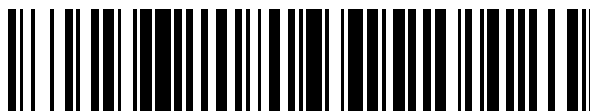


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 817 950**

51 Int. Cl.:

A61B 3/117 (2006.01)

A61B 3/14 (2006.01)

A61B 3/113 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2007 E 11004161 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 2382915**

54 Título: **Procesamiento de imágenes oculares**

30 Prioridad:

11.04.2006 US 791288 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.04.2021

73 Titular/es:

**COGNOPTIX, INC. (100.0%)
33 Boston Post Road West, Suite 140
Marlborough, MA 01752-1841, US**

72 Inventor/es:

**GOLDSTEIN, LEE E.;
CHYLACK, LEO T., JR.;
SHERR, EVAN;
FANTONE, STEVEN D.;
FORD, NORMAN C.;
HARTUNG, PAUL D. y
FRIEDMAN, MARC**

74 Agente/Representante:

BUENO FERRÁN , Ana María

ES 2 817 950 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procesamiento de imágenes oculares

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el derecho de prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos número 60/791,288, presentada el 11 de abril de 2006.

ANTECEDENTES

10 Siempre es deseable detectar enfermedades en una etapa temprana de su progreso. La detección precoz posibilita un tratamiento precoz, que generalmente ha demostrado producir una mayor tasa de éxito en el tratamiento de diversas enfermedades. Recientemente se ha descubierto que el análisis de los ojos de las personas, y en particular del cristalino, puede proporcionar una indicación de diversos tipos de enfermedades. Por ejemplo, se ha comprobado que medidas de la dispersión de la luz dentro del ojo proporcionan una información diagnóstica útil para detectar y controlar el progreso de enfermedades tales como la Enfermedad de Alzheimer [EA]. Recientemente se ha comprobado que esta enfermedad en particular produce cambios en la región supranuclear del cristalino del ojo. Dado que esta región solo tiene un espesor de una fracción de milímetro, las medidas realizadas en esta región, para ser útiles, tienen que ser muy exactas en cuanto a la información de la posición de la medida. Esto es particularmente cierto si se tiene en cuenta que el ojo humano está prácticamente en movimiento constante, incluso cuando un paciente está fijando la vista en un objetivo iluminado.

20 Se ha demostrado que la presencia de o un aumento en el número de agregados en las regiones del cristalino supranuclear y cortical del ojo de un mamífero de ensayo en comparación con un valor control normal indica que el mamífero de ensayo está sufriendo, o corre el riesgo de sufrir, el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa, tal como un trastorno amiloidogénico. Los trastornos amiloidogénicos incluyen EA, EA familiar, EA esporádica, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, encefalopatías espongiiformes, enfermedades por priones (incluyendo tembladera, encefalopatía espongiiforme bovina y otras prionopatías veterinarias), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington (y enfermedades por repetición de trinucleótidos), esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down (trisomía del 21), enfermedad de Pick (demencia frontotemporal), enfermedad con cuerpos de Lewy, neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro (enfermedad de Hallervorden-Spatz), sinucleinopatías (incluyendo enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, demencia con cuerpos de Lewy y otras), enfermedad de inclusión intranuclear neuronal, tauopatías (incluyendo parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal hereditaria (con o sin parkinsonismo) y complejo esclerosis lateral amiotrófica de Guam/demencia por Parkinson. Estos trastornos se pueden producir individualmente o en diversas combinaciones. El análisis de agregados también es útil para detectar encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET), que son enfermedades mediadas por priones caracterizadas por una neurodegeneración espongiiforme fatal del cerebro y están asociadas con signos y síntomas neurológicos graves y fatales. Las prionopatías de EET incluyen la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECJ); la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (nv-ECJ); el síndrome de Gertsmann-Straussler-Scheinker; el insomnio familiar fatal; el kuru; el síndrome de Alpers; la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB); la tembladera; y la caquexia crónica (CWD).

40 **SUMARIO**

La invención proporciona un sistema para realizar para el escaneado por ligandos fluorescentes del ojo de un sujeto, tal como se define en la reivindicación 1. Otros desarrollos de la presente invención se definen en las reivindicaciones dependientes. Cualquier realización aquí descrita que no está amparada por el alcance de las reivindicaciones se considera un ejemplo ilustrativo.

45 Además, los desarrollos de la invención también pueden incluir una o más de las siguientes características:

- Una fuente de luz configurada para transmitir luz infrarroja.
- Un reflector de medida que incluye un espejo configurado para reflejar una primera parte de la luz recibida, donde el espejo define una apertura configurada para permitir que una segunda parte de la luz recibida atraviese el espejo sin reflejarse
- 50 • Un sistema de correlación acoplado al reflector para recibir la segunda parte de la luz recibida, el cual puede emplearse para correlacionar la intensidad de la luz dispersada con el tiempo.
- Un procesador configurado para operar el reflector de medida de forma que la segunda parte de la luz recibida se corresponde con la luz dispersada desde una parte del ojo seleccionada en relación al punto de referencia.

- Un procesador acoplado al sistema de correlación y configurado para analizar indicios de la segunda parte de la luz recibida.
- Un procesador configurado para proporcionar una indicación de la presencia de material asociado a un estado de salud del sujeto en base a los indicios de la segunda parte de la luz recibida y una ubicación en el ojo a partir de la cual se dispersa la segunda parte de la luz recibida.

Además, algunas realizaciones de la invención también pueden incluir una o más de las siguientes características:

- Un procesador configurado para analizar la intensidad de la luz en la imagen para determinar ubicaciones o regiones del ojo en relación con el punto de referencia.
- Un procesador configurado para asociar la intensidad de luz de la imagen con regiones desde las cuales se ha dispersado la luz asociada con la intensidad de luz.
- Un procesador configurado para determinar ubicaciones de un supranúcleo, un núcleo y una corteza del ojo.

De acuerdo con algunas realizaciones, el sistema también puede incluir además una pantalla acoplada al procesador, estando el procesador configurado para mostrar una elipse en la imagen, y una fuente de luz configurada para transmitir un haz de luz concentrado y/o un haz de luz en abanico. Con este fin, un procesador puede estar configurado para: ajustar el tamaño y la posición de la elipse en relación con la imagen; analizar intensidades de luz en la imagen para determinar una ubicación del iris del ojo y dimensionar y posicionar la elipse sobre el iris en la imagen; y/o ajustar el tamaño de la elipse en respuesta a entradas realizadas por un usuario del sistema.

En general, en otro aspecto, la invención proporciona un método de diagnóstico por dispersión de luz que incluye transmitir un haz de luz concentrado al interior del ojo de un sujeto, adquirir la luz del haz concentrado dispersada por el ojo del sujeto, y analizar la luz dispersada adquirida para determinar una ubicación de un punto de referencia correspondiente a una superficie de separación de una parte del ojo.

El paso de análisis puede incluir: determinar el punto de referencia como un punto correspondiente a una superficie de separación de una cápsula de cristalino del ojo; y evaluar la intensidad de la luz dispersada por el ojo para determinar una primera y una segunda región de alta intensidad a lo largo de una línea de propagación del haz concentrado. Con este fin, la primera y la segunda región pueden estar separadas por una tercera región relativamente grande y esencialmente libre de luz dispersada del haz concentrado, y la segunda región está situada además a lo largo de la línea de propagación desde una fuente del haz concentrado y determinada como correspondiente a la cápsula de cristalino. El análisis puede incluir determinar el punto de referencia como un punto correspondiente a uno de las siguientes: una superficie de separación entre la cápsula de cristalino y una cámara anterior del ojo, una superficie de separación de cápsula de cristalino posterior, una superficie de separación aire-córnea, una superficie de separación córnea-humor acuoso y una superficie de separación de la retina del ojo. El análisis también puede incluir determinar ubicaciones de una corteza, un supranúcleo y/o un núcleo del ojo.

Aspectos del método de la invención pueden incluir además el análisis de la intensidad de la luz dispersada desde una parte seleccionada del ojo en relación con el punto de referencia para determinar una propiedad física del material en la parte seleccionada, y proporcionar una indicación de la propiedad física del material en la parte seleccionada. El paso de proporcionar la indicación puede incluir la provisión de una indicación de presencia de agregados en un supranúcleo del ojo.

Los aspectos del método de la invención pueden incluir además la formación de una imagen a partir de la luz adquirida, el reflejo del haz concentrado antes de la adquisición, la determinación de una posición real de una parte particular de la luz adquirida en la imagen en relación con una posición deseada de la parte particular de la luz adquirida, y la alteración del reflejo para reducir una separación de la posición real y la posición deseada de la parte particular de la luz adquirida.

La adquisición puede incluir la adquisición de luz dispersada por el ojo únicamente a aproximadamente 90° en relación a una dirección de propagación del haz concentrado.

Algunos aspectos más del método de la invención pueden incluir la transmisión de un haz de luz en abanico dentro del ojo del sujeto, la adquisición de luz del haz en abanico dispersado por el ojo del sujeto, la formación de una imagen del ojo a partir del haz de luz en abanico adquirido dispersado por el ojo del sujeto, y la superposición de una elipse sobre la imagen aproximadamente con un tamaño y una ubicación del iris del ojo en la imagen. La superposición se puede llevar a cabo automáticamente mediante un ordenador, y se puede formar mediante el ordenador mediante un análisis por parte de éste de las intensidades de luz en la imagen.

Algunos aspectos del método incluyen una dispersión cuasielástica de la luz y se pueden llevar a cabo utilizando un dispositivo. Estos métodos pueden incluir además realizar una exploración de ligandos fluorescentes utilizando el mismo dispositivo. El paso de realizar la exploración de ligandos fluorescentes puede incluir iluminar el ojo del sujeto, medir primeros datos de fluorescencia del ojo antes de introducir un agente de imagen en el ojo, introducir el agente de imagen en el ojo, medir segundos datos de fluorescencia del ojo después de introducir el agente de imagen en el ojo, y comparar los primeros y los segundos datos.

En general, en otro aspecto, la invención proporciona un sistema para el procesamiento de imágenes diagnósticas del ojo de un sujeto, incluyendo el sistema una fuente de luz configurada para transmitir luz por emisión estimulada de radiación, un dispositivo de exploración óptica configurado para producir un haz de luz en abanico vertical desde la fuente de luz y realizar un barrido lineal del haz en abanico vertical de un lado a otro, una primera lente configurada para enfocar la luz emitida desde el dispositivo de exploración óptica para crear un plano de imagen virtual que es coplanar con la línea de visión de un sujeto y que es un plano de sección transversal vertical a través de una parte del ojo del sujeto, una segunda lente configurada para enfocar la luz emitida desde el dispositivo de exploración óptica y dispersada por el ojo del sujeto para crear un plano de enfoque nítido que coincide con el plano de imagen virtual del ojo del sujeto, un primer reflector de medida dispuesto para recibir al menos una parte de la luz enfocada y configurado para reflejar una primera parte de la luz recibida, una primera cámara configurada y dispuesta para recibir la primera parte de la luz recibida y configurada para proporcionar indicios de una imagen correspondiente a la primera parte de la luz recibida, y un procesador acoplado a la cámara y configurado para analizar intensidades de luz en la imagen para determinar una ubicación de un punto de referencia correspondiente a una superficie de separación de una parte del ojo, y el barrido lineal del haz en abanico vertical de un lado a otro por el dispositivo de exploración óptica atraviesa el haz de luz en abanico vertical entrando y saliendo a lo largo del plano de imagen virtual del ojo del sujeto.

Implementaciones de la invención pueden incluir una o más de las siguientes características. El punto de referencia corresponde a una superficie de separación de una cápsula de cristalino del ojo. El punto de referencia corresponde a una superficie de separación entre la cápsula de cristalino y una cámara interior del ojo. El punto de referencia corresponde a uno de los siguientes: una superficie de separación de cápsula de cristalino posterior, una superficie de separación aire-córnea, una superficie de separación córnea-humor acuoso, y una superficie de separación de la retina del ojo. La fuente de luz y el procesador están configurados para realizar exploraciones de ligandos fluorescentes. La fuente de luz está configurada para transmitir luz infrarroja. El sistema está configurado de modo que solo recoge y analiza la luz dispersada en un ángulo de esencialmente 90° en relación con un recorrido de la luz que entra en el ojo del sujeto.

Además, implementaciones de la invención pueden incluir una o más de las siguientes características. El reflector de medida incluye un espejo configurado para reflejar la primera parte de la luz recibida, definiendo el espejo una abertura configurada para permitir que una segunda parte de la luz recibida pase sin reflejarse por el espejo, comprendiendo el sistema adicionalmente un sistema de correlación acoplado al reflector para recibir la segunda parte de la luz recibida y para correlacionar la intensidad de la luz dispersada medida a lo largo del tiempo. El procesador está configurado para accionar el reflector de medida de modo que la segunda parte de la luz recibida corresponde a la luz dispersada desde una parte seleccionada del ojo en relación con el punto de referencia, y estando el procesador acoplado al sistema de correlación y configurado para analizar indicios de la segunda parte de la luz recibida. El procesador está configurado para proporcionar una indicación de la presencia de material asociado a un estado de salud del sujeto basado en los indicios de la segunda parte de la luz recibida y un lugar en el ojo desde el cual se ha dispersado la segunda parte de la luz recibida. El sistema comprende además un segundo reflector de medida dispuesto para recibir al menos una parte de la luz enfocada y configurado para reflejar una segunda parte de la luz recibida.

Además, implementaciones de la invención pueden incluir una o más de las siguientes características. El sistema incluye adicionalmente una segunda cámara configurada y dispuesta para recibir la segunda parte de la luz recibida y configurada para proporcionar indicios de una imagen correspondiente a la segunda parte de la luz recibida. El sistema incluye además un separador de haz dicróico configurado y dispuesto para reflejar al menos una parte de la luz enfocada al segundo reflector de medida y transmitir al menos una parte de la luz enfocada al primer reflector de medida. El procesador está configurado para analizar intensidades de luz en la imagen para determinar ubicaciones de regiones del ojo en relación con el punto de referencia. El procesador está configurado para asociar las intensidades de luz en la imagen con regiones desde las cuales se ha dispersado la luz asociada con las intensidades de luz. El procesador está configurado para determinar ubicaciones de un supranúcleo, un núcleo y una corteza del ojo. El sistema incluye además una pantalla acoplada al procesador, estando el procesador configurado para hacer que el éste muestre una elipse en la imagen. El procesador está configurado para ajustar el tamaño y la posición de la elipse en relación con la imagen. El procesador está configurado para analizar intensidades de luz en la imagen con el fin de determinar la ubicación del iris del ojo y dimensionar y posicionar la elipse sobre el iris en la imagen. El procesador está configurado para ajustar el tamaño de la elipse en respuesta a entradas realizadas por un usuario del sistema.

