

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 302**

51 Int. Cl.:

A61B 18/22 (2006.01)

A61B 18/20 (2006.01)

A61F 9/008 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2006 PCT/US2006/036782**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2007 WO07035855**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2006 E 06815079 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 1926446**

54 Título: **Sistema y procedimiento para generar patrones de tratamiento**

30 Prioridad:

19.09.2005 US 718762 P

10.01.2006 US 758169 P

18.09.2006 US 523392

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

25.11.2016

73 Titular/es:

TOPCON MEDICAL LASER SYSTEMS, INC.

(100.0%)

3130 Coronado Drive

Santa Clara, CA 95054, US

72 Inventor/es:

MORDAUNT, DAVID HAYDN;

MARCELLINO, GEORGE;

WILTBERGER, MICHAEL W.;

HENDRICKSON, JUSTIN;

BELL, KATRINA y

ANDERSEN, DAN E.

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 591 302 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

Sistema y procedimiento para generar patrones de tratamiento

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional U.S.A. número 60/718.762, presentada el 19 de septiembre de 2005, y de la solicitud provisional U.S.A. número 60/758.169, presentada el 10 de enero de 2006, que se incorporan ambas como referencia a la presente memoria.

SECTOR TÉCNICO DE LA INVENCION

- 10 La presente invención se refiere a la fotocoagulación retinal, y más particularmente a un sistema para un tratamiento oftálmico óptico con por patrones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 Actualmente, los trastornos tales como la retinopatía diabética y la degeneración macular relacionada con la edad se someten a un tratamiento de fotocoagulación con luz láser visible. Aunque este tipo de tratamiento con luz láser visible detiene el progreso de la enfermedad subyacente, puede ser problemático. Por ejemplo, debido a que el tratamiento implica exponer el ojo a luz láser visible durante un período de tiempo prolongado (habitualmente, del orden de 100 ms), se pueden causar daños en la retina sensorial del paciente debido al calor que se genera. Durante el tratamiento se genera calor, fundamentalmente en el epitelio pigmentario retinal (RPE, retinal pigmented epithelium), que es la capa de la retina que contiene melanina, directamente por debajo de los fotoreceptores de la retina sensorial. Aunque la luz es absorbida en el RPE, este tipo de tratamiento daña irreversiblemente la retina sensorial situada encima y afecta negativamente a la visión del paciente.

- 25 Otro problema es que algunos tratamientos requieren la aplicación de un gran número de dosis de láser a la retina, lo que puede ser tedioso y consumir mucho tiempo. Dichos tratamientos requieren la aplicación de cada dosis en forma de un haz de láser puntual aplicado al tejido objetivo durante una cantidad de tiempo predeterminada. El médico es el responsable de asegurar que cada punto del haz de láser está adecuadamente alejado de las zonas sensibles del ojo que podrían resultar dañadas permanentemente. Dado que algunos tratamientos pueden requerir cientos de puntos de haz de láser para tratar homogéneamente el tejido objetivo, el tiempo global del tratamiento puede ser muy largo y requerir una gran habilidad del médico para asegurar un tratamiento homogéneo y adecuado de toda el área del tejido objetivo.

- 35 Con el fin de reducir el tiempo de tratamiento requerido para la fotocoagulación retinal, se ha propuesto un sistema y un procedimiento para aplicar automáticamente múltiples puntos láser en la forma de un patrón de puntos, de manera que se trata eficientemente un área del tejido objetivo mediante múltiples puntos situados previamente en el tejido con la forma del patrón. Ver, por ejemplo, la publicación de patente U.S.A. US2006/0100677. Sin embargo, el suministro rápido de múltiples puntos de haz en patrones plantea nuevas cuestiones. Por ejemplo, se puede producir un calentamiento localizado con el suministro rápido y consecutivo de puntos de haz adyacentes dentro de un patrón. Además, se requieren variantes de los patrones para proporcionar una mejor zona de exclusión y un control de la densidad de los puntos del haz (tanto para una densidad homogénea como para una densidad variable), así como un mejor control del sistema por medio de una interfaz gráfica de usuario.

- 45 A partir de la publicación de la Patente U.S.A. 2002/198516 A1 se conoce una estación de trabajo quirúrgica láser que suministra un patrón de disparos láser al ojo de un paciente sin necesidad de que cada disparo sea dirigido manualmente por el cirujano. El sistema traza un patrón de disparos, y permite al cirujano modificar la separación entre disparos láser consecutivos.

- 50 A partir de la Patente U.S.A. 6.328.733 se conoce un escáner láser portátil que proyecta un patrón de puntos láser sobre un tejido objetivo. El escáner puede proyectar un patrón de puntos láser y permite al operador superponer puntos láser ajustando la separación relativa entre los puntos láser.

- 55 A partir de la publicación de patente WO 2005/065116 A2 se conoce un sistema quirúrgico láser que suministra rápidamente dosis de energía láser, de tal modo que el tratamiento del tejido ocular se puede completar dentro de un "tiempo de fijación ocular". Dado que se puede esperar que el tejido ocular objetivo permanezca inmóvil dentro de un "tiempo de fijación ocular", se evita la necesidad del seguimiento retinal durante el tratamiento. Sin embargo, para tratar rápidamente un ojo, las dosis láser se proporcionan a posiciones de tratamiento adyacentes secuencialmente y en algunas realizaciones simultáneamente.

60 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas.

- 65 La presente invención resuelve los problemas mencionados anteriormente dando a conocer sistemas de proyección automática de patrones de puntos sobre el tejido objetivo.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se da a conocer un sistema fotomédico para el tratamiento de tejido objetivo, según la reivindicación 1.

- 5 Otros objetivos y características de la presente invención resultarán evidentes mediante una revisión de la descripción, de las reivindicaciones y de las figuras adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 10 La figura 1 es un diagrama esquemático del sistema de coagulación por escáner.
- La figura 2 es un diagrama de un patrón -P- de un solo punto.
- 15 Las figuras 3A-3G son diagramas de patrones simétricos -P- de puntos.
- Las figuras 4A-4F son diagramas de patrones no simétricos -P- de puntos.
- Las figuras 5A-5B son diagramas de patrones -P- de puntos con zonas de exclusión completamente cerradas.
- 20 Las figuras 6A-6B son diagramas de patrones -P- de puntos con zonas de exclusión parcialmente abiertas.
- La figura 7 es un diagrama de un patrón circular -P- de puntos, que tiene una densidad de puntos uniforme en general.
- 25 La figura 8 es un diagrama que muestra el orden de escaneado de un patrón -P- de puntos, con puntos adyacentes escaneados consecutivamente.
- Las figuras 9A y 9B son diagramas que muestran puntos adyacentes de un solo patrón -P-, separados en dos patrones diferentes de puntos.
- 30 La figura 9C es un diagrama que muestra el patrón -P- de puntos que resulta de la combinación de los patrones de las figuras 9A y 9B.
- Las figuras 10A-10B son diagramas de un patrón -P- de puntos, con puntos adyacentes que tienen tamaños diferentes.
- 35 Las figuras 11A y 11B son diagramas que muestran dos órdenes de escaneado diferentes de un patrón circular -P- de puntos.
- 40 Las figuras 12A y 12B son diagramas que muestran dos órdenes de escaneado diferentes de un patrón -P- de puntos en forma de cuña.
- Las figuras 13A a 13D son diagramas que muestran cuatro patrones secundarios escaneados por separado, que forman juntos el patrón -P- escaneado.
- 45 Las figuras 14A-14D son diagramas que muestran patrones de referencia que, o tienen el objetivo de encerrar el área en la que estará situado el patrón -P- de tratamiento de puntos, o identifican el centro y la extensión exterior del patrón -P- de tratamiento.
- 50 Las figuras 15A-15D son diagramas que muestran patrones de referencia que, o tienen el objetivo de encerrar el área en la que estará situado el patrón -P- de tratamiento de puntos, o identifican el centro y la extensión exterior del patrón -P- de tratamiento.
- 55 La figura 16 es un diagrama que muestra la generación automática de patrones en arco.
- La figura 17 es una vista frontal de una pantalla de la interfaz gráfica del usuario para manejar el sistema de fotocoagulación.
- 60 La figura 18 es una vista frontal de la pantalla de la interfaz gráfica del usuario visualizando múltiples configuraciones de patrones posibles para elegir una entre éstas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERENTES

- 65 La presente invención es un sistema para generar patrones -P- de referencia y de luz de tratamiento en un tejido ocular objetivo (por ejemplo, la retina) del ojo de un paciente. La figura 1 representa un fotocoagulador de escáner -1- basado en una lámpara de hendidura oftálmica, que es un ejemplo no limitativo de un sistema de fotocoagulación

para crear y proyectar patrones de puntos de referencia y/o para el tratamiento en la retina -R- de un paciente. El sistema -1- incluye un conjunto -2- de fuentes de luz y un conjunto -3- de lámpara de hendidura.

