



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103228200 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 31

(21) 申请号 201180051622. 1

(22) 申请日 2011. 10. 24

(30) 优先权数据

61/406, 551 2010. 10. 25 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 04. 25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/057532 2011. 10. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02012/061078 EN 2012. 05. 10

(71) 申请人 史提芬·维杜纳

地址 美国伊利诺州

(72) 发明人 史提芬·维杜纳

(74) 专利代理机构 北京律诚同业知识产权代理有限公司 11006

代理人 王玉双 王颖

(51) Int. Cl.

A61B 3/00 (2006. 01)

A61B 3/14 (2006. 01)

A61B 5/00 (2006. 01)

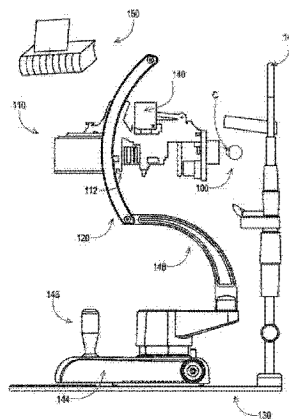
权利要求书4页 说明书9页 附图10页

(54) 发明名称

阿兹海默症、脑部创伤、黄斑变性与复数神经退化失调及眼病的诊断、预防以及预后侦测视网膜中淀粉样蛋白的装置与方法

(57) 摘要

本发明关于装置与方法,用来对患者眼睛进行成像,包括光学头,其具有成像光学器件、照明源光学器件、具有边界且包覆视频相机光学器件与照明源光学器件的相机外壳;裂隙灯腮托与控制杆组合,其包含可调整头部支撑器、可移动基座、可调整相机外壳相对于头部支撑器位置的控制杆,以及装载视频相机的外壳支撑器具;橡皮眼杯,其提供界面介于相机外壳与患者眼睛,且其从前述边界突出;以及电脑系统,其分析影像与数据,以判断视网膜内淀粉状蛋白与其他沉淀物的存在,并且提供诊断斑点退化、阿兹海默症、脑部创伤、多重震荡受伤或其他神经退化疾病以及其他眼睛疾病。



1. 一种用于产生患者眼球影像的装置,其包含:

一光学头,该光学头包含一数字相机、多个成像光学器件、多个照明源光学器件以及一相机外壳,该相机外壳具有一边界,且该相机外壳包覆该光学头光学器件机与该照明源光学器件;

一裂隙灯腮托与控制杆组合,其包含一可调整头部支撑器、一可移动基座、一控制杆与一外壳支撑器具,该控制杆调整该相机外壳相对于该头部支撑器的位置,该外壳支撑器具装载该光学头;

一手持组合,其包含一光学头与用于操作的一手握部;

一橡皮眼杯,其提供一界面介于该相机外壳与该患者眼睛之间,该橡皮眼杯从该边界突出,以保持眼睑张开;以及

一电脑系统,其包含一即时浏览视窗,该即时浏览视窗显示一即时视频、提供多个对齐辅助、处理数据以及控制该装置,使其与该光学头、该视频相机以及该照明源器具进行通讯。

2. 依据权利要求 1 的装置,其中该橡皮眼杯的突出在近 0 度以近 10% 的增加,且以近 180 度的位置撑住患者的眼睑维持张开。

3. 依据权利要求 1 的装置,其中该电脑系统为一精简电脑、智慧型手机、内嵌式电脑或一平板电脑。

4. 依据权利要求 1 的装置,其中该数字视频板从该视频相机收集多个视频或数字数据与影像,并且存放该视频与该数据,进行分析与处理后形成一个或多个全光镜影像,从多个各自的影像结合多个对焦元件,借此增加解析度跟影像品质。

5. 依据权利要求 1 的装置,其中该装置用在自身荧光模式,并且与一个或多个造影剂搭配组合。

6. 依据权利要求 5 的装置,其中该造影剂选自下列群组,包括姜黄素、姜黄素衍生物、硫黄素 S 及衍生物、硫磺素 T 及衍生物、CRANAD3、荧光素、青绿、刚果红及衍生物、甲氧基-X04、匹兹堡化合物 B (PiB)、DDNP、柯胺-G (Chrysamine-G)、以及其任何组合。

7. 依据权利要求 1 的装置,其中该装置与一个或多个组件搭配使用,所述组件选自下列群组,包括光谱仪、荧光显微镜、立体显微镜、汞弧灯、可变波长光源、氙弧灯、发光二极管灯、可调整光源或扫描源、电荷耦合闸相机、彩色数字相机、声光可调滤波基础光谱影像取得系统、多个适应性光学器件、成像软件以及其任何组合。

8. 依据权利要求 1 的装置,其中该装置与光学相干断层扫描、荧光以及青绿血管造影组合使用。

9. 依据权利要求 1 的装置,其中该影像显示一乙型淀粉样蛋白斑点、一淀粉样蛋白、一脉络膜小疣、一含有沉淀的淀粉样蛋白或一乙型淀粉样蛋白肽。

10. 依据权利要求 9 的装置,其中该装置通过一光谱反射特征侦测该乙型淀粉样蛋白斑点、该淀粉样蛋白、该脉络膜小疣、该含有沉淀的淀粉样蛋白或该乙型淀粉样蛋白肽。

11. 依据权利要求 1 的装置,其中该装置进行最大与最小的强度投影,从光学相干断层扫描、自身荧光、姜黄素成像、荧光与青绿血管造影、去红色造影以及多光谱数据集分离出该乙型淀粉样蛋白斑点、该淀粉样蛋白、该脉络膜小疣、该含有沉淀的淀粉样蛋白或该乙型淀粉样蛋白肽。

12. 一种诊断哺乳类眼睛疾病的方法,其包含:

将姜黄素、姜黄素类似物或其他荧光染料、探测器或标记,通过口服、外用滴眼液、或静脉注射到该哺乳类,以结合或染色一个或多个 A[乙] 肽;

针对该哺乳类视网膜进行姜黄素荧光造影、自身荧光、多光谱造影、频谱造影、荧光血管摄影、ICG 血管摄影以及 / 或光学相干断层扫描的造影;

从该 A[乙] 肽检查多个数据集合;以及

当发现有染色的 A[乙] 肽、脉络膜小疣、斑点或沉淀物时,判断该哺乳类有眼睛疾病。

13. 一种诊断哺乳类眼睛疾病的方法,包含:

将姜黄素、姜黄素类似物或其他荧光染料、探测器或标记,通过口服、外用滴眼液、或静脉注射到该哺乳类,以结合或染色一个或多个 A[乙] 肽;

针对该哺乳类视网膜进行姜黄素荧光造影、自身荧光、多光谱造影、频谱影像、荧光血管摄影、ICG 血管摄影以及 / 或光学相干断层扫描的造影;以及

针对该哺乳类视网膜的 A[乙] 肽相较于之前诊断增加或减少的数量,且搭配结合正规化病情数据库进行量化,并且根据该 A[乙] 肽、斑点或沉淀物的一程度产生一预后。

14. 一种诊断哺乳类阿兹海默症、脑部创伤、多重震荡受伤或其他神经退化疾病的方法,其包含:

将姜黄素、姜黄素类似物或其他荧光染料、探测器或标记,通过口服、外用滴眼液、或静脉注射到该哺乳类,以结合或染色一个或多个 A[乙] 肽;

针对该哺乳类视网膜进行姜黄素荧光造影、自身荧光、多光谱造影、频谱影像、荧光血管摄影、ICG 血管摄影以及 / 或光学相干断层扫描的造影;

从该 A[乙] 肽检查多个数据集合;以及

当发现有染色的 A[乙] 肽、脉络膜小疣、斑点或沉淀物时,判断该哺乳类有疾病。

15. 一种诊断哺乳类阿兹海默症、脑部创伤、多重震荡受伤或其他神经退化疾病的方法,包含:

将姜黄素、姜黄素类似物或其他荧光染料、探测器或标记,通过口服、外用滴眼液、或静脉注射到该哺乳类,以结合或染色一个或多个 A[乙] 肽;

针对该哺乳类视网膜进行姜黄素荧光造影、自身荧光、多光谱造影、频谱影像、荧光血管摄影、ICG 血管摄影以及 / 或光学相干断层扫描的造影;

针对该哺乳类视网膜的 A[乙] 肽相较于之前诊断增加或减少的数量,且搭配结合正规化病情数据库进行量化,并且根据该 A[乙] 肽的一程度产生一预后。

16. 一种诊断哺乳类阿兹海默症、脑部创伤、多重震荡受伤或其他神经退化疾病的方法,包含:

针对该哺乳类视网膜进行自身荧光、多光谱造影、超光谱影像、荧光血管摄影、ICG 血管摄影以及 / 或光学相干断层扫描的造影;

从该 A[乙] 肽检查并分析多个数据集合;以及

当发现有染色 A[乙] 肽、斑点或沉淀物时,判断该哺乳类有疾病。

17. 一种诊断哺乳类阿兹海默症、脑部创伤、多重震荡受伤或其他神经退化疾病的方法,包含:

针对该哺乳类视网膜进行自身荧光与光学相干断层扫描的造影;

从该 A[乙] 肽检查并分析多个数据集合；

分析该光学相干断层扫描在视网膜位置内的数据，并且基于淀粉样蛋白与含有沉淀的淀粉样蛋白的位置来决定诊断；

对于在自身荧光与光学相干断层扫描影像中，对该哺乳类视网膜出现的 A[乙] 肽进行定量分析，并且相较于先前诊断，搭配结合正规化病情数据库，根据该 A[乙] 肽的一程度产生一预后；以及

当发现有 A[乙] 肽或沉淀物存在，诊断该哺乳类有该疾病。

18. 一种诊断哺乳类阿兹海默症、脑部创伤、多重震荡受伤或其他神经退化疾病的方法，包含：

针对该哺乳类视网膜进行自身荧光造像；

检查并分析多个影像与处理的数据集合，从数据集合形成全光镜高解析影像，借此标示出 A[乙] 肽、斑点或沉淀物；

基于淀粉样蛋白与含有沉淀的淀粉样蛋白的光谱特征与样态，分析该自身荧光数据以确认诊断；

对于在自身荧光影像中，对该哺乳类视网膜出现的 A[乙] 肽进行定量分析，并且相较于先前诊断，搭配结合正规化病情数据库，根据该 A[乙] 肽的一程度产生一预后；以及

