



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111225597 A

(43)申请公布日 2020.06.02

(21)申请号 201880068055.2

(22)申请日 2018.08.20

(30)优先权数据

62/547,171 2017.08.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.04.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/047074 2018.08.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/036714 EN 2019.02.21

(71)申请人 通用医疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 S-H·允 A·埃尔托尼

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 黄嵩泉 张鑫

(51)Int.Cl.

A61B 3/00(2006.01)

A61B 3/10(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

G01J 3/00(2006.01)

G01J 3/28(2006.01)

G01J 3/44(2006.01)

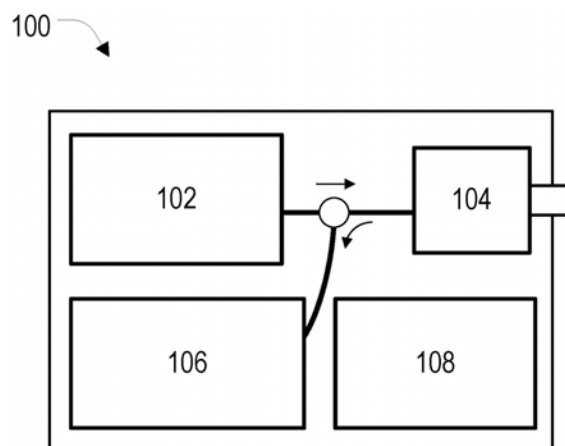
权利要求书5页 说明书16页 附图13页

(54)发明名称

用于布里渊光谱学和组织的成像的系统和方法

(57)摘要

提供用于测量眼组织(诸如晶状体或角膜组织)的机械特性的系统和方法,以用于诊断以及治疗监测的目的。提供了激光锁定反馈系统以实现频率准确性和灵敏度,该系统以很高的灵敏度和准确性促进操作和诊断。同一只眼或对侧眼的患者眼组织区域之间的差异比较可以进一步促进早期诊断和监测。



1. 一种用于评估患者的眼组织区域中的组织的布里渊光谱学系统,所述系统包括:
激光源系统,所述激光源系统包括:
可调谐激光源,所述可调谐激光源被配置成用于产生具有电磁频谱的第一电磁辐射;
以及
基于气室的参考,所述基于气室的参考被配置成用于捕获所述第一电磁辐射的部分并提供包含关于所述电磁频谱与目标电磁频谱的偏差的信息的误差信号,所述基于气室的参考包括:
气室过滤器,所述气室过滤器被配置成用于接收所述第一电磁辐射的所述部分并基于所述电磁频谱选择性地透射所述第一电磁辐射的所述部分;以及
检测器,所述检测器被配置成用于接收所述第一电磁辐射的所述透射的部分并产生所述误差信号;
人机接口,所述人机接口被配置成用于将所述第一电磁辐射引导至患者的眼组织区域,其中,所述第一电磁辐射与所述眼组织区域固有的至少一个声波相互作用,并且基于所述至少一个声波来产生至少一个第二电磁辐射;以及
光谱仪系统,所述光谱仪系统被配置成用于接收所述第二电磁辐射的部分并提供与所述眼组织区域的生物力学特性相关联的信息。
2. 如权利要求1所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述目标电磁光谱是原子种类的吸收线的波长。
3. 如权利要求2所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述目标电磁光谱是铷吸收线的波长。
4. 如权利要求3所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述目标电磁光谱是780nm波长。
5. 如权利要求1所述的布里渊光谱学系统,进一步包括光谱清除过滤器,所述光谱清除过滤器被配置成用于提供包含关于所述第一电磁辐射内的光谱噪声的信息的第二误差信号。
6. 如权利要求1所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述人机接口包括光纤探针。
7. 如权利要求6所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述光纤探针形成导管。
8. 如权利要求6所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述光纤探针形成笔型内窥镜。
9. 如权利要求1所述的布里渊光谱学系统,进一步包括与所述人机接口和所述光谱仪系统通信的计算机系统,并且所述计算机系统被配置成用于获得患者的第一眼组织区域的第一生物力学值、获得所述患者的第二眼组织区域的第二生物力学值、以及通过将所述第一生物力学值与所述第二生物力学值进行比较来确定所述患者的眼组织的医疗状况。
10. 如权利要求9所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述计算机系统进一步被配置成用于评定所述第一眼组织区域与所述第二眼组织区域之间的轴向不对称以确定所述医疗状况。
11. 如权利要求10所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述计算机系统进一步被编程为用于确定分别作为相对于所述第一眼组织区域和所述第二眼组织区域上的法向的角度 θ 的函数而测量的布里渊频率 f 。

12. 如权利要求11所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述布里渊频率由下式给出:

$$f \approx f_0 + \Delta f \sin \theta$$

其中, f_0 是垂直于所述第一眼组织区域或所述第二眼组织区域测得的值,而 Δf 是所述第一眼组织区域和所述第二眼组织区域之间的所述轴向不对称。

13. 一种用于创建具有稳定峰值频率和经过滤的自发发射噪声的激光器的激光源系统,所述激光源系统包括:

可调谐激光源,所述可调谐激光源被配置成用于产生具有电磁频谱的第一电磁辐射;以及

基于蒸气室的参考,所述基于蒸气室的参考被配置成用于捕获第一电磁辐射的部分的偏振形式并提供包含关于所述电磁频谱与目标电磁频谱的偏差的信息的误差信号,所述基于蒸气室的参考包括:

第一偏振器,所述第一偏振器被配置成用于接收和改变所述第一电磁辐射的所述部分的极性;

气室,所述气室被配置成用于从所述第一偏振器接收所述第一电磁辐射的所述部分的偏振形式;

第二偏振器,所述第二偏振器被配置成用于从所述气室接收所述第一电磁辐射的所述部分的所述偏振形式并改变所述第一电磁辐射的所述部分的极性;以及

检测器,所述检测器被配置成用于从所述第二偏振器接收所述第一电磁辐射的所述部分的偏振形式并产生所述误差信号。

14. 如权利要求13所述的激光源系统,其特征在于,所述目标电磁光谱是铷吸收线的波长。

15. 如权利要求13所述的激光源系统,其特征在于,所述目标电磁光谱是780nm波长。

16. 如权利要求13所述的激光源系统,进一步包括光谱清除过滤器,所述光谱清除过滤器被配置成用于提供包含关于所述第一电磁辐射内的光谱噪声的信息的第二误差信号。

17. 如权利要求16所述的激光源系统,其特征在于,所述频谱清除过滤器被配置成用于过滤所述频谱噪声的至少一部分。

18. 如权利要求16所述的激光源系统,其特征在于,所述光谱清除过滤器包括:

两个串联的法布里-珀罗(FP)腔,其中每个腔由一对凹面镜形成。

19. 如权利要求16所述的激光源系统,其特征在于,所述频谱清除过滤器被配置成锁定到780nm波长。

20. 如权利要求13所述的激光源系统,其特征在于,所述激光源系统被配置成用于耦合至:

人机接口,所述人机接口被配置成用于将所述第一电磁辐射引导至患者的眼组织区域,其中,所述第一电磁辐射与所述眼组织区域固有的至少一个声波相互作用,并且基于所述至少一个声波来产生至少一个第二电磁辐射;以及

光谱仪系统,所述光谱仪系统被配置成用于接收所述第二电磁辐射的部分并提供与所述眼组织区域的生物力学特性相关联的信息。

21. 如权利要求20所述的激光源系统,其特征在于,所述人机接口包括以下中的至少一

个：

光纤探针；
导管；以及
笔式内窥镜。

22. 如权利要求20所述的激光源系统，其特征在于，所述激光源系统被配置成耦合至与所述人机接口和所述光谱仪系统通信的计算机系统并且被配置成用于获得患者的第一眼组织区域的第一生物力学值、获得所述患者的第二眼组织区域的第二生物力学值、以及通过将所述第一生物力学值与所述第二生物力学值进行比较来确定所述患者的眼组织的医疗状况。

23. 如权利要求22所述的激光源系统，其特征在于，所述计算机系统进一步被配置成用于评定所述第一眼组织区域与所述第二眼组织区域之间的轴向不对称以确定所述医疗状况。

24. 如权利要求23所述的激光源系统，其特征在于，所述计算机系统进一步被编程为用于确定分别作为相对于所述第一眼组织区域和所述第二眼组织区域上的法向的角度 θ 的函数而测量的布里渊频率 f 。

25. 一种评估患者眼睛中的组织的方法，所述方法包括：

使用布里渊光谱学获得所述患者的第一眼组织区域的第一生物力学值；

获得所述患者的第二眼组织区域的第二生物力学值；以及

将所述第一生物力学值和所述第二生物力学值进行比较以确定所述患者的眼组织的医疗状况。

26. 如权利要求25所述的方法，其特征在于，将所述第一生物力学值与所述第二生物力学值进行比较包括评定所述第一眼组织区域与所述第二眼组织区域之间的轴向不对称以确定所述医疗状况。

27. 如权利要求26所述的方法，其特征在于，获得第一生物力学值和获得第二生物力学值包括确定分别作为相对于所述第一眼组织区域和所述第二眼组织区域上的法向的角度 θ 的函数而测量的布里渊频率 f 。

28. 如权利要求27所述的方法，其特征在于，所述布里渊频率由下式给出：

$$f \approx f_0 + \Delta f \sin \theta$$

其中， f_0 是垂直于所述第一眼组织区域或所述第二眼组织区域测得的值，而 Δf 是所述第一眼组织区域和所述第二眼组织区域之间的所述轴向不对称。

29. 如权利要求25所述的方法，其特征在于，所述比较包括确定所述患者的角膜内的弹性的差异。

30. 如权利要求25所述的方法，其特征在于，所述医疗状况包括圆锥角膜。

31. 如权利要求25所述的方法，其特征在于，所述第一组织区域和所述第二组织区域位于所述患者的眼睛上。

32. 如权利要求25所述的方法，其特征在于，所述第一生物力学值是所述眼睛的所述第一组织区域的弹性值，并且其中，所述第二生物力学值是所述眼睛的所述第二组织区域的弹性值。

33. 如权利要求25所述的方法，其特征在于，所述第一组织区域位于所述患者的眼睛

上,并且所述第二组织区域位于所述患者的第二只眼睛上。

34. 如权利要求25所述的方法,其特征在于,所述第一生物力学值是所述眼睛的所述第一组织区域的弹性值,并且其中,所述第二生物力学值是所述第二只眼睛的对应的组织区域的弹性值。

35. 如权利要求25所述的方法,其特征在于,所述患者的眼组织的所述第一生物力学值是在所述眼睛的中央下角膜区域处获得的,并且其中所述患者的所述第二只眼睛的对应的组织的所述第二生物力学值是在所述第二只眼睛的中央下角膜区域处获得的。

36. 如权利要求25所述的方法,其特征在于,所述患者的眼组织的所述第一生物力学值是在所述眼睛的最薄角膜区域处获得的,并且其中所述患者的所述第二只眼睛的对应的组织的所述第二生物力学值是在所述第二只眼睛的最薄角膜区域处获得的。

37. 如权利要求25所述的方法,其特征在于,所述第一组织区域包括选自由以下各项组成的组的成员:角膜组织、巩膜组织、和晶状体组织。

38. 如权利要求25所述的方法,其特征在于,所述第二组织区域包括选自由以下各项组成的组的成员:角膜组织、巩膜组织、和晶状体组织。

39. 如权利要求25所述的方法,其特征在于,所述第二生物力学值利用布里渊显微镜获得。

40. 如权利要求25所述的方法,其特征在于,所述第二生物力学值利用基于空气吹扫的光学成像技术获得。

41. 如权利要求40所述的方法,其特征在于,所述基于空气吹扫的光学成像技术选自由Scheimpflug形貌和光学相干断层扫描组成的组。

42. 一种用于评估患者的眼组织区域中的组织的布里渊光谱学系统,所述系统包括:
激光源系统,所述激光源系统包括:

可调谐激光源,所述可调谐激光源被配置成用于产生具有电磁频谱的第一电磁辐射;
以及

基于气室的参考,所述基于气室的参考被配置成用于捕获所述第一电磁辐射的部分并提供包含关于所述电磁频谱与目标电磁频谱的偏差信息的误差信号,其中所述误差信号是通过监测由所述基于气室的参考内的原子对所述第一电磁辐射的吸收而产生的;

人机接口,所述人机接口被配置成用于将所述第一电磁辐射引导至患者的眼组织区域,其中,所述第一电磁辐射与所述眼组织区域固有的至少一个声波相互作用,并且基于所述至少一个声波来产生至少一个第二电磁辐射;以及

光谱仪系统,所述光谱仪系统可以被配置成用于接收所述第二电磁辐射的部分并提供与所述眼组织区域的生物力学特性相关联的信息。

43. 如权利要求42所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述目标电磁光谱是原子种类的吸收线的波长。

44. 如权利要求43所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述目标电磁光谱是铷吸收线的波长。

45. 如权利要求44所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述目标电磁光谱是780nm波长。

46. 如权利要求42所述的布里渊光谱学系统,进一步包括光谱清除过滤器,该光谱清除

过滤器被配置成用于提供包含关于所述第一电磁辐射内的光谱噪声的信息的第二误差信号。

47. 如权利要求42所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述人机接口包括光纤探针。

48. 如权利要求47所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述光纤探针形成导管。

49. 如权利要求48所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述光纤探针形成笔型内窥镜。

50. 如权利要求42所述的布里渊光谱学系统,进一步包括与所述人机接口和所述光谱仪系统通信的计算机系统,所述计算机系统被配置成用于获得患者的第一眼组织区域的第一生物力学值、获得所述患者的第二眼组织区域的第二生物力学值、以及通过将所述第一生物力学值与所述第二生物力学值进行比较来确定所述患者的眼组织的医疗状况。

51. 如权利要求50所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述计算机系统进一步被配置成用于评定所述第一眼组织区域与所述第二眼组织区域之间的轴向不对称以确定所述医疗状况。

52. 如权利要求51所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述计算机系统进一步被编程为用于确定分别作为相对于所述第一眼组织区域和所述第二眼组织区域上的法向的角度 θ 的函数而测量的布里渊频率 f 。

53. 如权利要求52所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述布里渊频率由下式给出:

$$f \approx f_0 + \Delta f \sin \theta$$

其中, f_0 是垂直于所述第一眼组织区域或所述第二眼组织区域测得的值,而 Δf 是所述第一眼组织区域和所述第二眼组织区域之间的所述轴向不对称。

54. 如权利要求42所述的布里渊光谱学系统,其特征在于,所述误差信号是通过对所述第一电磁辐射提供调制来产生的。

55. 如权利要求42所述的布里渊光谱学系统,进一步包括至少一个偏振器和至少一个磁场源,其中所述误差信号是由所述磁场中的原子吸收的偏振依赖性产生的。

用于布里渊光谱学和组织的成像的系统和方法

关联申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2017年8月18日提交的题为“APPARATUS FOR BRILLOUIN SPECTROSCOPY AND IMAGING OF TISSUES (用于布里渊光谱学和组织的成像的装置)”的美国临时专利申请第62/547,171号的权益。

