



(10) **DE 10 2017 129 837 A1** 2019.06.13

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2017 129 837.1**
 (22) Anmeldetag: **13.12.2017**
 (43) Offenlegungstag: **13.06.2019**

(51) Int Cl.: **G01N 21/64** (2006.01)
G01N 21/65 (2006.01)

(71) Anmelder:
**Leibniz-Institut für Photonische Technologien e.
 V., 07745 Jena, DE**

(74) Vertreter:
**Maiwald Patentanwalts- und
 Rechtsanwalts-gesellschaft mbH, 80335 München,
 DE**

(72) Erfinder:
**Schie, Iwan W., Dr., 07749 Jena, DE; Yang, Wei,
 07745 Jena, DE; Popp, Jürgen, Prof. Dr., 07751
 Jena, DE**

(56) Ermittelter Stand der Technik:

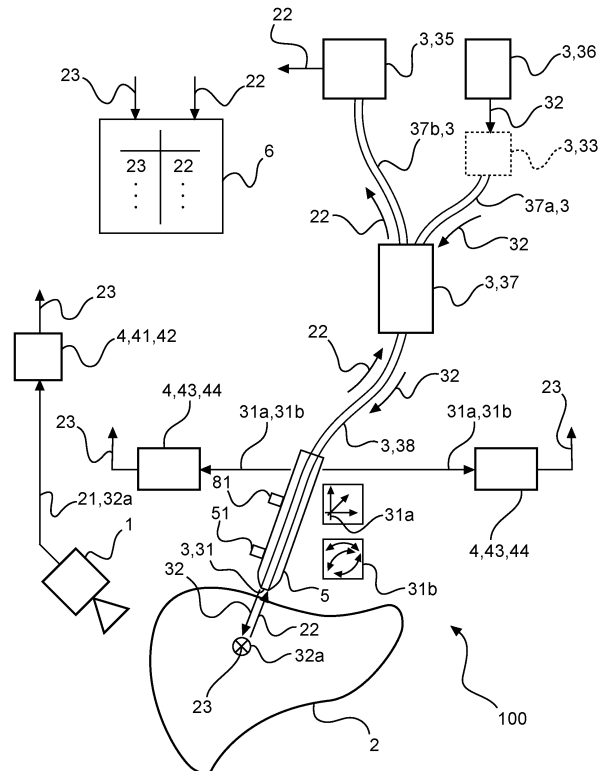
| | | |
|----|------------------|----|
| DE | 31 13 090 | A1 |
| DE | 10 2009 031 481 | A1 |
| DE | 10 2010 007 676 | A1 |
| DE | 10 2016 103 736 | A1 |
| DE | 10 2017 107 343 | A1 |
| DE | 692 27 902 | T3 |
| DE | 698 05 756 | T2 |
| US | 2018 / 0 071 032 | A1 |
| US | 2018 / 0 098 881 | A1 |
| US | 2018 / 0 116 728 | A1 |
| US | 2018 / 0 261 009 | A1 |
| US | 2018 / 0 270 474 | A1 |
| EP | 1 008 845 | A1 |

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **Kombinierte Untersuchung mit Bildgebung und Lasermessung**

(57) Zusammenfassung: Vorrichtung (100) zur Untersuchung einer Probe (2), umfassend eine bildgebende Einrichtung (1) zur Gewinnung eines Übersichtsbildes (21) der Probe (2), ein Messinstrument (3) zur lokalen Abfrage mindestens einer Eigenschaft (22) der Probe (2) mit einem Laserstrahl (32), welcher aus einer Apertur (31) austritt, weiterhin umfassend Verfolgungsmittel (4) zur Ermittlung des Ortes (23) auf der Probe (2), der aktuell mit dem Laserstrahl (32) abgefragt wird, sowie einen Speicher (6), in dem die mit dem Laserstrahl (32) abgefragte Eigenschaft (22) mit dem ermittelten Ort (23) auf der Probe (2) assoziiert wird, wobei die Verfolgungsmittel (4) dazu ausgebildet sind, den Ort (23), an dem der Laserstrahl (32) auf die Probe (2) trifft, durch Auswertung des dabei entstehenden Laserpunktes (32a) aus dem Übersichtsbild (21) zu ermitteln, und/oder diesen Ort (23) durch Messung von Position (31a) und Orientierung (31b) der Apertur (31) zu ermitteln.



Beschreibung**Gegenstand der Erfindung**

[0001] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung, die es ermöglicht, großflächig durch Bildgebung gewonnene Information von einer Probe mit lokal abgefragter Information über bestimmte Eigenschaften der Probe zu fusionieren.

Stand der Technik

[0002] Zur Untersuchung der Eigenschaften von Proben, wie etwa biologischem Gewebe, werden vielfach bildgebende Verfahren eingesetzt. Insbesondere optische Bilder sind auch an räumlich ausgedehnten Proben, wie etwa einem kompletten Organ, sehr schnell gewinnbar. Beispielsweise kann ein solches Bild die Information enthalten, welcher Anteil des von einer Lichtquelle angebotenen Spektrums von der Probe zurückgeworfen wird.

[0003] Mitunter reicht diese Information nicht für eine schlüssige Beantwortung der zu Beginn der Untersuchung gestellten Frage aus. So kann etwa eine optische Veränderung von Gewebe von einer Erkrankung herrühren, aber auch eine andere Ursache haben. Eine chemische Untersuchung, beispielsweise mit molekül spezifischer Raman-Spektroskopie, kann hier Klarheit bringen, ob beispielsweise Tumormarker im Gewebe vorhanden sind.

[0004] Eine solche Untersuchung ist jedoch schwierig in-vivo durchführbar. Die meisten Geräte für eine Untersuchung mittels Raman-Spektroskopie sind für die Analyse kleiner Proben auf Objektträgern oder in Küvetten ausgelegt, die einem ausgedehnten Organ zunächst entnommen werden müssten. Beispiele für solche Geräte sind um ein Raman-Spektrometer erweiterte optische Mikroskope. Prinzipiell könnte der Laserstrahl aus einer größeren Entfernung auf das Organ gerichtet werden. Es ist dann jedoch schwierig, genug von dem in alle Richtungen emittierten Raman-gestreuten Licht einzusammeln.

Aufgabe und Lösung

[0005] Es ist daher die Aufgabe der Erfindung, eine Vorrichtung zur Verfügung zu stellen, mit der an einer räumlich ausgedehnten Probe eine Eigenschaft lokal mit einem Laserstrahl abgefragt werden kann, wobei das Signal-Rausch-Verhältnis gegenüber dem bisherigen Stand der Technik verbessert ist und die hierdurch gewonnene Information auch mit großflächig durch Bildgebung gewonnener Information fusionierbar ist.

[0006] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch eine Vorrichtung gemäß Hauptanspruch. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den darauf rückbezogenen Unteransprüchen.

[0007] Im Rahmen der Erfindung wurde eine Vorrichtung zur Untersuchung einer Probe entwickelt. Diese Vorrichtung umfasst eine bildgebende Einrichtung zur Gewinnung eines Übersichtsbildes der Probe, wie beispielsweise eine Kamera oder eine Anordnung von Kameras. Die Vorrichtung umfasst weiterhin ein Messinstrument zur lokalen Abfrage mindestens einer Eigenschaft der Probe mit einem Laserstrahl, welcher aus einer Apertur austritt, Verfolgungsmittel zur Ermittlung des Ortes auf der Probe, der aktuell mit dem Laserstrahl abgefragt wird, sowie einen Speicher, in dem die mit dem Laserstrahl abgefragte Eigenschaft mit dem ermittelten Ort auf der Probe assoziiert wird.

[0008] Erfindungsgemäß sind die besagten Verfolgungsmittel dazu ausgebildet, den Ort, an dem der Laserstrahl auf die Probe trifft, durch Auswertung des dabei entstehenden Laserpunkts aus dem Übersichtsbild zu ermitteln, und/oder diesen Ort durch Messung von Position und Orientierung der Apertur zu ermitteln.

