

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 323**

51 Int. Cl.:

**A61F 9/007** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2002 PCT/EP2002/03370**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2002 WO02076355**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2002 E 02714194 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 1372552**

54 Título: **Dispositivo para el tratamiento y el diagnóstico de tejidos del ojo**

30 Prioridad:

**27.03.2001 DE 10115751**  
**28.09.2001 DE 10148783**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.06.2017**

73 Titular/es:

**WAVELIGHT GMBH (100.0%)**  
**AM WOLFSMANTEL 5**  
**91058 ERLANGEN, DE**

72 Inventor/es:

**KOENIG, KARSTEN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 618 323 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

Dispositivo para el tratamiento y el diagnóstico de tejidos del ojo

5 La invención se refiere a un dispositivo para la cirugía ocular mínimamente - hasta no-invasivo mediante el tratamiento óptico del tejido por medio de radiación con láser. Preferiblemente el dispositivo de cirugía de córnea refractiva sirve para el tratamiento de vista defectuosa, pudiéndose también llevar a cabo un diagnóstico y un control de la terapia "on-line". El dispositivo también puede utilizarse para otras intervenciones en el ojo, por ejemplo, para la terapia de glaucoma, a fin de permitir de nuevo, mediante la separación de tejido inducida por láser (perforación de canal), la evacuación regulada del agua de cámara o reducir la producción de agua de cámara a través de la eliminación parcial del cuerpo ciliar. Además pueden diagnosticarse y tratarse con láser (puncionar) quistes y tumores y otras modificaciones tisulares patológicas en y dentro del ojo.

Hasta ahora, la cirugía de córnea refractiva se realiza normalmente con métodos mecánicos invasivos, por medio de radiación con láser o de una combinación de métodos mecánicos con un tratamiento de láser.

15 En el tratamiento con radiación con láser sin métodos mecánicos se utiliza normalmente un láser excimer con una longitud de onda de láser que se absorbe bien en el campo ultravioleta (UV) con longitudes de pulso en la gama de nanosegundos. El proceso de ablación se basa en la así llamada fotoablación. En el tratamiento con el láser excimer se quita de la superficie de la córnea, empezando por la así llamada capa epitelial, tejido con una profundidad aproximada de 100 nm, a fin de conseguir una corrección de la capacidad refractiva. La curación relativamente mala como consecuencia de la separación óptica de la capa epitelial representa un inconveniente.

20 Por el contrario, en el así llamado procedimiento LASIK, una parte superior de la córnea se "levanta" parcialmente en primer lugar con un dispositivo mecánico (microqueratomo). La lámina de córnea parcialmente separada, el así llamado flap, se levanta por un lado liberando la capa de tejido situada debajo para la eliminación del tejido. A continuación sigue la ablación óptica de tejido por medio de un láser excimer de UV. Después del tratamiento con láser, el flap se repliega y se adhiere a la córnea a través de fuerzas de adhesión. El aplanamiento de la córnea así generado sirve para la corrección de la miopía. El inconveniente de este tratamiento consiste en el porcentaje relativamente alto (normalmente un 5%) de complicaciones como consecuencia de la intervención mecánica inicial. Además, a causa del efecto mecánico, por ejemplo, fuerte fricción, el flap puede resbalar de nuevo también mucho tiempo después de la terapia.

30 Por consiguiente, resulta de especial importancia el intento de una terapia óptica mínimamente - hasta no-invasiva en el interior de la córnea, especialmente en la así llamada capa de estroma, sin dañar la superficie del ojo. Esto puede llevarse a cabo en principio mediante radiación con láser enfocada de gran intensidad con longitudes de onda en el campo de longitudes de onda (NIR) visible y próximo al infrarrojo de hasta 1200 nm aproximadamente.

35 El desprendimiento de material se realiza normalmente en caso de intensidades extremadamente elevadas en el campo de órdenes de magnitud de GW/cm<sup>2</sup> y TW/cm<sup>2</sup> mediante ionización de biomoléculas como consecuencia de la absorción de multifotones no resonante. Los primeros electrones libres así generados activan un proceso que da lugar a la rotura óptica inducida por láser y a la formación de plasma a través de los efectos de amplificación cumulativos a causa del efecto recíproco con el campo electromagnético de la radiación con láser y la absorción de energía asociada al mismo mediante la radiación inversa debida a la desviación. Por medio de la rápida dilatación del plasma se crea un campo de alta presión dinámico que provoca la generación de una onda de choque que se expande radialmente. El porcentaje de ablación de material provocado por ondas de choque y por la formación de burbujas (burbujas de cavitación, burbujas de gas) se denomina fotodisrupción [Juhász y otros IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics 5 (1999) 902-909]. Los fragmentos de ablación también pueden transportarse de forma optomecánica fuera del campo de interacción [Loesel y otros Appl. Phys. B 66 (1998) 121-128].

45 Hasta ahora los ensayos se realizaban con pulsos de nanosegundos, pulsos de picosegundos y pulsos de femtosegundos [por ejemplo, Krasnov. Arch. Ophthalmol. 92(1974)37-41; Stern y otros Arch. Ophthalmol. 107 (1989) 587-592; Niemz y otros Lasers Light Ophthalmol. 5 (1993) 149-155; Vogel y otros Invest. Light Ophthalmol. 5 (1993) 149-155; Juhász y otros Lasers Surg. Med. 19 (1996) 23-29].

50 Los pulsos de nanosegundos requieren elevadas energías de pulso y muestran, como consecuencia de un alto porcentaje de energía mecánica elevada, sólo posibilidades terapéuticas limitadas en el campo de la cirugía de córnea (Steinert and Puliafito). The Nd: YAG laser in ophthalmology. Filadelfia, PA: W.B. Saunders, 1985: 11-21). El umbral para la rotura terapéutica desciende en el empleo de pulsos más cortos. Gracias al uso de pulsos de energía reducida es posible reducir el porcentaje de energía mecánica destructiva como se ha demostrado por medio de la utilización de pulsos de picosegundos. No obstante, aquí tampoco se consiguió ningún tratamiento óptico, lo que debe atribuirse especialmente a la formación de burbujas [Niemz y otros Lasers Light Ophthalmol 5 (1993) 149-155; Gimpel y otros Int. Ophthalmol. Clin. 37(1997)95-102; Ito y otros J. Refract. Surg. 12(1996)721-728]. Así, el diámetro de las burbujas de cavitación en el empleo de pulsos de nanosegundos es normalmente de 1 mm a 2 mm, en caso de pulsos de picosegundos de 0,2 mm a 0,5 mm, [Vogel y otros Proc. SPIE 1877 (1993) 312-322]. Por medio de la utilización de pulsos de femtosegundos se esperan efectos terapéuticos más favorables.

