

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】令和2年7月9日(2020.7.9)

【公表番号】特表2020-512917(P2020-512917A)

【公表日】令和2年4月30日(2020.4.30)

【年通号数】公開・登録公報2020-017

【出願番号】特願2020-502533(P2020-502533)

【国際特許分類】

A 6 1 F 9/008 (2006.01)

A 6 1 B 18/20 (2006.01)

【F I】

A 6 1 F 9/008 1 2 0 A

A 6 1 F 9/008 1 2 0 D

A 6 1 F 9/008 1 5 2

A 6 1 B 18/20

【手続補正書】

【提出日】令和2年5月29日(2020.5.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】眼レーザー手術及び治療処置のためのシステム及び方法

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

[0001] 本願は、その内容及び開示全体が本明細書によって参照により援用される、2017年3月31日に出願された「SYSTEMS AND METHODS FOR OCULAR LASER SURGERY AND THERAPEUTIC TREATMENTS」と題される米国仮特許出願第62/480,294号に対する優先権を主張する2018年3月31日に出願された米国特許出願第15/942,513号の継続出願である。

【0002】

[0002] 本願は、2013年03月15日に出願された米国仮特許出願第61/798,379号；2005年03月15日に出願された米国仮特許出願第60/662,026号；2006年03月15日に出願された米国特許出願第11/376,969号；2006年09月05日に出願された米国仮特許出願第60/842,270号；2006年11月10日に出願された米国仮特許出願第60/865,314号；2006年11月10日に出願された米国仮特許出願第60/857,821号；2007年09月05日に出願された米国特許出願第11/850,407号；2007年11月12日に出願された米国特許出願第11/938,489号；2010年12月01日に出願された米国特許出願第12/958,037号；2012年01月03日に出願された米国特許出願第13/342,441号；2014年10月28日に出願された米国特許出願第14/526,426号；2015年09月22日に出願された米国特許出願第14/861,142号；2007年09月05日に出願された米国特許出願第11/850,407号；2014年03月14日に出願された米国特許出願第14/213,492号に開示される主題に関し；及び2016年06月29日に出願された米国仮特許出願第62/356,457号；2016年06月29日に出願された米国仮特許出願第62/356,

467号に關し、これらの各々は、本明細書において全体として參照により援用される。

【0003】

発明の分野

[0003] 本明細書に記載される主題は、概して、レーザー強膜マイクロポレーション用のシステム、方法、治療及び装置に關し、より詳細には、眼の組織のレーザー強膜マイクロポレーション若返り用の、具体的には結合組織の老化に關する、眼又は強膜若返りによる結合組織の若返り用のシステム、方法及び装置に關する。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

[0004] 眼は、視覚機能及び眼生体輸送に關与する複雑な筋肉、排出、及び体液機構を含む複雑な感覚器である生体力学的構造物である。調節系が眼器官における主要な可動システムであり、眼の多くの生理学的及び視覚的機能を促進している。調節系の生理学的役割は、眼器官の周りで水、血液、栄養素、酸素、二酸化炭素、及び他の細胞を移動させることである。一般に、老眼者の調節能力の喪失は、加齢の影響を受ける多々の水晶体要因、並びに水晶体外及び生理学的要因が原因となる。加齢に伴う眼硬性の増加によってこれらの眼構造に応力及び歪みが生じるとともに、調節能力が影響を受けることもあり、これは、幾つか例を挙げれば、視覚調節、房水流体力学、硝子体流体力学及び眼拍動血流を含め、生理学的過程の生体力学的効率が低下する形で眼に影響し得る。現行の手技では、屈折矯正レーザー手術、適応光学系、又は角膜若しくは眼内インプラントによるなど、眼の一つの光学系の屈折力を交換する何らかの人工的手段によって光学系を操作するに過ぎず、他の光学系及び調節機構の生理学的機能を維持する重要性は無視される。

【0005】

[0005] 加えて、現行の強膜におけるインプラント装置は、調節時に機械的効果を達成する。こうした装置は、「細孔」、「マイクロ細孔」、又は3D組織に中心六角形、又は多角形で細孔のマトリックスアレイを作り出すことの効果は考慮しない。そのため、現行の手技及び装置は正常な生理学的眼機能を回復させることができない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

[0006] 従って、「細孔」又は三次元(3D)組織に中心六角形又は多角形で細孔の格子又はマトリックスアレイを作り出すことを考慮した正常な生理学的眼機能を回復するためのシステム及び方法が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の概要

[0007] 眼の組織の若返り用の、具体的には結合組織の老化に關する、強膜若返りによる結合組織の若返り用のレーザー強膜マイクロポレーションのためのシステム、装置及び方法が開示される。本明細書に開示されるシステム、装置及び方法は、眼の自然の調節に關連する自然の生理学的及び生体力学的現象を通じて生理学的調節又は生理学的偽調節を回復することを含め、眼の生理学的機能を回復させる。

【0008】

[0008] 一部の実施形態において、マイクロポレーションによる医学的処置を送達して生体力学を改善するシステムが提供され、ここで本システムは、生体力学を改善するアレイ又は格子パターンのマイクロ細孔を作り出すため表面下アブレーションによる医学的処置における使用に動作可能な、患者の視軸と整列しない処置軸上でレーザー放射ビームを発生させるためのレーザーを含む。本システムは、ハウジングと、ハウジング内にある、レーザーと通信している且つ標的組織への適用に際してレーザー放射ビームの線量測定を制御するように動作可能な制御器とを含む。本システムはまた、レーザー放射ビームを標的組織に集束せしめるように動作可能なレンズと、自動化された軸外表面下解剖学的構造追

跡、測定、及び回避システムとを含む。マイクロ細孔のアレイパターンは、放射パターン、螺旋パターン、葉序パターン、又は非対称パターンのうちの少なくとも1つである。

#### 【0009】

[0009] 一部の実施形態において、マイクロ細孔のアレイパターンは、アルキメデスの螺旋、オイラーの螺旋、フェルマーの螺旋、双曲螺旋、リチュース、対数螺旋、フィボナッチの螺旋、黄金螺旋、プラベー格子 非プラベー格子又はこれらの組み合わせの螺旋パターンである。

#### 【0010】

[0010] 一部の実施形態において、マイクロ細孔のアレイパターンは、アレイパターンの中心に対する少なくとも部分的な回転非対称性である制御された非対称性を有する。少なくとも部分的な回転非対称性はアレイパターンのマイクロ細孔の少なくとも51パーセントに及び得る。少なくとも部分的な回転非対称性はアレイパターンの少なくとも20個のマイクロ細孔に及び得る。一部の実施形態において、マイクロ細孔のアレイパターンはランダム非対称性を有する。

#### 【0011】

[0011] 一部の実施形態において、マイクロ細孔のアレイパターンは、アレイパターンの中心に対する少なくとも部分的な回転対称性である制御された対称性を有する。少なくとも部分的な回転対称性はアレイパターンのマイクロ細孔の少なくとも51パーセントに及び得る。少なくとも部分的な回転対称性はアレイパターンの少なくとも20個のマイクロ細孔に及び得る。一部の実施形態において、マイクロ細孔のアレイパターンはランダム対称性を有し得る。

#### 【0012】

[0012] 一部の実施形態において、アレイパターンは複数の右回り螺旋と複数の左回り螺旋とを有する。右回り螺旋の数及び左回り螺旋の数はフィボナッチ数又はフィボナッチ数の倍数であってもよく、又はそれらは黄金比に収束する比であってもよい。

#### 【0013】

[0013] 一部の実施形態において、生体力学を改善するためマイクロポレーションによる医学的処置を送達する方法が提供される。本方法は、生体力学を改善するマイクロ細孔アレイを作り出すため、レーザーにより、表面下アブレーションによる医学的処置において患者の視軸と整列しない処置軸上に処置ビームを発生させること；レーザーと電気的に通信している制御器により、標的組織への適用に際して処置ビームの線量測定を制御すること；レンズにより、処置ビームを標的組織に集束させること；自動化された軸外表面下解剖学的構造追跡、測定及び回避システムにより、処置ビームを適用する眼位置をモニタすることを含み；及びここでマイクロ細孔のアレイパターンは、放射パターン、螺旋パターン、葉序パターン、又は非対称パターンのうちの少なくとも1つである。

#### 【0014】

##### 図面の簡単な説明

[0014] 本明細書に示される主題の詳細は、その構造及び動作の両方に関して、添付の図を検討することにより明らかになり得る。図では、同様の参照符号は同様の部分を指す。図中の構成要素は必ずしも一定の縮尺とは限らず、むしろ主題の原理を例示することに強調が置かれている。更に、例示は全て、概念を伝えることが意図され、ここでは関連性のあるサイズ、形状及び他の詳細な属性が、文字どおりに又は正確にというよりむしろ、概略的に例示され得る。添付の図面中に例示されるのは、本発明の最良の実施態様のうちの少なくとも1つである。

##### 【図面の簡単な説明】

#### 【0015】

【図1A-1】[0015]本開示のある実施形態に係る、粘弾性の例示的強膜レーザー若返り法を示す。

【図1A-2】[0015]本開示のある実施形態に係る、粘弾性の例示的強膜レーザー若返り法を示す。

【図 1 A - 3】[0015]本開示のある実施形態に係る、粘弾性の例示的強膜レーザー若返り法を示す。

【図 1 A - 4】[0016]本開示のある実施形態に係る、例示的後部強膜若返り法及び処置ゾーンを示す。

【図 1 A - 5】[0016]本開示のある実施形態に係る、例示的後部強膜若返り法及び処置ゾーンを示す。

【図 1 A - 6】[0017]本開示のある実施形態に係る、例示的後部強膜若返り法及び視神経乳頭減圧を示す。

【図 1 A - 7】[0017]本開示のある実施形態に係る、例示的後部強膜若返り法及び視神経乳頭減圧を示す。

【図 1 B】[0018]本開示のある実施形態に係る、例示的細孔マトリックスアレイを示す。

【図 1 C】[0018]本開示のある実施形態に係る、例示的細孔マトリックスアレイを示す。

【図 1 D】[0018]本開示のある実施形態に係る、例示的細孔マトリックスアレイを示す。

【図 1 E】[0018]本開示のある実施形態に係る、例示的細孔マトリックスアレイを示す。

【図 1 E - 1】[0019]本開示のある実施形態に係る、例示的凝固ゾーンを示す。

【図 1 E - 2】[0020]本開示のある実施形態に係る、例示的パターン速度計算を示す。

【図 1 F a】[0021]本開示のある実施形態に係る、最密層上の h e p 単位格子の底面の例示的概略投影図を示す。

【図 1 F b】[0021]本開示のある実施形態に係る、最密層上の h e p 単位格子の底面の例示的概略投影図を示す。

【図 1 G - 1】[0022]本開示のある実施形態に係る、例示的レーザープロファイルを示す。

【図 1 G - 2】[0022]本開示のある実施形態に係る、例示的レーザープロファイルを示す。

【図 1 G - 3】[0022]本開示のある実施形態に係る、例示的レーザープロファイルを示す。

【図 1 G - 4】[0023]本開示のある実施形態に係る、熱損傷ゾーン(TDZ)の例示的グラフを示す。

【図 1 H】[0024]本開示のある実施形態に係る、例示的細孔構造特徴を示す。

【図 2 A - 1】[0025]本開示のある実施形態に係る、3つのクリティカルゾーンを有する例示的処置パターンを示す。

【図 2 A - 2】[0025]本開示のある実施形態に係る、3つのクリティカルゾーンを有する例示的処置パターンを示す。

【図 2 B - 1】[0026]本開示のある実施形態に係る、5つのクリティカルゾーンを有する例示的処置パターンを示す。

【図 2 B - 2】[0026]本開示のある実施形態に係る、5つのクリティカルゾーンを有する例示的処置パターンを示す。

【図 2 B - 3】[0026]本開示のある実施形態に係る、5つのクリティカルゾーンを有する例示的処置パターンを示す。

【図 2 C - 1】[0027]本開示のある実施形態に係る、強膜細線維及び微細線維の例示的レーザー強膜脱架橋を示す。

【図 2 C - 2】[0027]本開示のある実施形態に係る、強膜細線維及び微細線維の例示的レーザー強膜脱架橋を示す。

【図 2 C - 3】[0027]本開示のある実施形態に係る、強膜細線維及び微細線維の例示的レーザー強膜脱架橋を示す。

【図 2 C - 4】[0027]本開示のある実施形態に係る、強膜細線維及び微細線維の例示的レーザー強膜脱架橋を示す。

【図 2 D - 1】[0028]本開示のある実施形態に係る、眼硬性に対する例示的処置効果を示す。

す。

【図 2 D - 2】[0028]本開示のある実施形態に係る、眼硬性に対する例示的処置効果を示す。

【図 2 D - 3】[0028]本開示のある実施形態に係る、眼硬性に対する例示的処置効果を示す。

【図 2 D - 4】[0028]本開示のある実施形態に係る、眼硬性に対する例示的処置効果を示す。

【図 2 E a】[0029]本開示のある実施形態に係る、別の例示的な 3 つのクリティカル有意ゾーンを示す。

【図 2 E b】[0029]本開示のある実施形態に係る、別の例示的な 3 つのクリティカル有意ゾーンを示す。

【図 2 F】[0030]本開示のある実施形態に係る、4 つの傾斜した象限における微細切除の例示的マトリックスアレイを示す。

【図 2 G】[0031]本開示のある実施形態に係る、処置結果の例示的グラフィック表示を示す。

【図 2 H】[0032]本開示のある実施形態に係る、眼硬性の例示的箱ひげ図を示す。

【図 2 I】[0033]本開示のある実施形態に係る、術前及び術後眼圧の例示的箱ひげ図を示す。

【図 2 J】[0034]本開示のある実施形態に係る、裸眼視力及び遠見矯正後視力を示す例示的グラフを示す。

【図 2 K - 1】[0035]本開示のある実施形態に係る、例示的プロトコル実行を示す。

【図 2 K - 1 - A】[0036]本開示のある実施形態に係る、3 つのクリティカルゾーンの例示的プロトコルパラメータを示す。

【図 2 K - 1 - B】[0036]本開示のある実施形態に係る、3 つのクリティカルゾーンの例示的プロトコルパラメータを示す。

【図 2 K - 1 - C】[0036]本開示のある実施形態に係る、3 つのクリティカルゾーンの例示的プロトコルパラメータを示す。

【図 2 K - 2】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 3】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 4】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 5】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 6】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 7】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 8】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 9】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 10】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 11】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 12】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 13】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及び

その結果を示す。

【図 2 K - 1 4 】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 1 5 】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 1 6 】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 1 7 】[0037]本開示のある実施形態に係る、様々なプロトコルの例示的図及びその結果を示す。

【図 2 K - 1 8 】[0038]本開示のある実施形態に係る、他の例示的マイクロポレーションパターンを示す。

【図 2 K - 1 9 】[0038]本開示のある実施形態に係る、他の例示的マイクロポレーションパターンを示す。

【図 2 K - 2 0 】[0039]本開示のある実施形態に係る、別の例示的パターンを示す。

【図 3 A 】[0040]本開示のある実施形態に係る、例示的レーザー処置システムを示す。

【図 3 B 】[0041]本開示のある実施形態に係る、別の例示的レーザー処置システムを示す。

【図 3 B - 1 】[0042]例示的バイオフィードバックループ制御を示す。

【図 3 C 】[0043]本開示のある実施形態に係る、例示的カメラ補正システムを示す。

【図 3 D 】[0044]本開示のある実施形態に係る、カメラベースの視標追跡器プロセスの例示的フロー図を示す。

【図 4 A 】[0045]本開示のある実施形態に係る、別の例示的レーザー処置システムを示す。

【図 4 A - 1 】[0046]本開示のある実施形態に係る、マイクロポレーション／ナノポレーションがどのように用いられ得るかを示す。

【図 4 A - 2 】[0046]本開示のある実施形態に係る、マイクロポレーション／ナノポレーションがどのように用いられ得るかを示す。

【図 4 A - 3 】[0046]本開示のある実施形態に係る、マイクロポレーション／ナノポレーションがどのように用いられ得るかを示す。

【図 4 A - 4 】[0046]本開示のある実施形態に係る、マイクロポレーション／ナノポレーションがどのように用いられ得るかを示す。

【図 4 A - 5 】[0046]本開示のある実施形態に係る、マイクロポレーション／ナノポレーションがどのように用いられ得るかを示す。

【図 4 A - 6 】[0046]本開示のある実施形態に係る、マイクロポレーション／ナノポレーションがどのように用いられ得るかを示す。

【図 4 A - 7 】[0046]本開示のある実施形態に係る、マイクロポレーション／ナノポレーションがどのように用いられ得るかを示す。

【図 4 A - 8 】[0046]本開示のある実施形態に係る、マイクロポレーション／ナノポレーションがどのように用いられ得るかを示す。

【図 4 A - 9 】[0046]本開示のある実施形態に係る、マイクロポレーション／ナノポレーションがどのように用いられ得るかを示す。

【図 4 A - 1 0 】[0046]本開示のある実施形態に係る、マイクロポレーション／ナノポレーションがどのように用いられ得るかを示す。

【図 4 B - 1 】[0047]本開示のある実施形態に係る、別の例示的レーザー処置システムを示す。

【図 4 B - 2 】[0048]本開示のある実施形態に係る、アブレーションの深さの例を示す強膜におけるアブレーション細孔の例示的図を示す。

【図 5 】[0049]本開示のある実施形態に係る、OCTベースの深さ制御の例示的フロー図を示す。

【図 6 】[0050]本開示のある実施形態に係る、例示的レーザー処置システム構成要素マッ

プを示す。

【図 7】[0051]本開示のある実施形態に係る、別の例示的レーザー処置システムを示す。

【図 7 - 1】[0052]本開示のある実施形態に係る、別の例示的レーザー処置システムを示す。

【図 8】[0053]本開示のある実施形態に係る、例示的正投影を示す。

【図 9】[0054]本開示のある実施形態に係る、例示的 3D 写像を示す。

【図 10】[0055]本開示のある実施形態に係る、例示的設計パターンを示す。

【図 11】[0056]本開示のある実施形態に係る、例示的モデルを示す。

【図 12】[0057]本開示のある実施形態に係る、マイクロポレーションの例示的概略化表現を示す。

【図 13】[0058]本開示のある実施形態に係る、マイクロポレーションの例示的グラフィック画像を示す。

【図 14 A】[0059]本開示のある実施形態に係る、例示的マイクロポレーションパターンを示す。

【図 14 B】[0060]本開示のある実施形態に係る、葉序螺旋パターンの例示的説明図である。

【図 14 C】[0061]本開示のある実施形態に係る、別の葉序螺旋パターンの別の例示的説明図である。

【図 14 D】[0062]本開示のある実施形態に係る、フォーゲル (Vogel) モデルの例示的説明図である。

【図 14 E】[0062]本開示のある実施形態に係る、フォーゲル (Vogel) モデルの例示的説明図である。

【図 15 A】[0063]本開示のある実施形態に係る、他の葉序螺旋パターンの例示的説明図である。

【図 15 B】[0063]本開示のある実施形態に係る、他の葉序螺旋パターンの例示的説明図である。

【図 15 C】[0063]本開示のある実施形態に係る、他の葉序螺旋パターンの例示的説明図である。

【図 15 D】[0063]本開示のある実施形態に係る、他の葉序螺旋パターンの例示的説明図である。

【図 15 E】[0063]本開示のある実施形態に係る、他の葉序螺旋パターンの例示的説明図である。

【図 15 F】[0063]本開示のある実施形態に係る、他の葉序螺旋パターンの例示的説明図である。

【図 16 A】[0064]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される例示的マイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図 16 B】[0064]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される例示的マイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図 16 C】[0064]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される例示的マイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図 16 D】[0064]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される例示的マイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図 16 E】[0064]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される例示的マイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図 16 F】[0064]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される例示的マイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図 16 G】[0064]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される例示的マイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図 16 H】[0064]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される例示的マイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図16I】[0064]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される例示的マイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図16J】[0064]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される例示的マイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図16K】[0064]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される例示的マイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図16L】[0064]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される例示的マイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図16M】[0064]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される例示的マイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図16N】[0064]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される例示的マイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図17A】[0065]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される他のマイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図17B】[0065]本開示のある実施形態に係る、正二十面体パターン形状から導き出される他のマイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

【図18】[0066]本開示のある実施形態に係る、例示的レンズ設計である。

【図19】[0067]本開示のある実施形態に係る、別の例示的マイクロポレーションシステムを示す。

【図20】[0068]本開示のある実施形態に係る、ドッキングステーションの例示的図を示す。

【図20A】[0068]本開示のある実施形態に係る、ドッキングステーションの例示的図を示す。

【図20B】[0068]本開示のある実施形態に係る、ドッキングステーションの例示的図を示す。

【図20C】[0068]本開示のある実施形態に係る、ドッキングステーションの例示的図を示す。

【図20D】[0069]本開示のある実施形態に係る、例示的強膜固定構成要素示す。

【図20E】[0070]本開示のある実施形態に係る、軸外スキャニングの異なる例示的図を示す。

【図20F】[0070]本開示のある実施形態に係る、軸外スキャニングの異なる例示的図を示す。

【図20G】[0070]本開示のある実施形態に係る、軸外スキャニングの異なる例示的図を示す。

【図20H】[0070]本開示のある実施形態に係る、軸外スキャニングの異なる例示的図を示す。

【図20I】[0071]本開示のある実施形態に係る、処置が角度付きである例示的軸外スキャニングを示す。

【図20I-1】[0072]更に異なる例示的軸外処置タイプを示す。

【図20I-2】[0072]更に異なる例示的軸外処置タイプを示す。

【図20I-3】[0072]更に異なる例示的軸外処置タイプを示す。

【図20J】[0073]眼内の房水流路を示す。

【図20K】[0074]本開示のある実施形態に係る、例示的ぶどう膜流出量の増加を示す。

【図20L】[0074]本開示のある実施形態に係る、例示的ぶどう膜流出量の増加を示す。

【図20M】[0075]本開示のある実施形態に係る、例示的ハンドピースデリバリーシステムを示す。

【図20N】[0076]本開示のある実施形態に係る、前部及び後部眼球における例示的処置ゾーンを示す。

【図20O】[0076]本開示のある実施形態に係る、前部及び後部眼球における例示的処置ゾーンを示す。

【図 20 P - 1】[0077]本開示のある実施形態に係る、ドラッグデリバリーの例示的標的を示す。

【図 20 P - 2】[0077]本開示のある実施形態に係る、ドラッグデリバリーの例示的標的を示す。

【図 20 P - 3】[0077]本開示のある実施形態に係る、ドラッグデリバリーの例示的標的を示す。

【図 20 Q - 1】[0078]本開示のある実施形態に係る、例示的ドラッグデリバリーを示す。

【図 20 Q - 2】[0078]本開示のある実施形態に係る、例示的ドラッグデリバリーを示す。

【図 20 Q - 3】[0078]本開示のある実施形態に係る、例示的ドラッグデリバリーを示す。

【図 20 R】[0079]本開示のある実施形態に係る、例示的オプタコイル (ophacoil) を示す。

【図 20 S】[0080]本開示のある実施形態に係る、例示的ドラッグデリバリー担体を示す。

【図 20 T - 1】[0081]本開示のある実施形態に係る、例示的強膜ウエハを示す。

【図 20 T - 2】[0081]本開示のある実施形態に係る、例示的強膜ウエハを示す。

【図 20 T - 3】[0081]本開示のある実施形態に係る、例示的強膜ウエハを示す。

【図 21 A】[0082]本開示のある実施形態に係る、例示的ノズルガードを示す。

【図 21 B】[0082]本開示のある実施形態に係る、例示的ノズルガードを示す。

【図 22】[0083]本開示のある実施形態に係る、ノズルに取り付けられている例示的ノズルガードを示す。

【図 23】[0084]本開示のある実施形態に係る、使い捨てインサート及びフィルタが装着されているノズルを示す。

【図 24】[0085]本開示のある実施形態に係る、例示的ワークステーションを示す。

【図 25 A】[0086]本開示のある実施形態に係る、360度回動可能なハウジングユニットを示す。

【図 25 B】[0086]本開示のある実施形態に係る、360度回動可能なハウジングユニットを示す。

【図 26 - A】[0087]本開示のある実施形態に係る、例示的多層イメージングプラットフォームを示す。

【図 26 - B】[0088]本開示のある実施形態に係る、例示的 CCD カメラを示す。

【図 26 - C】[0088]本開示のある実施形態に係る、例示的 CCD カメラを示す。

【図 26 - D】[0089]本開示のある実施形態に係る、CCD カメラを使用した例示的カメラビューを示す。

【図 26 - 1】[0090]本開示のある実施形態に係る、別の例示的レーザーシステムを示す。

【図 26 - 2】[0091]本開示のある実施形態に係る、高水吸収での波長の例示的グラフを示す。

【図 26 - 3 A】[0092]本開示のある実施形態に係る、例示的パラメータを示す。

【図 26 - 3 A 1】[0092]本開示のある実施形態に係る、例示的処置パラメータを示す。

【図 26 - 3 A 2】[0092]本開示のある実施形態に係る、例示的処置パラメータを示す。

【図 26 - 4】[0093]本開示のある実施形態に係る、解剖学的構造認識を示す。

【図 26 - 4 - 1】[0094]本開示のある実施形態に係る、例示的処置密度効果を示す。

【図 26 - 5】[0095]本開示のある実施形態に係る、別の例示的ワークステーションを示す。

【図 27 A】[0096]本開示のある実施形態に係る、例示的レンズ / マスクを示す。

【図 27 B】[0096]本開示のある実施形態に係る、例示的レンズ / マスクを示す。

【図 27 C】[0096]本開示のある実施形態に係る、例示的レンズ / マスクを示す。

【図28A】[0097]本開示のある実施形態に係る、例示的開瞼器及び開瞼器を使用した例示的操作を示す。

【図28B】[0097]本開示のある実施形態に係る、例示的開瞼器及び開瞼器を使用した例示的操作を示す。

【図28C】[0097]本開示のある実施形態に係る、例示的開瞼器及び開瞼器を使用した例示的操作を示す。

【図29A】[0097]本開示のある実施形態に係る、例示的開瞼器及び開瞼器を使用した例示的操作を示す。

【図29B】[0097]本開示のある実施形態に係る、例示的開瞼器及び開瞼器を使用した例示的操作を示す。

【図30】[0098]本開示のある実施形態に係る、レーザーセクションにおける例示的試験及び解剖学的構造回避を示す。

【図31】[0099]本開示のある実施形態に係る、更なる例示的処置パラメータを示す。

【図32】[0099]本開示のある実施形態に係る、更なる例示的処置パラメータを示す。

【図33】[00100]本開示のある実施形態に係る、例示的処置領域形状を示す。

【図34】[00101]本開示のある実施形態に係る、例示的形状処置効果を示す。

【図35】[00102]本開示のある実施形態に係る、例示的治療シミュレーション方法を示す。

【図36】[00102]本開示のある実施形態に係る、例示的治療シミュレーション方法を示す。

【図37】[00103]本開示のある実施形態に係る、例示的な容積分率の効果を示す。

【図38】[00103]本開示のある実施形態に係る、例示的な容積分率の効果を示す。

【図39】[00103]本開示のある実施形態に係る、例示的な容積分率の効果を示す。

【図40】[00104]本開示のある実施形態に係る、別の例示的ノズルを示す。

【図41】[00105]本開示のある実施形態に係る、例示的モデル結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

詳細な説明

[00106]以下に記載する図は、記載される発明及びその好ましい最良の実施態様の少なくとも1つの使用方法を示し、最良の実施態様については以下の説明において更に詳細に定義する。当業者は、本明細書に記載されるものに対し、その趣旨及び範囲から逸脱することなく変形及び改良を加えることが可能であり得る。本発明は多くの異なる形での実施形態が可能であるが、本開示は本発明の原理の例示と見なされるべきで、本発明の幅広い態様を例示の実施形態に限定することは意図されないという理解の下、本発明の好ましい実施形態が図面に示され、ここに詳細に説明されることになる。本明細書に提供される任意の実施形態に関連して説明される全ての特徴、要素、構成部品、機能、及びステップは、自在に組み合わせることが可能であり、特に指定されない限り、任意の他の実施形態からのものに代替可能であることが意図される。従って、例示されるものは、あくまでも例を目的として記載されることが理解されなければならず、本発明の範囲の限定と解釈されてはならない。

【0017】

[00107]図1～図4は、眼の組織の若返り用の、具体的には結合組織の老化に関する、強膜若返りによる結合組織の若返り用のレーザー強膜マイクロボレーションのためのシステム及び方法の例示的実施形態を示す。

【0018】

[00108]概して、本開示のシステム及び方法は、細孔充填技法と三次元(3D)で細孔のマトリックスを作り出すこととの組み合わせを考慮に入れる。組織のマトリックス3Dスキャフォールドにおける特異的な深さ、サイズ及び配列の細孔が組織マトリックス内に可塑性の挙動を生じさせる。これが強膜組織の生体力学的特性に影響を及ぼし、それが一層しなやかになることが可能になる。エラスチンを含有する結合組織は「しなやか」で

ある、つまり弹性を有することが公知である。実際、強膜は天然の粘弹性を有する。

#### 【0019】

[00109] 眼硬性及び眼生体力学が加齢に伴う老眼の病因に及ぼす影響は、ここで重要な側面である。本明細書には、眼結合組織、即ち眼の強膜の構造的剛性を本開示のシステム及び方法を用いて改変することが記載される。

#### 【0020】

[00110] 本開示をより良く理解するため、眼調節、眼硬性、眼生体力学、及び老眼について手短に説明する。一般に、老眼者の調節能力の喪失は、加齢の影響を受ける多々の水晶体要因、並びに水晶体外及び生理学的要因が原因となる。加齢に伴う眼硬性の増加によってこれらの眼構造に応力及び歪みが生じ、調節能力が影響を受け得る。総じて、眼生体力学、眼硬性、及び調節喪失が理解されれば、新しい眼科処置パラダイムが生み出される可能性がある。強膜治療は、加齢に伴い見られる調節喪失の臨床症状の真の病因に対処する少なくとも1つの手段を提供することにより、老眼者における生体力学的欠損の処置において重要な役割を有し得る。調節喪失の効果は、限定はされないが、視覚調節、房水流体力学、硝子体流体力学、及び眼拍動血流を含めた眼の生理学的機能に影響を与える。本開示のシステム及び方法を使用した眼結合組織の一層しなやかな生体力学的特性の回復は、安全な手技であり、高齢者の調節能力を回復することができる。

#### 【0021】

[00111] 調節とは、従来、眼の水晶体が様々な距離に適合するように屈折力を動的に変化させる能力と説明されてきた。最近になって、調節は、水晶体及び水晶体外の両方の構成要素を有する複合的生体力学系としてより上手く説明されている。これらの構成要素が眼器官の多くの解剖学的及び生理学的構造と同期的に働くことにより、調節に伴い生じる視覚的所見のみならず、房水流体力学及び眼生体輸送など、眼器官に不可欠な生理学的機能もまた編成される。

#### 【0022】

[00112] 生体力学は、生物システムにおける力の起源及び効果の学問である。眼科学では、生体力学は依然として活用されていない。この生体力学的パラダイムは、複雑な眼器官の解剖学的結合組織にまで拡張されるに値する。眼生体力学が調節に関係することに伴い、その理解により、視覚的課題に対する光学的品質は維持しつつ、この主要な可動システムが全体的な眼器官機能に対して有する役割のより詳しい全体像を得ることが可能になり得る。

#### 【0023】

[00113] 眼は、視覚機能及び眼生体輸送に関与する複雑な筋肉、排出、及び体液機構を含む複雑な感覚器である生体力学的構造物である。調節系が眼器官における主要な可動システムであり、眼の多くの生理学的及び視覚的機能を促進している。調節系の生理学的役割は、眼器官の周りで水、血液、栄養素、酸素、二酸化炭素、及び他の細胞を移動させることである。加えてこれは神経反射ループとして働き、角膜及び水晶体を通じて受け取った光学情報に応答して視力の全範囲にわたり焦点合わせ能力を微調整し、本質的に眼器官の「心臓」である。

#### 【0024】

[00114] 生体力学は、調節機能の複雑さ並びに加齢性眼疾患（例えば、老眼、緑内障、加齢性黄斑変性症（AMD）及び近視に伴い起こる機能不全）に特に重要である。水晶体の加齢性の変化については、長い間解明及び報告がなされてきた。最近の試みにより、眼組織の剛化がどのように老眼として現れるかが実証されている。眼硬性は、臨床的に有意な加齢に伴う調節喪失、加齢性黄斑変性症、眼圧（IOP）上昇、眼拍動血流の低下、並びにある種の形態の緑内障及び白内障と相關付けられている。毛様小体器の剛化及び脈絡膜の弾性喪失もまた調節に寄与し得る。

#### 【0025】

[00115] 生体力学は、眼器官の病態生理において決定的な役割を果たす。健常若齢眼では、この機構が生体力学的に効率的で、特定の距離にある物体への焦点合わせを正確に

達成する。しかしながら、加齢に伴いこの生体力学的機構が、老化過程に起因する材料特性、解剖学的関係の変化、及び健常結合組織基盤構造関係の分解の影響を受ける。これらの生体力学的機能障害により、調節機構の機能が破壊されて、理想的な光学的画質となるように水晶体の焦点を動的に合わせる能力が影響を受けるのみならず、眼生体流体力学、眼血流、及び代謝恒常性など、眼器官にとって決定的に重要な他の生理学的機構の機能もまた破壊される。従って、生体力学は、緑内障及びAMDを含め、加齢に伴い起こる病態生理において重要な役割を果たす。

#### 【0026】

[00116] 老眼は、加齢に伴う進行性の調節能力喪失として従来定義される視力の病態である。しかしながら、様々な距離に対する水晶体の屈折力の調整能力の低下は、この複合的な病態の1つの帰結に過ぎない。眼の加齢に伴い、眼器官又は「眼(oculus)」の結合組織に変化があり、これが眼機能の生体力学的効率に重大な、しかし可逆的な影響を生み出す。超音波生体顕微鏡検査法(UBM)及び内視鏡検査法、光干渉断層撮影法(OCT)、及び磁気共鳴画像法(MRI)を用いた研究により、硝子体膜、末梢部脈絡膜、毛様体筋、及び小帯の加齢性の変化が示されている。加齢性の変化によって生体力学的変質が生じ、これはまた、加齢に伴い内側へたわむ強膜にも現れる。

#### 【0027】

[00117] 1つのモデルによれば、調節の間、毛様体筋が収縮して小帯にかかる緊張を取り除かれ、それにより水晶体にかかる緊張が減少し、水晶体が湾曲してその屈折力を増加させることが可能になる。加齢に伴う水晶体弹性の低下は水晶体の変形を妨げ、水晶体屈折力が近くにある物体を見るのに十分に増加しなくなる。老眼の近見視力低下症状を解消するための現在の手法には、典型的には、眼鏡、多焦点又はモノビジョンコンタクトレンズ、モノビジョン又は多焦点性を生じさせる角膜手技、多焦点レンズを使用した水晶体インプラント、角膜インレー、アンレー、及び調節眼内レンズが含まれた。しかしながら、これらの手技はいずれも真の調節を回復するものではない。代わりに、これらの手技は、角膜又は水晶体のいずれかの光学系を操作することによって近見及び中距離視力を改善しようと試みるものである。

#### 【0028】

[00118] 真の生理学的調節が起こるためにには、眼が遠くから近くに、又は近くから遠くに焦点をえるとき、その焦点距離を物体が明瞭に見えるように修正しなければならない。概して、これは主に毛様体筋によって引き起こされると考えられており、毛様体筋は収縮して、水晶体に一層凸状の形状をとらせる。しかしながら、この調節過程ははるかに複雑である。調節はまた角膜異常の影響も受け、従って明瞭に見るには、水晶体が角膜異常に合わせて形をえてうねることで、調節性刺激に対して焦点応答を及ぼす前に、水晶体と角膜との間に光学系の平衡を作り出さなければならない。加えて、水晶体にかかる小帯の緊張及び弹性脈絡膜が、調節複合体全体の調節範囲及び生体力学的機能に寄与する。これらの複合体構成要素の機能不良によって生体力学的関係の機能不全が生じ、それが調節幅、水晶体変形、及び動的調節力から発生する中心屈折力に影響を及ぼし得る。

#### 【0029】

[00119] 例えは老眼処置としての強膜手術では、角膜切開を用いて近視が処置されており、これは放射状角膜切開術(RK)として知られている。毛様体筋を覆う強膜部分の放射状切開を利用した前毛様体強膜切開術(ACS)手技が開発された。この切開によって毛様体筋と水晶体との間の間隔が増加し、筋肉の「作動距離」の増加及び小帯の引き締めにより、老眼者において調節能力の回復が可能になると考えられた。ACSの長期結果は、この手技が調節の回復においてほとんど成功せず、強膜創傷の極めて急速な治癒に伴い効果が完全に消失したことを示唆している。ACSの後に、レーザーを使用して放射状強膜切除術を実施するレーザー老眼反転術(laser presbyopia reversal: L A P R)が続いた。しかしながら、LAPRの結果はまちまちであった。強膜インプラントは、毛様体筋及び強膜を引き上げ、水晶体を保持する小帯を緊張させて調節能力を回復しようとするものである。その有効性については依然として議論が分かれている。

## 【0030】

[00120] 調節喪失と老眼とは同義的に使用される。しかしながら、調節喪失が単に老化した（又は老眼の）眼の帰結としての1つの臨床症状に過ぎないことは強調しておかなければならぬ。加齢に伴い、水晶体及び周囲組織に数多くの変化が起こり、それらが調節喪失に寄与し得る。研究では、加齢に伴う水晶体质の剛化、調節時にその形状を変化させる能力（及び屈折力）の低下、及び調節能力の低下が示されている。加齢に伴う水晶体囊の軟化、水晶体の扁平化、及び水晶体の前方移動もまた調節能力の喪失に寄与し得るが、しかしながら、調節は複合的な機構である。多くの水晶体に基づくモデルは水晶体外構造からの効果を取り込むことができない。調節を完全に理解するためには、水晶体及び水晶体外の両方の構成要素を併せて考慮する必要がある。

## 【0031】

[00121] 加齢に伴い失われる調節の大きさは、水晶体外要因（主として小帯、脈絡膜、及び強膜）に関係するものであり、比較的最近になって調べられているに過ぎない。水晶体周囲の空間は加齢に伴い減少する。毛様体は調節中に収縮することが示されており、強膜岬から鋸状縁までの距離の低下がある。UBMを使用して、鋸状縁に隣接する後部小帯の付着域が特定されており、これらの小帯の収縮が調節に伴い見られる距離の低下の原因であると考えられている。小帯のこの複合的な作用は相反的であると疑われている。前部小帯が弛緩する間、水晶体にかかるその緊張が減少し、水晶体が形状を前方に変化させ、後部小帯が収縮し、後囊が後退する。この硝子体 - 小帯複合体は加齢に伴い剛化し、その弾性が失われる。また、現在では、強膜についても調節時における変形性が加齢に伴い鼻側範囲で低くなることが知られている。硝子体もまた、調節時の水晶体形状変化に重要な要因として示唆されており、老眼において役割を担い得る。新規モデルでは、水晶体外構造が寄与する可能性があるのは最大3ジオプターであることが示唆される。毛様体 - 水晶体複合体におけるこれらの構造及びその生体力学的相互作用の加齢性の変化が老眼に寄与し得る。

## 【0032】

[00122] 毛様体筋は、調節及び房水流体力学（流出 / 流入、pH調節、及びIOP）を含めた眼器官の多くの機能において決定的な役割を果たす。毛様体筋の光学的に重要な役割は、動的に水晶体を調整して様々な距離（近点、中間点、及び遠点）に焦点を合わせることである。調節の間、毛様体筋が収縮して水晶体の形状を変化させ、基本的には水晶体を前方内側に動かす。この形状変形は、前部小帯にかかる張力が緩み、且つ房水が後房に移動することにより引き起こされる。これによって水晶体が比較的非球面状の形状からより球状の形状に変化することが可能になり、ひいてはその屈折力が近見視力用に増加する。毛様体筋の収縮はまた、小柱網の広がり及び房水排出にも重要である。ぶどう膜流出経路若しくはシュレム管のいずれかによる房水排出の不適切な排出又は正常な流れの乱れの発生はIOPを増加させ、ある種の高眼圧症又は緑内障の発症の一因となり得る。調節時の毛様体筋収縮は眼圧（IOP）を低下させる。これは恐らくは、調節時に毛様体筋が内側前方に動くことによるシュレム管の拡張及び小柱網の開放によって引き起こされる房水流し抵抗の低下に起因する。

## 【0033】

[00123] 図1A-1～図1A-3は、一部の実施形態において、毛様体筋の伸展性が水晶体に力を及ぼすことを可能にする例示的な強膜レーザー粘弾性若返り法を示す。毛様体筋及びその構成要素には、眼内部に向かって逐次取り除くことにより現れるとおり、経線状又は縦走（1）、放射状又は斜走（2）、及び輪状又は括約筋（3）筋繊維層が含まれる。角膜及び強膜は取り除かれており、シュレム管（a）、集合細静脈（b）及び強膜岬（c）が残っている。経線状繊維（1）は鋭角をなす接合部（d）を呈することが多く、脈絡膜上星状体（epichoroidal stars）で終端となる（e）。放射状繊維は鈍角（f）で交わり、同様の接合部が更に大きい角度（g）で輪状毛様体筋に存在する。

## 【0034】

[00124] 構造の硬性は、非圧縮性の内容物が入った閉じ込められた構造の場合には、

その耐変形性を記述する。眼硬性とは、応力に対する眼球の抵抗性を指す。眼硬性の増加は加齢と相関付けられており、老眼と眼硬性とが共通の生体力学的要因を共有するという考えを支持している。調節に影響を与えることに加えて、眼硬性はまた、脈絡膜の後方への弾性反跳を弱めることにより、調節器が調節された状態の後に非調節状態に戻る妨げとなり得る。

#### 【0035】

[00125] 眼硬性は、眼拍動血流の低下と相関付けられている。眼全体の健康を支える血管は強膜を通る。眼硬性が増加すれば、静脈流出に対する強膜の抵抗性が増加し、脈絡膜血管を通じた流れが低下する可能性がある。

#### 【0036】

[00126] 眼硬性は、黄斑変性症の病因と相関付けられている。眼硬性が増加すれば、静脈流出に対する強膜の抵抗性が増加し、脈絡膜血管を通じた流れが低下する可能性がある。これはブルッフ膜を損ない、脈絡膜新生につながり得る。脈絡膜血管を通じた流れが低下すると灌流もまた低下し得るため、これが低酸素及び脈絡膜血管新生を生じさせることにつながる可能性がある。

#### 【0037】

[00127] 眼硬性は、ある種の形態の緑内障と相関付けられている。最近のモデルでは、眼硬性が眼圧上昇に対する強膜の応答に影響を与えることが示唆される。眼硬性が減少すると、加齢性の変化並びに前部眼球及び後部眼球の両方における眼硬性に起因する眼圧亢進に伴う視神経乳頭に伝わる機械的歪みが低下し得る。正常な調節では、毛様体筋が収縮すると、網膜及び脈絡膜は視神経乳頭の近くで前方に引っ張られる。毛様体筋は加齢してもその収縮力を保持するが、しかしながら強膜の硬性の増加が毛様体筋の運動性に影響を及ぼし得るため、毛様体筋収縮時に視神経乳頭にかかる張力が増加する可能性がある。

#### 【0038】

[00128] 図1A-4～1A-7は、一部の実施形態における、後部強膜若返り法及び視神経乳頭減圧を示す。

#### 【0039】

[00129] 強膜及び角膜を含めた眼の外部眼構造の眼硬性又は「剛性」は、眼の加齢に伴い起こるもので、調節複合体の水晶体外及び水晶体解剖学並びに小柱網、脈絡膜及び網膜など、内部の解剖学的構造の全ての生体力学的機能に影響を及ぼす。加えて、眼硬性は、房水の動力学及び眼拍動血流の効率の変化など、眼器官の生理学的機能に重大な影響を持つ。眼硬性の増加は、強膜及び視神経を通じた眼血流を含め、他の組織にも影響を及ぼす。眼硬性は多くの加齢性眼疾患の病因と相関付けられている。従って、眼硬性は視覚調節の低下に影響を与えるのみならず、より広範な臨床的意義も有し得る。

#### 【0040】

[00130] 眼生体力学は、眼における力の起源及び効果の学問である。眼組織は全てがコラーゲンを含み、これが眼組織に粘弾特性を付与している。粘弾性物質は、流体と弾性材料との両方の特性を含む。流体はその入れ物の形状をとる傾向があり、一方、弾性材料は応力下で変形し、その元の形に戻ることができる。粘弾性材料に応力が加わると、分子が応力を受け入れるように再配列することになり、これはクリープと呼ばれる。この再配列はまた材料に逆応力も生じ、これにより応力が取り除かれたときに材料がその元の形に戻ることが可能になる。従って、粘弾性は、組織が応力に応答することを可能にする重要な特性である。

#### 【0041】

[00131] 組織の治癒能力を超える慢性応力は、慢性炎症、及び最終的には、老化の病態生理学を技術的に記述する細胞死につながり得る。他の全ての結合組織と同様に、眼結合組織は年齢の影響を受ける。強膜は眼の6分の5を占め、緻密で不規則な結合組織を構成する。強膜は主にコラーゲン(50～75%)、エラスチン(2～5%)、及びプロテオグリカン類を含む。眼の結合組織は加齢に伴い剛化し、加齢に伴い起こる架橋結合が主因となってその弾性が失われる。架橋は、合成生体材料又は結合組織中のタンパク質にあ

るものなど、ポリマー鎖の間の結合である。架橋結合は、フリーラジカル、紫外線への曝露、及び老化によって引き起こされ得る。結合組織では、時間が経つにつれコラーゲン及びエラスチンが架橋して細線維及び微細線維が形成され続けるようになり得る。細線維及び微細線維の量が増加すると、強膜が剛化し、「強膜硬化 (sclerosclerosis)」、並びに付随した代謝生理的応力の増加が起こる。既述のとおり、応力が加わったときの強膜組織の伸展性喪失につながる強膜材料特性の変化の基礎には、エラスチン駆動反跳の喪失、及び／又はコラーゲンの微小構造変化と共に、コラーゲン架橋の年齢及び人種に関連する増加があり得る。この病態生理の進行に伴い、強膜が下部構造に圧迫及び負荷応力を及ぼし、生体力学的機能不全、具体的には調節に関係する不全を生じさせる。

#### 【0042】

[00132] 加齢性の眼硬性増加はまた、毛様体筋及び調節機構の生体力学にも影響を与える。例えば、毛様体筋の収縮力は加齢によても低下しないが、しかしながら毛様体筋は、若齢者のシステムと同じ屈折変化を生じさせるための収縮する能力又は水晶体に実質的な力をかける能力が低下し得ることが公知である。更なる説明は、眼硬性が小帯の張力を緩めて調節能力を低下させることにより毛様体筋の生体力学的寄与に影響を及ぼすというものであり得る。

#### 【0043】

[00133] 強膜内における加齢性の材料特性の変化は、強膜纖維の結合組織の可動性に影響を及ぼし、伸展性の喪失に直接つながる。これにより強膜におけるプロテオグリカン (PG) の正常な維持及び代謝回転の低下が引き起こされ、PGの喪失及び最終的には組織萎縮につながる。しかしながら、強膜結合組織の伸展性及び可動性が回復すれば、このPG喪失を逆転させることができる。

#### 【0044】

[00134] 上述のとおり、本開示のシステム及び方法は、細孔充填技法と三次元で細孔のマトリックスを作り出すこととの組み合わせを考慮に入れる。組織のマトリックス3Dスキャフォールドにおける特定の深さ、サイズ及び配列の細孔が組織マトリックス内に可塑性の挙動を生じさせる。これが強膜組織の生体力学的特性に影響を及ぼし、それが一層しなやかになることが可能になる。マトリックス3Dスキャフォールドには、アレイパターン又は格子で複数の細孔が作り出され得る。様々なマイクロポレーション特徴が支持され得る。それには、容積、深さ、密度などが含まれ得る。

#### 【0045】

[00135] 四面体又は中心六角形形状を作り出すことが有利である。マトリックス内に中心六角形を作り出すためには、マトリックス及びマトリックス内の細孔間の空間的組織に、特定の組成、深さ、及び他の「細孔」との関係を有する一連の「細孔」がなければならない。多角形の寸法全面にわたってマトリックス全体の完全な効果を得るには、組織の相当量の深さ（例えば、少なくとも85%）もまた必要である。組織内のマトリックスは多角形を含む。多角形の中心角は、マトリックス内に複数のスポットがあっても同じままである。ユニークな関係及び特性のマトリックス状又は格子状の細孔パターンを含む多角形のマトリックスを利用するため、これは本開示のシステム及び方法の必須の構成要素である。

#### 【0046】

[00136] 多角形の中心角は、その辺の1つによって多角形の中心で定められる角度である。多角形の辺数に関わらず、多角形の中心角は同じままである。

#### 【0047】

[00137] 強膜における現在のインプラント装置は、調節時に機械的效果を達成する。現在の装置又は方法で「細孔」の効果又は三次元組織に中心六角形又は多角形の細孔のマトリックスアレイを作り出す効果を利用するものはない。本開示のシステム及び方法は、生物組織に細孔マトリックスアレイを作り出して、組織それ自体の生体力学的特性の変化が眼の生物学的機能に対する機械的效果を作り出すことを可能にし得る。マトリックス状の「細孔」の基本的要件は、多角形である。

## 【0048】

[00138] 多角形は、定義上、任意の数の辺及び面積、周長を有することができ、3Dでの多角形の寸法は数学的に計測することができる。正多角形の場合、中心角は、多角形の中心で多角形の任意の2つの隣接する頂点によって作られる角度である。任意の2つの隣接する頂点から中心に線を引いたならば、それらが中心角を作ることになるであろう。この多角形は正多角形であるため、全ての中心角が等しい。どの辺を選ぶかは問題でない。全ての中心角を足せば360°（完全な円）になるはずであり、そのため中心角の大きさは360を辺数で除したものである。又は、式としては以下である：

$$\text{中心角} = 360 / n \text{ 度} \quad (\text{式中 } n \text{ は辺数である})。$$

## 【0049】

[00139] 従って中心角の大きさは辺数にのみ依存し、多角形のサイズには依存しない。

## 【0050】

[00140] 本明細書で使用されるとき、多角形が「正」多角形か又は「不規則」多角形かは限定されない。多角形は、幾何学上ほぼ全てを包含する形状のうちの1つである。単純な三角形から正方形、長方形、台形を経て十二角形及びそれを超えるに至るまで。

## 【0051】

[00141] 多角形の種類には、正多角形及び不規則多角形、凸多角形及び凹多角形、自己交差多角形及び直交多角形が含まれる。正多角形は、全ての辺及び内角が同じである。正多角形は常に凸状である。不規則多角形には、各辺が異なる長さを有してもよく、各角度が異なる大きさであってもよいものが含まれ、正多角形の反対である。凸状とは、全ての内角が180°未満であり、且つ全ての頂点が内部から離れて「外側を向いている」ことを意味するものと理解される。この反対が凹状である。正多角形は凸状である。凹状は、1つ以上の内角が180°より大きいことを意味するものと理解される。一部の頂点が多角形の内部に向かって「内側に」押し込まれている。多角形は、別の辺を越えて戻ることにより複数の小さい多角形を作り出す1つ以上の辺を有し得る。幾つかの別個の多角形と考えるのが一番良い。このように自己交差していない多角形は、単純多角形と呼ばれる。

## 【0052】

[00142] 全ての多角形（正多角形及び不規則多角形）の特性に、各頂点における多角形の内側の内角、及び多角形の外側におけるある辺と隣接する辺の延長線との間の角度が含まれる。多角形の対角線は、任意の2つの隣接しない頂点を結ぶ線である。正多角形については、様々な面積の計算方法がある。不規則多角形については、一般公式はない。周長は、多角形の周囲の距離又はその辺長の和である。

## 【0053】

[00143] 正多角形の特性には、多角形の中心から辺の中点までの線である辺心距離（内接半径）が含まれる。これはまた、内接半径・内接円の半径でもある。正多角形の半径（外接円半径）は、中心から任意の頂点までの線である。これはまた、多角形の外接円の半径でもある。内接円は、正多角形の中に収まる最も大きい円である。外接円は、正多角形の全ての頂点を通る円である。その半径が多角形の半径である。

## 【0054】

[00144] 本明細書における一部の実施形態は、マトリックスアレイ内に複数の多角形を示す。各々がCT（干渉断層撮影）に影響し得る。それらは「中心六角形」を可能にするのに十分な細孔を含む。正方形／菱形形状が明らかであり得る。式としては以下である：

## 【数1】

式中:  
 $\text{対角線} = \sqrt{s^2 + s^2}$   
 $s$ は任意の辺の長さである

これを簡約すると、以下となる：

## 【数2】

式中:  
 $\text{対角線} = s\sqrt{2}$   
 $s$ は任意の辺の長さである

## 【0055】

[00145] 本明細書に記載される「細孔」は、特定の形態、形状、組成及び深さを有し得る。マトリックスアレイ内に結合組織の生体力学的特性を変化させる細孔を作り出すことは、本開示のユニークな特徴である。

## 【0056】

[00146] 本明細書で使用される「細孔マトリックス」は、創傷治癒の制御に使用し得る。一部の実施形態において、これは、細孔を充填して瘢痕組織を阻害することを含み得る。

## 【0057】

[00147] 一部の実施形態において、細孔は結合組織を通じて少なくとも5%~95%の深さを有してもよく、意図される生体力学的特性の変化を作り出す助けとなり得る。細孔は特定の組成、マトリックスにおける配列を有してもよく、望ましくは多角形の数学的性質を有してもよい。三次元(3D)空間において、マトリックス又は格子状の細孔間の関係の意図される変化は、本開示のユニークな特徴である(図1F(a)~1F(c)を参照)。マトリックス又はアレイは、2D ブラベー格子、3D ブラベー格子又は非ブラベー格子を含み得る。

## 【0058】

[00148] 図1B~1Eを参照すると、例示的細孔マトリックスアレイが示される。本明細書における細孔のマトリックスアレイは基本的な構成要素であり、そこから全ての連続アレイを構築することができる。各点が同一の「雰囲気」を有し得る空間にCT上で細孔を配列する異なる方法は複数あり得る。即ち、各点が任意の他の点と同一の一組の点に囲まれ得るため、全ての点が互いに区別不能になり得る。「細孔マトリックスアレイ」は、「単位細孔」の辺間の角度と細孔及び「単位細孔」間の距離との間の関係によって識別され得る。「単位細孔」は、最初の「作り出された細孔」であり、三次元で一定の間隔で繰り返されるときに、組織の表面から深さにわたって見られるマトリックスアレイの格子を生じることになる。「格子定数」は、細孔の角にある2つの位置点間の長さである。様々な格子定数の各々は、文字a、b、及びcで指示される。正方晶格子にあるように、2つの辺が等しい場合、その2つの格子定数の長さはa及びcで指示され、bが省かれる。角度はギリシャ文字α、β、及びγによって指示され、特定のギリシャ文字の角度は、そのローマ字の等価文字の軸によって定められる。例えば、αはb軸とc軸との間に含まれる角度である。

## 【0059】

[00149] 六方格子構造は、90°に等しい2つの角度を有し、残りの角度(γ)が120°に等しいものであり得る。これが起こるために、120°の角度を囲む2つの辺が等しくなければならず(a=b)、一方で3つ目の辺(c)は他の辺に対して90°であり、任意の長さであってよい。

## 【0060】

[00150] 図 1 F ( a ) ~ 1 F ( c ) を参照すると、最密層上の h c p 単位格子の底面の例示的概略投影図が示される。マトリックスアレイは、目標結合組織、例えば強膜全体にわたる細孔の特有の繰り返し配列として定義される。構造とは細孔の内部配列を指し、マトリックスの外観又は表面を指すのではない。しかしながら、細孔のマトリックスの外観は内部配列に関係することが多いため、これは完全に独立しているわけではない。指定されるマトリックスにおける細孔の各々の間には、多角形の数学的特徴及び特性を満たすため特定の距離があつてもよい。作り出される細孔はまた、マトリックス内の残りの組織との関係も有し、ひいてはマトリックスの生体力学的特性を変化させ得る。

