

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

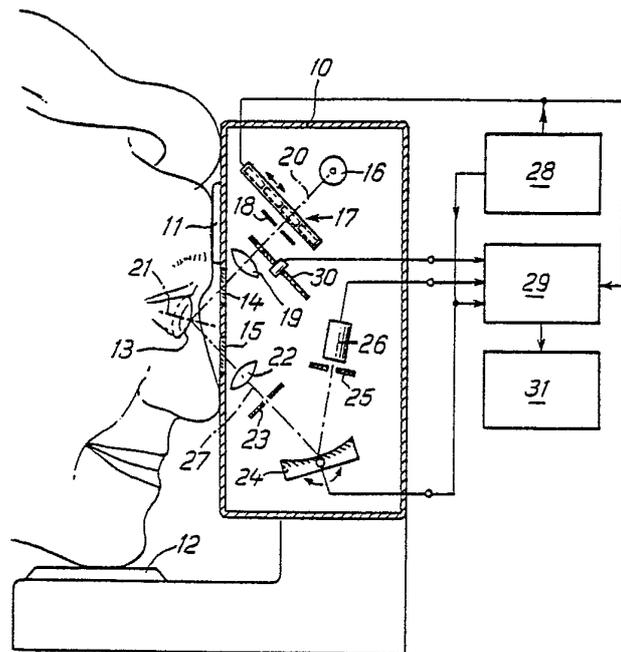
| | | |
|---|-----------|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation⁴ : A61B 3/10 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 87/ 03188 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. Juni 1987 (04.06.87) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE86/00478 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1986 (24.11.86) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 35 42 167.3 (32) Prioritätsdatum: 29. November 1985 (29.11.85) (33) Prioritätsland: DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: LOHMANN, Wolfgang [DE/DE]; Petersweiher 20, D-6300 Giessen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. | | Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Mit geänderten Ansprüchen.</i> |

(54) Title: DEVICE FOR MEASURING EYE LENS OPACITY**(54) Bezeichnung:** ANORDNUNG ZUR MESSUNG DER AUGEN-LINSEN-TRÜBUNG**(57) Abstract**

A device for measuring in vivo the opacity of the lens of the eye, in particular in cataracta nuclearis, comprises a light source (16) which irradiates the eye lens with at least one angular monochromatic light beam of short wavelength. The intensity distribution of the corresponding fluorescence spectrum is picked up in the long-wave range by a receiver (26). The wavelength corresponding to the maximum of the fluorescence spectrum is represented according to the degree of opacity of the eye lens by a signal processing circuit (29) and a display apparatus.

(57) Zusammenfassung

Eine Anordnung in-vivo-Messung des Grades der Augen-Linsen-Trübung, insbesondere der cataracta nuclearis umfasst eine Lichtquelle (16), welche die Augenlinse mit mindestens einem schräg einfallenden monochromatischen Lichtstrahlenbündel kurzer Wellenlänge bestrahlt. Die Intensitätsverteilung des jeweils zugehörigen Fluoreszenzspektrums wird im längerwelligen Bereich durch einen Empfänger (26) aufgenommen. Die dem Maximum des Fluoreszenzspektrums zugeordnete Wellenlänge wird entsprechend dem Grad der Augen-Linsen-Trübung mittels der Signalverarbeitungsschaltung (29) und des Anzeigeräts dargestellt.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | FR | Frankreich | MR | Mauritanien |
| AU | Australien | GA | Gabun | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GB | Vereinigtes Königreich | NL | Niederlande |
| BE | Belgien | HU | Ungarn | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | IT | Italien | RO | Rumänien |
| BJ | Benin | JP | Japan | SD | Sudan |
| BR | Brasilien | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KR | Republik Korea | SN | Senegal |
| CG | Kongo | LI | Liechtenstein | SU | Soviet Union |
| CH | Schweiz | LK | Sri Lanka | TD | Tschad |
| CM | Kamerun | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| DE | Deutschland, Bundesrepublik | MC | Monaco | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| DK | Dänemark | MG | Madagaskar | | |
| FI | Finnland | ML | Mali | | |

Anordnung zur Messung der Augen-Linsen-Trübung.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur Durchführung des Verfahrens zur in-vivo-Messung des Grades der Augen-Linsen-Trübung, insbesondere der cataracta nuclearis.

- 5 Die cataracta nuclearis ist eine häufig anzutreffende Augenlinsentrübung bei älteren Menschen. Bei ihr nimmt die Dichte und Trübung des zentralen Teils der Linse mit fortschreitender Erkrankung zu. Parallel dazu erfolgt eine Verfärbung der Linse von hellgelb bis
10 dunkelbraun. Diese Veränderungen in der Linse führen zu einem teilweisen Verlust des Sehvermögens oder sogar zur Erblindung. Trotz intensiver Untersuchungen ist bis jetzt nicht viel über die Ursache oder die molekularen Mechanismen der Katarakt-Bildung bekannt.
15 In Appl.Opt. 10, S.459 ff. (1971), wird beschrieben,

daß die Bildung von Protein-Aggregaten mit hohem Molekulargewicht für die Linsentrübung verantwortlich sein soll. Die Färbung wird dagegen dem Vorhandensein photochemisch induzierter Chromophoren zugeschrieben
5 (S. Lerman in "Altern der Linse", S.139 ff, Symposium über die Augenlinse, Straßburg (1982)).

Die Diagnose der Linsentrübung wird gewöhnlich mittels einer konventionellen Spaltlampen-Untersuchung gestellt. Hierbei können Aussagen über schwerpunktmäßige
10 Lokalisationen von Trübungen sowie über den Reifegrad der Trübung gemacht werden. Beide Aussagen sind in erheblichem Umfang von der subjektiven Einschätzung des Befundes abhängig. Für eine objektive Festlegung einer Linsentrübung steht bisher kein in der Praxis im
15 Routinebetrieb einsatzfähiges Gerät zur Verfügung.