En general, en otro aspecto, la invención proporciona un sistema para realizar una exploración de ligandos fluorescentes en el ojo de un sujeto. El sistema incluye una fuente de luz configurada para transmitir luz hacia el ojo del sujeto, un primer objetivo de microscopio configurado y dispuesto para enfocar la luz emitida desde la fuente hacia el ojo del sujeto para producir un punto de luz enfocado de modo que incida en el ojo, un accionador acoplado a una primera lente móvil y configurado para posicionar el punto de luz enfocado emitido desde el primer objetivo de microscopio a través de la primera lente móvil dentro del ojo del sujeto, una lente configurada para enfocar la luz emitida desde la fuente y dispersada por el ojo del sujeto, un tubo fotomultiplicador o un detector similar configurado y dispuesto para recibir una primera parte de la luz recibida y configurado para proporcionar indicios de una imagen correspondiente a la primera parte de la luz recibida, y un procesador acoplado al tubo fotomultiplicador o detector similar y configurado para analizar intensidades de luz en la imagen con el fin de determinar una ubicación de un punto de referencia correspondiente a una superficie de separación de una parte del ojo.

Implementaciones de la invención pueden incluir una o más de las siguientes características. La luz dispersada por el ojo del sujeto y recibida en el detector de tubo fotomultiplicador se desplaza a lo largo de un recorrido esencialmente similar a la luz emitida desde la fuente. El primer objetivo de microscopio se retira para permitir que la fuente de luz transmita luz en forma de un haz colimado hacia el ojo del sujeto.

Además, implementaciones de la invención pueden incluir una o más de las siguientes características. El sistema incluye adicionalmente una segunda lente configurada para enfocar la luz emitida desde la fuente y dispersada por el ojo del sujeto, un detector configurado y dispuesto para recibir una primera parte de la luz recibida desde la segunda lente y configurado para proporcionar indicios de una imagen correspondiente a la primera parte de la luz recibida, y el procesador está acoplado además al detector y configurado para analizar intensidades de luz en la imagen con el fin de determinar una ubicación de un punto de referencia correspondiente a una superficie de separación de una parte del ojo, desplazándose la luz dispersada por el ojo del sujeto y enfocada por la segunda lente a lo largo de un recorrido que forma un ángulo de 45 grados con respecto a la línea de visión del sujeto y de 90 grados con respecto al recorrido de la luz procedente de la fuente.

Además, implementaciones de la invención pueden incluir una o más de las siguientes características. El sistema incluye además un primer separador de haz dicróico dispuesto en el recorrido de la luz recibida por la segunda lente y al menos un segundo separador de haz dicróico dispuesto en el recorrido de la luz procedente de la fuente, estando configurados el primer y el segundo separador de haz dicróico para reflejar al menos una parte de la luz recibida hacia un detector. El sistema incluye además un obturador rápido dispuesto en un punto en el recorrido de la luz que se desplaza desde la fuente de luz hacia el ojo del sujeto. El sistema incluye también un controlador del ritmo cardíaco y el procesador está configurado para sincronizar la recogida de datos con períodos de reposo entre latidos del corazón. El controlador del ritmo cardíaco está configurado como una parte de un apoyo para la frente del sujeto. El controlador del ritmo cardíaco está configurado como una parte de una mentonera para el sujeto. El sistema incluye además un marcapasos configurado para regular los latidos del corazón del sujeto y el procesador está configurado para sincronizar la recogida de datos con períodos de reposo entre latidos.

De acuerdo con implementaciones de la invención se pueden prever una o más de las siguientes capacidades:

- Un sistema de exploración de la intensidad de dispersión cuasielástica y/o de la luz para detectar enfermedades utilizando mediciones de los ojos.
- Un solo operador puede realizar medidas diagnósticas del ojo utilizando un solo dispositivo. Las medidas diagnósticas del ojo, por ejemplo para información relacionada con enfermedades, se pueden obtener sin contacto físico con el ojo.
- Es posible llevar a cabo mediciones repetibles, con gran exactitud, de la intensidad de dispersión de la luz dentro del ojo.
- En una sola plataforma/dispositivo se puede llevar a cabo una exploración de ligandos fluorescentes (*fluorescent ligand scanning* - FLS) y una dispersión cuasielástica de la luz (*quasi-elastic light scattering* - QLS) (también conocida como dispersión de luz dinámica, espectroscopía de latido automática, espectroscopía homodina, dispersión Raleigh de láser y otros nombres).
- El movimiento del ojo de un sujeto se puede compensar durante las medidas diagnósticas.
- Las mediciones para implantes intraoculares se pueden determinar de forma no invasiva, por ejemplo para operaciones Lasik. También es posible obtener documentación fotográfica infrarroja (IR) de la intensidad de FLS en relación con la posición dentro del ojo.
- La ubicación dentro del ojo de las mediciones de dispersión de la luz se puede determinar con exactitud.
- Es posible prever un control de calidad para verificar la ubicación dentro del ojo para los datos medidos.
- Es posible determinar características biomorfológicas del ojo, por ejemplo parámetros para su uso en ecuaciones del cristalino, medidas de la profundidad del segmento anterior, espesor de la córnea y/o espesor del cristalino.

- Es posible realizar medidas de agregaciones en el ojo relacionadas, por ejemplo, con cataratas, edad molecular, diabetes mellitus, exposición a radiación (por ejemplo para pilotos de líneas aéreas, trabajadores sometidos a radiación, astronautas, pacientes de cáncer) y/o toxicidad ocular (por ejemplo, para exposición de larga duración a esteroides sistémicos y/o agentes psicóticos).
- 5 • Es posible diagnosticar enfermedades neurodegenerativas y/o EET y realizar pronósticos.
- Es posible realizar pruebas de medicamentos, por ejemplo pruebas preclínicas y clínicas en mamíferos.
- Los movimientos del ojo de un sujeto debidos a los latidos del corazón se pueden compensar durante las medidas diagnósticas.
- Es posible realizar una exploración continua de la sección transversal del ojo.
- 10 • La región de medición del ojo se puede iluminar suficientemente mientras se mantienen niveles de iluminación de la retina seguros para el ojo.

Estas y otras capacidades de la invención, junto con la propia invención, se entenderán de un modo más completo después de una revisión de las siguientes figuras, la descripción detallada y las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 15 FIG. 1: vista prospectiva de un sistema de dispersión de la luz utilizable en la medida de la dispersión de la luz dentro del ojo del paciente de acuerdo con algunas realizaciones de la invención.
- FIG. 2: diagrama de bloques de un ordenador mostrado en la FIG. 1.
- FIG. 3: imagen en sección transversal de un ojo proporcionada por el sistema mostrado en la FIG. 1 con láseres tanto de haz concentrado como de haz en abanico encendidos.
- 20 FIG. 4: imagen en sección transversal de un ojo proporcionada por el sistema mostrado en la FIG. 1 únicamente con un láser de haz concentrado encendido.
- FIG. 5: organigrama de bloques de un proceso de medida de la dispersión de la luz desde el ojo de un sujeto utilizando el sistema mostrado en la FIG. 1.
- FIG. 6: organigrama de bloques de un proceso de realización de una exploración de ligandos fluorescentes de acuerdo con algunas realizaciones de la invención.
- 25 FIG. 7: diagrama de bloques de un sistema de iluminación Scheimpflug de exploración y de procesamiento de imágenes Scheimpflug de exploración para realizar medidas dentro del ojo del paciente de acuerdo con algunas realizaciones de la invención.
- FIG. 8: vista lateral de una parte de un sistema de dispersión de la luz utilizable en la medida de la dispersión de la luz dentro del ojo del paciente de acuerdo con algunas realizaciones de la invención.
- 30 FIG. 9: vista en perspectiva de un sistema de dispersión de la luz utilizable en la medida de la dispersión de la luz dentro del ojo del paciente de acuerdo con algunas realizaciones de la invención.
- FIG. 10: vista en perspectiva de un sistema de dispersión de la luz utilizable en la medida de la dispersión de la luz dentro del ojo del paciente en relación con la cabeza del paciente de acuerdo con algunas realizaciones de la invención.
- 35

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PREFERENTES

- Algunas realizaciones de la invención proporcionan técnicas para medir la dispersión de la luz dentro del ojo de un sujeto, por ejemplo un ojo humano, con fines diagnósticos. Por ejemplo, un sistema de dispersión de la luz incluye una unidad de láser que emite un haz de láser dentro del ojo de un sujeto. Una lente de transferencia enfoca el láser dispersado formando una imagen sobre un espejo de medición. Entre la lente de transferencia y el espejo de medición, la luz es reflejada por un espejo orientable que se puede ajustar para situar la imagen sobre el espejo de medición en una posición deseada. El espejo de medición tiene un orificio que permite que parte de la luz dispersada pase a su través y sea detectada por un detector monofotónico y analizada por un sistema de correlación *hardware* o *software*. La luz láser dispersada que no pasa a través del orificio es reflejada por el espejo de medición hacia una cámara de un dispositivo de carga acoplada (*charge-coupled device* - CCD). La cámara obtiene imágenes de la luz láser dispersada y suministra las imágenes a un ordenador. El ordenador obtiene información del sistema de correlación y las imágenes procedentes de la cámara. El ordenador puede analizar la salida del sistema de correlación (la función de correlación) en relación a la luz dispersada medida y la posición dentro del ojo para determinar si el ojo presenta indicaciones de anomalías tales como enfermedades. Además, el ordenador puede procesar la información de imágenes de la cámara para proporcionar imágenes de la luz dispersada desde el ojo y enviar señales de control al espejo orientable con el fin de ajustar el movimiento del ojo del sujeto y ayudar a asegurar que la luz procedente de un lugar deseado del ojo está siendo dirigida a través del orificio del espejo de medición. No obstante, este sistema de dispersión de la luz es un ejemplo y no limita la invención, ya que también son posibles otras realizaciones de acuerdo con la descripción.

En referencia a la FIG. 1, un sistema de dispersión de la luz 10 incluye una fuente de luz 12, una lente de transferencia 14, una unidad de espejo orientable 16, un espejo de medición 18, una cámara CCD 20, un

- sistema de correlación 22 y un ordenador 24. La combinación de la fuente de luz 12, la lente de transferencia 14, la unidad de espejo 16, el espejo de medición 18 y la cámara CCD 20 constituye una unidad óptica 11. La unidad óptica 11 se puede mover como una sola unidad para alinear el instrumento con el ojo 26 de un sujeto. El sistema 10 está configurado para emitir haces de luz láser al interior del ojo 26 del sujeto. La luz dispersada desde el ojo 26 se enfoca sobre el espejo de medición 18 en una posición determinada por la unidad de espejo orientable 16. Parte de la luz que incide sobre el espejo 18 pasa a través de un pequeño orificio 38 hasta una fibra óptica 28, que conduce la luz hasta un detector fotónico 19. El detector 19 puede enviar impulsos al sistema de correlación 22 para su análisis. La correlación también se puede realizar por *software*, sin *hardware* de correlación específico, o mediante una combinación de *software* y *hardware*. Otras partes de la luz dispersada son dirigidas desde el espejo 18 hasta la cámara CCD 20 y el ordenador 24 recibe imágenes de la región de la luz dispersada. El ordenador 24 también puede recibir funciones de correlación y mediciones de intensidad de la luz recibida por el sistema de correlación y procesar las funciones de correlación y las mediciones de intensidad para realizar pruebas diagnósticas con el fin de determinar la probabilidad de enfermedades y tipos de enfermedades en el sujeto y de controlar la redirección de la luz por la unidad de espejo orientable 16 para controlar el lugar del ojo 26 desde el que se está midiendo la luz que se suministra al sistema de correlación 22. Aunque no se muestra, el sistema 10 incluye una mentonera y un apoyo para la frente para ayudar a situar la cabeza de un sujeto de tal modo que su ojo 26 quede posicionado para ser iluminado por la fuente de luz 12, con ajustes menores de la posición y/o el ángulo de la fuente de luz del modo apropiado.
- La fuente de luz 12 puede estar configurada para suministrar múltiples haces de láser al ojo 26. Por ejemplo, la fuente 12 puede estar configurada para emitir un haz de láser concentrado 30 hacia el ojo 26, que dispersará partes del haz concentrado 30. El haz concentrado 30 penetrará profundamente en el ojo 26 a lo largo de una línea recta y será dispersado en diferentes grados por diversos materiales dentro del ojo 26. La fuente láser 12 puede estar configurada además para producir un haz en abanico, o haz abierto, 32 dirigido hacia el ojo 26. El haz en abanico 32 es un haz plano, muy delgado, que también penetrará profundamente en el ojo 26 y será dispersado en diferentes grados por diversos materiales. El haz en abanico 32 se utiliza para ayudar al operador a alinear el instrumento 11 con el sujeto. Durante la alineación, la iluminación del ojo se cambia de haz concentrado 30 a haz en abanico 32 y viceversa varias veces por segundo. Durante la medición, preferiblemente solo está encendido el haz concentrado 30.
- La luz de los haces láser 30, 32 tiene preferentemente una longitud de onda que no es visible o solo es ligeramente visible para el paciente, de modo que la emisión de los haces 30, 32 al interior del ojo 26 del paciente no produce molestias al paciente que podrían hacer que éste se moviera de forma no deseable. Preferentemente, los dos haces 30, 32 tienen longitudes de onda entre aproximadamente 400 nm y 820 nm.
- La lente de transferencia 14 está dispuesta con su eje longitudinal perpendicular al haz concentrado 30 y el haz en abanico 32 (es decir, en la dirección de propagación del haz 30, 32). El ángulo, preferentemente de 90°, entre los haces 30, 32 y el eje de la lente de transferencia 14 ayuda a reducir/minimizar las dimensiones de la región objetivo de luz dispersada recibida desde el ojo 26. La lente de transferencia 14 está configurada para enfocar la luz dispersada desde el ojo 26 sobre el espejo de medición 18. La unidad de espejo orientable 16 incluye el espejo 34 y un motor de accionamiento de espejo 36. El espejo 34 está configurado y la unidad 16 está posicionada de modo que el espejo 34 recibe la luz dispersada enfocada desde la lente de transferencia 14 y redirige esta luz en haces 40, 42, que corresponden a los haces 30, 32, a una imagen enfocada de la región de dispersión sobre el espejo de medición 18. El espejo 34 está conectado al motor de accionamiento 36, que está configurado para ajustar el ángulo del espejo 34 en dos ejes de acuerdo con señales de control recibidas desde el ordenador 24. El motor 36 está configurado para accionar el espejo 34 con el fin de dirigir la luz dispersada desde la lente de transferencia 14 de modo que la luz incide sobre el espejo 18 en una ubicación relativa deseada (por ejemplo, de modo que una parte deseada de la luz dispersada pase a través de un orificio en el espejo 18).
- El espejo de medición 18 está configurado y dispuesto para reflejar la luz de la unidad de espejo orientable 16 hacia la cámara CCD 20. El espejo 18 refleja la luz dispersada desde el espejo 34 de modo que la cámara CCD 20 puede recibir la luz reflejada de los haces 40, 42 para procesar imágenes de la luz dispersada desde el ojo 26. En el centro del espejo 18 se puede prever un orificio 38. Este orificio 38 es preferentemente un orificio pequeño (por ejemplo, con un diámetro de aproximadamente 50 μm). El orificio permite que parte de la luz del haz dispersado 40 pase a su través y llegue a una fibra óptica 28. La fibra óptica 28 transfiere indicios de las partes del haz 40 que pasan a través del orificio 38 al detector 19, que suministra indicios electrónicos al sistema de correlación 22.
- El detector 19 está conectado al espejo de medición 18 mediante el cable de fibra óptica 28. El detector 19 está configurado para convertir la luz recibida desde el cable 28 en impulsos electrónicos y enviar los impulsos al sistema de correlación 22.