#### 【 0 0 6 1 】

[00151] マトリックス内の細孔の空間的関係は、幾何学的及び数学的意味を有し得る。

#### 【 0 0 6 2 】

[00152] 一部の実施形態において、本開示のレーザーマイクロポレーションシステム（例えば、以下の図 3 A、3 B、及び 4 A を参照）は、概して少なくともこれらのパラメータを含む：1) レーザー放射であって、以下を有するもの、フルエンス約  $1 \sim 3 \mu\text{J}/\text{cm}^2$  組織上；  $25.0 \mu\text{J}/\text{cm}^2$  組織上；処置可能性を広げるため  $2900 \text{ nm} \pm 200 \text{ nm}$ ；およそ中赤外域の水の吸收極大；レーザー繰り返し率及びパルス持続時間は、 $100 \sim 500 \text{ Hz}$  及び  $50 \sim 225 \mu\text{s}$  の範囲の予め定義された組み合わせを用いることにより調整可能であつてもよい。この範囲は最小範囲  $15.0 \mu\text{J}/\text{cm}^2$  組織上として見られ得る  $25.0 \mu\text{J}/\text{cm}^2$  組織上；処置可能性を広げるため；2) 約  $1 \text{ ns}$  ~ 約  $20 \mu\text{s}$  の持続期間を有する1つ以上のレーザーパルス又は一連のパルスを用いて照射される。一部の実施形態は最大  $50 \text{ W}$  バージョンを有する可能性があり得る；3) 熱損傷ゾーン（Thermal Damage Zone : TDZ）の範囲は一部の実施形態では  $20 \mu\text{m}$  未満、又は一部の実施形態では  $20 \sim 50 \mu\text{m}$  であり得る；4) パルス幅のパラメータ  $10 \mu\text{m} \sim 600 \mu\text{m}$  もまた含まれ得る（図 1 E - 1 を参照）。

#### 【 0 0 6 3 】

[00153] 1 パルス当たりのエネルギー  $1 \sim 3 \text{ mJ}$  は、例えば  $500 \text{ Hz}$  (Zeiss) から数キロヘルツ (Optimedica) に至るまでの高い繰り返し率のフェムトレーザー及びピコレーザーに関連し得る。フェムトレーザー及びピコレーザーの有益性は小さいスポットサイズ（例えば、 $20 \text{ }\mu\text{m}$  及び最大  $50 \text{ }\mu\text{m}$ ）であり、周囲組織に対する熱的問題が最小限であるのに対してエネルギー密度が高い。この全てが有効な強膜若返りにつながり得る。一部の実施形態において、レーザーは、約  $25 \mu\text{m} \sim$  最大約  $90 \mu\text{m}$  の最大で強膜貫通及び熱損傷に至る深さの実質的に丸い円錐形状の穴を強膜に作製し得る。穴の深さはパルスエネルギー及びパルス数によって制御することができる。穴径は動きアーチファクト及び / 又は焦点外れによって変わり得る。熱損傷はパルス数と相關付けられ得る。パルスエネルギーを増加させてもよく、これはパルス数の低下と、それに伴う熱損傷の更なる低下につながり得る。パルスエネルギーの増加はまた照射時間も短縮し得る。記載されるレーザーシステムの例示的設計は、照射時間を保ち、ひいては最適処置時間のため高速を維持しつつ低熱損傷ゾーンに最適化されたレーザープロファイル、及び熱損傷ゾーンとパルスとの間の相関を示すグラフを可能にし得る（図 1 E - 2 及び図 1 G - 1 ~ 1 G - 4 を参照）。

#### 【 0 0 6 4 】

[00154] マイクロポアリング (micro poring) 又はマイクロトンネリング (micro tunneling) 用のナノ秒レーザーは、一部の実施形態において以下の仕様を含み得る：波長、紫外 ~ 可視 ~ 短赤外  $350 \sim 355 \text{ nm}$ ；  $520 \sim 532 \text{ nm}$ ；  $1030 \sim 1064 \text{ nm}$  典型的； - パルス長  $0.1 \sim 500 \text{ ns}$ 、受動（又は能動 Q スイッチング；パルス繰り返し率  $10 \text{ Hz} \sim 100 \text{ kHz}$ ；ピークエネルギー  $0.01 \sim 10 \text{ mJ}$ ；ピークパワー最大値  $10 \text{ MW}$  超；フリービーム又はファイバー送出。

#### 【 0 0 6 5 】

[00155] 強膜若返り法はフェムト秒又はピコ秒レーザー及びE r : Y A G レーザーで実施することができる。他の好ましい実施形態は、2 . 9 4 E r : Y A G レーザー又はE r : Y A G 好ましいレーザーエネルギーの他のレーザー可能性又は高水吸収の異なる波長の他のレーザーに理想的なレーザーエネルギーパラメータを含み得る。

## 【0066】

[00156] 異なるスポットサイズ／形状／細孔に対するミリジュール及びエネルギー密度としては、以下を挙げることができる：

[00157] スポットサイズ5 0 ミクロン：a ) 0 . 5 m ジュール p p が2 5 ジュール / c m 2 に等しい；b ) 1 . 0 m ジュール p p が5 0 ジュール / c m 2 に等しい（E r : Y A G で可能）；3 ) 2 . 0 m ジュール p p が1 0 0 ジュール / c m 2 に等しい。

## 【0067】

[00158] スポットサイズ1 0 0 ミクロン（これらは全てE R : Y A G で可能）：a ) 2 . 0 m ジュール p p が2 5 ジュール / c m 2 に等しい；b ) 5 . 0 m ジュール p p が6 2 . 5 ジュール / c m 2 に等しい；c ) 9 . 0 m ジュール p p が1 1 2 . 5 ジュール / c m 2 に等しい。

## 【0068】

[00159] スポットサイズ2 0 0 ミクロン：a ) 2 . 0 m ジュール p p が6 . 8 ジュール / c m 2 に等しい；b ) 9 . 0 m ジュール p p が2 8 . 6 ジュール / c m 2 に等しい；c ) 2 0 . 0 m ジュール p p が6 3 . 7 ジュール / c m 2 に等しい。

## 【0069】

[00160] スポットサイズ3 0 0 ミクロン：a ) 9 . 0 m ジュール p p が1 2 . 8 ジュール / c m 2 に等しい - E R : Y A G で可能；b ) 2 0 . 0 m ジュール p p が2 8 ジュール / c m 2 に等しい - D P M - 2 5 / 3 0 / 4 0 / X で可能；c ) 3 0 . 0 m ジュール p p が4 2 . 8 ジュール / c m 2 に等しい d ) 4 0 . 0 m ジュール p p が5 7 ジュール / c m 2 に等しい e ) 5 0 . 0 m ジュール p p が7 1 ジュール / c m 2 に等しい。

## 【0070】

[00161] スポットサイズ4 0 0 ミクロン：a ) 2 0 m ジュール p p が1 6 ジュール / c m 2 に等しい - D P M - 2 5 / 3 0 / 4 0 / 5 0 / X ；b ) 3 0 m ジュール p p が2 4 ジュール / c m 2 に等しい；c ) 4 0 m ジュール p p が3 2 ジュール / c m 2 に等しい；d ) 5 0 m ジュール p p が4 0 ジュール / c m 2 に等しい。

## 【0071】

[00162] 円形又は正方形の細孔又はスポットも同様に可能であることが注記される。

## 【0072】

[00163] フェムト秒及びピコ秒レーザーに関して、幾つかの利用可能な波長としては、赤外線1 0 3 0 n m ；緑色5 1 2 n m 及び紫外線3 4 3 n m が挙げられる。ピークエネルギーは、5 ~ 5 0 マイクロジュールによるナノジュール（M H z 繰り返し率で）から最大でピコ秒域における数百マイクロジュールに至るまで様々であり得る。パルス長1 0 0 ~ 9 0 0 フェムト秒；ピークエネルギー - 数百マイクロジュール、パルス繰り返し率5 0 0 H z ~ 数メガヘルツを有するフェムト秒レーザー（Ziemer LOV Z ; Ziemer AG、スイス：5 M H z を超える繰り返し率でナノジュールピークエネルギー、ビーム品質／密度は極めて良好 - 小さいスポット - 5 0 ミクロン以下の焦点が可能）。

## 【0073】

[00164] 最良のフェムトレーザーではビーム品質が極めて正確であるため、一部の実施形態ではエルビウムレーザーを使用したマイクロ細孔として強膜のフェムトレーザーマイクロトンネリングを達成することができる。

## 【0074】

[00165] 本明細書で使用されるとき、核膜細孔は、そこを通って分子（細胞質で合成する核タンパク質など）及びR N A が通過するはずの、直径約1 0 n m の核膜における開口として定義することができる（図1 H を参照）。細孔は、巨大タンパク質アセンブリによって生成される。核膜の穿孔は、選ばれた材料が流れ込み及び流れ出ることを可能にし

得る。

【0075】

[00166] 生物組織における間隙率についての式は、 $X(X_a, t) = q T''(X'', t) = X^* + u''(X'', t)$  [式中、 $q T''$  は  $0 \sim a$  の連続微分可能な可逆写像であり、及び  $u''$  は  $c Y$  要素変位である] として定義し得る。 $a$  要素についての可逆変形勾配 ( $F''$ )、及びそのヤコビアン ( $J''$ ) は、 $J'' = \det F''$  [式中、 $J''$  は各連続体の自己相互浸透を妨げるため厳密に正でなければならない] として定義し得る。右コーナー・グリーンテンソル % 及びその逆数、固体要素についてのピオラ変形テンソル  $B$  は、

【数3】

$$V = F^{s^t} F^s, B = F^{s^{-1}} F^{s^{-t}}$$

[式中、添え字  $t$  は転置を示す] として定義し得る。

【0076】

[00167] 現在の理論的及び実験的エビデンスは、結合組織に細孔を作り出す又は維持することにより、3つの重要な課題が達成されることを示唆している。第一に、細孔は結合組織マトリックス中の細胞に栄養素を輸送する。第二に、細孔は細胞廃棄物を運び出す。第三に、組織液が強膜の壁又は外側眼被膜に力を及ぼし、力は細胞が検知するのに十分な大きさである。これは、結合組織における基本的なメカノトランスタクション機構であって、眼被膜がそれにかかる機械的負荷及び眼圧の上昇に対する応答を検知する方法であると考えられる。眼のメカノトランスタクションを理解することは、高眼圧症、緑内障及び近視をどのように処置するかの理解に必須である。

【0077】

[00168] 多孔質媒体の物理的特性（例えば、水伝導係数、熱伝導率、水分保持曲線）をその媒体の構造を記述するパラメータ（例えば、間隙率、細孔径分布、比表面積）から導き出すことは、軟部組織においてであろうと、又は骨組織の間隙率及びその透過性についてであろうと、科学者にとって継続的な難題である。多孔質媒体が自己相似スケーリング挙動を有するという仮定を確かめるため、様々な特徴のフラクタル次元が実験的に決定されている。

【0078】

システム手順及び作用機構

[00169] 現在の調節理論には、我々が読み取ることを可能にする屈折変化に主として水晶体が関与すると唱えるものもあるが、毛様小体器の全ての要素が関わることが分かれている。水晶体外過程が調節において果たす役割の解明は、本来硬性の組織に対する伸展性の回復によって生体力学的特性を改変する強膜治療が老眼者の調節能力に影響を与えるという理論を裏付ける。

【0079】

[00170] 最近の研究により、老眼が屈折異常又は単なる近点物体に焦点を合わせる能力の喪失ではない可能性もあることが分かっている。むしろ老眼は、全身に起こると全く同じように、眼器官又は眼の結合組織に生じる加齢に関連した帰結である。これは眼機能の生体力学的効率、具体的には調節に対して重大な、しかし可逆的な影響を生み出し、それが動的視覚焦点調節能力のみならず、眼生体輸送、及び眼代謝効率もまた改善する可能性がある。これらの研究は、加齢に伴い起こる基本的な自然の生物学的事象に基づいており、具体的には眼の主要な外側被膜又は強膜の下にある調節構造に対する眼硬性の効果について検討する。強膜は加齢に伴い漸進的な「強膜硬化」を被り、これはあらゆる結合組織で起こる正常且つ漸進的な不可逆変化に相当する。この硬化過程で強膜の圧迫が増加し、それにより下部の及び関連する眼構造及び眼内構造に驚くべき大きい負荷、応力、及び歪みがかかる。この眼硬性又は毛様体及び動的調節を制御する関連構造が受ける応力及び歪みは眼の生体力学に影響し、眼がその中核となる臓器機能を果たす能力を損なう。

**【0080】**

[00171] 一部の実施形態において、眼レーザー手術及び治療処置システムは、強膜組織におけるレーザー生成によるマイクロ細孔マトリックスを使用して強膜組織に伸展性を作り出すことにより、加齢に伴い次第に硬くなる強膜に生じる応力及び歪みを軽減するよう設計された眼レーザー治療を提供し得る。このシステムは、強膜における生体力学的特性の変化を促進し、眼のサブリミナルな(subliminal)結合組織、顔面組織、及び生体生理学的構造の圧迫を軽減し、及び調節能力を回復させ得る。このシステムは、具体的には、老化強膜組織の直下にある毛様体筋、調節複合体、及び重要な生理学的生体構造にわたる応力を軽減し、且つ生体力学的伸展性を増加させ得る。

**【0081】**

[00172] 一部の実施形態において、本開示のレーザー治療手技は、眼機能に関連して眼内のクリティカルな解剖学的構造を包含する個別的な生理学的ゾーンにある特定の処置範囲を標的とし得る。本明細書には3つ又は5つの生理学的ゾーンの例が記載されるが、処置には他の数の生理学的ゾーンもまた考慮し得る。

**【0082】**

[00173] 一部の実施形態において、処置パターンは、角膜のいかなる構成要素又は関連組織とも接触していない、解剖学的輪部(A L)の外縁から3つの異なる距離にある3つのクリティカルゾーンとして記載され得る。これらのゾーンは図2A-1～2A-2に示される。一部の実施形態において、処置パターンは、図2B-1～2B-3に示されるとおり、角膜のいかなる構成要素又は関連組織とも接触していない、解剖学的輪部(A L)の外縁から5つの異なる距離にある5つのクリティカルゾーンとして記載され得る。

**【0083】**

[00174] レーザー治療は、エルビウム：イットリウム-アルミニウム-ガーネット(Er: YAG)レーザーを使用して強膜にマイクロ細孔(microspore)を作り出してもよい。これらのマイクロ細孔は、脈絡膜の青みがかった色合いがちょうど見える点まで、好み深い深さ範囲、例えば強膜の5%～95%の複数の深さで作り出され得る。マイクロ細孔は、マトリックスアレイ、例えば、5 mm × 5 mm、7 mm × 7 mm、又は14 mm × 14 mmマトリックスアレイを含む複数のアレイ状に作り出され得る。これらのマイクロポレーションマトリックスが強膜細線維及び微細線維の結合を破壊して強膜組織に「脱架橋」効果を及ぼす。このマトリックスパターンの直接的な結果として、硬い強膜に正の剛性(残っている間質組織)及び負の剛性(除去された組織又はマイクロ細孔)の両方の範囲が作り出されることになり得る。これらの剛性に差のある範囲により、処置された強膜の粘弾性係数が、毛様体筋の収縮など、力又は応力を受けたときにクリティカルゾーンにわたって高い進展性となることが可能になる。加えて、強膜の処置領域は、可塑性の増加に起因して、毛様体筋の収縮時に硬い強膜組織において減弱効果を生じ得る。これにより無抵抗の力が水晶体の方へと内側且つ中心に向かうか、又は調節機構の内側上方移動が促進されるため、調節労力が亢進する。これは、水晶体赤道において正味の外向きの力を想定するモデルに優る利点である。例えば、強膜インプラント又はLAPRなどの外科的レーザー放射状アブレーションなど、強膜の拡張を目的とする技法は、いずれも毛様体筋のために場所を空けることを意図して「スペース」又は水晶体周囲腔を増加させて強膜を拡張することを目的とする。これらの技法は「水晶体クラウディング(lens crowding)」理論に基づき、強膜及び毛様体機構の上向き且つ内向きの移動よりむしろ外向きの移動を生じさせることを目指す。総じて、強膜組織にマイクロ細孔マトリックスを作り出すと「脱架橋効果」が引き起こされ、強膜の層の細線維及び微細線維が切断されるため、加えられた応力に対するより進展性の高い応答が可能になり得る。従って、本開示の本システムについての提案される作用機構は、毛様体複合体を覆って剛性に差のあるこれらの領域を作り出すことにより、解剖学的に重要性なクリティカルゾーンを覆う強膜組織の可塑性及び伸展性を増加させ、それにより調節器の生体力学的機能及び効率を改善することである。図2C-1～2C-4は、一部の実施形態における強膜細線維及び微細線維のレーザー強膜脱架橋を示す。

## 【0084】

[00175] 図2D-1～2D-4を参照すると、新規モデルを用いて、眼硬性に対するこの手技の効果が調べられている。他の全ての結合組織と同様に、眼結合組織は年齢の影響を受ける。強膜は眼の6分の5を占め、緻密で不規則な結合組織を構成する。強膜は主にコラーゲン(50～75%)、エラスチン(2～5%)、及びプロテオグリカン類を含む。眼の結合組織は加齢に伴い剛化し、加齢に伴い起こる架橋結合が主因となってその弾性が失われる。架橋結合は、眼における結合組織など、結合組織に「生体力学的剛性の増加」を生じさせる。架橋は、合成生体材料又は結合組織中のタンパク質にあるものなど、ポリマー鎖の間の結合である。架橋結合は、フリーラジカル、紫外線への曝露、及び老化によって引き起こされ得る。結合組織では、時間が経つにつれコラーゲン及びエラスチンが架橋して細線維及び微細線維が形成され続けるようになり得る。細線維及び微細線維の量が増加すると、強膜が剛化し、「強膜硬化」、並びに付随した代謝生理的応力の増加が起こる。この病態生理の進行に伴い、強膜が下部構造に圧迫及び負荷応力を及ぼし、生体力学的機能不全、具体的には調節に関係する不全を生じさせる。レーザー強膜マイクロボレーションは強膜細線維及び微細線維を破壊して結合を有効に「脱架橋」させ、それにより強膜の伸展性を増加させ、及び「生体力学的剛性を低下させる」。

## 【0085】

[00176] 一部の例示的操作において、6つの新鮮に摘出したブタ眼を架橋結合によって改変し(0.8mlの2%グルタルアルデヒドで10分間)、Pallikaris et al.の眼硬性係数モデルに基づき老化ヒト眼(例えば、60歳)の眼硬性を再現した。7つの新鮮に摘出したブタ眼は改変しないままとして、若齢ヒト眼(例えば、30歳)の眼硬性を再現した。各群の眼のうち3つが処置を受け、一方、残りの眼を対照として使用した。端的には、この研究には、圧力トランステューサー(最高5psi)、投薬量注入器制御器、データコンピュータリーダー、及び各ブタ眼を固定した組織保持フレームを使用して、各眼について眼圧(IOP)対注入容積曲線を作成した。次に眼硬性係数( $K = d \ln(P) / dV$  [mmHg /  $\mu$ l単位])を注入容積に対する $\ln(IOP)$ の傾き(30～50mmHgのIOPから)として計算した。若齢眼では、処置によって硬性が10.8%低下した。老化眼では、処置によって硬性が30.1%低下した。分散分析(例えば、ANOVA)及びチューキーの忠実有意差(チューキーHSD)検定を用いると、本研究から、本開示のシステムが老齢眼及び全体的に眼硬性を有意に低減した( $p = 0.0009$ ;  $p = 0.0004$ )ことが分かった。この眼硬性の低下は、老化組織の「脱架橋」によって引き起こされ得る。

## 【0086】

[00177] 一部の例示的手術において、26人の対象が処置を受け、21人が24ヵ月の術後ケアを完了した。5人の患者は出張が重なったため脱落した。術前(0ヵ月目)IOP及び術後IOP(空気式眼圧測定法によって決定した)のデータが保持された。これらの患者眼について、術前IOPと比較して直ちにIOPの5%の降下がある。処置後2年間にわたり、患者IOPは術前IOPよりも約15%低いままである。即時の且つ持続的なIOP減少は、処置後の房水流の改善を実証するものであり得る。ANOVA及びチューキーHSD検定を用いると、これらの差は術後3ヵ月目から統計的に有意となり、これは後続月の全てにわたって継続した(術後24ヵ月の時点で $p = 0.000063$ )。このIOP減少は、処置後の眼可動性の亢進及び眼硬性の低下を示すものであり得る。

## 【0087】

[00178] 処置による生体力学的改善は、調節器の生体力学的効率を増加させることができが分かり得る。一部の実施形態において、マトリックスの4つの傾斜した象限にわたってマイクロ細孔を作り出すことにより、処置は水晶体外の機能的力を回復させ、且つ最低でも1～3ジオプターの調節を回復させ得る。本開示のシステム及び方法を用いた処置は、術後に平均1.5ジオプターの調節を示し得る。これは本発明者らの患者の視力を大幅に改善した。本臨床試験の24ヵ月間術後フォローアップのデータは2015年に発表しており、有望な結果を示している。視力は標準的な糖尿病性網膜症早期治療研究(Early Trea

tment Diabetic Retinopathy Study : E T D R S ) のチャートを用いて測定し、統計的分析は A N O V A 及びチューキー H S D 検定を用いて行った。患者の裸眼単眼近見視力は術後 24 カ月で  $0.25 \pm 0.18 \log MAR$  ( 平均値  $\pm$  標準偏差 ) であり、それに対し術前は  $0.36 \pm 0.20 \log MAR$  ( 平均値  $\pm$  標準偏差 ) ( $p < 0.00005$  ) であった。

#### 【 0 0 8 8 】

[00179] これまで利用可能でなかった革新的な生体計測及びイメージング技術を利用することにより、老眼者の調節能力の喪失には原因となる水晶体要因並びに水晶体外要因及び生理学的要因が多々あることが解明された。水晶体、水晶体囊、脈絡膜、硝子体、強膜、毛様体筋、及び小帯の全てが調節において決定的な役割を果たし、加齢の影響を受ける。加齢に伴う眼硬性の増加によってこれらの眼構造に応力及び歪みが生じ、調節能力に影響が及び得る。

#### 【 0 0 8 9 】

[00180] 強膜治療は、加齢に伴い見られる調節喪失の臨床症状の真の病因に対処する少なくとも 1 つの手段を提供することにより、老眼者における生体力学的欠損の処置において重要な役割を有し得る。強膜のレーザーマイクロポレーションを利用して一層しなやかな生体力学的特性を回復する処置は、安全な手技であり、高齢者の調節能力を回復することができる。結果として、この処置は動的調節範囲並びに房水流出を改善し得る。改善された生体計測、イメージング、及び研究焦点の出現により、調節複合体がどのように働くか、及びそれが眼器官全体にどのような影響を及ぼすかに関する情報を得ることができる。

#### 【 0 0 9 0 】

[00181] 図 2 ( a ) を参照すると、解剖学的輪部 ( A L ) から測定されるとおりの例示的な 3 つのクリティカル有意ゾーンが示される。ゾーン 1 ) A L から  $0.5 \sim 1.1$  mm 、毛様体筋の起始点における強膜岬にわたる ; ゾーン 2 ) A L から  $1.1 \sim 4.9$  mm 、毛様体筋本体中央にわたる ; ゾーン 3 ) A L から  $4.9 \sim 5.5$  mm 、後部硝子体小帯の付着点における鋸状縁の直ちに前方の、毛様体の縦走筋線維の付着点にわたる。図 2 E ( b ) は、例示的な機械的効率の回復及び生体力学的可動性の改善を示す。

#### 【 0 0 9 1 】

[00182] 一部の実施形態において、レーザー強膜マイクロポレーション手技には、上記に記載されるレーザーを使用して、5 つのクリティカルな解剖学的ゾーン、解剖学的輪部 ( A L ) から、例えば、  $0 \sim 7.2$  mm におけるマトリックスの強膜における部分的厚さのマイクロアブレーションを実施することが関わり得る。一部の実施形態において、 5 つのゾーンとしては、以下を挙げることができる：ゾーン 0 ) A L から  $0.0 \sim 1.3$  mm ; A L から毛様体筋 / 強膜岬の上方境界までの距離 ; ゾーン 1 ) A L から  $1.3 \sim 2.8$  mm ; 強膜岬から輪状筋の下方境界までの距離 ; ゾーン 2 ) A L から  $2.8 \sim 4.6$  mm ; 輪状筋の下方境界から放射状筋の下方境界までの距離 ; ゾーン 3 ) A L から  $4.6 \sim 6.5$  mm ; 放射状筋の下方境界から後部硝子体小帯ゾーンの上方境界まで ; 及びゾーン 4 ) A L から  $6.5 \sim 7.2$  mm ; 後部硝子体小帯ゾーンの上方境界から鋸状縁の下方境界まで。

#### 【 0 0 9 2 】

[00183] 図 2 F は、本開示のシステム及び方法を用いた、4 つの傾斜した象限における例示的な微細切除マトリックスアレイを示す。

#### 【 0 0 9 3 】

[00184] 図 2 G は、処置後の回復した眼の伸展性、低下した強膜の抵抗力、増加した毛様体の合力、及び回復した動的調節の例示的グラフィック表示を示す。

#### 【 0 0 9 4 】

[00185] 図 2 H は、対照 ( 黒色 ) 及び処置済み ( 灰色 ) ブタ眼の眼硬性の例示的箱ひげ図を示す。箱の上限及び下限が 75 及び 25 パーセンタイルを表し、箱内のバーが中央値を表し、及びひげがデータ範囲の完全な大きさを表す。

**【 0 0 9 5 】**

[00186] 図 2 I は、患者眼の術前及び術後眼圧 ( I O P ) の例示的箱ひげ図を示す。星印は術前 I O P との有意差を示す。箱の上限及び下限が 7 5 及び 2 5 パーセンタイルを表し、箱内のバーが中央値を表し、ひげがデータ範囲の完全な大きさを表し、及び白色の丸が外れ値を表す。

**【 0 0 9 6 】**

[00187] 図 2 J は、a ) 単眼及び b ) 両眼患者眼についての 4 m の距離、中間距離 ( 6 0 c m ) 、及び近距離 ( 4 0 c m ) における裸眼視力及び遠見矯正後視力を示す例示的グラフを示す。エラーバーは平均値  $\pm$  S D を表す。

**【 0 0 9 7 】**

[00188] 本明細書に記載されるとおり、ヒト眼の調節は、眼が遠点焦点から近点焦点に移行するときの眼水晶体の変化又は変形を通じて起こり得る。この水晶体の変化は眼内毛様体筋 ( 毛様体 ) の収縮によって引き起こされ、毛様体筋は支持小帯線維を介して水晶体にかかる張力を緩和し、水晶体の厚さ及び表面曲率を増加させ得る。毛様体筋は形状が輪状であり、眼の中心及び前方に向かって収縮する 3 つのユニークな配向の毛様体線維群で構成され得る。これらの 3 つの毛様体線維群は、縦走、放射状及び輪状として知られる。異なる筋線維の収縮に起因する毛様体筋の変形は、小帯線維を介した眼水晶体の表面に対する張力の変化につながるか、又は他の形でそれを引き起こし、水晶体及び毛様体筋へのその複雑な付着パターンが、結果として得られる調節時の水晶体の変化を左右する。毛様体の筋収縮はまた、毛様体筋と、眼の白色の外側被膜として知られる眼強膜との間の接続位置にも生体力学的歪みを加える。加えて、調節時に引き起こされ得る生体力学的圧迫、歪み又は応力が、毛様体筋と、強膜と眼網膜との間にある内側結合組織層として知られる脈絡膜との間の接続位置に起こり得る。毛様体筋収縮はまた、小柱網、篩状板、網膜、視神経及び事実上眼のあらゆる構造に対する生体力学的力も引き起こし得る。

**【 0 0 9 8 】**

[00189] 一部の実施形態において、シミュレーションを用いて本明細書に様々な実施形態に関連して記載される技法及びモデルを適用すると、若齢成人ヒトの既知の調節範囲内に収まる出力及び結果につながり得る。

**【 0 0 9 9 】**

[00190] 3 D 数学モデルは、数学及び非線形ネオフック特性を取り込んで、生体力学的、生理学的、光学的及び臨床的重要性のある構造の挙動を再現することができる。加えて、3 D ( 有限要素モデル ) F E M モデルは、ヒト眼に関するイメージング、文献及びソフトウェアからのデータを取り込むことができる。

**【 0 1 0 0 】**

[00191] 中心屈折力 ( Central Optical Power : C O P ) の計測、評価及び予測手段に加え、シミュレーションの最中及びその後の調節構造の視覚化が含まれてもよい。これらを用いて年齢別の全眼構造、光学、機能及び生体力学をシミュレートし、見ることができる。更に、これらは毛様体筋、眼水晶体の水晶体外及び水晶体の動き及び眼水晶体上の機能の特性を独立にシミュレートすることができる。解剖学的構造及び線維の個々のシミュレーションから、本来であれば未知且つ未定義であったであろう生体力学的関係を明らかにすることができる。患者の眼の数値シミュレーションは、3 D F E M メッシュ生成を用いてこれらの操作を達成して作り出すことができる。

**【 0 1 0 1 】**

[00192] 精緻化するため、文献測定値の詳細なレビュー及び若齢成人眼の解剖学の医用画像に基づき、及びモデル化を通じて、安静時眼構造の代表的な 3 D 幾何学を計算的に定義付けることができる。A M P S ソフトウェア ( AMPS Technologies, Pittsburgh, PA ) などのソフトウェアに実装される特化した方法を用いて、モデル化段階の間に幾何学的メッシュ生成、材料特性及び境界条件定義、及び有限要素解析を実施することができる。毛様体筋及び小帯は、複雑な線維方向を表すように配向が指定された横行性等方性材料として表すことができる。加えて、線維軌道を作製するため、計算的な流体動的シミュレー

ションを実施することができ、次にはこれを幾何モデルにマッピングすることができる。

#### 【0102】

[00193] 最初に、水晶体のモデル化は、予め緊張した小帯線維によって未調節位置及び形状に引き伸ばされる前の、弛緩した構成の水晶体を含むことができる。小帯が、例えばその出発長さの 75% ~ 80%、より詳細にはその出発長さの約 77% に縮むと、未調節水晶体位置に至ることができる。次に毛様体筋の様々な線維の能動的収縮を行うことにより、調節運動をシミュレートすることができる。一部の実施形態において、これは、特殊な又は他の形で毛様体筋に特異的若しくはユニークな力学を表すように改変されている以前の骨格筋モデルを用いて達成することができる。正中線及び頂点における水晶体及び毛様体前方移動並びに変形した眼水晶体厚さを表すモデル結果は、それを調節に関する既存の医学文献測定値と比較することにより検証し、又は他の方法で確認することができる。毛様体筋の全体的な働きに対する様々な毛様体線維群の寄与を調べるため、各線維群について、他は受動的なまま又は他の形で変わらないままとしながら、各々を独立に活動させることによりシミュレーションを実施することができる。

#### 【0103】

[00194] 以下に記載される実施形態の様々な有益な態様は、予め緊張した小帯モデルを適用し且つ毛様体筋モデルを収縮させるシミュレーションに関連して記載される。

#### 【0104】

[00195] 予め緊張した小帯に関連して、モデル化には以下が含まれ得る：1) 水晶体上の付着点の測定される小帯付着点と毛様体 / 脈絡膜上の起始点との間に配向される 3D 材料シートを作り出す；2) シート平面における特定の線維方向（例えば、起始点から付着点に向く線維）；及び 3) 好ましい向きの張力発生を伴う横行性等方性構成材料。更に、特に 3) に関連して、a) 経時変化する張力パラメータ入力が材料に発生する応力を調節する；b) 経時変化する張力入力が、未調節構成の測定値に適合した所要の歪みを水晶体に生じるように調整され得る；c) 加齢の影響を生じる材料特性及び幾何学の年齢変化；及び d) その他を含め、利点が実現されている。

#### 【0105】

[00196] 収縮する毛様体筋モデルに関連して、モデル化には以下が含まれ得る：1) 毛様体の機械的応答の平滑筋及び骨格筋の側面を表すように改変された構成モデル；2) 筋細胞の生理学的配向及び力発生の作用線を表すための複数の、例えば 3 組の指定された線維方向；及び 3) 好ましい方向の能動的力の発生を伴う横行性等方性構成材料。更に、特に 3) に関連して、a) 活動パラメータ入力が材料に発生する能動的応力を調節する；b) 活動入力が文献測定値に適合した適切な調節応答を生じるように調整され得る；c) 水晶体の歪み / 応力への寄与を評価するため、個々の筋線維群の活動は独立して様々であり得る；d) 眼強膜の歪み / 応力への寄与を評価するため、個々の筋線維群の活動が独立して変化し得る；e) 脈絡叢の歪み / 応力への寄与を評価するため、個々の筋線維群の活動が独立して変化し得る；及び f) その他を含め、利点が実現されている。

#### 【0106】

[00197] 様々な実施形態において、シミュレーション結果は、メッシュの外部ノードに対する適用変位を実施するのとは対照的に、小帯及び毛様体材料に対する張力及び活動入力の改変に左右され得る。

#### 【0107】

[00198] その後、人工知能（AI）が組み込まれた 3D コンピュータモデルの形態の予測結果を提供するためのシステム、方法及び装置を用いて、患者の視力異常、眼疾患、又は加齢性機能不全の治療的眼科矯正、手術、又はリハビリテーションに関する予測的最良命令を見つけ出すことができ、開示される。予測的最良命令は、物理的構造入力、ニューラルネットワークシミュレーション、及びプロスペクティブな治療成績影響力から導き出すことができる。様々な利益をもたらすため、新規情報は、最適化した履歴的治療成績情報と併せて分析することができる。本明細書での概念は多数のシミュレーションの実施に用いることができ、知識ベースのプラットフォームを含むため、このシステムは、デー

タベースが拡大するにつれ、その命令応答を改善することが可能となり得る。

【0108】

[00199] 一部の実施形態において、企図される格納命令は、好ましくは、光アプレーションの光熱レーザーを駆動するための最適化されたカスタムの光アプレーションアルゴリズムであり得る。命令は、直接組み込みによるか、スタンドアロンでインポートするか、又は例えばBluetooth若しくは他の無線使用可能アプリケーション若しくは接続によって遠隔で、A Iプロセッサと共に提供されてもよい。これらの命令は、事前に、又は術中に実行することができる。

【0109】

[00200] 一部の実施形態において、企図される格納命令は、好ましくは、医療手技及び理解を改善するため植込み型眼内レンズの手術のシミュレーションに使用される最適化されたカスタムの眼水晶体シミュレーションアルゴリズムであり得る。

【0110】

[00201] 命令はまた、「スタンドアロン」システムとしてセットアップすることもでき、これにより命令には、眼の外科的操作、植え込み装置、又は他の治療的操作に対する眼の様々な条件及び応答を試験してデザイン及び結果の応答を最適化するための独立した研究デザイン入力及び出力が提供され得る。

【0111】

[00202] 加えて、これらの命令はまた、画像処理解釈アルゴリズム、眼科イメージングデータプラットフォームの拡張及びイメージング装置に対するコンパニオン診断のうちの1つ以上も含むことができる。

【0112】

[00203] 本明細書に記載されるとおりの、眼科治療、手術、又は薬理学的介入を改善する方法は、ヒト眼についてのトポロジー、トポグラフィー、構造、生理学、形態学、生体力学、材料特性、及び光学に関するデータを、応用物理学及び人工知能ネットワークを用いる数理シミュレーションを通じた解析と共に入手することを含み得る。

【0113】

[00204] 一部の実施形態において、シミュレーションを用いた適用は、患者の全眼の物理的測定値及び応用物理学が入手されることを含め、眼科手術手技の自動設計のための装置、システム及び方法によって実行される技法を含み得る。これらの測定値は当該技術分野において公知の技法を用いて入手することができる。測定された情報を補間及び外挿して、解析用のヒト眼の有限要素モデル（F E M）のノードをフィットすることができ、次にこれを解析して眼の応力の初期状態を予測し、角膜、水晶体及び他の構造の術前条件を得ることができる。「初期」手術計画を構成する切開データを有限要素解析モデルに組み込むことができる。次に新規解析を実施して、結果として生じる眼の変形、生体力学的効果、応力、歪み、曲率並びに眼の、より具体的には毛様体筋、水晶体及び調節構造の力学的動きをシミュレートすることができる。これらはその元の値及び視力目標と比較することができる。必要であれば、手術計画は改変してもよく、得られた新規アブレーションデータをF E Mに入力することができ、解析が繰り返される。この手順は、視力目標が達成されるまで所望又は必要に応じて繰り返すことができる。

【0114】

[00205] 一部の実施形態では、人工知能（A I）ソフトウェアが学習機械、例えば人工ニューラルネットワークを用いて機械学習を遂行することができ、これにより本システムはデータから学習することができ、従って進行中のデータベース拡大に基づく学習構成要素を有する。これは、データベースが作成及び更新されるに従い信頼性を改善するように動作可能であってもよく、これは今まで3 D予測モデル化システム、方法及び装置の先行技術において知られていなかったものである。

【0115】

[00206] シミュレーションは、眼科手術結果をシミュレートし、処置の後戻り速度を決定し、且つ更なる手術又は治療強化のための予測アルゴリズムを実行する予測能力のあ

る、患者の眼の加齢変化シミュレーションを含むことができ、これは今まで3D予測モデル化システム、方法及び装置の先行技術において知られていなかったものである。

【0116】

[00207] 一部の実施形態において、本開示のシステムは、眼の生体力学的及び光学的機能のシミュレーション、並びに臨床適用目的での加齢シミュレーションのため、眼の全ての構造に関する情報をコンピュータプログラムに統合することを含み得る仮想眼シミュレーションアナライザーを含んでもよい。

【0117】

[00208] 仮想眼シミュレーションアナライザーシステム、装置及び方法は、ユーザーがスタンドアロンの又は統合されたディスプレイシステムとして見ることのできる出力ディスプレイを他の機器と共に含み得る。

【0118】

[00209] シミュレータの入力として使用される情報には、生体計測のイメージング情報（UBM、OCTなど）が含まれ得る。動的イメージングは、UBM、OCTなどを使用して実施することができる。解剖学的情報には、幾何学、組織学などが含まれ得る。生理学的機能情報には、動的調節、房水流路、眼圧、拍動眼血流、網膜性能又は障害などが含まれ得る。眼の組織の材料特性、関連性のある生体力学に関する物理学的及び生体力学的情報もまた用いられ得る。

【0119】

[00210] シミュレータは、価値がある又はその他臨床的に重要であり得る生体力学、生理学、光学などの構造挙動を再現するため、数学及び非線形ネオフック特性を組み込み得る。シミュレータは、当該技術分野において公知の方法を用いて、自身の個別の1つ又は複数の眼の解析に基づく患者のユニークなデータと共に3D FEMに取り込まれるデータを入力することができる。更に、シミュレータは、当該技術分野において公知の方法を用いてデータを入力し、3D FEMメッシュ生成を用いて患者の眼の数値シミュレーションを作り出す - 本質的にカスタムの動的リアルタイム「仮想眼（Virtual Eye）」を作り出すことができ、これは今まで3D予測モデル化システム、方法及び装置の先行技術において知られていなかった。

【0120】

[00211] 一部の実施形態において、AIは、予測シミュレーションによって学習する能力を有してもよく、例えば「ABACUS」プログラムの人工ニューラルネットワークなどの学習機械を通じて眼の手術又は治療操作についてのシミュレーション予測を改善するように動作可能であり得る。かかるプログラムはまた、通信できるように結合したプロセッサ又は処理システムに命令を直接提供して、アルゴリズム、数列、式生成、データプロファイリング、手術選択などを作り出し、適用する能力も有し得る。これはまた、ワークステーション、画像処理システム、ロボット制御器又は他の実装装置に命令を直接提供する能力も有し得る。更に、これはまた、ロボット制御器、画像システム又は他のワークステーションにBluetooth又は他のリモート接続を通じて命令を間接的に提供する能力を有し得る。

【0121】

[00212] 本明細書におけるモデルには、1) 眼の調節機能の以前の評価及びシミュレーションの使用（例としては、老眼適用 - IOL設計及び使用、水晶体外治療法及びその使用が挙げられる）；2) 緑内障適用向けなど、眼の房水流路の以前の評価及びシミュレーションの使用；3) IOLの有効性、治療処置及び様々な生体力学的意味のバーチャルシミュレーション及びリアルタイムシミュレーション；4) 臨床的重要性を有するその眼の個々の生体力学的及び生理学的機能に対するカスタマイズした老化効果を再現するAI及びCIを使用したバーチャルシミュレーション；5) 手術計画；6) IOLなどについての、設計モデル（FEMなど）のインポート及びシミュレーション；7) バーチャル臨床試験及び解析；8) リアルタイム術中外科的解析、計画及び実行；9) それが光学的及び生体力学的機能不全、白内障形成などに關係するときの、眼の水晶体の性能；及び10

) その他を含め、臨床、研究及び手術用途への様々な適用があり得る。

#### 【0122】

[00213] シミュレータの更なる構成要素として、以下を挙げることができる：1) 眼スキャニング；2) 以下のような光学的入力、a) 角膜光学、波面、エラストグラフィー、ヒステリシス、視力、トポグラフィー、結合組織マクロ及びマイクロ構造及びb) 水晶体光学、例えば、波面、視力、トポグラフィー、水晶体混濁、光散乱、調節及び非調節時の中心屈折力（COP）、エラストグラフィー、粘弾特性など；3) 強膜の生体力学、粘弾性、材料特性、応力、歪みマッピング、結合組織マクロ／マイクロ構造；4) 小柱網材料、粘弾性、結合組織マクロ及びマイクロ構造；5) 篩状板材料特性、応力、歪み、粘弾性、結合組織マクロ及び微細構造；6) 以下を含めた生理学的入力、a) 房水流出及び流入、b) 眼内圧（IOP）、c) 眼拍動血流、d) 網膜活動など；7) 表面分光法；8) 角膜、強膜、水晶体などのコラーゲン原線維特徴；及び9) その他。

#### 【0123】

[00214] 調節の実施形態におけるシミュレータの利益としては、以下を挙げができる：1) リアルタイムで眼の調節を計測、解析及びシミュレートすること；2) リアルタイムで調節生体力学を実証すること；3) 調節生体力学を評価すること；4) 調節構造の視覚化；5) 中心屈折力を計測、評価及び予測すること；6) 全眼構造、機能及び生体力学の加齢変化をシミュレートすること；及び7) その他。

#### 【0124】

[00215] 主要な構造上の構成要素入力は、強膜、角膜、水晶体、小柱網、篩状板、網膜などに基づき得る。強膜について、入力としては、以下を挙げができる：強膜硬性、粘弾性、強膜厚さ、強膜深さ、3D表面トポロジー、上面スペクトル次元、3D分光学など。角膜について、入力としては、以下を挙げができる：角膜波面、粘弾性、トポグラフィー、角膜切開、角膜厚さ、3Dトポロジー、K値、角膜剛性、3D分光学など。水晶体について、入力としては、以下を挙げができる：水晶体波面、中心屈折力、調節幅、光散乱、混濁など。小柱網について、入力としては、以下を挙げができる：弹性、流出、流入など。篩状板について、入力としては、以下を挙げができる：間隙率、機械的依存、灌流、多孔質弹性、孔底深さ（cup floor depth）など。

#### 【0125】

[00216] 角膜についての様々な主要な光学的プロファイル、特性、情報及び視力情報出力の一部としては、以下を挙げができる：総合的異常、視覚ストレールレシオ、焦点深度、MRE、視力、水晶体散乱など。水晶体についての様々な主要な光学的プロファイル、特性、情報及び視力情報出力の一部としては、以下を挙げができる：総合的異常、VSOF、焦点深度など。

#### 【0126】

[00217] 球面上で3Dマイクロボレーションモデルを作り出す例示的実施形態、及び全眼パターン用のPantecプロトコル修正フィボナッチMatLab細孔計算の例示的実施形態が本明細書に記載される。

#### 【0127】

[00218] 図2K-1を参照して、ここでプロトコル実行の例を記載する：プロトコル1.1:225 $\mu\text{m}$ （総数169孔@3% = 42.25孔／象限）。プロトコル1.1に用いるMatlabコードの例としては、以下を挙げができる：>> fibonacci\_spiral\_connected('r', 0.225, 3, 6.62, 9.78)。Matlabコードパラメータ内訳には以下が含まれ得る：パラメータ1、「r」=細孔形状：矩形細孔形状は「r」又は円形は「c」を入力する。「please」には「r」を使用し、及び「DPM25」には「c」を使用する\*；パラメータ2、225 $\mu\text{m}$ （0.225）=r\_shape：矩形細孔形状の長さ又は円形細孔形状の半径[m m]単位；パラメータ3、3% = D：細孔密度[パーセント]単位；パラメータ4、6.62mm（細孔計算から除かれたゾーンの半径）。これは角膜／輪部範囲（6.62mm）に計算された細孔がないときに当たはまる=r\_b：円の始まりについての半径[m m]単位；パラメータ5、9.78mm（細孔計算のゾーンの終わりまでの半径）。6.6

2 mm 半径が細孔計算プロセスから差し引かれることになり、従って 6 . 62 mm ~ 9 . 78 mm 半径を、細孔が含まれる唯一の計算範囲とすることが可能になる = r\_e : 円の終わりについての半径 [ mm ] 単位。Matlabにコード (( 'r' , 0.225 , 3 , 6.62 , 9.78 )) が入力されると、Matlabはその細孔プロトコル用に特別に生成された図を出力することになる。例示的表題の合計細孔数はこのように得られたものである。

#### 【 0 1 2 8 】

[00219] 治療操作プロトコル：以下は治療操作の例示的プロトコルであり、1 プロトコルにつき 2 つの操作 があつてもよい：a ) 象限範囲全体の第 1 の操作； b ) 「パッチ」範囲 5 × 5 mm 菱形の第 2 の操作、 i ) 菱形はその対角線長さが = 5 × ( 2 ) = 7 . 07 mm であり、 i i ) 5 × 5 マトリックスは本発明者らが更新した球上に置くためフィボナッчиの螺旋がモデルに適合し得る。

#### 【 0 1 2 9 】

[00220] 球比較：「パッチ」は一部の実施形態において 5 × 5 である。光ファイバープローブでの E r : Y a g レーザー； 600 μm スポットサイズ； 4 つの傾斜した象限における 9 カ所の微細切除； 10 分 / 眼の処置時間；毛様体複合体にわたるクリティカルゾーン（例えば 3 又は 5 ゾーン）のマイクロ細孔；強膜にしなやかなマトリックスゾーンを作り出す。

#### 【 0 1 3 0 】

[00221] 手技の目的としては、以下を挙げることができる：1 ) 毛様体筋複合体のクリティカルな解剖学的構造を覆う強膜の伸展性を改善する； 2 ) 天然の調節機構の機械的効率を回復する； 3 ) 生体力学的可動性を改善して調節力を実現するなど。

#### 【 0 1 3 1 】

[00222] 一部の例示的操作において、Matlab又は他のプログラムを通じて二次元で例示的フィボナッチ処置パターンを生成した。5 × 5 mm など、正しいサイズのパッチを有するとき、それはクリティカルゾーン（例えば、ゾーン 1 ~ 3 、又は 1 ~ 5 ）に適合しないこともある実際の処置をなし得る。3 D モデルから 2 D モデルへの実際の推定を得る方法がある。図 2 K - 1 に示されるとおり、例示的パラメータとしては、以下を挙げることができます：

[00223] ベースライン： 600 μm ( 総数 92 孔 @ 16 % = 23 孔 / 象限 ) 。

[00224] スポットサイズ： 600 μm ；深さ： 80 % ；密度： 16 % ；除去容積： 1 . 16 mm<sup>3</sup> ；細孔総数全体： 92 ；細孔総数 / 象限： 23 。

[00225] プロトコル 1 . 1 : 225 μm ( 総数 169 孔 @ 3 % = 42 . 25 細孔 / 5 . 5 mm パッチ：有効 ) 細孔総数 / 5 . 5 mm パッチ。

#### 【 0 1 3 2 】

[00226] 図 2 K - 1 - A ~ 2 K - 1 - C は、3 つのクリティカルゾーンについて菱形パターンを生み出す例示的プロトコルパラメータを示す。

#### 【 0 1 3 3 】

[00227] 一部の実施形態において、これは、各プロトコルにおいて密度の変化及びスポットサイズの変化に応じて 3 D モデル上の 5 × 5 パッチに幾つの細孔があるかを知るのに重要であり得る。これが分かれば、パッチ操作を実施することができる。

#### 【 0 1 3 4 】

[00228] 図 2 K - 2 ~ 図 2 K - 1 7 は、複数の密度及び複数のスポットサイズを有する複数のマイクロ細孔のマイクロポレーションパターンの例示的実施形態を、その使用した様々な例示的プロトコルと共に示す。これらのプロトコルには、以下が含まれる：

[00229] プロトコル 1 . 1 : 225 μm ( 総数 96 孔 @ 3 % = 24 孔 / 象限：有効 )

[00230] スポットサイズ： 225 μm ；深さ： 80 % ；密度： 3 % ；除去容積： 0 . 91 mm<sup>3</sup> ；細孔総数全体： 96 ；細孔総数 / 象限： 24

[00231] プロトコル 1 . 2 : 225 μm ( 総数 161 孔 @ 5 % = 40 . 25 孔 / 象限：有効 )

[00232] スポットサイズ： 225 μm ；深さ： 80 % ；密度： 5 % ；除去容積： 1 .

