



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113365585 A

(43) 申请公布日 2021.09.07

(21) 申请号 201980090619.7

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

(22) 申请日 2019.09.27

代理人 程伟

(30) 优先权数据

16/203,970 2018.11.29 US

(51) Int.Cl.

A61F 9/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61F 9/008 (2006.01)

2021.07.28

A61N 5/06 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/053553 2019.09.27

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/112234 EN 2020.06.04

(71) 申请人 奥哈伊视网膜技术有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J·K·卢特鲁勒 D·B·昌

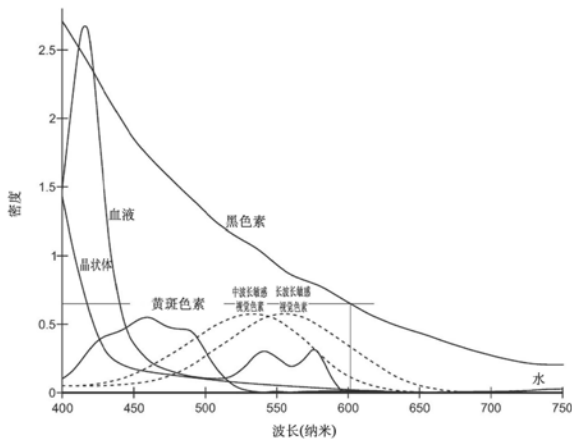
权利要求书3页 说明书19页 附图11页

(54) 发明名称

基于RPE黑色素水平调节视网膜光疗治疗参数的系统及方法

(57) 摘要

一种用于安全提供视网膜光疗的系统及方法,包括生成不同波长的第一及第二光束。将该第一及第二光束施加于眼睛(10)的视网膜色素上皮(RPE)(24)及脉络膜(26)。例如利用反射仪(110)测量该第一光束及该第二光束自该眼睛反射的光量。利用所测量的该第一及第二光束自该眼睛反射的光量计算该眼睛内的黑色素水平或浓度。当该RPE中的该黑色素含量或密度超出预定量时,调节该视网膜光疗的一个或多个治疗参数。



1. 一种用于安全提供视网膜光疗的方法,包括以下步骤:

生成分别具有波长在550纳米与900纳米之间的第一光束及第二光束,其中,该第一光束与该第二光束具有不同的波长;

将该第一光束及该第二光束施加于眼睛(10)的视网膜色素上皮(24)及脉络膜(26);

测量该第一光束及该第二光束自该视网膜色素上皮(24)及该脉络膜(26)反射的光量;

利用所测量的该第一光束及该第二光束自该眼睛(10)的该视网膜色素上皮(24)及该脉络膜(26)反射的光量,确定该眼睛(10)的该视网膜色素上皮(24)内的黑色素含量;以及

若该眼睛(10)的该视网膜色素上皮(24)中的该黑色素含量超出预定量,则调节该视网膜光疗的一个或多个治疗参数。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述测量步骤包括使用反射仪(110)测量该第一光束及该第二光束自该眼睛(10)的该视网膜色素上皮(24)及该脉络膜(26)反射的光量。

3. 如上述权利要求任一项所述的方法,其特征在于,该第一光束与该第二光束的波长相差至少25纳米。

4. 如上述权利要求任一项所述的方法,其特征在于,该第一光束及该第二光束分别具有在600纳米与850纳米之间的波长。

5. 如上述权利要求任一项所述的方法,包括步骤:区分该第一光束及该第二光束自该视网膜色素上皮(24)及该脉络膜(26)反射的光量。

6. 如上述权利要求任一项所述的方法,其特征在于,所述调节步骤包括调节治疗光束的视网膜光斑尺寸、该治疗光束的脉冲列持续时间、该治疗光束的占空比、或该治疗光束的功率的至少其中之一。

7. 如上述权利要求任一项所述的方法,其特征在于,所述调节步骤包括增加治疗光束的视网膜光斑尺寸。

8. 如上述权利要求任一项所述的方法,其特征在于,所述调节步骤包括降低治疗光束的脉冲列持续时间。

9. 如上述权利要求任一项所述的方法,其特征在于,所述调节步骤包括降低治疗光束的占空比。

10. 如上述权利要求任一项所述的方法,其特征在于,所述调节步骤包括降低治疗光束的功率。

11. 如上述权利要求任一项所述的方法,包括步骤:当该眼睛(10)的该视网膜色素上皮(24)中的该黑色素含量超出该预定量时,自动调节视网膜治疗系统(100)的一个或多个治疗参数。

12. 如权利要求11所述的方法,包括步骤:通知所调节的该一个或多个视网膜治疗参数。

13. 如上述权利要求任一项所述的方法,其特征在于,当确定该眼睛(10)的该视网膜色素上皮(24)中的该黑色素含量大于该视网膜色素上皮的正常含量的至少四倍时,调节该一个或多个治疗参数。

14. 如上述权利要求任一项所述的方法,其特征在于,当确定该眼睛(10)的该视网膜色素上皮(24)中的该黑色素含量大于 $8 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$ 时,调节该一个或多个治疗参数。

15. 一种用于安全提供视网膜光疗的方法,包括以下步骤:

生成分别具有波长在550纳米与900纳米之间的第一光束及第二光束,其中,该第一光束与该第二光束具有不同的波长;

将该第一光束及该第二光束施加于眼睛(10)的视网膜色素上皮(24)及脉络膜(26);

使用反射仪(110)测量该第一光束及该第二光束自该视网膜色素上皮(24)及该脉络膜(26)反射的光量;

利用所测量的该第一光束及该第二光束自该眼睛的该视网膜色素上皮及该脉络膜(26)反射的光量,确定该眼睛(10)的该视网膜色素上皮(24)内的黑色素含量;以及

对于在从0.2至0.5秒的范围内变化的脉冲光束视网膜治疗的脉冲列持续时间,若确定在该眼睛(10)的该视网膜色素上皮(24)中的该黑色素含量是该眼睛的该视网膜色素上皮的正常黑色素含量的四至八倍,则调节该脉冲光束视网膜治疗的一个或多个治疗参数。

16. 如权利要求15所述的方法,其特征在于,所述调节步骤包括增大治疗光束视网膜光斑尺寸、降低治疗光束功率、降低治疗光束占空比、或降低治疗光束脉冲列持续时间的步骤。

17. 如权利要求15或权利要求16所述的方法,其特征在于,该第一光束与该第二光束的波长相差至少25纳米。

18. 如权利要求15至17中任一项所述的方法,其特征在于,该第一光束及该第二光束分别具有在600纳米与850纳米之间的波长。

19. 如权利要求15至18中任一项所述的方法,包括步骤:区分该第一光束及该第二光束自该视网膜色素上皮(24)及该脉络膜(26)反射的该光量。

20. 如权利要求15至19中任一项所述的方法,包括步骤:当该眼睛(10)的该视网膜色素上皮(24)中的该黑色素浓度超出该预定量时,自动调节视网膜治疗系统(100)的一个或多个治疗参数。

21. 如权利要求15至20中任一项所述的方法,包括步骤:通知所调节的该一个或多个视网膜治疗参数。

22. 一种用于安全提供视网膜光疗的系统(100),包括:

第一光束及第二光束,分别具有在550纳米与900纳米之间的波长,其中,该第一光束与该第二光束具有不同的波长,以及其中,将该第一光束及该第二光束施加于眼睛(10)的视网膜色素上皮(24)及脉络膜(26);以及

反射仪(110),测量该第一光束及该第二光束自该视网膜色素上皮(24)及该脉络膜(26)反射的光量,以确定该眼睛的该视网膜色素上皮内的黑色素含量;

其特征在于:

若该眼睛(10)的该视网膜色素上皮(24)中的该黑色素含量超出预定量,则调节脉冲视网膜治疗光束的一个或多个参数。

23. 如权利要求22所述的系统,其特征在于,该脉冲视网膜治疗光束的该一个或多个参数包括该治疗光束的视网膜光斑尺寸、该治疗光束的脉冲列持续时间、该治疗光束的占空比、或该治疗光束的功率的至少其中之一。

24. 如权利要求22或23所述的系统,其特征在于,通过增大治疗光束视网膜光斑尺寸、降低治疗光束功率、降低治疗光束占空比、或降低治疗光束脉冲列持续时间,调节该脉冲视

网膜治疗光束的该一个或多个参数。

25. 如权利要求22至24中任一项所述的系统,其特征在于,该第一光束与该第二光束的波长相差至少25纳米。

26. 如权利要求22至25中任一项所述的系统,其特征在于,该第一光束及该第二光束分别具有在600纳米与850纳米之间的波长。

27. 如权利要求22至26中任一项所述的系统,其特征在于,该反射仪(110)区分该第一光束及该第二光束自该视网膜色素上皮(24)及该脉络膜(26)反射的该光量。

28. 如权利要求22至27中任一项所述的系统,其特征在于,当该眼睛(10)的该视网膜色素上皮(24)中的该黑色素浓度超出预定量时,调节该一个或多个治疗参数。

29. 如权利要求28所述的系统,其特征在于,对于在从0.2至0.5秒的范围内变化的该脉冲视网膜治疗光束的脉冲列持续时间,当确定该眼睛(10)的该视网膜色素上皮(24)中的该黑色素浓度是该眼睛的该视网膜色素上皮的正常黑色素含量的四至八倍时,调节该一个或多个治疗参数。

30. 如权利要求22至29中任一项所述的系统,其特征在于,当确定该眼睛(10)的该视网膜色素上皮(24)中的该黑色素含量大于 $8 \times 10^{10} \text{ cm}^{-3}$ 时,调节该一个或多个治疗参数。

## 基于RPE黑色素水平调节视网膜光疗治疗参数的系统及方法

### 技术领域

[0001] 本发明通常涉及用于安全提供视网膜光疗的系统及方法。更具体地,本发明涉及基于例如利用简单的反射法确定的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium;RPE)黑色素水平调节视网膜光疗的治疗参数来安全提供视网膜光疗。

### 背景技术

[0002] 黄斑色素对于眼睛健康的重要性促进了对用于测量其在视网膜中的密度或浓度的方法的开发及兴趣。然而,先前的系统及方法要么基于不常用的设备,要么是耗时的,要么是复杂而昂贵的。

[0003] 现在请参照图1,其显示眼睛(通常由附图标记10表示)的示意视图。眼睛10包括角膜12,其为眼睛的透明前部,覆盖虹膜及瞳孔14,瞳孔是位于虹膜的中心的尺寸可变的黑色圆形或缝状开口,以调节进入眼睛的光量。晶状体16是位于眼睛中的透明双凸结构,它与角膜12一起帮助折射光,使其聚焦于视网膜18上。视网膜是排列在眼球的后部的一层薄的神经细胞,其摄取光线并将该光线转换成用于大脑的电性信号。它有许多血管20滋养它。中心凹及黄斑区(由附图标记22表示)是用于色觉及精细视觉的眼睛的一部分。视网膜色素上皮(RPE)24是位于神经感觉的视网膜18外部的色素细胞层,其滋养视网膜视觉细胞。它牢固地附着至下方脉络膜26上,脉络膜是排列于视网膜18与巩膜之间的眼睛10的血管层。脉络膜26为视网膜18的外层提供氧及营养。

[0004] 许多眼部疾病与视网膜有关,且已开发了方法(包括视网膜的光凝及光刺激)来治疗此类疾病及状况。光凝及光刺激依赖于视网膜组织的加热来产生它们的治疗效果。过度加热可能损伤甚至破坏视网膜组织,这在一些治疗方法中是有意的,但在其它治疗方法中是要避免的。已发现,异常的色素沉着水平(尤其是RPE内的黑色素水平或浓度)在此类治疗期间可能引起非预期的且过量的热,并潜在损伤视网膜组织。

[0005] 眼睛中的黑色素具有尚未被完全了解的许多重要功能。眼睛中的黑色素通过吸收有害的紫外辐射来为眼睛提供保护。黑色素通过将杂散光散射远离视杆细胞及视锥细胞并吸收自眼睛的后部反射的光来提高视力。黑色素还充当抗氧化剂,以预防视网膜疾病,例如年龄相关黄斑变性。

[0006] 这些特性中许多是由黑色素的吸收光谱非常宽广的事实导致的。在此方面,它在色素中是独一无二的。针对此独特的行为已提出了许多机制。例如,将宽带吸收归因于化学不均匀性、非晶半导体,以及散射。不过,已证明,散射损耗仅占宽带衰减的百分之几。化学不均匀性及非晶半导体假说也存在问题。一些人提出了聚合物电荷跳跃。另一些人指出了水合以及将自由基引入黑色素的重要性。还有人认为黑色素激子可能在其宽带吸收中起作用。关于可解释所有的黑色素的电性及光学特性的任何特定解释,似乎没有普遍的共识。

[0007] 如上所述,眼睛内的黑色素发挥许多重要功能。查明确定眼睛内的黑色素水平或浓度可能是重要的。例如,眼部疾病的激光治疗基于在RPE中诱发温度升高,从而激活眼睛的自然修复机制。在近红外中,这由RPE中的黑色素吸收红外辐射导致。位于RPE后面的脉络

膜中也存在大量的黑色素,但由于在相对较短的治疗时间期间缺乏向RPE的扩散型热传递,并且由于脉络膜中的血管与脉络膜毛细血管的对流冷却,脉络膜黑色素的吸收在提高RPE的温度方面不发挥重要作用。

[0008] 在眼部疾病的激光亚阈值损伤治疗中,只要温升不超过10°C的量级,激光治疗就是有效的。此温升限制决定在治疗时间期间可由RPE吸收的最大激光能量。不过,一个可能的问题是,对于适合大多数患者的激光功率,若患者的RPE黑色素含量或浓度异常过大,则温升可能超过损伤阈值。

[0009] 因此,持续需要一种简单且相对廉价的方法来确定眼睛内(尤其是眼睛的RPE内)的黑色素水平或浓度,从而可根据需要调节视网膜光疗治疗的一个或多个治疗参数,以避免损伤在RPE中具有异常大的黑色素含量或浓度的患者的眼睛。本发明满足这些需要并提供其它相关的优点。

## 发明内容

[0010] 本发明涉及在眼睛的RPE中的黑色素含量或浓度超出预定量的情况下,通过调节视网膜光疗的一个或多个治疗参数来安全提供视网膜光疗的系统及方法。本发明使用两波长反射法来确定眼睛的RPE及脉络膜中的黑色素水平或浓度,该方法相对简单且便宜。

[0011] 用于安全提供视网膜光疗的系统包括:第一光束及第二光束,其分别具有在550纳米与900纳米之间的波长,其中,该第一与第二光束具有不同的波长,以及其中,将该第一及第二光束施加于眼睛的视网膜色素上皮及脉络膜;以及反射仪,测量该第一及第二光束自该视网膜色素上皮(24)及该脉络膜(26)反射的光量,以确定该眼睛的该视网膜色素上皮内的黑色素含量。该系统的特征在于:若该眼睛的该视网膜色素上皮中的该黑色素含量超出预定量,则调节脉冲视网膜治疗光束的一个或多个参数。

