



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102939044 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201080018948. X

(22) 申请日 2010. 03. 04

(30) 优先权数据

61/209, 362 2009. 03. 04 US

61/209, 363 2009. 03. 04 US

61/181, 420 2009. 05. 27 US

61/181, 519 2009. 05. 27 US

61/181, 525 2009. 05. 27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 10. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/026281 2010. 03. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/102156 EN 2010. 09. 10

(73) 专利权人 完美 IP 有限公司

地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 J·F·比勒

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有

限公司 44205

代理人 谭志强

(51) Int. Cl.

A61B 3/107(2006. 01)

A61B 5/00(2006. 01)

A61F 2/16(2006. 01)

A61B 3/028(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 01/08547 A2, 2001. 02. 08,

WO 02/45578 A1, 2002. 06. 13,

WO 02/051338 A1, 2002. 07. 04,

WO 2007/120755 A2, 2007. 10. 25,

US 2007/0103642 A1, 2007. 05. 10,

US 6220707 B1, 2001. 04. 24,

CN 101254091 A, 2008. 09. 03,

审查员 涂燕君

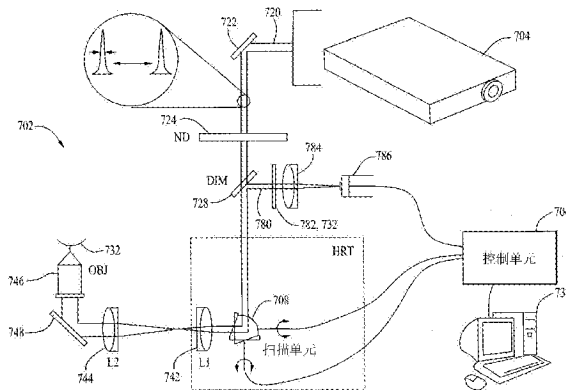
权利要求书2页 说明书7页 附图6页

(54) 发明名称

用于表征角膜并制造眼用透镜的系统

(57) 摘要

本发明公开了一种用于测定眼睛角膜形状的系统,用具有能使被照射的角膜部分产生荧光的波长的红外光照射眼睛的前表面、后表面和内部区域中的至少一个。随后检测产生的荧光。其照射步骤包括在与眼睛光轴基本垂直的多个不同的平面上聚焦红外光。根据检测到的光线可以制作角膜的至少一部分前表面、至少一部分后表面和/或一部分内部区域的地形图。通过使视网膜的色素上皮细胞中的蛋白产生自发荧光可确定视力的清晰度。



1. 一种制作眼睛角膜 (14, 56, 732) 地形图的方法, 所述角膜 (14, 56, 732) 具有前表面 (12)、后表面 (16) 和位于所述前表面 (12) 和后表面 (16) 之间的内部区域 (13), 本方法包括以下步骤:

a) 照射角膜 (14, 56, 732) 的一个部分, 这通过使用聚焦的红外线 (40, 720) 扫描角膜 (14, 56, 732) 的所述部分内的多个垂直于眼睛光轴的不同平面实现, 所述多个平面与以下部分交叉:

i) 所述前表面 (12) 的第一部分和所述内部区域 (13) 的第一部分,

ii) 所述前表面 (12) 的第二部分, 所述内部区域 (13) 的第二部分以及所述后表面 (16) 的第一部分, 以及

iii) 所述后表面 (16) 的第二部分以及所述内部区域 (13) 的第三部分,

其中所述红外线 (40, 720) 具有从被照射的角膜 (14, 56, 732) 部分经由非线性光学处理产生荧光和二次谐波产生成像信号的波长;

b) 检测荧光并检测和评估从被照射的角膜 (14, 56, 732) 部分产生的二次谐波产生成像信号;

c) 从检测到的荧光中确定前表面 (12) 和后表面 (16) 的形状以及被照射的角膜 (14, 56, 732) 部分的空间分辨厚度的测量值;

d) 从二次谐波产生成像信号中确定被照射的角膜 (14, 56, 732) 部分中的角膜基质组织的三维层状结构;

e) 通过使用有限元建模得出反射率 $n(x, y)$ 的空间分布, 从检测到的荧光和二次谐波产生成像信号中确定被照射的角膜 (14, 56, 732) 部分的光学路径长度 (76);

f) 从生成的被照射的角膜 (14, 56, 732) 部分的光学路径长度 (76) 的空间分布中生成前表面 (12)、后表面 (16) 和内部区域 (13) 的地形图。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述非线性光学处理包括双光子受激荧光成像处理以及检测步骤, 所述检测和评估步骤包括检测任意产生的绿光, 其中所述绿光的出现指示了所述角膜 (14, 56, 732) 的前表面 (12) 或后表面 (16)。

3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述非线性光学处理包括双光子受激荧光成像处理以及检测步骤, 所述检测和评估步骤包括检测任意产生的蓝光, 其中蓝光的存在表明了角膜 (14, 56, 732) 中胶原蛋白薄层的存在。

4. 根据权利要求 3 所述的方法, 其中所述蓝光的波长为 390 纳米。

5. 根据权利要求 2 所述的方法, 其中所述绿光的波长为 530 纳米, 而红外光的波长为 780 纳米。

6. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中步骤 f) 进一步包括从被照射的角膜部分内的光学路径长度的空间分布中确定被照射的角膜部分内的折射系数的三维分布。

7. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述红外线的波长范围为 750–800nm。

8. 根据权利要求 7 所述的方法, 其中所述红外线的波长为 780nm。

9. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述红外线作为脉冲发出, 并具有至少为 0. 2nJ 的能级。

10. 一种用于制作眼睛角膜 (14, 56, 732) 地形图的设备, 所述角膜 (14, 56, 732) 具有前表面 (12)、后表面 (16) 和位于所述前表面 (12) 和后表面 (16) 之间的内部区域 (13), 该设

备包括：

a) 用于照射所述角膜 (14, 56, 732) 的选定部分的激光器 (704), 其使用具有直接从被照射的角膜 (14, 56, 732) 部分中通过非线性光学处理产生荧光和二次谐波产生成像信号的波长的红外线 (40, 720) 进行照射；

b) 用于在角膜 (14, 56, 732) 的选定部分上聚焦红外线 (40, 720) 的聚焦装置 (742, 744)；

c) 扫描和控制单元 (706), 通过使用聚焦的红外线 (40, 720) 扫描角膜 (14, 56, 732) 的选定部分内的多个垂直于眼睛光轴的不同平面, 所述多个平面与以下部分交叉：

