



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 046 910**

⑮ Int. Cl.:

A61B 3/10 (2006.01)
A61B 3/14 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2017 PCT/ES2017/070442**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **11.01.2018 WO18007661**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2017 E 17823705 (3)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2025 EP 3482677**

④ Título: **Instrumento óptico para la medida de la densidad del pigmento macular en el ojo y método asociado**

⑩ Prioridad:

06.07.2016 ES 201630921

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.12.2025

⑦ Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE MURCIA (100.00%)
Avda. Teniente Flomesta s/n Edificio Covalencia
30003 Murcia, ES**

⑦ Inventor/es:

**ARTAL SORIANO, PABLO;
GINIS, HARILAOS;
PENNOS, ALEXANDROS y
CHRISTARAS, DIMITRIOS**

⑦ Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 046 910 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

Instrumento óptico para la medida de la densidad del pigmento macular en el ojo y método asociado

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un instrumento óptico y a un método para la medida de la densidad del pigmento macular en el ojo, en especial en el ojo humano, y se enmarca dentro del campo de los sistemas oftálmicos y la oftalmología.

Antecedentes de la invención

10 El pigmento macular se encuentra de manera natural en la mácula del ojo humano, la parte de la retina asociada a la visión central de mayor nitidez (véase, por ejemplo, D. M. Snodderly, P. K. Brown, F. C. Delori, and J. D. Auran, "The macular pigment. I. Absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in primate retinas," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 25, no. 6, pp. 660–673, 1984). El pigmento macular está relacionado con la dieta, y se piensa que una mayor densidad se relaciona con una mayor salud de la retina. Se ha propuesto que una mayor densidad de pigmento puede ejercer un efecto protector frente a enfermedades de la retina, como la degeneración macular asociada a la edad. Se plantea, por tanto, la hipótesis de que la pigmentación macular puede jugar un papel importante en la prevención de enfermedades oculares y las mejoras de la función visual (véanse, por ejemplo, L. T. Sharpe, A. Stockman, H. Knau, y H. Jägle, "Macular pigment densities derived from central and peripheral spectral sensitivity differences", *Vision Res.*, vol. 38, no. 21, pp. 3233–3239, 1998; y P. V. Algvere, J. Marshall y S. Seregard, "Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard," *Acta Ophthalmol. Scand.*, vol. 84, no. 1, pp. 4–15, 2006).

15 La degeneración macular asociada a la edad (AMD, "age-related macular degeneration", en sus siglas en inglés) lidera las causas de ceguera de los países occidentales. A falta de tratamientos completamente eficaces, la prevención es de una gran importancia. Hay una creciente evidencia de que el asesoramiento o la intervención nutricional puede reducir la incidencia de la degeneración macular asociada a la edad o, al menos, reducir su progresión.

20 En particular, la modificación de la dieta o la ingesta de suplementos alimenticios puede facilitar el aumento de carotenoides de la retina (luteína (L) y zeaxantina Z) que forman el pigmento macular (MP, "macular pigment", en sus siglas en inglés) y previene la degeneración macular asociada a la edad. En tales tratamientos con suplementos, las medidas de la densidad del pigmento macular (MPD, "macular pigment density", en sus siglas en inglés) para controlar su evolución son importantes.

25 Hasta la fecha, los instrumentos capaces de medir la densidad del pigmento macular han sido subjetivos o psicofísicos que operan utilizando métodos de fotometría de parpadeo heterocromático, o dispositivos avanzados de captación de imágenes de la retina que registran imágenes hiper-espectrales (en varias longitudes de onda) de la mácula y las áreas de alrededor del fondo de ojo. En estos instrumentos, la densidad del pigmento macular se calcula a partir de la absorción relativa de la parte azul del espectro que es característica del espectro de absorción del pigmento macular.

30 El pigmento macular del área macular de un ojo humano presenta un espectro de absorción característico, que se puede observar en la figura 1 (véase, por ejemplo, L. Gao, R. T. Smith, and T. S. Tkaczyk, "Snapshot hyperspectral retinal camera with the Image Mapping Spectrometer (IMS)," *Biomed. Opt. Express*, vol. 3, no. 1, p. 48, 2012).