[0009] Es wurde erkannt, dass es auf diese Weise möglich wird, auch bei einer räumlich ausgedehnten Probe, wie etwa einem kompletten Organ, mit der Apertur nah an die Probe heranzukommen. Somit kann die Apertur einen großen Teil des Raumwinkels abdecken, in den die Probe auf die Abfrage mit dem Laserstrahl hin ihrerseits Licht emittiert. Es kann dann ein großer Teil dieses Lichts eingesammelt und der Auswertung zugeführt werden.

[0010] Dies bedeutet einen Paradigmenwechsel gegenüber den besagten Mikroskopen, die um Raman-Spektrometer erweitert sind. Bei diesen Mikroskopen ist der Ort auf der Probe, der mit dem Laserstrahl untersucht wird, vorab bekannt, da die Probe beispielsweise auf einem Positioniertisch befestigt ist, der in definierter Weise relativ zu der Apertur bewegt wird. Dadurch ist es in keiner Weise schwierig, die mit dem Laserstrahl abgefragte Eigenschaft einem bestimmten Ort auf der Probe zuzuordnen. Es wurde erkannt, dass es bei räumlich ausgedehnten Proben technisch schwierig ist, die Apertur in vorab bekannter Weise aus großer Entfernung nah an die Probe zu führen. Stattdessen ist es vorteilhaft, die Kenntnis, welcher Ort auf der Probe aktuell mit dem Laserstrahl abgefragt wird, zunächst komplett aufzugeben und nachträglich wieder zu ermitteln.

[0011] Der Begriff der Abfrage einer Eigenschaft auf der Probe mit dem Laserstrahl ist jedoch nicht darauf beschränkt, dass die Probe in Antwort auf den Laserstrahl ein optisches Signal erzeugt und dieses ausgewertet wird. Die Probe kann beispielsweise auch durch den Laserstrahl lokal erwärmt und diese Erwärmung im Fernfeld mit einer Wärmebildkamera beob-

achtet werden. Ebenso kann beispielsweise lokal Material von der Probe abgetragen und in ein Massenspektrometer eingesaugt werden, um die chemische Zusammensetzung zu bestimmen.

[0012] In einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung ist die Apertur Teil einer Sonde, die vom Bediener der Vorrichtung manuell zur Probe führbar ist. Während es üblicherweise gerade angestrebt wird, möglichst viele Schritte zu automatisieren und zu mechanisieren, ist eine manuelle Positionierung der Apertur insbesondere bei der Untersuchung von Gewebe während einer Operation vorteilhaft. Eine mechanisierte Positionierung mit einem Roboterarm würde hier einen erheblichen Aufwand erfordern, wobei insbesondere auch die Sicherheit gewährleistet werden müsste, dass keine Verletzungen durch zu große Kraftwirkung des Roboterarms entstehen. Auch wäre für den Roboterarm viel Platz erforderlich, der in einem Operationsszenario häufig nicht zur Verfügung steht. Indem nun die Positionierung manuell durchgeführt und die Automatisierung auf die nachträgliche Ermittlung des untersuchten Ortes auf der Probe verlagert wird, werden die Stärken des Bedieners einerseits und der Technik andererseits optimal miteinander kombiniert. Dies ermöglicht auch die Realisierung einer transportablen Einheit, die nicht an eine bestimmte Räumlichkeit gebunden ist.

[0013] Der Begriff der manuellen Führbarkeit ist nicht darauf beschränkt, dass die Sonde in der Hand gehalten wird. Vielmehr umfasst dieser Begriff auch beispielsweise, dass die Sonde durch den Arbeitskanal eines Endoskops zu einem Organ geführt wird.

[0014] Im Allgemeinen wird aus Zeitgründen nicht die komplette ausgedehnte Probe mit dem Laserstrahl im Detail untersucht, sondern es werden anhand des Übersichtsbildes bestimmte Orte für diese Untersuchung ausgewählt. Der Bediener kann hier die schnelle Hand-Auge-Koordination nutzen und zugleich auch seinen Tastsinn nutzen, um Verletzungen durch zu große Kraftwirkung auf Gewebe zu vermeiden. Der Bediener kann sich also rein auf die medizinischen Aspekte der Untersuchung konzentrieren, während sich die Vorrichtung im Hintergrund um die Komplexität kümmert, das Ergebnis der Detailuntersuchung durch den Laserstrahl mit dem Übersichtsbild zusammenzuführen.

[0015] Vorteilhaft weist die Sonde einen manuell betätigbaren Auslöser für die Abfrage der Eigenschaft durch das Messinstrument auf. Die Abfrage der Eigenschaft ist nicht für jede Untersuchungsart in Echtzeit möglich. Beispielsweise kann die Aufnahme eines Raman-Spektrums einige Sekunden dauern. Dies könnte dazu führen, dass nach dem Positionieren der Sonde an einer interessierenden Stelle zunächst das Ende der laufenden Aufnahme abgewartet werden muss. Wenn die Aufnahme hingegen

durch Betätigung des Auslösers gestartet wird, entfällt diese Wartezeit.

[0016] Wenn sich der Abstand zwischen der Sonde und der Probe ändert, kann sich auch die Fokusebene des aus der Apertur austretenden Laserstrahls ändern. Inwieweit sich dies auf die Abfrage der Eigenschaft der Probe mit dem Laserstrahl auswirkt, hängt davon ab, welcher physikalische Kontrastmechanismus bei der Abfrage verwendet wird und wie schnell diese Abfrage erfolgt. Beispielsweise kann die Aufnahme eines Raman-Spektrums einige Sekunden in Anspruch nehmen und bei zu starker Relativbewegung zwischen Sonde und Probe „verwackelt“ werden, ähnlich wie ein Foto, das mit entsprechend langer Belichtungszeit aufgenommen wird. Die Relativbewegung kann beispielsweise durch eine manuelle Führung der Sonde verursacht werden, aber auch beispielsweise durch die natürliche Bewegung der Probe, bei der es sich etwa um ein lebendes Organ handeln kann. Daher sind in einer weiteren besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung Nachführmittel vorgesehen, die dazu ausgebildet sind, die Fokusebene des aus der Apertur austretenden Laserstrahls einer Änderung des Abstands zwischen der Apertur und der Probe nachzuführen.

[0017] Diese Nachführmittel können beispielsweise dazu ausgebildet sein, die Fokusebene des Lasers, und/oder die Fokusebene der Lichteinkopplung in einen zu der Apertur führenden Lichtwellenleiter, automatisch nachzuzustieren. Zu diesem Zweck kann der Abstand zwischen der Sonde und der Probe auf beliebige Weise ermittelt werden. Beispielsweise kann die Sonde eine Messvorrichtung für den Abstand zwischen der Sonde und der Probe aufweisen. Diese Messvorrichtung kann beispielsweise einen Sender für eine elektromagnetische Welle, und/oder für Ultraschall, sowie einen Empfänger für die von der Probe reflektierte Welle, bzw. den von der Probe reflektierten Ultraschall, aufweisen. Der Abstand zwischen der Apertur und der Probe kann aber auch beispielsweise anhand eines beliebigen Bildes ermittelt werden, das sowohl die Sonde als auch die Probe zeigt. Dieses Bild kann beispielsweise ein Kamerabild sein, aber auch auf beliebige andere Weise, etwa durch Auswertung von Terahertz-Strahlung, erhalten werden.

[0018] Die Nachfokussierung kann beispielsweise mit Hilfe von schnellen mechanischen Verfahrensmechanismen, mit der Hilfe von Liquid Linsen oder mit einer beliebigen anderen adaptiven Optik durchgeführt werden.

[0019] Eine Nachführung der Fokusebene ermöglicht es insbesondere auch, die Fokusebene stabil zu halten, wenn die Apertur, beispielsweise manuell, über einen ausgedehnten Bereich auf der Probe bewegt wird. Dies hat zur Folge, dass die an unterschiedlichen Orten auf der Probe gewonnenen Mess-

werte für die Eigenschaft der Probe vergleichbarer werden.

