

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 749**

51 Int. Cl.:

A61F 9/008 (2006.01)
G06F 19/00 (2011.01)
A61B 19/00 (2006.01)
A61F 9/01 (2006.01)
A61N 5/06 (2006.01)
G06F 17/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2009 E 09778460 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2334269**

54 Título: **Programa de control destinado a controlar una radiación electromagnética para una reticulación transversal de tejido ocular**

30 Prioridad:

11.09.2008 DE 102008046834

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

25.02.2015

73 Titular/es:

**IROC INNOCROSS AG (100.0%)
Bahnhofstrasse 21
6300 Zug, CH**

72 Inventor/es:

**BÜELER, MICHAEL y
MROCHEN, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 529 749 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

Programa de control destinado a controlar una radiación electromagnética para una reticulación transversal de tejido ocular.

5 La presente invención se refiere a un programa de control destinado a controlar una fuente de radiación electromagnética, con la cual se lleva a cabo una reticulación transversal en el tejido ocular de un paciente mediante un fotosensibilizador introducido en el tejido, así como a un procedimiento para generar un programa de control de este tipo, y a un procedimiento para determinar si un paciente es apto para un tratamiento oftalmológico con reticulación transversal del tejido ocular mediante radiación electromagnética y un fotosensibilizador.

10 El globo ocular humano está delimitado por la piel exterior del ojo. Mediante la presión interna del ojo la piel exterior del ojo, que contiene colágeno, es tensada y confiere al ojo sano una forma aproximadamente esférica. En la zona posterior del globo ocular la piel exterior del ojo está formada por la esclerótica. En la zona delantera por la córnea que es transparente a la luz visible.

15 Las deformaciones de la piel exterior del ojo pueden ser la causa de una ametropía. Por ejemplo, una forma de la miopía, la miopía del eje, puede ser la consecuencia de un crecimiento longitudinal escleral del globo ocular. Una superficie de la córnea formada como elipsoide puede conducir a una forma de astigmatismo la cual se designa también como curvatura irregular de la córnea. Otra dolencia de la córnea se designa como queratocono. En el caso del queratocono se produce, como consecuencia de un reblandecimiento patológico de la córnea, un adelgazamiento progresivo y en forma de cono de la córnea del ojo. Con el creciente abovedamiento la córnea sitiada debajo del centro se hace más delgada. Puede romperse y cicatrizar. Esto hace que la agudeza visual disminuya de forma permanente. Las causas del queratocono son hoy en día todavía ampliamente desconocidas. Aparece con frecuencia en familias, lo que indica, entre otras cosas, una predisposición genética. Otro factor de riesgo para la formación de un queratocono lo suponen la atopías, tales como dolencias alérgicas.

20 La terapia convencional de un queratocono avanzado prevé retirar la córnea dañada y sustituirla por un trasplante alógeno. Una operación de este tipo es, sin embargo, un trasplante de órganos con los riesgos y complicaciones asociados a él. Una capacidad visual adecuada se alcanza con frecuencia después de aprox. dos años tras de la operación. Además el trasplante de córnea en caso de queratocono afecta principalmente a gente joven, motivo por el cual el trasplante tiene que funcionar sin problemas a lo largo de decenios.

25 Una terapia del queratocono mejorada respecto de ésta estabiliza la córnea mediante reticulación transversal. El tratamiento permite una estabilización o modificación fotoquímica, sin retirada de tejido, de las propiedades biomecánicas y bioquímicas de la córnea. El principio de tratamiento se puede utilizar también en otras regiones del ojo afectadas. Una solución de fotosensibilizador se introduce en el tejido ocular que hay que modificar y se somete a una radiación primaria. Como radiación primaria se utiliza radiación electromagnética en el rango de longitudes de onda que va desde aproximadamente 300 nm hasta 800 nm (radiación UV-A o luz visible).

30 Por las publicaciones WO 2007/128581 A2 y WO 2008/000478 A1 se conocen dispositivos correspondientes para el tratamiento de la piel exterior del ojo.

35 Un dispositivo según el documento WO 2007/128581 A2 sirve para el refuerzo de la esclerótica que se encuentra en una sección posterior del ojo. La radiación primaria puede actuar sobre la esclerótica al mismo tiempo a través del interior del ojo o a través del cójín situado en el exterior. Mediante un fotomediador o fotosensibilizador se da lugar a una reticulación transversal de la esclerótica. Con ello se actúa en contra de un crecimiento de la esclerótica y se impide un avance de la miopía de eje.

40 El documento WO 2008/000478 A1 describe un sistema de irradiación para la estabilización biomecánica de la córnea. Aquí se puede llevar a cabo también una reticulación transversal en la córnea en relación con un fotoestabilizador. El sistema de irradiación ofrece la posibilidad de someter a terapia dolencias específicas como el queratocono.

45 El documento US 2008/033408 A1 describe un programa de ordenador para la determinación de un perfil de modificación para la cirugía ocular refractiva mediante un sistema láser. El programa de ordenador comprende una interfaz de usuario para la entrada de datos por parte de un usuario y una interfaz de grabación de datos para la grabación de datos de medición. El programa de ordenador genera, sobre la base de los datos y los datos de medición introducidos, un perfil de modificación el cual se utiliza para el control del sistema láser.

50 El documento WO 02/07660 A2 describe un procedimiento para la intervención mediante cirugía láser de acuerdo con la queratectomía fotorrefractiva (PRK) o una queratomeleosis *in situ* (LASIK) teniendo en cuenta una reacción biomecánica a la modificación de estructura generada por la ablación láser.

55 La modificación de la forma y/o de las propiedades mecánicas de tejido ocular y, en general, de la esclerótica mediante un fotosensibilizador introducido y radiación electromagnética es, como tal, bien conocida en el estado de

la técnica, en especial como se menciona más arriba. En lo que respecta a la composición química del fotosensibilizador se remite al estado de la técnica, también en lo que se refiere al tipo de radiación electromagnética utilizado, en especial de las longitudes de onda adecuadas en relación con determinados fotosensibilizadores.