关于联邦资助研究的说明

[0002] 不适用

技术背景

[0003] 本公开涉及组织的成像。更具体地,本公开涉及用于布里渊光谱学和/或布里渊显微镜的改善的系统和方法。

[0004] 正常的、健康的角膜通常在整个角膜组织体积内具有均匀的弹性。角膜膨隆是指当角膜的机械强度不足以承受眼压时发生的角膜膨胀。膨隆是LASIK (激光辅助原位角膜磨削术) 手术后罕见但严重的不良后果之一,其导致角膜变薄或变弱。相关地,透明边缘变性(PMD) 通常由一只或两只眼睛的角膜的下部和周边区域变薄来表征。类似地,圆锥角膜是由角膜变薄来表征的障碍。这些和其他状况可以与眼组织的局部变弱或变薄以及生物力学特性(诸如弹性)的局部差异相关联。眼组织的生物力学特性可能是用于诊断和监测白内障和老花眼的发病和进展以及角膜病理学和治疗的目标。

[0005] 如上文所证明,眼组织的生物力学特性与若干疾病和屈光治疗有关。因此,已经开发了各种技术以用于评估眼组织的生物力学特性。

[0006] 然而,生物力学测量的灵敏度和特异性通常受到混淆因素的损害。例如,使用Scheimpflug (沙姆) 形貌图(topography) 或光学相干断层扫描的基于空气吹扫的角膜硬度测量的准确性和灵敏度可能因眼内压(IOP) 的影响而大大地降级,并且进而IOP测量和角膜刚度之间的耦合会损害对IOP的准确测量。

[0007] 在布里渊成像中,组织的布里渊散射特性可以对组织的水合作用程度敏感。由于角膜水合作用的昼夜变化和人与人之间的差异会导致混淆临床解释的较大变异性,因此这会导致对所测量的布里渊偏移到组织刚度的解释不清楚。组织的温度是布里渊光谱学中的另一个混淆因素。来自组织的布里渊频移可随温度而变化。因此,与在不同体温(例如,由于发烧)下进行的测量相比,在特定体温下进行的布里渊测量可以给出不同的值,并且这可能导致误解。例如,对于780nm的光波长,组织的布里渊频移的温度依赖性可能约为7.45MHz/°C。

[0008] 进一步关注的是,需要±10MHz或更好的布里渊频率灵敏度和准确性以区分组织生物力学特性的细微变化或检测疾病早期的异常情况。自由运行的激光源的频率漂移或环境温度的变化会显著地损害传统的布里渊光谱学或显微镜系统的准确性,这导致组件发生热机械偏移。例如,即使在温度调节的房间中,典型的外腔半导体激光器的频率漂移在10分钟的持续时间内约为100MHz。通常,激光输出包含相对于受激发射激光线的高水平(-50到-55dB) 自发背景光。。这种背景噪声在布里渊显微镜中尤其是问题,因为来自光学组件或组

织表面的背反射光被配置成用于进入布里渊光谱仪,并且由于其宽带性质难以与弱布里渊信号分开。

[0009] 因此,尽管当前现有的生物力学测量技术和系统可以提供用于评估患者组织的有用和有价值的信息,但是期望进一步的改善。

发明内容

[0010] 本公开总体上提供用于测量组织(诸如晶状体角膜组织)的机械特性以用于诊断以及治疗监测目的的新的有用的系统和方法。一方面,本公开使用激光锁定反馈系统来实现优于现有布里渊光谱学或显微镜系统的频率准确性和灵敏度。在另一方面,提供了新的布里渊成像方法,该方法使用同一只眼或对侧眼的患者的眼组织区域之间的差异比较来产生经改善的结果。在一些情况下,使用独特的人机接口布置,可以在组织体积中的任何所需位置(例如,在x-y平面内)和/或任何所需深度(例如,沿z轴)测量生物力学特性。

[0011] 在一方面,本公开提供一种用于评估患者的眼组织区域中的组织的布里渊光谱学系统。该系统包括激光源系统,该激光源系统包括可调激光源和基于气室的参考,该可调激光源被配置成用于产生具有电磁频谱的第一电磁辐射,该基于气室的参考被配置成用于捕获第一电磁辐射的部分的极化形式并提供包含有关电磁频谱与目标电磁频谱的偏差的信息。基于气室的参考包括气室和检测器,该气室被配置为接收第一电磁辐射的部分并基于电磁频谱来选择性地透射第一电磁辐射的部分,该检测器被配置为接收第一电磁辐射的所透射的部分并且产生误差信号。布里渊光谱学系统还包括人机接口,该人机接口被配置成用于将第一电磁辐射引导至患者的眼组织区域,其中,第一电磁辐射在眼组织区域中生成至少一个声波,并且基于至少一个声波来生成至少一个第二电磁辐射。布里渊光谱学系统进一步包括光谱仪系统,该光谱仪系统被配置成用于接收第二电磁辐射的部分并提供与眼组织区域的生物力学特性相关联的信息。

[0012] 根据本公开的另一方面,提供了一种用于创建具有稳定的峰值频率和经滤波的自发发射噪声的激光器的激光源系统。激光源系统包括可调激光源和基于气室的参考,该可调激光源被配置成用于产生具有电磁频谱的第一电磁辐射,该基于气室的参考被配置成用于捕获第一电磁辐射的部分的极化形式并提供包含关于电磁频谱与目标电磁频谱的偏差的信息。基于蒸汽室的参考可以包括:第一偏振器,该第一偏振器被配置成接收和改变第一电磁辐射的一部分的极性;蒸汽室,该蒸汽室被配置成从第一偏振器接收第一电磁辐射的一部分的偏振形式;第二偏振器,该第二偏振器被配置成从蒸汽室接收第一电磁辐射的一部分的偏振形式并改变第一电磁辐射的该部分的极性,以及检测器,该检测器被配置成从第二偏振器接收第一电磁辐射的该部分的偏振形式并产生误差信号。

[0013] 根据本公开的另一方面,提供了一种用于评估患者眼睛中的组织的方法。该方法包括:使用布里渊光谱学获得患者的第一眼组织区域的第一生物力学值、获得患者的第二眼组织区域的第二生物力学值、以及将第一生物力学值与第二生物力学值进行比较以确定患者的眼组织的医疗状况。

[0014] 根据本公开的另一方面,提供了一种用于评估患者的眼组织中的组织的布里渊光谱学系统。该系统包括激光源系统,该激光源系统包括可调激光源和基于气室的参考,该可调激光源被配置成用于产生具有电磁频谱的第一电磁辐射,该基于气室的参考被配置成用

于捕获第一电磁辐射的部分并提供包含有关电磁频谱与目标电磁频谱的偏差的信息的误差信号,其中该误差信号通过监测基于气室的参考内原子对第一电磁辐射的吸收而产生。布里渊光谱学系统还包括人机接口,该人机接口被配置成用于将第一电磁辐射引导至患者的眼组织区域,其中,第一电磁辐射与眼组织区域固有的至少一个声波相互作用,并且基于至少一个声波来产生至少一个第二电磁辐射。布里渊光谱学系统进一步包括光谱仪系统,该光谱仪系统被配置成用于接收第二电磁辐射的部分并提供与眼组织区域的生物力学特性相关联的信息。

[0015] 本发明的先前以及其他方面和优点将从以下描述而显现。在该描述中,参考形成其一部分且作为说明示出本发明的优选实施例的附图。然而,这样的实施例不必要表示本发明的全部范围,并因此对权利要求和在本文中作出参考以用于解释本发明的范围。

附图说明

[0016] 图1是根据本公开的布里渊成像系统的框图。

[0017] 图2是根据本公开的激光源系统的框图。

[0018] 图3A是描绘要在布里渊成像系统中使用的人机接口的双纤示意的示意图。

[0019] 图3B是描绘将在布里渊成像系统中使用的人机接口的单纤示意的示意图。

[0020] 图4是描绘要在布里渊成像系统中使用的人机接口的单纤示意的光路的框图。

[0021] 图5A是根据本公开的形成具有固定焦距的笔型内窥镜的光学探针的示意图。

[0022] 图5B是根据本公开的形成轴向可调内窥镜的光学探针的示意图。

[0023] 图5C是根据本公开的形成旋转导管的光学探针的示意图。

[0024] 图6是根据本公开的具有Rb蒸气吸收过滤器和单级VIPA标准具的光谱仪的示意图。

[0025] 图7是描绘10厘米长的Rb气室在9 μ Pa (65C) 气压下的衰减光谱(黑色)和要被抑制的激光信号的光谱(702,幅度不成比例)以及来自角膜基质(704)和房水的近似信号(706,幅度不成比例)。

[0026] 图8是根据本公开的可与布里渊成像系统一起使用的示例性计算机系统的简化框图。

[0027] 图9是阐述根据本公开的评估患者的眼睛中的组织的方法的非限制步骤的一些示例的流程图。

[0028] 图10是示出了人眼在角膜附近的各种组件以及压力和扩散箭头的示意图。

[0029] 图11描绘了在从15 $^{\circ}$ C-40 $^{\circ}$ C的温度窗中的纯水中在780nm处实验测量的布里渊频移。

[0030] 图12A描绘布里渊频移和CCT测量中所测得的昼夜变化的实验结果的一组相关图。

[0031] 图12B是描述37位患者的所测得的中央角膜布里渊频移OD-OS差异的实验结果的图。

[0032] 图13是提供早期轻度圆锥角膜患者(左组)和正常健康患者(右组)双眼测得的布里渊频移的实验结果的一组图。

[0033] 图14是提供在早期圆锥角膜患者中所测得的区域异质性的实验结果的一组图。

[0034] 图15A是描绘圆锥角膜上布里渊频移测量中的区域差异的图。

[0035] 图15B是示出从阶段I至阶段IV的角膜圆锥角膜中布里渊测量的区域差异的图。

[0036] 图16是示出根据本公开的评估系统的组织的示图,该评估系统可以被配置成用于获得患者的眼组织的第一生物力学值。

具体实施方式

[0037] 本公开的各方面包括结合布里渊光谱学或其他评定技术的、用于数据获取、处理和显示生物力学参数的眼科系统和方法。可以与本文公开的系统和方法结合使用的示例性组织评估或评定技术包括但不限于光学相干断层扫描 (OCT) 模态、布里渊成像模态、拉曼成像模态、激光散斑成像模态、多光子成像模态、光声成像模态、共聚焦显微镜成像模态、荧光成像模态、Pentacam (眼前节分析仪) 成像模态、超声成像模态、以及组合或包括这些成像模态中的一种或多种的方法。相关地,可以与本文公开的系统和方法结合使用的示例性组织评估或评定技术可以包括在美国专利第7,898,656号、第8,115,919号和第9,777,053号,以及美国专利公开第2012/0302862号和第2016/0151202号中描述的那些技术,所述文献的内容通过引用结合于此。

[0038] 图1描绘了用于评估具有改善的测量准确性和可靠性的生物组织的布里渊成像系统100。系统、或装置100可以使用布里渊光谱学和/或布里渊显微镜或类似的布里渊成像技术。系统100有利地改善了信号滤波,使得能够探测高度散射的组织(诸如,巩膜、皮肤和血管)。系统100可以包括激光源系统102、人机接口104、和光谱仪系统106。一般而言,在不受理论束缚的情况下,激光源系统102产生电磁辐射,可使用人机接口104将该电磁辐射引导至生物组织处。电磁辐射可以经由热效应或电致伸缩效应在组织中生成机械应力调制。当应力调制与组织中的特性声子模式相匹配时,对应的声子可以通过相干过程来高效地发展。被激发的声子进而可以在介质中创建折射率调制,并生成光子的无弹性散射。光子的势能和动量可以通过无弹性散射过程进行修改。光谱仪系统106可以测量散射的光子。由于散射光子中的频移的幅度可以基本上等于或近似等于声子的频移的幅度,因此可以推导出组织的生物力学信息。系统100可任选地包括计算机系统108,该计算机系统108能够协助多种功能,包括但不限于处理来自光谱仪108的信息或将反馈信号提供给激光源系统102或人机接口104。

[0039] 激光源系统

[0040] 激光源系统102可以包括能够发射锁定到特定吸收线或目标波长的窄带光谱的激光器。激光器可以具有稳定的峰值频率和经滤波的自发发射噪声。吸收线可以是原子种类的吸收线,诸如780nm下的铷吸收线。激光器还可以包括基于气室的参考和/或可锁定到激光器输出频率的多级光谱清除过滤器。

[0041] 图2是针对布里渊成像优化的激光源系统202的示意图。激光源系统202包括激光源222、基于气室的参考224、和光谱清除过滤器226。如其中所图示,使用以下缩写:热电控制器 (TEC)、沃拉斯顿棱镜 (WP)、平衡检测器 (D1)、光电二极管 (D2)、磁体 (Mag)、和压电换能器 (PZT)。

[0042] 激光源系统可以包括辐射发射(例如,光)源250,该辐射发射源250可以是单频激光器、滤光汞灯或本领域已知的其他类型的光发射器。该源可以具有大约在530nm与1350nm之间的波长,尽管可以使用已知可安全用于眼睛的其他波长。辐射的线宽通常可以小于约

1GHz,或更优选地小于约100MHz,尽管可以结合适当的布置使用具有较宽的线宽或多光谱线的其他光源。辐射源250可以利用光学布置来递送多于一个频率线,以便增强布里渊散射信号。来自样本的散射辐射(例如,光)可以包括源自简单弹性散射以及布里渊散射的多个频率分量。

[0043] 所描绘的光源250是单频分布式反馈(DFB)激光器。然而,所使用的光源250可以是不同类型的,诸如基于光栅的或外腔二极管激光器(ECDL)。集成热电(ET)控制器可用于控制激光器温度。由于DFB激光器比自由空间ECDL激光器具有更高的温度灵敏度,因此通过使用此类集成热电控制器(TEC)(其具有接近0.001℃的典型精度)将激光器温度控制在大约0.01℃之内可能是有利的。如果激光器以与铷(Rb)原子的吸收线匹配的大约780nm的波长操作,则输出频率可以被锁定到铷的跃迁峰,如图2所示。对于不同的激光波长,可以使用其他原子种类。

[0044] 基于气室的参考224可以包括气室过滤器252,该气室过滤器252被配置为接收第一电磁辐射的一部分并且基于电磁频谱来选择性地透射第一电磁辐射的一部分。基于气室的参考224还可以包括检测器,该检测器被配置为接收第一电磁辐射的所透射的部分并产生误差信号,该误差信号包含关于电磁频谱与目标电磁频谱的偏差的信息。可替代地,基于气室的参考224可以包括能够通过监测小的、未加热的参考气室中的原子对源激光辐射的吸收来生成误差信号的替代分量。例如,代替在磁场中使用原子吸收的偏振依赖性,可以将小的调制添加到激光频率。尽管捕获的部分被描绘为由光源250产生的辐射的4%,但是可以使用较小或较大的所捕获的部分。激光源系统202可以具有基本上与温度无关的原子蒸气线的激光锁定设置。图2中所描绘的气室的版本采用激光锁定技术,该技术利用放置于弱磁场中的85Rb蒸气原子的D2线中的塞曼效应(Zeeman effect)。

[0045] 在一个方面,基于气室的参考224可以包括:第一偏振器,该第一偏振器被配置成接收和改变第一电磁辐射的一部分的极性;气室,该气室被配置成从第一偏振器接收第一电磁辐射的一部分的偏振形式;第二偏振器,该第二偏振器被配置成从气室接收第一电磁辐射的一部分的偏振形式并改变第一电磁辐射的该部分的极性,以及检测器,该检测器被配置成从第二偏振器接收第一电磁辐射的该部分的偏振形式并产生误差信号。

[0046] 在图2中,从激光器250输出的偏振部分进入气室252。由于弱磁场的存在,两个圆极化分量的吸收曲线分别地移到高频和低频。在通过气室252之后,光束可以传播通过四分之一波片,并且然后光束可以传播通过偏振沃拉斯顿棱镜。从两个信号之间的差生成的分散状曲线可以提供用于频率锁定的误差信号。该误差号可被发送到计算机系统208,该计算机系统208随后可向激光源的热电控制器提供信号。

