

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 686**

51 Int. Cl.:

A61N 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2008 PCT/US2008/013886**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2009 WO09085204**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2008 E 08867850 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2231277**

54 Título: **Dispositivos para detectar, controlar, y predecir la administración de radiación**

30 Prioridad:

23.12.2007 US 16472 P 11.01.2008 US 20655 P
06.02.2008 US 27083 06.02.2008 US 27094
06.02.2008 US 27069 09.04.2008 US 100398
15.04.2008 US 103534 26.06.2008 US 76128 P
29.08.2008 US 93092 P 29.09.2008 US 101013 P
30.10.2008 US 262031

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2017

73 Titular/es:

CARL ZEISS MEDITEC, INC. (100.0%)
5160 Hacienda Drive
Dublin, CA 94568, US

72 Inventor/es:

GERTNER, MICHAEL;
ARNOLDUSSEN, MARK;
CHELL, ERIK;
HANSEN, STEVEN, D.;
HERRON, MATT;
KORUGA, IGOR y
LIANG, JUNZHONG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 645 686 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 para detectar, controlar, y predecir la administración de radiación

Campo técnico

- 5 La presente descripción se refiere a un sistema para realizar un procedimiento de terapia con rayos X de baja energía guiado por imagen en el ojo de un paciente, a sistemas para planear y controlar dichos tratamientos, y a sistemas de estabilización del alineamiento del ojo útiles en procedimientos oftalmológicos.

Antecedentes

- 10 La degeneración macular es una afección en la que las células sensoras de la luz de la mácula, una parte cerca del centro de la retina del ojo humano, funcionan mal y lentamente dejan de funcionar. La degeneración macular es la causa principal de pérdida de visión central en personas mayores de cincuenta años. La evidencia clínica e histológica indica que la degeneración macular está causada en parte por o resulta en un proceso inflamatorio que finalmente causa la destrucción de la retina. El proceso inflamatorio puede resultar en la destrucción directa de la retina o la destrucción a través de la formación de membranas neovasculares que extravasan fluido y sangre en la retina, dando lugar rápidamente a cicatrización.

- 15 Muchos tratamientos para la degeneración macular tienen como objetivo parar la forma neovascular (o "húmeda") de la degeneración macular en lugar de atrofia geográfica, o la forma "seca" de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Todas las AMD húmedas empiezan como AMD seca. De hecho, la tendencia actual en la formación de imágenes oftalmológicas avanzadas es que se identifica la AMD húmeda antes de la pérdida de agudeza visual. Los tratamientos para la degeneración macular incluyen el uso de medicación inyectada directamente en el ojo (terapia anti-VEGF) y terapia con láser en combinación con un fármaco dirigido (terapia fotodinámica); otros tratamientos incluyen braquiterapia (es decir, la aplicación local de un material que genera radiación beta).

- 20 El alineamiento exacto del ojo de un sujeto es importante en varias situaciones. Por ejemplo, cuando se toman determinados tipos de mediciones oculares, es crucial saber que el ojo está en una posición de referencia particular. Cuando se mide la córnea del ojo de un paciente antes del tratamiento terapéutico, puede ser importante repetir esas mediciones después del tratamiento para determinar cuánto, si algo, ha afectado el tratamiento a las mediciones. Con el fin de conseguir eso, se debe asegurar que el alineamiento del ojo está en la misma posición cada vez que se hacen las mediciones particulares. De otra forma, la diferencia en los datos de antes y después del tratamiento podría deberse a un cambio en el alineamiento del ojo en lugar de al tratamiento.

- 25 Varios procedimientos de tratamiento y cirugía, que implican típicamente irradiar una o más dianas seleccionadas en el ojo, requieren que el ojo del paciente esté estabilizado o posicionado antes de y/o durante el tratamiento. Por ejemplo, la cirugía con láser refractiva implica extirpar tejido corneal del ojo con un haz láser de duración de pulso ultra-rápido, ultra-corto, para corregir los errores refractivos en el ojo de un paciente. Como tal, el ojo del paciente debe estabilizarse, y bien el sistema láser debe alinearse apropiadamente y precisamente con el ojo del paciente, o el ojo del paciente debe alinearse apropiadamente y precisamente con el sistema láser. El ojo está predispuesto a sacadas, que son movimientos rápidos involuntarios de pequeña magnitud. Un paciente puede desplazar voluntariamente su mirada durante la cirugía, y además, la estabilidad de la posición del ojo se ve afectada por los latidos del corazón del paciente y otros factores fisiológicos.

- 30 Con el fin de conseguir el objetivo de maximizar los resultados mientras se minimizan los riesgos para el paciente durante dicho tratamiento ocular, es importante eliminar, o al menos reducir significativamente, tantos errores del sistema como sea posible. Esto incluye el alineamiento inapropiado del ojo del paciente respecto al sistema de tratamiento. Los errores de alineamiento pueden resultar bien de una mala configuración del sistema, o de la interacción del paciente con el sistema. En tanto a lo que se refiere a la interacción paciente/sistema, cualquier movimiento voluntario o involuntario del ojo del paciente durante el tratamiento puede alterar significativamente el alineamiento del ojo respecto al sistema de tratamiento. Es necesario, por lo tanto, mantener el ojo del paciente estacionario durante estos procedimientos,

Además, existe una necesidad de controlar la distribución de la absorción de la radiación por las estructuras oculares durante el tratamiento, de manera que se asegure una dosificación adecuada a la lesión que se está tratando, y para evitar dañar estructuras colaterales por radiación dispersa.

- 35 50 US2008/049896 describe un aparato y método para determinar una distancia diana a superficie (TSD) entre una región diana en un cuerpo y un punto real de entrada de un haz de radiación en el cuerpo desde una fuente de radiación.

WO2007/045075 describe un método de tratamiento con terapia de radiación que comprende formar imágenes de un sujeto y simular aspectos en cuatro dimensiones de radioterapia.

US2007/195929 describe un sistema y método para evaluar la dosis administrada por un sistema de terapia de radiación usando un marcador que indica movimiento.

WO2008/124801 describe un sistema de radiocirugía que está configurado para administrar una dosis terapéutica de radiación a una estructura diana en un paciente.

- 5 US6134294 describe un dispositivo para irradiación con rayos X de precisión de la región macular de la retina del ojo de un paciente que tiene una placa de montaje montada en un colimador acelerador lineal.

Resumen

Las realizaciones de los sistemas y métodos relacionados con la invención se describen en esta descripción. La invención sólo se define por las reivindicaciones adjuntas.

10 **A. Métodos de radioterapia:**

En una realización, un método para tratar una lesión en o adyacente a la retina del ojo de un paciente con un dispositivo de radiación de haz externo, comprende (a) poner el ojo del paciente en alineamiento con un eje del sistema conocido en un sistema de coordenadas tridimensional externo, y medir la longitud axial del ojo; (b) a partir de la posición conocida del eje del sistema y a partir de la longitud axial medida, determinar las coordenadas de la lesión que se va a tratar en el sistema de coordenadas externo; (c) dirigir un haz de radiación colimada a lo largo de un eje de haz conocido en el sistema de coordenadas externo a la lesión que se va a tratar; (d) durante dicho direccionamiento, seguir la posición del ojo del paciente respecto al eje del sistema conocido, para seguir así la posición de la lesión que se va a tratar en el sistema de coordenadas externo; y (e) sobre la base del eje de haz conocido del haz colimado en el sistema de coordenadas externo, y la posición instantánea de la lesión que se va a tratar en el sistema de coordenadas externo, como se determina al menos en parte por la posición seguida del ojo, calcular un equivalente de radiación total recibida en la lesión que se va a tratar durante el tratamiento.

Dicho método puede proporcionar además que la etapa (b) incluye determinar las coordenadas de al menos una estructura sensible a la radiación en el sistema de coordenadas externo; la etapa (d) incluye el seguimiento de la posición de la al menos una estructura sensible a la radiación en el sistema de coordenadas externo; y la etapa (e) incluye, sobre la base de la posición instantánea de la al menos una estructura sensible a la radiación en el sistema de coordenadas externo, calcular un equivalente de radiación total recibida en la al menos una estructura sensible a la radiación durante el tratamiento; comprendiendo además el método la etapa de (f) sobre la base del equivalente de radiación calculado de la etapa (e), controlar el haz de radiación para asegurar que la al menos una estructura sensible a la radiación no recibe más de un equivalente de radiación preseleccionado durante el tratamiento.

El método puede proporcionar además que la etapa (a) incluya medir la longitud axial del ojo del paciente por formación de imágenes con ultrasonidos, y la etapa (b) incluya escalar la longitud axial medida de la etapa (a) a un modelo de ojo humano estándar, y determinar las coordenadas de la lesión que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación del modelo de ojo. La etapa (a) puede incluir determinar el eje geométrico del ojo de un paciente que se extiende a través del centro del limbo y contiene un reflejo corneal del ojo del paciente, y alinear el eje geométrico con el eje del sistema conocido; y la etapa (d) puede incluir seguimiento de la desviación angular del eje geométrico del ojo con el eje del sistema conocido. El método puede incluir unir una guía ocular al ojo del paciente, centrada en éste de manera que el eje geométrico del ojo corresponde aproximadamente con el eje de la guía ocular, y alinear el eje de la guía ocular con el eje del sistema conocido.

El método puede proporcionar además que la etapa (b) incluye usar la longitud óptica medida del ojo del paciente para poner al paciente en registro con el modelo de ojo, y usar las coordenadas de la lesión que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación en el modelo para determinar las coordenadas de éste en el sistema de coordenadas externo. La etapa (d) puede incluir seguimiento de la posición de eje de la guía ocular respecto al eje del sistema, para así seguir las posiciones de la lesión y estructuras sensibles a la radiación en el sistema de coordenadas externo. El modelo de ojo puede incluir un medio virtual mediante el que puede determinarse la atenuación de un haz de radiación a lo largo de un camino conocido a través del modelo; y la etapa (e) puede incluir determinar la acumulación espacial de radiación recibida en la región macular del ojo basado en la intensidad conocida del haz colimado, las posiciones instantáneas del ojo del paciente, y la atenuación del haz a través del medio virtual a lo largo de rutas conocidas en el ojo.

El método puede proporcionar además que la etapa (e) incluye el mapeo de una cantidad espacial indicativa de una distribución de radiación total en el modelo de ojo, sobre la base de la posición seguida del ojo del paciente durante un periodo de direccionamiento de un haz de radiación en la región retinal del ojo del paciente. La lesión que se va a tratar puede ser la mácula, la al menos una estructura sensible a la radiación puede incluir al menos una parte del nervio óptico o disco óptico del ojo, y la etapa (e) puede incluir calcular el equivalente de radiación total recibido en la mácula y en el disco óptico durante el tratamiento. La etapa (f) de controlar el haz de radiación puede incluir controlar el haz de radiación para hacer uno o más de: (i) conseguir una dosis deseada de radiación en la lesión; (ii) evitar superar un nivel seleccionado de dosis de radiación en la estructura sensible a la radiación; y (iii) evitar superar un umbral seleccionado sobre la base de la cantidad espacial, el umbral indicativo de la salida basada en el movimiento del ojo del eje del haz de la diana seleccionada.

5 El método puede proporcionar además que la etapa (e) de calcular el equivalente de radiación total recibido en la lesión que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación durante el tratamiento, puede incluir determinar la suma de vectores de incremento de tiempo de un parámetro indicativo de una salida basada en el movimiento del ojo del eje del haz de la lesión diana seleccionada que se va a tratar. La etapa (e) de calcular el equivalente de radiación total recibido en la lesión que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación durante el tratamiento puede incluir modular un modelo de distribución de la radiación pre-determinado que representa la distribución de la dosis de radiación predicha que va a ser recibida por el tejido del paciente desde el haz de radiación colimado en ausencia de movimiento del ojo, la modulación basada en el movimiento del ojo seguido durante el tratamiento, de manera que se determina una distribución de dosis de radiación que tiene en cuenta el movimiento real del ojo durante el tratamiento.

15 El método puede proporcionar además que la etapa (e) de calcular equivalente de radiación total recibida en la lesión que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación durante el tratamiento, puede incluir además realizar secuencialmente la modulación de un modelo de distribución de radiación pre-determinada para una pluralidad de incrementos de tiempo sucesivos durante el tratamiento con radiación para determinar una distribución de dosis acumulativa durante el curso del tratamiento; y la etapa (f) puede incluir (i) comparar la dosis acumulativa recibida por una estructura anatómica no diana seleccionada con una cantidad umbral de dosis pre-determinada para determinar si el umbral se ha superado y (ii) en el evento en que el umbral se haya superado, controlar el control de haz de radiación o eje del haz para reducir o eliminar la dosis de radiación adicional a la estructura anatómica no diana seleccionada.

20 El método puede proporcionar además que la etapa (e) de calcular equivalente de radiación total recibido en la lesión que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación durante el tratamiento; incluye además realizar secuencialmente la modulación de un modelo de distribución de radiación pre-determinada para una pluralidad de incrementos de tiempo sucesivos durante el tratamiento con radiación para determinar una distribución de dosis acumulativa durante el curso del tratamiento; y en el que la etapa (f) incluye (i) comparar la dosis acumulativa recibida por una región anatómica diana seleccionada con una cantidad umbral de dosis pre-determinada para determinar si se ha alcanzado el umbral, y (ii) en el evento de que el umbral se haya alcanzado, controlar el haz de radiación o eje del haz para reducir o eliminar la dosis de radiación adicional a la región anatómica diana seleccionada.

30 El método puede proporcionar además que la lesión puede ser una lesión macular, en el que el haz de radiación es un haz de rayos X colimado, y la etapa (c) puede incluir determinar la posición de la mácula del paciente en el sistema de coordenadas de tratamiento a partir de la posición del ojo conocida y las coordenadas de la mácula en el sistema de coordenadas externo, y determinar un eje de tratamiento en la coordenada externa que interseca la mácula del paciente. La etapa (c) puede incluir dirigir un haz de rayos X colimado a lo largo de cada uno de al menos dos ejes de tratamiento conocidos diferentes en el sistema de coordenadas de tratamiento en una región de la región macular de la retina del paciente. La etapa (f) puede incluir controlar el haz de rayos X para administrar aproximadamente dosis iguales de radiación a la mácula del paciente a lo largo de cada uno de los ejes de tratamiento conocidos diferentes.

40 El método puede proporcionar además que la etapa (f) incluye apagar el haz que está siendo dirigido en el ojo del paciente cuando la posición de la mácula del paciente, según el seguimiento de la etapa (c), respecto al eje del haz, es mayor de una distancia umbral predeterminada. La etapa (f) puede incluir dirigir el haz frente a la región macular del paciente hasta que la acumulación espacial de radiación mapeada en la mácula del modelo del ojo alcanza un nivel de dosis predeterminado.

B. Sistemas de radioterapia:

45 En una realización, un sistema de radioterapia para tratar un área diana en un paciente con un haz de irradiación, comprende: (a) un ensamblaje de seguimiento para el seguimiento de la posición de una región corporal del paciente que contiene el área diana y al menos un área sensible a radiación respecto a un eje de referencia conocido en un sistema de coordenadas externo; (b) una fuente de haz para dirigir un haz de irradiación al área diana del paciente a lo largo de un eje de tratamiento conocido en el sistema de coordenadas externo; y (c) un procesador conectado operativamente con el dispositivo de seguimiento y fuente de haz; el procesador operativo para: (i) determinar, a partir de la posición conocida de la región del cuerpo en el sistema de coordenadas externo, las coordenadas del área diana que se va a tratar y las coordenadas de la al menos una estructura del paciente sensible a radiación; (ii) durante un periodo en el que el haz de irradiación está siendo dirigido a lo largo del eje de tratamiento al área diana, y sobre la base de la información recibida del dispositivo de seguimiento, hacer un seguimiento de las posiciones del área diana que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación; (iii) sobre la base del eje de haz conocido del haz colimado en el sistema de coordenadas externo, y las posiciones instantáneas del área diana que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación, calcular un equivalente de radiación total recibida en el área diana y al menos una estructura sensible a la radiación; y (iv) sobre la base de los equivalentes de radiación calculados de la etapa (iii), controlar el haz de irradiación para asegurar que la al menos una estructura sensible a la radiación no recibe más de un equivalente de radiación preseleccionado durante el tratamiento.

El sistema puede comprender un ensamblaje de seguimiento que incluye (i) un dispositivo de formación de imágenes para registrar una imagen de una región del cuerpo del paciente que contiene puntos de referencia naturales o marcadores fiduciaros que definen un eje geométrico de la región de la que se han formado imágenes y (ii) un detector de imágenes conectado operativamente al dispositivo de formación de imágenes para convertir la imagen registrada en una imagen digital compuesta por píxeles de coordenadas conocidas, y el procesador puede estar conectado operativamente al detector para determinar las coordenadas de píxeles del eje geométrico de la región del cuerpo y la etapa (ii) de la operación del procesador incluye usar las coordenadas de píxeles del eje geométrico, respecto a coordenadas de píxeles conocidas del eje de referencia, para seguir la posición de la región del cuerpo del paciente respecto al eje de referencia.

10 **Sistemas oculares.** El sistema puede configurarse para tratar una lesión ocular, en el que la región del cuerpo incluye el ojo del paciente, el área diana incluye la lesión ocular, la al menos una estructura sensible a la radiación incluye el disco óptico del ojo, los puntos de referencia naturales del ojo que definen su eje geométrico son el centro del limbo y una primera reflexión corneal, y la fuente de haz produce un haz de rayos X colimado. El sistema puede incluir alternativamente una guía ocular adaptada para ponerse en el ojo del paciente, centrada en éste de manera que el eje geométrico del ojo corresponde aproximadamente al eje de la guía ocular, y un detector para determinar las coordenadas del eje de la guía ocular en el sistema de coordenadas externo, y el procesador puede estar conectado operativamente al detector para determinar las coordenadas de eje de la guía ocular y la etapa (ii) de la operación del procesador incluye usar las coordenadas del eje de la guía ocular, respecto a las coordenadas del eje de referencia conocidas, para seguir la posición del ojo del paciente respecto al eje de referencia.

20 El sistema puede configurarse de manera que el sistema de seguimiento es operativo para capturar una pluralidad de imágenes secuenciadas en el tiempo de la región del cuerpo y sus puntos de referencia durante el método de tratamiento, y el procesador es operativo para determinar las coordenadas del eje geométrico de la región del cuerpo para cada una de la pluralidad de imágenes, y en la etapa (ii) determinar un cambio dependiente del tiempo en las coordenadas del área diana que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación. El sistema puede configurarse de manera que el procesador es operativo para llevar a cabo, en la etapa (iii) la generación de un mapa de radiación equivalente total que cubre el área diana y la al menos un área sensible a radiación en la región del cuerpo del paciente, y en la etapa (iii), determinar a partir del mapa de radiación equivalente total, el equivalente de radiación recibido en cualquier momento durante el tratamiento por el área diana y al menos un área sensible a radiación.

30 El sistema puede configurarse de manera que la región del cuerpo incluye el ojo del paciente, el área diana incluye la lesión ocular, la al menos una estructura sensible a la radiación incluye el disco óptico del ojo, y el procesador es operativo, para llevar a cabo en la etapa (iii) la generación de un mapa de radiación equivalente total que cubre el área diana y la al menos un área sensible a radiación en la región del cuerpo del paciente, y en la etapa (iii), determinar a partir del mapa de radiación equivalente total, el equivalente de radiación recibido en cualquier momento durante el tratamiento por la lesión ocular y al menos un área sensible a radiación.

El sistema puede configurarse de manera que el área diana incluye la lesión ocular, la al menos una estructura sensible a la radiación incluye el disco óptico del ojo, y el procesador incluye un modelo del ojo humano mediante el que las coordenadas de la lesión que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación pueden determinarse, cuando el ojo del paciente se superpone en el modelo de ojo. El modelo de ojo en el procesador puede incluir un medio virtual mediante el que la atenuación de un haz de radiación a lo largo de un camino conocido a través del modelo puede determinarse, y el procesador es operativo para determinar a partir de la intensidad conocida del haz y la longitud del camino de la radiación a través del medio virtual en el modelo de ojo, la cantidad de radiación que se recibe por la retina en el modelo de ojo.

45 El sistema puede configurarse de manera que la región del cuerpo incluye el ojo del paciente, el área diana incluye la lesión ocular, la al menos una estructura sensible a la radiación incluye el disco óptico del ojo, en el que el procesador es operativo, mediante la determinación de la posición de la lesión ocular en el sistema de coordenadas externo, para determinar un eje de tratamiento en el sistema de coordenadas de tratamiento que interseca la lesión. El procesador puede ser operativo para determinar al menos dos ejes de tratamiento diferentes en el sistema de coordenadas de tratamiento, y para controlar el haz de radiación para administrar aproximadamente dosis iguales de radiación en la lesión a lo largo de cada uno de los ejes conocidos diferentes. El procesador es operativo para apagar el haz que está siendo dirigido al ojo del paciente cuando la distancia entre la posición de la lesión del paciente, como se determina en la operación (d)(ii), y la intersección del eje del haz en la retina, es mayor de una distancia umbral predeterminada. El procesador puede ser operativo para dirigir el haz frente a la región retinal del paciente hasta que la acumulación espacial de radiación mapeada en la lesión del modelo de del ojo alcanza un nivel de dosis predeterminado.

C. Código legible por máquina para operación del sistema:

60 **Monitorización.** Una realización incluye un código legible por máquina operativo en un ordenador electrónico incluido en un sistema de radioterapia que es operativo para monitorizar la dosis de radiación total recibida en un sitio diana durante el curso del tratamiento en el que el sitio diana se irradia con una radiación x colimada. El código puede ser operativo para realizar las etapas que comprenden: (a) definir, en un sistema de coordenadas externo, las

coordenadas para (i) un eje de referencia, (ii) un eje de haz de radiación, y (iii) el sitio diana que, cuando un eje corporal que tiene una relación conocida con el sitio diana se alinea con el eje de referencia, pone el haz de radiación en el centro del área diana, (b) recibir a partir de un dispositivo de seguimiento del cuerpo, información en curso durante el curso del tratamiento con radiación sobre la posición del eje corporal respecto al eje de referencia, (c) a partir de la información recibida en la etapa (b), y a partir de la intensidad conocida del haz en el haz de radiación, calcular la distribución espacial de radiación recibida en la región del sitio diana durante el curso del tratamiento, y (d) usar la distribución espacial de radiación calculada en la etapa (c) para monitorizar la dosis de radiación total en el sitio diana durante el curso del tratamiento.

El código legible por máquina puede configurarse para llevar a cabo etapas en las que el área diana incluye la lesión ocular, el eje corporal es el eje geométrico del ojo, y la información recibida a partir del dispositivo de seguimiento del cuerpo está en la forma de imágenes oculares a partir de las que puede determinarse el eje geométrico del ojo. El ojo puede irradiarse durante el curso del tratamiento por un haz de radiación x colimada dirigido al sitio diana a lo largo de al menos dos ejes de haz diferentes. El código legible por máquina puede configurarse para llevar a cabo etapas en las que una guía ocular se centra en el ojo de manera que un eje de la guía ocular corresponde aproximadamente al eje geométrico del ojo, y la información recibida a partir de un dispositivo de seguimiento del cuerpo está en la forma de información sobre la posición de la guía ocular. El código legible por máquina puede ser además operativo, en la etapa (a) para determinar las coordenadas, en el sistema de coordenadas externo, del disco óptico del ojo del paciente, sobre la base de una relación espacial conocida entre la lesión del disco óptico, y además operativo en la etapa (d) para usar la distribución espacial de radiación calculada en la etapa (c) para monitorizar la dosis de radiación total en el disco óptico durante el curso del tratamiento.

Control. Una realización incluye un código legible por máquina operativo en un ordenador electrónico incluido en un sistema de radioterapia que es operativo para controlar el tratamiento de una lesión ocular mediante la exposición de la lesión a un haz de radiación x colimada. El código puede ser operativo para realizar las etapas que comprenden: (a) usar información recibida a partir de un sistema de seguimiento de ojo para determinar un eje geométrico del ojo en un sistema de coordenadas externo, (b) con el eje geométrico del ojo puesto en alineamiento con un eje de referencia, determinar las coordenadas de la lesión en un sistema de coordenadas externo, (c) a partir de las coordenadas de la lesión ocular determinadas en la etapa (b), determinar un eje de haz que interseca la lesión con el ojo del paciente en una posición definida respecto al eje de referencia, y (d) controlar la posición de una fuente de haz de rayos x para posicionar el haz a lo largo del eje del haz determinado en la etapa (d).

El código legible por máquina puede configurarse para llevar a cabo etapas en las que la información recibida del sistema de seguimiento del ojo es una imagen ocular a partir de la que puede determinarse el eje geométrico mediante la determinación del centro de la esclera y una reflexión corneal a partir de la imagen ocular. El código legible por máquina puede configurarse para llevar a cabo etapas en las que una guía ocular se centra en el ojo de manera que un eje de la guía ocular corresponde aproximadamente con el eje geométrico del ojo, y la información recibida a partir de un dispositivo de seguimiento del cuerpo está en la forma de información sobre la posición de la guía ocular.

El código legible por máquina puede configurarse en el que la etapa (c) puede incluir además la determinación de dos o más ejes de haz que intersecan la lesión con el ojo del paciente en una posición definida respecto al eje de referencia. El ordenador puede estar conectado operativamente con un dispositivo robótico de fuente del haz para posicionar el haz a lo largo de un eje de haz seleccionado, y la etapa (d) puede incluir actuar en el dispositivo robótico para desplazar el eje del haz durante el curso del tratamiento, de un eje de haz a otro determinado en la etapa (c).

Seguimiento. Una realización incluye un código legible por máquina operativo en un ordenador electrónico en un sistema de tratamiento para tratar una lesión del ojo de un paciente mediante el direccionamiento de un haz de radiación colimada a lo largo de un camino de haz a la lesión e incluyendo, conectado operativamente a un dispositivo de seguimiento del ojo que incluye un miembro de contacto del ojo configurado para conectar el ojo y que tiene marcadores fiduciarios visibles, y una cámara configurada para capturar una imagen electrónica del ojo. El código puede ser operativo para ejecutar instrucciones efectivas para realizar las etapas que comprenden: (a) alinear la cámara con una posición y/o orientación conocidas respecto a un sistema de coordenadas del sistema de tratamiento (coordenadas del sistema) en el que la cámara está dirigida al ojo según está conectado con el miembro de contacto; (b) capturar una imagen del ojo según está conectado con el miembro de contacto; (c) identificar uno o más píxeles de la imagen que representan la localización de un eje del miembro de contacto; (d) determinar a partir de los datos de la imagen que el eje de la guía del ojo está alineado con una posición y/o orientación conocidas respecto al sistema de coordenadas; (e) determinar a partir de los datos de la imagen la localización del centro del limbo en el sistema de coordenadas; y (f) determinar una desviación de la localización del centro del limbo a una posición y/o orientación conocidas de la guía del ojo.

El código legible por máquina puede configurarse de manera que la etapa (e) de determinación de la localización del centro del limbo incluye: (i) determinar una parte de la imagen incluyendo todo o una parte de la parte expuesta del límite del limbo, e identificar las localizaciones en la imagen correspondientes a la imagen del límite del limbo; (ii) determinar una representación matemática de una forma de "mejor ajuste" correspondiente a las localizaciones del límite del limbo; y (iii) calcular un centro de forma de "mejor ajuste" de manera que se determina la localización del

centro del limbo. El código puede incluir además las etapas de: (g) registrar las posiciones y/o orientaciones determinadas en las etapas (a-d) de uno o ambos del miembro de contacto y limbo en un modelo de ojo informático virtual; (h) calcular la posición de una estructura anatómica ocular en el sistema de coordenadas sobre la base del modelo de ojo registrado; y (i) controlar el al menos un aspecto operativo del haz de radiación colimada en respuesta a la posición calculada de la estructura anatómica ocular.

D. Método ejecutado por ordenador para seguimiento de diana no ocular y ocular:

Una realización incluye un método ejecutado por ordenador para uso en un dispositivo de tratamiento con radiación incluyendo un procesador informático y un dispositivo de seguimiento de movimiento de la parte del cuerpo conectado operativamente al procesador informático, incluyendo el dispositivo de seguimiento un miembro de contacto con el cuerpo configurado para conectar la superficie de una parte del cuerpo del paciente que incluye una diana del tratamiento con radiación, y una cámara configurada para capturar una imagen electrónica de la parte del cuerpo. El procesador puede ser efectivo para ejecutar instrucciones para realizar las etapas que comprenden: (a) determinar una posición y orientación inicial de la parte del cuerpo, sobre la base de: (i) determinar el alineamiento del miembro de contacto según está conectado con el cuerpo para tener una orientación conocida respecto a un eje anatómico de la parte del cuerpo y una posición conocida respecto a la superficie del cuerpo contactada; y (ii) determinar el alineamiento del miembro de contacto según está conectado con el cuerpo con el dispositivo de tratamiento con radiación para tener una posición y orientación inicial conocida en un sistema de coordenadas del dispositivo de tratamiento con radiación; (b) determinar una posición inicial de la diana del tratamiento en el sistema de coordenadas del dispositivo de tratamiento con radiación, sobre la base de determinar la posición relativa de la diana del tratamiento respecto al miembro de contacto; (c) capturar electrónicamente una pluralidad de imágenes secuenciadas en el tiempo incluyendo el miembro de contacto mientras está conectado con el cuerpo durante la administración de tratamiento con radiación; (d) procesar las imágenes en el procesador informático para determinar una o ambas de una orientación y una posición del miembro de contacto en un sistema de coordenadas del dispositivo de tratamiento con radiación en el momento de la captura de cada imagen; y (e) determinar para cada imagen, a partir de la orientación y/o posición del miembro de contacto en el momento de captura de la imagen, el cambio desde la orientación y/o posición inicial del miembro de contacto en el sistema de coordenadas del dispositivo de tratamiento con radiación; y (f) determinar para cada imagen, el cambio desde la posición inicial de la diana del tratamiento en el sistema de coordenadas del dispositivo de tratamiento con radiación, para hacer un seguimiento del movimiento secuencial de la diana del tratamiento; y (g) controlar al menos un aspecto del tratamiento con radiación sobre la base del seguimiento del movimiento secuencial de la diana del tratamiento.

En determinadas realizaciones, el método ejecutado por ordenador proporciona que la parte del cuerpo incluye una diana de tratamiento se selecciona del grupo que consiste esencialmente en una parte del cerebro, médula espinal, una mama, tejido músculo-esquelético, vasculatura, lesiones abdominales y gastrointestinales. En realizaciones alternativas, el método ejecutado por ordenador proporciona que la parte del cuerpo es un ojo, en el que la diana del tratamiento incluye una parte de la retina, y en el que el miembro de contacto incluye un elemento de lente que está en contacto con la superficie del ojo.

E. Realizaciones de métodos y aparatos adicionales o alternativas:

Varias realizaciones que tienen aspectos de la invención son parte de la descripción escrita y dibujos de esta solicitud.

Virtual de modelo simulado. En una realización, un método para tratar a un paciente con radiación emitida de una fuente de radiación, comprende en cualquier orden operativo las etapas de: a) proporcionar un modelo simulado que incluye una representación de la anatomía del paciente; b) registrar el modelo simulado con haces de radiación proyectados virtualmente de una fuente de radiación virtual y simular la deposición de dosis en el modelo simulado; c) simular el movimiento del modelo simulado mientras se guarda el registro entre el modelo simulado y los haces de radiación proyectados virtualmente; d) registrar el modelo simulado con un sujeto que recibe radiación, y registrar los haces de radiación proyectados virtualmente con una fuente de radiación que trata al sujeto; e) registrar el movimiento del paciente con el movimiento del modelo simulado en la simulación; f) determinar, a partir del modelo como se registra con el paciente, al menos una dosis de radiación absorbida por el tejido tratado durante el tiempo del tratamiento.

El modelo simulado puede incluir una representación anatómica de una o más estructuras de un ojo, tal como regiones diana del tratamiento (áreas o volúmenes que se planea que reciban dosificación de radiación), por ejemplo, una parte de una retina. El modelo también puede incluir la representación de estructuras anatómicas no diana (áreas o volúmenes que se planea que tienen la dosificación de radiación minimizada o eliminada), por ejemplo, un disco óptico, un nervio óptico y una lente del ojo; y estructuras anatómicas adyacentes, por ejemplo, volúmenes a través de los que el haz de radiación se propaga y se atenúa, tanto antes de alcanzar una región diana, como más allá de una región diana.

Un modelo simulado puede modificarse sobre la base de una o más características anatómicas del paciente medidas, tal como por escalado de un modelo de ojo simulado respecto a una dimensión del ojo medida, por ejemplo, la longitud axial de una ecografía en modo A. En alternativas, la formación de imágenes médicas puede

registrarse, superponerse y/o escalarse al modelo e incluirse para proporcionar un contenido específico de paciente. Por ejemplo, una imagen de fundus de la retina de un paciente (opcionalmente escalada) puede superponerse en una representación retinal en el modelo para permitir superponer las características en las imágenes a las características del modelo, tal como datos de la región diana planeada para tratamiento en relación con una lesión visible, el disco óptico, y semejantes.

Un modelo simulado puede registrarse o correlacionarse con movimiento medido de un paciente para determinar un movimiento virtual correspondiente del modelo. Además, una fuente de radiación real puede registrarse o correlacionarse con el modelo para correlacionar la configuración de la emisión de la radiación de la fuente de radiación con el movimiento virtual del modelo. Así, una dosis de radiación real a anatomía puede determinarse por referencia al modelo, en el que el modelo incluye representaciones de anatomía y fuente de radiación, por la determinación de un movimiento virtual del modelo correlacionado con movimiento del paciente real o detectado. Las realizaciones que tienen aspectos de la invención pueden incluir además modificar el tratamiento con radiación en respuesta a la dosis de radiación determinada, tal como por reducción o parada automática o manual de la emisión de la radiación; o por reorientación automática o manual de la fuente de radiación.

En realizaciones ejemplares de métodos y dispositivos que tienen aspectos de la invención, un algoritmo para determinar el movimiento de un punto en una retina comprende: a partir de una imagen de un marcador fiduciario en un ojo, correlacionar la posición del marcador fiduciario con una estructura en la retina. La correlación puede realizarse mediante una transformación matemática, tal como una transformación trigonométrica. La transformación matemática puede realizarse en un programa de software. El algoritmo puede comprender además detectar una imagen posterior después de un periodo de tiempo y correlacionar la nueva posición del marcador fiduciario respecto a la primera posición, y una función de error correspondiente puede crearse o generarse. El algoritmo puede comprender además detectar más de un marcador fiduciario y correlacionar con más de una coordenada de la retina. La posición del marcador fiduciario puede ponerse o registrarse en un marco de coordenadas externo, tal como el marco de referencia del sistema de un dispositivo de tratamiento con radioterapia.

Sistema de estabilización del ojo. Una realización que tiene aspectos de la invención comprende un dispositivo de contacto con el ojo (guía ocular) para asegurar el ojo de un paciente en una posición seleccionada, tal como puede usarse cooperativamente con un dispositivo de estabilización y alineamiento ocular, como se describe en las solicitudes de prioridad co-inventadas, particularmente No. 12/103.534 presentada el 15 de abril, 2008 y No. 12/027.083 presentada el 1 de febrero, 2008. En una realización, el dispositivo de contacto con el ojo o guía ocular comprende, en condición operativa, (a) un cuerpo de lente que tiene una superficie de contacto cóncava interna adaptada para ponerse frente a la superficie frontal del ojo de un paciente de manera que cubra al menos una parte de la córnea, una superficie externa que incluye una o más localizaciones de montaje, y una parte de ventana transparente dispuesta para permitir, cuando está en posición operativa, la visualización de una parte interior del ojo a través de la córnea; (b) un miembro de soporte que se puede montar en una base; y (c) dos o más uniones montadas de forma pivotante al miembro de soporte y que conectan a una localización de montaje del cuerpo de lente, las uniones configuradas forman un ensamblaje que soporta el cuerpo de lente frente al ojo. En determinadas realizaciones, la guía ocular comprende además un mecanismo de ajuste que conecta al menos una unión y configurado para proporcionar el ajuste del rango y/o resistencia de al menos un grado de libertad pivotante del cuerpo de lente respecto al miembro de soporte.

La parte de ventana puede tener al menos una propiedad óptica seleccionada del grupo que consiste en una transparencia seleccionada, una refracción seleccionada, una magnificación seleccionada, una filtración seleccionada, una polaridad seleccionada, y un patrón de marcadores seleccionados. La guía ocular puede comprender además un puerto en comunicación fluida con la superficie de contacto mediante la que puede aplicarse una presión negativa entre el ojo de un paciente y la superficie de contacto, para estabilizar la posición del ojo respecto al dispositivo de contacto. La guía ocular puede comprender además un mecanismo de presión conectado operativamente al conector del dispositivo de contacto para presionar el dispositivo de contacto con el ojo frente al ojo con una fuerza suficiente para mantener el dispositivo de contacto frente al ojo.

Alineamiento del ojo. En realizaciones ejemplares de métodos y dispositivos que tienen aspectos de la invención, el ojo de un paciente puede alinearse y estabilizarse para propósitos de diagnóstico o terapéuticos, tal como tratamiento con radioterapia. En realizaciones ejemplares de un método para alinear un eje anatómico axial del ojo de un paciente con un sistema de coordenadas de un dispositivo médico, el método puede comprender: (a) conectar la superficie anterior del ojo con un miembro de lente de contacto, teniendo miembro de lente de contacto un eje definido; (b) alinear la lente con el ojo de manera que el eje de la lente interseca el centro del limbo del ojo y de manera que el eje de la lente tiene una orientación conocida respecto a la superficie corneal en el centro de la córnea para definir un eje anatómico axial del ojo; y (c) alinear el eje de la lente con un eje de coordenadas del dispositivo médico, de manera que el eje de coordenadas del dispositivo médico tiene una orientación conocida respecto al eje anatómico axial del ojo.

La etapa (b) de alinear la lente con el ojo puede incluir: (i) capturar electrónicamente una o más imágenes incluyendo el ojo y el miembro de lente; (ii) procesar la imagen en un procesador informático para determinar la localización del eje del miembro de lente respecto a la localización del limbo; y (iii) ajustar la posición del miembro de lente respecto al ojo hasta que el eje de la lente interseca sustancialmente el centro del limbo del ojo. La sub-etapa

(ii) de procesamiento de la imagen para determinar la localización del miembro de lente puede incluir: A. procesar la imagen para determinar la localización del centro de la lente de contacto en un sistema de coordenadas; B. procesar la imagen para determinar la localización del centro del limbo en el sistema de coordenadas; y C. comparar la localización del centro de la lente de contacto del centro del limbo en el sistema de coordenadas para determinar la diferencia en localización, si existe.

En una realización en la que el miembro de lente incluye uno o más marcadores fiduciarios reflectivos que tienen una localización conocida respecto a la superficie de contacto de un ojo del miembro de lente, la sub-etapa (a) de determinar la localización del centro de la lente de contacto puede incluir: (i) detectar electrónicamente una imagen de contraste de cada marcador fiduciario para definir un conjunto de datos de marcador fiduciario respectivo; (ii) determinar matemáticamente el centro de cada conjunto de datos de marcador fiduciario; (iii) a partir de la localización conocida de los marcadores fiduciarios respecto a la superficie de contacto de un ojo computar la localización del centro de la superficie de contacto del ojo en el sistema de coordenadas. En una realización, la sub-etapa (b) de determinar la localización del centro del limbo puede incluir 1. detectar electrónicamente un límite de contraste entre la esclera e iris para definir un conjunto de datos de límite; 2. ajustar matemáticamente la forma geométrica para representar el conjunto de datos del límite; y 3. computar el centro de la forma geométrica en el sistema de coordenadas.

En una realización, la etapa (c) de alinear el eje de la lente con un eje de coordenadas del dispositivo médico puede incluir: (i) capturar electrónicamente una o más imágenes incluyendo el miembro de lente como está conectado y alineado con el ojo; (ii) procesar la imagen en un procesador informático para determinar una o ambas de una orientación y una posición del miembro de lente en el sistema de coordenadas del dispositivo médico; (iii) ajustar una o ambas de la orientación y la posición del miembro de lente respecto al eje de coordenadas del dispositivo médico hasta que el eje de coordenadas del dispositivo médico tenga una orientación conocida respecto al eje anatómico axial del ojo. El método puede incluir además: (d) determinar un eje de coordenadas de distancia del dispositivo médico al miembro de lente de contacto según está conectado y alineado con el ojo; en el que la determinación de la distancia incluye (i) capturar electrónicamente una o más imágenes incluyendo el miembro de lente de contacto según está conectado y alineado con el ojo; y (ii) procesar la imagen en un procesador informático para determinar la distancia.

Movimiento del ojo. En realizaciones ejemplares de métodos y dispositivos que tienen aspectos de la invención, el movimiento del ojo de un paciente puede medirse o seguirse para un propósito de diagnóstico o terapéutico, tal como tratamiento con radioterapia. En realizaciones ejemplares de un método de seguimiento del movimiento del ojo de un paciente en un sistema de coordenadas del dispositivo médico, el método puede comprender: (a) determinar una posición y orientación inicial del ojo, incluyendo: (i) conectar la superficie anterior del ojo con un miembro de lente de contacto; (ii) alinear el miembro de lente de contacto con el ojo para tener una orientación conocida respecto a un eje anatómico del ojo y una posición conocida respecto a la superficie del ojo contactada; y (iii) alinear el miembro de lente de contacto con el dispositivo médico para tener una posición y orientación inicial conocida en el sistema de coordenadas del dispositivo médico;

El método puede comprender además: (b) capturar electrónicamente una pluralidad de imágenes secuenciadas en el tiempo incluyendo el miembro de lente de contacto mientras se mantiene la conexión y alineamiento del miembro de lente de contacto con el ojo; (c) procesar las imágenes en un procesador informático para determinar una o ambas de una orientación y una posición del miembro de lente de contacto en el sistema de coordenadas del dispositivo médico en el momento de captura de cada imagen; y (d) determinar para cada imagen, a partir de la orientación y/o posición del miembro de lente de contacto en el momento de la captura de la imagen, el cambio desde la orientación y/o posición inicial de la lente de contacto en el sistema de coordenadas del dispositivo médico, para hacer un seguimiento del movimiento secuencial del ojo en el sistema de coordenadas del dispositivo médico.

Movimiento de la diana: En realizaciones ejemplares de métodos y dispositivos que tienen aspectos de la invención, el movimiento del ojo de un paciente puede usarse para inferir el movimiento de un tejido u otra región diana en el ojo, para un propósito de diagnóstico o terapéutico, tal como tratamiento con radioterapia. En realizaciones ejemplares de un método de seguimiento del movimiento del ojo de un paciente, el método puede comprender además: (e) determinar la posición del tejido diana respecto al eje anatómico y superficie del ojo contactada; y (f) después de la etapa (a) de determinar una posición y orientación inicial del ojo, determinar una posición inicial del tejido diana en el sistema de coordenadas del dispositivo médico; (g) determinar para cada imagen, a partir del cambio desde la orientación y/o posición inicial de la lente de contacto, el cambio desde la posición inicial del tejido diana en el sistema de coordenadas del dispositivo médico, para hacer un seguimiento del movimiento secuencial del tejido diana en el sistema de coordenadas del dispositivo médico.

El método puede comprender además: la etapa de cambiar al menos un parámetro operacional del dispositivo médico en respuesta a un cambio desde la posición inicial del tejido diana. Por ejemplo, cuando el dispositivo médico es un dispositivo de tratamiento con haz de radiación externa configurado para tratar al paciente mediante la emisión de un haz de radiación colimada dirigido al tejido diana; el cambio en el parámetro operacional puede incluir uno de (i) re-dirigir el haz de radiación colimada para seguir el movimiento del tejido diana e (ii) interrumpir la emisión del haz después de un umbral de movimiento del tejido diana.

Propagación en tejido: Los métodos y dispositivos ejemplares que tienen aspectos de la invención pueden incluir un plan de tratamiento con radioterapia que proporciona la propagación de un haz de radiación externa a tejido diana, en el que el paso a través del tejido afecta las características del haz. En realizaciones ejemplares de un método para tratar a un paciente con un haz de radiación externa de una fuente de radiación, el haz de radiación emitido para propagarse a lo largo de un camino de tejido para alcanzar una región de tejido diana en el cuerpo del paciente, el tratamiento llevado a cabo según un plan de tratamiento con radioterapia especificando anatómicamente el camino de tejido, el método puede comprender (a) seleccionar uno o más parámetros de entrada (P1, P2...Pi), los parámetros de entrada seleccionados a partir de medidas anatómicas humanas, otras medidas humanas, y otras características específicas de la persona; (b) caracterizar la variación respecto a los parámetros seleccionados en una población humana que incluye al paciente, la variación correlacionada con la longitud del camino del tejido (PL) para el plan de tratamiento con radioterapia; (d) determinar una función matemática y/o algoritmo de cálculo que exprese efectivamente una relación entre los parámetros seleccionados y la longitud del camino de tejido ($PL = f(P1, P2 \dots Pi)$); (e) determinar valores de los parámetros seleccionados (P1, P2...Pi) para el paciente; (f) usando la función matemática y/o algoritmo de cálculo, determinar PL para el paciente (PL0); (g) modificar o ajustar uno o más aspectos del plan de tratamiento con radioterapia sobre la base del valor determinado PL0; y (h) tratar al paciente según el plan de tratamiento modificado o ajustado.

Mapeo de la dosis de radiación: En realizaciones ejemplares de métodos y dispositivos que tienen aspectos de la invención, el movimiento de una región que incluye tejido diana en el ojo puede usarse para hacer un seguimiento de la deposición de dosis de radiación a estructuras anatómicas. En realizaciones ejemplares de un método de seguimiento del movimiento de un tejido diana u otra región en el ojo de un paciente, el método puede comprender además: (h) proporcionar un modelo de distribución de dosis de radiación virtual que representa una distribución de la dosis de radiación de tratamiento a una región de tejido que incluye el tejido diana; y (i) determinar, a partir del modelo de distribución de dosis y a partir del movimiento determinado del tejido diana, un modelo de distribución de dosis modificado que tenga en cuenta el movimiento del ojo.

Una distribución de dosis que tenga en cuenta el movimiento del ojo puede usarse para desencadenar cambios en la operación de radioterapia. Por ejemplo, el método puede comprender además: (j) definir un parámetro geométrico en un sistema de coordenadas de la región de tejido que incluye el tejido diana, caracterizando el parámetro geométrico una localización de referencia de un incremento de tiempo de la dosis de radiación del modelo proporcionado en la etapa (h); (k) definir un vector de acumulación proporcionando una suma de vectores del parámetro geométrico en un sistema de coordenadas de la región de tejido que incluye el tejido diana; (l) realizar las etapas (h) y (i) para una imagen secuenciada en el tiempo capturada según la etapa (c) para determinar una distribución de la dosis con incremento de tiempo modificada y un valor respectivo del parámetro geométrico para el incremento de tiempo; (m) añadir el parámetro geométrico para el incremento de tiempo al vector de acumulación; (n) comparar el valor del vector de acumulación en una o ambas de magnitud y dirección con uno o más valores umbral predeterminados para determinar si el valor supera el umbral; (o) en el caso en el que el valor en la etapa (n) supere un umbral, interrumpir la emisión del haz de radiación. (p) repetir las etapas (l) a (o) para una pluralidad de imágenes secuenciadas en el tiempo. El parámetro geométrico puede tener una relación lineal o una relación no lineal (por ejemplo, cuadrática) con un cambio desde la posición inicial del tejido diana.

Cuando el tejido diana incluye una parte de la retina del ojo de un paciente, y el parámetro geométrico la diferencia en la localización para cada secuencia de tiempo de un centroide de la distribución de dosis en un plano de la superficie retinal respecto a una localización inicial del centroide de la distribución de la dosis.

Método de alineamiento por formación de imágenes: En realizaciones ejemplares de un método que tiene aspectos de la invención, un algoritmo para alinear una parte del cuerpo de un paciente con un dispositivo de radiación comprende: (a) definir un eje normal para la parte del cuerpo (por ejemplo, localizando marcadores fiduciaros en la parte del cuerpo); (b) alinear el eje normal con un píxel en una imagen de cámara visualizando la parte del cuerpo; y (c) unir el píxel en la imagen de la cámara con un marco de coordenadas de un sistema de posicionamiento robótico uniendo de esta manera el eje normal de la parte del cuerpo con un eje del sistema posicionamiento robótico.

El algoritmo puede comprender además determinar la distancia entre la parte del cuerpo y el sistema de posicionamiento robótico en el que la distancia se mide a lo largo del eje normal. Cuando la parte del cuerpo es un ojo, el eje normal puede definirse detectando marcadores fiduciaros en un dispositivo que contacta el ojo, tal como adyacente al limbo del ojo. Una diana de tratamiento en la retina, tal como la mácula, puede estar localizada respecto al eje normal por una medida de longitud axial del ojo.

En realizaciones ejemplares de un método que tiene aspectos de la invención para alinear el ojo de un paciente con un sistema de coordenadas del dispositivo médico, el dispositivo puede proporcionarse para incluir un dispositivo de guía ocular configurado para conectar el ojo y una cámara configurada para capturar una imagen electrónica del ojo, teniendo la guía ocular marcadores fiduciaros visibles y la cámara unida a un procesador informático. El método puede incluir: (a) alinear la cámara con una posición y/o orientación conocida respecto al sistema de coordenadas del dispositivo médico en el que la cámara está dirigida al ojo según está conectado con la guía ocular; (b) capturar una imagen del ojo según está conectado con la guía ocular; (c) identificar uno o más píxeles de la imagen que representan la localización del eje central de la guía ocular; (d) determinar a partir de los datos de la imagen que el

eje central de la guía ocular está alineado con una posición y/o orientación conocida respecto al sistema de coordenadas del dispositivo médico; (e) determinar a partir de los datos de la imagen la localización del centro del limbo en el sistema de coordenadas; y (f) determinar cualquier desviación de la localización del centro del limbo a una posición y/o orientación conocida de la guía ocular.

5 El método puede incluir además (i) que la cámara está alineada co-axialmente con un eje principal del sistema de coordenadas del dispositivo médico ("eje Z"); (ii) que el procesador se programa con código de software que actúa en los datos de la imagen de la cámara en la memoria del ordenador, para llevar a cabo cálculos y algoritmos sobre la base de los datos de la imagen, y determinar las distancias a escala de píxel entre localizaciones en una imagen ("distancia en la imagen"); y (iii) que la guía ocular incluye al menos tres marcadores fiduciaros en posición conocida respecto a un eje central de la guía ocular. El método puede proporcionar además que la etapa (c) de identificar un píxel incluye: (i) determinar la parte de la imagen que incluye un primer marcador fiduciario ("marcador fiduciario 1"); (ii) determinar un centro geométrico del área de la imagen del marcador fiduciario; (iii) seleccionar un píxel que representa el centro del marcador fiduciario; y (iv) determinar un píxel de la imagen que representa el eje central de la guía ocular sobre la base de la posición conocida del primer marcador fiduciario.

15 El método puede proporcionar además que: (i) la etapa, de determinar que el eje central de la guía ocular está alineado, se repite respecto a uno o ambos de un segundo marcador fiduciario ("marcador fiduciario 2") y tercer marcador fiduciario ("marcador fiduciario 3") para seleccionar un píxel que representa el centro del marcador fiduciario respectivo; e incluye además:

20 (ii) calcular una distancia centro a centro horizontal ("X") en la imagen entre el marcador fiduciario 1 y cada uno de los marcadores fiduciaros 2 y 3;

(iii) predecir, a partir de la posición conocida de los marcadores fiduciaros en la guía ocular, la distancia relativa en la imagen desde el marcador fiduciario 1 a uno o ambos de los marcadores fiduciaros 2 y 3 correspondiente al alineamiento horizontal del eje central de la guía ocular con el eje Z ("sin inclinación horizontal");

25 (iv) comparar las distancias calculadas en (ii) con las distancias predichas en (iii) para determinar si la guía ocular no tiene inclinación horizontal;

(v) calcular un desplazamiento vertical ("Y") en la imagen entre el marcador fiduciario 1 y uno o ambos de los marcadores fiduciaros 2 y 3;

30 (vi) predecir, a partir de la posición conocida de los marcadores fiduciaros en la guía ocular, el desplazamiento relativo Y desde el marcador fiduciario 1 en la imagen de uno o ambos de los marcadores fiduciaros 2 y 3 correspondientes al alineamiento vertical del eje central de la guía ocular con el eje Z ("sin inclinación vertical");

(vii) comparar los desplazamientos calculados en (v) con los desplazamientos predichos en (vi) para determinar si la guía ocular no tiene inclinación vertical;

35 (viii) determinar si el píxel que representa el eje central de la guía ocular está localizado en el centro de la imagen de la cámara; y (ix) determinar si (iv), (vii) y (viii) son verdaderos, que la guía ocular está alineada con el eje Z del dispositivo.

40 El método puede proporcionar además que la etapa (e) de determinar la localización del centro del limbo incluye: (i) determinar una parte de la imagen incluyendo todo o una parte de la parte expuesta del límite del limbo, e identificar las localizaciones de píxeles correspondientes a la imagen del límite del limbo; (ii) determinar una representación matemática de una forma de "mejor ajuste" correspondiente a los datos de píxeles del límite del limbo; y (iii) calcular el centro de la forma de "mejor ajuste" para determinar la localización del centro del limbo.

El método puede incluir además las etapas: (g) registrar las posiciones y/o orientaciones determinadas en las etapas (a-d) de uno o ambos de la guía ocular y limbo en un modelo de ojo informático virtual. (h) calcular la posición de una estructura anatómica del ojo en el sistema de coordenadas del dispositivo sobre la base del modelo de ojo registrado.

45 **Dispositivo de contacto con el ojo y retractor de párpado:** En una realización ejemplar de dispositivo de contacto con el ojo que tiene aspectos de la invención para uso en un sistema para asegurar el ojo de un paciente en una posición seleccionada, el dispositivo comprende: (a) un cuerpo de lente que tiene una superficie cóncava interna de contacto adaptada para ponerla frente a la superficie frontal del ojo de un paciente para cubrir al menos una parte de la córnea, una superficie externa que incluye una o más localizaciones de montaje, y una parte de ventana transparente dispuesta para permitir, cuando está en posición operativa, la visualización de una parte interna del ojo a través de la córnea; (b) un miembro de soporte que se puede montar en una base; y (c) dos o más uniones montadas de forma pivotante en el miembro de soporte y conectadas con una localización de montaje del cuerpo de lente, las uniones configuradas forman un ensamblaje que soporta el cuerpo de lente frente al ojo.

55 El dispositivo puede incluir además un mecanismo de ajuste que conecta al menos una unión y configurado para proporcionar ajuste del rango y/o resistencia de al menos un grado de libertad pivotante del cuerpo de lente respecto

al miembro de soporte. La parte de ventana puede tener al menos una propiedad óptica seleccionada del grupo que consiste en una transparencia seleccionada, una refracción óptica seleccionada, una magnificación seleccionada, una filtración óptica seleccionada, una polaridad óptica seleccionada, y un patrón de marcadores seleccionado.

5 En una realización ejemplar de dispositivo retractor de párpado del ojo que tiene aspectos de la invención, el dispositivo comprende: (a) un gancho semejante a cuchara que conecta el párpado montado configurado para mantener un párpado sin dañarlo; (b) un miembro de tensión elástico (por ejemplo, una cinta o tubo elástico) unido al gancho semejante a cuchara y unido a un miembro de base asegurador (por ejemplo, un clip u otra unión), siendo el miembro de tensión ajustable tanto en tensión como dirección de aplicación de la tensión respecto al ojo. El ajuste de tensión puede incluir alterar la longitud del miembro de tensión (por ejemplo, un ajuste de tira convencional, ajuste con Velcro, o semejantes) o puede incluir alterar la localización del miembro de base asegurador (tal como uniendo un clip a una localización diferente). El miembro de tensión puede incluir un mecanismo de liberación de la tensión (tal como una liberación magnética). El miembro de base asegurador puede configurarse para unirse a la ropa de un sujeto o al cuerpo del sujeto.

15 **Colimador de rayos X con elementos móviles:** En una realización ejemplar de colimador que tiene aspectos de la invención para producir un tratamiento con haz de rayos X colimado, el colimador comprende: (a) un cuerpo de colimador configurado para ser soportado en asociación operativa con un ensamblaje de fuente de rayos X que tiene una fuente de rayos X; (b) un eje de colimador que define la dirección de propagación del haz de rayos X; (c) una apertura de salida del colimador soportada respecto al cuerpo del colimador para determinar una o más características transversales del haz de rayos X; (d) cualquiera o ambos del cuerpo del colimador y la apertura de salida del colimador incluyen uno o más elementos que afectan a un haz configurados para producir un haz de rayos X colimado direccionado para intersecar a la diana de tratamiento del cuerpo de un sujeto, de manera que al menos uno de los elementos que afectan a un haz es móvil para ajustar un parámetro físico del haz de rayos X.

20 En una realización, el elemento que afecta al haz puede incluir uno o más de los siguientes: (i) una parte de cuerpo extensible configurada para alterar la distancia de la apertura desde la fuente de rayos X; (ii) una parte móvil configurada para alterar la posición de la apertura respecto a la fuente de rayos X, para alterar la dirección del eje de haz; (iii) una parte móvil configurada para alterar la posición rotacional de la apertura respecto al eje de colimador; y (iv) un elemento de apertura móvil configurado para ser ajustado para cambiar uno del diámetro de un haz y la forma transversal de un haz.

25 En una realización, uno o más elementos móviles se montan en uno o más actuadores configurados para mover los elementos durante el curso del tratamiento con rayos X, los actuadores controlados por un controlador de seguimiento efectivo para detectar un movimiento de la diana del tratamiento durante el tratamiento; el controlador efectivo para controlar los actuadores para ajustar un parámetro físico del haz de rayos X para mantener sustancialmente la intersección del haz con la diana del tratamiento en el caso en el que la diana se mueva durante el tratamiento.

30 Debe entenderse que en general, cuando un método de tratamiento que tiene aspectos de la invención se describe en la presente memoria, el concepto de la invención incluye realizaciones de un dispositivo para realizar el método, y realizaciones de software o código legible por máquina efectivo para llevar a cabo el método mediante un procesador informático conectado operativamente a dicha realización de dispositivo.

35 Éstos y otros objetos y características de la invención se apreciarán más completamente cuando se lea la descripción detallada siguiente de la invención conjuntamente con las figuras adjuntas.

Descripción breve de las figuras

40 Las FIGURAS y las descripciones asociadas se proporcionan para ilustrar realizaciones de la descripción y no para limitar el alcance de la descripción. A lo largo de las figuras, los números de referencia se reusan para indicar correspondencia entre elementos referenciados. Las FIGURAS están en forma simplificada y no necesariamente a escala. En referencia a la descripción de la presente memoria, sólo para propósitos de conveniencia y claridad, los términos direccionales, tal como parte superior, inferior, izquierda, derecha, arriba, abajo, sobre, por encima, por debajo, debajo, en el fondo, y en el frente se usan respecto a las figuras adjuntas. Dichos términos direccionales no deben considerarse como que limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

45 Los dibujos ilustran generalmente realizaciones de métodos y dispositivos que tienen aspectos de la invención, excepto cuando se definen específicamente características particulares de los dibujos como que son de la técnica anterior. Así, los dibujos son una parte integral de la descripción escrita de las invenciones de la presente memoria. Las figuras pueden resumirse como sigue:

La FIG. 1A es una vista en perspectiva de una realización de un sistema de tratamiento con rayos X que tiene aspectos de la invención.

55 La FIG. 1B es una vista en planta de la realización del sistema de tratamiento de la FIG. 1A, que muestra además procesadores del sistema y dispositivos de operador, representados como instalados en una consola ejemplar.

Las FIGS. 2A-B ilustran vistas en perspectiva del dispositivo de contacto o guía ocular que tiene aspectos de la invención en varios casos de alineamiento con un eje del sistema.

Las FIGS. 3A-B y 4 representan partes de un sistema de radioterapia ejemplar que incluye un subsistema de alineamiento y de estabilización del ojo y colimador de fuente de rayos X que tiene aspectos de la invención.

5 Las FIGS. 5 y 6 representan realizaciones de un sistema de posicionamiento de rayos X constreñido para tratar el ojo.

La FIG. 7 representa un método de direccionamiento anatómico para radioterapia, que representa una sección transversal del ojo de un paciente;

10 La FIG. 8A es una vista esquemática de una imagen de fundus en la retina de un paciente, que muestra la anatomía y geometría de la retina.

La FIG. 8B es una vista en perspectiva de un modelo virtual de un ojo, incluyendo una imagen retinal registrada, tal como una imagen OCT de un paciente.

La FIG. 9 es una vista frontal de un ojo como se observa alineado con un eje de referencia de sistema y que representa geometría estereotáctica de haz de tratamiento con rayos X.

15 La FIG. 10 representa resultados de un experimento en el que se focalizaron tres haces en la parte posterior de un ojo usando un sistema robótico.

La FIG. 11 representa un modelo simulado de ojo que incluye una representación virtual de la mayor parte de la anatomía ocular mostrada en la FIG. 7, incluyendo la relación entre diferentes características anatómicas y la geometría del ojo.

20 La FIG. 12 muestra un sistema colimador de rayos X incluyendo los parámetros físicos que afectan las características del haz de radiación, como se aplica a una representación anatómica simplificada de la anatomía de la FIG. 11.

La FIG. 13A es una gráfica que muestra los resultados de una simulación computacional Monte Carlo para la absorción de energía de rayos X en una configuración generalmente similar a la de la FIG. 12.

25 La FIG. 13B muestra una gráfica de intensidad de dosis medida en la profundidad retinal para una configuración de rayos X/colimador comparable a la de la FIG. 13A.

La FIG. 14 muestra un ejemplo del mapeo usando un escáner láser 3D para determinar puntos en el espacio tridimensional de la superficie de varios ojos de cadáveres.

30 La FIG. 15A es una gráfica de la longitud de camino de tejido frente a la longitud axial a partir de datos tal como se muestra en la FIG. 14.

La FIG. 15B es una gráfica de camino de tejido y longitud axial derivada de ecografía en modo A de siete ejemplos de ojos de cadáveres.

La FIG. 16 ilustra una vista superior de una realización de un sistema para posicionamiento y/o estabilización controlable del ojo de un sujeto para tratamiento terapéutico.

35 Las FIGS. 17A-B ilustran vistas superiores de una realización de un sistema para conectar el ojo de un sujeto.

La FIG. 18A-D representa vistas en perspectiva del dispositivo de contacto con el brazo de control unido que tiene aspectos de la invención.

La FIG. 19 ilustra esquemáticamente un dispositivo de guía ocular para uso en un sistema estabilizante del ojo que tiene aspectos de la invención que tiene marcadores fiduciaros.

40 Las FIGS. 20A-G ilustran esquemáticamente un dispositivo de guía ocular para uso en un sistema estabilizante del ojo que tiene aspectos de la invención, y que tiene marcadores fiduciaros moldeados, y un método para determinar la orientación por reconocimiento de imagen.

La FIG. 21A es un diagrama de flujo que ilustra un método para utilizar el sistema para estabilizar y posicionar un ojo para tratamiento.

45 Las FIGS. 21B-E son ilustraciones esquemáticas del ojo de un paciente asociado con una realización de sistema de tratamiento, que muestra etapas particulares descritas en la FIG. 21A.

La FIG. 22 representa una realización de una guía ocular que tiene aspectos de la invención conectada con un ojo que tiene una realización de un retractor de párpado.

- La FIG. 23 representa una realización alternativa de una guía ocular que tiene aspectos de la invención conectada con un ojo que tiene una realización alternativa de un retractor de párpado.
- 5 Las FIGS. 24A-D ilustran una guía ocular mostrada en la FIG. 23, teniendo el dispositivo un patrón de marcadores fiduciaros, la guía para uso en un sistema estabilizante del ojo que tiene aspectos de la invención, mostrados en contacto con un ojo y representando el método para determinar alineamiento.
- Las FIGS. 25A-B ilustran el efecto de la inclinación en la posición de marcadores fiduciaros de la guía ocular de la FIG. 24.
- Las FIGS. 26A-E son gráficas que muestran movimientos del ojo medidos experimentalmente con una realización de un sistema para posicionar y/o estabilizar de forma controlable el ojo.
- 10 Las FIGS. 27 y 28A-B son diagramas de flujo que ilustran la adquisición y procesamiento de los datos.
- Las FIGS. 29A-B son dos vistas en planta de una guía ocular incluida en un sistema estabilizante del ojo que tiene aspectos de la invención, mostrado en contacto con un ojo durante el tratamiento con rayos X, que ilustra el efecto sobre la posición retinal del movimiento del ojo.
- 15 Las FIGS. 30A-B son dos vistas en planta de una guía ocular que tiene aspectos de la invención en contacto con un ojo durante el tratamiento con rayos X, que ilustra el efecto sobre la posición retinal del movimiento rotacional del ojo.
- Las FIGS. 31A-B son vistas que ilustran desde una perspectiva frontal el movimiento mostrado en las FIGS. 30A-B.
- Las FIGS. 32-36A-B son diagramas que representan los procedimientos de transformación que tienen aspectos de la invención para convertir señales de entrada detectadas relacionadas con los movimientos del ojo (véanse las FIGS. 29-31) en movimientos correspondientes de un punto del haz respecto a la retina.
- 20 La FIG. 37A-B son gráficas que ilustran un mapa de dosis de 3 haces estereotáctico de dosis retinal medida por radiometría en un ojo simulado o modelo.
- La FIG. 37C es una gráfica de distribución de dosis preparada mediante una simulación de transporte de radiación numérica Monte Carlo empleada conjuntamente con un modelo característico de tejido derivado de anatomía humana revelada en formación de imágenes por escáner CT.
- 25 Las FIGS. 38A-B representan un método para confirmar un plan de tratamiento con radioterapia ejemplar que tiene aspectos de la invención usando medidas radiográficas en el ojo de un cadáver.
- Las FIGS. 39A-E son gráficas que ilustran el movimiento retinal determinado a partir de las medidas de movimiento del ojo mostradas en las FIGS. 16A-E, y que muestran el efecto en la dosificación de radiación absorbida en la retina.
- 30 Las FIGS. 40A-H son gráficas que ilustran el movimiento retinal determinado a partir de las medidas de movimiento del ojo, y que ilustran un método para prevenir dosificación de radiación no planeada en la retina por control de la inactivación ("gating") de la fuente de rayos X y realineamiento del sistema estabilizante del ojo.
- Las FIGS. 41A-D son gráficas que ilustran métodos de control de la inactivación alternativos sobre la base del movimiento retinal determinado a partir de las medidas del movimiento del ojo.
- 35 Las FIGS. 41E-H son gráficas que muestran la operación de seguimiento retinal y controles de control de la inactivación de rayos X durante el tratamiento del paciente.
- Las FIGS. 42A-H son gráficas que ilustran el movimiento retinal determinado a partir de las medidas de movimiento del ojo, y que ilustran un método para corregir el parpadeo del paciente durante el tratamiento, para controlar la dosificación de radiación en la retina.
- 40 Las FIGS. 43A-C ilustran una realización para el seguimiento del movimiento retinal alterando el camino del haz usando una placa de salida del colimador móvil.
- Las FIGS. 43D-G ilustran una realización de un ensamblaje de colimador que tiene aspectos de la invención, que tiene una longitud de colimador variable.
- 45 Las FIGS. 43H-K ilustran realizaciones alternativas de ensamblajes de colimador que tienen aspectos de la invención, que tiene un diámetro de apertura del colimador variable.
- Las FIGS. 44A-D ilustran un dispositivo de guía para uso en un sistema estabilizante del ojo que tiene aspectos de la invención, teniendo la guía una pare de ventana o transparente que permite la formación de imágenes de la retina durante el tratamiento.

Las FIGS. 45A-C ilustran dispositivos de guía ocular que tienen una parte de ventana o transparente; y que tienen una estructura de brazo de soporte ajustable que comprende una pluralidad de uniones.

Las FIGS. 46A-C ilustran dos realizaciones ejemplares de retractores de párpado unidos elásticamente que tienen aspectos de la invención, y una liberación de la tensión magnética.

5 Las FIGS. 47A-C ilustran una realización alternativa de un retractor de párpado.

Las FIGS. 48A-D ilustran una realización alternativa adicional de un retractor de párpado que tiene aspectos de la invención.

La FIG. 49 es un diagrama de estructura esquemático de una realización LSLO, configurado para formación de imágenes de la retina.

10 Las FIGS. 50A-B son una vista en elevación y una vista en planta respectivamente de una disposición óptica ejemplar de un instrumento LSLO.

La FIG. 51 ilustra una carcasa óptica de LSLO ejemplar.

La FIG. 52 ilustra un sistema de radioterapia ejemplar que tiene aspectos de la invención que tiene un sistema de formación de imágenes incluyendo un instrumento de formación de imágenes de la retina tal como un LSLO.

15 La FIG. 53 ilustra un sistema de radioterapia ejemplar que tiene aspectos de la invención para tratar una diana no ocular mientras se hace seguimiento de un miembro de contacto unido al cuerpo.

La FIG. 54 ilustra un sistema de radioterapia ejemplar que tiene aspectos de la invención, generalmente similar a las realizaciones mostradas en las FIGS 1-6, pero que tiene un sistema de seguimiento del ojo que emplea reflexiones de la córnea para el alineamiento.

20 Las FIGS. 55A-C ilustran vistas laterales esquemáticas de una parte anterior de un ojo en tres orientaciones respecto a una realización de un sistema de alineamiento que tiene aspectos de la invención, que representa un método que utiliza el dimensionado del limbo para definir el eje de referencia.

La FIG. 56 es un diagrama de un método ejemplar que tiene aspectos de la invención, que muestra una secuencia de las etapas de procesamiento de datos sucesivas usadas para identificar el límite límbico y el centro límbico.

25 Descripción detallada

La descripción siguiente está relacionada con el contenido que se encuentra en las solicitudes de prioridad, en particular las solicitudes US No. 12/103.534 presentada el 15 de abril, 2008; No. 12/027.069 presentada el 1 de febrero, 2008; y No. 12/100.398 presentada el 9 de abril, 2008; cada una de las cuales se incorpora por referencia, a las que se dirige el lector para descripción y ejemplos adicionales. En particular, estas solicitudes describen dispositivos de alineamiento y estabilización del ojo que tienen aspectos de la invención, y métodos para su uso. Además, estas solicitudes describen dispositivos métodos de radioterapia ocular, y métodos para planear tratamientos que son relevantes para la descripción siguiente.

30

I. Definiciones

Los términos siguientes tienen las definiciones siguientes de la presente memoria, a no ser que se indique otra cosa.

35 Una "lesión" se refiere a un área localizada de tejido enfermo o trastornado. Una "lesión ocular" puede referirse a una lesión retinal o no retinal, y una lesión retinal puede referirse a cualquier patología localizada asociada con la retina, incluyendo degeneración macular, tal como degeneración macular húmeda y relacionada con la edad en la que la lesión está asociada con la mácula, lesiones asociadas con tumores o con anomalías vasculares, drusas, incluyendo drusas del disco óptico, enfermedades del disco óptico, lesiones asociadas con inflamación, tal como

40 Síndrome de Behcet, lesiones asociadas con enfermedades hereditarias, tal como Hiperlipidemia Hereditaria de Watanabe, y lesiones asociadas con infección viral, bacteriana, o parasitaria, tal como lesiones asociadas con infección, tal como lesiones asociadas con infección por Trypanosoma.

Una "estructura sensible a la radiación" se refiere a un área de tejido o estructura normalmente sano que está cerca de una lesión, y que está en riesgo de pérdida de función por sobreexposición a radiación, por ejemplo, por un haz de rayos X colimado. Un ejemplo es el disco óptico, que está cerca de la mácula en la retina del ojo de un paciente.

45

Un "sistema de coordenadas externo" o "sistema de coordenadas de tratamiento" se refiere al sistema de coordenadas en el que las posiciones de coordenadas de varios componentes de un sistema de tratamiento, tal como una guía ocular, un sistema de seguimiento, y un eje de radiación de haz pueden determinarse y se conocen sus posiciones de uno respecto al otro.

Un "eje del paciente" se refiere a un eje interno definido por los puntos naturales o marcadores fiduciaros de referencia en el paciente, y que pueden usarse por lo tanto en el seguimiento de la posición del paciente por un sistema de seguimiento adecuado en el sistema de coordenadas externo. Un eje de paciente ejemplar es un "eje geométrico" ocular definido como una línea que se extiende a través del centro del limbo y a través del centro de una reflexión corneal, por ejemplo, la primera reflexión producida desde la córnea cuando se ilumina por una fuente de luz.

Un "eje de guía ocular" se refiere a un eje definido por una guía ocular en el sistema de coordenadas externo. Idealmente, una guía ocular está centrada en el ojo del paciente de manera que el eje geométrico del ojo en el sistema de coordenadas de paciente se alinea con el eje de la guía ocular en el sistema de coordenadas externo. Esto puede hacerse, por ejemplo, centrando la guía ocular en el ojo, por ejemplo, respecto al limbo del ojo.

Un "eje de referencia" o "eje de sistema" se refiere a un eje que tiene coordenadas conocidas, y definidas en el sistema de coordenadas externo. Como se verá más adelante, el eje de referencia puede definirse por el eje de un paciente dado en una posición del cuerpo definida, de manera que la posición del cuerpo puede seguirse por el movimiento del eje corporal respecto al eje de referencia. Por ejemplo, si la región del paciente que se va a tratar es una estructura retinal, tal como la mácula, el ojo del paciente se pone inicialmente en una posición preferiblemente inmovilizada con el paciente mirando hacia el frente. El eje geométrico del ojo se determina en esta posición, y las coordenadas del eje geométrico en el sistema de coordenadas externo define entonces el eje de referencia. El eje de referencia puede pensarse como el eje que forma el marco de referencia para transformar las coordenadas del cuerpo internas en el sistema de coordenadas externo, por transformación de matriz, en el que la transformación se determina según una variación medida del eje corporal respecto al eje de referencia. Alternativamente, cuando la posición del ojo se sigue mediante el seguimiento de la posición de una guía ocular en el ojo, el eje de referencia puede definirse por el eje de la guía ocular cuando el paciente se pone inicialmente en una posición preferiblemente inmovilizada con el paciente mirando de frente. El eje de la guía ocular se vuelve entonces el marco de referencia para determinar la posición del ojo respecto al eje de referencia.

La "longitud axial" del ojo es la distancia a lo largo del eje geométrico del ojo entre la parte frontal de la córnea y la parte posterior de la retina. Esta distancia puede medirse por ultrasonidos según métodos conocidos.

Un "modelo del ojo estándar" o "modelo de ojo humano" se refiere a un modelo geométrico del ojo que se construye a partir de una gran población de ojos humanos. Este modelo tendrá su propio sistema de coordenadas en el que las coordenadas de las estructuras oculares de interés, incluyendo la mácula y disco óptico, son conocidas.

El ojo de un paciente se "escala a modelo de ojo humano" mediante el alineamiento de un eje conocido del ojo del paciente, por ejemplo, el eje geométrico, con el mismo eje en el modelo, y escalando el modelo de manera que la longitud axial del modelo concuerda con la longitud axial medida del paciente, en efecto, superponiendo el modelo en el ojo del paciente. Una vez el modelo se ha superpuesto en el ojo del paciente, las coordenadas de estructuras oculares internas del modelo pueden asignarse al ojo del paciente, para definir coordenadas oculares internas de las estructuras del ojo del paciente. Estas coordenadas internas, a su vez, pueden transformarse en las coordenadas externas de la transformación conocida entre el eje geométrico del ojo del paciente con el eje de referencia. Así, mediante el seguimiento del eje geométrico del ojo respecto al eje de referencia, las coordenadas del eje geométrico en el sistema de coordenadas externo se conocen, y a partir de estas coordenadas conocidas, pueden determinarse las coordenadas de estructuras oculares internas en el sistema de coordenadas externo. El modelo de ojo puede contener un "medio virtual" que simula las características de atenuación de la radiación del medio, por ejemplo, vítreo humano, en el ojo real.

Una "suma de vectores de incremento del tiempo de un parámetro indicativo de una salida basada en el movimiento del ojo de un eje de haz de la diana seleccionada que se va a tratar" se determina por las etapas de (i) a puntos sucesivos de tiempo, por ejemplo, intervalos de décimas o centésimas de un segundo durante el curso del tratamiento con radiación, usando la posición seguida del ojo para determinar las coordenadas instantáneas de la diana en el sistema de coordenadas externo, (ii) a partir de la posición conocida del eje de haz de radiación en el sistema de coordenadas externo, determinar la posición del haz de radiación respecto a la posición de la diana, (iii) usando las posiciones determinadas en (ii) calcular un vector que representa la magnitud y dirección de la posición del haz respecto a la posición de la diana, y (iv) sumar estos vectores con el tiempo.

Un "haz de radiación colimada" se refiere a un haz de radiación x que se ha colimado, por ejemplo, por paso a través de un filtro de calibre estrecho.

"Equivalente de radiación" se refiere a una dosis de radiación recibida en una posición en o cerca de una lesión, y determinada integrando la dosis de radiación instantánea de esa posición sobre el tiempo de exposición total. Alternativamente, "Equivalente de radiación" puede referirse a un parámetro integral sobre la base de la geometría del haz de radiación e historial de tiempo, en el que el parámetro integral puede correlacionarse con una dosis de radiación equivalente sobre la base de las propiedades del haz de radiación conocidas. Por ejemplo, cuando un haz tiene una velocidad de dosis constante (por ejemplo, Gy/seg), la relación entre la duración del haz y dosis de radiación en un punto que interseca al haz puede ser una relación lineal simple, permitiendo usar un parámetro integral de tiempo-posición (algunas veces referido como "Factor de Acumulación" en la presente memoria) como un

equivalente de una dosis de radiación acumulativa en una localización geométrica (por ejemplo, en la monitorización y control o "control de inactivación" del haz).

Un "ensamblaje de seguimiento" se refiere a varios dispositivos de seguimiento de formación de imágenes y/o coordenadas en el sistema de coordenadas externo que puede usarse para hacer un seguimiento de la posición de una región del cuerpo, por ejemplo, el ojo de un paciente. Cuando la región del cuerpo se está siguiendo por características naturales del cuerpo, por ejemplo, cuando el ojo de un paciente y el ojo se está siguiendo mediante la determinación de la posición de un eje geométrico del ojo, el sistema de seguimiento puede incluir (i) una cámara para la formación de imágenes de la región del cuerpo que se está siguiendo, (ii) una fuente de luz de la región de la que se han formado imágenes iluminada, y (iii) un detector en el que la imagen de la cámara puede representarse como una imagen digital. Cuando la región del cuerpo se está siguiendo por marcadores fiduciaros aplicados que pueden bien emitir o reflejar señales relacionadas con la posición, tal como un marcador fiduciario de guía ocular que consiste en uno o más reflectores para reflejar un haz o haces externos, tal como haces electromagnéticos o de ultrasonidos, el sistema de seguimiento incluye el o los marcadores fiduciaros aplicados al cuerpo, y elemento o elementos que responden a la señal externa para detectar las señales emitidas o reflejadas y determinar a partir de las señales, la o las posiciones del o de los marcadores fiduciaros en el sistema de coordenadas externo. Un sistema de seguimiento puede incluir elementos tanto de formación de imágenes como de respuesta a la señal. Por ejemplo, en el caso del seguimiento de la posición del ojo mediante una guía ocular unida al ojo, el sistema de seguimiento puede incluir un sistema de formación de imágenes para formar imágenes del ojo y marcadores fiduciaros unidos, tal como marcador fiduciario de la guía ocular y un dispositivo de seguimiento de marcador fiduciario.

"Código legible por máquina operativo en un ordenador electrónico" se refiere a software o instrucciones cableadas usadas para controlar las operaciones lógicas del ordenador. El término ordenador o procesador se refiere a un ordenador electrónico o su hardware procesador lógico específico. El código legible por máquina está incluido en un medio tangible, tal como un disco duro o instrucciones cableadas.

II. Sistema de radioterapia

En un aspecto general, la invención incluye un sistema para tratar un área diana en un paciente con un haz de irradiación. El sistema incluye un ensamblaje de seguimiento para el seguimiento de la posición de una región del cuerpo del paciente que contiene el área diana y al menos un área sensible a radiación respecto a un eje de referencia conocido en un sistema de coordenadas externo. Un sistema de seguimiento para el seguimiento del movimiento del ojo de un paciente, sobre la base sólo de las características naturales del ojo, se detalla en las **Secciones VIIC** y respecto a las **FIGS. 54-56**. Un sistema de seguimiento para el seguimiento de la posición del ojo, mediante el seguimiento de una guía ocular centrada en el ojo, se detalla en las **Secciones IV y V**. También se incluye en el sistema una fuente de haz para dirigir un haz de irradiación al área diana del paciente a lo largo de un eje de tratamiento conocido en el sistema de coordenadas externo, como se detalla en la **Sección IIC** más adelante. Un procesador en el sistema (descrito más adelante con referencia a la **Sección IID**) se conecta operativamente con el dispositivo de seguimiento y a la fuente de haz es operativo para llevar a cabo operaciones para:

(i) determinar las coordenadas del área diana y estructura o estructuras del paciente sensibles a radiación durante el curso del tratamiento;

(ii) calcular las coordenadas del área diana y la estructura o estructuras sensibles a la radiación durante el curso del tratamiento;

(iii) sobre la base del eje de haz conocido del haz colimado en el sistema de coordenadas externo, y las posiciones instantáneas del área diana que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación, calcular un equivalente de radiación total recibida en el área diana y al menos una estructura sensible a la radiación; y

(iv) sobre la base de los equivalentes de radiación calculados de la etapa (iii), controlar el haz de irradiación para asegurar que la al menos una estructura sensible a la radiación no recibe más de un equivalente de radiación preseleccionado durante el tratamiento.

La **FIG. 1A** es una vista en perspectiva de una realización ejemplar que tiene aspectos de la invención de un sistema de tratamiento con rayos X 10 para tratar enfermedades oculares. La **FIG. 1B** es una vista en planta de la realización del sistema de tratamiento de la **FIG. 1A**, que muestra además procesadores del sistema asociados 501 y dispositivos de entrada/salida del operador 502-503, representando según se instala en una consola operativa ejemplar 500. Las **FIGS. 2-6** ilustran aspectos alternativos o adicionales del sistema 10.

Con referencia a la **FIG. 1A**, el sistema se muestra con una simulación de la cabeza de un paciente 31 conectado con un dispositivo de sujeción de la cabeza-barbilla 160 y fijación de la cabeza 161, la cabeza alineada en la posición del tratamiento. El sistema 10 incluye un módulo de generación de radioterapia o ensamblaje de fuente de rayos X 420, por ejemplo, que comprende uno o más tubos de rayos X 112, cada uno teniendo un colimador para producir un haz de tratamiento con rayos X firmemente colimado. El sistema 10 incluye un módulo de control de la radioterapia que incluye preferiblemente un monitor de interfaz 502, módulo de procesamiento 501, dispositivos de entrada del operador 503 y un suministro de potencia (no mostrado). El sistema incluye un módulo de formación de

imágenes 400, que puede incluir una o más cámaras y fuentes de luz asociadas, tal como LED o láseres de baja potencia. El módulo de procesamiento, y código legible por máquina usados para controlar varias operaciones del módulo, se describirán más adelante en la **Sección IID**. El módulo también se refiere en la presente memoria como un procesador y un ordenador electrónico.

- 5 El sistema 10 comprende un módulo de alineamiento y/o estabilización del ojo incluyendo un dispositivo de contacto del ojo o guía ocular 625 que tiene aspectos de la invención, que se describe adicionalmente respecto a las **FIGS. 2** y **16**, entre otros lugares. En el ejemplo mostrado, el módulo de alineamiento y/o estabilización del ojo se configura para uso con el sistema 10, aunque puede emplearse adicionalmente de forma útil independientemente del sistema 10. El dispositivo de estabilización del ojo puede comprender además sensores o auxiliares de la detección del movimiento o cámaras para asistir en la administración de radiación a un paciente.

En la realización mostrada, el sistema 10 incluye un sistema de posicionamiento automatizado (APS) 115 para mover y dirigir el ensamblaje de la fuente de rayos X 420 (incluyendo el tubo de rayos X 112 y colimador 118) para dirigir un haz de tratamiento a una diana desde una o más direcciones seleccionadas. La descripción adicional del sistema 10 aparece más adelante.

- 15 La **FIG. 1B** ilustra una realización particular de una consola operativa 500 que tiene aspectos de la invención, idónea para albergar los componentes del sistema 10 y para proporcionar su operación efectiva y segura en el tratamiento del paciente. Debe entenderse que los componentes de intercomunicación del sistema 10 pueden montarse en una variedad de configuraciones arquitectónicas diferentes, y los componentes pueden distribuirse remotamente y/o integrarse con otros dispositivos. Por ejemplo, los componentes mostrados en la **FIG. 1B** en un montaje tipo "de mesa" (por ejemplo, sistema de posicionamiento de la fuente de rayos X 115) pueden soportarse alternativamente en una configuración de montaje en el techo o pared, o pueden montarse en carros con ruedas, o semejantes. De forma similar, las realizaciones alternativas del sistema 10 que tienen aspectos de la invención pueden optimizarse para reducir el tamaño, peso y volumen para permitir la integración de los componentes en uno (o unos pocos) módulos físicos, para la integración en otros sistemas médicos, y/o para proporcionar portabilidad.

- 25 La consola operativa ejemplar 500 proporciona asiento 506, 507 para el paciente y uno o más operadores, y también puede incluir blindaje frente a la radiación suplementario 508a,b entre el operador y el ensamblaje de la fuente de rayos X 420. Las cámaras del sistema de formación de imágenes 410 (por ejemplo, uno o más CCD u otros dispositivos de captura de imágenes electrónicas) comunican con procesadores informáticos 501 del sistema 10. Los procesadores 501 comunican con el monitor del operador 502 y dispositivos de entrada del operador, tal como teclado 503. La consola también alberga uno o más procesadores informáticos 501, dispositivos de entrada/salida/monitor del operador 502a-503a, e interconexiones 505 a varios componentes del sistema, tal como el sistema de formación de imágenes 420, sistema de posicionamiento 115 y ensamblaje de la fuente de rayos X 420.

- 35 Debe entenderse que los elementos del procesador informático, y componentes de entrada, salida, monitor, memoria y/o control pueden distribuirse, incluirse y/o unirse en un número de disposiciones alternativas mediante medios conocidos en la técnica electrónica, y la disposición mostrada en la **FIG. 1B** es ejemplar. Asimismo, la intercomunicación de los elementos electrónicos del sistema 10 puede ser sin cables, y alternativamente determinadas funciones del procesador, memoria y/o I/O pueden realizarse remotamente o sobre una red.

- 40 Por ejemplo, los dispositivos suplementarios de presentación y control que comunican con el procesador 501 pueden posicionarse para asistir o interactuar con un operador o médico mientras se trabaja cerca del paciente (por ejemplo, antes de la emisión del haz de rayos X). Un dispositivo auxiliar de presentación/entrada 402b-403b se muestra adyacente al posicionador de la guía ocular 600, por ejemplo, para asistir a un operador en la conexión y alineamiento de una guía ocular (110 en la **FIG. 2**) en el ojo de un paciente, y/o en el ajuste del posicionador 115 y la fuente de rayos X 420 en una posición de tratamiento inicial.