5 A una utilización rutinaria de la terapia de reticulación transversal en el tejido ocular se oponen de todos modos dependencias complejas. Las relaciones entre las dosis utilizadas y su efecto en el tejido ocular son muy diversas. Como dosis en este sentido se consideran en especial la radiación electromagnética en lo que se refiere a su intensidad así como a su distribución espacial en el espacio y el tiempo; el fotosensibilizador utilizado lo es en lo que se refiere a su estructura química, su concentración y su acción en el espacio y el tiempo. Estos efectos de dosis
10 diferentes de estos parámetros sobre y en el tejido ocular de un paciente dependen fuertemente de propiedades (datos de medición) con respecto al paciente. Al mismo tiempo hay que tener en especial en cuenta que el efecto de la reticulación transversal llevada a cabo con la radiación y el fotosensibilizador puede ser también indeseado hasta llegar a una lesión del tejido ocular o de la función del ojo.

15 La invención se plantea el problema de proporcionar procedimientos y programas de control con los cuales se pueda estimar con la mayor fiabilidad posible, ya en la fase preparatoria de una eventual intervención oftalmológica, una evaluación del efecto de una reticulación transversal.

20 Para ello la invención proporciona un procedimiento para generar un programa de control destinado a controlar una fuente de radiación electromagnética, con la cual se lleva a cabo en el tejido ocular de un paciente una reticulación transversal mediante un fotosensibilizador introducido en el tejido, con el fin de dar a lugar a una modificación del tejido ocular en lo que respecta a su forma y/o por lo menos una de sus propiedades mecánicas u ópticas, con las siguientes etapas:

- 25 a) se obtienen datos relativos al paciente y al ojo,
- b) en un ordenador, con los datos de medición y los parámetros de tratamiento que contienen un programa de control auxiliar predeterminado destinado a controlar la fuente de radiación electromagnética, se simula un resultado referente a la modificación del tejido ocular que se alcanza con estos parámetros de tratamiento
30 mediante
- la simulación de una difusión del fotosensibilizador para la determinación de una distribución del fotosensibilizador, y
 - 35 - la determinación de una absorción en función de la profundidad de la radiación sobre la base de la distribución simulada del fotosensibilizador,
- c) la modificación simulada de este modo se compara con una modificación del tejido ocular que hay que conseguir,
- 40 d) entonces, cuando la etapa c) da una coincidencia suficiente entre la modificación simulada y la modificación del tejido ocular que se quiere conseguir, se selecciona el programa de control auxiliar aplicado en la etapa b) como el programa de control que hay que generar,
- 45 e) entonces, cuando en la etapa c) la comparación no da ninguna coincidencia suficiente entre la modificación simulada y la modificación que se quiere conseguir, se modifica por lo menos uno de los parámetros de tratamiento en la etapa b) y se llevan a cabo entonces de nuevo las etapas b), c) y d).

50 De acuerdo con una estructuración preferida está previsto que en la etapa a) se utilicen como datos de medición uno o varios de los datos siguientes: la topografía de la córnea del ojo del paciente; la forma de la superficie posterior de la córnea; otras propiedades de forma de la superficie anterior y/o posterior de la córnea, tales como depresiones o elevaciones; propiedades biomecánicas de la córnea, tal como su estabilidad; el grosor de la córnea; la longitud del ojo; la profundidad y/o el volumen de la cámara delantera; resultados de mediciones de frentes de ondas; la edad, el sexo; el estado hormonal del paciente; el estado de una ectasia dada; hábitos del paciente (p. ej. fumar).

55 Otra estructuración preferida del procedimiento prevé que en la etapa c) el programa de control auxiliar tenga en cuenta una o varias de las magnitudes siguientes: la intensidad de la irradiación con la radiación electromagnética; la concentración del fotosensibilizador en el tejido; la característica osmótica del fotosensibilizador; el tiempo de irradiación; el lapso de tiempo de la aplicación del fotosensibilizador antes de la irradiación; los lapsos de tiempo de la aplicación del fotosensibilizador durante la irradiación; el tipo de radiación electromagnética (p. ej. continua o pulsada) incluidos los parámetros de radiación tales como la longitud de onda; la frecuencia de exploración en caso de radiación pulsada; el control espacial y temporal de la radiación.

65 La invención proporciona además un producto de programa de ordenador para determinar los parámetros de un programa de control, estando formado el programa de control para controlar una fuente de radiación electromagnética, con la cual se lleva a cabo en el tejido ocular de un paciente una reticulación transversal mediante

un fotosensibilizador introducido en el tejido, con el fin de dar lugar a una modificación del tejido ocular en lo referente a su forma y/o una de sus propiedades, comprendiendo el producto de programa de ordenador código de programa el cual es apto para llevar a cabo las etapas siguientes, cuando el producto de programa de ordenador se ejecuta en una instalación de ordenador:

- 5
- a') se obtienen datos relativos al paciente y al ojo,
 - b') en un ordenador, con los datos de medición y los parámetros de tratamiento, que contienen un programa de control auxiliar predeterminado destinado a controlar la fuente de radiación electromagnética, se simula un resultado referente a la modificación del tejido ocular que se alcanza con estos parámetros de tratamiento,
 - 10
 - la simulación de una difusión del fotosensibilizador para determinar una distribución del fotosensibilizador, y
 - 15
 - la determinación de una absorción en función de la profundidad de la radiación sobre la base de la distribución simulada del fotosensibilizador,
 - c') la modificación simulada de este modo se compara con una modificación del tejido ocular que hay que conseguir,
 - 20
 - d') entonces, cuando la etapa c') da una coincidencia suficiente entre la modificación simulada y la modificación del tejido ocular que se quiere conseguir, se selecciona el programa de control auxiliar aplicado en la etapa b') como el programa de control que hay que generar,
 - 25
 - e') entonces, cuando en la etapa c') la comparación no da ninguna coincidencia suficiente entre la modificación simulada y la modificación que se quiere conseguir, se modifica por lo menos uno de los parámetros de tratamiento en la etapa b') y se llevan a cabo entonces de nuevo las etapas b'), c') y d').