[0047] 通过实验观察到实验气室跃迁线的频率稳定性优于2MHz,并且可以在通常从15至25℃的宽范围环境温度内使用模拟伺服控制来将激光频率主动稳定在 ± 10 MHz内。可替代地,也可以将频率锁定到固态标准具,但是作为频率参考的二氧化硅标准具对温度(大约3.8GHz/℃)敏感。

[0048] 光谱清理过滤器226可以被锁定到激光器的输出频率,并被用于减少光谱噪声。光谱清理过滤器226可以包括串联的、自由空间的法布里-珀罗(FP)腔,每个腔均包括一对凹面镜。镜子可具有约97%的反射率。频谱清理过滤器可以被设计成提供大约 ~ 30 dB(每腔)的放大自发发射(ASE)抑制,且插入损耗在1.5-3dB之间。频谱清除过滤器可能会产生ASE误

差信号。该误差号可被发送到计算机系统208,该计算机系统208随后可向激光源的热电控制器提供信号。每个自由空间空腔可以被锁定到操作波长,或者这可以使用压电换能器(PZT)来实现。可以使用频率锁定技术,诸如dither(迪泰)锁定或类似设置。串联FP腔可能具有不匹配的自由光谱范围,使得在激光峰周围的更宽光谱范围内实现了背景抑制。在镜面反射率接近90%的情况下,可以在损耗低于0.5dB的情况下从每个腔体获得接近20dB的抑制。因此,在损耗低于1dB的情况下串联腔的消光可以接近40dB。锁频激光器与清理过滤器相结合可以产生高纯度的输出,例如,在激光器的噪声水平大于80dB的情况下。

[0049] 可以通过使用反向传播光束来获得较窄的特征以锁定或通过两个光束进行差分测量等,来提升由基于气室的参考224提供的精度。在激光源系统202的一种版本中,可以使用激光调制来生成激光锁定和腔(ASE过滤器)锁定误差信号。

[0050] 人机接口

[0051] 人机接口104用作激光源系统的输出与人类受试者之间的中介,将所产生的电磁能按预期的那样引向目标组织。另外,人机接口104用作散射电磁辐射与光谱仪系统之间的中介,确保一部分散射电磁能被测量。

[0052] 通常,激光源系统的输出被递送到人机接口和人类受试者。来自人类受试者的散射光被收集在人机接口中,并被引导至光谱仪以用于分析。散射光不仅包含布里渊散射信号,而且还包含与探测激光器具有相同频谱的背景噪声。该噪声被怀疑来自两个主要源:来自系统中各种光学组件的反射以及来自组织的弹性散射。对于角膜成像,角膜表面处的菲涅耳型镜面散射通常比布里渊散射强几个数量级(在垂直入射时,角膜反射率约为~2%),因此应抑制镜面反射。通常,在人机接口中使用的镜片是优选地经过防反射涂层和排列,以使光束以一定角度撞击其表面并相对于光路径倾斜,以使后向反射最小化。另外,探测束轴线可以相对于角膜表面的横向轴线倾斜约15度。

[0053] 在本公开中,对于角膜成像,大约65dB的抑制效率是足够的。然而,此边际抑制效率限制了光学组件的选择和人机接口的设计。结果,人机接口的一个示例系统304具有庞大的光学设置,并且要求光束偏离轴线进入物镜,这在图3A中可以看出。在示例系统304中,使用以下缩写:偏振保持光纤(PMF);单模光纤(SMF),反射镜(M),机动化快门(S),参考材料(Ref)。离轴要求排除了在横向(X和Y)上进行简单光束扫描。

[0054] 入射角可以大于大约5度,以避免过多的镜面光束从组织表面反射。某些层状微结构的组织,诸如具有丰富胶原薄片的角膜组织,具有各向异性特性。因此,它们的布里渊偏移值取决于光束相对于组织表面的倾斜角。在光谱分析中可以考虑角度依赖性,并且角度依赖性是关于胶原纤维定向和结构的新信息源,胶原纤维的定向和结构预期在疾病中变化。角度依赖性度量还可能对诸如温度和组织水合作用等因素不那么敏感。

[0055] Rb过滤器和VIPA标准具的高度消光以及激光源系统的改善的信号背景比(signal-to-background ratio)允许人们可以用2x2光纤耦合器或可替代地光纤循环器构建人机接口。该循环器取代了庞大的PBS、波片、和光纤耦合光学组装件。如图3B中的示例系统314中所示,人机接口可以采用2-轴检流计反射镜扫描仪和轴上光束对准。单纤维布置具有光纤环行器和光束扫描仪。光束与组织的入射角从表面横向倾斜,以避免镜面反射。系统314增加了可以被控制的机动化回转镜(FM)。

[0056] 常规系统具有在其人机接口中具有已知布里渊频移的参考材料和用于校准所测

量的布里渊频移的机械快门。人机接口还可以将参考材料置于温度可控的底座中。替代地，可以将温度传感器附接到参考材料，并且参考材料的温度相关的布里渊偏移被用于校准。在另一种方法中，电光频率调制器(EOM)可用于在激光器上生成精确的频率边带，以用于校准光谱仪。该技术的一个优点在于，通过扫描EOM频率，可以生成完整的校准曲线，使得校正VIPA色散中的非线性是可能的。可替代地，对于Rb单元系统，使用Rb的两个丰富同位素在780nm附近的跃迁(例如，D2跃迁，其跨度为GHz))作为光谱仪的校准点是可能的。

[0057] 对于光束和眼睛跟踪，可以使用红外光源和监测相机。为了改善角膜表面轮廓，可以添加结构化光表面重建，这使用同一监测相机并添加LED图案投影仪。荧光染料(诸如，荧光素)可用作图像造影剂。定制束配准软件可与计算机系统108一起使用。类似地，计算机系统可用于使用基于角膜的实时图像的算法来控制XY扫描仪。Z扫描可以通过物镜的机动化平移来实现。用户接口系统可以提供统一扫描点网格。另外，可以提供放大的视野以覆盖包括角膜缘的角膜。例如，放大的视场可以是大约8mm×8mm。

[0058] 图4图示呈现了与图3B中所呈现的系统相对应的系统的光学路径的人机接口414的版本示意图。在该描绘中，激光源系统402可以提供第一电磁辐射410，该第一电磁辐射可以被递送到眼睛420。电磁辐射410的一种示例性形式可以是可见的或近红外范围内的光。电磁辐射410可被引导至眼睛420以探测眼组织的各个部分，包括但不限于，角膜422和晶状体424。例如，成像透镜430可用于将电磁辐射410聚焦在小的眼组织区域上。成像透镜430可以是用于线聚焦的球面凸透镜、非球面透镜、物镜、 θ 透镜、或柱面透镜。

[0059] 为了扫描眼组织内的焦点的轴向位置，可以将成像透镜430安装在平移台434上。可替代地或附加地，可以采用可改变探针辐射的发散的可调谐元件。为了扫描焦点的横向位置，可以采用一轴或两轴光束扫描仪440。示例性扫描仪440可包括安装有检流计的反射镜、MEMS反射镜、平移台、空间光调制器等。

[0060] 组织中的声光相互作用可引起光/辐射散射，从而生成至少一个第二电磁辐射。用于光/辐射散射的几种机制在本领域中是已知的，包括瑞利散射和米氏散射、拉曼散射、和布里渊散射。虽然生物组织支持这些散射机制，但布里渊散射与介质中的声波直接相关。此类一个或多个第二电磁辐射的一部分可以由成像透镜430收集。

[0061] 图4的示例性系统可以利用分束器442来反射和透射第一电磁辐射和第二电磁辐射。分束器442可以具有例如相等的50/50分束比或不相等的分束比，以用于信号生成和收集的效率的优化。分束器442可以是具有宽光谱带宽的中性分束器，也可以是基于多层涂层、干涉、或衍射的二向色分束器。第二电磁辐射444的一部分可以被透射到第二装置406，该第二装置406可以被配置成接收此类一个或多个第二电磁辐射444的至少一部分444。

[0062] 代替图3和图4所描绘的“台式”设置，人机接口可以采用如图5的三种布置中所描绘的内窥镜或导管形式的光纤探针。图5A中的笔式内窥镜探针560包括由保持器562保持的光纤561和聚焦控制旋钮564，该聚焦控制旋钮564被配置成以适当地从探针560的透镜565产生电磁辐射的方式定位导轨563。图5B的笔型内窥镜探针570具有与560相似的结构，但是具有固定的焦距。内窥镜探针570具有光纤571和导轨573，但是还具有音圈575和电线576。图5C的导管探针580包括连接至旋转结582的光纤581，该旋转结582连接至导管583。导管583包括护套584、覆盖光纤583的轴线圈585、GRIN(梯析)透镜586和反射镜棱镜587。可以使用其他可比较的组件或布置。

[0063] 图5A和图5B所描绘的笔型内窥镜可用于通过结膜无创地探查巩膜或在手术期间探查瞳孔后面的晶状体组织。图5C所描绘的导管光纤探针可用于血管壁的血管内测量或胃肠道和气道的内窥镜检查。集成到针中的光纤探针可用于标识较大组织块内的癌变区域。光纤探针可分别地具有用于输入端口和输出端口的两条单独的光纤,类似于图3A,包括两条单独的光纤。更优选地,内窥镜和导管可具有用于输入端口和输出端口两者的单根纤维。图5图示了此类光学探针的不同版本的三个示意图。探针可以直接地耦合至激光源系统和光谱仪光纤。探针可以具有两个单独的输入光纤和输出光纤。然而,使用单个光纤并经由光学循环器、光纤(2x2)分束器、或类似组件来实现与激光源和光谱仪的耦合是可能的并且是优选的。

[0064] 在单纤维设计中,光纤本身可以生成自发的布里渊散射,并且反向布里渊散射光可以与来自样本的布里渊信号组合。因为光纤的长度可以长达几米,所以从光纤生成的布里渊光的强度可能比来自样本的布里渊光信号的强度大若干个数量级。对于石英光纤,在780nm的波长下,布里渊频移大约为21-22GHz。当该光谱与组织的布里渊光谱重叠时(通常在5-8GHz中),很难准确地确定组织的布里渊偏移。因此,该系统可具有用于移除来源于光纤的布里渊光或将两个布里渊光谱彼此分开的光谱分辨布置。在一个版本中,具有等于光纤布里渊偏移(例如21-22ghz)或其一半或1.5倍的FSR的VIPA标准具,使得来源于光纤的布里渊光谱由于激光反射或弹性散射而与背景光谱交迭,并与来自样本的布里渊信号谱分开。

[0065] 在样本前的引线光纤远端处可采用非互易偏振旋转器,使来源于光纤的布里渊散射光和来源于样本的布里渊散射光具有正交偏振状态。然后,可以在引线光纤的近端采用偏振分束器,以仅将来源于样本的布里渊信号引导至光谱仪。

[0066] 光谱仪

[0067] 光谱仪系统106可以是适合于与所选择的激光源系统 and 人机接口一起作运作的任何已知类型。光谱仪系统106可以被配置为接收散射的电磁辐射的一部分,并提供与动物组织的生物力学特性相关联的信息。

[0068] 图6描绘了光谱仪系统606的版本,该光谱仪系统606采用铷蒸气吸收过滤器来衰减激光频率分量,同时以低插入损耗透射布里渊散射光。该系统包括Rb单元610,该Rb单元610具有加热器612、柱面透镜(CL)、反射镜(M)、VIPA标准具614、掩模616、和作为检测器的电荷耦合器件(CCD)618。光谱仪系统606可以进一步使用校准设备,该校准设备可以是温度稳定的校准材料或电光频率调制器,以生成用于光谱仪的精确校准的边带。

[0069] 常规系统在两个阶段中使用了两个VIPA标准具。第二阶段的光插入损耗通常为5-6dB,高于第一阶段中的3-4dB损耗。具有足够的抑制能力的情况下,Rb陷波过滤器允许我们仅使用一个VIPA级。在典型的单级消光为30-40dB的情况下,抑制过滤器和VIPA的组合的消光大于90dB。单级设计可以减少尺寸、复杂度、成本,并且重要的是可以减少光学损耗。此外,它还允许进行线扫描或同时检测和读取光纤束。

[0070] 在检测路径中,可以采用高蒸气压Rb吸收过滤器,以高消光性从自人机接口收集的光中移除菲涅耳反射光和瑞利散射光。Rb陷波过滤器可以在光进入光谱仪(诸如所描绘的VIPA标准具光谱仪)之前从光中移除与激光线具有相同频率的假弹性分量。基于FP标准具的多通过滤器可以给出高达40db的消光,但具有降低的机械稳定性和对温度的高灵敏

度。如图7的衰减谱图所示,实验结果表明,当Rb气体在65℃的绝缘烤箱中加热时,高压Rb气室过滤器可以提供大于60dB甚至大于80dB的更高的单通抑制。蒸气吸收过滤器的插入损耗可以小于1dB。高压Rb气室过滤器本质上与Rb激光源兼容,其中该Rb激光源的频率锁定在Rb原子的同一跃迁线上。

[0071] 图6的光谱仪系统606可以包括低成本、热电冷却的CCD相机,而不是更昂贵的EM-CCD相机。例如,为天文学应用而开发的商用相机在780nm下具有65%的高量子效率和大约3-6个电子的低读出噪声。大约10MHz的频率测量灵敏度要求在几个像素上总共约有1,000个信号电子。当布里渊信号光子的数量超过每像素56个光子(36个电子)时,散粒噪声大于读出噪声。由于读出噪声和稍低的量子效率而引起信噪比(SNR)惩罚小于3dB。实验结果表明,通过移除第二VIPA级而获得的大约5-6dB的信号增加足以抵消由读出噪声和抑制过滤器的插入损耗(1dB)的读出噪声惩罚(小于3dB),因此整个系统的检测灵敏度不会受到损害,但可能会增强。

[0072] 常规系统已经使用由熔融二氧化硅制成的VIPA标准具,该VIPA标准具具有温度依赖的折射率(10-5/℃)。使用二氧化硅标准具时,CCD上的衍射图样可作为环境温度的函数偏移3.8GHz/℃;此类温度灵敏度可能仅在温度调节的实验室环境中是可接受的,其中,偏移趋于足够缓慢(例如,<10MHz/min或<2.6x10⁻³℃/min),使得可通过使用人机接口中的参考材料通过校准来校正。然而,必须改善温度灵敏度,以便在更一般的设置中使用。为了解决该问题,光谱仪606使用由超低膨胀(ULE)玻璃制成的VIPA标准具(诸如Zerodur),该VIPA标准具具有大约为5x10⁻⁹/℃的热膨胀系数。ULE VIPA标准具将具有比硅胶VIPA标准具的温度灵敏度低2,000倍的温度灵敏度,从而消除了高达5.2℃/min的温度斜率的校准误差。另外或替代地,小型加热器和TEC可以用于稳定ULE或二氧化硅标准具的温度。

[0073] 计算机系统

[0074] 计算机系统108可以电连接或无线地连接到激光源系统102、人机接口104、光谱仪系统106、和/或布里渊成像系统的任何其他组件。当使用布里渊成像系统100时,计算机系统108可以用于提供前馈或反馈控制。以此方式,计算机系统108可以实时地影响激光源系统的输出和/或修改人机接口参数,诸如入射角。

