



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 783**

51 Int. Cl.:
A61B 18/20 (2006.01)
A61F 9/008 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04762360 .8**
96 Fecha de presentación : **09.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1643924**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

54 Título: **Láser para la irradiación de tejido biológico.**

30 Prioridad: **11.07.2003 DE 103 31 792**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.11.2011

73 Titular/es: **MEDIZINISCHES LASERZENTRUM
LÜBECK GmbH
Peter-Monnik-Weg 4
23562 Lübeck, DE**

72 Inventor/es: **Brinkmann, Ralph y
Schuele, Georg**

74 Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 367 783 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

Láser para la irradiación de tejido biológico

- 5 **[0001]** La invención se refiere a un láser para el tratamiento de tejido biológico, y en particular a un láser con control dosimétrico según el preámbulo de la reivindicación independiente, por ejemplo para ser usado en medicina oftálmica, pero también en general en la terapia de tejido biológico.
- 10 **[0002]** En oftalmología encuentran extensa aplicación sistemas láser tanto para la corrección de la agudeza visual (como p. ej. la ablación de la córnea, Lasik) como en la terapia de afecciones de la retina. Están predestinados a ello los láseres debido a la transparencia del ojo para la luz visible.
- 15 **[0003]** Hay particular interés en el tratamiento de la disfunción del "epitelio pigmentario retinal (RPE)", que es una capa monocelular fuertemente pigmentada entre la coroides y la retina del ojo. El RPE altamente multifuncional regula, entre otras cosas, el metabolismo de los fotorreceptores, el balance hídrico de la retina y la fagocitosis de pequeños discos de rodopsina, que son los productos de descomposición del proceso de la visión. Con el incremento de la edad se acumulan en el RPE productos finales metabólicos de la continua regeneración de los receptores (entre otros, lipofuscina), lo cual conduce a una continua disminución de la función de esta capa de células.
- 20 **[0004]** La degeneración macular dependiente de la edad (AMD) es por ejemplo con una incidencia creciente la causa más frecuente de pérdida de la vista en las personas de más de 50 años de edad en los países industrializados. Según el estudio ocular de Framingham, en la gama de edades comprendida entre los 52 y los 64 años se ven afectadas por esta afección las de un 2% de todas las personas, en la gama de edades de entre 65 y 74 años se ven afectadas las de un 11% de todas las personas, y en la gama de edades comprendida entre los 75 y 84 años se ve afectado más de un
- 25 tercio de todas las personas, estimándose un número de afectados en los EE.UU. de 4 a 10 millones de pacientes para el año 2000. La segunda causa más frecuente de pérdida de la vista es la retinopatía diabética (DR), que surge como consecuencia tardía de la enfermedad popular diabetes mellitus. Al aumentar la duración de la afección aumenta la frecuencia de las modificaciones de la retina, y al cabo de 30 años la misma llega a ser de casi un 100%. Debido al
- 30 incremento de la edad de las personas, adquiere cada vez mayor importancia una terapia de la AMD y de la DR que sea tan prematura, tan eficaz y tan inocua como sea posible.
- [0005]** El epitelio pigmentario retinal parece al menos participar en la aparición de la AMD o de la DR, puesto que aquí se producen en el entorno del RPE neoplasias vasculares y edemas que no deberían surgir en un RPE funcionalmente
- 35 intacto.
- [0006]** El tratamiento con láser del RPE disfuncional precisamente también en el estadio inicial de una afección no deja de ser fundamentalmente problemático. Ciertamente, mediante irradiación pueden obliterarse térmicamente de manera selectiva zonas enfermas del fondo del ojo, habiendo gracias a la subsiguiente nueva formación y proliferación lateral de células del RPE en las zonas obliteradas buenas perspectivas de un considerable restablecimiento del RPE intacto. Sin
- 40 embargo, la generación de las temperaturas letales para las células enfermas mediante absorción de luz láser lleva tras de sí potencialmente adicionales lesiones para el tejido circundante, lo cual puede en particular conducir a la necrosis de los fotorreceptores que no se regeneran, y con ello, a una permanente pérdida de la visión.
- [0007]** La terapia selectiva del RPE (SRT), que por definición evita la lesión del entorno del RPE, se encuentra ya hoy en día en un avanzado estadio de desarrollo y tiene buenas perspectivas para acreditarse en un futuro cercano como método terapéutico ampliamente extendido. Esto presupone por cierto que se ponga en disponibilidad en el mercado un sistema láser optimizado y fácilmente manejable, a lo cual se supone que contribuye la presente invención.
- 45 **[0008]** Según la propuesta de la DE 39 36 716 C2, para influenciar selectivamente un material bien absorbedor en una matriz con escaso poder de absorción es recomendable la irradiación repetitiva, o sea por ejemplo el uso de radiación láser pulsada. La incidencia de una pluralidad de impulsos de luz que se siguen unos a otros en un corto espacio en el tiempo permite un calentamiento de la sustancia diana que de otro modo podría también lograrse con un único impulso de claramente más alta energía. El estiramiento de la deposición de energía en el tiempo permite sin embargo al mismo tiempo aprovechar mecanismos de transporte de calor y energía en el material y limitar estrechamente la zona
- 50 críticamente calentada por la luz a los contornos de las estructuras diana.
- [0009]** En la aplicación de este concepto a la SRT se usa actualmente una ráfaga, o sea un tren de impulsos o secuencia de impulsos, de aproximadamente 30 impulsos láser de una duración de impulso de 1,7 μ seg. en la zona espectral verde con una frecuencia del tren de impulsos de 100 Hz para una longitud de onda de 527 nm. Naturalmente son también utilizables numerosas variaciones de estos parámetros de tratamiento. Sin embargo, para la termoterapia de tejido biológico, en particular del fondo de ojo, son preferibles duraciones de impulso del orden de unos pocos
- 60 microsegundos. La generación de tales impulsos láser con potencia de impulso aproximadamente constante está explicada en la DE 44 01 917 C2. Debido a la fuerte pigmentación del RPE (aproximadamente el 50% de la luz incidente en la zona espectral verde es absorbido por los gránulos de pigmento (melanosomas) de las células del RPE), al

hacerse una correspondiente irradiación (de aproximadamente 600 nJ/cm^2 por impulso) se producen en el RPE altos picos de temperatura que conducen a una microvaporización intracelular en los fuertemente calentados melanosomas del RPE.

5 **[0010]** Las microvesículas que se producen incrementan por espacio de microsegundos el volumen celular y conducen finalmente con alta probabilidad a la ruptura y desintegración de la célula del RPE. Mediante la aplicación de impulsos múltiples puede hacerse que baje considerablemente el umbral de irradiación para la lesión celular.

10 **[0011]** Se describe p. ej. en la WO 91/19539 A1 un sistema láser para el tratamiento oftálmico que mediante un sistema sensor supervisa la energía de impulso media de la radiación emitida y la controla mediante realimentación, es decir que la regula por ejemplo a un valor previamente definido. Con un sistema de este tipo la pretendida preservación de las células sanas queda por cierto tan poco asegurada como su eficacia terapéutica. Esto es así puesto que precisamente en el tratamiento del fondo del ojo se diferencian considerablemente de paciente a paciente los presupuestos para la terapia láser (como p. ej. la transparencia del cristalino o del cuerpo vítreo y la pigmentación de la retina).

15 **[0012]** Los resultados de las investigaciones efectuadas ponen de manifiesto que las energías pulsátiles necesarias para producir los efectos en el RPE oscilan ya intraindividualmente en hasta un 100%, e incluso en mayor medida interindividualmente. Según los conocimientos con los que se cuenta hasta la fecha, la energía pulsátil no deberá ser superior en más de un factor de dos a la energía pulsátil umbral para la producción de las lesiones del RPE, pues de lo contrario pueden ya producirse lesiones visibles de la retina. Por otro lado, una previa elección de la energía láser puede por los mismos motivos también ser demasiado baja como para influenciar en absoluto al RPE, lo cual hace que la intervención resulte ineficaz.

