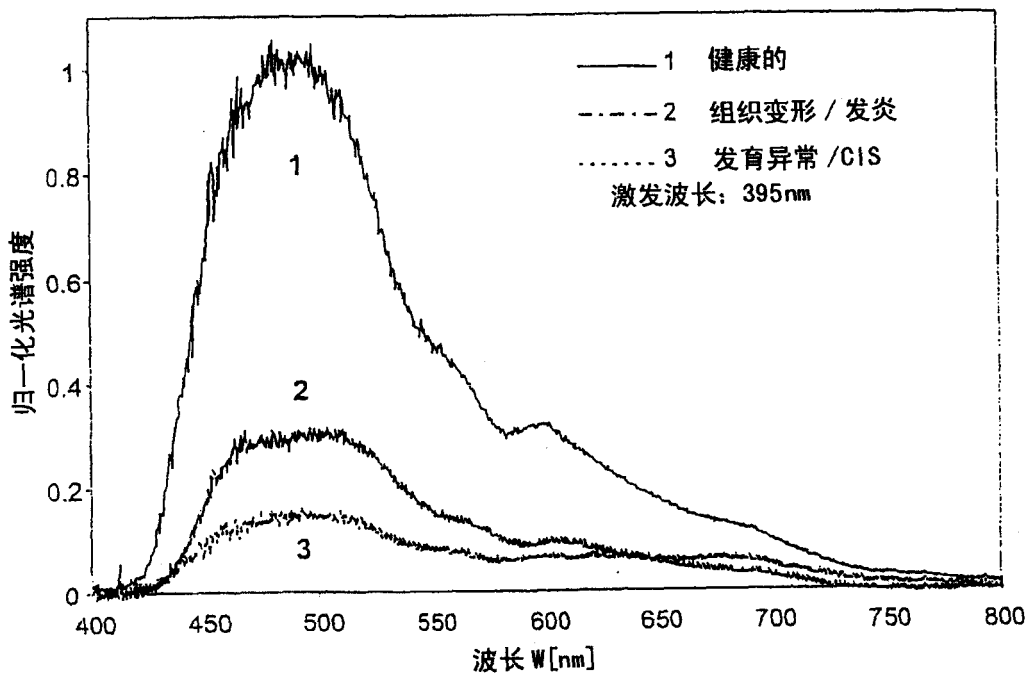


图 4

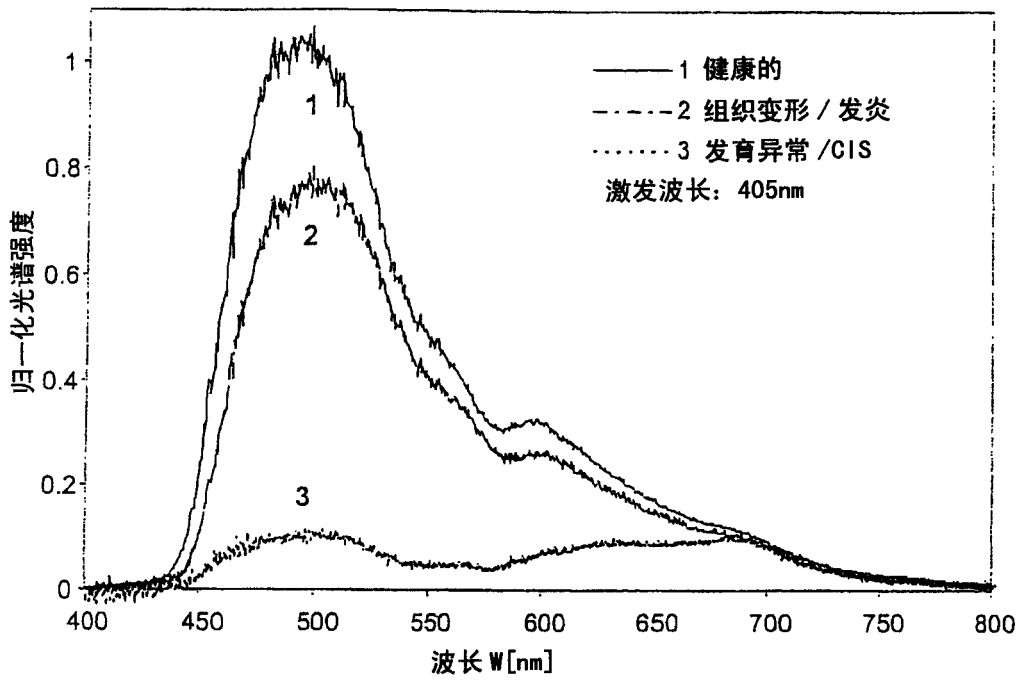


图 5

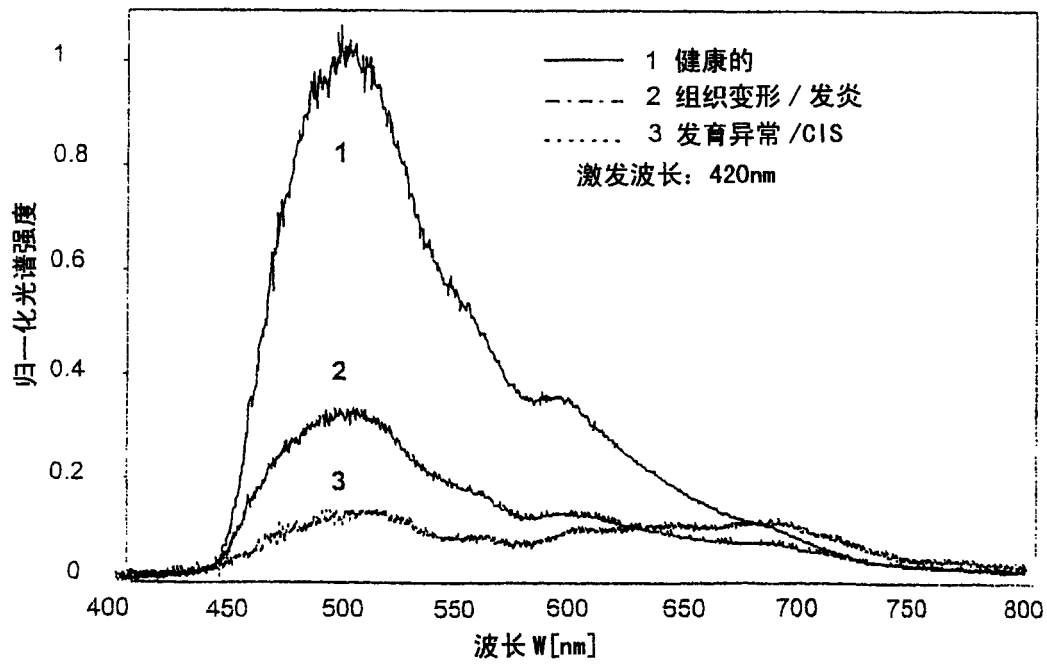


图 6

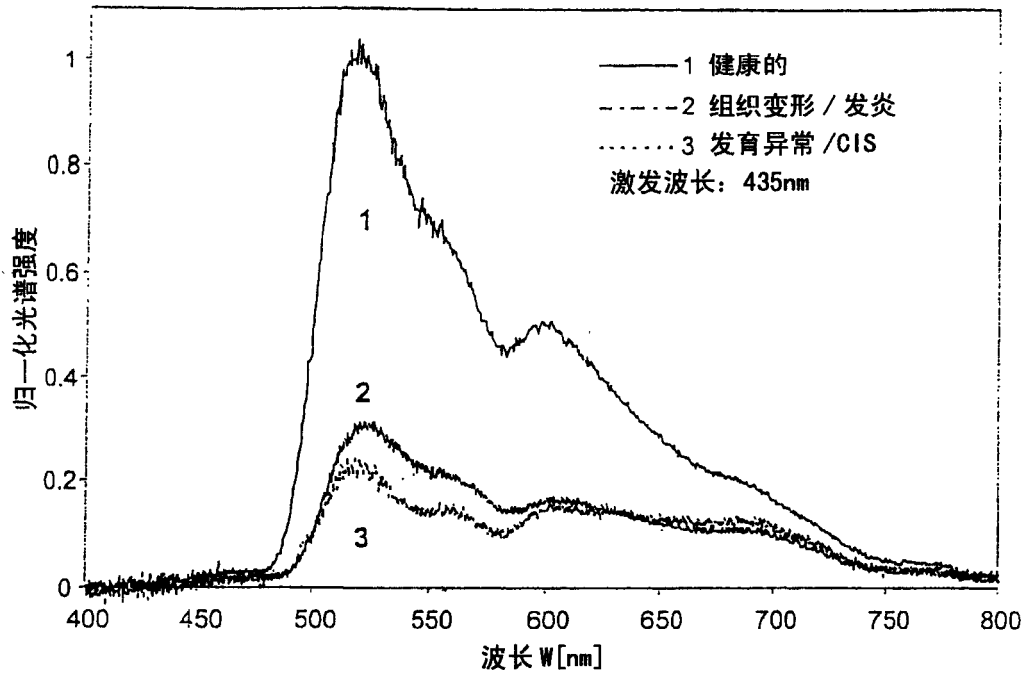


图 7

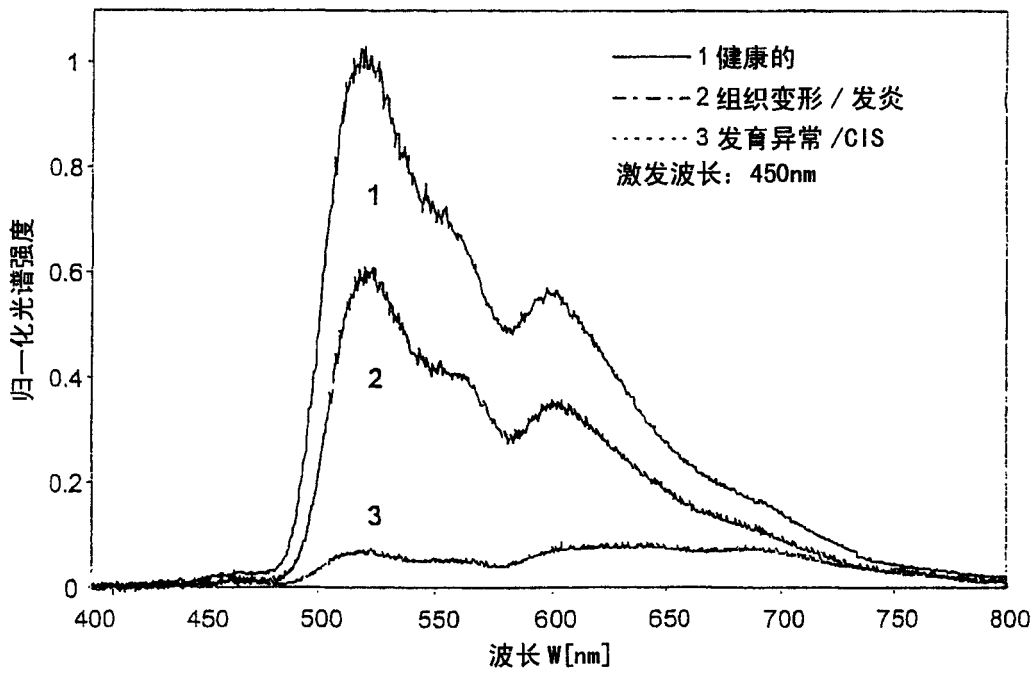


