

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 433**

51 Int. Cl.:

**A61B 17/00** (2006.01)

**A61B 17/20** (2006.01)

**A61F 9/008** (2006.01)

**A61B 18/20** (2006.01)

**A61B 18/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2006 PCT/US2006/042696**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2007 WO07053701**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2006 E 06827308 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 1942820**

54 Título: **Dispositivos ópticos para la fotocoagulación selectiva y convencional del epitelio pigmentario retiniano**

30 Prioridad:

**31.10.2005 US 263677**

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

**19.07.2017**

73 Titular/es:

**THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION  
(100.0%)  
55 FRUIT STREET  
BOSTON, MA 02114, US**

72 Inventor/es:

**LIN, CHARLES, P. y  
ALT, CLEMENS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 625 433 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

Dispositivos ópticos para la fotocoagulación selectiva y convencional del epitelio pigmentario retiniano

Antecedentes de la Invención

5 La presente invención se refiere en general a dispositivos ópticos así como a métodos para aplicar tratamiento de radiación al ojo, y más particularmente, a tales dispositivos y métodos para aplicar tratamiento de radiación a la retina.

10 La fotocoagulación láser retiniana es una de las modalidades de tratamiento más comúnmente aplicadas. Para lograr la fotocoagulación, se puede aplicar un solo impulso láser de longitud de onda verde (típicamente a una longitud de onda de 514 nm o 532 nm) a la retina de tal manera que la luz es absorbida y convertida en calor por gránulos compactos de melanina (melanosomas) que están ubicados en células epiteliales de pigmento retiniano (RPE). Cuando la duración del impulso láser es típicamente del orden de 50 ms a 200 ms, el calor generado se difunde desde aquellos elementos de absorción a otras estructuras, conduciendo a la coagulación térmica de la retina. La fotocoagulación retiniana puede ser utilizada en el tratamiento de enfermedades retinianas donde se requiere la formación de cicatrices y/o la exposición a radiación alta (por ejemplo, desprendimiento retiniano, retinopatía diabética).

15 La fotocoagulación retiniana, sin embargo, puede producir la coagulación de los fotorreceptores, conduciendo así a puntos ciegos y a la pérdida del sentido visual. Como tal, esta modalidad de tratamiento no es adecuada para su aplicación a la mácula, especialmente a la fovea. Para remediar este inconveniente, la fotocoagulación selectiva de células de RPE empleando impulsos láser cortos se desarrolló como una modalidad terapéutica para aquellas enfermedades retinianas que se cree que son producidas principalmente por una disfunción del RPE. Esta modalidad de tratamiento, comúnmente conocida como terapia retiniana selectiva (SRT), utiliza impulsos laser cortos para células de RPE objetivo mientras que conserva los fotorreceptores adyacentes en la retina neurosensorial.

20 Aunque se han hecho progresos considerables en las técnicas anteriores y en el diseño de dispositivos ópticos para realizarlas, aún existe una necesidad de dispositivos ópticos y métodos mejorados para realizar la fotocoagulación así como la determinación selectiva de células de RPE.

25 También existe la necesidad de tales dispositivos ópticos y métodos que proporcionen formas más eficientes de aplicar aquellas modalidades de tratamiento. Además, existe una necesidad de que tales dispositivos puedan ser configurados fácilmente para la aplicación de una modalidad de tratamiento o la otra.

30 La solicitud de Patente Japonesa publicada con el nº 2001-149403 describe un fotocoagulador que incluye un sistema óptico de irradiación láser, se han proporcionado un medio de escaneo dispuesto en el sistema óptico de irradiación láser y que escanea la luz láser de un pequeño punto en la retina, un medio de ajuste para ajustar una condición de irradiación láser en tamaño de coagulación y tiempo de coagulación para realizar la fotocoagulación y un medio de control para controlar el escaneo del medio de escaneo descrito anteriormente basándose en la condición de ajuste.

Resumen de la Invención

La presente invención se refiere a un aparato para aplicar radiación a la retina de un sujeto como se expone en la reivindicación 1. Otras realizaciones se han descrito en las reivindicaciones dependientes.

35 En general, en muchas realizaciones de la invención, la determinación selectiva de las células de RPE puede ser lograda ajustando uno o más de los parámetros asociados con la radiación que ilumina la retina para minimizar la difusión del calor depositado en las células de RPE iluminadas lejos de aquellas células, por ejemplo, a los fotorreceptores adyacentes. Aquellos parámetros pueden incluir, por ejemplo, la fluencia de la radiación depositada en la retina (que, a su vez, puede depender de la potencia del haz de radiación, su tamaño en sección transversal en la retina, y el tiempo de permanencia del haz cuando es escaneado sobre la retina), un patrón de escaneo utilizado, y el número de repeticiones del patrón de escaneo. En muchas realizaciones de los dispositivos ópticos de la invención, uno o más de aquellos parámetros pueden ser controlados para lograr la determinación selectiva de las células de RPE, como se describe de forma más detallada a continuación. Por ejemplo, la dispersión de calor desde las células de RPE a las estructuras adyacentes (por ejemplo, fotorreceptores) puede ser minimizada empleando tiempos de permanencia cortos y/o un patrón de escaneo caracterizado por ubicaciones iluminadas que están separadas por ubicaciones no iluminadas dentro de un área objetivo retiniana (por ejemplo, un patrón de línea separada), y/o un número bajo de repeticiones de un patrón de escaneo. A modo de ejemplo, en algunas realizaciones de la invención, la determinación selectiva de las células de RPE puede ser lograda empleando un patrón de línea separada (SEP) con un tiempo de permanencia de haz del orden de aproximadamente 1 nanosegundo a aproximadamente 50 microsegundos ( $\mu\text{s}$ ) a una fluencia incidente menor de 10.000  $\text{mJ}/\text{cm}^2$  (por ejemplo, del orden de aproximadamente 50  $\text{mJ}/\text{cm}^2$  a aproximadamente 10.000  $\text{mJ}/\text{cm}^2$ ) con aproximadamente, por ejemplo, 10 repeticiones del patrón de escaneo. Alternativamente, la determinación selectiva de las células de RPE puede ser lograda empleando un patrón de línea entrelazada (INT) con un tiempo de permanencia de haz del orden de aproximadamente 1 ns a aproximadamente 15  $\mu\text{s}$  a una fluencia incidente menor de aproximadamente 2.000  $\text{mJ}/\text{cm}^2$  (por ejemplo, del orden de aproximadamente 50  $\text{mJ}/\text{cm}^2$  a aproximadamente 2.000  $\text{mJ}/\text{cm}^2$ ). A diferencia de la determinación selectiva de las células de RPE, la fotocoagulación térmica retiniana puede ser lograda ajustando los parámetros anteriores para facilitar la difusión de calor lejos de las células de RPE iluminadas a estructuras adyacentes.

Por ejemplo, la fotocoagulación puede ser lograda utilizando una velocidad de escaneo de haz baja y/o un patrón de escaneo caracterizado por la iluminación de un área objetivo retiniana entera (o sustancialmente entera) (por ejemplo, un patrón de línea entrelazada) de modo que el calor depositado en una capa de RPE se difunde más rápidamente a las estructuras adyacentes que dentro de la propia capa, y/o empleando una tasa de repetición alta. A modo de ejemplo, en algunas realizaciones, la fotocoagulación retiniana puede ser lograda empleando un patrón de línea separada con un tiempo de permanencia de haz igual o mayor de aproximadamente 50  $\mu\text{s}$  a una fluencia incidente igual o mayor de aproximadamente 10.000  $\text{mJ}/\text{cm}^2$  con, por ejemplo, aproximadamente 10 repeticiones del patrón de escaneo. Alternativamente, la fotocoagulación retiniana puede ser lograda empleando un patrón de línea entrelazada (INT) con un tiempo de permanencia de haz igual o mayor de aproximadamente 15  $\mu\text{s}$  a una fluencia incidente igual o mayor de aproximadamente 2.000  $\text{mJ}/\text{cm}^2$ . Además, en muchas realizaciones, tanto en el modo de determinación selectiva de un objetivo como en el modo de fotocoagulación, se emplea preferiblemente una fluencia incidente que es igual o mayor de aproximadamente 50  $\text{mJ}/\text{cm}^2$ .

En un aspecto relacionado de la invención, el controlador proporciona señales de control a la fuente de radiación, y/o elementos ópticos acoplados a esa fuente, para ajustar la fluencia del haz (por ejemplo, mediante el ajuste de la potencia y/o dimensión del haz). Estas señales de control pueden ser utilizadas, por ejemplo, en combinación con señales de control aplicadas al escáner, para proporcionar la determinación selectiva de las células de RPE o la fotocoagulación convencional. Además, el controlador puede aplicar señales de disparo al escáner y/o a la fuente para iniciar, o repetir, un escaneo retiniano.

En un aspecto relacionado, el haz puede tener una dimensión en sección transversal (por ejemplo, un diámetro) del orden de aproximadamente 5 micras a aproximadamente 50 micras, o del orden de aproximadamente 5 micras a aproximadamente 30 micras. En algunos casos, por ejemplo, en el modo de determinación selectiva de un objetivo, la dimensión en sección transversal del haz es aproximadamente el tamaño de una célula de RPE.

La fuente de radiación puede ser, por ejemplo, un láser que genera una radiación de onda continua. En algunas realizaciones, la fuente de radiación puede emitir radiación de onda continua que incluye longitudes de onda del orden de aproximadamente 400 nanómetros a aproximadamente 700 nanómetros, o del orden de aproximadamente 500 nm a aproximadamente 600 nm.

En aspectos relacionados de la invención, algunos componentes ópticos del aparato incluyen uno o más elementos ópticos de enfoque que están acoplados ópticamente al escáner para enfocar un haz de radiación sobre la retina del paciente, por ejemplo, después del paso del haz a través del escáner. En algunos casos, los componentes ópticos pueden incluir uno o más elementos reflectantes ópticos que dirigen ese haz sobre la retina del paciente.

En otro aspecto de la invención, el escáner puede incluir uno o más dispositivos de desviación de haz. En muchas realizaciones, cada dispositivo de desviación de haz puede estar configurado para escanear el haz de radiación en una de las dimensiones de escaneo. Los dispositivos de desviación de haz posibles adecuados para utilizar en la práctica de la invención incluyen, sin limitación deflectores acústico-ópticos (AOD), escáneres de galvanómetro, polígonos giratorios, y escáneres de resonancia. El controlador puede aplicar señales de control predefinidas al dispositivo de desviación de haz para producir el movimiento de haz a lo largo de una dimensión de escaneo. En tal caso, el controlador también puede incluir un módulo de memoria para almacenar una o más formas de onda de control predefinidas para su aplicación a los AOD, u otros dispositivos de desviación de haz adecuados. Por ejemplo, una forma de onda de control predefinida puede hacer que el haz se mueva de acuerdo con una velocidad predefinida. En algunas realizaciones, el escáner incluye dos AOD que están montados ortogonalmente entre sí, y funcionan bajo el control del controlador, para proporcionar un escaneo bidimensional del haz.

