

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 593**

51 Int. Cl.:

A61F 9/008 (2006.01)

A61B 3/107 (2006.01)

A61F 2/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2008 PCT/EP2008/003222**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2008 WO08131888**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2008 E 08749046 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2136748**

54 Título: **Transplante de córnea**

30 Prioridad:

26.04.2007 DE 102007019815
26.04.2007 US 914186 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.04.2018

73 Titular/es:

CARL ZEISS MEDITEC AG (100.0%)
GÖSCHWITZER STRASSE 51-52
07745 JENA, DE

72 Inventor/es:

BISCHOFF, MARK y
STOBRAWA, GREGOR

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 664 593 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

Trasplante de córnea.

- 5 La invención se refiere a un dispositivo de planificación que genera los datos de control para un aparato de tratamiento de trasplante de córnea, dicho aparato utiliza un dispositivo láser para separar, con al menos una superficie de corte en la córnea, un volumen corneal de la córnea circundante cuyo volumen corneal debe eliminarse, y para separar, con al menos una superficie de corte en un material de trasplante, un trasplante del material de trasplante circundante cuyo trasplante debe insertarse en la córnea.
- 10 La invención se refiere además a un aparato de tratamiento de trasplante de córnea, que comprende un dispositivo de planificación del tipo mencionado anteriormente.
- Además, la invención se refiere a un procedimiento para generar datos de control para un aparato de tratamiento de trasplante de córnea, aparato que utiliza un dispositivo láser para separar un volumen corneal, que debe eliminarse de la córnea circundante con al menos una superficie de corte en la córnea, y para separar un trasplante, que debe insertarse en la córnea, de un material de trasplante circundante, con al menos una superficie de corte en el material de trasplante.
- 20 Finalmente, también se describe, pero no forma parte de la invención, un procedimiento para el trasplante de córnea, en el que un aparato de tratamiento que comprende un dispositivo láser se utiliza para separar un volumen corneal, que debe eliminarse de la córnea circundante con al menos una superficie de corte en la córnea y para separar un trasplante, que se insertará en la córnea, de un material de trasplante circundante con al menos una superficie de corte en el material de trasplante.
- 25 Durante mucho tiempo la cirugía oftálmica ha sabido corregir los cambios en la córnea mediante trasplantes. El término "trasplante" se entiende en este contexto y también en la siguiente descripción en el sentido más amplio, es decir, comprende un trasplante alogénico, en el que el donante de córnea y el receptor pertenecen a la misma especie, es decir, se trasplanta córnea humana. Sin embargo, el término también comprende un trasplante xenogénico, en el que se implanta la córnea animal en el ojo humano. Además, el término también comprende un trasplante aloplástico, en el que se implanta material artificial. Este último a menudo se conoce también como implantación. Además, dicho término comprende un trasplante, en el que se utiliza córnea producida biotecnológicamente (por ejemplo, a partir de células madre).
- 30 Durante mucho tiempo se ha sabido en el estado de la técnica llevar a cabo trasplantes de córnea cortando un volumen corneal que se extrae de la córnea y sustituyéndolo con un trasplante que tiene, si es posible, el mismo tamaño. A este respecto, el documento US 2006/0020259 A1 describe que el corte convencional mediante una cuchilla puede sustituirse por el uso de un aparato de tratamiento que comprende un láser, de modo que el corte se efectúa sin contacto con radiación láser.
- 40 Además de curar enfermedades corneales, los trasplantes también se conocen en el estado de la técnica para la corrección de defectos de la vista. A este respecto, se hace referencia especialmente al documento WO 03/005920 A1, que enseña a formar un bolsillo en la córnea, en cuyo bolsillo se inserta posteriormente un trasplante. El efecto óptico del trasplante es tal que de este modo se consigue una corrección deseada de un defecto de la vista. Este documento también describe como ventajoso usar un aparato de tratamiento con radiación láser para generar el bolsillo, que, por supuesto, se adapta a las dimensiones del implante.
- 45 El ya mencionado documento US 2006/0020259 A1, que pretende sustituir la córnea dañada o fallecida por medio de trasplante, describe que se genera una cavidad en la córnea por medio de radiación láser según un patrón de corte predeterminado. A continuación, se corta una pieza de córnea que tiene, si es posible, dimensiones idénticas del material donante por medio de radiación láser y posteriormente se inserta en la cavidad generada previamente. El documento estadounidense lo describe como esencial para que la cavidad generada y la pieza recortada sean idénticas. Si es posible, se considera que un cierto sobredimensionamiento del trasplante es ventajoso para que el trasplante se coloque en la cavidad de la forma más segura posible. En este caso, el documento estadounidense comienza con un patrón de corte predeterminado para la cavidad y permite que el cirujano pueda realizar modificaciones menores mientras corta el trasplante. Según una forma preestablecida de la cavidad, el cirujano puede, por lo tanto, diseñar el trasplante de manera que sus dimensiones varíen ligeramente con el fin de conseguir un crecimiento óptimo del trasplante en la córnea del receptor.
- 50 El documento WO 03/005920 A1, también ya mencionado, adopta un planteamiento ligeramente diferente en
- 60

comparación con el documento estadounidense, porque en este último, el tamaño del implante, que consiste en un material artificial en el documento WO, ya está fijado y la cavidad así como un canal de inserción necesario se cortan para que coincida con el implante dado.

- 5 En ambos casos, las superficies de corte en el ojo se producen mediante tecnología láser conocida que utiliza un efecto óptico de radiación láser en la córnea, por ejemplo, produciendo un avance óptico.

En este caso, normalmente se aplica la radiación láser pulsada. También se conoce el introducir pulsos individuales, cuya energía está por debajo de un valor umbral para un avance óptico, en el tejido o material de formas
10 superpuestas de manera que también se consigue una separación de material o tejido.