25 **[0013]** Un control del éxito de la lesión del RPE no puede hoy en día hacerse en condiciones clínicas más que tras el final del tratamiento. Para el control dosimétrico se efectúa postoperatoriamente una angiografía por fluorescencia del fondo de ojo. Se le inyecta para ello al paciente en la vía sanguínea un colorante (fluoresceína o ICG) que desde el coroides y a través del RPE lesionado es difundido a la retina y de esta manera demarca los defectos del RPE en una fotografía por fluorescencia del fondo. Este procedimiento invasivo no puede sin embargo utilizarse en el consultorio de un oftalmólogo, y por consiguiente la terapia queda limitada a las clínicas bien equipadas o las clínicas universitarias. En particular, de no tener éxito el tratamiento, el tratamiento no puede continuarse directamente hasta después de haber sido eliminados los colorantes. Su acción básicamente tóxica exige además a menudo una prolongada pausa en la terapia.

30 **[0014]** Por consiguiente, es esencial para un tratamiento eficaz y al mismo tiempo inocuo la continua observación de la acción de la radiación en el tejido durante la intervención.

35 **[0015]** La ya descrita destrucción de las células del RPE mediante ruptura térmica constituye el punto de partida de la DE 199 32 477 A1 C2 para la detección de la lesión del RPE en virtud de deformaciones mecánicas. La breve expansión de las células del RPE irradiadas al tener lugar la formación de vesículas de gas (microvaporización), que va directamente acompañada de la destrucción del RPE, puede según ello medirse acústicamente y usarse para el control de un láser de tratamiento. Por debajo del umbral de energía pulsátil necesario para la vesiculación la respuesta del material es termoelástica y reproducible, es decir que cada impulso incidente produce p. ej. una onda de presión que partiendo del fondo del ojo atraviesa el globo ocular y puede ser registrada gráficamente en función del tiempo con un transductor (como p. ej. una piezocerámica anular en un vidrio de contacto).

45 **[0016]** Dos impulsos idénticos aplicados consecutivamente producen en el mismo punto del material prácticamente idénticos transitorios de presión. Las amplitudes de los transitorios de presión se escalan además poco más o menos linealmente con la energía pulsátil, en tanto que ésta se mantenga por debajo del umbral de la vesiculación.

50 **[0017]** Al ser sobrepasado el umbral la amplitud de presión aumenta por el contrario desproporcionadamente y la evolución de los transitorios varía de impulso a impulso incluso permaneciendo por lo demás iguales la forma de impulso y la energía de impulso de la radiación aplicada debido a la estadística del inicio de la microvaporización en los gránulos de melanina. De esta manera puede determinarse con exactitud la energía pulsátil terapéuticamente eficaz que actúa en las células del RPE y deja intacto al máximo su entorno.

55 **[0018]** En el entretanto, primeros tratamientos de pacientes han demostrado que el control optoacústico es en principio muy adecuado para determinar en línea directamente la microvaporización tras la aplicación de una ráfaga de láser. Según los conocimientos con los que se cuenta hasta la fecha, el resultado se correlaciona notablemente con los derrames del RPE determinados mediante angiografía por fluorescencia después del respectivo tratamiento.

60 **[0019]** Los transitorios acústicos que se producen se miden con ayuda de un transductor de sonido integrado en el vidrio de contacto. Esto no perjudica al tratamiento, puesto que los vidrios de contacto son de todos modos necesarios para la compensación de la refracción de los medios oculares. Las señales acústicas son preamplificadas, transmitidas a un PC y evaluadas mediante cálculo.

- 5 [0020] El resultado en forma de una sola cifra es visualizado directamente después de la aplicación de la ráfaga e informa al médico de inmediato sobre si la energía pulsátil fue suficiente para la obtención de los efectos en el RPE precisamente en el punto tratado. En caso de no ser ello así, puede aplicarse de nuevo inmediatamente una ráfaga con energía pulsátil más alta.
- 10 [0021] Una ventaja principal del procedimiento existente hasta la fecha radica por cierto en su complejidad, puesto que el médico debe eventualmente irradiar varias veces con energía pulsátil creciente una misma región, hasta que se produzca un efecto en el RPE. Además se da al mismo tiempo el problema de la precisa posición del sitio de aplicación en la retina; ya que cuando en concreto transcurre cierto tiempo entre la medición de la demanda de energía y la irradiación terapéutica propiamente dicha, p. ej. mínimos movimientos del ojo pueden hacer que la terapia sea aplicada a un punto de la retina distinto del determinado mediante medición. Debido a la ya mencionada inhomogeneidad de la demanda de energía para la lesión del RPE ya en el ojo de un mismo paciente, esto puede comprometer tanto al éxito de la terapia como a la evitación de daños colaterales. Además, la región irradiada en la retina no puede ser irradiada por segunda vez, puesto que el sitio de la aplicación de la radiación no es visible para el médico, independientemente del éxito de la irradiación, puesto que un ojo nunca permanece inmóvil por espacio de más de unos pocos segundos.
- 20 [0022] La detección óptica de microvaporización en la retina está explicada en la WO 01/91661 A1, aprovechándose la retroreflexión de la luz láser de tratamiento o de prueba, que se incrementa al iniciarse la vesiculación.
- 25 [0023] Ni en la WO 01/91661 A1 ni en la ya mencionada DE 199 32 477 A1 se exponen algoritmos o indicaciones para el control del láser de tratamiento que permitan efectuar el tratamiento cerca del umbral en todos los puntos de la retina, al fluctuar en parte marcadamente los valores umbrales para los efectos en el RPE. Ya se ha demostrado clínicamente que la irradiación cerca del umbral es indispensable para la obtención de selectivos efectos en el RPE, pues de lo contrario se producen lesiones en la retina.
- 30 [0024] Los primeros resultados de investigaciones del inventor indicaron en pacientes individuales unos umbrales de energía de tratamiento de entre 200 y 350 μJ por impulso, siendo los umbrales para la lesión de la retina (visibilidad óptica de los efectos) de 300 μJ en las regiones de umbral más bajo. Esto significa que una energía de impulso que en determinadas regiones no conduce a efectos de tipo alguno, en otras regiones redundaría ya en visibles lesiones de la retina.
- 35 [0025] Es por consiguiente deseable estar condiciones de realizar un control del láser de tratamiento de forma tal que sea posible una irradiación muy justo por encima del umbral para lesiones del RPE, para minimizar el riesgo de severos efectos secundarios. Además debe evitarse hacer varias veces una aplicación de radiación en cada punto de irradiación. Es necesario que el médico tenga que efectuar tan sólo una aplicación, y que pueda estar seguro de que se produzcan los deseados efectos en el RPE.
- 40 [0026] Es en consecuencia una finalidad de la invención indicar el control de un láser de irradiación con el cual los trenes de impulsos láser o los impulsos más largos variables puedan ser modificados durante la aplicación de forma tal que siga siendo perceptible la comparabilidad de los transitorios captados.
- 45 [0027] La finalidad es alcanzada mediante un láser con las características de la reivindicación independiente. Las reivindicaciones dependientes indican ventajosos perfeccionamientos de la invención.
- 50 [0028] El trabajo de buscar una energía pulsátil terapéuticamente eficaz ya no tiene que realizarse por separado. Puede partirse con fiabilidad de una eficacia del tratamiento. Esto es en particular esencial para la difusión de tales láseres de tratamiento en toda consulta de oftalmólogo en la que los métodos de control del éxito anteriormente mencionados no pudieran ejecutarse o pudieran ejecutarse tan sólo de manera muy trabajosa, o en los que por lo demás sería necesaria una formación especial del médico para poder efectuar la regulación del láser.
- 55 [0029] Según la invención se aporta además un sistema de control que formula los puntos cardinales centrales para un programa implementable a máquina para el control del láser. Se usa ventajosamente un láser con control dosimétrico que presenta un dispositivo para la detección de una vesiculación inducida térmicamente en el tejido irradiado y para el aprovechamiento de la señal para el control del láser. El dispositivo para la detección de la vesiculación puede ser un transductor de presión, o bien se prevé un sensor de presión piezocerámico como dispositivo para la captación de transitorios de presión. Es sin embargo también posible que el dispositivo para la detección de la vesiculación sea un fotodetector.
- 60 [0030] Son particularmente adecuados los láseres con un interferómetro de fibra integrado y compacto, adaptado al instrumento de aplicación oftalmológico.
- [0031] Una unidad debilitadora dispuesta en el recorrido del haz láser para la rápida reducción de la potencia láser aplicada al tejido irradiado permite condiciones comparables para los transitorios captados.