El escáner también puede incluir un interruptor de intensidad, que puede ser accionado bajo el control del controlador, para encender y apagar selectivamente la intensidad del haz de radiación propagado a su través. En tal caso, el controlador puede incluir un generador de señal de activación de haz para enviar una señal de conmutación al interruptor de intensidad. El generador de señal de activación puede proporcionar señales al interruptor de intensidad para encender o apagar selectivamente la intensidad del haz propagado basándose, por ejemplo, en señales de control aplicadas al escáner. En algunas realizaciones, el generador de señal de activación es implementado como un comparador de ventana.

También se puede incluir un dispositivo de determinación de un objetivo para ver la retina (por ejemplo, antes, durante, o después de uno o más escaneos) y/o dirigir el haz sobre la retina. Los dispositivos potenciales de determinación de objetivo incluyen, sin limitación, un microscopio, una lámpara de hendidura, y un oftalmoscopio de escaneo por láser.

#### Breve Descripción de los Dibujos

La fig. 1A representa un diagrama esquemático de un sistema óptico de acuerdo con una realización de la invención para aplicar radiación a una retina,

La fig. 1B representa un diagrama esquemático del sistema óptico de la fig. 1A que incluye además una interfaz de usuario,

La fig. 2 representa un diagrama esquemático de una implementación ejemplar de un dispositivo óptico mostrado en la fig. 1A,

La fig. 3A es un diagrama de bloques que representa una implementación ejemplar de un láser, un controlador, y un escáner adecuado para utilizar en el dispositivo óptico de la fig. 2,

5 La fig. 3B es una imagen de un patrón de línea separada formada en una parte de una retina de conejo por iluminación de la misma de acuerdo con una realización de la invención,

La fig. 3C es una imagen de un patrón de línea entrelazada formada en una parte de una retina de conejo por iluminación de la misma de acuerdo con una realización de la invención,

10 La fig. 3D es un diagrama de bloques que representa de forma más detallada la implementación ejemplar de un láser, un controlador, y un escáner mostrada en la fig. 3A,

La fig. 3E representa un diagrama esquemático que muestra la utilización de formas de onda ejemplares almacenadas en un generador de señal de dos canales para crear un patrón de línea separada de acuerdo con la implementación mostrada en la fig. 3D,

15 La fig. 3F representa un diagrama esquemático que muestra la utilización de formas de onda ejemplares en un generador de señal de dos canales para crear un patrón de línea entrelazada de acuerdo con la implementación mostrada en la fig. 3D,

La fig. 4A representa esquemáticamente un patrón de escaneo creado iluminando una pluralidad de ubicaciones retinianas discretas de acuerdo con una realización de la invención,

20 La fig. 4B representa esquemáticamente un patrón de escaneo creado iluminando una pluralidad de segmentos de línea retinianos de acuerdo con una realización de la invención,

La fig. 5 representa un diagrama esquemático de un sistema óptico ejemplar de acuerdo con una realización de la invención utilizado para iluminar láminas de epitelio pigmentario retiniano bovino *in vitro*,

La fig. 6A es una imagen de una lámina de epitelio pigmentario retiniano bovino *in vitro* después de la iluminación con el patrón de línea separada de la fig. 3B utilizando el sistema de la fig. 5 con una potencia de haz de 170 mW,

25 La fig. 6B es una imagen de una lámina de epitelio pigmentario retiniano bovino *in vitro* después de la iluminación con el patrón de línea separada de la fig. 3B utilizando el sistema de la fig. 5 con una potencia de haz de 215 mW,

La fig. 6C es una imagen de una lámina de epitelio pigmentario retiniano bovino *in vitro* después de la iluminación con el patrón de línea separada de la fig. 3B utilizando el sistema de la fig. 5 con una potencia de haz de 230 mW,

30 La fig. 7 representa un diagrama esquemático de un sistema óptico ejemplar de acuerdo con una realización de la invención utilizado para iluminar retinas de conejo *in vivo*,

La fig. 8A es una imagen (fotografía del fondo) de un área escaneada *in vivo* de una retina de conejo minutos después de iluminar ese área por un haz de radiación utilizando el sistema de la fig. 7,

La fig. 8B es una imagen (angiografía de fluorescencia) de un área escaneada *in vivo* de una retina de conejo aproximadamente una hora después de iluminar esa área por un haz de radiación utilizando el sistema de la fig. 7,

35 La fig. 8C representa un diagrama esquemático de los tipos de escaneos de haz realizados en una retina de conejo como se ha fotografiado en las figs. 8A y 8B,

La fig. 9 es una imagen de una sección histológica de una lesión selectiva producida irradiando retina de conejo *in vivo*, y

La fig. 10 es una imagen de una sección histológica de una lesión coagulada en una retina de conejo *in vivo* producida por el mismo sistema óptico utilizado para producir la lesión mostrada en la fig. 9.

40 Descripción Detallada

La presente invención proporciona dispositivos ópticos y métodos para aplicar tratamiento de radiación a la retina. En un aspecto, la invención incorpora dentro de un solo dispositivo óptico la capacidad de realizar determinación selectiva de células epiteliales de pigmento retiniano objetivo así como la fotocoagulación retiniana. Por ejemplo, el dispositivo óptico puede incluir un controlador que puede ajustar parámetros de funcionamiento de un haz que ilumina la retina (por ejemplo, el tiempo de permanencia y/o la potencia y/o el patrón de escaneo y/o el número de repeticiones de un patrón de escaneo) para proporcionar determinación selectiva de las células de RPE o la fotocoagulación. La determinación selectiva de las células de RPE se refiere a utilizar radiación para iluminar una o más células de RPE en una ubicación para dañar selectivamente las células iluminadas sin producir daños sustanciales a las células de RPE adyacentes y/o

45

los fotorreceptores superpuestos confinando (espacial y/o temporalmente) la difusión de calor generado por la radiación incidente. Cuando se utiliza un haz de radiación móvil con un tiempo de permanencia particular, se puede lograr la determinación selectiva de las células de RPE cuando el tiempo de permanencia es menor que, o del orden de, el tiempo de relajación térmica de las células de RPE (que es aproximadamente 5  $\mu$ s).

- 5 El término "tiempo de permanencia" cuando se aplica a un haz de radiación de escaneo es conocido por los expertos en la técnica. En la medida en que puede ser necesaria cualquier otra explicación, el término "tiempo de permanencia", como se ha utilizado aquí, se refiere a la cantidad de tiempo que se expone una ubicación particular a un haz de radiación durante el escaneo de un haz. Por ejemplo, si un haz se desplaza con una velocidad constante  $v_0$  y tiene una sección transversal circular con un diámetro  $d_0$ , entonces el tiempo de permanencia  $\tau$  en el centro de una línea de escaneo viene dado por:

$$\tau = \frac{d_0}{v_0}$$

Como se ha utilizado aquí, el término "fluencia" se refiere a la cantidad de energía por unidad de área impartida a un objetivo iluminado por un haz de radiación durante una sola exposición de radiación.

- 15 Volviendo a una realización ilustrada, la fig. 1A representa esquemáticamente un dispositivo óptico ejemplar 100 de acuerdo con una realización ejemplar de la invención que es adecuada para aplicar tratamiento de radiación a la retina de un sujeto. Como se ha descrito de forma más detallada a continuación, el dispositivo óptico 100 puede controlar un haz de radiación de una manera particular (por ejemplo, mover el haz de acuerdo con una secuencia temporal particular y/o un patrón espacial) para tratar el ojo del sujeto. Más específicamente, el dispositivo óptico puede funcionar en uno de al menos dos modos de tratamiento. Por ejemplo, un modo de tratamiento determina selectivamente las células epiteliales de pigmento retiniano (RPE) mientras el otro modo logra la fotocoagulación térmica retiniana.

- 20 La determinación selectiva de las células de RPE está caracterizada típicamente por una difusión mínima de calor depositado en las células de RPE a los fotorreceptores adyacentes para conservar el funcionamiento de los fotorreceptores adyacentes. Cuando se utiliza un haz de radiación móvil con un tiempo de permanencia particular, se puede lograr la determinación selectiva de las células de RPE seleccionando el tiempo de permanencia para que sea más corto que, o del orden de, el tiempo de relajación térmica (TRT) de las células de RPE (aproximadamente 5  $\mu$ s) de tal manera que la difusión de calor lejos de las células de RPE absorbentes es disminuida, y preferiblemente minimizada. Por el contrario, la dispersión de calor significativa desde las áreas iluminadas a las áreas adyacentes, que es el resultado de, por ejemplo, tiempos de exposición largos, puede facilitar la coagulación térmica. La fotocoagulación térmica en la retina está caracterizada por la destrucción térmica de células de RPE, seguida por la coagulación irreversible del tejido neural de la retina. Enfermedades particulares, tales como el desprendimiento de retina o la retinopatía diabética, pueden ser tratadas con éxito por la coagulación térmica. Utilizando un haz móvil de radiación, la fotocoagulación térmica en una retina se puede conseguir seleccionando que el tiempo de permanencia de haz sea mucho mayor que el TRT de las células de RPE (por ejemplo, el tiempo de permanencia puede ser mayor que desde aproximadamente 3 veces (utilizando, por ejemplo, un patrón INT) a aproximadamente 10 veces (utilizando, por ejemplo, un patrón SEP) el TRT de las células de RPE.

- 35 Volviendo de nuevo al dispositivo 100 ejemplar, éste incluye una fuente 110 de radiación que genera un haz 115 de tratamiento de radiación para su aplicación a la retina. Las fuentes de radiación posibles incluyen aquellas capaces de producir radiación que es principalmente absorbida por melanosomas en el epitelio pigmentario retiniano. Más particularmente, la radiación generada por la fuente 110 puede incluir una o más longitudes de onda adecuadas para la absorción por las células epiteliales de pigmento retiniano. En muchas realizaciones, la fuente 110 es un láser que genera radiación de onda continua que tiene longitudes de onda en el intervalo visible (aproximadamente 400 nm a aproximadamente 700 nm), y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 480 nm a aproximadamente 500 nm. Algunos ejemplos de tales láseres incluyen, sin limitación, láseres de argón-ion, cobre, criptón, Helio-Neón, Nd:YVO<sub>4</sub>, Nd:YLF y ND:YAG, en resumen, cualquier láser que pueda proporcionar potencia adecuada en el intervalo de longitud de onda verde (por ejemplo, 488 nm, 511 nm, 514 nm, 527 nm y 532 nm, 543 nm, o similar), o cualquier otro intervalo de longitud de onda adecuado.

- 50 Con referencia continuada a la fig. 1A, un escáner 120, que funciona bajo el control de un controlador 130, puede recibir el haz de radiación 115 y puede producir el movimiento del haz en dos dimensiones. En particular, el escáner puede escanear el haz en dos dimensiones que son ortogonales a la dirección de propagación del haz. El haz 125 después de pasar a través del escáner 120 es dirigido sobre la ubicación objetivo (por ejemplo, la retina de un sujeto) a través de uno o más elementos ópticos. Por ejemplo, en esta realización ilustrativa, el escáner 120 dirige el haz de radiación sobre un espejo 161 que refleja el haz sobre una lente convergente 162 que, a su vez, enfoca el haz de radiación sobre la ubicación especificada 150 (por ejemplo, una parte de la retina de un sujeto). Ejemplos no limitativos de dispositivos ópticos adecuados para dirigir el haz sobre la retina incluyen lentes, lentes de índice de gradiente, dispositivos reflectantes, divisores de haz, atenuadores, y colimadores o combinaciones de los mismos. Los dispositivos ópticos también se pueden utilizar en otras partes del sistema óptico para dirigir un haz según se desee (por ejemplo, dirigir un haz desde una fuente de radiación al escáner utilizando elementos ópticos tales como lentes y/o elementos reflectantes o

guías ópticas de luz, tales como fibras ópticas o combinaciones de los mismos).