[0020] In einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung umfassen die Verfolgungsmittel eine Bildauswertungslogik, die dazu ausgebildet ist, einen Ort, an dem die Luminanz des Übersichtsbildes einen Schwellwert überschreitet, einen Schwerpunkt der Luminanz des Übersichtsbildes, und/oder einen Ort, an dem ein räumliches Profil der Luminanz des Übersichtsbildes zum Strahlprofil des Laserstrahls passt, als den Ort auf der Probe zu identifizieren, der aktuell mit dem Laserstrahl abgefragt wird. Das Laserlicht ist wesentlich stärker gerichtet als beispielsweise Lampenlicht, mit dem ein optisches Übersichtsbild angefertigt wird, und somit typischerweise in der Luminanz dominant. Eine sichere Identifikation des Ortes, der aktuell mit dem Laserstrahl abgefragt wird, ist also auch dann möglich, wenn Teile der Probe die gleiche Farbe haben wie der Laserstrahl.

[0021] In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung ist ein Modulator zur Intensitätsmodulation des Laserstrahls mit einer Frequenz ω vorgesehen. Weiterhin ist die Einrichtung zur Gewinnung des Übersichtsbildes dahingehend erweitert, dass sie eine zeitliche Abfolge von Übersichtsbildern aufzunehmen vermag. Die Verfolgungsmittel umfassen eine Bildauswertungslogik, die dazu ausgebildet ist, aus der zeitlichen Abfolge von Übersichtsbildern einen Ort, an dem die Luminanz mit der Frequenz ω moduliert ist, als den Ort auf der Probe zu identifizieren, der aktuell mit dem Laserstrahl abgefragt wird. Auf diese Weise kann der aktuell abgefragte Ort auch dann noch identifiziert werden, wenn die verwendete Laserintensität sehr gering ist und die durch den Laserstrahl bewirkte Luminanz hinter der durch andere Lichtquellen verursachten Dominanz zurückbleibt.

[0022] In einer weiteren besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung umfassen die Verfolgungsmittel mindestens zwei Laserscanner oder Funksender zur räumlichen Verfolgung der Apertur, bzw. der Sonde. Diese Geräte können beispielsweise in den Ecken eines Operationsaals, wo sie nicht stören, angebracht sein und die Position sowie die Orientierung der Sonde innerhalb des ganzen Operationsaals verfolgen.

[0023] In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung umfasst das Messinstrument zusätzlich eine Scanvorrichtung, die dazu ausgebildet ist, den Austrittswinkel des Laserstrahls aus der Apertur zu verändern. Auf diese Weise kann die punktförmige Untersuchung mit dem Laserstrahl zur Untersuchung eines begrenzten Gebiets auf der Probe erweitert werden.

[0024] In einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung enthält das Messinstrument ein Raman-Spektrometer zur Abfrage der chemischen Zusammensetzung der Probe. Jedes Molekül hinterlässt im Raman-Spektrum einen charakteristischen Fingerabdruck, so dass beispielsweise auch die Zusammensetzung von Gemischen eindeutig bestimmt werden kann. Insbesondere lässt sich Tumorgewebe über das Vorhandensein von Tumormarkern eindeutig identifizieren. Weiterhin lässt sich das von der Probe Raman-gestreuete Licht durch spektrale Filterung von dem für die Abfrage verwendeten Laserstrahl trennen, da es gegenüber dem Laserstrahl wellenlängenverschoben ist.

[0025] Auf das Raman-Spektrum können beliebige Korrekturen angewendet werden. Beispielsweise kann ein fluoreszierender Untergrund durch einen Fit mittels Polynomen, EMSC oder einer Least-Squares-Methode abgetrennt werden.

[0026] In einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung sind ein Anregungslaser einerseits und das Raman-Spektrometer andererseits über einen Faserkoppler, dessen Teilungsverhältnis wellenlängenabhängig ist, mit einer gemeinsamen zur Apertur führenden Glasfaser verbunden. Der Faserkoppler kann zu diesem Zweck beispielsweise einen dichroischen Spiegel enthalten. Auf diese Weise können auch größere Entfernungen von einigen Metern zwischen dem Anregungslaser, dem Spektrometer und der Probe überwunden werden. Der Anregungslaser und das Spektrometer müssen dann beispielsweise im Operationssaal keinen Platz in unmittelbarer Nähe des Operationsfeldes beanspruchen, sondern können an einem Ort untergebracht sein, an dem sie nicht stören. Die Glasfaser mit der Sonde kann auf beliebigem Wege zum Bediener der Vorrichtung geführt sein, beispielsweise von der Decke des Operationssaals herab, um keine Stolperfallen zu erzeugen.

[0027] In einer weiteren besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung ist eine Ausgabeeinheit vorgesehen, die dazu ausgebildet ist, eine Darstellung der in dem Speicher abgelegten, mit dem Laserstrahl abgefragten Eigenschaft dem Übersichtsbild der Probe an dem durch den Speicher assoziierten Ort zu überlagern.

[0028] Auf diese Weise wird das Übersichtsbild in für den Bediener unmittelbar einsichtiger Weise zu einer „Augmented Reality“ aufgewertet.

[0029] Beispielsweise kann ein Raman-Spektrum dahingehend ausgewertet werden, dass darin nach einem vorgegebenen Kanon von chemischen Substanzen gesucht wird. Beispielsweise kann eine Linearkombination der Raman-Spektren von Substanzen aus diesem Kanon so an das aufgenommene

Raman-Spektrum angefittet werden, dass sich eine maximale Übereinstimmung ergibt. Die Koeffizienten der Linearkombination liefern dann eine Aussage über die Mengenverhältnisse, in denen die gesuchten Substanzen an dem abgefragten Ort vorhanden sind. Es kann nun beispielsweise jeder Substanz aus dem Kanon eine Farbe zugeordnet werden, und diese Farben können beispielsweise in der Darstellung mit Intensitäten aufgetragen werden, die durch die Koeffizienten der Linearkombination bestimmt sind.

[0030] Dabei ist der Kanon von Substanzen, nach denen gesucht wird, frei wählbar und kann insbesondere vom Bediener dynamisch angepasst werden. So ist es beispielsweise möglich, der Übersichtlichkeit halber bestimmte Substanzen auszublenden.

[0031] In einer weiteren besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung ist ein Projektor vorgesehen, der dazu ausgebildet ist, eine Darstellung der in dem Speicher abgelegten, mit dem Laserstrahl abgefragten Eigenschaft an dem durch den Speicher assoziierten Ort auf die Probe zu projizieren. Damit kann die „Augmented Reality“ noch weiter verfeinert werden dahingehend, dass der Bediener den Blick gar nicht mehr zwischen der Probe, etwa dem Organ, und einem Computerbildschirm hin- und herwandern lassen muss. Der Bediener kann beispielsweise die Sonde über einen Bereich des Organs bewegen, dessen chemische Zusammensetzung ihn interessiert, und die mittels Raman-Spektroskopie ermittelte chemische Zusammensetzung unmittelbar auf dem Organ selbst „einzeichnen“. Die Projektion ist insbesondere bei längeren Operationen vorteilhaft, da jeder Wechsel des Blicks zwischen dem Organ und einem Computerbildschirm eine Anpassung der Augen auf eine andere Entfernung notwendig macht. Diese Wechsel können mit der Zeit ermüdend wirken.

[0032] In einer weiteren besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung umfasst die bildgebende Einrichtung eine Hellfeldkamera. Das aufgenommene Übersichtsbild entspricht dann der normalen Sehweise des Menschen. Es ist also in dieser Hinsicht kein Umgewöhnen erforderlich, wenn der Bediener den Blick zwischen der Probe und einem Computerbildschirm mit dem Übersichtsbild hin- und herbewegt.