[0075] 图8是可用于本公开的布里渊成像系统的计算机系统808的简化框图。计算机系统808通常包括至少一个处理器852,该处理器852可以经由总线子系统854与多个外围设备进行通信。这些外围设备可以包括存储子系统856,该存储子系统856包括存储器子系统858和文件存储子系统860、用户接口输入设备862、用户接口输出设备864、和网络接口子系统866。网络接口子系统866提供到外部网络868和/或其他设备(诸如组织评估系统)的接口。

[0076] 用户接口输入设备862可以包括键盘、点击设备(诸如鼠标、轨迹球、触摸板、或图形平板设备)、扫描仪、脚踏板、操纵杆、结合到显示器中的触摸屏(诸如语音识别系统)、麦克风和/或其他类型的输入设备。用户输入设备862将经常用于从体现本发明的任何方法的有形存储介质中下载计算机可执行代码。通常,术语“输入设备”的使用旨在包括各种常规和专用设备以及用于将信息输入到计算机系统808中的方式。

[0077] 用户接口输出设备864可以包括显示子系统、打印机、传真机、或诸如音频输出设备的非可视显示器。显示子系统可以是阴极射线管(CRT)、诸如液晶显示器(LCD)的平板设备、投影设备等。显示子系统还可以诸如经由音频输出设备来提供非视觉显示。通常,术语

“输出设备”的使用旨在包括各种常规和专用设备以及将信息从计算机系统808输出的方式。

[0078] 存储子系统856可以存储提供本公开的各个方面的功能的基本编程和数据构造。例如,可以将如本文所描述的实现本发明的的方法的功能的数据库和模块存储在存储子系统856中。这些软件模块通常由处理器852执行。在分布式环境中,软件模块可以是存储在多个计算机系统上并由多个计算机系统的处理器执行。存储子系统856通常包括存储器子系统858和文件存储子系统860。

[0079] 存储器子系统858通常包括多个存储器,包括用于在程序执行期间存储指令和数据的主随机存取存储器(RAM) 870和用于在其中存储固定指令的只读存储器(ROM) 872。文件存储子系统860为程序和数据文件提供持久性(非易失性)存储,并且可以包括有形存储介质,该有形存储介质可以可选地体现组织评估数据。文件存储子系统860可以包括硬盘驱动器、软盘驱动器、以及相关联的可移动介质、紧凑盘只读存储器(CD-ROM) 驱动器、光驱动器、DVD、CD-R、CD-RW、固态可移动存储器、和/或其他可移动介质盒或盘。驱动器中的一个或多个可以位于耦合到计算机系统808的其他站点处的其他连接的计算机上的远程位置处。实现本公开的方法的功能的模块可以由文件存储子系统860存储。

[0080] 总线子系统854提供用于使计算机系统808的各种组件和子系统彼此按需通信的机制。计算机系统808的各个子系统和组件不必位于相同的物理位置,而是可以分布在分布式网络内的各个位置处。尽管总线子系统854被示意性地示出为单个总线,但是总线子系统的替代实施例可以利用多个总线。

[0081] 计算机系统808本身可以是各种类型,包括个人计算机、便携式计算机、工作站、计算机终端、网络计算机、波前测量系统或激光手术系统中的控制系统、主机、或任何其他数据处理系统。由于计算机和网络的不断变化的性质,出于说明本公开的一个方面的目的,图8中描绘的计算机系统808的描述仅旨在作为特定示例。计算机系统808的许多其他配置可能具有比图8所描绘的计算机系统更多或更少的组件。

[0082] 差分方法

[0083] 本文描述的差分方法可以与以上描述的改善的布里渊成像系统或传统系统一起使用,以便更好地评估患者眼睛的组织。

[0084] 已经发现许多混淆因素在全球范围内影响组织的生物力学特性,而感兴趣的生物力学信息可以在局部表现其自身。例如,温度相当均匀地影响整个角膜,而归因于圆锥角膜的病理变化则可以异质地发生或以空间依赖的方式发生。

[0085] 使用基于角膜内弹性的改变(例如,通过考虑角膜最薄点与角膜中心点之间的弹性差)或基于患者两只眼睛之间角膜弹性差的差分度量来评估患者是可能的。角膜的最薄点可以通过各种方法来标识,包括标识角膜的最陡曲率的角膜形貌方法。角膜厚度测量也可用于标识角膜的最薄点。一旦获得,就可以使用这些差分弹性值来代替使用绝对弹性值,该绝对弹性值可以在很大范围内变化并覆盖在正常健康群体和圆锥角膜或以其他方式受损伤群体之间。圆锥角膜是典型的两只眼睛之间的发作时间不同的双侧疾病。示例性的差异度量在正常角膜相比于异常角膜的区分中具有期望的灵敏度特异性。

[0086] 一方面,本公开提供了用于测量两只眼组织区域之间的生物力学特性的差异并基于该差异来生成度量的方法。通过考虑差异,可以减少或消除混淆因素的均匀贡献,并且因

此,可以减少或移除测量解释中的误差。因此,该系统和方法可以采用改善组织的期望生物力学信息的检测的度量,该度量可能以其他方式被混淆因素所掩盖。

[0087] 图9描绘了用于差分方法的过程流程图900,其中使用布里渊光谱学获得第一眼组织区域的第一生物力学值902,获得第二眼组织区域的第二生物力学值904,以及将第一个生物力学值与第二个生物力学值进行比较,以评估患者的眼组织906。

双目评估

[0088] 同一个体的两只健康的眼睛之间的对称性已得到充分证明,包括在人类角膜中生物力学特性分布中的对称性。X射线散射技术的研究表明,在角膜厚度约90%的基质中,胶原纤维以高度各向异性的方式排列,并优先排列成一定图案。两只眼睛之间的结构是对称的。这导致在一个个体的两个角膜中对称的生物力学特性分布。

[0089] 在双目方法中,用于评估患者的眼睛中的组织的方法可以包括:获得患者的第一眼组织区域的第一生物力学值;获得患者的第二眼组织区域的第二生物力学值;以及将第一生物力学值与第二生物力学值进行比较,以评估患者眼睛的组织,其中第一组织区域位于患者眼睛上,而第二组织区域位于患者的另一只眼睛上。生物力学值可以是弹性值。第一和第二组织区域可各自从由角膜组织、巩膜组织和晶状体组织组成的组中选择。

[0090] 换句话说,示例性方法可以涉及从两只眼睛获得生物力学值的步骤,接着是生成与左眼和右眼之间的生物力学值差异相关的度量。第二个生物力学值可从布里渊光谱学或布里渊显微镜获得。可代替地,第二生物力学值可通过使用基于空气吹扫的光学成像(诸如Scheimpflug形貌图或光学相干断层扫描)获得,并且生物力学值可与空气吹扫引起的角膜变形有关。

单目评估

[0091] 在单目方法中,用于评估患者的眼睛中的组织的方法可以包括:获得患者的第一眼组织区域的第一生物力学值;获得患者的第二眼组织区域的第二生物力学值;以及将第一生物力学值与第二生物力学值进行比较,以评估患者眼睛的组织,其中,第一组织区域和第二组织区域位于患者的眼睛上。生物力学值可以是弹性值。第一和第二组织区域可各自从由角膜组织、巩膜组织和晶状体组织组成的组中选择。

[0092] 在从阶段1至阶段4的所有研究的圆锥角膜患者中,在同一只眼中,在锥体区域中测得的布里渊偏移值显著($P < 0.05$)低于在周边区域(距光轴3mm)中的值。相比之下,圆锥角膜患者锥体区域处的布里渊偏移值与正常受试者在中央角膜处所测量的布里渊偏移值没有高度明显的差异($p > 0.05$),这可能是因为受试者之间相对较大的差异性。

[0093] 上文基于对每个受试者的左眼和右眼进行比较并对同一角膜内区域差异进行比较的成功示例代表了“自我校准”的有用性,其中校准参考是由受试者的同一只眼睛或另一只眼睛中的另一个区域提供。

示例

[0094] 提供以下示例以证明和进一步说明本公开的某些实施方案和方面,并且不应解释为限制本公开的范围。

示例1

[0095] 进行了研究以评估本文所述系统和方法的功效以及需要这些解决方案的混淆因素。

[0096] 角膜水合作用是动态平衡,受图10所示的几个混淆因素维持或影响,并且由于环境和生理变化而具有昼夜变化。角膜的正常含水量可以通过以下因素的平衡来保持恒定:将水吸入角膜(例如肿胀压力和眼压)、阻止角膜中的水流动(例如上皮屏障)、和将水从角膜中抽出(例如内皮泵)。

[0097] 在临床术语中,由于角膜垂直于切线方向膨胀,因此可以通过使用中央角膜厚度(CCT)间接估计角膜水合作用的变化。CCT的增加表明水含量较高,受损的弹性,并且因此导致减小的布里渊频移。在这项研究中,测量了中央角膜的CCT昼夜变化和对应的布里渊频移,并且该趋势被证实。

[0098] 温度是布里渊光谱学中的另一个混淆因素。图11示出了在从15°C-40°C的温度窗中在纯水中在780nm处实验测量的布里渊频移。点表示原始数据,以及虚线表示拟合的二阶多项式。角膜组织的温度依赖性与水相似,大约为5MHz/°C。已知角膜温度在个体之间变化,并且与年龄和日常生理状况相关。在室温下,由于热传递到环境空气,因此角膜温度比体温低几度到若干度。因此,环境温度也影响角膜温度。因此,本公开的布里渊成像系统可以并入温度测量设备(诸如红外探测器)以测量角膜的温度并校正温度依赖性。还可以包括用于测量环境温度的温度计,以使用简单的眼睛热模型来估计角膜温度。

[0099] 在健康受试者中评估了中央角膜中的布里渊测量和角膜水合作用(CCT)测量的昼夜变化。图11A示出了来自健康受试者的布里渊频移和CCT测量的昼夜变化。左列描绘了从起床后~1小时起一天中采集的原始数据。右列描述了两只眼睛在布里渊偏移和CCT测量中的差异。结果表明,对于两次测量,两只眼睛之间的差异非常小,在系统误差范围(± 10 MHz,且 $<10\mu\text{m}$)内。

[0100] 在另一研究中,测量了37例患者的中央角膜布里渊频移OD-OS差异。如图12B所示,两只角膜的结果呈现非常窄的范围,与落在标准偏差 <10 MHz的两只眼睛中的结果不同。

示例2

[0101] 进行了研究以评估本文所述系统和方法的功效以及需要这些解决方案的疾病的影响。

[0102] 圆锥角膜——退行性角膜疾病,是可以使用本公开的系统和方法进行评估的眼部疾病的一个示例。圆锥角膜的发病通常是单侧的。例如,圆锥角膜可以开始于一只眼睛,并且然后另一只眼或第二只眼开始发展异常变化。在人类受试者的两只眼睛(根据标准角膜厚度读取和Amsler-Krumeich分类法,该人类受试者在阶段1中已被分类为早期轻度圆锥角膜但其第二只眼睛正常)中测量了布里渊频移。在两只眼睛之间,在中心下区域(视中心以下0.8-1mm)测得的布里渊生物力学值在统计学上有显著差异($p < 0.0001$, 4名受试者)。在两只眼睛之间,在角膜最薄区域处(0.5-1毫米直径)测得的布里渊值也有显著差异。各个受试者在阶段-1眼睛的布里渊偏移均低于正常眼睛。相比之下,正常的、健康的患者($n = 20$)两只眼睛之间的差异小于测量准确性(± 10 mhz)。该示例表明了使用左眼和右眼的生物力学差异以用于检测早期圆锥角膜的能力。

[0103] 在另一研究中,在人类受试者的两只眼睛(根据标准角膜厚度读取和Amsler-Krumeich分类法,该人类受试者在阶段1中已在被分类为早期轻度圆锥角膜)中测量布里渊频移。图13(左图)示出了来自阶段1患者的典型示例。在两只眼睛之间,在角膜的最薄(圆锥)区域(距角膜中的最薄点 $R < 1$ mm)测得的布里渊生物力学值有显著性差异($n = 4$, $p <$

0.0001)。利用基于Scheimpflug的角膜形貌图系统获得角膜厚度和后位高度图,以及在两只眼睛($38.5 \pm 5.73 \mu\text{m}$, 2名男性)中被诊断患有圆锥角膜早期(阶段I)的患者的布里渊弹性图。虚线圆表示最薄点周围的 $R < 1\text{mm}$ 的圆锥区域。

[0104] 相比之下,图13(右图)显示正常的、健康的患者($n=37$)中两只眼睛之间的差异小于测量精度($\pm 10\text{MHz}$)。正常(左侧点)和四名患者的八个阶段I圆锥角膜(右侧点)中的中心布里渊测量的绝对OD-OS差异。黄点表示中心差(距瞳孔中心 $R < 1\text{mm}$)。右侧的点代表两只眼睛的视锥的最小布里渊测量差($***p < 0.001$)。该示例表明了使用左眼和右眼的生物力学差异以用于检测早期圆锥角膜的可行性。因此,图13图示了在圆锥角膜中布里渊测量参数的诊断功效。

[0105] 基于对每个受试者的左眼和右眼进行比较并对同一角膜内区域差异进行比较的成功示例代表了“自我校准”的有用性,其中校准参考是由受试者的同一只眼睛或另一只眼睛中的另一个区域提供。在阶段III和阶段IV的圆锥角膜患者中观察到了利用布里渊光谱学测量的局部受损的弹性。早期阶段圆锥角膜患者的区域异质性被测量,并且结果在图14中被描绘,图14示出了具有阶段I圆锥角膜的角膜的代表性布里渊图像。第2-4行是利用基于Scheimpflug原理的成像系统获得的形貌图图像,通常用于临床实践:厚度(μm)、角膜曲率(或弧矢曲率,以屈光度为单位)和角膜后表面高度(μm)。

[0106] 当分析从阶段I至阶段IV的来自圆锥角膜患者的数据时,在锥体区域测得的布里渊偏移值显著地($P < 0.001$,配对的t检验)低于同一只眼睛中的外围区域的值(距光轴 $R > 3\text{mm}$),并且区域差异随着疾病的严重程度而增加,如图15A和15B所示。相比之下,布里渊偏移值的人际比较没有揭示差异。圆锥角膜患者中的锥体区域的布里渊值与正常受试者在角膜中央处所测得的那些布里渊值无明显差异($p > 0.05$)。这种不灵敏度主要是由于受试者之间的较大差异。图15A描绘了圆锥角膜上布里渊频移测量中的区域差异。如图15B所图示,中心区域可被定义为距瞳孔中心 $< 1\text{mm}$,而圆锥角膜的圆锥角膜区域可被定义为距Scheimpflug角膜形貌图定义的最薄点 $< 1\text{mm}$ 的区域。图15B图示了从阶段I至阶段IV的圆锥角膜中布里渊测量的区域差异。统计显著性由两侧的未配对的学生测试来确定($**p < 0.01$, $***p < 0.001$)。

[0107] 一些富克斯氏(Fuchs')的营养不良与水转运中内皮细胞功能的丧失有关。响应于诱导的水合作用改变的角膜厚度恢复被认为是内皮功能的测试。布里渊显微镜可用于测量具有富克斯氏营养不良患者的异常水合作用变化,并有助于监测疾病的进展。诸如最小布里渊移动和最小(或中心)布里渊值与外围布里渊值之间的差异之类的指标可用于测量肿胀程度,以用于富克斯氏营养不良的诊断和治疗监测。