Este concepto de producir cortes en el tejido corneal permite una gran variedad de cortes. El cirujano que lo trata, por lo tanto, teóricamente tiene una gran libertad para seleccionar el corte. Sin embargo, esto no se aplica en el planteamiento del documento WO 03/005920 porque el implante que se va a insertar define automáticamente la
15 superficie de corte. Según dicha referencia, primero se mide exactamente el implante, que automáticamente luego se traduce en la forma del bolsillo que se va a generar para el implante en la córnea, y, así, inevitablemente también produce la superficie de corte en la córnea. El documento US 2006/0020259 A1 no se refiere a la forma del corte en absoluto, sino que simplemente se refiere a un "patrón de corte predeterminado". Además, en esta referencia, la geometría de la córnea tanto del receptor como del donante es la misma; por lo tanto, los parámetros de control del
20 dispositivo láser también son idénticos.

Por lo tanto, ambas referencias no proporcionan a una persona experta en la técnica ninguna prescripción del patrón de corte a seleccionar. Este es el punto de partida de la invención. Un objetivo de la invención es proporcionar una ayuda que permita el uso exhaustivo de la gran variedad de geometrías de corte posibles, sin influencias indeseadas
25 resultantes de formas predeterminadas de un implante o superficies de corte predeterminadas en la córnea del receptor. Además, habrá una mayor libertad para seleccionar el material de trasplante.

El documento EP 1719483A1 divulga un procedimiento para controlar un láser en la ablación quirúrgica de la córnea. El documento DE 102004057343 A1 se refiere a un procedimiento para conectar dos elementos de la
30 córnea del ojo humano. El documento US 2003/0199858 A1 divulga un procedimiento para cirugía refractiva multifocal.

La invención se define en las reivindicaciones 1 y 5. Según la invención, este objetivo se consigue mediante un dispositivo de planificación que los genera datos de control para un aparato de tratamiento de trasplante de córnea,
35 cuyo aparato utiliza un dispositivo láser para separar, con al menos una superficie de corte en la córnea, un volumen corneal de la córnea circundante, cuyo volumen corneal debe eliminarse, y para separar, por lo menos una superficie de corte en un material de trasplante, un trasplante a partir del material de trasplante circundante, cuyo trasplante debe insertarse en la córnea, en el que el dispositivo de planificación comprende una interfaz que proporciona datos de medición relacionados con los parámetros de la córnea, medios de cálculo que definen la
40 superficie de corte corneal a partir de los datos de medición, cuya superficie de corte limita el volumen corneal a eliminar, en el que dichos medios de cálculo determinan adicionalmente la superficie de corte del trasplante, cuya superficie de corte del trasplante depende de la superficie de corte corneal definida y limita el trasplante, y dichos medios de cálculo generan los conjuntos de datos de control de la superficie de corte corneal y la superficie de corte del trasplante para controlar el dispositivo láser, en el que las superficies de corte respectivas pueden ser producidas
45 mediante el dispositivo láser cuando se utilizan los conjuntos de datos de control para aislar el volumen corneal y el trasplante y hacerlos extraíbles, así como para hacer el trasplante trasplantable.

El objetivo se consigue adicionalmente mediante un aparato de tratamiento de trasplante de córnea del ojo de un paciente, dicho aparato que comprende una interfaz que suministra datos de medición relacionados con los
50 parámetros de la córnea y que suministra datos de material de trasplante relacionados con los parámetros del material de trasplante, el dispositivo láser que separa, con al menos una superficie de corte en la córnea, un volumen corneal de la córnea circundante por medio de radiación láser según los datos de control, cuyo volumen corneal debe eliminarse, y separa, con al menos una superficie de corte en el material de trasplante, un trasplante a partir de un material de trasplante circundante, cuyo trasplante debe insertarse en la córnea, y un dispositivo de
55 planificación del tipo descrito anteriormente para generar los datos de control del tipo descrito anteriormente.

El objeto se consigue adicionalmente mediante un procedimiento que genera datos de control para un aparato de tratamiento de trasplante de córnea, usando dicho procedimiento un dispositivo láser para separar, con al menos una superficie de corte en la córnea, un volumen corneal de la córnea circundante, cuyo volumen corneal es para
60 ser eliminado, y para separar, con al menos una superficie de corte en el material de trasplante, un trasplante de un