- 5 **[0032]** Para indicar entonces un sistema de control para el manejo de un láser para la aplicación de un tren de impulsos o de un impulso largo con potencia escalonadamente en aumento, debe hacerse al mismo tiempo una detección de una eventual microvaporización en el tejido irradiado, es decir, una detección de la vesiculación, que repercute en la aplicación de un adicional tren de impulsos variado con respecto al primero, tras haber sido primeramente detectada vesiculación. Las secuencias parciales o los impulsos individuales deben tener además respectivamente una duración de entre 0,05 y 50 microsegundos, y la potencia aplicada debe regularse mediante variación de la duración de los impulsos individuales o de la frecuencia del tren de impulsos individuales.
- 10 **[0033]** Además hay dos posibilidades para la irradiación de una región: 1) operar con un láser mediante aplicación de un impulso largo de potencia creciente que cubra toda la región detectando al mismo tiempo la eventual microvaporización en el tejido irradiado, y finalización del impulso con otra potencia en cuanto se detecta por vez primera vesiculación; y 2) aplicación de un haz láser continuo que mediante dispositivos deflectores realiza una muestra de exploración en cada caso tan sólo en una zona parcial de la superficie del tejido, con simultánea detección de microvaporización en el tejido irradiado, y modulación de la potencia del láser de forma tal que la aplicación se efectúe en su mayor parte justo por encima del umbral de vesiculación. La posibilidad 2 no es parte de esta invención.
- 15 **[0034]** Para la detección de la vesiculación y de la acompañante variación de la reflectividad del tejido se detecta interferométricamente a través de una variación de longitudes de camino óptico (índice de refracción).
- 20 **[0035]** Además puede operarse mediante iluminación del tejido investigado con una fuente luminosa de prueba de baja potencia, y en particular con un láser que presente una longitud de onda sensiblemente distinta de la del tren de impulsos láser terapéuticamente eficaz, suprimiendo al menos un filtro de color delante del detector la detección de longitudes de onda de luz de tratamiento.
- 25 **[0036]** Este haz de luz de prueba ventajosamente sigue al haz de luz de tratamiento.
- 30 **[0037]** Según la invención se propone entonces, para el control para operar con un láser de irradiación, aplicar primeramente trenes de impulsos láser de duración finita ("bursts") que comprendan respectivamente al menos dos trenes de impulsos parciales aplicados consecutivamente en el tiempo y que comprendan respectivamente al menos un impulso, presentando un primer tren de impulsos parcial una energía pulsátil monótonamente creciente a partir de un predeterminado bajo nivel de energía pulsátil, y presentando un segundo tren de impulsos parcial en esencia una energía pulsátil constante en la zona del valor final del primer tren de impulsos; detectar la eventual vesiculación en el sitio de irradiación durante la aplicación del primer tren de impulsos parcial, y poner fin al primer tren de impulsos e iniciar el segundo tren de impulsos en cuanto se detecta vesiculación en el tejido.
- 35 **[0038]** Pueden sin embargo también usarse trenes de impulsos parciales de forma tal que por ejemplo se trabaje con tres trenes de impulsos parciales de duración finita que comprendan respectivamente al menos tres trenes de impulsos parciales aplicados consecutivamente en el tiempo y que comprendan respectivamente al menos un impulso, presentando el primer tren de impulsos parcial una energía pulsátil constante inferior al umbral de energía pulsátil necesario para la lesión del tejido biológico, comprendiendo el segundo tren de impulsos parcial una energía pulsátil monótonamente creciente a partir del nivel de energía pulsátil del primer tren de impulsos parcial, presentado el tercer tren de impulsos parcial una energía pulsátil en esencia constante situada en la zona del valor final del segundo tren de impulsos, y detectándose la eventual vesiculación en el tejido biológico en el sitio de irradiación durante la aplicación de los trenes de impulsos parciales primero y segundo, efectuándose una finalización del segundo tren de impulsos y el inicio del tercer tren de impulsos en cuanto se detecta por primera vez vesiculación en el tejido.
- 40 **[0039]** Este tercer tren de impulsos parcial puede comprender una pluralidad de impulsos cuya energía pulsátil sea escasamente inferior al valor final del segundo tren de impulsos parcial.
- 45 **[0040]** Como alternativa, los trenes de impulsos parciales pueden presentar una frecuencia de impulsos primeramente constante de forma tal que la energía total aplicada por unidad de tiempo no baste para la lesión del tejido biológico, el segundo tren de impulsos parcial presente una frecuencia de impulsos monótonamente creciente partiendo del nivel de frecuencia de impulsos del primer tren de impulsos parcial, y el tercer tren de impulsos parcial presente en esencia una frecuencia de impulsos situada en la zona del valor final del segundo tren de impulsos, de forma tal que se efectúa una detección de la eventual vesiculación en el tejido biológico en el sitio de irradiación durante la aplicación del primer tren de impulsos parcial y del segundo tren de impulsos parcial y una finalización del segundo tren de impulsos y el inicio del tercer tren de impulsos en cuanto se detecta por primera vez vesiculación en el tejido.
- 50 **[0041]** Además, una señal de medición indicativa de la vesiculación debería calibrarse de nuevo durante el primer tren de impulsos parcial para cada sitio de irradiación, y los trenes de impulsos láser deberían ventajosamente presentar unas duraciones de impulso de entre 0,05 y 50 microsegundos.
- 55 **[0041]** Además, una señal de medición indicativa de la vesiculación debería calibrarse de nuevo durante el primer tren de impulsos parcial para cada sitio de irradiación, y los trenes de impulsos láser deberían ventajosamente presentar unas duraciones de impulso de entre 0,05 y 50 microsegundos.
- 60 **[0041]** Además, una señal de medición indicativa de la vesiculación debería calibrarse de nuevo durante el primer tren de impulsos parcial para cada sitio de irradiación, y los trenes de impulsos láser deberían ventajosamente presentar unas duraciones de impulso de entre 0,05 y 50 microsegundos.

[0042] Pero también es posible la aplicación de un haz láser emitido continuamente que por medio de un deflector controlable sea dirigido consecutivamente a los de una pluralidad de puntos de irradiación en el tejido biológico, repitiéndose periódicamente la desviación del haz láser, cuando se detecte una eventual vesiculación en el tejido biológico en los puntos de irradiación, mientras se incrementa monótonamente la potencia del láser, y se efectúa una reducción de la potencia del láser tras un tiempo de actuación preestablecido que comienza a transcurrir en cuanto se detecta por primera vez vesiculación en el tejido.