1) 所述前表面 (12) 的第一部分和所述内部区域 (13) 的第一部分,

2) 所述前表面 (12) 的第二部分, 所述内部区域 (13) 的第二部分以及所述后表面 (16) 的第一部分, 以及

3) 所述后表面 (16) 的第二部分以及所述内部区域 (13) 的第三部分,

d) 用于检测从被照射的角膜 (14, 56, 732) 部分产生的荧光和二次谐波产生成像信号的光检测器 (786); 以及

e) 电脑化控制单元, 其：

1) 评估从被照射的角膜 (14, 56, 732) 部分产生的二次谐波产生成像信号；

2) 根据从检测到的自发荧光中确定前表面 (12) 和后表面 (16) 的形状以及被照射的角膜 (14, 56, 732) 的空间分辨厚度的测量值；

3) 从二次谐波产生成像信号中确定被照射的角膜 (14, 56, 732) 部分中的角膜基质组织的三维层状结构；

4) 通过使用有限元建模得出反射率 $n(x, y)$ 的空间分布, 从检测到的荧光中确定被照射的角膜 (14, 56, 732) 部分的光学路径长度 (76)；

5) 从生成的被照射的角膜 (14, 56, 732) 部分的光学路径长度 (76) 的空间分布中生成前表面 (12)、后表面 (16) 和内部区域 (13) 的地形图。

用于表征角膜并制造眼用透镜的系统

[0001] 交叉申请

[0002] 本申请请求了以下美国临时申请的权益：2009年3月4日提交的61/209,362、2009年3月4日提交的61/209,363、2009年5月27日提交的61/181,420、2009年5月27日提交的61/181,519以及2009年5月27日提交的61/181,525。这些美国临时申请均在此通过引用而构成本文的一部分。但是，下面的描述与这些临时申请的公开内容不一致时，以下面的描述为准。

背景技术

[0003] 已知多种用于表征角膜的系统，并利用表征的信息来制作眼用透镜。参见，例如美国专利号6413276、6511180、6626535和7241311。

[0004] 已知用于表征角膜的系统的难点在于人角膜的特性会受到测量时存在的水分含量的影响。因而，例如，为一名患者制作眼用透镜时，如果表征的是患者干燥眼环境下的患者的角膜，那么当患者眼睛含有大量水分时这个透镜将不适合患者。

[0005] 常规系统的另一个问题是通常没有考虑角膜的内部结构。我们认为角膜的聚焦效应是通过角膜的前表面、角膜的后表面和角膜的内部结构共同实现的，分别发挥了大约80%，10%，和10%的作用。没有考虑角膜的内部结构的做法，以及在一些情况下没有考虑角膜后表面的形状的做法，将得到无法提供令人满意的视力的透镜。

[0006] 因此，需要提供一种改良的用于表征角膜的系统，目的是制得可置入人眼的眼用透镜。更理想的是，该系统可以分析放置好的透镜在视网膜上聚焦光的有效性。

[0007] 本发明还包括一种用于测定患者视力清晰度的系统，以确定植入透镜或其他供给患者的眼用修正物的有效性。依据本方法，用能在视网膜上产生荧光的波长的扫描光线照射患者眼睛，用诸如光检测器检测荧光产生的图像的清晰度。荧光由视网膜的色素上皮细胞中的蛋白质以及视网膜的感光体产生。

[0008] 随后，调整扫描光线的路径长度，以增大荧光产生的图像的清晰度。扫描光线通常的波长是750至大约800nm，优选为大约780nm。

发明内容

[0009] 本发明提供了一种符合所述需求的系统。该系统包括一种用于测定眼睛角膜形状的方法和设备，其中，角膜具有一个前表面、一个后表面以及一个位于前和后表面之间的内部区域。本方法依赖于角膜产生的荧光，与采用入射光的反射系数来确定角膜形状的现有技术不同。依据该方法，用具有可使被照射的角膜部分产生荧光的波长的红外光照射角膜的前表面、后表面和内部区域中的至少一个。检测产生的荧光。用检测到的荧光来制作角膜的前表面、后表面和/或内部区域的形状图。“前表面”指的是眼睛朝外的表面。“后表面”向后朝向视网膜。

[0010] 例如，在角膜的前部区域的例子中，测定内部区域中多个位置的光路长度。内部区域产生的蓝光的存在指出了角膜内胶原蛋白薄层的存在。

[0011] 优选地,照射的步骤包括在与眼睛的光轴基本垂直的多个不同的平面上聚焦红外光。这些平面可与角膜的前表面、角膜的后表面和 / 或角膜的内部区域相交错。

[0012] 本发明还包括实施该方法的设备。优选的设备包括激光器、聚焦装置和检测器,激光器将具有能够使被照射的角膜部分产生荧光的波长的红外光照射角膜的选定部分;聚焦装置如聚焦透镜,在角膜的选定部分上聚焦光线;以及检测器如光电二极管检测器,检测产生的荧光。

[0013] 本发明还包括一种用于测定患者视力清晰度的系统,以确定植入透镜或其他供给患者的眼用修正物的效用。依据该方法,用具有能使视网膜上产生荧光的波长的扫描光线照射患者眼睛,以及用诸如光检测器检测荧光产生的图像的清晰度。荧光由视网膜的色素上皮细胞中的蛋白以及视网膜的感光体产生。随后,调整扫描光线的路径长度,以增大荧光产生的图像的清晰度。入射光通常的波长是 750 至大约 800nm,优选为大约 780nm。词语“视力清晰度”指的是受试者辨别亮度不同的两个图像(白色为 100% 亮度,黑色为 0% 亮度)的能力。受试者能察觉不同的两个图像的对比差别(相对亮度)越小,受试者的视力清晰度越高。

附图说明

[0014] 结合下面的描述、附录的权利要求以及附图将能更好理解本发明的这些和其他特征、各个方面和优点,其中:

[0015] 图 1 是用于人工晶状体眼的本发明的方法的示意图;

[0016] 图 2 是人眼和激光视力矫正手术后的眼睛的晶状体存在的球面像差的图解表示;

[0017] 图 3 是确定视网膜图像清晰度的一种计算方式的示意图;

[0018] 图 4 是可用于确定视力清晰度的计算方法中的卷积的数学程序的直观图;

[0019] 图 5 是示出作为有限元建模(FEM)结果的负载角膜中的应力应变分布的侧横截面图;

[0020] 图 6 是显示二次谐波成像(SHG_i)和双光子激发荧光成像(TPEF_i)的物理过程的示意图;

[0021] 图 7 示意性地显示了可用于本发明的双光子显微镜 / 检眼镜的主要部件;

[0022] 图 8 是胶原组织结构的 SHG_i 的概览图;

[0023] 图 9 示出了角膜的微形态计量特征;

[0024] 图 10 示出了在类似定制的眼内透镜(C-IPSM)的尺寸的视野上制作合成角膜形状图的示意图;以及

[0025] 图 11 是用于检测由植入眼内的透镜获得的图像清晰度的系统的示意图。

具体实施方式

[0026] 概述

[0027] 一种用于确定角膜地形图(包括角膜的前和后表面以及内部区域的地形图)的系统,包括测定和模拟步骤,提供角膜内折射率分布的值。可采用角膜内应力 / 应变关系的有限元建模的统计分布和结果。