5.2 mm<sup>3</sup> ; 細孔総数全体 : 161 ; 細孔総数 / 象限 : 40.25

[00233] プロトコル 1.3 : 225 μm (総数 257 孔 @ 8% = 64.25 孔 / 象限 : 有効)

[00234] スポットサイズ : 225 μm ; 深さ : 80% ; 密度 : 8% ; 除去容積 : 2.43 mm<sup>3</sup> ; 全体の細孔総数 : 257 ; 細孔総数 / 象限 : 64.25

[00235] プロトコル 1.4 : 225 μm (総数 565 孔 @ 10% = 141.25 孔 / 象限 : 有効)

[00236] スポットサイズ : 225 μm ; 深さ : 80% ; 密度 : 10% ; 除去容積 : 3.04 mm<sup>3</sup> ; 全体の細孔総数 : 565 ; 細孔総数 / 象限 : 141.25

[00237] プロトコル 2.1 : 250 μm (総数 100 孔 @ 3% = 25 孔 / 象限 : 有効)

[00238] スポットサイズ : 250 μm ; 深さ : 80% ; 密度 : 3% ; 除去容積 : 0.91 mm<sup>3</sup> ; 全体の細孔総数 : 100 ; 細孔総数 / 象限 : 25

[00239] プロトコル 2.2 : 250 μm (総数 166 孔 @ 5% = 41.5 孔 / 象限 : 有効)

[00240] スポットサイズ : 250 μm ; 深さ : 80% ; 密度 : 5% ; 除去容積 : 1.52 mm<sup>3</sup> ; 全体の細孔総数 : 166 ; 細孔総数 / 象限 : 41.5

[00241] プロトコル 2.3 : 250 μm (総数 265 孔 @ 8% = 66.25 孔 / 象限 : 有効)

[00242] スポットサイズ : 250 μm ; 深さ : 80% ; 密度 : 8% ; 除去容積 : 2.43 mm<sup>3</sup> ; 全体の細孔総数 : 265 ; 細孔総数 / 象限 : 66.25

[00243] プロトコル 2.4 : 250 μm (総数 332 孔 @ 10% = 83 孔 / 象限 : 有効)

[00244] スポットサイズ : 250 μm ; 深さ : 80% ; 密度 : 10% ; 除去容積 : 3.04 mm<sup>3</sup> ; 全体の細孔総数 : 332 ; 細孔総数 / 象限 : 83

[00245] プロトコル 3.1 : 325 μm (総数 59 孔 @ 3% = 14.75 孔 / 象限 : 有効)

[00246] スポットサイズ : 325 μm ; 深さ : 80% ; 密度 : 3% ; 除去容積 : 0.91 mm<sup>3</sup> ; 全体の細孔総数 : 59 ; 細孔総数 / 象限 : 14.75

[00247] プロトコル 3.2 : 325 μm (総数 98 孔 @ 5% = 24.5 孔 / 象限 : 有効)

[00248] スポットサイズ : 325 μm ; 深さ : 80% ; 密度 : 5% ; 除去容積 : 1.52 mm<sup>3</sup> ; 全体の細孔総数 : 98 ; 細孔総数 / 象限 : 24.5

[00249] プロトコル 3.3 : 325 μm (総数 157 孔 @ 8% = 39.25 孔 / 象限 : 有効)

[00250] スポットサイズ : 325 μm ; 深さ : 80% ; 密度 : 8% ; 除去容積 : 2.43 mm<sup>3</sup> ; 全体の細孔総数 : 157 ; 細孔総数 / 象限 : 39.25

[00251] プロトコル 3.4 : 325 μm (総数 196 孔 @ 10% = 49 孔 / 象限 : 有効)

[00252] スポットサイズ : 325 μm ; 深さ : 80% ; 密度 : 10% ; 除去容積 : 3.04 mm<sup>3</sup> ; 全体の細孔総数 : 196 ; 細孔総数 / 象限 : 49

[00253] プロトコル 4.1 : 425 μm (総数 34 孔 @ 3% = 8.5 孔 / 象限 : 有効)

[00254] スポットサイズ : 425 μm ; 深さ : 80% ; 密度 : 3% ; 除去容積 : 0.91 mm<sup>3</sup> ; 全体の細孔総数 : 34 ; 細孔総数 / 象限 : 8.5

[00255] プロトコル 4.2 : 425 μm (総数 57 孔 @ 5% = 14.25 孔 / 象限 : 有効)

[00256] スポットサイズ : 425 μm ; 深さ : 80% ; 密度 : 5% ; 除去容積 : 1.52 mm<sup>3</sup> ; 全体の細孔総数 : 57 ; 細孔総数 / 象限 : 14.25

[00257] プロトコル 4.3 : 425 μm (総数 92 孔 @ 8% = 23 孔 / 象限 : 有効)

[00258] スポットサイズ : 4 2 5  $\mu\text{m}$  ; 深さ : 8 0 % ; 密度 : 8 % ; 除去容積 : 2 . 4 3  $\text{mm}^3$  ; 全体の細孔総数 : 9 2 ; 細孔総数 / 象限 : 2 3

[00259] プロトコル 4 . 4 : 4 2 5  $\mu\text{m}$  ( 総数 1 1 5 孔 @ 1 0 % = 2 8 . 7 5 孔 / 象限 : 有効 )

[00260] スポットサイズ : 4 2 5  $\mu\text{m}$  ; 深さ : 8 0 % ; 密度 : 1 0 % ; 除去容積 : 3 . 0 4  $\text{mm}^3$  ; 全体の細孔総数 : 1 1 5 ; 細孔総数 / 象限 : 2 8 . 7 5

#### 【 0 1 3 5 】

[00261] 以下はプロトコルの例示的コード参照である :

```
[00262] fibonacci_spiral_connected ('r', 0.225, 3, 6.62, 9.78) >> 1.1
[00263] fibonacci_spiral_connected ('r', 0.225, 5, 6.62, 9.78) >> 1.2
[00264] fibonacci_spiral_connected ('r', 0.225, 8, 6.62, 9.78) >> 1.3
[00265] fibonacci_spiral_connected ('r', 0.225, 10, 6.62, 9.78) >> 1.4
[00266] fibonacci_spiral_connected ('c', 0.125, 3, 6.62, 9.78) >> 2.1
[00267] fibonacci_spiral_connected ('c', 0.125, 5, 6.62, 9.78) >> 2.2
[00268] fibonacci_spiral_connected ('c', 0.125, 8, 6.62, 9.78) >> 2.3
[00269] fibonacci_spiral_connected ('c', 0.125, 10, 6.62, 9.78) >> 2.4
[00270] fibonacci_spiral_connected ('c', 0.1625, 3, 6.62, 9.78) >> 3.1
[00271] fibonacci_spiral_connected ('c', 0.1625, 5, 6.62, 9.78) >> 3.2
[00272] fibonacci_spiral_connected ('c', 0.1625, 8, 6.62, 9.78) >> 3.3
[00273] fibonacci_spiral_connected ('c', 0.1625, 10, 6.62, 9.78) >> 3.4
[00274] fibonacci_spiral_connected ('c', 0.2125, 3, 6.62, 9.78) >> 4.1
[00275] fibonacci_spiral_connected ('c', 0.2125, 5, 6.62, 9.78) >> 4.2
[00276] fibonacci_spiral_connected ('c', 0.2125, 8, 6.62, 9.78) >> 4.3
[00277] fibonacci_spiral_connected ('c', 0.2125, 10, 6.62, 9.78) >> 4.4
```

#### 【 0 1 3 6 】

[00278] 指摘したとおり、入力には以下が含まれ得る：細孔直径 ( $\mu\text{m}$ ) ; 細孔深さ ( $\mu\text{m}$ ) ; 細孔数 ; 密度細孔 ; 細孔のゾーンの角度 ; 表面からのレーザービームの位置及びその他、所望又は必要に応じたもの。

#### 【 0 1 3 7 】

[00279] 様々な入力は、適切且つ正確なモデル化に用いられ得る。入力には例えば、 $\mu\text{m}$  単位の細孔径が含まれてもよく、これは細孔径が実に、単にスポット数の比率及びパターンのみならず、パラメータを変化させるためである。密度もまた含まれてもよく、並びに表面積の式、屈折力計算 (Power Calculation) に従い細孔径に関係するとおりの細孔の数、各スポット又はスポットの列が置かれることになる眼球の各ゾーンにおける角度及び長弧が必要であり、各ゾーンについてレーザースポットがあることになる角度が眼パラメータ入力などを用いている。

#### 【 0 1 3 8 】

[00280] 一部の実施形態において、深さは固定であり、5 0 % の深さ = 4 5 4  $\mu\text{m}$  又は 8 0 % の深さ = 7 0 0  $\mu\text{m}$  など、少なくとも 2 つの試験がシミュレートされ得る。

#### 【 0 1 3 9 】

[00281] 図 2 K - 1 8 及び図 2 K - 1 9 は、本開示のある実施形態に係る、他の例示的マイクロボレーションパターンを示す。

#### 【 0 1 4 0 】

[00282] 図 2 K - 2 0 は、本開示の一部の実施形態に係る、4 1 個のマイクロ細孔を有するパターンのマイクロボレーションの例示的実施形態の例示的グラフィック画像である。

#### 【 0 1 4 1 】

[00283] 一部の実施形態において、各処置パターンのプロトコル要件には、以下が含まれ得る：スポットサイズ；深さ；全ての象限における全眼球細孔数；細孔数 / 象限；細孔数 / 5 . 5  $\text{mm}^2$  パッチ；除去容積；密度（スポットが幾つあるか）。治療操作の実施に

は、以下が含まれ得る：全象限対パッチ（表面積）、ここでは形状変化眼の具体的な角膜直径が重要となり得る。

#### 【0142】

[00284] 人工知能、シミュレーションの適用及び実地適用の例示的実施形態としては、以下を挙げることができる：1) 様々なモデル化を実現するための眼の研究開発への使用；2) バーチャル臨床試験；3) 診断コンパニオン又はロボット制御器としてのレーザー統合；4) 「スマートサーボエリ」計画に向けた眼に対するバーチャル手術の実施；5) イメージング装置への統合が画像解釈を改善する；6) 手術／治療の「リアルタイム」修正のための（例えばIOL手術のための）外科用顕微鏡への統合；及び7) その他。

#### 【0143】

[00285] 例示的なシミュレーションの機能としては、以下を挙げができる：1) 総合的な視覚機能及び調節に関して最良の中心屈折力を最適化するための理想的生体力学のシミュレーション；2) 総合的な視覚機能及び角膜の最良の屈折力を最適化するための理想的生体力学のシミュレーション；3) 小柱網からの房水の流出低下を最適化するための理想的生体力学のシミュレーション；4) 篩状板及び傍乳頭強膜の網膜圧迫解除を最適化するための理想的生体力学のシミュレーション；5) 強膜若返りを最適化するためのシミュレーション；5) 眼内レンズ手術の手術結果を最適化するためのシミュレーション；6) 角膜手術に関する手術又は治療結果を最適化するためのシミュレーション；7) 眼機能に対する老化の長期効果を評価するための加齢変化シミュレーション；8) 眼の長期安定性及び様々な外科手技の結果を評価するための加齢変化シミュレーション；9) 眼の適用、治療、外科的操作、植え込み装置及び薬理学的治療の試験をバーチャル臨床試験によって分析するためのシミュレーション；及び10) その他。

#### 【0144】

[00286] 様々な実施形態において、本明細書に開示されるシステム及び方法の実装に用いられるアルゴリズム及び他のソフトウェアは、概して一時的でないコンピュータ可読メモリに格納され、概して、1つ以上のプロセッサ又はそれと結合した処理システムによって実行されると本明細書に記載される主題を行うステップを実施する命令を含む。イメージング、機械学習、予測、自動修正及び他の本明細書に記載される主題の実装は、現在の及び将来開発される医用システム及び装置と共に、これまで当該技術分野において知られていない利益を提供する医療手技の実施に使用することができる。

#### 【0145】

[00287] 一部の実施形態において、記載されるシステム、方法及び装置は、様々な医療手技の前に、又はそれと同時に実施される。一部の実施形態において、医療手技は、当業者であれば理解するであろうとおりのそのそれぞれの目標の達成に必要な任意の構成要素と共に、その独自のシステム、方法及び装置で実現されてもよい。本明細書に記載される材料から利益を得る医療手技が、以下に記載する材料を用いた実現に限定されず、他の過去の、現在実施されている、及び将来開発される手技にも同様に利益となり得ることが理解されなければならない。

#### 【0146】

[00288] 図3Aを見ると、本開示の一部の実施形態に係る、例示的レーザー処置システムが示される。一部の実施形態において、処置レーザービームはダイクロイック208に進む。ダイクロイック208においてレーザービームは、ガルボ1 210とガルボ2 212とからなるガルボセットアップ320に進む。次にビームはガルボセットアップ320から焦点合わせ光学系216を通り、最終的に患者眼140に至る。

#### 【0147】

[00289] またこの実施形態では制御及びモニタリングシステムも提供され、これは大まかには、コンピュータ310、ビデオモニタ312、及びカメラ308からなる。カメラ308はレンズ306を介してダイクロイック208におけるレーザービームのモニタリングを提供する。カメラ308はそのフィードをコンピュータ310に送る。コンピュータ310はまた、ガルボセットアップ320をモニタリング及び制御するように動作す

ることも可能である。コンピュータ310はまた、ビデオモニタ312にも結合されて、ユーザー又は操作者にカメラ308からのライブフィードを提供する。

【0148】

[00290] 図示されないが、一部の実施形態において、視標追跡システムは、広範囲ビュー及び記載されるとおりの視標追跡に使用される特徴の画像を提供するため処置ゾーンを照準として、固視点近傍にカメラを有してもよい。これは図3A又は図3Bの光学系を通過しないこともある。

【0149】

[00291] 一部の実施形態において、第2のユーザー処置範囲カメラはビーム集束光学系を通過しないこともあり、モニタに表示するための、処置範囲全体の及び細孔に至るまでの色情報を提供可能であるのに十分な解像度の広範囲画像をユーザーに提供し得る。

【0150】

[00292] 一部の実施形態において、本発明の一部の実施形態において、二軸閉ループガルバノメータ光学アセンブリが使用され得る。

【0151】

[00293] 一部の実施形態では処置に複数のレーザーシステムが使用され得るため、ここで追加的なレーザーシステムについて記載することとする。

【0152】

[00294] レーザーシステムは、サーボ制御器を内蔵するケージマウントガルバノメータ、インテリジェントセンサ、フィードバックシステム及び光学カメラを備えたマウントアセンブリを含み得る。一部の実施形態はケージマウントガルバノメータ光学アセンブリの使用を含み得る。一部の実施形態は超高分解能ナノポジショナーを含み、ナノメートル以下の分解能を実現し得る。

【0153】

[00295] 広げるため、図3Aは、CCD(又はCMOS)カメラベースの視標追跡器サブシステムの更なる例示的詳細を示す。ダイクロイック208ビームスプリッターを使用すると可視光がピックオフされ得る一方、IR処置ビームは透過させることが可能である。ビームスプリッター208は、ここではガルボミラー320として示されるステアリング要素の前に位置する。レンズ306が組織平面(眼)をカメラに結像させる。画像フィールド内の特徴(例えば血管、虹彩の縁部等)が画像処理によって特定され、カメラピクセルフィールドにおけるその座標が計算される。眼がピクセルフィールド内をフレーム・ツー・フレームで動いた場合、参照特徴の位置の変化を計算することができる。参照特徴位置の変化から誤差関数が計算され、ガルボミラー320に誤差関数を最小にするよう命令が出される。この構成では、光学的視線の中心は常に、カメラピクセルフィールドの固定座標上にある処置スポットとなる。ガルボ320を位置決めし直すことによる見掛けの動きは、固定処置スポットに対して眼の画像を動かすことであり得る。

【0154】

[00296] 図3Bは、本開示の一部の実施形態に係る例示的レーザー処置システム303を示す。レーザー処置システム303は図3Aと同様であり、但し視標追跡サブシステムがガルボミラー320の後に位置している。図3Bはまた、ガルボビームステアリングの影響を受けない例示的エリアカメラ画像も示す。カメラは視標追跡画像及びユーザー視覚化を提供し得る。

【0155】

[00297] この実施形態では、処置レーザービームは、ガルボ1210とガルボ2212とからなるガルボセットアップ320に進む。次にビームはガルボセットアップ320からダイクロイック208へと通る。ダイクロイック208においてレーザービームは焦点合わせ光学系216を通り、最終的に患者眼140に至る。

【0156】

[00298] またこの実施形態では制御及びモニタリングシステムも提供され、これは大まかには、コンピュータ310、ビデオモニタ312、及びカメラ308からなる。カメ

ラ308はレンズ306を介してダイクロイック208におけるレーザービームのモニタリングを提供する。カメラ308はそのフィードをコンピュータ310に送る。コンピュータ310はまた、ガルボセットアップ320をモニタリング及び制御するように動作することも可能である。コンピュータ310はまた、ビデオモニタ312にも結合されて、ユーザー又は操作者にカメラ308からのライブフィードを提供する。

#### 【0157】

[00299] ここでは、眼画像はピクセルフィールドの中心に示される。ピクセルフィールド内で眼の動きが検出されると、ガルボ320が位置決めし直され、眼の移動に対応するピクセルフィールド内の新しい位置に、及び眼の参照特徴に対して所望の固定位置に処置スポットを移動させる。

#### 【0158】

[00300] このシステムは、図3B-1に示されるとおりのバイオフィードバックループを含んでもよく、ここでは視標追跡が、一部の実施形態において、眼に取り付けられた人工的参照に投影される赤外線照明ビームを発生する光源の使用を含み得る。赤外線照明ビームは眼の視軸近傍に投影されてもよく、眼上で参照より大きい、且つ参照が眼と共に移動するときの範囲を包含するスポットサイズを有する。

#### 【0159】

[00301] 一部の実施形態において、参照は、眼からの後方散乱より強いであろう後方散乱オーダーを生じる再帰反射表面を有し得る。選択された画像位置に参照の輝点画像スポットを形成するため、光学集光器を眼から離して構成及び位置決めして、この後方散乱赤外光を収集してもよい。

#### 【0160】

[00302] 輝点画像スポットは、輝点画像スポットを受け取るように選択された画像位置に位置決めされた、且つ位置決め検出器上の参照の輝点画像スポットの二次元位置を測定するように構成された単一素子位置決め検出器で暗い背景上に見えることがある。位置決め検出器に電気回路を結合して、位置決め検出器上の輝点画像スポットの測定された二次元位置に基づき輝点画像スポットの重心に係る参照の位置を示す位置決め信号を生じさせてもよい。

#### 【0161】

[00303] 図3Cは、本開示のある実施形態に係る例示的カメラ補正システムを示す。この例示的実施形態では、上段がガルボ使用後のカメラ焦点位置を示し、下段がガルボ前のカメラ焦点位置を示す。この例示的実施形態には、毛細血管、虹彩、瞳孔等を含め、様々なランドマーク392が見られ得る。各実施形態において例示的処置スポット394もまた見られ得る。

#### 【0162】

[00304] 例示的実施形態に示されるとおり、ガルボ前の焦点の上段は、各々、各画像の中心ピクセルとして瞳孔を示す。下段のガルボ後の補償により、各画像において処置スポット394がカメラの注意の焦点のまま留まることが可能になり、それによりこのシステムが関連する手技に適切な位置に留まることが可能になる。

#### 【0163】

[00305] 一部の実施形態において、カメラは、主要レーザー光学系とは別個に視標追跡システムを補助するため、固視点近傍に位置決めされてもよい。これはなおも、カメラがピクセル画像の中心を処置範囲に置き、意図される補償を補助することを可能にし得る。これにより、カメラをガルボの後の主要レーザー光学系の一部として使用して前述のとおり動作させることができることが可能になり得る。

#### 【0164】

[00306] 図3Dは、本開示の一部の実施形態に係る、カメラベースの視標追跡器プロセスの例示的フロー図330を示す。

#### 【0165】

[00307] 大まかに言えば、この図は、カメラ、例えばCCD又はCMOSカメラを使

用した眼の画像の取得を表す。画像はカラーであり得る。画像データはコンピュータに送られ、そこで重要な特徴がセグメンテーション／抽出される（例えば血管、虹彩特徴、瞳孔の縁部）。この画像が参照フレームとして保存される。次に後続の画像が参照フレームと比較される。ピクセル座標における参照特徴の比較後に任意のシフトが計算される。次にピクセル座標からスキヤニングシステム座標への変換が行われた後、処置ビーム視線（line of site）をずらして参照特徴に対する関係を回復するようにスキヤニング（又は処置レーザービーム照準）システムが命令を受ける。シフトが大き過ぎた場合、又はスキヤニングシステムの範囲外になった場合、手順が停止されてもよく、目的の画像フィールドを再取得するステップが行われ得る。

#### 【0166】

[00308] 一部の実施形態において、このシステムはガルボスキャニングミラーを利用せず、各細孔について多軸運動制御システムを利用してレーザーを位置決めし得る（例えば図20Hを参照）。これは座標測定を提供し得る。

#### 【0167】

[00309] 一部の実施形態において、初期化又は開始手順ではステップ332で画像フレームを取得する必要があり、その後ステップ334で取得された画像フレームを処理することにより特徴が抽出され得る。次に、抽出される特徴を含むこの取得されたフレームを使用して、ステップ336で参照フレームが設定される。

#### 【0168】

[00310] 参照フレームが設定された後、ステップ338は、一部の実施形態によれば、現在のフレームと呼ばれる追加的な画像フレームを取得することになり得る。この画像又は現在のフレームは、ステップ340で特徴を抽出するため処理される。ステップ342は、現在のフレームとステップ336で設定した参照フレームを比較することを含み得る。現在のフレームと参照フレームとの間の任意の画像シフトが計算され、これらのフレーム間の差が決定される。予め設定した閾値との比較から、システムは画像シフトが予め設定した閾値を超えるかを判定することができ、この時点でステップ352に進むことにより手順を停止させる。

#### 【0169】

[00311] 画像シフトが予め設定した閾値を超えない、従って大き過ぎない場合、システムはステップ346で現在のフレームと参照フレームとの間の変化又はシフトを補償するための補償レベルを計算し得る。この補償レベルが、ステップ348でスキャナによって使用される物理座標上に計算される。次にステップ350でスキャナが座標を用いて補償し得るように命令を受ける。この補償ステップ338が行われた後、別の現在の画像フレームが取得され、サイクルが続行し得る。

#### 【0170】

[00312] 図4Aは、本開示の一部の実施形態に係る例示的レーザー処置システム400を示す。この例示的実施形態では、レーザー処置システム400は、リレーレンズ204を通ってダイクロイック又はフリップイン208に進むレーザービームを発する処置レーザー202を含み得る。可視スポットティングレーザー206が、同様にダイクロイック又はフリップイン208に進むレーザービームを発する。一部の実施形態では、処置レーザー202及び可視スポットティングレーザー206からのビームは第1のダイクロイック又はフリップイン208で同時に合流し得る。他の実施形態において、これらのビームは第1のダイクロイック又はフリップイン208に時間差で到達し得る。

#### 【0171】

[00313] 1つ又は複数のビームは、第1のダイクロイック又はフリップイン208を離れると第2のダイクロイック208に進む。1つ又は複数のビームは、第2のダイクロイック208を離れるとガルボ210に進む。ガルボ1～210は、レーザービームを移動させるためガルバノメータセットアップを通じて回転するミラーを含み得る。1つ又は複数のビームは、ガルボ210を離れるとガルボ2～212に進み、これはガルボ1～210と同様のセットアップであり得る。1つ又は複数のビームは、ガルボ2～212を離

れるとダイクロイック（可視 / I R ） 2 1 4 に進む。一部の実施形態において、操作者 1 6 0 は、外科用顕微鏡 1 5 0 を用いることにより、ダイクロイック（可視 / I R ） 2 1 4 における 1 つ又は複数のビームをモニタし得る。1 つ又は複数のビームはダイクロイック（可視 / I R ） 2 1 4 から焦点合わせ光学系 2 1 6 を通って進み、患者眼 1 4 0 に至る。

#### 【 0 1 7 2 】

[00314] なおも図 4 A において、操作者 1 6 0 が医療手技に役立てるために使用する追加的なモニタリング要素が提供され得る。深さ制御サブシステム 3 0 2 は、本開示の一部の実施形態におけるアブレーション手技の深さの制御に役立ち、第 2 のダイクロイック 2 0 8 から入力を受け取る。図 4 A - 1 ~ 図 4 A - 1 0 は、どのようにマイクロポレーション / ナノポレーションを用いて表面、表面下及び間質組織を取り除き、アブレーションされる標的表面又は標的組織の表面、間質、生体力学的特徴（例えば、平面性、表面間隙率、組織幾何学、組織粘弾性並びに他の生体力学的及び生体レオロジー的特徴）に影響を及ぼし得るかを示す。

#### 【 0 1 7 3 】

[00315] 同様に、視標追跡器 3 0 4 は、本開示の一部の実施形態における医療手技中の患者眼 1 4 0 上のランドマークの追跡に役立つことができ、第 2 のダイクロイック 2 0 8 から入力を受け取る。別のダイクロイック 2 0 8 は、視標追跡器 3 0 4 及び深さ制御サブシステム 3 0 2 への出力を伴うビームを分割する例示的実施形態に示される。

#### 【 0 1 7 4 】

[00316] 図 4 B - 1 は、本開示の一部の実施形態に係るアブレーション細孔深さを含む例示的レーザー処置システムを示す。図 4 B - 1 は、概して、ダイクロイック 2 0 8 へと進んだ後、ガルボ 2 1 0 、次にガルボ 2 1 2 に進み、焦点合わせ光学系 2 1 6 を通って患者眼 1 4 0 に至る処置レーザービームを示す。上記に示すとおり、図 4 A - 1 ~ 図 4 A - 1 0 は、どのようにマイクロポレーション / ナノポレーションを用いて表面、表面下及び間質組織を取り除き、アブレーションされる標的表面又は標的組織の表面、間質、生体力学的特徴（例えば、平面性、表面間隙率、組織幾何学、組織粘弾性並びに他の生体力学的及び生体レオロジー的特徴）に影響を及ぼし得るかを示す。

#### 【 0 1 7 5 】

[00317] 一部の実施形態において、光干渉断層撮影（O C T ）システムであってよいシステム 4 0 4 を使用して眼の表面下画像が取得され得る。このように、システム 4 0 4 は、ビデオモニタ 3 1 2 に結合されているコンピュータ 3 1 0 に結合されると、使用者又は操作者に組織アブレーションの表面下画像を見る能力を提供する。本明細書で指摘するとおり、細孔アブレーションは、平均強膜厚さを 7 0 0  $\mu\text{m}$  として強膜厚さの 5 % ~ 9 5 % であってもよく、典型的な細孔深さは、約 2 0 0  $\mu\text{m}$  ~ 3 0 0  $\mu\text{m}$  深さの屈折面アブレーションよりも深いオーダーであり得る。これは、典型的に平均 1 0  $\mu\text{m}$  ~ 4 5  $\mu\text{m}$  深さ、概して > 1 2 0  $\mu\text{m}$  である他の表面屈折アブレーション手技よりも大幅に深い。

#### 【 0 1 7 6 】

[00318] 少なくとも一部の実施形態において、システム 4 0 4 は、組織における深さレベルのリアルタイム術中ビューを提供し得る。システム 4 0 4 は、強膜内部境界を同定してより良好な深さ制御を助けるため、画像セグメンテーションを提供し得る。以上に図示及び言及したとおり、図 4 A - 1 ~ 図 4 A - 1 0 は、どのようにマイクロポレーション / ナノポレーションを用いて表面、表面下及び間質組織を取り除き、アブレーションされる標的表面又は標的組織の表面、間質、生体力学的特徴（例えば、平面性、表面間隙率、組織幾何学、組織粘弾性並びに他の生体力学的及び生体レオロジー的特徴）に影響を及ぼし得るかを示す。

#### 【 0 1 7 7 】

[00319] 一部の実施形態において、システム 4 0 4 は、スキャニングシステムの前に位置するダイクロイックビームスプリッター 2 0 8 を介して処置ビーム視線に入射する O C T 計測ビームを使用し得る。このようにして、O C T システム視線の中心は常に、アブレーションされている細孔となる。システム 4 0 4 は、画像の処理用及びレーザーの制御

用のコンピュータ 310 に接続され得る。

【0178】

[00320] 本開示の一部の実施形態では、手技中にクリティカルな生体障害物又は位置（例えば血管など）を特定する解剖学的構造回避サブシステムが提供される。そのため、血管などの障害物又は術中に避けることが望ましい解剖学的構造を特定する表面下の視覚化が提供されてもよい。

【0179】

[00321] 図 4 A - 5 及び図 4 B - 2 は、強膜の内部境界に対するアブレーション深さの一例を示す強膜における例示的な単純アブレーション細孔図を示す。

【0180】

[00322] 図 5 は、本開示の一部の実施形態に係る深さ制御プロセスの例示的フロー図 410 を示す。

【0181】

[00323] 一般に深さ制御システム、例えば OCT システムは、レーザーと同期した、繰り返しの B - スキャンを実行する。B - スキャンは、結膜及び / 又は強膜の上面、アブレーションされる細孔の境界、及び強膜と脈絡膜又は毛様体との間の下部界面を示し得る。自動画像セグメンテーションアルゴリズムを用いて強膜の上面及び底面（例えば、400 ~ 1000 ミクロン厚）及びアブレーションされた細孔の境界が特定され得る。強膜の上面から細孔の底面までの距離が自動で計算され、強膜の局所厚さと比較され得る。一部の実施形態において、これはリアルタイムで行われる。細孔深さが予め定義された数値又は割合の強膜厚さに達すると、アブレーションが停止され、スキャニングシステムが次の目標アブレーション位置に割り送られ得る。一部の実施形態において、画像は内部強膜境界を特定するようにセグメンテーションされてもよい。

【0182】

[00324] この図中のステップに関連して、例示的実施形態では、初めに一組の開始又は初期化ステップが行われ得る。この一組の開始ステップは、ステップ 412 で細孔座標に位置決めすることから始まる。ステップ 414 で標的領域の B - スキャンが行われる。このスキャンによって画像が作り出され、それがステップ 416 で処理されることにより強膜境界がセグメンテーション及び特定される。次にステップ 418 で結膜表面と強膜境界との間の距離が計算される。

【0183】

[00325] この一組の開始ステップの完了後、ステップ 420 でアブレーションが開始され得る。ステップ 422 でレーザービームパルスが発射され、それにステップ 424 での B - スキャンが続き得る。この B - スキャンにより画像が作り出され、次にステップ 426 でそれがセグメンテーションされて、画像から細孔深さ及びアブレーション率が計算される。この細孔深さ及びアブレーション率はステップ 430 で目標深さと比較される。目標深さに達していない場合、次にプロセスがループしてステップ 422 に戻り、繰り返す。目標深さに達すると、ステップ 432 でアブレーションプロセスが停止し、ステップ 434 で次の細孔座標に位置決めして再び開始プロセスが始まる。一部の実施形態において、深さ制御システムは単一パルスの間にアブレーション深さをモニタすることができ、リスク軽減手段としてアブレーションを停止させることができ、プロセスが範囲外であった場合；視標追跡動作限界を超えた場合、予め設定された最大パルス数を超えた場合、レーザー出力モニタリングが限度内にない場合に、アブレーションを終了させることのできる他の内部処理もまた実行されてよい。これらは全て、リスク軽減手段である。

【0184】

[00326] 図 6 は、本開示の一部の実施形態に係る関連するサブシステムの関係を示す例示的レーザー処置システム構成要素図 600 を示す。

【0185】

[00327] 一般にレーザー処置システム構成要素 600 は、レーザー 602、レーザー送出ファイバー 120、レーザー制御システム 604、モニタリングシステム 608、及

びビーム制御システム 606 を含み得る。

【0186】

[00328] レーザー 602 は、概して幾つかのサブシステムで構成され得る。この例示的実施形態では、これらのサブシステムは、システム制御エレクトロニクス 104、Er : YAG レーザーヘッド 612、レーザー冷却システム 108、HV 電源 110、及びシステム電源 112 を含む。フットペダル 114 がシステムユーザーに幾らかの制御を提供する。レーザー 602 はレーザー送出ファイバー 120 を介してレーザービームをビーム制御システム 606 に送る。

【0187】

[00329] ビーム制御システム 606 は、概して、ビーム輸送光学系 624、赤色スポットティングレーザー 626、ガルボミラー 628、ビーム送出光学系 630、及びアクティブラッピングレーザー 632 で構成され得る。

【0188】

[00330] レーザー制御システム 604 はレーザー同期によってレーザー 602 とのリンクを維持し、出力制御位置状態によってビーム制御システム 606 とのリンクを維持する。レーザー制御システム 604 は、概して、ユーザーインターフェース 614、電源 616、ガルボ制御器 618、ガルボ制御器 620、及びマイクロコントローラ 622 で構成され得る。レーザー制御システム 604 はまた、ジョイスティック 610 によっても操作可能であり得る。

【0189】

[00331] モニタリングシステム 608 は、概して、カメラ 634（例えば CCD 又は好適なカメラ）、及び視覚的顕微鏡 636 で構成され得る。

【0190】

[00332] 一部の実施形態では、ファイバーレーザーは高屈折率の非ドープクラッディング及びドープコアでできてもよい。レーザービームは、ファイバーコア内に案内されるファイバーを通じて進み、相互作用の長さに起因して高増幅を受ける。ファイバーレーザーは、低コストで維持管理が少なくて済み、信頼性に優れ、ミラー又はビームバスのアライメントがないことに加え、数ある品質の中でも特に、単純な熱管理特性、高いビーム品質、高い電気効率、高い光学効率、高いピークエネルギーを備え、且つ軽量で概してコンパクトであるため、他のレーザーシステムに有利と考えられる。

【0191】

[00333] 本開示の一部の実施形態において、複数の細孔を同時にアブレーションするため、スポットアレイが用いられてもよい。こうしたスポットアレイは、ある場合にはマイクロレンズを使用して作り出されてもよく、またレーザーの特性の影響を受けてもよい。波長が大きいほど、スポット直径が増加してスポットの数が少ないことになり得る。

【0192】

[00334] 図 7 を見ると、本開示の一部の実施形態に係る例示的レーザー処置システム 700 が示される。レーザー処置システム 700 は、概して、制御システム 702、光学系及びビーム制御で構成される。

【0193】

[00335] 制御システム 702 は、モニタ 704 及びモニタ 706 並びにキーボード 708 及びマウス 710 を含んで、コンピュータプログラムを実行するホストコンピュータ 724 と対話及び制御する能力をユーザーに付与し得る。多くの実施形態において、ホストコンピュータ 724 上で実行されるコンピュータプログラムは、可視スポットティングレーザー 712、レーザーヘッド 714、レーザー冷却システム 716、システム電源 718、レーザー電源 720、及びビーム輸送光学系 722 を制御する制御プログラムを含む。

【0194】

[00336] また、この実施形態においては、深さ制御サブシステム 726、ガルボミラー 728、カメラ 730（例えば、CCD カメラ、又は好適なカメラ）、視覚的顕微鏡 7

3 2、焦点サブシステム 7 3 4、及びビーム送達光学系 7 3 6 も提供される。

【0195】

[00337] 図 7 - 1 は、本開示の一部の実施形態に係る、別の例示的レーザー処置システムを示す。

【0196】

[00338] 本開示の一部の他の態様を見ると、多くの実施形態において、眼特性の術前測定及び個々の患者の必要性に合わせた処置のカスタマイズが有益である。眼特性の術前測定には、眼圧（IOP）、強膜厚さ、強膜の応力／歪み、前部血管系、調節応答、及び屈折異常の測定が含まれ得る。強膜厚さの測定は、光干渉断層撮影法（OCT）の使用を含み得る。強膜の応力／歪みの測定は、ブリルアン散乱、OCTエラストグラフィー、光音響学（光 + 超音波）を含み得る。前部血管系の測定は、OCT又はドップラーOCTの使用を含み得る。屈折異常の測定は、Tracey Technologies Corp.からのiTrace商標製品などの製品の使用を含み得る。当業者は、他の測定、方法及びシステムもまた使用し得ることを認識するであろう。

【0197】

[00339] 術中バイオフィードバックループは、処置手技において、医師に手技の進行に関する情報を与え続けるために重要であり得る。かかるフィードバックループは、トポグラフィー測定を用いること、及び前毛様体動脈などの「接近禁止（keep away）」ゾーンをモニタすることを含み得る。

【0198】

[00340] バイオフィードバックループは、圧電スキヤニング機構において非線形性を補正する閉ループセンサを含み得る。このセンサは、一部の実施形態では、例えば、数ミリ秒で、且つリアルタイム位置フィードバック用の容量センサを利用してリアルタイム位置フィードバックを提供し得る。リアルタイム位置フィードバックは制御器と通信してもよく、及び術中に組織特徴に基づく特定の生物学的特徴が特定されると、レーザー作動を中止し得る。

【0199】

[00341] センサ／フィードバック装置はまた、標的組織のアブレーションを可能にするとともに周囲組織を保護又は回避する生物学的又は化学的「スマートセンシング」を実施してもよい。一部の例では、このスマートセンシングは、光照射によって活性化する、且つ位置、深さ、サイズ、形状、又は他のアブレーションプロファイルパラメータを検知するマスクにおけるバイオチップの組み込みを用いることにより達成されてもよい。ガルボ - 光学系アセンブリもまた一部の実施形態では企図され、レーザーステアリング及び特殊機能の数多くのパラメータのゲージに使用され得る。

【0200】

[00342] 当業者は、他のフィードバック方法及びシステムもまた使用し得ることを認識するであろう。

【0201】

[00343] 一部の実施形態において、本開示のシステム、方法及び装置は、動的リアルタイム及び表面ビューでレーザーの発射前及び発射後に 3 次元～7 次元マイクロ細孔内部での各発射後に、撮像された各画像フレームを含んで情報をビデオディスプレイに送ることができる画像表示伝送及び GUI インターフェース特徴を含み得る。GUI は、表面、内部細孔、外部細孔、マイクロ細孔の底、全球状眼ビュー、目標アレイ範囲を含めた、画像取得についての 7 方向性の統合されたマルチビューシステムを有し得る。

【0202】

[00344] 一部の実施形態において、7 - 立方体がマイクロプロセッサに好ましい投影であり得るが、GUI 及びマイクロプロセッサに統合された次元球形には他の例が存在する。正投影には、図 8 に示されるとおりの例が含まれ得る。

【0203】

[00345] 一部の実施形態において、マイクロプロセッサバスを対象にした AI（人工

知能) ネットワークにサポートベクターマシン (SVM) パターン認識が統合されてもよい。非線形分類問題について、SVMは入力空間を非線形写像  $K(x)$  によって高次元空間に変え得る。従って、非線形問題が線形問題に変わり得るとともに、次には、例えばMatlab又はMathematicaに組み込まれたプログラミングを使用して、新しい高次元空間で最適分離超平面が計算されることになる。最適化関数及び分類関数はサンプル間の内積 ( $x_i \cdot x_e$ ) のみを含むため、変換された高次元空間もまた単に内積 ( $K(x_i) \cdot K(x_e)$ ) である。カーネル関数  $K(x_i \cdot x_e)$  がマーサー条件 (Mercer condition) を満たす場合、それは内積  $K(x_i, x = (K(x_i) \cdot K(x))$  の変換空間に対応する。一般的なカーネル関数には線形カーネル多項式カーネル及びラジアルバイアスカーネル関数が含まれる。適切なカーネル関数の使用は、非線形変換後に線形分類を実現することになる高次元空間の非線形写像の代替となり得る。対応する分類判別関数は、以下のとおり求めることができる:

【数4】

$$\begin{aligned} g(x) &= \operatorname{sgn}\left(\sum_{i=1}^n \alpha_i^* y_i (x_i \cdot x) + b^*\right) \\ &= \operatorname{sgn}\left(\sum_{x_i \in SV} \alpha_i^* y_i (x_i \cdot x) + b^*\right) \end{aligned}$$

【0204】

[00346] 一部の例では、機械学習の写像及び最適化式として以下を挙げができる:

【数5】

$$\begin{aligned} g(x) &= \operatorname{sgn} \sum_{i=1}^n \alpha^* y_i (x_i * x) + b^* \\ g(x) &= \operatorname{sgn} \sum_{i=1}^n \alpha^* y_i (x_i * x) + b^* \\ g(x) &= \operatorname{sgn} (\sum \alpha_i^* y_i K(x_i \times x) + b^*) \end{aligned}$$

【0205】

[00347] GUIインターフェース及びコードの機器は多次元スケーリングを含むことができ、線形判別分析及び線形次元削減処理並びに局所線形埋め込み及び等長写像 (ISOMAP) は、同様に含まれ得る非線形次元数削減方法である。

【0206】

[00348] 一部の実施形態において、任意の空間に関するホモトピー持ち上げ性質を満たす連続写像  $p : E \rightarrow B$  が用いられてもよい。ファイバーバンドル (パラコンパクト基底を持つ) が重要な例をなす。ホモトピー理論においては、任意の写像がファイプレーションと「同等に良好」であり得る - 即ち任意の写像をホモトピー同値として「写像パス空間」に分解することができ、続いてファイプレーションをホモトピーファイバーに分解することができる。

【0207】

[00349] ファイバーは、定義上、 $B$  の点  $b$  の原像である  $E$  の部分空間である。底空間  $B$  がパス接続される場合、それは  $B$  における 2 つの異なる点  $b_1$  及び  $b_2$  のファイバーがホモトピー同値であるという定義の帰結である。従って、通常、「そのファイバー (the fiber)」 $F$  という言い方をする。

【0208】

[00350] 一部の実施形態は、セールファイプレーション又は弱ファイプレーションを

利用することができる。これらはアレイ及び3D表面にわたる全アレイの各円柱マイクロ細孔の写像及び断面における細孔アレイの格子間写像（interstitial mapping）を生成することが可能である。図9に例示的3D写像900を示す。

#### 【0209】

[00351] 図10は、本開示の一部の実施形態に係る、以下のとおり実施することのできる例示的設計パターンを示す。ステップ1001：処置設計／計画は、7D形状及び双曲平面テッセレーション上に構築された合同な処置プラットフォームを構築するため球全体にわたる7球数学的投影を用いて構築される組織階層から始まり得る。ステップ1002：組織階層及びフィボナッチパターン形成から導き出された軸外数学的アルゴリズムが数学的画像として表示される。ステップ1003：次にアルゴリズムコードが実行され、硬性、粘弾性係数、トポロジー、トポグラフィー、生体計測等の全ての入力を含めた組織バイオレオロジーを反映するものであるカスタマイズしたマイクロポレーションパターンが開発される。ステップ1004（図示せず）：解剖学的構造回避ソフトウェアが実行されて、目標外のフィールド、アレイ、領域が消去又は除去され得る。ステップ1005（図示せず）：外科医／ユーザーはまた、タッチスクリーンインターフェースで目標又は目標外範囲を操作することもできる。

#### 【0210】

[00352] 一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は、処置アルゴリズムのレーザーユーザーインターフェースシステムデリバリーの以下の特徴を含み得る。リアルタイムの数学的画像が取り込まれ、アレイ有効性に関する先駆的情報を表示するためGIFアニメーションフォーマットでも実行し得る3D数学的ファイルで両方とも表示される。ワークステーション／アルゴリズムはVESAシステムと共に働き、眼上の3Dアレイの理想的構成についてユーザー／外科医に向けて数学的画像を生成する。画像のトポロジー表現はディスプレイに立体描写で投影される。アレイは予め固定された型であり、加えて複数の密度、スポットサイズ、マイクロ及びナノ細孔幾何学及び配置を有するフィボナッチ数列においてシミュレートすることができる。フィボナッチ数列の利点は、マクロスケール及びマイクロスケールの両方の身体それ自体の天然の組織階層に対応する最も均衡のとれたアレイ型が作成されることである。

#### 【0211】

[00353] アレイはまた、面として正多角形を有し、且つ頂点推移的である（その頂点に関して推移的で、等角である、即ち任意の頂点を任意の他のものに写像する等長性がある）双曲平面の縁部間充填である双曲幾何学モデル又は均一な（規則的、準規則的、又は半規則的）双曲タイリングに従うことができる。図10及び図11に例を示す。従って、全ての頂点が合同であり、タイリングが高度な回転及び並進対称性を有するということになる。

#### 【0212】

[00354] 均一なタイリングは、その頂点構成、各頂点を囲む多角形の辺の数を表す数列により特定することができる。以下の一例は、各頂点を囲む3つの七角形を有する七角形タイリングを表す。これはまた、全ての多角形が同じサイズであるため規則的でもあり、そのためこれにはシュレーフリ記号を与えることもできる。

#### 【0213】

[00355] 均一なタイリングは規則的（面推移的及び辺推移的である場合）、準規則的（辺推移的だが面推移的でない場合）又は半規則的（辺推移的でも面推移的でない場合）であり得る。直角三角形（p q 2）には、シュレーフリ記号{p, q}及び{q, p}によって表される2つの規則的タイリングがある。

#### 【0214】

[00356] 図11に例示的モデルを示す。

#### 【0215】

[00357] 一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は、マイクロ細孔のアレイを作り出す機構を含んでもよく、マイクロ細孔アレイパターンは、

制御された非均一分布、又は均一分布、又はランダム分布を有するもので、放射パターン、螺旋パターン、葉序パターン、非対称パターン、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つであってもよい。葉序螺旋パターンは本開示に係る右回り及び左回りの斜列を有し得る：図12は、眼上に螺旋葉序で制御された非対称分布のアレイアルゴリズムパターンを作り出す例示的概略化表現1200を示し、ここでは各マイクロ細孔アレイが連続して出現する。 $R_0$ は、その周りにマイクロ細孔が作成されるメリシステムの中心に対応する領域の半径である。大きい縦の矢印1210は、アレイにおける縦のマイクロポレーションの拡大を記号で表し、一方、横に描かれる矢印1220、1230は、新しいマイクロ細孔のシステムの空間的拡大を示し、 $i$ 及び $j$ は連続フィボナッチ数の対であり、即ちかかる一対の連続フィボナッチ数は( $i, j$ )と示される。記号 $n$ 、 $n - i$ 、 $n - j$ 、 $n - i - j$ は、アレイの拡大中にマイクロ細孔が生成する螺旋に沿って現れる順序を示す数を表す。しかしながら、これらは $n$ 、 $n + i$ 、 $n + j$ 、 $n + i + j$ の記号で表した方が良いこともある。同一の二次螺旋ファミリーには連続番号があり、それらの間に一定の差を呈する。従って左回りファミリーについては： $(n + i) - n = i$  [これはフィボナッチ数である]、 $(n + i + j) - (n + j) = i$  [これは同じフィボナッチ数である]である。右回りファミリーについては： $(n + j) - n = j$  [これは2番目のフィボナッチ数である]、 $(n + i + j) - (n + i) = j$  [これは同じフィボナッチ数である]。従ってここで我々は( $i, j$ )葉序のケースを有する。

## 【0216】

[00358] 一部の実施形態において、マイクロ細孔アレイパターンは、アルキメデスの螺旋、オイラーの螺旋、フェルマーの螺旋、双曲螺旋、リチュース、対数螺旋、フィボナッチの螺旋、黄金螺旋、又はこれらの組み合わせのうちの1つであってもよい。

## 【0217】

[00359] 一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は、球面上に3Dマイクロポレーションモデルを作り出すことを含み得る。図13は、マイクロ細孔アレイを作り出し、フォーゲル(Vogel)モデル及びフィボナッチ配列と一致して開度を通じて非均一分布を維持しながらアレイを面間及び辺間で拡大する葉序螺旋を利用してマイクロポレーションアレイを半径方向及び横方向に拡大する機構を有するパターンを含むマイクロポレーションの例示的実施形態のCADプログラム上に作り出された例示的グラフィック画像1300を示し、ここでは複数の密度、径及び幾何学的形状におけるX個数のマイクロ細孔数が本発明により作り出される。これらの例示的実施形態は眼の前部又は後部強膜であるが、また角膜であってもよい)。

## 【0218】

[00360] 一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は、フィボナッチ及び数学的パラメータを利用した、あるパターンのマイクロ細孔/ナノ細孔を有するレーザー支援マイクロポレーション処置アレイにおける手術の実行、結果及び安全性の最適化を含んでもよく、ここでパターンは、処置の若返り効果が合同となるようにマクロスケール及びマイクロスケールで既存の組織階層と整列して断面組織に送られる非均一分布パターンである。複数のマイクロ細孔/ナノ細孔/アブレーション/切開/標的化を有する処置アレイ又は格子は非均一分布パターンで配置されてもよく、ここでこのパターンは螺旋又は葉序である。パターンはフォーゲル(Vogel)の式によって記述されてもよい。また、開口チャネル又は細孔の形態など、螺旋又は葉序パターンの流路を有する複数の他の幾何学/密度/深さ及び形状も含まれる。マイクロ細孔/ナノ細孔は、非均一分布パターンを有する所与のコンタクトレンズ、マスク又は他のテンプレート材料又は設計に対応するように特に適合させることができる。或いは、マイクロポレーションは、親水性タイプ又は疎水性タイプなど、従来の有孔のコート付き又は非コートポリマーと併せて使用することができる。非均一分布パターンのマイクロ細孔を有するアレイパターンとレンズ又はマスクとは、処置システムとして一緒に使用することができる。

## 【0219】

[00361] 上記に示すとおり、図4A-1～4A-10及びまた図26-3Aは、マイ

クロポレーション / ナノポレーションをどのように用いれば、アブレーションされる目標表面又は目標組織の表面、表面下及び間質組織を除去し、表面、間質、生体力学的特徴（例えば、平面性、表面間隙率、組織幾何学、組織粘弾性並びに他の生体力学的及び生体レオロジー的特徴）に影響を及ぼし得るかを示す。加えて、本開示は、様々な組成及び構成のマイクロポレーションの送達を処理する各種の自動処理システムを含み得る。

#### 【0220】

[00362] 効力を持つ組織特徴としては、とりわけ、間隙率、テクスチャ、粘弾性、表面粗さ、及び均一性が挙げられる。粗さ及び光沢などの表面特徴の計測により、品質が決定される。かかるマイクロポレーションはまた、組織変形、たわみ性及び可撓性も生じさせ、「ミカンの皮」テクスチャを有することができる。従って、マイクロポレーション / ナノポレーションで処理した組織の特性は、概して安静時及び応力 / 歪み下にあるときの組織の生体力学的たわみ性の回復又は若返りによって組織品質に影響を与え、及び / 又はそれを亢進させることになる。

#### 【0221】

[00363] 一部の実施形態において、マイクロポレーションは、あるパターンで配置された複数のマイクロ細孔経路を含み得る。マイクロ細孔経路のパターンは、正多角形、不規則多角形、橢円体、円弧、螺旋、葉序パターン、又はこれらの組み合わせを含み得る。マイクロ細孔経路のパターンは、放射円弧状経路、放射螺旋状経路、又はこれらの組み合わせを含み得る。マイクロ細孔経路のパターンは、内向き放射螺旋状経路と外向き放射螺旋状経路との組み合わせを含み得る。空気流路のパターンは、右回り放射螺旋状経路と左回り放射螺旋状経路との組み合わせを含み得る。マイクロ細孔経路は互いに分離しているか、又は不連続であってもよい。或いは、マイクロ細孔経路のうちの1つ以上が流体連通していてもよい。放射円弧状経路（「円弧」）、放射螺旋状経路、又はこれらの組み合わせの数は様々であってよい。

#### 【0222】

[00364] 一部の実施形態において、マイクロポレーションは、制御された非線形分布パターン、制御された線形分布パターン又はランダムパターンであるパターンを含み得る。一部の実施形態において、眼用コンタクトレンズ / 眼用マスクは、あるパターンのマイクロ細孔経路を含むことができ、ここでマイクロ細孔経路のパターンは、制御された非均一分布パターンのx y 座標から生成される。眼用レンズ / 眼用マスクマイクロ細孔経路の生成に使用される制御された非均一分布パターンは、眼用レンズ / 眼用マスクで使用されるレーザーマイクロポレーションアルゴリズムのアレイパターンと同じであっても、又は異なってもよい。ある実施形態において、制御された非均一分布パターンは、眼用レンズ / 眼用マスクで使用されるレーザーマイクロポレーションアルゴリズムのアレイパターンと同じである。一部の実施形態において、制御された非均一分布パターンは、使用されるレーザーマイクロポレーションアルゴリズムのアレイパターンと異なる。

#### 【0223】

[00365] 一部の実施形態において、レーザーマイクロポレーションシステムは、本明細書に記載されるレーザーマイクロポレーションアルゴリズムの実施形態に係る葉序パターンを有し得る。レーザーマイクロポレーションシステムが、葉序パターンを有する眼用レンズ / 眼用マスク及び組織を通じた流体の流れ、血流、筋運動、並びに静的及び動的生物学的機能などの天然の生物学的機能の改善を促進するように設計されたパターンに構成される複数のマイクロ細孔、複数の開口、複数のキャビティ、複数のチャネル、複数の通路、又はこれらの組み合わせを備えるとき、眼用レンズ / 眼用マスクが、葉序パターンを有するレーザーマイクロポレーションシステムと協働する。マイクロ細孔、開口、キャビティ、チャネル、通路、又はこれらの組み合わせは、バックアップパッドに沿って、その範囲内に、又はそれを通じて位置する、又はこれらの組み合わせの生物学的流路を画成することができる。ある実施形態において、マイクロ細孔、開口、キャビティ、チャネル、通路又はこれらの組み合わせのパターンは、正多角形、不規則多角形、橢円体、円弧、螺旋、葉序パターン、又はこれらの組み合わせの形態であってもよい。別の実施形態におい

て、空気流路は、正多角形、不規則多角形、橢円体、円弧、螺旋、葉序パターン、又はこれらの組み合わせの形態であってもよい。

#### 【0224】

[00366] 一部の実施形態において、好適な螺旋又は葉序パターンは、上記に記載されるマイクロポレーションシステム実施形態の任意の葉序アレイパターンのx y 座標から生成され得る。ある実施形態において、螺旋又は葉序パターンのx y 座標が転置及び回転されて螺旋又は葉序バックアップ空気流パターンのx' y' 座標が決定され、ここで はラジアン単位での / n に等しく、n は任意の整数である。(x' 及び y') をコンピュータ支援製図(CAD)ソフトウェアの使用によるなどしてプロットすることにより、螺旋又は葉序パターンなどの好適なパターンを生成することができる。

#### 【0225】

[00367] 次にパターンを使用して、放射円弧状及び螺旋状チャネル、並びに円弧状及び螺旋状チャネルと交差し得る環状チャネル、又はこれらの組み合わせを画成することができる。環状、円弧状、螺旋状、又は組み合わせのチャネルは、溝、キャビティ、オリフィス、通路、又は他の経路の形態などの形状変形を生じさせて形成することができる。転置された葉序パターンに基づくチャネルパターンの例示的実施形態はまた、図10、図13、図16にも示す。転置された葉序パターンに基づく追加的な例示的実施形態を図14A～図14D、図15A～図15F、及び図41に示す。

#### 【0226】

[00368] 以下に示すとおり、マイクロポレーションパターンは複数の右回り螺旋及び複数の左回り螺旋を有してもよく、ここで右回り螺旋の数及び左回り螺旋の数はフィボナッチ数又はフィボナッチ数の倍数である。

#### 【0227】

[00369] 図14Aはマイクロポレーションパターンの例示的実施形態を示し、これらのパターンは標的組織上に直接、或いはコンタクトレンズ、マスク、又は他のかかるテンプレート上に実現することができ、本開示の一部の実施形態に係るフィボナッチ配列の分布の制御された非均一分布のマイクロ細孔を有する。

#### 【0228】

[00370] 図14Bは、本開示の一部の実施形態に係る右回り及び左回りの斜列を有する葉序螺旋パターンの例示的説明図である。

#### 【0229】

[00371] 図14Cは、本開示の一部の実施形態に係る右回り及び左回りの斜列を有する葉序螺旋パターンの別の例示的説明図である。

#### 【0230】

[00372] 図14D及び図14Eは、本開示の一部の実施形態における、フォーゲル(Vogel)モデルの例示的説明図である。フォーゲル(Vogel)モデルはフロレット(floret: 小花)のパターンを含む。簡潔に言えば、各フロレットが約137.5°で隣のフロレットの方を向いている。左巻き螺旋の数及び右巻き螺旋の数はフィボナッチ数である。一種の「フィボナッチの螺旋」、又は連続する点間の開度が、137.508°に等しい黄金角度に近付く一定のフィボナッチ角度である螺旋であるヒマワリパターンが、フォーゲル(Vogel)のモデルによって記述されている。例示的ヒマワリパターンでは、一方の方向に34個あり、他方に55個ある。

#### 【0231】

[00373] 図15A～図15Fは、本開示の一部の実施形態に係る種々の開度を有するフォーゲル(Vogel)モデルに従う葉序螺旋パターンの例示的説明図である。

#### 【0232】

[00374] 図16A～図16Nは、本開示の一部の実施形態に係る正二十面体パターン形状から導き出されるマイクロポレーションの例示的実施形態の例示的説明図である。

#### 【0233】

[00375] 図17A～図17B、及びまた図2K-18～2K-19は、上記のように

、本開示の一部の実施形態に係るフラクタル球及び正二十面体／四面体テッセレーションを表す正二十面体パターン形状から導き出されるマイクロポレーションパターンの例示的説明図である。

#### 【0234】

[00376] 一部の実施形態において、例えば上記の図14A～図17Bに示されるとおりの例示的マイクロポレーションパターンは、コンタクトレンズ又はマスクに予め穿孔されてもよい。図18は、マイクロポレーションパターンと協働する例示的コンタクトレンズ／眼用マスクを示す。

#### 【0235】

[00377] 一部の実施形態において、マイクロ細孔パターンはフォーゲル(Vogel)モデル又はフォーゲル(Vogel)モデルの変形によって記述される。フォーゲル(Vogel)モデルは  $= n * a$ 、 $r = c$   $n$  であり、式中： $n$  は、マイクロ細孔パターンの中心から外側に数えたマイクロ細孔の連番であり； $a$  は、任意の2つの連続するマイクロ細孔の位置ベクトル間の開度 $\theta$  が一定の角度 $\alpha$  となるような、マイクロ細孔パターンの中心（例えば頭花）を原点とする極座標系において基準方向と $n$ 番目のマイクロ細孔（例えばフロレット）の位置ベクトルとがなす角度であり； $r$  は、マイクロ細孔パターンの中心から $n$ 番目のマイクロ細孔の中心までの距離であり；及び $c$  は一定のスケーリング係数である。

#### 【0236】

[00378] 一部の実施形態において、マイクロ細孔パターンの全ての、実質的に全ての、又は一部のマイクロ細孔がフォーゲル(Vogel)モデルによって（即ち、それに従い）記述されることになる。一部の実施形態において、マイクロ細孔パターンの全てのマイクロ細孔がフォーゲル(Vogel)モデルによって記述されてもよい。一部の他の実施形態において、マイクロ細孔の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%がフォーゲル(Vogel)モデルによって記述されてもよい。

#### 【0237】

[00379] 表面積：総目標組織表面積は、組織材料総除去量に影響を及ぼす。典型的には、総組織表面積の大きさが増加するにつれ、表面材料の除去量が増加する。一部の実施形態において、標的組織の総マイクロポレーション表面積は、マイクロポレーションシステムの潜在的総表面（即ち、マイクロ細孔がなかった場合のマイクロポレーション目標面積）から総マイクロ細孔面積（即ち、全てのマイクロ細孔の面積の合計）を引いたものに等しくてもよい。従って、総マイクロポレーション表面積の大きさは、所望のマイクロ細孔面積の大きさに応じて潜在的総表面積の1%～約99.5%の範囲であり得る。本開示の一部の実施形態に係る例示的表面積については図30を参照のこと。

#### 【0238】

[00380] 深さ：再び図4A-5～図4A-10を参照すると、これらの図は、総目標組織深さが組織材料総除去量に影響を及ぼし得ることを示している。概して、総組織深さの大きさが増加するにつれ、間質又は表面下組織の除去量が増加する。一部の実施形態において、除去される組織マイクロポレーションの深さは、マイクロポレーションシステムの潜在的総表面下及び間質組織（即ち、マイクロ細孔がなかった場合の総間質及び表面下組織）から総マイクロ細孔立方容積（即ち、全てのマイクロ細孔の面積の合計）を引いたものに等しい。従って、総マイクロポレーション立方容積の大きさは、所望のマイクロ細孔立方容積の量に応じてマイクロポレーション組織の潜在的総表面下及び間質立方容積の1%～約95%の範囲であり得る。

#### 【0239】

[00381] マイクロ細孔の密度：マイクロ細孔アレイの密度はマイクロ細孔面積の総量及び表面、表面下、及び間質除去容積の総量に影響を及ぼし得る。これはまた、マイクロ細孔の総数及びマイクロ細孔分布にも影響し得る。複数の例示的密度構成、マイクロ細孔径及びマイクロ細孔分布が、上記の図2K-1-A～図2K-1-C及び図2K-17までに示される。マイクロ細孔は、ランダムに、均一に、又は単独で送達されてもよいこと

に留意しなければならない。

【0240】

[00382] マイクロ細孔の数：マイクロ細孔の数は、マイクロ細孔面積の総量及び表面、表面下、及び間質容積総除去量に影響し得る。加えて、マイクロ細孔の数がマイクロポレーションの表面上のマイクロ細孔被覆の密度及び分布に影響を及ぼし得るため、ひいてはそれがマイクロポレーションの総容積抽出に直接影響を及ぼし得る。一部の実施形態において、マイクロ細孔の数は少なくとも約3、少なくとも約5、少なくとも約8、少なくとも約12、又は少なくとも約15であり得る。一部の他の実施形態において、マイクロ細孔の数は少なくとも約45、少なくとも約96、少なくとも約151、又は少なくとも約257であり得る。他のパラメータについては、図31～図34、図37、図38、及び図39もまた参照のこと。

【0241】

[00383] 一部の実施形態において、細孔の数は、1nm～600μmの範囲であり得るスポットのサイズに応じて36～10,000の範囲であり得る。マイクロ細孔の数は、前出の上限と下限との任意の対を含む範囲内であり得る。

【0242】

[00384] 様々なパラメータ及び係数が本開示のマイクロポレーションに影響を与えることができ、図31～図35に示され、また以下でも考察する。

【0243】

[00385] 開度：レーザーパルスを標的組織への送達において、開度の増加又は減少は、マイクロ細孔がパターン内にどのように置かれるか並びに右回り及び左回り螺旋の形状に影響を及ぼし得る。開度は、360°を定数値又は変数値で除したものに等しく、従って開度は定数値であってもよく、又はそれは変化してもよい。一部の実施形態において、パターンは極座標において約100°～約170°の範囲の開度を有し得る。開度の小さい変化がアレイパターンを大きく変え得ること、及び開度の値のみが異なる葉序パターンを示し得る。例示的開度は137.3°であってもよい。開度はまた、137.5°、又は137.6°であってもよい。一部の実施形態において、開度は少なくとも約30°、少なくとも約45°、少なくとも約60°；少なくとも約90°、又は少なくとも約120°である。他の実施形態において、開度は約150°以下など、180°未満である。開度は、前出の上限と下限との任意の対を含む範囲内であり得る。一部の他の実施形態において、開度は約90°～約179°、約120°～約150°、約130°～約140°、又は約135°～約139°の範囲である。一部の実施形態において、開度は、360°を無理数で除すことにより決定される。一部の実施形態において、開度は360°を黄金比で除すことにより決定される。一部の実施形態において、開度は約137°～約138°、例えば約137.5°～約137.6°、例えば約137.50°～約137.51°の範囲である。一部の実施形態において、開度は137.508°である。