- 45 Además, varios elementos sensores pueden incluirse en los componentes del sistema 10 en comunicación con el procesador 501 para proporcionar funciones de información, monitorización y seguridad. Por ejemplo, el ensamblaje de sujeción de la barbilla-cabeza 160 puede incluir una pareja derecha-izquierda de empuñaduras 163 para que el paciente se agarre, ayudando a mantener el torso y hombros del paciente en alineamiento perpendicular respecto a la guía ocular 110. Las empuñaduras pueden incluir un sensor de fuerza o contacto para monitorizar que el paciente está en la posición correcta. Pueden incluirse sensores similares en la fijación de la cabeza 161, por ejemplo, para monitorizar la posición y/o movimiento de la cabeza. Dichos sensores de seguridad/monitorización pueden producir señales desencadenantes para alertar a un operador y/o pueden emplearse para controlar la activación o interrumpir la emisión de rayos X durante el tratamiento. En otro ejemplo, pueden posicionarse sensores de intensidad de la luz y/o espectrales (no mostrado) en el sistema 10, y configurarse para controlar automáticamente los elementos de iluminación del sistema de formación de imágenes 400 (por ejemplo, luces 405,406) para maximizar el rendimiento del reconocimiento de imágenes, así como otros parámetros operativos.

La consola 500 comprende un ensamblaje de potencia/accesorios 509 que puede incluir un suministro de potencia, reguladores de potencia, fuente de alto voltaje y/o otros accesorios necesarios para la operación del tubo de rayos X 112. Debe indicarse que un número de tipos alternativos comercialmente disponibles de tubos o fuentes de rayos X

(así como diseños de tubos especializados) pueden incluirse en el ensamblaje de la fuente de rayos X 420 sin alejarse de la invención. Un suministro de potencia/fuente de alto voltaje de rayos X puede ser una unidad relativamente grande que se alberga lo más convenientemente separadamente del ensamble de la fuente de rayos X 420. En el ejemplo mostrado, los conductos 425 conducen desde el ensamblaje de potencia/accesorios de rayos X 509 en la consola 500 a través del carrete de guía 426 para conectar al tubo de rayos X 112. El carrete de guía 426 se configura para soportar los conductos 425 al moverse el ensamblaje de la fuente de rayos X 420 durante la operación del sistema, como se describe adicionalmente en la presente memoria.

Adicionalmente, muchos tubos de rayos X disponibles comercialmente están diseñados para usar enfriamiento líquido para incrementar la capacidad de salida. El ensamblaje de suministro de potencia /accesorios 509 y los conductos 425 pueden incluir opcionalmente conexiones a refrigerante y/o un suministro de refrigerante/enfriador integrado, para suministrar refrigerante al tubo de rayos X 112. Opcionalmente, el ensamblaje 509 puede incluir baterías o un suministro de potencia no interrumpible (UPS) de capacidad suficiente para permitir al sistema 10 completar un tratamiento con radioterapia independientemente de la línea de potencia.

La consola operativa ejemplar 500 proporciona asiento 506, 507 para el paciente y uno o más operadores. El sistema 10 puede configurarse para minimizar radiación de rayos X dispersada. Sin embargo, como una práctica de seguridad de la radiación, la consola 500 puede incluir blindaje frente a radiación suplementario 508a entre la posición de asiento del operador 507 y el ensamblaje de la fuente de rayos X 420. El blindaje puede incluir opcionalmente una ventana radio-opaca 508b (por ejemplo, que comprende un vidrio de silicato transparente incluyendo núcleos pesados tal como plomo) para permitir la observación directa de (y reconfirmación a) el paciente durante la emisión de rayos X. Dicha configuración de estación del operador permite la monitorización cercana del paciente durante el tratamiento con irradiación, y promueve el acceso fácil para la asistencia directa al paciente cuando la radiación no se está emitiendo. Alternativamente o adicionalmente, pueden montarse cámaras de observación (no mostrado) para permitir a un operador y/o médico monitorizar al paciente durante el tratamiento a través de monitores electrónicos.

IIA. Módulo de alineamiento y estabilización del ojo

Las **FIGS. 2A-2B** ilustran vistas en perspectiva de una realización ejemplar 625 que tiene aspectos de la invención de un dispositivo de contacto o guía ocular y módulo de alineamiento y estabilización del ojo configurado para uso con el sistema 10 (adicionalmente éste puede emplearse de forma útil independiente del sistema 10). Esto puede usarse junto con el dispositivo de sujeción de la cabeza-barbilla 160, que incluye un soporte para la cabeza o soporte 170 para estabilizar la cabeza del sujeto, e incluye un reposa barbillas 172.

Las **FIGS. 2A-2B** y **3A-3B** representan una realización ejemplar de un método basado en imágenes para alinear el ojo de un paciente 30 y guía ocular conectada 110 con las coordenadas del sistema de radioterapia 10, usando una baliza láser 150 para alinear el ojo con el sistema de alineamiento láser 800. Opcionalmente, el mecanismo de alineamiento también alinea directamente un sistema de tratamiento, tal como un sistema de radioterapia (no mostrado) en el que el sistema de radioterapia dirige su energía hacia el ojo en relación con el sistema de alineamiento. El haz del puntero láser 810 (que es colineal con el haz terapéutico en algunas realizaciones) se emite desde el sistema de láser 800 a través de una apertura del colimador 820 y se refleja de la superficie del espejo que dirige el haz 230 del dispositivo de contacto 110. En el caso de no alineamiento representado en la **FIG. 2A**, el haz del puntero láser 810 no se reflejará de la superficie del espejo 230 colinealmente con la apertura del colimador 820, sino que estará fuera de eje, como se muestra por el haz de reflexión 830. La orientación del sistema de láser 800 y/o el dispositivo de contacto 600 puede ajustarse manualmente o automáticamente por visualización directa de la localización del haz de reflexión 830 o por sensores que detectan la localización del haz de reflexión 830 y ajustar el sistema de láser 800 para poner el haz de reflexión láser 830 en alineamiento. La **FIG. 2B** muestra un caso en el que el puntero láser está de hecho alineado, el haz del puntero láser 810 se refleja, y el haz de reflexión láser 830 es sustancialmente colineal con el haz del puntero láser 830. Véase la descripción respecto a las **FIGS. 3A-3B** respecto a la geometría del espejo 230 y alineamiento angular de la guía ocular 110. Las **FIGS. 2** y **3A** representan una baliza laser 403 montada para proyectar coaxialmente con una cámara de detección de imágenes del sistema 401.

Alternativamente o adicionalmente, el alineamiento de la guía ocular 110 con un eje de coordenadas del sistema puede determinarse por métodos de captura y reconocimiento de imágenes. Véanse las realizaciones de dispositivo y método descritas en la presente memoria respecto a las **FIGS. 3A-3B** y las secciones con la leyenda "Subsistema de formación de imágenes" y "Ejemplo de medidas de ojo y guía ocular basadas en imágenes". Además, la descripción de la metodología de procesamiento y reconocimiento de imágenes en la presente memoria es aplicable para detectar la deflexión de la baliza láser 150 (403 en la **FIG. 3A**) del espejo 230, y medir cualquier error de alineamiento de ésta. Para una descripción adicional de alineamiento de baliza láser, se hace referencia a las Solicitudes No. 12/027.083 presentada el 1 de febrero, 2008; No. 12/027.094 presentada el 1 de febrero, 2008; No. 12/027.069 presentada el 1 de febrero, 2008.

El ensamblaje de posicionamiento del ojo 600 se usa para posicionar el dispositivo de contacto del ojo o guía ocular en una orientación seleccionada. El dispositivo de contacto 110 puede unirse a un brazo de control 180 en el ensamblaje de posicionamiento 625, que se alimenta en la ranura 610 del mecanismo de dirección 600. En algunas

realizaciones, el dispositivo de contacto 110 del sistema puede unirse a un componente de acoplamiento para mantener el ojo en su sitio.

5 El dispositivo de guía ocular 110 es preferiblemente desechable de manera que un dispositivo de contacto 110 separado (por ejemplo, desechable) se emplea para cada sujeto y/o uso. Alternativamente, el dispositivo de contacto 110 puede no ser desechable y tratarse, por ejemplo, con agentes anti-infecciosos, antes de ser utilizado en los ojos de múltiples sujetos. El mecanismo de dirección 600 se fija a la base 620 a través del conector 640, que puede controlarse robóticamente o controlarse manualmente, y tiene un sistema de coordenadas conocido. En una realización, el mecanismo de dirección 600 se fija en una localización conocida, o predeterminada, respecto al sistema de posicionamiento de la cabeza (no mostrado) y/o el ojo del sujeto (no mostrado) y/o el sistema de posicionamiento del dispositivo de radioterapia. El pulsador 630 permite el posicionamiento manual libre del dispositivo de contacto 110 en y/o fuera de la ranura slot 610. El brazo de control 180 está totalmente conectado con el mecanismo de dirección 600 y se fija en una localización conocida, o predeterminada, que permite fijar el ojo del sujeto en una localización conocida, o predeterminada, cuando el dispositivo de contacto 110 conecta el ojo. Aunque no se muestra, el dispositivo de posicionamiento del ojo puede incluir los sensores de posición internos operativos para detectar la posición del extremo del brazo 110 en el sistema de coordenadas externo, según el movimiento del brazo en a y dirección.

20 Notar que el brazo del soporte de la guía ocular 180 se ilustra en los ejemplos mostrados como extendiéndose principalmente en la dirección "X" de las ordenadas del sistema. Debe entenderse que las realizaciones alternativas del módulo 625 pueden tener la guía ocular 110 en soporte desde debajo o por encima en la dirección Y, o desde la dirección Z, o combinaciones de éstas. El módulo de guía ocular y alineamiento y estabilización del ojo 625 se describe adicionalmente respecto a la **FIG. 16 et seq.**

IIB. Fuente de rayos X y sistema de posicionamiento

25 Las **FIGS. 3A-3B** y **4** representan la fuente de rayos X y colimador (112 y 118 en la **FIG. 1**) que tienen aspectos de la invención, mostrados en la **FIG. 3A** como alineado en posición para el tratamiento de la retina de un ojo. La **FIG. 3A** muestra la cabeza de un paciente incluyendo la sección transversal de un ojo en el plano de simetría vertical del ojo, mostrado en asociación con el sistema de formación de imágenes 410, y un ensamblaje de fuente de rayos X que comprende un tubo de rayos X 112 y colimador 118. La **FIG. 3B** es una vista en perspectiva en detalle de los componentes del sistema mostrado en la **FIG. 3A** junto con partes del sistema de posicionamiento 115 (véase la **FIG. 5**), ilustrado en asociación con un ojo simulado de un paciente 30 acoplado con la guía ocular 110. La **FIG. 4** es una vista de sección transversal longitudinal del colimador 118 y una parte del tubo de rayos X 112. La **FIG. 5** es una ilustración en perspectiva de una realización de un sistema de posicionamiento 115 que tiene aspectos de la invención, en este ejemplo un ensamblaje de posicionamiento automatizado con 5 grados de libertad, mostrado soportando el tubo de rayos X 112 y el colimador 118 en asociación con un ojo simulado 30. La **FIG. 6** representa realizaciones de un sistema de control del movimiento en el que el colimador 118.

35 Como se muestra en las **FIGS. 3A y 3B**, el ensamblaje de la fuente de rayos X 420 está alineado en posición para el tratamiento de la diana retinal 318 de un ojo 30. Para claridad y simplicidad de la ilustración, el ejemplo de las **FIGS. 3A y 3B**, muestra el ensamblaje 420 alineado en el plano vertical incluyendo el eje de tratamiento 2820 con un eje de haz de rayos X dirigido hacia arriba 1400. Esto corresponde aproximadamente al haz de ejemplo 1400b como se muestra en la **FIG. 9**, de manera que el valor del ángulo acimut θ es 180 grados. El ángulo polar (ángulo entre el eje de tratamiento 2820 y el eje de haz 1400) se muestra como aproximadamente 30 grados. Debe indicarse que la orientación del haz 1400 puede seleccionarse y ajustarse para adaptarse a un método de plan de tratamiento particular que tiene aspectos de la invención, y no es necesario restringirlo a ninguna de las orientaciones mostradas en estos ejemplos.

45 La **FIG. 3A** muestra componentes del sistema de formación de imágenes/adquisición de datos 410 incluyendo dispositivos de adquisición de datos que funcionan para hacer el seguimiento y/o identificar la posición del ojo 30, sus estructuras anatómicas (por ejemplo, el limbo del ojo), y/o una guía ocular 110. En el ejemplo mostrado, los dispositivos de adquisición de datos comprenden una o más cámaras (por ejemplo, la cámara 401 localizada alineada con el eje geométrico del ojo 2810, la cámara 402 alineada fuera de eje, o ambos). Las cámaras pueden ser sensibles a longitudes de onda visibles y/o no visibles (por ejemplo, IR) y pueden incluir filtros configurados para afinar la sensibilidad a determinados intervalos de longitud de onda. Alternativamente o adicionalmente, los dispositivos de adquisición de datos pueden comprender emisores y detectores no de luz, tal como transductores/generadores de ultrasonidos, dispositivos de radio-frecuencia y semejantes. Un número de tipos de marcadores fiduciaros, transpondedores y/o espejos pueden incluirse como componentes del sistema para potenciar la función del sistema de adquisición de datos. Asimismo, pueden incluirse emisores de radiación, tal como luces, láseres, LED y semejantes.

60 En determinadas realizaciones ejemplares, el sistema de formación de imágenes 410 comprende una cámara fuera de eje configurada para medir la posición de la guía ocular 110 y el ojo respecto al eje Z (distancia desde el sistema), opcionalmente asistido por una o más luces 406 (por ejemplo, LED visible o IR). Se incluye una cámara en eje 401, configurada para determinar el alineamiento o compensación del ojo 30 y/o guía ocular 110 con el eje 2810. De forma similar, pueden incluirse una o más luces 405 (por ejemplo, LED) para asistir la cámara 401.

5 En determinadas realizaciones, la guía ocular 110 incluye un espejo axialmente perpendicular, y el sistema de formación de imágenes 410 incluye un puntero de luz colimada axial 403 (por ejemplo, incluyendo un láser de diodo, divisor de haces, y filtro de cámara) alineado para reflejarse del espejo para ser recibido por la cámara 401, permitiendo la determinación del alineamiento axial (o diferencia de alineamiento) de la guía ocular 110 respecto al eje 2810.

En realizaciones alternativas descritas con detalle en la presente memoria, la guía ocular 110 incluye un patrón geométrico de marcadores fiduciaros altamente reflectantes, y la cámara 401 se configura para formar imágenes del patrón, la cámara en comunicación con una unidad procesadora del sistema programada para determinar el alineamiento (o diferencia de alineamiento de la guía ocular 110 respecto al eje 2810).

10 IIC. Sistema de formación de imágenes

Las **FIGS. 3A** y **3B** ilustran un ejemplo particular de un sistema de formación de imágenes 410 que tiene aspectos de la invención. En operación, el sistema de formación de imágenes 410 puede configurarse para varias funciones, la mayor parte de las cuales pueden realizarse automáticamente usando procesamiento de imágenes y reconocimiento de patrón, incluyendo:

15 1. Alineamiento del ojo 30 con la guía ocular 110.

- Monitorizar y asistir en el posicionamiento inicial de la lente de la guía ocular 120 por el médico (presentación y guía).

- Confirmar el alineamiento de la guía ocular 110 (puede ser automático).

20 ▪ Monitorizar y medir la relación de la lente de la guía ocular 120 con el limbo del paciente 26, puede realizarse automáticamente usando procesador de imágenes y reconocimiento de patrón (puede ser automático).

- Medida y verificación para identificar el centro de la lente y el limbo en x-y (puede ser automático).

- Localizar y medir la guía I en profundidad z (puede ser automático).

- Medir la orientación de la guía ocular en espacio angular (puede ser automático).

2. Verificación de la posición de entrada 311 del haz de rayos X 1400.

25 ▪ Identificar y calcular la posición del punto de láser 1410 indicando la entrada escleral del haz de rayos X y relación con el limbo 26 (puede realizarse automáticamente, y también puede verificarse por el operador antes de la emisión de rayos X).

30 ▪ El algoritmo usado puede basarse en el análisis de la formación de imágenes del límite del limbo 26 comparado con el centro del limbo. En un ejemplo de plan de tratamiento, el centro del haz de rayos X se pone aproximadamente 4 mm del límite del limbo, siendo el diámetro del haz aproximadamente 3,5 mm, de manera que el borde del haz está aproximadamente 2,25 mm más allá del limbo (el haz 1400 atraviesa la región de pars plana para alcanzar la diana 318 en o cerca de la fovea, y de esta manera minimiza la dosificación en la lente).

3. Monitorización del tratamiento (control de inactivación)

- Monitorización espacial continua x-y-z- θ de la guía ocular 110.

35 ▪ Medida continua de la posición del limbo x-y (puede ser automático).

En el ejemplo mostrado en las **FIGS. 3A** y **3B**, el sistema de formación de imágenes 410 comprende dos cámaras. Las cámaras pueden intercomunicarse con procesadores informáticos (no mostrado) del sistema 10, por ejemplo, mediante conectores USB. La iluminación (por ejemplo, luces LED) puede controlarse por señales desde los procesadores informáticos. Las cámaras incluyen:

40 1 Cámara del sistema principal X-Y 401 (en eje)

- Localizada a lo largo del eje del centro del Sistema de Posicionamiento Automatizado (APS).

- Mostrará imágenes en directo al médico a velocidad de video (30 Hz).

2 Cámara de rango Z (fuera de eje)

- Montada por encima del eje del sistema.

45 ▪ Con ángulo hacia abajo para obtener una vista en perspectiva de los marcadores fiduciaros 1-3 de la guía ocular 110.

Las luces 405, 406 y 407 proporcionan niveles de luz seguros, regulados coordinados con los procedimientos de formación de imágenes, de manera que las aplicaciones de formación de imágenes son insensibles a condiciones de luz ambiente. Estas funciones incluyen:

- Iluminar el campo de visión para la Cámara del Sistema Principal x-y para ver el ojo del paciente.

5 • Dirigir la luz a lo largo del camino de cada cámara en las dianas fudiciarias retro-reflectantes para monitorizar la Guía I

- iluminar el límite inferior del limbo 26 para potenciar el contraste para la detección del limbo.

- Marcar el punto de entrada de los rayos X con un punto de láser que se ha alineado con la fuente de rayos X.

10 Por favor, véase la descripción más adelante respecto a las **FIGS. 21A-21E** y el ejemplo con la leyenda "*Ejemplo de medidas del ojo y guía ocular basadas en imágenes*" para una descripción adicional de los métodos de uso del sistema de formación de imágenes 410.

15 El colimador 118 se posiciona cerca del ojo del paciente, para permitir una penumbra aceptable así como un haz de radiación firmemente colimada como se ha descrito en las solicitudes US No. 12/103.534 presentada el 15 de abril, 2008; No. 12/027.069 presentada el 1 de febrero, 2008, indicadas anteriormente. En determinadas realizaciones, el diámetro de la apertura de salida del colimador es entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 4 mm de manera que el tamaño del punto en la parte posterior de la retina es aproximadamente 2 mm a aproximadamente 7 mm.

20 La **FIG. 4** representa una vista esquemática de sección transversal de una parte de un ensamblaje de fuente de rayos X 420 del sistema 10. El puntero láser 1410 viaja a través de un divisor de haces 1220 y sale del colimador con su centro alineado con el haz de radiación. En el ejemplo mostrado, el ánodo de rayos x 1420 tiene una mayor dimensión entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 5 mm y puede ponerse a una distancia L de la retina de aproximadamente 50 mm a aproximadamente 250 mm, y preferiblemente de aproximadamente 100-200 mm, y más preferiblemente aproximadamente 150 mm. El mantenimiento del ánodo 1420 a dicha distancia de la retina en una realización permite mantener una baja penumbra. El haz de radiación 1400 se administra a través del colimador 118, y su camino divergente entra en el ojo aproximadamente en la región pars plana, perdiéndose las estructuras importantes de la cámara anterior tal como la lente y la córnea. En el ejemplo mostrado, la lente de la guía ocular 110 contacta con la esclera y/o la córnea del ojo.

25 Como se muestra en las **FIGS. 3A y 4**, el colimador 1405 es preferiblemente colineal con el haz de luz colimado, 1410, que puede actuar como un puntero para indicar el punto en el ojo a través del que entra la radiación en el ojo 1300. En algunas realizaciones, la posición del puntero de luz se usa para hacer un seguimiento de la fuente de radioterapia vis-à-vis un sistema de reconocimiento de imágenes que identifica la posición del puntero respecto a una estructura ocular (por ejemplo, el limbo) y el dispositivo de radioterapia se mueve entonces sobre la base de la imagen (por ejemplo, a una región más lejana a o más cerca del limbo del ojo). En algunas realizaciones, el médico visualiza la posición del puntero láser respecto al limbo y ajusta manualmente la fuente de rayos X en posición.

35 El puntero de luz 1410 (por ejemplo, un haz láser emitido desde una fuente, tal como un láser diodo, láser gas acoplado a fibra, o semejantes) se acopla a un colimador 1405, o detrás del colimador 1405, de manera que el puntero de luz 1410 es coincidente con el haz de rayos x 1400; el puntero de luz 1410 puede indicar la posición 311 en la superficie de un ojo a través de la que entra la fuente de radiación mediante el seguimiento de ángulos de incidencia del colimador y haz de rayos x. Las cámaras del sistema de formación de imágenes 410 pueden hacer un seguimiento del punto 311 y pueden usarse procesadores de imágenes para confirmar esta posición a un usuario, o para desencadenar controles automatizados, si la posición 311 estuviera fuera de un umbral de exactitud, según un plan de tratamiento.

40 Como se ilustra en la **FIG. 3A**, para conveniencia determinadas dimensiones relevantes a la colimación del haz y anatomía de tratamiento pueden identificarse como L0, L1, L2 y L3, donde:

45 L0 es la distancia total desde el ánodo de la fuente de rayos X 1420 a una diana de tratamiento 318 (por ejemplo, mácula o fovea);

L1 es la distancia desde el ánodo de la fuente de rayos X 1420 al plano de la apertura de la salida del colimador 1405;

50 L2 es la distancia desde el plano de la apertura de la salida del colimador 1405 al punto de haz de la superficie del tejido 311 (por ejemplo, superficie de la esclera en o cerca de pars plana); y

L3 es la longitud del camino de propagación del haz de rayos X en el tejido para alcanzar la diana del tratamiento, la distancia desde el punto de entrada de haz en el tejido 311 a la diana del tratamiento 318.

En un plan de tratamiento ocular ejemplar que tiene aspectos de la invención, el plano de salida del colimador 1405 está típicamente en una distancia **L2** de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 12 cm desde el punto de

5 entrada del haz 311 en la esclera. Sin embargo, en realizaciones alternativas, el colimador puede configurarse para estar en contacto con la superficie del ojo o cara adyacente, y puede incluir una superficie de contacto biocompatible adecuada resiliente o acolchada. La distancia D puede seleccionarse como un término medio entre el objetivo de minimizar la penumbra del haz 1400 en la retina, y evitar la interferencia y malestar del paciente, por ejemplo, debido a limitaciones de espacio cuando se trabaja cerca de la cara. En determinadas realizaciones, puede emplearse un posicionador robótico con mayor grado de libertad (DOF), alto rango de movimiento para posicionar el tubo de rayos X 112 y el colimador 118, que puede programarse y/o controlarse para maniobrar para evitar la interferencia con objetos y partes del cuerpo del paciente. Véase, por ejemplo, los sistemas de control quirúrgico robóticos con alto grado de libertad tal como se emplea en el sistema de radiocirugía robótico CyberKnife® (Accuray, Inc. Sunnyvale, CA) y el sistema quirúrgico mínimamente invasivo da Vinci® (Intuitive Surgical, Inc., Sunnyvale, CA). Sin embargo, el da Vinci no es autónomo y requiere un cirujano experto para mover sus brazos. El Cyberknife es de hecho autónomo. Sin embargo, el acelerador lineal que se mueve alrededor del paciente pesa más de 1 tonelada y no puede moverse lo suficientemente cerca del paciente como para administrar haces de rayos X al ojo. Además, el sistema no incluye un sistema de estabilización del ojo para permitir el alineamiento respecto al ojo.

15 Sin embargo, alternativamente y ventajosamente, un posicionador de rango de movimiento limitado (véase 115 en las FIGS. 5-6) puede proporcionar una mayor precisión y exactitud de la radioterapia, particularmente cuando se mueve un único DOF para re-posicionar estereotácticamente la fuente de rayos X 112 para aplicaciones de tratamiento con haz secuencial, por ejemplo, minimizando el error de posicionamiento, vibración y efectos dinámicos. Además, un peligro real o al menos conceptual de sistemas robóticos con alto grado de libertad que emplean tratamiento con haz de energía, es el gran rango posible de caminos del haz (por ejemplo, después un fallo del sistema de control), y problemas de riesgo asociados, complejidad reguladora, y altos costes de instalación de usuario final y de modificación de sitio.

20 En un ejemplo, L2 se selecciona para ser aproximadamente 55 mm y L0 se selecciona para ser aproximadamente 150 mm, adecuado para uso con APS 115 mostrado en la FIG. 1A y descrito adicionalmente en las FIGS. 5-6. Véanse, por ejemplo, las realizaciones descritas en la solicitud US No. 12/100.398 presentada el 9 de abril, 2008 indicada anteriormente.

30 En muchas realizaciones, sólo una pequeña parte de movimiento se requiere de la fuente de rayos X 112 para tratar una enfermedad de la retina, tal como degeneración macular y/o edema macular diabético. En estas realizaciones, pueden aplicarse seis grados de libertad a la fuente de rayos X 110, pero el rango de cada grado de libertad puede ser limitado. Debido a que cada dosis de tratamiento es relativamente corta y se aplica sobre una pequeña distancia, el robot puede sacrificarse en velocidad y distancia de trayecto para un tamaño más pequeño.

35 Alternativamente, pueden emplearse múltiples fuentes de rayos X, por ejemplo, que tienen una relación fija entre sí, para suministrar múltiples haces estereotácticos para tratamiento. Sin embargo, las realizaciones que emplean un APS tal como se muestra en las FIGS. 1-6 puede ser más compacto, ligero, y menos costoso, y evitar las limitaciones de espacio de equipo excesivo que funciona cerca de la cara.

40 Las FIGS. 5 y 6 representan realizaciones de un sistema de posicionamiento de rayos X constreñido para tratar el ojo (por ejemplo, como se incluye en APS 115). El sistema de posicionamiento 115 se representa. La traslación en el movimiento X-Y-Z se muestra y en orientaciones angulares Φ y θ . Este sistema de posicionamiento se personaliza para tratamiento cercano y para tratar el ojo. El rango de movimiento a lo largo de cada grado de libertad se limita y el sistema de posicionamiento 155 administra rayos x al ojo. La fuente de rayos X 112 se puede posicionar respecto al ojo, que puede seguirse, en algunas realizaciones, con un miembro de contacto 110 y módulo 625.

45 Observar que el soporte de formación de imágenes 412 (véase también la FIG. 3B) se muestra en este ejemplo proyectando desde el estadio XYZ 416, de manera que el sistema de formación de imágenes (410 en la FIG. 3B) puede estar soportado independientemente de los actuadores Φ y θ 413 y 414 respectivamente, pero puede estar posicionado por el estadio XYZ 416 de manera que está en alineamiento con el eje geométrico del ojo 2810 o eje de tratamiento 2820, por ejemplo. Sin embargo, debe indicarse que todo o partes del sistema de formación de imágenes 410 puede estar soportado bien junto con o independientemente de cualquiera de los grados de libertad del sistema de posicionamiento 115, sin alejarse de la invención. Por ejemplo, un componente del sistema de formación de imágenes 410 (por ejemplo, una cámara) puede montarse directamente en el tubo 112, mientras otros componentes se montan en el estadio XYZ 116, y otros componentes más se montan y posicionan independientemente de todos los 5 DOF del sistema de posicionamiento ejemplar 115, por ejemplo, por un soporte robótico independientemente actuado y controlado, o semejantes.

55 La FIG. 6 representa realizaciones de un sistema de control del movimiento en el que el colimador 118 se mueve por el sistema de posicionamiento alrededor de la punta de un cono con los rayos x convergiendo en un punto focal en el ojo, tal como la mácula. La distancia a lo largo del centro del cono al colimador es constante para un ángulo Φ dado que se refiere al ángulo que el colimador 118 forma con el eje de tratamiento 2820. La distancia desde el borde del colimador al punto focal es constante para cualquier Φ o θ . Debido a que el sistema de movimiento está rígidamente constreñido alrededor de un eje, el error es muy pequeño en términos de posicionamiento y movimiento.

En algunas realizaciones, la distancia L_0 desde el ánodo de la fuente de rayos X 1420 a la diana retinal 318 puede ser de aproximadamente 200mm a aproximadamente 50 mm, y en una realización descrita con detalle en la presente memoria, esta distancia (L_0) puede ser aproximadamente 150 mm. En algunas realizaciones, la distancia desde el final del colimador (apertura 1405) al centro del foco 318 en la retina ($L_2 + L_3$) puede ser de aproximadamente 120 mm a aproximadamente 160 mm, y en una realización descrita con detalle en la presente memoria, esta distancia (L_0) puede ser aproximadamente 40 a aproximadamente 60 mm.

El ángulo Φ puede cambiar dependiendo de la distancia prescrita o deseada. En algunas realizaciones, el ángulo Φ es variable y puede cambiarse dependiendo de la posición de entrada deseada del haz en el ojo. No obstante, para conseguir el movimiento deseado alrededor del punto de foco, el colimador se mueve alrededor del borde de un cilindro de manera que el colimador pueda emitir radiación desde puntos a un ángulo constante respecto a la diana. Dicho movimiento permite que el sistema de posicionamiento posicione exactamente el colimador y el tubo de rayos x a lo largo de un arco. Este único grado de libertad después del posicionamiento hace que la terapia sea eficiente y precisa.

En la realización ejemplar de sistema de posicionamiento 115 mostrado en la **FIG. 5**, el sistema comprende una base (421 en la **FIG. 1A**). Obsérvese que la base 421 se muestra como una base de tipo montaje en mesa, pero puede estar soportada alternativamente por otras estructuras de montaje conocidas para dispositivos médicos, tal como montajes elevados, montajes en voladizo en pared, montajes en carros con ruedas, montajes retráctiles o plegados, o semejantes.

En este ejemplo, la base 421 soporta un estadio proximal XYZ 116 que tiene tres actuadores lineales con soporte secuencial mutuamente perpendiculares, que a su vez soportan un actuador rotacional más distal θ 414 que tiene un eje de rotación paralelo al eje Z, que a su vez soporta un actuador rotacional todavía más distal Φ que ajusta el ángulo polar respecto al eje Z. El ensamblaje de la fuente de rayos X más distal 420 está soportado por el actuador Φ . Esta disposición de posicionamiento ejemplar mostrada puede operarse de varios modos alterativos. Sin embargo, está particularmente bien adaptada a un modo estereotáctico de operación en el que los grados de libertad X, Y, Z y Φ se ajustan y fijan respecto al eje de tratamiento 2820 y diana 318, y posteriormente el ensamblaje de la fuente de rayos X 420 se re-posiciona por movimiento del actuador θ 414 a sucesivas posiciones del haz de tratamiento, como se muestra en la **FIG. 6**. Las realizaciones alternativas del sistema de posicionamiento 115 para el ensamblaje de la fuente de rayos X 420 que tienen aspectos de la invención tienen una diferente ordenación proximal a distal de los grados de libertad mostrados, y pueden tener más o menos de 5 grados de libertad.

IID. Ordenador del sistema y código legible por máquina

El procesador en el sistema puede ser un microordenador convencional que tiene dispositivos de entrada de teclado y ratón, un dispositivo de salida de pantalla del monitor, y una interfaz de ordenador que conecta operativamente varios componentes del sistema, incluyendo el ensamblaje o dispositivo de seguimiento del ojo, un brazo robótico que controla la posición y así la orientación del haz de la fuente del haz, y opcionalmente, un brazo que está unido mecánicamente a la guía ocular, para llevar a cabo las distintas funciones del sistema.

Según se aplica al tratamiento de una lesión ocular, tal como degeneración macular, estas funciones se encuentran en una de cuatro áreas generales: (1) alineamiento de diana, (2), plan de tratamiento, (3) seguimiento de posición de diana durante el curso del tratamiento, y (4) control del haz de radiación, incluyendo posición, duración, e intensidad del haz, para conseguir una dosis de radiación deseada en la diana y para evitar o minimizar efectos potencialmente dañinos en estructuras sensibles a la radiación cercanas. Estas cuatro funciones se considerarán ahora separadamente respecto al sistema diseñado para tratar una lesión ocular, tal como degeneración macular. Aunque las etapas en el algoritmo se describen respecto a un método para tratar lesiones retinales, tal como degeneración macular, y respecto al seguimiento el eje geométrico del ojo, se apreciará cómo los algoritmos pueden adaptarse para terapias de radiación que implican diferentes dianas, o cuando se emplean otros ejes de dianas corporales. También se apreciará que el código legible por máquina para ejecutar las funciones individuales será parte preferiblemente de un software o sistema de hardware integrado que engloba todas las funciones.

IID1a. Alineamiento de diana, no guía ocular

Este algoritmo, que se discute e ilustra en otra sección de las aplicaciones, particularmente en las **Secciones VIIC** y respecto a las **FIGS. 54-56**, sigue las etapas generales descritas a continuación.

1. Con el paciente puesto en una posición deseada, y mirando de frente, un sistema de formación de imágenes registra una imagen del ojo del paciente, incluyendo reflexiones corneales de una fuente de luz externa;

2. La imagen se convierte en una imagen digital que consiste en una matriz de píxeles $N \times M$. Sobre la base de la posición conocida del sistema de formación de imágenes en el sistema de coordenadas externo, los píxeles en la matriz corresponden a coordenadas conocidas en el sistema externo;

3. Los componentes estándar o disponibles comercialmente del sistema de formación de imágenes y procesador de imágenes pueden adaptarse y emplearse, tal como, por ejemplo, como se proporciona por Edmund Optics, Inc. de

- 5 Barrington, NJ (por ejemplo, Edmund Optics-1312, un escáner progresivo CMOS con dimensiones de 1280 x 1024 píxeles) y The MathWorks, Inc. de Natick, MA (por ejemplo, Procesador de Imágenes Toolbox 6.2). El sistema procesador de imágenes analiza la imagen para identificar el limbo y primera reflexión corneal, sobre la base de valores de píxel escaneados en la matriz e identificación de variaciones en valor de píxel localizado que son consistentes con las estructuras que se están identificando, es decir, sobre la base de límites de estructuras de imágenes caracterizados por cambios esperados en los valores de píxeles en una determinada localización de límite en la imagen;
- 10 4. Las coordenadas de píxeles en el limbo y primera reflexión corneal se usan para calcular los puntos de referencia derivados, tal como el centro del limbo, y los valores de píxeles resultantes se usan para asignar coordenadas del sistema externo a un eje, por ejemplo, el eje geométrico del ojo, definido por la estructura;
- 5 6. Las coordenadas del eje ocular de la etapa 5 en el sistema de coordenadas externo se usan entonces para determinar las coordenadas del sistema externo de la estructura de la diana, por ejemplo, la mácula y opcionalmente, cualesquiera otras estructuras de interés, tal como estructuras sensibles a la radiación cercanas. Esto puede hacerse usando relaciones espaciales conocidas en un modelo de ojo estándar entre la posición del eje ocular, por ejemplo, eje geométrico, en su punto de intersección con la retina, y las posiciones de la mácula y otras estructuras, por ejemplo, el disco óptico, en la retina;
- 15 6'. En una realización, la etapa 6 se lleva a cabo mediante el alineamiento del eje geométrico del ojo del paciente con el eje geométrico del modelo de ojo, y escalando el modelo al ojo del paciente mediante la longitud axial conocida del ojo del paciente, así para superponer el modelo en el ojo del paciente. Sobre la base de las coordenadas conocidas de las estructuras seleccionadas en el modelo, pueden asignarse entonces las coordenadas de las mismas estructuras en el ojo del paciente y transformarse al sistema de coordenadas externo; y
- 20 7. Conociendo las coordenadas de la lesión diana del paciente en el sistema de coordenadas externo, el programa determina ahora la posición y orientación de un eje de haz que pasa a través de la esclera, ligeramente por encima o por debajo de la línea media del ojo, e interseca el centro de la lesión diana. Un brazo robótico que porta la fuente de haz puede activarse para poner el haz a lo largo del eje de haz calculado.
- 25

IID1b. Alineamiento de la diana con guía ocular

- 30 Este algoritmo, que se discute e ilustra en otra sección de las aplicaciones, particularmente en las **Secciones IV-D y VI-F y las FIGS. 21-26**, sigue las etapas generales descritas a continuación.
- 35 1. Con el paciente puesto en una posición deseada, y mirando de frente, y con una guía ocular centrada en el ojo, por ejemplo, centrada respecto al limbo, un sistema de formación de imágenes registra una imagen del ojo del paciente, y analiza la imagen digital, como en las etapas 2 y 3 anteriores, para confirmar el posicionamiento de la guía ocular en el centro del ojo.
- 40 2. Con el paciente mirando de frente, la información del sistema de seguimiento se usa para calcular las coordenadas externas de la guía ocular;
3. Conociendo las coordenadas externas de la guía ocular, y concordando las coordenadas de las partes de contacto de la guía ocular y el ojo, se asignan entonces las coordenadas tridimensionales del ojo en el sistema de coordenadas externo;
4. Las coordenadas del ojo de la etapa 3 en el sistema de coordenadas externo se usan entonces para determinar las coordenadas del sistema externo de la estructura diana, por ejemplo, la mácula y opcionalmente, cualesquiera otras estructuras de interés, tal como estructuras sensibles a la radiación cercanas, según la etapa 6 en el algoritmo anterior; y
5. La determinación de la posición y orientación del eje de haz se lleva a cabo ahora como en la etapa 7 anterior.
- 45

IID2. Plan de tratamiento

- Este algoritmo se discute e ilustra más adelante en la **Sección IIIB** y las **FIGS. 8-14** siguientes.
- 50 1. A partir de coordenadas conocidas del área diana del paciente, por ejemplo, lesión retinal, como se determina a partir de uno de los algoritmos de alineamiento anteriores, determinar al menos dos ejes de camino de haz de tratamiento dirigidos desde una fuente de un haz de radiación x colimada a través de la esclera del paciente más allá del limbo y dirigidos a la lesión en la retina del paciente,
2. Calcular a partir de un modelo de ojo superpuesto en el ojo del paciente (véase la etapa 6' en el primer algoritmo de alineamiento anterior) la distancia de trayecto de cada haz a través del ojo a lo largo de cada eje de haz;

3. Conociendo la distancia de trayecto de la etapa 2, y el factor de atenuación asociado con el trayecto del haz a través del medio del ojo, calcular una atenuación de haz esperada total para cada eje de haz de tratamiento desde el punto de entrada a la diana;

5 4. A partir de los ajustes de intensidad del haz de radiación conocidos, incluyendo intensidad y características espectrales del haz, la dosis de radiación conocida total deseada, y la atenuación del haz calculada a través del ojo a lo largo de los ejes de haz conocidos, calcular un tiempo de duración del haz total efectivo, cuando se dirige a la diana, para producir la dosis deseada; y

5. Dividir la duración total del haz entre los dos o más haces.

II D3a. Seguimiento de la posición de la diana absoluta durante el tratamiento

10 Los dos algoritmos de seguimiento siguientes se discuten e ilustran en la **Sección V.G** y las **FIGS. 29-36**. Ambos se diseñan para hacer el seguimiento del movimiento del ojo durante el tratamiento con radiación, y para convertir el movimiento del ojo en un mapa espacial de radiación recibida en la región del área diana, incluyendo cualesquiera estructuras sensibles a la radiación. Este primer algoritmo opera mediante la construcción de un mapa espacial de exposición a la radiación respecto a las posiciones retinales absolutas en la región incluyendo y alrededor de la lesión del área diana.

15

Las etapas 1-4 del algoritmo se llevan a cabo a intervalos regulares, por ejemplo, cada décima de segundo, durante el curso del tratamiento, esto es, cuando la lesión diana se está exponiendo al haz de radiación.

1. Recibir información del dispositivo de seguimiento sobre la posición del eje geométrico o eje de la guía ocular;

2. Comparar las coordenadas del eje del ojo de la etapa 1 con las coordenadas conocidas del eje del sistema;

20 3. A partir de la variación de las coordenadas en los ejes del ojo y de referencia de la etapa 2, calcular las coordenadas retinales del eje de haz, esto es, las coordenadas del sistema externo a las que el eje de haz interseca la retina;

4. A partir de las coordenadas retinales calculadas de la etapa 3, y el equivalente de radiación conocido en la superficie retinal, calcular un equivalente de radiación instantáneo recibido en las coordenadas retinales calculadas;

25 5. Usando los valores de equivalente de radiación instantáneos acumulados calculados en la etapa 4 construir un mapa espacial de equivalente de radiación sobre un área de la retina que ha recibido radiación; y

6. A intervalos periódicos, por ejemplo, cada décima de segundo, monitorizar el equivalente de radiación total recibido en la diana y cualesquiera estructuras sensibles a la radiación.

II D3b. Seguimiento de las fluctuaciones de la posición de la diana durante el tratamiento

30 Este segundo algoritmo opera para construir un mapa de fluctuación del ojo durante el curso del tratamiento, a partir del cual puede calcularse la distribución de la radiación como una función de la distancia desde el área diana, para propósitos de seguimiento de la radiación total recibida en cualquier momento en el área diana y a distancias conocidas desde el área diana.

35 Las etapas 1-4 se llevan a cabo a intervalos regulares, por ejemplo, cada décima de segundo, durante el curso del tratamiento, como anteriormente.

1. Recibir información del dispositivo de seguimiento sobre la posición del eje geométrico o eje de la guía ocular;

2. Comparar las coordenadas del eje del ojo de la etapa 1 con las coordenadas conocidas del eje del sistema;

3. A partir de la variación de las coordenadas en los ejes del ojo y de referencia de la etapa 2, calcular las coordenadas retinales del eje de haz;

40 4. A partir de las coordenadas retinales calculadas de la etapa 3, calcular un vector entre la diana y la posición de fluctuación medida instantáneamente del haz en ese punto de tiempo;

5. Usar los vectores de fluctuación acumulados para construir un mapa de vector suma de fluctuación;

6. A partir del mapa de vector suma de fluctuación, calcular la distribución de radiación total como una función de distancia desde el área diana;

45 **IID4. Control del haz de radiación (función de control de inactivación)**

Este algoritmo actúa sobre información del algoritmo de plan de tratamiento y sobre información de un algoritmo de seguimiento, tal como uno de los dos algoritmos así considerados, para controlar la intensidad, duración, y tiempo del haz desde la fuente de radiación, y la orientación del eje de haz.

1. A cada punto durante la irradiación a lo largo de un único eje de haz, comparar el equivalente de radiación total recibido en una estructura sensible a la radiación de uno de los dos algoritmos de seguimiento anteriores con el equivalente de radiación máximo permitido en la estructura de ese eje de haz;
- 5 2. Si el equivalente de radiación total de la etapa (1) está por encima de un nivel umbral establecido durante el plan de tratamiento, terminar la exposición al haz a lo largo de ese eje; de otra manera ir a la etapa 3.
3. Si todos los ejes de haz del plan de tratamiento se han explotado, terminar el tratamiento; de otra manera ir a la etapa 4.
4. Si el equivalente de radiación total en la estructura sensible a la radiación está por debajo del umbral, continuar irradiando la diana;
- 10 5. Repetir las etapas (1)-(4) hasta que se alcanza un valor por encima del umbral en una estructura sensible a la radiación o se alcanza un equivalente de radiación deseado en la diana para ese eje de haz;
6. ¿Se han explotado todos los ejes de tratamiento? Si no es así, dirigir el brazo robótico que controla la posición de la fuente de haz a la siguiente posición de eje de haz; si es así, entonces terminar el tratamiento.

III. Método de tratamiento con radioterapia

- 15 En un aspecto, la invención puede usarse en un método de tratamiento de una lesión en o adyacente a la retina del ojo de un paciente con un dispositivo de radiación de haz externo. En una primera etapa, el ojo del paciente se pone en alineamiento en alineamiento con un eje del sistema conocido en un sistema de coordenadas tridimensional externo, y se mide la longitud axial del ojo. Los detalles de estas etapas se proporcionan en las Secciones IIIA-III C más adelante, en las que el ojo se alinea sobre la base de características naturales o puntos de referencia de un
- 20 paciente, y en la Sección IV, respecto al uso de una guía ocular para alinear el ojo del paciente.

A partir de la posición conocida del eje del sistema y a partir de la longitud axial medida, se determinan las coordenadas de la lesión que se va a tratar en el sistema de coordenadas externo, y un haz de radiación colimada a lo largo de un eje de haz conocido en el sistema de coordenadas externo en la lesión que se va a tratar. Los detalles de estas etapas, que se llevan a cabo preferiblemente por procesador en el sistema descrito anteriormente, se describen en la Sección IID anterior.

25

Durante el curso del tratamiento, y en particular, durante el periodo en el que la lesión se está exponiendo a la radiación de haz externo, la posición del ojo se sigue respecto al eje del sistema conocido, permitiendo así el seguimiento de la posición, es decir, coordenadas de la lesión que se va a tratar en el sistema de coordenadas externo. Los detalles de las operaciones del procesador para llevar a cabo esta etapa también se detallan anteriormente en la Sección IID.

30

Sobre la base del eje de haz conocido del haz colimado en el sistema de coordenadas externo, y la posición instantánea de la lesión que se va a tratar en el sistema de coordenadas externo (como se determina al menos en parte por la posición a la que se ha hecho seguimiento del ojo), el sistema procesador opera para calcular un equivalente de radiación total recibida en la lesión que se va a tratar durante el tratamiento.

- 35 En una realización preferida, el método se diseña para administrar una dosis de radiación deseada en la lesión diana, pero sin exponer una o más estructuras sensibles a la radiación cercanas a la lesión a una dosis de radiación dañina, es decir, una dosis que podría afectar negativamente el funcionamiento de la estructura. Por ejemplo, en el caso en el que la lesión retinal es la mácula del ojo del paciente, una de las estructuras sensibles a la radiación es el disco óptico. El método en esta realización incluye determinar las coordenadas de al menos una estructura sensible a la radiación en el sistema de coordenadas externo; por ejemplo, el óptico, seguimiento de la posición de la
- 40 estructura o estructuras sensibles a la radiación en el sistema de coordenadas externo; y sobre la base de la o las posiciones instantáneas de la o las estructuras sensibles a la radiación en el sistema de coordenadas externo, calcular un equivalente de radiación total recibida en la al menos una estructura sensible a la radiación durante el tratamiento. Los detalles para llevar a cabo estas etapas sustancialmente siguen los usados para la determinación de la radiación total recibida en la lesión diana, según las operaciones del procesador detalladas anteriormente en la
- 45 Sección IID.

IIIA. Alineamiento del ojo

La FIG. 7 representa un método de direccionamiento anatómico para radioterapia. El eje central o geométrico 2810 del ojo puede definirse aproximadamente por la guía ocular 2860 (o métodos alternativos de alineamiento del ojo), que en algunos casos es una lente que se ajusta a la curvatura de la parte frontal del ojo. El eje geométrico 2810 del ojo 30 puede definirse como que interseca perpendicularmente a la superficie de la córnea 35 en el centro del limbo 26. En algunas realizaciones, el eje geométrico 2810 puede ser el eje de tratamiento, o puede definirse un eje de tratamiento distinto 2820. En el ejemplo mostrado, el eje de tratamiento 2820 es se compensa verticalmente y/o lateralmente y se encuentra generalmente paralelo al eje geométrico 2810, intersecando la fovea 318 del ojo

55 (aproximadamente el centro macular). En una realización, el ángulo Φ se ajusta de manera que el haz de rayos x

1400 viaja al ojo en un punto adyacente al borde del limbo 26 en la parte frontal del ojo, por ejemplo, cerca de la pars plana, para tener un aclaramiento "c" desde el limbo al centro del punto de entrada del haz de aproximadamente 2 a 6 mm).

5 El eje central, en algunas realizaciones, puede ser el eje que es perpendicular al centro de la córnea o limbo y se extiende directamente posterior y anterior a la córnea y al centro de la retina, como se ha discutido previamente. En algunas realizaciones, el eje central es el eje de tratamiento, alrededor del que puede rotar un dispositivo de radioterapia; este eje también puede referirse como el eje del sistema. En algunas realizaciones, el eje de tratamiento 2820 puede ser una línea paralela al eje central 2820 y compensar el eje geométrico 2810 por una distancia 2850.

10 El eje de tratamiento puede intersectar a la retina en la mácula o el centro de una lesión que se va a tratar. El eje 2820 puede ser cualquier eje en cualquier orientación respecto al eje central 2810, identificándose continuamente el eje 2810 por la guía 2860. La longitud del camino 2830 (indicada también como "L3") es una distancia del camino seguida por el haz de rayos X durante la propagación desde la superficie del tejido a la diana del tratamiento, y es de ayuda para predecir la dosis en la intersección de la retina, ya que habrá atenuación de energía por el tiempo en el que los rayos x alcancen la retina y, en algún grado, esta atenuación dependerá de la longitud del camino de propagación en el tejido del haz 2830. La longitud del camino en el tejido para un procedimiento de tratamiento planeado seleccionado puede correlacionarse con una medida del ojo del paciente, lo más convenientemente con la longitud axial del ojo, como se ha descrito adicionalmente en la presente memoria con detalle respecto a las **FIGS. 14 y 15A-15B**.

20 El nervio óptico apunta en la dirección medial (hacia la línea media) al viajar por detrás del ojo. Además, se ha demostrado por los inventores en la presente memoria, que el camino típico del nervio óptico también es inferior (hacia abajo o caudalmente) respecto al ojo al viajar detrás del ojo. El ejemplo de un plan de tratamiento estereotáctico con múltiples haces para irradiación macular que tiene aspectos de la invención, como se representa en la **FIG. 9**, tiene en cuenta el camino del nervio óptico para minimizar la dosis de radiación absorbida a esta estructura. Se hace referencia a la Solicitud No. 12/100.398 presentada el 9 de abril, 2008; y No. 12/262.031 presentada el 30 de octubre, 2008 para una descripción adicional.

La **FIG. 8A** es una vista esquemática de una imagen fundus en la retina de un paciente que muestra un ejemplo de un plan de tratamiento para AMD. Puede observarse el efecto del desplazamiento de eje en la región de tratamiento de la retina, el eje geométrico 2810 está desviado del eje de tratamiento 2820 (centrado en la fovea). También se muestran las dimensiones que definen la relación con el disco óptico, ya que el plan de tratamiento asegura preferiblemente una dosificación baja a esta estructura. La **FIG. 8A** debajo ilustra datos de un estudio de varios voluntarios normales en los que la intersección del eje geométrico con la retina se determinó y relacionó con la distancia a la fovea y el nervio óptico. En algunas realizaciones, sólo se usa una geometría de desplazamiento para todos los pacientes. Alternativamente, puede usarse una geometría de desplazamiento escalada sobre la base de uno o más parámetros específicos del paciente, tal como longitud axial del ojo, por ejemplo, determinada por una ecografía en modo A u OCT. Se muestran promedios y máximos y mínimos para las medidas representadas. También se muestra un diagrama triangular que resume los datos de desplazamiento promedio para desviar el eje de tratamiento del eje geométrico: $x = +1,16$ mm temporalmente, e $y = -0,47$ mm caudalmente, y como se muestra y describe además respecto a la **FIG. 21D**. Los inventores de la presente memoria han demostrado a partir de datos clínicos que un plan de tratamiento ejemplar con radioterapia que tiene aspectos de la invención y desviaciones del eje de tratamiento incorporadas en o cerca de estos valores predice de una forma exacta el centro de una diana macular. Se hace referencia a la Solicitud No. 12/100.398 presentada el 9 de abril, 2008; y No. 12/262.031 presentada el 30 de octubre, 2008 para una descripción adicional.

45 Se ha encontrado que los valores de desplazamiento promedio mostrados dieron lugar a errores sorprendentemente pequeños en la población estudiada, un error máximo de 0,20 mm en la dirección horizontal y 0,08 mm en la dirección vertical. Así, cuando se identifica la intersección del eje geométrico 2810 con la retina usando la guía 2860, puede tomarse como diana la fovea o una lesión cercana. Un plan de tratamiento puede por lo tanto desarrollarse. Por ejemplo, puede determinarse un punto conocido en la lente situado en la parte frontal del ojo y entonces puede usarse la longitud axial para localizar el límite interno de la retina. Después de localizar el punto (bien virtualmente por un modelo o visualmente a través de un dispositivo de formación de imágenes) en la retina en el que el eje de la lente en el ojo interseca la retina, puede tomarse como diana cualquier punto a lo largo de la retina tal como el centro de una lesión por el sistema de posicionamiento de radiación.

La **FIG. 8B** es una vista en perspectiva de un modelo virtual de un ojo 30, incluyendo una imagen retinal registrada 350, tal como una imagen de tomografía de coherencia óptica (OCT), una imagen de cámara de fundus, u otra imagen médica de un paciente. En este ejemplo, el modelo de ojo 30 se muestra como alineado con un eje Z del sistema de radioterapia, que es colineal con el eje geométrico 2810 del ojo. El eje 2810 interseca perpendicularmente a la córnea 35 en un punto central definido por el centro del limbo 26, extendiéndose el eje a través del ojo al polo retinal 340. Un plano de coordenadas X-Y para el modelo de ojo 30 se muestra centrado en el eje Z tangente a la córnea en el centro corneal 35 (véase el ejemplo de método de alineamiento descrito respecto a las **FIGS. 21A-21E**).

Un plano de referencia retinal subsidiario X'-Y' se define centrado en el polo 340 (en pacientes típicos, el plano de la superficie retinal X'-Y' puede ser sustancialmente paralelo al plano corneal X-Y). Una imagen retinal oftalmológica puede incorporarse en el modelo de ojo 30, tal como una imagen OCT 350, por ejemplo, capturando una imagen electrónica de un paciente que se va a tratar, y registrando geoméricamente los datos de la imagen con el modelo (alineando los datos de la imagen con el plano retinal X'-Y'). Un factor de escala conveniente para dimensionar los datos de la imagen al modelo de ojo es la longitud axial del ojo AL, la distancia desde el centro corneal anterior 35 a la superficie de la retina en el polo 340, que puede medirse no invasivamente por una ecografía en modo A ultrasónica.

Como se describe adicionalmente respecto a las **FIGS. 8A y 21E**, un eje de tratamiento 2820 puede definirse por desviaciones del polo 340 (δx , δy en el plano de coordenadas X' e Y'), el eje de tratamiento intersecando a la retina en un centro diana de tratamiento 318. Mediante la incorporación de una imagen retinal específica del paciente 350 en un modelo de ojo 30 y registro de la imagen congruentemente con la geometría de un plan de tratamiento con radioterapia (por ejemplo, como se muestra en las **FIGS. 8A y 9**), puede visualizarse por un médico la relación entre el eje de tratamiento 2820 y la lesión retinal del paciente. Los parámetros de la diana de la radiación del plan de tratamiento pueden bien confirmarse o modificarse, en la preparación para el tratamiento.

La **FIG. 9** es una vista frontal de un ojo como se observa alineado con un sistema de eje de referencia 18 (temporal a la derecha, nasal a la izquierda), y que representa una geometría de haz de tratamiento con rayos X estereotáctico, tal como se describe en la **FIG. 7**. Una vez el eje de referencia 18 se identifica (por ejemplo, eje geométrico 2810), el tratamiento puede llevarse a cabo por un dispositivo orientado respecto al eje 18. Alternativamente, puede definirse un eje distinto 19 respecto al eje 18, por ejemplo, por un desplazamiento de la distancia d_y y d_x , de manera que el eje 19 interseca la diana de tratamiento 318 posicionada fuera de eje respecto al eje a axis 18. El eje 19 puede denominarse el eje "de tratamiento". Sobre la base de geometría directa, el dispositivo 312 puede posicionarse ahora de manera que su eje de haz 311 interseca el eje de tratamiento 19 en la diana de tejido 318. El eje 18 puede usarse para definir uno o más ejes geoméricos correlacionados en el sistema de coordenadas externo, y para definir uno o más puntos de intersección adicionales respecto al haz 311. Obsérvese que para las dianas de tratamiento que se encuentran en el eje de referencia 18, la desviación "d" puede ser aproximadamente cero, y para tratamiento administrado a través o a la córnea, el ángulo " Φ " puede aproximarse a cero. El ejemplo ilustrado es de una realización en la que el sistema de alineamiento está acoplado con un sistema de tratamiento adaptado para tratamiento con rayos X de ortovoltaje de una región de la retina generalmente incluyendo la mácula.

La **FIG. 9** puede correlacionarse con las **FIGS. 7 y 11**, que proporcionan una vista transversal generalmente comparable de un ojo, mostrada en asociación con un sistema de tratamiento. Como se muestra en la **FIG. 9**, aunque puede emplearse un único eje de haz 1400, puede definirse una pluralidad de ejes de haz en los que dos o más haces de tratamiento tienen como objetivo incidir en la diana 318 estereotácticamente. El eje de tratamiento 19 puede elegirse para intersecar una diana seleccionada 318 en el ojo, y emplearse como una referencia para orientar dos o más haces de tratamiento que tienen como objetivo incidir en la diana 318 estereotácticamente.

En el ejemplo de la **FIG. 9**, el eje de tratamiento 19 se elige para intersecar una diana seleccionada 318 en el ojo, y se emplean como referencia para orientar tres haces de tratamiento proyectados a lo largo de tres ejes de haz diferentes 1400a, 1400b y 1400c, definiéndose los ejes de haz de manera que cada uno incide en la diana 318 desde una dirección diferente. Los múltiples haces pueden proyectarse simultáneamente, o secuencialmente, con periodos intermedios sin tratamiento si se desea. Asimismo, pueden proporcionarse múltiples haces por múltiples dispositivos de tratamiento posicionados separadamente. Sin embargo, una realización preferida emplea un único dispositivo de tratamiento 312 (por ejemplo, una fuente de rayos X de ortovoltaje colimado), que se reposiciona secuencialmente mediante el dispositivo de posicionamiento 310 para administrar tratamiento en dosis secuenciales a lo largo de cada uno de una pluralidad de ejes de haz, tal como los ejes 1400a-c (1400a, 1400b y 1400c). Los ejes de haz tienen cada uno un punto de entrada respectivo diferente en la superficie del cuerpo (311a, 311b y 311c respectivamente) y cada uno sigue un camino de tejido diferente que da lugar a la diana 318. Asimismo, cada haz sigue un camino de tejido diferente para cualquier propagación más allá de la diana 318. De esta manera, la dosificación de haz de tratamiento que penetra el tejido alejado de la diana 318 puede minimizarse respecto a la dosificación recibida en la diana 318.

Obsérvese que el número de caminos de haz estereotácticos seleccionado (para emisión bien secuencialmente o simultáneamente) pueden seleccionarse a partir de un rango considerable para conseguir los objetivos del tratamiento. Las **FIGS. 9-10** ilustran un ejemplo de patrón de 3 haces (1400a-c), y las realizaciones de dispositivo descrito con detalle en la presente memoria (por ejemplo, **FIGS. 5-6**) pueden administrar convenientemente dicho patrón en secuencia. Sin embargo, los dispositivos alternativos que tienen aspectos de la invención pueden tener múltiples fuentes de rayos X y/o colimadores configurados para administrar dicho patrón simultáneamente. En otras alternativas, los objetivos del tratamiento pueden conseguirse con un único camino de haz 1400. En más alternativas adicionales, los objetivos del tratamiento pueden conseguirse con un número de haces que superan los tres (por ejemplo, 1 a n haces).

En más realizaciones adicionales, un camino de haz 1400i puede moverse continuamente estereotácticamente durante la emisión de rayos X sobre una vía de haz en la esclera (u otra superficie del cuerpo) que tiene un alcance

o rango seleccionado, de manera que aunque la región de entrada para la radiación se disemina a lo largo de la vía de la superficie para reducir la dosis local de tejido, al mismo tiempo la región diana recibe una dosis concentrada como en la diana 318, alcanzando el camino del haz en movimiento un foco efectivo en la región diana.

5 En general, cuando el patrón de haz estereotáctico se describe en la presente memoria como "uno o más haces", "una pluralidad de haces", o "al menos un haz", estas expresiones incluyen configuraciones de tratamiento en las que un haz colimado se mueve continuamente o de forma incrementada sobre un rango de posición estereotáctica seleccionada durante la emisión de la radiación para conseguir un objetivo de tratamiento equivalente que tiene una dosis de radiación en la diana focalizada o concentrada.

10 El eje de haz 1400 (o para múltiples haces, cada uno de los ejes 1400a-c) puede seleccionarse para seguir un camino de tejido que evita estructuras o tejidos vulnerables que están alejados de la diana 318, de manera que se minimiza la dosificación recibida por dichos tejidos. Por ejemplo, en el tratamiento de la mácula para degeneración macular, los ejes 1400a-c pueden seleccionarse para administrar una dosis seleccionada de haz de tratamiento (por ejemplo, una dosificación seleccionada de energía de rayos X absorbida) a una diana 318 en o cerca de la retina 340, centrada en la mácula 342 mientras se minimiza la radiación absorbida por el nervio óptico 350, la lente, y semejantes. En el ejemplo mostrado, tres ejes de haz 1400a-c se definen, correspondientes a tres ángulos rotacionales alrededor del eje de tratamiento θ_a , θ_b , θ_c , de manera que los haces dirigidos hacia el ojo posterior entran en el cuerpo en la superficie de la esclera anterior 17 en los puntos 311a, 311b y 311c, cada punto de entrada una distancia seleccionada más allá del limbo 26. Dicha orientación de los haces puede evitar o minimizar la absorción por la lente y otras estructuras en el ojo, por la selección apropiada de los caminos de los haces.

20 Como se ilustra en la **FIG. 9** uno o más ejes de los haces (por ejemplo, 1400a, 1400b y 1400c) se definen de manera que cada eje de haz se encuentra en una superficie conceptual cónica y mediante lo cual cada haz interseca el ápice del cono. El cono puede definirse que tiene su eje cónico el eje de tratamiento 19 con el ápice dispuesto en la diana 318. En este ejemplo, el eje de tratamiento 19 se define paralelo al eje de referencia 18, que tiene desviaciones x-y definen en un plano perpendicular por "dx" y "dy" respectivamente (para una diana de tratamiento que interseca por el eje de referencia las desviaciones son cero). Una vez el eje de tratamiento 19 se define, la base 34, el ángulo del ápice (" Φ " en la **FIG. 7**), y las posiciones rotacionales de los ejes 1400a-c respecto al eje 19, pueden ajustarse para proporcionar tanto intersección del haz en aproximadamente la diana 318 así como para proporcionar puntos de entrada 311a-c localizados en una posición deseada de la superficie del cuerpo.

30 En un ejemplo de un tratamiento con rayos X de ortovoltaje para degeneración macular, las desviaciones dx y dy se seleccionan para definir un eje de tratamiento 19 centrado en la mácula, el ángulo Φ se selecciona para proporcionar intersección de los haces 1400a-c en la superficie macular, y la base 34 se selecciona para proporcionar puntos de entrada en la superficie 311a-c en una región de la esclera inferior anterior más allá del límite del limbo 26. En este ejemplo, una fuente de haz de rayos X puede posicionarse mediante el dispositivo de posicionamiento (véase 115 en las **FIGS. 1 y 5**) de manera que se proyecta un haz colimado de una distancia de la fuente de rayos X seleccionada para formar un haz que tiene una anchura característica en la entrada al tejido "w". Obsérvese que aunque un haz de tratamiento también puede proyectarse a través de un párpado u otro tejido próximo al ojo, los párpados (en este caso el párpado inferior) pueden retraerse convenientemente para exponer un área adicional de la esclera anterior 17.

40 Obsérvese que, en el caso más general, el eje de tratamiento 19 no necesita estar paralelo al eje de referencia 18, y la diana 318 puede ser localizada respecto al eje 18 por otros métodos analíticos incluyendo un eje de tratamiento definido separadamente. Por otra parte, un peligro real o al menos conceptual de sistemas robóticos con alto grado de libertad que emplean tratamiento con haz de energía, es el gran intervalo posible de caminos de haz (por ejemplo, después de un fallo del sistema de control), y los problemas de riesgo asociados, complejidad reguladora, y altos costes de instalación de usuario final y de modificación de sitio.

45 La **FIG. 10** representa resultados de un procedimiento en el que tres haces se focalizaron en la parte posterior de un modelo de ojo simulado usando el sistema robótico 10 descrito anteriormente, y representa una película crómica de radio después de la administración de sobremesa de rayos x superpuestos 100 keV en un sitio diana 3250. Se usó un modelo simulado radio quirúrgico en el que un modelo de ojo se puso en la cuenca del ojo. La película se puso en la parte posterior del modelo de ojo y los rayos x se administraron a una diana que representaba la mácula. La región de haces de rayos x superpuestos 3275 se muestra en su región de superposición en la que la dosis es 24 Gy. El nervio óptico 3260 se representa lateral al conjunto superpuesto de haces a una distancia escalada del centro de la superposición. Se produce una rápida caída de isodosis 3273, 3277 lateral a la región de superposición 3275 y muy lejos del nervio óptico 3260. Notablemente, la isodosis representada en la región 3265 es de hecho entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% de la dosis (0.24 Gy - 2.4 Gy) en el punto de tratamiento 3275. Estos datos son una consecuencia de la geometría de los haces superpuestos así como la colimación fina de los haces; son la prueba física de la capacidad de haces de rayos x de ortovoltaje superpuestos finamente colimados de crear regiones de tratamiento bien definidas. Debido a la diferencia de 10-100 veces en la dosis de tratamiento respecto a la dosis en el nervio óptico, no se requiere el fraccionamiento, y la dosis completa puede proporcionarse a la región de tratamiento en una sesión con una preocupación mínima respecto a daño a estructuras importantes, tal como el nervio óptico. Estas regiones de superposición pueden optimizarse y/o ponerse en otro lugar en el ojo que se determina por el sistema del plan de tratamiento y depende de las energías del haz, colimación, y filtrado. El grado

de superposición también es, hasta un grado, determinado por los parámetros del sistema. Por ejemplo, el tratamiento de la región completa de la retina para degeneración macular puede ser diferente del de para tumores o para hemangioma.

IIIB. Modelos de ojo y plan de tratamiento

- 5 La información tal como la descrita respecto a las **FIGS. 7-10** puede usarse para construir un modelo virtual o simulado del ojo que tiene aspectos de la invención (por ejemplo, usando software e interfaces con un procesador informático). El modelo de ojo puede representar el ojo que se va a tratar y anatomía relacionada.

10 Tal y como se usa en la presente memoria, "modelo de ojo" o "modelo del ojo" se refiere a cualquier representación de un ojo sobre la base de datos, tal como, sin limitación, una dimensión anteroposterior, una dimensión lateral, una distancia translimbal, la distancia limbal-limbal, la distancia desde la córnea a la lente, la distancia desde la córnea a la retina, una viscosidad de determinadas estructuras del ojo, un espesor de una esclera, un espesor de una córnea, un espesor de una lente, la posición del nervio óptico respecto al eje de tratamiento, el eje visual, la mácula, la fovea, una membrana neovascular, una curvatura de una córnea o una retina, una curvatura de una región escleral, y/o una dimensión del nervio óptico. Dichos datos pueden adquirirse a través, por ejemplo, de técnicas de formación de imágenes, tal como ultrasonidos, oftalmoscopia de escaneo láser, tomografía de coherencia óptica, otra formación de imágenes óptica, formación de imágenes con un fósforo, formación de imágenes en combinación con un puntero láser para escala, escaneo CT con o sin contraste, y/o T2, T1, o formación de imágenes por resonancia magnética funcional con o sin contraste. Dichos datos también pueden adquirirse a través de queratometría, medidas refractarias, medidas de la capa de fibra óptica retinal, topografía corneal, medida con calibrador directa, etc. Los datos usados para producir un modelo de ojo pueden procesarse y/o presentarse usando un ordenador.

20 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "modelado" incluye, sin limitación, crear un modelo. El modelo de ojo es un modelo virtual que acopla la anatomía del ojo con el sistema de coordenadas del dispositivo de radioterapia 10. El modelo de ojo puede basarse en la geometría de las estructuras oculares y puede derivarse con datos paramétricos y fórmulas matemáticas para generar el modelo. Alternativamente, las geometrías oculares se derivan de formación de imágenes transversales, tal como a partir de escaneos CT o MRI. Con el eje de tratamiento definido y la anatomía ocular definida, el dispositivo de acoplamiento puede contactar la superficie ocular y unir el dispositivo de radioterapia mediante el modelo de ojo. El dispositivo de radioterapia puede posicionarse entonces sobre la base del modelo de ojo.

30 El modelo puede basarse en la anatomía ocular humana generalizada, y puede basarse en la anatomía ocular específica del paciente. Aunque la geometría ocular humana es claramente variable en poblaciones de pacientes, pueden hacerse los ajustes y modificaciones apropiados a un modelo de ojo generalizado teniendo en cuenta una o más medidas específicas del paciente, de manera que se representa de forma exacta la anatomía del ojo de un paciente particular. Por ejemplo, un modelo de ojo virtual puede incluir convenientemente y económicamente una estructura global sobre la base de la anatomía ocular humana generalizada, que puede entonces ajustarse o escalarse por medidas tomadas de un paciente que se va a tratar, tal como una medida de una ecografía en modo A de la longitud axial del ojo, ensayo de diagnóstico rutinario usado en oftalmología (una biometría por ecografía en modo A con ultrasonidos puede proporcionar, por ejemplo, la longitud central o axial del ojo de la superficie corneal anterior a la superficie retinal).

40 Las **FIGS. 11 y 12** representan esquemáticamente realizaciones ejemplares de modelos virtuales o simulados de un ojo humano 30 y estructuras adyacentes, tal como pueden definirse digitalmente usando herramientas de software convencionales, monitores y dispositivos de entrada/salida (o usando modalidades gráficas o de representación alternativas). Un modelo virtual puede incluir múltiples componentes, que incluyen diferentes representaciones de las mismas estructuras anatómicas. Por ejemplo, en la realización mostrada en la **FIG. 11**, el modelo de ojo incluye una representación virtual de la mayor parte de la anatomía ocular mostrada en la **FIG. 7**, incluyendo la relación entre diferentes características anatómicas y geometría del ojo.

50 La **FIG. 12** muestra un modelo 1451 de un sistema colimador de rayos X 1440 incluyendo los parámetros físicos que afectan a las características del haz de radiación, según se aplica a una representación anatómica simplificada de la anatomía de la **FIG. 11**. Sin embargo, a diferencia de la **FIG. 11**, el modelo 1440 de la **FIG. 12** se simplifica, de manera que la superficie de la esclera 17 se representa como una superficie plana perpendicular 1430, y la superficie de la retina 1435 se representa asimismo como un plano perpendicular al eje de haz 1400.

55 Obsérvese también que el "punto de emisión" 1420 se representa en la **FIG. 12** como una superficie plana de una dimensión transversal definida perpendicular al camino del haz 1400, y representa una superficie emisora de rayos X idealizada que emite fotones a través del colimador 118. Los dispositivos reales de rayos X pueden tener una fuente emisora de rayos X que tiene un número de formas, orientaciones y configuraciones alternativas. Por ejemplo, la diana de un haz de electrones que emite rayos X de una fuente de acelerador lineal puede ser material con un alto número atómico alineado en el camino con el haz de electrones y que presenta un plano de salida que puede ser sustancialmente perpendicular al haz de rayos X colimado 1400. Alternativamente, el material del ánodo diana de un tubo de rayos X de ortovoltaje comercial puede comprender una superficie a un ángulo sustancial del haz de rayos X colimado 1400, emitiéndose los rayos X de salida a través de una ventana (por ejemplo, lámina fina de Be) orientado

en una dirección generalmente transversal respecto al haz del cátodo que incide en la superficie del ánodo. El material del ánodo puede estar formado para tener una superficie plana, o una superficie cónica truncada en el caso de un ánodo que rota. Para simplificar el modelo 1440, el punto de emisión de rayos X efectivo 1420 desde la perspectiva de la apertura 1405 puede representarse como un disco de diámetro definido orientado perpendicularmente al haz 1400 y que emite de forma uniforme rayos X de un determinado espectro inicial. Para conveniencia, dicha fuente de emisión 1420 se refiere en la presente memoria como un "ánodo" o "punto de ánodo" sin pérdida de generalidad.

Asimismo, la apertura 1405 está representada en la **FIG. 12** como una única abertura circular, pero no es necesario que sea circular y no es necesario que comprenda una única abertura. Véase, por ejemplo, las realizaciones de colimador descritas en No. 11/873.386 presentada el 16 de octubre, 2007. Cuando la abertura de salida de un colimador y/o el punto de haz de radiación proyectado en una superficie de tejido o plano diana no es circular (elíptica, rectangular, elongada, irregular o semejantes), el diámetro puede considerarse convenientemente que es una dimensión característica geoméricamente seleccionada, tal como anchura máxima, un eje mayor o menor, una anchura media o semejantes.

Un modelo tal como la **FIG. 12** permite el modelado conveniente del cambio espectral de energía de fotones al propagarse el haz desde el ánodo a la diana del tratamiento. El espectro inicial emitido por el punto del ánodo 1420 puede pasar a través de un filtro 1423 que desplaza el espectro a una energía de fotones media más alta por la absorción de fotones con energía predominantemente menor. El filtro efectivo 1423 puede comprender cualquier material de estructura de dispositivo en el camino del haz (filtración inherente, por ejemplo, una ventana del tubo de rayos X, un espejo de deflexión de baliza láser, recubrimiento de abertura, o semejantes) y cualquier material de filtro adicional posicionado para este propósito (por ejemplo, una o más placas de aluminio de un espesor seleccionado montadas en una posición seleccionada a lo largo del eje del colimador 118).

Un filtro para radiación penetrante se caracteriza frecuentemente por sus propiedades de absorción escaladas respecto a capas de mitad de valor o espesor de mitad de valor (HVL), relacionado con el camino libre medio de un fotón o partícula. Un HVL puede definirse como el espesor de material especificado que reduce la intensidad de un espectro de radiación de entrada particular que entra el material a la mitad. Sin embargo, no es necesario que un elemento de filtro sea un HVL integral y puede ser de cualquier espesor seleccionado. Asimismo, no es necesario que un elemento de filtro sea de un material único o uniforme. Por ejemplo, los filtros pueden tener una serie de capas, tal como capas en orden decreciente de número atómico tal como capas de estaño, cobre, y aluminio en la dirección de propagación. Aunque los ejemplos descritos pueden tener filtros de un espesor transversal o composición uniforme, en realizaciones alternativas, un filtro puede no ser uniforme respecto a la sección transversal del haz, de manera que se produce una variación espectral de un lado del haz a otro (con forma de cuña), variación radialmente alrededor de un centro, u otra distribución variable.

El espectro filtrado se "endurece" adicionalmente por desplazamiento hacia arriba en la energía media de los fotones al propagarse a lo largo del camino del tejido L3 del ojo 30 hacia el plano de la retina 1435 ("espectro endurecido por tejido"). La intersección del haz 1400 con la retina 1435 ("plano diana retinal") puede representarse en este modelo simplificado como un centro circular 1441 y una penumbra concéntrica o margen "de caída de isodosis" 1442. Sin embargo, en realizaciones alternativas, la geometría del punto del haz (1441, 1442) puede configurarse para no ser circular. Véase la Solicitud No. 12/262.031 presentada el 30 de octubre, 2008, tal como las FIGS. 8-12 y 22-29 de esa solicitud y descripción relacionada.

Es evidente que la estructura anatómica relevante puede definirse matemáticamente y geoméricamente, opcionalmente incluyendo simplificaciones y generalizaciones convenientes, sin pérdida de utilidad en la planificación y predicción del tratamiento con radioterapia.

Las características del haz de radiación determinadas empíricamente y/o teóricamente y las características del tejido humano pueden correlacionarse con el modelo de ojo para permitir el modelado de la transmisión y absorción de la radiación a lo largo de un camino de propagación del haz. Por ejemplo, la propagación y absorción de la radiación a través de tejido puede simularse empleando software tal como el Código de Transporte de la Radiación Monte Carlo desarrollado por Los Alamos National Laboratory. Como se muestra en la **FIG.11**, un modelo virtual puede incluir una representación geométrica de la posición del nervio óptico extendiéndose posteriormente desde el disco óptico a la retina (en este ejemplo caracterizado por el ángulo π), lo que es útil para determinar los caminos de propagación del haz que minimizan la dosificación al nervio óptico, tal como desde la parte de radiación aplicada pasando a través y más allá de una diana de tratamiento adyacente a la mácula.

En los ejemplos mostrados en las **FIGS. 11 y 12**, el modelo de ojo virtual o simulado 1440, 1450 se configura para representar un haz de radiación externa colimado de forma estrecha dirigido para entrar en una superficie escleral expuesta 17, tal como la pars plana 1430, y propagarse a la superficie de la retina 1435 en o cerca de la mácula 318. Véase la solicitud co-inventada No. 12/100.398 presentada el 9 de abril, 2008 para una descripción adicional de métodos que tienen aspectos de la invención para determinar caminos de haz adecuados para tratamientos oculares, y en particular, caminos de haz que pueden usarse para tratar una región macular, mientras se minimiza la dosificación absorbida en estructuras tales como la lente y el nervio óptico.

En una realización de un método de plan de tratamiento que tiene aspectos de la invención, la longitud del camino del tejido del haz L3 se determina (es decir, la distancia del haz de radiación a través del tejido desde el punto de entrada de aire hasta la diana del tratamiento), y la longitud del camino se emplea a su vez con un modelo de transporte de radiación para tener en cuenta la reducción en la potencia del haz y perfil espectral al pasar a través del tejido. Esto permite la determinación de la dosificación en la diana respecto a la dosificación del haz de kerma en aire. En el tratamiento real, la magnitud de la radiación puede ajustarse entonces para proporcionar una dosificación absorbida predecible de forma exacta en la diana (por ejemplo, ajustando la duración de la radiación).

Como un ejemplo, se ha mostrado en estudios realizados por los inventores en la presente memoria que, para un plan de tratamiento para irradiar la región macular mediante un punto de entrada del haz cerca de la pars plana, que la longitud del camino en el tejido de un amplio rango de pacientes puede predecirse de forma exacta usando un modelo virtual y una única medida de una ecografía en modo A de la longitud axial ocular de un paciente. De hecho, una aproximación lineal puede proporcionar buenos resultados para un plan de tratamiento particular, tal como una fórmula: $PL(mm) = AL(mm) - k$; en la que k es una constante tal como aproximadamente 3. Véase una descripción adicional respecto a las **FIGS. 14-15**. Además, puede incorporarse la formación de imágenes específica de paciente en el modelo de ojo, tal como se representa esquemáticamente en la **FIG. 8**. En una realización, se obtiene una imagen fundus de un paciente antes del tratamiento con radioterapia, la imagen puede escalarse entonces en proporción a la medida de un paciente tal como la longitud axial ocular, alineándose la imagen y superponiéndose en el modelo virtual.

Un modelo de ojo puede usarse en la planificación del tratamiento, como se representa en la **FIG. 9**, tal como mediante la determinación de un eje de tratamiento 19 con referencia a un sistema de radioterapia referencia 18, y que define una o más regiones diana de la radiación 318 adecuada a la enfermedad que se está tratando. También pueden definirse uno o más caminos del haz de radiación 1400 con referencia al modelo. En el ejemplo mostrado, se planean tres caminos de haz estereotácticos 1400a-1400c de manera que sean coincidentes con la región diana adyacente 318 centrada en el eje de tratamiento 19. Las posiciones/orientación planeadas del haz de rayos X 1400 puede asimismo superponerse en el modelo por correlación del sistema de coordenadas del modelo con el sistema de coordenadas planeado. Una imagen presentada a un operador/médico puede incluir así datos del modelo; datos de imagen fundus escalada y registrada (y/o otros de datos de imagen médica); junto con datos de geometría del haz de radioterapia planeado. Entre otras cosas, esto permite a un médico confirmar que el tratamiento planeado es apropiado para la lesión del paciente, como se observa en la imagen fundus.

El modelo puede usarse para determinar parámetros específicos del paciente relevantes para la propagación de la radiación, tal como longitud del camino del tejido a lo largo del camino del haz 1400 a una región diana 318 para aplicar una dosificación de radiación a un punto de haz diana 1441 (véase la **FIG. 12**). De esta manera, un modelo de ojo que tiene aspectos de la invención puede usarse para compilar un plan de tratamiento específico del paciente que predice de forma exacta los niveles de dosificación de radiación y la distribución en una región diana 318 como se muestra en la **FIG. 11**, y que predice de forma exacta la distribución de la dosificación de radiación respecto a estructuras anatómicas tal como la lente 36 y nervio óptico 32 (véase el disco óptico 3260 en la **FIG. 10**). Véase por ejemplo el mapa de dosis retinal de las **FIGS. 37A-37B**. Los datos de dicha distribución de dosis medida radiográficamente y/o simulada informáticamente pueden incorporarse y registrarse con un modelo simulado o virtual. La geometría del haz de radiación planeada (Véanse las **FIGS. 9 y 11**) puede incluirse entonces en el modelo como haces de radiación proyectados virtualmente 1400 desde una fuente de radiación virtual, y usarse para simular la deposición de dosis en una región diana 318 en el modelo simulado.

Una combinación de tamaño de ánodo, distancia ánodo a diana y longitud del colimador puede seleccionarse por métodos que tienen aspectos de la invención para una fuente de rayos X que proporciona un punto de haz firmemente colimado de aproximadamente intensidad máxima, dimensionado para una dimensión de la región diana seleccionada, y que tiene penumbra de definición brusca o descenso del área de dosificación alrededor del punto del haz. Una combinación de potencial del campo del tubo de rayos X y dimensiones del filtro puede seleccionarse por métodos que tienen aspectos de la invención que proporciona una relación favorable de dosificación de radiación en un punto de entrada escleral a la región diana (absorción pre-diana o "endurecimiento por tejido"), mientras permite una rápida atenuación de la dosificación del haz más allá de la región diana, tal como es la absorción en el hueso craneal orbital (absorción post-diana). Véase la solicitud co-inventada No. 12/100.398 presentada el 9 de abril, 2008 para una descripción adicional de las características de haces de radioterapia y configuración de los dispositivos de tratamiento con rayos X que tienen aspectos de la invención. Las realizaciones han seleccionado parámetros que proporcionan características del haz de tratamiento con radiación que están particularmente bien adaptadas al tratamiento de lesiones oculares, incluyendo lesión de la retina tal como ocurre en AMD.

La **FIG. 13A** es una gráfica que muestra los resultados de una simulación informática Monte Carlo para la absorción de energía de rayos X en una configuración generalmente similar a la mostrada en la **FIG. 12**. La simulación informática tiene en cuenta los efectos de propagación de la radiación, tal como dispersión en tejido, sobre el perfil de dosis resultante a través de una diana retinal. El perfil transversal a la dosis absorbida a la diana mácula para un haz de rayos X de 100 kVp. Se seleccionó un colimador para crear un punto de haz de aproximadamente 4.0 mm, y para simplificar el ajuste geométrico de MCNP, se asume un ángulo de haz incidente no clínicamente normal. El perfil de dosis absorbida en el centro de la mácula se muestra para un tamaño de punto focal de ánodo de tubo de rayos X de 1,0 mm, posicionado 100 mm desde la diana, para una dosis central dirigida de 8 Gy. Las líneas

verticales 1441 se ponen a un radio de +2 mm y -2 mm, delineando también el 80% de isodosis en este modelo. La región ± 2 mm se aproxima al tamaño anatómico de una región diana de lesión macular de 4mm de diámetro. La penumbra 1442 se indica como limitada por la 20% isodosis, con dosis baja o región de "dispersión" 1443 adyacente al margen de penumbra.

5 Las simulaciones Monte Carlo (MC) se usan para modelar la absorción de rayos x, dispersión, y dosificación a estructuras en las que inciden rayos x. Un ejemplo de una herramienta útil para este tipo de análisis es el Código de Transporte de Radiación MCNP desarrollado por Los Alamos National Laboratory (véase D B Pelowitz; MCNPX User's Manual Version 2.5.0, LA-CP-05-0369; Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM, 2005). Los métodos Monte Carlo son algoritmos informáticos usados ampliamente para simular el comportamiento de varios sistemas físicos y matemáticos, y para otros cálculos. Se distinguen de otros métodos de simulación (tal como modelado de elementos finitos) por ser estocásticos, esto es, no determinísticos en alguna manera. Las simulaciones de radiación informáticas, tal como el análisis Monte Carlo y semejantes, se incluyen en realizaciones de sistemas de planeamiento de tratamiento que tienen aspectos de la invención, y pueden usarse para asistir en el planeamiento de tratamiento en el que está implicada la radiación.

15 La simulación Monte Carlo también puede usarse para predecir y dictar la factibilidad y otros elementos del sistema de radioterapia 10 (por ejemplo, optimización del colimador y esquemas de planeamiento de tratamiento); por ejemplo, los diseños de colimación, los niveles de energía, y los regímenes de filtración, pueden predecirse usando la simulación Monte Carlo. Los resultados de la simulación Monte Carlo se han verificado experimentalmente y mejorado adicionalmente, sobre la base de simulación inicial MC. En algunas realizaciones de radioterapia en la que la anatomía, energías de haz, y volumen de tratamiento son similares, las simulaciones Monte Carlo pueden operarse una vez y después alterarse las variables del camino (por ejemplo, a través de trazado de rayos u otra metodología geométrica) sin necesidad de repetir la simulación Monte Carlo. Por ejemplo, la simulación MC puede predecir la penumbra de un haz de rayos X.

25 En la **FIG. 13A**, el coeficiente de dosis en la región central se estimó que es 7,7 Gy/Gy, en el que el valor de referencia de kerma en aire se ajusta de nuevo a 100 cm desde la fuente de rayos X. La brusquedad de la caída del punto de la diana desde la dosis completa a cero o dosis muy baja se mide por la penumbra. La penumbra representa la parte de la diana que no "ve" el punto focal del ánodo entero y por lo tanto no recibe la dosis completa. Cuanto más brusca es la penumbra, más ajustada y más conforme puede administrarse la dosis. Una medida que puede usarse para caracterizar el perfil de la dosis y el tamaño de un punto de haz de rayos X y la dimensión efectiva de la penumbra usa contornos de isodosis, expresados convenientemente como un porcentaje de una dosis de región central máxima.

