

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-57896

(P2010-57896A)

(43) 公開日 平成22年3月18日(2010.3.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 3/14 (2006.01)	A 6 1 B 3/14	L
A 6 1 B 3/10 (2006.01)	A 6 1 B 3/10	R

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2009-148479 (P2009-148479)	(71) 出願人	508345829
(22) 出願日	平成21年6月23日 (2009. 6. 23)		ハイデルベルク エンジニアリング ゲゼ
(31) 優先権主張番号	12/205, 309		ルシャフト ミット ベシュレンクテル
(32) 優先日	平成20年9月5日 (2008. 9. 5)		ハフツング
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 1 ハイデル
			ベルク、 ティーアガルテンシュトラーセ
			1 5
		(74) 代理人	110000855
			特許業務法人浅村特許事務所
		(74) 代理人	100066692
			弁理士 浅村 皓
		(74) 代理人	100072040
			弁理士 浅村 肇
		(74) 代理人	100087217
			弁理士 吉田 裕

最終頁に続く

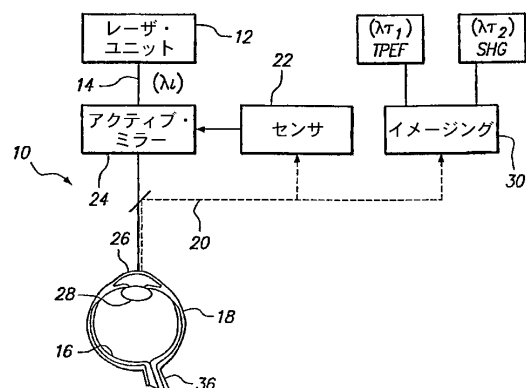
(54) 【発明の名称】 網膜組織を組織発生光でイメージングするためのシステム及び方法

(57) 【要約】

【課題】眼中的網膜組織をイメージングするためのシステム及び方法を提供すること。

【解決手段】このシステム及び方法は、組織を刺激するために、超短パルス及び入力波長 (λ_i) を有する入力光ビームを発生させる。イメージングされている特定のタイプの組織に応じて、網膜組織は入力ビームに、異なる波長 ($\lambda_{\tau 1}$ 及び $\lambda_{\tau 2}$) の第1の成分及び第2の成分を有する光の戻りビームを発生させることにより応答する。次いで、イメージング・ユニットが戻り光を受け取って、戻り波長 ($\lambda_{\tau 1}$ 対 $\lambda_{\tau 2}$) に応じて組織をイメージングする。更に、網膜から戻る光を評価して眼によって導入された光学収差及び位相収差を測定し、収差を除去することにより入力ビームを補償する補償器、例えばアクティブ・ミラーをプログラムするために、センサ・ユニットが使用される。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

眼の網膜組織をイメージングするためのシステムであって、

波長 λ_1 を有する入力ビームを発生させ、前記入力ビームを眼の網膜内のスポットに向けて、網膜組織からの戻りビームを発生させるためのレーザ・ユニットにして、前記戻りビームが、波長 $\lambda_{\tau 1}$ をもつ第1の成分、及び波長 $\lambda_{\tau 2}$ をもつ第2の成分を有し、 $\lambda_1 \neq \lambda_{\tau 1} \neq \lambda_{\tau 2}$ である、レーザ・ユニットと、

網膜から戻された光を評価して、前記眼の構成要素によって前記戻りビームに導入された光学収差及び位相収差を特定するためのセンサ・ユニットと、

前記入力ビームを光学収差をそこから除去することによって補償するように、前記入力ビームを変更するための、前記センサ・ユニットに応答する補償器と、

前記戻りビームを受け取って、前記網膜組織を、前記戻りビーム内の選択された成分($\lambda_{\tau 1}$ 対 $\lambda_{\tau 2}$)を使用することによりイメージングするためのイメージング・ユニットと

を備えるシステム。

【請求項 2】

眼の組織をイメージングするためのシステムであって、

入力ビームをイメージングすべき標的組織上に向けるためのレーザ手段にして、前記入力ビームが、波長「 λ_1 」を有する複数のフェムト秒パルスを含み、前記入力ビームが、第1の標的組織に反応して、波長「 $\lambda_{\tau 1}$ 」をもつ第1の成分を有する前記標的組織からの戻りビームを発生させ、第2の標的組織に反応して、波長「 $\lambda_{\tau 2}$ 」をもつ第2の成分を有する前記標的組織からの前記戻りビームを発生させ、更に $\lambda_1 \neq \lambda_{\tau 1} \neq \lambda_{\tau 2}$ である、レーザ手段と、