Las investigaciones realizadas hasta ahora relacionadas con la cirugía de córnea refractiva con pulsos de femtosegundos se basan en el uso de pulsos con energías de pulso en la gama de microjulios y milijulios con frecuencias de repetición de pulsos en la gama de Hz a kHz y puntos de iluminación por láser con un diámetro de varios micrómetros [por ejemplo, Kurtz y otros J. Refract. Surg. 13 (1997) 653-658]. Así, Kurtz y otros describe un dispositivo que se caracteriza por una frecuencia de repetición de 10 Hz, un punto de iluminación de 26  $\mu\text{m}$  de diámetro, unas energías de pulso de hasta 10 mJ y una duración de pulso variable [Kurtz y otros, J. Refract. Surg. 13 (1997) 653-658].

Lubatschowski y otros utilizan un sistema láser con una frecuencia de repetición de 1000 Hz, una energía de pulso máxima de 1 mJ y un diámetro de punto de iluminación de 7  $\mu\text{m}$  [Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 238 (2000) 33-39]. Los dispositivos de este tipo que normalmente se componen de un oscilador láser y de un amplificador y que también incluyen módulos "de elasticidad de pulso" y módulos de "compresión de pulso", requieren mucho espacio, asistencia y resultan costosos. Este estado de la técnica está dirigido exclusivamente al aspecto terapéutico. No se prevén mediciones en el tejido ocular. Aquí se propone un diámetro de pulso de láser en el campo de 5-10  $\mu\text{m}$ . La frecuencia de repetición (índice de repetición) es de 1 kHz. Las energías de pulso se encuentran claramente por encima de la gama de los nanojulios. Con estos dispositivos y parámetros de láser pueden realizarse incisiones en el interior de la córnea normalmente con una anchura de más de 10  $\mu\text{m}$  y eliminar así el material. Además puede generarse ópticamente un flap. En el mercado es posible adquirir un equipo correspondiente. En este caso se utilizan pulsos de femtosegundos de la longitud de onda de 1053 nm. La radiación se enfoca en el ojo sobre un punto con el diámetro de 3  $\mu\text{m}$  y se posiciona de forma intraocular por medio de un dispositivo de exploración. Los puntos de irradiación se ajustan estrechamente unos al lado de otros a una distancia de más de 5  $\mu\text{m}$  en forma de una espiral, aunque desplazados en el tiempo. El material se separa del interior hasta la superficie de la córnea, de manera que el flap generado por medio de la radiación con láser pueda plegarse a un lado con ayuda de una presión negativa. De este modo se suprime la generación mecánica del flap.

En las patentes US 5.993.438 y EP 0 903 133 se describe un procedimiento para la queratectomía fotorefractiva intraestromal que describe la fotodisrupción de material en el estroma, correspondiendo el material afectado por la fotodisrupción aproximadamente al volumen de foco normalmente con un diámetro de 10  $\mu\text{m}$  a 25  $\mu\text{m}$  y colocándose el punto de iluminación de modo que su distancia espacial corresponda a uno hasta dos diámetros de la burbujas generadas, generando éstas, con respecto al eje óptico, capas tratadas con láser de simetría central que pueden practicar la cavidad deseada en el estroma. En la presente invención se describe un método en el que se utiliza una frecuencia de repetición de pulsos en la gama de 10 Hz y 100 kHz. Las frecuencias preferidas son de 1 kHz a 10 kHz y un punto de iluminación con un diámetro de 10  $\mu\text{m}$  aproximadamente. Las soluciones técnicas conocidas se basan en la aplicación de la fotodisrupción, es decir, en el efecto mecánico de ondas de choque y burbujas. En principio, el tejido sometido a fotodisrupción es absorbido por la córnea o se extrae de la córnea.

En la patente US 6.146.375 se informa sobre la fotodisrupción de tejido para el tratamiento del glaucoma con pulsos de femtosegundos y picosegundos en parte con ayuda de sustancias químicas que modifican el comportamiento de dispersión del ojo.

En los procedimientos empleados hasta ahora por medio de pulsos de femtosegundos exista el inconveniente de las energías de pulsos relativamente elevadas empleadas hasta ahora en el orden de magnitud de microjulios que dan lugar a efectos mecánicos no deseados, especialmente como consecuencia de los efectos de las burbujas, las así llamadas Bubbles, y de las ondas de choque asociadas a las mismas mediante el proceso de fotodisrupción. Así se informa sobre la formación de burbujas con un tamaño de 25  $\mu\text{m}$  utilizando pulsos de 2  $\mu\text{J}$  con una duración de pulso de 300 fs en el agua y sobre coagulaciones de colágenos en el interior de la zona de interacción [Lubatschowski y otros, Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 238 (2000) 33-39]. Además, en el caso de estas energías de pulso relativamente elevadas pueden inducirse efectos de autoenfoco que pueden dar lugar a daños no deseados en el tejido circundante. El uso de estas energías de pulso relativamente elevadas también requiere sistemas láser con amplificadores que resultan muy costosos y conllevan mucha asistencia.

También resulta el inconveniente de que los sistemas láser de femtosegundos aplicados hasta ahora para la cirugía de córnea no permiten un análisis de alta resolución del tratamiento con láser. Normalmente se utilizan sistemas ópticos separados para un diagnóstico (por ejemplo, Arashima y otros, EP 0 850 614 A1). En este documento se describe un sistema que comprende un láser para la ablación de la córnea, un sistema de iluminación adicional y un dispositivo fotográfico.

En la memoria de patente US 5,984,916 se describe un procedimiento y un dispositivo para la cirugía ocular láser que se basa en el empleo de puntos de irradiación de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , frecuencias de pulso de hasta 100 KHz y densidades de energía de 0,2 - 5  $\mu\text{J}/10 \mu\text{m}^2$ . Sin embargo, las densidades de energía y las frecuencias de pulso de este tipo requieren el uso de complicados sistemas láser con amplificadores, elasticidad de pulso y unidades de compresión de pulso, así como energías de pulso en la gama de más de 0,2  $\mu\text{J}$ . No se prevé un sistema de diagnóstico integrado.

Frente al estado de la técnica según el artículo arriba citado de Lubatschowski y otros, la presente invención se basa en la tarea de ampliar la versatilidad del sistema en un dispositivo para el tratamiento óptico mínimamente - hasta no-invasivo de tejido ocular.

El dispositivo según la invención se describe en la reivindicación de patente 1.

Las reivindicaciones dependientes describen perfeccionamientos ventajosos del dispositivo.