[0108] 一些干眼症是由泪膜的慢性问题引起的,该泪膜不能在角膜表面提供足够的润滑和水分。干眼症患者的角膜组织被认为具有较低的水合作用,并且因此比正常角膜具有较高的布里渊偏移。因此,布里渊频移可以作为干眼症患者诊断和治疗监测的有用指示。

[0109] 一些富含胶原蛋白的组织(诸如角膜、皮肤和肌肉)是高度各向异性的,并且它们的生物力学和光学特性是定向依赖的。已经发现,与光束垂直于角膜表面进入角膜的情况相比,当光束以与角膜表面成角度的方向定向时,角膜的布里渊偏移高了50-100MHz。

[0110] 在角膜基质中,胶原蛋白原纤维形成薄片,并且它们在x-y平面上具有不同的定向。相对于角膜平面法线的角度 θ 的布里渊频率 f 可以表示为:

$$f \approx f_0 + \Delta f \sin \theta$$

[0111] 此处 f_0 是垂直于角膜测得的值,并且 Δf 表示组织的轴向不对称。取决于材料, Δf 可以在从0至1GHz的范围内。当用780nm的光波长测量时,典型的角膜的 Δf 大约为200-400MHz。

[0112] 该不对称性或频率差可通过改变探针束轴相对于角膜表面法线的角度来测量。例如,可以从两个测量中测量两个主轴值:

$$\begin{pmatrix} f_n \\ f_p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \theta_1 & \sin \theta_1 \\ \cos \theta_2 & \sin \theta_2 \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} f_1 \\ f_2 \end{pmatrix}$$

[0113] 其中 f_n 表示沿与角膜表面正交的轴的布里渊偏移,以及 f_p 表示沿与角膜表面平行的轴的布里渊偏移,以及 f_1 和 f_2 是分别用倾斜角 θ_1 和 θ_2 测量的布里渊偏移。

[0114] 水或水合作用的影响在很大程度上在空间上是各向同性的,并且应独立于布里渊探针束角。因此,水合作用不会显著地影响 Δf 。因此,轴不对称性度量表示固体部分组成部分(特别是胶原纤维结构)的机械特性。胶原纤维的厚度、密度、和交联的变化可以在轴不对称度量中表现其本身。

[0115] 因为对同一角膜进行了两次或多次测量,所以可以消除均匀的混淆因素的影响。因此,由角度差表示的各向异性因子可以是监测角膜健康和诊断角膜疾病的灵敏度量。

[0116] 近视与眼球的变形和伸长有关,因为巩膜较弱,更易伸展,无法承受眼压的膨胀力。巩膜是坚硬的外壳,用于保护和支撑更精细的眼内结构。研究已经证实近视眼巩膜的超微结构改变、组织损失、和生物力学重塑。在近视眼中,赤道处的巩膜厚度和横截面积,赤道与后极之间的中点,视神经头边界和后极会随着眼球轴向长度而显著减小。由于近视开始时原地触发巩膜重塑,因此这些区域弹性的区域性下降可用于预测病理性近视。这可以通过本文所述的布里渊成像系统和方法来量化。

[0117] 交联是可以使角膜或巩膜变硬来治疗角膜膨隆和眼睛异常生长(例如导致近视)的医学程序。交联可通过将染料(诸如核黄素和玫瑰红)和光施加到眼组织上来实现。相关的示例性交联技术在美国专利公开第2016/0151202号中进行了讨论,该公开的内容通过引用整体结合于此。可以在可能引起不同程度的交联的各个区域测量布里渊频移,并且这些区域之间的布里渊值的差异可以提供信息以确认该程序是否适当或有效地完成。例如,圆锥角膜患者的锥体区域可以利用较高强度的UVA光照射,而周围区域可以用较低强度的UVA光照射。可以计算出区域差异,特别是与在交联程序之前测得的区域差异相比。交联之后,预期差异会增加。否则,没有变化或变化少于预期指示该过程可能已经不是有效的。在巩膜交联中,可以在交联之前和交联之后测量赤道巩膜和前巩膜之间的布里渊频移差异。相关地,区域差异的变化也可以用作评估交联效率的度量。

[0118] 另一示例是近视性屈光参差,其中具有相同的生物背景并且主要受相同的环境因素的影响的一个人的两只眼睛,会产生显著不同的屈光不正。屈光参差可以通过眼内不对称来表征。研究表明眼内不对称性与眼后生长的幅度或速率有关。这表明两只眼睛中的不同的结构和生物力学发展,并且因此表征巩膜上两只眼睛的相同区域(例如,赤道区域)的差异潜在地有助于标识早期屈光参差以用于早期干预。

[0119] 图16描绘了根据本公开的各方面的布里渊成像系统100的各方面。组织评估系统100可包括光学相干断层扫描(OCT)模态、布里渊成像模态、拉曼成像模态、激光散斑成像模

态、多光子成像模态、光声成像模态、共聚焦显微镜成像模态、荧光成像模态、Pentacam成像模态、超声成像模态、以及组合或包括这些成像模态中的一个或多个的组装件。相关地，可以与组织评估系统100结合使用的示例性组织评估或评定技术可以包括在美国专利第7,898,656号、第8,115,919号和第9,777,053号，以及美国专利公开第2012/0302862号和第2016/0151202号中描述的那些技术，所述文献的内容通过引用结合于此。

[0120] 如图16所示，组织评估系统100可以被配置成获得患者眼睛1612的组织的第二生物力学值。系统100还可被配置为获得患者的另一只眼睛1614（例如，第二只眼睛）的第二生物力学值。进一步地，系统100可以被配置为将第一生物力学值与第二生物力学值进行比较以评估眼睛的组织。如此处所示，眼睛1612是圆锥角膜眼睛，并且第二只眼睛1614是正常或健康的眼睛。在一些情况下，第一生物力学值是对应于眼睛的组织的弹性值，并且第二生物力学值是对应于第二只眼睛的相应组织的弹性值。在一些情况下，组织是角膜组织1616。在一些情况下，组织是巩膜组织1617。在一些情况下，组织是晶状体组织1618。在一些情况下，第一生物力学值是利用布里渊光谱学获得的。在一些情况下，第一生物力学值是利用布里渊显微镜获得的。在一些情况下，第一生物力学值是利用基于空气吹扫的光学成像技术获得的基于空气吹扫的光学成像技术可以是例如Scheimpflug形貌技术或光学相干层析成像技术。在一些情况下，可以在眼睛的中央下角膜区域获得患者的眼组织的第一生物力学值，并且可以在第二只眼睛的中央下角膜区域获得患者第二只眼睛的对应的组织的第二生物力学值。在一些情况下，可以在眼睛的最薄的角膜区域获得患者的眼组织的第一生物力学值，并且可以在第二只眼睛的最薄的角膜区域获得患者第二只眼睛的对应的组织的第二生物力学值。尽管图16描绘了双眼组织评估技术，但是本发明的实施例涵盖了如本文其他地方所讨论的单眼组织评估技术。

[0121] 根据本发明的示例性实施例、系统和方法可用于在体内眼组织中进行布里渊显微镜检查，这在诊断和治疗眼问题以及开发新药或治疗方法中对眼生物力学表征中是有价值的。

[0122] 眼睛中有四个解剖部位。例如，角膜是由变化的机械强度的不同层组成的薄的（例如，小于1mm）组织。房水是具有与水相似的特性的液体，该房水可充满眼前房。晶状体是由具有不同折射率、密度和刚度的许多层组成的双凸球体。玻璃体液是充满眼后房的粘性透明液体。

[0123] 由于入射光与物质内的声波之间的相互作用，通常在组织或任何其他介质中产生布里渊光散射。例如，可以使用具有频率 ν 和波长 λ 的探测光，该探测光可以被提供给样本。在自发的布里渊过程中，由于热波动而自然存在声波或声子。此类波动以声波的形式在介质中传播。这些声波可以生成折射率的周期性调制。布里渊散射可以由形成相位匹配的折射率调制的至少一个或多个声波或声子来生成。

[0124] 本申请中讨论的所有专利文件、科学期刊、书籍、论文、以及其他出版物和材料均出于所有目的通过引用结合于此。在本发明的范围内进行多种修改是可能的。可以将各种参数、变量、因子等结合到示例性方法步骤或系统模块中。尽管已经通过示例的方式并且为了清楚地理解而对特定实施例进行了详细描述，但是对于本领域技术人员而言，各种改编、改变、和修改将是显而易见的。

[0125] 所描述的系统 and/或设备的所有特征在细节经适当修改后均适用于所描述的方法。

法,反之亦然。可以使用具有硬件、软件、和/或固件的计算机或其他处理器来执行本文所讨论的计算中的每一个计算。各种方法步骤可以由模块执行,并且模块可以包括被布置为执行本文描述的方法步骤的各种数字数据和/或模拟数据处理硬件和/或软件中的任何一种。该模块可选地包括数据处理硬件,该数据处理硬件适于通过具有与其相关联的适当的机器编程代码来执行这些步骤中的一个或多个,用于两个或更多个步骤(或两个或更多个步骤的一部分)的模块被集成到单个处理器板中或在多种集成的和/或分布式处理架构中被分离到不同的处理器板中。这些方法和系统将通常采用体现机器可读代码的有形介质,该机器可读代码具有用于执行本文描述的方法步骤的指令。合适的有形介质可以包括存储器(包括易失性存储器和/或非易失性存储器)、存储介质(诸如在软盘,硬盘,磁带等上的磁记录;在诸如CD、CD-R/W、CD-ROM、DVD等的光学存储器上的磁记录;或任何其他数字或模拟存储介质)等。尽管已经通过示例的方式并且为了清楚地理解而对示例性实施例进行了详细描述,但是本领域技术人员将认识到可以采用各种修改、改编、和改变。

[0126] 本公开的方法和装置可以在用于此类用途的一种或多种试剂盒中提供。试剂盒可包括用于评估患者组织和使用说明书的系统或设备。任选地,此类试剂盒可以进一步包括关于本发明描述的任何其他系统组件以及与本发明有关的任何其他材料或物品。使用说明可以阐述如上文所述的任何方法。