当发现有 A[乙] 肽、斑点或沉淀物存在，诊断该哺乳类有该疾病。

19. 一种诊断哺乳类阿兹海默症、脑部创伤、多重震荡受伤或其他神经退化疾病的方法，包含：

对于该哺乳类视网膜进行下列成像样态任一组合进行造影，包括姜黄素造影、自身荧光造影、OCT、超光谱造影、多光谱造影、荧光血管造影、ICG 血管造影、彩色眼底造影、去红色造影；

检查并分析多个影像与处理的数据集合，借此标示出 A[乙] 肽、斑点或沉淀物；

基于淀粉样蛋白与含有沉淀的淀粉样蛋白的光谱特征与样态，分析该数据以确认诊断；

检查并分析多个影像与处理的数据集合，从数据集合形成全光镜高解析影像，藉此标示出 A[乙] 肽、斑点或沉淀物；

对于在自身荧光影像中，对该哺乳类视网膜出现的 A[乙] 肽进行定量分析，并且相较于先前诊断，搭配结合正规化病情数据库，根据该 A[乙] 肽的一程度产生一预后；以及

基于视网膜淀粉样蛋白指标的产生诊断该哺乳类该疾病的严重程度，该指标包含信息来自光谱特性、背景反射与自身荧光、强度、原始整合强度、通过 OCT 视网膜内的位置、在视网膜一个或多个特定区域的地理位置、样态与区域强度的信息。

20. 一种诊断哺乳类阿兹海默症、脑部创伤、多重震荡受伤或其他神经退化疾病的方法，包含：

对于该哺乳类视网膜进行 ICG 血管造影、彩色眼底造影与去红色造影；

检查并分析多个影像与数据集合，借此标示出 A[乙] 肽、斑点或沉淀物；

检查并分析多个影像与处理的数据集合，从数据集合形成全光镜高解析影像，借此标示出 A[乙] 肽、斑点或沉淀物；

基于淀粉样蛋白与含有沉淀的淀粉样蛋白的光谱特征与样态，分析该数据以确认诊

断；

对于在自身荧光影像中,对该哺乳类视网膜出现的 A[乙] 肽进行定量分析,并且相较于先前诊断,搭配结合正规化病情数据库,根据该 A[乙] 肽的一程度产生一预后 ;以及

基于视网膜淀粉样蛋白指标的的产生诊断该哺乳类该疾病的严重程度,该指标包含信息来自光谱特性、背景反射与自身荧光、强度、原始整合强度、通过 OCT 视网膜内的位置、在视网膜一个或多个特定区域的地理位置、样态与区域强度的信息。

阿兹海默症、脑部创伤、黄斑变性与复数神经退化失调及眼病的诊断、预防以及预后侦测视网膜中淀粉样蛋白的装置与方法

[0001] 本专利申请案主张美国 2010 年 10 月 25 日提出的临时专利申请案 61/406, 551 的优先权, 其全部内容并入本申请案作参考。

背景技术

[0002] 对于淀粉样蛋白斑点(包括淀粉样蛋白、淀粉样蛋白肽)以及其他视网膜或脑的病理学与解剖学特征, 在不使用特殊成像剂或自身荧光的技巧下通常无法取得。虽然包含斑点的脉络膜小疣与淀粉样蛋白可通过多样影像技巧在视网膜看得到, 但特别是位在脉络膜小疣的乙型淀粉状斑点(包括淀粉样蛋白肽等其他类型的淀粉样蛋白)或其他包括斑点的淀粉样蛋白(或在视网膜或在大部分眼底)则无法被看到与确认, 这是因为包含了具有视网膜影像样态的淀粉样蛋白, 其只有在动物活体才能通过姜黄素荧光 / 反射影像单独例外的影像加以判定。

发明内容

[0003] 本发明的装置与方法可用于侦测视网膜与脑的淀粉样蛋白。这可由单独使用光学相干断层扫描, 通过在光学相干断层扫描数据集合标示出淀粉样蛋白的光谱特征及 / 或斑点的解剖学位置来达成。此侦测也可通过改变光学相干断层扫描装置的波长并且分析所产生的信号, 来推演淀粉样蛋白信号。这也可以通过将光学相干断层扫描与多光谱造影进行组合, 或单独使用多光谱造影, 或使用自身荧光, 或搭配光学相干断层扫描搭配造影剂来达成。在每一个态样, 光谱特征可通过光谱分析跟影像处理来取得。影像处理可标示出光谱波长, 并且使用影像处理技巧找出在视网膜与脑标示的淀粉样蛋白的光谱特征。

[0004] 本发明的装置与方法使用多个传统光学相干断层扫描 (OTC) 与目前的眼底造影成像技巧, 通过光学技巧搭配光谱分析与影像处理, 将视网膜与脑部的淀粉样蛋白进行视觉化。通过操作多个光学相干断层扫描以及在多个波长操作多光谱成像装置, 乙型淀粉样蛋白斑点可通过使用影像处理的数据集合取得。

[0005] 本发明的装置与方法利用多个不同的操作模式以及设定, 例如手持仪器或装载裂隙灯 (mounted slit lamp), 整合的裂隙灯, 整合的眼底相机, 扫描激光眼膜曲率镜 (ophthalmoscope), 或附加到分离式腮托控制杆组合的光学头 (例如眼底相机)。

[0006] 本发明的装置与方法使用光学相干断层扫描及 / 或多光谱造影成像, 搭配标准或专用的光谱波长选择、光谱分析以及影像处理, 以标示出视网膜 (或脑部) 的淀粉样蛋白, 并且让它视觉化以进行诊疗。

附图说明

[0007] 经以下的详细说明, 本发明的其他方面、特征及优点会变得更完整清楚。所附的权利要求及附图中, 类似的元件会以类似的标号来标示。

- [0008] 图 1A 例示根据本发明实施例对眼睛成像的装置的侧面透视图；
- [0009] 图 1B 例示根据本发明实施例的相机组合的侧面透视图；
- [0010] 图 1C 例示根据本发明实施例的眼杯的上视透视图；
- [0011] 图 1D 例示根据本发明实施例电脑系统的侧面透视爆炸图；
- [0012] 图 2 例示根据本发明实施例，搭配显微镜对眼睛进行成像的装置的透视图；
- [0013] 图 3 例示根据本发明实施例，对眼睛进行成像的手持装置的透视图；
- [0014] 图 4 例示根据本发明实施例，对眼睛进行成像的装置的各种元件的方块图；
- [0015] 图 5 例示根据本发明实施例方法，用于诊断哺乳类的眼睛疾病；
- [0016] 图 6 例示根据本发明实施例方法，用于诊断哺乳类的眼睛疾病；
- [0017] 图 7 例示根据本发明实施例方法，用于诊断哺乳类的眼睛疾病；

具体实施方式

[0018] 多种例示实施例的观点，将会用熟悉本领域的技术人员在他们对于其他同业解释工作时，经常使用的名词来加以解释。然而，对于熟悉本领域的技术人员来说，他们清楚知道本发明可以只使用其中的一些观点来加以实现。为了说明的方便，特定的数字、材料与设定在被提到时，主要是为了提供例示实施例的解说之用，以便读者获得完整的理解。然而，熟悉本领域的技术人员应当很清楚知道，在实践本发明的时候，即使不按照这些特定的细节，也可以对本发明进行实作。在其他的情况下，普遍知道的技术将被省略或是简化，以免模糊了实施例例示的重点。

[0019] 各种不同的操作将会通过多种不同的操作依序来加以说明，以便能对本发明获得最好的理解。然而，描述的顺序不应该被解释成限制为这样的顺序来进行操作才可以。特别是，这些操作并不需要按照例示的顺序来加以进行。

[0020] “在一实施例”这个词将会在以下的说明重复的出现。这个词一般不指向同一个实施例，然而，这也是有可能指同一实施例。“包含”、“具有”与“包括”是同义的名词，除非本文有例外排除。

[0021] 图 1A 例示是根据本发明的一实施例，用于产生眼睛影像的装置 100 的爆炸图。这个影像是乙型淀粉样蛋白斑点(amyloid-beta plaque)、淀粉样蛋白(amyloid)或乙型淀粉样蛋白肽(amyloid-beta peptide)或其他使用者眼内或脑内病理学或解剖学的特征。装置 100 通过光谱特征侦测乙型淀粉样蛋白斑点、淀粉样蛋白或淀粉样蛋白肽。装置 100 执行最大与最小的强度投影(iP/inIP)。

[0022] 用来产生眼睛 100 成像的装置包括视频相机(video camera) 110、视频相机光学器件(video camera optics) 112、相机外壳 120 与照明源光学器件(illumination source optics) 140，相机外壳 120 被装载在裂隙灯腮托与控制杆组合(slits lamp chinrest and joystick assembly) 130 上。视频相机 110 是数字相机，但也可以是任何适合的相机，以使用在装置中，用来产生眼睛 100 的影像。裂隙灯腮托与控制杆组合 130 包括头部支撑器(head support) 142、可移动基座 144、控制杆 146 与外壳支撑器具(housing support) 148。头部支撑器 142 在已知且固定的位置固定患者下巴与前额。头部支撑器 142 提供复数升降调整器，以提供患者头部一个舒适的安置位置。通过控制杆的粗调或微调，调整相对于头部支撑器 142 的相机外壳 120 的位置。用来产生眼睛 100 影像的装置，可搭配电脑系统 150

使用,在图 1D 将有更进一步描述。电脑系统 150 可以是任何可与装置搭配组合的适合电脑系统 150,以进行眼睛 100 成像。

[0023] 个人电脑 150 形成装置的中心,以进行对眼睛 100 的成像、处理数据以及控制装置其他元件的运作,以完成眼睛 100 的成像。连接到个人电脑 150 的是视频相机 110。观测视频屏幕可以是个人电脑的屏幕,其与裂隙灯腮托控制杆组合 130、照明源器件 140 以及视频相机光学器件 112 与相机外壳 120 相连。