[0043] La potencia láser emitida debería además reducirse externamente al resonador, o bien incrementarse retirando la reducción. Esta reducción puede p. ej. hacerse maniobrando un polarizador.

[0044] También puede indicarse el control para trabajar con el láser que irradia tejido biológico mediante la aplicación de un único impulso láser de una duración de impulso de hasta 50 microsegundos, cuya energía pulsátil aumenta monótonamente durante un primer periodo de tiempo de su emisión y se mantiene en esencia constante durante un segundo periodo de tiempo de su emisión, detección de la eventual vesiculación en el tejido biológico en el sitio de irradiación durante el primer periodo de tiempo de la emisión del impulso láser, e interrupción del impulso láser tras un tiempo de actuación preestablecido que comienza a transcurrir en cuanto se detecta por primera vez vesiculación en el tejido.

[0045] Además el impulso láser debería producirse con un láser con conmutación que permita un control de la forma de impulso, para que también pueda detectarse una vesiculación en el tejido mediante el registro gráfico de transitorios de presión que pasan a través del tejido y parten del sitio de la vesiculación, o una acompañante variación de la reflectividad del tejido. La vesiculación puede sin embargo ser también detectada interferométricamente por medio de una variación de longitudes de camino óptico (índice de refracción), pudiendo hacerse esto mediante iluminación del tejido investigado mediante una fuente luminosa de prueba de baja potencia, y en particular mediante un láser que presente una longitud de onda en esencia distinta de la del láser terapéuticamente eficaz. Un filtro de color delante del detector debería además suprimir la detección de longitudes de onda de luz de tratamiento.

[0046] Se propone que la luz de prueba sea desviada con el mismo deflector como la luz de tratamiento de forma tal que el sitio de iluminación de la luz de prueba se ajuste al sitio de irradiación de la luz de tratamiento.

[0047] Se aclaran a continuación adicionales ventajas y características de la invención a base de la forma de proceder y a base del dibujo. Las distintas figuras muestran lo siguiente:

La Fig. 1, un esquema sinóptico de un ejemplo de realización para una medición optoacústica en un ojo,
 la Fig. 2, resultados de medición en forma de curvas que aclaran la superposición de los transitorios de presión por debajo (A) y por encima (B) de la energía umbral para la vesiculación, estando indicado en el eje x el tiempo y en el eje y la presión en unidades arbitrarias (en cada caso treinta trazas),
 la Fig. 3a, un ejemplo de un tren de energía pulsátil creciente,
 la Fig. 3b, otro ejemplo de un tren de energía pulsátil creciente,
 la Fig. 3c, un ejemplo de cómo no sigue aumentando la energía pulsátil a partir de la detección,
 la Fig. 3e, un ejemplo de la variación de la distancia entre impulsos,
 la Fig. 3f, un ejemplo de una irradiación con un impulso,
 la Fig. 4, una representación esquemática de los pasos del procedimiento.

[0048] Puede verse por la Fig. 1 que el sistema de tratamiento oftalmológico consta en principio de tres componentes: de un láser 10, de una unidad de detección 12 para la medición del efecto de la irradiación en el tejido, y de una unidad de evaluación y control que comprende al menos un microprocesador programable 14, y en particular un PC, y habitualmente también un amplificador 16 para las señales del detector. El número de referencia 18 corresponde a una lámpara de rendija, el número de referencia 20 corresponde a una lente de contacto optoacústica, y el número de referencia 22 corresponde al ojo a tratar.

[0049] Concretamente está prevista en la Fig. 1 la medición de transitorios de presión con un piezodetector 12 de PZT (titanato de plomo y circonio), porque para esta estructura se cuenta ya con conocimientos consolidados.

[0050] En principio son pensables los de una pluralidad de procedimientos alternativos para la detección de vesiculación en el tejido irradiado, siendo en particular preferibles los puramente ópticos. Así, por ejemplo al tener lugar la vesiculación varía considerablemente la reflectividad del tejido, cuando aparecen por primera vez adicionales superficies de separación de líquido/fase gaseosa. Esto puede constatarse mediante medición directa de la intensidad luminosa reflejada, utilizándose preferiblemente un láser de prueba de baja potencia paralelamente al láser de tratamiento. Ambos láseres deberían preferiblemente emitir distintas longitudes de onda, para que así y por medio de un filtro selectivo para el color llegue a la unidad de detección (fotorreceptor, como p. ej. CCD) tan sólo la luz de prueba, que es por su parte absorbida en la menor medida posible por el tejido.

[0051] Otra posibilidad es la medición interferométrica de la vesiculación, en la que se determina el tiempo de paso de la luz láser dentro de la capa celular del RPE. La aparición de vesículas de gas modifica de manera particularmente clara

el índice de refracción de la capa. La luz retrodispersada por ambas superficies límite de la capa del RPE, que tiene típicamente un espesor de 300 μm , posee una diferencia de trayectoria cuya variación puede determinarse con un interferómetro.

5 **[0052]** De aquí en adelante se limita la aclaración de la invención a la respuesta tisular optoacústica, es decir, a los transitorios de presión registrables.

10 **[0053]** Las Figs. 2 (A) y (B) muestran sendas superposiciones de 30 transitorios de presión registrados gráficamente para 30 impulsos láser uniformes que son emitidos durante una ráfaga láser. Si la energía pulsátil es inferior al umbral de vesiculación, todos los transitorios presentan prácticamente una curva idéntica (A). La causa de ello es la expansión termoelástica del tejido bajo irradiación, regresando evidentemente el tejido a su estado inicial tras el final de los impulsos. La curva de transitorios tampoco varía considerablemente cuando se usan energías pulsátiles más altas, pero aún siempre inferiores al umbral.

15 **[0054]** Es aconsejable dividir las amplitudes de los transitorios medidas respectivamente por la energía pulsátil, para así normalizar la señal de medición eléctrica para distintas energías pulsátiles. Si por el contrario la energía pulsátil es suficiente para la vesiculación, el carácter estadístico de la vaporización da lugar a respectivamente otra traza de los transitorios de impulso a impulso, incluso cuando los impulsos tienen siempre las mismas características (B). Partiendo de esta propiedad del conjunto de las señales de medición, mediante un corriente análisis por ordenador puede determinarse tras la ráfaga si se ha producido o no lesión del RPE por ruptura térmica.

20 **[0055]** Para hacer entonces que resulte superfluo aplicar varias veces la radiación láser al mismo punto de la retina, el sistema láser según la invención se diseña para modificar la energía pulsátil dentro de una única ráfaga, y en esencia para incrementarla. Con ayuda de la anteriormente mencionada normalización de las señales, la comparación de las señales para los consecutivos impulsos de energía distinta puede hacerse también continuamente en tiempo real y puede usarse para tomar la decisión de si el siguiente impulso debe o no poseer una energía algo más alta. La necesaria velocidad del procesamiento de señales no representa ya un gran reto con los actuales procesadores que operan al nivel de GHz.

25 **[0056]** La variación de la energía pulsátil puede preferiblemente realizarse mediante debilitamiento externo al resonador de la luz de tratamiento en una unidad reductora. Así, la radiación láser por regla general polarizada puede ser atenuada mediante un segundo polarizador gobernable por la unidad de control, al cual le sigue un divisor de haz de polarización fijo. Están disponibles polarizadores conmutables eléctricamente con suficiente velocidad de conmutación y precisión, como p. ej. las células de Pockels. Son también utilizables moduladores acusto-ópticos, que operan independientemente de la polarización.

30 **[0057]** Hay que destacar aquí que la variación de la energía pulsátil mediante una regulación de la potencia de bombeo es desventajosa, puesto que por regla general influencia a la forma de los impulsos, lo cual es evitable tan sólo mediante una costosa electrónica. Al darse una variación de la forma de los impulsos, también los transitorios de presión presentarán respectivamente otras trazas, aunque no tenga lugar vesiculación alguna.