El conjunto de fuentes de luz -2- incluye una fuente -12- de luz de tratamiento para generar un haz óptico de luz de tratamiento -14-, y una fuente -16- de luz de referencia para generar un haz óptico de luz de referencia -18-. El haz de tratamiento -14- de la fuente -12- de luz de tratamiento es preparado en primer lugar por la lente -20-, que se utiliza junto con un espejo curvo -22- para preparar el haz de tratamiento -14- para introducirlo en un haz de fibras ópticas -24-. Después de encontrar la lente -20-, el haz de tratamiento -14- es muestreado mediante un espejo -26- parcialmente reflectante. La luz reflejada desde el espejo -26- se utiliza como entrada a un fotodiodo -28- que monitoriza la potencia de salida del haz de tratamiento -14-, asegurando que la fuente luminosa -12- está funcionando a la potencia deseada. Se utiliza un espejo -30- para dirigir el haz de tratamiento -14- sobre el espejo -22-, que a su vez dirige el haz de tratamiento -14- sobre el espejo móvil -32-. El haz de referencia -18- procedente de la fuente -16- de luz de referencia es dirigido al espejo móvil -32- por medio de los espejos -34- y -36-.

El espejo móvil -32- está montado preferentemente sobre un escáner galvanométrico (pero podría ser desplazado asimismo mediante accionadores piezoeléctricos u otros dispositivos ópticos móviles bien conocidos), y se desplaza para dirigir selectivamente en cualquier momento los haces de tratamiento y de referencia -14-, -18- a una de las fibras ópticas -24a-, -24b-, -24c-, -24d- del haz -24- de fibras ópticas, en que las lentes -42-, -44- enfocan los haces de tratamiento y de referencia -14-, -18- a la fibra o fibras ópticas seleccionadas. Preferentemente, el espejo móvil -32- está separado de la lente -20- a la distancia focal para proporcionar una situación de escaneado telecéntrico (permitiendo, por lo tanto, la inyección de un haz de tratamiento -14- en todas las fibras ópticas -24a-24d- en trayectorias paralelas, lo que conserva la apertura numérica de lanzamiento a través del haz -24- de fibras ópticas). Junto a las fibras ópticas -24a-24d- hay almacenamientos -38-, -40- del haz, que proporcionan posiciones adecuadas para "aparcar" el haz de tratamiento -14-. Las fibras ópticas -24a-24d- se utilizan para suministrar los haces de tratamiento y de referencia -14-, -18- procedentes del conjunto -2- de fuentes de luz al conjunto -3- de lámpara de hendidura. Se puede utilizar una fibra óptica adicional -46- para dirigir los haces de tratamiento y/o de referencia -14-, -18- al paciente a través de otros medios, tales como una endocánula o un oftalmoscopio indirecto láser (no mostrado).

El conjunto -3- de lámpara de hendidura incluye una entrada -50- de fibra óptica (para recibir las fibras ópticas -24a-24d-), un conjunto de escáner -52-, un conjunto de suministro -54- y un conjunto -56- de visión binocular. La entrada -50- de fibra óptica incluye preferentemente un exclusivo sistema óptico de preparación para cada una de las fibras ópticas -24a-24d-, de tal modo que cada fibra óptica puede producir un tamaño de punto específico (y preferentemente exclusivo) en el plano de la imagen -IP- del conjunto -3- de lámpara de hendidura. Por ejemplo, la luz procedente de la fibra óptica -24a- se encuentra primero con una lente -58a- que colima la luz, seguida por una abertura -60- que sirve para reducir la apertura numérica efectiva oscureciendo todo el haz de luz menos la parte central. La luz procedente de las fibras ópticas -24b- a -24d- se encuentra en primer lugar con las lentes -58b- a -58d-, respectivamente. Las lentes -58b-58d- están configuradas preferentemente para crear diferentes tamaños de punto en el plano de la imagen -IP-, y a continuación en el tejido objetivo (retina -R-). En el ejemplo mostrado, las fibras ópticas -24a- y -24b- tienen el mismo diámetro del núcleo, pero están fabricadas para crear tamaños de punto diferentes utilizando lentes -58a- y -58b- diferentes. Las fibras ópticas -24c- y -24d- tienen diámetros de núcleo diferentes. Es preferible (pero no necesario) que todas las fibras ópticas suministren luz con la misma apertura numérica. Por lo tanto, para mantener las aperturas numéricas operativas idénticas para estos canales diferentes, se utiliza una abertura -60- para contrarrestar el cambio en la potencia óptica de la lente -58a- en relación con las lentes -58b-, -58c-, -58d-.

La salida óptica de cada fibra óptica -24a-24d- después de la preparación mediante los sistemas ópticos asociados (por ejemplo, las lentes -58a-58d-, la abertura -60-, etc.) es dirigida al conjunto de escáner -52-, que incluye dos espejos desplazables -62-, -64- montados en dos galvanómetros -66-, -68- (aunque podría ser utilizado cualquier dispositivo óptico móvil bien conocido, tal como accionadores piezoeléctricos). Los espejos -62-, -64- están configurados para girar en dos ejes ortogonales con el fin de escanear (es decir, transformar) la luz entrante para formar cualquier patrón -P- deseado. El espejo -62- se puede girar para redirigir la luz de cualquiera de las fibras -24a-24d- al resto del conjunto -3- de la lámpara de hendidura, actuando de ese modo para "seleccionar" la salida desde dicha fibra óptica, impidiendo al mismo tiempo que la luz procedente de las otras fibras ópticas continúe a través de todo el conjunto -3- de la lámpara de hendidura. Dado que los extremos de salida de las fibras ópticas -24a-24d- no son coincidentes, el espejo -62- tiene que ser girado para posicionarlo para interceptar la luz procedente de la fibra óptica deseada y transmitir dicha luz al espejo -64-, el cual puede además desplazar la luz en un eje ortogonal. Esta configuración tiene el beneficio añadido de impedir que la luz parásita que puede ser suministrada por las fibras ópticas no seleccionadas salga del sistema. En la figura 1, la fibra óptica -24b- se muestra como la fibra seleccionada, en la que la salida de esta fibra es escaneada por espejos -62-, -64- para crear un patrón escaneado de luz que se desplaza a través del resto del sistema.

El patrón escaneado de luz -P- (que se origina en la fuente -12- de luz de tratamiento y/o en la fuente -14- de luz de referencia) que sale del conjunto de escáner -52- pasa a través del conjunto de suministro -54-, que incluye la lente -70- (para crear el patrón escaneado intermedio en el plano de la imagen -IP-), la lente -72- (para preparar el patrón de luz para enfocar al ojo), el espejo -74- (para dirigir el patrón de luz hacia el tejido ocular objetivo), la lente -76-

(preferentemente, una lente de objetivo de microscopio corregida al infinito) y la lente -78- (preferentemente, una lente de contacto que proporciona el enfoque final del patrón de luz -P- sobre el tejido ocular objetivo, tal como la retina -R-). La fuente de iluminación -80- (tal como una lámpara halógena) se utiliza para iluminar el tejido ocular objetivo -R-, de manera que el médico puede visualizar el tejido ocular objetivo.

El usuario (es decir, el médico) observa el tejido ocular objetivo -R- directamente por medio del conjunto de visión binocular -56-, que incluye una óptica de aumento -82- (por ejemplo, una o varias lentes utilizadas para amplificar la imagen del tejido ocular objetivo, y preferentemente de manera ajustable), un filtro -84- de seguridad del ojo (que impide que lleguen al ojo del usuario niveles de luz potencialmente perjudiciales, y que puede tener un color equilibrado para proporcionar una transmisión fotópica neutra), óptica -86- y oculares -88-.

El patrón -P- de luz se crea finalmente sobre la retina de un paciente -R- utilizando haces ópticos -14-, -18- procedentes de la fuente -12- de luz de tratamiento y de la fuente -16- de luz de referencia, bajo el control de la electrónica de control -90- y de una unidad central de procesamiento (CPU, central processing unit) -92-. La electrónica de control -90- (por ejemplo, una matriz de puertas programable in situ, etc.) y la CPU -92- (por ejemplo, un microprocesador dedicado, un ordenador independiente, etc.) están conectados a diversos componentes del sistema mediante un dispositivo de entrada/salida -94- para monitorizar y/o controlar estos componentes. Por ejemplo, la electrónica de control -90- y/o la CPU -92- monitorizan el fotodiodo -28- (para asegurar que el haz de tratamiento -14- se genera al nivel de potencia deseado), accionan las fuentes de luz -12-, -16- (encender/apagar, ajustar nivel de salida de potencia, etc.), accionan el espejo -32- (para seleccionar qué fibra óptica se utilizará para los haces de tratamiento y/o de referencia -14-, -18-) y controlan las orientaciones de los escáneres galvanométricos -66-, -68- para producir el patrón deseado -P- en el tejido ocular objetivo. La CPU -92- sirve preferentemente para soportar la electrónica de control -90-, y sirve como entrada para una interfaz gráfica de usuario (GUI, graphical user interface) -96- y un dispositivo de entrada de usuario -98- alternativo. La GUI -96- permite al usuario controlar diversos aspectos del sistema, tales como el tamaño y el patrón de los puntos suministrados, la duración de los impulsos y la salida de potencia óptica procedente de la fuente -12- de luz de tratamiento y de la fuente -16- de luz de referencia. Además de que el usuario desplace físicamente el conjunto -3- de lámpara de hendidura para una alineación basta, la alineación fina final del patrón -P- de luz en el tejido objetivo se puede controlar adicionalmente utilizando el dispositivo de entrada -98- (que puede ser una palanca de mando, un panel táctil, etc.), que hace que los espejos -62-, -64- modifiquen sus rotaciones cuando escanean el haz de luz, transformando de ese modo todo el patrón -P- sobre el tejido objetivo. Este enfoque proporciona un control muy fino de la disposición del haz escaneado. Se pueden incluir dispositivos de entrada adicionales -98-, tales como pomos para ajustar la potencia de salida de las fuentes de luz -12-, -16-, un interruptor de pedal u otro tipo de dispositivo de activación para activar la aplicación del patrón de referencia y/o del patrón de tratamiento, etc. Se pretende que la disposición final en la salida óptica de las fuentes de luz -12-, -16- sea el patrón -P- contenido en la retina -R- del paciente.

