



(10)申请公布号 CN 108024831 A

(21)申请号 201680051247.3

(22)申请日 2016.10.23

代理人 王珺 徐瑞红

(30) 优先权数据

(51) Int.Cl.

62/245,805 2015.10.23 US

A61B 18/20(2006.01)

62/358,035 2016.07.03 US

A61F 2/16(2006.01)

62/380,713 2016.08.29 US

A61F 9/008(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61F 9/01(2006.01)

2018.03.05

A61N 1/44(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/058353 2016.10.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/070637 EN 2017.04.27

(71)申请人 纽约市哥伦比亚大学理事会

地址 美国纽约

(72)发明人 S·武克利奇 S·特罗克埃尔

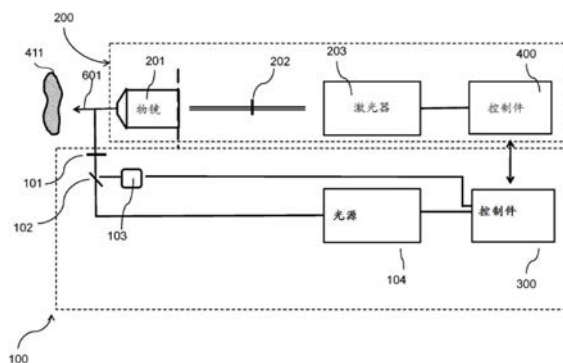
权利要求书7页 说明书18页 附图26页

(54)发明名称

由激光诱导的组织中的胶原交联

(57)摘要

本公开的主题提供用于在未使用光敏剂(例如,核黄素)的情况下通过诱导组织中含有的水的电离来产生自由基而在诸如软骨或角膜的人体组织中诱导胶原交联的技术,所述自由基在所述人体组织中诱导化学交联。在一个实施方案中,飞秒激光器以足够低的激光脉冲能量操作来避免对组织的光学破坏。在一个实施方案中,所述飞秒激光器在红外频率范围内操作。



1. 一种在含有水的组织中诱导交联的方法,所述方法包括:
通过使水分子电离来生成活性氧物质,所述电离包括将光聚焦在含有水的组织上;
所述光的所述聚焦和强度足以在未对所述组织的分子造成光学破坏的情况下引起水的电离;
所述光的频率范围被选定为在未直接形成共价键的情况下激发水分子。
2. 如权利要求1所述的方法,其中
所述组织是角膜,并且
所述聚焦包括将照明图案投射在所述角膜上。
3. 如权利要求1所述的方法,其中所述聚焦包括用激光器在将被修正的角膜的区域上进行扫描。
4. 如权利要求3所述的方法,其中所述扫描包括用飞秒激光器进行扫描。
5. 如权利要求4所述的方法,其中所述扫描包括用具有约10mW到约100mW的平均功率输出的飞秒激光器进行扫描。
6. 如权利要求5所述的方法,其中所述扫描包括用具有约0.1nJ到约10nJ的脉冲能量的飞秒激光器进行扫描。
7. 如权利要求4所述的方法,扫描包括以曝光图案进行扫描,所述曝光图案包括圆形、环形和/或椭圆形。
8. 如权利要求4所述的方法,其中所述扫描包括在所述角膜的多个层中进行扫描。
9. 一种在含有水的组织中诱导交联的方法,所述方法包括:
从水分子中生成活性氧物质,所述生成包括将红外光聚焦在含有水的组织上;
所述红外光的所述聚焦和强度足以在未对所述组织的分子造成光学破坏的情况下引起水的电离;
所述红外光的频率范围被选定为激发水分子,使得胶原的交联由所述活性氧物质而不是通过共价键的形成来引起。
10. 如权利要求9所述的方法,其中
所述组织是角膜,并且
所述聚焦包括将照明图案投射在所述角膜上。
11. 如权利要求9所述的方法,其中所述聚焦包括用激光器在将被修正的角膜的区域上进行扫描。
12. 如权利要求11所述的方法,其中所述扫描包括用飞秒激光器进行扫描。
13. 如权利要求12所述的方法,其中所述扫描包括用具有约10mW到约100mW的平均功率输出的飞秒激光器进行扫描。
14. 如权利要求13所述的方法,其中所述扫描包括用具有约0.1nJ到约10nJ的脉冲能量的飞秒激光器进行扫描。
15. 如权利要求12所述的方法,扫描包括以曝光图案进行扫描,所述曝光图案包括圆形、环形和/或椭圆形。
16. 如权利要求12所述的方法,其中所述扫描包括在所述角膜的多个层中进行扫描。
17. 一种在含有水的组织中诱导交联的方法,所述方法包括:
通过从水分子中生成活性氧物质而借助于活性氧物质在所述组织中的胶原中局部地

形成交联,所述生成包括以一定强度和频率范围将红外光聚焦在含有水的组织上,所述强度和频率范围能有效在未形成共价键并且未诱导光学破坏的情况下使水电离。

18.如权利要求17所述的方法,其中

所述组织是角膜,并且

所述聚焦包括将照明图案投射在所述角膜上。

19.如权利要求17所述的方法,其中所述聚焦包括用激光器对将被修正的角膜的区域进行扫描。

20.如权利要求19所述的方法,其中所述扫描包括用飞秒激光器进行扫描。

21.如权利要求20所述的方法,其中所述扫描包括用具有约10mW到约100mW的平均功率输出的飞秒激光器进行扫描。

22.如权利要求21所述的方法,其中所述扫描包括用具有约0.1nJ到约10nJ的脉冲能量的飞秒激光器进行扫描。

23.如权利要求20所述的方法,扫描包括以曝光图案进行扫描,所述曝光图案包括圆形、环形和/或椭圆形。

24.如权利要求20所述的方法,其中所述扫描包括在所述角膜的多个层中进行扫描。

25.一种用于使具有初始曲率的角膜的区域的曲率重新成形的系统,所述系统包括:

照明光学器件,所述照明光学器件被配置成将照明图案投射在所述角膜的至少一部分上;

相机,所述相机被配置成记录来自所述角膜的所述至少一部分的图案反射;

控制系统,所述控制系统耦合到所述相机,所述控制系统被配置成将所述图案反射转换成角膜地形图,并且将所述角膜地形图与期望的角膜地形图进行比较来确定变形图;

激光系统,所述激光系统被配置成根据所述变形图来在所述角膜的所述区域中诱导电离以将所述区域从所述初始曲率重新成形为新曲率;以及

耦合装置,所述耦合装置被配置成使所述激光系统相对于所述角膜保持稳定。

26.如权利要求25所述的系统,其中所述激光系统被配置成根据所述变形图来使所述角膜中的胶原交联。

27.如权利要求25所述的系统,其中所述激光系统包括飞秒激光器。

28.如权利要求27所述的系统,其中所述飞秒激光器包括钕玻璃飞秒激光器。

29.如权利要求28所述的系统,其中所述飞秒激光器包括具有约50fs到150fs的脉冲宽度的激光器。

30.如权利要求28所述的系统,其中所述飞秒激光器包括具有约11mW到约100mW的平均功率的激光器。

31.如权利要求28所述的系统,其中所述飞秒激光器包括适于发出在约600nm到约1600nm的波长范围内的光的激光器。

32.如权利要求28所述的系统,其中所述飞秒激光器包括适于发出在红外频率范围内的光的激光器。

33.如权利要求9所述的系统,其中所述激光系统包括被配置成使激光束光栅化的高放大率物镜和电流计。

34.如权利要求9所述的系统,其中所述激光系统还包括衰减器。

35. 一种用于调节激光系统的设备, 所述激光系统用于使具有初始曲率的角膜的区域的曲率重新成形, 所述设备包括:

控制系统, 所述控制系统适于耦合到所述激光系统并且被配置成将所述角膜的至少一部分的现有角膜地形图与期望的角膜地形图进行比较来确定变形图; 以及

激光修正光学器件, 所述激光修正光学器件耦合到所述控制系统并且被配置成调整所述激光系统的激光输出, 以根据所述变形图来修正所述角膜的区域。

36. 如权利要求35所述的设备, 其中所述激光修正光学器件被配置成根据所述变形图来使所述角膜的所述区域中的胶原交联。

37. 如权利要求35所述的设备, 其中所述激光修正光学器件还包括衰减器, 所述衰减器用于降低激光输出功率。

38. 一种使具有初始曲率的角膜的区域的曲率重新成形的方法, 所述方法包括:
通过施加低于光学破坏的激光能量来在所述角膜的区域中诱导部分电离。

39. 如权利要求38所述的方法, 其中对地形图的测量还包括:

将照明图案投射在所述角膜上;

利用相机记录来自所述角膜的图案反射; 以及

将所述图案反射转换成所述角膜的所述地形图。

40. 如权利要求38所述的方法, 其中所述照明图案包括由连续波激光器生成的图案。

41. 如权利要求38所述的方法, 其中新曲率与期望的地形图对应。

42. 如权利要求38所述的方法, 其中将被修正的所述角膜的所述区域至少部分是基于变形图。

43. 如权利要求38所述的方法, 其中所述诱导部分电离包括用激光器在将被修正的所述角膜的所述区域上进行扫描。

44. 如权利要求39所述的方法, 其中所述扫描包括用飞秒激光器进行扫描。

45. 如权利要求39所述的方法, 其中所述扫描包括用具有约10mW到约100mW的平均功率输出的飞秒激光器进行扫描。

46. 如权利要求39所述的方法, 其中所述扫描包括用具有约0.1nJ到约10nJ的脉冲能量的飞秒激光器进行扫描。

47. 如权利要求39所述的方法, 其中所述激光器以曝光图案进行扫描, 所述曝光图案包括圆形、环形和/或椭圆形。

48. 如权利要求39所述的方法, 其中所述激光器在所述角膜的多个层中进行扫描。

49. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中大部分所述激光功率处在不会被所述胶原中的氨基酸直接吸收的波长或其整分数内。

50. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中大部分所述激光功率处在会被水直接吸收来形成活性氧物质的波长或其整分数内。

51. 一种在组织中诱导交联的方法, 所述方法包括:

通过以多个波长施加低于光学破坏水平的激光能量来在所述组织的区域中诱导电离, 所述波长能有效在胶原中未形成共价键的情况下在水中生成活性氧物质。

52. 如权利要求51所述的方法, 其中

所述组织是软骨, 并且

所述施加所述激光包括将照明图案投射在所述软骨上。

53. 如权利要求51所述的方法, 其中:

所述诱导电离包括用激光器在将被修正的软骨的区域上进行扫描; 并且

作为与水发生多光子相互作用的结果, 所述诱导能有效生成活性氧物质。

54. 如权利要求53所述的方法, 其中所述激光具有在光谱的红外区域中的波长。

55. 如权利要求53所述的方法, 其中所述激光器具有波长范围, 其中大部分功率处于不会被胶原直接吸收的波长或其整倍数。

56. 如权利要求51至55中任一项所述的方法, 其中所述扫描包括用脉冲激光器进行扫描。

57. 如权利要求51至55中任一项所述的方法, 其中所述扫描包括用具有约10mW到约100mW的平均功率输出的飞秒激光器进行扫描。

58. 如权利要求51至55中任一项所述的方法, 其中所述扫描包括用具有约0.1nJ到约10nJ的脉冲能量的飞秒激光器进行扫描。

59. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中在缺少光敏剂的情况下将所述激光器照射在所述组织上。

60. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述组织缺少光敏剂。

61. 一种用于使具有初始曲率的角膜的区域的曲率重新成形的系统, 所述系统包括: 照明光学器件, 所述照明光学器件被配置成将照明图案投射在所述角膜的至少一部分上;

相机, 所述相机被配置成记录来自所述角膜的所述至少一部分的图案反射;

控制系统, 所述控制系统耦合到所述相机, 所述控制系统被配置成将所述图案反射转换成角膜地形图, 并且将所述角膜地形图与期望的角膜地形图进行比较来确定变形图;

激光系统, 所述激光系统被配置成根据所述变形图来在所述角膜的所述区域中诱导电离以将所述区域从所述初始曲率重新成形为新曲率; 以及

耦合装置, 所述耦合装置被配置成使所述激光系统相对于所述角膜保持稳定;

所述激光系统生成一定频率范围的光, 所述频率范围的光被选定为激发水分子, 使得胶原的交联由借此生成的活性氧物质引起, 而不会直接形成共价键, 所述激光系统具有生成最大强度的聚焦光学器件, 所述最大强度低于会在人角膜中产生光学破坏的水平。

62. 如权利要求61所述的系统, 其中所述激光系统被配置成根据所述变形图来使所述角膜中的胶原交联。

63. 如权利要求61所述的系统, 其中所述激光系统包括飞秒激光器。

64. 如权利要求63所述的系统, 其中所述飞秒激光器包括钕玻璃飞秒激光器。

65. 如权利要求64所述的系统, 其中所述飞秒激光器包括具有约50fs到150fs的脉冲宽度的激光器。

66. 如权利要求64所述的系统, 其中所述飞秒激光器包括具有约11mW到约100mW的平均功率的激光器。

67. 如权利要求64所述的系统, 其中所述飞秒激光器包括适于发出在约600nm到约1100nm的波长范围内的光的激光器。

68. 如权利要求64所述的系统, 其中所述飞秒激光器包括适于发出在红外频率范围内

的光的激光器。

69. 如权利要求61所述的系统,其中所述激光系统包括被配置成使激光束光栅化的高放大率物镜和电流计。

70. 如权利要求61所述的系统,其中所述激光系统还包括衰减器。

71. 一种用于调节激光系统的设备,所述激光系统用于使具有初始曲率的角膜的区域的曲率重新成形,所述设备包括:

控制系统,所述控制系统适于耦合到所述激光系统并且被配置成将所述角膜的至少一部分的现有角膜地形图与期望的角膜地形图进行比较来确定变形图;以及

激光修正光学器件,所述激光修正光学器件耦合到所述控制系统并且被配置成调整所述激光系统的激光输出,以根据所述变形图来修正所述角膜的区域;

其中所述激光修正光学器件生成预先限定的频率范围的光并且包括聚焦光学器件,所述聚焦光学器件足以产生低于光学破坏水平的激光强度,所述激光强度足以在胶原中未生成共价键的情况下使水电离。

72. 如权利要求71所述的设备,其中所述激光修正光学器件被配置成根据所述变形图来使所述角膜的所述区域中的胶原交联。

73. 如权利要求71所述的设备,其中所述激光修正光学器件还包括衰减器,所述衰减器用于降低激光输出功率。

74. 一种使具有初始曲率的角膜的区域的曲率重新成形的方法,所述方法包括:
通过施加低于光学破坏的激光能量来在所述角膜的区域中诱导部分电离。

75. 如权利要求74所述的方法,其中对地形图的测量还包括:

将照明图案投射在所述角膜上;

利用相机记录来自所述角膜的图案反射;并且

将所述图案反射转换成所述角膜的所述地形图。

76. 如权利要求74所述的方法,其中所述照明图案包括由连续波激光器生成的图案。

77. 如权利要求72所述的方法,其中新曲率与期望的地形图对应。

78. 如权利要求74所述的方法,其中将被修正的所述角膜的所述区域至少部分是基于变形图。

79. 如权利要求74所述的方法,其中所述诱导部分电离包括用扫描器在将被修正的所述角膜的所述区域上进行扫描。

80. 如权利要求75所述的方法,其中所述扫描包括用飞秒激光器进行扫描。

81. 如权利要求75所述的方法,其中所述扫描包括用具有约10mW到约100mW的平均功率输出的飞秒激光器进行扫描。

82. 如权利要求75所述的方法,其中所述扫描包括用具有约0.1nJ到约10nJ的脉冲能量的飞秒激光器进行扫描。

83. 如权利要求75所述的方法,其中所述激光器以曝光图案进行扫描,所述曝光图案包括圆形、环形和/或椭圆形。

84. 如权利要求75所述的方法,其中所述激光器在所述角膜的多个层中进行扫描。

85. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中大部分所述激光功率处在不会被所述胶原中的氨基酸直接吸收的波长或其整分数内。

86. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中大部分所述激光功率处在会被水直接吸收来形成活性氧物质的波长或其整分数内。

87. 如前述权利要求中任一项所述的系统, 其中大部分所述激光功率处在不会被所述胶原中的氨基酸直接吸收的波长或其整分数内。

88. 如前述权利要求中任一项所述的系统, 其中大部分所述激光功率处在会被水直接吸收来形成活性氧物质的波长或其整分数内。

89. 如前述权利要求中任一项所述的系统, 其中在缺少光敏剂的情况下将所述激光器照射在所述组织上。

90. 如前述权利要求中任一项所述的系统, 其中所述组织缺少光敏剂。

91. 一种改变含有胶原的组织的机械性质的方法, 所述方法包括:

将光聚焦在活组织上以在所述组织中的胶原中未直接生成共价键的情况下从组织中的水中生成活性氧物质。

92. 如权利要求91所述的方法, 其中所述聚焦包括生成在胶原中未诱导共价键的直接形成的波长范围。

93. 如权利要求91至92中任一项所述的方法, 其中在缺少光敏剂的情况下将所述激光器照射在所述组织上。

94. 如权利要求91至92中任一项所述的方法, 其中所述组织缺少光敏剂。

95. 一种治疗组织的方法, 所述方法包括:

利用激光器以避免在所述组织中产生破坏的能量水平照射所述组织之中或周围的含水介质, 直到产生活性氧物质为止; 以及

利用所述产生的活性氧物质在组织中诱导交联。

96. 根据权利要求95所述的治疗组织的方法, 其中

所述照射包括在所述组织中诱导低密度电浆并且由此使所述含水介质中的一个或多个水分子电离, 使得从所述一个或多个被电离的水分子中放出至少一个电子。

97. 根据权利要求95至96中任一项所述的治疗组织的方法, 其中

所述照射包括输出所述激光器的脉冲, 其中每个脉冲的持续时间短于1000飞秒。

98. 一种用于治疗软骨的系统, 所述系统包括:

激光系统, 所述激光系统被配置成根据治疗方案来在所述软骨的区域中诱导电离, 所述激光系统生成一定频率范围的光, 所述频率范围的光被选定为激发水分子, 使得胶原的交联由借此生成的活性氧物质引起, 而不会直接形成共价键, 所述激光系统具有生成最大强度的聚焦光学器件, 所述最大强度低于会在人角膜中产生光学破坏的水平。

99. 如权利要求98所述的系统, 其中所述激光系统包括飞秒激光器。

100. 如权利要求99所述的系统, 其中所述飞秒激光器包括钕玻璃飞秒激光器。

101. 如权利要求100所述的系统, 其中所述飞秒激光器包括具有约50fs到150fs的脉冲宽度的激光器。

102. 如权利要求100所述的系统, 其中所述飞秒激光器包括具有约11mW到约100mW的平均功率的激光器。

103. 如权利要求100所述的系统, 其中所述飞秒激光器包括适于发出在约600nm到约1100nm的波长范围内的光的激光器。

104. 如权利要求100所述的系统,其中所述飞秒激光器包括适于发出在红外频率范围内的光的激光器。

105. 如权利要求100所述的系统,所述系统还包括光学路径,所述光学路径用于将从所述飞秒激光器发出的所述激光引导到所述软骨。

106. 如权利要求105所述的系统,其中所述光学路径包括内窥镜。

107. 如权利要求98所述的系统,其中所述激光系统还包括衰减器。

108. 一种将患者的角膜从第一形状重新成形为第二形状的方法,所述方法包括:

在所述角膜之中或之上缺少光敏剂的情况下利用激光来照射所述角膜,所述激光具有足以在未对组织的分子造成光学破坏的情况下引起水的电离的能量;

通过使所述角膜之中或之上的水分子电离来生成活性氧物质;

由所述生成的活性氧物质在所述角膜中诱导交联,其中

所述诱导的交联将所述角膜的形状从所述第一形状改变为所述第二形状。

109. 根据权利要求108所述的方法,其中所述第二形状具有比所述第一形状更陡峭的曲率。

110. 根据权利要求108所述的方法,其中所述第二形状具有不如所述第一形状陡峭的曲率。

由激光诱导的组织中的胶原交联

[0001] 本申请要求2015年10月23日提交的美国临时申请62/245,805;2016年7月3日提交的美国临时申请62/358,035;以及2016年8月29日提交的美国临时申请62/380,713的优先权。上述申请中的每一个的全部内容在此明确地以引用方式并入。