Untersuchungen der Fluoreszenz-Intensität einzelner Chromophore sind mittels einer modifizierten Scheimpflugkamera durchgeführt worden. Bei dieser Methode wird mit einem relativ breiten Wellenlängenbereich im
20 UV-Gebiet (300-400 nm) die Fluoreszenz angeregt und bei zwei diskreten Wellenlängen (440 nm und 520 nm) die Fluoreszenz-Intensität gemessen. Detaillierte Aussagen über den Grad der cataracta nuclearis können leider auch mit dieser Methode nicht gemacht werden.

25 Zur Verbesserung der Nachweisempfindlichkeit von Methoden für den Nachweis minimaler, jedoch bedeutender Veränderungen in biologischen Systemen sind in den letzten

Jahren die verschiedensten Label oder Tracer eingeführt worden. Neben den radioaktiven Labels sind dies im wesentlichen die Fluoreszenz-Labels. Alle diese Labels sind nicht körpereigen und müssen entweder
5 injiziert oder oral verabreicht werden. Auch wenn sie nur in Spuren (Tracer)-Mengen gegeben werden, so beeinflussen sie doch das relevante biologische System nachhaltig.

Für Katarakt-Untersuchungen wurde auf dieser Basis in
10 den letzten Jahren die Fluorophotometrie mittels Fluorescein als Label entwickelt (Firma COHERENT). Neben dem Eingriff in das biologische System hat diese Methode den Nachteil, daß die Anregungswellenlänge von der Fluoreszenz-Wellenlänge des Fluoresceins abhängig
15 ist und der Patient sich nach der Untersuchung für längere Zeit nicht dem Sonnenlicht aussetzen darf, da seine Augen durch das Fluorescein sehr lichtempfindlich geworden und mögliche Schäden nicht auszuschließen sind.

20 Fluorescein wird ebenfalls zur Untersuchung von Blut-Retina und Blut-Wasser Barrieren oder zur Darstellung der Mikrokapillaren des Augenhintergrundes benutzt. Trotz der oben geäußerten Bedenken ist es die gängige Methode, da zur Zeit keine besseren Verfahren zur Ver-
25 fügung stehen.

Da die Linsentrübung allmählich erfolgt, bemerken in den meisten Fällen die Patienten anfänglich nichts von der Linsentrübung. Erst in relativ fortgeschrittenem Stadium wird der Arzt aufgesucht. Die genannten Untersuchungs-
5 suchungsmethoden können auf keinen Fall eine exakte Abstufung der Linsentrübung geben. Üblicherweise werden heute vier Stadien für ihre Klassifikation benutzt, deren Zuordnung vom behandelnden Arzt nicht immer eindeutig erfolgt. Ein wesentlicher Grund dafür liegt da-
10 rin, daß für die einzelnen Stadien keine quantitativen Werte vorgegeben werden können und somit die Einteilung subjektiv und willkürlich geschieht. Zu einer genauen Bestimmung des Krankheitsverlaufs ist es deshalb unbedingt erforderlich, quantitative Aussagen machen
15 zu können, d.h. einen direkten Bezug der Erkennungskriterien zu den Veränderungen in der Katarakt-Linse herzustellen. Besonderer Wert muß dabei auf eine Früherkennung gelegt werden, um eine weitere Ausbildung der Krankheit zu verhindern oder wenigstens zu verzö-
20 gern. Die konventionelle Spaltlampen-Untersuchung ist hierfür viel zu unempfindlich.

Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, für die Diagnosestellung ein einfaches Verfahren anzugeben, mit dem es möglich ist, auch geringfügige Linsenver-
25 änderungen so früh wie möglich zu erkennen und darüber hinaus den Grad der Katarakt-Bildung innerhalb einer die Linsenveränderungen beschreibenden Skala exakt bestimmen zu können. Das Verfahren sollte mit einer Anordnung durchführbar sein, die weitgehend aus bekannten

und bei der Augenuntersuchung bewährten Bauteilen aufgebaut ist.

Diese Aufgabe wird bei einem Verfahren der eingangs genannten Art erfindungsgemäß durch die im kennzeichnenden Teil des Anspruchs 1 genannten Maßnahmen gelöst. 5 Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 8. Eine Anordnung zur Durchführung des Verfahrens wird in den Ansprüchen 9 bis 11 beschrieben.

10 Der Erfindungsgegenstand kann mit folgenden unabhängig voneinander gemachten Beobachtungen in Zusammenhang gebracht werden, wobei zusätzlich eine Aussage über die Ursachen der Katarakt-Bildung gewonnen werden kann.

Bei früheren Untersuchungen konnte festgestellt werden, 15 daß bei geringen Anomalien im menschlichen Gewebe-System im Elektronenspin-Resonanz-Spektrum der relevanten Gewebe ein zusätzliches Signal auftritt, das dem Ascorbyl-Radikal zugeordnet werden konnte. Da in intakten biologischen Systemen Ascorbinsäure (Vitamin C) 20 fast nur im reduzierten Zustand vorliegt, handelt es sich also bei den untersuchten Anomalien um eine Stoffwechselstörung, die das Vitamin C Redox-Gleichgewicht beeinflußt und zu einer Oxidation des Vitamin C von der Ascorbinsäure über das Ascorbyl-Radikal zur Dehydro- 25 ascorbinsäure führt. Bei fortschreitender Erkrankung überwiegt der Oxidationsprozeß, als Folge dessen auch die Dehydroascorbinsäure oxidiert wird. Das führt zu

oxidativen Zerfallsprodukten des Vitamin C, z.B. Diketogulonsäure bis hin zum Methylglyoxal.

