



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110891511 B

(45) 授权公告日 2023.05.09

(21) 申请号 201880035809.4

(73) 专利权人 安玛莉·希思黎

(22) 申请日 2018.03.31

地址 美国俄亥俄州

(65) 同一申请的已公布的文献号

(72) 发明人 安玛莉·希思黎

申请公布号 CN 110891511 A

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(43) 申请公布日 2020.03.17

专利代理人 张凌苗 刘春元

(30) 优先权数据

(51) Int.CI.

62/480294 2017.03.31 US

A61B 18/20 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61F 9/008 (2006.01)

2019.11.26

审查员 孙茜

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/025608 2018.03.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/183987 EN 2018.10.04

权利要求书2页 说明书63页 附图151页

(54) 发明名称

用于眼激光外科手术和疗法治疗的系统和方法

(57) 摘要

提供了用于提供微孔医学治疗以改善生物力学的系统、设备和方法，其中，所述系统包括：激光器，用于在不与患者的视轴对准的治疗轴上产生激光辐射的束，其可操作用于在皮下消融医学治疗中使用，以产生改善生物力学的微孔的阵列图案。微孔的阵列图案是放射状图案、螺旋图案、叶状图案或不对称图案中的至少一种。

模型结果：提议的方案比较

	提议的方案1	提议的方案2	提议的方案3	提议的方案4	提议的方案5
治疗形状	楔3	楔2	楔1	7x7 阵列	楔3
密度	15%	20%	30%	25%	25%
深度%	80%	80%	50%	100%	80%
斑点直径	0.225 mm				
生命形式 (厚度)	楔 (0.2 mm)				
顶点增厚 (mm)	0.08962	0.08952	0.08960	0.08945	0.08962
长度缩短 (mm)	0.08831	0.08817	0.08784	0.08839	0.08831
调节恢复 (%)	13.95	11.31	11.94	10.48	24.57
调节 (D)	1.116	0.905	0.955	0.838	1.966

1. 一种用于提供微孔医学治疗以改善生物力学的系统，所述系统包括：

激光器，其用于在不与患者的视轴对准的治疗轴上产生激光辐射的束，其可操作用于在皮下消融医学治疗中使用，以产生改善生物力学的微孔的阵列图案；

壳体；

壳体内的控制器，其与激光器通信并且可操作以控制在施加到目标组织时激光辐射的束的剂量测定；

透镜，其可操作以将激光辐射的束聚焦到目标组织上；

自动化离轴皮下解剖结构跟踪、测量和回避系统；并且

其中，微孔的阵列图案是放射状图案、螺旋图案、叶状图案或不对称图案中的至少一种，并且其中微孔的阵列图案具有受控不对称性，所述受控不对称性是关于阵列图案的中心并且延伸至阵列图案的微孔的至少51%的至少部分旋转不对称性。

2. 根据权利要求1所述的系统，其中，微孔的阵列图案是阿基米德螺旋、欧拉螺旋、费马螺旋、双曲螺旋、连锁螺线、对数螺旋、Fibonacci螺旋或其组合的螺旋图案。

3. 根据权利要求1所述的系统，其中，微孔的阵列图案具有受控不对称性。

4. 根据权利要求3所述的系统，其中，受控不对称性是关于阵列图案的中心的至少部分旋转不对称性。

5. 根据权利要求1所述的系统，其中，微孔的阵列图案具有受控对称性。

6. 根据权利要求5所述的系统，其中，受控对称性是关于阵列图案的中心的至少部分旋转对称性。

7. 根据权利要求1所述的系统，其中，阵列图案具有多个顺时针螺旋和多个逆时针螺旋。

8. 根据权利要求7所述的系统，其中，顺时针螺旋的数量和逆时针螺旋的数量是 Fibonacci 数或 Fibonacci 数的倍数。

9. 根据权利要求7所述的系统，其中，顺时针螺旋的数量和逆时针螺旋的数量成收敛于黄金比率上的比率。

10. 根据权利要求4所述的系统，其中，所述至少部分旋转不对称性延伸至阵列图案的微孔的至少51%。

11. 根据权利要求4所述的系统，其中，所述至少部分旋转不对称性延伸至阵列图案的至少20个微孔。

12. 根据权利要求6所述的系统，其中，所述至少部分旋转对称性延伸至图案的微孔的至少51%。

13. 根据权利要求6所述的系统，其中，所述至少部分旋转对称性延伸至阵列图案的至少20个微孔。

14. 根据权利要求1所述的系统，其中，微孔的阵列图案具有随机不对称性。

15. 根据权利要求1所述的系统，其中，微孔的阵列图案具有随机对称性。

16. 根据权利要求1所述的系统，其中，微孔的阵列图案是黄金螺旋的螺旋图案。

17. 一种微穿孔系统，所述系统包括：

用户界面，其由视频显示器、微处理器和控制器、GUI界面组成；

成像系统，其包括具有变焦能力的外科手术视频显微镜；

自动3D目标获取和跟踪系统,其在操作期间跟随受验者组织的移动,从而允许外科医生用户基于随时间自动稳定的图像预先确定他的发射图案;

激光器,利用所述激光器能够聚焦,使得仅由用户界面所描述的精确治疗受到影响;

诊断系统,其通过用于在手术之前、期间和之后测量精确表面和3D形状的构件,结合映射和形貌、数字数据、数学数据、几何数据、成像数据,所述测量将在不限于人类响应时间的时间范围内在线执行,并且是实时的,以及

快速可靠的安全构件,由此,如果出现保证过程的这样的中断的任何条件,则激光器发射被自动中断;

其中微孔的阵列图案具有受控不对称性,所述受控不对称性是关于阵列图案的中心并且延伸至阵列图案的微孔的至少51%的至少部分旋转不对称性。

18.根据权利要求17所述的系统,其中,微孔的阵列图案是阿基米德螺旋、欧拉螺旋、费马螺旋、双曲螺旋、连锁螺线、对数螺旋、Fibonacci螺旋或其组合的螺旋图案。

19.根据权利要求17所述的系统,其中,微孔的阵列图案具有受控不对称性。

20.根据权利要求19所述的系统,其中,受控不对称性是关于阵列图案的中心的至少部分旋转不对称性。

21.根据权利要求17所述的系统,其中,微孔的阵列图案具有受控对称性。

22.根据权利要求21所述的系统,其中,受控对称性是关于阵列图案的中心的至少部分旋转对称性。

23.根据权利要求17所述的系统,其中,阵列图案具有多个顺时针螺旋和多个逆时针螺旋。

24.根据权利要求23所述的系统,其中,顺时针螺旋的数量和逆时针螺旋的数量是Fibonacci数或Fibonacci数的倍数。

25.根据权利要求23所述的系统,其中,顺时针螺旋的数量和逆时针螺旋的数量成收敛于黄金比率上的比率。

26.根据权利要求20所述的系统,其中,所述至少部分旋转不对称性延伸至阵列图案的微孔的至少51%。

27.根据权利要求20所述的系统,其中,所述至少部分旋转不对称性延伸至阵列图案的至少20个微孔。

28.根据权利要求22所述的系统,其中,所述至少部分旋转对称性延伸至图案的微孔的至少51%。

29.根据权利要求22所述的系统,其中,所述至少部分旋转对称性延伸至阵列图案的至少20个微孔。

30.根据权利要求17所述的系统,其中,微孔的阵列图案具有随机不对称性。

31.根据权利要求17所述的系统,其中,微孔的阵列图案具有随机对称性。

32.根据权利要求17所述的系统,其中,微孔的阵列图案是黄金螺旋的螺旋图案。

用于眼激光外科手术和疗法治疗的系统和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是2018年3月31日提交的第15/942,513号美国专利申请的继续,其要求2017年3月31日提交的并且题为“SYSTEMS AND METHODS FOR OCULAR LASER SURGERY AND THERAPEUTIC TREATMENTS”的美国临时申请第62/480,294号的优先权,该美国临时申请的全部内容和公开内容通过引用并入于此。

技术领域

[0003] 本文中描述的主题一般地涉及用于激光巩膜微穿孔的系统、方法、疗法和设备,并且更特别地,涉及用于激光巩膜微穿孔复壮眼睛的组织的系统、方法和设备,具体关于结缔组织的老化、通过眼或巩膜复壮来复壮结缔组织。

背景技术

[0004] 眼睛是生物力学结构,是复杂的感测器官,其包含复杂的肌肉、引流和流体机构,负责视觉功能和眼生物转运。调节系统是眼睛器官中的主要移动系统,其促进眼睛中的许多生理和视觉功能。调节系统的生理作用是在眼睛器官周围移动房水、血液、养分、氧气、二氧化碳和其他细胞。通常,老花眼中的调节能力的丧失有许多起作用的晶状体以及受增长的年龄影响的晶状体外和生理因素。随着年龄而增加的眼硬度在这些眼结构上产生应力和应变,并且可能影响调节能力,这可能以生理过程的降低的生物力学效率的形式影响眼睛,生理过程包括视觉调节、房水动力学、玻璃体水动力学和眼搏动血流,仅举几个例子。当前的手术仅通过一些人工手段(诸如通过折射激光外科手术、自适应光学器件或角膜或眼内植入物)来操纵光学器件,其在眼睛的一个光学器件中交换功率,而忽略另一个光学器件以及保持调节机构的生理功能的重要性。

[0005] 此外,巩膜中的当前植入设备在调节时获得机械效果。它们没有考虑‘孔’、‘微孔’的影响,或没有考虑在3D组织中创建具有中心六边形或多边形的孔的矩阵阵列。因此,当前的手术和设备未能恢复正常的眼生理功能。

[0006] 因此,存在对用于恢复正常眼生理功能的系统和方法的需要,该系统和方法考虑‘孔’的影响或在三维(3D)组织中创建具有中心六边形或多边形的孔的晶格或矩阵阵列。

发明内容

[0007] 公开了用于眼睛的组织的复壮的激光巩膜微穿孔的系统、设备和方法,具体地关于结缔组织的老化、通过巩膜复壮的结缔组织的复壮。本文中公开的系统、设备和方法恢复眼睛的生理功能,包括通过与眼睛的自然调节相关联的自然生理和生物力学现象恢复生理调节或生理伪调节。

[0008] 在一些实施例中,提供了一种用于提供微孔医学治疗以改善生物力学的系统,其中,所述系统包括:激光器,用于在不与患者的视轴对准的治疗轴上产生激光辐射的束,其可操作用于在皮下消融医学治疗中使用,以产生改善生物力学的微孔的阵列或晶格图案。

该系统包括:壳体;壳体内的控制器,其与激光器通信并且可操作以控制在施加到目标组织时激光辐射的束的剂量测定。该系统还包括:透镜,其可操作以将激光辐射的束聚焦到目标组织上;以及自动化离轴皮下解剖结构跟踪、测量和回避系统。微孔的阵列图案是放射状图案、螺旋图案、叶状图案或不对称图案中的至少一种。

[0009] 在一些实施例中,微孔的阵列图案是阿基米德螺旋、欧拉螺旋、费马螺旋、双曲螺旋、连锁螺线(lituus)、对数螺旋、Fibonacci螺旋、黄金螺旋、Bravais晶格、非Bravais晶格或其组合的螺旋图案。

[0010] 在一些实施例中,微孔的阵列图案具有受控不对称性,所述受控不对称性是关于阵列图案的中心的至少部分旋转不对称性。所述至少部分旋转不对称性可以延伸至阵列图案的微孔的至少51%。所述至少部分旋转不对称性可以延伸至阵列图案的至少20个微孔。在一些实施例中,微孔的阵列图案具有随机不对称性。

[0011] 在一些实施例中,微孔的阵列图案具有受控对称性,所述受控对称性是关于阵列图案的中心的至少部分旋转对称性。所述至少部分旋转对称性可以延伸到阵列图案的微孔的至少51%。所述至少部分旋转对称性可以延伸到阵列图案的至少20个微孔。在一些实施例中,微孔的阵列图案可以具有随机对称性。

[0012] 在一些实施例中,阵列图案具有多个顺时针螺旋和多个逆时针螺旋。顺时针螺旋的数量和逆时针螺旋的数量可以是Fibonacci数或Fibonacci数的倍数,或者它们可以收敛于黄金比率上的比率。

[0013] 在一些实施例中,提供了一种用于提供微孔医学治疗以改善生物力学的方法。所述方法包括:在皮下消融医学治疗中,通过激光在不与患者的视轴对准的治疗轴上产生治疗光束,以产生改善生物力学的微孔的阵列;通过与激光器电通信的控制器来控制在施加到目标组织时治疗光束的剂量测定;通过透镜将治疗光束聚焦到目标组织上;通过自动离轴皮下解剖结构跟踪、测量和回避系统监视用于施加治疗光束的眼睛位置;并且其中,微孔的阵列图案是放射状图案、螺旋图案、叶状图案或不对称图案中的至少一种。

附图说明

[0014] 通过研究附图,本文中所阐述的主题的细节(关于其结构和操作两者)可以是显而易见的,其中相同的参考标号指代相同的部分。附图中的部件不一定按比例,代之以重点在于说明主题的原理上。此外,所有图示旨在传达概念,其中相对大小、形状和其他详细属性可能被示意性地而不是字面上或精确地图示。在(一个或多个)附图中图示的是本发明的最佳模式实施例中的至少一个。

[0015] 图1A-1至1A-3图示了根据本公开的实施例的粘弹性的示例性巩膜激光复壮。

[0016] 图1A-4至1A-5图示了根据本公开的实施例的示例性后巩膜复壮和治疗区。

[0017] 图1A-6-1A-7图示了根据本公开的实施例的示例性后巩膜复壮和眼神经头减压。

[0018] 图1B至1E图示了根据本公开的实施例的示例性孔矩阵阵列。

[0019] 图1E-1图示了根据本公开的实施例的示例性凝结区。

[0020] 图1E-2图示了根据本公开的实施例的示例性图案速度计算。

[0021] 图1F(a)至1F(c)图示了根据本公开的实施例的hcp单位晶胞(unit cell)的基面在紧密堆积层上的示例性示意性投影。

- [0022] 图1G-1至1G-3图示了根据本公开的实施例的示例性激光轮廓。
- [0023] 图1G-4图示了根据本公开的实施例的热损伤区(TDZ)的示例性图表。
- [0024] 图1H图示了根据本公开的实施例的示例性孔结构特性。
- [0025] 图2A-1至2A-2图示了根据本公开的实施例的具有三个关键区的示例性治疗模式。
- [0026] 图2B-1至2B-3图示了根据本公开的实施例的具有五个关键区的示例性治疗模式。
- [0027] 图2C-1至2C-4图示了根据本公开的实施例的巩膜原纤维和微纤维的示例性激光巩膜未交联。
- [0028] 图2D-1至2D-4图示了根据本公开的实施例的治疗对眼硬度的示例性效果。
- [0029] 图2E(a)和2E(b)图示了根据本公开的实施例的另一示例性的三个重要的关键区。
- [0030] 图2F图示了根据本公开的实施例的四个倾斜象限中的微切除的示例性矩阵阵列。
- [0031] 图2G图示了根据本公开的实施例的治疗结果的示例性图形表示。
- [0032] 图2H图示了根据本公开的实施例的眼硬度的示例性盒须图。
- [0033] 图2I图示了根据本公开的实施例的手术前和手术后眼内压的示例性盒须图。
- [0034] 图2J图示了根据本公开的实施例的示出未矫正和距离矫正的视敏度的示例性图表。
- [0035] 图2K-1图示了根据本公开的实施例的示例性方案执行。
- [0036] 图2K-1-A至2K-1-C图示了根据本公开的实施例的针对三个关键区的示例性方案参数。
- [0037] 图2K-2至2K-17图示了根据本公开的实施例的各种方案及其结果的示例性视图。
- [0038] 图2K-18至2K-19图示了根据本公开的实施例的其他示例性微孔图案。
- [0039] 图2K-20图示了根据本公开的实施例的另一示例性图案。
- [0040] 图3A图示了根据本公开的实施例的示例性激光治疗系统。
- [0041] 图3B图示了根据本公开的实施例的另一示例性激光治疗系统。
- [0042] 图3B-1图示了示例性生物反馈回路控制。
- [0043] 图3C图示了根据本公开的实施例的示例性相机校正系统。
- [0044] 图3D图示了根据本公开的实施例的基于相机的眼睛跟踪器过程的示例性流程图。
- [0045] 图4A图示了根据本公开的实施例的另一示例性激光治疗系统。
- [0046] 图4A-(1-10)图示了根据本公开的实施例可以如何使用微孔/纳米孔。
- [0047] 图4B-1图示了根据本公开的实施例的另一示例性激光治疗系统。
- [0048] 图4B-2图示了根据本公开的实施例的巩膜中的消融孔的示例性图,其示出了消融的深度的示例。
- [0049] 图5图示了根据本公开的实施例的基于OCT的深度控制的示例性流程图。
- [0050] 图6图示了根据本公开的实施例的示例性激光治疗系统组件图。
- [0051] 图7图示了根据本公开的实施例的另一示例性激光治疗系统。
- [0052] 图7-1图示了根据本公开的实施例的另一示例性激光治疗系统。
- [0053] 图8图示了根据本公开的实施例的示例性正交投影。
- [0054] 图9图示了根据本公开的实施例的示例性3D映射。
- [0055] 图10图示了根据本公开的实施例的示例性设计模式。
- [0056] 图11图示了根据本公开的实施例的示例性模型。

- [0057] 图12图示了根据本公开的实施例的微孔的示例性示意性表示。
- [0058] 图13图示了根据本公开的实施例的微孔的示例性图形图像。
- [0059] 图14A图示了根据本公开的实施例的示例性微孔图案。
- [0060] 图14B是根据本公开的实施例的叶状螺旋图案的示例性图示。
- [0061] 图14C是根据本公开的实施例的另一叶状螺旋图案的另一示例性图示。
- [0062] 图14D和14E是根据本公开的实施例的Vogel模型的示例性图示。
- [0063] 图15A-15F是根据本公开的实施例的其他叶状螺旋图案的示例性图示。
- [0064] 图16A-16N是根据本公开的实施例的源自二十面体图案形状的示例性微孔图案的示例性图示。
- [0065] 图17A-17B是根据本公开的实施例的源自二十面体图案形状的其他微孔图案的示例性图示。
- [0066] 图18是根据本公开的实施例的示例性镜片设计。
- [0067] 图19图示了根据本公开的实施例的另一示例性微穿孔系统。
- [0068] 图20和20A至20C图示了根据本公开的实施例的对接站的示例性视图。
- [0069] 图20D图示了根据本公开的实施例的示例性巩膜固定组件。
- [0070] 图20E至20H图示了根据本公开的实施例的离轴扫描的不同示例性视图。
- [0071] 图20I图示了根据本公开的实施例的示例性离轴扫描，其中治疗是有角度的。
- [0072] 图20I-1至20I-3图示了离轴治疗的更多不同示例性类型。
- [0073] 图20J图示了眼睛内的房水流。
- [0074] 图20K至20L图示了根据本公开的实施例的葡萄膜流出中的示例性增加。
- [0075] 图20M图示了根据本公开的实施例的示例性手持件输送系统。
- [0076] 图20N至20O图示了根据本公开的实施例的前球和后球中的示例性治疗区。
- [0077] 图20P-1至20P-3图示了根据本公开的实施例的用于药物输送的示例性目标。
- [0078] 图20Q-1至20Q-3图示了根据本公开的实施例的示例性药物输送。
- [0079] 图20R图示了根据本公开的实施例的示例性眼用油(ophacoil)。
- [0080] 图20S图示了根据本公开的实施例的示例性药物输送载体。
- [0081] 图20T-1至20T-3图示了根据本公开的实施例的示例性巩膜晶片。
- [0082] 图21A和21B图示了根据本公开的实施例的示例性喷嘴防护装置。
- [0083] 图22图示了根据本公开的实施例的被附着到喷嘴的示例性喷嘴防护装置。
- [0084] 图23图示了根据本公开的实施例的装配有一次性插入物和过滤器的喷嘴。
- [0085] 图24图示了根据本公开的实施例的示例性工作站。
- [0086] 图25A和25B图示了根据本公开的实施例的可旋转360度的壳体单元。
- [0087] 图26-A图示了根据本公开的实施例的示例性多层成像平台。
- [0088] 图26-B和26-C图示了根据本公开的实施例的示例性CCD相机。
- [0089] 图26-D图示了根据本公开的实施例的使用CCD相机的示例性相机视图。
- [0090] 图26-1图示了根据本公开的实施例的另一示例性激光系统。
- [0091] 图26-2图示了根据本公开的实施例的具有高吸水率的波长的示例性图表。
- [0092] 图26-3A、26-3A1和26-3A2图示了根据本公开的实施例的示例性治疗参数。
- [0093] 图26-4图示了根据本公开的实施例的解剖识别。

- [0094] 图26-4-1图示了根据本公开的实施例的治疗密度的示例性效果。
- [0095] 图26-5图示了根据本公开的实施例的另一示例性工作站。
- [0096] 图27A至27C图示了根据本公开的实施例的示例性镜片/罩。
- [0097] 图28A至28C以及图29A至29B图示了根据本公开的实施例的示例性窥镜和使用该窥镜的示例性操作。
- [0098] 图30图示了根据本公开的实施例的激光系统中的示例性测试和解剖结构回避。
- [0099] 图31和图32图示了根据本公开的实施例的另外的示例性治疗参数。
- [0100] 图33图示了根据本公开的实施例的示例性治疗区域形状。
- [0101] 图34图示了根据本公开的实施例的形状治疗的示例性效果。
- [0102] 图35和图36图示了根据本公开的实施例的示例性治疗模拟方法。
- [0103] 图37-39图示了根据本公开的实施例的体积分数的示例性效果。
- [0104] 图40图示了根据本公开的实施例的另一示例性喷嘴。
- [0105] 图41图示了根据本公开的实施例的示例性模型结果。

具体实施方式

[0106] 下面描述的附图说明了所描述的发明以及在其优选的最佳模式实施例中的至少一个中使用的方法，这在下面的描述中被进一步详细定义。本领域普通技术人员可以能够在不脱离本文中描述的内容的精神和范围的情况下对本文中描述的内容进行改变和修改。虽然本发明容许以许多不同形式的实施例，但是在附图中示出并将在本文中详细描述本发明的优选实施例，应当理解，本公开将被认为是本发明的原理的范例，并且不旨在将本发明的广泛方面限制于所示的实施例。除非另有说明，针对本文中提供的任何实施例描述的所有特征、元件、组件、功能和步骤都旨在可自由组合并且可与来自任何其他实施例的那些特征、元件、组件、功能和步骤代替。因此，应该理解，所说明的内容仅为了示例的目的而被阐述，而不应被视为对本发明的范围的限制。

[0107] 图1至41图示了用于眼睛的组织的复壮的激光巩膜微穿孔的系统和方法的示例性实施例，具体地关于结缔组织的老化、通过巩膜复壮来复壮结缔组织。

[0108] 一般地，本公开的系统和方法考虑了孔填充技术和在三维(3D)中创建孔的矩阵的组合。在组织的矩阵3D支架中具有特定深度、大小和排列的孔在组织矩阵中产生塑性行为。这影响了巩膜组织的生物力学性质，从而允许其更加柔韧。众所周知，含有弹性蛋白的结缔组织是‘柔韧的’，并且意味着具有弹性。事实上，巩膜具有自然粘弹性。

[0109] 眼硬度和眼生物力学对年龄相关的老花眼的发病机理的影响是本文的重要方面。本文中的描述是使得使用本公开的系统和方法来改变眼结缔组织(即眼睛的巩膜)的结构刚度。

[0110] 为了更好地领会本公开，将简要描述眼调节、眼硬度、眼生物力学和老花眼。通常，老花眼中的调节能力的丧失有许多起作用的晶状体以及受增长的年龄影响的晶状体外和生理因素。随着年龄而增加的眼硬度在这些眼结构上产生应力和应变，并且可能影响调节能力。总的来说，理解眼生物力学、眼硬度和调节的丧失的影响可以产生新的眼科治疗范式。巩膜疗法通过提供解决随着年龄看到的调节的丧失的临床表现的真正病因的至少一种手段，对于治疗老花眼中的生物力学缺陷可能具有重要作用。调节的丧失的影响已经对眼

睛的生理功能有影响,包括但不限于视觉调节、房水动力学、玻璃体水动力学和眼搏动血流。使用本公开的系统和方法来恢复眼结缔组织的更柔韧的生物力学性质是安全的手术,并且可以恢复老年人中的调节能力。

[0111] 调节在传统上已经被描述为眼睛的晶状体动态改变屈光度以适应各种距离的能力。最近,调节已经被更好地描述为具有晶状体和晶状体外组件两者的复杂生物力学系统。这些组件与眼器官中的许多解剖和生理结构同步作用,以不仅协调随调节发生的视觉表现,而且还协调眼器官所必需的生理功能,诸如房水动力学和眼生物转运。

[0112] 生物力学是对生物系统中力的起源和作用的研究。生物力学在眼科中仍未得到充分利用。这种生物力学范式值得被扩展到复杂眼器官的解剖结缔组织。因为眼生物力学与调节有关,所以理解眼生物力学可以允许更完整地了解该主要移动系统对整个眼器官功能具有的作用,同时维持视觉任务的光学质量。

[0113] 眼睛是生物力学结构,是复杂的感测器官,其包含复杂的肌肉、引流和流体机构,负责视觉功能和眼生物转运。调节系统是眼睛器官中的主要移动系统,其促进眼睛中的许多生理和视觉功能。调节系统的生理作用是在眼睛器官周围移动房水、血液、养分、氧气、二氧化碳和其他细胞。此外,它充当神经反射环,对通过角膜和晶状体接收到的光学信息作出反应,以在整个视觉的范围内微调聚服务能力,并且在本质上是眼睛器官的“心脏”。

[0114] 生物力学对于调节功能和功能障碍的复杂性是特别重要的,调节功能和功能障碍与年龄相关的眼病(例如老花眼、青光眼、年龄相关黄斑变性(AMD)和近视)一起发生。年龄相关的晶状体中的变化已经长期被理解和报道。最近的努力已经展示变硬的眼组织如何表现为老花眼。眼硬度已经与临幊上显著的随年龄的调节的丧失、年龄相关的黄斑变性、升高的眼内压(IOP)、减少的眼搏动性血液以及某些形式的青光眼和白内障相关。小带装置的变硬和脉络膜的弹性的丧失也可能影响调节。

[0115] 生物力学在眼器官的病理生理中起着至关重要的作用。在健康的年轻眼睛中,这种机制在生物力学上是高效的,并且精确地实现了对特定距离处的物体的聚焦。然而,随着我们年龄的增长,这种生物力学机制受到材料性质中的变化、解剖关系以及由于老化过程而导致的健康结缔组织基础结构关系的退化的影响。这些生物力学功能障碍不仅导致调节机制的功能的中断,这影响了动态聚焦晶状体以获得理想光学图像质量的能力,还影响了对眼睛器官至关重要的其他生理机制的功能,诸如眼生物流体、眼血流和代谢体内平衡。因此,生物力学在随着老化发生的病理生理(包括青光眼和AMD)中起着关键作用。

[0116] 老花眼是传统上被定义为随着年龄的增长的调节能力的逐渐丧失的视力的疾病。然而,对于各种距离的调节晶状体的屈光度的能力的丧失仅是这种复杂疾病的一个结果。随着眼睛的老化,眼睛器官或“眼”中存在结缔组织变化,这对眼功能的生物力学效率产生显著但可逆的影响。使用超声生物显微镜(UBM)和内窥镜、光学相干断层扫描(OCT)和磁共振成像(MRI)的研究已经表明,玻璃膜、周围脉络膜、睫状肌和小带中的年龄相关的变化。年龄相关的变化造成生物力学改变,所述改变也在巩膜中表现出来,巩膜随着年龄的增长向内弯曲。

[0117] 根据一个模型,在调节期间,睫状肌收缩,释放小带上的张力,这降低了晶状体上的张力,并允许晶状体弯曲和增加其屈光力。随着年龄的晶状体弹性中的降低阻碍晶状体的变形,并且晶状体屈光力将不会增加到足以看到附近的物体。解决老花眼的近视症状的

丧失的当前方法通常包括眼镜、多焦点或单视隐形眼镜、诱导单视或多焦点的角膜手术、使用多焦点镜片的镜片植入物、角膜嵌体、高嵌体和调节人工晶状体。然而，这些手术都不恢复真正的调节。代之以，这些手术尝试通过操纵角膜中或晶状体中的光学器件来改善近视和中视。

[0118] 为了发生真正的生理调节，当焦点从远变化到近或从近变化太远时，眼睛必须修改其焦距以清楚地看到物体。通常，这被认为主要是由睫状肌引起的，睫状肌收缩并迫使晶状体变成更凸的形状。然而，调节过程复权利杂得多。调节还受到角膜像差的影响，并且因此为了清楚地看到，晶状体必须被成型并起伏(undulate)成角膜像差，从而在对调节刺激施加聚焦响应之前，在晶状体和角膜之间产生光学平衡。此外，晶状体和弹性脉络膜上的小带张力影响整个调节复合体的调节范围和生物力学功能。这些复杂组件的故障导致生物力学关系功能障碍，这可能影响调节幅度、晶状体变形和根据动态调节力产生的中心屈光力。

[0119] 巩膜外科手术，例如作为老花眼的治疗，已经使用角膜切口来治疗近视，即被称为放射状角膜切开术(RK)的治疗。开发了前睫状巩膜切开术(ACS)，其利用覆盖睫状肌的巩膜的部分中的放射状切口。切口被认为增加了睫状肌和晶状体之间的空间，从而允许增加肌肉的‘工作距离’并且拉紧小带以恢复老花眼中的调节能力。ACS的长期结果表明，该手术在恢复调节方面基本上是不成功的，并且由于巩膜伤口愈合非常快，因此影响被完全消除。ACS之后是激光老花眼逆转(LAPR)，其使用激光来执行放射状巩膜切除术。然而，LAPR的结果好坏参半。巩膜植入物尝试提升睫状肌和巩膜，拉紧支撑晶状体的小带，并恢复调节能力。它们的有效性仍有争议。

[0120] 调节丧失和老花眼已经可以互换使用。然而，应该强调的是，调节丧失只是老化(或者老花眼)眼睛的后果的一种临床表现。随着年龄的增长，对晶状体和周围组织存在许多变化，这可能促使调节丧失。研究已经表明，晶状体物质随着年龄增长而变硬，在调节期间其改变形状(和屈光力)的能力降低，并且调节能力降低。晶状体囊的软化、晶状体的变平以及晶状体随年龄向前移动也可能促使调节能力的丧失，然而，调节是复杂的机制。许多基于晶状体的模型未能结合来自晶状体外结构的效果。为了全面理解调节，晶状体和晶状体组件需要一起考虑。

[0121] 与晶状体外因素(主要是小带、脉络膜和巩膜)相关的随年龄增长的调节丧失的量只是最近才已经被调查。晶状体周隙(circumlental space)随着年龄的增长而减小。睫状体已经被示出在调节期间收缩，并且存在从巩膜突到锯齿缘的距离中的减小。利用UBM，已经标识了相邻锯齿缘的后小带的附着区，并且这些小带的收缩被认为是关于调节找到的距离中的减小的病因。小带的这种复杂作用被怀疑是相互的。当前小带松弛时，减小它们在晶状体上的张力，使得晶状体向前改变形状，后小带收缩，反向移动后囊。这种玻璃体-小带复合体随着年龄增长而变硬，失去其弹性。现在还知道，随着年龄的增长，在鼻区域中的调节期间，巩膜变得较不可变形的。玻璃体也已经被认为是调节期间晶状体形状变化的重要因素，并且可能在老花眼中起作用。新模型显示，可能由晶状体外结构影响多达3个屈光度。这些结构中的年龄相关的变化及它们与睫状体-晶状体复合体的生物力学相互作用可能促成老花眼。

[0122] 睫状肌在眼器官的许多功能中起着关键作用，包括调节和房水动力学(流出/流入、pH调节和IOP)。睫状肌的光学重要作用是动态调节晶状体，以聚焦在各种距离(近、中和

远)处。在调节期间,睫状肌收缩以改变晶状体的形状,并且基本上向前和向内移动晶状体。这种形状变形由前小带上的张力的释放和后房中移动的房水流体引起。这允许透镜从相对非球面的形状变为更球面的形状,由此增加其近视的屈光力。睫状肌的收缩对于扩张小梁网和房水引流也是重要的。不充分的引流或通过葡萄膜流出途径或Schlemm管引起的对房水引流的正常流动的干扰可能增加IOP,并促使某些类型的高眼压症或青光眼的发展。调节期间的睫状肌收缩降低眼内压(IOP)。这可能是由于由睫状肌向内和向前移动导致的调节期间房水流出抵抗力中的降低,这扩张Schlemm管并打开小梁网。

[0123] 在一些实施例中,图1A-1至1A-3图示了允许睫状肌的顺应性的粘弹性对晶状体施加力的示例性巩膜激光复壮。睫状肌及其组件包括肌纤维的经向或纵向(1)、径向或斜向(2)和圆形或括约肌(3)层,如通过向眼内连续去除显示的那样。已经去除角膜和巩膜,留下Schlemm管(a),收集小静脉(b)和巩膜突(c)。经向纤维(1)通常显示锐角连接(d),并终止于脉络膜星(epichoroidal stars)(e)中。径向纤维以钝角(f)相遇,并且类似的连接以甚至更宽的角度(g)在环状睫状肌中出现。

[0124] 结构的硬度描述了其对变形的抵抗力,并且在具有不可压缩内容物的受限结构的情况下,刚度与结构的体积和内容物的压力有关。眼硬度(Ocular rigidity)是指眼球对压力的抵抗力。眼硬度中的增加已经与年龄的增加有关,这对老花眼和眼硬度具有共同的生物力学因素的观点给予了支持。除了影响调节之外,眼硬度还可能通过抑制脉络膜后部的弹性反冲而阻碍调节装置在调节状态之后返回到不协调状态。

[0125] 眼硬度已经与眼搏动血流减少有关。支持整个眼睛的健康的血管穿过巩膜。眼硬度中的增加可能增加巩膜对静脉流出的抵抗力,并减少通过脉络膜血管的流量。

[0126] 眼硬度已经与黄斑变性的发病机理有关。眼硬度中的增加可能增加巩膜对静脉流出的抵抗力,并减少通过脉络膜血管的流量。这可能损害Bruch膜并导致脉络膜新生血管形成。减少通过脉络膜血管的流量也可能减少灌注,这可能导致诱导缺氧和脉络膜新血管形成。

[0127] 眼硬度已经与某些形式的青光眼有关。最近的模型表明,眼硬度影响巩膜对增加的眼内压的反应。由于年龄相关的变化以及前和后球体两者中的眼硬度,降低眼硬度可能降低传递到具有升高的眼内压的视神经头的机械应变。在正常调节期间,当睫状肌收缩时,视网膜和脉络膜在视神经头附近向前拉。睫状肌随着年龄保持其收缩力,然而巩膜的增加的刚度可能影响睫状肌运动性,这可能增加睫状肌收缩期间视神经头上的张力。

[0128] 在一些实施例中,图1A-4-1A-7图示了后巩膜复壮和眼神经头减压。

[0129] 随着年龄的增长在眼中出现的包括巩膜和角膜的眼的外部眼结构的眼硬度或“刚度”影响所有内部解剖结构的生物力学功能,诸如调节复合体的晶状体外和晶状体解剖结构以及小梁网、脉络膜和视网膜。另外,眼硬度对眼器官的生理功能具有重要影响,诸如房水动力学和眼搏动血流的效率中的改变。增加的眼硬度也影响其他组织,包括通过巩膜和视神经的眼血流。眼硬度已经与许多与年龄有关的眼部疾病的发病机理相关。因此,眼硬度可能不仅影响视觉调节的丧失,而且还具有更广泛的临床意义。

[0130] 眼生物力学是对眼内力的来源和作用的研究。所有的眼组织包含胶原蛋白,这为它们提供了粘弹性性质。粘弹性物质包含流体和弹性材料两者的性质。流体倾向于采用它们的容器的形状,而弹性材料可能在应力下变形并恢复到它们的原始形状。当将应力施加

到粘弹性材料时,分子将重新排列以调节应力,这被称为蠕变(creep)。这种重新排列还在材料中产生反向应力,当应力去除时,允许材料恢复到其原始形状。因此,粘弹性是允许组织对应力做出反应的重要性质。

[0131] 超过组织的愈合能力的慢性应力可能导致慢性炎症和最终细胞死亡,这在技术上描述了老化的病理生理学。像所有其他结缔组织一样,眼结缔组织受年龄的影响。巩膜构成眼的5/6,并且由致密的不规则结缔组织组成。它主要由胶原蛋白(50-75%)、弹性蛋白(2-5%)和蛋白聚糖组成。眼睛的结缔组织随着年龄的增长而变硬,失去它们的弹性,这主要是由于随着年龄的增长发生了交联。交联是聚合物链之间的键,诸如合成生物材料中的那些或结缔组织中的蛋白质。交联可能由自由基、紫外线照射和老化引起。在结缔组织中,胶原蛋白和弹性蛋白可以交联,以随着时间的推移连续形成原纤维和微纤维。随着原纤维和微纤维的数量的增加,巩膜变硬,经历‘硬化症’,以及伴随的代谢生理应力中的增加。如前所述,与年龄和种族相关的胶原蛋白交联中的增加,以及弹性蛋白驱动的反冲的丧失和/或胶原蛋白微架构改变,可能是巩膜材料性质中的变化的基础,导致当施加应力时巩膜组织的顺应性的丧失。随着这种病理生理学的发展,巩膜在底层结构上施加压缩和负荷应力,从而产生生物力学功能障碍,特别是与调节相关的那些功能障碍。

[0132] 与年龄有关的增加的眼硬度也对睫状肌和调节机制的生物力学产生影响。例如,已知睫状肌的收缩力不随着年龄而降低,然而,它可能具有在晶状体上收缩或施加相当大的力以产生与年轻系统中的那些相同的屈光度改变的降低的能力。进一步的解释可能是,眼硬度通过放松小带张力和降低调节能力来影响睫状肌的生物力学贡献。

[0133] 巩膜内与年龄有关的材料性质变化影响巩膜纤维的结缔组织的活动性,直接导致顺应性的丧失。这导致巩膜中蛋白聚糖(PG)的正常维持和周转中的减少,导致PG的丧失并最终导致组织萎缩。然而,如果恢复巩膜结缔组织的顺应性和活动性,则这种PG损失可以被逆转。

[0134] 如上所述,本公开的系统和方法考虑了孔填充技术和在三维上创建孔的矩阵的组合。在组织的矩阵3D支架中具有特定深度、大小和排列的孔在组织矩阵内产生塑性行为。这影响了巩膜组织的生物力学性质,允许其更柔韧。可以在矩阵3D支架中,以阵列图案或(一个或多个)晶格产生多个孔。可以支持各种微孔特性。这些可能包括体积、深度、密度等。

[0135] 创建四面体或中心六边形形状是有利的。为了在矩阵内创建中心六边形,必须有具有特定组成、深度以及与矩阵中其他‘孔’以及矩阵中的孔之间的空间组织的关系的一系列‘孔’。还需要大量的组织的深度(例如,至少85%),以在多边形的整个尺寸上获得整个矩阵的全部效果。组织内的矩阵包含多边形。多边形的中心角保持不变,而与矩阵中的多个斑点无关。这是本公开的系统和方法的基本组成部分,因为它们利用具有多边形的矩阵,该多边形包括矩阵或晶格中的孔图案的独特关系和性质。

[0136] 多边形的中心角是在多边形的中心处由多边形的边之一对着的角度。不管多边形的边的数量,多边形的中心角都保持不变。

[0137] 巩膜中的当前植入设备在调节时获得机械效果。本设备或方法没有考虑‘孔’的影响或在在3D组织中创建具有中心六边形或多边形的孔的矩阵阵列。本公开的系统和方法可以在生物组织中创建孔矩阵阵列,以允许组织自身的生物力学性质中的改变,以对眼睛的生物学功能产生机械效果。矩阵中的‘孔’的主要要求是多边形。

[0138] 根据定义,多边形可以具有任何数量的边,并且可以数学地测量3D中多边形的面积、周长和尺寸。在规则多边形的情况下,中心角是由多边形的任何两个相邻顶点在多边形的中心处形成的角度。如果要从任何两个相邻顶点到中心画线,则它们将形成中心角。因为多边形是规则的,所以所有中心角都是相等的。选择哪条边都没有关系。所有中心角加起来将是 360° (一个完整的圆),因此中心角的测量为360除以边的数量。或者,如公式:

[0139] 中心角= $360/n$ 度,其中n是边的数量。

[0140] 因此,中心角的测量仅取决于边的数量,而不取决于多边形的大小。

[0141] 如本文中所使用的,多边形不限于“规则的”或“不规则的”。多边形是几何中最包罗万象的形状之一。从简单的三角形直到正方形、矩形、梯形,到十二边形,甚至更多。

[0142] 多边形的类型包括规则和不规则、凸和凹、自相交和交叉。规则多边形具有相同的所有边和内角。规则多边形总是凸的。不规则多边形包括其中每条边可能具有不同的长度、每个角可能具有不同测量且与规则多边形相反的那些多边形。凸被理解为指所有内角小于 180° ,并且所有顶点都‘指向外’远离内部。其对立物是凹。规则多边形是凸的。凹被理解为指一个或多个内角大于 180° 。一些顶点“向内”推向多边形的内部。多边形可以有一条或多条边交叉回到另一条边上,从而创建多个较小的多边形。最好将其视为若干个单独的多边形。不以这种方式自相交的多边形被称为简单多边形。

[0143] 所有多边形(规则和不规则)的性质包括在多边形的内部上的每个顶点处的内角以及在边与延长的相邻边之间的多边形的外部上的角。多边形的对角线是链接任何两个非相邻顶点的线。对于规则多边形,有多种计算面积的方法。对于不规则多边形,没有通用公式。周长是多边形周围的距离或其边长的总和。

[0144] 规则多边形的性质包括边心距(内径),其是从多边形的中心到边的中点的线。这也是内径——内圆的半径。规则多边形的半径(圆周半径)是从中心到任何顶点的线。它也是多边形的外接圆的半径。内圆是将适合于规则多边形内的最大圆。外接圆是通过规则多边形的所有顶点的圆。它的半径是多边形的半径。

[0145] 本文中的一些实施例图示了矩阵阵列内的多个多边形。每个都可能影响CT(相干断层摄影术)。它们包含足够的孔,以允许‘中心六边形’。正方形/菱形可能是明显的。如公式:

[0146] 对角线= $\sqrt{s^2 + s^2}$,其中:s是任何边的长度,

[0147] 其简化为:

[0148] 对角线= $s\sqrt{2}$,其中:s是任何边的长度。

[0149] 本文中所述的‘孔’可以具有特定的形式、形状、组成和深度。改变结缔组织的生物力学性质的矩阵阵列内的孔的产生是本公开的独特特征。

[0150] 本文中使用的“孔矩阵”可被用于控制伤口愈合。在一些实施例中,其可包括填充孔以抑制疤痕组织。

[0151] 在一些实施例中,孔可具有通过结缔组织的至少5%-95%的深度,并且帮助产生预期生物力学性质变化。它们可能具有特定的组成、在矩阵中的排列,并期望地具有多边形的数学性质。在三维(3D)空间中,矩阵或晶格中的孔之间的关系中的预期变化是本公开的独特特性(参见图1F(a)至1F(c))。矩阵或阵列可以包括2D Bravais晶格、3D Bravais晶格

或非Bravais晶格。

[0152] 参考图1B-1E,图示了示例性孔矩阵阵列。本文中的孔矩阵阵列是可以从其构建所有连续的阵列的基本构建块。可能有多种不同的方式来将CT上的孔排列在空间中,其中每个点将具有相同的“环境(atmosphere)”。也就是说,每个点将被与任何其他点相同的一组点包围,使得所有的点将无法彼此区分。可以通过“单位孔”的边之间的角度与孔与‘单位孔’之间的距离之间的关系来区分“孔矩阵阵列”。“单位孔”是第一个“产生的孔”,并且当以规则的间隔在三维中重复时,将产生在整个组织的深度的表面上看到的矩阵阵列的晶格。“晶格参数”是孔的角上的两个点之间的长度。各种晶格参数中的每个均由字母a、b和c表示。如果两条边相等(诸如在四边形晶格中),则将两个晶格参数的长度表示为a和c,其中省略b。角度由希腊字母 α 、 β 和 γ 表示,使得具有特定希腊字母的角度不被具有罗马字母等同物的轴对着。例如, α 是b轴和c轴之间的夹角。

[0153] 六边形晶格结构可以具有两个等于90°的角,其中另一个角(γ)等于120°。为了实现这一点,围绕120°角的两条边必须相等($a=b$),而第三条边(c)与其他边成90°且可以具有任何长度。

[0154] 参考图1F(a)至1F(c),图示了hcp单位晶胞的基面在紧密堆积层上的示例性示意投影。矩阵阵列被定义为贯穿目标结缔组织(例如巩膜)的特定的、重复的孔的排列。结构是指孔的内部排列,而不是矩阵的外观或表面。然而,由于孔的矩阵的外观通常与内部排列有关,因此这些可能不是完全独立的。在指定矩阵中的孔中的每个之间可能存在特定距离,以满足多边形的数学特性和性质。产生的孔还可以与矩阵内的其余组织有关系,因此改变矩阵的生物力学性质。

[0155] 矩阵内的孔的空间关系可能具有几何和数学意义。

[0156] 在一些实施例中,本公开的激光微穿孔系统(参见例如以下图3A、3B和4A)通常包括至少这些参数:1)具有在大约1-3微焦耳/cm²和大约2焦耳/cm²之间的通量的激光辐射;在组织上 $\geq 15.0 \text{ J/cm}^2$;在组织上 $\geq 25.0 \text{ J/cm}^2$;扩大2900nm+/-200nm的治疗可能性;在水的中间IR吸收最大值附近;激光重复率和脉冲持续时间可通过使用100-500 Hz和50-225 μs范围内的预定义组合来调节。该范围可被视为在组织上 $\geq 15.0 \text{ J/cm}^2$ 在组织上 $\geq 25.0 \text{ J/cm}^2$ 的最小范围;扩大治疗可能性;2)使用一个或多个激光脉冲或具有在大约1 ns和大约20 μs之间的持续时间的脉冲的系列来照射。一些实施例可以潜在地具有高达50 W的版本;3)在一些实施例中,热损伤区(TDZ)的范围可以小于20 μm,或者在一些实施例中,在20-50 μm之间;4)也可以包括从10 μm-600 μm的脉冲宽度的参数。(参见图1E-1)。

[0157] 每脉冲1-3微焦耳的能量可以链接到具有高重复率(例如500 Hz(Zeiss)直至若干千赫兹(Optimedica))的飞秒激光器和皮秒激光器。飞秒激光器和皮秒激光器的益处是小的斑点大小(例如20微米并且直至50微米),并且能量密度高,以便将对周围组织的热问题最小化。所有这些都可以导致有效的巩膜复壮。在一些实施例中,激光可以在巩膜中产生基本上圆形且和圆锥形的孔,其中深度直至巩膜的穿孔,并且热损伤从大约25μm直至大约90μm。孔深度可以通过脉冲能量和脉冲的数量来控制。孔径可能因运动伪影和/或散焦而变化。热损伤可能与脉冲的数量相关。可以增加脉冲能量,这可能导致脉冲的数量的减少,并且由此导致热损伤的进一步减少。脉冲能量的增加还可以减少照射时间。所描述的激光系统的示例性设计可以允许针对较低热损伤区优化的激光轮廓,同时保持照射时间,从而维持最

佳治疗时间的快速速度,以及示出热损伤区和脉冲之间的相关性的图表(参见图1E-2和图1G-1至1G-4)。

[0158] 在一些实施例中,用于微穿孔或微隧穿的纳秒激光器可以包括以下规格:波长UV-可见-短红外350-355nm;520-532nm;典型的1030-1064nm;-脉冲长度0.1-500纳秒,无源(或有源调Q);脉冲重复率10Hz-100kHz;峰值能量0.01-10毫焦耳;峰值功率最大超过10兆瓦;自由光束或光纤传输。

[0159] 可以使用飞秒或皮秒激光器和Er:YAG激光来执行巩膜复壮。其他优选实施例可以包括对于2.94 Er:YAG激光器或具有Er:YAG优选激光器能量的其他激光器可能性或具有高吸水率的不同波长的其他激光器是理想的激光能量参数。

[0160] 针对不同斑点大小/形状/孔的毫焦耳和能量密度可以包括:

[0161] 斑点大小50微米:a) 0.5毫焦耳pp等于25焦耳/cm²;b) 1.0毫焦耳pp等于50焦耳/cm²(对于Er:YAG是可能的);c) 2.0毫焦耳pp等于100焦耳/cm²。

[0162] 斑点大小100微米(对于Er:YAG,所有这些是可能的):a) 2.0毫焦耳pp等于25焦耳/cm²;b) 5.0毫焦耳pp等于62.5焦耳/cm²;c) 9.0毫焦耳pp等于112.5焦耳/cm²。

[0163] 斑点大小200微米:a) 2.0毫焦耳pp等于6.8焦耳/cm²;b) 9.0毫焦耳pp等于28.6焦耳/cm²;c) 20.0毫焦耳pp等于63.7焦耳/cm²。

[0164] 斑点大小300微米:a) 9.0毫焦耳pp等于12.8焦耳/cm²——对于Er:YAG是可能的;b) 20.0毫焦耳pp等于28焦耳/cm²——对于DPM-25/30/40/X是可能的;c) 30.0毫焦耳pp等于42.8焦耳/cm²;d) 40.0毫焦耳pp等于57焦耳/cm²;e) 50.0毫焦耳pp等于71焦耳/cm²。

[0165] 斑点大小400微米:a) 20毫焦耳pp等于16焦耳/cm²-D PM-25/30/40/50/X;b) 30毫焦耳pp等于24焦耳/cm²;c) 40毫焦耳pp等于32焦耳/cm²;d) 50毫焦耳pp等于40焦耳/cm²。

[0166] 注意,圆形或方形的孔或斑点也是可能的。

[0167] 关于飞秒和皮秒激光器,一些可用的波长包括IR 1030nm;绿色512nm和UV 343nm。峰值能量可以在皮秒范围内从纳焦耳(以MHz重复率)经由5-50微焦耳直到几百微焦耳变化。具有脉冲长度100-900飞秒的飞秒激光器;峰值能量从纳焦耳到几百微焦耳,脉冲重复率从500Hz到几兆赫(Ziemer LOV Z;ZiemerAG,瑞士:纳焦耳峰值能量以超过5 MHz重复率,光束质量/密度非常好——集中在50微米及以下的小斑点中是可能的)。

[0168] 在最好的飞秒激光器中,光束质量是如此精确的,以至于在一些实施例中,可以实现使用Erbium激光器的作为微穿孔的巩膜的飞秒激光器微隧穿。

[0169] 如本文中所使用的,核孔可以被定义为核包膜中直径约10 nm的开口,分子(诸如在细胞质中合成的核蛋白)和rna必须穿过所述开口(参见图1H)。孔由大蛋白质组件产生。核膜中的穿孔可允许选择材料以流入和流出。

[0170] 用于生物组织中孔率的公式可被定义为: $X(X_a, t) = qT''(X'', t) = x* + u''(X'', t)$,其中 qT'' 是从0到a的连续可微的可逆映射,并且 u'' 是cY-成分位移。可将a成分(F'')及其雅可比(J'')的可逆变形梯度定义为 $J'' = \det F''$,其中 J'' 必须严格为正,以禁止每个连续体的自我穿透。右柯西-格林张量%及其逆(对于固体成分而言, P_{iola} 变形张量B)可以被定义为

$$\mathbf{V} = F^s{}^t F^s, \mathbf{B} = F^{s^{-1}} F^{s^{-t}}, \text{其中上标} t \text{表示转置。}$$

[0171] 当前的理论和实验证据表明,在结缔组织中产生或维持孔完成三个重要任务。首

先,它将养分运输到结缔组织矩阵中的细胞。其次,它带走了细胞废物。第三,组织液在巩膜或外眼膜的壁上施加力,力对细胞感知而言是足够大的。这被认为是结缔组织中的基本机械转导机制,即眼膜感测其受到的机械负荷以及对眼内压中的升高的反应的方式。理解眼机械转导是理解如何治疗高眼压、青光眼和近视眼的基础,

[0172] 从描述介质的结构的参数(例如,孔率、孔大小分布、比表面积)导出多孔介质的物理性质(例如,导水率、导热率、保水率曲线)对于科学家而言是持续的挑战,无论在软组织中还是对于骨组织的孔率及其渗透性。为了验证具有自相似标度行为的多孔介质的假设,已在实验上确定了各种特征的分形维数。

[0173] 系统过程和作用的机制

[0174] 虽然一些当前的调节理论指出,晶状体是造成允许我们阅读的屈光变化的主要原因,但是已发现涉及所有小带装置的元件。晶状体外过程在调节中所起的作用的阐明支持了巩膜疗法的理论,巩膜疗法通过恢复对另外的坚硬组织的顺应性来改变生物力学性质,可能影响老花眼中的调节能力。

[0175] 最近的研究已经发现,老花眼可能不是屈光不正,或者仅仅聚焦于近物上的能力中的丧失。代之以,它是关于眼器官或眼的结缔组织的与年龄相关的结果,就像它们在全身发生一样。这对眼功能(特别是调节)的生物力学效率产生了显著但可逆的影响,这不仅潜在地改善了动态视觉聚焦能力,而且还改善眼生物转运和眼代谢效率。这些研究基于随着年龄的增长发生的基本和自然的生物学现象,并特别引起了眼硬度对眼睛或巩膜的主要外层下的调节结构的影响。巩膜随着年龄的增长经历逐渐“硬化”,这表示在所有结缔组织中发生的正常和逐渐的不可逆变化。这种硬化过程增加了巩膜压缩,这在下面的和相关的眼和眼内结构上施加了惊人的显著负荷、应力和应变。控制动态调节的睫状体和相关结构上的这种眼硬度或应力和应变,影响眼睛的生物力学并损害眼睛执行其核心器官功能的能力。

[0176] 在一些实施例中,眼激光手术和疗法治疗系统可以提供眼睛激光治疗过程,该过程被设计成通过使用巩膜组织中的微孔的激光生成矩阵在巩膜组织中产生顺应性来减轻随着年龄增长而越来越坚硬巩膜所发生的应力和应变。该系统可以促进巩膜中生物力学性质变化,减轻阙下(subliminal)结缔组织、面部组织和眼睛的生物生理结构的压缩,并恢复调节能力。该系统可以减轻应力并增加睫状肌、调节复合体和直接位于老化的巩膜组织下方的关键生理解剖结构上的生物力学顺应性。

[0177] 在一些实施例中,本公开的激光治疗过程可以针对特定的治疗区域,该特定的治疗区域位于覆盖眼睛内相对于眼睛功能的关键解剖结构的不同生理区域中。虽然本文中描述了3个或5个生理区域的示例,但是也可以考虑其他数量的生理区域用于治疗。

[0178] 在一些实施例中,治疗模式可被描述为距解剖性角膜缘(AL)的外边缘3个不同距离中的3个关键区域,而不接触角膜的任何组件或相关组织。这些区域在图2A-1至2A-2中图示。在一些实施例中,治疗模式可被描述为距解剖性角膜缘(AL)的外边缘5个不同距离中的5个关键区域,而不接触角膜的任何组件或相关组织,如图2B-1至2B-3中图示的那样。

[0179] 激光治疗过程可以使用铒:钇-铝-石榴石(Er:YAG)激光器在巩膜中产生微孔。这些微孔可以在具有优选深度范围的多个深度处(例如从巩膜的5%-95%直至其中脉络膜的蓝色调正好可见的点)产生。可以在包括矩阵阵列的多个阵列(例如5mm×5mm、7mm×7mm或

14mm×14mm矩阵阵列)中产生微孔。这些微孔矩阵破坏了在巩膜组织中具有“未交联”效应的巩膜原纤维和微纤维中的键。该矩阵图案的直接结果可能是在刚性巩膜中产生正刚度(剩余的间质组织)和负刚度(去除的组织或微孔)两者的区域。这些不同刚度的区域允许当受到力或应力(诸如睫状肌的收缩)时,处理的巩膜的粘弹性模量在临界区域上更加顺应。另外,由于增加的可塑性,当睫状肌收缩时,巩膜的治疗区域可在坚硬巩膜组织中产生阻尼作用。这通过将不抵抗的力向内并向中心导向晶状体或促进调节机构向内向上移动来增强调节努力。相对于在晶状体赤道处假设净向外的力的模型,这是优势。例如,针对巩膜扩张的技术(诸如巩膜植入物)或外科手术激光径向消融术,(诸如LAPR),都针对增加‘空间’或晶状体周的空间,以允许巩膜扩张,以便意图给予睫状肌空间。这些技术基于‘晶状体拥挤’理论,并且旨在诱导巩膜和睫状体机构的向外移动,而不是向上和向内移动。总的来说,在巩膜组织中形成微孔矩阵可能诱导“未交联效应”,切断巩膜的层的原纤维和微纤维,从而允许对施加的应力做出更顺应的反应。因此,本公开的系统的所提议的作用的机制是通过在睫状复合体上产生这些不同刚度的区域来增加在解剖学上重要的关键区域上的巩膜组织的可塑性和顺应性,并且因此提高调节装置的生物力学功能和效率。图2C-1至2C-4图示了在一些实施例中巩膜原纤维和微纤维的激光巩膜解交联。

[0180] 参考图2D-1至2D-4,使用新颖的模型,已经研究了该过程对眼硬度的影响。像所有其他结缔组织一样,眼结缔组织受年龄的影响。巩膜构成眼的5/6,并且由致密的不规则结缔组织组成。它主要由胶原蛋白(50-75%)、弹性蛋白(2-5%)和蛋白聚糖组成。眼睛的结缔组织随着年龄的增长而变硬,失去它们的弹性,这主要是由于随着年龄的增长发生了交联。交联在诸如眼睛中的那些的结缔组织中产生“生物力学刚度中的增加”。交联是聚合物链之间的键,诸如合成生物材料中的那些或结缔组织中的蛋白质。交联可能由自由基、紫外线照射和老化引起。在结缔组织中,胶原蛋白和弹性蛋白可以交联,以随着时间的推移连续形成原纤维和微纤维。随着原纤维和微纤维的数量的增加,巩膜变硬,经历‘硬化症’,以及伴随的代谢生理应力中的增加。随着这种病理生理学的发展,巩膜在底层结构上施加压缩和负荷应力,从而产生生物力学功能障碍,特别是与调节相关的那些功能障碍。激光巩膜微孔有效地破坏了巩膜原纤维和微纤维“未交联”键,从而增加了巩膜顺应性并“降低了生物力学的刚度”。

[0181] 在一些示例性操作中,基于Pallikaris等人的眼硬度系数模型,通过交联(0.8ml的2%戊二醛持续10分钟)来改变六只新收获的猪眼,以模仿较老人眼(例如60岁)的眼硬度。保留七只新收获的猪眼不改变,以模仿年轻人眼(例如,30岁)的眼硬度。每组中的眼睛中的三只接受了治疗,而其余的眼睛被用作对照。简而言之,该研究使用了压力传感器(高达5 psi)、剂量注射器控制器、数据计算机化读取器以及每只猪眼都被固定到其的组织保持框架,以生成针对每只眼睛的眼内压(IOP)对注射体积曲线。眼硬度系数($K=d \ln(P)/dV$ [以mmHg/ μ l为单位])然后被计算为 $\ln(IOP)$ (来自30-50 mmHg之间的IOP)对注射体积的斜率。在年轻的眼睛中,治疗导致刚度中的10.8%的降低。在较老的眼睛中,治疗导致硬度中的30.1%的降低。使用方差的分析(例如,ANOVA)和Tukey诚实显著差异(TukeyHSD)测试,该研究发现,本公开的系统显著降低了老眼睛和整体中的眼硬度($p=0.0009$; $p=0.0004$)。眼硬度中的这种下降可能是由于“未交联”的老化组织引起的。

[0182] 在一些示例性操作中,二十六位受验者经历了治疗,并且21位完成了24个月的术

后护理。由于职业旅行冲突,五名患者退出。保留术前(第0个月)和术后IOP的数据(通过气压眼压计测定)。与术前IOP相比较,患者眼的IOP中存在立即的5%下降。在治疗后的两年内,患者的IOP仍比术前IOP低约15%。IOP中的立即和持续降低可能展示治疗后房水流中的改善。使用ANOVA和TukeyHSD测试,这些差异在术后第3个月时开始并持续到所有的随后的月份(术后24个月时p=0.000063)是具有统计学意义的。IOP中的这种降低可以指示治疗后的增强的眼动性和眼硬度中的降低。

[0183] 借助治疗的生物力学改进可以证明增加了调节装置的生物力学效率。在一些实施例中,通过在四个倾斜象限上的矩阵中产生微孔,该治疗可以恢复功能性的晶状体外力,并恢复最小1-3屈光度的调节。使用本公开的系统和方法的治疗可以示出术后平均1.5屈光度的调节。这显著改善了我们的患者的视力。使用标准的早期治疗糖尿病视网膜病变研究(ETDRS)图表测量视敏度,并使用ANOVA和TukeyHSD测试进行统计学分析。与术前0.36±0.20 logMAR(平均值±标准偏差)(p<0.00005)相比较,术后24个月时患者的未矫正的单眼近视敏度为0.25±0.18 logMAR(平均值±标准偏差)。

[0184] 利用以前无法获得的创新生物测量和成像技术,已经阐明老花眼中的调节能力的丧失有许多起作用的晶状体以及晶状体外和生理因素。晶状体、晶状体囊、脉络膜、玻璃体、巩膜、睫状肌和小带均在调节中起关键作用,并受增长的年龄影响。随着年龄而增加的眼硬度在这些眼结构上产生应力和应变,并可能影响调节能力。

[0185] 巩膜疗法可通过提供至少一种方法来解决随年龄增长而经历的调节的丧失的临床表现的真正病因,在治疗老花眼中的生物力学缺陷中具有重要作用。利用巩膜的激光微孔来恢复更柔韧的生物力学性质的治疗是安全的过程,并且可以恢复衰老的成年人中的调节能力。结果,该治疗可以改善动态调节范围以及房水流。随着改善的生物测量、成像和研究焦点的到来,可以获得关于调节复合体如何工作以及它如何影响整个眼器官的信息。

[0186] 参考图2(a),示出了如从解剖性角膜缘(AL)测量的示例性的三个关键的重要的区域。区域1)距AL 0.5-1.1mm,在睫状肌的起点处的巩膜突的上方;区域2),距AL 1.1-4.9mm,在中部睫状肌体的上方;区域3),距AL 4.9-5.5mm,在睫状体的纵向肌纤维的插入的上方,在插入后玻璃体小带时,正好在锯齿缘的前面。图2E(b)图示了示例性恢复机械效率和改善的生物力学活动性。

[0187] 在一些实施例中,激光巩膜微穿孔过程可涉及使用上述激光器以在五个关键解剖区域(例如距解剖性角膜缘(AL)0-7.2mm)中的矩阵中的巩膜中执行部分厚度微消融。在一些实施例中,五个区域可以包括:区域0)距AL 0.0-1.3mm;从AL到睫状肌/巩膜突的上边界的距离;区域1)距AL 1.3-2.8mm;从巩膜突到环形肌的下边界的距离;区域2)距AL 2.8-4.6mm;从环形肌的下边界到桡肌的下边界的距离;区域3)距AL 4.6-6.5mm;桡肌的下边界到后玻璃体小带区域的上边界;和区域4)距AL 6.5-7.2mm;后玻璃体小带区域的上边界到锯齿缘的上边界。

[0188] 图2F图示了使用本公开的系统和方法的四个倾斜象限中的微切除的示例性矩阵阵列。

[0189] 图2G图示了在治疗之后恢复的眼顺应性、降低的巩膜抵抗力、增加的睫状体合力以及恢复的动态调节的示例性图形表示。

[0190] 图2H图示了对照(黑色)和治疗(灰色)的猪眼的眼硬度的示例性盒须图。盒的上端

和下端表示第75和第25个百分点,盒内的条形表示中位数,并且须表示数据范围的整个范围。

[0191] 图2I图示了患者眼睛的术前和术后眼内压(IOP)的示例性盒须图。星指示与术前IOP的显著差异。盒的上端和下端表示第75和第25个百分点,盒内的条形表示中位数,须表示数据范围的整个范围,并且白色圆圈表示异常值。

[0192] 图2J图示了示例性图表,其示出了对于a)单眼和b)双眼患者眼睛在距离4 m处、中间(60 cm)和附近(40 cm)的未矫正和距离矫正的视敏度。误差条表示平均值±SD。

[0193] 如本文中所描述的,当眼睛从远焦点转变到近焦点时,人眼的调节可通过眼晶状体的改变或变形而发生。这种晶状体改变可能是由眼内睫状肌(睫状体)的收缩而引起的,这通过悬吊的小带纤维减轻了晶状体上的张力,并允许晶状体的厚度和表面曲率增加。睫状肌可以具有环形形状,并且可以由向眼睛的中央和前部收缩的三个独特取向的睫状纤维组组成。这三个睫状纤维组被称为纵向、径向和圆形。由于不同的肌纤维的收缩而引起的睫状肌的变形转化为或以其他方式通过小带纤维对眼晶状体的表面导致张力方面的变化,小带纤维与晶状体和睫状肌的复杂的附着的模式决定了调节期间晶状体中的合成变化。睫状肌收缩还在称为眼睛的白外层的睫状肌和眼巩膜之间的连接位置处施加生物力学应变。此外,在睫状肌和脉络膜之间的连接位置(称为巩膜和眼视网膜之间的内部结缔组织层)处可能发生调节期间,可引起生物力学压缩、应变或应力。睫状肌收缩也可以在小梁网、筛板、视网膜、视神经和眼睛中的几乎每个结构上引起生物力学力。

[0194] 在一些实施例中,使用模拟来应用关于本文中的各个实施例描述的技术和模型可以导致落在年轻成人的已知调节的范围内的输出和结果。

[0195] 3D数学模型可以结合数学和非线性Neohookean性质,以重建生物力学、生理学、光学和临床重要性的结构的行为。此外,3D(有限元模型)FEM模型可以结合来自与人眼有关的成像、文献和软件的数据。

[0196] 除了用于测量、评估和预测中心光焦度(COP)的手段外,还可以包括模拟期间和模拟之后的调节结构的可视化。这些可被用于模拟和查看特定年龄的全眼结构、光学、功能和生物力学。此外,它们可以独立地模拟睫状肌的性质、眼晶状体的晶状体外和晶状体移动以及在眼晶状体上的功能。解剖结构和纤维的单独模拟可以揭示生物力学关系,否则它们将是未知的和不明确的。可以使用3D FEM网格创建患者的眼睛的数值模拟,以实现这些操作。

[0197] 为了详细说明,静止眼结构的代表性3D几何形状可以基于对年轻成人眼睛的解剖结构的文献测量和医学图像的广泛回顾并通过建模来计算定义。在建模阶段期间,在软件中实现的专门方法,诸如AMPS软件(AMPS技术,宾夕法尼亚州匹兹堡),可以被用于执行几何网格划分、材料性质和边界条件定义以及有限元分析。睫状肌和小带可以被表示为横向各向同性材料,其中取向指定为表示复杂的纤维方向。另外,可以执行计算流体动力学模拟以便产生纤维轨迹,然后可以将其映射到几何模型。

[0198] 最初,在通过将小带纤维预拉伸到未调节的位置和形状之前,晶状体模型可以包括处于松弛构造中的晶状体。当小带被缩短至例如其起始长度的75%和80%之间,以及更特别地缩短至其起始长度的约77%时,可以达到未调节晶状体位置。然后,可以通过执行睫状肌的各种纤维的主动收缩来模拟调节运动。在一些实施例中,这可以使用先前的骨骼肌的模型来实现,所述骨骼肌的模型被修改以表示对于睫状肌而言特有的或以其他方式特定

或独特的动力学。可以通过将模型结果与现有的用于调节的医学文献测量进行比较来证实或以其他方式验证表示晶状体和睫状体前移以及中线和顶点处变形的眼晶状体厚度的模型结果。为了研究各种睫状纤维组对睫状肌的整体作用的贡献,可以通过单独激活每个纤维组同时其他纤维组保持被动或以其他方式不变,来对每个纤维组执行模拟。

[0199] 相对于应用预拉伸小带模型和收缩睫状肌模型的模拟描述了下面描述的实施例的各种有益方面。

[0200] 关于预拉伸小带,建模可以包括:1)创建3D材料薄片,其取向于在晶状体上插入的测量小带附着点与睫状体/脉络膜的起点之间;2)在薄片的平面中的指定的纤维方向(例如,从起点定向到插入的纤维);以及3)横向各向同性的本构材料,其在优选方向上具有张力产生。此外,特别是关于3),已经实现了优势,包括:a)时变张力参数输入调节材料中产生的应力;b)时变张力输入可被调谐以在晶状体中产生所需的应变,以匹配未调节配置的测量;c)材料性质和几何形状中的年龄变化,以产生与年龄相关的影响;和d)其他。

[0201] 关于收缩睫状肌模型,建模可以包括:1)改进的本构模型,用于表示睫状体机械反应的平滑和骨骼方面;2)多个(例如3组)指定的纤维方向,用于表示肌肉细胞的生理取向和力产生的作用线;和3)横向各向同性本构材料,其在优选方向上具有主动力产生。此外,特别是关于3),已经实现了优势,包括:a)激活参数输入调节材料中产生的激活应力;b)激活输入可以被调谐以产生适当的调节响应来匹配文献测量;c)单独肌纤维组的激活可以单独变化,以评估对晶状体应变/应力的贡献;d)单个肌纤维组的激活可以单独变化,以评估对眼巩膜应变/应力的贡献;e)单独肌纤维组的激活可以单独变化,以评估脉络膜应变/应力的贡献;和f)其他。

[0202] 在各种实施例中,模拟结果可以由对小带和睫状体材料的拉伸和激活输入的修改来控制,而不是对网格的(一个或多个)外部节点执行施加的位移。

[0203] 此后,公开了用于以具有集成人工智能(AI)的3D计算机模型的形式提供预测结果的系统、方法和设备,该系统、方法和设备可被用于为患者的视力缺陷、眼病或与年龄相关的功能障碍的治疗性眼科矫正、操纵或康复找到预测性最佳指令。预测性最佳指令可以从物理结构输入、神经网络模拟和前瞻性治疗结果影响中导出。可以结合优化的历史治疗结果信息来分析新信息,以便提供各种益处。本文中的概念可以被用于执行大量的模拟,并且包括基于知识的平台,使得系统可以能够随着数据库被扩展而改进其指令响应。

[0204] 在一些实施例中,预期的存储指令可以优选地是用于驱动光消融光热激光器的优化的、定制的光消融算法。可以经由直接集成、独立导入或远程地(例如,经由蓝牙或其他无线使能应用或连接)将指令与AI处理器一起提供。这些指令可以在事前或术中执行。

[0205] 在一些实施例中,预期的存储指令可以优选地是用于模拟可植入眼内晶状体的操纵的优化的定制眼晶状体模拟算法,以便改善医疗过程和理解。

[0206] 指令也可以被设置为‘独立’系统,从而可以为指令提供独立的研究设计输入和输出,以测试眼睛对外科手术操纵、植入设备或眼睛的其他治疗操纵的各种条件和反应,以便优化设计和结果响应。

[0207] 此外,这些指令还可包括以下各项中的一项或多项:用于图像处理解释的算法、眼科成像数据平台的扩展以及对成像设备的伴随诊断。

[0208] 如本文中所述,用于改善眼科治疗、外科手术或药理学干预的方法可包括获得人

眼的拓扑、形貌(topographical)、结构、生理、形态、生物力学、材料性质和光学数据以及应用物理学，并通过使用人工智能网络的数学模拟进行分析。

[0209] 在一些实施例中，使用模拟的应用可以包括经由用于眼科手术过程的自动设计的设备、系统和方法执行的技术，该眼科手术过程包括获得患者的整个眼睛的物理测量和应用物理学。可以使用本领域中已知的技术来获得这些测量。所测量的信息可以被内插和外推以拟合人眼的有限元模型(FEM)的节点以用于分析，然后可以对其进行分析以预测眼睛的初始应力的状态并获得角膜、晶状体和其他结构的术前状况。构成“初始”外科手术计划的切口数据可以被并入有限元分析模型中。然后可以执行新的分析来模拟得到的变形、生物力学效应、应力、应变、眼睛的曲率以及眼睛的动态移动，更具体地说，睫状肌、晶状体和调节结构。这些可以与其原始值以及与视觉目标进行比较。如果必要的话，可修改外科手术计划，并可以将得到的新的消融数据输入到FEM中，并重复分析。可以根据需要或必要重复进行该过程，直到满足视觉目标。

[0210] 在一些实施例中，人工智能(AI)软件可以使用学习机器(例如，人工神经网络)来进行机器学习，由此系统可以从数据中学习，并且因此具有基于持续数据库扩展的学习组件。当数据库被表达和更新时，它可以可操作以提高可靠性，这在3D预测建模系统、方法和设备的现有技术中迄今是未知的。

[0211] 模拟可以包括患者的眼睛的年龄进展模拟，具有模拟眼科手术结果、确定治疗的回归率以及执行用于未来手术或治疗增强的预测算法的预测能力，这在3D预测建模系统、方法和设备的现有技术中迄今是未知的。

[0212] 在一些实施例中，本公开的系统可以包括虚拟眼睛模拟分析器，该虚拟眼睛模拟分析器可以包括将与眼睛的所有结构相关的信息集成到计算机程序中，用于模拟眼睛的生物力学和光学功能的目的，以及用于临床应用目的与年龄相关的模拟。

[0213] 虚拟眼睛模拟分析仪系统、设备和方法可以包括输出显示器，输出显示器可以被用户视为独立或集成的显示系统以及其他设备。

[0214] 用作对模拟器的输入的信息可以包括生物测量的成像信息(UBM、OCT以及其他)。可以使用UBM、OCT以及其他来执行动态成像。解剖信息可以包括几何形状、组织学以及其他。生理功能信息可包括动态调节、房水流、眼内压、搏动性眼血流、视网膜性能或损害以及其他。也可以使用眼睛的组织的材料性质、与相对生物力学有关的物理学和生物力学信息。

[0215] 该模拟器可结合数学和非线性Neohookean性质，以便重建生物力学、生理学、光学和可能有价值或另外的具有临床重要性的其他的结构的行为。模拟器可以使用本领域中已知的方法，以基于对他们自己的一只或多只眼睛的分析，将结合到3D FEM中的数据与患者的数据一起输入。此外，模拟器可以使用本领域中已知的方法来输入数据，并使用3DFEM网格划分来创建患者的眼睛的数值模拟——实质上创建定制的动态实时“虚拟眼睛”，这在3D预测建模系统、方法和设备的现有技术中迄今是未知的。

[0216] 在一些实施例中，AI可以能够经由预测模拟来学习，并且可以可操作以通过诸如例如“ABACUS”程序中的人工神经网络之类的学习机来改善对眼睛的手术或治疗操纵的模拟预测。这样的程序还可以能够直接向通信耦合的处理器或处理系统提供指令，以创建和应用算法、数学定序、公式生成、数据剖析、手术选择以及其他。它还可以能够直接将指令提供给工作站、图像处理系统、机器人控制器或用于实现的其他设备。此外，它可以能够通过

蓝牙或与机器人控制器、图像系统或其他工作站的其他远程连接间接提供指令。

[0217] 本文中的模型可以具有用于临床、研究和外科手术使用的各种应用，包括：1) 眼睛的调节功能的先前评估和模拟的使用(示例包括老花眼适应症-IOL设计和使用、晶状体外治疗及其使用)；2) 眼睛的房水流的先前评估和模拟的使用，诸如用于青光眼适应症；3) IOL的功效、治疗性治疗和各种生物力学含意的虚拟模拟和实时模拟；4) 使用AI和CI的虚拟模拟，以再现对个体的眼睛的个体的生物力学和生理功能的定制老化效应，这具有临床重要性；5) 手术规划；6) 诸如用于IOL的以及其他的设计模型(诸如FEM)导入和模拟；7) 虚拟临床试验和分析；8) 实时术中手术分析、规划和执行；9) 如其与光学和生物机械功能障碍、白内障形成以及诸如此类有关的眼睛的晶状体的性能；和10) 其他。

[0218] 模拟器的附加组件可能包括：1) 眼睛扫描；2) 光学输入，诸如a) 角膜光学器件、波前、弹性成像、迟滞、视敏度形貌、结缔组织宏观和微观结构，以及b) 晶状体光学器件，诸如波前、视敏度、形貌、晶状体不透明性、光散射、在调节和失调期间的中心光焦度(COP)、弹性成像、粘弹性性质以及其他；3) 巩膜生物力学、粘弹性、材料性质、应力、应变映射、结缔组织宏观/微观结构；4) 小梁网材料、粘弹性、结缔组织宏观和微观结构；5) 篦板材料性质、应力、应变粘弹性、结缔组织宏观和微观结构；6) 生理输入，包括：a) 房水流出和流入，b) 眼内压(IOP)，c) 眼搏血流，d) 视网膜活动以及其他；7) 表面光谱学；8) 角膜、巩膜、晶状体以及其他胶原原纤维表征；和9) 其他。

[0219] 调节实施例中的模拟器的益处可能包括：1) 实时测量、分析和模拟眼睛的调节；2) 实时展示调节生物力学；3) 评估调节生物力学；4) 调节结构的可视化；5) 测量、评估和预测中心光焦度；6) 模拟全眼结构、功能和生物力学的年龄进展；和7) 其他。

[0220] 主要的结构组件输入可以基于巩膜、角膜、晶状体、小梁网、筛板、视网膜以及其他。对于巩膜，这些可以包括：巩膜硬度、粘弹性、巩膜厚度、巩膜深度、3D表面拓扑、顶表面光谱尺寸、3D光谱以及其他。对于角膜，这些可以包括：角膜波前、粘弹性、形貌、角膜切开术、角膜厚度、3D拓扑、K读数、角膜硬度、3D光谱以及其他。对于晶状体，这些可以包括：晶状体波前、中心光焦度、调节幅度、光散射、不透明性以及其他。对于小梁网，这些可以包括：弹性、流出、流入以及其他。对于筛板，这可以包括：孔率、机械依赖性、灌注、孔弹性、杯底深度以及其他。

[0221] 角膜的各种主要光学轮廓、性质、信息和视敏度信息输出中的一些可以包括：总像差、视觉斯特列尔比、焦深、MRSE、视敏度、晶状体散射以及其他。晶状体的各种主要光学轮廓、性质、信息和视敏度信息输出中的一些可以包括：总像差、VSOF、焦深以及其他。

[0222] 本文中描述的是在球形表面上创建3D微孔模型的示例实施例，以及Pantec方案修订的用于全眼图案的Fibonacci MatLab孔计算的示例实施例。

[0223] 参考图2K-1，现在描述方案执行的示例：方案1.1:225 μm (169总孔@ 3% =42.25孔/象限)。用于方案1.1的Matlab代码的示例可以包括：`>>fibonacci_spiral_connected('r', 0.225, 3, 6.62, 9.78)`。Matlab代码参数分解可包括：参数1，‘r’ = 孔形状：对于矩形，键入‘r’，或对于圆孔形状，键入‘c’。对于‘请(please)’使用‘r’，并且对于‘DPM25’ *使用‘c’；参数2, 225 μm (0.225)=r_shape: 矩形孔形状的长度或圆形孔的半径，以[mm]为单位；参数3, 3% =D: 孔密度，以[%]为单位；参数4, 6.62mm(从孔计算中减去的区域的半径)。因此，在角膜/角膜缘区域(6.62mm)=r_b中没有计算孔：圆的起点的半径，以[mm]为单位；参数5,

9.78mm(到孔计算的区域的末端的半径)。将从孔计算的过程中减去6.62mm半径,从而允许6.62mm至9.78mm半径是唯一计算的区域,其具有孔=r_e:圆的末端的半径,以[mm]为单位。一旦在Matlab中输入了代码((‘r’,0.225,3,6.62,9.78)),它将输出专门为此孔方案生成的图。这是示例性标题如何获得其总孔数的方式。

[0224] 治疗操纵方案:以下是用于治疗操纵的示例性方案,所述方案可以是每个方案2次操纵:a)整个象限区域的第一次操纵;b)“贴片”区域5x5mm菱形的第二次操纵,i)菱形具有其对角线的长度 = $5*\sqrt{2}=7.07\text{mm}$,ii)我们已经更新了放置在球体上的5x5矩阵,因此Fibonacci螺旋可以满足模型。

[0225] 球比较:在一些实施例中,“贴片”是具有光纤探头的5x5的Er:YAG激光器;600 μm 斑点尺寸;在4个斜象限中的九个微切除;10分钟/眼睛治疗时间;睫状复合体上关键区域(例如3或5个区域)中的微孔;在巩膜中柔韧矩阵区域的创建。

[0226] 手术目标可以包括:1)提高巩膜对睫状肌复合体关键解剖结构的顺应性;2)恢复自然调节机制的机械效率;3)提高生物力学移动性以实现调节能力;以及其他。

[0227] 在一些示例性操作中,通过Matlab或二维中的其他程序生成示例性Fibonacci治疗模式。当具有正确大小的贴片(诸如5x5mm)时,它可能进行可能不适合于关键区域(例如,区域1-3或1-5)中的实际治疗。存在从3D模型到2D模型得到实际的估计的方法。如图2K-1中所示,示例性的参数可以包括:

[0228] 基线:600 μm (92个总孔@ 16%=23个孔/象限)。

[0229] 斑点尺寸:600 μm ;深度:80%;密度:16%;去除的体积:1.16 mm^3 ;总孔整体:92;总孔/象限:23。

[0230] 方案1.1:225 μm (169总孔@ 3%=42.25孔/5.5mm贴片:证实)总孔/5.5mm贴片。

[0231] 图2K-1-A至2K-1-C图示了产生针对3个关键区域的菱形图案的示例性方案参数。

[0232] 在一些实施例中,根据变化的密度和变化的斑点尺寸,知道每个方案中3D模型上的5x5贴片中有多少孔可能是重要的。一旦知道,就可以执行贴片操纵。

[0233] 图2K-2至2K-17图示了具有多个密度和多个斑点尺寸的多个微孔的微孔图案的示例性实施例,其中使用了它们的各种示例性方案。这些方案包括:

[0234] 方案1.1:225 μm (96个总孔@ 3%=24个总孔/象限:证实)

[0235] 斑点尺寸:225 μm ;深度:80%;密度:3%;去除的体积:0.91 mm^3 ;总孔整体:96;总孔/象限:24

[0236] 方案1.2:225 μm (161个总孔@ 5%=40.25孔/象限:证实)

[0237] 斑点尺寸:225 μm ;深度:80%;密度:5%;去除的体积:1.52 mm^3 ;总孔整体:161;总孔/象限:40.25

[0238] 方案1.3:225 μm (257个总孔@ 8%=64.25孔/象限:证实)

[0239] 斑点尺寸:225 μm ;深度:80%;密度:8%;去除的体积:2.43 mm^3 ;总孔整体:257;总孔/象限:64.25

[0240] 方案1.4:225 μm (565个总孔@ 10%=141.25孔/象限:证实)

[0241] 斑点尺寸:225 μm ;深度:80%;密度:10%;去除的体积:3.04 mm^3 ;总孔整体:565;总孔/象限:141.25

[0242] 方案2.1:250 μm (100个总孔@ 3%=25孔/象限:证实)