Además se puede determinar, de acuerdo con un procedimiento especialmente sencillo, si un paciente es apto para una intervención oftalmológica mediante reticulación transversal. Para ello se puede utilizar un procedimiento para la determinación de si un paciente es apto para un tratamiento oftalmológico bajo reticulación transversal del tejido ocular mediante radiación electromagnética y mediante un fotosensibilizador, con las siguientes etapas:

- 35
- a'') se pueden obtener datos de medición con respecto al paciente y al ojo,
 - b'') en un ordenador se puede simular, con los datos de medición y los parámetros de tratamiento, que contienen un programa de control auxiliar predeterminado destinado a controlar la fuente de radiación electromagnética, un resultado referente a la modificación del tejido ocular que se alcanza con estos parámetros de tratamiento,
 - 40
 - c'') se puede especificar por lo menos una modificación crítica del tejido ocular,
 - d'') se puede comparar la modificación simulada del tejido ocular con la modificación crítica del tejido ocular, y
 - 45
 - e'') entonces, cuando la modificación simulada coincide suficientemente con la modificación crítica, se puede determinar que el paciente no es
 - d'') se compara la modificación simulada del tejido ocular con la modificación crítica del tejido ocular, y
 - 50
 - e'') entonces, cuando la modificación simulada coincide suficientemente con la modificación crítica, se puede determinar que el paciente no es apto para un tratamiento oftalmológico con la utilización el programa de control auxiliar.

En un perfeccionamiento el programa de control auxiliar prevé, de forma simultánea con o después del control de la fuente de radiación electromagnética para la reticulación transversal, un (segundo) control de una fuente de radiación electromagnética para la modificación del tejido ocular en lo que respecta a su forma y/o por lo menos a una de sus propiedades mecánicas mediante el efecto fototérmico, la fotoablación y/o la fotodisrupción. La fuente de radiación electromagnética para el efecto fototérmico, la fotoablación y/o la fotodisrupción mencionada puede ser, en especial, un láser de femtosegundos o un láser excímero.

A continuación se describen con mayor detalle ejemplos de formas de realización de la invención, en los que:

la Figura 1 muestra, de manera esquemática, un diagrama de bloques para la realización de la invención en toda su extensión;

la Figura 2 muestra, de forma esquemática, un diagrama de bloques para la realización de la invención en una

extensión limitada;

la Figura 3 muestra un diagrama de bloques para ilustrar el procedimiento según la invención para generar un programa de control destinado a controlar la radiación electromagnética en caso de una reticulación transversal;

la Figura 4 muestra, de manera esquemática, una relación observada empíricamente en cuanto al debilitamiento de la luz a causa del fotosensibilizador y la córnea como función de una profundidad de córnea;

la Figura 5 muestra, de manera esquemática, un aumento medido de una resistencia biomecánica de la córnea como función de un aumento calculado del número de polímeros en la córnea, y

la Figura 6 muestra, de manera esquemática, una modificación del poder de refracción observado de la córnea un año después del *Cross-Linking* como función de un criterio de predicción a partir de magnitudes preoperativas medidas.

Por reticulación transversal (en inglés: *Cross-Linking*) se entiende en el campo de la oftalmología una influencia fotoquímica del tejido ocular. La modificación conseguida mediante esta influencia puede estar en las propiedades biomecánicas y bioquímicas del tejido, en especial sin embargo también en una modificación de la forma del tejido, en especial de su forma y/o curvatura. Mediante la reticulación transversal se consigue también una estabilización del tejido, es decir una modificación de su elasticidad mecánica. Para ello se introduce, de una manera en sí conocida, un fotosensibilizador, es decir una solución química adecuada, sobre y en el tejido ocular, la cual da lugar entonces, junto con la radiación electromagnética, a los procesos fotoquímicos en el tejido, los cuales son designados mediante el término genérico de "reticulación transversal". Al mismo tiempo la acción de la radiación electromagnética, también llamada "radiación primaria", no es, junto al y en el tejido, ni térmica, ni fotoablativa y fotodisruptiva.

La invención, que se describe a continuación con mayor detalle, proporciona un procedimiento con el cual se pueden determinar, por lo menos de manera aproximada, las relaciones complejas entre las diferentes propiedades de la radiación electromagnética utilizada (p. ej. longitud de onda, intensidad, distribución en el espacio y el tiempo) así como las diversas propiedades del fotosensibilizador utilizado (p. ej., naturaleza química; concentración; dilución; propiedades osmóticas; secuencia temporal de la aplicación, etc.) y el efecto que se consigue con ello en el tejido ocular, en especial en la córnea, para cada paciente individual. La utilización en toda su extensión de la invención hace posible la obtención de un programa de control con el cual se puede introducir radiación electromagnética en el tejido ocular para la reticulación transversal. Un programa de control en este sentido contiene el control, conocido como tal en el estado de la técnica, de medios ópticos, con los cuales se puede orientar radiación láser p. ej. a través de espejos y otros elementos ópticos proyectores, tales como lentes, etc., sobre el ojo que debe ser tratado, p. ej. en forma de un llamado "Spot", es decir una mancha relativamente pequeña (con un diámetro en el rango de los mm) en relación con las dimensiones totales del ojo, que es guiado de acuerdo con un programa predeterminado en el espacio y el tiempo con respecto al ojo. En el estado de la técnica se conocen también otros medios con el fin de introducir radiación electromagnética, según un programa deseado, en el tejido ocular, como p. ej. máscaras rotatorias, diafragmas movidos, etc.

Se puede utilizar en especial como dispositivo para la realización de la presente invención y para el control de radiación electromagnética sobre un ojo el sistema de irradiación según la solicitud de patente internacional PCT/EP2007/005740 (la publicación WO 2008/000478 A1 mencionada más arriba). Este sistema de irradiación para utilizaciones oftalmológicas conocido se presupone explícitamente como conocido para la realización de la presente invención.

La Figura 1 ilustra, de manera esquemática, las magnitudes de entrada para el procedimiento según la invención para generar un programa de control y los resultados obtenidos tras la realización del procedimiento. El procedimiento es iterativo, cuando se realiza en toda su extensión, es decir que partiendo de un programa de control auxiliar en general relativamente válido se mejora este programa de control auxiliar inicial de manera sucesiva, ciclo a ciclo (es decir, de manera iterativa) hasta que las propiedades del programa de control generada de esta manera responde a las esperanzas deseadas teniendo en cuenta las propiedades del paciente y de su ojo.