[0002] 背景

[0003] 胶原是动物体内丰富的蛋白质。通过以分子内或分子间化学键的形式增加胶原交联(CXL),可以影响诸如软骨、腱、韧带或角膜基质等基于胶原的组织机械性质和结构稳定性。CXL在组织中自然地形成,但诱导新的或额外的CXL可以是有益的。强度和在张力下弯曲的能力是胶原的两个特性,胶原是韧带和腱的重要组成部分。韧带连接骨骼与骨骼,而腱连接肌肉与骨骼。胶原的强度和柔韧性实现移动自如。强度和柔韧性也是软骨的两个特性,软骨覆盖关节处的骨骼末端。软骨允许一个骨骼在它保护的另一个骨骼上滑动并且防止骨骼彼此摩擦。

[0004] 简述

[0005] 本公开的主题提供用于在未使用光敏剂(例如,核黄素)的情况下在诸如软骨或角膜的人体组织中诱导胶原交联的技术。尽管可以使用处于任何频率的激光,但在一些实施方案中,使用紫外(UV)频带之外的激光器。在一个实施方案中,飞秒激光器以足够低的激光脉冲能量操作来避免对组织的光学破坏。在一个实施方案中,所述飞秒激光器在红外频率范围内操作。

[0006] 飞秒激光器的发展使得能够使用发出可见波长的飞秒激光器来使液态水电离。飞秒脉冲激光器也使得能够直接观察水以及其他含水介质电离和解离的产物。

[0007] 实验已经显示出,在一种情形下形成低密度电浆并且治疗减至对聚焦体积内的水分进行电离和解离。这种治疗也导致活性氧物质的产生。有利地,活性氧的产生具有消毒效果。最初,发生水分子的电离并且放出的电子迅速与水化合,导致形成溶剂化电子。此外,水的阳离子自由基 H_2O^+ 相当不稳定并且与水分子发生反应,产生水合氢离子 H_3O^+ 和羟基自由基 OH^* 。同时,发生激发态水分子的解离 $H_2O^* \rightarrow H + OH^*$,但也可以产生其他活性氧物质。

[0008] 本公开将低密度电浆的使用从亚细胞水平扩展到微观尺度。尺度放大有可能实现目标材料的化学成分微观改变。在一些实施方案中,目标材料是人体中的结缔组织。在一个示例性实施方案中,所述组织是角膜组织,转而导致它的性质整体改变。在其他实施方案中,目标材料是软骨。在其他实施方案中,所述组织是腱、软骨或角膜基质。与光学递送系统耦合的飞秒振荡器可以以特定方式调整来递送组织的化学成分局部空间分辨改变,而没有热应力的任何有害影响(诸如,胶原变性)。在眼介质的情况下,可以避免角膜混浊。

[0009] 在所公开的主题的实施方案中,选择性地强化所述组织以校正缺陷。在角膜的情况下,可以通过强化角膜来校正诸如圆锥形角膜的缺陷。在其他实施方案中,修正角膜曲率来校正诸如近视的视力问题。在另外的其他实施方案中,利用激光器诱导交联来治疗软骨,并且由此强化软骨。对软骨的强化可以减缓骨关节炎的发展或逆转骨关节炎。

[0010] 在实施方案中,用激光器在选定的三维区域上进行扫描以产生选定的形状变化,所述选定的三维区域可以是将被修正的角膜的连续区域或不连续区域。在一种方法中,测

量角膜形状,并且随后在控制器数据库中生成被选定为使角膜的形状朝向目标改变的照明图案。在实施方案中,所述激光器可以是飞秒激光器。在实施方案中,所述飞秒激光器可以是钕玻璃飞秒激光器。在实施方案中,所述飞秒激光器可以输出约10mW到约100mW的平均功率。在实施方案中,所述飞秒激光器可以具有约0.1nJ到约10nJ的脉冲能量。在实施方案中,角膜可以接收来自光源的约10mW到约100mW的红外照射。

[0011] 在实施方案中,激光器可以以曝光图案进行扫描,所述曝光图案包括圆形、环形和/或椭圆形。激光器可以在角膜的多个层中进行扫描。

[0012] 根据所公开的主题的另一方面,提供重整角膜的曲率的系统。在实施方案中,重整具有初始曲率的角膜的区域的曲率的示例系统可以包括:照明光学器件,其被配置成将照明图案投射到角膜的至少一部分上;以及相机,其被配置成记录来自角膜的至少一部分的图案反射。所述系统还可以包括:控制系统,其耦合到相机,所述控制系统被配置成将图案反射转换成角膜地形图,并且被配置成将角膜地形图与期望的角膜地形图进行比较来确定变形图302。所述系统还可以包括:激光系统,其被配置成根据变形图301在角膜的区域中诱导电离,以将所述区域从初始曲率重整为新曲率;以及耦合装置,其被配置成使激光系统相对于角膜保持稳定。

[0013] 在实施方案中,激光系统被配置成根据变形图在角膜中诱导胶原的交联。在实施方案中,所述激光系统可以包括飞秒激光器。所述飞秒激光器可以具有约50到150飞秒(fs)的脉冲宽度。所述飞秒激光器可以具有约10mW到约100mW的平均功率。所述飞秒激光器可以照射出在约600nm到约1100nm的波长范围内的光。

[0014] 在实施方案中,激光系统包括被配置成将激光束光栅化的高放大率物镜和电流计。激光系统还可以包括衰减器。

[0015] 根据所公开的主题的另一方面,提供一种用于调节用于重整具有初始曲率的角膜的区域的曲率的激光系统的设备。在实施方案中,示例设备可以包括:控制系统,其适于耦合到激光系统并且被配置成将角膜的至少一部分的现有角膜地形图与期望的角膜地形图进行比较来确定变形图。所述系统还可以包括:激光修正光学器件,其耦合到控制系统并且被配置成调整激光系统的激光输出,以根据变形图来修正角膜的区域。

[0016] 在下文将描述形成权利要求书的主题的本申请的额外特征和优点。

[0017] 在实施方案中,激光系统适于在诸如软骨的结缔组织中诱导交联。软骨中的交联

[0018] 在实施方案中,激光系统和控制系统的输出的机制照射结缔组织,使得激光器的波长未被目标组织本身吸收,而是被组织之中和周围的水吸收。因此,避免对组织的光学破坏,但激光器被控制来导致水分子的电离,转而生成自由基,所述自由基随后在组织中诱导交联。这种方法与直接在组织中诱导交联不同,因为组织通常只吸收一组有限的波长,这将限制治疗系统的实施。相反,水可以被广谱的波长电离来生成自由基并且避免对目标组织的破坏。

[0019] 附图简述

[0020] 图1示出了根据所公开的主题的示例性系统的图解。

[0021] 图2示出了示例性地形图控制件的图解。

[0022] 图3示出了示例性交联控制件的图解。

[0023] 图4示出了示例性交联系统的图解。

- [0024] 图5A示出了应用于角膜的示例性交联过程的流程图。
- [0025] 图5B示出了应用于软骨的另一示例性交联过程的流程图。
- [0026] 图6示出了用于使用激光器来使角膜重新成形的可能交联机构。
- [0027] 图7A示出了用于提供多光束曝光的示例性系统的图解。
- [0028] 图7B示出了用于提供多光束曝光的另一示例性系统的图解。
- [0029] 图7C示出了示例性扫描物镜系统的图解。
- [0030] 图8示出了用于下文描述的实例1的示例性设置。
- [0031] 图9展示了膨胀测试期间的加载方案的示意图。
- [0032] 图10A展示了由DIC评估的角膜的初始形状。
- [0033] 图10B展示了由DIC对角膜进行的倾斜重建。
- [0034] 图11展示了控制角膜在不同压力下沿z方向的位移图。
- [0035] 图12展示了一半被治疗的角膜在不同压力下沿z方向的位移图。
- [0036] 图13展示了控制角膜的载荷-位移滞后曲线。
- [0037] 图14展示了处在0.019kPa/s加压速率下的一半被治疗的角膜和对照角膜的载荷-位移滞后曲线。
- [0038] 图15展示了处在0.15kPa/s加压速率下的一半被治疗的角膜和对照角膜的载荷-位移滞后曲线。
- [0039] 图16示出了一半被治疗的角膜的被治疗区域和对照区域的拉曼光谱。
- [0040] 图17A到图17C示出了所公开的方法和系统应用于猪眼形状的结果。
- [0041] 图18A到图18B示出了一个实施方案的平均激光能量和数值孔径与照射水平的曲线图。
- [0042] 图19A到图19B示出了一个实施方案的经由电子顺磁共振光谱学获得的结果。
- [0043] 图20示出了一个实施方案的温度分布随着与聚焦体积的距离的变化。
- [0044] 图21示出了根据一个实施方案的已经被治疗的猪角膜的立体显微照片。
- [0045] 图22A到图22B示出了软骨的治疗结果。
- [0046] 描述
- [0047] 本公开的主题提供用于在组织中诱导胶原交联的方法和系统。在实施方案中,聚焦的激光提供对角膜胶原的强化和角膜曲率的修正。通过在组织中诱导电离来诱导交联。电离可以由激光器诱导并且可以形成交联。具体而言,组织之中或周围的水的电离生成自由基,所述自由基转而在组织中未产生光学破坏的情况下在组织中诱导交联。
- [0048] 与光学递送系统耦合的飞秒振荡器可以以特定方式调整来递送眼介质的化学成分,而局部空间分辨改变,而没有热应力的任何有害影响(诸如,胶原变性和角膜混浊)。响应于光学递送系统对目标区域的照射而形成低密度电浆,并且治疗减至对聚焦体积内的水分进行电离和解离。这种治疗导致产生活性氧物质。最初,发生水分子的电离并且放出的电子迅速与水化合,导致形成溶剂化电子。此外,水的阳离子自由基 H_2O^+ 相当不稳定并且与水分子发生反应,产生水合氢离子 H_3O^+ 和羟基自由基 OH^* 。同时,发生激发态水分子的解离 $H_2O^* \rightarrow H + OH^*$ 。实验已经捕获产生的 OH^* ,但也可以产生其他活性氧物质。
- [0049] 本公开约束了激光范围,使得治疗始终在光学破坏以下,并且因此依赖于电离电位来改变角膜几何形状或者在诸如软骨的其他组织中生成交联。如果飞秒激光器在光学破

坏所需的能量水平以下进行操作,那么聚焦体积内的原子的电离是可能的。电离概率具有许多谐振最大值,因为原子中间转变到激发状态。在这样的最大值附近,电离截面增加若干数量级,从而即使输入电磁波的频率低于电离电位,也能实现电离。测试(包括自旋捕获表征)证实,这样的情况使得能够形成单线态氧,所述单线态氧可能与胶原链中的自由羰基基团发生反应。这样的反应导致交联形成。在具体的测试中,在对L酪氨酸溶液进行飞秒振荡器治疗之后,形成二酪氨酸交联。

[0050] 所述方法和系统可以用于治疗各种角膜病症,包括圆锥形角膜、近视、远视、散光、不规则散光以及其他扩张性疾病(例如,由角膜基质变弱造成的那些疾病)。所述方法和系统也可以用于屈光手术,例如,以修正角膜曲率或校正不规则表面和高阶视差。所述方法和系统也可以用于在软骨中诱导交联,以用于治疗骨关节炎或其他结缔组织病症。

[0051] 如本文中体现,可以使用会被组织吸收的激光发射在组织内产生电离。例如,激光发射可以基于超短激光脉冲。如本文中使用,短语“超短激光脉冲”包括在飞秒、皮秒和纳秒范围内的发射。激光发射的非线性吸收可以部分地因为光脉冲的高度压缩性质而发生,从而允许在不影响表层的情况下治疗透明介质(诸如,角膜组织)的内部。

[0052] 超短激光脉冲可以诱导低密度电浆,所述低密度电浆使组织内的水分子电离,但激光器在光学破坏的能量水平以下进行操作。光学破坏是集中于胶原丰富的组织的内部的超快速激光的效果,其中光致电离触发非线性吸收。输入光子的连续供应导致自由电子的积聚,进一步导致雪崩式电离,从而提高自由电子密度的增长,导致形成电浆。与低密度电浆对比,高密度不透明电浆通过自由载流子吸收来强烈地吸收激光能量。高密度电浆迅速地扩展,形成传播到周围材料中的冲击波,从而造成光学破坏。

[0053] 当激光器在所谓的“低密度电浆”范围内低于光学破坏水平进行操作时,可以安全地诱导胶原交联。例如,如由其波长、时间脉冲宽度和脉冲能量以及扫描物镜的数值孔径和扫描速度限定的激光发射应足够高,以在胶原丰富的组织中诱导水分子的电离,但低于光学破坏水平。此外,在未降低角膜的透明度的情况下,可以在角膜中诱导这样的电离。

[0054] 可以操纵激光器的各种参数来控制胶原的交联的安全性和效率。例如,如由其波长、时间脉冲宽度和脉冲能量以及扫描物镜的数值孔径和扫描速度限定的激光束应足够高,以在角膜中诱导水分子的电离,但低于光学破坏水平。因此,可以将这些参数维持在一定范围内。

[0055] 在不限于具体理论的情况下,电离可以导致形成活性氧产物,诸如,单线态氧 1O_2 和 H_2O_2 ,所述活性氧产物转而可以与胶原相互作用并且增加原纤维中的交联,如图6所示。此外,由电离生成的单线态氧可以使胶原酶失去活性并且具有杀菌效果,从而增加这些方法对临床应用的实用性。在实施方案中,可以将氧化氙引入到角膜中来延长所产生的单线态氧的半衰期,从而提高交联效率。

[0056] 在某些方面,本公开的主题提供诱导此类电离的方法。所述方法可以用于各种扩张性疾病的治疗或在屈光手术期间使用。所述方法可以包括通过诱导选择性角膜交联来修正角膜曲率。

[0057] 可以使用激光发射来诱导角膜变形,如下文进一步详细地描述。可以使用图案化激光曝光来选择性地诱导角膜变形。曝光图案可以取决于期望的变形并且可以对患者定制。在实施方案中,所述方法可以包括在治疗之前映射患者眼睛的地形图并且基于所述地

形图来设计曝光图案。

[0058] 出于说明而非限制的目的,图1是根据所公开的主题的一个非限制性实施方案的示例性系统的示意图,所述示例性系统具有两个子系统:地形图系统100和交联系统200。出于说明而非限制的目的,图2是地形图系统100的另一示意图。

[0059] 如图1所示,交联系统200的一个实施方案包括物镜201。物镜201可以是具有大数值孔径的扫描物镜。大数值孔径允许物镜201将漫射光聚焦到小区域。激光器203将光(激光)供应到物镜201。在一个实施方案中,一个或多个滤光器202可以散布在激光器203与物镜201之间。激光器203可以是输出激光的飞秒激光器。在一些实施方案中,激光具有单一频率,而在其他实施方案中包括多个频率。实施方案可以使用包括覆盖较广范围的波长的多个或连续光谱的任何波长。然而在实施方案中,优选地最小化或消除处于可能会伤害组织或减少活性物质的生成的位置的频率下的辐射。可以最小化或消除可被胶原直接吸收的辐射。在一个实施方案中,激光器203的一个或多个频率在紫外范围之外。在一个实施方案中,激光器203的一个或多个频率在红外频带内。激光器203接收来自控制件400的控制输入,所述控制件可以实施在独立处理装置上或实施为系统的嵌入式电路系统。

[0060] 如图1进一步示出,物镜201将输入的激光聚焦成照射目标的聚焦光束601。在图1的实例中,目标是组织411。在实施方案中,组织411可以是角膜402、软骨405或其他组织。图4示出了具有角膜402和软骨405的实施方案。物镜201可以具有大数值孔径。在一个实施方案中,数值孔径是0.6,具有长工作距离。

[0061] 仍参考图1,地形图系统100包括控制件300,所述控制件与交联系统200的控制件400通信。地形图系统100包括光源104和成像装置,诸如相机103。光源104将光投射到镜102和装置(诸如,掩模),以产生照明图案101。照明图案101引导交联系统200在指定位置诱导交联,以在治疗的组织中产生期望的变化。

[0062] 参考图2,示出地形图系统100的控制件300的额外细节。空间变形图302在空间上限定角膜的变形,所述空间变形图在与角膜的地形图301一起考虑时提供关于在哪里诱导交联的信息。

[0063] 参考图3,技术人员将理解如何形成角膜的地形图301。通过将患者角膜的地形图与期望的角膜地形图进行比较,控制系统300随后生成空间差异图305。如图3所示,数学基本模型401可以用于将现有的角膜地形图与期望的角膜地形图进行比较,以限定变形图403。

[0064] 在实施方案中,照明图案101可以是一系列的同心环。在实施方案中,控制系统300可以是耦合到存储器并且进一步耦合到存储装置的处理单元。

[0065] 如本文中体现,激光器可以诱导电离来引起角膜交联。出于说明而非限制的目的,图4是根据所公开的主题的一个非限制性实施方案的另一示意图。在实施方案中,控制系统400连接到激光器203并且进一步连接到一个或多个扫描物镜201。在多个扫描物镜201的情况下,这组扫描物镜201可以使得激光器203能够通过耦合装置而使脉冲光束在患者角膜的预定区域上光栅化。将以光栅方式扫描的患者角膜的区域可以与由控制系统400生成的变形图302相关,或者与被设计用于治疗的另一曝光图案相关。由激光器诱导的电离所引起的交联可以形成角膜加强,所述角膜加强以可预测的方式改变角膜曲率的维度。

[0066] 再次参考图4,扫描物镜201也可以聚焦在软骨405上,以在此组织中诱导交联。在

此实例中,将不使用角膜的变形图403,而是将使用不同的图案来照射软骨405。尽管图4中未示出,但在某些实施方案中,可以利用光学路径来替换或补充扫描物镜201,以将激光引导到治疗组织。在一个实施方案中,光学路径可以是用于将激光引导到活患者体内的软骨上的内窥镜。

[0067] 在实施方案中,可以利用激光束在多个层中以光栅方式扫描角膜。例如,激光束可以以第一曝光图案扫描角膜402,并且随后以第二曝光图案扫描所述角膜。第一曝光图案和第二曝光图案可以在角膜上完全或部分地重叠,以提供多个曝光层。使用高孔径扫描物镜201使得能够在角膜402中的不同指定深度处施加能量。

[0068] 参考图5A,示出在角膜组织中诱导交联的方法的实例。在步骤501中,测量患者角膜的地形图。在步骤502中,计算期望的角膜几何形状。在一些实施方案中,目标可以是在不改变角膜形状的情况下强化角膜。在这种情况下,步骤502计算用于在不改变角膜形状的情况下进行强化的期望位置。在一个实施方案中,在步骤503中,将耦合机构放在将被治疗的眼睛上方。然而,这种方法不限于此类实施方案,并且角膜也可以在没有耦合机构的情况下进行治疗。在步骤504中,驱动激光器203发射低能脉冲,所述低能脉冲由上文论述的交联系统200引导和聚焦。如步骤505所示,脉冲激光与被治疗的组织和/或所述组织之中和周围的含水介质的相互作用引起交联。在步骤506中,从角膜中移除耦合机构(如果使用了一个耦合机构的话)的透镜。

[0069] 在实施方案中,本公开的技术可以用于修正角膜曲率。例如,这些技术可以用于角膜平坦化,即,减小角膜表面的光学倍率。在实施方案中,可以通过控制中心治疗区内的激光脉冲的间距和分层来将角膜402平坦化。又例如,这些技术可以用于角膜变陡峭。例如而非限制,所述图案可以包括一个或多个圆形、椭圆形、环形以及其组合,所述图案可以基于期望的形状变化来选择。例如,圆形治疗图案可以用于使角膜的曲率平坦化。环形(例如,环面)治疗图案可以用于使角膜的曲率变陡峭。此外,可以调节治疗的密度(即,曝光点)。

[0070] 另外,某些曝光图案可以用于治疗某些病症。例如,椭圆形(其可以是盘形或环面)可以用于治疗散光。椭圆形图案可以被设计成使得散光的一条子午线比另一条更平坦。在治疗期间,椭圆形图案可以放在入射光瞳的角膜投影上方并且对准,使得图案的散光轴覆盖在角膜上的散光图案之上。如此,散光的陡峭轴可以比平坦轴更平坦,以校正散光。

[0071] 此外,曝光图案可以用于治疗角膜感染和软化。由曝光图案诱导的电离可以用于杀灭细菌、真菌和受感染细胞。例如,首先,可以使用如本领域中已知的各种方法来确定感染和/或软化的程度,包括裂隙灯生物显微镜检查、荧光素染色、角膜结构的光学相干断层扫描(OCT)分析,以及其他传统临床技术。随后,在多个层中治疗角膜组织以覆盖受损基质和/或感染因素的体积。