El sistema de correlación 22 está configurado para recibir impulsos electrónicos desde el detector 19 y para analizar fluctuaciones de la intensidad de la luz recibida a través del orificio 38 con el tiempo. El sistema de correlación 22 está configurado para realizar algoritmos de autocorrelación utilizando indicios de las intensidades de luz recibidas con el fin de determinar tamaños de agregados proteínicos en el cristalino del ojo 26. Además, el sistema de correlación 22 está conectado al ordenador 24 y configurado para proporcionar al ordenador 24 información referente al tamaño de los agregados proteínicos en el cristalino del ojo 26.

La cámara CCD 20 está dispuesta y configurada para recibir la luz de los haces de luz 40, 42 reflejada desde el espejo de medición 18. La cámara 20 está configurada para enfocarla sobre el orificio 38 y para proporcionar una imagen de la luz reflejada que ha sido dispersada por el ojo 26. La cámara 20 está configurada para procesar la luz reflejada recibida con el fin de producir imágenes que muestran una sección transversal del cristalino del ojo 26 debido a la luz dispersada del haz en abanico 32 y el haz concentrado 30. Además, la cámara 20 está conectada al ordenador 24 y configurada para proporcionar información al ordenador 24 referente a las imágenes del ojo 26 para que el ordenador 24 las muestre en pantalla.

El ordenador 24 está configurado para recibir información del sistema de correlación y la cámara 20 y procesar esta información correspondientemente con el fin de adquirir información deseada y realizar operaciones de diagnóstico. El ordenador 24 puede procesar indicaciones del sistema de correlación 22 sobre los tipos y el tamaño de los agregados para determinar indicaciones de enfermedad. El ordenador 24 puede procesar imágenes del ojo 26 procedentes de la cámara 20 y proporcionar señales de control a la unidad 16 para ajustar la posición del espejo 34 con el fin de controlar qué parte de la luz dispersada del haz 40 incide sobre el orificio 38.

Con referencia también a la FIG. 2, el sistema de ordenador 24 incluye un procesador 82, una memoria 84, unidades de disco 86, una pantalla 88, un teclado 90 y un ratón 92. El procesador 82 puede ser una unidad central de procesamiento (*central processing unit* - CPU) de un ordenador personal, tal como las producidas por Intel® Corporation. La memoria 84 incluye una memoria de acceso aleatorio (*random access memory* - RAM) y una memoria de solo lectura (*read-only memory* - ROM). Las unidades de disco 86 incluyen una unidad de disco duro y pueden incluir unidades de disquete, una unidad de CD-ROM, y/o una unidad Zip. La pantalla 88 consiste en un tubo de rayos catódicos (*cathode-ray tube* - CRT), aunque también son aceptables otras formas de pantalla, por ejemplo pantallas de cristal líquido (*liquid-crystal display* - LCD), incluyendo pantallas TFT. El teclado 90 y el ratón 92 constituyen mecanismos de entrada de datos para un usuario (no mostrado). Los componentes 82, 84, 86, 88, 90 y 92 están conectados por un bus 94. El sistema de ordenador 24 puede almacenar, por ejemplo en la memoria 84, un código *software* que incluye instrucciones legibles y ejecutables por ordenador para controlar el procesador 82 con el fin de realizar las funciones abajo descritas para el procesamiento de imágenes y el análisis de la luz dispersada por el ojo 26.

Con referencia también a las FIG. 3-4, el ordenador 24 está configurado para producir una imagen 50 del ojo 26 a partir de la luz dispersada de los haces 30, 32. Tal como se indica en la imagen 50, la luz se dispersa con una intensidad significativa en una córnea y en la imagen 50 aparece un punto brillante 52. Cuando el haz concentrado 30 penetra más en el ojo 26, una región de humor vítreo 54 del ojo 26 no dispersa la luz de forma significativa y, por tanto, aparece en la imagen 50 como una región oscura. Moviéndonos a la izquierda en la imagen 50, la luz es dispersada de forma significativa por una cápsula de cristalino 56 debido a los colágenos de tipo IV presentes en la cápsula de cristalino, una región supranuclear 58 y un núcleo 60 del ojo 26. Esta dispersión significativa resulta en las partes brillantes mostradas en la imagen 50 debido al aumento de la intensidad de la luz dispersada recibida por la cámara 20. Además, un punto brillante 53, el punto de Purkinje está causado por luz reflejada desde la córnea.

La cámara 20 produce aproximadamente 30 imágenes/segundo, pero un especialista en la técnica entenderá que también se pueden utilizar otras frecuencias de imagen. Las funciones de correlación se adquieren en intervalos temporales entre aproximadamente un milisegundo y un segundo. Normalmente, en cada posición del ojo 26 se obtienen cinco funciones de correlación con la medición 11 enfocada en un punto dado del ojo. Los movimientos normales del ojo 26 debidos, por ejemplo, a saltos de presión resultantes de los latidos del corazón del sujeto, así como otros factores, hacen normalmente que el ojo 26 se mueva durante el tiempo utilizado para obtener información con el fin de producir la función de correlación. Este movimiento puede reducir la efectividad de los datos producidos y, por tanto, la efectividad de la medición realizada, y en consecuencia de los resultados diagnósticos. El sistema 10, y en particular el ordenador 24, están configurados preferentemente para ayudar a estabilizar la imagen 50 compensando los movimientos del ojo 26.

Cuando se realizan mediciones, preferentemente solo está encendido el haz concentrado 30 y el mecanismo de seguimiento está activo. Con referencia a la FIG. 4, el ordenador 24 puede acomodar el movimiento del ojo 26 debido a diversas causas. Por ejemplo, los movimientos oculares sacádicos, el parpadeo, las pulsaciones (por ejemplo debidas a los latidos del corazón) o los movimientos voluntarios del ojo 26 se pueden acomodar utilizando el mecanismo de seguimiento de las señales de control del ordenador y el motor 36. El ordenador 24

puede determinar la posición en la que el haz de láser 30 pasa entre dos regiones conocidas para determinar un punto de referencia con el fin de utilizarlo en la ubicación de partes específicas del ojo 26 y también con el fin de utilizarlo en el ajuste del espejo 34 para adquirir datos a través del orificio 38 para una posición deseada del ojo 26. Por ejemplo, el ordenador 24 puede determinar la ubicación de una superficie de separación de

5 cápsula de cristalino anterior 61 correspondiente a una superficie de separación entre la cápsula de cristalino 56 y la región de humor vítreo 54, una superficie de separación de cápsula de cristalino posterior 63, una superficie de separación aire-córnea 65, una superficie de separación córnea-región acuosa 67, una superficie de separación humor vítreo-retina, etc. En el caso de la superficie de separación 61, el ordenador 24 puede

10 determinar la posición en la que el haz de láser 30 pasa de la región de humor acuoso 54 a la cápsula de cristalino anterior 56 determinando dónde la intensidad de dispersión aumenta abruptamente detrás de la córnea 52 desplazándose de derecha a izquierda en la imagen 50. Cualquiera de las superficies de separación arriba mencionadas puede ser utilizada como punto de referencia para las mediciones, el mapeo y el seguimiento.

El ordenador 24 coloca un marcador, por ejemplo una "X" 55, en la ubicación del punto de referencia, cerca de

15 la superficie de separación de cápsula de cristalino anterior 61, en la imagen capturada 50, para permitir una confirmación visual futura de la operación de seguimiento apropiada. Un punto de recogida 66 correspondiente al orificio 38 permanece en la misma dirección de píxel en la imagen 50. Un punto de recogida deseado 64 en el ojo 26 se establece en una pantalla de ajuste para que esté situado a un número específico de píxeles medidos desde la cápsula de cristalino 56. Conociendo la posición de píxel de la cápsula de cristalino 56, el

20 punto de recogida deseado 64 y el punto de recogida real 66, el ordenador 24 puede calcular el error entre el punto de recogida deseado 64 y el punto de recogida real 66 y mover el espejo 34 para compensar esta diferencia. Esta operación se lleva a cabo 30 veces por segundo (por ejemplo) para mantener el punto de recogida real 66 en la posición deseada 64 del ojo 26. Así, el ordenador 24 puede determinar la posición actual de la cápsula de cristalino 56. El ordenador 24 puede determinar la distancia en píxeles desde la posición actual

25 de la cápsula de cristalino 56 hasta una posición deseada de la cápsula de cristalino 56 en la imagen 50. La distancia determinada es una distancia horizontal (por ejemplo) desde la posición actual del ojo 26 y su posición deseada en relación con el campo visual de la cámara 20 y por tanto la imagen 50. El ordenador 24 puede enviar señales de control a la unidad 16 para que el motor 36 mueva el espejo 34 de tal modo que la posición horizontal real del ojo 26 en la imagen 50 sea la posición horizontal deseada del ojo 26 en la imagen 50. El

30 ordenador 24 continúa haciendo estos ajustes durante las mediciones del ojo 26. El ordenador 24 puede determinar además la distancia vertical relativa entre la posición actual del ojo 26 y su posición deseada y enviar señales de control al motor 36 para que el motor 36 ajuste el espejo 34 con el fin de compensar el movimiento vertical del ojo 26. El ordenador 24 puede analizar la información obtenida con el tiempo y determinar qué información debería descartarse debido al movimiento del ojo 26 o parpadeo. El ordenador 24

35 puede retener la información no afectada por el movimiento del ojo o parpadeo (o habiendo sido compensado suficientemente este movimiento) y desechar la información afectada por el movimiento del ojo o parpadeo (no habiendo sido compensado adecuadamente este movimiento).

Como parte del procedimiento de alineación inicial, el ordenador 24 puede estar configurado además para

40 superponer una elipse 68 sobre la imagen 50 con los dos haces de láser 30, 32 encendidos. Preferiblemente, la elipse 68 está dimensionada y dispuesta para alinearse con la pupila 70 del ojo 26. La elipse 68 puede ser dimensionada manualmente por un usuario del ordenador 24 utilizando, por ejemplo, el teclado 90 o el ratón 92. El usuario puede utilizar la imagen 50 para seleccionar límites entre las diversas regiones del cristalino (corteza 57, supranúcleo 58, núcleo 60) y obtener datos adquiridos dentro de cada región. El usuario puede seleccionar la inserción o superposición de la elipse 68 y mover la imagen 50 del ojo 26 moviendo la unidad

45 óptica 11 con respecto al sujeto. Cuando la unidad óptica 11 está situada de modo que la elipse 68 se ajusta a la pupila 70 del ojo 26 y el sujeto está fijando la vista en un objetivo (no mostrado), el haz de láser 30 pasa a través de un recorrido único en el cristalino del ojo 26 y se pueden realizar mediciones en una posición reproducible de una sesión de medición a otra. El usuario puede dimensionar la elipse 68, por ejemplo seleccionando la elipse 68 y arrastrando un cursor para ajustar el tamaño en los dos ejes de la elipse 68.

50 Mediante el uso de este procedimiento de alineación, el mismo sujeto puede ser analizado antes y después de diversos procedimientos, como operaciones en el ojo 26 o administración de medicamentos, para evaluar el éxito de los procedimientos aplicados o de la medicación administrada al sujeto.

El ordenador 24 puede estar configurado además para dividir la imagen del ojo 50 en regiones. Tal como

55 muestra la FIG. 3, el ordenador 24 puede analizar la intensidad de la imagen 50 y separar la imagen 50 en las regiones de la corteza 57, el supranúcleo 58 y el núcleo 60 del ojo 26. El ordenador 24 puede utilizar la segmentación de la imagen del ojo 50 para controlar la unidad 16 con el fin de determinar la posición de la región de medición 64. Por ejemplo, el ordenador 24 puede elegir específicamente medir la intensidad de dispersión de la luz de las regiones del supranúcleo 58 o el núcleo 60. En particular, el ordenador 24 puede hacer que se realicen mediciones utilizando la región de medición 64, por ejemplo a cuatro profundidades

60 diferentes dentro del ojo 26 en relación con la córnea 52.

El sistema 10 puede ser utilizado para realizar tanto una exploración de luz cuasielástica (QLS) como otras formas de exploración en una sola plataforma/dispositivo. Por ejemplo, se puede introducir un agente de imagen que se vinculará o unirá con tipos de ítems específicos, por ejemplo agregados indicativos de enfermedad, y reaccionará a la luz de un modo que se puede detectar de forma inconfundible. Preferentemente, el agente de imagen está configurado para dar una respuesta fluorescente a la luz, en cuyo caso la exploración se denomina exploración de ligandos fluorescentes (FLS). El agente de imagen se puede introducir en el ojo de diversos modos, por ejemplo con colirios, cremas, lociones, pomadas, sistémicamente, etc. La fuente de luz 12 tiene las propiedades de longitud de onda y polarización apropiadas para el agente de imagen específico. Por ejemplo, si el agente de imagen es un fluoróforo, la longitud de onda se sintoniza preferentemente con el pico del espectro de absorción del agente. La fuente de luz 12 se puede sintonizar con la longitud de onda de la luz con la que reaccionará el agente de imagen y la parte de imagen resultante que pasa a través del orificio 38 puede ser analizada por el ordenador 24 de modo que se puede determinar la presencia y la cantidad de agregados. El agente de imagen puede presentar diversas formas, como un cromóforo (que es colirimétrico en el espectro de la luz visible), un fluoróforo (por ejemplo una sonda fluorescente) que dará una respuesta fluorescente a la luz u otro material que reaccione de forma inconfundible y detectable frente a luz visible o no visible (por ejemplo infrarroja). Una reacción distintiva no ha de ser única, pero se diferencia (por ejemplo en la longitud de onda y/o el grado de reacción) de la reacción, si se produce alguna, de materiales de la región de interés que no son el agente de imagen. Preferentemente, los agentes de imagen fluorescentes dan una respuesta fluorescente a longitudes de onda de luz diferentes a las de los materiales del ojo 26 y/o en cantidades mayores (en la longitud de onda de fluorescencia) que las de los materiales del ojo 26. En la Patente EE.UU. nº 6.849.249 se analizan ejemplos de fluoróforos, incluyendo compuestos de Crisamina o derivados de Crisamina tales como *{(trans,trans)-1-bromo-2,5-bis-(3-hidroxicarbonil-4-hidroxi)estirilbenceno (BSB)}*. El sistema 10 también puede utilizar la misma cámara 20 tanto para las mediciones QLS como para las mediciones FLS. El sistema 10 puede realizar el seccionamiento óptico con FLS y el haz abierto 32 para ayudar al mapeo del ojo 26 (por ejemplo, seccionando el ojo 26). La luz dispersada de los dos haces 30, 32 se pueden registrar en la imagen 50, tal como se muestra. Además, el ordenador 24 puede utilizar mediciones FLS para confirmar las mediciones QLS y/o puede utilizar mediciones QLS para confirmar las mediciones FLS y las conclusiones diagnósticas.