35 Los dispositivos psicofísicos se llevan usando desde hace más de tres décadas en la medición de la densidad del pigmento macular (véanse, por ejemplo, R. A. Bone y J. M. B. Sparrock, "Comparison of macular pigment densities in human eyes," *Vision Res.*, vol. 11, no. 10, pp. 1057–1064, 1971; B. R. Hammond, E. J. Johnson, R. M. Russell, N. I. Krinsky, K. J. Yeum, R. B. Edwards y D. M. Snodderly, "Dietary modification of human macular pigment density," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 38, no. 9, pp. 1795–1801, 1997; y J. S. Werner, S. K. Donnelly y R. Kliegl, "Aging and human macular pigment density. Appended with translations from the work of Max Schultze and Ewald Hering," *Vision Res.*, vol. 27, no. 2, pp. 257–268, 1987). Existen varios dispositivos comerciales basados en HFP (fotometría de parpadeo heterocromático, "Heterochromatic Flicker Photometry" en inglés) como el MPSII (Elektron Technology, Cambridge, UK) que están bien establecidos en la evaluación clínica de la MPOD. Sin embargo, tienen una seria limitación relativa a la naturaleza del método subjetivo que no resulta comprensible a todos los pacientes y que puede proporcionar resultados variables o poco consistentes.

40 Los métodos ópticos se basan en el análisis comparativo de dos imágenes del fondo de ojo registradas en la longitud de onda del azul y del verde. La intensidad en las imágenes es proporcional a la reflectancia del fondo de ojo en esas longitudes de onda. Teniendo en cuenta que la mayor parte de la luz se refleja desde las capas que están más atrás de la retina donde se encuentra el pigmento macular, los cambios en la reflectancia pueden atribuirse a la absorción en el mismo.

45 Los procedimientos para determinar la densidad del pigmento macular a partir de las intensidades relativas están establecidos en la literatura (véase, por ejemplo, F. C. Delori, D. G. Goger, B. R. Hammond, D. M. Snodderly y

50

55

60

S. A. Burns, "Macular pigment density measured by autofluorescence spectrometry: comparison with reflectometry and heterochromatic flicker photometry," J. Opt. Soc. Am. A, vol. 18, no. 6, pp. 1212-1230, 2001). Dicho documento muestra la aplicación de la reflectometría del fondo de ojo en un sistema de obtención de imágenes. Dos imágenes registradas a diferentes longitudes de onda (azul y verde) se examinaron comparativamente para derivar la diferencia en la reflectancia del fondo de ojo. La densidad de pigmento macular puede calcularse a partir de los datos de reflectancia usando una fórmula apropiada.

El documento de Harilaos Ginis, Onurcan Sahin y Pablo Artal "Fast optical measurements of intraocular straylight" (Mediciones ópticas rápidas de la luz difusa intraocular), Progress in Biomedical Optics and Imaging, SPIE – International Society for Optical Engineering, Bellingham, WA, EE. UU., vol. 9307, 4 de marzo de 2015, páginas 93070R, XP060046057, describe un instrumento basado en el principio de integración óptica de doble paso adaptado para mediciones rápidas de la luz difusa en el ojo humano. El instrumento utiliza una fuente de luz formada por una matriz de LEDs verdes que se proyecta sobre el fondo del ojo. La fuente tiene dos partes concéntricas, un disco (ángulo de campo de 0-3 grados) y un anillo (3-8 grados) que se modulan a diferentes frecuencias. Un fotomultiplicador de silicio recibe la luz reflejada desde la parte central del fondo y la transformada de Fourier de la señal revela la contribución de cada parte de la fuente. Su amplitud relativa se utiliza para cuantificar la dispersión de la luz mediante el parámetro de luz difusa. El método de medición, que utiliza la simetría rotacional y codifica los ángulos de campo con diferentes frecuencias, elimina la necesidad de una cámara de alto rendimiento y permite realizar mediciones rápidas. Este enfoque puede avanzarse aún más con múltiples longitudes de onda y ángulos de campo para realizar otras mediciones, como la de la densidad del pigmento macular.

El documento de Harilaos S Ginis, Alexandros Pennos, Juan Mompeán y Pablo Artal "Fourier -domain fundus reflectometry" (Reflectometría del fondo de ojo en el dominio de Fourier), Investigative Ophthalmology & Visual Science, vol. 57, 1 de septiembre de 2016, página 5097, XP055661392, describe un instrumento óptico para realizar mediciones *in vivo* de la densidad del pigmento macular (MPD). Utiliza una metodología simplificada con respecto a las técnicas de imagen multiespectral convencionales. El instrumento es fácil de usar y cómodo para los pacientes, por lo que puede utilizarse en entornos clínicos para controlar la MPD en los pacientes. El método para la medición de la MPD consiste en proyectar luz modulada temporalmente de diferentes longitudes de onda (azul: 480 nm y verde: 540 nm) en dos áreas diferentes del fondo de ojo. Cada fuente se divide en un disco y un anillo concéntrico que se pueden modular de forma independiente. Ambas fuentes se proyectan simultáneamente. La luz que regresa del fondo de ojo se detecta con un fotomultiplicador. La transformada de Fourier de la señal revela la reflectancia relativa de la mácula y el área circundante en cada una de las longitudes de onda utilizadas. Los brazos de iluminación y detección de luz están separados espacialmente en el plano de la pupila para eliminar los efectos no deseados de la luz retrodispersada y los reflejos de Purkinje. El diámetro de la pupila necesario para la medición es de 4 mm y la duración total de la medición fue de 270 ms. De esta manera, la señal se puede adquirir dentro del intervalo de latencia de la respuesta pupilar al flash. El análisis de las señales proporciona una estimación directa de la MPD.