- [0243] 斑点尺寸:250 μm ;深度:80%;密度:3%;去除的体积:0.91 mm^3 ;总孔整体:100;总孔/象限:25
- [0244] 方案2.2:250 μm (166个总孔@ 5%=41.5孔/象限:证实)
- [0245] 斑点尺寸:250 μm ;深度:80%密度:5%;去除的体积:1.52 mm^3 ;总孔整体:166;总孔/象限:41.5
- [0246] 方案2.3:250 μm (265个总孔@ 8%=66.25总孔/象限:证实)
- [0247] 斑点尺寸:250 μm ;深度:80%;密度:8%;去除的体积:2.43 mm^3 ;总孔整体:265;总孔/象限:66.25
- [0248] 方案2.4:250 μm (332个总孔@ 10%=83孔/象限:证实)
- [0249] 斑点尺寸:250 μm ;深度:80%;密度:10%;去除的体积:3.04 mm^3 ;总孔整体:332;总孔/象限:83
- [0250] 方案3.1:325 μm (59个总孔@ 3%=14.75总孔/象限:证实)
- [0251] 斑点尺寸:325 μm ;深度:80%;密度:3%;去除的体积:0.91 mm^3 ;总孔整体:59;总孔/象限:14.75
- [0252] 方案3.2:325 μm (98个总孔@ 5%=24.5总孔/象限:证实)
- [0253] 斑点尺寸:325 μm ;深度:80%;密度:5%;去除的体积:1.52 mm^3 ;总孔整体:98;总孔/象限:24.5
- [0254] 方案3.3:325 μm (157个总孔@ 8%=39.25总孔/象限:证实)
- [0255] 斑点尺寸:325 μm ;深度:80%;密度:8%;去除的体积:2.43 mm^3 ;总孔整体:157;总孔/象限:39.25
- [0256] 方案3.4:325 μm (196个总孔@ 10%=49孔/象限:证实)
- [0257] 斑点尺寸:325 μm ;深度:80%;密度:10%;去除的体积:3.04 mm^3 ;总孔整体:196;总孔/象限:49
- [0258] 方案4.1:425 μm (34个总孔@ 3%=8.5孔/象限:证实)
- [0259] 斑点尺寸:425 μm ;深度:80%;密度:3%;去除的体积:0.91 mm^3 ;总孔整体:34;总孔/象限:8.5
- [0260] 方案4.2:425 μm (57个总孔@ 5%=14.25总孔/象限:证实)
- [0261] 斑点尺寸:425 μm ;深度:80%;密度:5%;去除的体积:1.52 mm^3 ;总孔整体:57;总孔/象限:14.25
- [0262] 方案4.3:425 μm (92个总孔@ 8%=23孔/象限:证实)
- [0263] 斑点尺寸:425 μm ;深度:80%;密度:8%;去除的体积:2.43 mm^3 ;总孔整体:92;总孔/象限:23
- [0264] 方案4.4:425 μm (115个总孔@ 10%=28.75孔/象限:证实)
- [0265] 斑点尺寸:425 μm ;深度:80%;密度:10%;去除的体积:3.04 mm^3 ;总孔整体:115;总孔/象限:28.75
- [0266] 以下是方案的示例性代码参考:
- [0267] fibonacci_spiral_connected('r',0.225,3,6.62,9.78)>>1.1
- [0268] fibonacci_spiral_connected('r',0.225,5,6.62,9.78)>>1.2
- [0269] fibonacci_spiral_connected('r',0.225,8,6.62,9.78)>>1.3

[0270] fibonacci_spiral_connected('r', 0.225, 10, 6.62, 9.78) >> 1.4

[0271] fibonacci_spiral_connected('c', 0.125, 3, 6.62, 9.78) >> 2.1

[0272] fibonacci_spiral_connected('c', 0.125, 5, 6.62, 9.78) >> 2.2

[0273] fibonacci_spiral_connected('c', 0.125, 8, 6.62, 9.78) >> 2.3

[0274] fibonacci_spiral_connected('c', 0.125, 10, 6.62, 9.78) >> 2.4

[0275] fibonacci_spiral_connected('c', 0.1625, 3, 6.62, 9.78) >> 3.1

[0276] fibonacci_spiral_connected('c', 0.1625, 5, 6.62, 9.78) >> 3.2

[0277] fibonacci_spiral_connected('c', 0.1625, 8, 6.62, 9.78) >> 3.3

[0278] fibonacci_spiral_connected('c', 0.1625, 10, 6.62, 9.78) >> 3.4

[0279] fibonacci_spiral_connected('c', 0.2125, 3, 6.62, 9.78) >> 4.1

[0280] fibonacci_spiral_connected('c', 0.2125, 5, 6.62, 9.78) >> 4.2

[0281] fibonacci_spiral_connected('c', 0.2125, 8, 6.62, 9.78) >> 4.3

[0282] fibonacci_spiral_connected('c', 0.2125, 10, 6.62, 9.78) >> 4.4

[0283] 如所指出的那样,输入可包括:孔径(μm) ;孔深(μm) ;孔的#;孔的密度;孔的区域的角度;来自表面的激光束的位置以及其他,如果需要或要求的话。

[0284] 各种输入可以被用于充分和准确的建模。这些可以包括例如以 μm 为单位的孔大小,因为孔大小实际上改变参数,而不仅仅是#斑点和图案的比例。密度也可以被考虑在内,以及表面积公式、如与根据功率计算的孔尺寸相关的孔的数量、其中需要将放置每个斑点或斑点的行的眼球的每个区域中的角度和长弧、对于正在使用眼睛参数输入的每个区域激光斑点将位于的角度,以及其他。

[0285] 在一些实施例中,深度是固定的,并且可以模拟至少两个测试,诸如位于 $50\% = 454 \mu\text{m}$ 处的深度或位于 $80\% = 700 \mu\text{m}$ 处的深度。

[0286] 图2K-18和2K-19图示了根据本公开的实施例的其他示例性微孔图案。

[0287] 图2K-20是根据本公开的一些实施例的具有有41的微孔的数量的图案的微孔的示例性实施例的示例性图形图像。

[0288] 在一些实施例中,每个治疗模式的方案要求可以包括:斑点大小;深度;在所有象限中的整球孔数量;孔数量/象限;孔数量/ 5.5mm 贴片;去除的体积;密度-----(多少个斑点)。执行治疗操纵可以包括:整个象限与贴片(表面积),其中形状变化眼睛的特定角膜直径可能是重要的。

[0289] 人工智能、模拟和现场应用的应用的示例性实施例可以包括:1) 将眼睛的R&D用于各种建模实现;2) 虚拟临床试验;3) 激光集成作为诊断伴侣或机器人控制器;4) 针对“智能外科手术”计划对眼睛执行虚拟外科手术;5) 集成到成像设备以改善图像解释;6) 集成到外科手术显微镜,用于外科手术/治疗(例如IOL外科手术)的“实时”修改;以及7) 其他。

[0290] 模拟的示例性功能可以包括:1) 模拟理想的生物力学,以用于优化总视觉功能和最佳中心光焦度,以进行调节;2) 模拟理想的生物力学,以用于优化角膜的总视觉功能和最佳光焦度;3) 模拟理想的生物力学,以用于优化来自小梁网的减少的房水的流出;4) 模拟理想的生物力学,以用于优化筛板和乳头旁巩膜的视网膜减压;5) 用于优化巩膜复壮的模拟;5) 用于优化眼内晶状体外科手术的外科手术结果的模拟;6) 用于优化角膜外科手术的外科手术或治疗结果的模拟;7) 年龄进展模拟,以评估老化对眼睛功能的长期影响;8) 年龄进展

模拟,以评估眼睛的各种外科手术过程的长期稳定性和结果;9)用于经由虚拟临床试验分析眼睛的应用、治疗、外科手术操纵、植入设备和药物治疗的测试的模拟;以及10)其他。

[0291] 在各种实施例中,用于实现本文中公开的系统和方法的算法和其他软件通常被存储在非暂时性计算机可读存储器中,并且通常包含指令,当由一个或多个处理器或与其耦合的处理系统执行时,所述指令执行步骤以执行本文中描述的主题。本文中描述的成像、机器学习、预测、自动校正和其他主题的实现可以与当前和未来开发的医疗系统和设备一起使用,以执行医疗过程,该医疗过程提供迄今为止本领域值未知的益处。

[0292] 在一些实施例中,所描述的系统、方法和设备在各种医疗过程之前或与其同时执行。在一些实施例中,它们可以在它们自己的系统、方法和设备以及实现它们相应的目标的任何所需组件中实现,如将被本领域技术人员理解的那样。应当理解,受益于本文中所述材料的医疗过程不限于使用下文所述材料的实现,而是其他先前、当前执行和未来开发的过程也可以受益。

[0293] 转向图3A,图示了根据本公开的一些实施例的示例性激光治疗系统。在一些实施例中,治疗激光束行进到分色器208。在分色器208处,激光束行进到由振镜1 210和振镜2 212组成的振镜装置320。光束然后从振镜装置320传递到聚焦光学器件216,并最终传递到患者眼睛140。

[0294] 在该实施例中还提供了控制和监视系统,该系统大致由计算机310、视频监视器312和相机308组成。相机308经由透镜306提供对分色器208处的激光束的监视。相机308将其馈送传输到计算机310。计算机310也可操作地监视和控制振镜装置320。计算机310还被耦合到视频监视器312,以向用户或操作员提供来自相机308的实时馈送。

[0295] 尽管未示出,但是在一些实施例中,眼睛跟踪系统可以在固定点附近具有相机,其瞄准治疗区处以提供大面积视图和用于眼睛跟踪的特征的图像,如描述的那样。这可能不通过图3A或3B中的光学系统。

[0296] 在一些实施例中,第二用户治疗区域相机可以不通过光束聚焦光学器件,并且可以提供具有足够分辨率的大区域图像,以能够为用户提供孔中和整个治疗区域的向下的颜色信息,以显示在监视器上。

[0297] 在本发明的一些实施例中,可以使用双轴闭环检流计光学组件。

[0298] 由于在一些实施例中可以使用多个激光系统进行治疗,因此现在将描述附加的激光系统。

[0299] 激光系统可以包括包含伺服控制器、智能传感器、反馈系统和具有光学相机的安装组件的笼式安装检流计。一些实施例可以包括使用笼式安装检流计光学组件。一些实施例可以包括超高分辨率纳米定位器,以实现亚纳米分辨率。

[0300] 为了扩展,图3A示出了基于CCD(或CMOS)相机的眼睛跟踪器子系统的更多示例性细节。分色器208分束器可被用于拾取可见光,同时允许IR治疗光束透射。分束器208位于转向元件(这里示出为振镜320)的前面中。透镜306将组织平面(眼睛)成像到相机上。通过图像处理来标识图像场中的特征(例如血管、虹膜的边缘等),并且计算它们在相机像素场中的坐标。如果眼睛在像素场逐帧移动,则可以计算参考特征的位置中的变化。根据参考特征位置中的变化和向振镜320发出的命令计算误差函数,以最小化误差函数。在这种配置中,光学视线总是以治疗斑点为中心,该治疗斑点位于相机像素场中的固定坐标处。来自重新

定位振镜320的明显运动将是相对于固定治疗斑点移动眼睛图像。

[0301] 图3B图示了根据本公开的一些实施例的示例性激光治疗系统303。除了眼睛跟踪子系统位于振镜320后之外，激光治疗系统303类似于图3A的激光治疗系统。图3B还示出了不受振镜光束转向影响的示例性区域相机图像。相机可以提供眼睛跟踪图像和用户可视化。

[0302] 在该实施例中，治疗激光束行进到由振镜1 210和振镜2 212组成的振镜装置320。光束随后从振镜装置320传递到分色器208。在分色器208处，激光束行进到聚焦光学器件216，并最终行进到患者眼睛140。

[0303] 在该实施例中还提供了控制和监视系统，该系统大致由计算机310、视频监视器312和相机308组成。相机308经由透镜306提供对分色器208处的激光束的监视。相机308将其馈送传输到计算机310。计算机310也可操作地监视和控制振镜装置320。计算机310还被耦合到视频监视器312，以向用户或操作员提供来自相机308的实时馈送。

[0304] 这里，眼睛图像以像素场为中心示出。当在像素场中检测到眼睛运动时，振镜320被重新定位以将治疗斑点移动到像素场中对应于眼睛的移动的新位置，以及相对于眼睛参考特征的期望固定位置。

[0305] 该系统可以包括生物反馈回路，如图3B-1中所示，其中在一些实施例中，眼睛跟踪可以包括使用光源产生投影到附到眼睛的人工参照物上的红外照明光束。红外照明光束可以被投影在眼睛的视轴附近，并且在眼睛上具有大于参考的光斑大小，并且当参考随眼睛移动时覆盖区域。

[0306] 在一些实施例中，参考可以具有向后反射表面，该表面产生比来自眼睛将产生的反向散射更强的数量级的反向散射。光学收集器可以被配置和定位在离眼睛一定距离处，以收集这种反向散射的红外光，以便在选择的图像位置处形成参考的明亮图像斑点。

[0307] 明亮图像斑点可以出现在暗背景上，其中单个元件定位检测器位于所选择的图像位置处以接收明亮图像斑点，并且被配置成测量参考的明亮图像斑点在定位检测器上的二维位置。电路可以被耦合到定位检测器，以基于在定位检测器上的测量的明亮图像斑点的二维位置，根据明亮图像斑点的质心产生指示参考的位置的定位信号。

[0308] 图3C图示了根据本公开的实施例的示例性相机校正系统。在示例实施例中，顶行图示了已经使用振镜之后的相机聚焦位置，并且底行图示了振镜之前的相机聚焦位置。在示例实施例中可以看到各种界标(landmark)392，包括毛细管、虹膜、瞳孔等。在每个实施例中也可以看到示例性治疗斑点394。

[0309] 如示例实施例中所示，振镜之前的聚焦的顶行每个都将瞳孔示出为每个图像的中心像素。底行中的振镜之后的补偿允许治疗斑点394在每个图像中保持相机的注意力的焦点，并且由此允许系统在相关联的过程中保持就位。

[0310] 在一些实施例中，相机可以被定位成在固定点附近支持与主激光光学系统分离的眼睛跟踪系统。这仍然可以允许相机使像素图像以治疗区域为中心并支持预期的补偿。这可能允许使用相机作为振镜之后的主激光光学系统的部分，以如上所述地工作。

[0311] 图3D图示了根据本公开的一些实施例的基于相机的眼睛跟踪器过程的示例性流程图330。

[0312] 概括地说，该图表示相机(例如CCD或CMOS相机)的使用，以捕获眼睛的图像。图像

可能是彩色的。图像数据被传输到计算机，在计算机中，关键特征被分割/提取（例如血管、虹膜特征、瞳孔的边缘）。图像被存储为参考帧。然后将随后的图像与参考帧进行比较。在比较像素坐标中的参考特征后，计算任何移位。然后，在命令扫描（或治疗激光束指向）系统偏离部位的治疗光束线以恢复相对于参考特征的关系之前，发生像素坐标到扫描系统坐标的转换。如果移位太大或超出扫描系统的范围，则可以停止该过程，并且可以采取步骤以重新获取目标图像场。

[0313] 在一些实施例中，系统可以不利用振镜扫描镜，而利用多轴运动控制系统来针对每个孔定位激光器（例如，参见图20H）。这可以提供坐标测量。

[0314] 在一些实施例中，在处理捕获的图像帧之前，初始化或开始序列可能需要在步骤332中捕获图像帧，以便在步骤334中提取特征。然后，在步骤336中，具有提取特征的该捕获的帧被用于设置参考帧。

[0315] 根据一些实施例，在设置参考帧之后，步骤338可以包括捕获被称为当前帧的附加图像帧。在步骤340中处理该图像或当前帧，以便提取特征。步骤342可以包括将当前帧与在步骤336中设置的参考帧进行比较。计算当前帧和参考帧之间的任何图像移位，以便确定帧之间的差异。与预设阈值的比较允许系统确定图像移位是否超过预设阈值，并通过转到步骤352在这一点处停止过程。

[0316] 如果图像移位没有超过预设阈值并且因此不太大，则系统可以在步骤346中计算补偿水平，以便补偿当前帧和参考帧之间的变化或移位。在步骤348中，该补偿水平被计算成由扫描仪使用的物理坐标。扫描仪然后可以在步骤350中命令使用坐标进行补偿。在该补偿步骤338发生之后并且捕获另一个当前图像帧，并且循环可以继续。

[0317] 图4A图示了根据本公开的一些实施例的示例性激光治疗系统400。在示例实施例中，激光治疗系统400可以包括发射激光束的治疗激光器202，该激光束行进通过中继透镜204到分色器或翻转器（flip-in）208。可见点样激光器206发射激光束，该激光束也行进到分色器或翻转器208。在一些实施例中，来自治疗激光器202和可见点样激光器206的光束可以在第一分色器或翻转器208处同时相遇。在其他实施例中，光束可以错开的时间时到达第一分色器或翻转器208。

[0318] 一个或多个光束离开第一分色器或翻转器208，并行进到第二分色器208。一个或多个光束离开第二分色器208并行进到振镜210。振镜1 210可以包括反射镜，该反射镜旋转通过检流计装置以便移动激光束。一个或多个光束离开振镜210并行进到振镜2 212，振镜2 212可以是与振镜1 210类似的装置。一个或多个光束离开振镜2 212并行进到分色器（可见/IR）214。在一些实施例中，操作员160可以通过使用外科手术显微镜150来监视分色器（可见/IR）214处的一个或多个光束。一个或多个光束从分色器（可见/IR）214行进通过聚焦光学器件216到患者眼睛140。

[0319] 仍然在图4A中，可以提供附加的监视元件以供操作员160使用，以辅助医疗过程。根据本公开的一些实施例，深度控制子系统302辅助控制消融过程的深度，并从第二分色器208接收输入。图4A-1至4A-10图示了可以如何使用微孔/纳米孔来去除表面、皮下和间质组织，并影响消融的目标表面或目标组织的表面、间质、生物力学特性（例如，平面度、表面孔率、组织几何形状、组织粘弹性和其他生物力学和生物流变学特性）。

[0320] 类似地，根据本公开的一些实施例，眼睛跟踪器304可以在医疗过程期间帮助跟踪

患者眼睛140上的界标，并从第二分色器208接收输入。在示例实施例中示出了另一个分色器208，该分色器208将光束分离，其中输出去往眼睛跟踪器304和深度控制子系统302。

[0321] 图4B-1图示了根据本公开的一些实施例的包括消融孔深度的示例性激光治疗系统。图4B-1一般地示出了治疗激光束在行进到振镜210之前行进到分色器208，然后通过聚焦光学器件216行进到振镜212，并行进到患者眼睛140。如上所示，图4A-1至4A-10图示了可以如何使用微孔/纳米孔来去除表面、皮下和间质组织，并影响消融的目标表面或目标组织的表面、间质、生物力学特性(例如平面性、表面孔率、组织几何形状、组织粘弹性和其他生物力学和生物流变学特性)。

[0322] 在一些实施例中，可以是光学相干断层扫描(OCT)系统的系统404可以被用于获得眼睛的皮下图像。这样，当耦合到计算机310(所述计算机310被耦合到视频监视器312)时，系统404向用户或操作员提供看见组织消融的皮下图像的能力。如本文中所述，孔消融可以在巩膜厚度的5%和95%之间，其中平均巩膜厚度为700 μm，典型的孔深度可以比约200μm-300μm深的折射表面消融大几个数量级。这是比其他表面折射消融过程显著地大的深度，其通常在平均深度上在10 μm-45 μm之间并且通常>120 μm。

[0323] 在至少一些实施例中，系统404可以提供组织中的深度水平的实时术中视图。系统404可以提供图像分割，以便标识巩膜内部边界，以帮助更好地控制深度。如上面示出和提到的，图4A-1至4A-10图示了可以如何使用微孔/纳米孔来去除表面、皮下和间质组织，并影响消融目标表面或目标组织的表面、间质、生物力学特性(例如平面性、表面孔率、组织几何形状、组织粘弹性和其他生物力学和生物流变学特性)。

[0324] 在一些实施例中，系统404可以使用OCT测量光束，该测量光束经由位于扫描系统之前的分色分束器208注入到治疗光束视线中。以该方式，OCT系统视线总是以被消融的孔为中心。系统404可以被连接到计算机310，用于处理图像和用于控制激光器。

[0325] 在本公开的一些实施例中，提供了解剖结构回避子系统来标识手术期间的关键生物障碍或位置(例如血管和其他)。这样，可以提供皮下可视化来标识手术中期望被回避的障碍，诸如血管或解剖结构。

[0326] 图4A-5和图4B-2示出了巩膜中消融孔的示例性简化图，其示出了与巩膜的内边界相关的消融的深度的示例。

[0327] 图5图示了根据本公开的一些实施例的深度控制过程410的示例性流程图。

[0328] 通常，深度控制系统(例如OCT系统)与激光器同步执行重复的B扫描。B扫描可以示出结膜和/或巩膜的顶表面、被消融的孔的边界以及巩膜和脉络膜或睫状体之间的底部界面。可以采用自动图像分割算法来标识巩膜的顶表面和底表面(例如，400-1000微米厚)以及消融孔的边界。从巩膜的顶表面到孔的底表面的距离可以被自动计算并与巩膜的局部厚度进行比较。在一些实施例中，这实时发生。当孔深度达到预定数量或巩膜厚度的分数时，消融可以停止，并且扫描系统被索引到下一个目标消融位置。在一些实施例中，图像可以被分割以标识内部巩膜边界。

[0329] 参考图中的步骤，在示例实施例中，步骤的开始或初始化集合可以首先发生。步骤的该开始集合以在步骤412中定位到孔坐标开始。目标区域的AB扫描在步骤414中发生。该扫描产生图像，该图像在步骤416中被处理，以便分割和标识巩膜边界。然后在步骤418中计算结膜表面和巩膜边界之间的距离。

[0330] 在完成步骤的该开始集合后,可以在步骤420中开始消融。在步骤422中发射激光束脉冲,然后在步骤424中进行B扫描。该B扫描产生图像,然后在步骤426中可以分割该图像,并且根据该图像计算孔深度和消融率。在步骤430中,将该孔深度和消融率与目标深度进行比较。如果尚未达到目标深度,则过程循环回到步骤422并重复。在达到目标深度时,步骤432停止消融过程,并且开始过程在步骤434处以定位到下一个孔坐标再次开始。在一些实施例中,深度控制系统可以在单个脉冲期间监视消融深度,并且作为风险减轻手段可以停止消融,如果过程超出范围,则还可以有可以结束消融的运行的其他内部过程;超过眼睛跟踪操作限制,超过最大预设脉冲的#,激光功率监视不在限制内。所有的这些都是风险减轻的措施。

[0331] 图6图示了根据本公开的一些实施例的示例性激光治疗系统组件图600,其示出了相关子系统的关系。

[0332] 通常,激光治疗系统组件600可以包括激光器602、激光传输光纤120、激光控制系统604、监视系统608和光束控制系统606。

[0333] 激光器602通常可以由几个子系统组成。在示例实施例中,这些子系统包括系统控制电子器件104、Er:YAG激光头612、激光冷却系统108、HV电源110和系统电源112。脚踏板114为系统用户提供一些控制。激光器602经由激光传输光纤120将激光束传输到光束控制系统606。

[0334] 光束控制系统606通常可以由光束传输光学器件624、红色点样激光器626、振镜628、光束传输光学器件630和主动聚焦632组成。

[0335] 激光控制系统604经由激光同步维持与激光器602的链接,并经由功率控制位置状态维持与光束控制系统606的链接。激光控制系统604通常可以由用户界面614、电源616、振镜控制器618、振镜控制器620和微控制器622组成。激光控制系统604也可以经由操纵杆610来操纵。

[0336] 监视系统608通常可以由相机634(例如,CCD或合适的相机)和视觉显微镜636组成。

[0337] 在一些实施例中,光纤激光器可以由未掺杂的包层和较高折射的掺杂芯组成。激光束行进通过在纤芯内引导的光纤,并由于相互作用的长度而经历高放大倍数。光纤激光器被认为相对于其他激光系统是有利的,因为除了其他质量之外,它们还具有简单的热管理性质、高光束质量、高电效率、高光学效率、高峰值能量,除了是低成本的之外,需要低维护、具有优越的可靠性、没有反射镜或光束路径对准,并且它们重量轻且通常紧凑。

[0338] 在本公开的一些实施例中,可以使用斑点阵列以便一次消融多个孔。在某些情况下,这些斑点阵列可以使用微透镜来创建,并且也受到激光的性质的影响。较大的波长可能导致较小数量的具有增加的斑点直径的斑点。

[0339] 转向图7,示出了根据本公开的一些实施例的示例性激光治疗系统700。激光治疗系统700通常可以由控制系统702、光学器件和光束控制器组成。

[0340] 控制系统702可以包括监视器704和监视器706以及键盘708和鼠标710,以向用户提供与运行计算机程序的主机计算机724交互和控制的能力。在许多实施例中,在主机计算机724上运行的计算机程序包括用于控制可见点样激光器712、激光头714、激光冷却系统716、系统电源718、激光电源720和光束传输光学器件722的控制程序。

[0341] 在该实施例中还提供了深度控制子系统726、振镜728、相机730(例如,CCD相机或合适的相机)、视觉显微镜732、聚焦子系统734和光束传输光学器件736。

[0342] 图7-1图示了根据本公开的一些实施例的另一示例性激光治疗系统。

[0343] 转向本公开的一些其他方面,在许多实施例中,眼性质的术前测量和针对个体患者的需求的治疗的定制是有益的。眼性质的术前测量可包括测量眼内压(IOP)、巩膜厚度、巩膜应力/应变、前脉管系统、调节反应和屈光不正。巩膜厚度的测量可以包括光学相干断层扫描(OCT)的使用。巩膜应力/应变的测量可以包括使用布里渊散射、OCT弹性成像、光声学(光加超声)。前脉管系统的测量可以包括使用OCT或多普勒OCT。屈光不正的测量可以包括使用诸如来自Tracey技术公司的iTrace商标产品之类的产品。本领域普通技术人员将认识到,也可以使用其他测量、方法和系统。

[0344] 术中生物反馈回路在治疗过程期间可能是重要的,以便保持通知医生关于过程的进展。这样的反馈回路可以包括使用形貌测量和监视“远离”区,诸如睫状前动脉。

[0345] 生物反馈回路可以包括闭环传感器,以校正压电扫描机构中的非线性。在一些实施例中,传感器可以例如在几毫秒内提供实时位置反馈,并且利用电容性传感器用于实时位置反馈。实时位置反馈可以被传送到控制器,并且在基于组织特性标识出特定生物特征时,可以在术中停止激光操作。

[0346] 传感器/反馈装置还可以执行生物或化学“智能感测”,以允许目标组织的消融并保护或回避周围组织。在一些情况下,这种智能感测可以通过使用结合在罩中的生物芯片来实现,该罩由光照射激活,并且感测消融轮廓的位置、深度、尺寸、形状或其他参数。在一些实施例中还考虑了振镜光学组件,并且可以将其用于量测激光转向和特殊功能的多个参数。

[0347] 本领域普通技术人员将认识到,也可以使用其他反馈方法和系统。

[0348] 在一些实施例中,本公开的系统、方法和设备可以包括图像显示传输和GUI界面特征,其可以包括拍摄的每个图像帧,以及在动态实时和表面视图中在激光的发射之前和之后在3维-7维微孔内每次发射之后将信息发送到视频显示器。GUI可以具有集成的7向多视图系统以用于图像捕获,包括:表面、内部孔、外部孔、微孔的底部、整球眼视图、目标阵列区域。

[0349] 在一些实施例中,7立方体可以是微处理器的优选投影,但是其他示例以维度球体形状存在,其集成到GUI和微处理器中。正交投影可以包括如图8中所示的示例。

[0350] 在一些实施例中,支持向量机(SVM)模式识别可以被集成到指向微处理器路径的AI(人工智能)网络中。对于非线性分类问题,SVM可以通过非线性映射 $K(X)$ 将输入空间转变成高维空间。因此,非线性问题可能转变成线性问题,并且然后将在新的高维空间中计算最优分离超平面,例如使用Matlab或Mathematica集成编程。由于优化函数和分类函数仅涉及样本($x_i - x_e$)之间的内积,因此变换的高维空间也只是内积($k(x_i) - k(x_e)$)。如果核函数 $k(x_i - k(x_e))$ 满足Mercer条件,则它对应于内积 $K(x_i, x_e = (k(x_i) - k(x_e)))$ 的变换空间。常见的核函数包括线性核多项式核和径向偏置核函数。使用适当的核函数可以是高维空间的非线性映射的替代方案,这将在非线性变换之后实现线性分类。相应的分类判别函数可以如下获得:

$$\begin{aligned}
 g(x) &= \operatorname{sgn}\left(\sum_{i=1}^n \alpha_i^* y_i(x_i \cdot x) + b^*\right) \\
 [0351] \quad &= \operatorname{sgn}\left(\sum_{x_i \in \text{SV}} \alpha_i^* y_i(x_i \cdot x) + b^*\right),
 \end{aligned}$$

[0352] 在某些情况下,用于机器学习的映射和优化公式可以包括:

$$[0353] \quad g(x) = \operatorname{sgn} \sum_{i=1}^n \alpha^* y_i(x_i * x) + b^*$$

$$[0354] \quad g(x) = \operatorname{sgn} \sum_{i=1}^n \alpha^* y_i(x_i * x) + b^*$$

$$[0355] \quad g(x) = \operatorname{sgn}(\sum \alpha_i^* y_i K(x_i \times x) + b^*)$$

[0356] GUI界面和代码的工具可以包括多维缩放、线性判别分析和线性降维处理,以及局部线性嵌入和等距映射(ISOMAP),并且还可以包括非线性降维方法。

[0357] 在一些实施例中,可以使用满足关于任何空间的同伦(homotopy)提升性质的连续映射 $p:E \rightarrow B$ 。纤维束(在仿紧基上)构成重要的示例。在同伦理论中,任何映射都可以‘像纤维化一样好’——即,任何映射都可以作为同伦等价被分解为“映射路径空间”,然后纤维化为同伦纤维。

[0358] 根据定义,纤维是 E 的子空间,它是 B 的点 b 的逆像。如果基础空间 B 是路径连接的,则定义的结果是 B 中的两个不同点 b_1 和 b_2 的纤维是同伦等价的。因此,人们通常说“纤维” F 。

[0359] 一些实施例可以利用Serre纤维化或弱纤维化。它们能够产生阵列中的每个圆柱微孔和跨3D表面的整个阵列的映射,以及横截面中的孔阵列的间质映射。图9中示出了示例性3D映射900。

[0360] 图10图示了根据本公开的一些实施例的可以如下执行的示例性设计模式。步骤1001:治疗设计/规划可以以组织层级开始,该组织层级使用整个球体上的7球数学投影来建立,以建立基于7D形状和双曲线平面镶嵌的全等治疗平台(congruent treatment platform)。步骤1002:源自组织层级和Fibonacci图案的离轴数学算法被显示为数学图像。步骤1003:然后实现算法代码,以开发反映组织生物流变学的定制微孔模式,包括硬度、粘弹性模量、拓扑、形貌、生物测量等的所有输入。步骤1004(未示出):可以执行解剖结构回避软件来擦除或消除未瞄准的场、阵列、区域。步骤1005(未示出):外科医生/用户还可以经由触摸屏界面操纵目标区域或非目标区域。

[0361] 在一些实施例中,本公开的所描述的系统、方法和设备可以包括激光用户界面系

统提供治疗算法的以下功能。实时数学图像既被合并又被显示在3D数学文件中,3D数学文件也可以以GIF动画格式运行,以显示关于阵列有效性的先验信息。工作站/算法与VESA系统一起工作,以便为用户/外科医生产生数学图像,用于眼睛上的3D阵列的理想配置。图像的拓扑表示被立体投影到显示器。该阵列是预先指定的公式集,并且此外可以用多种密度、斑点大小、微孔和纳米孔几何形状和配置在Fibonacci定序中进行模拟。Fibonacci定序的益处是产生最平衡的阵列公式集,其在宏观和微观尺度两者上对应于身体自身的自然组织层次。

[0362] 该阵列还可以遵循双曲线几何模型或均匀(规则、准规则或半规则)双曲线平铺,这是双曲平面的边缘到边缘填充,该双曲平面具有规则多边形作为面,并且是顶点可传递的(在其顶点上传递、等角的,即存在将任何顶点映射到任何其他顶点上的等距图)。在图10和11中示出了示例。因此,所有顶点都是全等的,并且平铺具有高度的旋转和平移对称性。

[0363] 均匀平铺可以通过它们的顶点配置、表示每个顶点周围多边形的边的数量的一系列的数字来标识。下面的一个示例表示七边形平铺,其在每个顶点周围具有3个七边形。它也是规则的,因为所有的多边形都是相同的大小,所以其也可以被给定Schläfli符号。

[0364] 均匀平铺可以是规则的(如果也是面和边缘传递的)、准规则的(如果是边缘传递但不是面传递的)或半规则的(如果既不是边缘传递也不是面传递的)。对于直角三角形($p, q, 2$),有两个规则的平铺,其由Schläfli符号 $\{p, q\}$ 和 $\{q, p\}$ 表示。

[0365] 在图11中图示了示例性模型。

[0366] 在一些实施例中,本公开的所描述的系统、方法和设备可以包括产生微孔的阵列的机构,微孔阵列图案具有受控的非均匀分布、或均匀分布或随机分布,并且可以是径向图案、螺旋图案、叶状图案、不对称图案或其组合中的至少一种。根据本公开,叶状螺旋图案可以具有顺时针和逆时针的斜列线(parastichy)。图12图示了在具有螺旋叶状轴的眼睛上创建阵列算法图案的不对称受控分布的示例性示意表示1200,其中微孔的每个阵列相继出现。 R_0 是对应于分生组织的中心的区域的半径,微孔围绕分生组织产生。大的垂直箭头1210表示阵列中的垂直微孔扩张,而横向描绘的箭头1220、1230表示新微孔的系统的空间扩张。 i 和 j 是连续的Fibonacci数的对,即这样的一对连续的Fibonacci数被表示为 (i, j) 。符号 n 、 $n-i, n-j, n-i-j$ 代表表示在阵列的扩张期间微孔沿着生成螺旋的出现的顺序的数字。然而,它们可以更好地由 $n, n+i, n+j, n+i+j$ 来表示。在同一个二级螺旋的族中有在它们之间显示恒定的差异的连续的数字。因此,对于逆时针族: $(n+i)-n=i$,这是Fibonacci数。 $(n+i+j)-(n+j)=i$,这是相同的Fibonacci数。对于顺时针族: $(n+j)-n=j$,这是第二个Fibonacci数。 $(n+i+j)-(n+i)=j$,这是相同的Fibonacci数。因此,这里我们有 (i, j) 叶状的情况。

[0367] 在一些实施例中,微孔阵列图案可以是阿基米德螺旋、欧拉螺旋、费马螺旋、双曲线螺旋、连锁螺线、对数螺旋、Fibonacci螺旋、黄金螺旋或其组合中的一种。

[0368] 在一些实施例中,本公开的所描述的系统、方法和设备可以包括在球面上创建3D微孔模型。图13图示了在微孔的示例性实施例的CAD程序上创建的示例性图形图像1300,其中图案具有创建微孔阵列并在径向和横向方向上扩展微孔阵列的机构,该机构利用叶状螺旋来面到面和边缘到边缘地扩展阵列,同时通过与Vogel模型和Fibonacci序列一致的发散角来主线化(mainline)非均匀分布,其中根据本发明以多个密度、大小和几何形状创建X个微孔。尽管该示例实施例是眼睛的前巩膜或后巩膜,但它也可以是角膜。

[0369] 在一些实施例中,本公开的所描述的系统、方法和设备可以包括利用Fibonacci和数学参数来优化具有微孔/纳米孔的图案的激光辅助微孔治疗阵列中的外科手术执行、结果和安全性,其中该图案是非均匀分布图案,其在宏观尺度和微观尺度上与现有组织层级对准地在横截面组织中传输,使得有治疗的全等的复壮效果。具有多个微孔/纳米孔/消融/切口/目标的治疗阵列或晶格可以以不均匀的分布图案排列,其中图案是螺旋的或叶状的。该图案可以由Vogel方程来描述。此外,包括的是多种其他几何形状/密度/深度和形状,其具有流动路径的螺旋或叶状图案,诸如以开放通道或孔的形式。微孔/纳米孔可以特别适于与任何给定的隐形眼镜、罩或具有不均匀分布图案的其他模板材料或设计对应。替代地,微穿孔可以与传统的穿孔涂覆或未涂覆的聚合物(诸如亲水或疏水类型)结合使用。具有微孔的不均匀分布图案的阵列图案和透镜或罩可以一起被用作治疗系统。

[0370] 如上所示,图4A-1至4A-10以及还有图26-3A图示了可以如何使用微孔/纳米孔来去除表面、皮下和间质组织,并影响消融目标表面或目标组织的表面、间质、生物力学特性(例如,平面度、表面孔率、组织几何形状、组织粘弹性和其他生物力学和生物流变学特性)。此外,本公开可以包括各种类型的自动处理系统,以处理各种成分和配置的微孔的提供。

[0371] 除了其他之外,受影响的组织特性还包括孔率、纹理、粘弹性、表面粗糙度和均匀性。测量表面特性(诸如粗糙度和光泽度)以确定质量。这样的微孔也可以影响组织变形、柔韧性和柔性,并具有“橘皮”纹理。因此,用微孔/纳米孔治疗的组织的性质通常将通过在静止和处于应力/应变下时恢复或复壮组织的生物力学柔韧性来影响和/或提高组织质量。

[0372] 在一些实施例中,微孔可以包括以图案布置的多个微孔路径。微孔路径的图案可以包括规则多边形、不规则多边形、椭球形、弧形、螺旋形、叶状图案或它们的组合。微孔路径的图案可以包括辐射弧形路径、辐射螺旋路径或它们的组合。微孔路径的图案可以包括内部辐射螺旋路径和外部辐射螺旋路径的组合。气流路径的图案可以包括顺时针辐射螺旋路径和逆时针辐射螺旋路径的组合。微孔路径可以彼此分离或不连续。替代地,微孔路径中的一个或多个可以被流体地连接。辐射弧形路径(“弧”)、辐射螺旋路径或其组合的数量可以变化。

[0373] 在一些实施例中,微孔可以包括受控非线性分布图案、受控线性分布图案或随机图案的图案。在一些实施例中,眼睛隐形眼镜/眼罩可以包括微孔路径的图案,其中微孔路径的图案根据受控非均匀分布图案的x和y坐标生成。用于生成眼镜/眼罩微孔路径的受控非均匀分布图案可以和与眼镜/眼罩一起使用的激光微孔算法的阵列图案相同或不同。在实施例中,受控的非均匀分布图案和与眼镜/眼罩一起使用的激光微孔算法的阵列图案相同。在一些实施例中,受控的非均匀分布图案与所使用的激光微孔算法的阵列图案不同。

[0374] 在一些实施例中,根据本文中描述的激光微孔算法实施例,激光微孔系统可以具有叶状图案。当激光微孔系统包括多个微孔、多个开口、多个腔、多个渠道、多个通道或其组合时,眼镜/眼罩与具有叶状图案的激光微孔系统协作,所述多个微孔、多个开口、多个腔、多个通道或其组合以一种图案来配置,该图案被设计成通过眼镜/眼罩和具有叶状图案的组织促进自然生物功能的改善,所述自然生物功能诸如流体流动、血流、肌肉移动以及静态和动态生物功能。微孔、开口、腔、渠道、通道或其组合可以限定沿着支撑垫、位于支撑垫内或穿过支撑垫或其组合的生物流动路径。在实施例中,微孔、开口、腔、渠道、通道或其组合的图案可以是以规则多边形、不规则多边形、椭球形、弧形、螺旋形、叶状图案或其组合的形

式。在另一个实施例中，气流路径可以是以规则多边形、不规则多边形、椭球形、弧形、螺旋形、叶状图案或其组合的形式。

[0375] 在一些实施例中，可以根据上述微孔系统实施例的任何叶状阵列图案的x和y坐标生成合适的螺旋或叶状图案。在实施例中，螺旋或叶状图案的x和y坐标被转置和旋转，以确定螺旋或叶状支撑气流图案的x'和y'坐标，其中 θ 在弧度上等于 π/n ，n是任何整数。可以绘制(x'和y')，诸如通过使用计算机辅助绘图(CAD)软件，以生成合适的图案，诸如螺旋或叶状图案。

[0376] 然后，图案可被用于限定辐射精确和螺旋通道，以及可与弧形和螺旋通道相交的环形通道，或其组合。环形、弧形、螺旋形或组合通道可以产生形状变形，诸如以凹槽、腔、孔口、通道或要形成的其他途径的形式。图10、13和16中还示出了基于转置叶状图案的通道图案的示例性实施例。图14A-14D、15A-15F和41中示出了基于转置叶状图案的附加示例性实施例。

[0377] 如下所示，微孔图案可以具有多个顺时针螺旋和多个逆时针螺旋，其中顺时针螺旋的数量和逆时针螺旋的数量是Fibonacci数或Fibonacci数的倍数。

[0378] 图14A图示了根据本公开的一些实施例的微孔图案的示例性实施例，该微孔图案可以直接在目标组织上实现，或者替代地在隐形眼镜、罩或具有微孔图案的其他这样的模板上实现，微孔图案在Fibonacci序列的分布中具有受控的非均匀的微孔的分布。

[0379] 图14B是根据本公开的一些实施例的具有顺时针和逆时针斜列线的叶状螺旋图案的示例性图示。

[0380] 图14C是根据本公开的一些实施例的具有顺时针和逆时针斜列线的叶状螺旋图案的另一示例性图示。

[0381] 图14D和14E是根据本公开的一些实施例的Vogel模型的示例性图示。Vogel模型包括小花的图案。简而言之，每朵小花都以大约 137.5° 朝向下一朵小花定向。左螺旋的数量和右螺旋的数量是Fibonacci数。向日葵图案已由Vogel的模型描述，该模型是“Fibonacci螺旋”或其中连续点之间的发散角是接近黄金角(等于 137.508°)的固定Fibonacci角的螺旋的类型。在示例性向日葵图案中，一个方向上有34个，并且另一方向上有55个。

[0382] 图15A-15F是根据本公开的一些实施例的符合具有不同的发散角的Vogel模型的叶状螺旋图案的示例性图示。

[0383] 图16A-16N是根据本公开的一些实施例的源自二十面体图案形状的微孔的示例性实施例的示例性图示

[0384] 图17A-17B以及还有如上所示的图2K-18和2K-19是根据本公开的一些实施例的源自表示分形球体和二十面体/四面体镶嵌的二十面体图案形状的微孔图案的示例性图示。

[0385] 在一些实施例中，例如如上面图14A至17B中所示的示例性微孔图案可以被预先钻入隐形眼镜或罩中。图18图示了与微孔图案协作的示例性隐形眼镜/眼罩。

[0386] 在一些实施例中，微孔图案由Vogel模型或Vogel模型的变型描述。Vogel模型是 $\phi = n*a, r=c\sqrt{n}$ ，其中：n是从微孔图案的中心向外计数的微孔的有序数； ϕ 是参考方向与源自微孔图案(例如小头(capitulum))的中心的极坐标系中的第n个微孔(例如小花)的位置向量之间的角度，使得在任何两个连续的微孔的位置向量之间的发散角 α 是恒定角度 α ；r是从微孔图案的中心到第n个微孔的中心的距离；以及c是恒定的比例因子。

[0387] 在一些实施例中,微孔图案的全部、基本上全部或一部分的微孔将由Vogel模型来描述(即,符合Vogel模型)。在一些实施例中,微孔图案的所有微孔可以由Vogel模型描述。在一些其他实施例中,至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或至少99%的微孔可以由Vogel模型描述。

[0388] 表面积:总目标组织表面积影响去除的总组织材料的量。通常,随着总组织表面积的量增加,去除的表面材料的量也增加。在一些实施例中,目标组织的总微孔表面积可以等于微孔系统的总潜在表面(即,如果没有微孔,则为微孔目标面积)减去总微孔面积(即,所有微孔的面积的总和)。因此,取决于期望的微孔面积的量,总微孔表面积的量可以从总潜在表面积的1%至约99.5%变化。根据本公开的一些实施例,对于示例性表面积,参见图30。

[0389] 深度:参考回到图4A-5至4A-10,它们图示了总目标组织深度可以影响所去除的总组织材料的量。通常,随着总组织深度的量增加,去除的间质或皮下组织的量也增加。在一些实施例中,去除的组织微孔的深度等于微孔系统的总潜在皮下和间质组织(即,如果没有微孔,则为总间质和皮下组织)减去总微孔立方体积(即,所有微孔的面积的总和)。因此,取决于期望的微孔立方体积的量,总微孔立方体积的量可以从微孔组织的总潜在皮下和间质立方体积的1%至约95%变化。

[0390] 微孔的密度:微孔阵列的密度可能影响微孔面积的总量以及去除的表面、皮下和间质体积的总量。它还可能影响微孔的总数和微孔分布。在上面的图2K-1-A至2K-1-C以及到2K-17中图示了多个示例性的密度配置、微孔大小和微孔的分布。应该注意的是,微孔可以随机、均匀或单个地提供。

[0391] 微孔的数量:微孔的数量可能影响微孔面积的总量以及去除的总表面、皮下和间质体积的量。附加地,微孔的数量可能影响微孔的表面上微孔覆盖的密度和分布,这又可能直接影响微孔的总体积提取。在一些实施例中,微孔的数量可以是至少约3、至少约5、至少约8、至少约12或至少约15。在一些其他实施例中,微孔的数量可以是至少约45、至少约96、至少约151或至少约257。对于其他参数,也参见图31-34、37、38和39。

[0392] 在一些实施例中,根据斑点的大小,孔的数量可以在36至10000之间变化,斑点的大小可以从1nm-600μm变化。微孔的数量可以在包括任何一对的先前的上限和下限的范围内。

[0393] 各种参数和因素可以影响本公开的微孔并且在图31-35中图示,并且也在下面讨论。

[0394] 发散角:在将激光脉冲传输到目标组织时,增大或减小发散角 α 可能影响微孔在图案内如何放置以及顺时针和逆时针螺旋的形状。发散角等于 360° 除以恒定值或可变值,因此发散角可以是恒定值,或它可以变化。在一些实施例中,图案在极坐标中可具有从约 100° 至约 170° 变化的发散角。发散角中的小变化可以显著改变阵列图案,并且可能示出仅在发散角的值上不同的叶状图案。示例性的发散角可以是 137.3° 。发散角也可以是 137.5° 或 137.6° 。在一些实施例中,发散角为至少约 30° 、至少约 45° 、至少约 60° ;至少约 90° 或至少约 120° 。在其他实施例中,发散角小于 180° ,诸如不大于约 150° 。发散角可以在包括任何一对先前的上限和下限的范围内。在一些其他实施例中,发散角从大约 90° 至大约 179° 、大约 120° 至大约 150° 、大约 130° 至大约 140° 、或大约 135° 至大约 139° 变化。在一些实施例中,发散角通过将 360° 除以无理数来确定。在一些实施例中,通过将 360° 除以黄金比率来确定发

散角。在一些实施例中，发散角在大约 137° 至大约 138° 的范围(诸如大约 137.5° 至大约 137.6° (诸如大约 137.50° 至大约 137.51°))内。在一些实施例中，发散角是 137.508° 。

[0395] 到微孔阵列的边缘的距离：在一些实施例中，可以基于微孔的几何形状和预期用途确定阵列图案的总体尺寸。从图案的中心到最外面的微孔的距离可以延伸到与微孔的边缘毗连的距离。因此，最外面的微孔的边缘可以延伸到微孔的边缘或与微孔的边缘相交。替代地，从图案的中心到最外部的微孔的距离可以延伸到允许最外部的微孔的边缘与微孔的边缘之间的一定量的空间没有微孔的距离。可以根据需要指定距最外面的微孔的边缘的最小距离。在一些实施例中，从最外面的微孔的边缘到微孔的外边缘的最小距离是特定距离，其被标识为离散长度或被标识为在其上出现阵列图案的微孔的面的长度的百分比。

[0396] 微孔的大小：在一些实施例中，微孔的大小可以至少部分地由用于微孔的期望的阵列面积的总量确定。微孔的大小可以在整个图案中是恒定的，或者其可以在图案内变化。在一些实施例中，微孔的尺寸是恒定的。在一些实施例中，微孔的尺寸随微孔距图案的中心的距离而变化。孔的大小可以从 1nm - $600\mu\text{m}$ 变化。在一些其他实施例中，大小为 $50\mu\text{m}$ 、 $100\mu\text{m}$ 、 $125\mu\text{m}$ 、 $200\mu\text{m}$ 、 $250\mu\text{m}$ 、 $325\mu\text{m}$ 、 $425\mu\text{m}$ 或 $600\mu\text{m}$ 。

[0397] 微孔的形状：通过电磁辐射在结缔组织中产生的微孔本身的形状可能对组织反应和伤口愈合具有相对影响。正方形形状可能比圆形形状愈合更慢。微孔系统能够产生多种几何形状的单个微孔形状。在一些实施例中，理想形状是正方形。

[0398] 形状在微孔阵列中也可能是有影响的。覆盖的量可能受微孔的形状影响。微孔的形状可以是规则的或不规则的。在一些实施例中，微孔的形状可以是以狭缝、规则多边形、不规则多边形、椭球形、圆形、弧形、螺旋形、通道或其组合的形式。在一些实施例中，微孔阵列具有圆形的形状。在一些实施例中，阵列的形状可以是以一种或多种几何图案的形式，例如，二十面体或四面体镶嵌，其中多个多边形相交。

[0399] 图16A-N示出了这样的形状的微孔阵列的示例。微孔阵列被配置使得图案类似多边形，其可以具有稍微精确的边缘。这些配置中的组织去除以数学和几何平衡的方式影响生物力学性质，从而对微孔产生稳定性。

[0400] 设计因素：设计因素可能影响微孔阵列或晶格在3D组织中的整体放置，以及相对于与组织内的‘环境’相关的微孔边缘的位置。可以根据组织本身的固有形状或围绕预期的生理解剖结构或期望的冲击来调整微孔的设计。这可以是自对偶(无限)规则的欧几里德蜂窝、对偶多面体、7立方体、7正交或同样的简单晶格、Bravais晶格或非Bravais晶格；

[0401] 比例因子：比例因子可能影响微孔阵列图案的整体大小和尺寸。可以调节比例因子，使得最外面的微孔的边缘在微孔的外边缘的期望距离内。另外，可以调节比例因子，使得最里面的微孔的内边缘在微孔的内边缘的期望距离内。对偶性可以被推广到n维空间和对偶多面体；在二维中，这些被称为对偶多边形，或者三维或者包含顶点、数组或者同样包含各向同性或各向异性两者的三角形的多个维度的多个维度。

[0402] 最近的相邻微孔之间的距离：除了考虑微孔的数量和大小之外，可以确定最近的相邻微孔的中心之间的距离。任何两个微孔的中心之间的距离可能是其他阵列设计考虑的函数。在一些实施例中，任何两个微孔的中心之间的最短距离从不重复(即，孔到孔的间隔从不是相同的精确距离)。这种类型的间隔也是受控不对称性的示例。在一些其他实施例中，总是重复任何两个微孔的中心之间的最短距离(即，孔到孔的间隔总是相同的精确距

离)。这种类型的间隔也是受控对称性的示例。在一些实施例中,两个微孔之间的距离是随机排列的(即,孔到孔的间隔是随机的)。因此,该系统可以提供受控不对称(其是围绕阵列设计或图案的中心至少部分旋转不对称的)、随机不对称(其是围绕阵列设计或图案的中心至少部分旋转随机的)、以及受控对称(其是围绕阵列设计或图案的中心至少部分旋转的)以及随机对称(其是围绕阵列设计或图案的中心至少部分旋转随机的)。

[0403] 在一些实施例中,旋转不对称可以延伸到图案设计的微孔的至少51%。在一些实施例中,旋转不对称可以延伸到阵列图案设计的至少20个微孔。在一些实施例中,旋转对称可以延伸到图案设计的微孔的至少51%。在一些实施例中,旋转对称可以延伸到图案设计的至少20个微孔。在一些实施例中,旋转随机图案可以延伸到图案设计的微孔的至少51%。在一些实施例中,旋转随机图案可以延伸到图案设计的至少20个微孔。

[0404] 在一些实施例中,可以通过Vogel模型方程: $\phi = n * a, r = c \sqrt{n}$ 以极坐标描述孔径图案的51%,如上所述。

[0405] 协作式眼睛隐形眼镜/眼罩

[0406] 协作式眼睛隐形眼镜/眼罩(参见图27A中,元件2700,以及图40)可以是柔性的或坚硬的、软的或硬的。它可以由任何数量的各种材料制成,所述材料包括传统地用作隐形眼镜或眼罩的那些材料,诸如亲水、疏水两者的聚合物或软凝胶或胶原或可溶解材料或特殊金属。示例性柔性镜片/罩可以包括柔韧的亲水(“喜水(water-loving)”)塑料。

[0407] 在一些实施例中,本公开的所描述的系统、方法和设备可以包括用于治疗巩膜和邻近眼结构以及部分微穿孔和表面重建、激光眼微穿孔用于复壮或恢复生理眼功能和/或减轻功能障碍或疾病的激光眼微穿孔的方法和装置。在各种实施例中,阵列可以采用多个几何形状、密度、配置、分布、密度以及斑点大小和深度。它们也可以在各个时间点中预先计划和执行。它也可以以所需穿孔的任何百分比穿透巩膜外层、巩膜实质或褐层。电磁能量应用也可能是合适的。

[0408] 疏水巩膜镜片可定制晶片,纳米、 μm 等:在各种实施例中,疏水巩膜透镜可定制晶片可具有通常以毫米、微米或纳米为单位测量的可变大小。通常,它是巩膜隐形眼镜,巩膜隐形眼镜可以包含计算机生成的用于对患者的巩膜进行激光治疗的定制算法。首先,可以记录可重新治疗的斑点,并且可以经由罩或透镜对斑点成形(profile)。罩可由各种材料制成,所述材料包括一种或多种疏水聚合物或不可被激光穿透的聚合物的混合物。除了智能映射技术之外,这还可以为周围的组织提供增加的级别的保护,所述组织将不被治疗。角膜中央隐形眼镜可以被着色,以保护角膜免受显微镜光的影响以及免受激光束本身的影响。在各种实施例中,一旦图案在眼睛上,它就可能是一次性的和不可重复使用。另外,它可以是提供的预先封装的无菌容器。

[0409] 这可以通过测量生物测量学、形态学、解剖学、形貌学、角膜切开术、巩膜厚度、材料性质、折射、光散射以及可以被导入、上传或以其他方式输入到三维(3D)动态FEM模块中的其他特征和质量来创建,该三维(3D)动态FEM模块可以是用于“虚拟眼睛”的平台。本公开的系统可以处理角膜和晶状体两者的信息,并且一旦已经输入了所有的光学器件和信息,就可以运行多个算法测试。该系统可以应用旨在通过操纵巩膜来增强调节能力的数学和物理方案,并且它还可以给出对角膜的期望的Zernike剖析,这将在存在激光视力矫正(LVC)加上调节规划的情况下产生最大调节能力。一旦完成,图案就可以例如通过虚拟眼睛由

ISIS(可视化和眼睛映射软件,用于分析和再现眼睛屈光状态、角膜屈光状态的视觉映射,例如晶状体屈光状态和角膜屈光状态,或“双光学”)生成,并且存在所述图案的可视化。在一些实施例中,ISIS可以是伺服机构。

[0410] 晶片还可以在12点和6点钟子午线处标记坐标,以供医生在眼睛上取向。晶片还可以在10/2/4/7子午线处标记唯一且不同的坐标,以用于医生的治疗象限取向。晶片/隐形眼镜可以由被连接到ISIS的母板的相应3D打印机生产。一旦完成,就可以在戴在患者的眼睛上之前对镜片消毒。

[0411] 在一些示例性操作中,最初,在一些实施例中,可以与眼睛跟踪器耦合或包含眼睛跟踪器的激光器可以被校准或启动,并且由医生将镜片放置就位。晶片可以充当罩和激光器的导向器两者。

[0412] 仍在图18中,镜片设计被称为“半巩膜接触”(SEQ)。该镜片具有在角膜2.0mm部分处由三个曲线组成的巩膜的支撑边缘作为其起点。SEQ镜片有10个开孔,其防止镜片被卡住。不规则的角膜表面可以使用RGP隐形眼镜来矫正,角膜透镜在直径上从8.0mm至12.0mm变化。巩膜镜片在直径上可以从22.0mm到25.0mm变化。

[0413] 为了建立镜片和最终装配,可以使用公式来计算和生产镜片。为了缩小整个范围,它可以以2.70mm的矢状装配组开始,延伸到4.10mm。装配组中的差异类似于正常步长之间的具有0.05mm的不同半径的RGP透镜的装配组。

[0414] SEQ装配组以矢状0.1mm的高度差到期。尽管DK值为90,并且SEQ透镜开孔10倍,氧气供应问题仍可能持续存在。在直径上调整大于12.0mm的镜片有很多支撑,使得其不会移动,并且因此没有泪液交换可能发生。

[0415] 在一些示例性操作中,1)由于激光器包含眼睛跟踪器,因此由医生将透镜放置就位。晶片充当激光器的罩和导向器两者。2)该晶片引导系统是激光器所独有的;图案被放置在眼睛上,并通过镜片本身,该镜片本身在该过程期间被穿孔,从而产生该过程的映射接收并在治疗之前和之后由扫描仪记录所有斑点。3) ISIS为该特定患者的眼睛保留该信息,4)在需要重新治疗的情况下。所有信息(拓扑等)都被导入回到患者的简档中,用于ISIS重新计算和重新配置‘围绕’现有斑点,以用于进一步最大化。5) ISIS在应用模拟之前计算COP,并且在应用模拟之后计算可预测的COP,模拟可以通知患者和外科医生对于有或没有附加LVC的任何特定患者可能的COP的量。6) ISIS还通过使用FEM虚拟眼睛展示了生物力学功能、光学功能两者以及所有距离处的视觉模拟。7) ISIS还展示了操作后COP、AA、折射、Zernike简档变化等,并在后端上继续捕获所有数据库信息,以提出未来更复杂和优化的算法。8) ISIS还可以剖析各种算法,以增强对双光学系统的理解,并根据巩膜厚度和其他生物测量、几何形状、光学等随着年龄的变化给出变化的方案。这的有用性是无限的,但是特定实施例是ISIS可以从患者的初次检查到白内障年龄来生成与年龄相关的治疗图。因此,ISIS可以预先预测应使用多少个斑点和什么图案,使得将由ISIS在第一个晶片上‘确定’重新治疗潜在区域。这意味着,在随后的探即时,当存在COP的关键丢失时,ISIS可以向医生发警报,并且可以在任何时间处开始重新治疗(这将由医生、患者和ISIS输出确定)。9) ISIS也可以有可听的交互,并且如果存在对干预的需要,则当干预完成时也可以在治疗期间向医生发警报,并引导医生为了准确性或为了更多的关注应该评估什么检查。ISIS可以向医生进行建议,但是医生控制ISIS将执行的程序的选择,10) ISIS还具有参考列表,并且可以搜索论文、

知识以及还有最新趋势。11) ISIS可以像语音助手(例如Apple Siri)一样工作。

[0416] 用于某些实施例的激光器特征可以包括Er:YAG眼科激光器激光介质、具有 $2.94\mu\text{m}$ 波长的Er:YAG激光器;脉冲持续时间约250微秒;重复率可以是3、10、15、20、25、30、40、50 pps。

[0417] 各种组织成分的各种净吸收曲线可能是重要的。 $2.94\mu\text{m}$ 处的波长激光可以是近红外光谱中最接近H₂O 3.00 μm的峰值吸收的波长。这允许它以小的热效应有效地从组织中蒸发H₂O(消融机制)。激光组织相互作用@ $2.94\mu\text{m}$: $2.94\mu\text{m}$ 对于组织消融可能是大的波长;在 $10.6\mu\text{m}$ 处,水的吸收是CO₂的10-20倍;在 $2.79\mu\text{m}$ 处,水的吸收是Er:YSGG的3倍;在 $2.94\mu\text{m}$ 处,水的消融阈值约为 1J/cm^2 。消融立即发生,并且可能仅是表面效应。这提供了非常精确的消融,几乎没有附带组织损伤。

[0418] Er:YAG眼科系统的应用可包括用于眼软组织的切除、切开、蒸发的宽的510K,因此在采用该系统后扩大用途是不可避免的,包括在以下各项中:Pterygium手术;青光眼手术;眼神经元卡压(后巩膜);眼内囊切开术;眼外软组织手术;AMD;以及其他。

[0419] 还考虑了用于治疗巩膜和邻近眼结构以及部分微穿孔和表面重建的方法和装置。

[0420] 如本文中所述,提供了一种用于使用电磁辐射对眼睛的目标区域(例如巩膜)执行部分表面重建的系统和方法。电磁辐射由电磁辐射源产生。使电磁辐射被施加到眼睛的目标区域的特定部分,优选地是巩膜。可以通过罩或巩膜透镜阻止电磁辐射影响眼睛的目标区域的另一部分。替代地,可以将电磁辐射施加到除了特定部分之外的部分的巩膜的目标区域。

[0421] 此外,本文中描述的是一种用于用准连续激光束修改组织以改变眼睛的光学性质的方法,该方法包括可控制地设置光束的体积功率密度并针对光束选择期望的波长。可以通过将光束聚焦在组织中的预先选择的起始点处并以预定的方式相对于该起始点在整个组织的指定体积内或沿着组织中的指定路径移动光束的焦点来实现组织修改。取决于所选择的体积功率密度,可以通过光消融或通过组织的粘弹性性质中的改变来修改焦点入射在其上的组织。

[0422] 眼科激光系统

[0423] 在各个实施例中,本公开的眼科激光系统可包括激光束传输系统和响应于眼睛的移动的眼睛跟踪器,该眼睛跟踪器可与激光束传输系统一起操作以用于通过将激光束照射放置在眼睛的巩膜的选择的区域上来消融眼睛的巩膜材料前部和/或后部两者。按顺序和图案发射照射,使得没有激光照射在连续的位置处发射并且没有连续的照射重叠。响应于眼睛的移动而移动该图案。由于眼睛的巩膜是‘离轴’的,因此扫描机构是新颖的,因为它不通过将光束固定在眼睛的视轴上来操作。参考图20和图20A至20D,更确切地说,‘离轴’扫描机构可能需要眼睛对接系统2000,其利用测角镜或引导系统来消融视轴外的巩膜的相对象限。闭环反馈系统以磁传感器机构的形式在扫描仪的内部以及也在眼睛对接系统和扫描仪之间就位,磁传感器机构既将激光头锁定到眼睛对接系统,又通过眼睛的生物反馈定位来触发眼睛跟踪和光束传输两者。

[0424] 在一些实施例中,用于使表面复壮的激光装置可以包括用于在不改变光束能量密度的情况下选择和控制由激光能量的每个脉冲照射的区域的形状和大小的构件。通过改变脉冲之间的照射区域的大小,表面的某些区域可能比其他区域被溶蚀得更多,并且因此可

以对表面进行重新成形。该方法和装置尤其适用于去除角膜溃疡和重新成型角膜以去除屈光不正以及还用于对光学元件重新成形。在一个实施例中，来自激光的光束进入光学系统，该光学系统容纳在铰接臂中，并终止于具有用于附着至眼睛的吸盘的目镜中。该光学系统包括可以包括用于校正不对称光束截面的光束形成装置、第一中继光学仪器(telescope)、光束尺寸控制系统和第二中继光学仪器。光束尺寸控制系统可以具有带有成形窗口或成形止动部分并且可沿着收敛或发散光束部分轴向移动的止动件。替代的光束尺寸控制系统具有带有成形窗口并且位于耦合的变焦系统之间的止动件。也可以使用镜子、可调节的狭缝和折射系统。在一些实施例中，激光器可以优选地是Er:YAG激光器。该装置可以包括：测量设备，用于测量表面轮廓；以及反馈控制系统，用于根据所测量和期望的轮廓来控制激光器操作。

[0425] 在一些实施例中，本文中描述的用于模板控制的精确激光干预的方法、装置和系统提高了诸如激光显微外科手术、特别是眼科手术(包括在视轴之外执行这样的激光手术的能力)的干预的精度速度范围、可靠性、多功能性、安全性和功效。在视轴外进行此类激光手术。转回到图19，图19图示了适用于那些专业的仪器和系统1900的示例性图，其中激光治疗的定位精度是关键的，只要激光治疗的空间范围的精确控制是期望的，和/或只要在过程期间对受制于移动的目标或一系列目标的精确操作将被影响。因此，系统1900可以包括以下关键组件：1) 用户界面，其由视频显示器、微处理器和控制器、gui界面组成；2) 成像系统，其可以包括具有变焦能力的外科手术视频显微镜；3) 自动3D目标获取和跟踪系统，其可以在操作期间跟随受验者组织的移动，例如和眼睛的移动，从而允许外科医生用户基于随时间自动稳定的图像预先确定他的发射图案，4) 激光器，利用该激光器可以聚焦，使得仅由用户界面所描述的精确治疗受到影响，5) 诊断系统，其通过用于在手术之前、期间和之后测量精确表面和3D形状的构件，结合映射和形貌、数字数据、数学数据、几何数据、成像数据，所述测量将在不限于人类响应时间的时间范围内在线执行，并且可以是实时的，以及6) 快速可靠的安全构件，由此，如果出现保证过程的这样的中断的任何条件，例如安全考虑，则激光器发射被自动中断。

[0426] 图20(E-H)进一步图示了激光系统的离轴特征。在一些实施例中，系统可以提供360度扫描。在一些实施例中，激光传输可以名义上垂直于眼睛的表面定位以进行治疗。在所有情况下，Beta(β)是视轴，并且Alpha(α)是视轴与治疗轴之间的角度。旋转对称轴是垂直轴。激光的治疗区域优选不被患者的眼睑和其他特征遮盖。眼睛固定轴和激光束轴具有固定的角度关系，以便暴露限定的治疗区域中的孔。激光束传输可以绕垂直轴 β 旋转。在一些实施例中，关键元素可以包括：激光束和扫描(例如，OCT)区域在相同中心线上，并且扫描区域和焦距与激光斑点大小和焦距匹配。相机刚好被定位在激光中心线附近。提供变焦能力以看到整个眼睛或看到孔的底部。图像为眼睛跟踪系统提供锁定轴、离轴的功能。可以提供着色图像以便通过组织着色来感测深度。眼睛固定点与来自 β 周围的激光传输光束的激光传输光束180°是预先建立的角度关系。图20G至20I-3图示了不同示例性类型的离轴治疗。

[0427] 参考图20I，图示了根据本公开的一些实施例的另一示例性离轴扫描。如所示，治疗可以是有角度的。

[0428] 在一些实施例中，用于在眼科诊断和分析中使用以及用于支持眼科手术的系统可

以包括：3D-7D映射构件，用于在三维中感测患者的眼睛上和患者的眼睛中的位置、形状和特征，并且用于生成表示这样的位置、形状和特征的数据和信号；从3D-7D映射构件接收信号的显示构件，用于向用户呈现表示在目标位置处的眼睛的所述位置、形状和特征的图像；包括显示控制构件，用于使得用户能够在消融期间和每个激光脉冲之后两者实时选择目标位置并显示眼睛的部分的横截面；与三维映射构件相关联并从三维映射构件接收信号的位置分析构件，用于识别眼睛的特征的位置的变化的发生；与位置分析构件相关联的目标跟踪构件，用于搜索目标组织的特征，并在这样的位置的改变后找到所述特征新位置，并用于产生指示新位置的信号；以及跟踪定位构件，用于从目标跟踪构件接收所述信号，并用于执行三维映射构件的目标中的到目标组织的所述特征的新位置的改变，从而跟随该特征并稳定显示构件上的图像。

[0429] 显示构件可以是视频显示器，并且进一步包括针对患者的眼睛的手术显微镜或数字监视器或智能设备构件，用于实时获取眼组织的目标区域的视频显微图像，并且用于将视频图像信息馈送到视频显示构件以使得这样的视频显微图像被显示，帮助用户进行诊断和分析，从而使得能够实时显示如由用户选择的患者的组织的不同横截面。

[0430] 跟踪定位构件可以包括在自动控制、机器人控制、蓝牙控制下的转向镜，并且该系统可以包括与映射构件相关联并且具有最终聚焦透镜的物镜组件，其中转向镜定位在物镜组件内并且相对于最终聚焦透镜可移动是实施例。

[0431] 在一些实施例中，该系统可以包括：激光脉冲源，用于产生能够在眼睛中实现期望的类型的手术的功率的红外至近红外光激光束；激光发射控制构件，用于使得外科医生/用户能够控制激光的发射的目标、深度和定时以实现期望的手术；针对患者的眼睛的3D-7D映射构件，用于获得表示眼睛上和眼睛内的特征的位置和形状的数据；微处理器构件，用于从三维映射构件接收数据，并用于将数据转换成可在屏幕上呈现并且对外科医生/用户在精确定位眼睛的特征以及那些特征内的激光束的目标和深度时有用的格式；以及显示构件，用于显示微处理器生成的图像，该图像表示在准备手术时和在手术期间，在激光的下一个脉冲被发射给外科医生/用户之前的眼睛的形貌以及激光束的目标和深度；具有显示控制构件，用于使得外科医生/用户能够选择眼睛的区域以进行显示，包括眼睛的部分的横截面的图像。

[0432] 红外或近红外脉冲、自由运行或连续或调Q光激光功率源可以产生激光束，该激光束能够在患者的组织中(包括在患者的透明组织中)实现期望的激光手术。该系统可以包括光路构件，用于接收激光束并重定向激光束，并在适当时将其聚焦朝向要对其进行操作的组织中的期望目标，

[0433] 该系统可以包括：激光器壳体，该激光器壳体被定位成拦截和引导光路构件，用于沿着光路构件拍摄所述目标的图像，并且用于将视频图像信息馈送到视频显示构件，以及跟踪以用于在发射激光的下一个脉冲之前跟踪系统瞄准其的受验者组织的移动而不损坏受验者组织，并且在发射激光的下一个脉冲之前相应地移动光路，使得由三维映射构件和由手术显微镜构件产生的信息和图像以及激光束的瞄准和位置跟随组织的位置中的变化。在动态实时和表面视图中，在激光的发射之前和之后，在3D-7D微孔内每次发射之后，所拍摄的每个图像帧以及信息都被发送到视频显示器。GUI可以包括用于图像捕获的7个方向性上的集成多视图系统，包括：表面、内部孔、外部孔、微孔的底部、整球眼视图、目标阵列区

域。

[0434] 在一些实施例中,7立方体可以是微处理器的优选投影;但是其他示例存在于维度球的形状、空间中,并且可以被集成到GUI和微处理器中。正交投影可以包括上面在图8中所示的示例。

[0435] 该系统可以包括多维缩放、线性判别分析和线性降维处理以及局部线性嵌入和等距映射(ISOMAP)。还可以包括非线性降维方法。

[0436] 在一些实施例中,系统可以允许拓扑图像或纤维化的1D、2D、3D或4D以及高达7D的转换。纤维化是纤维束的概念的概括。纤维束使一个拓扑空间(称为纤维)的想法精确,该拓扑空间被另一个拓扑空间(称为基础)“参数化”。除了纤维不需要相同的空间,也不需要同胚(homeomorphic),纤维化像纤维束一样;而是,它们只是同伦等价。当纤维化等于3、4、5、6和7维球面空间中的拓扑空间的技术性质时,连续映射 $p:E\rightarrow B$ 满足关于任何空间的同伦提升性质。纤维束(在仿紧基上)构成重要示例。在同伦理论中,任何映射都‘和纤维化一样好’——即任何映射都可以作为同伦等价被分解为“映射路径空间”,之后是纤维化被分解为同伦纤维。

[0437] 激光工作站可以配备有三个可编程轴(X、Y、Z;可以被扩展到5个轴),其具有自动旋转台机器、可编程的X、Y、Z-轴和2个工位旋转台。它可以包括具有安全用户访问级别的机界面(HMI)、用于证实过程和用户友好操作的诊断和数据日志记录、以及适用于独特脉冲调制的分类器模块,其中:孔径: $.1\mu\text{m}-1000\mu\text{m}$;最大钻孔深度 $0.1\mu\text{m}-2000\mu\text{m}$;孔公差: $>\pm 1-20\mu\text{m}$

[0438] 操作功能还可以包括联网计算机连接、iPad操作、操纵杆操作、触摸屏操作、iPhone操作、远程或蓝牙操作、数码相机集成操作、视频集成操作以及其他。

[0439] 用于激光辅助的眼药物输送的系统和方法

[0440] 图20J图示了眼睛内的房水流。可以通过睫状肌和小梁细胞的主动收缩来调节房水流。睫状肌的收缩扩大了小梁网,并且增加了流出并降低了IOP。小梁细胞的收缩减少流出并增加IOP。在一些实施例中,所描述的系统将导致睫状肌动力学中的改善,将改善房水流的流体动力学。

[0441] 葡萄膜巩膜途径是用于房水流的替代途径,其可能占所有房水流的10-30%。对于葡萄膜巩膜途径,房水进入睫状体并在睫状肌纤维之间穿入到睫状体上和脉络膜上腔。图20K和20L图示了在一些实施例中所描述的系统将如何增加葡萄膜流出。

[0442] 巩膜的渗透性是角膜的10倍,并且是结膜的渗透性的一半。因此,渗透物可以扩散并经由经巩膜途径进入后段。用传统的药物输送(诸如滴眼液),由于鼻泪引流、泪液稀释和泪液周转,约90%的药物损失,导致眼生物利用度差,并且少于5%的局部药物曾经到达房水。

[0443] 在一些实施例中,本公开的所描述的系统、方法和设备可以被用于激光辅助的眼药物输送,诸如用于光治疗的方法和装置,例如通过消融、凝结和/或光治疗调节目标组织,例如巩膜组织和其他眼内组织,诸如脉络膜、脉络膜下腔、神经视网膜或其他。公开了一种用于在生物膜(1)中产生初始渗透表面(A)的方法,包括:a)在生物膜(1)中产生多个单独的微孔(2i),每个单独的微孔(2i)具有单独的渗透表面(Ai);以及b)产生这样的多个和这样的形状的单独微孔(2i),使得初始渗透表面(A)具有期望值,初始渗透表面(A)是所有单独

微孔($2i$)的单独渗透表面(A_i)的总和。还公开了一种执行该方法的微孔器。在这种情况下，生物表面可能是眼睛。在眼睛的情况下：照射巩膜的区域，使得治疗剂穿过由激光辐射产生的开放区域，并由此被输送到前球或后球中的眼内目标组织，诸如脉络膜、神经视网膜、视网膜上皮、葡萄膜、玻璃体或房水。

[0444] 在一些实施例中，本公开的所描述的系统、方法和设备可以被用于激光辅助的眼药输送，诸如用于智能活化聚合物载体的方法和装置，其可以是光活化的、光改性的聚(丙烯酰胺)，或可被用于精细操纵纳米/微孔材料的孔大小，并展示其用于基于湿度凝结的多孔聚合物光子晶体的可逆颜色调节的应用。

[0445] 另外，在一些实施例中，本文中描述的系统可以包括以下各项中的一个或多个：眼睛对接站、巩膜罩/喷嘴防护装置、喷嘴、新颖的360度铰接臂、新颖的离轴扫描、药物输送系统、深度控制、附件、Fibonacci算法以及其他。一些选项可以包括手持棒、光纤手持件、扫描自动激光施加器、工作站、通过无线通信(例如蓝牙或其他)的远程控制、用于术前和术后眼压测量的手持眼压计以及其他。

[0446] 图20M图示了示例性的手持件输送系统与铰接臂。

[0447] 出于输送的目的，眼睛可被认为由两段组成。前段包括角膜、结膜、巩膜和前葡萄膜，而后段包括视网膜、玻璃体和脉络膜。可能有用于向眼睛输送药物的三种主要的途径：局部、全身和眼内注射。受控输送系统，诸如眼插入物、微型片剂和一次性镜片，可以被施加到眼睛的外表面，用于治疗影响眼睛的前段的疾病。局部施加后延长的停留时间有提高给药药物的生物利用度的可能，并且此外已经测试了一系列提高包括环糊精、脂质体和纳米颗粒的穿透的策略。本文中将讨论用于治疗眼睛的后段的疾病的药物输送策略。需要重复、长期给药的治疗剂的开发是开发缓释药物输送系统以导致更少的给药频率和更少的侵入性技术的驱动力。

[0448] 将药物输送到眼睛通常用于两个主要目的。首先，用于治疗眼周的眼外疾病，诸如结膜炎、睑缘炎和干眼症，其次，用于治疗眼内疾病，诸如青光眼、糖尿病性视网膜病、葡萄膜炎和年龄相关的黄斑变性(AMD)、视网膜病变，以及生物力学压迫、限制或干扰眼组织的皮下的血管、神经或结缔组织的正常生理功能。在正常状况下，作为滴眼液水溶液给药于眼睛的药物将被持续不断的泪液的流从眼睛表面迅速稀释和冲洗。眼睛表面上的药物稀释也减少了药物从表面到眼睛中的流动。因此，滴眼液必须被频繁地且以高浓度给药以便达到治疗水平。亲脂性药物在水性滴眼液混悬液中的成功输送已经导致了旨在增加药物在眼睛的表面上的停留时间的输送系统的开发。通过在长时间内保持泪液中的高水平的药物，增加到眼睛中的摄取也许是可能的。这也可以与提高眼穿透力的策略相结合。除了使用诸如溶液、悬浮液、乳膏和凝胶之类的传统系统之外，还已经使用诸如插入物和粘弹性溶液之类的设备进行了开发。

[0449] 在一些实施例中，本公开的所描述的系统、方法和设备可以被用于后巩膜中的后眼药物输送，包括但不限于巩膜周边和筛板。目前，球后部中的疾病的治疗被局部药物的疗效阻碍，并且没有到达或治疗球后部的微创方法。

[0450] 在一些实施例中，图20N和20O图示了根据本公开的一些实施例的前球和后球中的治疗区。

[0451] 在一些实施例中，本公开的所描述的系统、方法和设备可以被用于但不限于药物、

营养制品、葡萄籽提取物、干细胞、富含血浆的蛋白质、光活化的智能聚合物载体和基质金属蛋白酶的输送。在一些实施例中，图20P-1至20P-3图示了脉络丛药物和营养制品输送的示例性目标。

[0452] 在作用的部位获得并保持有效的药物浓度通常是困难的。来自滴眼液的仅约5%的施加剂量穿透角膜到达眼组织，并且停留时间约为2-5分钟。提高眼生物利用度的尝试包括延长药物在结膜囊中的停留时间和提高药物穿过角膜(药物进入到内眼中的主要途径)的穿透性。局部给药的输送系统包括混悬液、凝胶、可溶蚀和不可溶蚀的插入物和杆。

[0453] 增加局部制剂的粘度可以改善在眼中的保留，并且粘度调节剂的组合可以证明是协同的。这样的制剂作为人工泪液和眼润滑剂是特别有用的，但是也可以被用于将药物局部输送至眼睛。聚乙烯醇(PVA)和纤维素(诸如羟丙基和甲基纤维素)通常被用作粘度调节剂，因为它们具有宽范围的分子量，并展示与许多的局部施加活性剂的相容性。可以选择聚合物的特定组合以获得特定的粘度或胶凝特性。原位胶凝系统响应于触发(诸如pH、离子的存在温度中的变化)而经历从液相到固相的转变，从而形成粘弹性凝胶。泊洛沙姆、聚(氧乙烯)和聚(氧丙烯)的嵌段共聚物在25-35°C范围内形成热可逆凝胶，并且通常是良好耐受的。醋酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAP)经历由pH中的变化触发的相变。然而，这样的系统需要高的聚合物浓度，这可能导致使用者不适。结冷胶是阴离子多糖，其在单价或二价阳离子的存在下形成透明的凝胶。一旦它胶凝后，第一个受控释放眼科输送设备于1970年代中期推出。它包括活性毛果芸香碱和藻酸，该毛果芸香碱和藻酸被包含在储器中，该储器被由乙烯-乙酸乙烯酯共聚物制成的两个释放控制膜所包围，并被白色保留物所包围。像脂质体一样，已经研究了聚合物微粒输送系统，诸如微球和纳米球，用于局部输送至眼睛。微米大小范围内的颗粒被称为微球，而纳米颗粒在直径上为亚微米。在一些实施例中，图20Q-1至20Q-3图示了本公开的描述的系统如何可以被用于经巩膜药物输送和改善药物细胞内释放和穿透。可以使用多种技术制造它们，所述技术包括研磨和均质化、喷雾干燥、超临界流体技术和乳液溶剂蒸发。将微粒掺入到粘性液滴和凝胶中将促进比水性悬浮液制剂更容易给药。微穿孔方法可使得活性药物能够穿透巩膜并到达目标下层组织。输送系统可以使用协同机制来增强穿透。热力学稳定的性质可以允许药物溶解，并且然后促进药物的释放。方法可包括经由巩膜血管和房水的眼内药物输送。智能活化的聚合物载体可以被掺入，并且可以是光活化的、光改性的聚(丙烯酰胺)，或者可以被用来精细地操纵纳米/微孔材料的孔大小并展示其用于基于湿度凝结的多孔聚合物光子晶体的可逆颜色调节中的应用。

[0454] 结果，尽管局部眼部和结膜下部位因此被用于前部目标，但是玻璃体内给药对于后部目标是期望的。药物的局部给药将降低副作用的可能性，特别是对于具有严重副作用的强效分子，诸如免疫抑制剂。单独地或组合地，这些可能是有用的，用于减轻与干眼症相关联的疾病。有效的血液视网膜屏障防止大多数全身给药的药物在玻璃体视网膜间隙中达到治疗水平，并且在全身给药这样的有效分子后所经历的副作用限制了该途径的有用性。缓释可以延长作用的部位处的有效浓度的持续时间，如由当前的输送系统所展示的那样。提议的用于玻璃体内持续输送的控释制剂包括脂质体制剂、可生物降解的微球、可生物降解和不可生物降解的植入物。在掺入隐形眼镜之前将药物截留在纳米颗粒中是可以被用来维持释放的策略。如果纳米颗粒大小和载量低，则镜片应保持透明。颗粒聚合物输送可以包括微球或纳米球，其可以以多种方式制造，包括喷雾干燥、乳化以及溶剂蒸发和沉淀。

[0455] 微球可被用于输送至前段、粘附至眼睛的表面并延长释放,但它们也可被用作缓释可注射制剂。图20R图示了示例性眼用油,其可以包括嵌入在设计用于被放置在结膜穹中的盘绕的金属丝上的载药的水凝胶。在将纳米颗粒注射到玻璃体中之后,还已经通过修改颗粒的表面以改变它们在眼内的分布,探索了对眼内载药的缓释微球的选择性瞄准。根据一些实施例,图20S图示了示例性的药物输送载体,诸如一次性贴片和生物芯片。根据本公开的一些实施例,图20T-1至20T-3图示了巩膜晶片。

[0456] 在一些实施例中,药物输送系统可以包括药物和透镜,其布置在眼睛上,具有后表面,该后表面包括:中心部分(角膜)和巩膜部分,该巩膜部分具有外边缘和内边缘,以及治疗部分,该治疗部分包括外边缘、内边缘和互锁载体贮库,该贮库具有多个组织阵列大小、形状和变化。角膜部分可以由碳化硅制成以保护角膜,和或可以是金属的。在一些实施例中,碳化硅可以是优选的。它也可能是不透明的。镜片可以是在直径上覆盖至少18mm的巩膜镜片。在一些实施例中,晶体的巩膜部分可以仅接触巩膜。在一些实施例中,晶体的治疗部分可以仅接触巩膜和角膜的周边,包括角膜巩膜包膜和角膜缘。

[0457] 在一些实施例中,巩膜透镜的触觉部分可以进一步限定通道,该通道径向延伸外边缘和内边缘之间的距离的至少部分。该药物可以选自由抗生素、抗病毒剂、抗真菌剂、抗寄生虫剂、皮质类固醇、非甾体抗炎药、散瞳剂、睫状肌麻痹剂、生物制剂、改变新血管形成的药物、增加房水流的药物、减少房水分泌的药物、抗组胺剂、促分泌剂、肥大细胞稳定剂、泪液补充剂、抗代谢剂和免疫调节剂、VEGF和诸如timoline的其他后部药物等组成的组。

[0458] 在一些实施例中,治疗的疾病可以包括细菌感染、病毒感染、真菌感染、寄生虫感染、炎症、新血管形成、眼睛表面疾病、青光眼、过敏、干眼症、发育不良、肿瘤和AMD。

[0459] 在一些实施例中,镜片的处理部分可以由中孔二氧化硅制成。基于偶氮苯衍生物的光异构化的光活化移动部件已经与介孔二氧化硅一起使用。已经展示来回摆动运动充当分子叶轮,其在光激发时在“远程控制”下调节分子从二氧化硅纳米粒子的孔中的释放。与由许多其他纳米机器调节的释放不同,偶氮苯驱动的释放可以在水环境中发生。使用光活化的介观结构二氧化硅(LAMS)纳米粒子,发光染料和眼部药物仅在目标组织阵列(例如巩膜)的内部释放,该目标组织阵列以激活叶轮的特定波长进行照射。释放的分子的数量由光强度和照射时间决定。照射的目标组织阵列被暴露于颗粒的悬浮液,并且颗粒被细胞吸收。仅当叶轮被特定波长光激发时,包含装载有特定药物的颗粒的细胞才从细胞的内部的颗粒中释放。选择的眼部药物,其在光激发下被装载到细胞内的颗粒中并从细胞内的颗粒中释放,并诱导凋亡。分子的细胞内释放可以通过光强度、照射时间和波长来灵敏地控制,并且细胞的内部的抗癌药物输送在外部控制下被调节。

[0460] 药物输送系统可以在术前/围手术期/术后状态内被用于多个眼睛外科手术所需的任何药物输送,用于预防或术后使用。

[0461] 在一些实施例中,用于治疗患者的眼睛的经巩膜输送系统可以包括用于促进药物通过该装置的区域的经巩膜输送的装置,并且可以包括消融器,该消融器被配置成在患者的眼睛的巩膜的区域中产生微孔,并且可以包括药物,其中该药物影响目标组织的生物调节中的至少一种。该药物可经巩膜或巩膜内给药至随时间推移具有预定渗透表面的激光穿孔的部位,其中随时间推移的预定渗透表面有效地达到至少一种药物的预定沉积浓度,以

由此治疗眼病，此外其中激光穿孔的部位包括具有不同几何形状的多个孔。药物可以在第一位置处经巩膜或巩膜内给药，并且多种药物可以在不同位置处经巩膜或巩膜内给药。药物也可以被给药到脉络膜上腔中。药物可以在目标组织阵列的照射之后或期间被输送。