[0024] 个人电脑 150 可以是相对精简的电脑、内嵌式电脑或平板电脑,使用标准操作系统具有相对高的处理能力,并且具有标准卡槽以接口连接周边设备,例如存储卡、视频板、印表机与屏幕。个人电脑 150 执行客制化软件,描述细节将在底下说明。个人电脑的屏幕或显示器具有非常高解析度色彩图像能力,以便显示影像以供分析之用。

[0025] 数字板从视频相机 110 接收数字档案或视频输入,并且作为“图框截取器(frame grabber)”或显示。换言之,当来自个人电脑 150 的信号启动后,数字板将立刻收集来自视频相机 110 的视频以及 / 或数字数据与影像,并存成数字数据。所产生的数字数据存放在存储器,并且可供个人电脑 150 进行分析之用。

[0026] 图 1B 例示是根据本发明的一个实施例,显示腮托与控制杆 130 的相机外壳 120 的侧面透视观点。含有视频相机 110、照明源以及光学器件 140 的相机外壳 120 靠近在具有角膜 C 与视网膜 R 的患者眼球切面 EB。外壳 120 可以是柱状或任何适合的形状。外壳 120 没有向外突出的零件,在外壳 120 相对于患者的眼睛进行移动时,可避免对眼睛 100 进行成像的装置其任何零件跟患者角膜 C 或脸部特征有意外碰触。由于不需要接触患者的角膜 C,就能完成检查并截取影像,这是一个优点。外部外壳 120 与光学器件被设计成与角膜 C 保持一些距离,以增加患者在操作过程中的舒适度。本发明可提供一弹性介面,例如橡皮杯 180,其为外壳 120 与患者眼球 EB 之间的介面。

[0027] 含有照明源光学器件 140、相机光学器件 112 以及视频相机 110 的相机外壳 120 提供了高度的存取性。通过对眼睛 100 成像装置的所有元件放在一个相机外壳 120 可以带来更实惠的设计。再者,相较于观察与影像截取的眼底相机(fundus camera),对眼睛 100 成像装置相对小的设计提供了更短且更有效的光学通道(optical pathway)。精简的设计与光学器件 112,140 的简化降低了制造成本,并且提供操作者更容易的使用性。相较于眼底相机,对眼睛 100 成像的装置的设计提供了可通过较小瞳孔进行成像的可能性。

[0028] 视频相机 110 相对精简,且包含有彩色或单色的电荷耦合器件(CCD)、互补金属氧化物半导体(CMOS)、或多 / 超光谱(multi/hyper-spectral)影像感测器。患者的对焦也可通过相机内部的光学器件元件来进行而达成对焦。相机 100 内部的镜头可以自动对焦或是通过观察视频屏幕显示的影像进行手动对焦。另一种做法也可以是,提供电子自动对焦控制系统以自动调整相机 100 内镜头的对焦。视频相机 110 也可以包含单色或彩色电荷耦合器件或互补金属半导体感测器(未图示)。

[0029] 与视频相机 110 相连的观察光学器件(observation optics)112 包括镜头 170、观察光圈(observation aperture)172,以及滤片(filter)174。观察光圈 172 与滤片 174 将反射自视网膜 R 的光传送到镜头 170 并且传送到视频相机 110。滤片 174 是一个红外线步进滤片(infrared stepping filter),或其他成像处理的滤片,其改善了视频相机 110 看到的影像对比。

[0030] 青绿血管造影(Indo-cyanine green angiography)、彩色底部摄影(color fundus photography)、自身荧光(auto-fluorescence)或荧光血管造影(fluorescein)、姜黄素荧光造影(curcumin fluorescence imaging)或其他滤片集合,可以用在对眼睛 100 进行成像的装置。根据要执行的功能,这些滤片可以选择性转进或转出,安装在视频相机 110 的可视轴(view axis)上。旋转的动作可以通过人工手动或是电脑伺服控制方式进行。

[0031] 本发明的投影光学器件 140 以相对于视频相机 110 的镜头 170 的中央轴 176 偏离一角度,将光投射在视网膜 R。投影光学器件 140 包括灯泡 141、灯泡透镜组 143、镜子 145 与投影光圈 172。控制 1001 调整灯泡 141 的强度与位置,包括以手动或是在电脑系统 150 的控制下进行调整。控制也可以用在循序控制多个灯泡 141、变换光学器件元件、以及翻转遮罩(flipping mask)147、发光二极管(LED)翻转内部固定点(flipping internal fixation pointer)1004、以及影像截取触发(image capture trigger)。

[0032] 来自灯泡 141 的光通过光圈 149 以及一系列的灯泡透镜组 143,灯泡透镜组 143 通常具有两个镜头。灯泡透镜组 143 的镜头对于来自灯泡 141 的光进行聚焦。灯泡透镜组 143 可由多个透镜或单一非球面透镜(aspheric lens)组成。镜子 145 被安置在相对于视频相机 110 与投影光学器件 112 的关键仰角(critical pitch angle)上,利用镜子 145 偏移光的路径。光从镜子 145 通过能聚焦光的翻转遮罩 147。光接着通过多个小型瞳孔遮罩(small pupil mask)1002。光接着通过物镜(objective lens)1003。光接着通过角膜 C 然后投射在视网膜 R 上。

[0033] 所有用到的遮罩与光圈,例如翻转遮罩 147 及光圈 149 与 1002,被设定为适合的光圈大小。虽然灯泡 141 已经被描述为一般发光二极管灯泡,必须说明的是,灯泡 141 也可以是任何的辐射源(radiant energy)的光源。在一实施例中,灯泡 141 是一个红外线照明光源,滤片 174 的规格是根据通过灯泡 141 的波长进行调整。在截取影像前进行校准,没有缺少瞳孔扩张(pupil dilation)所产生的问题,红外线照明能有格外好的结果。可以在相对暗的房间通过红外线照明取得影像,因此被成像的眼睛可以自然扩张。也有在各种条件下,与影像截取同步的机制,依序打开与关闭光源的机制,这些可通过电脑系统 150 进行,并且将在图 1C 更详细的说明。

[0034] 在另一实施例中,为了处理成像过程中瞳孔扩张的问题,灯泡 141 可以在影像取得过程中被频闪(strobe)为全色彩、去红(red free)、NIR 或其他波长(根据所欲得的成像程序),而非持续保持全开,借此避免灯泡 141 的能量在影像取得之前造成瞳孔收缩。由于投影光学器件 140 的独特设计,以及使用影像处理与分析软件的能力,每个影像可以在最小瞳孔扩张的情况下收集到有用的影像数据。具体来说,被成像的眼睛其瞳孔具有小于 2 厘米的尺寸。投影光学器件 140 以偏离视频相机 110 观察路径的轴线投射光到视网膜 R。另一个实施例是在物镜 1003 旁边安置可调整遮罩 1002,可调整患者瞳孔,在瞳孔小的时候取得最佳化影像。

[0035] 图 1C 例示是根据本发明的眼杯(eyecup)180 的正面前透视图。眼杯 180 从边界 182 在近 0 度 184 与近 180 度 186 的位置,以近 10% 幅度的增加突出边界 182。关于眼杯 180 进一步的细节将参照图 3 做进一步的说明。

[0036] 图 1D 是根据本发明实施例的电脑系统 150 的对角侧面透视爆炸示意图。这样的电脑系统 150 包括一处理单元,像是中央处理器(CPU)151,其经由总线连接到随机存取存

存储器或 RAM152、储存装置 153、键盘 154、显示器 155 以及鼠标 156。此外,供输入数据的软件 157 让装置实作为对眼睛 100 成像输入数据的装置。电脑系统 150 的例示包括戴尔个人电脑,其执行微软视窗操作系统或 Linux 或麦金塔操作系统。本发明也可以用在桌上型电脑、手机、个人数字助理(PDA)、苹果麦金塔电脑、平板电脑或其他的电脑化装置。电脑系统 150 可搭配无限调制解调器(modem) 158 或网络接口卡 159。

[0037] 假设电脑能够存取到所有需要的数据,通过电脑执行一系列的程序指令来执行各方法步骤,即可达成本发明各方法实施例。程序指令可以用电脑程序产品来加以实作,这个电脑产品包含了储存程序指令的媒体。熟悉此项技术领域的人应当可以清楚理解,本发明可以通过硬件、软件、或硬件软件的组合来加以实作。任何种类的电脑 / 服务器或任何可调整成可执行在此所提到方法的装置,也都是适合的。一种典型的硬件与软件组合可以是一般用途的电脑系统,其安装有电脑程序,使其在载入并且执行时,可以执行在此所提到的方法以及其方法的变化。

[0038] 可利用一个或多个的电脑可使用或电脑可读取媒体的任意组合。电脑可读取媒体的具体例子可包括硬盘、随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、可擦写可编程只读存储器(EPROM)或快闪存储器或光盘只读存储器(CD-ROM)。在这份说明书的全文中,电脑可使用或电脑可读取媒介可以是任何媒体,可与指令执行系统或装置搭配使用运作。可通过一个或多个程序语言来撰写电脑程序码,用来执行所有方法的操作。程序码可全部在使用者的电脑上执行,或仅部分在使用者的电脑上执行,以独立的软件套件,部分在使用者电脑或部分在远端电脑上执行或全部在远端电脑或服务器上执行。

[0039] 这些电脑程序可以被存放在电脑可读取媒体,以导引电脑或其他可程序数据处理装置,以特定方式发挥功能,使得存放在电脑可读取媒体的指令能够产生制造物(article of manufacture),包含指令手段(instruction means),而能执行方法步骤所指定的功能。

[0040] 电脑程序指令可以载入到电脑或其他可程序数据处理装置,以构成一系列的操作步骤,在电脑或可程序数据处理装置上执行,以产生电脑执行程序,使得在电脑或可程序数据处理装置执行的指令,可提供特定功能所需的处理流程。