前記標的組織のイメージングで使用する前記戻りビームの成分を選択する($\lambda_{\tau 1}$ 対 $\lambda_{\tau 2}$)ためのイメージング・ユニットと

を備えるシステム。

【請求項 3】

網膜から戻された光を評価して、前記眼の構成要素によって前記戻りビームに導入された光学収差及び位相収差を特定するためのセンサ・ユニットと、

前記入力ビームを前記センサによって特定された光学収差及び位相収差をそこから除去することによって補償するように、前記入力ビームを変更するための補償器とを更に備える、請求項 2 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は一般に、眼科診断機器に関する。より詳細には、本発明は、網膜組織をイメージングするためのシステム及び方法に関する。本発明は特に、限定されないが、イメージングされている網膜組織のタイプによって異なる波長成分を有する戻りビームを発生させる入力波長を有する超短パルスの光ビームで組織を刺激するための、システム及び方法として有用である。

【背景技術】**【0002】**

眼の網膜の効果的なイメージングは、イメージングすべき網膜組織のタイプ、並びにその組織の入力光ビームに対する光学応答に依存する。具体的には、網膜の2つの特定組織、すなわち網膜色素上皮(RPE)及び篩板(LC)の場合、特定の組織の応答を発生させる2つの異なる光学現象があることがある。一方は、2光子励起蛍光(TPEF)として知られている。この現象は、網膜のRPEをイメージングするのに効果的である。他方の現象は、2次高調波発生(SHG)であり、これはLCをイメージングするのに効果的である。これらの組織(すなわちRPE又はLC)をイメージングする能力は、これらの現象がどのように利用されるかに依存する。

【 0 0 0 3 】

解剖学的には、網膜内の R P E 組織は、タンパク質であるリポフスチンを含む。本発明の文脈では、リポフスチンが T P E F に影響されやすいことが既知である。具体的には、赤色光の入力ビーム（例えば $\lambda_i = 780 \text{ nm}$ ）が R P E 内のリポフスチンに入射すると、結果として得られる蛍光緑色光の戻りビーム（例えば $\lambda_{\tau 1} = 530 \text{ nm}$ ）が発生することを実証することができる。一方、この同じ赤色光の入力ビーム（ λ_i ）が L C に入射すると、大いに異なる応答がある。具体的には、S H G の結果として、青色光の戻りビーム（例えば $\lambda_{\tau 2} = 390 \text{ nm}$ ）が発生する。（ $\lambda_i \neq \lambda_{\tau 1} \neq \lambda_{\tau 2}$ であることに留意されたい。）とはいえ、戻りビーム（ $\lambda_{\tau 1}$ 及び $\lambda_{\tau 2}$ ）はどちらも、それぞれに対応する組織を効果的にイメージングするのに使用することができる。

10

【 0 0 0 4 】

イメージング手順の際、眼の前方構成要素（すなわち角膜及び水晶体）が、入力光ビームに光学収差を導入することがある。また、網膜が光学収差及び位相収差を導入する。これらの収差、光学収差と位相収差はどちらも、測定可能である。更に、波面センサを有する適応光学系を使用して、存在する可能性があるどんな光学収差も効果的に補償するように、入力光を変更することができる。更に、網膜の曲率により導入される位相収差を、適応光学系を制御するコンピュータへの入力を予めプログラムすることにより補償することができる。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

20

【 0 0 0 5 】

上記の点から、眼の網膜内の R P E 組織又は L C 組織を二者択一的にイメージングすることができるシステム及び方法を提供することが、本発明の一目的である。本発明の別の目的は、眼の網膜内の異なる組織をイメージングするために、T P E F 又は S H G 現象を選択的に利用することができる、システム及び方法を提供することである。本発明の更に別の目的は、眼の網膜内の選択的な組織をイメージングするための、実施しやすく、使用しやすく、比較的成本効果の高いシステム及び方法を提供することである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