[0462] 转回到图20、20A-20B，本公开的系统可以包括眼睛对接站2000。在医疗操作期间，眼睛对接站2000可以被定位在眼睛2010上方。图20C图示了眼睛对接站2000的示例性顶视图。眼睛对接站2000可以提供四个象限的视图。图20D图示了可附着到眼睛对接站2000的示例性巩膜固定组件2020。

[0463] 在一些实施例中，激光对接站可以包括激光壳体单元的母端，其可以使用母部件和公部件之间的磁传感器来实现，该磁传感器与激光头处于闭合反馈回路中。这些传感器将检测组织的光谱反射，该光谱反射通过Er:YAG波长的性质被Er:YAG不同地吸收。

[0464] 转向图21A-21B，图示了喷嘴防护装置2100和2110的实施例。在一些示例性操作中，图22图示了喷嘴护罩2110被附着到喷嘴2200。图23图示了装配有一次性插入物和过滤器2310的喷嘴2200。

[0465] 图24图示了本公开的激光微孔系统的和示例性工作站2400，以及用于眼睛的激光外科手术的手持件和相关装置2420。工作站2400可以包括如上所述的用于模板控制的精确激光干预的方法、装置和系统。如上所述，该方法、装置和系统可以提高诸如激光显微外科手术、特别是眼科手术的干预的准确性、速度范围、可靠性、多功能性、安全性和功效，包括在视轴之外执行这样的激光外科手术的能力。

[0466] 工作站2400可以可能包括是触摸屏或远程控制的GUI界面。图形用户界面(GUI)是一种用户界面，它允许用户通过图形图标和可视指示符(诸如辅助符号)与电子设备交互，而不是基于文本的用户界面、键入的命令标签或文本导航。

[0467] 工作站2400可包括铰接臂2410；激光壳体单元2500(图25A-25B)，其可以包括：CCD摄像机；能够离轴扫描的振镜扫描仪；瞄准光束；以及其他。

[0468] 图25A-25B图示了是可旋转360度的壳体单元2500的示例性实施例。

[0469] 工作站可以包括三维映射构件、至少一个通信耦合的微处理器、电源，并且显示构件包括用于向外科医生/用户呈现图像的构件，该图像指示计算机生成的视图中激光瞄准和深度的精确当前位置，该计算机生成的视图通常包括表示不同深度处的眼睛的特征的眼睛的平面图和选择的截面图。

[0470] 工作站还可以包括具有聚焦透镜的光路，该聚焦透镜能够控制激光束在眼睛组织上的聚焦，并且因此激光束在其处有效的深度在大约5微米之内，具有深度控制构件，用于外科医生改变所述透镜的聚焦，以控制激光束在其处有效的深度。

[0471] 工作站可以进一步包括系统编程构件，该系统编程构件使得外科医生/用户能够沿三维中的三个轴对眼组织中的病变的模式进行预编程，并激活激光器以自动遵循预先选择的预编程的外科手术的路径。

[0472] 工作站用户界面可以包括用于向外科医生/用户呈现信息以及用于使得能够由外科医生/用户控制外科手术过程的装备，包括视频显示构件，用于向外科医生/用户呈现与系统瞄准其的患者的组织中的位置以及受验者组织的特征的三-7维形貌和轮廓相关的精确信息、阵列的图案和子午线，包括组织的横截面的成像、扫描表面和区域以及由用户对外科激光束的发射的实时动态控制。

[0473] 工作站可以包含或包括连接到视频显示构件的成像系统,其包括三维至七维映射构件,用于生成、读取和解释数据以获得关于要对其进行操作的组织的重要特征的七维中的位置的信息,以及包括微处理器构件,用于解释数据并将数据以对外科医生/用户有用的形式呈现给视频显示构件,这还包括解剖定位器和橡皮擦技术,该技术具有发色团传感器以感测颜色、尺寸、含水量、形状、光谱性质、光学性质中的变化,并且具有反向扫描生物反馈功能,该功能可以概述血管、静脉和任何其他非目标解剖结构的精确3D-7D图像。它能够向激光器发信号,以回避这种非目标解剖结构。还有橡皮擦功能,用户/外科医生可以在触摸屏GUI界面上手动标识,以引导激光以回避擦除区域/阵列/斑点/区域。

[0474] 激光工作站可以配备有三个可编程轴(X、Y、Z;可以被扩展到5个轴)具有自动旋转工作台机器、可编程的X、Y、Z轴和2台旋转工作台,包括具有安全用户访问级别、诊断和数据日志记录的人机界面(HMI),用于证实过程和用户友好的操作。具有可自适应操作功能的分类器模块:独特的脉冲调制;孔径:-1 μm -800 μm ;最大钻孔深度0.1 μm -2000 μm ;孔公差:> \pm .1 μm -20 μm 。

[0475] 深度控制

[0476] 在大多数组织中,疾病进展伴随着机械性质中的变化。激光散斑流变学(LSR)是我们已经开发的用于测量组织的机械性质的新技术。通过用相干激光照射样品并从反射的激光散斑图案计算散斑强度调制,LSR计算 τ ,即强度去相关的衰减时间常数,其与组织机械性质密切相关联。LSR技术的使用可以通过测量组织的机械性质来证实。 τ 的LSR的测量在各种体膜(phantom)和组织样品上执行,并与使用流变仪测量的复数剪切模量G*进行比较。在所有情况下,观察到 τ 和G*(r=0.95,p<0.002)之间的强相关性。这些结果展示了LSR作为用于对生物样品进行机械评估的非侵入性和非接触式技术的功效。

[0477] 在诸如癌症和动脉粥样硬化的主要杀手中的疾病进展以及包括神经退行性疾病和骨关节炎的几种其他衰弱性疾病伴随着组织机械性质中的改变,这是已知的。可以使用传统机械测试体外获得关于生物力学性质在疾病的评估中的重要性的大多数可用证据,所述测试包括拉紧、拉伸或操纵样品。为了解决对就地机械表征的需求,新的光学工具可以包括LSR。

[0478] 当诸如组织的混浊样品被相干激光束照射时,射线与组织颗粒相互作用,并由于多次散射而沿着不同长度的路径行进。返回光的自干涉产生了暗和亮斑点(称为激光散斑)的图案。由于散射粒子的热布朗运动,光路可能不断变化,并且散斑图案随着与散射中心周围介质的机械性质相对应的时间尺度而波动。

[0479] 在使用发色团和其他生物反馈过程的术中过程期间,开放式生物反馈回路可被用于各种实施例中。在发色团实施例中,可以用对微米级的精度的灵敏度来测量颜色的饱和度,以确定针对外科手术过程的正确和不正确的组织。可以基于各种预设的颜色饱和度水平来做出脉冲决定。这与当前的系统形成对比,当前的系统可能仅使用颜色或其他度量用于反馈给成像装备,而不反馈给正在施加治疗的实际激光施加设备。类似地,用于预测深度校准的皮下解剖结构回避可以使用工具来实时确定深度计算,以确定离完成提取或其他治疗过程有多近,同时还维持对不期望的和不可预见的解剖结构的主动监视。因此,水力或其他特征监视不同于可能监视表面反射的水平但不能有效测量组织或其他生物物质中的深度的较旧系统。

[0480] LSR利用该概念并分析了反向散射射线的强度去相关以产生组织生物力学的估计。为此,LSR计算散斑序列的强度去相关函数 $g_2(t)$,并提取其衰减时间常数 τ ,作为生物力学性质的量度。

[0481] 激光散斑流变台

[0482] 在一些示例性操作中,使用台式LSR装置测量组织和基底的整体机械性质。这种装置包括多个相干激光长度的激光器,随后是线性偏振器和扩束器。焦距透镜和平面镜被用于将照明斑点聚焦在目标组织部位处。激光散斑图案使用高速CMOS相机来成像。图像序列被处理,并且每两帧之间的相关性被计算以确定强度去相关函数 $g_2(t)$ 。对图像序列像素应用时间和空间平均,以减少统计误差。将单个指数拟合到得到的 $g_2(t)$ 曲线,以提取时间常数 τ 。

[0483] 巩膜是粘弹性组织,并且其复数剪切模量可以通过用激光或选择性原纤维和/或微纤维消融进行重塑来精确调节,从而改变粘弹性模量并降低生物力学刚度。在激光手术的过程期间,通过生物反馈回路测量机械性质,使得能够评估LSR对机械性质中的小的逐渐变化的敏感性,并且因此获得期望的效果。此外,本公开的一些实施例的一个方面是通过人工智能算法预测重塑和/或原纤维/微纤维选择性消融的期望模式通过FEM(VESA)模拟粘弹性模量中的变化。

[0484] 巩膜透明性或不透明性/透明性中的变化可以产生散射特征。测量最终体积分数以充分标识强反向散射信号。LSR测量值在指定的持续时间内进行传统机械频率扫描之后获得。使用LSR和AR-G2仪器两者对治疗的巩膜执行最终时间点测量。

[0485] 如本文中所使用的,发色团涉及吸水光谱,以量化近红外光谱中的组织发色团浓度变化。

[0486] 本文中的系统和方法可以被用于利用水的光谱吸收特征来测量散射介质中光子的差分路径长度。确定该差分路径长度是量化通过近红外光谱(NIRS)测量的发色团浓度变化的先决条件。组织发色团浓度测量值的量化被用于量化通过巩膜组织的各层的吸水率和时间分辨测量值所产生的消融速率的深度,因为它与吸收的消融速率、激光束的脉冲宽度和能量有关。

[0487] 脉冲的数量可以由激光器以及摄像机(例如CDD相机)来检测,其可以检测通过不同颜色被不同地反射的反射光。

[0488] 在一些实施例中,因为巩膜由99%的水制成,所以水也可以被用作发色团,因此巩膜组织中的激光处理的每孔脉冲可以被反馈到激光系统,并且可以通过每孔有多少脉冲以及它处于哪个组织水平处来利用,因为巩膜中存在组织层级。

[0489] 在一些实施例中,电振动可以提供生物反馈。组织发色团浓度测量的量化可以通过比较由吸水和时间分辨测量产生的差分路径估计、每孔脉冲的振镜或光学器件来执行。该传感器还能够传输和量化作为 $2.94\mu\text{m}$ 处的入射通量的函数的水的吸收系数中的动态变化。

[0490] 人体内的巩膜吸收的发色团浓度、吸收和散射性质以及体内人结缔组织(诸如眼睛的巩膜)的降低的散射系数可以为外科和临床目的提供关于非侵入性结缔组织(巩膜)诊断的关键信息。迄今为止,很少(如果有的话)体内巩膜光学性质已经被报道。如前所述,使用“改进的双层几何形状”的扩散探头,体内皮肤在从650至1000nm的波长范围内的吸收和

散射性质。如本文中所公开的，巩膜光学性质的光谱的确定可以在从500至1000nm的范围内连续进行。发现基于在高于和低于600nm的波长处的十八个受验者的吸收光谱计算的发色团(诸如氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白和黑色素)的浓度由于询问区域中的固有的差异而不同。与平均散射体的大小有关的散射功率展示巩膜光型、巩膜部位和波长之间的明显的对比。本公开可以使用在高于和低于600nm的波长处评估的氧合和脱氧血红蛋白的浓度来区分目标组织(巩膜)和相邻解剖结构(动脉/静脉)。例如，巩膜未被血管化，并且将展示脱氧血红蛋白反应，而相邻的血管将展示osy-血红蛋白反应。具有可见和近红外光源的漫反射技术可被用于研究上真皮和下真皮的血流动力学和光学性质。

[0491] 巩膜的吸收系数 μ_a 、散射系数 μ_s 和发色团浓度是组织的基本性质，其可为许多外科、治疗和诊断应用提供必要信息，诸如监视皮肤血氧、黑色素浓度、用荧光检测水合作用、激光外科手术和光动力疗法。

[0492] 源自辐射传输方程的光子扩散理论通常被用作前向模型，以确定在源-检测器分离长于五个平均自由路径时体内样品的光学性质，其中平均自由路径被定义为 $1/(\mu_a + \mu_s)$ 。这已被证明对于长于五个平均自由路径的源-检测器分离来说是不合适的模型，因为边界条件和混浊介质中多重散射的假设不能被满足。为了将询问限制在浅表组织体积，诸如巩膜，可以结合短于五个平均自由路径的源-检测器分离。体内技术可以采用替代的正向模型来确定巩膜的光学性质。为了确定体内巩膜的光学性质，本公开可以使用具有多层巩膜模型的可见反射光谱和通过使用摄像机引导预定的优化算法，例如使用人工智能FEM集成的OCT、UBM或CCD摄像机引导。必须预先仔细选择多层皮肤模型和许多拟合参数，诸如层厚度、发色团和每层的散射性质以及它们的相应的范围，以避免解空间中的不唯一性。

[0493] 可以采用系统模型来提取来自体内巩膜收集的漫反射光谱的光学性质。该技术可能需要预先知道对测量信号有贡献的所有的发色团，并且降低的散射系数与波长具有线性关系，以便将吸收和降低的散射系数与测量的反射率分离。然后确定所有组成为发色团，并恢复吸收光谱。此外，减小的散射系数对波长产生线性依赖，并且经验数学模型将适当地恢复组织光学性质。

[0494] 本文中的另外的实施例可以包括使用探头设计，该探头设计已经被调整成多个源-检测器对，使得它可以采用白光源来获得吸收的连续光谱和降低的散射系数。这种多源检测器分离探头的优势包括相对低的仪器成本和仪器响应的实时体内自校准(通过使用一个源检测对的反射率作为参考，并将其他源检测器分离对的反射率规格化到该参考)。然后通过最小二乘最小化算法将规格化的反射率与源-检测器分离拟合到扩散模型，以确定吸收和减少的散射光谱。恢复的吸收光谱拟合到已知的发色团吸收光谱线性，以提取发色团浓度，并且减小的散射光谱拟合到散射功率定律，以获得散射功率。探头被用于确定巩膜的皮肤光学性质，并且还提取巩膜的发色团浓度和散射功率。发现对吸收光谱执行“两区域发色团拟合”将导致具有最小残差的最佳拟合。如本文中所使用的，两区域发色团拟合可以意味着巩膜吸收光谱被拟合到波长在例如500 nm和600 nm之间的一组已知发色团吸收光谱，并且再次分别拟合在例如600nm和1000 nm之间。用于执行两区域拟合的基本原理是巩膜在可见光和NIR波长区域中具有非常不同的光学性质，并且因此这两个区域处的采样体积非常不同。同样，当减小的散射光谱分别被拟合在低于和高于600 nm的区域中时，获得了对皮肤的减小的散射系数的最佳拟合。散射功率不仅取决于解剖位置，而且还取决于巩膜层。这

些系统和方法能够同时研究不同深度处的体内浅表组织。在各种实施例中还公开了目标巩膜组织和非目标相邻解剖结构处的显著不同的血红蛋白浓度。

[0495] 在一些实施例中,该系统可以包括与多模光纤一起使用的扩散探头,用于穿透和检测器两者。反射率可以通过多层、多个深度来测量,并且能够同时测量深度。漫反射光谱法作为用于测量巩膜中的吸收系数的工具,具有结合组织吸收散射和血红蛋白浓度的体内成像,用于激光外科手术的损伤预防深度控制和解剖结构回避指导的构件,以及观察体内微孔生物测量和持续的组织中的伤口愈合变化。

[0496] 在激光治疗中,光学性质(吸收和散射系数)是重要的参数。组织的黑色素的含量影响皮肤中光的吸收。提议了一种漫反射探头,该探头由六根光传输纤维的环和中心收集纤维系统组成,用于测量来自巩膜的漫反射光。可以从这些测量值中计算吸收系数。本公开的系统可能能够实时体内技术来确定巩膜中期望的目标组织在多个深度处的多个巩膜的层上的吸收系数。影响漫反射光的强度的三个信号的源源自结缔组织的特性。(1)光散射变化,快速(超过10 s的毫秒)和缓慢(即 ~ 0.5 s)两者,(2)来自发色团氧化还原状态中的变化的早期($\sim 0.5\text{-}2.5$ s)吸收变化,即氧合/脱氧血红蛋白比(称为“初始下降”期),以及(3)由于血容量增加(与fMRI BOLD信号相关)而导致的较慢($\sim 2\text{-}10$ s)吸收变化。光散射变化已经归因于细胞水合作用、含水量、水移动和毛细血管扩张引起的间质体积变化。

[0497] 定量漫射光学方法,诸如空间分辨反射率、漫射光光谱法(DOS)、断层扫描术(DOT)和漫射相关光谱法(DCS),对结缔组织中的功能和结构变化具有极高的灵敏度。一些实施例可以利用近红外光谱区(600-1000 nm)来分离和量化多光谱吸收(μ_a)和降低的散射系数(μ_s),提供几个重要生物发色团的定量测定,该发色团诸如脱氧血红蛋白(HbR)、氧合血红蛋白(HbO₂)、水(H₂O)和脂质。这些发色团的浓度表示组织功能的直接度量,诸如血液体积分数、组织氧合和水合作用。此外,散射系数可包含关于散射体的大小和密度的重要结构信息,并可被用于评估组织组成(细胞外基质蛋白、细胞核、线粒体)以及遵循组织重塑(伤口愈合等)的过程。该系统利用有限数量的光学波长(例如2-6)和窄的时间带宽,但是通过对大量的源-检测器“视图”进行采样来形成皮下结构的更高分辨率图像。为了实现最大的空间分辨率,理想的DOT设计可以采用数千个源-检测器对和波长。本公开的系统可以进一步采用调制成像的非接触式定量光学成像技术,其能够既分离和又空间分辨光学吸收和散射参数,从而允许组织光学性质的宽场定量映射。它可以使用空间调制照明用于对组织成分进行成像。各种空间频率的周期性照明模式被投影在样品的大面积上。由于样品的混浊度,根据照明图案修改漫反射图像。可以使用正弦波照明模式。这些空间调制波的解调表征了材料的调制传递函数(MTF),并体现了样品光学性质信息。颜色编码可以被结合到软件中,以允许颜色分配和所显示的3D转换图像上的重叠的查看。可以结合颜色分配解剖区别的人工智能识别,从而允许实时标识目标组织和相邻解剖结构之间的组织差异,并结合图像样本的颜色分配3D集成转换显示。经由使用反射光谱学、生物反馈回路和摄像机来使用组织的光学性质,解剖结构回避技术主要聚焦于血管和皮下组织上。

[0498] 参考图26-A,图示了根据本公开的一些实施例的示例性多层成像平台2600。平台2600可以包括:HL——卤素灯;MS——镜像系统DD——数字驱动器;L2——投影镜头;L3——相机镜头;LCTF——液晶可调滤波器;和CCD VC——CCD摄像机或其他合适的摄像机。图26-B和26-C图示了具有喷嘴的示例性CCD相机。图26-D图示了使用CCD相机的示例性

相机视图。可以使用其他合适的相机。在某些实施例中，平台可以包括固态激光波长Er:YAG 2.94μm，具有扫描和长工作距离平台的自由运行系统，在裂隙灯坐落位置中执行的手术，医生控制/软件依赖，双眼几分钟的手术时间等。

[0499] 在一些实施例中，提供了一种用于定量映射组织吸收和散射性质的方法，并且因此允许对氧合和脱氧血红蛋白的体内浓度进行局部采样，可被用于选择性标识和区分目标组织和非目标组织，以用于巩膜的激光外科手术的外科手术规划和激光引导的目的。散射和吸收两者中的一致动态变化醒目显示了光学性质分离对于定量评估组织血流动力学的重要性。本公开的系统和方法可以集成使用散斑相关和荧光的空间调制结构化照明的通用平台。然后，该系统和方法可以被用于体内实时术中设置中，以向外科医生提供反馈和引导。重建图像的3D转换可以通过彩色编码分配中的CCD摄像机同时查看，以利用解剖结构回避软件和可以被术中修改的目标治疗。该系统可以在术后被进一步使用，以便查看微孔组织皮下生物测量、生理学、伤口愈合和形态学，以用于进一步指导和治疗意义。

[0500] 荧光的使用：巩膜具有存在于角膜中的总GAG的仅25%。因为GAG吸引水，所以巩膜比角膜水合少（但不是少75%；由于几种结构小心地维持角膜中的较低的水合水平）。原纤维大小中的大变化和巩膜组件之间的不规则间距导致光散射和不透明。巩膜的颜色在健康时是白色，但可能随着时间或由于疾病（例如肝炎）而变色。在内部，巩膜与脉络膜上层中的脉络膜组织融合。如本文中所述，最里面的巩膜层被称为褐层。所有的这些都具有特定的荧光、光谱性质和水含量。

[0501] 荧光和漫反射光谱法是根据来自内源性荧光团的发射和吸收剂（诸如血红蛋白、黑色素、水、蛋白质含量等）的漫反射来区分一个结缔组织和另一个结缔组织的强大工具。然而，单独的分析方法被用于荧光团和血红蛋白的标识。可以使用自动荧光光谱法的单个技术同时执行荧光团和血红蛋白的估计。目标和非目标体内组织的诊断和实时治疗选择是本文中的重要技术特征。来自突出荧光团胶原蛋白、黄素腺嘌呤二核苷酸、磷脂和GAGS蛋白聚糖的发射被先验分析，并且也可以被分配颜色标签。水浓度也可以根据500和570 nm处的荧光发射的比来计算。与使用基于线性判别分析的诊断算法时的320 nm相比，对于410 nm的激发产生了更好的正常和肿瘤组织的分类。荧光光谱法作为单个实体可以被用来评估突出的荧光团以及梯度组织和分离的组织结构和成分中的水浓度。

[0502] 荧光光谱法是用于根据来自内源性荧光团的发射光谱曲线来区分目标和非目标组织的工具。荧光使用自动荧光光谱法估计荧光团的浓度，并利用其在临床重要的体内组织上的诊断输入，并经由实时生物反馈回路利用该信息作为激光引导软件代码平台。巩膜组织的荧光发射在320和410 nm的激发波长下记录。引发了巩膜组织和相邻解剖组织（诸如血管、静脉、神经等）的诸如胶原、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NADH）、黄素腺嘌呤二核苷酸（FAD）、磷脂和卟啉、蛋白聚糖、GAG、胶原细胞外基质和黑素细胞之类的荧光团的发射特性。然后使用光谱强度比（SIR）和多元主成分分析——线性判别分析（PCA-LDA）执行精确的组织分类。基于PCA-LDA的诊断算法可以提供比SIR更好的分类效率。此外，特别是基于100 nm至700 nm的激发波长的光谱数据在分类中可能比使用PCA-LDA的320 nm激发更高效。可以进一步由接收者算子特性曲线法证实PCA-LDA在组织分类中的更好功效。该初始数据捕获的结果表示本公开的系统和方法，该系统和方法用于使用基于荧光光谱法的实时工具来区分眼睛的巩膜结缔组织的该实施例中的各种结缔组织成分与相邻的非瞄准组织，这可能带

来巨大的挑战。该解剖结构回避系统可以使用实时成像(例如OCT成像传感器以及发色团传感器(水、颜色等)或没有荧光的光谱法)来重申。

[0503] 有许多生物分子可以经由电子跃迁吸收光。这样的跃迁是相对高能的，并且因此与紫外、可见和近红外波长的吸收相关联。分子通常具有一串双键，其pi轨道电子行为类似于金属中的电子，因为它们共同起小天线的作用，其可以“接收”通过的光子的电磁波。如果pi轨道结构的共振与光子的波长匹配，那么光子吸收是可能的。本文中描述的本公开的系统可以利用这些电振动来将生物反馈给予激光模块，从而不仅区分目标和非目标组织，而且区分从一个发色团到下一个发色团的组织中的实际跃迁，从而产生超灵敏的超反馈回路。此外，在红外光谱法的领域，研究了可以响应于红外波长而共振振动或扭曲并且由此吸收这样的光子的各种键。也许经由振动跃迁吸收的生物学中最主要的发色团是水。在红外线中，水的吸收是对组织吸收的最强贡献者，并且在本发明中进行了描述。具有颜色发色团(诸如血管、静脉或黑色素)的所有其他组织也被描述为在它们自身特定吸收或振动跃迁中提供生物反馈，并进一步被定义为由这些激光模块和本文中描述的其他系统和组合感测的组织特性。

[0504] 在一些实施例中，颜色和发色团感测可被用于跟踪巩膜和其他眼位置中的血管和其他皮下特征。类似地，也可以使用水合感测。本公开的系统可以包括生物反馈传感器、包括检流计的扫描仪和提供生物反馈的相机，除了组织内从一个发色团到下一个发色团的跃迁之外，生物反馈还被用以灵敏的生物反馈回路的形式区分目标和非目标组织。这样的跃迁是相对高能的，并且因此与紫外、可见和近红外波长的吸收相关联。另一方面，本领域中目前已知的系统对其公开的激光模块使用简单的图像促进反馈。因为许多生物分子可以经由电子跃迁吸收光，所以感测和监视它们可能是有用的通用成像能力。

[0505] 应该注意的是，发色团感测和监视是有利的改进，发色团感测和监视是使用基于不同材料的固有光吸收的色差作为感测和监视和确定组织内的边界的方式。颜色感测和监视提供了优势，在于它可以标识组织成分中的细微差异，然后可以将其用于基于位置的回避和在仅瞄准那些期望的组织位置时的更高的准确度。

[0506] 在一些实施例中，本公开的激光系统的特征可以包括：闪光灯或固态激光波长Er:YAG 2.94μm，或在峰值附近具有高吸水率的其他波长，如图26-2中所示；光纤传输系统，具有在50μm和600μm之间的光纤芯，具有手持式探头与眼睛接触；闪光灯泵浦；医生相关；没有眼睛跟踪；手术时间～每只眼睛10分钟；医生/手动深度控制。

[0507] 在上面的图3B中图示了本公开的激光系统的示例性系统功能图。

[0508] 在一些实施例中，特征可以包括：固态激光波长Er:YAG 2.94μm；自由空间、短焦距、具有手持式激光头的光学传输系统、眼睛接触；固态激光波长Er:YAG 2.94μm二极管，或在峰值附近具有高吸水率的其他波长，如图26-2中所示；二极管泵浦；手动定位；2D扫描微孔放置；斑点50 μm至425 μm，巩膜喷嘴防护装置；具有医生/手动深度控制；半躺式执行；软件控制/脚踏板；监视可视化。在图3A和图27A至27C中图示了示例性系统图。

[0509] 该系统的工程优势可以包括：重量轻的组件、手持件中更多的“空间”。工程上的优势还可以包括：基于基站的固态激光源、所有组件的小型化、足够的功率/能量以及其他。临床优势可以包括：易于使用、简单、技术含量较低以及其他。临床挑战优势还可以包括：患者眼睛移动跟踪、深度控制、保持眼睑打开的构件(例如，参见图28A至28C和图29A至29B中所

示的窥镜)。

[0510] 在一些实施例中,特征可以包括:固态激光波长Er:YAG 2.94μm;自由空间、短焦距、具有手动控制的光学传输系统、眼睛接触;固态激光波长Er:YAG 2.94μm二极管,或在峰值附近具有高吸水率的其他波长,如图26-2中所示;二极管泵浦;手动定位;2D扫描微孔放置;斑点50 μm至425 μm,巩膜喷嘴防护装置和脚踏板;具有医生/手动深度控制;半躺式执行;软件控制/脚踏板;具有可视化相机、具有手持件支架和相机的铰接臂以及监视器可视化(如图26A和图2中所示)。

[0511] 其他工程优势还可以包括:重量轻的组件、所有组件的小型化、足够的功率/能量、铰接臂的稳定性、相机图像变焦和分辨率以及其他。临床优势可以包括:易于使用、简单、技术含量较低以及其他。

[0512] 在一些实施例中,特征可以包括:自由空间、具有自动控制的长焦距光学传输系统、非患者接触;固态激光波长Er:YAG 2.94μm,或在峰值附近具有高吸水率的其他波长,如图26-2中所示;二极管泵浦;6轴的机器人定位;2D扫描微孔放置;具有主动深度控制的15至20 cm工作距离;激光功率监视器传感器和控制器;半躺式执行;免提/软件控制/脚踏板;眼睛跟踪;斑点50 μm至425 μm;眼睛固定光源或LED阵列、消融碎片去除系统和相机/监视器可视化;手术时间~两只眼睛几分钟(如图26.1中所示)。

[0513] 进一步的工程优势可以包括:6轴激光定位的自动化、深度控制、眼睛跟踪、眼睛固定点、多种治疗模式、消融材料去除、减少治疗时间、外科医生免提操作以及其他。临床优势可以包括:易于使用、简单、更快速、无需患者眼睛接触、提高的孔重复性、自动化、高精度光束偏转扫描仪、患者眼睛跟踪和深度控制。

[0514] 在一些实施例中,自由空间光学传输系统的特征可以与光纤传输系统的特征组合作为附加子系统。

[0515] 工程优势可以包括:集成各种子系统、控制器、显示器以及其他。临床优势可以包括:改进的相机和可视化、OCT和深度验证、使用多光束传输系统的优势扩展的治疗能力,以及扩展的控制器和控制器及软件中的功能。

[0516] 在一些实施例中,2.94 μm Er:YAG激光器可以用具有高吸水率的其他波长代替,如波长与吸水率图(见图26-2)所示,例如2.0 μm以及其他。

[0517] 在一些实施例中,2.94 μm Er:YAG激光器可以用可以产生圆形、正方形或矩形斑点的具有单模发射和更高光束质量的其他类型的二极管泵浦固态(DPSS)激光器代替。

[0518] 在一些实施例中,2.94 μm Er:YAG 激光器可以用组合多个源以实现等效通量的其他类型的二极管泵浦固态(DPSS)激光器代替。

[0519] 在一些实施例中,2.94 μm Er:YAG固态激光器可以用使用较短脉冲长度的具有等效通量规格的其他类型的激光器代替。在一些实施例中,特征可以包括:可以提供高分辨率、彩色图像两者的相机;变焦范围,以便外科医生看到整个眼睛或孔的底部,并允许他们监视治疗方案,并且如果需要的话,有机会终止和关闭激光器;允许系统获得图像数据的电子信号接口。当与内部图像处理和分析一起使用时,相机还可以提供系统控制,以提供用于治疗的患者眼睛的眼睛位置和自动居中、用于眼睛跟踪软件的输入、用于在患者的眼睛的图像上叠加治疗区域的背景图像。相机可以被放置在激光轴之外(参见图20F),以使得视场能够看到治疗区域、整个眼睛,以及看到患者眼睛的特征,以锁定眼睛跟踪。

[0520] 工程优势可以包括:相机图像和分析与眼睛跟踪和激光束传输系统及控制软件的集成。这些功能可以减轻潜在风险;保持医生/用户控制治疗。临床优势可以包括:提高外科医生可视化和对治疗的整体控制、眼睛移动的风险减轻以及其他。

[0521] 在一些实施例中,特征可以包括:由OCT和/或其他技术监视的深度控制,并且可以在不中断治疗的情况下控制孔的底部以下的剩余标量厚度,同时确保不超过孔限制的深度。OCT和/或其他传感器可以被合并到激光束轴中,并且光学器件可以将焦距与激光束传输系统相匹配,因此OCT和/或其他系统将作为OCT和/或系统和激光系统的焦点传感器工作。OCT和/或其他系统可以连续采样孔深度,采样速率将提供激光脉冲之间或激光脉冲期间的验证,使得激光发射能够被立即终止(对于示例性OCT系统,返回参考图4B-1)。

[0522] 工程优势可以包括:OCT系统与激光束传输系统和控制软件的集成。临床优势可以包括:减少外科医生依赖性,巩膜穿孔的风险减轻,改善孔深度和重复性以及其他。

[0523] 在一些实施例中,长工作距离系统可能是优选的,因为1)它给予了更多的工程灵活性来完全表征该过程,包括改进的:眼睛跟踪、深度控制、定位精度、照明和可视化、羽流疏散和成本优势;2)较少侵入性、无接触——超微创;3)自动化控制、可靠、可预测的结果;4)用户和患者安全;5)“无触摸”程序;以及其他。

[0524] 在一些实施例中,特征可以包括:机器人,用于定位激光束传输系统中心线,例如在6轴位置中,用于将激光的中心线定位在一定距离处眼球的中心上,以将光束斑点聚焦在巩膜的表面上;用于将激光束传输系统围绕眼睛旋转360°的旋转以执行由单个消融孔组成的所有治疗模式的构件(参见图20E、20G和20H中所示的示例)。

[0525] 在一些实施例中,用于定位激光束传输系统的机器人的特征可以包括:长焦距光学器件,10-20cm,用于定位x和y的检流计扫描仪,用于仅在y方向上扫描并且然后步骤x的角运动控制器,用于校正z的自动聚焦控制器,聚焦到单个患者,用于结合x和y移动以及x、y扫描仪光束运动的减少的运动来消融子象限部分中的象限的构件。机器人可以控制多个轴,例如类似于坐标测量机的6个轴;激光束传输系统可以被安装到患者的眼睛的对称轴上的旋转机构上,用x、y扫描仪和聚焦机构控制各个轴以及其他(参见图20I中所示的示例)。

[0526] 其他特征可以包括稳定性、速度、(一个或多个)x、y扫描仪的小角度精度、移动系统的质量。临床优势是免提操作、有限的外科医生培训和手工技能、减少的治疗时间、不与患者接触以及其他。

[0527] 在一些实施例中,患者仍然可以将眼睛移动到所需位置。固定目标可以移动到4个象限中的每个,或者象限中的子治疗区域(例如,参见图2B-2),并且机器人或操纵杆位置可能必须跟踪眼睛位置,包括:上鼻;上颞;下鼻;下颞。可以提供每个象限的可视化和具有手持式系统的激光消融/图像。基于患者的具体情况,眼睛固定位置可以与眼睛上治疗区域的定位是一体的。移动眼睛固定点的能力可以提供用于在移动治疗区域时血管回避的手段。固定点中的移动提供了用于移动眼睛上治疗位置的中心的手段。还包括的是用于将大的治疗模式分解成较小的消融区域的手段,即整个治疗区域的镶嵌,减少光束在任何点对眼睛的表面的入射角,并且不存在(negate)对移动激光束传输系统的需要。

[0528] 在一些实施例中,固定点可以由单个或多个照明源组成;基于相对于激光束的位置选择性地照明。照明源可以随激光传输系统移动,或在预定位置中具有多个源。照明源可以是可单独寻址的LED或LED的阵列。结合激光束定位,可以将固定点位置固定或控制为眼

睛跟踪系统的部分。

[0529] 在一些示例性的操作中,可以执行区治疗模拟,包括:具有巩膜刚度和附着紧密度在单个完整区中改变的基线模型:区的治疗组合(具有和不具有变化的附着):例如,单独地:0、1、2、3、4;组合:1+2+3、1+2+3+4、0+1+2+3+4;有效刚度:弹性模量(E)=1.61 MPa,相当于~30岁;巩膜和睫状体/脉络膜之间的松散附着,其中使用了原始调节模型中的值。(参见例如图35)。

[0530] 区治疗对调节中睫状体变形的影响可能包括巩膜刚度、巩膜刚度+附着。

[0531] 在一些实施例中,参考多个(例如,3或5个)关键区基线模拟,不同的治疗区域形状可以被应用于一个巩膜象限:具有“年老”巩膜的健康调节的原始模型:刚硬起始巩膜:弹性模量(E)=2.85 MPa,相当于~50岁;巩膜和睫状体/脉络膜之间的紧密附着,所有其他参数都改变(睫状体激活、其他组件的刚度等)。

[0532] 在一些示例性操作中,形状治疗模拟可以包括:具有区域“治疗”巩膜刚度的基线模型:治疗的不同区域形状(不具有变化的附着)→治疗刚度:弹性模量(E)=1.61 MPa,相当于~30岁;每个区域中的有效刚度可以由每个区域中的形状面积的量和原始调节模型中的值来确定。

[0533] 形状治疗对调节中睫状体变形的影响可能仅包括巩膜刚度。

[0534] 治疗刚度可能取决于:治疗区域中的孔体积分数→通过治疗去除的%巩膜体积;孔体积分数通过改变消融孔的参数而变化;以及其他。作为微尺度混合物估计的合成刚度:假设平行的均匀间隔的孔/体积内的尺寸=体积分数(总巩膜体积的%);剩余体积是“年老”巩膜(E=2.85 MPa);需要去除~43.5%的体积以将治疗区域中的巩膜刚度从年老(例如50岁)改变为年轻(例如30岁);方案(密度%和深度的组合)允许13.7%的最大体积分数,相当于2.46 MPa的新刚度;阵列大小=治疗的正方形区域的边长(mm)。

[0535] 考虑以下参数。(也参见图26-3A、26-3A1、26-3A2和36)。

[0536] 示例性模型结果在图41中示出。

[0537] 治疗表面积=其中施加治疗的巩膜的表面积(mm^2),其中治疗表面积=阵列平方。

[0538] 厚度=假设均匀的治疗区域中的巩膜的厚度(mm)。

[0539] 治疗体积=其中施加治疗的巩膜的体积(mm^3),治疗体积=治疗表面积*厚度=阵列²*厚度

[0540] 密度% = 被孔占据的治疗表面积的百分比(%)。

[0541] 斑点大小=一个孔的表面积(mm^2)。

[0542] #孔=治疗区域中的孔的数量。

$$[0543] \#孔 = \frac{\text{密度\%} * \text{治疗表面积}}{\text{斑点大小} * 100} = \frac{\text{密度\%} * \text{阵列}^2}{\text{斑点大小} * 100} * \text{四舍五入到最接近的整数}$$

[0544] 总孔表面积=被孔占据的治疗表面积内的总面积

$$[0545] \text{总孔表面积} = \text{斑点大小} * \#孔 \approx \frac{\text{密度\%} * \text{治疗表面积}}{100} \approx \frac{\text{密度\%} * \text{阵列}^2}{100}$$

[0546] 深度=一个孔的深度(mm);取决于每孔脉冲(ppp)参数

[0547] 深度% = 通过孔延伸到的厚度的百分比(%)。

$$[0548] \text{深度\%} = \frac{\text{深度}}{\text{厚度}} * 100$$

[0549] 如图26-3A中所示,总孔体积=被孔占据的治疗表面积内的总面积

[0550] 体积分数=被孔占据的治疗体积的百分比(%) ,即被激光去除的巩膜体积的百分比。

$$[0551] \text{体积分数} = \frac{\text{总孔体积}}{\text{治疗体积}} * 100 \approx \frac{\text{密度\%} * \text{深度}}{\text{厚度}} = \frac{\text{密度\%} * \text{深度\%}}{100}$$

[0552] 治疗参数之间的关系包括:激光治疗的输入参数;巩膜的性质;用于计算新刚度的输入。

[0553] 计算治疗区域中巩膜的新刚度。

[0554] 体积分数=被孔占据的治疗体积的百分比(%) ,即被激光去除的巩膜体积的百分比。

$$[0555] \text{体积分数} = \frac{\text{总孔体积}}{\text{治疗体积}} * 100 \approx \frac{\text{密度\%} * \text{深度}}{\text{厚度}} = \frac{\text{密度\%} * \text{深度\%}}{100}$$

[0556] 刚度=治疗前巩膜的弹性模量(MPa)。

[0557] 治疗刚度=治疗后巩膜的弹性模量(MPa);根据微型混合模型估计。

$$[0558] \text{治疗刚度} = \left(1 - \frac{\text{体积分数}}{100}\right) * \text{刚度} \approx \left(1 - \frac{\text{密度\%} * \text{深度}}{\text{厚度} * 100}\right) * \text{刚度} = \left(1 - \frac{\text{密度\%} * \text{深度\%}}{10000}\right) * \text{刚度}$$

[0559] 激光治疗的输入参数:巩膜的性质,用于计算新刚度的输入,对治疗区的有限元模型的输入,体积分数对调节中睫状体变形的影响:仅巩膜刚度,治疗的全区区域(区域分数=1)。

[0560] 方案=密度%和深度的可能组合的范围,所有区中的巩膜改变为与孔体积分数相对应的治疗刚度。

[0561] 体积分数对调节中睫状体变形的影响:巩膜刚度+附着,治疗的全区区域(区域分数=1),健康=原始调节模型结果。

[0562] 方案=密度%和深度的可能组合的范围,所有区中的巩膜都改变为与孔体积分数相对应的刚度,体积分数对调节中睫状体变形的影响:巩膜刚度+治疗区域形状。

[0563] 方案=密度%和深度的可能组合的范围,所有区中的巩膜都改变为与治疗区域的孔体积分数和区域分数相对应的治疗刚度。

[0564] J/cm²计算:J/cm² x Hz(1/秒)x孔大小(cm²)=W;J/cm²=W/Hz/孔大小。示例:斑点实际上是“正方形”,因此面积将基于正方形计算:7.2 J/cm²=1.1 w/300 Hz/(225 μm 10⁻⁴)²。

[0565] 外科手术中可能影响活体眼睛上的消融深度%的因素包括:组织表面上和组织内部的水分含量、眼球筋膜或结膜层、激光发射角度、热损伤,可能考虑喷水、低温喷雾/冷冻滴眼液、激光一次性系统中的低温水凝胶筒(围手术期药物,诸如抗生素/类固醇)。

[0566] 在一些实施例中,本公开的所描述的系统、方法和设备可以包括以下特征。

[0567] 可调微孔密度:由于每个施加区域产生的微孔的可变数量,因此可以实现剂量和炎症控制。可调微孔大小;剂量和微孔的灵活图案化。可调微孔热分布:该系统可以产生具有可调热分布的微孔,其将凝结区的产生最小化。具有深度识别的可调深度:该系统以受控方式产生微孔,并且防止消融解剖识别过深而无法回避血管。(图26-4图示了示例性解剖结构识别。)激光安全级别:该设备是1c类激光设备,系统检测眼睛接触,并且眼药覆盖角膜。集成烟疏散和过滤:在安装烟疏散系统时无需任何额外的要求即可进行部分消融,因为烟、蒸汽和组织颗粒将被集成系统直接吸出。激光系统将有集成的实时摄像机(例如,内相机(endo camera)、CCD相机),所述摄像机具有到激光引导系统的生物反馈回路,激光引导系统与GUI显示器集成,用于深度控制/限制控制。(参见图26-4-1)。

[0568] 在一些实施例中,本公开的所描述的系统、方法和设备可以提供:激光系统生物反馈回路使用黑色素含量集成颜色变化的发色团识别(用于颜色变化的各种微孔分级的计算机集成;a [[. A]]3个厚度的区中的先验深度信息;能够集成先验巩膜厚度映射的激光系统,用于与激光引导规划和巩膜微孔通信;使用OCT或UBM或3D断层扫描;用每个程序的受控脉冲编程发布代码的激光系统:电子链接到数据报告(校准数据和服务数据、统计信息等)的报告。激光系统组件可以以模块化方式构建,以便于服务维护和维修管理。可以包括治疗前、治疗后和随后的治疗前的自校准设置以及实时过程校准。所有校准都可以被记录在数据库中。其他功能可以包括用于在线通信的通信端口(例如WIFI服务故障排除、报告生成和与服务器的通信、对诊断信息的WIFI访问(错误代码/部件要求)以及分配故障排除维修和维护或者分配服务代表的服务的订单)。一些实施例可以包括用于服务维护和现场维修的维修的备件服务套件;激光系统钥匙卡与包括有时间限制的受控脉冲编程集成;瞄准光束具有灵活形状,以设置边界条件,并且如果激光喷嘴位于轴、水平和定位上时则还触发;瞄准光束与对准固定光束重合,以触发系统Go No Go,以便开始治疗消融;激光系统要求包含眼睛跟踪系统和相应的眼睛固定系统,以使消融安全,以控制眼睛移动;激光系统要求具有通过角镜系统、或通过裂隙灯应用或自由空间应用进行“同轴”传输的能力,以在巩膜上提供微孔。这些可能需要更高的功率、良好的光束质量以及固定目标和/或眼睛跟踪系统的集成。良好的光束质量可能意味着:激光系统聚焦下至50 μm 并且上至425 μm 。激光系统可能能够通过振镜扫描和使用机器人在每只全眼40-45秒内改变象限治疗(例如,每只眼睛4个象限,每象限约10秒;1-2秒将激光器重新定位到随后的象限)来完成快速360度手术。激光系统可以是集成有脚踏板、计算机监视器的工作站;OCT;CCD摄像机和/或显微镜系统。激光系统可以包括患者定位桌/椅模块,其从仰卧位置是灵活的;灵活的角度;或者坐着;和电动椅子。

[0569] 在一些示例性操作中,本公开的所描述的系统、方法和设备可以包括以下医疗过程:1)用户手册可以给出关于系统的正确操作(handle)的信息。2)将眼部涂抹器放到治疗区域上,并将涂抹器单元放置在眼部涂抹器上。3)用户可以设置治疗参数。4)用户开始治疗过程。5)可以通知用户关于治疗的持续的状态。6)在治疗前和治疗后可以通知用户关于眼睛上的能量的校准。7)为了防止不期望的气味,可以防止消融烟扩散。8)在治疗期间、象限之间和治疗之后可以通知用户关于眼睛的可视化。

[0570] 通常,系统将具有低维护。如有必要,可以尽可能快地进行系统服务,从而导致最

小的停机时间。此外，服务成本可能低于用常见的激光系统。涂抹器单元、眼部涂抹器和一次性插入物可以被容易和卫生地操作，特别是在附着和拆卸时。软件可以允许设备和计算设备之间的数据交换。

[0571] 微孔——示例性参数

术语	定义	
过程	全眼——4个象限	
治疗部位和大小	过程：平均面积300 cm ² (=平均值) 部分治疗：平均面积50 cm ²	
方案	最大利用情况	预期利用情况
每天的治疗次数		
阵列大小	5mm (2mm-14mm之间可变)	5mm (2mm-14mm之间可变)
“标准”微孔 (MP) 参数：基于初步实验：		
MP1	300 Hz重复率，125μs激光脉冲持续时间，每个孔5个脉冲，5%	
MP2	200 Hz重复率，175 μs激光脉冲持续时间，每个孔5个脉冲，7%	
MP3	100 Hz重复率，225 μs激光脉冲持续时间，每个孔7个脉冲，8%	
MP4	200 Hz重复率，225 μs激光脉冲持续时间，每个孔5个脉冲，6%	

[0573] 服务要求可以包括：每年或在预定数量的过程(例如1000、2000或3000个过程)之后的最大值，无论首先发生什么。总产品寿命：所有组件都可以被评估为承受例如至少5年的产品寿命。

[0574] 系统操作可以通过预先批准的电子钥匙卡进行。外科手术期间需要可视化：眼睛的照明辅助提供可视化——外部光源或整合到激光适配器固定设备中，摄像机和计算机监视器的GUI可能是所需的模块。患者可以处于水平、倾斜或坐着的位置中。可能需要在过程期间保护患者的眼睛安全。操作：当涂抹器和插入物被附着时，在适当的组织接触和在验证的用户访问的情况下，系统可以允许激活激光器。孔深度监视器：由末端开关监视的最大深度(光学或同等监视)。术中眼睛移动的管理：对于完全非接触式眼睛手术，可包括具有相应眼睛固定目标的眼睛跟踪技术。脉管系统回避：可以提供扫描/定义眼脉管系统，以回避该区域中的微孔。参见图4A-1至4A-10，其图示了微孔/纳米孔可以如何被用于去除表面、皮下和间质组织，并影响消融目标表面或目标组织的表面、间质、生物力学特性(例如平面度、表面孔率、组织几何形状、组织粘弹性和其他生物力学和生物流变学特性)。

[0575] 性能要求可以包括：可变孔大小、孔阵列大小和孔位置。示例性准备时间：从设备的通电直到微穿孔过程的开始的5分钟(假设平均用户反应时间)。机器人按象限合并，以达到治疗时间要求。用于一个手术的治疗时间可能<60s、45s。微孔的直径：在50μm-600μm之间可调。组织消融率：在1至15%之间可调。微孔阵列大小：面积高达1mm x 1mm和高达14 x 14mm之间可调，正方形孔定制形状阵列。多个消融模式能力。短按以激活和解激活激光器：

实际的微穿孔过程可以通过只在短时间内按脚踏开关来开始,而不是在整个微穿孔期间按它。停止激光可以相同地完成。消融孔深度:巩膜厚度的5%至95%。生物相容性:所有组织接触部件都要用符合医疗设备要求的材料制成。

[0576] 在一些实施例中,该系统可以包括:激光波长:2900 nm+/-200 nm;在中IR周围的吸水最大值。最大激光流畅性:在组织上 $\geq 15.0 \text{ J/cm}^2$,在组织上 $\geq 25.0 \text{ J/cm}^2$;以扩大2900nm+/-200nm的治疗可能性;在中IR周围的吸水最大值。激光设置组合:激光重复率和脉冲持续时间可以是通过使用100-500Hz和50-225μs的范围内的预定义组合可调整的。所述范围可以是最小范围,例如,在组织上 $\geq 15.0 \text{ J/cm}^2$,或在组织上 $\geq 25.0 \text{ J/cm}^2$,以扩大治疗可能性。积极治疗每孔脉冲的数量:“积极”设置也可以是可选择的,以产生深至真皮中的微孔,例如具有>1mm的深度。由于深度主要受通量控制,因此高的每孔脉冲的数量将自动导致更大的深度值。因此,每孔脉冲(PPP)值在1-15PPP之间可调。震动和振动:设备可以承受所提供的单次使用或多次使用(在服务或维修的情况下)包装内的卡车运输。防止气味扩散:可以实现将难闻气味的扩散减少到最小值的系统。GUI:用户界面可以由合理的显示大小支持。可听噪声:由系统产生的最大噪声(冷却和排空系统为100%)不得超过70 dBA或50 dBA。单元的减震性:单元可以承受一定高度的跌落,而没有任何导致系统故障的重大损伤。与USB、LAN、WLAN、蓝牙、Zigbee或其他合适技术中的一个或多个的系统连接性。

[0577] 在某些实施例中,本文中描述的系统的物理要求可以包括这些示例性参数:可以将激光系统合并到带有可锁定轮子和平衡配重/铰接臂的“推车”型工作站单元中,如以防止在使用或运输期间推车翻倒(参见图24和26-5)。没有倾斜要求。重量:重量(推车+平衡配重/铰接臂):<100 kg。辅助装备:视频监视系统,例如结合标准目镜使用等。装运和使用的温度和相对湿度规格:湿度:<70% RH,无凝结;工作温度:18至35°C;湿度:<70% RH,无凝结;储存和运输温度:-10至60°C。

[0578] 设计和可用性:设计的可用性可以满足目标用户群体(包括主要用户、医生和医务人员)的一般需求。重量平衡:该单元的重量平衡可以达到市场接受。涂抹器单元的形状:单元的形状可以被优化。作用的半径:桌面单元和手持式单元之间的连接可允许至少1.2 m的作用半径。良好的视野以看到眼睛的适当定位:用户可以能够验证激光在眼睛组织上的适当定位。涂抹器和插入物的方便操作:涂抹器和插入物可以是容易地可附着和可拆卸的。

[0579] 在人体上允许的应用领域:通常,该设备可以被应用于眼睛。生物相容性:所有组织接触部件均要用符合医疗设备要求的材料制成。

[0580] 附件可以包括:涂抹器插入物(一次性部件):用于收集消融组织的一次性部件,该部件在设备和组织之间建立了卫生的界面。眼膏(可选):涂抹器可以是可重复使用的,易于清洁的,生物相容的并且可消毒的。脚踏开关:脚踏开关操作用于标准激光传输。

[0581] 在一些实施例中,本公开中描述的系统可以包括在治疗老花眼和其他眼睛功能障碍时使用脉冲的2.94μm Er:YAG激光器以及手持式探头来消融巩膜中的孔、修改巩膜的区域的可塑性的系统的构造。

[0582] 在一些实施例中,该系统可以包括PLEASE™平台的部分以及附加伏3mikron™ IV类Er:YAG分数激光系统。主要部件可以是:激光模块(例如,图26-1中所示的模块2610)、球形应用(例如,垫盘)模块,包括:3mikron™ DPM-2(Er:YAG)、扫描单元和眼睛跟踪、用于定位的机器人平台、触摸屏控制显示器、相机系统、显微镜、抽吸系统、深度检测系统、照明和

层流、瞄准光束。移动推车模块可以包括：电源、用于非手术人员的触摸屏控制显示器、控制和冷却单元、DriCon™ 平台、无线脚踏板以及其他。

[0583] 在一些实施例中，系统的一些或全部可以被容易地定位在患者面部上方。激光模块(例如，参见图26-1中所示的模块2610)可以允许利用内部的层流来建立局部无菌环境。激光模块可以覆盖治疗过程的大部分或所有相关部分，诸如机电运动系统，其以高精度将激光移动到巩膜上的选择的治疗区域。

[0584] 系统可以包括用于确保对可以可靠地检测组织消融的深度并最终检测巩膜和脉络膜之间的界面以及有效地防止消融超出巩膜的消融深度的控制和警告/控制功能的能力、系统具有人体工程学和临床实用性以及由医生可接受用于使用的能力，具有高可靠性和控制以确保患者安全和手术的再现性，用于以较大的工作距离来扫描以便产生快速手术的能力。

[0585] 在一些实施例中，该系统包括显示器，该显示器被包括在激光模块(诸如图26-1中的模块2610)中，以查看组织区域(医生显示器)、控制和安全(也参见下文)，其包括激光供应、电子和运动控制平台以及与基站(例如图26-1中所示的基站2620)的安全、直接接口。该系统还可包括运动平台：将激光和光学器件及扫描仪定位在特定区域中的平移平台、激光和光学器件；3mikron模块和光束形成光学器件、避免过深消融的深度控制系统、眼睛跟踪模块、用于操作员的安全的抽吸和层流。光束偏转与眼睛跟踪同步，用于微孔阵列生成。其他组件和功能包括：用于视觉的相机单元。基站可以是智能可移动基站，其可以包括用于控制和安全的操作员显示器、向不同模块的功率的分配、激光系统的水冷、可选脚踏板、与外部世界的通信接口、调试、更新以及其他功能，以及用于国际操作的宽范围电源的主电源。

[0586] 如上所述，在一些实施例中，本公开的所描述的系统、方法和设备可以包括创建包括七个主要小带途径和三个睫状肌部分的调节机制的有限元模型，通过与先前公布的调节期间睫状肌和晶状体运动的实验测量值的比较来校准和验证该模型，并且使用该模型来研究小带解剖结构和睫状肌架构对健康调节功能的影响。该模型可以包括晶状体的几何形状和晶状体外结构，以及利用新颖的小带拉伸和肌肉收缩驱动的调节的模拟。

[0587] 在一些实施例中，本公开的所描述的系统、方法和设备可以包括一种用于使用由所述组织上的穿孔组成的矩阵形成的复合体来改变生物组织的生物力学性质的方法，其中该配置基于数学算法。生物组织生物力学性质中的变化与所述组织的弹性、减震性、弹性、机械阻尼、柔韧性、刚度、硬度、配置构型、对准、变形、移动性和/或体积有关。穿孔的矩阵形成可以允许在所述组织上的非单调力变形关系，该关系跨介质具有各向同性弹性常数的范围。每个矩阵形成可以在行长度和列长度之间创建线性代数关系，其中所述组织的每个穿孔有具有高达N的导数的连续线性向量空间。其中N是无穷大的数。复合体可以产生总表面积，其中每个穿孔与所述组织的总表面积具有比例关系。该复合体还可以被布置成实现力、应力和应变的平衡，并减少矩阵形成和穿孔之间的剪切效应。每个穿孔可以是组织的切除体积，该切除体积在所述组织上限定了点晶格，其中优选的切除体积的形状是圆柱形。矩阵形成由具有或不具有重复图案的镶嵌组成，其中镶嵌是欧几里德、非欧几里德、规则、半规则、双曲线、抛物线、球面或椭圆以及其中的任何变化。每个穿孔可以与每个矩阵形成中的其他穿孔以及基质的复合体分别具有线性关系。镶嵌通过计算穿孔之间的位置向量的数学阵列直接或间接地与组织之间的应力和剪切应变原子关系相关。原子关系是由每个穿孔去

除的体积与生物力学性质中的变化的可预测的关系,其被视为数学算法的元素。去除的体积的可预测关系可以是互斥的。镶嵌可以是正方形,其可以被细分为等角多边形对n的导数的镶嵌。在一些实施例中,数学算法使用因子Φ或Phi来找到矩阵的最高效放置,以改变所述组织的生物力学性质。因子Φ或Phi可以是1.618(4个有效数字),其表示相对于所有其他向量的长度具有最短长度的晶格中的一组跨越向量的任何分数。在一些实施例中,数学算法包括生物组织的平面之间以及在矩阵内和矩阵外的邻近组织、平面和空间的任何边界或分区处的非线性双曲线关系。

[0588] 在一些实施例中,本公开的所描述的系统、方法和设备可以包括如图27A至27C中所示的防护镜片2700。

[0589] 在一些实施例中,本公开的所描述的系统、方法和设备可包括如图28A至28C中的各个实施例中所示的窥镜2810/2820/2830。图29A和29B图示了使用窥镜2830的示例性操作。

[0590] 图中所示的组件、过程、特征和/或功能中的一个或多个可以被重新布置和/或组合成单个组件、块、特征或功能,或者在几个组件、步骤或功能中实现。在不脱离本公开的情况下,还可以添加附加的元件、组件、过程和/或功能。图中所示的装置、设备和/或组件可以被配置成执行图中描述的方法、特征或过程中的一个或多个。本文中描述的算法也可以以软件高效地实现和/或嵌入硬件中。

[0591] 注意,本公开的各方面在本文中可以被描述为被描绘为流程图表、流程图、结构图或框图的过程。虽然流程图表可以将操作描述为顺序过程,但是许多的操作可以并行或同时执行。此外,操作的顺序可以被重新排列。当进程的操作完成时,它就终止了。过程可以对应于方法、函数、过程、子例程、子程序等。当进程对应于函数时,其终止对应于该函数返回到调用函数或主函数。

[0592] 上述实现被认为比现有技术新颖,并且被认为对于本公开的至少一个方面的操作和上述目的的实现是至关重要的。在本说明书中使用来描述本实施例的词语不仅要在它们的共同定义的含义的意义上理解,而且应在本说明书中通过特殊定义包括:超出共同定义的含义的范围的结构、材料或行为。因此,如果元素可以在本说明书的上下文中被理解为包括一个以上的含义,则必须将其使用理解为对由说明书和由描述该元素的一个或多个词语所支持的所有可能含义是通用的。

[0593] 上述词语或附图元素的定义意味着不仅包括字面上阐述的元素的组合,而且包括用于以基本上相同的方式执行基本上相同的功能以获得基本上相同的结果的所有等效结构、材料或行为。因此,在这个意义上,考虑可以对所描述的元素中的任何一个及其各种实施例进行两个或多个元素的等同代替,或者可以对权利要求中的两个或多个元素代替单个元素。

[0594] 如由本领域普通技术人员所查看到的,现在已知或以后设计的从所要求保护的主题的改变被明确地认为是在预期范围及其各种实施例内的等同物。因此,对本领域普通技术人员现在或以后已知的明显代替被限定为在所定义的元素的范围内。因此,本公开意在被理解为包括上面具体说明和描述的内容、概念上等同的内容、可以明显代替的内容以及还有包含基本思想的内容。

[0595] 在前述的描述中以及在附图中,相同的元素用相同的参考标号来标识。除非另有

说明,否则“例如”、“等”和“或”的使用指示没有限制的非排他性的替代方案。除非另有说明,“包括”或“包含”的使用是指“包括但不限于”或“包含但不限于”。

[0596] 如上面所使用的,放置在第一实体和第二实体之间的术语“和/或”是指以下各项之一:(1)第一实体、(2)第二实体和(3)第一实体和第二实体。用“和/或”列出的多个实体应该以相同的方式解释,即这样连接的实体中的“一个或多个”。除了由“和/或”子句具体标识的实体之外,其他实体可以可选地存在,无论与具体标识的那些实体相关还是无关。因此,作为非限制性示例,在一个实施例中,当与诸如“包括”的开放式语言结合使用时,对“A和/或B”的引用可以仅指A(可选地包括除B之外的实体);在另一个实施例中,仅指B(可选地包括除了A之外的实体);在又一个实施例中,指A和B两者(可选地包括其他实体)。这些实体可以指元素、作用、结构、过程、操作、值以及诸如此类。

[0597] 应该注意的是,在本文中阐述离散值或值的范围的情况下(例如,5、6、10、100等),注意,除非另有说明,否则该值或值的范围可以比如离散的数或数的范围更广泛地被要求保护。本文中提到的任何离散值仅仅作为示例提供。

[0598] 如上面使用的术语可以具有以下定义。

[0599] 角膜和巩膜组织具有胶原构建块,其中大多数的巩膜和角膜主要是结缔组织。胶原蛋白由 α 和/或 β 链的3个单股组成,以形成三螺旋。胶原原纤维在直径上是25-230 nm,并且被排列成原纤维的束,该原纤维的束在巩膜基质中是高度无序的且在大小上是可变的,并且该原纤维的束在角膜基质中是非常有序且在大小上是均匀的。I型是在角膜和巩膜中发现的最常见的胶原蛋白。巩膜基质中的随机排列和交织的量可能影响眼睛的力量和柔韧性。

[0600] 拼贴分子中缠绕的螺旋在股的末端上有非螺旋部分。来自自然链接的单个分子产生平行分子的长的集合,即胶原原纤维。胶原原纤维的结构是通过分子间交联产生的。

[0601] 角膜和巩膜中的胶原蛋白与称为糖胺聚糖(GAG)的多糖分子相关联。蛋白聚糖是许多GAG附着于其上的核心蛋白,并且它们在胶原原纤维周围形成基质。角膜和巩膜中的主要GAG是硫酸皮肤素和硫酸角质素。然后,角膜和巩膜中的胶原原纤维被蛋白聚糖包围并嵌入蛋白聚糖中。

[0602] GAG是相当大的分子。它们也具有非常负电荷,并且因此吸引带正电荷的分子,诸如钠。钠与水一起出现,因此如果留给它们自己的设备,则具有大量的GAG的组织将吸收相当多的水。 H_2O 的组合在胶原原纤维周围产生凝胶,从而产生基质。角膜基质对水有更高的亲和力,而角膜因为它必须保持透明而具有非常窄的限制。在角膜中,胶原蛋白的间隔是其透明性的关键。水含量需要被维持在稳定的水平处,以保持规则的胶原蛋白的间隔。

[0603] 通常,巩膜起作用以保持眼睛的形状,并且抵抗内部(IOP)和外部两者的变形力。巩膜也为眼外肌和视神经提供附着点。巩膜的不透明性是由许多因素造成的,所述因素包括GAG(糖胺聚糖——与胶原蛋白共价结合的复合糖)的数量、存在的水的量以及胶原原纤维的大小和分布。

[0604] 巩膜具有存在于角膜中的总GAG的仅25%。因为GAG吸引水,所以巩膜比角膜水合少(但不是少75%;由于几种结构小心地保持角膜中的较低的水合水平)。原纤维大小中的大变化和巩膜组件之间的不规则间距导致光散射和不透明。巩膜的颜色在健康时是白色,但可能随着时间或由于疾病(例如肝炎)而变色。在内部,巩膜与脉络膜上层中的脉络膜组织

融合。最里面的巩膜层被称为褐层。

[0605] 巩膜包含许多孔，在所述孔中结构穿过或中断巩膜的扩张。在眼睛的后极处，视神经穿过后巩膜层。这个区域由称为筛板的巩膜组织的网络桥接。筛板是巩膜的最薄弱的部分。升高的IOP可能导致视神经处膨出和随后的组织损伤。巩膜血液供应是非常有限的，组织大部分是无血管的。它不包含毛细血管床，只有来自巩膜外层和脉络膜的几个小分支和长睫状后动脉的分支。巩膜厚度从后极处的1.0 mm到直肌插入后的0.3 mm变化。巩膜覆盖了整个眼睛的~5/6(约85%)。

[0606] 巩膜由3层组成：(1) 巩膜外层，其由松散的血管结缔组织组成。睫状前动脉的分支在直肌插入前形成毛细血管网。围绕周围角膜，并通过结缔组织股与眼球筋膜物理链接(参见眼眶研究指南)。巩膜向眼睛的后部变薄。(2) 巩膜基质厚致密的结缔组织层，其与角膜缘处的角膜基质连续。(3) 褐层指去除脉络膜后保持附着到巩膜的少数色素细胞。

[0607] 撕裂层由三层组成，所述三层一起是7 μm 厚。外层或最前面的层(1)是脂质层，中间层(2)是源自泪腺的房水层。粘液层(3)与鳞状细胞(后层)接触。

[0608] 角膜起眼睛的主要屈光元件的作用。最重要的特征是透明性。角膜通常包括眼睛的外层的约1/6.~8 mm的曲率半径；总的来说，角膜在中央处是0.52-0.53 mm厚，并且周边处是0.71 mm厚。角膜的后侧(内表面)具有比前侧小的曲率半径。

[0609] 角膜是眼睛的主要屈光组件，贡献超过40屈光度。它是无血管的且透明的，透光非常好。角膜的前部覆盖有泪膜(参见上文)。光学区是角膜的圆形区域，其位于角膜顶点周围4mm。中心曲率半径和屈光力：空气/泪液界面+43.6 D；泪液/角膜+5.3 D；角膜/房水-5.8 D；总中心屈光力= 43.1D。

[0610] 角膜由五层组成。它们从前到后是：1) 上皮；2) bowman；3) 间质；4) Decemet；5) 内皮。

[0611] 上皮层是第一角膜层并且最复杂。上皮细胞层由~6-8行的细胞组成。上皮层约50 μm 厚。整个角膜约500-700微米(μm)厚(0.5至0.7mm)。表面层(前)由无色素且具有扁平外观的鳞状细胞组成。这些细胞的表面由许多微绒毛组成，所述微绒毛用于增加表面积和稳定泪膜‘层’。鳞状细胞通过紧密的连接(即封闭小带(Zonulae Occludens))连接。这为排除可能造成损坏的异物创建了有效的屏障。随着表面细胞变老，它们的附着丧失，并且细胞在泪膜中脱落。新细胞从更内部行的上皮细胞(bowman)向泪膜层向外迁移。

[0612] 角膜上皮被细分为3个部分：1) 角膜的表面处的鳞状细胞层，2) 具有翼状的外观的翼状细胞，和3) 柱状基底细胞。所有3种细胞类型最初都源自柱状基底细胞。因此，细胞沿着基底表面不断被更新，并且最终(在约10天内)将更新整个新的细胞层。基底细胞通过缝隙连接通信。翼状细胞的中间层是2-3层厚。这些细胞是多面体，并且具有凸的前表面和凹的后表面。最后面的细胞层由单行柱状基底细胞组成。细胞从柱状变换成立方形再变成鳞状。[程序性细胞死亡被称为凋亡。这个过程发生在包括角膜上皮细胞的整个身体。]细胞通过桥粒与相邻细胞连接，并且通过半桥粒与基底膜连接。基底膜(Bowman)由来自基底上皮细胞的分泌物形成。新生的上皮细胞在角膜周围形成，并且然后它们向角膜的中心迁移。角膜的上皮层有325000个神经末梢。这些神经末梢来自约2000条神经，所述神经来自内侧(medial)和外侧长睫状神经。

[0613] Bowman层(以前的Bowman膜)是第二角膜层。角膜的该层约10 μm 厚。它是随机排列

的交织的胶原纤维的密集的无细胞纤维片。原纤维在直径上是20-25 μm。Bowman层是基底上皮和基质之间的过渡层。该层由上皮产生;它确实再生,但是非常慢。角膜神经穿过失去它们的Schwann细胞覆盖的层,并作为无髓鞘纤维穿入到覆盖的上皮中。Bowman层终止于角膜周围处。

[0614] 角膜基质层是第三层,也称为固有层。其是500至700微米厚,占总角膜厚度的约90%。它由胶原原纤维和成纤维细胞组成。角膜基质中的成纤维细胞通常被称为角膜细胞[旧名称为角膜小体],并且是在发育期间产生胶原原纤维并维持成熟眼睛中的结缔组织的专门的成纤维细胞。角膜的胶原原纤维在直径上是25-35nm,并且被分组成称为薄片的扁平束。在整个角膜基质中分布有200-300个薄片。所有的薄片都平行于角膜的表面延伸。这些堆叠的纤维占角膜的厚度和体积的90%。相邻的薄片彼此成一定角度;每个薄片延伸穿过整个角膜;每根原纤维从角膜缘延伸到角膜缘。在基质的前1/3中,薄片是5-30μm宽,并且0.2-1.2μm厚。基质的后2/3更加规则且较大(100-200 μm)。在最内层,相邻的下一角膜层Descemet膜,胶原原纤维交织以形成致密但薄的胶原片,其促成维持基质和Descemet膜之间的附着。基质中的角膜细胞产生构成薄片的原纤维。在原纤维其间是包含蛋白聚糖(具有碳水化合物糖胺聚糖(GAG)的蛋白质)的基质。GAG是亲水性带负电荷的,其位于每个胶原原纤维周围的特定部位周围。GAG的亲水性质用于保持基质充分水合,这有助于维持原纤维的空间排列。角膜水合作用和原纤维的规则排列促成角膜的透明性。因此,适当的水合作用对维持透明性至关重要。通过上皮和内皮维持平衡的作用(主要通过将水从角膜中泵出)维持了适当的水合作用。

[0615] 第四角膜层是Descemet膜层。它是它的功能是作为结构和角膜的穿孔的坚韧的抵抗屏障。由内皮分泌。它有5种胶原蛋白,以VIII型为主。它被认为是内皮的基底膜。该层构成性地添加了新材料,因此它随着年龄的增长而变得更厚;它是大约10微米厚。它具有呈现带状外观的前部,像胶原原纤维的晶格状。Descemet膜的后部是无带状的,并且终生由内皮细胞分泌。

[0616] 一些术语可能具有与本文档部分或全部不同的定义。例如,收缩已经被定义为意指:使变窄或拉在一起<收缩眼睛的瞳孔>;受到(作为身体部分)压缩<收缩神经>;变得狭窄;变得越来越紧越来越窄,或使某事物变得越来越紧越来越窄,例如药物使得血管收缩。

[0617] 拧缩已被不同地定义为意指:产生变形或扭曲的永久性缩短(如肌肉、腱或疤痕组织);缩短;变得在大小上减小;在肌肉的情况下,缩短或承受张力上的增加;通过传染或感染获得;由心理治疗师和患者对达到心理治疗的目标的既定行动的方针的明确的双边承诺;伸直肢体,以减小或消除由弯曲形成的角度;将肢体的远端段放置在其轴与近端段的轴是连续的这样的位置中。

[0618] 延伸已经被定义为意指:附加部分,即已经或可以被添加的部分,或可以被拉出以扩大或延长某事物的部分。

[0619] 扩张在各种情况下已经被定义为意指:扩张的行为或过程;扩张的质量或状态;在大小、数量或重要性上增加,或以这种方式使某事物增加,变得扩大的过程:增加的过程,或在大小、程度、范围或数量上增加某事物。

[0620] 穿孔已经以各种形式被定义为意指:在某事物上打一个或多个孔;刺有一个或多个孔。

[0621] 在诊断或治疗放射学中,由诸如铝或铜的一种或多种金属制成的板,其放置在x或 γ 射线束中,允许更大比例的较高能量辐射通过,并衰减较低能量和较不期望的辐射,从而提高平均能量或硬化射线束。在分光光度分析中用来隔离光谱的段的设备。应用于图像数据的数学算法,用于提高图像质量的目的,通常通过抑制或增强高空间频率。选择性地允许某些电信号通过的无源电子电路或设备。放置在下腔静脉中以防止下肢凝块引起肺栓塞的设备。有许多变体。

[0622] 穿刺被定义为在某事物上形成一个或多个孔;打孔以便撕开:在纸上打一排小孔,以使将其撕开更容易;穿透某事物:穿透或穿过某事物;具有小孔的生物:点缀有小孔;具有透明斑点的生物:点缀有透明斑点。

[0623] 穿孔:钻孔、镗孔、钻孔、驱动、孔、蜂窝、穿透、渗透、刺穿、挖坑、探头、冲孔、刺孔、切开、刺、挖洞、凿、挖掘、穿透、穿孔、刺穿、挖坑、刺破、冲孔、刺孔、铰孔、打窟窿、刻、隧穿

[0624] 垛口已经被定义为:缩进;开槽;如锯齿状的叶子一样;具有像在城垛中的那些一样的重复的方形缺口;“锯齿状的建模”

[0625] 压缩:在大小上减小,通过施加压力来减小某事物的体积或质量,或已经以这种方式处理的状态。

[0626] 减压:压力降低:周围或固有压力中的降低,尤其是潜水员为防止减压病而经受的受控的压力中的降低;降低器官中的压力:用于降低例如由脑部上的液体引起的器官或身体的部分中的压力或降低神经上的组织的压力的外科手术;计算数据扩张:将压缩的计算机数据扩张到完整大小。

[0627] 灵活的:易于被领导或指挥的;能够轻易适应不同情况的“善于宣传的虚构人群”;“适应力强的人”;“灵活的个性”;“合同中的弹性条款”[弹性的、灵活的、柔韧的];“柔性线”;“一棵柔韧的幼树”[可弯曲的、柔韧的];[延展性、可锻、柔韧的、拉伸性、可拉长的]

[0628] 柔韧的:能够被弯曲或折曲或扭曲而不断裂;能够被成形或弯曲或拉出;“延展性铜”;“诸如金之类的可锻金属”;“他们浸泡皮革以使其柔韧”;“柔韧的熔融玻璃”;“由高拉伸性钢合金制成”。

[0629] 横膈膜:分隔腹腔和胸腔并在呼吸中起作用的肌肉膜分隔物;也被称为膈(midriff);薄盘,尤其是麦克风或电话接收器中的薄盘,其响应于声波而振动以产生电信号,或响应于电信号而振动以产生声波;分隔腹腔和胸腔并在呼吸中起作用的肌肉膜分隔物。

[0630] 如本文中使用的孔是指如在人或动物的皮肤中的组织中的微小开口,例如用作用于排汗的出口。

[0631] 细胞核包膜的膜中的核孔开口,其允许细胞核和细胞质之间的物质的交换。

[0632] 核酸可以被定义为由核苷酸组成的聚合物;例如DNA和RNA。

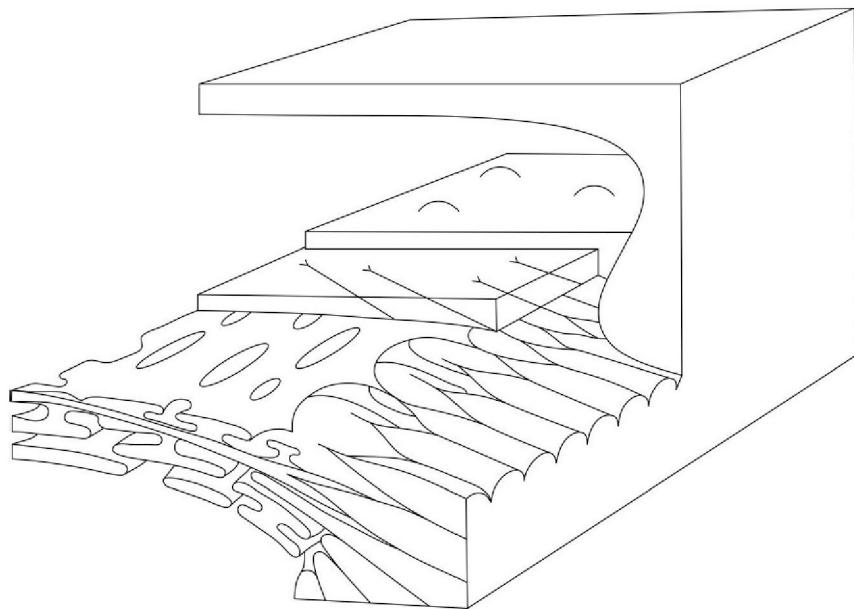


图 1A-1

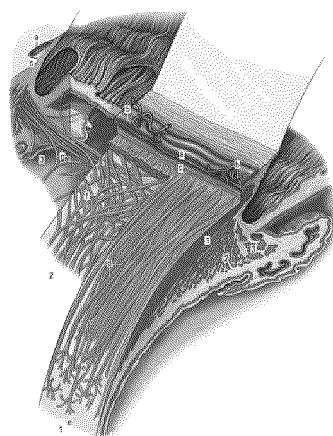


图 1A-2

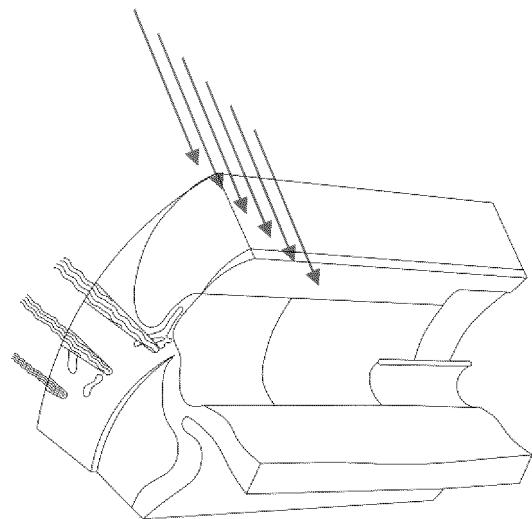


图 1A-3

用于IOP和眼神经头减压的后巩膜复壮

球后部中的多个治疗区

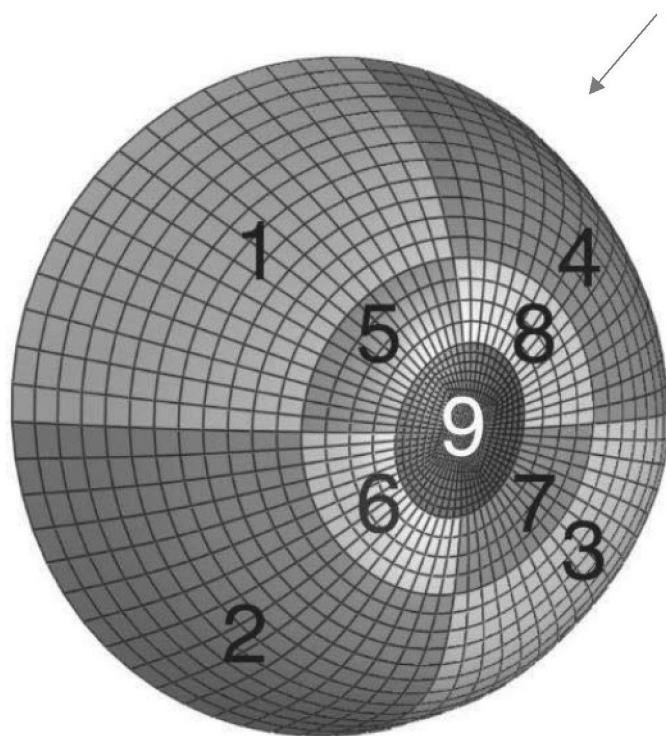


图 1A-4

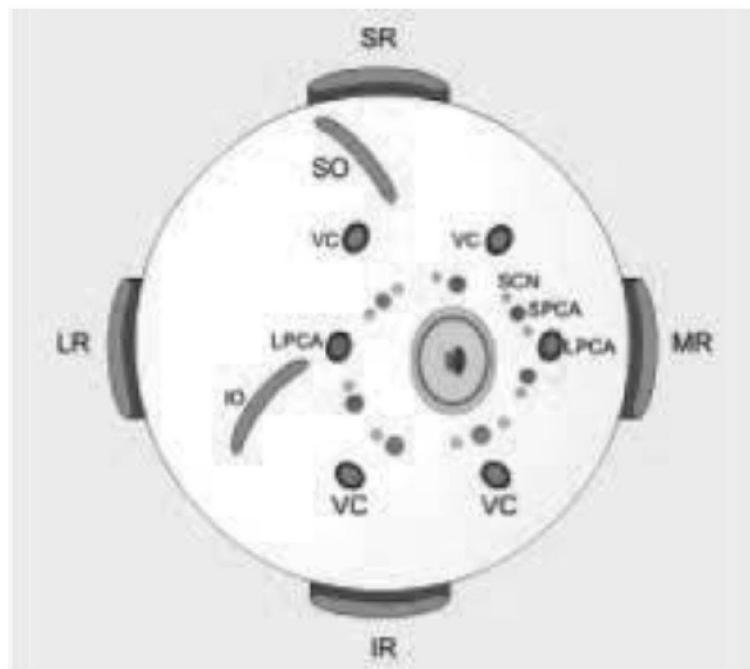


图 1A-5

激光巩膜复壮提高了巩膜顺应性，并且消除巩膜周围和巩膜内部巩膜组织上的压力

巩膜生物力学对ONH的影响

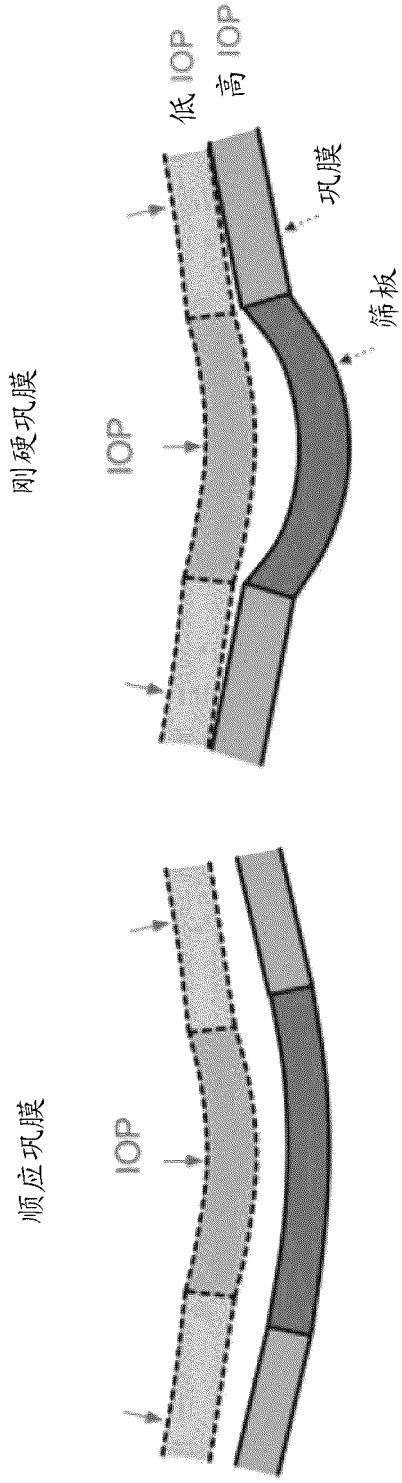


图 1A-6

巩膜复壮降低IOP和改善前段中的生理功能的高效水动力学的作用的机制

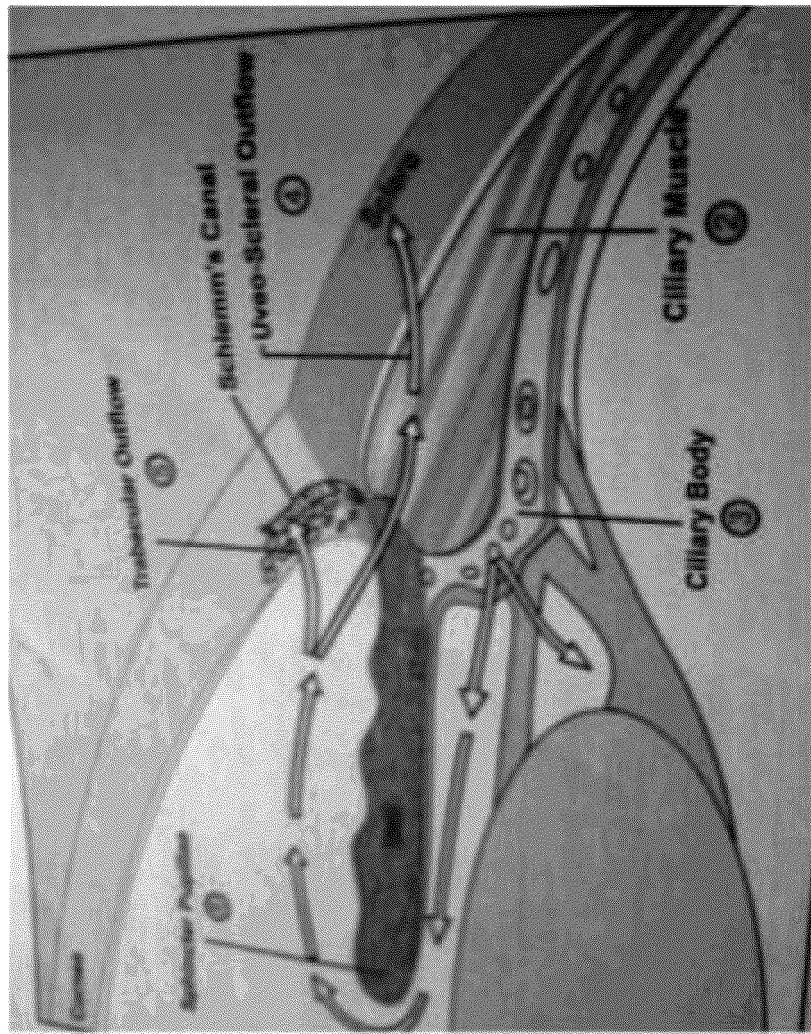


图 1A-7

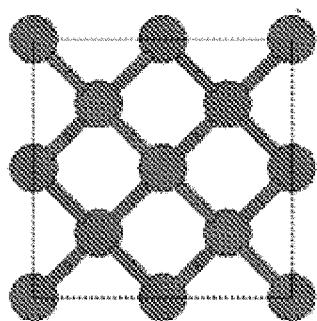


图 1B

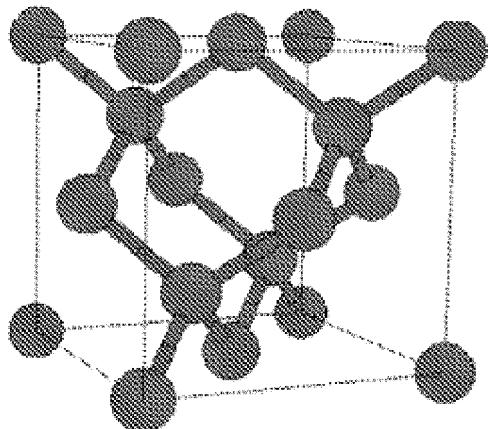


图 1C

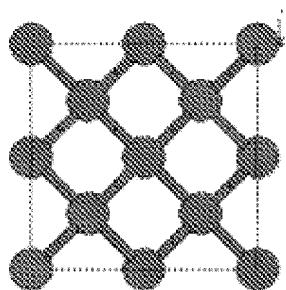


图 1D

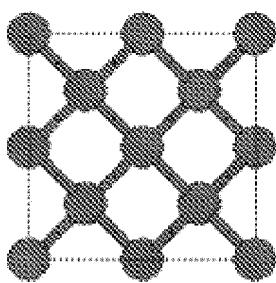
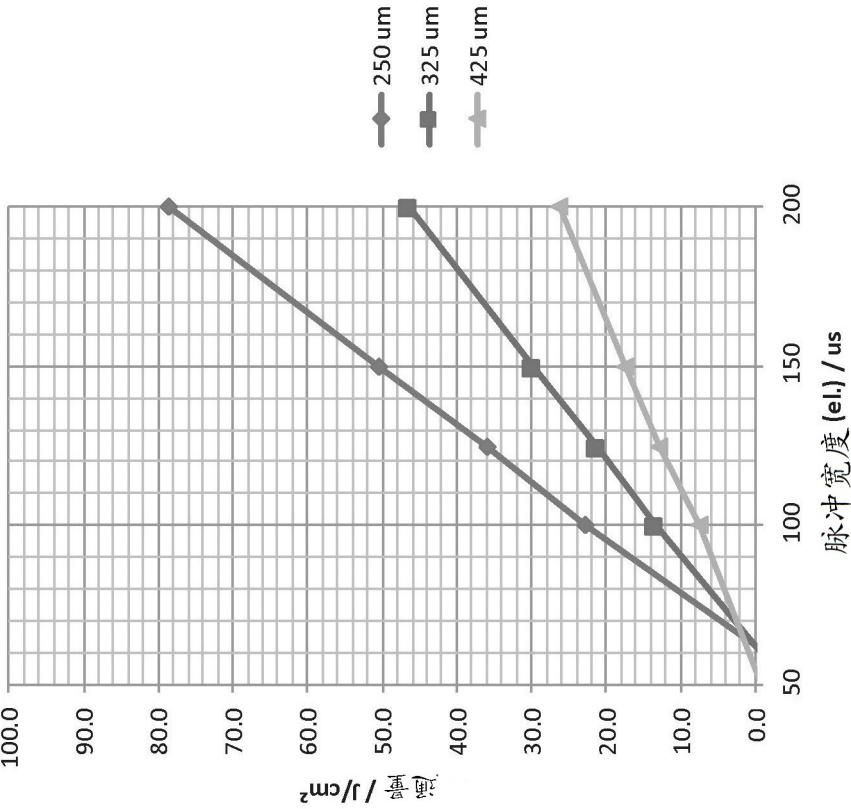