Los tipos más básicos de patrones -P- son los formados por puntos fijos discretos, dimensionados uniformemente y separados uniformemente. El usuario puede utilizar la GUI -96- para seleccionar, modificar y/o definir una serie de variables del patrón, tales como: el tamaño de los puntos, la separación de los puntos (es decir, la densidad de puntos), el número total de puntos, el tamaño y la forma del patrón, el nivel de potencia, la duración de los impulsos, etc. En respuesta, la CPU -92- y la electrónica de control -90- controlan la fuente -12- de luz de tratamiento (suponiendo que sea una fuente de luz por impulsos) o, adicionalmente, un mecanismo obturador (no mostrado) en alguna posición a lo largo del haz -14- para crear una luz de tratamiento por impulsos. Los espejos -62-, -64- se desplazan entre impulsos para dirigir cada impulso a una posición discreta con el fin de formar un punto estacionario. La figura 2 muestra un patrón -P- que tiene un único punto -100-. Las figuras 3A-3G muestran patrones -P- de puntos -100- cuadrados o circulares totalmente simétricos (es decir, simétricos en los ejes tanto vertical como horizontal). Las figuras 4A-4D muestran patrones no simétricos -P- de puntos -100-, tales como líneas, rectángulos y elipses. Las figuras 5A-5B muestran patrones -P- de puntos -100- con zonas de exclusión -102- completamente cerradas, que son zonas en el interior del patrón -P- que carecen de puntos -100-. Las figuras 6A-6B muestran patrones -P- de puntos -100- con zonas de exclusión -102- parcialmente abiertas, en las que la zona de exclusión -102- no está completamente rodeada por los puntos -100-. Diferentes patrones son ideales para tratamientos diferentes. Por ejemplo, un patrón de un único punto es ideal para valorar la potencia para el tratamiento, realizar retoques en el espaciado entre puntos del patrón y sellar microaneurismas individuales. Los patrones rectangulares, cuadrados y lineales son ideales para PRP (panretinal photocoagulation, fotocoagulación panretiniana). Los patrones elípticos y circulares son ideales para el tratamiento de la mácula, y para sellar desgarros. Los patrones en arco (es decir, patrones circulares o elípticos en cuña pero sin la parte central radial, como el mostrado en la figura 4F) son ideales para rodear parcialmente y tratar un desgarro, así como para el tratamiento PRP de la degeneración periférica y reticular. Los patrones con zonas de exclusión cerradas son ideales para el tratamiento en torno a áreas sensibles, tal como la fovea, donde es importante que el área sensible no reciba ninguna luz de tratamiento. Los patrones con zonas de exclusión parcialmente abiertas son ideales para tratar áreas sensibles que están conectadas a otras áreas sensibles, tal como para evitar el tratamiento tanto de la fovea como del nervio óptico que se extiende desde la fovea (ver especialmente el patrón -P- en la figura 6A).

La figura 7 muestra un patrón circular -P- con una densidad de puntos sustancialmente uniforme. Con patrones de forma rectangular se consigue fácilmente una densidad de puntos uniforme en todo el patrón -P- haciendo que las filas y las columnas sean equidistantes y haciendo todos los puntos -100- del mismo tamaño. Sin embargo, con un

patrón circular, la uniformidad no se consigue fácilmente. La formación de círculos concéntricos de puntos con el mismo número de puntos en cada círculo tendrá como resultado una densidad de puntos menor a medida que aumenta el radio. Por lo tanto, se han desarrollado los criterios siguientes para maximizar la uniformidad de la densidad de puntos de un patrón circular -P- de puntos -100- (en que los cálculos siguientes se llevan a cabo preferentemente mediante la CPU -92-):

1) Se sitúan puntos -100- en N círculos de radios diferentes, todos situados concéntricamente alrededor de un único punto central.

2) El diámetro D(n) del círculo enésimo del patrón -P- (en que n = 1, 2, ... N, y n = 1 es el círculo más próximo al centro) es:

$$D(n) = EZ + S_D + (n-1) \times S_D(1 + \text{Redondeo}(DF)) \quad (1)$$

en que EZ es el diámetro de la zona de exclusión deseada, si la hay (es decir, el diámetro deseado del círculo más interior), S_D es el diámetro de los puntos, y Redondeo(DF) es el factor de densidad DF redondeado (hacia arriba o hacia abajo) al número entero más próximo. El factor de densidad DF es un número, seleccionado o ajustado preferentemente por el usuario a través de la GUI -96- del sistema. Los factores densidad habituales para cirugía ocular pueden ser del orden de un solo dígito bajo. Si no se desea ninguna zona de exclusión, entonces n = 2, 3, ... N y n = 2 es el círculo más próximo al centro.

3) El número de puntos -100- en el círculo enésimo del patrón -P- es:

$$\text{Número}(n) = 8 \times \text{Redondeo} \left[\frac{\pi \times D(n) \times \frac{1}{8} \times \frac{1}{S_D} \times \frac{1}{DF}}{8} \right] \quad (2)$$

en que en este caso Redondeo es el redondeo (hacia arriba o hacia abajo) al número entero más próximo.

4) Si no hay ninguna zona de exclusión EZ, entonces n = 2, 3...N, correspondiendo n = 2 al círculo más próximo al centro.

Estas mismas ecuaciones pueden ser utilizadas para formar arcos concéntricos de densidad constante de la misma extensión angular A a lo largo de N círculos concéntricos (por ejemplo, ver las figuras 4F, 6A, 6B). Para calcular el diámetro del círculo sobre el que está situado el arco, la ecuación (1) es la misma en la que A es la extensión angular de los arcos y está comprendida entre 0 y 2π. El número de puntos en cada arco concéntrico es (es decir, la ecuación (2) pasa a ser):

$$\text{Número}(n) = 8 \times \text{Redondeo} \left[\frac{\pi \times D(n) \times \frac{1}{8} \times \frac{1}{S_D} \times \frac{1}{DF} \times \frac{A}{2\pi}}{8} \right] \quad (3)$$

La técnica más directa para escanear puntos -100- en un patrón -P- es secuencialmente, en la que los puntos adyacentes se escanean consecutivamente desde un extremo del patrón hasta el otro para minimizar la magnitud del movimiento entre puntos del espejo de escaneado (tal como se muestra en la figura 8). Sin embargo, exponer consecutivamente (uno inmediatamente después del otro) dos puntos adyacentes puede tener como resultado un calentamiento localizado no deseable. Por lo tanto, se pueden utilizar patrones entrelazados para minimizar el calentamiento localizado. Los patrones entrelazados son patrones que se superponen entre sí de manera alternada, de tal modo que los propios patrones se superponen entre sí, pero los puntos de un patrón no se superponen con los puntos del otro patrón (es decir, los puntos de un patrón están situados entre los puntos del otro, de manera alternada o entremezclada). Las figuras 9A y 9B representan cómo un patrón -P- (mostrado en la figura 9C) se puede dividir en dos patrones separados -P₁- y -P₂- de puntos alternados, de tal modo que los puntos inmediatamente adyacentes entre sí en el patrón -P- se escanean sobre el tejido objetivo en dos patrones independientes (y por lo tanto más separados en el tiempo). En el ejemplo particular de las figuras 9A-9C, el patrón -P₁- representa la mitad de los puntos totales en el patrón -P-, y el patrón -P₂- representa el mismo patrón que el patrón -P₁- excepto porque está girado en un ángulo pequeño (por ejemplo 11,25 grados). Por lo tanto, el patrón -P₁- de la figura 9A se escanea en su integridad, a continuación el patrón -P₂- de la figura 9B se escanea en su integridad de manera entrelazada con respecto al patrón -P₁-, teniendo como resultado el patrón -P- de la figura 9C, que provoca menos calentamiento localizado durante su escaneado sobre el tejido objetivo.

La figura 10A muestra una variante del entrelazado de los dos patrones -P₁- y -P₂- para tener como resultado el patrón -P-. En esta configuración, el tamaño de los puntos -100- que forman el patrón -P₂- es menor que el de los

puntos -100- que forman el patrón -P₁-. Por lo tanto, en el patrón combinado -P-, los puntos adyacentes tienen tamaños diferentes. Esto tiene la ventaja de preservar más la retina no tratada y de mantener un espacio abierto para uno o varios tratamientos de seguimiento posteriores (es decir, dosificación variable). La figura 10B es una variante de la figura 10A, en la que el tamaño del punto es constante dentro del mismo anillo, pero los tamaños de los puntos de un anillo al siguiente pueden variar.