【0244】

[00386] マイクロポレーションアレイの縁部までの距離：一部の実施形態において、アレイパターンの全体的な寸法は、マイクロポレーションの幾何学及び使用目的に基づき決定することができる。パターンの中心から最も外側のマイクロ細孔までの距離は、マイクロポレーションの縁部と境界を共有する距離まで延び得る。従って、最も外側のマイクロ細孔の縁部はマイクロポレーションの縁部まで延び、又はそれと交差し得る。或いは、パターンの中心から最も外側のマイクロ細孔までの距離は、最も外側のマイクロ細孔の縁部とマイクロ細孔を含まないマイクロポレーションの縁部との間に、ある大きさの間隔を許容する距離まで延び得る。最も外側のマイクロ細孔の縁部からの最小距離が所望のとおり特定されてもよい。一部の実施形態において、最も外側のマイクロ細孔の縁部からマイクロポレーションの外縁までの最小距離は、個別的な長さとして、又はアレイパターンが現れるマイクロポレーション面の長さに対する割合として特定される具体的な距離である。

【0245】

[00387] マイクロ細孔のサイズ：一部の実施形態において、マイクロ細孔のサイズは少なくとも一部には、マイクロポレーションに所望される総アレイ面積量により決定される。マイクロ細孔のサイズはパターン全体を通じて一定であってもよく、又はそれはパターン内で異なってもよい。一部の実施形態において、マイクロ細孔のサイズは一定である。一部の実施形態において、マイクロ細孔のサイズは、パターンの中心からのマイクロ細孔の距離に伴い変わる。細孔のサイズは  $1\text{ nm} \sim 600\text{ }\mu\text{m}$  の範囲であり得る。一部の他の実施形態において、サイズは  $50\text{ }\mu\text{m}$ 、 $100\text{ }\mu\text{m}$ 、 $125\text{ }\mu\text{m}$ 、 $200\text{ }\mu\text{m}$ 、 $250\text{ }\mu\text{m}$ 、 $325\text{ }\mu\text{m}$ 、 $425\text{ }\mu\text{m}$ 、又は  $600\text{ }\mu\text{m}$  である。

#### 【0246】

[00388] マイクロ細孔の形状：電磁照射によって結合組織に作り出されるマイクロ細孔それ自体の形状は、組織応答及び創傷治癒に相対的な帰結を及ぼし得る。正方形形状は円形形状と比べて治癒が遅い。マイクロポレーションシステムは、複数の幾何学的個別マイクロ細孔形状を作り出す能力を有する。一部の実施形態において、理想的な形状は正方形であり得る。

#### 【0247】

[00389] 形状はまた、マイクロ細孔アレイにも影響力がある場合がある。被覆率の大きさが、マイクロ細孔の形状の影響を受け得る。マイクロ細孔の形状は規則的であっても、又は不規則であってもよい。一部の実施形態において、マイクロ細孔の形状は、スリット、正多角形、不規則多角形、橢円体、円、円弧、螺旋、チャネル、又はこれらの組み合わせの形態であってもよい。一部の実施形態において、マイクロ細孔アレイは円の形状を有する。一部の実施形態において、アレイの形状は、1つ以上の幾何学的パターンの形態、例えば、正二十面体又は四面体テッセレーションであってもよく、ここでは複数の多角形が交差する。

#### 【0248】

[00390] 図16A～図16Nは、かかる形状のマイクロ細孔アレイの例を示す。マイクロ細孔アレイは、やや正確な縁部を有し得る多角形にパターンが似るように構成される。これらの構成における組織除去により、マイクロポレーションに安定性を生じさせる数学的及び幾何学的に均衡のとれた方法で生体力学的特性が達成される。

#### 【0249】

[00391] 設計要因：設計要因は、組織内の「雰囲気」に関する三次元組織における及びマイクロポレーション縁部に対するマイクロポレーションアレイ又は格子の全体的な配置に影響し得る。マイクロポレーションの設計は、組織それ自体の若しくは意図した生理学的解剖構造周りの固有の形状又は所望の影響に応じて調整することができる。これは、自己双対（無限）ユークリッド正ハニカム構造、双対多面体、7立方体、7正軸体又は同様の単純格子、プラベー格子又は非プラベー格子であり得る；

#### 【0250】

[00392] スケーリング係数：スケーリング係数はマイクロ細孔アレイパターンの全体的なサイズ及び寸法に影響し得る。スケーリング係数は、最も外側のマイクロ細孔の縁部がマイクロポレーションの外縁から所望の距離内にあるように調整することができる。加えて、スケーリング係数は、最も内側のマイクロ細孔の内縁がマイクロポレーションの内縁から所望の距離内にあるように調整することができる。双対性は、n次元空間及び双対多面体；二次元ではこれは双対多角形と呼ばれ、又は等方性若しくは異方性の両方のテッセレーション（tessellation）を含む頂点、アレイなどを含む三次元若しくは複数の次元に一般化することができる。

#### 【0251】

[00393] 最近接隣接マイクロ細孔間の距離：マイクロ細孔の数及びサイズを考慮するとともに、最近接隣接マイクロ細孔の中心間の距離を決定することができる。任意の2つのマイクロ細孔の中心間の距離は、外側アレイ設計の考慮点に応じて変わり得る。一部の実施形態において、任意の2つのマイクロ細孔の中心間の最短距離は決して繰り返されない（即ち、細孔間の間隔が正確に同じ距離であることは決してない）。この種の間隔はま

た、制御された非対称性の一例でもある。一部の実施形態において、任意の2つのマイクロ細孔の中心間の最短距離は常に繰り返される（即ち、細孔間の間隔は常に正確に同じ距離である）。この種の間隔はまた、制御された対称性の一例でもある。一部の実施形態において、2つのマイクロ細孔間の距離はランダムに配置される（即ち細孔間の間隔はランダムである）。従ってシステムは、アレイ設計又はパターンの中心に対して少なくとも部分的に回転非対称である制御された非対称性、アレイ設計又はパターンの中心に対して少なくとも部分的に回転的ランダムなランダム非対称性、及びアレイ設計又はパターンの中心に対して少なくとも部分的な回転性の制御された対称性、及びアレイ設計又はパターンの中心に対して少なくとも部分的に回転的ランダムなランダム対称性を提供することができる。

#### 【0252】

[00394] 一部の実施形態において、回転非対称性はパターン設計のマイクロ細孔の少なくとも51%に及び得る。一部の実施形態において、回転非対称性はアレイパターン設計の少なくとも20個のマイクロ細孔に及び得る。一部の実施形態において、回転対称性はパターン設計のマイクロ細孔の少なくとも51%に及び得る。一部の実施形態において、回転対称性はパターン設計の少なくとも20個のマイクロ細孔に及び得る。一部の実施形態において、回転ランダムパターンはパターン設計のマイクロ細孔の少なくとも51%に及び得る。一部の実施形態において、回転ランダムパターンはパターン設計の少なくとも20個のマイクロ細孔に及び得る。

#### 【0253】

[00395] 一部の実施形態において、開口部パターンの51%は、上記に記載したとおりのフォーゲル(Vogel)モデルの式： $n = n^* \cdot r = c$ によって極座標に記述し得る。

#### 【0254】

[00396] 協働眼用コンタクトレンズ／眼用マスク

[00397] 協働眼コンタクトレンズ／眼用マスク（図27A、構成要素2700及び図40を参照）は、可撓性又は剛性、ソフト又はハードであり得る。これは、親水性、疎水性の両方のポリマー又は軟質ゲル又はコラーゲン又は溶解可能材料又は特殊金属など、従来コンタクトレンズ又は眼用マスクとして使用されているものを含め、あらゆる様々な材料でできているものであってよい。例示的な可撓性レンズ／マスクとしては、しなやかな親水性の（「水を好む」）プラスチックが挙げられ得る。

#### 【0255】

[00398] 一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は、生理学的眼機能の若返り又は回復、及び／又は機能不全若しくは疾患の軽減のための強膜及び隣接眼構造の処置並びにフラクショナルマイクロポレーション及びリサーフェシング、レーザー眼マイクロポレーションの方法及び機器を含み得る。様々な実施形態において、アレイは複数の幾何学、密度、構成、分布、密度及びスポットサイズ及び深さを呈し得る。アレイはまた、予め計画され、様々な時点で実施されてもよい。アレイはまた、上強膜、強膜質、又は褐色板を、要求されるポレーションの任意のパーセンテージで貫通してもよい。電磁エネルギーの印加もまた好適であり得る。

#### 【0256】

[00399] 疏水性強膜レンズカスタマイズ可能ウエハ、ナノ、 $\mu\text{m}$ 等：様々な実施形態において、疎水性強膜レンズカスタマイズ可能ウエハは、概してミリメートル、マイクロメートル又はナノメートル単位で測定される様々なサイズを有することができる。概して、これは、患者の強膜に対するレーザー処置についてコンピュータ生成カスタムアルゴリズムを含み得る強膜コンタクトレンズである。第一に、再処置可能なスポットが記憶されてもよく、及びスポットはマスク又はレンズによってプロファイリングされてもよい。マスクは、1つ以上の疎水性ポリマー又はポリマーブレンドを含めた、レーザーが透過可能な様々な材料でできいてよい。これは、スマートマッピング技術に加えて、処置しようとする周囲組織に付加的なレベルの保護を提供し得る。角膜中心コンタクトレンズは、

顕微鏡の光及びレーザービームそれ自体から角膜を保護するため着色されてもよい。様々な実施形態において、これは使い捨てであってよく、眼上にパターンが載った後は再使用可能でない。加えて、これは、予め包装された滅菌容器で届けられてもよい。

#### 【0257】

[00400] これは、「仮想眼（Virtual Eye）」用のプラットフォームであり得る三次元（3D）動的FEMモジュールにインポートされ、アップロードされ、又は他の形で入力され得る生体計測、形態、解剖学、トポグラフィー、角膜切開、強膜厚さ、材料特性、屈折、光散乱、並びに他の特徴及び品質を測定することにより作り出すことができる。本開示のシステムは角膜及び水晶体の両方の情報を処理してもよく、全ての光学及び情報が入力されたところで複数のアルゴリズム検査を実行してもよい。本システムは、強膜の操作を通じて調節力を亢進させることを目的として数学的及び物理的シナリオを適用してもよく、これはまた、レーザー視力矯正（Laser Vision Correction：LVC）に加えて調節計画がある場合に最大の調節力を生じ得る角膜の望ましいゼルニケプロファイリングも提供し得る。完了後、仮想眼（Virtual Eye）を通じて例えばISIS（眼の屈折状態、角膜の屈折状態、例えば、水晶体の屈折状態及び角膜の屈折状態の両方、又は「デュアル光学系」の視覚マッピングを解析及び再現するための視覚化及び眼用マッピングソフトウェア）によりパターンが生成されてもよく、前記パターンの可視化がある。一部の実施形態において、ISISはサーボ機構であってもよい。

#### 【0258】

[00401] ウエハはまた、医師が眼上で向き付けられるように12時及び6時の経線に座標もスタンピングし得る。ウエハはまた、医師が処置象限を向き付けられるように10/2/4/7経線にユニークな異なる座標もスタンピングし得る。ウエハ／コンタクトレンズは、ISISのマザーボードに接続されている対応する3Dプリンタによって作製され得る。完了すると、レンズは滅菌された後、患者の眼にはめられ得る。

#### 【0259】

[00402] 一部の例示的操作では、初めに、視標追跡器と組み合わせることのできる、又は一部の実施形態においてそれを内蔵することのできるレーザーが、キャリブレーションされるか又は初期化され、医師によってレンズが適所に置かれてもよい。ウエハはマスク及びレーザーのガイドの両方として働き得る。

#### 【0260】

[00403] なお、図18にあるとおり、このレンズ設計は「半強膜コンタクト（semiscleral-contact）」（SEQ）と呼ばれる。このレンズは、その出発点として、角膜の2.0mm部分に強膜のペアリングエッジを有し、3つの曲線からなる。SEQレンズは10個の開窓を特徴とし、これはレンズが密着して取れなくなるのを防ぐ。RGPコンタクトレンズを使用して不規則な角膜表面が矯正されてもよく、角膜レンズは直径8.0mm～12.0mmの範囲である。強膜レンズは直径が22.0mm～25.0mmまで異なり得る。

#### 【0261】

[00404] レンズの構築及び最終的な適合のため、レンズの計算及び製造に式が用いられてもよい。全範囲を狭めるため、2.70mmから4.10mmまで延びる矢状方向適合セットから始めてよい。適合セットの差は、通常のステップ間に0.05mmの異なる半径を有するRGPレンズの適合セットと同様である。

#### 【0262】

[00405] SEQ適合セットは矢状方向0.1mm高さの差で終了する。90のDK値、及びSEQレンズの開窓の10倍にも関わらず、酸素供給問題は持続し得る。12.0mmより大きい直径の調整されたレンズには、それが動かない、ひいては涙液交換が起こり得ないという多くの裏付けがある。

#### 【0263】

[00406] 一部の例示的操作では、1) レーザーが視標追跡器を含むため、レンズは医師によって適所に置かれる。ウエハがマスク及びレーザーのガイドの両方として働く。2

) このウエハ誘導型システムはレーザーにユニークである；プロセスの間に穿孔されるレンズそれ自体を通じて眼上にパターンが置かれ、手技のマップレシートが作り出され、且つ処置前及び処置後にスキヤナによって全てのスポットが記録される。3) ISISはこの特定の患者の眼についてこの情報を保持する。4) 再処置が必要になった場合、全ての情報（トポ等）が患者のISIS用プロファイルに再びインポートされ、更なる最大化のため既存のスポットの「周り」が再計算及び再構成される。5) ISISはシミュレーションの適用前にCOPを計算し、適用後に予測可能なCOPを計算し、それにより患者及び外科医が、追加的なLVCを伴う及び伴わない任意の特定の患者についての可能なCOP量の情報を得ることができる。6) ISISはまた、FEM仮想眼を用いることにより、生体力学的機能、光学的機能の両方、並びに全ての距離における視覚シミュレーションも実証する。7) ISISはまた、術後COP、AA、屈折、ゼルニケプロファイル変化等も実証し、及びバックエンドで全てのデータベース情報を取得し続けることにより更に精巧な最適化アルゴリズムを見つける。8) ISISはまた、様々なアルゴリズムをプロファイリングすることにより、デュアル光学系の理解を促進し、強膜厚さ及び他の生体計測、幾何学、光学等の加齢に伴う変化に基づき変化するシナリオを提供することもできる。これの有用性は無限であるが、具体的な実施形態は、ISISが患者の初回検査から白内障年齢までの加齢処置マップを生成できることである。従って、ISISは、最初のウエハの時点で再処置の可能性のある範囲がISISによって「予め決められる」ように、スポットが幾つあるか、及びどのパターンが事前に使用されるべきかを予測することができる。これはつまり、続く来診時に決定的に重要なCOP喪失があった場合にISISが医師に警告することができ、再処置をいつでも開始できる（これは、医師、患者及びISIS出力によって決定され得る）ということを意味する。9) ISISはまた音響対話を有することもあり、介入の必要があるかどうかを処置中に医師に警告し、その完了時に、正確さのため、又は一層の注意のため、どの検査を評価すべきかの指針を医師に与えることができる。ISISは医師に提言することができるが、ISISが実施することになるプログラムの選択の主導権を握っているのは医師である。10) ISISはまた文献一覧も有し、論文、知識及び最近の動向に関しても同様に検索することができる。11) ISISは、音声アシスタント、例えばApple Siriのように働き得る。

#### 【0264】

[00407] Er : Yag 眼科用レーザーレーザー 媒質を含み得る一部の実施形態についてのレーザー特徴は、 $2.94\text{ }\mu\text{m}$  波長；パルス持続時間約 $250\text{ }\mu\text{s}$  のEr : YAG レーザー；繰り返し率は3、10、15、20、25、30、40、50 pps であってよい。

#### 【0265】

[00408] 様々な組織構成要素の様々な正味吸収曲線が重要であり得る。 $2.94\text{ }\mu\text{m}$  波長レーザーは、近赤外スペクトルにおいて $H_2O$   $3.00\text{ }\mu\text{m}$  のピーク吸収に最も近い波長であり得る。これにより、それがほとんど熱的効果なしに組織から有效地に $H_2O$  を蒸発させることが可能になる（アブレーション機構）。レーザー組織相互作用@ $2.94\text{ }\mu\text{m}$  :  $2.94\text{ }\mu\text{m}$  であれば組織アブレーション用に大きい波長であり； $10.6\text{ }\mu\text{m}$  で $\text{CO}_2$  と比べて水による吸収が $10 \sim 20$  倍良好であり； $2.79\text{ }\mu\text{m}$  でEr : YSGGと比べて水による吸収が3倍良好であり； $2.94\text{ }\mu\text{m}$  での水のアブレーション閾値約 $1\text{ J/cm}^2$  であり得る。アブレーションは瞬時に起こり、表面効果のみであり得る。これは、付随する組織損傷はほぼなしに、極めて正確なアブレーションを提供する。

#### 【0266】

[00409] Er : Yag 眼科システムの適用としては、眼軟部組織の切除、切開、蒸発のための幅広 $510\text{ K}$  を挙げることができ、従って、翼状片手術（Pterygium Surgery）；緑内障手術；視神経乳頭エントラップメント（後部強膜）；眼内囊切開；外眼軟部組織手術；AMDなどを含め、それが採用された後には使用の拡大が必然的に生じる。

#### 【0267】

[00410] 強膜及び隣接眼構造の処置並びにフラクショナルマイクロポレーション及び

リサーフェシングのための方法及び機器もまた企図される。

【0268】

[00411] 本明細書に記載されるとおり、電磁放射線を用いて眼の目標範囲、例えば強膜のフラクショナルリサーフェシングを実施するためのシステム及び方法が提供される。電磁放射線は電磁放射線源によって生成される。電磁放射線は、眼の目標範囲の特定の一部分、好ましくは強膜に適用されるように生じさせる。マスク又は強膜レンズによって電磁放射線が眼の目標範囲の別の部分に影響を及ぼすことが妨げられてもよい。或いは、電磁放射線は、強膜の目標範囲のうち特定の部分以外の一部分に適用されてもよい。

【0269】

[00412] 加えて、本明細書には、準連続レーザービームで組織を改変して眼の光学的特性を変化させる方法が記載され、これは、ビームの容積出力密度を制御可能に設定すること、及び所望のビーム波長を選択することを含む。組織改変は、組織における予め選択された開始点にビームを集束させて、組織の指定された容積全体にわたり、又は組織における指定された経路に沿ってビームの焦点を開始点に対して所定の方法で動かすことにより達成され得る。選択された容積出力密度に応じて、焦点が入射する組織を光アブレーションによるか、又は組織の粘弾特性の変化によって改変することができる。

【0270】

[00413] 眼科レーザーシステム

[00414] 様々な実施形態において、本開示の眼科レーザーシステムは、レーザービーム送出システムと、レーザービーム送出システムと共に動作可能な眼の移動に応答する視標追跡器とを含み、眼の強膜の選択範囲にレーザービームショットを当てるこことによって前部及び／又は後部の両方の眼の強膜材料をアブレーションし得る。ショットは、レーザーショットが連續した位置に発射されないように、及び連續したショットが重ならないように順番にパターンで発射される。パターンは眼の移動に応じて動かされる。眼の強膜は「軸外」であるため、このスキャニング機構は、眼の視軸へのビームの固定によって動作するのでない点で新規である。図20、及び図20A～20Dを参照すると、むしろ「軸外」スキャニング機構は、ゴニオメトリックミラー又はガイダンスシステムを利用して視軸外にある強膜の反対の象限をアブレーションする眼用ドッキングシステム2000を必要とし得る。閉ループフィードバックシステムがスキャナの内側に、及びまた眼用ドッキングシステムとスキャナとの間にも磁気センサ機構の形態で位置し、これらは両方ともレーザーヘッドを眼用ドッキングシステムにロックし、及びバイオフィードバックおかげで眼が位置決めされて、視標追跡及びビーム送出の両方が作動する。

【0271】

[00415] 一部の実施形態において、表面の若返り用のレーザー機器は、ビームのエネルギー密度を変えることなくレーザーエネルギーの各パルスによって照射する範囲の形状及びサイズを選択し、制御する手段を含み得る。パルス間で照射範囲のサイズを変えることにより、表面の一部の領域が他と比べて一層侵食され得るため、表面がリプロファイリングされ得る。この方法及び機器は、とりわけ、角膜潰瘍の除去及び角膜のリプロファイリングによる屈折異常の除去に、及びまた光学的要素のリプロファイリングにも好適である。一実施形態において、レーザーからのビームは、関節式アームに収納された光学系に入り、眼に付着させるためのサクションカップを有するアイピースを終端とする。光学系は、非対称ビーム断面を補正するビーム形成装置、第1のリレー望遠鏡、ビーム寸法制御システム及び第2のリレー望遠鏡を含み得る。ビーム寸法制御システムは、付形されたウインドウを有するストップ又は付形されたストップ部分を有してもよく、集束又は発散ビーム部分に沿って軸方向に移動可能である。別のビーム寸法制御システムは、付形されたウインドウを有するストップを有し、結合したズームシステムの間に位置決めされる。ミラー、調整可能スリット及び屈折システムもまた用いられ得る。レーザーは、一部の実施形態において好ましくはE R : Y A g レーザーであってよい。この機器は、表面プロファイルを測定する測定装置、及び測定された所望のプロファイルに従いレーザー動作を制御するフィードバック制御システムを含み得る。

## 【0272】

[00416] 一部の実施形態において、本明細書に記載されるテンプレート制御式精密レーザー介入のための方法、機器、及びシステムは、視軸外でかかるレーザー手術を実施する能力を含め、レーザーマイクロサージェリー、特に眼科手術などの介入の精度速度範囲、信頼性、多用途性、安全性、及び有効性を改善する。再び図19に戻ると、図19は、レーザー処置の空間的広がりを精密に限定することが望ましいならばどこでも、及び/又は手技中に動きに曝されるある標的上又は一連の標的上での精密な動作が影響を受けることになるのであればいつでも、レーザー処置の位置決め精度が決定的に重要な専門分野に適用可能である機器及びシステム1900の例示的図を示す。従ってシステム1900は、以下の重要な構成要素を含み得る：1)ビデオディスプレイ、マイクロプロセッサ及び制御装置からなるユーザーインターフェース、GUITインターフェース、2)ズーム能力を有する手術用ビデオ顕微鏡を含み得るイメージングシステム、3)手術中に対象課題、例えば及び眼の動きを追うことのできる自動3D目標捕捉及び追跡システム、従って外科医ユーザーが、時間が経つと自動的に安定化する画像に基づきその発射パターンを予め決定することが可能となる、4)レーザー、集束させることができ、従ってユーザーインターフェースによって記述される精密な処置のみが影響を受ける、5)手技前、手技中及び手技後に精密な表面及び3D形状を測定するための手段による、マッピング及びトポグラフィー、数値データ、数学的データ、幾何学的データ、イメージングデータを組み込んだ診断システム、前記測定は、ヒト応答時間に限定されないタイムスケール内にオンライン実行され、及びリアルタイムであってもよい、及び6)高速で高信頼性の安全手段、それにより手順中断の正当な理由となる任意の条件、例えば安全上の懸念が生じた場合にレーザー発射が自動で中断される。

## 【0273】

[00417] 図20(E~H)は、レーザーシステムの軸外特徴を更に示す。一部の実施形態において、このシステムは360度スキャニングを提供し得る。一部の実施形態において、レーザー送出は、名目上は処置する眼の表面と垂直に位置決めされ得る。ベータ( )はいずれの場合にも視軸であり、アルファ( )は視軸と処置軸との間の角度である。回転対称軸は垂直軸である。レーザーの処置範囲は好ましくは患者の眼瞼及び他の特徴によって隠れない。眼固視軸とレーザービーム軸とは、定義された処置ゾーンに細孔を露出させるため固定角関係をなす。レーザービーム送出は、垂直軸の周りに回転させることができる。一部の実施形態において、重要な要素としては、以下を挙げることができる：レーザービーム及びスキャン(例えば OCT)範囲は同じ中心線上にあり、スキャン範囲及び焦点距離はレーザースポットサイズ及び焦点距離に適合している。カメラはレーザー中心線のすぐ脇に位置する。眼全体を見るため、又は細孔の底を見るため、ズーム能力が提供される。画像は、軸外で、視標追跡システムがロックオンする特徴を提供する。組織の呈色によって深さを検知するため、カラー画像が提供されてもよい。眼の固視点は、の周りのレーザー送出ビームから180°のレーザー送出ビームに対して予め決められた角度関係である。図20G~図20I-3は別の例示的軸外処置タイプを示す。

## 【0274】

[00418] 図20Iを参照すると、本開示の一部の実施形態に係る別の例示的軸外スキャニングが示される。図示されるとおり、処置は角度をなし得る。

## 【0275】

[00419] 一部の実施形態において、眼科診断及び分析及び/又は眼科手術の補助における使用のためのシステムは、患者の眼上及び眼内における位置、形状及び特徴を三次元で検知するための、並びにかかる位置、形状及び特徴を表すデータ及び信号を生成するための3D~7Dマッピング手段、ユーザーが目標位置を選択し、アブレーション中及び各レーザーパルス後の両方で眼の一部分の断面をリアルタイム表示することを可能にするための表示制御手段を含む、眼の前記位置、形状及び特徴を代表する目標位置における画像をユーザーに提示するための、3D~7Dマッピング手段から信号を受け取る表示手段、眼の特徴の位置の変化の発生を認識するための、三次元マッピング手段に関連する且つそ

れから信号を受け取る位置解析手段、標的組織の特徴を検索し、且つかかる位置変化の後に前記特徴の新規位置を見つけ出すための、及び新規位置の指標となる信号を生成するための、位置解析手段に関連する目標追跡手段、及び目標追跡手段から前記信号を受け取り、且つ標的組織の前記特徴の新規位置への三次元マッピング手段を目的として変化を実行し、それにより特徴を追って表示手段上の画像を安定化させるための追跡位置決め手段を含み得る。

#### 【0276】

[00420] 表示手段はビデオディスプレイであってよく、及び眼組織の目標範囲のビデオ顕微鏡画像をリアルタイムで撮るための、及びビデオ画像情報をビデオ表示手段にフィードしてかかるビデオ顕微鏡画像を表示させ、診断及び分析においてユーザーを補助し、ユーザーによって選択されるとおりの患者の組織の異なる断面のリアルタイム表示を可能にするための、患者の眼に向けられる外科用顕微鏡又はデジタルモニタ又はスマートデバイス手段を更に含む。

#### 【0277】

[00421] 追跡位置決め手段が、自動制御下、ロボット制御下、ブルートゥース（登録商標）制御下のターニングミラーを含んでもよく、このシステムは、マッピング手段と関連付けられた、且つ最終焦点合わせレンズを有する対物レンズアセンブリを含んでもよく、ここでターニングミラーが対物レンズアセンブリ内に位置決めされ、及び最終焦点合わせレンズに対して移動可能であるシステムが、実施形態である。

#### 【0278】

[00422] 一部の実施形態において、システムは、眼における所望のタイプの手術を達成可能なパワーを有する赤外光～近赤外光レーザービームを発生させるためのレーザーパルス源、外科医／ユーザーがレーザーの発射の照準、深さ、及びタイミングを制御することにより所望の手術の達成を可能にするためのレーザー発射制御手段、眼上及び眼内部の特徴の位置及び形状を表すデータ入手するための、患者の眼に向けられる3D～7Dマッピング手段、三次元マッピング手段からのデータを受け取るための、及びデータを画面に提示可能な、且つ外科医／ユーザーにとって眼の特徴並びにそれらの特徴内でのレーザービームの照準及び深さを精密に位置特定するのに有用なフォーマットに変換するためのマイクロプロセッサ手段、及び手術に備えて、及び手術中に、レーザーの次のパルスが発射される前に眼のトポグラフィー並びにレーザービームの照準及び深さを表すマイクロプロセッサ生成画像を外科医／ユーザーに向けて表示するための表示手段であって、眼の一部分の断面画像を含め、外科医／ユーザーが表示させる眼の範囲を選択可能にするための表示制御手段を含み得る。

#### 【0279】

[00423] 赤外又は近赤外パルス、自走、又は連続若しくはQスイッチ光レーザー電源は、患者の透明組織内を含め、患者の組織において所望のレーザー手術の達成が可能なレーザービームを発生させ得る。本システムは、レーザービームを受け取りレーザービームをリダイレクトし、且つ手術を行おうとする組織内の所望の目標に向かってそれを適宜集束させるための光路手段を含み得る。

#### 【0280】

[00424] 本システムは、光路手段に沿って前記目標の画像を撮るため及びビデオ画像情報をビデオ表示手段にフィードするための、光路手段を妨害し、指向させるように位置決めされたレーザーハウジング、及びレーザーの次のパルスが発射される前に対象組織に損傷を与えることなくシステムが標的とする対象組織の動きを追跡し、及びレーザーの次のパルスが発射される前にそれに従い光路をシフトさせるための、それにより組織の位置が変化した後に三次元マッピング手段及び外科用顕微鏡手段、並びにレーザービームの照準及び位置決めによって情報及び画像が生成されるようなトラッキングを含み得る。撮られた各画像フレーム、及び情報は、動的リアルタイム及び表面ビューでレーザーの発射前及び発射後に3D～7Dマイクロ細孔内部での各発射後にビデオディスプレイに送られる。G U Iは、表面、内部細孔、外部細孔、マイクロ細孔の底、全球状眼ビュー、目標アレ

イ範囲を含む画像取得のための7方向性の統合マルチビューシステムを含み得る。

【0281】

[00425] 一部の実施形態において、7立方体がマイクロプロセッサに好ましい投影であり得る：しかし他の例が次元球形状で存在し、且つ空間がG U I及びマイクロプロセッサに統合され得る。正投影は、上記の図8に示される例を含み得る。

【0282】

[00426] システムは、多次元スケーリング、線形判別分析及び線形次元削減処理、並びに局所線形埋め込み及び等長写像（I S O M A P）を含むことができる。同様に非線形次元削減法も含むことができる。

【0283】

[00427] 一部の実施形態において、システムは、トポロジー画像又はファイブレーションの1D、2D、3D、又は4D、及び最大7D変換が可能であり得る。ファイブルーションは、ファイバーバンドルという概念の一般化である。ファイバーバンドルは、ファイバーと呼ばれる1つのトポロジー空間が基底と呼ばれる別のトポロジー空間によって「パラメータ化」されるという考えを精密にする。ファイブルーションはファイバーバンドルと同様であるが、但し、ファイバーが同じ空間である必要も、位相同形である必要もなく；むしろ、ファイバーは単にホモトピー同値というだけである。ファイブルーションが3、4、5、6、及び7次元球空間においてトポロジー空間の技術的特性と同値である場合、連続写像  $p : E \rightarrow B$  が任意の空間に関するホモトピー持ち上げ性質を満たす。ファイバーバンドル（パラコンパクト基底を持つ）が重要な例をなす。ホモトピー理論においては、任意の写像がファイブルーションと「同等に良好」である - 即ち任意の写像をホモトピー同値として「写像パス空間」に分解することができ、続いてファイブルーションをホモトピーファイバーに分解することができる。

【0284】

[00428] レーザーワークステーションは3つのプログラム可能な軸（X、Y、Z；5軸にまで拡張できる）を備えていてもよく、自動ロータリーテーブル機械、プログラム可能なX、Y、Z軸及び2ステーションロータリーテーブルを有する。これは、セキュリティユーザーアクセスレベルを有するヒューマンマシンインタフェース（HMI）、バリデータされたプロセスについての診断及びデータロギング並びにユーザーフレンドリー操作、並びにユニークなパルス変調に適合可能なソーター・モジュールを含むことができ、ここで：穴径： $1 \mu m \sim 1000 \mu m$ ；ドリル深さ最大値 $0.1 \mu m \sim 2000 \mu m$ ；穴公差： $> \pm 1 \sim 20 \mu m$ である。

【0285】

[00429] 操作上の特徴はまた、ネットワークコンピュータ接続、iPad（登録商標）操作、ジョイスティック操作、タッチスクリーン操作、iPhone（登録商標）操作、遠隔又はBluetooth（登録商標）操作、デジタルカメラ統合操作、ビデオ統合操作なども含み得る。

【0286】

[00430] レーザー支援眼ドラッグデリバリーシステム及び方法

[00431] 図20Jは、眼内の房水流路を示す。房水流出は、毛様体筋及び小柱網細胞の能動的収縮によって調節され得る。毛様体筋が収縮すると小柱網が拡張し、流出が増加してIOPが低下する。小柱網細胞が収縮すると流出が減少してIOPが上昇する。一部の実施形態において、記載されるシステムは毛様体筋の動力学の改善を生じさせ、房水排出の流体力学を改善し得る。

【0287】

[00432] ぶどう膜強膜路は房水排出の代替的経路であり、全房水流出の10～30%を占め得る。ぶどう膜強膜路について、房水は毛様体に入り、毛様体筋纖維を通って毛様体上腔及び脈絡膜上腔へと入る。図20K及び20Lは、一部の実施形態で記載のシステムがどのようにぶどう膜流出量を増加させ得るかを示す。

【0288】

[00433] 強膜は角膜と比べて透過性が10倍高く、及び結膜の半分程の透過性である。従って透過液は拡散し、経強膜(transcleral)経路を経て後部に流入することができる。従来のドラッグデリバリー(点眼薬など)では、鼻側涙管排出、涙液希釈及び涙液代謝回転に起因して薬物の約90%が失われ、眼のバイオアベイラビリティの低さにつながり、かつて房水に到達しているのは局所薬物の5%未満である。

#### 【0289】

[00434] 一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は、標的組織、例えば強膜組織及びその他の、脈絡膜、脈絡膜下腔、神経網膜などの眼内組織を例えばアブレーション、凝固、及び/又は光線療法での調節によって光線療法で処置するための方法及び機器など、レーザー支援眼ドラッグデリバリーに用いられ得る。生体膜(1)に初期透過表面(A)を作り出す方法が開示され、この方法は、a)生体膜(1)に複数の個別のマイクロ細孔(2i)を作り出すことであって、各個別のマイクロ細孔(2i)が個別の透過表面(Ai)を有すること;及びb)全ての個別のマイクロ細孔(2i)の個別の透過表面(Ai)の合計である初期透過表面(A)が所望の値を有するような数の個別のマイクロ細孔(2i)及びそのような形状を作り出すことを含む。本方法を実施するマイクロポレーターもまた開示される。この場合、生体表面は眼であり得る。眼の場合:レーザー放射によって作り出された開口範囲を治療剤が通過し、それにより脈絡膜、神経網膜、網膜上皮、ぶどう膜、硝子体、又は房水などの前部又は後部眼球における眼内標的組織に送達されるように強膜の範囲を照射すること。

#### 【0290】

[00435] 一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は、スマート活性化ポリマー担体のための方法及び機器など、レーザー支援眼ドラッグデリバリーに用いられてもよく、この担体は、光活性化光修飾ポリ(アクリルアミド)類であってもよく、又はナノ/マイクロ細孔性材料の細孔径を細かく操作するために使用されてもよく、湿度凝結に基づく多孔質ポリマーフォトニック結晶の可逆的色調整へのその適用を実証する。

#### 【0291】

[00436] 加えて、一部の実施形態において、本明細書に記載されるシステムは、眼用ドッキングステーション、強膜マスク/ノズルガード、ノズル、新規360度ジョイント関節式アーム、新規軸外スキャニング、ドラッグデリバリーシステム、深さ制御、付属品、フィボナッチアルゴリズムなどのうちの1つ以上を含み得る。一部のオプションとしては、携帯型ワンド、光ファイバーハンドピース、スキャニング自動レーザーアプリケータ、ワークステーション、無線通信例えばBluetoothなどのリモートコントロール、術前及び術後眼圧測定用の携帯型眼圧計などが挙げられ得る。

#### 【0292】

[00437] 図20Mは、例示的ハンドピースデリバリーシステムと、それに対する関節式アームを示す。

#### 【0293】

[00438] 送達の目的上、眼は2つのセグメントからなると見なすことができる。前部は角膜、結膜、強膜及び前部ブドウ膜を含み、一方、後部は網膜、硝子体及び脈絡膜を含む。眼に薬物を送達するには、3つの主要な経路:局所、全身、及び眼内注射がある。眼の前部に発症する病態の処置には、眼インサート、ミニタブレット(minitablet)及び使い捨てレンズなど、制御されたデリバリーシステムを眼の外表面に適用することができる。局所適用後の長い滞留時間は、投与された薬物のバイオアベイラビリティを改善する可能性があり、加えて、シクロデキストリン、リポソーム及びナノ粒子を含め、様々な戦略が透過の改善のため試験されている。眼の後部の疾患を処置するためのドラッグデリバリー戦略が本明細書で考察されることになる。長期反復投与が必要な治療剤の開発は、より少ない頻度の投与及びより低い侵襲性の技術がもたらされるように持続放出性ドラッグデリバリーシステムの開発を強く推し進めるものである。

#### 【0294】

[00439] 眼へのドラッグデリバリーは、多くの場合に 2 つのことを主目的とする。第一に、結膜炎、眼瞼炎及びドライアイなどの眼窩周囲病態に対して眼の外側を処置すること、及び第二に、緑内障、糖尿病性網膜症、ぶどう膜炎及び老化黄斑変性症（A M D）、網膜病変、及び眼組織の表面下の血管、神経、又は結合組織の正常生理機能の生体力学的圧迫、制限、又は干渉など、眼内障害を処置すること。正常な条件下では、点眼水溶液として眼に投与される薬物は、急速に希釈され、絶え間ない涙液の流れによって眼表面から洗い流されることになる。眼表面上での薬物希釈はまた、表面から眼に流れ込む薬物も減少させる。結果的に点眼薬は、治療レベルに達するように頻繁に高濃度で投与しなければならない。水性点眼懸濁液中の親油性薬物の送達の成功が、眼の表面への薬物の滞留時間を増加させることを意図したデリバリーシステムの開発につながっている。涙液中に高レベルの薬物を長時間維持することにより、眼への取り込みを増加させることが可能となり得る。これはまた、眼透過を改善する戦略とも組み合わせることができる。溶液、懸濁液、クリーム及びゲルなどの従来システムの使用を越えて、インサート及び粘弾性溶液などの装置を用いた開発がなされている。

#### 【0295】

[00440] 一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は、限定はされないが傍乳頭強膜及び篩状板を含めた、後部強膜における後眼部ドラッグデリバリーに用いられ得る。現在、後部眼球における疾患の処置は、局所薬物の有効性の低さ、及び後部眼球に到達する、又はそれを処置する最小侵襲性の方法がないことが妨げとなっている。

#### 【0296】

[00441] 図 20 N 及び図 20 O は、一部の実施形態において、本開示の一部の実施形態に係る前部及び後部眼球における処置ゾーンを示す。

#### 【0297】

[00442] 一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は、限定はされないが、薬物、ニュートラシューティカルズ、グレープシード抽出物、幹細胞、血漿リッチタンパク質、光活性化スマートポリマー担体、及びマトリックスメタロプロテアーゼの送達に用いられ得る。図 20 P - 1 ~ 20 P - 3 は、一部の実施形態において、脈絡叢ドラッグのための例示的標的及びニュートラシューティカルズデリバリーを示す。

#### 【0298】

[00443] 多くの場合、作用部位において有効薬物濃度に到達させてそれを保つことは困難である。点眼薬からの適用用量のうち角膜を透過して眼組織に達するのは約 5 % に過ぎず、滞留時間は約 2 ~ 5 分である。眼バイオアベイラビリティを改善しようとする試みには、結膜囊における薬物滞留時間を延ばすこと、及び内眼への薬物侵入の主要な経路である角膜を越える薬物透過を改善することが含まれる。局所投与のデリバリーシステムには、懸濁液、ゲル、侵食性及び非侵食性インサート及びロッドが含まれる。

#### 【0299】

[00444] 局所製剤の粘度の増加は眼における滞留を改善することができ、粘度改変剤の併用が相乗的であることが分かり得る。かかる製剤は人工涙液として特に有用であり、眼への薬物の局所送達には眼用潤滑剤もまた利用されてもよい。ポリビニルアルコール（P V A）及びヒドロキシプロピル及びメチルセルロースなどのセルロース類は、幅広い分子量を有し、且つ局所適用される活性薬剤の多くと適合性を示すため、粘度改変物質として使用されることが多い。特定の組み合わせのポリマーを選択すると、特定の粘度又はゲル化特性を達成することができる。インサイチューゲル化システムは、p H、温度の変化又はイオンの存在などのトリガに応答して液相から固相への転移を起こし、粘弾性ゲルを形成する。ポロキサマー、ポリ（オキシエチレン）とポリ（オキシプロピレン）とのブロック共重合体は、25 ~ 35 範囲で熱可逆性ゲルを形成し、概して良好に忍容される。酢酸フタル酸セルロース（C A P）は、p H の変化によって引き起こされる相転移を起こす。しかしながらかかるシステムは高いポリマー濃度を必要とするため、使用者に不快感

を与える。ジェランガムはアニオン性多糖であり、これは一価又は二価カチオンの存在下で透明なゲルを形成する。ひとたびゲル化すると、1970年代半ばに最初の制御放出眼科デリバリー装置が立ち上げられた。これは、エチレン酢酸ビニル共重合体でできている2つの放出制御膜によって囲まれ且つ白色のリティニングによって囲まれたりザーバ内に入った活性ピロカルピン及びアルギン酸を含む。リポソームと同様に、マイクロスフェア及びナノスフェアなどのポリマー微粒子デリバリーシステムが、眼への局所送達について研究されている。マイクロメートルサイズ範囲の粒子はマイクロスフェアと称され、一方、ナノ粒子はサブミクロン径である。図20Q-1～図20Q-3は、一部の実施形態において本開示の記載されるシステムがどのように経強膜(transcleral)ドラッグデリバリーに用いられ、薬物細胞内放出及び透過を改善し得るかを示す。このシステムは、粉碎及び均質化、噴霧乾燥、超臨界流体技術及びエマルジョン溶媒蒸発を含め、幾つもの技法を用いて製造することができる。粘稠性液滴及びゲル中にマイクロパーティクルを取り込めば、水性懸濁液製剤と比べて容易な投与が促進され得る。マイクロポレーション方法は、活性薬物を強膜に透過させて標的下層組織に到達させることを可能にする。このデリバリーシステムは相乗的機構を用いて透過を亢進させ得る。熱力学的安定特性が薬物の可溶化を可能にし、次に薬物の放出を促進し得る。方法は、強膜血管及び房水を介した眼内ドラッグデリバリーを含み得る。スマート活性化ポリマー担体が組み込まれてもよく、及び光活性化光修飾ポリ(アクリルアミド)類であってもよく、又はナノ/マイクロ細孔性材料の細孔径を細かく操作するために使用されてもよく、湿度凝結に基づく多孔質ポリマーフォトニック結晶の可逆的色調整へのその適用を実証する。

### 【0300】

[00445] 結果として、従って前部標的には局所眼部位及び結膜下部位が用いられるが、後部標的には硝子体内投与が望ましい。薬物の局所投与によれば、特に免疫抑制薬など、重度の副作用を伴う強力な分子で副作用の可能性が低下することになる。これらは単独で、又は併用で、ドライアイに関連する病態を軽減するのに有用であり得る。有効な血液網膜関門により、ほとんどの全身投与薬物は硝子体網膜腔において治療レベルを達成できず、及びかかる強力な分子の全身投与後には副作用が現れるため、この経路の有用性は限られている。持続放出は、現行のデリバリーシステムによって実証されるとおり、作用部位における有効濃度の持続時間を延ばし得る。持続性の硝子体内送達に提案される制御放出製剤としては、リポソーム製剤、生分解性マイクロスフェア、生分解性及び非生分解性インプラントが挙げられる。薬物をコンタクトレンズへの取り込み前にナノ粒子に封入することは、放出を持続させるために用いることのできる戦略である。ナノ粒子のサイズ及び負荷が低い場合、次にはレンズは透明のままであるはずである。粒子状ポリマーの送達には、噴霧乾燥、乳化及び溶媒蒸発及び沈殿を含め、幾つもの方法で製造することのできるマイクロスフェア又はナノスフェアが含まれ得る。

### 【0301】

[00446] マイクロスフェアは、眼の表面に付着させて放出を延ばすため前部に送達するのに有用であり得るが、持続放出注射用製剤としてもまた有用である。図20Rは例示的オプタコイル(ophacoil)を示し、これは、結膜円蓋に置くように設計されたコイル状ワイヤに包埋された薬物負荷ヒドロゲルを含み得る。ナノ粒子を硝子体に注入した後の、眼内における薬物負荷持続放出マイクロスフェアの任意選択でのターゲティングもまた、眼内でのその分布が変わるように粒子の表面を改変することにより探究されている。図20Sは、一部の実施形態によれば、使い捨てパッチ及びバイオチップなどの例示的ドラッグデリバリー担体を示す。図20T-1～図20T-3は、本開示の一部の実施形態に係る強膜ウエハを示す。

### 【0302】

[00447] 一部の実施形態において、ドラッグデリバリーシステムは、薬物と、以下を含む裏面を有する眼上に配置されるレンズとを含み得る：中央部分(角膜)、及び外縁と内縁とを有する強膜部分、及び外縁と内縁とインターロッキング担体デポー(これは複数の組織アレイサイズ、形状及び変種を有する)とからなる処置部分。角膜部分は、角膜を

保護するためシリコンカーバイドで作られてもよく、及び／又は金属であってもよい。一部の実施形態において、シリコンカーバイドが好ましいものであり得る。またこれは不透明であってもよい。レンズは、少なくとも18mmの直径を被覆する強膜レンズであってもよい。一部の実施形態において、レンズの強膜部分は強膜とのみ接触してもよい。レンズの処置部分は、一部の実施形態において、強膜並びに角強膜外層(corneoscleral envelope)及び輪部を含めた角膜周辺とのみ接触してもよい。

#### 【0303】

[00448] 一部の実施形態において、強膜レンズの触覚部分は、外縁と内縁との間の距離の少なくとも一部を半径方向に延在するチャネルを更に画成し得る。薬物は、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗寄生虫薬、コルチコステロイド、非ステロイド系抗炎症薬、散瞳薬、毛様体筋麻痺薬、生物学的製剤、血管新生を改変する薬物、房水流出を増加させる薬物、房水分泌を減少させる薬物、抗ヒスタミン薬、分泌促進物質、肥満細胞安定化薬、涙液補充薬、代謝拮抗薬、及び免疫調節薬、VEGF、及びその他、チモリン(timoline)などの後眼部薬等からなる群から選択されてもよい。

#### 【0304】

[00449] 一部の実施形態において、処置される疾患としては、細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、炎症、血管新生、眼表面疾患、緑内障、アレルギー、ドライアイ、異形成、新生物、及びAMDを挙げることができる。

#### 【0305】

[00450] 一部の実施形態において、レンズの処置部分はメソ多孔質シリカでできてもよい。アゾベンゼン誘導体の光異性化に基づく光活性化可動部がメソ多孔質シリカと併せて用いられている。前後に揺れる動きが、光励起時に「遠隔制御」下にシリカナノ粒子の細孔からの分子の放出を調節する分子の推進物質として働くことが実証されている。アゾベンゼン駆動の放出は、他の多くのナノマシンによって調節されるものと異なり、水性環境で起こることができる。光活性化メソ構造シリカ(LAMS)ナノ粒子を使用すると、発光色素及び眼用薬物が標的組織アレイ(例えば強膜)の内側のみに放出され、それが特定の波長で照射されると推進物質が活性化される。分子の放出量は光強度及び照射時間に左右される。照射された標的組織アレイが粒子の懸濁液に曝露され、粒子が細胞によって取り込まれる。特定の薬物が負荷された粒子を含有する細胞は、推進物質が特定の波長によって光励起された場合にのみ、細胞内部で粒子から放出される。選択的眼用薬物は、粒子に負荷され、光励起下に細胞内部でそこから放出されるものであり、アポトーシスが誘導される。分子の細胞内放出は光強度、照射時間、及び波長によって高感受性で制御され、細胞内部での抗癌薬送達は外部制御下に調節されてもよい。

#### 【0306】

[00451] ドラッグデリバリーシステムは、術前／術前後／術後状態の中で、予防的使用又は術後使用のため複数の眼手術に必要な任意のドラッグデリバリーに使用することができる。

#### 【0307】

[00452] 一部の実施形態において、患者の眼を処置するための経強膜(transcleral)デリバリーシステムは、機器の一範囲を通じた薬物の経強膜(transcleral)送達を促進するための機器を含んでもよく、患者の眼の強膜の範囲にマイクロポレーションを生成するように構成されるアブレーターを含んでもよく、及び薬物を含んでもよく、ここで薬物は、標的組織の生物学的調節のうちの少なくとも1つを生じさせる。薬物は、経時変化する所定の透過表面を有するレーザーポレーション部位に経強膜(transcleral)的に、又は強膜内に投与されてもよく、ここで経時変化する所定の透過表面は、少なくとも1つの薬物の所定の蓄積濃度を実現して、それにより眼疾患を処置するのに有効であり、更にここでレーザーポレーション部位は、異なる幾何学を有する複数の細孔を含む。薬物は第1の位置に経強膜(transcleral)的に、又は強膜内に投与されてもよく、及び複数の薬物は異なる位置に経強膜(transcleral)的に、又は強膜内に投与されてもよい。薬物はまた、脈絡膜上腔に投与されてもよい。薬物は、標的組織アレイの照射後又は照射中のいず

れに送達されてもよい。

【0308】

[00453] 再び図20、20A～20Bに戻ると、本開示のシステムは眼用ドッキングステーション2000を含み得る。眼用ドッキングステーション2000は、医療手術の間に眼2010の上に位置決めされ得る。図20Cは、眼用ドッキングステーション2000の例示的上面図を示す。この眼用ドッキングステーション2000は4象限の図を提供し得る。図20Dは、眼用ドッキングステーション2000に取付け可能な例示的強膜固定構成要素2020を示す。

【0309】

[00454] 一部の実施形態において、レーザードッキングステーションはレーザーハウジングユニットに対する雌型端部を含んでもよく、レーザーヘッドと閉フィードバックループ状態にある雌型部分と雄型部分との間の磁気センサを用いて達成することができる。これらのセンサは、Er : YAG 波長の性質によってEr : YAGにより異なって吸収される組織のスペクトル反射を検出することになる。

【0310】

[00455] 図21A～図21Bを見ると、ノズルガード2100及び2110の実施形態が示されている。図22は、一部の例示的操作において、ノズルガード2110がノズル2200に取り付けられているところを示す。図23は、ノズル2200に使い捨てインサート及びフィルタ2310が装着されているところを示す。

【0311】

[00456] 図24は、本開示のレーザーマイクロポレーションシステムの例示的ワークステーション2400、並びに眼のレーザー手術用のハンドピース及び関連機器2420を示す。ワークステーション2400は、テンプレート制御式精密レーザー介入のための方法、機器及びシステムを含むことができ、上記に記載される。上記に記載したとおり、本方法、機器及びシステムは、視軸外でかかるレーザー手術を実施する能力を含め、レーザーマイクロサージェリー、特に眼科手術などの介入の精度速度範囲、信頼性、多用途性、安全性、及び有効性を改善し得る。

【0312】

[00457] ワークステーション2400は、タッチスクリーンであるか、又は遠隔制御されるGUITインターフェースを含み得る。グラフィカルユーチュインターフェース(GUI)は、ユーザーが、テキストベースのユーザーインターフェース、タイプされたコマンドラベル又はテキストナビゲーションの代わりに二次表記法などのグラフィックアイコン及び視覚的インジケータを介してエレクトロニクス装置と対話することを可能にするユーザーインターフェースの一種である。

【0313】

[00458] ワークステーション2400は、関節アーム2410；レーザーハウジングユニット2500であって、CCDビデオカメラ；軸外スキャニングが可能なガルボスキヤナ；照準ビームなどを含み得るレーザーハウジングユニット2500を含み得る。

【0314】

[00459] 図25A～図25Bは、360度回動可能なハウジングユニット2500の例示的実施形態を示す。

【0315】

[00460] このワークステーションは、三次元マッピング手段、少なくとも1つの通信的に結合されたマイクロプロセッサ、電源、及び表示手段を含むことができ、表示手段は、概して異なる深さで眼の特徴を表す眼の平面図及び選択的断面図を含むコンピュータ生成されたビューに、現在の正確なレーザー照準位置及び深さを示す画像を外科医／ユーザーに対して提示するための手段を含み得る。

【0316】

[00461] このワークステーションはまた、眼組織上のレーザービームの焦点、従って約5ミクロン以内の、レーザービームが有効な深さを、外科医が前記レンズの焦点を変え

てレーザービームが有効な深さを制御するための深さ制御手段によって制御する能力を有する焦点合わせレンズを含む光路も含むことができる。

【0317】

[00462] このワークステーションは、外科医／ユーザーが三次元上の3軸に沿って眼組織における病変のパターンを予めプログラムできるようにするための、及びレーザーが予め選択されたプログラム済みの手術経路に自動的に従うように作動させるためのシステムプログラム手段を更に含み得る。

【0318】

[00463] このワークステーションユーザーインターフェースには、外科医／ユーザーに情報を提示するための、及び外科医／ユーザーによる外科手技の制御を可能にするための装備が含まれてもよく、これには、組織の断面のイメージング、表面及び範囲のスキャニング並びにユーザーによる手術用レーザービームの発射のリアルタイム動的制御を含めた対象組織の3～7次元トポグラフィー及び特徴輪郭、及びシステムが標的とする患者の組織における位置に関する外科医／ユーザーに正確なアレイの情報、パターン及び経線を提示するためのビデオ表示手段が含まれる。

【0319】

[00464] このワークステーションは、7次元における操作しようとする組織の有意な特徴の位置に関する情報を入手するためデータを生成し、読み取り、及び解釈するための、3次元～7次元マッピング手段を含め、及びデータを解釈し、及び外科医／ユーザーにとって有用なフォーマットでデータをビデオ表示手段に提示するためのマイクロプロセッサ手段を含め、ビデオ表示手段に接続されたイメージングシステムを含み得るか、又は備え得る。これはまた、色の変化、寸法、含水量、形状、スペクトル特性、光学的特性を検知するため発色団センサを有する解剖学的構造ロケータ及びイレーザ技術も含み、及び血管、静脈、及び任意の他の非標的解剖学的構造の正確な3D～7D画像を概説し得るリバーススキャニングバイオフィードバック特徴を有する。これは、非標的解剖学的構造を回避するようにレーザーにシグナルを送ることが可能である。また、ユーザー／外科医がタッチスクリーンGUIインターフェース上で手動で特定することにより、消去した範囲／アレイ／スポット／領域を回避するようにレーザーを案内することのできるイレーザ特徴もある。

【0320】

[00465] レーザーワークステーションは、3つのプログラム可能な軸(X、Y、Z；5軸にまで拡張できる)を備えてもよく、これは、自動ロータリーテーブル機械、プログラム可能なX、Y、Z軸及び2ステーションロータリーテーブルを有し、セキュリティユーザー・アクセスレベルを有するヒューマンマシンインターフェース(HMI)、バリデートされたプロセスについての診断及びデータロギング並びにユーザー・フレンドリー操作を含む。適合可能な動作特徴を有するソーター・モジュール：ユニークなパルス変調；穴径：-1 μm～800 μm；ドリル深さ最大値0.1 μm～2000 μm；穴公差：>±1 μm～20 μm。