- material de trasplante circundante, cuyo trasplante debe insertarse en la córnea, comprendiendo dicho procedimiento los siguientes etapas: proporcionar datos de medición relacionados con parámetros de la córnea, definiendo una superficie de corte corneal utilizando dichos datos de medición, cuya superficie de corte limita el volumen corneal a eliminar, determinando automáticamente una superficie de corte de trasplante, dependiendo
- 5 dicha superficie de corte de trasplante de la superficie de corte corneal definida confinar el trasplante y generar conjuntos de datos de control para la superficie de corte corneal y la superficie de corte del trasplante. Para controlar el dispositivo láser, de modo que las respectivas superficies de corte puedan ser producido por el dispositivo láser utilizando los conjuntos de datos de control, con el fin de aislar el volumen corneal y el trasplante y hacerlos extraíbles, así como para hacer el trasplante trasplantable.
- 10 Finalmente, el objetivo también se consigue mediante un procedimiento de trasplante de córnea, que no forma parte de la invención, que utiliza un aparato de tratamiento que comprende un dispositivo láser que separa, con al menos una superficie de corte en la córnea, un volumen corneal de la córnea circundante cuyo volumen corneal debe eliminarse, y que separa con al menos una superficie de corte en el material de trasplante, un trasplante a partir de
- 15 un material de trasplante circundante, cuyo trasplante debe insertarse en la córnea, dicho procedimiento comprende las etapas siguientes: proporcionar datos de medición relacionados con los parámetros de la córnea, utilizar los datos de medición para definir una superficie de corte corneal que limita el volumen corneal que se debe eliminar, determinar automáticamente una superficie de corte de trasplante, dicha superficie de corte de trasplante depende de la superficie de corte corneal definida y limita el trasplante, y generar un conjunto de datos de control de la
- 20 superficie de corte corneal y la superficie de corte del trasplante para controlar el dispositivo láser, transmitir los datos de control al aparato de tratamiento y producir las respectivas superficies de corte mediante el uso de los conjuntos de datos de control para controlar el dispositivo láser, aislar y eliminar el volumen corneal y el trasplante e insertar el trasplante.
- 25 Por lo tanto, la invención proporciona un dispositivo de planificación y un aparato de tratamiento, así como los procedimientos de planificación correspondientes que ayudan en la generación de datos de control o en el trasplante de córnea de manera que la superficie de corte corneal que se forma en la córnea del receptor puede seleccionarse libremente sin tener que considerar la producción de la superficie de corte del trasplante mediante la cual se produce el trasplante a partir del material donante. El material de trasplante puede comprender tanto córnea de donante
- 30 humano como animal así como un material artificial, en particular, un material producido biotecnológicamente.
- Según la invención, el dispositivo de planificación así como el aparato de tratamiento equipado con el mismo y el procedimiento para generar los datos de control generan automáticamente el conjunto de datos de control complementarios con la superficie de corte corneal definida libremente y hacen que el control del aparato de
- 35 tratamiento sea adecuado para cortar el trasplante como corresponde. La superficie de corte corneal puede, por lo tanto, seleccionarse de entre un conjunto predeterminado así como definirse libremente o componerse de patrones predeterminados o a partir de modificaciones de patrones predeterminados.
- Cuando se define la superficie de corte del trasplante, preferentemente, se tienen en cuenta los datos del material de trasplante, porque esto proporciona una mayor libertad en la selección del material de trasplante. Para este fin, el
- 40 dispositivo de planificación comprende convenientemente una interfaz para suministrar los datos del material de trasplante relacionados con los parámetros del material de trasplante.
- Los datos de medición relativos a los parámetros de la córnea del receptor así como, en su caso, también los datos del material de trasplante relativos a los parámetros del material de trasplante se obtienen convenientemente con la
- 45 medición del ojo del receptor o la córnea del receptor o el material de trasplante, respectivamente. En particular, es posible determinar la geometría del ojo, en particular de la córnea del receptor y, en su caso, del donante, utilizando un dispositivo de diagnóstico. Para este propósito, los sistemas OCT y ultrasónicos son adecuados, por ejemplo, los dispositivos IOL Master o AC Master o Visante de Carl Zeiss Meditec AG, u otros sistemas que utilizan tomografía
- 50 por coherencia óptica. Las geometrías así determinadas para el receptor y el donante pueden relacionarse, por ejemplo, con la superficie anterior de la córnea y la superficie posterior de la córnea, y, en su caso, también con estructuras dentro de la córnea. Si es necesario, la posición de la lente ocular y los parámetros de otras superficies límite o superficies activas ópticamente se pueden medir y tener en cuenta.
- 55 El dispositivo de planificación se proporciona, preferentemente, en la forma de una estación de planificación, que muestra gráficamente a un usuario en una pantalla los datos de medición adquiridos o los datos del material de trasplante, ya sea individual o conjuntamente, o incluso de forma superpuesta. Dado que la tarea de planificación es una tarea espacialmente compleja en algunos casos, se proporciona una pantalla 3D para facilitar el trabajo.
- 60 Los medios de cálculo permiten convenientemente que un usuario pueda introducir las geometrías de corte que

posteriormente se realizan. La planificación de las geometrías de corte se puede efectuar de forma similar a un sistema CAD, en forma de una sintaxis lingüística especial o mediante una entrada gráfica. Es fundamentalmente posible que el usuario también pueda seleccionar, dimensionar y combinar las formas deseadas desde una especie de kit. En realizaciones preferentes, los mecanismos de control basados en software están disponibles
 5 adicionalmente para verificar la consistencia geométrica de los cortes preseleccionados, por ejemplo, para determinar y evaluar las zonas de superposición o contacto entre cortes.

Los medios de cálculo permiten que el usuario pueda diseñar el corte individualmente con la máxima libertad en términos de forma. Para este fin, los medios de cálculo pueden comprender un ordenador.

10 Como ayuda adicional, los medios de cálculo o el procedimiento respectivo permiten evaluar la aplicación de simetrías con el fin de simplificar la definición de la superficie de corte corneal. Por ejemplo, los cortes frontales y periféricos se pueden definir simétricamente en forma de cilindro. Adicionalmente y alternativamente, son posibles relaciones de aspecto dependientes del ángulo para formar elipses. Preferentemente, los medios de definición
 15 permiten que el usuario pueda programar o definir formas periféricas o de borde que conoce o supone que son favorables para el crecimiento del trasplante. Esto incluye la posibilidad de que el usuario pueda definir cortes periféricos que le permitan prescindir de suturas para reparar el trasplante.

El objetivo principal del trasplante de córnea normalmente es sustituir el tejido corneal enfermo o lesionado,
 20 restaurando así la vista del paciente. Por lo tanto, en otra realización preferente, se tiene en cuenta adicionalmente una corrección refractiva o el cambio de refracción con el trasplante a fin de evitar, si es posible, cualquier corrección posterior de la refracción potencialmente necesaria. Por lo tanto, una realización adicional proporciona los medios de cálculo para provocar una desviación geométrica entre el volumen corneal y el trasplante según un cambio predeterminado de la refracción, al determinar la superficie de corte del trasplante, para conseguir no solo una
 25 sustitución de tejido con dicho trasplante, sino también un efecto refractivo selectivo. Esto permite proporcionar un trasplante tal que, después de la inserción, tiene un efecto refractivo concreto junto con los órganos refractivamente eficaces restantes del ojo del receptor, dicho efecto, por ejemplo, que corrige un defecto de la vista anteriormente presente. Según esta realización adicional, la invención comprende, preferentemente, una herramienta de software para evaluar el efecto refractivo del trasplante así como medios para optimizar al menos un corte refractivo con
 30 respecto al cambio predeterminado de la refracción.