Las figuras 11A-11B muestran cómo se puede utilizar una variante secuencial de los puntos para compensar el control del calentamiento localizado con otras consideraciones. En la figura 11A, la secuencia en la que cada punto es escaneado está numerada. De este modo, los primeros ocho impulsos se utilizan para escanear consecutivamente los ocho puntos que forman el círculo más interior. A continuación, se escanea consecutivamente el siguiente círculo más interior, y así sucesivamente. Cada círculo se escanea en un único sentido, escaneándose los puntos adyacentes en orden consecutivo. La ventaja de esta secuencia del patrón es que se escanea primero el círculo más interior, el más próximo a la zona de exclusión -102-, de tal modo que si el ojo del paciente se mueve posteriormente mientras se sigue escaneando el patrón, el haz en dicho punto en el tratamiento estará más alejado del tejido ocular sensible en la zona de exclusión y, por lo tanto, minimizará el riesgo de una exposición accidental de ese tejido (por ejemplo, la fovea). Se debe observar que esta secuencia de puntos tiene como resultado que los puntos adyacentes en cada círculo se escanean consecutivamente, lo que puede tener como resultado un calentamiento localizado no deseable. En la figura 11B, la secuencia de puntos se ha modificado de tal modo que cada círculo se escanea de uno en uno, empezando por el círculo más interior, pero dentro de cada círculo los puntos adyacentes no se escanean consecutivamente (es decir, no se utilizan impulsos adyacentes en el haz para escanear puntos adyacentes en el patrón final). Esto puede implicar un ordenamiento aleatorio, o bien una secuencia más ordenada tal como escanear cualquier otro punto cuando el haz se desplaza alrededor del círculo (tal como se muestra en la figura 11B).

Las figuras 12A y 12B muestran una secuencia de impulsos similar a la de las figuras 11A y 11B, excepto en que se aplica a un patrón -P- en forma de cuña. Específicamente, en la figura 12A, los arcos de radios diferentes se escanean uno cada vez, por orden, empezando por el círculo más interior. En la figura 12B, los puntos -100- del patrón -P- en forma de cuña se escanean aleatoriamente tanto en su interior como entre los diferentes arcos.

Las figuras 13A-13D muestran cómo un patrón mayor -P- se puede descomponer en patrones secundarios. Específicamente, en lugar de escanear todo el patrón -P- (en este ejemplo, un patrón circular), puede ser preferible descomponer el patrón -P- en patrones secundarios (en este ejemplo, cuadrantes en forma de cuña), y escanear cada patrón secundario -P₁-, -P₂-, -P₃-, -P₄- en su integridad antes de pasar al siguiente patrón secundario. Dentro de cada patrón secundario, los puntos se pueden escanear de manera desordenada para minimizar el calentamiento localizado, tal como se ha explicado anteriormente. La ventaja de esta técnica es que si el escaneado se interrumpe durante un patrón secundario (por ejemplo, debido a un movimiento excesivo del ojo), el sistema se puede recuperar mejor simplemente pasando al siguiente patrón secundario. Tratar de reanudar un escaneado parcialmente completo de un patrón puede no ser viable en algunas aplicaciones una vez se ha perdido la alineación entre el escáner y el tejido objetivo. En otras palabras, es más sencillo alinear la posición de un patrón secundario entero y continuar, que intentar alinear la posición de los puntos restantes dentro de un patrón escaneado parcialmente completado. Al escanear los puntos utilizando patrones secundarios para formar un patrón global -P-, y cada patrón secundario se escanea sin escanear consecutivamente los puntos adyacentes, existe un buen equilibrio entre áreas de trabajo locales de patrones pequeños y se evita un excesivo calentamiento localizado.

Existen varias relaciones que el haz de referencia puede adoptar con respecto al haz de tratamiento. Por ejemplo, la luz de referencia se puede proyectar sobre el tejido objetivo en un patrón que coincide generalmente con el de la luz de tratamiento (es decir, el sistema proyecta un patrón -P- de puntos con la luz de referencia, seguido por la proyección del patrón -P- de puntos con la luz de tratamiento superponiendo las posiciones de los puntos proyectados por la luz de referencia). De este modo, el médico puede alinear el patrón -P- de los puntos de la luz de tratamiento sabiendo que se situarán donde se ve el patrón -P- de puntos de luz de alineación sobre el tejido objetivo. Alternativamente, la luz de referencia se puede escanear en un patrón -P_{AIM}- de forma cerrada (por ejemplo, un círculo, un rectángulo, una elipse, etc.), en la que el patrón -P- de puntos de luz de tratamiento estará en el interior de la forma cerrada (es decir, el patrón -P_{AIM}- de luz de referencia delimita el tejido objetivo que recibirá el patrón -P- de luz de tratamiento). Por lo tanto, el -P_{AIM}- de la figura 14B delimita el patrón -P- de la figura 14A, y el -P_{AIM}- de la figura 15B delimita el patrón -P- de la figura 15A. En otro ejemplo más, el patrón de alineación -P_{AIM}- puede identificar el centro del patrón -P- de puntos de luz de tratamiento, e indicar opcionalmente la extensión del patrón -P- de puntos de luz de tratamiento (por ejemplo, el patrón de alineación -P_{AIM}- son hilos cruzados que muestran el centro del patrón -P- de la luz de tratamiento, indicando los extremos exteriores de los hilos cruzados el perímetro exterior del patrón -P- de la luz de tratamiento). Por lo tanto, el -P_{AIM}- de las figuras 14C y 14D identifica el centro y la extensión del patrón -P- de la figura 14A, y el -P_{AIM}- de las figuras 15C y 15D identifica el centro y la extensión del patrón -P- de la figura 15A.

La figura 16 muestra cómo el sistema puede generar automáticamente tamaños de patrones que superan las capacidades del tamaño de escaneado del sistema. En la figura 16, el patrón deseado -P- tiene la forma de un arco circular, con cuatro patrones en arco secundarios -1- a -4-. El sistema puede ser configurado para permitir al usuario definir el patrón en arco secundario más interior -1- como un primer escaneado, el sistema procederá a escanear el

patrón en arco secundario -1-, y a continuación identificará automáticamente y escaneará en orden secuencial los patrones en arco secundarios -2-, -3-, -4- que están dispuestos radialmente hacia el exterior desde el patrón en arco secundario -1-. Con esta disposición, el usuario puede definir un patrón en forma de arco que se aproxima a los límites de escaneado del sistema, y el sistema escaneará automáticamente patrones secundarios adicionales dispuestos radialmente hacia el exterior desde el patrón identificado por el usuario.

La figura 17 muestra una interfaz gráfica de usuario (GUI) -96- a modo de ejemplo, para seleccionar e implementar los patrones de fotocoagulación descritos anteriormente. La GUI mostrada -96- comprende una pantalla táctil -110-, que define sobre la pantalla teclas programables, que pueden ser utilizadas para cambiar las condiciones de funcionamiento del sistema. Por ejemplo, la pantalla -110- define teclas programables para ajustar la potencia del haz de referencia -112-, la potencia de la luz de fijación -114-, el tiempo de exposición -116-, la potencia del tratamiento -118-, la densidad de puntos -120-, el patrón -122- y el diámetro de los puntos -124-. Tocar estas teclas programables permite al usuario ajustar el parámetro o parámetros seleccionados. Algunas teclas programables tienen forma de flechas ascendentes/descendentes, que permiten al usuario ajustar directamente el valor numérico. Otras teclas programables proporcionan múltiples opciones (por ejemplo, densidad de puntos -120-) de entre las cuales el usuario puede seleccionar la opción deseada. Otras teclas programables muestran un parámetro de funcionamiento, y cuando se activan abren nuevos menús desde los que se puede manipular dicho parámetro de funcionamiento (por ejemplo, la tecla programable de patrón -122- muestra la configuración del patrón seleccionado, tal como la separación de puntos y la forma y disposición del patrón, y cuando se activa, al tocarla, se abre el menú para seleccionar entre una serie de patrones predefinidos como los mostrados en la figura 18, o para definir un nuevo patrón; la tecla programable del diámetro de puntos -124- indica el tamaño de los puntos y al tocarla se abre un menú para ajustar el tamaño de los puntos). Se proporcionan asimismo indicadores de estado en la pantalla -110- (por ejemplo, el indicador de estado -126- indica si el sistema está en modo de reposo, en modo de luz de referencia o en modo de luz de tratamiento; el indicador de cómputo -128- mantiene un seguimiento del número de aplicaciones de tratamiento y se puede restablecer al tocar la tecla programable de restablecimiento -130-). Las teclas programables pueden asimismo personalizarse para los datos específicos que se introducen. Por ejemplo, el arrastrar el dedo el usuario en torno a la tecla programable de patrón -122- permite al usuario seleccionar cuántos cuadrantes, octantes, etc. serán incluidos en un patrón circular (por ejemplo, arrastrando alrededor de la tecla de patrón -122- de aproximadamente unos 310 grados se seleccionará un patrón con siete octantes - es decir, se excluirá un octante de un patrón circular completo).

Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "tiene", "que tiene" o cualquier variante de los mismos están previstos para abarcar una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, un proceso, procedimiento, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no está limitado necesariamente solamente a dichos elementos sino que puede incluir otros elementos no enumerados expresamente o inherentes a dicho proceso, procedimiento, artículo o aparato. Además, salvo que se indique expresamente lo contrario, "o" se refiere a una o inclusiva y no a una o exclusiva. Por ejemplo, una condición A o B se satisface por cualquiera de las siguientes: A es verdadero (o está presente) y B es falso (o no está presente), A es falso (o no está presente) y B es verdadero (o está presente), y tanto A como B son verdaderos (o están presentes).