图 8

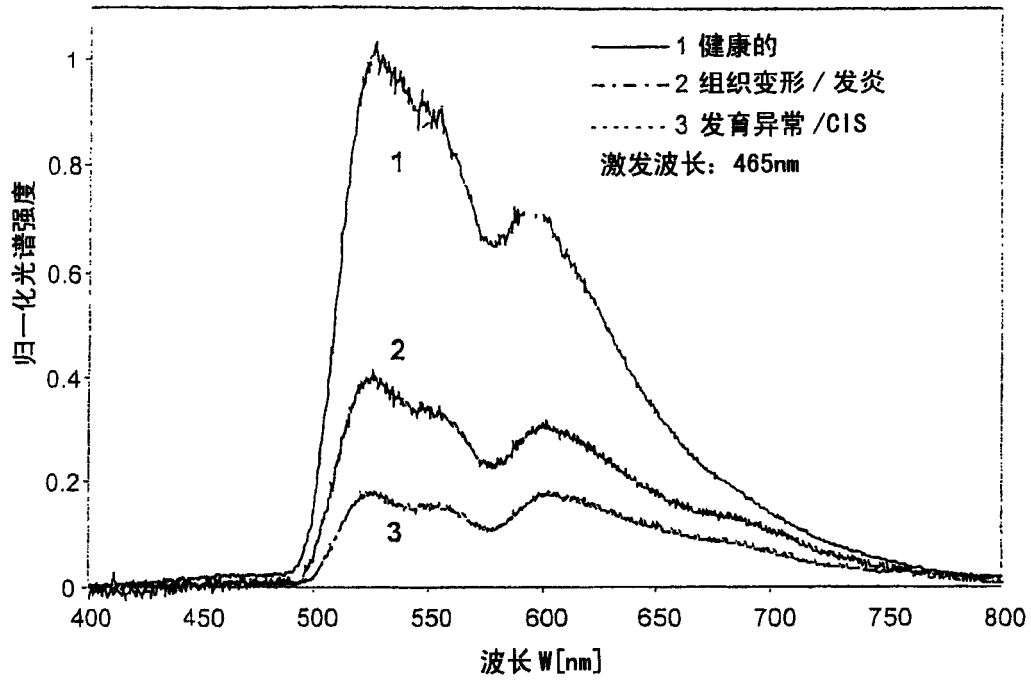


图 9

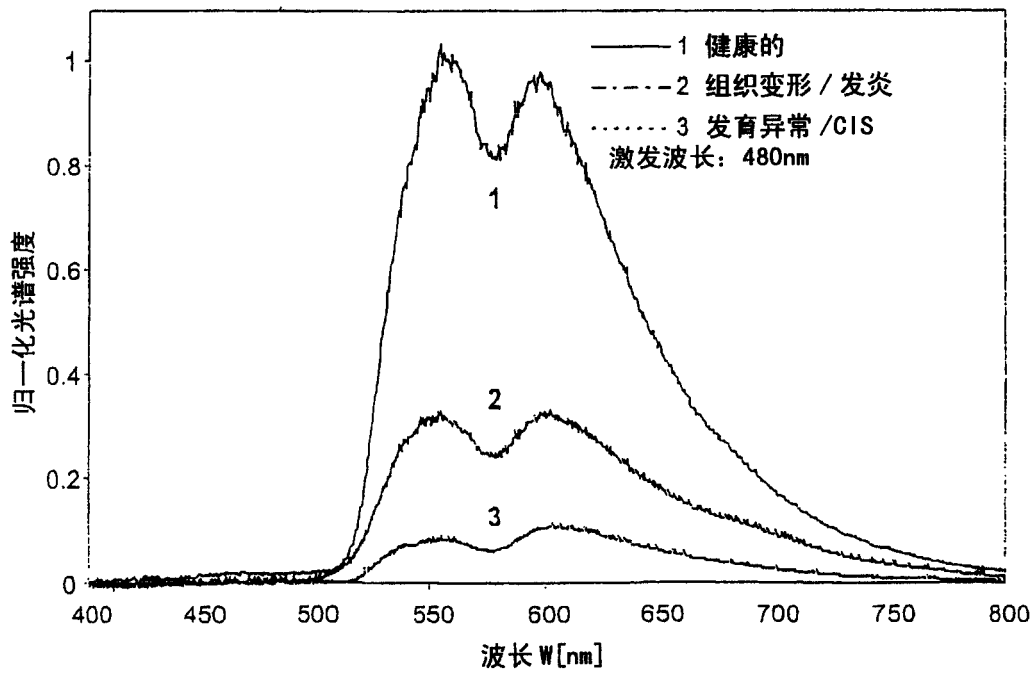


图 10

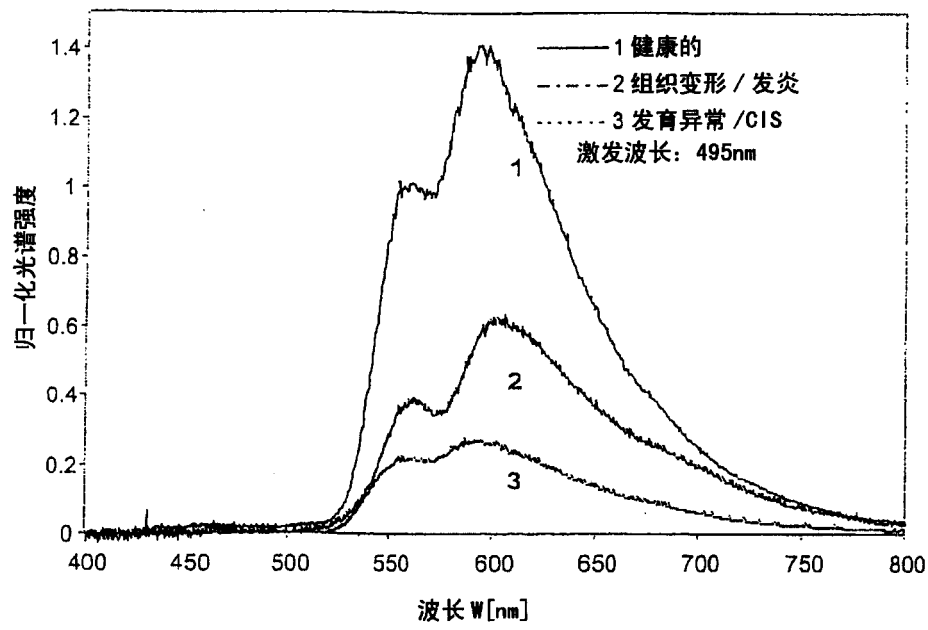


图 11

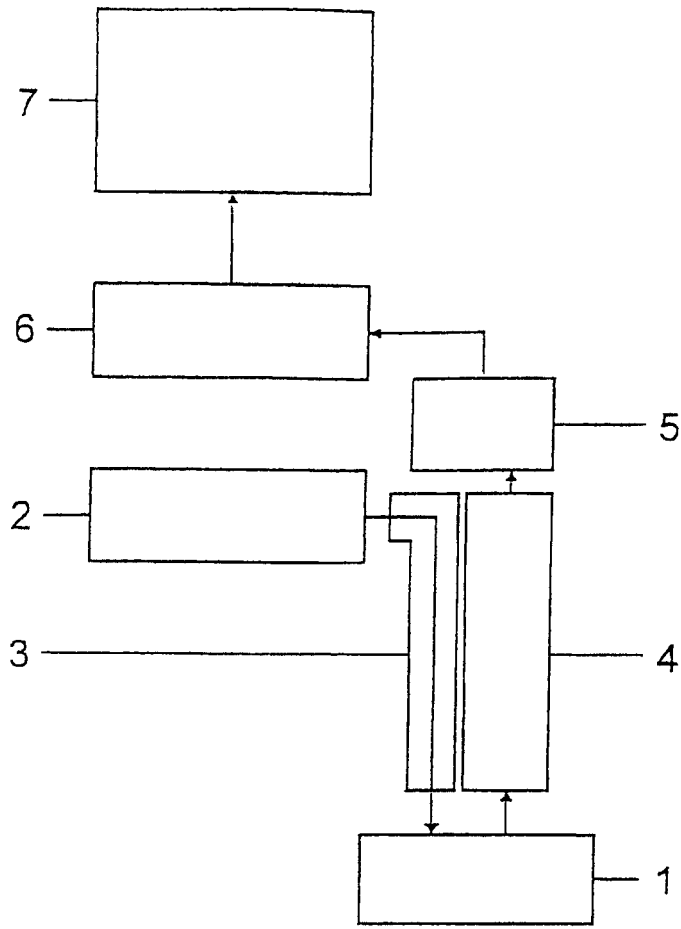


图 12