El documento EP 2668894 A1 describe métodos y sistemas para obtener imágenes del fondo del ojo, en los que el fondo se ilumina a través de una máscara que bloquea la luz para que no llegue a una o más regiones enmascaradas dentro de un área periférica que rodea un área de interés objetivo, como la región macular. Se obtiene una imagen tanto del área objetivo como del área periférica. Se obtiene un valor de luz dispersa a partir de la intensidad de la imagen dentro de las regiones enmascaradas, y este se utiliza para compensar y ajustar la intensidad de luz medida dentro del área objetivo. Cuando se emplea en la medición de la degeneración óptica del pigmento macular (MPOD), se obtiene una medición mejorada en la que las imágenes específicas utilizadas para la medición tienen un factor de corrección calculado específicamente para compensar la dispersión de la luz, en lugar de basarse en valores de dispersión medios basados en la población.

Los métodos ópticos son objetivos, a diferencia de los psicofísicos o subjetivos; sin embargo pueden requerir componentes más caros (tales como cámaras muy sensibles) y/o elementos electro-ópticos como sistemas de barrido. Por otra parte, las mediciones con estos sistemas pueden tener errores asociados a la luz ambiente o al movimiento de los ojos.

Por todo lo anterior, existe una necesidad de una nueva técnica óptica para la medida de la densidad del pigmento macular que sea más práctica, compacta, repetitiva y robusta.

Sumario de la invención

Así, pues, el objeto de la presente invención es proporcionar un instrumento óptico y un método para la medida de la densidad del pigmento macular en el ojo que resuelva los inconvenientes mencionados.

La presente invención proporciona un Instrumento óptico para la medida de la densidad del pigmento macular en el ojo que comprende las características definidas en la reivindicación 1.

La invención también proporciona un método para la medida de la densidad del pigmento macular en el ojo que emplea un instrumento de la invención y que comprende las etapas definidas en la reivindicación 8.

La presente invención, por tanto, proporciona un instrumento óptico para la medida de la densidad del pigmento macular que es objetivo, rápido, compacto y robusto, y un método asociado. El instrumento no

depende de las respuestas subjetivas de cada sujeto, ya que mide directamente la densidad óptica del pigmento macular (de forma objetiva) y no por sus efectos visuales sobre el sujeto de la medida (de forma subjetiva).

Breve descripción de los dibujos

- 5 A continuación se ilustrará de manera no limitativa el objeto de la presente invención, haciendo referencia a los dibujos que se acompañan, en los cuales:

La figura 1 muestra una gráfica del espectro de absorción característico del pigmento macular del área macular de un ojo humano, empleada en la técnica anterior.

La figura 2 muestra el principio de reflectometría del fondo de ojo, empleado en la técnica anterior.

10 La figura 3 muestra el principio de reflectometría del fondo de ojo aplicado en el dominio de Fourier.

La figura 4 muestra un esquema del instrumento óptico de la invención para llevar a cabo la proyección de la luz en el fondo de ojo y la grabación de la señal reflejada.

La figura 5 muestra una realización de una fuente de luz que comprende dos fuentes de luz separadas, cada una de ellas emitiendo a diferente longitud de onda, de acuerdo con la invención.

15 Descripción detallada de la invención

La figura 1 muestra una gráfica del espectro de absorción característico del pigmento macular del área macular de un ojo humano.

En la figura 2 se observa de manera esquemática una sección de un ojo humano, en la que la luz reflejada desde la mácula M se atenúa debido al pigmento macular. En esta figura (perteneciente a la técnica anterior) la luz azul aparece representada en continuo y la luz verde en punteado. La reducción relativa de la reflectancia en el azul (entre la periferia 204 y la mácula 202) utilizando como referencia el verde (al cual no afecta el pigmento macular; periferia 203 y mácula 201) puede usarse para calcular la densidad de pigmento macular.