35 A la penumbra se le puede proporcionar una definición empíricamente conveniente como la distancia entre niveles de intensidad de dosis seleccionados, tal como 80% y 20% de las líneas de isodosis (la penumbra 80-20) o alternativamente la distancia entre el 90% y 10% de líneas de isodosis (la penumbra 90-10). La penumbra 80-20 en la **FIG. 13A** se indica que es menor de 1 mm en grado para el diámetro de punto de haz de 4 mm. Obsérvese que el modelo también muestra un grado de dosificación dispersada a 10% de menos de la intensidad de dosis máxima, extendiéndose fuera más allá de la línea de isodosis 20%, bajando después de esto hasta un nivel de dosificación bajo ($> 1\%$ del máximo) al incrementarse el radio desde la diana.

40 Para propósitos de comparación y validación, la **FIG. 13B** muestra una representación de intensidad de dosis medida a la profundidad retinal para una configuración de rayos X/colimador comparable a la de la **FIG. 13A**. En este ejemplo, se puso una película radiográfica por detrás de un espesor de aproximadamente 20 mm de material simulado radiográfico equivalente a agua de tipo "agua sólida", para simular la profundidad de espesor de tejido de la retina. La densidad óptica de la película, expuesta a aproximadamente 10 Gy de dosis de rayos X absorbida, se convirtió matemáticamente en una dosificación absorbida equivalente. Puede observarse que la forma general del punto de haz y penumbra es muy similar al mostrado en la simulación Monte Carlo de la **FIG. 13A**. Sin embargo, no se observa bolo de dispersión inmediatamente más allá de la penumbra (que se cree que es un artefacto) en las medidas, cayendo en su lugar el nivel de dosificación consistentemente y rápidamente hasta un nivel bajo más allá de la isodosis de 20% ("dispersión medida"). Esta distinción entre la dispersión modelada y la dispersión medida se indica también en la **FIG. 13A** por una línea discontinua. Obsérvese que aunque la penumbra medida y la región de dispersión se caracteriza suavemente y consistentemente en las medidas radiográficas de la **FIG. 13B**, el punto de haz central se representa de alguna manera irregularmente, aparentemente debido a la exposición de saturación de la película a la dosificación máxima.

55 En realizaciones de métodos y dispositivos de radioterapia que tienen aspectos de la invención, la longitud axial global del ojo (distancia desde la superficie de la córnea a la superficie retinal) y la longitud del camino del tejido del haz (la longitud del camino de tejido que se va a penetrar por el haz de tratamiento en la propagación desde la superficie a la diana) son relevantes a importantes de los parámetros del tratamiento. Por ejemplo, la longitud del camino de tejido es relevante para (a) la selección de las características espectrales del haz entrada de rayos X tal como la determinación del potencial del tubo y filtros (véase la Solicitud No. 12/262.031 presentada el 30 de octubre, 2008), y (b) para un haz de tratamiento con rayos X dado, la longitud del camino de tejido al administrarse realmente el haz a un paciente determina la velocidad de dosis a la diana en Gy/min (véase la absorción pre-diana indicada en el modelo de ojo de la **FIG. 11**). De forma similar, la longitud axial del ojo y otra geometría del ojo son relevantes

para seguimiento del movimiento de la retina durante la administración de tratamiento, como se describe adicionalmente en la presente memoria.

5 Así, puede observarse que la medición y/predicción de la longitud del camino de tejido para el paciente permite calcular de forma exacta la velocidad a la que la radiación se absorbe por el tejido diana. En determinadas realizaciones de radioterapia, para una velocidad de dosis conocida sobre la base de la longitud del camino de tejido, se controla convenientemente la duración de la emisión del haz (por ejemplo, un temporizador para cortar la energía al tubo) de manera que se administra una dosis planeada a la diana (por ejemplo, un tercio de la dosis planeada total para un procedimiento de 3 heces estereotáctico).

10 Para este propósito, se realizó una serie de experimentos para determinar las medidas del ojo apropiadas para establecer la profundidad de la diana en la retina. Se estableció un modelo de correlación para mostrar la relación de la longitud del camino con la longitud axial del ojo. Usando un escáner láser 3D, un dispositivo que puede mapear precisamente las coordenadas en una superficie, se derivó una serie de puntos en el espacio tridimensional de la superficie de varios ojos de cadáveres.

15 La **FIG. 14** muestra un ejemplo típico de los resultados de mapeo de este protocolo, que permite el mapeo de la forma y contornos del ojo del cadáver con un alto grado de exactitud. Con este modelo derivado de la superficie de ojos de cadáveres, pueden medirse directamente la longitud axial y longitud del camino, y otras dimensiones anatómicas. La longitud axial (AL) y la longitud del camino de tejido (L3) se indican en el camino de haz que corresponde aproximadamente al camino de haz mostrado en las **FIGS. 7 y 11**, dirigido a través del punto de entrada de la esclera 311 al centro de la diana 318 (por ejemplo, mácula o fovea), entrando el haz en el ojo más allá del limbo de córnea 35 del ojo 30.

20 Como se muestra en la **FIG. 15A**, que representa las medidas en una serie de siete ojos de cadáveres, la longitud del camino de tejido (PL) y la longitud axial (AL) pueden correlacionarse o relacionarse entonces entre sí. En los pacientes vivos y poblaciones de estudio, la longitud axial puede obtenerse por una ecografía en modo A. Una ecografía en modo A es una medida ultrasónica usada convencionalmente en oftalmología en la que la geometría del ojo es relevante, tal como en la corrección de la visión refractiva. Se ha encontrado por los inventores en la presente memoria que la longitud axial medida por ecografía en modo A puede realizarse de forma útil en los ojos de los cadáveres del ejemplo y compararse con las longitudes axiales determinadas a partir de los datos del escáner láser. En general, esta relación puede aproximarse convenientemente y de forma útil por una variedad de ecuaciones o ajustes de curva lineales o no lineales en los que la longitud del camino de tejido es una función de la longitud axial, o $PL = f(AL)$. En este conjunto de datos de ejemplo, esta correlación puede representarse efectivamente como una función lineal. Ésta puede ser una ecuación de la forma $Y = aX + b$, en la que $Y =$ longitud del camino de tejido (PL), y $X =$ longitud axial (AL). Un ejemplo en el que $a = 1$ y $b = -3$, la ecuación es **PL = AL - 3**, expresada en milímetros (curva 200a en la **FIG. 15A**).

35 Debe entenderse que pueden usarse diferentes ecuaciones como representaciones matemáticas efectivas de estos datos o datos similares (por ejemplo, $PL = AL/2 + 9,5$). Asimismo, estos o datos similares pueden expresarse como una función no lineal, tal como una ecuación cuadrática o semejantes (curva 200b en la **FIG. 15A**). Pueden usarse expresiones alternativas, y los datos adicionales (o conjuntos de datos más especializados) también pueden analizarse por los métodos mostrados. Por ejemplo, dichos datos oculares pueden representarse por funciones no lineales alternativas, o pueden incluirse o llevarse a cabo por interpolaciones en tablas de consulta en lugar de evaluaciones de función, y semejantes. Adicionalmente, los conjuntos de datos anatómicos que correlacionan atributos adicionales del paciente (edad, sexo, o semejantes), pueden ensamblarse, y obtenerse relaciones predictivas relevantes para esas poblaciones de pacientes. Las relaciones matemáticas que representan estos datos pueden incluirse en el software del sistema de radioterapia 10, y usarse para predecir la longitud del camino del tejido de tratamiento, sobre la base de medidas médicas y entradas para un paciente particular.

45 En determinadas realizaciones alternativas, la relación funcional para la longitud del camino de tejido puede basarse en más de una medida anatómica, otras características mensurables del paciente (por ejemplo, datos refractivos), u otros datos del historial del paciente (edad, sexo, y semejantes). Ventajosamente y más generalmente, el método ilustrado en el ejemplo anterior puede extenderse a otros procedimientos de radioterapia además de a su uso en tratamientos oculares para la mácula. Una realización del método puede resumirse como que comprende las etapas:

50 (a) seleccionar uno o más parámetros de entrada (medidas anatómicas, otras medidas humanas y/o otras características específicas del paciente tal como edad, sexo, y semejantes), tal como $P_1, P_2 \dots P_i$;

(b) caracterizar la variación en una población relevante de pacientes respecto a los parámetros seleccionados (por ejemplo, estudios de la variación anatómica u otra medida en poblaciones de pacientes, opcionalmente como una función de otras características específicas del paciente);

55 (c) correlacionar la variación en la población con la longitud del camino del tejido de tratamiento PL para un plan de tratamiento con radioterapia;

(d) determinar una función matemática y/o algoritmo de cálculo que expresa efectivamente una relación entre los parámetros seleccionados y la longitud del camino del tejido, que puede tener la forma $PL = f(P_1, P_2 \dots P_i)$;

(e) determinar los datos para los parámetros seleccionados para un paciente específico que se va a tratar;

(f) usar la función matemática y/o algoritmo de cálculo para determinar PL para un paciente específico que se va a tratar (PL_0);

5 (g) modificar o ajustar uno o más parámetros del plan de tratamiento con radioterapia sobre la base del valor de PL_0 . (por ejemplo, duración o dosis del haz, energía espectral, filtración, geometría de colimación, orientación del haz, o semejantes); y

(h) tratar al paciente según el plan de tratamiento modificado o ajustado.

10 Las realizaciones del método tal como el ejemplo anterior pueden integrarse en dispositivos de tratamiento con radioterapia que tiene aspectos de la invención, tal como incluyendo código de software efectuante en controladores del procesador informático de un sistema de radioterapia, de manera que se permite al dispositivo de tratamiento llevar a cabo una o más de las etapas del método.

15 En la **FIG. 15B**, para cada uno de los siete ojos de cadáveres de ejemplo, se muestra la longitud axial derivada de una ecografía en modo A, junto con el valor del escáner láser de longitud del camino de tejido, y una longitud del camino de tejido calculada según la fórmula lineal $PL = AL - 3$. Para claridad de la presentación, los siete ojos del ejemplo se ordenan por longitud axial de una ecografía en modo A creciente. Puede observarse que, con dispersión mínima, los resultados de una ecografía en modo A son un buen predictor de la longitud del camino. El error máximo introducido por la ecografía en modo A en estos datos es aproximadamente 0,3 mm. Se ha mostrado por los inventores en la presente memoria que un error de 1 mm en longitud del camino introduciría aproximadamente 3% de error en el cálculo de la dosis para la absorción en una diana retinal. Por lo tanto, un error de 0,30 mm introduce aproximadamente 1% de error en la dosis, que es bastante pequeño y clínicamente aceptable. Sobre la base de este descubrimiento, una realización de método que tiene aspectos de la invención comprende la determinación de la longitud axial del ojo de un paciente mediante una ecografía en modo A pre-operatoria, y después predecir la longitud del camino de tejido de un haz de tratamiento, y ajustar al menos un parámetro del tratamiento sobre la base de la longitud del camino de tejido (por ejemplo, tiempo de duración del haz).

25 **IIIC. Alineamiento, estabilización y/o seguimiento del ojo**

30 La **FIG. 16** ilustra una vista desde la parte superior de una realización de un sistema para posicionar y/o estabilizar de forma controlable el ojo de un sujeto para tratamiento terapéutico. La parte superior de la **FIG. 16** muestra un diagrama de bloques de un sistema 100 para llevar a cabo un método que tiene aspectos de la invención. La parte inferior de la **FIG. 16** muestra un módulo de guía ocular para permitir el alineamiento, estabilización y/o seguimiento de un ojo antes de y durante el tratamiento.

35 En la realización ilustrada, el sistema 100 incluye una o más cámaras 102 posicionadas para tomar imágenes del ojo 10 a lo largo del eje geométrico 810 (ó 2810). La cámara 102 proporciona datos de imagen de vídeo del ojo 10 a un procesador 106 y preferiblemente a un monitor 104. Acoplado al monitor 104 está un generador/procesador de imágenes 106, tal como un ordenador personal programado con software de diseño asistido por ordenador disponible comercialmente, capaz de generar y superponer imágenes geométricas en la imagen del ojo 10 apareciendo en el monitor 104, y preferiblemente configurado para realizar algoritmos de reconocimiento de imagen usando imágenes de ojos. El procesador 106 también puede incluir datos específicos del paciente e imágenes obtenidas antes de la operación del sistema 100, por ejemplo, para incluirse en imágenes presentadas, y/o para usarse para proporcionar geometría específica del paciente para tratamiento.

40 El dispositivo de contacto con el ojo 110 puede estar equipado con una pluralidad de indicadores de posición que son capaces, en combinación con detectores localizados en el sistema de coordenadas externo, de localizar la posición del dispositivo de contacto en el sistema de coordenadas externo. Este tipo de herramienta-sistema de seguimiento, se ha descrito para uso en cirugía guiada por imagen, en la que es necesario poner una herramienta quirúrgica movable, y típicamente también imágenes del paciente pre-op, en un marco quirúrgico común de referencia que contiene el paciente. En la presente solicitud, los indicadores de posición pueden ser tres o más elementos de dirección del haz diseñados para reflejar los haces de posicionamiento externos, por ejemplo, haces de microondas de fuentes de haz de posición conocida a detectores de haz de posición conocida, determinándose la posición del dispositivo de contacto por un procesador unido operativamente a los detectores de haz. Alternativamente, los elementos de dirección del haz en el dispositivo de contacto con el ojo pueden estar equipados con una pluralidad de LED montados en el dispositivo para dirigir, por ejemplo, una pluralidad de haces a detectores de posición conocida para determinar las coordenadas de posición del dispositivo de contacto en el sistema de coordenadas externo. Dichos sistemas de registro de herramientas se han descrito, por ejemplo, en las Patentes U.S. 7.139.601, 7.302.288, y 7.314.430.

55 En una tercera realización general, el medio para determinar la posición toma la forma de un ensamblaje de haz de luz colimado, incluyendo una fuente de luz láser y uno o más componentes ópticos, tal como un espejo semi-plateado, para alinear el haz láser con el haz de irradiación colimado producido por la fuente de haz 108; de manera que los dos haces son esencialmente coincidentes, a lo largo del mismo eje 810. En esta realización, el ensamblaje de posicionamiento del haz se mueve respecto al ojo del paciente hasta que el haz láser apunta directamente a la

región diana seleccionada del ojo del paciente, por ejemplo, la región de la mácula en la parte anterior central de la retina. Como puede apreciarse, esto situará la región diana seleccionada del ojo en registro con el haz de irradiación terapéutico; esto es, el haz láser actúa como un haz de referencia que funciona para poner el ojo en el mismo marco de referencia (sistema de coordenadas) que el haz de irradiación.

5 Más generalmente, el registro y guía espacial del dispositivo de contacto 110 puede ser a través de detección sensora óptica o electromagnética. En general, las cámaras u otros detectores se montan bien en el sistema, u opcionalmente en la habitación de tratamiento, y se usan para seguir y registrar la posición del ojo o dispositivo de contacto 110. Las cámaras o detectores son capaces entonces de determinar y registrar la posición tridimensional del dispositivo de contacto 110 en tiempo real, y por lo tanto la posición del ojo como está posicionado. Puede usarse un proceso de calibración para determinar la posición espacial relativa del dispositivo de contacto respecto a un marco de referencia conocido, así como en combinación con imágenes opcionales. La información de la calibración puede almacenarse en un archivo de referencia en el ordenador y usarse por un programa de software.

10 El sistema 100 también puede incluir un procesador o unidad de control que tiene una interfaz de usuario gráfica para recibir instrucciones de, y presentar información tal como datos de alineamiento y funcionalidad del sistema a, un operador del sistema. Además, la unidad de control puede estar en comunicación electrónica con uno o más de los otros componentes del sistema 100 descritos anteriormente, por ejemplo, los motores que controlan el ensamblaje de posicionamiento del haz, los motores que controlan el ensamblaje de posicionamiento del ojo, y sensores, detectores y fuente de haces para determinar la posición del dispositivo de contacto con el ojo en el sistema de coordenadas externo, como se ha descrito anteriormente.

15 **IV. Guía ocular y métodos de alineamiento.** Estas secciones detallan características y aplicaciones de la guía ocular en el sistema de tratamiento de la invención.

IVA. Dispositivos de guía ocular

20 Las **FIGS. 17A y 17B** ilustran vistas superiores de una realización de un sistema para conectar el ojo de un sujeto, estando el dispositivo de contacto 110 acoplado de forma reversible y controlable con la córnea 200 y/o limbo y/o esclera 239 del ojo 130 se ilustra esquemáticamente. El ojo 130 incluye una córnea 200 y una lente 132 posterior a la córnea 200. El ojo 130 también incluye una retina 134, que recubre el interior de la superficie posterior del ojo 130. La retina 200 incluye una región altamente sensible, conocida como la mácula, en la que se reciben las señales y se transmiten a los centros visuales del cerebro a través del nervio óptico 136. La retina 200 también incluye un punto con una sensibilidad particularmente alta conocido como la fóvea. El ojo 130 también incluye un anillo de tejido pigmentado conocido como el iris 138. El iris 138 incluye músculo liso para controlar y regular el tamaño de una abertura en el iris 138, que se conoce como la pupila. El ojo 130 reside en una cuenca del ojo 140 en el cráneo y es capaz de rotar en éste alrededor de un centro de rotación.

25 Como se contempla por la presente invención, el miembro de contacto del ojo 120 puede estar compuesto por un número de materiales muy conocidos en la técnica. Preferiblemente, el miembro de contacto del ojo puede hacerse de un material con atención a la biocompatibilidad. En una realización ejemplar de la invención, el miembro de contacto 120 está compuesto por poli(metilmetacrilato), o PMMA (por ejemplo, Vistracryl®, FDA MAF 1189). Se contemplan PMMA termoestable y/o termoplástico por la presente invención y se suministran por un número de fuentes, tal como Perspex CQ (ICI Derby, Inglaterra). También se indican teflón y tantalio. También es posible recubrir el miembro de contacto del ojo 120 con materiales biocompatibles si los elementos del miembro de contacto del ojo 120 no son biocompatibles. En algunas realizaciones, el miembro de contacto del ojo 120 contiene pigmentos o tintes. En realizaciones particulares, el miembro de contacto del ojo 120 está recubierto o impregnado con sustancias bioactivas incluyendo agentes anti-inflamatorios/agentes inmunomoduladores y/o agentes anti-infecciosos. Los miembros de contacto del ojo particulares contendrán materiales radiopacos, radioactivos, fluorescentes, contraste de RMN u otros materiales informadores. El miembro de contacto 120 o el ensamblaje completo de la guía ocular 110 puede suministrarse a un usuario como una unidad envasada, desechable pre-esterilizada.

30 Es útil un determinado grado de rigidez, o dureza, del miembro de contacto del ojo 120 en el acoplamiento físico con el ojo y con el pivote que une al brazo de control como se describe adicionalmente con detalle más adelante. Sin embargo, el miembro de contacto del ojo 120 incluye, en determinadas realizaciones, un determinado grado de flexibilidad, o suavidad, de manera que el miembro de contacto del ojo 120 tiene un grado de flexibilidad, pero aún así retiene una forma curvada en su posición de reposo. El contorno interno 122 puede replicar la curvatura de una lente típica de fotocoagulación en la práctica oftalmológica (por ejemplo, Haag-Streit). En operación, puede aplicarse un lubricante (por ejemplo, Genteal) a la lente para mantener el ojo húmedo durante el procedimiento. Puede aplicarse un vacío ligero (por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mm Hg, y preferiblemente menos de aproximadamente 25 mm Hg) al dispositivo a través de un tubo de vacío (por ejemplo, por un dispositivo de jeringa cargado con muelle, que puede sujetarse con clip a la ropa del paciente), y el posicionador de la guía ocular 600 puede aplicar una fuerza de presión contra el ojo (por ejemplo, cargado por muelle del brazo 180). La combinación de vacío ligero y fuerza de presión ligera ha demostrado por los inventores en la presente memoria que proporciona una estabilización del ojo adecuada, mientras promueve el confort del paciente. La Guía I puede tener una característica separada (por ejemplo, una conexión axial poste y férula de la lente 120 a poste 222) que permite

al paciente abandonar el brazo de posicionamiento rápidamente y perfectamente según se necesite (por ejemplo, durante un estornudo). En este caso, el vacío y ventosa 120 pueden permanecer en el paciente en el evento de moverse fuera del brazo de posicionamiento, permitiendo una re-uniión fácil.

5 El dispositivo de contacto con el ojo 110 funciona para estabilizar el ojo en una primera posición para proporcionar soporte interactivo (por ejemplo, estabilización y/o movimiento controlable) para el ojo mientras el ojo se está tratando. El dispositivo de contacto 110 incluye una ventosa o miembro de contacto con el ojo 120 que se pone en contacto con el ojo 130. El miembro de contacto 120 puede estar posicionado en el ojo en una variedad de posiciones, y es por lo tanto útil en una amplia variedad de procedimientos de tratamiento ocular. En una realización, el miembro de contacto con el ojo está al menos en contacto parcial con la córnea 200. En la realización ilustrada en la **FIG. 17B**, el miembro de contacto con el ojo cubre una parte sustancial de la córnea (pero no toca necesariamente la córnea). El miembro 120 también puede cubrir partes de la esclera. El miembro de contacto 120 incluye preferiblemente una estructura curvada o "lente" que está sustancialmente centrada en el eje 235 y suprayacente a la córnea 200.

15 El miembro de contacto curvado 120 se moldea preferiblemente con una superficie de contacto del ojo cóncava que conformará sustancialmente a la superficie anterior de la córnea 200 del ojo 130. La superficie de contacto del miembro de contacto 120 tiene preferiblemente un radio de curvatura que es mayor de aproximadamente 5 mm. En una realización de la invención, el radio de curvatura de la superficie interna del miembro de contacto con el ojo 120 es aproximadamente 7,38 mm. Asimismo, en una realización preferida, el radio de curvatura de la superficie externa del miembro de contacto con el ojo 120 es preferiblemente 7,38 mm. Se apreciará que una relación 1:1 de las curvaturas interna y externa minimiza o elimina la refracción de energía a través del miembro de contacto con el ojo 120 en determinadas realizaciones de la invención; en esta realización, el miembro de contacto 120 es una copa siempre para el ojo 130. Alternativamente, las curvaturas interna y externa pueden ser diferentes para permitir la focalización o difracción de energía deseada al transmitirse a través del miembro de contacto con el ojo 120. En algunas realizaciones, el miembro de contacto 120 se produce en una variedad de formas, una o más de las cuales puede elegirse para un paciente dado dependiendo de su anatomía específica.

25 Con referencia continuada a las **FIGS. 17 A y 17B**, el miembro de contacto forma, con una placa a back 121 del dispositivo de contacto, un reservorio interno 122 mediante el que se aplica una presión negativa (vacío parcial) al dispositivo, a través de un puerto de vacío 210, se distribuye a lo largo de la superficie de contacto del dispositivo, como puede apreciarse. El puerto de vacío está conectado a una fuente de vacío adecuada a través de un tubo 275. En esta realización, el puerto de vacío 210 se posiciona a través del miembro de contacto con el ojo 120 de manera que se forma un espacio de comunicación de aire o fluido a través del miembro de contacto con el ojo 120 para permitir que el aire atrapado entre el miembro de contacto con el ojo 120 y la superficie anterior de la córnea 200 del ojo 130 se elimine reversiblemente, conectando de esta manera reversiblemente el miembro de contacto con el ojo 120 con la superficie anterior de la córnea 200. En una realización alternativa no mostrada, el puerto de vacío 210 está unido al conector 270 que puede contener un eje a lo largo de lumen hueco 235 a través del miembro de contacto con el ojo 120 de manera que se puede eliminar reversiblemente el aire entre el miembro de contacto con el ojo 120 y la superficie anterior de la córnea 200 como se ha descrito anteriormente. La asistencia de vacío o succión es útil para localizar y adherir la base de la lente escleral en el ojo 130 del sujeto y asegurar el dispositivo de contacto 110 al ojo del sujeto 130. Una vez en una posición de tratamiento deseada, el dispositivo de contacto 110 puede acoplarse con el sistema 100 durante el procedimiento de tratamiento, como se describe más adelante. Después del tratamiento, el dispositivo de contacto 110 puede desacoplarse del sistema 110 y retirarse del sujeto.

35 En una realización preferida, la presión negativa aplicada al ojo, por ejemplo, una presión negativa de 20-50 mm Hg, es efectiva para estabilizar la posición del ojo en el dispositivo, esto es, previene sustancialmente el movimiento del ojo respecto al dispositivo, pero por sí misma, no es suficiente para mantener el dispositivo de contacto con el ojo en el ojo. En lugar de esto, el dispositivo de contacto se asegura en el ojo por una fuerza de presión que actúa para presionar el dispositivo contra el ojo del paciente, actuando en combinación con la presión negativa aplicada en el ojo por el dispositivo. En la realización ilustrada, el dispositivo de contacto se asegura al ojo por la fuerza de presión actuando a través del brazo 180, en el que la presión negativa aplicada al dispositivo de contacto funciona para prevenir que el ojo se mueva respecto al dispositivo. Como se ha indicado anteriormente, el dispositivo de contacto es típicamente presionado contra el ojo con una fuerza de entre aproximadamente 1-25, típicamente 5-25 gramos, por un muelle de presión, fuerza electromagnética, o semejantes. La ventaja de este sistema es que la presión negativa aplicada al ojo puede ser sustancialmente menor que la que se requeriría si el vacío solo estuviera actuando para mantener el dispositivo en el ojo, y esta presión negativa sustancialmente menor incrementa el confort y reduce la irritación y deformación de la parte frontal del ojo. La fuerza de presión se ilustra en las figuras, por ejemplo, las **FIGS. 2A y 2B**, por una flecha 119, que indica la dirección de acción de la fuerza en las figuras.

45 Cuando el miembro de contacto con el ojo 120 se pone en contacto con el ojo 130, se aplica presión negativa para eliminar el aire de entre el ojo y el miembro de contacto, para estabilizar la posición el ojo 130 respecto al miembro de contacto. Un ajuste de vacío primario está en comunicación fluida con el paso de aire. Una línea de vacío 275 se conecta con el puerto de vacío 210. Adicionalmente, una bomba de vacío está en comunicación de aireo fluida con la línea de vacío 275 para evacuar el aire atrapado entre el miembro de contacto con el ojo 120 y la superficie corneal 200. Colectivamente, el puerto de vacío 210, línea 275, y bomba (no mostrado) constituyen un subsistema de vacío primario. El grado de fuerza del vacío requerido para sellar puede variar, y preferiblemente monitorizarse de

una forma controlable y continua, por el sistema de la invención. En una realización de la invención, entre aproximadamente 0,5 mm Hg y aproximadamente 50 mm Hg se utilizan para proporcionar la presión negativa efectiva para estabilizar la posición del ojo respecto al miembro de contacto 120. Preferiblemente, el vacío es entre aproximadamente 20 mm Hg y aproximadamente 50 mm Hg. Más preferiblemente, la fuerza de vacío aplicada es aproximadamente 25 mm Hg y se monitoriza por sensores de presión y/o mediante la monitorización directa de la fuente de vacío. En algunas realizaciones, la presión se mantiene pasivamente, por ejemplo, por una cámara de aire. La cámara de aire puede producirse de manera que pueda aplicar una presión máxima dada.

Debe indicarse que las presiones de vacío descritas en la presente memoria son dramáticamente menores que las usadas en muchas formas de la técnica anterior de cirugía ocular, tal como queratotomía radial con láser. Este sistema que tiene aspectos de la invención también evita la necesidad de la parálisis temporal del ojo, y evita el malestar del paciente. El miembro de contacto 122 puede presionarse mecánicamente por una fuerza ligera (tal como un muelle aplicado a un brazo de soporte 180) para mantenerlo contra el ojo, asistiendo en el mantenimiento de conexión con la córnea, sin una fuerte succión.

Mediante la conexión del miembro de contacto 120 con el ojo 130, el ojo 130 resulta fijado en una primera posición, el paciente es incapaz de mover el miembro de contacto con movimientos intra-oculares. El miembro de contacto puede, sin embargo, moverse usando el brazo de control 180; el movimiento por el brazo de control rota el ojo a través del miembro de contacto con el ojo. Así, una realización de la invención incluye estabilizar sustancialmente el ojo 130 en una posición seleccionada con el miembro de contacto con el ojo 120.

Las **FIGS. 18A-18D** representan vistas en perspectiva del dispositivo de contacto con el brazo de control unido que tiene aspectos de la invención. Como se muestra en las figuras, una realización preferida del dispositivo de contacto 110 incluye una unión en pivote o conector 220 que acomoda el movimiento del pivote entre el miembro de contacto y el brazo de posicionamiento 180, al mover el brazo el dispositivo de contacto a una orientación deseada en el sistema de coordenadas externo. En una realización, el conector pivotante 220 es una unión de pivote esférica o de rótula que permite la rotación en tres dimensiones. En el ejemplo mostrado, el brazo de posicionamiento 180 puede acoplarse de forma extraíble al dispositivo de contacto a través de una disposición vástago y enchufe que fija el extremo del brazo 180 a un bolsillo formado en la unión de rótula 220.

Las **FIGS. 18C-18D** muestran una realización alternativa en la que el miembro de contacto o lente 320 está soportado de uno o más puntos fuera de centro (por ejemplo, por poste lateral 302) de manera que una parte central puede ser transparente, permitiendo la formación de imágenes retinales mientras el ojo está conectado por el dispositivo 312 (por ejemplo, por una cámara fundus, que puede emplearse como un módulo en el sistema 10, o puede estar separada). Con un contacto que es transparente en su centro, la formación de imágenes directa de la retina puede realizarse de manera que en lugar de marcadores fiduciaros, se pueden formar imágenes de las coordenadas y movimiento retinales directamente. El punto pivote 220 está fuera de centro y el poste 302 está también fuera de centro. El ápice 320a de la lente 320 es libre para transmitir luz incidente y reflejada, permitiendo que la retina y otras estructuras oculares pueden verse a través de la lente 320.

IVB. Marcadores fiduciaros de guía ocular

La **FIG. 19** ilustra esquemáticamente un dispositivo de guía ocular para uso en un sistema estabilizante del ojo que tiene aspectos de la invención, y que tiene marcadores fiduciaros en patrones, y un método para determinar la orientación por reconocimiento de imágenes. La figura muestra una vista en perspectiva de una realización de dispositivo de contacto o guía ocular 512 incluyendo el miembro de contacto 120, pivote esférico 220, espejo 230 y puerto de vacío 210. En esta realización de la invención, el dispositivo de contacto 110 incluye uno o más marcadores fiduciaros 240, 242, 244, 246, 248 que definen la geometría del dispositivo de contacto 110 o relaciones geométricas entre el dispositivo de contacto 110 y componentes adicionales del sistema y/o ojo como se describe a lo largo de la memoria descriptiva. Los marcadores fiduciaros, en una realización de la invención, contribuyen al conocimiento del posicionamiento del ojo cuando el dispositivo de contacto 110 está conectado con el ojo 130, y se conoce un sistema de coordenadas. El registro espacial puede usarse para registrar y monitorizar la posición espacial tridimensional del dispositivo de contacto 110 respecto a un punto de referencia conocido.

El ejemplo mostrado de un sistema estabilizante del ojo 512 tiene un espejo reflectante 230 unido. Como se describe en la presente memoria, las realizaciones alternativas no requieren una superficie especular, y el seguimiento de la guía ocular 110 basado en imágenes puede emplear marcadores fiduciaros no especulares. el espejo y pivote central 220 pueden reemplazarse con éstos. Por ejemplo, como se muestra en las **FIGS. 23-25**, los marcadores fiduciaros pueden portarse en un brazo cruzado horizontal y poste central pivotante, y/o en la lente en sí misma, o (como se muestra en las **FIGS. 18C-18D**), la lente puede estar soportada por un miembro desviado o poste lateral, de manera que la visualización puede tener lugar a través de la lente.

En la realización ilustrada, uno o más de los marcadores fiduciaros 240, 242, 244, 246, 248 incluye un localizador marcador fiduciario del que se pueden formar imágenes. El localizador marcador fiduciario es localizable usando una o más modalidades del sistema de formación de imágenes. En esta realización, el marcador fiduciario se puede montar en o sobre el miembro de contacto con el ojo 120, de manera que está bien a ras de, o empotrado en, una superficie externa del miembro de contacto con el ojo 120. Sin embargo, en realizaciones alternativas, no es

necesario que el marcador fiduciario esté configurado para montaje a ras de o empotrado en el miembro de contacto 120, y puede montarse para extenderse desde el miembro de contacto con el ojo 120. En otra realización, uno o más marcadores fiduciarios se posicionan en, dentro, o sobre el perímetro del espejo 230. Esto permite que el espejo 230, junto con el dispositivo de contacto 110, esté centrado o alineado respecto al limbo u otra estructura ocular.

El marcador fiduciario puede incluir un líquido o gel albergado en una cavidad interior sellada. Preferiblemente, el marcador fiduciario es un sólido. El sólido, gel, o fluido puede ser visible por una o más modalidades de formación de imágenes (por ejemplo, MR, CT, etc.). En una realización, el marcador fiduciario está integrado en el miembro de contacto con el ojo en sí mismo. El marcador fiduciario de formación de imágenes es visible y proporciona un buen contraste en las imágenes producidas por al menos una modalidad de formación de imágenes. En una realización, el marcador fiduciario de formación de imágenes es multimodal (es decir, localizable por más de una modalidad de formación de imágenes), tal como usando una mezcla de diferentes fluidos, geles o sólidos de formación de imágenes que son localizables en diferentes modalidades de formación de imágenes.

En una realización, el uno o más de los marcadores fiduciarios 240, 242, 244 incluyen una sustancia que se puede ver en una primera modalidad de formación de imágenes, mientras uno o más de los marcadores fiduciarios 246, 248 incluyen una sustancia que se puede ver en una diferente segunda modalidad de formación de imágenes. En una de dicha realización ilustrativa, el uno o más de los marcadores fiduciarios 240, 242, 244 incluye, o está dopado con, una sustancia que tiene un alto número atómico (Z), tal como bario, titanio, yodo, oro, plata, platino, acero inoxidable, dióxido de titanio, etc. que proporciona un buen contraste en un CT u otro sistema de formación de imágenes radiográfico. En esta realización, uno o más de los marcadores fiduciarios 246, 248 incluye gadopentatato dimeglumina, gadoteridol, cloruro férrico, sulfato de cobre, o cualquier otro agente de contraste para MRI adecuado, tal como se describe en el capítulo 14 de Magnetic Resonance Imaging, 2ª ed., editado por Stark y Bradley, 1992.

En una realización multimodal alternativa, el marcador fiduciario se construye con un plástico sustancialmente sólido u otro material que es higroscópico, es decir, capaz de recibir y retener un fluido, tal como un fluido de formación de imágenes que se puede ver en un sistema de formación de imágenes (por ejemplo, un sistema de formación de imágenes MRI o semejantes). En una realización adicional, el plástico que forma el marcador fiduciario se dopa o se incluye de otra manera una sustancia que se puede ver en un sistema de formación de imágenes diferente, tal como, por ejemplo, un CT u otro sistema de formación de imágenes radiográfico. Los ejemplos ilustrativos de plásticos sólidos que pueden hacerse higroscópicos incluyen, entre otras cosas, nilón y poliuretano. El uso de un material higroscópico evita la complejidad y coste asociados con la fabricación de una cavidad sellada para retener un fluido de formación de imágenes. Además, mediante la adaptación del plástico higroscópico sólido para la formación de imágenes usando una primera modalidad, y mediante el uso del fluido de formación de imágenes para la formación de imágenes usando una segunda modalidad, cada uno del sólido y fluido pueden personalizarse separadamente para proporcionar un mejor contraste para su modalidad particular de formación de imágenes.

En una realización adicional de los marcadores fiduciarios ilustrados en la **FIG. 19**, la superficie externa de uno o más de los marcadores fiduciarios es reflectiva de luz u otra energía electromagnética. Consecuentemente, se puede localizar por una cámara en un sistema de posicionamiento óptico que está acoplado a una estación de trabajo guiada por imágenes (por ejemplo, durante el registro del sujeto). Una función adicional de dichos marcadores fiduciarios es la calibración de la medida en la que la distancia entre marcadores fiduciarios se usa para calibrar la distancia sobre o en el ojo. En un ejemplo como éste, la superficie externa del marcador fiduciario esférico de formación de imágenes incluye microesferas que reflejan la luz (por ejemplo, incluidas en un adhesivo que cubre el marcador fiduciario o miembro de contacto con el ojo 120). En otro ejemplo como éste, la superficie exterior del marcador fiduciario está cubierta con una cinta que refleja la luz adhesiva reforzada, tal como Cinta Multipropósito de Material Reflectante SCOTCHLITE 9810 vendida por Minnesota Mining and Manufacturing Co. ("3M"), de Saint Paul, Minnesota.

En una realización de la invención, el pivote esférico 220, espejo 230 y/o el brazo de control 180 incluyen uno o más marcadores fiduciarios. En una realización alternativa de la invención, el uno o más marcadores fiduciarios se configuran para poder ser localizados por un sistema de posicionamiento remoto así como formador de imágenes usando una o más modalidades de formación de imágenes. En dicha realización, la superficie exterior del miembro de contacto con el ojo se configura para reflejar la luz, tal como se ha discutido anteriormente. Los marcadores fiduciarios se pueden localizar aún así ventajosamente usando una o más modalidades de formación de imágenes (por ejemplo, MR, CT, u otro sistema de formación de imágenes que proporciona imágenes imágenes 3D u otras internas en un sujeto) así como también pueden ser localizables fuera del sujeto, tal como usando una cámara remota o componente semejante de un sistema de posicionamiento óptico u otro, por ejemplo, que está acoplado a una estación de trabajo guiada por imágenes. En una realización, esto permite el registro automático de la localización real del ojo del sujeto (por ejemplo, usando cámaras para localizar los marcadores fiduciarios reflectantes de luz) para el pretratamiento de imágenes del sistema en el que se posicionan marcadores fiduciarios adicionales de formación de imágenes. Esto elimina la necesidad de registrar el ojo del sujeto mediante la inserción de un brazo de control de posicionamiento ópticamente localizable en el dispositivo de contacto, y elimina la necesidad de otra referencia de posición absoluta, porque los marcadores fiduciarios en sí mismos son ópticamente localizables y registrables en localizaciones conocidas en imágenes de pretratamiento del sistema.

El brazo de control 180 puede acoplarse a una estación de trabajo guiada por imágenes o plataforma (no mostrado). En esta realización, el brazo de control 180 incluye un extremo que se dimensiona y da forma para permitir que se acople al pivote esférico 220. El brazo de control 180 incluye, en esta realización, una pluralidad de marcadores fiduciarios 520, 522, 524, 526, 528, 530 que son localizables por una cámara o u otro dispositivo semejante del sistema de posicionamiento óptico. Los marcadores fiduciarios 520, 522, 524, 526, 528, 530 en el brazo de control 180 están posicionados en una relación espacial conocida entre sí y respecto a la parte superior del brazo de control 180. Mediante el reconocimiento de las localizaciones de los marcadores fiduciarios, el sistema de posicionamiento óptico es capaz de computar la localización de la parte superior del brazo de control, que está en una relación espacial conocida con la configuración de los marcadores fiduciarios. Esto permite que el brazo de control 180 se use conjuntamente con el sistema de posicionamiento óptico para registrar el ojo del sujeto y para planear y/o realizar adicionalmente el procedimiento de tratamiento usando una estación de trabajo guiada por imágenes. Una estación de trabajo informática de tratamiento guiada por imágenes, que es capaz de presentar imágenes de pretratamiento previamente adquiridas y cargadas al sistema. El sistema de posicionamiento óptico conectado con la estación de trabajo incluye una luz infrarroja (u otra fuente de energía) que proporciona luz que es reflejada de los marcadores fiduciarios reflectantes. Esto permite que los marcadores fiduciarios reflectantes en el brazo de control 180 puedan ser localizados y reconocidos por las cámaras.

IVC. Detección de los patrones de los marcadores fiduciarios de la guía ocular

Las FIGS. 20A-20H ilustran esquemáticamente un dispositivo de guía ocular para uso en un sistema estabilizante del ojo que tiene aspectos de la invención, y que tiene marcadores fiduciarios en patrones, y un método para determinar la orientación por reconocimiento de imágenes. En la realización ejemplar mostrada, un patrón de marcadores fiduciarios altamente reflectantes se monta en el dispositivo. En el ejemplo mostrado, éste es un patrón de tres marcadores fiduciarios triangular (4), que comprende marcador fiduciario 1 (en la barra del centro 190) y marcadores fiduciarios 2 y 3 (en la lente 120), aunque pueden usarse otros patrones. Por ejemplo, los marcadores fiduciarios pueden tener una superficie incluyendo una cinta que refleja la luz adhesiva reforzada, tal como Cinta Multipropósito de Material Reflectante SCOTCHLITE 9810 vendida por Minnesota Mining and Manufacturing Co. ("3M"), de Saint Paul, Minnesota. Asimismo, pueden usarse otros métodos para aplicar o formar una superficie reflectante, tal como composiciones de tinta reflectante, y semejantes.

El posicionamiento de los marcadores fiduciarios puede elegirse convenientemente de manera que formen un triángulo recto (90-45-45) cuando la guía ocular está en alineamiento - perpendicular y coaxial respecto al centro del sistema (véase la FIG. 20B). Para dos marcadores fiduciarios lentes, el ángulo de 45 grados se prefiere como un mejor compromiso para la sensibilidad horizontal y vertical durante la medida (es decir, si, por ejemplo, se selecciona un ángulo de 60 grados, proporcionaría una mayor sensibilidad horizontal, pero menos vertical). También los marcadores fiduciarios lente están rodeados por el área oscura con el fin de proporcionar una detección más fácil.

Mediante el pivote del centro 220 el marcador fiduciario del centro 250 puede moverse en dirección horizontal y vertical en relación con los marcadores fiduciarios lentes. Este movimiento causa que cambie la relación de los ángulos en el triángulo, lo que proporciona información de la posición del alineamiento, y por lo tanto el ojo del paciente.

Se hace referencia a la descripción anterior respecto a las funciones de reconocimiento del patrón del sistema de formación de imágenes, ilustrado también en las FIGS. 3A-3B. En resumen, los marcadores fiduciarios como se iluminan con las luces 405 proporcionan una imagen con alto contraste a la cámara axial 401. El procesador informático 501 puede programarse con software adecuado para procesar las señales de imagen electrónica para delinear las regiones de imagen que corresponden a los marcadores fiduciarios (usando algoritmos de procesamiento de imágenes conocidos, tal como potenciación de contraste, filtración, umbrales de intensidad, reconocimiento del borde, y semejantes). El procesador puede definir entonces un centro de masa para cada imagen de marcador fiduciario, y localizar los puntos correspondientes en un marco de coordenadas de referencia, de manera que se crea una representación matemática del patrón de marcador fiduciario desde la perspectiva de la cámara. La representación matemática permite entonces el cálculo de ángulos y dimensiones relevantes, y así se deriva la información de la posición y orientación de la guía ocular. Obsérvese que la información de escalado puede usarse para derivar la información de distancia el eje Z, alternativamente o adicionalmente respecto a la cámara fuera de eje 402 descrita respecto a las FIGS. 3A y 3B. El proceso puede repetirse desde imágenes de cámara secuenciales en cualquier tasa de actualización de la posición seleccionada (por ejemplo, aproximadamente 1 a 50 Hz) para proporcionar datos continuados de posición y movimiento.

Una vez se han reconocido los marcadores fiduciarios, y calculado los ángulos y longitudes de cateto del triángulo, el procesador 501 puede proporcionar información (por ejemplo, a través de la presentación de imágenes) al usuario que indica en qué dirección mover la guía ocular con el fin de tenerla alineada. Todos los tres ángulos y sus relaciones espaciales pueden considerarse con el fin de proporcionar información al usuario, ya que para la gente es más fácil de entender, y reaccionar frente a, una variable por dirección (es decir, arriba/abajo para vertical, e izquierda/derecha para horizontal), los ángulos de los marcadores fiduciarios lentes se representan como una relación para el usuario - A2/A1. Esto proporciona sólo un número para la dirección de movimiento. Por ejemplo, en

una condición alineada la relación sería uno porque $45/45 = 1$; si el espejo se inclina en algún ángulo hacia la derecha la relación podría ser $48/52 = 0,9231$, etc.

5 En la **FIG. 20A** los ángulos se identifican como **a**, **b** y **c**, en los que **a** es el ángulo del marcador fiduciario del centro 250 respecto a los marcadores fiduciarios lente. Los ángulos **b** y **c** son los ángulos de la izquierda y la derecha. Los ángulos **a**, **b**, y **c** determinados por el reconocimiento de la imagen de marcador fiduciario. Las longitudes de cateto **l1**, **l2** y **l3** pueden escalarse para confirmar la posición **Z**. Una altura de patrón **h** (o anchura) también puede definirse a partir de datos detectados que representa la distancia entre el marcador fiduciario 1 y una línea que une los marcadores fiduciarios 2 y 3. De forma similar, las anchuras del patrón pueden definirse (w_1 , w_2). Debe entenderse que los mismos datos de una imagen detectada pueden expresarse y organizarse como un número de conjuntos alterativos de parámetros geométricos como etapas en cálculos, sin alejarse del espíritu de la invención.

10 La **FIG. 20H** ilustra el efecto de la inclinación de la guía ocular 110, la rotación del poste del centro 222 alrededor del pivote 220, causando que el marcador fiduciario 1 se mueva en la dirección opuesta a la lente 120. La inclinación puede ser horizontal, vertical o combinaciones de éstas. Obsérvese que el efecto de la inclinación es causar un \pm cambio en la distancia entre el marcador fiduciario 1 y los marcadores fiduciarios lentes 2 y 3, dependiendo de la dirección de la inclinación (comparar h_1 no inclinado con h_2 inclinado).

Seis casos se ilustran en las **FIGS. 20B-20G**:

La **FIG. 20B** muestra la guía ocular alineada con el eje geométrico, donde $a = 90$ grad.; $b = 45$ grad.; y $c = 45$ grad. Esto corresponde a la imagen de la derecha de la **FIG. 20H**.

20 La **FIG. 20C** muestra la guía ocular posicionada hacia arriba (poste inclinado hacia arriba respecto la lente), pero alineada horizontalmente, donde $a < 90$ grad.; y $b = c > 45$ grad. Esto corresponde a una inclinación en la que la altura h se incrementa.

La **FIG. 20D** muestra la guía ocular posicionada hacia abajo (poste inclinado hacia abajo), pero alineada horizontalmente, donde $a > 90$ grad.; y $b = c < 45$ grad. Esto corresponde a una inclinación en la que la altura h se disminuye, como se muestra en la imagen de la derecha de la **FIG. 20H**.

25 La **FIG. 20E** muestra la guía ocular posicionada hacia la derecha (poste inclinado a la derecha), alineada verticalmente, donde $a < 90$ grad.; $b > 45$ grad.; y $c < 45$ grad. Esto corresponde a una inclinación en la que la anchura w_1 se disminuye y la anchura w_2 se incrementa.

30 La **FIG. 20F** muestra la guía ocular posicionada hacia la izquierda (post inclinado a la izquierda), alineada verticalmente, donde $a < 90$ grad.; $b < 45$ grad.; y $c > 45$ grad. Esto corresponde a una inclinación en la que la anchura w_2 se disminuye y la anchura w_1 se incrementa.

La **FIG. 20G** muestra un caso general: la guía ocular posicionada fuera de centro verticalmente y horizontalmente, donde $a \neq 90$ grad.; y $b \neq c$, los valores de ángulos específicos determinan la orientación. Esto corresponde a un caso en el que cada uno de h , w_1 y w_2 se diferencia de los valores nominales como se muestra en el caso alineado de la **FIG. 20B**.

35 Obsérvese que la metodología descrita respecto a la **FIG. 20A-G** puede aplicarse a patrones de marcadores fiduciarios distribuidos en diferentes elementos estructurales de la guía ocular 110. Véase por ejemplo la guía ocular 110 de las **FIGS. 23-25**. En ese ejemplo, los marcadores fiduciarios 2, 3 están en un travesaño extendido 190 y el marcador fiduciario 1 está en un poste del centro elevado 222, de manera que se crea un patrón lineal cuando se alinean. En el caso de alineamiento con el eje del sistema de coordenadas (véase la **FIG. 24D**, comparar con **FIG. 20B**), los ángulos b y $c = 0^\circ$, el ángulo $a = 180^\circ$ y las longitudes $l_2 = l_3$. Obsérvese que el efecto de la inclinación horizontal del poste del centro 222 (**FIGS. 25A** y **25B**) es rendir las longitudes l_2 y l_3 no iguales, incluso cuando el pivote del centro de la guía ocular 220 interseca el eje del sistema 2810. En el caso similar de inclinación vertical (no mostrado), los ángulos a, b no son cero.

45 **V. Ejemplos de y métodos detallados.** Esta sección describe varios ejemplos y métodos más detallados del sistema y aplicaciones terapéuticos descritos anteriormente.

V.A. Método terapéutico que emplea una guía ocular

50 La **FIG. 21A** es un diagrama de flujo que ilustra un método para utilizar el sistema para estabilizar y posicionar un ojo para tratamiento. Debe indicarse que los dispositivos descritos que tienen aspectos de la invención pueden usarse en una amplia variedad de métodos de tratamiento ocular. Las **FIGS. 21B-21E** son diagramas de un ojo asociado con el sistema de radioterapia, que ilustra ejemplos de etapas incluidas en el diagrama de flujo de la **FIG. 21A**.

La realización del método **2500** puede resumirse como que incluye algunas o todas de las etapas:

- a) Preparar el ojo **2510**.
- b) Posicionar y asegurar la cabeza **2520**.

- c) Posicionar el soporte del ojo (guía ocular) en el ojo del sujeto **2530**.
- d) Aplicar succión para mantener el soporte del ojo contra el ojo **2532**.
- e) Puede proporcionarse la liberación rápida del brazo de control del miembro de contacto del ojo **2534**.
- f) Alinear y estabilizar el ojo **2540**.
- 5 g) Posicionar el eje de tratamiento respecto al ojo **2550**.
- h) Posicionar y verificar el eje de haz **2555**.
- i) Realizar el tratamiento con el seguimiento del ojo y/o guía ocular **2560**.
- j) Según se requiera, interrumpir la radiación (control de inactivación) sobre la base del movimiento del ojo **2565**.
- k) Liberar el ojo del soporte del ojo **2570**.
- 10 l) Pueden incluirse etapas adicionales o alternativas (por ejemplo, realineamiento corrector del ojo, o corrección automática del camino del haz para seguir el movimiento de la diana retinal).

Las etapas incluidas en la **FIG. 21A** e ilustradas adicionalmente en las **FIGS. 21B-E** se describen con detalle más adelante:

Etapas 2510

- 15 **Preparar el ojo** - La preparación del ojo de un sujeto o paciente para tratamiento que puede incluir administrar un anestésico, pegar con cinta el párpado superior o inferior, ajustar un parche en el ojo opuesto, medir parámetros biométricos tales como longitud axial, diámetro corneal, etc. Opcionalmente, el ojo puede dilatarse, particularmente cuando se emplean realizaciones alternativas de dispositivo/método que tienen aspectos de la invención que incluyen óptica de formación de imágenes retinales integradas (no mostrado) con sistema de tratamiento con radioterapia 10 (por ejemplo, OCT o cámara fundus). La preparación puede incluir aplicar gotas oculares que entumescen al ojo del sujeto. El ojo no tratado puede cubrirse con un parche, por ejemplo, de manera que se evita la distracción. El aclaramiento escleral puede proporcionarse asegurando el párpado inferior hacia abajo con un retractor de párpados como se describe adicionalmente en la presente memoria, o con una cinta (véase la **FIG. 2**) o eversión de párpados.
- 20

Etapas 2520

- Posicionar y asegurar la cabeza** - Después de la preparación, la cabeza del sujeto se asegura en una posición adecuada respecto al sistema, tal como en reposa cabeza y barbilla 160 y fijador de la cabeza 161. La cabeza del sujeto se posiciona en un soporte para la cabeza y la barbilla reposa en un reposa barbillas. El fijador 161 puede incluir tiras o semejantes, y puede tener un tensor ajustable, opcionalmente con un accesorio o agarre que limite la fuerza. Este ensamblaje puede incluir un detector de interbloqueo del control de inactivación (véase la Etapa 2565) para asegurar que permanece conectado durante la emisión de radiación. Pueden incluirse opcionalmente otros detectores de la posición del paciente, tal como empuñaduras sensibles al contacto 163.
- 30

Etapas 2530

- Posicionar el soporte del ojo en el ojo del sujeto** - El miembro de contacto del ojo o guía ocular 110 se posiciona entonces en el ojo del sujeto. La lente de contacto de la guía ocular 120 y/o la superficie del ojo puede recubrirse con una disolución o gel oftálmico lubricante (por ejemplo, formulaciones GenTeal®, producidas por Novartis Ophthalmics). En un ejemplo, el miembro de contacto con el ojo se pone en la córnea inclinando el miembro de contacto con el ojo para ponerse en contacto con la parte superior de la esclera. Al ponerse en contacto el miembro de contacto con el ojo con la región escleral superior del ojo, el miembro de contacto con el ojo se inclina hacia abajo para conseguir un contacto completo con el ojo.
- 35
- 40

Como se muestra adicionalmente en las **FIGS. 11** y **21B**, el limbo 26 comprende el límite generalmente circular de la esclera 17 y córnea 35, encontrándose el limbo sustancialmente en el plano proyectado 26a. Un plano corneal tangente 35a proyectado paralelo al plano del limbo 26a interseca el centro de la córnea 35b muy adyacente al centro del limbo 26b. El eje geométrico 2810 del ojo 30 puede definirse como un eje a través del centro 26b del limbo 26, perpendicular al centro 35b de la superficie externa de la córnea 35, e intersectando la superficie de la retina 1435 en el polo de la retina 1436).

- 45

El alineamiento en la etapa 2530 incluye conectar la guía ocular 110 con el ojo 30 de manera que la guía ocular tiene una orientación y posición conocida y mensurable respecto al centro 26a del limbo 26. En el ejemplo mostrado, la parte de contacto de la guía ocular o lente 120 puede formarse ventajosamente para ser sustancialmente circular y alineada concéntricamente con un eje central de la guía ocular 110a. De forma similar, el eje central 110a de la guía ocular 110 en el ejemplo mostrado es sustancialmente colineal con el poste de soporte de la guía ocular 222.

- 50

Esta simetría asiste convenientemente a un médico para posicionar el soporte o guía ocular 110 en el ojo 30 mediante el alineamiento visual de la lente 120 simétricamente con el limbo 26. En esta posición, el poste 222 de la guía ocular 110 se alinea con el centro del limbo 26 de manera que indica el eje geométrico del ojo. La lente 120 puede ser transparente, permitiendo ventajosamente la confirmación visual del alineamiento concéntrico del borde de la lente 120a en el limbo 26 en realizaciones en las que la lente 120 es mayor que el limbo 26 (es decir, que cubre una parte de esclera adyacente 17).

Sin embargo, no es necesario que la lente 120 sea circular, y no es necesario que el poste de soporte de la guía ocular 222 sea colineal con el eje de la guía ocular 110a (véanse los ejemplos de las **FIGS. 18C-D**). Como se describe en la presente memoria en detalle, los métodos de reconocimiento de características basadas en imágenes de la cámara que tienen aspectos de la invención proporcionan la determinación por el procesador informático de la posición del centro 26b del limbo 26, y los marcadores fiduciaros localizados en la guía ocular 110 pueden seguirse de forma similar para determinar la posición y orientación relativas de la guía ocular 110 con el centro del limbo 26. Estas determinaciones proporcionan un método no visual para guiar y confirmar el alineamiento de la guía ocular 110 con el eje geométrico 2810 (véase la etapa 2540).

El posicionamiento y alineamiento de la guía ocular pueden realizarse por un médico mientras observa tanto el soporte como el ojo del paciente directamente, o un monitor de ordenador, o ambos de éstos de forma interactiva. Alternativamente, un procesador de la cámara de formación de imágenes del sistema de formación de imágenes 410 puede determinar el centro del limbo automáticamente y ayudar en el posicionamiento del soporte con su centro alineado con el centro del limbo (véase la vista de la cámara axial de la **FIG. 21C(2)**). En algunas realizaciones, el soporte se posiciona en lugar automáticamente en lugar de manualmente por el operador del dispositivo. Obsérvese que en esta etapa no es necesario que el sistema de posicionamiento de la fuente de rayos X (véase 115 en la **FIG. 1A**) esté alineado con el eje geométrico 2810, y se muestra en la **FIG. 21B** en una orientación relativa arbitraria P1.

Etapa 2532

Aplicar succión para mantener el soporte del ojo contra el ojo - Una vez se determina la posición del soporte o lente de la guía ocular 120 respecto al limbo, puede aplicarse succión a través del soporte para yuxtaponerlo al ojo, y asegurar el acoplamiento de la lente a la superficie del ojo. Con el soporte firmemente unido al ojo, el soporte (y el ojo) puede moverse en posición respecto al dispositivo de tratamiento en coordenadas conocidas en el sistema. Obsérvese que el grado de succión por vacío se puede seleccionar, y pueden emplearse niveles mayores o menores. En las realizaciones descritas con detalle, se ha mostrado que una succión relativamente ligera (por ejemplo, aproximadamente 25-50 mm Hg), acopla adecuadamente la lente de la guía ocular 120 a la córnea del paciente 12. Dichos niveles modestos de succión pueden estimular el confort del paciente y la aceptación del tratamiento.

Etapa 2534

Liberación rápida del brazo de control/soporte de la lente de contacto de la guía ocular - Como se ha descrito anteriormente, una liberación rápida se construye en el dispositivo de contacto en algunas realizaciones de la invención. En el caso de una emergencia o fatiga, el paciente puede liberarse del soporte mediante la aplicación de un mínimo de fuerza que resulta en la liberación o la separación del miembro de contacto con el ojo o lente 120 del resto del dispositivo de la guía ocular 110. En dicho caso, la etapa del método vuelve a la etapa anterior para posicionar y asegurar la cabeza 2520, o a la etapa de posicionar el dispositivo de contacto de la guía ocular en el ojo del sujeto 2530, como se indica en la **FIG. 21A**.

Etapa 2540

Alinear y estabilizar el ojo - Como se muestra en la **FIG. 21C(1)**, el eje del dispositivo de tratamiento y del sistema de posicionamiento se ajusta según sea necesario para posicionarse respecto al ojo para poner el eje de referencia de posicionamiento de la fuente de rayos X (eje Z del sistema) en alineamiento con el eje geométrico del ojo. En las figuras, el eje del sistema cuando se alinea respecto al eje geométrico del ojo 2810 se representa como P2. El movimiento, indicado en la figura como $M(x,y,\Phi,\theta)$, puede incluir movimiento o rotación de cualquiera o ambos de la cabeza y/o ojo del paciente, y alternativamente o en combinación, puede incluir movimiento o rotación de los componentes del sistema de tratamiento. Por ejemplo, con referencia a las **FIGS. 1A,B** y **2A,B**, bien uno o ambos de la cabeza, ojo del paciente y/o sistema de tratamiento 10 pueden moverse de manera que se consigue el alineamiento.

En determinadas realizaciones, los ajustes pueden incluir principalmente ajustes en la dirección X e Y del posicionador de la guía ocular 600, que puede incluir un micro manipulador multi-eje manual o eléctrico. Puede posicionarse un monitor auxiliar (véase 503b en la **FIG. 1B**) para proporcionar a un médico información del sistema de formación de imágenes mientras se opera el posicionador de la guía ocular 600. Con la cabeza estable, el movimiento de la guía ocular 110 en la dirección X e Y por el posicionador de la guía ocular 600 puede usarse para rotar el eje geométrico del ojo 2810 (por ejemplo, rotando el globo del ojo en la órbita) para que se encuentre paralelo al eje de referencia del sistema de posicionamiento 115 (eje de sistema). El movimiento del sistema de posicionamiento 115 en la dirección X e Y puede emplearse entonces para poner a los dos ejes en colinearidad.

Alternativamente o adicionalmente, el eje del sistema también puede rotarse para alinear en paralelo con una orientación inicial del eje geométrico del ojo 2810. Los ajustes adicionales pueden proporcionarse para ajustar la cabeza del paciente en grados de libertad rotacionales, tal como rotación en el plano X-Y. Sin embargo, se ha demostrado que el proporcionar un ensamblaje de restricción de la cabeza y barbilla confortable pero firme 160 típicamente es efectivo para estabilizar la cabeza del paciente en una orientación generalmente nivelada y horizontal. Véanse los ejemplos mostrados en las **FIGS. 1-2** incluyendo reposa barbillas 172, soporte de frente 171 y fijador de la cabeza 173, preferiblemente usados conjuntamente con una altura de asiento del paciente ajustable.

La **FIG. 21C(2)**, representa un ejemplo de una vista como se captura usando una cámara de eje Z (por ejemplo, la cámara 401 en las **FIGS. 1A** y **3A**) que muestra un ejemplo de dispositivo de contacto o guía ocular 110 posicionada en el ojo del paciente 30 (véanse las **FIGS. 23-25**). El poste del marcador fiduciario 1 de la guía ocular se muestra centrado en el eje Z y los marcadores fiduciarios 2 y 3 de la barra de soporte izquierda y derecha se muestran horizontalmente alineados y a la misma distancia del poste de marcador fiduciario 1, lo que indica que la guía ocular se alinea de forma paralela y coaxial con el eje de la cámara. Este alineamiento se confirma y calcula automáticamente por el software de reconocimiento de imagen de las imágenes capturadas por la cámara por el procesador del sistema 501, y dichos datos pueden presentarse como una imagen superpuesta en una imagen de la cámara al operador (monitor 502). Obsérvese que en realizaciones alternativas que emplean un puntero o baliza láser de eje Z (403 en la **FIG. 3A**, véanse también las **FIGS. 30A-B**), la guía ocular 110 puede estar posicionada por alineamiento coaxial del punto de láser reflejado.

Obsérvese en la **FIG. 21C(2)** que el miembro de la lente de contacto de la guía ocular 120 se muestra posicionado ligeramente fuera del centro respecto al limbo 26 (límite del iris 24 y esclera 17 en el ojo del paciente 30). El procesador de imágenes 501 también puede seguir la posición del limbo como se describe en la presente memoria, y computar una divergencia del centro del limbo del eje de alineamiento Z (indicado como δx y δy). Esta divergencia puede compararse automáticamente con un umbral de tolerancia preseleccionado, y también puede presentarse al operador en el marco de imagen de la cámara.

Etapa 2542.

En el caso en el que la divergencia del limbo se determina que es inaceptable (bien en la Etapa 2540 o en cualquier otra etapa), las Etapas 2530 a 2540 pueden repetirse como se muestra por las flechas de retorno en el diagrama de flujo de la **FIG. 21A**.

Obsérvese que el procesador 501 puede programarse para monitorizar los datos de imagen de la cámara del ojo (por ejemplo, las cámaras 401, 402) para re-determinar el alineamiento limbo-a-lente en una base continua durante el tratamiento, y para determinar una condición de error (un ejemplo de diagnóstico de interbloqueo del paciente en la etapa 2565) unido a radiación o fuente de rayos X 420 de manera que se desencadena el control de inactivación cuando se supera un umbral de alineamiento seleccionado.

Obsérvese que en determinadas realizaciones que tienen aspectos de la invención, un sistema de coordenadas referencia de un sistema de tratamiento puede tener una orientación/posición arbitraria, pero conocida, respecto a una referencia anatómica del ojo, como se muestra en la **FIG. 21B**. A partir de esta orientación/posición de referencia del ojo conocida, pueden realizarse transformaciones matemáticas adecuadas, por ejemplo, por un procesador de control de un posicionador robótico, para mover una fuente de rayos X a una orientación de tratamiento seleccionada respecto a una diana de tratamiento. Sin embargo, es ventajoso en los dispositivos de radioterapia ocular que tienen aspectos de la invención, tener un eje de movimiento mecánico principal del sistema de posicionamiento de la fuente de rayos X alineado en paralelo con, y preferiblemente colinealmente con, el eje geométrico del ojo. Por ejemplo, el eje geométrico del ojo 2810 puede alinearse, como muestra el eje Z del sistema de posicionamiento 115, que también puede ser el eje rotacional θ . En realizaciones descritas con detalle en la presente memoria e ilustradas en las **FIGS. 21C-E**, dicho método de alineamiento conduce a la calibración y control de precisión del movimiento de la fuente de rayos X. Con este alineamiento de sistema inicial respecto a la anatomía del ojo conseguido (**FIG. 21C**), sólo un conjunto limitado de rangos y direcciones de movimiento posteriores se requieren para llevar a cabo un plan de tratamiento estereotáctico. Por ejemplo, estos pueden incluir un pequeño desplazamiento X/Y al eje de tratamiento 2820 (etapa 2550, **FIG. 21D**), pequeño ajuste Φ y/o Z al ángulo de convergencia de la diana y aclaramiento de limbo, y un ajuste modesto θ para cada camino de haz posterior (etapa 2555, **FIG. 21E**). Dicho movimiento limitado y restringido sirve para minimizar el respuesta mecánico negativa, incertidumbres y vibración, y para maximizar la exactitud, repetibilidad, confianza del paciente y operación intuitiva.

Etapa 2550

Posición del eje de tratamiento - Un plan de tratamiento con radioterapia para una afección ocular puede desarrollarse especificando la localización de una diana respecto a un punto de referencia anatómico tal como la mácula o fovea como se describe en la presente memoria (véanse también los ejemplos y descripción en US No. 12/100.398 presentada el 9 de abril, 2008).

En determinadas realizaciones, la fuente de rayos X puede estar posicionada para tratamiento mientras se mantiene el eje Z del sistema de coordenadas alineado con el eje geométrico del ojo 2810, bien para dianas de eje central, o por transformaciones de controles robóticos adecuadas para dianas fuera del eje.

5 Sin embargo, en las realizaciones descritas con detalle en la presente memoria, y como se muestra en la FIG. 21D, el eje Z del sistema (por ejemplo, el eje Z del sistema de posicionamiento de la fuente de rayos X 115) puede desplazarse para realinear con el eje de tratamiento 2820 que interseca el centro de la diana de tratamiento 318. El eje del sistema así realineado se indica como P3 en la figura. En este ejemplo, una lesión de la mácula se trata por radiación a una diana 318 aproximadamente centrada en la fóvea. Un plan de tratamiento ejemplar puede definir desviaciones respecto al polo de la retina (intersección del eje geométrico 2810 con la superficie retinal anterior), definiéndose las desviaciones como movimientos X e Y en el plano tangente al polo retinal (**dx**, **dy**). El diagrama detallado indica dimensiones de desviaciones tomadas a partir de imágenes fundus de una muestra representativa de personas, que definen valores medios de desviaciones de la fóvea del polo retinal de aproximadamente 1,16 mm y -0,47 mm respectivamente, aunque estos valores son puramente ejemplares. En este ejemplo, el sistema de posicionamiento de la fuente de rayos X 115 se mueve las desviaciones especificadas **dx** y **dy** por acción de los actuadores del eje X e Y (véase la FIG. 5), de manera que se desplaza el eje Z del sistema (traslación sin rotación) para intersecar la diana definida 318.

Etapa 2555

Posicionar el haz y verificar el aclaramiento del limbo - La FIG. 21E ilustra el movimiento de la fuente de rayos X para llevar a cabo un tratamiento estereotáctico ejemplar después de un desplazamiento del eje Z del sistema para intersecar la diana 318, como se representa en la FIG.21D.

Los actuadores del eje Z y Φ pueden moverse para orientar el ensamblaje del colimador 118 de manera que el eje de haz 1400 interseca el eje Z en la diana 318, formando una disposición triangular (véanse las FIGS. 3A-6). Con las posiciones del eje Z y Φ así fijadas (valores Z_0 y Φ_0), el ensamblaje del colimador 118 puede reorientarse posteriormente solamente usando el actuador θ para posiciones de haz de tratamiento seleccionadas (por ejemplo, haces 1, 2 y 3 a los valores θ_1 , θ_2 y θ_3 respectivamente) para alinear el eje de haz 1400 para propagar a la diana 318 e intersecar la superficie del cuerpo a puntos de entrada del haz seleccionados respectivos (por ejemplo, puntos de haz en esclera 311). Obsérvese que mientras es ventajoso re-orientar el ensamblaje del colimador 118 para múltiples caminos de haz por un movimiento de grado de libertad único, no es necesario que sea así, y pueden proporcionarse realizaciones alternativas para un movimiento más complejo.

El aclaramiento **c** del (cada uno) haz de rayos X 1400 en el punto de entrada escleral 311 puede confirmarse tanto visualmente por el operador y/o por reconocimiento de imagen por el procesador 501. Como se muestra con más detalle en la imagen de marco de cámara de la FIG. 21C(2), una baliza láser 1410 (véase la FIG. 4) puede alinearse a lo largo del eje de haz 1400 (el camino del haz pretendido según se establece antes de la emisión de rayos X) para crear un pequeño punto visible en la esclera de posición conocida respecto al haz 1400 (por ejemplo, concéntrico), encontrándose el punto en el marco de la cámara. El punto láser puede ser reconocido por el procesador 501, su posición calculada, y comparada con la posición seguida del limbo 26, para calcular el aclaramiento del centro del haz a borde de limbo **c**. El aclaramiento **c** puede compararse entonces con una tolerancia mínima (opcionalmente también una tolerancia máxima). Por ejemplo, sobre la base de un radio predicho de haz colimado de aproximadamente 1,5 mm en la esclera, puede determinarse un margen mínimo en el limbo seleccionado de 2,0 mm por un valor de $c \approx 1,5 + 2,0 = 3,5$ mm. El margen del haz desde el limbo puede especificarse en un plan de tratamiento, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mm. El radio del haz de rayos X en la esclera (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mm) también puede predecirse, tal como por cálculo de la geometría del colimador y/o medida radiográfica como se describe con detalle en la presente memoria. El aclaramiento **c** puede ajustarse si se necesita, por ejemplo, por pequeños movimientos de la fuente de rayos X 420 en las direcciones Z y/o Φ .

Etapa 2560

Realizar el tratamiento con seguimiento del ojo - El tratamiento con rayos X puede administrarse según el plan de tratamiento, tal como a una configuración, intensidad y espectro del haz pre-seleccionados, emitiéndose el haz durante un intervalo de tiempo seleccionado para depositar una dosificación absorbida deseada en la diana. Pueden emitirse múltiples haces estereotácticamente para administrar una dosificación diana total deseada, mientras se exponen regiones no diana (tal como puntos de entrada del haz en la esclera 311) a menos dosificación que la de un tratamiento equivalente de un único haz.

Durante el tratamiento, la posición del ojo respecto al sistema 10 puede seguirse continuamente como se describe con detalle en la presente memoria y los datos de la posición del ojo así obtenidos pueden monitorizarse automáticamente por el procesador 501 en una base de tiempo real al progresar el tratamiento, incluyendo el cálculo del movimiento de la diana y otra anatomía del ojo (una variación de dosis resultante) sobre la base de los datos del seguimiento del movimiento del ojo. Véase la descripción respecto a las FIGS. 26-36, y descripción detallada en la Solicitud co-inventada No. 61/093.092 presentada el 29 de agosto, 2008 así como otras solicitudes que se

incorporan por referencia. Como se describe más adelante respecto a la **Etapa 2565**, dichos datos y cálculos de seguimiento del ojo pueden servir de base para la interrupción o control de inactivación de la radiación.

5 En las realizaciones descritas con detalle en la presente memoria, el ensamblaje del colimador de rayos X 118 puede permanecer fijado durante la emisión de haz de tratamiento con rayos X. Sin embargo, en realizaciones alternativas, el sistema de posicionamiento 115 puede configurarse para proporcionar reposicionamiento en tiempo real de la fuente de rayos X durante la emisión de rayos X, por ejemplo, para compensar el movimiento residual de la diana retinal durante el tratamiento. Alternativamente, en determinadas realizaciones, todos o unos determinados de los actuadores descritos respecto a la **FIG. 5** para el posicionamiento de la fuente de rayos X (X, Y, Z, Φ y θ del posicionador 115) pueden usarse para re-posicionar la fuente de rayos X para compensar el movimiento de la retina. 10 Alternativamente, pueden proporcionarse actuadores y/o grados de libertad adicionales para proporcionar una respuesta rápida, un ajuste de pequeño rango (Vernier) de la orientación del haz de rayos X (por ejemplo, re-dirigiendo el punto de haz retinal) y/o dando forma (por ejemplo, bloqueando responsablemente una parte del punto del haz, tal como proximal al disco óptico), para permitir la rápida adaptación del haz para compensar para una diana retinal en movimiento. Dichas realizaciones se describen adicionalmente en la Solicitud co-inventada No. 15 61/093.092 presentada el 29 de agosto, 2008, que se incorpora por referencia.

Etapa 2562.

Para un camino de múltiples haces o tratamiento estereotáctico, el método de las Etapas 2555-2560 puede repetirse como se indica por la **Etapa 2562** hasta que se completa un tratamiento deseado, por ejemplo, para un patrón de tres haces estereotácticos como se describe con detalle en la presente memoria.

Etapa 2565

Interrumpir la radiación (desencadenas el control de inactivación) - Durante el curso de la Etapa 2560 al ser emitida la radiación a lo largo del camino de haz 1400, la radiación puede interrumpirse (control de inactivación de la fuente de rayos X 420) en respuesta a criterios seleccionados, tal como valores umbral de criterios medidos, error de diagnóstico de nivel de sistema discreto o estados de fallo, o interbloqueo de nivel de paciente o desencadenantes de diagnóstico. Después de desencadenar el control de inactivación, pueden usarse varios dispositivos para interrumpir la emisión de rayos X o la emisión de otra radiación, como se describe en la presente memoria. 25

Etapa 2567

Después del control de inactivación, puede tomarse una acción correctora como se indica dependiendo de la causa de desencadenamiento particular (puede requerir repetir una o más etapas precedentes), y la irradiación de tratamiento reiniciarse entonces hasta que se administra una dosis fraccionada de haz deseada. 30

(i) En el control de inactivación por umbral de movimiento, tal como la Subsección 1 más adelante, todas o partes de las etapas de alineamiento y posicionamiento 2540-2455 generalmente se repiten para poner el centro del haz en alineamiento con el centro de la diana, antes de completar la fracción de tratamiento.

(ii) En algunos casos, tal como las condiciones del sistema transitorias en la Subsección 2 más adelante, la acción correctora puede implicar correcciones breves del sistema que no requieren la repetición de etapas de pre-radiación 2555 o antes, y el tratamiento puede reiniciarse en la etapa 2560. En otros casos, puede no ser necesario repetir completamente las acciones de posicionamiento incluidas en las etapas 2450-2550, pero puede ser deseable la verificación del alineamiento y posición (visualmente o por procesador de imágenes) antes de reiniciar el tratamiento. 35

(iii) si el control de inactivación se desencadena por desacoplamiento del limbo 26 y lente de guía ocular 120, como en el ejemplo de la Subsección 3 más adelante, la acción correctora puede incluir repetir las etapas de posicionamiento de la guía ocular 2530 y 2354 así como las etapas 2450-2550. 40

Los ejemplos de criterios de control de inactivación pueden incluir uno o más de:

1. Superar el umbral de movimiento retinal. Como se describe en la presente memoria y en las solicitudes incorporadas, los datos de seguimiento del ojo pueden emplearse para determinar uno o más valores de discrepancia o error sobre la base de un movimiento de la diana o distribución de dosis relacionada con movimiento, tal como un desplazamiento máximo de la diana, un vector de desplazamiento acumulativo de la retina, un indicador de la distribución de la dosis, o semejantes. El valor del error puede a su vez compararse en una base de tiempo real con un valor umbral de control de inactivación para desencadenar un evento de control de inactivación. Opcionalmente, pueden usarse algoritmos de seguimiento del ojo para seguir el movimiento o dosis respecto a estructuras no diana, tal como el limbo, lente del ojo, nervio óptico y semejantes, con umbrales de control de inactivación respectivos. 50

(a) En una realización de ejemplo de umbral de movimiento para una región diana retinal, el valor del error puede ser la magnitud escalar real de un vector de suma que representa movimiento de la diana retinal acumulativo derivado de una base de incremento en el tiempo (por ejemplo, velocidad marco por marco de la cámara o velocidad de un sub-muestreo seleccionado) de los datos de seguimiento del ojo. Por ejemplo, las entradas del vector pueden incluir 55

componentes en las direcciones X e Y del plano de la diana retinal, indicando las desviaciones X e Y a cada tiempo medido del centro del haz desde el centro de la diana. El vector de suma acumula estos componentes como cantidades de vector direccionales, representando la magnitud escalar la distancia radial desde el centro de la diana del vector suma (raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de los componentes). Dicha magnitud del vector suma representa el error de desplazamiento acumulativo ponderado en el tiempo en la posición del centro del punto del haz desde el punto central de la diana retinal planeado. El vector puede ser lineal, o alternativamente tener una ponderación de distancia cuadrática u otra no lineal para des-enfatizar pequeñas fluctuaciones en la posición (por ejemplo, fluctuación o vibración) respecto a desplazamiento mayores, continuos. Después de alcanzar un umbral de magnitud escalar pre-seleccionado, puede desencadenarse el control de inactivación (interrupción) de la fuente de rayos X.

(b) Puede determinarse una distribución de la dosis "sin movimiento" calibrada experimentalmente y/o informáticamente (por ejemplo, simulación Monte Carlo y/o medidas de punto del haz radiográficas) que representa la distribución de la dosis bien en la región diana (por ejemplo, superficie de la mácula) o en cualquier otra localización del tejido en o adyacente al camino del haz de radiación. A partir de la distribución de la dosis calibrada, puede determinarse una distribución de la dosis con incremento de tiempo equivalente para un incremento de tiempo deseado (por ejemplo, velocidad de marco de vídeo). El movimiento de la retina o de otro tejido puede derivarse entonces a partir de los datos de seguimiento del ojo como se describe en la presente memoria, y dichos datos de movimiento pueden usarse para ser modulados con la distribución de la dosis con incremento de tiempo para rendir una contribución para incremento de tiempo a una distribución de dosis acumulativa que tiene en cuenta el movimiento del ojo medido. Dicha distribución de la dosis modulada por movimiento puede usarse para validar o determinar un valor umbral de movimiento como en **1(a)** anteriormente mediante la determinación de la distribución de la dosis en el punto de desencadenamiento del control de inactivación. Alternativamente, la distribución de la dosis modulada por movimiento puede usarse para evaluar la idoneidad del nivel de dosis del tratamiento en la región diana planeada 318.

(c) Alternativamente, la distribución de la dosis modulada por movimiento de **1(b)** puede determinarse en una base de tiempo real en cualquier localización anatómica deseada en la distribución, y dicha dosis puede compararse con un umbral de dosis que puede usarse para desencadenar el control de inactivación. Por ejemplo, una dosis acumulativa máxima en el borde del disco óptico puede usarse para desencadenar el control de inactivación.

(d) Alternativamente o adicionalmente, la distribución de dosis acumulativa determinada en tiempo real de **1(c)** puede evaluarse en la región diana planeada, y puede usarse para desencadenar la terminación del tratamiento a un perfil de tratamiento de la diana deseado, incluyendo efectos de la distribución de la dosis del ojo relacionada con movimiento. Los ejemplos incluyen desencadenar el control de inactivación-terminación después de (i) alcanzar un nivel de dosis de tratamiento máximo seleccionado en el punto de mayor dosis en una región diana definida; (ii) alcanzar un nivel de dosis de tratamiento mínimo seleccionado en el punto de menor dosis en una región diana definida; (iii) alcanzar una dosis promedio seleccionada en una región diana definida; (iv) una combinación de éstos (por ejemplo, alcanzar al menos una dosis promedio seleccionada después de conseguir un mínimo de punto bajo seleccionado); o semejantes.

2. Diagnósticos funcionales a nivel del sistema. El control de inactivación puede desencadenarse por condiciones de error o de fallo, tal como pérdida de seguimiento del ojo por el sistema, pérdida de seguimiento del limbo, u otro fallo basado en el sistema que se considera una justificación para la interrupción del tratamiento con radiación, por ejemplo, debido a condiciones electrónicas, condiciones de la cámara, condiciones de iluminación, bloqueo inadvertido o interferencia con la formación de imágenes, y semejantes. Alternativamente o adicionalmente, el procesador 501 puede determinar y monitorizar un número seleccionado de diferentes condiciones de diagnóstico que pueden usarse para desencadenar el control de inactivación, tal como parámetros del tubo de rayos X, parámetros de iluminación, posición del puntero láser 1410 seguida respecto al limbo (aclaramiento del limbo), y semejantes.

3. Interbloqueos a nivel de paciente. Alternativamente o adicionalmente, el procesador 501 puede determinar y monitorizar un número seleccionado de condiciones de interbloqueo o de diagnóstico basadas en el paciente que pueden usarse para desencadenar el control de inactivación.

(a) Éstas pueden incluir señales de sensor de interbloqueo del paciente específicas, tal como que indican desconexión de los fijadores de restricción de la cabeza, desconexión del montaje de la lente de la guía ocular (véase la etapa 2534); sensores de contacto de la empuñadura del paciente 163 (Véase la **FIG. 1A**), y semejantes.

(b) La condición basada en el paciente también puede determinarse por procesamiento/reconocimiento de imágenes de una o más cámaras u otros sensores remotos. Por ejemplo, las posiciones relativas de la guía ocular 110 y limbo 26 pueden monitorizarse continuamente durante el tratamiento mediante seguimiento del ojo basado en cámara y compararse frente a un umbral seleccionado que indica desconexión o desacoplamiento de la lente de la guía ocular 120 del ojo del paciente (tal como por deslizamiento de la lente sobre la córnea). Una condición de error puede determinarse para desencadenar el control de inactivación de la radiación. (c) En un ejemplo adicional, las realizaciones de control de inactivación por compensación de "parpadeo" transitorio se describen en la Solicitud co-inventada No. 61/093.092 presentada el 29 de agosto, 2008. Las realizaciones de control de inactivación transitorio

compensan desplazamientos repentinos, breves, de gran magnitud, generalmente verticales que resultan del parpadeo involuntario o movimientos espasmódicos del ojo, típicamente seguidos de una vuelta rápida a una posición del ojo generalmente bien alineada. Estos movimientos del ojo pueden detectarse rápidamente por seguimiento del ojo basado en imagen para desencadenar una respuesta rápida de control de inactivación de la radiación. La radiación del tratamiento puede automáticamente reiniciarse, bien después de un retraso de tiempo fijado o una confirmación de realineamiento automática. Este control de inactivación de tipo "parpadeo" puede usarse independientemente o en combinación con el control de inactivación por umbral de movimiento retinal descrito en la Subsección 1 anteriormente.

Etapa 2540

10 **Liberar el soporte del ojo** - Después del tratamiento, el paciente puede liberarse de la guía ocular 110 (por ejemplo, liberación de la succión por vacío) y sujeción de la cabeza 160.

VB. Métodos de alineamiento de imagen a nivel de píxel

15 En determinadas realizaciones que tienen aspectos de la invención, el reconocimiento y procesamiento de imágenes puede realizarse convenientemente y ventajosamente en un nivel de píxel digital de resolución de cámara sobre la base de señales de imagen de la cámara (por ejemplo, las cámaras 401, 402), tal como un marco de vídeo seleccionado que representa una imagen en un tiempo de captura de imagen definido. El método de alineamiento del ojo de la Etapa 2540 puede aplicarse de forma similar al alineamiento de otras características anatómicas como una etapa que lleva a cabo el tratamiento con un dispositivo de radiación.

20 Los datos de imagen de marco de vídeo convencional pueden almacenarse para procesamiento de una manera conocida en las técnicas electrónicas, tal como definiendo una matriz bidimensional de datos de píxeles en una memoria de ordenador, en el que cada elemento de la matriz se mapea en una posición de píxel particular de la imagen de la cámara y en el que cada elemento de la matriz está asociado con uno o una pluralidad de valores que indican el color y/o intensidad de los píxeles. Por ejemplo, valores de píxel codificados por color 24-bit RBG de una matriz para dimensiones de imágenes de 1.000x1.000 píxeles pueden almacenarse. Cuando la captura de la imagen se focaliza y delimita por un área específica de interés, (por ejemplo, una parte de la cara del paciente incluyendo un ojo, párpados del ojo y superficie de piel adyacente), la posición del píxel puede mapearse a un punto particular en el área de interés. Por ejemplo, cuando el área de interés es un área de aproximadamente 10 cm x 10 cm de la cara del paciente, cada píxel de una imagen de 1 Mega-píxel representa aproximadamente una región de aproximadamente 0,1 mm x 0,1 mm, o aproximadamente una resolución de 100 micrómetros. Una imagen de 4 Mega-píxeles representa aproximadamente una región de aproximadamente 0,05 mm x 0,05 mm, o aproximadamente una resolución de 50 micrómetros.

35 La cámara de formación de imágenes puede alinearse convenientemente con los ejes del sistema de coordenadas de radioterapia (o alternativamente, en una orientación y posición conocidas respecto al sistema de coordenadas). Por ejemplo, una cámara axial puede alinearse de manera que el eje óptico de la cámara es paralelo al eje Z del sistema, y de manera que el píxel central del chip sensor de la cámara corresponde exactamente al eje Z del sistema. Para esta orientación, la cámara "ve" su campo de visión en relación directa con el origen del plano X-Y del sistema, como se muestra en la **FIG. 21C(2)**. Las desviaciones y direcciones de las características con imágenes formadas pueden medirse entonces en escala de píxeles en este marco de referencia.

40 El almacenamiento de los datos de imágenes puede continuar para marcos de vídeo posteriores. Si se desea, el procesamiento de la imagen y el reconocimiento de características puede llevarse a cabo en base de tiempo real en todos, o una sub-muestra seleccionada, de los marcos de vídeo capturados. La resolución del sensor de la cámara y tamaño de las imágenes (por ejemplo, chip sensor de imagen CCD convencional), velocidad de captura del marco, y otros parámetros de formación de imágenes pueden seleccionarse en consideración de componentes ópticos y mecánicos asociados, para optimizar el rendimiento del sistema, coste, velocidad y semejantes, como se conoce en las técnicas electrónicas.

45 En referencia a la vista de la cámara axial mostrada en la **FIG. 21C(2)**, en un ejemplo de realización del sub-método, el procesador 501 puede programarse con un código de software adecuado, actuando en los datos de imagen en la memoria del ordenador, para llevar a cabo todas o una parte de las sub-etapas de un algoritmo de alineamiento de imágenes, incluyendo:

50 **(a)** Identificar un píxel de la imagen que representa el eje central de la guía ocular. Por ejemplo, el procesador puede:

(i) determinar la parte de la imagen incluyendo el poste de centro marcador fiduciario 1 (por ejemplo, contrastando la detección del borde);

(ii) determinar el centro geométrico del área de la imagen del marcador fiduciario; y

55 (iii) seleccionar el píxel que se encuentra más cerca del centro del marcador fiduciario.