El dispositivo ejemplar incluye además un dispositivo 140 de determinación de un objetivo, tal como un bio-microscopio, para dirigir el haz de tratamiento sobre una parte objetivo de la retina y/o para ver la proximidad objetivo escaneada por el dispositivo 100. Un profesional médico puede emplear el dispositivo 140 para ver el área de una retina de un paciente que es escaneada por el dispositivo 100 para evaluar el tratamiento realizado. Otros ejemplos no limitativos de dispositivos de determinación de un objetivo incluyen lámparas de hendidura, oftalmoscopios de escaneo láser o cualquier dispositivo que pueda permitir visualizar el fondo del ojo. En algunas realizaciones, el dispositivo de tratamiento y el dispositivo 140 de determinación de un objetivo comparten uno o más componentes ópticos (por ejemplo, una lente convergente 162). Por ejemplo, una lente y/o un elemento reflectante puede actuar tanto como una parte del dispositivo de determinación de un objetivo (por ejemplo, una lámpara de hendidura) y como un componente óptico para dirigir el haz de radiación sobre un objetivo. En cualquier caso, la lente y/o el elemento reflectante pueden ser ajustados de tal manera que cuando el dispositivo de determinación de un objetivo es enfocado sobre una parte de la retina para proporcionar una imagen clara de la misma, el haz de tratamiento también es enfocado sobre esa parte retiniana. En otras palabras, el dispositivo de tratamiento y el dispositivo de determinación de un objetivo pueden compartir un plano de enfoque. En esta realización ejemplar, el espejo 161 está orientado para desviar el haz 125 a lo largo del eje óptico del dispositivo 140 de determinación de un objetivo. Además, en algunas realizaciones, el dispositivo de tratamiento puede estar integrado total o parcialmente dentro del dispositivo 140 de determinación de un objetivo.

Con referencia continuada a la fig. 1A, el controlador 130 puede aplicar señales de control al escáner 120 de modo que le haga escanear el haz incidente en la retina de acuerdo con parámetros predefinidos. Más específicamente, en esta realización ilustrada, el controlador 130 puede hacer funcionar el escáner en dos modos. En otras palabras, el controlador puede aplicar señales de control al escáner para escanear el haz de acuerdo con un modo u otro. En un modo, los parámetros de escaneo son adecuados para la determinación selectiva de las células epiteliales de pigmento retiniano por el haz incidente mientras que en el otro modo los parámetros de exploración son adecuados para producir la fotocoagulación térmica retiniana.

Algunos parámetros de escaneo utilizados en esta realización incluyen, sin limitación, el tiempo de permanencia de haz, la fluencia incidente (energía depositada por unidad de área de irradiación), un patrón de escaneo particular, y el número de repeticiones de un patrón de escaneo. En una realización ejemplar, la determinación selectiva de células de RPE en retinas humanas puede ser lograda utilizando un patrón de escaneo de línea separada (véase la fig. 3B) con un tiempo de permanencia menor de aproximadamente 50  $\mu$ s (por ejemplo, un tiempo de permanencia del orden de aproximadamente 1 ns a aproximadamente 50  $\mu$ s) y una fluencia incidente menor de aproximadamente 10.000 mJ/cm<sup>2</sup> (por ejemplo, una fluencia del orden de aproximadamente 50 mJ/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 10.000 mJ/cm<sup>2</sup>). Como es evidente en la fig. 3B, el patrón de línea separada está caracterizado por al menos dos partes de tratamiento alargadas (por ejemplo, las partes de tratamiento obtenidas moviendo el haz a través de la retina a lo largo de una dimensión lineal o iluminando una serie de puntos interconectados en un patrón lineal) que están separadas entre sí por una parte retiniana sin tratar. Además, en algunas realizaciones, se realizan aproximadamente cien repeticiones del patrón de línea separada a una tasa de repetición de aproximadamente 100 Hz en el modo de determinación selectiva de un objetivo.

Alternativamente, la determinación selectiva de células de RPE humanas puede ser lograda utilizando un patrón de escaneo de línea entrelazada (por ejemplo, caracterizado iluminando sustancialmente un área objetivo retiniana entera utilizando, por ejemplo, una pluralidad de partes de tratamiento alargadas que están entrelazadas entre sí) con un tiempo de permanencia menor de o igual a aproximadamente 15  $\mu$ s a una fluencia de radiación incidente menor de aproximadamente 2.000 mJ/cm<sup>2</sup>.

Alternativamente, el controlador puede operar el escáner para producir la fotocoagulación retiniana. En algunas realizaciones, para la fotocoagulación de células de RPE en retinas humanas, se pueden utilizar cien iluminaciones repetidas de un patrón de línea entrelazada (véase la fig. 3C) a una tasa de repetición de aproximadamente 100 Hz con un tiempo de permanencia mayor de aproximadamente 15  $\mu$ s a una fluencia de radiación incidente mayor de aproximadamente 2.000 mJ/cm<sup>2</sup>. La coagulación térmica también puede ser lograda en una realización alternativa utilizando iluminaciones repetidas de un patrón de línea entrelazada a una tasa de repetición de aproximadamente 500 Hz.

Los parámetros de escaneo descritos previamente constituyen intervalos ejemplares. Los parámetros de escaneo fuera de aquellos intervalos también se pueden utilizar para lograr los resultados terapéuticos deseados. Por ejemplo, la determinación selectiva de células de RPE humanas puede ser lograda en un patrón de escaneo de línea separada que utiliza una fluencia de incidencia por debajo de aproximadamente 10.000 mJ/cm<sup>2</sup> si el tiempo de permanencia de haz es menor de aproximadamente 50  $\mu$ s. En otro ejemplo la coagulación térmica de las células de RPE humanas puede ser lograda utilizando un patrón de escaneo de línea separada cuando se deposita energía adecuada en las células de RPE durante un período de tiempo seleccionado para producir la difusión de calor suficiente a áreas adyacentes para la coagulación (por ejemplo, utilizando una fluencia incidente por encima de aproximadamente 10.000 mJ/cm<sup>2</sup> y un tiempo de permanencia de haz por encima de aproximadamente 50  $\mu$ s).

En otra realización ejemplar, un modo de escaneo para realizar la determinación selectiva de un objetivo utiliza un haz caracterizado por parámetros (tales como los descritos anteriormente) dentro de una ventana terapéutica particular. La

ventana terapéutica puede estar definida por una relación de la llamada fluencia de ED<sub>50</sub> oftalmoscópica a la llamada fluencia de ED<sub>50</sub> angiográfica para un tiempo de permanencia de haz particular; también puede estar definida por la relación equivalente de potencia oftalmoscópica/angiográfica. Como se ha utilizado en este documento, la fluencia de ED<sub>50</sub> oftalmoscópica se refiere a una fluencia de un tiempo de permanencia de haz particular que daría como resultado signos oftalmoscópicamente visibles de fotocoagulación en la retina (blanqueamiento retiniano) con una probabilidad de aproximadamente el 50%. La fluencia de ED<sub>50</sub> angiográfica se refiere a una fluencia en un tiempo de permanencia particular que daría como resultado signos de daño retiniano que pueden ser observados utilizando una angiografía de fondo con una probabilidad de aproximadamente el 50% pero que no son oftalmoscópicamente visibles (es decir, ausencia de blanqueamiento retiniano). En otras palabras, la fluencia de ED<sub>50</sub> angiográfica delinea una condición cuando se puede presenciar daño selectivo a células de RPE. Así, algunas realizaciones utilizan un haz que tiene características tales que funciona dentro de una ventana terapéutica definida por una relación preferida de ED<sub>50</sub> oftalmoscópica a ED<sub>50</sub> angiográfica. Por ejemplo, una ventana terapéutica que es pequeña (por ejemplo, muy cerca de 1) puede proporcionar poco margen de seguridad para que un operador ajuste las características de haz entre la determinación selectiva de un objetivo y la fotocoagulación térmica. Así, en algunas realizaciones, el modo de escaneo para determinación selectiva de objetivo está caracterizado por parámetros de escaneo que conducen a una ventana terapéutica que tiene un valor mayor de aproximadamente 1,5 o mayor de aproximadamente 2. Una ventana terapéutica próxima a 1 facilita la operación de la modalidad que produce la fotocoagulación térmica.

Con referencia continuada a la fig. 1A, el controlador 130 también puede suministrar señales de control a la fuente 110 de radiación y/o uno o más dispositivos (no mostrados) que pueden controlar uno o más componentes ópticos para alterar una o más características del haz que entra en el escáner 120. Por ejemplo, el controlador puede ajustar una fuente láser para aumentar o disminuir la potencia emitida (por ejemplo, en respuesta a señales de control procedentes del controlador). En otro ejemplo, el tamaño en sección transversal del haz incidente en la retina se puede cambiar, por ejemplo, utilizando técnicas conocidas en este ámbito, para ajustar la fluencia incidente. Por ejemplo, esto se puede lograr variando las posiciones axiales de los elementos de enfoque entre sí.

La fig. 1B representa un dispositivo ejemplar 101 que es similar al dispositivo 100 pero incluye también una interfaz de usuario 170 que está en comunicación con el controlador 130. La interfaz de usuario 170 puede estar configurada para enviar señales seleccionadas de usuario al controlador 130 para hacer funcionar un escáner 120 (y/o una fuente 110) con parámetros de escaneo particulares, o para utilizar un modo de escaneo particular del escáner. Por ejemplo, cuando el controlador puede hacer funcionar el escáner en un modo de determinación selectiva de un objetivo o un modo de fotocoagulación térmica, la interfaz de usuario puede ser utilizada por un usuario (por ejemplo, un profesional médico) para seleccionar un modo o el otro. La interfaz de usuario 170 puede ser implementada en una variedad de formas diferentes. Por ejemplo, puede ser realizada como un dispositivo con un botón giratorio entre dos posiciones, correspondiendo cada posición con un modo de escaneo particular. Cuando se selecciona un modo de escaneo particular, la interfaz de usuario señala al controlador para hacer funcionar el escáner de acuerdo con el modo seleccionado. Los módulos de memoria se pueden incluir en el controlador para almacenar señales predefinidas que están asociadas con modos de escaneo particulares, y la interfaz de usuario puede enviar comandos al controlador para recuperar señales seleccionadas de aquellas señales procedentes de la memoria y aplicarlas al escáner. En otro ejemplo, la interfaz de usuario puede ser implementada como una interfaz de usuario gráfica (GUI). Tal GUI puede incluir configuraciones de pantalla típicas tales como un menú desplegable que permite a un usuario elegir entre los diferentes modos de escaneo, o una pantalla táctil con ubicaciones que corresponden a activar el controlador para enviar señales que corresponden a un modo de escaneo particular. Además, para un modo de escaneo dado (por ejemplo, fotocoagulación), tal GUI puede proporcionar opciones para seleccionar ciertos parámetros del escaneo, por ejemplo, el patrón de escaneo (por ejemplo, un patrón de línea separada o un patrón entrelazado).