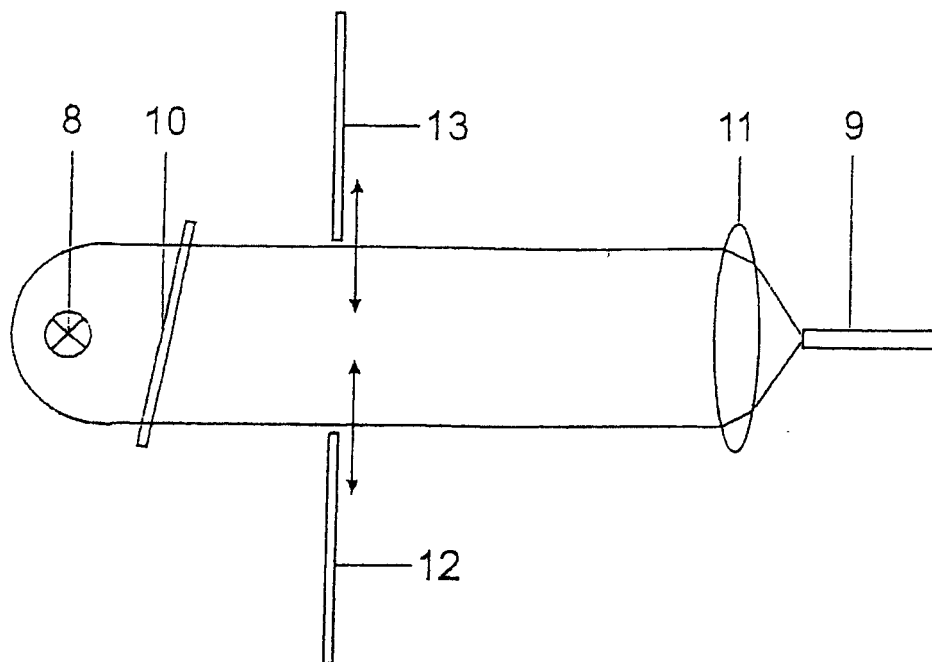


图 13

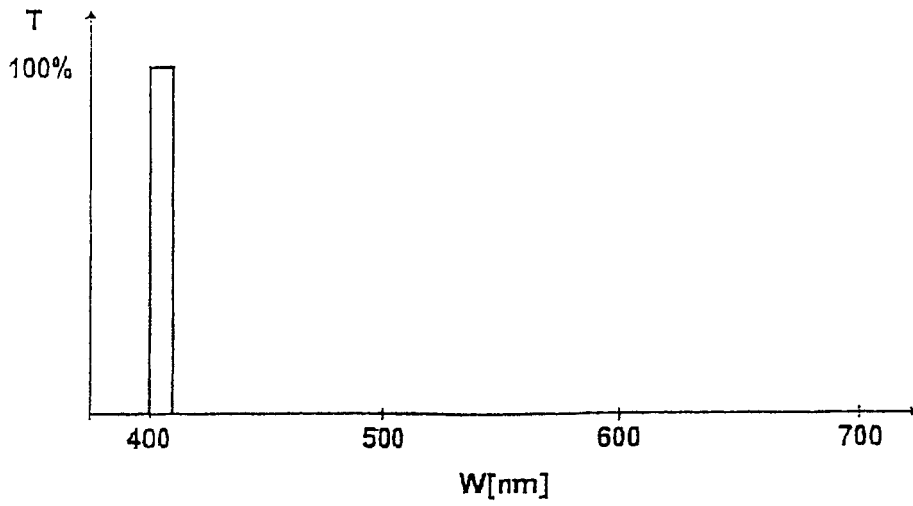


图 14

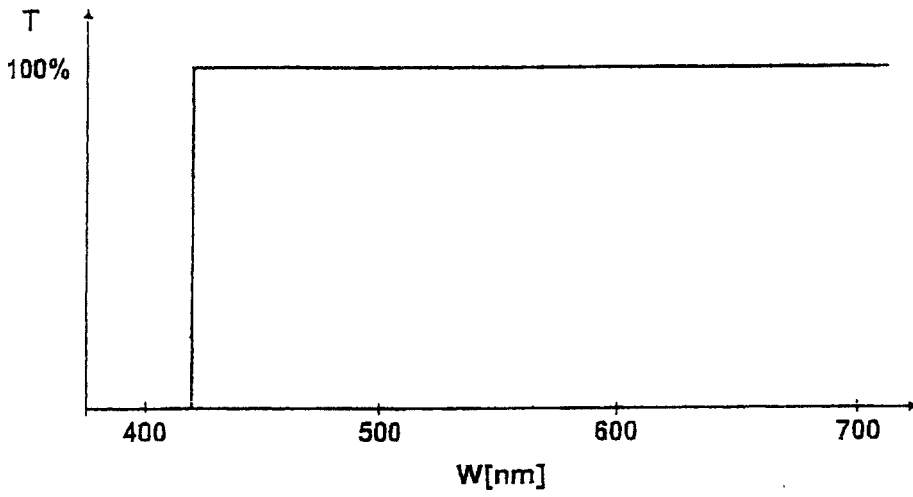


图 15

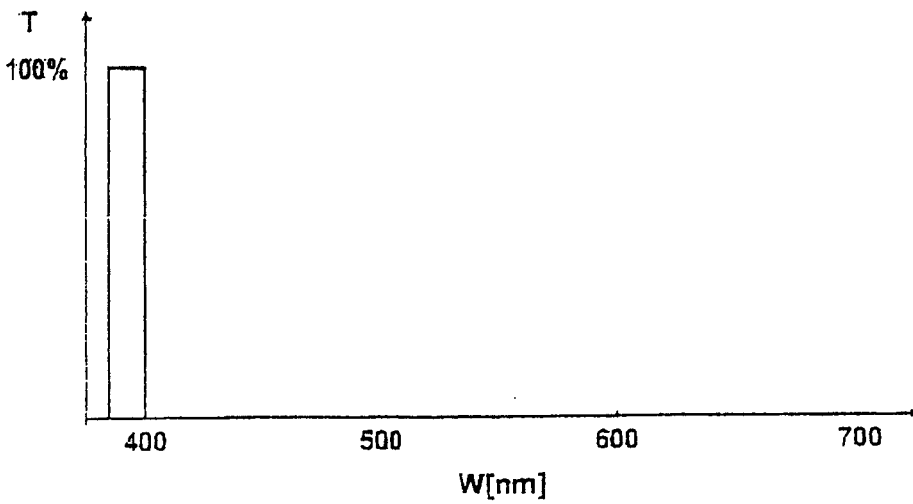


图 17

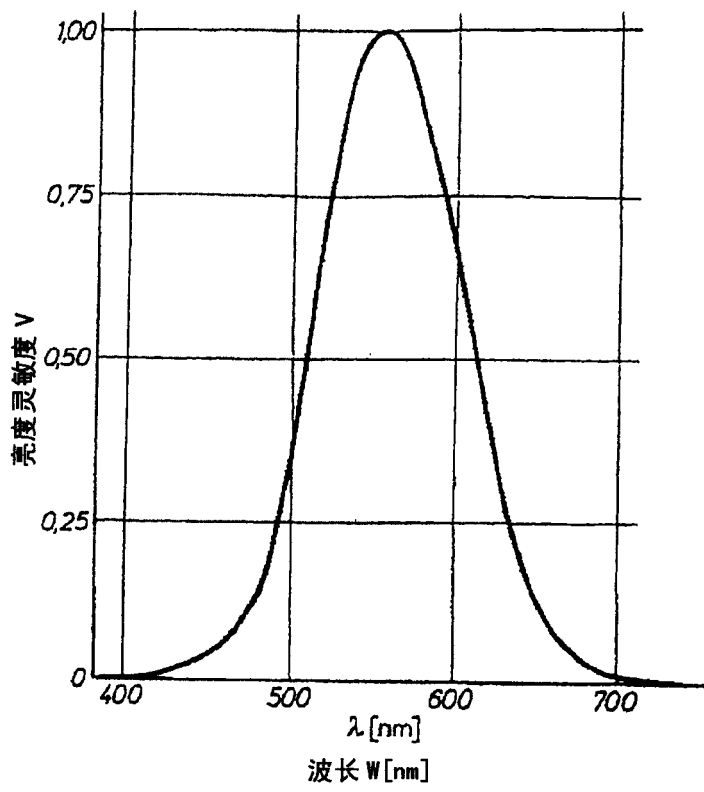


图 16