(b) Determinar que la guía ocular 110 está alineada con la cámara (eje Z del sistema). Por ejemplo, el procesador puede:

(i) repetir la etapa (a) respecto a cada uno de los marcadores fiduciaros 2 y 3 para seleccionar un píxel que representa el centro de cada marcador fiduciario;

5 (ii) calcular la distancia centro a centro horizontal (X) entre cada uno de los marcadores fiduciaros 2 y 3 y el marcador fiduciario 1 (por ejemplo, número de cuentas de los píxeles que intervienen);

(iii) determinar si los marcadores fiduciaros 2 y 3 son equidistantes del marcador fiduciario 1 (sin inclinación horizontal) [*opcionalmente presentar cualquier magnitud de error al operador];

(iv) calcular el desplazamiento vertical (Y) de los marcadores fiduciaros 2 y 3 del marcador fiduciario 1;

10 (v) determinar si los marcadores fiduciaros 2 y 3 se encuentran en una línea horizontal que incluye el marcador fiduciario 1 (sin inclinación vertical) [*opcionalmente presentar cualquier magnitud de error Y y θ al operador];

(vi) determinar si el píxel que representa el centro de la guía ocular está localizado en (0,0) del eje Z del sistema de la imagen (píxel central de la imagen de la cámara) [opcionalmente presentar cualquier magnitud del error X e Y al operador];

15 (vii) determinar, si (iii), (v) y (vi) son ciertos, que la guía ocular 110 está alineada con el eje Z del sistema [*opcionalmente comparar con umbrales de tolerancia seleccionados y presentar conformidad o no conformidad al operador];

(c) Determinar la localización del centro del limbo 26 en el sistema de coordenadas.

Por ejemplo, el procesador puede:

20 (i) determinar la parte de la imagen incluyendo toda o la parte expuesta del límite del limbo (por ejemplo, contrastando la detección del borde) e identificar las localizaciones de los píxeles correspondientes a la imagen del límite del limbo;

(ii) determinar matemáticamente una forma con el "mejor ajuste" correspondiente a los datos del límite del limbo, por ejemplo, usando las localizaciones de los píxeles del límite como entradas para determinar una ecuación para un círculo o elipse con la menor función de error;

25 (iii) calcular el centro de la forma con "mejor ajuste", e identificar el píxel de la imagen más cercano al centro.

(d) Determinar cualquier desviación de la localización del centro del limbo 26 de cualquiera o ambos de los ejes Z del sistema. Por ejemplo, el procesador puede calcular el desplazamiento horizontal (X) y vertical (Y) del centro del limbo a partir del píxel que representa el eje Z del sistema (por ejemplo, contando los píxeles verticales y horizontales que intervienen) [*opcionalmente presentando los valores X e Y al operador].

(e) Registrar las posiciones y/o orientaciones determinadas en las etapas (a-d) de uno o ambos de la guía ocular 110 y el limbo 26 en un modelo de ojo virtual, por ejemplo, geometría anatómica del ojo almacenada en la memoria del ordenador. Por ejemplo, el modelo de ojo puede incluir adicionalmente datos específicos del paciente medidos y/o imágenes tal como la longitud axial del ojo, y una imagen escalada OCT o fundus.

35 **(f)** Calcular la posición de la retina (u otras estructuras) en el sistema de coordenadas sobre la base del modelo de ojo registrado.

Como se ha descrito anteriormente respecto a la **FIG. 21A**, el posicionamiento de la guía ocular 110 respecto al limbo 26 en la superficie del ojo puede ajustarse hasta que el alineamiento limbo-a-lente (medido en la etapa (d) anterior) se reduce hasta tan cerca de cero como se desee. Asimismo, el alineamiento de la guía ocular 110 respecto al eje Z del sistema puede ajustarse (por ejemplo, por el posicionador 600 en la **FIG. 1A**) hasta que el error de alineamiento de la guía ocular (medido en la etapa (b) anterior) se reduce hasta tan cerca de cero como se desee.

45 Un método relacionado tiene aspectos de la invención, incluyendo un algoritmo para alinear una parte del cuerpo con un dispositivo de radiación, puede resumirse: (a) definir un eje normal para dicha parte del cuerpo; (b) alinear dicho eje normal con un píxel en una imagen de la cámara que visualiza dicha parte del cuerpo; y (c) ligar dicho píxel en dicha imagen de la cámara con un marco de coordenadas de un sistema de posicionamiento robótico ligando de esta manera dicho eje normal de la parte del cuerpo con un eje del sistema de posicionamiento robótico.

El algoritmo puede comprender además determinar la distancia entre dicha parte del cuerpo y dicho sistema de posicionamiento robótico en el que dicha distancia se mide a lo largo de dicho eje normal. El algoritmo puede comprender además definir una etapa normal que comprende localizar los marcadores fiduciaros en dicha parte del cuerpo. El algoritmo puede incluir que la detección de dichos marcadores fiduciaros dirige dicho alineamiento de

50

dicho eje normal, tal como cuando los marcadores fiduciaros están unidos a un dispositivo que contacta la esclera de un ojo, y que puede tener un miembro de contacto ajustado al limbo del ojo. El algoritmo puede incluir que una longitud axial de un ojo se use para definir una posición en la retina del ojo y dicha posición se utiliza para definir el movimiento a una mácula desde dicha posición.

5 V.C. Posicionamiento de la guía ocular y retracción del párpado

Las **FIGS. 22 y 23** son dibujos del ojo de un paciente que muestran dos diferentes realizaciones de una guía ocular 110 que tiene aspectos de la invención como conectada con el ojo en una posición operativa, en este caso con el ojo sustancialmente como aparece cuando se alinea con el eje de alineamiento del ojo 2810 del sistema de radioterapia 10. La lente de la guía ocular 120 se muestra aproximadamente centrada en el limbo 26, estando soportada la lente por el brazo 180.

En el ejemplo de la **FIG. 22**, la guía ocular 110 incluye uno o más marcadores fiduciaros reflectantes (como se describe adicionalmente en la presente memoria), en este ejemplo que tienen dos o más marcadores fiduciaros 240 posicionados de manera espaciada entre sí en la lente 120, y uno o más marcadores fiduciaros 250 posicionados en la corona del poste del centro 222. En este ejemplo, el poste del centro también puede incluir una superficie con espejo 230, que puede usarse para seguir el alineamiento con un puntero de baliza o haz láser axial, como se describe adicionalmente en la presente memoria (véanse también las **FIGS. 2AB y 29-31**). La realización de la guía ocular mostrada es del tipo empleado durante la adquisición de los datos de seguimiento del ojo del ejemplo mostrado en la **FIG. 26A-E**, usando un sistema de alineamiento/seguimiento del ojo que tiene un puntero láser de baja energía centrado en el eje de alineamiento 403 (véase la **FIG. 4**).

En este ejemplo, el párpado inferior se retrae hacia abajo por un retractor o espéculo de párpado 320a para exponer un área de la esclera para la entrada del haz de tratamiento (véase la **FIG. 46A** y descripción relacionada). El párpado superior puede montarse sobre la parte superior de la lente de la guía ocular 120, pero las cámaras del sistema pueden seguir de forma efectiva ambas lentes de marcadores fiduciaros 240, y detectar y computar la imagen del limbo (como se describe adicionalmente), permitiendo que se determinen las posiciones de cada uno automáticamente (incluyendo extrapolaciones para partes cubiertas mostradas como líneas discontinuas). El retractor 320a incluye una parte semejante a un gancho suave y no abrasiva 323 que comprende un bucle de hilo configurado para superponerse y conectar el párpado del ojo. El gancho del retractor 320a puede estar soportado de varias maneras alternativas (por ejemplo, sujeto con la mano, sujeto con cinta a un soporte, montado en una base, una traba elástica, o semejantes).

La **FIG. 23** muestra la realización de guía ocular alternativa 110 como conectada con el ojo 30 en una posición operativa. La guía ocular mostrada es del tipo descrito con detalle en la presente memoria y mostrado en las **FIGS. 24A-D y 25A y 25B**. El párpado inferior en este ejemplo se retrae hacia abajo por la realización de retractor 320d (véanse las **FIGS. 47-48** y descripción relacionada), que tiene un miembro en gancho semejante a una cuchara suavemente curvado o con forma de montura no abrasivo 320c, opcionalmente compuesto por material radio-opaco.

Las **FIGS. 24A-24D** ilustran una realización de dispositivo de guía ocular 110 que tiene un patrón de marcadores fiduciaros, la guía para uso en un sistema estabilizante del ojo que tiene aspectos de la invención, mostrado en contacto con un ojo y representando el método para determinar alineamiento. En el ejemplo mostrado, la guía ocular no tiene una superficie de espejo, pero incluye 3 marcadores fiduciaros que tienen un material altamente reflectante (por ejemplo, "Scotchbright"), uno en la parte superior del poste del centro 222 (marcador fiduciario 1), y dos en el brazo cruzado 190 a cada lado del pivote del poste del centro 220 (marcadores fiduciaros 2, 3).

La disposición de los marcadores fiduciaros mostrada permite que una lente transparente 120 carezca de marcadores fiduciaros, lo que promueve el reconocimiento de la imagen digital del limbo. Además, la guía ocular puede ser seguida por el procesador de imagen de la cámara sin una fuente de luz colimada y alineada (por ejemplo, un láser), y puede ser seguida bajo iluminación simple, tal como LED posicionadas adyacentes al ojo.

Las **FIGS. 24B-24D** muestran una serie de vistas en perspectiva de una realización de la guía ocular 110 desde varias orientaciones diferentes al punto de vista, que puede ser una cámara. La Vista B está sustancialmente angular, de manera que los marcadores fiduciaros 1-3 forman un patrón triangular 4, que puede medirse por métodos de reconocimiento de imagen. La Vista C es una menos angular y presenta un patrón triangular más pequeño correspondientemente. La vista D está alineada con el punto de vista, y muestra una disposición en línea, con los catetos derecho (2-1) e izquierdo (3-1) iguales entre los marcadores fiduciaros. Obsérvese que el patrón alineado de la Vista D es muy fácil de reconocer visualmente por el operador, bien directamente o como se presenta en una interfaz de usuario.

Las **FIGS. 25A-25B** ilustran que la rotación del poste del centro 222 alrededor del pivote 220 resultará en un desplazamiento del marcador fiduciario del centro 1 (en X o Y o ambos), incluso cuando el brazo de soporte de la guía ocular 190 es perpendicular al eje de visión.

IV.D. Ejemplo de método de alineamiento

Como se muestra en las **FIGS. 3-5**, el sistema de formación de imágenes 410 tiene una posición y orientación conocidas respecto al sistema de posicionamiento de la fuente de rayos X 115 del sistema de radioterapia 10 en un sistema de coordenadas global. En realizaciones preferidas, el sistema de formación de imágenes está soportado para ser movable por el posicionador 115. Por ejemplo, como se muestra en las **FIGS. 3B y 5**, el sistema de formación de imágenes 410 puede estar montado en el soporte de formación de imágenes 412, que a su vez puede estar montado para moverse en concierto con el estadio XYZ 416 mientras permanece independiente del actuador Φ 413 y el actuador θ 414.

En un ejemplo de método usando realizaciones particulares de dispositivo y sub-método descritos con detalle en la presente memoria (por ejemplo, como se muestra en las **FIGS. 1-2, y 23-25**, usando los métodos mostrados en las **FIGS. 21A-21E**), el método puede incluir todo o algo de lo siguiente:

(a) Inicialmente, el paciente se posiciona en la sujeción de cabeza 160 del sistema 10, con la guía ocular 110 conectada y la lente 120 centrada en el limbo 26.

(b) El sistema de formación de imágenes 410 se mueve a una posición (por ejemplo, por el posicionador 115 movimiento X, Y y/o Z) donde los marcadores fiduciaros retro-reflectantes 1-3 de la Guía I 110 pueden verse por el sistema de formación de imágenes 410 (por ejemplo, por las cámaras 401-402 en las **FIGS. 3A-3B** comunicando con un procesador del sistema y un monitor del operador).

(c) Al procesarse los datos de imagen de los marcadores fiduciaros en información espacial (véase el diagrama de flujo de las **FIGS. 27-28**, el posicionador 115 puede configurarse para auto-alinear (o manualmente) al centro de la corona de la Guía I en X e Y (marcador fiduciario 2 del centro en las **FIGS. 23-25**).

(d) El operador ajusta entonces el ángulo de la Guía I hasta que está orientado a lo largo del eje del sistema como se muestra en la **FIG. 21C**, por ejemplo, por rotación alrededor del pivote de la guía ocular 220 por ajuste del posicionador de la guía ocular 600 a lo largo de los ejes X', Y' y/o Z'. Un auto-alineamiento adicional de los ejes X e Y del posicionador 115 pone el eje de la guía ocular en co-linealidad con el eje Z del sistema. En esta configuración, el eje geométrico del ojo 2810 es colineal con el eje Z del posicionador 115.

(e) El posicionador 115 puede entonces desvirarse en X e Y para desplazar el eje Z del sistema de alineamiento con el eje geométrico 2810 para alinear con eje de tratamiento desviado 2820 (X_0, Y_0 en la **FIG. 21E**). En un ejemplo de plan de tratamiento, éste es un desplazamiento de 1,16 mm temporalmente (puede ser $\pm X$ dependiendo de si se está tratando el ojo izquierdo o el derecho) y -0,47 mm caudalmente (-Y), como se muestra en la **FIG. 21D**. Obsérvese que este desplazamiento puede hacerse alternativamente antes o después de los ajustes de Z_0 y Φ_0 .

(f) Con la guía ocular 110 y el posicionador 115 alineados como se ha descrito, el posicionador 115 se mueve axialmente a lo largo del eje Z hasta que alcanza la posición de tratamiento seleccionada (Z_0 en la **FIG. 21E**), y la fuente de rayos X 112 se rota alrededor del eje Φ al ángulo de haz seleccionado (Φ_0 en la **FIG. 21E**). En esta configuración, el punto de baliza láser 1410 está dirigido para aparecer en el punto de entrada del haz 311 (véanse las **FIGS. 3A y 4**). El operador puede confirmar la posición del haz y el aclaramiento del haz desde el limbo 26 por la presentación visual mediante las cámaras 401-402, y el sistema 10 puede confirmar el alineamiento por procesamiento y reconocimiento de imágenes tanto de la baliza láser como del limbo.

(g) (i) En una práctica de tratamiento preferida, el sistema se mantiene en esta configuración en cuatro grados de libertad (X_0, Y_0, Z_0, Φ_0), y el re-posicionamiento estereotáctico adicional del ensamblaje de la fuente de rayos X ensamblaje 420 se confina a la rotación alrededor del posicionador del eje θ 115.

(ii) Obsérvese que cuando el eje de tratamiento 2820 a (X_0, Y_0) interseca un centro de la diana de la superficie de la retina 318 (por ejemplo, centro de la mácula) y la combinación de (Z_0, Φ_0) está dirigida al camino del haz 1400 para intersecar el eje de tratamiento 2820 en el centro de la diana, la rotación posterior alrededor del eje θ causa que los caminos de haz estereotácticos describan un cono con el ápice en el centro de la diana 318. La combinación de (Z_0, Φ_0) también puede seleccionarse para proporcionar el aclaramiento del limbo 26 y lente del ojo 36, para tener puntos de entrada en la esclera 311_i distribuidos espaciados entre sí en un arco aproximadamente circular fuera pero adyacente al limbo 26 (véase la **FIG. 9**).

(iii) Por ejemplo, el primer haz de tratamiento puede estar en un ángulo de $\theta = 180^\circ$. Para conveniencia, un ángulo θ de 180 grados (referenciado de 0° norte) puede referirse como la posición de 6 en punto (haz 1 en θ_1 en la **FIG. 21E**). Otras posiciones de tratamiento pueden seleccionarse ajustando el ángulo θ , por ejemplo, haz 2 en θ_2 y haz 3 en θ_3 , en posiciones aproximadamente "5 en punto" y "6 en punto" ($\theta \approx 150^\circ$ y 210° , respectivamente).

(iv) Alternativamente o en combinación, el ajuste de otros DOF puede realizarse, dirigiendo el haz 1400 para adecuarse a un plan de tratamiento alternativo.

V.E. Ejemplo de medidas del ojo y guía ocular basadas en imágenes.

La realización ejemplar del sistema de formación de imágenes 410 puede configurarse para adquirir datos a una velocidad seleccionada para cada cámara, y típicamente el procesador procesa y calcula los datos a una velocidad

de actualización seleccionada, por ejemplo, aproximadamente 10-50 HZ. En un ejemplo, se hace un conjunto de medidas directas a una velocidad de actualización de 30 Hz, y se usa para calcular un conjunto adicional de medidas inferidas al actualizarse los datos.

5 Como se muestra en el ejemplo de guía ocular mostrado en las **FIGS. 23-25**, las medidas directas se realizan automáticamente usando un procesador de imágenes y software de reconocimiento de patrón en una base marco por marco de las señales de entrada del vídeo de la cámara, e incluye:

1 Posición X-Y del centro del limbo del ojo.

- Visto desde la cámara del sistema principal en eje 401.
- Localiza la transición anatómica entre la oscuridad del iris y la luz de la esclera (margen del limbo 26 en la **FIG. 9**).

10 ▪ Definido por el centro de masa del círculo con mejor ajuste usando software de detección del limbo.

2 Posición X-Y del yugo de la guía ocular 110 Y (yugo o barra de acoplamiento en la **FIG. 23**).

- Visto desde la cámara del sistema principal 401.
- Localiza 2 marcadores fiduciaros en la barra de acoplamiento 190 (marcadores fiduciaros 2 y 3 en la **FIG. 23**).
- Definido por el centro de masa entre 2 marcadores fiduciaros (Yugo).

15 ▪ Obsérvese que las posiciones relativas de yugo 190 y corona.

3 Posición X-Y de la corona de la guía ocular 110.

- Vista desde la cámara del sistema principal 401.
- Usa luz infrarroja del banco de luces IR LED 406, cerca del eje de la cámara 401.
- Localiza el marcador fiduciario en la punta de la guía ocular 110 (marcador fiduciario 1 en la **FIG. 23**).

20 ▪ Definido por el centro de masa del marcador fiduciario (corona).

4 Posición Z del yugo 190 de la guía ocular 110.

- Visto desde la cámara Z de rango fuera de eje 402.
- Definido por el centro de masa entre los 2 marcadores fiduciaros en la barra de acoplamiento (marcadores fiduciaros 2 y 3 en la **FIG. 23**).

25 Las medidas calculadas se realizan automáticamente usando procesadores informáticos del sistema en una base en tiempo real como medias directas se actualizan, e incluyen:

5 Posición X-Y de la lente base 120.

30 (a) Ésta es una estimación proyectada del centro de la lente base 120 aproximadamente en el mismo plano que la medida del limbo. Las entradas incluyen las medidas 2 y 3 (X-Y de yugo 190 y marcador fiduciario corona 1, respectivamente), que definen un eje longitudinal de la guía ocular, que puede extrapolarse de la geometría estructural conocida de la guía ocular 110 para determinar X-Y de la lente.

(b) Obsérvese que las posiciones X-Y relativas detectadas del yugo 190 y marcador fiduciario corona 1 también definen un ángulo del eje de la guía ocular respecto a las coordenadas del sistema 10 (análogo a "balanceo y guiñada" de la guía ocular 110, designado aquí como Φ de la guía ocular).

35 (c) Obsérvese también que las posiciones verticales relativas detectadas de los marcadores fiduciaros 2 y 3 en el yugo 190 definen un ángulo de la guía ocular en el plano X-Y del sistema (análogo al "viraje" de la guía ocular 110, descrito aquí como θ de la guía ocular). En determinadas realizaciones, esto puede controlarse en gran medida por el soporte de las sujeciones de cabeza y barbilla 160 y posicionador de la guía ocular 600, y el valor θ de la guía ocular puede ser pequeño o despreciable.

40 6 Acoplamiento limbo a lente.

- Ésta es una medida funcional sobre la base de la cantidad de movimiento relativo entre la posición X-Y de la lente base 120 y la posición X-Y del limbo 26.
- El movimiento relativo que supera un valor umbral (por ejemplo, 500 micrómetros) puede interpretarse como una indicación de que la lente base 120 se ha desplazado de su localización original en el alineamiento del ojo o se ha desacoplado.

45

7 Posición X-Y-Z de la diana retinal 318.

- Este cálculo implica todos los parámetros de movimiento detectados para estimar el movimiento relacionado en la parte posterior del ojo, inferido como movimiento de la diana retinal 318 (Véanse las realizaciones de las **FIGS. 29-36**).

5 ▪ Los algoritmos y criterios de control de inactivación son sobre la base de estos cálculos (Véanse las realizaciones de las **FIGS. 39-42**).

Obsérvese el diagrama de flujo del método del alineamiento del ojo y los diagramas geométricos de las **FIGS. 21A-21E** respecto a ejemplos del uso de la medida como se ha descrito anteriormente por los procesador informático 501 del sistema 10 (mediante software adecuado) y monitores 503a,b: Por ejemplo:

10 ▪ Las medidas 1, 5 y 6 (posición relativa de la lente de la guía ocular 120 y limbo 26) pueden presentarse para asistir a un médico en el posicionamiento de la guía ocular 110 como se muestra en la **FIG. 21B** como centrada en el limbo, y usarse para confirmar automáticamente la exactitud del posicionamiento de la guía ocular.

15 ▪ Las medidas 2, 3 y 5a,b (ángulo de la guía ocular y X-Y de la guía ocular) pueden usarse para guiar y/o dirigir automáticamente el movimiento $M(x,y,\Phi,\theta)$ de la **FIG. 21C** para alinear el eje geométrico del ojo 2810 coaxialmente con el eje Z del sistema (los valores relativos X,Y, Φ,θ de la guía ocular frente a las coordenadas y eje Z del sistema 10 se vuelven cerro).

- Las medidas 2, 3 y 5 pueden usarse para confirmar la exactitud del desplazamiento X-Y del sistema de posicionamiento 115 del eje geométrico 2810 al eje de tratamiento 2820, como se muestra en la **FIG. 21 D**.

20 ▪ La medida 4 puede usarse para confirmar la exactitud del movimiento del sistema de posicionamiento 115 a la posición Z de tratamiento (Z_0) como se muestra en la **FIG. 21 E**.

Todas las medidas anteriores pueden usarse para hacer un seguimiento de la posición del ojo y la posición retinal en una base en tiempo real durante el tratamiento.

V.F. Ejemplo de extracción de datos de la guía ocular y movimiento del ojo

25 Las **FIGS. 26 a 41** se refieren a medidas del movimiento del ojo de pacientes que están conectados por un sistema de alineamiento, estabilización y de seguimiento del ojo que tiene aspectos de la invención, tal como se representan en las **FIGS. 1, 2 y 16-26**. Estos aspectos también incluyen mecanismos y métodos para asegurar que cualquier movimiento residual del ojo estabilizado no evita que se efectúe la radioterapia con una distribución de la dosificación adyacente a una región diana que permanece en los parámetros planeados.

30 Las **FIGS. 26 A-E** son gráficas que muestran los movimientos del ojo medidos experimentalmente con una realización de un sistema para posicionar y/o estabilizar de forma controlable el ojo de un sujeto. En esta realización particular, los datos se adquirieron usando tres cámaras de vídeo montadas en una realización de sistema de estabilización y de seguimiento del ojo que tiene aspectos de la invención, y empleando una baliza láser 810 coaxial con un eje del sistema (véanse las **FIGS. 2A y 2B**) y que se refleja desde un marcador fiduciario de la guía ocular de la superficie del espejo 230. Obsérvese que la configuración particular de cámara/formación de imágenes usada en el ejemplo ilustra sólo una de un rango de realizaciones alternativas que comprenden cámaras y/o otro sensor configurado para adquirir datos de movimiento de la naturaleza mostrada. Por ejemplo, las **FIGS. 3A y 3B** ilustran un sistema de formación de imágenes que emplea dos cámaras, capaces de adquirir datos de movimiento del ojo comparables. En el ejemplo de las **FIGS. 26A-26E**, para cada paciente, el vídeo de cada cámara se procesó, marco por marco, con el fin de extraer los datos deseados. Las cámaras se configuraron como sigue:

40 "Cámara PSD", también referida como "datos de ángulo fino". El haz de láser coaxial se refleja desde el espejo de la guía ocular y se detecta por la cámara. Aunque permite la extracción de datos de alta resolución, este ajuste sólo puede recoger datos en un rango muy limitado de +/- 1,25 grad.

45 "Cámara central" - los datos de marcadores fiduciarios de la guía ocular; la cámara se monta en perpendicular respecto al ojo del paciente y puede ver la lente y espejo de la guía ocular, así como datos anatómicos tal como la posición del limbo.

Cámara de "rango Z" - datos de distancia; la cámara es capaz de ver el espejo de la guía ocular pero está montada en el lado del eje central. El movimiento anterior y posterior de la guía ocular, y por lo tanto del paciente (eje Z) se detecta de forma exacta fácilmente.

Datos de ángulo fino

50 La cámara PSD se ajusta de manera que el haz de láser reflejado es visible como un área blanca (brillante) contrastada en el fondo oscuro en la vista de la cámara. Cada marco del vídeo se extrae individualmente, y usando un algoritmo y software personalizados, se determina la localización y centroide del área del láser. Los datos de centroide se expresan en coordenadas de píxeles (x,y) y usando un factor de conversión predeterminado trasladado

al ángulo en la dirección X y ángulo en la dirección Y. El factor de conversión se (pre)determina sobre la base de los datos de ajuste y calibración. Como se deseaba un movimiento de cabeza del paciente conocido durante el tratamiento (es decir, movimiento relativo) cada ángulo en la dirección X e Y se sustrajo del punto de datos que se registró en primer lugar.

5 **Datos de marcadores fiduciaros**

Usando algoritmo y software personalizado, cada marco del vídeo de la cámara central se extrajo, y se detectaron los marcadores fiduciaros en la lente (2) y espejo (1) de la guía ocular. El centro de cada marcador fiduciario se expresa en coordenadas de píxeles (x,y). Por diseño los marcadores fiduciaros forman un triángulo, por lo tanto, es posible calcular ángulos en un triángulo de 'marcador fiduciario'. El ángulo formado en el centro del espejo de la guía ocular se usa para la determinación vertical (ángulo Y), y la relación de ángulos formados por los marcadores fiduciaros en la lente se usa para la determinación horizontal (ángulo X). Los datos de movimiento relativo se deseaban de manera que cada conjunto de datos adquiridos se sustrajo del primer punto de datos. Durante el estudio, la localización de los marcadores fiduciaros fue ligeramente diferente en cada lente, sin afectar al método. Los ángulos X e Y finos se emparejaron con los marcadores fiduciaros X e Y y se determinó un factor de correlación para cada conjunto de datos del paciente. El factor de correlación se determinó usando la ecuación lineal $y = ax + b$, en la que y es datos de marcadores fiduciaros, a es pendiente, x es datos de ángulo fino, y b es desviación. Las variables a y b se determinaron usando pocos puntos del conjunto de datos (en el futuro se interrogará al conjunto completo).

Datos de distancia

20 El reflejo del punto de láser en el espejo de la guía ocular, como se observa por la cámara "de rango Z" se usó para determinar datos de distancia. Para cada marco del vídeo, el centro del punto de láser se detectó usando algoritmo y software personalizados (véase una descripción adicional de las medidas bajo la leyenda "Ejemplo de medidas del ojo y guía ocular basadas en imágenes". Obsérvese que además de los métodos basados en imágenes descritos, los datos de rango pueden obtenerse por técnicas de ultrasonido u otras técnicas de señal reflejada. Usando factores de calibración y correlación predeterminados, cada localización detectada se convirtió de píxeles a milímetros. Pueden usarse otros datos de imagen en lugar del punto de láser, tal como luz que incide en la guía ocular 110 desde una fuente de luces LED (por ejemplo, visible o IR)

Las medidas mostradas en las **FIGS. 26A-26E** son de un paciente típico que toleró bien el procedimiento durante el periodo administrado de aproximadamente 300 segundos (5 min.), y son como sigue:

- 30 A. Movimiento X horizontal de la guía ocular y el limbo representados juntos para mostrar el movimiento relativo de éstos.
- B. Movimiento Y vertical de la guía ocular y el limbo representados juntos para mostrar el movimiento relativo de éstos.
- C. Movimiento X horizontal del espejo de la guía ocular debido a la deflexión angular alrededor del pivote.
- 35 D. Movimiento Y vertical del espejo de la guía ocular debido a la deflexión angular alrededor del pivote.
- E. Movimiento Z de la guía ocular debido al movimiento del ojo posteriormente.

Puede observarse que cada parámetro incluye movimientos en el orden de 1 mm o menos, y la mayor parte de menos de 0,5 mm, durante un periodo sustancial de 5 minutos sin ningún procedimiento de re-alineamiento.

40 Las **FIGS. 27, 28A y 28B** son diagramas de flujo que ilustran la adquisición y procesamiento de datos usados en este ejemplo, y son auto-explicativos para un experto en la técnica. Debe entenderse que los algoritmos y métodos representados son meramente un ejemplo para demostrar la funcionalidad de una realización del sistema, y pueden incluirse particulares y sub-métodos alternativos o adicionales.

45 El diagrama de flujo de la **FIG. 27** (en dos hojas) es un resumen del algoritmo de detección de marcador fiduciario empleado para obtener los datos de la **FIG. 26**. La entrada al método es una señal de vídeo capturada por las cámaras del sistema. El flujo de datos es un bucle que procesa cada marco de los datos del vídeo, preferiblemente en una base en tiempo real al capturarse cada marco. Los métodos alternativos pueden seleccionar marcos particulares para el cálculo de datos (por ejemplo, en una secuencia temporizada para soportar una velocidad de actualización de datos deseada), por ejemplo, en el que se desea una velocidad de marco mayor para una presentación visual al usuario que se desea para el cálculo de datos. Como puede observarse, la salida del método son valores calculados particulares, que en este ejemplo se representan como que están escritos como correlacionados con el marco de vídeo particular con los medios de memoria, indicado como "archivo salvado". Debe entenderse que estos valores de salida pueden accederse adicionalmente o alternativamente directamente por procesadores electrónicos del sistema para funciones adicionales de presentación, cálculo o control.

Los diagramas de flujo de la **FIG. 28A y 28B** representan etapas de procesamiento y conversión adicionales sobre la base de los datos brutos obtenidos de los marcos de vídeo, tal como en el proceso de la **FIG. 27**.

Las **FIGS. 26A-26E** son gráficas que muestran los movimientos del ojo medidos experimentalmente con una realización de un sistema para posicionar y/o estabilizar de una forma controlable el ojo de un sujeto. Las medidas pueden usarse como entradas para métodos de la presente memoria para determinar el movimiento de estructuras retinales de interés durante la radioterapia.

V.G. Extrapolación del movimiento del ojo a movimiento retinal, y mapeo de dosificación

El seguimiento del movimiento del ojo como se ha descrito anteriormente puede correlacionarse con un modelo de ojo virtual que tiene aspectos de la invención, tal como se describe en la presente memoria para evaluar el movimiento de una anatomía del ojo particular durante el tratamiento con radioterapia, por ejemplo, el movimiento de una región retinal diana respecto al camino de un haz de rayos X durante el tratamiento. Dicho movimiento anatómico puede usarse a su vez para evaluar la dosificación de radiación absorbida real y su distribución en relación con un tratamiento con radioterapia planeado.

Se ha demostrado que los niveles bajos de succión (por ejemplo, 25-50 mm Hg) son suficientes para proporcionar un acoplamiento fiable de la guía ocular 110 en el ojo, para mantener la guía ocular en una posición seleccionada (por ejemplo, con la lente 120 centrada en el limbo 26 en contacto con la córnea 12 y la esclera 17).

Sin embargo, el movimiento del ojo puede ocurrir aún así en la escala de una fracción de un milímetro a unos pocos milímetros incluso cuando la guía ocular 110 y el ensamblaje de soporte de la guía ocular son sustancialmente rígidos y acoplados al ojo, y cuando el ensamblaje de sujeción de la barbilla y cabeza 160 proporciona un soporte firme para la cabeza (por ejemplo, generalmente miembros firmes de barbilla y frente 171, 172 y una fijación para la cabeza ajustada 161). Las fuentes de movimiento del ojo voluntario o involuntario residual incluyen: (a) el ojo está montado de forma movable en el cráneo, y puede moverse en la órbita y tejido blando adyacente, tal como por los músculos del ojo o movimiento de la cabeza; y (b) la piel y tejido blando que cubre el cráneo, cara y barbilla es generalmente suelto y es libre para moverse en límites sobre el soporte óseo subyacente, y dicho movimiento puede permitir un pequeño movimiento de la cabeza, que aplica entonces fuerzas rotacionales y/o traslacionales al ojo, al tender el ojo a seguir el movimiento de la cabeza.

Debe entenderse que determinados métodos y dispositivos de estabilización del ojo que tienen aspectos de la invención pueden omitir las medidas agresivas usadas algunas veces en cirugía oftalmológica y craneal, tal como parálisis temporal del ojo, soportes de ojo de contacto con alta succión, agarres de la cuenca orbital, y/o pinzamiento mecánico rígido del cráneo. Las medidas de estabilización menos agresivas pueden disminuir los costes del tratamiento, mejorar la aceptación del paciente, y reducir el tiempo del tratamiento. Pueden hacerse términos medios en el confort del paciente, conveniencia, y coste que favorecen el tolerar un nivel modesto seleccionado de cambio en la posición/orientación del ojo durante el tratamiento frente a la prevención absoluta del movimiento del ojo. Las realizaciones alternativas de métodos y dispositivos para seguimiento de la diana retinal, mapeo de dosificación y compensación que tienen aspectos de la invención proporcionan un control de la dosificación seguro en el que un nivel residual de movimiento del ojo está presente durante el tratamiento. Además, las realizaciones de métodos y dispositivos proporcionan una funcionalidad "protegida ante fallos" para los procedimientos de tratamiento que tienen bajos niveles de movimiento del ojo.

Las **FIGS. 29-31** ilustran gráficamente el efecto de movimientos particulares del ojo de un ojo conectado por un sistema de estabilización del ojo que tiene aspectos de la invención en el movimiento de la diana retinal, incluyendo una diana de tratamiento (por ejemplo, la mácula) y una estructura sensible (por ejemplo, el disco óptico). En cada caso, un haz de radioterapia se dirige a una región que engloba al menos una parte de la mácula, y las vistas muestran al haz inicialmente alineado en la diana, y muestran el efecto de un movimiento particular fuera de alineamiento. La estructura del ensamblaje 117 es esencialmente similar a la mostrada en las **FIGS. 17-18**.

Estas figuras demuestran los efectos en la dosimetría retinal del movimiento del ojo de un paciente real durante radioterapia. Los datos del movimiento del ojo anterior de varios pacientes se recogieron con una realización de un sistema de estabilización y de seguimiento del ojo como se describe en la presente memoria (pero no estaba presente una fuente de rayos X en este sistema de ensayo). Estos datos se analizaron para obtener movimiento retinal durante el periodo de estudio de 5 minutos. Usando un mapa de dosis medida de un estudio modelo estacionario, la dosis en la retina se moduló por el movimiento calculado para determinar los efectos en la dosimetría de diana macular y disco óptico. Las entradas y asunciones siguientes se usaron en este ejemplo de análisis:

(a) Mapa de dosis superpuesta de 3 haces de un estudio de dosis radiométrico simulado de modelo real.

(b) Movimiento de la retina calculado sobre la base del movimiento del ojo medido.

(c) Se asume que el ojo es sólido, sin cambio de forma durante el estudio, y se asume que la curvatura retinal tiene un efecto despreciable en la dosimetría.

(d) Se asume que el ojo y la cabeza se mueven juntos para acomodar la rotación alrededor del punto pivote (220 en la **FIG. 17**), se asume que el punto pivote (220 en la **FIG. 17**) no se mueve, y se asume que el movimiento relativo de la guía ocular a limbo (desacoplamiento) es alrededor de una curvatura de la córnea fija (obsérvense los modelos alternativos descritos en la presente memoria).

5 (e) Geometría y posiciones retinales "típicas" de la mácula y disco óptico.

(f) Se asume que el alineamiento de seguimiento inicial es perfecto; los haces centrados exactamente en la fóvea.

Las **FIGS. 29A y 29B** son dos vistas en planta de una guía ocular incluida en un sistema estabilizante del ojo que tiene aspectos de la invención, mostrado en contacto con un ojo durante el tratamiento con rayos X, que ilustra el efecto en la posición retinal del movimiento del ojo en la dirección Z del sistema. En este caso, un movimiento Z posterior (véase la **FIG. 26E**) puede observarse que el movimiento del ojo traslada a la retina a lo largo del eje Z sin componentes del movimiento de la retina en el eje X o Y. Sin embargo, el movimiento del ojo no resulta en un movimiento relativo del punto del haz en la retina debido al alineamiento angular del haz con la retina. En esta ilustración, el punto del haz se mueve relativamente en la dirección X como se muestra, para un haz angular desde la dirección opuesta

15 Será evidente que la dirección del movimiento relativo del punto del haz depende de la orientación del haz de rayos X respecto al eje Z (véanse los ángulos Φ y θ en las **FIGS. 5-9**), y en el caso general de un ángulo arbitrario Θ , un movimiento del ojo en la dirección Z resultará en ambos componentes X e Y del movimiento relativo del punto del haz en relación con la diana planeada. También será evidente que la escala de dicho movimiento relativo depende del ángulo Φ del haz con el eje de tratamiento, un pequeño ángulo Φ resultando en un movimiento relativamente pequeño del punto del haz en relación con el movimiento del ojo en el eje Z. En una realización preferida, el ángulo Φ se mantiene constante durante el re-posicionamiento estereotáctico, con el ángulo θ cambiado para cada aplicación de haz.

Las **FIGS. 30A y 30B** son dos vistas en planta de una guía ocular en contacto con un ojo durante el tratamiento con rayos X, que ilustra el efecto en la posición retinal del movimiento del ojo angularmente alrededor del pivote de la guía ocular. En este caso, el ojo y la lente pivotan a través de un pequeño cambio angular $\delta\alpha$ (véanse las **FIGS. 26C y 26D**). Obsérvese que, aunque se asume que el pivote es aquí fijo, el movimiento del ojo es tanto en traslación como orientación angular. Esto puede observarse que resulta en un movimiento tanto de los marcadores fiduciaros de la lente de la guía ocular (mostrado en la dirección X, pero generalmente tanto en X como en Y), y en un movimiento mayor de la diana retinal en la misma dirección, debido al brazo de palanca más largo pivote a retina respecto al brazo de palanca más corto pivote a lente.

Las **FIGS. 31A y 31B** son una comparación entre la ilustración lateral de la **FIG. 29B** (reproducida como **FIG. 31A**) y dos vistas esquemáticas frontales de un ojo simulado, en el que la **FIG. 31B_L** muestra la proyección frontal del movimiento de la lente, y la **FIG. 31B_R** muestra la proyección frontal del movimiento retinal correspondiente. Obsérvese que la **FIG. 31B_L** muestra un movimiento relativamente pequeño de los marcadores fiduciaros lentes respecto al movimiento del cuerpo del ojo.

La **FIG. 31B_R** tiene una proyección de la geometría retinal diana, como se muestra más claramente en la vista detallada adjunta, y muestra un punto de haz de retina b. Obsérvese que el movimiento de la retina en este ejemplo mueve el disco óptico (od) en el camino del punto de haz b, y mueve la mácula fuera del punto de haz de tratamiento, ambos efectos no deseados respecto al plan de tratamiento ejemplar.

40 Las **FIGS. 32-36** son diagramas que representan un ejemplo de un procedimiento de transformación que tiene aspectos de la invención para convertir señales de entrada detectadas relacionadas con los movimientos del ojo (véanse las **FIGS. 29-31**) en movimientos correspondientes de un punto de haz respecto a la retina. Estas figuras se refieren a los datos del ejemplo mostrados en las **FIGS. 26A-26E**.

Obsérvese que el conjunto de señales de entrada es sólo ejemplar, y que pueden emplearse modalidades y detectores de medida alternativos sin alejarse del espíritu de la invención. Asimismo, el sistema de el alineamiento y de seguimiento y el conjunto de señales de entrada mostrados en este ejemplo se presentan como demostración de determinados principios y aspectos inventivos, y que pueden emplearse modalidades y detectores de medida alternativos sin alejarse del espíritu de la invención. Por ejemplo, no es necesario que el alineamiento de una guía ocular (por ejemplo, 110 en las **FIGS. 17A y 17B**) se determine por una baliza que se refleja de un espejo, como se muestra en las **FIGS. 2 y 30**, sino que puede determinarse por una variedad de otros métodos de seguimiento. En determinadas realizaciones, una o más cámaras ligadas a un software de procesamiento y reconocimiento de patón pueden usarse para seguir el movimiento de marcadores fiduciaros (por ejemplo, localizados en la lente de la guía ocular, soportes, poste de pivote o en el ojo del paciente), para determinar el alineamiento geométrico del ojo y la posición de la guía ocular respecto a la anatomía del ojo.

55 Asimismo, pueden seguirse características particulares del ojo por dichos métodos de formación de imágenes independientemente de la estructura de la guía ocular (o sin el uso de un miembro de contacto del ojo), tal como formación de imágenes del limbo, una reflexión Purkinje, una imagen retinal, y semejantes. Véanse los ejemplos y descripción en la presente memoria respecto a las **FIGS. 54-56**. Los datos de posición y orientación del ojo de

dichos sistemas de seguimiento sin contacto con el ojo (por ejemplo, valores secuenciados en el tiempo de ángulos del eje geométrico del ojo y posiciones X, Y y Z del ojo en un sistema de coordenadas de dispositivo de radioterapia) pueden usarse entonces para calcular la posición y movimiento de la diana en el ojo posterior o medio, tal como la posición de una diana fovea o mácula, por ejemplo, por los métodos ilustrados y descritos respecto a las **FIGS. 29-36**. Para ejemplos y descripción adicionales, véanse las solicitudes de prioridad co-inventadas, tales como No. 12/103.534 presentada el 15 de abril, 2008 y No. 12/027.083 presentada el 1 de febrero, 2008.

La **FIG. 32** es un diagrama de un modelo físico de un procedimiento de transformación. La figura muestra en el lado izquierdo la guía ocular montada en un ojo respecto a un haz de radiación, con indicaciones de señales de entrada detectadas de marcadores fiduciaros y espejos en la lente de la guía ocular, poste de pivote y/o brazo de soporte, y señales de entrada de la formación de imágenes del limbo del ojo respecto a la lente. La figura muestra en el lado izquierdo un diagrama de la retina como un plano X-Y, en el que se superponen una secuencia de tiempo de los movimientos relativos del punto del haz de radiación, indicada cada posición sucesiva como x_i , y_i , conde $(x_i, y_i)_t$ es una función de las entradas.

La **FIG. 33** es un diagrama que muestra un flujo de datos de medidas individuales a salidas intermedias, después a una suma de salida final. Las entradas mostradas, y los métodos de detección se describen anteriormente respecto a las **FIGS. 26A-26E**. Las medidas de entrada pueden realizarse a una velocidad de actualización de adquisición seleccionada, por ejemplo, aproximadamente 10 Hz (o más o menos), con las posiciones incrementadas representando ciclos de adquisición de datos sucesivos. Como se indica en la **FIG. 33**, el análisis intermedio de las entradas produce para ciclo de entrada:

(1) Valores para el desplazamiento del pivote en el plano X-Y, a su vez reducido a componentes correspondientes del desplazamiento retinal.

(2) Valores para los componentes angulares inclinados de la guía ocular en las direcciones x e y, a su vez reducido a componentes correspondientes del desplazamiento retinal por rotación en el brazo de palanca pivote a retina.

(3) Valores para el movimiento de la lente de la guía ocular respecto al limbo del ojo (desacoplamiento), a su vez reducido a componentes correspondientes del desplazamiento retinal; y

(4) Valores para el movimiento de la guía ocular a lo largo del eje Z, a su vez reducido al movimiento relativo correspondiente del punto de intersección de la retina con un camino de haz de radiación fijado (una función de la rotación del haz θ y ángulo del haz Φ), que puede expresarse como componentes del movimiento retinal en el plano X-Y.

(5) Suma de los valores intermedios (1) a (4) para producir valores de salida expresados como componentes x e y del movimiento relativo del punto del haz de radiación en la retina, como se representa en la derecha de la **FIG. 32**.

La **FIG. 34** ilustra esquemáticamente la relación entre la rotación de la guía ocular (véase la **FIG. 18**) medida como componentes del cambio angular o inclinación de la guía ocular θ_x y θ_y (obsérvese que en este contexto, θ es distinto de la rotación de la fuente de radiación θ en la **FIG. 5**), y desviaciones del limbo del ojo respecto a la lente de la guía ocular, medido como desplazamientos en las direcciones x e y. Los diagramas ilustran los componentes en las direcciones X, y el método es similar en las direcciones Y. Obsérvese que en determinadas realizaciones, el soporte de la guía ocular (véase la **FIG. 2**) puede configurarse para ser relativamente rígido, de manera que el pivote de la guía ocular tiende a permanecer estacionario en el plano X-Y, y la inclinación de la guía ocular y movimiento del limbo corresponde al movimiento de cabeza y ojo como se indica en los diagramas. En determinadas realizaciones, el soporte de la guía ocular puede tener bisagras para permitir un rango de movimiento a lo largo del eje Z.

(1) El desplazamiento retinal x_0 debido a la rotación alrededor del pivote de la guía ocular es una función del brazo de palanca pivotante, que es la suma de la distancia pivote de la guía ocular a córnea **L** y la longitud axial del ojo **D** (retina a córnea) y el cambio de ángulo: $x_0 = (D + L) * \tan \theta_x$. El componente vertical (dirección Y) se determina de forma similar.

(2a) En una realización de modelado, el desplazamiento retinal δ_x debido al movimiento del ojo respecto a la guía ocular, detectado como cambio en la posición del límite del limbo respecto a la lente de la guía ocular (desacoplamiento de la guía ocular), puede modelarse como una rotación alrededor de un centro de rotación que es aproximadamente la longitud axial del centro del ojo o centro del globo ocular, tal como el desplazamiento en el centro retinal es aproximadamente igual a pero opuesto al desplazamiento en la córnea (es decir, $D_{axial} \approx 2 R$, ojo). Consecuentemente, el brazo de palanca igual resulta en: $\delta_x \approx 1*(x_3 - x_4)$, donde x_3 y x_4 son posiciones de la lente y limbo respectivamente.

(2b) En una realización de modelado alternativa, el desplazamiento retinal δ_x debido al movimiento del ojo respecto a la guía ocular puede modelarse como una rotación a lo largo de la superficie curvada de la córnea, tal que se modela un centro de rotación virtual (radio de la curvatura de la superficie corneal R_c). Esto puede variar por el paciente y es típicamente sustancialmente más corto que la $\frac{1}{2}$ de la longitud axial. R_c puede aproximarse

empíricamente, por ejemplo, $D_{axial} \approx k_c * R_c$, donde k_c es de aproximadamente 3 a aproximadamente 4. Consecuentemente, $\delta_x \approx (k_c - 1) * (x_3 - x_4)$.

5 (2c) En una realización de sub-método, los modelos de (2a) y (2b) se combinan usando un factor ponderado para determinar un movimiento efectivo debido a movimiento relativo lente a retina: $\delta x \approx (k_e - 1) * (x_3 - x_4)$, donde k_e es una constante de manera que $D_{axial} = k_e * R_e$ (radio de rotación efectiva), y k_e se selecciona para ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 (por ejemplo, $k_e \approx 2,25$). El componente vertical (dirección Y) se determina de forma similar.

(3) El efecto combinado de inclinación de la guía ocular y movimiento de desacoplamiento del limbo puede determinarse como la suma de estos componentes en las direcciones X e Y, tal que:

10 horizontal: $\Delta x = x_0 + \delta_x$

vertical: $\Delta y = y_0 + \delta_y$.

15 La FIG. 35 ilustra esquemáticamente la relación entre el desplazamiento del ojo y la guía ocular en la dirección Z y cambio del punto de intersección de un haz de radiación angular con un centro de diana retinal. El diagrama ilustra el componente en la dirección Y (para un ángulo de haz β en el plano Y-Z), y el método es similar para los componentes en la dirección X donde el haz también es angular en el plano X-Z). Como puede observarse, un desplazamiento δ_z medido en la guía ocular implica un desplazamiento igual de la diana retinal a lo largo del eje Z. Aunque la posición de la diana en el plano X-Y está inalterada, hay un movimiento relativo del "punto del haz" formado por el haz de radiación angular en la superficie retinal, en efecto, un desplazamiento del punto del haz en el plano X-Y, en este ejemplo indicado como δ_y . La relación trigonométrica respecto al ángulo del haz β puede expresarse como $\delta y = \delta z * \tan \beta$.

20 Las FIGS. 36A y 36B muestran detalles de las fórmulas para la conversión, en este caso realizada para cada uno de los tres caminos del haz estereotácticos alineados en una región diana común, como se muestra por ejemplo en las FIGS. 6 y 9. Como se muestra en la FIG. 36A, las fórmulas rinden valores intermedios que se suman entonces para rendir componentes horizontales y verticales colectivos. Obsérvese que los alineamientos del haz se indican en notación abreviada como haces 5 en punto, 6 en punto, y 7 en punto, haciendo referencia a un plan de tratamiento ejemplar en el que las posiciones rotacionales de tres haces respecto al eje de tratamiento (ángulo θ en la FIG. 5) son aproximadamente 150, 180, y 210 grados de la vertical respectivamente, mientras el ángulo del haz con el eje de tratamiento Φ permanece constante. Aunque esto se ha mostrado por los inventores en la presente memoria que es un plan de tratamiento ventajoso para minimizar la dosis en el nervio óptico durante la aplicación de un patrón de 3 haces de tratamiento macular superpuestos con puntos de entrada en pars plana, las posiciones alternativas son, por supuesto, posibles. Como se muestra en la FIG. 36B, los componentes x e y individuales de movimiento relativo son funciones de ambos ángulos θ y Φ , y así se calculan con diferentes constantes de conversión.

35 Como se muestra adicionalmente en las FIGS. 39-41 las posiciones del punto del haz retinal incrementales determinadas como se describe en las FIGS. 29-37 pueden emplearse para "pintar" deposiciones de dosificación de radiación incrementales en la representación de la retina en el modelo simulado. Por ejemplo, la distribución de la dosificación y velocidades de irradiación para una retina fijada determinadas experimentalmente y/o teóricamente (por ejemplo, un patrón de velocidad de distribución modelo en Gy/seg), puede ajustarse para el movimiento de la retina, y la distribución y niveles de la dosificación de la radiación acumulativa al movimiento real de la retina pueden calcularse exactamente en una base en tiempo real. Como se describe adicionalmente más adelante, dicha distribución de la acumulación de la dosis en tiempo real puede usarse para modificar el tratamiento con radiación en progreso. Por ejemplo, la irradiación puede pararse (control de inactivación), el alineamiento ojo a fuente corregirse, y la irradiación puede reiniciarse. Alternativamente, la fuente de radiación puede ser re-posicionada activamente para corregir cualquier cambio en el alineamiento retinal (por ejemplo, "dirigir" la fuente para reducir y función de error a cero). En otra alternativa, la irradiación puede pararse temporalmente, y reiniciarse cuando se determina que la posición retinal se ha realineado con el movimiento del paciente. Esta última alternativa se ha mostrado por los inventores en la presente memoria que es conveniente y efectiva para los efectos de tipo "parpadeo" que pueden inducir breves desplazamientos transitorios, sin afectar mucho el alineamiento global del ojo.

45 La FIG. 37A y 37B son gráficas que ilustran un mapa de dosis de 3 haces estereotáctico de dosis retinal medida por radiometría en un ojo simulado o modelo (por análisis de densidad óptica de la película expuesta), sin movimiento del ojo, como se describe en la presente memoria, que sirve como una base para comparación para los ejemplos del movimiento del ojo modulado mostrados en las FIGS. 39-41. Obsérvese que las trayectorias del haz son sustancialmente como se muestra en la FIG. 9.

55 El mapa de contorno de dosis de la FIG. 37A muestra que la región diana de 4 mm se encuentra completamente en la 80% isodosis (20 Gy sobre la base de un nivel máximo de ~25 Gy). De hecho, el área de la isodosis 24 Gy (aproximadamente 96%) es aproximadamente co-extensiva con la región diana de 4 mm. El disco óptico se encuentra completamente más allá de la isodosis 1 Gy, y así recibe sustancialmente menos de 4% de la dosis máxima. Obsérvese que mientras el término "penumbra" se usa en la presente memoria para hacer referencia específicamente a la distribución de dosis desde un único haz colimado, es instructiva para observar que el concepto

5 como se aplica a un mapa de dosis de haz múltiple estereotáctico, y una "penumbra" de 80%-a-20% isodosis acumulativa se indica en las **FIGS. 37A-B** como el rango entre la isodosis 20 Gy y la isodosis 5 Gy, sobre la base de un nivel de dosis máximo de aproximadamente 25 Gy. Obsérvese que los niveles de dosis pueden variar sustancialmente dependiendo del plan de tratamiento particular. Por ejemplo, un plan de tratamiento particular puede proporcionar un nivel de dosis medio en la región diana retinal de menos de aproximadamente 8 Gy; o aproximadamente 16 Gy; o aproximadamente 24 Gy o más, dependiendo de los objetivos médicos específicos para el tratamiento. Asimismo, los tratamientos pueden repetirse a intervalos de tiempo seleccionados para propósitos de fraccionamiento.

10 La **FIG. 38B** es un perfil de dosis representado en una gráfica correspondiente a la línea B-B en la **FIG. 37A**, que es un transecto a través del centro de la diana y el centro del disco óptico. Este perfil proporciona una clara ilustración de la caída de la isodosis en la región "penumbra", disminuyendo rápidamente a un valor bajo en el margen del disco óptico.

15 Para propósitos de comparación, la **FIG. 37C** ilustra la distribución de dosis en tejido tanto anterior como posterior al mapa de plano retinal de las **FIGS. 37A y 37B**. La **FIG. 37C** es una gráfica de distribución de dosis preparada mediante simulación de transporte de radiación numérica Monte Carlo (véase la metodología en la **FIG. 13A**) empleada conjuntamente con un modelo característico de tejido derivado de la anatomía humana revelada en formación de imágenes por escaneo CT. El mapeo de la **FIG. 37C** es una sección transversal plana orientada verticalmente tomada a través del eje de tratamiento 2820 (véase la **FIG. 21E**), que corresponde con el plano que contiene un camino de haz de tratamiento central (haz 1 a $\theta = 180$ grados en la **FIG. 21E**). El modelo incluye la lente 35 y el nervio óptico 350 del ojo 30, estando rodeado el globo por tejido particular 37 con órbita ósea 38, y mostrando tejido de cerebro 22.

20 El mapeo incluye la contribución de la dosis de radiación 1400a desde el haz central 1 así como la radiación aplicada en el plano transversal desde dos haces angulares estereotácticos (haces 2 y 3 en la **FIG. 21E**), que están dirigidos para intersectar el plano del mapeo sólo en una región adyacente a la retina central (región de "superposición de 3 haces" 318a). La simulación Monte Carlo mostró el nivel de dosis en estructuras seleccionadas como se indica en la **Tabla 1** siguiente:

Tabla 1 - Dosis en Estructuras Seleccionadas

Tres Haces Administrando 24 Gy a la Mácula	
Estructura	Dosis (Gy)
Lente	0,3
Nervio Óptico	0,7
Córnea	0
Esclera	25
Cerebro	4
Hueso Orbital	18
Mácula	24

Los contornos de isodosis de la **FIG. 37C** ilustran tres regiones principales de dosificación mayor:

- 30 (a) el área de la superficie escleral 311 (25 Gy), que representa sólo el haz central único 1, ya que el haz angular 2 y 3 tienen regiones de entrada distintas y separadas;
- (b) la región de superposición de los 3 haces 318a (24 Gy en la mácula) en la que cada haz hace una contribución aproximadamente igual; y
- 35 (c) alta absorción por hueso orbital comparativamente denso (18 Gy), que de nuevo representa sólo el haz central. Obsérvese que en parte debido a una mayor absorción ósea y consecuentemente penetración reducida más allá, la dosis residual en la superficie del cerebro es sólo aproximadamente 4 Gy, disminuyendo rápidamente a la fracción pequeña de un Gy a profundidad.

La **FIG. 37C** ilustra un método y dispositivo de tratamiento que tiene aspectos de la invención, para el tratamiento con radiación de una diana retinal, incluyendo proporcionar una fuente de rayos X de ortovoltaje posicionable configurada para emitir un haz de rayos X firmemente colimado, el haz emitido en un camino que evita tanto la lente como el nervio óptico del ojo, estando filtrado el haz de manera que la fracción de dosis de superficie se minimiza respecto a la fracción de dosis retinal, el haz también tiene una energía máxima de fotón lo suficientemente baja como para minimizar la fracción de dosis que penetra más profundamente que la órbita ósea del cráneo.

VH. Confirmación radiométrica del alineamiento del ojo y direccionamiento de la dosis de rayos X

Las **FIGS. 38A y 38B** representan un método para confirmar una realización de un plan de tratamiento con radioterapia que tiene aspectos de la invención. La **FIG. 38A** ilustra el ojo de un cadáver 30 que se ha fijado en un montaje 500, configurado para ser alineado con el sistema de radioterapia 10 usando un soporte mecánico adecuado (no mostrado) generalmente de la manera y orientación mostradas en la **FIG. 3B**. El montaje 500 posiciona el ojo del cadáver como, en efecto, un ojo simulado para propósitos de confirmar tanto el método de alineamiento del ojo como la dosimetría del sistema de tratamiento. La **FIG. 38A** muestra que el ojo del cadáver 30 se ha diseccionado parcialmente para exponer el tejido adyacente a la retina posterior, para permitir un refuerzo de la película radiográfica 502 para ser posicionada detrás del ojo paralela a la retina.

El procedimiento incluye lo siguiente: El ojo en el montaje 500 con película se monta en el sistema de alineamiento y estabilización del ojo 625 (véanse las **FIGS. 2 y 16** por ejemplo) por un soporte mecánico adecuado (no mostrado), y el ojo se alinea usando la metodología descrita respecto a las **FIGS. 21A-21E**, de la misma manera general que el alineamiento del ojo de un paciente humano. La guía ocular (representada por la lente de la guía ocular 2860 en la **FIG. 38A**) se aplica a la córnea de manera que esté centrada en el limbo, se aplica succión con vacío, y la fuente de rayos X 420 se mueve en la posición de tratamiento como se muestra en la **FIG. 3B**. Como con el plan de tratamiento descrito en la presente memoria, el haz de rayos X se alinea con un eje de tratamiento 2820, que está posicionado respecto al eje geométrico del ojo 2810 por una desviación pre-determinada 2850.

Se aplica una serie de tres haces de tratamiento al ojo 30 (véanse las **FIGS. 9-10**), de manera que se expone la película radiográfica 502 adyacente a la retina para producir un punto expuesto 504 indicativo de la distribución de la dosis absorbida por la diana. La película radiográfica se formula para producir un punto visible que permite insertar un pin marcador 506 a través de la película en el ojo 30, en este ejemplo en el centro del punto 504, para registrar y mantener la orientación de la película 502 como expuesta con el tejido del ojo.

El ojo 30 se disecciona entonces a lo largo de una sección retinal como se muestra en la **FIG. 38A** para exponer la retina posterior, registrada a la película expuesta 502. La retina aplanada superpuesta en la película expuesta se representa en la **FIG. 38B**. La geometría retinal se muestra con detalle en la izquierda a la izquierda, la disección retinal mostrada esquemáticamente en la vista de la derecha de la figura. Como puede observarse, el punto de película expuesta 504 está centrado sustancialmente en la diana macular, que cubre la región diana de 4 mm. El punto 504 también está sustancialmente separado del disco óptico 350. La geometría de la dosificación puede compararse con el mapa de dosis del modelo simulado de la **FIG. 37A**.

El procedimiento confirma así la eficacia del método de alineamiento del ojo y métodos de direccionamiento ocular que tienen aspectos de la invención, mediante la demostración de que la dosis de radiación aplicada está dirigida al tejido macular (y evita el disco óptico), como se proporciona por los planes de tratamiento descritos en la presente memoria.

Resultados de estudios en pacientes

Las **FIGS. 39A-39E** son gráficas que muestran el movimiento retinal extrapolado sobre la base de los datos de movimiento del ojo de las **FIGS. 26A-26E**. El movimiento retinal calculado se usó para modular el mapa de dosis de 3 haces superpuestos derivado de un estudio modelo mostrado más adelante en la **FIG. 37A y 37B**.

Obsérvese que preferiblemente dichas extrapolaciones se llevan a cabo automáticamente por un procesador digital al adquirirse los datos del movimiento del ojo, más preferiblemente en tiempo real. Será evidente para un experto en la técnica cómo puede hacerse esto sin experimentación innecesaria.

Las **FIGS. 39A y 39B** muestran los componentes X e Y del movimiento real del paciente durante un periodo de aproximadamente 5 minutos. Estos datos se presentan como un modelo simulado para un procedimiento de tratamiento con rayos X (no se realizó irradiación de pacientes humanos en la adquisición de los datos de movimiento del ojo presentados en las **FIGS. 26-41**). La duración se ha dividido en tres segmentos que representan aplicaciones de haz estereotáctico. Se ha asumido que la guía ocular está re-alineada con el sistema de coordenadas del sistema de tratamiento después de cada reposicionamiento de la fuente de rayos X, es decir, dos veces durante la duración de 5 minutos, indicado como b1, b2 y b3 en las gráficas.

Las gráficas incluyen tanto datos completos (banda ancha) como también movimiento de 1 segundo filtrado o promediado representado en el mismo eje (gráfica central estrecha). Obsérvese que el sistema de seguimiento del ojo puede tener una velocidad de actualización seleccionable. En el caso del ejemplo, la velocidad de actualización del sistema de formación de imágenes fue aproximadamente 10 Hertz, resultando en aproximadamente 3.000

muestras en la duración de 5 min. En general, los datos muestran un movimiento o fluctuación del ojo sacádico, de alta frecuencia y baja amplitud, que tiende a diseminar los datos brutos en una banda más ancha. El corto periodo de filtrado hace que las tendencias del movimiento del ojo sean más evidentes. Además, se calculan los datos en el que la retina se trata como plana.

- 5 La **FIG. 39C** es una gráfica paramétrica de los datos de las **FIGS. 39A y 39B**, y representa gráficamente las salidas de la retina del centro de la diana, en ambas direcciones X e Y. Puede observarse que casi todo el movimiento, ponderado por duración, permanece en aproximadamente un radio de 0,5 mm de la diana.

10 La **FIG. 39D** es una gráfica similar a la de la **FIG. 39C** y que muestra la geometría retinal del disco óptico así como indicación de una diana de tratamiento planeado como un círculo de 4 mm alrededor del centro de una diana. Un centro de masa CM se calculó sobre la base del movimiento retinal, ponderado por duración en la posición, para rendir un indicador acumulativo del desplazamiento de la aplicación de la dosis de radioterapia. Para conveniencia, se muestran círculos de 4 y 6 mm alrededor del CM, siendo el círculo de 4 mm alrededor de CM directamente comparable con el círculo de 4 mm alrededor del centro de la diana (el equivalente sin movimiento). Puede observarse que el desplazamiento del CM es menor de aproximadamente 0,2 mm, y en el caso adverso (desplazamiento hacia el nervio óptico), produce poca diferencia en el patrón de dosificación.

15 La **FIG. 39D** es un mapa de dosis sobre la base de los datos de la **FIG. 39D** y emplea los datos para un estudio de rayos X sin movimiento usando un ojo simulado (modelo, modelo que asume un alineamiento perfecto, sin movimiento), usándose los datos del estudio de rayos X para evaluar la distribución de la dosis absorbida por el tejido que insinuada por el movimiento real del ojo del estudio del paciente. Los contornos de isodosis se muestran para gradaciones desde el nivel máximo (aproximadamente 24-25 Gy), hasta un límite inferior de caída de 20 Gy (80% isodosis), y límite de punto de haz exterior de aproximadamente 5 Gy (20% isodosis), y un límite disperso inferior de 2 Gy.

20 En un ejemplo de un plan de tratamiento con radioterapia que tiene aspectos de la invención, se desea mantener una dosis de entre 25-20 Gy en aproximadamente una diana de tratamiento de 4 mm centrada aproximadamente en la fóvea, y mantener menos de aproximadamente 5 Gy fuera de una región de tratamiento de 6 mm alrededor del centro de la diana. Además, el ejemplo del plan de tratamiento incluye evitar más de una dosificación de aproximadamente 2 Gy, y preferiblemente mucho menos, en el nervio óptico y disco óptico.

25 Puede observarse que el mapa de dosis modulada por movimiento de la **FIG. 39D** consigue los objetivos del plan de tratamiento con datos de movimiento realísticos de pacientes, mediante el uso del sistema de estabilización del ojo que tiene aspectos de la invención.

VI. Control y algoritmos del control de inactivación.

Esta sección detalla varios métodos y algoritmos mediante los cuales el procesador en el sistema controla la exposición total al haz, por ejemplo, intensidad y duración, en respuesta a la posición del movimiento del ojo detectada durante el tratamiento terapéutico.

35 VI.A. Posición del ojo y control de la exposición

40 Las **FIGS. 40A-40H** son gráficas que muestran el movimiento retinal extrapolado de un paciente en el que se observó un patrón consistente de deriva lateral. Los datos del movimiento del ojo fueron de la misma naturaleza como se muestra en las **FIGS. 26A-E**, y adquiridos por los mismos métodos y con los mismos dispositivos de seguimiento del ojo, pero en el caso de un paciente que presenta un comportamiento diferente del movimiento del ojo. En estas gráficas, se usa generalmente la misma metodología y presentación que en las **FIGS. 39A-39E**, y la discusión siguiente se centrará sólo en las diferencias.

45 Las **FIGS. 40A y 40B** muestran los componentes X e Y del movimiento retinal de un paciente durante un periodo de aproximadamente 5 minutos, dividido en tres "haces" como se ha descrito anteriormente. Puede observarse que hay una tendencia a un desplazamiento relativamente grande en la dirección X, debido al movimiento de la cabeza del paciente y la rotación de la lente de la guía ocular alrededor del punto pivote. Las desviaciones verticalmente son relativamente pequeñas, pero las desviaciones horizontales de la retina superaron 1 mm durante periodos sustanciales. La **FIG. 40 C** muestra una gráfica paramétrica del movimiento.

50 Las **FIGS. 40D-40F** son tres gráficas de desplazamiento CM hechas de la manera de la **FIG. 39D** en la que la **FIG. 40D** muestra los datos de deriva no corregidos, la **FIG. 40E** muestra datos compensados como se describe más adelante, y la **FIG. 40F** es una reproducción de la **FIG. 39D** para propósitos de comparación.

La **FIG. 40D** muestra que el CM de la duración de movimiento de los datos de las **FIGS. 40A y 40B** está desplazado aproximadamente 0,75 mm desde el centro de la diana, y que el círculo de 6 mm se desplaza para extenderse cerca del disco óptico.

55 La **FIG. 40E** muestra que el CM de la duración del movimiento después de un procedimiento de compensación de la deriva que emplea un análisis de "momento de desplazamiento en el tiempo" desencadena el control de inactivación

(apagado) de la fuente de rayos X (simulada aquí), seguido de realineamiento del ojo del paciente con el eje de alineamiento del sistema. Un ejemplo de procedimiento incluye:

- a) Definir un vector de momento de desplazamiento en el tiempo tal que $TDM = (\text{Desplazamiento desde el centro}) * (\text{Tiempo fuera del centro})$. Esto es menos sensible para desplazamientos breves, largos que los persistentes largos.
- 5 b) En realizaciones de sistema de tratamiento ejemplar, la velocidad de la dosis es relativamente baja (aproximadamente 4 Gy por minuto) lo que da tiempo para responder a desviaciones por control de inactivación.
- c) Definir un umbral de control de inactivación para una magnitud seleccionada de TDM acumulativo, que es el punto de desencadenamiento para el control de inactivación. Un término de "constante de muelle" puede incluirse para disminuir o ajustar la sensibilidad. En un ejemplo, el umbral se selecciona para prevenir que la desviación de CM supere aproximadamente 0,2 mm desde el centro de la diana. Puede seleccionarse un umbral mayor o menor.
- 10 d) Realinear el paciente y ojo tratado a las coordenadas del sistema (a) después del reposicionamiento del haz, simulado aquí por 1/3 del periodo de tratamiento, y (b) después del control de inactivación de la fuente de rayos X según criterios.
- e) Reiniciar el tratamiento, extendiendo el periodo de tratamiento según se necesite para obtener una dosificación completa de tratamiento.
- 15

Una comparación de las **FIGS. 40E y 40F** muestra que el procedimiento de compensación de la deriva (en este caso 5 eventos de control de inactivación en el periodo de tratamiento de 5 minutos) resulta en una desviación de CM muy reducida, y comparable con los datos de un paciente sin deriva sistemática.

- 20 Las **FIGS. 40G y 40H** son gráficas de mapas de dosis no compensados y compensados correspondientes a los datos de las **FIGS. 40D y 40E**. Obsérvese que la **FIG. 40G** muestra tanto un área no tratada, la isodosis de 20 Gy englobando sólo marginalmente un lado del círculo diana de 4 mm, y dosis no planeadas que superan 2 Gy a partes del disco óptico. Ambos de estos efectos se evitan por el procedimiento de control de inactivación-realineamiento, como se muestra en las etapas 2565, 2540 de la **FIG. 21A**.

VIB. Algoritmos de control de inactivación basados en movimiento.

- 25 Las realizaciones de métodos y dispositivos que tienen aspectos de la invención proporcionan una figura de mérito para el desplazamiento del "centro de masa" de la dosificación de radiación desde el centro de una diana, sobre la base de seguimiento el movimiento retinal respecto al centro de un haz en los componentes X e Y (nasal-temporal y craneal-caudal respectivamente). Esto puede configurarse para aceptar pequeñas fluctuaciones desde el centro de la diana, pero evitará fluctuaciones grandes persistentes, y puede configurarse para proporcionar una protección
- 30 aumentada para estructuras sensibles, tal como el nervio óptico. Obsérvese que alternativamente o adicionalmente, pueden usarse realizaciones de métodos y dispositivos generalmente similares para seguir un camino de haz de radiación respecto a otras estructuras anatómicas, tal como la córnea o la lente del ojo.

- En experimentos por los inventores en la presente memoria, se ha mostrado que los movimientos relevantes del ojo se encuentran típicamente en determinadas categorías: (a) fluctuación de alta frecuencia (direcciones +/- x e y); (b) deriva direccional estacionaria durante periodos prolongados; y (c) fluctuaciones de gran magnitud, de duración corta, (por ejemplo, dirección de parpadeo +/- y), generalmente que no cambian el alineamiento de larga duración. Los cambios pequeños positivos y negativos sin deriva acumulativa resultan en una "diseminación" modesta del punto del haz, pero típicamente no son problemáticos.
- 35

Algoritmos de respuesta lineal:

- 40 Ventajosamente, respecto a la deriva estacionaria (b), puede definirse un vector de "centro de masa" o CM que representa la desviación acumulativa, en el que las contribuciones incrementales a la suma del vector tienen los componentes:

$$Q_x = x_i * dt$$

$$Q_y = y_i * dt$$

- 45 Donde

x_i = desplazamiento x [mm] en el momento de la muestra

y_i = desplazamiento y [mm] en el momento de la muestra

dt = tiempo [s] entre las muestras (por ejemplo, velocidad de la muestra de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 Hz)

Opcionalmente, las realizaciones alternativas pueden incluir datos suavizados para suprimir "fluctuación" de alta frecuencia (por ejemplo, 1 seg. valores promedio para una velocidad de muestra 30Hz para rendir valores equivalentes de x_i , y_i para $dt = 1$ seg).

Los atributos adicionales pueden incluir:

5 CM(sumaQx, sumaQy) = suma de vector de operación de los componentes X e Y, donde:

- magnitud es la distancia desde el centro de la diana = $\text{SQRT}(\text{sumaQx}^2 + \text{sumaQy}^2)$
- dirección es el arctan del ángulo ($\text{sumaQy}/\text{sumaQx}$).

Criterios de control de inactivación/relineamiento = magnitud del CM umbral = $\text{CM} \cdot k$

10 ▪ k es una constante ajustable para definir la sensibilidad de control de inactivación: $k = \text{"constante del muelle" [Gy/mm/s]}$.

CMmax = CM para el tiempo total de tratamiento, final de vector suma (con o sin control de inactivación/relineamiento durante el tratamiento).

- magnitud puede definir un error de registro de haz-diana general (TRE).
- dirección puede usarse para analizar la dosis a y/o proteger estructuras particulares.

15 En las realizaciones descritas con detalle, la re-orientación de la fuente de rayos X/colimador puede hacerse rápidamente y discretamente por un posicionador automatizado bajo la monitorización del operador, y es preferible continuar el tratamiento con haces estereotácticos sucesivos sin realinear necesariamente el ojo tratado respecto a las coordenadas del sistema. En este método de práctica, el realineamiento se realiza sólo cuando ocurre el control de inactivación con la intención de los criterios del vector de desplazamiento pre-establecidos.

20 En otras realizaciones alternativas, puede realizarse un cálculo separado para reforzar un aclaramiento máximo de CM de una estructura vulnerable (por ejemplo, seguimiento separadamente del componente de CM en la dirección del disco óptico, con control de inactivación a un umbral de aclaramiento). Asimismo, las realizaciones alternativas adicionales pueden incluir mapeo de dosis en tiempo real a estructuras vulnerables (por ejemplo, disco óptico, córnea, lente, etc.) usando los datos como se representa en las **FIGS. 37A y 37B**. El control de inactivación y realineamiento pueden realizarse cuando se alcanza un umbral de dosis.

25 Obsérvese que en algunos tubos de rayos X disponibles comercialmente, puede incluirse una red de presión que proporciona un apantallamiento rápido del flujo de electrones por neutralización de campo. En otros, el suministro de energía de alto voltaje puede cambiarse para proporcionar una respuesta de control de inactivación efectiva.

Algoritmos de respuesta no lineales:

30 En realizaciones alternativas de métodos y dispositivos que tienen aspectos de la invención, puede emplearse un algoritmo no lineal, que proporciona una ponderación ajustable para proporcionar una mayor respuesta a grandes desviaciones que a pequeñas desviaciones. Como con el algoritmo lineal descrito anteriormente, puede definirse un vector de "centro de masa" modificado que representa un factor de desviación acumulativa (AF) no lineal, donde las contribuciones incrementales al vector suma tienen los componentes:

35 $Q_x = k \cdot (x_i)^n \cdot dt$

$Q_y = k \cdot (y_i)^n \cdot dt$

Donde

40 k = constante de sensibilidad que escala de forma ajustable los componentes para optimizar el tratamiento (por ejemplo, $k = 1$ a aproximadamente 5). Obsérvese que la sensibilidad también puede ajustarse como un factor en el Criterio de control de inactivación.

x_i = desplazamiento x [mm] en el tiempo de muestra

y_i = desplazamiento y [mm] en el tiempo de muestra

n = exponente seleccionado (por ejemplo, $n = 1$ a 3, tal como 1 para lineal, 2 para cuadrático, etc.)

dt = tiempo [s] entre muestras

45 Obsérvese para una forma cuadrática ($n = 2$), la ponderación de la contribución incremental es proporcional al cuadrado del desplazamiento instantáneo (por ejemplo, $Q_x(2 \text{ mm}) = 4 \cdot Q_x(1 \text{ mm})$), poniendo así énfasis en las

magnitudes con gran deriva, con menos énfasis en fluctuaciones menores cercanas a cero. Para evitar ambigüedad direccional, el signo respecto al eje cero del desplazamiento puede tenerse en cuenta en un vector suma donde n es un número entero par, por ejemplo, n = 2, donde $\text{signo}(x) = x/|x|$, y así ± 1 , tal como:

$$Q_x = \text{sign}(x_i) \cdot k \cdot (x_i)^n \cdot dt$$

5 $Q_y = \text{sign}(y_i) \cdot k \cdot (y_i)^n \cdot dt$

El factor de acumulación puede integrarse con el tiempo como $AF(\text{suma}Q_x, \text{suma}Q_y) = \text{vector suma de los componentes X e Y, donde:}$

magnitud = $\text{SQRT}(\text{suma}Q_x^2 + \text{suma}Q_y^2)$, que representa una desviación de la diana no lineal.

10 dirección = $\arctan(\text{suma}Q_y/\text{suma}Q_x)$, que es un ángulo en las coordenadas x/y que se encuentra en el plano de superficie retinal.

AF(total o terminal) = valor acumulativo final de AF al final del tratamiento, puede considerarse para definir un error de registro de la diana (TRE) para el tratamiento.

15 El criterio de control de inactivación puede formularse de varias maneras alternativas. En un ejemplo, puede seleccionarse un valor máximo para desviación de AF (MaxDist) que puede considerarse aceptable si se mantiene durante el periodo completo de tratamiento como un valor constante (por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 1,0 mm, y preferiblemente aproximadamente 0,2-0,4 mm), de manera que el Criterio de control de inactivación = $\text{MaxDist} \cdot \text{Tiempo de Tratamiento}$.

20 Un factor o constante de sensibilidad adicional o alternativo puede aplicarse al Criterio de control de inactivación, de manera que $\text{Criterio de control de inactivación} = \text{MaxDist} \cdot \text{Tiempo de tratamiento} / \text{Factor de Sensibilidad}$. Por ejemplo, la sensibilidad del control de inactivación puede hacerse más/menos conservadora por ajuste del factor de sensibilidad. Por ejemplo, El Factor de Sensibilidad puede ser aproximadamente 3.

25 El factor de tratamiento también puede ajustarse en respuesta a un error de registro de diana (TRE) típico o medio para una población de pacientes. Los tratamientos simulados (sin radiación con estabilización/seguimiento de ojo real) se han usado por los inventores en la presente memoria para recoger datos de población de pacientes para asistir en el establecimiento de los criterios de control de inactivación. Por ejemplo, una MaxDist conservadora razonable puede establecerse inicialmente para un plan de tratamiento, que puede resultar en eventos infrecuentes de control de inactivación para un TRE aceptable. La experiencia en poblaciones puede mostrar que es posible una exactitud mejorada en el tratamiento sin control de inactivación excesivo (por ejemplo, hasta aproximadamente 21-5 eventos de control de inactivación por tratamiento), y así el Factor de Sensibilidad puede incrementarse para 30 disminuir el TRE medio conseguido. Pueden hacerse ajustes similares a otros factores computacionales, tal como el exponente n.

Una estrategia para determinar una distancia o valor máximo (MaxDist) para el factor de acumulación (AF) es un análisis de error estimado. Por ejemplo, la distancia desde el borde del haz "sin error" idealizada para una estructura vulnerable, tal como el disco óptico, puede determinarse a partir de las características medidas del haz colimado y la 35 anatomía ocular del paciente típico. Por ejemplo, con referencia a las **FIGS. 37A y 37B**, la distancia o aclaramiento de la estructura desde el borde de penumbra hasta el borde del disco óptico podría estimarse que tiene un valor medio de 0,75 mm ó 750 micrómetros. Las fuentes y magnitudes probables del error potencial pueden identificarse entonces, incluyendo un valor propuesto para MaxDist. Por ejemplo, pueden considerarse tres fuentes de error potencial y una magnitud máxima representativa: (a) centrado Guía I lente a limbo (~0,4 mm), (b) error de 40 direccionamiento del sistema de posicionamiento (~0,4 mm), y (c) efectos del movimiento del ojo (~0,4 mm). Un valor RMS de estas tres fuentes puede estimarse como $\text{SQRT}(0,4^2 + 0,4^2 + 0,4^2) = 0,69 \text{ mm}$. Como esto está en el aclaramiento de la estructura de 0,75 mm, el valor propuesto de MaxDist de 0,4mm (400 micrómetros) parece razonable.

Parámetros de equivalente de radiación basados en movimiento.

45 Obsérvese que pueden usarse algoritmos matemáticos y estadísticos alternativos a los descritos en la presente memoria para definir factores de desplazamiento acumulados y criterios de control de inactivación/realineamiento útiles para los mismos objetivos del tratamiento médico, sin alejarse de la invención.

50 Como puede observarse en los ejemplos anteriores, un parámetro basado en movimiento, tal como factor de acumulación del error de direccionamiento, puede definirse, sin calcular la absorción de la radiación real, para funcionar como un equivalente o sucedaneo de la distribución de la dosificación de radiación en una diana del tratamiento (por ejemplo, una región macular definida) o una estructura anatómica no diana sensible (por ejemplo, el disco óptico). Las propiedades conocidas de la radiación de un haz de tratamiento (por ejemplo, una velocidad y distribución de isodosis calculada en la sección transversal del haz) puede usarse para determinar la equivalencia. Así una intensidad de dosis del haz conocida (por ejemplo, en Gy/seg en la profundidad de tejido retinal) puede

usarse para seleccionar una propiedad basada en movimiento asociada de forma fiable con los efectos de la radiación.

Un controlador de un sistema de tratamiento basado en un procesador de software puede calcular dicho parámetro equivalente de radiación basado en movimiento (por ejemplo, AF en los ejemplos en la presente memoria) y monitorizar este parámetro respecto a umbrales numéricos pre-determinados. El movimiento de una diana y/o estructura sensible puede detectarse directamente (véase la discusión de las **FIGS. 49-52**); o determinarse por un algoritmo de extrapolación sobre la base del movimiento global del ojo (como en las **FIGS. 29-36**).

Alternativamente, un controlador de un sistema de tratamiento basado en un procesador de software puede calcular la distribución de dosis de radiación real en dianas y/o estructuras sensibles (véanse los métodos respecto a las **FIGS. 37A y 37B**), teniendo en cuenta los efectos del movimiento del ojo detectado. El umbral para el control de inactivación (u otra compensación del movimiento) puede ser sobre la base de niveles de dosis de radiación específicos.

VIC. Ejemplos de control de inactivación

Las **FIGS. 41A-41D** ilustran un ejemplo de realizaciones de métodos y dispositivos para el control de inactivación y control de la distribución de la dosis en respuesta al movimiento retinal. Las **FIGS. 41A y B** son gráficas que muestran los componentes X e Y del movimiento retinal respectivamente. En este caso, el alineamiento y estabilización del ojo se realizó, pero no se realizó irradiación, rindiendo los datos de movimiento del ojo de entrada como se muestra en las **FIGS. 26A-26E**. Se realizó una conversión del movimiento retinal (véanse las **FIGS. 32-36**), y se simuló un control de control de inactivación usando un algoritmo lineal como se ha descrito anteriormente con una sensibilidad de desencadenante de aproximadamente 3 (ejemplo de control de inactivación) y 0 (ejemplo sin control de inactivación). El re-alineamiento en el ejemplo de control de inactivación en este paciente se simuló por volviendo a poner a cero el desplazamiento X e Y de los datos cuando se alcanzó el umbral de control de inactivación, resultando en puestas 1-5 como se indica en las figuras. Tanto el "movimiento sin control de inactivación" como el "movimiento con control de inactivación /realineado" se muestran como se indica en cada figura.

Las **FIGS. 41C y 41D** son gráficas X-Y paramétricas que muestran seguimientos de haz de superficie retinal sin control de inactivación y con control de inactivación, respectivamente, respecto al centro de la diana (0,0), y que muestran también el disco óptico y una zona diana de 4 mm alrededor del centro de la diana. En cada caso, está superpuesta la localización de la posición del vector del "centro de masa" terminal de la posición del haz (CM), como se ha descrito anteriormente junto con círculos de 4 mm y 6 mm alrededor del CM. Como puede observarse en la **FIG. 41C**, el CM terminal (indicado también como RArm) sin control de inactivación es aproximadamente 1,55 mm como se indica por las flechas de dimensión. Por el contrario, cuando la sensibilidad del control de inactivación se ajusta para resultar en 5 eventos de control de inactivación/realineamiento, la **FIG. 41 D** sobre la base de los mismos datos de entrada muestra un CM terminal de sólo aproximadamente 0,31 mm, o una reducción de aproximadamente 5 veces en el error de direccionamiento.

Los algoritmos y dispositivos de desencadenamiento del control de inactivación que efectúan dichos algoritmos (por ejemplo, un procesador informático/controlador de un sistema de radioterapia, que comunican una señal de control de inactivación automática a una fuente de rayos X asociada) se han demostrado conjuntamente con realizaciones del sistema de alineamiento/estabilización del ojo para proporcionar una exactitud TRE en menos de aproximadamente 0,5 mm, mientras efectúan un máximo de aproximadamente 3-5 eventos de control de inactivación/realineamiento para una población de pacientes sustancial.

Las **FIGS. 41E-41H** son gráficas que ilustran ejemplos adicionales de realizaciones de métodos y dispositivos que tienen aspectos de la invención para el control de inactivación y control de la distribución de la dosis en respuesta a movimiento retinal. Las gráficas están dispuestas en pares (**41E y 41F y 41G y 41H**), un par para cada uno de dos sujetos que se están tratando usando una realización de sistema de radioterapia según las **FIGS. 1-6**. Cada gráfica tiene el mismo eje de tiempo horizontal y cada una se refiere a un único intervalo de emisión de haz de rayos X en el que una dosis macular de aproximadamente 5,3 Gy se administró como parte de un tratamiento de 3 heces estereotáctico haciendo un total de aproximadamente 16 Gy en la mácula.

En cada par de gráficas, la gráfica superior muestra los valores de variable de tiempo del desplazamiento X retinal el eje de tratamiento el sistema 2820, mostrado como una línea sólida clara, y los valores del desplazamiento Y retinal, mostrado como una línea sólida oscura. Estos valores se calculan sobre la base de señales de seguimiento de marcador fiduciario y limbo, como se describe en la presente memoria respecto a las **FIGS. 21-36**. En estos ejemplos, la velocidad de actualización de datos durante el tratamiento fue aproximadamente 10 Hz. Para propósitos de claridad de presentación sin pérdida de significado, los datos de desplazamiento representados en las figuras se filtran (promediados punto por punto sobre unos pocos ciclos de datos) para suprimir la presentación de perturbaciones o fluctuaciones de alta frecuencia en los datos marco por marco.

En la gráfica inferior de cada par, El Factor de acumulación (AF) se representa como una línea sólida oscura, respecto al eje vertical izquierdo como una fracción del máximo umbral de criterio de control de inactivación pre-

determinado permitido. La dosis de rayos X central acumulada total con incremento en tiempo a la profundidad retinal (TD) se muestra como la línea sólida clara, respecto al eje vertical derecho, en Gy. El AF se calculó como una suma de la magnitud de un vector de desplazamiento cuadrático, como se ha descrito anteriormente. La dosis acumulada total es una suma de dosis incrementales para cada incremento de tiempo durante el tratamiento con rayos X ("tiempo de haz encendido"). Cada dosis incremental es sobre la base de propiedades calibradas de la emisión del tipo de rayos X kerma en aire usando voltaje de potencial de campo de tubo medido y corriente de cátodo del sistema. La determinación de la dosis incremental incluye propagación calibrada del espectro de rayos X a través de filtros del colimador y tejido ocular participante a la profundidad retinal, determinándose la longitud del camino del tejido a partir de la geometría del camino del haz según se escala al ojo del paciente particular sobre la base de una medida de ecografía en modo ultrasónica.