25 La figura 3 muestra el principio de reflectometría del fondo de ojo aplicado en el dominio de Fourier. Una fuente de luz 400 que tiene una parte central 401 y una parte periférica 402 se proyecta sobre el fondo de ojo humano de tal manera que la parte central 401 queda proyectada sobre la mácula M. La fuente de luz 400 presenta una combinación 404 de fuentes de luz verde y de luz azul, ambas distribuidas en la parte central 401 y en la parte periférica 402 de la fuente 400.

30 Las fuentes de luz se modulan en cuatro frecuencias diferentes f_1 , f_2 , f_3 y f_4 , correspondiendo al centro del verde, periferia del verde, centro del azul y periferia del azul, respectivamente. La señal de respuesta del fondo de ojo es recibida en el detector 420. El análisis de Fourier pone de manifiesto la amplitud para cada frecuencia. Sabiendo qué frecuencia corresponde con cada longitud de onda y localización (centro o periferia) se puede calcular la densidad del pigmento macular como se ha descrito anteriormente.

35 Las frecuencias de modulación están en un rango de entre 100 Hz y 100000 Hz. La figura 4 muestra un esquema de la disposición óptica para llevar a cabo la proyección de la luz en el fondo de ojo y la grabación de la señal reflejada de la invención. Una fuente de luz 500 tiene una parte central 501 y una parte periférica 502. Una combinación de lentes 510 y diafragmas 515 proyecta la fuente de luz sobre el fondo de ojo de tal manera que la parte central 501 se proyecta sobre la córnea. La fuente de luz 500 se modula en cuatro frecuencias diferentes correspondientes al centro del verde, periferia del verde, centro del azul y periferia del azul. La señal de respuesta del fondo de ojo se recibe en el detector 520. El análisis de Fourier pone de manifiesto la amplitud para cada frecuencia. Conociendo qué frecuencia corresponde con cada longitud de onda y localización (centro o periferia) se puede calcular la densidad del pigmento macular.

40 Una o más cámaras 530 aseguran la alineación del sistema con el ojo bajo investigación.

45 La figura 5 muestra una construcción de una fuente de luz que comprende dos fuentes de luz separadas (cada una caracterizada por una parte central y una parte periférica) de acuerdo con la invención, donde las dos fuentes tienen las longitudes de onda deseadas (azul y verde) y las dos fuentes se combinan con un espejo dicroico apropiado que permite la transmisión de la longitud de onda verde, mientras que refleja la longitud de onda azul. La luz azul aparece representada en continuo y la luz verde en punteado.

50 Según una realización, la fuente de luz se compone de una parte central y una parte periférica, distribuidas en una disposición de anillo. La fuente de luz se modula en cuatro frecuencias diferentes correspondientes al centro (verde), periferia (verde), centro (azul) y periferia (azul). En una realización la longitud de onda de la luz azul está entre 440 nm y 490 nm y es producida por Diodos de Emisión de Luz (en inglés, LEDs); asimismo, la longitud de onda de la luz verde está entre 530 nm y 580 nm y es emitida por otros LEDs. Las partes centrales y periféricas de la fuente de luz presentan paredes opacas concéntricas que separan los

55 LEDs de luz verde y de luz azul que están encerrados tanto en la parte central como en la parte periférica de la fuente. Debe disponerse de una electrónica apropiada que permita el control de cada grupo de LEDs por separado a la frecuencia de modulación deseada. Una combinación apropiada de lentes y diafragmas forma imágenes de la fuente de luz de LEDs sobre la retina del ojo. La fuente de luz se proyecta sobre el fondo de

5 ojo de tal manera que la parte central se proyecta sobre la mácula (centro de la fóvea). Esto se logra pidiéndole al sujeto que mire al centro de la fuente mediante estímulos de fijación.

Un sistema telescopico conjuga ópticamente un diafragma D1 en zonas deseadas de la pupila del ojo. Además, un segundo diafragma D2 similar se coloca delante del detector 520 conjugado con una parte diferente de la pupila. De esta manera, la luz que llega al detector 520 es la luz proveniente exclusivamente del fondo de ojo, eliminando la que ha reflejado en otros medios oculares, principalmente la córnea.

10 La luz reflejada en el fondo de ojo se registra por el fotodetector 520. Un análisis de Fourier computacional proporciona la intensidad de luz para cada frecuencia. Conociendo qué frecuencia corresponde con cada longitud de onda y localización (centro o periferia) se determina la densidad del pigmento macular. Una o más cámaras adicionales 530 se pueden usar para el alineamiento del ojo durante la medida.