Así, el sistema 10 puede ser utilizado con fines diagnósticos poniendo un tejido ocular de un mamífero, por ejemplo un sujeto humano, en contacto con un compuesto marcado de forma detectable que se une a un agregado de proteínas amiloides o proteínas preamiloides. El compuesto se une preferentemente a proteínas amiloides en comparación con otras proteínas que contienen láminas β -plegadas. Preferentemente, el compuesto marcado de forma detectable contiene una sonda fluorescente. Por ejemplo, la sonda fluorescente o fluoróforo es un compuesto de Crisamina o derivado de Crisamina tal como *{(trans,trans)-1-bromo-2,5-bis-(3-hidroxicarbonil-4-hidroxi)estirilbenceno (BSB)}*. La Crisamina G y sus derivados son conocidos en la técnica (véanse, por ejemplo, las Patentes EE.UU. nº 6.133.259; 6.168.776; 6.114.175). Estos compuestos se unen a péptidos A β , pero no son fluorescentes. Los métodos de diagnóstico utilizan un derivado de Crisamina G de unión a amiloide fluorescente altamente lipófilo para detectar péptidos A β en el ojo. También se pueden utilizar sondas fluorescentes lipófilas biodisponibles. Estos fluoróforos y sondas son comerciales, por ejemplo de Molecular Probes, Inc. Eugene, OR. Algunos colorantes, por ejemplo X-34 o *{(trans,trans)-1-bromo-2,5-bis-(3-hidroxicarbonil-4-hidroxi)estirilbenceno (BSB)}* (Styren et al., 2000, J. Histochem. 48:1223-1232; Link et al., 2001, Neurobiol. Aging 22:217-226; y Skrovovsky et al., 2000, Proc. Natl., Acad. Sci. U.S.A. 97:7609-7614) han sido utilizados para analizar tejido cerebral (pero no tejido ocular). Estas sondas emiten luz en el rango azul-verde, por tanto, el nivel de fluorescencia relevante para el diagnóstico supera la cantidad de autofluorescencia del cristalino humano en el rango azul-verde. Otros compuestos útiles incluyen un agente metoxi detectable, tal como Me-X04 (1,4-bis(4'-hidroxiestiril)-2-metoxibenceno). Otros agentes metoxi incluyen, por ejemplo, un compuesto de Crisamina o derivado de Crisamina tal como *{(trans,trans)-1-bromo-2,5-bis-(3-hidroxicarbonil-4-hidroxi)estirilbenceno (BSB)}*. Estos compuestos se describen en Mathis et al., Curr. Pharm. Des., vol. 10(13):1469-93 (2004); y en las Patentes EE.UU. nº 6.417.178; 6.168.776; 6.133,259 y 6.114.175. También se pueden utilizar sondas amiloideófilas tales como tioflavina T, tioflavina S o colorante Congo rojo.

El sistema 10, en particular el ordenador 24, puede proporcionar documentación fotográfica de los resultados medidos. El ordenador 24 puede proporcionar, para cada número de FLS obtenido, una indicación del lugar de la imagen 50 del que procede la luz que ha sido analizada para determinar el número de FLS. De este modo, el ordenador 24 puede documentar la región de procedencia de diversas indicaciones de FLS. El número de FLS y la región de interés correspondiente pueden ser utilizados entonces para determinar si el número de FLS corresponde a una enfermedad particular o a otra causa. Las indicaciones o números de FLS que indican agregados en una región del ojo 26 pueden ser indicativos de enfermedad u otra anomalía, mientras que el mismo número de FLS en una región diferente del ojo 26 puede ser inocuo. Por tanto, el ordenador 24 preferentemente asocia los números de FLS medidos con regiones correspondientes dentro del ojo 26 en el que se han realizado las mediciones para llegar al número de FLS.

El ordenador 24 también puede estar configurado para analizar diferentes partes del ojo 26 con el fin de determinar distancias entre picos de intensidad en la imagen 50. Por ejemplo, los picos de intensidad pueden emplearse para determinar la profundidad del ojo 26, por ejemplo, para utilizarlos en la selección de un implante intraocular, por ejemplo el tamaño de una lente intraocular artificial (IOL) para implantarla en el ojo 26 del sujeto.

5 Por tanto, el sistema 10 puede utilizarse para determinar el implante intraocular apropiado a emplear de un modo no invasivo. El sistema 10 también puede ser utilizado para determinar la profundidad de la cámara anterior, los espesores de la córnea y el cristalino, etc.

10 Con referencia a la FIG. 5, y también con referencia a las FIG. 1-3, un proceso 110 para medir y analizar objetos en el ojo 26 del sujeto utilizando el sistema 10 incluye las etapas mostradas. El proceso 110 puede ser utilizado para realizar FLS y/o QLS utilizando el sistema 10. No obstante, el proceso 110 solo es un ejemplo no limitativo. El proceso 110 se puede modificar, por ejemplo añadiendo, eliminando o reorganizando etapas.

15 En la etapa 112, la fuente de láser 12 emite los haces de láser 30, 32 dentro del ojo 26 del sujeto. El haz 32 proporciona un plano de luz láser infrarroja de tal modo que se puede procesar una imagen de una sección transversal del ojo 26. El haz en abanico 32 permitirá formar la imagen de sección transversal 50, mientras que el haz concentrado 30 proporciona luz enfocada para analizar diferentes regiones del ojo en relación con características distintivas, como agregados.

20 En la etapa 114 se procesa la imagen de la luz de los haces de láser 30, 32 dispersada por el ojo 26. La luz dispersada por el ojo 26 se recoge preferentemente en un ángulo de 90° en relación con las direcciones de propagación del haz incidente. La luz dispersada por el ojo 26 es enfocada por la lente 14 sobre el espejo de medición 18. El espejo de medición 18 refleja la luz dispersada hacia la cámara 20, que procesa la luz recibida para formar la imagen de sección transversal 50 del ojo 26. La imagen de sección transversal 50 es una sección transversal del ojo 26 con una superposición de la luz dispersada debido al haz 30. La imagen de sección transversal 50 es preferiblemente de un segmento anterior del ojo 26 que incluye la córnea, el cristalino y parte del núcleo del ojo 26. La cámara 20 proporciona la información de imagen al ordenador 24 para que sea mostrada en el monitor 88 del mismo.

25

30 En la etapa 116, la elipse 68 se sitúa sobre la imagen 50 del ojo 26. La unidad óptica 11 puede ser posicionada y la elipse 68 puede ser dimensionada manualmente por un usuario del instrumento 10. Por ejemplo, la elipse 68 se dimensiona y la unidad óptica 11 se mueve de tal modo que la elipse se corresponda con la pupila del ojo 26. La elipse 68 se puede posicionar repetidamente sobre el ojo 26, de tal modo que el proceso 110 se puede repetir en diferentes momentos sobre el mismo ojo 26 y posibilitará la medición coherente del ojo 26 de forma que se puede realizar la medición con seguridad en la misma región del ojo 26 para comparar los cambios en el ojo 26 con el paso del tiempo.

35 En la etapa 118 se identifican diversas regiones dentro del ojo 26. Esto puede realizarse manualmente por el usuario del ordenador 24 manipulando dispositivos de entrada tales como el teclado 90 y/o el ratón 92, o automáticamente por el ordenador 24. Si se lleva a cabo automáticamente, el ordenador 24 analiza el patrón de intensidad de la imagen 50 e identifica diversas regiones del ojo 26 dadas las propiedades conocidas de las distribuciones de intensidad de las imágenes oculares. El ordenador 24 identifica la córnea 52 moviéndose a lo largo de la dirección de propagación del haz 30 y detectando una región grande de alta intensidad en la imagen 50, e identifica la cápsula de cristalino 56 moviéndose hacia la parte interior del ojo 26 en la imagen 50 e identificando el siguiente lugar en el que la intensidad de la imagen es significativa después de una región grande de baja intensidad. El ordenador 24 sigue seccionando la imagen 50 mediante la identificación de las regiones de la corteza 57, el supranúcleo 58 y el núcleo 60 analizando niveles de intensidad absoluta y/o relativa dispersados por el haz 32 a lo largo de la línea 62. El ordenador 24 almacena en memoria indicaciones de distancias entre la córnea 56 y las diversas regiones dentro del ojo 26, por ejemplo como indicaciones de números de píxeles entre los diversos objetos y regiones del ojo 26.

40

45

50 En la etapa 120, la luz dispersada del haz 30 se dirige hacia el orificio 38 del espejo de medición 18 para medir regiones deseadas del ojo 26. El ordenador 24 envía señales de control al motor 36 para accionar y orientar el espejo 34 con el fin de dirigir la luz dispersada del haz 30 desde una región deseada del ojo 26 hacia el orificio 38. El ordenador 24 determina la región deseada del ojo 26 de la que se desean realizar mediciones. El ordenador 24 envía las señales de control al motor 36 para orientar el espejo 34 en dos ejes, de modo que la región de medición 66, correspondiente al orificio 38, se sitúa en la región de medición deseada 64. El ordenador 24 puede situar la región de medición 64 en un grupo de regiones deseadas dentro del ojo 26, por ejemplo un grupo de cuatro regiones correspondientes a diferentes regiones del ojo, como la corteza, dos mediciones dentro del supranúcleo y una medición dentro del núcleo. También se puede utilizar otro número de mediciones y/o regiones o distribuciones de mediciones dentro de las regiones. Además, el ordenador 24 puede situar la región de medición 64 en una región particular o en un lugar particular para medir características del ojo 26 en una posición particular dentro del ojo 26, por ejemplo con el fin de diagnosticar anomalías particulares. Por ejemplo, la región de medición 64 se puede situar en el supranúcleo 58 para investigar la

55

5 presencia de agregados correspondientes a la enfermedad de Alzheimer, otras enfermedades neurodegenerativas, EET, etc. La luz dispersada recibida desde la región de medición correspondiente al orificio 38 se recoge y se transmite a través del cable de fibra óptica 28 al detector 19, y la señal detectada se envía al sistema de correlación 22. El sistema de correlación 22 computa funciones de correlación para analizar la intensidad de la luz recibida con el tiempo y proporciona indicaciones de este análisis al ordenador 24, por ejemplo para determinar anomalías dentro del ojo 26.

10 En la etapa 122, realizada durante la etapa 120, el sistema 10 acomoda el movimiento del ojo 26. El ordenador 24 analiza la imagen 50 para determinar la ubicación de una parte específica del ojo 26, por ejemplo la cápsula de cristalino en relación con una ubicación deseada de la cápsula de cristalino 56, y envía señales de control al motor 36 para ajustar el ángulo del espejo 34 con el fin de acomodar el movimiento del ojo 26. Por tanto, el sistema 10 puede proporcionar una imagen relativamente estable del ojo 26 y realizar mediciones de un lugar relativamente estable dentro del ojo 26 de modo que la intensidad de la luz medida refleja con exactitud la existencia o inexistencia de agregados y el tipo de agregados dentro del lugar analizado deseado del ojo 26.

15 En la etapa 124, el ordenador 124 analiza los resultados medidos del sistema de correlación 22 con fines diagnósticos. El ordenador 24 analiza los datos del sistema de correlación 22 junto con el conocimiento de la ubicación de las regiones medidas 64 dentro del ojo 26. Utilizando esta información, el ordenador 24 puede determinar la existencia y el tipo de agregados u otros objetos dentro del ojo 26 y proporcionar a un usuario indicaciones, por ejemplo a través de la pantalla 88 del ordenador, sobre la existencia, inexistencia y/o tipo de objeto dentro del ojo 26.

20 El sistema 10 tiene una amplia aplicabilidad para diferentes fines diagnósticos. Por ejemplo, el sistema 10 puede emplearse tal como se describe más arriba para determinar agregados con el fin de diagnosticar diferentes tipos de enfermedades u otros tipos de anomalías en un sujeto.

25 El sistema 10 puede emplearse además para determinar la profundidad del ojo de un sujeto con el fin de seleccionar el tamaño de un implante intraocular, por ejemplo una lente intraocular artificial, para insertarla en el ojo del sujeto.

Además, el sistema 10 también puede utilizarse para la realización de FLS y/o QLS sin emplear anestesia. El uso de anestesia en animales inhibe la capacidad para realizar QLS debido a la deshidratación del ojo en animales no humanos bajo anestesia. Sin embargo, el sistema 10 puede realizar QLS sin anestesia, mejorando así la calidad de las mediciones y los resultados de diagnóstico de dichas mediciones.

30 Puede emplearse un sistema similar al sistema 10 para realizar tanto QLS como FLS. Es posible utilizar una fuente de luz diferente de la fuente láser 12. Por ejemplo, la fuente de luz puede ser una fuente de luz de amplio espectro que es esencialmente omnidireccional (por ejemplo una bombilla), y/o que puede proporcionar un haz en abanico, y/o que puede proporcionar un haz concentrado. Es posible utilizar una o más fuentes de luz para proporcionar un tipo de direccionalidad, o combinaciones de diferentes direccionalidades. Además, se pueden utilizar una o más fuentes de energía que proporcionan energía fuera del espectro de luz en combinación con un agente de imagen que responde a la energía fuera del espectro de luz. Por ejemplo, se podría utilizar un agente de imagen que responde a microondas, energía de radiofrecuencia, un campo magnético, etc. También se pueden utilizar múltiples fuentes de energía que proporcionen colectivamente, o una sola fuente de energía que proporcione, tanto energía luminosa como energía no luminosa en combinación con uno o más agentes de imagen que responden a las formas de energía apropiadas. Aunque el uso de estas técnicas puede no resultar en la fluorescencia de agentes de imagen, dichas técnicas se pueden considerar como parte de FLS.

45 En referencia a la FIG. 6, y también con referencia a las FIG. 1-3, un proceso 150 para realizar FLS en el ojo 26 del sujeto incluye las etapas mostradas. No obstante, el proceso 150 solo es un ejemplo no limitativo. El proceso 150 se puede modificar, por ejemplo añadiendo, eliminando o reorganizando etapas. Por ejemplo, la etapa 152 se puede suprimir y la etapa 156 se puede modificar para eliminar la comparación de la intensidad medida con la intensidad previamente medida. Además, aunque más abajo se describe la medición de fluorescencia en respuesta a la luz, el proceso 150 se podría modificar para utilizar otras formas de energía y/o para medir otras características, tal como se describe más arriba.

50 En la etapa 152, el ojo 26 se ilumina y se mide la fluorescencia. El ojo 26 se ilumina con una fuente de luz y después se mide y registra la fluorescencia emitida desde el ojo 26 en respuesta a la iluminación. Las magnitudes de la fluorescencia emitida y las ubicaciones de estas magnitudes se correlacionan y registran.

55 En la etapa 154 se introduce un agente de imagen en el ojo 26. El agente de imagen está configurado para unirse a materiales/objetos de interés que pueden estar presentes en el ojo 26 y también está configurado para dar una respuesta fluorescente a la luz de la fuente. El agente de imagen se puede introducir de diversos modos, por ejemplo con gotas aplicadas en el ojo 26, vía intravenosa, etc.

En la etapa 156, el ojo 26 se ilumina con luz procedente de la fuente y después se mide la fluorescencia procedente del ojo 26. Las magnitudes de la intensidad y las ubicaciones se ponen correlacionan, se almacenan en memoria y se comparan con magnitudes registradas en la etapa 152, comparándose magnitudes medidas en ubicaciones similares en las etapas 152 y 156. La comparación incluye analizar las diferencias en las magnitudes y la determinación de la presencia del material/objeto de interés, y la cantidad del material/objeto si éste realmente está presente en el ojo 26. Es posible sacar conclusiones referentes a implicaciones de la presencia y/o la cantidad del material/objeto de interés, como un estado de salud del sujeto tal como la existencia y/o la etapa de una enfermedad como la enfermedad de Alzheimer.