La sustitución del tejido corneal por medio del trasplante tiene fundamentalmente un efecto sobre la calidad óptica de la imagen, por supuesto, porque las superficies límite que no existían antes se producen en la córnea. La posición de las superficies límite y, por lo tanto, la posición de la superficie de corte corneal es de gran importancia.
 35 Ahora, para permitir la colocación de la superficie de corte de modo que los efectos sobre la calidad óptica de la imagen del ojo después del trasplante sean mínimos, la invención proporciona una realización adicional del dispositivo de planificación o del aparato de tratamiento, respectivamente, en el que los medios de cálculo calculan la calidad de imagen óptica en el ojo transplantado que se obtiene tras llevar a cabo el trasplante, dicho cálculo que se realiza en función de la superficie de corte corneal, y muestran la calidad de imagen en un dispositivo de
 40 visualización. Por ejemplo, aquí es posible obtener una imagen de prueba o datos de pronóstico de un frente de onda, cuya reproducción se modifica según la calidad de la imagen. Por lo tanto, al definir la superficie de corte, se verá automáticamente cómo la selección de la geometría de la superficie de corte afecta a la calidad óptica de la imagen.

45 Para alcanzar un grado máximo de automatización, también es posible introducir o predeterminar en los medios de cálculo solo el volumen corneal que se debe eliminar durante el trasplante de córnea, y los medios de cálculo pueden definir automáticamente una configuración para la superficie de corte corneal que utiliza geometrías de corte predeterminadas o algoritmos de optimización numérica respectivamente. Esta configuración es aún opcionalmente modificable.

50 Dicha modificación es particularmente fácil para un usuario, si se proporciona un dispositivo de visualización para la representación visual de la córnea y del material de trasplante con representación simultánea de la superficie de corte corneal y de la superficie de corte de trasplante.

55 Los datos de medición o los datos del material de trasplante, respectivamente, se pueden generar opcionalmente mediante uno o más de los siguientes dispositivos: autorrefractómetro, refractómetro, queratómetro, aberrómetro, dispositivo de medición de frente de onda, TCO.

En una realización adicional de la invención, se proporciona una monitorización intraoperatoria del corte en el
 60 aparato de tratamiento de manera que el progreso del corte se monitoriza de forma continua. Además, la medición

del resultado de la cirugía puede proporcionarse mediante un dispositivo de diagnóstico integrado o un dispositivo de diagnóstico enlazado, que puede ser uno de los dispositivos de medición mencionados anteriormente, por ejemplo. El resultado quirúrgico puede definirse en términos del ajuste exacto del trasplante insertado, los tamaños de las cavidades o la ausencia de cavidades, respectivamente, la deformación de la córnea o del trasplante insertado, el número y el tamaño de las células epiteliales llevadas al estroma o la ausencia de dichas células epiteliales, respectivamente, el ensuciamiento de la córnea, por ejemplo, con fibras, etc.

Se apreciará que las características antes mencionadas y las que aún deben explicarse a continuación pueden emplearse no solo en las combinaciones indicadas, sino también en otras combinaciones o solas, sin apartarse del alcance de la presente invención.

La invención se explicará con más detalle a continuación a modo de ejemplo y en relación con el dibujo, en el que:

La Fig. 1 muestra una representación esquemática de un aparato de tratamiento que comprende un dispositivo de planificación para llevar a cabo un trasplante de córnea;

la Fig. 2 muestra una representación esquemática del efecto de la radiación láser utilizada en el aparato de tratamiento de la Fig. 1;

la Fig. 3 muestra otra representación esquemática del aparato de tratamiento de la Fig. 1 con respecto a la introducción de la radiación láser;

la Fig. 4 muestra una vista en sección esquemática de la córnea, que ilustra la eliminación del volumen corneal en relación con el trasplante de córnea;

la Fig. 5a muestra una vista en perspectiva de una cavidad producida en la córnea del receptor;

la Fig. 5b muestra una vista en perspectiva del trasplante antes de la inserción en la córnea del receptor;

la Fig. 6 muestra una vista esquemática de la construcción del aparato de tratamiento de la Fig. 1 con referencia particular al dispositivo de planificación presente, y

la Fig. 7 muestra un diagrama de bloques relativo a la función del dispositivo de planificación.

Un aparato de tratamiento para el trasplante de córnea se muestra en la Fig. 1 y tiene el número de referencia general 1. Con el aparato de tratamiento 1, se lleva a cabo un trasplante de córnea en un ojo 2 de un paciente 3. Para este fin, el aparato de tratamiento 1 comprende un dispositivo láser 4, que emite un haz láser 6 desde una fuente láser 5, dicho haz láser 6 que se dirige hacia el ojo 2 o la córnea, respectivamente, como un haz enfocado 7. El haz láser 6 es, preferentemente, un haz láser pulsado que tiene una longitud de onda de entre 400 nanómetros y 10 micrómetros. Además, la duración del pulso del haz láser 6 está en el intervalo entre 1 femtosegundo y 10 picosegundos, permitiendo frecuencias de repetición de pulsos de 1 a 1000 kilohercios y energías de pulso de entre 0,01 microjulios y 10 microjulios. De ese modo, el aparato de tratamiento 1 produce una superficie de corte en la córnea del ojo 2 desviando la radiación láser pulsada. Además, se proporciona un escáner 8 así como un modulador de la intensidad de radiación 9 en el dispositivo láser 4 o su fuente láser 5, respectivamente.