眼の網膜内の組織をイメージングするためのシステム及び方法は、波長（ λ_i ）を有する超短パルス入力光ビームを発生させるためのレーザ・ユニットを含む。本発明について想定されるように、入力光ビーム（ λ_i ）が標的組織に入射すると、組織は戻り光ビーム（ λ_{τ} ）を発生させる。重要なことには、この戻り光ビームは、標的組織の性質に応じて異なる波長成分（すなわち $\lambda_{\tau 1}$ 及び $\lambda_{\tau 2}$ ）を含む。本発明によれば、次いで、この戻り光ビームが2つの異なる目的に使用される。1つの理由には、波長にかかわらず、戻りビームが、眼によって入力ビームに導入される光学収差及び位相収差を補償するために使用することができる情報を含むことが挙げられる。もう1つの理由には、戻りビームのどの成分が支配的であるか（すなわち $\lambda_{\tau 1}$ 対 $\lambda_{\tau 2}$ ）によって、選択された成分を、戻り光ビームを発生させる特定の網膜組織をイメージングするために使用できることが挙げられる。

30

40

【 0 0 0 7 】

構造上、入力光ビームを発生させるために使用されるレーザ・ユニットに加えて、本発明のシステムは、適応光学系を有するセンサも含む。本発明では、このセンサは、光学収差を測定するための波面センサ（例えばハルトマン・シャック・センサ）を有し、それがアクティブ・ミラーと電子的手段により接続される。共に波面センサとアクティブ・ミラーは、入力ビームに導入された光学収差及び位相収差を補償するように、入力光ビームを変更するために使用される。このシステムは検出器も含み、検出器は、戻り光ビームを受け取り、それを使用して、入力ビームによって照明された標的組織をイメージングする。

【 0 0 0 8 】

イメージングを目的として、本発明は、入力光ビームをイメージングすべき標的組織（

50

例えば R P E 又は L C) 上に向ける。好ましくは、入力光ビームは、約 $\lambda_1 = 780 \text{ nm}$ の波長を有する赤色光である。R P E の場合、標的組織がリポフスチンを含むので、組織は T P E F で、緑色蛍光光の戻りビーム ($\lambda_{\tau 1} = 580 \text{ nm}$) を発生させることによって応答する。しかし、L C の場合には、標的組織が S H G で、青色光の戻りビーム ($\lambda_{\tau 2} = 390 \text{ nm}$) を発生させることによって応答する。いずれの場合にも、イメージングされている組織のタイプにかかわらず、戻り光は、続く組織のイメージングのために検出器で受け取られる。

【 0 0 0 9 】

本発明の新規な特徴、並びに本発明自体は、その構造とその動作のどちらに關しても、付随する説明と併せて、類似の参照符号が類似の部分を表す添付の図面から最もよく理解されるであろう。

10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 0 】

【 図 1 】 本発明のシステムの諸構成要素の概略図である。

【 図 2 】 眼の網膜の一部分の断面図である。

【 図 3 】 図 2 の線 3 - 3 で囲まれた領域内の網膜組織 (すなわち R P E) の拡大図である。

【 図 4 】 視神経乳頭内の網膜組織 (すなわち L C) の拡大図である。

【 図 5 】 システムの収差補償機構の概略図である。

20

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 1 】

まず図 1 を参照すると、本発明によるシステムが示してあり、全体が符号 1 0 で示されている。より具体的には、図示のように、システム 1 0 は、入力レーザ・ビーム 1 4 を発生させるためのレーザ・ユニット 1 2 を含む。本発明では、入力レーザ・ビーム 1 4 は、好ましくはパルス・レーザ・ビームであり、その場合、パルスは超短であり、各パルスがフェムト秒単位で測定される持続時間を有する。更に、入力レーザ・ビーム 1 4 は、好ましくは波長 (λ_1) を有し、波長は約 780 nm ($\lambda_1 = 780 \text{ nm}$) である。図 1 は、入力レーザ・ビーム 1 4 が、レーザ・ユニット 1 2 から向けられて、眼 1 8 の網膜 1 6 上に至る様子も示す。本発明について意図されるように、入力光ビーム 1 4 (λ_1) は、網膜 1 6 内の組織に入射すると、その組織と相互作用して、戻り光ビーム 2 0 を発生させる。重要なことには、戻り光ビーム 2 0 は、異なる波長を有する 2 つの異なる成分のどちらか一方、又は両方を含むことができる。別の言い方をすれば、戻り光ビーム 2 0 は、波長 ($\lambda_{\tau 1}$) を有する第 1 の成分、及び波長 ($\lambda_{\tau 2}$) を有する第 2 の成分を含む。 $\lambda_1 \neq \lambda_{\tau 1} \neq \lambda_{\tau 2}$ であることに留意されたい。