35 **[0058]** Son pensables las de una serie de estrategias con respecto a la manera de adaptar la energía pulsátil al resultado de la medición (microvaporización: sí o no). En aras de la sencillez se partirá de aquí en adelante de la base de que la evaluación de la señal y la regulación de la energía tienen lugar entre cada dos impulsos individuales. Ésta es sin duda una realización preferida del procedimiento, si bien en principio pueden tomarse en consideración en lugar de los impulsos individuales también secuencias parciales de varios impulsos de toda la ráfaga láser por cada ciclo de adaptación.

40 **[0059]** La Fig. 3 representa gráficamente a título de ejemplos una selección de estrategias de regulación, las Figs. 3a-e para sendas irradiaciones pulsadas repetitivas, la Fig. 3f para una irradiación con un impulso, y la Fig. 3g para una aplicación exploradora. La flecha hacia abajo (\downarrow) en las ilustraciones marca en cada caso el respectivo impulso en el que se determina la vesiculación, y la flecha hacia arriba (\uparrow) marca el punto en el tiempo en el que ya no se efectúa medición alguna de microvesículas.

45 **[0060]** Todas las estrategias tienen en común que se sigue una rampa monótonamente ascendente de la potencia láser que finaliza en cuanto se produce microvaporización. Por ejemplo, con la estrategia A, tras la detección de la vaporización se aplica aún otro impulso de energía algo más alta, para lograr con seguridad una acción terapéutica. La ráfaga es a continuación interrumpida.

50 **[0061]** La estrategia B comienza con una secuencia de impulsos múltiples de baja energía, para encontrar una mejor señal de base inferior al umbral de vesiculación, de la cual puede deducirse con la máxima fiabilidad la energía umbral. La ráfaga finaliza conservadoramente al darse la primera indicación de vesículas de gas, es decir que la estrategia B es la de la máxima precaución.

[0062] La estrategia C es frente a ello la máximamente eficaz, al enviarse detrás del primer impulso con microvaporización enseguida una serie de adicionales impulsos con la misma energía.

5 **[0063]** La estrategia D constituye aquí un tratamiento con algo más de delicadeza, por cuanto que la energía pulsátil es escasamente reducida tras el impulso umbral (flecha). Esto es porque se sabe que con irradiación repetitiva se logran lesiones terapéuticas con energías pulsátiles menores que las de los impulsos individuales. Al lograrse estas lesiones, se mantiene constante la frecuencia del tren de impulsos. Esta solución se distingue en particular por su sencilla implementación, puesto que únicamente debe gobernarse el generador de frecuencia y no es necesaria una rápida electrónica de alta tensión. En las mediciones se puso de manifiesto que la forma de impulso y la energía se mantienen invariables hasta frecuencias de los trenes de impulsos de 500 Hz.

10 **[0064]** Las estrategias perfiladas pueden ser todas ellas implementadas sin gastos en la microelectrónica de la unidad de control y pueden quedar ahí también paralelamente almacenadas como opciones seleccionables que son peticionadas por el médico pulsando un botón.

15 **[0065]** Adicionales perfeccionamientos pueden radicar en la manera de incrementar la potencia, que en las Figs. 3a-d se ha elegido a título de ejemplo como un incremento lineal. También entran en consideración una progresión geométrica (como p. ej. un incremento de respectivamente un 5%) de la potencia o cualquier otra prescripción para el incremento, siempre que al mismo tiempo se evite que sea claramente sobrepasada la energía umbral.

20 **[0066]** Para la aplicación de las estrategias C o D puede ser además conveniente ajustar enseguida el número de impulsos terapéuticamente eficaces tras haber sido alcanzado el umbral de vaporización en cada ráfaga, siguiendo en particular el facultativo un preestablecimiento previamente programado.

25 **[0067]** La preferida forma de realización del sistema láser controlado comprende un láser con conmutación que al ser activado emite un tren de impulsos de energía de impulso variable con una duración de impulso de unos pocos microsegundos. Medio microsegundo corresponde aproximadamente al tiempo de relajación térmica de los melanosomas irradiados - 50 μ seg. poco más o menos el del RPE -, es decir que el calentamiento local producido por irradiación en tiempos de aplicación más cortos que el tiempo de relajación no trae consigo unas temperaturas significativamente incrementadas que pudieran conducir a una lesión del tejido contiguo.

30 **[0068]** Según ello, también un impulso individual largo, p. ej. de una duración de impulso de 50 μ seg., puede lograr el efecto terapéutico inocuo, cuando la potencia pulsátil no aumenta hasta durante su emisión en correspondencia con las susodichas estrategias (Fig. 3f). Es importante desconectar el impulso largo poco después de producirse vesiculación. Entonces se recorre de nuevo la rampa de energía en cada impulso individual. Para la respectiva detección de la microvaporización debería recurrirse preferiblemente a la determinación óptica.

35 **[0069]** Una adicional forma de realización que no es parte de esta invención comprende un láser de cw (siendo ésta una abreviatura inglesa que significa onda continua, o sea un láser emitido continuamente), cuya luz es con ayuda de un deflector optoacústico desviada de manera controlada y guiada haciendo un barrido por toda la retina. La cadencia de exploración del explorador determina aquí la frecuencia de repetición de la luz "cuasi pulsada" en cada punto de la retina. La luz de un segundo láser de prueba de baja potencia es desviada por el modulador de forma tal que su punto de incidencia en la retina sigue directamente al del láser de tratamiento. La potencia de la luz de tratamiento es incrementada durante el barrido hasta que a base de la luz de tratamiento o de prueba retrodispersada puede detectarse vesiculación. La potencia de tratamiento es entonces reducida de nuevo tras un corto espacio de tiempo, hasta que ya no se detecta vesiculación, y la subida en rampa comienza desde delante.

40 **[0070]** Se muestra en la Fig. 3g una posible estrategia para ello. La potencia pulsátil a la salida del láser de tratamiento se ajusta con ello a una irregular función en dientes de sierra modulada por realimentación. Naturalmente, son también pensables numerosas variaciones adicionales con esta estructura.

45 **[0071]** El procedimiento que se presenta garantiza mediante la detección metrológica de la vaporización tisular que con la aplicación de radiación láser pulsada se produzcan las lesiones tisulares perseguidas con la termoterapia apoyada por láser, en particular en el fondo del ojo. Mediante la prescripción que se propone para la regulación queda al mismo tiempo en el ejemplo de irradiación pulsada repetitiva (diagrama de flujo de la Fig. 4) asegurado que el sistema láser busque y aplique automáticamente la mínima potencia láser necesaria. Algoritmos similares son también utilizables para la aplicación de impulsos individuales o la irradiación exploradora.

50 **[0072]** En la aplicación al epitelio pigmentario retinal (RPE) puede gracias a ello evitarse lesionar células no a tratar, en particular en fotorreceptores, sin la intervención activa del facultativo a efectos de control dosimétrico.

[0073] En consecuencia, el láser que se usa está provisto de un control dosimétrico para la emisión de luz láser limitada en el tiempo de manera controlada mediante un dispositivo para la detección de una vesiculación térmicamente inducida y las acompañantes fluctuaciones de densidad y variaciones de reflectividad en el tejido irradiado. Esta fluctuación de la

densidad puede captarse optoacústicamente mediante un transductor acústico. Es particularmente adecuado un sensor de presión piezocerámico. Para la captación de las fluctuaciones de densidad que modifican la reflectividad del tejido, puede por un lado captarse optoacústicamente la variación de la intensidad (índice de refracción) mediante un transductor acústico. Es particularmente adecuado un sensor de presión piezocerámico. Para la captación de las fluctuaciones de la densidad que modifican la reflectividad del tejido, puede por un lado captarse directamente con un fotodiodo y evaluarse la variación de la intensidad (salto del índice de refracción). Por otro lado puede captarse interferométricamente la formación de la vesícula a través de una variación de longitudes de camino óptico, lo cual ofrece la ventaja de la supresión de la luz difusa del ojo y da informaciones adicionales sobre el tamaño y la extensión de la vesícula.