Volviendo en primer lugar a las **FIGS. 41 E y 41F** puede observarse que el alineamiento del centro macular en el tiempo de inicio del haz se desplazó una fracción de un milímetro en ambas direcciones X e Y (-0,26 y -0,43 mm respectivamente). La gráfica de AF puede observarse que se inclinaba hacia arriba un ángulo moderadamente pronunciado inicialmente. Durante los primeros 20-25 segundos, el desplazamiento retinal en la dirección Y se incrementa mientras el desplazamiento en la dirección X disminuye. Se apreciará que la magnitud trigonométrica del vector de desplazamiento (raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de los componentes X e Y) se incrementa durante este intervalo, y este incremento se refleja en un pronunciamiento de la pendiente de la curva de AF. Al alcanzar el AF el umbral de criterios de control de inactivación (AF => 1*GC) a aproximadamente 29 segundos de tiempo del haz encendido, el procesador del sistema desencadena el control de inactivación de la fuente de rayos X, apagando el tubo de la fuente de rayos X.

Después del control de inactivación, el médico responsable realineó el ojo y la guía ocular con el eje de tratamiento 2820 (desplazamientos X, Y de -0,13 y 0,08 mm respectivamente), y se re-inició la fuente de rayos X. Obsérvese que la línea TD es plana brevemente al incrementarse la intensidad de la emisión al re-inicio durante un periodo de aproximadamente 1-2 segundos. Durante el resto de la emisión del haz, los componentes retinales X e Y permanecieron en una fracción de un milímetro, y la curva AF sólo tuvo una pendiente hacia arriba menos pronunciada, acumulándose sólo a una fracción pequeña del GC máximo en el momento de la terminación del haz a aproximadamente 73 segundos del tiempo de encendido, alcanzando la dosis total administrada 5,23 Gy.

Volviendo después a las **FIGS. 41G y 41H** puede observarse que los datos de desplazamiento en este caso muestran una periodicidad marcada y persistente, particularmente en el desplazamiento Y, con un periodo de aproximadamente 3,5 segundos y una amplitud Y de aproximadamente un tercio de un milímetro. Se cree que esto se debe en gran medida al comportamiento respiratorio particular del paciente, que causó movimientos ligeros de cabeza y ojo. Para un algoritmo lineal para el factor de acumulación (AF), la periodicidad no afecta el AF, mientras para un algoritmo cuadrático para el factor de acumulación (AF) en el que los desplazamientos se ponderan con el cuadrado de su magnitud (como se emplea en estos ejemplos), la periodicidad de esta naturaleza incrementa el AF respecto a una curva no oscilante del mismo valor medio. [Obsérvese, además de las curvas de desplazamiento retinal X e Y en la **FIG. 41G**, hay curvas para la "distancia" L de la diana retinal desde el centro del haz donde $L = (X^2+Y^2)^{0,5}$, y para un "pulso" de rayos X. Éstos se discuten más adelante respecto a un método de tratamiento alternativo].

Como en el caso previo, puede observarse que en las **FIGS. 41G y 41H**, el alineamiento del centro macular en el tiempo de inicio del haz se desplazó en ambas direcciones X e Y (-0,10 y 0,53 mm respectivamente). La gráfica AF puede observarse que sube hacia arriba a un ángulo pronunciado, alcanzando el nivel de desencadenamiento del control de inactivación (AF => 1*GC) después de aproximadamente 14 segundos de tiempo de encendido del haz. Después del control de inactivación, el médico responsable realineó el ojo y la guía ocular con el eje de tratamiento 2820 (desplazamientos X, Y de -0,11 y -0,01 mm respectivamente), y se re-inició la fuente de rayos X. Durante el resto de la emisión del haz, la tendencia media de los componentes retinales X e Y permaneció pequeña, aunque como se indica, la amplitud de la periodicidad fue significativa. La curva AF tiene una modesta pendiente ascendente, acumulando a aproximadamente 35% del GC máximo en el tiempo de terminación del haz a aproximadamente 72 segundos del tiempo de encendido, alcanzando la dosis central total administrada 5,19 Gy.

Control de la radiación modulada por pulsos.

En los ejemplos descritos con detalle en la presente memoria, los sistemas utilizan una la fuente de rayos X de intensidad sustancialmente constante, de manera que el tiempo de exposición acumulativo es generalmente lineal en relación con la dosis absorbida en un tejido en el camino del haz. Sin embargo, dependiendo de las características seleccionadas de la fuente de rayos X, cualquiera o ambas de haces de intensidad variable o haces modulados por pulsos pueden usarse para aplicar radioterapia, sin alejarse de la invención.

Como un ejemplo ilustrativo, y volviendo de nuevo a las **FIGS. 41G y 41H**, puede observarse que las fluctuaciones cíclicas en la localización de la diana foveal debidas al movimiento respiratorio del paciente (principalmente en la dirección vertical o Y) ponen la diana intermitentemente muy cerca al desplazamiento cero del centro del haz de tratamiento. La **FIG. 41G** muestra una curva de la magnitud de desplazamiento o "distancia" L (como una curva de línea discontinua) de la diana retinal desde el centro del haz donde $L = (X^2+Y^2)^{0,5}$, indicando que L es así siempre una magnitud positiva independientemente de si los componentes del vector X e Y son positivos o negativos.

La fuente de rayos X 420 puede controlarse para emitir una radiación de haz sólo cuando el valor del desplazamiento retinal L es menor que un umbral seleccionado (por ejemplo, 0,25 mm o 250 μ se ilustra), aunque éste no fue el procedimiento de tratamiento real para el sujeto en este caso. La curva de distancia se engrosa con una superposición gris oscura para aquellas partes para las que $L < 250\mu$, indicando un ejemplo de tratamiento alternativo en el que la fuente de rayos X se modularía para emitir sólo radiación cuando L está en este umbral.

En la técnica radiológica se conoce emisión de rayos X muy precisa o control de pulso para tubos de rayos X, tal como para técnicas radiográficas cinematográficas y semejantes. El cambio rápido de la emisión de rayos X desde el punto del ánodo puede obtenerse, por ejemplo, por el uso de cambio de alto voltaje en el circuito secundario de un generador de rayos X de potencial constante; empezando y parando el inversor en un generador de frecuencia media; o usando un tubo de rayos X con controlado con rejilla. Véase, por ejemplo, el Tubo de Rayos X de Ánodo Rotatorio G-1078 controlado por rejilla por Varian Medical Systems, Inc. Alternativamente, el bloqueo físico controlado del haz de rayos X puede realizarse por un obturador, tal como un obturador radio-opaco dirigido electro-mecánicamente de acción rápida, por ejemplo, montado en el colimador.

Un método de tratamiento con rayos X modulado por pulso que tiene aspectos de la invención puede incluir, por ejemplo, monitorizar (sumar) el tiempo de encendido del haz modulado o "pulsado" mediante el procesador de control, y continuar el tratamiento con el haz hasta que se aplica una dosis deseada. Un criterio de control de inactivación/relineamiento puede incluirse, tal como un criterio de "ciclo de trabajo" en el que el tratamiento se interrumpe si el porcentaje de tiempo de encendido del haz disminuye por debajo de un nivel seleccionado para un periodo seleccionado, tal como aproximadamente 50% del ciclo de trabajo. Así si el movimiento del ojo es tal que la distancia L está continuamente más allá del umbral de pulso, el ojo se re-alinea para proporcionar un ciclo de trabajo útil. En el ejemplo de la FIG. 43G, el control de inactivación a aproximadamente 14 segundos hubiera servido como dicho control de inactivación de re-alineamiento, poniendo el alineamiento lo suficientemente cerca durante aproximadamente un 50% del ciclo de trabajo.

En alternativas adicionales, puede usarse un pulso de velocidad y longitud constante, en el que cada uno de dichos pulsos tiene una duración fija, y los pulsos se permiten a una velocidad seleccionada. El sistema puede determinar una decisión IR/NO IR para cada pulso sobre la base del desplazamiento del haz diana actual, siendo el pulso sólo desencadenado cuando los criterios IR se cumplen (por ejemplo, $L < 250\mu$). La duración del tratamiento puede ser un número pre-determinado de pulsos desencadenados, correspondientes a una dosis seleccionada.

VI.D. Controles de control de inactivación para movimiento de parpadeo

Las FIGS. 42A-42H son gráficas que muestran el movimiento retinal extrapolado de un paciente en el que se observó un patrón consistente de parpadeo involuntario durante el tratamiento simulado, resultando cada parpadeo en un desplazamiento fuerte, rápido, aunque temporal, del ojo hacia arriba. Debe indicarse que los desplazamientos ascendentes no tienden a incrementar la dosificación en el disco óptico, pero pueden resultar en un sub-tratamiento de una región diana macular.

Las FIGS. 42A y 42B muestran los componentes X e Y del movimiento retinal de un paciente durante un periodo de aproximadamente 5 minutos, dividido en tres "haces" como se ha descrito anteriormente. Puede observarse que hay un gran número de fluctuaciones verticales o Y muy breves, en algunos casos que superan 2 mm, aunque hay mucho menos movimiento en la dirección X. El ojo tiende a volver al alineamiento bastante rápidamente después de cada parpadeo. La FIG. 42C muestra una gráfica paramétrica del movimiento.

La FIG. 42D muestra que el CM de la duración del movimiento de los datos de las FIGS. 42A y 42B experimenta sólo un desplazamiento muy pequeño a pesar de las grandes fluctuaciones verticales del movimiento. Sin embargo, la FIG. 42D muestra que el mapa de dosis correspondiente se ve afectado más fuertemente debido a las desviaciones de gran magnitud (el gradiente de caída del punto del haz de isodosis es altamente no lineal), resultando en una "difuminación" vertical de dosis ascendente, y una pérdida de dosis en la parte inferior de la región de tratamiento, resultando en un área subtratada sustancial (dosis de menos de 20 Gy en el círculo diana de 4 mm.)

Las FIGS. 42F-42H muestran los resultados de un método "des-parpadeo" que tiene aspectos de la invención. El método ejemplar incluye.

- Definir un parámetro para desencadenar el control de inactivación que responde a los movimientos de parpadeo. Un ejemplo de un parámetro de desencadenamiento es buscar la primera gran diferencia de una muestra a la siguiente (adecuado para una velocidad de actualización de 10 Hz), por ejemplo una diferencia de aproximadamente 0,5 mm en 1/10 de segundo entre medidas.

- Desencadenar los resultados en el control de inactivación simple de la fuente de rayos X, tal como cerrando el suministro de energía alto voltaje o HVPS (respuesta moderada), o alternativamente activar una rejilla de presión del cátodo para prevenir la aceleración de electrones (respuesta más rápida). Cualquier tiempo hacia abajo/arriba de subida de HVPS puede permitirse para el mapeo de la dosificación y duración del tratamiento.

- Esperar un periodo definido para que el paciente se realinee espontáneamente, por ejemplo, 3 segundos.

- Reiniciar el tratamiento y opcionalmente añadir un tiempo sin haz al periodo de tratamiento.

Las **FIGS. 42F y 42G** muestran los datos de las **FIGS. 42A y 42B** después de filtrado para ilustrar el método anterior, desechando las muestras durante un periodo de espera de 3 segundos después del desencadenamiento. La **FIG. 42H** muestra el cambio resultante en el mapa de dosis, que elimina el efecto de "difuminación" de dosis.

5 VI.E. Reposicionamiento de la fuente de rayos X en tiempo real para seguir el movimiento retinal

En determinadas realizaciones, como una alternativa a o además de los controles y métodos de realineamiento de la emisión de la fuente de rayos X descritos anteriormente respecto a las **FIGS. 39-42**, cualquiera o ambos de la fuente de rayos X (por ejemplo, mediante actuadores del posicionador de la fuente de rayos X) o el ojo del paciente (por ejemplo, mediante actuadores de sujeción de la guía ocular y/o cabeza) pueden re-posicionarse y/o reorientarse para compensar el movimiento del ojo del paciente, como se detecta en una base de tiempo real.

Por ejemplo, el posicionador manual de la guía ocular 600 mostrado en la **FIG. 1** puede incluir actuadores efectivos para mover la guía ocular automáticamente bajo el control de los procesadores del sistema, en respuesta a movimiento retinal como se detecta durante el tratamiento. Como se muestra en las **FIGS. 29-31**, justo cuando se detectan movimientos del ojo y/o cabeza (causando movimiento retinal) como traslación o rotación de los componentes de la guía ocular 110. Por ejemplo, como se muestra en las **FIGS. 29A y 29B**, el movimiento del ojo relativo y fuente de haz de rayos X en el eje Z del sistema (dZ) resulta en un movimiento relativo del punto del haz en la retina (dX), dependiendo la dirección del movimiento relativo de la orientación angular particular del haz del tratamiento con el eje geométrico del ojo 2810. De forma similar, como se muestra en las **FIGS. 30A y 30B**, la traslación del ojo en las direcciones X o Y respecto a la guía ocular 110 induce rotación y movimiento retinal en la dirección de traslación. A la inversa, el movimiento de la guía ocular 110 puede emplearse para inducir un movimiento retinal compensador, para reposicionar el punto de haz retinal respecto a la diana.

Movimiento del posicionador de la fuente de rayos X. En realizaciones alternativas, los actuadores del sistema de posicionamiento 115 representados en las **FIGS. 1-6** pueden usarse para reposicionar el ensamblaje de la fuente de rayos X 420 para reorientar el haz de tratamiento en respuesta a movimiento retinal como se detecta durante el tratamiento (por ejemplo, automáticamente bajo el control de los procesadores del sistema). Como se muestra en la **FIG. 21 E**, el camino del haz de rayos X 1400 se lleva a la diana 318 por una secuencia de movimientos de los actuadores del posicionador 115 a una posición ajustada (X_0, Y_0, Z_0, Φ_0) , posición en la que el cambio de la variable rotacional θ alrededor del eje de tratamiento 2820 resulta en sustancialmente no movimiento relativo del punto de haz retinal. A la inversa, el movimiento de uno o más de los actuadores X,Y,Z, y/o Φ del posicionador 115 puede controlarse para re-posicionar el punto de haz retinal en respuesta al movimiento del ojo del paciente, como se detecta en una base en tiempo real, tal como actuación para mover la fuente de rayos X 420 de $(X_0, Y_0, Z_0, \Phi_0, \theta_1)$ a $(X', Y', Z', \Phi', \theta_1)$. En realizaciones alternativas, el sistema de posicionamiento 115 puede comprender actuadores adicionales configurados para un movimiento rápido y preciso (por ejemplo, "actuadores Vernier" de rango pequeño) además de actuadores primarios para uno o más de los ejes X,Y,Z, y/o Φ del sistema.

Asimismo, el sistema de posicionamiento 115 puede comprender grados de libertad adicionales o alternativos o ejes mecánicos además de los ejes X,Y,Z, y/o Φ del sistema, y éstos pueden configurarse para reorientación en tiempo real del camino del haz 1400 en respuesta a movimiento retinal detectado.

Direccionamiento del haz por la traslación lateral de la apertura del colimador. En el ejemplo mostrado en las **FIGS. 43 A-C**, uno o más grados de libertad adicionales se proporcionan para que la estructura mueva el punto de haz retinal respecto al eje de haz 1400 inicial. Ventajosamente, la masa de la fuente de rayos X (peso e inercia) que debe moverse para la re-orientación de escala fina del haz puede reducirse al tener un actuador configurado para reorientar sólo una parte de la estructura de ensamblaje del colimador 118 para delimitar el haz a un camino de haz ligeramente ajustado. En el ejemplo mostrado, sólo es necesario mover una fracción muy pequeña de la masa del ensamblaje de la fuente de rayos X para hacer pequeños movimientos compensadores del punto de haz retinal, donde uno o más actuadores 119a se configuran para conectar y mover la placa de apertura de salida del colimador 1405b de masa modesta, estando dispuesto el ensamblaje del actuador 118b adyacente al extremo distal del ensamblaje del colimador 118. Típicamente, una pequeña masa puede ser reposicionada de forma más responsable y exacta que una masa relativamente grande, tal como la masa total del tubo de la fuente de rayos X 112.

Como se muestra en las **FIGS. 43A-43C**, la placa de apertura 1405 está soportada por el montaje de apertura 119b (por ejemplo, puede mantenerse en posición por los soportes 119c) y conectada por actuadores 119a. En el ejemplo mostrado, la placa está soportada para moverse en dos dimensiones (direcciones I y J para movimiento relativo di y dj respectivamente) en un plano perpendicular al eje de haz 1400, pero esto no es necesariamente así. De forma similar, el ejemplo representa pares de actuadores lineales en una disposición "empujar-tirar" paralela para cada dirección, pero esto es puramente ejemplar. Por ejemplo, el ensamblaje de actuador 118b puede proporcionar alternativamente un grado de libertad rotacional (no mostrado) además de una traslación lateral de la placa 1405b, para proporcionar movimiento mediante coordenadas polares lateral al eje 1400.

La **FIG. 43A** proporciona un modelo de haz de "trazado de rayos " transversal similar al de la **FIG. 12**, con los elementos identificados generalmente por los mismos números, y que tiene dimensiones de colimador identificadas

de forma similar como L0, L1, L2 y L3. El tubo de rayos X 112 emite un haz 1400 mediante el colimador 118 para propagar a la superficie de la esclera 1430, penetrando a la superficie retinal 1435 para formar un punto de haz retinal 1441. El movimiento lateral de la placa de apertura 1405b mueve la apertura de salida 1405 a través de una distancia indicada como trayecto de apertura 1406. Tanto la placa de apertura 1405b como el haz 1400 se muestran
5 ambos en una posición/orientación inicial (líneas discontinuas o claras) y una posición/orientación desplazada (línea sólidas u oscuras) como haz 1400'.

Las **FIGS. 43B y 43C** son elevaciones frontales del colimador 118, que muestran la disposición de los actuadores lineales 119c a la placa 1405b, en el que la figura B representa una posición inicial, y C representa una posición desplazada, donde la placa 1405b se ha movido en dos direcciones (**di**, **dj** respectivamente). Como la placa 1405b
10 está montada a una distancia entre el ánodo 1420 y la retina 1435, el trayecto de la apertura 1406 resulta en un trayecto del punto de haz retinal respectivo 1407 que se magnifica hasta un grado. Por ejemplo, si la apertura 1405 está exactamente en el punto medio ($L0 = 2 * L1$), el trayecto del punto del haz 1407 será el doble que el trayecto de la apertura 1406. Así un movimiento de 1mm por la placa 1405b resultaría en este caso en un desplazamiento de aproximadamente 2mm en el punto del haz 1441. Observar de las **FIGS. 40A-40H** que el movimiento retinal de un
15 paciente con sujeción puede ser del orden de 1-2 mm o menos durante periodos de tratamiento razonables. Para realizaciones en las que la apertura está cerca de la superficie escleral 1430, la magnificación del movimiento puede ser modesta.

Obsérvese de la **FIG. 43A** que el punto de entrada 311 del haz 1400 en la esclera 1430 está desplazado por una distancia comparable al trayecto del punto del haz 1407. En los sistemas de tratamiento descritos en la presente
20 memoria, la relación del punto del haz de la esclera 311 puede seguirse activamente por el sistema de formación de imágenes y procesadores, y predecirse de forma exacta sobre la base de la detección del movimiento del ojo. El ensamblaje del colimador 118 puede incluir un espejo direccionable 1220' (véase baliza láser 1410 y espejo 1220 en la **FIG.4**) para permitir dirigir una baliza láser con haz alineado para permanecer alineado con el haz 1400', para asistir en la monitorización automática o por operador del desplazamiento del haz. Los procesadores del sistema
25 pueden configurarse (por ejemplo, por software adecuado) para predecir el movimiento del punto del haz de la esclera 311 para evitar el movimiento de la placa 1405b que llevaría el punto del haz de la esclera 311 a una distancia umbral seleccionada de una estructura vulnerable, tal como la córnea o la lente del ojo (por ejemplo, podría usarse control de inactivación de la fuente para controlar la distribución de la dosis retinal en este caso). En muchos casos, el movimiento del punto 311 estará lejos de o al menos no hacia una estructura vulnerable.

En una alternativa, los actuadores 119b comprenden uno o más actuadores electromecánicos conocidos en la
30 técnica. En otra alternativa, los actuadores 119b comprenden uno o más actuadores piezoeléctricos, tal como un actuador piezoeléctrico 2-D. Dichos actuadores pueden configurarse para trasladarse rápidamente de forma controlable (por ejemplo, respuesta del orden de milisegundos) sobre una distancia de unos pocos mm con exactitud en el orden de unos pocos micrómetros.

Rotación axial de la apertura del colimador. La apertura 1405 puede moverse en un grado de libertad rotacional axial alrededor del eje longitudinal del colimador 118, como se muestra en la **FIG. 43C**, por rotación axial 1408 (dβ). Los actuadores y rodamientos de soporte adecuados (no mostrado) pueden incluirse en el ensamblaje del colimador
35 118 para conseguir este movimiento, bien por rotación de todo o una parte del colimador 118, o por rotación de una placa de apertura distinta 1405b, y éstos pueden actuarse manualmente y/o por software de control del movimiento a través del procesador del sistema 501.

La rotación de la apertura puede ser particularmente útil cuando la apertura 1405 está desviada del eje de colimador (como en la **FIG. 43C**), o para alinear una forma de apertura con una diana en las realizaciones (no mostrado en la presente memoria) cuando la apertura 1405 incluye una abertura o patrón de abertura no circular, tal como una
45 abertura de forma elíptica, elongada, o semi-luna o semejantes (véanse las realizaciones de apertura descritas en las Solicitudes No. 12/103.534 presentada el 15 de abril, 2008 y No. 12/100.398 presentada en 9 de abril, 2008, que se incorporan por referencia).

Por ejemplo, el posicionador robótico 115 de las **FIGS. 5 y 6** se configura para rotar el ensamblaje de la fuente de rayos X a través de un ángulo θ para ajustar la posición del haz para caminos de tratamiento estereotácticos sucesivos. La rotación de la apertura del colimador en la dirección opuesta puede emplearse como se muestra en la
50 **FIG. 43C** para mantener una orientación deseada de una apertura de colimador asimétrica 1405 respecto a la diana 318 al reposicionarse la fuente de rayos X 112.

Extensión longitudinal el colimador. El ejemplo de la **FIG. 43D** se muestra en la forma de un montaje semejante a una "lente de zoom" extensible de una apertura de salida 1405 en un cuerpo del colimador 118'. La estructura de montaje de tubo telescópica mostrada es sólo ejemplar, y debe indicarse que en realizaciones alternativas puede
55 hacerse con una estructura sustancialmente diferente sin alejarse del espíritu de la invención. Por ejemplo, no es necesario que la parte externa 118b esté montada directamente en la parte de base 118a, sino que puede estar soportada independientemente, configurado el soporte independiente para permitir el movimiento de la apertura 1405 distalmente y axialmente fuera del ánodo 1420, para incrementar la distancia L1. De esta manera, determinadas realizaciones pueden hacerse que omiten la parte de base 118a, como cuando cualesquiera

componentes de acondicionamiento del haz deseados (por ejemplo, placa de contención, filtro, blindaje frente a radiación dispersa) se proporcionan independientemente.

Obsérvese que puede incluirse un colimador extensible como, en efecto, un grado de libertad adicional para el posicionamiento de la fuente de rayos X inicial, así como para seguimiento el movimiento de la diana durante el tratamiento. Por ejemplo, en determinadas realizaciones de sistemas de radioterapia que tienen aspectos de la invención, la fuente de rayos X 112 y colimador retractado 118' pueden posicionarse en primer lugar en uno o más grados de libertad, por ejemplo, en el volumen X-Y-Z y con un ángulo polar seleccionado Φ . El ángulo acimut θ puede seleccionarse en secuencia para posición de haz (por ejemplo, b1-b2-b3 en la FIG. 6). Para cada posición de haz, antes de la emisión de radiación, pero después del posicionamiento de la fuente de rayos X y colimador, la parte exterior extensible 118b del colimador 118' puede extenderse axialmente (extensión 118c) o "someterse a zoom" para poner la salida del colimador 1405 a una distancia seleccionada de la superficie del ojo 30. Después de la emisión de radiación, la parte exterior extensible 118b puede retraerse antes del reposicionamiento de la fuente de rayos X y colimador.

Obsérvese que el colimador 118', y/o el sistema en el que se usa, puede contener detectores y mecanismos de seguridad que permiten un acercamiento cercano al tejido sensible. Por ejemplo, la apertura 1405 puede estar cubierta de material conforme, biocompatible 119 para acolchar y proteger la esclera u otras estructuras oculares, que pueden moldearse para conformarse a una superficie ocular, facilitando la operación cerca de la cara o permitiendo un contacto con el ojo seguro. Asimismo, los detectores de proximidad y/o servo-controles pueden usarse para mantener automáticamente un aclaramiento de no contacto seleccionado del tejido, y/o para limitar cualquier fuerza aplicada en el contacto del tejido.

Las FIGS. 43E y 43F representan esquemáticamente un modelo de trazado de rayos similar al de la FIG. 12, que compara gráficamente el efecto de la extensión del colimador, ilustrando una serie de dos ejemplos diferentes de distancia plano de salida del colimador a diana (L_2+L_3 en la FIG. 12), con el tamaño de apertura 1405 y distancia ánodo a diana L_0 mantenidos constantes, la FIG. 43E puede ser considerada como representativa de un valor contraído L_{2a} según la FIG. 43D, y la FIG. 43F puede ser considerada que es representativa de un valor extendido o "sometido a zoom" de L_{2b} . Obsérvese que los valores de L_0 , L_1 y L_2 y diámetro de apertura como se ilustra son puramente ejemplares, y éstos pueden variarse sustancialmente sin alejarse del espíritu de la invención. La comparación de las dos figuras muestra que la variación en la distancia de la apertura tiene un efecto tanto en la anchura de la penumbra 1442 como en el tamaño del punto del haz central 1441, ambos se reducen al acercarse la apertura al plano de la diana, para un diámetro de apertura dado. Si se desea, la apertura 1405 puede dimensionarse para una configuración de tratamiento seleccionada y permanecer con una dimensión fija.

Alternativamente, el diámetro de la apertura (y/o forma) pueden hacerse ajustables. La FIG. 43G muestra la misma configuración que la FIG. 43F ("colimador extendido"), pero tiene una apertura agrandada (25% más grande en este ejemplo) para compensar de manera que se mantiene un diámetro del punto del haz central de la diana constante (4 mm como se ilustra). En determinadas realizaciones, el diámetro de la apertura se ajusta para adaptarse a un plan de tratamiento específico, por ejemplo, sobre la base de las dimensiones de la lesión macular de un paciente.

Diámetro de la apertura ajustable del colimador. Las FIGS. 43H y 43I esquemáticamente una parte distal de un ensamblaje de colimador 118 que tiene aspectos de la invención y que tiene una apertura ajustable, que comprende una pluralidad de placas de apertura móviles (1405a-1405b), dispuestas para moverse radialmente fuera del eje del colimador 118, para incrementar el radio de apertura efectivo. En cada figura, la vista (1) es un plano o vista frontal de la disposición de la placa de apertura, y la vista (2) es una sección transversal longitudinal del colimador 118. En el ejemplo mostrado, el ensamblaje incluye dos pares opuestos de placas de apertura dispuestos en capas paralelas superior e inferior superpuestas orientadas perpendicularmente. En este ejemplo, cada placa tiene una apertura casi elíptica que sirve para definir un cuadrante del perímetro de la abertura de la apertura 1405. Un anillo de soporte de la placa 119c se muestra esquemáticamente (pueden incluirse disposiciones de soporte alternativas) y mantiene las placas 1405a-b en posición en la salida distal del colimador 118, mientras permite el movimiento de deslizamiento lateral en una dimensión radial para cada placa. La FIG. 43H ilustra la apertura contraída (diámetro de 2,5 mm) y la FIG. 43I ilustra la apertura dilatada (3,125 mm).

Para cada placa, un actuador lineal esquemático 119a conecta la placa para mover de forma controlable la placa radialmente hacia dentro o hacia afuera. Debe entenderse que puede incluirse un amplio rango de ensamblajes mecánicos y electromecánicos alternativos como actuadores de la placa, que pueden controlarse automáticamente o de forma remota, o pueden ser manualmente ajustables.

Una de las ventajas de radioterapia con ortovoltaje es que los componentes del control de la radiación tales como placas de apertura del colimador pueden ser mucho más pequeños, ligeros y más compactos que los componentes comparables empleados con dispositivos de tratamiento con rayos X multi-MeV, debido al efecto penetrante reducido de los fotones de baja energía. Esto permite el montaje de un ensamblaje de apertura compacto ajustable de forma remota que tiene aspectos de la invención en un ensamblaje de colimador adecuado para uso cerca de la cara de un paciente.

Por ejemplo, los motores y actuadores lineales en miniatura están disponibles comercialmente que proporcionan la actuación exacta, controlable de forma remota para el dispositivo de las **FIGS. 43 H y 43I** así como para dispositivos tales como lentes de cámaras, avance de película, control del movimiento del obturador y semejantes (por ejemplo, actuadores lineales piezoeléctricos, por New Scale Technologies, Inc. de Victor, NY, y por Dynamic Structures & Materials, LLC de Franklin, TN). Una disposición de actuación alternativa puede emplear disposiciones de cable o guía de unión, o semejantes como se conocen en las técnicas mecánica y electromecánica. Obsérvese que en la parte de la derecha de las **FIGS. 43H y 43I** el actuador 119a está montado directamente en el ensamblaje de la apertura 119c, mientras en el lado izquierdo, el actuador 119a está montado a una cierta distancia del ensamblaje del actuador 119c, ligado mecánicamente a la placa de actuador 1405a,b, que puede ser mediante un cable de polea, cable de manivela, deslizante o de unión, cable de conducto u otra unión mecánica conocida en la técnica. Pueden incluirse muelles u otros componentes de presión (véase el actuador de la izquierda) para contrarrestar la fuerza de un actuador, para permitir el movimiento reversible después de la relajación del actuador, o el movimiento puede estar dirigido positivamente en cada dirección (contracción y dilatación).

Puede indicarse por comparación de las **FIGS. 43 H y 43I** que el estado "contraído" de las placas de apertura 1405a,b (apertura 2,5 mm, **FIG. 43H**) se aproxima de cerca a una abertura circular con sólo pequeñas partes de la abertura superando el círculo inscrito de 2,5 mm. El estado dilatado de las placas de apertura (apertura de 3,125 mm, **FIG. 43I**) presenta sustancialmente una abertura exactamente circular, ya que las posiciones del arco de la placa tienen esa curvatura. No es necesario que la forma de las placas sea como la mostrada, ejemplificando las figuras el principio del ensamblaje de apertura ajustable. Asimismo, son posibles formas de abertura de la apertura ajustables no circulares. Obsérvese también que el rango de dimensión de los ejemplos (2,5 - 3,125 mm) es puramente ejemplar, y el rango puede ser sustancialmente menor a sustancialmente mayor que el ejemplo mostrado.

La **FIG. 43J** ilustra un ejemplo de un ensamblaje de colimador 118 que tiene apertura ajustable 1405, generalmente similar a la realización de la **FIG. 43H y 43I**, pero que tiene un patrón de placa hexagonal, en dos capas de tres placas cada capa (1405a y 1405b), en el que cada placa define un segmento de 60 grados del perímetro de la abertura de la apertura 1405. La vista (1) muestra el estado contraído (2,5 mm) y la vista (2) muestra el estado dilatado (3,125 mm).

La **FIG. 43K, Vistas (1) y (2)** ilustra un ejemplo de un ensamblaje de colimador 118 que tiene una apertura ajustable 1405, generalmente similar a la realización de las **FIGS. 43H y 43I**, pero que tiene una pluralidad de dobles placas entrelazadas digitadas 1405a y 1405b formando una serie de cuatro capas ligadas. Las dobles placas (es posible una mayor pluralidad de hojas) pueden ser actuadas de la manera del ensamblaje de las **FIGS. 43H y 43I**.

Movimiento combinado de la apertura. Las realizaciones de las **FIGS. 43A-43C** que tienen una apertura móvil lateralmente 1405 pueden combinarse con las realizaciones de las **FIGS. 43H-43K** que tienen el diámetro de la apertura ajustable radialmente, para tener un movimiento de la apertura lateral simultáneo (o secuencial) mientras se varía el diámetro de la apertura. Por ejemplo, cada placa 1405a,b de los ensamblajes de apertura 119c puede estar soportada y actuada para tener un movimiento complejo, radialmente respecto a cada placa compañera, y colectivamente lateralmente (por ejemplo, X y/o Y) para producir un movimiento lateral de una apertura cambiante. Alternativamente, puede montarse un ensamblaje con un diámetro discretamente ajustable en un soporte lateralmente móvil, de manera que la dilatación/contracción de la apertura pueden combinarse con el movimiento global del soporte.

VII. Realizaciones adicionales. Esta sección describe realizaciones adicionales de la guía ocular y método de tratamiento de la invención.

VIIA. Realizaciones adicionales de la guía ocular

Las **FIGS. 44A-44D** ilustran un dispositivo de guía ocular 110 para uso en un sistema estabilizante del ojo que tiene aspectos de la invención, teniendo la guía una parte de ventana o transparente 300 que permite la formación de imágenes retinales durante el tratamiento (observar el ejemplo alternativo en las **FIGS. 18C y 18D**). En el ejemplo mostrado, la lente 120 está soportada por uno o más postes o extensiones 222, que conectan un yugo con forma de Y 190 que comprende los brazos 191, 192. El yugo 190 está montado en un brazo de soporte 180 por un eslabón giratorio 223. Los brazos 191-192 montados en las extensiones 222 mediante los pivotes 224. Los pivotes 224 y eslabón giratorio 223 proporcionan libertad de movimiento para la lente 120 en dos direcciones perpendiculares. La ventana 300 está formada en el centro de la lente 120 (que puede ser completamente transparente), para permitir que se obtenga una imagen del interior del ojo 130 mientras la guía ocular 110 se conecta al ojo. La conexión a vacío 275 comunica fuera de centro en la lente 120 y no obstruye la ventana 300.

Las **FIGS. 45A-45D** ilustran un dispositivo de guía ocular alternativo 110 para uso en un sistema estabilizante del ojo que tiene aspectos de la invención, similar en muchos aspectos a la realización mostrada en las **FIGS. 44A-44D**. Como en la guía ocular de la **FIG. 44**, la guía tiene una parte de ventana o transparente que permite la formación de imágenes retinales durante el tratamiento, y tiene una línea de vacío para proporcionar succión en la superficie de contacto de la lente. En este ejemplo, la lente está soportada por dos postes, cada uno de los cuales conecta una unión de pivote, tal como una unión de rótula, a un poste ligado de esta manera directamente al brazo de soporte, y

el poste compañero ligado mediante una barra de acoplamiento y segunda unión de rótula montada en el lado del brazo de soporte. La disposición de estos componentes forma un marco, que puede ser de un mecanismo de ajuste, en este caso estando unida la barra de acoplamiento a un ensamblaje de tornillo deslizar y fijar, que puede reubicarse selectivamente a lo largo del eje del brazo de soporte. La disposición mostrada permite que la guía ocular tenga características pivotantes asimétricas, mediante lo cual la resistencia del pivote puede seleccionarse para ser diferente en las direcciones X e Y.

La **FIG. 45E** ilustra una realización alternativa similar a la de las **FIGS. 45A-D**, en la que el marco de soporte para la lente 120 se rota aproximadamente 90 grad. respecto al brazo de soporte 180, de manera que la lente 120 está en el final de un brazo de palanca alrededor del eje del brazo de soporte 180. El brazo de palanca permite transmitir una fuerza de presión o de reacción de la lente 120 sobre el ojo 30 como un torque alrededor del brazo de soporte 180. Esto puede explotarse o regularse mediante un muelle del torque u otro actuador en el soporte de la guía ocular (600 en la **FIG. 2**).

Retradores de los párpados

Las **FIGS. 46A y 46B** ilustran dos realizaciones ejemplares de retradores de párpados elásticamente conectados 320a, 320b que tienen aspectos de la invención, generalmente similares a aquellos que se usaron durante la adquisición de datos mostrados en la **FIG. 26A-26E**. Cada uno de los retradores 320a, 320b incluye una parte semejante a gancho suave y no abrasiva 323 configurada para superponerse y conectar el párpado, estando el gancho montado en una parte de asidero 324. La **FIG. 46A** muestra un gancho de tipo bucle de hilo y parte de asidero, y la **FIG. 46B** muestra un miembro retractor de tipo Desmarres que tiene un miembro semejante a gancho curvado suave.

La parte de la empuñadura puede estar soportada de varias maneras alternativas (por ejemplo, sostenida por la mano, pegada con cinta a un soporte, montada en una base, o semejantes), pero una alternativa ventajosa es conectar la empuñadura mediante una parte de conexión elástica 325 a una unión 326, tal como un clip de muelle o semejantes. La conexión puede comprender un miembro elástico estirable, que puede comprender una tira elástica, un tubo elastomérico o semejantes. Se incluye una unión terminal para montar la conexión en una base conveniente, tal como un clip de muelle, ajuste elástico, o semejantes. Cualquiera o ambas de la longitud de la conexión o posición de la unión pueden ajustarse para proporcionar una tensión de conexión seleccionada que actúa sobre el párpado. Un accesorio de ajuste de longitud (no mostrado) puede incluirse en la conexión 325, tal como un bucle de fricción, ajuste Velcro, o semejantes.

En determinadas realizaciones, la conexión se configura para unirse al paciente de manera que la relación de unión al ojo es relativamente constante, a pesar del movimiento del paciente. Por ejemplo, la unión 326 puede incluir un clip de muelle que puede pinzar a la ropa del paciente adyacente a la cara, tal como un cuello de camiseta, ojal, bolsillo, o semejantes.

La **FIG. 46C** muestra un ajuste de liberación de tensión opcional 328, que incluye un acoplamiento para limitar la fuerza, tal como un acoplamiento magnético o adhesivo, estando el acoplamiento configurado para liberarse si se aplica una tensión excesiva a la conexión. Por ejemplo, el acoplamiento puede incluir un par de discos de adhesión 327a,b de composición de óxido férrico con patrones hechos magnéticamente, cada disco fijado a una sección de tubo elastomérico contiguo (superior o inferior) 325a,b por un pin insertado en y unido al lumen del tubo.

Las **FIGS. 47A-47C** ilustran una realización alternativa de la parte superior de un retrador de párpado 320c (A. vista frontal, B. vista lateral, y C. perspectiva), que tiene una parte de gancho extendido 323 configurada para resbalarse detrás del párpado, y una superficie superior con forma de montura. Las dimensiones mostradas son puramente ejemplares.

Las **FIGS. 48A-48D** ilustran una realización alternativa adicional 320d, generalmente similar a la de la **FIG. 24**, y que tiene una parte de gancho ampliado y asimétricamente curvada 323, configurada para alinearse con el párpado en una configuración de conexión confortable, mientras que cubre una parte sustancial del párpado. La curvatura compleja de la parte de gancho le permite seguir la forma del ojo para minimizar el estrés del párpado al requerido para exponer la esclera para tratamiento. Como se muestra en la **FIG. 48E**, la parte de retrador 323 puede montarse en un asidero 324 incluyendo un mecanismo de bisagra 329 configurado para alinear el asidero con el estrés de retracción en el párpado, por ejemplo, para aliviar el estrés del plegamiento lateral en el párpado debido al alineamiento del montaje. El mecanismo de bisagra 329 puede ser flexible en una o más direcciones, y puede comprender una o más bisagras mecánicas o bisagras vivas, y puede comprender un eslabón rotatorio y/o unión de rótula.

Se dirige la atención a la **FIG. 23**, que muestra la realización de retrador 320d de las **FIGS. 48A-48D** como conectado de forma operativa con el párpado inferior de un paciente. La superficie superior con forma de montura y curvada se configura para proporcionar un punto de haz de rayos X escleral adyacente de límite 311. Todo o una parte del cuerpo del retrador 320d puede comprender un material radio-opaco para proporcionar blindaje efectivo del párpado y tejido adyacente de radiación diseminada o dispersada durante el tratamiento con emisión de haz de rayos X.

VII B. Realizaciones adicionales de formación de imágenes retinales y oculares

Además del dispositivo de formación de imágenes usado en el alineamiento del ojo, seguimiento de movimiento y confirmación de la posición del haz (véanse las **FIGS. 3A y 3B**), las realizaciones del sistema de radioterapia 10 que tienen aspectos de la invención pueden incluir dispositivos de formación de imágenes adicionales o alternativos para proporcionar imágenes de estructuras oculares tal como la retina. Por ejemplo, el sistema 10 puede incluir un oftalmoscopio directo o indirecto, un biomicroscopio con lámpara de hendidura, una cámara fundus, un sistema de tomografía de coherencia óptica (OCT), un oftalmoscopio de escaneo láser (SLO), un oftalmoscopio de escaneo láser en línea (LSLO), un formador de imágenes ocular ultrasónico, y semejantes.

Las **FIGS. 49-52** ilustran aspectos de una realización ejemplar de un sistema de radioterapia incluyendo un instrumento LSLO montado para obtener imágenes del ojo de un paciente antes, durante y/o después del tratamiento. Un LSLO es un dispositivo simple, compacto que escanea una línea de láser focalizada en el fundus u otra estructura ocular, y procesa la luz reflejada para formar una imagen.

La **FIG. 49** es un diagrama esquemático de una estructura de una realización de LSLO 700, siendo también indicativas las cajas de la estructura del diagrama de etapas de un proceso de operación o método de uso. La figura se toma (con determinadas modificaciones) de la Patente US 6.758.564. En resumen:

(a) La fuente de luz 1 (por ejemplo, incluyendo uno o más láseres o LED) proporciona un punto de fuente sustancialmente de luz visible, infrarroja y/o ultravioleta. La luz se propaga inicialmente en un camino óptico hacia el ojo 7 (luz entrante), y posteriormente se propaga en un camino óptico reflejado del ojo 7 (luz reflejada).

(b) Inicialmente, la luz de la fuente 1 se recibe y convierte a una línea de luz en el generador en línea 2 (por ejemplo, incluyendo una o más lentes, un cilindro óptico fijo, o un elemento óptico holográfico). La línea de luz emitida desde el generador de línea 2 se recibe por un acondicionador de haz 5, que incluye separador de haz 3 y reflector de escaneo 4.

(c) El separador de haz 3 (por ejemplo, espejo giratorio o prisma giratorio) y reflector de escaneo 4 se configuran colectivamente de manera que se hace que la luz entrante y la luz reflejada sigan caminos separados en la parte distal (respecto al ojo) del instrumento 700: (i) la luz entrante se propaga entre la fuente de luz 1 y el acondicionador de haz 5; (ii) tanto la luz entrante como reflejada se propagan a través de una interfaz óptica 6 dispuesta entre el acondicionador de haz 5 y el ojo 7; y (iii) la luz reflejada se desvía para propagarse entre el acondicionador de haz 5 y el detector lineal 10.

(d) El ojo 7 incluye una córnea 20, una pupila 22 y una retina 24, y la región de la pared posterior interior del ojo 7 se refiere generalmente como fundus 26. La interfaz óptica 6 (por ejemplo, un ensamblaje de una o más lentes) recibe y focaliza una línea de luz, escaneándose la luz por el reflector 4 en una dirección perpendicular a la línea para moverse a través de una parte del ojo 7 tal como el fundus 26.

(e) El ojo puede interactuar con la luz que incide de diferentes maneras. La luz puede pasar a través del ojo en transmisión, y puede reflejarse de algunas regiones del ojo, incluyendo las superficies de la córnea 20 y fundus 26. Las estructuras en el ojo 7, tal como capas del frente de y detrás del fundus 26, pueden absorber y reemitir parte de la luz. Las propiedades de transmisión, absorción/reemisión, y reflexión de partes del ojo 7 son una función de la longitud de onda de la luz y la estructura y composición de las partes del ojo.

(f) La luz que vuelve entonces desde el ojo 7 a LSLO 700 mediante la interfaz 6 (colectivamente "luz reflejada") incluye la reflexión y/o la absorción-reemisión de la línea de luz entrante, con contribución posible de la luz ambiente medioambiental. La luz reflejada se recibe confocalmente por la interfaz óptica 6, y después se refleja por el reflector de escaneo 4 de una manera sincronizada con el escaneo de la línea de luz entrante, de manera que la luz reflejada pasa a la óptica de la línea de formación de imágenes 8. El separador de haz 3 puede estar dispuesto en el conjugado a la córnea 20, y el reflector de escaneo 4 puede disponerse en el conjugado a la pupila 22.

(g) La óptica de línea de formación de imágenes 8 reconfigura la luz reflejada en una línea, que pasa una apertura lineal confocal 9 e incide en un detector lineal 10. La apertura lineal confocal 9 puede estar posicionada para ser conjugada a la línea de iluminación en la retina 24. La apertura lineal confocal 9 puede diseñarse para evitar que la luz no es recibida confocalmente por el aparato pase a través del detector lineal 10. El detector lineal 10, que puede ser un detector de matriz CCD lineal (por ejemplo, una matriz lineal de 1 x 512 píxeles) o una matriz lineal 1 x n CMOS (n es igual al número de píxeles de la matriz), genera señales eléctricas correspondientes a la imagen recibida.

(h) El procesador de la señal eléctrica 11 recibe las señales eléctricas del detector lineal 10, y puede incluir un convertidor analógico a digital (A-a-D) que convierte niveles de luz analógicos en señales digitales, y puede incluir un procesador digital (por ejemplo, uno o más chips microprocesadores semiconductores montados de forma operativa, o un ordenador personal disponible comercialmente) para recibir, almacenar, y analizar las señales, tal como por el uso de un congelador de imagen.

(i) El procesador de la señal 11 puede estar conectado a un módulo de captura/presentación de imágenes 12, que puede incluir cualquiera de un monitor de ordenador, monitor de vídeo, un medio de almacenamiento de imágenes, impresora o semejantes. Como es muy conocido en la técnica, las fuentes de alimentación y motores se proporcionan para operar el reflector de escaneo 4, la fuente de luz 1, el detector lineal 10, y el procesador de señales 11 y captura/presentación de imágenes 12. Los componentes del instrumento 700 descritos pueden miniaturizarse y hacerse compactos si se desea, y los datos de las imágenes también pueden transmitirse para procesamiento, uso y visualización remotos.

Las **FIGS. 50A y 50B** son una vista en elevación y una vista en planta respectivamente de un diseño óptico ejemplar de un instrumento LSLO 700 configurado para formar imágenes del fundus de un ojo, teniendo el ejemplo elementos particulares funcionalmente correspondientes a la realización esquemáticamente en diagrama en la **FIG. 49**. En resumen:

(A) La luz 202 (por ejemplo, un diodo láser 3 mW 830 nm de modo simple acoplado a fibra) proporciona sustancialmente un punto de fuente de luz, que se expande a una línea de luz por lentes cilíndricas 204, 206, de manera que el haz permanece colimado en un eje transversal, pero se focaliza cerca del conjugado de pupila y después de desvía rápidamente en el otro eje transversal. La línea de luz incide en un prisma o espejo giratorio 208 para ser dirigido al espejo de escaneo 210, que está montado para ser movido por un actuador tal como un motor galvanómetro. La línea de luz se escanea por el espejo 210 y se dirige para pasar a través de una o más lentes 212, 214, y 216, que están posicionadas y/o ajustadas para pasar la línea de luz a través de una córnea 218 de un ojo 222 y a través de una pupila no dilatada 220 del ojo para incidir como una línea focalizada en un fundus del ojo, que incluye la retina 222.

(B) La luz reflejada sale del ojo a través de la pupila 220 y la córnea 218, pasa a través de las lentes 216, 214, 212, y se redirige por el espejo de escaneo 210. El camino redirigido de la luz reflejada pasa alrededor del espejo giratorio 208 y pasa a través del tope de pupila 224, después pasa a través de una o más lentes del objetivo 226. Se forman imágenes de la línea láser por las lentes 216, 214, 212, y 226 confocalmente a una matriz lineal CCD 228 (por ejemplo, una cámara de escaneo de línea digital). La vista lateral de la **FIG. 50B** muestra la separación de la pupila en el pequeño espejo de prisma giratorio 208 (la luz entrante se focaliza en el conjugado de pupila) para permitir que el haz de iluminación (entrante) pase a la retina 222 mientras actúa como una parada para las reflexiones corneales en la luz reflejada. La línea 230 se escanea en la retina 222 por el espejo de escaneo 210 y la reflexión se des-escanea y se forman imágenes a la matriz lineal CCD 228.

(C) La lectura de CCD lineal se sincroniza con el movimiento de escaneo del espejo 210 y se adquiere una imagen con un congelador de imagen. Un ajuste de foco para el láser, y ajustes de rotación y desplazamiento de la línea para alinear la línea láser con la matriz CCD lineal pueden proporcionarse con montajes desvío/inclinación, montajes rotatorios, y montajes deslizantes disponibles comercialmente. El sistema confocal de línea se alinea rápidamente y se optimiza sobre la longitud de la matriz. Una lámina de lente oftalmoscópica 229 que soporta la lente 216 puede usarse para focalizar la línea de luz en el ojo, como para corregir la ametropía. Así se obtiene una imagen rectangular del fundus. El cuerpo de la cámara puede albergar una o más tarjetas del circuito incluyendo chips procesadores de señal, y cables de energía y ordenador pueden unirse al cuerpo de la cámara.

La **FIG. 51** ilustra una carcasa óptica LSLO ejemplar 701. La carcasa óptica 701 puede proporcionarse con sitio para albergar las placas de actuador electrónico para el módulo de fuente SM y espejo dirigido por galvanómetro G. El módulo fuente SM puede contener electrónica de actuador y múltiples fuentes de luz de diodo láser S de diferentes longitudes de onda (por ejemplo, 532, 670, 780, 830, y/o 905 nm) combinadas con divisores de haces dicróicos y/o colimadores o lentes L. La luz de iluminación se colima y disemina en una dimensión con una lente cilíndrica CL y se co-alinea con el camino de vuelta con un óptico de combinación de haces BC. La línea se focaliza en la retina con una lente de escaneo SL y lente oftalmoscópica OL, y se escanea con un espejo dirigido por galvanómetro G. La luz difusa retrógrada de la retina se des-escanea por el galvanómetro a través del tope de la pupila PS y se focaliza en matrices lineales LA1,2 con el objetivo del detector O. El óptico de desplazamiento de haces BD separa y desplaza las sub-aperturas izquierda y derecha para operación en estéreo, si se desea. La pupila puede transferirse a un conjugado entre BC y G. La pupila puede dividirse en tres partes: (i) sub-apertura izquierda y (ii) sub-aperturas derechas para la formación de imágenes estereoscópica, y (iii) BC puesto en el centro en el conjugado de pupila para bloquear las reflexiones corneales de la detección.

En este ejemplo el óptico de desplazamiento de haces o divisor de haces BD consiste en dos ventanas idénticas fusionadas a un ángulo de 37 grad. que funcionan para desplazar el haz antes del objetivo del detector para conseguir estereopsis, produciendo el ángulo de las ventanas una separación lateral entre las sub-aperturas en la pupila. Los haces de sub-apertura separados se dirigen a través del objetivo del detector O y óptica de división de pupila P a un par de detectores lineales derecho e izquierdo LA1,2. Alternativamente, BD el óptico de desplazamiento de haces puede omitirse de manera que los rayos que se originan de la misma estructura seguirán caminos idénticos a través del objetivo del detector O a un único detector lineal LA y no producen disparidad estereoscópica.

La descripción adicional de los principios que operan en LSLO y otros ejemplos de componentes, parámetros ópticos y aspectos adecuados se describen en la Patente US 6.758.564, y en Hammer, et al.; "*Line-scanning laser*

ophthalmoscope"; J. Biomedical Optics (2006) 114, 041126, cada una de dichas publicaciones se incorporan en la presente memoria por referencia.

La **FIG. 52** ilustra un sistema de radioterapia ejemplar que tiene aspectos de la invención, generalmente similar a las realizaciones mostradas en las **FIGS. 1-6**, y que tiene un sistema de formación de imágenes 410' incluyendo un instrumento de formación de imágenes retinales, tal como LSLO 700 montado axialmente. Véase la descripción respecto a las **FIGS. 3A** y **3B** para la descripción de elementos comunes. LSLO 700 puede estar soportado por un montaje independiente del sistema de posicionamiento 115 de la **FIG. 1**, o puede estar montado en el posicionador 115, para ser soportado en una configuración adecuada de formación de imágenes. LSLO 700 puede ajustarse por uno o ambos de ópticos ajustables y un montaje ajustable para ser soportado en una configuración adecuada de formación de imágenes y ser compatible con el óptico de seguimiento del ojo, según se requiera.

Obsérvese que en el caso en el que se incluye una cámara de seguimiento axial 401, uno o ambos de un montaje de traslación 702 o un espejo dirigible/retráctil 703 pueden incluirse para permitir que cada uno de cámara 401 y LSLO 700 acceda a un camino axial no obstruido (eje Z del sistema) a su vez. Alternativamente, el sistema de formación de imágenes 410' puede omitir una cámara de seguimiento axial, tal como cuando el seguimiento se realiza sólo por las cámaras fuera de eje (por ejemplo, incluyendo un par de cámaras estereoscópicas). Debe entenderse que un sistema de posicionamiento alternativo 115' puede incluirse optimizado para permitir la operación de un sistema de formación de imágenes retinales y un sistema de seguimiento conjuntamente, sin alejarse de la invención.

En una alternativa, los actuadores del sistema de posicionamiento 115' pueden emplearse para proporcionar un ajuste tridimensional de la posición de LSLO 700 para el alineamiento de imágenes retinales. Alternativamente o adicionalmente, el montaje 702 puede proporcionar uno o más grados de libertad (automatizado o manual) para el ajuste de la posición de LSLO 700, tal como traslación X-Y-Z y/o ajuste angular de balaceo y guiñada.

En un método operacional que tiene aspectos de la invención, LSLO 700 se configura y usa para determinar el alineamiento retinal respecto al eje de tratamiento 2820 antes de iniciar el tratamiento. Por ejemplo, una imagen retinal (registrada con el sistema de coordenadas de radioterapia) puede usarse para ajustar el eje de tratamiento 2820 para intersecar una característica anatómica de la que se han formado imágenes seleccionada del ojo del paciente, tal como la fovea (véase la etapa 2555 de la **FIG. 21 A** y **FIG. 21D**).

En otro método operacional que tiene aspectos de la invención, LSLO 700 se configura y usa para capturar una o una pluralidad de imágenes retinales durante el curso del tratamiento con rayos X. Dichas imágenes pueden usarse (por ejemplo, mediante métodos de reconocimiento y procesamiento de imágenes similares a los descritos en la presente memoria) para monitorizar directamente el movimiento retinal respecto a los haces de tratamiento con rayos X, dando lugar al control de inactivación o acción correctora según se necesite (véase la etapa 2565 de la **FIG. 21A**).

En un método operacional adicional que tiene aspectos de la invención, LSLO 700 se configura y usa para planear un tratamiento, usando parámetros ajustables del ensamblaje de la fuente de rayos X 420 y posicionador 115 (por ejemplo, forma del haz de rayos X, diámetro, distribución de la dosis, superposición de haces, y semejantes) para personalizar el tratamiento a una lesión de una forma o distribución particular, como se determina por una imagen retinal (pueden incluirse otras modalidades alternativas o adicionales a LSLO, tal como OCT).

VIIC. Aplicaciones alternativas de la terapia con radiación

Los métodos y dispositivos de seguimiento y mapeo del movimiento basado en imágenes y dosis de radiación tal como se describe en la presente memoria pueden aplicarse al control de precisión de haces de terapia con radiación a otras partes del cuerpo de un paciente, además de los ejemplos de tratamiento de una lesión en el ojo descritos con detalle en la presente memoria. En particular, en las realizaciones del sistema y método de tratamiento que tienen aspectos de la invención, un miembro de contacto que tiene uno o más marcadores fiduciaros puede conectarse o unirse a una superficie de una parte del cuerpo del paciente adyacente a tejido que se va a tratar. La parte del cuerpo puede ser seguida de forma exacta por un sistema de formación de imágenes, permitiendo la extrapolación de cualquier movimiento del cuerpo a la diana del tratamiento. Un rango de afecciones de enfermedad puede tratarse de esta manera sin alejarse del espíritu de la invención. Los ejemplos incluyen el tratamiento con radiación administrado a dianas del cerebro, médula espinal, una mama, tejido músculo-esquelético, vasculatura, lesiones abdominales o gastrointestinales, tanto en seres humanos como en animales. Se hace referencia a la solicitud U.S. no. 11/956.295 presentada el 13 de diciembre, 2007 que se incorpora por referencia en la presente memoria. En particular, véase la descripción relacionada con las **FIGS. 13-22** de esa solicitud.

La **FIG. 53** ilustra un sistema de radioterapia ejemplar 6010 que tiene aspectos de la invención, generalmente similar a las realizaciones mostradas en las **FIGS. 1-6**, y configurado para administrar terapia de radiación, tal como por dirección de un haz de rayos X de ortovoltaje firmemente colimado a través de una superficie del cuerpo a una región diana de tratamiento 6000 que se encuentra en el cuerpo. El seguimiento del movimiento de la diana y el control de la emisión o dirección de la radiación puede realizarse por métodos generalmente similares a los descritos en la presente memoria respecto a las **FIGS. 32-42**, entre otros sitios.

En el ejemplo mostrado en la **FIG. 53**, la diana del tratamiento es una región que incluye lesiones carótidas vulnerables que se encuentran en el cuello de un paciente. El objetivo del tratamiento puede ser la prevención de restenosis o tratamiento de hiperplasia, o tratamiento de placas ateroscleróticas vulnerables presentes en el vaso. La radioterapia puede administrarse en asociación con el posicionamiento de un stent u otro dispositivo vascular. La radioterapia puede combinarse con terapia farmacéutica antes de o después de la instauración de radioterapia, tal como por administración de compuestos descritos en la presente memoria, administrados locamente o sistémicamente para alcanzar el sitio de tratamiento. En algunas realizaciones, la radioterapia se administra en una fracción de aproximadamente 10 Gy a aproximadamente 50 Gy y en algunas realizaciones, la radioterapia se administra en dosis de aproximadamente 5 Gy a aproximadamente 10 Gy en varias fracciones, que pueden aplicarse a través de diferentes trayectorias, como se discute en otras realizaciones.

El miembro de contacto 6110 está conectado con la superficie del cuello, tal como con un adhesivo sensible a la presión, un miembro de pinzamiento o tira, o semejantes. Uno o más elementos marcadores fiduciaros 6120 se montan en la superficie del miembro 6110, para poder formar imágenes por la cámara 6250 del sistema de formación de imágenes 6240. La **FIG. 53** representa la administración de rayos x a través de la piel que cubre los vasos periféricos 6100 a través de uno o más haces de rayos x de ortovoltaje 6060 desde dispositivos de radioterapia 6050 a regiones de la enfermedad vascular periférica 6000.

El miembro de contacto 6110 puede comprender un material conformado o elástico, o puede comprender un material rígido. Alternativamente, el miembro de contacto 6110 puede tener una parte superior rígida unida a un material que contacta con la superficie de la piel conformado. En otras realizaciones, el miembro de contacto puede ser una unidad desechable que es conformable en forma en el momento de la aplicación a la piel, estando compuesta para endurecerse (por ejemplo, mediante una resina de curado o semejantes) en el lugar para proporcionar una plataforma rígida durante el tratamiento. El miembro de contacto 6110 puede comprender un material que se penetra fácilmente por la radiación de ortovoltaje, tal como una capa de polímero de baja densidad, o semejantes. El miembro de contacto 6110 puede tener elementos o marcadores fiduciaros radio-opacos, permitiendo la localización conveniente en la formación de imágenes por rayos X. El miembro de contacto 6110 puede moldearse para exponer partes de la piel en el punto de entrada del haz de rayos X.

El alineamiento y registro del miembro de contacto 6110 con un sistema de coordenadas del dispositivo de tratamiento 6050 puede realizarse con métodos y dispositivos tales como los descritos respecto a las **FIGS. 3-4 y 17-25**, tal como mediante el alineamiento del miembro 6110 a un eje de tratamiento 6220 por procesamiento informático de imágenes capturadas por la cámara 6250. La posición de la diana de tratamiento 6100 respecto al miembro de contacto 6110 puede determinarse por varios medios, tal como formación de imágenes médicas, escaneos CT, ultrasonido, y semejantes, para registrar la posición del miembro 6110 respecto a la diana 6100. El movimiento posterior del paciente que resulta en movimiento del miembro de contacto 6110 y la diana 6100 puede determinarse mediante el seguimiento del movimiento del miembro 6110 por los métodos descritos con detalle en la presente memoria, adaptados de manera adecuada a la geometría/anatomía de la parte del cuerpo que se está tratando. La energía del haz de radioterapia, anchura del haz, y dirección pueden elegirse según el tejido, la enfermedad, y el tiempo de tratamiento.

Ejemplo de seguimiento del ojo sin un miembro de contacto con el ojo.

Las **FIGS. 54, 55 y 56** ilustran realizaciones de sistema y método de radioterapia ejemplares alternativas que tienen aspectos de la invención, generalmente similares a las realizaciones mostradas en las **FIGS 1-6**, pero que tienen un sistema de seguimiento del ojo que emplea un sistema de formación de imágenes del ojo que es operativo independientemente de un miembro de contacto con el ojo, y puede usarse sin un miembro de contacto con el ojo. Además de los ejemplos descritos más adelante, por favor, véanse los ejemplos, ilustraciones y descripción de la solicitud de prioridad co-inventada No. 12/103.534 presentada el 15 de abril, 2008.

Alineamiento de la reflexión corneal

La **FIG 54** muestra una vista esquemática se muestra de una realización de alineamiento y tratamiento 300, incluyendo una vista transversal de una parte del ojo tomada a lo largo del eje geométrico. En el ejemplo mostrado, el generador de imágenes 306 está acoplado con un dispositivo de posicionamiento 310 usado para posicionar un dispositivo de tratamiento oftálmico 312, por ejemplo, un dispositivo de radioterapia. La posición del eje geométrico 18, localizado apropiadamente por el sistema de alineamiento, puede usarse posicionando el dispositivo 310 para dirigir el dispositivo de tratamiento oftálmico 312 a una diana de tejido 318, que puede estar o no posicionada a lo largo del eje 18. En este ejemplo, la diana 318 está posicionada fuere de eje respecto al eje geométrico 18.

El sistema 300 incluye un dispositivo de captura de imagen 302 posicionado para formar imágenes del ojo 10 a lo largo del eje geométrico 18. El dispositivo de captura de imagen 302 proporciona datos de imagen de vídeo del ojo 10 a un monitor 304. Acoplado al monitor 304 está un generador de imágenes 306, tal como un ordenador personal programado con software de diseño ayudado por ordenador disponible comercialmente, capaz de generar y superponer imágenes geométricas en la imagen del ojo 10 que aparecen en el monitor 304. En operación, el generador de imágenes 106 superpone una imagen en la imagen del ojo 10 en el monitor 304. La imagen superpuesta tiene típicamente una forma geométrica dimensionada y posicionada para coincidir con una

característica anatómica distintiva que aparece en la imagen del ojo 10. La característica anatómica distintiva seleccionada debe ser una que permanezca inalterada en tamaño, forma y posición respecto al ojo 10.

Una característica anatómica distintiva preferida es el limbo 26, que es circular. De acuerdo con esto, como una primera etapa, un generador de imágenes 306 puede operarse para posicionar una imagen de un círculo sobre la imagen del limbo 26. El generador de imágenes 306 puede localizar entonces el centro 30 del limbo 26. A continuación, el primer reflejo Purkinje 32 se identifica. La luz de la fuente de luz 308 viaja a lo largo del camino 35, entrando en el ojo 10 a través de la córnea 12 y se dirige por la lente a la retina. Una parte de la luz se refleja en el punto 32 fuera de la superficie anterior de la córnea 16, identificando el primer reflejo Purkinje. El alineamiento del centro del limbo 30 con el primer reflejo Purkinje 32 define y permite la localización exacta del eje geométrico 18 como un eje de referencia respecto al sistema de coordenadas externo.

Con la posición del eje geométrico 18 localizada apropiadamente, el eje geométrico 18 se vuelve un eje de referencia, y puede usarse de esta manera por el dispositivo de posicionamiento 310 para dirigir el dispositivo de tratamiento oftálmico 312 hacia el ojo a una orientación predeterminada respecto al eje geométrico 18 de manera que un haz terapéutico, tal como un haz de radiación electromagnética colimada 311, puede dirigirse a una coordenada predeterminada del ojo 10 para entrar en la superficie del cuerpo (punto 324 en la superficie de la esclera 17) y propagarse para incidir en una diana del tejido seleccionada 318.

Obsérvese que la **FIG. 54** es una ilustración plana de la anatomía del ojo tridimensional, y en general no es necesario que el eje de haz 311 del dispositivo 312 interseque el eje geométrico de referencia 18 (es decir, los ejes 18 y 311 pueden encontrarse, pero no necesariamente, en un plano). En general, el eje de haz 311 puede tener una orientación seleccionada respecto al eje geométrico de referencia 18, tal como un ángulo " θ " y desviación "d" seleccionados respecto al eje 18. El dispositivo 312 puede de hecho ser angular para intersecar cualquier línea anterior-posterior en el ojo.

Una vez el eje de referencia 18 se identifica, el tratamiento puede llevarse a cabo por un dispositivo orientado con respecto al eje 18, por ejemplo, donde una diana de tratamiento se encuentra a lo largo del eje 18 (véase la descripción respecto a la **FIG. 3B**). Alternativamente, un eje distinto 19 puede definirse respecto al eje 18, por ejemplo, por un desplazamiento de la distancia "d", de manera que el eje 19 interseca la diana de tratamiento 318 posicionada fuera de eje respecto al eje 18. El eje 19 puede denominarse el eje "de tratamiento". Sobre la base de la geometría directa, el dispositivo 312 puede posicionarse ahora de manera que su eje de haz 311 interseca el eje de tratamiento 19 en la diana del tejido 318. El eje 18 puede usarse para definir uno o más ejes geométricos correlacionados en el sistema de coordenadas externo, y para definir uno o más puntos de intersección adicionales respecto al haz 311. Obsérvese para dianas de tratamiento que se encuentran en el eje de referencia 18, la desviación "d" puede ser aproximadamente cero, y para tratamiento administrado a través de o en la córnea, el ángulo " θ " puede acercarse a cero.

Como se muestra en la **FIG. 54**, en un ejemplo de un tratamiento con rayos X con ortovoltaje para degeneración macular, la desviación d se selecciona para definir un eje de tratamiento 19 centrado en la mácula, el ángulo θ se selecciona para proporcionar intersección de los haces 311 en la superficie macular y el punto de entrada en la superficie 324 en una región de la esclera anterior inferior más allá del límite del limbo 26. En este ejemplo, una fuente de haz de rayos X puede estar posicionada mediante el dispositivo de posicionamiento 310 para proyectar un haz colimado desde una distancia de la fuente de rayos X seleccionada para formar un haz que tiene una anchura característica en la entrada al tejido "w". Obsérvese que, aunque un haz de tratamiento puede proyectarse a través de un párpado u otro tejido próximo al ojo, los párpados (en este caso el párpado inferior) pueden retraerse convenientemente para exponer un área adicional de la esclera anterior 17.

Alineamiento por dimensionado del limbo

Las **FIGS. 55A-55C** ilustran otra realización que tiene aspectos de la invención, incluyendo vistas laterales esquemáticas de una parte anterior de un ojo en tres orientaciones respecto a una realización de un sistema de alineamiento que tiene aspectos de la invención, que representa un método para utilizar el dimensionado del limbo para definir el eje de referencia. En este método utiliza el dimensionado del limbo para definir el eje geométrico. En esta realización, como se ilustra en las **FIGS. 55A-55C**, se muestra una vista lateral esquemática de una parte de un ojo 10. El sistema de alineamiento y método en esta realización de la invención es sobre la base de la detección del área máxima del limbo 26 del ojo del sujeto 10. La córnea 12 del ojo 10 se caracteriza por una superficie anterior 16 y una superficie posterior 14 que son concéntricas entre sí, el iris 24 extendiéndose hacia fuera a la superficie posterior 14 de la córnea 12. El círculo de intersección entre el iris 24 y la superficie interior 14 es una característica anatómica distintiva conocida como el limbo 26. Se pueden formar fácilmente imágenes del limbo de un ojo.

Como se ha discutido anteriormente, un "eje de interés" identificado como un eje de referencia para las realizaciones del método de alineamiento del ojo que tienen aspectos de la invención puede ser ventajosamente, pero no necesariamente, el eje óptico o el eje geométrico del ojo. El eje geométrico 18 en las **FIGS. 55A-55C**, puede determinarse para ser alineado con el sistema de coordenadas externo del sistema 100 cuando el eje 18 es coincidente con el centro del limbo 26 cuando el área circunscrita por el límite del limbo está posicionada para conseguir su máxima área aparente respecto a la cámara 102. En la realización ilustrada, la cámara 102 está

5 posicionada para formar imágenes del ojo 10 a lo largo de la dirección 600. La luz de la fuente de luz 108 viaja a lo largo del camino 35, entrando en el ojo 10 a través de la córnea 12 y se dirige por la lente a la retina. La cámara 102 proporciona datos de imagen de vídeo del ojo 10 al monitor 104. Acoplado al monitor 104 está un generador de imágenes 106. En operación, el generador de imágenes 106 genera una imagen del limbo 26 y la presenta en el monitor 104. De acuerdo con esto, como una primera etapa, el generador de imágenes 106 puede operarse para generar una primera imagen del limbo 26 cuando el ojo está en una primera posición, como se muestra en la **FIG. 55A**. El generador de imágenes 106 puede localizar entonces el límite del limbo 26.

10 A continuación, se determina la primera área definida por el límite del limbo. Como se muestra, la **FIG. 55A** representa el ojo 10 angulado de manera que el área 610 definida por el límite del limbo es menor que la máxima. La cámara 102, o preferiblemente el ojo 10, se posiciona entonces en una segunda posición y el generador de imágenes 106 se opera para generar una segunda imagen del limbo 26, como se muestra en la **FIG. 55B**. El generador de imágenes 106 puede localizar entonces el límite del limbo 26. A continuación, se determina la segunda área 611 definida por el límite del limbo. Como se muestra, la **FIG. 55B** representa el ojo 10 angulado de manera que el área 610 definida por el límite del limbo es menor que la máxima. Este proceso se repite hasta que se identifica el área máxima definida por el límite del limbo, como se ilustra en la **FIG. 55C**, donde la dirección 600 se co-alinea con el eje de referencia 18. La detección del área máxima 612 del 26 señala que el ojo está en alineamiento con el sistema, y el eje de referencia 18 se define.

Identificación del límite límbico

20 La **FIG. 56** es un diagrama de un método ejemplar que tiene aspectos de la invención, que muestra una secuencia de etapas de procesamiento de datos sucesivas usadas para identificar el límite límbico y centro límbico (alternativamente o complementariamente a los métodos descritos en la presente memoria respecto a las **FIGS. 21A-E**).

25 Como se ha indicado anteriormente, el límite límbico se determina en los métodos de alineamiento descritos. La determinación del límite límbico, y el centro límbico, puede conseguirse de una variedad de maneras. Un método ejemplar para determinar el centro del limbo se ilustra diagramáticamente en la **FIG. 56**, que muestra la secuencia 700 de las etapas de procesamiento de datos sucesivas para identificar el límite límbico y el centro límbico. La imagen de entrada 710 representa los datos de imagen del ojo con una resolución relativamente alta que se aplican. La primera etapa de procesamiento de datos 720 es para promediar y reducir la imagen de entrada 710. Esto puede conseguirse mediante la convolución de los datos que definen la imagen de entrada 710 con un filtro Gaussiano de bajo paso que sirve para promediar espacialmente y de esta manera reducir el ruido de alta frecuencia. Como el promediado espacial introduce redundancia en el dominio espacial, la imagen filtrada se sub-muestrea a continuación sin ninguna pérdida adicional de información. La imagen sub-muestreada sirve como la base para el procesamiento posterior con la ventaja de que sus dimensiones menores y resolución menor dan lugar a menos demandas de cálculo respecto a la imagen de entrada original, de tamaño completo 710.

35 Las siguientes etapas de procesamiento de datos implicadas en localizar el límite del limbo, y centro del limbo, incluyen la localización secuencial de varios componentes del límite límbico. En secuencia, la etapa 730 localiza el límite límbico (o exterior) 732 del iris. La etapa de localización puede realizarse en dos sub-etapas. La primera sub-etapa incluye una operación de detección del borde que se tunea para la configuración esperada de localización de imágenes de alto contraste. Este tuneado es sobre la base de propiedades genéricas del componente del límite de interés (por ejemplo, orientación) así como de delimitaciones específicas que se proporcionan por los componentes del límite previamente aislados. La segunda sub-etapa incluye un esquema en el que los píxeles de borde detectados sirven para ejemplificar valores particulares para un modelo parametrizado del componente del límite de interés.

45 Con más detalle, para el límite límbico 732 de la etapa 730, la imagen se filtra con un detector de borde basado en gradiente que se tunea en orientación para favorecer casi la verticalidad. Así, incluso con párpados ocluidos, las partes izquierda y derecha del limbo deberían ser claramente visibles y orientadas cerca de la vertical, cuando la cabeza está en una posición recta. El límite límbico se modela como un círculo parametrizado por sus dos coordenadas de centro, x_c e y_c , y su radio, r . Los píxeles de borde detectados se adelgazan y después se representan en histograma en un espacio tridimensional (x_c , y_c , r), según los valores permisibles (x_c , y_c , r) para una localización de imagen dada (x , y). El punto (x_c , y_c , r) con el máximo número de votos se toma para representar el límite límbico. Finalmente, con el límite límbico 732 aislado, la etapa de procesamiento final 740 incluye localizar el centro 750 del limbo.

55 La estrategia descrita anteriormente para identificar el centro del limbo puede generalizarse de varias maneras. Por ejemplo, las representaciones de la imagen distintas de la detección de borde basada en gradiente orientada pueden usarse para aumentar los límites del iris. En segundo lugar, pueden emplearse parametrizaciones alternativas para el límite del iris. Finalmente, la localización del límite del iris puede realizarse sin las etapas iniciales de promedio y submuestreo.

A partir de lo anterior, puede observarse cómo se cumplen varios objetos y características de la invención. Aunque determinados aspectos y realizaciones de la descripción se han descrito, éstos se han presentado sólo como

ejemplo, y no se pretende que limiten el alcance de la descripción. Los métodos y sistemas descritos en la presente memoria pueden incluirse en una variedad de otras formas, y los componentes, disposiciones, y los dispositivos de adquisición y procesamiento de datos alternativos pueden incluirse o sustituirse. Todas las publicaciones y patentes citadas en la presente memoria describen y presentan sistemas y metodologías que podrían usarse en conexión con la invención.

5

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para tratar un área diana en un paciente con un haz de irradiación, que comprende:
- 5 (a) un ensamblaje de seguimiento configurado para seguir la posición de una región del cuerpo del paciente que contiene el área diana y al menos un área sensible a radiación respecto a un eje de referencia conocido (18) en un sistema de coordenadas externo;
- (b) una fuente de haz (108) configurada para dirigir un haz de rayos X colimado al área diana del paciente a lo largo de un eje de haz conocido (1400, 1400a, 1400b, 1400c) para intersectar con un eje de tratamiento conocido (19, 2820) definido respecto al eje de referencia (18, 2810) en el sistema de coordenadas externo; y
- 10 (c) un procesador (106, 501) conectado operativamente al dispositivo de seguimiento y fuente de haz (108), y configurado para:
- (i) determinar, a partir de la posición conocida de la región del cuerpo en el sistema de coordenadas externo, las coordenadas del área diana que se va a tratar y las coordenadas de la al menos una estructura del paciente sensible a radiación;
- 15 (ii) durante un periodo en el que el haz está siendo dirigido a lo largo del eje de haz conocido (1400) para intersectar con el eje de tratamiento conocido (19) en el área diana, y sobre la base de información recibida del dispositivo de seguimiento, seguir las posiciones del área diana que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación;
- (iii) sobre la base del eje de haz conocido (1400) del haz colimado en el sistema de coordenadas externo, y las posiciones instantáneas del área diana que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación, calcular un equivalente de radiación total recibida en el área diana y al menos una estructura sensible a la radiación; y
- 20 (iv) sobre la base de los equivalentes de radiación calculados de la etapa (iii), controlar el haz de irradiación para asegurar que la al menos una estructura sensible a la radiación no recibe más de un equivalente de radiación preseleccionado durante el tratamiento.
- 25 2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el ensamblaje de seguimiento incluye (i) un dispositivo de formación de imágenes para registrar una imagen de una región del cuerpo del paciente que contiene puntos de referencia naturales o marcadores fiduciaros que definen un eje geométrico de la región de la que se han formado imágenes y (ii) un detector de imágenes conectado operativamente al dispositivo de formación de imágenes para convertir la imagen registrada en una imagen digital compuesta por píxeles con coordenadas conocidas, y el procesador (106, 501) está conectado operativamente a dicho detector para determinar las coordenadas de los píxeles del eje geométrico de la región del cuerpo y la etapa (ii) de la operación del procesador incluye usar las coordenadas de los píxeles del eje geométrico, respecto a coordenadas de los píxeles conocidas del eje de referencia (18), para seguir la posición de la región del cuerpo del paciente respecto al eje de referencia (18).
- 30 3. El sistema de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de una lesión ocular, en el que la región del cuerpo incluye el ojo del paciente, el área diana incluye la lesión ocular, la al menos una estructura sensible a la radiación incluye el disco óptico del ojo, los puntos de referencia naturales del ojo que definen su eje geométrico son el centro del limbo y una primera reflexión corneal, y la fuente de haz (108) produce un haz de rayos X colimado.
- 35 4. El sistema de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de una lesión ocular, en el que la región del cuerpo incluye el ojo del paciente, el área diana incluye la lesión ocular, la al menos una estructura sensible a la radiación incluye el disco óptico del ojo, y los puntos de referencia naturales del ojo que definen su eje geométrico son el centro del limbo y una primera reflexión corneal, que incluye además una guía ocular adaptada para ponerse en el ojo del paciente, centrada en éste de manera que el eje geométrico del ojo corresponde aproximadamente con eje de la guía ocular, y un detector para determinar las coordenadas del eje de la guía ocular en el sistema de coordenadas externo, y el procesador (106, 501) está conectado operativamente a dicho detector para determinar las coordenadas del eje de la guía ocular (110a) y la etapa (ii) de la operación del procesador incluye usar las coordenadas del eje de la guía ocular, respecto a las coordenadas conocidas del eje de referencia (18), para seguir la posición del ojo del paciente respecto al eje de referencia (18).
- 40 45 5. El sistema de la reivindicación 1, en el que dicho sistema de seguimiento es operativo para capturar una pluralidad de imágenes secuenciadas en el tiempo de la región del cuerpo y sus puntos de referencia durante el método de tratamiento, y dicho procesador (106, 501) es operativo para determinar las coordenadas del eje geométrico de la región del cuerpo para cada una de la pluralidad de imágenes, y en la etapa (ii) para determinar un cambio dependiente de tiempo en las coordenadas del área diana que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación.
- 50 6. El sistema de la reivindicación 5, en el que el procesador (106, 501) es operativo para llevar a cabo, en la etapa (iii) la generación de un mapa de equivalente de radiación total que cubre el área diana y la al menos un área
- 55

sensible a radiación en la región del cuerpo del paciente, y en la etapa (iii), para determinar a partir del mapa de equivalente de radiación total, el equivalente de radiación recibida en cualquier momento durante el tratamiento por el área diana y al menos un área sensible a radiación.

5 7. El sistema de la reivindicación 6, para uso en el tratamiento de una lesión ocular, en el que la región del cuerpo incluye el ojo del paciente, el área diana incluye la lesión ocular, la al menos una estructura sensible a la radiación incluye el disco óptico del ojo, y el procesador (106, 501) es operativo, para llevar a cabo en la etapa (iii) la generación de un mapa de equivalente de radiación total que cubre el área diana y la al menos un área sensible a radiación en la región del cuerpo del paciente, y en la etapa (iii), determinar a partir del mapa de equivalente de radiación total, el equivalente de radiación recibida en cualquier momento durante el tratamiento por la lesión ocular y al menos un área sensible a radiación.

10 8. El sistema de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de una lesión ocular, en el que la región del cuerpo incluye el ojo del paciente, el área diana incluye la lesión ocular, la al menos una estructura sensible a la radiación incluye el disco óptico del ojo, y dicho procesador (106, 501) incluye un modelo del ojo humano mediante el que pueden determinarse las coordenadas de la lesión que se va a tratar y la al menos una estructura sensible a la radiación, cuando el ojo del paciente se superpone en el modelo de ojo.

15 9. El sistema de la reivindicación 8, en el que el modelo de ojo en el procesador (106, 501) incluye un medio virtual por el que la atenuación de un haz de radiación a lo largo de un camino conocido a través del modelo puede determinarse, y el procesador (106, 501) es operativo para determinar a partir de la intensidad conocida del haz y la longitud del camino de la radiación a través del medio virtual en el modelo de ojo, la cantidad de radiación que se recibe por la retina en el modelo de ojo.

20 10. El sistema de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de una lesión ocular, en el que la región del cuerpo incluye el ojo del paciente, el área diana incluye la lesión ocular, la al menos una estructura sensible a la radiación incluye el disco óptico del ojo, en el que dicho procesador (106, 501) es operativo, para determinar la posición de la lesión ocular en el sistema de coordenadas externo, para determinar un eje de tratamiento (19, 2820) en el sistema de coordenadas de tratamiento que interseca la lesión.

25 11. El sistema de la reivindicación 10, en el que dicho procesador (106, 501) es operativo para determinar al menos dos ejes diferentes de tratamiento en el sistema de coordenadas de tratamiento, y para controlar el haz de radiación para administrar aproximadamente dosis iguales de radiación en la lesión a lo largo de cada uno de los diferentes ejes conocidos.

30 12. El sistema de la reivindicación 11, en el que dicho procesador (106, 501) es operativo para apagar el haz que se está dirigiendo al ojo del paciente, cuando la distancia entre la posición de la lesión del paciente, como se determina en la operación (d)(ii), y la intersección del eje del haz en la retina, es mayor de una distancia umbral predeterminada.

35 13. El sistema de la reivindicación 1, en el que dicho procesador (106, 501) es operativo para dirigir el haz frente a la región retinal del paciente hasta que la acumulación espacial de radiación mapeada en la lesión del modelo de ojo alcanza un nivel de dosis predeterminado.

40 14. Código legible por máquina operativo en un ordenador electrónico (501) incluido en un sistema de tratamiento según la reivindicación 1 que comprende una fuente de rayos X colimado, un sistema de coordenadas externo, un eje de referencia (18), un eje de haz de radiación, un dispositivo de seguimiento del cuerpo y un eje corporal, en el que el código legible por máquina opera para monitorizar la dosis de radiación total recibida en un sitio diana durante el curso del tratamiento en el que el sitio diana se irradia con la radiación x colimada, para realizar las etapas que comprenden:

45 (a) definir, en el sistema de coordenadas externo, las coordenadas para (i) el eje de referencia, (ii) el eje de haz de radiación, y (iii) el sitio diana que, cuando el eje corporal que tiene una relación conocida con el sitio diana se alinea con el eje de referencia (18), pone el haz de radiación en el centro del área diana,

(b) recibir del dispositivo de seguimiento del cuerpo, información continua durante el curso del tratamiento con radiación sobre la posición del eje corporal respecto al eje de referencia (18),

50 (c) a partir de la información recibida en la etapa (b), y a partir de la intensidad conocida del haz en el haz de radiación, calcular la distribución espacial de radiación recibida en la región del sitio diana y al menos una estructura sensible a la radiación durante el curso del tratamiento, y

(d) usar la distribución espacial de radiación calculada en la etapa (c) para monitorizar la dosis de radiación total en el sitio diana durante el curso del tratamiento y al menos una estructura sensible a la radiación para asegurar que la al menos una estructura sensible a la radiación no recibe más de un equivalente de radiación preseleccionado durante el tratamiento.