El dispositivo permite una alta precisión hasta ahora no alcanzada con anchuras de incisión posibles del orden de menos de 2  $\mu\text{m}$  sin que se produzca una merma mecánica significativa del tejido circundante generada por la fotodisrupción y el autoenfoco. La utilización de sistemas económicos y fáciles de manejar debe ser posible. Por otra parte, el mismo dispositivo debe permitir una generación de imágenes tridimensional (Imaging) del tejido para el diagnóstico, para el análisis del objetivo, para el control óptico del tratamiento on-line y para el análisis óptico tridimensional de alta resolución del tratamiento con láser.

A continuación, la eficacia de la invención se muestra mediante ejemplos de realización, explicándose su función más detalladamente. Se ve en la:

Figura 1A: cortes por congelación teñidos de HE de una región con incisiones con láser que documentan el corte preciso en el estroma de un ojo de cerdo con pulsos de láser de femtosegundos de sub-nanojulios. Una medición proporcionó anchuras de incisión normales en la gama de 0.3  $\mu\text{m}$  a 1  $\mu\text{m}$ .

Figura 1B: imágenes de reflectancia directamente después de realizar 5 incisiones en el estroma de un ojo de cerdo con respectivamente 20 ms de tiempo de permanencia total del rayo por píxel y una exploración de líneas de 512 píxeles.

Figura 2: imágenes de la autofluorescencia activada con una longitud de onda media de 800 nm y Second Harmonie Generation (SHG) con alta resolución tridimensional en distintas profundidades de tejido, es decir, en dirección z, de un ojo de cerdo. Pueden reconocerse claramente las diferentes capas de tejido de la córnea y distintas células.

Figura 3: imagen de fluorescencia 2 s después de haber realizado la terapia de láser con 2 ms de tiempo de permanencia total del rayo por píxel. La región luminiscente a lo largo de la incisión presenta una anchura de 0.8  $\mu\text{m}$  aproximadamente. La luminiscencia de una burbuja representa la única área luminosa mayor.

Figura 4: imágenes de reflectancia que se realizaron 4 s, 15 s, 30 s y 45 s después de la ablación de material con un "Linescan 6" y que proporcionan informaciones sobre la cinética Bubble. Por consiguiente, la vida útil de estas "Bubbles" se encuentra en el campo de menos de medio minuto.

Figura 5: una representación básica de un dispositivo según la invención con un rayo láser simple.

Figura 6: representación como la figura 5, no obstante con un rayo láser dividido en varios rayos individuales.

Para el tratamiento óptico mínimamente - hasta no-invasivo, para la generación de imágenes tridimensionales, para el control del tratamiento óptico on-line y para el análisis óptico tridimensional de alta resolución del tratamiento con láser de tejidos del ojo, especialmente de la córnea, se utiliza la radiación enfocada en la gama espectral de 500 nm a 1200 nm, compuesta de pulsos de femtosegundos con una energía de pulso en la gama de los picojulios y en la gama de los nanojulios con una frecuencia de repetición elevada en la gama de los MHz y un punto de irradiación con un diámetro menor de 5  $\mu\text{m}$ , preferiblemente menor de 1  $\mu\text{m}$ , que se desplazan por el objetivo a tratar a una distancia normal menor de 5  $\mu\text{m}$ , permitiendo un tratamiento preciso mediante la destrucción selectiva directa de distintas células o componentes de célula o de distintas estructuras tisulares intraoculares sin destrucción irreversible de áreas de tejido circundantes, que permite fotografiar tridimensionalmente el tejido a tratar o tratado o distintas células o distintos componentes de célula antes y después de la terapia con láser mediante la detección de la fluorescencia, preferiblemente de la autofluorescencia excitada de forma no lineal, o de la reflectancia, así como permitiendo un control de terapia on-line mediante la detección on-line de la iluminación del plasma resuelta en el espacio y/o en el tiempo.

Con sólo un único dispositivo es posible realizar la terapia con láser y la generación de imágenes tridimensionales (Imaging) del tejido para el análisis del objetivo, para el control del tratamiento óptico on-line y para el análisis óptico tridimensional de alta resolución del tratamiento con láser. Según la invención se utiliza un dispositivo para el tratamiento y para el diagnóstico que se compone de un láser de femtosegundos compacto sin amplificador en el campo de 500 nm a 1200 nm, un sistema de guía de rayo inclusive un dispositivo de exploración, un ensanchador de rayo, un regulador rápido de potencia para la conmutación entre diagnóstico (búsqueda de objetivo y control del efecto) con una radiación de menor potencia y terapia con una radiación de mayor potencia, uno o varios detectores de fotones, monitores, interruptores de rayo, así como un control adecuado y hardware y software. A fin de permitir una detección de las señales resuelta en el tiempo, provocada por la reflectancia, la fluorescencia y la iluminación del plasma con una resolución en la gama de los picosegundos, un detector rápido, normalmente un PMT rápido, se acopla, según la invención, a un módulo para el recuento de los distintos fotones en correlación con el tiempo. Para una observación on-line de los efectos se puede utilizar adicionalmente una cámara de vídeo.

Para el enfoque de la radiación se utilizan objetivos con una abertura numérica mayor de 0,8, normalmente mayor de 1,0 y se posicionan puntos de irradiación a una distancia menor de 5  $\mu\text{m}$ , normalmente menor de 1  $\mu\text{m}$ .

Para la realización de la terapia con láser se utilizan intensidades de rayo T de más de 100  $\text{GW}/\text{cm}^2$  y para el diagnóstico intensidades más reducidas. Las distintas intensidades necesarias se generan mediante la variación de la potencia de láser en la muestra. El regulador de potencia debe permitir la elección entre diagnóstico y terapia, así como la regulación de la intensidad luminosa respectivamente necesaria en dependencia de la profundidad del área de tejido a reconocer o a tratar.

Se ha comprobado que por medio de pulsos de láser de femtosegundos adecuados en la gama de subnanojulios y nanojulios se puede obtener la ablación de material intraocular. Esto fue posible gracias al empleo de sistemas láser compactos y fáciles de manejar. No es necesario el uso de sistemas láser con amplificador complicados. Se pudo obtener una precisión hasta ahora no alcanzada de  $< 1 \mu\text{m}$  de anchura de incisión en el estroma y el tejido epitelial.

5 En este caso fue posible desprender distintas células, separar distintas fibras de colágeno o separar zonas de tejido completas sin dañar las zonas de tejido circundantes como consecuencia de la fotodisrupción.