【0321】

[00466] 深さ制御

[00467] ほとんどの組織において、疾患の進行は機械的特性の変化を伴う。レーザースペックルレオロジー(LSR)は、本発明者らが組織の機械的特性を測定するために開発した新しい技法である。試料をコヒーレントレーザー光で照射し、反射したレーザースペックルパターンからのスペックル輝度変調を計算することにより、LSRは強度無相関の減衰時定数を計算し、これは組織の機械的特性と密接に関連している。LSR技術の使用は、組織の機械的特性を測定することによりバリデートすることができる。のLSR測定が種々のファントム及び組織試料で実施され、レオメーターを使用して測定した複素剪断弾性率G\*と比較される。いずれの場合にも、とG\*との間には強い相関が認められる(r=0.95、p<0.002)。これらの結果は、生体試料の機械的評価のための非侵襲及び非接触技術としてのLSRの有効性を実証している。

## 【0322】

[00468] 癌及びアテローム性動脈硬化症などの重大な死因における疾患進行、並びに神経変性疾患及び骨関節炎を含めた幾つかの他の消耗性障害は、組織機械的特性の変化を伴うことが知られている。疾患の評価における生体力学的特性の重要性に関する最も利用可能性の高いエビデンスは、歪み、伸縮性、又は試料の操作が関わる従来のエキソビボでの機械的検査を用いて入手することができる。インサイチューでの機械的特徴付けの必要性に対処するため、新規光学ツールは L S R を含み得る。

## 【0323】

[00469] 組織など、混濁した試料をコヒーレントレーザービームによって照射すると、光線は組織粒子と相互作用し、多重散乱に起因して異なる長さの経路に沿って進む。戻ってくる光の自己干渉が、レーザースペックルとして知られるあるパターンの明暗スポットを作り出す。散乱粒子の熱的ブラウン運動に起因して光路が絶えず変化し得るとともに、スペックルパターンが、散乱中心の周りの媒体の機械的特性に対応してタイムスケールに伴い変動する。

## 【0324】

[00470] 様々な実施形態において、術中手技の間に発色団及び他のバイオフィードバックプロセスを用いて開バイオフィードバックループを使用することができる。発色団の実施形態では、ミクロンレベルの精度に至る感受性で色の飽和度が測定され、外科手技に妥当な組織及び妥当でない組織が決定され得る。パルス決定は、予め設定された様々な色飽和度レベルに基づき行うことができる。これは、色又は他のメトリックを撮像機器へのフィードバックのみに用いて、処置を適用している実際のレーザー適用装置には用いないものであり得る現在のシステムと対照的である。同様に、予測深さキャリプレーションのための表面下解剖学的構造回避が、ツールを使用して深さ計算をリアルタイムで決定し、望ましくない予期せぬ解剖学的構造に関して能動的モニタリングを維持しつつ、抽出又は他の処置手順がどの程度完了に近いかを決定することができる。このように、水又は他の特徴のモニタリングは、表面反射レベルをモニタし得るものとの組織又は他の生体物質における深さを有效地に測定することができない旧来システムと異なる。

## 【0325】

[00471] L S R はこの概念を利用し、後方散乱光線の強度無相関を分析して組織生体力学の推定値を生成する。この目的上、L S R はスペックル系列の強度無相関関数  $g_2(t)$  を計算し、生体力学的特性の尺度としてのその減衰時定数  $\tau$  を抽出する。

## 【0326】

[00472] レーザースペックルレオロジーベンチ

[00473] 一部の例示的操作では、組織及び基質のバルク機械特性は、卓上 L S R セットアップを用いて測定される。このセットアップは、複数のコヒーレンスレーザー長のレーザーと、それに続く直線偏光子及びビーム拡大器を含む。焦点距離レンズ及び平面鏡を使用して照射スポットを標的組織領域に集束させる。高速 CMOS カメラを使用してレーザースペックルパターンが撮像される。画像系列が処理され、各 2 フレーム間の相関を計算することにより強度無相関関数  $g_2(t)$  が決定される。画像系列ピクセルに時間及び空間平均化が適用され、統計誤差が低減される。得られた  $g_2(t)$  曲線に単一指數関数がフィッティングされ、時定数  $\tau$  が抽出される。

## 【0327】

[00474] 強膜は粘弾性組織であり、その複素剪断弾性率は、レーザーによるリシェーピング又は選択的細線維及び / 又は微細線維アブレーションによって粘弾性係数を改変して生体力学的剛性を低下させることにより正確に調整し得る。レーザー手技の過程でバイオフィードバックループを通じて機械的特性を測定することにより、機械的特性の僅かな漸進的变化に対する L S R 感受性を評価し、従って所望の効果をチターリング (tittering) することが可能である。更に、本開示の一部の実施形態のある態様は、リシェーピング及び / 又は細線維 / 微細線維選択的アブレーションの所望のパターンの人工知能アルゴリズム予測を通じた粘弾性係数の変化の F E M ( V E S A ) によるシミュレーションであ

る。

### 【0328】

[00475] 強膜透明性又は混濁／透明性の変化は、散乱特徴を作り出し得る。最終容積分率が測定され、強力な後方散乱信号が十分に同定される。LSR測定が求められ、続けて指定の持続期間にわたって従来の機械的周波数掃引が行われる。最終時点の測定は、処置された強膜に関してLSR及びAR-G2の両方の機器を使用して実施される。

### 【0329】

[00476] 本明細書で使用されるとき、発色団は、近赤外線分光法において組織発色団濃度変化を定量化するための水吸収スペクトルに関係する。

### 【0330】

[00477] 本明細書におけるシステム及び方法は、水のスペクトル吸収特徴を利用して散乱媒体中の光子の経路長差を測定するために使用することができる。この経路長差の決定は、近赤外線分光法(NIRS)によって測定される発色団濃度変化を定量化するための必要条件である。組織発色団濃度計測値の定量化を用いて、水吸収によりもたらされるアブレーション率の深さ、並びにレーザービームの吸収、パルス幅及びエネルギーのアブレーション率に関係するときの様々な強膜組織層を通じた時間分解測定が定量化される。

### 【0331】

[00478] パルス数はレーザー並びにビデオカメラ、例えば、CCDカメラによって検出することができ、これは異なる色で異なって反射する反射光を検出することができる。

### 【0332】

[00479] 一部の実施形態において、強膜は99%が水でできているため、水もまた発色団として使用することができ、従って強膜組織にレーザー処理された細孔当たりのパルスがレーザーシステムにフィードバックされ、細孔当たり幾つのパルスか、及び強膜には組織階層があるため、それがどの組織レベルにあるかに利用することができる。

### 【0333】

[00480] 一部の実施形態において、電気振動はバイオフィードバックを提供し得る。ガルボ又は光学系で組織発色団濃度測定値の定量化が実施されてもよく、水吸収及び時間分解測定、細孔当たりのパルスによって求められる差のある経路推定値が比較される。センサもまた、 $2.94\text{ }\mu\text{m}$ での入射フルエンスの関数としての水の吸収係数の動的变化を送出及び定量化することが可能である。

### 【0334】

[00481] 発色団濃度、ヒトインビポ強膜吸収の吸収及び散乱特性並びに眼の強膜などのインビポヒト結合組織の散乱係数の低下は、手術及び臨床目的での非侵襲性結合組織(強膜)診断に関する決定的に重要な情報を提供し得る。現在までのところ、インビポ強膜光学特性は、例えあったとしても、ごく僅かしか報告されていない。先述のとおり、「改変二層幾何学」における拡散プローブを使用した $650\text{~}1000\text{ nm}$ の波長範囲のインビポ皮膚の吸収及び散乱特性。本明細書に開示されるとおり、強膜光学特性のスペクトルの決定は $500\text{~}1000\text{ nm}$ の範囲で連続的に行われ得る。 $600\text{ nm}$ を上回る波長及び下回る波長における18の対象の吸収スペクトルに基づき計算されたオキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、及びメラニンなどの発色団の濃度は、調べた領域の固有の差に起因して異なることが分かった。散乱体の平均サイズに関係する散乱能は、強膜フォトタイプ、強膜部位、及び波長の間で明らかな対照を示す。本開示は、 $600\text{ nm}$ を上回る波長及び下回る波長で評価したオキシ及びデオキシヘモグロビン濃度を使用して、標的組織(強膜)と隣接する解剖学的構造(動脈/静脈)との間を区別し得る。例えば、強膜は血管化されておらず、デオキシヘモグロビン応答を示し得る一方、隣接血管はオキシヘモグロビン(osy-hemoglobin)応答を示し得る。可視及び近赤外光源による拡散反射率法を用いると、真皮上層及び真皮下層の血行動態及び光学特性を調べることができる。

### 【0335】

[00482] 強膜の吸収係数 $\mu_a$ 、散乱係数 $\mu_s'$ 、及び発色団濃度は、皮膚血液酸素化的モニタリング、メラニン濃度、蛍光による水和の検出、レーザー手術、及び光線力学療

法など、多くの手術、治療、及び診断適用に必須の情報を提供し得る、組織の基本的特性である。

### 【0336】

[00483] 通常、放射輸送方程式から導き出される光子拡散理論が順方向モデルとして用いられ、 $5\mu_a$ より長い光源 - 検出器分離におけるインビオ試料の光学特性が決定され、ここで平均自由行程は $1 / (\mu_a + \mu_s')$ として定義される。これは、境界条件及び混濁媒体中における多重散乱の仮定を充足することができないため、 $5\mu_a$ より長い光源 - 検出器分離には不十分なモデルであることが分かっている。強膜などの表在組織容積に限定して調べるため、 $5\mu_a$ より短い光源 - 検出器分離が組み込まれ得る。インビオ技法は、代替的な順方向モデルを用いて強膜の光学特性を決定することができる。インビオ強膜の光学特性を決定するため、本開示では、可視反射率分光法を、人工知能FEMを用いて統合された、例えばOCT、UBM又はCCDビデオカメラガイダンスなどの、ビデオカメラガイダンスの使用によって予め決められた多層強膜モデル及び最適化アルゴリズムと共に使用してもよい。多層皮膚モデル、並びに層厚さ、発色団、及び各層の散乱特性などの幾つものフィッティングパラメータ、及びその対応する範囲は、解空間における非ユニーク性を回避するように予め慎重に選択しなければならない。

### 【0337】

[00484] 用いられるシステムモデルは、インビオで強膜から収集される拡散反射スペクトルから光学特性を抽出することができる。この技法では、吸収及び低下散乱係数を測定される反射率と分離するため、測定される信号に寄与する全ての発色団が予め既知であり、且つ低下散乱係数が波長と直線関係になる必要がある場合がある。次に全ての構成発色団が決定され、吸収スペクトルが回復する。加えて、低下散乱係数は波長に対して線形依存性を生じ、経験的数学モデルが適切に組織光学特性を回復することになる。

### 【0338】

[00485] 本明細書における更なる実施形態は、複数の光源 - 検出器対となるように調整されたプローブ設計の使用を含んでもよく、従ってこれは白色光源を用いて吸収及び低下散乱係数の連続スペクトルを入手することができる。この多光源 - 検出器分離プローブの利点としては、比較的低い機器コスト及び機器応答に関するインビオでのリアルタイム自己キャリブレーション（1つの光源対の反射率を参照として用いて、他の光源検出器分離対の反射率を参考にして正規化することによる）が挙げられる。正規化した反射率及び光源 - 検出器分離は、次に最小二乗最小化アルゴリズムによって拡散モデルにフィッティングされ、吸収及び低下散乱スペクトルが決定される。回復した吸収スペクトルが既知の発色団吸収スペクトルと線形フィッティングされることにより発色団濃度が抽出され、及び低下散乱スペクトルが散乱べき法則にフィッティングされて散乱能が得られる。プローブを使用して強膜の皮膚光学特性が決定され、強膜の発色団濃度及び散乱能もまた抽出される。吸収スペクトルに対する「2領域発色団フィッティング」を実施すれば、最小限の残差で最良のフィットが得られるであろうことが分かる。2領域発色団フィッティングとは、本明細書で使用されるとおり、強膜吸収スペクトルが、例えば、500nm～600nmの波長で一組の既知の発色団吸収スペクトルにフィットし、別途、例えば、600nm～1000nmに再びフィットすることを意味する。2領域フィッティングを実施することの論理的根拠は、強膜が可視及びNIR波長領域で極めて異なる光学特性を有し、従ってこれらの2つの領域におけるサンプリング容積が全く異なるというものである。同様に、低下散乱スペクトルを600nmを下回る領域及び上回る領域において別々にフィッティングしたとき、皮膚の低下散乱係数に最良のフィッティングが得られた。散乱能は解剖学的位置のみならず、強膜層上の位置にもまた依存する。これらのシステム及び方法は、異なる深さのインビオ表在組織を同時に調べる能力を有する。標的強膜組織及び非標的隣接解剖学的構造における有意差のあるヘモグロビン濃度もまた、様々な実施形態において開示される。

### 【0339】

[00486] 一部の実施形態において、システムには、透過及び検出器の両方に対するマルチモーダルファイバーと共に使用される拡散プローブが含まれ得る。反射率は、多層、複数の深さ及び同時深さ能力によって測定することができる。統合された組織吸収散乱インビボイメージング及びレーザー手術用の傷害予防深さ制御及び解剖学的構造回避ガイドンス手段のためのヘモグロビン濃度並びにインビボマイクロ細孔生体計測及び組織における進行中の創傷治癒変化の観察と共に強膜における吸収係数を測定するツールとしての拡散反射率分光法。

#### 【0340】

[00487] レーザー処置では、光学特性（吸収及び散乱係数）が重要なパラメータである。組織のメラニン含有量が皮膚の光の吸収に影響する。リング状の6本の光送出ファイバーと中心の集合ファイバーシステムとからなる拡散反射率プローブが、強膜からの拡散反射光の測定に提案されている。これらの測定値から吸収係数を計算することができる。本開示のシステムは、複数の深さにおける強膜の複数の層にわたって強膜の所望の標的組織の吸収係数を決定するリアルタイムインビボ法の能力を有し得る。拡散反射光の強度に影響を及ぼす3つの信号源は、結合組織の特徴に由来する。（1）光散乱変化、速い（10sを超えるミリ秒）及び遅い（即ち、>約0.5s）の両方（2）発色団酸化還元状態の変化からの早い（約0.5~2.5s）吸収変化、即ち、オキシ/デオキシヘモグロビン比（「イニシャルディップ（initial dip）」期間として知られる）、及び（3）血液量の増加に起因するより遅い（約2~10s）吸収変化（fMRI BOLD信号と関連する）。光散乱変化は、細胞水和、含水量、水移動、及び毛細血管拡張によって生じる間質容積変化が原因とされている。

#### 【0341】

[00488] 空間分解反射率、拡散光分光法（DOS）、及びトモグラフィー（DOT）、及び拡散相関分光法（DCS）などの定量的拡散光方法は、結合組織の機能的及び構造的变化に対する精巧な感受性を処理する。一部の実施形態は、近赤外スペクトル領域（600~1000nm）を利用してマルチスペクトル吸収（ $\mu_a$ ）及び低下散乱係数（ $\mu_s'$ ）を分離及び定量化することができ、デオキシヘモグロビン（HbR）、オキシヘモグロビン（HbO<sub>2</sub>）、水（H<sub>2</sub>O）、及び脂質などの幾つかの重要な生体の発色団の定量を提供し得る。これらの発色団の濃度は、血液量分画、組織酸素化、及び水和など、組織機能の直接的なメトリックを表す。加えて、散乱係数は、散乱体のサイズ及び密度に関する重要な構造情報を含んでもよく、組織組成（細胞外マトリックスタンパク質、細胞核、ミトコンドリア）の評価並びに組織リモデリング過程（創傷治癒等）の追跡に使用することができる。本システムは、限られた数の光波長（例えば2~6）及び狭い時間的帯域幅を利用するが、多数の光源・検出器「ビュー」をサンプリングすることにより表面下構造の高分解能画像を形成する。最大空間分解能を実現するためには、理想的DOT設計であれば数千の光源・検出器対及び波長を用い得る。本開示のシステムは、光学的吸収及び散乱パラメータの分離及び空間分解の両方の能力を有することにより組織光学特性の広視野定量マッピングが可能な変調イメージングである非接触定量光学イメージング技術を更に用いてもよい。これは、組織構成要素のイメージングに空間的に変調された照射を用いてもよい。様々な空間周波数の周期的照射パターンが試料の大きい面積にわたって投影される。試料の混濁に起因して、拡散反射画像は照射パターンから修正される。正弦波照射パターンを用いてもよい。これらの空間的に変調された波の復調が、材料の変調伝達関数（MTF）を特徴付け、試料の光学特性情報を具体化する。ソフトウェアにカラーコーディングが組み込まれることにより、色を割り付け、表示される3D変換画像上でオーバーレイを見ることが可能になる。色が割り付けられた解剖学的特徴の人工知能認識が組み込まれてもよく、それにより標的組織と隣接する解剖学的構造との間の組織の差異をリアルタイムで同定し、画像サンプルの色が割り付けられた3D統合変換表示を取り込むことになる。反射分光法、バイオフィードバックループ及びビデオカメラを使用した組織の光学特性を用いることによる、主として血管及び表面下組織に焦点を合わせた解剖学的構造回避技術。

## 【0342】

[00489] 図26-Aを参照すると、本開示の一部の実施形態に係る例示的多層イメージングプラットフォーム2600が示される。プラットフォーム2600は、H L - ハロゲンランプ；M S - ミラー系 D D - デジタルドライブ；L 2 - 投影レンズ；L 3 - カメラレンズ；L C T F - 液晶同調フィルタ；及びC C D V C - C C Dビデオカメラ、又は他の好適なビデオカメラを含み得る。図26-B及び図26-Cは、例示的なノズル付きC C Dカメラを示す。図26-Dは、C C Dカメラを使用した例示的カメラビューを示す。他の好適なカメラが使用されてもよい。一部の実施形態において、このプラットフォームは、固体レーザー波長E r : Y A G 2 . 9 4 μ m、スキヤニング及び長作動距離プラットフォームを備えた自走システム、細隙灯下座位で行われる手技、医師の制御による／ソフトウェア依存性、手技時間両眼数分等を含み得る。

## 【0343】

[00490] 一部の実施形態において、組織吸収及び散乱特性の定量マッピング方法が提供され、それによりインビボオキシ及びデオキシヘモグロビン濃度の局所サンプリングが可能となり、強膜のレーザー手術のための手術計画及びレーザーガイダンスを目的とした標的組織及び非標的組織の選択的同定及び識別に使用することができる。散乱及び吸収の両方の一貫した動的变化は、組織血行動態の定量的評価に対する光学特性分離の重要性を強調する。本開示のシステム及び方法は、スペックル相関及び蛍光を用いて空間的に変調された構造化照射の一般的なプラットフォームを統合する。次にシステム及び方法はインビボリアルタイム術中セッティングで使用され、外科医にフィードバック及びガイダンスを提供し得る。再構成画像の3D変換をカラーコード割り付けでC C Dビデオカメラによって同時に表示することができ、解剖学的構造回避ソフトウェア及び術中に修正することのできる標的化した処置に利用し得る。本システムは、更なるガイダンス及び処置の影響についてマイクロポレーションが行われた組織表面下生体計測、生理学、創傷治癒及び形態を表示させるため、更に術後に使用されてもよい。

## 【0344】

[00491] 蛍光の使用：強膜は、角膜に存在する全G A Gの僅か25%を有するに過ぎない。G A Gは水を引き付けるため、強膜は角膜よりも水和度が低い（しかし75%少ないことはない；角膜の低い水和レベルを慎重に維持する幾つかの構造に起因する）。ばらつきの大きい細線維サイズ及び強膜構成要素間の不規則な間隔は、光散乱及び混濁につながる。強膜の色は健常時は白色であるが、時間とともに、又は病気（例えば肝炎）に起因して変色し得る。内部では、強膜は脈絡上板で脈絡膜組織と合流する。最も内側の強膜層は、本明細書に記載されるとおり、褐色板と呼ばれる。これらは全て、特定の蛍光、スペクトル特性及び含水量を有する。

## 【0345】

[00492] 蛍光及び拡散反射率分光法は、内因性フルオロフォアからの発光及びヘモグロビン、メラニン、水、タンパク質含量などの吸収体の拡散反射に基づき一つの結合組織を他と区別するための強力なツールである。しかしながら、フルオロフォア及びヘモグロビンの同定には別個の分析方法が用いられる。単一の自動蛍光分光技法を用いたフルオロフォア及びヘモグロビンの同時推定を実施することができる。標的及び非標的インビボ組織の診断的なリアルタイムの処置選択は、本明細書における重要な技術的特徴である。顕著なフルオロフォア、コラーゲン、フラビンアデニンジヌクレオチド、リン脂質、及びG A G S、プロテオグリカンからの発光が先駆的に分析され、これはまた、カラータグを割り付けることもできる。水濃度もまた、500及び570nmにおける蛍光発光の比から計算することができる。線形判別分析に基づく診断アルゴリズムを用いたとき、410nm励起については、320nmと比較して正常組織と腫瘍組織とのより良好な分類がもたらされる。単一の実体としての蛍光分光法を用いて、勾配組織及び隔離組織構造及び構成要素内の顕著なフルオロフォア並びに水濃度を評価することができる。

## 【0346】

[00493] 蛍光分光法は、内因性フルオロフォアからの発光スペクトルプロファイルに

基づき標的組織と非標的組織とを区別するために用いられるツールである。蛍光が、自動蛍光分光法を用いて、及び臨床的重要性のあるインビオ組織に関するその診断的入力を利用するため、及び当該の情報をリアルタイムバイオフィードバックループを介したレーザーガイダンスソフトウェアコードプラットフォームとして利用するため、フルオロフォアの濃度を推定する。320及び410nmの励起波長で強膜組織の蛍光発光が記録される。強膜組織及び隣接する解剖学的組織、例えば血管、静脈、神経等のコラーゲン、ニコチニアミドアデニンジヌクレオチド(NADH)、フラビニアデニンジヌクレオチド(FAD)、リン脂質及びポルフィリン、プロテオグリカン、GAG、コラーゲン細胞外マトリックス及びメラニン細胞などのフルオロフォアの発光特徴が引き出される。次にスペクトル強度比(SIR)及び多変量主成分分析-線形判別分析(PCA-LDA)を用いて正確な組織分類が行われる。PCA-LDAに基づく診断的アルゴリズムが、SIRよりも良好な分類効率をもたらすことができる。更に、PCA-LDAを用いると、特に100nm~700nmの励起波長に基づくスペクトルデータが分類において320nm励起よりも効率的であること場合がある。組織分類におけるPCA-LDAのより高い有効性は、更に受信者動作特性(ROC)曲線法によって確認され得る。この初期データ取得の結果は、蛍光分光法ベースのリアルタイムツールを使用した、眼の強膜結合組織のこの実施形態における様々な結合組織構成要素の隣接非標的組織との判別(これは大きな課題を呈し得る)のための本開示のシステム及び方法を表している。この解剖学的構造回避システムは、リアルタイムイメージング、例えば、OCTイメージングセンサ並びに発色団センサ(水、色等)又は蛍光のない分光法を用いて繰り返すことができる。

#### 【0347】

[00494] 電子遷移によって光を吸収することのできる生体分子が多く存在する。かかる遷移は比較的高エネルギー性で、従って紫外、可視及び近赤外波長の吸収に関連する。分子は概して二重結合鎖を有し、その軌道電子は、それが集合的には通過する光子の電磁波を「受け取る」ことのできる小さいアンテナとして振る舞う点で、金属における電子と同様に働く。軌道構造の共鳴が光子の波長と一致すれば、ひいては光子吸収が可能となる。本明細書に記載される本開示のシステムは、この電気振動を利用してレーザーモジュールにバイオフィードバックを提供してもよく、それにより標的組織と非標的組織とを区別するだけでなく、一つの発色団から次の発色団への組織の実際の遷移を区別して、超高感度超フィードバックループを作り出す。加えて、赤外分光研究の分野では、赤外波長に応答して共鳴的に振動し又は捻れ、それによってかかる光子を吸収することのできる様々な結合。恐らくは、生物学において振動遷移によって吸収する優勢な発色団のほとんどは水である。赤外では、水の吸収は組織吸収の最も強力な寄与因子であり、本発明に記載される。血管、静脈、又はメラニンなどの色の発色団を有する他の全ての組織もまた、その独自の特異的吸収又は振動遷移におけるバイオフィードバックを提供するものとして記載され、本明細書に記載されるこれらのレーザーモジュール及び他のシステム及び組み合わせによって検知される組織特徴として更に定義される。

#### 【0348】

[00495] 一部の実施形態において、色及び発色団の検知を用いて強膜及び他の眼部位における血管及び他の表面下特徴を追跡することができる。同様に、水和の検知もまた用いることができる。本開示のシステムはバイオフィードバックセンサ、ガルバノメータとカメラとを含むスキャナを含んでもよく、これらは、高感度バイオフィードバックループの形態で、組織内での一つの発色団から次の発色団への遷移に加えて標的組織と非標的組織とを区別するために使用されるバイオフィードバックを提供する。かかる遷移は比較的高エネルギー性で、従って紫外、可視及び近赤外波長の吸収に関連する。他方で、当該技術分野における現在公知のシステムは、それが開示するレーザーモジュールに単純な画像促進型フィードバックを使用する。多くの生体分子が電子遷移によって光を吸収することができるため、その検知及びモニタリングは有用な汎用イメージング能力となり得る。

#### 【0349】

[00496] 発色団の検知及びモニタリングは、検知及びモニタし及び組織内の境界を決

定する方法としての異なる材料による固有の光吸収に基づく色差の使用であり、有利な改善であることに留意しなければならない。色の検知及びモニタリングは、組織組成の僅かな差異を特定することができ、次にはそれを位置ベースの回避及び所望の組織部位のみを標的とする際の精度の高度化に用いることができるという利点を提供する。

#### 【0350】

[00497] 一部の実施形態において、本開示のレーザーシステムの特徴としては以下を挙げることができる：フラッシュランプ又は固体レーザー波長  $E_r : YAG 2.94 \mu m$ 、又は図 26 - 2 に示されるとおり高い水吸収準ピークを有する他の波長；光ファイバー送出システム、ファイバーコア  $50 \mu m \sim 600 \mu m$  を含む、携帯型プローブ付き及び眼接觸型；フラッシュランプ励起式；医師依存的；視標追跡なし；手技時間各眼約 10 分；医師／手動深さ制御。

#### 【0351】

[00498] 本開示のレーザーシステムについての例示的システム機能図を上記の図 3B に示す。

#### 【0352】

[00499] 一部の実施形態において、特徴としては以下を挙げることができる：固体レーザー波長  $E_r : YAG 2.94 \mu m$ ；自由空間、短焦点距離、携帯型レーザーヘッドを備えた光学的送出システム、眼接觸型；固体レーザー波長  $E_r : YAG 2.94 \mu m$  ダイオード、又は図 26 - 2 に示されるとおりの高い水吸収準ピークを有する他の波長；ダイオード励起式；手動位置決め；2Dスキャニングマイクロ細孔配置；スポット  $50 \mu m \sim 425 \mu m$ 、強膜ノズルガード；医師／手動深さ制御を伴う；セミリクライニング座位で実施；ソフトウェア制御／フットペダル；モニタ視覚化。例示的システム図は図 3A 及び図 27A～図 27C に示される。

#### 【0353】

[00500] 本システムの工学的利点としては以下を挙げることができる：構成要素が軽量、ハンドピースに一層大きい「スペース」がある。工学的利点としてはまた、以下も挙げることができる：ベースステーションをベースとする固体レーザー源、全ての構成要素の小型化、パワー／エネルギーが十分など。臨床的利点としては以下を挙げることができる：使い易い、単純、技術的に複雑でないなど。臨床的課題利点としてはまた、以下も挙げることができる：患者眼球運動追跡、深さ制御、眼瞼を開けたまま保つ手段（例えば、図 28A～図 28C 及び図 29A～図 29B に示される開瞼器を参照のこと）。

#### 【0354】

[00501] 一部の実施形態において、特徴としては以下を挙げることができる：固体レーザー波長  $E_r : YAG 2.94 \mu m$ ；自由空間、短焦点距離、手動制御の光学的送出システム、眼接觸型；固体レーザー波長  $E_r : YAG 2.94 \mu m$  ダイオード、又は図 26 - 2 に示されるとおりの高い水吸収準ピークを有する他の波長；ダイオード励起式；手動位置決め；2Dスキャニングマイクロ細孔配置；スポット  $50 \mu m \sim 425 \mu m$ 、強膜ノズルガード及びフットペダル；医師／手動深さ制御を伴う；セミリクライニング座位で実施；ソフトウェア制御／フットペダル；可視化カメラ付き、ハンドピースホルダを備えた関節アーム並びにカメラ及びモニタ視覚化（図 26A 及び図 2 に示されるとおり）。

#### 【0355】

[00502] 他の工学的利点としてはまた、以下も挙げることができる：構成要素が軽量、全ての構成要素の小型化、パワー／エネルギーが十分、関節アームの安定性、カメラ画像拡大及び解像度など。臨床的利点としては以下を挙げることができる：使い易い、単純、技術的に複雑でないなど。

#### 【0356】

[00503] 一部の実施形態において、特徴としては以下を挙げることができる：自由空間、自動制御を備えた長焦点距離光学的送出システム、患者非接觸型；固体レーザー波長  $E_r : YAG 2.94 \mu m$ 、又は図 26 - 2 に示されるとおりの高い水吸収準ピークを有する他の波長；ダイオード励起式；ロボットによる 6 軸位置決め；2Dスキャニングマ

イクロ細孔配置；15～20cm作動距離、能動的深さ制御を伴う；レーザー出力モニタセンサ及び制御系；セミリクライニング座位で実施；ハンズフリー／ソフトウェア制御／フットペダル；視標追跡；；スポット50μm～425μm；固視光源又はLEDアレイ、アブレーションデブリ除去システム及びカメラ／モニタ視覚化；手技時間両眼約数分（図26.1に示すとおり）。

#### 【0357】

[00504] 更なる工学的利点としては以下を挙げることができる：6軸レーザー位置決めの自動化、深さ制御、視標追跡、固視点、複数の処置パターン、アブレーション材料除去、処置時間の短縮、外科医ハンズフリー操作など。臨床的利点としては以下を挙げることができる：使い易い、単純、高速、患者眼との接触なし、細孔再現性の改善、自動化、高精度ビーム偏向スキャナ、患者視標追跡、及び深さ制御。

#### 【0358】

[00505] 一部の実施形態において、自由空間光学的送出システムの特徴は、追加的なサブシステムとしてのファイバー送出システムの特徴と組み合わせができる。

#### 【0359】

[00506] 工学的利点としては以下を挙げてもよい：様々なサブシステム、制御系、ディスプレイなどの統合。臨床的利点としては以下を挙げてもよい：カメラ及び可視化の改善、OCT及び深さ検証、複数のビーム送出システムの利点を用いた処置能力の拡大など、並びに制御系及びソフトウェアにおける制御及び機能の拡張。

#### 【0360】

[00507] 一部の実施形態において、2.94μm Er:Yagレーザーは、波長対水吸収(water absorbtion)プロット(図26-2を参照)に示されるとおりの高い水吸収(water absorption)を有する他の波長、例えば2.0μmなどを代用してもよい。

#### 【0361】

[00508] 一部の実施形態において、2.94μm Er:Yagレーザーは、円形、正方形又は矩形スポットを生じさせ得る单一モード発光(emmission)及びより高いビーム品質の他のタイプのダイオード励起固体(DPSS)レーザーを代用してもよい。

#### 【0362】

[00509] 一部の実施形態において、2.94μm Er:Yagレーザーは、複数の光源を組み合わせて等価なフルエンスを実現する他のタイプのダイオード励起固体(DPSS)レーザーを代用してもよい。

#### 【0363】

[00510] 一部の実施形態において、2.94μm Er:Yag固体レーザーは、より短いパルス長を使用する等価なフルエンス仕様の他のタイプのレーザーを代用してもよい。一部の実施形態において、特徴としては以下を挙げることができる：高分解能、カラー画像の両方を提供し得るカメラ；外科医が眼全体又は細孔の底を見るためのズーム範囲、及び外科医が処置プロトコルをモニタ可能である、及び必要に応じてレーザーを終了させて遮断する機会がある；システムによる画像データの獲得を可能にする電子信号インターフェース。カメラはまた、内部画像処理と共に使用されるときのシステム制御、並びに眼位置を提供する分析及び処置のための患者眼の自動センタリング、視標追跡ソフトウェア用の入力、処置範囲を患者の眼の画像上に重ねさせるためのバックグラウンド画像も提供し得る。カメラはレーザー軸外に位置決めされてもよく(図20Fを参照)、視野が処置範囲、眼全体を見ること及び視標追跡がロックオンする患者眼の特徴を見ることが可能になる。

#### 【0364】

[00511] 工学的利点としては以下を挙げてもよい：カメラ画像及び視標追跡による分析及びレーザービーム送出システム及び制御ソフトウェアの統合。これらの特徴は潜在的リスクを軽減し得る；処置が医師／ユーザーの制御下にある。臨床的利点としては以下を挙げてもよい：外科医の可視化及び処置の全体的制御の改善、眼球運動のリスク軽減など。

## 【0365】

[00512] 一部の実施形態において、特徴としては以下を挙げることができる：OCT及び／又は他の技術によってモニタされる深さ制御、細孔の深さ限界を超えないことを確実にしつつ、処置の中斷なしに細孔の底より下にある残りの強膜（scalar）厚さを制御し得る。OCTセンサ及び／又は他のセンサがレーザービーム軸に合流してもよく、及び光学系がレーザービーム送出システムまでの焦点距離に一致し得るため、OCT及び／又は他のシステムはOCT及び／又はシステム及びレーザーシステムの焦点センサとして働くことになる。OCT及び／又は他のシステムは細孔深さを絶えずサンプリングしてもよく、サンプリングレートが、レーザーパルス間又はレーザーパルスが有効な間に直ちに終了させるべきレーザー発光の確認を提供することになる（例示的OCTシステムに関しては、再び図4B-1を参照のこと）。

## 【0366】

[00513] 工学的利点としては以下を挙げてもよい：OCTシステムのレーザービーム送出システム及び制御ソフトウェアとの統合。臨床的利点としては以下を挙げてもよい：外科医依存性の低減、強膜貫通のリスク軽減、細孔深さ及び再現性の改善など。

## 【0367】

[00514] 一部の実施形態において、長作動距離システムが好ましいことがあり、なぜなら、1)これは、改善された：視標追跡、深さ制御、位置決め精度、照明及び視覚化、プルーム除去、及び費用優位性；2)低侵襲性、非接触性 - 超最小侵襲性；3)自動化された制御／高信頼性、予測可能な結果；4)使用者及び患者の安全性；5)「非接触」手技などを含め、手技を完全に特徴付けるより高い工学的柔軟性を与えるためである。

## 【0368】

[00515] 一部の実施形態において、特徴としては以下を挙げることができる：レーザービーム送出システム中心線を、例えば、6軸位置で位置決めして、ビームスポットの焦点が強膜の表面上にある距離で、レーザーの中心線を眼球の中心に位置決めするロボティクス；アブレーションされる個別の細孔を含む処置パターンの全てを実施するためレーザービーム送出システムを眼の周りに360°の回転にわたって回転させる手段（図20E、20G、及び20Hに示される例を参照のこと）。

## 【0369】

[00516] 一部の実施形態において、レーザービーム送出システムを位置決めするロボティクスの特徴としては以下を挙げることができる：長焦点距離光学的、10～20cm、x及びyを位置決めするガルバノメータスキャナ、yにのみスキャンした後にxステップの角度動作制御、z補正する自動焦点制御、個別の患者への焦点合わせ、象限をサブ象限セクションでx及びyの組み合わせで動いて、及びx,yスキャナビームモーションの動きを低減してアブレーションする手段。ロボットは座標測定機械と同様に複数の軸、例えば6軸を制御できる可能性がある；レーザービーム送出システムには、x,yスキャナ及び焦点機構などで様々な軸を制御する患者の眼の対称軸上のロータリー機構に取り付けられる可能性がある（図20Iに示される例を参照のこと）。

## 【0370】

[00517] 他の特徴としては、安定性、速さ、x,yスキャナにおける角度精度の細かさ、可動システムの多さを挙げてもよい。臨床的利点は、手で操作する必要がないこと、外科医の訓練及び手先の器用さが限定的である、処置時間の短縮、患者と非接触などである。

## 【0371】

[00518] 一部の実施形態において、患者はなおも眼を要求された位置に動かし得る。固視標を4象限の各々に、又は象限内のサブ処置範囲に（例えば、図2B-2を参照のこと）シフトさせてもよく、ロボット又はジョイステイック位置は、上鼻側；上耳側；下鼻側；下耳側を含め、眼位置を追跡する必要がある場合がある。各象限及びレーザーアブレーションの視覚化／携帯型システムによる画像が提供されてもよい。眼の固視位置は、患者の詳細に基づく眼上の処置範囲の位置決めに不可欠であり得る。眼の固視点をシフト可

能であることにより、処置範囲のシフトにおいて血管回避手段がもたらされ得る。固視点を動かすことにより、眼上の処置位置の中心を動かす手段がもたらされる。また、大きい処置パターンをより小さいアブレーション範囲、全処置範囲のモザイクに分割して、任意の点での眼の表面へのビームの入射角を減少させ、且つレーザービーム送出システムを動かす必要をなくす手段も含む。

## 【0372】

[00519] 一部の実施形態において、固視点は単一又は複数の照明光源を含み得る；レーザービームに対する位置に基づき選択的に照明される。照明光源はレーザー送出システムと共に移動する可能性もあり、又は予め定義された位置に複数の光源を有する可能性もある。照明光源は、LEDであるか、又は個別に指定可能なLEDのアレイである可能性がある。固視点位置は固定される可能性もあり、又はレーザービーム位置決めと組み合せた視標追跡システムの一部として制御される可能性もある。

## 【0373】

[00520] 一部の例示的操作において、ゾーン処置シミュレーションが実施されてもよく、これには以下が含まれる：個々の完全ゾーンにおいて強膜剛性及び付着密接性が変化したベースラインモデル：処置されるゾーンの組み合わせ（付着の変化有り及び無し）：例えば、個々に：0、1、2、3、4；組み合わせて：1+2+3、1+2+3+4、0+1+2+3+4；有効剛性：弾性係数（E）=1.61 MPa、約30歳相当；強膜と毛様体／脈絡膜との間の緩い付着、ここでは元の調節モデルにおける値を用いる（例えば、図35を参照のこと）。

## 【0374】

[00521] ゾーン処置が調節における毛様体の変形に及ぼす効果には、強膜剛性、強膜剛性+付着が含まれ得る。

## 【0375】

[00522] 一部の例示的操作において、複数（例えば、3つ又は5つ）のクリティカルゾーンベースラインシミュレーションに関連して1つの強膜象限に異なる処置領域形状が適用されてもよい：「老化」強膜を有する健常な調節の元のモデル：剛化が始まった強膜：弾性係数（E）=2.85 MPa、約50歳相当；強膜と毛様体／脈絡膜との間の密接した付着、他の全てのパラメータを変化させた（毛様体活動、他の構成要素の剛性等）。

## 【0376】

[00523] 一部の例示的操作において、形状処置シミュレーションとしては以下を挙げてもよい：局部的に「処置した」強膜剛性を有するベースラインモデル：異なる範囲形状を処置した（付着は変化させない） 処置剛性：弾性係数（E）=1.61 MPa、約30歳相当；各ゾーンの有効剛性は、各ゾーンにおける形状範囲の大きさ及び元の調節モデルにおける値によって決まり得る。

## 【0377】

[00524] 形状処置が調節における毛様体の変形に及ぼす効果は強膜剛性のみを含み得る。

## 【0378】

[00525] 処置剛性は以下に依存し得る：処置領域における細孔容積分率 処置による%強膜除去容積；アブレーション穴のパラメータを変えることにより細孔容積分率が様々となる；及びその他。合成剛性はマイクロスケール混合として推定：穴は容積内で均等な間隔／サイズで平行と仮定する=容積分率（総強膜容積に対する%）；残りの容積は「老化」強膜である（E=2.85 MPa）；処置範囲の強膜剛性を老化（例えば、50歳）から若齢（例えば、30歳）に変えるためには約43.5%の容積を除去することが必要；プロトコル（密度%と深さとの組み合わせ）により13.7%の最大容積分率が可能となり、これは2.46 MPaの新しい剛性に相当する；アレイサイズ=正方形処置範囲の辺長（mm）。

## 【0379】

[00526] 以下のパラメータが考慮される（図26-3A、図26-3A1、図26-

3 A 2、及び図3 6も参照のこと)。

【0 3 8 0】

[00527] 例示的モデル結果を図4 1に示す。

[00528] 処置表面積 = 処置が施された強膜の表面積 ( $\text{mm}^2$ )、ここで処置表面積 = アレイの二乗。

[00529] 厚さ = 処置範囲の強膜の厚さ ( $\text{mm}$ )、均一と仮定

[00530] 処置容積 = 処置が施された強膜の容積 ( $\text{mm}^3$ )

処置容積 = 処置表面積 × 厚さ = アレイ<sup>2</sup> × 厚さ

[00531] 密度% = 処置表面積のうち細孔が占める割合 (%)

[00532] スポットサイズ = 1つの細孔の表面積 ( $\text{mm}^2$ )

[00533] #細孔 = 処置領域内にある細孔の数

[00534]

【数6】

$$\# \text{細孔} = \frac{\text{密度\%} * \text{処置表面積}}{\text{スポットサイズ} * 100} = \frac{\text{密度\%} * \text{アレイ}^2}{\text{スポットサイズ} * 100} * \text{最近接数に丸める}$$

[00535] 総細孔表面積 = 処置表面積内の細孔が占める総面積

【数7】

$$\text{総細孔表面積} = \text{スポットサイズ} * \text{細孔} \approx \frac{\text{密度\%} * \text{処置表面積}}{100} \approx \frac{\text{密度\%} * \text{アレイ}^2}{100}$$

[00536] 深さ = 1つの細孔の深さ ( $\text{mm}$ )；細孔当たりのパルス (ppp) パラメータに依存する

[00537] 深さ% = 厚さのうち細孔深さが延びる割合 (%)。

[00538]

【数8】

$$\text{深さ\%} = \frac{\text{深さ}}{\text{厚さ}} * 100$$

【0 3 8 1】

[00539] 図2 6 3 - Aに示されるとおり、総細孔容積 = 処置表面積内の細孔が占める総面積

[00540] 容積分率 = 処置容積のうち細孔が占める割合 (%)、即ちレーザーによって除去された強膜容積の割合

[00541]

【数9】

$$\text{容積分率} = \frac{\text{総細孔容積}}{\text{処置容積}} * 100 \approx \frac{\text{密度\%} * \text{深さ}}{\text{厚さ}} = \frac{\text{密度\%} * \text{深さ\%}}{100}$$

【0 3 8 2】

[00542] 処置パラメータ間の関係には以下が含まれる：レーザー処置の入力パラメータ；強膜の特性；新しい剛性の計算用の入力。

【0 3 8 3】

[00543] 処置ゾーンにおける強膜の新しい剛性を計算する

[00544] 容積分率 = 処置容積のうち細孔が占める割合 (%)、即ちレーザーによって

除去された強膜容積の割合。

[00545]

【数10】

$$\text{容積分率} = \frac{\text{総細孔容積}}{\text{処置容積}} * 100 \approx \frac{\text{密度%*深さ}}{\text{厚さ}} = \frac{\text{密度%*深さ%}}{100}$$

[00546] 剛性 = 治療前の強膜の弾性係数 (M Pa)

[00547] 処置剛性 = 治療後の強膜の弾性係数 (M Pa) ; マイクロスケール混合モデルから推定

[00548]

【数11】

$$\text{処置剛性} = \left(1 - \frac{\text{容積分率}}{100}\right) * \text{剛性} \approx \left(1 - \frac{\text{密度%*深さ}}{\text{厚さ} * 100}\right) *$$

$$\text{剛性} = \left(1 - \frac{\text{密度%*深さ%}}{10000}\right) * \text{剛性}$$

【0384】

[00549] レーザー処置の入力パラメータ：強膜の特性、新しい剛性の計算用の入力処置ゾーンの有限要素モデルへの入力、容積分率が調節における毛様体の変形に及ぼす効果：

強膜剛性のみ、処置した全ゾーン領域（領域分率 = 1）

[00550] プロトコル = 可能な密度%と深さとの組み合わせの範囲、全てのゾーンの強膜が細孔容積分率に応じた処置剛性に変化した

[00551] 容積分率が調節における毛様体の変形に及ぼす効果：強膜剛性 + 付着、処置した全ゾーン領域（領域分率 = 1）、健常 = 元の調節モデル結果

[00552] プロトコル = 可能な密度%と深さとの組み合わせの範囲、全てのゾーンの強膜が細孔容積分率に応じた処置剛性に変化した 容積分率が調節における毛様体の変形に及ぼす効果：強膜剛性 + 処置範囲形状

[00553] プロトコル = 可能な密度%と深さとの組み合わせの範囲、全てのゾーンの強膜が細孔容積分率及び処置面積の領域分率に応じた処置剛性に変化

[00554] J / cm<sup>2</sup> 計算：J / cm<sup>2</sup> × Hz (1 / sec) × 細孔径 (cm<sup>2</sup>) = W ; J / cm<sup>2</sup> = W / Hz / 細孔径。例：スポットは実際には「正方形」であり、従って面積は正方形の計算に基づき得る：7.2 J / cm<sup>2</sup> = 1.1 w / 300 Hz / (225 μm<sup>10^-4</sup>)<sup>2</sup>。

【0385】

[00555] 手術下の生体眼のアブレーション深さ%に影響を及ぼし得る要因としては以下が挙げられる：表面上及び組織内部の含水量、テノン又は結膜層、レーザー発射角度、熱損傷は、水噴霧、クライオスプレー／冷蔵点眼薬、レーザーディスポーザブルシステムにおけるクライオヒドロゲルカートリッジ（抗生物質／ステロイドなどの術中薬物投与）を考慮し得る。

【0386】

[00556] 一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は以下の特徴を含み得る。

【0387】

[00557] 調整可能マイクロ細孔密度：適用面積当たりに作り出されるマイクロ細孔の変数のおかげで線量及び炎症制御を実現し得る。調整可能マイクロ細孔径；マイクロポレ

ーションの線量及びフレキシブルパターンギング。調整可能マイクロ細孔熱的プロファイル：本システムは、凝固ゾーンが作り出されるのを最小限に抑える調整可能熱的プロファイルによりマイクロ細孔を作り出すことができる。深さ認識による調整可能深さ：本システムは制御された方法でマイクロ細孔を作り出し、深過ぎるアブレーションを防止して（解剖学的構造認識）血管を回避する。（図26-4は例示的解剖学的構造認識を示す。）レーザー安全性レベル：装置はレーザークラス1c装置であり、本システムは眼との接触を検出し、アイポッド（登録商標）が角膜を被覆する。組み込まれた煙排出及びろ過：煙、蒸気及び組織粒子は、組み込まれたシステムによって直接吸い出されることになるため、煙排出システムを導入するいかなる余分な必要もなしにフラクショナルアブレーションを行うことができる。レーザーシステムは、深さ制御／限界制御のためのGUIディスプレイと統合されたレーザーガイダンスシステムへのバイオフィードバックループを含む組み込まれたリアルタイムビデオカメラ（例えば内部CCDカメラ）を有することになる。（図26-4-1を参照のこと。）

### 【0388】

[00558] 一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は以下を提供し得る：レーザーシステムバイオフィードバックループは、メラニン含有量を用いた発色団による変色認識を組み込む（様々なマイクロ細孔変色段階分けのコンピュータによる統合。[[.A]]3つの厚さゾーンにおける先行深さ情報。レーザーガイダンス計画及び強膜マイクロポレーションとの通信のための先駆的強膜厚さマッピングを統合可能なレーザーシステム。OCT又はUBM又は3DTモグラフィーの使用。手技当たりのパルスが制御されたレーザーシステムプログラミングリリースコード；データレポート（キャリブレーションデータ、及びサービスデータ、統計等）へのレポートингに電子的にリンクされている。レーザーシステム構成要素は、サービス保守及び修理管理が容易となるようにモジュール方式で構築されてもよい。処置前、処置後及び後続の処置前の自己キャリブレーション型セットアップ並びにリアルタイム手技キャリブレーションが含まれてもよい。キャリブレーションは全てデータベースに記録され得る。他の特徴としては、オンライン通信用の通信ポート（例えば、WIFIサービストラブルシューティング、レポート生成、及びサーバとの通信、診断情報へのWIFIアクセス（エラーコード／パート要件）及び修理及び保守のトラブルシューティングの免除又はサービス担当者によるサービスの注文の免除のいずれか）を挙げることができる。一部の実施形態は、オンライン修理のためのサービス保守及び修理用のスペアパートサービスキット；時間制限が含まれる制御されたパルスプログラミングとのレーザーシステムキーカード統合；境界条件を設定するための、及びまたレーザーノズルが軸上にある場合に、レベル及び位置決めをトリガするためのフレキシブル形状の照準ビーム；処置アブレーションを開始するためシステムGo No Goをトリガするアライメント固定ビームと一致する照準ビーム；眼球運動を制御するためのアブレーションの安全性のための視標追跡システム及び対応する眼球固定システムを含むレーザーシステム要件；「軸上」送出に進んでゴニオミラーシステムを経ることにより強膜にマイクロポレーションを送達するか又は細隙灯適用若しくは自由空間適用を経る能力を有するレーザーシステム要件を含み得る。これらは、より高いパワー、良好なビーム品質並びに固視標及び／又は視標追跡システムの組み込みを必要とし得る。良好なビーム品質とは、以下を意味し得る：50 μmに至るまで且つ最大425 μmに集束するレーザーシステム。レーザーシステムは、ガルボスキャニングによる迅速360度手技を行い、及びロボティクスを用いて全眼につき40～45秒以内に象限処置を変更する（例えば、各眼4象限、1象限につき約10秒；1～2秒でレーザーを続く象限に再位置決めする）能力を有し得る。レーザーシステムは、フットペダル、コンピュータモニタ；OCT；CCDビデオカメラ及び／又は顕微鏡システムを統合したワークステーションであってもよい。レーザーシステムは、仰臥位から自在に動かせる；可変角度である；又は座位の患者位置決めテーブル／椅子モジュール；及び電動椅子を含み得る。

### 【0389】

[00559] 一部の例示的操作では、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は、以

以下の医療手技を含み得る：1) ユーザーマニュアルはシステムの正しい取り扱いに関して情報を与え得る。2) 眼用アプリケータを処置範囲に置き、アプリケータユニットを眼用アプリケータ上に配置する。3) ユーザーは処置パラメータを設定することができる。4) ユーザーは処置手順を開始する。5) ユーザーは処置の進行中の状態に関する情報を受け取り得る。6) ユーザーは処置前及び処置後の眼に対するエネルギーのキャリブレーションに関する情報を受け取り得る。7) 望ましくない匂いを防ぐため、アブレーションの煙が広がるのを防ぎ得る。8) ユーザーは、処置中、象限間及び処置後の眼の視覚化に関する情報を受け取り得る。

## 【0390】

[00560] 一般に、本システムは維持にさほど手のかからないものであり得る。必要に応じて、可能な限り速くシステムサービスが行われ、ダントンタイムを最小限に抑えることにつながり得る。更には、サービスコストは一般的なレーザーシステムよりも低くなり得る。アプリケータユニット、眼用アプリケータ及び使い捨てインサートは、特に取り付け及び取り外しの間に取り扱いが容易で衛生的であり得る。ソフトウェアが装置とコンピュータデバイスとの間でのデータ交換を可能にし得る。

## 【0391】

[00561]

## 【表1】

## マイクロポレーション - 例示的パラメータ

用語	定義	
手技	眼全体 - 4象限	
処置部位及び サイズ	手技: 平均面積300cm <sup>2</sup> (= 平均値) 部分的処置: 平均面積50cm <sup>2</sup>	
シナリオ	最大限利用の場合	期待される利用の場合
1日の処置回数		
アレイサイズ	5mm ( 2mm~14mm変動あり )	5mm ( 2mm~14mm変動あり )
「標準」マイクロポレーション(MP)パラメータ: 予備実験に基づく:		
MP1	300Hz繰り返し率, 125μsレーザーパルス持続時間, 5パルス/細孔, 5%	
MP2	200Hz繰り返し率, 175μsレーザーパルス持続時間, 5パルス/細孔, 7%	
MP3	100Hz繰り返し率, 225μsレーザーパルス持続時間, 7パルス/細孔, 8%	
MP4	200Hz繰り返し率, 225μsレーザーパルス持続時間, 5パルス/細孔, 6 %	

## 【0392】

[00562] サービス要件としては以下を挙げることができる：最大年1回又は所定の回数の手技後、例えば1000、2000、又は3000回の手技後のうち、いずれか先に起こる方。全体的な製品寿命：全ての構成要素について、例えば少なくとも5年の製品寿命に耐えることが評価され得る。

## 【0393】

[00563] システム操作は事前承認された電子キーカードにより得る。手術の間に必要な可視化：提供されるべき可視化を補助するための眼の照明 - 外部光源又はレーザーアダプター固定装置、ビデオカメラに組み込まれたもののいずれか - 、及びコンピュータモニ

タとの G U I インターフェースが必要なモジュールであり得る。患者は臥位又は傾斜位又は座位であり得る。手技中の患者の眼の安全のための遮蔽が必要であり得る。操作：システムはアプリケータ及びインサートが取り付けられていて、適切な組織接触がある、且つ使用者のアクセスが確認された場合にレーザーを作動させることが可能なものであり得る。細孔深さモニタ：エンドスイッチによってモニタされる最大深さ（光学的又は等しくモニタされる）。眼球運動管理内部手順：完全に非接触性の眼手技のため、対応する固視標を伴う視標追跡技術が含まれ得る。血管系回避：眼の血管系のスキャン／画成が提供され、この範囲のマイクロポレーションが回避され得る。どのようにマイクロポレーション／ナノポレーションを用いて表面、表面下及び間質組織を取り除き、アブレーションされる標的表面又は標的組織の表面、間質、生体力学的特徴（例えば、平面性、表面間隙率、組織幾何学、組織粘弾性並びに他の生体力学的及び生体レオロジー的特徴）に影響を及ぼし得るかを示す図 4 A - 1 ~ 図 4 A - 10 を参照のこと。

#### 【0394】

[00564] パフォーマンス要件としては以下を挙げることができる：可変細孔径、細孔アレイサイズ及び細孔位置。準備時間：装置の電源を入れてからマイクロポレーションプロセスの開始まで 5 分（平均ユーザー応答時間を仮定する）。処置時間要件を実現するための象限によるロボット取り込み。処置時間は、1 つの手技について < 60 s、45 s であってもよい。マイクロ細孔の直径：50 μm ~ 600 μm を調整可能。組織アブレーション率：1 ~ 15 % を調整可能。マイクロポレーションアレイサイズ：1 mm × 1 mm ~ 最大 14 × 14 mm まで面積調整可能、正方形形状の細孔カスタム形状アレイ。複数のアブレーションパターン能力。レーザーを作動及び停止させるには短く押す：実際のマイクロポレーションプロセスは、フットスイッチをマイクロポレーション全体にわたって押す代わりに、フットスイッチを僅かな時間だけ押すことにより開始され得る。レーザーの停止も同様に行うことができる。アブレーションされる穴の深さ：強膜厚さの 5 % ~ 95 %。生体適合性：組織接触部品は全て、医療機器要件に従う材料で作られるべきである。

#### 【0395】

[00565] 一部の実施形態において、システムは以下を含み得る：レーザー波長：2900 nm ± 200 nm；水のおよそ中赤外吸収極大。最大レーザーフルエンス：15.0 J / cm<sup>2</sup> 組織上 25.0 J / cm<sup>2</sup> 組織上；処置可能性を広げるため 2900 nm ± 200 nm；水のおよそ中赤外吸収極大。レーザーセッティング組み合わせ：レーザー繰り返し率及びパルス持続時間は、100 ~ 500 Hz 及び 50 ~ 225 μs の範囲で予め定義された組み合わせを用いることにより調整可能であってもよい。前記範囲は最小範囲であり得る、例えば 15.0 J / cm<sup>2</sup> 組織上、又は 25.0 J / cm<sup>2</sup> 組織上；処置可能性を広げるため。積極的処置の細孔当たりパルス数：深く真皮にまで、例えば深さ > 1 mm のマイクロ細孔を作り出すため「積極的」セッティングもまた選択可能であり得る。深さは主にフルエンス制御されるため、高い細孔当たりパルス数は自動的により大きい深さの値につながるはずである。従って、細孔当たりパルス（PPP）値は以下の間で調整可能であり得る：1 ~ 15 PPP。前記範囲は最小範囲として見られ得る。ショック及び振動：装置は、提供される単回使用の包装又は複数回使用の包装（サービス又は修理の場合）の範囲内で大型トラック輸送に耐え得る。匂いの拡散防止：不快な匂いの拡散を最小限に低減するシステムが実現されてもよい。G U I：ユーザーインターフェースは妥当なディスプレイサイズによって支援され得る。可聴雑音：システムが生成する最大雑音（100 %での冷却及び排気システム）は、70 dB A 又は 50 Dba を超えないものであり得る。ユニットの衝撃吸収度：ユニットは、システムの故障を招く大きな損傷を受けることなく、ある高さの落下に耐え得る。USB、LAN、WLAN、Bluetooth、Zigbee、又は他の好適な技術のうちの 1 つ以上のシステム接続性。