Bei der Untersuchung der Vitamin C-Oxidations-Mechanismen wurde die interessante Feststellung gemacht, daß eine Vitamin C-Lösung, die nach frischem Ansetzen transparent ist, sich im Laufe der Zeit (Tage bis Wochen) über gelb bis dunkelbraun verfärbt und mit zunehmender Verfärbung ein charakteristisches Fluoreszenzspektrum ergibt. Katarakt-Linsen durchlaufen eine ähnliche Verfärbung. Da es bekannt ist, daß die Augenlinse eine hohe Konzentration an Ascorbinsäure hat, wurde auf Grund des ähnlichen Verfärbungsverhaltens auch das Fluoreszenzverhalten der Linsen untersucht. In überraschender Weise wurde dabei gefunden, daß eine exakte Parallelität im Fluoreszenz-Verhalten der Katarakt-Linsen und der Vitamin C-Lösungen vorliegt. Bei monochromatischer Anregung zwischen 350-500 nm und Registrierung der Fluoreszenz über einen bestimmten Spektralbereich bis etwa 650 nm zeigen frisch angesetzte Vitamin C-Lösungen keine Fluoreszenz; dies trifft auch für gesunde Linsen zu, die zwar bei 350 nm Anregung bereits eine geringfügige Eigenfluoreszenz aufweisen, die aber bei längerwelliger Anregung unterbleibt und im übrigen keine charakteristischen Eigenheiten erkennen läßt. Die spezifische Fluoreszenz bildet sich erst mit zunehmender Verfärbung weiter aus und ist sowohl hinsichtlich Intensität als auch Lage des Fluoreszenzmaximums (Wellenlänge) charakteristisch für den jeweiligen Verfärbungsgrad. Da die Fluoreszenz-Messung eine der empfindlichsten

Meßmethoden darstellt, können durch das erfindungsgemäße Verfahren bereits in einem sehr frühen Stadium Veränderungen in der Linse bei Katarakt-Bildung nachgewiesen und aufgrund des Verteilungsmusters der

5 Fluoreszenz-Intensitäten minutiöse Unterschiede zwischen den einzelnen Katarakt-Stadien nachgewiesen werden.

Die bei der Untersuchung von Vitamin C-Lösungen gefundenen Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß auch der

10 zunehmenden Ausbildung der Linsentrübung und -verfärbung eine zunehmende Oxidation der Ascorbinsäure zugrunde liegt. Diese Erkenntnis begründet die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens. Dem Patienten brauchen keine nicht-körpereigenen fluoreszierenden Sub-

15 stanzen verabfolgt zu werden. Es wird die Primär-Fluoreszenz einer körpereigenen Substanz gemessen, deren Oxidationsgrad dem Entwicklungsstand des Katarakts entspricht. Die Verfügbarkeit mehrerer Fluoreszenz-

20 Banden gibt durch Intensitätsvergleiche darüber hinaus weitere Detail-Informationen, die sicherlich in der Zukunft für therapeutische Zwecke dienlich sind, da das Fluoreszenz-Spektrum ebenfalls den Fortschritt -

und Erfolg - in der Behandlung aufzeigt. Das Verfahren ist sehr spezifisch. In dem untersuchten Wellenlängen-

25 bereich (350-500 nm für die Anregung; 380-650 nm für die Registrierung) treten kaum Störfluoreszenzen auf. Es kann bereits eine Konzentration von etwa 1 μM oxidiertes Vitamin C nachgewiesen werden.

Die Fluoreszenzspektren für verschiedene Anregungswellenlängen bei unterschiedlich fortgeschrittenen Katarakt-Stadien sind in den Figuren 1 bis 3 dargestellt. Fig. 4 zeigt eine schematische Darstellung einer geeigneten Meßvorrichtung.

Die in Fig. 1 dargestellten Meßkurven wurden bei der Messung an einer gelblich verfärbten Linse gewonnen. Es entstehen deutlich ausgeprägte Fluoreszenzspektren für die Anregungswellenlängen $\lambda_A = 350$ nm, $\lambda_A = 395$ nm und $\lambda_A = 420$ nm. Mit steigender Anregungswellenlänge λ_A nimmt die Intensität der Fluoreszenzspektren ab. Für größere Anregungswellenlängen lassen sich in diesem Stadium der Katarakt-Bildung noch keine Fluoreszenzspektren nachweisen. Andererseits kann bereits aus dem ersten Auftreten eines Fluoreszenzspektrums für $\lambda_A = 350$ nm eine beginnende Katarakt-Bildung erkannt werden. Die dem Maximum des Fluoreszenzspektrums für $\lambda_A = 350$ nm zugeordnete Wellenlänge liegt in diesem Stadium bei 445 nm. Für geringere Grade der Katarakt-Bildung verschiebt sich das Maximum zu längeren Wellenlängen, wie aus den nachfolgenden Darstellungen ableitbar ist.

Der in Fig. 2 dargestellten Messung liegt eine bereits bräunlich verfärbte Augenlinse zugrunde. Die Intensität der Fluoreszenz nimmt insgesamt stark zu. Für das am weitesten links liegende, zu $\lambda_A = 350$ nm gehörende Fluoreszenzspektrum wurde der Auftragungsmaßstab im Vergleich zu Fig. 1 um den Faktor 8 gedämpft. Die Intensitäten der weiteren Fluoreszenzspektren wurden um

den Faktor 16 gedämpft, um eine zu Fig. 1 vergleichbare Darstellung zu erhalten. Auffällig ist die Anregung der längerwelligen Fluoreszenzspektren zu $\lambda_A = 470$ nm und $\lambda_A = 500$ nm, deren Intensitäten die des kurzweiliger angeregten Fluoreszenzspektrums bei weitem übersteigen. Das Maximum des Fluoreszenzspektrums zu $\lambda_A = 350$ nm liegt jetzt bei etwa 460 nm.