Aunque se han descrito y representado unas realizaciones de la invención, es evidente que pueden introducirse en ellas modificaciones comprendidas dentro de su alcance definido por las reivindicaciones, no debiendo considerarse limitado éste a dichas realizaciones, sino únicamente al contenido de las reivindicaciones siguientes.

15

REIVINDICACIONES

1.- Instrumento óptico para la medida de la densidad del pigmento macular en el ojo, que comprende:

- una fuente de luz (500),
- varias lentes (L1, L2, L3) situadas entre la fuente de luz y el ojo a estudiar,
- un primer diafragma (D1) conjugado en el plano de la pupila del ojo para permitir el control de la posición de entrada de la luz en el ojo,
- un fotodetector (520),
- un espejo (M) que dirige la luz de salida del ojo hacia el fotodetector (520),
- un segundo diafragma (D2) conjugado en el plano de la pupila del ojo, que determina el camino de salida de la luz proveniente del fondo de ojo,
- al menos una lente (L4) entre el segundo diafragma (D2) y el fotodetector (520),

caracterizado por que la fuente de luz (500) comprende dos fuentes de luz separadas, una fuente de luz verde y una fuente de luz azul, cada una de ellas con una parte central (501) y una parte periférica (502), con un espejo dicroico situado delante de ambas fuentes de luz de modo que las luces que emiten inciden en el espejo dicroico, que está configurado para transmitir la luz verde y para reflejar la luz azul, estando las dos fuentes de luz separadas de la fuente de luz (500) moduladas en cuatro frecuencias diferentes correspondientes a la luz verde en la parte central, la luz verde en la parte periférica, la luz azul en la parte central y la luz azul en la parte periférica, cada una de las dos fuentes de luz separadas de la fuente de luz (500) adaptada para ser proyectada sobre el fondo de ojo, de manera que la parte central (501) de cada una de las dos fuentes de luz separadas de la fuente de luz (500) se proyecta sobre la mácula del ojo, y la parte periférica (502) de cada una de las dos fuentes de luz separadas de la fuente de luz (500) se proyecta sobre la parte periférica del fondo, y por que el fotodetector (520) está dispuesto para recibir la señal de respuesta del fondo de ojo, y por que el instrumento óptico comprende medios para grabar la señal de respuesta recibida.

2.- Instrumento óptico para la medida de la densidad del pigmento macular en el ojo, según la reivindicación 1, caracterizado por que la parte central (501) y la parte periférica (502) de cada una de las dos fuentes de luz separadas de la fuente de luz (500) tienen una disposición tal que la parte periférica (502) tiene forma de anillo que rodea a la parte central (501).

3.- Instrumento óptico para la medida de la densidad del pigmento macular en el ojo, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la luz verde y la luz azul son producidas por Diodos de Emisión de Luz.

4.- Instrumento óptico para la medida de la densidad del pigmento macular en el ojo, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la longitud de onda de la luz azul está entre 440 nm y 490 nm y la longitud de onda de la luz verde está entre 530 nm y 580 nm.

5.- Instrumento óptico para la medida de la densidad del pigmento macular en el ojo, según la reivindicación 3 o 4, caracterizado por que la parte central (501) y la parte periférica (502) de cada una de las dos fuentes de luz separadas de la fuente de luz (500) comprenden paredes opacas concéntricas que separan los Diodos de Emisión de Luz verde de los Diodos de Emisión de Luz azul.

6.- Instrumento óptico para la medida de la densidad del pigmento macular en el ojo, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende adicionalmente al menos una cámara (530).

7.- Instrumento óptico para la medida de la densidad del pigmento macular en el ojo, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que las frecuencias de modulación están en un rango de entre 100 Hz y 100000 Hz.

8.- Método para la medida de la densidad del pigmento macular en un ojo, que emplea un instrumento de las reivindicaciones 1-7, caracterizado por que el método comprende las siguientes etapas:

- proyectar simultáneamente sobre el fondo del ojo la luz modulada en cuatro frecuencias diferentes correspondientes a la luz verde en la parte central, la luz verde en la parte periférica, la luz azul en la parte central y la luz azul en la parte periférica, empleando la fuente de luz,
- recibir la señal de respuesta del fondo de ojo en el fotodetector (520),
- someter la señal recibida en el fotodetector (520) a un análisis de Fourier temporal que proporciona la intensidad de luz para cada frecuencia, lo que permite diferenciar las componentes de cada color y la localización espacial en la retina,
- calcular la densidad del pigmento macular a partir de la reducción relativa de la reflectancia en el azul entre la periferia y la mácula.