[0012] 更特别地,依据本发明,生成具有在550纳米与900纳米之间的波长的第一光束。该第一光束可具有在600纳米与850纳米之间的波长。将该第一光束施加于该眼睛中,例如施加于该眼睛的视网膜色素上皮(RPE)及脉络膜。测量该第一光束自该眼睛反射的光量。这可通过使用反射仪测量该第一光束自该眼睛反射的该光量来达成。

[0013] 生成具有在550纳米与900纳米之间的波长的第二光束。该第二光束可具有在600纳米与850纳米之间的波长。该第二光束具有不同于该第一光束的波长。较佳地,该第一与第二光束的波长相差至少25纳米。将该第二光束施加于该眼睛中,例如该眼睛的该RPE及脉络膜。例如利用反射仪测量该第二光束自该眼睛反射的光量。

[0014] 利用所测量的该第一及第二光束自该眼睛反射的光量计算该眼睛内的黑色素水平。更特别地,该计算步骤包括区分该第一及第二光束自该RPE及该脉络膜反射的该光量的步骤。

[0015] 若该眼睛的该RPE中的该黑色素含量或浓度超出预定量,则调节该视网膜光疗的一个或多个治疗参数。这可包括调节治疗光束的视网膜光斑尺寸、该治疗光束的脉冲列持续时间、该治疗光束的占空比,或该治疗光束的功率的至少其中之一。例如,可增加该治疗光束的视网膜光斑尺寸。可降低该治疗光束的脉冲列持续时间。可降低该治疗光束的占空比。可降低该治疗光束的功率。

[0016] 当确定该眼睛的该RPE中的该黑色素含量是该RPE中的正常黑色素含量的至少四

倍时,调节该一个或多个治疗参数。例如,对于在从0.2至0.5秒的范围内变化的该脉冲光束视网膜治疗的脉冲列持续时间,若确定该RPE中的该黑色素含量是该RPE的正常黑色素含量的四至八倍,则调节一个或多个治疗参数。例如,当确定该RPE中的该黑色素含量大于 $8 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$ 时,调节该一个或多个治疗参数。

[0017] 当该眼睛的该RPE中的该黑色素含量超出该预定量时,可自动调节该视网膜治疗系统的该一个或多个治疗参数。可给出关于已调节一个或多个视网膜治疗参数的通知。

[0018] 从下面结合示例说明本发明的原理的附图所作的详细说明,本发明的其它特征及优点将变得更加清楚。

### 附图说明

[0019] 附图示例说明本发明。在这些附图中:

[0020] 图1显示眼睛的示意视图;

[0021] 图2显示依据本发明用于确定眼睛的部分内的黑色素浓度的系统的示意视图;

[0022] 图3显示主要眼色素的吸收的波长依赖图;

[0023] 图4显示真黑素的吸收率与波长的关系图;

[0024] 图5显示普通浓度下通过RPE黑色素的双向传输图;

[0025] 图6显示在不同波长的RPE黑色素传输的变化图;

[0026] 图7显示与长椭球体及球体的散射的微剖面成比例的强度函数的角分布图;

[0027] 图8显示RPE黑色素吸收系数、黑色素散射系数,以及结构基质散射系数的比较图;

[0028] 图9显示脉络膜黑色素吸收系数、脉络膜黑色素散射系数,以及脉络膜结构基质散射系数的比较图;

[0029] 图10显示在正常脉络膜黑素体密度的脉络膜的反射率与波长的关系图;

[0030] 图11显示在正常RPE及脉络膜黑素体密度的RPE的反射率与波长的关系图;

[0031] 图12显示前部视网膜的传输因子与波长的关系图;

[0032] 图13显示当RPE及脉络膜黑素体密度偏离正常时,总反射率的百分比变化与波长的关系图;

[0033] 图14显示依据本发明依据两波长反射法的总反射率百分比变化的第一波长处的等值线图;

[0034] 图15显示依据本发明依据两波长反射法的总反射率百分比变化的第二波长处的等值线图;

[0035] 图16显示相较脉冲光疗的脉冲列持续时间,可能发生损伤的异常RPE黑色素含量与正常RPE黑色素含量的损伤比图;以及

[0036] 图17是与图16类似的图形,显示在200毫秒至500毫秒的光疗脉冲列持续时间的范围内的损伤比。

### 具体实施方式

[0037] 出于示例说明的目的,本发明涉及用于通过确定眼睛内(尤其是眼睛的视网膜色素上皮(RPE)及脉络膜内)的黑色素浓度来安全提供视网膜光疗的系统及方法。确定眼睛的RPE及脉络膜内的黑色素浓度或水平对于确定眼睛的健康可能是重要的。例如,黑色素充当

抗氧化剂,以帮助预防视网膜疾病,例如年龄相关黄斑变性。确定眼睛的RPE及脉络膜内的黑色素浓度对于确定眼部疾病的治疗也可能是重要的。例如,若个体在RPE内具有异常高的黑色素浓度或水平,这可能在使用光源(例如红外或近红外激光光束,例如用于视网膜光疗如光凝或光刺激中的光束)治疗眼睛(尤其是视网膜)时引起非预期的抬升加热,并因此造成组织破坏。

[0038] 脉络膜内的黑色素层可能差别很大。不过,确定RPE内的黑色素水平或浓度常常是重要的,因为在光凝或光刺激治疗期间,当视网膜被暴露于光源时,这一层可能引起过度加热及损伤。本发明考虑RPE与脉络膜层吸收及散射的光,以获得RPE中的黑色素量的准确图像。本发明(将在本文中更充分说明)利用在预定波长范围内(其中,黑色素吸收及反射这些波长)的两个波长。这些波长彼此不同,较佳地,朝向该预定波长范围的下端及上端,且本发明测量反射的量或程度,然后通过考虑该两个波长的吸收及散射或反射来确定RPE及脉络膜内的黑色素水平或浓度。

[0039] 现在请参照图2,其显示依据本发明使用的系统100。激光控制台102生成具有在预定范围内的波长的第一光束。该范围可在550纳米与900纳米之间,通常在600纳米与850纳米之间。低于该预定波长范围的波长开始吸收及散射来自其它色素的光,且高于本发明的预定波长范围的波长不断被水吸收。不过,本发明的预定波长范围对于测量RPE及脉络膜的黑色素水平是理想的。

[0040] 接着,使所生成的光束通过光学元件106,该光学元件可用以聚焦该光束、过滤该光束、从所生成的第一光束生成多个光束等。接着,使该光束通过投影仪108,该投影仪可为视网膜相机等,以投射至眼睛10中,更具体地,以将该第一光束施加于眼睛10的RPE 24及脉络膜26。检测器110检测来自RPE及脉络膜的反射。在特别优选的实施例中,检测器110为反射仪,不过可使用其它检测器装置,例如使用干涉仪如光学相干断层扫描(optical coherent tomography;OCT)装置的检测器装置。

[0041] 请继续参照图2,例如由激光控制台104生成第二光束。该第二光束具有在550纳米与900纳米之间(较佳地,在600纳米与850纳米之间)的波长,该波长是不同于该第一光束的波长。较佳地,该第一与第二光束的波长相差至少25纳米,并较佳地,靠近该波长范围的相对端或范围,以在检测到各光束反射的光时,能够更容易地区分这些光束。

[0042] 该第二光束可通过光学装置106,如上所述,并接着通过投影仪108至眼睛10中,尤其是眼睛10的RPE及脉络膜24及26中。该第二光束散射及反射的光由检测器110检测并测量。应当理解,由控制台102及104生成的该第一及第二光束可被顺序地或同时施加于眼睛10。

[0043] 测量该第一及第二光束自RPE及脉络膜反射的光量,接着利用所测量的该第一及第二光束自RPE及脉络膜反射的光量来确定眼睛的RPE及脉络膜内的黑色素浓度。本发明区分该第一及第二光束自RPE及脉络膜反射的光量,并可将该第一及第二光束反射的光量的测量结果应用于计算及/或图形或表格,以确定脉络膜尤其是RPE内的黑色素水平或浓度。接着,可将所确定的RPE内的黑色素水平或浓度与RPE内预期的或平均的黑色素水平比较,以确定该眼睛的RPE内的黑色素水平是否升高或超出预期范围。

[0044] 眼睛中的黑色素主要为真黑素,其单体具有化学式 $C_{18}H_{10}N_2O_4$ ,以及318.283的分子量,密度为1.7g/cc,折射率为1.772。在RPE及脉络膜中,黑色素被包含于蛋白质编码的细胞

器中,称作黑素体(melanosomes)。在黑素体内部,尺寸小于10埃的黑色素单体结合形成聚集体。这些聚集体具有几十埃的尺寸,并由共价键合单体的叠片组成,这些片具有3.4埃的间隔。这些片由较弱的 $\pi$ - $\pi$ 键合力固定在一起。

[0045] RPE中的黑色素来自神经外胚层,而脉络膜黑色素来自神经嵴。RPE中的黑素体不同于脉络中的黑素体。在RPE中,黑素体主要位于RPE细胞的顶端区域中,呈细长形,具有与顶端对齐的长尺寸,以与视杆细胞及视锥细胞紧密接触。所有外来RPE黑素体的典型宽度为250-500纳米,典型长度为640-800纳米。这些典型的黑素体体积为 $6.5 \times 10^{-14}$ 立方厘米。黑色素在RPE黑素体中密集堆积,单体中的黑色素密度为1.7g/cc。

[0046] 在脉络膜中,黑素体不需要被拉长,且被认为是球形的。脉络膜中的黑色素密度小于RPE中的黑色素密度,RPE黑色素的范围为3.61-8.05mmol/L,脉络膜黑色素为0.07-9.15mmol/L。不过,由于脉络膜深度为200微米,而REP为6-10微米,因此,脉络膜中的黑色素远多于RPE。

[0047] 在RPE中,依据上述数字,黑色素的数密度为 $3.38 \times 10^{18} \text{cm}^{-3}$ ,质量密度为 $1.8 \times 10^{-3} \text{g/cc}$ ,并且由于黑色素被全部包含于黑素体中,因此,RPE中的黑素体的相应数密度为 $10 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$ 。这给出RPE中的黑素体之间的线性间隔为3.68微米。另一方面,在脉络膜中,黑色素的密度为 $0.49 \times 10^{-3} \text{g/cc}$ ,对应于 $5.4 \times 10^9 \text{cm}^{-3}$ 的黑素体数密度。因此,在脉络膜中,在黑素体之间的线性间隔为 $5.7 \times 10^{-4} \text{cm}$ ,或5.7微米。

[0048] 现在请参照图3,其显示主要在可见波长范围内的血液、黑色素、黄斑色素、晶状体、水、长波长敏感视觉色素(LWS)及中波长敏感视觉色素(MWS)的吸收。血液层取23微米厚,具有95%的氧合率。黑色素密度在500纳米为1.32,且黄斑密度在460纳米为0.54。晶状体密度在420纳米为0.54,且水密度在740纳米为0.025。视觉色素密度在其峰值均为0.57。在眼睛中,黑色素主导通常在550纳米与900纳米之间(尤其在600纳米与850纳米之间)的波长范围内的激光的吸收,如图3中所示。

[0049] 先前建模的人眼的光谱反射率针对RPE黑色素使用3.61-8.05mmol/L的值且针对脉络膜黑色素使用0.07-9.15mmol/L的值。RPE中的黑色素层的厚度小于10微米,通常为约6微米,而脉络膜厚度在200微米的量级,或约30倍厚。因此,与在RPE中相比,在脉络膜中通常存在更多的黑色素。而且,已发现,RPE中的黑色素含量在患者之间的差别通常不大,但脉络膜黑色素可能差别很大。

[0050] 如图3中所示,随着波长增加,黑色素的吸收系数显著降低。因此,在黑色素为主导的吸收窗口的600纳米下端,RPE黑色素吸收远大于其在特别优选的波长范围的850纳米上端的吸收。不过,关于黑色素吸收如何随波长变化,没有普遍的共识。

[0051] 图4显示真黑素的吸收率与波长(尤其在250纳米与700纳米之间)的关系图。真黑素是眼睛中的黑色素的主要成分。尽管关于光密度随波长的变化没有普遍的共识,但本发明假设 $\exp[-0.062\lambda(\text{nm})]$ 的指数依赖性,如图4中所示。若将此结果与先前发现的在500纳米的光密度0.22结合,则这给出通过RPE的双向传输:

[0052] 传输 $= \exp[-2\alpha L] = \exp[-22.72 \exp[-0.0062\lambda(\text{nm})]]$  [1]

[0053] 另一方面,若使用在500纳米的光密度0.29,则结果为:

[0054] 传输 $= \exp[-2\alpha L] = \exp[-29.973 \exp[-0.0062\lambda(\text{nm})]]$  [2]

[0055] 图5中绘制方程[1]及[2],其显示通过普通浓度的RPE黑色素的双向传输图(由大

的吸收剖面决定)。顶部曲线假设在500纳米的光密度为0.22,而下方曲线假设在500纳米的光密度为0.29。可看出,接近黑色素主导的吸收窗口的850纳米极限,RPE黑色素的吸收系数很小,从而允许来自脉络膜的反射信号通过而到达检测器110。不过,在600纳米下限,RPE黑色素的吸收系数变得足够大,从而使较少的来自脉络膜的反射信号能够通过而到达检测器。在RPE黑色素处于高的潜在危险水平的情况下,在600纳米的来自脉络膜的反射信号在通过RPE时明显减小,而在800纳米则没有减小那么多。

[0056] 图6显示当RPE黑色素浓度从正常( $n=1$ )变化至正常的三倍( $n=3$ )的高危险阈值时,在750纳米(顶部曲线)及600纳米(底部曲线)的RPE黑色素传输变化图(由大的吸收系数决定)。在图6中,假设对于正常的RPE浓度,500纳米的光密度为0.22。请继续参照图6,图形显示当浓度从正常( $n=1$ )变化至正常的3倍( $n=3$ )的危险水平时,在600纳米及750纳米的RPE黑色素传输行为。图6的图形显示在600纳米,传输信号减小近4倍,而在750纳米,它仅减小约1.5倍。不过,此大的差异可通过反射率表达式中的其它因素在某种程度上缓解。

[0057] 相比之下,脉络膜中的黑色素的光路更大。据估计,RPE中的黑色素的典型密度为5.82mmol/L,由于黑色素单体的分子量为318.283,因此给出 $1.86 \times 10^{-3}$ g/cc的重量密度。这占据6-10微米的厚度区域。对于脉络膜,典型密度为1.59mmol/L,即 $0.51 \times 10^{-3}$ g/cc,但脉络膜的厚度为200微米。因此,若RPE黑色素的光密度在500纳米为0.22,脉络膜黑色素在500纳米具有2.00的光密度。因此,从脉络膜的后部至前部的单向传输仅为 $\exp[-2.303 \times 2.00] = 0.01$ 。因此,大部分辐射被吸收。这意味着来自巩膜的反射对反射信号的贡献不大。不过,在不同的眼睛及患者中,脉络膜黑色素含量有相当大的差异,因此一般来说,考虑来自巩膜的反射的贡献是重要的。