[0028] 本发明使用的设备可以是双光子显微镜,以获得多个高空间分辨率的测量结果。

设备采用的每个单独的光束具有唯一的光路长度。可采用二次谐波成像 (SHGi) 和双光子激发荧光成像 (TPEFi) 的方法。利用这些测量产生的多个象素数据, 可以评估角膜的折射特性的详细的空间分布, 因此可制作能精确补偿检测到的像差的眼内透镜。

[0029] 该系统还包括用于测定眼内透镜有效性的方法, 比如, 质量控制方法。

[0030] 表征角膜

[0031] 首先参看图 1, 其示意性地示出了用于测定植入的透镜如定制的眼内透镜的折射特性的系统, 并将其标注为 10。多个光束 40 传播穿过植入定制的眼内透镜 20 内的人工晶状体眼, 该透镜可以高空间分辨率并局部校正每个光束的光路长度。这些光线被引导通过所述人工晶状体眼, 在视网膜 30 上形成图像。多个单独的光束 40 的特征是每个光束具有唯一的光路长度。更具体地, 每个光路长度表示每个光束在传播通过眼睛期间其所经历的折射。接下来, 用计算机收集全部光路长度, 创建眼睛的视网膜上的数字化图像。多个光束 40 按顺序传播通过角膜 14 的前表面 12、角膜 14 的内部区域 13、角膜 14 的后表面 16 以及具有前表面层 22 的定制的眼内透镜, 并在视网膜 30 上形成聚焦图像。在同天提交的申请号为 12/717, 886、题为“制作和调节透镜的系统和由此制得的透镜”(案卷 19780-1) 的申请人的共同申请中记载了制作透镜 20 的方法, 该文献在此通过引入构成本文的一部分。

[0032] 在多个光束 40 的上部, 示出了三个相邻光束 42, 44, 和 46, 代表了分区方法中的一个局部区域。通常来说, 在高空间分辨率的光线追踪计算中, 要根据它们在入眼中的光学路径长度来评估数以千万的光线。出于计算的目的, 选定一个接近人工晶状体眼的天然瞳孔的基准面 18, 由此标准化单个光束的光学路径长度。更具体地, 单个光线从瞳孔平面 18 至定制的眼内透镜 20 的前表面 22 的传播可表示为 $\exp(ix(2\pi/\lambda)xn(x,y)xz(x,y))$, 其中 \exp 类似于指数函数, i 表示虚数单元数目, π 等于大约 3.14, λ 表示光线的波长, $n(x,y)$ 表示局部折射率, $z(x,y)$ 表示坐标为 x 和 y 的横向位置距离瞳孔平面 18 的实际距离。可以用实际长度 $z(x,y)$ 的值来表达定制的眼内透镜 (C-IPSM) 20 在透镜植入期间出现的与轴向或横向位置或倾斜相关的定位的任意错误, 也可用光学技术通过体内微调表层 22 来对此类错误进行补偿, 该种光学技术例如是在上述同天提交的申请号为 12/717, 886、题为“制作和调节透镜的系统和由此制得的透镜”(案卷 19780-1) 的申请人的共同申请中所述的, 该文献在此通过引入作为本文的一部分。

[0033] 图 2 显示了在正常眼睛 (如晶状体) 和激光原位角膜磨镶术后的眼睛 (如经整形的角膜) 中存在的人眼的一种特殊的光学像差, 如球面像差, 显示了激光原位角膜磨镶术后的眼睛 60 中的球面像差的感应。在图 2 的上部分中, 举例显示了正常眼睛 50 的情况。眼球 52 包含角膜 56、透镜 54 和视网膜 58。通常, 对于 6mm 的瞳孔直径, 引入对应 $0.5\mu\text{m}$ 的大约一个波长 λ 的球面像差 59, 其主要与晶状体的球面形状相关。在图 2 的下部分, 在经历了近视矫正手术后的眼睛 60 的情况中, 图示了大量的球面像差的引入。眼球 62 具有角膜 66、透镜 64 和视网膜 68。通常会遇到对应 $5\mu\text{m}$ 的大约 10 个波长 λ (10λ) 的球面像差, 其主要与中央扁平的角膜的边缘相关。

[0034] 图 3 是确定植入的透镜的必需的折射效果的计算途径 70 的示意图。多种光束 72 转换成瞳孔函数 74, 可被想象为路径长度 76 的空间分布, 并且可以用数学式 78 表达: $P(x,y)=P(x,y)\exp(ikW(x,y))$, 其中 $P(x,y)$ 是振幅, $\exp(ikW(x,y))$ 是合成瞳孔函数的相位。相位取决于波矢量 $k=2\pi r/\lambda$, λ 是单个光束的波长, $W(x,y)$ 是其路径长度, i 表示

虚数单元数目。点扩展函数 (PSF) 80 可自瞳孔函数 74 导出, 数学上可表达为傅里叶变换 82: $PSF(x, y) = |FT(P(x, y))|^2$, 还可图解地表示为伪三维函数 84, 显示接近衍射受限的情况, 示出人工晶状体眼仅具有较小的光学像差。斯特列尔比 i 86 可从计算式 70 中根据 88: $i = (\max(PSF(x, y)) / \max(PSF_{diff}(x, y)))$ 导出, 其中 $PSF(x, y)$ 表示有像差的光学系统的点扩展函数, $PSF_{diff}(x, y)$ 类似于理想化的衍射受限的光学系统。点扩展函数 (PSF) 80 和斯特列尔比 i 86 可用于直观化眼睛的光学性能和视网膜图像的清晰度。

[0035] 图 4 是可用于评测视网膜图像清晰度的卷积计算的数学过程的直观图。成像过程 90 可直观化为称为卷积 94 的数学运算过程, 其中通过卷绕每个图像点与光学系统的点扩展函数 PSF_{96} , 可模糊化物体 92 的理想化图像, 得到图像 100。在具有 6mm 瞳孔直径的人眼的情况中, PSF_{96} 显示为伪三维图 98。因而, 视网膜图像 100 的清晰度可由点扩展函数 PSF_{96} 确认。

[0036] 图 5 是示出作为有限元建模 (FEM) 结果的负载角膜中的应力和应变分布的侧横截面图。用有限元建模 (FEM) 算法 102 模拟负载角膜上的应力 104 和应变 106 的分布, 可以测定角膜内部基质组织的局部密度, 可自这个密度导出折射率的空间分布 $n(x, y)$, 得到角膜内多种光束的光学路径长度的可变性的测量结果。首先, 有限元建模 (FEM) 提供了与局部组织密度成比例的体积单元中的刚度参数的分布。例如在 A. Pandolfi 等人的 Biomechan. Model Mechanobiology 5237-246, 2006 中描述了 FEM 建模在角膜生物力学中的应用。同样在后表面上施加 2 千帕 (kPa) (15mmHg) 的眼内压力。仅前弹性层 108 完整固定在边缘上。在图 5 的左边部分上, 示出了沿着径向方向的柯西应力分布; 绝对值的范围是 -2.5kPa 至 +2.5kPa。在图 5 的右边部分上, 显示了最大主应变分布; 基质组织的相对压缩或膨胀介于 -0.07 至 +0.07 之间。