[0127] 本发明已经在一个或多个优选实施例方面进行了描述,并且应当理解除那些清楚说明以外的许多等同、替换、变型、以及修改是可能的且在本发明的范围内。

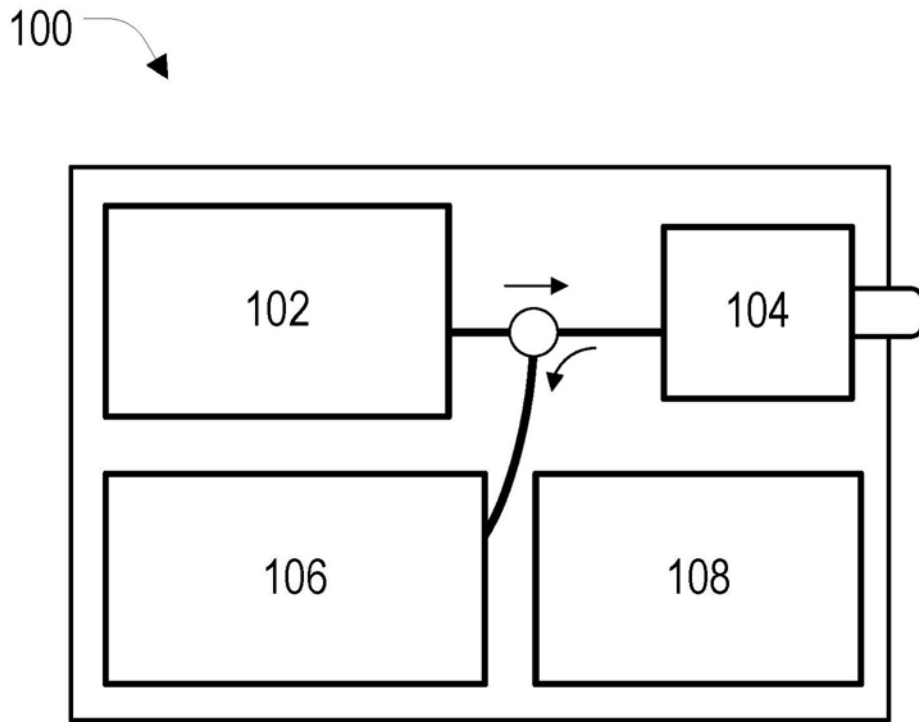


图1

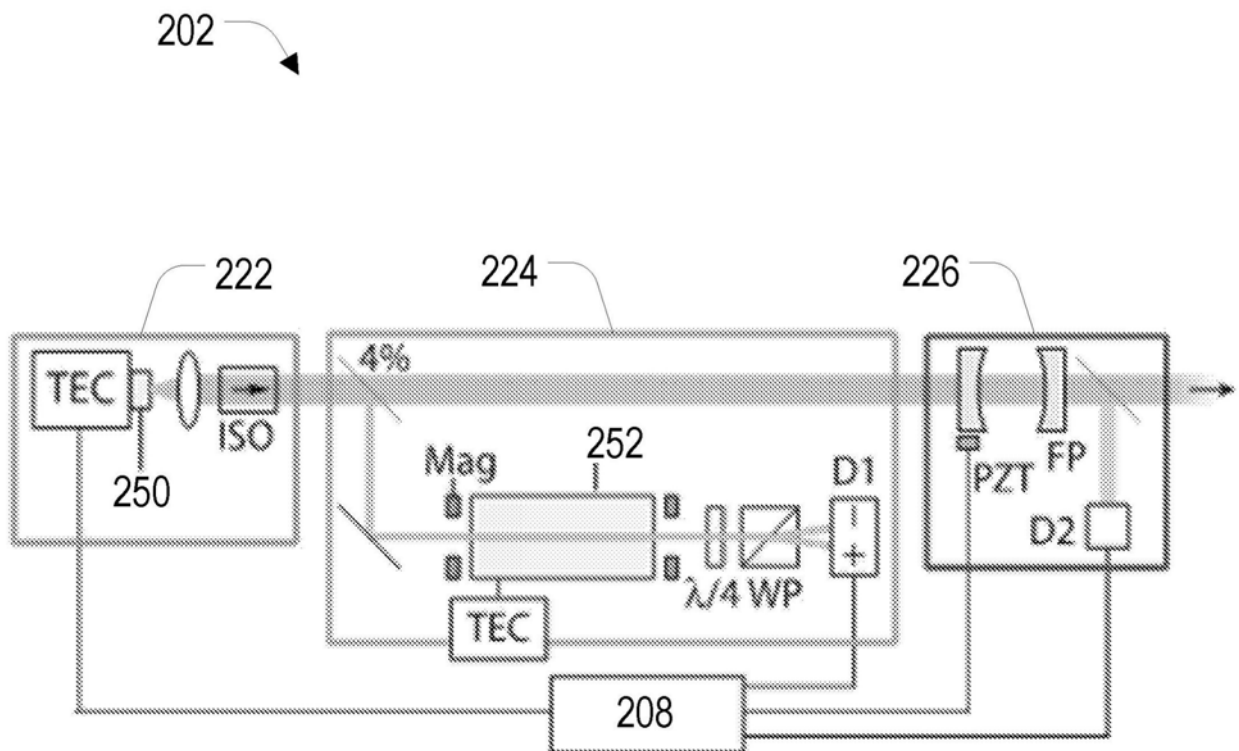


图2

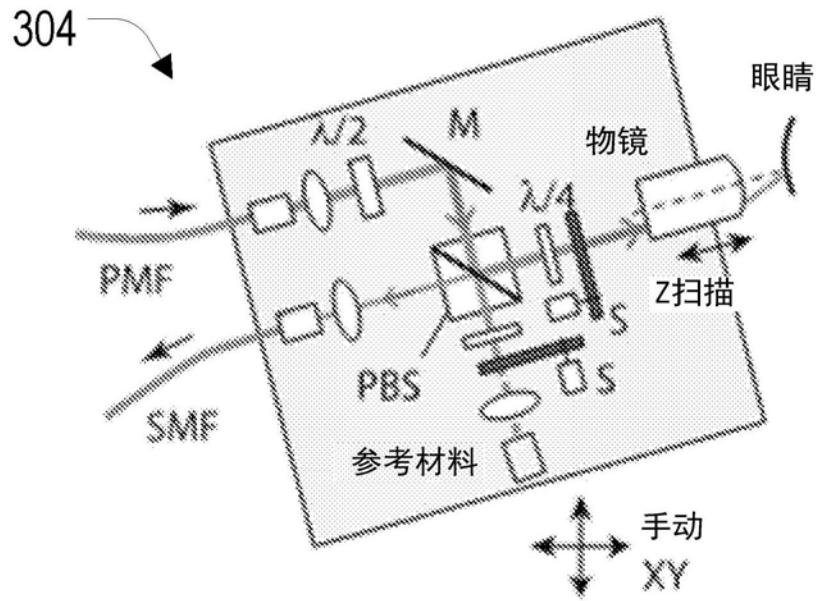


图3A

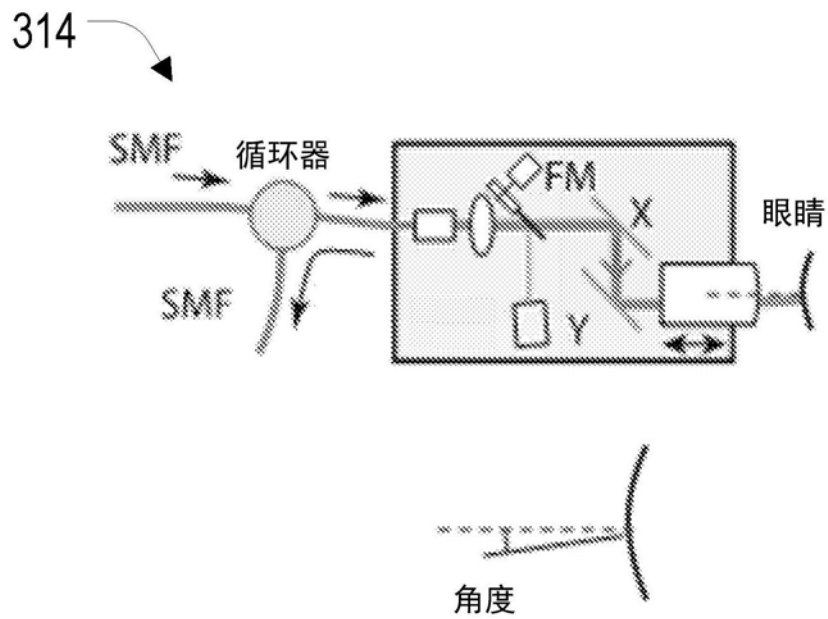


图3B

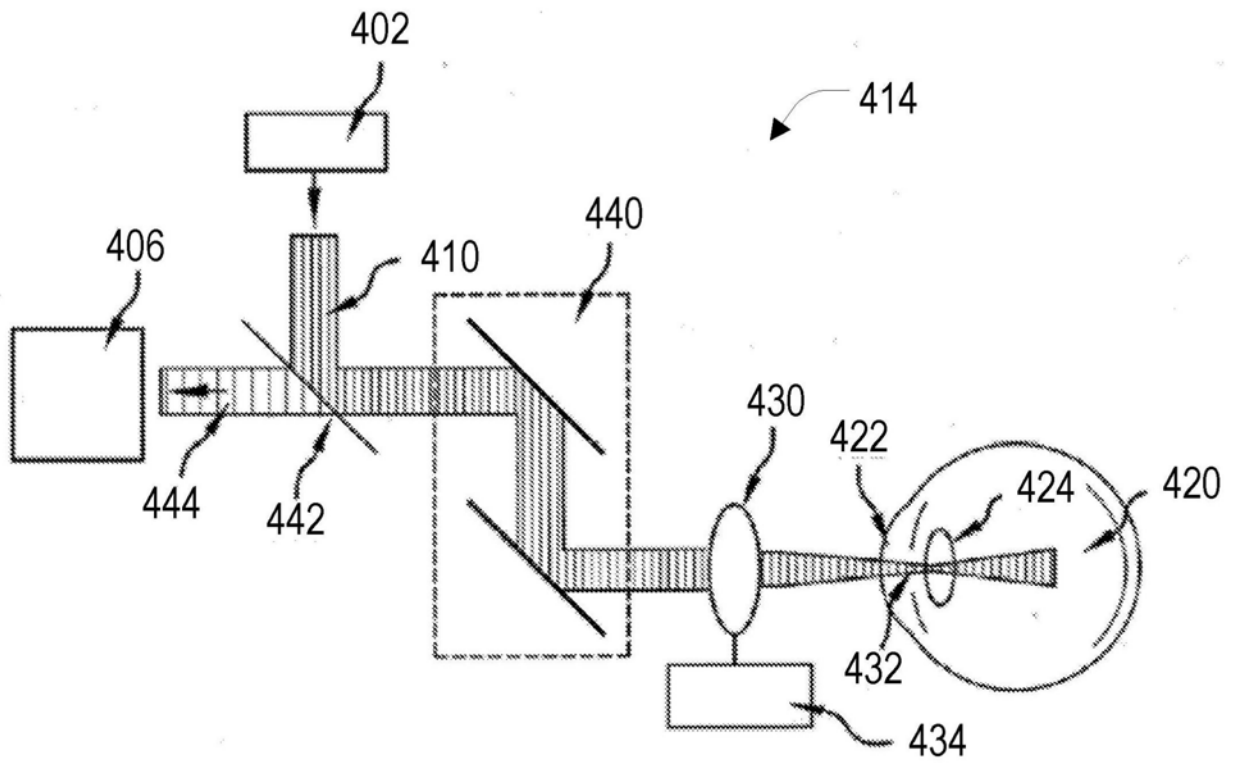


图4

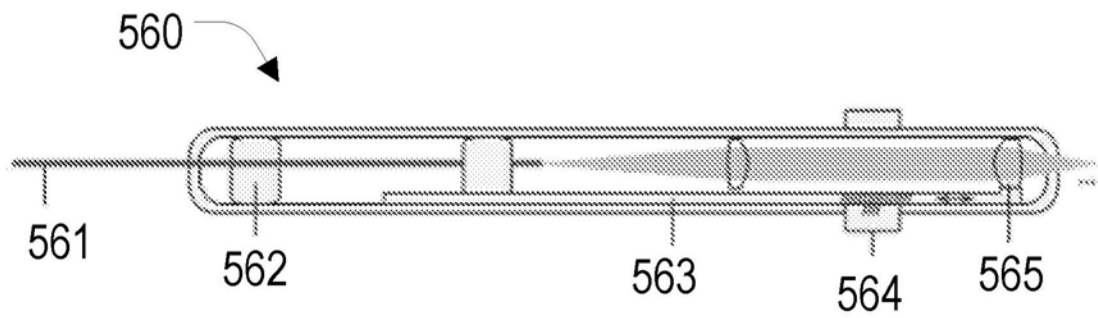


图5A

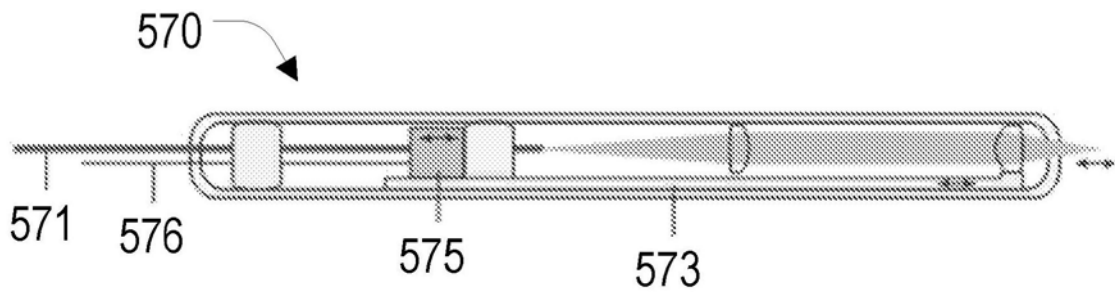


图5B

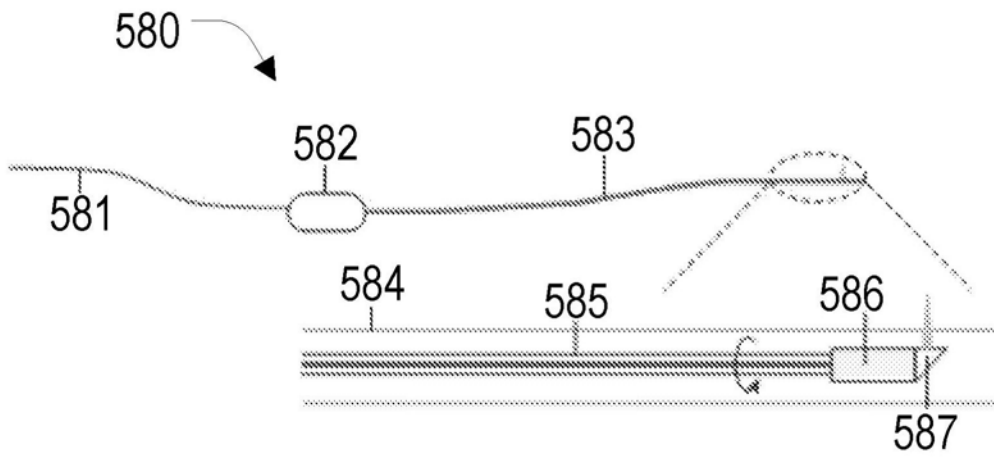


图5C

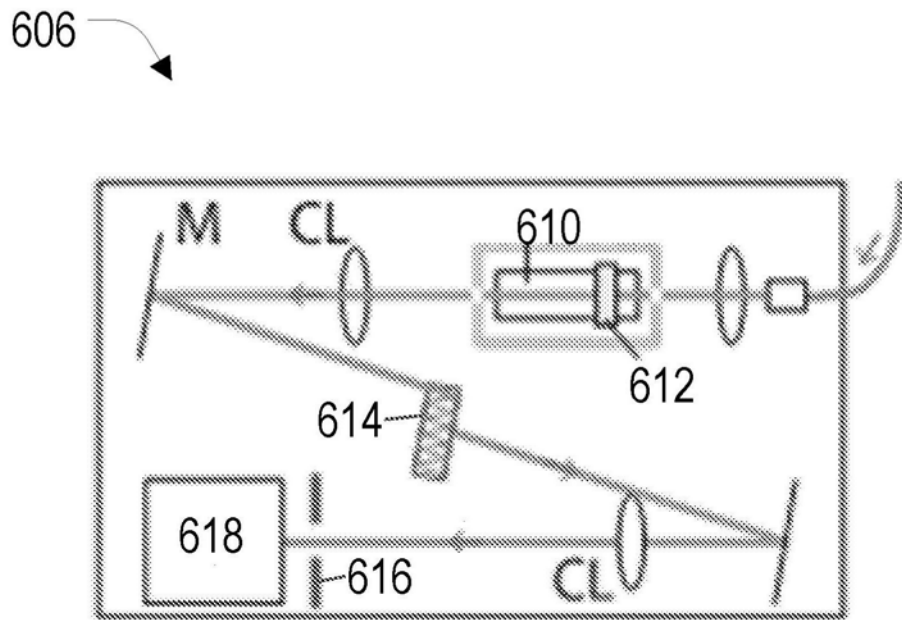


图6

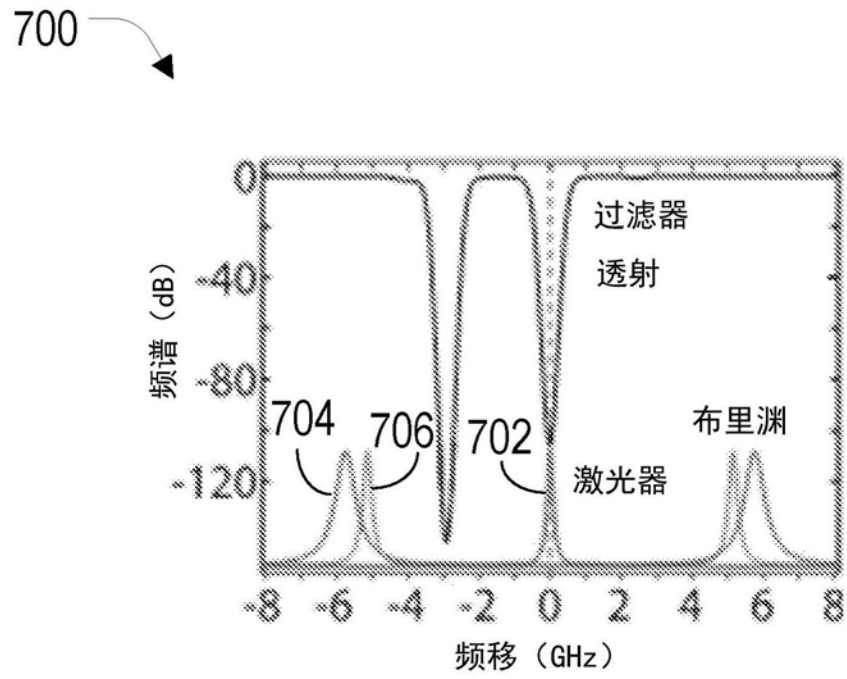


图7

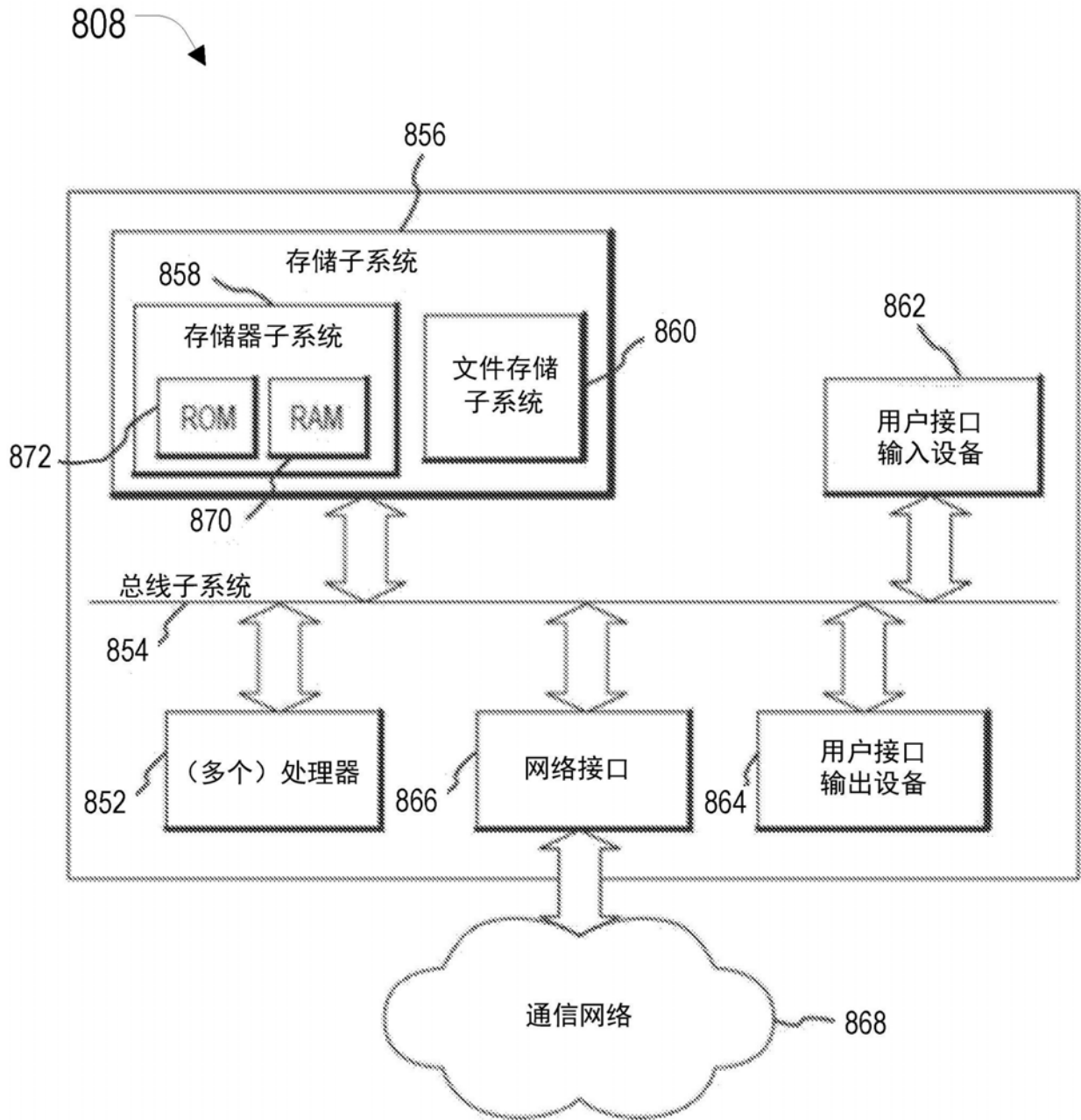