[0041] 图 2 例示根据本发明一实施例,对眼睛 200 成像装置的侧面透视图,其搭配显微镜使用。图 2 例示对眼睛 200 成像装置的侧面透视图,此装置具有所有图 1A 对眼睛 100 成像装置的相同元件,除了显微镜 260 与电脑系统 150。对眼睛 200 进行成像的装置包括视频相机 210、视频相机光学器件 212、安装在患者对准组合(patient alignment assembly) 230 的相机外壳 220、以及照明光源光学器件 240。显微镜组合 230 包括支撑架 242、可移动基座 244 以及外壳支架 248。可以通过使用控制杆 246 进行粗调或细调,调整相机外壳 220 相对于头部支撑器 242 的位置。显微镜 260 可以是任何适合的显微镜,只要可与对眼睛 200 成像装置搭配运作即可。

[0042] 在装置与方法的一实施例中,通过传统光学相干断层扫描显示模式呈现光学相干断层扫描(OCT)数据,以及 / 或正面(en face)产生多个熟悉的(familiar)视网膜影像。

[0043] 在装置与方法的实施例中,通过多个特定波长来执行光学相干断层扫描,这些波长可以让视网膜与脑内的淀粉样蛋白(amyloid)产生视觉化内容。可获取并分析多个光学相干断层扫描数据集合,以标定出淀粉样蛋白的多个光谱特征成分。这些对应到淀粉样蛋白的光谱成分依序显示在光学相干断层扫描数据集合中,其包括正面呈现(en face

presentation)。光谱信号的特性可以跟其他具体光谱成分结合,以产生传统的光学相干断层扫描数据集合,其结合淀粉样蛋白光谱数据集合。

[0044] 在装置与方法的另一实施例中,最小门槛值技术(minimum threshold technique)搭配一适应性光谱窗技术(adaptive spectral windowing technique),其应用在数据集合,以产生视觉化内容,其先前在光学相干断层扫描数据集合无法看到的特征。在另一装置与方法的实施例中,这个技术不止可用在淀粉样蛋白,也可以用在其他视网膜的病理学以及解剖学特征上。

[0045] 在另一装置与方法的实施例中,在多个不同与特定的光谱波长下操作光学相干断层扫描装置,以整理出所欲得的特征与信息。

[0046] 在装置与方法的另一实施例中,装置与方法利用多光谱成像,以对淀粉样蛋白与其他视网膜病理学特征进行造影,而无需使用颜料(dyes)或造影剂(contrast agent)。在另一装置与方法的实施例中,可通过光学多光谱成像以及 / 或自身荧光技术,标示并呈现特定的淀粉样蛋白。

[0047] 在另一装置与方法的实施例中,结合到(bind)淀粉样蛋白的姜黄素(curcumin)用作为造影剂(contrast agent),以搭配光学相干断层扫描,分别标示出淀粉样蛋白。在装置与方法的另一实施例,姜黄素用作造影剂,搭配多光谱光学器件(multispectral optical)以及 / 或自身荧光 autofluorescence)造影,分别标示出视网膜的淀粉样蛋白。

[0048] 另一个装置与方法的实施例包括诊断哺乳类的黄斑变性(macular degeneration)以及其他眼睛疾病,对哺乳类使用荧光标记(fluorescent marker)以染色 A[乙]肽(A[beta]peptides),使用光学相干断层扫描(OCT)对哺乳类的视网膜成像,对染色 A[乙]肽检查数据集合(data sets),在发现染色 A[乙]肽存在时,判断该哺乳类具有上述黄斑变性或其他的眼疾。

[0049] 另一装置与方法的实施例中,荧光标记可从下列群组选出,但不限于下列群组,群组包括姜黄素、姜黄素衍生物(curcumin derivatives)、硫黄素 S (Thioflavin S) 及衍生物、硫磺素 T (Thioflavin T) 及衍生物、刚果红(Congo Red) 与衍生物、甲氧基-X04 (methoxy-X04)、匹兹堡化合物 B (Pittsburgh Compound B, PiB)、DDNP、柯胺 - G (Chrysamine - G)、以及其任何组合。

[0050] 另一装置与方法实施例中,其中光学相干断层扫描系统搭配组件使用,包括光谱仪(spectrometer)、荧光显微镜(fluorescence microscope)、立体显微镜(stereomicroscope)、汞弧灯(mercury arc lamp)、可变波长光源(variable wavelength light source)、氙弧灯(xenon arc lamp)、发光二极管灯(LED)、可调整光源或扫描源(tunable light source)、电荷耦合闸相机(CCD gated camera)、彩色数字相机(color digital camera)、声光可调滤波基础光谱影像取得系统(acoustic-optic tunable filter-based spectral image acquisition system)、多个适应性器件(adaptive optics)、成像软件(imaging software) 以及其任何组合。

[0051] 另一装置与方法的实施例,用在对于哺乳类的黄斑变性与其他眼睛疾病进行预后(prognosing),包括标出 A[乙]肽,对于受体视网膜进行光学相干断层扫描以及 / 或多光谱造影 / 自身荧光,检查 A[乙]肽的影像,对受体眼角膜的 A[乙]肽增加或减少定量分析,并跟先前诊查(diagnosis) 进行比较,根据在受体视网膜的 A[乙]肽的程度,包括但不限

于数量、区域与体积,产生预后。

[0052] 另一装置与方法实施例,用来对于哺乳类的黄斑变性或其他眼睛疾病进行预后,包括标示出 A[乙]肽,用光学相干断层扫描以及 / 或自身荧光对受体视网膜进行成像,检查 A[乙]肽的影像,对受体眼角膜的 A[乙]肽增加或减少定量分析,并搭配正规化数据库(normative database)来跟先前诊查(diagnosis)进行比较,并且根据在受体视网膜的 A[乙]肽的程度(包括但不限于数量、区域与体积)产生预后。

[0053] 另一装置与方法实施例,用来对于哺乳类的脑部创伤(traumatic brain injury)与其他神经退化疾病(neurodegenerative disease)进行预后,包括标示出 A[乙]肽,用光学相干断层扫描以及 / 或多光谱造影(multispectral imaging) / 或自身荧光对受体视网膜进行成像,检查 A[乙]肽的影像,对受体眼角膜的 A[乙]肽增加或减少定量分析,并搭配正规化数据库(normative database)与先前诊查(diagnosis)进行比较,根据在受体视网膜 A[乙]肽的程度(包括但不限于数量、区域与体积)产生预后。

[0054] 另一装置与方法实施例,其执行最大 / 最小强度投影(MIP/MiniP)以及 / 或搭配在光学相干断层扫描以及 / 或多光谱造影的其他特定离散光谱特征(specific discrete spectral signatures),以标示出视网膜或脑中的淀粉样蛋白以及其他视网膜特征与病理学特征,包括但不限于脉络膜新生血管(choroidal neovascularization)。最大强度投影(Maximum intensity projection)与最小强度投影(MiniP)定义成产生(rendering)数量(volume)的技术,其中用适合的编辑方法来定义目标量(Volume of Interest, VOI)。所有的数据集都可以被利用,或目标量也可以被局限在一个目标区间(region of interest)。

[0055] 在装置与方法实施例中,只有想要的特征从 VOI 被含入或排除,并且通过将目标量投影到观察平面(viewing plane)、显示 OCT 最大的扫描数目(用于 MIP)或 OCT 最小扫描数目(用于 MiniP)产生真实的影像,其沿着投影的方向以确保可以在小跟高对比结构(high-contrast structure)与围绕组织(surrounding tissues)之间产生最佳对比。

[0056] 图 3 例示根据本发明一实施例,用来对眼睛 300 进行成像的手持装置的侧面透视图。对眼睛 300 进行成像的手持装置包括所有图 1B 描述对于眼睛 100 进行成像的所有相同元件,并且可搭配显微镜 260 (图 2)或电脑系统 150 (图 1A)。用来对眼睛 300 进行成像的手持装置使用手持外壳 310,而非图 1A 与图 1B 描述的相机外壳 120,但在手持外壳 310 内使用所有相同的光学与电子元件。

[0057] 用来对眼睛 300 进行成像的手持装置也可使用弹性眼杯(flexible eyecup)320,其可固定在产生对眼睛 300 的成像的手持装置,或是使用可抛弃式弹性眼杯附加在装置的末端 312,以对每个患者产生眼睛的成像。弹性眼杯 320 可以用区隔弹性材料(baffled flexible material) 322,例如橡皮(rubber)、塑胶或其他适合的材料,使其能温柔的围绕患者眼睛,以创造暗化环境(darkened environment),并且也可用来保持患者眼睑张开。弹性眼杯 320 可具有角度弹簧(angular spring)机制 330,以维持患者的眼睑张开。区隔(baffles) 322 具有弹性可容许在患者的眼部周围进行适当的调整与定位。

[0058] 图 4 为根据本发明实施例多个多样元件 400 的方块图,其可搭配对眼睛成像装置使用。

[0059] 这些元件 400 从下列群组选出,群组的组成包括光谱仪(spectrometer) 405、荧

光显微镜(fluorescence microscope) 410、立体显微镜 415、汞弧灯(mercury arc lamp) 420、可变波长光源(variable wavelength light source) 425、氙弧灯(xenon arc lamp) 430、发光二极管灯(LED) 435、可调整光源或扫描源(tunable light source) 440、电荷耦合闸相机(CCD gated camera) 445、彩色数字相机(color digital camera) 450、声光可调滤波基础光谱影像取得系统(acoustic-optic tunable filter-based spectral image acquisition system) 455、多个适应性光学器件(adaptive optics) 460、影像软件(imaging software) 465 以及其任何组合。装置 100 搭配一个或多个造影剂使用,其选择下列物组成的群组,群组包括姜黄素、姜黄素衍生物(curcumin derivatives)、硫黄素 S (Thioflavin S) 及衍生物、硫磺素 T (Thioflavin T) 及衍生物、刚果红(Congo Red) 与衍生物、甲氧基-X04 (methoxy-X04)、匹兹堡化合物 B (Pittsburgh CompoundB, PiB)、DDNP、柯胺-G (Chrysamine - G)、以及其任何组合。