Aunque los dispositivos 100, 101 representados en las figs. 1A y 1B muestran un escáner 120, el controlador 130, y la interfaz de usuario 170 como físicamente distintos, en otras realizaciones, la funcionalidad de dos o de todos estos elementos puede estar integrada dentro de un solo dispositivo. Por ejemplo, un microordenador puede estar configurado para actuar como una interfaz de usuario y un controlador para recibir la entrada de usuario y proporcionar señales de control a un escáner para controlar uno o más parámetros de un haz de radiación. En otro ejemplo, la funcionalidad del controlador y del escáner pueden estar integradas en un solo dispositivo.

Los dispositivos ópticos 100, 101 anteriores pueden ser implementados en una variedad de formas diferentes. A modo de ejemplo, la fig. 2 presenta un dispositivo óptico 200 como tal implementación. El dispositivo óptico 200 incluye un láser 210 que emite un haz 215 de radiación de onda continua que tiene longitudes de onda adecuadas, tal como una longitud de onda verde (por ejemplo, 514 nm, 532 nm o similar). Los espejos 211 dirigen el haz 215 a un escáner 220 que está configurado para mover de forma controlable el haz en dos dimensiones. El escáner comprende dos dispositivos 221, 222 de desviación de haz, cada uno de los cuales es capaz de escanear el haz 215 en una de las dos dimensiones mutuamente ortogonales (ambas de las cuales son ortogonales a la dirección de propagación del haz). Un controlador 230 proporciona señales de control a los dispositivos 221, 222 de desviación de haz para controlar el movimiento del haz. En esta implementación ejemplar, los dispositivos de desviación de haz incluyen dos deflectores acústico-ópticos (AOD) que están montados para proporcionar un escaneo de haz bidimensional (por ejemplo, los AOD pueden producir el movimiento del haz en dos dimensiones mutuamente ortogonales). Los principios operativos de AOD son conocidos para aquellos que tienen experiencia en la técnica. Brevemente, una onda acústica que se propaga a través de un cristal de

AOD crea un índice de refracción variable (por ejemplo, sinusoidalmente) en el cristal. El índice variable funciona como una rejilla de difracción para un haz de radiación incidente que se desplaza a través del cristal, donde la longitud de onda acústica determina la anchura de la rejilla. De ahí, el haz que pasa a través de los AOD es difractado en varios órdenes. En la realización ilustrada, la difracción del primer orden es utilizada para iluminar la retina. Al barrer la frecuencia acústica, se produce un cambio en la separación efectiva de la rejilla de difracción óptica, desplazando de este modo el patrón de difracción. Esto, a su vez, desvía el haz de primer orden, permitiendo de este modo el escaneo del haz en una dirección dada. Más particularmente, en esta realización ilustrada, el haz 235 desviado de primer orden procedente de los dispositivos 221, 222 de desviación de haz es dirigido sobre la retina por los elementos ópticos 260, que incluyen una lente 260a y un espejo 260b. Además, una trampa 261 de orden cero captura el haz de orden cero. En esta implementación, el láser 210, el escáner 220, y el controlador 230, están montados sobre una lámpara de hendidura 240. Se proporciona a continuación una explicación más completa del controlador 230 y del escáner 220.

Aunque en esta implementación los AOD son utilizados como dispositivos de desviación de haz, en otras implementaciones, se pueden emplear diferentes dispositivos. A modo de ejemplo, otros deflectores de haz adecuados incluyen, sin limitación, escáneres de galvanómetro, polígonos giratorios, escáneres de resonancia, y otros tipos de escáneres acústico-ópticos o electro-ópticos capaces de mover un haz de radiación de acuerdo con el funcionamiento de los dispositivos y métodos descritos en este documento. Los escáneres también pueden utilizar una combinación de diferentes dispositivos de desviación de haz para lograr un movimiento deseado de un haz de radiación (por ejemplo, utilizando un AOD o un escáner de resonancia para un movimiento más rápido en una dimensión y un escáner de galvanómetro para un movimiento relativamente más lento en una segunda dimensión).

La fig. 3A proporciona un diagrama de bloques que representa la disposición operativa ejemplar de un láser 310, un escáner 320, y un controlador 330, y alguno de sus componentes funcionales, que puede ser utilizada en la implementación anterior o en otras. El escáner 320 puede incluir un deflector de haz x 322 y un deflector de haz y 323 (implementados como AOD anteriormente), en donde los ejes x e y son perpendiculares entre sí así como un eje z (no mostrado) a lo largo del cual se propaga el haz.

El movimiento del haz 327 de radiación por cada deflector de haz 322, 323 puede ser controlado por el controlador 330 que aplica señales 342, 343 de tensión de escaneo, generadas por un generador 332 de señal de tensión que tiene dos canales de tensión, para cada deflector de haz 322, 323, respectivamente. Alternativamente, se puede utilizar un generador separado para producir cada señal de tensión individual. Cuando los AOD son utilizados como deflectores de haz 322, 323, cada señal de tensión 342, 343 puede ser alimentada a un accionador de un AOD correspondiente, que puede incluir un dispositivo (por ejemplo, un oscilador controlado por tensión (VCO)) para convertir la señal de tensión en una señal de radiofrecuencia para su aplicación al cristal de AOD. Cambiando la frecuencia de la señal de radio (por ejemplo, a través de un cambio en la tensión aplicado al accionador), puede efectuarse un desplazamiento en el primer orden (u otro orden) del haz que pasa a través del AOD. En otras palabras, el movimiento del haz puede ser controlado variando las magnitudes de las tensiones aplicadas a los AOD. Cuando un escáner de galvanómetro es utilizado como un dispositivo deflector de haz, el ángulo de la desviación de haz es proporcional a la tensión alimentada al escáner de galvanómetro, es decir, tensiones inferiores posicionan el escáner de galvanómetro para desviar el haz en ángulos inferiores. Claramente, los tipos de controladores y las señales de control que pueden ser utilizados no están limitados a lo que se ha descrito específicamente aquí, y son elegidos preferiblemente para hacer corresponder las características de los dispositivos deflectores de haz utilizados en el escáner.

El escáner 320 también puede incluir un interruptor de intensidad 321 para encender y apagar el haz de radiación, por ejemplo, durante partes seleccionadas de un escaneo bidimensional. Los propios AOD pueden actuar como interruptores, así como otros dispositivos. Por ejemplo, activando o desactivando la radiofrecuencia aplicada, el haz de primer orden puede ser encendido y apagado selectivamente. El controlador 330 puede aplicar una señal de activación 341 al interruptor 321 para controlar el mismo. Una interacción coordinada entre el interruptor y una o más de las tensiones de escaneo puede hacer que el haz se mueva en un patrón y secuencia temporal predefinidos, como se describe de forma más detallada a continuación.

En esta realización ilustrada, el controlador 330 y el escáner 320, mostrados en la fig. 3A, pueden ser empleados para implementar al menos los siguientes dos tipos de patrones de escaneo: un patrón de línea separada (tal como el representado en la fig. 3B) y un patrón de línea entrelazada (tal como el mostrado en la fig. 3C). El patrón de línea separada mostrado en la fig. 3B es creado controlando el movimiento bidimensional de un punto de haz de radiación para iluminar un patrón que comprende seis líneas horizontales igualmente separadas. En este ejemplo, la separación entre las líneas escaneadas es aproximadamente dos anchuras de línea de escaneo, aunque también se pueden utilizar otras separaciones. El patrón de línea entrelazada mostrado en la fig. 3C es creado repitiendo tres veces el patrón de línea separada mostrado en la fig. 3B, donde el centro de cada línea está desplazado del de una adyacente por la anchura de una línea de escaneo (es decir, el diámetro de haz) de tal manera que se ilumina eficazmente el área objetivo entera.

La fig. 3D representa esquemáticamente que el controlador 330 puede estar configurado para almacenar formas de onda de tensión seleccionadas para su aplicación a los dos dispositivos de desviación de haz. Más específicamente, el controlador 330 incluye dos canales 361, 365 de señal, cada uno con su memoria asociada, para aplicar señales de control a los deflectores de haz 322, 323, respectivamente. El módulo (o módulos) de memoria asociados con cada canal

361, 365 de señal pueden almacenar señales de control (por ejemplo, formas de onda predefinidas, tales como formas de onda de tensión) para su aplicación a los deflectores de haz. En esta implementación, el canal 361 de señal está acoplado a un módulo de memoria que contiene tres formas de onda 372, 373, 374 de control ejemplares adecuadas para su aplicación al deflector de haz x 322, mientras el otro canal de señal 365 está acoplado a un módulo de memoria que almacena dos formas de onda 376, 377 de control ejemplares adecuadas para su aplicación al deflector de haz y 323.

Con referencia continuada a la fig. 3D, un generador 367 de señal de activación de haz del controlador 330 incluye un comparador de ventana 368 que utiliza la salida del canal 361 de señal, que está acoplado al deflector de haz x, para producir un patrón 369 de onda cuadrada para su aplicación al interruptor 321. En esta realización ejemplar, cuando la señal de tensión procedente del canal 361 de señal está entre los umbrales superior e inferior predefinidos, el interruptor 321 permite propagar el haz de radiación generado por el láser 310 a los deflectores de haz. Sin embargo, cuando la señal de tensión procedente del canal 361 de señal está por debajo de un umbral bajo predefinido o por encima de un umbral alto predefinido, el generador de señal de activación desactiva el interruptor 321 para impedir la propagación del haz a los deflectores de haz. Como se ha descrito adicionalmente a continuación, la señal 369 de onda cuadrada determina los puntos finales de cada segmento de línea escaneado impidiendo eficazmente la iluminación del objetivo durante los periodos 371, 375 de la forma de onda 372 en rampa, como se ha mostrado en la fig. 3E y se ha descrito a continuación.

Con referencia a las figs. 3E y 3F, se puede utilizar concurrentemente cualquier forma de onda de control asociada con un canal con cualquier forma de onda asociada con el otro canal para mover el haz en un patrón de escaneo bidimensional dictado por la combinación de aquellas formas de onda. Por ejemplo, como se ha mostrado en la fig. 3E, se puede formar un patrón 381 de línea separada aplicando una forma de onda 372 de control al deflector 322 de haz de eje x mientras se aplica concurrentemente una forma de onda 376 al deflector 323 de haz de eje y. La forma de onda 372 en rampa corresponde a un aumento lineal de tensión con respecto al tiempo. La aplicación de esta señal de tensión linealmente variable a un accionador de un AOD, configurado para mover un haz en una dirección horizontal (también denominado como el eje x como se ha indicado por los ejes 390 en las figs. 3E y 3F), da como resultado el movimiento de haz a lo largo de una línea horizontal a una velocidad sustancialmente constante que corresponde a la tasa de cambio de la señal de tensión. La forma de onda 376 en escalera corresponde a un patrón en escalera de aumentos de tensión con respecto al tiempo, es decir seis mesetas sucesivamente crecientes de tensión 378 que están separadas por cambios de escalón en la tensión 377. Aplicar esta señal de tensión en escalera al accionador de un AOD, configurado para mover el haz en la dirección vertical (también denominado en este documento como el eje y como se ha indicado por los ejes 390), conduce a saltos discretos (seis saltos en este caso) en la posición vertical del haz, donde cada posición vertical es mantenida durante un período de tiempo que corresponde a la extensión temporal de una meseta de tensión asociada. De ahí, por la aplicación concurrente de las formas de onda 372 y 376 a los deflectores x e y, el haz puede escanear la retina de acuerdo con el patrón 381 de línea separada. Por ejemplo, como se ha mostrado en la fig. 3E, si el tiempo para una meseta de tensión (por ejemplo, el tiempo para la meseta 378) en la forma de onda 376 corresponde con el tiempo para que la tensión aumente sobre toda la longitud de la forma de onda 372 en rampa, repitiendo luego la forma de onda 372 seis veces consecutivas permite la formación de seis escaneos de línea que están desplazados de acuerdo con los cambios de escalón en la tensión de la forma de onda 376 en escalera.