图 1E

基于脉冲宽度的凝结区

为了找出这些凝结区，我们使用在100Hz处具有脉冲长度100、(125)、150和200微秒的25W激光，并且然后对250、325和425微米的所有斑点使用大致相同的通量。然后我们将曲线外推至50微秒，这可能给我们关于大致凝结区的信息。



- @ 20 J/cm^2 对于 250 μm : 90 μs
- @ 20 J/cm^2 对于 325 μm : 125 μs
- @ 20 J/cm^2 对于 425 μm : 160 μs

图 1E-1

基于具有 80% (12 PPP) 的 Fibonacci 螺旋 (全眼) 的图案速度计算

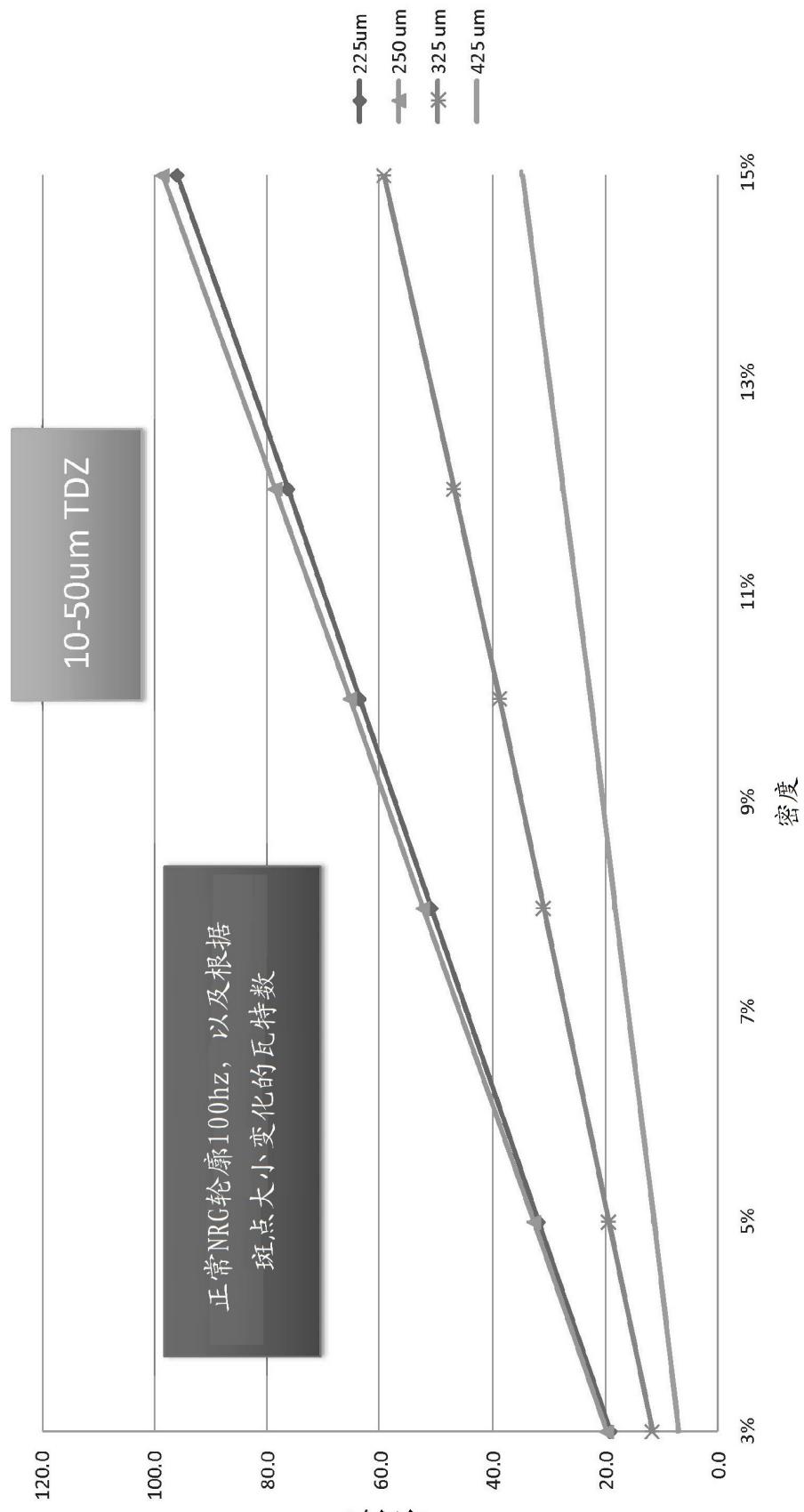


图 1E-2

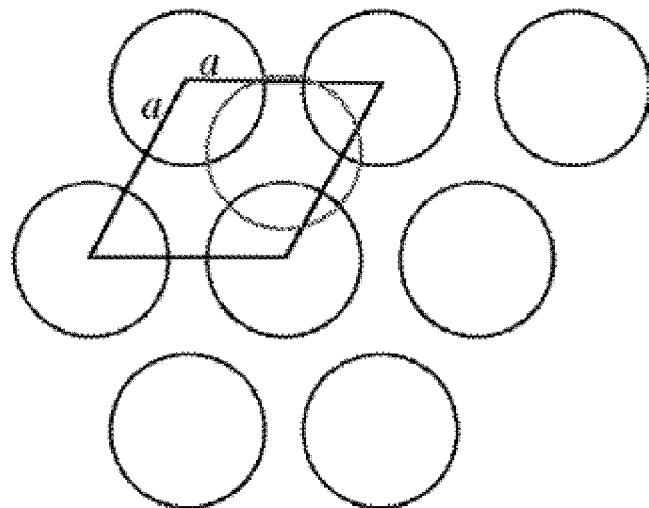


图 1F (a)

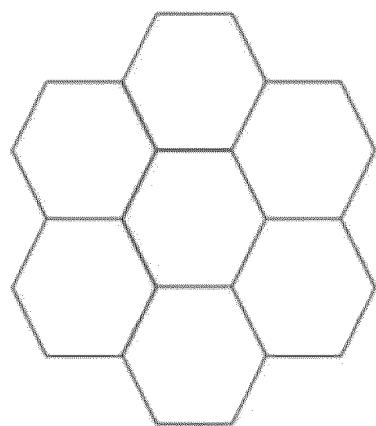


图 1F (b)

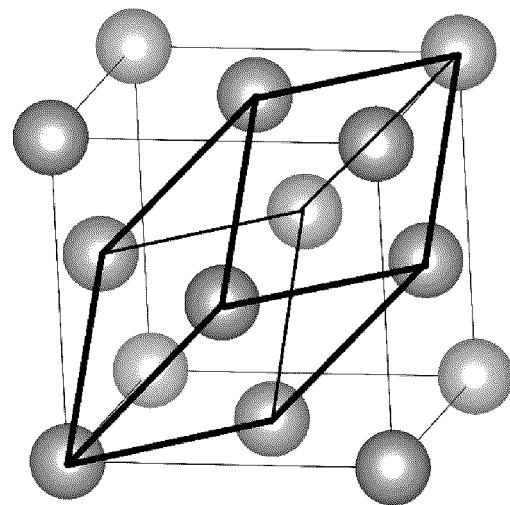


图 1F(c)

针对周围组织的较低热损伤区优化的激光轮廓是低的

眼睛	位置 1a/b/c/d	密度 / %	脉冲的数量	根据WP3设置
2	5/7/10/13	5	5	S 1
3		40		
4		10	10	S 3
5		10	10	S 3 + 瞳孔上的压力
6		50	50	S 4
7		10	10	S 3
8		30	30	S 6
9		30	30	S 6
10	10/13/5/7	10/10/30/30	S3/S3/S6/S6	S 4
11	10/13/5/7	10/10/30/30	S3/S3/S6/S6	

图 1G-1

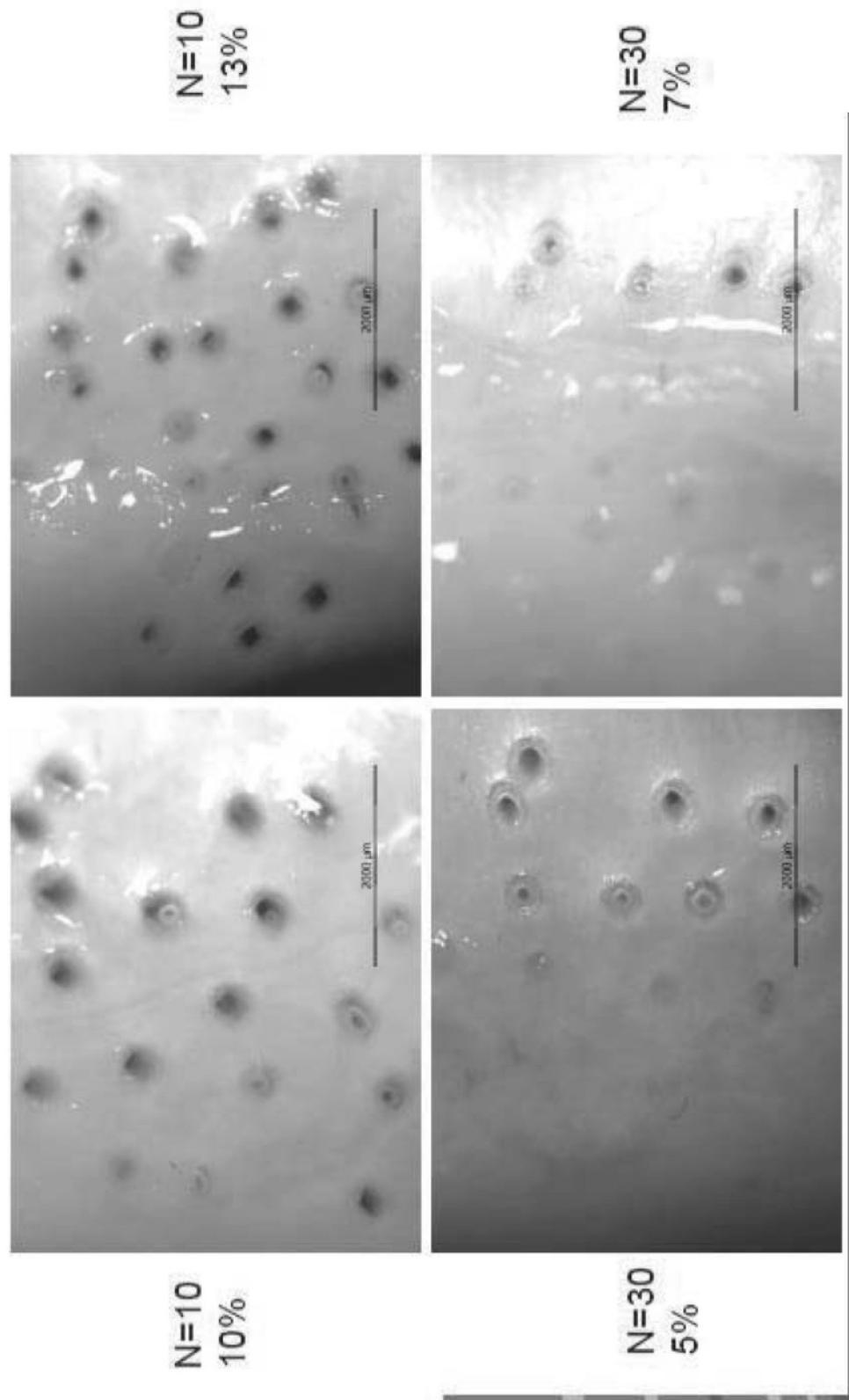


图 1G-2

激光轮廓被优化，以具有 $50\mu\text{m}$ – $80\mu\text{m}$ 内的对周围组织的较低的热损伤区

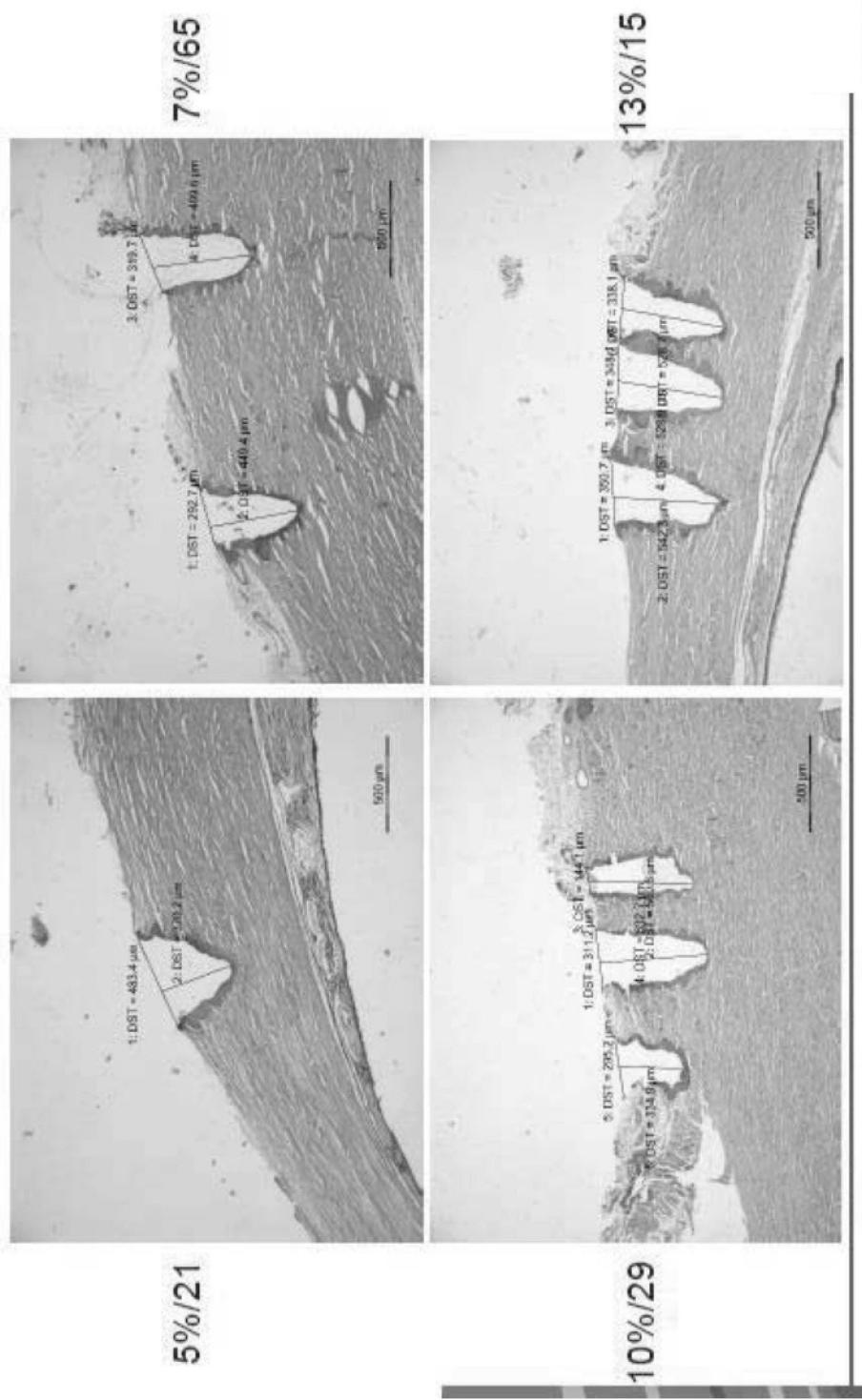


图 1G-3

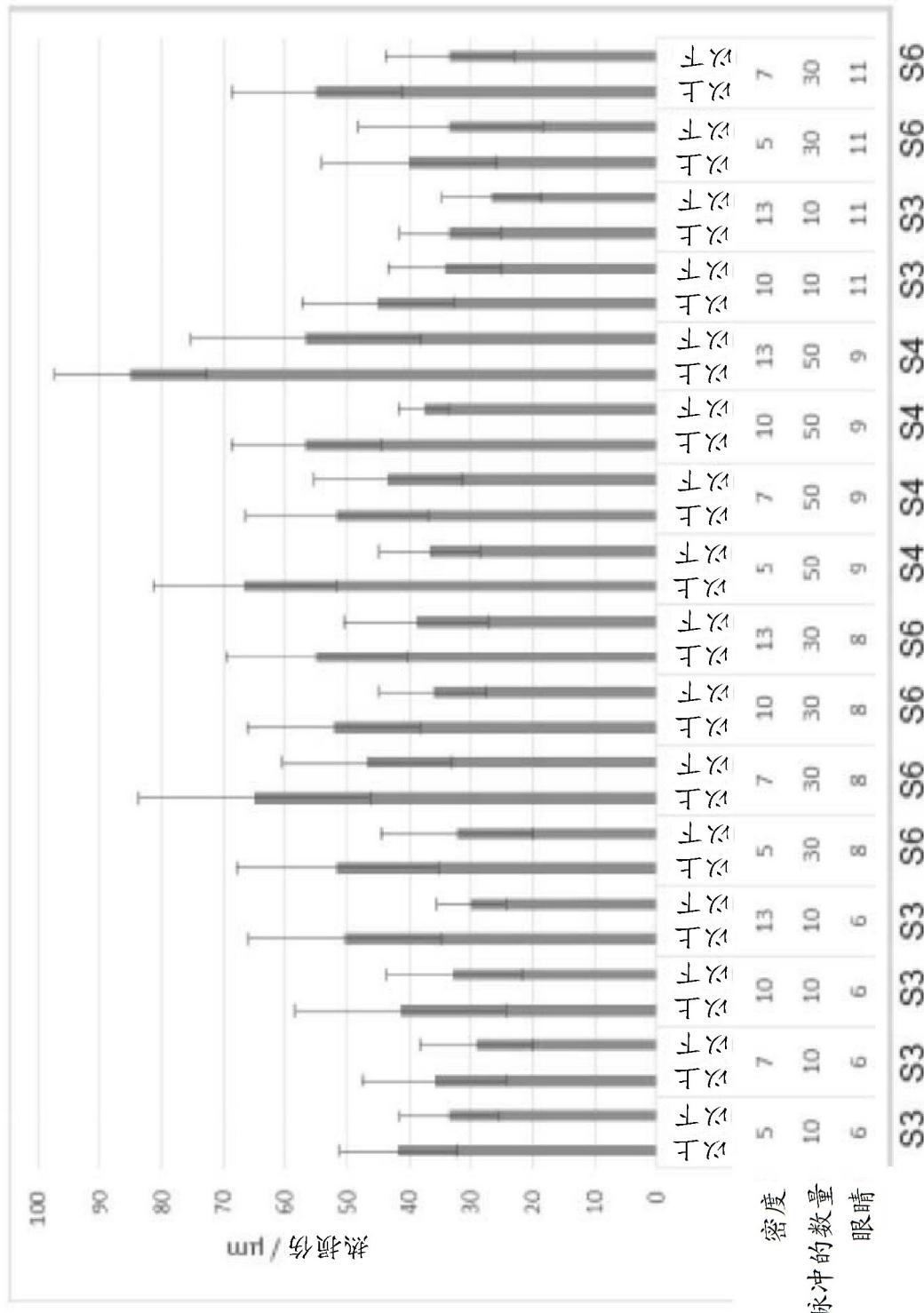
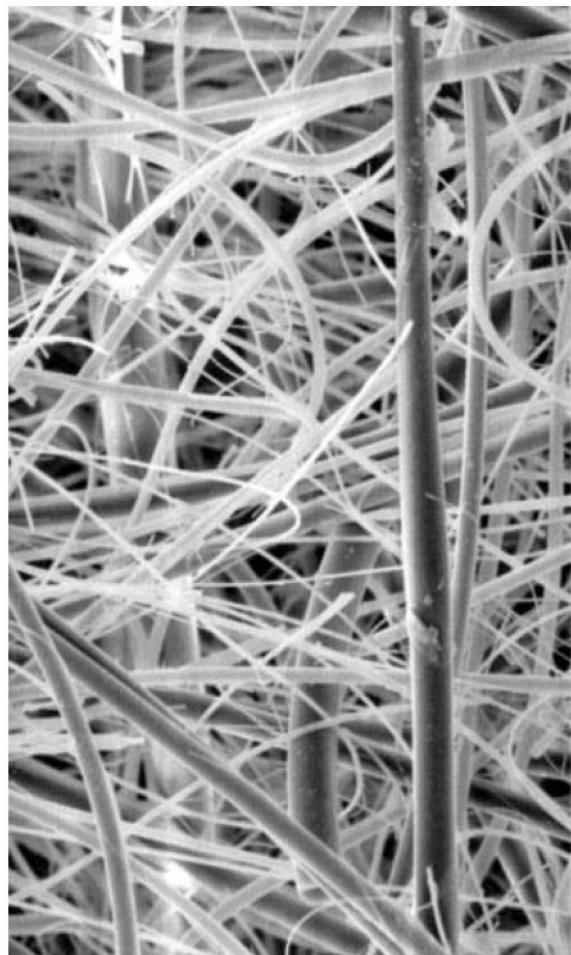


图 1G-4

重要孔结构特性

孔喉直径（特定尺寸性质）

孔体积（组织差异）



最大直径（屏障性质）

孔分布（矩阵效应-多边形）

图 1H

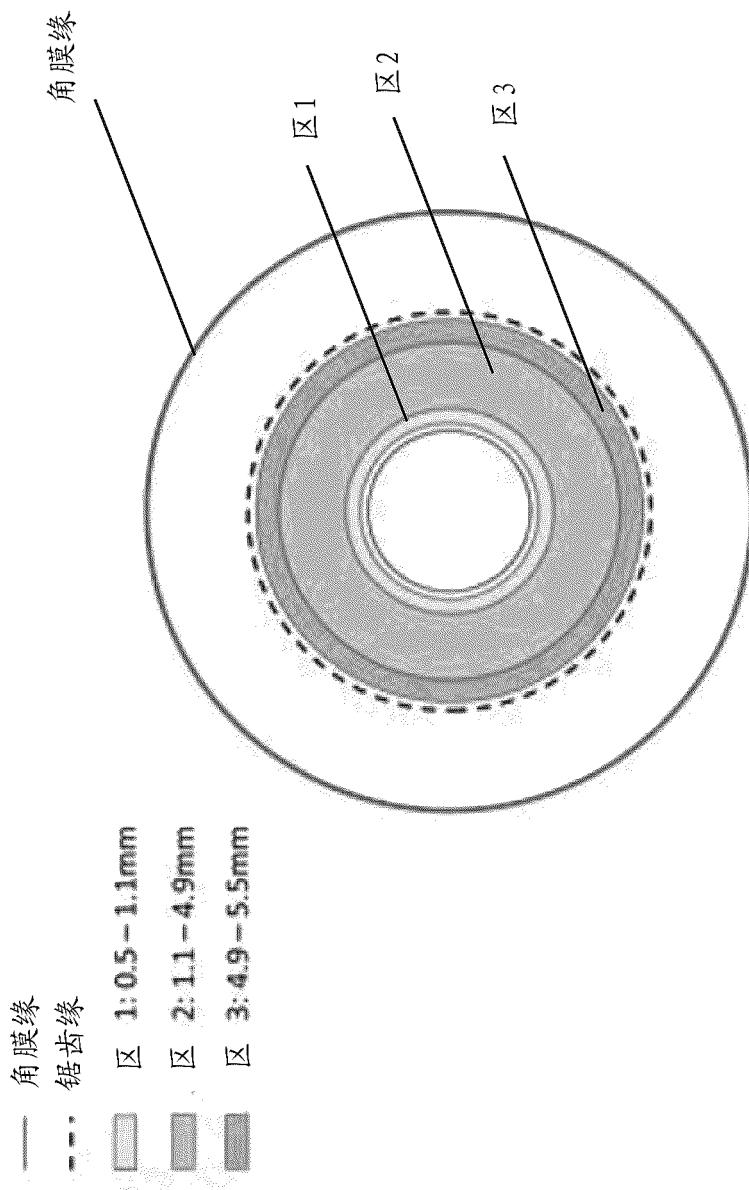


图 2A-1

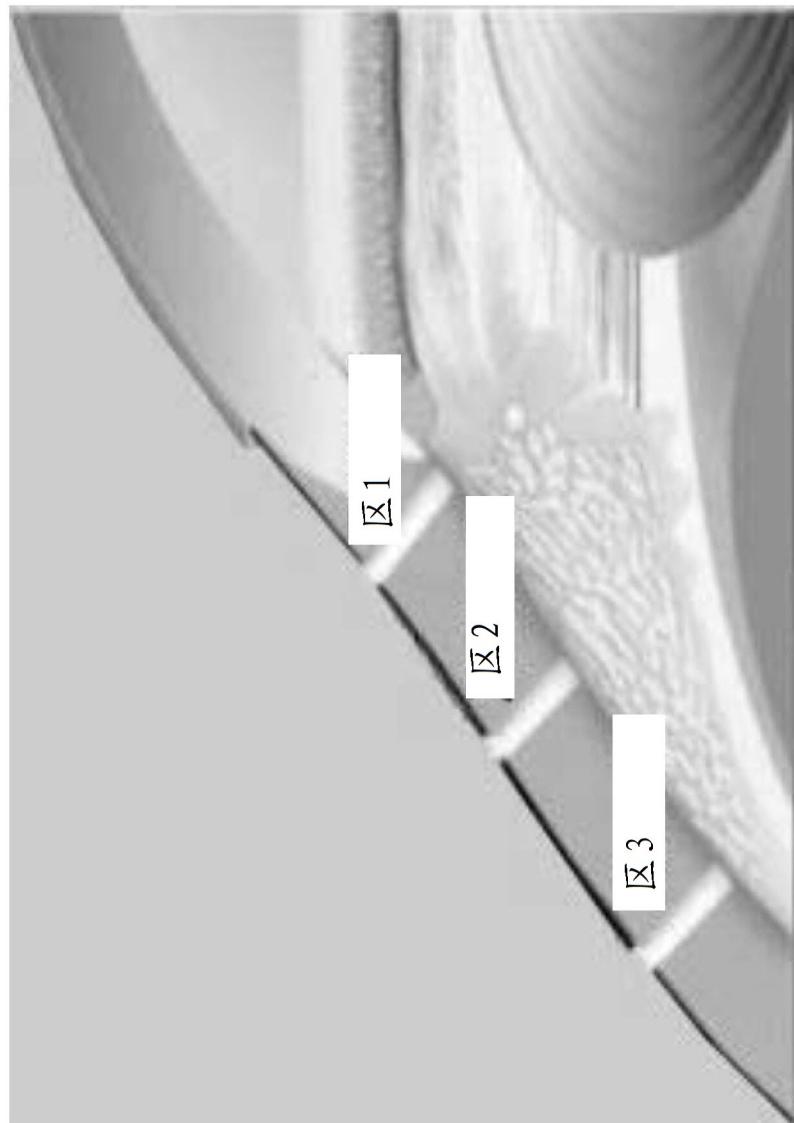


图 2A-2

最后5个关键治疗区（0-4区）

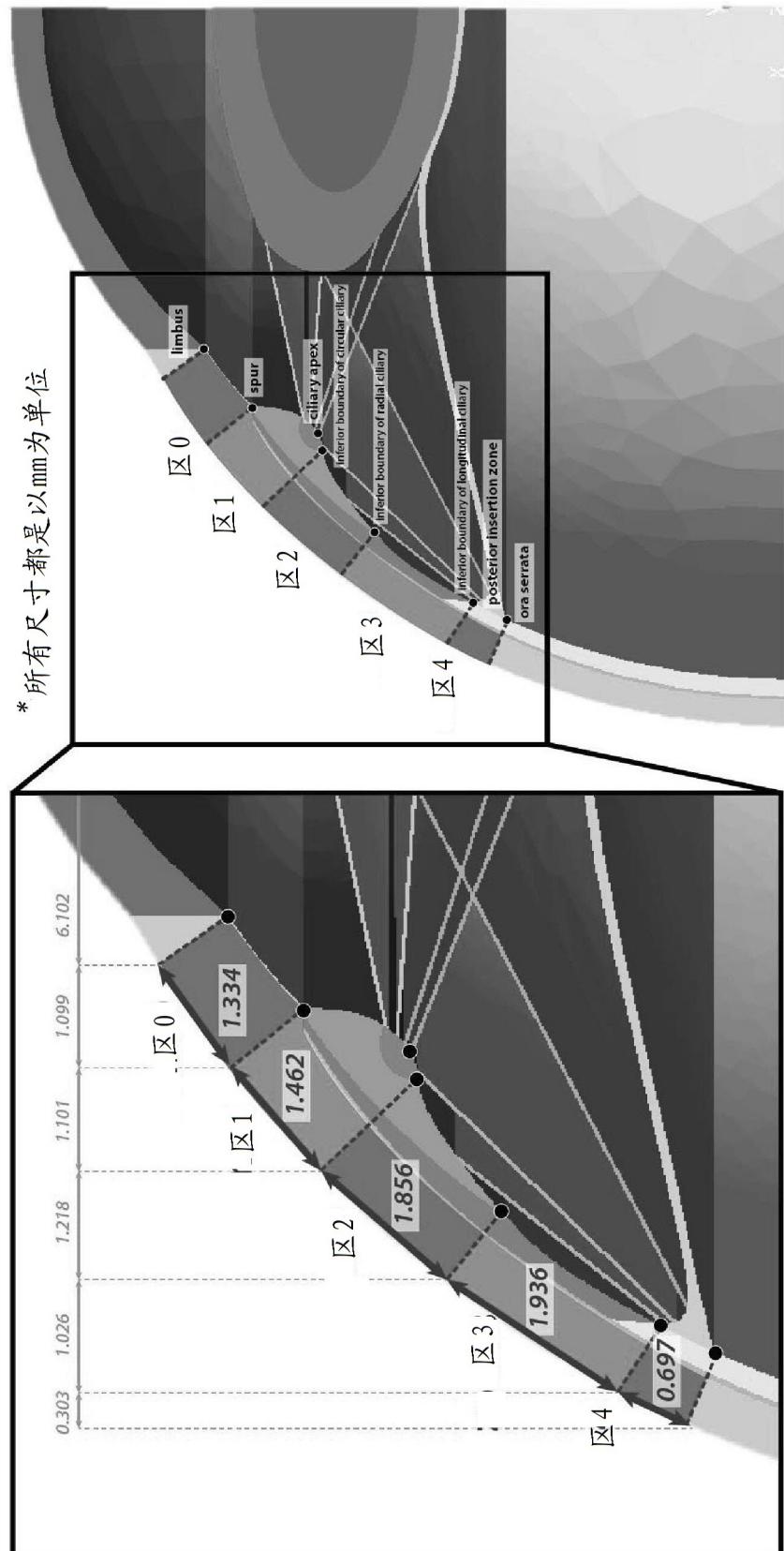


图 2B-1

区和治疗面积

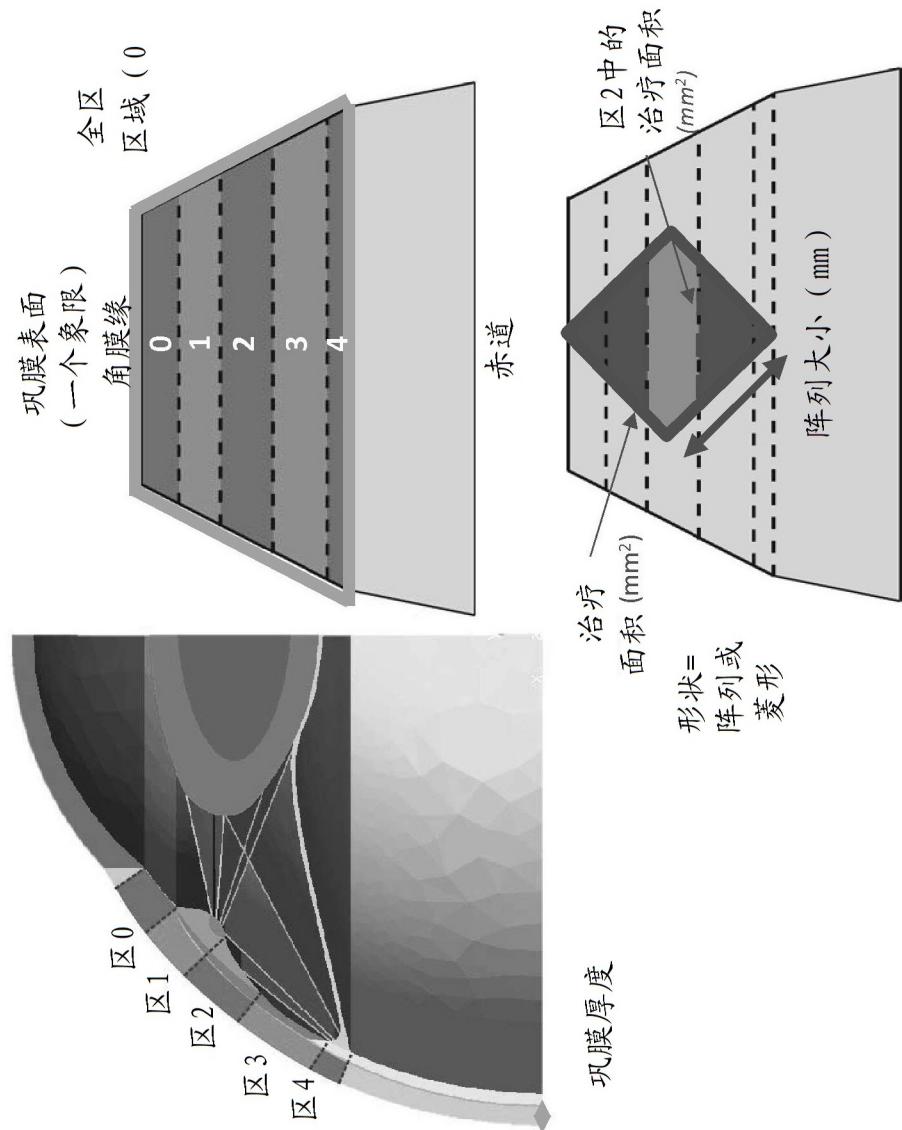


图 2B-2

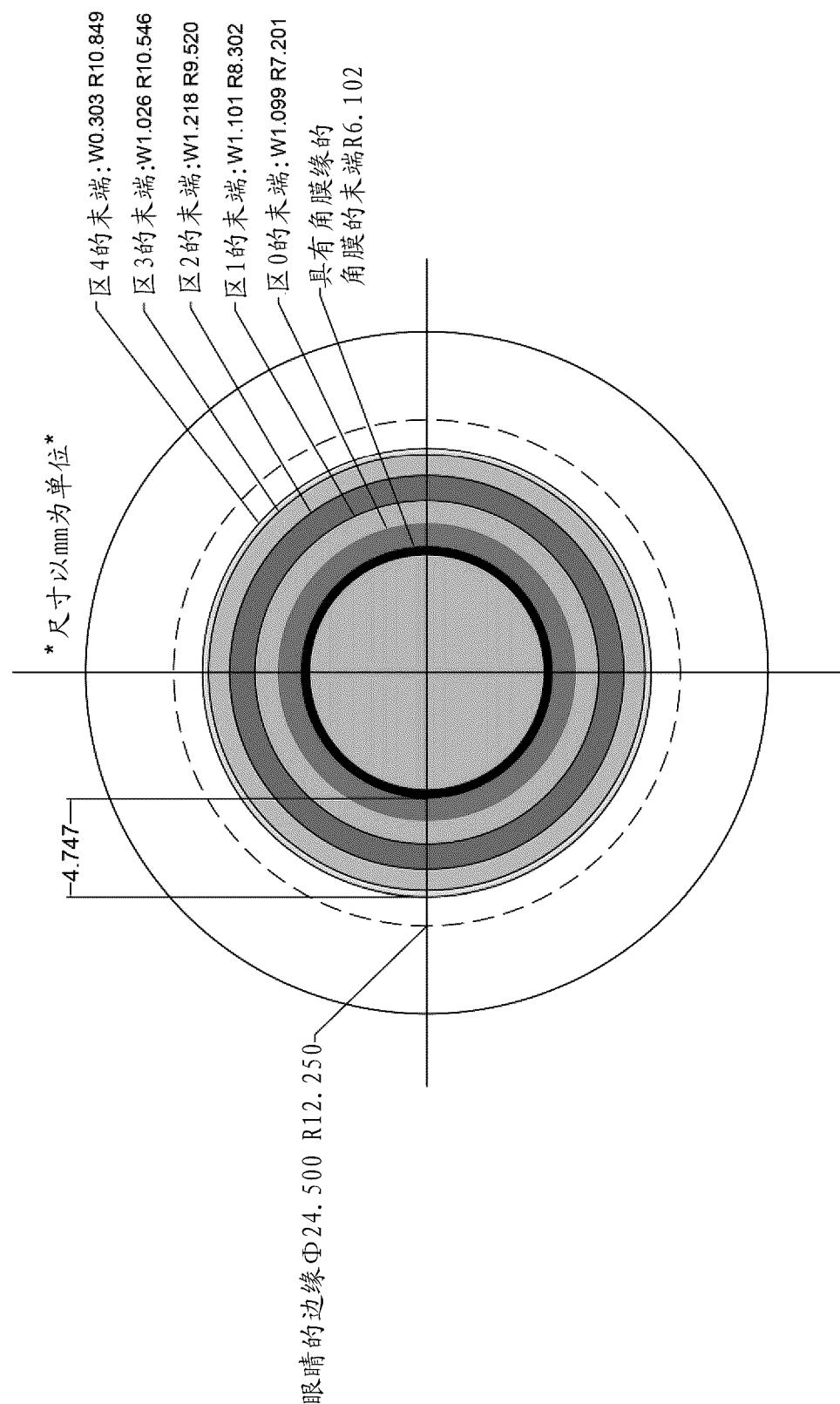


图 2B-3

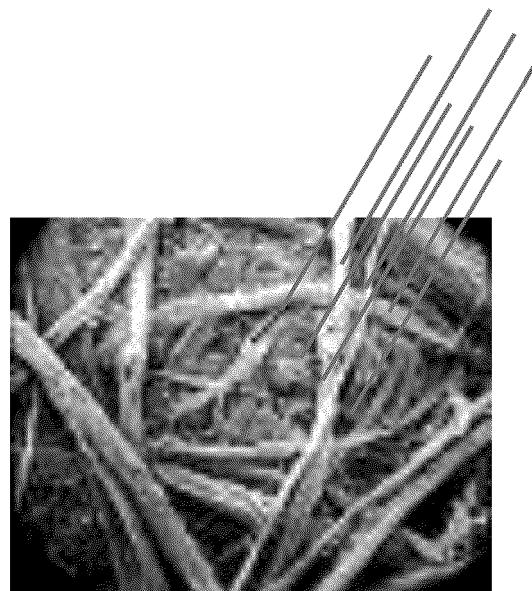


图 2C-1

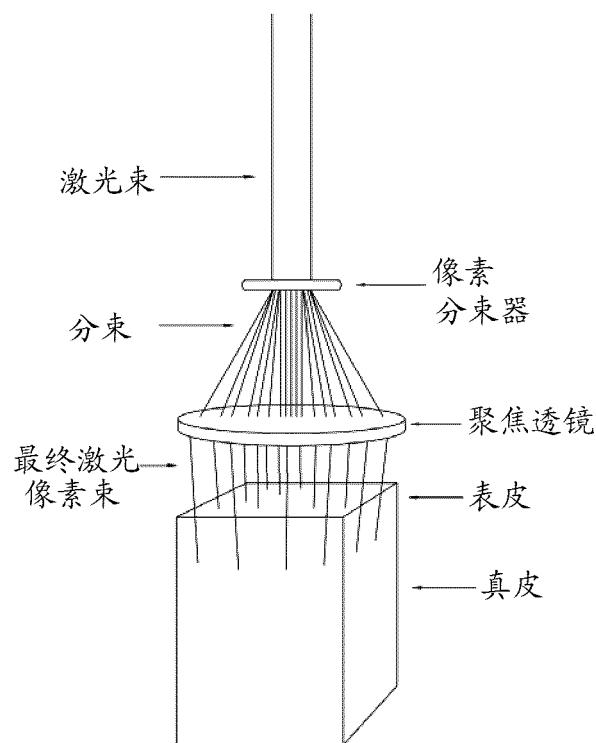


图 2C-2

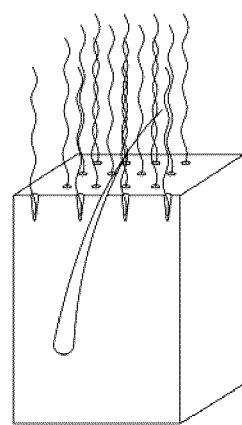


图 2C-3

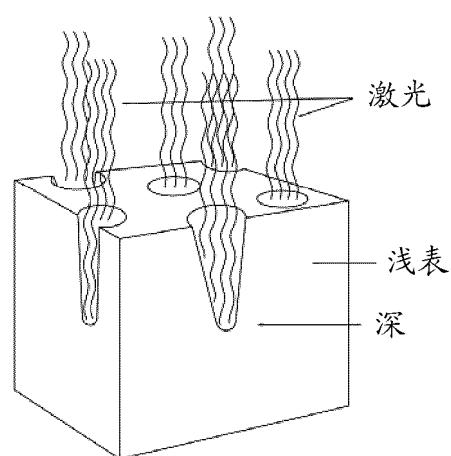
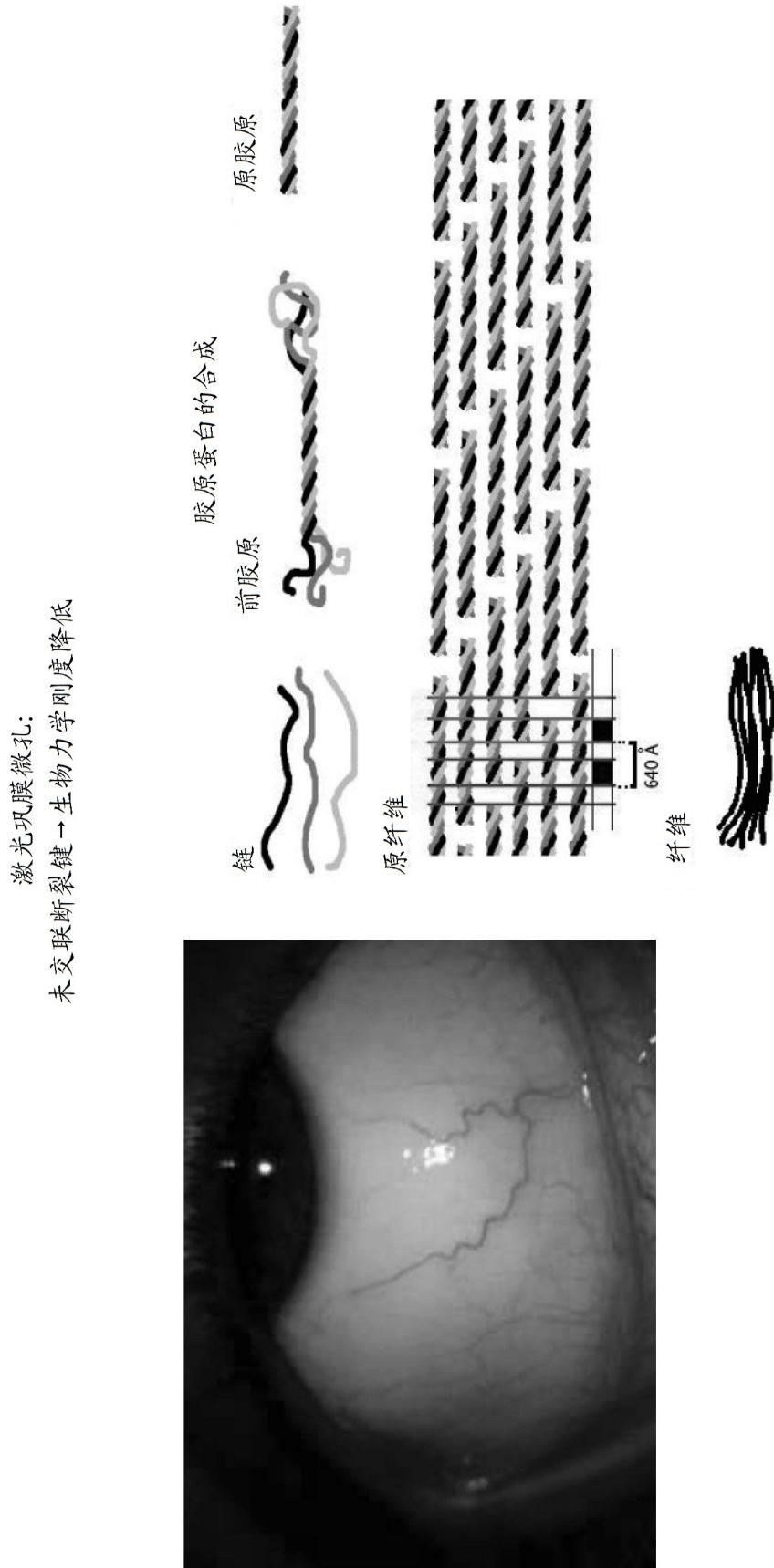


图 2C-4



改变生物力学性质，提高顺应性



图 2D-2

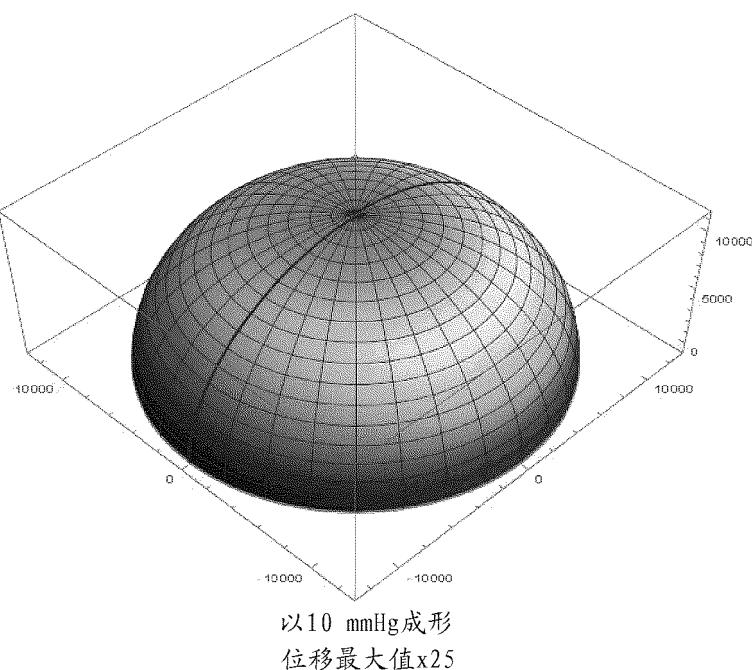


图 2D-3

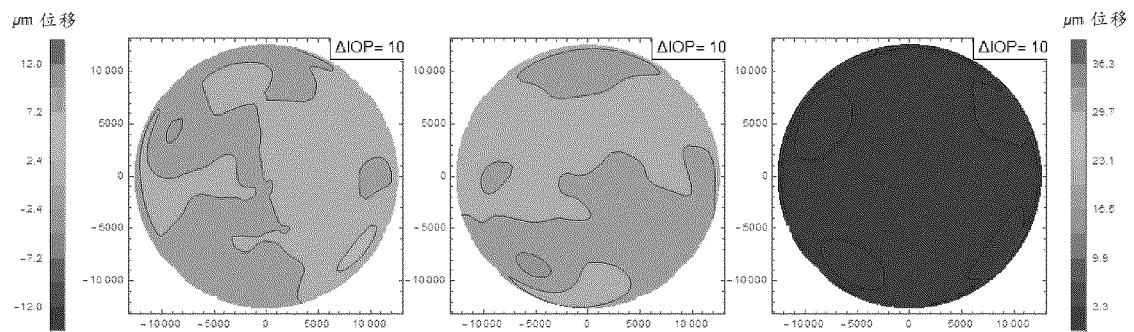


图 2D-4

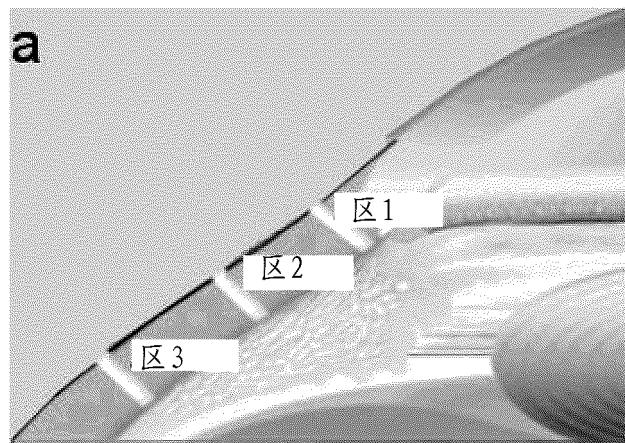


图 2E (a)

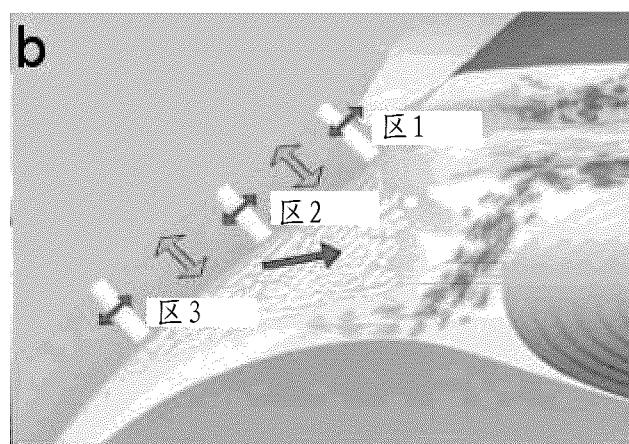


图 2E (b)

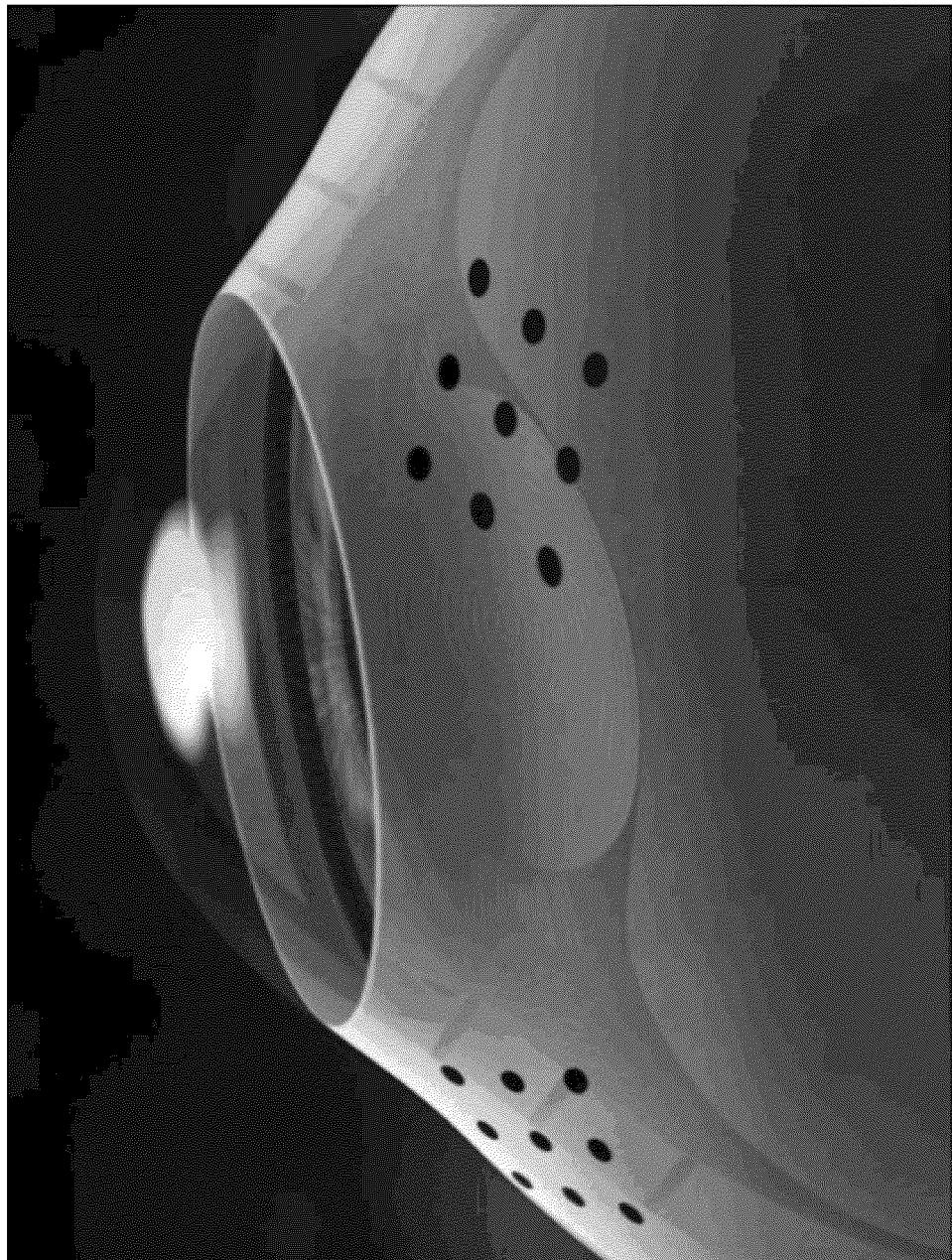


图 2F

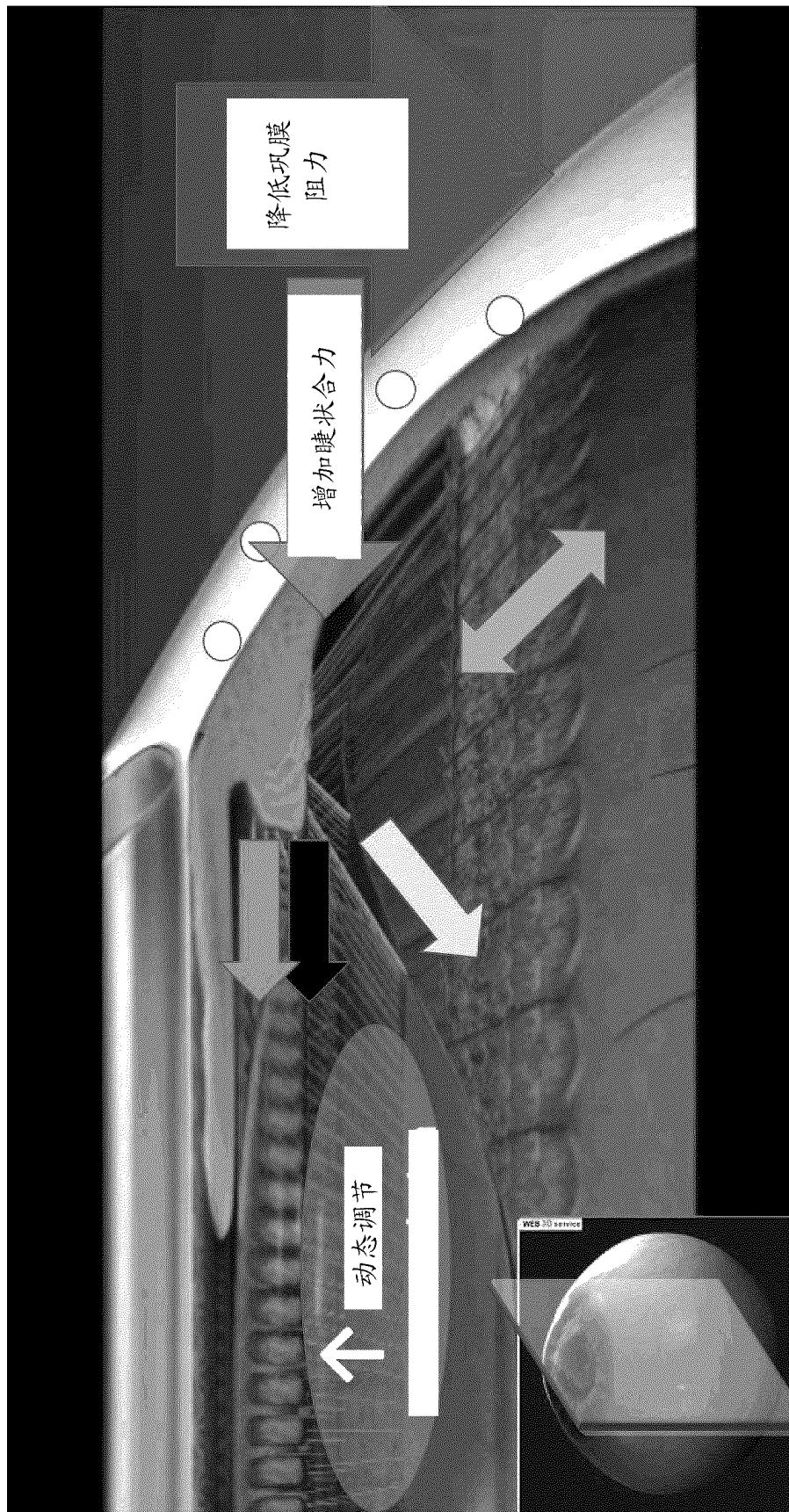


图 2G

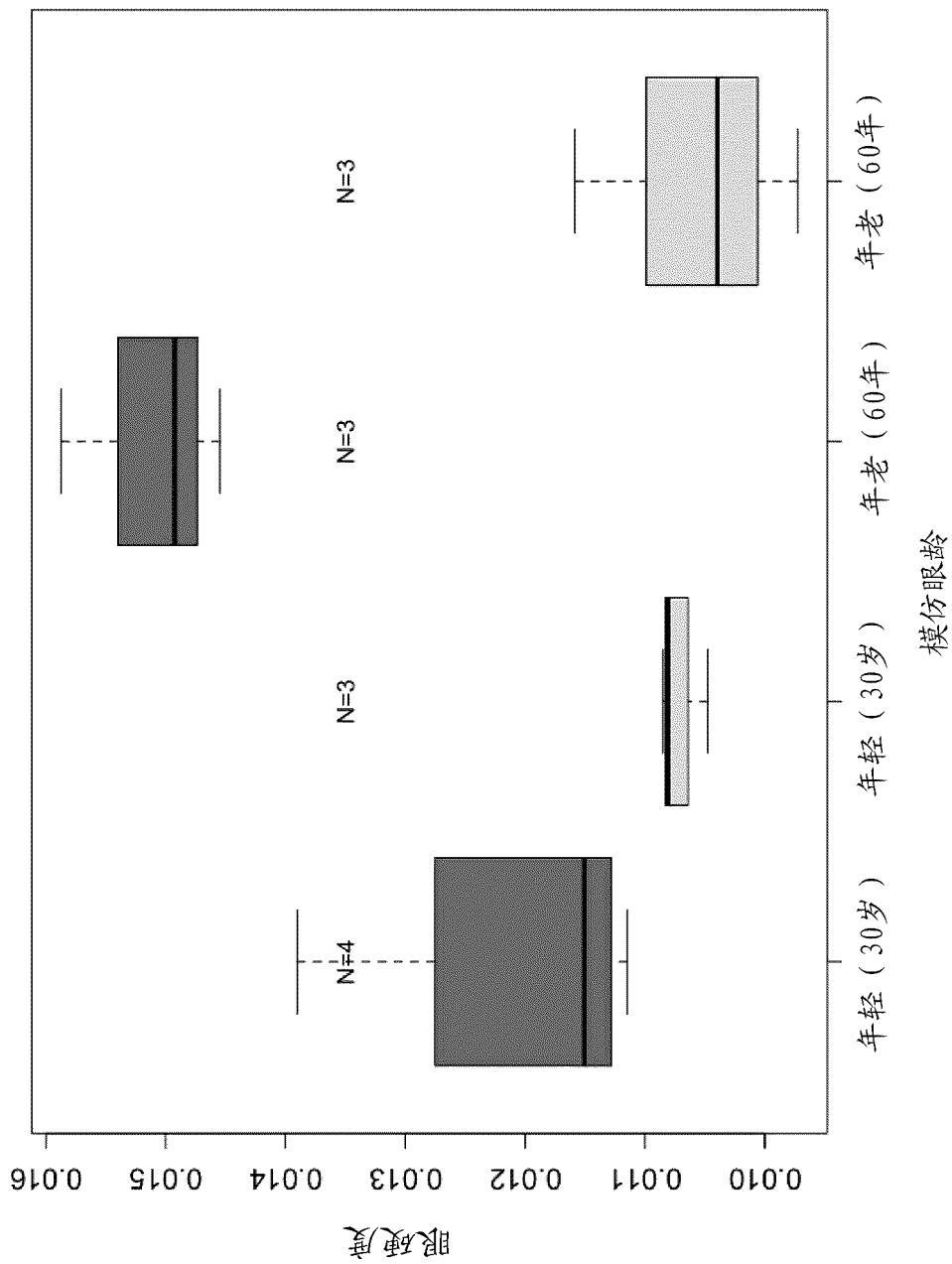


图 2H

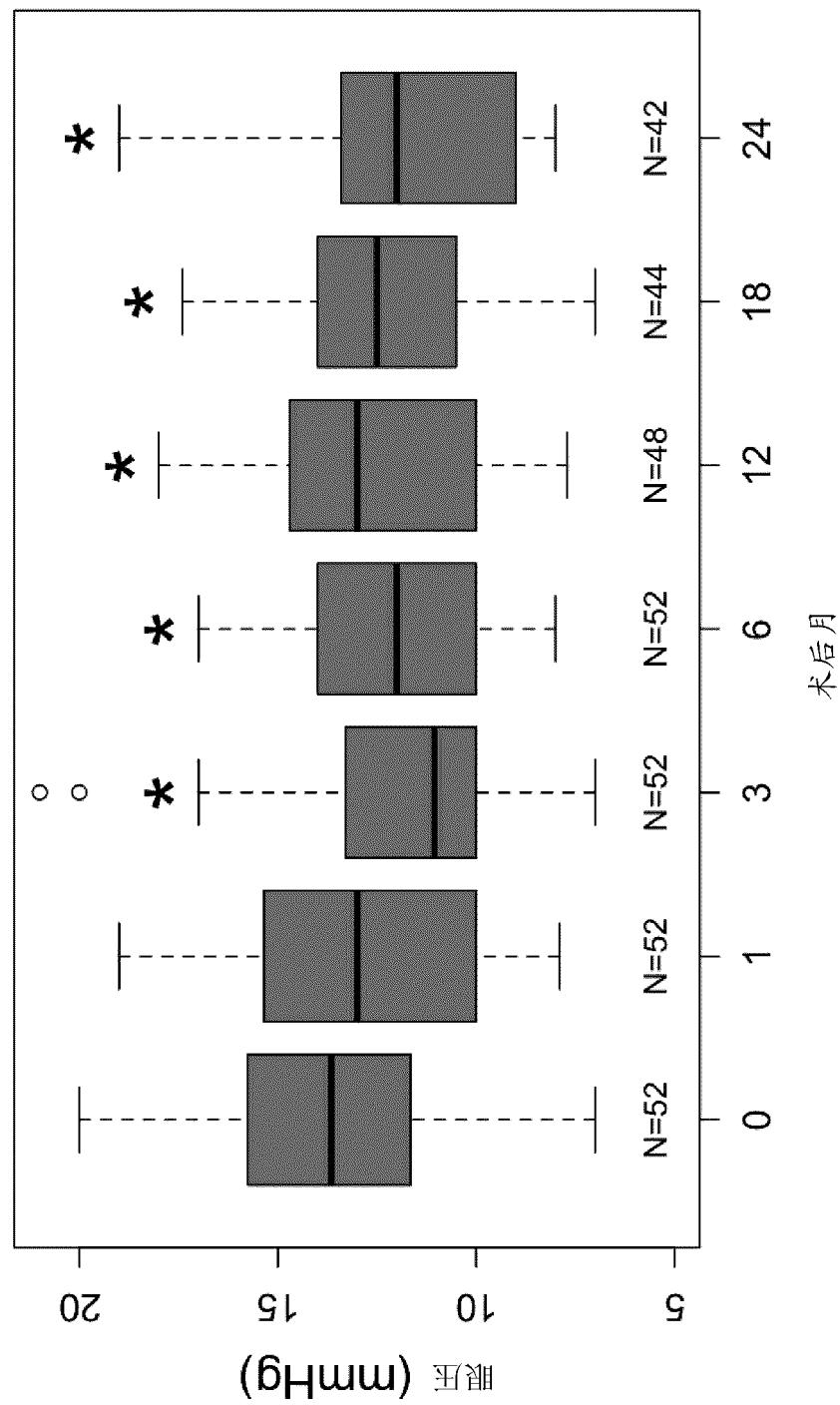
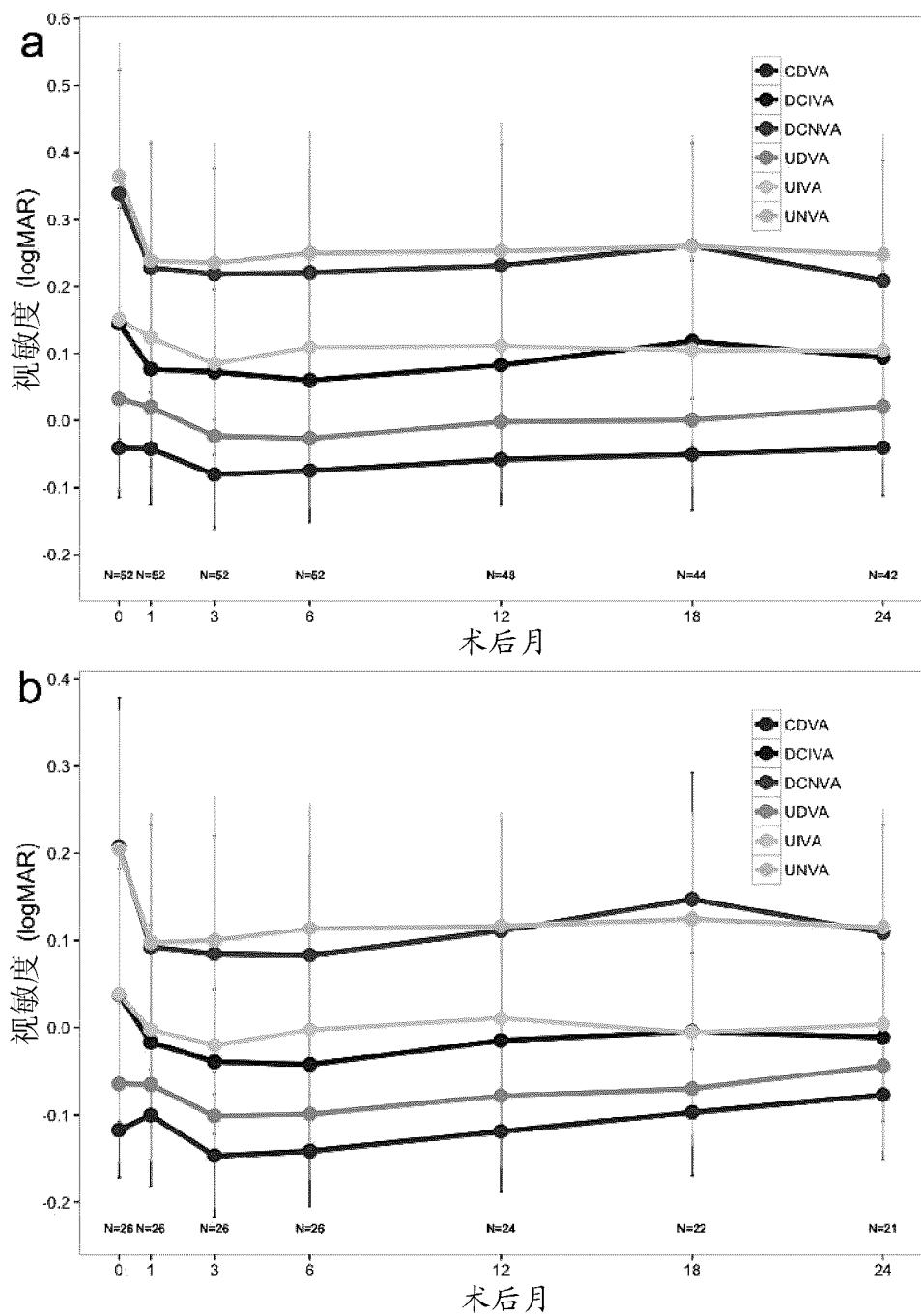
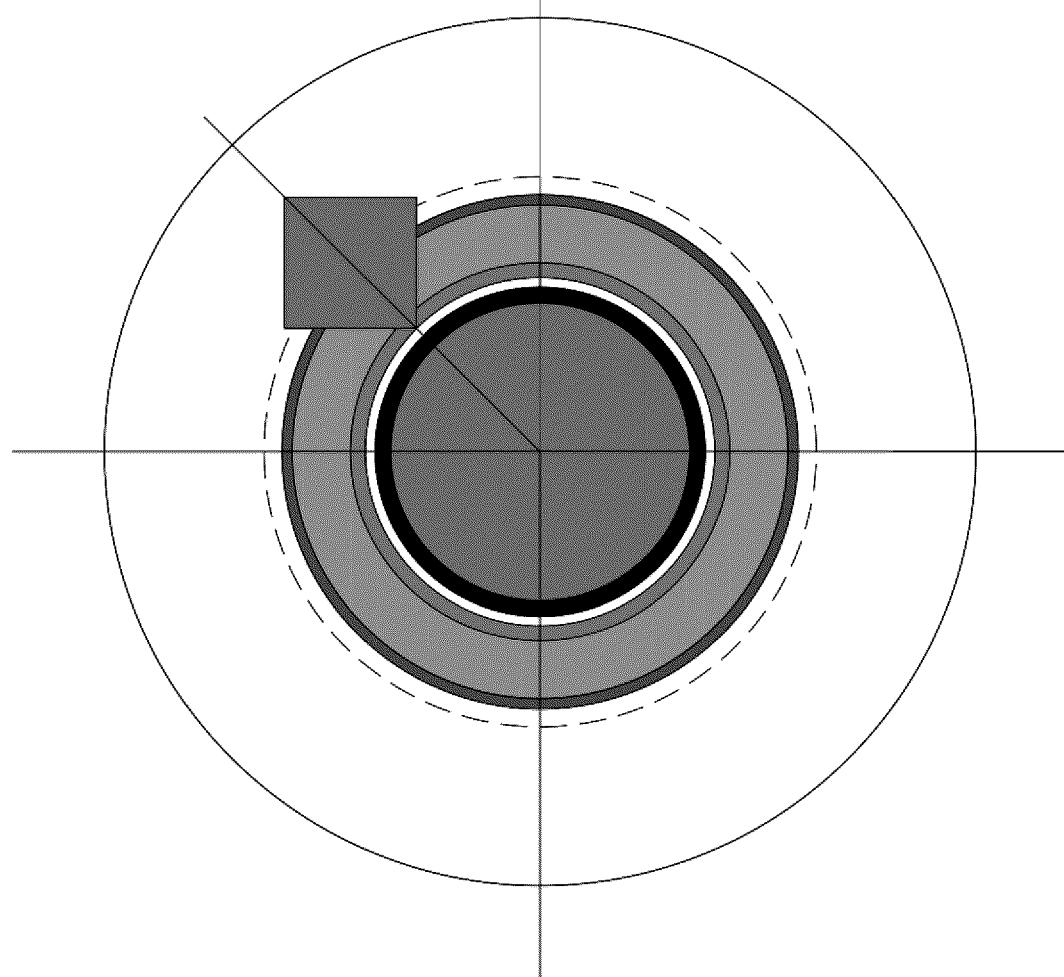


图 2I



方案1. 1: 225 μm (169个总孔 $\varnothing 3\%$? 孔 $\varnothing 5.5\text{mm}$ 贴片: 证实)



- 总孔 / 5.5mm贴片
- 我们需要知道的是，在每个方案中，根据变化的密度和变化的斑点大小，3D模型上的5x5贴片中有多少孔
- 我们无法在2D中做到它
- 一旦我们知道了，就可以完成贴片操作

图 2K-1

所有尺寸以mm为单位

方案：菱形图案

给定：			
	0.60	巩膜厚度	
	0.60	孔直径	
	0.40	孔深	
1.63	孔C-C间隔（沿正方形边缘）		
9	孔的数量（菱形图案）		
1	# 区1中的孔		
7	# 区2中的孔		
1	# 区3中的孔		
计算：			
	0.28	孔表面积 (mm ² , 单孔)	
	0.11	孔体积 (mm ³ , 单孔)	
	10.6	% 开放面积	

图 2K-1-A

方案：菱形图案

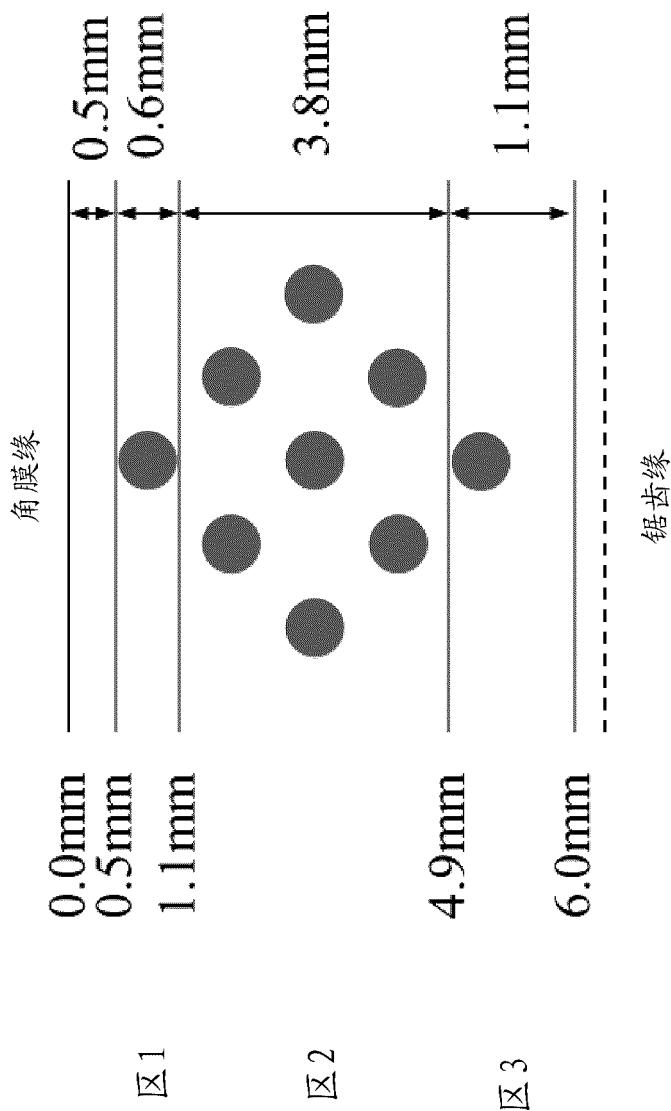
所有尺寸以mm为单位

巩膜				% 孔				6.0T		
	面积 (mm ²)	体积 (mm ³)			面积 (mm ²)	体积 (mm ³)	体积 (mm ³)	面积	体积	
区1	23.4	5.3			5.8	1.3	0.28	0.11	4.8%	
区2	189.4	73.1			47.4	18.3	1.98	0.79	8.5%	
区3	66.5	36.6			16.6	9.1	0.28	0.11	4.3%	
					总计:	69.8	28.8	2.5	1.018	1.7%
								3.6%	1.2%	
									3.5%	

图 2K-1-B

所有尺寸以mm为单位

案：菱形图案



方案1.1: $225\mu\text{m}$ (96个孔 @ 3% = 24孔/象限: 证实)

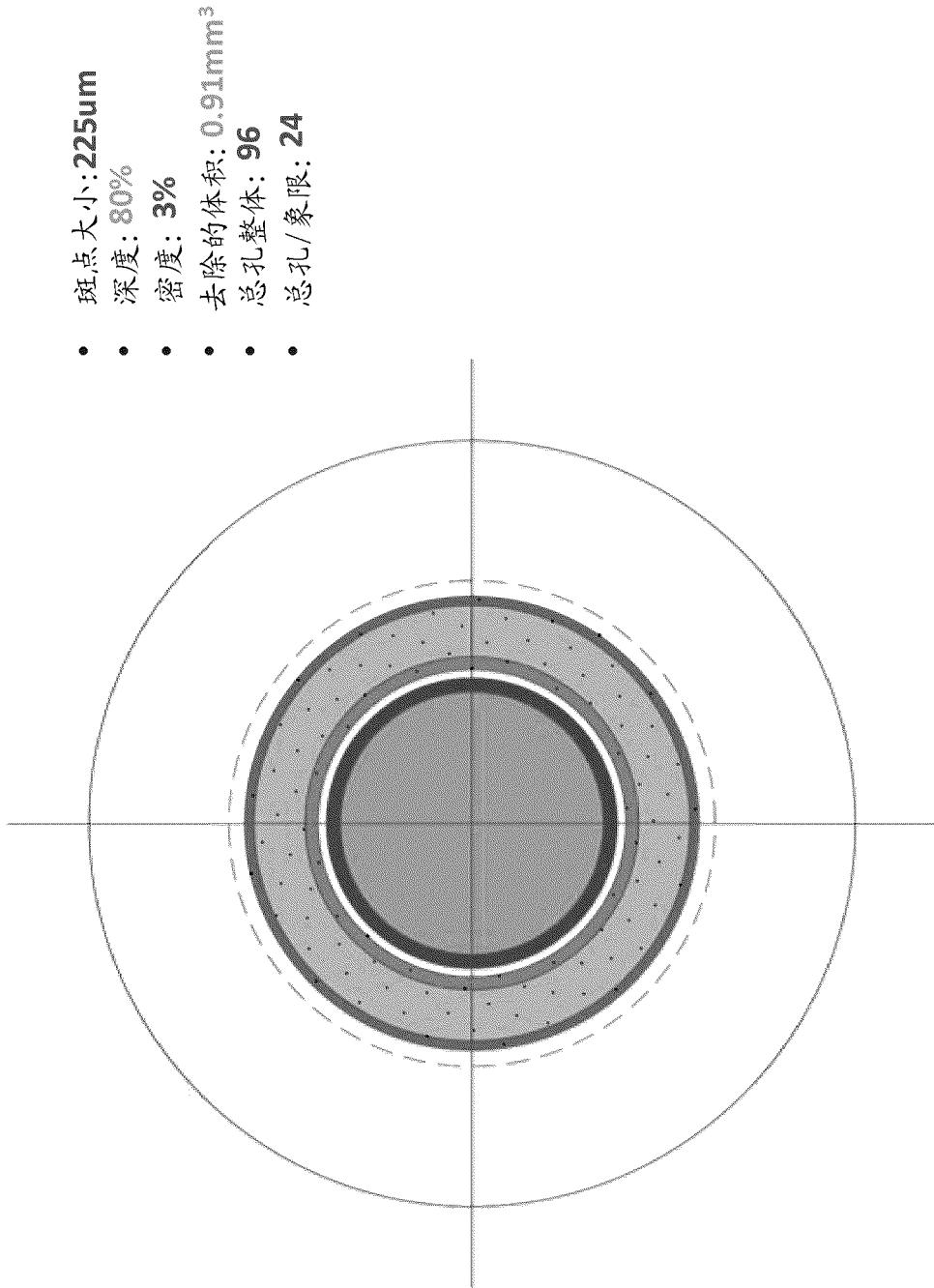


图 2K-2

方案1.2: $225\mu\text{m}$ (161个总孔 $\varnothing 5\%$ = 40.25孔/象限; 证实)