55

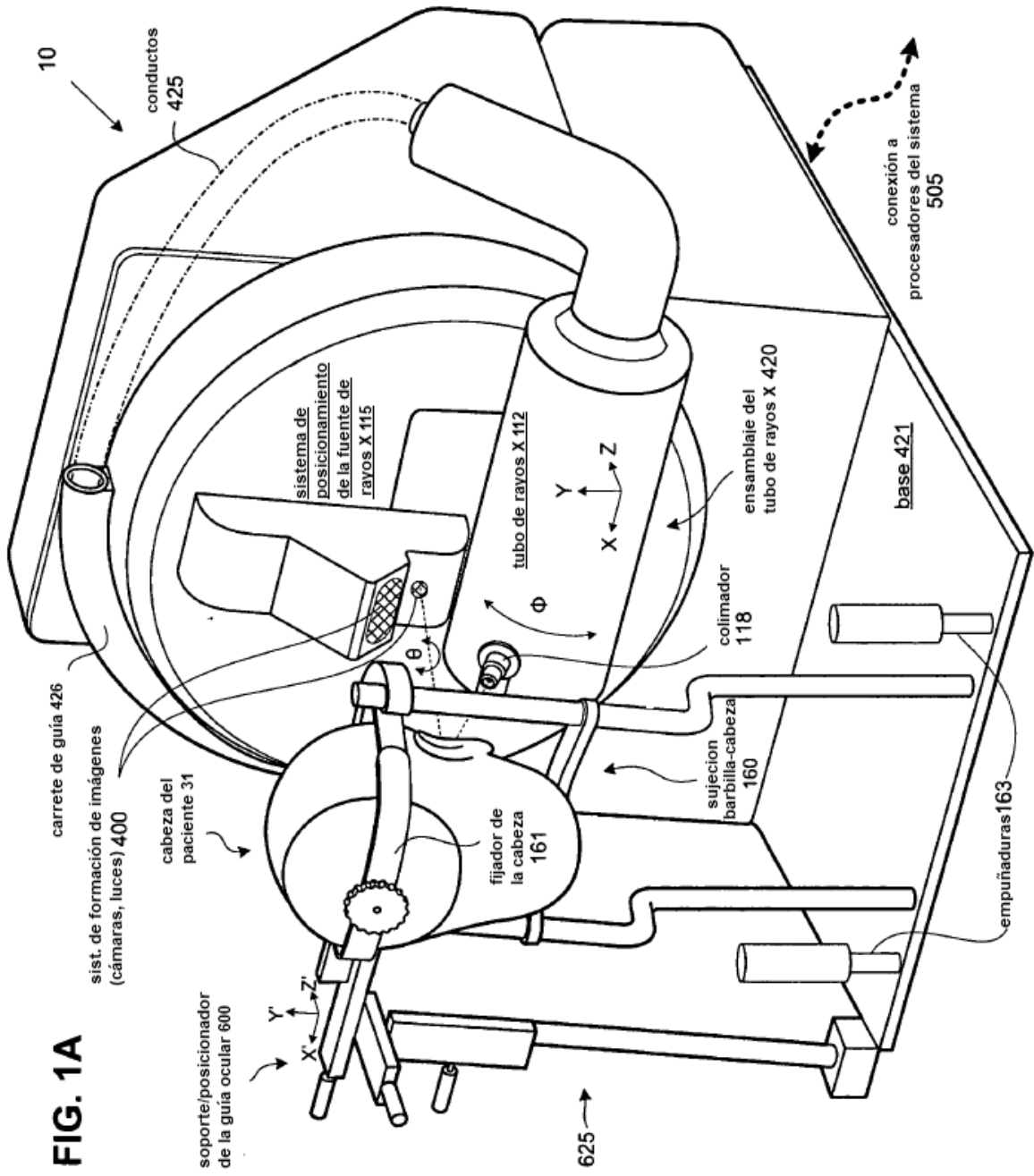
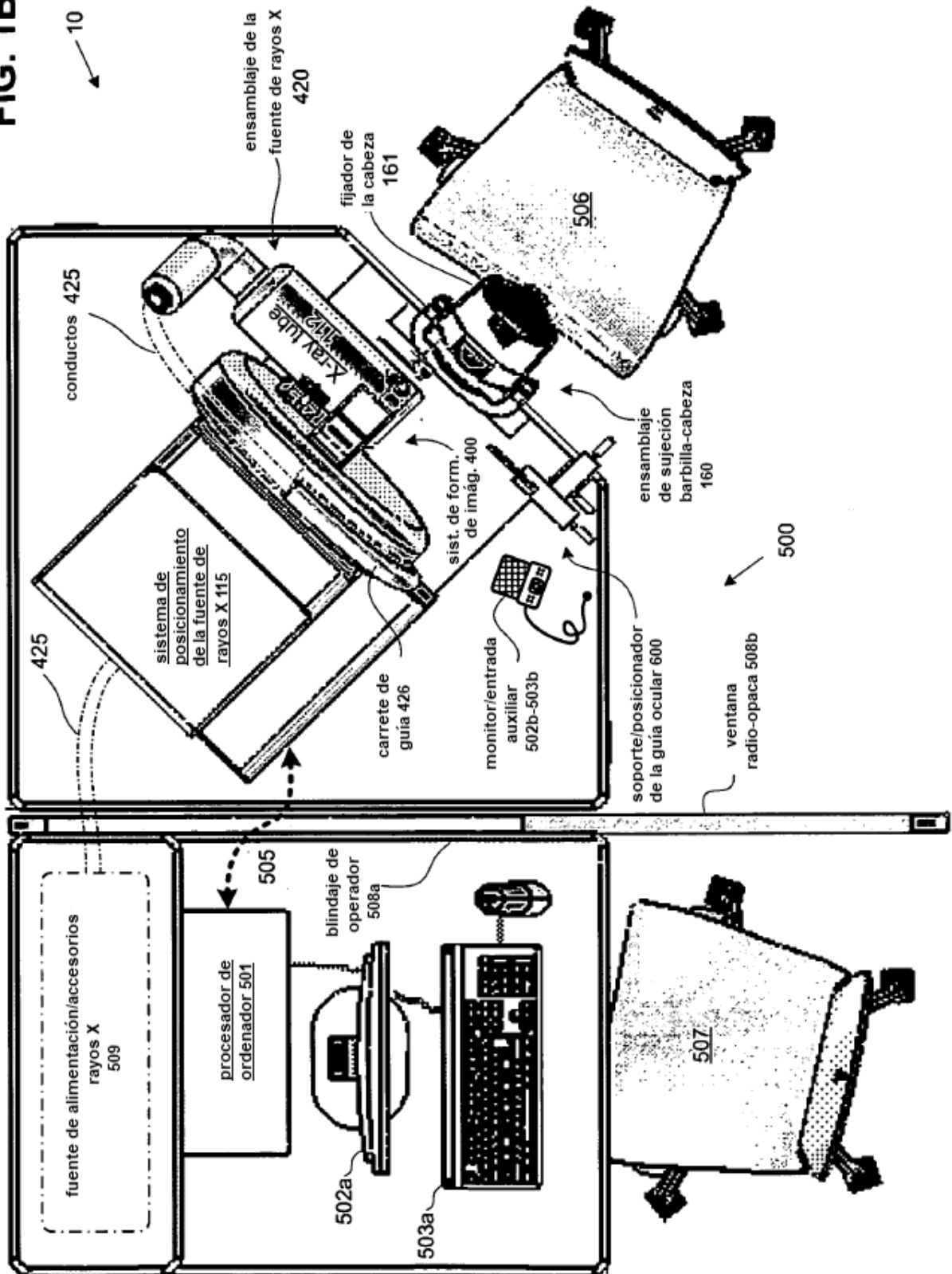


FIG. 1B



FIGS. 2A-B

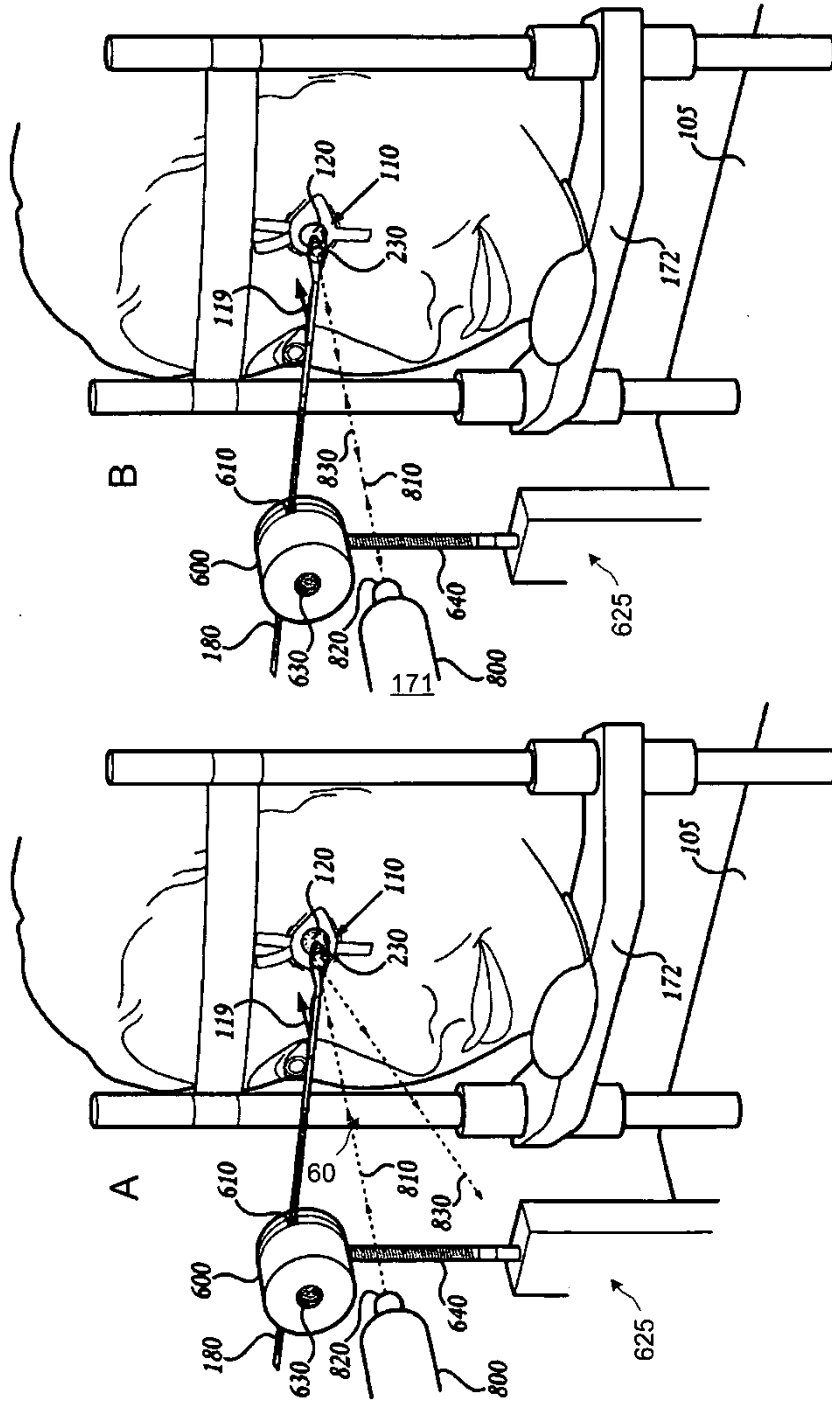


FIG. 3A

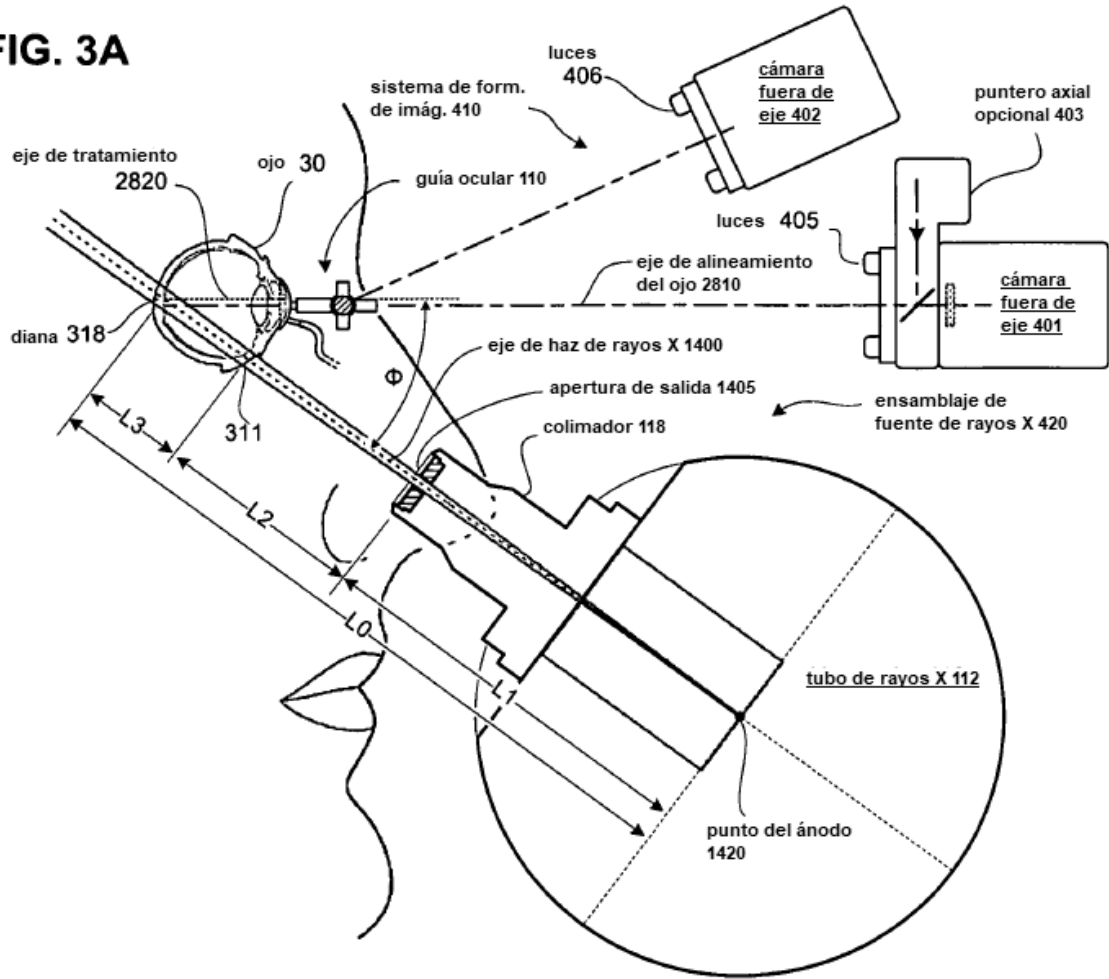


FIG. 4

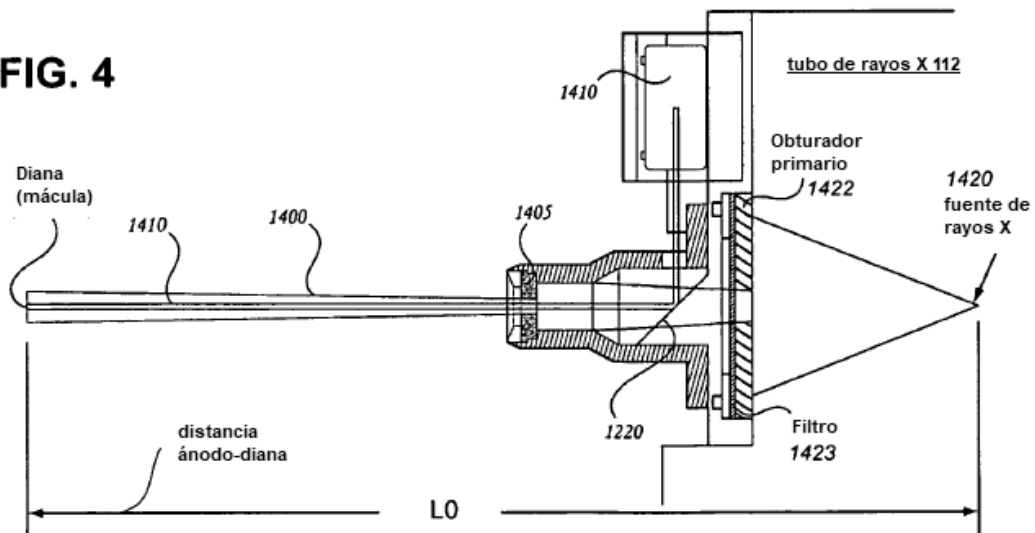


FIG. 3B

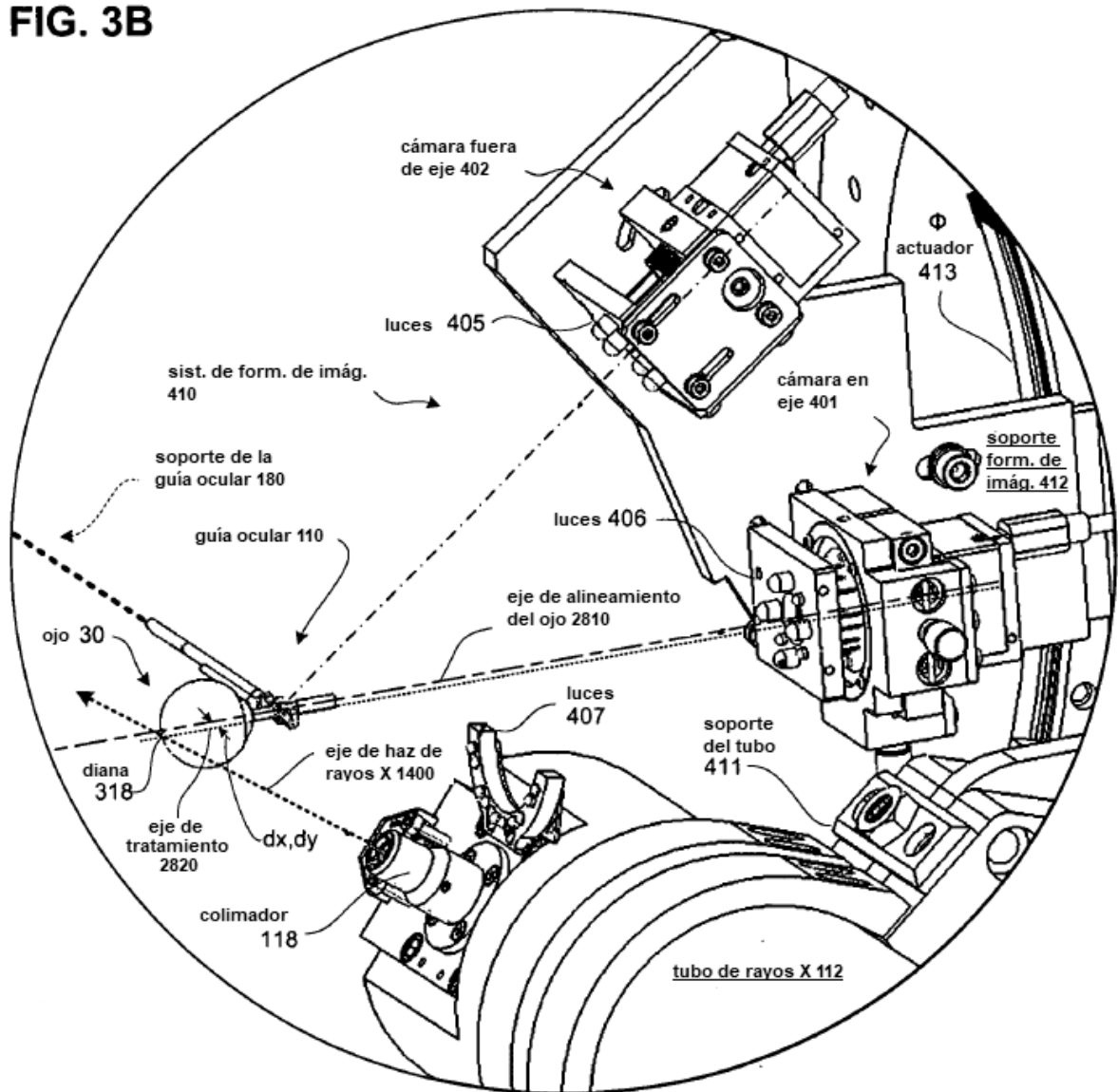


FIG. 5

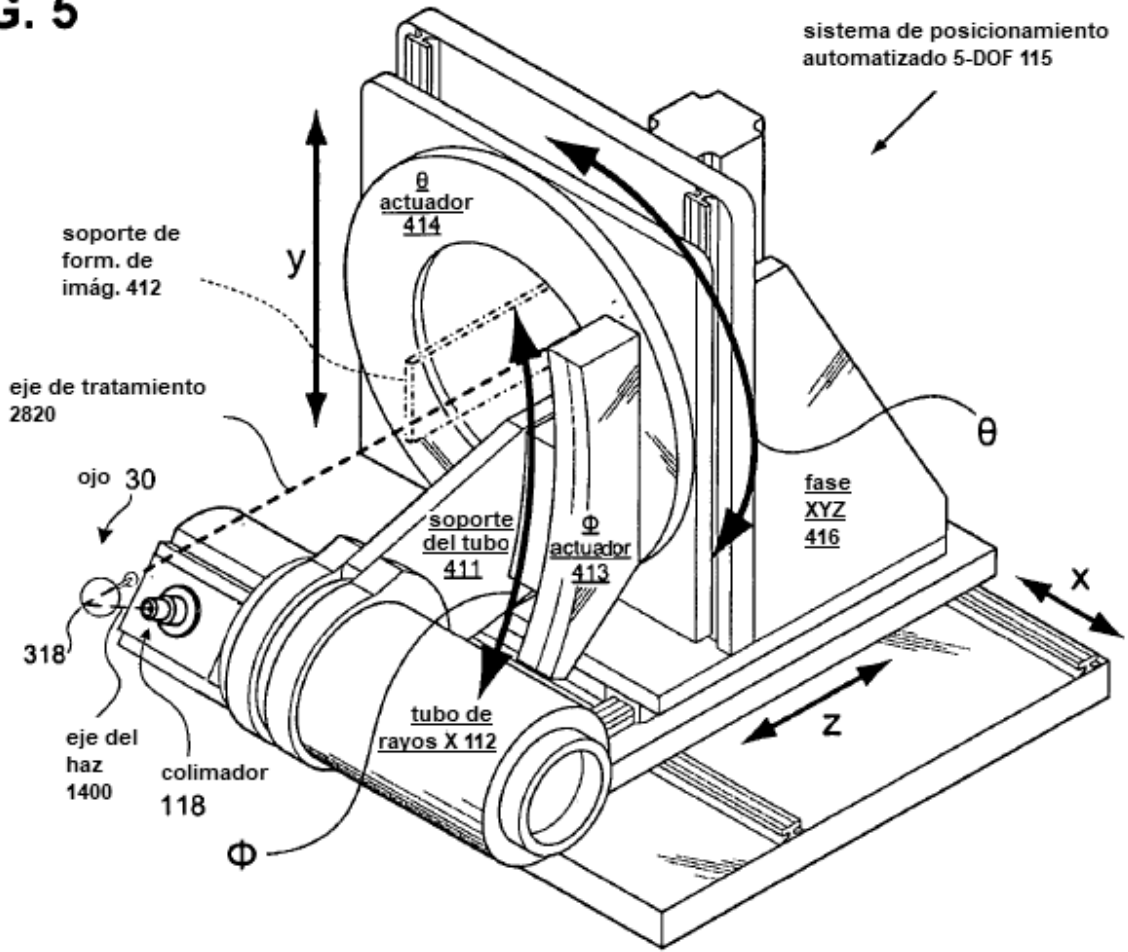


FIG. 6

Movimiento del colimador estereotáctico alrededor del eje de tratamiento

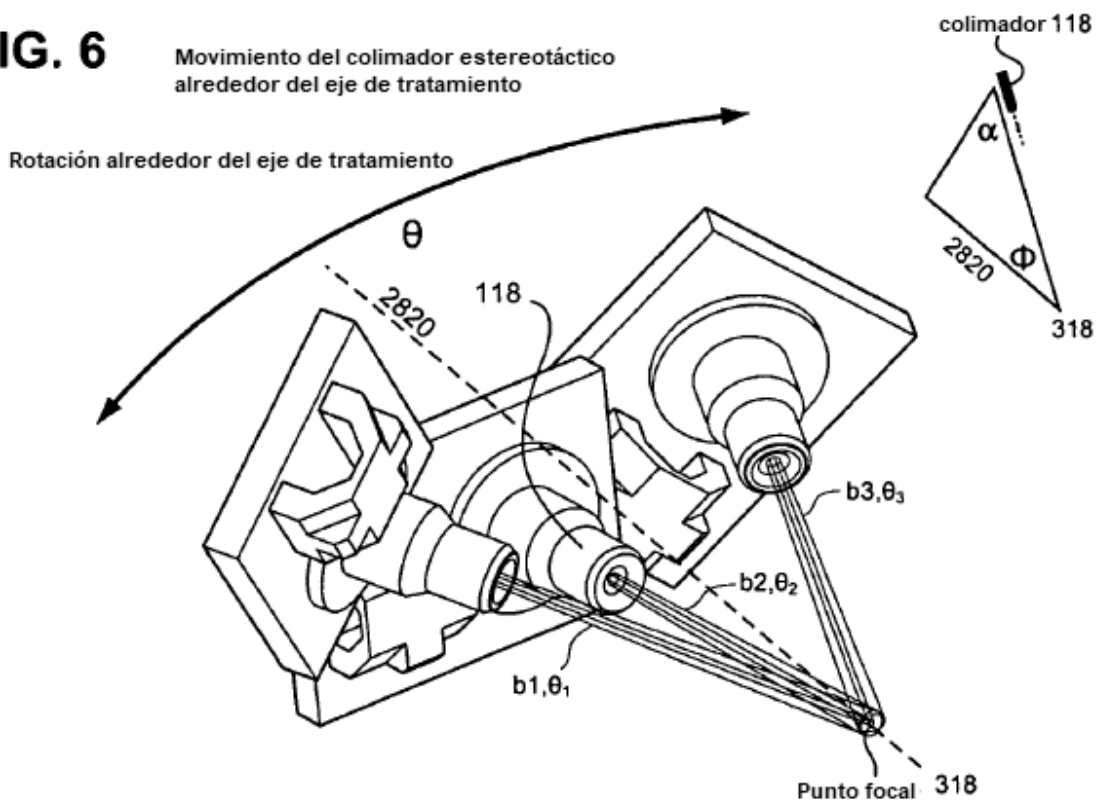


FIG. 7

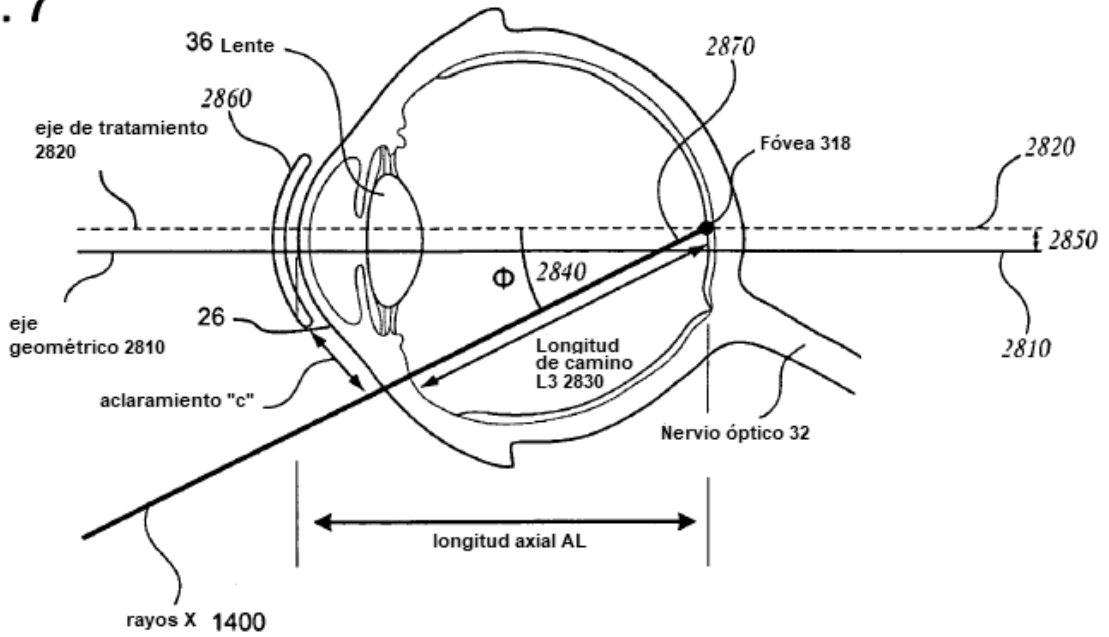


FIG. 8A

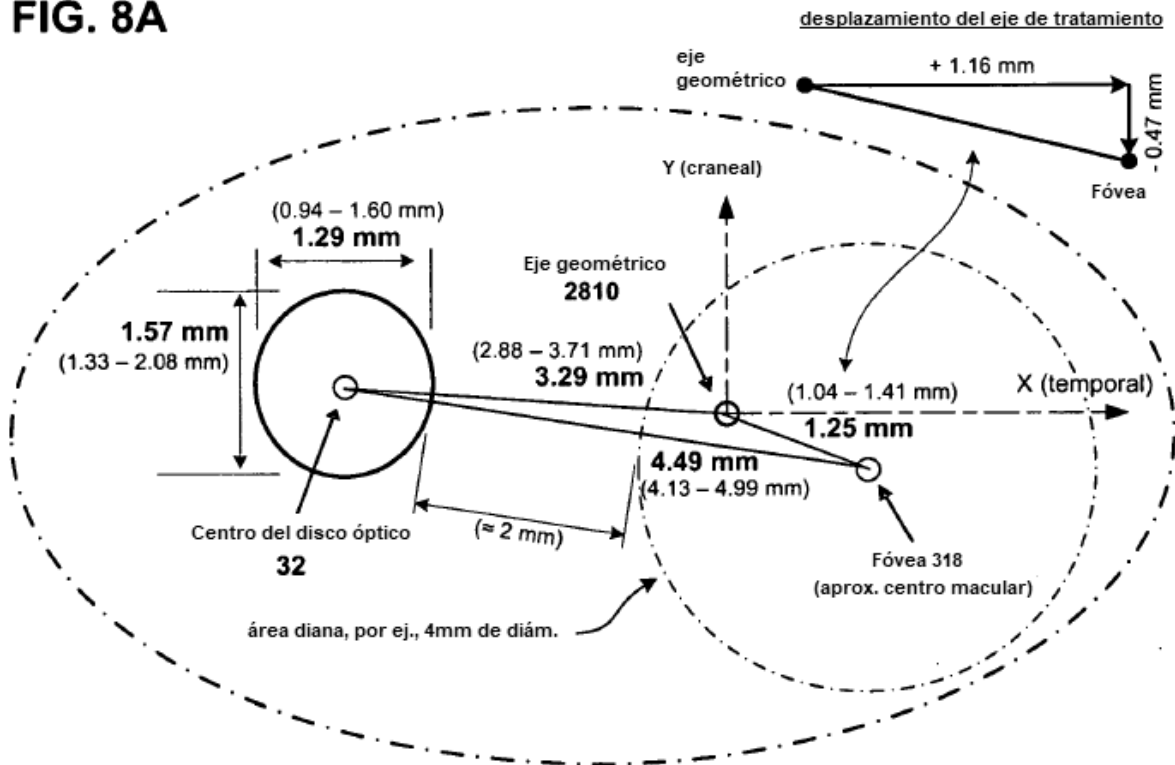


FIG. 8 B

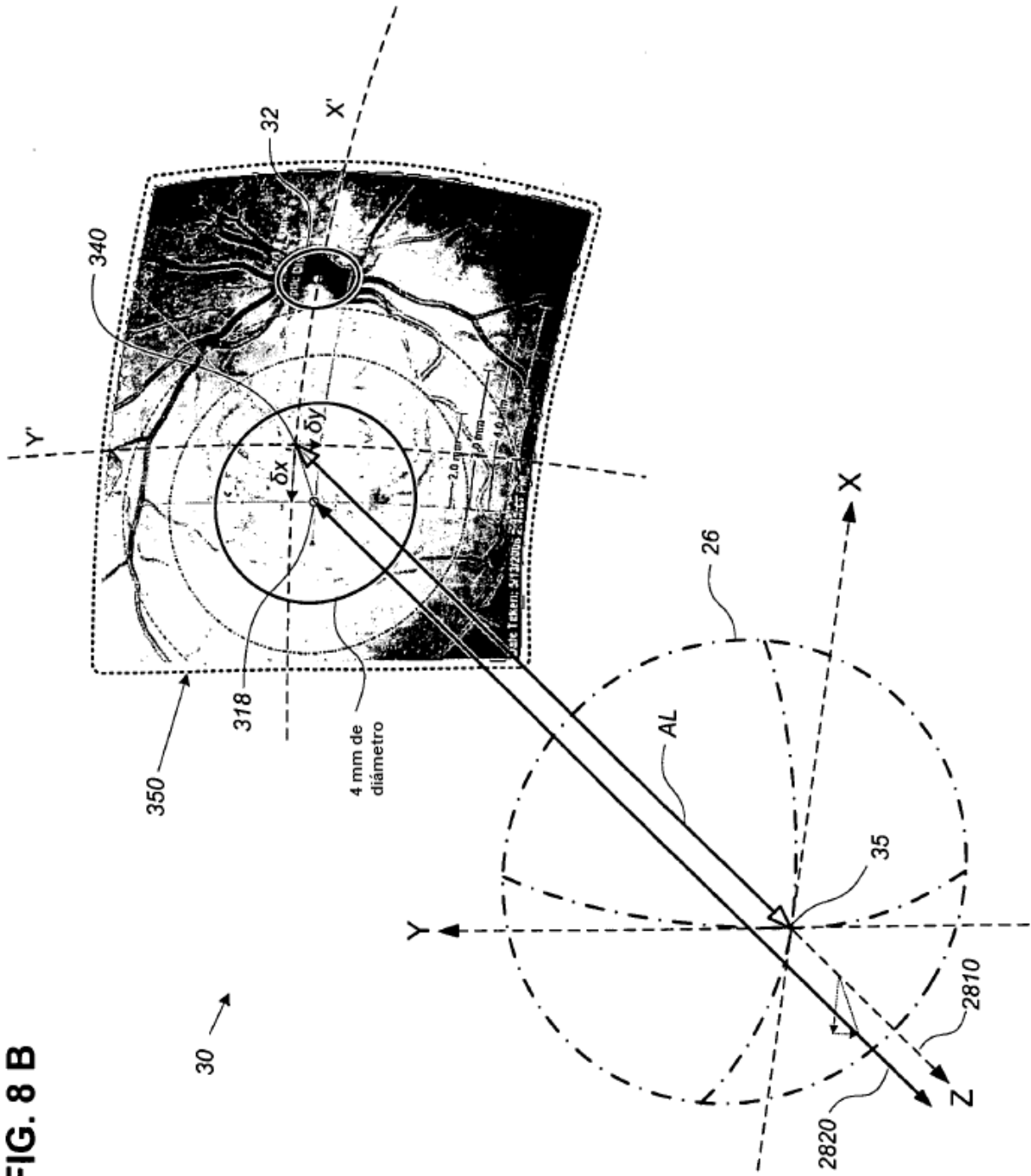


FIG. 9

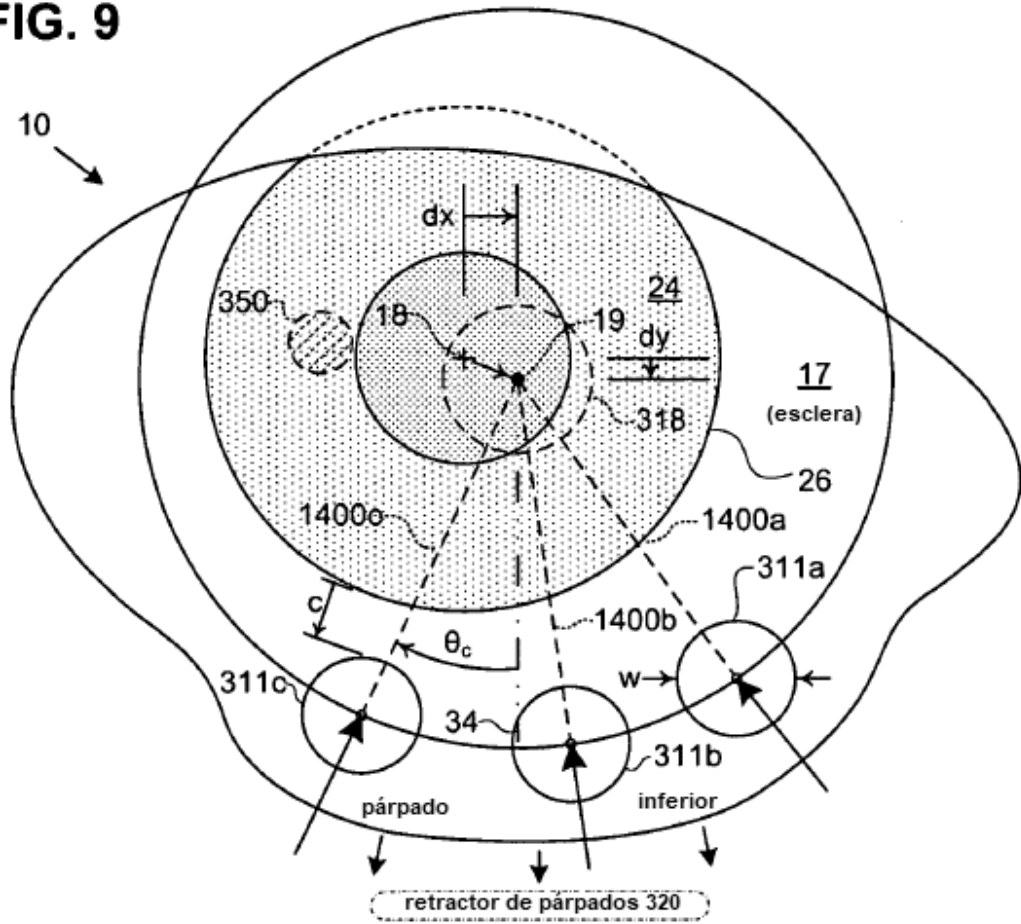


FIG. 10

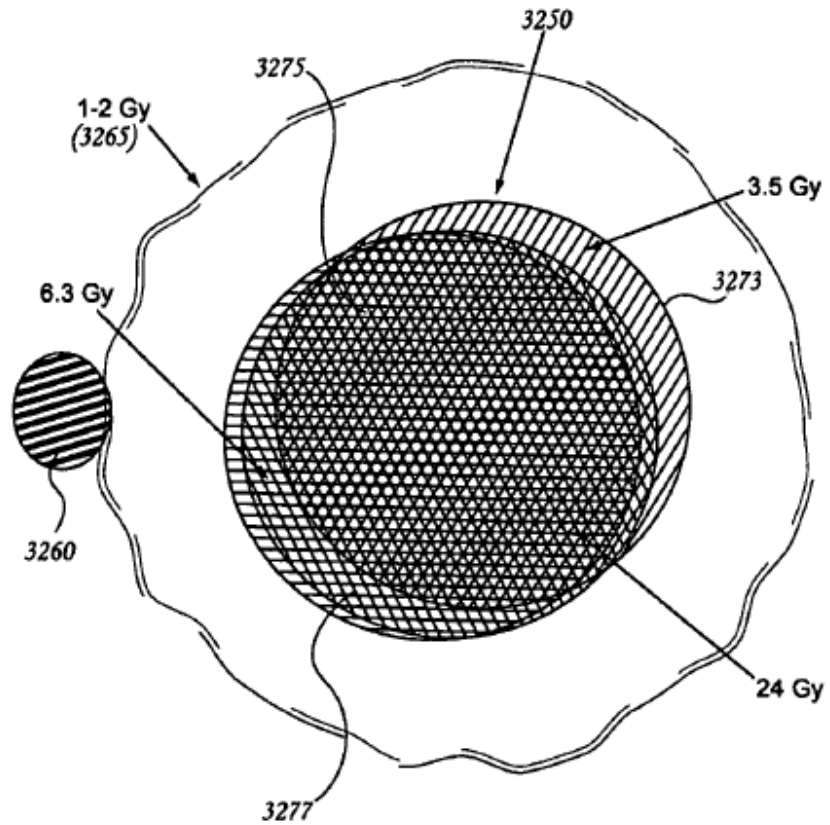


FIG. 11

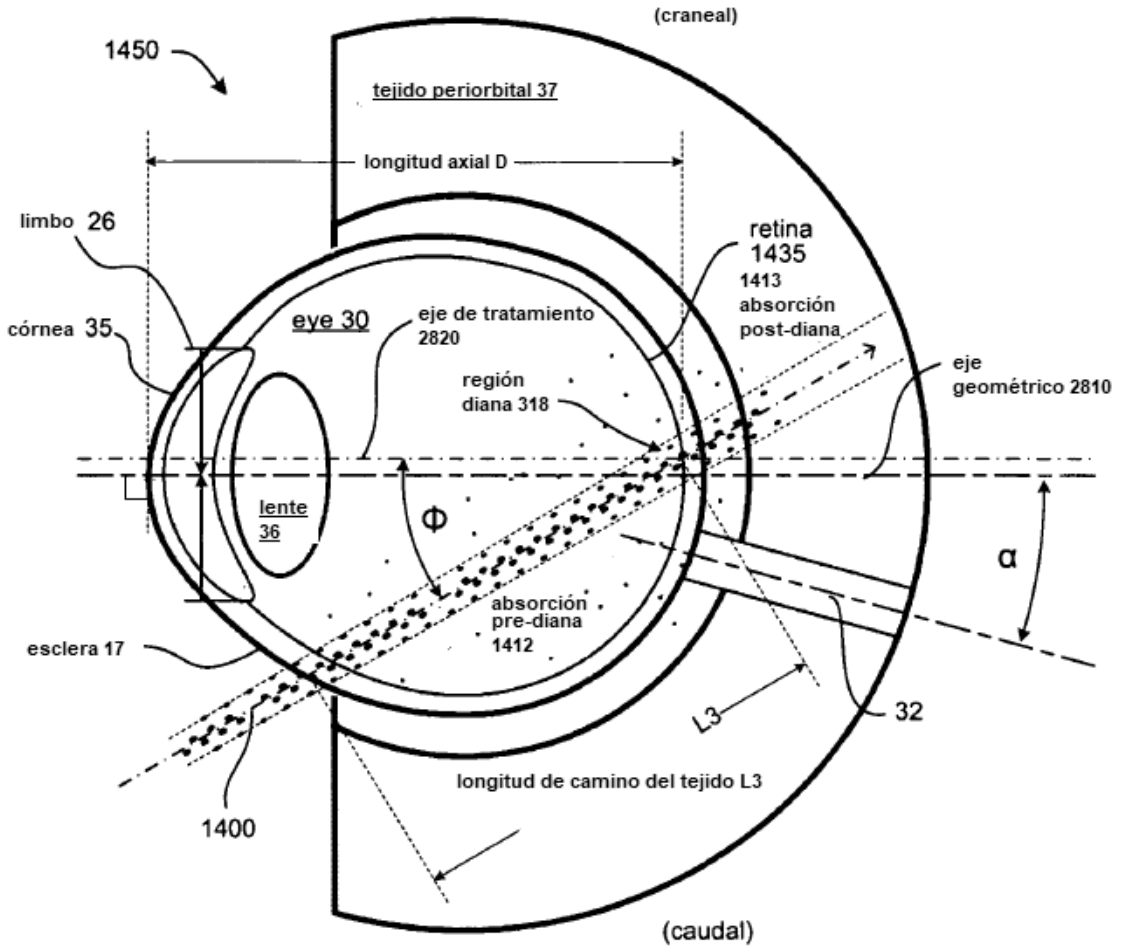


FIG. 12

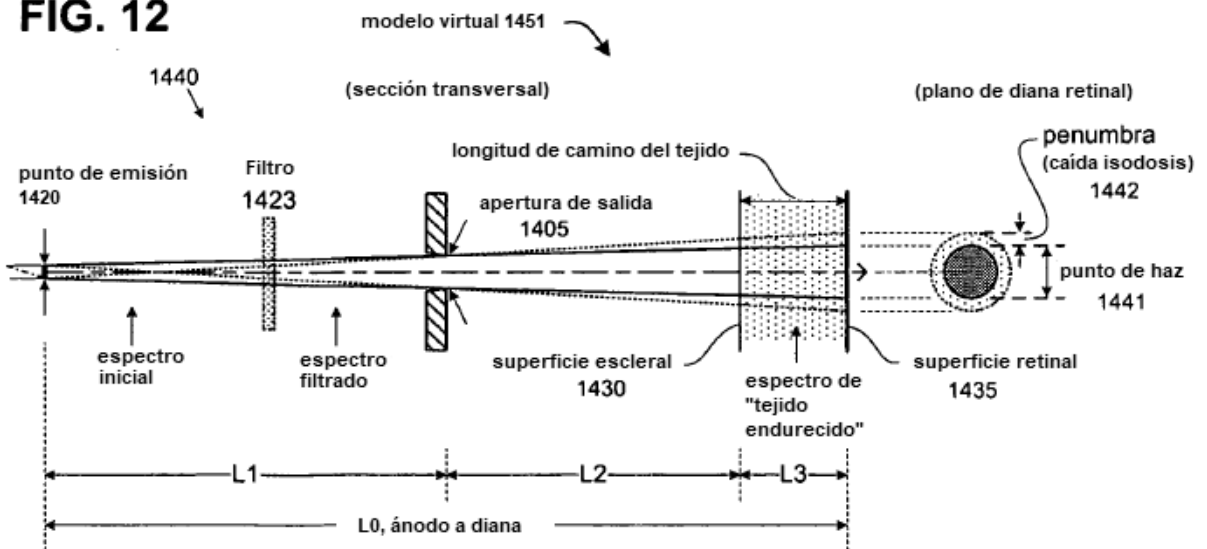


FIG. 13A

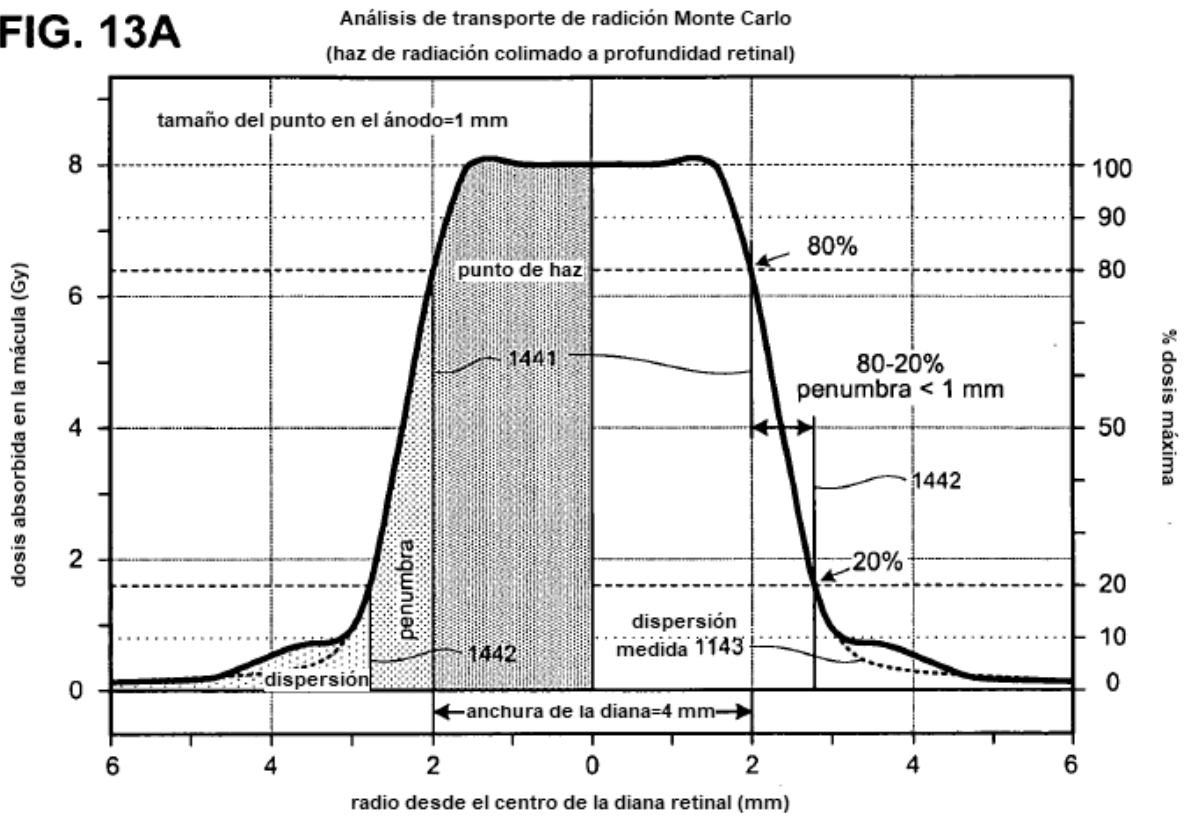


FIG. 13B

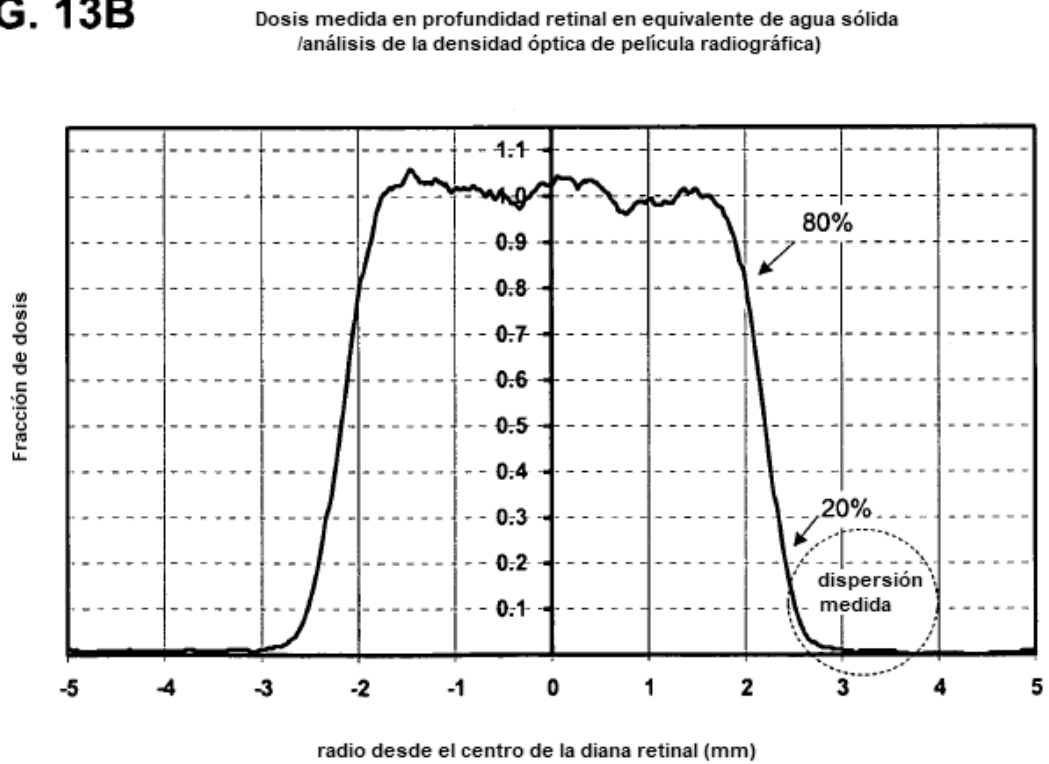


FIG. 14

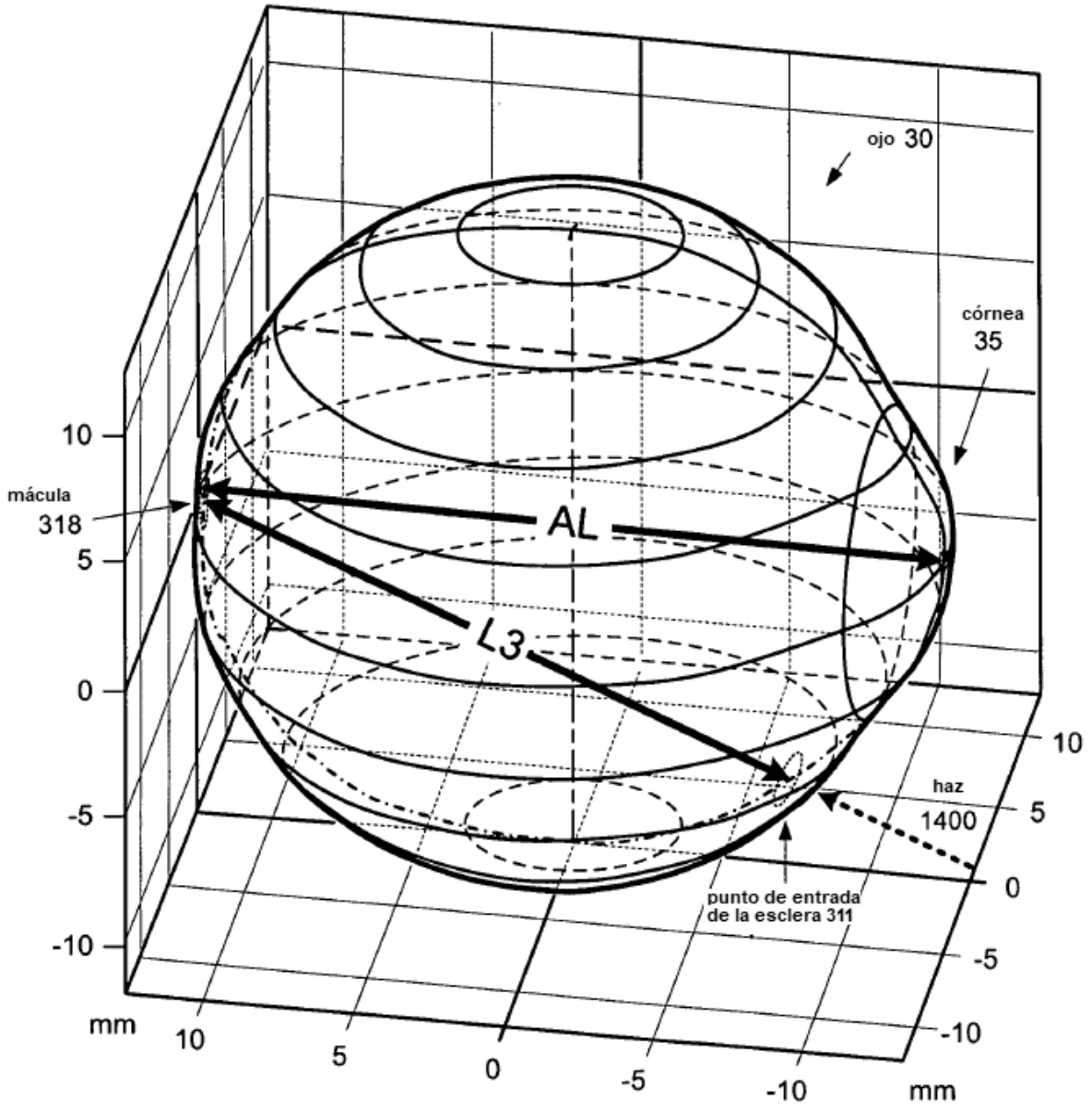


FIG. 15A

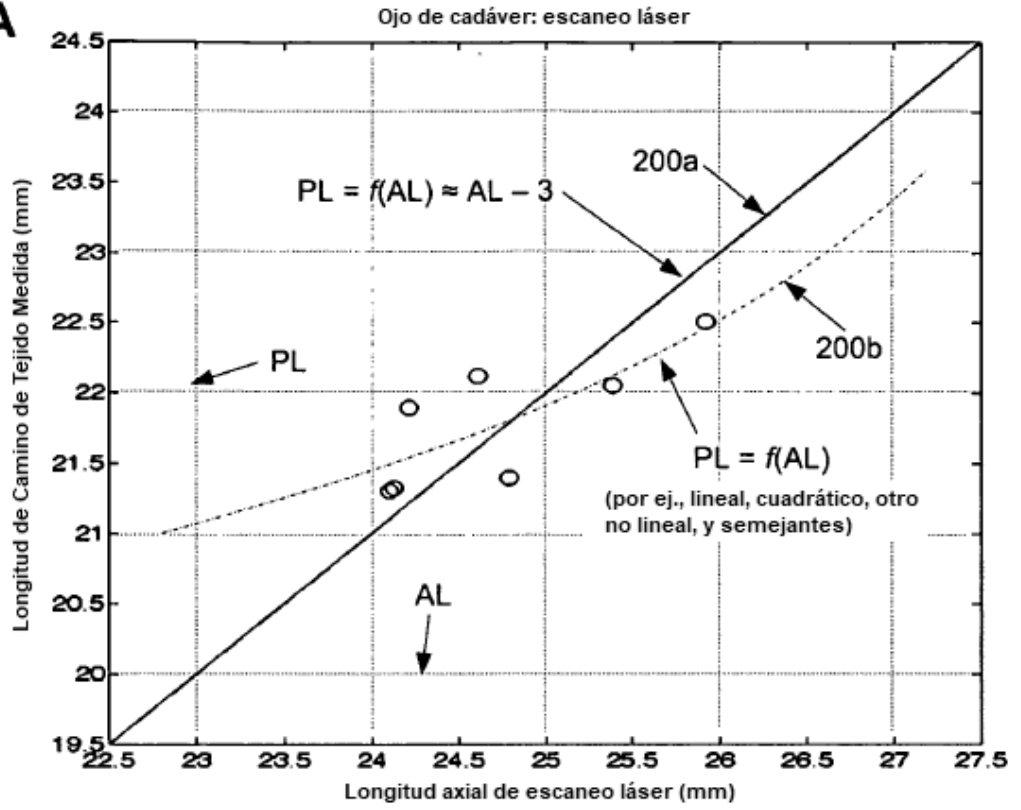


FIG. 15B

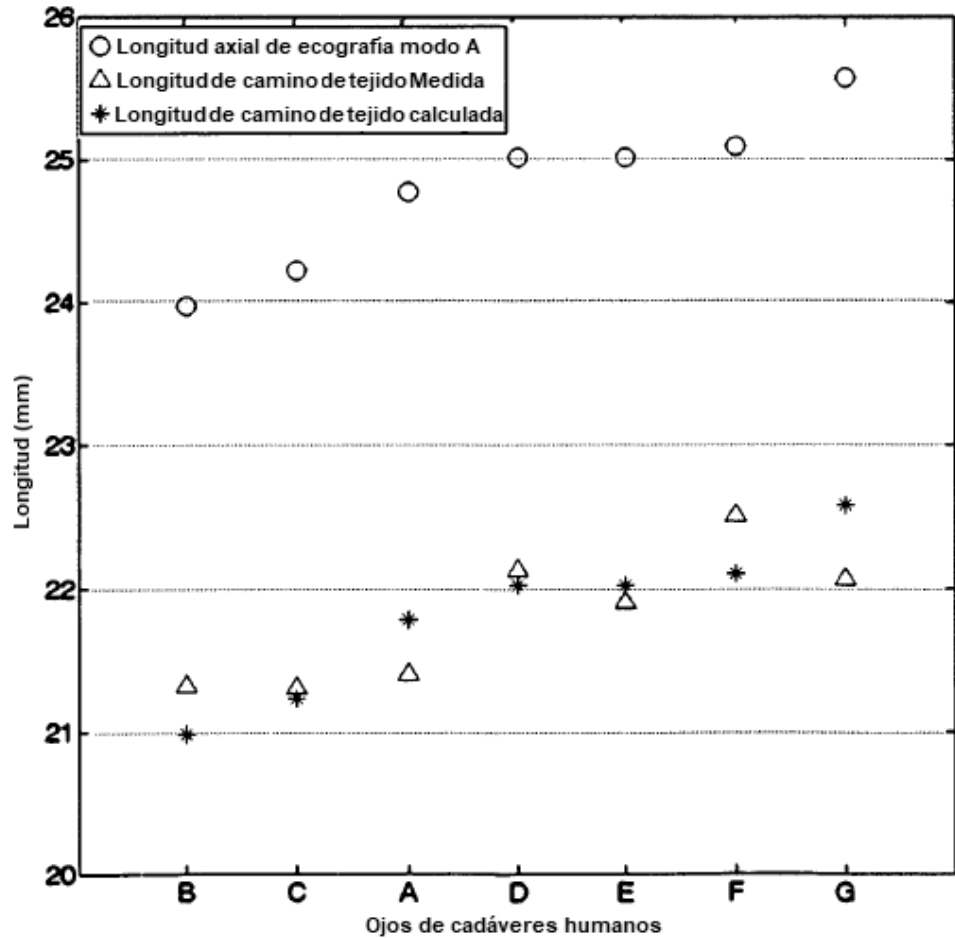
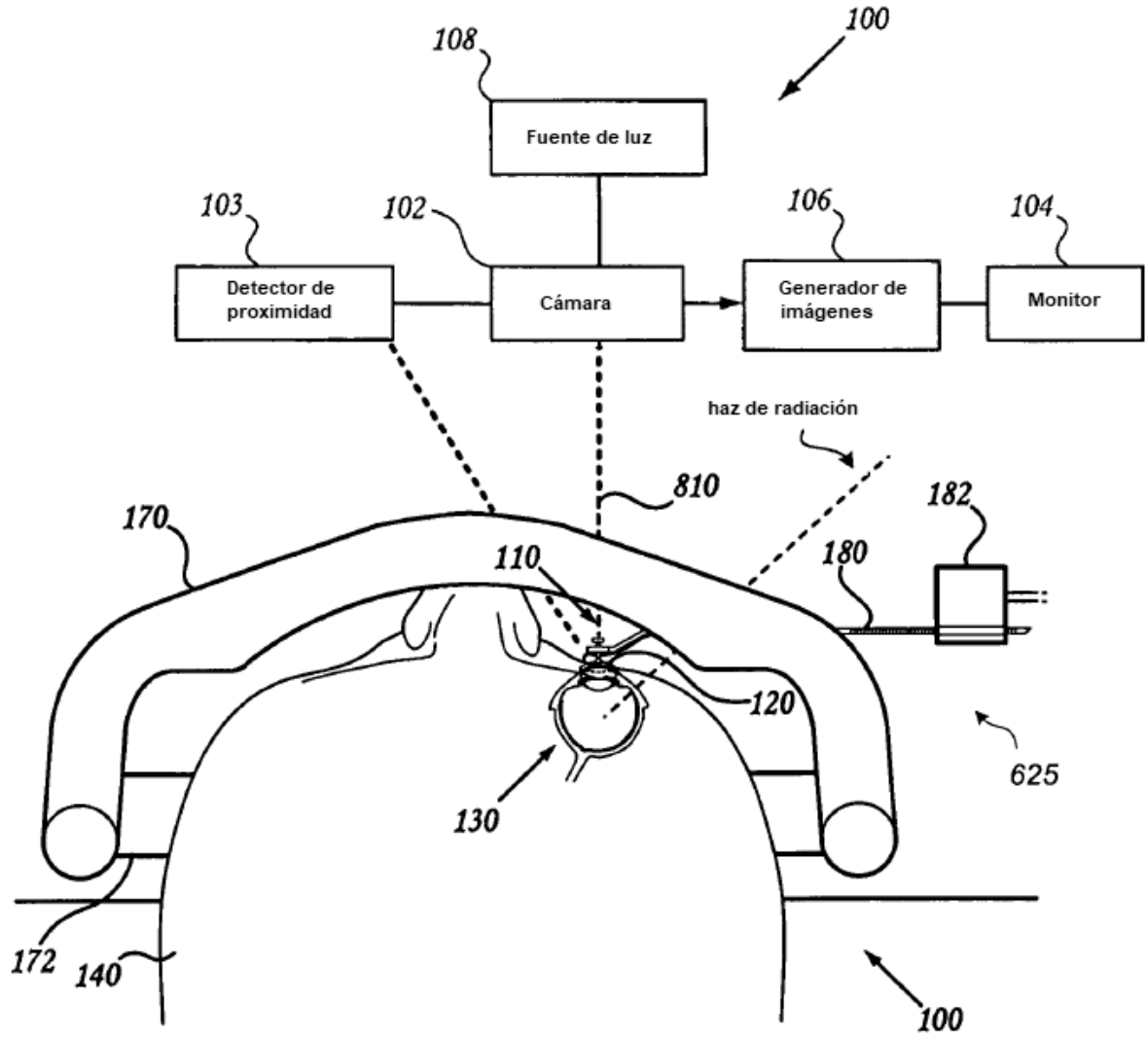


FIG. 16



FIGS. 17A-B

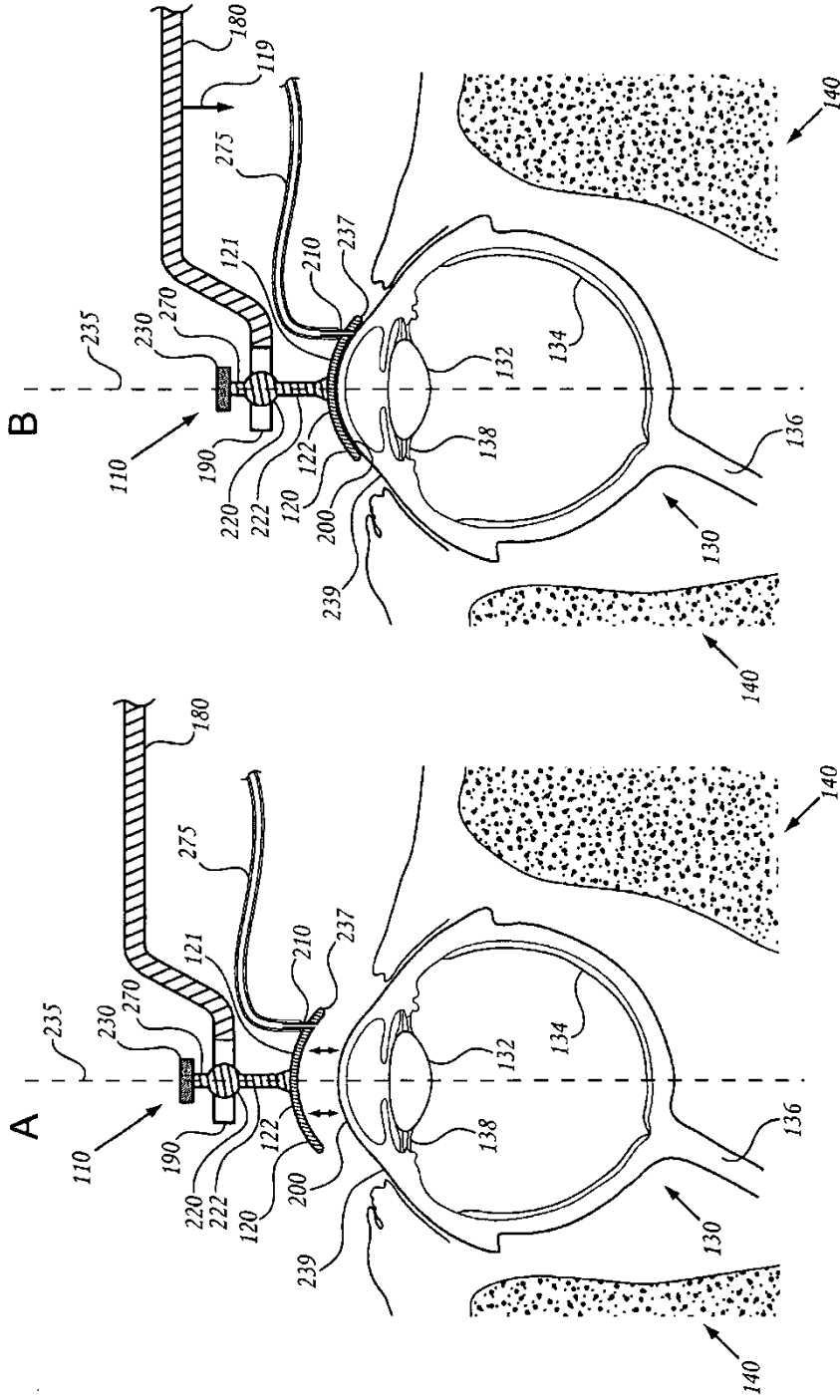


FIG. 18A-D

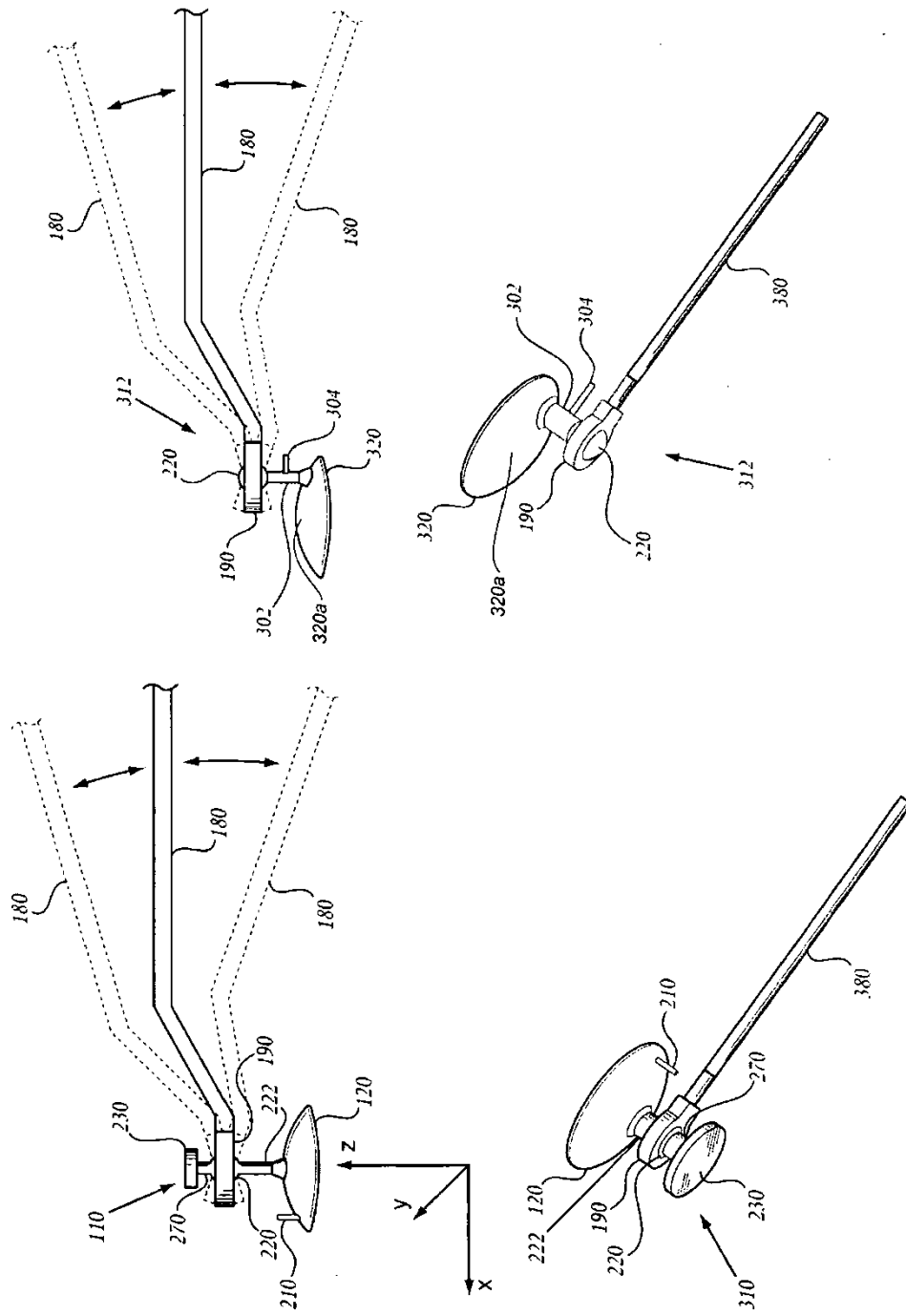


FIG. 19

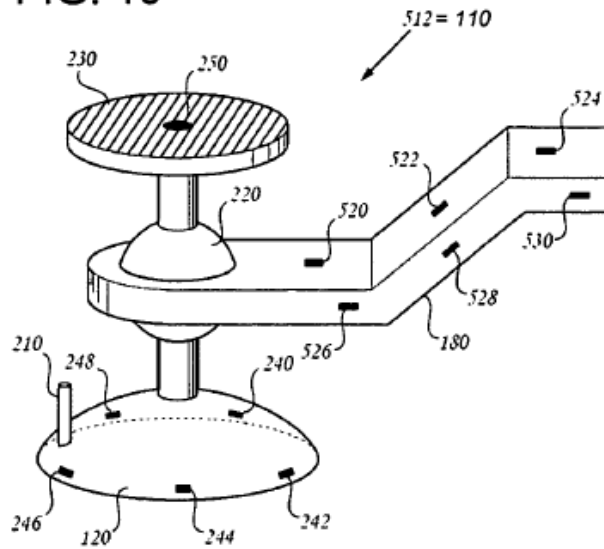
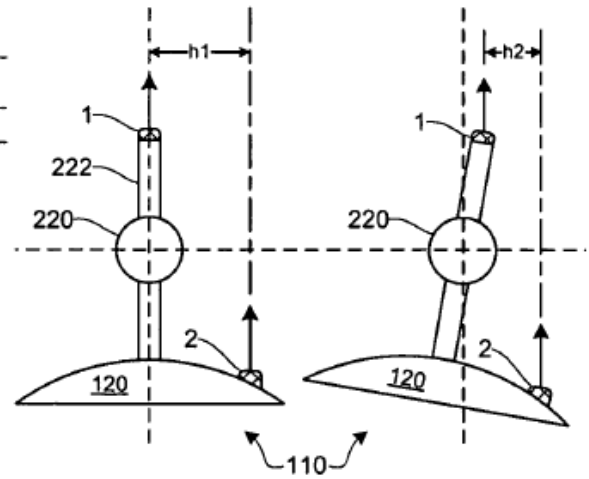


FIG. 20H



FIGS. 20A-G

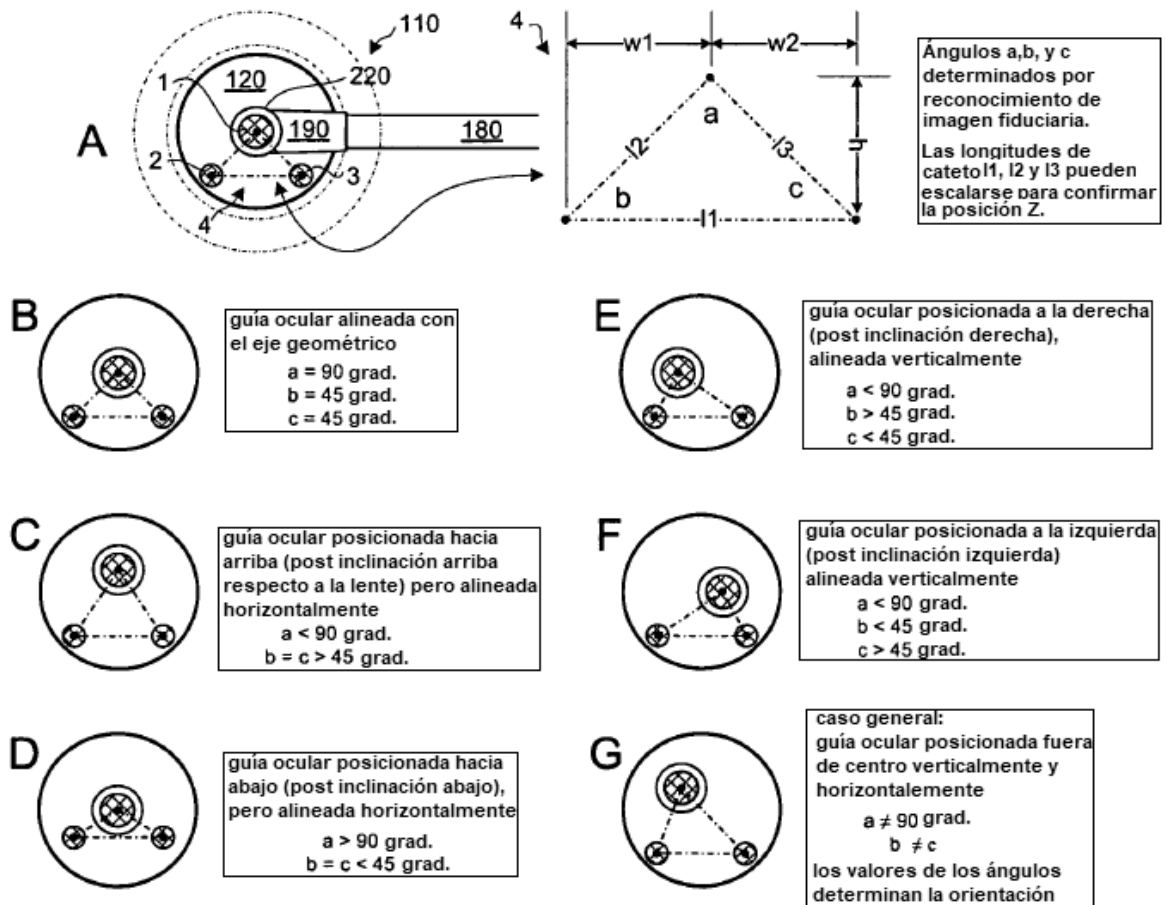


FIG. 21A

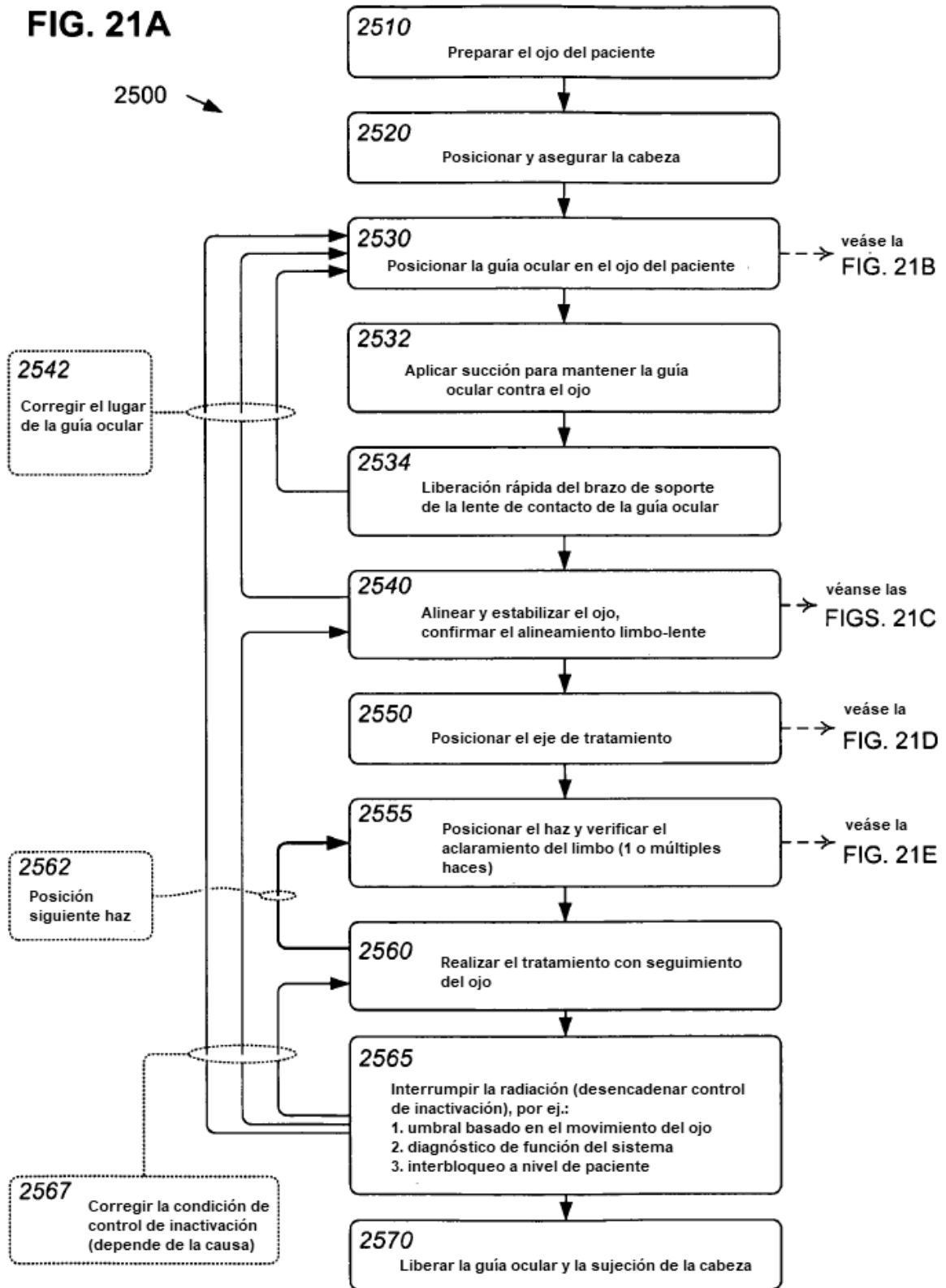


FIG. 21B

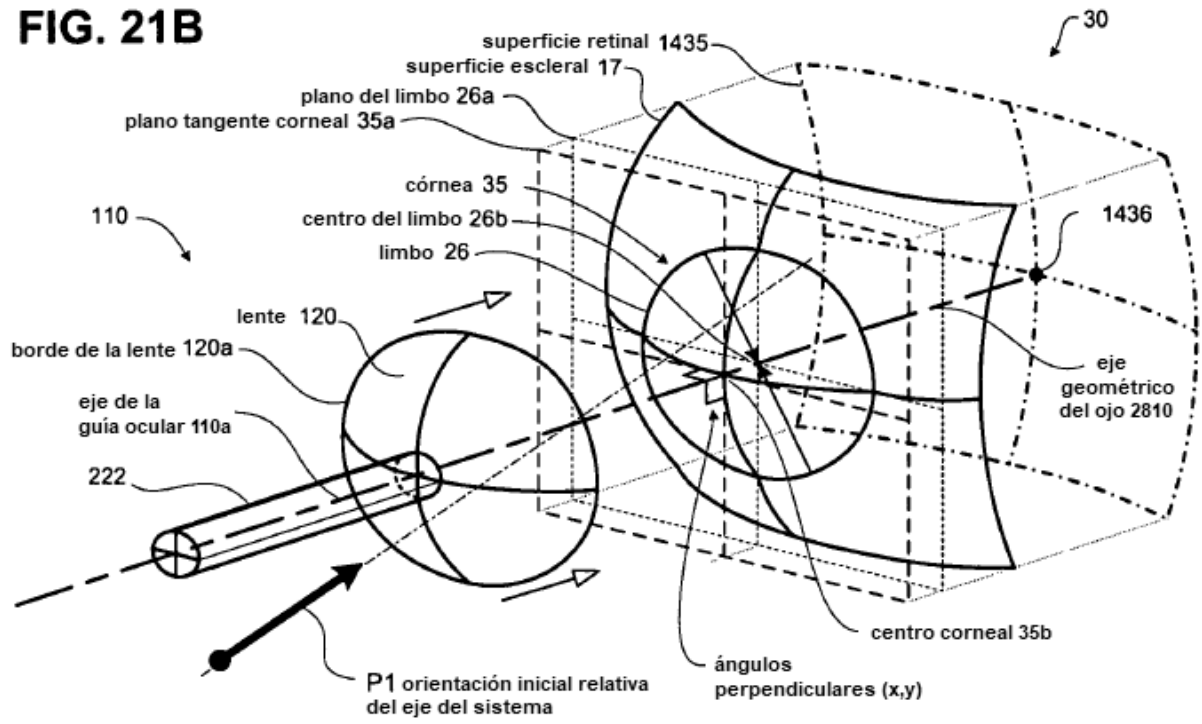


FIG. 21C(1)

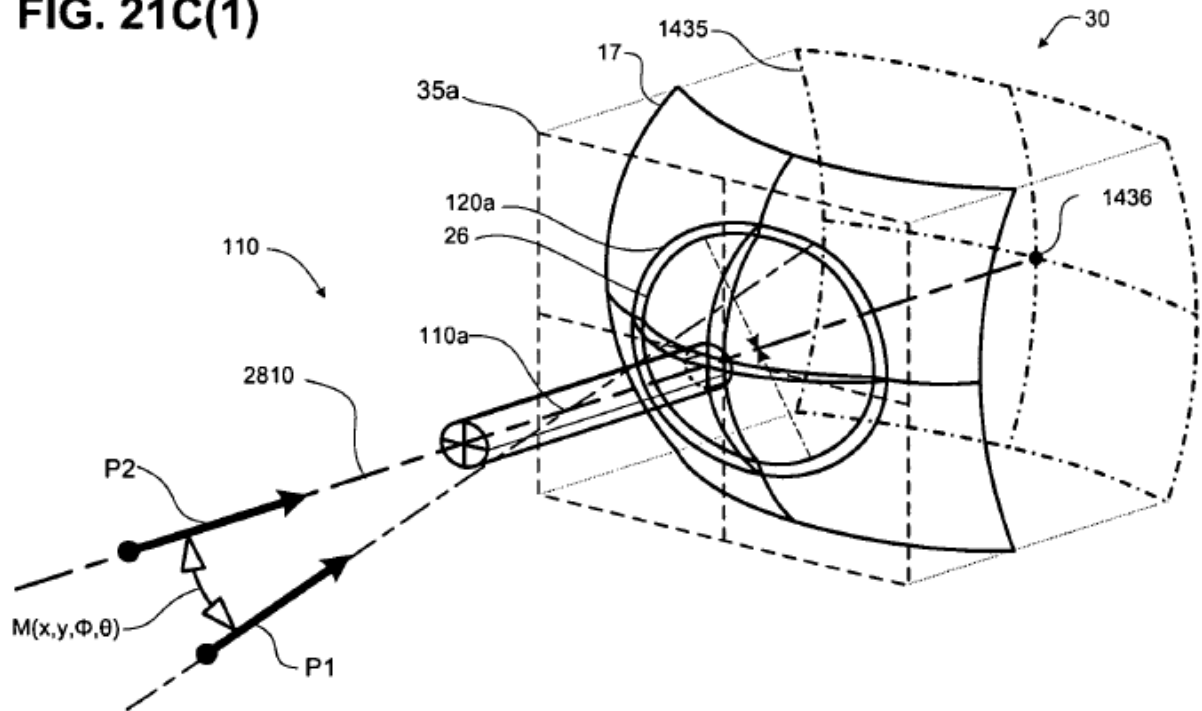


FIG. 21C(2)

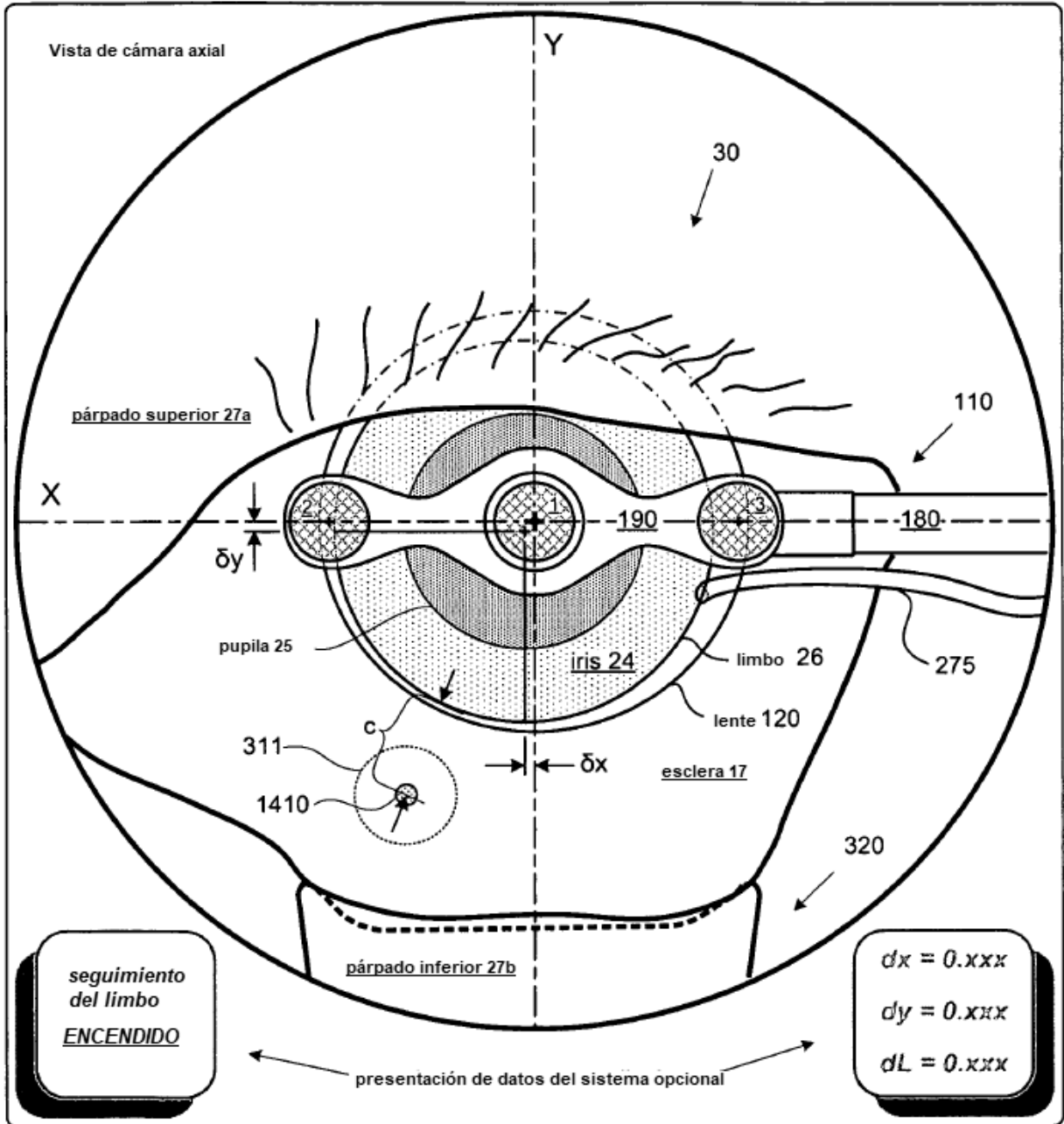
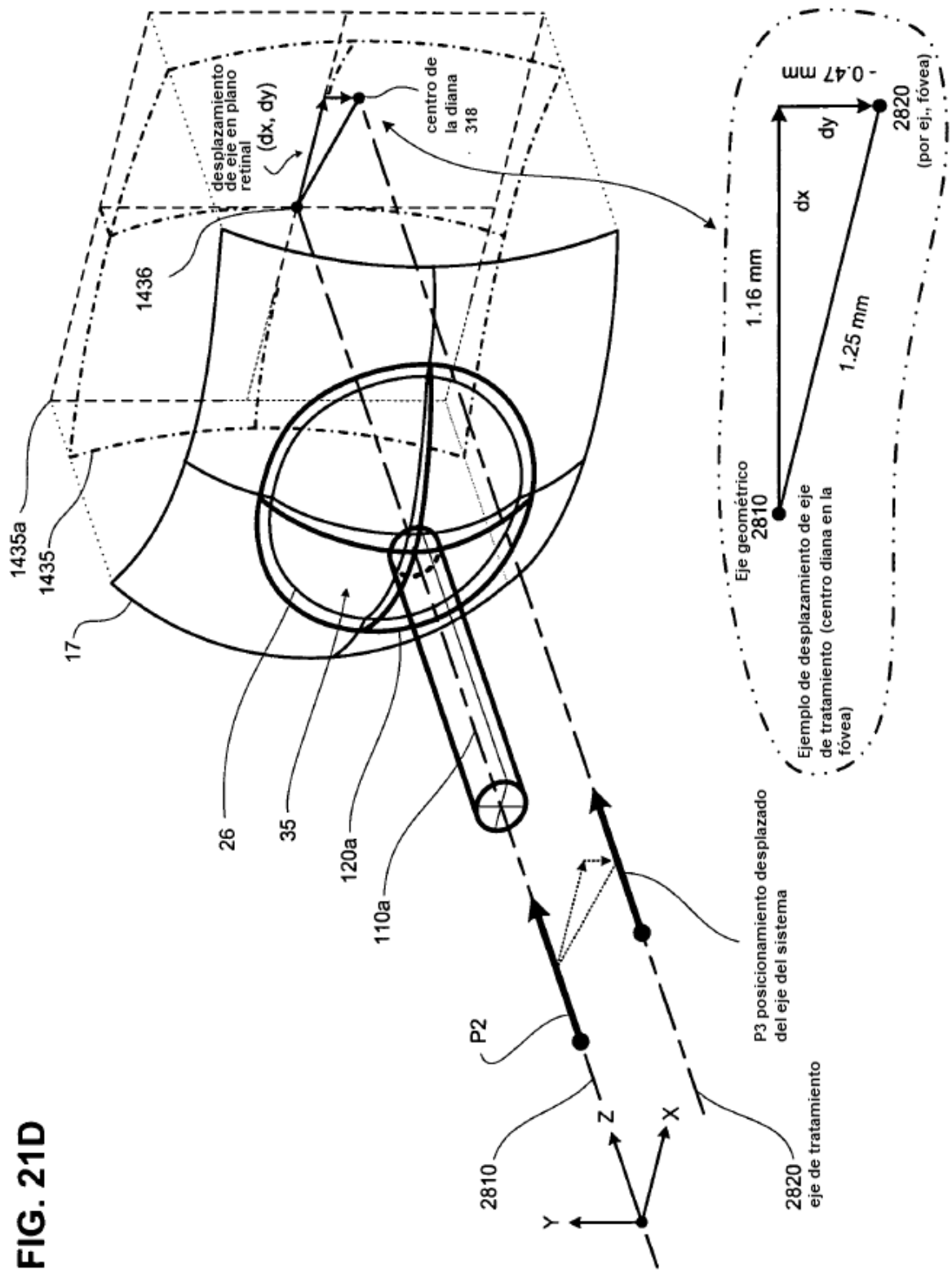