Die in Fig. 2 bereits erkennbare Tendenz setzt sich in Fig. 3 fort. Der in dieser Figur dargestellten Messung liegt eine bereits dunkelbraun verfärbte Katarakt-Linse zugrunde. Für den Vergleich der dargestellten Fluoreszenzspektren muß beachtet werden, daß die Intensität des mit $\lambda_A = 350$ nm angeregten Fluoreszenzspektrums im Vergleich zu der Darstellung in Fig. 1 um den Faktor 16 reduziert wurde, während die beiden nachfolgenden Fluoreszenzspektren zu $\lambda_A = 395$ nm und $\lambda_A = 420$ nm um den Faktor 32, die beiden rechts auftretenden Fluoreszenzspektren zu $\lambda_A = 470$ nm und $\lambda_A = 500$ nm sogar um den Faktor 64 reduziert wurden, um eine vergleichbare Darstellung innerhalb derselben Figur zu finden. Das Maximum des Fluoreszenzspektrums zu $\lambda_A = 350$ nm hat sich weiterhin in den längerwelligen Bereich zu $\lambda = 470$ nm verschoben.

Die in den Fig. 1 bis 3 dargestellten Messungen machen folgendes deutlich. Eine beginnende Katarakt-Bildung läßt sich sicher an der Fluoreszenz bei $\lambda_A = 350$ nm erkennen. Durch Reihenmessungen bei unterschiedlichen Verfärbungsgraden der cataracta nuclearis läßt sich

eine Wellenlängenskala aufstellen, die den visuell wahrgenommenen Farbeindrücken zugeordnet ist.

Mit fortschreitender Katarakt-Bildung, d.h. zunehmender Verfärbung, setzt die Fluoreszenz bei längerwelliger Anregung nach und nach ein und steigt dann wesentlich stärker an als die bei kurzwelliger Anregung. Jedes Stadium der Katarakt-Bildung ist daher neben der Verschiebung des Fluoreszenzmaximums bei kurzwelliger Anregung auch durch das Intensitätsverhältnis der Fluoreszenzmaxima zu verschiedenen Anregungswellenlängen gekennzeichnet. Die Wellenlängenskala kann daher in vorteilhafter Weise, insbesondere im Bereich bereits visuell erkennbarer Katarakt-Bildung, durch ein oder mehrere typische Intensitätsverhältnisse ergänzt werden. Da die Intensitätsveränderungen entsprechend den Darstellungen in Fig. 1-3 wesentlich deutlicher sind als die Wellenlängenverschiebungen der Maxima der Fluoreszenzspektren, gestattet eine nach diesen Kriterien aufgestellte Skala eine noch feinere Unterteilung für die quantitative Angabe des Grades der Katarakt-Bildung.

Die in den Figuren 1 bis 3 dargestellte analoge Aufzeichnung der Fluoreszenzspektren läßt sich mit Hilfe bekannter elektronischer Schaltungen digitalisieren und kann dann einem Rechner zur Auswertung zugeführt werden.

- 11 -

In Fig. 4 ist schematisch eine Anordnung dargestellt, die aus an sich bekannten Bauteilen zusammengestellt ist, jedoch in besonders vorteilhafter Weise die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ermöglicht. Der optische Teil der Meßeinrichtung ist in einem Gehäuse 10 untergebracht. Dieses weist verstellbare Anlage- und Auflageflächen 11,12 auf, an denen der Kopf des Patienten so gestützt werden kann, daß sich die zu untersuchende Augen-Linse 13 am vorgesehenen Meßort befindet.

Das Gehäuse weist vorzugsweise zwei Öffnungen 14,15 auf, durch die einmal ein Spaltbild auf die Augenlinse 13 projiziert und zum anderen das angeregte Fluoreszenzlicht aufgenommen wird. Durch eine weitere, nicht dargestellte Öffnung oder mit Hilfe geeigneter Strahlenteilung im Beleuchtungsstrahlengang könnte ergänzend noch die Lage des Spaltbildes auf der Augen-Linse beobachtet werden.

Der Beleuchtungsstrahlengang enthält eine Lichtquelle 16, deren Emissionsspektrum die geforderten Anregungswellenlängen in ausreichender Intensität enthält, wie z.B. eine Xenon-Hochdruck-Lampe. Mit Hilfe eines nachgeschalteten Monochromators (nicht dargestellt) oder einer Reihe, auf einem Schieber 17 angeordneter, Interferenzfilter wird eine monochromatische Beleuchtung des Spaltes 18 erzeugt. Der Spalt wird über die Optik 19 durch die Öffnung 14 hindurch auf die zu untersuchende Linse 13 abgebildet. Die optische Achse 20 des Anre-

gungsstrahlenganges steht vorzugsweise etwa unter 60° zur Achse 21 der Augenlinse, um Störfluoreszenzen an nicht interessierenden Gewebeteilen möglichst zu unterdrücken.

5 Das an der Augenlinse angeregte Fluoreszenzlicht wird über eine Optik 22 durch die Öffnung 15 hindurch aufgenommen und einem registrierenden Spektralphotometer zugeleitet. Dieses besteht z.B. aus einem Eintritts-
10 spalt 23 und einem steuerbar verstellbaren Beugungsgitter 24, das den Eintrittsspalt 23 auf einen Austrittsspalt 25 abbildet. Dem Austrittsspalt 25 nachgeordnet ist ein fotoelektrischer Empfänger 26. Die optische Achse 27 des Nachweisstrahlenganges steht vorzugsweise unter 90° zur optischen Achse 20 des Anregungsstrahlenganges. Die durch den Anregungs- und Nachweisstrahlengang aufgespannte Ebene kann unter beliebigem Winkel zur Augenlinse angeordnet werden.
15

Die Verstellung des Filterschiebers 17 erfolgt vorzugsweise mit Hilfe einer Programmsteuerung 28 über
20 einen nicht dargestellten Motor. Sie kann aber auch manuell geschehen. Auch das Beugungsgitter 24 wird zur Aufnahme des Fluoreszenzspektrums vorzugsweise motorisch verstellt, wobei der aufzunehmende Spektralbereich ebenfalls über die Programmsteuerung 28 vorgegeben wird.
25

Das von dem fotoelektrischen Empfänger 26 abgegebene Signal wird einer Signalverarbeitungsschaltung 29 mit