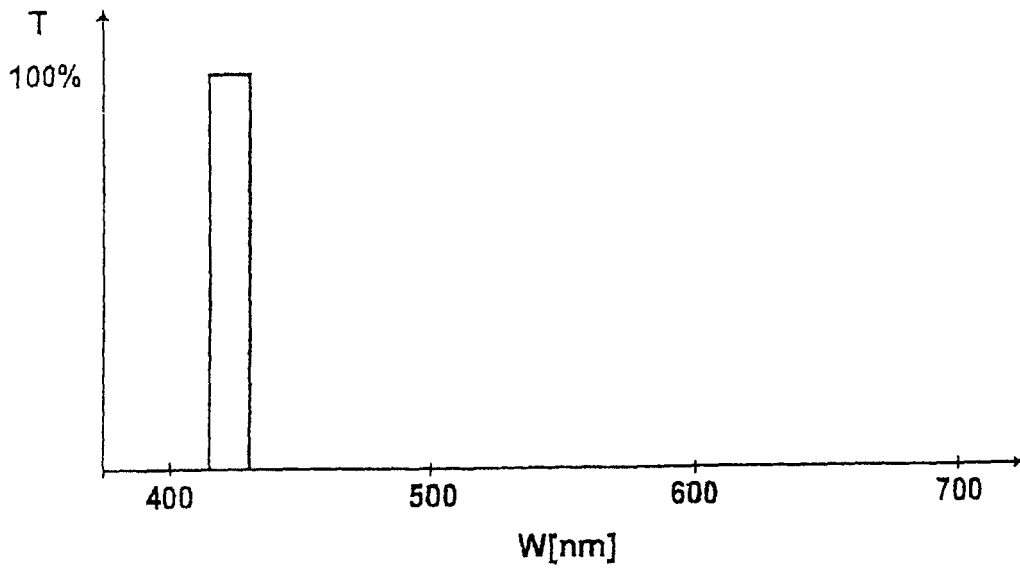


图 18

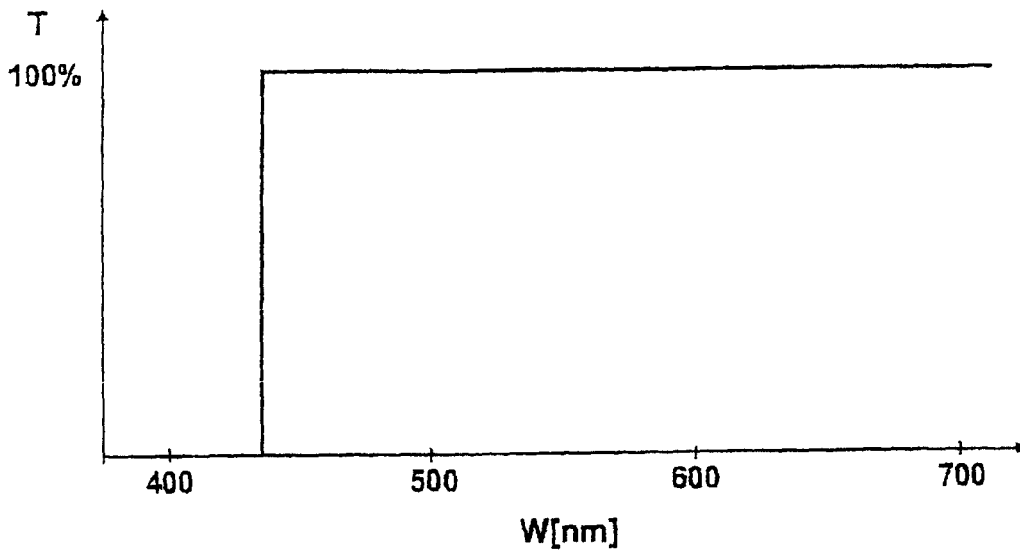


图 19

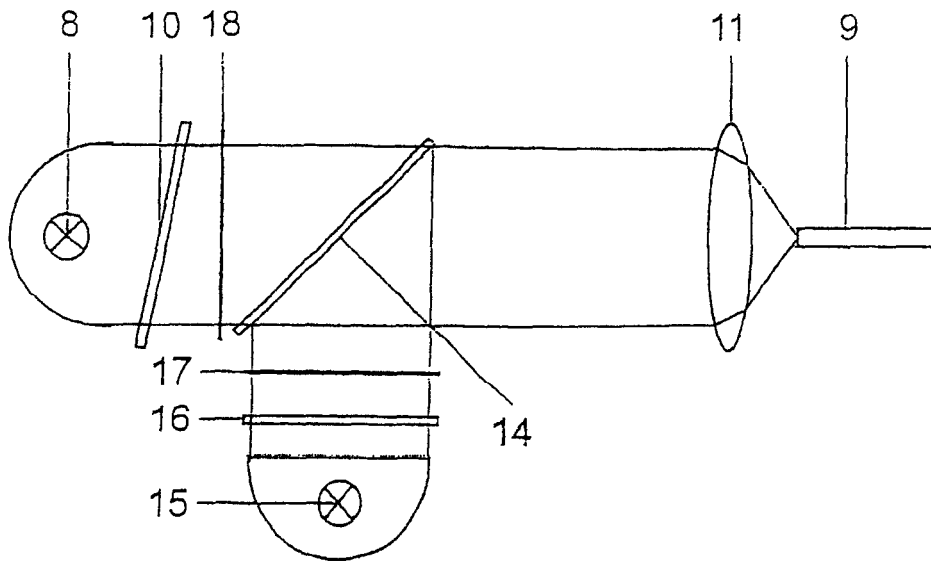


图 20

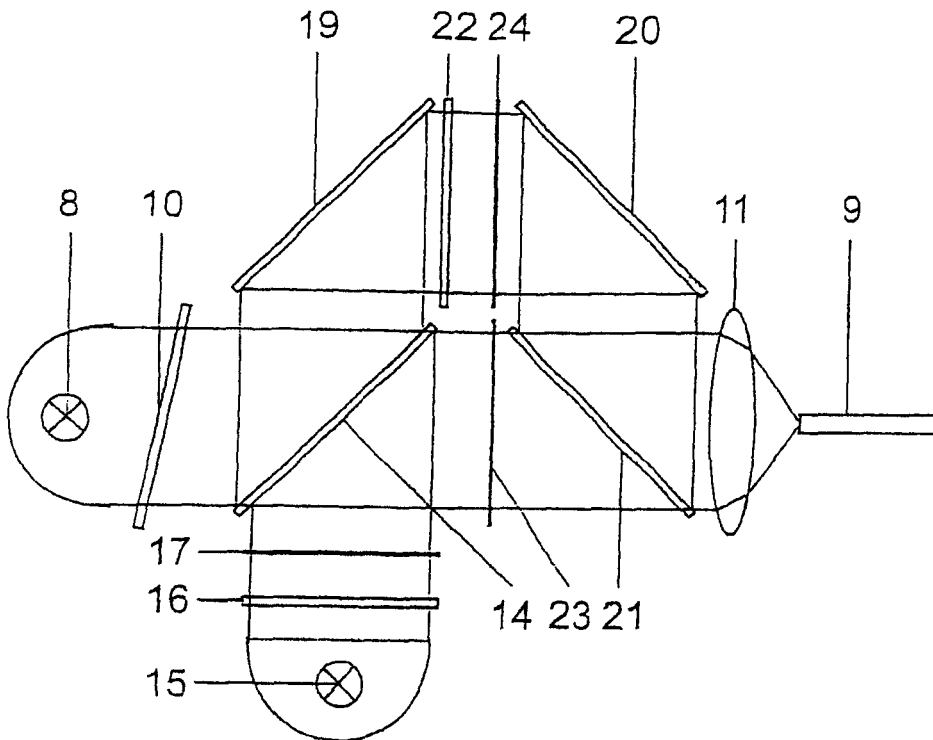


图 21

专利名称(译)	组织的成像诊断设备		