La FIG. 7 ilustra un sistema de iluminación Scheimpflug y procesamiento de imágenes 160 de acuerdo con algunas realizaciones de la invención, que puede incluir uno o más de los siguientes elementos (preferentemente todos ellos): una fuente de luz 162, un sistema de exploración óptica 164, un par de lentes de campo planas 166 y 170, un separador de haz dicróico 172, un par de espejos con una rendija 174 y 176, un par de detectores 178 y 180, un par de cámaras CCD 182 y 184, un sistema de autocorrelación 186, un ordenador y monitor 188, y un oftalmoscopio 190. El sistema de iluminación Scheimpflug y procesamiento de imágenes 160 se puede mover como una sola unidad al alinear el sistema con el ojo del paciente con el oftalmoscopio 190. El sistema 160 está configurado para enviar haces de luz láser al interior del ojo 168 de un sujeto. La segunda lente de campo 170 y el separador de haz dicróico 172 enfocan la luz dispersada desde el ojo 168 sobre los espejos con una rendija cada uno 174, 176. Parte de la luz que incide sobre cada espejo 174, 176 puede pasar a través de la rendija de cada espejo hasta un detector de QLS y FLS 180, 178, respectivamente.

Al menos uno de los detectores 178, 180 y preferentemente ambos pueden enviar su salida al sistema de autocorrelación 186 para el análisis. Otras partes de la luz dispersada se pueden dirigir desde los espejos 174, 176 hasta las cámaras CCD 182, 184, respectivamente, y se pueden proporcionar al ordenador 188 imágenes de la luz dispersada y la región de fluorescencia. El ordenador 188 también puede recibir funciones de correlación y medidas de intensidad de la luz recibida por el sistema de correlación y procesar las funciones de correlación y las medidas de intensidad para realizar análisis diagnósticos con el fin de determinar la probabilidad de enfermedad y tipos de enfermedades en el sujeto. El sistema de control por ordenador preferentemente controla diversos aspectos del sistema, preferentemente todos ellos, a través de una interfaz gráfica de usuario (*graphical user interface* - GUI) especializada.

Un *software* de adquisición de imágenes puede adquirir las imágenes y almacenarlas en archivos para el análisis (los archivos se pueden analizar tal como se ha dado a conocer anteriormente). El oftalmoscopio 190 puede ser un apoyo oftálmico estándar para la cabeza y el mentón para humanos. Toda la plataforma óptica se sitúa en relación con el ojo 168 mediante un control por *joystick* (por ejemplo). Preferentemente, la amplitud de movimiento es suficiente para realizar mediciones en cualquier lugar de los segmentos anteriores de los dos ojos. El apoyo para la cabeza y el mentón se puede sustituir o adaptar con soportes a medida para diversos estudios animales con primates y roedores.

La fuente de luz 162 se puede configurar para proporcionar un haz de láser polarizado que se enfoca preferentemente a través de un grupo de lentes y el sistema de exploración óptica 164 para producir un haz de luz en abanico vertical. Los especialistas en la técnica entenderán que el sistema de exploración óptica 164 puede emplear uno de varios métodos diferentes para producir un movimiento de barrido lineal (izquierda y derecha a través de la página) de la emisión de luz en el plano de objeto de la primera lente de campo plana 166.

La primera lente de campo plana 166, que puede contener múltiples elementos de lente, está inclinada preferiblemente en un ángulo basado en la regla de Scheimpflug, para crear un plano de imagen virtual que constituye un plano en sección transversal vertical 169 a través del segmento anterior del ojo 168 del paciente. El ángulo de incidencia de la iluminación es preferentemente de 45 grados con respecto a la línea visual del paciente. El sistema de exploración óptica 164 se utiliza para barrer el haz de luz en abanico vertical a través del segmento anterior del ojo 168. El ángulo de convergencia debería ser bastante pronunciado para que el ángulo de divergencia sea igualmente pronunciado. Este ejemplo de configuración no solo posibilita una región focal nítida dentro del plano en sección transversal 169, sino que también asegura que la luz que sale de la parte trasera del cristalino natural es igualmente divergente y de baja energía cuando llega a la retina.

El sistema de escaneo 164 se utiliza preferentemente para atravesar el haz de luz 10 mm (por ejemplo) dentro del segmento anterior del ojo 168 comenzando 1-2 mm (por ejemplo) delante de la córnea. Aunque en esta realización se indican valores de medición específicos, éstos solo son ejemplos no limitativos. Con un haz de luz en abanico vertical se pueden realizar tiempos de exploración de paso simple de 16-33 milisegundos (por ejemplo) a través del ojo. El haz de luz en abanico vertical puede ser del orden de aproximadamente 50 μm X 10 mm (ancho por largo) en el plano de imagen 169. La energía necesaria se elige de modo que sea segura para el ojo. También es posible incorporar un control de energía en tiempo real para garantizar la seguridad.

La segunda lente de campo plana 170 puede estar configurada y/o dispuesta para formar una imagen de la luz dispersada, por ejemplo a 45 grados con respecto a la línea visual y 90 grados con respecto a la iluminación como el haz de luz en abanico vertical explorado a través del plano de sección transversal anterior 169 del ojo. La segunda lente de campo plana 170, que puede contener múltiples elementos de lente, se puede inclinar en un ángulo basado en la regla de Scheimpflug para crear un plano de objeto con enfoque nítido que coincide preferentemente con el plano de imagen de la iluminación 169 del ojo 168 del paciente.

El separador de haz dicróico 172 puede estar configurado y/o dispuesto para pasar la longitud de onda de excitación del láser a un espejo de azogado anterior 174 con una abertura de rendija (por ejemplo) en la superficie del espejo. Éste es preferentemente el plano de imagen para la detección de QLS. El ángulo de incidencia de la formación de imagen es preferiblemente de 45 grados con respecto a la línea visual del paciente. La QLS se puede detectar en el plano de imagen de QLS a través de una rendija que se extiende horizontalmente (izquierda y derecha en el plano de la página) con una anchura preferiblemente del orden de 50 μm X 10 mm (ancho X largo) para aumentar al máximo la resolución y la eficiencia. Un detector 180 (preferentemente un tubo fotomultiplicador) puede estar situado detrás de la rendija, donde sus señales pueden ser suministradas a un sistema de autocorrelación 186 conectado con un ordenador y monitor 188.

Cuando la imagen dispersada del haz de luz en abanico es explorada a través de la rendija, se pueden realizar mediciones QLS con el detector 180 y el sistema de autocorrelación 186. Durante la exploración de 3-33 milisegundos (por ejemplo) se pueden aplicar tiempos de muestreo de 50 nanosegundos a 50 microsegundos (por ejemplo). Esto posibilita una resolución de unos cientos de puntos. La información puede ser leída en un archivo y analizada por el ordenador 188. La alineación y suma de las estructuras en sección transversal se puede realizar mediante algoritmos de *software*.

La cámara CCD 182 puede estar dispuesta y/o configurada para recibir luz reflejada desde el espejo 174. La cámara CCD 182 se puede utilizar para inhabilitar grandes movimientos oculares, ajustar el movimiento de la rendija en la imagen y mostrar la imagen de excitación en sección transversal del ojo 168. Además, la cámara 182 puede estar conectada con el ordenador 188 y configurada para proporcionar al ordenador 188 información referente a las imágenes del ojo 168 para que el ordenador 188 la presente en pantalla. La cámara de sección transversal puede consistir en un dispositivo de carga acoplada (*charge-coupled device* - CCD) o un dispositivo semiconductor complementario de óxido metálico (*complementary metal-oxide semiconductor* - CMOS). También se pueden realizar funciones de autocorrelación que presentan gráficamente los componentes rápidos y lentos de los análisis de dispersión de la luz, así como estimaciones de radios hidrodinámicos (aproximación para el tamaño molecular y el peso molecular) derivados de determinaciones de pendiente.

La medición QLS es una exploración lineal a través de la córnea. En otras realizaciones se pueden efectuar exploraciones bidimensionales explorando la rendija arriba y abajo a través de la imagen en sección transversal, o situando otro dispositivo de exploración entre los planos de objeto y de imagen, o mediante el barrido de un solo punto de iluminación en lugar del haz de luz en abanico.

El escaneo de ligandos fluorescentes (FLS) es una segunda herramienta importante para determinar la presencia de agregación de amiloides. Cuando el haz de luz en abanico vertical es explorado a través del plano de sección transversal anterior del ojo 168, una lente de campo plana 170 puede formar una imagen de la luz fluorescente del ligando a 45 grados con respecto a la línea visual y 90 grados con respecto a la iluminación de excitación. La lente de campo 170, que puede contener múltiples elementos de lente, está inclinada preferentemente en un ángulo basado en la regla de Scheimpflug para crear un plano de objeto que coincide con el plano de imagen de la iluminación del ojo 169 del paciente. Un separador de haz dicróico 172 puede formar una imagen de la luz fluorescente que refleja la longitud de onda de emisión del ligando en un espejo de azogado anterior con una rendija 176. Éste es preferentemente el plano de imagen para la detección de FLS. El ángulo de incidencia de la formación de imagen es preferiblemente de 45 grados con respecto a la línea visual del paciente. La FLS se puede detectar en el plano de imagen de FLS a través de una rendija que se extiende verticalmente (arriba y abajo en el plano de la página) con una anchura preferiblemente del orden de 50 a 200 μm X 10 mm (ancho X largo) para aumentar al máximo la resolución y la eficiencia. Un detector 178 (preferentemente un tubo fotomultiplicador) puede estar situado detrás de la rendija, donde sus señales pueden ser suministradas a un sistema de autocorrelación 186 conectado con un ordenador y monitor 188.

Cuando la imagen dispersada del haz de luz en abanico es explorada a través de la rendija del espejo 176, se pueden realizar mediciones FLS con el detector 178. Durante la exploración de 3-33 milisegundos (por ejemplo) se pueden aplicar tiempos de muestreo de 50 nanosegundos a 50 microsegundos (por ejemplo). Esto posibilita una resolución de unos cientos de puntos. La información puede ser leída en un archivo y analizada por el ordenador 188. La alineación y suma de las estructuras en sección transversal se puede realizar mediante algoritmos de *software*.

- 5 La cámara CCD 184 puede estar dispuesta y/o configurada para recibir luz reflejada desde el espejo 174. La cámara CCD 184 se puede utilizar para inhabilitar grandes movimientos oculares, ajustar el movimiento de la rendija en la imagen y mostrar la imagen de emisión en sección transversal del ojo 168. Además, la cámara 184 puede estar conectada al ordenador 188 y configurada para proporcionar al ordenador 188 información referente a las imágenes del ojo 168 para que el ordenador 188 la presente en pantalla. La cámara de sección transversal puede consistir en un dispositivo de carga acoplada (CCD) o un dispositivo semiconductor complementario de óxido metálico (CMOS).
- 10 La medición FLS es una exploración lineal a través de la córnea. En otras realizaciones se pueden realizar dos exploraciones dimensionales explorando la rendija arriba y abajo a través de la imagen en sección transversal, o situando otro dispositivo de exploración entre los planos de objeto y de imagen, o mediante el barrido de un solo punto de iluminación en lugar del haz de luz en abanico.
- 15 Las cámaras 182, 184, enfocadas sobre los planos de imagen tanto de QLS como de FLS pueden proporcionar imágenes en sección transversal e imágenes de fluorescencia. Las cámaras 182, 184 pueden tener frecuencias de imagen de 30 a 60 fps (por ejemplo). Además, dado que las rendijas de QLS y FLS en los espejos 174, 176 actúan como referencias a través de las imágenes, estas imágenes proporcionan información de retorno de movimientos oculares sacádicos u oclusiones oculares (parpadeo) para aumentar la exactitud y precisión de las mediciones QLS y FLS.
- 20 El sistema 160 se puede calibrar utilizando cubetas especializadas con microesferas especializadas. Se pueden utilizar diversas concentraciones de esferas y diferentes tamaños de esfera. La calibración inicial se puede realizar con una cubeta cuadrada girada preferentemente 45 grados con respecto a la línea visual. De este modo se asegura que las caras de la cubeta son perpendiculares a la iluminación entrante y la dispersión saliente. Adicionalmente se puede realizar un segundo tipo de cubeta con un tubo dentro de un tubo. Los radios y sus posiciones se aproximan preferentemente a la córnea y el cristalino interocular. El tubo interior puede estar lleno de microesferas y el tubo exterior puede estar lleno de agua.
- 25 Con referencia a la FIG. 9, y también con referencia a las FIG. 8 y 10, un sistema de dispersión de la luz 230 de acuerdo con algunas realizaciones de la invención puede incluir uno o más de los siguientes elementos (preferentemente todos ellos): una primera fuente de luz láser 200, una primera lente 201, un primer separador de haz dicróico 202, una segunda lente 203, una segunda fuente de láser 204, un primer objetivo de microscopio 205, un espejo 206, una tercera lente 207, un segundo separador de haz dicróico 208, una cuarta lente 209, un segundo objetivo de microscopio 210, un filtro de luz 211, un detector 212, una montura de lente 214, un motor 215 una quinta lente 216, un tercer separador de haz dicróico 217, una abertura en rendija 218, un segundo detector 219, un segundo motor 220, una cámara 221, una cámara de alineación de visión ampliada 222, un cuarto separador de haz dicróico 223, un segundo filtro de luz 224, un objetivo de ángulo cerrado 225, un sistema de alineación de punto cruzado 226, una cámara de alineación de visión amplia 227 y una plataforma estereotáctica 228. El sistema 230 está configurado para enviar haces de luz láser al interior del ojo del sujeto. La luz dispersada desde el ojo se enfoca sobre el primer y el segundo detector 212, 219.
- 30 La primera fuente de luz láser 200 puede estar configurada para proporcionar un haz de láser que se puede dirigir al ojo. Preferentemente, el haz de la fuente de luz láser tiene una longitud de onda de aproximadamente 780 nm. La luz de la fuente de láser 200 se puede enfocar mediante el grupo formado por la primera lente 201, el primer separador de haz dicróico 202 y la segunda lente 203, para producir un punto de luz que incide en el ojo. El punto de luz enfocado tiene un diámetro del orden de 50 a 200 μm (por ejemplo) en el ojo. La energía necesaria se elige de modo que sea segura para el ojo. También es posible incorporar un control de energía en tiempo real para garantizar la seguridad.
- 35 La segunda fuente de láser 204 puede estar configurada para proporcionar un haz de láser que se puede dirigir al ojo. Preferentemente, el haz de la fuente de luz láser tiene una longitud de onda de aproximadamente 405 nm (por ejemplo). En el ejemplo de realización, puede emplearse la luz de excitación de la fuente de láser 204 para realizar medidas FLS. La luz de la fuente de láser 204 se puede enfocar al espejo 206 a través del primer objetivo de microscopio 205. El objetivo de microscopio 205 se puede mover fuera del recorrido óptico de la luz empleando un mecanismo 213. La retirada del objetivo de microscopio 205 produce un haz de luz colimado en lugar de un punto enfocado en el ojo. La luz colimada es luz de rayos paralelos y, por tanto, incluye un frente de onda plano.
- 40 El espejo 206 puede estar configurado y/o dispuesto para reflejar la luz desde el objetivo de microscopio 205 a través de la lente 207, los separadores de haz dicróicos 208, 202 y la lente 203 para producir un punto de luz enfocado que incide en el ojo.
- 45 La cuarta lente 209 puede estar configurada y/o dispuesta para enfocar la luz reflejada por el separador de haz dicróico 208 a través del objetivo de microscopio 210 y el filtro 211 hasta el detector 212. Preferentemente, el
- 50
- 55

5 detector 212 es un detector de tipo tubo fotomultiplicador (*photomultiplier tube* - PMT) con un pequeño orificio sobre su abertura. No obstante, también se pueden utilizar otros tipos de detectores. La abertura del detector 212 puede ser el plano de imagen para la detección de FLS del sistema 230. Aunque no se muestra, las señales PMT del detector 212 pueden suministrarse a un sistema de autocorrelación (por ejemplo 186 en la FIG. 7) conectado a un ordenador y monitor (por ejemplo 188 en la FIG. 7).