30

【 0 0 1 2 】

引き続き図 1 を参照すると、レーザ・ユニット 1 2 に加えて、システム 1 0 はセンサ・ユニット 2 2 及びアクティブ・ミラー 2 4 も含んでいることが分かる。具体的には、システム 1 0 のこれらの要素 (すなわちセンサ・ユニット 2 2 及びアクティブ・ミラー 2 4) は、網膜 1 6 上に回折限界スポットを形成するように入力ビーム 1 4 を予め補償するために使用される。この点について、眼 1 8 の角膜 2 6 及び水晶体 2 8 が、入力光ビーム 1 4 に光学収差を導入することがよく知られている。また、網膜 1 6 が位相収差を導入し、それが戻り光ビーム 2 0 と共に持続する。光学収差を測定するために、センサ・ユニット 2 2 は、好ましくは、ハルトマン・シャック・センサなど、関連技術分野において公知のタイプの波面センサである。一方、網膜 1 6 によって導入される位相収差は、好ましくは、網膜 1 6 の曲率を補償するようにコンピュータを予めプログラムすることによって補償される。しかし、一部の位相収差は、蛍光波面分析によって検出できることが知られている。したがって、センサ・ユニット 2 2 はその能力を含んでもよい。

40

【 0 0 1 3 】

戻り光ビーム 2 0 内の光学収差及び位相収差がセンサ・ユニット 2 2 によって測定された後、次いでこれらの収差を使用して、アクティブ・ミラー 2 4 (すなわちアクティブ・

50

ミラー 24 の作動に使用されるコンピュータ)をプログラムすることができる。具体的には、アクティブ・ミラー 24 は、入力光ビーム 14 を変更し、それにより戻り光ビーム 20 から収差が効果的に除去されるようにプログラムされるべきである。或いは、本発明と同じ譲受人に譲渡された同時係属の米国特許出願第 12 / 204, 674 号に開示されたタイプのカスタマイズした位相板 29 (図 5 を参照されたい)を、この目的のために、アクティブ・ミラー 24 と共に、又はアクティブ・ミラー 24 なしで使用することもできる。重要なことには、この時点で補償された戻り光ビーム 20 を、イメージングを目的としてイメージング・ユニット 30 により使用することができる。

【0014】

解剖学的には、網膜 16 の視(視覚)部 32 は、そのほとんどが全体として底と呼ばれる部分を有する。図 2 に示すように、強膜 34 が視(視覚)部 32 の下にあり、視神経乳頭 36 が視(視覚)部 32 に、強膜 34 を介して接続する。詳細には、図 2 及び図 3 を参照すると、網膜 16 の視(視覚)部 32 が湾曲しており、網膜色素上皮(RPE)38 を含んでいることが分かる。RPE 38 は、本発明の関心標的組織である。RPE 38 より前方にあり、前方から後方に向かう方向に識別されるのが、神経線維 40、網膜神経節細胞 42、脳脊髄軸 44、双極細胞 46、及び光受容体 48 である。これらのうち、上記で示したように、RPE により入力ビーム(λ_i)に応答して戻りビーム(λ_r1)20 を発生させるのは、そのリポフスチン含有 RPE 38 である。次に図 4 を参照すると、視神経乳頭 36 が解剖学的には、前部層状組織 52 及び後部層状組織 54 で囲まれた篩板(LC)50 を含んでいることが分かる。やはり上記で示したように、LC 50 も本発明の関心標的組織である。この場合、LC 50 は、SHG により入力ビーム 14 (λ_i)に 20 応答して戻りビーム 20 (λ_r2)を発生させる。

【0015】

本発明の収差補正の更なる態様は、図 5 を参照して理解することができる。センサ・ユニット 22 が、図では、レンズ・アレイ 56 及び CCD カメラ 58 を含んでいる。この構成は、ハルトマン・シャック・センサと一般に呼ばれるタイプの波面センサには典型的である。図 5 は、カスタマイズした位相板 29 をアクティブ・ミラー 24 と共に、又はアクティブ・ミラー 24 の代わりに使用することも示す。いずれの場合にも、この構成の重要な点は、普通ならイメージング・システム 10 の効果を減少させ得る収差に対して入力ビーム 14 を補償することである。解剖学的には、この収差には 3 つの原因があり、いずれも眼 18 自体に由来する。それらは、[1]前部(すなわち角膜 26 及び水晶体 28)によって導入される光学収差、[2]非点収差に関連する、網膜 16 の曲率によって導入される位相収差、及び[3]網膜 16 によって導入される位相収差である。 30