[0072] 除了先前描述的形状外,曝光图案还可以包括额外的形状,所述额外的形状包括蝴蝶结和同心环。另外地或可选地,所述图案可以包括定制设计的形状。例如,在实施方案中,定制设计的形状可以被设计来校正高阶像差。在实施方案中,定制设计的形状可以是基于角膜地形图。在具体实施方案中,例如,在患者具有不均匀角膜地形图的情况下,可以优选定制设计的形状。

[0073] 因此,如本文中体现,在利用激光发射治疗角膜之前,不必提供物理装置来机械地诱导变形。然而,在实施方案中,可以使用物理装置(诸如,吸入式隐形眼镜)来与激光束治

疗结合诱导角膜变形。所述装置可以被定制,使得装置的背面形成模具来获得期望的变形,即,基于变形图302。

[0074] 图6在概念上示出了在角膜暴露于脉冲激光的聚焦光束601之后角膜形状的变化。胶原602天然地存在于角膜中。聚焦光束601的施加导致在未对角膜组织造成光学破坏的情况下从治疗区域中的水中产生自由基。自由基诱导交联,如重新成形的角膜402b中的交联604在概念上示出。诱导的交联可以改变角膜的形状以及弹性(例如,以对抗圆锥形角膜)。

[0075] 参考图5B,示出在软骨中诱导交联的过程的实例。这个过程与图5A中示出的过程有一些相似之处。在步骤507中,对软骨进行评估以确定它的状况。在步骤508中,计算治疗的期望位置和量。所述治疗可以在较大区域上展开或者只聚焦在特定区域上。通过控制激光器203的功率和脉冲速率可以改变所述治疗。在步骤509中,向将被治疗的软骨提供评估。在一个实施方案中,这可以通过手术切口来提供通往内窥镜的入口。内窥镜可以引导脉冲激光穿过光学路径到达目标区域。在步骤510中,将来自飞秒激光器的低能脉冲施加到期望的治疗位置,其中扫描物镜201可能在治疗区域上移动或扫描。在步骤511中,响应于激光治疗在软骨组织中引起交联。

[0076] 在先前描述的实施方案中,激光器可以发出超短光脉冲,例如,其中时间长度低于1纳秒。可以利用被动锁模的技术来实现此类短脉冲的生成。激光器203可以是任何合适的激光器类型,包括体激光器、光纤激光器、染料激光器、半导体激光器,以及其他类型的激光器。在一个实施方案中,所述激光器在红外频率范围内操作。在其他实施方案中,所述激光器可以覆盖较广范围的光谱域。在实施方案中,所公开的主题可以被实施为飞秒激光器系统的附加系统,诸如,用于某些Lasik系统。

[0077] 如本文中体现,激光器的操作参数可以改变,视某些环境因素而定。例如而非限制,此类环境因素可以包括间隙流体的性质、溶解态营养物的存在和量、湿度以及含氧量。例如,某些环境因素可以影响,例如,角膜的厚度或治疗效率。因此,在实施方案中,可以相应地调节操作参数和/或曝光图案。

[0078] 在实施方案中并且进一步参考图1和图4,扫描物镜201可以包括高放大率(例如,40倍)物镜和电流计,以用激光器在角膜上进行扫描。物镜201可以具有大数值孔径,例如,0.6,具有长工作距离。物镜可以互换以适应一定范围的数值孔径以及工作距离的使用。

[0079] 在实施方案中,扫描物镜可以包括位于自动轨道上的多个镜,如图7C所示。出于说明而非限制的目的,图7C是扫描物镜的示例性示意图。激光可以被指引沿着x轴。镜A(702)可以沿着x轴轨道行进。在确定的x位置处,镜A可以使输入的激光正交地偏转进入y平面。镜B(704)可以被调整成使得它的x位置与镜A的相同。镜B随后可以沿着y轴横越到期望的y位置,以使激光朝向物镜正交地偏转进入z平面。物镜和镜B可以置于相同的定位上并且一起移动。横越轨道可以通过DC伺服电机控制沿着导轨连续地或离散地完成。根据控制系统400,利用激光束对角膜进行的扫描可以通过移动镜来完成。所述镜和物镜被构造成具有本领域中已知的波长和能量合适材料。

[0080] 在具体实施方案中,激光器可以是钕玻璃飞秒激光器。在实施方案中,激光器波长可以在约250nm到约1600nm的范围内。在实施方案中,飞秒激光器可以具有约20fs到约26ps的时间脉冲宽度。在实施方案中,脉冲能量是约0.1nJ到100nJ、0.1nJ到约50μJ、0.1nJ到约10μJ、约0.5nJ到约50nJ,或者约1nJ到10nJ。在实施方案中,飞秒激光器可以是Spirit飞秒

激光器结合Spirit-NOPA™放大器(CA,Santa Clara,Spectra-Physics)。扫描物镜的数值孔径可以在约0.05到约1的范围内。在实施方案中,数值孔径可以基于脉冲能量进行选择,例如,通过使数值孔径与脉冲能量达到平衡。激光束可以是固定或移动的。在激光束移动的情况下,基于正在使用的设备,扫描速度可以是任何合适的扫描速度。

[0081] 如本文中体现,激光器可以提供一个或多个光束。因此,本公开的技术可以用于提供多光束曝光。多光束曝光可以增大治疗区域和/或减小曝光长度。例如,利用多个光束进行的治疗可以将曝光时间减小到少于一小时。在实施方案中,利用多个光束进行的治疗可以将曝光时间减小到少于5分钟/层,例如,2到3分钟/层。

[0082] 在实施方案中,通过分裂激光束来将多个光束提供给多个扫描物镜。例如,激光器头可以包括捆绑在一起的多个扫描物镜,如图7A和图7B所示。图7A示出了物镜701的线性阵列710的一个实例。图7B示出了物镜701的二维阵列711。尽管在附图中示出的物镜701是相同的,但在实施方案中,在阵列中的不同位置使用不同的物镜。可以使用分束器来分裂高能激光束(例如,具有大于约10 μ J的脉冲能量),以将单独的激光束发送到每个扫描物镜。因此,通过同时提供多个激光束,可以减少完全地治疗角膜所需的传送次数。在实施方案中,可以同时治疗整个角膜层,例如,通过将很多扫描物镜捆绑到激光器头,使得只需要一次传送。

[0083] 以下实例仅仅说明本公开的主题并且不应在任何方面被视作限制。

[0084] 实例1:使用飞秒激光器来使猪角膜交联

[0085] 这个实例说明了飞秒激光照射对猪角膜的效果。

[0086] 从商业供应商(TX,Tyler的Animal Technologies)那里获得猪眼。在屠宰之后的3小时内收获并冷冻眼睛。在执行所述实例之前,即刻小心地将眼睛解冻。将眼球安装到金属环上并且利用氰基丙烯酸酯进行固定,使得角膜放置在中心并且保持暴露,在安装之后,移除多余的组织。随后,利用磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液将角膜的上表面润湿,并且将盖玻片放置在样本的顶部上以减少来自激光器的光散射。放置盖玻片也确保角膜的顶表面平坦。使用定制的固持器将带有角膜的金属环固定到3轴电动平移台上。

[0087] 使用钕玻璃飞秒激光系统来生成处于1059.2nm波长的激光脉冲,所述激光脉冲具有99fs的时间脉冲宽度和52.06MHz的重复频率。采用Zeiss Plan Neofluar 40倍/0.6物镜来聚焦光束,并且在物镜之后测量到脉冲能量为60mW。将激光束聚焦在角膜的内部,从而以1mm/s的馈送率形成具有50 μ m节距的平坦之字形图案。治疗平行于角膜表面的多个平面,其中两个连续平面之间具有150 μ m的距离。在此过程期间,利用PBS溶液润湿角膜以防止干燥。图8中示出了示例设置的示意图。

[0088] 使用拉曼光谱学来评估角膜的化学成分的变化。利用有1800gr/mm配置的共焦微型光谱仪(Renishaw InVia)来获取拉曼光谱。入射激光激发由具有632.8nm波长的氦氖激光器提供,所述入射激光激发由100倍物镜递送。通过30次累积获取拉曼信号,每次累积持续10秒。

[0089] 使用膨胀测试来提供关于经受飞秒激光脉冲的角膜的机械性质的变化的信息。在八个样本上使用由一系列线性加载/卸载循环构成的加载方案,以对经受飞秒激光治疗的角膜的机械性质的变化进行表征。每个样本最初经受两个压力线性加载-卸载循环,以确定预先调节的效果。这些循环被15分钟的恢复期分开。(图9)。将从预先调节中获得的压力-位

移曲线对照彼此进行比较,并且对照相同的调节后循环进行比较,以验证样本在测试期间并未降解。所使用的基线压力是0.5kPa,这是能够在没有屈曲的情况下支持样本的最小压力。所使用的最大压力是5.4kPa。预先调节循环之后是三个加载循环,其中改变加载速率。第一个测试具有与预先调节相同的加载速率0.15kPa/s,并且后两个测试分别具有0.019kPa/s和0.15kPa/s的加载速率。

[0090] 采用立体数字图像相关(DIC)系统来在膨胀测试期间获取角膜表面的空间和时间分辨位移图。将两个相机定位在样本上方,相对于垂直轴成 15° 角。利用3D DIC软件包(VIC 3D Correlated Solutions公司)来分析图像对。通过DIC算法来提取用于x和y坐标矩阵的随Z高度变化的参考配置(图10)以及用于每个后续的图像对的变形场。所述算法能够提供与沿着相机坐标系的x轴、y轴和z轴的变形对应的位移分量U、V和W。这些轴与角膜的光轴对准。对于这个实例,只有与角膜突出一致的方向上的变形(W位移)值得关注。在膨胀测试之前和之后利用卡尺测量鼻-颞、上-下和每个样本的中心处的厚度。

[0091] 图11示出了在膨胀测试期间处于各种压力下的猪角膜的变形图的实例(诸如,空间变形图302)。每个图像框对应于多循环加载方案期间的一个时间步长。所示的变形沿着z轴,所述z轴与角膜的光轴一致。具体而言,所示的图像框对应于第一加载方案,并且当应用不同的加载速率时,观察到类似的趋势。仅示出了一组数据。

[0092] 在图11示出了来自对照角膜的数据的同时,图12描绘了被利用飞秒激光器治疗了一半的角膜组织的结果。由于DIC方法的条件是具有有限元分析窗口,因此DIC图的边缘上出现非零值。所示出的结果对应于具有0.15kPa/s速率的特征的膨胀方案。图11也示出了对照角膜的变形是轴对称的。被限定为角膜的中心部分中的最大出平面位移的顶点位移在5.5kPa压力下达到值0.361mm。观察到类似于J形压力-位移曲线的角膜的滞弹性响应。(图13)。当一半被治疗的角膜经受相同的载荷条件时,角膜组织的被治疗部分呈现出比未治疗的部分小的变形。整个角膜的位移随着膨胀压力的升高而增加,但角膜组织的被治疗部分的变形比未治疗区域低得多。未治疗区域的最大变形低于对照角膜中的顶点变形。

[0093] 在角膜组织的未治疗区域与被治疗区域之间观察到的位移的差异可以归因于角膜的激光治疗部分的加强,所述加强可以归因于形成了增加基质的结构稳定性的交联。被加强(即,被治疗)区域需要更多的压力来进行位移。通过在膨胀测试的每个时间步长处提取顶点位移来构建压力-位移曲线(图13)。对于对照样本,使用顶点位移,而在一半被治疗的试样中,利用被治疗区域和未治疗区域两者中的代表点。将两个不同的加压速率进行比较。

[0094] 图14和图15示出了从分别经受0.019kPa/s和0.15kPa/s加压速率的猪角膜的未治疗部分和被治疗部分获得的滞后曲线。滞后曲线的相对斜率的变化指示角膜组织的加强,因为使被治疗的组织移位需要更多的压力。由飞秒振荡器在聚焦体积内诱导的非线性电离可以形成单线态氧,所述单线态氧便与自由羰基基团发生反应,随后形成CXL,所述CXL可以负责观察到的角膜加强。

[0095] 角膜的未治疗部分和被治疗部分的拉曼光谱(图16)显示出激光照射之后的化学成分的差异。相对于位于 1000cm^{-1} 处的苯丙氨酸峰来将拉曼信号归一化。与羰基基团相关联的拉曼谱带(1670cm^{-1})和与酰胺III相关联的峰(1265cm^{-1})在角膜的被治疗部分中减小,这与交联一致,因为电离导致形成随后可以与自由羰基基团发生反应而形成角膜交联的单线

态氧。

[0096] 图17A到图17C示出了所公开的方法和系统应用于猪眼形状的结果。图17A是描绘了治疗之前的猪眼的角膜的地形图的高度图,并且图17B是描绘了治疗之后的角膜的地形图的高度图。参考图17C可以更容易将两者之间的差异量化,图17C示出了两者的有效屈光力的差异。

[0097] 电子顺磁共振 (EPR) 光谱学

[0098] 将自旋捕获试剂5,5-二甲基-1-吡咯啉-N-氧化物 (DMP0, USA的Cayman Chemicals公司) 溶解在杜尔贝科磷酸盐缓冲盐水 (DPBS) 中,其中就在治疗之前,最终浓度为100mM。将170 μ L的溶液置于浅底盘 (2 $\times$ 8mm) 中并且放到3轴电动台上以用于治疗。同时通过按照相同的程序来准备对照试样。使用钕玻璃飞秒激光器系统来生成处于1059.2nm波长的激光脉冲,所述激光脉冲具有99fs的时间脉冲宽度和52.06MHz的重复频率。采用Zeiss Plan Neofluar 40倍/0.6物镜来聚焦光束,并且在物镜之后测量到脉冲能量为60mW。接在治疗之后,将溶液收集在0.5mL的管中,随后将所述管放到液氮罐中并送至EPR光谱仪 (Germany, Bruker BioSpin股份有限公司的Bruker BioSpin GmbH EMX电子顺磁共振光谱仪)。治疗与EPR分析之间的试样运送时间从不超过15分钟。也将对照试样收集到0.5ml的管中,在液氮中运送并进行表征以便比较。

[0099] 温度和折射率测量

[0100] 从商业供应商 (例如, TX, Tyler的Animal Technologies) 那里获得猪眼。在屠宰之后的3小时内收获并急速冷冻眼睛。在实验之前即刻小心地将眼睛解冻。采集到角膜并将其安装到定制的固持器上。在安装之后,移除多余的组织并且将角膜放到3轴电动台上。随后,利用磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 溶液将角膜组织润湿。随后利用定制的热电偶 (温度测量范围0到100 $^{\circ}$ C) 的针状头部刺穿角膜。在所采集的角膜组织的中间插入热电偶的尖端。实时温度读数在LED监视器上显示。将上述钕玻璃飞秒激光系统用于治疗。焦点与热电偶的尖端对准,并且被测量为聚焦体积的温度分布在热电偶的尖端周围循环。除了温度测量外,检查角膜折射率的潜在折射率变化。在角膜的中心部分,遵照相同的方案治疗3 $\times$ 5mm的矩形区域。在治疗之后,利用立体显微镜以及配备有诺马尔斯基干涉对比 (NIC) 棱镜的透射式显微镜 (Japan, Olympus) 来检查所安装的角膜,以增强可以具有不同折射率的角膜的区域之间的对比。稍后在新鲜角膜上重复成像。

[0101] 光致电离的测量

[0102] 至少由于激光与物质相互作用的非线性性质,可以实现飞秒激光器对透明生物介质的治疗,这导致经由光致电离形成准自由电子。透明电介质中的光致电离可以经由多光子电离 (MPI) 或隧道电离来实现。在前者中,电子同时吸引若干个光子,而后的特征在于电磁场强到足以扭曲库仑阱,以便电子可以逃离能量位垒。

[0103] 由MPI或隧道电离产生的自由电子通过在被成为‘逆韧致辐射’的过程中吸收光子来获得动能。所述过程包括与重带电粒子 (离子或核子) 碰撞,所述碰撞是能量和动量守恒所需的。逆韧致辐射事件的序列导致电子的动能增加,所述动能现在足以经由碰撞电离来产生另一自由电子。所述序列重复,导致在类似于雪崩的过程中自由电子密度增长。

[0104] 对眼介质的飞秒激光器辅助治疗可以包括光致破裂,所述光致破裂依赖于在聚焦体积内形成空泡,以在角膜的内部产生切口。在激光焦点中实现光学破坏会诱导空泡。

[0105] 实验已经显示,眼介质和生物介质中的这个阈值类似于水中的光学破坏阈值。由于在单个脉冲期间产生的自由电子的数量是照射的函数,因此,可以将飞秒振荡器与光束递送系统耦合,所述光束递送系统具有适当的数值孔径(NA),以将激光生成的自由电子的密度限制为低于形成稠密电浆所需的临界值,如图中所示。

[0106] 图18A用曲线图表示平均激光能量与治疗激光照射水平曲线。光学破坏大致为 $1.0 \times 10^{13} \text{ W cm}^{-2}$ 并且所施加的激光的对应平均能量强度将是 0.319 W ,而治疗施加平均能量 1.1525 nJ 并且对应的照射水平是约 $0.19 \times 10^{13} \text{ W cm}^{-2}$ 。

[0107] 图18B用曲线图表示物镜数值孔径与治疗激光照射水平曲线。光学破坏大致为 $1.0 \times 10^{13} \text{ W cm}^{-2}$,并且在治疗照射下实现光学破坏所需的数值孔径是 1.384 。

[0108] 在这种情形下,形成低密度电浆并且治疗减至对聚焦体积内的水分进行电离和解离。这种治疗导致产生活性氧物质。最初,发生水分子的电离并且放出的电子迅速与水化合,导致形成溶剂化电子。此外,水的阳离子自由基 H_2O^+ 相当不稳定并且与水分子发生反应,产生水合氢离子 H_3O^+ 和羟基自由基 OH^* 。同时,发生激发态水分子的解离 $\text{H}_2\text{O}^*\rightarrow\text{H}+\text{OH}^*$ 。

[0109] 这些是在 $\sim 10^{-13}$ 秒内发生的初级反应,并且随后发生次级反应,其中形成 H 、 O_2^- 、 OH^- 、 H_2 、 H_2O_2 、 HO_2 以及其他物质,包括单线态氧。在这项研究中,已经显示出在采用飞秒振荡器时实现的类似效果。由于 1059 nm 波长下的光子的能量是 1.17 eV ,因此需要六个光子来同时与束缚电子相互作用,以克服 6.5 eV 的带隙并且产生电子空穴对。用MPI来代替双光子电离,然而,化学反应和产生的自由基的性质可能是相同的。

[0110] 图19描绘了经由电子顺磁共振(EPR)光谱学获得的结果。图19A示出了飞秒激光器治疗的DMP0溶液的结果,而图19B示出了对照试样。由于活性氧物质的半衰期较短,因此采用自旋捕获。溶解在杜尔贝科磷酸盐缓冲盐水(DPBS)中的自旋捕获试剂5,5-二甲基-1-吡咯啉-N-氧化物(DMP0)已经捕获了在利用飞秒振荡器来使溶液电离之后产生的 OH^* 和 O_2^- 。通过加合物来识别所关注的自由基(羟基自由基和超氧阴离子自由基),所述加合物是它们与DMP0相互作用的产物。

[0111] 温度分布和折射率的测量

[0112] 自由基的形成使得能够通过它们与胶原原纤维中存在的氨基酸的相互作用来治疗眼组织。然而,驱动自由电子产生并且随后加速的激光能量也增大了它们的动能,所述动能经由碰撞和非辐射重组转移到周围粒子。该过程导致聚焦体积内的电浆加热。因此,沉积到聚焦体积中的能量密度是由脉冲产生的自由电子的总数和每个电子的平均能量增益之积。后者可以被描述为电离电位和平均动能的总和。假设聚焦体积具有高斯椭圆体的形状,因此,聚焦体积内的能量密度的空间分布遵循高斯分布。

[0113] 聚焦体积以及其附近的温度显著上升可以产生不利效果。一个效果将与热弹性拉伸应力波的生成相关,所述热弹性拉伸应力波是聚焦体积内的温度分布以及聚焦体积的形状的函数。因激光治疗而造成的温度上升可以使得能够形成压缩应力波,所述压缩应力波传播穿过周围组织。热膨胀产生由惯性力管理的拉伸应力波,所述拉伸应力波在反方向上行进。如果拉伸应力的幅度超过目标材料的拉伸强度,那么将形成瞬变空泡,而不考虑尚未达到光学破坏的事实。空泡可以破坏胶原原纤维排列,从而导致折射率的局部变化(‘角膜混浊’)。