Tienen entrada en el procedimiento generar de manera iterativa el programa de control mencionado, en primer lugar, según la Figura 1, "parámetros de tratamiento" tales como valores iniciales para la optimización. Estos parámetros de tratamiento contienen, entre otras cosas, el programa de control auxiliar mencionado al principio con el cual se puede iniciar el proceso de iteración.

Otros datos de entrada en el ordenador que ejecuta el procedimiento y que está correspondientemente programado son los "objetivos de tratamiento". Son objetivos de tratamiento, p. ej., las variaciones terapéuticas deseadas en la forma y/o las propiedades mecánicas del tejido ocular que hay que tratar, en especial de la córnea.

A los "parámetros de tratamiento" en el sentido mencionado pertenecen, en especial, las siguientes magnitudes, que el programa de control auxiliar utiliza como datos que hay que tener en cuenta: la intensidad de la irradiación con la

radiación electromagnética; la concentración del fotosensibilizador en el tejido; la característica osmótica del fotosensibilizador; el tiempo de irradiación; el lapso de tiempo de la aplicación del fotosensibilizador antes de la irradiación; los lapsos de tiempo de la aplicación del fotosensibilizador durante la irradiación; el tipo de radiación electromagnética (p. ej. continua o pulsada) incluidos los parámetros de radiación tales como la longitud de onda; la frecuencia de exploración en caso de radiación pulsada; el control espacial y temporal de la radiación.

Otros datos de entrada en el ordenador programado, que lleva a cabo el procedimiento, son los “datos de medición del paciente”. Estos son en especial los datos siguientes: topografía de la córnea del ojo del paciente; la forma de la superficie posterior de la córnea; otras propiedades de forma de la superficie anterior y/o posterior de la córnea, tales como depresiones o elevaciones; propiedades biomecánicas de la córnea, tal como su estabilidad; el grosor de la córnea; la longitud del ojo; la profundidad y/o el volumen de la cámara delantera; resultados de mediciones de frentes de ondas; la edad, el sexo; el estado hormonal del paciente; el estado de una ectasia dada; hábitos del paciente (p. ej. fumar). Los datos mencionados con anterioridad se pueden introducir en cada caso de forma individual o en combinación discrecional como “datos de medición de paciente”.

El programa de control auxiliar coge al principio además las llamadas “condiciones de contorno” como datos de entrada. Estas son, en especial, datos relevantes para la seguridad, es decir, especificaciones que el programa tiene en consideración durante su realización, descrita más abajo con mayor detalle, con el fin de evitar efectos indeseados en el tejido que hay que tratar. Estos son, en especial, daños celulares en el endotelio de la córnea y evitar un así llamado efecto de “*Over-Cross-Linking*” en el estroma. Si el programa llega, sobre la base de los datos de entrada incluidos los datos de paciente durante la simulación del resultado de tratamiento a que se da lugar con ello, a que p. ej. cabe temer un daño celular en el endotelio o un *Over-Cross-Linking* esto se comunica de forma clara en los datos de salida al usuario, en especial también en forma de un advertencia especial.

En el programa se introducen además los “objetivos de tratamiento”, es decir las modificaciones del tejido ocular que hay que conseguir con la reticulación transversal, con el fin de lograr un efecto terapéutico. Los objetivos de tratamiento consisten, por lo tanto, en una modificación deseada del tejido ocular en lo que se refiere a su forma (forma/curvatura) y/o a sus propiedades biomecánicas, tales como resistencia y estabilidad.

Una utilización especialmente destacable la constituyen los objetivos de tratamiento que están orientados a una deformación biomecánica selectiva de la córnea para la corrección de ametropías. En este caso se predeterminan variaciones de la forma de la córnea o de la estructura del tejido mediante los objetivos de tratamiento y se tienen en cuenta en la simulación mediante las magnitudes objetivos correspondientes del programa de control auxiliar. Esta modificación de la forma o de las propiedades mecánicas del tejido ocular para la corrección de ametropías va, de forma ventajosa, más allá de la reticulación transversal puramente fotoquímica e incluye también un efecto fototérmico, una fotoablación y/o fotodisrupción, inducida por la radiación electromagnética (irradiación correctiva). Esta extensión no exige, de manera ventajosa, cambios complejos en el sistema de irradiación, sino que se puede conseguir, en general, únicamente mediante extensión correspondiente del programa de control. Los programas de control auxiliares, y con ello en último término también los programas de control, pueden ordenar temporalmente la irradiación correctora por adelantado, simultáneamente con o después del tratamiento fotoquímico del tejido mediante reticulación transversal. En una forma de realización ampliada el programa de control (auxiliar) contiene parámetros y/o señales de control para controlar un láser de femtosegundos o de un láser excímero para el tratamiento corrector.

Dependiendo de los datos de entrada mencionados con anterioridad en el programa de control auxiliar inicial, éste empieza acto seguido a calcular las acciones dependiendo de los datos introducidos. Los objetivos del cálculo son al mismo tiempo: la profundidad de lesión de queratocitos, la aparición del llamado *Over-Cross-Linking* y la profundidad de tejido correspondiente, el aumento mecánico de la resistencia dependiendo de la profundidad del tejido, una modificación de la forma del tejido tratado en lo que respecta a la forma y la curvatura directamente después del tratamiento, el curso temporal que tiene lugar a continuación del tratamiento de las modificaciones mencionadas con anterioridad en lo que se refiere a la resistencia y la forma del tejido (estas propiedades se pueden representar directamente después del tratamiento de manera diferente a como se haría horas o días después del tratamiento).

Una posibilidad de programar el programa de control consiste en determinar, de forma empírica, la relación entre los datos de entrada mencionados (es decir, dicho de forma burda: datos de paciente; datos de irradiación; datos de fotosensibilizador (para más detalles ver más arriba) y la modificación (acción) en el tejido ocular conseguida con ello en el tejido ocular y en guardarla a modo de una “tabla-Look-up”. Esto es posible con la utilización tanto de un gran número de animales de laboratorio adecuados como también mediante la utilización de datos que se han obtenido con un gran número de pacientes.