[0058] 黑色素在黑素体中密集堆积。如上所述,在RPE中,黑素体呈细长形并与视杆细胞及视锥细胞紧密接触。另一方面,在脉络膜中,黑素体被认为是球形。黑素体被视为基本的散射实体。黑素体具有与600纳米至850纳米的兴趣波长相当的尺寸。典型的RPE黑素体具有250至400纳米(平均300纳米)宽及640纳米至800纳米(平均720纳米)长的尺寸。假设球形脉络膜黑素体具有与RPE黑素体相当的体积,因此具有 $2.5 \times 10^{-5}$ 厘米(也就是,250纳米)的半径。

[0059] 对于介电球形散射体,当辐射波长远大于散射体的尺寸时,散射的剖面可由Rayleigh表达式表示:

$$[0060] \quad \sigma_{\text{Rayleigh}} = (8\pi/3) (ka)^4 a^2 \{ (K_{\text{rel}} - 1) / (K_{\text{rel}} + 2) \}^2 \quad [3a]$$

[0061] 但当波长与散射体的尺寸相当时,该剖面用无穷级数的勒让德(Legendre)多项式上的米氏和(Mie sum)表示。在小波长,总散射剖面的米氏表达式简化为渐近值:

$$[0062] \quad \sigma_{\text{sphere}} = 2\pi a^2 \quad [3b]$$

[0063] 在式方程[3a]及[3b]中,波数 $k$ 为:

$$[0064] \quad k = 2\pi n_{\text{med}} / \lambda \quad [3c]$$

[0065] 且

[0066] •  $a$  = 散射球体的半径

[0067] •  $n_{\text{med}}$  = 球体所处介质的折射率

[0068] •  $\lambda$  = 辐射的真空波长

[0069] •  $K_{\text{rel}} = n_{\text{sphere}} / n_{\text{med}}$

[0070] •  $n_{\text{sphere}}$  = 球体的折射率

[0071] 当  $ka=0$  (1) 时, 当剖面接近其渐近值  $\sigma_{\text{sphere}} = 2\pi a^2$  时, 略有振荡。

[0072] 在长波长及短波长的散射行为的另一个重要区别是, 在长波长, 沿前向方向的散射事件与沿后向方向的散射事件的数量大致相同。然而, 在短波长, 当  $ka>1$  时, 这种情况发生显著变化, 散射主要沿前向方向。散射角主要包含于角锥中:

[0073]  $\theta=0$  (1/ka) [4]

[0074] 因此, 将Born近似应用于半径  $a$  的球形散射体时, 可证明:

[0075]  $\langle \cos\theta \rangle = g[2k a \sin\theta]$  [5a]

[0076] 其中,

[0077]  $g(x) = (\sin x - x \cos x)^2 / x^6$  [5b]

[0078] 当  $ka \gg 1$  时, 这简化为:

[0079]  $\langle \cos\theta \rangle = 1 - (5/4) (1/(ka))^2$  [5c]

[0080] 表明在短波长, 散射角很小。

[0081] 当  $ka \gg 1$  时, 沿后向方向散射的球体的剖面  $\sigma_s$  为:

[0082]  $\sigma_{s \text{ SPHERE}} = 2\pi a^2 [1 - \langle \cos\theta \rangle] = 2\pi a^2 (5/4) (1/(ka))^2 = (5/8\pi) \lambda^2 = 0.08\lambda^2$  [5d]

[0083] 在Born近似中, 与其半径无关, 且仅与波长的平方成比例。由于方程[5d]利用Born近似导出, 因此系数0.08可能不正确, 但对  $\lambda^2$  的依赖是可信的, 因为它源自在半径为  $a$  的球体上的衍射。

[0084] RPE中的黑素体不是球形的, 而是细长的, 其长尺寸平行于视杆细胞及视锥细胞的轴线取向。黑素体包括黑色素聚集体, 该聚集体由共价键合的黑色素单体的叠片组成。

[0085] 请参照图7, 图形提供估计具有RPE黑素体尺寸的长椭球体的散射剖面所需的信息。图7显示与具有  $a/b=2$  且  $kc=5$  的长椭球体 (虚线) 以及三个球体 (实线) 的散射的微剖面成比例的强度函数的角分布, 以供比较。标为“2”的实线曲线是与长椭球体具有相同体积的球体。该图显示该散射行为与球体的米氏散射所描述的行为类似。

[0086] 在图7中, 该长椭球体的半长轴用“ $a$ ”表示, 并对应于RPE黑素体的720纳米 (640至800纳米) 尺寸的一半。该长椭球体的半短轴用“ $b$ ”表示, 并对应于RPE黑素体的300纳米 (250至400纳米) 尺寸的一半。方程[3c]中定义的波数为“ $k$ ”。半焦距为  $c = (a^2 - b^2)^{1/2}$ 。假设辐射沿长轴入射在该长椭球体上。图7中的长椭球体的长宽比 ( $a/b=2$ ) 与RPE黑素体的长宽比 (平均  $a/b=2.4$ ) 相当。

[0087] 散射的微剖面与该图中的纵坐标的强度函数成比例。因此, 对该图中的虚线下方及等体积球体 (标记为“2”) 的实线下方的面积的测量结果表明, 该长椭球体中的前向散射剖面 (0至90度) 是等体积球体的前向散射剖面的1.45倍。另外, 在该长椭球体中的后向散射 (90至180度) 的剖面是等体积球体的后向散射的剖面的0.6倍。这意味着在沿后向方向的散射辐射中, 脉络膜黑素体比RPE黑素体有效1.65倍。对于该球体, 后向散射剖面与总散射剖面之比为0.018, 也就是, 只有1.8%的散射辐射沿后向方向。这与我们先前观察的大部分辐射围绕前向方向呈小锥体散射是一致的 (方程[4])。

[0088] 取该球体的总散射剖面为  $2\pi a^2$  (方程[3b]), 最终的观察允许我们说, 后向散射的该球体的剖面为:

[0089] 在与  $kc=5$  对应的波长,

[0090]  $\sigma_s(\text{sphere}) = 0.018 \times 2\pi a^2 = 0.018 \times 2\pi \times (2.5 \times 10^{-5})^2 =$

[0091]  $0.707 \times 10^{-10} \text{cm}^2$  [6]

[0092] 为确定方程[6]应用的波长,检查针对 $kc=5$ 的表达方程:

[0093]  $Kc = ka[1 - (b/a)^2]^{1/2} = 5$  [7a]

[0094] 也就是,

[0095]  $(2\pi/\lambda) 360[1 - 0.25]^{1/2} = 5$  [7b]

[0096] 这给出 $\lambda=39$ 纳米。因此,由于方程[5d]表明后向散射剖面应当与 $\lambda^2$ 成比例,我们发现对于小于 $2\pi a=1571$ 纳米的一般波长,

[0097]  $\sigma_{sCH} \approx 0.43 \times 10^{-10} (\lambda_{nm}/392)^2 = 0.05 \lambda^2 \text{cm}^2$  [8a]

[0098] 这略小于方程[5d]的 $0.08 \lambda^2 \text{cm}^2$  Born近似结果。从图7中测量的长椭球体与同体积球体的后向散射剖面的0.6比值,以及 $\lambda^2$ 依赖性的预期衍射相关起源,我们写下RPE色素体的后向散射剖面:

[0099]  $\sigma_{sRPE} \approx 0.03 \lambda^2 \text{cm}^2$  [8b]

[0100] 当用纳米表示 $\lambda$ 时,方程[8]及[9]变为:

[0101]  $\sigma_{sCH} \approx 0.03 \times 10^{-14} \lambda_{nm}^2 \text{cm}^2$  [9a]

[0102]  $\sigma_{sRPE} \approx 0.05 \times 10^{-14} \lambda_{nm}^2 \text{cm}^2$  [9b]

[0103] 尽管在600纳米至800纳米的波长范围内由黑色素主导吸收,但也可由嵌入黑色素的结构基质造成散射。先前的研究已从OCT扫描确定了视网膜及脉络膜的散射特性。对于855纳米的波长:

[0104] 视网膜:

[0105] • 散射系数  $1.64 \times 10^{-4} \lambda_{nm}^2 \mu_{tRET} = 120 \text{cm}^{-1}$

[0106] • 各向异性因子  $g_{RET} = \langle \cos \theta \rangle = 0.97$

[0107] 脉络膜:

[0108] • 散射系数  $\mu_{scatCH} = 275 \text{cm}^{-1}$

[0109] • 各向异性因子  $g_{CH} = 0.90$

[0110] 对于大的各向异性因子,通过将散射系数乘以 $(1-g)$ ,自散射系数获得后向散射系数。

[0111] 散射因不同组织成分(涉及范围从细胞膜至整个细胞)的折射率不匹配而发生。细胞核及线粒体是最重要的散射体。它们的尺寸在从100纳米到6微米的范围内变化,并因此落入NIR(近红外)窗口。这些细胞器中的大部分落在米氏区域中,并呈现高度各向异性的前向散射。

[0112] 由于上面仅给出整个视网膜的散射系数各向异性因子,而不是针对单独形成视网膜的后部层的RPE层,因此我们将通过使用总视网膜量来近似RPE散射系数及各向异性因子。由于仅给出在单个波长的散射系数,且因为散射已被确定为主要在米氏区域中。

[0113] 我们将应用方程[5.9]的 $\lambda^2$ 因子来确定在其它波长的散射系数:

[0114] •  $\mu_{backscatRET} = (1 - 0.97) 120 (\lambda_{nm}/855)^2 = 4.92 \times 10^{-6} \lambda_{nm}^2 \text{cm}^{-1}$  [10a]

[0115] •  $\mu_{backscatCH} = (1 - 0.90) 275 (\lambda_{nm}/855)^2 = 3.76 \times 10^{-5} \lambda_{nm}^2 \text{cm}^{-1}$  [10b]

[0116] 可将这些与正常黑色素体密度( $N_{RPE} = 2 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$ 以及 $N_{CH} = 5.4 \times 10^9 \text{cm}^{-3}$ )的色素体的散射系数比较。

[0117] •  $\mu_{\text{sRPE}} = 2 \times 10^{10} \times 0.05 \times 10^{-14} \lambda_{\text{nm}}^2 = 1 \times 10^{-5} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{cm}^{-1}$  [正常RPE黑色素密度] [11a]

[0118] •  $\mu_{\text{sCH}} = 5.4 \times 10^9 \times 0.03 \times 10^{-14} \lambda_{\text{nm}}^2 = 1.62 \times 10^{-6} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{cm}^{-1}$  [正常脉络膜黑色素密度] [11b]

[0119] 我们看到,RPE中的结构基质的散射小于黑色素的散射。而在脉络膜中,结构基质的散射大一个量级。

[0120] 这些散射系数小于在正常黑色素密度的吸收系数

[0121] •  $\mu_{\text{aRPE}} = 2 \times 10^{10} \times 9.47 \times 10^{-7} \exp[-0.0062 \lambda_{\text{nm}}] = 1.89 \times 10^4 \exp[-0.0062 \lambda_{\text{nm}}]$  [12a]

[0122] •  $\mu_{\text{aCH}} = 5.4 \times 10^9 \times 9.47 \times 10^{-7} \exp[-0.0062 \lambda_{\text{nm}}] = 5.11 \times 10^3 \exp[-0.0062 \lambda_{\text{nm}}]$  [12a]

[0123] 黑色素体数密度及散射剖面表明,对于在600至800纳米波长范围内的辐射,在穿过RPE或脉络膜时不会发生太多散射。对于200微米厚的脉络膜,典型的黑色素密度为  $5.4 \times 10^9 \text{cm}^{-3}$ ,且在后向散射系数等于方程[10b]与[11b]之和的情况下,这给出800纳米光子的散射的有效平均自由路径为:

[0124]  $\Lambda_{\text{mfp}} = 1/25 = 0.04 \text{cm}$ ,也就是400微米。 [12]

[0125] 这大于脉络膜的厚度。在脉络膜中散射的光密度为:

[0126]  $\text{OD}_{\text{scattering in choroid}} = \mu_{\text{scat}} L_{\text{CH}} = (200/400) (1/2.303) = 0.22$  [13]

[0127] 这远小于黑色素吸收的光密度。在前部视网膜中的散射光密度也很小。

[0128] 在具有  $2 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$  的正常黑色素体密度的RPE中,由方程[10a]及[11a]给出的平均自由路径为:

[0129]  $\Lambda_{\text{mfp}} = 1/9.54 = 0.0.1 \text{cm}$ ,也就是1000微米。 [14]

[0130] 这远大于RPE的6至10微米厚度,因此,光子在穿过RPE时散射的概率确实很小。在RPE中散射的光密度为:

[0131]  $\text{OD}_{\text{scattering in RPE}} = \mu_{\text{scat}} w = 9.54 \times 0.0006 / 2.303 = 0.004$ . [15]

[0132]

[0133] 与在脉络膜中一样,这比黑色素吸收的光密度小得多。

[0134] 因此,在600至850纳米的波长范围内,在RPE及脉络膜中,吸收比散射更重要。这导致简单的光子输运方程。

[0135] 我们在这里使用简单的Kubelka-Munk方程以针对反射法结果对相关参数的依赖性建立简单的直觉。

[0136] 首先考虑RPE。在稳态的近似输运方程为:

[0137]  $dI(+)/dx = -[N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{back scat}}] I(+)$  +  $[N\sigma_s + \mu_{\text{back scat}}] I(-)$  [16]

[0138]  $dI(-)/dy = -[N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{back scat}}] I(-)$  +  $[N\sigma_s + \mu_{\text{back scat}}] I(+)$  [17]

[0139] 这里,

[0140] •  $I(+)$  是输入辐射经过RPE时的强度;

[0141] •  $I(-)$  是反射辐射向后经过RPE到达RPE的前端时的强度;

[0142] •  $x$  是从RPE的前面测量的至RPE的距离;

[0143] •  $y = w - x$ , 其中,  $w$  是RPE黑色素层的厚度;

[0144] •  $N$  是吸收及散射辐射的黑色素聚集体的数密度;

[0145] •  $\sigma_s$  表示用于后向散射的黑色素聚集体的剖面;

[0146] •  $\sigma_a$  表示用于吸收的黑色素聚集体的剖面;

[0147] •  $\mu_{\text{back scat}}$  是结构基质的后向散射系数。

[0148] 先前已实验证明,  $\sigma_a / (\sigma_s + \sigma_a)$  相当大, 散射贡献不到紫外线及光范围内的所有波长上的总光衰减的6%。

[0149] 量  $N(\sigma_s + \sigma_a)w$  简单为 2.303x RPE 黑色素层的总衰减(吸收+散射)光密度。

[0150] 还可通过忽略方程[16]中的项  $+N\sigma_s I(-)$  来进一步简化方程[16]及[17], 理由是反射信号  $I(-)$  远小于输入信号  $I(+)$ 。接着, 要求:

[0151] 在  $x=0$ ,  $I(+)$  等于输入强度  $I_0$  [18a]

[0152] 在  $x=w$ ,  $I(-)$  等于在  $x=w$  的  $R_{\text{CH}}I(+)$  [18b]

[0153] 其中:

[0154] •  $R_{\text{CH}}$  是在 ROE 与脉络膜之间的界面处的反射系数。

[0155] 10微米厚的富含血液的脉络膜毛细血管不含任何黑色素, 在600纳米至750纳米的波长范围内可被忽略。

[0156] 可直接求解这些方程, 以给出在  $x=0$  的反射系数  $R_{\text{RPE}}$

[0157]  $R_{\text{RPE}} = I(-) \text{ at } x=0 / I_0$

[0158]  $= \{N\sigma_s + \mu_{\text{backscat}}\}_{\text{RPE}} / \{2N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{backscat}}\}_{\text{RPE}}$

[0159]  $+ \exp[-2w \{N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{backscat}}\}_{\text{RPE}}] [R_{\text{CH}} - \{N\sigma_s + \mu_{\text{backscat}}\}_{\text{RPE}} / \{2N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{backscat}}\}_{\text{RPE}}]$   
[19]

[0160] 在方程[19]中添加下标“RPE”来标示该些量都针对RPE。

[0161] 以同样的方方程, 可获得在RPE/脉络膜界面处的反射系数  $R_{\text{CH}}$  的表达方程。

[0162]  $R_{\text{CH}} = \{N\sigma_s + \mu_{\text{backscat}}\}_{\text{CH}} / \{2N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{backscat}}\}_{\text{CH}}$

[0163]  $+ \exp[-2d_{\text{CH}} \{N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{backscat}}\}_{\text{CH}}] [R_{\text{SC}} - \{N\sigma_s + \mu_{\text{backscat}}\}_{\text{CH}} / \{2N(\sigma_s + \sigma_a) + \mu_{\text{backscat}}\}_{\text{CH}}]$   
[20]

[0164] 最后, 总反射系数(在视网膜的前部)由相同的方程子给出:

[0165]  $R_{\text{TOT}} = 1 - (1 - R_{\text{RPE}}) \exp[-2\mu_{\text{back scatRET}} d_{\text{RET}}]$  [21]

[0166] 其中,  $\mu_{\text{back scatRET}}$  是视网膜结构基质的后向散射系数。

[0167] 在这些表达方程中,

[0168] • 添加下标“CH”以表示将针对脉络膜评估的相应量

[0169] •  $d_{\text{CH}}$  表示脉络膜的厚度(200微米)

[0170] •  $d_{\text{RET}}$  表示前部视网膜的厚度(200微米)

[0171] •  $R_{\text{SC}} = 0.5 \exp[-0.00261(\lambda_{\text{nm}} - 675)]$  表示位于脉络膜后面的巩膜的反射系数。

[0172] 在方程[21]中插入方程[19]及[20]得出所需的总反射系数。

[0173] 在该反射率中, RPE中的黑素体以及脉络膜的黑素体的剖面都出现。如上所述, 这些黑素体截然不同。RPE中的黑色素来自神经外胚层, 而脉络膜黑色素来自神经嵴。已发现, RPE中的黑素体与脉络膜中的黑素体不同。在RPE中, 黑素体主要位于RPE细胞的顶端区域, 呈很细长的形状, 具有与顶端对齐的长尺寸, 以与视杆细胞及视锥细胞紧密接触。已发现, RPE黑素体的典型宽度约为300纳米, 而典型长度为720纳米。在脉络膜, 黑素体不需要拉长, 主要呈球形。形状的不同导致如上所述的剖面差异。黑色素片堆叠形成黑素体中的聚集体, 因此, RPE黑素体被表示为有耗电介质长椭球体。脉络膜的球形黑素体由有耗电球形介电质表示。

[0174] 关于眼睛的数值结果,反射系数中的波长依赖量总结如下:

[0175] 来自结构基质:

$$[0176] \quad \mu_{\text{backscatRET}} = 4.92 \times 10^{-6} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{cm}^{-1} \quad [22a]$$

$$[0177] \quad \mu_{\text{backscatRPE}} = 4.92 \times 10^{-6} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{cm}^{-1} \quad [22b]$$

$$[0178] \quad \mu_{\text{backscatCH}} = 3.76 \times 10^{-5} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{cm}^{-1} \quad [23]$$

[0179] 黑色素相关:

$$[0180] \quad \sigma_{\text{sRPE}} = 0.03 \times 10^{-14} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{cm}^2 \quad [24]$$

$$[0181] \quad \sigma_{\text{sCH}} = 0.05 \times 10^{-10} \lambda_{\text{nm}}^2 \text{cm}^2 \quad [25]$$

$$[0182] \quad \sigma_{\text{a}} = 9.47 \times 10^{-7} \exp[-0.0062 \lambda_{\text{nm}}] \text{cm}^2 \quad [26]$$

$$[0183] \quad \text{对于正常患者, } N_{\text{RPE}} = 2 \times 10^{10} \text{cm}^{-3} \quad [27a]$$

$$[0184] \quad \text{对于正常患者, } N_{\text{CH}} = 5.4 \times 10^9 \text{cm}^{-3} \quad [27b]$$

[0185] 相关尺寸:

$$[0186] \quad w = 0.0006 \text{cm} \quad [28a]$$

$$[0187] \quad d_{\text{CH}} = 0.0200 \text{cm} \quad [28b]$$

[0188] 有趣的是,反射率方程[23]仅依赖于五个参数组合:

$$[0189] \quad \left\{ \sigma_{\text{s}} / 2 (\sigma_{\text{s}} + \sigma_{\text{a}}) \right\}_{\text{CH}}$$

$$[0190] \quad \left\{ \sigma_{\text{s}} / 2 (\sigma_{\text{s}} + \sigma_{\text{a}}) \right\}_{\text{RPE}}$$

$$[0191] \quad \exp[-2 \mu_{\text{backscatRET}} d_{\text{RET}}]$$

$$[0192] \quad \exp[-2 \left( \left\{ N (\sigma_{\text{s}} + \sigma_{\text{a}}) \right\}_{\text{RPE}} + \mu_{\text{backscatRPE}} \right) w]$$

$$[0193] \quad \exp[-2 \left\{ N (\sigma_{\text{s}} + \sigma_{\text{a}}) \right\}_{\text{CH}} + \mu_{\text{backscatCH}} \right) d_{\text{CH}}]$$

[0194] 第四个(指数)参数组合提供所需的RPE黑色素浓度 $N_{\text{RPE}}$ 的灵敏测量。

[0195] 图8-15是提供方程[19]-[21](尤其针对前部视网膜、RPE及脉络膜的总反射率的方程[21])的含义的图形。这些图形显示这些参数随波长、RPE及脉络膜黑素体数密度的变化。

[0196] 请参照图8,其显示RPE黑色素吸收系数(顶部曲线)、RPE黑色素散射系数(中间曲线)以及RPE结构基质散射系数(底部曲线)的比较。其显示这些系数的对数(以10为底),用 $\text{cm}^{-1}$ 表示这些系数。绘制该对数与在600纳米与800纳米之间的波长(以纳米为单位)的关系。假设正常的RPE黑素体浓度为 $2 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$ 。图8显示,在正常黑素体密度的RPE中,吸收系数最大,接着是由黑色素导致的散射系数以及结构基质的散射系数。黑素体密度必须急剧减小,才能使这些散射系数变得与吸收系数一样大。

[0197] 现在请参照图9,其显示脉络膜黑色素吸收系数(顶部曲线)、脉络膜黑色素散射系数(底部曲线)以及脉络膜结构基质散射系数(中间曲线)的比较。其显示这些系数的对数(以10为底),用 $\text{cm}^{-1}$ 表示这些系数。绘制该对数与在600纳米与800纳米之间的波长(以纳米为单位)的关系。在这些曲线中,假设正常脉络膜黑素体浓度为 $5.4 \times 10^9 \text{cm}^{-3}$ 。在正常黑素体密度的脉络膜中,黑素体的吸收系数最大,接着是结构基质的散射系数,黑素体的散射系数更小。不过,在800纳米,黑素体吸收系数与基质散射系数之间的差别很小。若脉络膜黑素体密度降低,则基质散射系数可变得大于黑素体吸收系数。在接近800纳米的波长尤其如此。

[0198] 由方程[19]-[21]可见,总反射率由RPE及脉络膜的反射率(也就是 $R_{\text{RPE}}$ 及 $R_{\text{CH}}$ )决定。这些反射率被显示于图10及11中。

[0199] 图10显示在正常脉络膜黑素体密度 ( $5.4 \times 10^9 \text{cm}^{-3}$ ) 的脉络膜反射率  $R_{\text{CH}}$  (顶部曲线) 与波长 (以纳米为单位) 的关系图。图中还显示另外两条曲线, 分别针对包括  $R_{\text{CH}}$  的表达方程的方程 [20] 的各分量。中间曲线是分数项, 包含分子中的脉络膜散射系数以及分母中的散射与吸收系数之和。底部曲线是指数项及其因子。图10显示反射率随波长增加而增加。这由米氏散射区中 (后向) 散射系数随波长增加导致。到目前为止, 在正常脉络膜黑素体密度, 对脉络膜反射率的主要贡献是包含散射及吸收系数之比值的分数。指数项可忽略不计。

[0200] 图11显示在正常RPE及脉络膜黑素体密度 (分别为  $2 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$  及  $5.4 \times 10^9 \text{cm}^{-3}$ ) , RPE的反射率  $R_{\text{RPE}}$  (顶部曲线) 与波长 (以纳米为单位) 的关系图。图中还显示另外两条曲线, 分别针对包括  $R_{\text{RPE}}$  的表达方程的方程 [19] 的各分量。中间曲线是分数项, 包含分子中的RPE散射系数以及分母中的散射与吸收系数之和。底部曲线是指数项及其因子, 该因子包含  $R_{\text{CH}}$ 。图11显示反射率随波长增加而增加, 就像脉络膜的反射率那样。同样, 这由米氏散射区中 (后向) 散射系数随波长增加导致。到目前为止, 在正常RPE及脉络膜黑素体密度, 对RPE的反射率的主要贡献是包含RPE散射及吸收系数之比值的分数。指数项很小, 因为黑素体导致大的RPE吸收系数。

[0201] 图12显示方程 [21] 表明总反射率  $R_{\text{TOT}}$  如何从RPE的反射率  $R_{\text{RPE}}$  导出, 包含指数衰减因子, 该衰减因子包含因前部视网膜中的散射而导致的消光系数。图12显示由方程 [21] 的指数因子给出的前部视网膜的传输因子与波长 (以纳米为单位) 的关系。通过前部视网膜的反射辐射的传输相当好, 从在600纳米的93+%到在800纳米的88+%不等。

[0202] 应当注意, RPE黑色素浓度随眼睛中的横向位置变化。它在黄斑的中心达到峰值, 然后在每侧约  $5^\circ$  的范围内降至较恒定的值, 在每侧持续约  $10^\circ$ , 然后在  $-20^\circ$  及  $+15^\circ$  向着赤道再次升高。为了获得一致的结果, 最好在浓度较恒定的区域中 (或者换句话说, 在离开黄斑的中心大约  $10^\circ$  的量级) 操作检测器110 (较佳地, 依据本发明的反射仪)。

[0203] 上述图 (包括图5-12) 显示在正常RPE及正常脉络膜黑素体密度 (分别为  $2 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$  及  $5.4 \times 10^9 \text{cm}^{-3}$ ) 的行为。本发明特别感兴趣的是总反射率  $R_{\text{TOT}}$  如何随RPE黑素体密度变化而变化。这结合图13-15来显示并说明。

[0204] 图13显示当RPE及脉络膜黑素体密度偏离正常的  $n_{\text{RPE}} = 2 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$  及  $n_{\text{CH}} = 5.4 \times 10^9 \text{cm}^{-3}$  时, 总反射率  $R_{\text{TOT}}$  的百分比变化与以纳米为单位的波长的关系。图中显示四条曲线。顶部曲线针对正常的RPE密度以及脉络膜密度为正常脉络膜密度的  $1/6$  ( $n_{\text{RPE}}$  及  $(1/6)n_{\text{CH}}$ )。中上曲线针对  $(1/6)n_{\text{RPE}}$  及  $n_{\text{CH}}$ 。中下曲线针对  $n_{\text{RPE}}$  及  $6n_{\text{CH}}$ 。最低曲线 (在600纳米) 针对  $6n_{\text{RPE}}$  及  $n_{\text{CH}}$ 。图13显示RPE黑素体密度及脉络膜黑素体密度的可比变化产生  $R_{\text{TOT}}$  的可比百分比变化, 但RPE密度的变化与脉络膜密度的变化具有不同的波长依赖性。因此, 在两个不同波长的总反射率的百分比变化的测量结果可唯一地确定RPE及脉络膜黑素体密度的变化。

[0205] 在图14及15中进一步显示使用双波长反射法确定RPE黑素体密度或浓度及脉络膜黑素体密度或浓度。图14及15是总反射率的百分比变化与横坐标 (x轴) 上的  $r = n_{\text{RPE}} (\text{异常}) / n_{\text{RPE}} (\text{正常})$  及纵坐标 (y轴) 上的  $c = n_{\text{CH}} (\text{异常}) / n_{\text{CH}} (\text{正常})$  的关系的等值线图。图14显示在600纳米的图, 以及图15显示在800纳米的图。显然, 在600纳米的百分比变化等值线与在800纳米的等值线具有不同的形状。在600纳米的给定百分比变化以及在800纳米的另一个百分比变化提供两条不同的等值线, 且这两条等值线的交叉提供唯一的RPE及脉络膜的异常黑素体密度。求解给出在该两个波长所测量的反射率的唯一RPE及脉络膜黑素体密度的表达式

的一种方法,可能是简单地在计算机内存中储存在600至800纳米的波长范围内的两个不同波长的反射率等值线的查找表,寻找与测量值对应的两条等值线,以找出共同的一对RPE及脉络膜密度。或者,可例如利用计算机或其它电子装置求解上面的相关方程。

[0206] 这里的附图中的曲线是用近似表达式生成的,因此所示的反射系数的绝对大小(百分之几的量级)应作为实际反射系数的估计值。实际值将依赖于检测器的光学及几何结构。可从正常患者的群体确定基线,由此可建立偏差。因此,图14及15显示异常的百分比变化等值线,而不是反射率的绝对值等值线。

[0207] 下表1显示峰值激光功率,当RPE黑色素含量具有不同的值时,其将针对HSP激活的Arrhenius积分保持在统一的保守值。该表显示针对光斑半径、列持续时间、占空比以及异常RPE黑色素比值含量的不同值的峰值功率。该表假设810纳米的治疗脉冲波长。

[0208] 表1

[0209]