El paciente 3 descansa sobre una mesa 10, que es desplazable en tres direcciones espaciales con el fin de alinear el ojo 2 con la incidencia del haz láser 6. En una construcción preferente, la mesa 10 es desplazable mediante un accionamiento por motor.

El control puede efectuarse, en particular, mediante un dispositivo de control 11 que generalmente controla el funcionamiento del aparato de tratamiento 1 y está conectado al aparato de tratamiento por medio de enlaces de datos adecuados, por ejemplo, líneas de conexión 12, para este propósito. Esta comunicación puede, por supuesto, efectuarse también por medio de otras posibilidades, por ejemplo, mediante guías de luz o por radio. El dispositivo de control 11 realiza los ajustes correspondientes, control de tiempo del aparato de tratamiento 1, en particular del dispositivo láser 4 y, de este modo, realiza las funciones correspondientes del aparato de tratamiento 1.

Como se muestra en la Fig. 1, no solo se proporciona la mesa 10 sobre la que descansa el paciente 3 en conexión con el aparato de tratamiento 1, sino también un portapieza 13, que sujeta la córnea del donante (no se muestra en la Fig. 1), por ejemplo, con el uso de una montura 14. El portapieza 13 está provisto de manera que coincida con la forma de la córnea del presente donante.

Por ejemplo, en el caso del ojo de un donante, puede utilizarse la montura 14 mostrada como ejemplo en la Fig. 1. En el caso de córnea ya eliminada o, en el caso de córnea producida sintéticamente o córnea de tejido animal, respectivamente, el portapieza también puede diseñarse de manera diferente, por ejemplo, sin la montura 14. La montura 14 generalmente tiene un diseño acorde con el material de trasplante del cual se corta el trasplante.

El aparato de tratamiento 1 comprende además un dispositivo de fijación 15, que fija posicionalmente la córnea del ojo 2 con respecto al dispositivo láser 4. Este dispositivo de fijación 15 puede comprender un cristal de contacto 45 conocido, que se pone en contacto con la córnea mediante un vacío y que confiere una forma geométrica deseada a la córnea. Dichos cristales de contacto son conocidos por los expertos en la materia del estado de la técnica, por ejemplo, a partir del documento DE 102005040338 A1. La descripción de este documento completamente se incorpora en la presente memoria con referencia en lo que respecta a la descripción de una construcción del cristal de contacto 45 posible para el aparato de tratamiento 1.

15 El dispositivo de control 11 del aparato de tratamiento 1 comprende además un dispositivo de planificación 16, que se explicará con más detalle a continuación.

La Fig. 2 muestra esquemáticamente el efecto del haz láser incidente 6. El haz láser 6 está enfocado y es incidente como el haz láser enfocado 7 en la córnea 17 del ojo 2. Las ópticas 18 mostradas esquemáticamente se proporcionan para el enfoque. Efectúan un foco en la córnea 17, en cuyo foco la densidad de energía de la radiación láser es tan alta que, en combinación con la duración del pulso de la radiación láser pulsada 6, aparece un efecto no lineal en la córnea 17.

Por ejemplo, cada pulso de la radiación láser pulsada 6 en el foco 19 puede producir un avance óptico en la córnea 17, que a su vez inicia una burbuja de plasma indicada solo esquemáticamente en la Fig. 2. Cuando se forma la burbuja de plasma, la separación de la capa de tejido comprende una zona más grande que el foco 19, aunque las condiciones para producir el avance óptico se consiguen solo en el enfoque 19. Para que se produzca un avance óptico por cada pulso láser, la densidad de energía, es decir, la fluencia de la radiación láser, debe estar por encima de un cierto valor umbral dependiente de la duración del pulso. Esta conexión es conocida por los expertos en la técnica, por ejemplo, a partir del documento DE 69500997 T2. Alternativamente, también se puede conseguir un efecto de separación de tejido mediante radiación láser pulsada en la que varios pulsos de radiación láser se emiten a una región en la que los puntos del foco se superponen. En este caso, varios pulsos de radiación láser cooperan para conseguir un efecto de separación de tejido.

35 Sin embargo, el tipo de separación de tejido utilizado por el aparato de tratamiento no es realmente relevante para la siguiente descripción; solo es esencial que se genere una superficie de corte en la córnea 17 del ojo 2.

Ahora bien, para realizar un trasplante de córnea, se elimina un volumen corneal de una región dentro de la córnea 17 mediante la radiación láser 6, separando las capas de tejido en la misma las cuales aíslan el volumen corneal y, posteriormente, permiten la eliminación de este último. Para el aislamiento del volumen corneal a eliminar, la posición del foco 17 de la radiación láser enfocada 7 en la córnea 17 se desplaza, por ejemplo, en los casos en que se introduce radiación láser pulsada. Esto se muestra esquemáticamente en la Fig.3.

La Fig. 3 muestra los elementos del aparato de tratamiento 1 solo en la medida en que son necesarios para comprender cómo se producen las superficies de corte. Como ya se ha mencionado, el haz láser 6 se agrupa hacia un foco 19 de la córnea 17, y la posición del foco 19 de la córnea se desplaza de tal manera que la energía enfocada de los pulsos de radiación láser se introduce en el tejido de la córnea 17 en diferentes ubicaciones para producir las superficies de corte. La radiación láser 6 es proporcionada, preferentemente, por la fuente láser 5 como radiación pulsada. El escáner 8 tiene un diseño en dos partes en la construcción de la Fig. 3 y consiste en un escáner xy 8a, que está realizado, en una variante, por dos espejos galvanométricos con una desviación sustancialmente ortogonal. El escáner 8a desvía bidimensionalmente el haz láser 6 procedente de la fuente láser 5, de modo que un haz láser 20 desviado está presente detrás del escáner 8. Por lo tanto, el escáner 8a provoca el desplazamiento de la posición del foco 19 sustancialmente perpendicular a la dirección principal de incidencia del haz láser 6 en la córnea 17. Para el desplazamiento de la posición de profundidad, se proporciona un escáner z 8b en el escáner 8 además del escáner xy 8a, por ejemplo, en forma de un telescopio ajustable. El escáner z 8b proporciona cambios de la posición z del foco 19, es decir, de su posición a lo largo del eje óptico de incidencia. El escáner z 8b puede estar dispuesto antes o después del escáner xy 8a.