[0114] 另一效果将是胶原在升高的温度下变性。胶原变性转变在 58°C 下发生,并且主要

的变性转变在65℃下发生。图20示出了一个实施方案的温度分布随着与聚焦体积的距离的变化。图20所示的温度测量显示出最大温度升高是约8℃,这在距聚焦体积的约120μm半径内保持不变,在这之后急剧下降。由于人眼的典型温度是约35℃,因此角膜治疗不太可能引起任何胶原变性。

[0115] 也治疗角膜来研究由于胶原原纤维破坏的结果而是否将出现折射率的变化。图21中示出了治疗后的图像,并且所述图像显示被治疗的区域与周围角膜组织之间的折射率没有差异。已经利用飞秒激光器按照上述方案治疗了中心的加框区域。立体和Normaski对比显微照片两者显示被治疗的组织与周围组织的折射率没有差异。

[0116] 用于在角膜中进行交联的方法和设备适用于其他组织,诸如,软骨。如通过下文描述的实验展示,在软骨中诱导交联。通过飞秒激光照射在软骨中诱导交联可以用于治疗骨关节炎,尤其是早期骨关节炎。骨关节炎(OA)是治疗选择有限的严重退行性疾病。成人软骨是具有细胞外基质(ECM)的无血管结缔组织,所述ECM由胶原(COL)和蛋白多糖(PG)构成,其中前者提供拉伸强度并且后者负责压缩刚度。对COL网络的破坏会危及软骨抵抗PG的膨胀压力的能力,从而导致含水量增加、压缩刚度降低,并且更易受到进行性软骨退变和功能丧失的影响。OA开始的特征在于胶原网络的结构改变,而不一定是它的含量改变。交联使COL纤维网络保持稳定,并且它们的破坏导致失去整体组织的拉伸强度和结构完整性。对COL基质进行有目标的交联是软骨修复的路径和OA发展的阻碍。

[0117] 所公开的用于治疗OA的方法、装置和系统通过经由光学相互作用(例如,飞秒激光照射)在COL纤维网络中诱导交联(CxL)来实现。如上文解释,可以通过软骨直接吸收辐射的能量或者通过在软骨之中和周围的含水介质中诱导电离来诱导交联。新诱导的CxL可以使COL网络保持稳定,并且因此强化受OA折磨的软骨的机械性质。

[0118] 实验已经成功地显示,在低密度电浆范围内操作的飞秒振荡器能够强化主要由I型COL构成的角膜组织以及关节软骨的机械性质。

[0119] 接下来的实验用于验证利用飞秒激光照射诱导交联来治疗软骨。使用3D打印切片机获得约5mm乘1.6mm且3.0mm厚的软骨外植体。从三个未成熟的牛胫骨近端中采集软骨块,其中所述胫骨近端的关节表面是完整的。利用与3轴平移台(Thorlabs公司)耦合的钕玻璃高品质飞秒激光振荡器系统(99fs的时间脉冲宽度和52.06MHz的重复频率)来执行所述治疗。输出波长集中在1060nm,并且高数值孔径物镜(Zeiss的Plan Neofluar 40倍/0.6)在焦点处递送约60mW。所述治疗包括通过在x-y平面中移动平台来施加激光脉冲,使得激光路径以2.2mm/s的馈送率遵循之字形图案,由此治疗特定深度处的平坦表面。在不同深度处重复所述治疗,从而有效地诱导‘治疗层’。然而,在实施方案中,通过光学引导件来施加激光治疗,以将光递送到患者。在一个示例性实施方案中,通过内窥镜来提供激光治疗。

[0120] 在实验中,应用平行于浅表面的多个治疗层,其中两个连续平面之间的距离为50μm。将样本轻轻地插入具有5mm孔的定制固持器中并且在治疗期间保持在PBS浴中润湿。在这个研究期间实施两批实验,其中每一批在不同的关节上执行。在第一批中,利用飞秒激光器来治疗六个样本,每个样本需要1小时,并且与放在相同固持器中的被治疗试样旁边的未治疗对照样本进行配对。在测试期间,对于配对的对照物和被治疗试样,除激光治疗外所有条件都是相同的。将两个额外的试样用作新对照物。在第二批中,使用五个对照物和五个被治疗试样。被治疗试样中的三个接收五个激光治疗层。剩余的两个样本暴露于十个激光治疗

层。在无侧限压缩下使用蠕变皮重载荷(0.1N,400s)按照应力松弛到10%张力(0.5 μ m/s斜坡,1800s)在定制装置中测试软骨外植体。从外植体截面区域、平衡载荷和位移中来计算平衡杨氏模量(E_y)。执行单向ANOVA分析来分析数据。

[0121] 实验的结果确认软骨中形成交联。在第一批实验中,与对照物相比,激光治疗的样本被加强约21% ($p<0.003$)。配对的对照物 and 新的对照物两者具有类似的杨氏模量(图1a)。第二批实验显示出,与对照物相比,利用五个层治疗的样本具有类似的加强 ($p<0.05$)。然而,利用十个层治疗的试样显示出 E_y 显著降低 ($p<0.001$,图1b)。

[0122] 胶原(COL)是多数结缔组织的主要结构蛋白质。关节软骨的结构完整性和机械性质主要由胶原交联、连接COL原纤维的化学化合物以及胶原内的分子影响。当飞秒振荡器在低于光学破坏阈值的范围内操作时,在聚焦体积内形成低密度电浆。这种电浆不够能量来产生冲击波,并且因此激光与被影响的组织之间的相互作用是光化学作用,这导致聚焦体积以及其附近的物质的电离。由电离场产生的自由基与COL原纤维相互作用,继而产生CxL。因此,激光诱导的CxL负责软骨的加强,继而产生图22A和图22B中示出的对机械性质的强化。

[0123] 由多光子电离产生的自由基(活性氧物质)负责关节软骨内的COL CxL。实验确认利用红外(IR)激光脉冲的超快速照射使目标组织中的水分子电离。交联可以通过使水分子电离而非使目标组织直接电离来实现的认知使得能够使用处于未在胶原中直接形成共价键的波长下的激光器。因此,波长被选定为使水分子电离并且生成活性氧物质。活性氧物质继而在被治疗的软骨的胶原中诱导交联。在一个实施方案中,相互作用机制是多光子,而不是双光子电离。这允许利用IR和其他波长而不是紫外(UV)脉冲和低得多的脉冲能量进行治疗。关节软骨的内部中的聚焦体积内的水分的电离产生羟基自由基OH*和水合氢离子H3O+。在其他物质之中也可以产生单线态氧。自由基与COL基质相互作用产生交联。

[0124] 这些新形成的交联可以不同于ECM中自然存在的交联,诸如,羟基赖氨酰吡啶啉。例如,所形成的CxL中的一个可以是1,3-二酪氨酸。

[0125] 所公开的研究介绍了早期OA的新疗法并且将良好表征机械诱导OA的体外损伤模型用于活体和灭活关节软骨来确定飞秒激光治疗在延迟胶原疲劳失效的发展方面的效果。

[0126] 图22A示出了激光治疗的试样、配对对照物和新鲜对照物的机械性质表征的结果。图22B示出了对照物、被治疗五层的试样和被治疗十层的试样的机械性质测试的结果。(* $p<0.05$:对应的初始值的统计变化。)

[0127] 在所公开的主题的一个示例性实施方案中,一种在含有水的组织中诱导交联的方法包括:通过使水分子电离来生成活性氧物质,所述电离包括将光聚焦在含有水的组织上。在所述示例性实施方案中,所述光的所述聚焦和强度足以在未对所述组织的分子造成光学破坏的情况下引起水的电离。在所述示例性实施方案中,所述光的频率范围被选定为在未直接形成共价键的情况下激发水分子。

[0128] 在所公开的主题的一个示例性实施方案中,一种在含有水的组织中诱导交联的方法包括:从水分子中生成活性氧物质,所述生成包括将红外光聚焦在含有水的组织上。在所述示例性实施方案中,所述红外光的所述聚焦和强度足以在未对组织的分子造成光学破坏的情况下引起水的电离,并且所述红外光的频率范围被选定为激发水分子,使得胶原的交联由所述活性氧物质而不是通过共价键的形成来引起。

[0129] 在所公开的主题的一个示例性实施方案中,一种在含有水的组织中诱导交联的方法包括:通过从水分子中生成活性氧物质而借助于活性氧物质在所述组织中的胶原中局部地形成交联,所述生成包括以一定强度和频率范围将红外光聚焦在含有水的组织上,所述强度和频率范围能有效在未形成共价键并且未诱导光学破坏的情况下使水电离。

[0130] 在所公开的主题的一个示例性实施方案中,一种用于重整具有初始曲率的角膜的区域的曲率的系统包括:照明光学器件,其被配置成将照明图案投射在角膜的至少一部分上。在所述示例性实施方案中,相机被配置成记录来自角膜的至少一部分的图案反射,并且耦合到相机的控制系统被配置成将图案反射转换成角膜地形图,并且将角膜地形图与期望的角膜地形图进行比较来确定变形图。在所述示例性实施方案中,激光系统被配置成根据变形图来在角膜的区域中诱导电离以将所述区域从初始曲率重整为新曲率。在所述示例性实施方案中,耦合装置可以被配置成使激光系统相对于角膜保持稳定。

[0131] 在所公开的主题的一个示例性实施方案中,一种用于调节用于重整具有初始曲率的角膜的区域的曲率的激光系统的设备包括:控制系统,其适于耦合到激光系统并且被配置成将角膜的至少一部分的现有角膜地形图与期望的角膜地形图进行比较来确定变形图。在所述示例性实施方案中,激光修正光学器件耦合到控制系统并且被配置成调整激光系统的激光输出,以根据变形图来修正角膜的区域。

[0132] 在所公开的主题的一个示例性实施方案中,一种重整具有初始曲率的角膜的区域的曲率的方法包括:通过施加低于光学破坏的激光能量来在角膜的区域中诱导部分电离。

[0133] 在所公开的主题的一个示例性实施方案中,一种在组织中诱导交联的方法包括:通过以多个波长施加低于光学破坏水平的激光能量来在组织的区域中诱导电离,所述波长能有效在胶原中未形成共价键的情况下在水中生成活性氧物质。

[0134] 在所公开的主题的一个示例性实施方案中,一种用于重整具有初始曲率的角膜的区域的曲率的系统包括:照明光学器件,其被配置成将照明图案投射在角膜的至少一部分上;相机,其被配置成记录来自角膜的至少一部分的图案反射;以及控制系统,其耦合到相机,所述控制系统被配置成将图案反射转换成角膜地形图,并且将所述角膜地形图与期望的角膜地形图进行比较来确定变形图。在所述示例性实施方案中,激光系统被配置成根据变形图来在角膜的区域中诱导电离以将所述区域从初始曲率重整为新曲率,耦合装置被配置成使激光系统相对于角膜保持稳定,并且激光系统生成一定频率范围的光,所述频率范围的光被选定为激发水分子,使得胶原的交联由借此生成的活性氧物质引起,而不会直接形成共价键。在所述示例性实施方案中,激光系统具有生成最大强度的聚焦光学器件,所述最大强度低于会在人角膜中产生光学破坏的水平。

[0135] 在所公开的主题的一个示例性实施方案中,一种用于调节用于重整具有初始曲率的角膜的区域的曲率的激光系统的设备包括:控制系统,其适于耦合到激光系统并且被配置成将角膜的至少一部分的现有角膜地形图与期望的角膜地形图进行比较来确定变形图。在所述示例性实施方案中,激光修正光学器件耦合到控制系统并且被配置成调整激光系统的激光输出,以根据变形图来修正角膜的区域。在所述示例性实施方案中,激光修正光学器件生成预先限定的频率范围的光并且包括聚焦光学器件,所述聚焦光学器件足以产生低于光学破坏水平的激光强度,所述激光强度足以在胶原中未生成共价键的情况下使水电离。

[0136] 在所公开的主题的一个示例性实施方案中,一种改变含有胶原的组织的机械性质

的方法包括:将光聚焦在活组织上以在所述组织中的胶原中未直接生成共价键的情况下从组织中的水中生成活性氧物质。

[0137] 在所公开的主题的一个示例性实施方案中,一种治疗组织的方法包括:利用激光器以避免在组织中产生破坏的能量水平照射所述组织之中或周围的含水介质,直到产生活性氧物质为止;以及利用所产生的活性氧物质在组织中诱导交联。

[0138] 在所公开的主题的一个示例性实施方案中,一种用于治疗软骨的系统,所述系统包括:激光系统,其被配置成根据治疗方案来在软骨的区域中诱导电离,所述激光系统生成一定频率范围的光,所述频率范围的光被选定为激发水分子,使得胶原的交联由借此生成的活性氧物质引起,而不会直接形成共价键,所述激光系统具有生成最大强度的聚焦光学器件,所述最大强度低于会在人角膜中产生光学破坏的水平。

[0139] 在所公开的主题的一个示例性实施方案中,一种将患者的角膜从第一形状重整为第二形状的方法包括:在角膜之中或之上缺少光敏剂的情况下利用激光来照射角膜,所述激光具有足以在未对组织的分子造成光学破坏的情况下引起水的电离的能量。在所述示例性实施方案中,所述方法还包括:通过使角膜之中或之上的水分子电离来生成活性氧物质;以及由所生成的活性氧物质在角膜中诱导交联,其中所诱导的交联将角膜的形状从第一形状改变为第二形状。

[0140] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,对地形图的测量还包括:将照明图案投射在角膜上;利用相机记录来自角膜的图案反射;以及将图案反射转换成角膜的地形图。

[0141] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述组织是角膜,并且所述聚焦包括将照明图案投射在角膜上。

[0142] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述聚焦包括用激光器在将被修正的角膜的区域上进行扫描。

[0143] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述扫描包括用飞秒激光器进行扫描。

[0144] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述扫描包括用具有约10mW到约100mW的平均功率输出的飞秒激光器进行扫描。

[0145] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述扫描包括用具有约0.1nJ到约10nJ的脉冲能量的飞秒激光器进行扫描。

[0146] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述扫描包括以曝光图案进行扫描,所述曝光图案包括圆形、环形和/或椭圆形。

[0147] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述扫描包括在角膜的多个层中进行扫描。

[0148] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述聚焦包括将照明图案投射在角膜上。

[0149] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述聚焦包括用激光器在将被修正的角膜的区域上进行扫描。

[0150] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述扫描包括用飞秒激光器进行扫描。

[0151] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述激光系统被配置成根据变形图来使角膜中的胶原交联。

[0152] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述激光系统包括飞秒激光器。

[0153] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述飞秒激光器包括钕玻璃飞秒激光器。

[0154] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述飞秒激光器包括具有约50fs到150fs的脉冲宽度的激光器。

[0155] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述飞秒激光器包括具有约10mW到约100mW的平均功率的激光器。

[0156] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述飞秒激光器包括适于发出在约600nm到约1600nm的波长范围内的光的激光器。

[0157] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述飞秒激光器包括适于发出在红外频率范围内的光的激光器。

[0158] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述激光系统包括被配置成使激光束光栅化的高放大率物镜和电流计。

[0159] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述激光系统还包括衰减器。

[0160] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述激光修正光学器件被配置成根据变形图来使角膜的区域中的胶原交联。

[0161] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述激光修正光学器件还包括衰减器,所述衰减器用于降低激光输出功率。

[0162] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述照明图案包括由连续波激光器生成的图案。

[0163] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,新曲率与期望的地形图对应。

[0164] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,将被修正的角膜的区域至少部分是基于变形图。

[0165] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述诱导部分电离包括用激光器在将被修正的角膜的区域上进行扫描。

[0166] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述扫描包括用具有约10mW到约100mW的平均功率输出的飞秒激光器进行扫描。

[0167] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述飞秒激光器具有约0.1nJ到约10nJ的脉冲能量。

[0168] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,大部分所述激光功率处在不会被胶原中的氨基酸直接吸收的波长或其整分数内。

[0169] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,大部分所述激光功率处在会被水直接吸收来形成活性氧物质的波长或其整分数内。

[0170] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述组织是软骨,并且施

加激光包括将照明图案投射在软骨上。

[0171] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述诱导电离包括用激光器在将被修正的软骨的区域上进行扫描,并且作为与水发生多光子相互作用的结果,所述诱导能有效生成活性氧物质。

[0172] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述激光具有在光谱的红外区域中的波长。

[0173] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述激光器具有波长范围,其中大部分功率处于不会被胶原直接吸收的波长或其整倍数。

[0174] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述扫描包括用脉冲激光器进行扫描。

[0175] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,在缺少光敏剂的情况下将激光器照射在组织上。

[0176] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述飞秒激光器包括适于发出在约600nm到约1100nm的波长范围内的光的激光器。

[0177] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述激光系统包括被配置成使激光束光栅化的高放大率物镜和电流计。

[0178] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,对地形图的测量还包括:将照明图案投射在角膜上;利用相机记录来自角膜的图案反射;以及将图案反射转换成角膜的地形图。

[0179] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述照明图案包括由连续波激光器生成的图案。

[0180] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,新曲率与期望的地形图对应。

[0181] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,由激光器治疗的组织缺少光敏剂。

[0182] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述照射包括在组织中诱导低密度电浆并且由此使含水介质中的一个或多个水分子电离,使得从一个或多个被电离的水分子中放出至少一个电子。

[0183] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述照射包括输出激光器的脉冲,其中每个脉冲的持续时间短于1000飞秒。

[0184] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述系统包括光学路径,所述光学路径用于将从飞秒激光器发出的激光引导到软骨。

[0185] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,所述光学路径包括内窥镜。

[0186] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,第二形状具有比第一形状更陡峭的曲率。

[0187] 根据所公开的主题的前述示例性实施方案中的任一项,第二形状具有不如第一形状陡峭的曲率。

[0188] 因此,已经显示出飞秒激光器可以在宽松条件下使目标材料电离,这实现应用于

微观尺度的透明电介质。当在光学破坏阈值以下操作时,飞秒激光器产生低密度电浆,并且因此在聚焦体积内生成活性氧物质(在本文中也被称为自由基)。新形成的自由基迅速地与周围介质发生反应并且改变它的化学成分。当周围介质包括胶原纤维时,发生胶原交联。这样的治疗方案适合治疗有机透明电介质,诸如,角膜组织。自由基与胶原三螺旋中的氨基酸发生反应来形成交联,这强化了角膜基质的机械性质。

[0189] 本文中的描述仅仅说明了所公开的主题的原理。考虑到本文中的教导,所描述的实施方案的各种更改和改变对本领域的技术人员将是显而易见的。因此,本文中的公开内容意图说明而不是限制所公开的主题的范围。