R(微米)	$t_F$ (秒)	dc (%)		$\alpha / \alpha_{normal}$		$P_{sdm}$ (瓦)

[0210]

100	0.2	2		1		3.44
				3		3.14
				5		0.69
				8		0.43
100	0.2	3		1		2.29
				3		0.76
				5		0.46
				8		0.29
100	0.2	4		1		1.72
				3		0.57
				5		0.34
				8		0.21
100	0.2	5		1		1.38
				3		0.46
				5		0.28
				8		0.17
100	0.3	2		1		2.68
				3		0.89
				5		0.54
				8		0.33
100	0.3	3		1		1.79
				3		0.6
				5		0.36
				8		0.22
100	0.3	4		1		1.34
				3		0.45
				5		0.27
				8		0.17
100	0.3	5		1		1.07
				3		0.36
				5		0.21
				8		0.14
100	0.4	2		1		2.14

[0211]

				3		0.71
				5		0.43
				8		0.27
100	0.4	3		1		1.43
				3		0.48
				5		0.29
				8		0.18
100	0.4	4		1		1.07
				3		0.36
				5		0.21
				8		0.13
100	0.4	5		1		0.86
				3		0.29
				5		0.17
				8		0.11
100	0.5	2		1		1.72
				3		0.57
				5		0.34
				8		0.21
100	0.5	3		1		1.15
				3		0.38
				5		0.23
				8		0.14
100	0.5	4		1		0.86
				3		0.29
				5		0.17
				8		0.11
100	0.5	5		1		0.69
				3		0.23
				5		0.14
				8		0.09

[0212]

200	0.2	2		1	6.88
				3	2.29
				5	1.38
				8	0.86
200	0.2	3		1	4.59
				3	1.53
				5	0.92
				8	0.57
200	0.2	4		1	3.44
				3	1.15
				5	0.69
				8	0.43
200	0.2	5		1	2.75
				3	0.92
				5	0.55
				8	0.34
200	0.3	2		1	5.36
				3	1.79
				5	1.07
				8	0.67
200	0.3	3		1	3.57
				3	1.19
				5	0.71
				8	0.45
200	0.3	4		1	2.68
				3	0.89
				5	0.54
				8	0.33
200	0.3	5		1	2.14
				3	0.71

[0213]

				5		0.43
				8		0.27
200	0.4	2		1		4.28
				3		1.43
				5		0.86
				8		0.54
200	0.4	3		1		2.85
				3		0.95
				5		0.57
				8		0.36
200	0.4	4		1		2.14
				2		0.71
				5		0.43
				8		0.27
200	0.4	5		1		1.71
				3		0.57
				5		0.34
				8		0.21
200	0.5	2		1		3.44
				3		1.15
				5		0.69
				8		0.43
200	0.5	3		1		2.3
				3		0.77
				5		0.28
				8		0.29
200	0.5	4		1		1.72
				3		0.57
				5		0.34
				8		0.22

	200	0.5	5		1		1.38
					3		0.46
[0214]					5		0.28
					8		0.17

[0215] 如上表1中所示,异常RPE黑色素含量与正常RPE黑色素含量之比的范围取在一与八之间的范围。峰值激光功率依赖于在视网膜的激光光斑半径、微脉冲列的持续时间以及占空比。针对这些情况的其中每一种,异常与正常RPE黑色素含量之比取一、三、五及八。

[0216] 任何异常RPE黑色素含量都通过对入射激光辐射的RPE的吸收系数的变化来表现:吸收系数与总RPE黑色素含量成比例。因此,在该表中,RPE黑色素含量由吸收系数 $\alpha$ 与正常吸收系数 $\alpha_{\text{normal}}$ 的四个比值表示。

[0217]  $\alpha/\alpha_{\text{normal}}=1、3、5、8。$

[0218] 黑色素含量对峰值激光治疗功率 $P_{\text{sdm}}$ 的影响依赖于激光的视网膜光斑半径( $R$ )、微脉冲列的持续时间( $t_p$ ),以及微脉冲列( $t_p$ )的占空比( $dc$ )。在该表中给出针对所有可能组合的 $P_{\text{sdm}}$ (以瓦特为单位)的例子。

[0219]  $R=100$ 微米、 $200$ 微米

[0220]  $t_p=0.2$ 秒、 $0.3$ 秒、 $0.4$ 秒,以及 $0.5$ 秒

[0221]  $dc=2\%、3\%、4\%、5\%$

[0222] 针对各该四个比值 $\alpha/\alpha_{\text{normal}}$ 。

[0223] 所示 $\lambda_{\text{nm}}$ 的值是将热休克蛋白(heat shock protein;HSP)激活的Arrhenius积分 $\Omega_{\text{hsp}}$ 维持在统一的(保守)治疗值的峰值功率的值:

[0224]  $\Omega_{\text{hsp}}=1。$

[0225] 且假设治疗激光波长为 $810$ 纳米,针对此波长, $\alpha_{\text{normal}}=104\text{cm}^{-1}$ 。

[0226] 对于任意近红外波长(以纳米为单位) $\lambda_{\text{nm}}$ ,应当将该表中的治疗功率乘以因子 $\xi(\lambda_{\text{nm}})$ 。

[0227]  $\xi(\lambda_{\text{nm}})=\text{Exp}[0.0062(810-\lambda_{\text{nm}})]$

[0228] 也就是

[0229]  $P_{\text{sdm}}(\lambda_{\text{nm}})=P_{\text{sdm}}\xi(\lambda_{\text{nm}})=P_{\text{sdm}}(\text{表值})\times\text{Exp}[0.0062(810-\lambda_{\text{nm}})]。$

[0230] 从上面可看出, $P_{\text{sdm}}$ 随 $\alpha/\alpha_{\text{normal}}$ 增加而减小;光斑半径( $R$ )越大, $P_{\text{sdm}}$ 的值越大;列持续时间 $t_p$ 越小, $P_{\text{sdm}}$ 的值越大;以及占空比( $dc$ )越小, $P_{\text{sdm}}$ 的值越大。

[0231] 图16及17显示可能发生损伤的异常RPE黑色素含量与正常RPE黑色素含量之比 $r_{\text{damage}}$ 的图形。这些图形基于HSP激活及损伤的Arrhenius积分的粗略近似表达式,这些表达式与精确表达式惊人地高度匹配。两个图形都绘制比 $r_{\text{damage}}$ 与脉冲列持续时间 $t_p$ 的关系。图16的图形涵盖从 $0.01$ 秒至 $1$ 秒的 $t_p$ 的范围。图17的图形涵盖从 $0.2$ 至 $0.5$ 秒的更真实的 $t_p$ 的临床范围。

[0232] 从图16及17中可看出,对于在从 $0.2$ 秒至 $0.5$ 秒的范围内变化的脉冲列持续时间,可能发生损伤的异常RPE黑色素含量与正常RPE黑色素含量之临界比 $r_{\text{damage}}$ 在 $4$ 至约 $8$ 之间变化。因此,如上所述,当确定RPE中的黑色素含量大于RPE中的正常黑色素含量至少四倍时,调节一个或多个治疗参数。因此,假设正常RPE密度为 $2\times 10^{10}\text{cm}^{-3}$ ,当确定RPE中的黑色素含

量大于 $8 \times 10^{10} \text{cm}^{-3}$ 时,调节该一个或多个治疗参数。

[0233] 在此临界比,通过将该些治疗参数从其正常值改变,可避免损伤并可确保有效的HSP激活。例如,对于感兴趣的大多数临床治疗参数:

[0234] 可将峰值功率 $P$ 从其正常值 $P_{\text{normal}}$ 减小至位于以下范围内:

[0235]  $P_{\text{normal}}/r_{\text{damage}} < P < P_{\text{normal}}$

[0236] 在占空比及视网膜光斑半径保持于其正常值的情况下。

[0237] 可将占空比 $dc$ 从其正常值 $dc_{\text{normal}}$ 减小至位于以下范围内:

[0238]  $dc_{\text{normal}}/r_{\text{damage}} < dc < dc_{\text{normal}}$

[0239] 在激光峰值功率及视网膜光斑半径保持于其正常值的情况下。

[0240] 可将视网膜半径 $R$ 从其正常值 $R_{\text{normal}}$ 增加至位于以下范围内:

[0241]  $R_{\text{normal}} < R < R_{\text{normal}} r_{\text{damage}}$

[0242] 在激光峰值功率及占空比保持于其正常值的情况下。

[0243] 尽管可调节单个激光光疗参数,但应当理解,也可同时调节这些参数中的不止一个参数。例如,可增加激光光斑半径,并减小功率,但不会减小到仅需减小功率的程度。类似地,可稍微调节所有参数,例如稍微增加治疗光束的视网膜光斑尺寸,降低治疗光束的脉冲列持续时间,降低治疗光束的占空比,以及降低治疗光束的功率,以使Arrhenius积分为统一,从而避免损伤RPE中具有异常大的黑色素浓度或量的患者的视网膜及眼睛。