Se debe entender que la presente invención no está limitada a la realización o realizaciones descritas anteriormente y mostradas en la presente memoria, sino que abarca todas y cualquiera de las variantes que están comprendidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, si bien muchos de los patrones -P- descritos anteriormente y mostrados en las figuras tienen una disposición con una densidad de puntos uniforme, la presente invención no está limitada a esto. La densidad de puntos se puede modificar en el mismo patrón -P- de varias maneras. Por ejemplo, los tamaños y/o la separación de los puntos -100- en una parte del patrón -P- puede ser diferente a los de otra parte del mismo patrón -P-. La densidad del tratamiento se puede modificar asimismo en el mismo patrón -P-, variando la potencia y/o la duración de los impulsos que forman los puntos en una parte del patrón -P- con respecto a la potencia y/o la duración de los impulsos que forman los puntos en otra parte del patrón -P-. El patrón -P- puede no sólo estar formado por puntos estacionarios discretos tal como se ha descrito anteriormente, sino asimismo por uno o varios puntos móviles que forman líneas escaneadas u otras imágenes escaneadas. La fuente de luz de referencia (u otra fuente de luz) puede ser utilizada para proyectar un patrón de fijación sobre el ojo, junto con el patrón de referencia -P- y/o el patrón de tratamiento -P-, para proporcionar al paciente un punto de referencia con el fin de mantener quieto el ojo durante el tratamiento. El sistema anterior es ideal, pero no está limitado al diagnóstico/tratamiento de la fotocoagulación. Las realizaciones, los aspectos y los ejemplos que no entran en el alcance de las reivindicaciones se facilitan únicamente con propósitos ilustrativos y no forman parte de la presente invención. La invención se define en las reivindicaciones, como sigue:

REIVINDICACIONES

1. Sistema fotomédico (1) para el tratamiento de un tejido ocular objetivo, que comprende:

5 una fuente de luz (2) para generar un haz de luz;

un conjunto de escáner (52) adaptado para transformar el haz con el fin de formar un patrón de puntos de la luz;

un elemento de enfoque (70 a 78) adaptado para enfocar el patrón de puntos en el tejido objetivo;

10 un controlador (90 a 94) adaptado para controlar el conjunto de escáner; y

una interfaz gráfica de usuario (96) conectada al controlador, que incluye una pantalla para visualizar una serie de diferentes disposiciones de patrones de puntos para elegir, incluyendo el patrón de puntos, en respuesta a una activación de la pantalla,

caracterizado porque

20 el patrón de puntos (P) comprende por lo menos un primer patrón secundario de puntos (P₁) y un segundo patrón secundario de puntos (P₂); y

el controlador está configurado para controlar el conjunto de escáner, en base a una selección del patrón de puntos visualizado en la interfaz gráfica de usuario, con el fin de formar el patrón de puntos (P) en el tejido objetivo entrelazando juntos el primer (P₁) y el segundo (P₂) patrones secundarios de puntos.

25 2. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, en el que la pantalla de la interfaz gráfica de usuario es una pantalla táctil.

30 3. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, en el que los puntos en el primer patrón secundario tienen un diámetro que es mayor que el de los puntos en el segundo patrón secundario.

4. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, en el que el controlador hace que el conjunto de escáner forme íntegramente el primer patrón secundario antes de formar íntegramente el segundo patrón secundario.

35 5. Sistema fotomédico, según la reivindicación 4, en el que el primer y el segundo patrones secundarios de los puntos son el mismo.

6. Sistema fotomédico, según la reivindicación 5, en el que el primer patrón secundario está desplazado en posición con respecto al segundo patrón secundario.

40 7. Sistema fotomédico, según la reivindicación 5, en el que el segundo patrón secundario está girado en posición un ángulo predeterminado con respecto al primer patrón secundario.

45 8. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, en el que el conjunto del escáner forma los puntos de luz secuencialmente y en un orden que evita que los puntos adyacentes entre sí en el patrón se formen consecutivamente.

50 9. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, en el que el patrón tiene forma redonda, en general, y tiene una densidad de puntos constante, en general.

10. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, en el que los puntos en el patrón están situados en N círculos concéntricos cada uno de los cuales tiene un diámetro D definido como:

$$55 \quad D(n) = EZ + S_D + (n-1) \times S_D(1 + \text{Redondeo (DF)})$$

en que:

60 D(n) es el diámetro del círculo concéntrico enésimo del patrón con n=1, 2, ...N,

EZ es el diámetro de una zona de exclusión en el centro del patrón,

65 S_D es el diámetro de los puntos, y

Redondeo (DF) es un factor de densidad DF redondeado hacia arriba o hacia abajo al número entero más próximo.

11. Sistema fotomédico, según la reivindicación 10, en el que cada uno de los $n = 1, 2, \dots, N$ círculos concéntricos incluye un número (n) predeterminado de puntos, según:

5

$$\text{Número}(n) = 8 \times \text{Redondeo} \left[\pi \times D(n) \times \frac{1}{8} \times \frac{1}{S_D} \times \frac{1}{DF} \right]$$

donde Redondeo [] significa redondear hacia arriba o hacia abajo al número entero más próximo.

10

12. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, en el que los puntos en el patrón están situados en N círculos concéntricos cada uno de los cuales tiene un diámetro D definido como:

15

$$D(n) = S_D + (n - 1) \times S_D (1 + \text{Redondeo}(DF))$$

en que:

20

D(n) es el diámetro del círculo concéntrico enésimo del patrón con $n = 2, 3, \dots, N$,

S_D es el diámetro de los puntos, y

25

Redondeo (DF) es un factor de densidad DF redondeado hacia arriba o hacia abajo al número entero más próximo.

13. Sistema fotomédico, según la reivindicación 12, en el que cada uno de los $n = 2, 3, \dots, N$ círculos concéntricos incluye un número (n) predeterminado de puntos, según:

30

$$\text{Número}(n) = 8 \times \text{Redondeo} \left[\pi \times D(n) \times \frac{1}{8} \times \frac{1}{S_D} \times \frac{1}{DF} \right]$$

en que Redondeo [] significa redondear hacia arriba o hacia abajo al número entero más próximo.

35

14. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, en el que los puntos en el patrón están situados en arcos de igual extensión angular A a lo largo de N círculos concéntricos, cada uno de los cuales tiene un diámetro D definido como:

40

$$D(n) = S_D + (n - 1) \times S_D (1 + \text{Redondeo}(DF))$$

en que:

45

D(n) es el diámetro del círculo concéntrico enésimo del patrón con $n = 1, 2, \dots, N$,

EZ es el diámetro de una zona de exclusión en el centro del patrón,

S_D es el diámetro de los puntos,

50

Redondeo (DF) es un factor de densidad DF redondeado hacia arriba o hacia abajo al número entero más próximo, y

A es la extensión angular de los arcos y está comprendida entre 0 y 2π .

55

15. Sistema fotomédico, según la reivindicación 145, en el que cada uno de los $n = 1, 2, \dots, N$ arcos concéntricos incluye un número (n) predeterminado de puntos, según:

60

$$\text{Número}(n) = 8 \times \text{Redondeo} \left[\pi \times D(n) \times \frac{1}{8} \times \frac{1}{S_D} \times \frac{1}{DF} \times \frac{A}{2\pi} \right]$$

en que Redondeo [] significa redondear hacia arriba o hacia abajo al número entero más próximo.

16. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, en el que los puntos en el patrón están situados en arcos de igual extensión angular A a lo largo de N círculos concéntricos, cada uno de los cuales tiene un diámetro D definido como:

5

$$D(n) = S_D + (n - 1) \times S_D (1 + \text{Redondeo}(DF))$$

10 en que:

D(n) es el diámetro del círculo concéntrico enésimo del patrón con n = 2, 3, ...N,

S_D es el diámetro de los puntos,

15

Redondeo (DF) es un factor de densidad DF redondeado hacia arriba o hacia abajo al número entero más próximo, y

A es la extensión angular de los arcos y está comprendido entre 0 y 2π.

20

17. Sistema fotomédico, según la reivindicación 16, en el que cada uno de los n = 2, 3, ...N arcos concéntricos incluye un número (n) predeterminado de puntos, según:

$$\text{Número}(n) = 8 \times \text{Redondeo} \left[\frac{\pi \times D(n) \times 1}{8} \times \frac{1}{S_D} \times \frac{1}{DF} \times \frac{A}{2\pi} \right]$$

25

en que Redondeo [] significa redondear hacia arriba o hacia abajo al número entero más próximo.

18. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, en el que el patrón tiene una densidad de puntos con el patrón que varía.

19. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, en el que el patrón es un patrón en arco, y en el que el controlador hace que el escáner escanee automáticamente el patrón en arco y los patrones en arco adicionales radialmente hacia el exterior desde el patrón en arco.

35

20. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, en el que los puntos tienen diámetros variables en el patrón.

21. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, que comprende además:

40

una fuente de luz de referencia para generar un haz de referencia de luz de referencia, en el que el conjunto del escáner está configurado para transformar el haz de referencia con el fin de formar un patrón de referencia de la luz de referencia sobre el tejido objetivo, que indica la posición central del patrón de puntos.

22. Sistema fotomédico, según la reivindicación 21, en el que el patrón de referencia indica además un límite exterior en el que debe estar confinado el patrón de puntos.