La fig. 3F representa que la aplicación de una forma de onda 372 de rampa al deflector de haz x (el deflector de haz asociado con el movimiento horizontal del haz) y una forma de onda 377 en escalera al deflector de haz y da como resultado un patrón de escaneo bidimensional en la retina caracterizado por un patrón 382 de línea separada. En este ejemplo, la forma de onda 377 en escalera incluye tres escaleras separadas que varían las señales de tensión. La aplicación de cada escalera separada que varía la señal de tensión para el deflector de haz asociado con el movimiento vertical del haz, junto con la aplicación de una forma de onda 372 en rampa correspondiente al deflector de haz asociado con el movimiento horizontal del haz, da como resultado un patrón de línea separada similar al mostrado esquemáticamente en la fig. 3E. Cada escalera sucesiva que varía la señal de tensión es cambiada con relación a una anterior de tal manera que el patrón de línea separada resultante es desplazado verticalmente por aproximadamente una anchura de línea con relación al patrón de línea separada formada previamente. De esta manera, se forman tres patrones de línea separada escalonados que en combinación iluminan toda el área. Como el patrón 381 de línea separada formado en la fig. 3E, se crea una forma de onda 369 cuadrada a partir de un comparador de ventana para proporcionar una señal de encendido/apagado para encender el haz durante el tiempo de escaneo asociado con los segmentos de línea del patrón entrelazado.

Como se ha descrito anteriormente, un sistema óptico de la invención puede estar configurado para generar una pluralidad de patrones de escaneo, tal como un patrón de línea separada o un patrón de línea entrelazada descrito anteriormente. Debe comprenderse que se pueden utilizar otros parámetros de escaneo para alterar la orientación de los segmentos de línea en el patrón de línea separada así como en el patrón de línea entrelazada. Por ejemplo, las líneas pueden estar orientadas verticalmente, en lugar de horizontalmente. También, se pueden formar líneas de arriba abajo o de abajo a arriba o en cualquier otro orden adecuado para realizar la determinación selectiva de un objetivo o la fotocoagulación.

En algunas realizaciones, el sistema óptico puede estar configurado para producir un patrón de iluminación fraccional

sobre un área de la retina que requiere tratamiento de tal manera que cada parte de tratamiento retiniano está rodeada por una parte sin tratar de la retina. En tal patrón fraccional, una fracción de las células de RPE dentro de un área objetivo (tratamiento) es iluminada mientras que deja las células de RPE restantes en esa área objetivo sin iluminar o al menos sin dañar. Tales patrones iluminados fraccionalmente se pueden utilizar para lograr una determinación selectiva de las células de RPE o la fotocoagulación por una selección juiciosa de las características del haz luminoso, tales como la fluencia y/o el tiempo de permanencia. Un escáner puede generar un patrón iluminado fraccionalmente que utiliza puntos de haz individuales (fig. 4A) o segmentos de línea individuales (fig. 4B). El patrón de línea separada descrito anteriormente también puede estar caracterizado como un patrón iluminado fraccionalmente. En algunas realizaciones, tales patrones pueden ser creados, por ejemplo, por una rueda cortadora junto con deflectores de haz. En algunos casos, se pueden iluminar diferentes partes de toda una línea simultáneamente utilizando ópticas apropiadas. La utilización de patrón de tratamiento/iluminado fraccionalmente puede ser ventajosa cuando las partes no iluminadas (sin dañar) pueden facilitar la curación de la retina después del tratamiento.

En algunas realizaciones, un patrón de escaneo puede ser repetido múltiples veces para aumentar la exposición total de las ubicaciones objetivo a la radiación luminosa. El número de repeticiones necesarias para lograr la determinación selectiva de un objetivo o la fotocoagulación depende de las características de haz tales como la fluencia, el tiempo de permanencia, y la tasa de repetición (por ejemplo, menor de aproximadamente 500 Hz). En muchas realizaciones, un número de repeticiones del orden de aproximadamente 1 a aproximadamente 10.000, o alternativamente del orden de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000, o alternativamente del orden de aproximadamente 1 a aproximadamente 100, pueden ser utilizadas a una tasa de repetición en un rango de, por ejemplo, aproximadamente 1 Hz a aproximadamente 10.000 Hz, o alternativamente en un rango de aproximadamente 1 Hz a aproximadamente 5.000 Hz, o alternativamente en un rango de aproximadamente 1 Hz a aproximadamente 500 Hz (por ejemplo, aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 500 Hz). Sin embargo, debe comprenderse que también se pueden emplear otras tasas de repetición y números. Cuando se utilizan múltiples escaneos, un generador de disparo en el controlador del dispositivo óptico puede generar señales de disparo para iniciar, y/o repetir, los patrones de escaneo. Tales señales de disparo pueden iniciar acciones necesarias (por ejemplo, escanear el haz) para generar un patrón de escaneo.

En algunas realizaciones, el haz utilizado para iluminar el área objetivo retiniana tiene una dimensión en sección transversal (por ejemplo, un diámetro) tras incidir el objetivo en un intervalo de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ . En algunos casos, la dimensión en sección transversal del haz es del orden de un diámetro de célula de RPE. Esto es particularmente útil en un modo de escaneo que logra la determinación selectiva de las células de RPE. Aunque en muchas realizaciones, el haz exhibe una sección transversal sustancialmente circular, en algunas realizaciones, el haz puede tener una sección transversal no circular (por ejemplo, elíptica u otras formas geométricas). En cualquier caso, al menos una dimensión de la sección transversal del haz es seleccionada para tener un tamaño adecuado para una aplicación particular, por ejemplo, el intervalo proporcionado anteriormente.

Debe comprenderse que las realizaciones anteriores son ejemplares, y que un dispositivo óptico de la invención puede ser implementado de diferentes maneras. Por ejemplo, un comparador de ventana en combinación con un generador de funciones no es la única manera de proporcionar formas de onda que controlan el proceso de escaneo. Por ejemplo, el controlador puede ser implementado completamente en un ordenador. El reloj de un microprocesador se puede utilizar para sincronizar las formas de onda de control entre sí. Si se utiliza un ordenador para generar formas de onda, se puede omitir un generador de activación. En su lugar, todos los parámetros de escaneo pueden ser elegidos por medio de un GUI (tal como aquellos descritos anteriormente) que incluye el número de repeticiones. A modo de ejemplo, el proceso de escaneo puede ser iniciado por el usuario por medio de un interruptor de pedal, un clic de ratón, etcétera.

## EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente características de la invención. Se proporcionan sólo con fines ilustrativos y no pretenden indicar necesariamente resultados de tratamiento óptimos que pueden ser obtenidos poniendo en práctica diferentes aspectos de la invención, y tampoco pretenden limitar el marco de la invención.

### Ejemplo 1: Iluminación *In Vitro* de Láminas de RPE de Bovino

Los siguientes experimentos *in-vitro* se realizaron en láminas de RPE a partir de ojos de bovino joven.

#### *Dispositivo Óptico*

Un diagrama esquemático del dispositivo óptico de mesa de trabajo para los experimentos *in vitro* se ha mostrado en la fig. 5. Un láser 5W cW (VERDI, Coherent, Santa Clara, CA, EE.UU) ha servido como una fuente láser para la iluminación. Un Láser de Ion de Argón (INNOVA 90, Coherent) a 488 nm, entregado a través de una fibra multimodal, para excitación de la sonda de viabilidad de célula fluorescente como se describe a continuación. Se instaló un microscopio de fluorescencia compuesto construido a medida para capturar imágenes fluorescentes antes y después de la iluminación.

Un deflector acústico-óptico (AOD) bidimensional (2D) se utilizó para generar el patrón de escaneo montando dos

5 cristales AOD (2DS-100-35-.532, Brimrose, Baltimore, MD, EE.UU) perpendiculares entre sí para permitir el movimiento de haz bidimensional. Para controlar el AOD-2D, se necesitan cuatro señales eléctricas: una señal de modulación de frecuencia (FM) por cristal o eje de escaneo, respectivamente, una señal de modulación de amplitud (AM) (conmutación) para permitir el haz de primer orden y un impulso de disparo para sincronizar la unidad de control. Un generador de funciones de dos canales adecuado (por ejemplo, Tektronix, AFG320) crea las dos señales FM programadas a medida. Utilizando las cuatro memorias fijas para formas de onda arbitrarias del generador, el usuario es capaz de conmutar de forma alternativa entre diferentes características del patrón de escaneo. La señal de activación es generada por un comparador de ventana de construcción doméstica que enciende el haz cuando la tensión de FM<sub>1</sub> cruza el punto de ajuste de tensión inferior que determina el borde izquierdo del campo de escaneo. Asimismo, el comparador apaga el haz, cuando FM<sub>1</sub> cruza la tensión de referencia de FM<sub>1</sub> superior que corresponde al borde derecho del campo de escaneo. Esto permite al usuario conmutar entre diferentes características del patrón de escaneo sin cambiar su tamaño. Por ejemplo, es suficiente cambiar la tasa de giro de la señal en rampa de FM con el fin de producir una velocidad de escaneo diferente. Para definir la tasa de repetición del patrón de escaneo y el número de repeticiones aplicadas a cada zona de radiación, se utiliza un generador de impulso digital adicional (Tektronix, PFG5105) para disparar la unidad de control completa.

10 El dispositivo óptico se alineó de modo que la frecuencia acústica central del ancho de banda total del AOD-2D define el eje óptico del dispositivo. Los ángulos de escaneo para los escaneos de línea y de marco se produjeron como semi-ángulos alrededor de este eje óptico para minimizar el coma, lo que puede ocurrir debido a algún proceso de escaneo, cuando el haz por defecto es dirigido fuera del eje óptico. Para enfocar el haz de primer orden se colocó una sola lente acromática a una distancia focal desde el punto medio entre los dos cristales del AOD-2D, formando una óptica casi telecéntrica, con el fin de minimizar la curvatura del plano de enfoque del escáner.

15 El diámetro de punto y el perfil de haz se determinaron en un punto estacionario centrado en el patrón de escaneo utilizando el método de filo de cuchillo. La velocidad de escaneo se midió escaneando el punto láser a lo largo de una escala de microscopio (100 Div./1mm), detectando la luz transmitida con un fotodiodo y midiendo el tiempo entre dos mínimos producidos cuando el punto discurría sobre una cruz de objetivo de la escala. Utilizando este método, el diámetro de punto en la muestra se midió para que fuera de 20  $\mu\text{m}$ . El campo de escaneo era casi cuadrado con una longitud de las líneas de escaneo y una altura del patrón de 300  $\mu\text{m}$ .