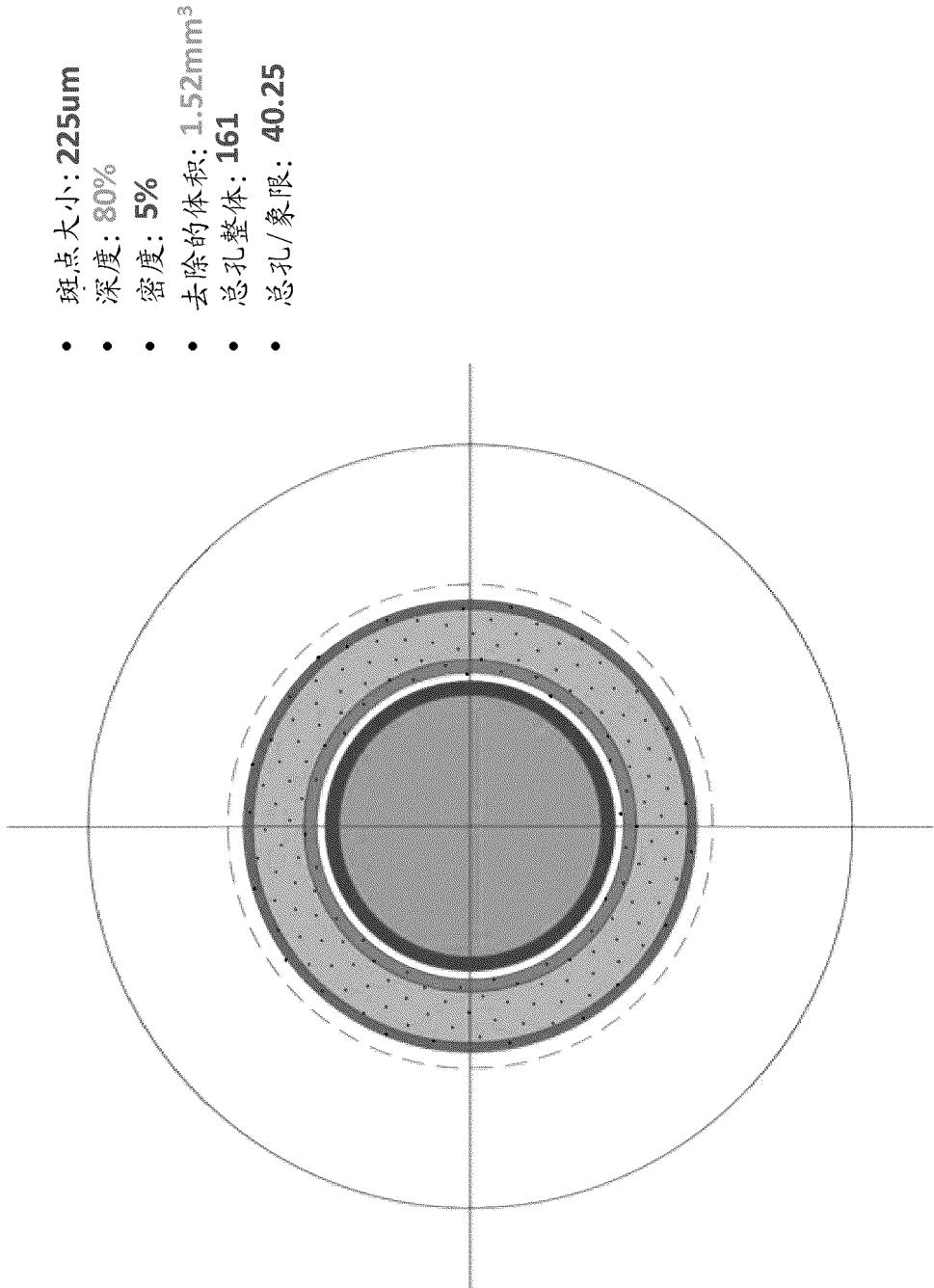


图 2K-3

方案1.3: $225\mu\text{m}$ (257个总孔@ 8% = 64.25孔/象限: 证实)

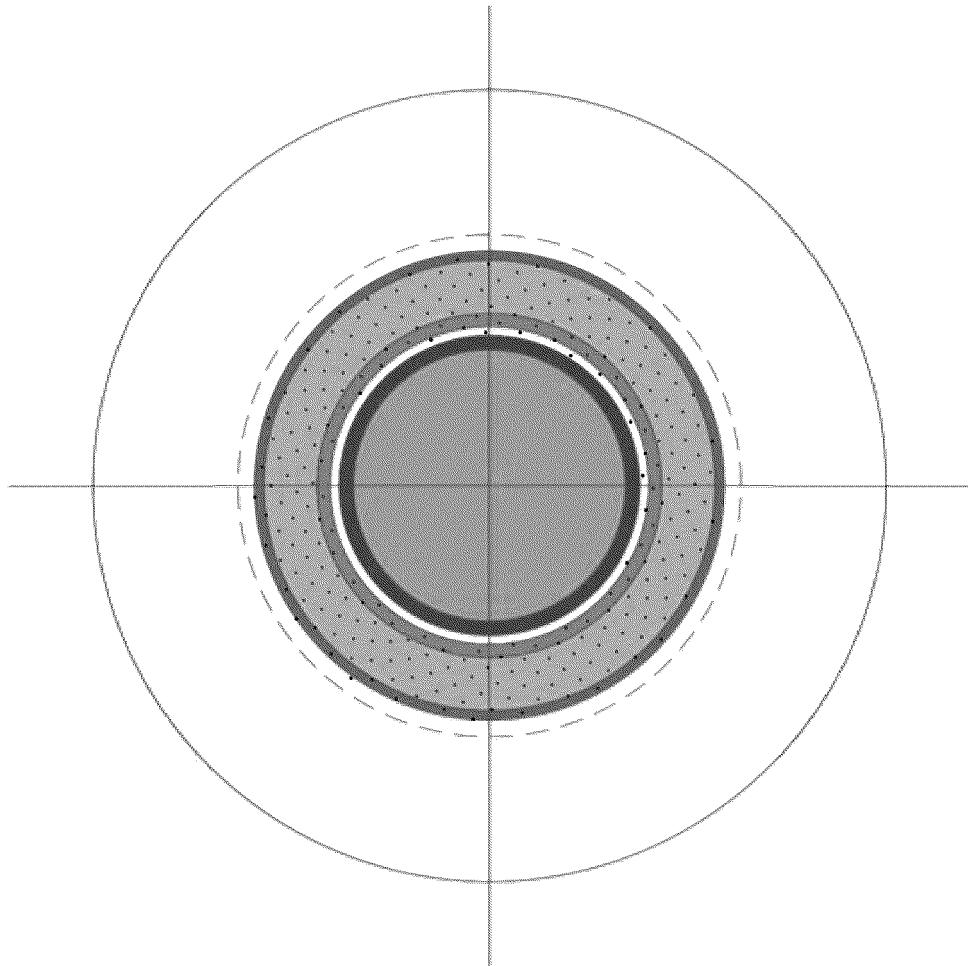


图 2K-4

方案1.4: 225 μm (565个总孔@ 10% = 141.25孔/象限: 证实)

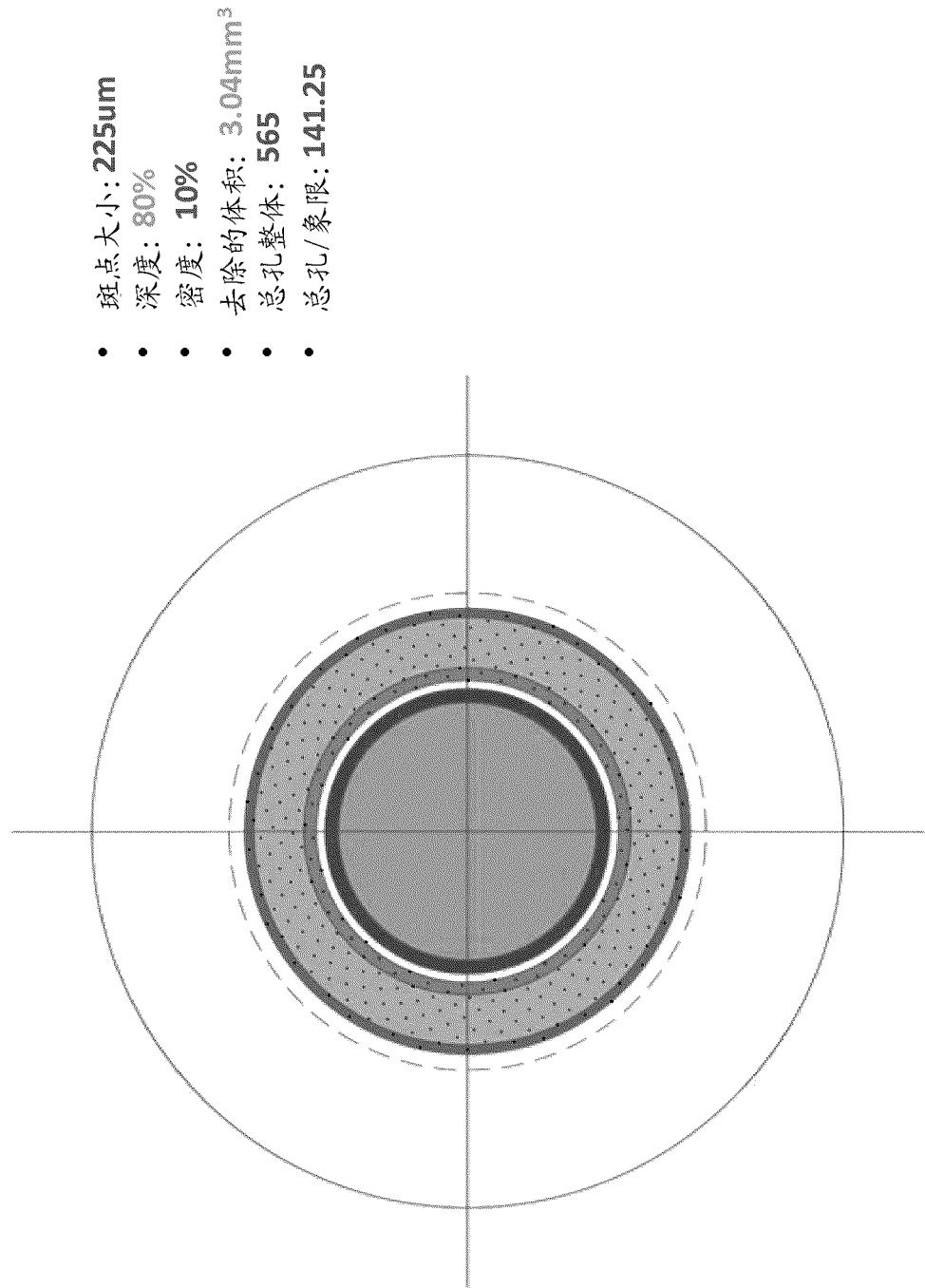


图 2K-5

方案2.1: 250 μm (100个总孔@ 3% = 25孔/象限; 证实)

- 斑点大小: 250 μm
- 深度: 80%
- 密度: 3%
- 去除的体积: 0.91 mm^3
- 总孔整体: 100
- 总孔/象限: 25

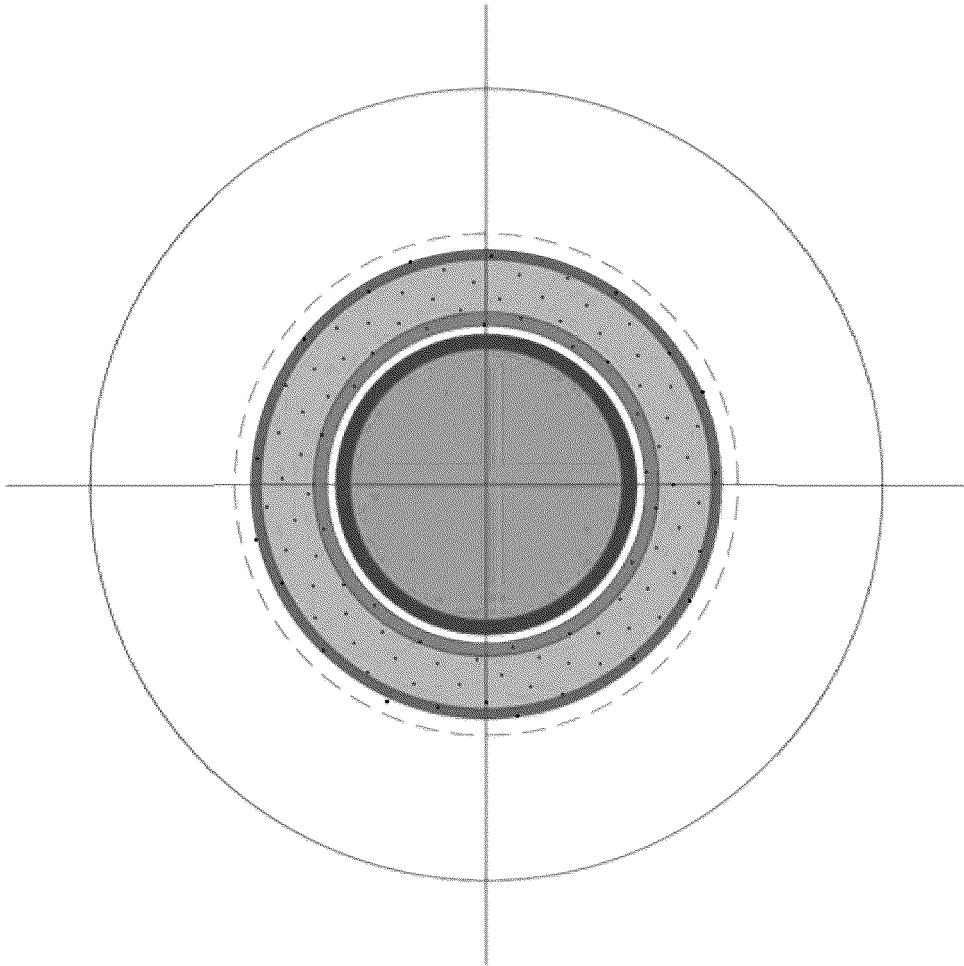


图 2K-6

方案2.2: 250 μm (166个总孔@ 5% = 41.5孔/象限; 证实)

- 斑点大小: 250 μm
- 深度: 80%
- 密度: 5%
- 去除的体积: 1.52 mm^3
- 总孔整体: 166
- 总孔/象限: 41.5

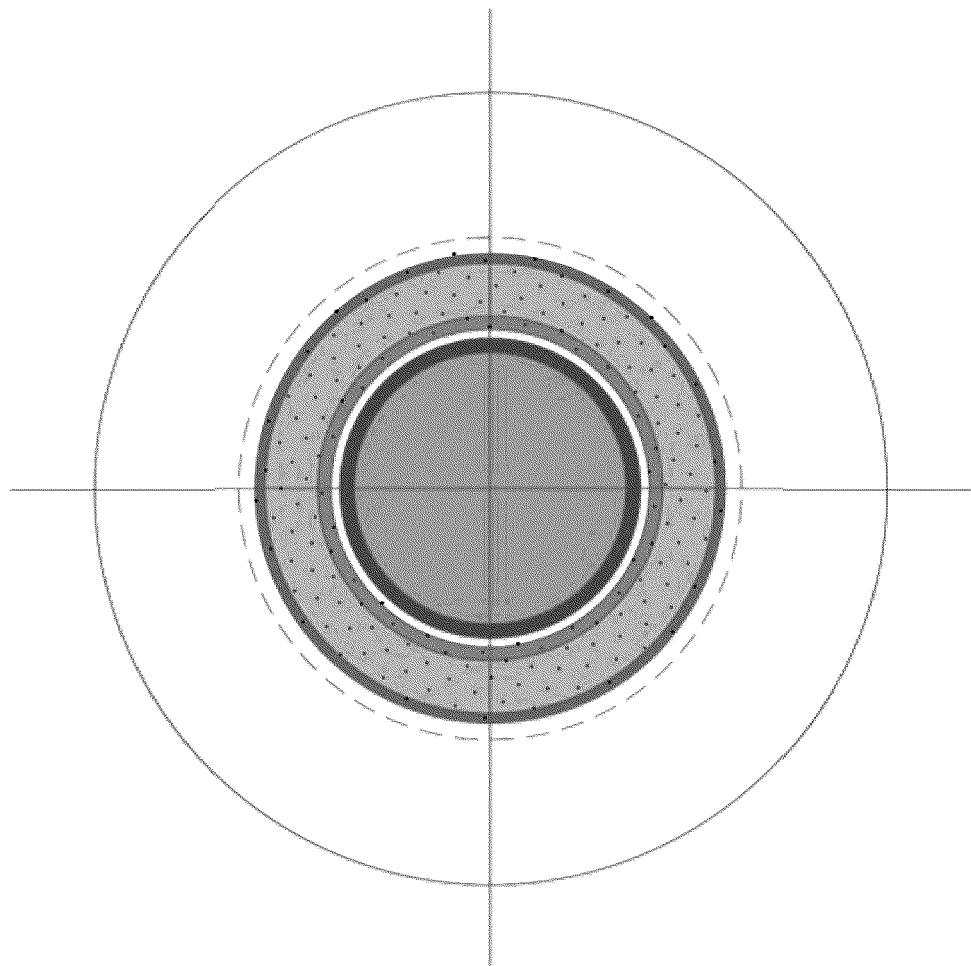


图 2K-7

方案2.3: $250\mu\text{m}$ (265个总孔@ 8% = 66.25孔/象限; 证实)

- 斑点大小: $250\mu\text{m}$
- 深度: 80%
- 密度: 8%
- 去除的体积: 2.43mm^3
- 总孔整体: 265
- 总孔/象限: 66.25

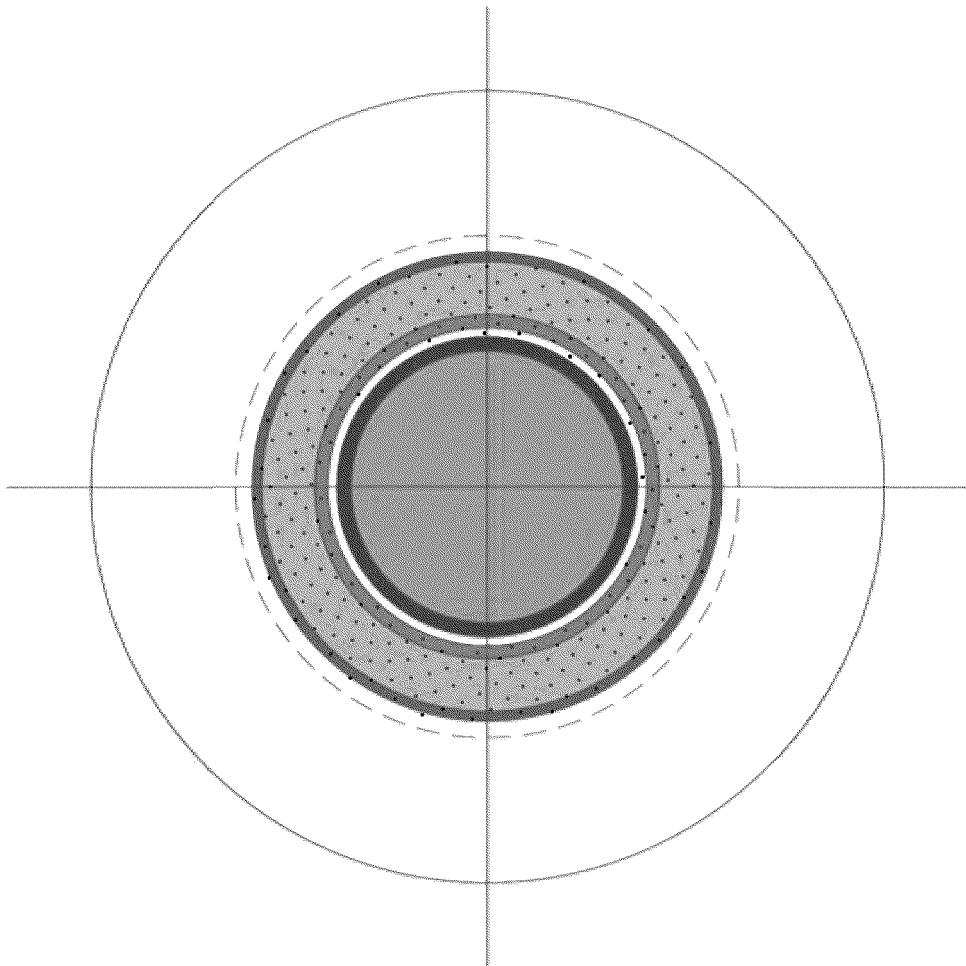


图 2K-8

方案2.4: 250 μm (332个总孔@ 10% = 83孔/象限: 证实)

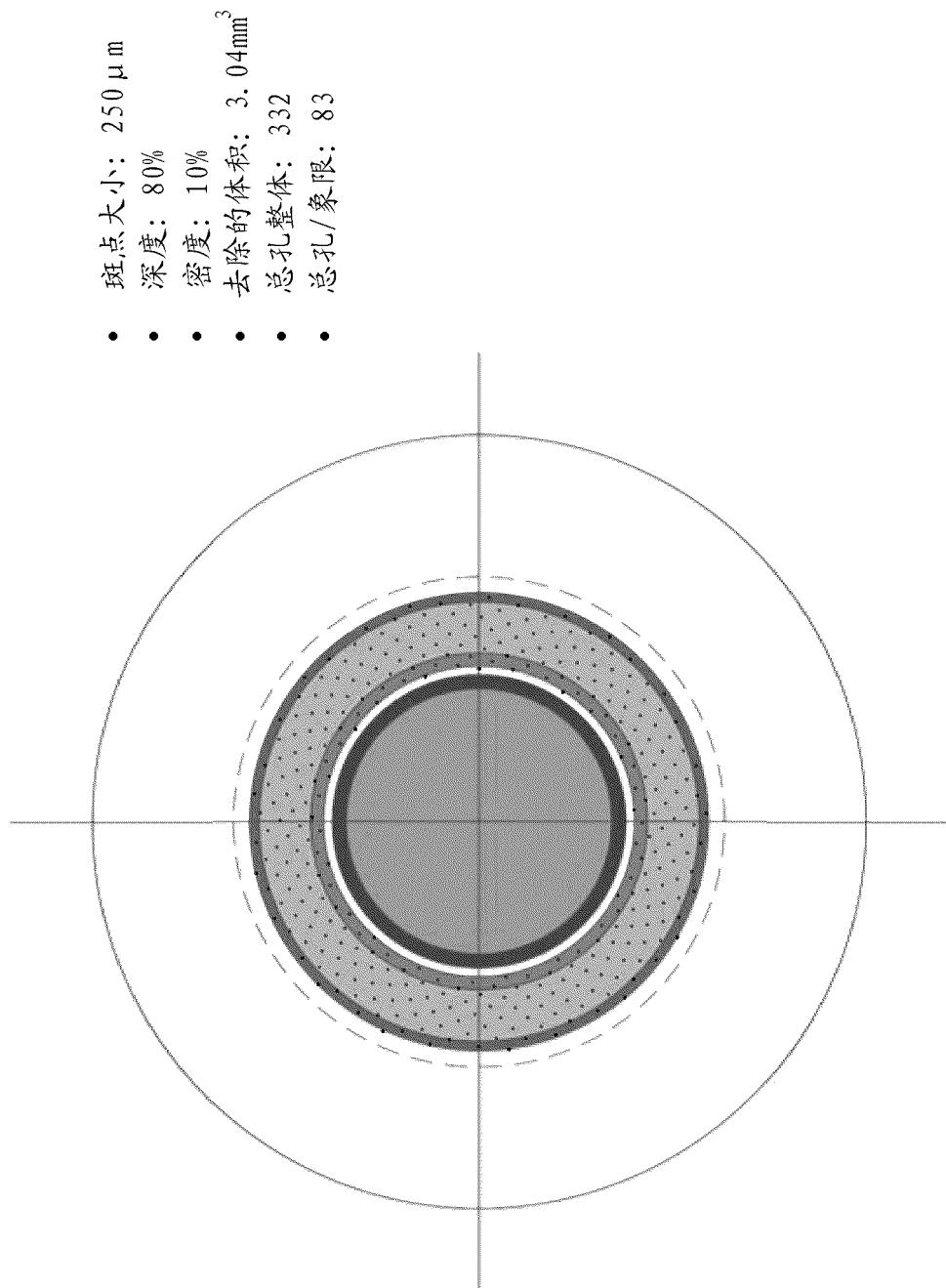


图 2K-9

方案3.1: $325\mu\text{m}$ (59个总孔 $\varnothing 14.75\text{孔/象限: 证实}$)

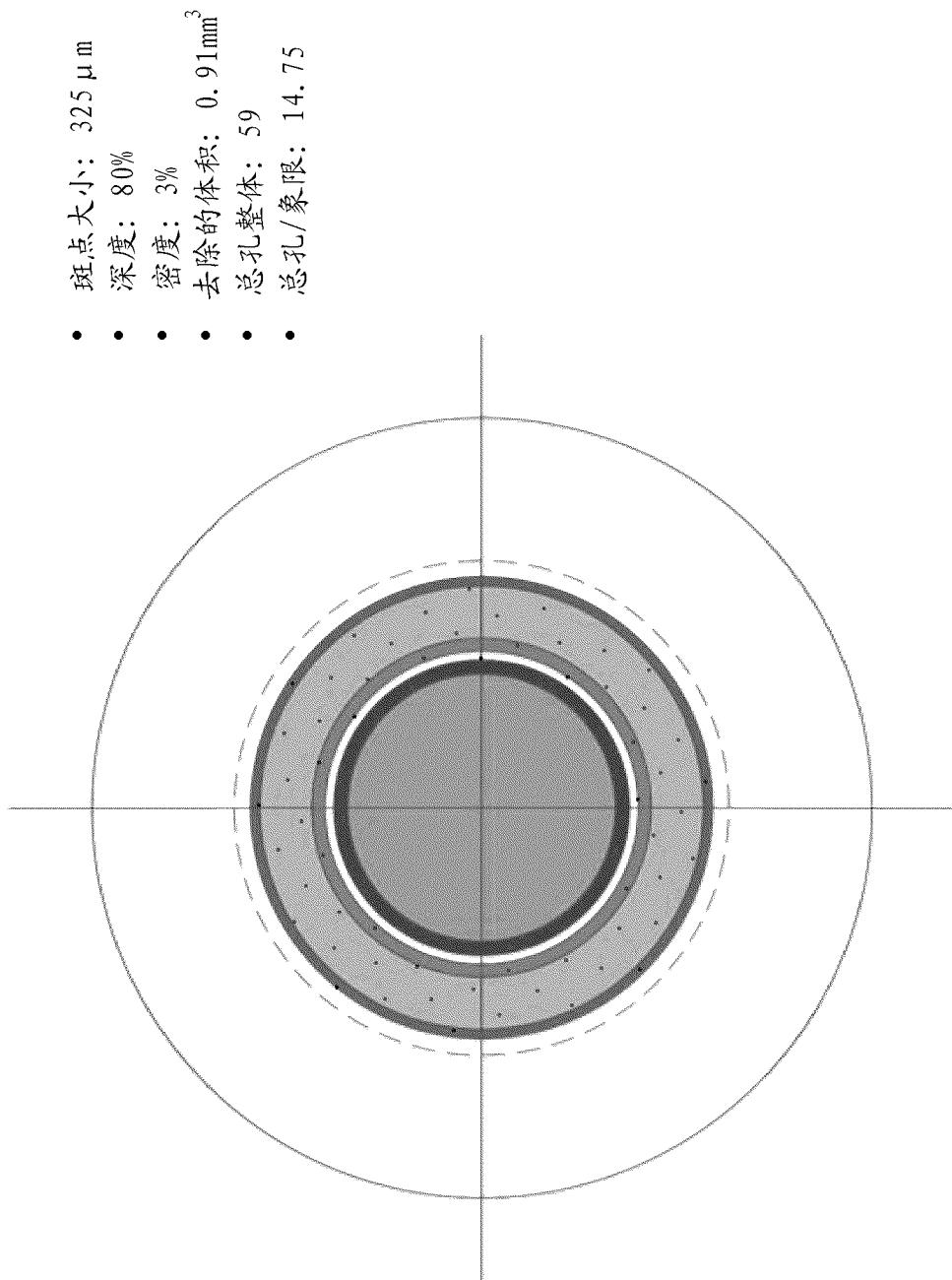


图 2K-10

方案3.2: $325\mu\text{m}$ (98个总孔@ 5% = 24.5孔/象限: 证实)

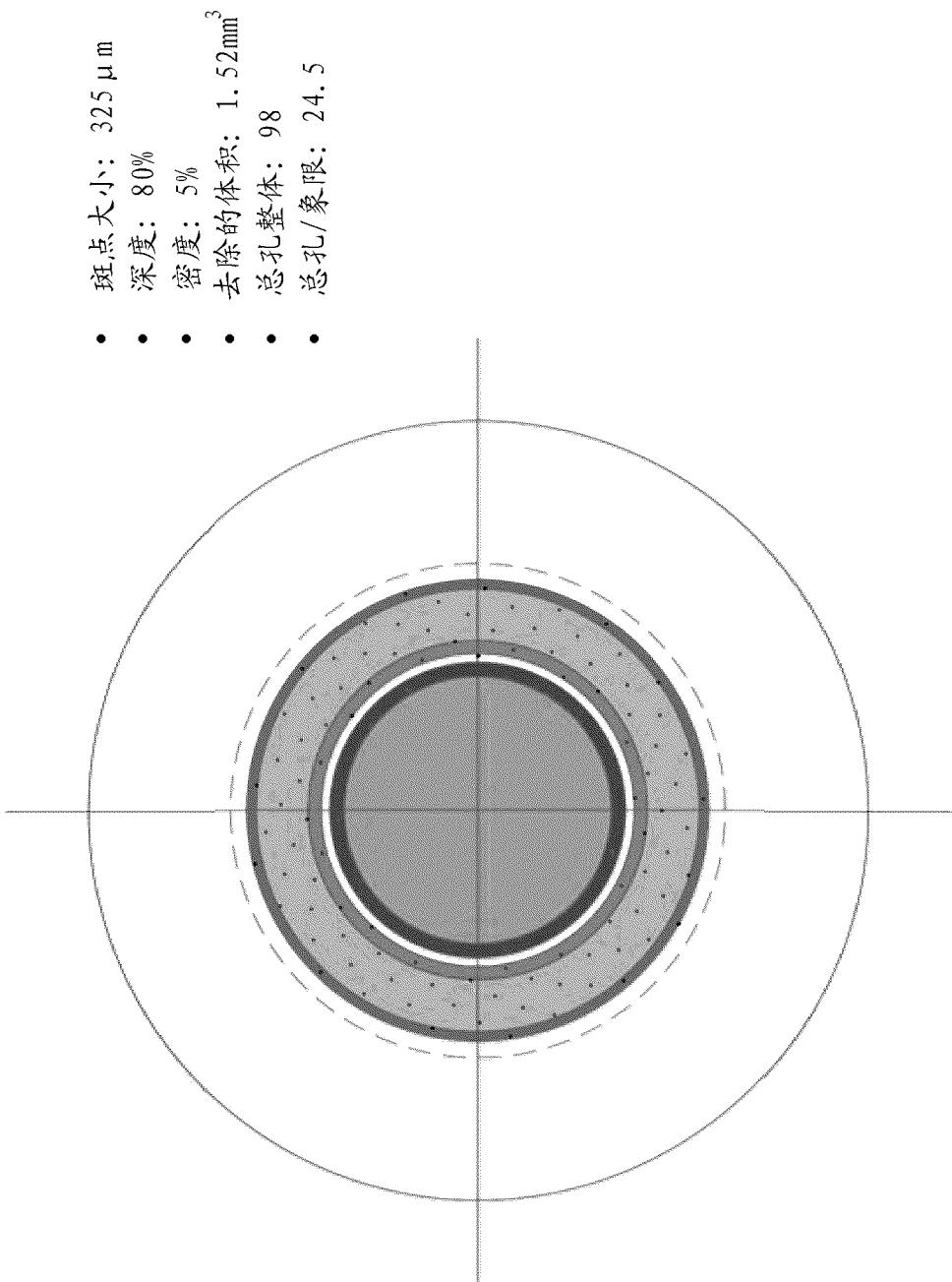


图 2K-11

案3.3: $325\mu\text{m}$ (157个总孔@ 8% = 39.25孔/象限: 证实)

- 斑点大小: $325\mu\text{m}$
- 深度: 80%
- 密度: 8%
- 去除的体积: 2.43mm^3
- 整体: 157
- 总孔/象限: 39.25
- • • • •

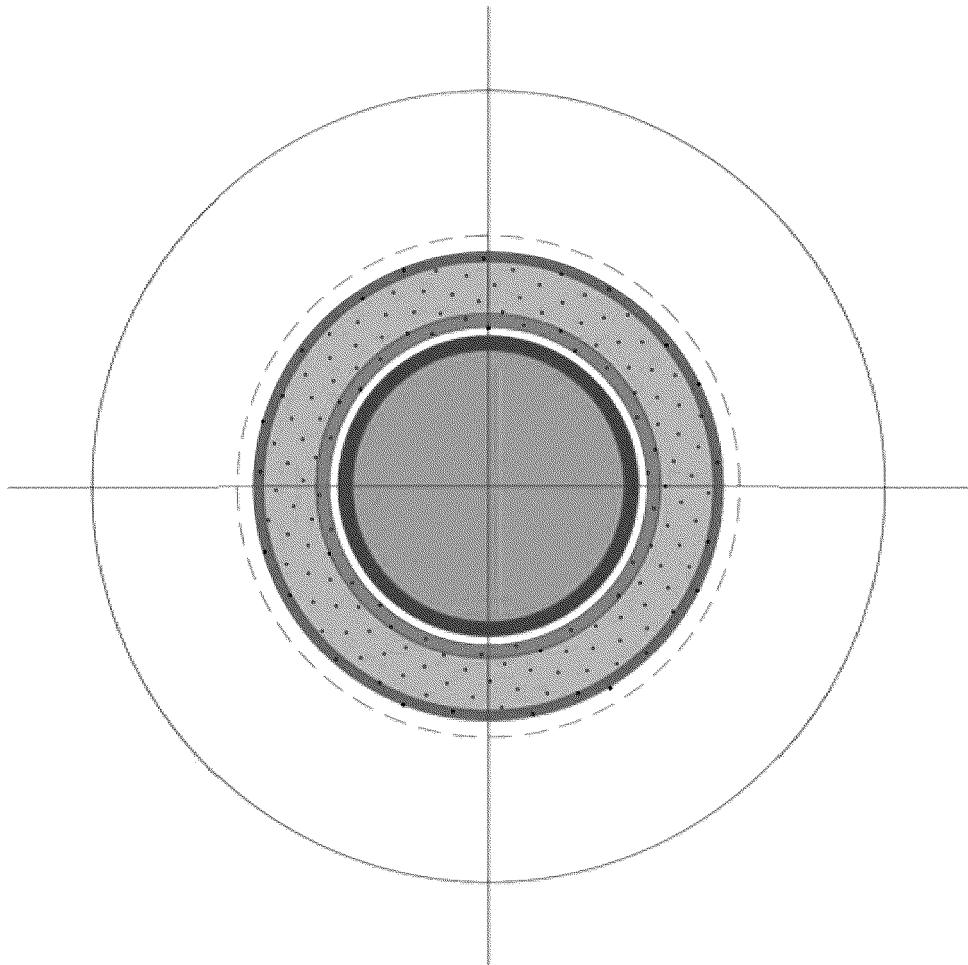


图 2K-12

方案 3.4: $325\mu\text{m}$ (196个总孔 $\varnothing 10\% = 49$ 孔 / 象限: 证实)

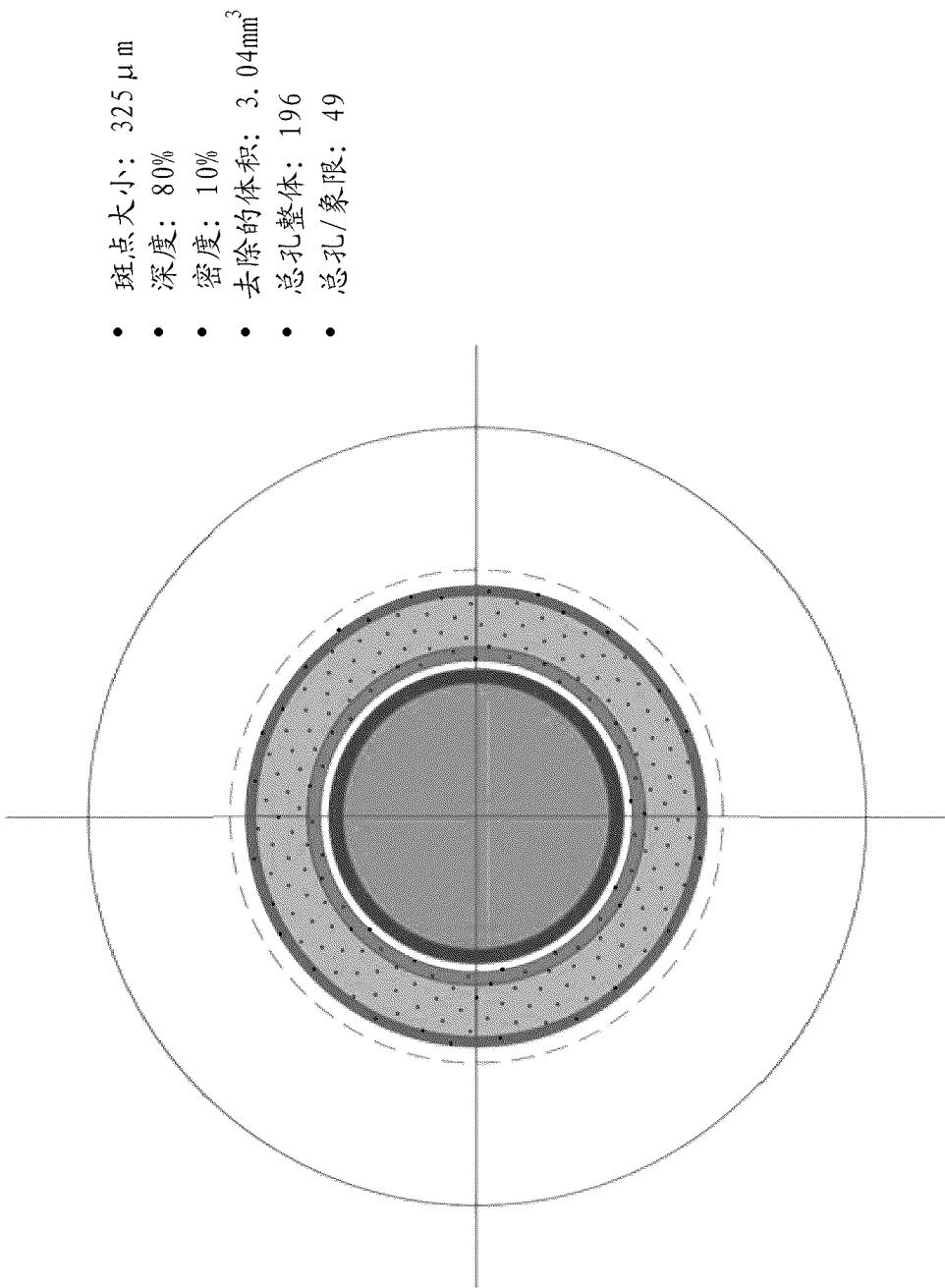


图 2K-13

方案4.1: $425\mu\text{m}$ (34个总孔 $\varnothing 3\% = 8.5$ 孔/象限; 证实)

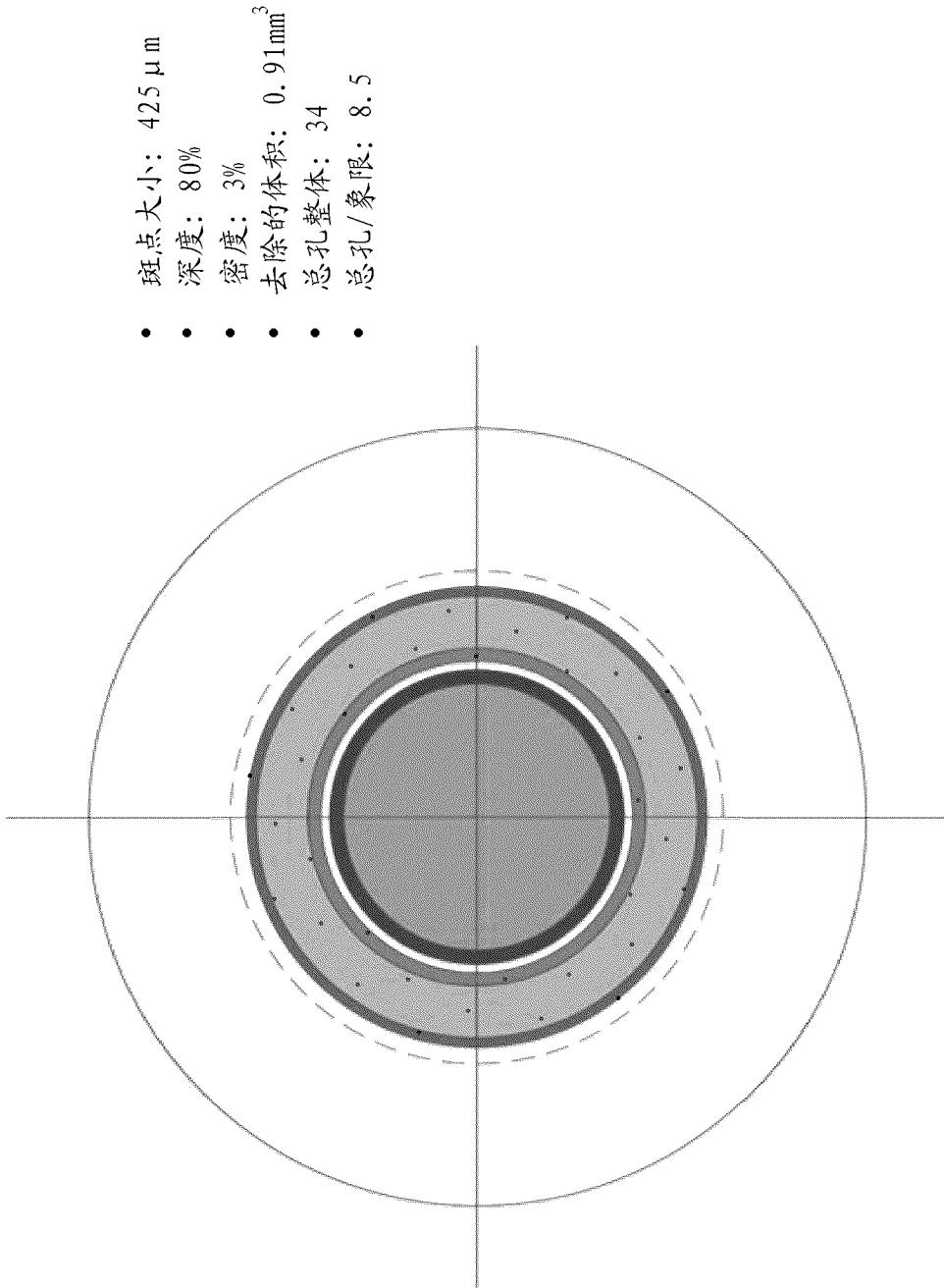


图 2K-14

方案4.2: $425\mu\text{m}$ (57个总孔 @ 5% = 14.25孔/象限: 证实)

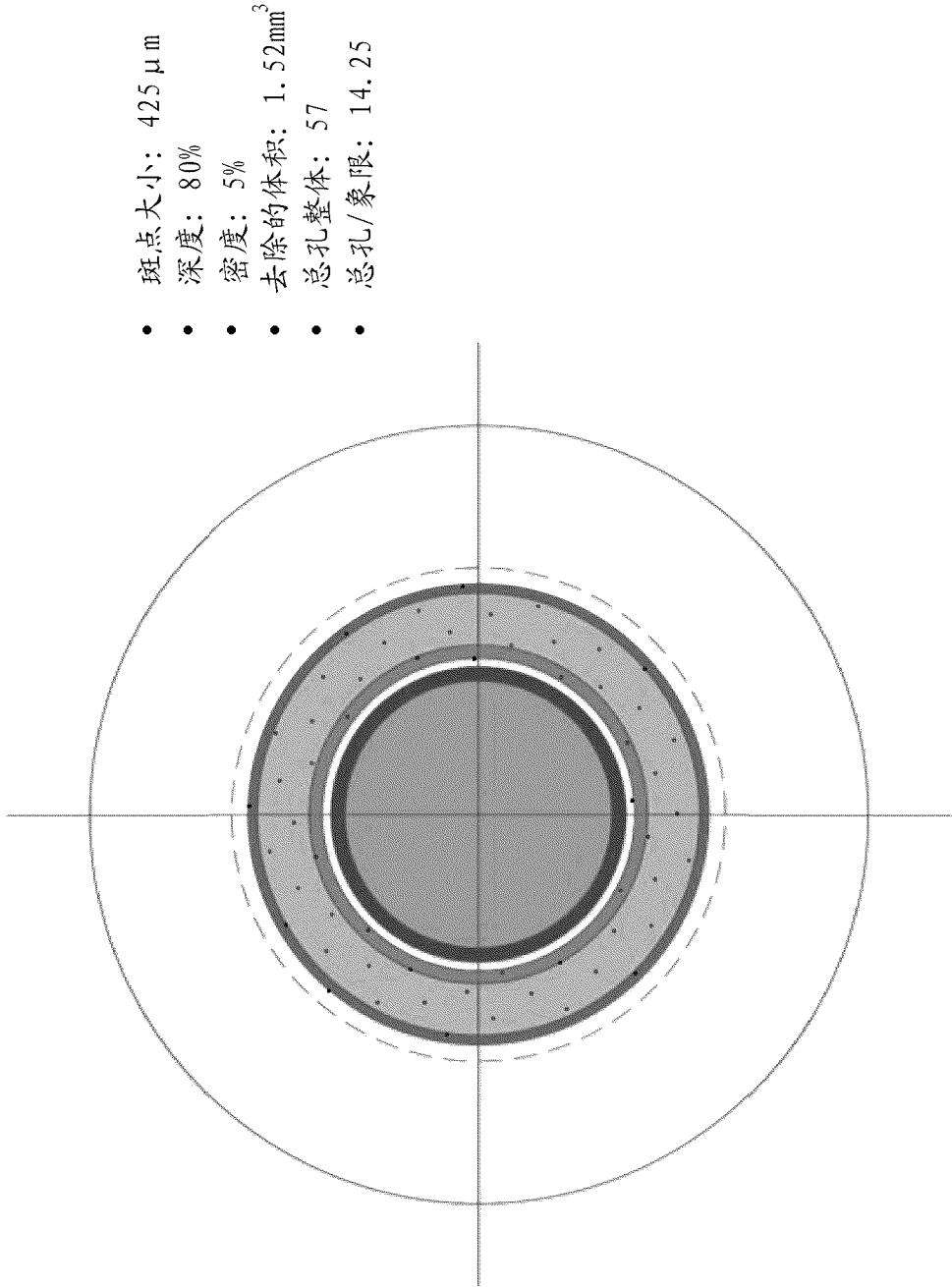


图 2K-15

方案4.3: $425\mu\text{m}$ (92个总孔 $\varnothing 8\%$ = 23孔/象限: 证实)

- 斑点大小: $425\mu\text{m}$
- 深度: 80%
- 密度: 8%
- 去除的体积: 2.43mm^3
- 总孔整体: 92
- 总孔/象限: 23

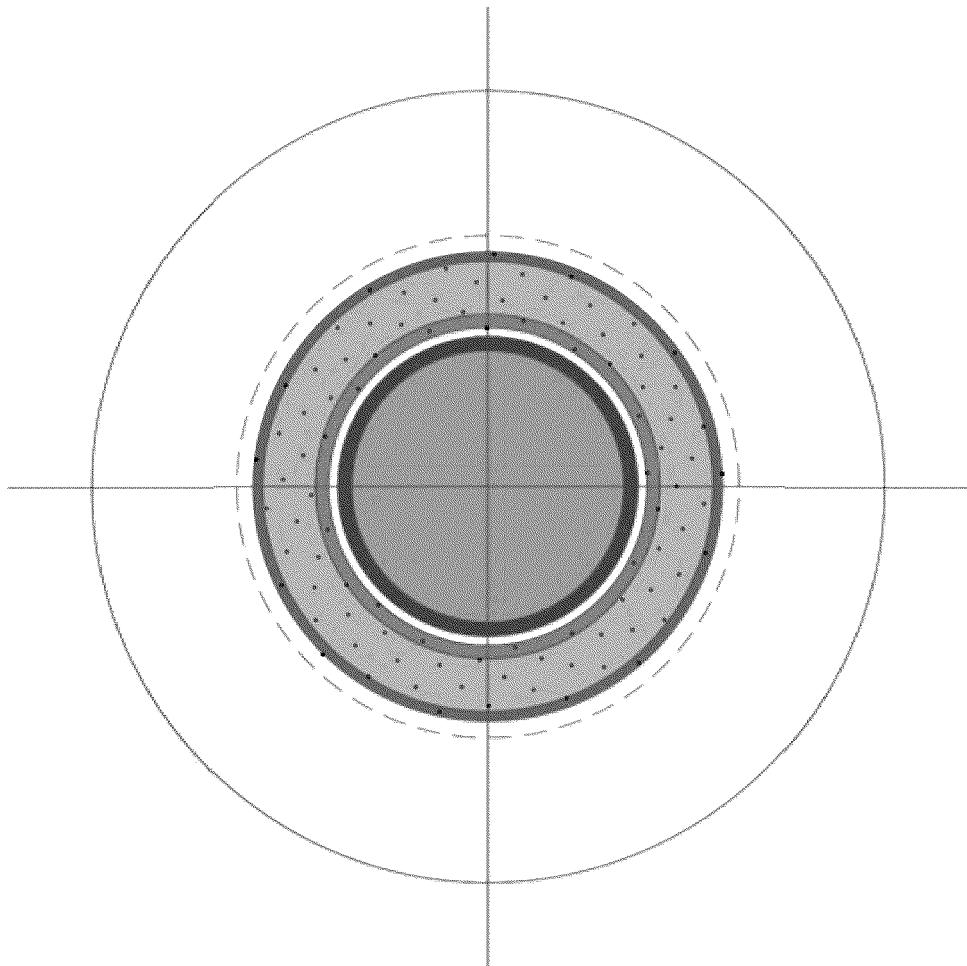


图 2K-16

(0273 and 0274)

方案4.4: 425μm (115个总孔@ 10% = 28.75孔/象限: 证实)

- 斑点大小: 425 μm
- 深度: 80%
- 密度: 10%
- 去除的体积: 3.04 mm^3
- 总孔整体: 115
- 总孔/象限: 28.75

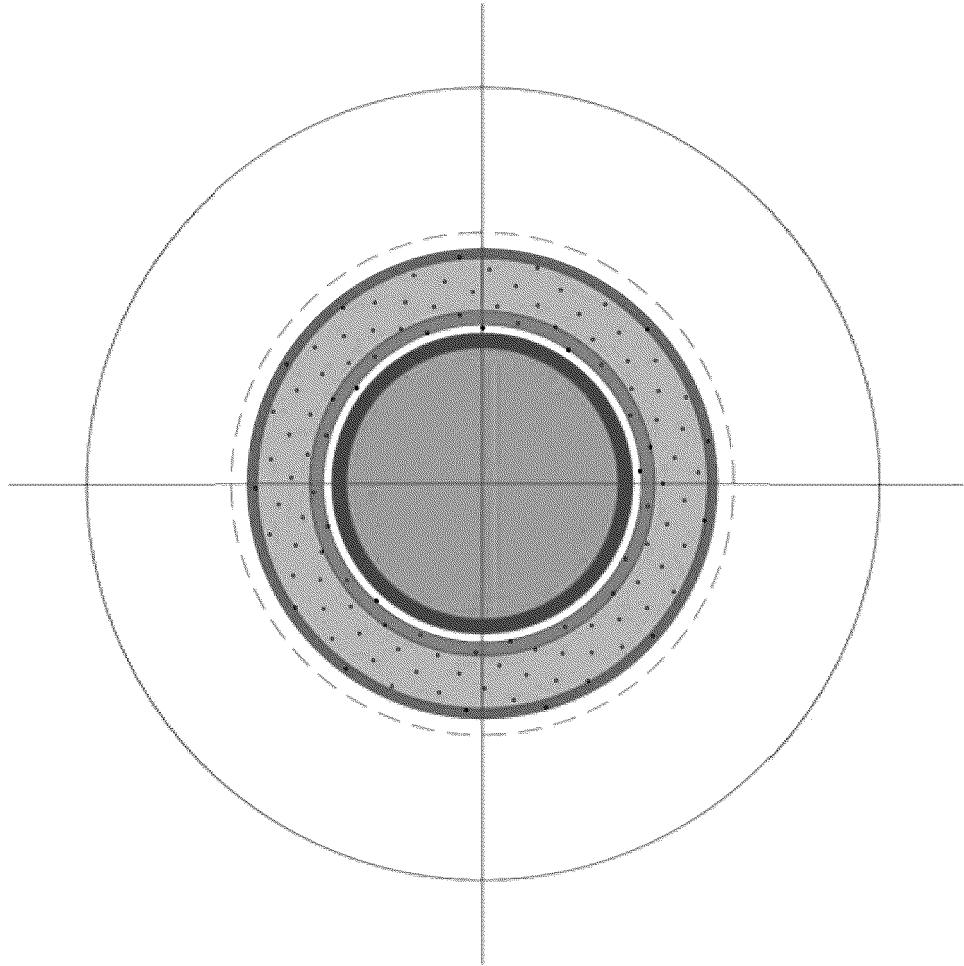


图 2K-17

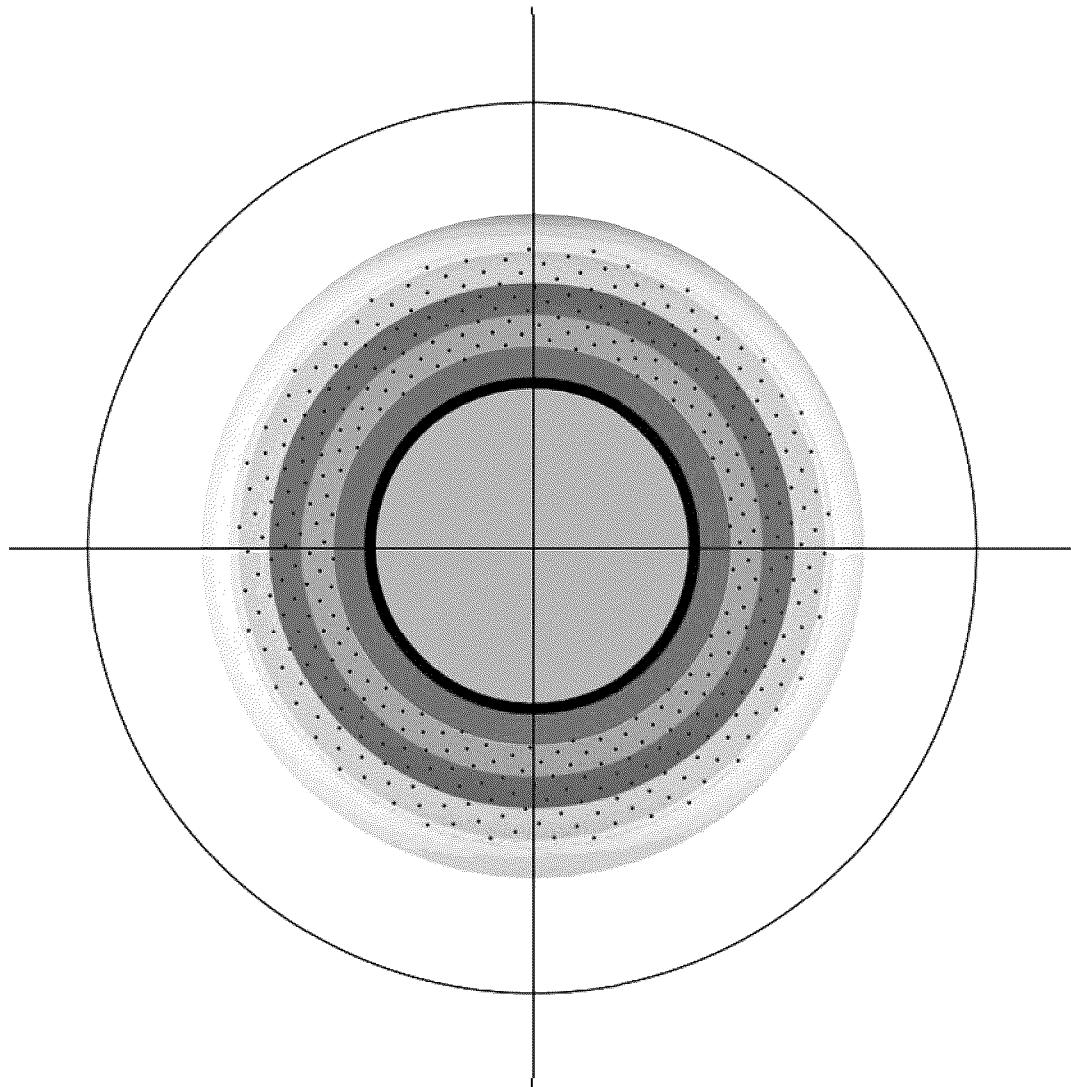


图 2K-18



图 2K-19

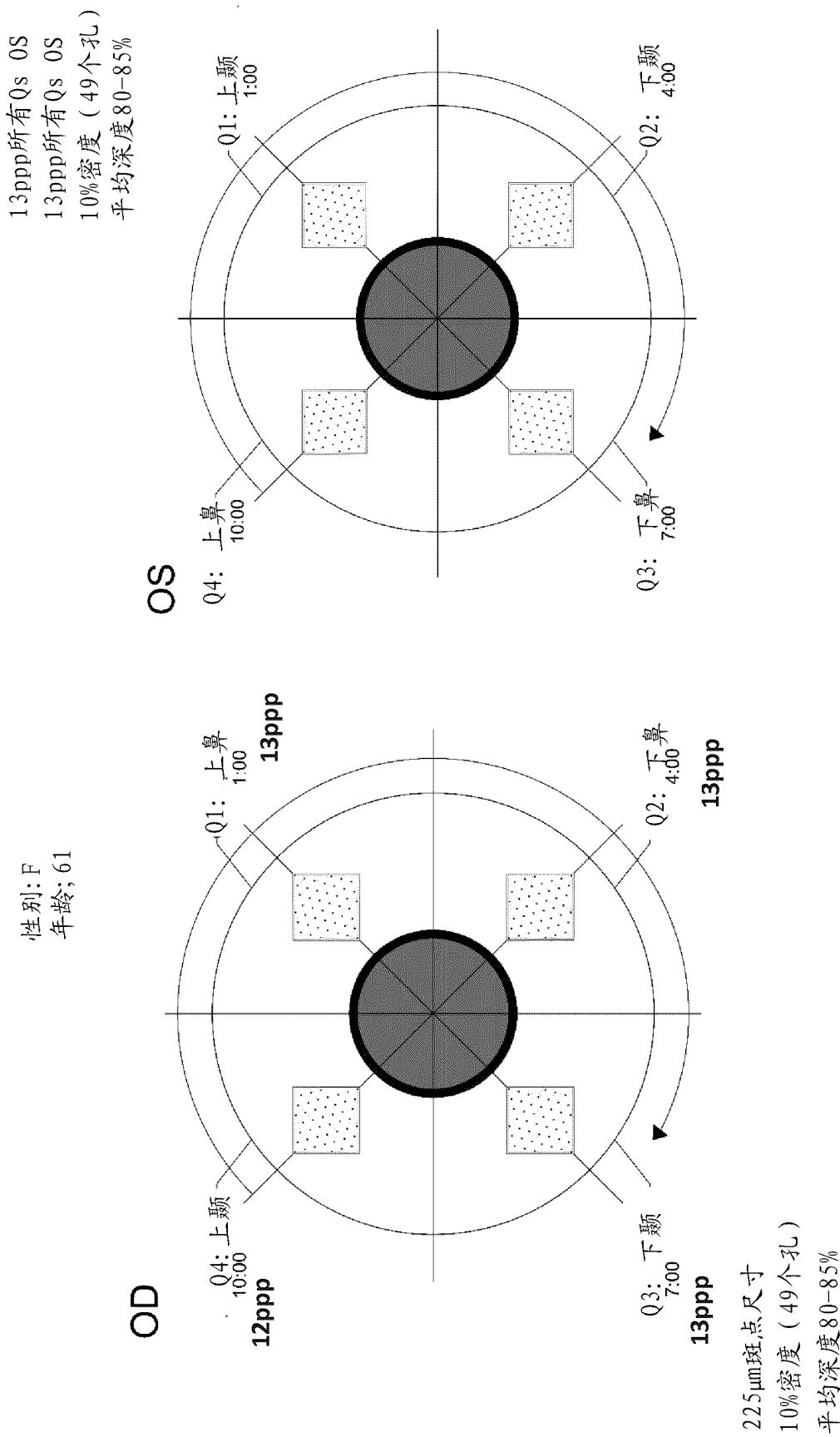


图 2K-20

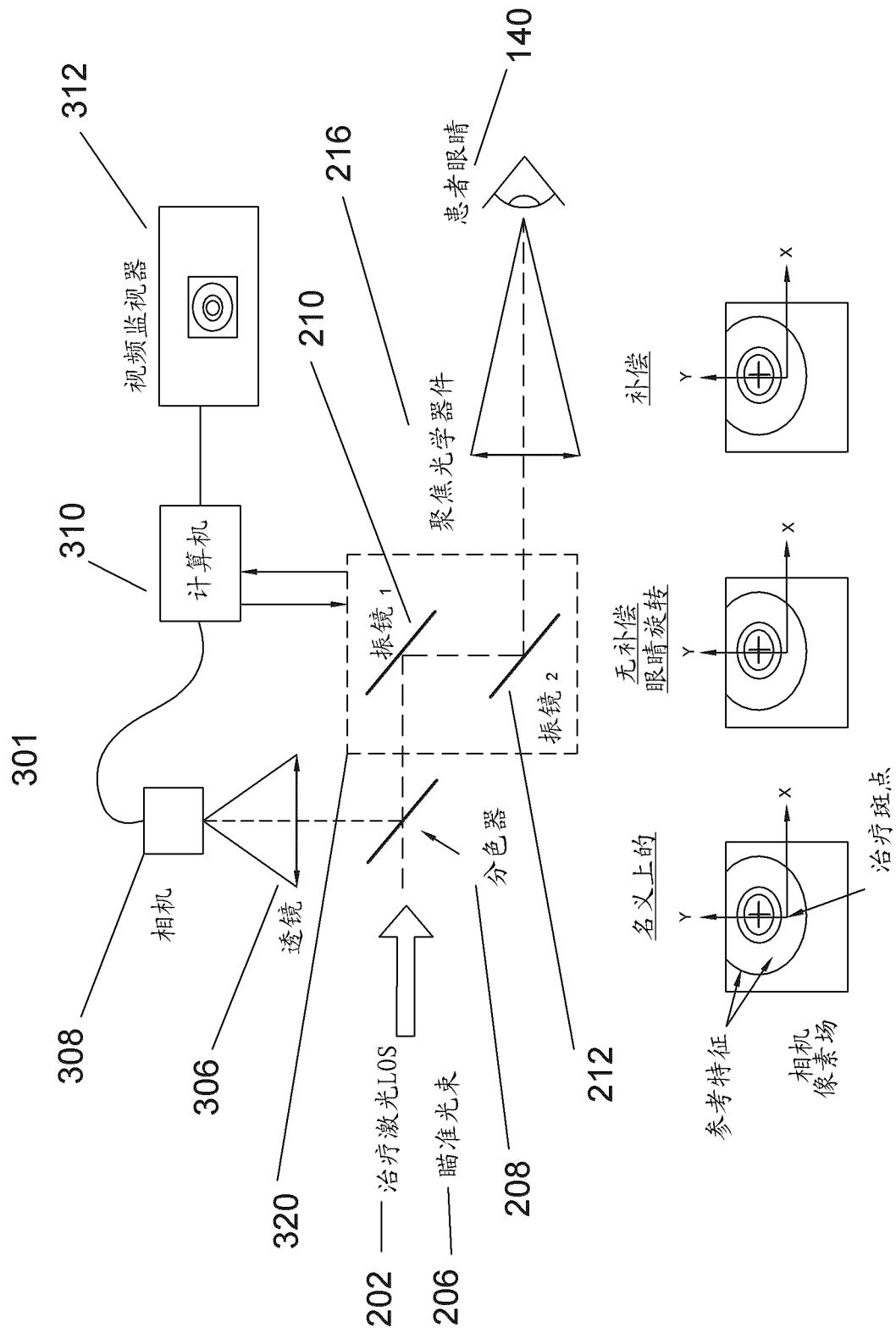


图 3A

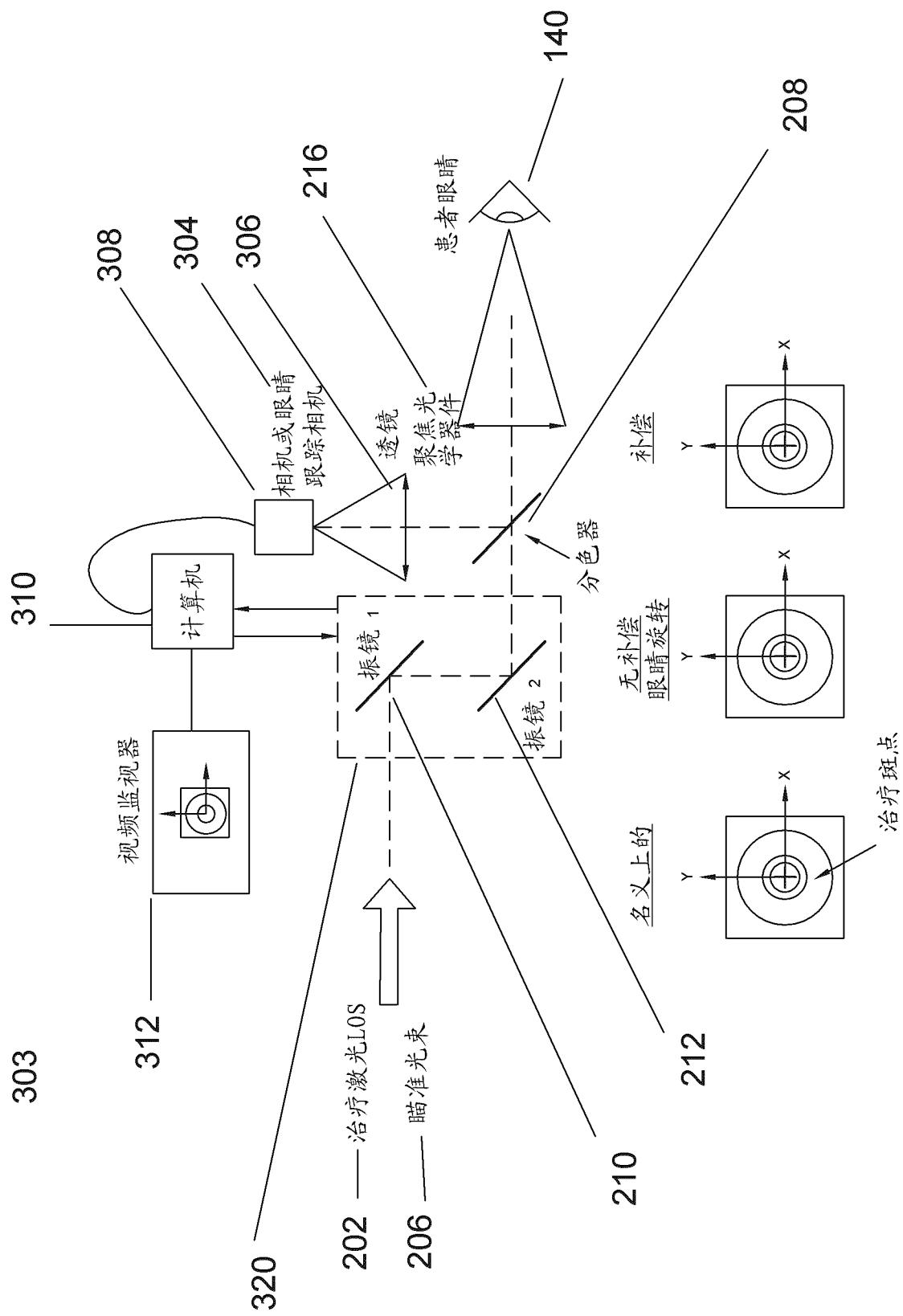


图 3B

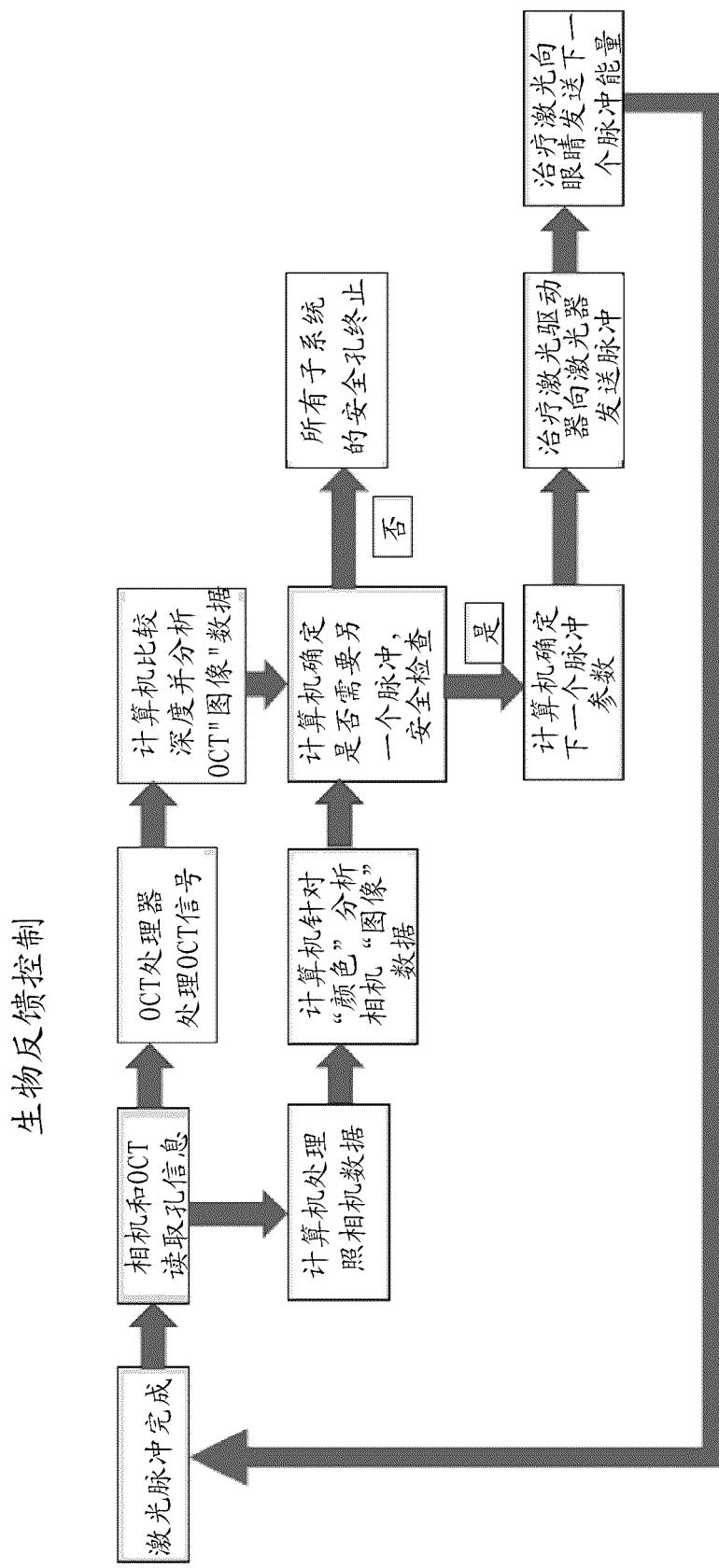


图 3B-1

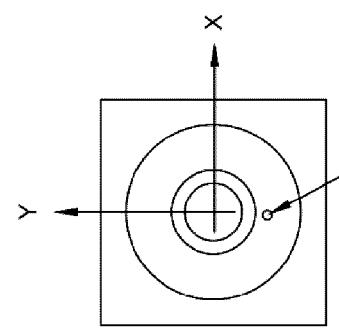
390

名义上的

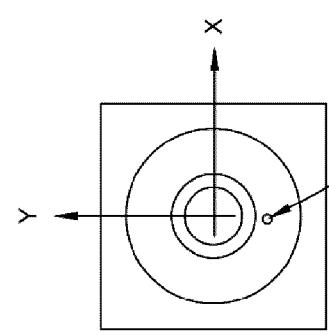
无补偿
眼睛旋转

补偿

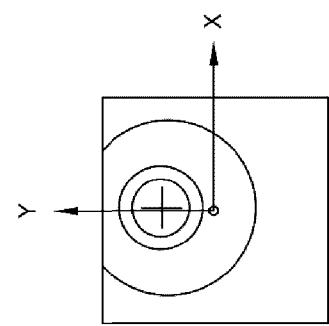
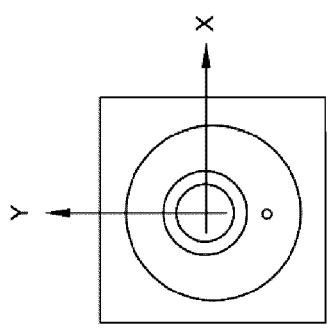
相机在振镜之后