En especial se ha demostrado que los pulsos de 170 femtosegundos de la longitud de onda central de 800 nm y frecuencia de repetición de 80 MHz con empleo de una óptica de enfoque de la abertura numérica 1,3, que permite puntos de irradiación de menos de  $1 \mu\text{m}$ , hacen posible desprender material en la córnea con una potencia media de 60 mW, lo que corresponde a una energía de pulso en la gama de Sub-nJ. El punto de irradiación se desplazó al objetivo con un explorador del galvanómetro. El desplazamiento se realizó en fases de menos de  $1 \mu\text{m}$ , normalmente de menos de  $0,5 \mu\text{m}$ . La distancia temporal de un desplazamiento fue menor de  $100 \mu\text{s}$ . El tiempo de permanencia del rayo por punto de irradiación también se encuentra en la gama de los microsegundos, normalmente en una gama menor de 10 ps. Cada punto se irradió hasta 5000 veces, normalmente de 200 a 500 veces aproximadamente. Pudieron obtenerse anchuras de incisión menores de  $1 \mu\text{m}$ , sin dañar las células circundantes del tejido. Estas anchuras de incisión pudieron conseguirse tanto en la epidermis, en la membrana de Bowman, como también en el estroma.

10  
15

La figura 1A muestra cortes de tejido por congelación histológicos teñidos con tintes "Uli" de un ojo de cerdo que demuestran eliminaciones de material inducidas por láser. Se utilizó una potencia media de 80 mW. El rayo se guió 5 veces a lo largo de una línea (línea de exploración), siendo el tiempo de permanencia del rayo por píxel de 20 ms en total. La anchura de incisión obtenida varía, por lo tanto, de  $0,3 \mu\text{m}$  a aproximadamente  $1 \mu\text{m}$ . No hay indicios de lesión térmica o mecánica de las áreas tisulares adyacentes.

20

La figura 1B muestra imágenes de reflectancia que se llevaron a cabo con el mismo dispositivo directamente después de realizar las separaciones de material. Por medio de estas imágenes se ha comprobado que como consecuencia de las separaciones de material inducidas por láser se crearon zonas altamente reflectantes a lo largo de los cantos de incisión. Éstas pueden reproducirse tridimensionalmente por medio de la radiación con láser de igual longitud de onda, no obstante con una potencia media considerablemente más reducida de menos de 1 mW, utilizando detectores de fotones adecuados. La anchura de estas zonas reflectantes a lo largo de la incisión también presenta valores menores de  $1 \mu\text{m}$  y, por lo tanto, está en correlación aproximadamente con la anchura de incisión real reconocible en la imagen histológica. Curiosamente, las burbujas generadas durante el desprendimiento de material también mostraron una reflexión mensurable que se diferencia claramente de la periferia. Con una menor intensidad reflectante, aunque bien visibles, las imágenes de reflectancia en 3D muestran estructuras claramente reflectantes de distintas células en la capa epitelial, especialmente el núcleo reflectante y las membranas celulares, así como probablemente estructuras de colágeno en el interior del estroma.

25  
30

Con el mismo aparato también fue posible realizar imágenes de fluorescencia. Con una potencia media de 2 mW a 5 mW pudo realizarse, mediante excitación de multifotones de fluoróforos endógenos en el volumen de foco de sub-femto-litros y mediante detección de fluorescencia con un fotomultiplicador a través de la exploración de planos en diferentes profundidades de tejido, una imagen tridimensional de la córnea antes y después de la cirugía con láser. En especial pudieron localizarse claramente las distintas capas de tejido de la córnea, concretamente la capa epitelial, la membrana de Bowman y la córnea opaca por medio de la autofluorescencia. La figura 2 muestra imágenes de autofluorescencia excitadas de 800 nm correspondientes de alta resolución tridimensional en distintas profundidades de tejido de un ojo de cerdo.

35  
40

Especialmente mediante la excitación de dos fotones puede representarse la fluorescencia de la coenzima NAD(P)H reducida, así como de flavinas. Por medio de la fluorescencia pueden localizarse claramente las distintas células. Las fibras de colágeno del estroma muestran además una evidente autofluorescencia y una radiación SHG.

45

Aquí también se comprobó que las burbujas creadas por medio del tratamiento con láser pueden excitarse mediante la acción de la luz láser de menor potencia hasta una luminiscencia claramente superior a la intensidad de la autofluorescencia. Además las áreas tratadas a lo largo de la zona de corte muestran una autofluorescencia que se diferencia de las zonas rodeadas. De este modo es posible destacar el efecto del tratamiento con un alto contraste (figura 3).

50

La luminosidad del plasma generada durante la irradiación con láser se pudo detectar con el mismo fotomultiplicador directamente durante el tratamiento con láser a lo largo del área de tratamiento. Así es posible proporcionar una información representativa sobre la acción de la radiación con láser intensiva resuelta localmente y, por consiguiente, llevar a cabo un control de la terapia on-line.

Si durante el tratamiento con láser se utiliza una iluminación de alto espectro del objetivo con luz blanca o preferiblemente con la luz próxima al infrarrojo de una lámpara halógena o de LEDs, es posible detectar on-line los efectos del tratamiento con láser, en especial la formación y la desaparición de burbujas, por medio de la medición de la reflectancia, por ejemplo, con una cámara CCD de 50 Hz y, por ejemplo, almacenarlos y reproducirlos en una grabadora de vídeo o en un PC.

55

A través de la medición de los fotones reflejados y dispersados, así como de los fotones de fluorescencia se puede establecer información representativa relativa al efecto obtenido y a la anchura de incisión directamente después de

60

la realización de la terapia con láser. Por otra parte es posible analizar la formación de burbujas y su comportamiento dinámico como se ilustra en la figura 4. Normalmente, las burbujas creadas presentan medidas de menos de 5 µm y desaparecen en pocos segundos como se representa en las imágenes de reflexión de 4 s, 15 s, 30 s y 45 s una vez realizado el desprendimiento de material celular (6).

5 Dado que en caso de energías de pulso adecuadas en la gama de sub-nanojulios pueden llevarse a cabo ablaciones de material próximos a los valores umbral para la rotura óptica y no fue posible encontrar ningún indicio de daños mecánicos de la periferia, el desprendimiento de material no debe atribuirse probablemente a una fotodisrupción, sino simplemente a una evaporación del material como consecuencia de efectos puramente térmicos o de un desprendimiento de material fotoquímico (rotura de enlaces a causa de la entrada de energía inducida por la absorción de multifotones). Esta suposición está apoyada por investigaciones que originaron burbujas próximas al valor umbral que no representan las típicas burbujas de cavidad de corta duración creadas mediante la fotodisrupción [Lubatschowski y otros, Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 238 (2000) 33-39].