[0074] Para el rápido control de la potencia está preferiblemente dispuesta en el recorrido del haz láser una unidad de debilitamiento del haz en particular para la rápida reducción de la potencia láser aplicada al tejido irradiado. Como alternativa, con irradiación repetitiva puede modularse la potencia media aplicada por medio de la frecuencia del tren de impulsos.

[0075] El procedimiento según la invención para el manejo de un láser pulsado resulta ser entonces como se indica a continuación: Aplicación de trenes de impulsos con potencia escalonadamente en aumento y simultánea detección de una eventual microvaporización en el tejido irradiado, y aplicación de adicionales trenes de impulsos en esencia con la misma potencia a la que se detecta por primera vez vesiculación. Además, preferiblemente todas las secuencias parciales del tren de impulsos son de igual longitud y constan preferiblemente de impulsos individuales, teniendo las secuencias parciales o los impulsos individuales en cada caso una duración de entre 50 nanosegundos y 50 microsegundos.

[0076] El láser con control dosimétrico puede estar para la detección de la vesiculación también provisto de un fotodetector, o bien pueden incluso preverse una célula detectora y conductores de luz para formar un interferómetro integrado. Preferiblemente son adecuados para ello compactos interferómetros de fibra adaptados al instrumento de aplicación oftalmológico.

[0077] En la iluminación del tejido investigado para la detección de la vesiculación con una fuente luminosa de prueba de baja potencia, y en particular con un láser que presente una longitud de onda sensiblemente distinta de la del tren de impulsos láser terapéuticamente eficaz, puede además por medio de un filtro de color delante del detector suprimirse la captación de longitudes de onda de luz de tratamiento.

[0078] Además, en lugar de un tren de impulsos también puede usarse un impulso largo con potencia continuamente creciente con simultánea detección de una eventual microvaporización en el tejido irradiado, poniéndose fin al impulso tras haberse detectado la microvaporización.

[0079] Además puede usarse un láser de cw cuya luz sea con ayuda de p. ej. un deflector optoacústico desviada de manera controlada y efectuando un barrido por toda la retina, siendo la potencia emitida variada en esencia según una variación en dientes de sierra. La microvaporización puede con preferencia hacerse ópticamente a base de la luz reflejada del láser de tratamiento o de un láser de prueba distinto en cuanto a la longitud de onda, que ilumina la región que concierne a la microvaporización.

REIVINDICACIONES

1. Láser para la irradiación de tejido biológico en una intervención con observación continua en línea de la acción de la radiación en el tejido durante la intervención, con:
 - 5 - un sistema de control para la emisión de trenes de impulsos láser de duración finita en forma de ráfagas que comprenden respectivamente:
al menos dos trenes de impulsos parciales aplicados consecutivamente en el tiempo y que comprenden al menos en cada caso un impulso,
10 en donde un primer tren de impulsos parcial presenta una potencia láser monótonamente creciente partiendo de un bajo nivel de energía pulsátil predeterminado, y en donde un segundo tren de impulsos parcial presenta una potencia láser en esencia constante situada en la zona del valor final del primer tren de impulsos,
en donde los trenes de impulsos láser que constan de dos trenes de impulsos parciales presentan impulsos individuales con una distancia que resulta de la frecuencia del tren de impulsos y con duraciones de impulso de entre 0,05 y 50 μ seg.,
15 - un detector para la detección de la eventual vesiculación en el sitio de irradiación durante la emisión del primer tren de impulsos parcial,
en donde el sistema de control para la finalización del primer tren de impulsos y para el inicio del segundo tren de impulsos está conmutado de forma tal que ya no tiene que efectuarse por separado búsqueda alguna de una energía pulsátil terapéuticamente eficaz, en cuanto es dada por el detector una señal que es indicativa de vesiculación en el tejido.
2. Láser según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** el sistema de control está ajustado para la emisión de un segundo tren de impulsos parcial con una pluralidad de impulsos cuya potencia láser es escasamente inferior al valor final del primer tren de impulsos parcial.
- 25 3. Láser según la reivindicación 1, **caracterizado por** una unidad de reductora controlable prevista fuera del resonador para la radiación láser emitida, para someter a ésta a una regulación.
4. Láser según la reivindicación 3, **caracterizado por** medios para el control de la formación de impulso de impulsos láser predeterminados, que están previstos en un láser con conmutación.
- 30 5. Láser según las reivindicaciones 3 o 4, **caracterizado por** medios captadores de la variación de fase del detector para la detección de la vesiculación que va acompañada de una variación de fase.
- 35 6. Láser según las reivindicaciones 3 a 5, **caracterizado por** medios interferométricos del detector para la detección de la vesiculación, detectando dichos medios la variación de longitudes de camino óptico que se producen en la vesiculación.
7. Láser según las reivindicaciones 3 a 5, **caracterizado por** un fotodiodo del detector para la detección de la vesiculación, detectando dicho fotodiodo la variación del índice de refracción que se produce en la vesiculación.
- 40 8. Láser para la irradiación de tejido biológico en una intervención con observación continua en línea de la acción de la radiación en el tejido durante la intervención, con:
 - 45 - un sistema de control para la emisión de un único impulso láser de una duración de impulso de hasta 50 microsegundos, cuya energía láser aumenta monótonamente durante un primer periodo de tiempo de su emisión y se mantiene en esencia constante durante un segundo periodo de tiempo de su emisión,
- un detector para la detección de la eventual vesiculación en el tejido biológico en el sitio de irradiación durante el primer periodo de tiempo de la emisión del impulso láser,
50 - en donde el sistema de control está conmutado para la finalización del primer periodo de tiempo y para el inicio del segundo periodo de tiempo en cuanto es dada por el detector una señal que es indicativa de vesiculación en el tejido, y para la finalización del impulso láser tras un tiempo de actuación preestablecido que comienza a transcurrir en cuanto se detecta por primera vez vesiculación en el tejido, con lo cual ya no tiene que efectuarse por separado búsqueda alguna de una energía pulsátil terapéuticamente eficaz.