No es esencial para el principio funcional del aparato de tratamiento 1 cómo se asignan las coordenadas individuales a las direcciones espaciales ni que la desviación con el escáner 8a se efectúe a lo largo de ejes ortogonales entre sí.

Por el contrario, se puede usar cualquier escáner que pueda desplazar el foco 19 en un plano en el que no se ubique el eje de incidencia de la radiación óptica.

Por supuesto, también es posible utilizar cualquier sistema de coordenadas no cartesianas para la desviación o el control de la posición del foco 19. Los ejemplos incluyen coordenadas esféricas o coordenadas cilíndricas.

La posición del foco 19 es controlada con los escáneres 8a, 8b bajo el control del dispositivo de control 11, que realiza los ajustes adecuados de la fuente láser 5, del modulador 9 (no se muestra en la Fig. 3) así como del escáner 8. El dispositivo de control 11 garantiza el funcionamiento adecuado de la fuente láser 5 así como el desplazamiento del foco tridimensional descrito en este documento como ejemplo, lo que produce finalmente una superficie de corte que aísla un volumen corneal definido que se va a eliminar para el trasplante.

El dispositivo de control 11 funciona según los datos de control predeterminados que se especifican, por ejemplo, para el dispositivo láser 4 descrito en este documento simplemente como un ejemplo, como puntos objetivo para el desplazamiento del foco. Los datos de control generalmente se compilan en un conjunto de datos de control, que proporciona los parámetros geométricos para que se forme la superficie de corte, por ejemplo, las coordenadas de los puntos objetivo como un patrón. En esta realización, el conjunto de datos de control también incluye valores de ajuste concretos para el mecanismo de desplazamiento de la posición del foco, por ejemplo, para el escáner 8.

La Fig. 4 muestra un ejemplo de cómo producir la superficie de corte con el aparato de tratamiento 1. Se aísla un volumen corneal 21 en la córnea 17 mediante el desplazamiento del foco 19 dentro del cual se agrupa el haz enfocado 7. Para este propósito, se forman superficies de corte que se proporcionan en este documento, a modo de ejemplo, como una superficie de corte interior del colgajo 22, así como una superficie de corte posterior de la lentilla 23. Estos términos deben entenderse en este documento meramente como ejemplos y están destinados a referirse a los procedimientos LASIK o FLEX convencionales para los que se conoce el aparato de tratamiento 1 como ya se ha descrito. Aquí solo es esencial que las superficies de corte 22 y 23, así como los cortes periféricos, que no se refieren en detalle, aíslen el volumen corneal 21. Además, una laminilla corneal que limita anteriormente el volumen corneal 21 puede plegarse a un lado debido a un corte periférico 24 para permitir la eliminación del volumen corneal 21. El tipo de aislamiento del volumen corneal 21 y su eliminación no son vitales para la presente invención y también son posibles otras realizaciones.

La Fig. 5a muestra esquemáticamente el estado después de la eliminación del volumen corneal. De este modo, se ha formado una cámara 25 en la córnea 17, dicha cámara que sirve como una cavidad que recibe el trasplante. El trasplante se corta a partir de un material de trasplante, que utiliza también el aparato de tratamiento 1, preferentemente utilizando exactamente los mismos efectos y mecanismos que se emplearon para producir la cámara 25. El trasplante 26 así producido se inserta a continuación, como muestra la Fig. 5b, en la cámara 25 cuyo procedimiento se ilustra con las flechas 27 en la Fig. 5b.

La Fig. 6 muestra esquemáticamente el aparato de tratamiento 1, con referencia a la cual se explicará con más detalle la importancia del dispositivo de planificación 16. En esta variante, el aparato de tratamiento 1 comprende al menos dos dispositivos o módulos. El dispositivo láser 4 ya descrito emite el haz láser 6 hacia el ojo 2. Como ya se ha descrito, el funcionamiento del dispositivo láser 4 se efectúa completamente con el dispositivo de control 11, es decir, el dispositivo láser 4 comienza a generar y desviar el haz láser 6 en respuesta a una señal de inicio correspondiente y, por lo tanto, genera superficies de corte, que son estructuradas como se ha descrito para eliminar el volumen corneal 21 o para generar el trasplante 26 del material de trasplante. El dispositivo láser 4 recibe las señales de control necesarias para el funcionamiento desde el dispositivo de control 11, al que se han proporcionado previamente los datos de control correspondientes. Esto se efectúa mediante el dispositivo de planificación 16 que se muestra en la Fig. 6 simplemente a modo de ejemplo como parte del dispositivo de control 11. Por supuesto, el dispositivo de planificación 16 también puede proporcionarse por separado y puede comunicarse con el dispositivo de control 11 de forma inalámbrica o por cable. Entonces, solo es esencial proporcionar un canal de transmisión de datos correspondiente entre el dispositivo de planificación 16 y el dispositivo de control 11.

El dispositivo de planificación 16 genera un conjunto de datos de control que se proporciona al dispositivo de control 11 para llevar a cabo el trasplante. Al hacerlo, el dispositivo de planificación utiliza los datos de medición relacionados con la córnea del ojo, así como datos del material de trasplante relacionados con el material de trasplante del cual se va a cortar el trasplante 26. En la presente realización, estos datos proceden de un dispositivo de medición 28 que ha medido previamente el ojo 2 del paciente 2. Un dispositivo de medición similar 28 puede, por supuesto, proporcionarse también para el material de trasplante. Por supuesto, el dispositivo de medición 28 puede

tener cualquier diseño y puede transmitir los datos correspondientes a la interfaz 29 del dispositivo de planificación 16.