[0037] 用荧光发射法表征角膜

[0038] 图 6 是显示二次谐波成像 (SHGi) 和双光子激发荧光成像 (TPEFi) 的物理过程的示意图。在图 6 的上部左侧, 示出了二次谐波成像 (SHGi) 140 的原理。连贯地添加频率为 ω_p 的双光子 146 和 148, 产生瞬时从能级 144 再辐射至 142 的具有频率 $2\omega_p$ 的光子 150。在图 6 的上部右侧, 直观化了双光子激发荧光成像 (TPEFi) 过程。频率为 ω_p 的双光子 156 和 158 将分子从基态能级 152 激发至激发能级 154。由于分子在大约 1 毫秒内被去激励至能级 162, 因此在大约 1 微微秒内经热辐射至能级 160 后, 荧光光子 ω_f 再次辐射。在图 6 的下部分中, 例示出了 SHGi (二次谐波发生) 和 TPEFi (双光子激发荧光) 的成像过程的波长依赖性。通常, 由于频率为 ω_p 的照射飞秒激光束的波长从 166 经 168 降至 170, 频率为 $2\omega_p$ 的 SHGi 信号 174, 176 和 178 的强度以及频率为 ω_f 的 TPEFi 信号 182, 184 和 186 的强度增大。在双光子角膜显微镜 / 检眼镜中, 如图 7 所述的, 使用波长为 780nm 的照射飞秒激光, 以优化角膜内部胶原纤维和细胞突的成像的对照。

[0039] 图 7 示意性示出用于表征角膜设计而定制的眼内透镜的优选的设备 702。设备 702 包括激光器 704, 优选双光子激光器; 控制单元 706 和扫描单元 708。双光子激发显微镜是一种荧光成像技术, 能够成像存活组织至 1 毫米的深度。双光子激发显微镜是多光子荧光显微镜的一种特殊的型号。双光子激发由于其较深的组织深入性、有效的光检测和较小的射线损害而优于共焦显微镜检查法。双光子激发的概念基础是低能的双光子可以在一个量子级别中激发的荧光团, 导致荧光光子通常以比两个激发光子中的任一个更高的能量发射

出。双光子的近同时吸收的概率非常低。因此,通常需要高通量的激发光子,常常是飞秒激光。

[0040] 适宜的激光器可来自美国加州桑尼维尔 CalmarLaser 公司。该激光器发出的每个脉冲的持续时间是大约 50 至大约 100 飞秒,能级至少是大约 0.2nJ。优选地,激光器 704 在每秒内产生大约 5 千万个波长为 780nm 的脉冲,脉冲长度是大约 50fs,每个脉冲的脉冲能量是大约 10nJ,激光器是 500mW 激光器。发出的激光束 720 由转向镜 722 引导穿过中性滤光片 724 以选择脉冲能量。激光器发出的激光束 720 的直径通常是大约 2mm。随后,激光束 720 穿过分色镜 728,然后到达扫描单元 708,扫描单元 708 将脉冲在空间上分布成多种形式的光束。计算机控制系统 730 控制扫描单元 708,扫描眼中的角膜 732。

[0041] 激光器发出的光束 720 的直径是大约是 2 至 2.5mm。离开扫描仪 708 的光束 720 随后由聚焦装置聚焦成适合扫描角膜 732 的尺寸,通常是直径为大约 1 至 2 μm 的光束。聚焦装置可以是任意系列的可用来减小激光束至理想尺寸的透镜和光学设备,如棱镜。聚焦装置可以是伸缩透镜对 742 和 744 以及显微镜物镜 746,其中第二转向镜 748 引导光束从透镜对到达显微镜物镜。聚焦显微镜物镜可以是 40x/0.8 的工作距离为 3.3mm 的物镜。扫描和控制单元优选为位于德国海德堡的 Heidelberg Engineering 公司的 Heidelberg Spectralis HRA 扫描单元。

[0042] 扫描单元中的光学器件中具有一块直径为大约 150 至 450 μm 的无需移动角膜 732 或光学装置即可扫描到的区域。为了扫描角膜的其他区域,必须在 x, y 平面上移动角膜。同时,为了扫描角膜的不同深度,必须在 z 方向上移动激光扫描仪的焦点平面。

[0043] 控制单元 706 可以是任意计算机,包括存储器、处理器、显示器和输入装置,如鼠标和 / 或键盘。控制单元已编好程序,使来自扫描单元 708 的激光束具有需要的模式。

[0044] 角膜 732 前表面上的细胞在 780nm 的激光束的激发下将发出荧光,产生大约 530nm 波长的绿光。发出的光沿着入射激光的路径前进,即,入射光穿过显微镜物镜 746,被转向镜 748 反射通过透镜 744 和 742,穿过扫描单元 708 进入分色镜 728,分色镜将荧光反射至路径 780,通常与穿过分色镜 728 的入射光的路径成直角。在路径 780 中,发出的光穿过滤光器 782,滤除具有不需要的频率的光,随后通过聚焦透镜 784 到达光检测器 786。光检测器可以是雪崩光电二极管。光检测器得到的数据可存储在计算机控制单元 730 的存储器或其他存储器中。

[0045] 因而,用具有能产生荧光的波长的红外光照射角膜的前表面,检测产生的荧光。对前表面来说,入射红外光聚焦在基本与眼睛光轴相垂直的多个不同的平面上,其中这些平面与角膜的前表面相交错。

[0046] 可用相同的步骤来表征后表面,在基本与眼睛光轴相垂直的多个不同的平面上聚焦红外光,其中这些平面与角膜的前表面相交错。在 64 个分离的平面上进行扫描,其中用间隔大约为 3 微米的光束进行扫描。

[0047] 扫描角膜内部的区别在于内部区域中的胶原蛋白薄层产生的是蓝光而非绿光。蓝光的波长大约为 390nm。当扫描角膜内部时,必须使用另一个滤光器 732 来确认蓝光均穿过滤光器到达光检测器 786。

[0048] 图 8 是胶原组织结构的 SHG 成像的概览图。在图 8 的上部左侧直观化了胶原三螺旋 188,示出了胶原纤维的典型结构。胶原纤维是位于角膜基质内部的合成的三维层状结构