10 La montura de lente 214 puede estar configurada para sujetar la lente 203 y puede estar unida al motor 215. El punto de luz enfocado procedente de la segunda fuente de láser 204 se puede barrer a través del ojo, preferentemente en un ángulo de 45 grados con respecto a la línea visual del paciente, mediante el movimiento del motor 215 que puede estar unido a la montura de lente 214. Así, preferentemente, el movimiento del motor 215 provoca el movimiento de la lente 203 a lo largo del eje del haz de luz. El movimiento de la lente puede cambiar la ubicación del foco y puede resultar en un movimiento del punto de luz enfocado.

15 La elección de un punto enfocado para que incida en el ojo crea un cono de luz dentro del ojo, aumentando al máximo la intensidad luminosa en un lugar anatómico deseado para medir la fluorescencia y permitiendo al mismo tiempo que la energía de láser se disperse en un área más amplia de la retina, que está en posición distal con respecto al cristalino del ojo. Este diseño permite utilizar mayor potencia para iluminar la región de medida, manteniendo al mismo tiempo niveles de iluminación "seguros para el ojo" en la retina, que es propensa a deteriorarse por una exposición excesiva a la luz. En ANSI Z136.1 "Uso seguro de láseres" se definen cálculos específicos para la seguridad del ojo.

20 Cuando el punto enfocado se mueve, (preferentemente) en pasos discretos, a través del cristalino del ojo, la emisión de fluorescencia de los ligandos se puede retrodispersar y se puede formar una imagen a través del sistema mediante la lente 203 y el separador de haz dicróico 202, para reflejar el segundo separador de haz dicróico 208. Tal como se menciona más arriba, la luz reflejada por el separador de haz dicróico 208 puede atravesar la lente 209 y el objetivo de microscopio 210 puede formar una imagen hasta un punto a través del filtro de luz 211 hasta el detector 212 con un pequeño orificio sobre su abertura.

25 La señal recogida por el detector 212 puede emplearse para diversas técnicas analíticas con el fin de describir el comportamiento de fluorescencia de la región de interés, tal como la autocorrelación de la intensidad luminosa con el tiempo para realizar una espectroscopia de correlación fluorescente, y se puede realizar la intensidad total y/o la intensidad media a lo largo de un período de medida conocido para definir un nivel de señal aproximado.

30 La quinta lente 216 se puede estar dirigida y/o configurada para enfocar la luz dispersada desde el ojo preferentemente en un ángulo de 45 grados con respecto a la línea visual y de 90 grados con respecto al recorrido del haz de luz láser de iluminación procedente de la fuente 200. La quinta lente 216 puede enfocar la luz sobre el tercer separador de haz dicróico 217.

35 El tercer separador de haz dicróico 217 puede reflejar la luz sobre una abertura en rendija 218. La abertura en rendija 218 puede estar configurada para permitir que la luz pase a su través y sea recibida por el segundo detector 219. Éste puede ser el plano de imagen para la detección de QLS. El ángulo de incidencia de la formación de imagen es preferentemente de 45 grados con respecto a la línea visual del paciente. Preferentemente, la rendija 218 tiene una anchura del orden de 50 a 200 μm x 10 mm (ancho x largo) para aumentar al máximo la resolución y la eficiencia. Aunque no se muestra, las señales del detector 219 (APD o un detector similar sensible a la luz) pueden ser suministradas a un sistema de autocorrelación (por ejemplo 186 en la FIG. 7) conectado con un ordenador y monitor (por ejemplo 188 en la FIG. 7).

40 La imagen dispersada del haz de luz se puede explorar trasladando la abertura en rendija 218 y el detector 219 con el motor 220. Las mediciones de QLS se pueden realizar con el detector 219 y un sistema de autocorrelación. La muestra de un lugar discreto/volumen puede ser del orden de 30 milisegundos (un fotograma de vídeo), después el sistema óptico explorará el siguiente lugar anatómico del ojo para la siguiente medida y así sucesivamente a través de la región anatómica de interés. Un método preferente para medir desde la cápsula de cristalino hasta la corteza puede incluir la realización de medidas en "pasos" de aproximadamente 33 milisegundos, lo que representa volúmenes de aproximadamente 50 a 200 μm , escalonados a través del ojo. Una característica deseable es permitir que este proceso se produzca sin ningún movimiento significativo del ojo (debido a los latidos del corazón u otros movimientos oculares).

45 No existe ningún límite en relación al número de veces que se puede emplear este proceso en una sola sesión de medidas QLS, de modo que una medición podría ser tan corta como unos milisegundos o tan larga como decenas de segundos (por ejemplo) con reiteración de "exploraciones" de muchos "pasos" a través del ojo. Durante la exploración se pueden aplicar tiempos de muestreo de 1 μs a 200 μs (por ejemplo).
55 Las velocidades de exploración pueden variar para capturar diferentes características anatómicas del cristalino y procesar posteriormente con el fin de tener en cuenta movimientos debidos a diversas razones, incluyendo

latidos del corazón, micromovimientos sacádicos del ojo, etc. La información puede ser leída en un archivo y analizada por el ordenador. La alineación y suma de las estructuras en sección transversal se puede realizar mediante algoritmos de *software*.

5 La cámara o detector similar 221 puede estar dispuesta y/o configurada para recibir luz dispersada desde el ojo que se desplaza por el separador de haz dicróico 217, proporcionando una imagen de referencia anatómica. La cámara 221 se puede utilizar para inhabilitar grandes movimientos oculares, ajustar el movimiento de la rendija en la imagen y mostrar la imagen de excitación en sección transversal. La cámara 221 puede ser un dispositivo de carga acoplada (CCD), un dispositivo semiconductor complementario de óxido metálico (CMOS) o cualquier otro tipo de dispositivo apropiado para capturar imágenes. También se pueden realizar funciones de autocorrelación que muestran gráficamente los componentes rápidos y lentos de los análisis de dispersión de la luz, así como estimaciones de radios hidrodinámicos (aproximación para el tamaño molecular y el peso molecular) derivados de determinaciones de pendiente. La medición QLS es una exploración lineal a través de la córnea. En el recorrido óptico se pueden situar filtros ópticos adicionales para mejorar la relación señal-ruido de la señal detectada.

15 La cámara de alineación de visión amplia 227 puede estar configurada para ayudar al técnico a alinear el sistema 230 con el ojo de un paciente. La cámara 227 puede permitir que el técnico lleve a cabo una alineación aproximada del paciente.

La cámara de alineación de visión ampliada 222 puede estar configurada y dispuesta para proporcionar una vista ampliada del iris del paciente visto a través del separador de haz 223 y el filtro 224.

20 La alineación del sistema 230 se puede llevar a cabo bajo control de *joystick* moviendo todo el sistema óptico 230 al ojo izquierdo o derecho, arriba o abajo. El operador puede alinear manualmente el dispositivo con el paciente utilizando un sistema de alineación de punto cruzado 226, que proyecta dos puntos que se superponen entre sí sobre el vértice de la córnea centrados en el iris. Los objetivos se pueden iluminar con diodos emisores de luz (*light emitting diodes* - LED) de color que pueden ser visibles para el ojo y para las cámaras de alineación 222, 227. También se puede incluir un esquema de iluminación LED infrarroja (IR) con el fin de proporcionar una iluminación adicional para la fijación de objetivos.

30 Un objetivo de ángulo cerrado 225 puede estar configurado y/o dispuesto para ser reflejado por el separador de haz 223 y a través del filtro 224 con el fin de proporcionar un objetivo puntual para que el paciente fije la vista en el mismo. El objetivo puede estar retroiluminado con un LED rojo. El foco del objetivo 225 se puede ajustar para tener en cuenta la corrección dióptrica del paciente. El objetivo puntual subtiende aproximadamente 2 grados. Durante el uso, el paciente se puede quitar las gafas y el objetivo 225 se puede ajustar a su prescripción de potencia media nominal. La cámara de visión ampliada 222 puede tener una referencia de alineación óptica con el objetivo de fijación 225 para proporcionar una vista frontal coaxial con el eje óptico del ojo.

35 La plataforma estereotáctica 228 puede consistir en un apoyo oftálmico estándar para la cabeza y el mentón para humanos. Toda la plataforma óptica se puede disponer en relación con el ojo mediante el control por *joystick* tal como se describe más arriba. La amplitud de movimiento puede ser suficiente para realizar medidas en cualquier lugar de los cristalinos de ambos ojos. El apoyo para la cabeza y el mentón se puede sustituir o adaptar con soportes a medida para diversos estudios animales con primates y roedores.

40 Tal como se menciona más arriba, se pueden llevar a cabo realizaciones de medición alternativas retirando el objetivo de microscopio 205 con el mecanismo 213 que se puede accionar manualmente o con un motor. La retirada del objetivo de microscopio 205 del recorrido óptico de la luz desde la fuente de luz 204 permite que la luz de excitación de la fuente 204 sea emitida como un haz colimado. En la técnica es conocido que la colimación de láseres de una calidad menor se puede llevar a cabo mediante la adición de una óptica de colimación apropiada. En este formato de realización, el haz de luz concentrado colimado se puede transmitir a través del ojo e incidir como un punto relativamente colimado en la retina. Con una elección apropiada del detector y la óptica, esta disposición puede suministrar suficiente iluminación sin requerir una iluminación por láser en niveles que no son seguros para el ojo.

50 En esta configuración de haz colimado, pueden emplearse los dos detectores 212, 219 para realizar una serie de medidas. El haz concentrado colimado se puede situar a través del cristalino del ojo, y la emisión de fluorescencia de los ligandos se puede retrodispersar y se puede formar una imagen a través del sistema para mediciones FLS en el detector 212. La emisión de fluorescencia de los ligandos también se emite en todas las direcciones y se puede formar una imagen de la misma preferentemente en un ángulo de 45 grados con respecto a la línea visual y de 90 grados con respecto al recorrido del haz de iluminación por la lente 216. La luz se puede reproducir en el separador de haz 217 sobre la rendija 218 con el detector 219 detrás de la rendija para mediciones QLS. La señal recogida por este detector 219 se puede utilizar para diversas técnicas

5 analíticas con el fin de describir el comportamiento de fluorescencia de la región de interés, tal como la realización de QLS a 405 nm de modo similar a la medición realizada a 780 nm cuando se dispone un filtro de paso estrecho de 405 nm inmediatamente delante del detector, se puede realizar la autocorrelación de la intensidad luminosa con el tiempo para una espectroscopia de correlación fluorescente, y se puede realizar la intensidad total y/o la intensidad media en un período de medida conocido para definir un nivel de señal aproximado. La detección de FLS también se puede realizar en esta configuración con un cambio apropiado de la selección de filtro.

10 En otras realizaciones alternativas, el sistema 230 puede utilizarse para detectar las características de extinción de fluorescencia del ligando, permitiendo un método alternativo aislar la fluorescencia debida al ligando de otras fuentes fluorescentes, como la autofluorescencia del cristalino. Esto se puede llevar a cabo en parte eligiendo una fuente de láser 204 de 405 nm con capacidad de conmutación rápida, o disponiendo un conmutador u obturador rápido (como un conmutador de Q) 229 en el recorrido del haz de excitación, o en cualquiera de los dos recorridos de detección (tal como se describe más arriba) y utilizando cualquiera de los recorridos de detección de fluorescencia arriba descritos.

15 Las medidas ópticas del sistema 230 son críticamente sensibles a movimientos de traslación del ojo superiores a aproximadamente 150 μm . En las realizaciones originales, una gran fuente de error era el movimiento ocular inducido por el movimiento asociado a los latidos del corazón. Para evitar estos errores previsibles se pueden emplear diversos métodos.

20 Se pueden utilizar algoritmos de ordenador que reconocen errores de movimiento en cualquiera de las dos posiciones de estructuras anatómicas en la cámara de lámpara de hendidura 221, evaluando la posición relativa del volumen de medición en relación con estructuras anatómicas, o evaluando funciones de correlación, buscando características de contraste de movimiento en esta medida.

25 Un segundo método para evitar errores de movimiento debidos a los latidos del corazón puede ser sincronizar la adquisición de datos con el ritmo cardíaco. El ritmo cardíaco en reposo en humanos es normalmente de 50-85 pulsaciones por minuto [*beats per minute* - BPM], pero pueden superar 120 BPM en casos de taquicardia patológica. El artefacto se puede evitar sincronizando la medición con el período de reposo entre pulsaciones.

Los métodos para sincronizar las mediciones con los períodos de reposo entre pulsaciones incluyen:

- 30 i. Situar un monitor de ritmo cardíaco en el sujeto y utilizar dicho ritmo cardíaco para controlar el inicio y la parada de la adquisición de datos y para calcular la cantidad y la distribución posicional de las mediciones en una región anatómica de interés. Esto se puede llevar a cabo utilizando cualquier número de señales de monitor de ritmo cardíaco comercial o personalizado.
- 35 ii. Incorporar un monitor de ritmo cardíaco en un punto de contacto conveniente del dispositivo, como un apoyo para la frente o una mentonera, y utilizar el ritmo cardíaco para controlar el inicio y la parada de la adquisición de datos y para calcular la cantidad y la distribución posicional de las mediciones en una región anatómica de interés. Esto se puede llevar a cabo utilizando cualquier número de señales de monitor de ritmo cardíaco comercial o personalizado, con un emplazamiento apropiado de electrodos.
- 40 iii. Construir el sistema 230 con un marcapasos incorporado y utilizar el marcapasos para modular tanto el ritmo cardíaco como la adquisición de datos de modo apropiado para asegurar una adquisición de datos limpia.