Los datos relacionados con el material de trasplante también pueden proceder de otras fuentes y no necesitan ser generados antes directamente con una medición.

Ahora bien, el dispositivo de planificación ayuda al usuario del aparato de tratamiento 1 a definir la superficie de corte para el aislamiento del volumen corneal 21. Esto puede incluir incluso una definición completamente automática de las superficies de corte que puede efectuarse, por ejemplo, mediante el dispositivo de planificación 16 que reconoce el volumen corneal 21 que debe eliminarse de los datos de medición, la definición de las superficies límite de dicho volumen corneal 21 como superficies de corte, y la generación a partir de ellas de los datos de control adecuados para el dispositivo de control 11. En el otro extremo del grado de automatización, el dispositivo de planificación 16 puede proporcionar medios de entrada mediante los cuales un usuario introduce las superficies de corte en forma de parámetros geométricos, etc. Los grados intermedios proporcionan sugerencias para las superficies de corte, que el dispositivo de planificación 16 genera automáticamente y que, posteriormente, puede ser modificadas por un operario. Básicamente, todos los conceptos ya explicados en la parte anterior más genérica de la especificación se pueden aplicar en este documento en el dispositivo de planificación 16.

Después de definir las superficies de corte para el volumen corneal 21, el dispositivo de planificación 16 utiliza una unidad de cálculo (por ejemplo, un ordenador) provista en el mismo, por un lado, para generar los datos de control que producen la cámara 25 y, por otro lado, también para calcular las superficies de corte que cortan el trasplante 26. Al hacerlo, preferentemente, tiene en cuenta los datos del material de trasplante. Los datos de control para el corte de trasplante se generan automáticamente.

Además, se puede definir una corrección deseada de un defecto de la vista, que la unidad de cálculo convierte posteriormente en una desviación geométrica entre la cámara 25 y el trasplante 26 con el fin de modificar la refracción corneal en consecuencia.

La Fig. 7 muestra un diagrama de bloques que explica la función del dispositivo de planificación 16. El dispositivo de planificación 16 sirve para definir superficies de corte para el trasplante de córnea. Para este propósito, se suministran datos relacionados con el ojo y datos relacionados con el material de trasplante y genera, preferentemente, en función de los parámetros de entrada anteriores, los datos de control que producen la superficie de corte en el ojo, y genera automáticamente los datos de control complementarios que cortan el trasplante. Al hacerlo, es esencial para el dispositivo de planificación que, en primer lugar, se defina la superficie de corte para el aislamiento del volumen corneal y, posteriormente, a partir de dicha superficie de corte corneal, se determinen las superficies de corte de trasplante correspondientes. Dicha determinación se efectúa, preferentemente, de manera completamente automática.

En este caso, se pueden tener en cuenta los parámetros que resultan de la geometría y la estructura del material de trasplante. Los parámetros adicionales, que se pueden incluir para determinar automáticamente las superficies de corte de trasplante, comprenden la corrección ya mencionada de los defectos de la vista. En este caso, la superficie de corte del trasplante está formada para desviarse de la superficie de corte corneal de manera que el trasplante, una vez insertado, tenga un cierto efecto refractivo junto con los elementos refractivos restantes del ojo del receptor para modificar la refracción inicial previa al trasplante.

En una realización específica, el dispositivo de planificación 16 utiliza la determinación de la geometría del ojo del receptor, en particular de la córnea del ojo del receptor y, preferentemente, como ya se ha explicado, también la geometría del material de trasplante, por ejemplo, de la córnea del donante. Los dispositivos de medición o dispositivos de diagnóstico ya mencionados en la parte genérica de la memoria descriptiva son adecuados para este propósito y pueden comunicarse con el dispositivo de planificación 16 a través de un canal de comunicación de datos correspondiente, como ya se ha descrito anteriormente.

Las geometrías detectables del ojo del receptor o del material de trasplante comprenden, por ejemplo, la forma de la superficie corneal anterior y de la superficie corneal posterior, así como las estructuras dentro de la córnea del receptor y, en su caso, también la posición de la lente del ojo y de otros parámetros de la superficie límite. En una realización preferente, una o varias de estas geometrías o parámetros geométricos, respectivamente, se muestran gráficamente para el usuario en una pantalla, en cuyo caso también es posible una visualización gráfica superpuesta. La planificación de las geometrías de corte puede ayudarse del dispositivo de planificación 16 de forma similar a un sistema CAD, en forma de una sintaxis lingüística especial o mediante una entrada gráfica. Convenientemente, también es posible proporcionar al dispositivo de planificación una memoria que almacena

posibles geometrías de la superficie de corte corneal, por ejemplo, en la forma de un kit. El usuario puede seleccionar, dimensionar y combinar las formas deseadas. Además, el dispositivo de planificación 16 puede comprender otros mecanismos de control especiales que examinan y evalúan la superposición o el contacto de las superficies de corte para determinar la superficie de corte corneal y, en su caso, efectuar una visualización correspondiente o rechazar una entrada de corte por parte del usuario.

De esta manera, se puede facilitar un diseño individual del corte para el usuario con una libertad casi completa en términos de formas. Para facilitar la definición de una determinada forma, es preferente que el dispositivo de planificación utilice simetrías al producir superficies de corte. Por ejemplo, los cortes frontales y periféricos, preferentemente, están diseñados para tener una simetría cilíndrica. Además, son posibles relaciones de aspecto dependientes del ángulo para generar formas elípticas. Además, el dispositivo de planificación puede permitir que las superficies periféricas del volumen corneal se definan de manera que las suturas para reparar los trasplantes sean innecesarias.