Otra posibilidad, en su caso complementaria, de simular en el programa de control los efectos en cada caso (modificaciones del tejido ocular) dependiendo de los datos de entrada prevé el uso de conceptos teóricos. Estos son en especial modelos físicos para el proceso de fotopolimerización (la reticulación transversal) en forma de descripciones matemáticas de los procesos parciales individuales. Los modelos físicos de este tipo hacen posible, por ejemplo, la simulación de la difusión de la disolución de fotosensibilizador en el tejido ocular mediante las ecuaciones de difusión. Se puede calcular también como modelo la acción de la radiación electromagnética

calculando la absorción de los fotones en el tejido y en la solución de fotosensibilizador, y ello mediante las ecuaciones de absorción, conocidas como tales, dependiendo de las secciones transversales de acción. Los procedimientos teóricos de este tipo, que son conocidos como tales, se pueden utilizar para simular la modificación de la forma del tejido ocular dependiendo de la modificación conseguida de la resistencia mecánica, p. ej. mediante utilización del método de los elementos finitos bien conocido en mecánica.

Con estos medios auxiliares, parcial o totalmente empíricos, el programa calcula el efecto de la radiación electromagnética teniendo en cuenta los datos de entrada y no puede tener lugar entonces una estimación, o bien en el programa o mediante el usuario, una estimación de si la modificación simulada de las propiedades del tejido ocular coincide suficientemente con las modificaciones terapéuticas deseadas del tejido ocular. Para la "coincidencia suficiente" se pueden predeterminar entonces, en cada caso, valores de tolerancia en lo que se refiere a los parámetros individuales y entonces, cuando la divergencia está dentro de los valores de tolerancia, se puede reconocer la "coincidencia suficiente". Si se reconoce una coincidencia suficiente entonces se puede coger el programa de control utilizado en último lugar como el programa de control buscado para ser generado destinado a controlar la radiación electromagnética y se puede llevar a cabo con él el tratamiento del paciente.

Si la diferencia entre el resultado simulado de la modificación del tejido ocular y la modificación terapéutica deseada del tejido ocular está fuera de los valores de tolerancia mencionados, entonces se modifican los parámetros de tratamiento, p. ej. el programa de control auxiliar utilizado para el siguiente ciclo. Por ejemplo, se pueden modificar, en lo que respecta al fotosensibilizador, su concentración, su aplicación temporal, su naturaleza química, etc., o se pueden modificar propiedades de las radiaciones electromagnéticas utilizadas en el proceso de simulación, tales como p, ej. intensidad de la irradiación, tiempo de irradiación, tipo de radiación (continua o pulsada) incluida la frecuencia de exploración correspondiente, etc., la longitud de onda de la radiación, la distribución en cuanto al espacio y el tiempo. La dirección de la modificación de estos parámetros de tratamiento iniciales se puede predeterminar también en el programa, sobre la base de experiencias empíricas, p. ej. en el resultado de un *Over-Cross-Linking* en el ciclo precedente se pueden reducir la intensidad de radiación y/o la concentración de fotosensibilizador.

Como resultado el procedimiento iterativo ofrece, en su caso después de recorrer varios ciclos de simulación, parámetros de tratamiento optimizado, incluido el programa de control destinado a controlar la radiación electromagnética, es decir un programas que contiene todos los parámetros esenciales de la radiación electromagnética tales como la intensidad, la distribución en el espacio y el tiempo, la longitud de onda, la frecuencia de exploración, etc. El programa suministra también valores óptimos en lo que se refiere a los parámetros del fotosensibilizador, tales como estructura química, concentración, aplicación temporal, aplicación espacial, etc.

Como resultado del procedimiento de iteración en el ordenador descrito puede resultar también que el paciente, cuyos datos cuentan entre los datos de entrada, no sean aptos para el tratamiento oftalmológico con reticulación transversal. Esto está indicado en la Figura 1 mediante el término genérico de "selección de paciente".

La Figura 2 muestra una variante simplificada de la invención la cual hace posible evaluar para un paciente dado si es apto para el tratamiento del tipo de reticulación transversal que está aquí en discusión y ello mediante la utilización de parámetros de tratamiento estándar predeterminados. Entonces el procedimiento no es iterativo sino que consta de un único ciclo de cálculo con la utilización de parámetros de tratamiento estándar, de los datos de medición individuales del paciente y de las condiciones de contorno en el sentido expresado más arriba. Con ello se calcula entonces, como se ha hecho más arriba, la modificación del tejido ocular mediante simulación y se adopta, sobre la base del resultado simulado, una decisión de si el paciente es apto para un tratamiento con reticulación transversal. Para ello se hace uso, en especial, de las condiciones de contorno mencionadas y se determina si el resultado de la simulación alcanza valores críticos en lo que se refiere a las condiciones de contorno.

De este modo puede resultar p. ej. para un paciente determinado, en caso de utilización de los parámetros de tratamiento estándares, una profundidad de lesión de queratocitos mediante simulación la cual impide el tratamiento del pacientes mediante reticulación transversal con los parámetros de tratamiento estándares. En caso de utilización de los parámetros de tratamiento estándares puede resultar también una modificación de la curvatura de la córnea durante la simulación la cual esté muy alejada del objetivo de tratamiento deseado. Esto hace posible a un usuario el cual disponga de un equipamiento relativamente pequeño de hardware y de software, sin tener posibilidad de la modificación de los parámetros de tratamiento de entrada, una selección de pacientes aptos para el tratamiento. Mediante un horizonte empírico del operador o por motivos de legales de permisos se puede ofrecer también una limitación a los parámetros de tratamiento estándares.