【0016】

眼 18 によって入力光ビーム 14 に導入されるあらゆる収差のうち、光学収差が最も顕著であり、光学収差はセンサ・ユニット 22 により測定される。こうするために、赤外(IR)光の発生源 60 が、瞳結像光学系 62 を通じて IR を放射する。また、網膜 16 の前面を画定する内境界膜(ILM)64 が、網膜 16 から反射された光内に収差情報を含ませる。眼 18 を去った後、角膜 26 及び水晶体 28 によって戻りビーム 20 に導入される光学収差が、センサ・ユニット 22 により処理される。次いで、結果として得られる情報がアクティブ・ミラー 24 にプログラムされる。これにより、収差の第 1 の原因(すなわち前部)が基本的に補償される。収差の第 2 の原因(すなわち網膜 16 の曲率によって導入される位相収差)については、そうした収差を、入力光ビーム 14 と網膜 16 の前面との間の入射角「 θ 」に従って測定できることがよく知られている。したがって、「 θ 」は網膜 16 の解剖学的寸法により決まる。次いで、結果として得られる、「 θ 」を含む測定結果も、コンピュータ制御されるアクティブ・ミラー 24 にプログラムされる。比較的重要ではないが、第 3 の原因(すなわち網膜 16)に由来する残りの収差は、センサ・ユニット 22 内の蛍光波面センサによって検出し、他の情報と共に使用して、システム 10 の補償補正を更に正確にすることができる。 40

【0017】

10

20

30

40

50

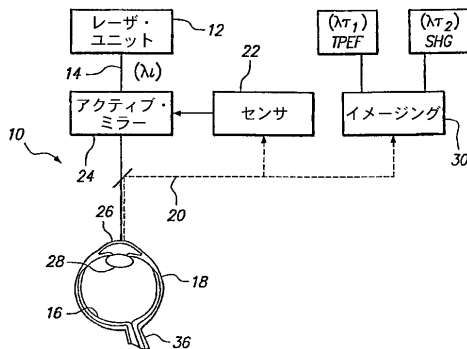
上述のように、また図 5 に示すように、カスタム位相板 29 は、アクティブ・ミラー 24 と組み合わせて、又はアクティブ・ミラー 24 の代わりに使用することができる。いずれの構成でも、光ビーム 14 に導入される収差がシステム 10 のイメージング能力を損なわないように、入力光ビーム 14 を予め補償することが目的である。

【 0 0 1 8 】

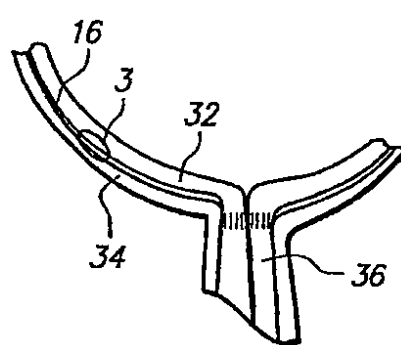
本明細書において示し詳細に開示した、網膜組織を組織により発生する光でイメージングするための具体的なシステム及び方法は、先に述べた目的の達成及び利点の実現が十分に可能であるが、本発明の現在好ましい諸実施例の例示にすぎず、添付の特許請求の範囲に記載した以外の本明細書に示す構成又は設計の詳細に対して、限定するものではないことを理解されたい。

10

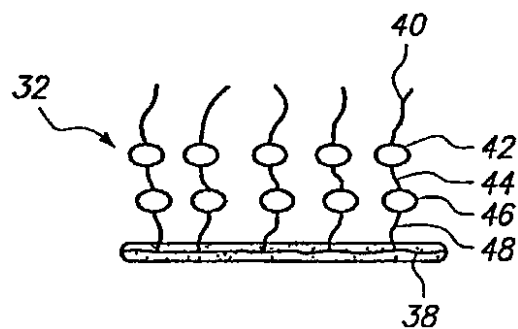
【 図 1 】



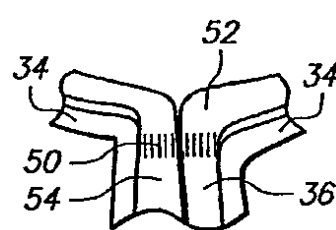
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



フロントページの続き

(74)代理人 100072822

弁理士 森 徹

(74)代理人 100123180

弁理士 白江 克則

(74)代理人 100089897

弁理士 田中 正

(74)代理人 100137475

弁理士 金井 建

(72)発明者 ジョセフ エフ・ピレ

ドイツ連邦共和国、ハイデルベルク、ヘルマン レーンズ ヴェク、 44 / 1