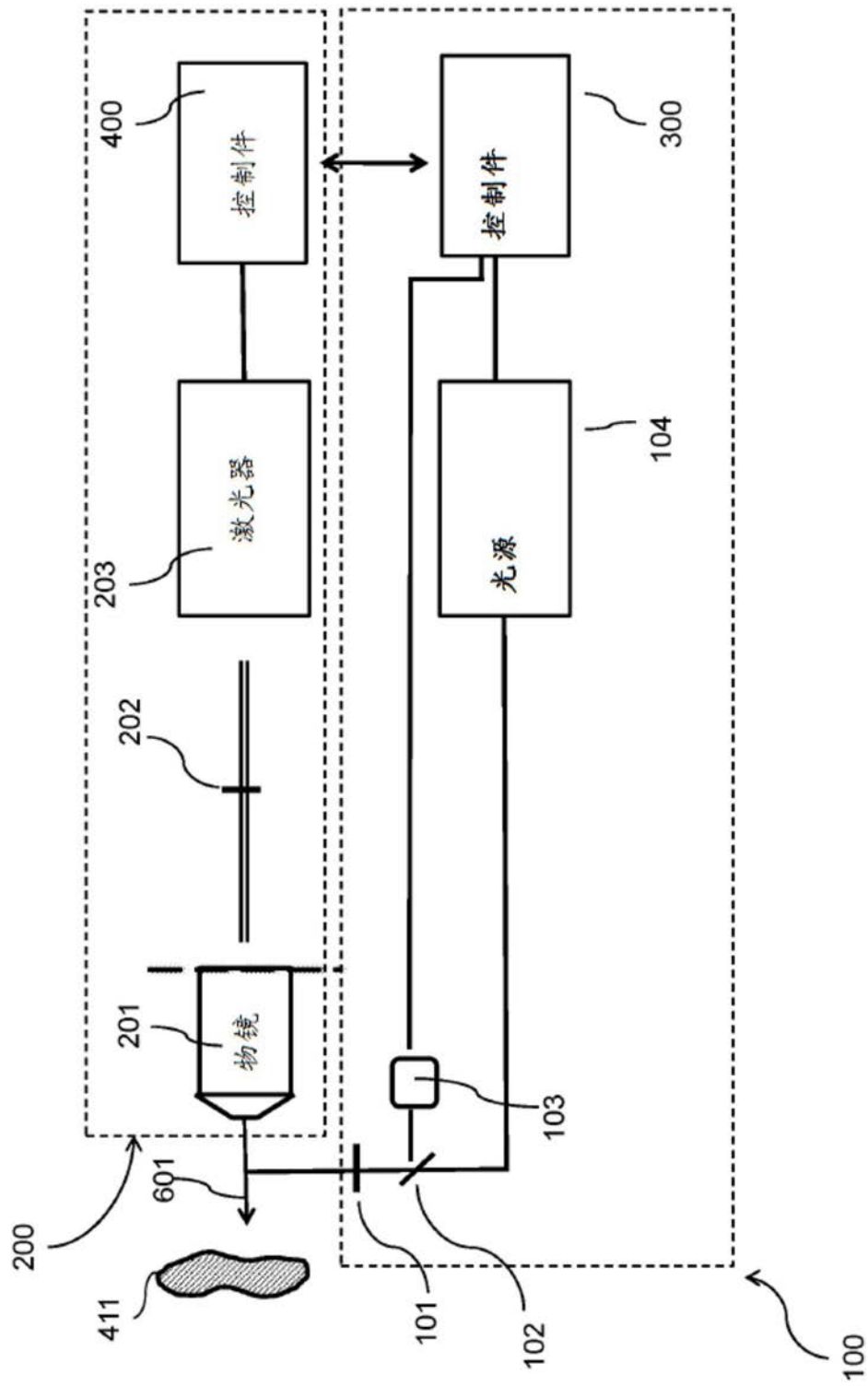


图1

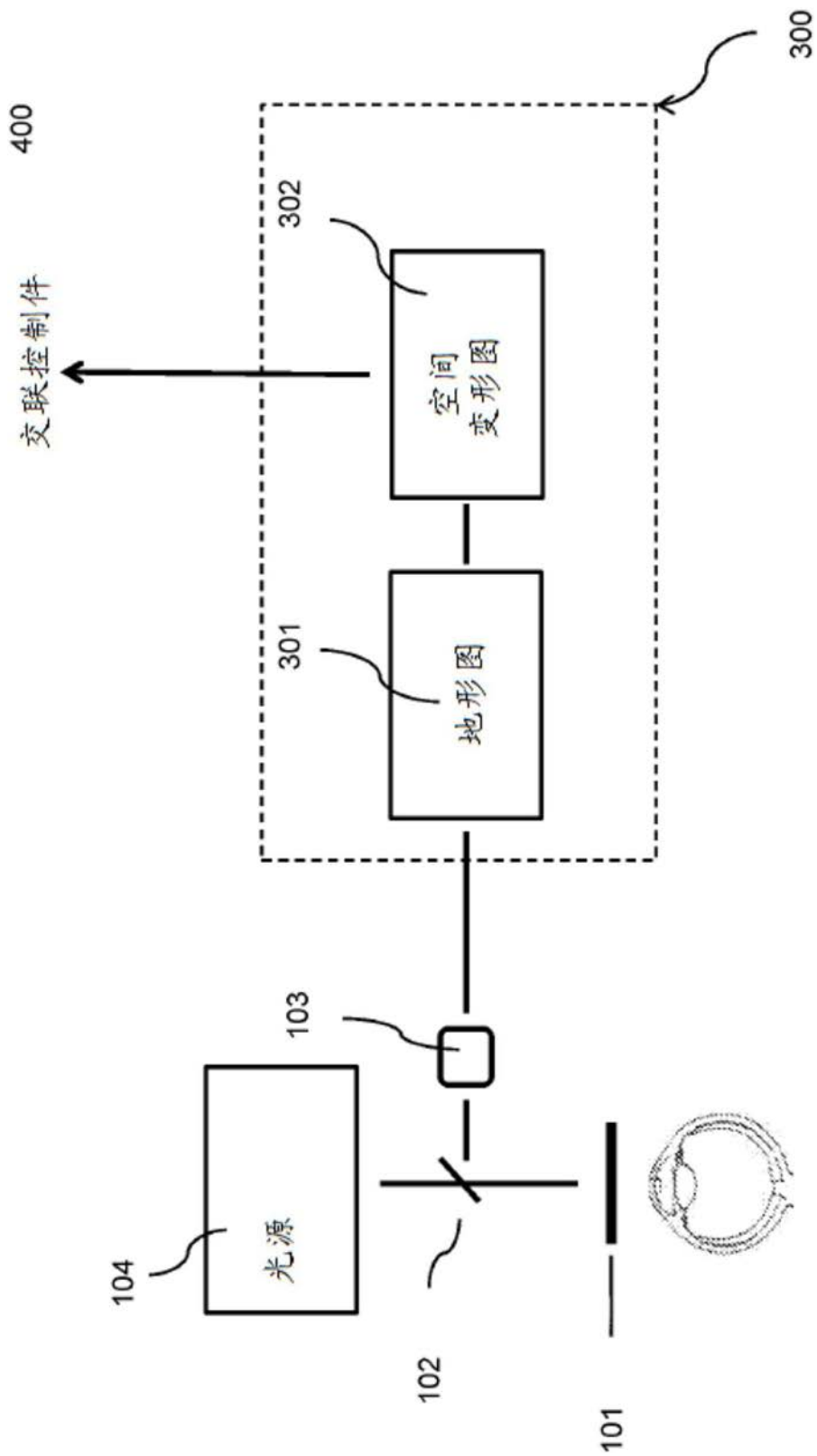


图2

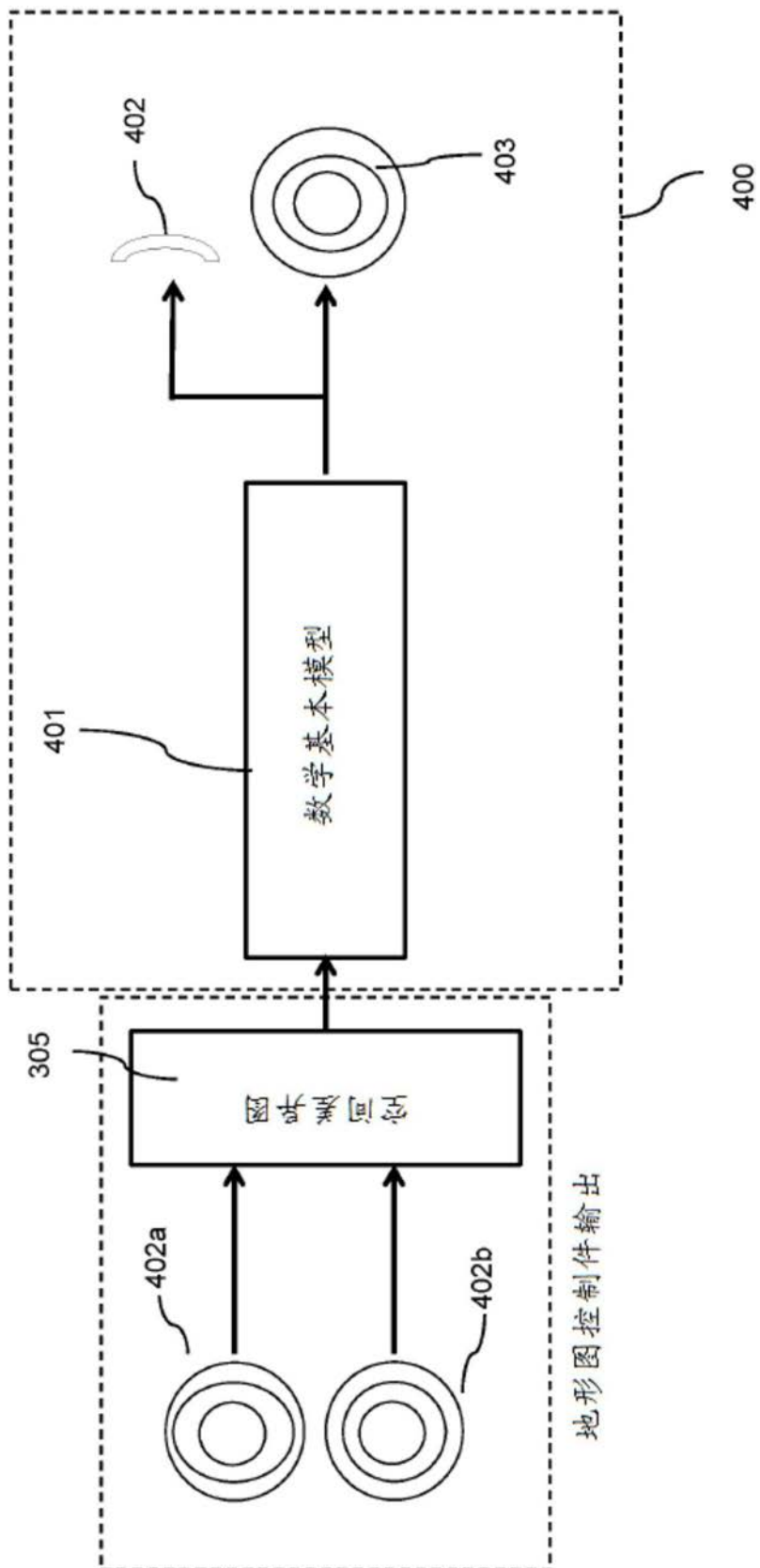


图3

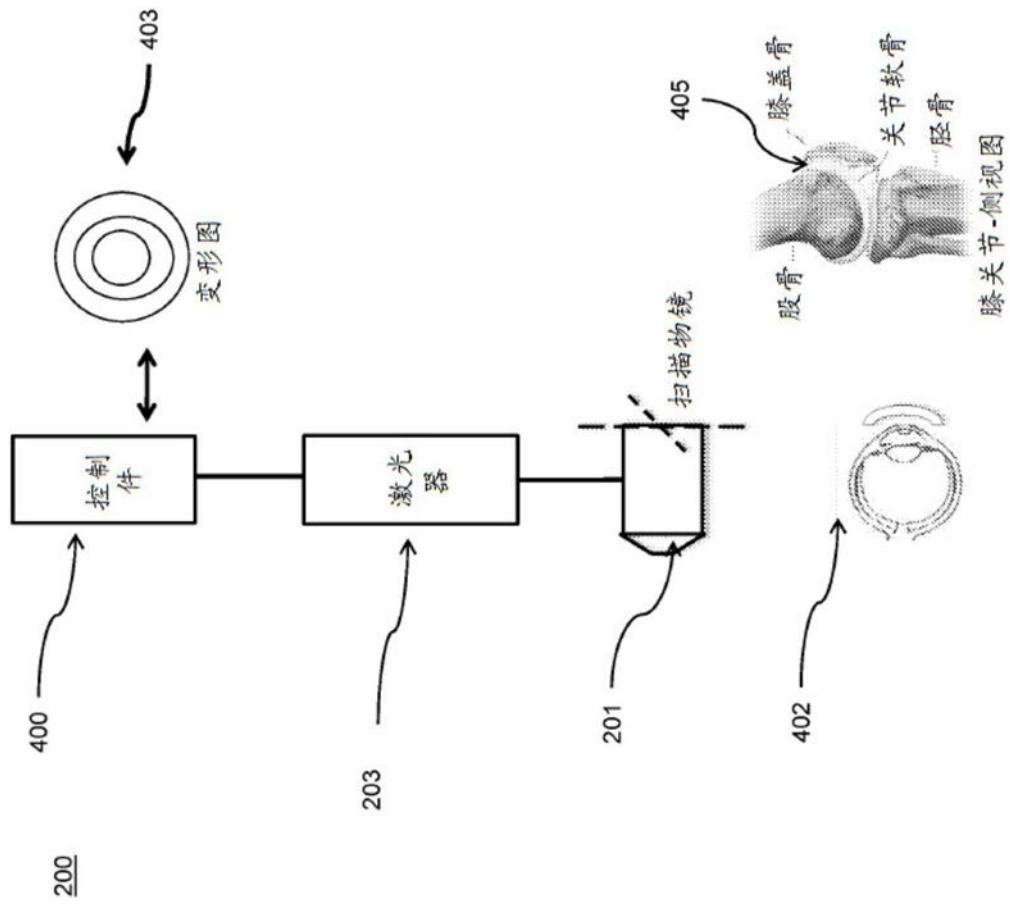


图4

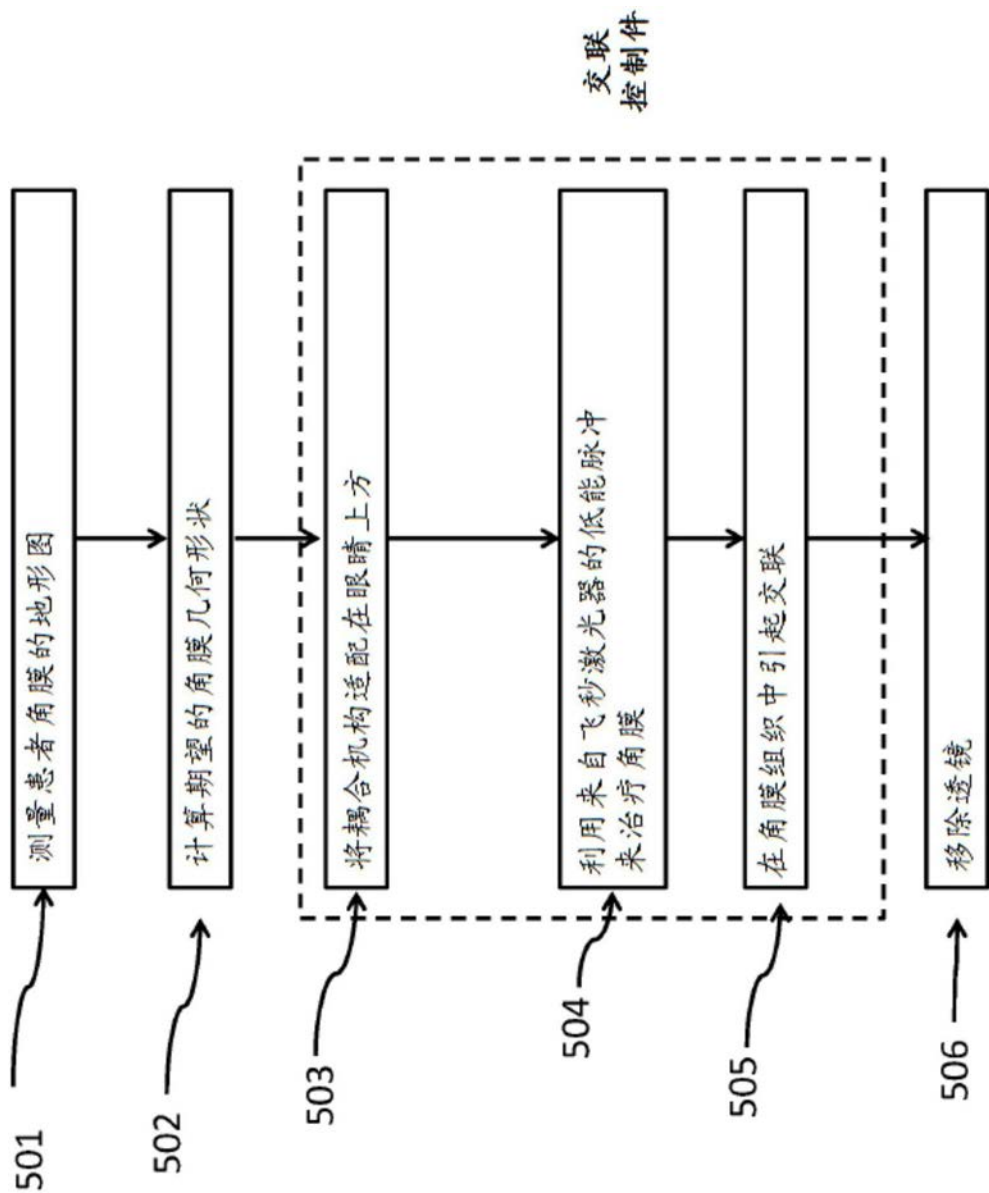


图5A

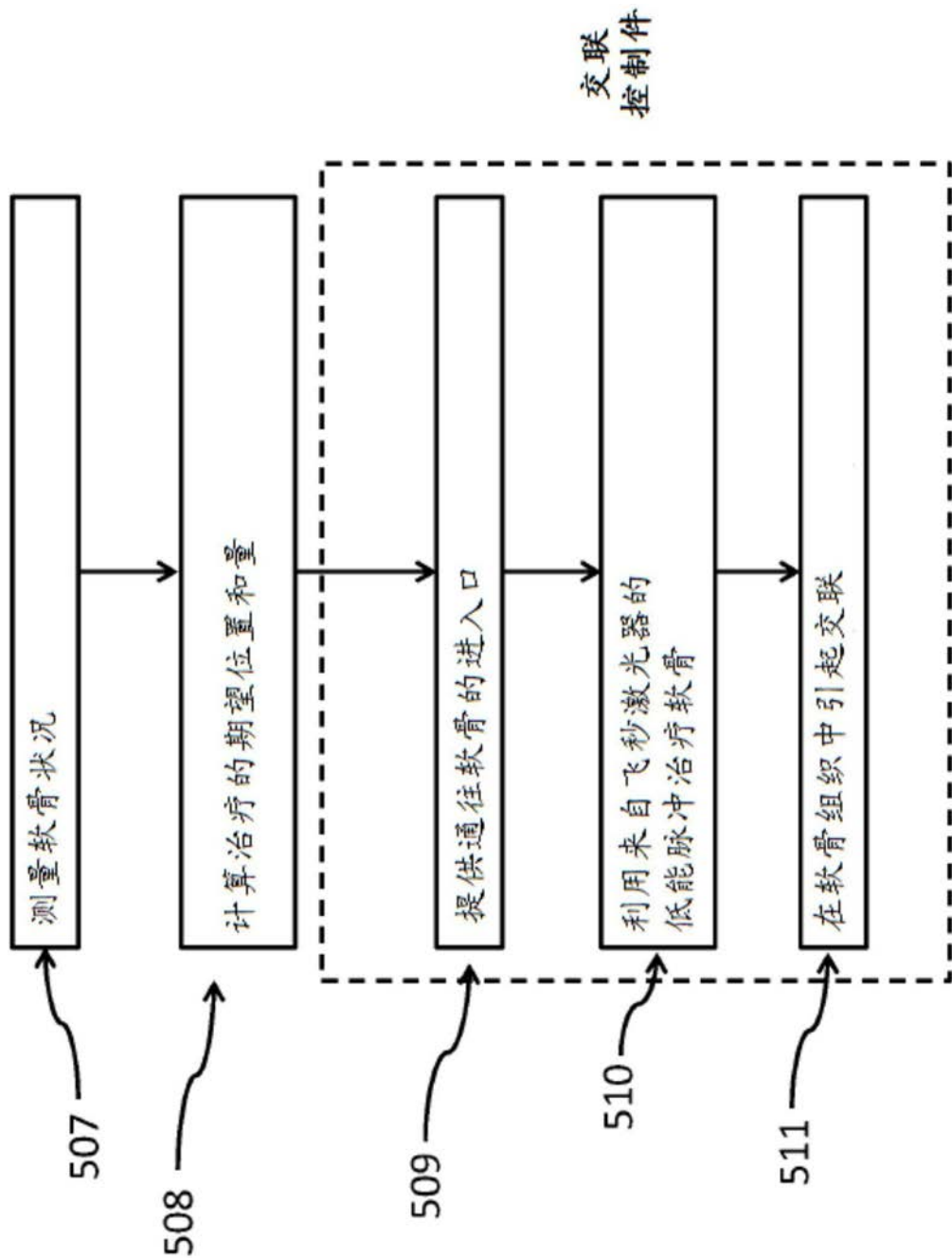


图5B

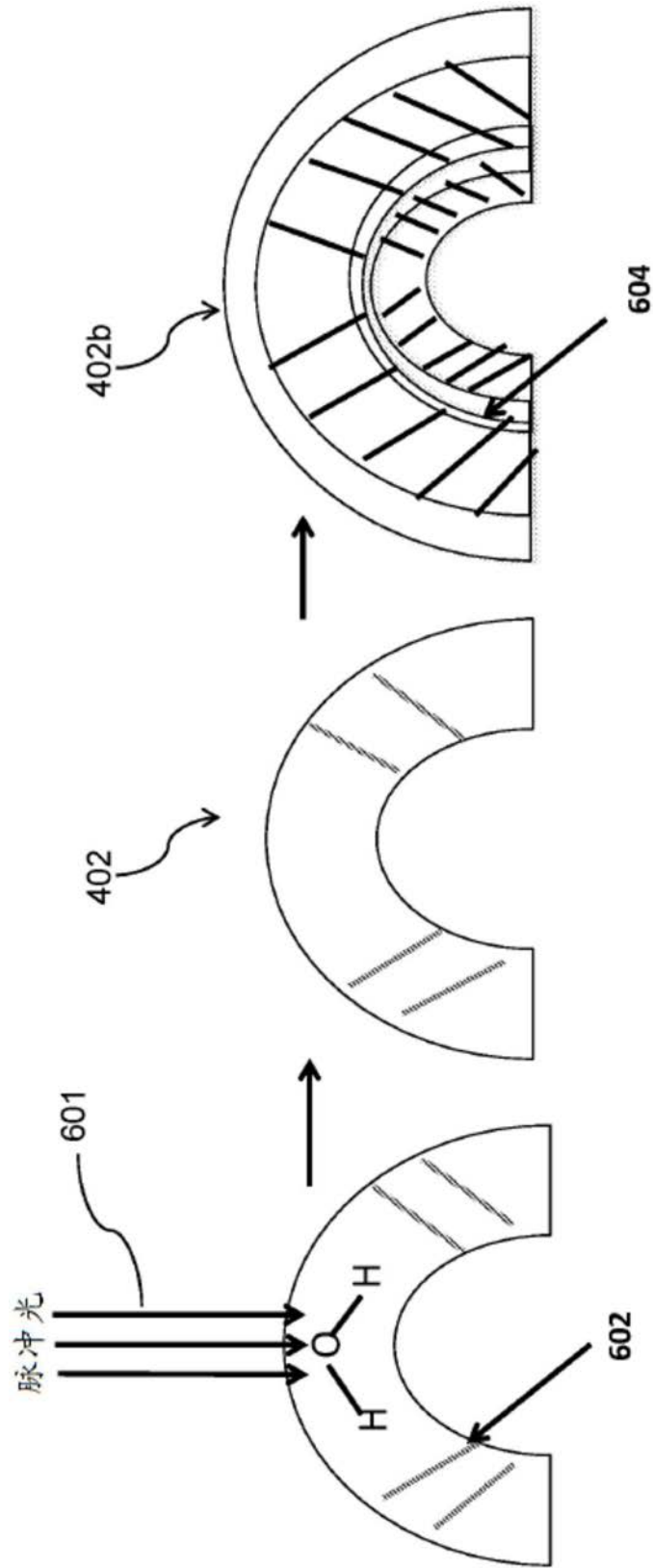


图6