La Figura 3 reúne una vez más de forma esquemática en un diagrama de bloques las características esenciales de la generación del programa de control destinado a controlar la radiación para la reticulación transversal. El diagrama ilustra, de forma abreviada, los procedimientos descritos más arriba para generar un programa de control. Los ejemplos explícitos para las magnitudes mencionadas en el diagrama deben tomarse de la tabla que viene a continuación.

| Magnitud | Ejemplos |
|---------------------------------------|--|
| Objetivos de tratamiento | Aumento máx. de resistencia, tiempo de tratamiento mín., modificación de la forma determinada, etc. |
| Datos de medición del paciente | Topografía de la superficie anterior y posterior de la córnea. Estabilidad biomec. de la córnea, grosor de la córnea, longitud del ojo, profundidad y volumen de la cámara delantera, longitud del ojo, frente de ondas, edad, sexo, etc. |
| Parámetros de tratamiento estándar | Valores iniciales para la optimización |
| Magnitudes objetivo | Profundidad de lesión de queratocitos, aumento mecánico de la resistencia, modificación de la forma/curvatura del tejido, etc. |
| Condiciones de contorno | Máx. profundidad de lesión de queratocitos alejada 100 micrones del endotelio, no hay efecto-Over-Cross-Linking, etc. |
| Parámetros de tratamiento optimizados | Intensidad de irradiación, concentración de fotosensibilizador, característica osmótica de la concentración de fotosensitizer, tiempo de irradiación, tiempo de aplicación de fotosensibilizador antes de la irradiación, intervalos de aplicación de fotosensibilizador durante la irradiación, el tipo de radiación (continua o pulsada), longitud de onda, distribución de intensidad o patrón de irradiación de la radiación, etc. |

A continuación se explican con mayor detalle los procedimientos representados así como los modelos de cálculo físicos y empíricos.

5 El procedimiento parte de los datos de medición específicos del paciente los cuales se introducen en los modelos de cálculo físicos y empíricos. El juego de datos que hay que simular es completado inicialmente mediante los parámetros de tratamiento estándar.

10 Como objetivos de tratamiento se le predeterminan al procedimiento uno de los siguientes objetivos o una combinación de los objetivos siguientes: maximización de un aumento de la resistencia mecánica del tejido ocular, minimización de un tiempo de un tratamiento del tejido ocular, deformación del tejido ocular de acuerdo con una estructura predeterminada y modificación definida de un índice de refracción en el tejido ocular. A estos objetivos de tratamiento se contraponen el aumento mecánico de la resistencia calculado del tejido ocular, la deformación del tejido ocular directamente después del tratamiento, la deformación del tejido del eje dependiendo del tiempo del tratamiento o del índice de refracción en el tejido ocular, calculados mediante simulación. A este respecto se calculan, en especial, el aumento mecánico de la resistencia y el índice de refracción dependiendo de la profundidad en el tejido ocular. Al procedimiento se le imponen además condiciones de contorno condicionadas por la seguridad. Estas excluyen, por ejemplo, una lesión de queratocitos en un endotelio del tejido ocular y un efecto de una reticulación transversal ("Over-Cross-Linking") que haya ido demasiado lejos en el estroma del tejido ocular. A estas condiciones de contorno exigidas se contraponen la profundidad de la lesión de queratocitos y la profundidad del efecto de la reticulación en diagonal, calculadas mediante simulación.

25 Para el cálculo se toman como base los modelos físicos siguientes. En primer lugar se calcula la difusión del fotosensibilizador con concentración c dependiendo del tiempo. Esto tiene lugar de acuerdo con la ecuación de difusión

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right),$$

30 que se resuelve numéricamente teniendo en cuenta la geometría de la superficie de la córnea. Ahora se determina la absorción de la radiación a través de la córnea y la distribución conocida del fotosensibilizador de acuerdo con la ley de Lambert-Beer en función de la longitud de onda, teniendo en cuenta preferentemente la relación, descubierta empíricamente, mostrada de manera esquemática en la Fig. 4. Aquí el valor diferente de 0 del debilitamiento de la luz, cuando desaparece la profundidad de la córnea, es causado por la película de adhesión de la solución de fotosensibilizador. Con ello se conoce en especial la intensidad de la radiación $I(t, x, y, z)$ en función de la profundidad. La validez de los parámetros introducidos en la ley de debilitamiento de la luz es validada y actualizada además dependiendo de unas existencias de datos actuales a partir de ensayos experimentales con córneas. Ahora se utiliza el modelo físico-químico el cual indica la generación de polímero como función de la intensidad de irradiación local $I(t, x, y, z)$ y de la concentración de fotosensibilizador $c(t, x, y, z)$ aplicada de manera local. La intensidad de irradiación local tiene en cuenta al mismo tiempo el debilitamiento de la luz calculado a causa de la película de adhesión de la solución de fotosensibilizador (residual) sobre la córnea. Por consiguiente, es conocida la

generación de nuevos polímeros de colágeno gracias a la interacción de la radiación UV y el fotosensibilizador.

5 Basándose en ello se utilizan modelos de cálculo empíricos los cuales cuantifican el efecto deseado sobre las propiedades mecánicas. Esto sucede gracias a que los valores de la generación de polímero obtenidos de los modelos de cálculo físicos son relacionados con los valores de las mediciones de tensión-alargamiento en córneas de cerdo con una reticulación transversal diferente. La Fig. 5 muestra, de manera esquemática, la relación encontrada al mismo tiempo de forma empírica, entre la resistencia biomecánica y el número de polímero calculado. Una tendencia general es que una regeneración de polímero mayor conduce a un mayor aumento de la resistencia, que es descrita de forma cuantitativa por el módulo-E de la córnea.

10 Basándose asimismo en los resultados del modelo de cálculo físico en lo que respecta a la concentración $c(t, x, y, z)$ y la intensidad de la radiación $I(t, x, y, z)$ se determina la profundidad de lesión de queratocitos en la córnea como una de las condiciones de contorno. Para ello se dispone de valores tabulados de la profundidad de lesión de queratocitos que se han obtenido en experimentos con animales.

15 Una predicción acerca de la modificación de la curvatura que cabe esperar como uno de los objetivos de tratamiento se simula asimismo y se cuantifica mediante un criterio de predicción numérico de la modificación de dioptrías. Para continuar mejorando la sostenibilidad de la predicción se relacionan el criterio de predicción y otros datos de paciente preoperatorios con variaciones de la curvatura ya conseguidas, que se observaron un año después de la realización del tratamiento en un número estadísticas significativo de pacientes tratados. La relación viene dada mediante una función empírica la cual es el resultado de un análisis de correlación de las variaciones de curvatura observadas y de los datos de paciente preoperatorios. La Fig. 6 muestra de forma esquemática la función empírica la cual indica la modificación de índice de refracción conseguida después de un año dependiendo del criterio de predicción numérico.