的有机体。在图 8 的下部左侧中,示出了二次谐波发生 (SHG) 激光 / 胶原纤维相互作用的过程。频率为 ω 的光子 194 使较远纤维偏振至中间能级 196,然而,相同频率 ω 的第二光子 198 也产生了瞬间的电子能级 192。电子激发立即被再辐射成双倍能量的光子 200,频率为 2ω 。由于胶原纤维的单向形状,使得这个过程能获得较高的产率。近来已经报道了角膜组织的二次谐波成像 (SHGi) (M. Han, G. Giese, 和 J. F. Bille, “角膜和巩膜中的胶原纤维的二次谐波成像”, Opt. Express 13, 5791-5795 (2005))。用图 7 的设备进行测量。根据开自胶原纤维的非线性光学偏振 226 的方程式 224 测定 SHGi 信号。信号强度 228 与二阶偏振项 $[x^{(2)}]^2$ 直接成正例,与飞秒激光脉冲的脉冲长度 π 成反比。这样,如图 7 所述的,由于胶原纤维的强单向性以及双光子角膜显微镜 / 检眼镜内使用的飞秒激光的超短脉冲长度,高对比度的 SHGi 图像直观地显示了角膜基质的三维层状结构。

[0049] 在解剖学上,图 9 示出了眼睛的角膜 14,从其前表面 12 至其后表面 16 包括上皮 230,前弹性层 244、基质 246,后弹性层 248,和内皮 250。上皮 230 由多个细胞层组成,如并入基细胞层 242 中的细胞层 232、234、236、238 和 240。双光子角膜显微镜的双光子激发自发荧光模式 (TPEF) 可清晰成像基细胞层 242 以及前表面 12,可以得到上皮 230 的厚度的空间分辨的测量结果。还可用双光子角膜显微镜的双光子激发自发荧光模式成像内皮,得到角膜 14 的厚度的空间分辨的测量结果。基质 246 由接近 200 个胶原蛋白薄层组成,如 252、254、256、258、260、262 和 264,具有合成的三维结构,可利用双光子角膜显微镜的二次谐波成像 (SHGi) 模式评估。基于这些测量结果,如图 5 所列举的,在胶原结构刚度的有限元建模 (FEM) 的支持下,可以重构角膜内部的折射率的三维分布。因而,可以高空间分辨率测定光线追踪计算中多个光束在角膜内部的光学路径长度。因而,可以绘制角膜的前表面、后表面和 / 或内部结构的地形图。

[0050] 在图 10 中,示出了由多个单体成像区域形成的合成角膜形状图 270。通常,中央成像区域 280 延伸超出大约 2mm 的直径,包括接近 2000x2000 个成像像素,总计 4 百万成像点或像素,得到接近 $1\mu\text{m}$ 的分辨率 (如使用尼康 50x/0.45 显微镜物镜)。合成的角膜形状图 270 包含双光子显微镜图像的三维堆叠,由双光子激发荧光成像 (TPEFi) 或二次谐波成像 (SHGi) - 成像模型组成。为了匹配直径接近 6mm 的定制的眼内透镜的尺寸,采用了 6 个外围的成像区域 290、292、294、296、298 和 300。利用交叠区 310、312、314、316、318 和 320 中的运行时间的灰度值像素的交叉相关算法实现单体区域的定位。因而,合成角膜地形图具有接近 2 千 8 百万个数据,提供了穿过角膜的一个横向薄片的空间分辨的合成图像。通常,用穿过角膜的一百个横向薄片来重构当多个光束通过人工晶状体眼的角膜时所述光束的光路长度。

[0051] 设计和制作透镜

[0052] 根据图 7 的设备获得的数据设计透镜的方法在现有技术中是公知的,包括了 Roffman 提出的美国专利 5,050,981 中所记载的方法,对于这些方法该文献在此通过引入作为本发明的一部分。在申请人前述的共同申请的美国专利 12/717,886 (案卷 19780-1) 中也描述了制作或调整透镜的方法。

[0053] 视力清晰度的测定

[0054] 参看图 11,其示意性地说明了一种用于测定患者的视力清晰度的系统,在图 11 的例子中,还具有植入的眼内透镜 1102。用于此的系统基本与图 7 示出的设备相同,使用了相

同的激光器 704 和扫描仪 708。任选地,出于模拟与图像清晰度和焦距深度相关的折射校正效应的目的还可使用自适应光学模块(AO 模块)1104。出于预补偿激光器 704 产生的单个光束的目的,AO 模块 708 由相位板补偿器和活动镜组成。在申请人的美国专利 7,611,244 中描述了可用于本发明的用来补偿光束中的不对称像差的自适应装置。在申请人的美国专利 6,155,684 中描述了用自适应光学反馈控制预补偿人的折射特性的方法和设备。在申请人的美国专利号 6,220,707 中描述了活动反射镜的使用。单个光束 1112 穿过角膜 1114,随后是眼内透镜 1102,聚焦在视网膜上,形成视网膜图像 1120。由于进入的光的波长是大约 750 至大约 800nm,优选地为大约 780nm,色素上皮细胞中的荧光蛋白和感光体将发出频率为大约 530nm 至大约 550nm 的荧光。图 11 用线 1122 示出了发出的光。发出的荧光的强度表明了角膜 1114 和眼内透镜 1102 聚焦进入的光束的情况,并找出其中的对应关系,其中更高的强度示出更好的聚焦。为了测定是否获得改善了的聚焦,为了增大荧光产生的图像的清晰度,可以诸如通过调整自适应光学模块 1104 中的相位板或活动反射镜改变进入的扫描光的路径长度。

[0055] 任选地,可提供视力刺激 1124,如斯内伦视力表,获得患者在视力清晰度方面的客观的反馈。

[0056] 利用该方法,可以测定植入透镜,如人工晶体(IOL)、角膜透镜或接触透镜,以及原位置透镜的变型(角膜、IOL 和天然晶状体透镜)的效力。

[0057] 虽然优选的实施方式已经在细节上描述了本发明,但也可能存在其它的实施方式。例如,虽然是对应眼内透镜的用途来描述本发明,但可以理解获得的用于表征角膜的数据也可用于制作接触透镜和其它植入眼睛的透镜。因此,本发明的权利要求所保护的范围不应受到这里所包含的对优选实施方式的描述的限制。