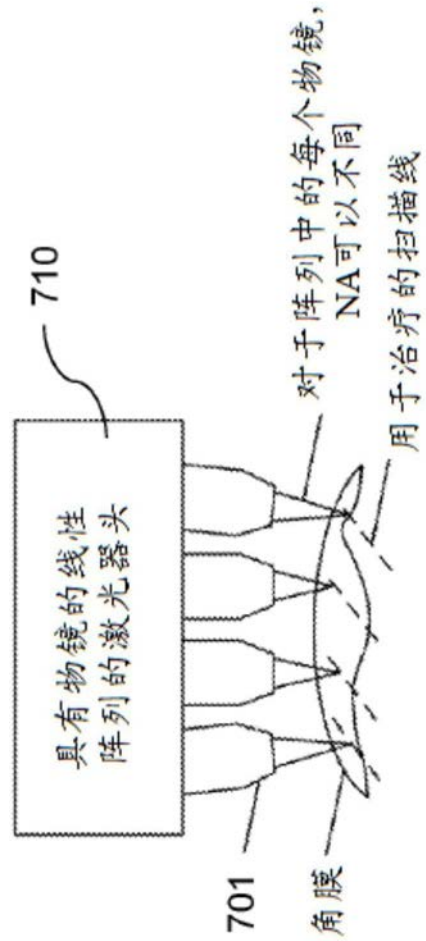


图7A

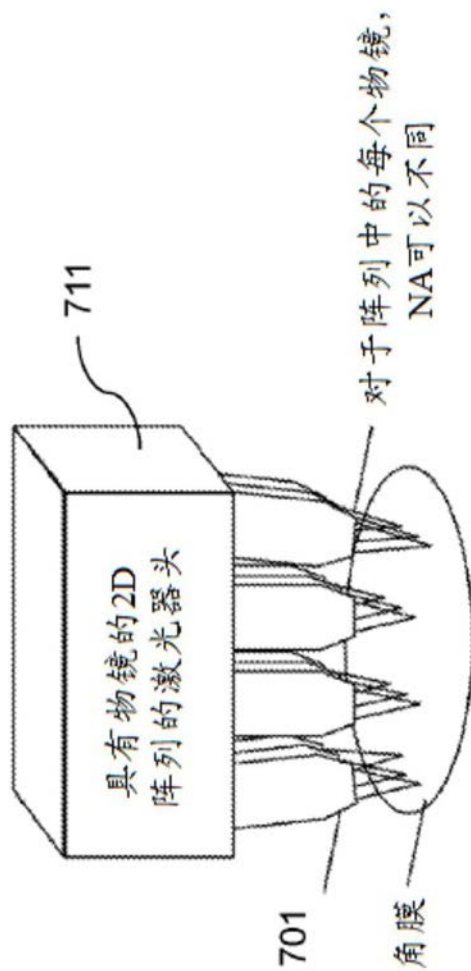


图7B

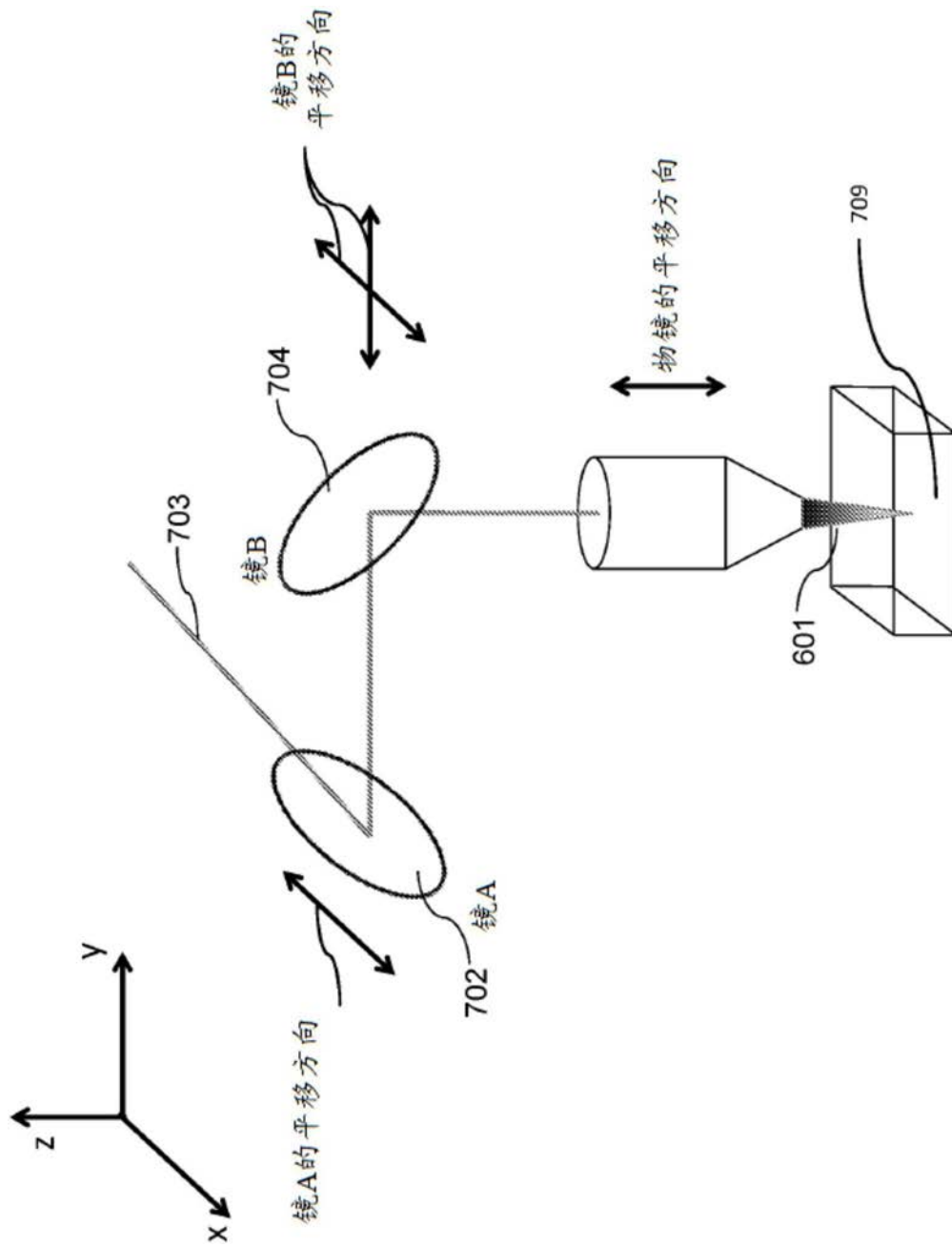


图7C

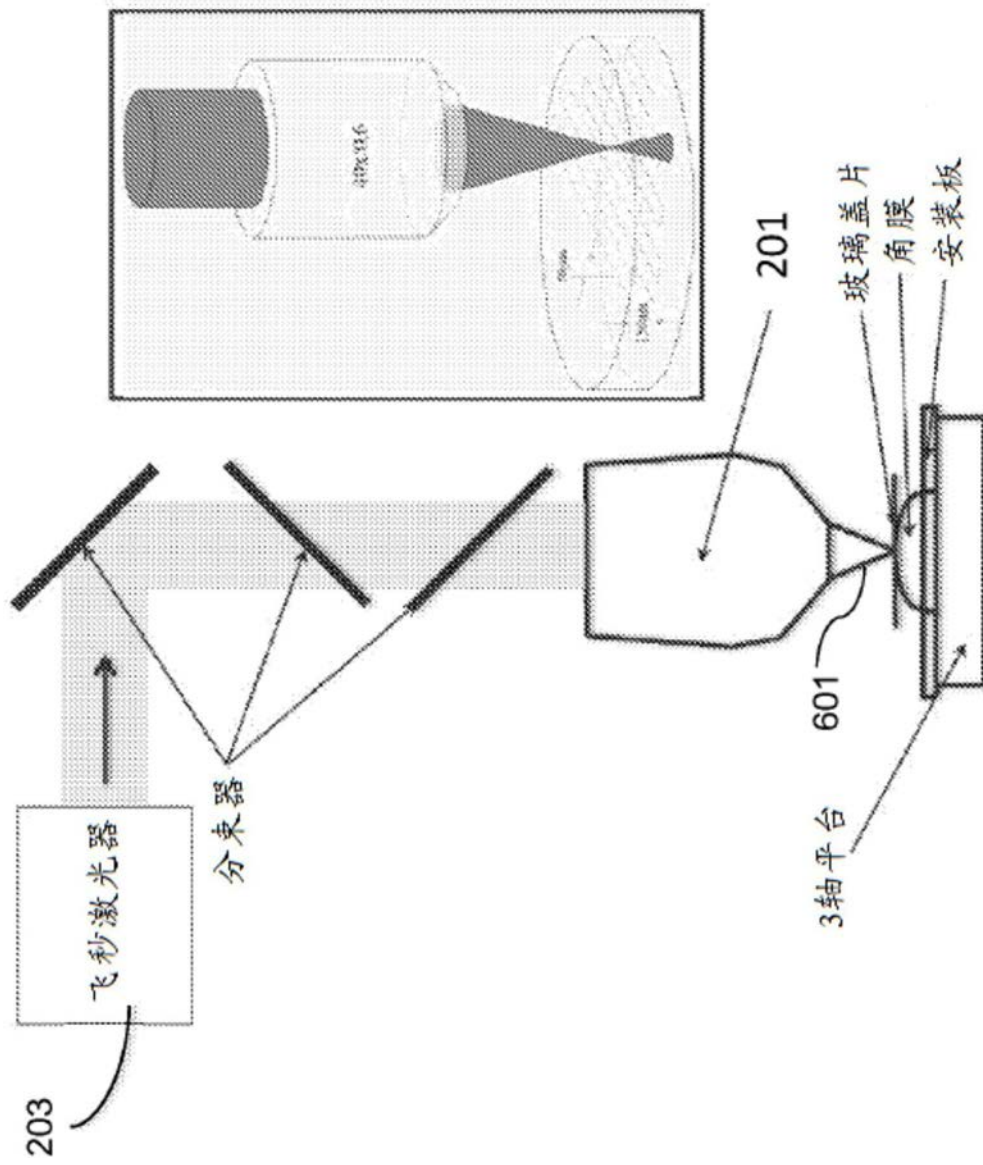


图8

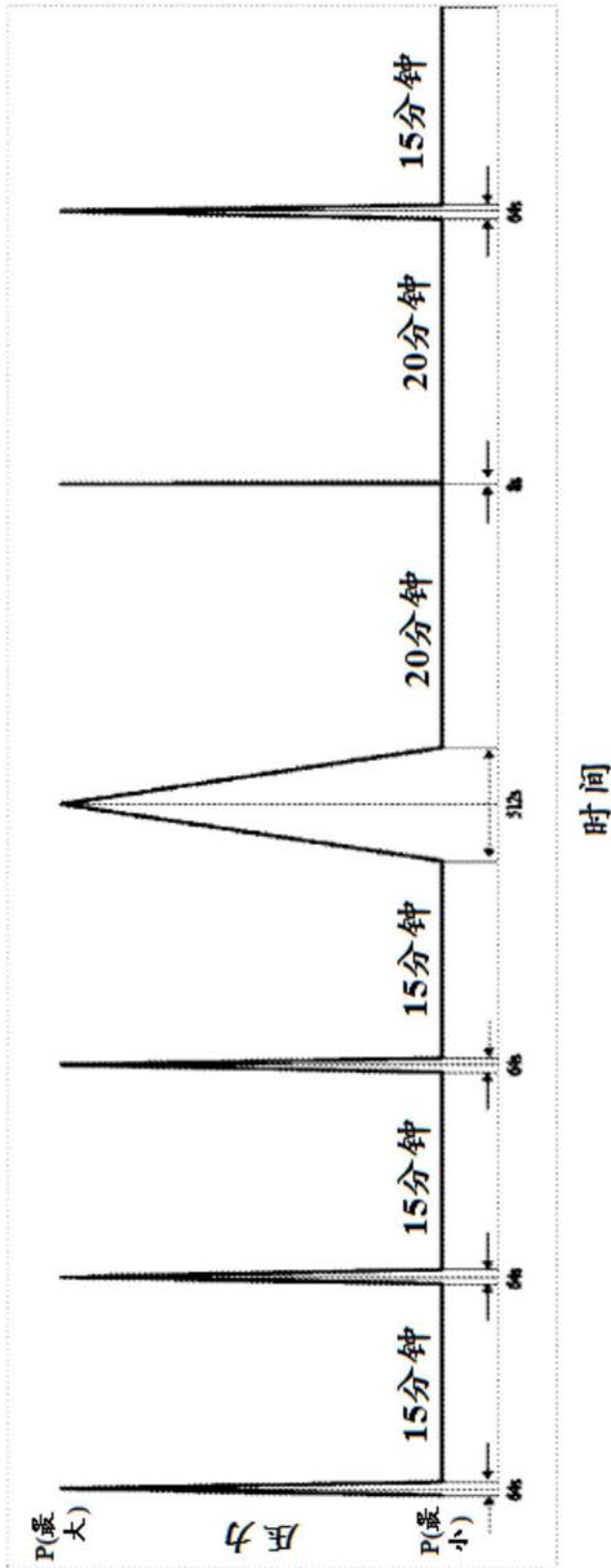


图9

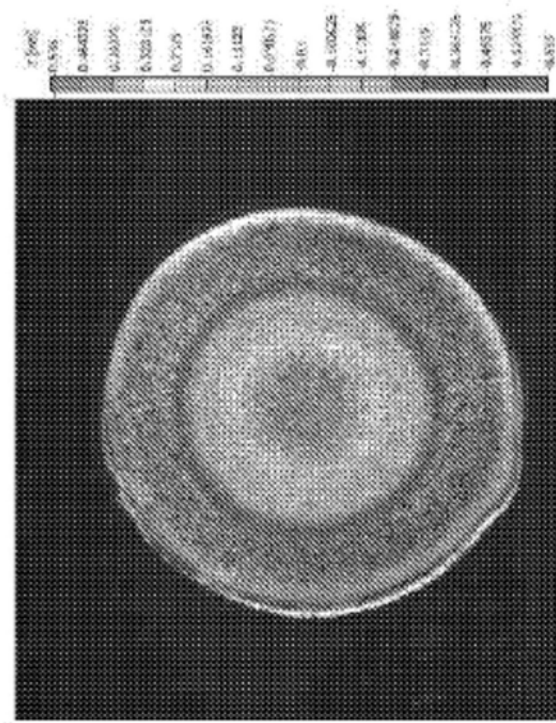


图10A

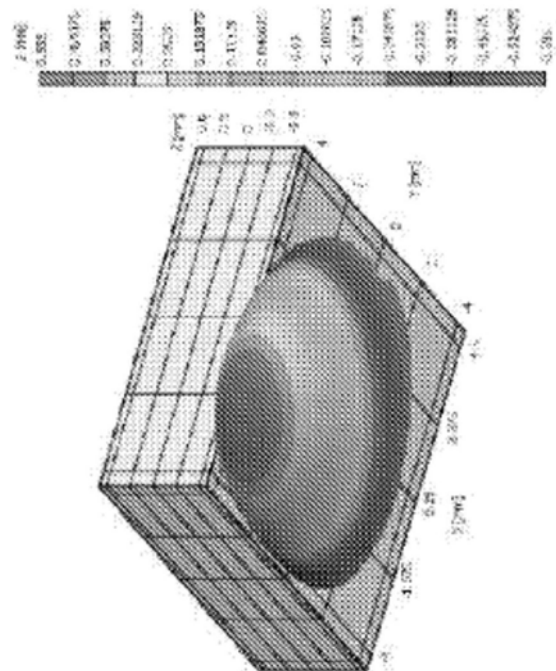


图10B

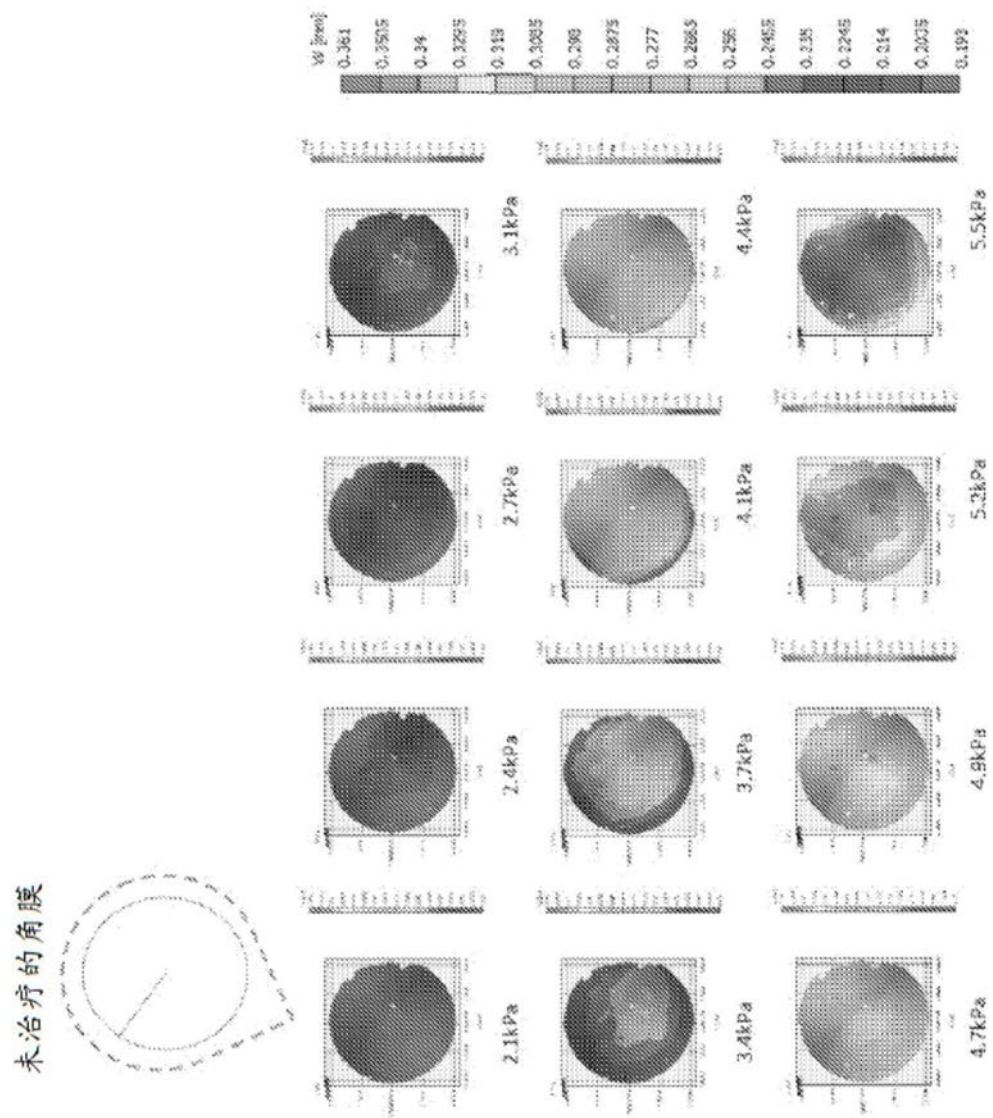