FIG. 21D



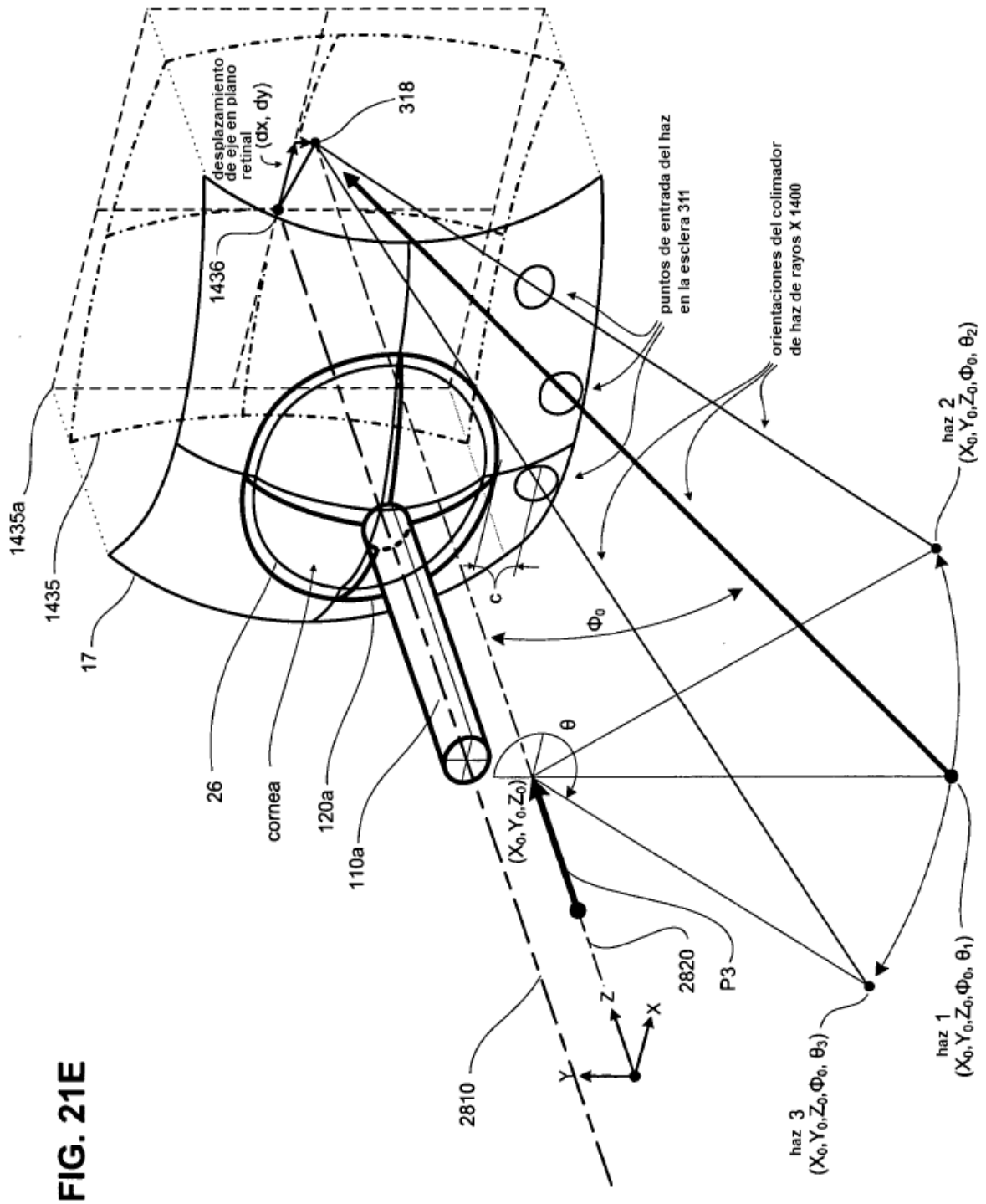


FIG. 22

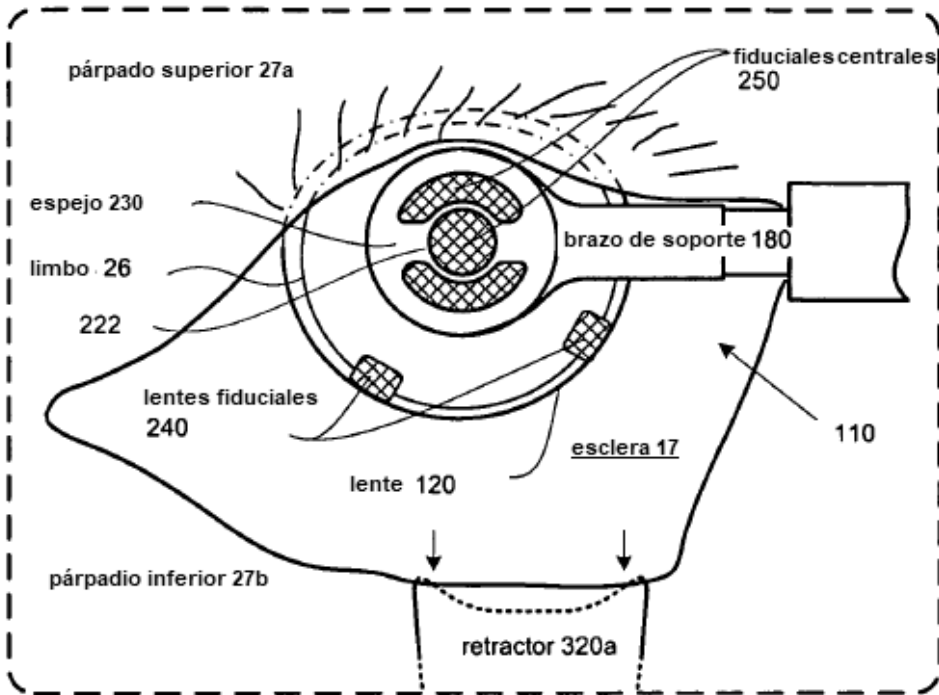
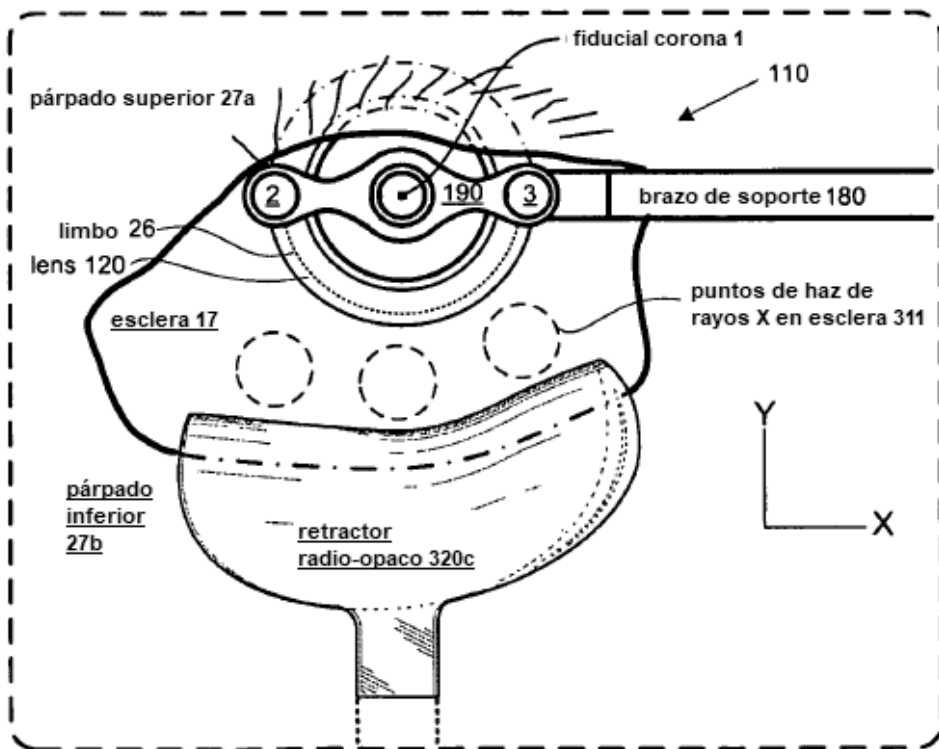
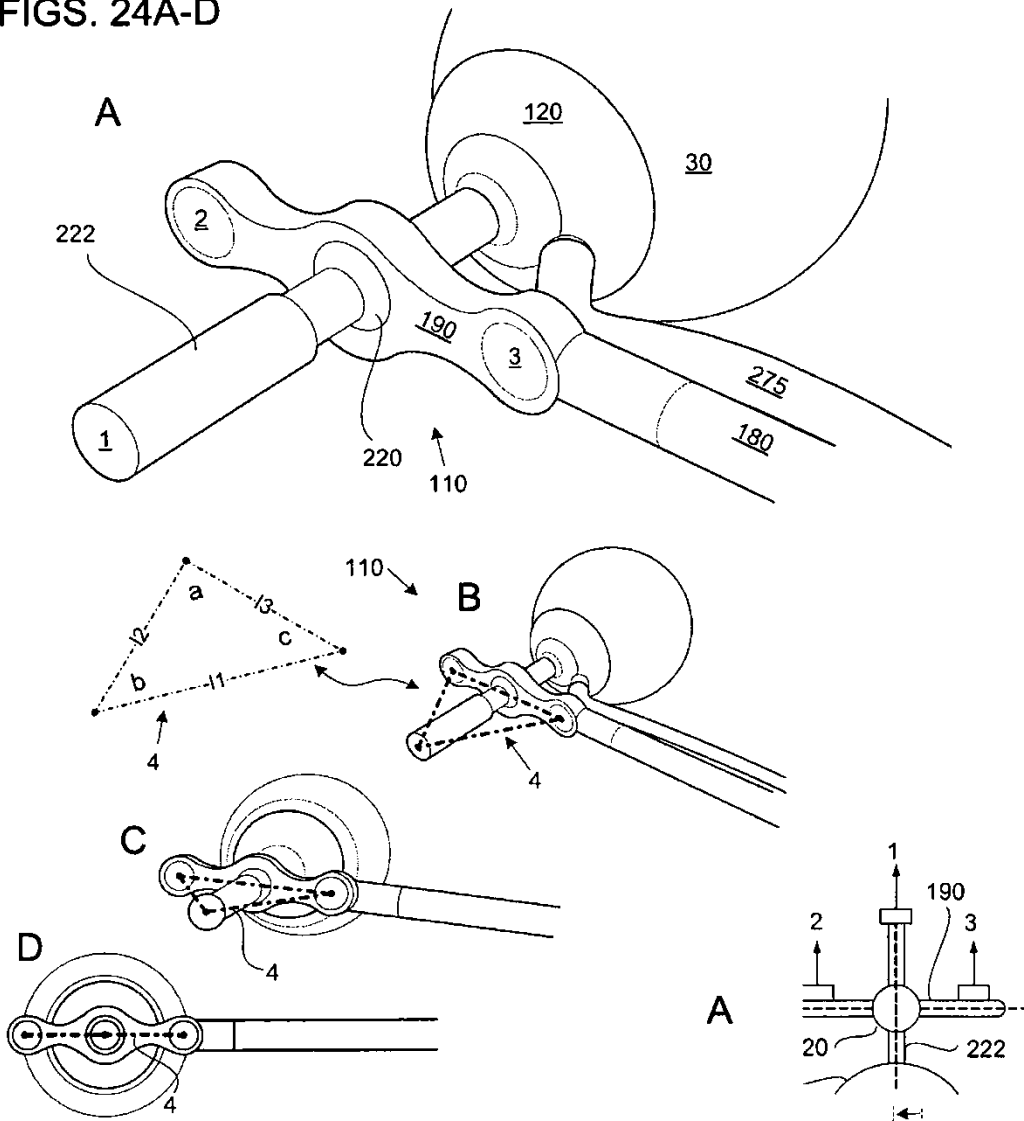


FIG. 23



FIGS. 24A-D



FIGS. 25A-B

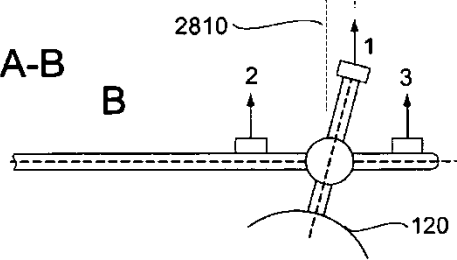


FIG. 26

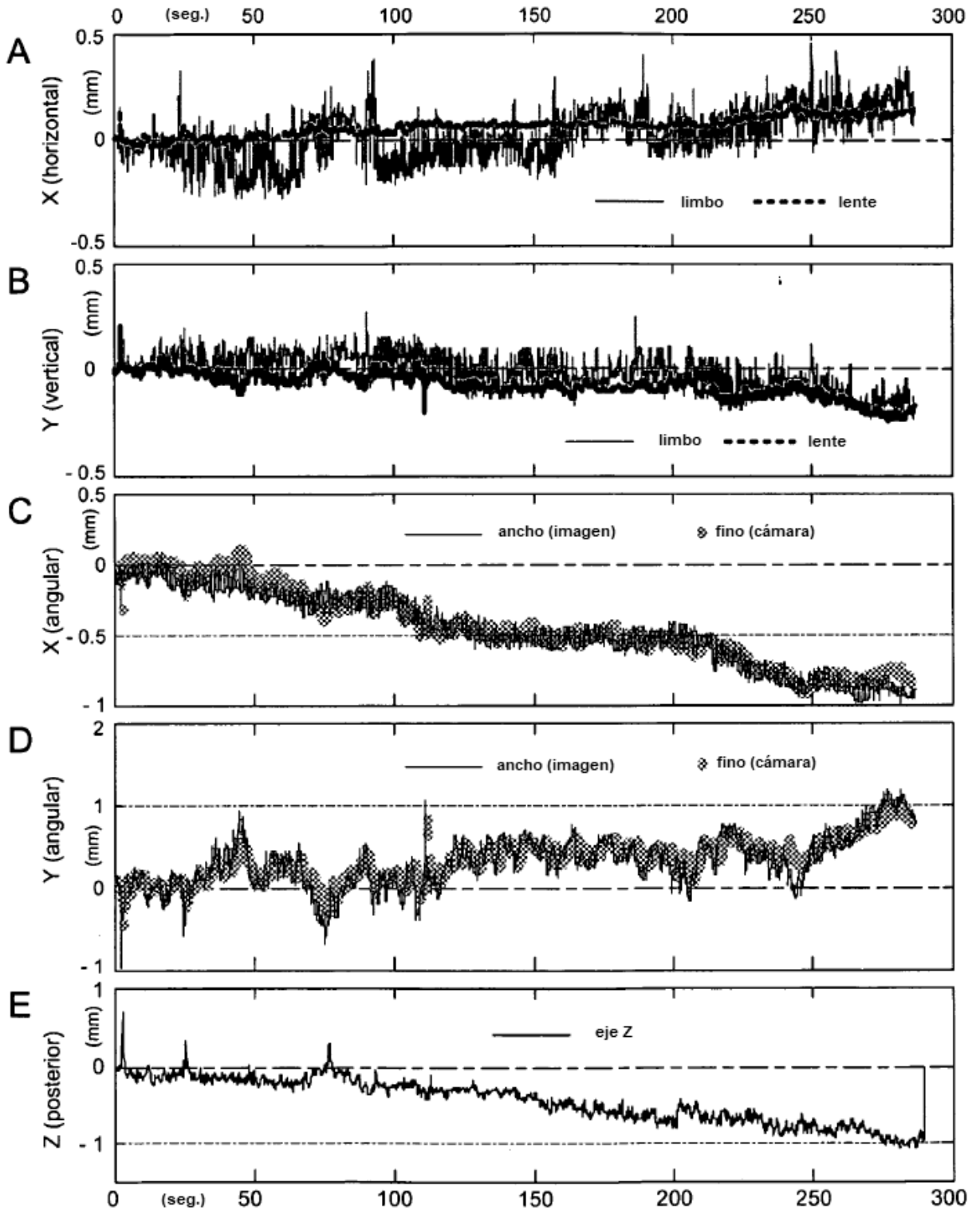


FIG. 27

Diagrama de flujo

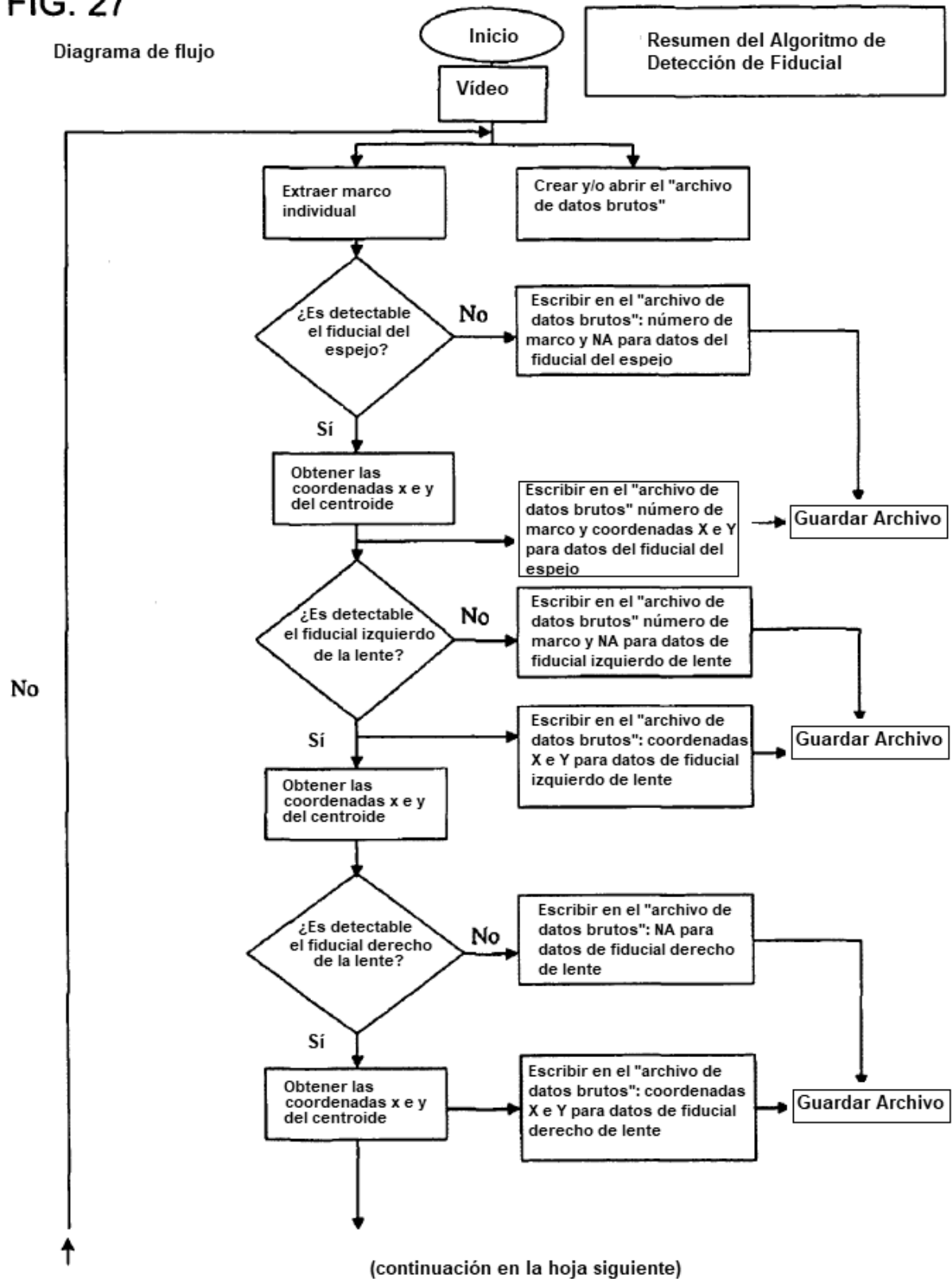
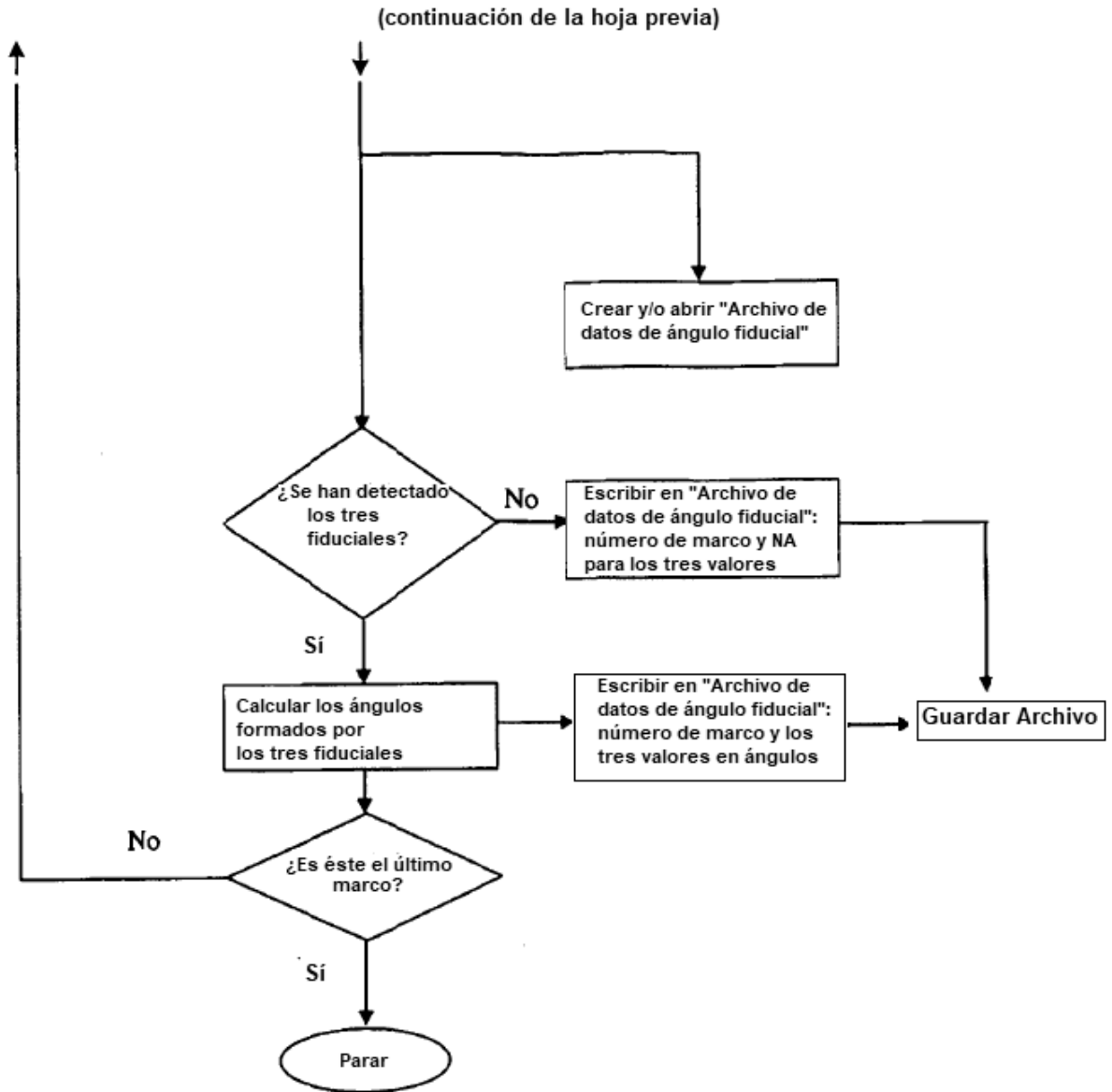


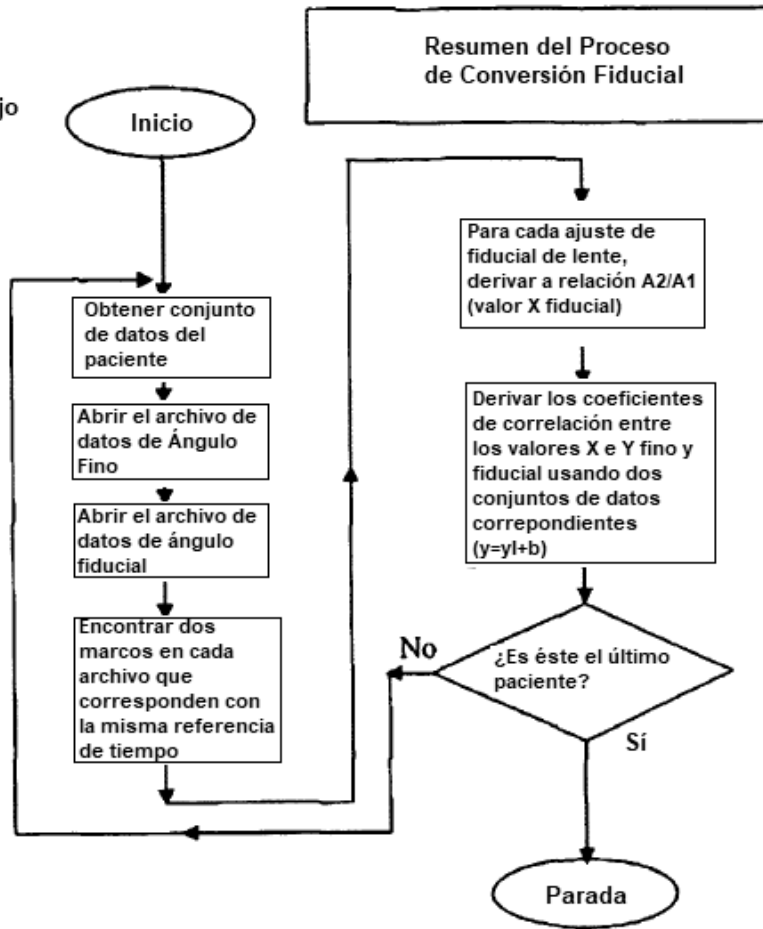
FIG. 27 (cont.)

Diagrama de flujo

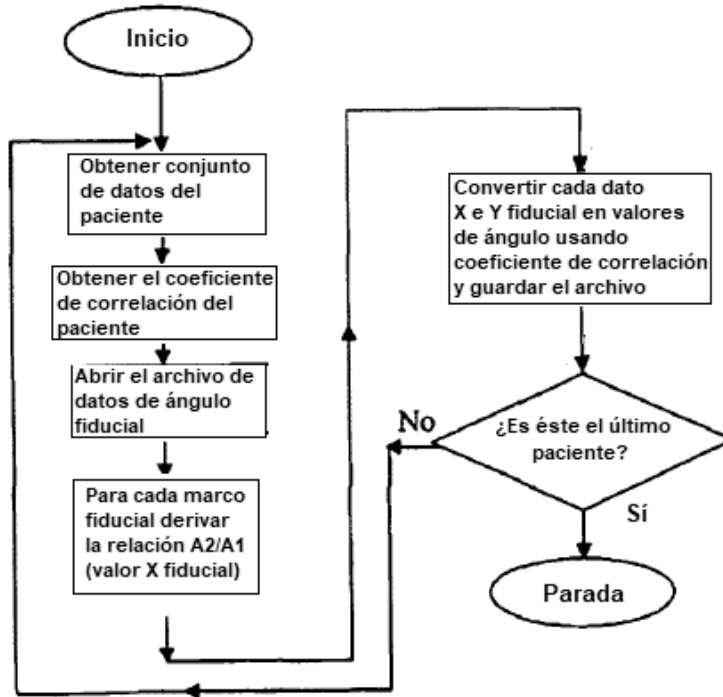


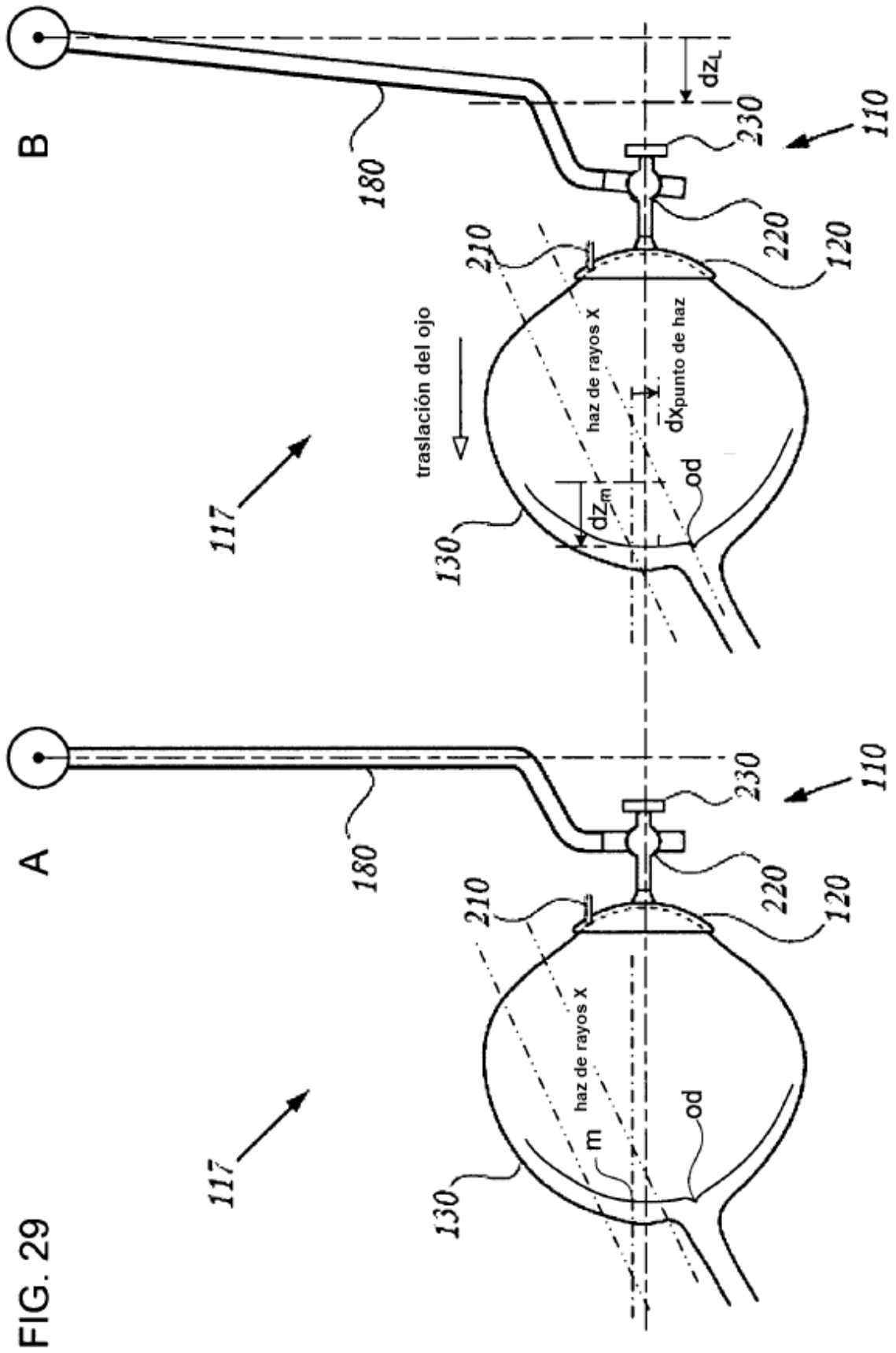
FIGS. 28A-B

A – Diagrama de flujo



B – Diagrama de flujo





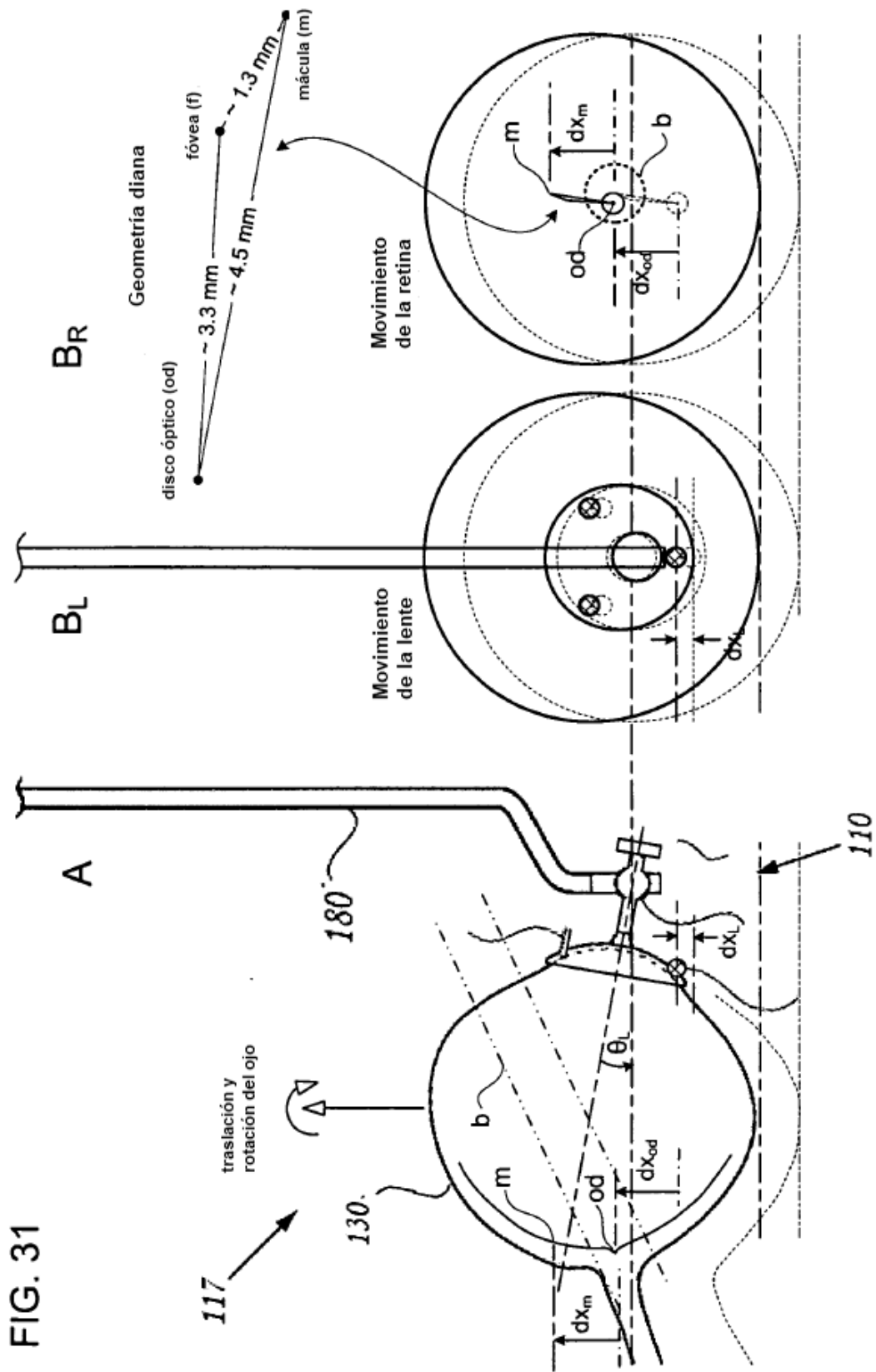


FIG. 31

FIG. 32

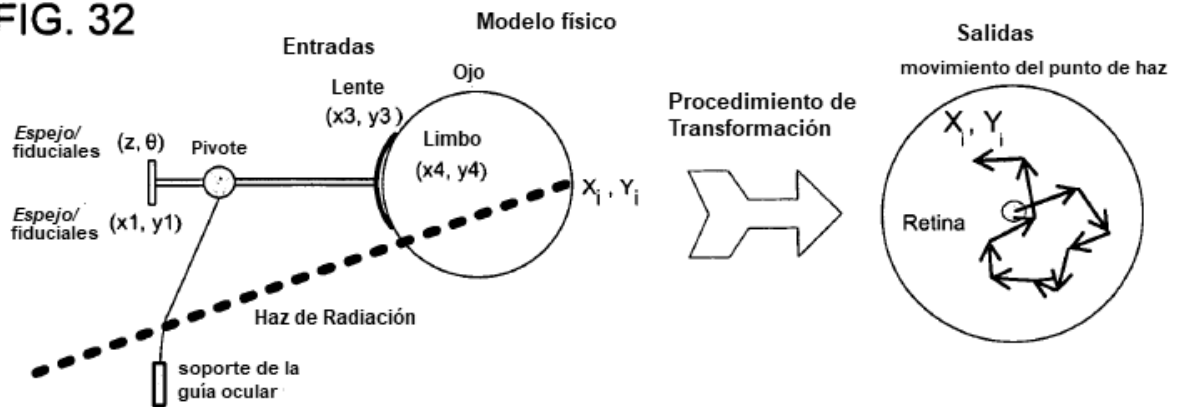


FIG. 33

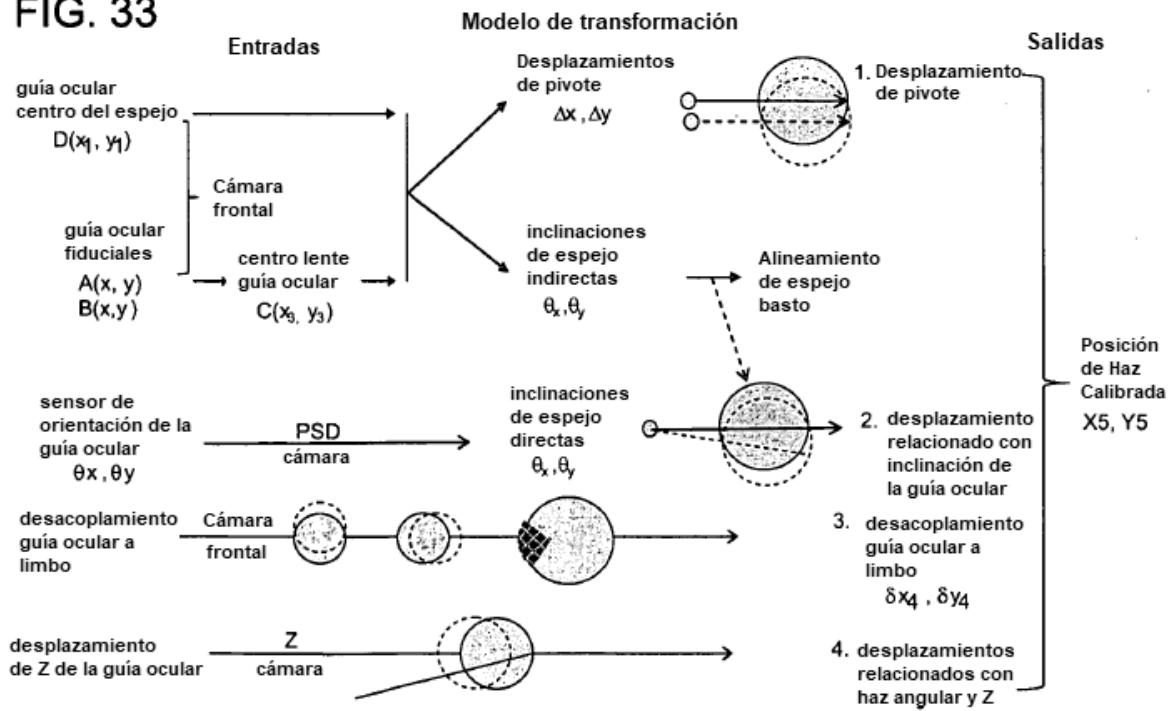


FIG. 34 - Rotación del ojo

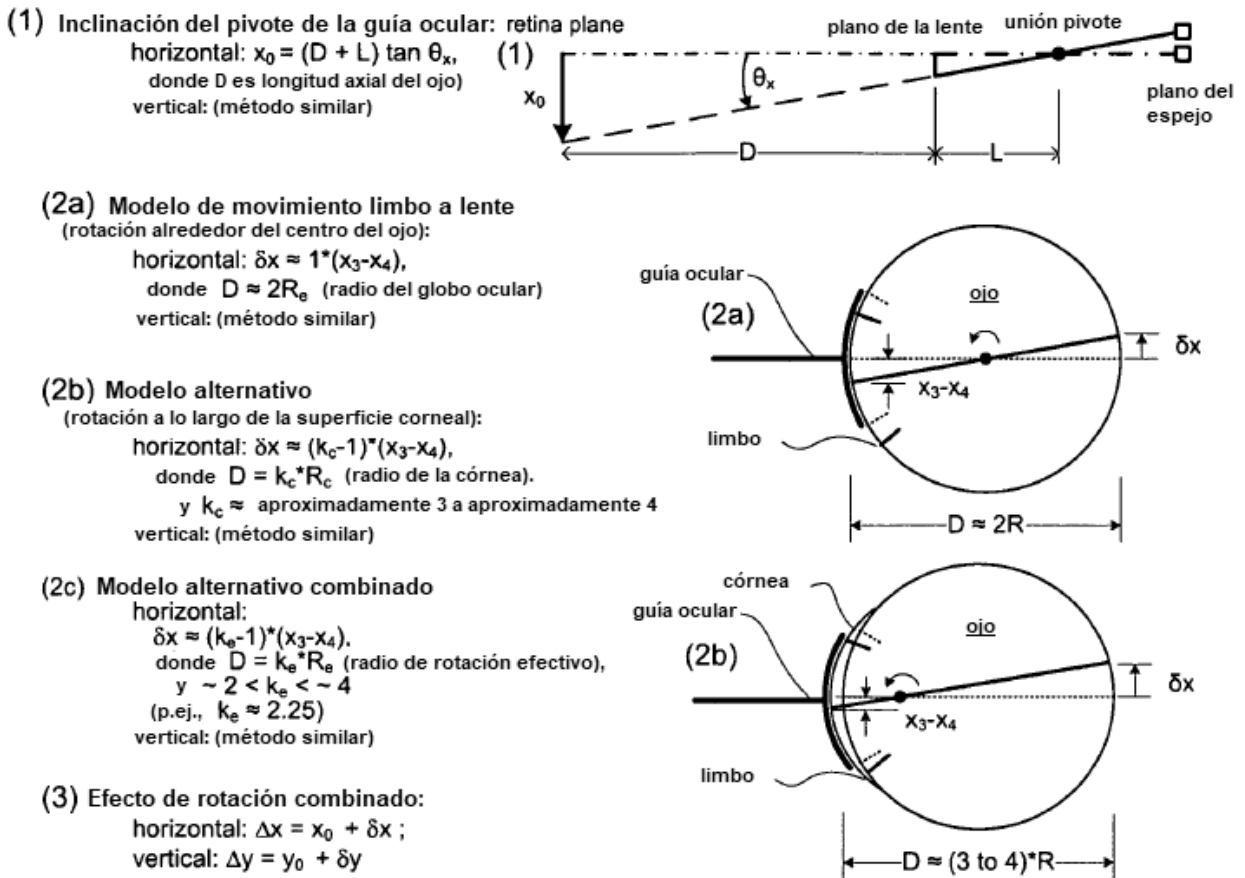


FIG. 35

Movimiento retinal relacionado con desplazamiento Z

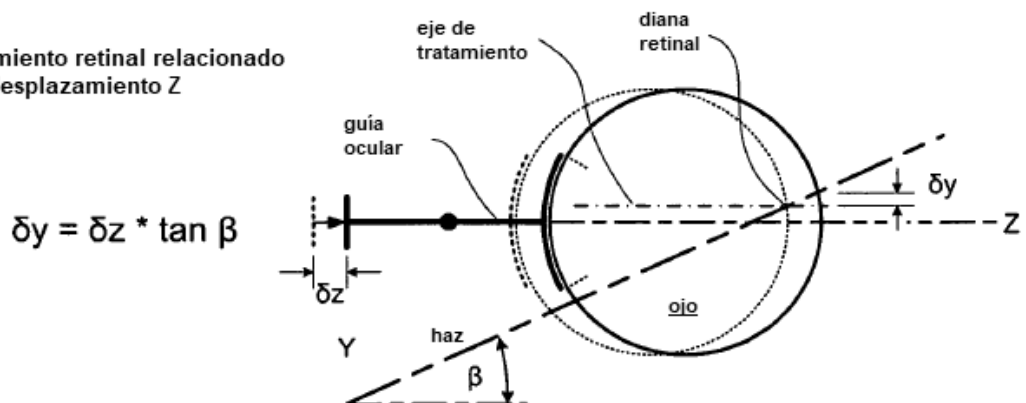


FIG. 36A

Fórmula de Transformación			
Coordenada Horizontal	$X = X_0$ + $L / (L+I) * X_1 + I / (L+I) * X_3$ - $(L+D) * \theta y$ - $x_4 * (D-R) / R$ + X_{567}	Coordenada inicial Desplazamiento x pivote; X_1 :IGM, X_3 :IGL Guía I espejo e inclinación, sólido Ojo ² Desacoplamiento limbo a guía I, X_4 :Limbo a IGL Desplazamiento Z/relacionado con haz angular	
	$X_{567} = \begin{cases} 0 & \text{haz 6 en punto} \\ -2 * Z * \sin(15) & \text{haz 7 en punto} \\ 2 * Z * \sin(15) & \text{haz 5 en punto} \end{cases}$		
	<hr/>		
	Coordenada Vertical	$Y = Y_0$ + $L / (L+I) * Y_1 + I / (L+I) * Y_3$ - $(L+D) * \theta x$ - $y_4 * (D-R) / R$ - $Z * \tan(28)$	Coordenada inicial Desplazamiento x pivote; Y_1 :IGM, Y_3 :IGL Guía I espejo e inclinación, sólido Ojo Desacoplamiento limbo a guía I, Y_4 :Limbo a IGL Desplazamiento Z/relacionado con haz angular (5,6,7)
		L: distancia entre el pivote y la IGL, I: distancia entre el pivote e ILM	D: Longitud de un globo ocular R: Radio de curvatura corneal

FIG. 36B

Movimientos relacionados con el desplazamiento Z/haz angular

1. Posición inicial de la diana

$$x_{50}, y_{50}$$

2. Posición en tiempo real

haz 6 en punto

$$x_{51} = x_{50}$$

$$y_{51} = y_{50} - Z * \tan(28)$$

haz 5 en punto

$$x_{51} = x_{50} + 2 * Z * \sin(15)$$

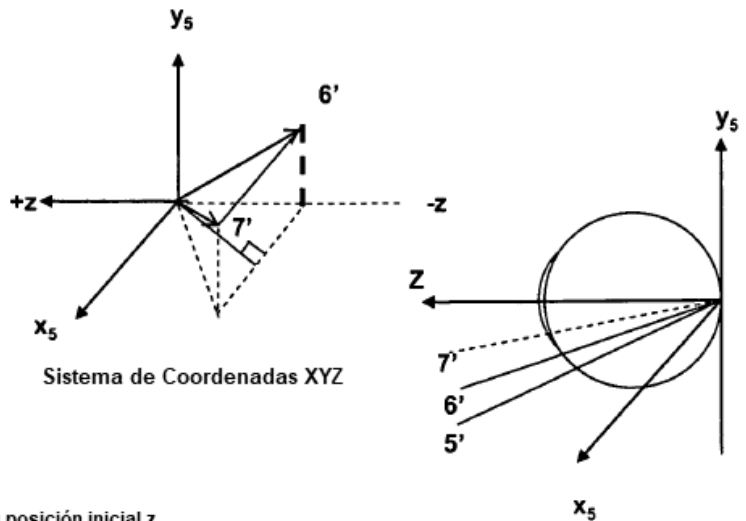
$$y_{51} = y_{50} - Z * \tan(28)$$

haz 7 en punto

$$x_{51} = x_{50} - 2 * Z * \sin(15)$$

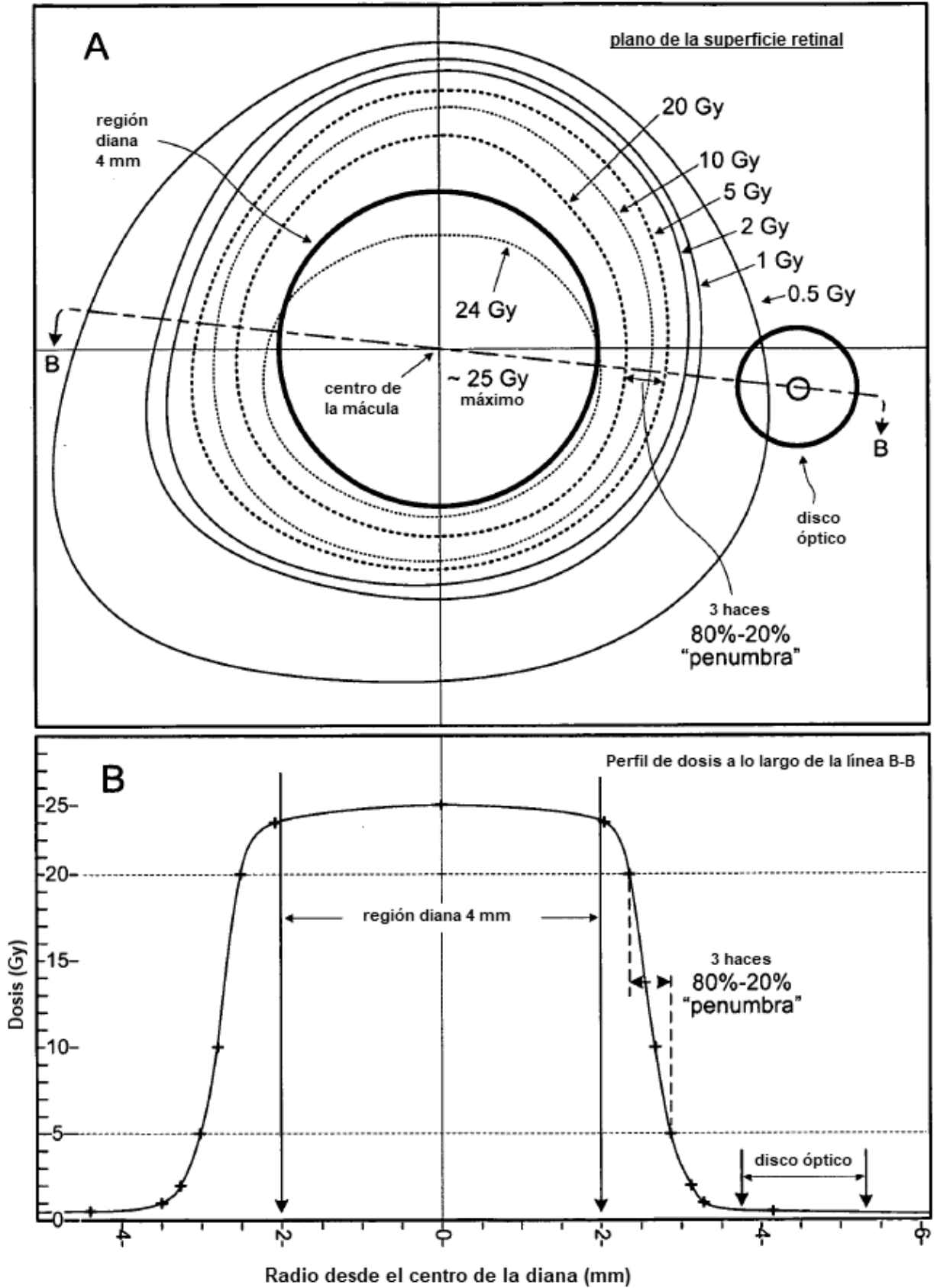
$$y_{51} = y_{50} - Z * \tan(28)$$

donde z es la distancia de IGL desde su posición inicial z



FIGS. 37A-B

Mapa de dosis retinal medido en un ojo simulado (3 haces estereotácticos)



Simulación Monte Carlo con modelo de anatomía con escaneo CT
 (sección transversal a lo largo del plano del haz central, con superposición de 3 haces)

FIG. 37C

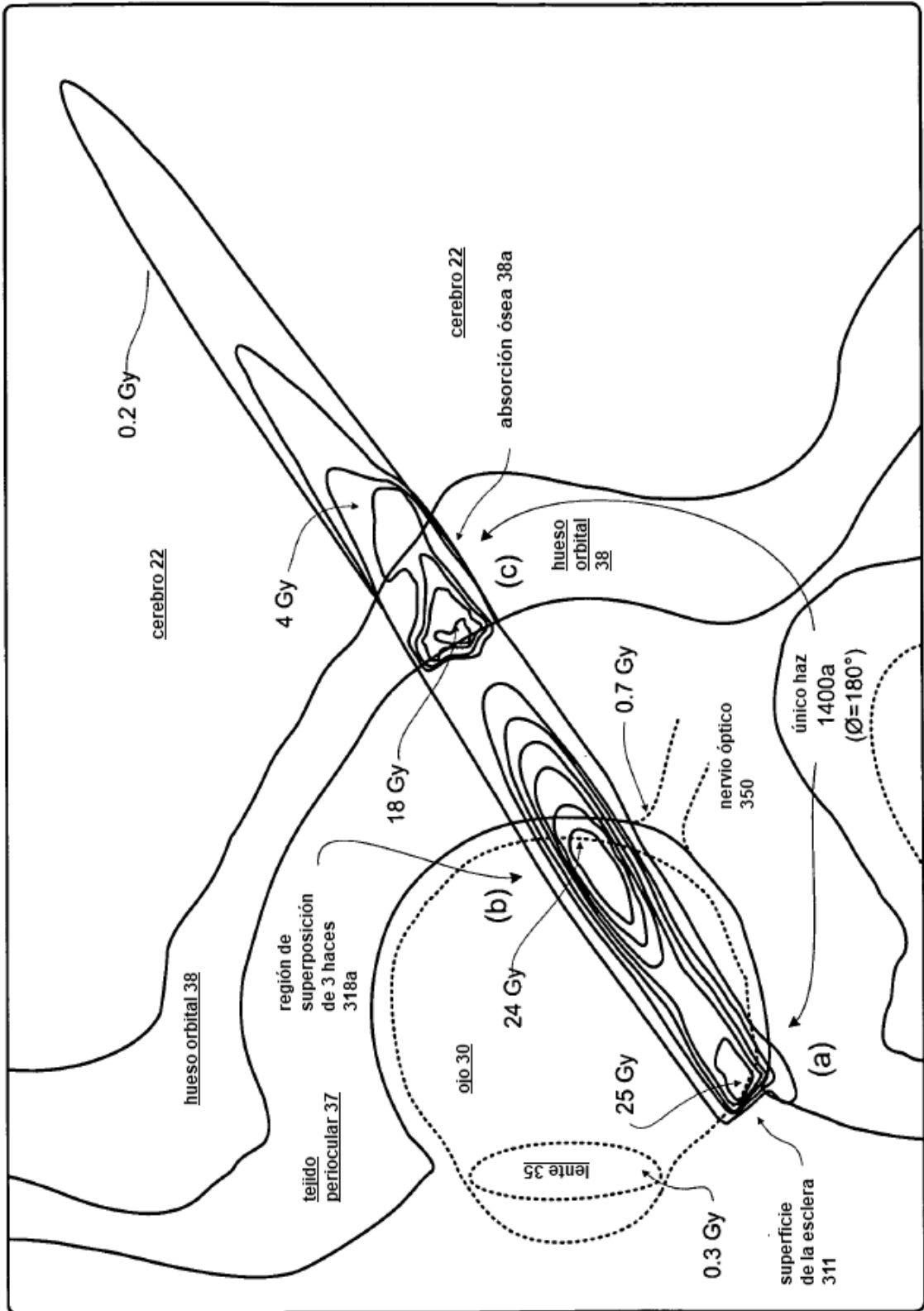


FIG. 38A

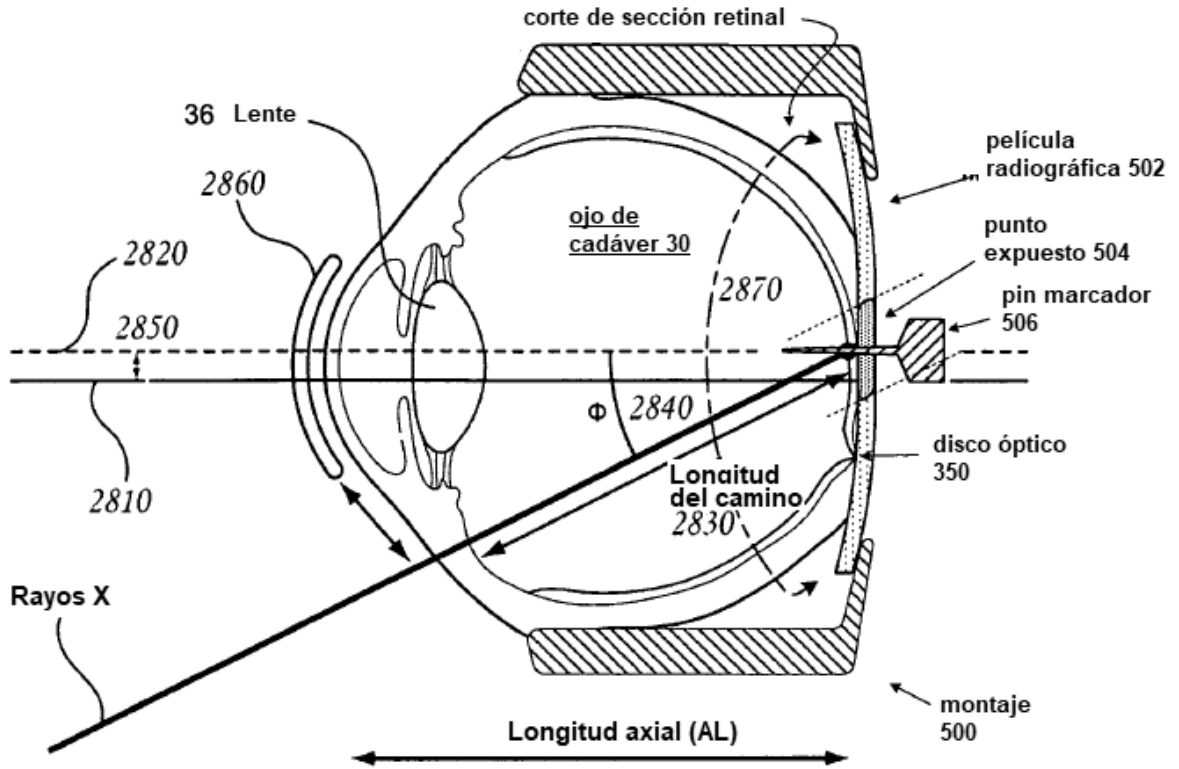
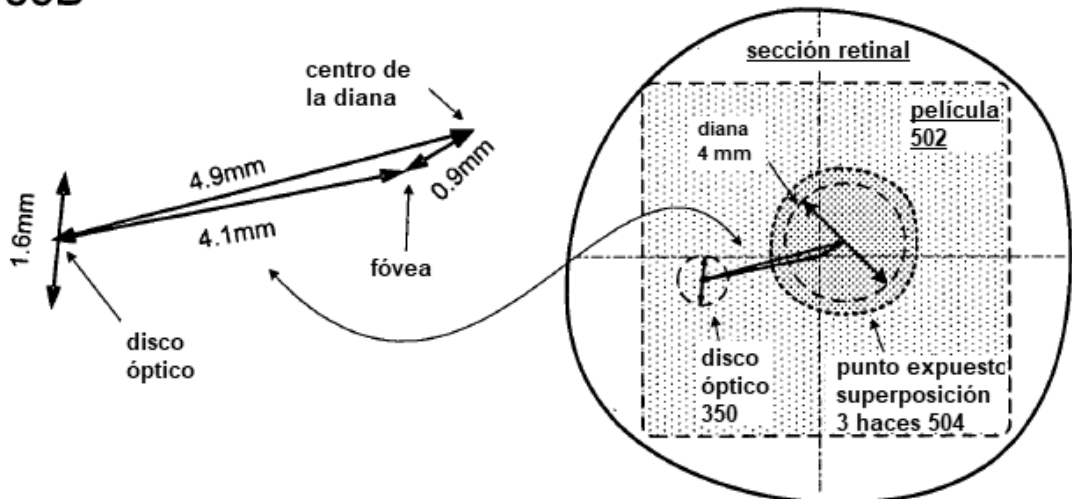


FIG. 38B



FIGS. 39A-E - Movimiento del ojo en umbrales

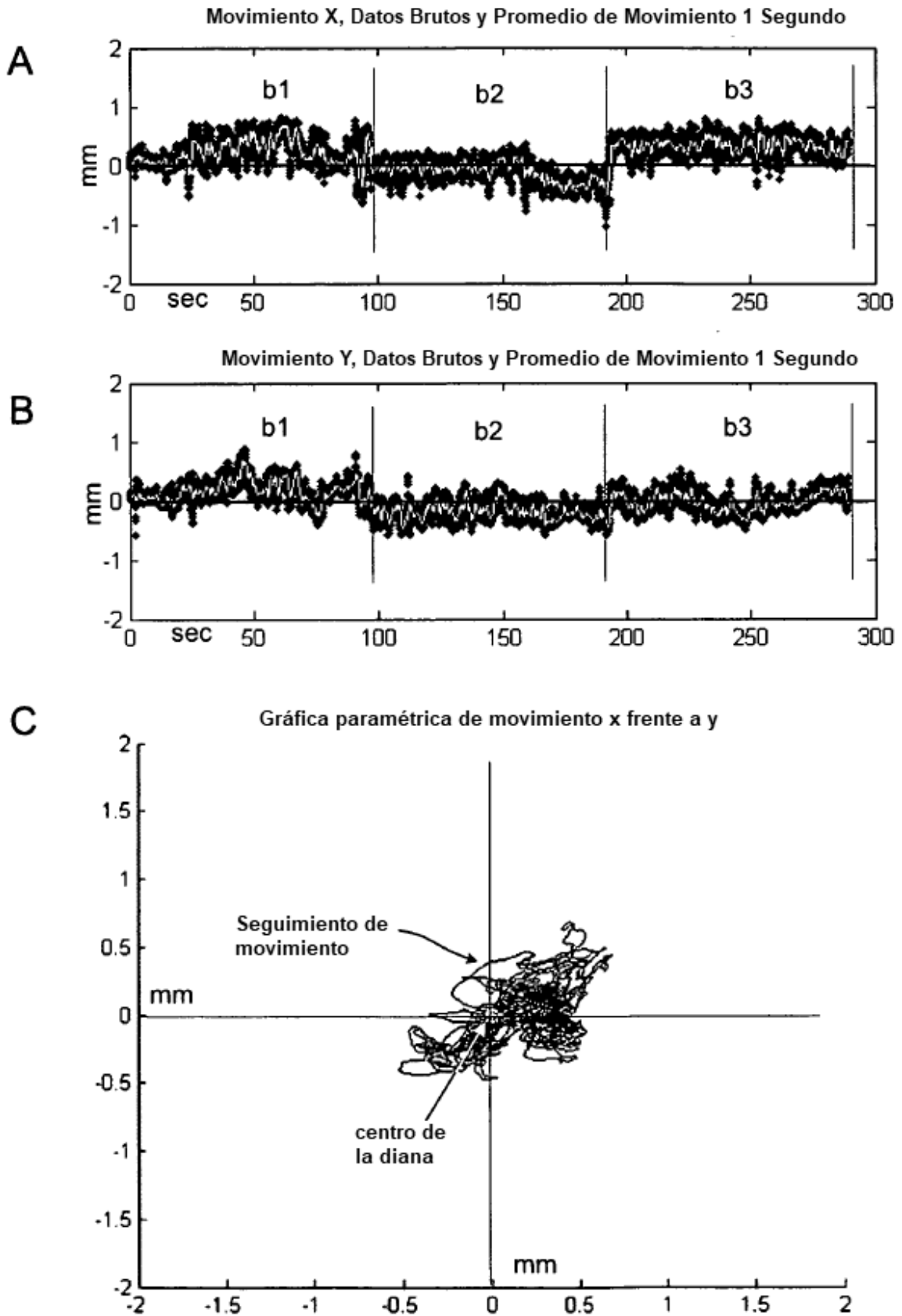
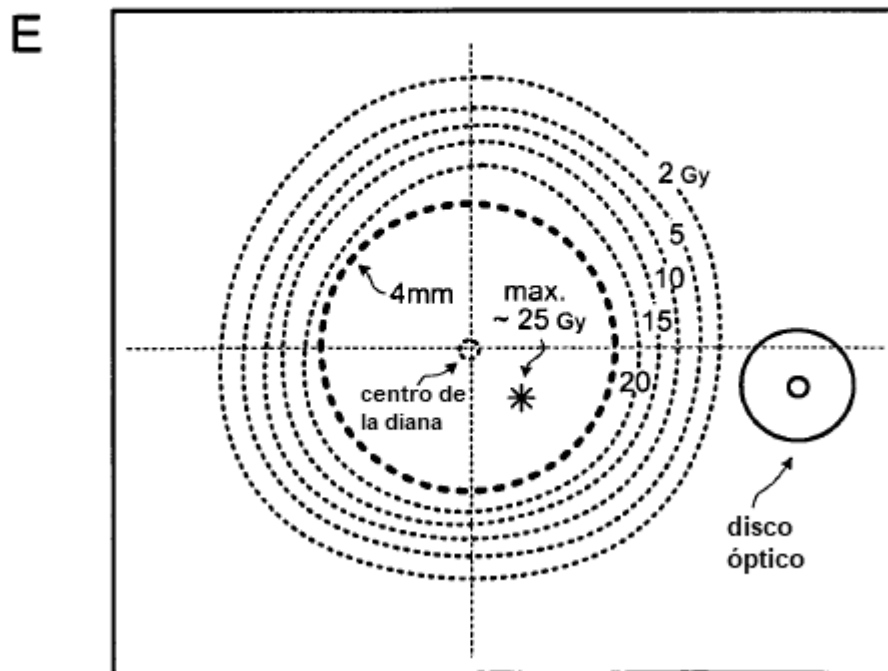
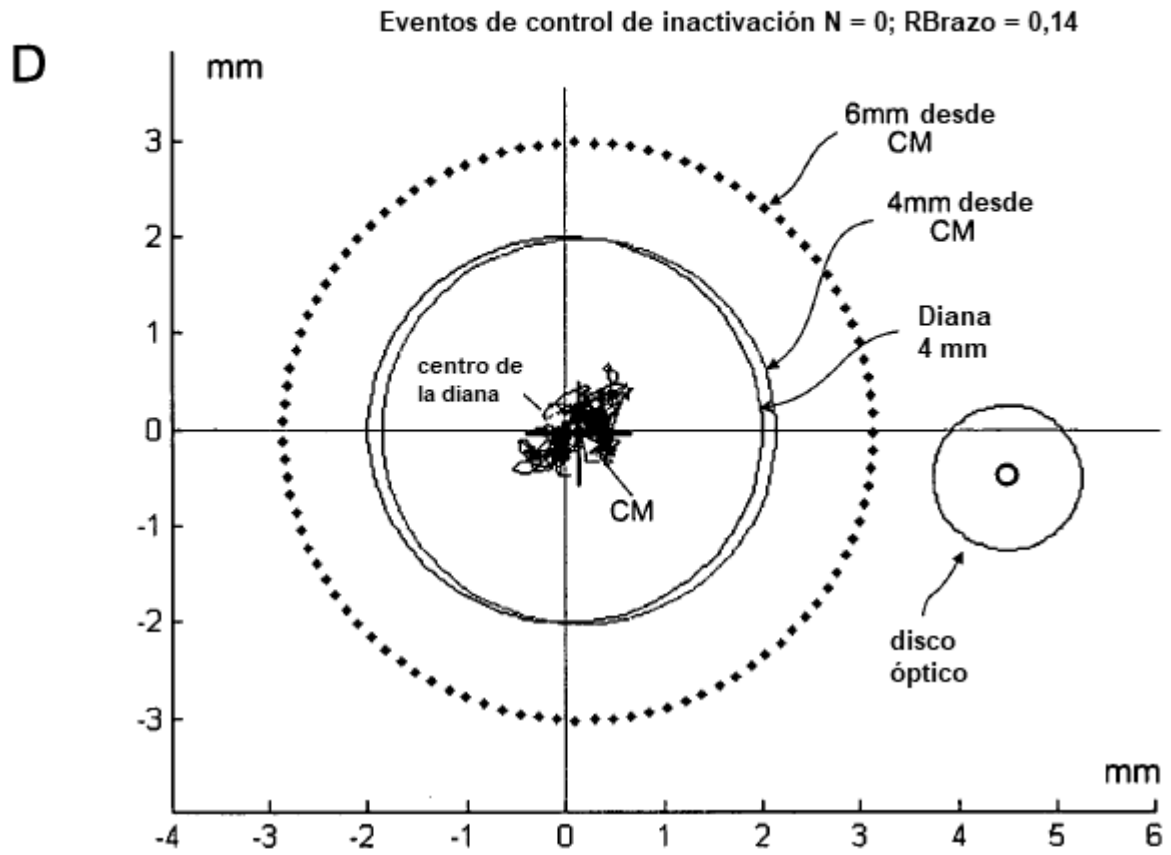


FIG. 39 (cont.) - Movimiento del ojo en umbrales



FIGS. 40A-H - (deriva x más allá de umbral)

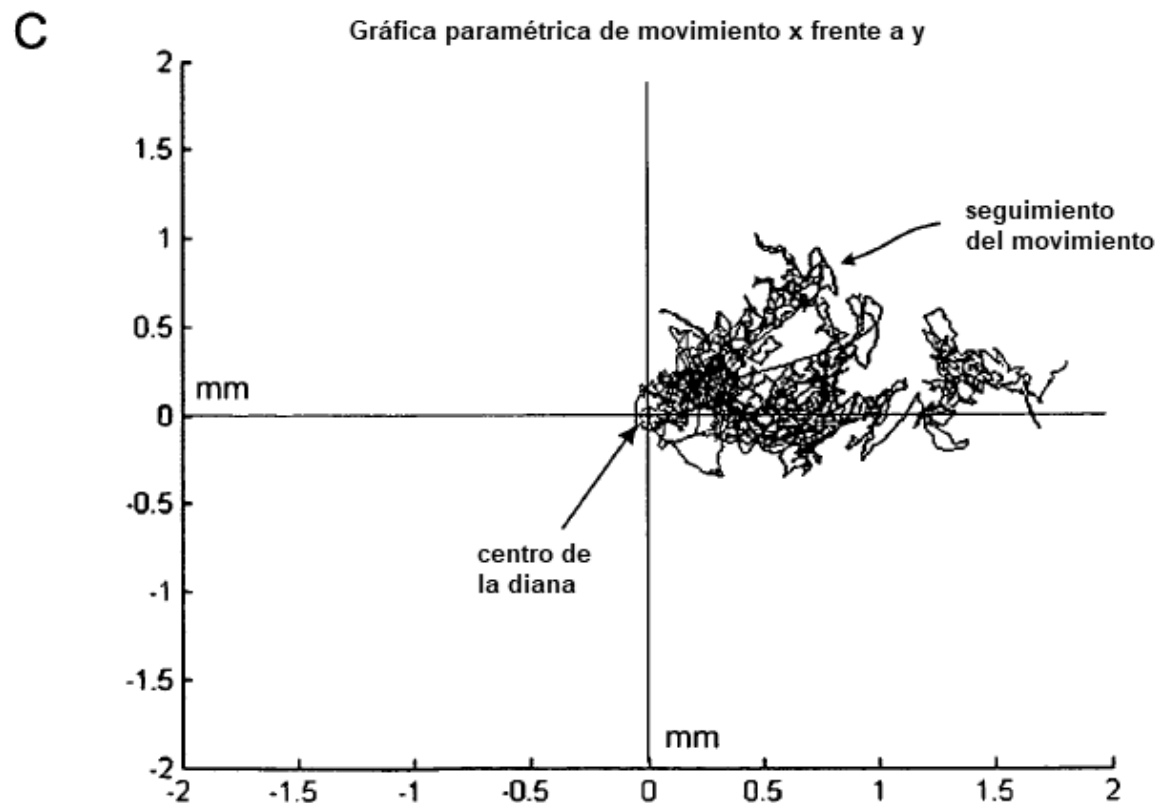
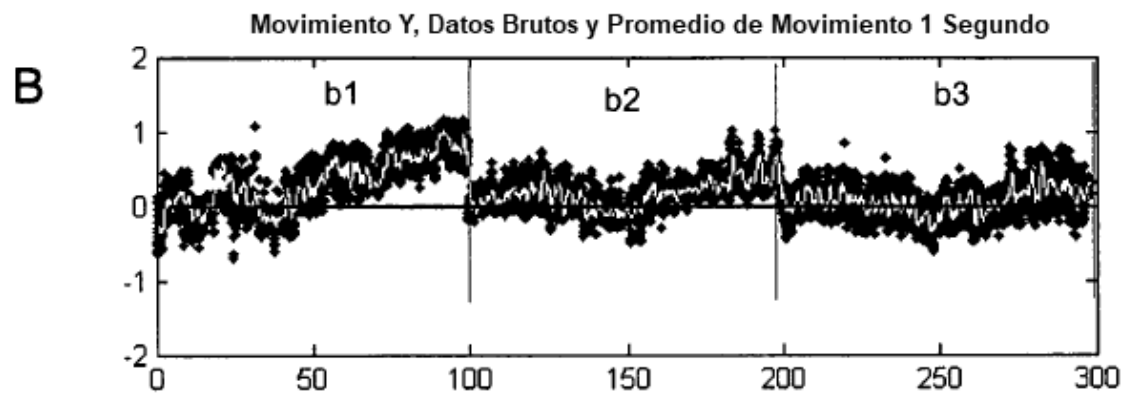
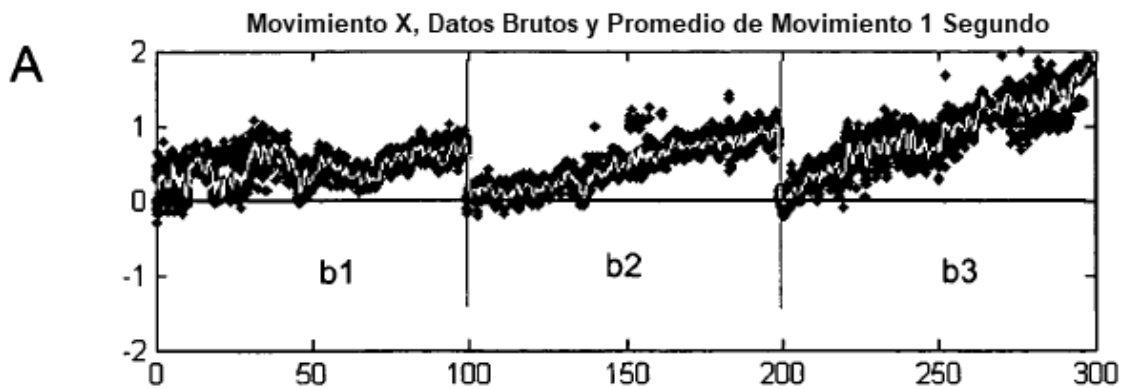


FIG. 40 (cont.) – deriva X más allá de umbrales

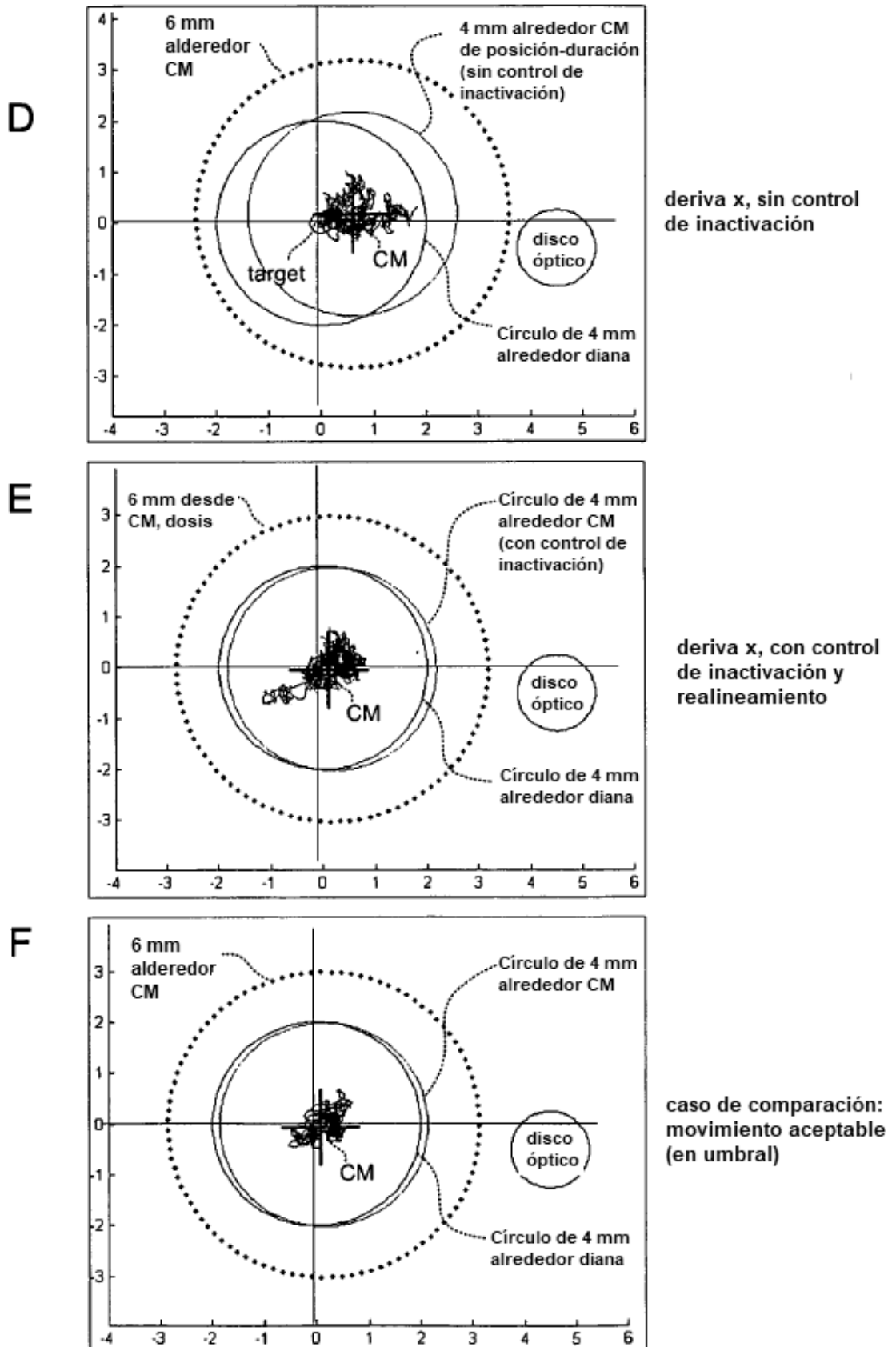
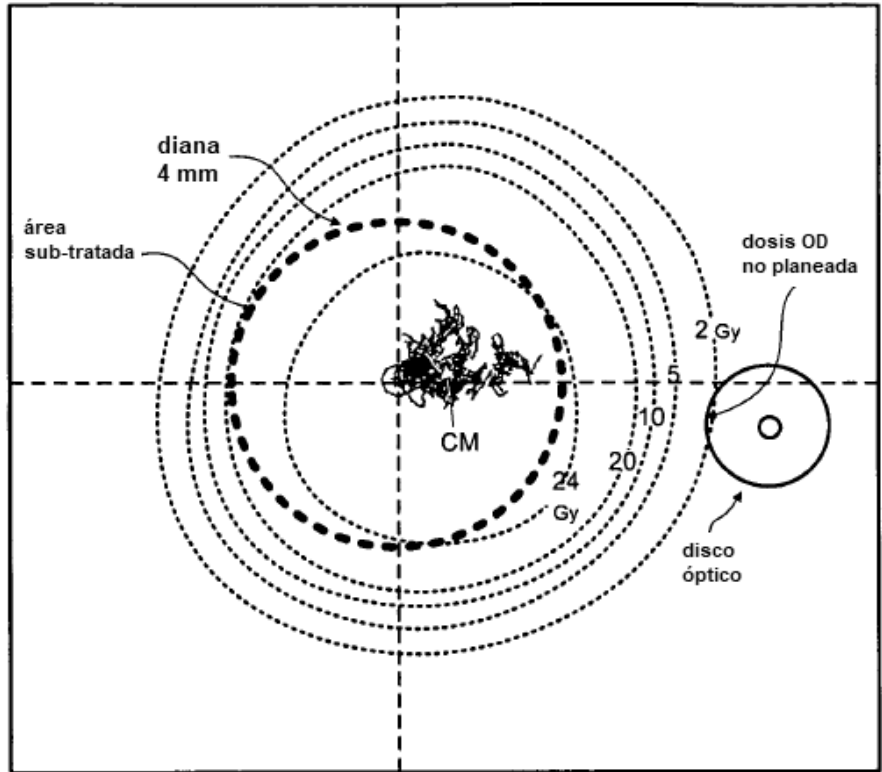