- Rechner zur Auswertung zugeleitet. Zur besseren Unterdrückung des Anregungslichtes im Nachweisstrahlengang und zur Verbesserung des Signal-/Rauschverhältnisses im Meßsignal ist in dem Anregungsstrahlengang ein
- 5 Chopper 30 eingefügt. Die Signalauswertung wird mit der Unterbrecherfrequenz des Choppers 30 so gesteuert, daß das Fluoreszenzsignal nur während der Zeit aufgenommen wird, in der der Anregungsstrahlengang unterbrochen ist.
- 10 Durch die zusätzliche Eingabe der Programmsteuersignale für die Anregungs-Filterstellung und die Fluoreszenzspektrum-Registrierung in die Signalverarbeitungsschaltung 29 ist ein automatischer Meßablauf zur objektiven Bestimmung des Grades der Katarakt-Bildung in der
- 15 Augen-Linse 13 möglich. Der der Schaltung 29 zugeordnete Rechner bestimmt Lage und Intensität der Maxima der aufgenommenen Fluoreszenzspektren, ermittelt die Intensitätsverhältnisse der der den Maxima der Fluoreszenzspektren zugeordneten Wellenlängen λ_{Max} , vergleicht
- 20 diese mit der die Katarakt-Bildung beschreibenden Skala und bringt den ermittelten Wert auf einem Anzeigegerät 31 zur Darstellung.

Ansprüche

1. Verfahren zur in-vivo-Messung des Grades der Augen-
Linsen-Trübung, insbes. der cataracta nuclearis,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß
die Augenlinse mit mindestens einem schräg einfal-
5 lenden monochromatischen Lichtstrahlenbündel kurzer
Wellenlänge bestrahlt, die Intensitätsverteilung
des jeweils zugehörigen Fluoreszenzspektrums im
längerwelligen Bereich aufgenommen und die dem
Maximum des Fluoreszenzspektrums zugeordnete Wellen-
10 länge einer den Grad der Augen-Linsen-Trübung be-
schreibenden Skala zugeordnet wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die Anregungswellen-
länge aus dem Spektralbereich 350 nm bis 500 nm ge-
15 nommen wird und das Fluoreszenzspektrum im Wellen-
längenbereich zwischen 380 nm und 650 nm gemessen
wird.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Augenlinse nacheinander mit mindestens zwei unterschiedlich monochromatischen Lichtstrahlenbündeln bestrahlt, zusätzlich das Intensitätsverhältnis der den Maxima der beiden zugehörigen Fluoreszenzspektren zugeordneten Wellenlängen bestimmt und dieses einer den Grad der Augen-Linsen-Trübung beschreibenden Skala zugeordnet wird.
- 5
- 10 4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß nacheinander mindestens drei unterschiedlich monochromatische Lichtstrahlenbündel zur Anregung der Primär-Fluoreszenz der Augenlinse eingestrahlt werden und das Intensitätsverhältnis der den Maxima der Fluoreszenzspektren zugeordneten Wellenlängen für aufeinanderfolgende Anregungswellenlängen gebildet wird.
- 15
- 20 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur Anregung mindestens eine der Wellenlängen 350 nm, 395 nm, 420 nm, 470 nm oder 500 nm ausgewählt werden und die Fluoreszenzspektren dazu jeweils im Wellenlängenbereich 380-650 nm, 430-650 nm, 460-650 nm, 25 490-650 nm und 520-650 nm gemessen werden.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die gemessenen Fluoreszenzspektren digitalisiert und einem elektronischen Rechner zur Auswertung zugeleitet werden.
5
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Intensität des Anregungsstrahlenbündels in Abhängigkeit von der Intensität des Fluoreszenzlichtes geregelt wird.
10
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Auswahl der Anregungswellenlängen und der zu messenden Fluoreszenz-Spektralbereiche programmgesteuert erfolgt.
15
9. Anordnung zur in-vivo-Messung des Grades der Augenlinsen-Trübung, insbesondere der cataracta nuclearis mit einer Vorrichtung zur ortsfesten Lagerung des zu untersuchenden Auges, einer Vorrichtung zur Projektion eines Spaltbildes auf die Augenlinse und Aufnahme des an der Linse entstehenden Fluoreszenzlichtes, gekennzeichnet durch ein Auflicht-Mikrophotometer mit durchstimmbarer monochromatischer Lichtquelle im Beleuchtungsstrahlengang des Spaltbildprojektors und einem registrierenden Spektralphotometer im Nachweisstrahlengang, wobei die optische Achse des Anregungsstrahlenganges gegenüber
20
25

der Achse des Auges und der Achse des Nachweisstrahlenganges so geneigt ist, daß an vor und hinter der Augenlinse liegenden Gewebeschichten angeregte Störfluoreszenzen möglichst weit reduziert werden.

- 5 10. Anordnung nach Anspruch 9, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß im Anregungsstrahlen-
gang zur Erzeugung monochromatischer Strahlung
schmalbandige Interferenzfilter auswechselbar ange-
ordnet sind.
- 15 11. Anordnung nach einem der Ansprüche 9 oder 10,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß
im Anregungsstrahlengang ein das Beleuchtungsstrah-
lenbündel periodisch unterbrechender Chopper vorge-
sehen ist.