图8

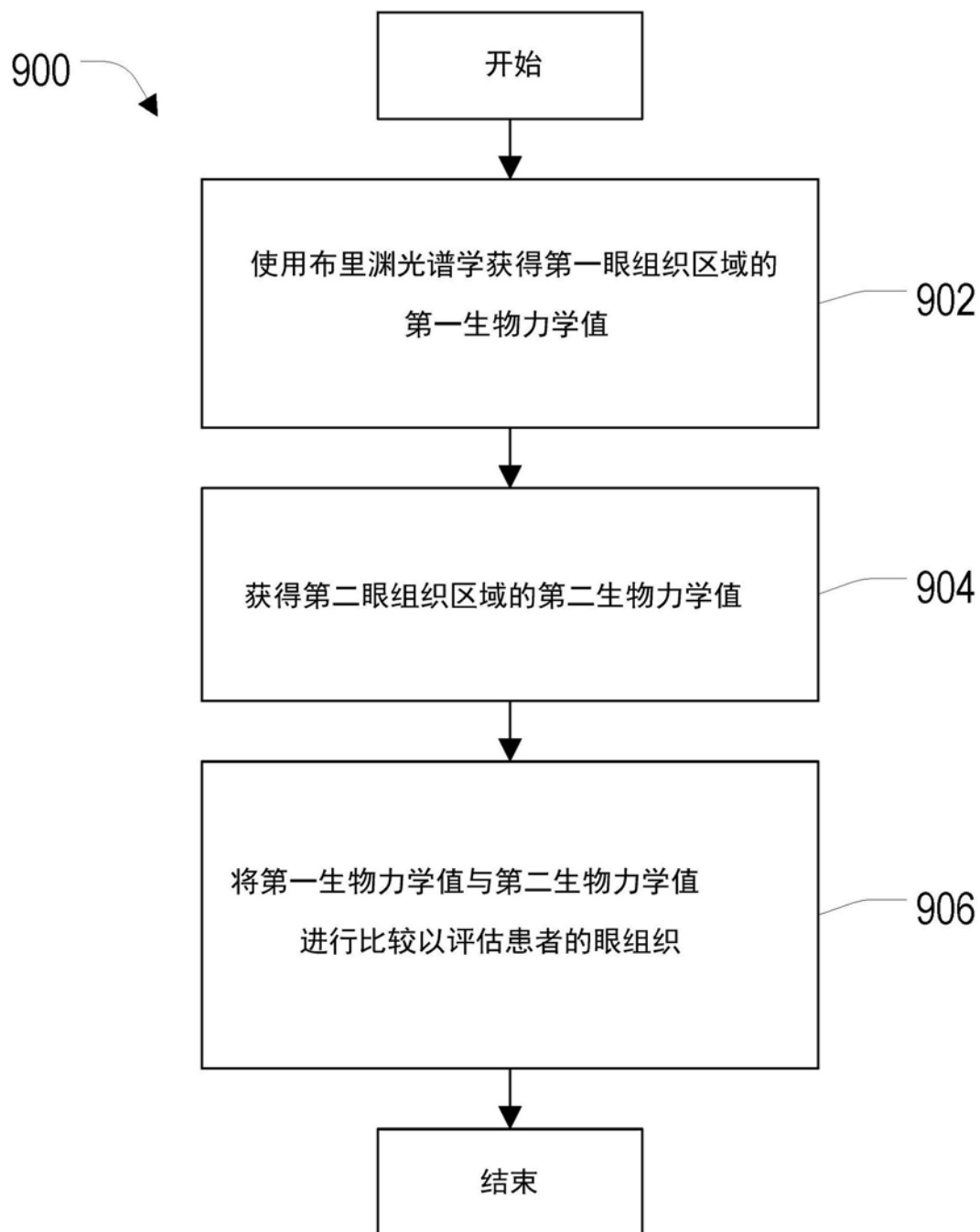


图9

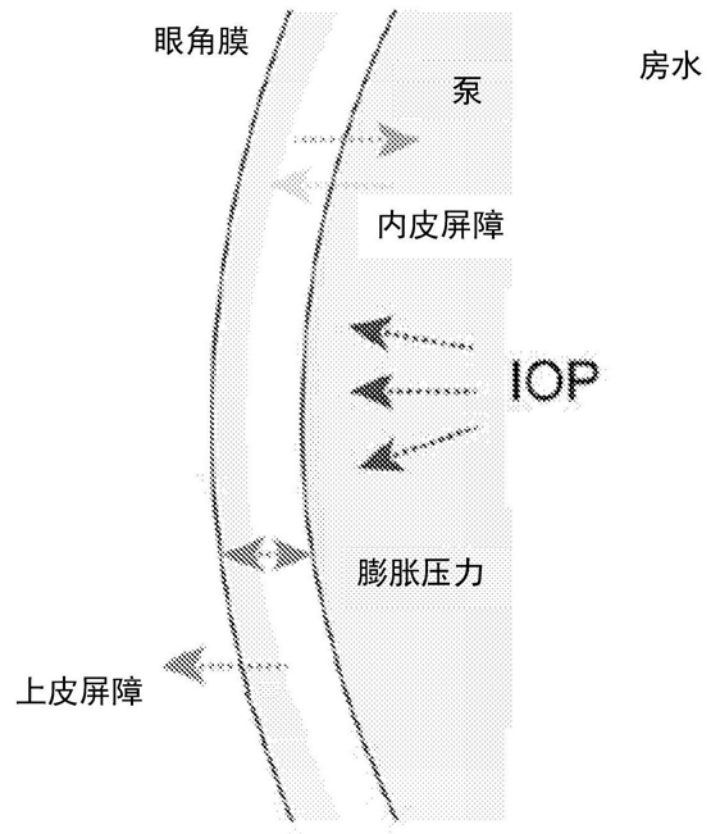


图10

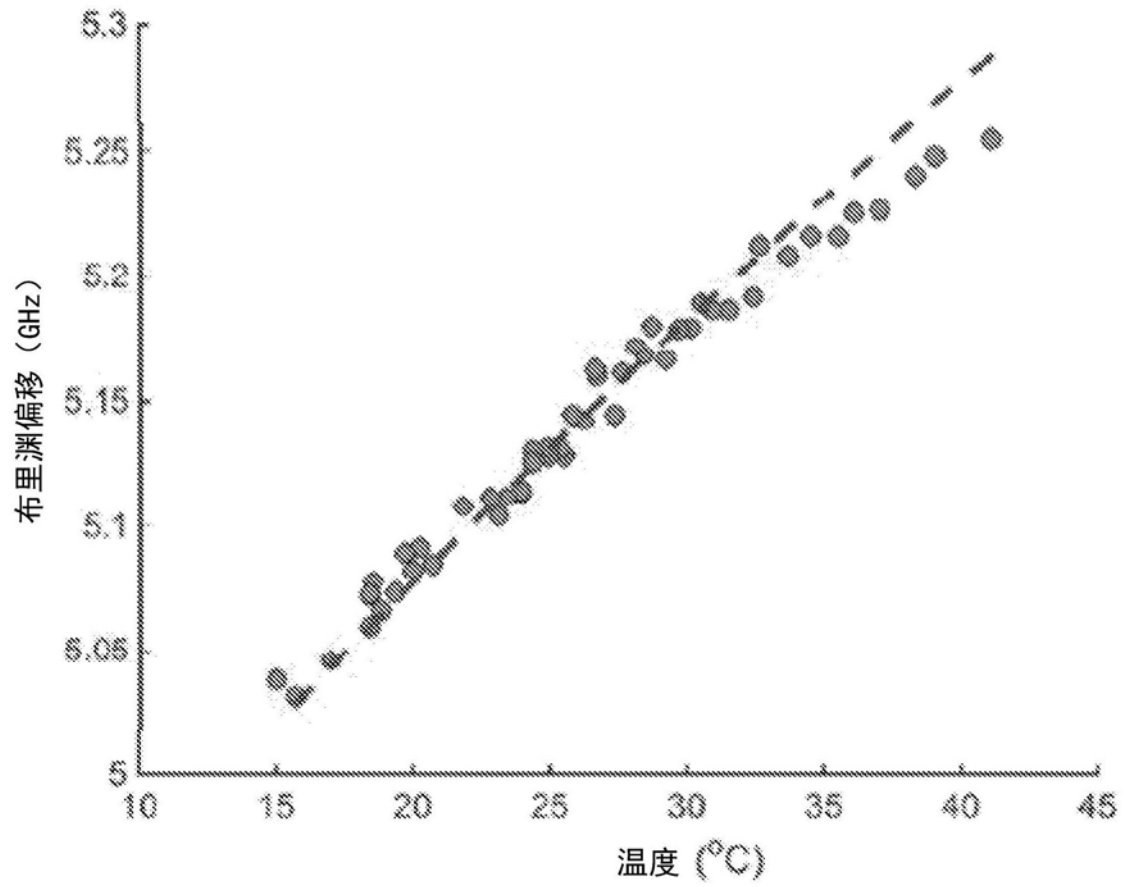


图11

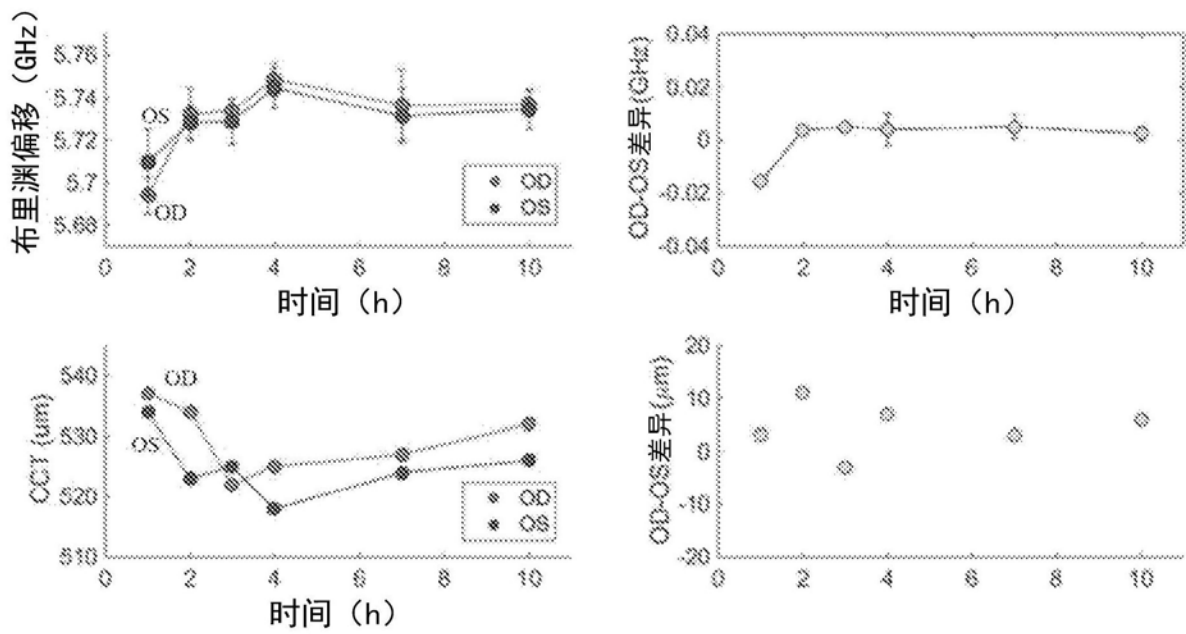


图12A

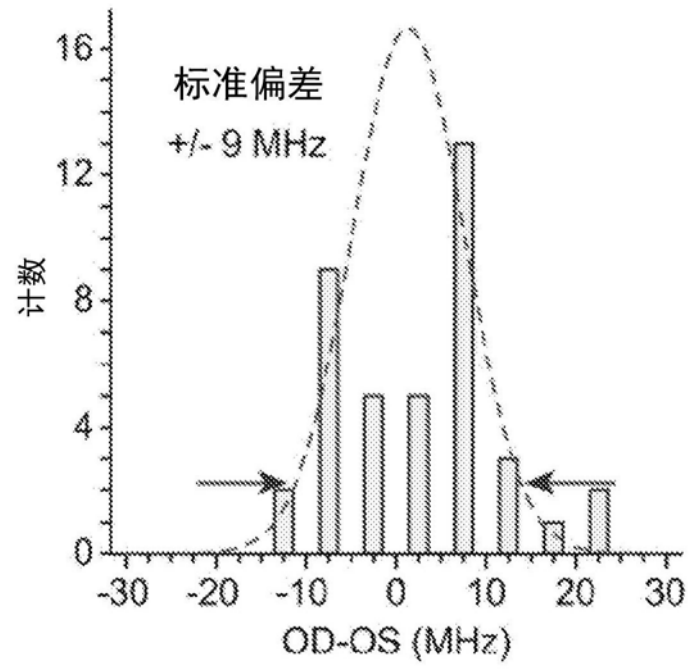


图12B

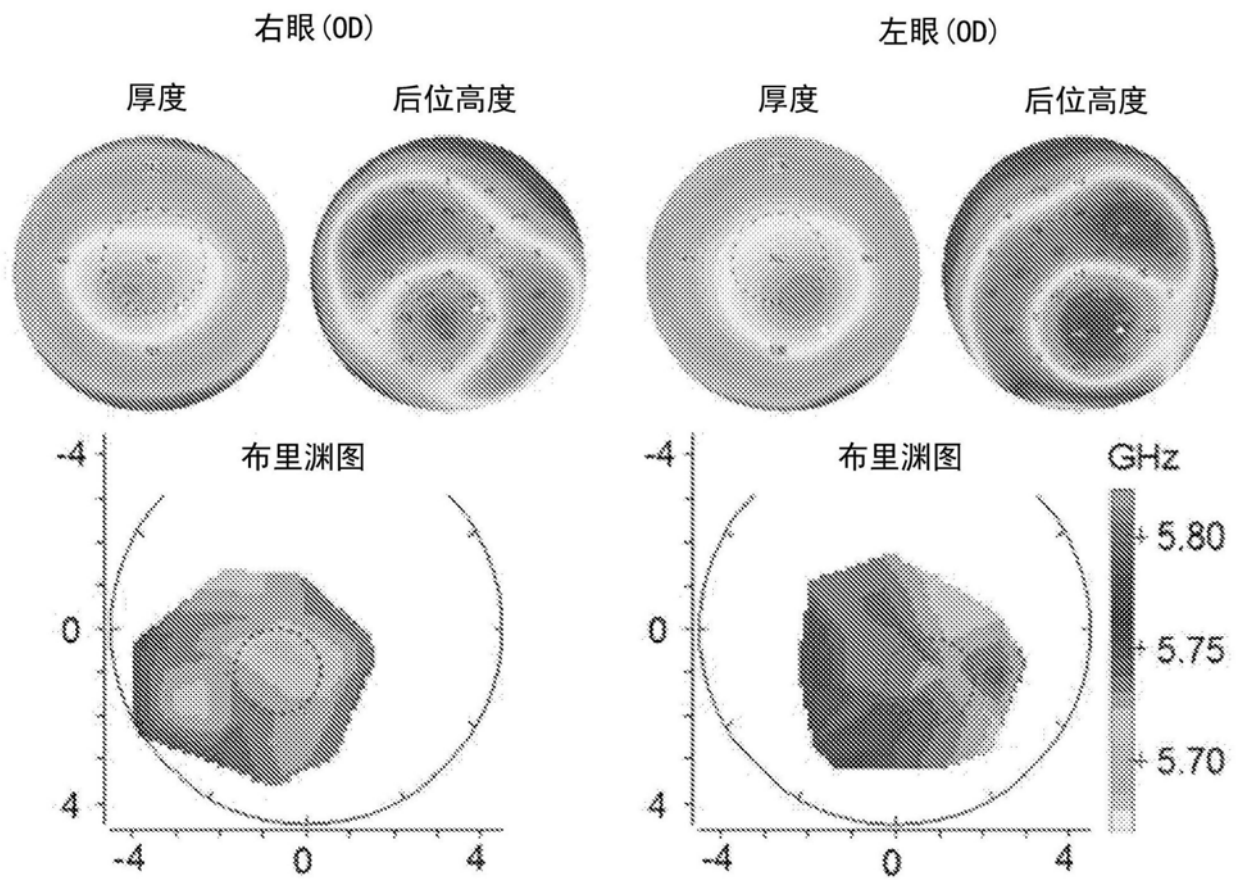


图13

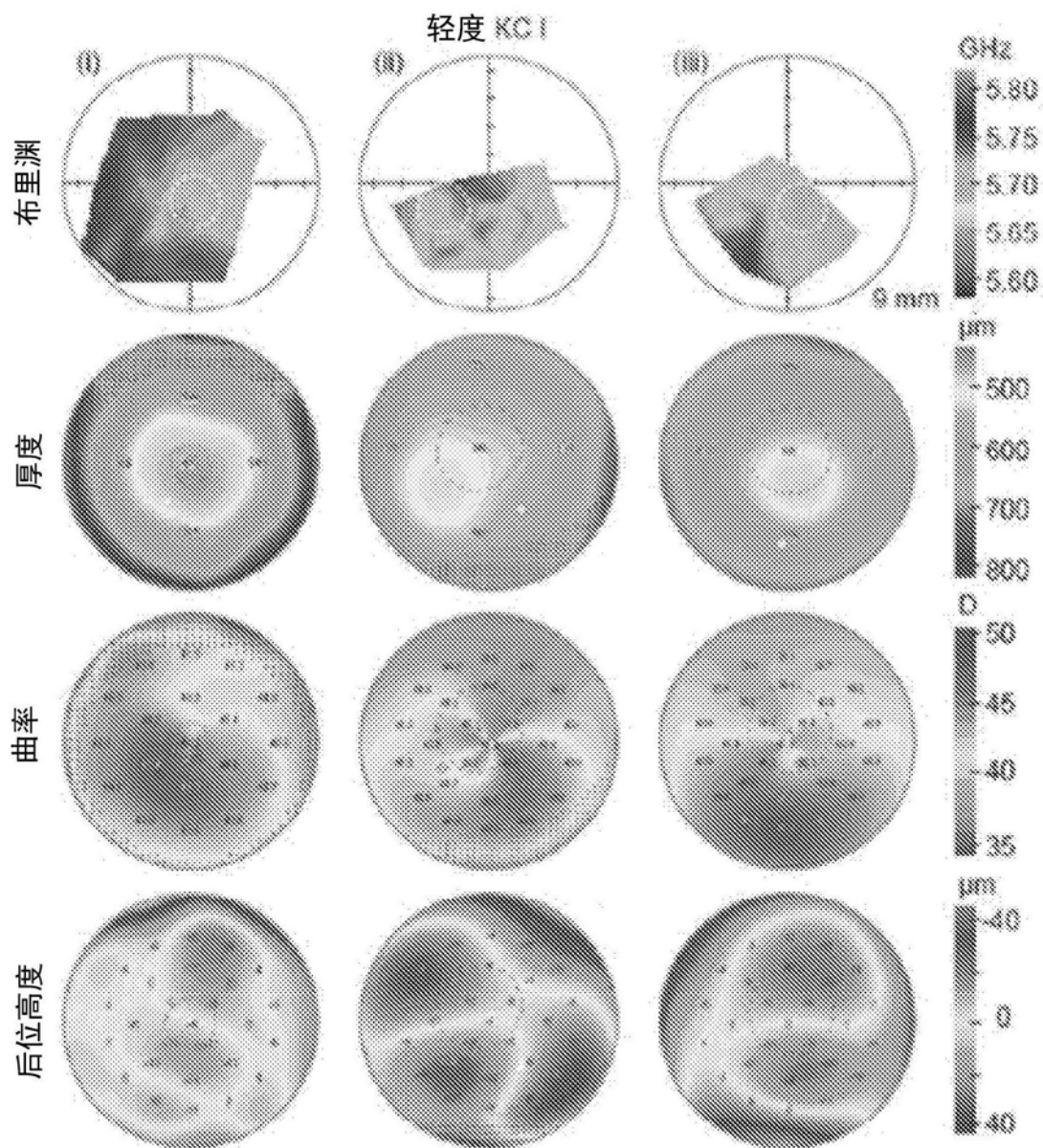


图14

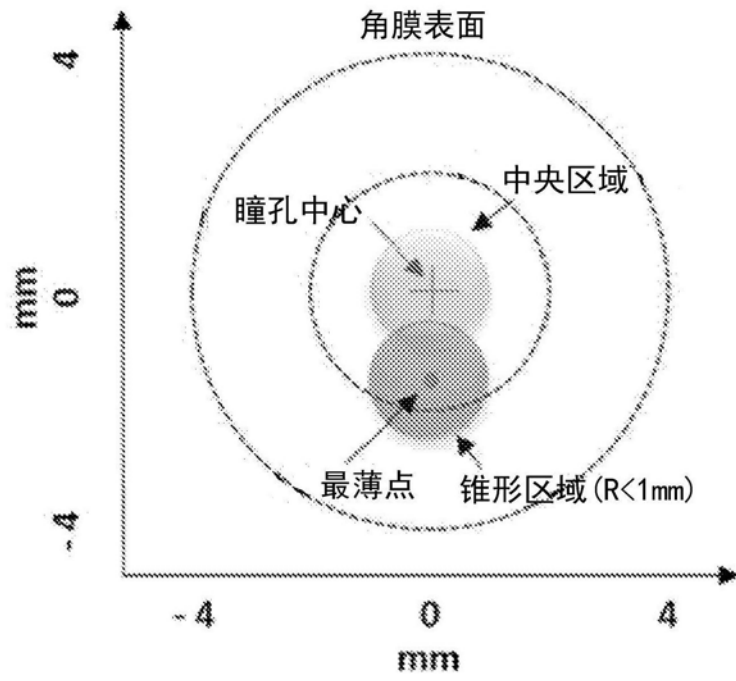


图15A

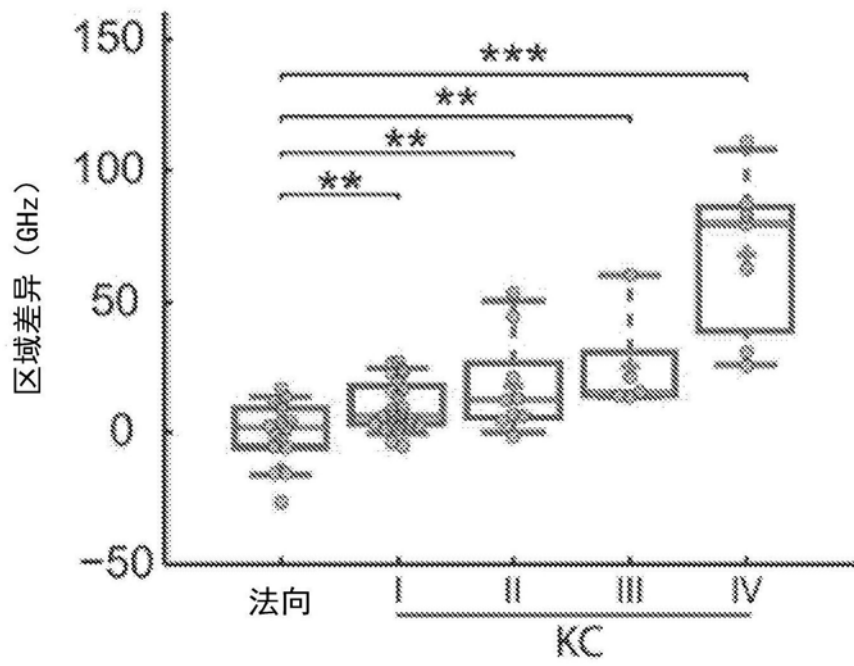


图15B

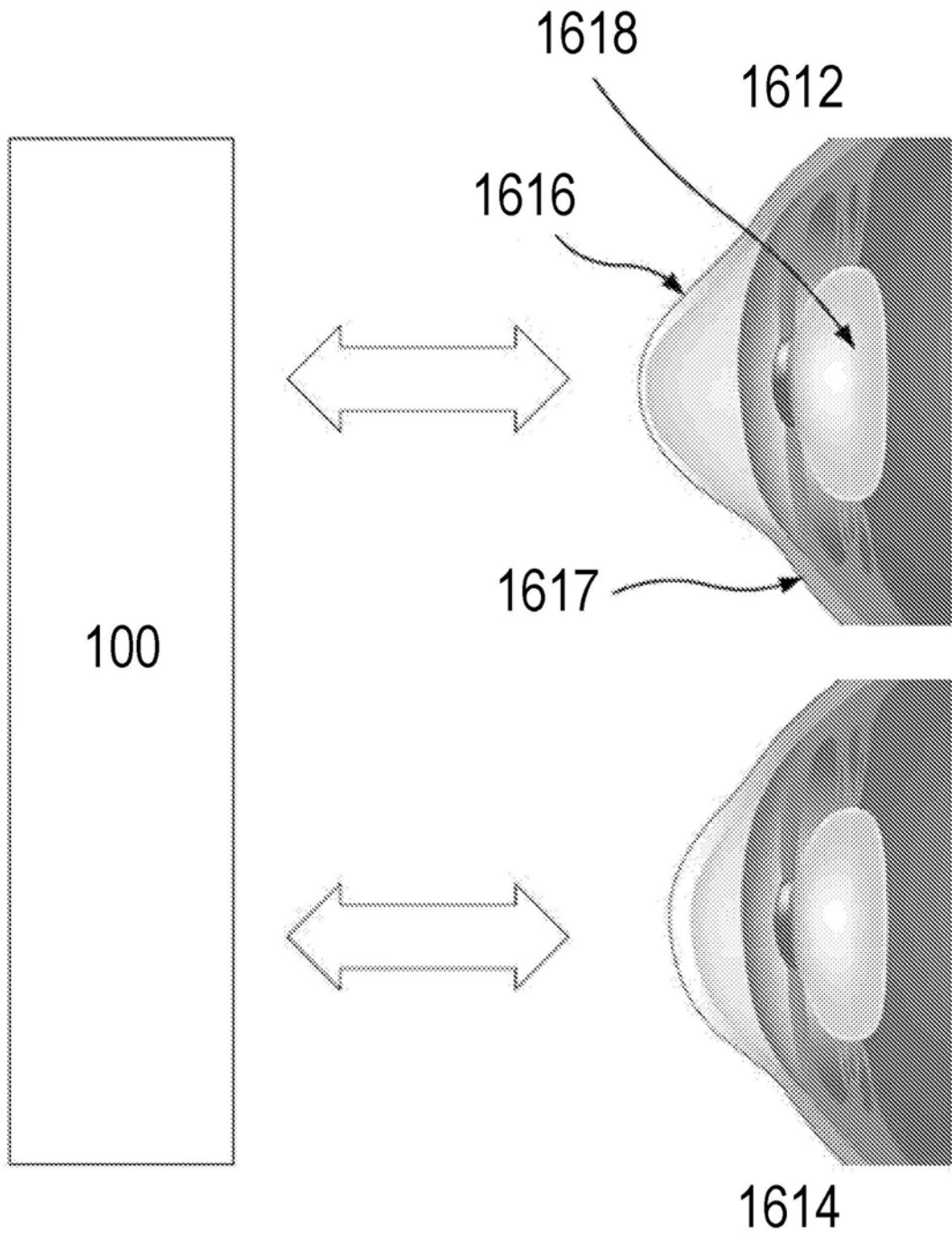


图16

专利名称(译)	用于布里渊光谱学和组织的成像的系统和方法		
公开(公告)号	CN111225597A	公开(公告)日	2020-06-02
申请号	CN201880068055.2	申请日	2018-08-20
[标]申请(专利权)人(译)	通用医疗公司		
申请(专利权)人(译)	通用医疗公司		
当前申请(专利权)人(译)	通用医疗公司		
[标]发明人	S H允		
发明人	S-H·允 A·埃尔托尼		
IPC分类号	A61B3/00 A61B3/10 A61B5/00 G01J3/00 G01J3/28 G01J3/44		
CPC分类号	A61B1/00165 A61B3/0025 A61B3/102 A61B3/1173 A61B5/0075 A61B5/0084 A61F9/008 A61B3/00 A61B3/10 A61B5/00 G01J3/0208 G01J3/0264 G01J3/0297 G01J3/26 G01J3/28 G01J3/4412 G02B26/101		
代理人(译)	张鑫		
优先权	62/547171 2017-08-18 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

提供用于测量眼组织(诸如晶状体或角膜组织)的机械特性的系统和方法,以用于诊断以及治疗监测的目的。提供了激光锁定反馈系统以实现频率准确性和灵敏度,该系统以很高的灵敏度和准确性促进操作和诊断。同一只眼或对侧眼的患者眼组织区域之间的差异比较可以进一步促进早期诊断和监测。