9.- Método para la medida de la densidad del pigmento macular en el ojo, según la reivindicación 8, que emplea el instrumento de la reivindicación 6, caracterizado por que el método comprende adicionalmente alinear el ojo durante el registro de las imágenes mediante al menos una cámara (530).

DIBUJOS

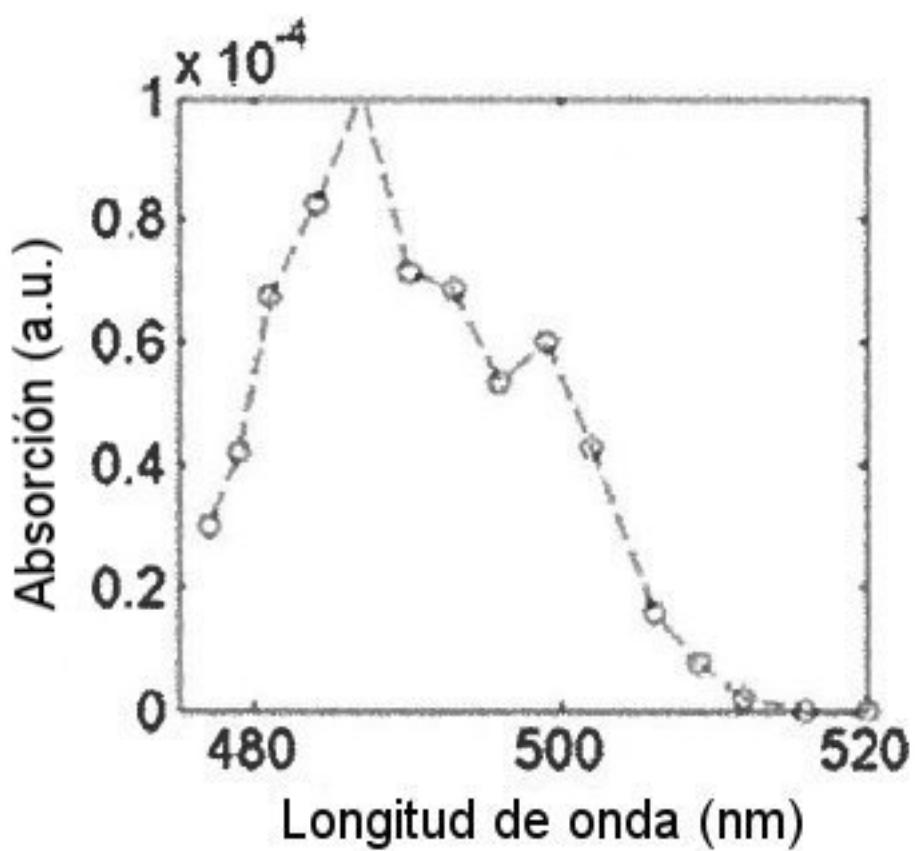


FIG. 1 (Técnica anterior)