15 La figura 5 muestra el dispositivo. Como fuente de irradiación para el desprendimiento de material, la excitación de la fluorescencia y de la luminiscencia de las burbujas, así como de la obtención de radiación de reflectancia, se utiliza un láser de femtosegundos compacto 1 con una alta frecuencia de repetición con un valor normal en torno a los 80 MHz. La longitud de onda de láser central se encuentra en la gama de 700 nm a 1200 nm, un valor normal es 800 nm. El funcionamiento del láser 1 se acopla a un interruptor de pedal 2. El rayo láser incide en un interruptor rápido 3 con regulador de potencia integrado. Este interruptor es normalmente un interruptor electroóptico con tiempos de respuesta en la gama de microsegundos. Además está en condiciones de variar la potencia del láser y de reducir la potencia inicial del láser 1 en órdenes de magnitud. El rayo incide en un explorador 4 que normalmente se compone de dos espejos de galvanómetro para la desviación x-y. El rayo transmite una óptica de exploración y de ampliación 5 antes de desviarse a la óptica de enfoque 9 a través de un espejo de desviación 6 que actúa como divisor de haz. Normalmente el espejo de desviación 6 refleja aproximadamente el 99% de la radiación. Los porcentajes transmitidos de la radiación del 1% inciden en un detector 7 que lleva a cabo la medición de la potencia y, en su caso, pone a disposición una señal de activación. La óptica de enfoque 9 puede ajustarse con una precisión de nanómetros por medio de un regulador piezoaccionado 8 y variar así el plano del foco. Un dispositivo de sujeción mecánico 11 sirve para la fijación de la posición del ojo y puede alojar una ventana de vidrio 10 con un grosor de 170 µm. El rayo se enfoca al ojo 12. La radiación reflejada o creada en el ojo 12 se transmite, por medio de un primer divisor de haz 6, en un porcentaje reducido, normalmente del 1%, y se dirige a través de un espejo divisor 13 como segundo divisor de haz, por una parte, a un detector de radiación 15, normalmente una cámara CCD, por medio de una óptica de reproducción 14. La imagen que se crea puede grabarse on-line resuelta tridimensionalmente mediante una grabadora de video 16 y un ordenador personal 17. La radiación de luminiscencia se conduce a un detector de radiación 20 a través de los divisores de haz 6 y 13, una de las ópticas 18 y un filtro 19. Este detector de radiación 20 detecta la fluorescencia, la luminiscencia del plasma y la luminiscencia de las burbujas. Según la invención, este detector de radiación 20 puede ser un fotomultiplicador (PMT) con tiempo de respuesta normal, un PMT rápido en combinación con un "Single Photon Counting" módulo (SPC) con resolución en el tiempo en la gama de los picosegundos o un espectrómetro con detector de fotones, normalmente un policromador y una cámara CCD.

40 La señal se procesa de forma superficial y representativa en el espacio en dependencia de la posición del explorador 4 y, en su caso, teniendo en cuenta la señal del detector 7 con un tratamiento de imagen apropiado en el ordenador personal 17.

Si la óptica 18 representa una óptica de reproducción adecuada, 5 cámaras CCD también pueden actuar como detectores.

45 Además se puede integrar, como se representa en la figura 6, un módulo 21 que, en lugar del procedimiento de exploración con sólo un rayo, también permita la exploración simultánea o prácticamente simultánea con varios rayos. Un módulo 21 como este puede integrarse normalmente en la trayectoria del rayo del láser entre el interruptor 3 y el explorador 4. Este módulo puede incluir dispositivos multilenticulares conocidos o divisores de haz. También es posible un desplazamiento temporal de los rayos parciales en la gama de femtosegundos o picosegundos. En este caso, la distribución de los rayos parciales en el objetivo puede ser favorablemente una matriz en forma de una superficie rectangular o de una superficie circular o en forma de una línea. En el módulo 21, o conectado a éste antes o después en la trayectoria de los rayos, puede disponerse un regulador de potencia que actúa preferiblemente como reductor, a fin de reducir la radiación con láser continua según la invención del "nivel de tratamiento" al "nivel de diagnóstico".

#### Lista de referencias

- 55 1 Láser  
 2 Interruptor de pedal  
 3 Interruptor  
 4 Sistema de desviación x-y  
 5 Óptica de ampliación

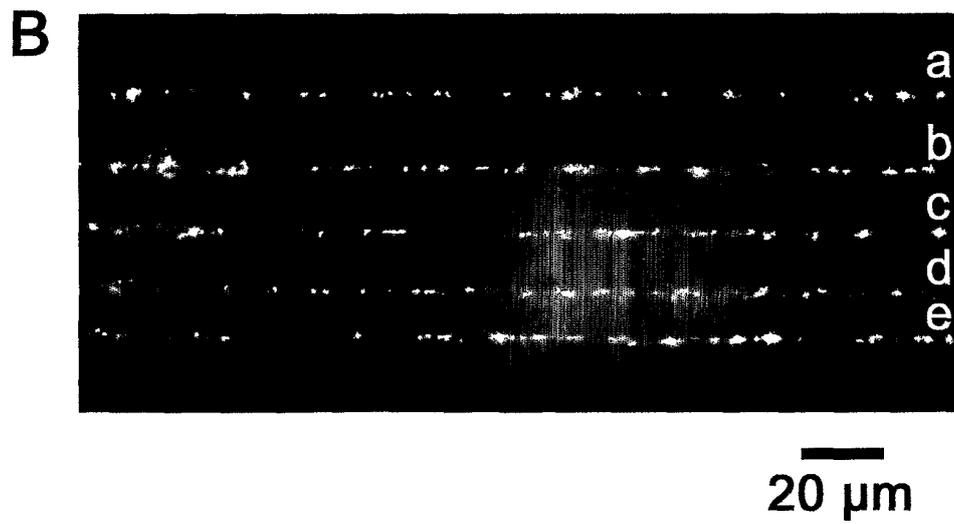
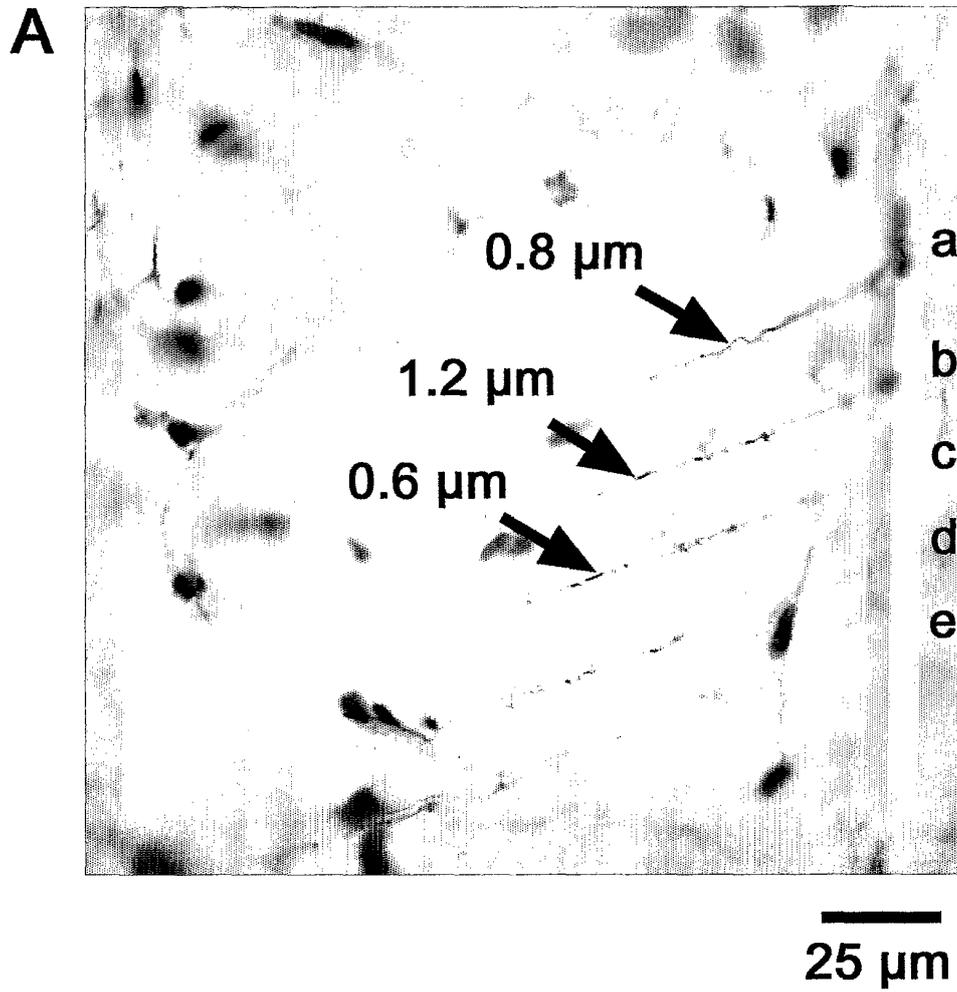
## ES 2 618 323 T3