公开(公告)号	CN1520782A	公开(公告)日	2004-08-18
申请号	CN200410005328.9	申请日	2004-01-30
[标]申请(专利权)人(译)	理查德·沃尔夫有限公司		
申请(专利权)人(译)	理查德·沃尔夫有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	理查德·沃尔夫有限公司		
[标]发明人	贝恩德·克劳斯·韦伯 托马斯·戈尔 马丁·多尔特 斯特凡·米勒 菲利普·艾德纳 尼古拉斯·佩雷拉·德尔加多 胡伯特·范登贝格 乔治·瓦格尼尔斯 托马斯·格兰茨曼 塔尼亚·加布雷希特		
发明人	贝恩德·克劳斯·韦伯 托马斯·戈尔 马丁·多尔特 斯特凡·米勒 菲利普·艾德纳 尼古拉斯·佩雷拉·德尔加多 胡伯特·范登贝格 乔治·瓦格尼尔斯 托马斯·格兰茨曼 塔尼亚·加布雷希特		
IPC分类号	G01N21/64 A61B1/00 A61B1/04 A61B1/06 A61B5/00 A61B6/00		
CPC分类号	A61B1/043 A61B5/0071 A61B1/0669 A61B1/00186 A61B1/0638 A61B5/0084 A61B1/0646		
优先权	10305599 2003-02-11 DE		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

用于组织的成像诊断设备，选择地使用至少两个诊断方法，即一用于诊断的白光内窥镜检查的模式DWLE和一用于自体荧光内窥镜检查的模式DAFE或DAFE I。供选择有第三个诊断方法，即用于诊断的自体荧光内窥镜检查的第二模式DAFE II。该设备设有的光源的光通过一光导引导到组织上。要检查组织的图像通过图像传输单元成像在图像接收单元上，生成的图像信号在图像处理单元中预处理，由监视器显示。图像也可通过图像传输单元直接传送到人眼。为提高初始和早期恶性损伤相对健康组织的灵敏度及无恶性组织异变的区分特性，在诊断自体荧光内窥镜检查的第一模式DAFE或DAFEI中，荧光激发光的光谱带限制在405nm附近的一窄谱带范围上。