45

23. Sistema fotomédico, según la reivindicación 22, en el que el patrón de referencia comprende dos o más líneas cruzadas.

50

24. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, en el que el patrón de puntos define una zona de exclusión cerrada parcialmente en el tejido objetivo, en la que no inciden los puntos.

25. Sistema fotomédico, según la reivindicación 1, en el que el patrón de puntos comprende una serie de patrones en arco separados entre sí.

55

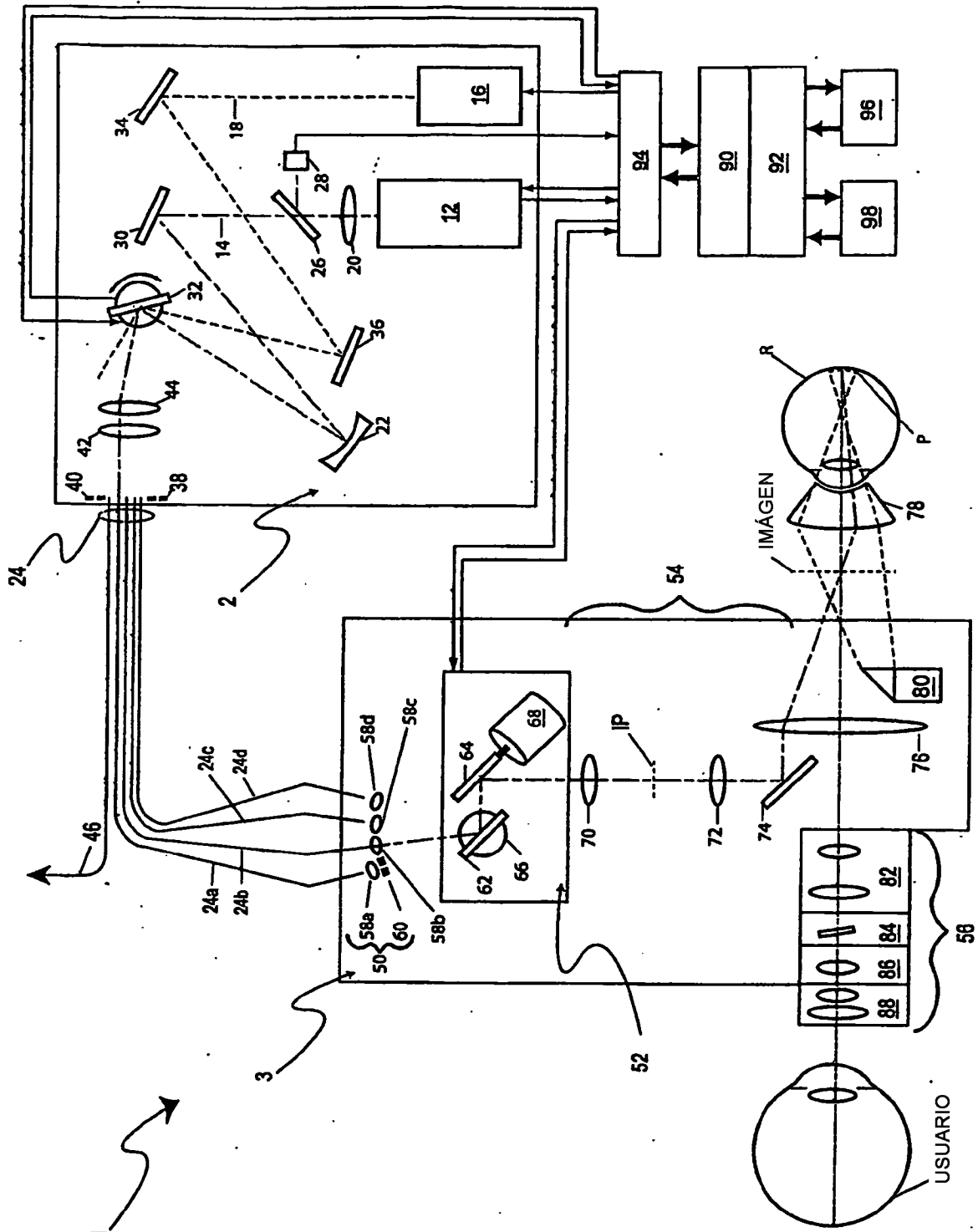
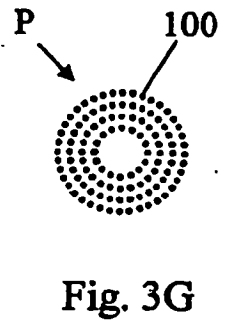
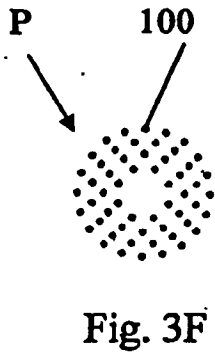
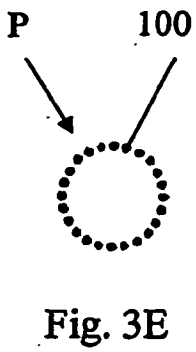
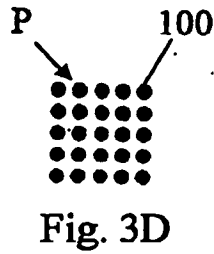
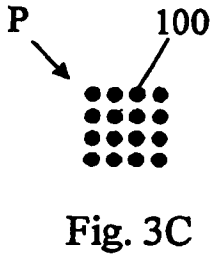
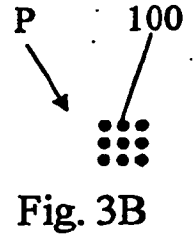
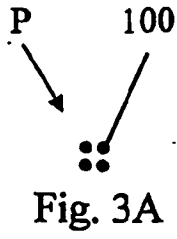
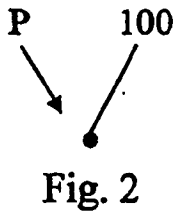