[0033] In einer weiteren besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung ist die bildgebende Einrichtung zur Aufnahme eines dreidimensionalen Übersichtsbildes der Probe ausgebildet. Ein dreidimensionales Übersichtsbild kann insbesondere verwendet werden, um einen Projektor dahingehend anzusteuern, dass er die Darstellung der abgefragten Eigenschaft an dem korrekten jeweils im Speicher assoziierten Ort auf die Probe projiziert. Die bildgebende Einrichtung kann insbesondere eine Stereokamera und/oder ein Streifenphotometriegerät umfassen.

[0034] Beispielsweise kann der lokale Einfallswinkel der Beleuchtung auf die Probe, und somit die lokale Orientierung der Probenoberfläche, durch einen Least-Squares-Fit an Übersichtsbilder ermittelt werden, die unter Beleuchtung aus verschiedenen Richtungen aufgenommen werden. Es wird dann diejenige Orientierung der Probenoberfläche ermittelt, die zu einer Intensitätsverteilung führt, welche zu den tatsächlich beobachteten Intensitätsverteilungen am wenigsten widersprüchlich ist.

[0035] In einer weiteren besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung ist eine Umschalteneinrichtung vorgesehen, die dazu ausgebildet ist, die Intensität des Laserstrahls zwischen einem ersten, niedrigeren Niveau für die Abfrage der Eigenschaft der Probe und einem zweiten, höheren Niveau für den Abtrag von Material von der Probe, und/oder für die Veränderung von Material der Probe, umzuschalten. Diese Umschalteneinrichtung kann beispielsweise ein Shutter oder eine Pockelszelle sein. Die Vorrichtung kann dann zusätzlich dazu verwendet werden, die mit dem Laserstrahl abgefragte Eigenschaft auch zu verändern. Beispielsweise kann ein chemischer Kontaminant oder ein Tumorgewebe abgetragen werden.

[0036] Der für den Abtrag, und/oder für die Veränderung, von Material verwendete Laser muss nicht der gleiche sein wie der für die Abfrage verwendete Laser. Die Laserintensität kann auch umgeschaltet werden, indem der Strahlengang von einem zweiten Laser mit höherer Intensität zur Probe freigegeben wird. Beispielsweise kann der für die Abfrage verwendete Laser ein Dauerstrich-Laser sein, während der für den Abtrag, und/oder für die Veränderung, verwendete Laser ultrakurze Pulse mit sehr hoher Intensität emittiert. Derartige Pulse können unmittelbar mit den Elektronenhüllen von Atomen des abzutragenden Materials wechselwirken. Das Material kann dann abgetragen werden, ohne die Umgebung auf der Probe in größerem Umfang zu erwärmen.

[0037] Die Umschalteneinrichtung kann insbesondere durch einen manuell betätigbaren, an einer manuell fühlbaren Sonde angebrachten Auslöser ansteuerbar sein. Der Bediener kann dann beispielsweise unter Nutzung der beschriebenen „Augmented Reality“ die Sonde als „chemisches Radiergummi“ verwenden, um festgestellte unerwünschte Substanzen oder Gewebeveränderungen durch Überstreichen mit der Sonde direkt „auszuradiieren“.

[0038] In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass die Anwendung der Vorrichtung zur Unterstützung von Operationen zwar ein wesentlicher „use case“ ist, aber nicht hierauf beschränkt ist. Beispielsweise kann auch ein aus einer Metall-Legierung oder aus einem Kunststoff-Gemisch bestehendes Bauteil mit einer manuell fühlbaren Sonde dahingehend un-

tersucht werden, ob die Zusammensetzung der Legierung bzw. des Gemisches über das gesamte Bauteil homogen ist und das Bauteil somit die durch diese Zusammensetzung versprochenen Gebrauchseigenschaften durch und durch besitzt. Ebenso kann beispielsweise eine Schweißnaht oder eine Klebestelle dahingehend untersucht werden, ob die jeweiligen Eigenschaften homogen sind. Bei der Klebestelle können so beispielsweise Bereiche identifiziert werden, in denen der Kleber nicht in seine ausgehärtete Form durchreagiert hat. Als Fehlerquellen kommen hier beispielsweise eine unzureichende Beleuchtung bei einem lichtaktivierten Kleber oder eine unzureichende Durchmischung der Komponenten eines Mehrkomponentenklebers in Betracht.

[0039] In einer weiteren besonders vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung ist die Umschalteneinrichtung mit dem Messgerät verbunden, so dass sie automatisch ausgelöst wird, wenn die mit dem Laserstrahl abgefragte Eigenschaft eine vorgegebene Bedingung erfüllt. Beispielsweise kann die Umschalteneinrichtung automatisch aktiviert werden, wenn an dem Ort, der mit dem Laserstrahl abgefragt wird, eine bestimmte Substanz identifiziert worden ist. Die Umschalteneinrichtung kann also durch einen automatischen Auslösemechanismus ansteuerbar sein, welcher durch das Vorhandensein einer bestimmten chemischen Substanz ausgelöst wird. Das Vorhandensein der chemischen Substanz kann beispielsweise durch Raman-Spektroskopie nachgewiesen werden, aber auch beispielsweise durch die Emission von Fluoreszenzlicht in Antwort auf den für die Abfrage verwendeten Laserstrahl. Dies ermöglicht es dem Benutzer, eine chemisch gesteuerte Abtragung durchzuführen.

[0040] Eine chemisch gesteuerte Abtragung ist nicht nur im medizinischen Bereich sinnvoll. Sie kann beispielsweise auch im kosmetischen Bereich angewendet werden, um etwa selektiv Tattoo-Farben chemisch umzuwandeln oder aufzuspalten, ohne auf der behandelten Haut Narben zu hinterlassen. Weiterhin können beispielsweise auch Graffiti-Farben selektiv von Oberflächen entfernt werden, die für die Anwendung chemischer Lösungsmittel zu empfindlich sind.

Figurenliste

[0041] Nachfolgend wird der Gegenstand der Erfindung anhand von Figuren erläutert, ohne dass der Gegenstand der Erfindung hierdurch beschränkt wird. Es ist gezeigt:

Fig. 1: Nicht maßstabsgerechte Schemazeichnung eines Ausführungsbeispiels der Vorrichtung **100**;

Fig. 2: Beispielhafte Darstellung der „Augmented Reality“ auf einer Ausgabeinheit **71** (**Fig. 2a**) oder direkt auf der Probe **2** (**Fig. 2b**);

Fig. 3: Umschaltung **8** zwischen einem Anregungslaser **36** für die Abfrage der Eigenschaft **23** der Probe **2** und einem Ablationslaser **34** für den Materialabtrag von der Probe **2**;

Fig. 4: Überlagerung optischer und chemischer Information am Beispiel zweier Werkstücke **91** und **92**, die mit einer Klebefuge **93** verklebt sind.

[0042] **Fig. 1** zeigt schematisch ein Ausführungsbeispiel der Vorrichtung **100**. Die zu untersuchende Probe **2** ist in diesem Beispiel eine Leber in-vivo. Weitere Organe und Körperteile sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

[0043] Eine Sonde **5** wird von dem Bediener der Vorrichtung **100** über die Probe **2** geführt. Durch die Sonde **5** ist eine Glasfaser **38** geführt, die in einer Apertur **31** mündet. Ein Anregungslaser **36** emittiert einen Laserstrahl **32**, der optional in einem Modulator **33** mit einer Frequenz ω moduliert wird. Über eine erste Glasfaser **37a** gelangt der Laserstrahl **32** in einen Faserkoppler **37** mit wellenlängenabhängigem Teilungsverhältnis. Der Laserstrahl **32** tritt aus der Apertur **31** aus und erzeugt am Ort **23** auf der Probe **2** einen Laserpunkt **32a**. An diesem Ort **23** wird Raman-gestreutes Licht erzeugt, das charakteristisch für die lokale chemische Zusammensetzung der Probe **2** als abgefragte Eigenschaft **22** ist. Das Raman-gestreute Licht, symbolisiert durch das Bezugszeichen **22** für die in ihm enthaltene Information, wird durch den Faserkoppler **37** in eine zweite Glasfaser **37b** geleitet, die zu einem Raman-Spektrometer **35** führt. Der Abstand zwischen der Apertur **31** und der Probe **2** ist in **Fig. 1** der Übersichtlichkeit halber stark überhöht gezeichnet. Das Raman-Spektrometer **35** ermittelt die lokale chemische Zusammensetzung **22** der Probe **2** am Ort **23**, hat aber selbst noch keine Kenntnis, wo sich dieser Ort **23** auf der Probe **2** befindet.