[0060] 图 5 例示根据本发明实施例,用于诊断哺乳类眼睛疾病的方法 500。

[0061] 方法 500 的步骤包括对于哺乳类施加造影剂,以进行一个或多个 A[乙] 肽的染色 510,对于哺乳类的视网膜使用光学相干断层扫描进行造影 520,对于染色 A[乙] 肽的多个数据集合进行检查 530,并且假如 A[乙] 肽存在,诊断该哺乳类具有该眼睛疾病。可以通过施加一个或多个造影剂达成对哺乳类施加造影剂来对一个或多个 A[乙] 肽染色,造影剂是从下列群组选出,群组包括姜黄素、姜黄素衍生物(curcumin derivatives)、硫黄素 S (Thioflavin S) 及衍生物、硫磺素 T (Thioflavin T) 及衍生物、刚果红(Congo Red) 与衍生物、甲氧基-X04 (methoxy-X04)、匹兹堡化合物 B (Pittsburgh CompoundB, PiB)、DDNP、柯胺-G (Chrysamine - G)、以及其任何组合。哺乳类视网膜以光学相干断层扫描进行造影成像 520 可通过先前图 1A 与 1B 的描述用于对哺乳类的患者眼睛进行成像的装置来达成造影,并且其元件包括数字视频相机,数字视频相机包括视频相机光学器件、照明源光学器件与含有视频相机光学器件、照明光学器件、及具有边界包覆视频相机光学器件与照明光学器件的相机外壳、也包括裂隙灯腮托与控制杆组合、橡皮眼杯以及电脑系统,而裂隙灯腮托与控制杆组合包括可调整头部支撑器、可移动基座、可调整相机外壳相对于头部支撑器位置的控制杆,以及外壳支撑器用以装载视频相机,橡皮眼杯用于提供界面介于相机外壳与患者眼睛之间,此橡皮眼杯从上述边界突出。从染色 A[乙] 肽的多个数据集合进行检查一般可通过先前图 1D 所描述的电脑系统来加以达成。假如染色 A[乙] 肽存在,则诊断哺乳类具有眼睛疾病 540,染色 A[乙] 肽的是一个直接指标特性。

[0062] 图 6 的方法根据本发明实施例,用于诊断哺乳类眼睛疾病。

[0063] 方法 600 包括施加荧光标记到哺乳类,以对一个或多个 A[乙] 肽染色,使用光学相干断层扫描对哺乳类视网膜进行造影 620,从染色 A[乙] 肽的多个数据集合进行检查 630,并且对于哺乳类视网膜的 A[乙] 肽增加或减少进行定量分析,以根据基于 A[乙] 肽的程度产生预后 640。

[0064] 对哺乳类施加造影剂以对一个或多个 A[乙] 肽染色 610,可以通过施加一个或多个造影剂达成,其从下列群组选出,群组包括姜黄素、姜黄素衍生物(curcumin derivatives)、硫黄素 S (Thioflavin S) 及衍生物、硫磺素 T (Thioflavin T) 及衍生物、刚果红(Congo Red)与衍生物、甲氧基-X04 (methoxy-X04)、匹兹堡化合物 B (Pittsburgh CompoundB, PiB)、DDNP、柯胺-G(Chrysamine - G)、以及其任何组合。对于哺乳类视网膜使

用光学相干断层扫描进行造影 620 可通过先前图 1A 与 1B 描述用于对哺乳类的患者眼睛进行成像的装置来达成, 并且其元件包括数为视频相机, 其包括视频相机光学器件、照明源光学器件与包含视频相机光学器件与照明光学器件具有边界的相机外壳、也包括裂隙灯腮托与控制杆组合而其包括可调整头部支撑器、可移动基座、可调整相机外壳相对于头部支撑器位置的控制杆, 以及包括外壳支撑器用以装载视频相机, 包括用于提供相机外壳与患者眼睛介面的橡皮眼杯, 此橡皮眼杯从上述边界突出, 也包括电脑系统。从染色 A[乙] 肽的多个数据集合进行检查 630 则一般可通过先前图 1D 所描述的电脑系统来加以达成。并且对于哺乳类视网膜的 A[乙] 肽增加或减少进行定量分析, 以根据 A[乙] 肽的程度产生预后 640, 一般可通过先前图 1D 所描述的电脑系统来加以达成。

[0065] 图 7 例示是根据本发明实施例对于哺乳类眼睛疾病进行诊断的方法 700。

[0066] 方法 700 包括施加荧光标记到哺乳类, 以对一个或多个 A[乙] 肽染色, 使用光学相干断层扫描对哺乳类视网膜进行成像 720, 从染色 A[乙] 肽的多个数据集合进行检查 730, 并且对于哺乳类视网膜的 A[乙] 肽增加或减少进行定量分析, 搭配正规化数据库对比先前诊断, 根据 A[乙] 肽的程度产生预后 740。

[0067] 对哺乳类施加造影剂以对一个或多个 A[乙] 肽染色 710, 可以通过施加一个或多个造影剂达成, 其从下列群组选出, 群组包括姜黄素、姜黄素衍生物 (curcumin derivatives)、硫黄素 S (Thioflavin S) 及衍生物、硫磺素 T (Thioflavin T) 及衍生物、刚果红 (Congo Red) 与衍生物、甲氧基-X04 (methoxy-X04)、匹兹堡化合物 B (Pittsburgh Compound B, PiB)、DDNP、柯胺-G (Chrysamine-G)、以及其任何组合。对于哺乳类视网膜使用光学相干断层扫描进行造影 720 可通过先前图 1A 与 1B 描述用于对哺乳类的患者眼睛进行成像的装置来达成, 并且其元件包括数为视频相机, 其包括视频相机光学器件、照明源光学器件与包含视频相机光学器件与照明光学器件具有边界的相机外壳、也包括裂隙灯腮托与控制杆组合而其包括可调整头部支撑器、可移动基座、可调整相机外壳相对于头部支撑器位置的控制杆, 以及包括外壳支撑器用以装载视频相机, 包括用于提供相机外壳与患者眼睛介面的橡皮眼杯, 此橡皮眼杯从上述边界突出, 也包括电脑系统。从染色 A[乙] 肽的多个数据集合进行检查 730 则一般可通过先前图 1D 所描述的电脑系统来加以达成。并且对于哺乳类视网膜的 A[乙] 肽增加或减少进行定量分析, 搭配正规化数据库对比先前诊断, 根据 A[乙] 肽的程度产生预后 740, 一般可通过先前图 1D 所描述的电脑系统来加以达成。

[0068] 虽然这里以这些较佳实施例显示且说明、指出了本发明的主要新颖特征, 但可以了解的是, 本发明技术领域中具有通常知识者可以在不背离本发明的精神下, 对本发明的操作及说明的装置的细节和形式做各种改变、替换和省略。