[0244] 尽管为说明目的详细描述了数个实施例,但在不背离本发明的范围和精神的情况下可以进行各种修改。因此,除所附权利要求外,本发明不受限制。

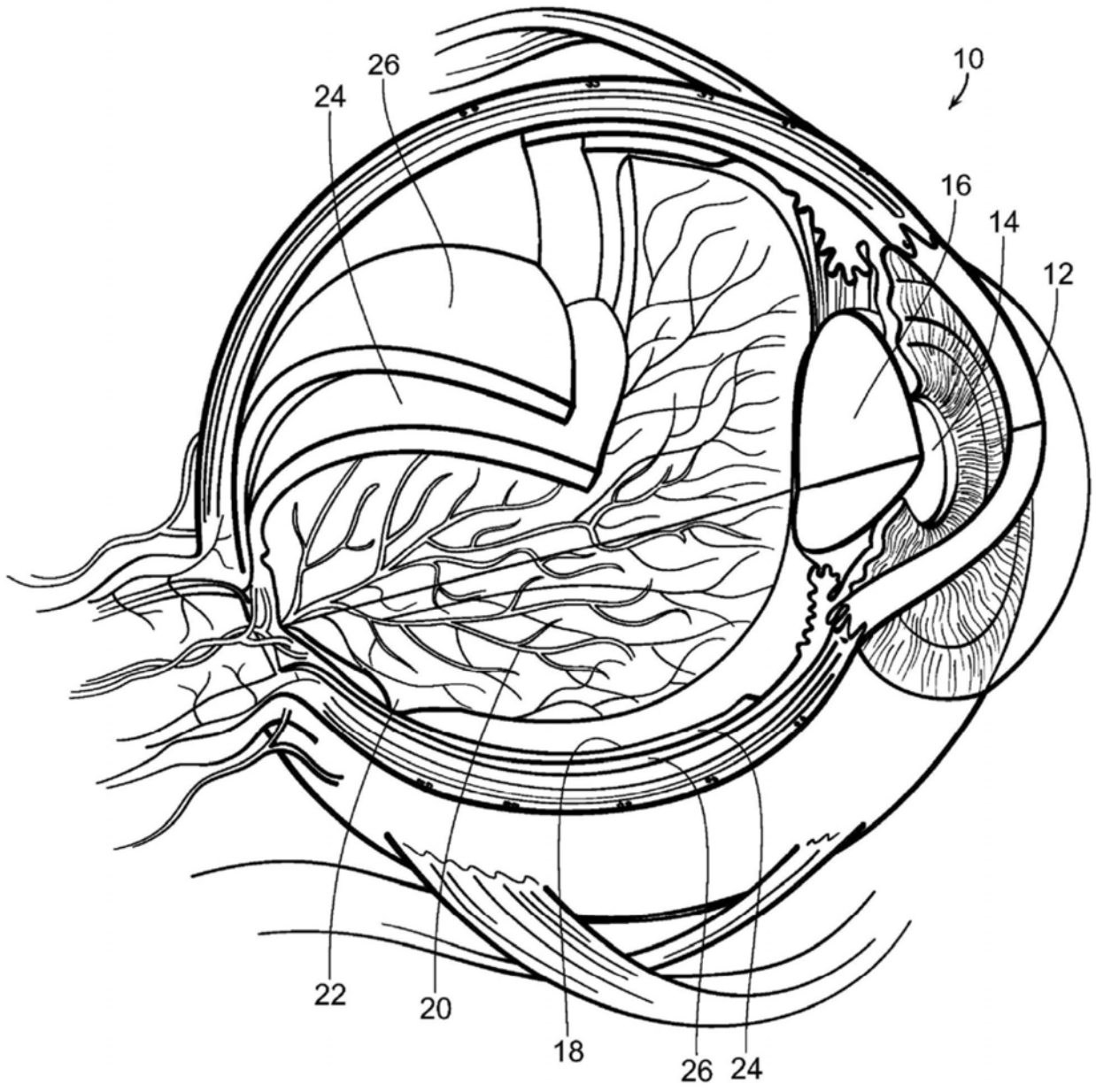


图1

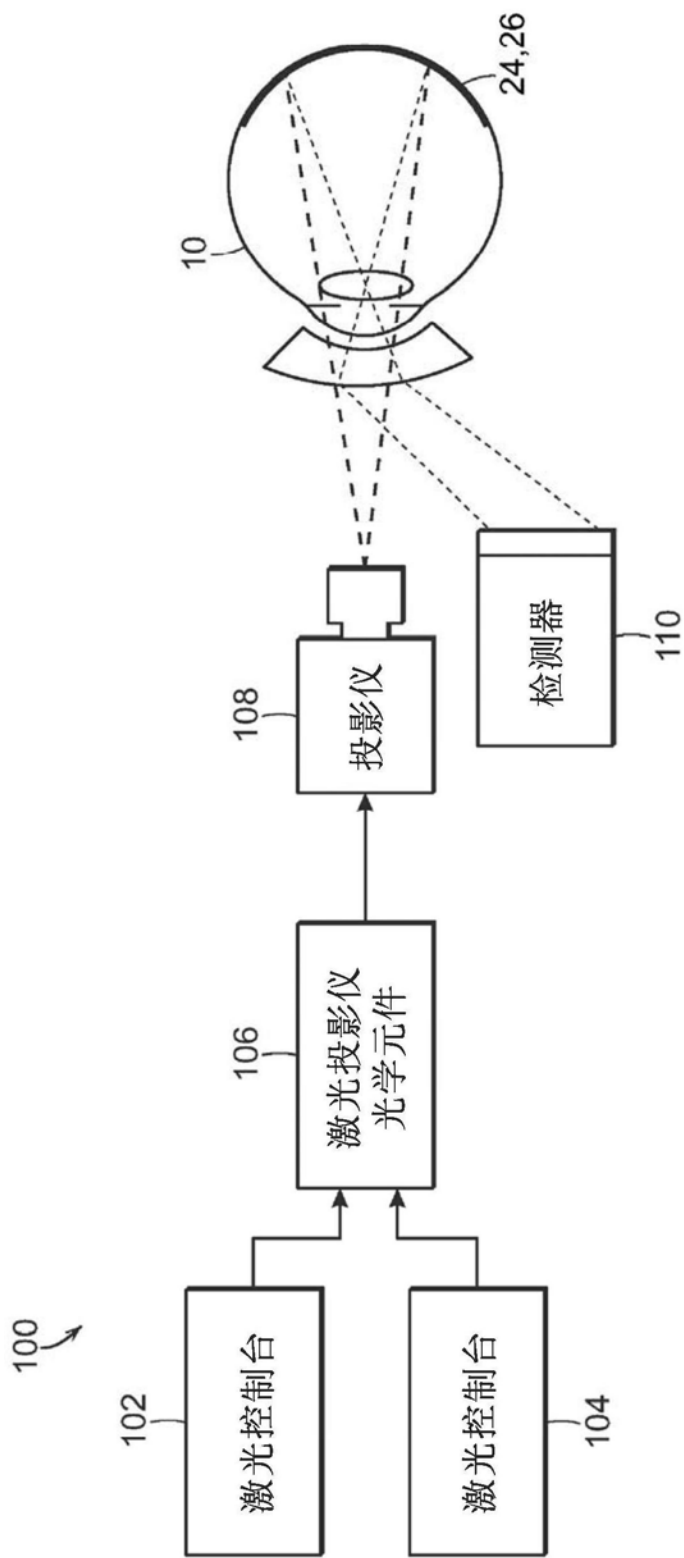


图2

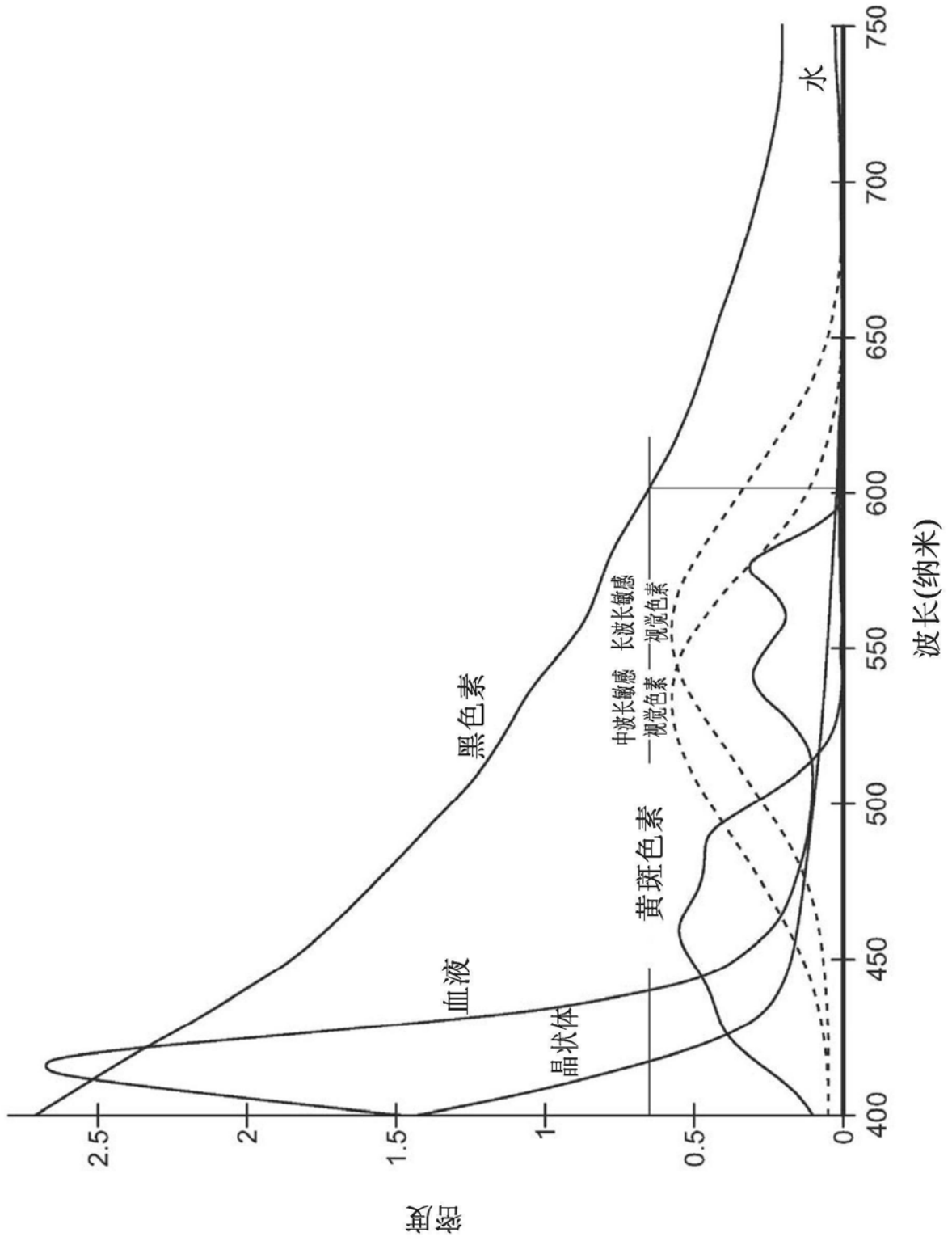


图3

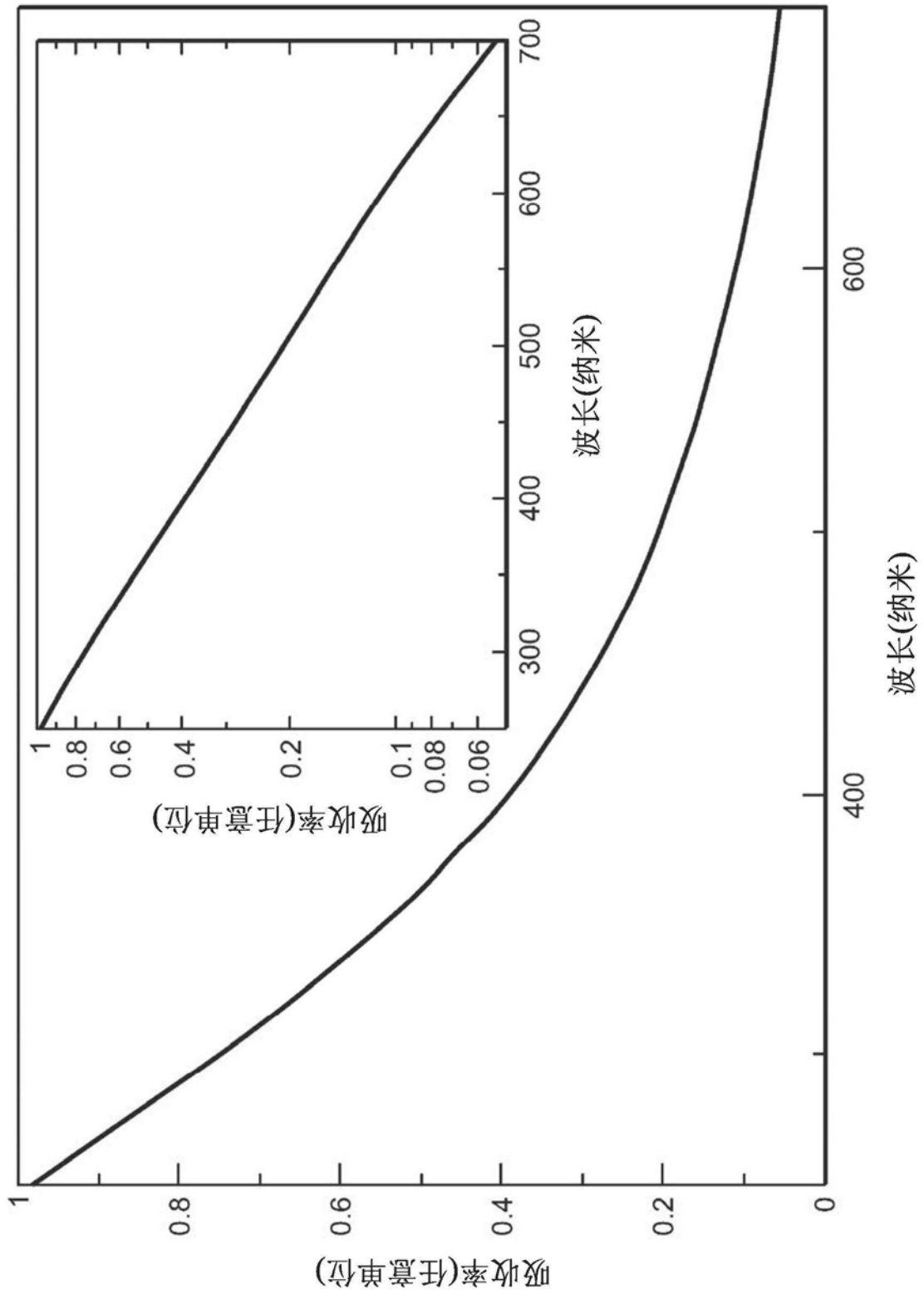


图4

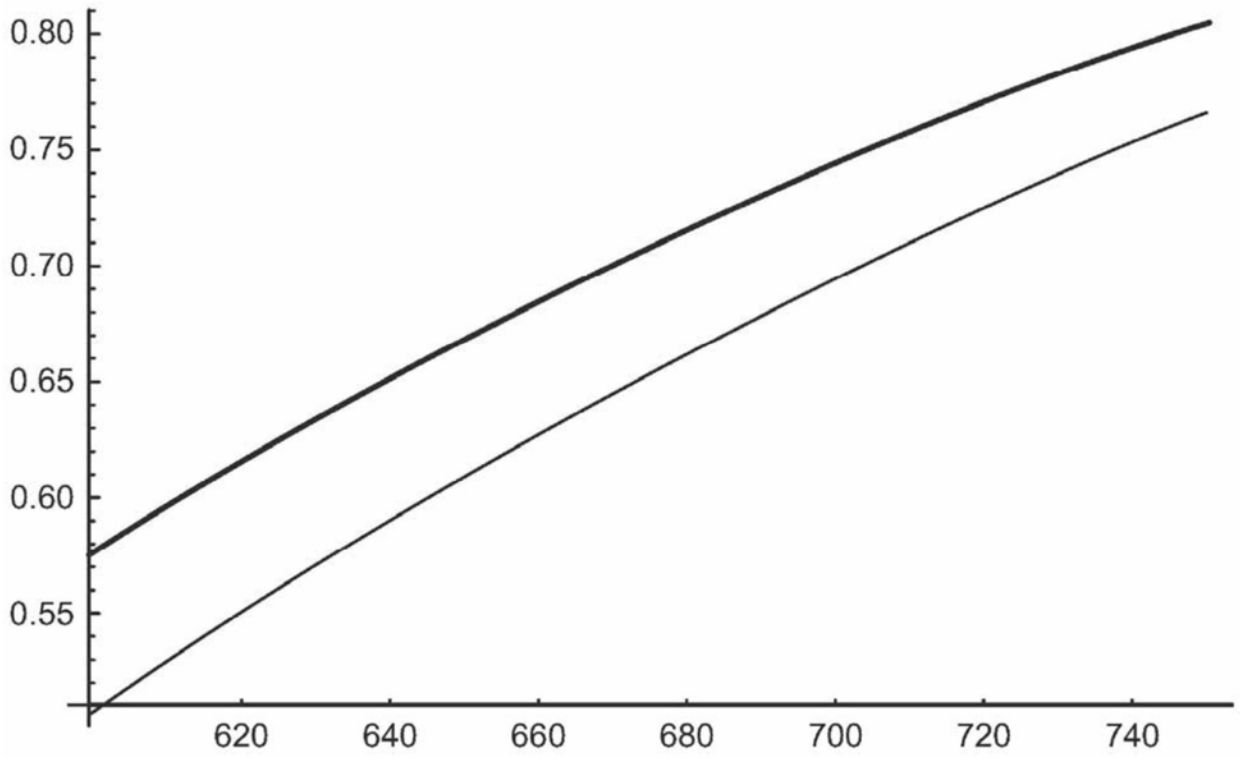