[0044] In **Fig. 1** sind zwei Möglichkeiten eingezeichnet, mit denen der Ort **23** ermittelt werden kann. Eine diesbezügliche Verfolgungseinrichtung **4** kann mindestens zwei Laserscanner **43** oder Funksender **44** umfassen, die die Position **31a** und die Orientierung **31b** der Sonde **5**, und damit auch der Apertur **31**, bestimmen. Die Verfolgungseinrichtung **4** kann alternativ oder in Kombination auch eine Bildauswertungslogik **41**, **42** umfassen, die das von einer Kamera **1** gelieferte Übersichtsbild **21** der Probe **2** einschließlich des vom Laserstrahl **32** darin erzeugten Laserpunkts **32a** enthält und aus dem Übersichtsbild **21** die Position des Laserpunkts **32a** als den Ort **23** auswertet.

[0045] Jeder Ort **23** wird zusammen mit der zugehörigen abgefragten Eigenschaft **22** in einem Speicher **6** hinterlegt.

[0046] Die Apertur **31**, der Anregungslaser **36**, der Modulator **33**, der Faserkoppler **37**, die an den Faserkoppler **37** angeschlossenen Glasfasern **37**, **37a**

und **38** sowie das Raman-Spektrometer **35** bilden zusammen das Messinstrument **3** für die Abfrage der Eigenschaft **22** der Probe **2**.

[0047] Die Sonde **5** enthält einen ersten Auslöser **51**, mit dem durch den Bediener der Vorrichtung **100** die Aufnahme eines Raman-Spektrums durch das Raman-Spektrometer **35** angestoßen werden kann. Ebenso enthält die Sonde **5** einen zweiten Auslöser **81**, mit dem die in **Fig. 3** näher erläuterte Umschalt-einrichtung **8** für den Materialabtrag angesteuert werden kann. Die Signalverbindungen der Auslöser **51** und **81** sind in **Fig. 1** der Übersichtlichkeit halber nicht eingezeichnet.

[0048] **Fig. 2a** zeigt beispielhaft, wie mit den im Speicher **6** hinterlegten Informationen eine „Augmented Reality“ auf einer Ausgabeeinheit **71** dargestellt werden kann. Die Ausgabeeinheit **71** erhält von der Kamera **1** das Übersichtsbild **21** der Probe **2** und zeigt dieses im Hintergrund an. Zugleich erhält die Ausgabeeinheit **71** aus dem Speicher **6** die Werte der abgefragten Eigenschaft **22** zusammen mit den jeweiligen Orten **23** auf der Probe **2**. Hieraus bestimmt die Ausgabeeinheit **71** eine Darstellung **61**, in der beispielsweise unterschiedliche chemische Substanzen in unterschiedlichen Farben angezeigt werden. Die Darstellung **61** wird dem Übersichtsbild **21** der Probe **2** überlagert.

[0049] **Fig. 2b** zeigt beispielhaft, wie eine „Augmented Reality“ erzeugt werden kann, die keine Blickwendung weg von der Probe **2** und hin zu einer Ausgabeeinheit **71** erfordert. Ein Projektor **72** erzeugt aus den im Speicher **6** hinterlegten Informationen eine Darstellung **62**, die beispielsweise analog zu der Darstellung **61** gemäß **Fig. 2a** farbkodiert sein kann. Im Unterschied zu **Fig. 2a** wird die Darstellung unmittelbar auf die Probe **2** projiziert. Es wird also jeder Wert für die abgefragte Eigenschaft **22** auf den zugehörigen Ort **23** projiziert.

[0050] **Fig. 3** zeigt beispielhaft, wie zwischen einer Abfrage der Eigenschaft **22** und einem Materialabtrag von der Probe **2** umgeschaltet werden kann. Der kontinuierliche Laserstrahl **32** des Anregungslasers **36** und der gepulste Laserstrahl **34a** des Ablationslasers **34** sind jeweils in die Umschalt-einrichtung **8** geführt. Die Umschalt-einrichtung **8** koppelt jeweils genau einen der Strahlen **32** und **34a** in die erste Glasfaser **37a** ein, die gemäß **Fig. 1** zum Faserkoppler **37** führt. Der jeweils andere Strahl wird auf ein Beamdump **82** geleitet und dort in Wärme umgewandelt. Auf diese Weise müssen die Laser **36** und **34** selbst nicht ständig an- und ausgeschaltet werden, was schlecht für deren Lebensdauer wäre.

[0051] **Fig. 4** zeigt ein anderes Anwendungsbeispiel, in dem normaler optischer Kontrast und chemischer Kontrast mit Hilfe der Vorrichtung **100** miteinander

kombiniert werden können. Als Probe **2** ist eine Anordnung aus einem ersten Werkstück **91** und einem zweiten Werkstück **92**, die durch eine Klebefuge **93** miteinander verklebt sind, zu untersuchen.

[0052] **Fig. 4a** zeigt diejenigen Merkmale der Probe **2**, die in einem normalen optischen Übersichtsbild **21** sichtbar sind. Das erste Werkstück **91** weist im Wesentlichen horizontale Riefen **91a** auf, und das zweite Werkstück **92** weist im Wesentlichen vertikale Riefen **92a** auf. Die Riefen **91a**, **92a** sind jeweils bei der Herstellung der Werkstücke **91** und **92** entstanden. Die Klebefuge **93** erscheint farblos und ohne besondere Struktur.

[0053] **Fig. 4b** zeigt eine Momentaufnahme, in der die Probe **2** bereits zum Teil mit der Sonde **5** untersucht wurde. Die Klebefuge **93** wird sukzessive von links nach rechts untersucht. Dort, wo die Sonde **5** bereits gewesen ist, wurde identifiziert, dass die Klebefuge **93** aus ordnungsgemäß ausgehärtetem Kleber **93a** besteht. Diese Information kann beispielsweise, wie in **Fig. 2a** erläutert, auf einer Ausgabeeinheit **71** ausgegeben werden oder beispielsweise, wie in **Fig. 2b** erläutert, direkt auf die Probe **2** projiziert werden.

[0054] **Fig. 4c** zeigt den Zustand, in dem die komplette Klebefuge **93** mit der Sonde **5** abgetastet wurde. In dem in **Fig. 4b** noch nicht untersuchten Bereich der Klebefuge **93** wird nun offenbar, dass dort die erste Komponente **93b** und die zweite Komponente **93c** des Klebers in getrennten Phasen vorliegen und nicht etwa zur endgültigen Form **93a** durchreagiert haben. In diesem Bereich ist die Klebefuge **93** somit fehlerhaft und nicht belastbar.