	6	Primer divisor de haz
	7	Detector para la medición y el control de la potencia
	8	Ajuste de precisión de dirección z
	9	Óptica de enfoque
5	10	Ventana de vidrio
	11	Dispositivo de sujeción mecánico
	12	Ojo
	13	Segundo divisor de haz
	14	Óptica de reproducción
10	15	Detector de radiación para la radiación de reflectancia
	16	Grabadora de video
	17	Ordenador personal
	18	Óptica
	19	Filtro
15	20	Detector de radiación para la radiación secundaria
	21	Módulo para la división y, en su caso, el desplazamiento en el tiempo del rayo láser

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Dispositivo para el tratamiento óptico mínimamente - hasta no-invasivo y la detección de tejidos del ojo, con un láser pulsado (1) y un dispositivo para el enfoque de la radiación con láser en una muestra lineal, superficial o tridimensional, desarrollándose la trayectoria de los rayos del tratamiento desde el láser (1) al ojo (12) del paciente a través de un interruptor rápido (3), de un sistema de desviación x-y (4), de una óptica de ampliación (5), de un primer divisor de haz (6) y de una óptica de enfoque (9) con un ajuste de precisión de dirección z (8), siendo el primer divisor de haz (6) transparente para una parte de la radiación dirigida al ojo (12) en dirección de un detector (7) para la medición y el control de la potencia, así como para la radiación procedente del ojo (12) en dirección de una trayectoria de rayos de valoración, diseñándose el interruptor (3) para conmutar la potencia de los pulsos de radiación con láser entre un nivel de tratamiento, en el que se obtiene un efecto terapéutico, y un nivel de diagnóstico, que es menor que el nivel de tratamiento, y en el que se produce fluorescencia generada de forma intraocular en el tejido de córnea mediante la excitación de multifotones, poseyendo los pulsos de radiación con láser
- 10 - frecuencias de repetición en la gama de megahercios, y  
 - energías de pulso en la gama de picojulios o en la gama de nanojulios, y  
 - enfocándose en un diámetro menor de 5 µm,  
 y comprendiendo el dispositivo además:  
 - dispositivos (6, 13, 15, 16, 17) para la medición de la citada fluorescencia generada por la excitación de multifotones.
- 15 2. Dispositivo según la reivindicación 1, previéndose dispositivos (8, 9), a fin de modificar un plano de foco de los pulsos de radiación con láser en el tejido de córnea con una precisión de nanómetros, para realizar el diagnóstico óptico a diferentes profundidades de tejido, especialmente en la capa epitelial, la membrana de Bowman y la esclerótica.
- 25 3. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 ó 2, llevándose a cabo una excitación de dos fotones de la fluorescencia con los pulsos de radiación con láser en el nivel de diagnóstico.
- 30 4. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que el interruptor (3) es al mismo tiempo un regulador de potencia.
5. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por dos trayectorias de radiación de valoración que se inician a través de un divisor de haz (13), concretamente
- 35 - una primera trayectoria de radiación de valoración a una cámara (15) y  
 - una segunda trayectoria de radiación de valoración a un detector de radiación (20).
6. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el nivel de diagnóstico se encuentra por debajo del umbral para una fotodisrupción en el tejido de córnea.
- 40 7. Dispositivo según la reivindicación 1, comprendiendo los dispositivos (6, 13, 15, 16, 17) para la medición de la citada fluorescencia generada por la excitación de multifotones: un divisor de haz (13) en la trayectoria de los rayos de valoración para la división de la radiación de reflectancia y de la radiación secundaria en detectores de radiación (15 ó 20) previstos específicamente para ello.
- 45 8. Dispositivo según la reivindicación 7, diseñándose los dispositivos (6, 13, 15, 16, 17) para la medición de la citada fluorescencia, generada por la excitación de multifotones, para conectar las salidas de los detectores de radiación (15 ó 20) a dispositivos de valoración (17) y dispositivos de indicación (16) conjuntos.
- 50 9. Dispositivo según la reivindicación 8, diseñándose los dispositivos (6, 13, 15, 16, 17) para la medición de la citada fluorescencia, generada por la excitación de multifotones, para conectar también la salida del detector (7) para la medición y el control de la potencia, a dispositivos de valoración (17) y dispositivos de indicación (16) conjuntos.
- 55 10. Dispositivo según una de las reivindicaciones 7 a 9, siendo el detector de radiación (20) para la radiación secundaria en los dispositivos (6, 13, 15, 16, 17) para la medición de la citada fluorescencia, generada por la excitación de multifotones, un fotomultiplicador.
11. Dispositivo según una de las reivindicaciones 7 a 9, siendo el detector de radiación (20) para la radiación secundaria en los dispositivos (6, 13, 15, 16, 17) para la medición de la citada fluorescencia, generada por la excitación de multifotones, un fotomultiplicador rápido en combinación con un contador de fotones individuales con una resolución en el tiempo en el orden de magnitud de picosegundos.
- 60 12. Dispositivo según una de las reivindicaciones 7 a 9, siendo el detector de radiación (20) para la radiación secundaria en los dispositivos (6, 13, 15, 16, 17) para la medición de la citada fluorescencia, generada por la excitación de multifotones, un espectrómetro con detector de fotones.
- 65