图5

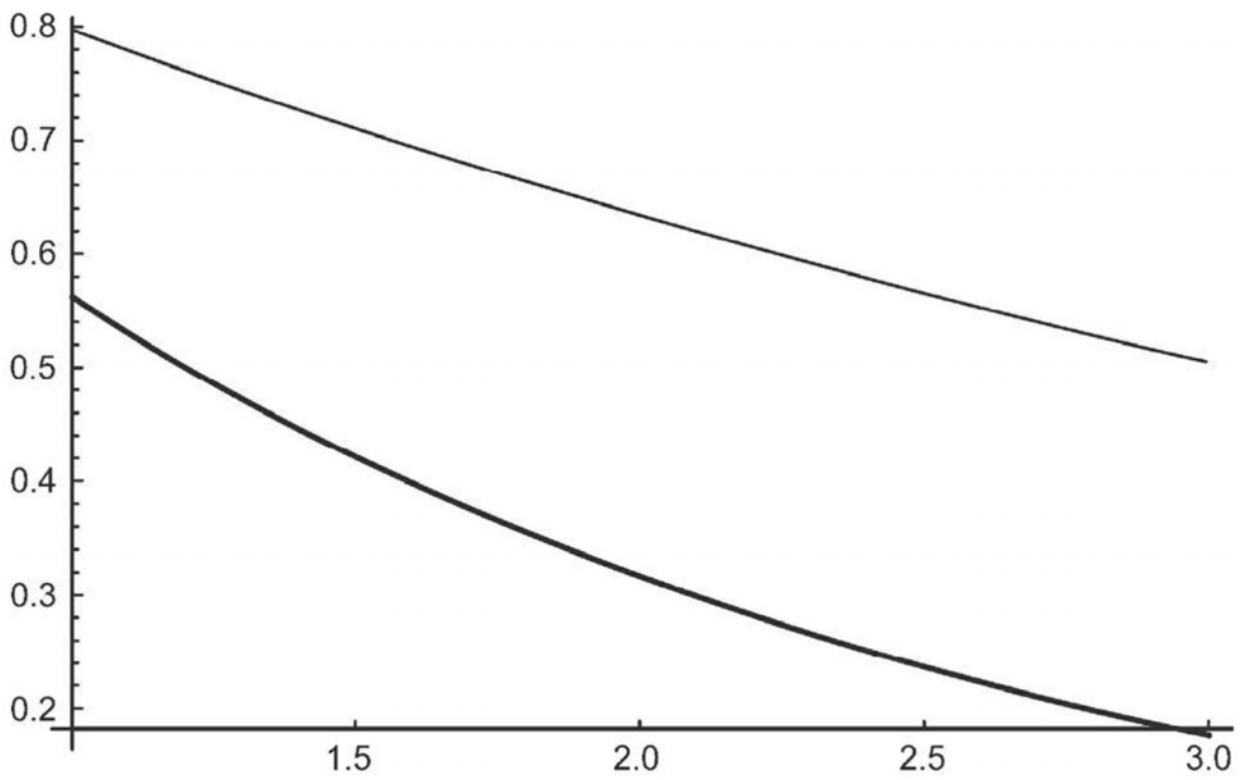


图6

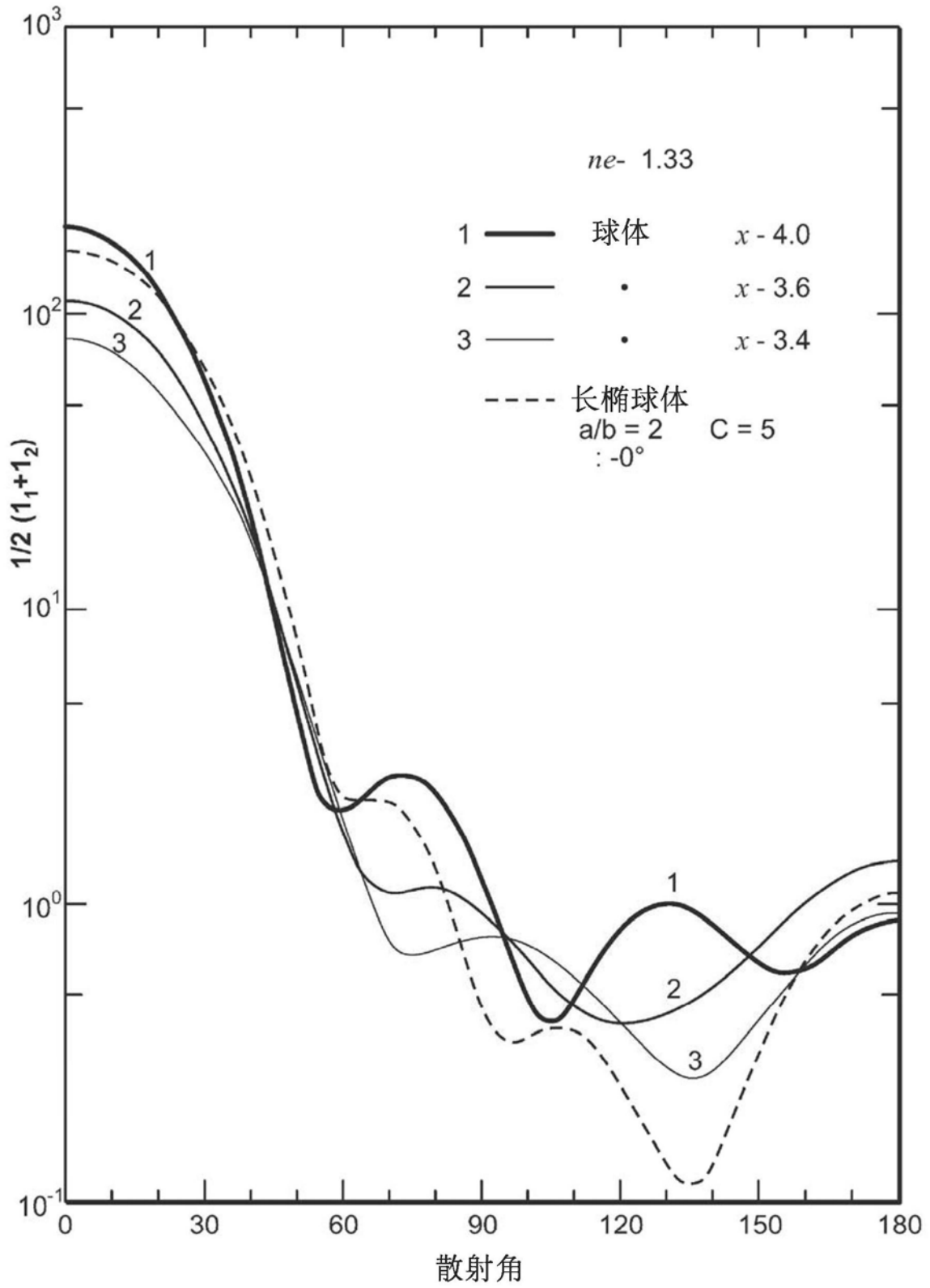


图7

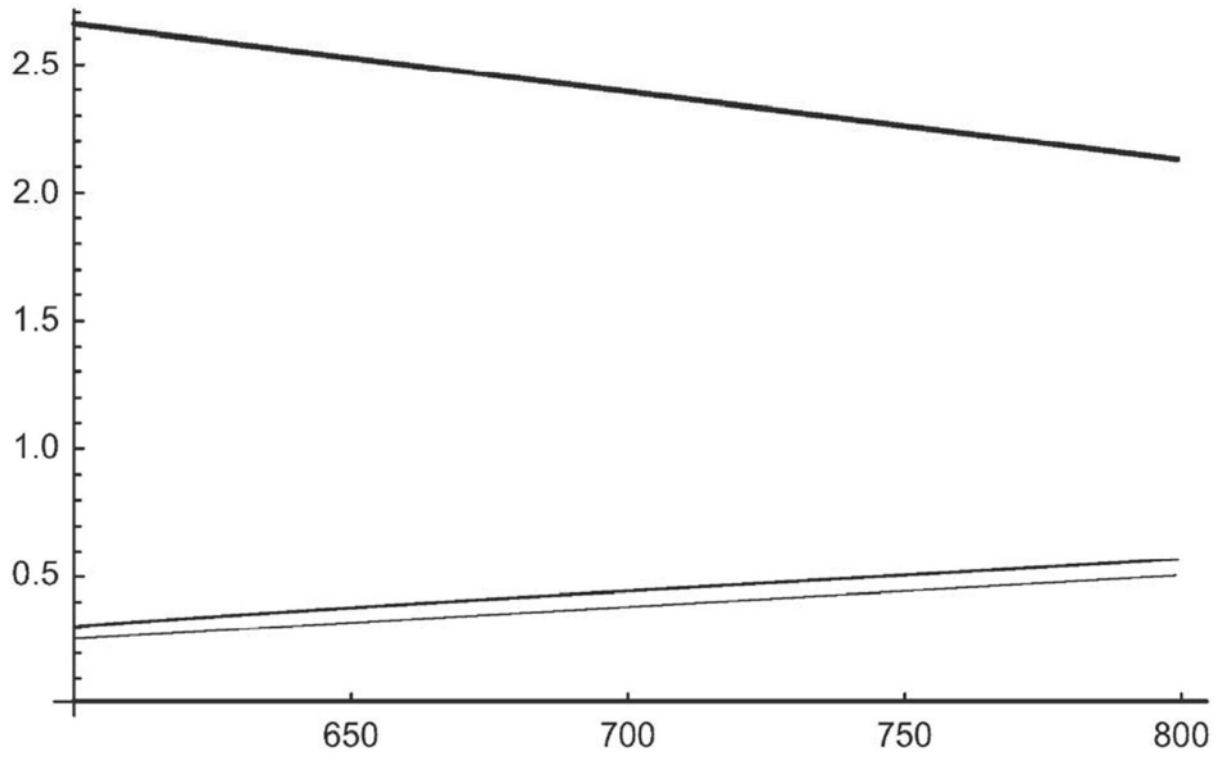


图8

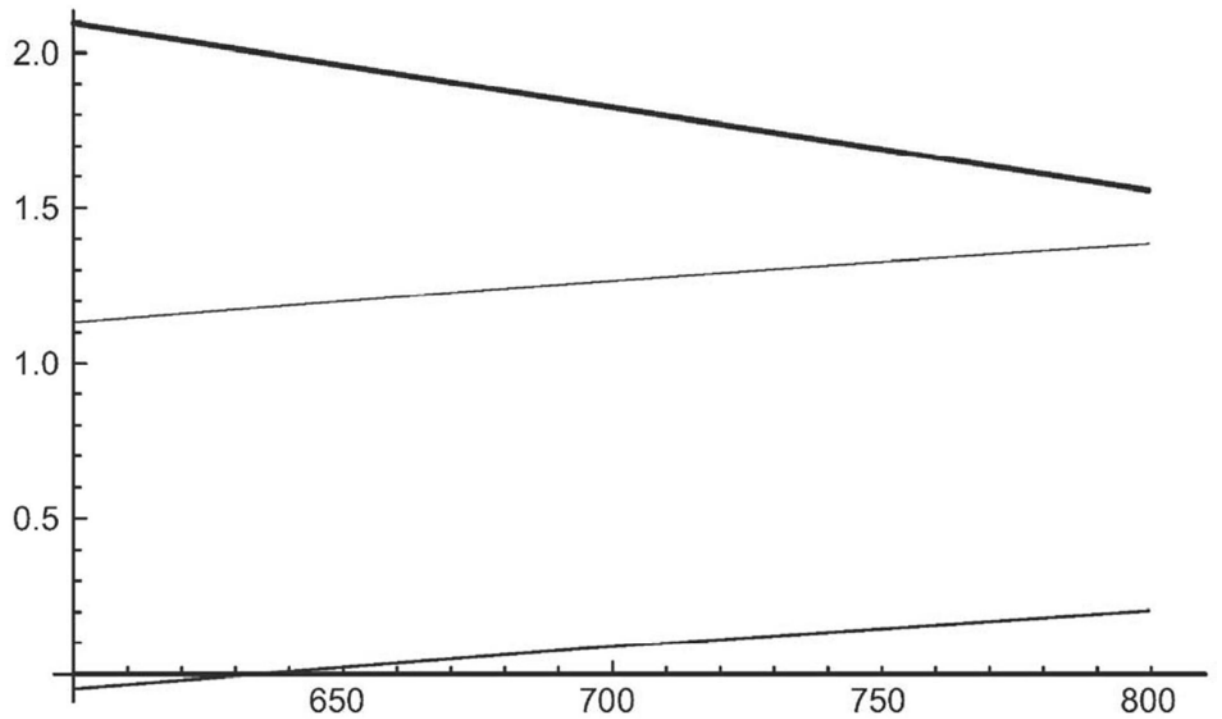


图9

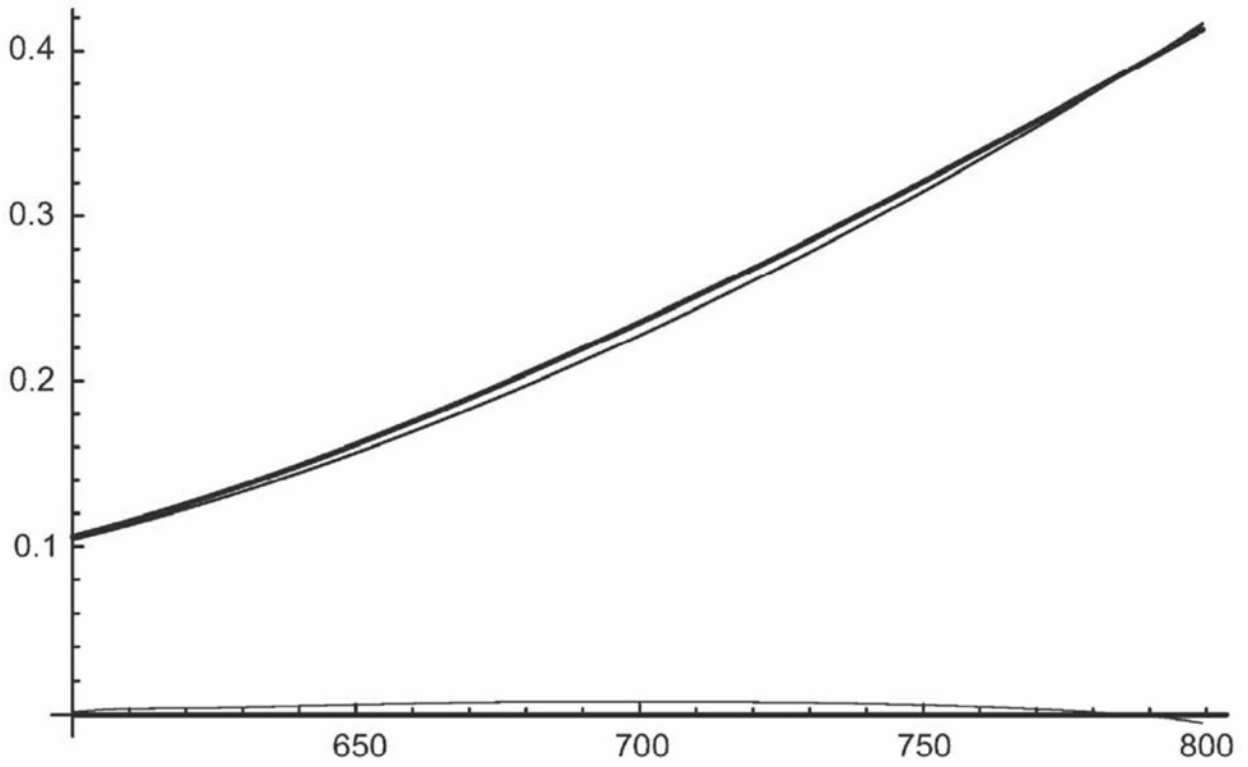


图10

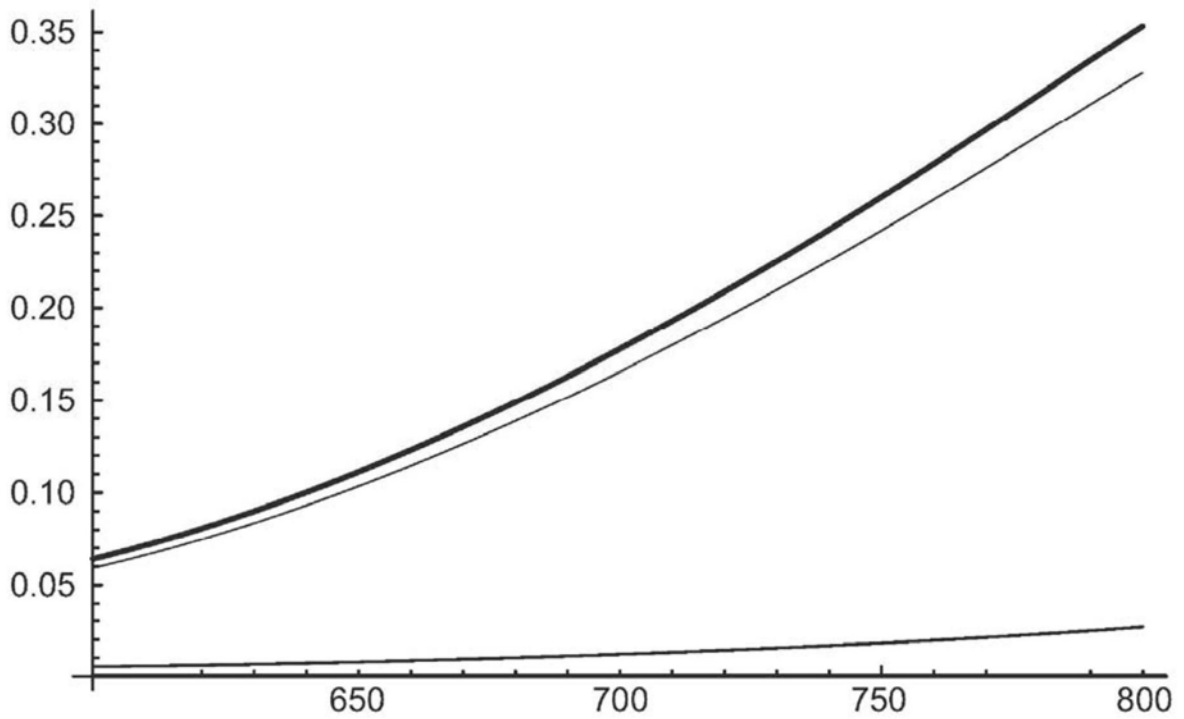