#### 【0396】

[00566] 特定の実施形態において、本明細書に記載されるシステムの物理的要件としては、これらの例示的パラメータを挙げることができる：レーザーシステムは、使用中又は輸送中のカートの転倒を防ぐためロック可能なホイール及びカウンターバランス式／関

節式アームを備えた「カート」型ワークステーションユニットに組み込まれ得る（図24及び図26-5を参照）。傾斜要件なし。重量：重量（カート+カウンターバランス/関節式アーム）： $< 100\text{ kg}$ 。補助装備：ビデオモニタリングシステム、例えば標準的な接眼レンズ等と併せて使用される。出荷及び使用のための温度及び相対湿度規格：湿度： $< 70\% \text{ RH}$ 、結露なし；動作温度：18～35；湿度： $< 70\% \text{ RH}$ 、結露なし；保管及び輸送温度：-10～60。

#### 【0397】

[00567] 設計及び有用性：この設計の有用性は、主要な使用者、医師、及び医療スタッフを含め、対象となる使用者グループの一般的ニーズを満たす。重量バランス：ユニットの重量バランスは、市場での受け入れを実現し得る。アプリケータユニットの形状：ユニットの形状は最適化されてもよい。動作半径：卓上ユニットと手持ち式ユニットとの間の接続により、少なくとも1.2mの動作半径が可能となり得る。眼：ユーザーの適切な位置決めを見るのに良好なビューにより、眼組織に対するレーザーの適切な位置決めを確認することが可能である。アプリケータ及びインサートの取り扱いの便利さ：アプリケータ及びインサートは容易に取り付け可能及び取り外し可能であり得る。

#### 【0398】

[00568] 人体に対する許容適用面積：概して、本装置は眼に適用され得る。生体適合性：組織接触部品は全て、医療機器要件に従う材料で作られるべきである。

#### 【0399】

[00569] 付属品としては以下を挙げることができる：アプリケータインサート（使い捨てパート）：アブレーションされた組織を収集する使い捨てパート、これは装置と組織との間の衛生的インターフェースを確立する。アイポッド（登録商標）（任意選択）：アプリケータは、再使用可能で、掃除し易く、生体適合性で、及び滅菌可能であり得る。フットスイッチ：標準的なレーザー送出用のフットスイッチ動作。

#### 【0400】

[00570] 一部の実施形態において、本開示に記載されるシステムは、強膜に穴をアブレーションするため、強膜の一領域の可塑性を改変するため、老眼及び他の眼機能不全の処置において、パルス $2.94\mu\text{m}$  Er : YAGレーザーを携帯型プローブと共に使用するシステムの構築を含み得る。

#### 【0401】

[00571] 一部の実施形態において、本システムは、PLEASE（商標）プラットフォーム及び加えて3mikron（商標）クラスIV Er : YAGフラクショナルレーザーシステムのパートを含み得る。主要なパートは以下であり得る：レーザーモジュール（例えば、図26-1に示されるモジュール2610）、球形状適用（例えばソーサー（Saucer））モジュールであって、以下を含むもの：3mikron（商標）DPM-2（Er : YAG）、スキヤニングユニット及び視標追跡、位置決め用ロボットステージ、タッチスクリーン制御ディスプレイ、カメラシステム、顕微鏡、吸引システム、深さ検出システム、照明及び層流、照準ビーム。可搬式カートモジュールは以下を含み得る：電源、非手術担当者用のタッチスクリーン制御ディスプレイ、制御及び冷却ユニット、DriCon（商標）プラットフォーム、無線フットペダルなど。

#### 【0402】

[00572] 一部の実施形態において、本システムの一部又は全ては患者の顔面に容易に位置決めすることができる。レーザーモジュール（例えば、図26-1に示されるモジュール2610を参照のこと）は、内部に層流を利用して局所的無菌環境を確立することを可能にし得る。レーザーモジュールは、レーザーを強膜上の選択の処置範囲に高精度で動かすメカトロニクスモーションシステムなど、処置手技のほとんど又は全ての関連性のあるパートを包含し得る。

#### 【0403】

[00573] 本システムは、アブレーション深さの制御を確保する能力並びに組織アブレーションの深さ及び最終的に強膜と脈絡膜との間の界面を高信頼性で検出し、且つ強膜を

越えるアブレーションを有効に防ぐことのできる警告 / 制御特徴、システムが人間工学的及び臨床的に実用性があるとともに医師による使用が許容できるものである能力、患者の安全性及び手順の再現性を確保する高い信頼性及び制御、高速の手技を生み出すため、より大きい作動距離で走査する能力を含み得る。

#### 【0404】

[00574] 一部の実施形態において、本システムは、組織範囲を見るためのレーザーモジュール（図26-1のモジュール2610など）に含まれるディスプレイ（医師用ディスプレイ）、レーザー供給、エレクトロニクス及び動作制御プラットフォームを含む制御及び安全（以下もまた参照のこと）並びに安全、ベースステーション（例えば、図26-1に示されるベースステーション2620）との直接のインターフェースを含む。本システムはまた、モーションステージ：レーザー及び光学系及びスキャナを特定の範囲に位置決めするための並進ステージ、レーザー及び光学系：3mikronモジュール及びビーム形成光学系、深過ぎるアブレーションを回避するための深さ制御システム、視標追跡モジュール、操作者の安全のための吸引及び層流も含み得る。マイクロ細孔アレイ生成のための視標追跡と同期したビーム偏向。他の構成要素及び特徴としては以下が挙げられる：画像用のカメラユニット。ベースステーションは、制御及び安全のための操作者ディスプレイ、異なるモジュールへのパワー分配、レーザーシステムの水冷却、任意選択のフットペダル、外部世界との通信インターフェース、デバッグ、アップデート、及び他の特徴、及び国際的運用のための広範な電源に対する主電源を含み得るインテリジェント可動ベースステーションであってもよい。

#### 【0405】

[00575] 上述のとおり、一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は、7つの主要小帯経路及び3つの毛様体筋セクションを含む調節機構の有限要素モデルを作り出すこと、調節時の毛様体筋及び水晶体の動きの既発表の実験的測定と比較することによりモデルをキャリブレート及びバリデートすること、及びモデルを使用して健常調節機能に対する小帯の解剖学的構造及び毛様体筋の構成の影響を調べることを含み得る。モデルは、水晶体及び水晶体外構造の幾何学及びシミュレーションを利用した新規小帯張力及び筋収縮によって引き起こされる調節を含み得る。

#### 【0406】

[00576] 一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は、前記組織上の穿孔からなるマトリックス形成複合体を使用して生物組織の生体力学的特性を変化させる方法を含んでもよく、ここで構成は数学的アルゴリズムに基づく。生物組織の生体力学的特性の変化は、前記組織の弾性、衝撃吸収、弾性、機械的緩和、たわみ性、剛性、硬性、構成、アラインメント、変形、可動性及び / 又は容積に関係する。穿孔のマトリックス形成により、媒体にわたって様々な等方性弾性定数を有する前記組織上の非単調力変形関係が可能となり得る。各マトリックス形成により、行長さと列長さとの間に、前記組織の各穿孔が  $n$  次までの微分を伴う連続線形ベクトル空間を有する線形代数関係が作り出されてもよい。 $N$  が無限数である場合。この複合体は総表面積を作り出してもよく、ここでは各穿孔が前記組織の総表面積と比例関係を有する。複合体はまた、力、応力及び歪みの平衡を達成するように配置されてもよく、マトリックス形成と穿孔との間の剪断効果を低減する。各穿孔は、前記組織上に点格子を画成する組織の切除容積であってもよく、ここで切除容積の好ましい形状は円柱状である。マトリックス形成は、繰り返しパターンを有する又は有しないテッセレーションからなり、ここでテッセレーションは、ユークリッド、非ユークリッド、規則的、半規則的、双曲線、放物線、球状、又は橢円及びその任意の変形例である。各穿孔は、各マトリックス形成及びマトリックスの複合体内で個々に他の穿孔と線形関係を有し得る。テッセレーションは、穿孔間の位置ベクトルの数学的アレイを計算することにより、組織間の応力及び剪断歪み原子関係に直接、又は間接的に関係付けられる。原子関係は、各穿孔による除去容積と、数学的アルゴリズムの要素として見られる生体力学的特性の変化との予測可能な関係である。除去容積の予測可能な関係は相互排他的であり得る。テッセレーションは、 $n$  次微分まで等角多角形のテッセレ

ーションに更に分割することのできる正方形であり得る。一部の実施形態において、数学的アルゴリズムは因数 又はファイを使用して前記組織の生体力学的特性を変えるのに最も効率的なマトリックス配置を見つけ出す。因数 又はファイは 1 . 6 1 8 (有効桁数 4 )であってもよく、これは他の全てのベクトルの長さに対して最短長さを有する格子中の全域ベクトルの集合の任意の割合に相当する。一部の実施形態において、請求項 1 に記載の数学的アルゴリズムは、生物組織の平面間に、並びにマトリックス内及びマトリックス外部の隣接組織、平面及び空間の任意の境界又は区切りに、非線形双曲線関係を含む。

#### 【 0 4 0 7 】

[00577] 一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は、図 27A ~ 27C に示されるとおりの保護レンズ 2700 を含み得る。

#### 【 0 4 0 8 】

[00578] 一部の実施形態において、本開示の記載されるシステム、方法及び装置は、図 28A ~ 28C の様々な実施形態に示されるとおり開瞼器 2810 / 2820 / 2830 を含み得る。図 29A 及び 29B は、開瞼器 2830 を使用した例示的操作を示す。

#### 【 0 4 0 9 】

[00579] これらの図に示される構成要素、プロセス、特徴、及び / 又は機能のうちの 1 つ以上は、単一の構成要素、ブロック、特徴又は機能に再編成され、及び / 又は組み合わされてもよく、又は幾つかの構成要素、ステップ、又は機能に具体化されてもよい。追加的な要素、構成要素、プロセス、及び / 又は機能がまた、本開示から逸脱することなく加えられてもよい。これらの図に示される機器、装置、及び / 又は構成要素は、これらの図に記載される方法、特徴、又はプロセスのうちの 1 つ以上を実施するように構成されてもよい。本明細書に記載されるアルゴリズムはまた、ソフトウェアに効率的に実装され、及び / 又はハードウェアに埋め込まれてもよい。

#### 【 0 4 1 0 】

[00580] 本開示の態様は、本明細書において、フローチャート、フロー図、構造図、又はブロック図として描かれるプロセスとして記載されることに留意されたい。フローチャートは操作を逐次プロセスとして記載し得るが、操作の多くは並行して又は同時に実施することができる。加えて、操作の順序が再編成されてもよい。プロセスは、その操作が完了すると終了する。プロセスは、方法、関数、手順、サブルーチン、サブプログラム等に対応し得る。プロセスが、ある関数に対応するとき、その終了は、その関数が関数の呼び出し又はメイン関数に戻ることに対応する。

#### 【 0 4 1 1 】

[00581] 上記に記載される実施可能性は、先行技術と比べて新規と考えられ、本開示の少なくとも一態様の実施に、及び上述の目的の達成に、決定的に重要であると考えられる。本明細書において本実施形態を記載するために使用される用語は、その一般的に定義される意味という点のみならず、本明細書における特別な定義上、一般的に定義される意味の範囲を超えた構造、材料又は動作を含むと理解されるべきである。従って、ある要素が本明細書の文脈において 2 つ以上の意味を含むと理解し得る場合、ひいてはその使用は、本明細書によって支持される、及びその要素を記載する 1 つ又は複数の用語によって支持される可能な全ての意味に一般的であると理解されなければならない。

#### 【 0 4 1 2 】

[00582] 上記に記載される用語又は図面の要素の定義は、文字どおり明記される要素の組み合わせのみならず、実質的に同じ結果を得るために実質的に同じ方法で実質的に同じ機能を果たすための均等な構造、材料又は動作もまた含むことが意図される。従って、この意味で、記載される要素及びその様々な実施形態のいずれか 1 つに関して 2 つ以上の要素の均等な置換が行われてもよいこと、又はあるクレームにある 2 つ以上の要素に関して单一の要素が置換されてもよいことが企図される。

#### 【 0 4 1 3 】

[00583] 当業者に見えるとおりの、現在公知の、又は後に考案される、特許請求される主題からの変更は、意図される範囲内にある均等物及びその様々な実施形態であるもの

と明示的に企図される。従って、当業者に現在又は後に公知の自明の置換は、定義される要素の範囲内にあると定義される。従って本開示は、上記に具体的に例示及び記載されるもの、概念的に均等なもの、自明に置換し得るもの、及びまた必須のアイデアを組み込むものを含むと理解されることが意図される。

#### 【0414】

[00584] 前述の説明及び図において、同様の要素は同様の参照符号で特定される。「例えば」、「等」、及び「又は」の使用は、限定なしに、特に注記されない限り、非排他的選択肢を示している。「～を含んでいる」又は「～を含む」の使用は、特に注記されない限り、「限定はされないが、～を含んでいる」又は「限定はされないが、～を含む」を意味する。

#### 【0415】

[00585] 上記で用いられるとおり、第1の実体と第2の実体との間に置かれる用語「及び／又は」は、(1)第1の実体、(2)第2の実体、及び(3)第1の実体及び第2の実体のうちの1つを意味する。「及び／又は」を用いて挙げられる複数の実体も同様に、即ち、そのように結合される実体のうちの「1つ以上」と解釈されなければならない。任意選択で、具体的に特定される実体と関係があるか、それとも無関係かに関わらず、「及び／又は」節によって具体的に特定される実体以外の他の実体が存在してもよい。従って、非限定的な例として、「A及び／又はB」という表現は、「～を含んでいる(comprising)」などのオープンエンド形式の文言と併せて使用されるとき、一実施形態において、Aのみ(任意選択でB以外の実体を含む)；別の実施形態において、Bのみ(任意選択でA以外の実体を含む)；更に別の実施形態において、A及びBの両方(任意選択で他の実体を含む)を指し得る。これらの実体は、要素、動作、構造、過程、動作、値などを指し得る。

#### 【0416】

[00586] 本明細書において個別の値又は値の範囲が明記される場合(例えば、5、6、10、100等)、特に指示がない限り、値又は値の範囲は、個別の数又は数の範囲としてよりも広義に特許請求され得ることが注記されることに留意しなければならない。本明細書において言及される任意の個別の値は単に例として提供される。

#### 【0417】

[00587] 上記で使用されるとおりの用語は、以下の定義を有し得る。\_\_\_\_\_

#### 【0418】

[00588] 角膜及び強膜組織はコラーゲン構成単位を有し、ここで強膜及び角膜のほとんどは主として結合組織である。コラーゲンは鎖及び／又は鎖の3本の一本鎖で構成され、三重ヘリックスを形成する。コラーゲン原線維は直径25～230nmであり、強膜実質では高度に無秩序でサイズが可変的な細線維束、及び角膜実質では極めて整ったサイズが均一な細線維束となって配列される。1型が、角膜及び強膜に見られる最も一般的なコラーゲンである。強膜実質におけるランダムな配列及び織り交ざった量が、恐らくは眼の強度及び可撓性に寄与している。

#### 【0419】

[00589] コラーゲン(collage)分子の絡み合ったヘリックスは、鎖の末端に非ヘリックス部分を有する。個々の分子が天然の結合を形成し、コラーゲン原線維である平行な分子の長いアセンブリを作り出す。コラーゲン原線維の構造は分子間架橋によって作り出される。

#### 【0420】

[00590] 角膜及び強膜におけるコラーゲンは、グリコサミノグリカン(GAG)と呼ばれる多糖分子に関連する。プロテオグリカンは、多くのGAGが付加したコアタンパク質であり、コラーゲン原線維の周りにマトリックスを形成する。角膜及び強膜において優勢なGAGはデルマタン硫酸及びケラタン硫酸である。角膜及び強膜のコラーゲン原線維は次にプロテオグリカンに囲まれ、そこに埋め込まれる。

#### 【0421】

[00591] GAGはむしろ巨大分子である。GAGはまた高度に負の電荷も有し、従つてナトリウムなどの正電荷分子を引き付ける。ナトリウムは水を伴つてくるため、大量のGAGがある組織は、そのまま何もしなければ多量の水を吸い上げることになる。H<sub>2</sub>Oの組み合わせがコラーゲン原線維の周りにゲルを作り出し、基質を作り出す。角膜実質は水に対する親和性が高く、一方、角膜は透明のままでなければならぬため、極めて狭い範囲内に限られている。角膜において、コラーゲンの間隔はその透明性の鍵である。コラーゲンの間隔を規則的に保つには、含水量が安定したレベルに維持される必要がある。

#### 【0422】

[00592] 一般に、強膜は眼の形状を維持する働きをし、内部(IOP)及び外部の両方の変形させる力に抵抗する。強膜はまた、外眼筋及び視神経との付着点も提供する。強膜の混濁は、GAG(コラーゲンに共有結合するグリコサミノグリカン複合糖質)の数、水の存在量、並びにコラーゲン原線維のサイズ及び分布を含め、多くの要因に起因する。

#### 【0423】

[00593] 強膜は、角膜に存在する全GAGの僅か25%を有するに過ぎない。GAGは水を引き付けるため、強膜は角膜よりも水和度が低い(しかし75%少ないことはない;角膜の低い水和レベルを慎重に維持する幾つかの構造に起因する)。ばらつきの大きい細線維サイズ及び強膜構成要素間の不規則な間隔は、光散乱及び混濁につながる。強膜の色は健常時は白色であるが、時間とともに、又は病気(例えば肝炎)に起因して変色し得る。内部では、強膜は脈絡上板で脈絡膜組織と合流する。最も内側の強膜層は褐色板と呼ばれる。

#### 【0424】

[00594] 強膜は幾つもの穴を含み、そこを構造体が通過し、又は強膜の拡張を妨げる。眼の後極では、視神経は後部強膜層を貫通する。この範囲は、篩板(lamina cribrosa)と呼ばれる強膜組織の網目によって架橋されている。篩板(lamina cribrosa)は強膜のなかで最も弱い部分である。IOPが上昇すると、視神経のところが膨れ上がり、続いて組織損傷につながり得る。強膜の血液供給は極めて限られており、組織は大部分が無血管である。強膜は毛細血管床を含まず、上強膜及び脈絡膜からの数本の小枝、及び長後毛様体動脈の枝を含むに過ぎない。強膜厚さは後極における1.0mmから直筋付着点の後ろの0.3mmまで変わる。強膜は眼全体の約6分の5を覆っている(約85%)。

#### 【0425】

[00595] 強膜は3層からなる:(1)上強膜、疎血管結合組織からなる。前毛様体動脈の枝が直筋付着点の前方に毛細血管網を形成する。周辺角膜を囲み、結合組織鎖によつて物理的にテノン囊に連結されている(Orbit study guideを参照のこと)。強膜は眼の後部に向かって薄くなる。(2)強膜実質 輪部における角膜実質と連続的な分厚い密な結合組織層。(3)褐色板は、脈絡膜の除去後も強膜に付着したまま残る僅かな色素細胞を指す。

#### 【0426】

[00596] 涙液層は、合わせて7μm厚の3層からなる。外層又は最も前方の層(1)は脂質層であり、中間層(2)は、涙腺から生じる水層である。粘液層(3)は扁平上皮細胞(後層)と接觸している。

#### 【0427】

[00597] 角膜は、眼の主要な屈折素子として働く。最も重要な特徴は透明性である。角膜は、概して眼の外層の約6分の1を占める。約8mmの曲率半径;全体的に角膜は中心部で0.52~0.53mm厚さ及び末梢で0.71mmである。角膜の後側(内表面)は前側よりも曲率半径が小さい。

#### 【0428】

[00598] 角膜は、40ジオプター超に寄与する眼の主要な屈折構成要素である。角膜は無血管且つ透明で、光を極めて良好に透過させる。角膜の前部は涙液膜(上記参照)に覆われている。光学的ゾーンは、角膜頂部を囲む4mmの環状角膜領域である。中心の曲率半径及び屈折力:空気/涙界面+43.6D;涙/角膜+5.3D;角膜/房水-5.

8 D ; 総中心屈折力 = 4 3 . 1 D 。

【 0 4 2 9 】

[00599] 角膜は 5 層からなる。前側から後側に角膜は、1 ) 上皮； 2 ) ボーマン； 3 ) 実質； 4 ) デスメ (Decemet's)； 5 ) 内皮である。

【 0 4 3 0 】

[00600] 上皮層は第 1 の角膜層であり、最も複雑である。上皮細胞層は約 6 ~ 8 列の細胞で構成される。上皮層は約 50 μm 厚さである。角膜全体は約 500 ~ 700 ミクロン (μm) 厚さ (0.5 ~ 0.7 mm) である。表面層 (前側) は、非色素性の、扁平な外観を有する扁平上皮細胞からなる。これらの細胞の表面は、表面積の増加及び涙液膜「層」の安定化に役立つ多くの微絨毛からなる。扁平上皮細胞はタイトジャンクション、即ち閉鎖帶によって結び付いている。これが有効なバリアを作り出し、損傷を引き起こし得る異物を排除する。表面細胞が老化すると、その付着が失われ、細胞が涙液膜に脱落する。新生細胞が、より内側の列の上皮細胞 (ボーマン) から涙液膜層に向かって外側に移動する。

【 0 4 3 1 】

[00601] 角膜上皮は 3 つの部分に細分される：1 ) 角膜の表面にある扁平上皮細胞層、2 ) 翼の外観を有する翼状細胞、及び 3 ) 円柱状基底細胞。これらの 3 つの細胞型は全て、元は円柱状基底細胞に由来する。そのため、細胞は基底面に沿って絶えず新しくなっており、最終的に (約 10 日で) 代謝回転して全体が新しい細胞層になる。基底細胞はギャップ結合を介して連絡している。中間の翼状細胞層は 2 ~ 3 層の厚さである。これらの細胞は多面形であり、凸状の前面及び凹状の後面を有する。最も後側の細胞層は単一の円柱状基底細胞列からなる。細胞は円柱状から立方乃至扁平上皮に移行する。[プログラム細胞死はアボトーシスと呼ばれる。この過程は角膜上皮細胞を含めた体の至る所で起こる]。細胞は隣接細胞にデスマソームによって結び付き、及び基底膜はヘミデスマソームによって結び付いている。基底膜 (ボーマン) は、基底上皮細胞からの分泌物で形成される。新生上皮細胞は角膜辺縁で形成され、次にそれが角膜の中心に向かって移動する。角膜の上皮層には 325,000 本の神経終末がある。これらの神経終末は、内側及び外側長毛様体神経から生じる約 2000 個の神経から生じる。

【 0 4 3 2 】

[00602] ボーマン層 (旧称ボーマン膜) は、第 2 の角膜層である。この角膜層は約 10 μm 厚さである。これは、ランダムに配列している膠原纖維が織り交ざった密な無細胞の線維状シートである。細線維は直径 20 ~ 25 μm である。ボーマン層は、基底上皮と実質との間の移行層である。この層は上皮によって產生される；これは実に再生するが、極めて遅い。角膜神経がこの層を通り、そのシュワン細胞の覆いを失い、無髓線維 (unmyelinated fiber) として上層の上皮に入り込む。ボーマン層は角膜辺縁で終端となる。

【 0 4 3 3 】

[00603] 角膜実質層は第 3 の層であり、固有質としても知られる。これは 500 ~ 700 ミクロン厚さで、総角膜厚さの約 90 % を占める。これはコラーゲン原線維及び線維芽細胞を含む。角膜実質の線維芽細胞はケラトサイトと呼ばれることが多く [旧称、角膜小体]、発生中にコラーゲン原線維を產生する特殊化した線維芽細胞であり、成熟眼においては結合組織を維持する。角膜のコラーゲン原線維は直径 25 ~ 35 nm であり、ラメラと呼ばれる平らな束にまとまっている。角膜実質全体にわたって 200 ~ 300 層のラメラが分布している。全てのラメラが角膜の表面と平行に走っている。これらの積み重なった線維が角膜の厚さ及び容積の 90 % を占める。隣接するラメラは互いに角度をなして置かれている；各ラメラが角膜全体を越えて延在する；各細線維は輪部から輪部に走る。実質の前側 3 分の 1 でラメラは 5 ~ 30 μm 幅及び 0.2 ~ 1.2 μm 厚さである。実質の後側 3 分の 2 はより規則的で、より大きい (100 ~ 200 μm)。最も内側の層では、次の角膜層デスメ膜に隣接してコラーゲン原線維が絡み合い、密だが薄いコラーゲン性のシートを形成し、これは実質とデスメ膜との間の付着の維持に寄与する。実質のケラトサイトは、ラメラを構成する細線維を產生する。間にある細線維は、プロテオグリカンを

含有する基質である（糖質グリコサミノグリカン（GAG）を有するタンパク質。GAGは、各コラーゲン原線維の周りの特定の部位の周りに位置する親水性負電荷である。GAGの親水性の性質は、細線維の空間的配列を維持する助けとなるように実質を十分に水和した状態に保つのに役立つ。角膜の水和及び細線維の規則的配列は、角膜の透明性に寄与する。そのため、透明性の維持には適切な水和が決定的に重要である。適切な水和は、平衡を維持しようとする上皮及び内皮の働き（主として角膜から水を汲み出すことによる）によって維持される。

#### 【0434】

[00604] 第4の角膜層はデスマ膜層である。その機能は、角膜の穿孔に対する構造の且つ強靭な抵抗性のバリアとしての機能である。内皮によって分泌される。これは5種類のコラーゲンを有し、VIII型が優勢である。これは内皮の基底膜であると考えられている。この層は新しい材料を構成的に加え、そのため加齢に伴い肥厚化する；これは約10ミクロン厚さである。これは、コラーゲン原線維の格子細工のような縞状の外観を呈する前部を有する。デスマ膜の後部は非縞状であり、一生を通じて内皮細胞により分泌される。

#### 【0435】

[00605] 一部の用語は、部分的に又は全体が本文書と異なる定義を有し得る。例えば、収縮する（constrict）とは、以下を意味すると定義されている：狭くする又は一体に引き寄せる（<眼の瞳孔を収縮させる>；圧迫に（体の一部として）曝すこと<神経を狭窄する>；狭窄すること；硬くなる、及び狹くなること、又は何かを硬くする、及び狹くすること、例えば薬物が血管の収縮を引き起こす。

#### 【0436】

[00606] 拘縮（contracture）は、以下を様々に意味すると定義されている：変形又は歪みを生じさせる持続的短縮（筋肉、腱、又は瘢痕組織に関して）；短縮すること；サイズが小さくなること；筋肉の場合に、短縮するか、又は張力を増加を起こすかのいずれか；伝染又は感染によって獲得すること；精神療法の目標を達成するための定義された一連の行動への心理療法士及び患者による明示的な相互的関わり合い；手足を真っすぐにすること、屈曲によって形成される角度を減少させる又は失わせること；手足の遠位部をその軸が近位部の軸に繞くような位置に置くこと。

#### 【0437】

[00607] 伸展（extension）は、以下を意味すると定義されている：追加的な一片、加えられた又は加えることのできる、又は引っ張り出すことのできる一片、何かを大きくする又は長くすること。

#### 【0438】

[00608] 拡大（expansion）は、様々な状況で、以下を意味するものとして定義されている：拡大するという行為又は過程；拡大されるという品質又は状態；サイズ、数又は重要性を増やすこと、又はそのようにして何かが増えること、増大する過程：増加する過程、又は何かのサイズ、程度、範囲、又は数を増やすこと。

#### 【0439】

[00609] 穿孔する（perforate）とは、様々な形態で、以下を意味すると定義されている：何かに1つ又は複数の穴を開けること；1つ以上の穴で貫通させること。

#### 【0440】

[00610] 放射線診断学又は放射線治療学において、アルミニウム及び銅などの1つ以上の金属でできているプレート、これはX線又はガンマ線ビーム下に置かれると、一層高い割合の高エネルギー放射線を通過させ、且つ低エネルギー及び望ましくない放射線を減弱させて、平均エネルギーを上昇させるか、又はビームを硬化させる。スペクトルのセグメントを分離するため分光光度分析に用いられる装置。通常高い空間周波数の抑制又は増強による画質の増強を目的とした、画像データに適用される数学的アルゴリズム。受動電子回路又は特定の電気信号の通過を選択的に許容する装置。下肢血餅による肺塞栓症の予防のため下大静脈に置かれる装置。多くの变種がある。

**【 0 4 4 1 】**

[00611] 穿刺する (puncture) とは、何かに 1 つ又は複数の穴を開けること；引き剥がすための穴を開けること：紙にその引き剥がしを容易にする一列の小さい穴を開けること；何かを貫通すること：何かを貫通する又は通過すること；小さい穴を有する生物学的構造：小さい穴が点状に打たれたもの；透明のスポットを有する生物学的構造：透明のスポットが点状に打たれたものとして定義される。

**【 0 4 4 2 】**

[00612] 穿孔する (perforate) : ドリル加工する、中ぐりする、ドリル加工する、掘る、穴を開ける、ハチの巣状にする、貫通する、通り抜ける、突き通す、穴を掘る、探針を入れる、打ち抜く、尖った物で刺す、切り込みを入れる、突き刺す、穴を掘る、えぐり出す、掘り出す、貫通する、穿孔する、突き通す、穴を掘る、刺して穴を開ける、打ち抜く、尖った物で刺す、穴を広げる、穴だらけにする、掘り下げる、トンネルを掘ること

**【 0 4 4 3 】**

[00613] ギザギザを付ける (crenellate) とは、以下として定義されている：刻み目を付けること；ノッチを付けること；ギザギザのある葉、として；狭間胸壁にあるような繰り返しの正方形の凹みを有する；「鋸壁形縁型 (a crenelated molding)」。

**【 0 4 4 4 】**

[00614] 圧迫 (compression) : サイズの縮小、圧力を加えることによる何かの体積又は質量の縮小、又はそのようにして処理された状態。

**【 0 4 4 5 】**

[00615] 減圧 (decompression) : 圧力低下：周囲又は固有圧力の低下、特に減圧症を防ぐため潜水者が行う制御された圧力の低下；臓器の圧力を減少させること：例えば脳にかかる体液によって引き起こされる臓器又は体の一部の圧力を減少させる外科手技、又は神経にかかる組織の圧力を減少させること；データの展開を計算すること：圧縮されたコンピュータデータを完全なサイズに展開すること。

**【 0 4 4 6 】**

[00616] 可撓性 (flexible) : 導かれ又は指導され易い；種々の条件に対して容易に調整可能な「プロパガンダに適した従順な群衆」；「順応性のある人」；「融通のきく性格」；「契約における弾力条項」[ 弾性、可撓性、しなやかな ]；「たわみ線」；「しなやかな若木」[ 曲げられる、しなやかな ]；[ 延性のある、鍛造できる、しなやかな、伸張性のある、引き伸ばすことができる ]

**【 0 4 4 7 】**

[00617] しなやかな (pliable) : 壊れることなく曲げられる又は屈曲される又はねじられる能力を有する；付形される又は曲げられる又は引き延ばせる能力を有する；「延性のある銅」；「金などの鍛造できる金属」；「それに革を浸漬して革をしなやかにした」；「しなやかな溶融ガラス」；「高度に伸張性のある合金鋼でできている」。

**【 0 4 4 8 】**

[00618] ダイアフラム (diaphragm) : 腹腔と胸腔とを分離し、且つ呼吸において機能する筋肉の膜質の仕切り；横隔膜 (midriff) とも称される；音波に応答して振動することにより電気信号を生成する、又は電気信号に応答して振動することにより音波を生成する薄い円盤、特にマイクロホン又は電話受話器にあるもの；腹腔と胸腔とを分離し、且つ呼吸において機能する筋膜質の仕切り。

**【 0 4 4 9 】**

[00619] 細孔は、本明細書で使用されるとき、ヒト又は動物の皮膚にあるとおりの、例えば汗の出口として働く組織における微小の開口を意味する。

**【 0 4 5 0 】**

[00620] 核膜細孔は、核と細胞質との間の材料の交換を可能にする細胞の核膜の膜に開口している。

**【 0 4 5 1 】**

[00621] 核酸は、ヌクレオチド；例えば DNA 及び RNA で構成されるポリマーと定

義することができる。

【手続補正2】

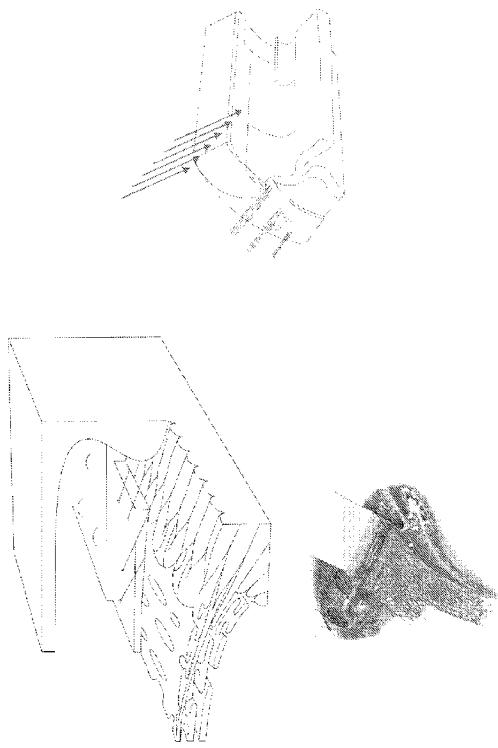
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

【補正方法】変更

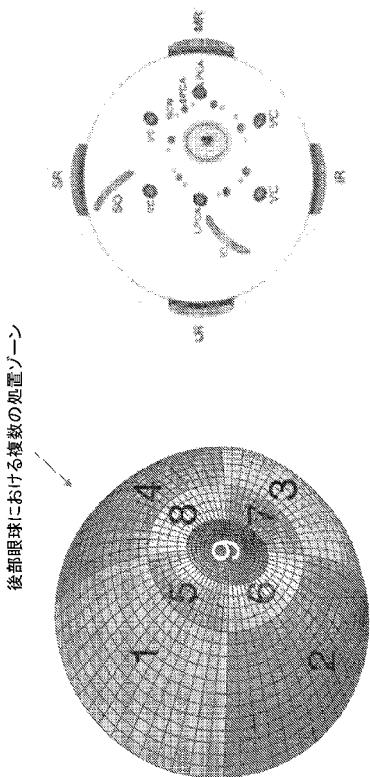
【補正の内容】

【図1A-1-3】



【図1A-4-5】

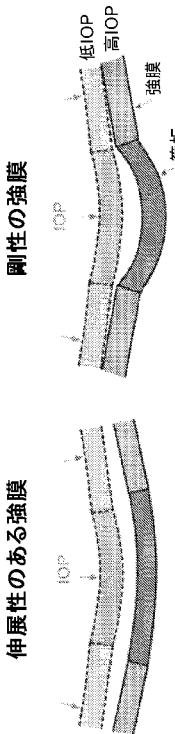
IOPに関する後部強膜若返り法及び視神経乳頭減圧



【図 1 A - 6】

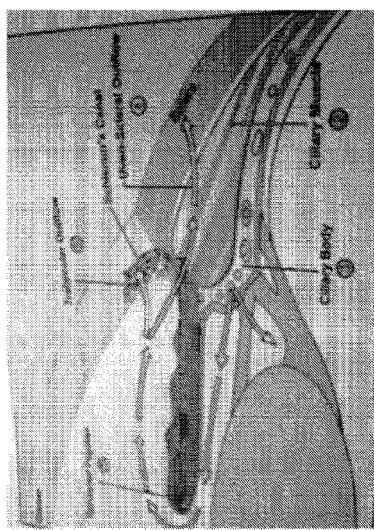
レーザー強膜若返り法は強膜の伸展性を改善し、強膜の周囲及び内部の生理学的組織にかかる応力を取り除く

### 強膜の生体力学がONHに及ぼす効果

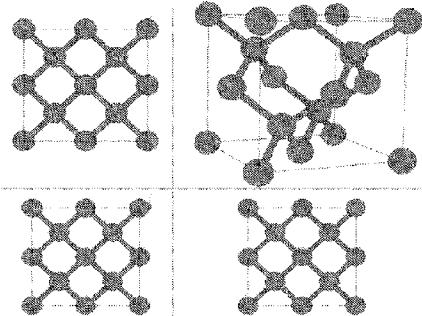


【図 1 A - 7】

IOPを低下させて前部における生理学的機能を効率的な流体力学を改善する強膜若返り作用機構



【図 1 B - E】

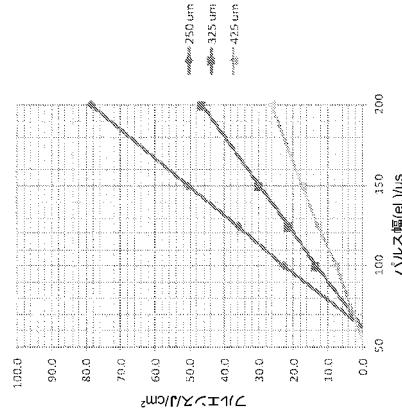


【図 1 E - 1】

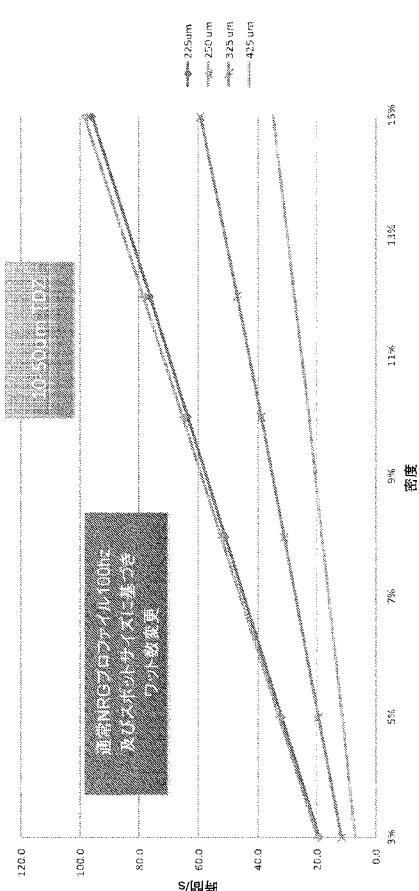
### パルス幅に基づく凝固ゾーン

これらの凝固ゾーンを見つけて出たため、本発明者は25Wレーザーにおいてパルス長100、(125)、150及び200マイクロ秒として100Hzで使用し、及び次に全てのスポット250、325及び425ミクロンにについてほぼ同じフルエンスを使用する。次に本発明者らは50マイクロ秒まで曲線を外挿し、これにより相似的凝固ゾーンに関する情報を得られる可能性がある

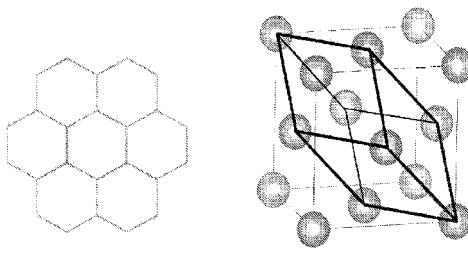
- 250μmについて20J/cm<sup>2</sup>で: 90us
- 325μmについて20J/cm<sup>2</sup>で: 125us
- 425μmについて20J/cm<sup>2</sup>で: 160us



【図 1 E - 2】



【図 1 F】

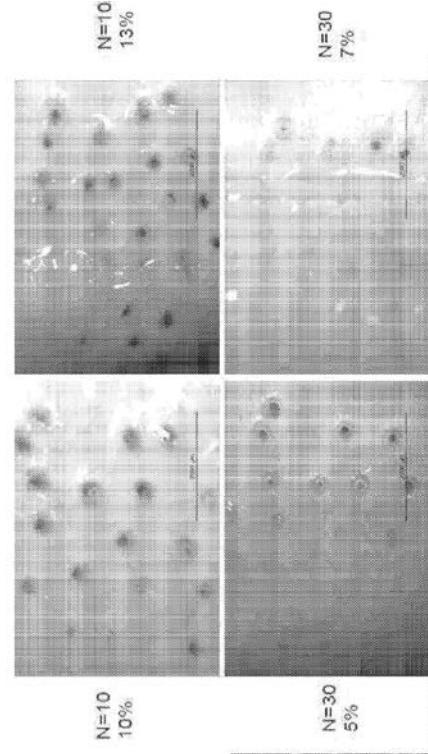


【図 1 G - 1】

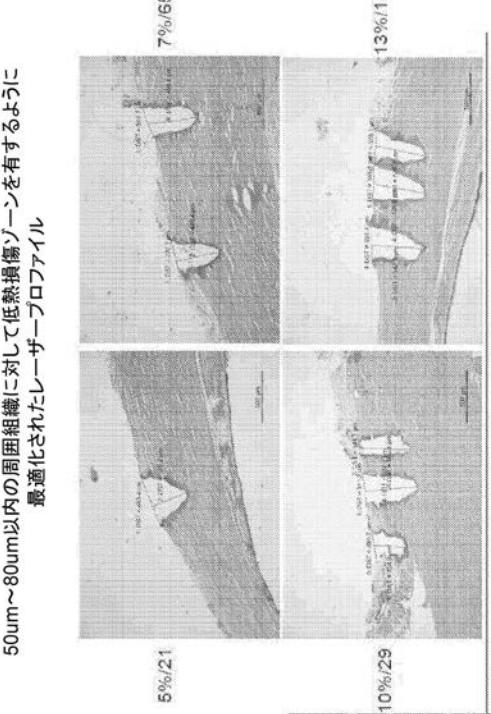
周囲組織に対する低熱損傷ゾーンに最適化されたレーザープロファイルは低い

眼	位置	密度/%	パルス数	WP3による セットアップ	WP3による S.1
1	N/C/G	5/7/10/13			
2			40	5	5
3			10	S.3	S.3
4			10	S.3 + 睫孔にかかる圧力	S.3
5			50	S.4	S.4
6			10	S.3	S.3
7			30	S.6	S.6
8			30	S.6	S.6
9			50	S.4	S.4
10	10/13/5/7	10/10/20/30	S3/S3/S6/S6		
11	10/13/5/7	10/10/20/30	S3/S3/S6/S6		

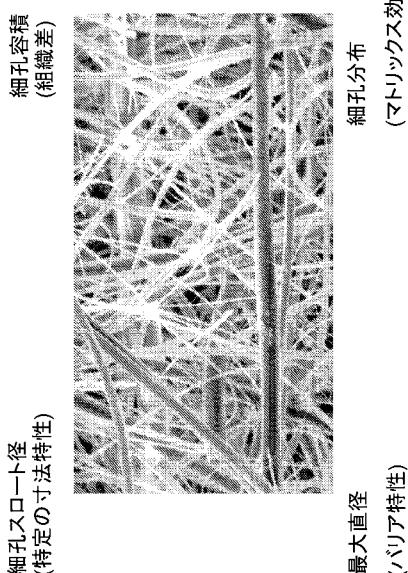
【図 1 G - 2】



【 図 1 G - 3 】



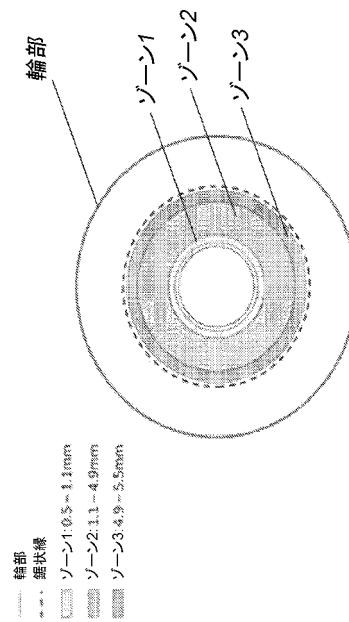
【 図 1 H 】



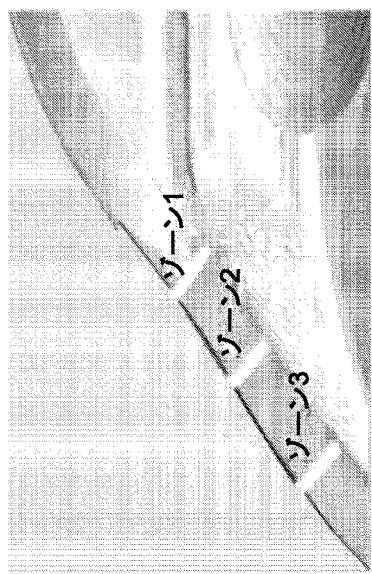
【図1G-4】



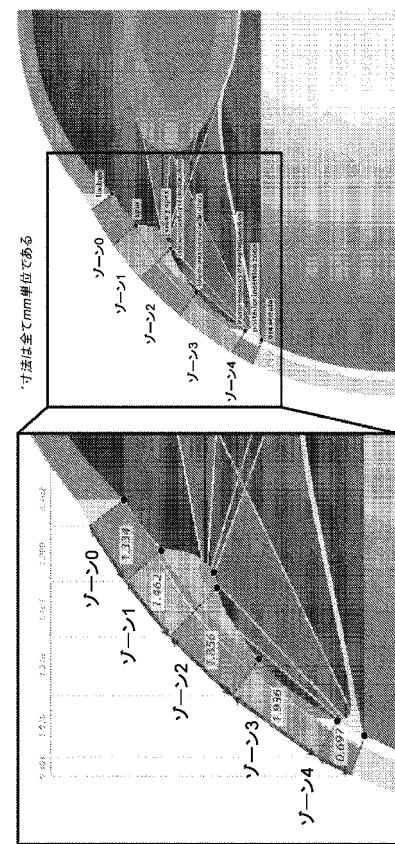
【図2A-1】



【図 2 A - 2】

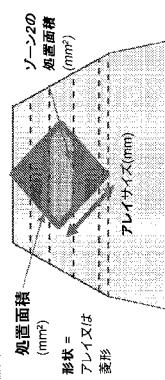
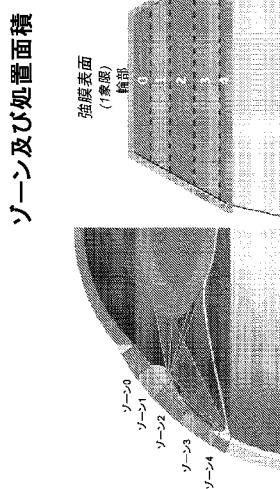


【図 2 B - 1】

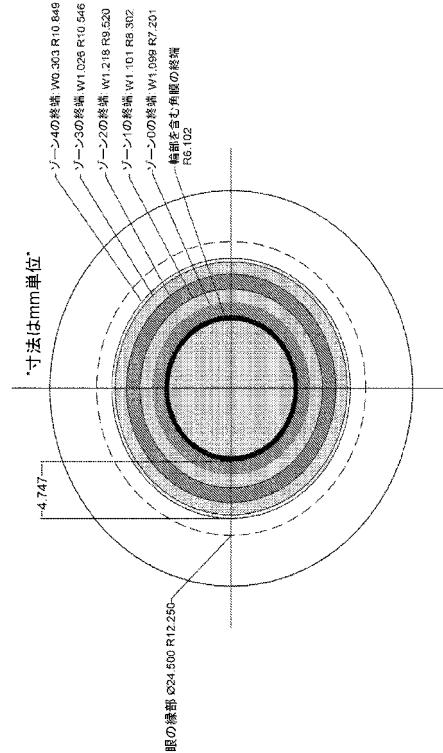


最終的な5つのクリティカル処置ゾーン(ゾーン0~4)

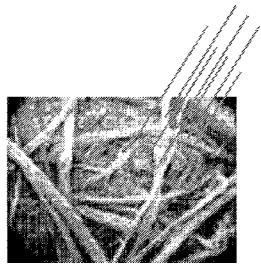
【図 2 B - 2】



【図 2 B - 3】



【図 2 C - 1】

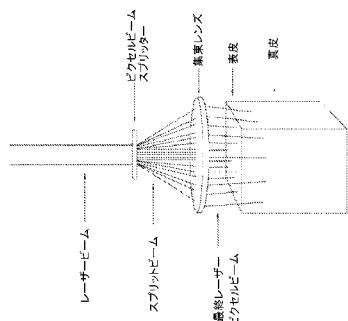


【図 2 C - 3】



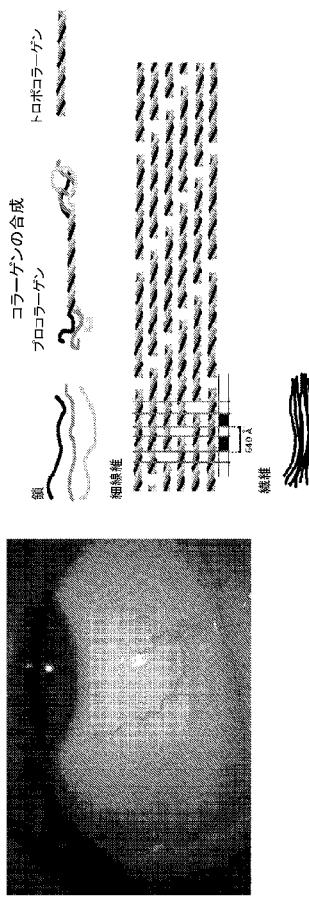
【図 2 C - 4】

【図 2 C - 2】



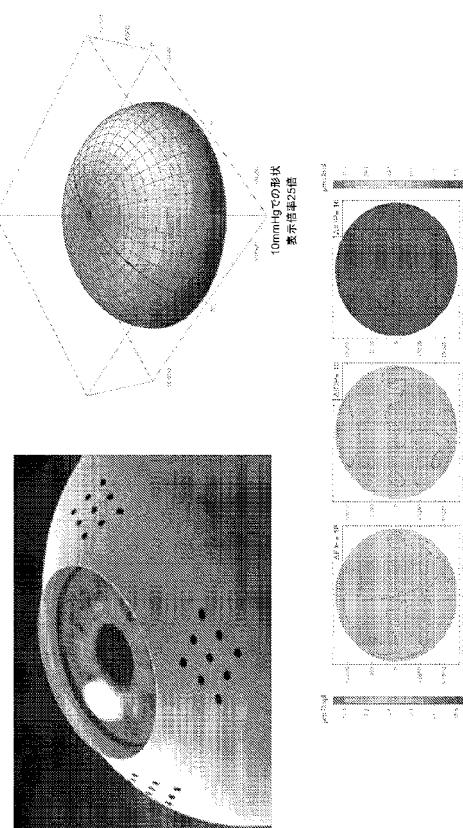
【図 2 D - 1】

レーザー強度マイクロポレーション:  
脱架橋による結合の破壊 → 生体力学的剛性の低下

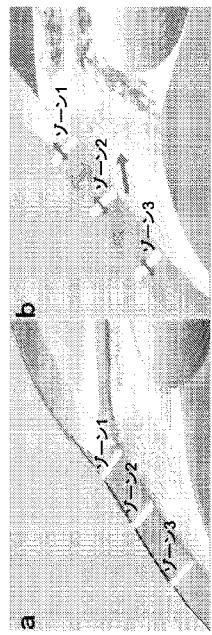


【図 2 D - 3 - 4】

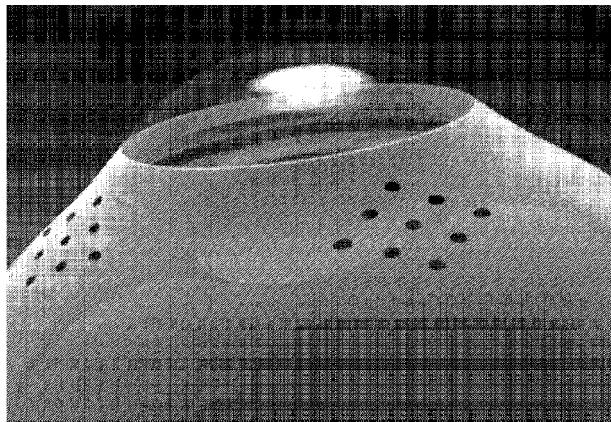
生体力学的特性の変化による伸展性の改善



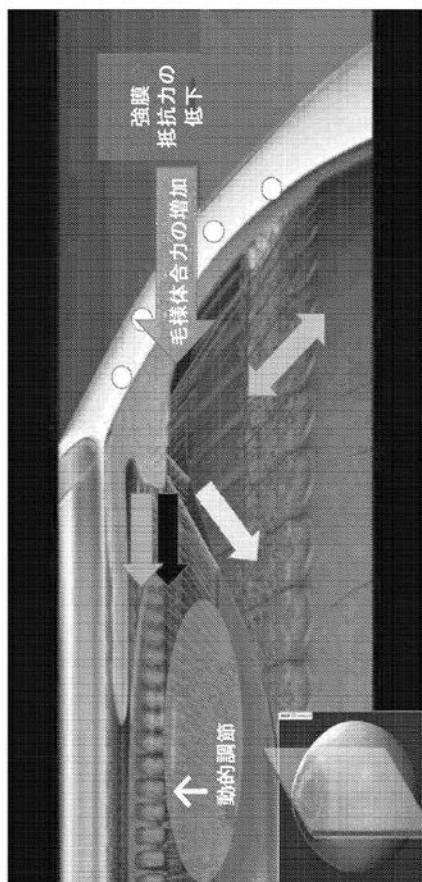
【図 2 E】



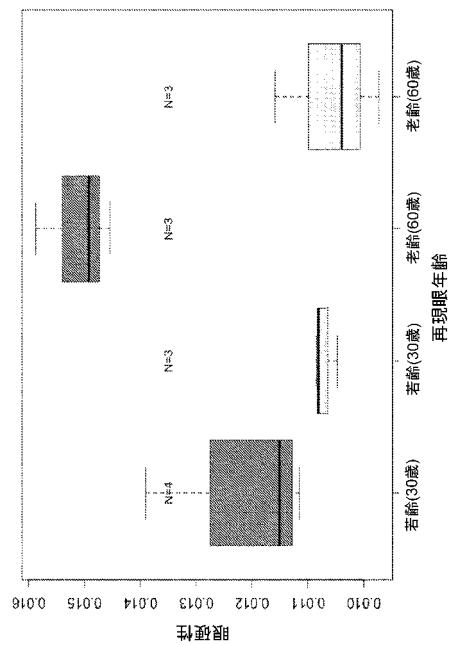
【図 2 F】



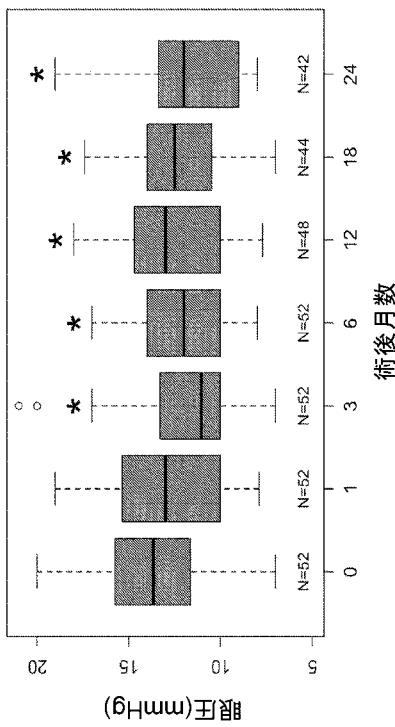
【図 2 G】



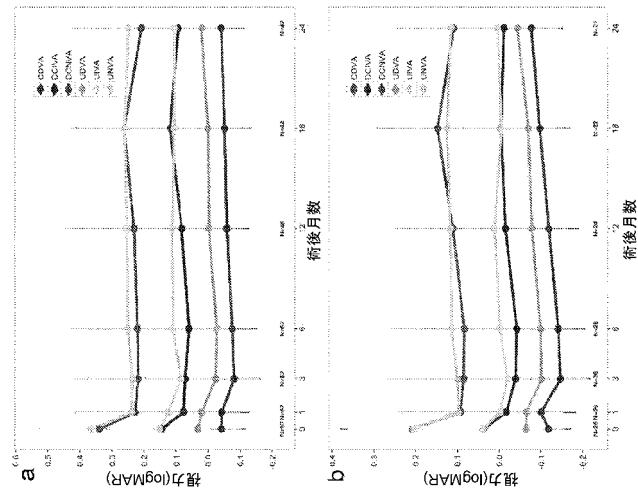
【図 2 H】



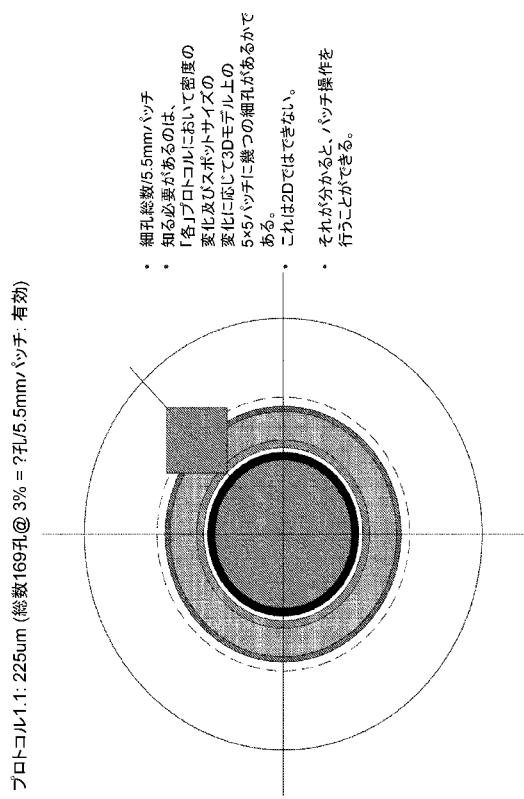
【図2-I】



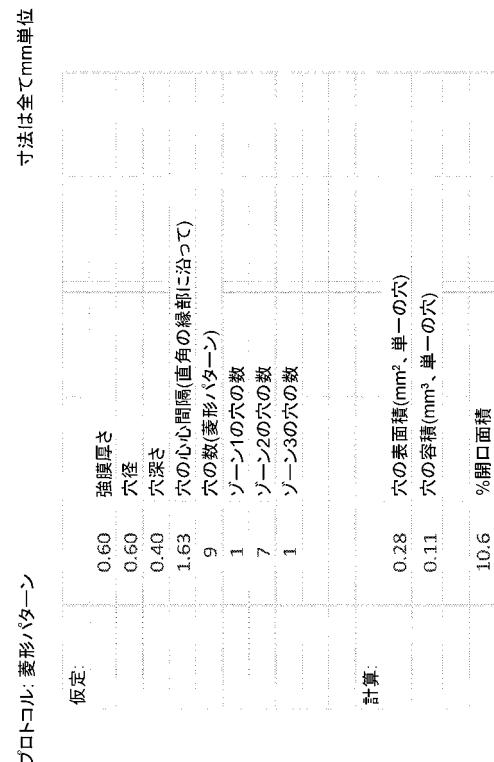
【図2-J】



【図2K-1】



【図2K-1-A】



【図 2 K - 1 - B】

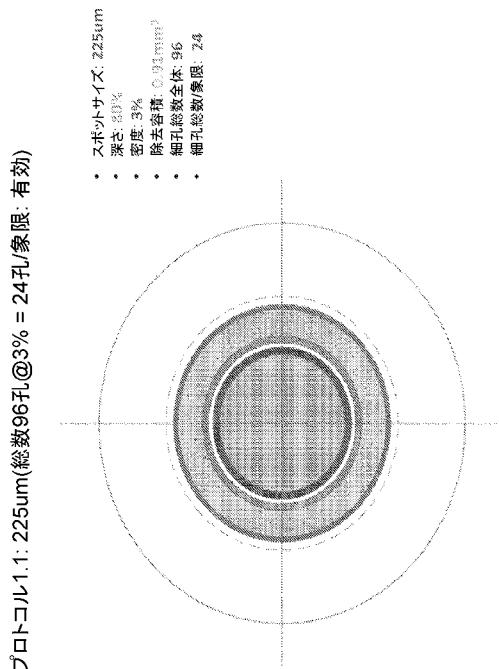
寸法は全てmm単位

プロトコル: 菱形パターン		穴			
	強度	面積 (mm <sup>2</sup> )	容積 (mm <sup>3</sup> )	面積	容積 (mm <sup>3</sup> )
ソーン1	23.4	5.3	—	0.11	4.8%
ソーン2	189.4	73.1	—	0.79	4.2%
ソーン3	66.5	36.6	—	0.11	1.7%
合計:		69.8	28.8	2.5	1.018