#### Preparación e Iluminación de Muestras In-Vitro

20 Se utilizaron láminas de RPE de ojos de bovino joven para los experimentos *in vitro*. Se prepararon muestras de aproximadamente 15 mm de diámetro a partir del segmento posterior de cada ojo. Después de la retirada de la neurorretina, se preparó un ensayo de viabilidad a partir de cada muestra por incubación en CalceinAM. El CalceinAM es un tinte no fluorescente. Debido a que también es no polar, se difunde en las células donde es reducido por esterasa a Calcein, que actúa como un marcador de fluorescencia real. El espectro de Calcein muestra un pico de excitación a una longitud de onda de 490 nm y un máximo de emisión a 520 nm. El Calcein es polar y por lo tanto, es incapaz de salir de las células. Por lo tanto, las células vivas aparecerán brillantes bajo condiciones de iluminación de fluorescencia mientras que las células muertas, cuya integridad de membrana ha sido comprometida, aparecerán oscuras.

25 Después de la incubación cada muestra se colocó en una placa de Petri. Una tapa con un agujero en el centro sostuvo la muestra en su lugar. La placa se llenó con solución tampón de fosfato y la abertura de la tapa se cerró con un cristal de cubierta de microscopio. Después de la irradiación, se capturó una imagen de fluorescencia y se evaluó el daño de acuerdo con el ensayo de viabilidad.

30 Las muestras fueron expuestas a diferentes niveles de potencia láser utilizando el patrón de escaneo de líneas separadas (SEP) para producir un patrón de escaneo de área 300  $\mu\text{m}$  x 300  $\mu\text{m}$  con seis líneas de escaneo separadas por 60  $\mu\text{m}$  entre centros de línea. Se varió la potencia del haz de iluminación para determinar la Dosis Efectiva del 50% (ED<sub>50</sub>) para el daño de células de RPE. ED<sub>50</sub> corresponde a una probabilidad del 50% de que una célula expuesta resulte muerta.

35 Se variaron tres parámetros diferentes: tiempo de permanencia, número de exposiciones repetitivas, y frecuencia de repetición. Se utilizaron tiempo de permanencia de 3  $\mu\text{s}$  y 10  $\mu\text{s}$ . También, se aplicaron diez y cien exposiciones repetitivas con frecuencias de repetición de 100 Hz y 500 Hz para cada tiempo de exposición. Todas las mediciones se realizaron por duplicado.

#### 50 Resultados

Los ensayos de viabilidad de Calcein realizados después de la irradiación de láminas de RPE de bovino mostraron líneas separadas de células oscuras en las imágenes de fluorescencia que se asemejan al patrón de escaneo aplicado, como se presenta en las figs. 6A-6C. Todos los escaneos utilizaron un haz para irradiar ubicaciones durante un tiempo de permanencia de 3  $\mu\text{s}$  a 100 Hz utilizando 10 repeticiones del patrón. El haz utilizado en la fig. 6A corresponde a aproximadamente 0,8 de la potencia media requerida para lograr ED<sub>50</sub>. La imagen muestra que se dañaron pocas células expuestas. El haz utilizado en la fig. 6B tenía una potencia de 215 mW, que corresponde a aproximadamente el promedio requerido para lograr ED<sub>50</sub>. Como puede verse, las líneas de células muertas parecen estar confinadas a una

anchura de aproximadamente una o dos células de ancho. Las células entre las líneas de exploración permanecieron viables, sugiriendo selectividad dentro de la monocapa de RPE. Un haz de 230 mW es utilizado para crear la imagen en la fig. 6C, que corresponde a aproximadamente 1,1 de la potencia media para lograr ED<sub>50</sub>. En esta imagen, se dañaron todas las células expuestas y se observó un ensanchamiento de las líneas.

- 5 Los resultados para los escaneos realizados *in vitro* bajo parámetros de escaneo variables se presentan en la Tabla 1 en términos de la potencia media necesaria para lograr ED<sub>50</sub>, ED<sub>15</sub>, y ED<sub>85</sub>. También se enumera la fluencia del haz utilizado para irradiar células de RPE para lograr ED<sub>50</sub>. Para el haz Gaussiano utilizado aquí, la fluencia a lo largo del centro de la línea de escaneo viene dado por:

$$Fluencia = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \frac{2P\tau}{d_0^2}$$

- 10 donde P es la potencia del haz,  $\tau$  es el tiempo de permanencia, y  $d_0$  es dos veces el radio  $1/e^2$  del perfil Gaussiano.

Frecuencia de Repetición	Parámetros	ED <sub>50</sub> [mW]	ED <sub>15</sub> [mW]	ED <sub>85</sub> [mW]	ED <sub>50</sub> fluencia [mJ/cm <sup>2</sup> ]
100 Hz	3 $\mu$ s, N= 10	221	212	230	264
	3 $\mu$ s, N= 100	206	201	210	247
	10 $\mu$ s, N= 10	130	126	135	519
500 Hz	3 $\mu$ s, N= 10	222	216	228	265
	3 $\mu$ s, N= 100	182	180	184	218
	10 $\mu$ s, N= 10	130	126	135	519

Tabla 1: resultados del escaneo *in vitro* de células de RPE de bovino

- La potencia de ED<sub>50</sub> para el daño de la célula disminuyó aumentando el número de repeticiones/escaneos repetitivos (N) de 10 a 100 exposiciones repetitivas. Aumentar el tiempo de permanencia de 3  $\mu$ s a 10  $\mu$ s (es decir, disminuir la velocidad del punto móvil) también disminuyó la potencia necesaria para dañar las células. No se observó una dependencia del ED<sub>50</sub> en la frecuencia de repetición. Sin embargo, el encogimiento reversible del tejido producido durante la irradiación con una frecuencia de repetición de 500 Hz, cuando se expuso la muestra a niveles de potencia tres veces por encima del umbral de daño (ED<sub>50</sub>) mientras escaneaban 100 exposiciones repetitivas de 10  $\mu$ s.

Ejemplo 2: Iluminación *In Vivo* de Ojos de Conejo

- 20 Los siguientes experimentos *in vivo* se realizaron en ojos de conejo.

*Dispositivo Óptico*

- 25 Para los experimentos *in vivo*, se desarrolló un sistema óptico para caber en la parte superior de una lámpara de hendidura como se ha mostrado en el diagrama esquemático de la fig. 7. Tal sistema es considerablemente más pequeño que el sistema de mesa de trabajo utilizado con experimentos *in vitro*. La emisión (532 nm) de un láser-cw (VERDI V-10, Coherent) se acopló a una fibra de modo único que mantiene la polarización (fibra PM) (HB450, Fibercore Ltd. UK). La Fibra PM se empleó para conservar las características de haz de difracción limitada y porque se requirió polarización lineal para el funcionamiento óptico del AOD. Su uso limitaba la potencia que podría ser entregada a la instalación a aproximadamente 300 mW. Con una eficiencia de difracción típica de dos AOD (64%) la mayor potencia posible que entraba en el ojo era de 185 mW.

- 30 Se montó un diseño de escáner como el utilizado en los experimentos *in vitro* con sus componentes mecánicos, colimando y enfocando la óptica verticalmente en la parte superior de la lámpara de hendidura (SL130, Zeiss, Oberkochen, Germany). La salida de fibra PM y el colimador se montaron en una etapa de seis ejes (x, y, z, punta, inclinación, rotación) para hacer corresponder la condición Bragg y la dirección de polarización preferida del AOD-2D. Como se ha mostrado en la fig. 7, un espejo, situado entre las dos lentes del objetivo estereó de la lámpara de hendidura, dirigió el haz de primer orden horizontalmente lejos del objetivo en el ojo, discurriendo a lo largo del eje óptico de la lámpara de hendidura.

Con el fin de lograr el mismo tamaño del patrón de escaneo en la retina que el utilizado en los experimentos *in vitro*, el campo de escaneo en el aire se amplió a una anchura y altura de 450  $\mu$ m, con una separación de 90  $\mu$ m entre los

centros de línea para el patrón SEP. La energía se aplicó al ojo de conejo a través de una lente de contacto Goldman, que junto con la óptica del ojo de conejo aumentó todas las distancias en la retina por un factor de 0,66, haciendo el área de escaneo de 300  $\mu\text{m}$  x 300  $\mu\text{m}$ , con una separación de 60  $\mu\text{m}$ , en la retina.

5 Se midió el diámetro de punto  $1/e^2$ , por medio del método de filo de cuchillo, para ser 27,5  $\mu\text{m}$  en el aire. El tamaño del punto en la retina de conejo se calculó para ser de 18  $\mu\text{m}$  después de tener en cuenta la lente de contacto Goldman y la óptica del ojo de conejo. La diferenciación de la medición de filo de cuchillo sugirió que el haz era casi Gaussiano. El traslado del filo de cuchillo en pequeños incrementos a través de la cintura del haz a lo largo del eje óptico también condujo a la determinación de la propagación del haz alrededor del foco. En el dispositivo utilizado, la irradiancia aplicada al lugar objetivo varió sólo el 10% sobre un intervalo de +/- 200  $\mu\text{m}$  en ambos lados del foco.

#### 10 *Preparación e Iluminación de ojos de Conejo*

Se eligieron conejos pigmentados "Dutch belted" porque la densidad y la ubicación de pigmentos absorbentes de luz en el fondo de los conejos son bastante uniformes y similares a las del ojo humano. Los animales fueron anestesiados y situados en un sistema de soporte que permitió la inclinación y la rotación del animal con relación a la lámpara de hendidura. La lente de contacto se colocó sobre el ojo midriático utilizando metilcelulosa al 2% como gel de contacto. La lente se unió al soporte del animal por un sistema de sujeción especial para impedir movimientos desfavorables.

15 Se colocaron lesiones de marcador oftalmoscópicamente visibles para la orientación en cada ojo. Las lesiones de tratamiento selectivo que son oftalmoscópicamente invisibles se colocaron entre estas lesiones de marcados utilizando diferentes niveles de potencia en un patrón de rejilla predefinido. Un número total de 308 lesiones en 12 ojos cubrieron una variedad de ajustes de parámetro. Para cada parámetro, se determinó ED<sub>50</sub> en dos ojos de diferentes individuos.

20 Después de una hora de irradiación, se realizó la angiografía de fluorescencia por la inyección de fluoresceína sódica al 10% en la vena del oído. Si el RPE está dañado, la barrera hematoencefálica se ve comprometida y la fluoresceína puede agruparse desde la coriocapilar hacia el espacio sub-retiniano. Bajo la iluminación de fluorescencia, las lesiones aparecerán entonces brillantes mientras que las áreas sin dañar permanecerán oscuras. Así, la angiografía de fluoresceína se utilizó para detectar daños de la barrera de RPE e identificar lesiones. Los valores de ED<sub>50</sub> se calcularon utilizando análisis de Probit. El punto final se basó en la aparición de lesiones angiográficamente visibles. Así, la ED<sub>50</sub> angiográfica está definida como el conjunto de condiciones resultantes en un 50% de probabilidad de la aparición de fluorescencia que utiliza la técnica descrita anteriormente. Por el contrario, la ED<sub>50</sub> oftalmoscópica está definida como el conjunto de condiciones resultantes en un 50% de probabilidad de la aparición de lesiones grisáceas oftalmoscópicamente visibles de la coagulación de fotorreceptores como un resultado de la exposición del haz.