Bezugszeichenliste

| | |
|------------|---|
| 1 | Einrichtung zur Gewinnung des Übersichtsbildes 21 |
| 2 | Probe |
| 21 | Übersichtsbild der Probe 2 |
| 22 | mit Laserstrahl 32 abgefragte Eigenschaft der Probe 2 |
| 23 | Ort auf Probe 2 , an dem Laserstrahl 32 Eigenschaft 22 abfragt |
| 3 | Messinstrument zur lokalen Abfrage der Eigenschaft 22 |
| 31 | Apertur für Laserstrahl 3 |
| 31a | Position der Apertur 31 |
| 31b | Orientierung der Apertur 31 im Raum |
| 32 | Laserstrahl |

| | | Patentansprüche |
|---------------|---|--|
| 32a | von Laserstrahl 32 auf Probe 2 erzeugter Laserpunkt | |
| 33 | Modulator für Laserstrahl 32 | 1. Vorrichtung (100) zur Untersuchung einer Probe (2), umfassend eine bildgebende Einrichtung (1) zur Gewinnung eines Übersichtsbildes (21) der Probe (2), ein Messinstrument (3) zur lokalen Abfrage mindestens einer Eigenschaft (22) der Probe (2) mit einem Laserstrahl (32), welcher aus einer Apertur (31) austritt, weiterhin umfassend Verfolgungsmittel (4) zur Ermittlung des Ortes (23) auf der Probe (2), der aktuell mit dem Laserstrahl (32) abgefragt wird, sowie einen Speicher (6), in dem die mit dem Laserstrahl (32) abgefragte Eigenschaft (22) mit dem ermittelten Ort (23) auf der Probe (2) assoziiert wird, dadurch gekennzeichnet , dass die Verfolgungsmittel (4) dazu ausgebildet sind, den Ort (23), an dem der Laserstrahl (32) auf die Probe (2) trifft, durch Auswertung des dabei entstehenden Laserpunkts (32a) aus dem Übersichtsbild (21) zu ermitteln, und/oder diesen Ort (23) durch Messung von Position (31a) und Orientierung (31b) der Apertur (31) zu ermitteln. |
| 34 | Ablationslaser | |
| 34a | Strahl des Ablationslasers 34 | |
| 35 | Raman-Spektrometer | |
| 36 | Anregungslaser | |
| 37 | Faserkoppler | |
| 37a | Eingang des Faserkopplers 37 für Laserstrahlen 32 , 34a | |
| 37b | Ausgang des Faserkopplers 37 für abgefragte Eigenschaft 22 | |
| 38 | gemeinsame Glasfaser für Laserstrahl 32 , 34a und Eigenschaft 22 | |
| 4 | Verfolgungsmittel für Ort 23 auf Probe 2 | |
| 41,42 | Bildauswertungslogiken | 2. Vorrichtung (100) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet , dass die Apertur (31) Teil einer Sonde (5) ist, die vom Bediener der Vorrichtung (100) manuell zur Probe (2) führbar ist. |
| 43 | Laserscanner | |
| 44 | Funksender | |
| 5 | Sonde | |
| 51 | Auslöser für Abfrage der Eigenschaft 22 | 3. Vorrichtung (100) nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet , dass die Sonde (5) einen manuell betätigbaren Auslöser (51) für die Abfrage der Eigenschaft (22) durch das Messinstrument (3) aufweist. |
| 6 | Speicher, der Eigenschaft 22 zu Orten 23 assoziiert | |
| 61, 62 | Darstellungen der Information im Speicher 6 | 4. Vorrichtung (100) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet , dass Nachführmittel vorgesehen sind, die dazu ausgebildet sind, die Fokusebene des aus der Apertur (31) austretenden Laserstrahls (32) einer Änderung des Abstands zwischen der Apertur (31) und der Probe (2) nachzuführen |
| 71 | Ausgabereinrichtung für Übersichtsbild 21 und Darstellung 61 | |
| 72 | Projektor für Darstellung 62 auf Probe 2 | |
| 8 | Umschalteinrichtung | 5. Vorrichtung (100) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet , dass die Verfolgungsmittel (4) eine Bildauswertungslogik (41) umfassen, die dazu ausgebildet ist, einen Ort, an dem die Luminanz des Übersichtsbildes (21) einen Schwellwert überschreitet, einen Schwerpunkt der Luminanz des Übersichtsbildes (21), und/oder einen Ort, an dem ein räumliches Profil der Luminanz des Übersichtsbildes (21) zum Strahlprofil des Laserstrahls (32) passt, als den Ort (23) auf der Probe (2) zu identifizieren, der aktuell mit dem Laserstrahl (32) abgefragt wird. |
| 81 | Auslöser für Umschalteinrichtung | |
| 82 | Beamdump | |
| 91 | erstes Werkstück | |
| 91a | Riefen im ersten Werkstück 91 | |
| 92 | zweites Werkstück | |
| 92a | Riefen im zweiten Werkstück 92 | |
| 93 | Klebefuge zwischen Werkstücken 91 und 92 | |
| 93a | vollständig ausgehärteter Kleber | 6. Vorrichtung (100) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet , dass ein Modulator (33) zur Intensitätsmodulation des Laserstrahls (32) mit einer Frequenz ω vorgesehen ist, wobei die Einrichtung (1) zur Gewinnung einer zeitlichen Abfolge von Übersichtsbildern (21) ausgebildet ist und wobei die Verfolgungsmittel (4) eine Bildauswertungslogik |
| 93b | erste Komponente des Klebers | |
| 93c | zweite Komponente des Klebers | |
| 100 | Vorrichtung | |

(42) umfassen, die dazu ausgebildet ist, aus der zeitlichen Abfolge von Übersichtsbildern (21) einen Ort, an dem die Luminanz mit der Frequenz ω moduliert ist, als den Ort (23) auf der Probe (2) zu identifizieren, der aktuell mit dem Laserstrahl (32) abgefragt wird.

7. Vorrichtung (100) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Verfolgungsmittel (4) mindestens zwei Laserscanner (43) oder Funksender (44) zur räumlichen Verfolgung der Apertur (31), bzw. der Sonde (5), umfassen.

8. Vorrichtung (100) nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Messinstrument (3) zusätzlich eine Scanvorrichtung aufweist, die dazu ausgebildet ist, den Austrittswinkel des Laserstrahls (32) aus der Apertur (31) zu verändern.

9. Vorrichtung (100) nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Messinstrument (3) ein Raman-Spektrometer (35) zur Abfrage der chemischen Zusammensetzung der Probe (2) enthält.

10. Vorrichtung (100) nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass ein Anregungslaser (36) einerseits und das Raman-Spektrometer (35) andererseits über einen Faserkoppler (37), dessen Teilungsverhältnis wellenlängenabhängig ist, mit einer gemeinsamen zur Apertur (31) führenden Glasfaser (38) verbunden sind.

11. Vorrichtung (100) nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass eine Ausgabereinheit (71) vorgesehen ist, die dazu ausgebildet ist, eine Darstellung (61) der in dem Speicher (6) abgelegten, mit dem Laserstrahl (32) abgefragten Eigenschaft (22) dem Übersichtsbild (21) der Probe (2) an dem durch den Speicher (6) assoziierten Ort (23) zu überlagern.

12. Vorrichtung (100) nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass ein Projektor (72) vorgesehen ist, der dazu ausgebildet ist, eine Darstellung (62) der in dem Speicher (6) abgelegten, mit dem Laserstrahl (32) abgefragten Eigenschaft (22) an dem durch den Speicher (6) assoziierten Ort (23) auf die Probe (2) zu projizieren.

13. Vorrichtung (100) nach einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass die bildgebende Einrichtung (1) eine Hellfeldkamera umfasst.

14. Vorrichtung (100) nach einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass die bildgebende Einrichtung (1) zur Aufnahme eines dreidimensionalen Übersichtsbildes (21) der Probe (2) ausgebildet ist.

15. Vorrichtung (100) nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass die bildgebende Einrichtung (1) eine Stereokamera und/oder ein Streifenphotometriergerät umfasst.

16. Vorrichtung (100) nach einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass eine Umschalteneinrichtung (8) vorgesehen ist, die dazu ausgebildet ist, die Intensität des Laserstrahls (32) zwischen einem ersten, niedrigeren Niveau für die Abfrage der Eigenschaft (22) der Probe (2) und einem zweiten, höheren Niveau für den Abtrag von Material von der Probe (2), und/oder für die Veränderung von Material der Probe (2), umzuschalten.

17. Vorrichtung (100) nach Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Umschalteneinrichtung (8) mit dem Messinstrument (3) verbunden ist, so dass sie automatisch ausgelöst wird, wenn die mit dem Laserstrahl (32) abgefragte Eigenschaft (22) eine vorgegebene Bedingung erfüllt.