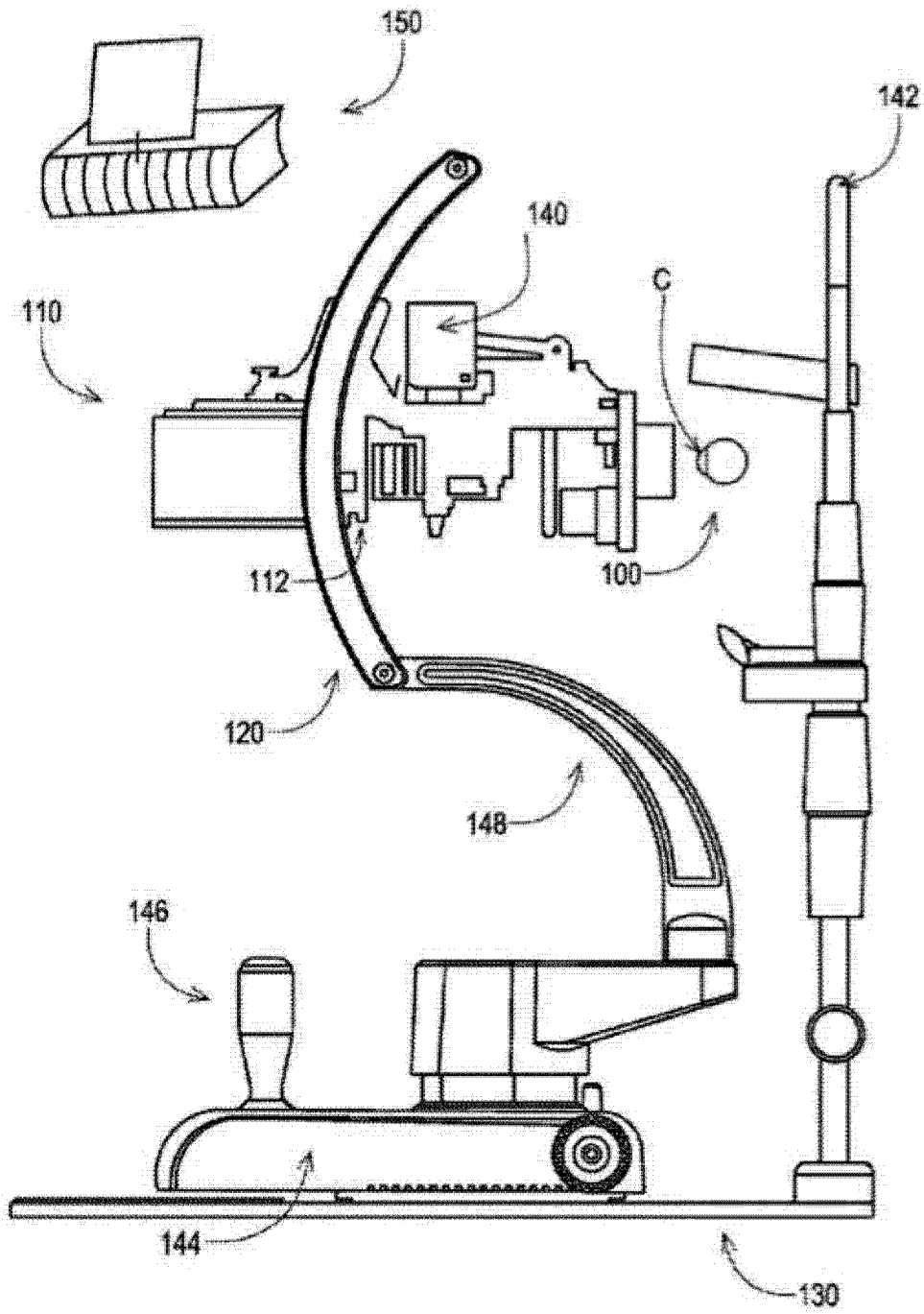


图 1A

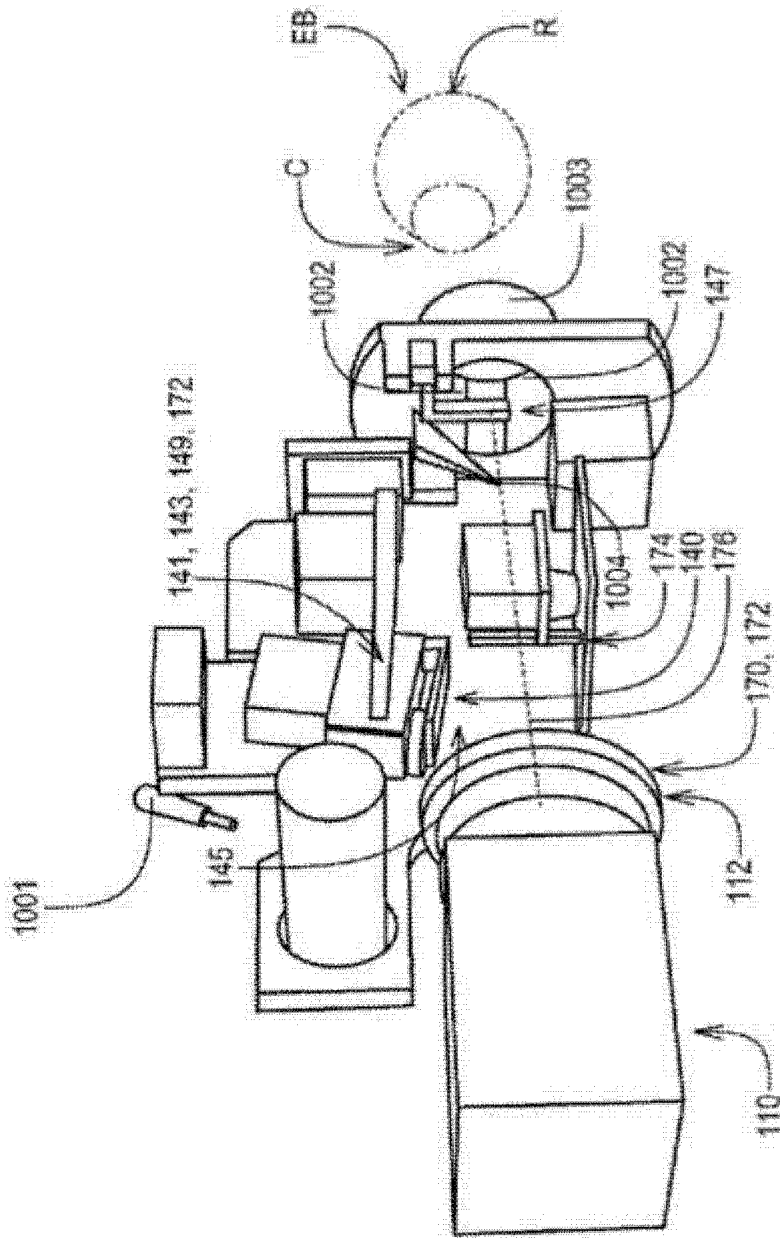


图 1B

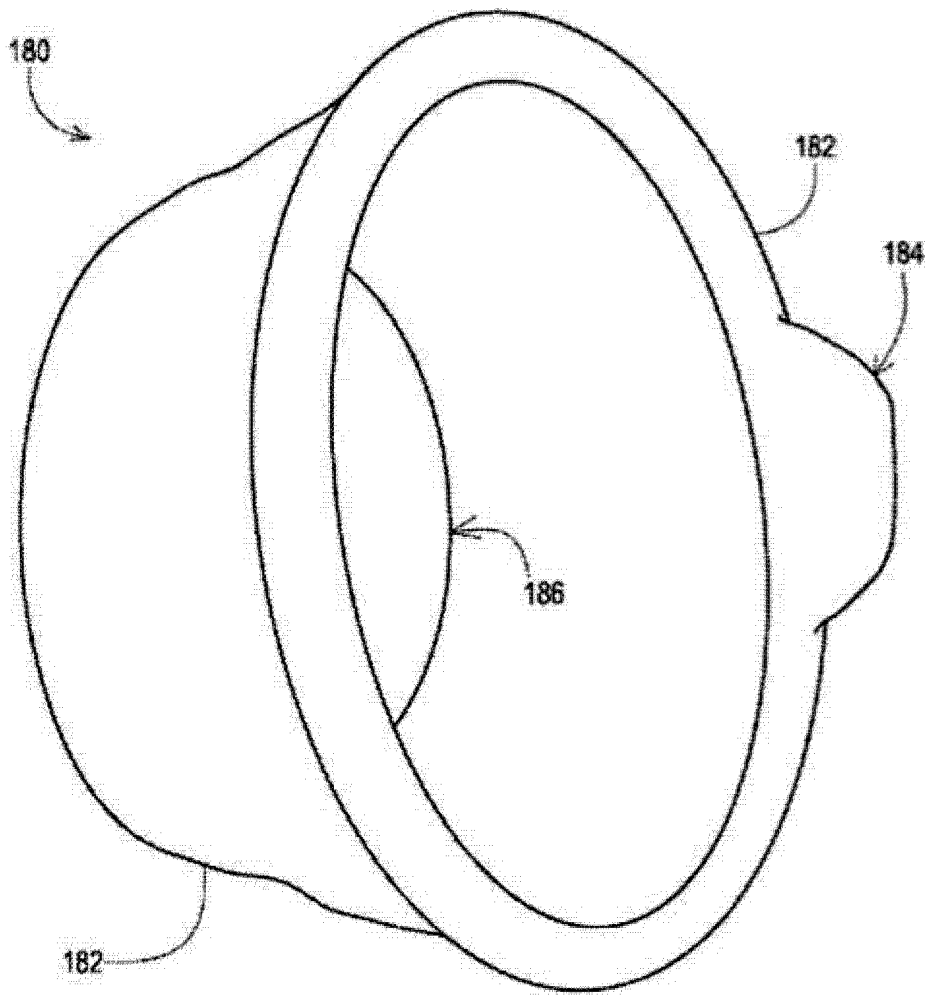


图 1C

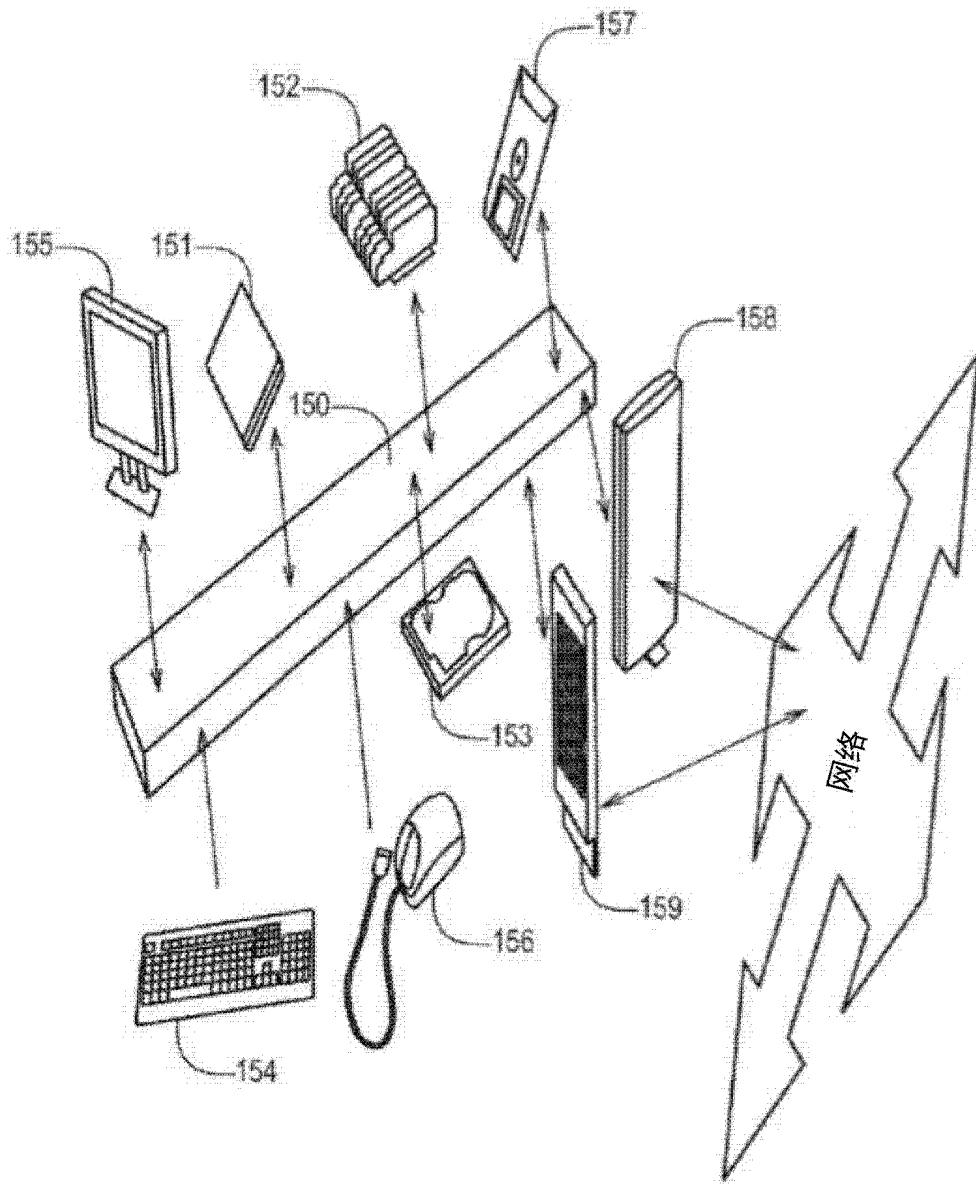


图 1D

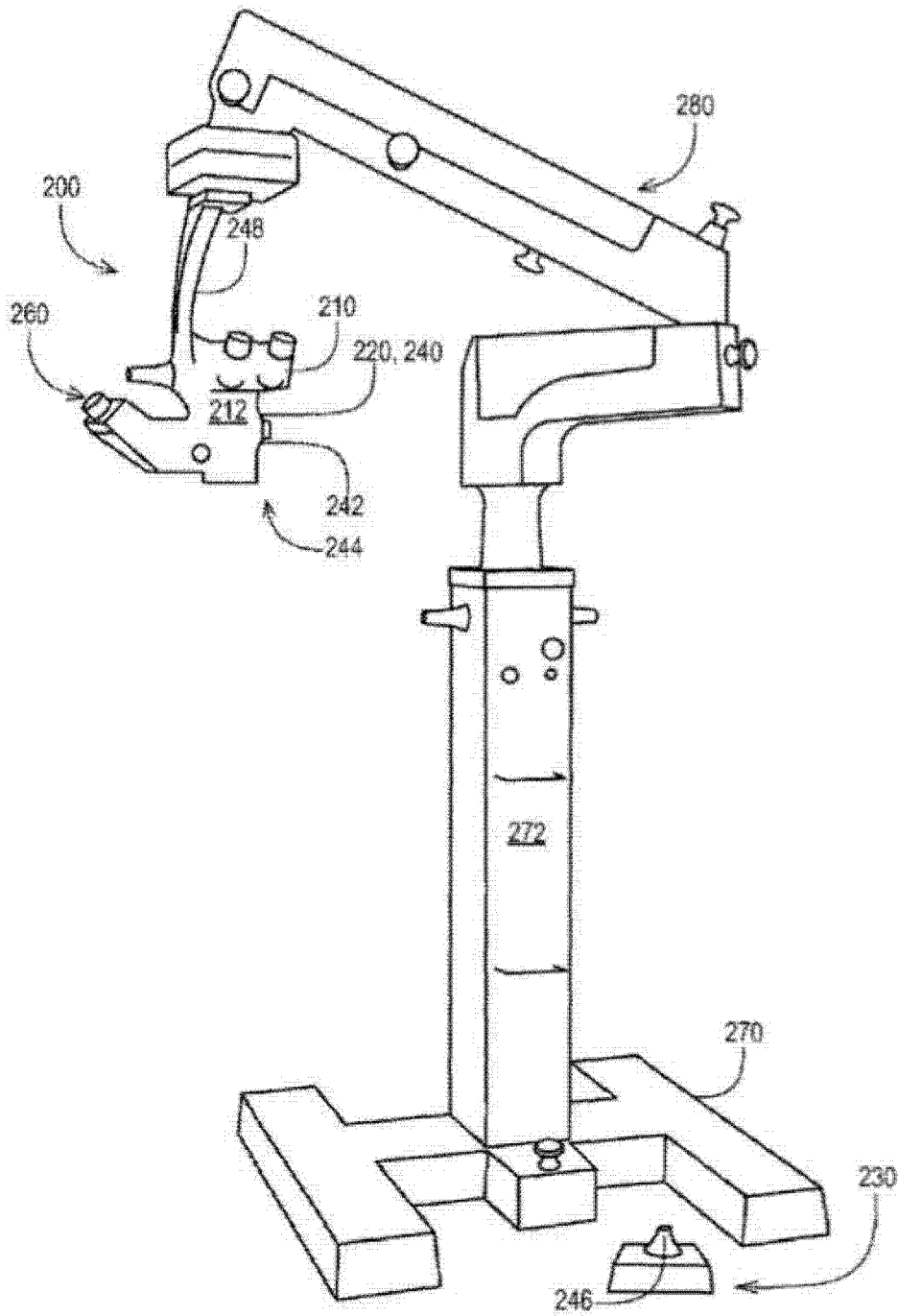


图 2