394 治疗斑点

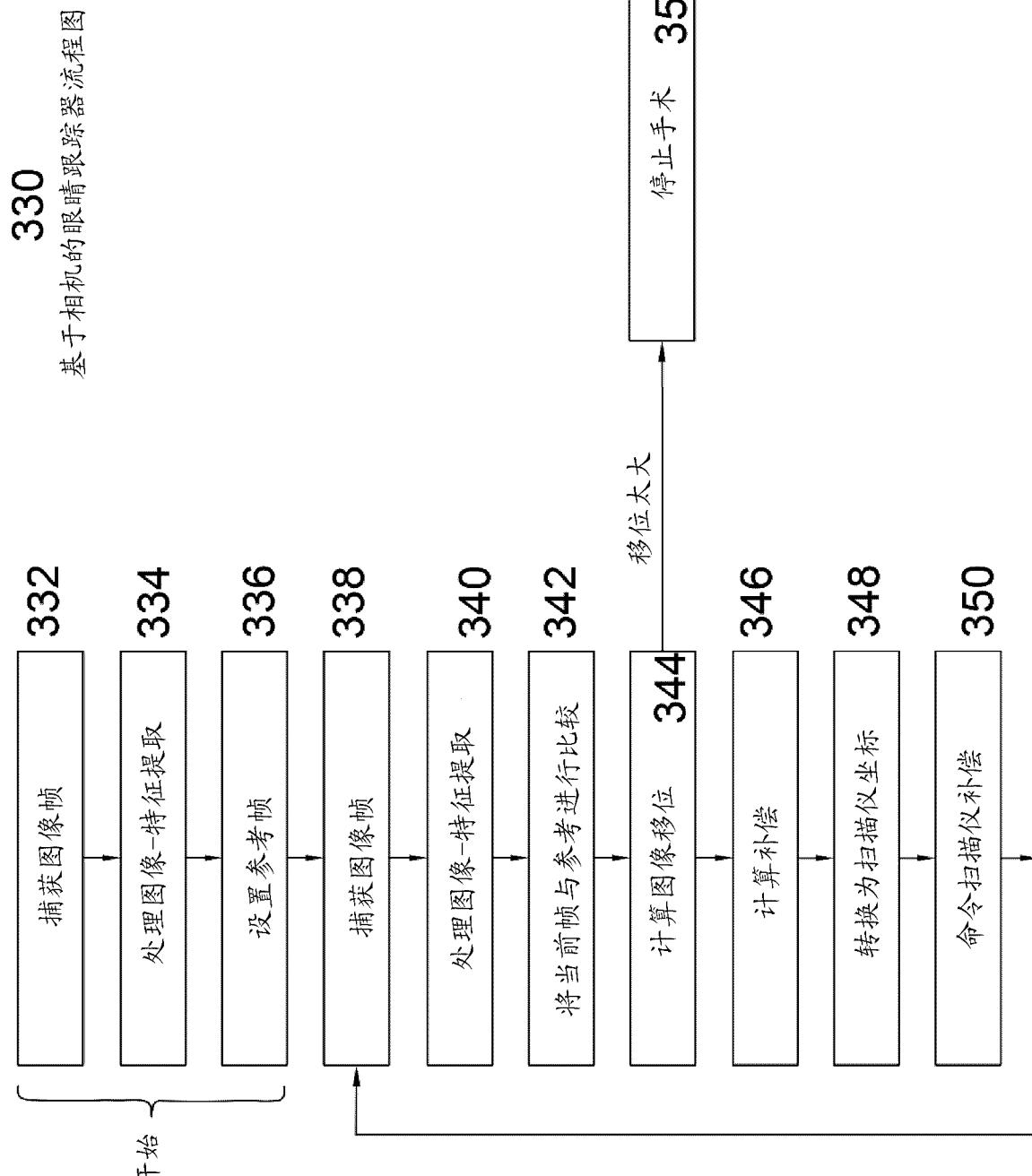


392



394 治疗斑点

图3C



附 3D

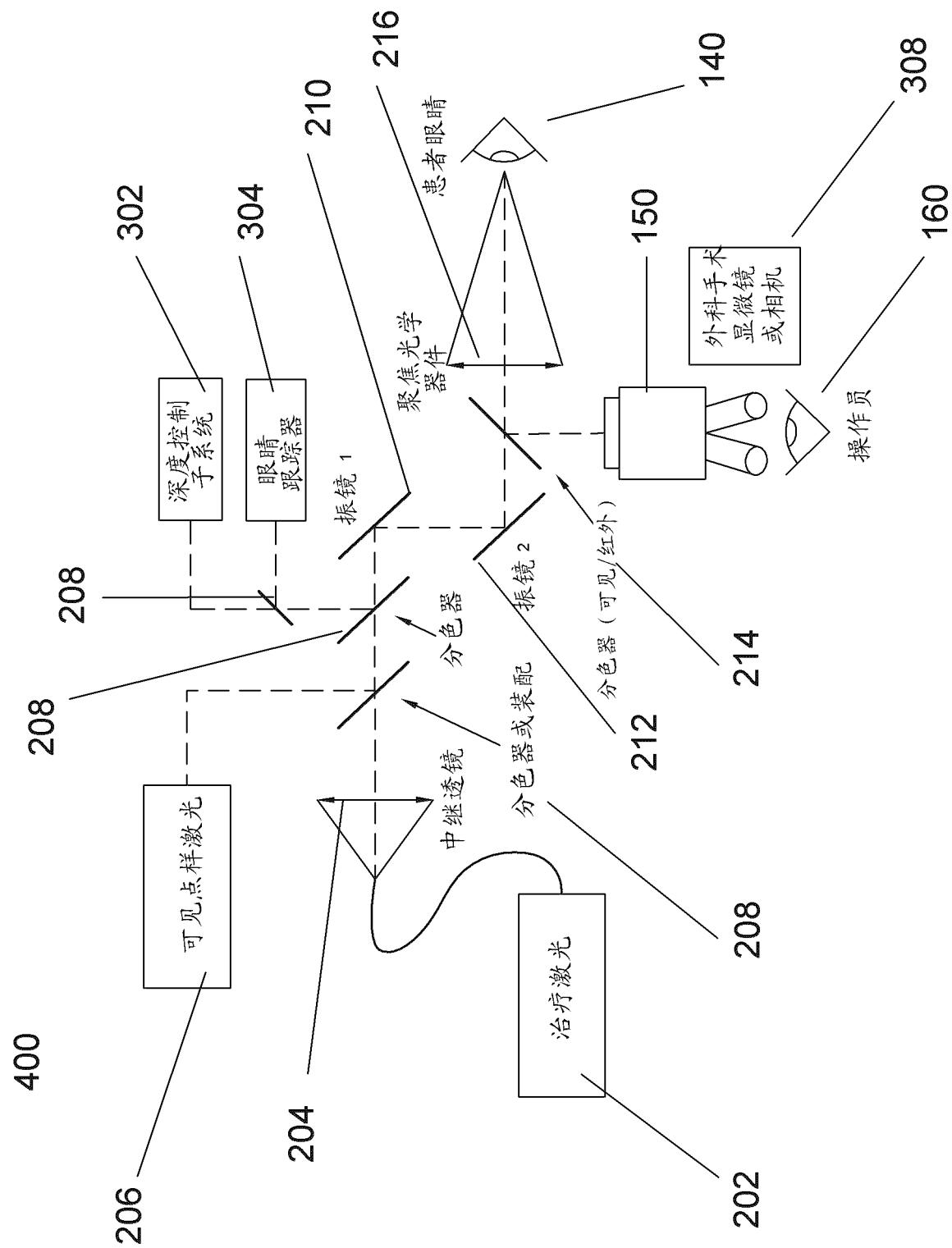


图 4A

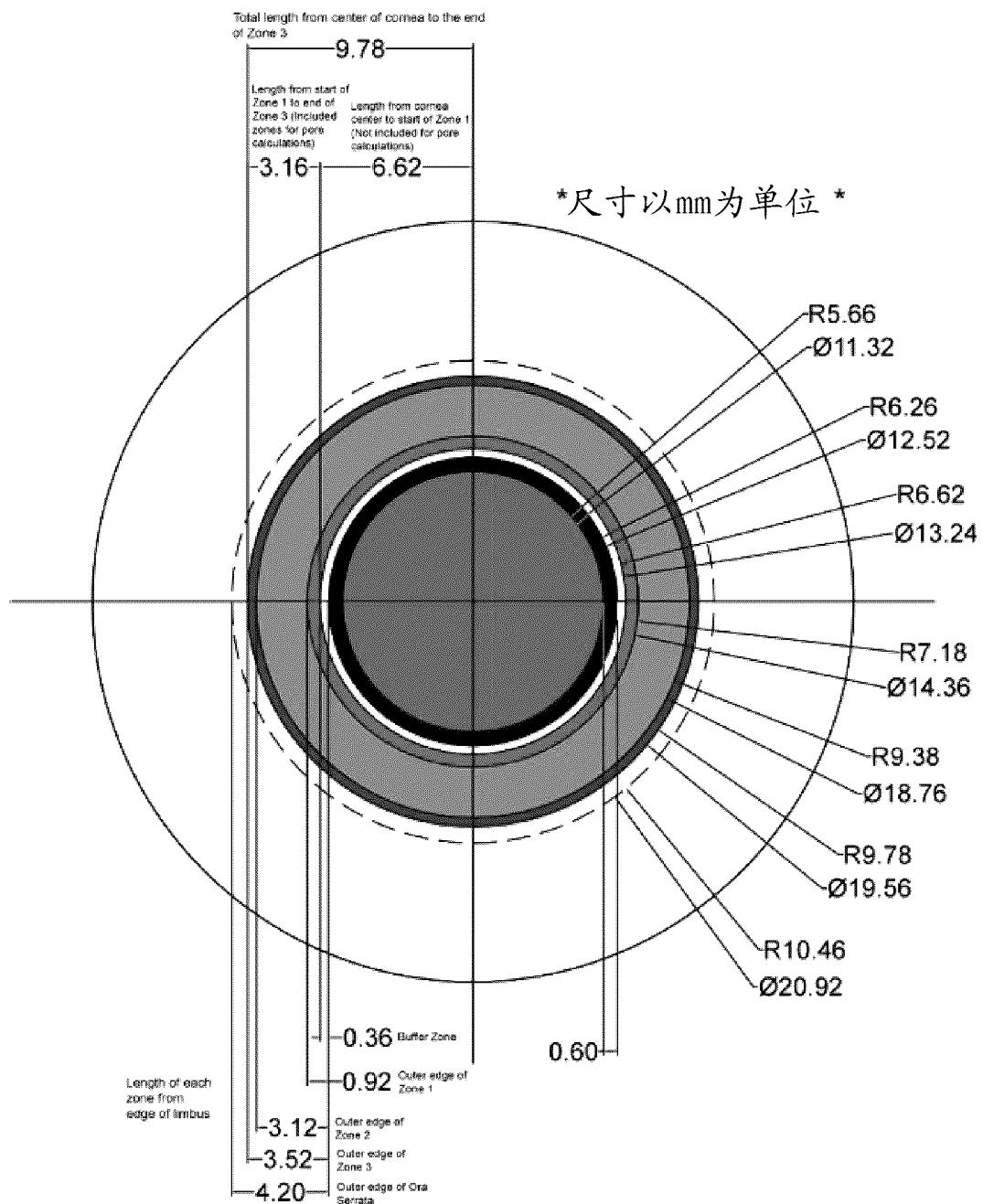


图 4A-1

巩膜微孔和晶状体区的尺寸

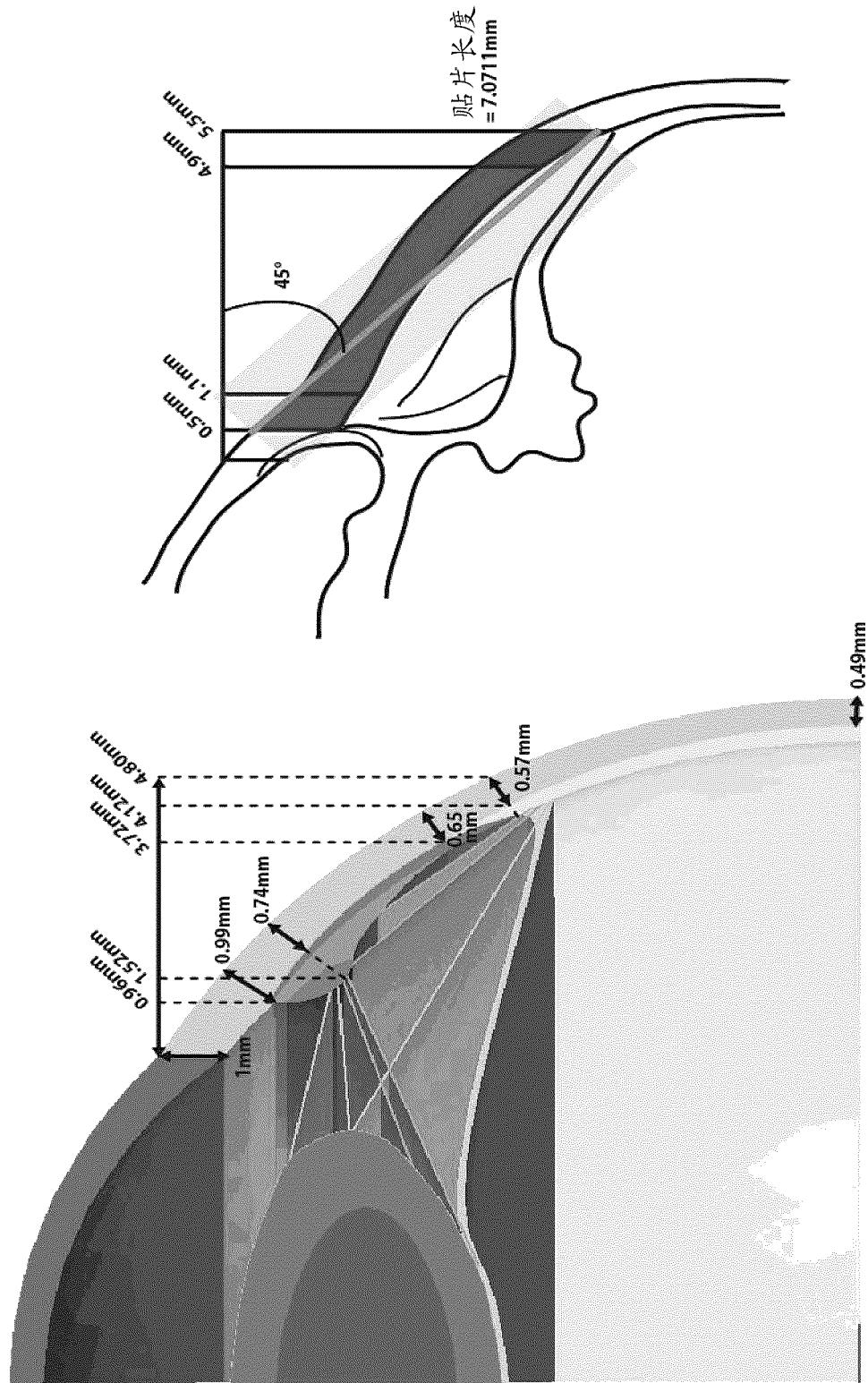


图 4A-2

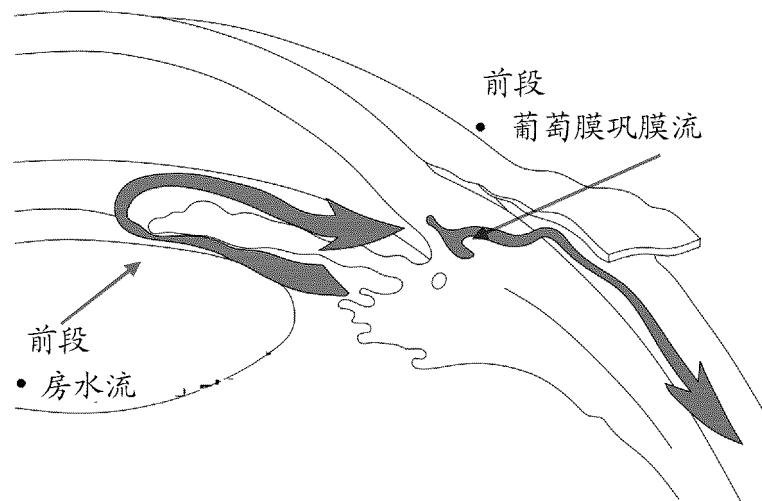


图 4A-3

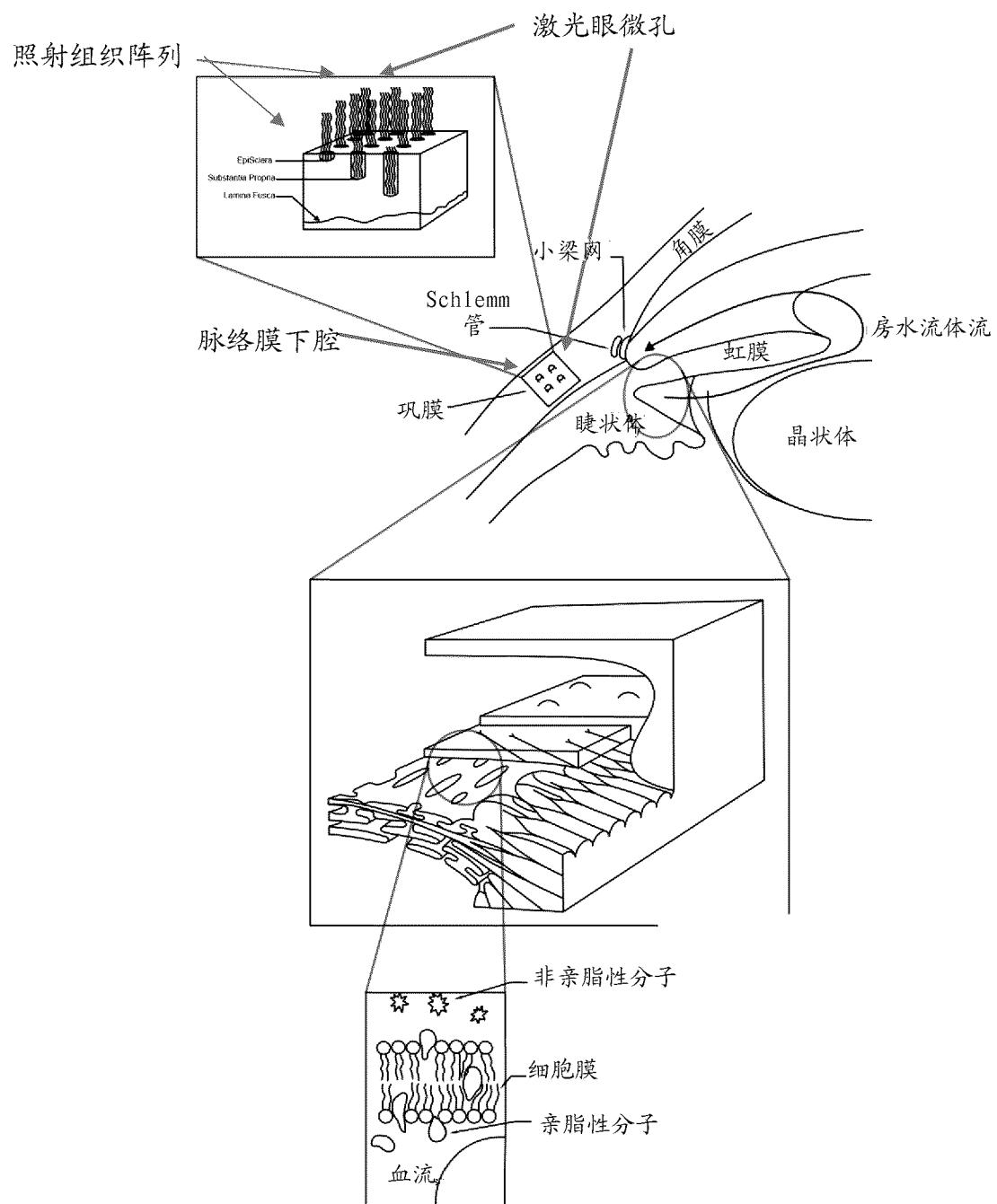


图 4A-4

巩膜深度图

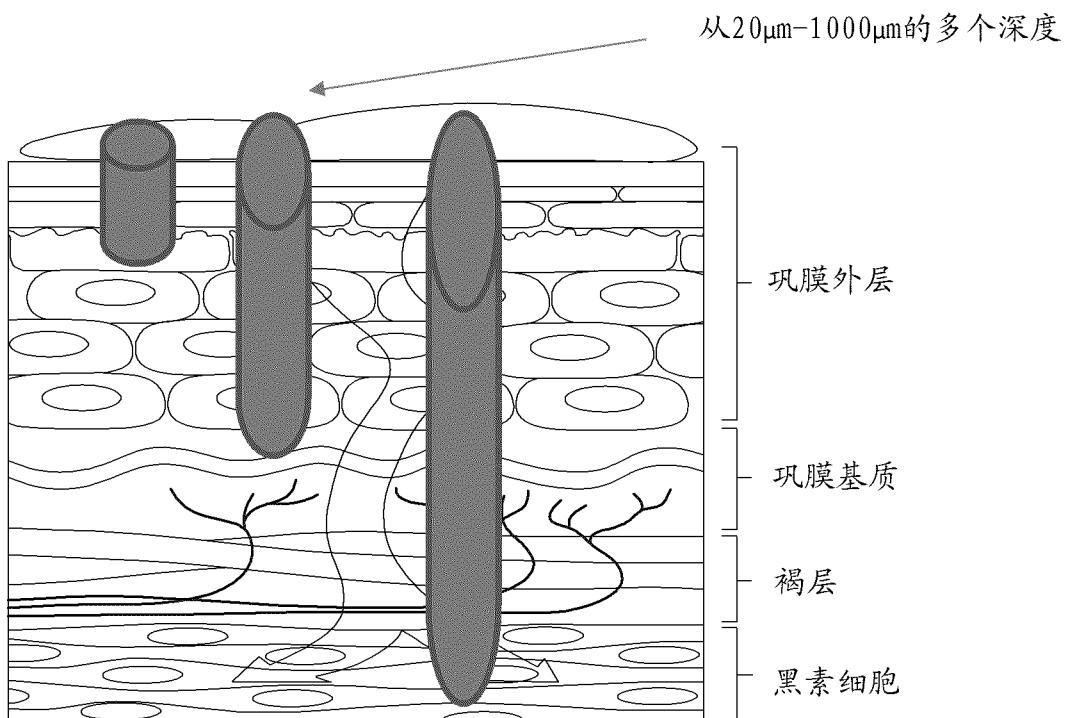


图 4A-5

治疗巩膜段

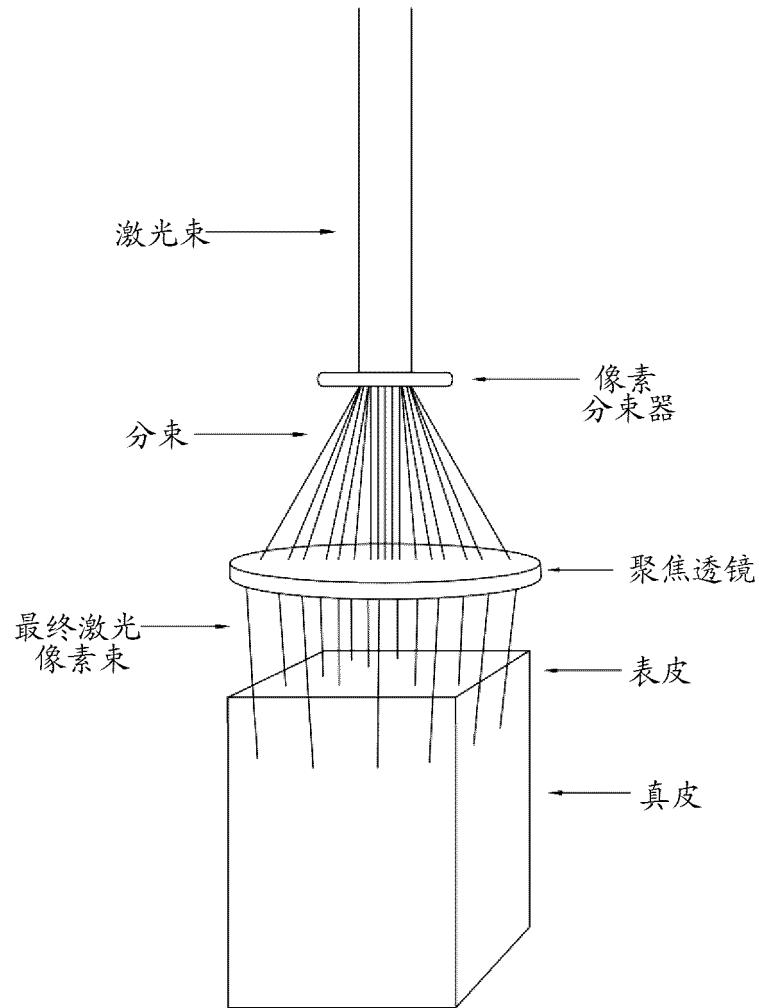


图 4A-6

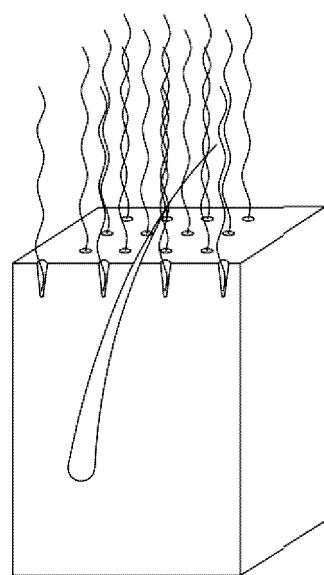


图 4A-7

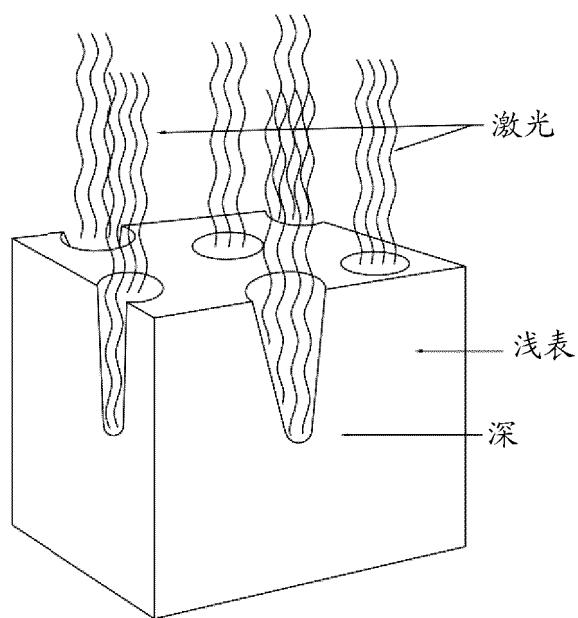


图 4A-8

用于复壮的巩膜组织的目标阵列

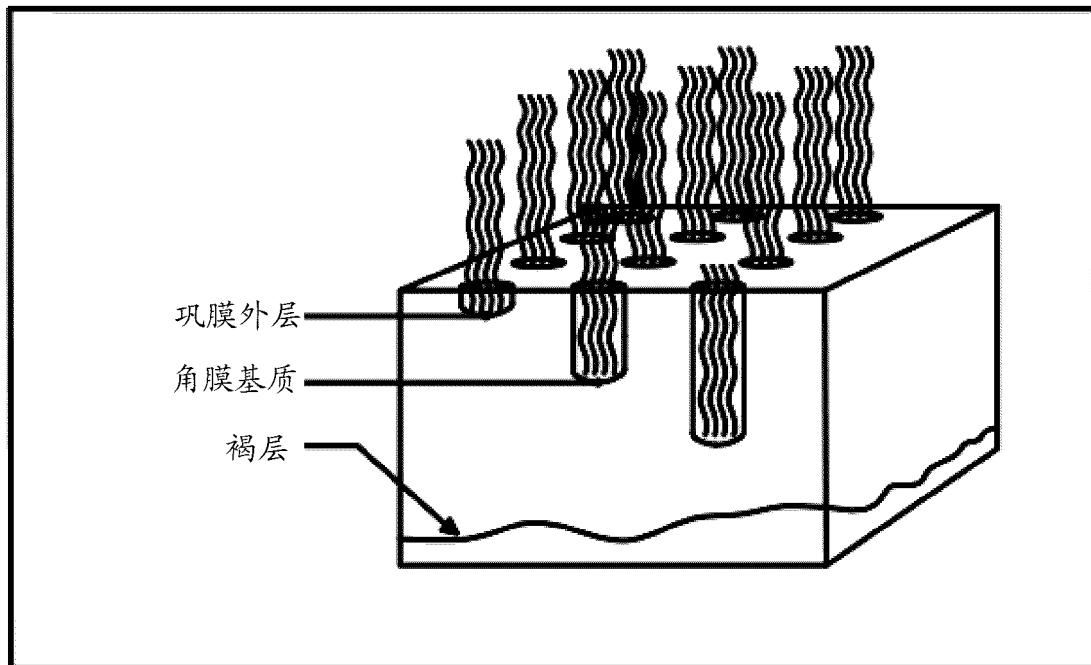


图 4A-9

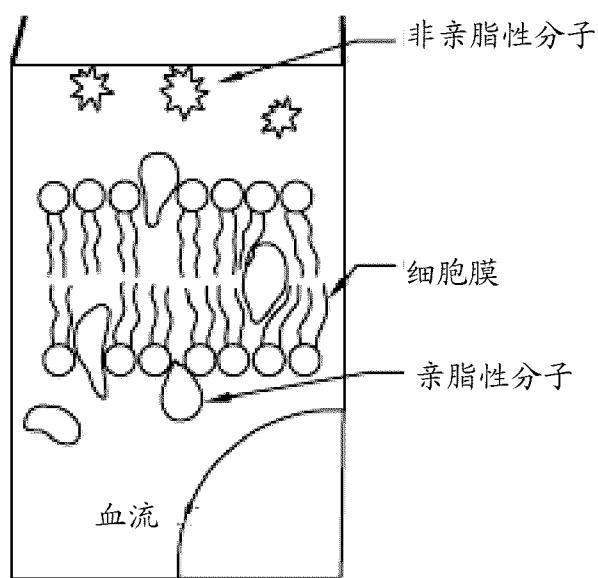


图 4A-10

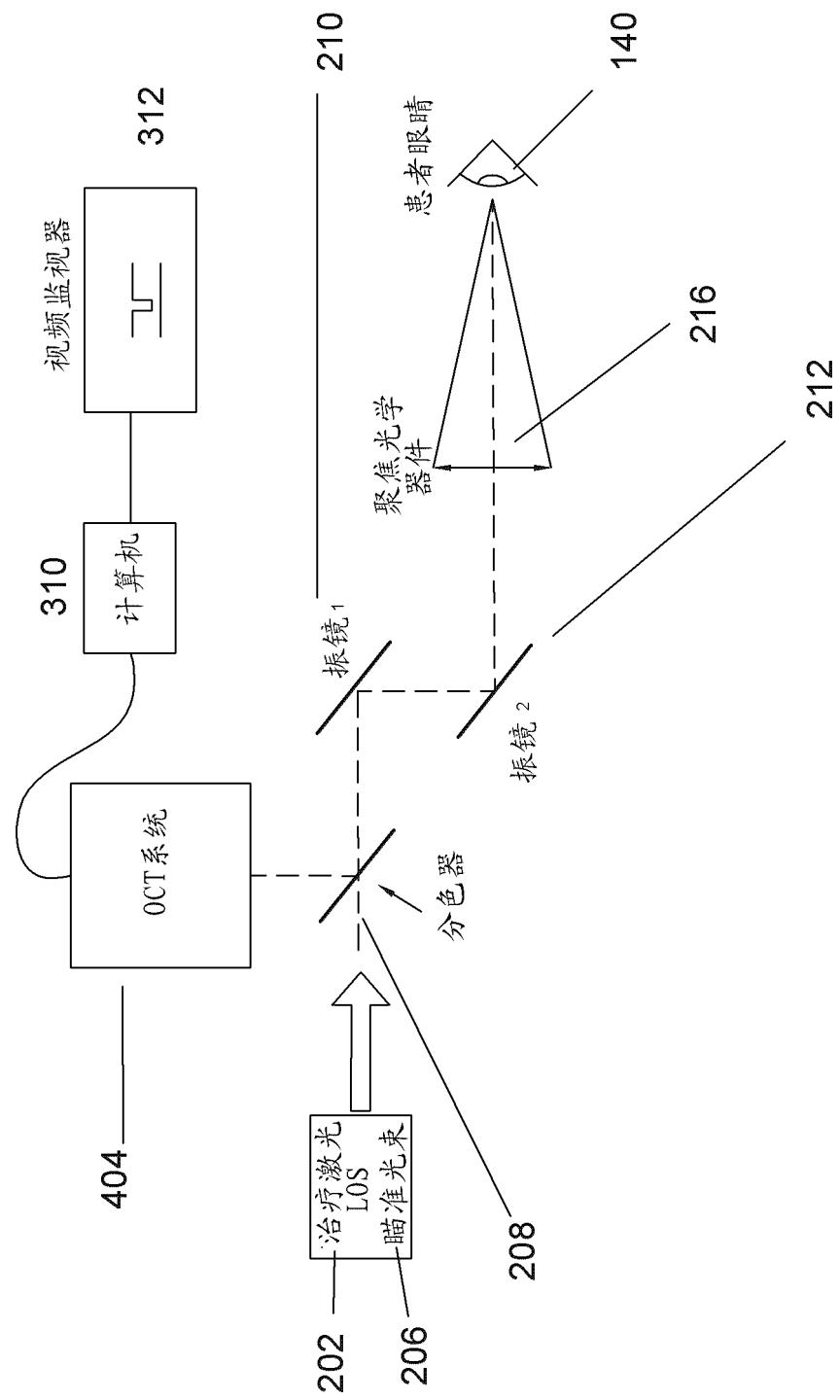


图 4B-1

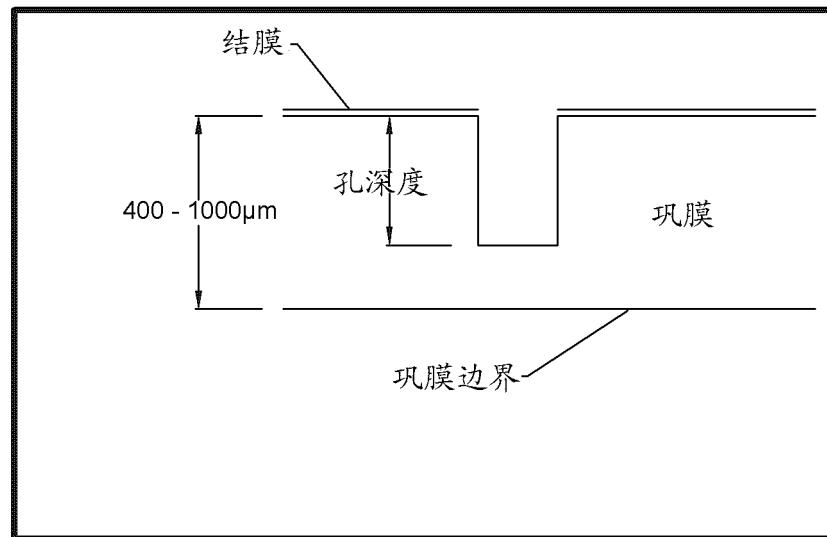


图 4B-2

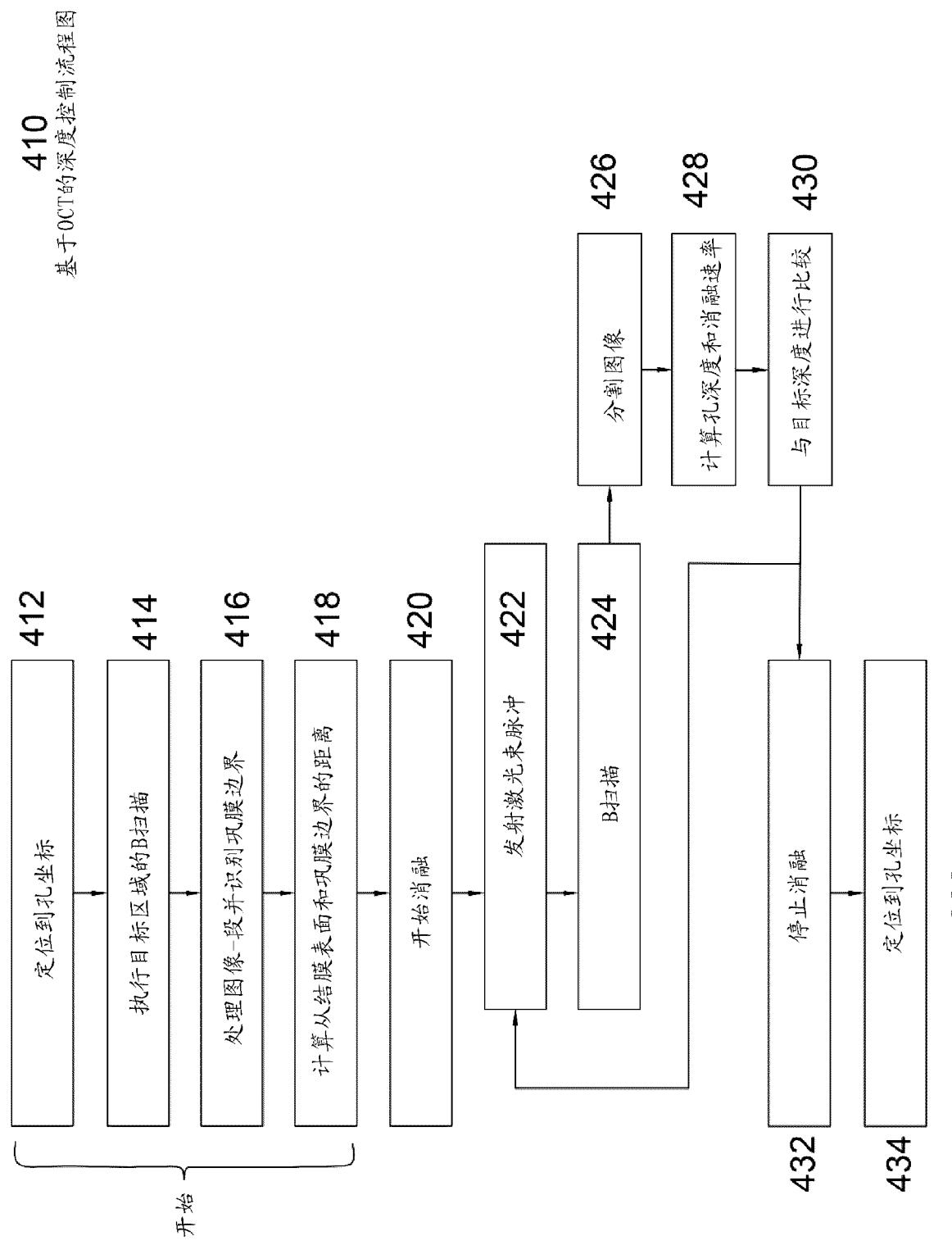


图 5

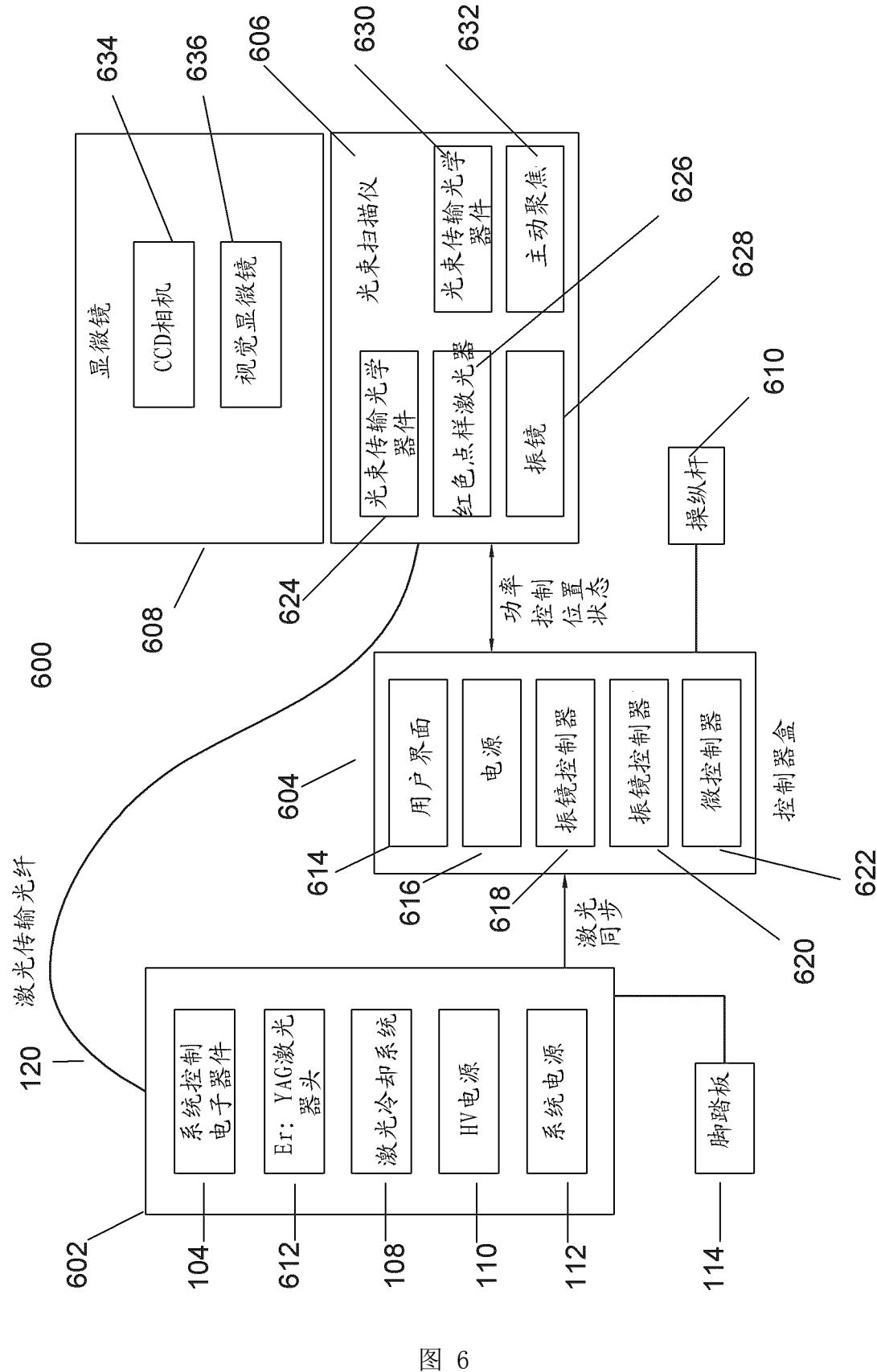


图 6

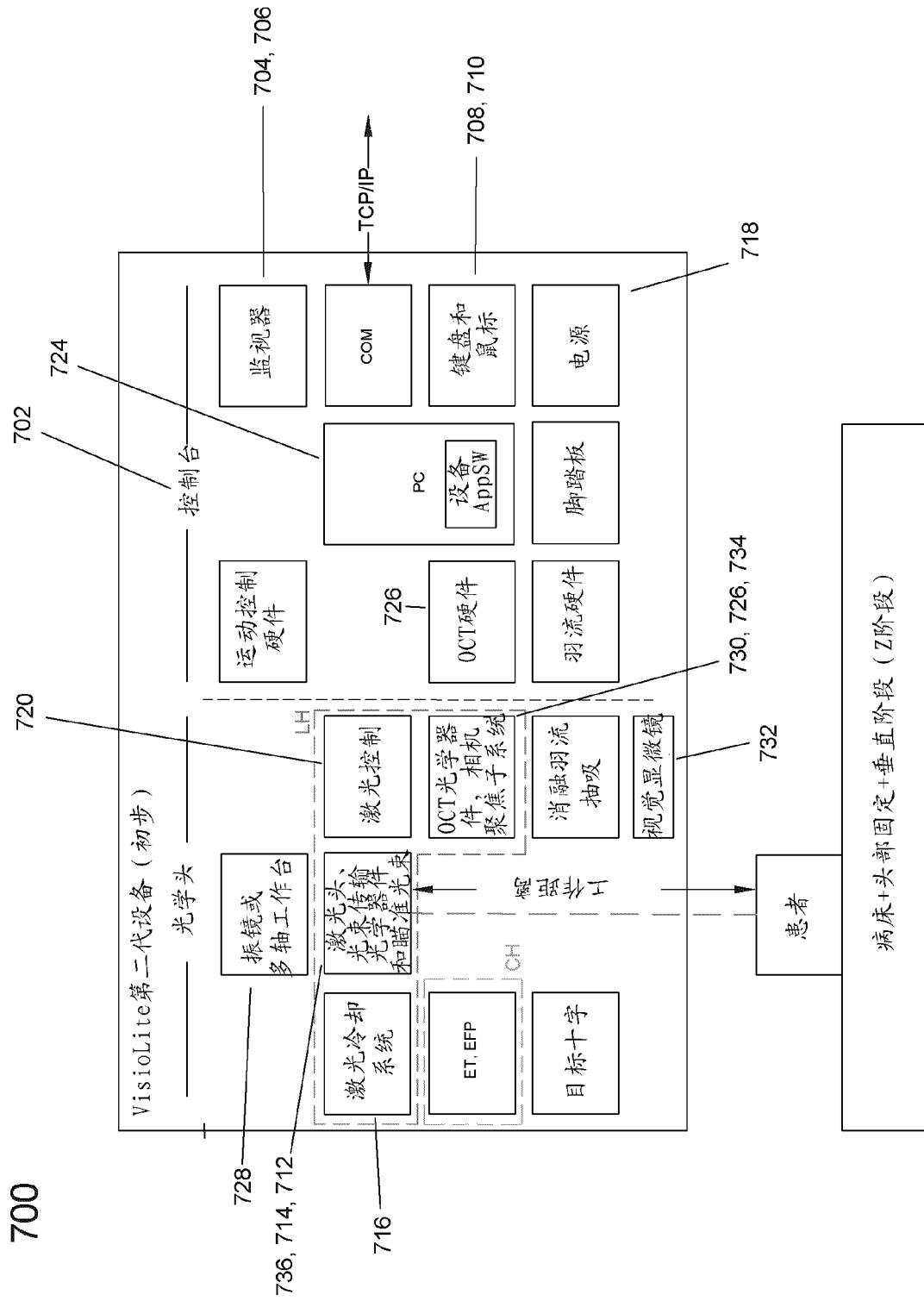


图 7

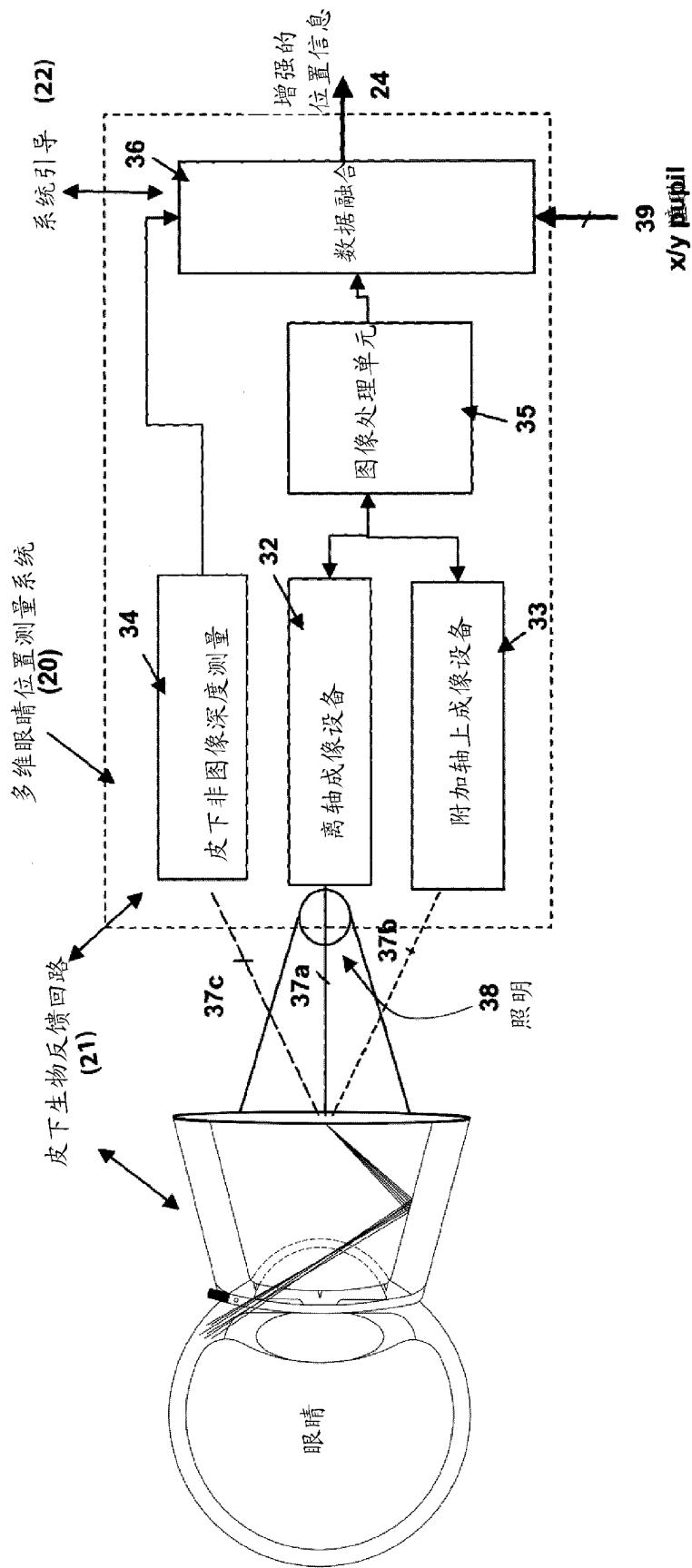


图 7-1

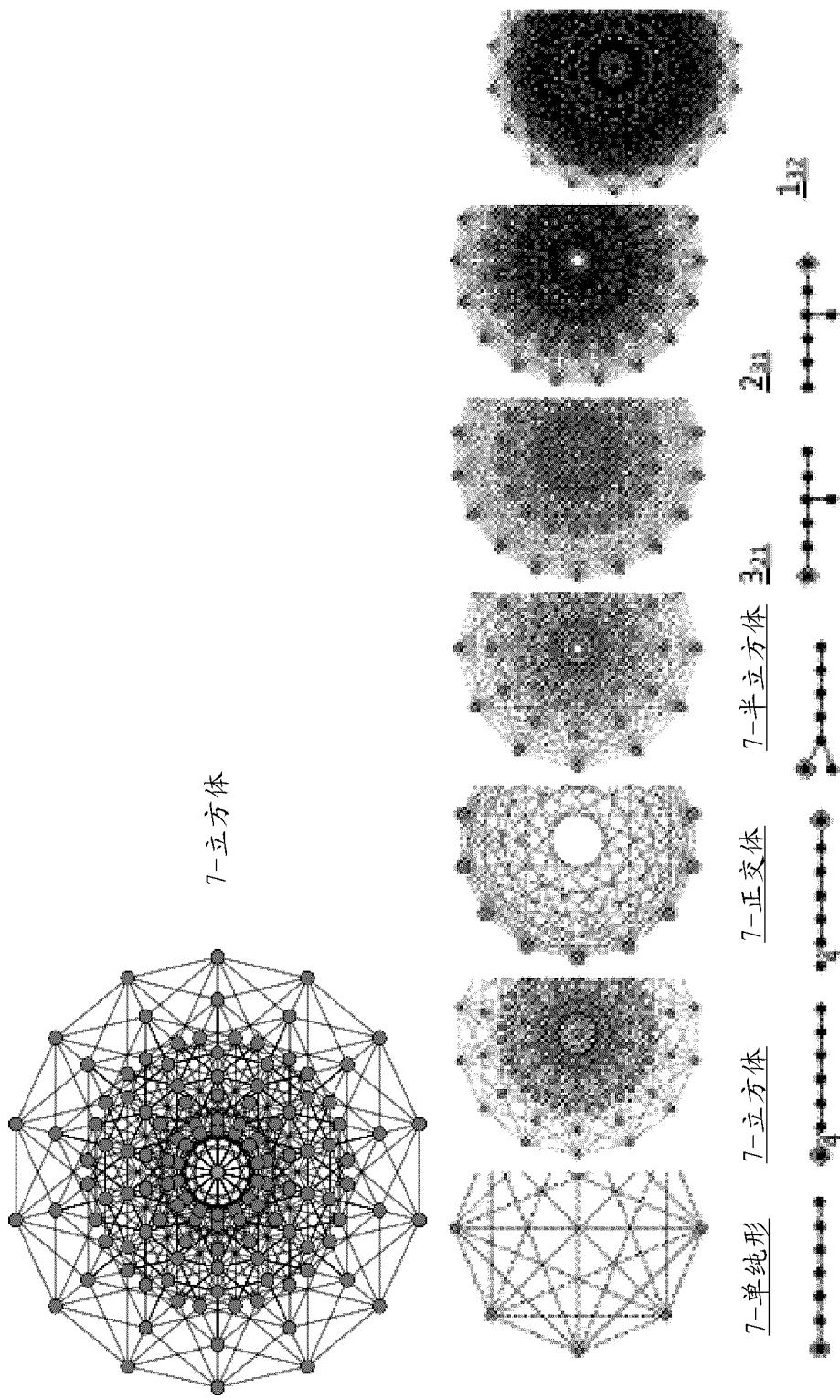


图 8

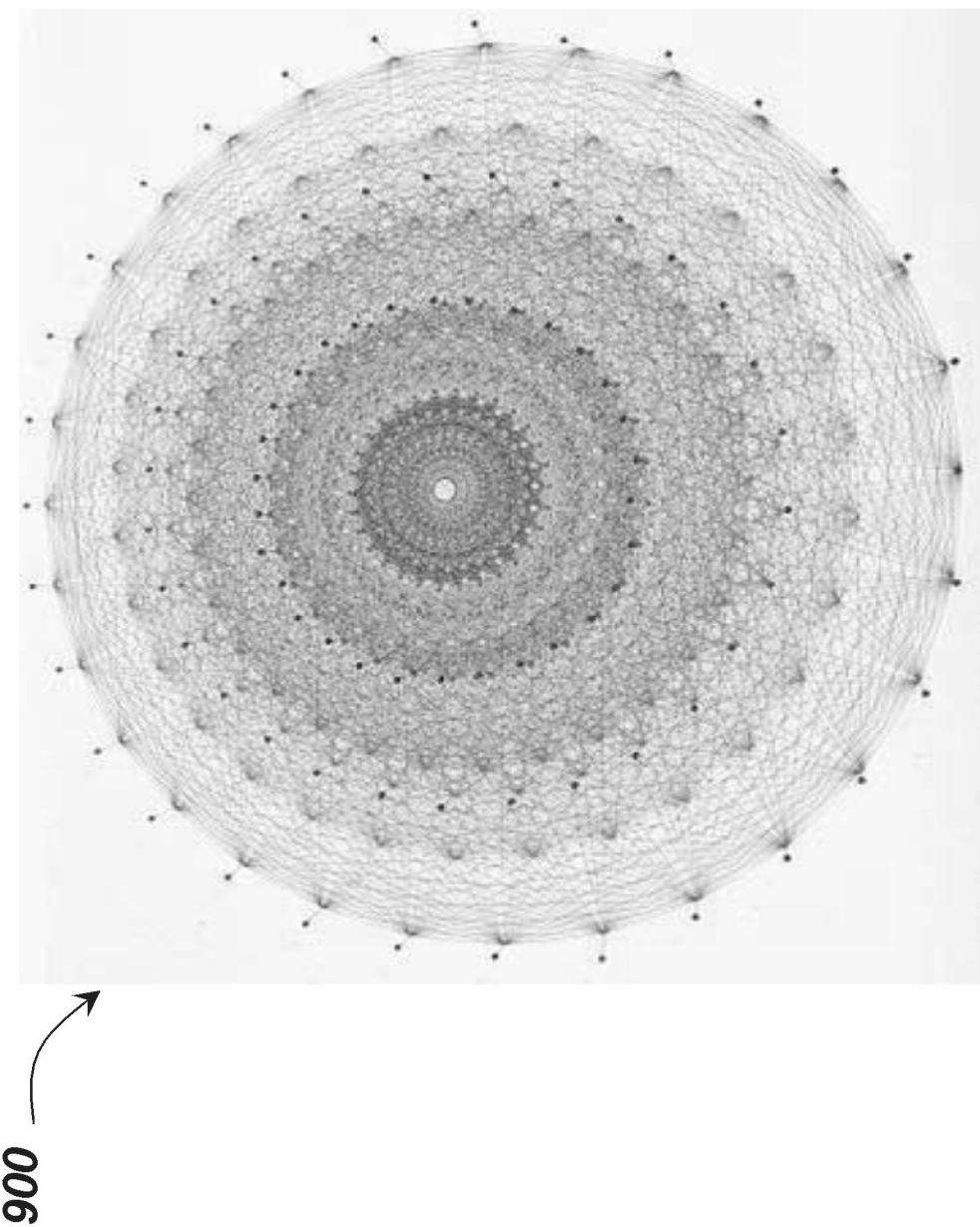


图 9

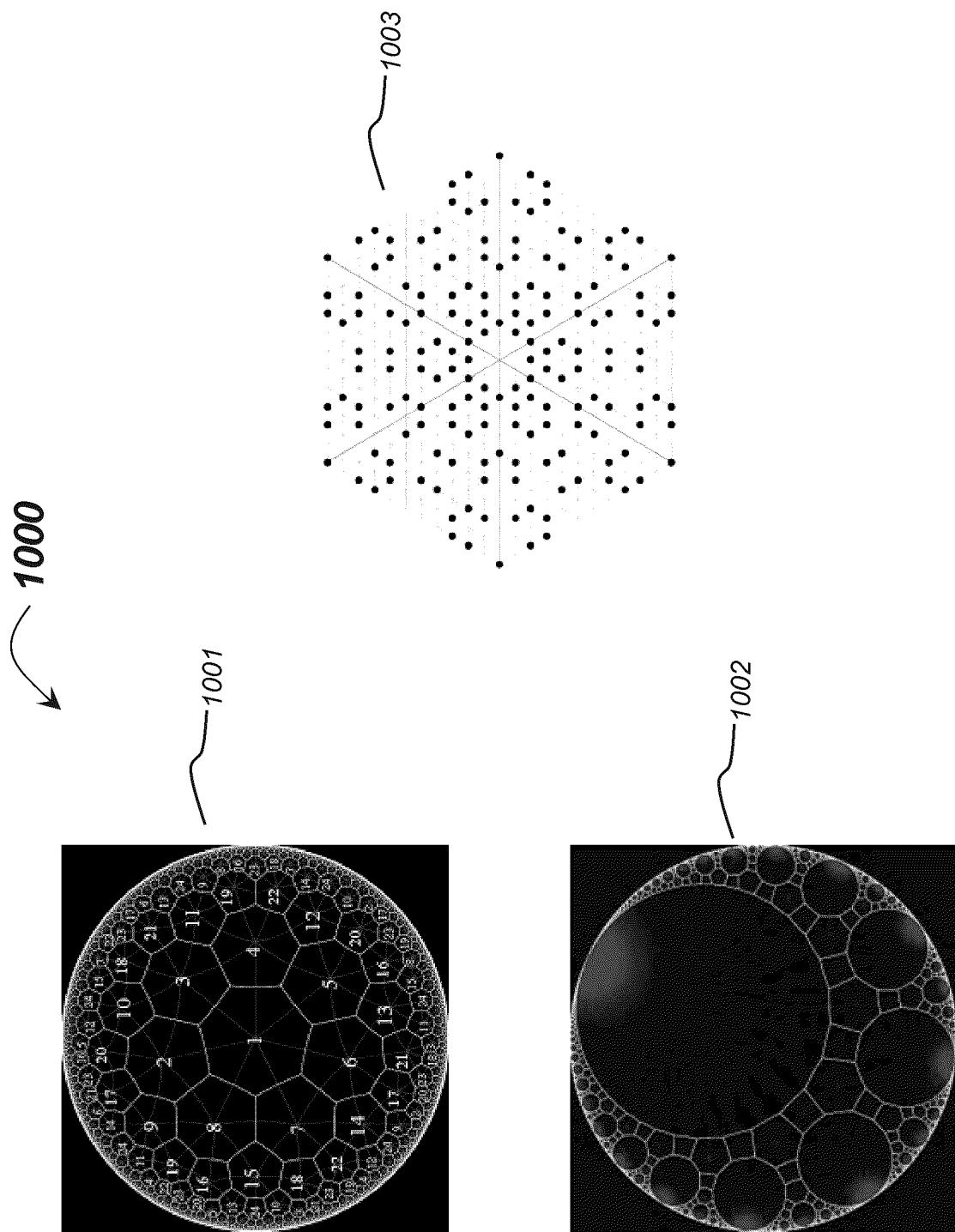


图 10

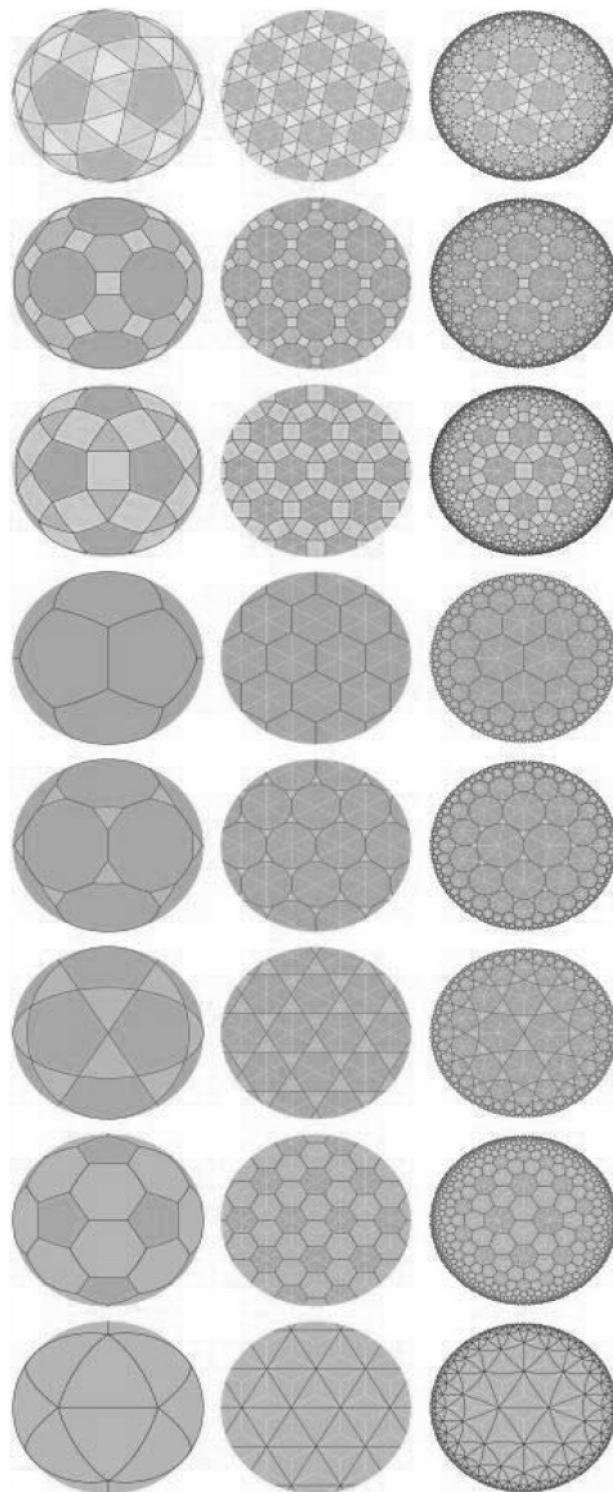


图 11

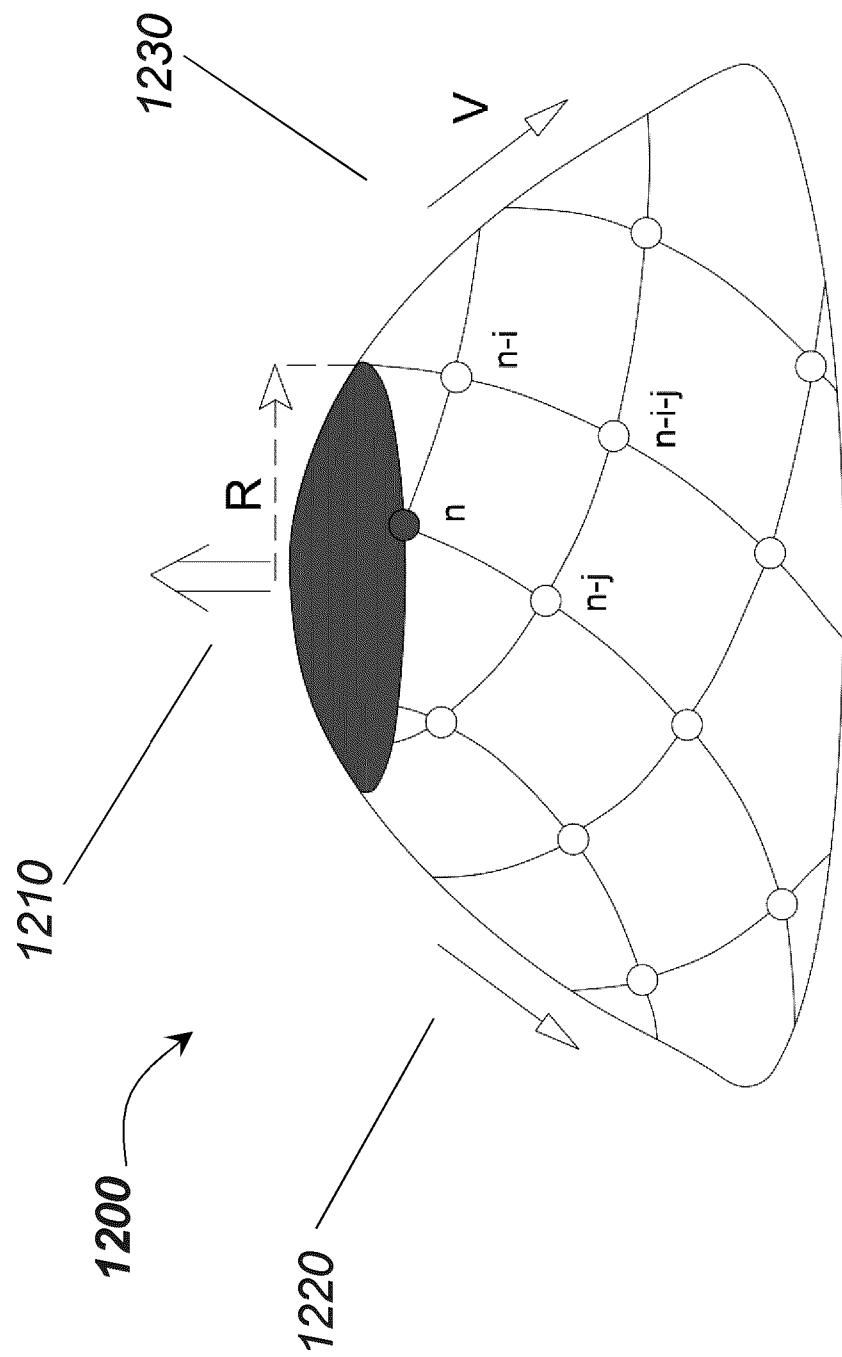


图 12

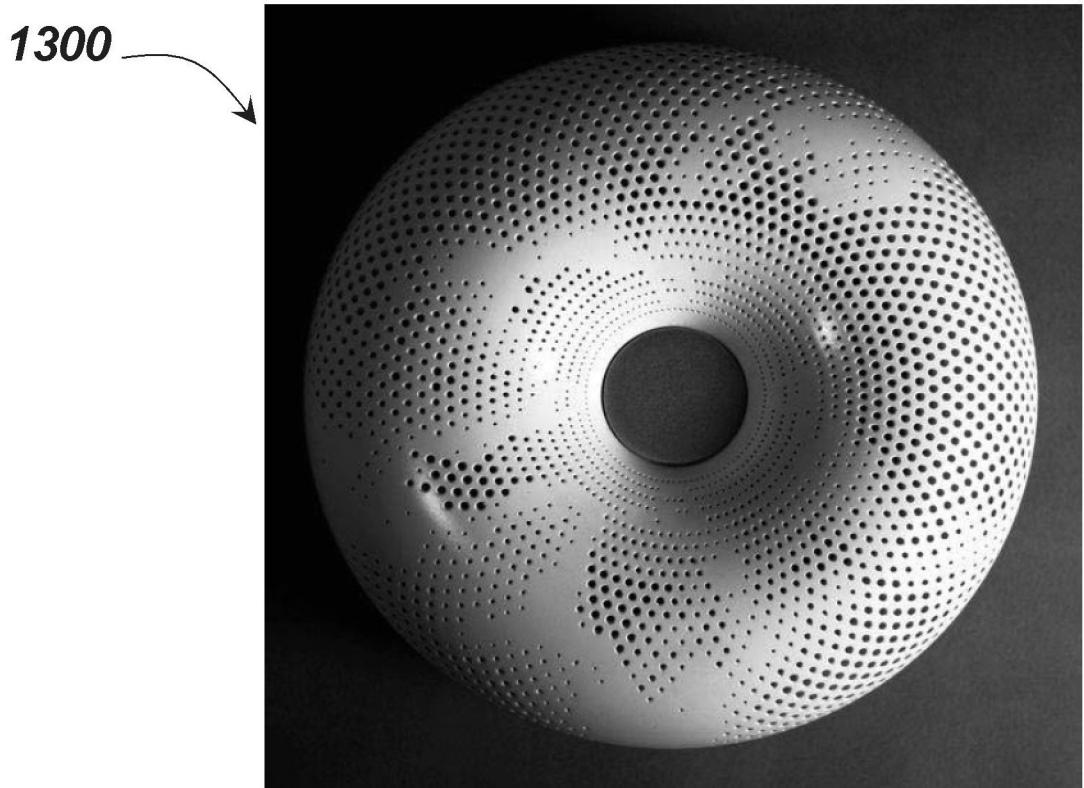


图 13

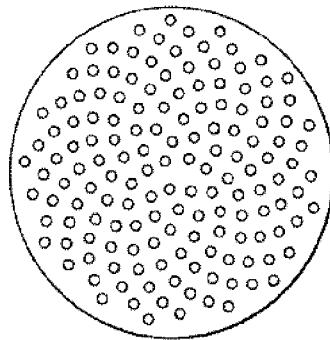


图 14A

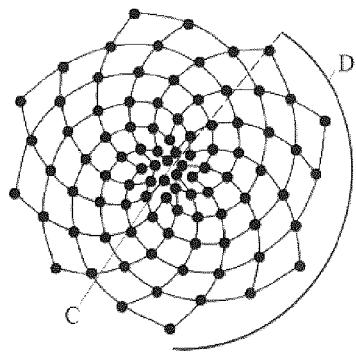


图 14B

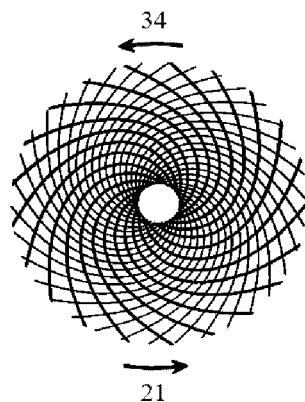


图 14C

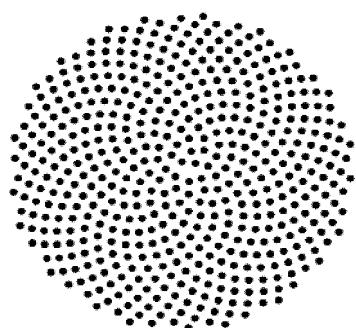


图 14D

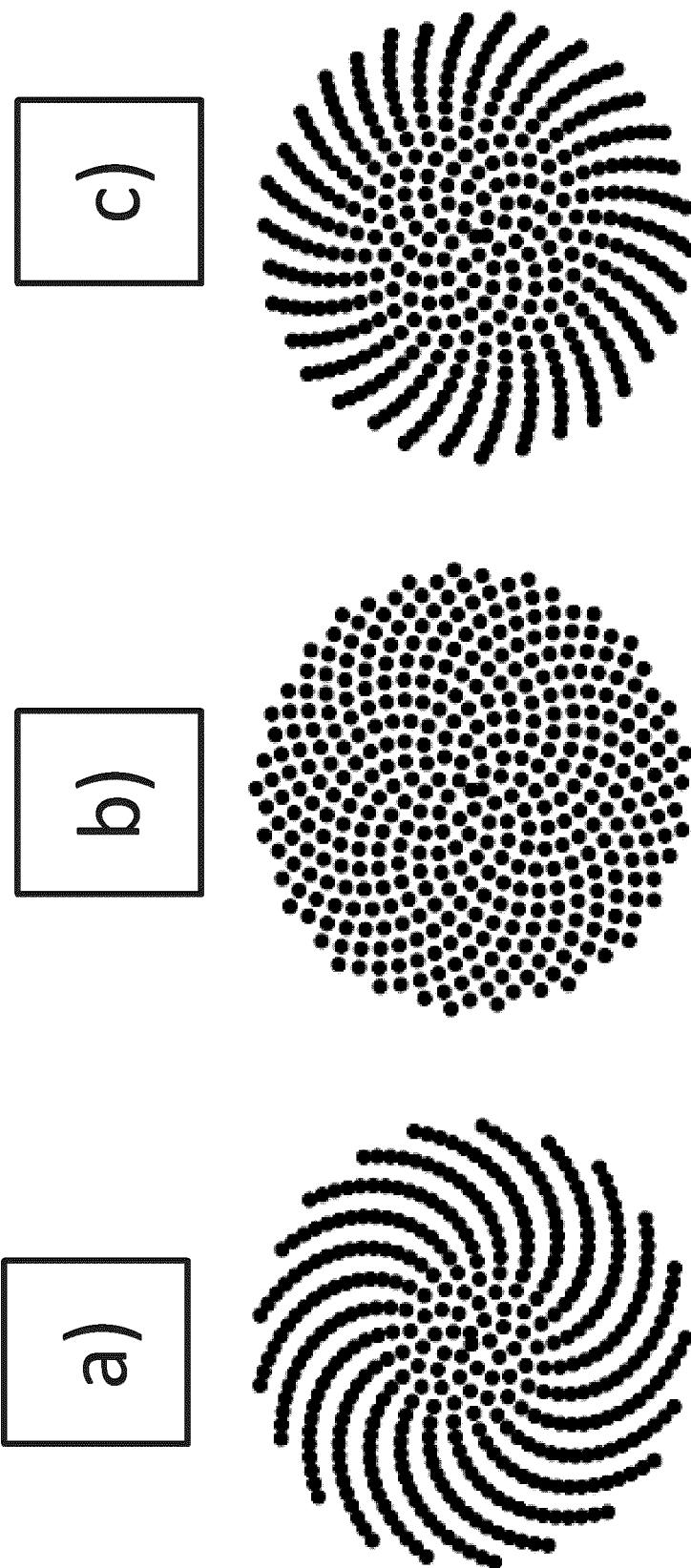


图 14E

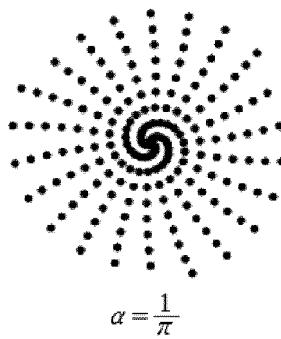


图 15A

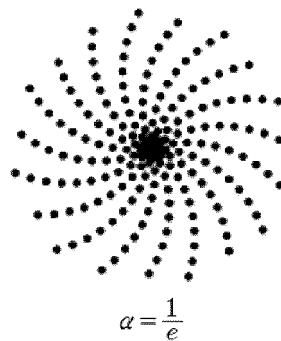


图 15B

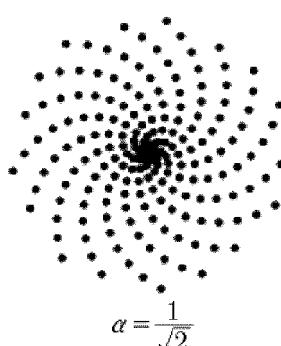


图 15C

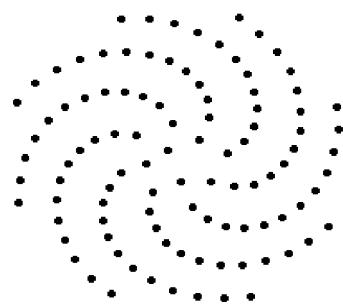


图 15D

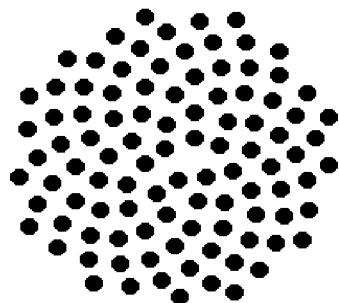


图 15E

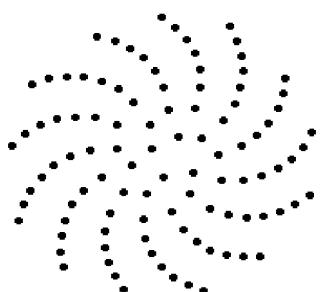


图 15F

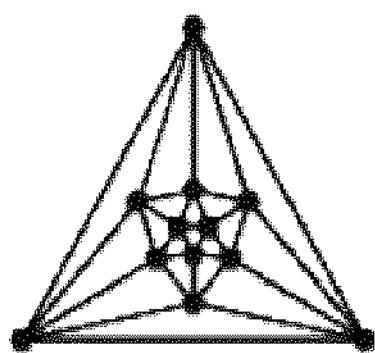


图 16A

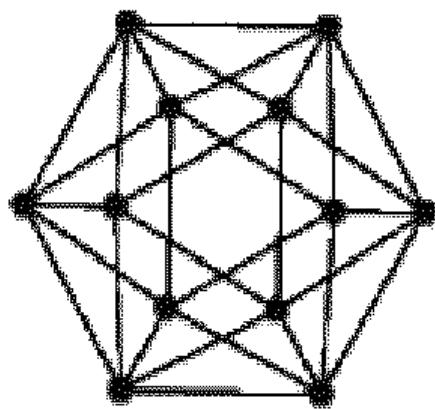


图 16B

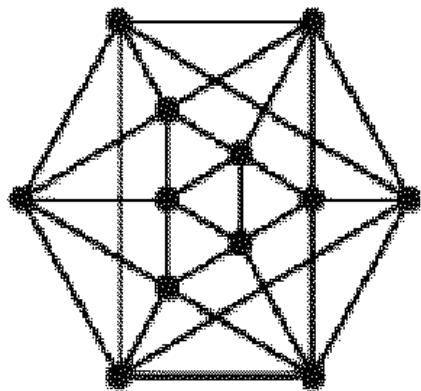


图 16C

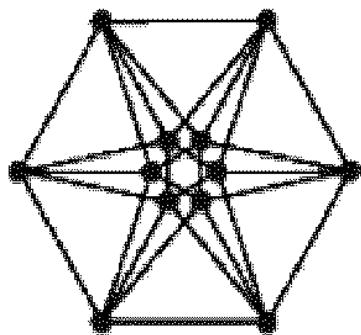


图 16D

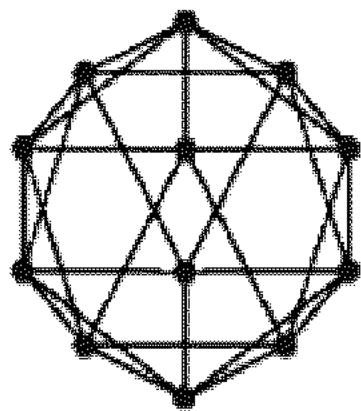


图 16E

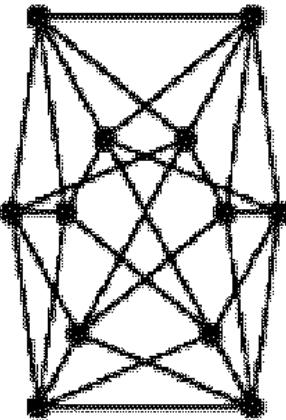


图 16F

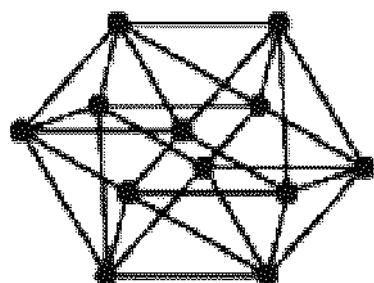


图 16G

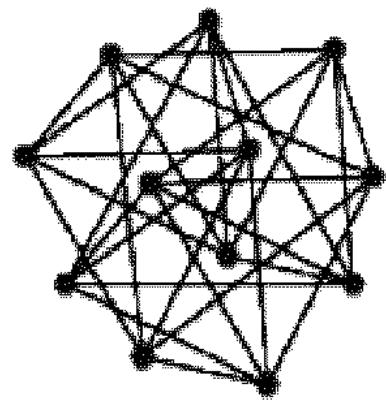


图 16H

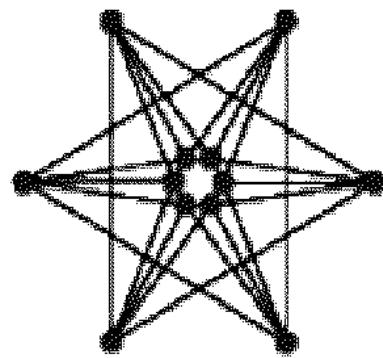