Es folgen 4 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

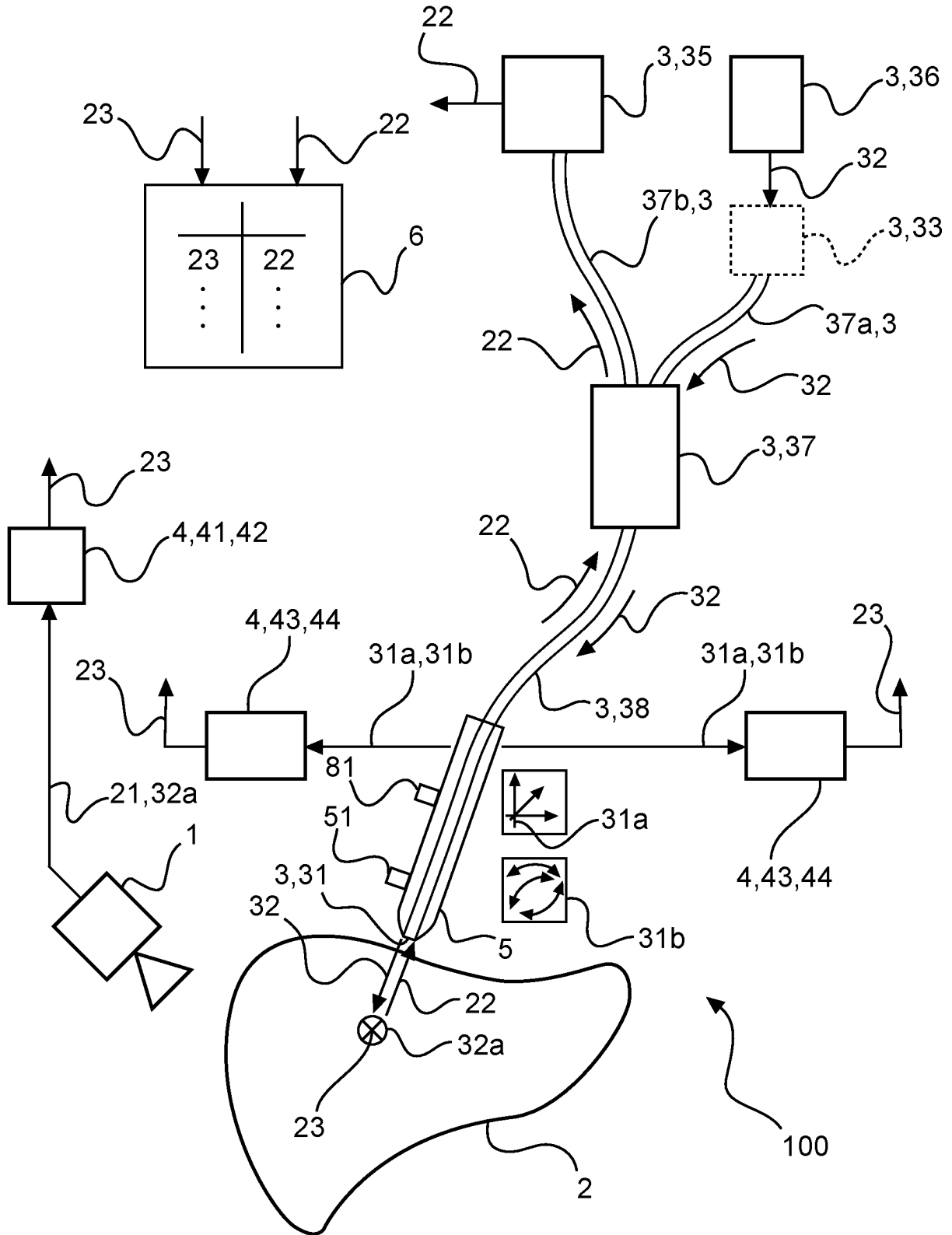
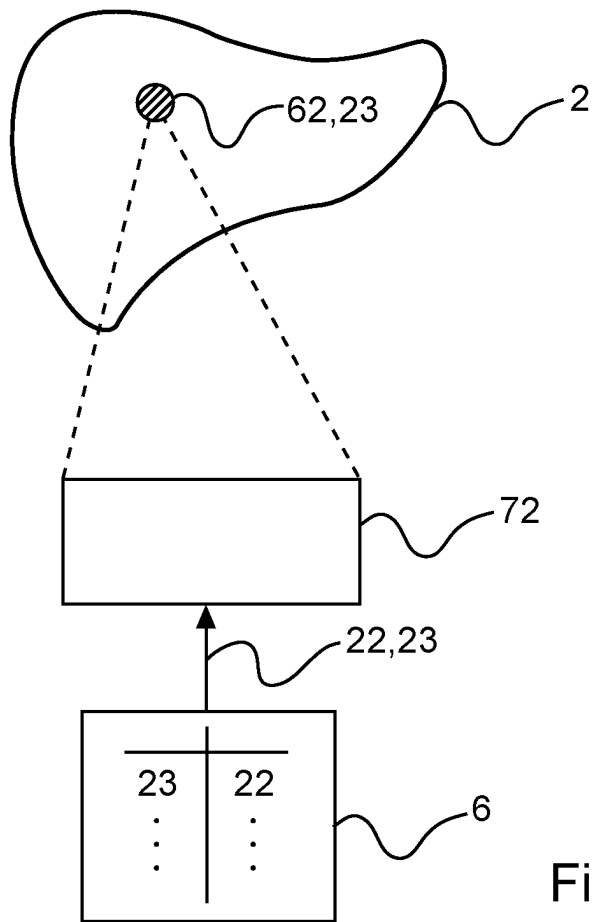
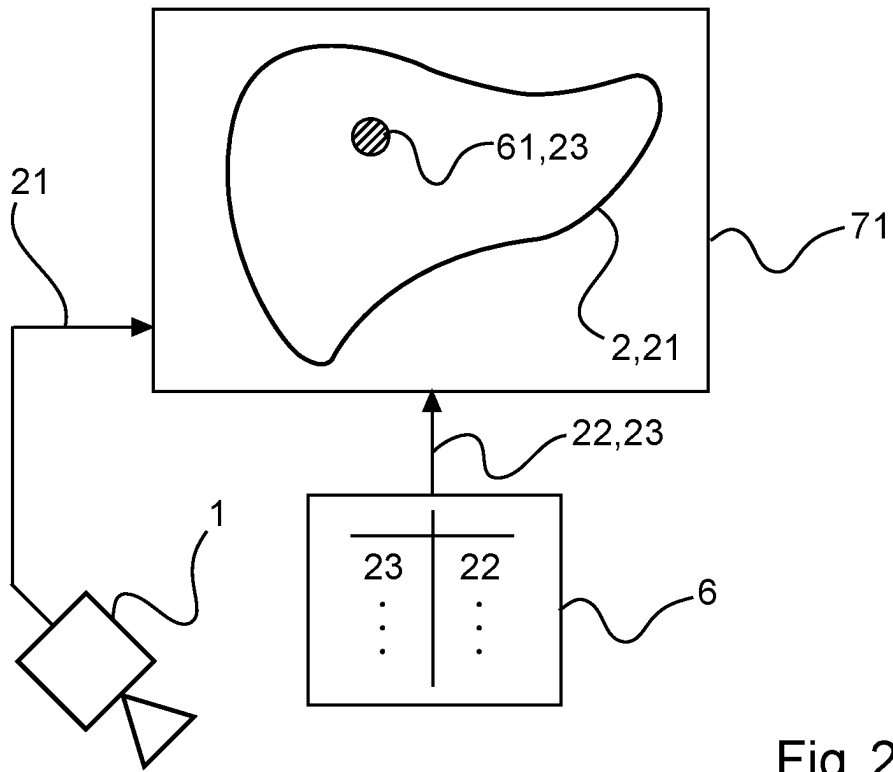