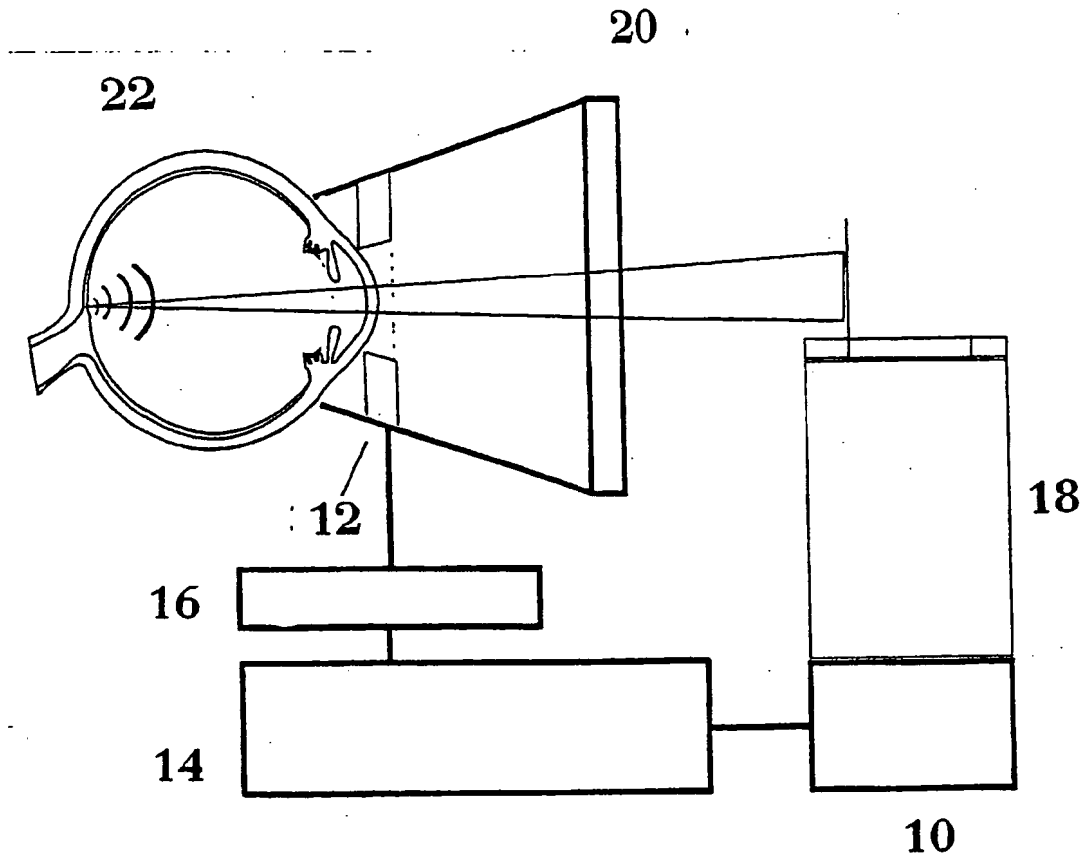


Fig. 1

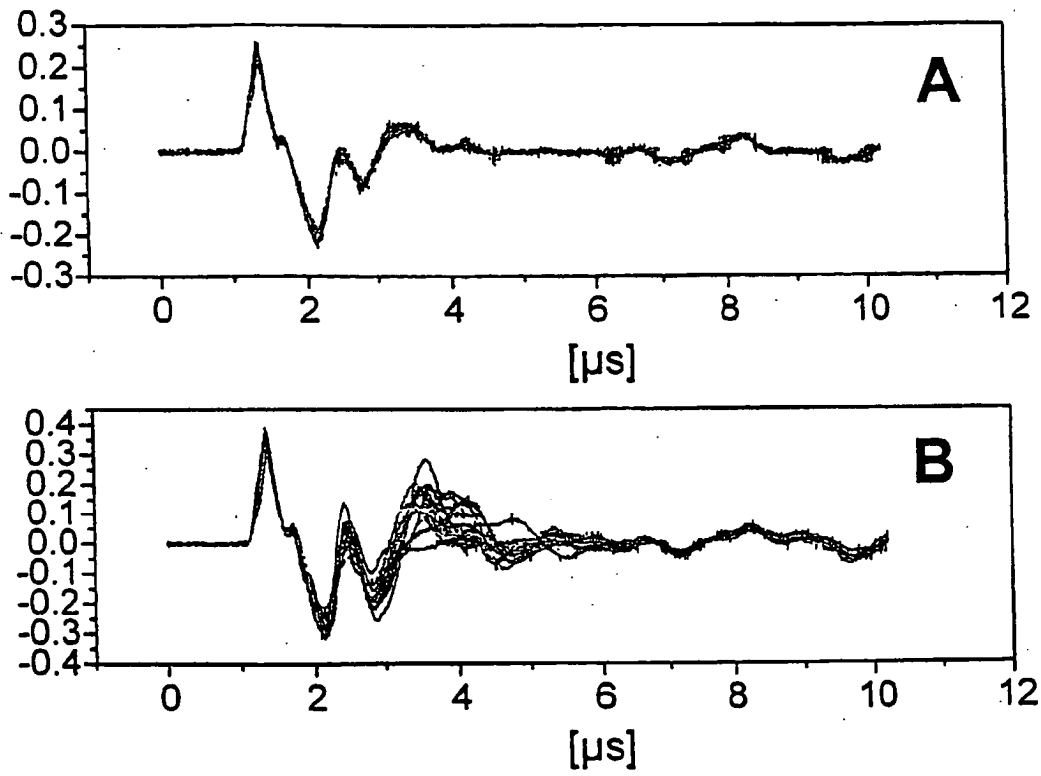
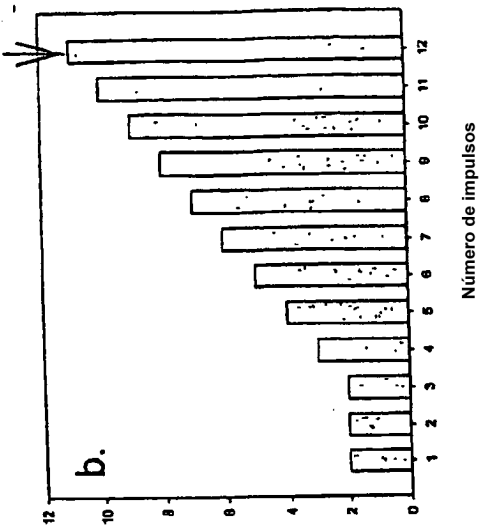
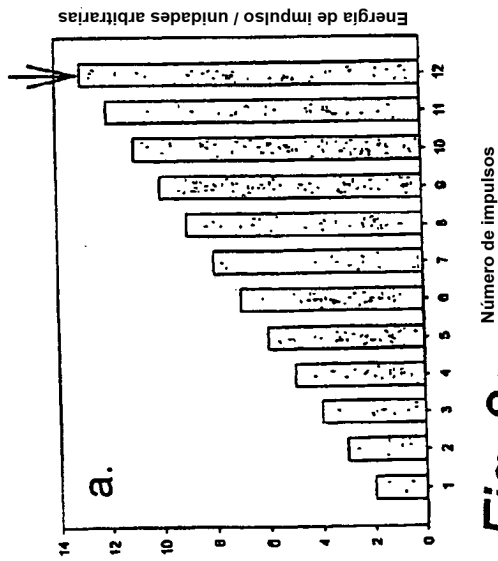