Fig.1



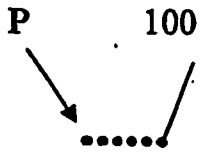


Fig. 4A

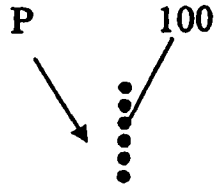


Fig. 4B

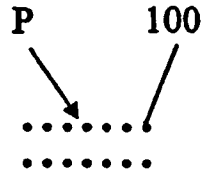


Fig. 4C

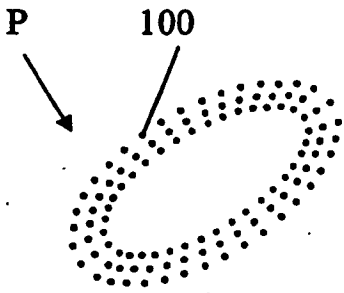


Fig. 4D

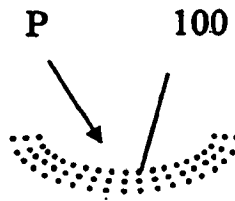


Fig. 4E

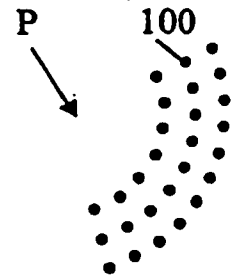


Fig. 4F

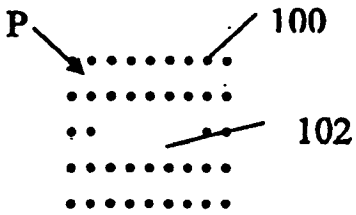


Fig. 5A

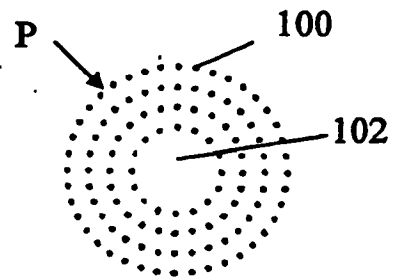


Fig. 5B

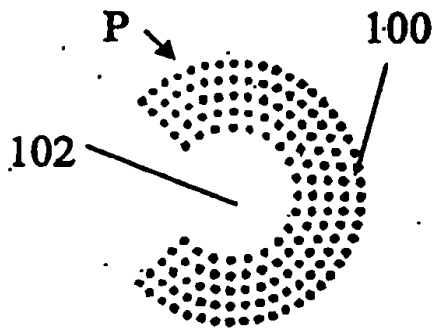


Fig. 6A

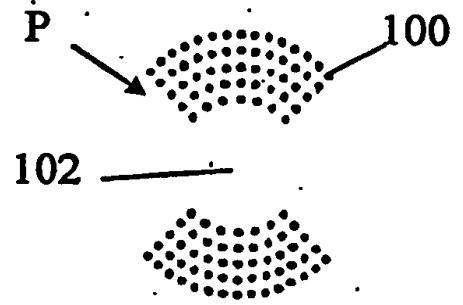


Fig. 6B

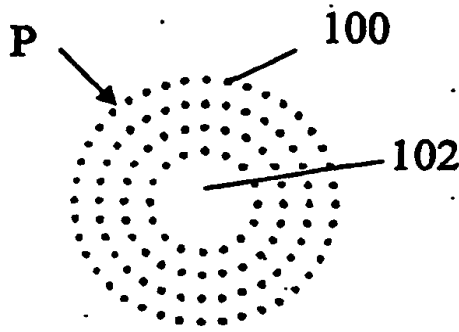


Fig. 7

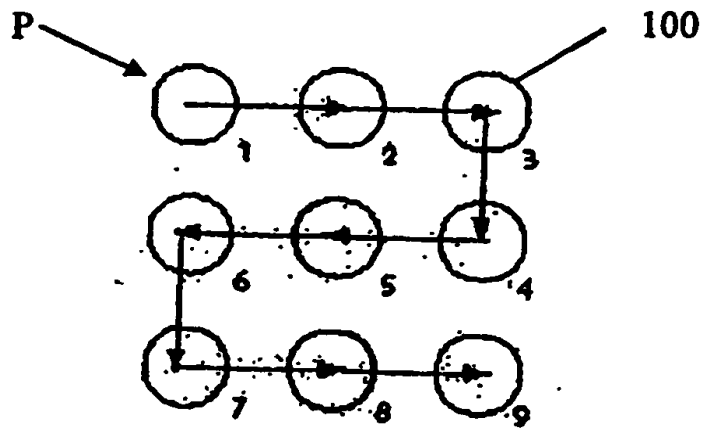


Fig. 8

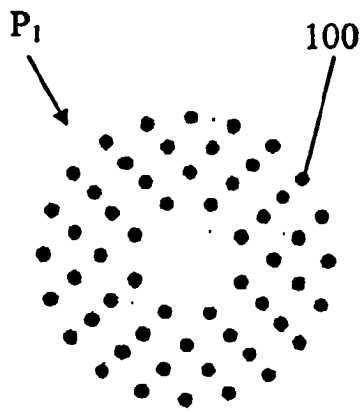


Fig. 9A

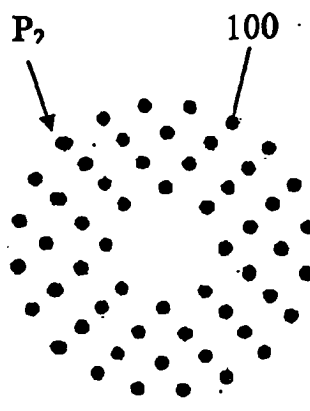


Fig. 9B

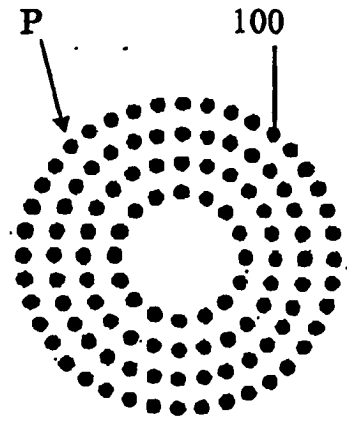


Fig. 9C

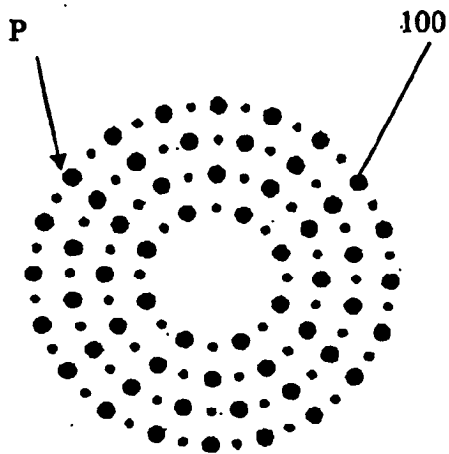


Fig. 10A

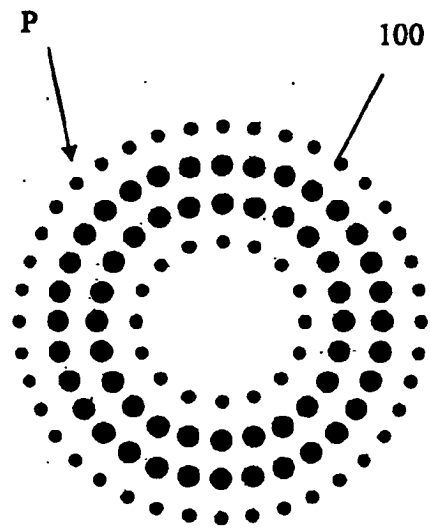


Fig. 10B

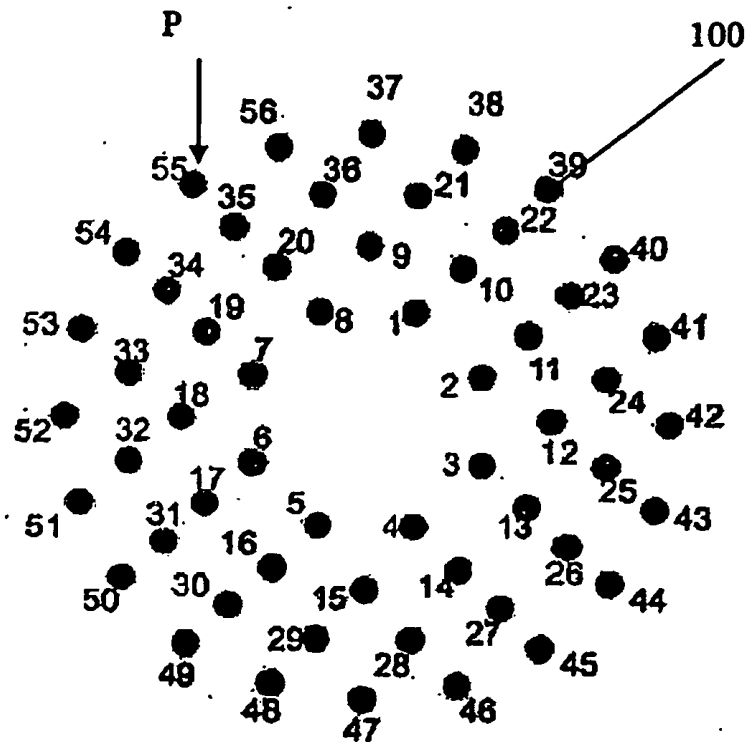


Fig. 11A