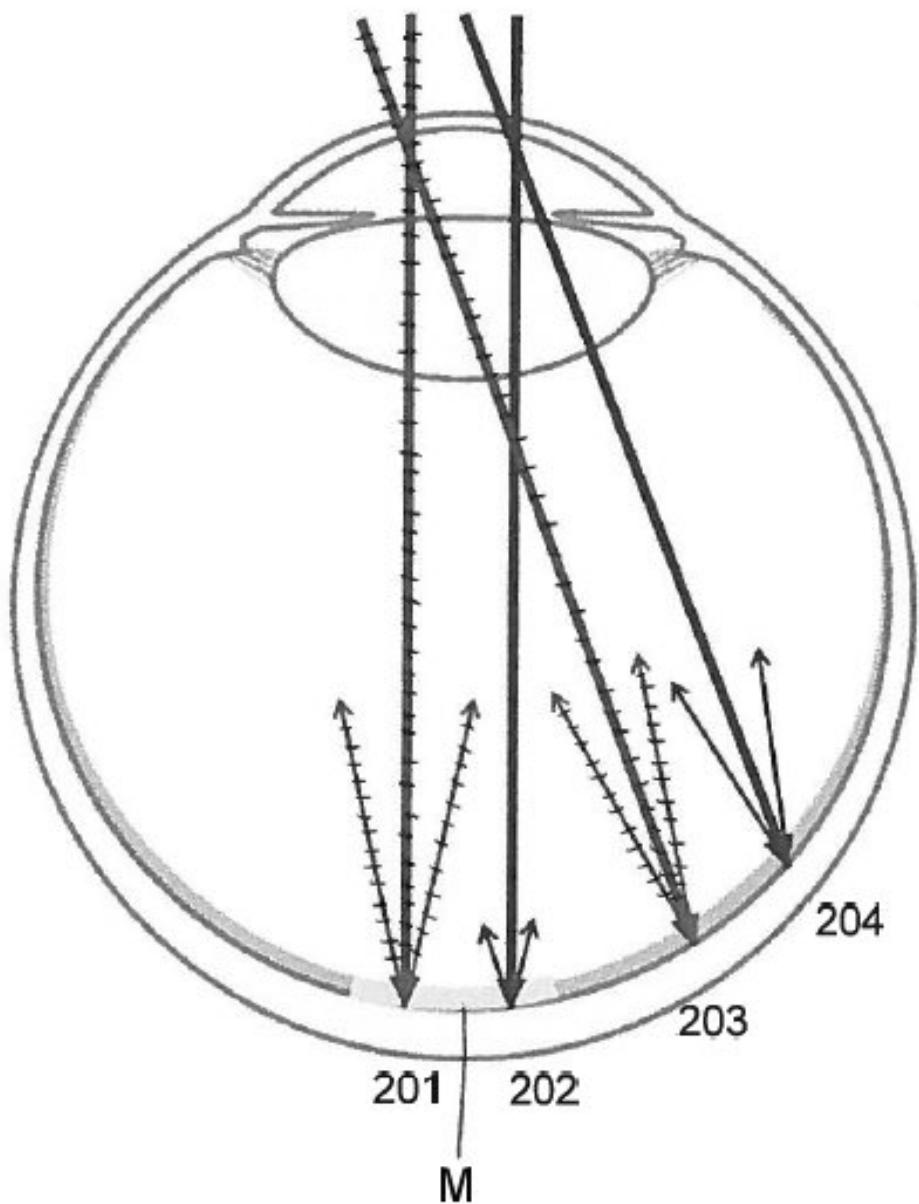


FIG. 2 (Técnica anterior)