图11

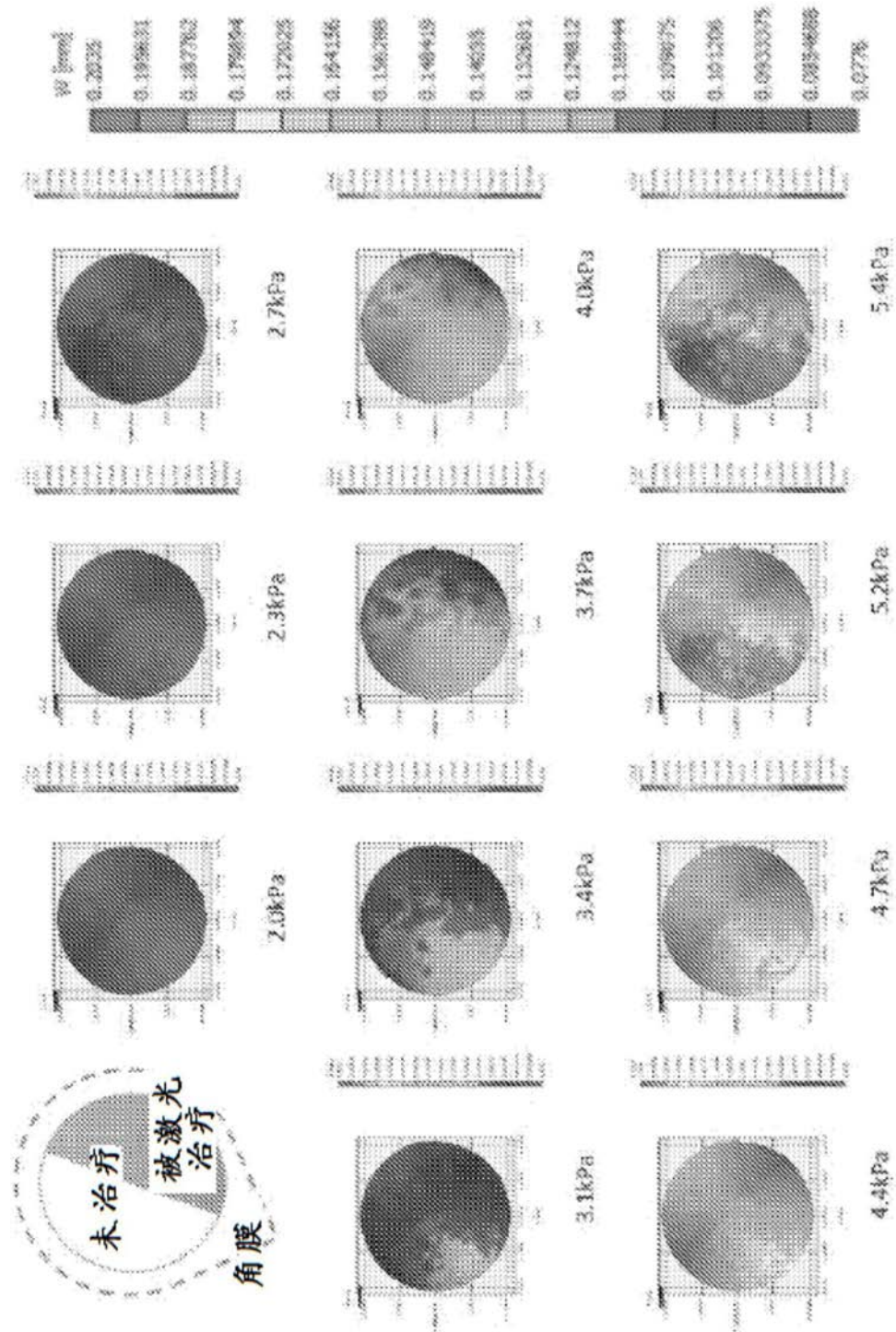


图12

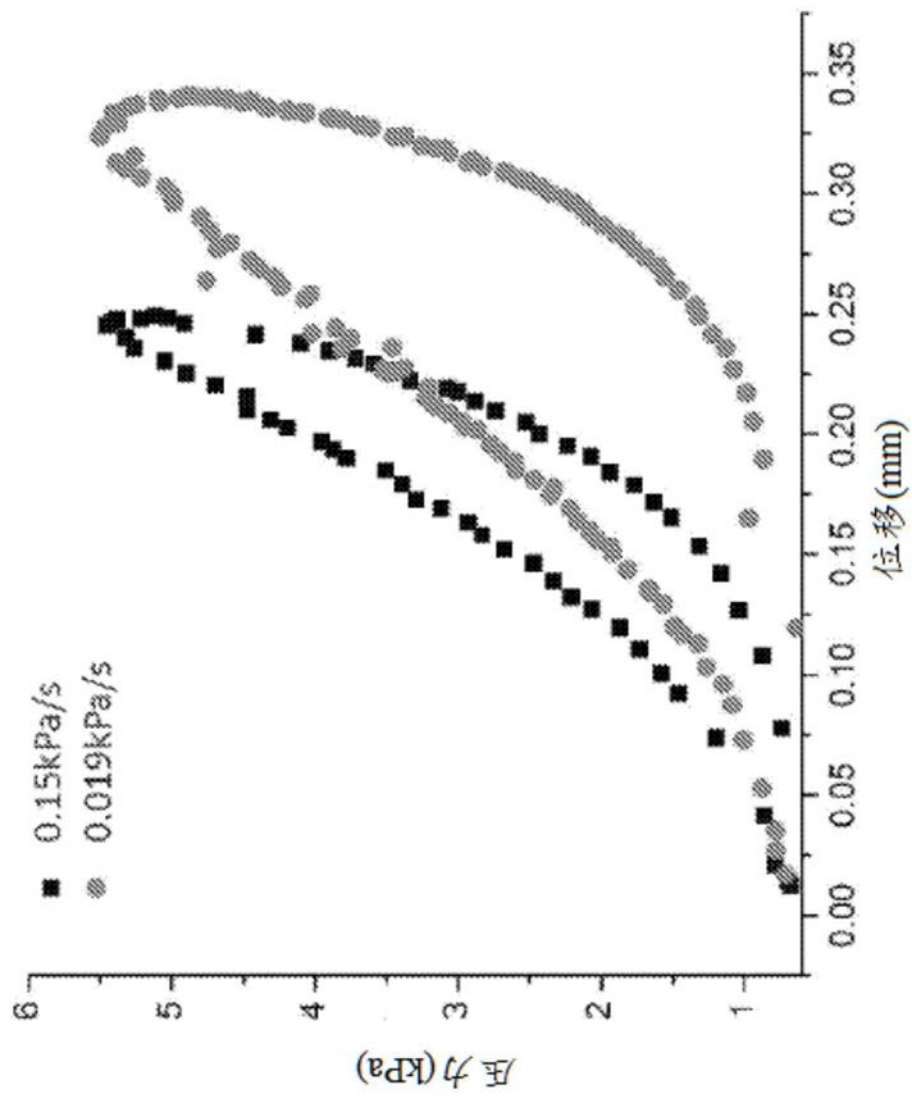


图13

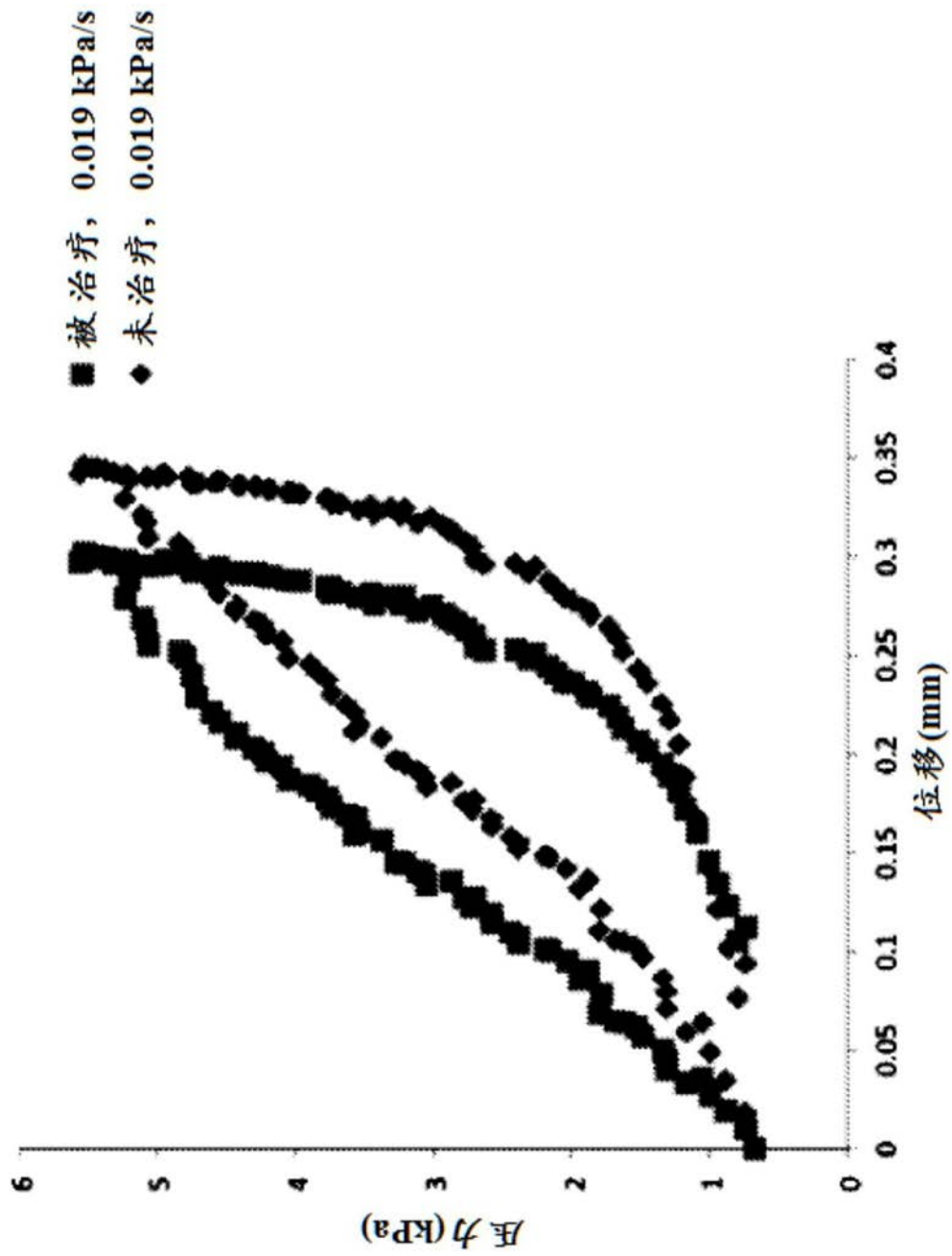


图14

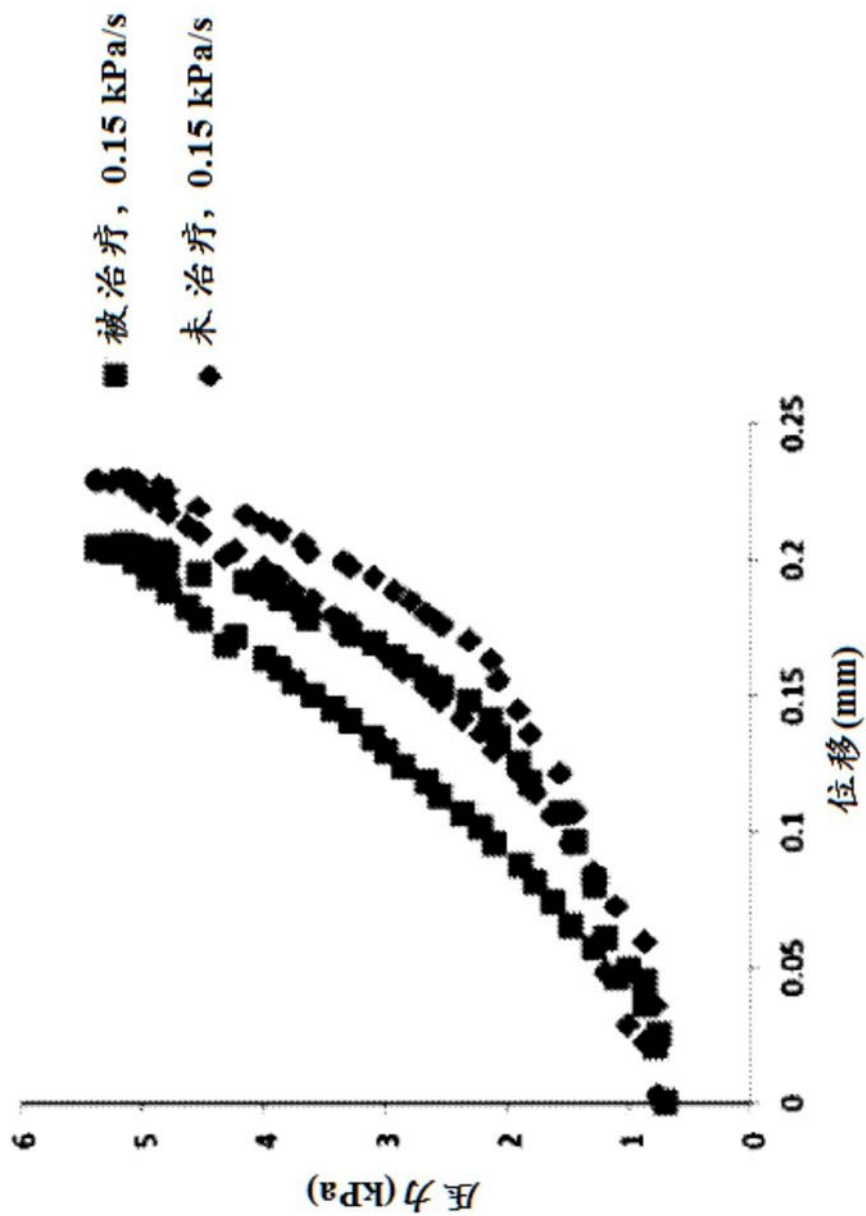


图15

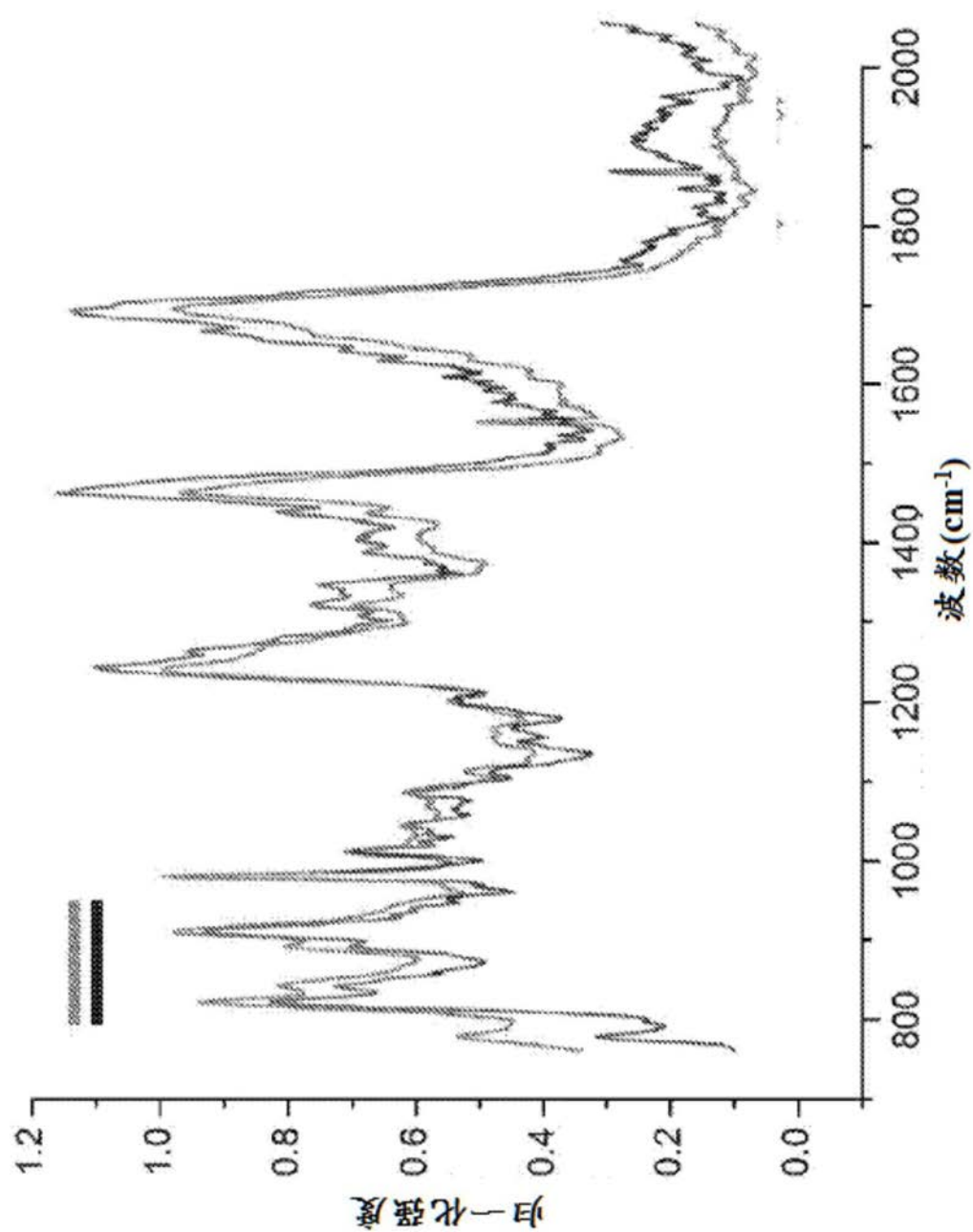


图16

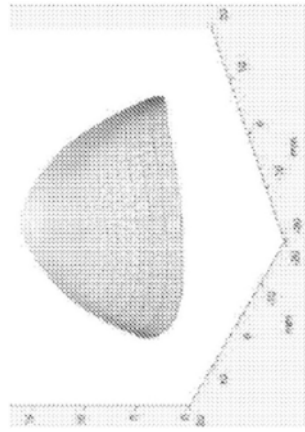
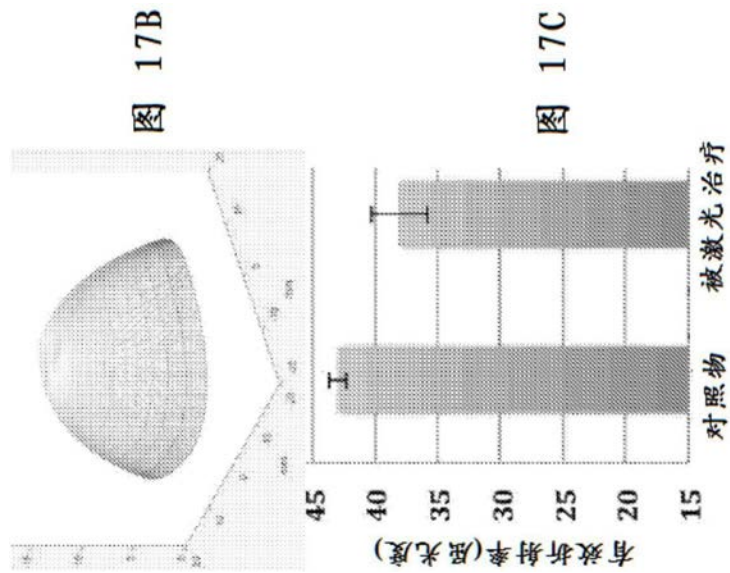