FIG. 40 (cont.) – deriva X más allá de umbrales

G

sin control de inactivación
y realineamiento



H

con control de inactivación
y realineamiento

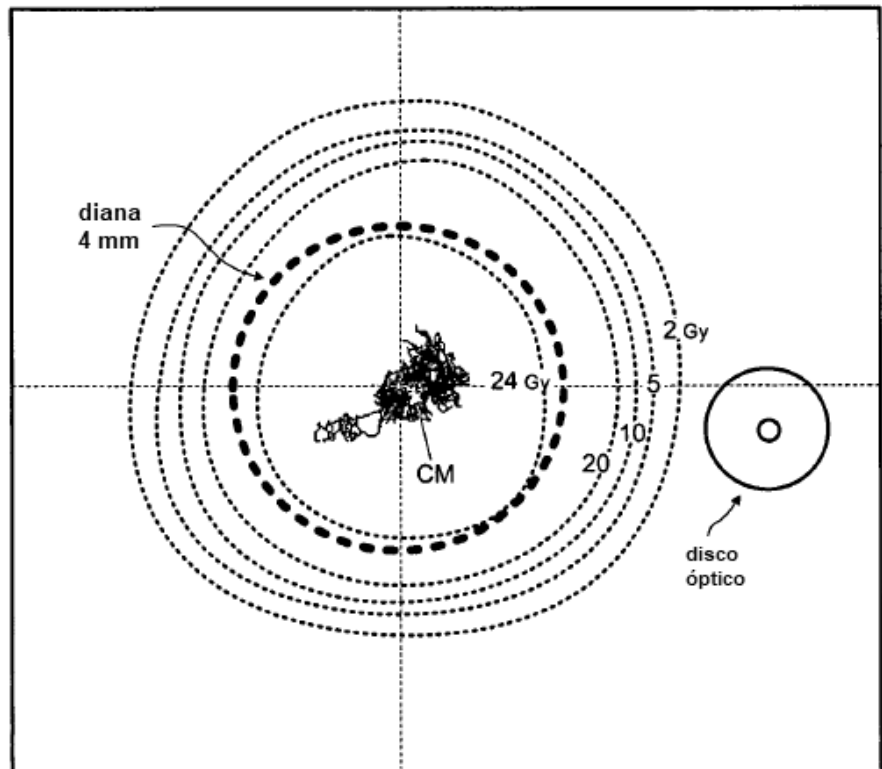


FIG. 41 A-D – Control de inactivación alternativo

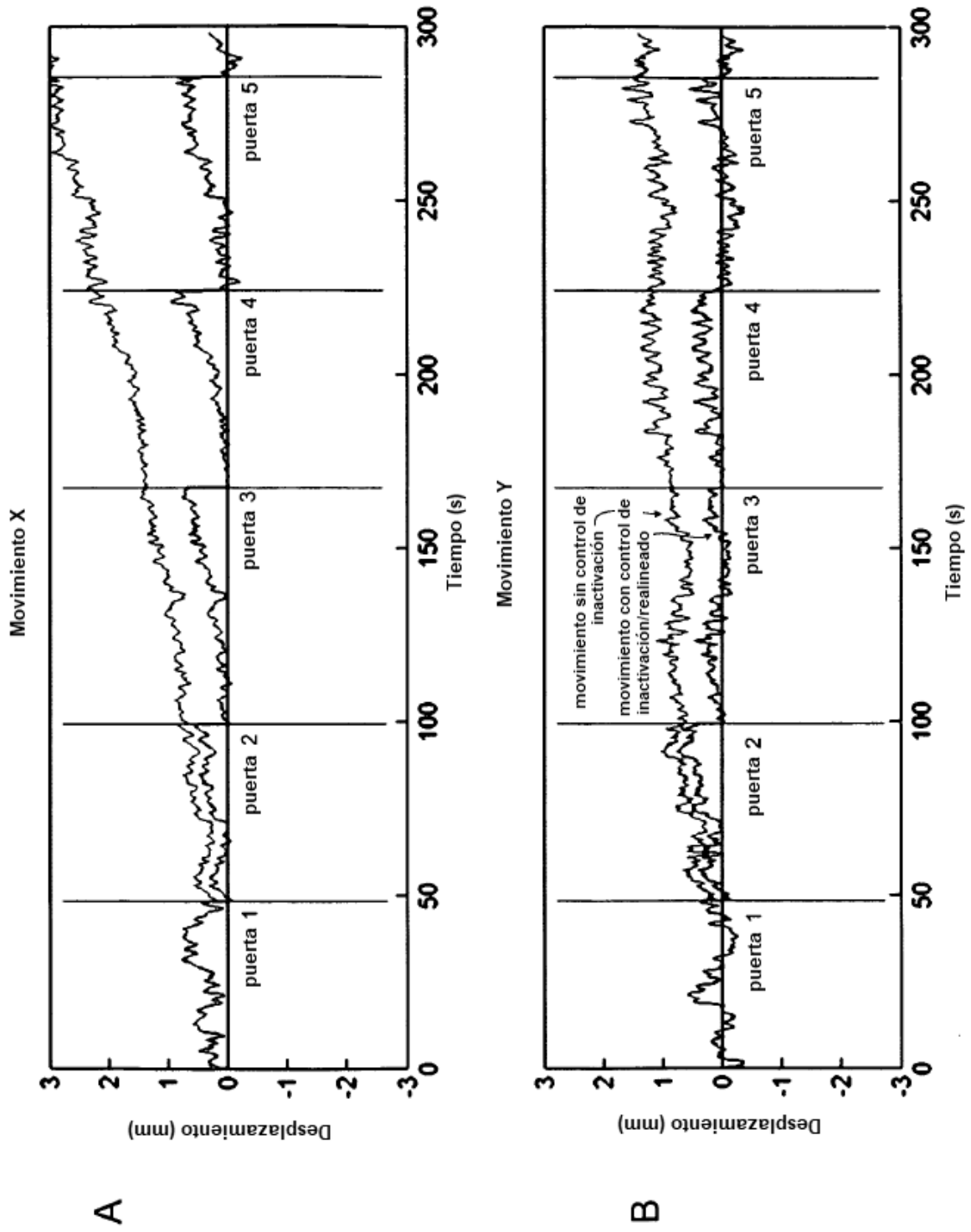
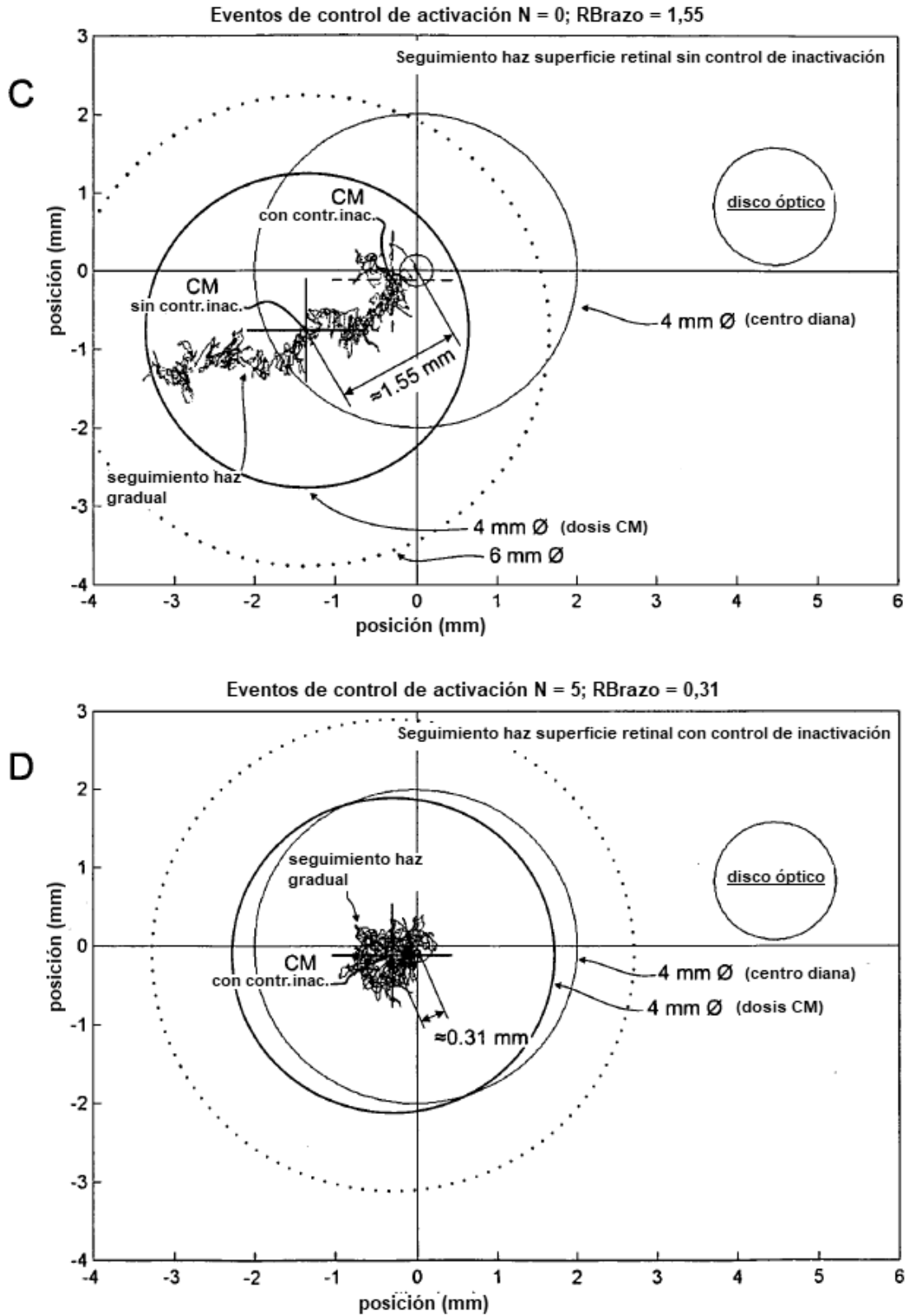
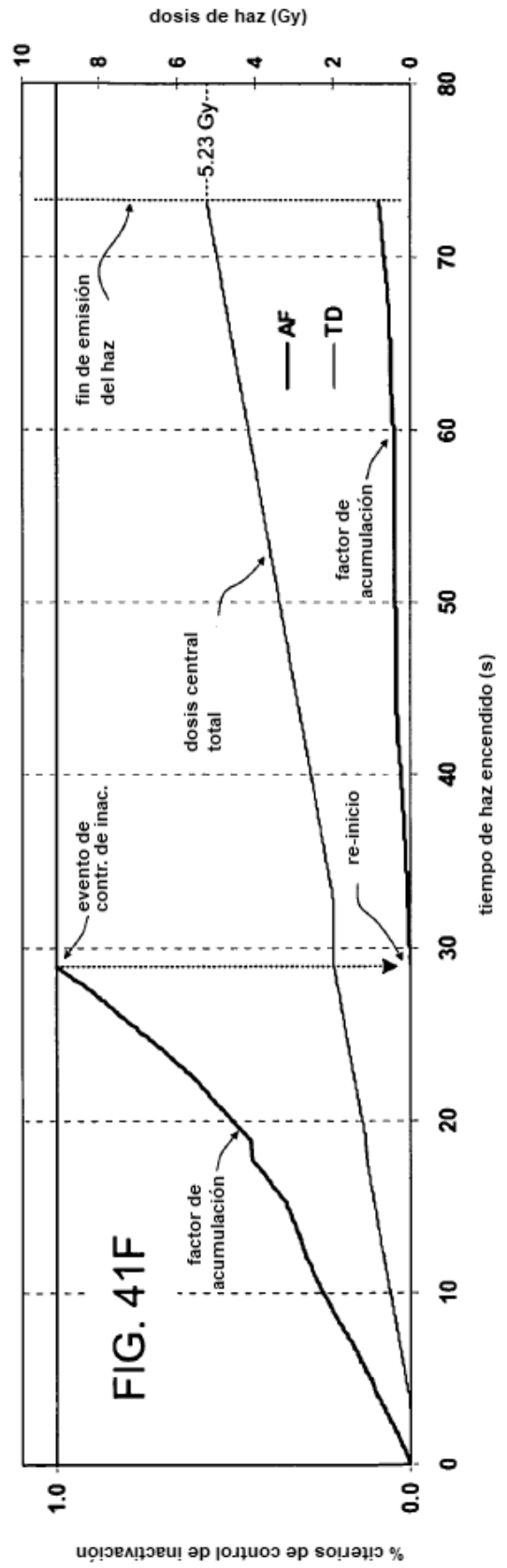
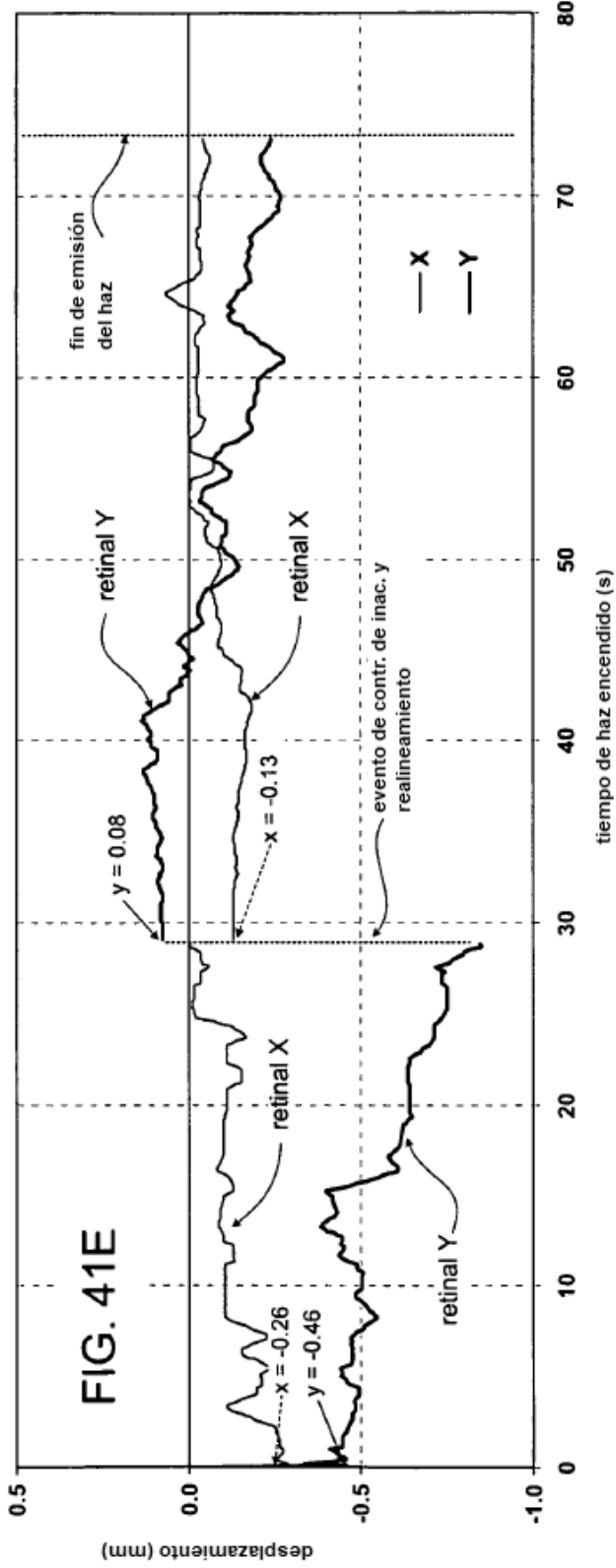
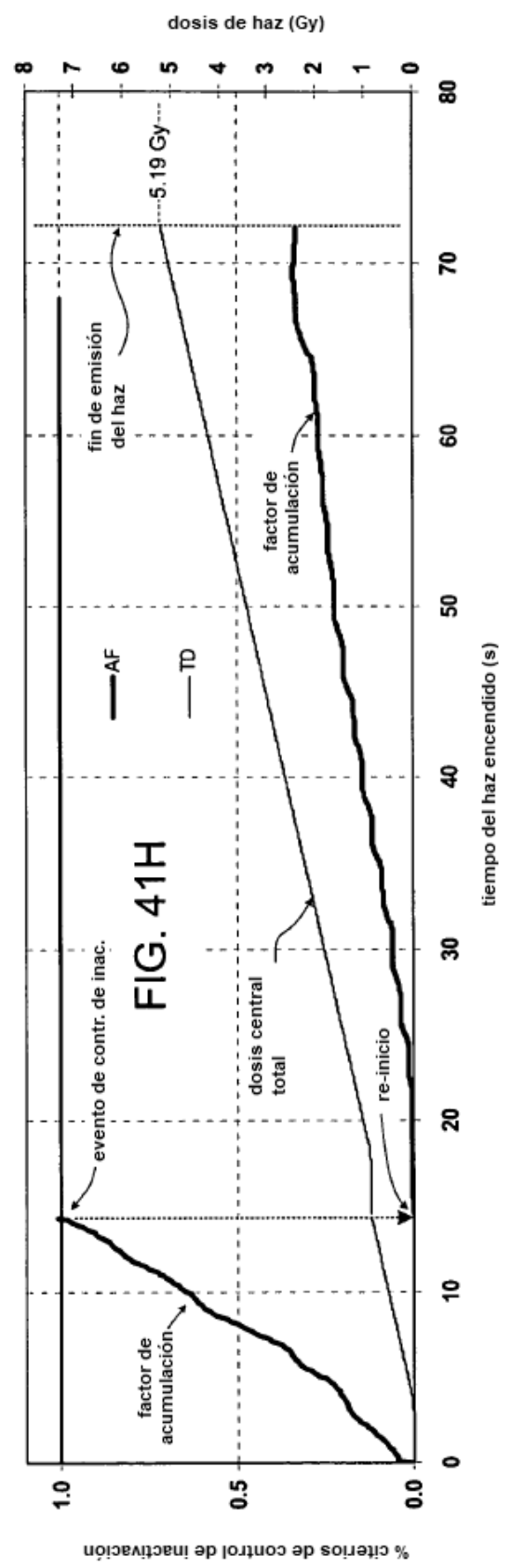
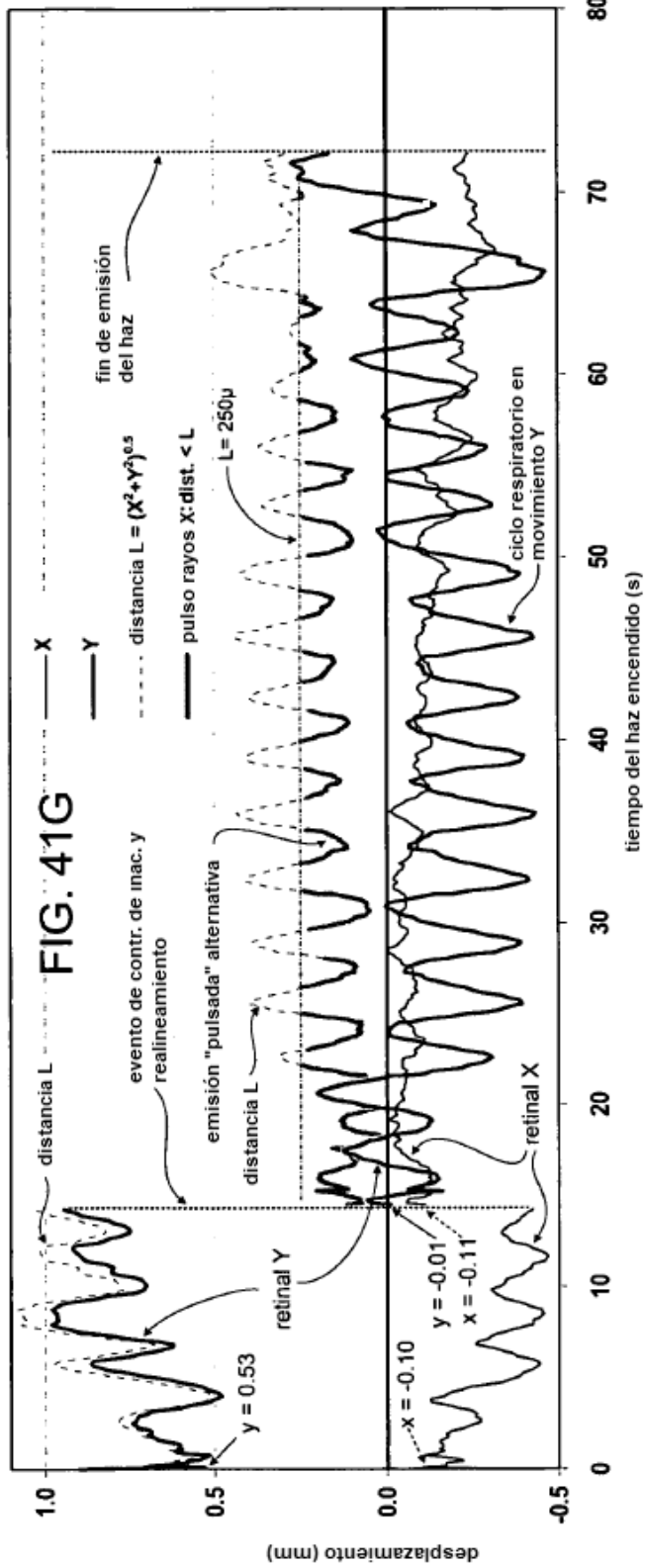


FIG. 41 (cont.) – Control de inactivación alternativo







FIGS. 42A-H – parpadeo, transitorios ascendentes (+y)

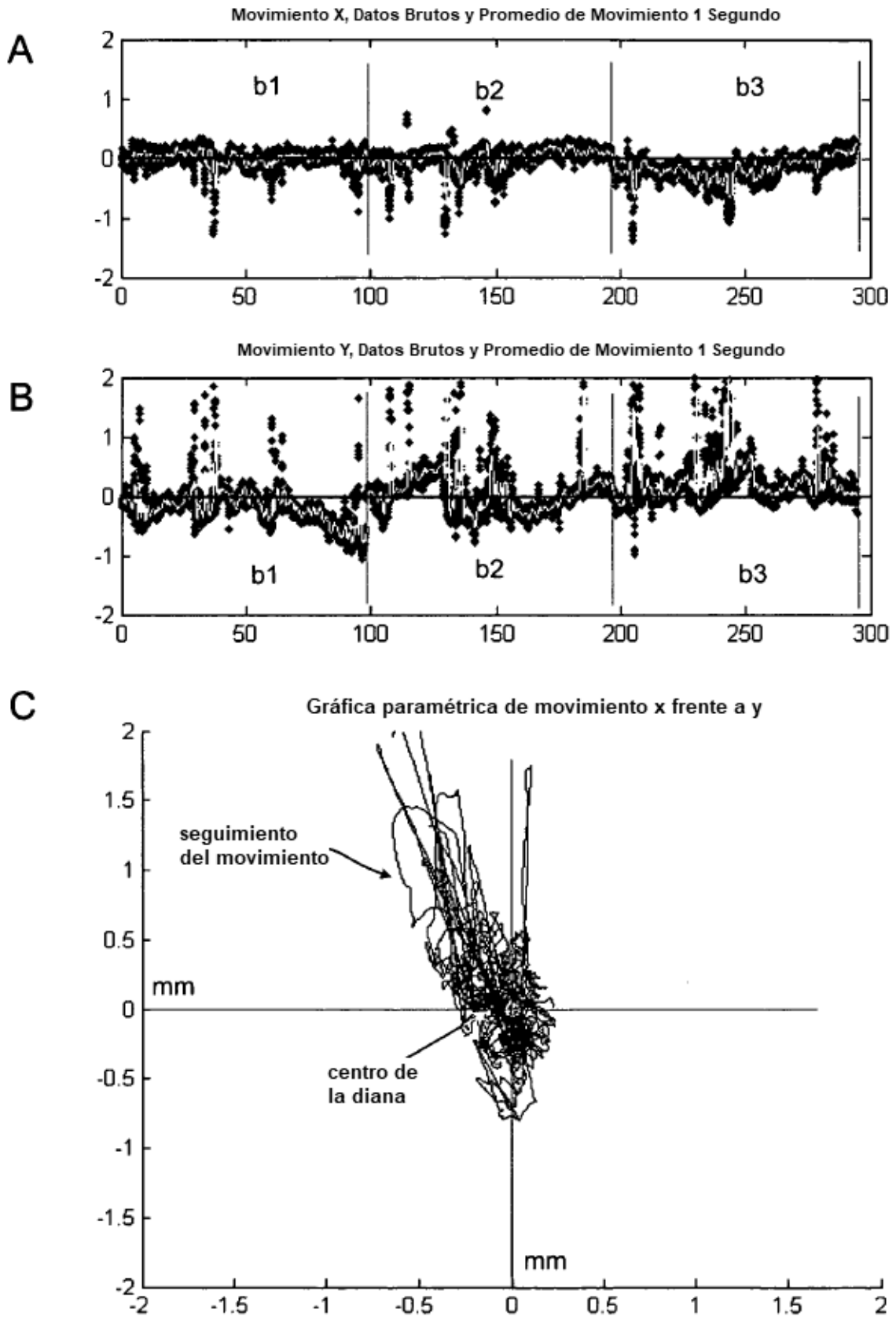


FIG. 42 (cont.) – parpadeo, transitorios ascendentes (+y)

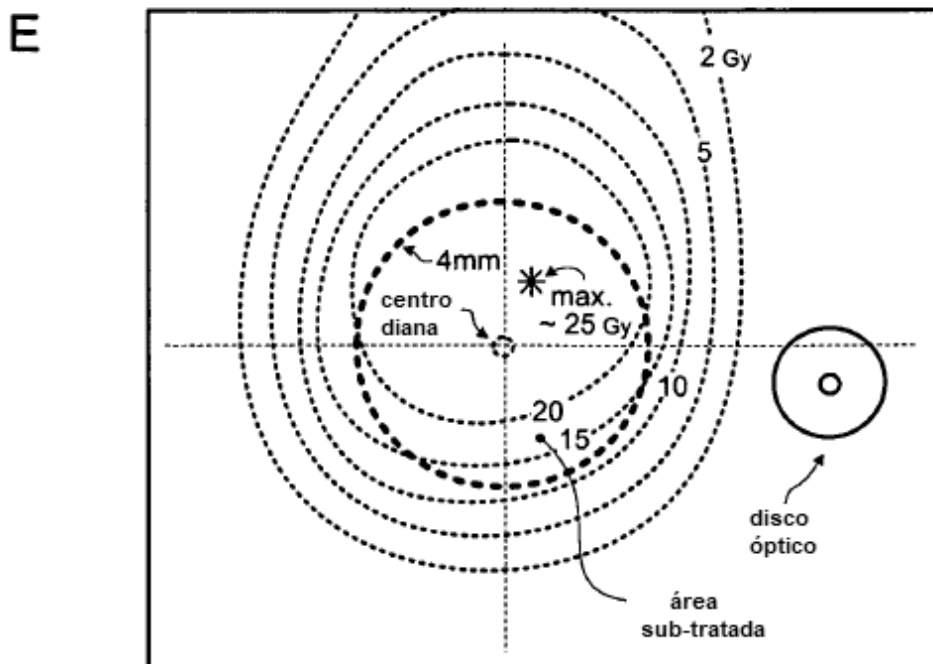
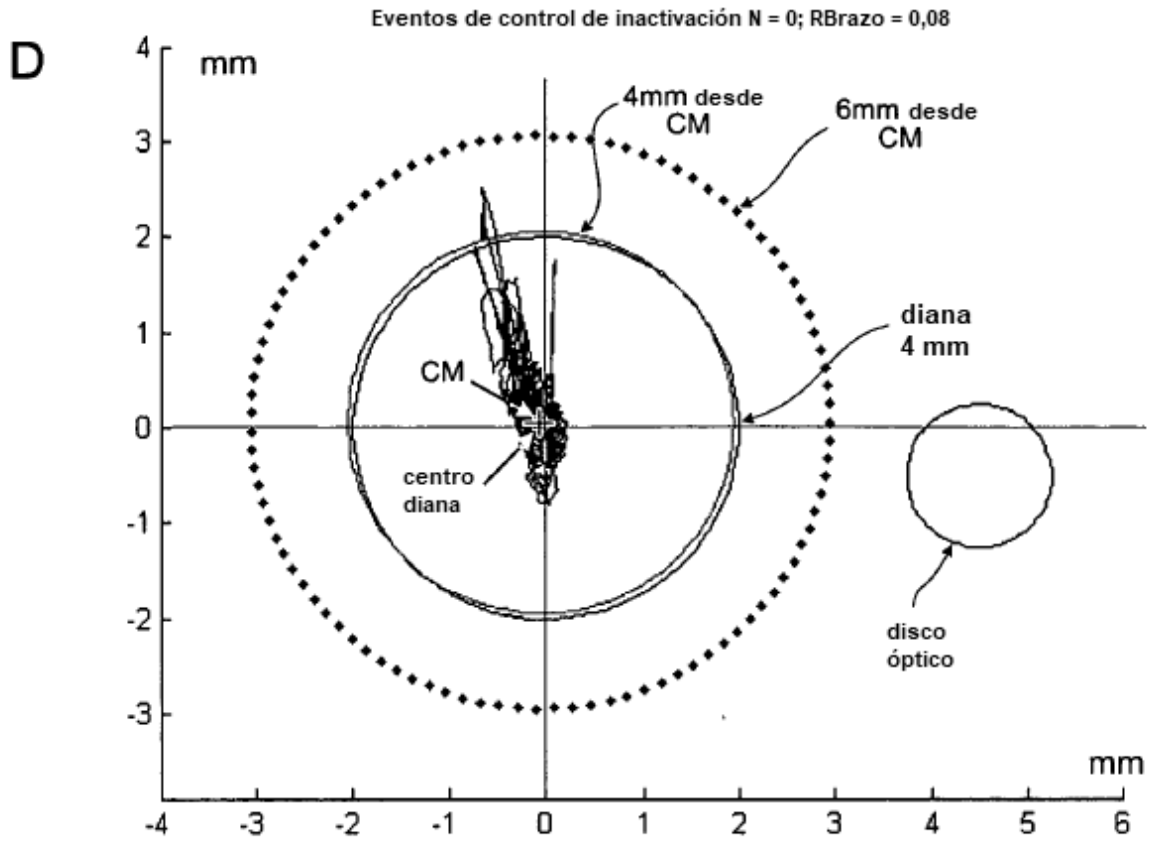


FIG. 42 (cont.) – parpadeo, transitorios ascendentes (+y)

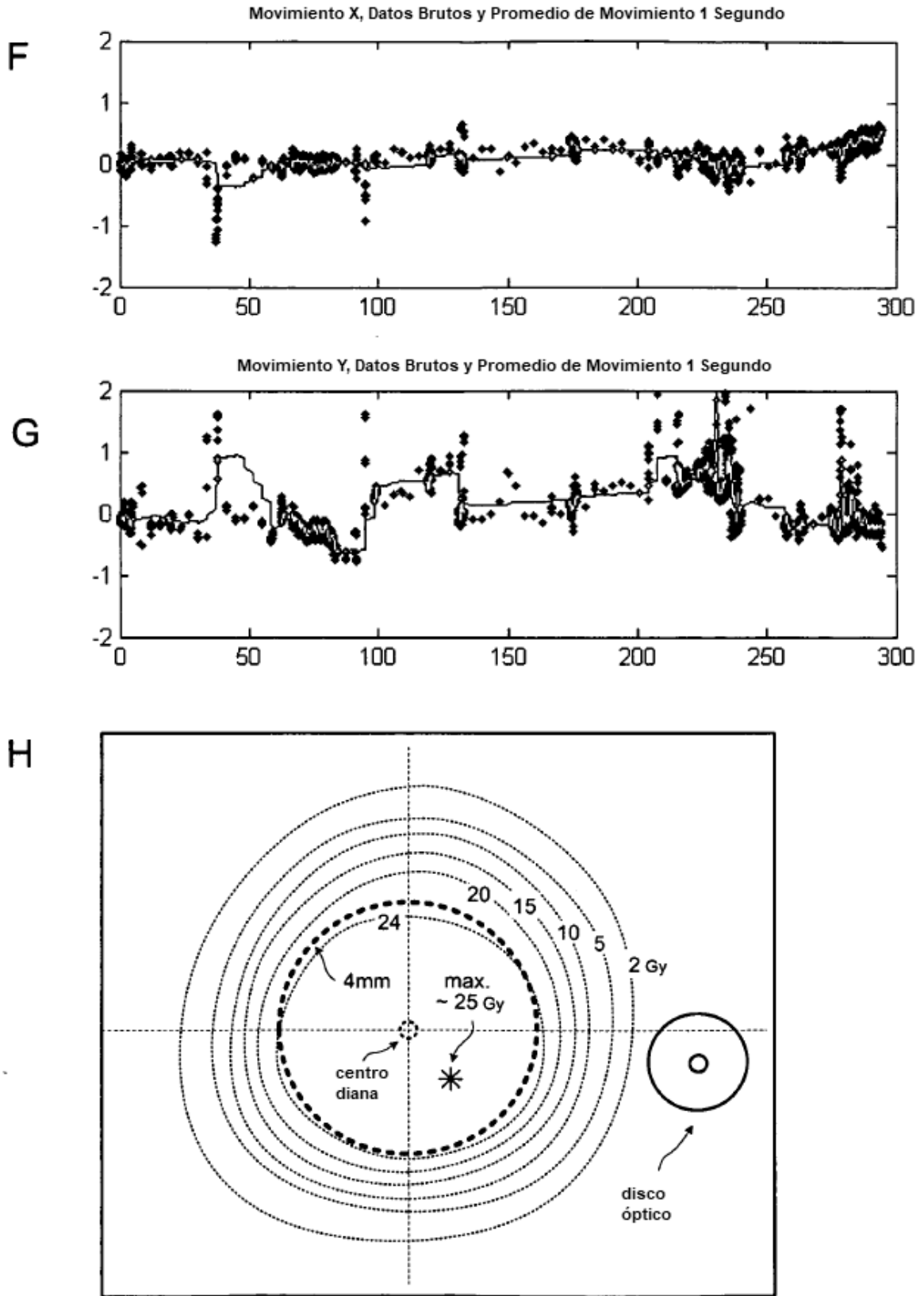
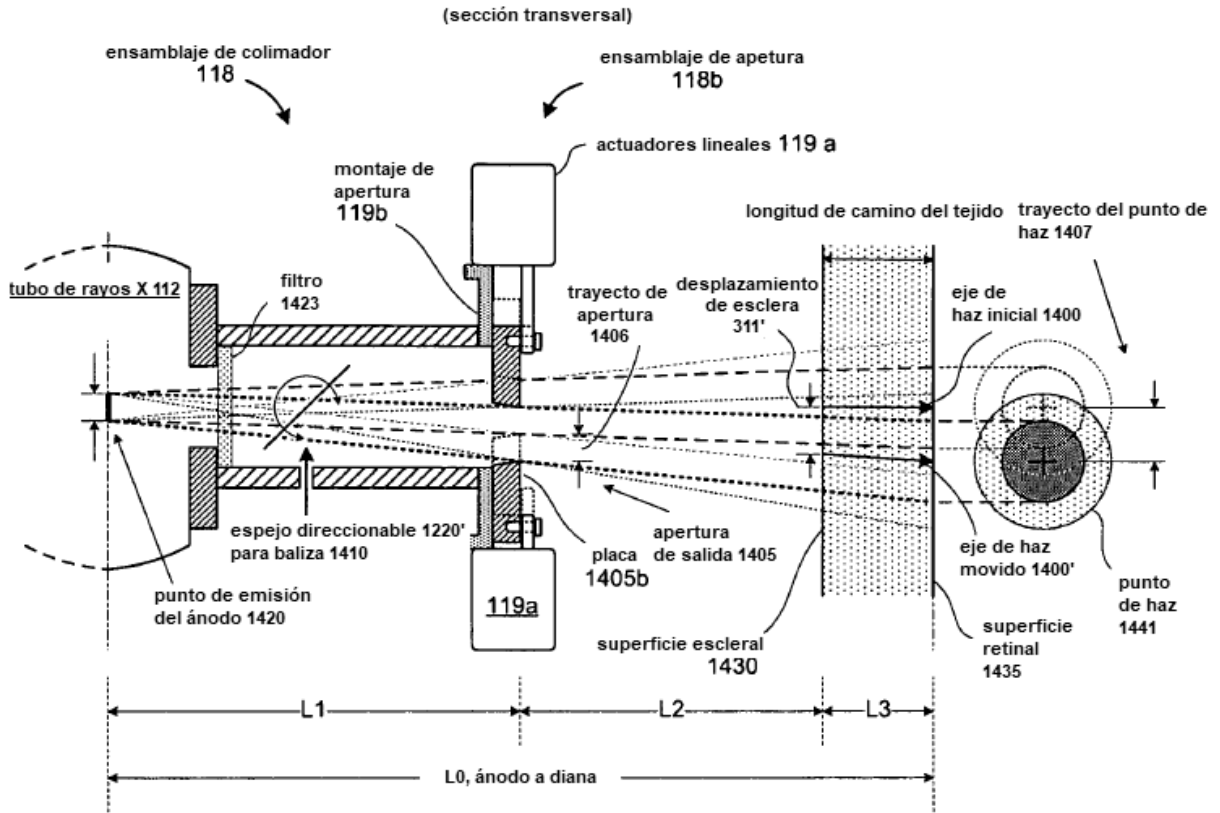


FIG. 43A



FIGS. 43B-C

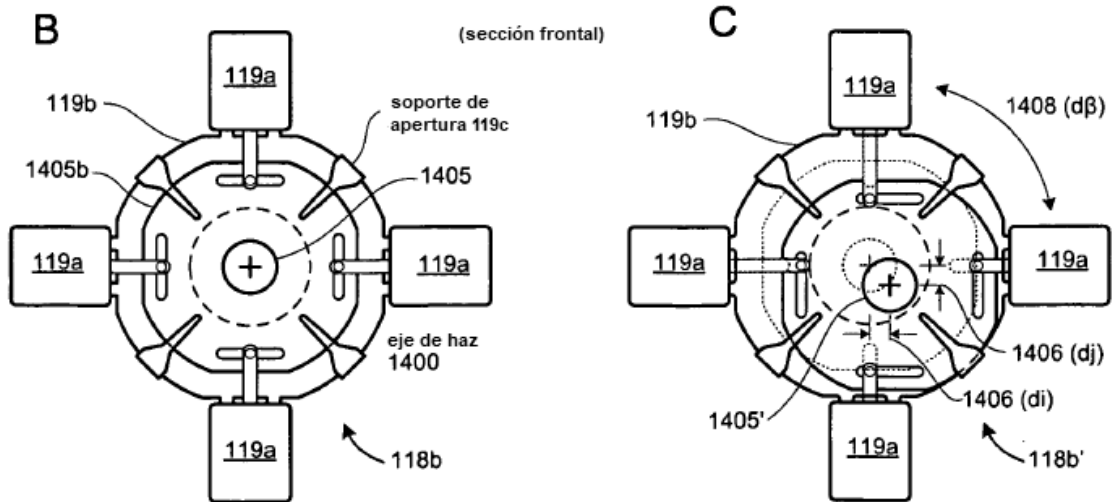
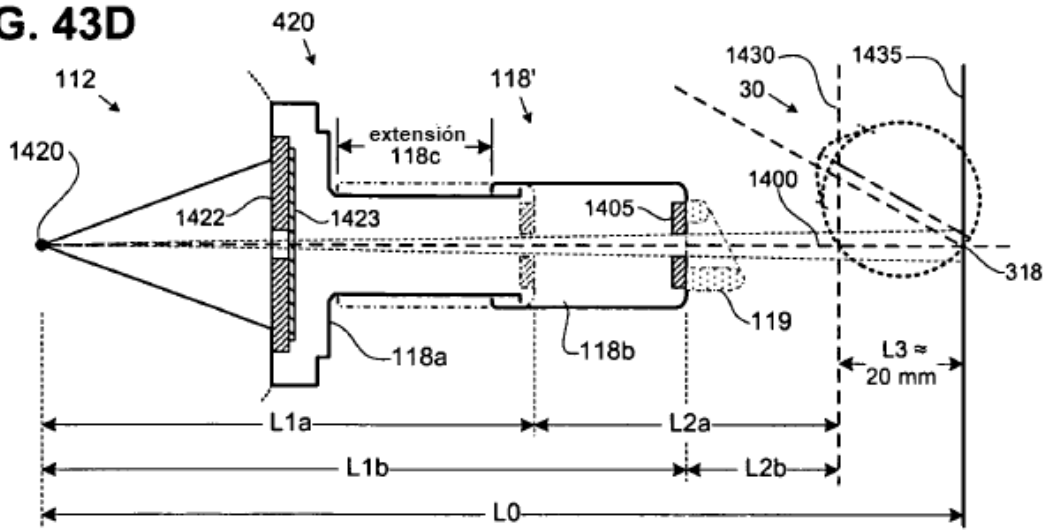
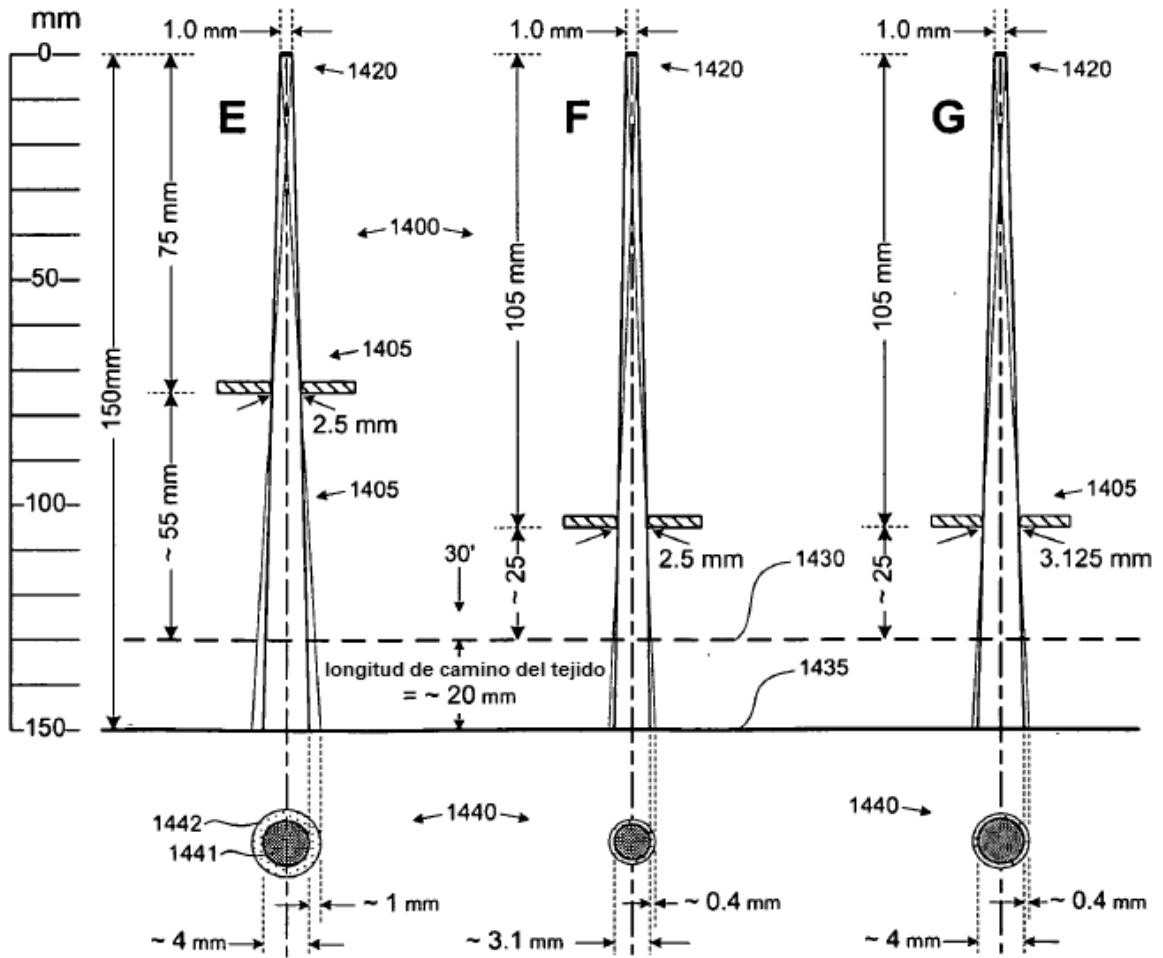


FIG. 43D



FIGS. 43E-G

Ejemplo de variación de longitud del colimador
(distancia a ánodo constante, escala horizontal exagerada)



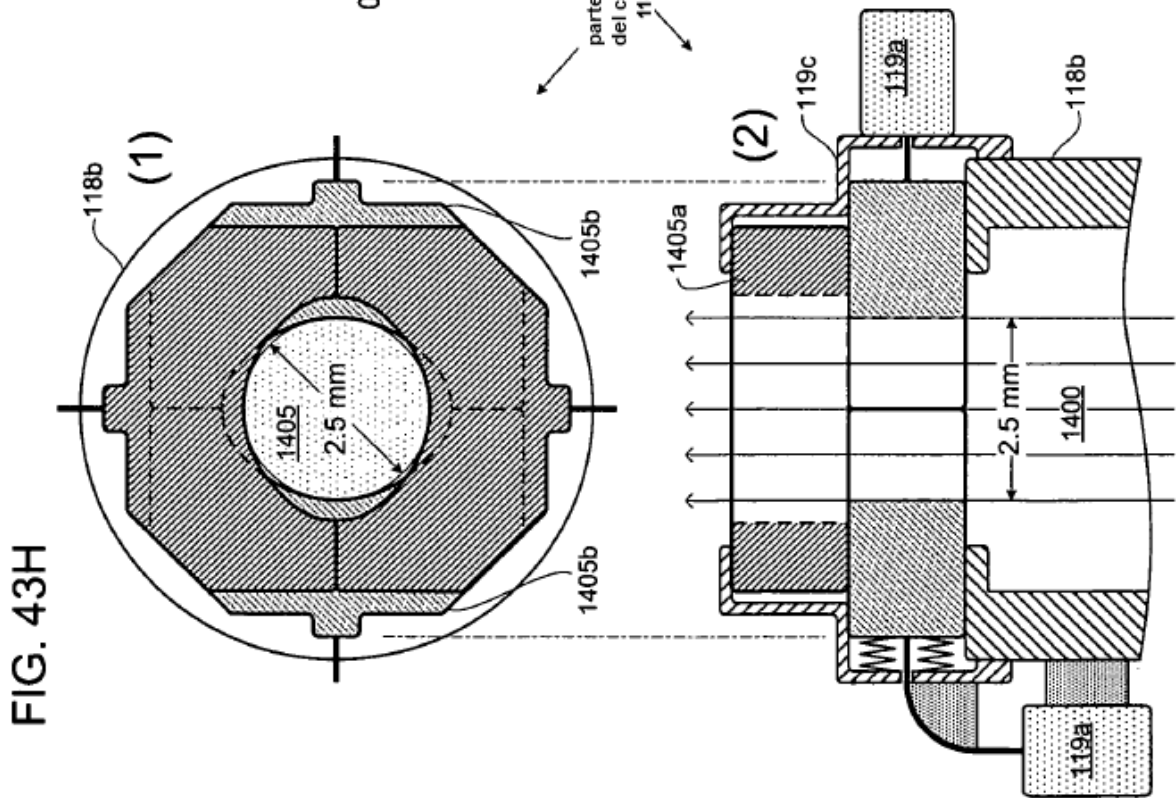
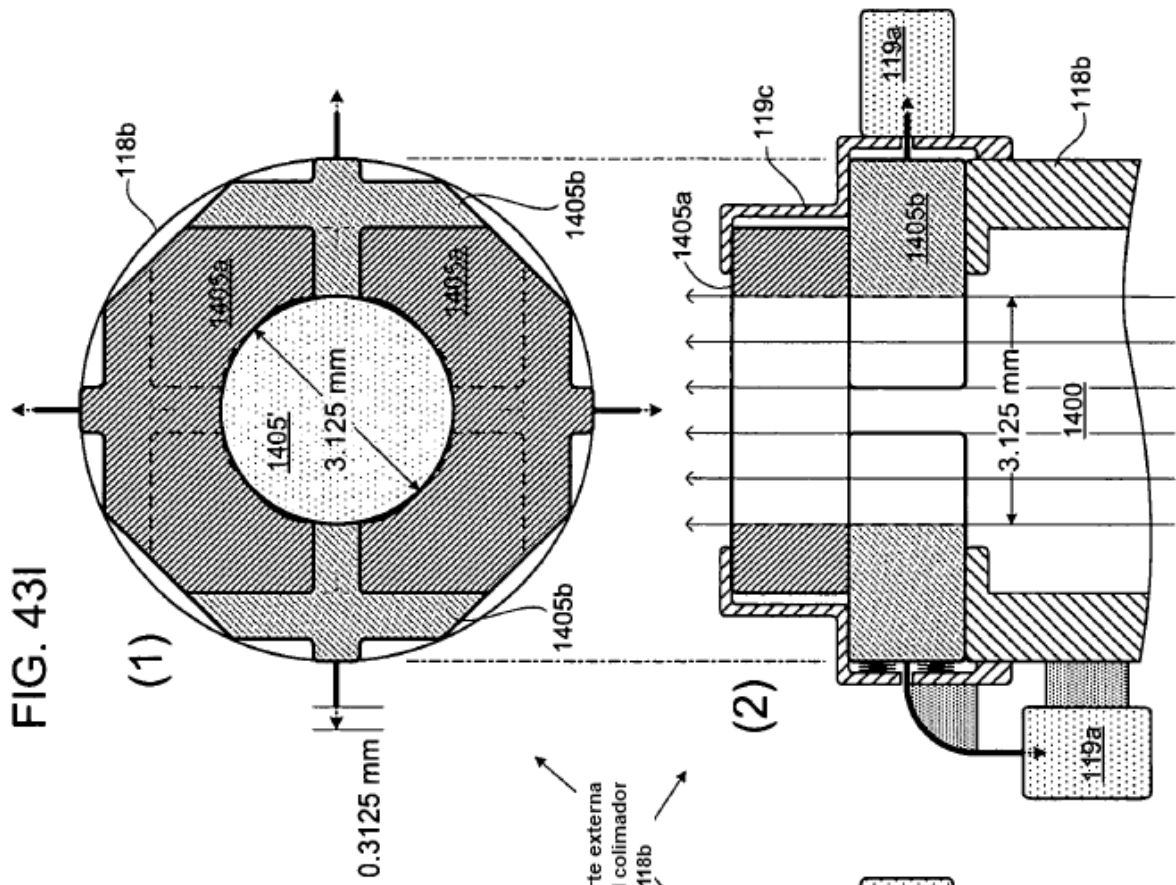


FIG. 43K

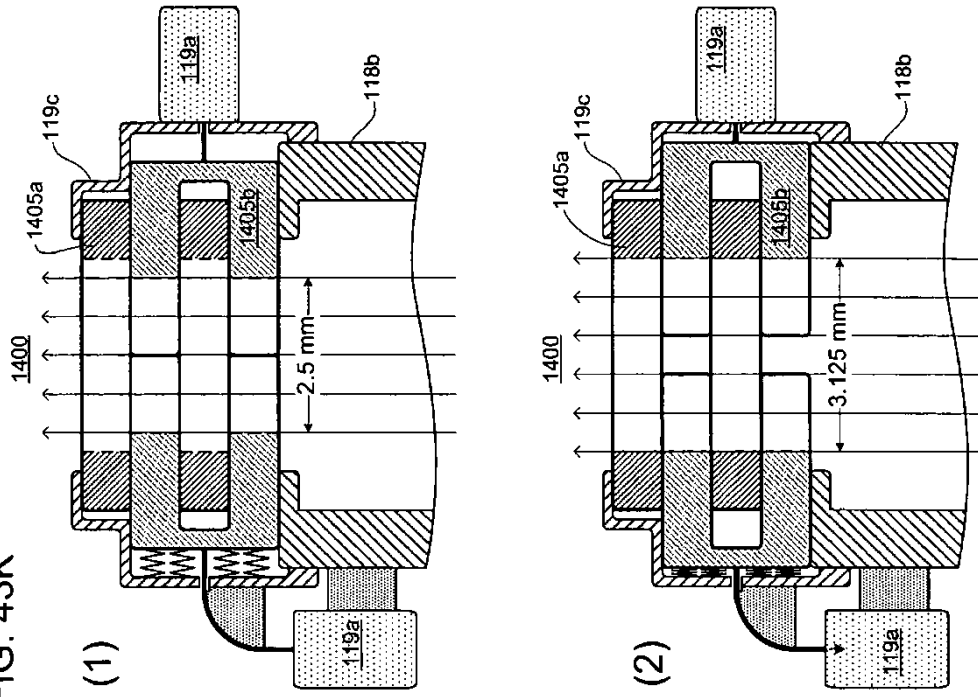


FIG. 43J

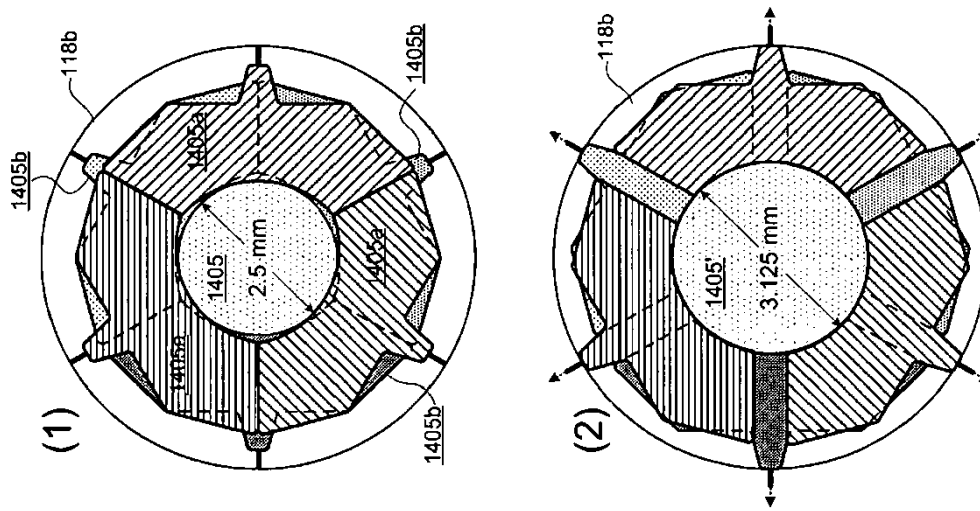


FIG. 44

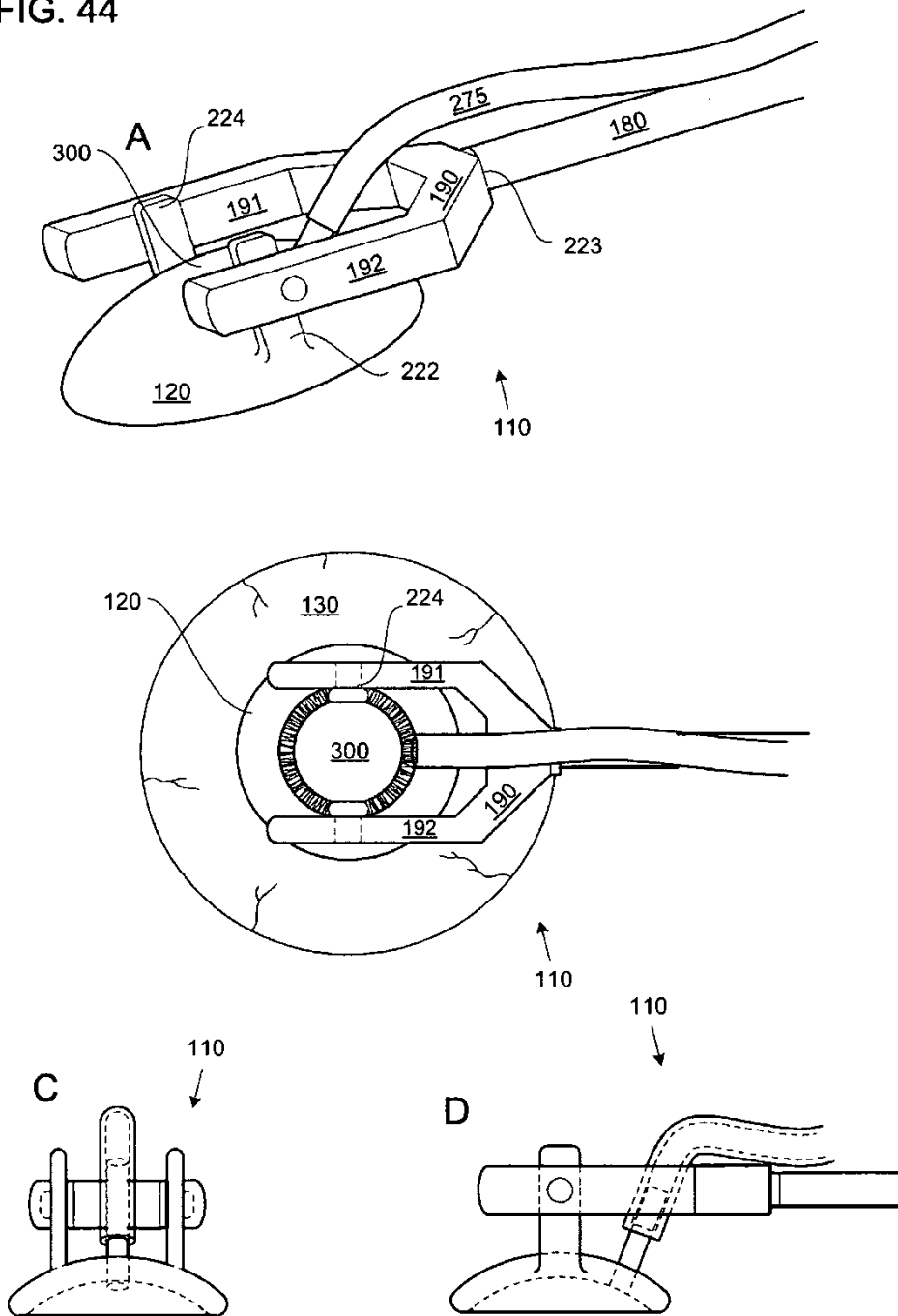


FIG. 45A

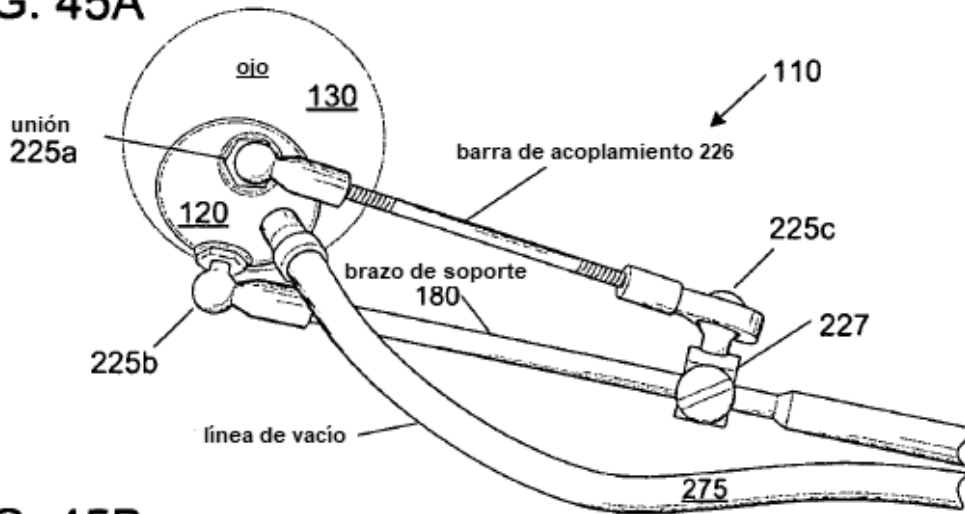


FIG. 45B

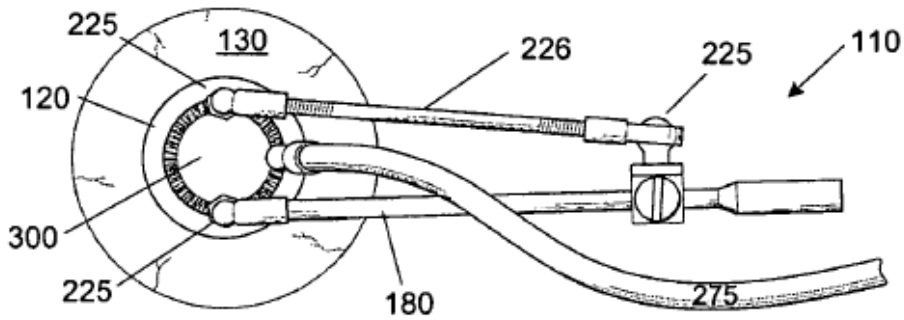


FIG. 45C

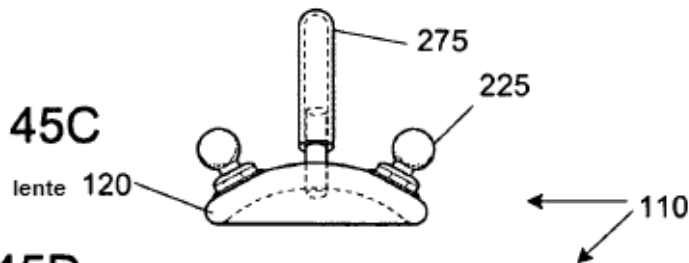


FIG. 45D

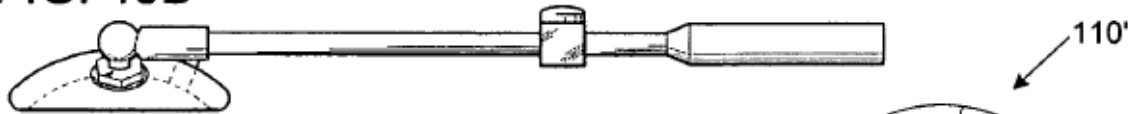


FIG. 45E

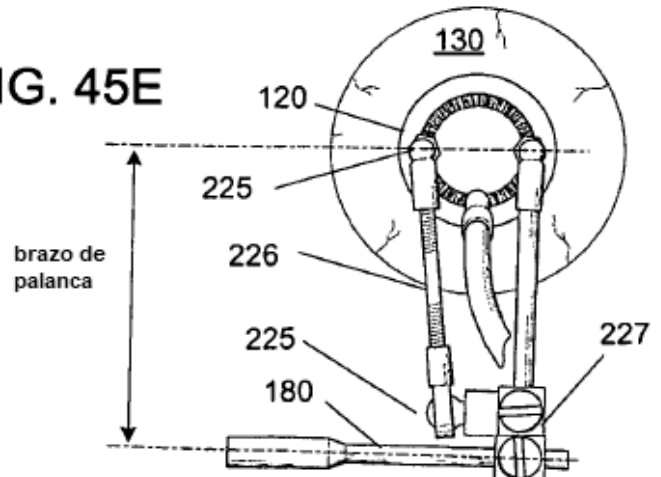


FIG. 46A-C

Retracto de párpado trabados elásticamente

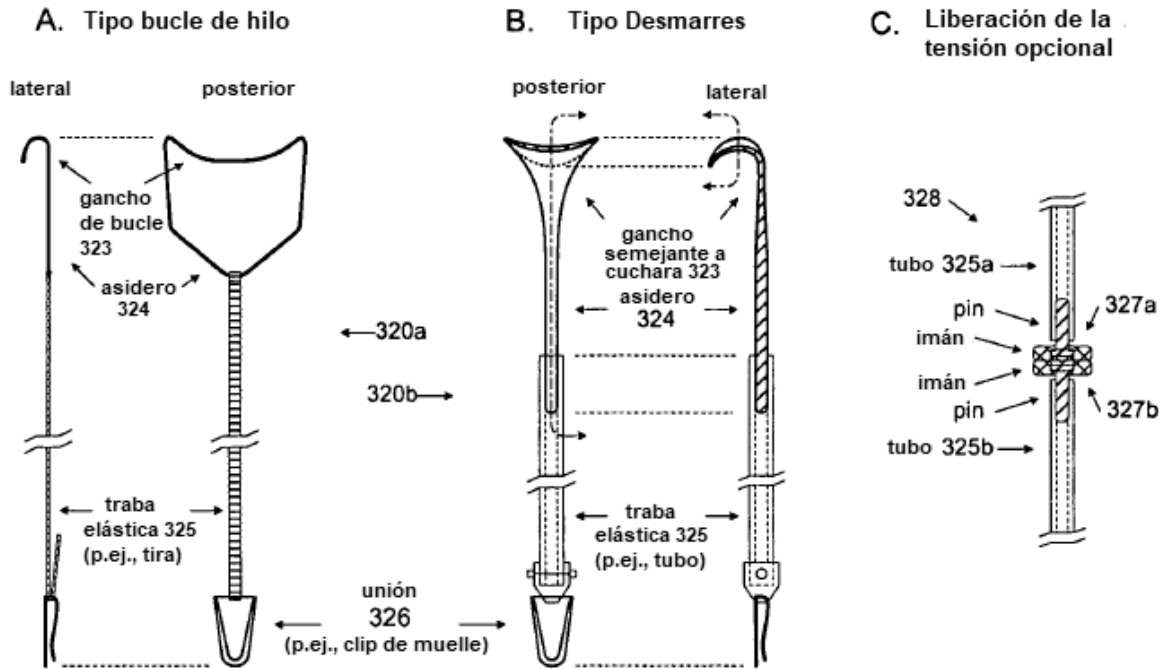
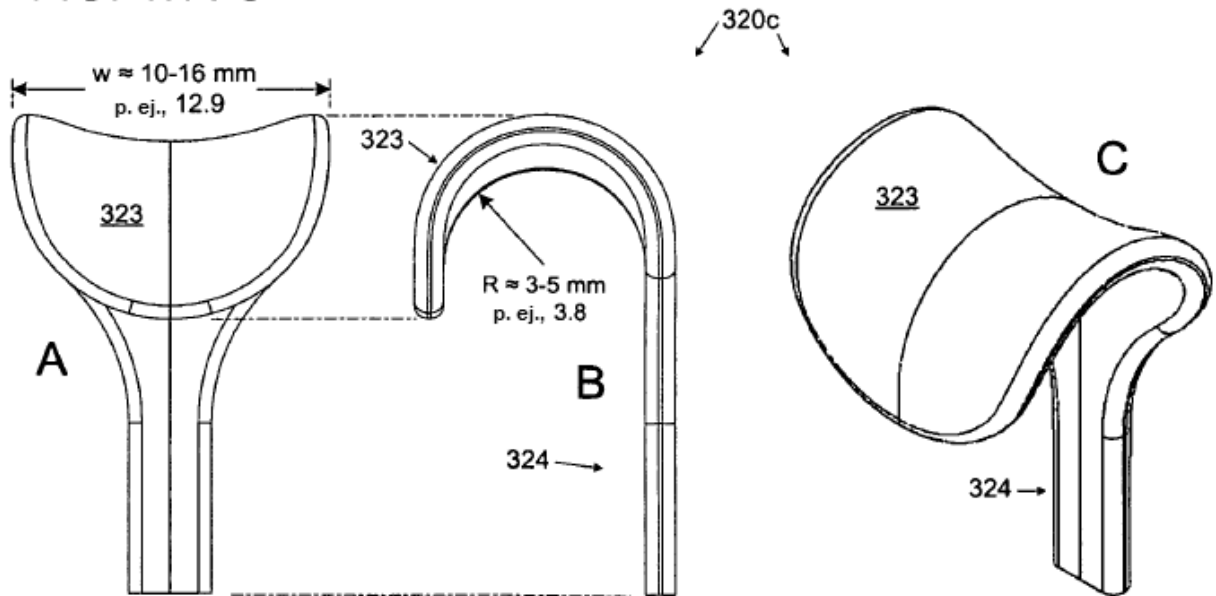
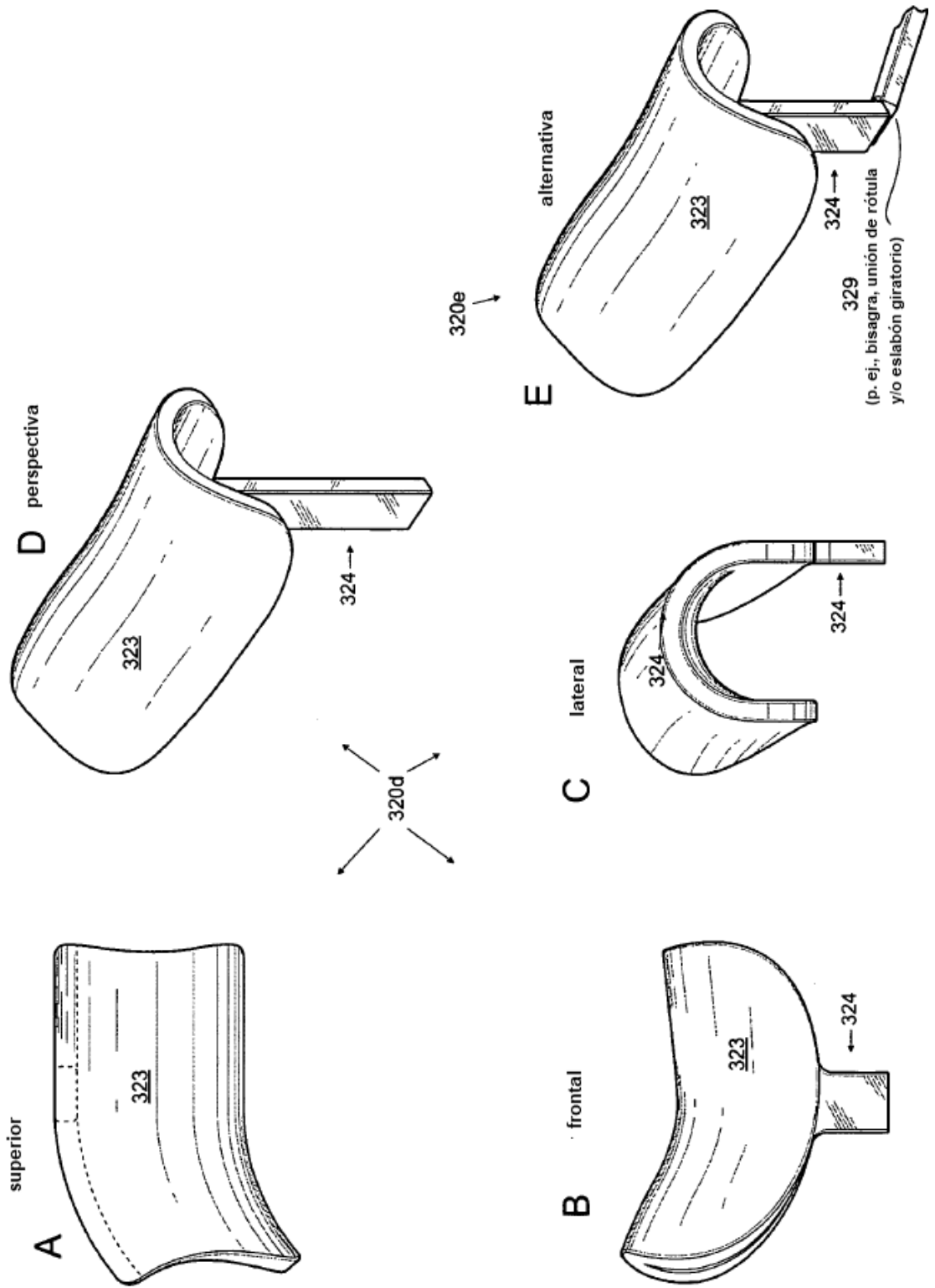


FIG. 47A-C



FIGS. 48A-E



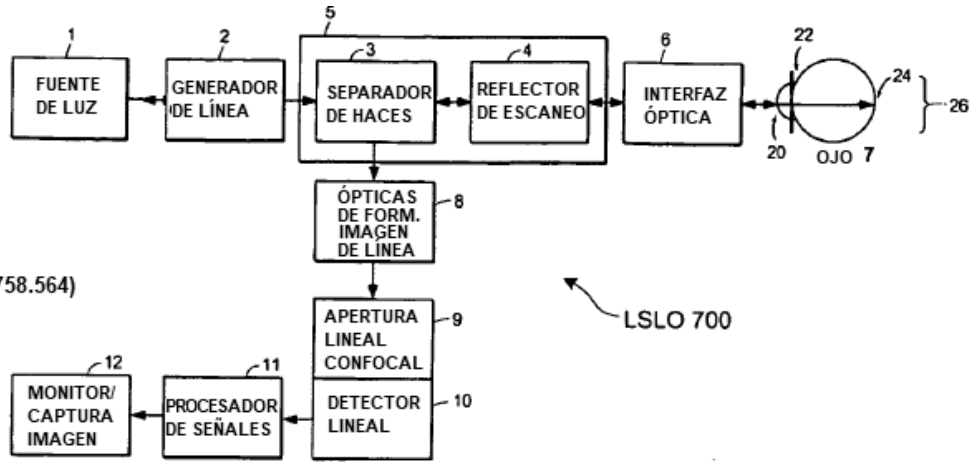
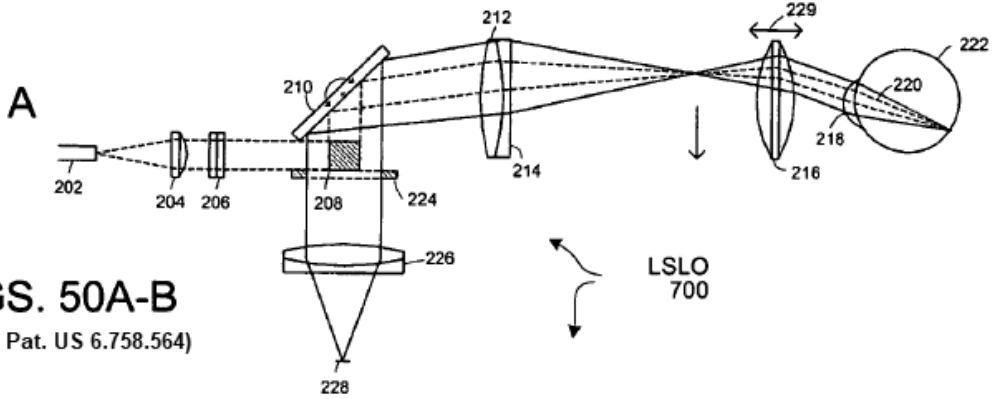


FIG. 49

(de Pat. US 6.758.564)



FIGS. 50A-B

(de Pat. US 6.758.564)

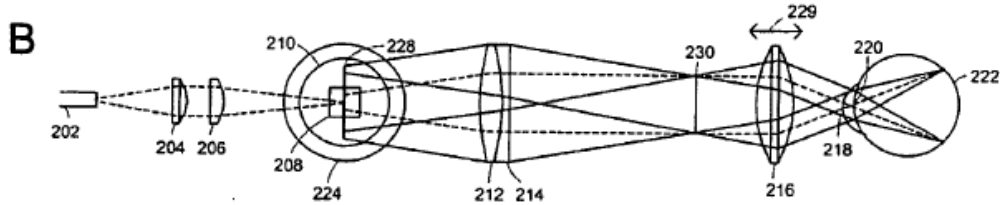
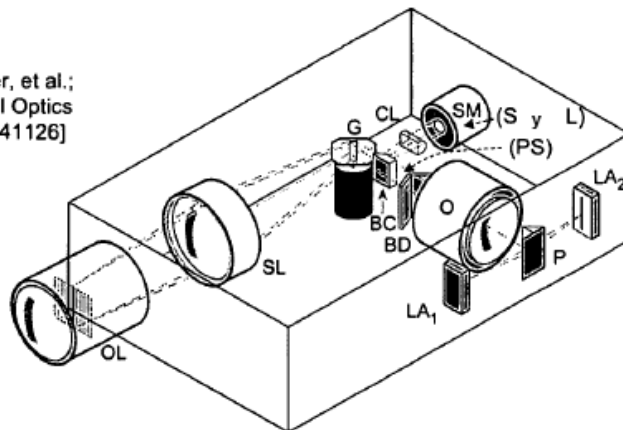


FIG. 51

[de Hammer, et al.;
J. Biomedical Optics
(2006) 114, 041126]



Camino óptico LSLO

- SM: módulo de fuente
- S: fuente
- L: lente
- CL: lente cilíndrica
- SL: lente de escaneo
- OL: lente oftalmoscópica
- O: objetivo del detector
- G: galvanómetro
- BC: óptica de combinación de haces
- PS: tope de pupila
- BD: óptica de desplazamiento de haz
- LA: sensor de matriz lineal (2)
- P: óptica de división de pupila

FIG. 52

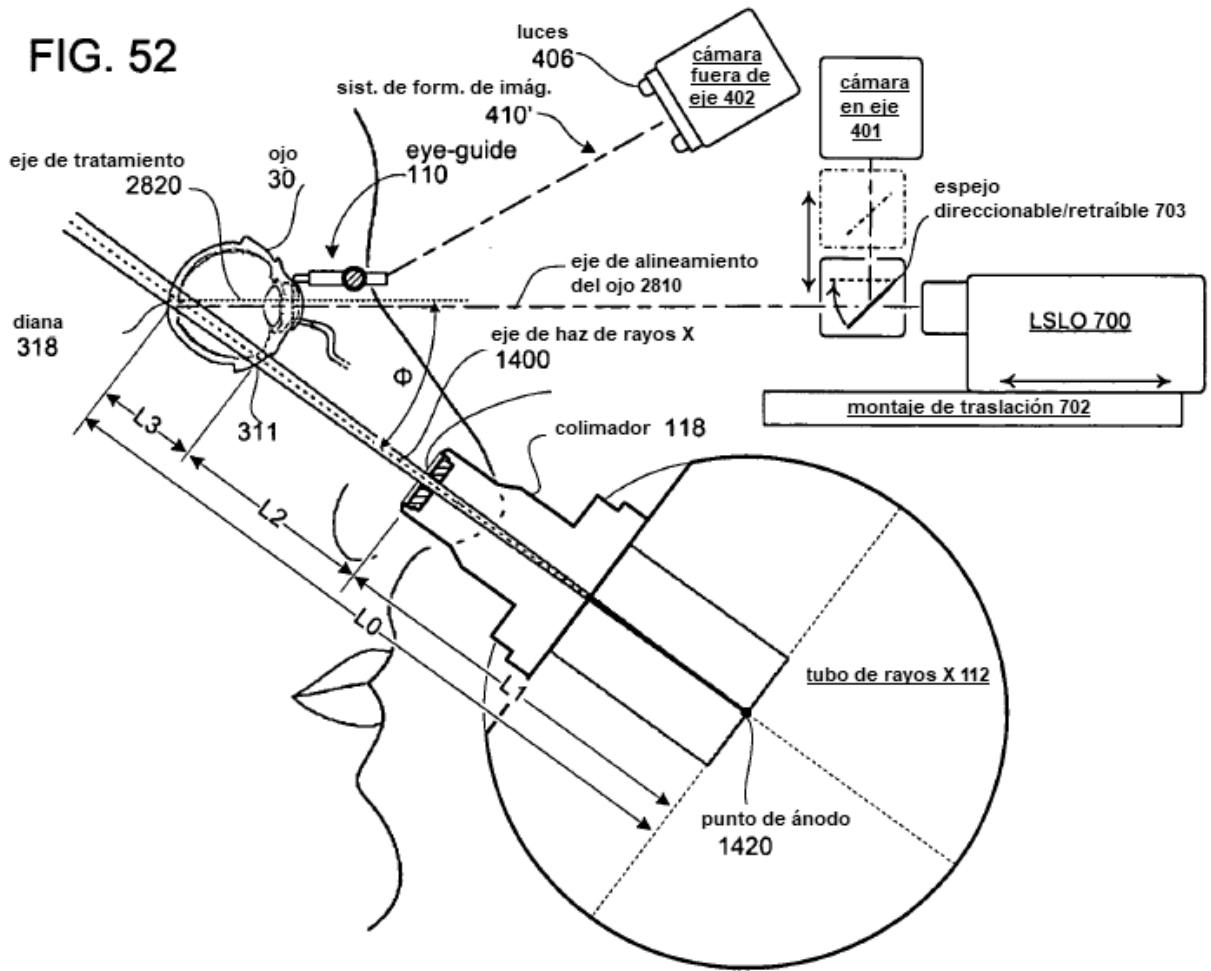


FIG. 53

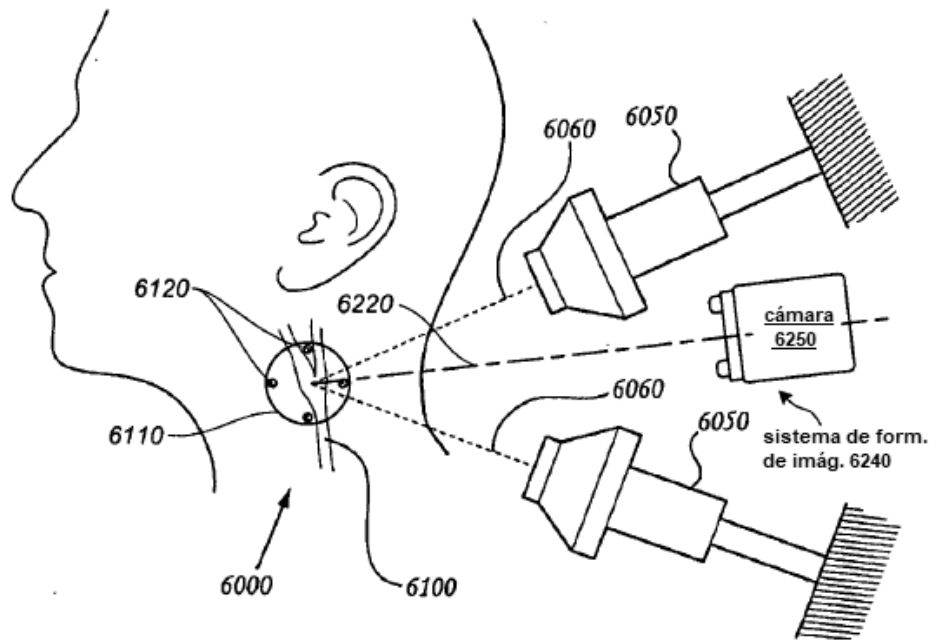
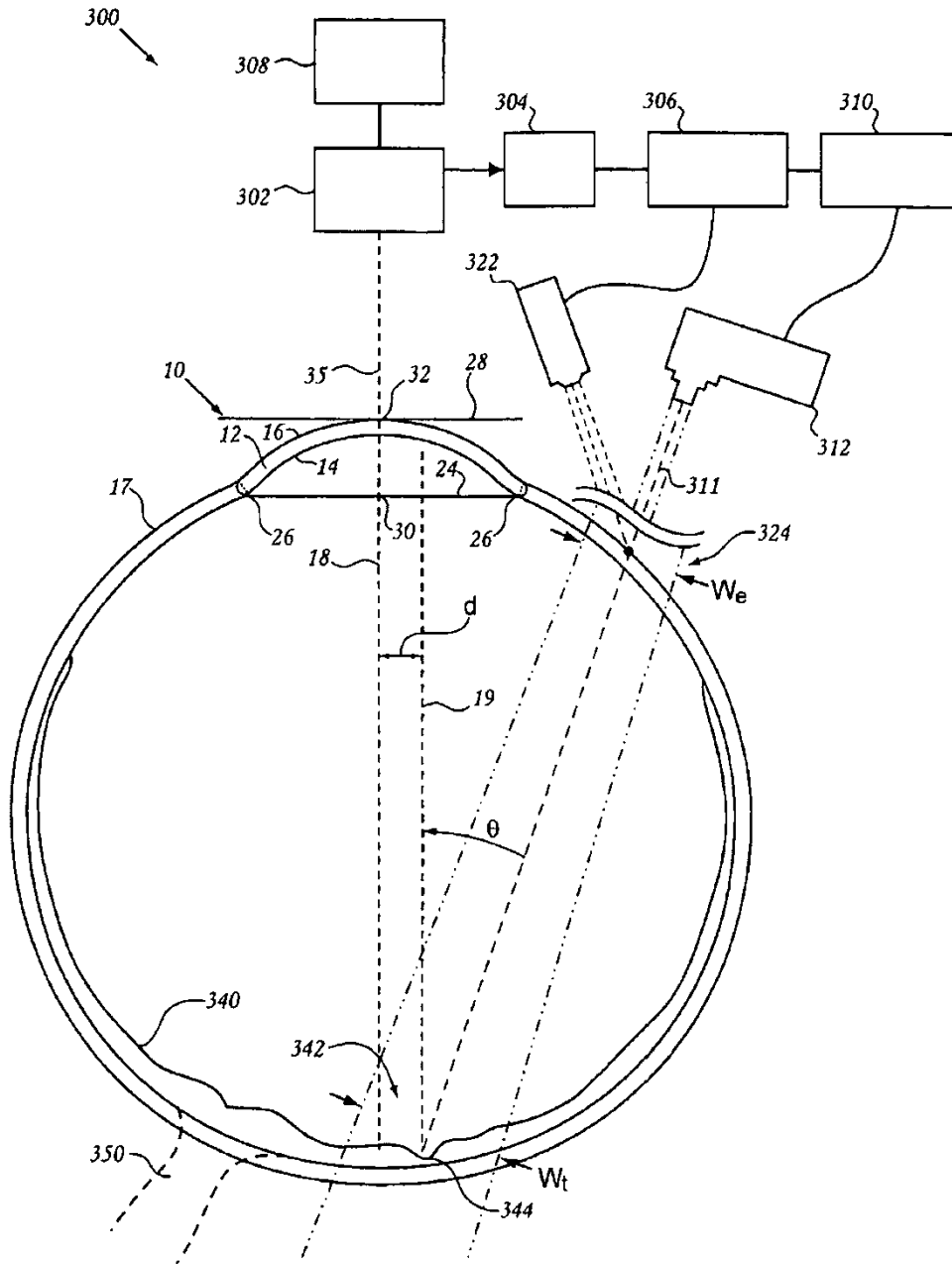


FIG. 54



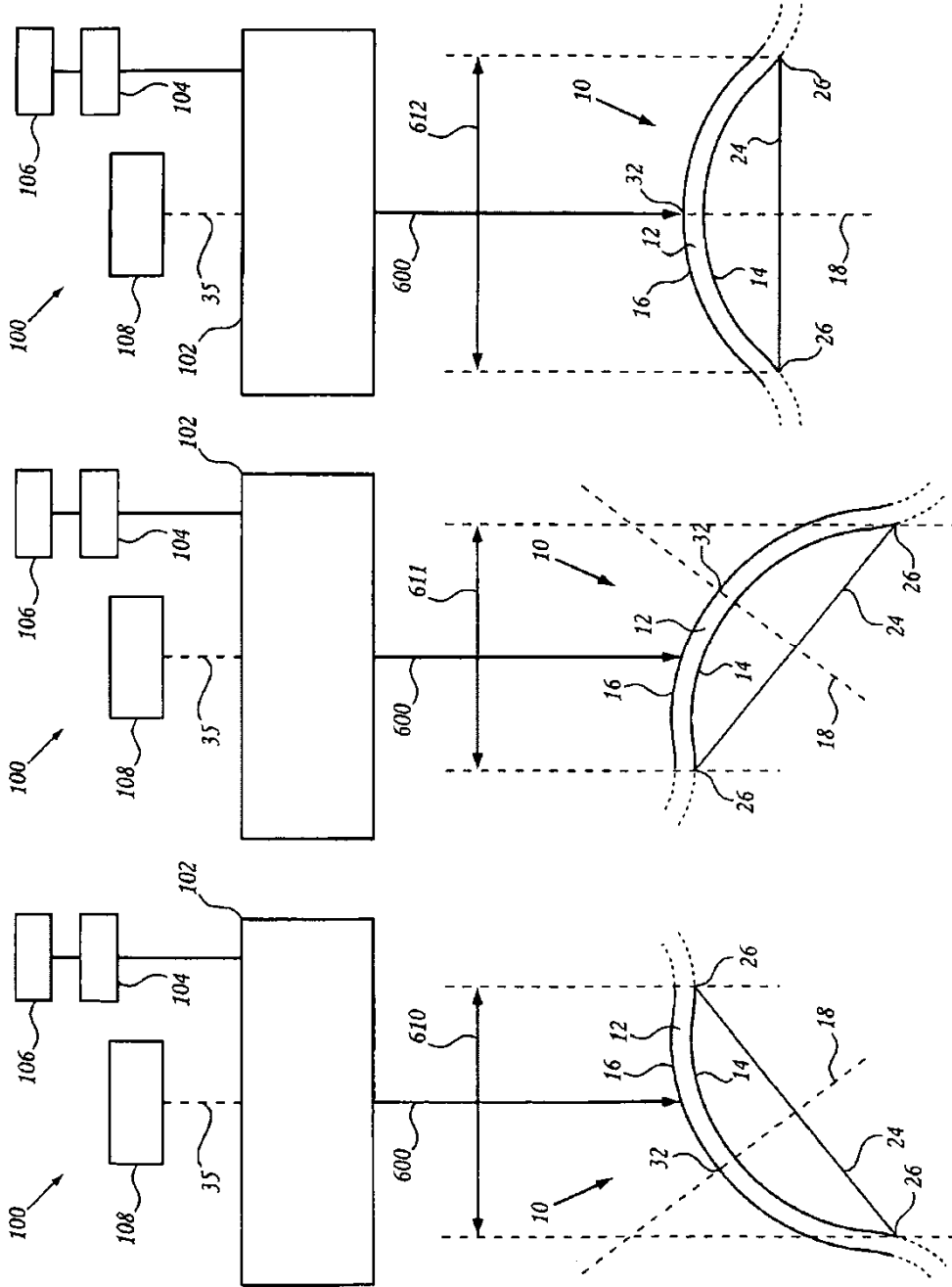


FIG. 55C

FIG. 55B

FIG. 55A

FIG. 56