Fig. 1



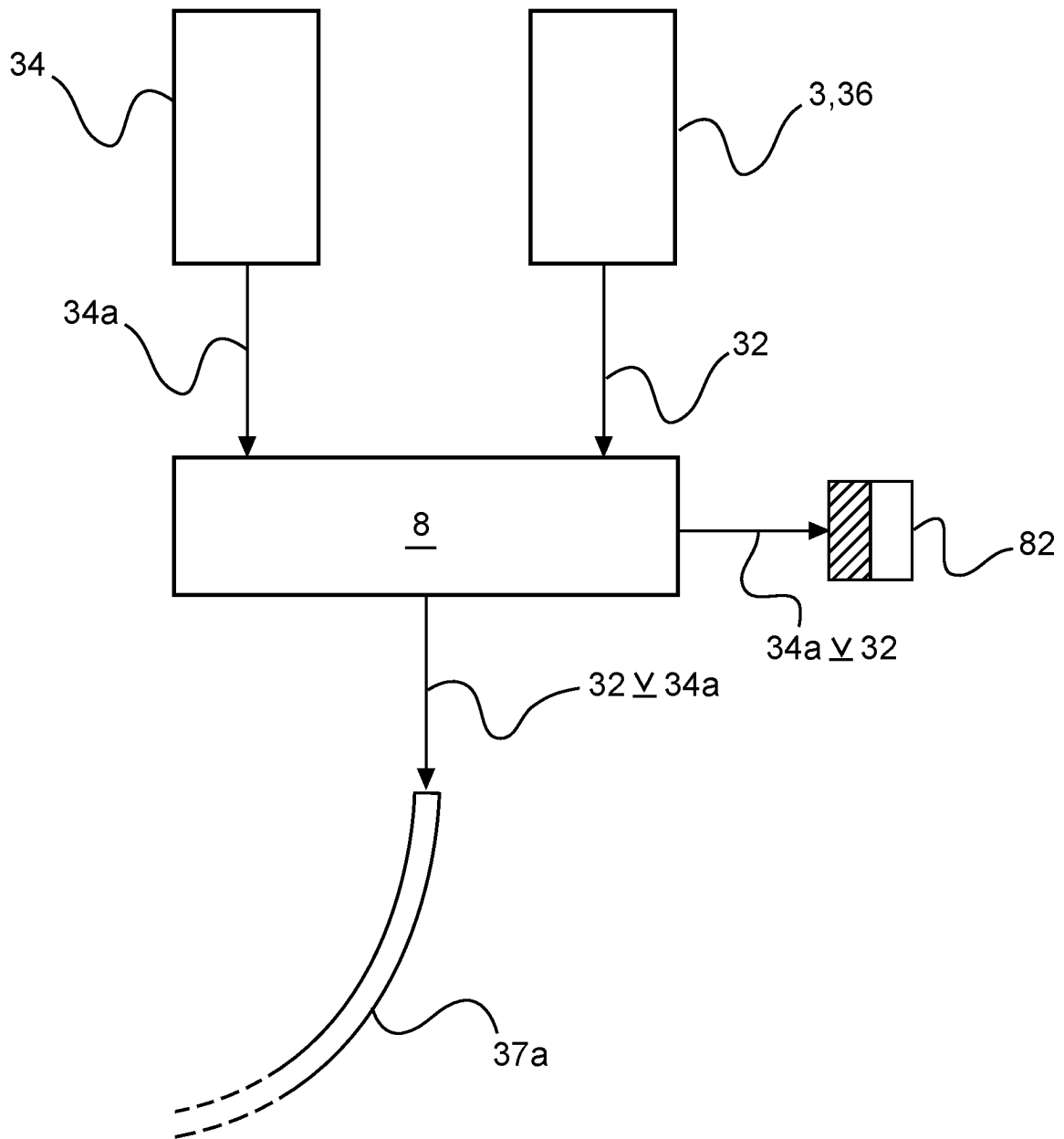


Fig. 3

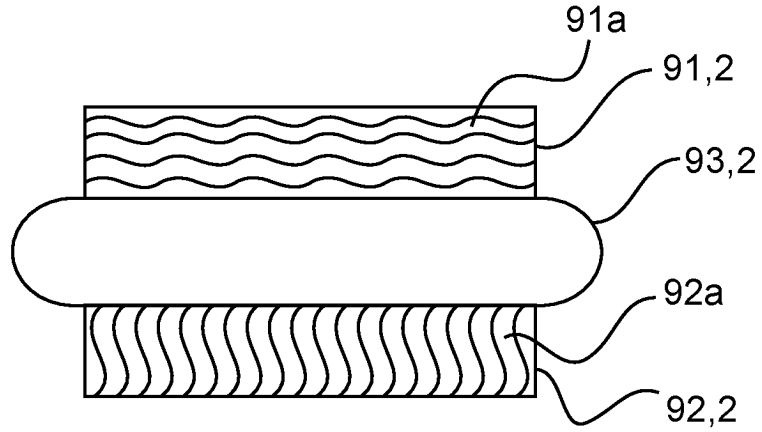


Fig. 4a

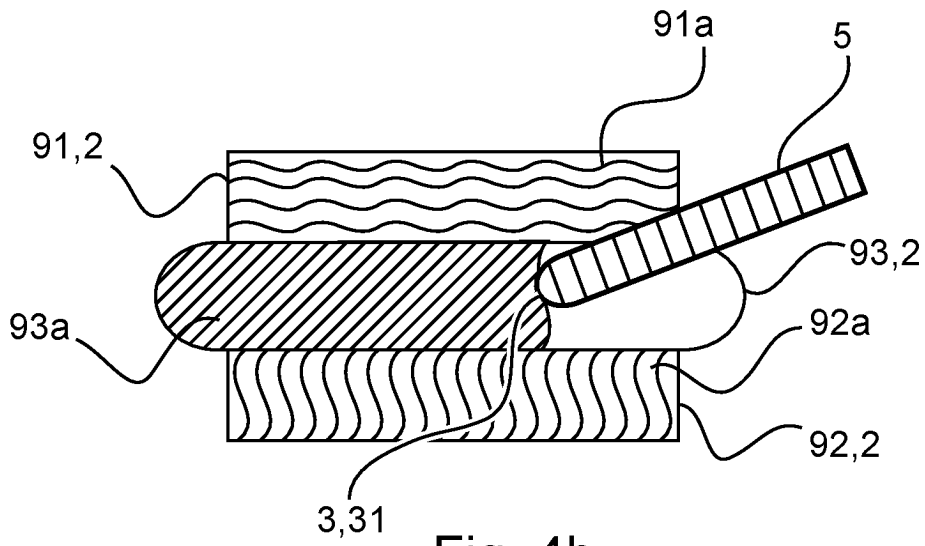


Fig. 4b

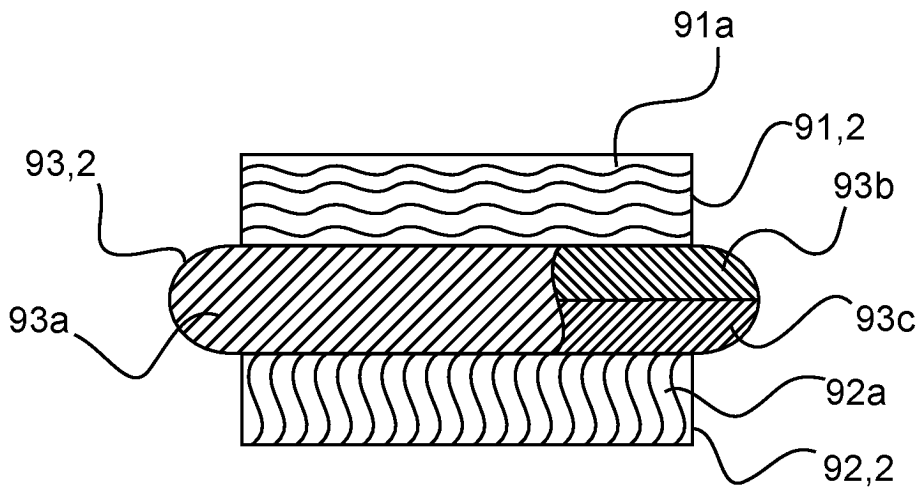


Fig. 4c