REIVINDICACIONES

1. Sistema para desarrollar un escaneo de ligandos fluorescentes en el ojo de un sujeto, comprendiendo el sistema:
 - 5 una fuente de luz (204) configurada para transmitir luz hacia el ojo del sujeto (168);
 - un primer objetivo de microscopio (205) configurado y dispuesto para para enfocar luz enviada desde la fuente hacia el ojo del sujeto (168) para producir un punto de luz enfocado de modo que incida en el ojo;
 - un actuador (215) acoplado a una primera lente móvil (203) y configurado para posicionar el punto de luz enfocado enviado desde el primer objetivo de microscopio (205) a través de las primeras lentes móviles (203) dentro del ojo del sujeto (168);
 - 10 una lente (209) configurada para enfocar la luz enviada desde la fuente y emitida desde el ojo del sujeto (168);
 - un detector (19) configurado y dispuesto para recibir una primera parte de la luz recibida y configurado para proporcionar indicios de una imagen correspondiente a la primera parte de la luz recibida; y
 - 15 un procesador (82) acoplado al detector (19) y configurado para analizar las intensidades de luz en la imagen para determinar una localización de un punto de referencia correspondiente a una superficie de separación de una parte del ojo
 - caracterizado porque el sistema comprende además una memoria (84) que comprende instrucciones legibles y ejecutables por un ordenador para controlar el procesador (82) para generar un escaneo de ligandos fluorescentes mediante el análisis de la intensidad de luz emitida desde una parte del ojo del sujeto, una localización de la parte del ojo del sujeto que se está seleccionando en relación al punto de referencia, el análisis de la intensidad de la luz emitida desde la parte del ojo del sujeto de la cual se está determinando una propiedad física del material en la localización seleccionada basada en la fluorescencia;
 - 20 y porque la memoria (84) comprende además instrucciones legibles y ejecutables por un ordenador para controlar el procesador (82) para correlacionar magnitudes de intensidad de fluorescencia a partir del ojo con localizaciones en el ojo a partir de las que se emite la fluorescencia, y para comparar las magnitudes de la intensidad de la fluorescencia en las localizaciones en el ojo, después de introducir un agente de imagen en el ojo, con las magnitudes de la intensidad de fluorescencia emitidas desde localizaciones similares antes de introducir el agente de imagen en el ojo.
2. Sistema según la reivindicación 1, donde el primer objetivo de microscopio (205) está adaptado para retirarse con el fin de permitir que la fuente de luz transmita luz como una haz colimado hacia el ojo del sujeto.
- 35 3. Sistema según la reivindicación 1 o 2, donde el sistema comprende además un primer separador de haz dicróico (202) dispuesta en la trayectoria de la luz recibida por la segunda lente y al menos un segundo separador de haz dicróico (208) dispuesto en la trayectoria de la luz procedente de la fuente, estando configurados el primer y el segundo separador de haz dicróico para reflejar al menos una parte de la luz recibida hacia un detector.
- 40 4. Sistema según la reivindicación 1, donde el sistema comprende además un conmutador rápido (229) dispuesto en un punto de la trayectoria de la luz mientras viaja desde la fuente de luz hacia el ojo del sujeto.
5. Sistema según la reivindicación 1, donde el sistema comprende además monitor de ritmo cardíaco y el procesador está configurado para sincronizar la recogida de datos con los periodos de descanso
- 45 6. Sistema según la reivindicación 5, donde el monitor de ritmo cardíaco está configurado como una parte de un apoyo de la frente (228) para el sujeto.
7. Sistema según la reivindicación 5, donde el monitor de ritmo cardíaco está configurado como una parte de un apoyo de la barbilla (228) para el sujeto.
8. Sistema según la reivindicación 1, donde el sistema comprende además un marcapasos configurado para regular el ritmo cardíaco del sujeto y el procesador está configurado para sincronizar la recogida de datos con los periodos de descanso entre latidos.
- 50 9. Sistema según la reivindicación 1, donde la luz emitida desde el ojo del sujeto y recibida en el detector viaja a lo largo de una trayectoria esencialmente similar a la de la luz enviada desde la fuente.
10. Sistema según la reivindicación 1, donde el sistema comprende además:

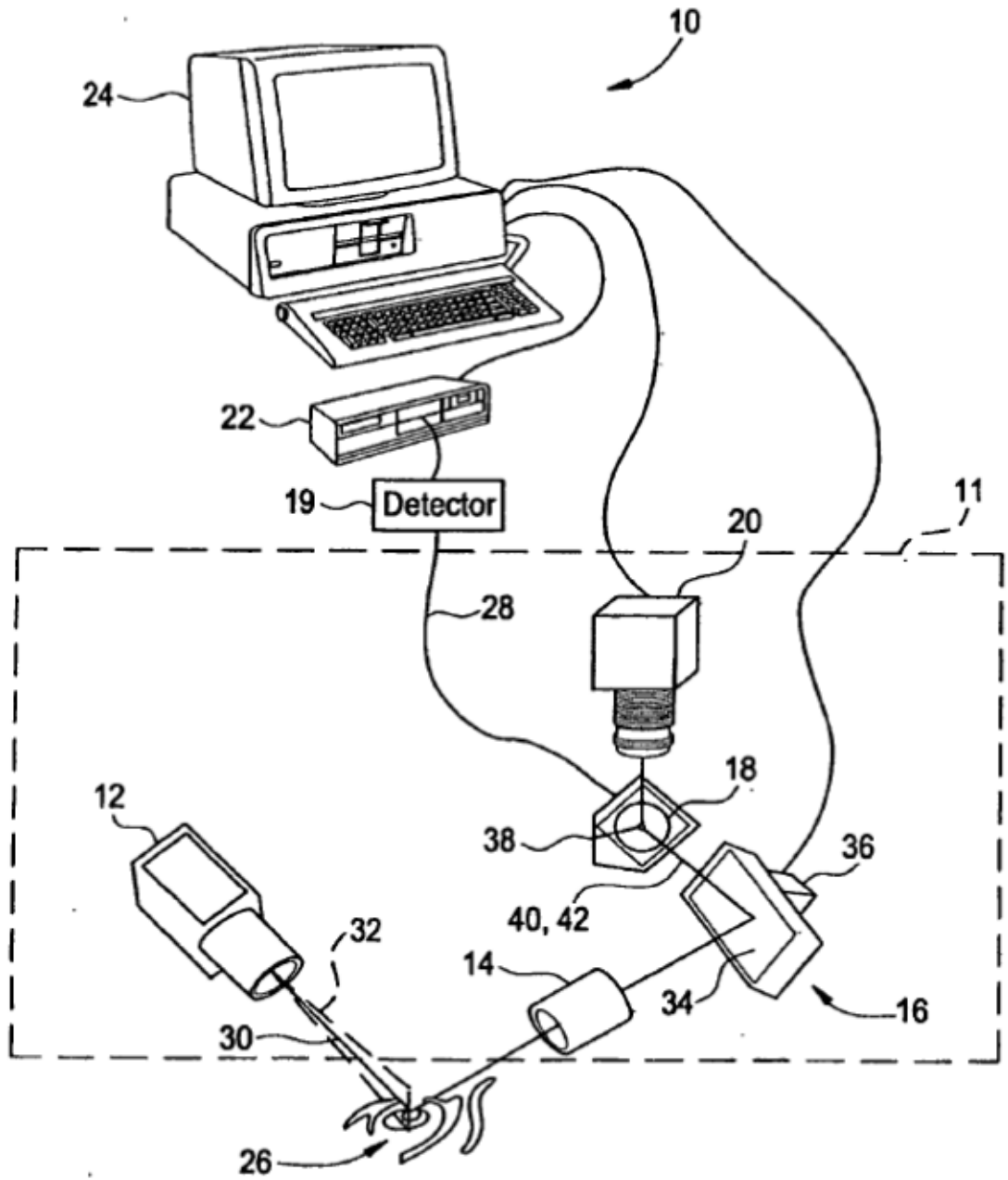
5 una segunda lente configurada para enfocar la luz enviada desde la fuente y emitida desde el ojo del sujeto; un segundo detector configurado y dispuesto para recibir una primera parte de la luz recibida desde la segunda lente y configurado para proporcionar indicios de una imagen correspondiente a la primera parte de la luz recibida desde la segunda lente; y donde la luz emitida desde el ojo del sujeto y enfocada mediante la segunda lente viaja a lo largo de una trayectoria que forma 45 grados con respecto a la línea de visión del sujeto y 90 grados con respecto a la trayectoria de la luz procedente de la fuente.

11. Sistema según la reivindicación 1, donde la propiedad física del material comprende una presencia de agregados en un supranúcleo del ojo.

10 12. Sistema según la reivindicación 1, donde el punto de referencia es un miembro del grupo consistente en una superficie de separación de una cápsula del cristalino del ojo, una superficie de separación entre la cápsula del cristalino y una cámara anterior del ojo; una superficie de separación de la cápsula del cristalino posterior; una superficie de separación córnea-humor acuoso y una superficie de separación de una retina del ojo.