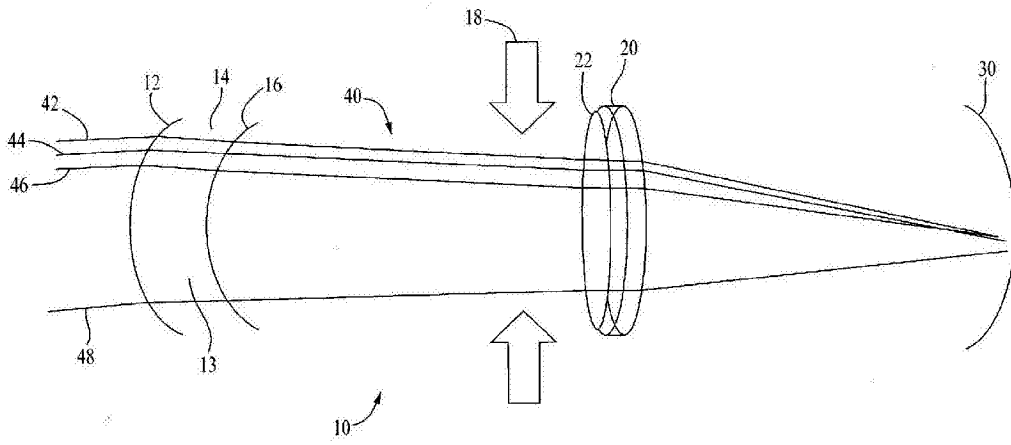


图 1

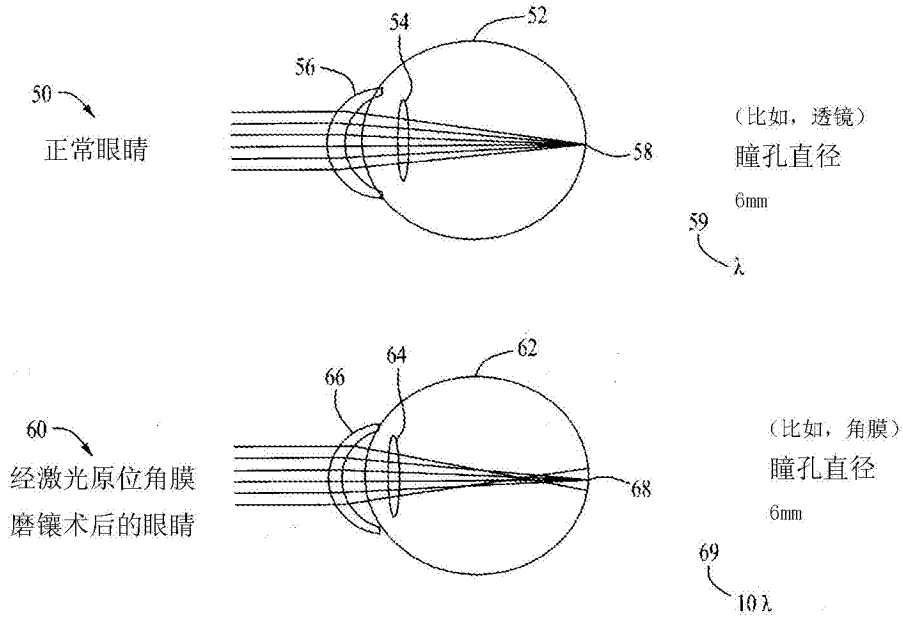


图 2

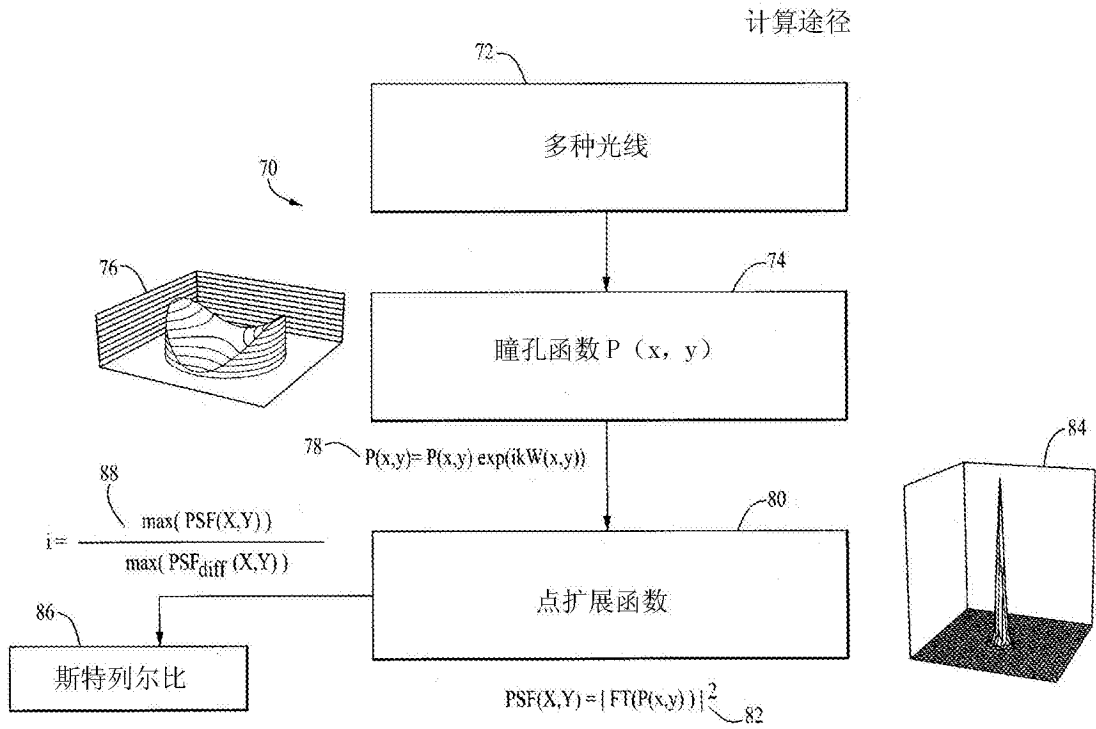


图 3

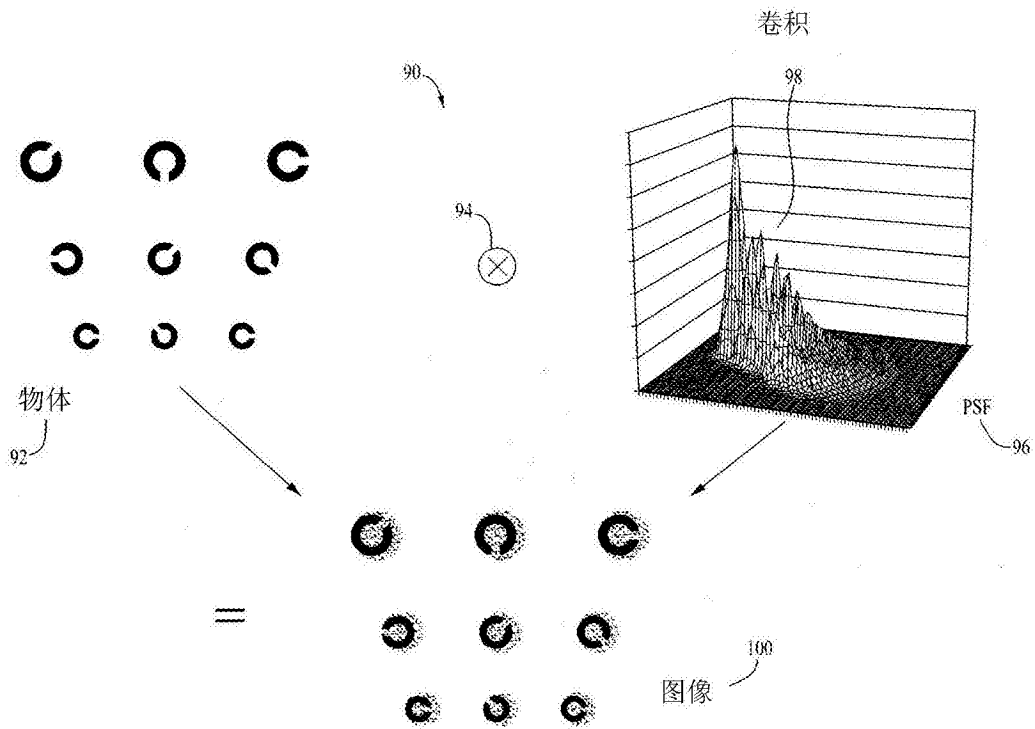


图 4