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

[beim Internationalen Büro am 13. April 1987 (13.04.87) eingegangen;
Ursprüngliche Ansprüche 1-11 durch neue Ansprüche 1-9 ersetzt (4 Seiten)]

- 1) Anordnung zur in-vivo-Messung der Augen-Linsen-Trübung, insbesondere der cataracta nuclearis, mit einer Vorrichtung zur ortsfesten Lagerung des zu untersuchenden Auges, einer Projektionsvorrichtung zur Projektion eines Spaltbildes auf die Augenlinse, einer
5 Meß-Vorrichtung zur Messung des an der Linse angeregten Fluoreszenzlichtes, einer Auswerteeinrichtung zur Analyse des Fluoreszenzlichtes und einer Anzeigeeinrichtung für die Meßwerte, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß
- 10 a) die Projektionsvorrichtung (16-19) Mittel zur Erzeugung eines monochromatischen Anregungsstrahlenbündels enthält, dessen Wellenlänge λ_A zwischen 350 nm und 500 nm liegt,
- b) die Meßvorrichtung ein registrierendes Spektralphotometer (22-26) enthält, das zu jeder Anregungswellenlänge λ_A im
15 dazu längerwelligen Bereich zwischen minimal 380 nm und maximal 650 nm ein Fluoreszenzspektrum aufnimmt,

- c) die Auswerteeinrichtung (29) die der Maximalintensität I des registrierten Fluoreszenzspektrums zugeordnete Wellenlänge λ_{\max} ermittelt,
- 5 d) die Auswerteeinrichtung (29) einen Speicher mit einer Werteskala für die Augen-Linsen-Trübung enthält, der eine empirisch ermittelte Wertetabelle der Meßparameter λ_A und λ_{\max} zugeordnet ist, und
- 10 e) die Auswerteeinrichtung (29) den gesuchten Wert der Augen-Linsen-Trübung durch Vergleich der aktuellen Meßparameter $\lambda_A, \lambda_{\max}$ mit der Wertetabelle des Speichers ermittelt.
- 2) Anordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
- 15 a) eine Programmsteuerung (28) vorgesehen ist, die nacheinander zwei unterschiedliche Anregungswellenlängen $\lambda_{A1}, \lambda_{A2}$ einstellt und die Analyse der zugehörigen Fluoreszenzspektren durch die Auswerteeinrichtung (29) veranlaßt,
- 20 b) die Auswerteeinrichtung (29) die den Maximalintensitäten I_1, I_2 zugeordneten Wellenlängen $\lambda_{\max 1}$ und $\lambda_{\max 2}$ ermittelt und zusätzlich aus den Maximalintensitäten I_1, I_2 das Intensitätsverhältnis I_1/I_2 bildet, und
- c) die in dem Speicher abgelegte Wertetabelle zusätzlich empirisch ermittelte Intensitätsverhältnisse für entsprechende Anregungswellenlängen enthält.

- 3) Anordnung nach Anspruch 2, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t , daß eine dritte Anregungswellenlänge λ_{A3} vorge-
sehen ist, deren Fluoreszenzspektrum eine Maximalintensität I_3
aufweist, daß die Programmsteuerung nacheinander die drei An-
5 regungswellenlängen λ_{A1} , λ_{A2} , λ_{A3} einstellt, daß die Auswerte-
einrichtung aus den zugehörigen Maximalintensitäten I_1 , I_2 , I_3 In-
tensitätsverhältnisse I_1/I_2 und I_2/I_3 bildet, und daß die Werteta-
belle des Speichers dementsprechend ergänzt ist.
- 4) Anordnung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, d a -
10 d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß als Anregungswellen-
länge λ_A mindestens eine der Wellenlängen 350 nm, 395 nm, 420 nm,
470 nm oder 500 nm dient und die zugehörigen Fluoreszenzspektren
in den Wellenlängenbereichen 380 - 650 nm, 430 - 650 nm, 460 -
650 nm, 490 - 650 nm und 520 - 650 nm liegen.
- 15 5) Anordnung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß dem Spektralphotome-
ter eine Schaltungsanordnung zur Digitalisierung der gemessenen
Fluoreszenzspektren zugeordnet ist.
- 6) Anordnung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, d a -
20 d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß eine Regelschaltung
die Intensität des Anregungsstrahlenbündels in Abhängigkeit von
der Intensität des Fluoreszenzlichtes einstellt.
- 7) Anordnung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die optische Achse
25 (20) des Projektionsstrahlenganges gegenüber der Achse (21) des
Auges und der Achse des Nachweisstrahlenganges (27) so neigbar
ist, daß an vor und hinter der Augenlinse (13) liegenden Gewebe-
schichten angeregte Störfluoreszenzen möglichst weitgehend redu-
ziert werden.

8) Anordnung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß die Projektionsvor-
richtung eine Anzahl schmalbandiger Interferenzfilter (17) zur Er-
zeugung monochromatischer Strahlung enthält, die einzeln in den
5 Strahlengang schaltbar sind.

9) Anordnung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß ein das Anregungs-
strahlenbündel periodisch unterbrechender Chopper (30) vorgesehen
ist, und daß die Signalauswertung mit der Unterbrecherfrequenz des
10 Choppers (30) so gesteuert wird, daß das Fluoreszenzspektrum nur
während der Zeit aufgenommen wird, in der das Anregungsstrahlen-
bündel unterbrochen ist.