20 Cuando no se alcanzan los objetivos de tratamiento o las condiciones de contorno entonces se produce, en el caso del proceso simplificado, la decisión contraria al tratamiento del paciente. En la realización en toda su extensión del procedimiento, mostrada en la Fig. 3, se repite la simulación sobre la base de una modificación sistemática de los parámetros de tratamiento. Este proceso iterativo es interrumpido, al alcanzarse un límite superior de iteraciones, asimismo con la decisión contraria al tratamiento del paciente, cuando los objetivos de tratamiento/condiciones de contorno continúan prediciéndose como no conseguidas mediante la simulación.

25 Si la comparación de las magnitudes objetivo con la condiciones de contorno y los objetivos de tratamiento da una coincidencia predeterminada entonces se toma la decisión para el tratamiento del paciente. Los parámetros de tratamiento introducidos en último lugar en la simulación representan al mismo tiempo esencialmente el programa de control obtenido.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para generar de manera iterativa un programa de control destinado a controlar una radiación electromagnética, con la cual se lleva a cabo una reticulación transversal en el tejido ocular de un paciente mediante un fotosensibilizador introducido en el tejido, para dar lugar a una modificación del tejido ocular en lo referente a su forma y/o por lo menos a una de sus propiedades mecánica y ópticas, que comprende las etapas siguientes:

- a) se obtienen datos relativos al paciente y al ojo,
- b) en un ordenador, con los datos de medición y los parámetros de tratamiento, que contienen un programa de control auxiliar predeterminado destinado a controlar la fuente de radiación electromagnética, se simula un resultado referente a la modificación del tejido ocular conseguida con estos parámetros de tratamiento,
- c) la modificación simulada de este modo se compara con una modificación del tejido ocular que hay que conseguir,
- d) entonces, cuando la etapa c) da una coincidencia suficiente entre la modificación simulada y la modificación del tejido ocular que se quiere conseguir, se selecciona el programa de control auxiliar aplicado en la etapa b) como el programa de control que hay que generar,
- e) entonces, cuando en la etapa c) la comparación no da ninguna coincidencia suficiente entre la modificación simulada y la modificación del tejido ocular que se quiere conseguir, se modifica por lo menos uno de los parámetros de tratamiento en la etapa b) y se llevan a cabo de nuevo las etapas b), c) y d),

caracterizado por que, en la etapa b) tiene lugar la simulación de un resultado referente a la modificación del tejido ocular alcanzada mediante

- la simulación de una difusión del fotosensibilizador para determinar una distribución del fotosensibilizador, y
- la determinación de una absorción en función de la profundidad de la radiación sobre la base de la distribución simulada del foto sensibilizador.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que en la etapa a) , como datos de medición se utilizan uno o varios de los siguientes datos: la topografía de la córnea del ojo del paciente; la forma de la superficie posterior de la córnea; otras propiedades de forma de la superficie anterior y/o posterior de la córnea, tales como depresiones o elevaciones; propiedades biomecánicas de la córnea, tales como su estabilidad; el grosor de la córnea; la longitud del ojo; la profundidad y/o el volumen de la cámara delantera; los resultados de mediciones de frentes de ondas; la edad, el sexo; el estado hormonal del paciente; el estado de una ectasia dada; hábitos del paciente (p. ej. fumar).

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que en la etapa b), el programa de control auxiliar tiene en cuenta una o varias de las siguientes magnitudes: la intensidad de la irradiación con la radiación electromagnética; la concentración del fotosensibilizador en el tejido; la característica osmótica del fotosensibilizador; el tiempo de irradiación; el lapso de tiempo de la aplicación del fotosensibilizador antes de la irradiación; los lapsos de tiempo de la aplicación del fotosensibilizador durante la irradiación; el tipo de radiación electromagnética (p. ej. continua o pulsada) incluidos los parámetros de radiación, tales como la longitud de onda; la frecuencia de exploración en caso de radiación pulsada; el control espacial y temporal de la radiación.

4. Producto de programa de ordenador para determinar los parámetros de un programa de control, estando formado el programa de control para controlar una fuente de radiación electromagnética, con la cual se lleva a cabo una reticulación transversal en el tejido ocular de un paciente mediante un fotosensibilizador introducido, con el fin de dar lugar a una modificación del tejido ocular en lo referente a su forma y/o una de sus propiedades, comprendiendo el producto de programa de ordenador código de programa, el cual es apto para llevar a cabo las etapas siguientes, cuando el producto de programa de ordenador se ejecuta en una instalación de ordenador:

- a') se obtienen datos relativos al paciente y al ojo,
- b') en un ordenador, con los datos de medición y los parámetros de tratamiento, que contienen un programa de control auxiliar predeterminado destinado a controlar la fuente de radiación electromagnética, se simula un resultado referente a la modificación del tejido ocular conseguida con estos parámetros de tratamiento,
- c') la modificación simulada de este modo se compara con una modificación del tejido ocular que hay que conseguir,
- d') entonces, cuando la etapa c'), da una coincidencia suficiente entre la modificación simulada y la modificación del tejido ocular que se quiere conseguir, se selecciona el programa de control auxiliar aplicado en la etapa b) como el programa de control que hay que generar,
- b) entonces, cuando en la etapa c) la comparación no da ninguna coincidencia suficiente entre la modificación simulada y la modificación que se quiere conseguir, se modifica por lo menos uno de los parámetros de tratamiento en la etapa b) y se llevan a cabo de nuevo las etapas b), c) y d),

caracterizado por que, en la etapa b) tiene lugar la simulación de un resultado referente a a la modificación del tejido ocular alcanzada mediante

- 5
- la simulación de una difusión del fotosensibilizador para determinar una distribución del fotosensibilizador, y
 - la determinación de una absorción en función de la profundidad de la radiación a causa de la distribución simulada del foto sensibilizador.