图 16I

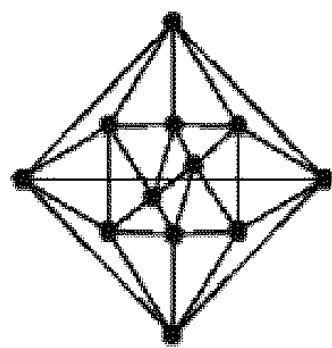


图 16J

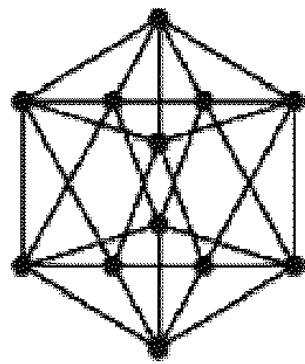


图 16K

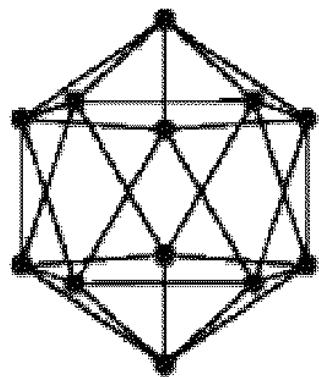


图 16L

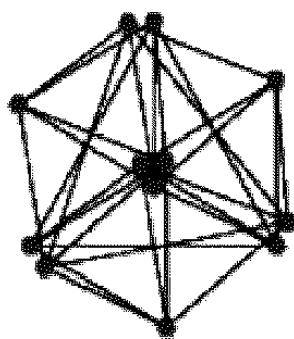


图 16M

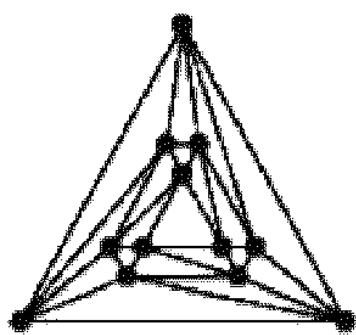


图 16N

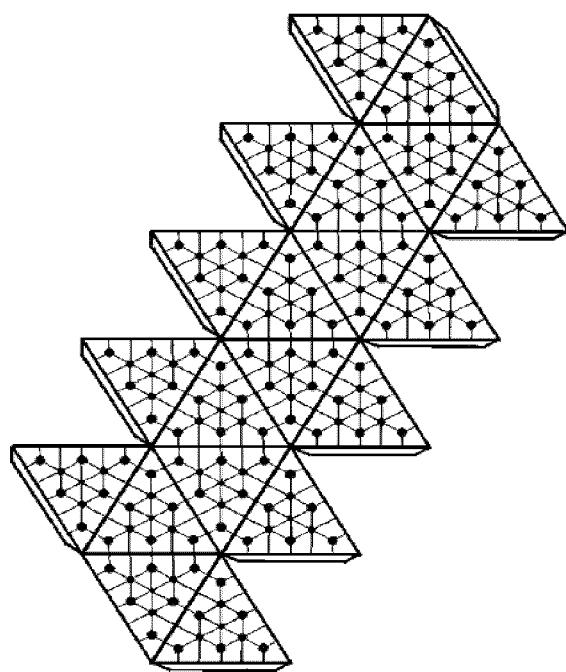


图 17A

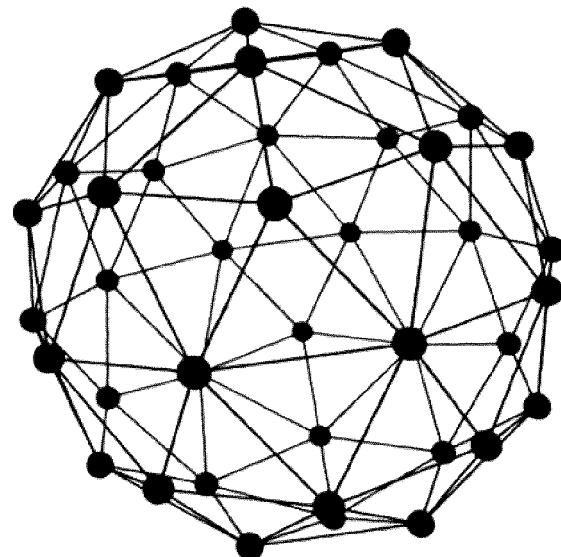


图 17B

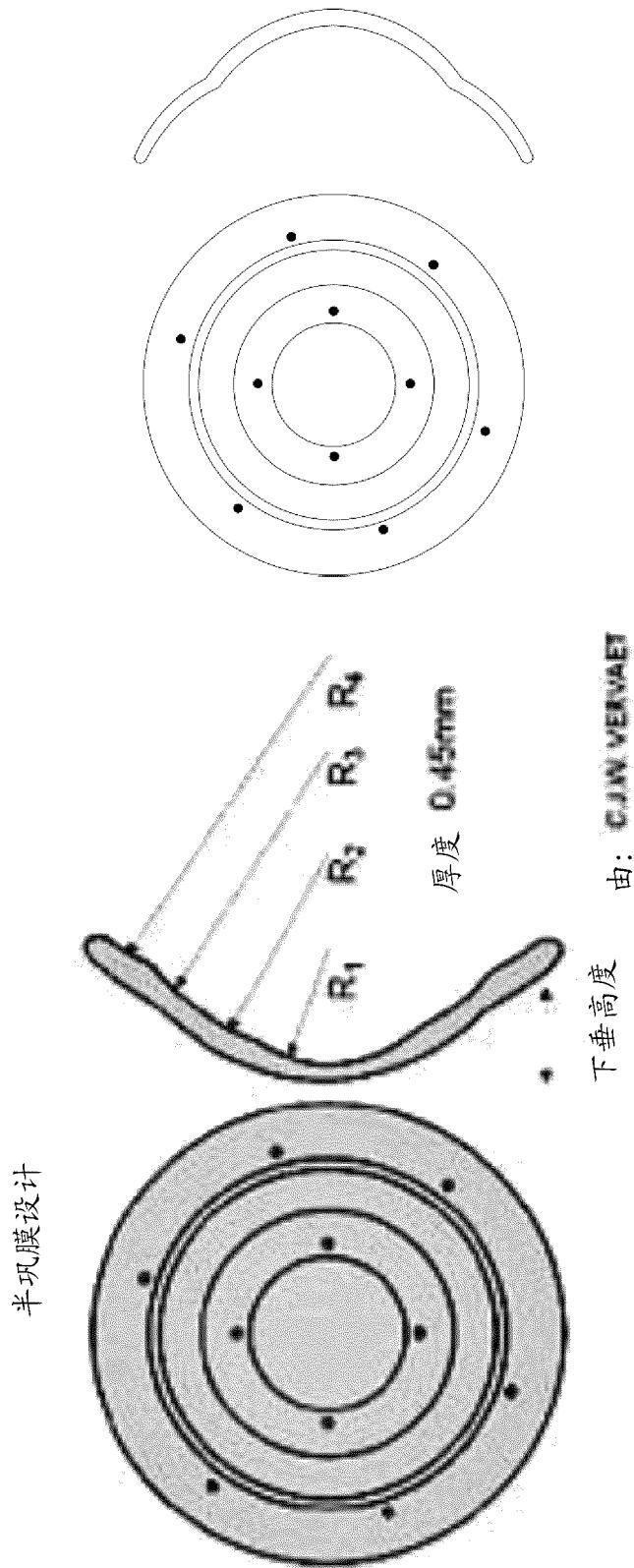


图 18

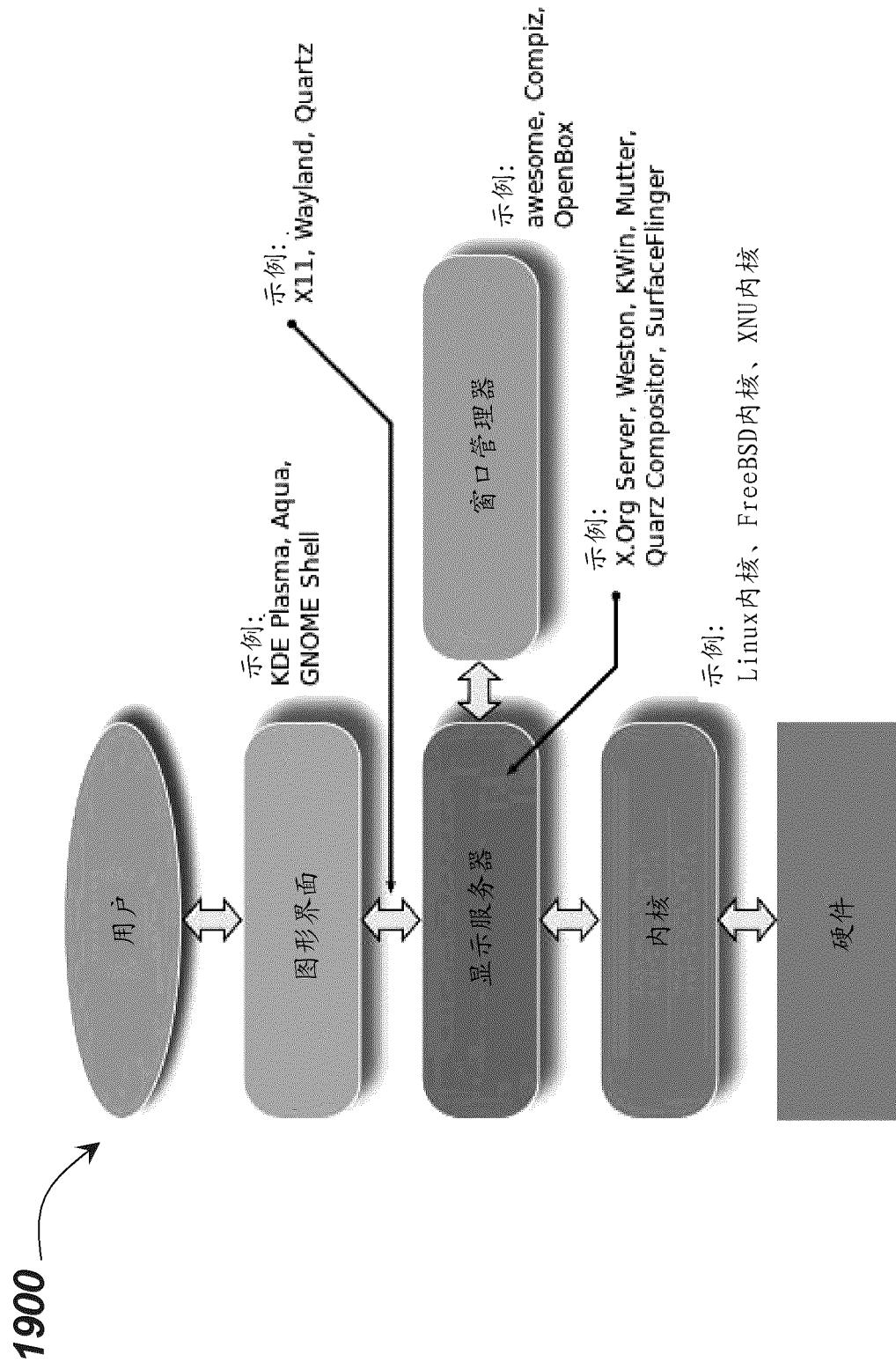


图 19

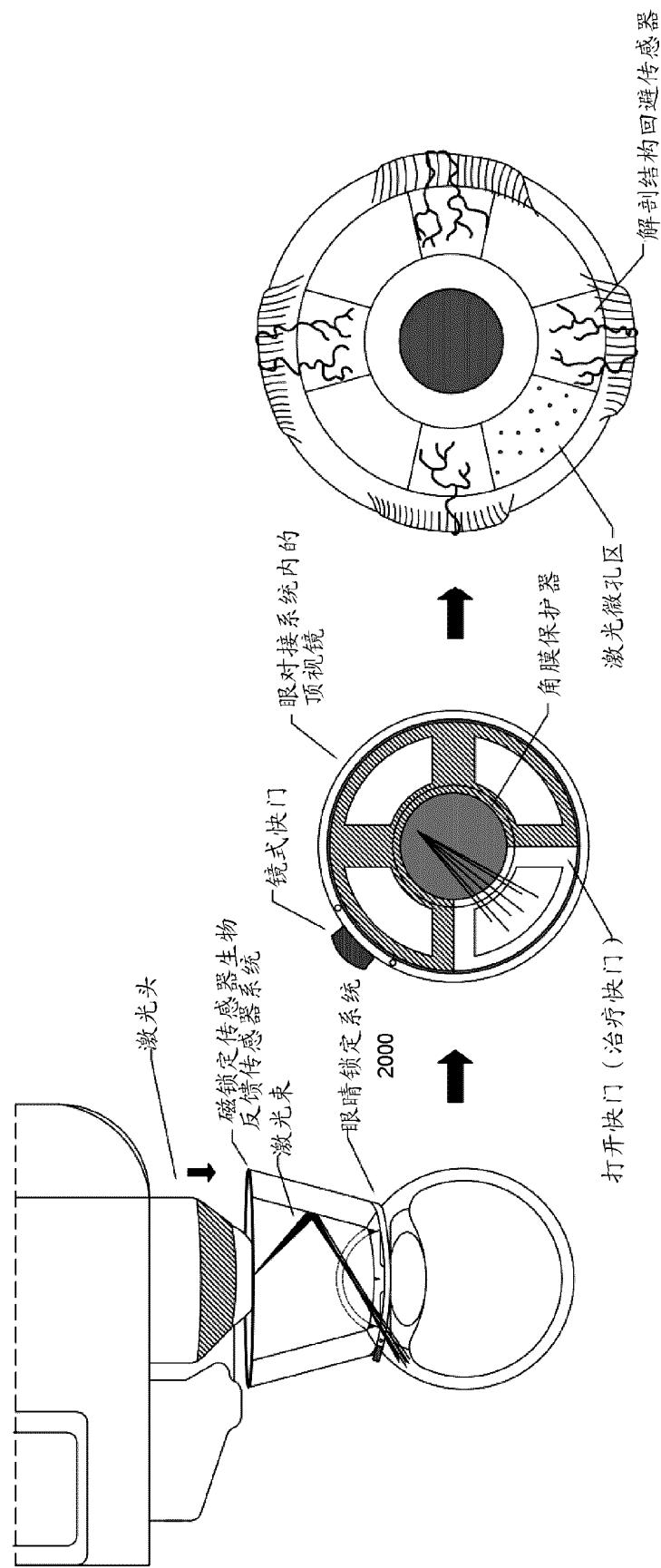


图 20

具有用于振镜扫描传输的角镜的眼对接站

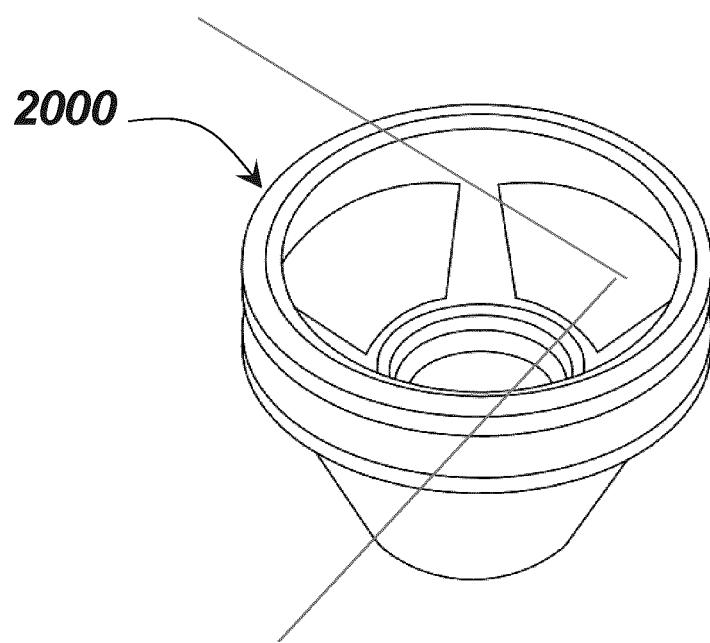


图 20A

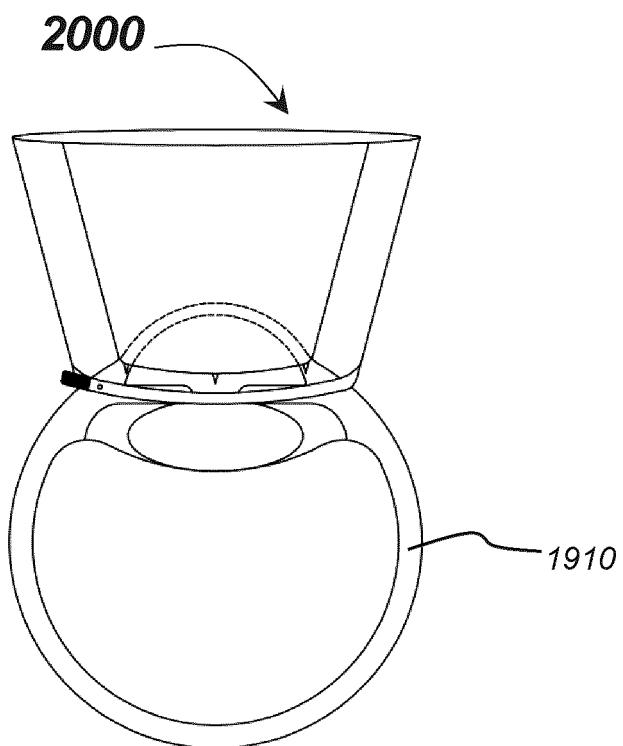


图 20B

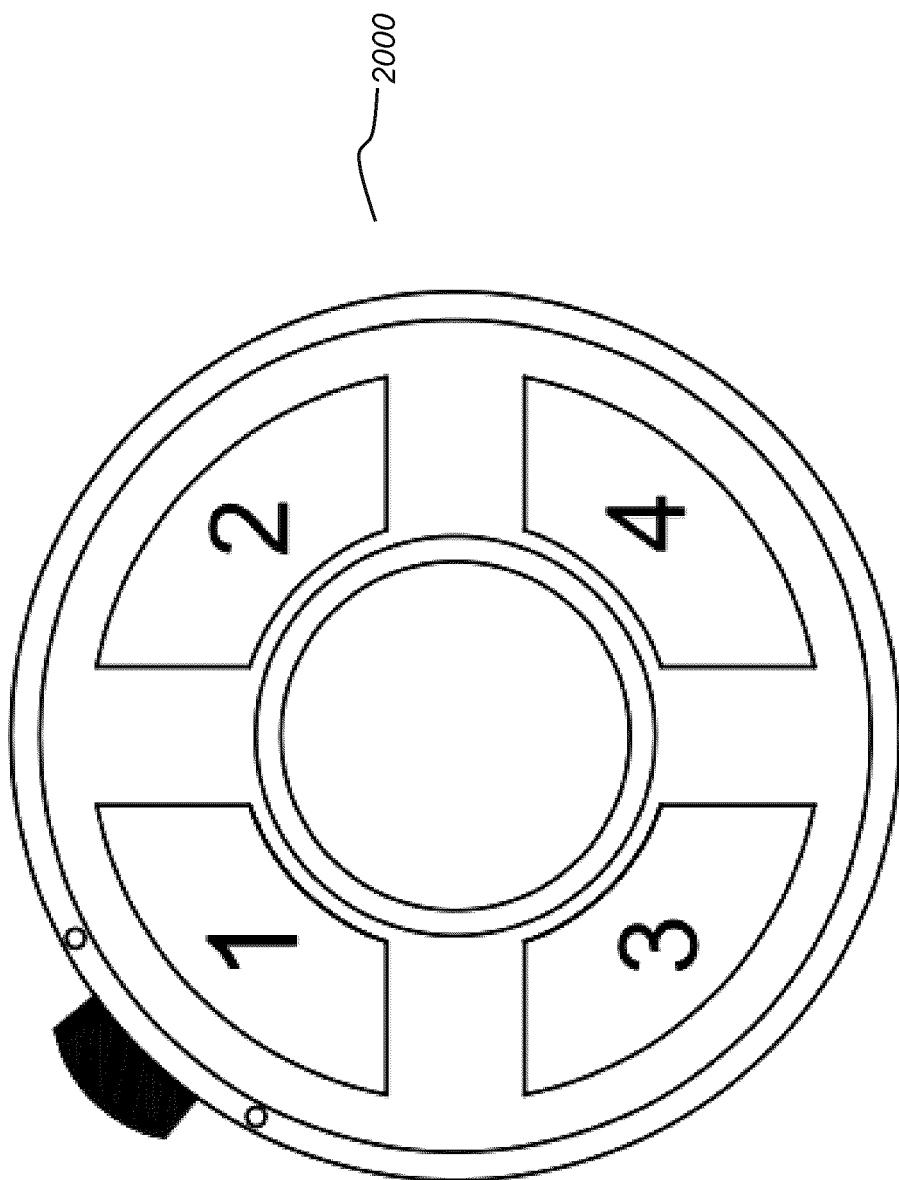


图 20C

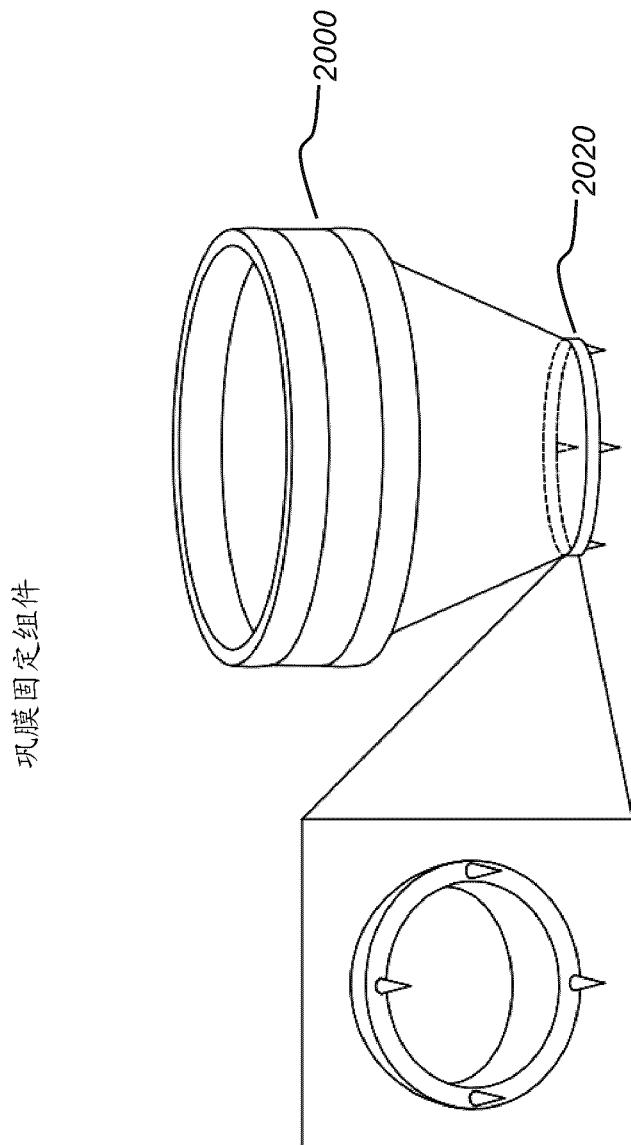


图 20D

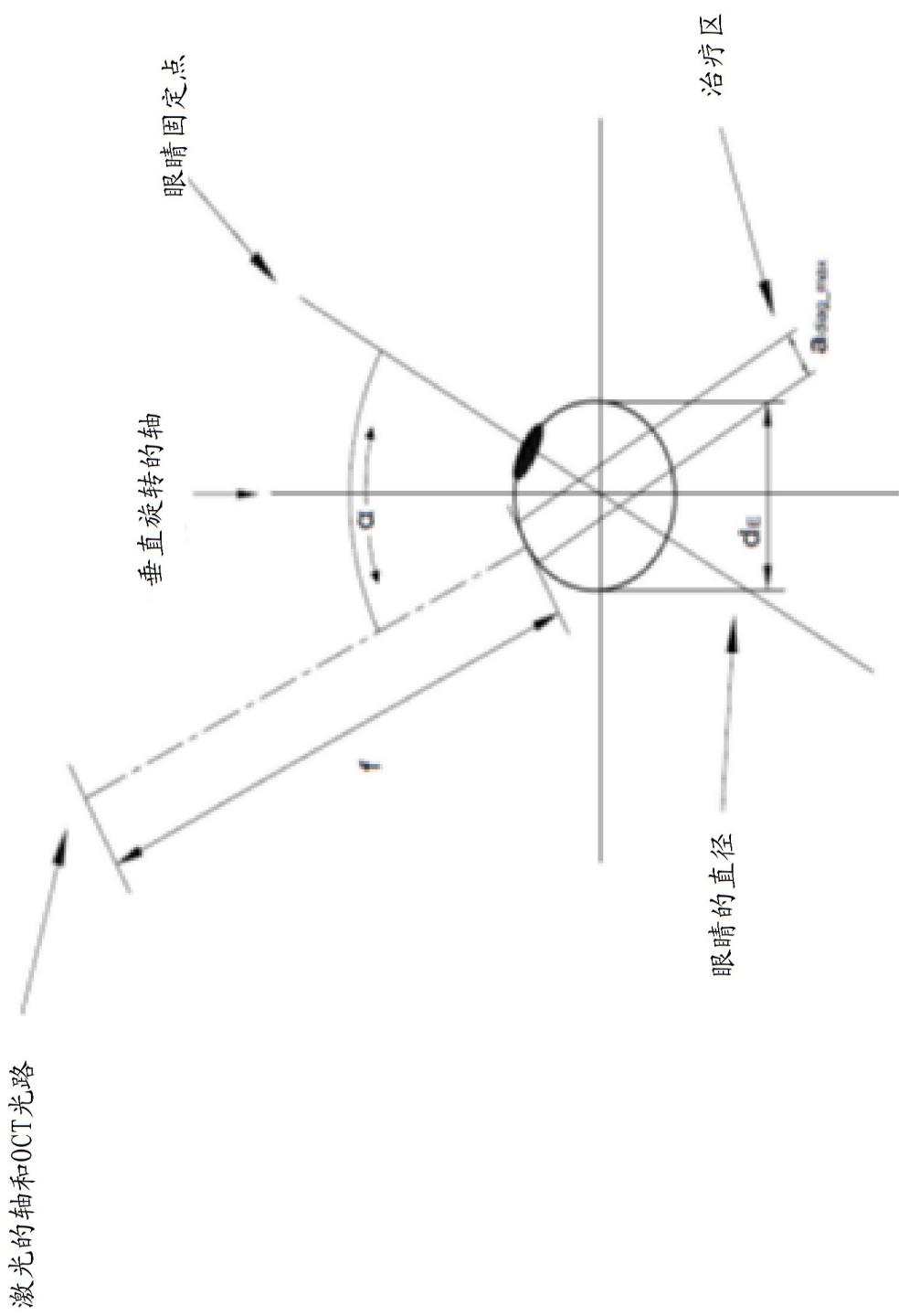
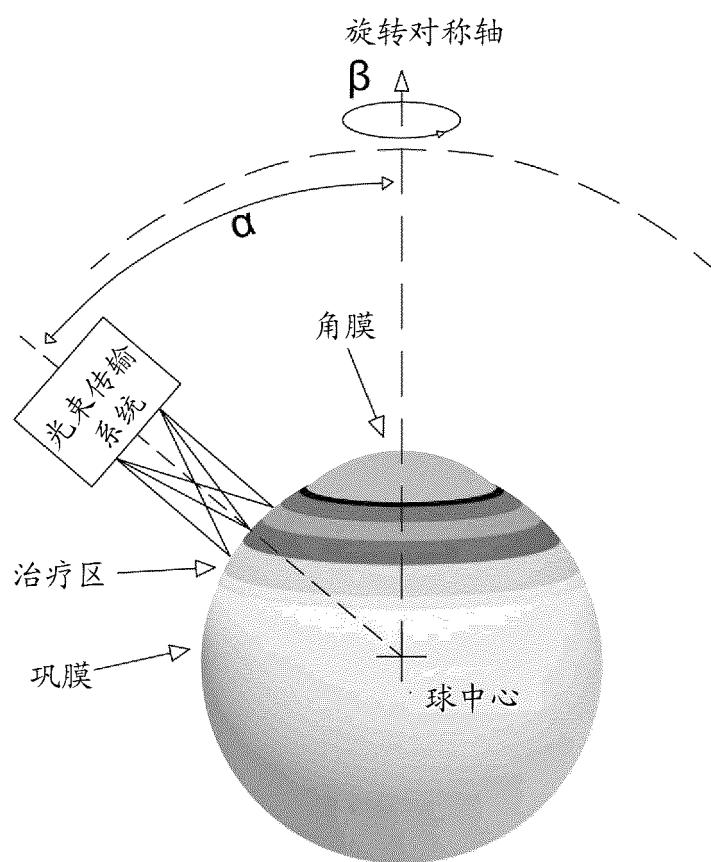
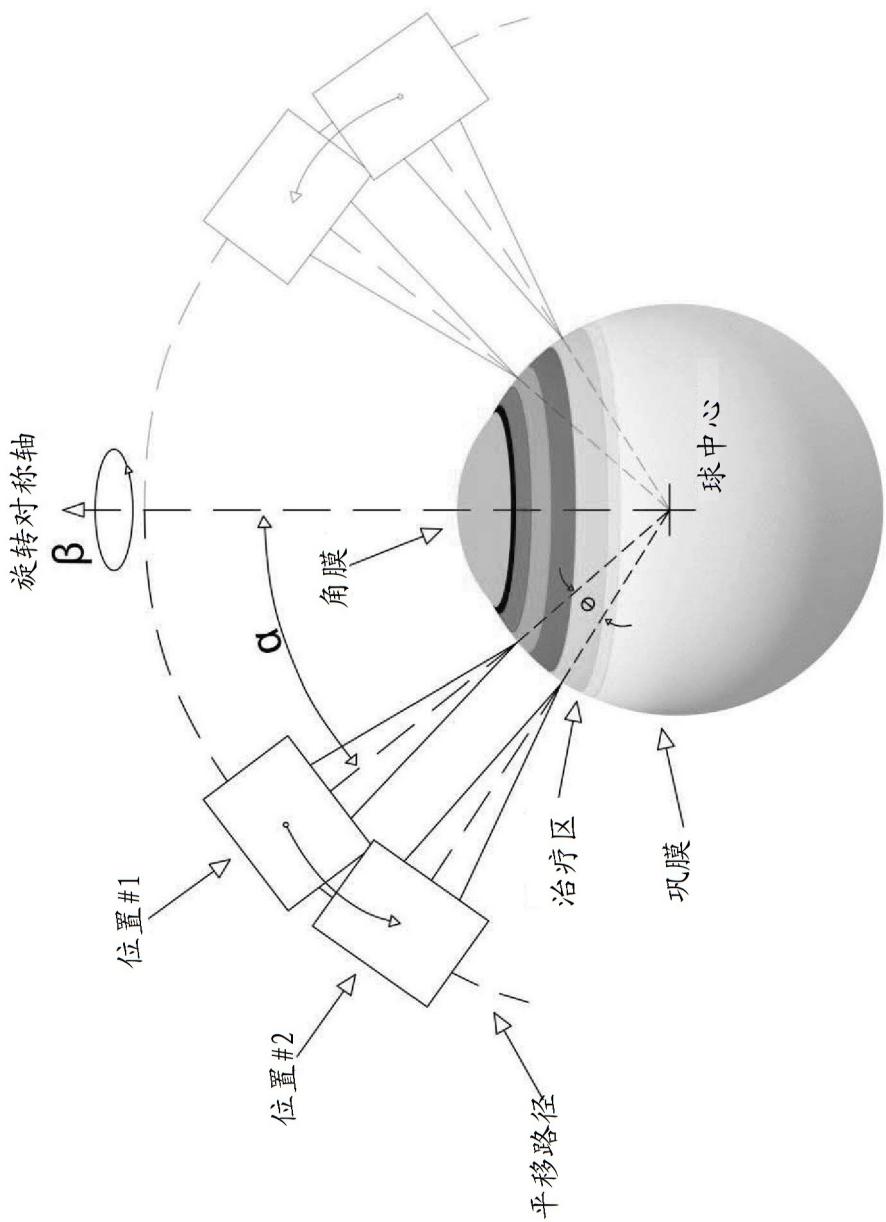


图 20E



(#1) 具有反射镜振镜定位的激光束

图 20F



(#2) 整个激光头C/L移动，无反射镜

图 20G

(#3) 激光旋转到眼睛上的瞄准光束位置，无反射镜

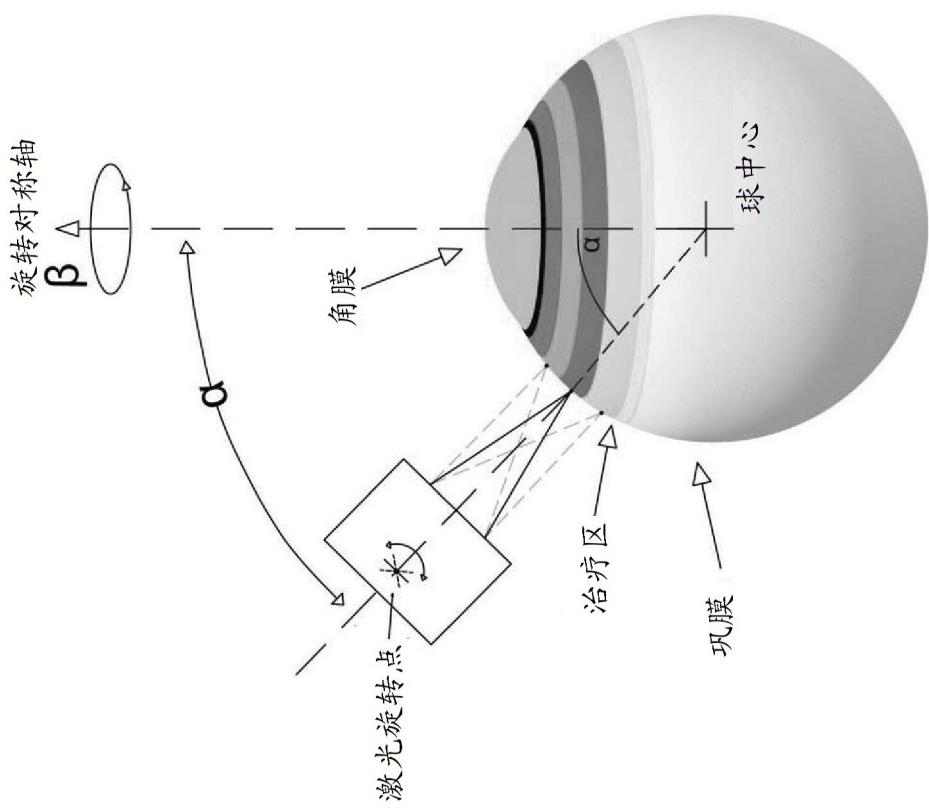


图 20H

离轴扫描：治疗是有角度的

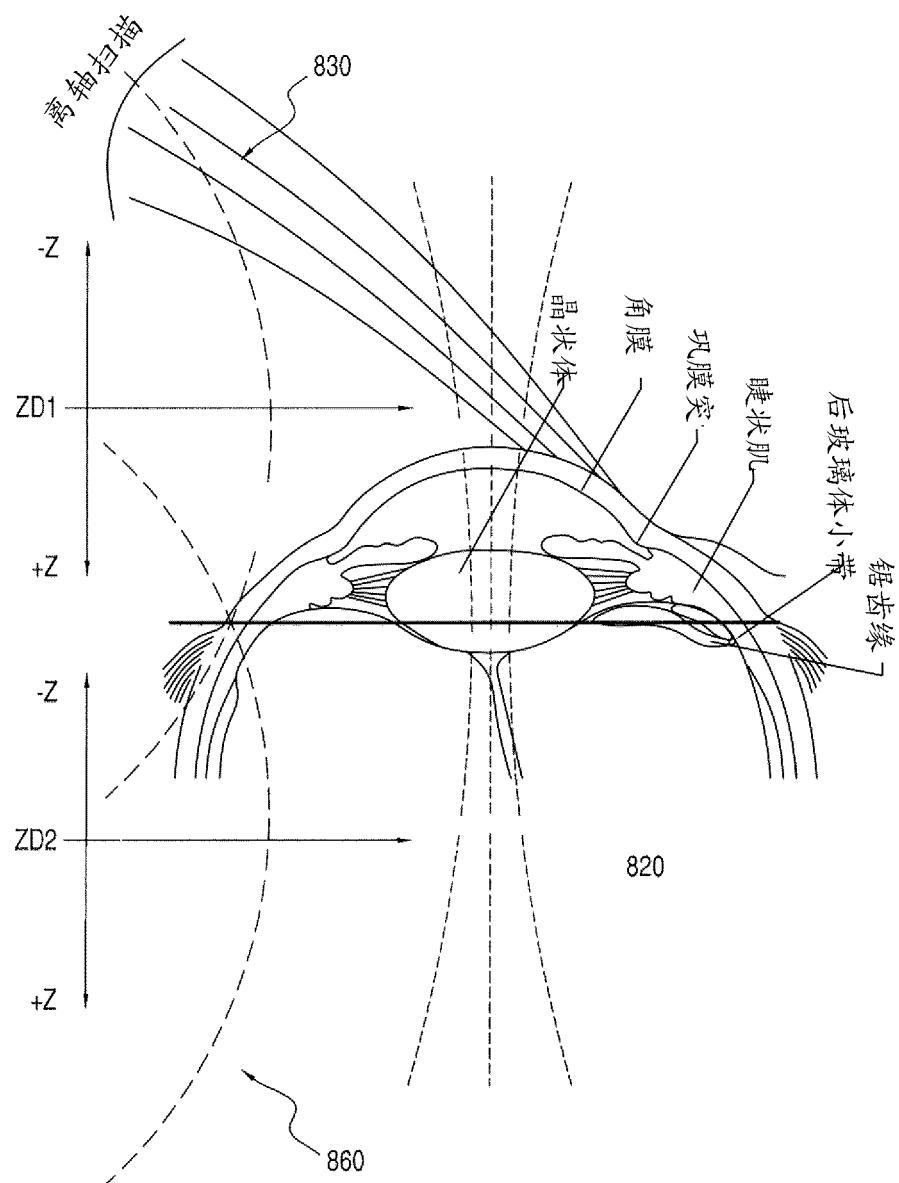


图 20I

用于离轴治疗的相对于眼睛的顶部的
激光焦点和角度位置

中心旋转轴固定
治疗位置 20°

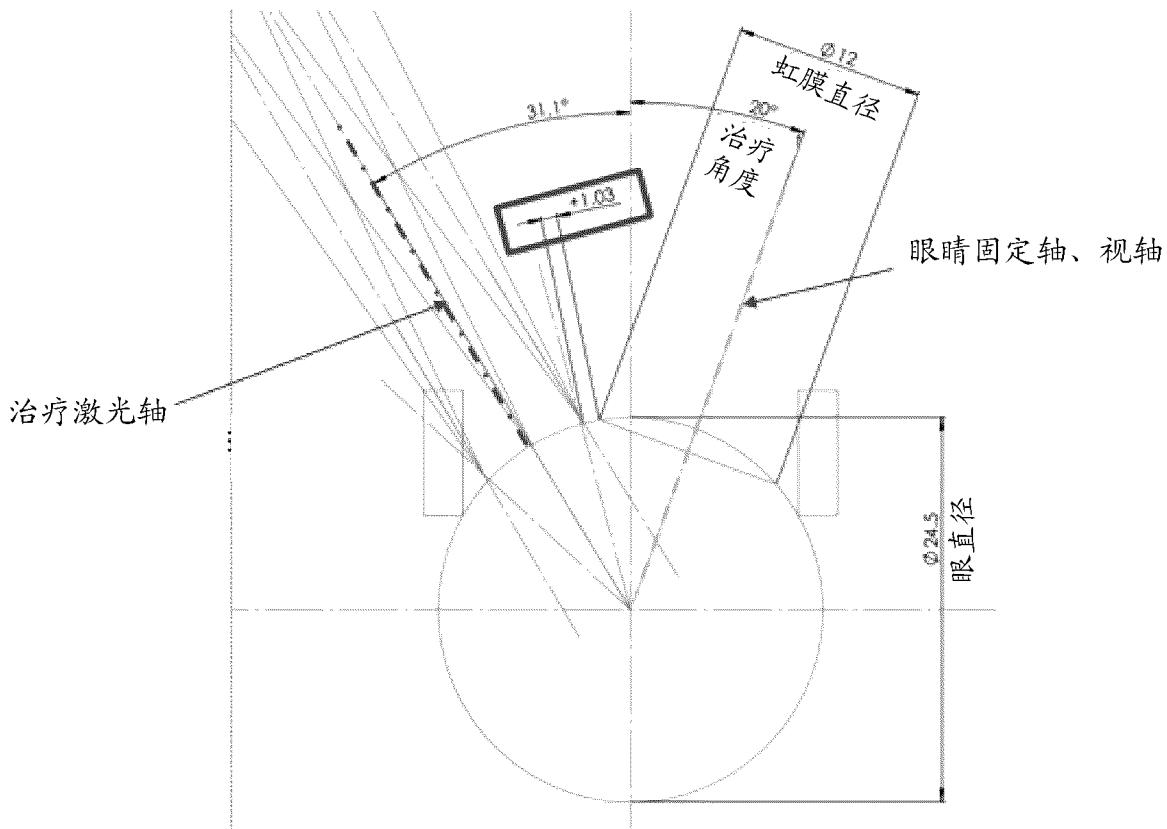


图 20I-1

极端的眼睛移动：离轴扫描激光束与视轴或瞳孔不重合

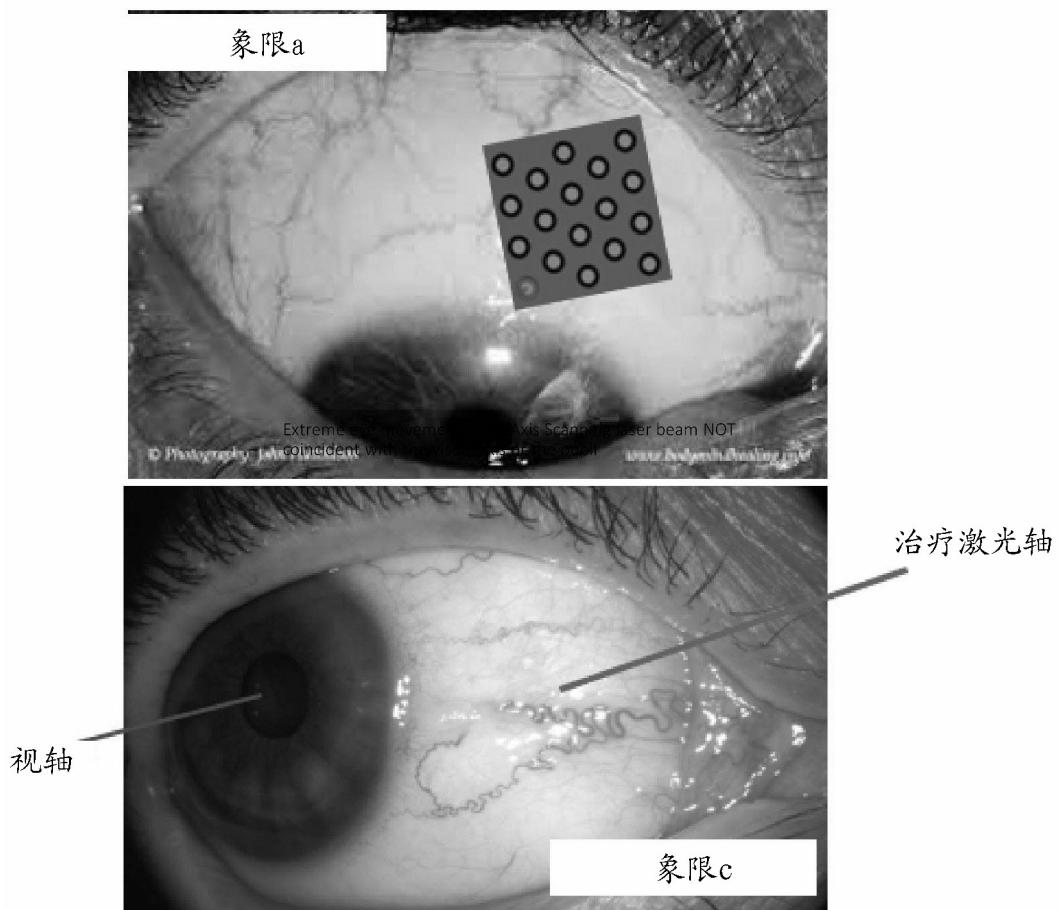
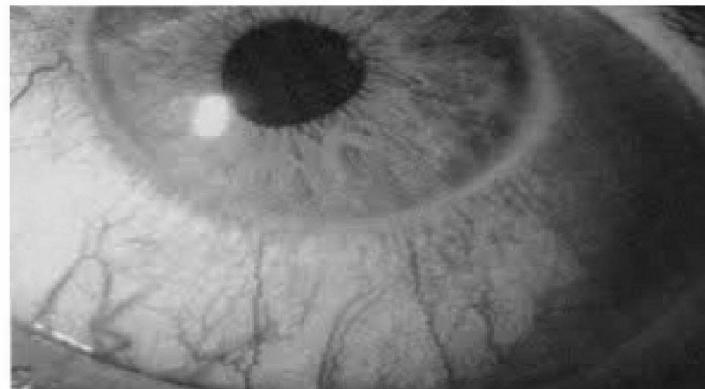


图 20I-2

极端的眼睛移动：离轴扫描激光束与视轴或瞳孔不重合

象限b



象限d

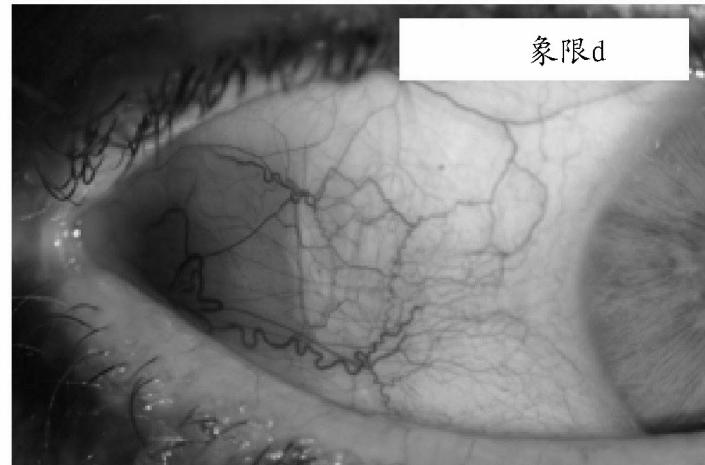


图 20I-3

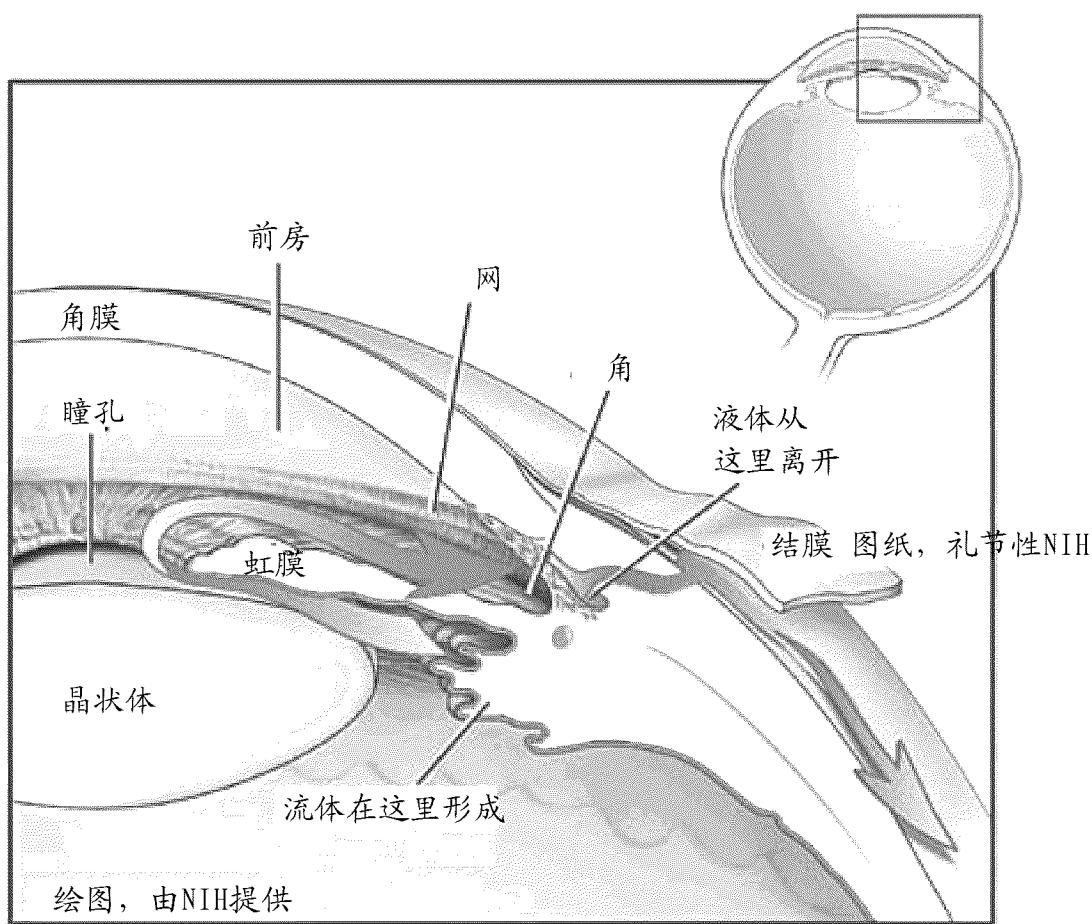


图 20J

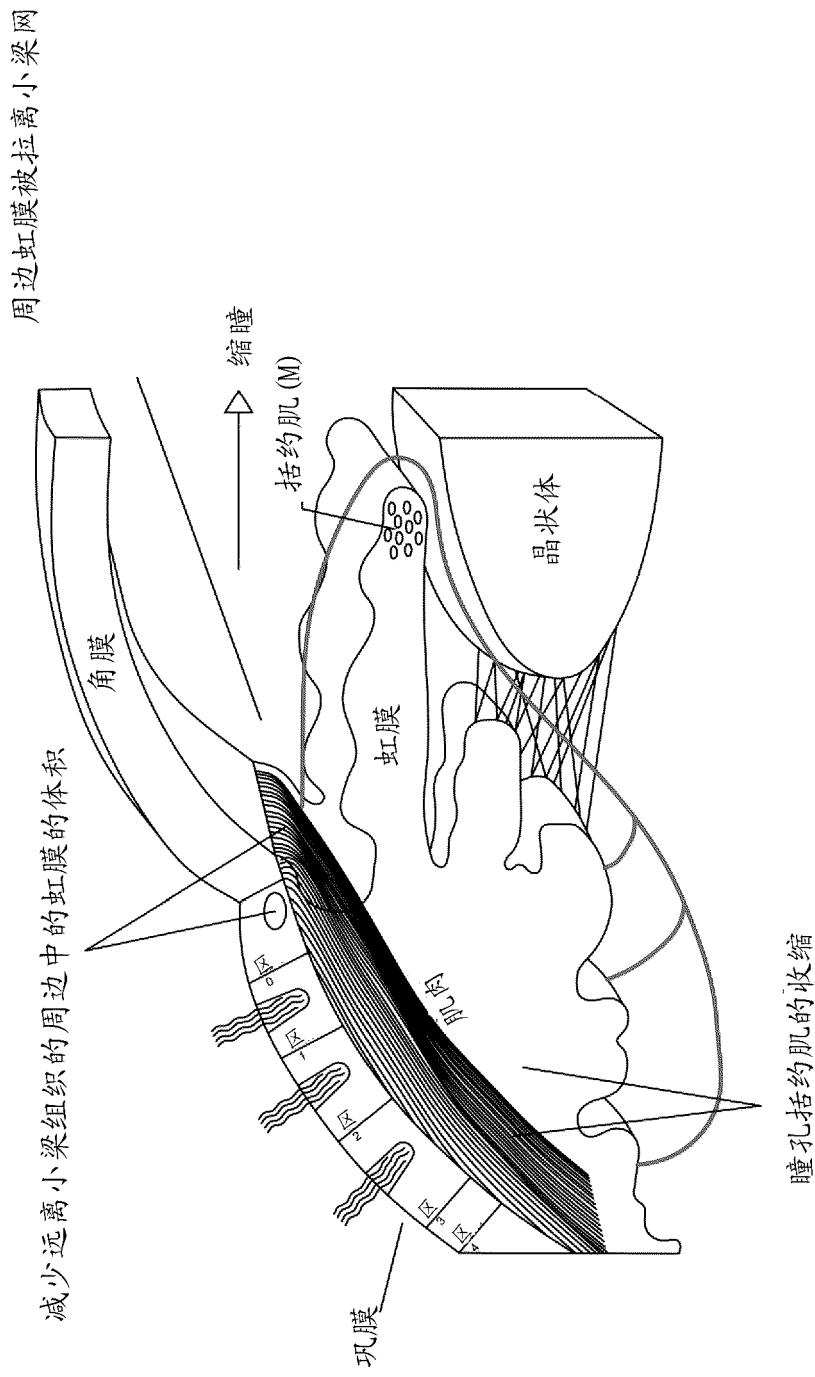


图 20K

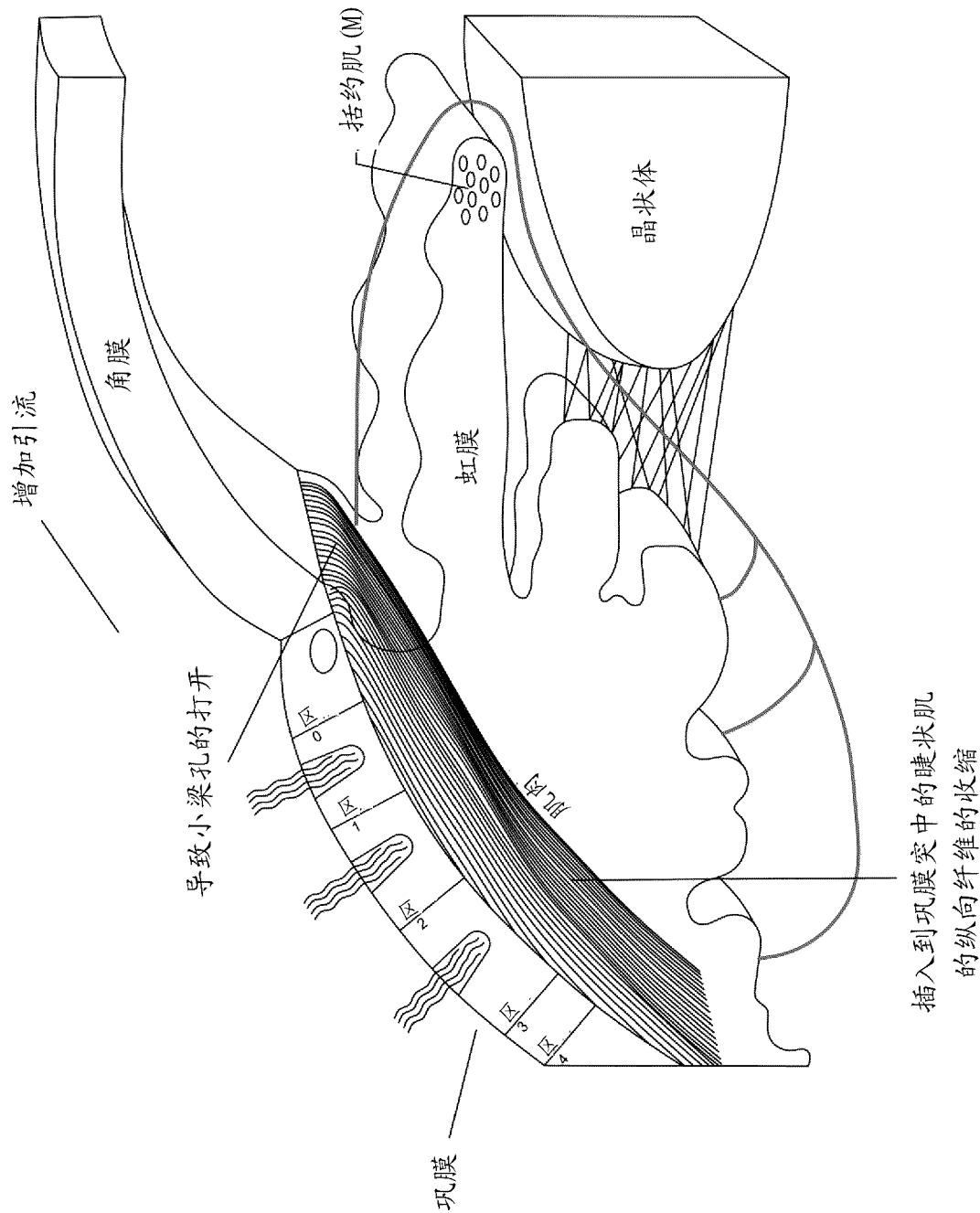


图 20L

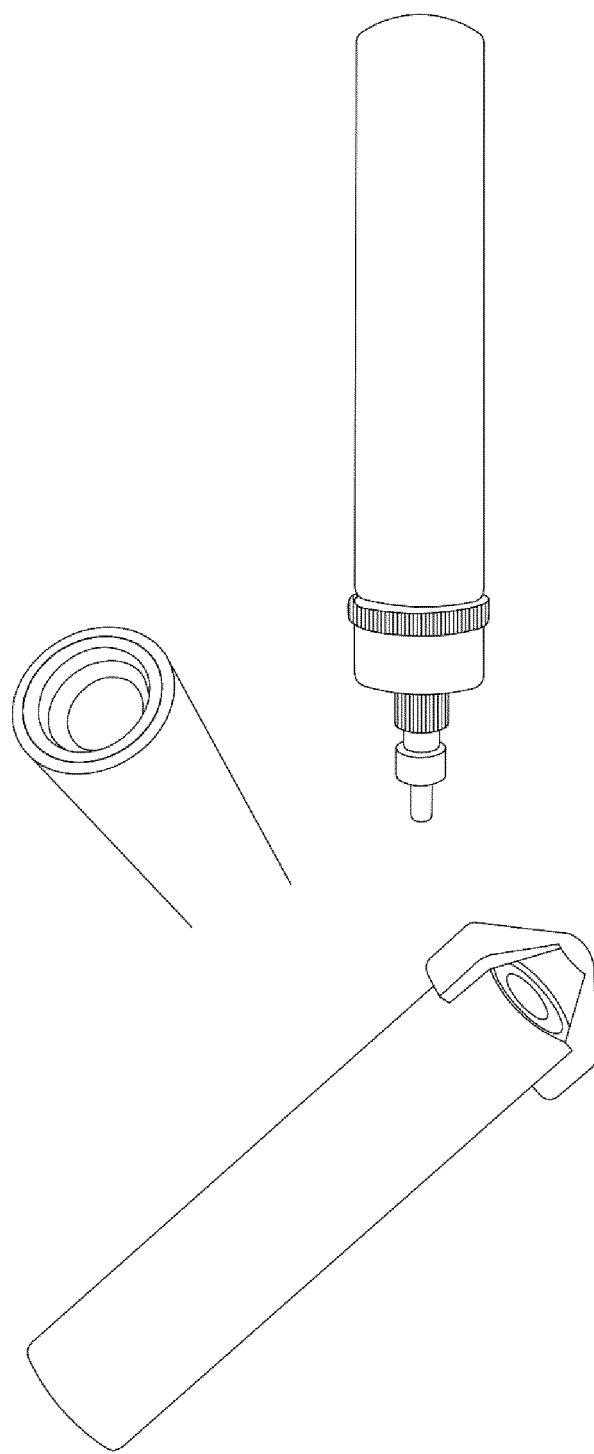


图 20M

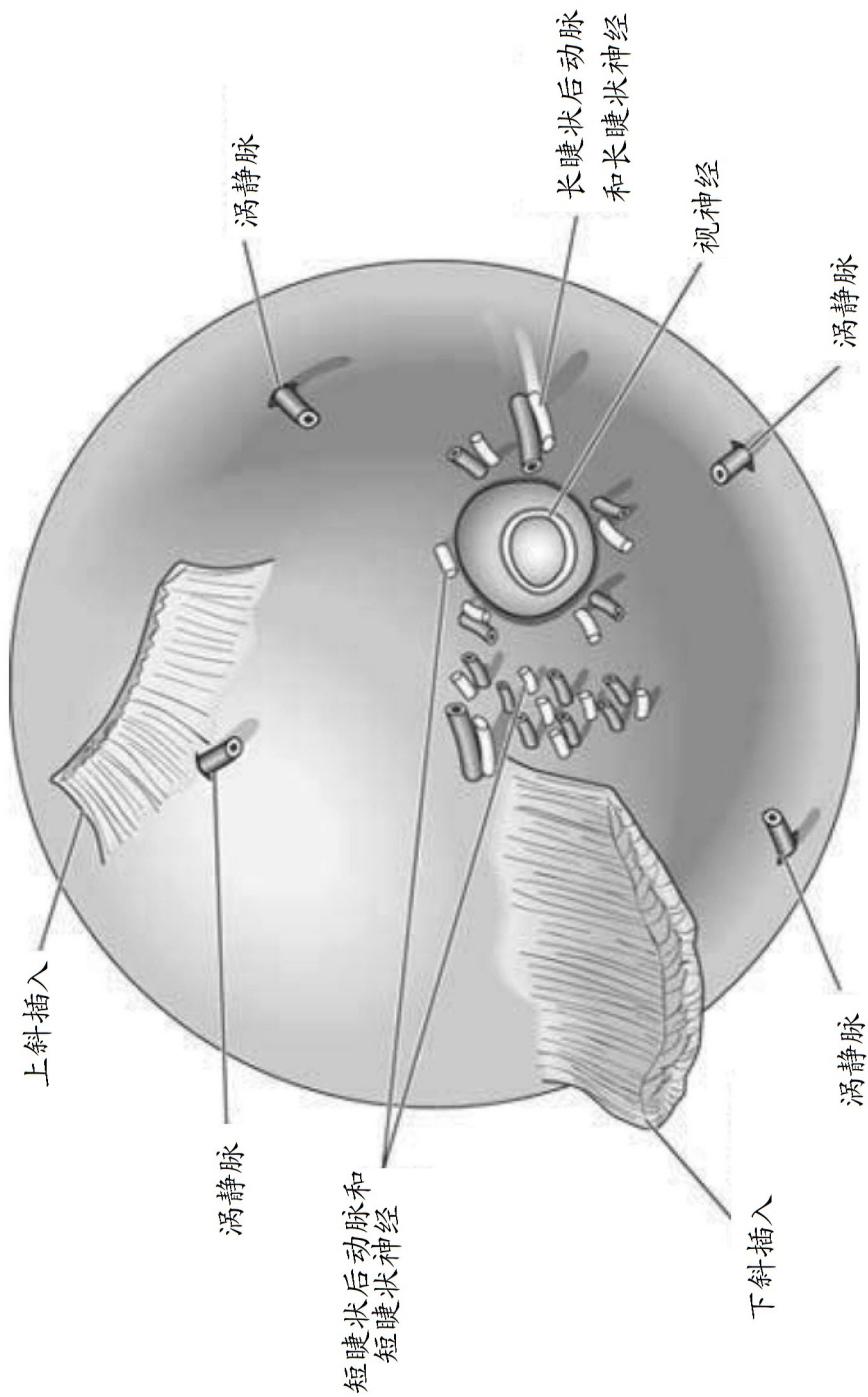


图 20N

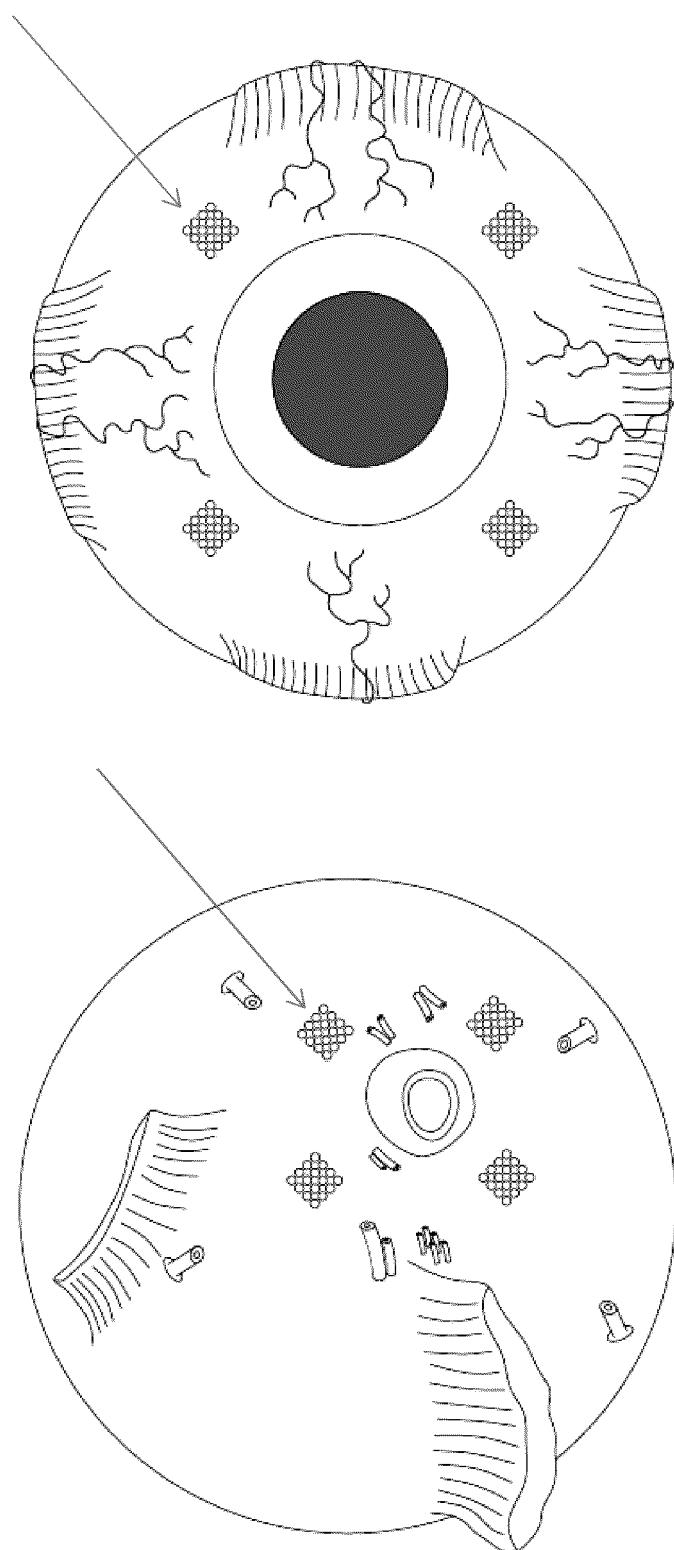


图 200

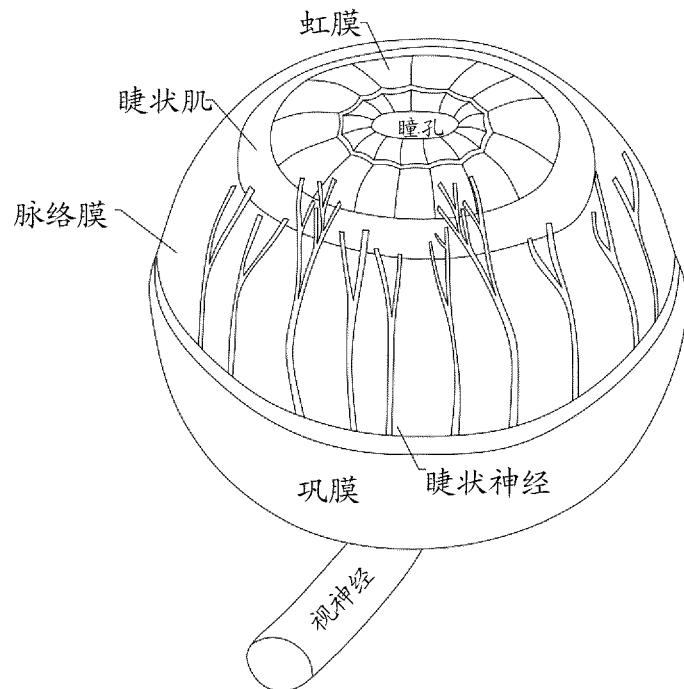
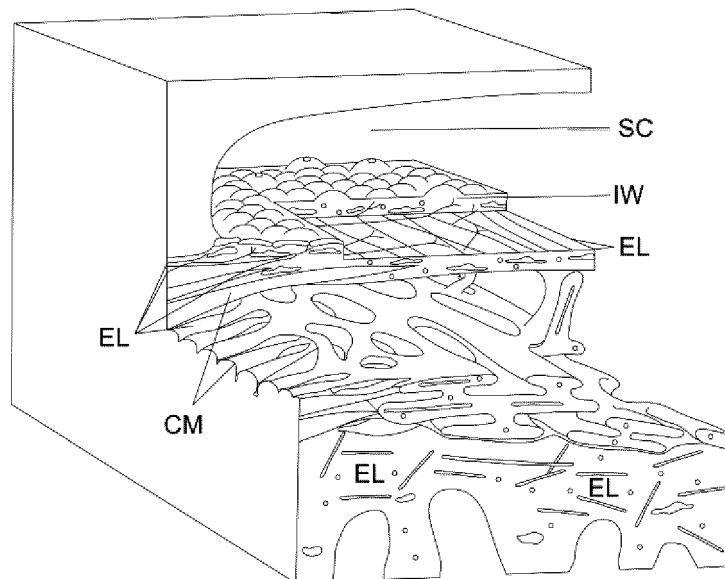


图 20P-1



睫状肌 (CM)
弹性 (EL)
Schlemm管 (SC)
内壁 (IW)

图 20P-2

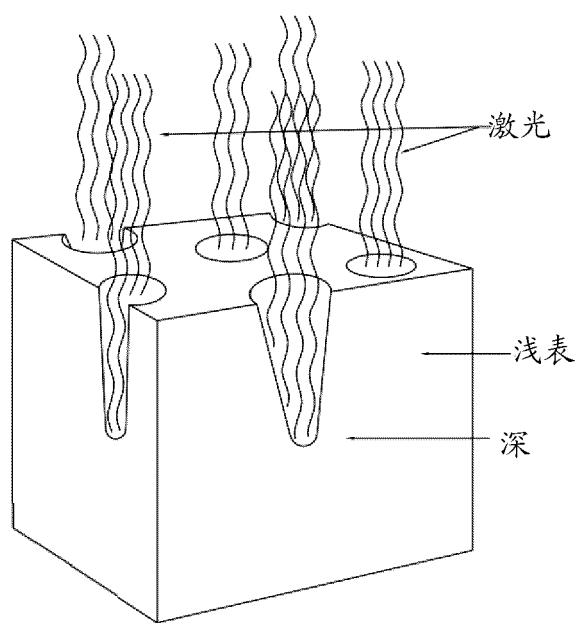


图 20P-3

经巩膜药物输送系统(TSDS)

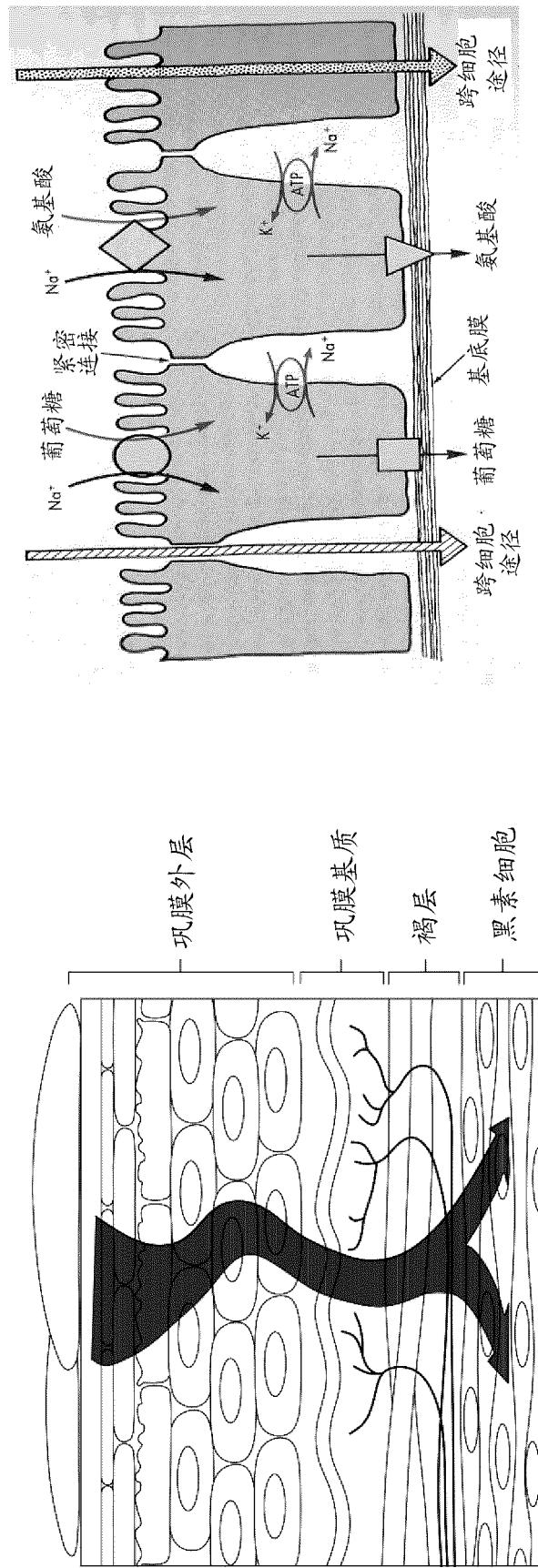


图 200-1

图 200-2

药物细胞内释放和渗透

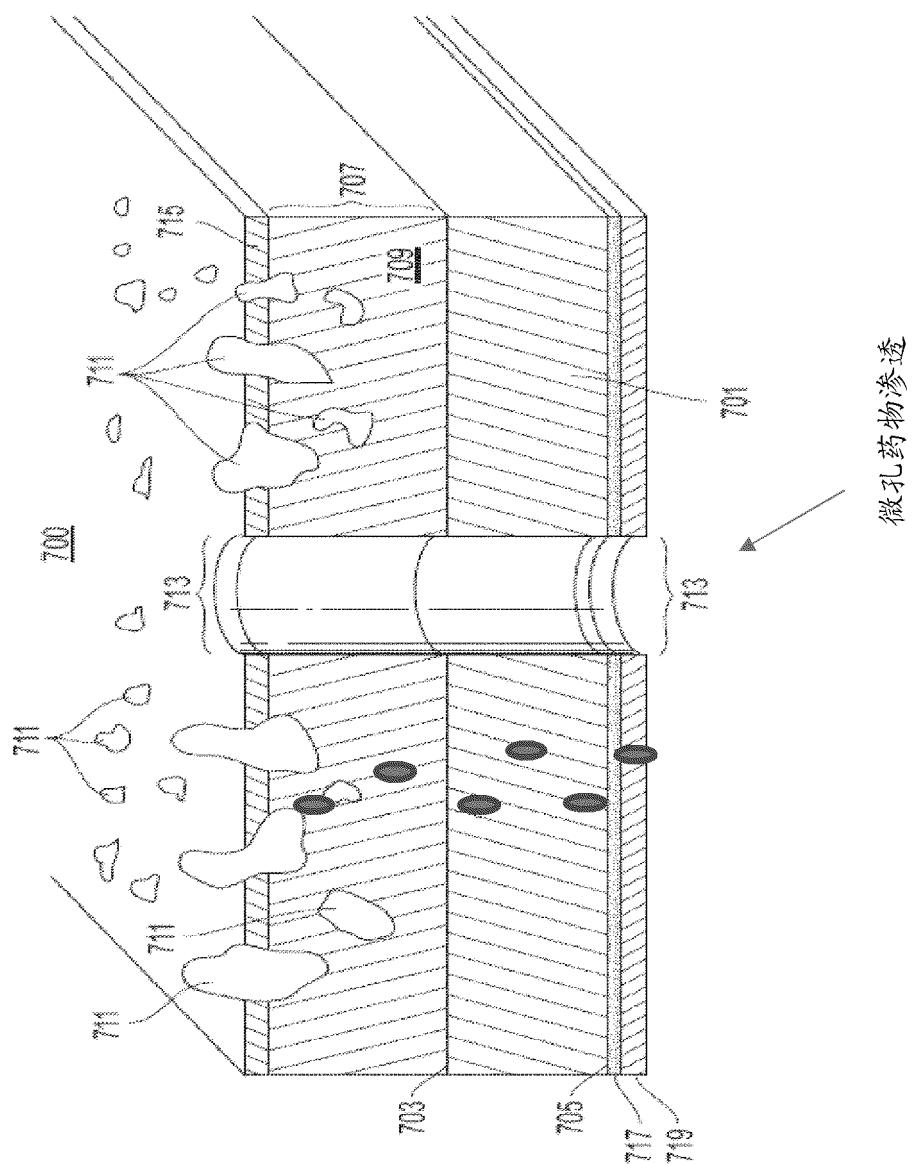


图 20Q-3

集成有微米或纳米囊泡的眼贴

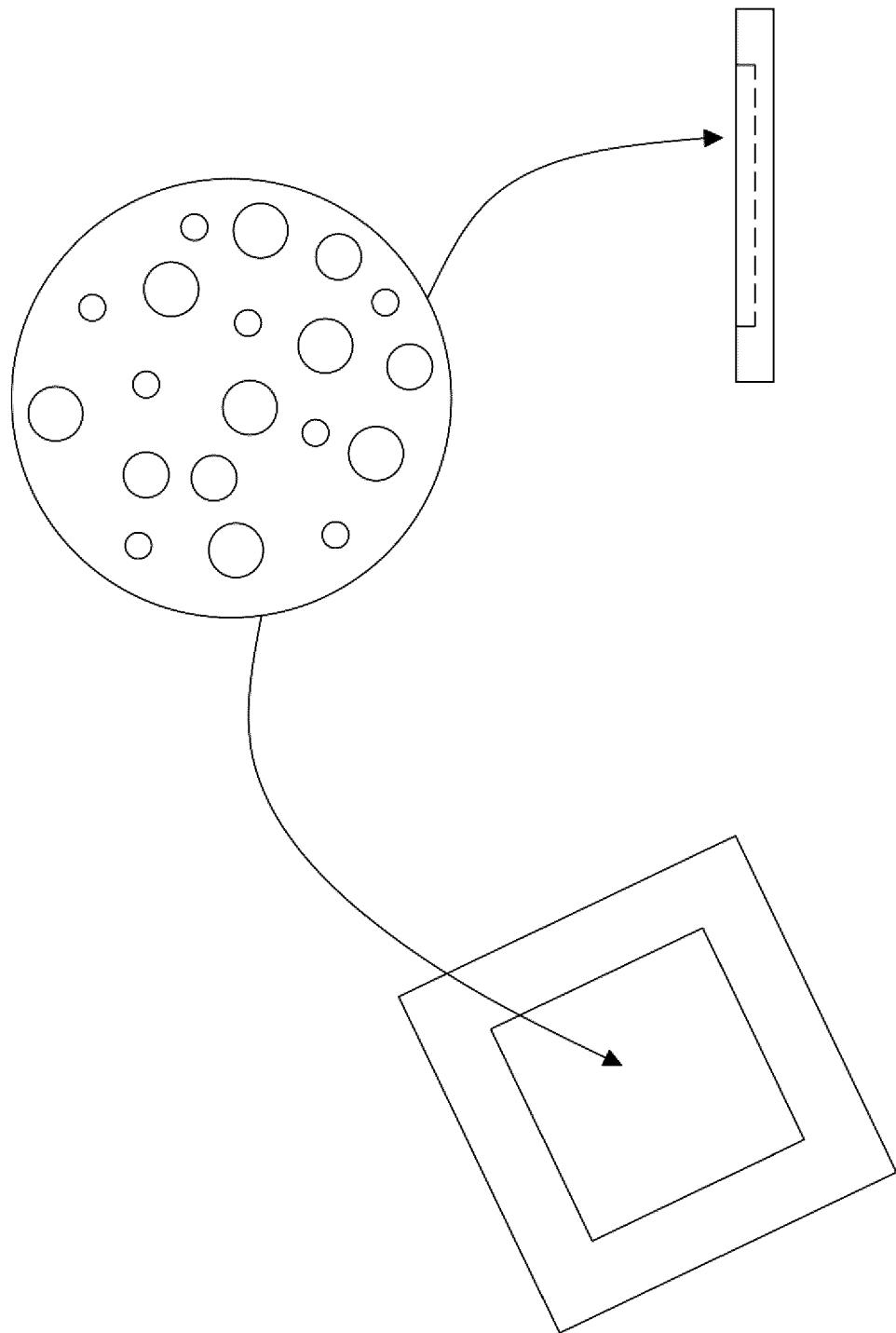
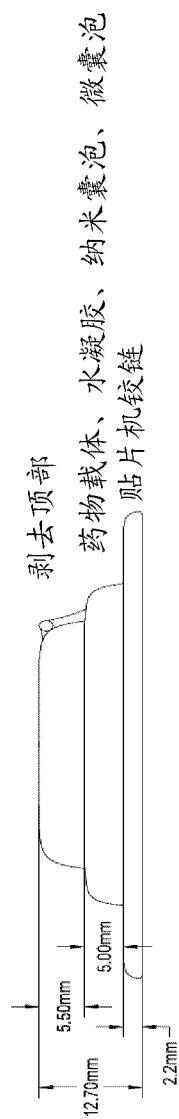


图 20R

带有药物载体或生物芯片的一次性贴片



也可以使用微芯片：MEMS
微机电系统或生物芯片完成。
激光辅助热或光激活。
微流体平台

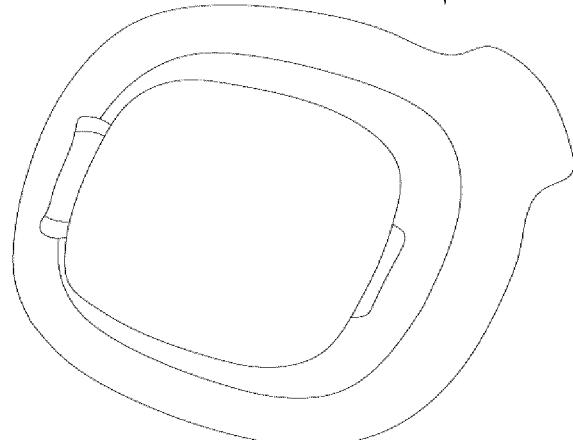
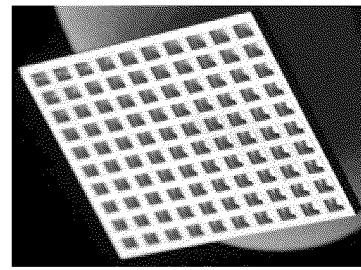