Fig. 2



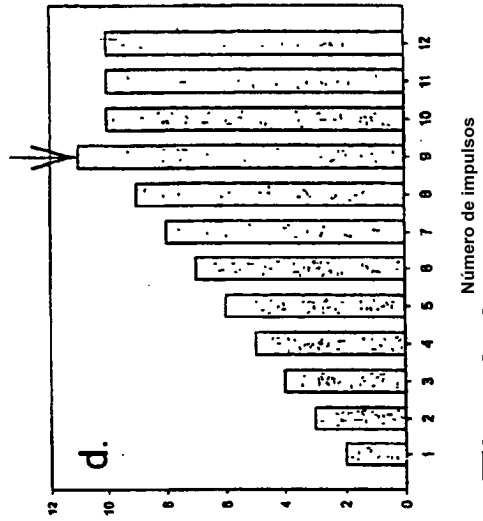
Número de impulsos

Fig. 3b



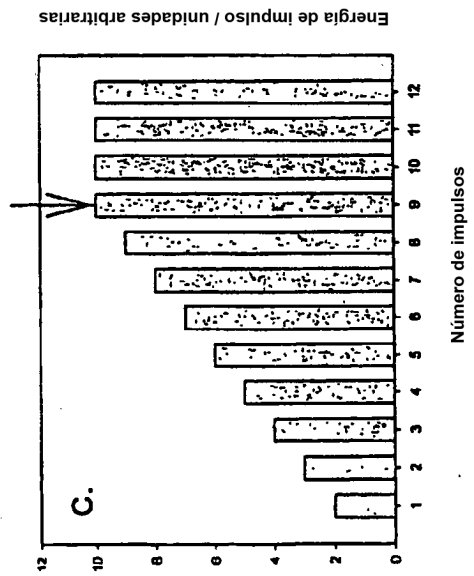
Número de impulsos

Fig. 3a



Número de impulsos

Fig. 3d



Número de impulsos

Fig. 3c

Energía de impulso / unidades arbitrarias

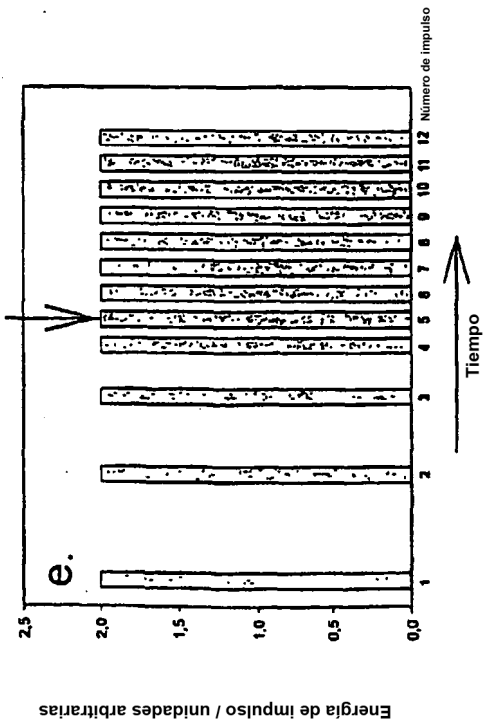


Fig. 3e

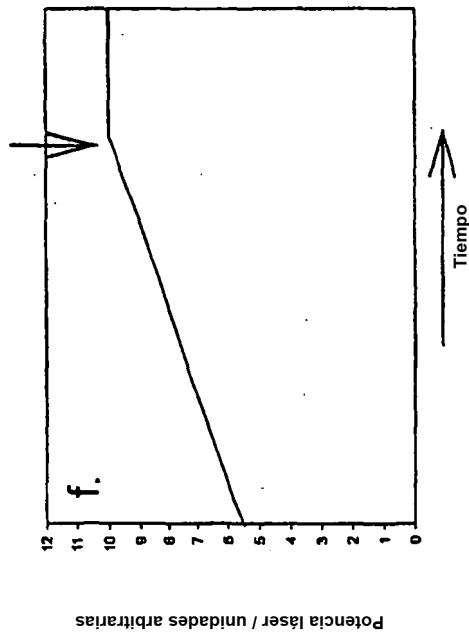


Fig. 3f

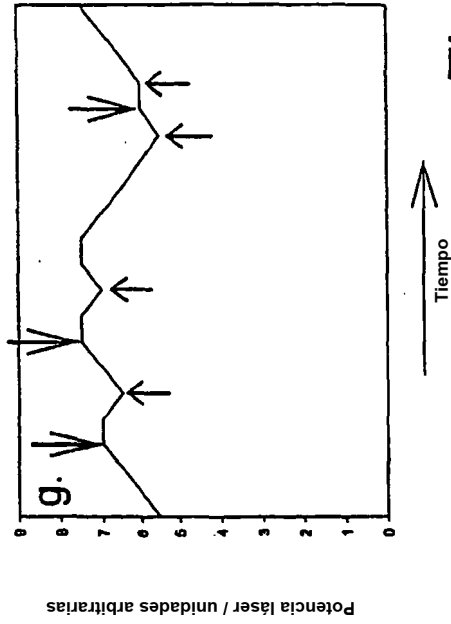


Fig. 3g

oooooooo

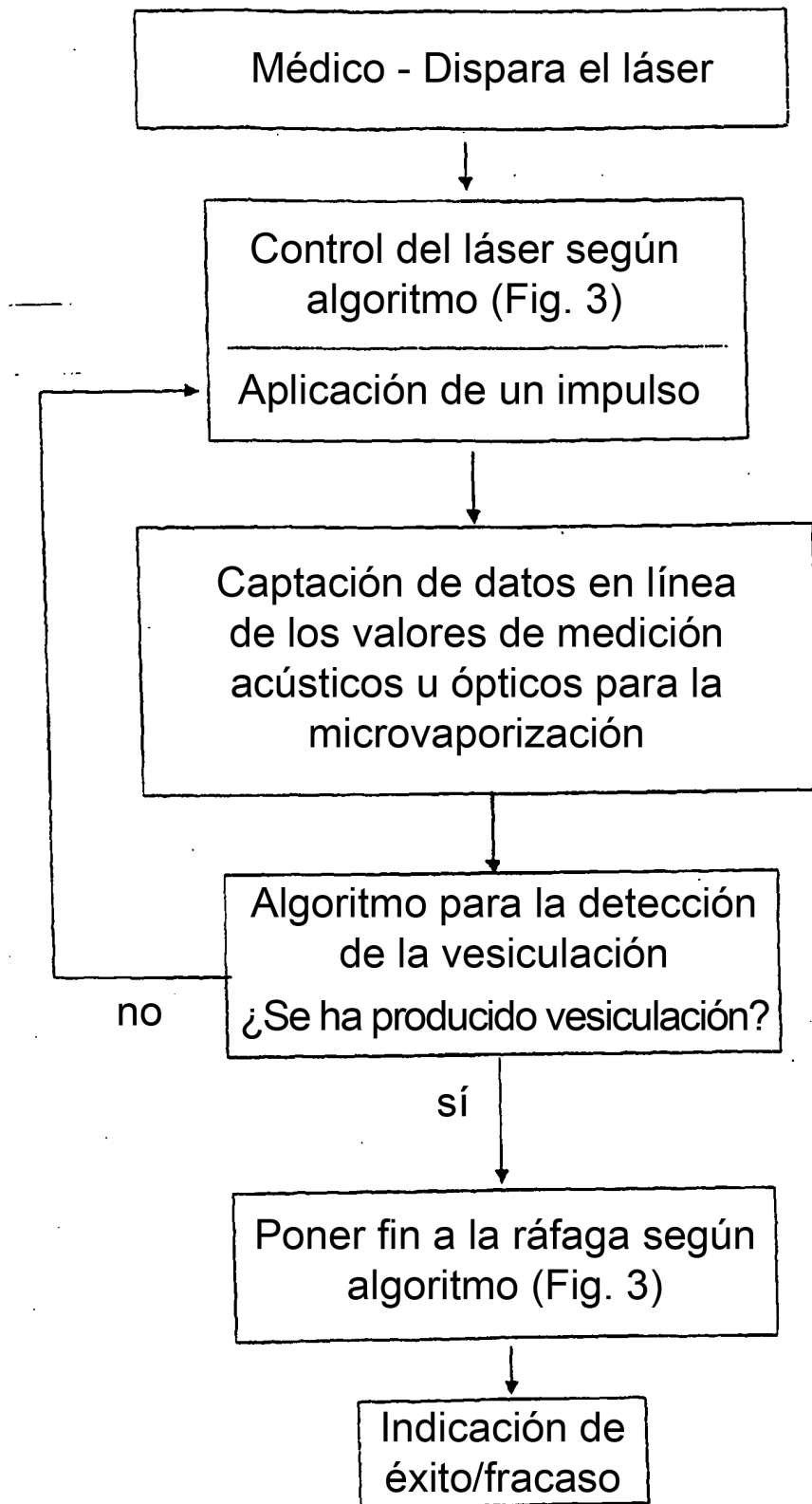


Fig. 4