图11

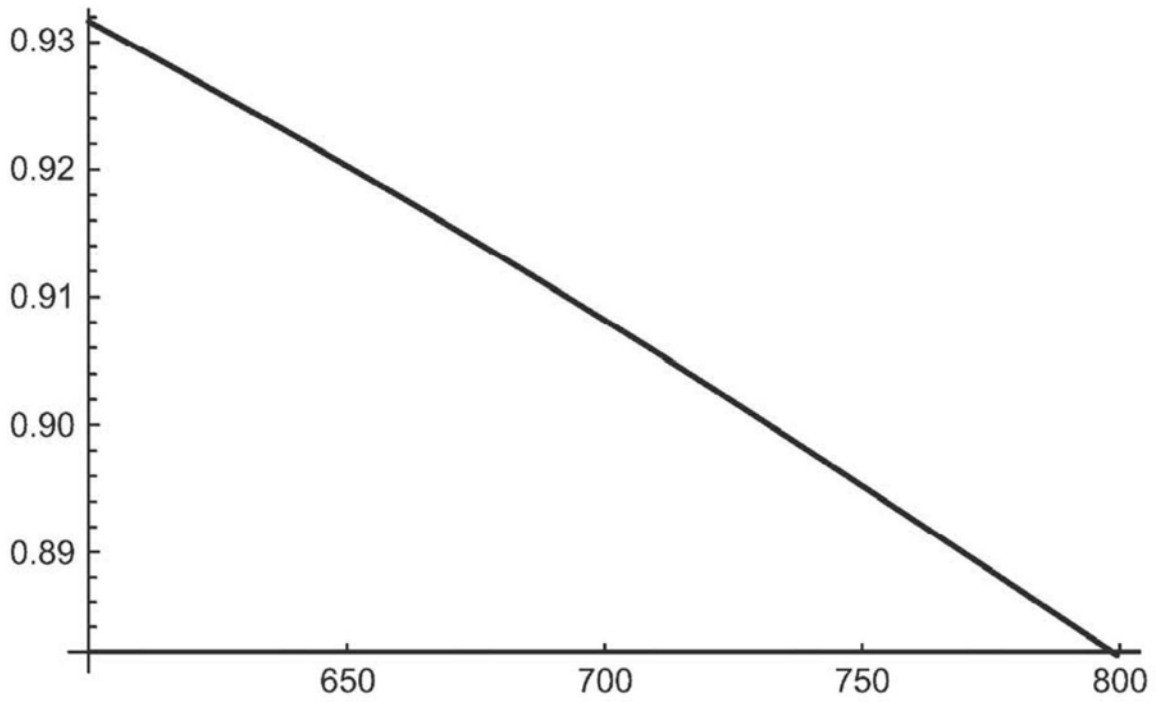


图12

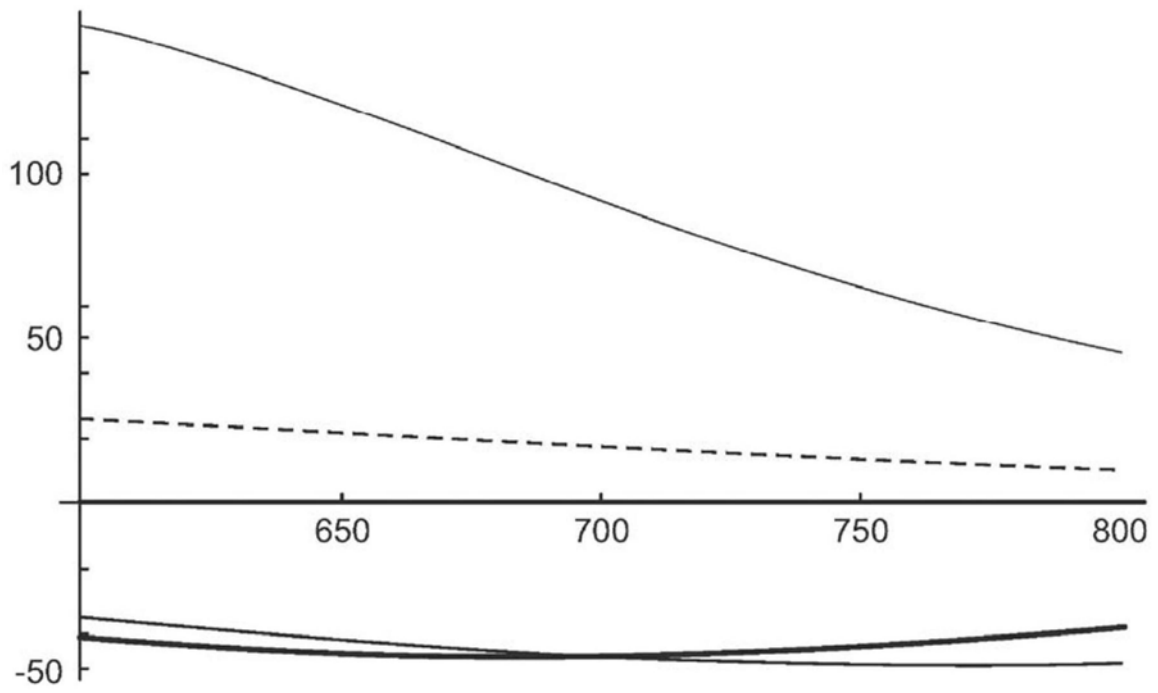


图13

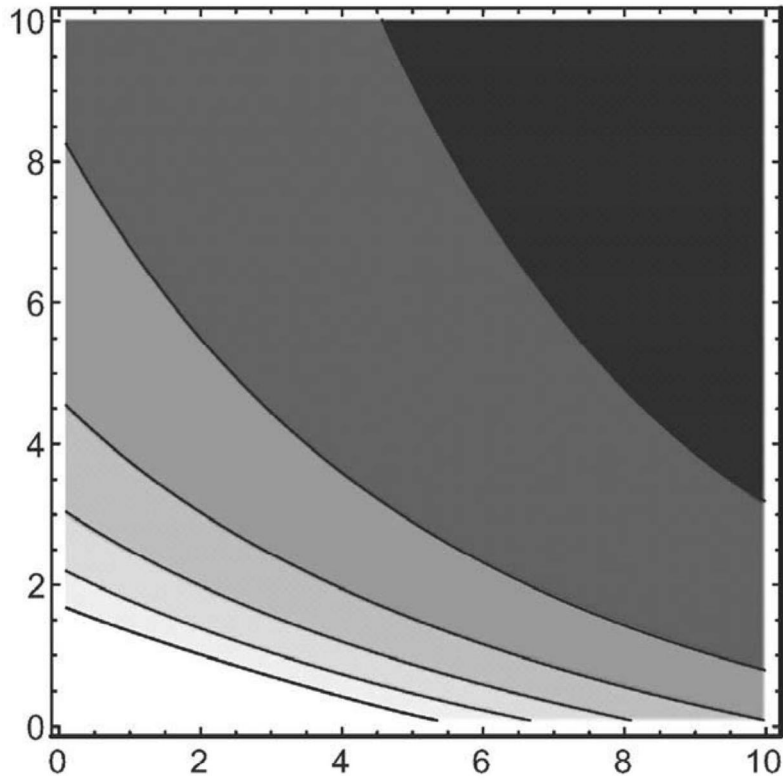


图14

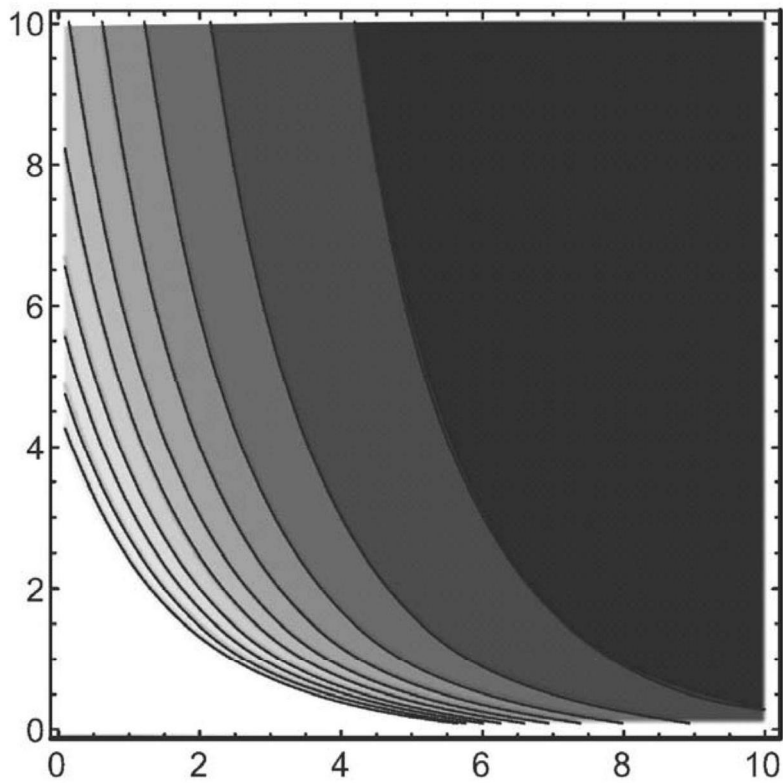


图15

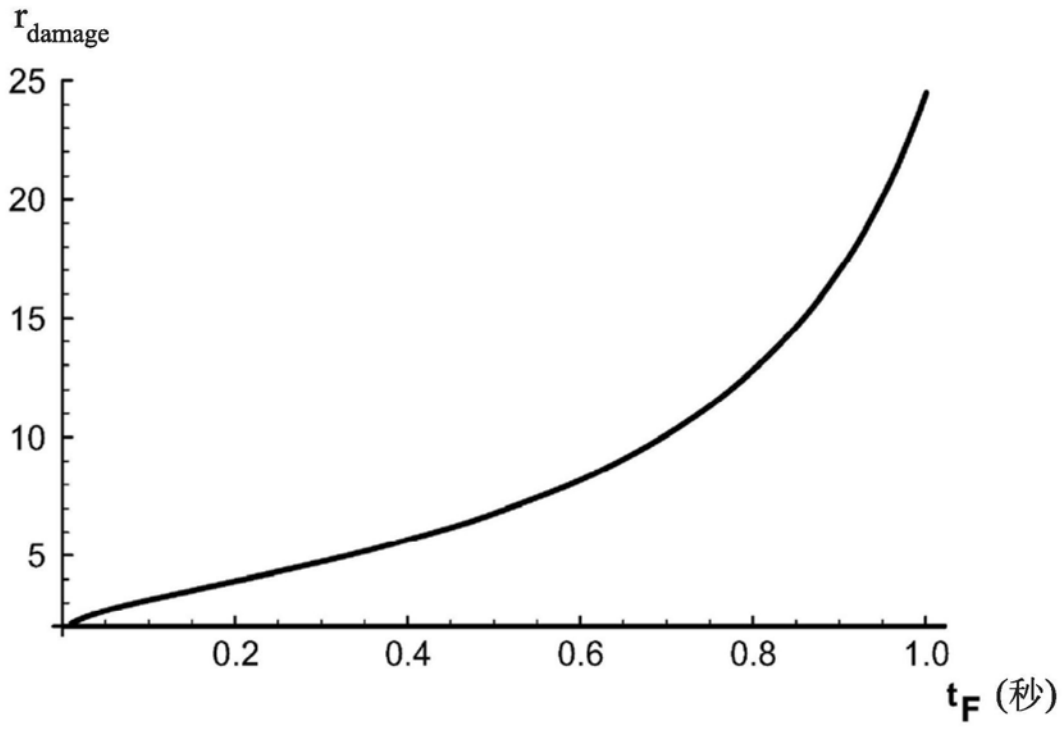


图16

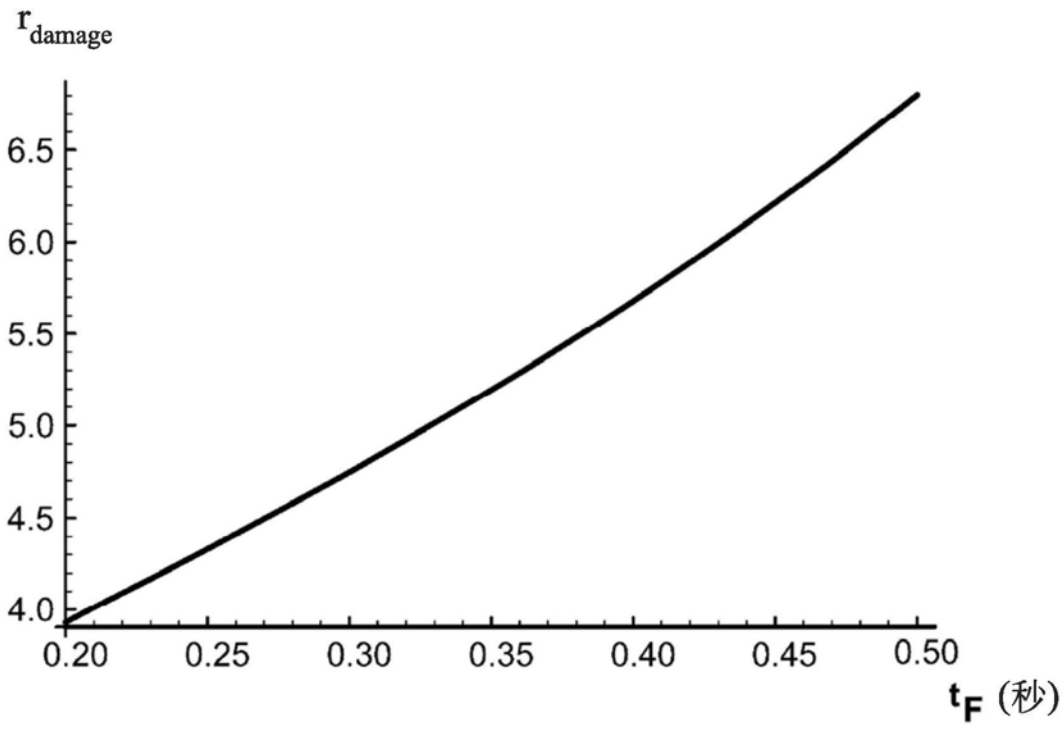


图17