图 20S

每个阵列包含几毫克的特定药物，其中正确的剂量根据预编程的时间表自动释放或经由患者或护理人员控制的无线app实时释放。

纳米晶片：360巩膜晶片

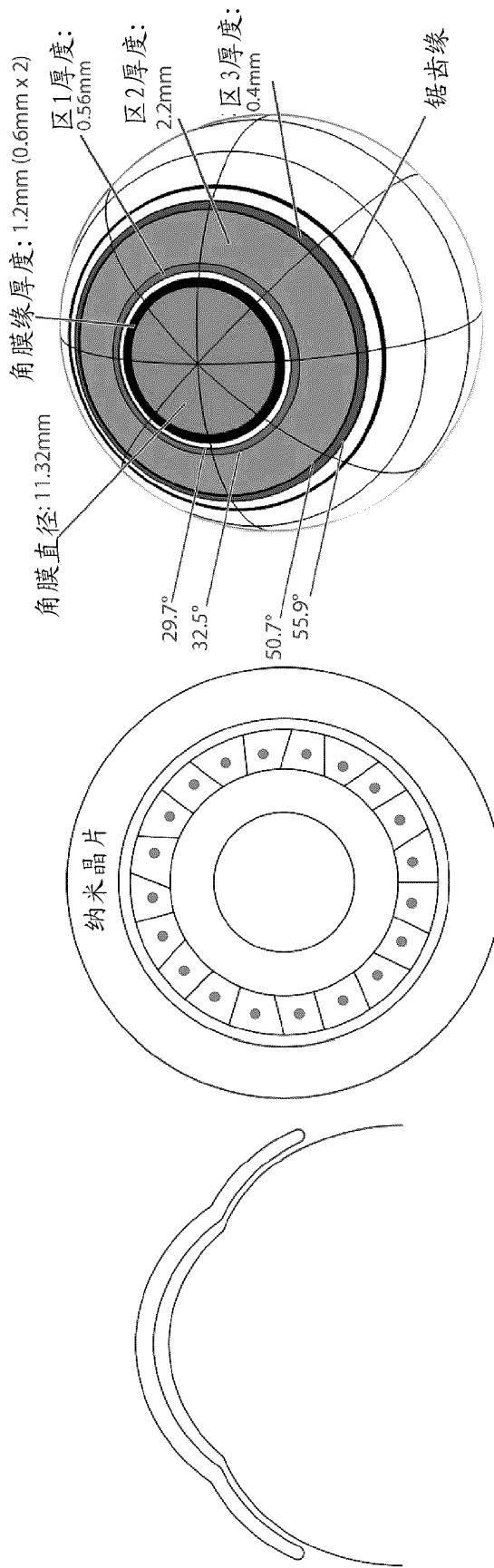
图 20T-3
图 20T-2

图 20T-1

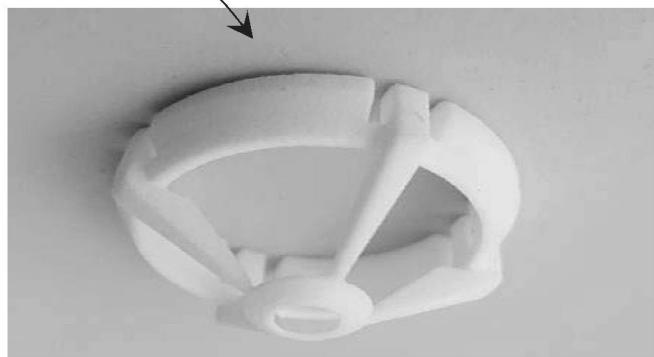
2100

图 21A

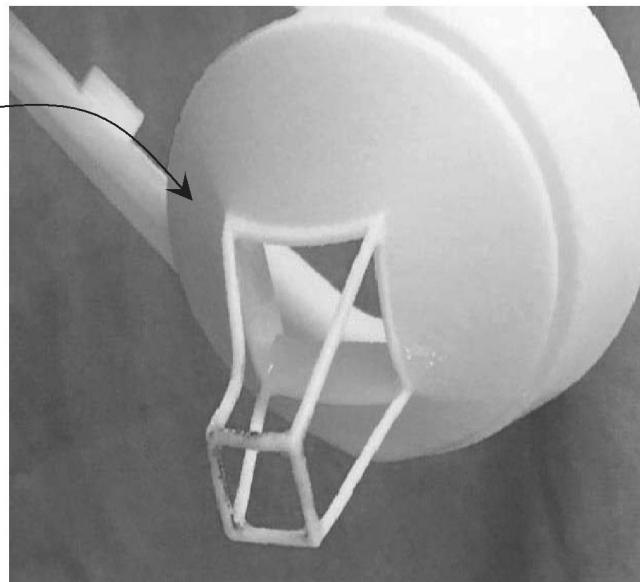
2110

图 21B

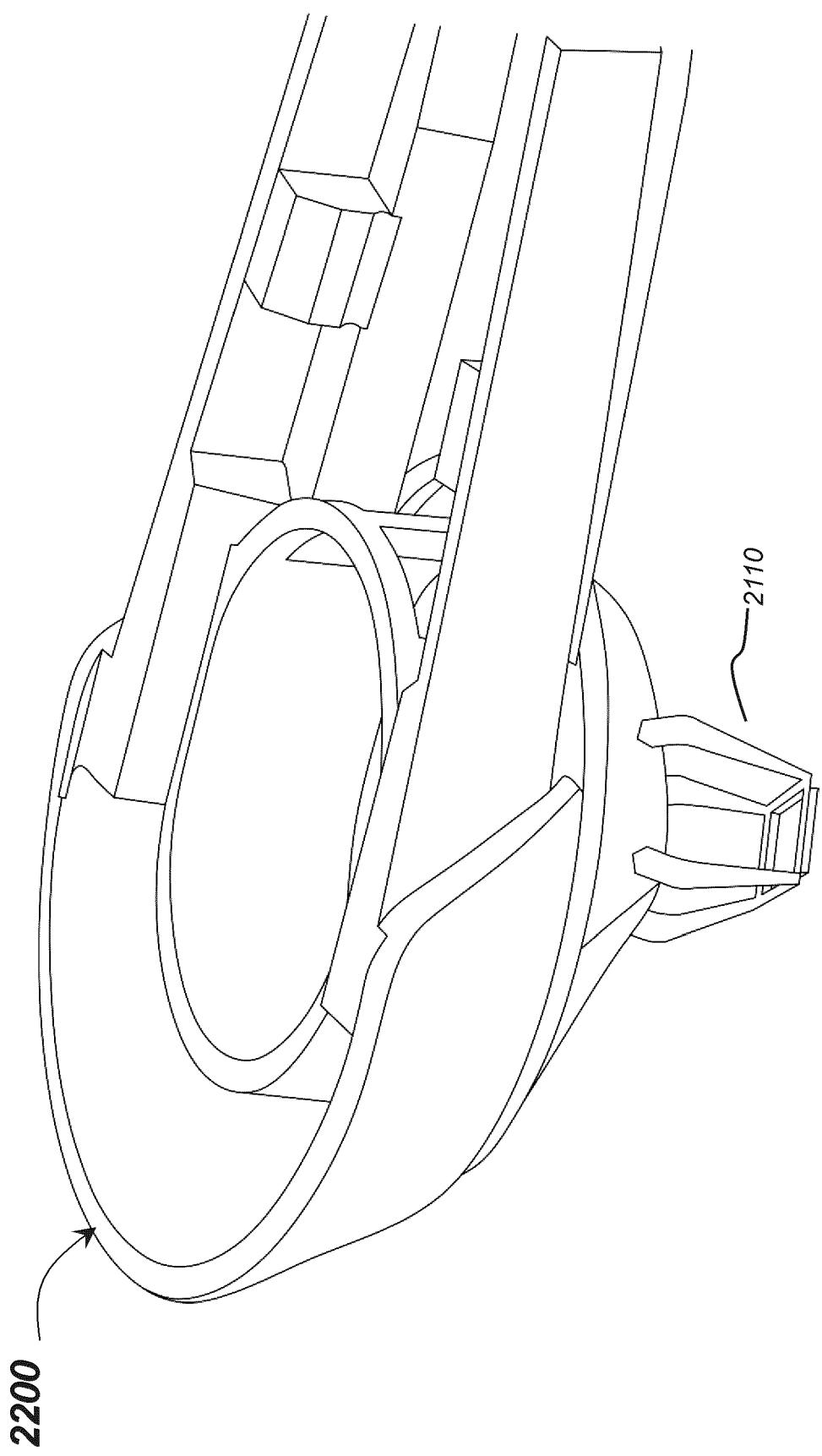


图 22

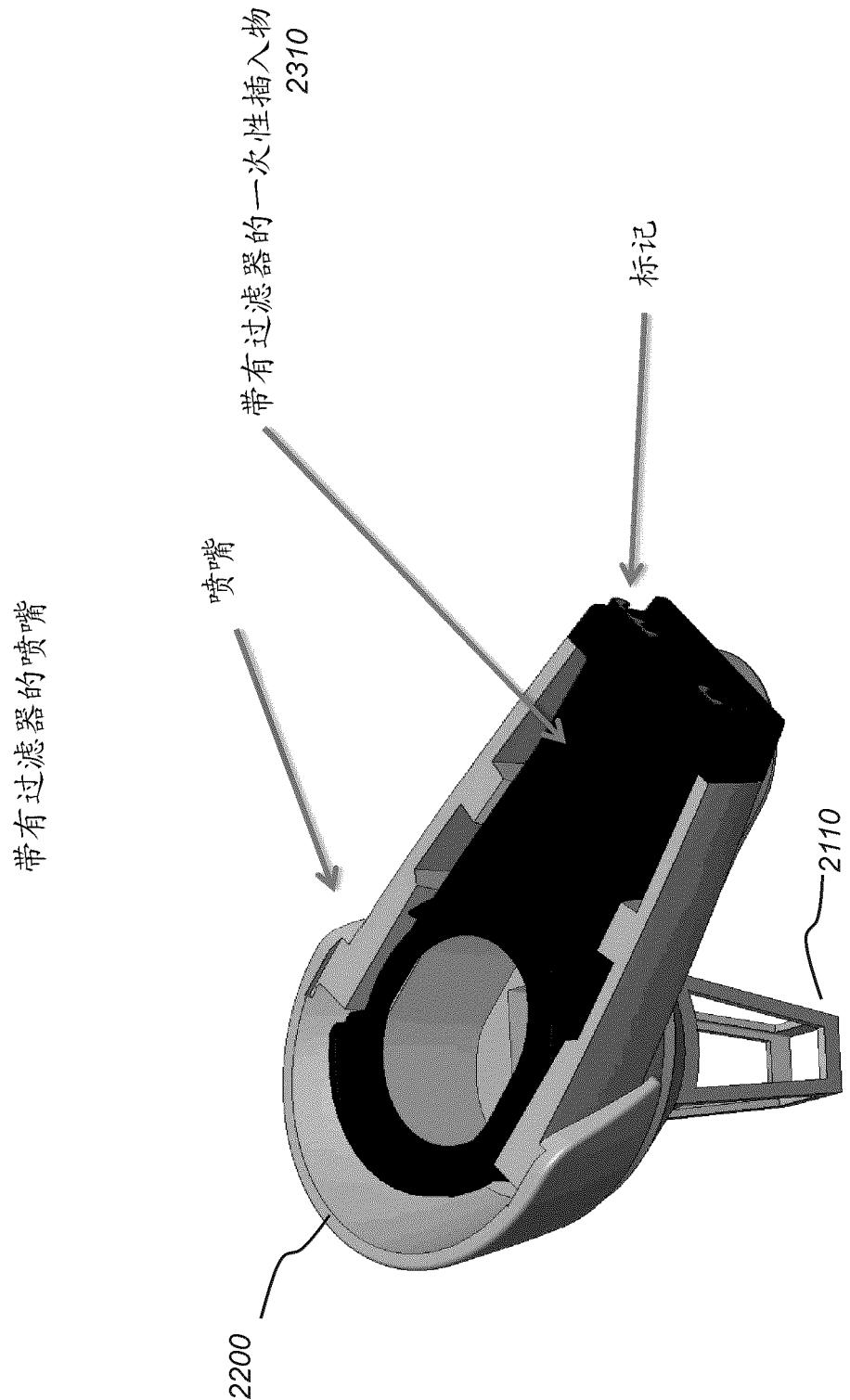


图 23

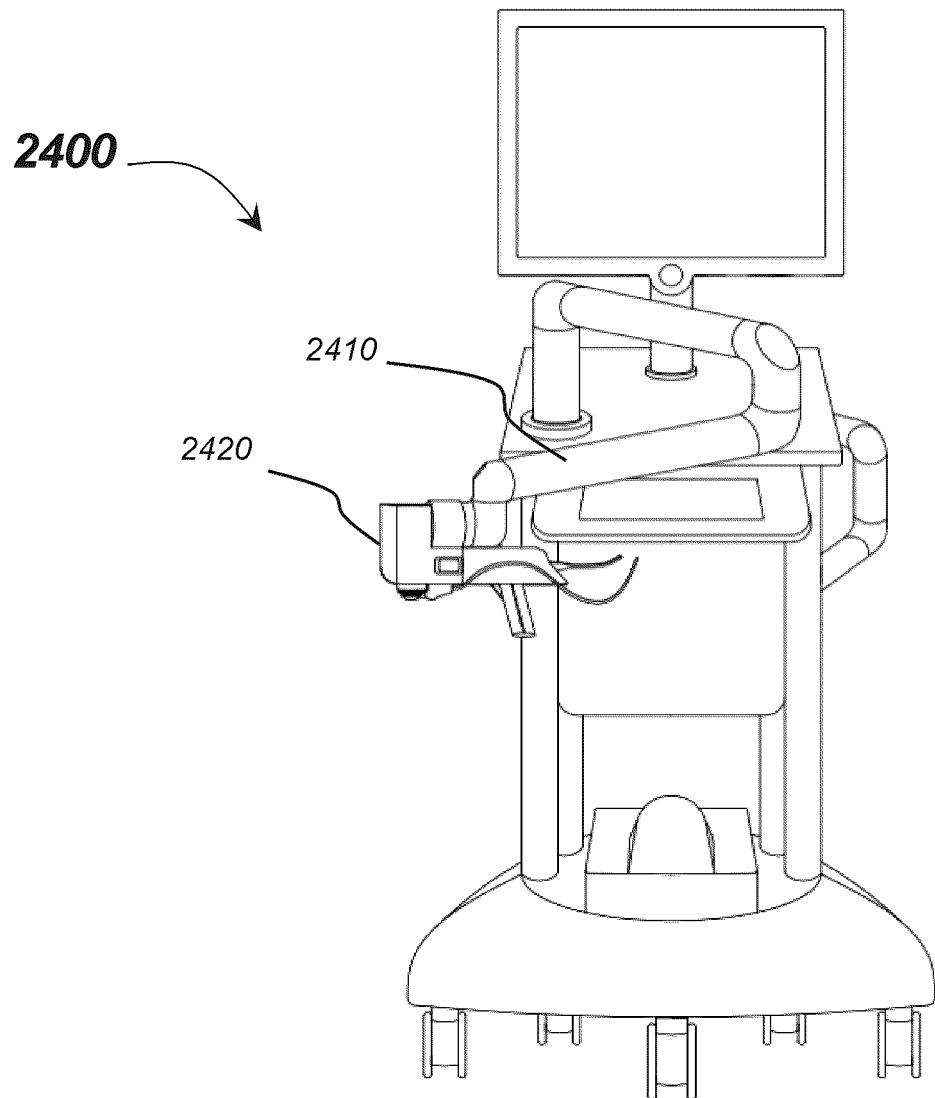


图 24

激光器壳体

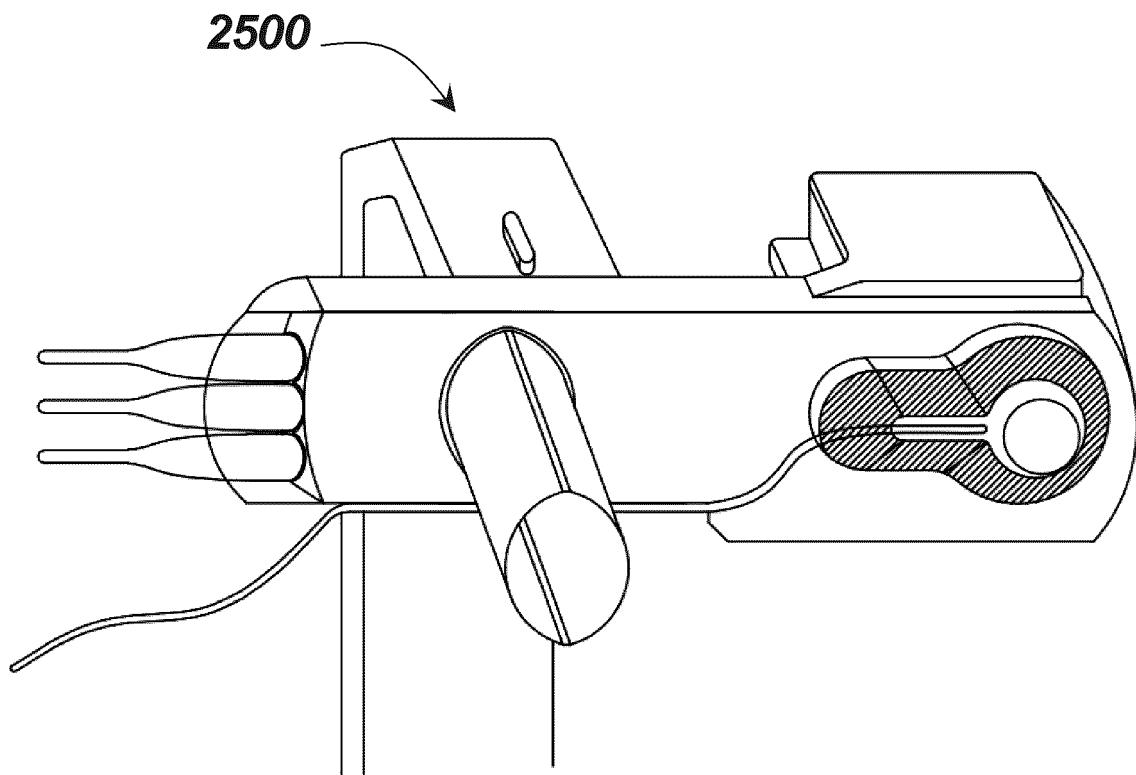


图 25A

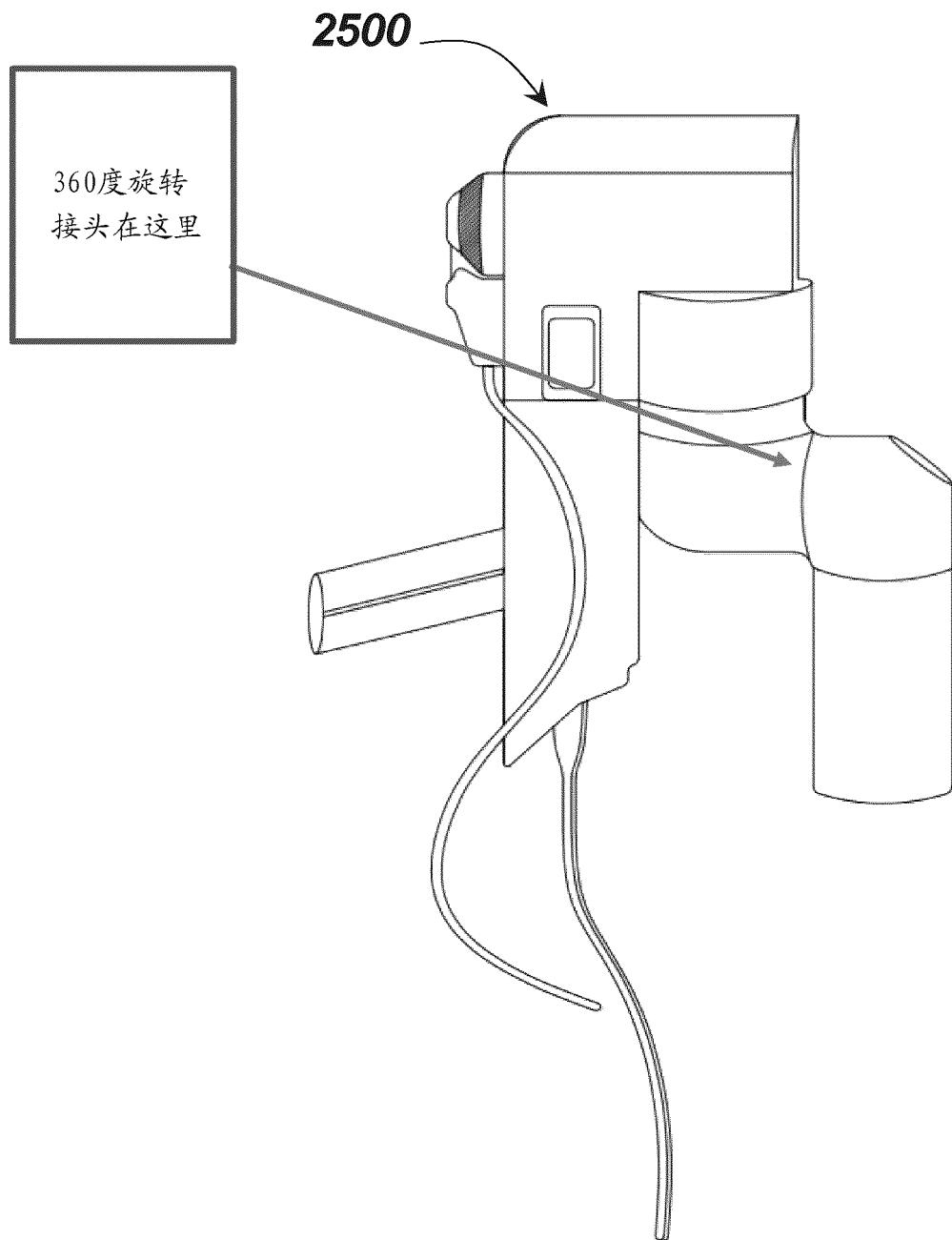


图 25B

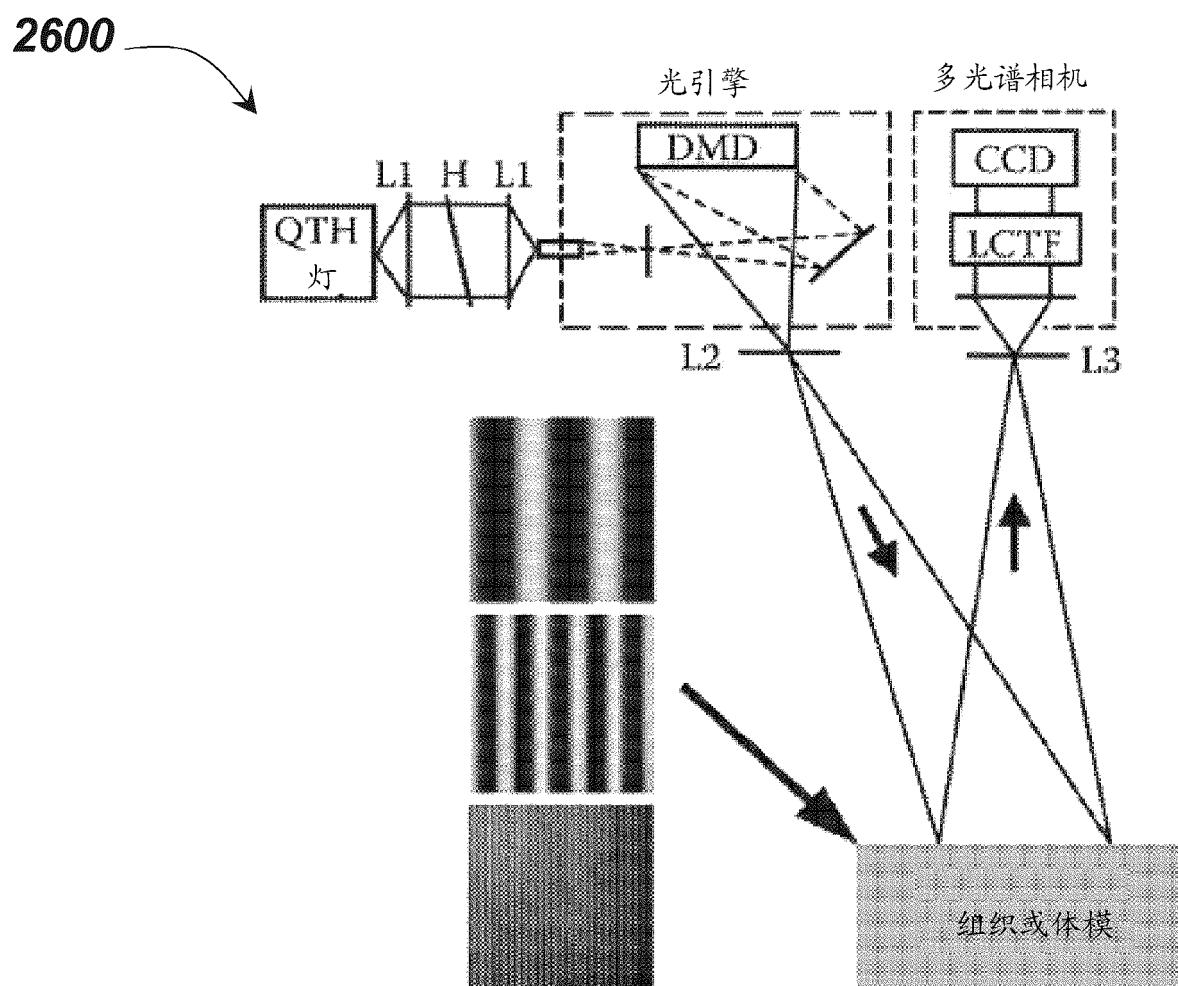


图 26-A

带有喷嘴的CCD相机



图 26-B



图 26-C

带有喷嘴的CCD相机

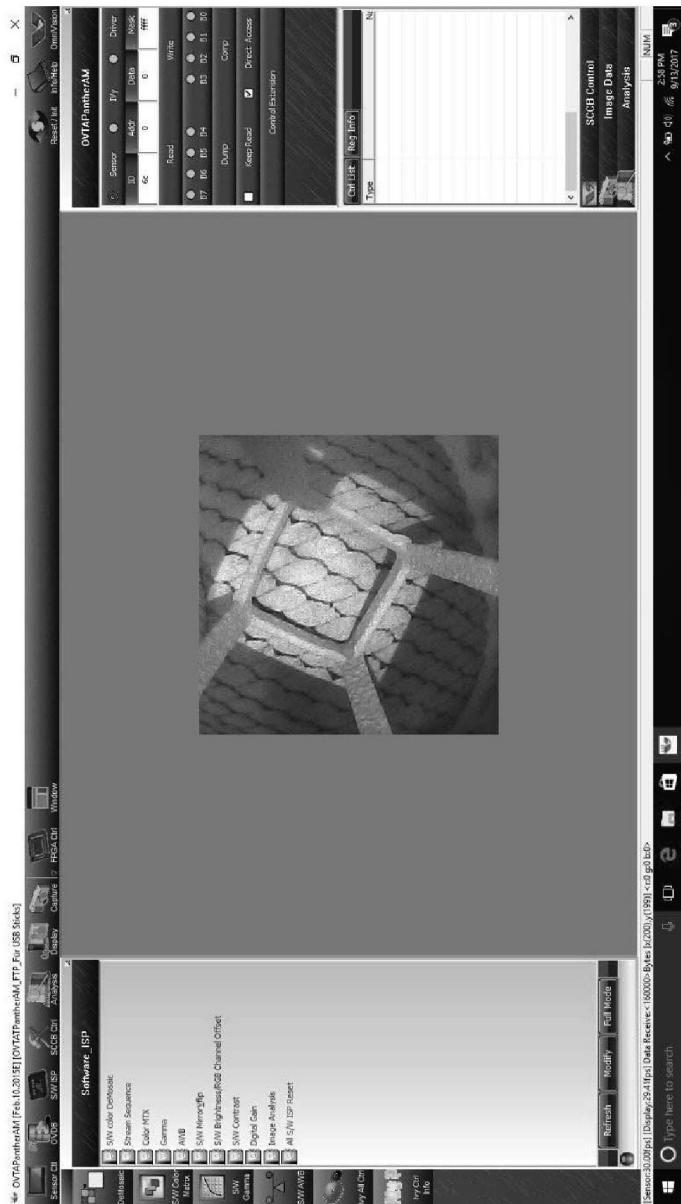


图 26-D

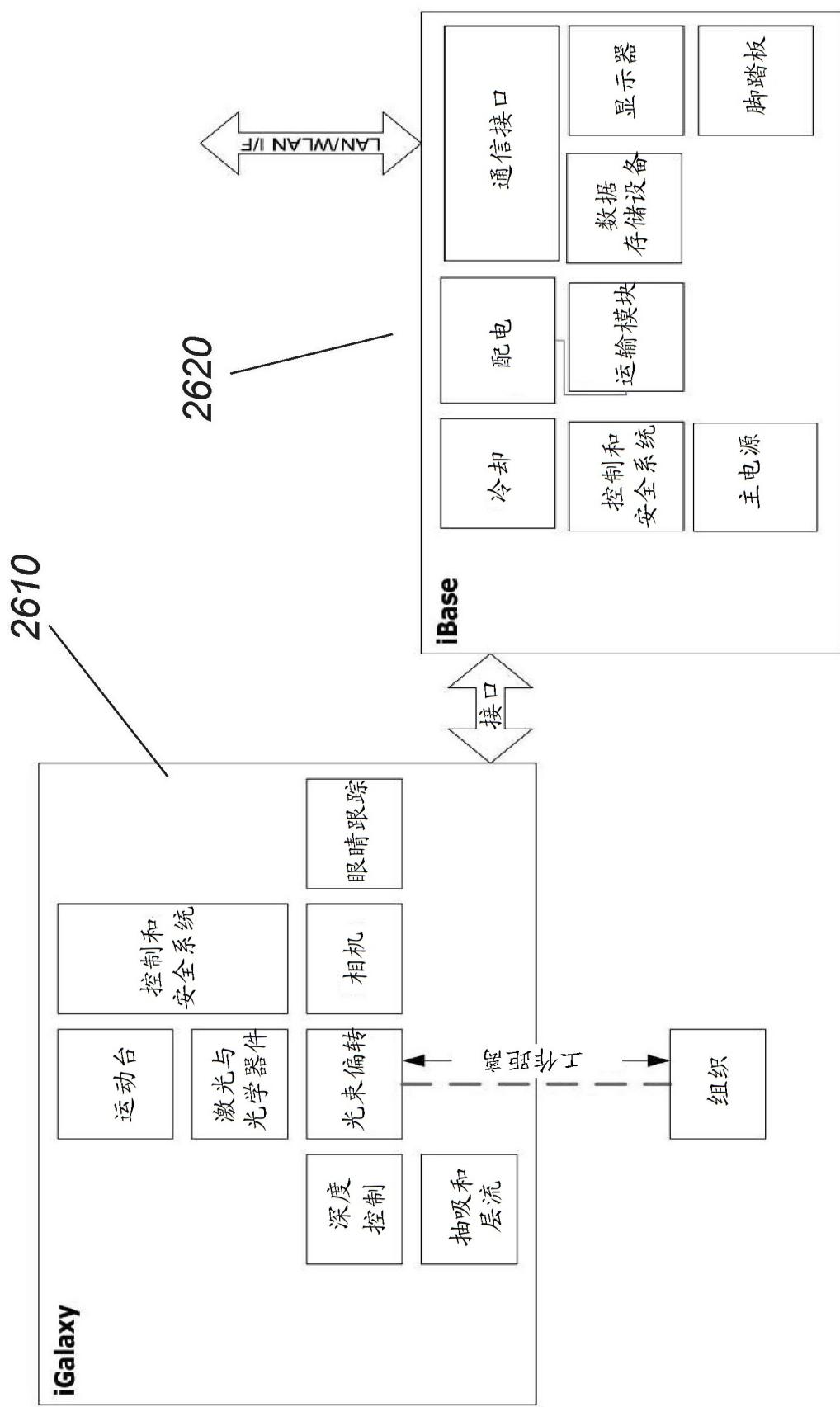


图 26-1

吸水率与波长

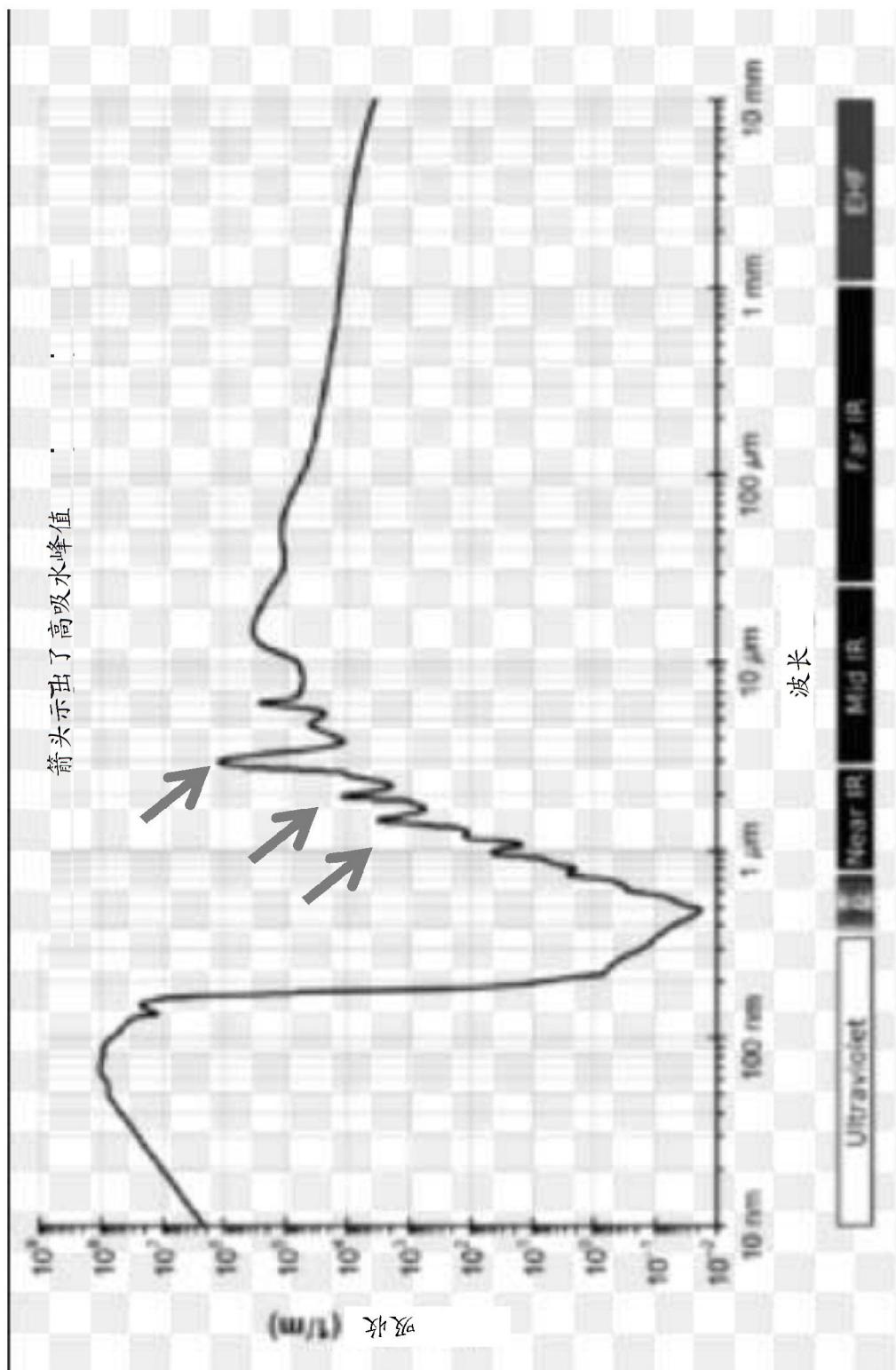


图 26-2

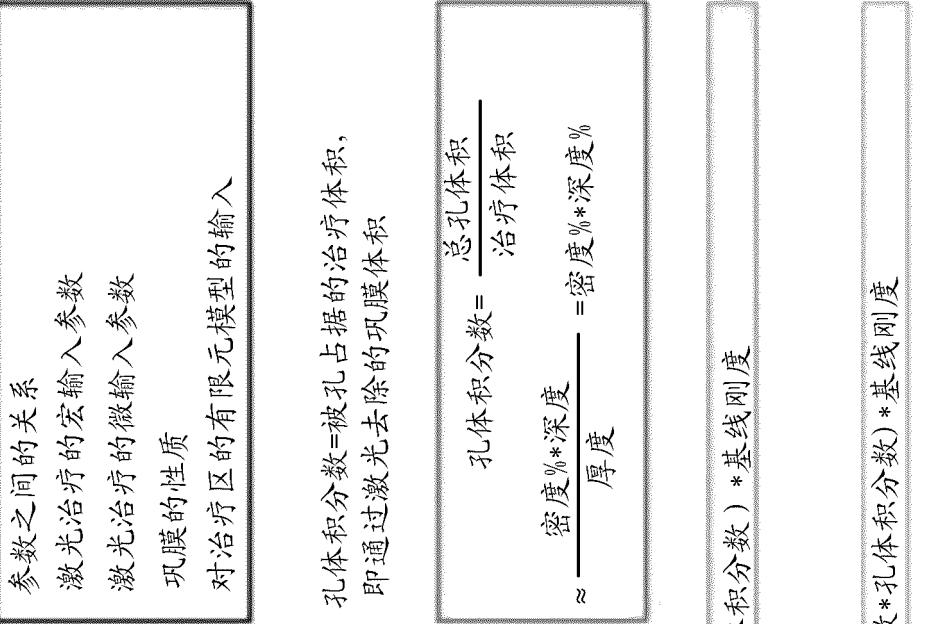
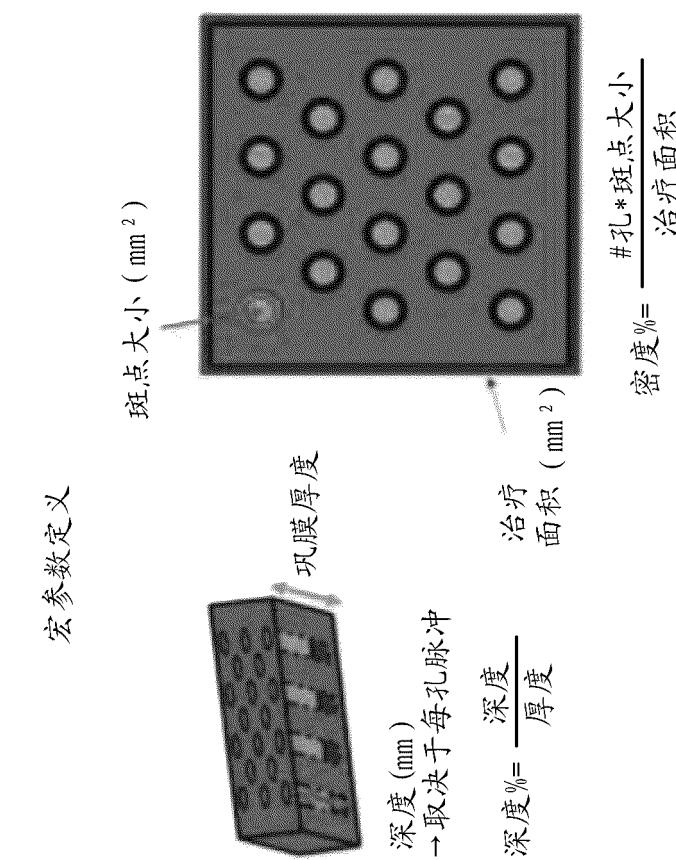


图 26-3A

阵列大小=治疗的正方形区域的边长 (mm)
 治疗表面积=其中施加治疗的巩膜的表面积 (mm²)
 厚度=治疗区域中的巩膜的厚度 (mm), 假设均匀。
 治疗体积=其中施加治疗的巩膜的体积 (mm³)
 治疗体积=治疗表面积*厚度=阵列²*厚度
密度%=被孔占据的治疗表面积的百分比 (%)
斑点大小=一个孔的表面积 (mm²)

治疗参数之间的关系
激光治疗的输入参数
 巩膜的性质 (厚度)
 用于计算新刚度 (体积分数) 的输入

$$\#孔 = \frac{\text{密度} \% * \text{治疗表面积}}{\text{斑点大小} * 100} = \frac{\text{密度} \% * \text{阵列}^2}{\text{斑点大小} * 100} * \text{四舍五入到最接近的整数}$$

$$\text{总孔表面积} = \text{被孔占据的治疗表面积内的总面积} = \frac{\text{密度} \% * \text{治疗表面积}}{100} \approx \frac{\text{密度} \% * \text{阵列}^2}{100}$$

$$\text{深度} = \text{一个孔的深度 (mm)}; \text{取决于每孔脉冲 (ppp) 参数}$$

$$\text{深度\%} = \text{通过孔深深延伸到的厚度的百分比 (\%)} \\ \text{深度\%} = \frac{\text{深度}}{\text{厚度}} * 100$$

$$\text{总孔体积} = \text{被孔占据的治疗表面积内的总面积} \\ \text{总孔体积} = \frac{\text{总孔表面积} * \text{深度}}{\text{密度\% * 阵列}^2 * \text{深度}} = \frac{\text{密度\% * 治疗表面积 * 深度}}{100}$$

$$\text{体积分数} = \frac{\text{被孔占据的治疗体积的百分比 (\%)}}{\text{治疗体积}} * 100 \approx \frac{\text{密度\% * 深度}}{\text{厚度}} = \frac{\text{密度\% * 深度\%}}{100}$$

图 26-3A1

计算治疗区域中巩膜的新刚度

体积分数=被孔占据的治疗体积的百分比（%），即被激光去除的巩膜体积的百分比

$$\text{体积分数} = \frac{\text{总孔体积}}{\text{治疗体积}} * 100 \approx \frac{\text{密度} \% * \text{深度}}{\text{厚度}} = \frac{\text{密度} \% * \text{深度} \%}{100}$$

刚度=治疗前巩膜的弹性模量 (MPa)

治疗刚度=治疗后巩膜的弹性模量 (MPa)；根据微型混合模型估计

$$\text{治疗刚度} = \left(1 - \frac{\text{体积分数}}{100}\right) * \text{刚度} \approx \left(1 - \frac{\text{密度} \% * \text{深度}}{\text{厚度} * 100}\right) * \text{刚度} = \left(1 - \frac{\text{密度} \% * \text{深度} \%}{10000}\right) * \text{刚度}$$

激光治疗的输入参数

巩膜的性质

对计算新刚度的输入

用于治疗区的有限元模型的输入

图 26-3A2

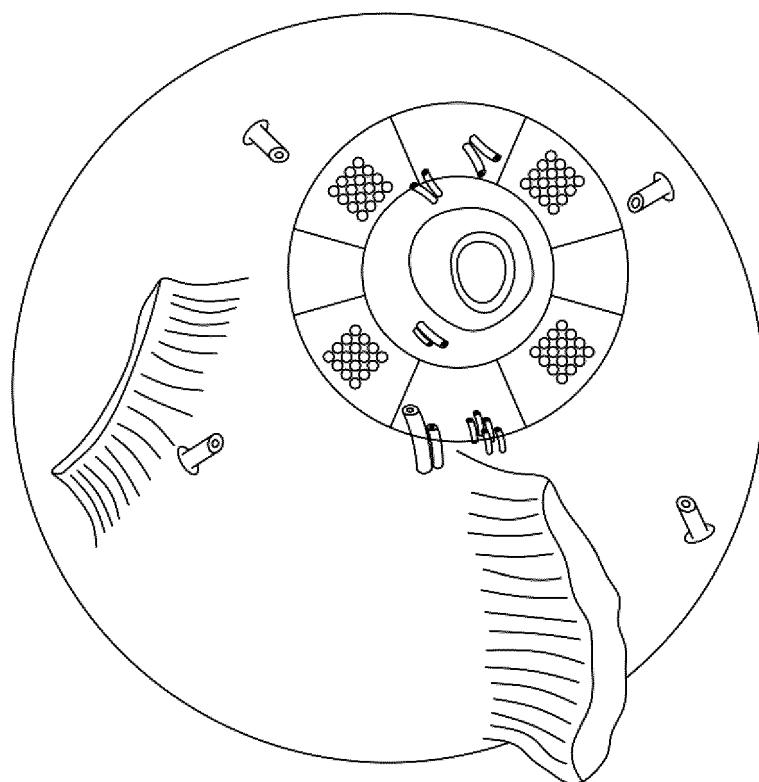
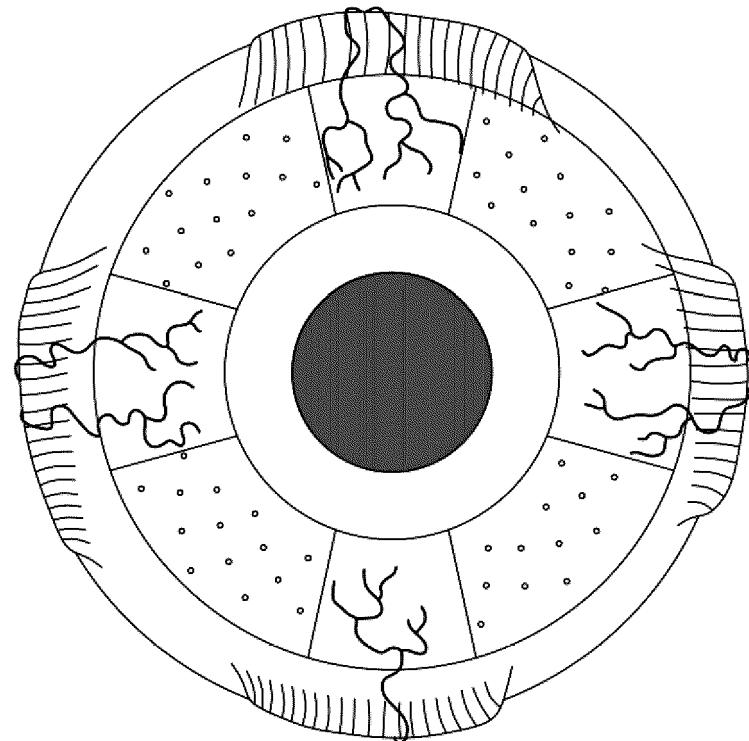


图 26-4

治疗密度对调节中睫状体变形的影响

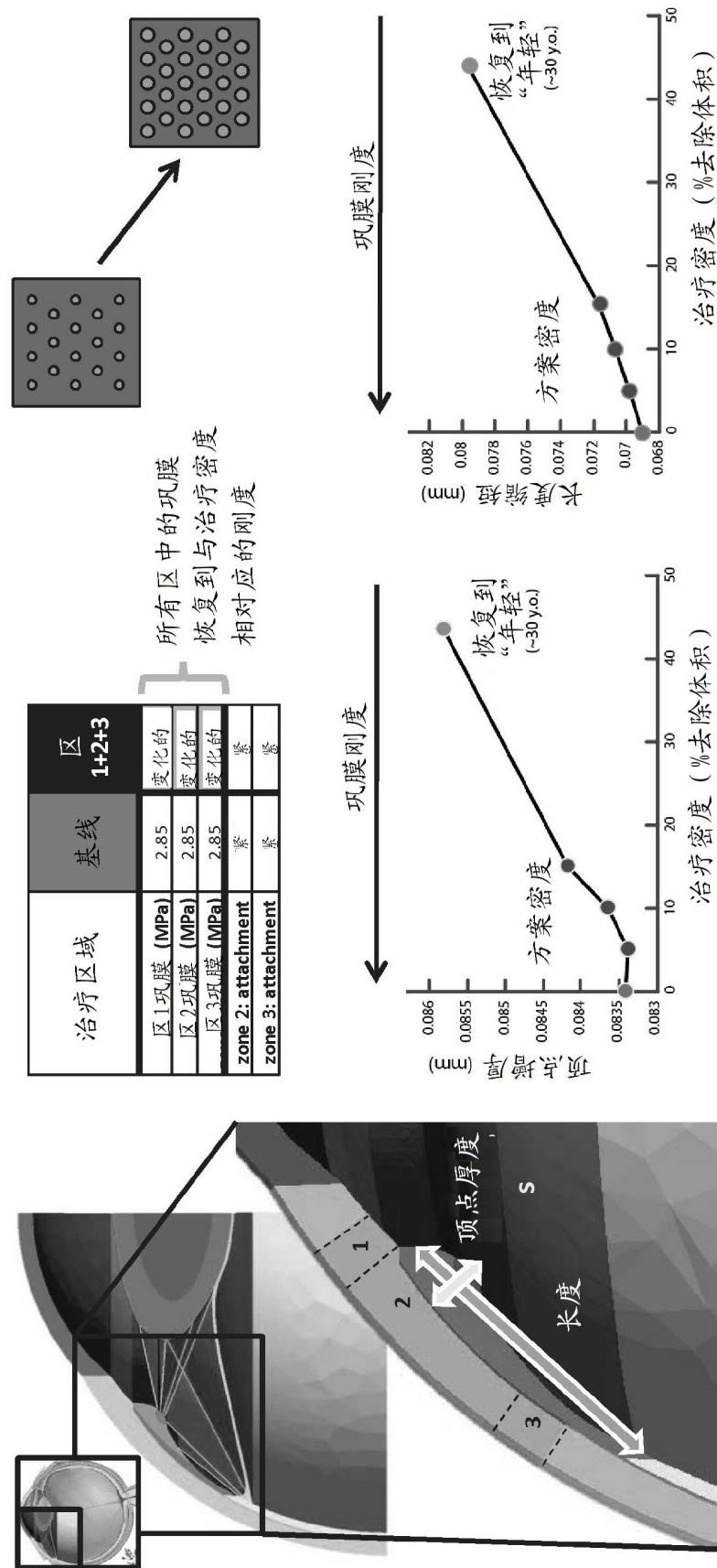


图 26-4-1

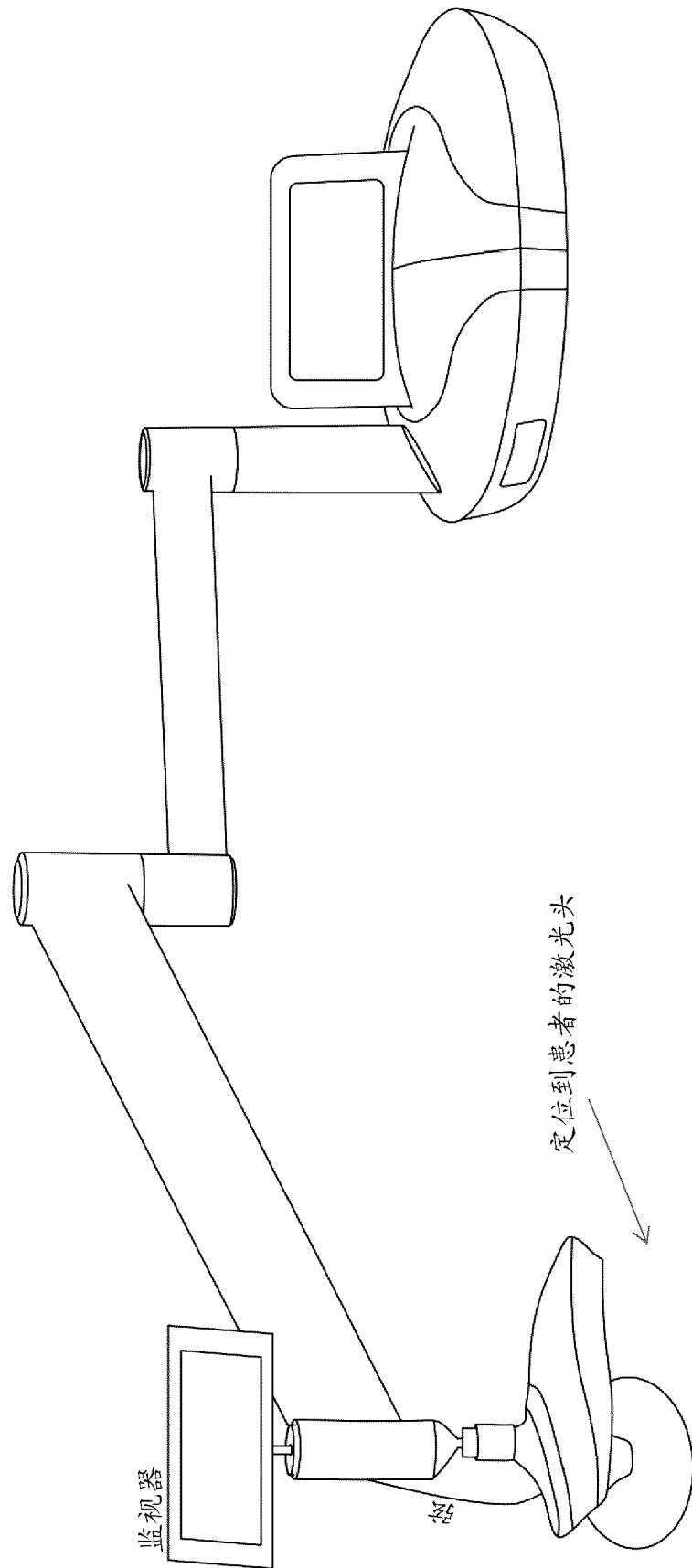


图 26-5

防护镜片 / 眼罩

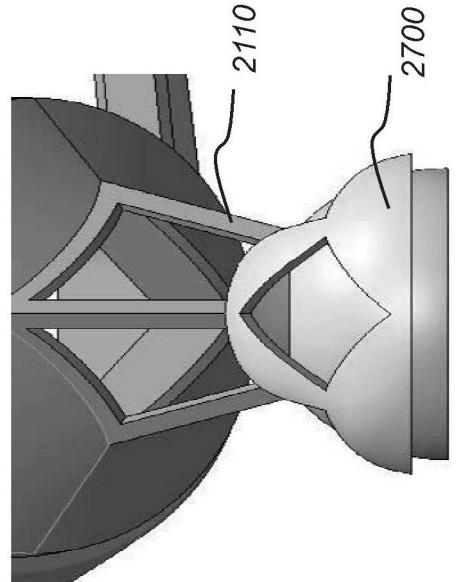


图 27C

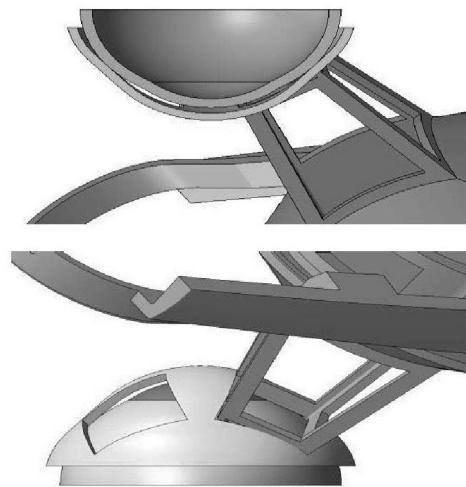


图 27B

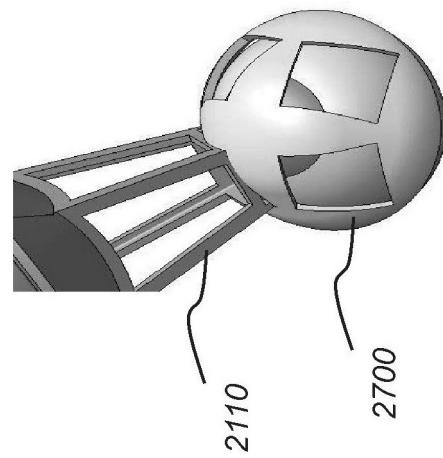


图 27A

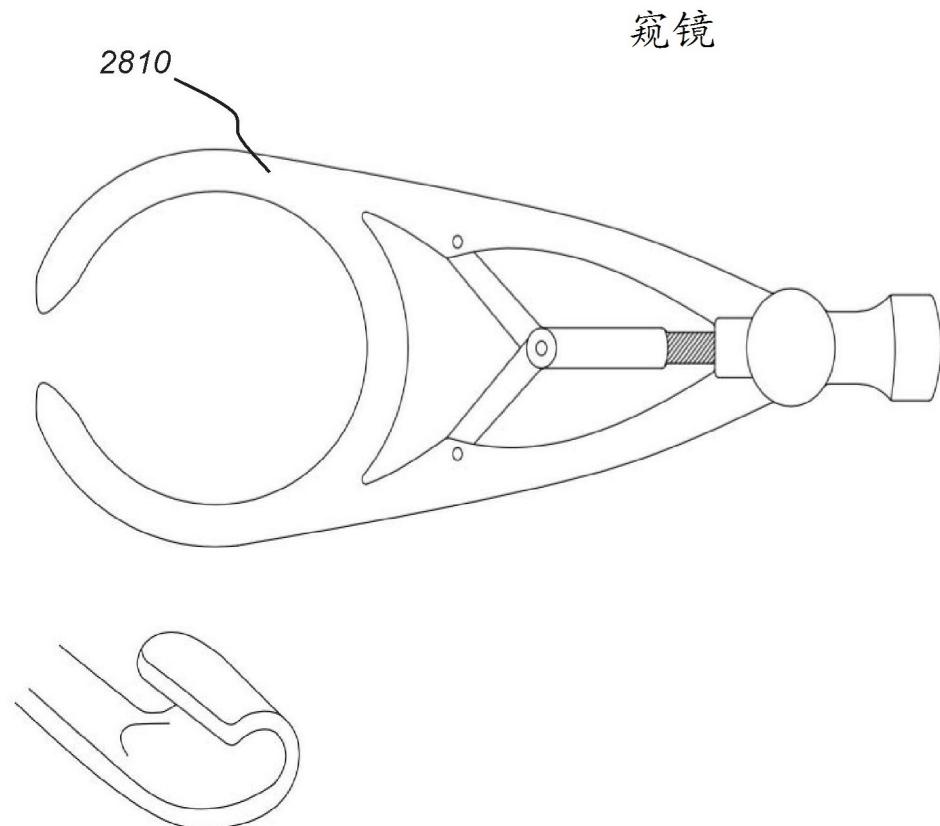


图 28A

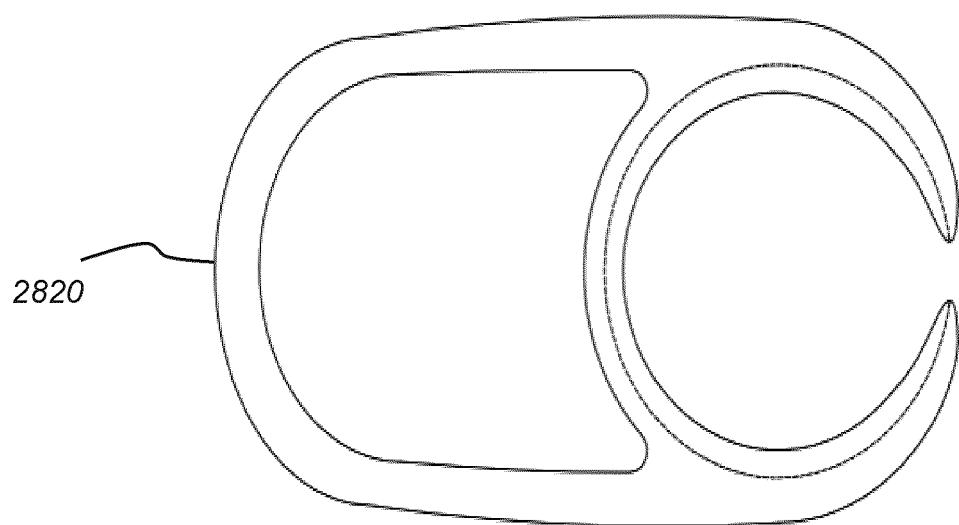


图 28B

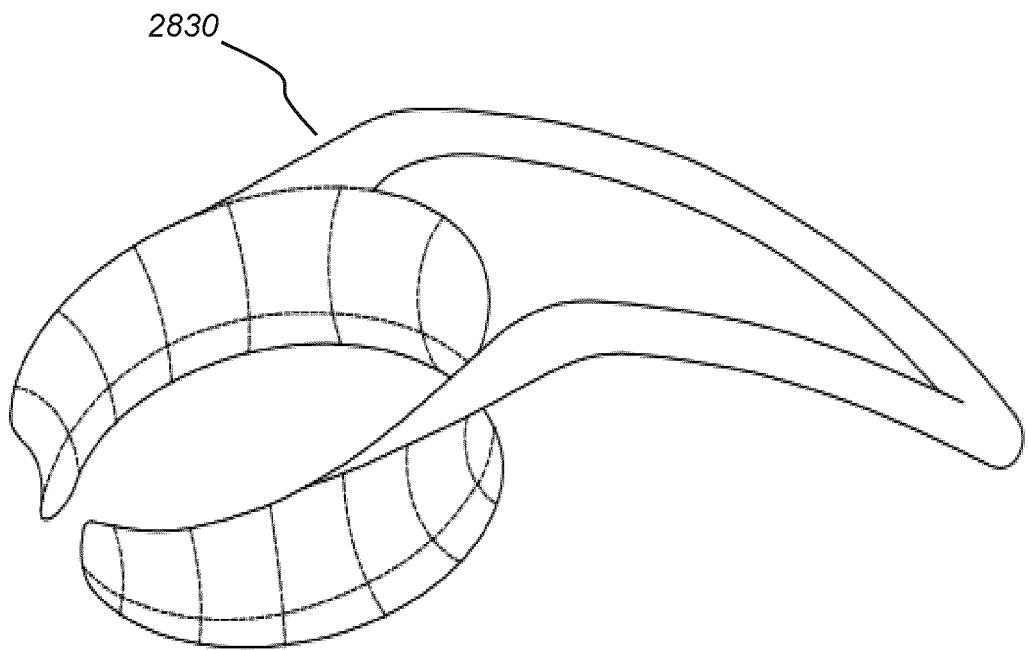


图 28C

带有盖支架的使眼睛睁得更大的窥镜

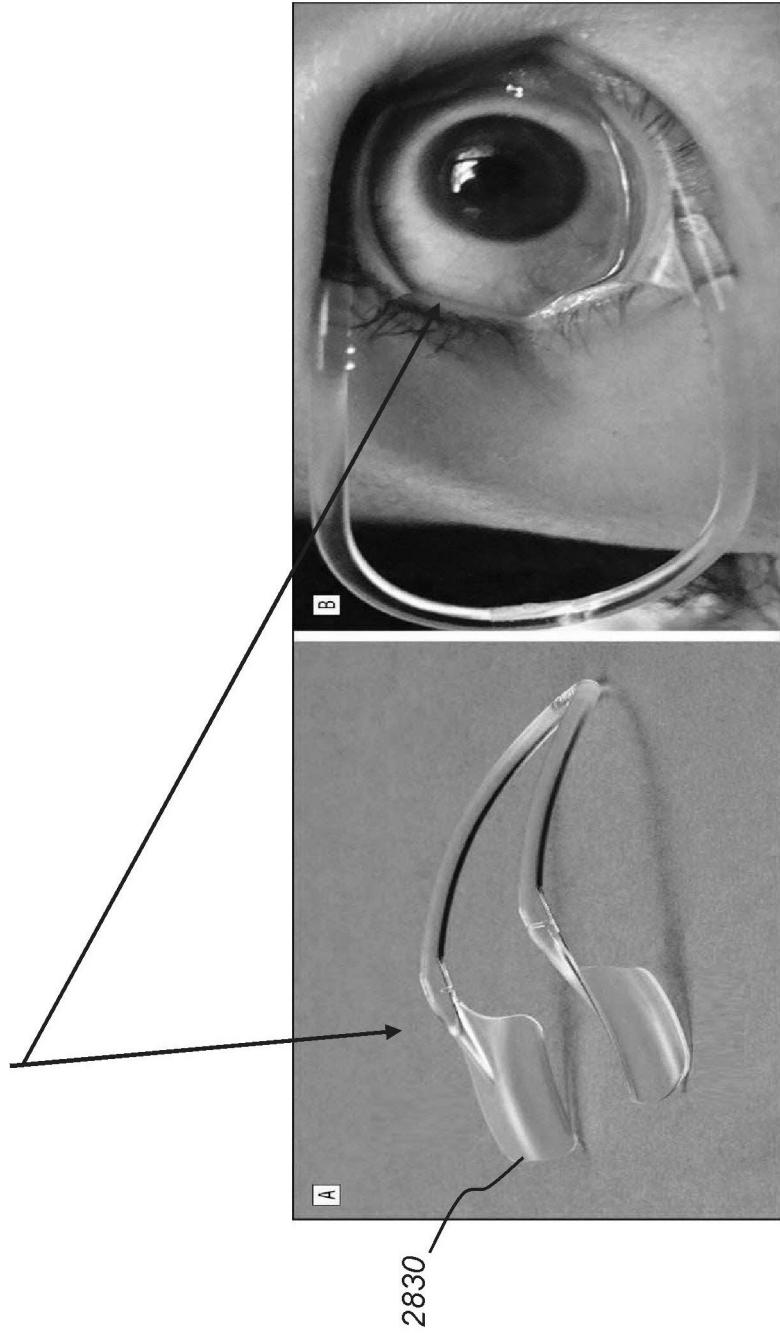


图 29A
图 29B

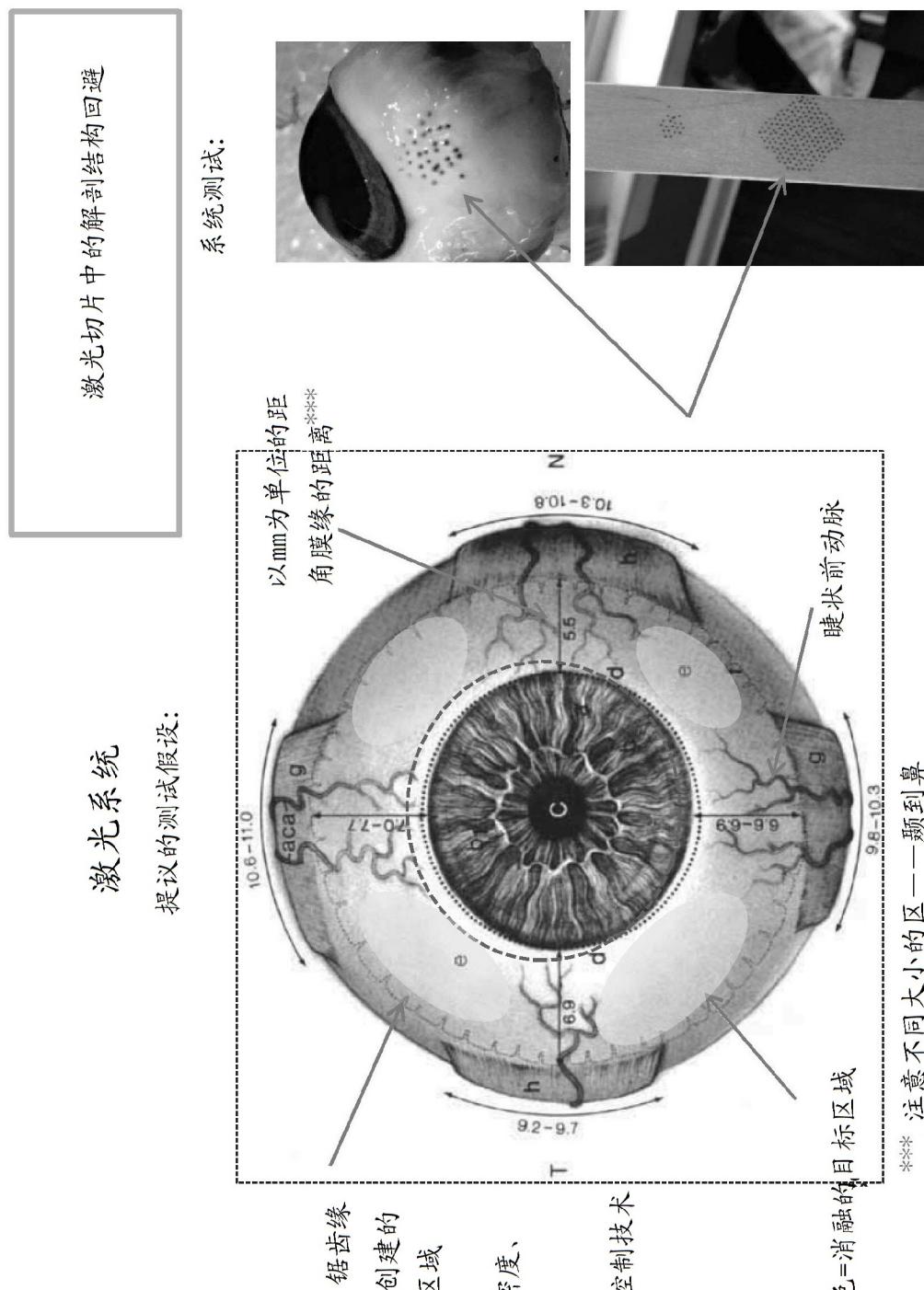
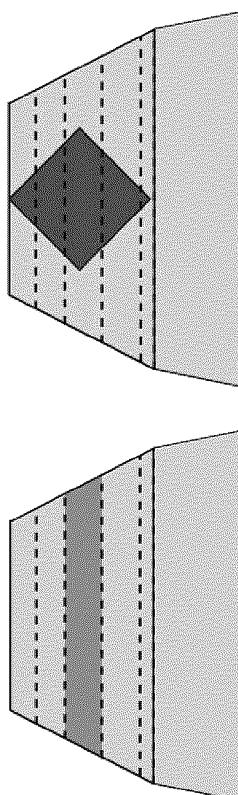


图 30

治疗参数：

宏观

特定于治疗区域，独立于孔



区尺寸 治疗区域形状和大小



影响区域分数

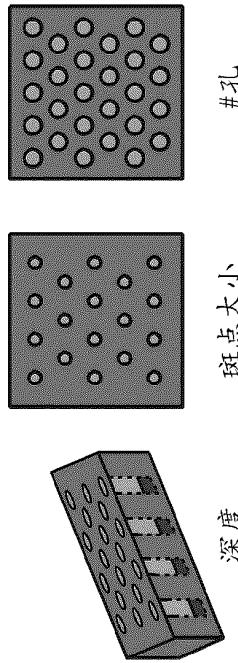


确定有效刚度

与

微观

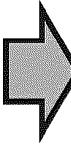
特定于隙，独立于治疗区域



#孔 斑点大小 深度



影响孔体积分数



确定治疗的刚度

图 31

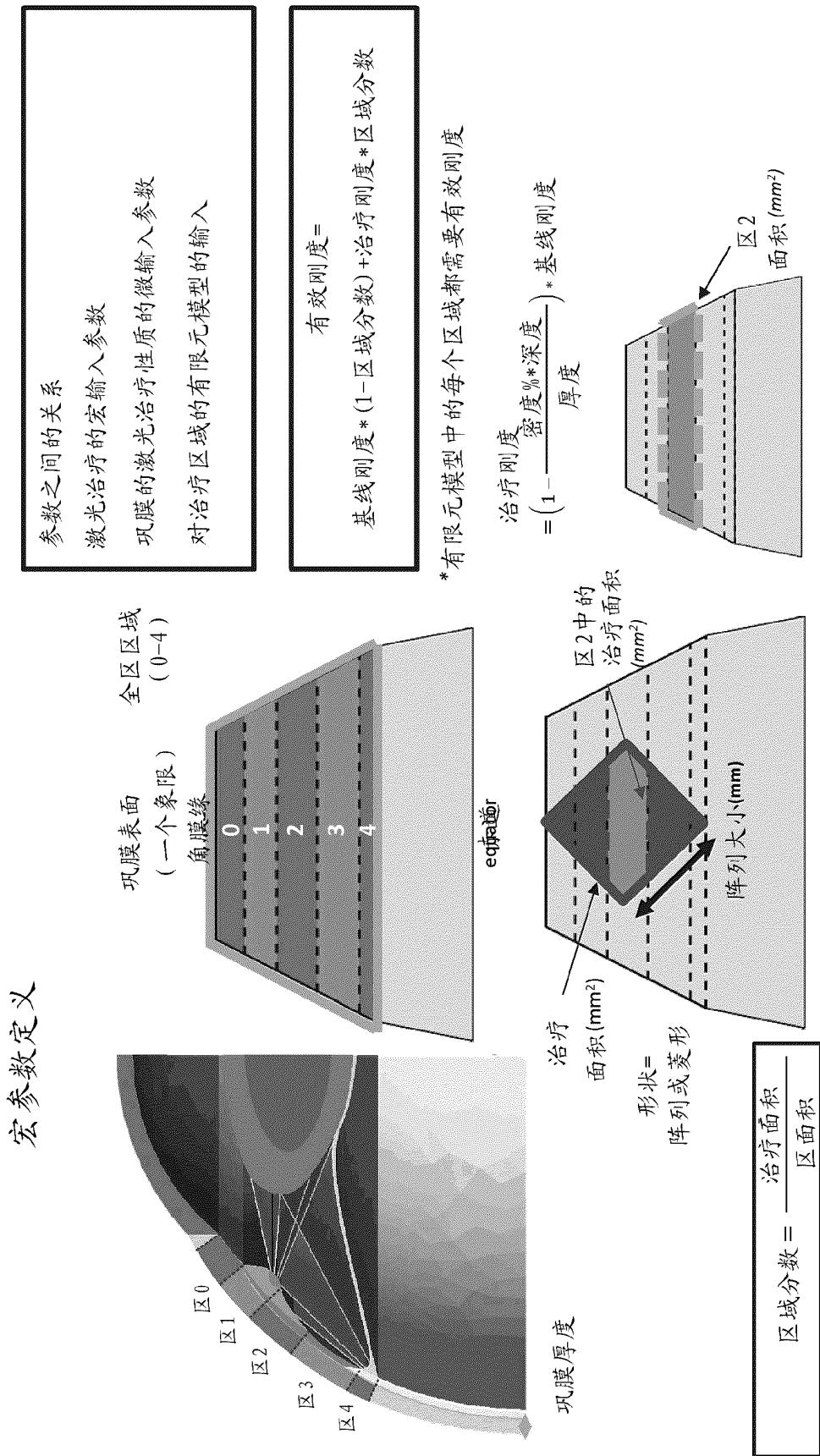


图 32

参考5个关键区将不同的治疗区域形状应用于一个巩膜象限

基线模拟: 具有“年老”巩膜的健康调节的原始模型

- 刚硬起始巩膜: 弹性模量 (E) = 2.85 MPa, 相当于~50岁
- 巩膜和睫状体/脉络膜之间的紧密附着
- 所有其他参数都改变 (睫状体激活、其他部件的刚度等)

形状治疗模拟: 具有区域“治疗”巩膜刚度的基线模型

- 治疗的不同形状 (不具有变化的附着) → 治疗刚度: 弹性模量 (E) = 1.61 MPa, 相当于~30岁

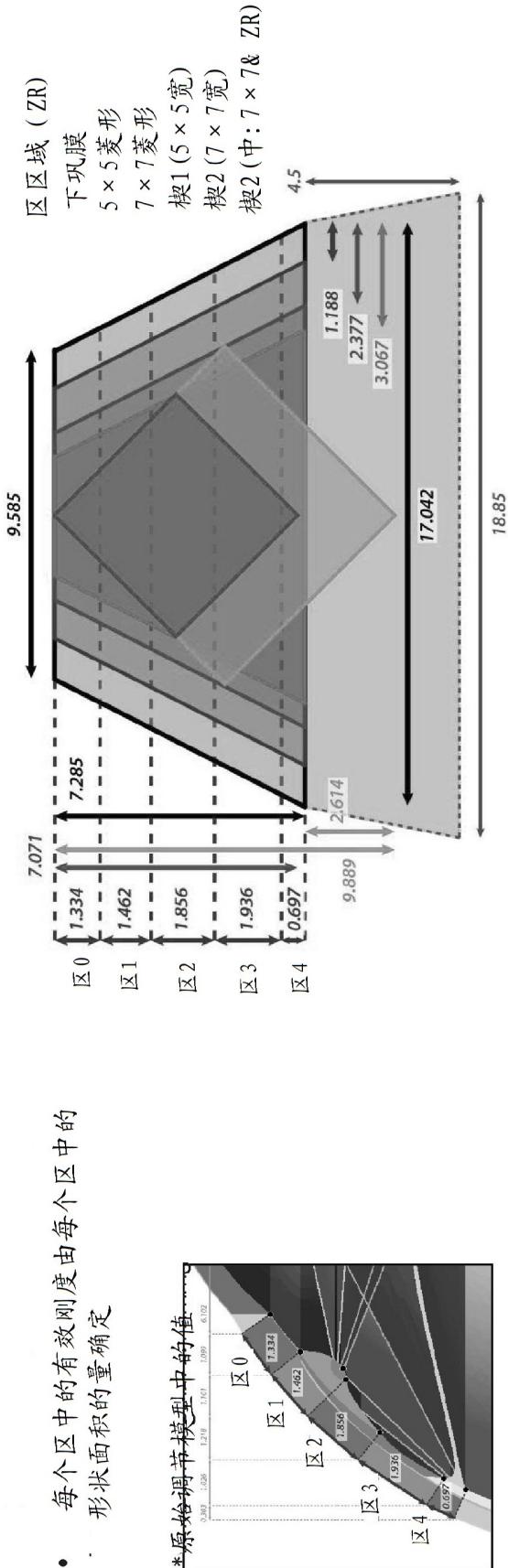
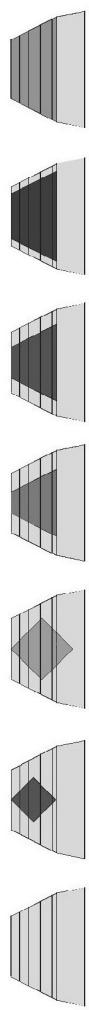


图 33

形状治疗对调节中睫状体变形的影响：仅巩膜刚度



治疗参数	基线	5x5	7x7	楔1	楔2	楔3	全区域 区域 (0-4)
区0: 巩膜 (MPa)	2.85	2.6888	2.6888	2.354	2.1804	1.8952	1.61
区1: 巩膜 (MPa)	2.85	2.416	2.416	2.2548	2.1184	1.858	1.61
区2: 巩膜 (MPa)	2.85	2.292	2.168	2.1804	2.044	1.8332	1.61
区3: 巩膜 (MPa)	2.85	2.6144	2.168	2.106	1.9944	1.796	1.61
区4: 巩膜 (MPa)	2.85	2.8252	2.416	2.0688	1.9572	1.7836	1.61
下巩膜 (MPa)	2.85	2.85	2.7508	2.85	2.85	2.85	2.85

* 紧密附着

基线刚度: 弹性模量 (E) = 2.85 MPa (相当于 ~50岁)
治疗刚度: 弹性模量 (E) = 1.61 MPa (相当于 ~30岁)

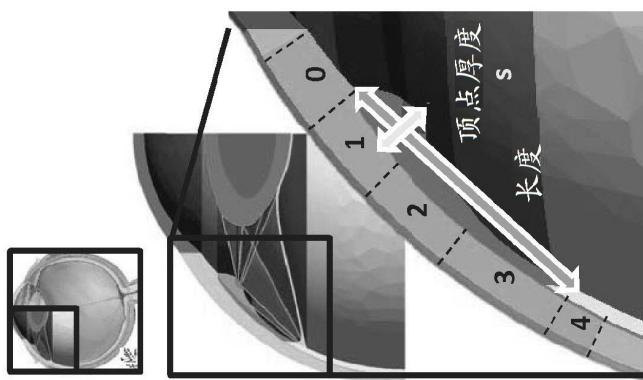
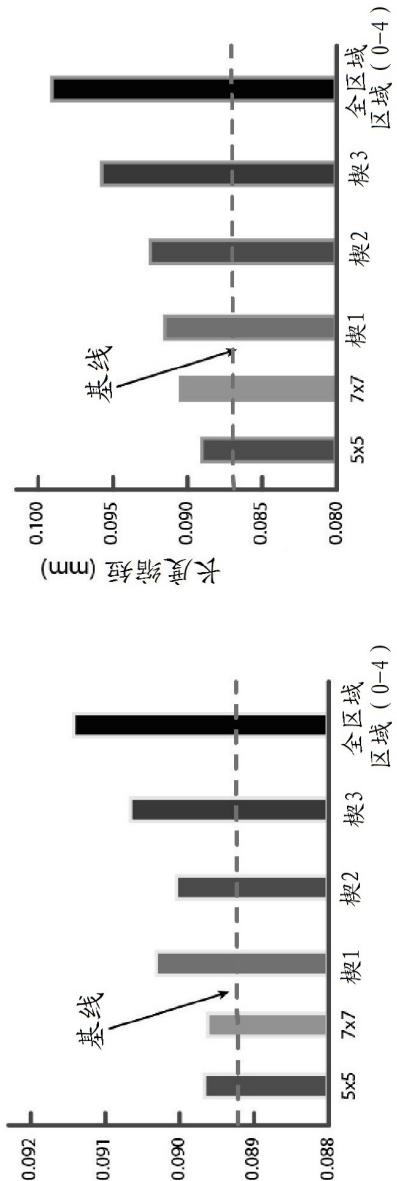


图 34

治疗方法：宏观结果

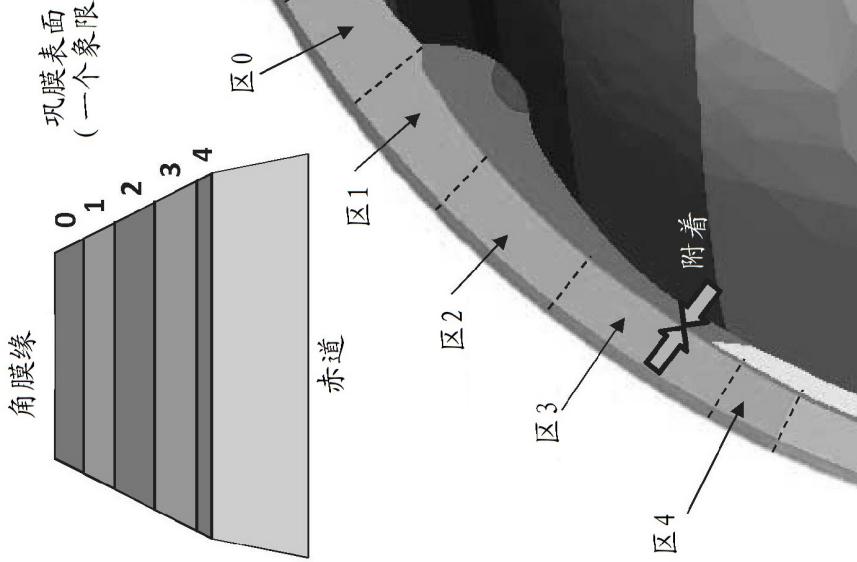


图 35

基线模拟：具有“年老”巩膜的健康调节的原始模型

- 刚硬基线巩膜：弹性模量 (E) = 2.85 MPa，相当于 ~50岁
- 巩膜和睫状体 / 脉络膜之间的紧密附着
- 所有其他参数改变（睫状激活、其他组件的刚度等）

区治疗模拟：具有在单个完整区域中改变的巩膜刚度和附着紧密度的基线模型

- 治疗的区的组合（具有和不具有变化的附着）：
单独地：0、1、2、3、4；组合：1+2+3、1+2+3+4、0+1+2+3+4
- 有效刚度：弹性模量 (E) = 1.61 MPa，相当于 ~30岁*
- 巩膜和睫状体 / 脉络膜之间的松散附着*

* 原始调节模型中的值

治疗模拟方法：微观结果

治疗刚度取决于治疗区域中的孔体积分数
作为微尺度混合物估计的合成刚度

- 剩余体积是“年老”巩膜 ($E = 2.85 \text{ MPa}$)
- 假设平行的均匀间隔的孔/体积内的尺寸=体积分数
(总巩膜体积的%)

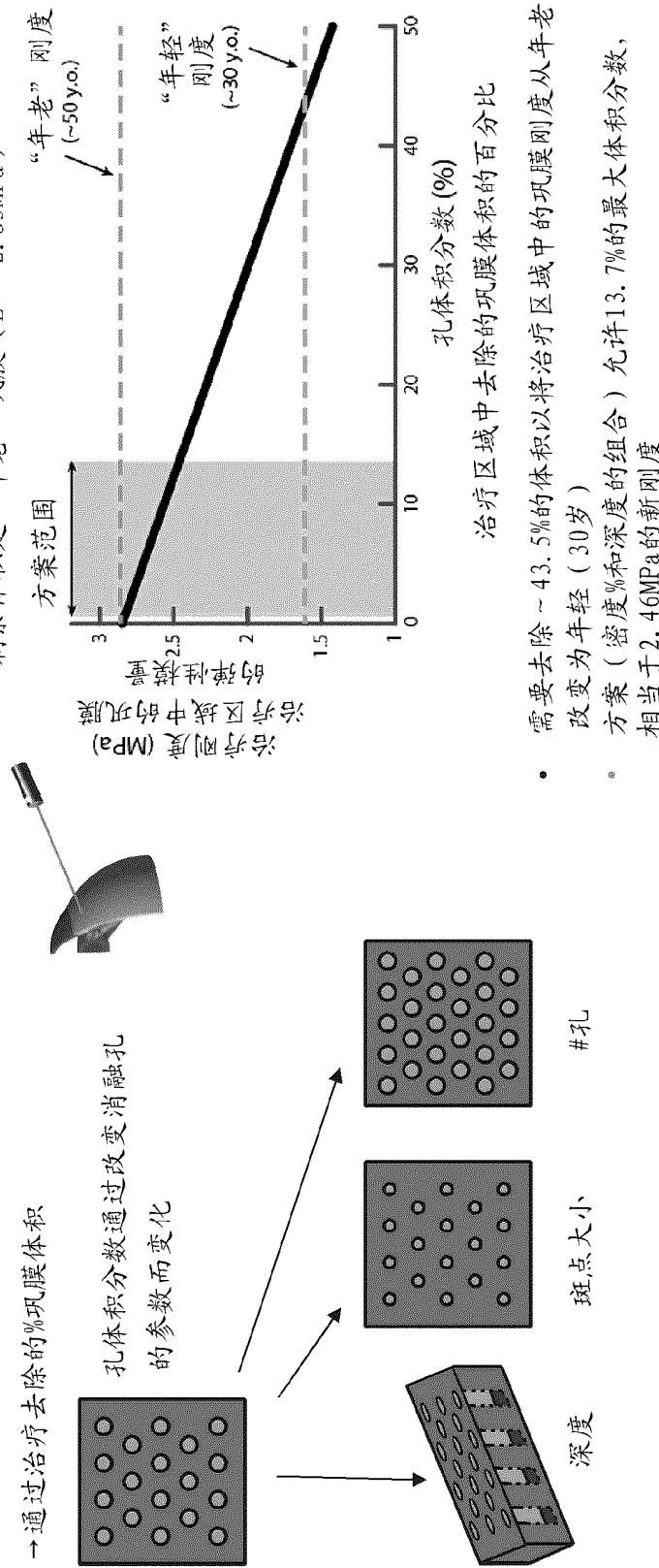


图 36

体积分数对调节中睫状体变形的影响：仅巩膜刚度

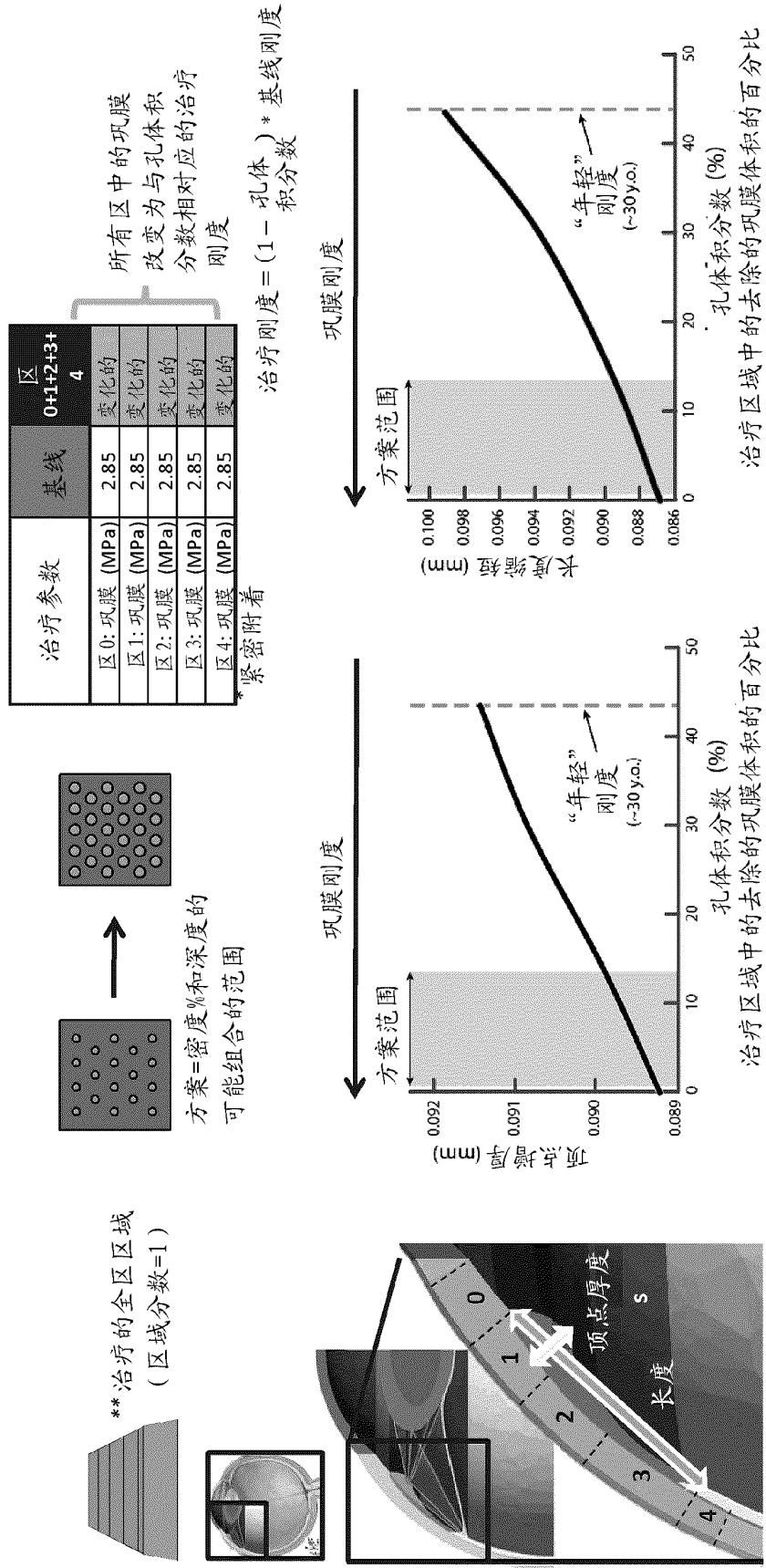


图 37

体积分数对调节中睫状体变形的影响：巩膜刚度+附着

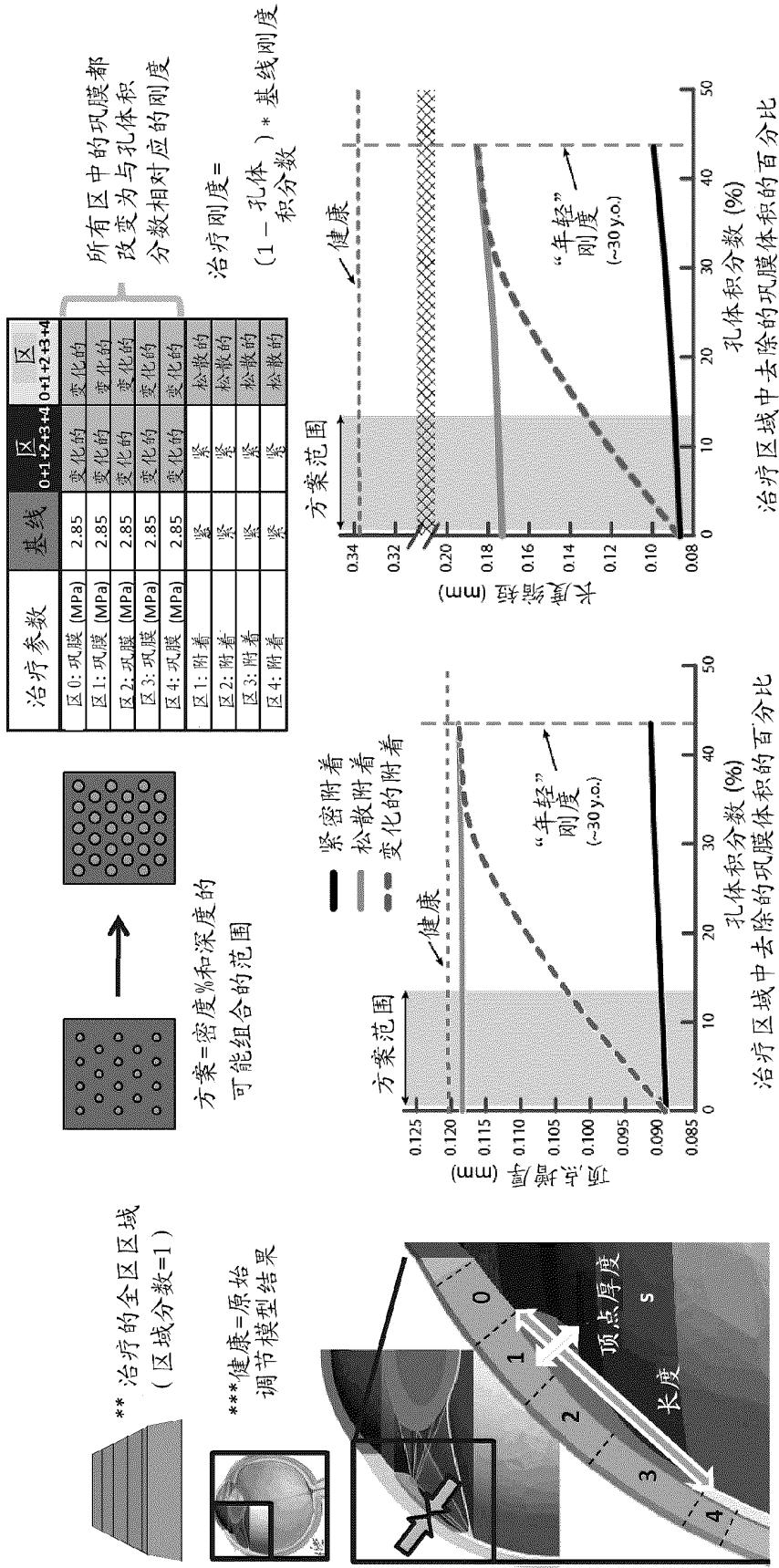


图 38

体积分数对调节中睫状体变形的影响：巩膜刚度+治疗区域形状

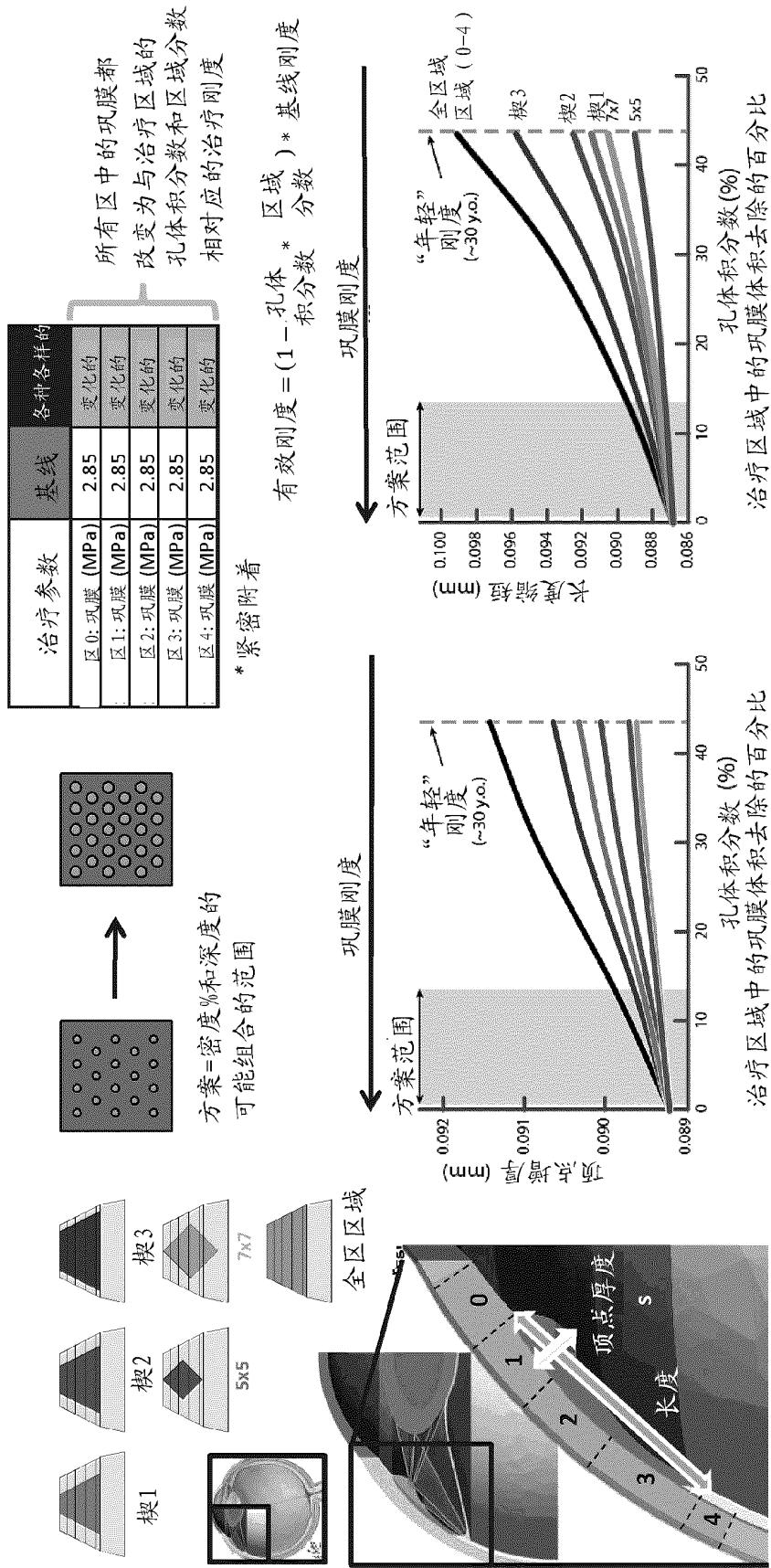


图 39

隐形眼镜/眼罩W装配到对接站的孔定制喷嘴：贴片上的喷嘴保护图

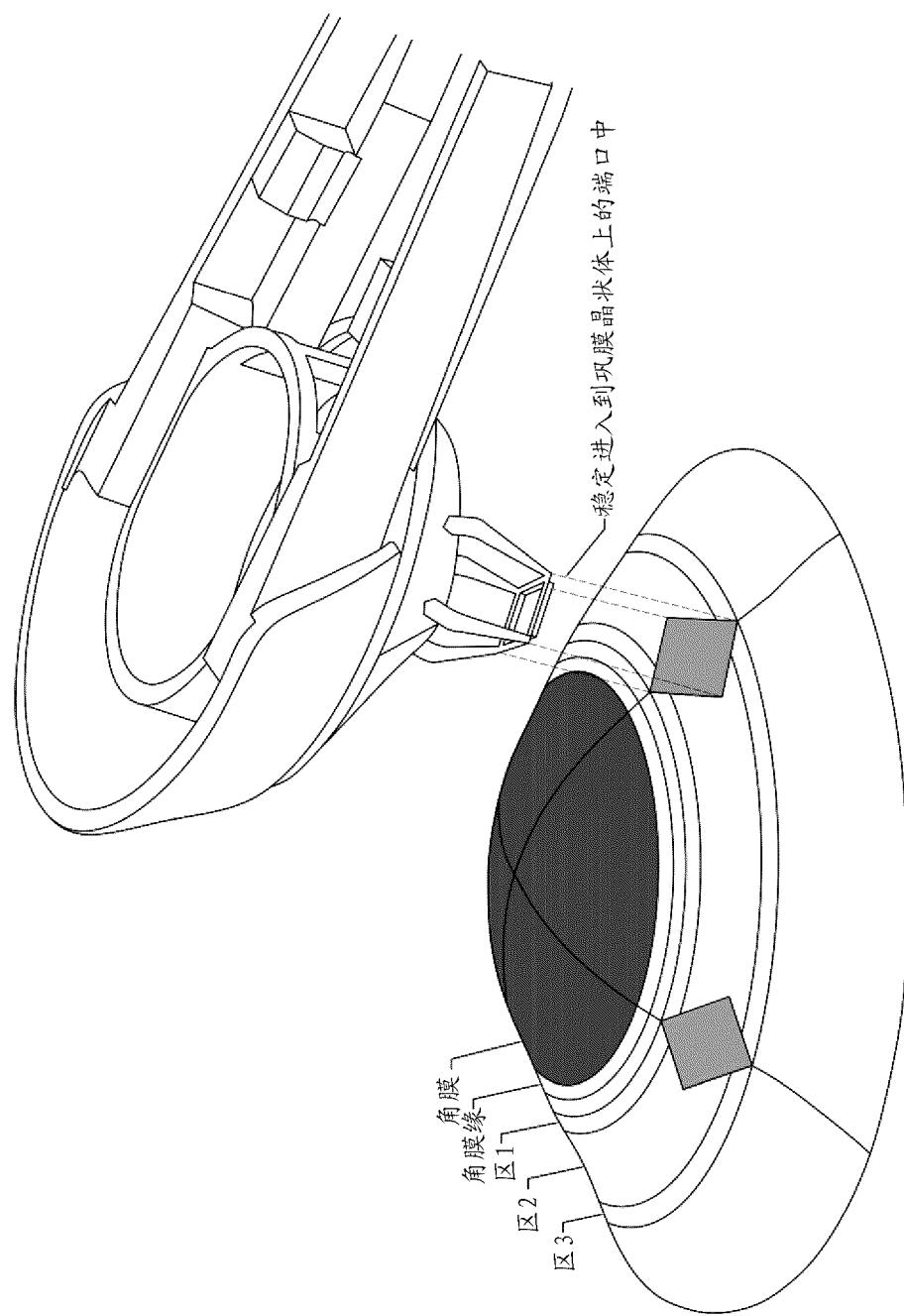


图 40

模型结果：提议的方案比较

	提议的方案1	提议的方案2	提议的方案3	提议的方案4	提议的方案5
治疗形状	楔3	楔2	楔1	7x7 阵列	楔3
密度%	15%	20%	30%	25%	25%
深度%	80%	80%	50%	100%	80%
斑点直径	0.225 mm				
生命形式(厚度)	猴 (0.2 mm)				
顶点增厚(mm)	0.08962	0.08952	0.08960	0.08945	0.08962
长度缩短(mm)	0.08831	0.08817	0.08784	0.08839	0.08831
调节恢复(%)	13.95	11.31	11.94	10.48	24.57
调节(D)	1.116	0.905	0.955	0.838	1.966