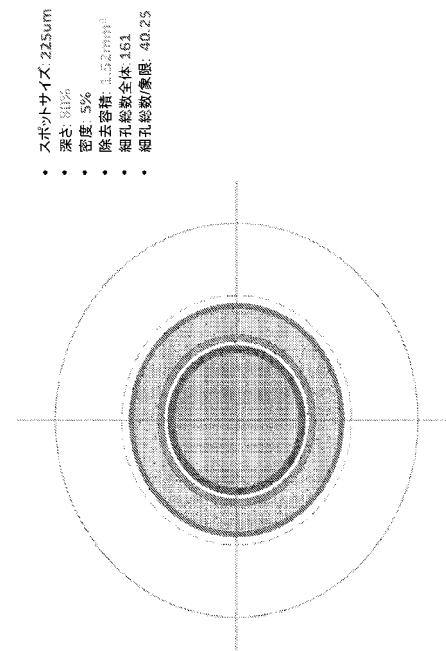
  

プロトコル: 菱形パターン		%穴			
	強度	面積 (mm <sup>2</sup> )	容積 (mm <sup>3</sup> )	面積	容積
ソーン1	5.8	1.3	0.28	—	8.5%
ソーン2	47.4	18.3	—	—	4.3%
ソーン3	16.5	9.1	1.98	—	1.2%
合計:		69.8	28.8	2.5	1.018