图17A



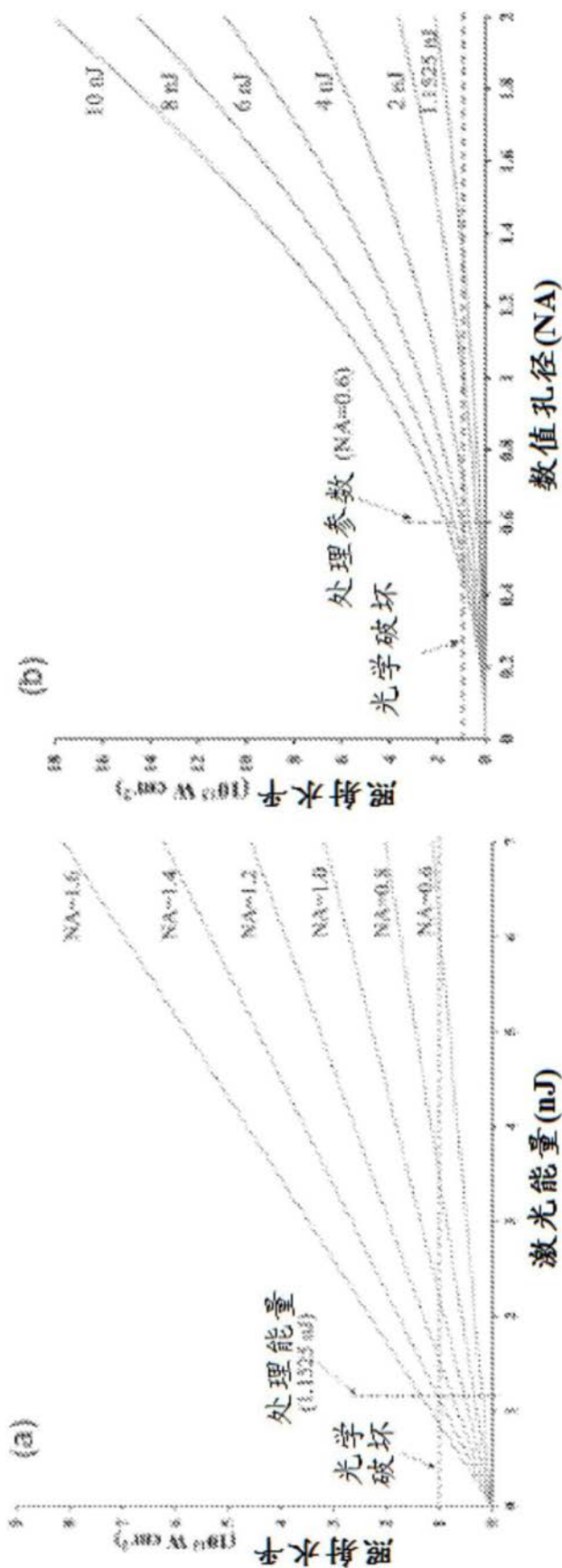


图 18A

图18(a)是平均激光能量与治疗激光照射水平曲线图。光学破坏大致为 $1.0 \times 10^{13} W/cm^2$ 并且所施加的激光的对应平均能量强度将是0.319 W，而治疗施加平均能量1.1525 nJ并且对应的照射水平是约 $0.19 \times 10^{13} W/cm^2$ ；图18(b)是物镜数值孔径与治疗激光照射水平曲线。光学破坏大致为 $1.0 \times 10^{13} W/cm^2$ ，并且在治疗照射下实现光学破坏所需的数值孔径是1.384。

图 18B

图 18A

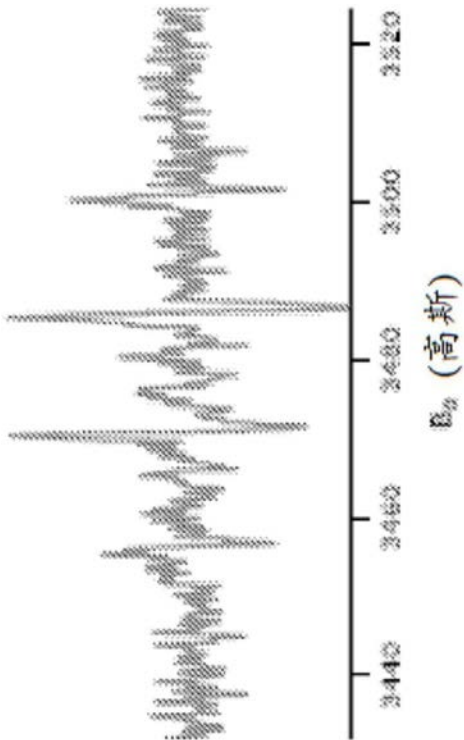


图19A

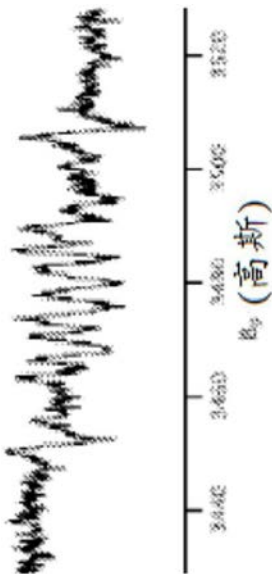


图19B

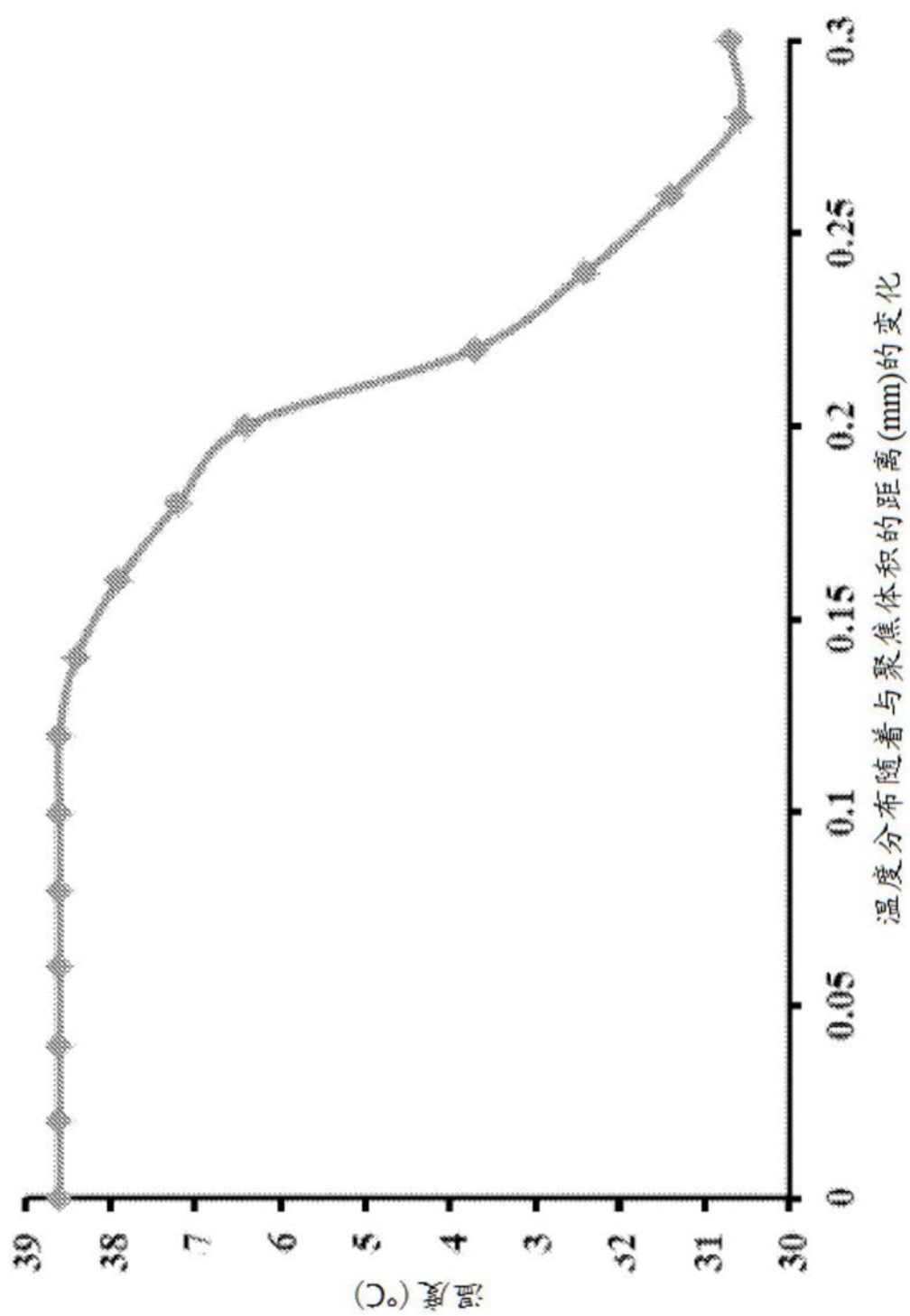


图20

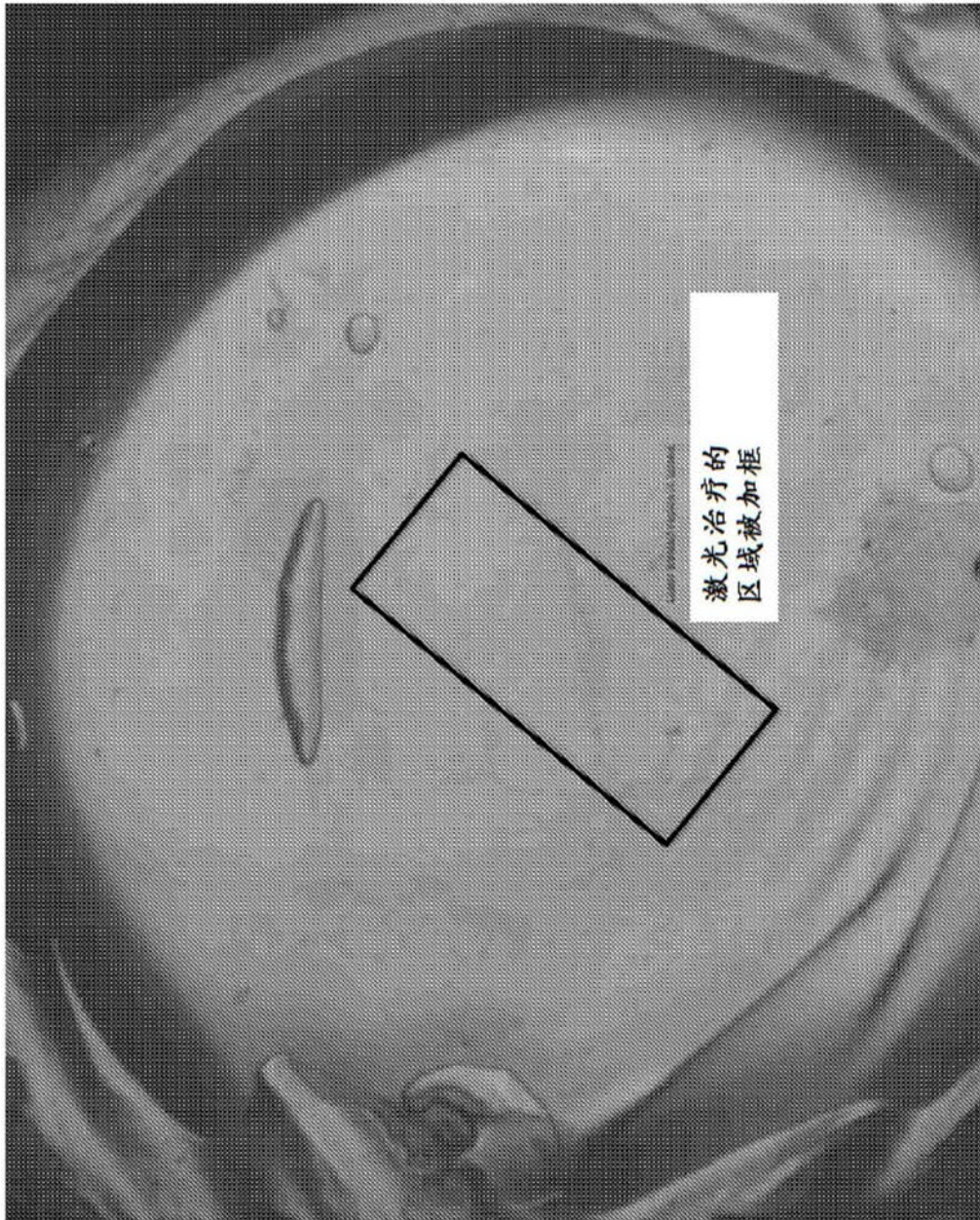


图21

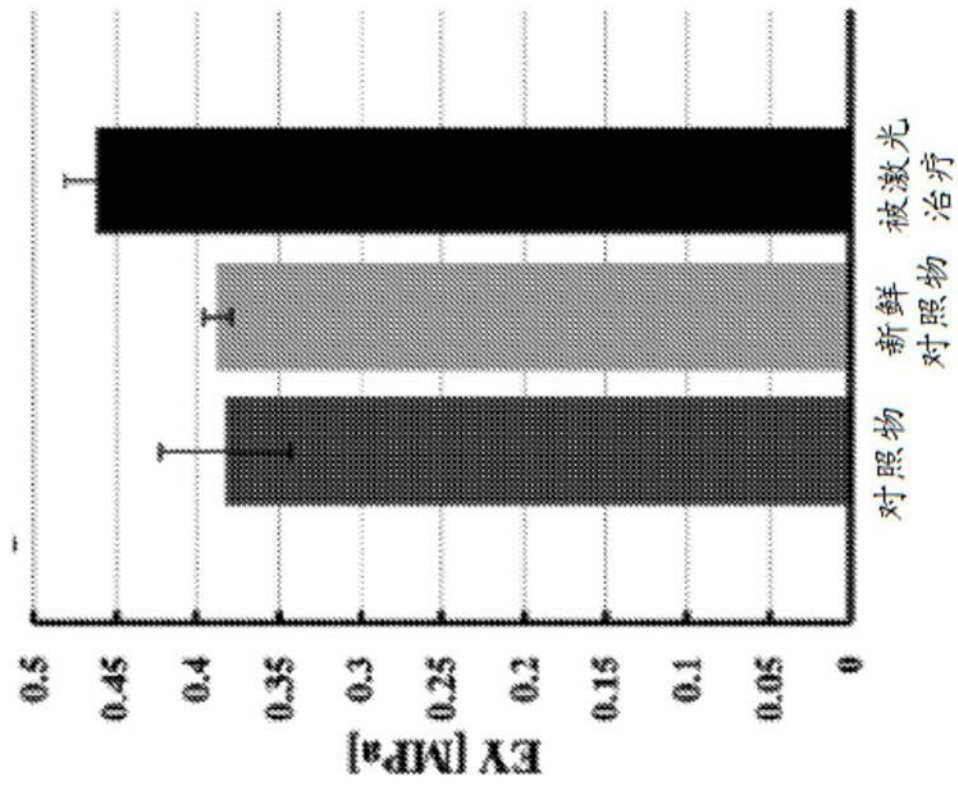


图22A

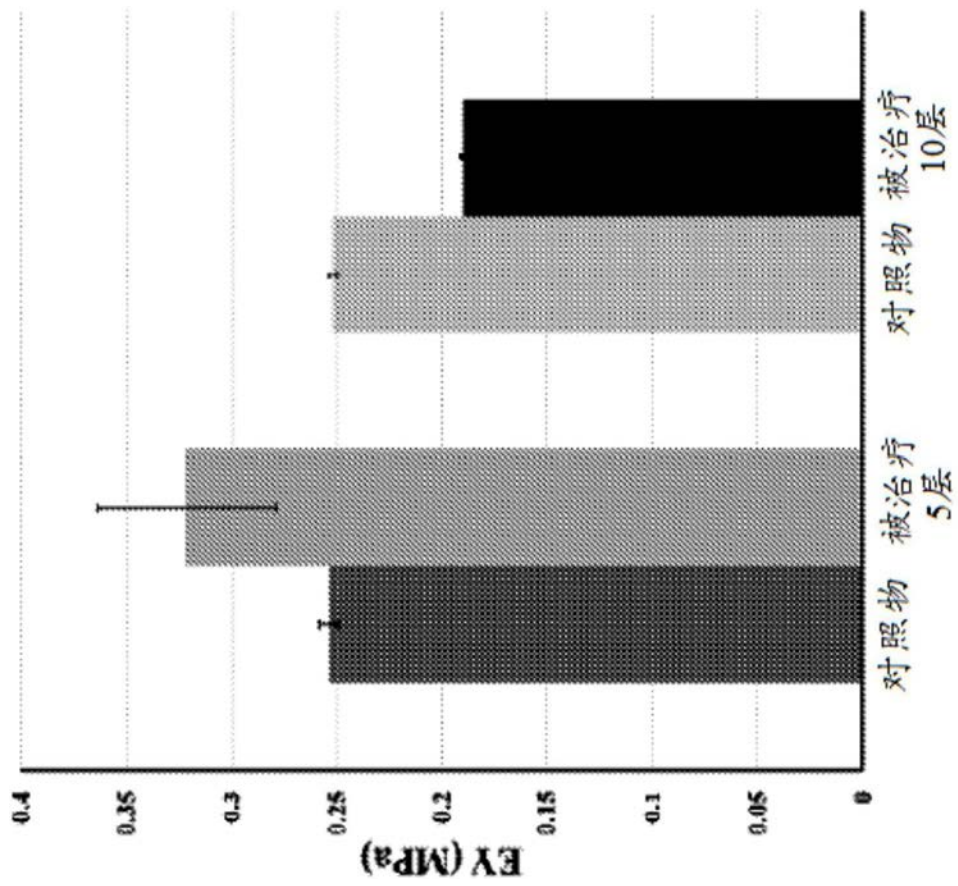


图22B

专利名称(译)	由激光诱导的组织中的胶原交联		
公开(公告)号	CN108024831A	公开(公告)日	2018-05-11
申请号	CN201680051247.3	申请日	2016-10-23
[标]申请(专利权)人(译)	纽约市哥伦比亚大学理事会		
申请(专利权)人(译)	纽约市哥伦比亚大学理事会		
当前申请(专利权)人(译)	纽约市哥伦比亚大学理事会		
[标]发明人	S 武克利奇 S 特罗克埃尔		
发明人	S·武克利奇 S·特罗克埃尔		
IPC分类号	A61B18/20 A61F2/16 A61F9/008 A61F9/01 A61N1/44		
CPC分类号	A61F9/008 A61B18/042 A61B18/203 A61B18/26 A61B90/361 A61B2018/00702 A61B2018/00785 A61B2018/00791 A61B2018/20359 A61B2018/20553 A61B2018/205545 A61B2018/263 A61F2009/00851 A61F2009/00872 A61F2009/00882 A61F2009/00897 A61N1/44 A61N5/062 A61N2005/067		
代理人(译)	王璐 徐瑞红		
优先权	62/380713 2016-08-29 US 62/245805 2015-10-23 US 62/358035 2016-07-03 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本公开的主题提供用于在未使用光敏剂(例如, 核黄素)的情况下通过诱导组织中含有的水的电离来产生自由基而在诸如软骨或角膜的人体组织中诱导胶原交联的技术, 所述自由基在所述人体组织中诱导化学交联。在一个实施方案中, 飞秒激光器以足够低的激光脉冲能量操作来避免对组织的光学破坏。在一个实施方案中, 所述飞秒激光器在红外频率范围内操作。