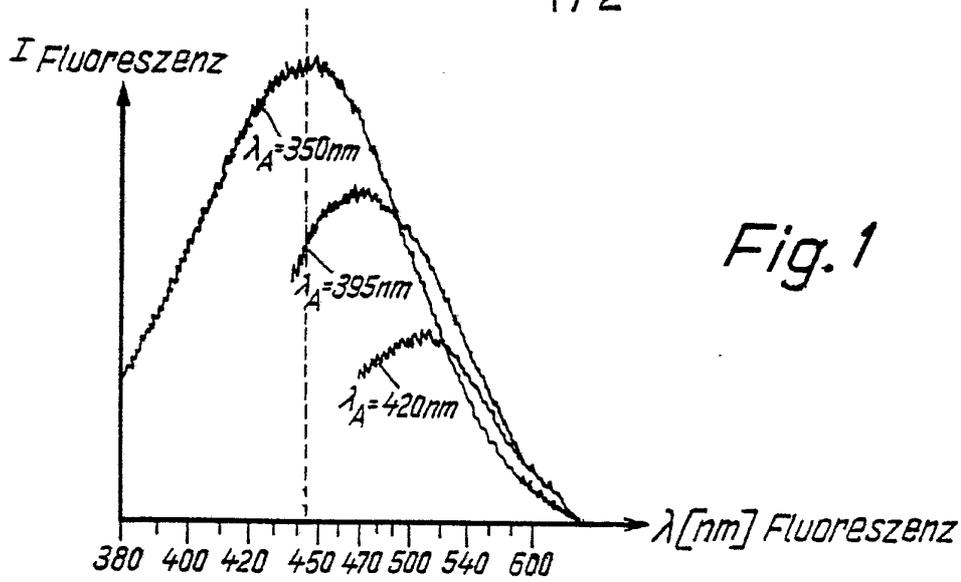


Fig. 1

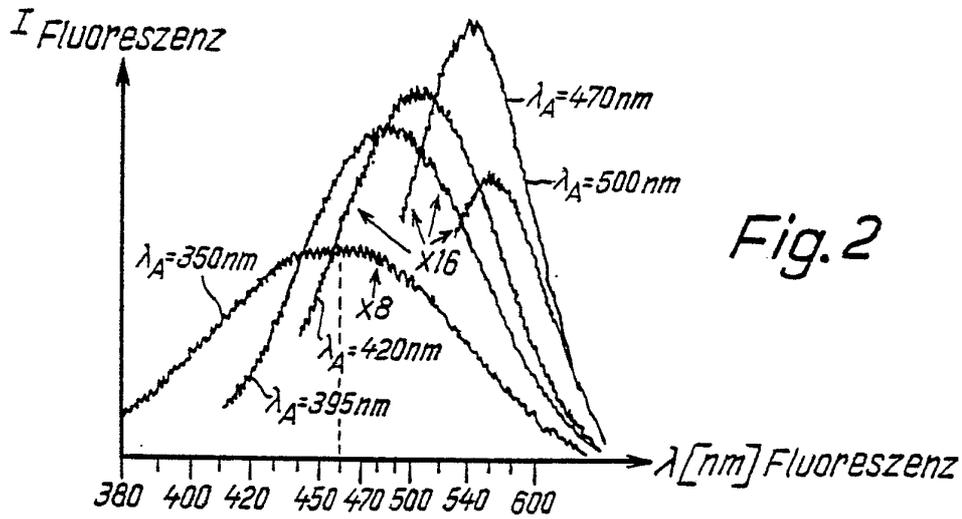


Fig. 2

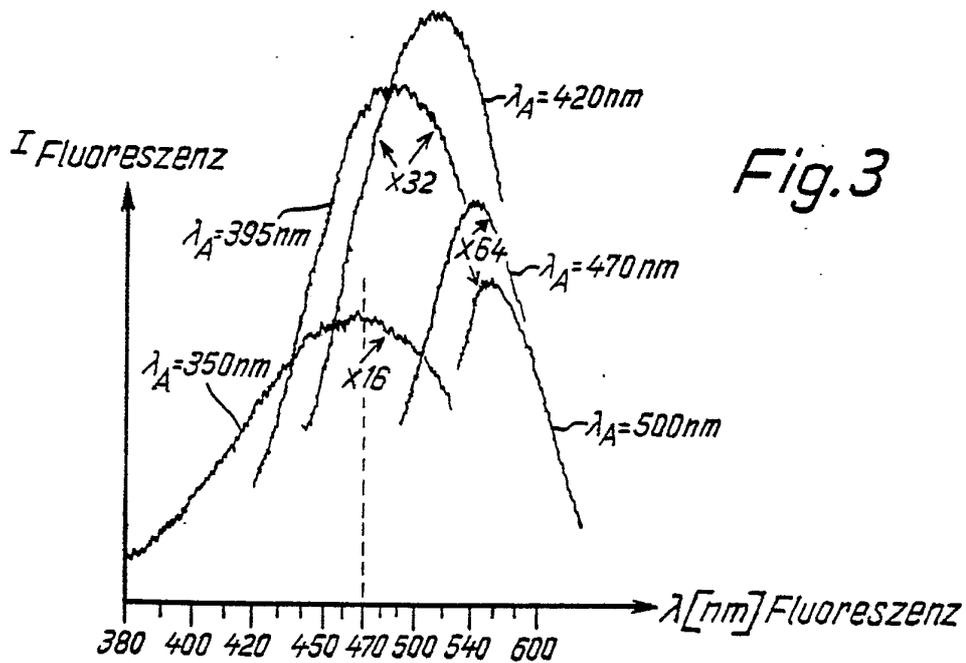
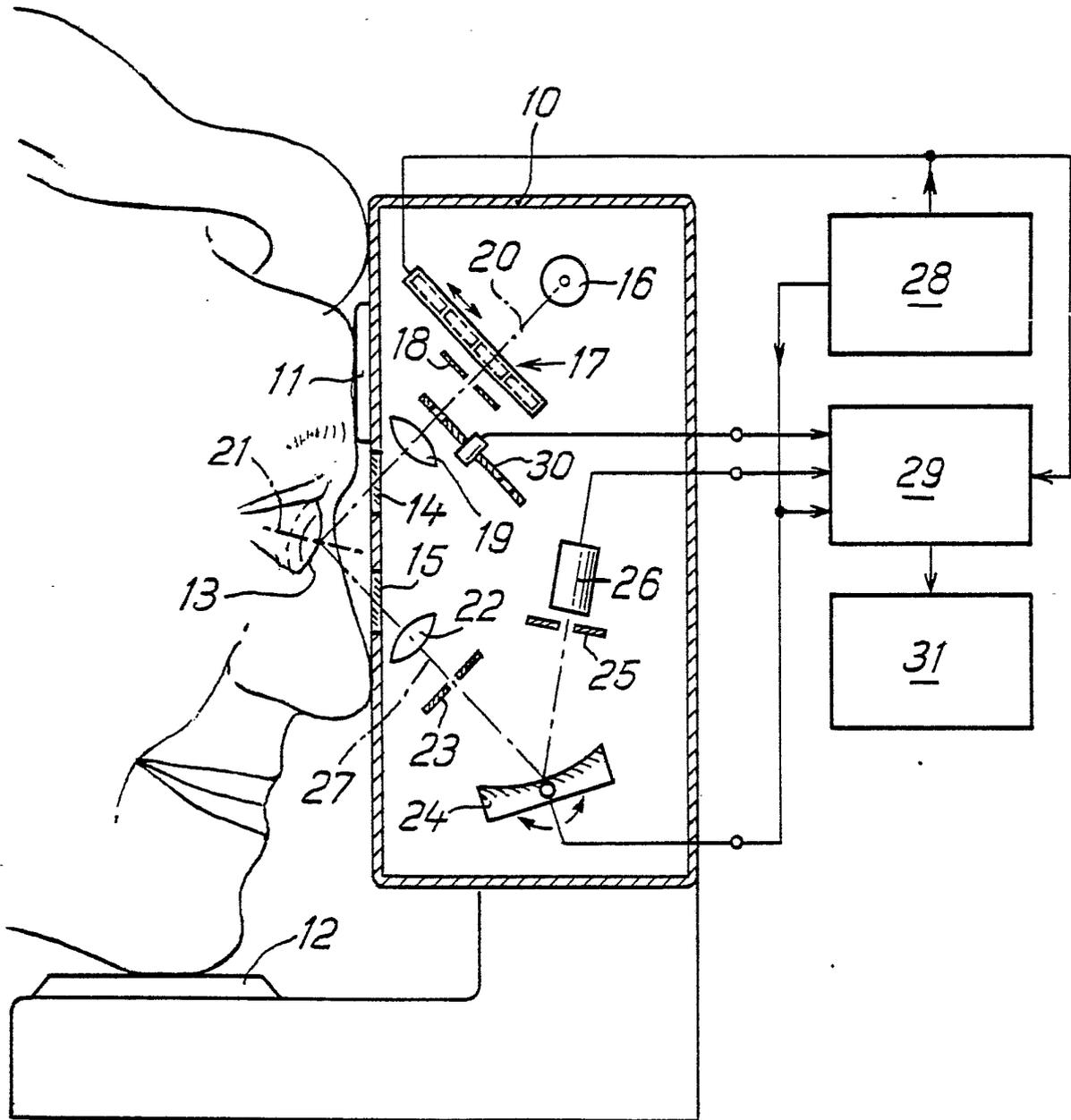