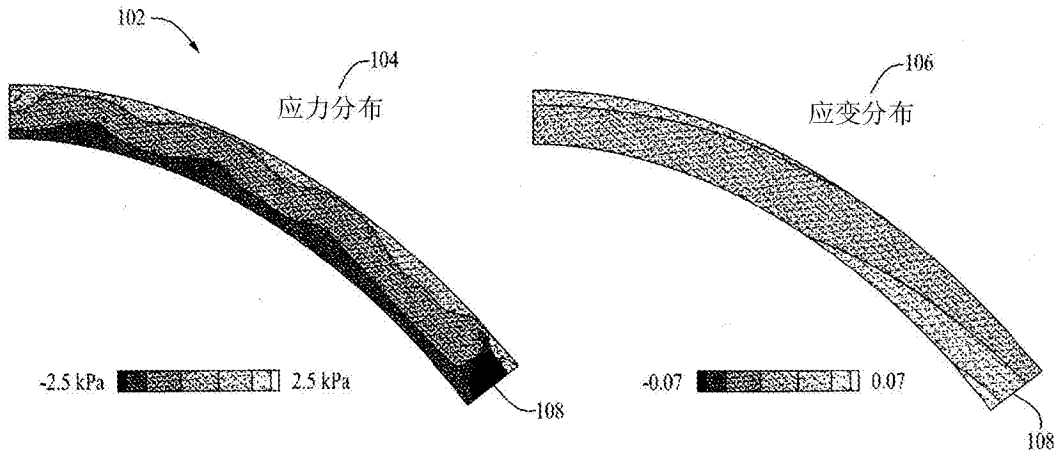


图 5

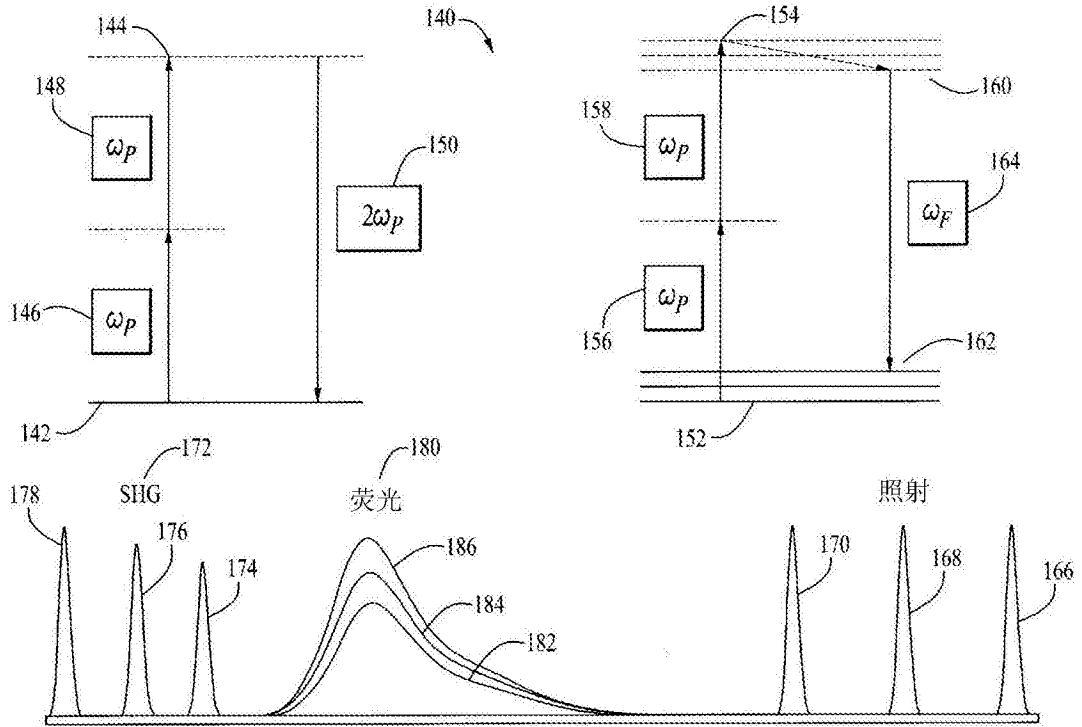


图 6

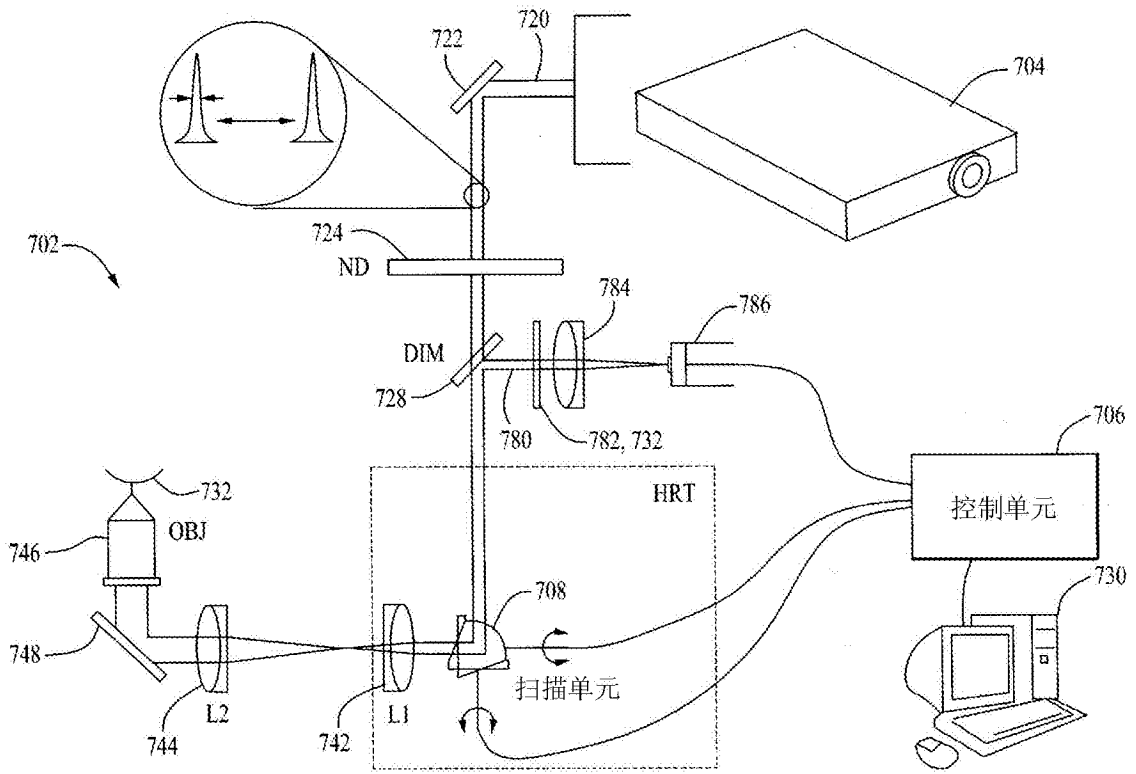
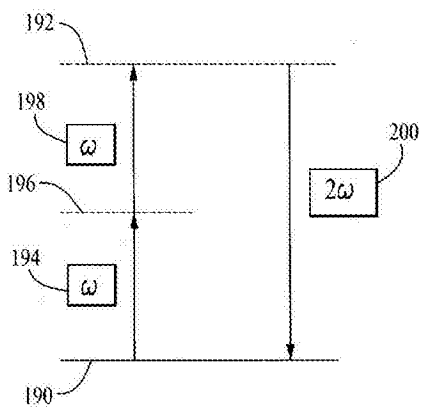
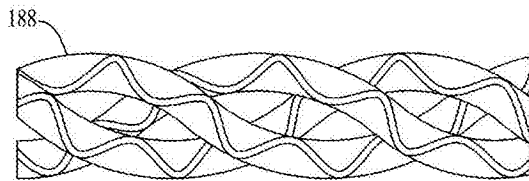