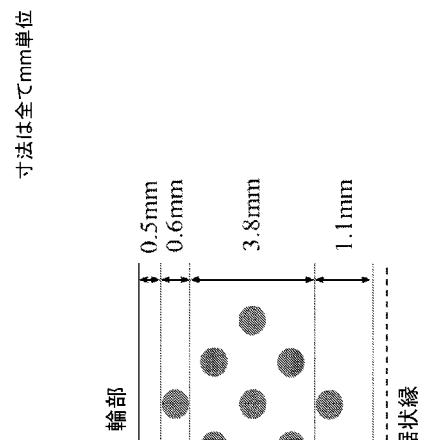
【図 2 K - 2】



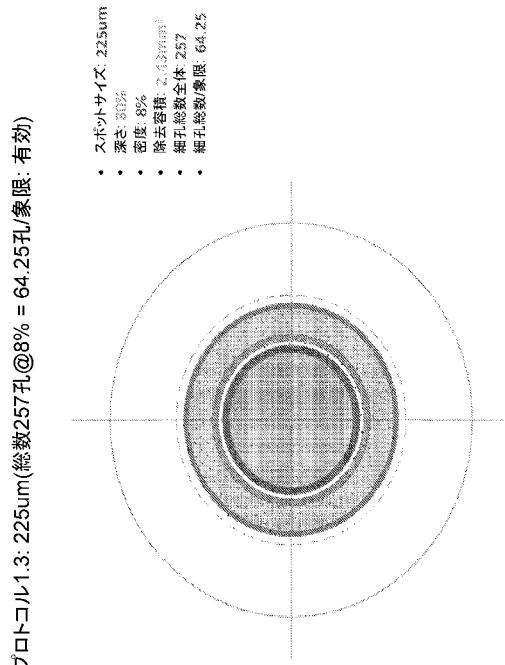
【図 2 K - 3】



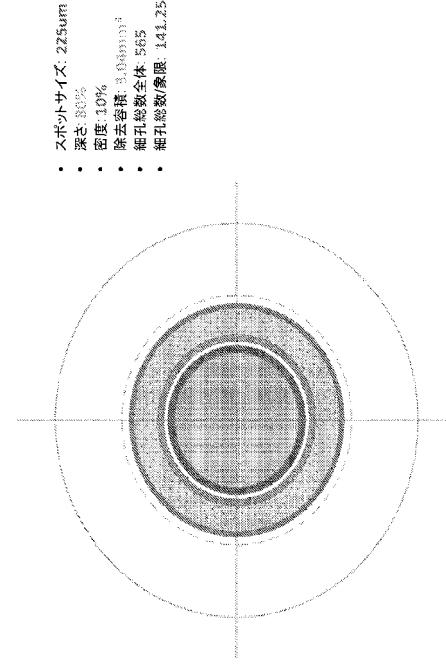
【図 2 K - 1 - C】



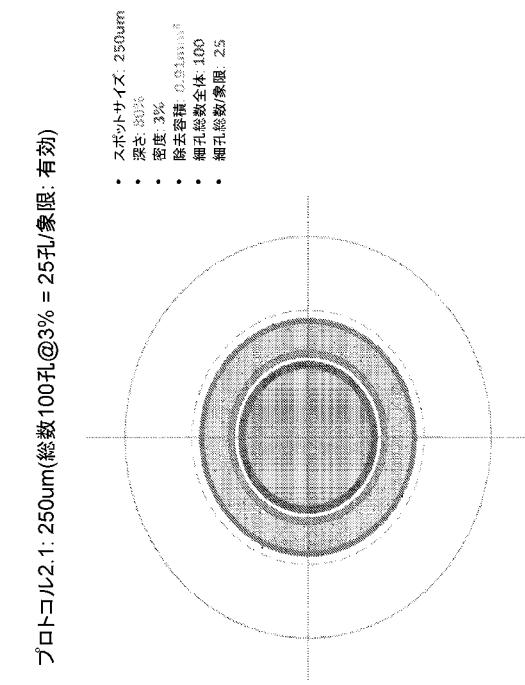
【図 2 K - 4】



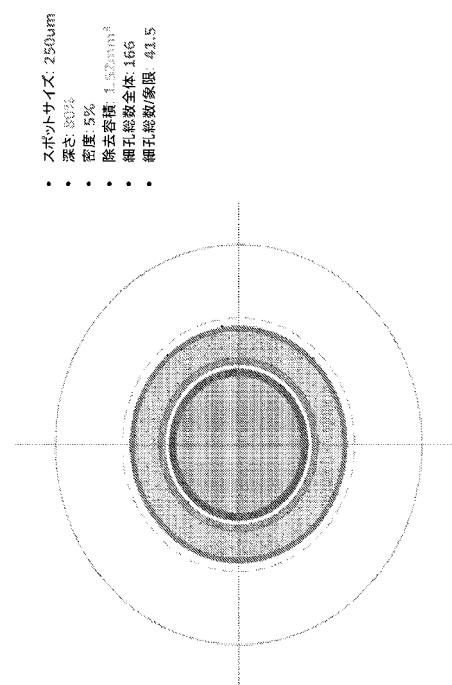
【図 2 K - 5】



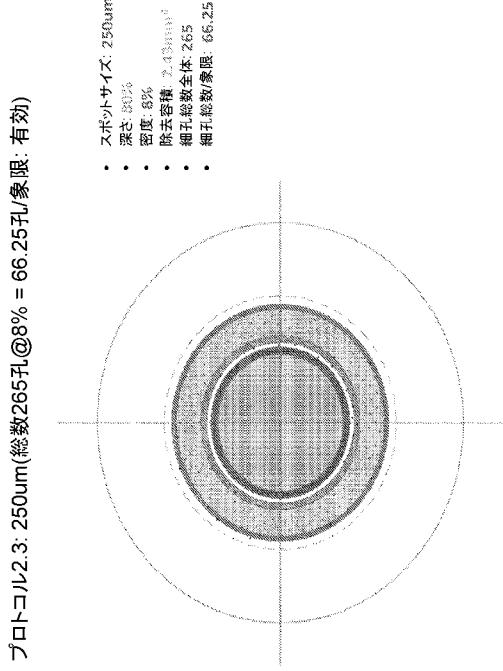
【図 2 K - 6】



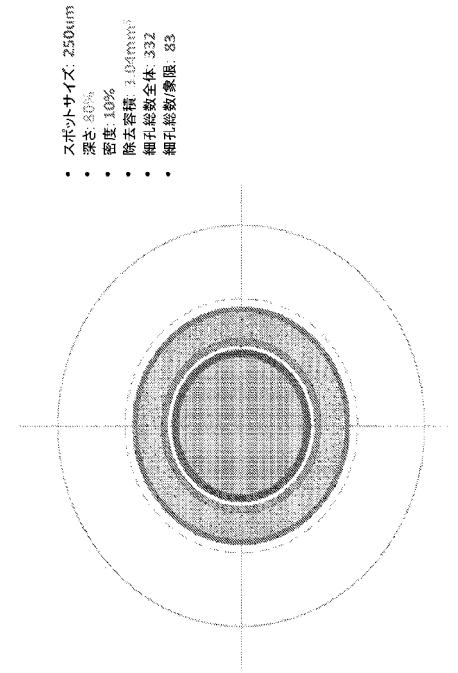
【図 2 K - 7】



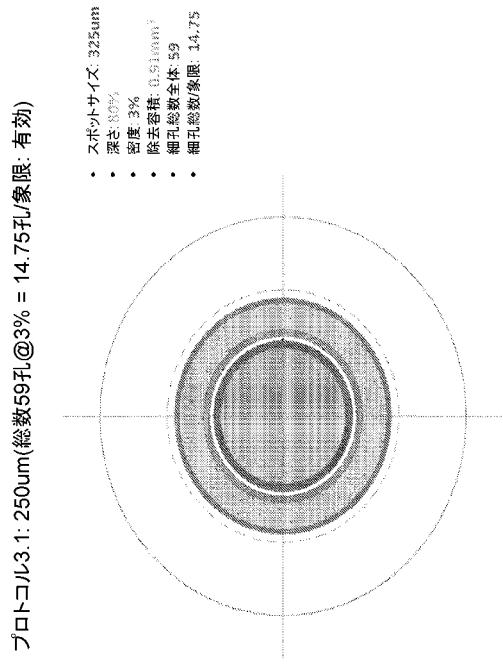
【図 2 K - 8】



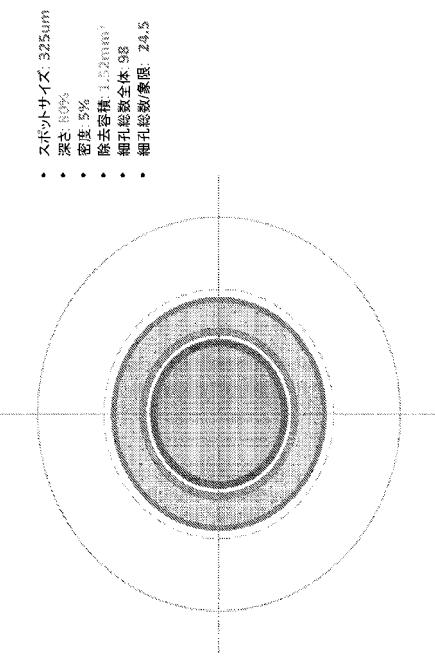
【図 2 K - 9】



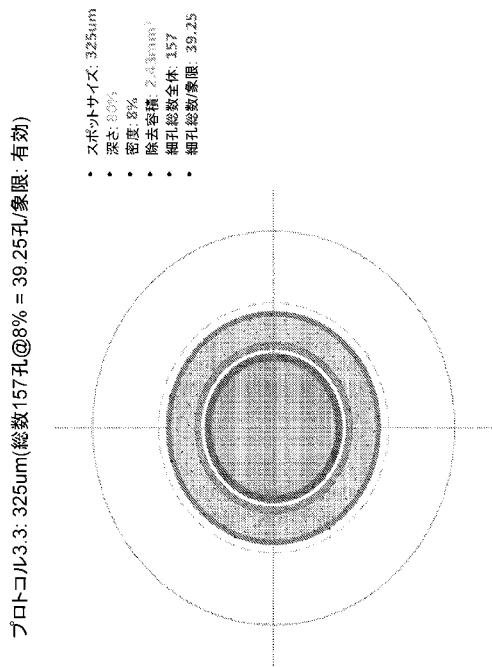
【図 2 K - 10】



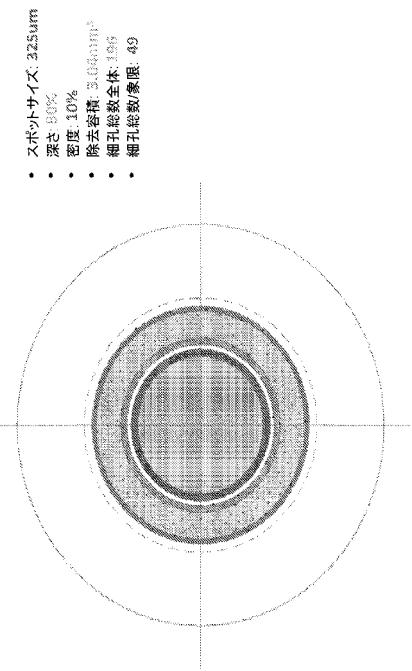
【図 2 K - 11】



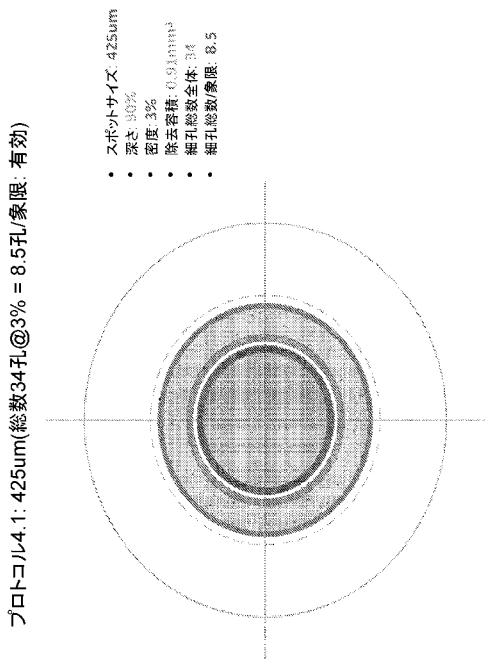
【図2K-12】



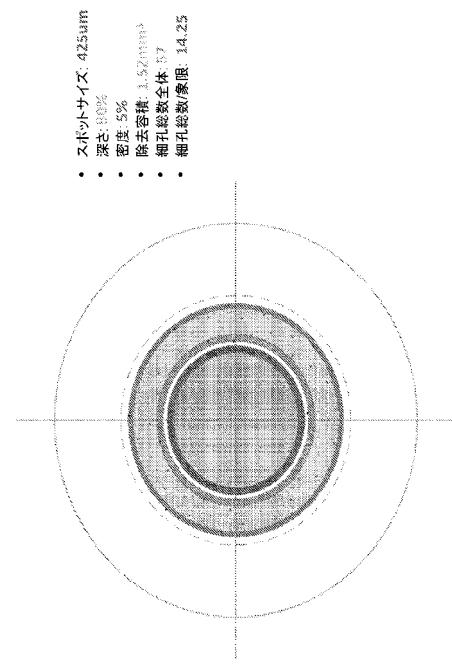
【図2K-13】



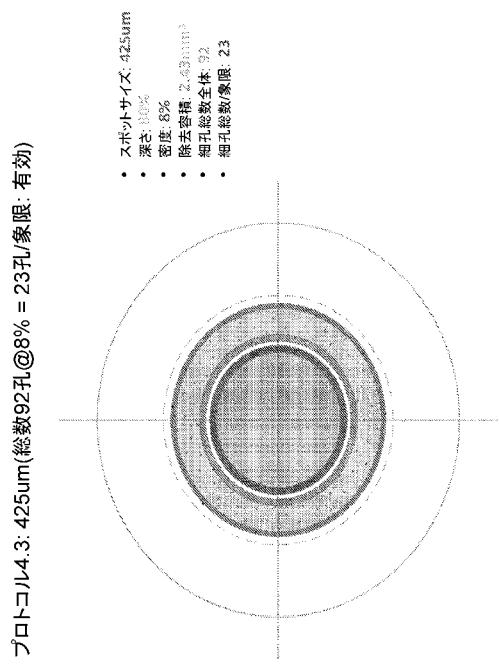
【図2K-14】



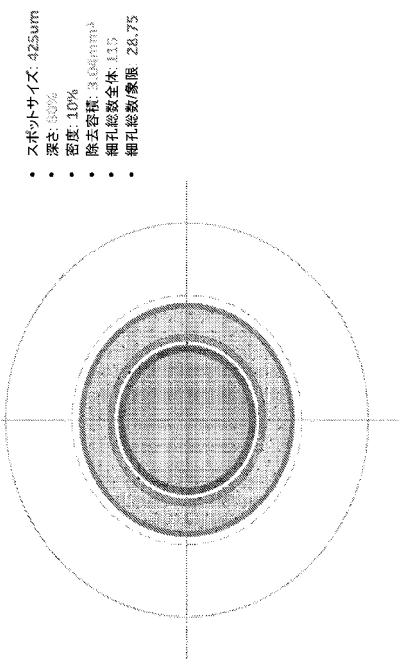
【図2K-15】



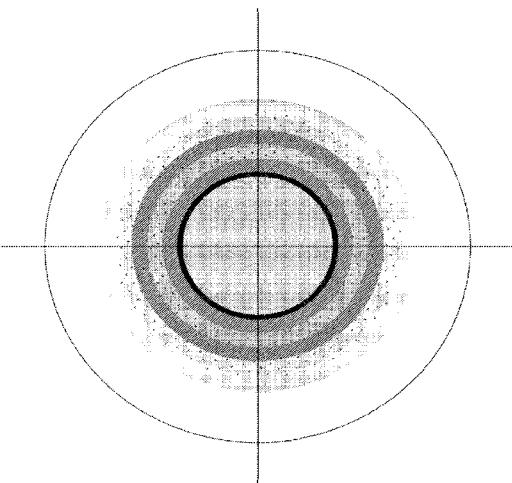
【図2K-16】



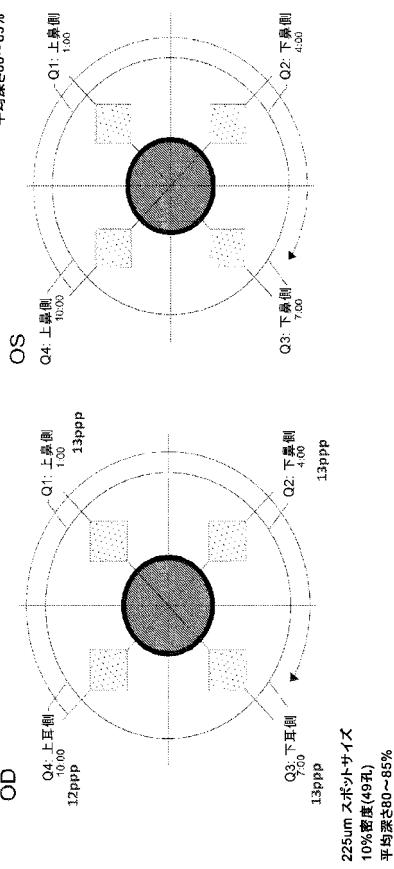
【図2K-17】



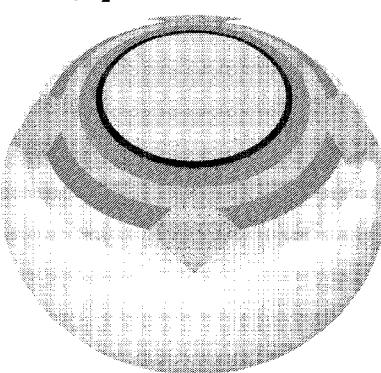
【図2K-18】



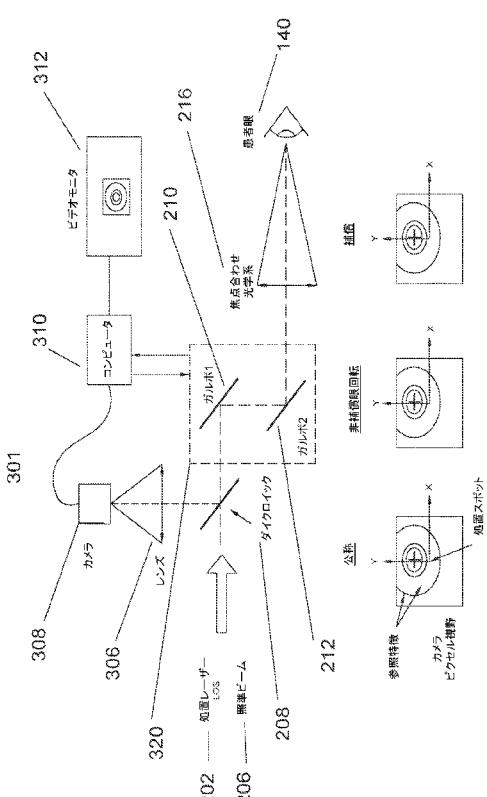
【図2K-20】



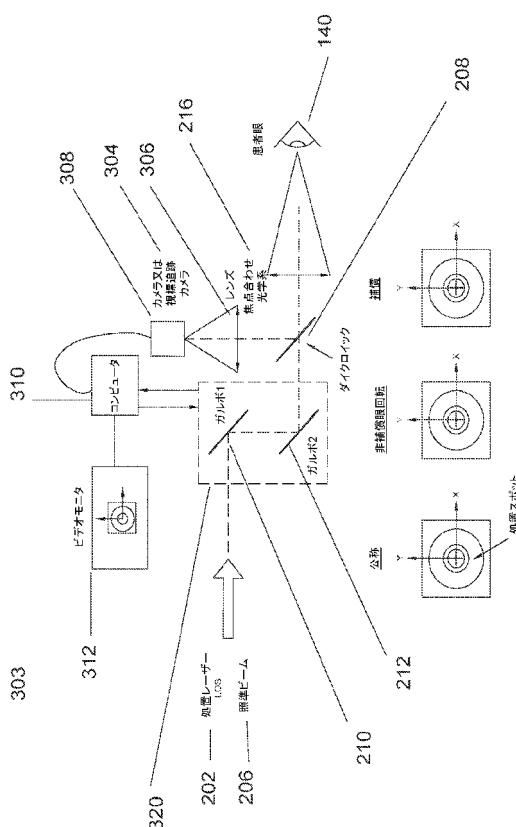
【図2K-19】



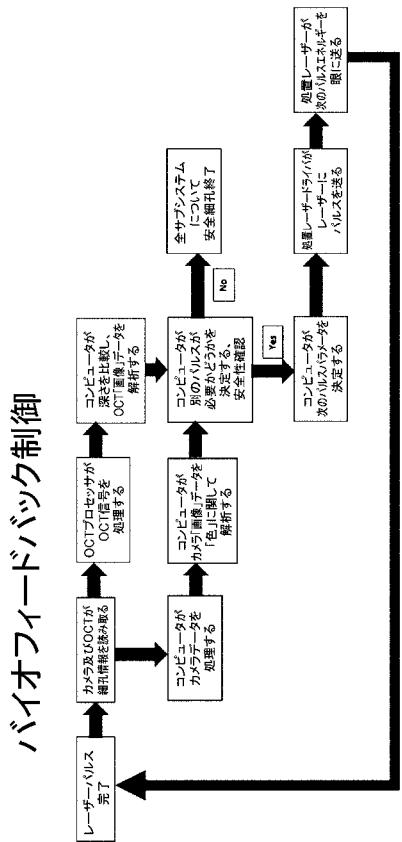
【 図 3 A 】



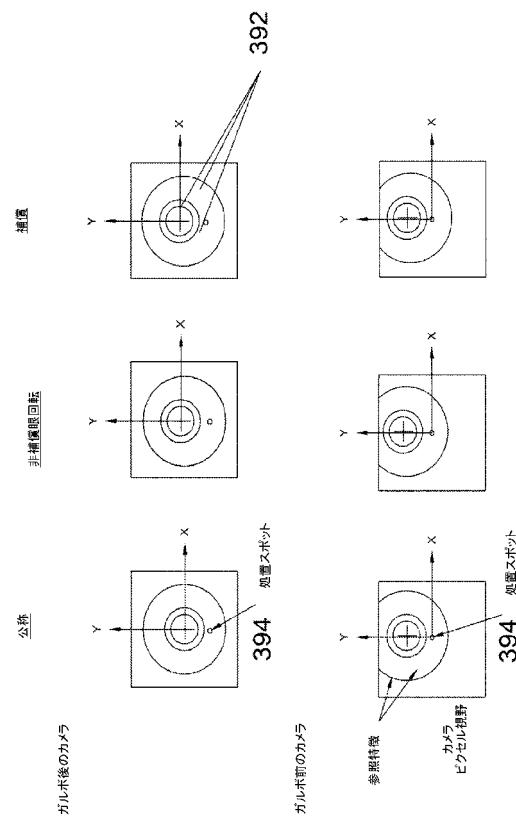
【図3B】



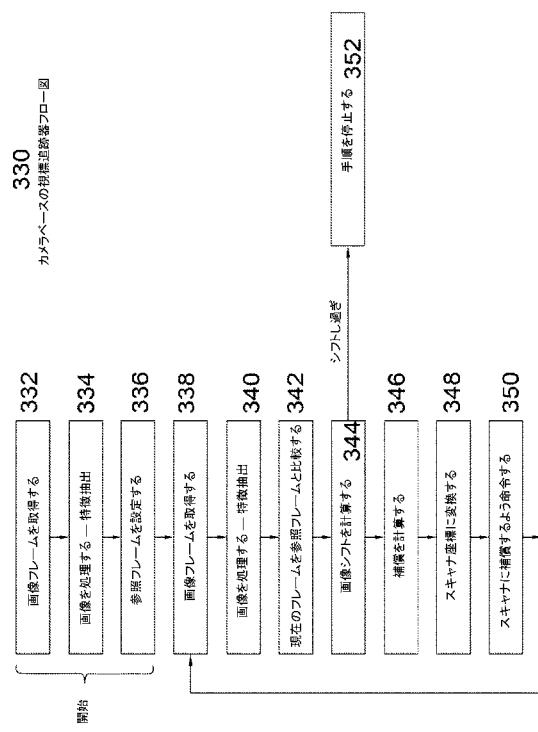
【 図 3 B - 1 】



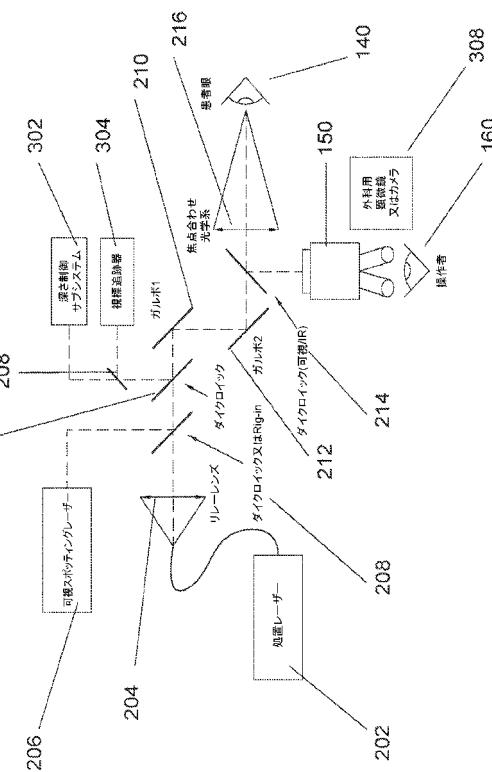
【図3C】



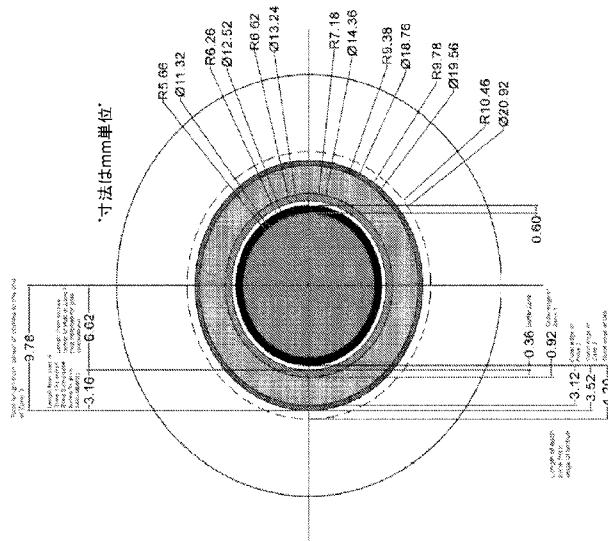
【図 3 D】



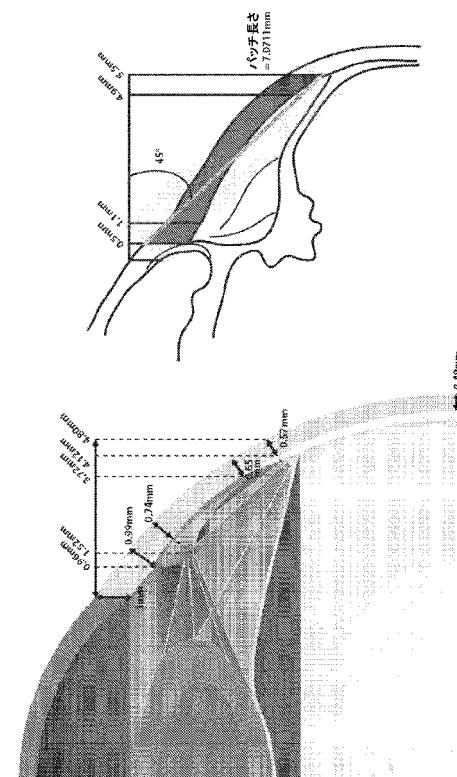
【図 4 A】



【図 4 A - 1】

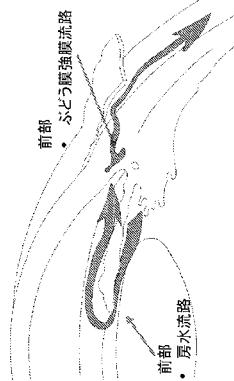


強膜マイクロポレーション及び水晶体マーンの寸法

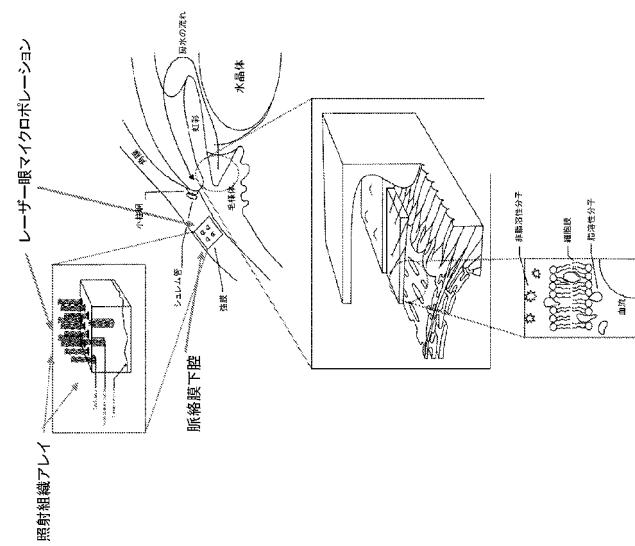


【図 4 A - 2】

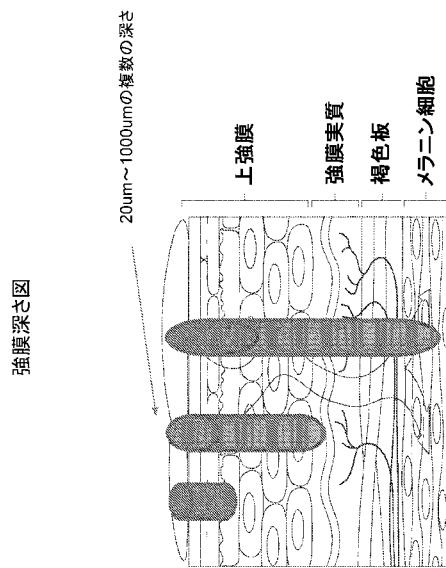
【図 4 A - 3】



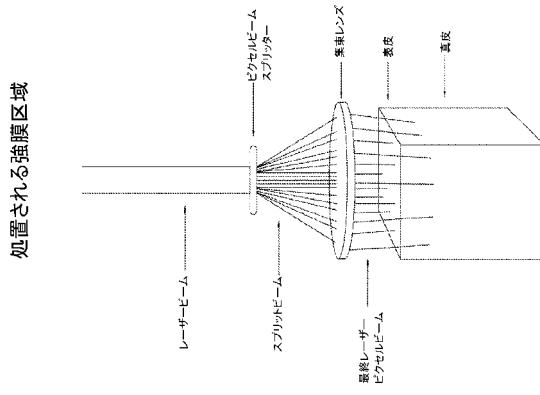
【図 4 A - 4】



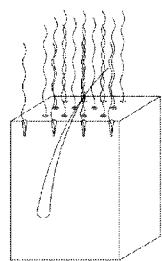
【図 4 A - 5】



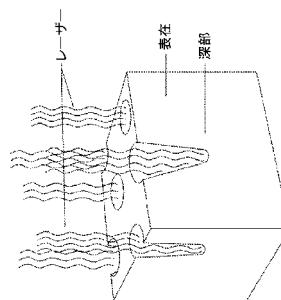
【図 4 A - 6】



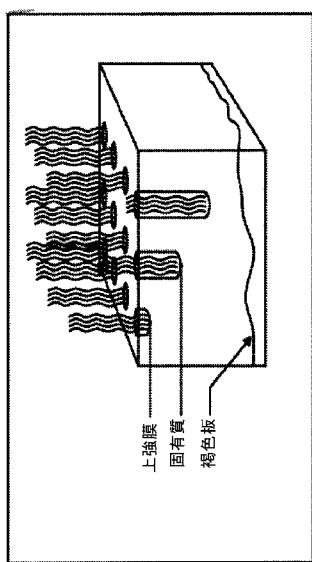
【図 4 A - 7】



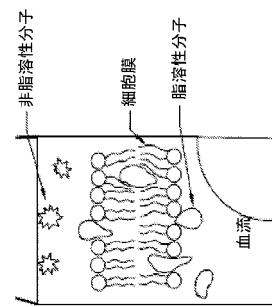
【図 4 A - 8】



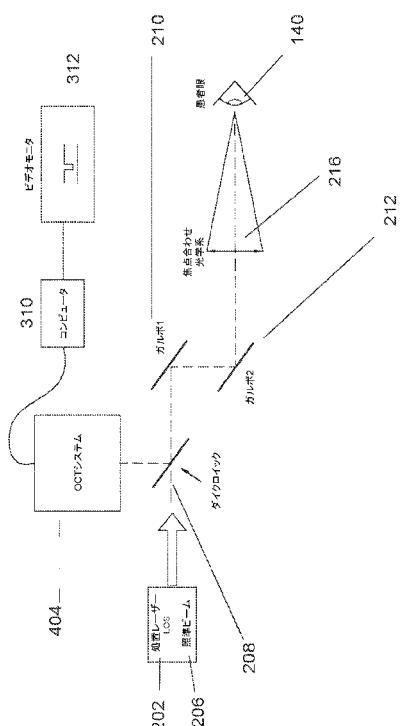
【図 4 A - 9】



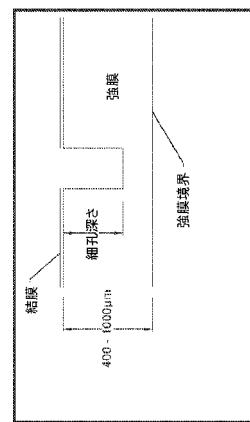
【図 4 A - 10】



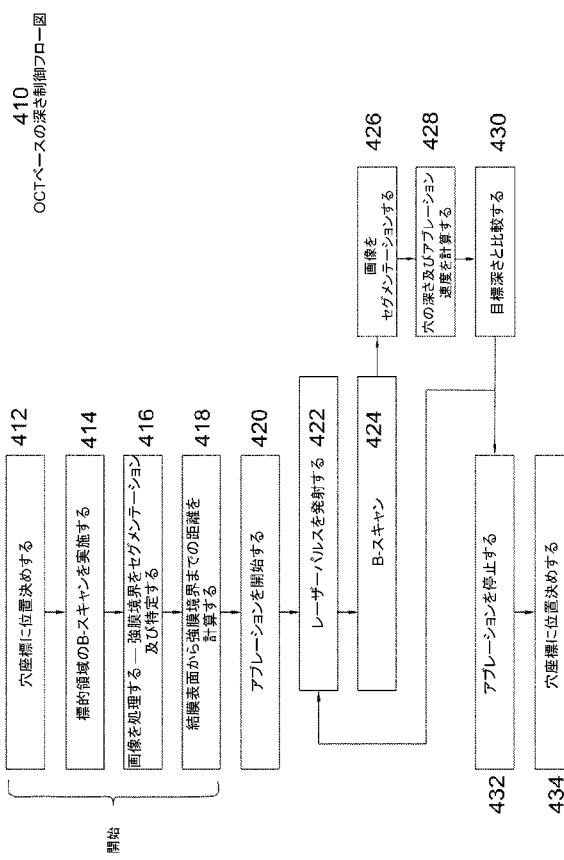
【図 4 B - 1】



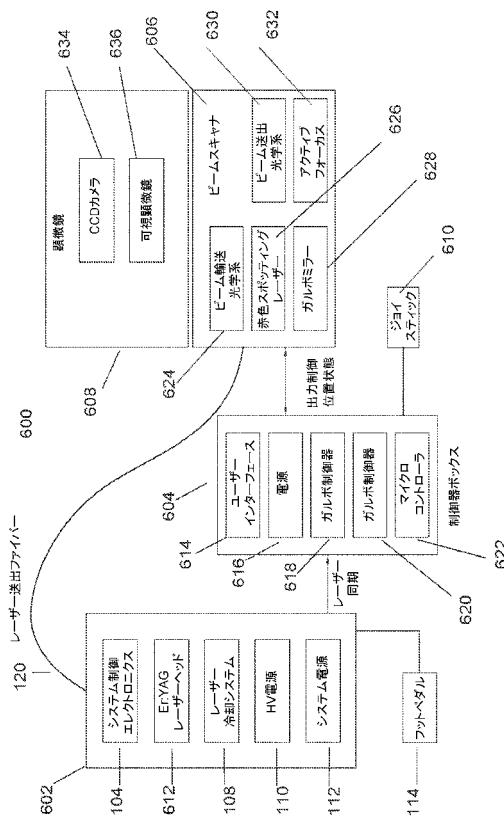
【図 4 B - 2】



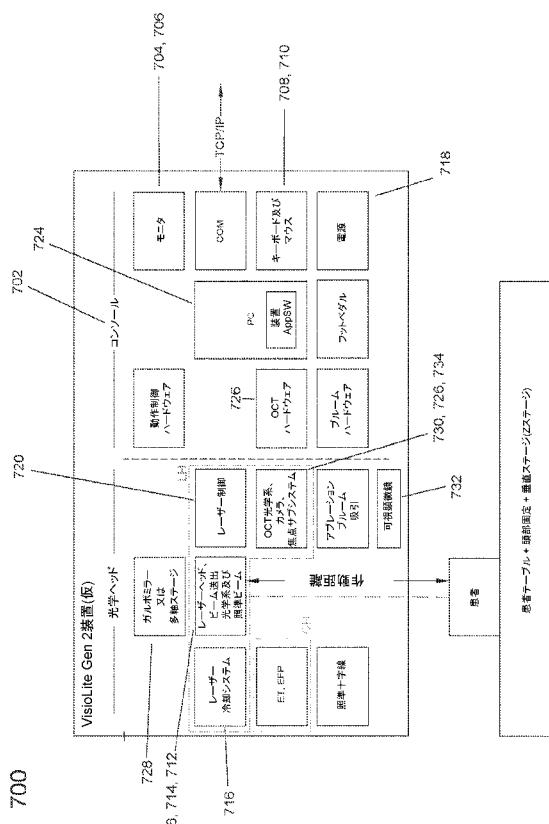
【図 5】



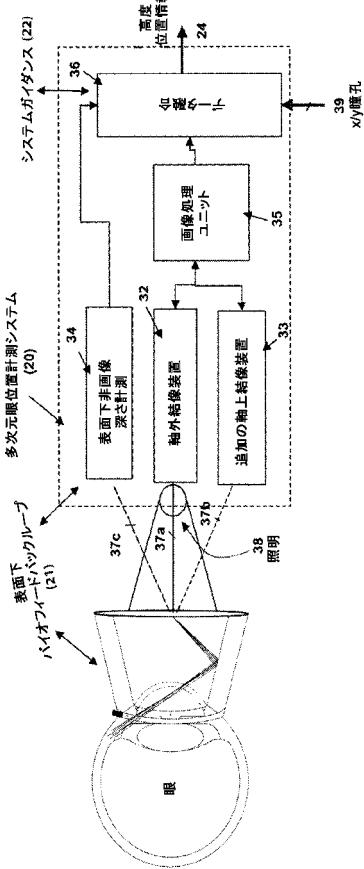
【図 6】



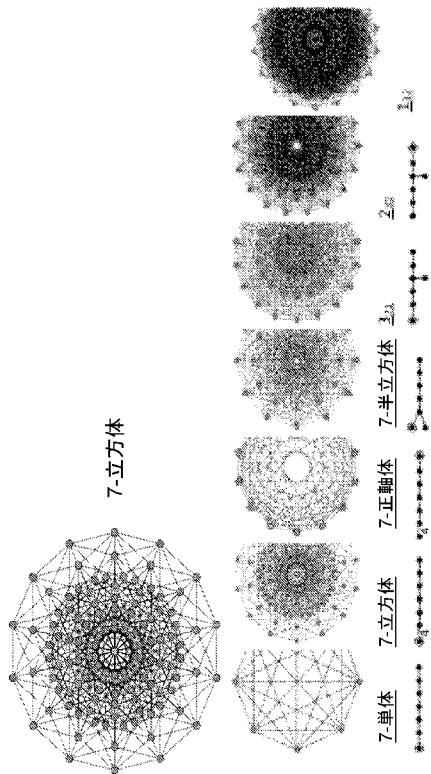
【 四 7 】



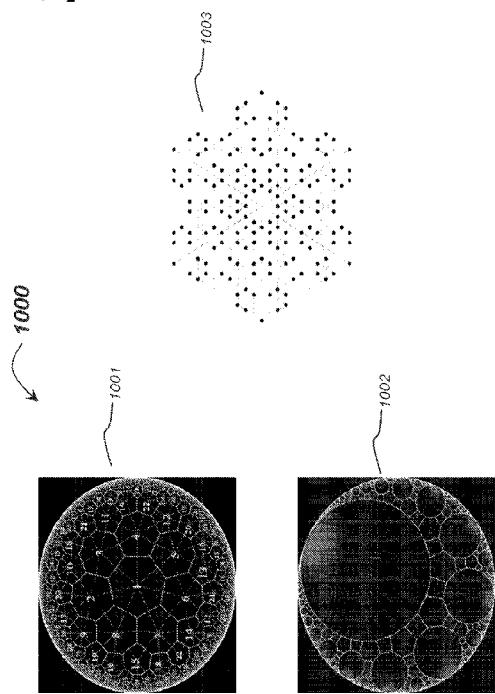
【図7-1】



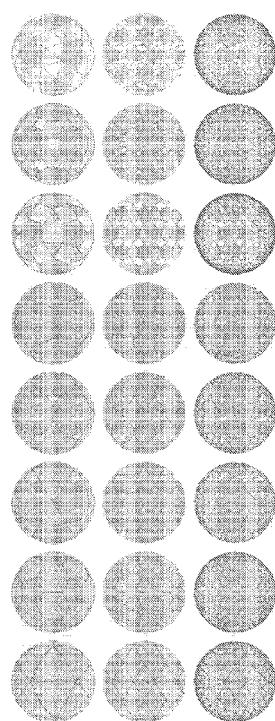
【 四 8 】



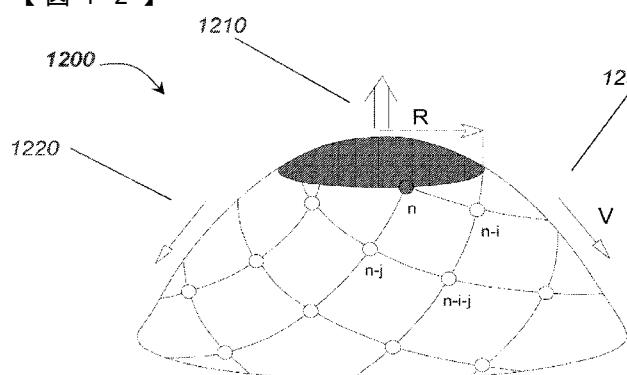
【図 1 0】



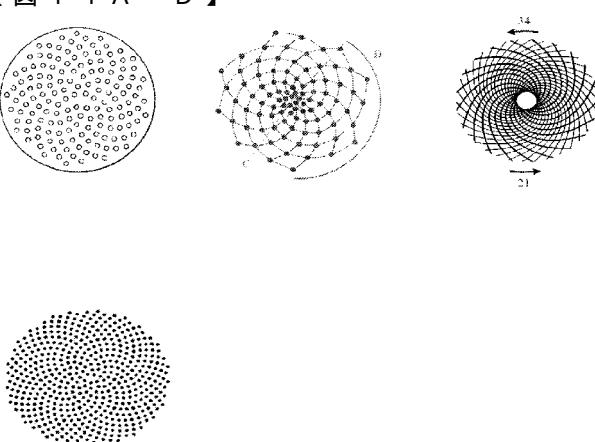
【図 1 1】



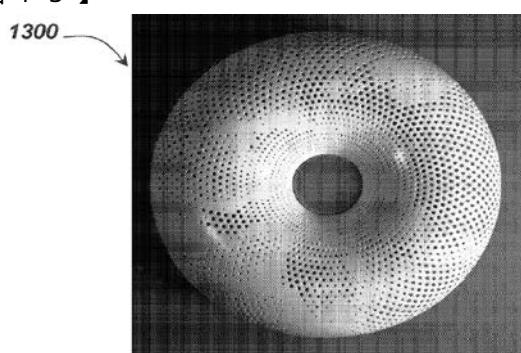
【図 1 2】



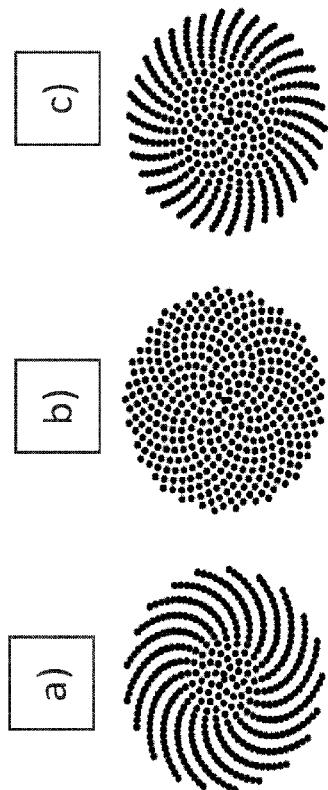
【図 1 4 A - D】



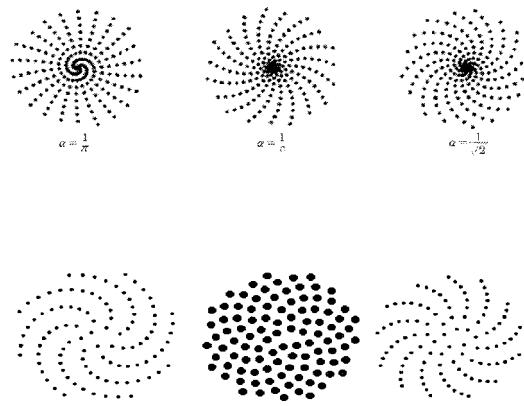
【図 1 3】



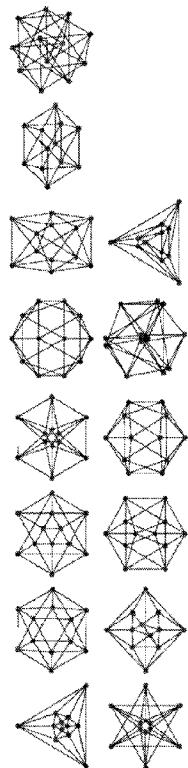
【図14E】



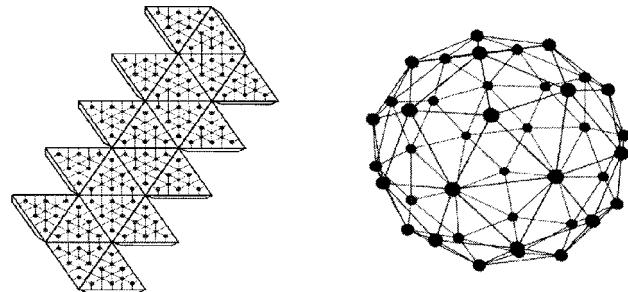
【図15A-F】



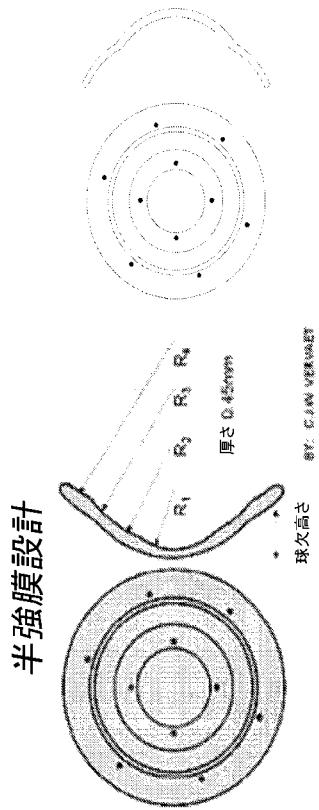
【図16A-N】



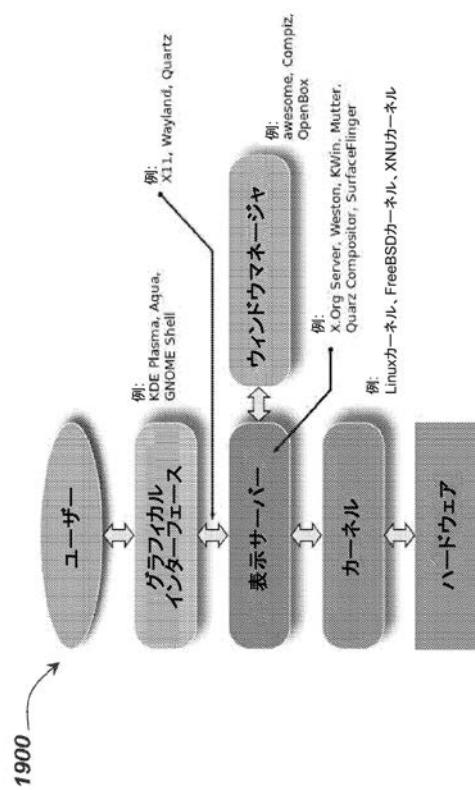
【 図 1 7 A - B 】



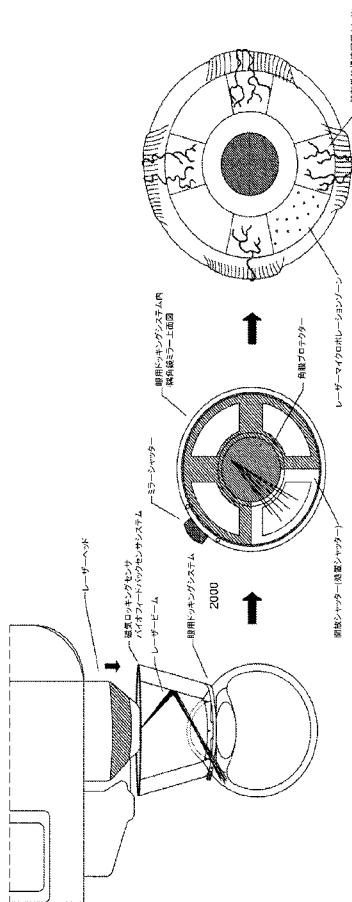
【図 18】



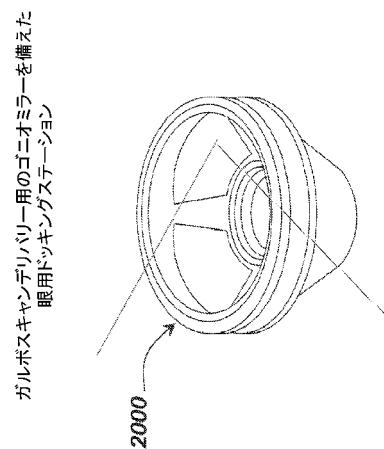
【図 19】



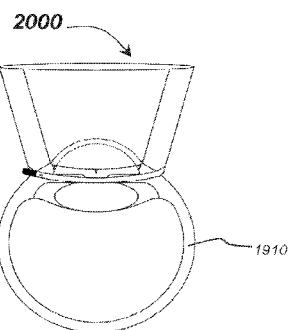
【図 20】



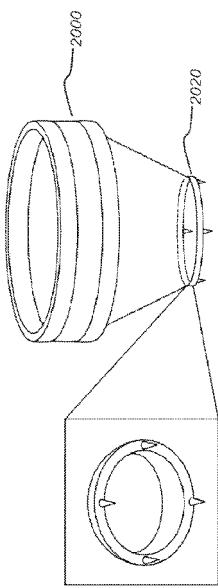
【図 20A】



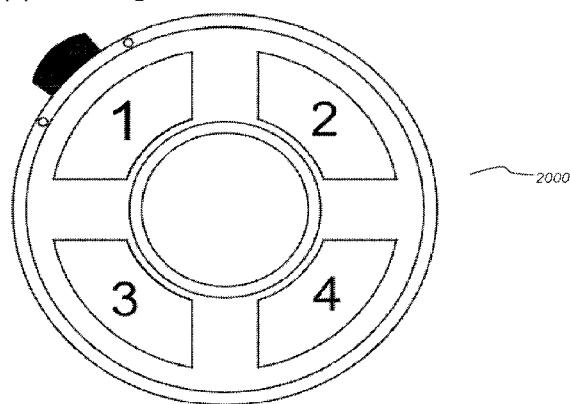
【図 20 B】



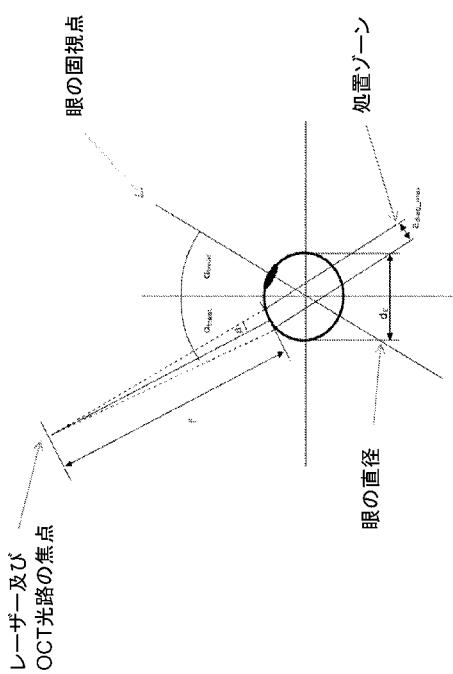
【図 20 D】



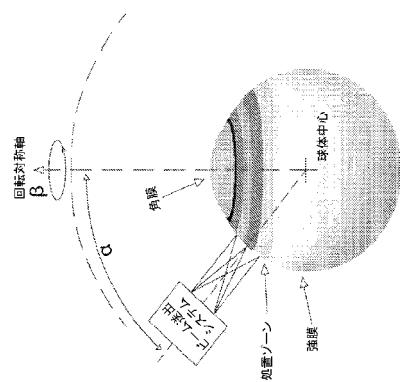
【図 20 C】



【図 20 E】

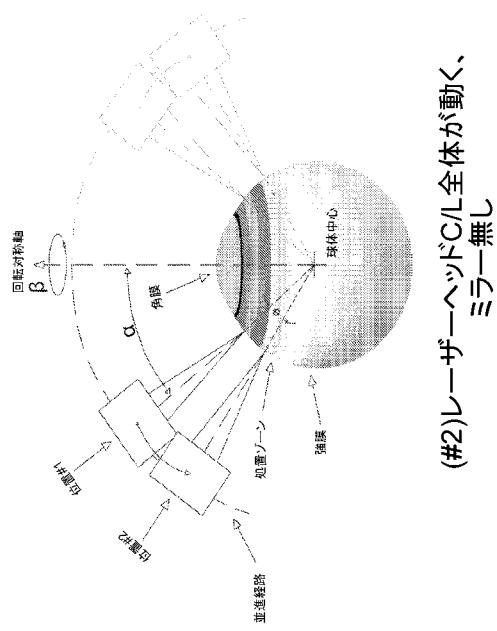


【図 20 F】



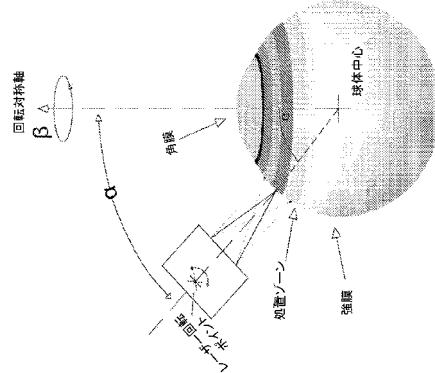
(#1)ミラーガルボ位置決めによる  
レーザービーム

【図 20 G】



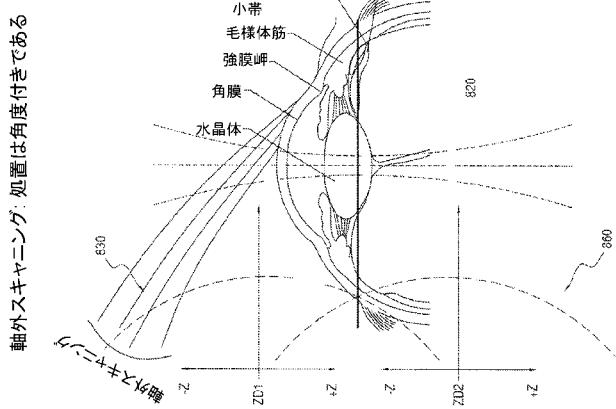
(#2)レーザーヘッドC/L全体が動く、  
ミラー無し

【図 20 H】



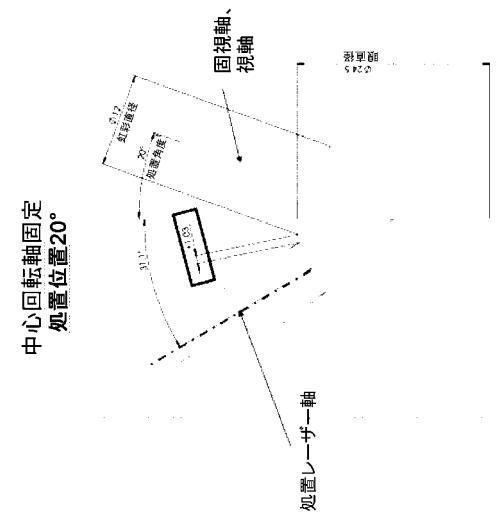
(#3)レーザーが回転して眼上にビーム位置を照準する、  
ミラー無し

【図 20 I】

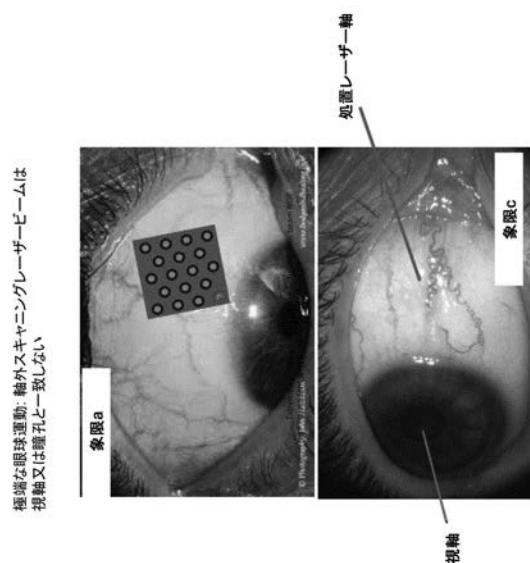


軸外スキャニング、処置は角度付きである

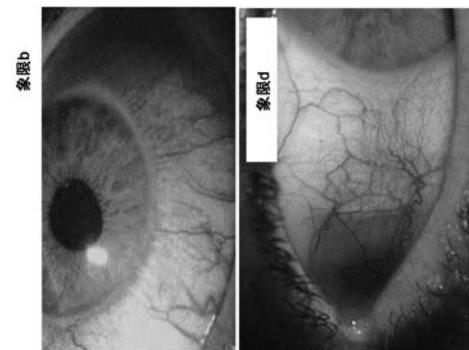
【図 20 I - 1】



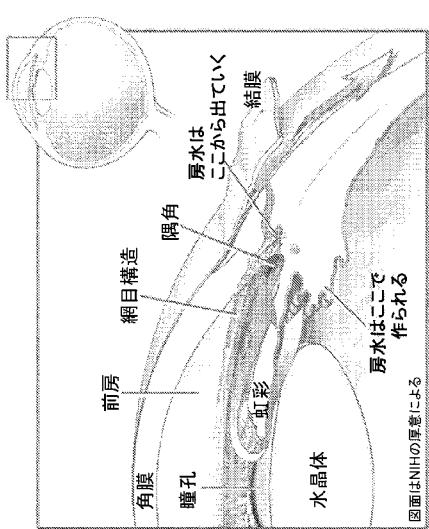
【図20I-2】



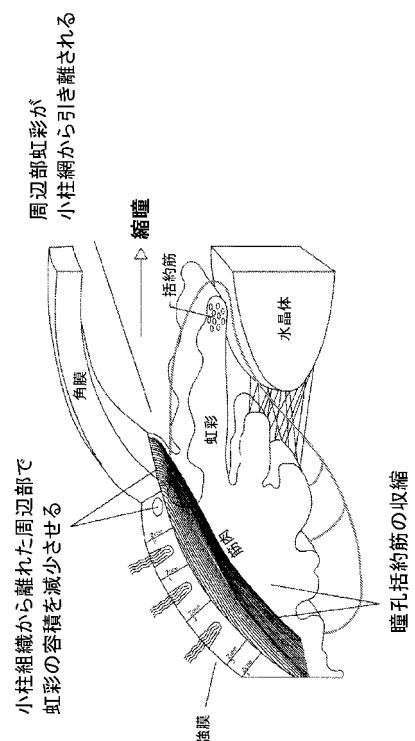
【図20I-3】



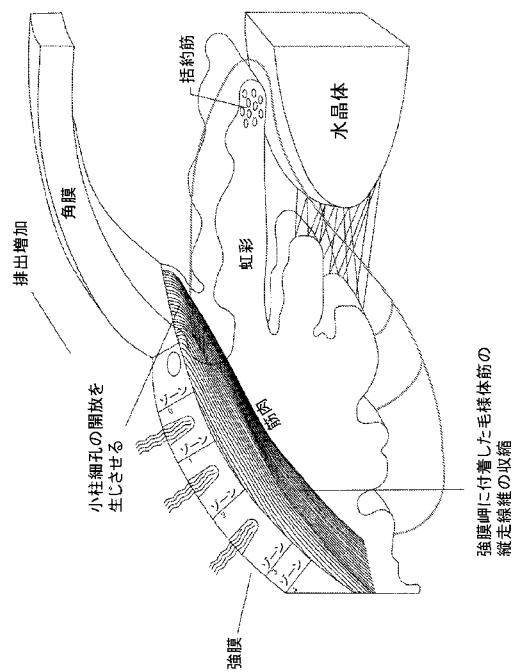
【図20J】



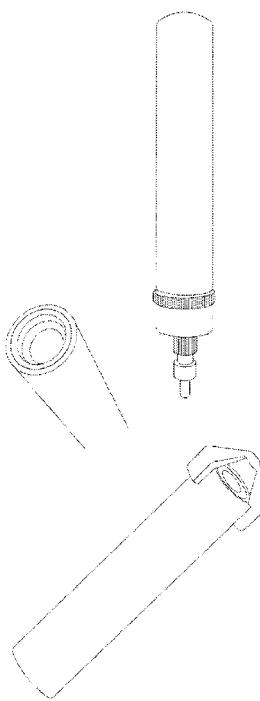
【図20K】



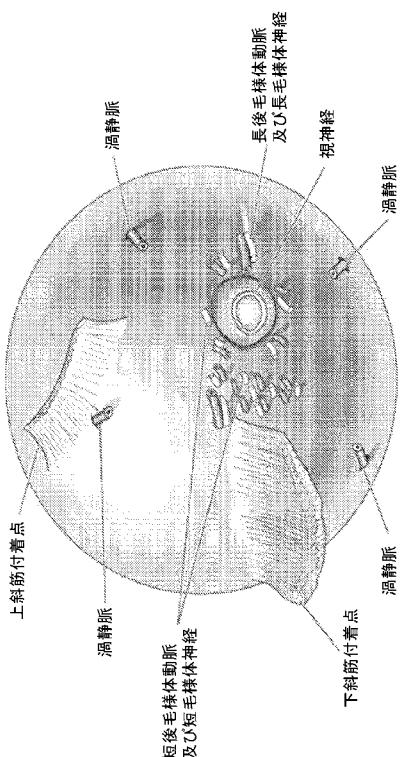
【図 20 L】



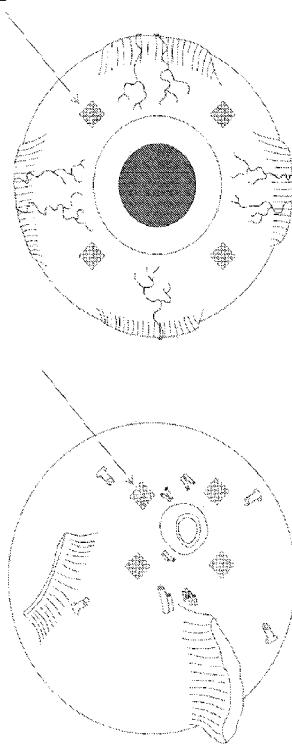
【図 20 M】



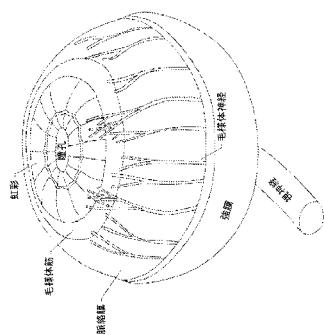
【図 20 N】



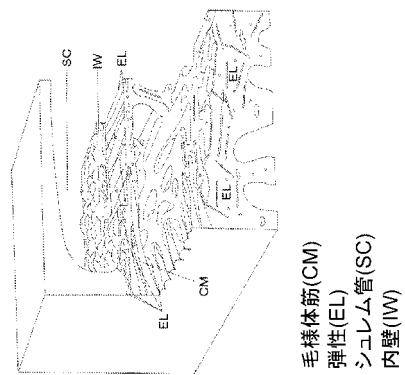
【図 20 O】



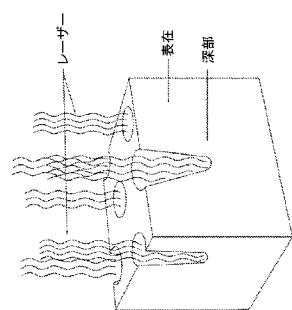
【図 20 P - 1】



【図 20 P - 2】

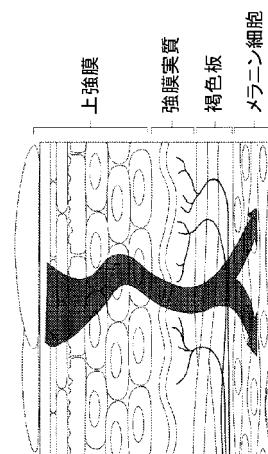


【図 20 P - 3】

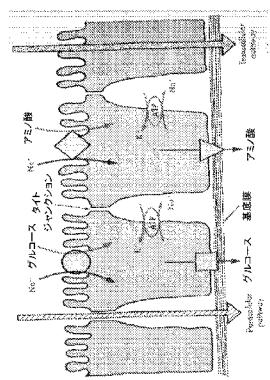


【図 20 Q - 1】

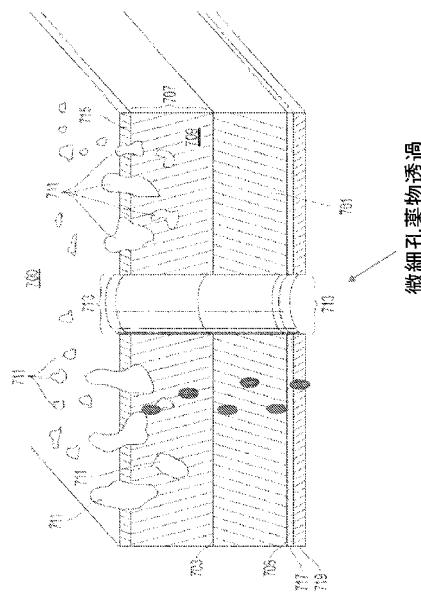
経強膜ラッピングデリバリーシステム(TSDS)



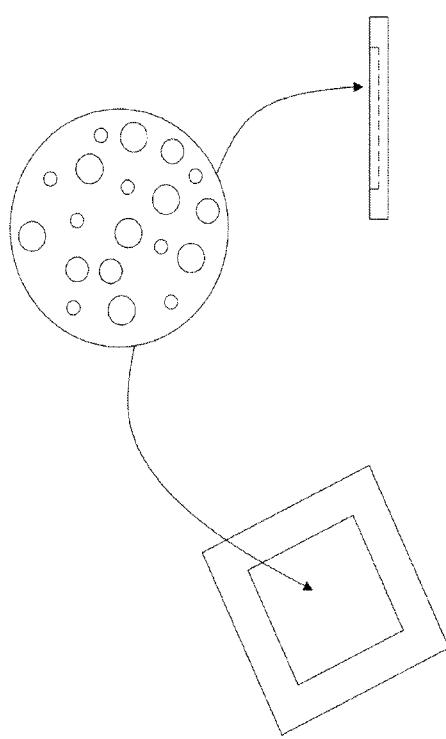
【 図 2 0 Q - 2 】



【 図 2 0 Q - 3 】



【 図 2 0 R 】



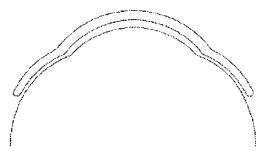
藥物細胞內放出及び透過

【 図 2 0 S 】

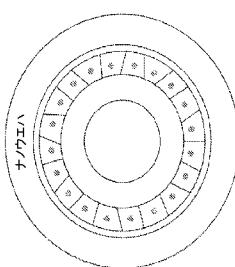


各アレイに数理グラムの特定の薬物が入っており、患者又は医師が制御するワイヤレスアクションによって正しい投薬量が予め設定されたスケジュールに基づき自動的に放出されるか、又はリアルタイムで放出される。

【図 20 T - 1】

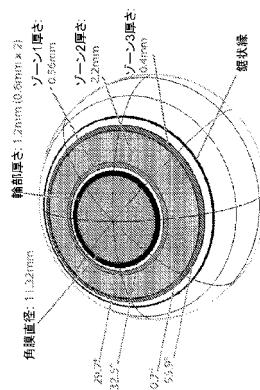


【図 20 T - 2】

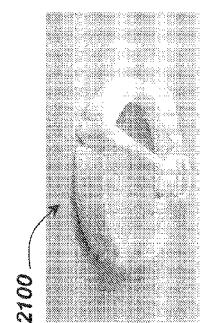
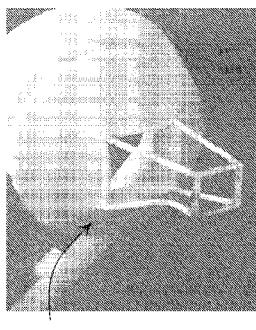


ナノウエハ: 360強膜ウエハ

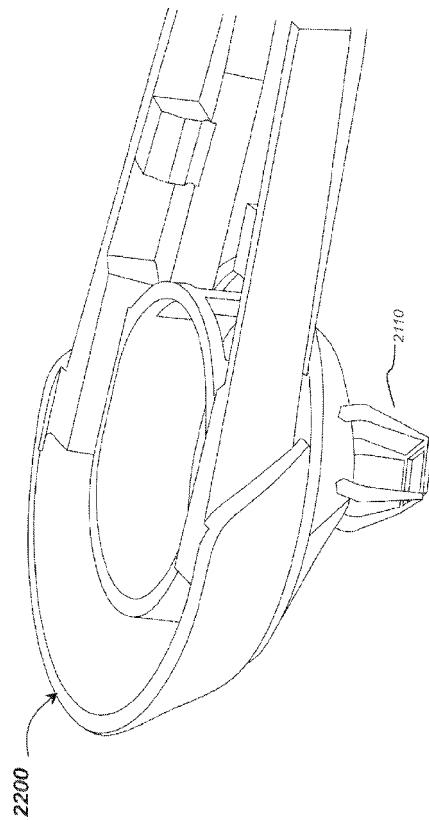
【図 20 T - 3】



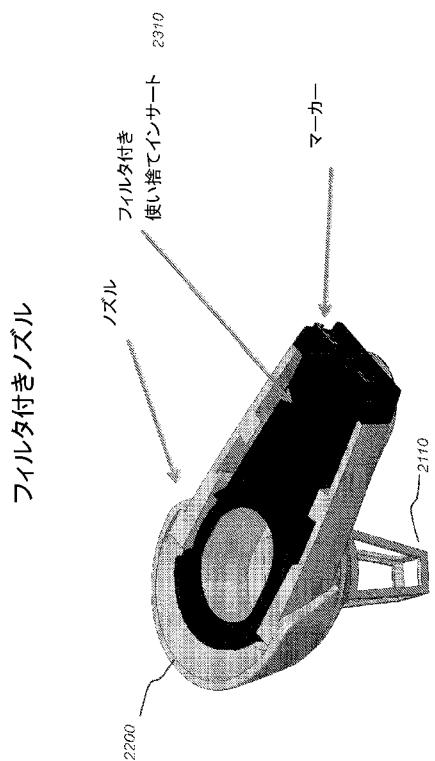
【図 21 A - B】



【図 22】

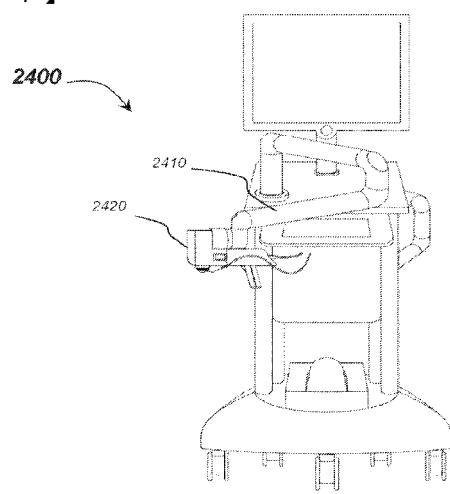


【図 2 3】

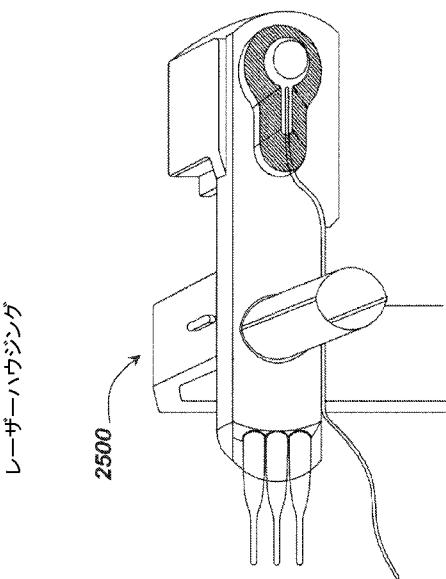


フィルタ付きノズル

【図 2 4】

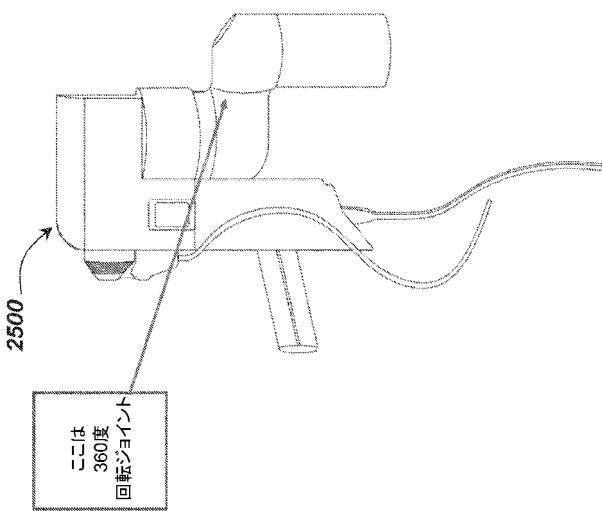


【図 2 5 A】

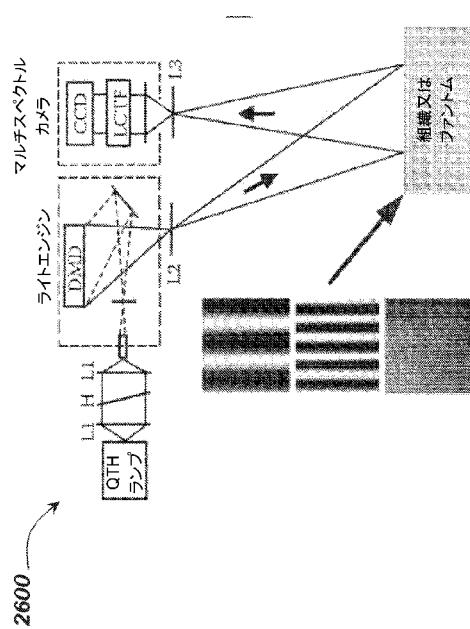


レーザーハウジング

【図 2 5 B】

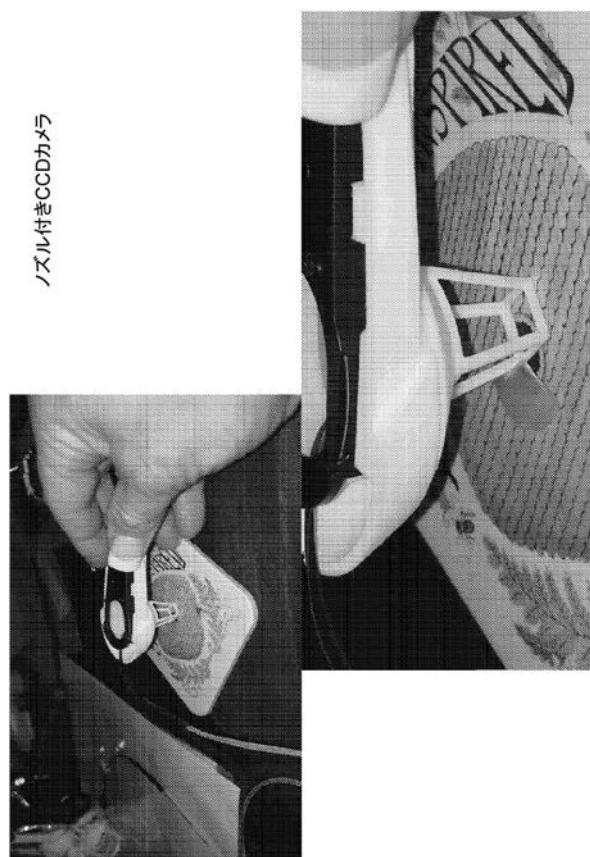


【図 2 6 - A】

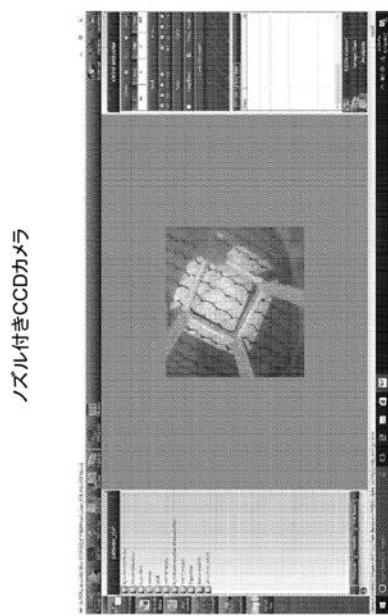


2600

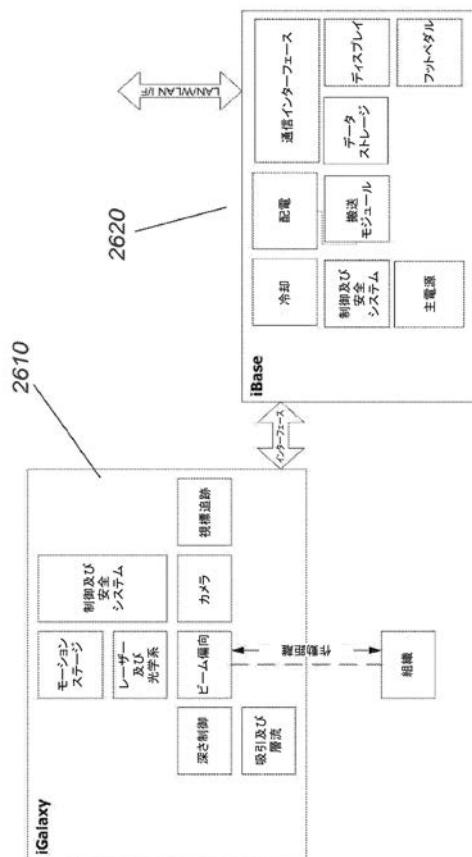
【図 2 6 - B - C】



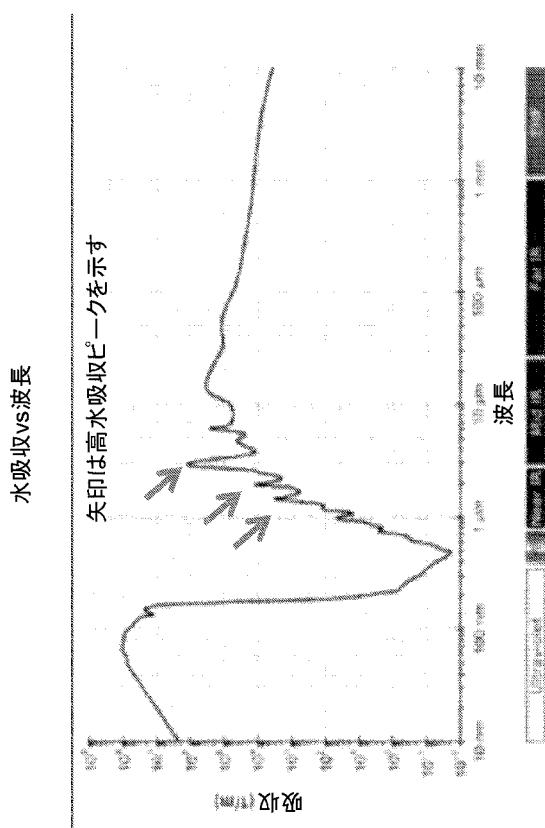
【図 2 6 - D】



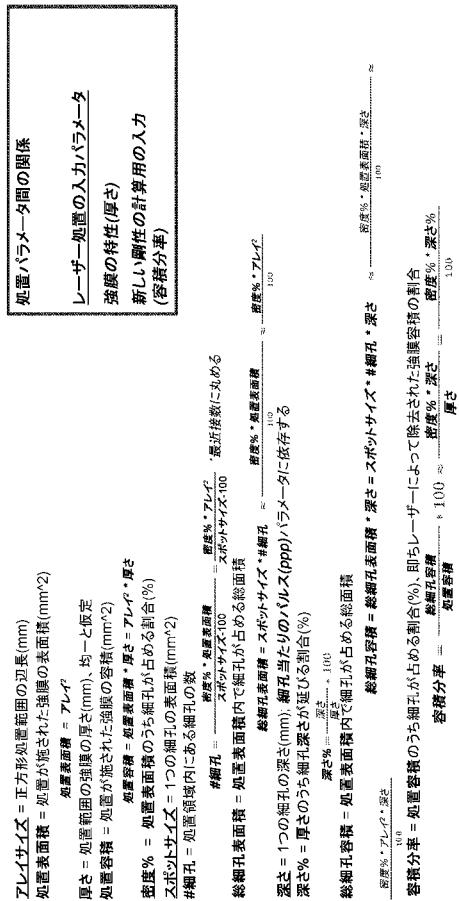
【図 2 6 - 1】



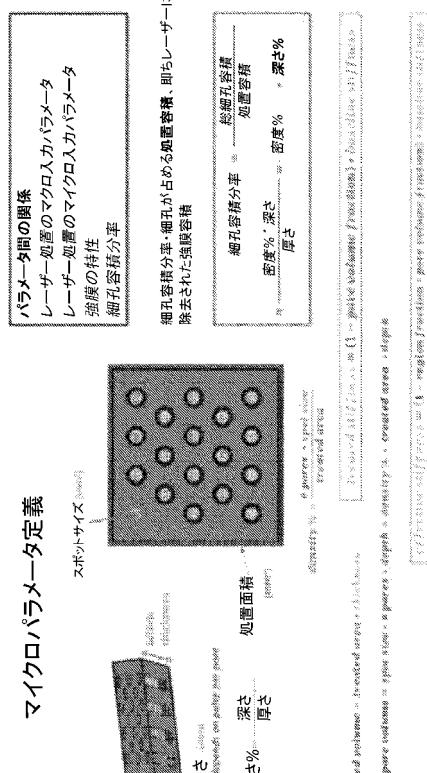
【図 26-2】



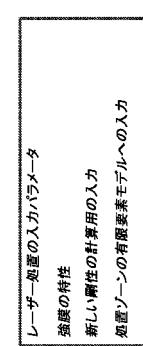
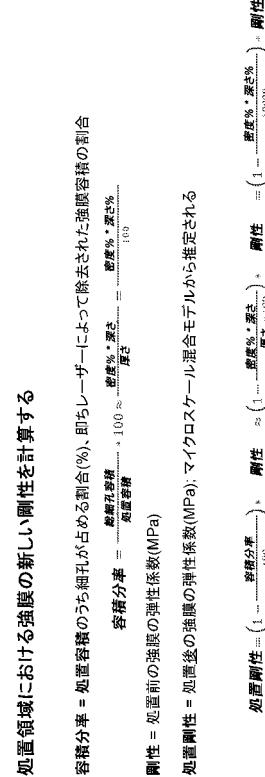
【図 26-3A1】



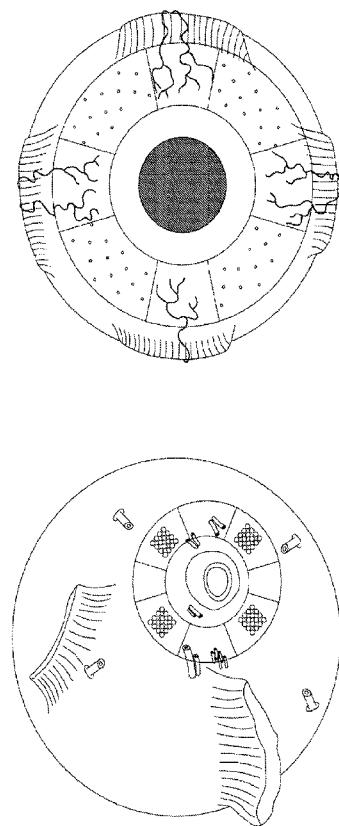
【図 26-3A】



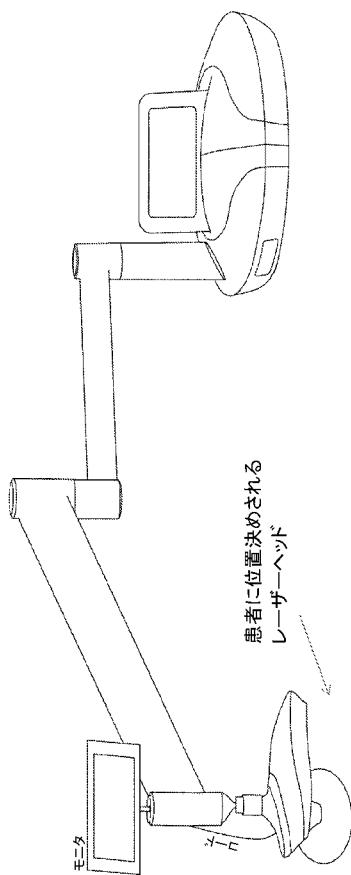
【図 26-3A2】



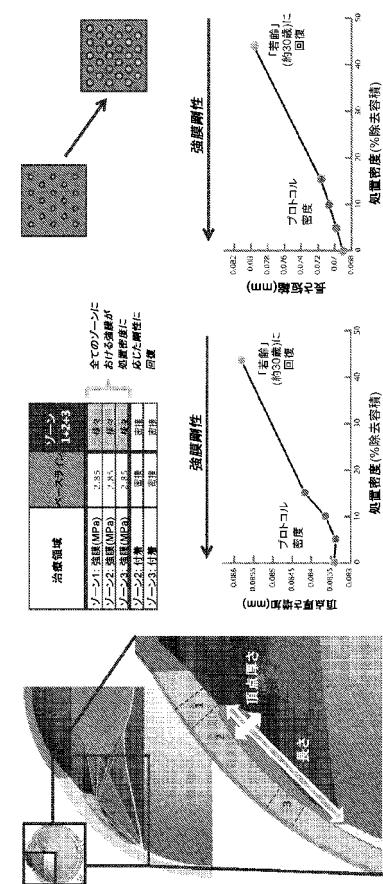
【図 26-4】



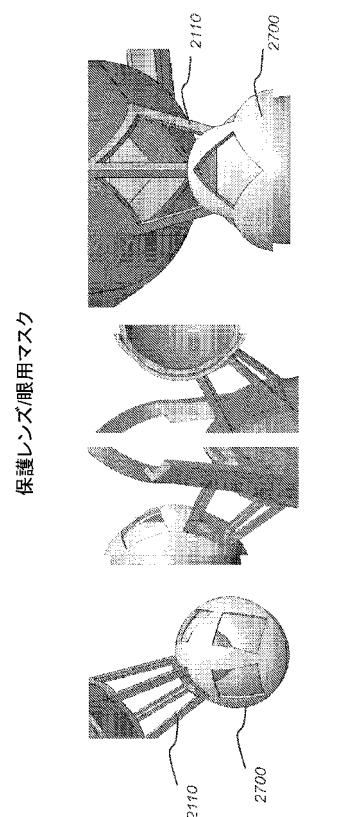
【図 26-5】



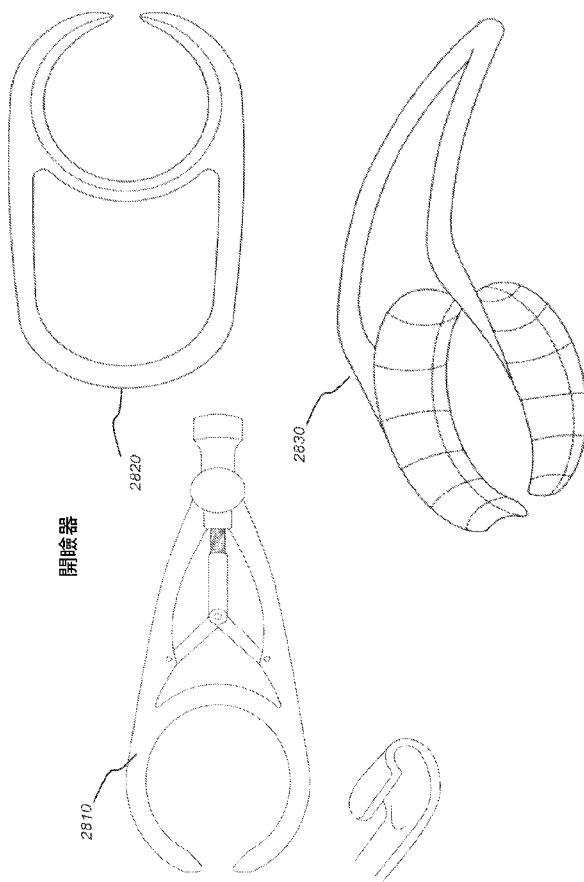
【図 26-4-1】



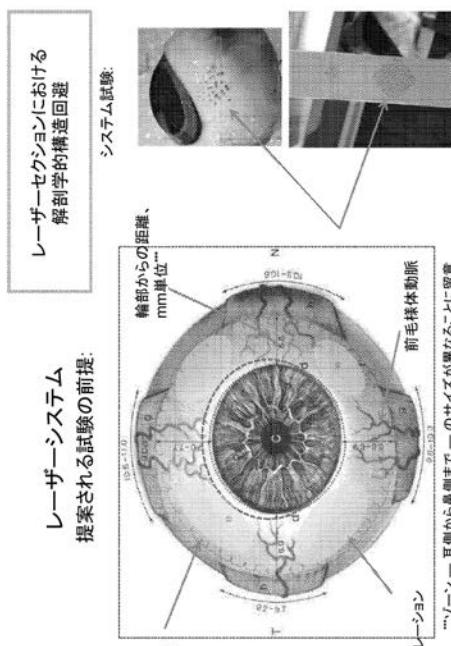
【図 27A-C】



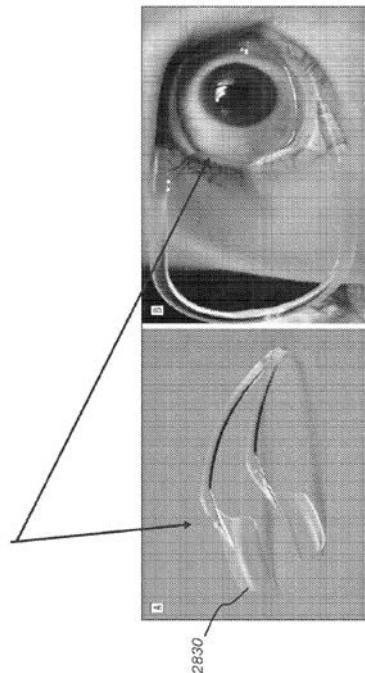
【図28A-C】



【図30】

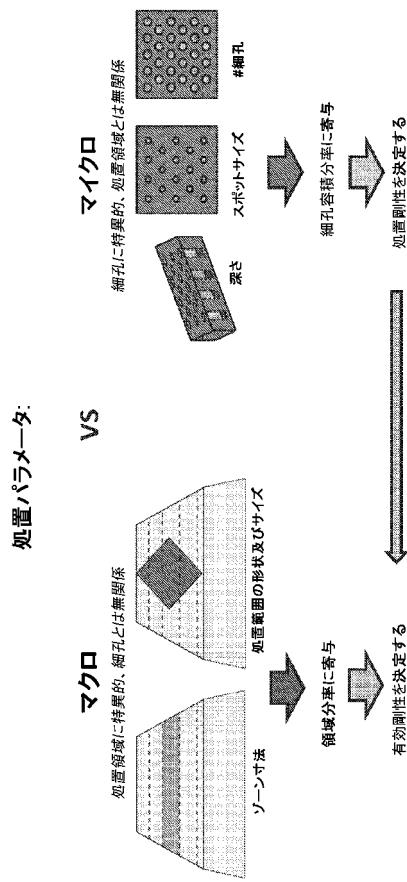


【 図 2 9 A - B 】

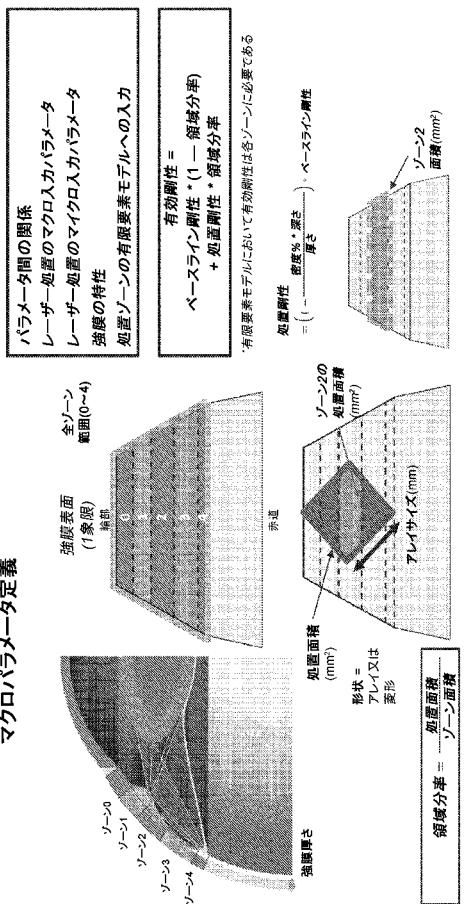


眼瞼保持器を広げることにより  
眼を更に開けている開瞼器

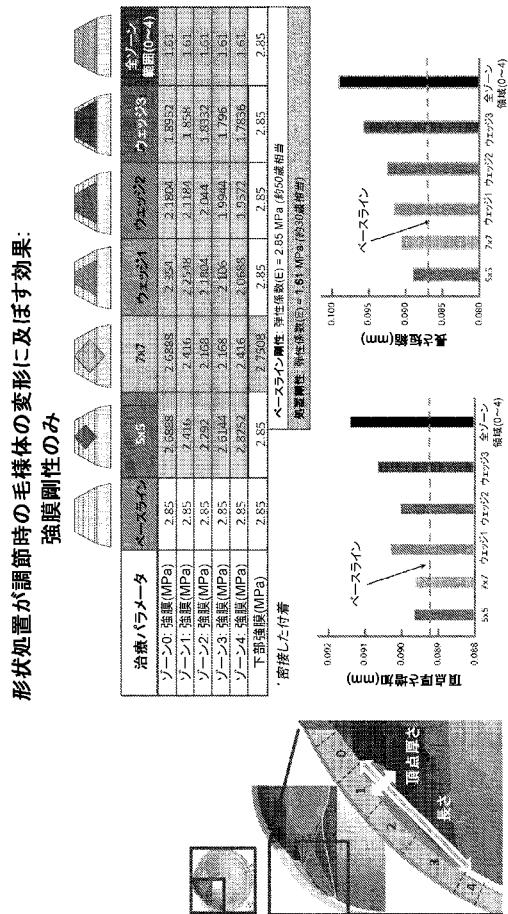
【図31】



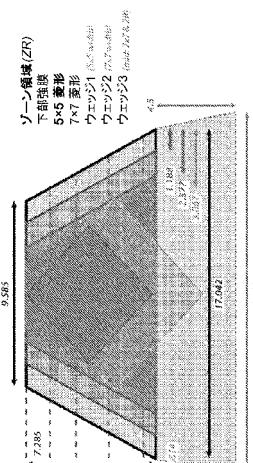
【図 3-2】



【図 3-4】

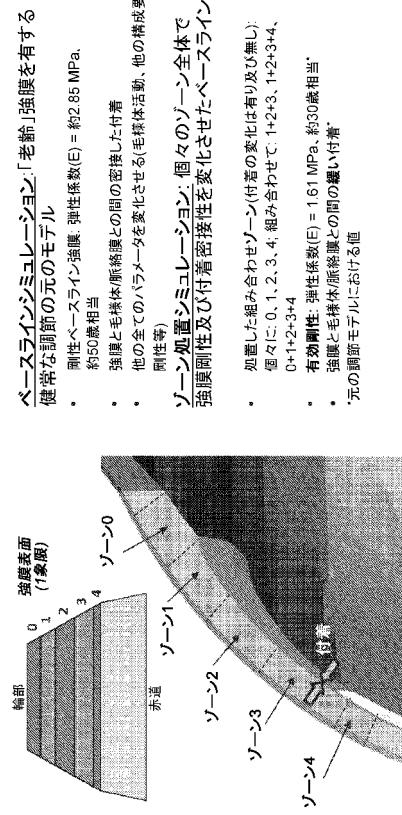


【図 3-3】



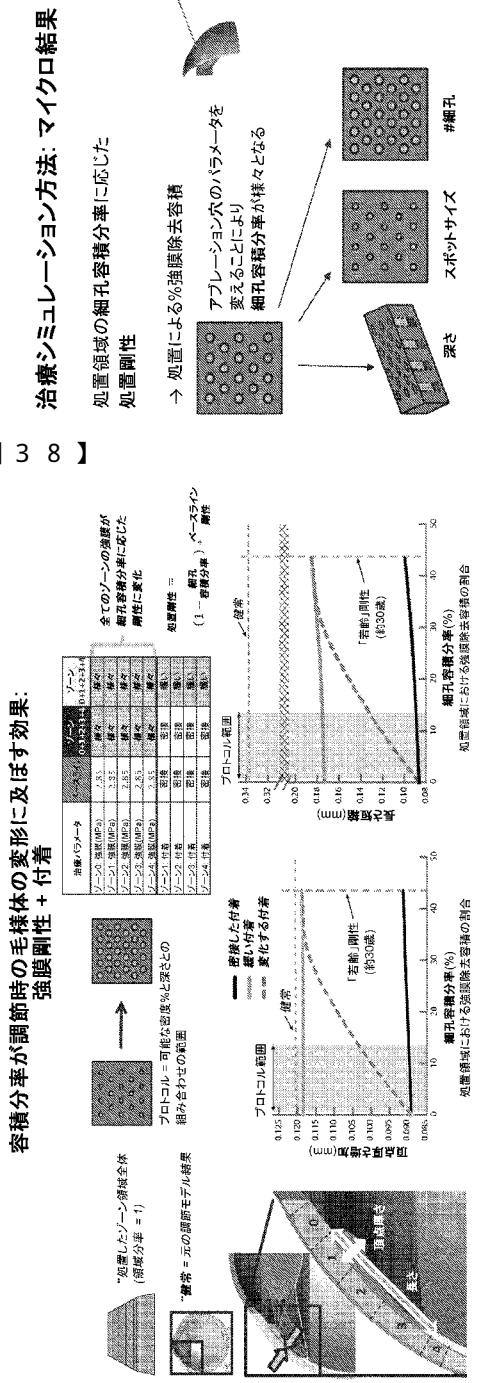
5つのクリティカルゾーンに関する問題として1つの強度象限に適用される異なる処置領域形状

【図 3-5】

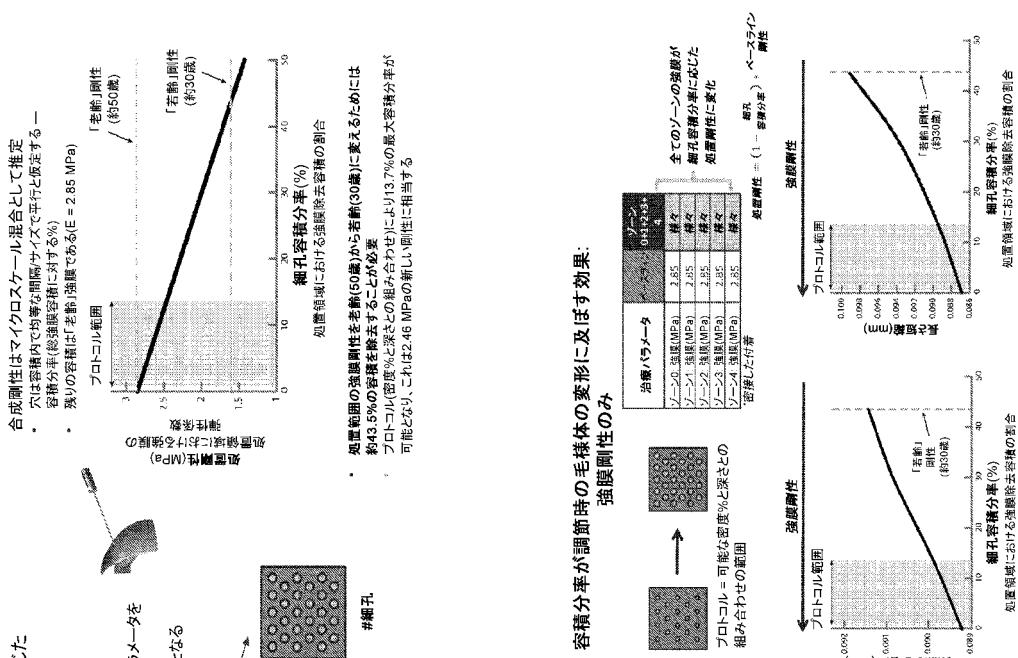


治療シミュレーション方法: マクロ結果

【 図 3 6 】



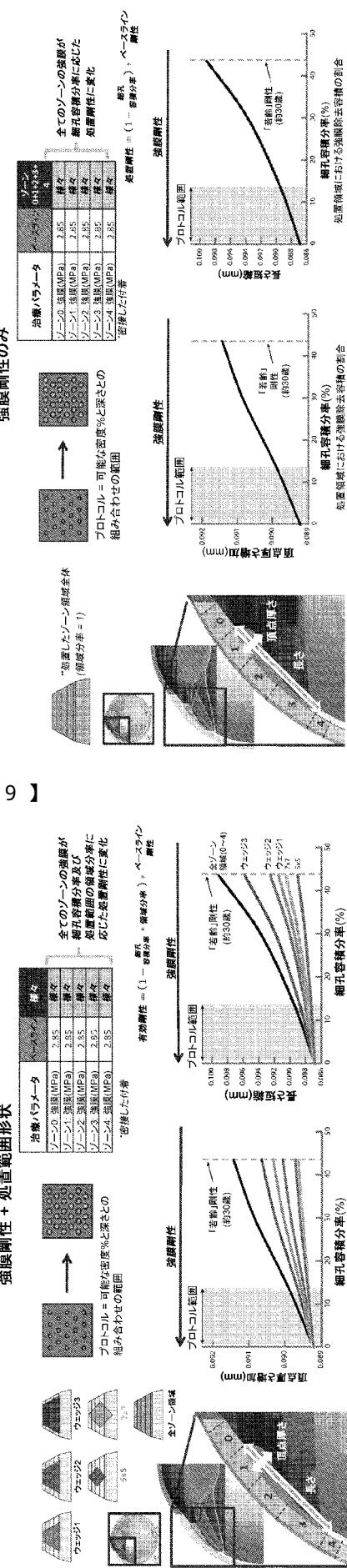
【図37】



〔 図 3 8 〕

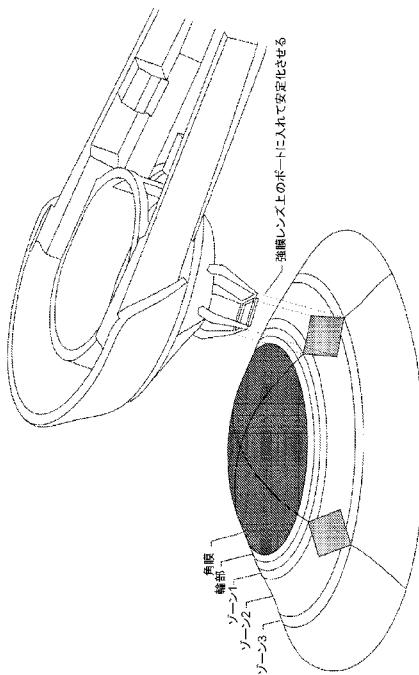
( 四 3 9 )

容積分率が調節時の毛様体の変形に及ぼす効果：



【図 4 0】

カスタムノズルがバッキングステーションに装着される開口部付きコントクト/眼用マスク:  
パッチ上にあるノズルガード図



【図 4 1】

### モデル結果: 提案プロトコル比較

	提案 プロトコル1	提案 プロトコル2	提案 プロトコル3	提案 プロトコル4	提案 プロトコル5
配置形状	ウェッジ3	ウェッジ2	ウェッジ1	7×7アレイ	ウェッジ3
密度	15%	20%	30%	25%	25%
深さ%	80%	80%	50%	100%	80%
スポット直径	0.225 mm				
生命体 (厚さ)	サル (0.2 mm)				
頂点厚さ増加(mm)	0.08962	0.08952	0.08960	0.08945	0.08962
長さ変縮(mm)	0.08331	0.08817	0.08784	0.08339	0.08831
調節回復(%)	13.95	11.31	11.94	10.48	24.57
調節(D)	1.116	0.905	0.955	0.838	1.966