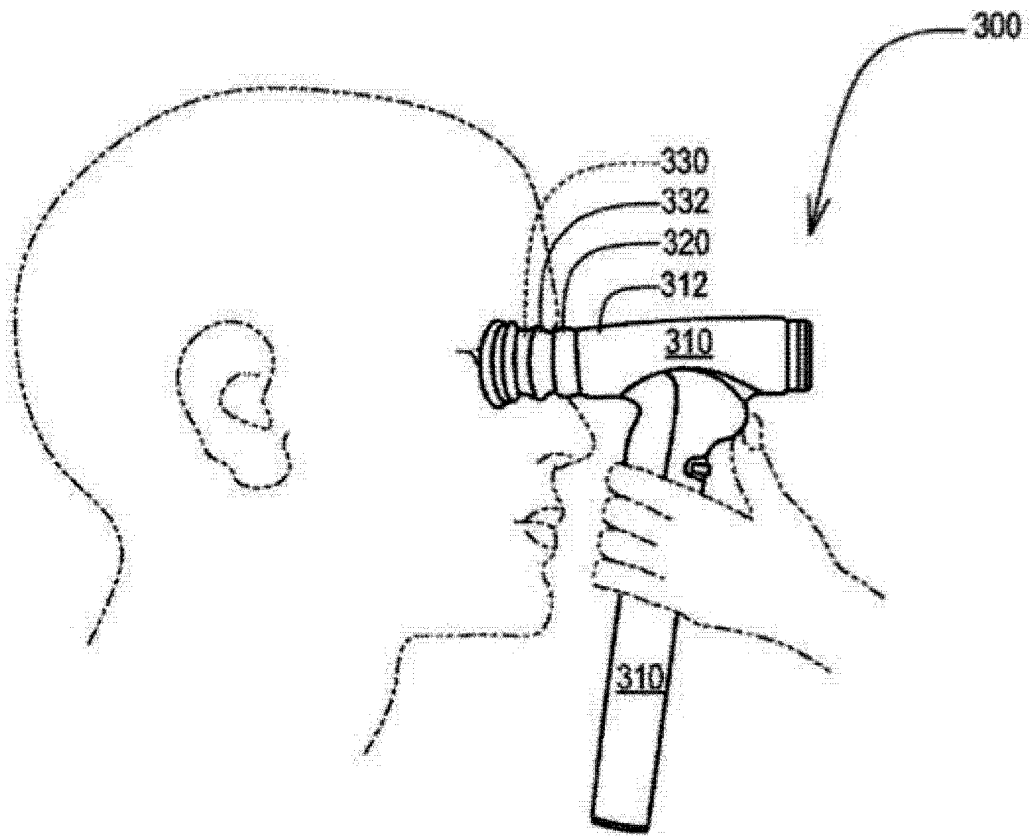
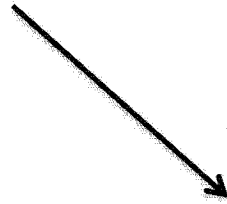


图 3

400



- 光谱仪 405
- 荧光显微镜 410
- 立体显微镜 415
- 汞弧灯 420
- 可变波长光源 425
- 氙弧灯 430
- 发光二极管灯 435
- 可调式光源 440
- 电荷耦合闸相机 445
- 彩色数字相机 450
- 光谱影像取得系统 455
- 适应性光学器件 460
- 影像软件 465