30 La frecuencia de repetición para todos los conjuntos de parámetros *in vivo* fue 100 Hz. Se realizaron tanto los patrones de escaneo de línea separada (SEP) como los patrones de escaneo de línea entrelazada (INT). Para el patrón de escaneo SEP, que consta de seis líneas separadas, se varió la velocidad para crear exposiciones de 7,5  $\mu\text{s}$  y 15  $\mu\text{s}$  en el centro de la línea de escaneo. Se aplicaron diez y cien repeticiones por zona de irradiación para ambas velocidades de escaneo. Para el patrón INT, 21 líneas de entrelazado sin separación, se probaron diez repeticiones de exposición de 7,5  $\mu\text{s}$  y cien repeticiones de exposición de 15  $\mu\text{s}$  como los parámetros presumiblemente menos invasivos o más invasivos, respectivamente. En el patrón INT, se crean líneas adyacentes con un retardo de tiempo de aproximadamente 3 milisegundos. Durante este tiempo, las células adyacentes a la primera línea del patrón serán calentadas por la difusión de calor desde las células vecinas, expuestas de modo que el punto de retorno añada energía adicional a las células adyacentes.

#### 40 *Resultados*

Las células de RPE pueden ser dañadas selectivamente *in vivo* como se ha indicado por la fuga de tinte de fluoresceína en la forma del patrón de escaneo con la falta concurrente de coagulación visible de la retina neurosensorial como se ha representado en las figs. 8A-8C. Las lesiones oftalmoscópicamente invisibles puede ser visualizadas por la angiografía de fondo, donde la fluoresceína puede agruparse en el ojo en aquellas áreas donde la barrera hematoencefálica ha sido comprometida por el daño a la célula de RPE mediado por láser. La fig. 8C presenta un diagrama esquemático de los diferentes tipos de irradiación realizados en el fondo de un ojo de conejo. Dos columnas de lesiones de marcador, marcadas como "M", sirvieron como puntos de orientación. Las lesiones de marcador se produjeron utilizando el patrón de escaneo INT a una velocidad de escaneo baja. Las lesiones selectivas creadas con una velocidad de escaneo alta (marcadas como regiones 1, 2, 3, y 4) se posicionaron entre las lesiones de marcador. Los bloques 1 y 2 se produjeron utilizando un patrón de escaneo SEP, y los bloques 3 y 4 se produjeron utilizando un patrón de escaneo INT. La fig. 8A es una fotografía de fondo de la región escaneada minutos después de la irradiación. Las lesiones visibles, grisáceas en la izquierda de la imagen son las lesiones de marcador (coagulación). Las cuatro lesiones selectivas a la derecha de las lesiones de marcador no son oftalmoscópicamente visibles en la fig. 8A (es decir, sin blanqueamiento retiniano). La fig. 8B muestra la imagen de fluorescencia del mismo lugar de la fig. 8A una hora después de la irradiación. Aquí, las lesiones de marcador aparecen oscuras en el centro con un borde brillante, y previamente las lesiones selectivas no visibles aparecen como híper-brillantes.

Los resultados para los escaneos realizados *in vivo* bajo parámetros de escaneo variables se presentan en la Tabla 2 en



**REIVINDICACIONES**

1. Un aparato (101) para aplicar radiación a la retina de un sujeto, que comprende:  
una fuente (110) de radiación para generar un haz de radiación que tiene una o más longitudes de onda adecuadas para la absorción por células epiteliales de pigmento retiniano,
- 5 al menos un componente óptico para dirigir el haz sobre la retina,  
un escáner (120) acoplado ópticamente a la fuente (110) para mover de forma controlable el haz en dos dimensiones para escanear el haz sobre la retina,  
un controlador (130) en comunicación con el escáner (120) para aplicar señales de control al mismo para ajustar el movimiento del haz para iluminar una pluralidad de ubicaciones retinianas en una secuencia temporal de acuerdo con un patrón de escaneo, en el que el controlador (130) es capaz de hacer funcionar el escáner (120) en al menos dos modos de escaneo, siendo adecuado uno primero de los modos de escaneo para la determinación selectiva de células epiteliales de pigmento retiniano (RPE) y siendo adecuado uno segundo de los modos de escaneo para producir la fotocoagulación térmica en la retina; y
- 10 una interfaz de usuario (170) configurada para permitir a un usuario seleccionar entre el primer y el segundo modos de escaneo,
- 15 en el que el controlador (130) está configurado para ajustar un patrón de escaneo, un número de repeticiones del patrón de escaneo, un tiempo de permanencia, y una fluencia de haz para determinar selectivamente células de RPE o para fotocoagulación térmica, caracterizado por que  
el primer modo de escaneo comprende el haz que imparte a la retina uno de:
- 20 (i) una fluencia igual o menor de aproximadamente  $10.000 \text{ mJ/cm}^2$  en un patrón de línea separada; y  
(ii) una fluencia igual o menor de aproximadamente  $2.000 \text{ mJ/cm}^2$  en un patrón de línea entrelazada; y  
en el que el segundo modo de escaneo comprende el haz que imparte a la retina uno de:
- (iii) una fluencia mayor de aproximadamente  $10.000 \text{ mJ/cm}^2$  y un tiempo de permanencia de haz mayor de aproximadamente 50 microsegundos en un patrón de línea separada; y
- 25 (iv) una fluencia mayor de aproximadamente  $2.000 \text{ mJ/cm}^2$  y un tiempo de permanencia de haz mayor de aproximadamente 15 microsegundos en un patrón de línea entrelazada.
2. El aparato de la reivindicación 1, en el que o bien en el primer o bien en el segundo modo de escaneo, el haz imparte una fluencia mayor de aproximadamente  $50 \text{ mJ/cm}^2$  a la retina.
3. El aparato de la reivindicación 1, en el que el primer modo de escaneo adecuado para la determinación selectiva de un objetivo está caracterizado por un haz que imparte una fluencia menor de aproximadamente  $10.000 \text{ mJ/cm}^2$  a la retina y que tiene un tiempo de permanencia menor de aproximadamente 50 microsegundos.
- 30 4. El aparato de la reivindicación 1, en el que el controlador (130) aplica señales de control al escáner (120) para producir la determinación selectiva de las células epiteliales de pigmento retiniano en las ubicaciones iluminadas.
5. El aparato de la reivindicación 1, en el que el controlador (130) aplica señales de control al escáner (120) para producir la fotocoagulación térmica en la retina.
- 35 6. El aparato de la reivindicación 1, en el que el escáner (120) comprende dos dispositivos de desviación de haz, cada uno capaz de escanear el haz en una de las dos dimensiones.
7. El aparato de la reivindicación 6, en el que al menos uno de los dispositivos de desviación de haz comprende un deflector acústico-óptico.
- 40 8. El aparato de la reivindicación 6, en el que al menos uno de los dispositivos de desviación de haz comprende un polígono giratorio.
9. El aparato de la reivindicación 6, en el que al menos uno de los dispositivos de desviación de haz comprende un escáner de resonancia.
10. El aparato de la reivindicación 1, que comprende además un dispositivo de determinación de un objetivo para ver las ubicaciones iluminadas.
- 45 11. El aparato de la reivindicación 10, en el que el dispositivo de determinación de un objetivo comprende uno de un

microscopio y un oftalmoscopio de escaneo de escáner láser.

12. El aparato de la reivindicación 1, en el que el haz tiene una dimensión en sección transversal del orden de 5 micras a aproximadamente 50 micras.

5 13. El aparato de la reivindicación 1, en el que el haz tiene una dimensión en sección transversal que es aproximadamente el tamaño de una célula epitelial de pigmento retiniano.

FIG. 1A

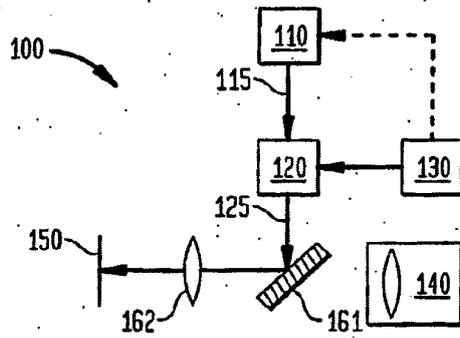


FIG. 1B

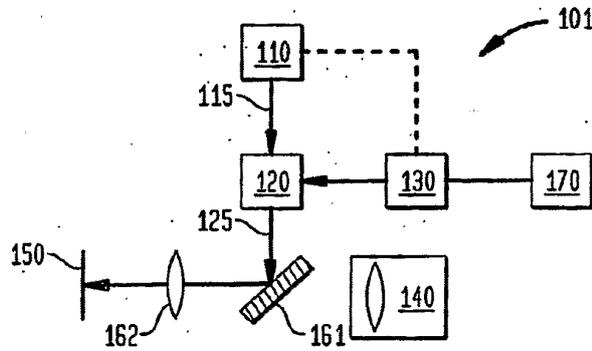


FIG. 2

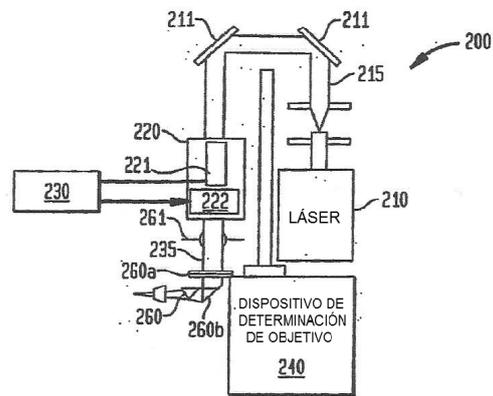
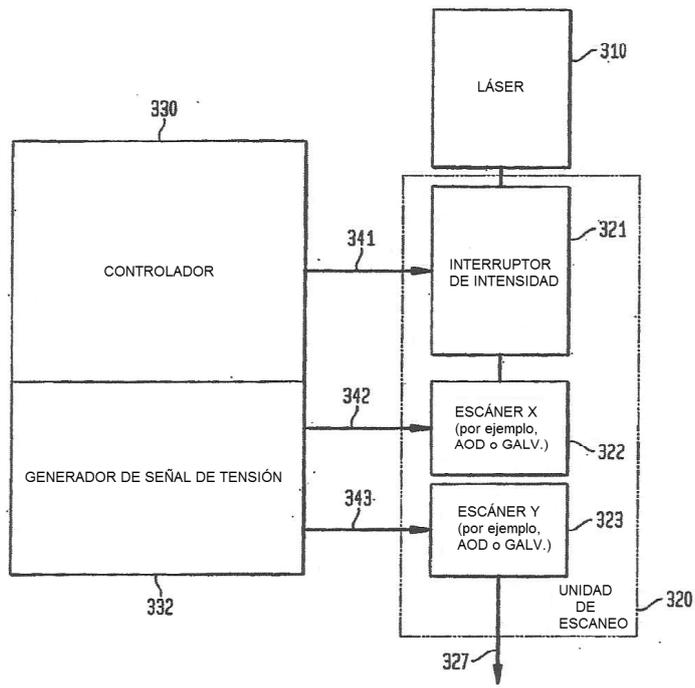
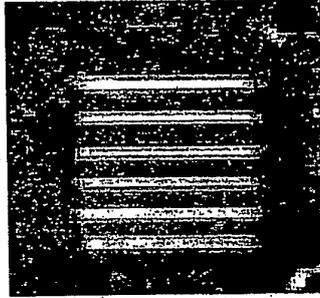