Fig. 1

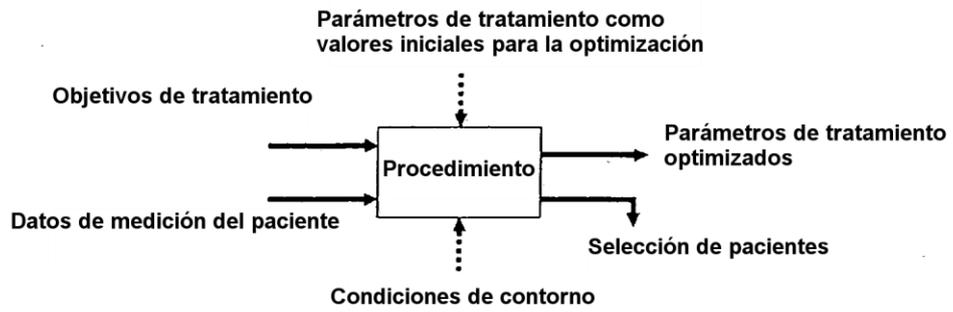
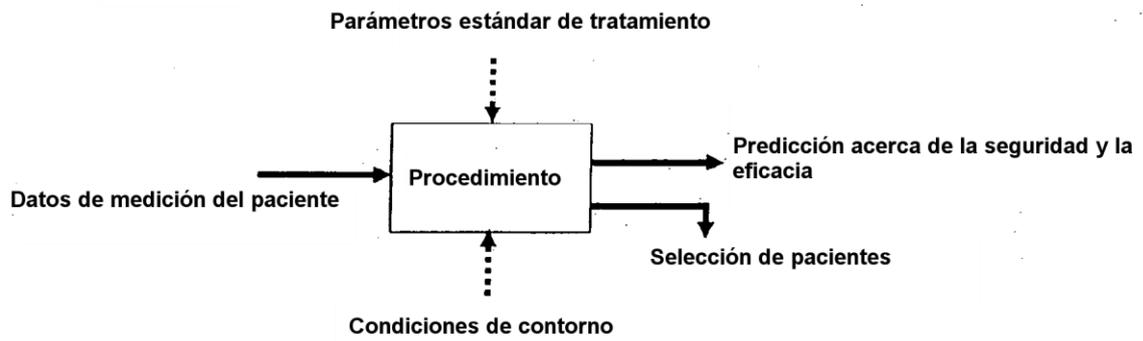


Fig. 2



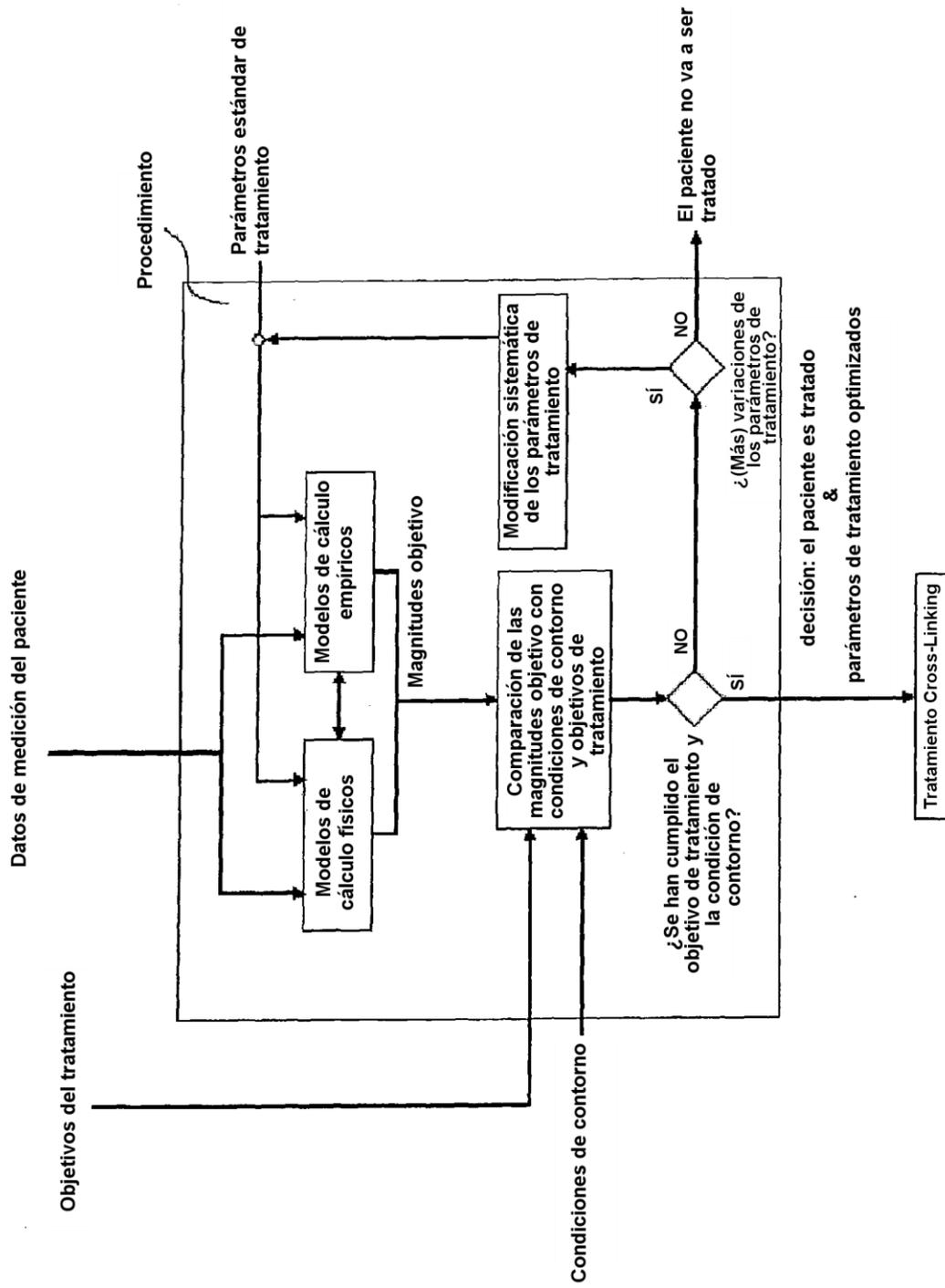


Fig. 3