图 4

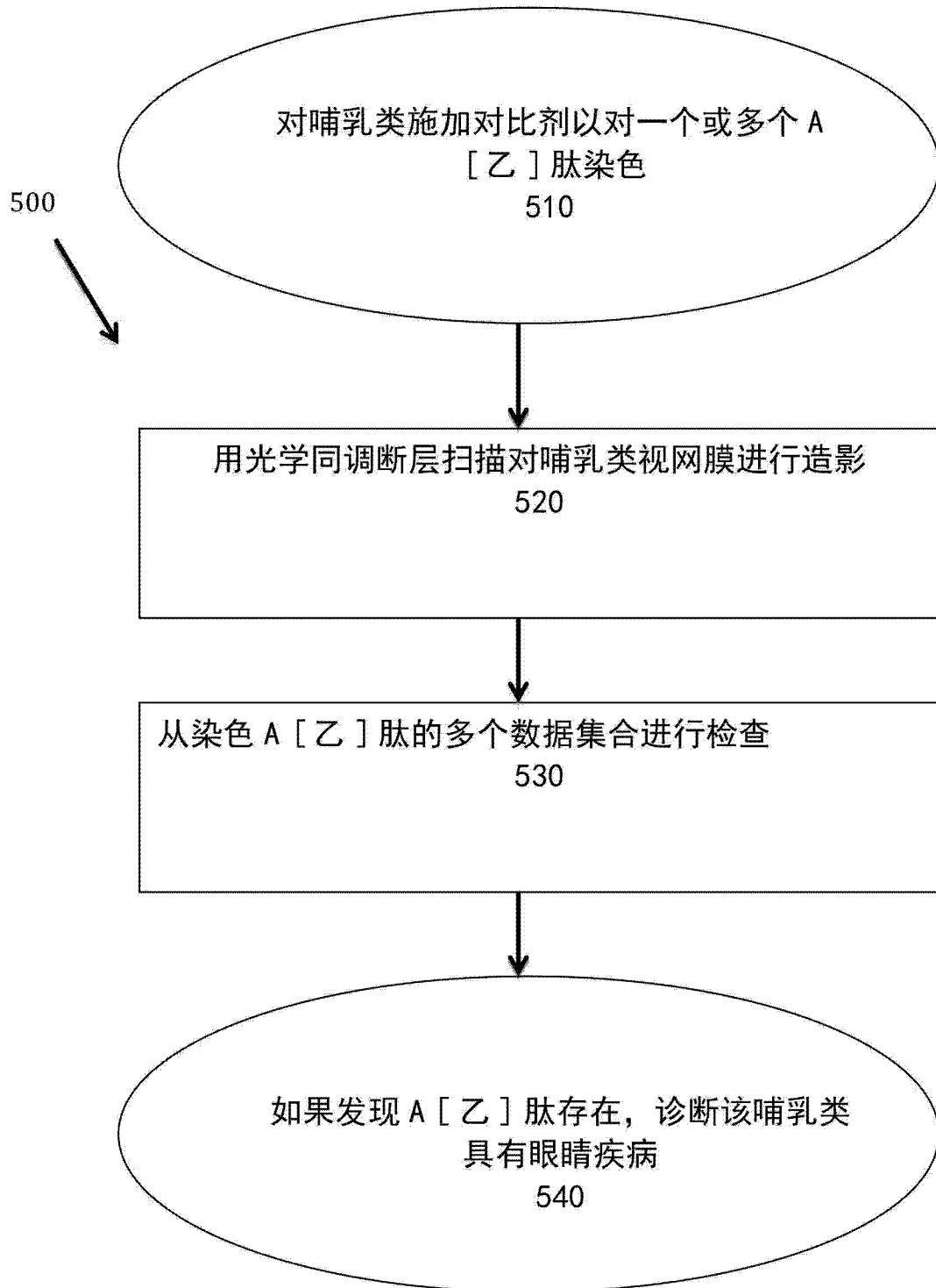


图 5

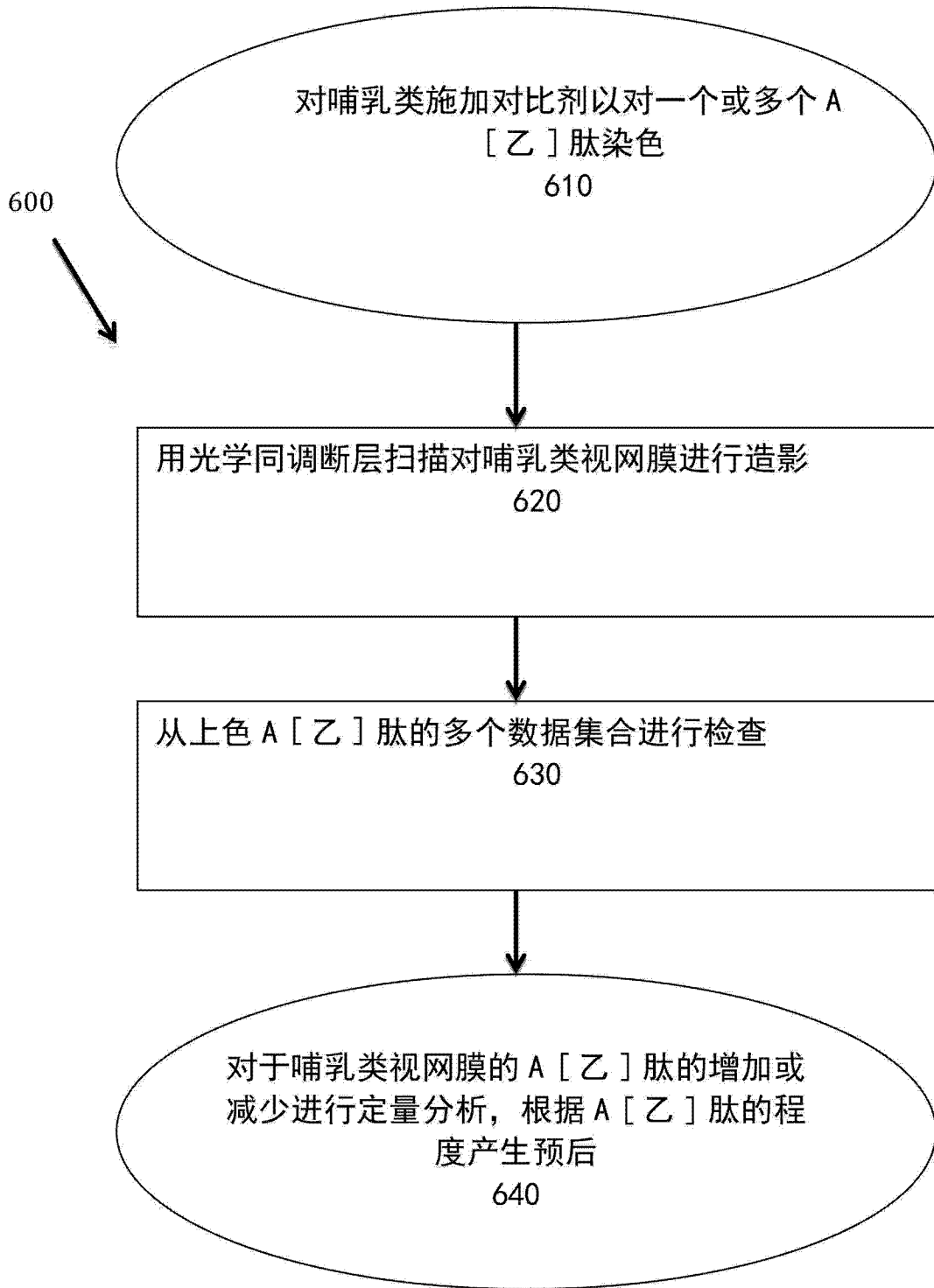


图 6

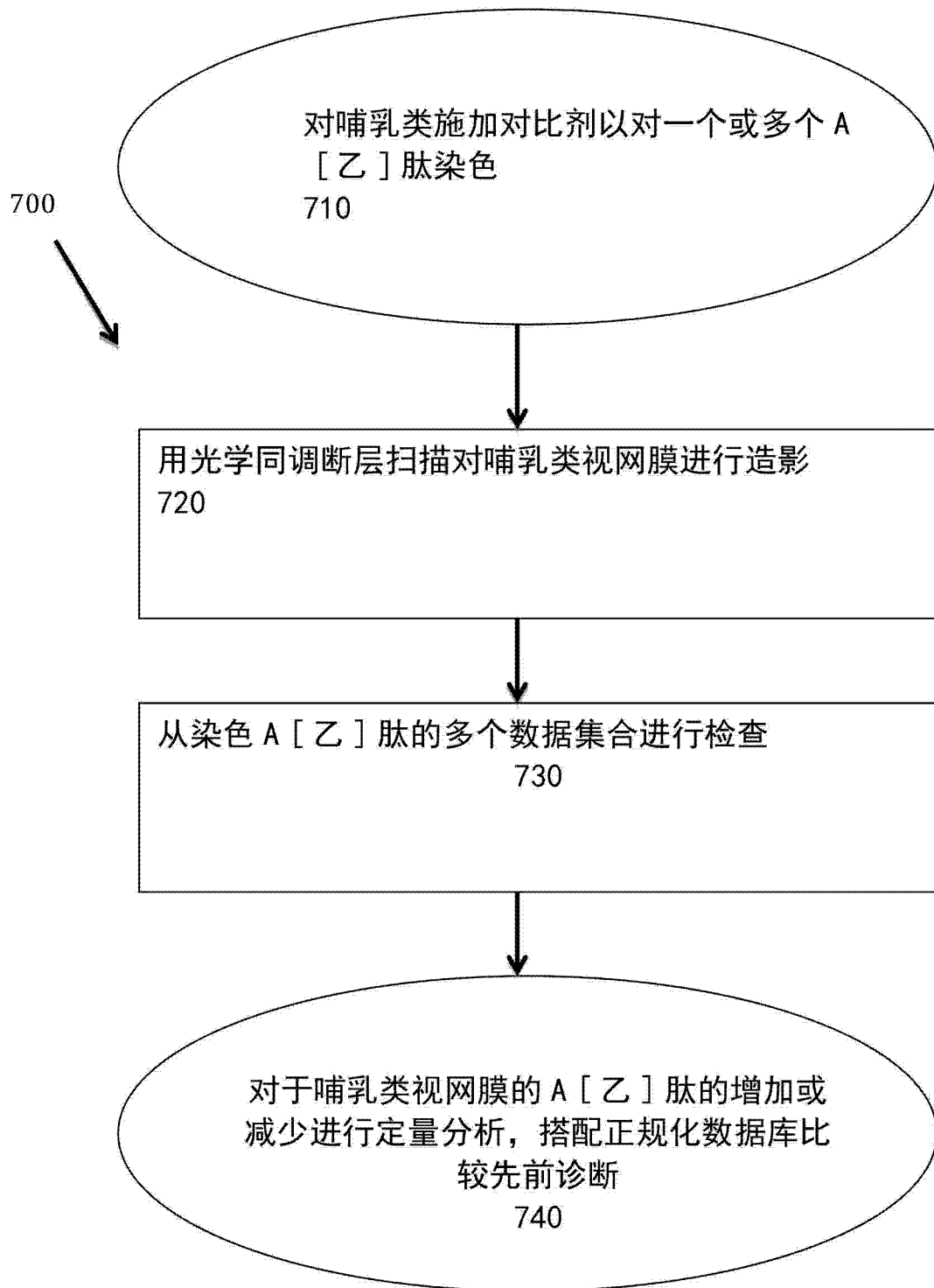


图 7

专利名称(译)	阿兹海默症、脑部创伤、黄斑变性与复数神经退化失调及眼病的诊断、预防以及预后检测视网膜中淀粉样蛋白的装置与方法		
公开(公告)号	CN103228200A	公开(公告)日	2013-07-31
申请号	CN201180051622.1	申请日	2011-10-24
申请(专利权)人(译)	史提芬·维杜纳		
当前申请(专利权)人(译)	史提芬·维杜纳		
[标]发明人	史提芬·维杜纳		
发明人	史提芬·维杜纳		
IPC分类号	A61B3/00 A61B3/14 A61B5/00		
CPC分类号	A61B3/14 A61B3/102 A61B3/1208 A61B3/12		
代理人(译)	王玉双 王颖		
优先权	61/406551 2010-10-25 US		
外部链接	Espacenet	SIPO	

摘要(译)

本发明关于装置与方法，用来对患者眼睛进行成像，包括光学头，其具有成像光学器件、照明源光学器件、具有边界且包覆视频相机光学器件与照明源光学器件的相机外壳；裂隙灯透镜与控制杆组合，其包含可调整头部支撑器、可移动基座、可调整相机外壳相对于头部支撑器位置的控制杆，以及装载视频相机的外壳支撑器具；橡皮眼杯，其提供界面介于相机外壳与患者眼睛，且其从前述边界突出；以及电脑系统，其分析影像与数据，以判断视网膜内淀粉状蛋白与其他沉淀物的存在，并且提供诊断斑点退化、阿兹海默症、脑部创伤、多重震荡受伤或其他神经退化疾病以及其他眼睛疾病。