图 7



$$P = X^{(1)} E + X^{(2)} EE + X^{(3)} EEE + \dots$$

$$I_{SHG} \sim \left[X^{(2)} \frac{E_{pulse}}{\tau} \right]^2 \tau$$

图 8

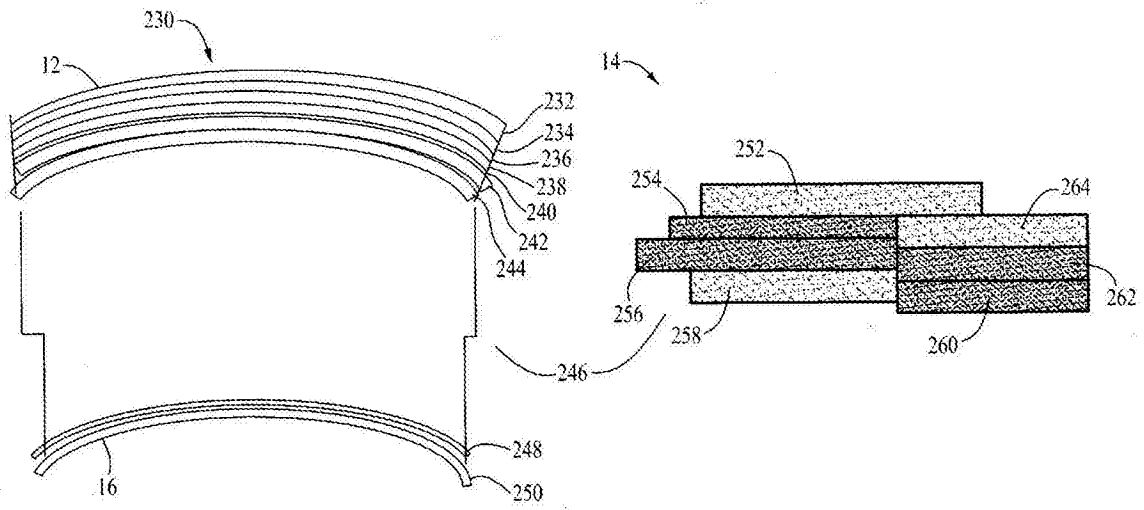


图 9

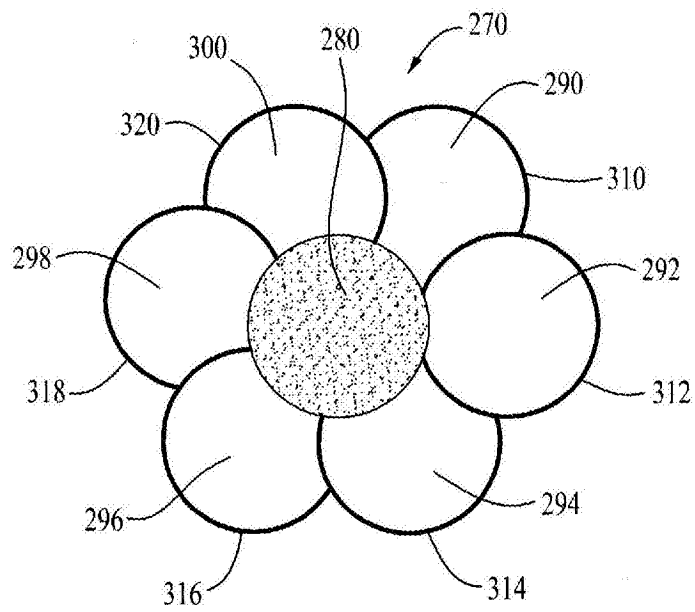


图 10

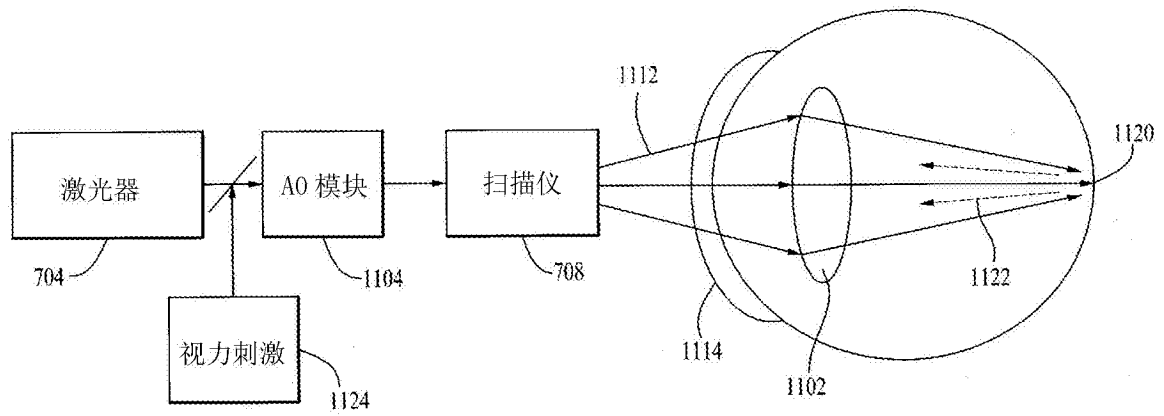


图 11