13. Dispositivo según la reivindicación 12, siendo el detector de radiación (20) para la radiación secundaria un policromador en combinación con una cámara CCD.
- 5 14. Dispositivo según una de las reivindicaciones 7 a 13 que comprende además un módulo (21) dispuesto entre el interruptor (3) y el sistema de desviación x-y (4) para la división del rayo láser en varios rayos individuales desplazados en el espacio.
- 10 15. Dispositivo según la reivindicación 14, caracterizado por que el módulo (21) resulta adecuado para desplazar en el tiempo los rayos individuales también en el orden de magnitud de femtosegundos hasta picosegundos.



**Fig. 1**

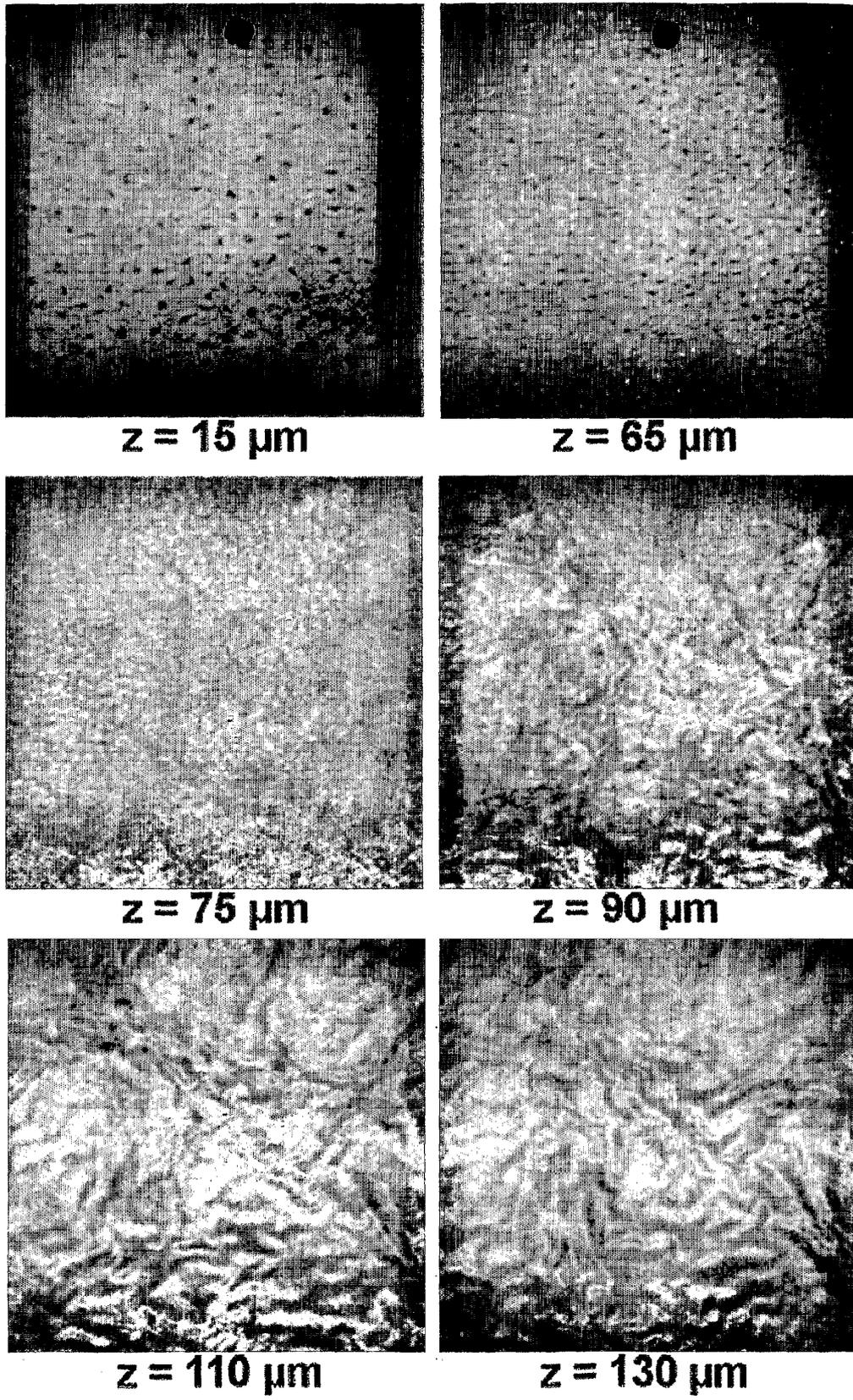
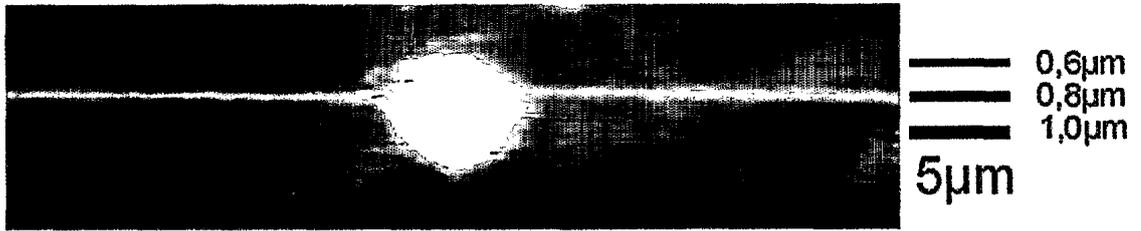