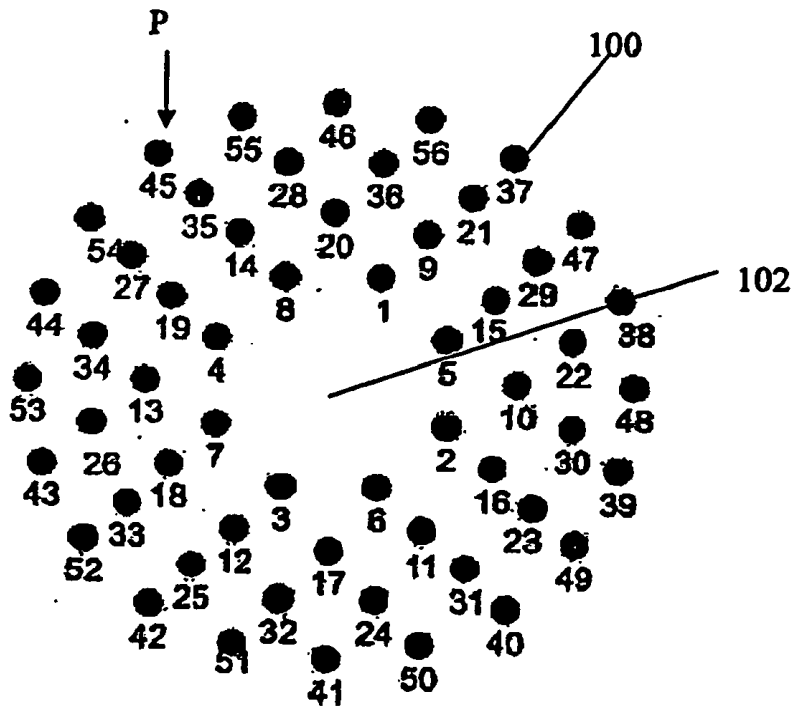


Fig. 11B

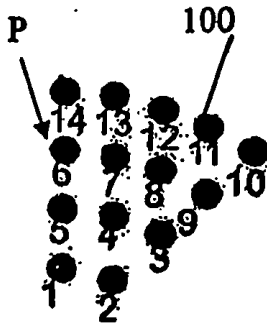


Fig. 12A

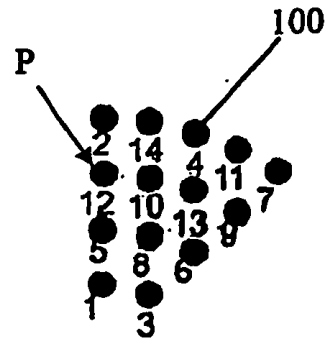


Fig. 12B

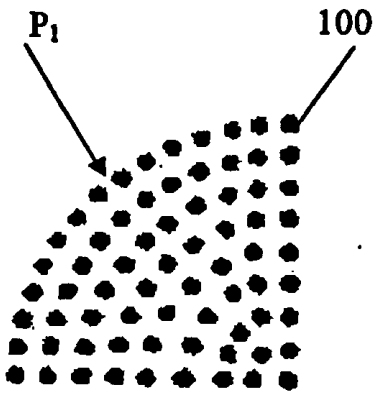


Fig. 13A

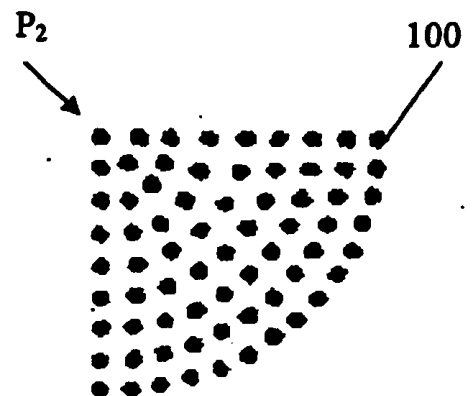


Fig. 13B

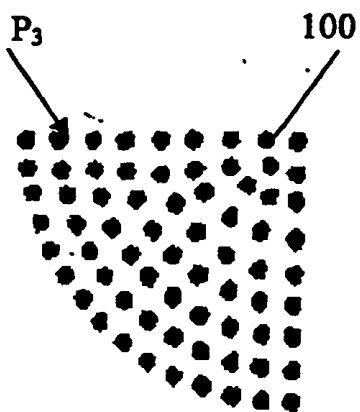


Fig. 13C

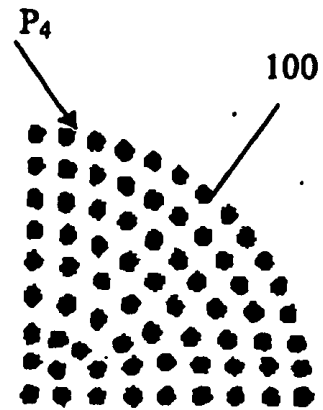


Fig. 13D

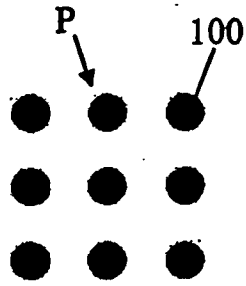


Fig. 14A

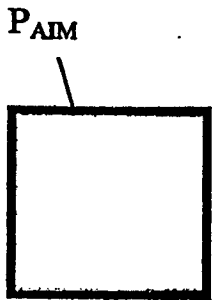


Fig. 14B

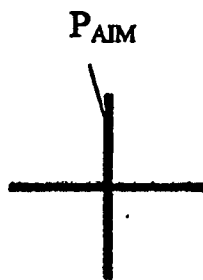


Fig. 14C

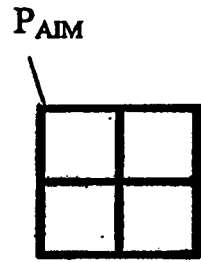


Fig. 14D

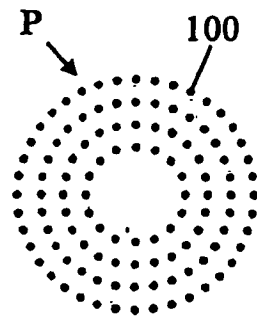


Fig. 15A

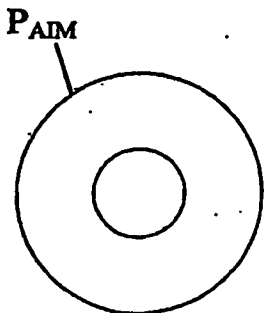


Fig. 15B

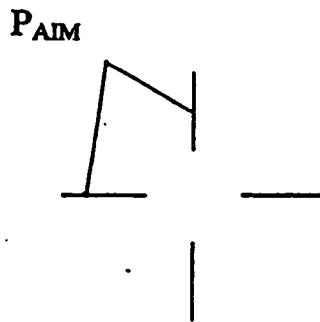


Fig. 15C

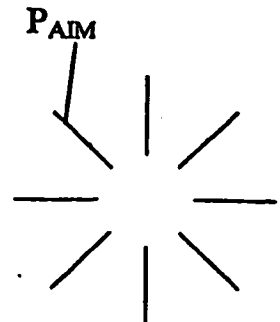


Fig. 15D

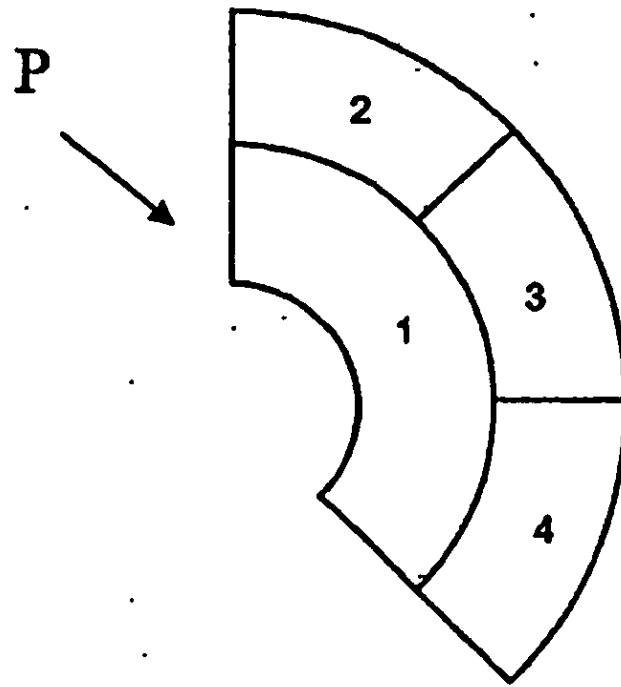


Fig. 16

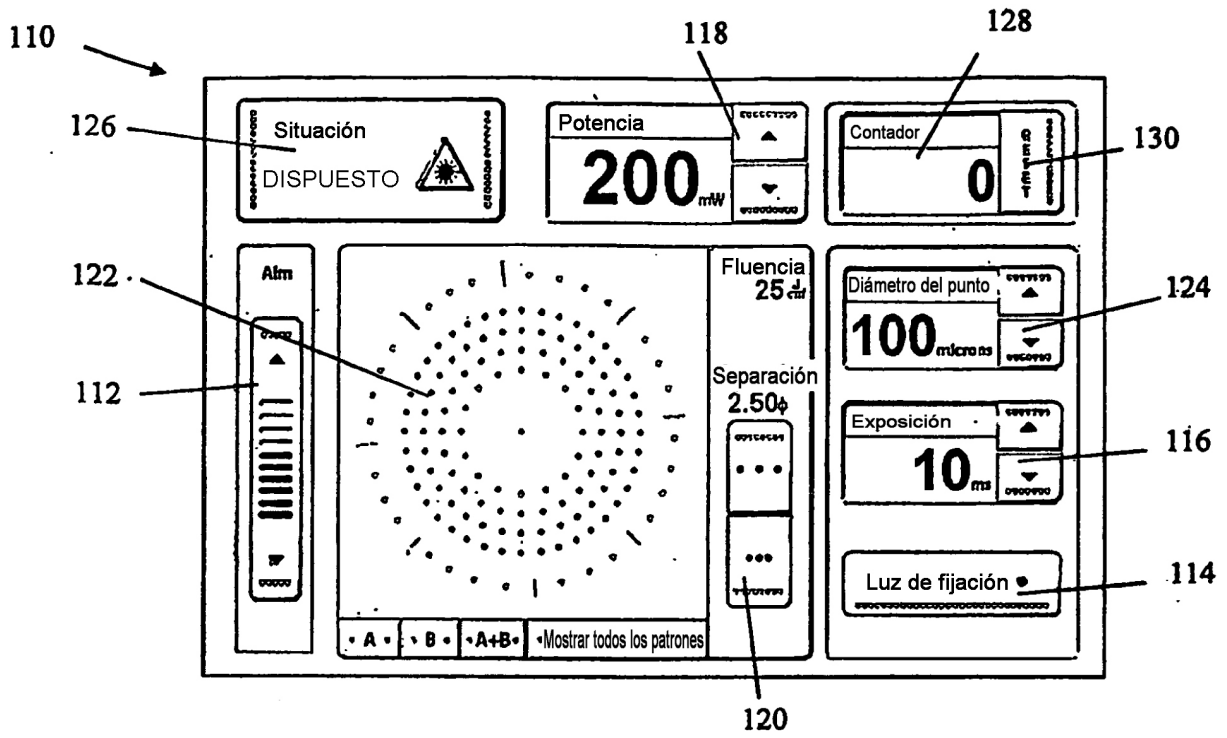


Fig. 17

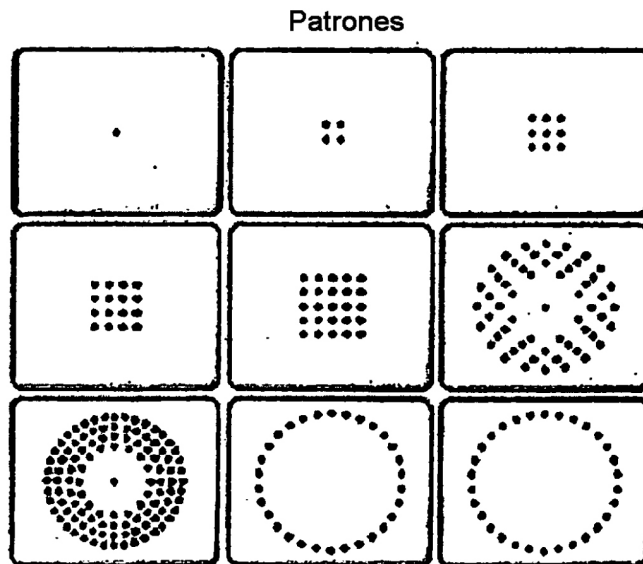


Fig. 18