15

FIG. 1



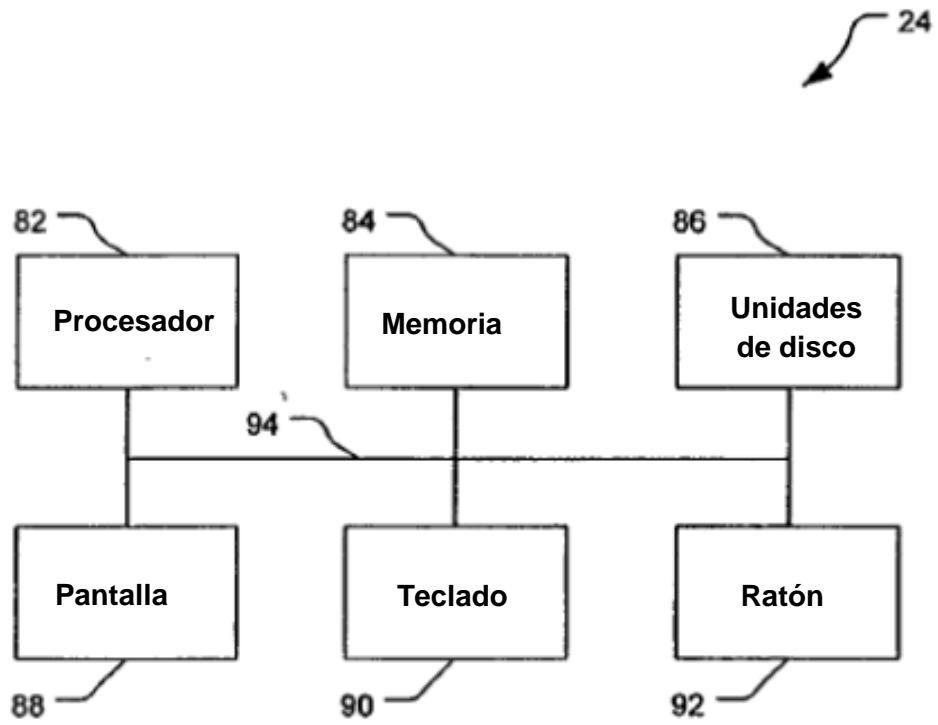


FIG. 2

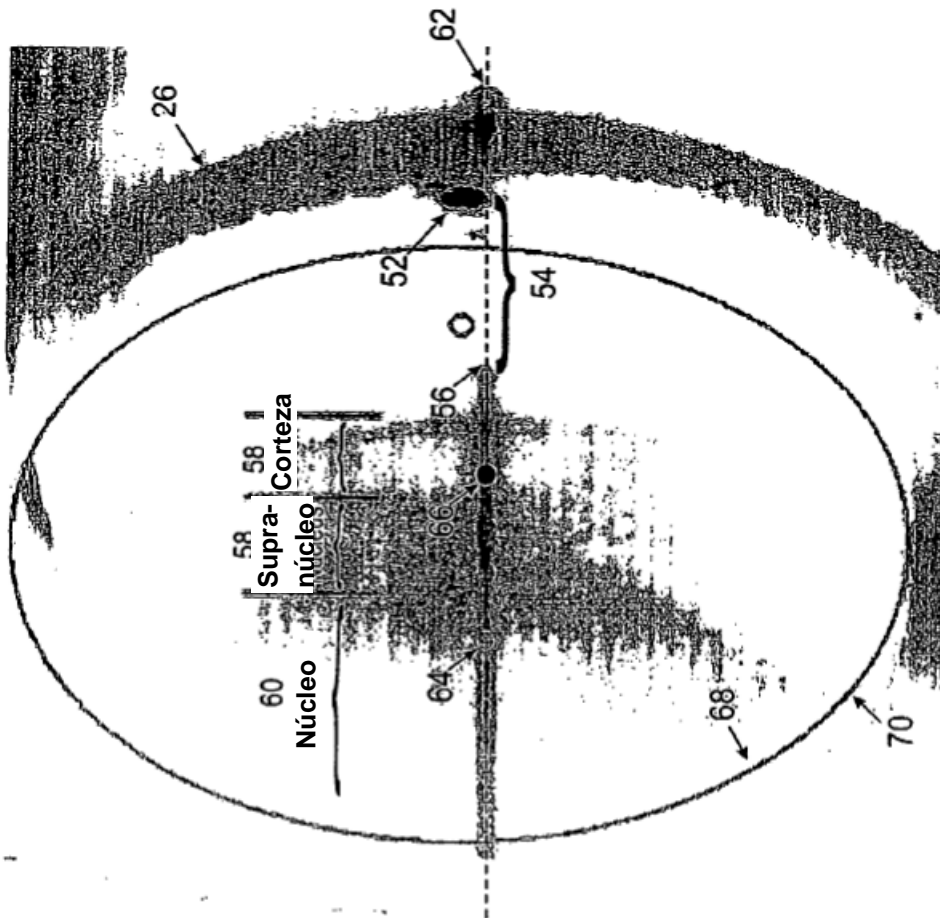


FIG. 3

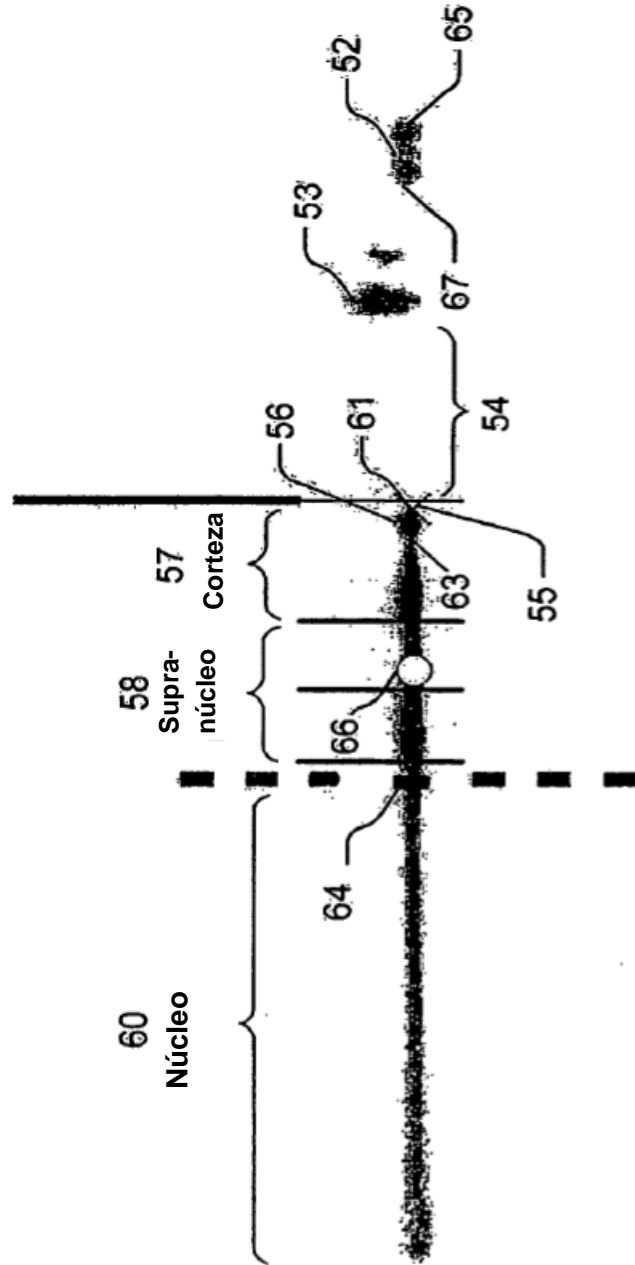


FIG. 4

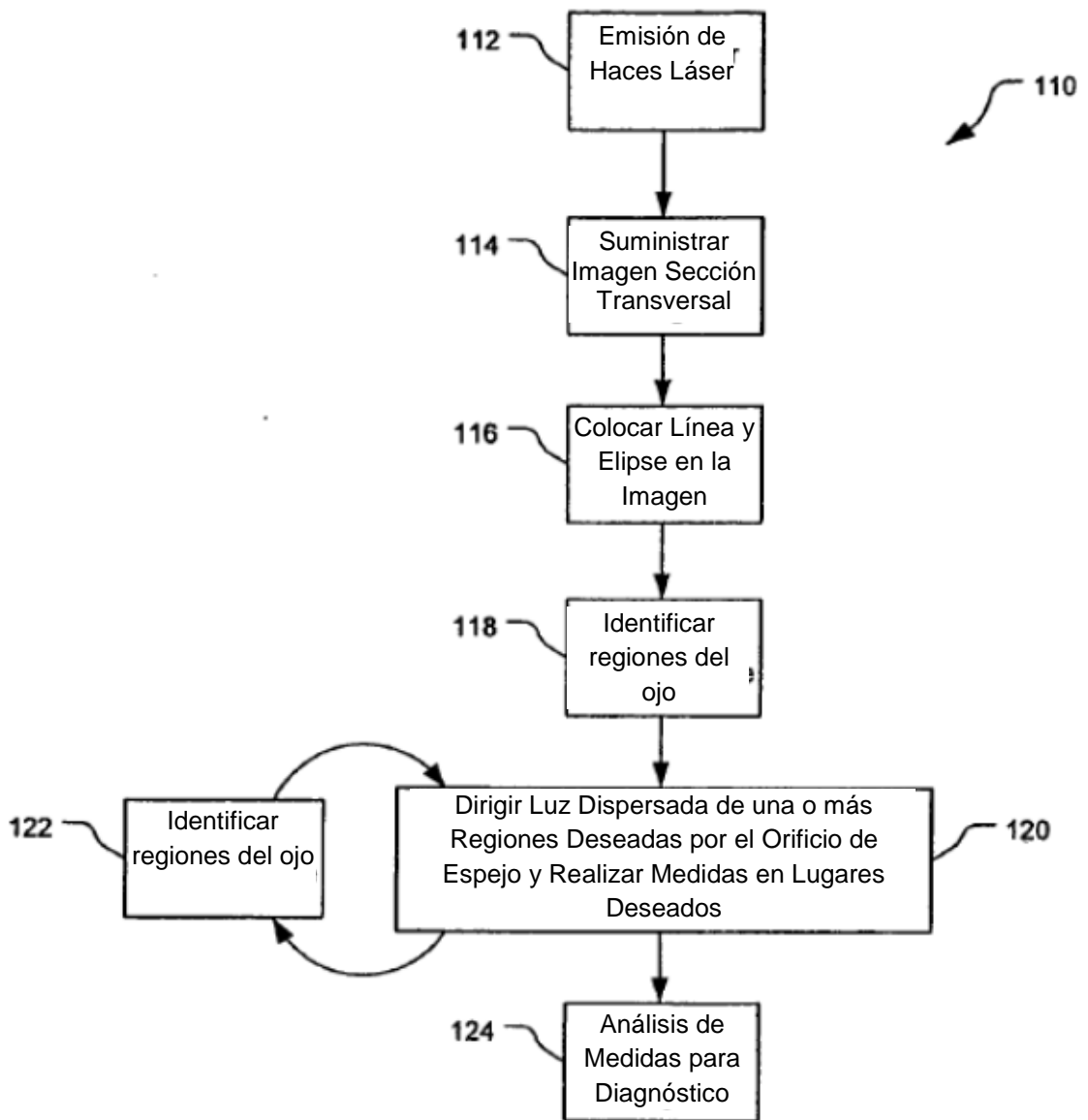


FIG. 5

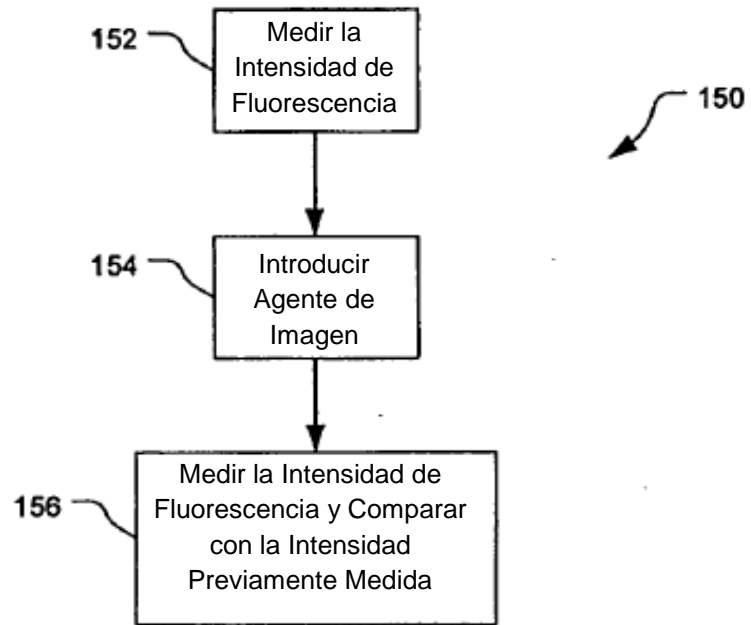


FIG. 6

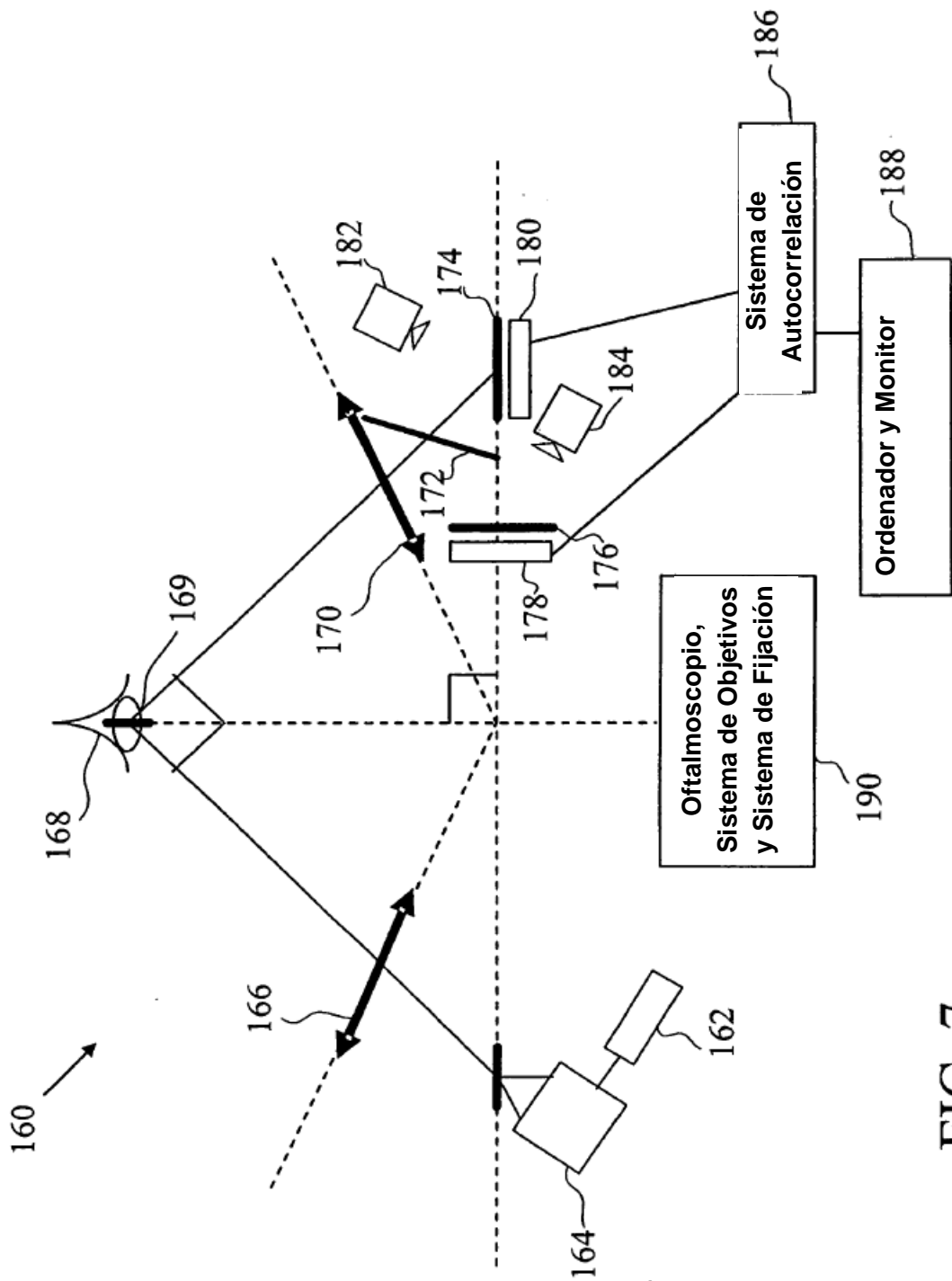
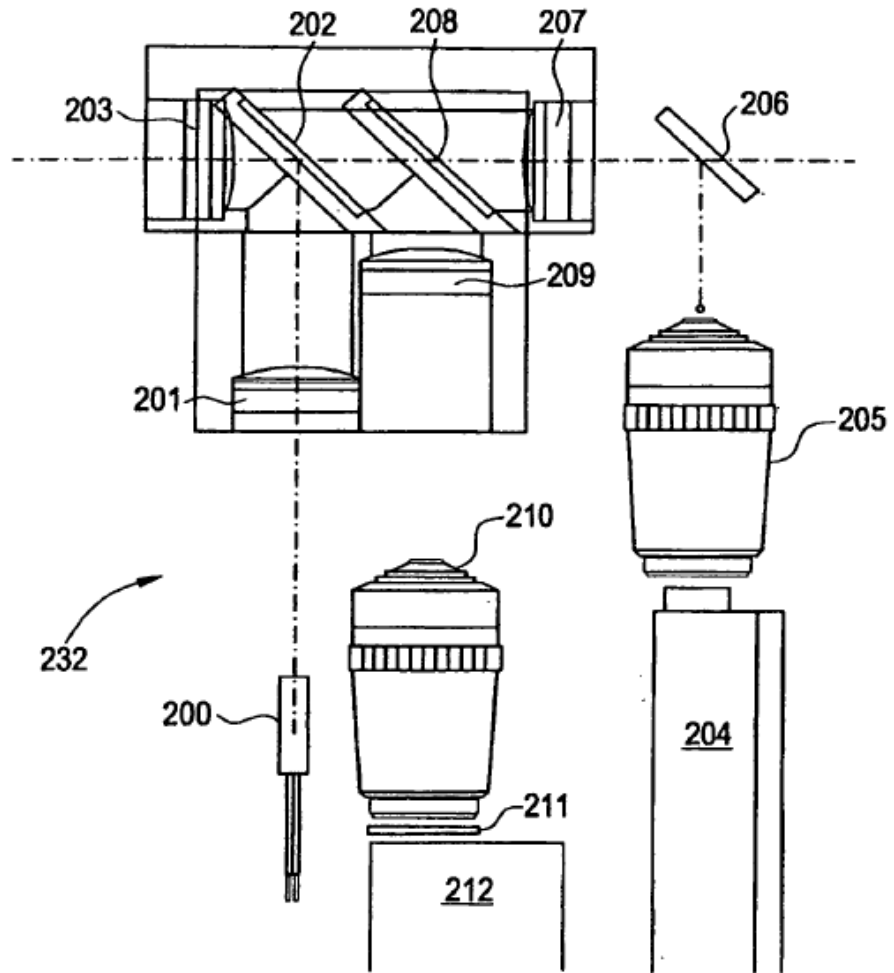


FIG. 7

FIG. 8



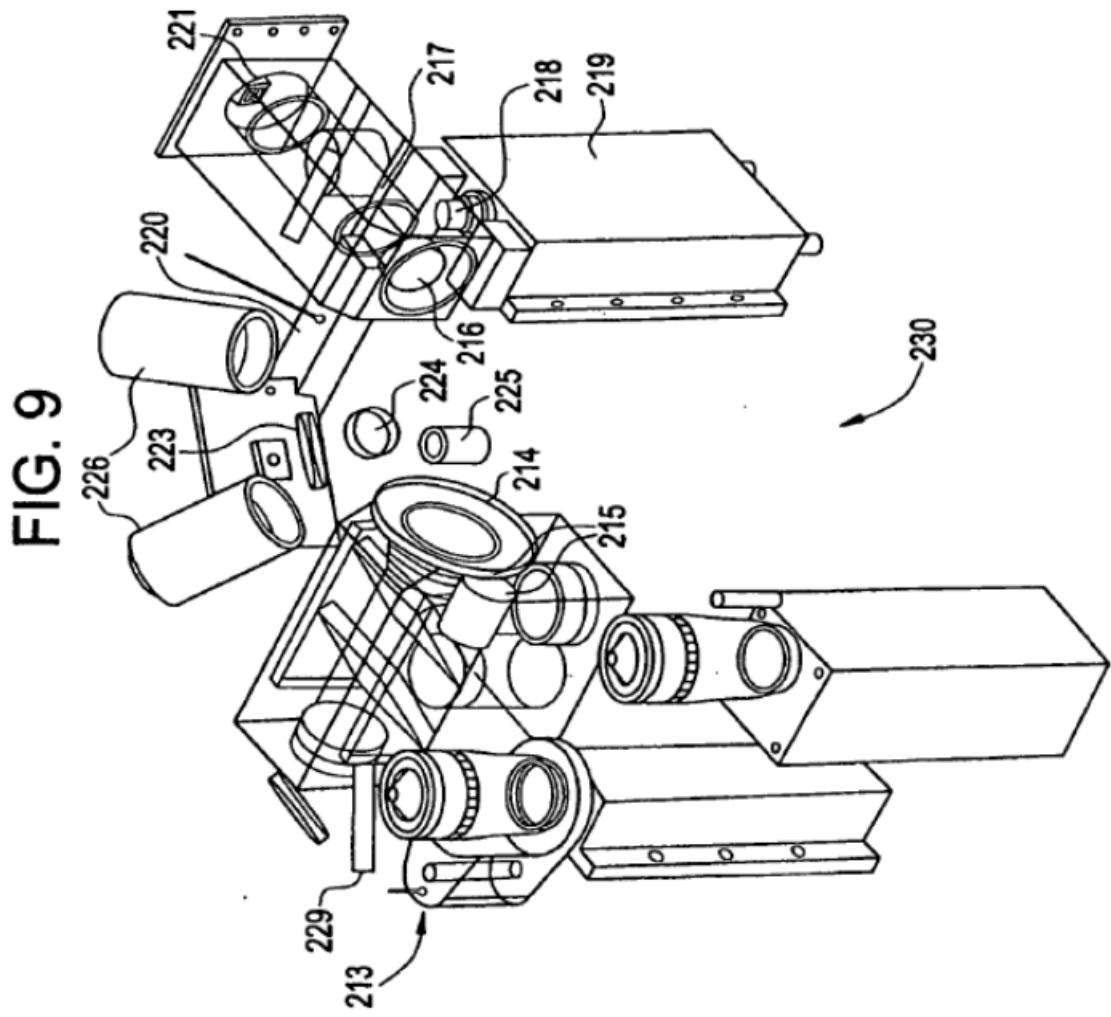


FIG. 10