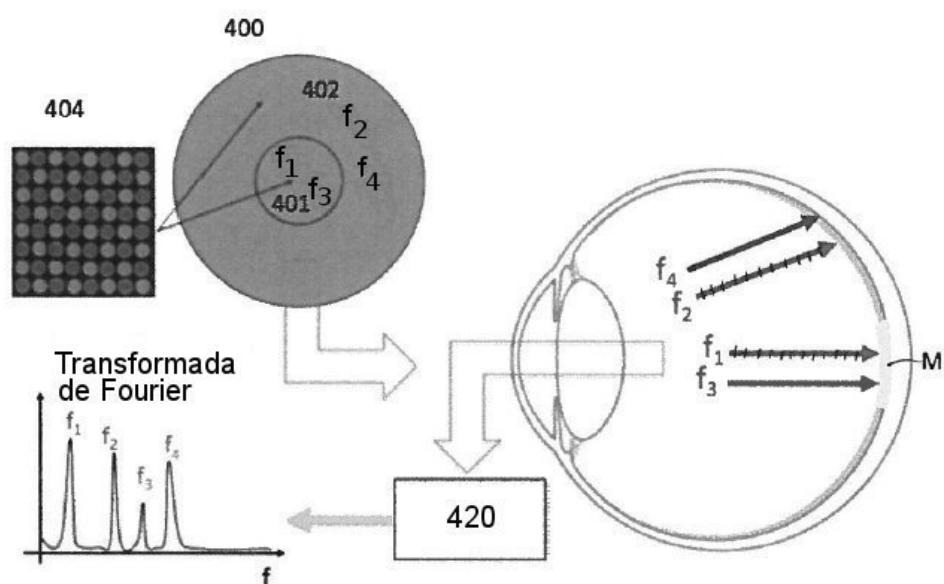


FIG. 3

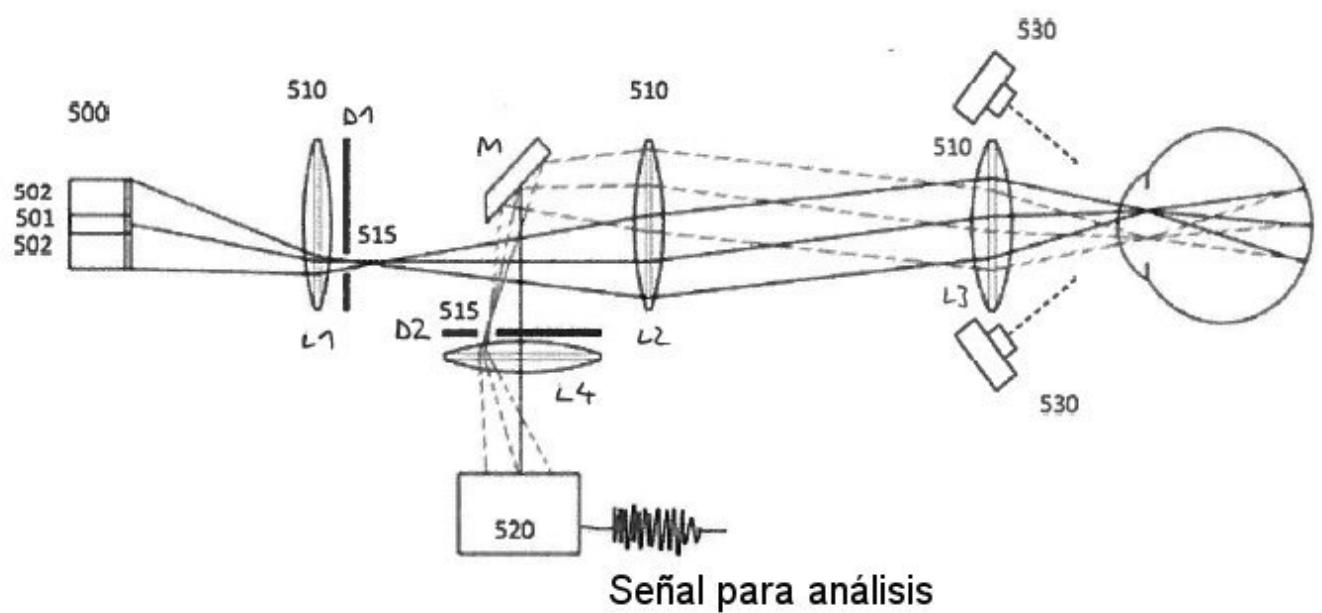


FIG. 4

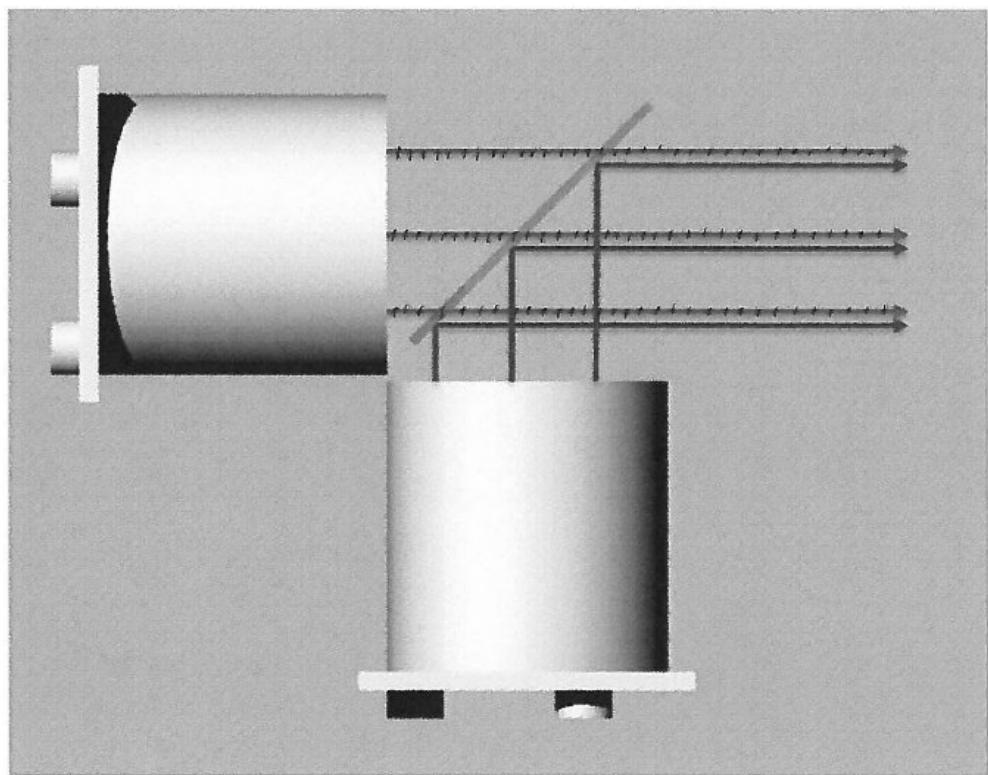


FIG. 5