FIG. 3A



**FIG. 3B**



**FIG. 3C**

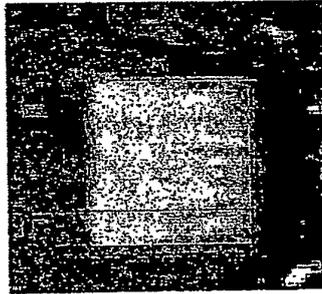


FIG. 3D

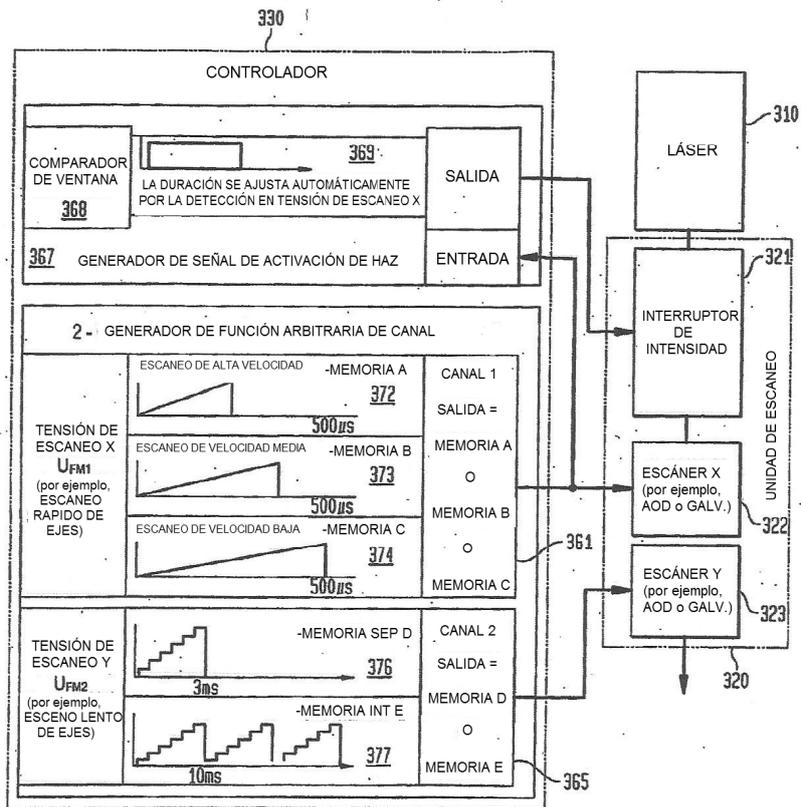


FIG. 3E

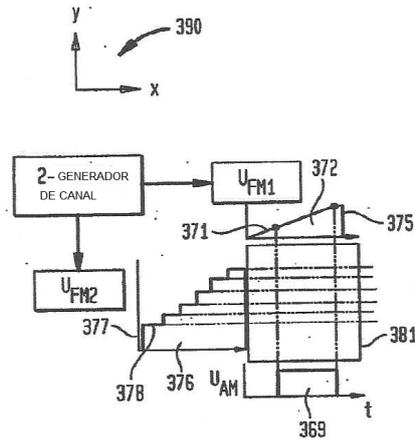
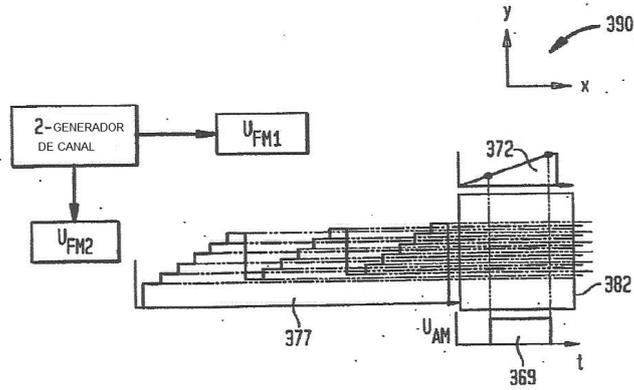
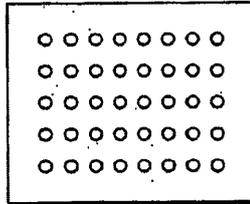


FIG. 3F



**FIG. 4A**



**FIG. 4B**

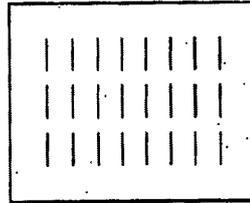


FIG. 5

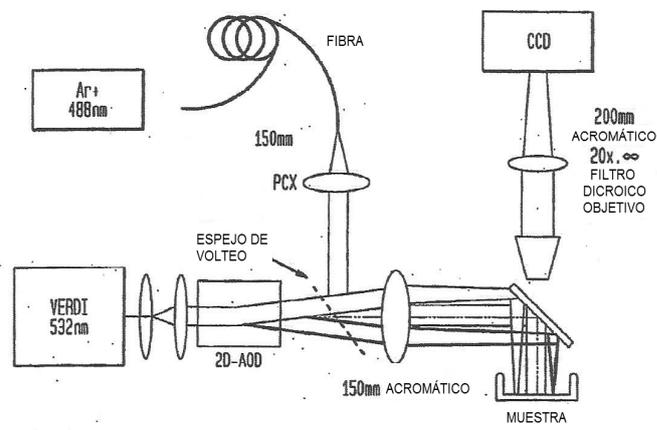


FIG. 6C

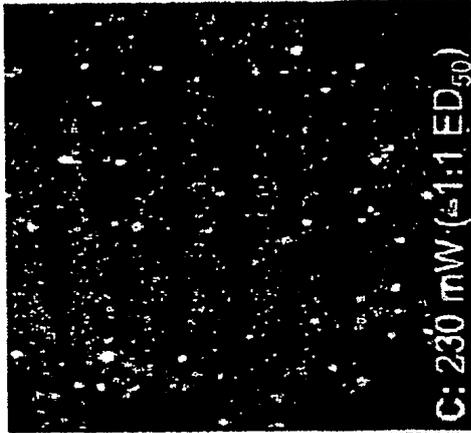


FIG. 6B

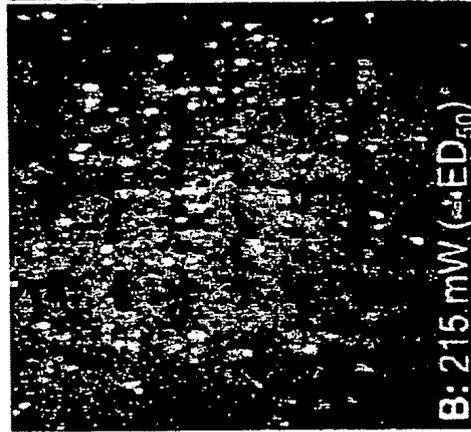


FIG. 6A

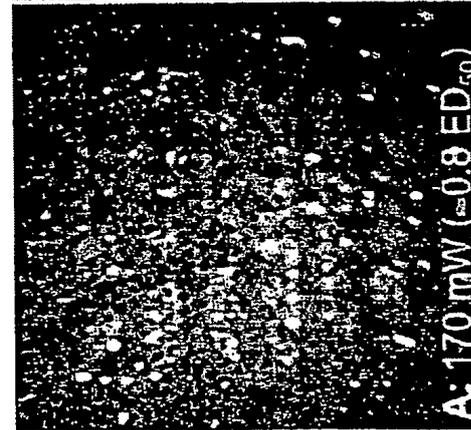


FIG. 7

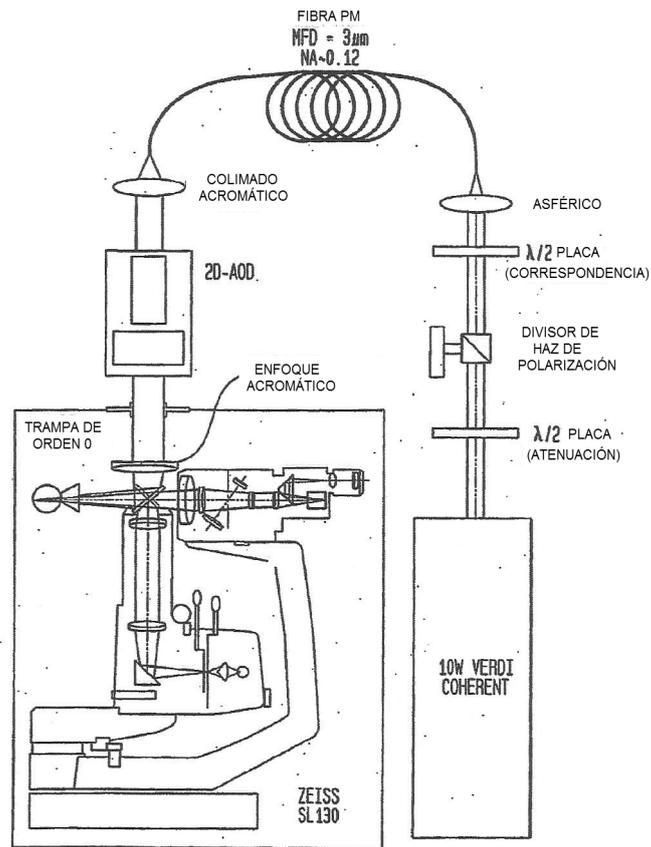


FIG. 8C

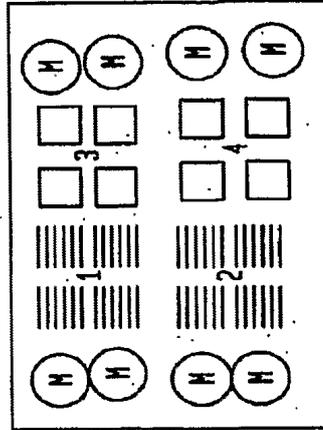
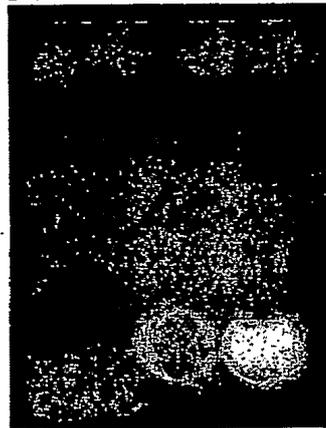


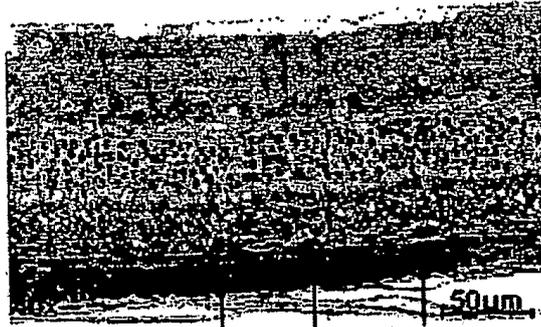
FIG. 8B



FIG. 8A



**FIG. 9**



**FIG. 10**