Fig. 3

212

Fig.4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 86/00478

| | | |
|--|--|-------------------------------------|
| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC | | |
| Int.Cl. ⁴ A 61 B 3/10 | | |
| II. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum Documentation Searched ⁷ | | |
| Classification System | Classification Symbols | |
| Int.Cl. ⁴ | A 61 B; G 01 N | |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸ | | |
| | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ | | |
| Category * | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ |
| A | US, A, 4327973 (RAIF) 04 May 1982, see figures 1,3; column 1, lines 35-51; column 3, line 3 - column 5, line 40 -- | |
| A | DE, A, 3117699 (METRICON) 28 October 1982, see figures 1,2,8; page 14, line 16 - page 19, line 13; page 28, line 11 - page 30, line 13 ----- | |
| <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search | Date of Mailing of this International Search Report | |
| 18 February 1987 (18.02.87) | 09 March 1987 (09.03.87) | |
| International Searching Authority | Signature of Authorized Officer | |
| European Patent Office | | |

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. Claim numbers 1-8 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

See PCT rule 39.1 (iv):

Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

2. Claim numbers _____, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claim numbers _____, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/DE 86/00478 (SA 15269)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 27/02/87

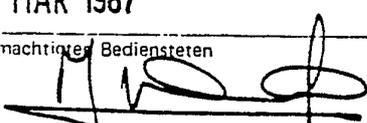
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|---------------------------------|----------------------|
| US-A- 4327973 | 04/05/82 | None | |
| DE-A- 3117699 | 28/10/82 | JP-A- 57170226 US-A- 4412543 | 20/10/82 01/11/83 |

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen **PCT/DE 86/00478**

| | | |
|--|--|----------------------------------|
| I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC | | |
| Int. Cl. ⁴ | A 61 B 3/10 | |
| II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE | | |
| Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷ | | |
| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole | |
| Int. Cl. ⁴ | A 61 B; G 01 N | |
| Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸ | | |
| III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹ | | |
| Art* | Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹² | Betr. Anspruch Nr. ¹³ |
| A | US, A, 4327973 (RAIF) 4. Mai 1982, siehe Figuren 1,3; Spalte 1, Zeilen 35-51; Spalte 3, Zeile 3 - Spalte 5, Zeile 40 | |
| A | DE, A, 3117699 (METRICON) 28. Oktober 1982, siehe Figuren 1,2,8; Seite 14, Zeile 16 - Seite 19, Zeile 13; Seite 28, Zeile 11 - Seite 30, Zeile 13 | |
| ----- | | |
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> | | |
| IV. BESCHEINIGUNG | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts | |
| 18. Februar 1987 | - 9 MAR 1987 | |
| Internationale Recherchenbehörde | Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten | |
| Europäisches Patentamt | M. VAN MOL  | |

WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

V. BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN¹

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1. Ansprüche Nr. 1-8 , weil sie sich auf Gegenstände beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Siehe PCT Regel 39.1 (iv):
Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sowie Diagnostizierverfahren.
2. Ansprüche Nr. , weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. , weil sie abhängige Ansprüche und nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) PCT abgefaßt sind.

VI. BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG²

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich
3. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
4. Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/DE 86/00478 (SA 15269)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 27/02/87

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| US-A- 4327973 | 04/05/82 | Keine | |
| DE-A- 3117699 | 28/10/82 | JP-A- 57170226 US-A- 4412543 | 20/10/82 01/11/83 |

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82