Fig. 2



**Fig. 3**

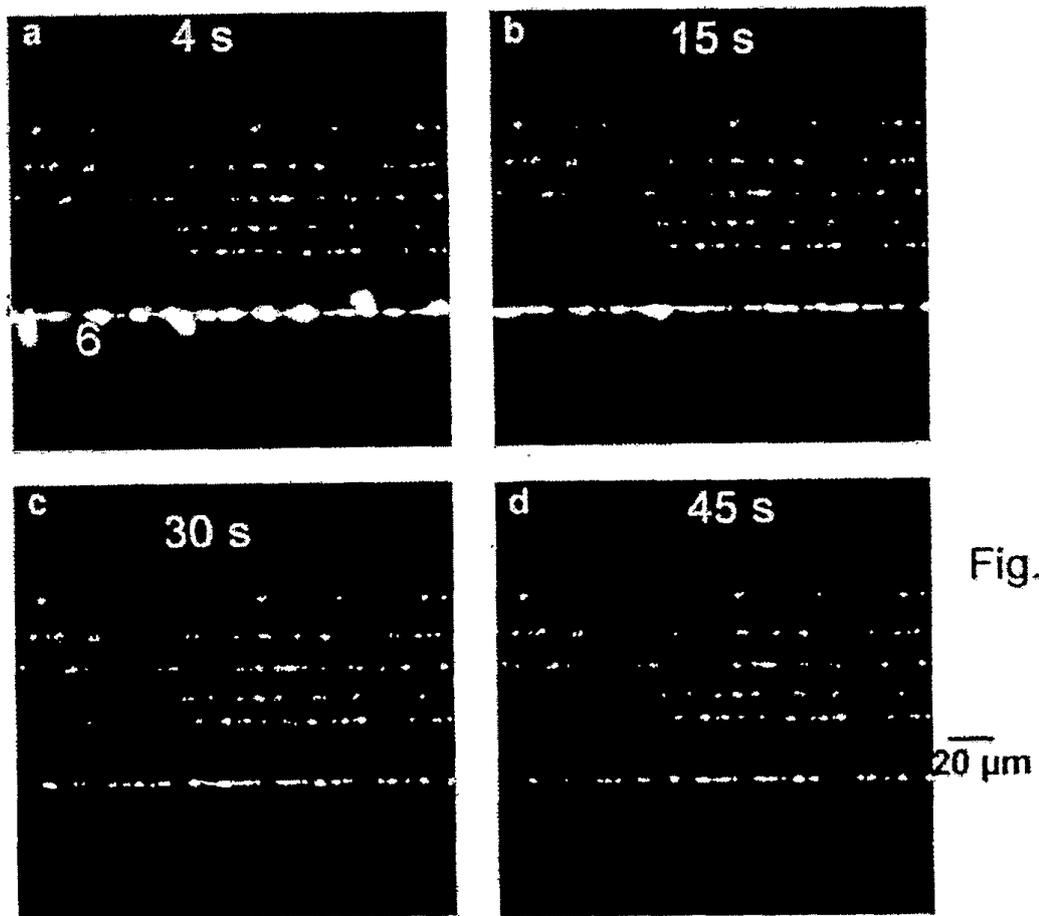


Fig. 4

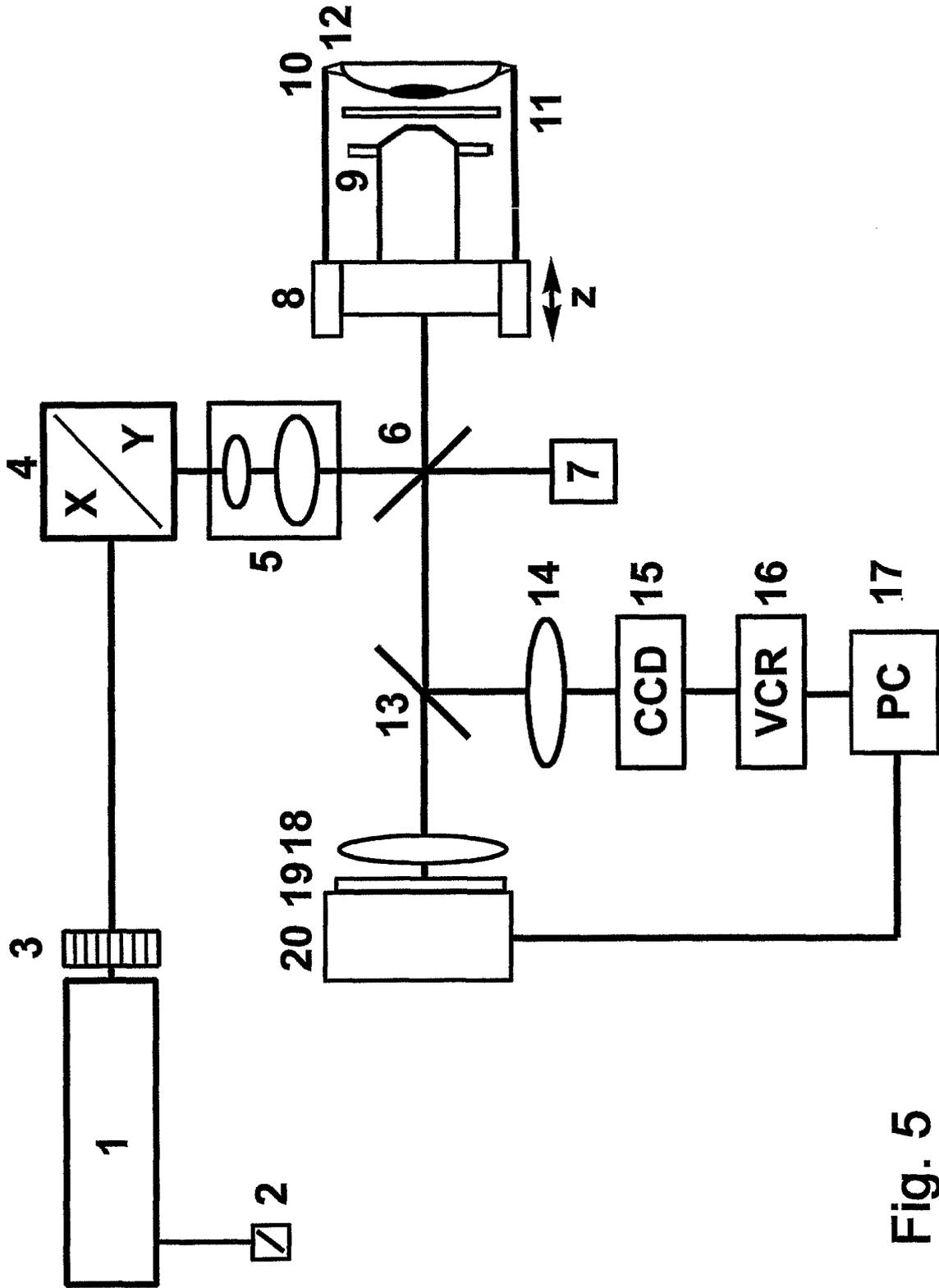


Fig. 5