Por supuesto, el dispositivo de planificación así como el aparato de tratamiento se pueden combinar entre sí y con otros dispositivos según se desee. En particular, se puede usar una red de datos de dispositivos de diagnóstico y dispositivos de tratamiento.

Sin embargo, un dispositivo de planificación independiente 16 tiene ventajas en términos de esterilidad, debido a que el dispositivo de planificación 16 puede disponerse fuera de la zona operativa de esterilidad, lo que facilita el trabajo de planificación intensivo. Por supuesto, si se da prioridad a una planificación muy rápida, el dispositivo de planificación también puede disponerse dentro de la zona operativa estéril.

Las superficies de corte tanto para la córnea como para el trasplante suelen ser cortes curvos bidimensionales. Por lo tanto, el dispositivo de planificación proporciona posibilidades de entrada correspondientes y, en particular, una entrada gráfica de las superficies de corte corneal, una representación gráfica del corte resultante, así como medios para calcular y optimizar un efecto refractivo.

También debe observarse que el aparato de tratamiento 1 o el dispositivo de planificación 16, por supuesto, también ejecuta específicamente el procedimiento explicado en general anteriormente.

Una realización adicional del dispositivo de planificación es en forma de un programa informático o de un soporte de datos correspondiente que comprende un programa informático que implementa el dispositivo de planificación en uno o más ordenadores interconectados, de manera que la entrada de los datos de medición o los datos de material de trasplante en el ordenador se efectúan mediante un medio de transmisión de datos adecuado, y los datos de control se transmiten desde este ordenador al dispositivo de control 11, para cuyo propósito son adecuados medios de transmisión de datos, nuevamente conocidos por la persona experta en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de planificación que genera los datos de control para un aparato de tratamiento (1) de trasplante de córnea, dicho aparato utiliza un dispositivo láser (4) para separar, con al menos una superficie de corte (22, 23) en la córnea (17), un volumen corneal (21), cuyo volumen corneal (21) debe eliminarse de la córnea circundante (5), y para separar, con al menos una superficie de corte en un material de trasplante, un trasplante (26) a partir del material de trasplante circundante cuyo trasplante (26) debe insertarse en la córnea,
 5 en el que el dispositivo de planificación (16)
- 10 - comprende una interfaz (29) para suministrar los datos de medición relacionados con los parámetros de la córnea (17) y
- 15 - medios de cálculo que definen una superficie de corte corneal (22, 23) a partir de los datos de medición, cuya superficie de corte corneal (22, 23) limita el volumen corneal (21) dentro de la córnea (17) y debajo de una cara frontal de la córnea (17), en el que dichos medios de cálculo determinan además una superficie de corte de trasplante, cuya superficie de corte de trasplante depende de la superficie de corte corneal definida (22, 23) y limita el trasplante (26), y dichos medios de cálculo generan conjuntos de datos de control de la superficie de corte corneal (22, 23) y la superficie de corte del trasplante para controlar el dispositivo láser (4), en el que las superficies de corte respectivas pueden ser producidas con el dispositivo láser (4) cuando se utilizan los conjuntos de datos de control para aislar el volumen corneal (21) y el trasplante (26) y hacerlos extraíbles, así como para hacer el trasplante (26) trasplantable,
- 20 - en el que los medios de cálculo, al determinar la superficie de corte del trasplante, producen una desviación entre el volumen corneal (21) y el trasplante (26), cuya desviación depende de un cambio predeterminado en la refracción para conseguir adicionalmente una corrección de los defectos de la vista con el trasplante, de manera que el trasplante, una vez insertado, tenga un cierto efecto refractivo junto con los elementos refractivos restantes del ojo del paciente para modificar una refracción inicial previa al trasplante.
- 25
2. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que los medios de cálculo comprenden un medio de almacenamiento en el que se almacenan diferentes geometrías de superficie de corte seleccionables por el usuario,
 30 en el que las geometrías de corte almacenadas son modificables y se proporcionan medios para reutilizar geometrías de corte modificadas.
3. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los medios de cálculo calculan una calidad de imagen óptica del ojo trasplantado (2), cuya calidad de imagen resulta después de llevar a cabo el trasplante, en función de la superficie de corte corneal (22, 23) y representan la calidad de imagen en un dispositivo de visualización.
- 35
4. Un aparato de tratamiento de trasplante de córnea, dicho aparato que comprende
- 40 - una interfaz (29) que suministra los datos de medición relacionados con los parámetros de la córnea (17) y
- 45 - un dispositivo láser (4) que utiliza radiación láser para separar, con al menos una superficie de corte (22, 23) en la córnea (17), un volumen corneal (21) a partir de la córnea circundante (17), cuyo volumen corneal (21) debe eliminarse, y para separar, con al menos una superficie de corte en un material de trasplante, un trasplante (26) a partir del material de trasplante circundante cuyo trasplante (26) debe insertarse en la córnea, y
- un dispositivo de planificación (16) que genera los datos de control según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
5. Un procedimiento que genera los datos de control para un aparato de tratamiento láser (1) de trasplante de córnea, dicho aparato que utiliza un dispositivo láser (4) para aislar, con al menos una superficie de corte (22, 23) en la córnea (17), un volumen corneal (21) dentro de la córnea (17), cuyo volumen corneal (21) debe eliminarse, y para aislar, con al menos una superficie de corte en un material de trasplante, un trasplante (26) a partir del material de trasplante circundante cuyo trasplante (26) debe insertarse en la córnea (17), en el que el tamaño del trasplante (26) depende del tamaño del volumen corneal (21), dicho procedimiento que comprende las siguientes etapas:
- 50
- 55 - proporcionar los datos de medición relacionados con los parámetros de la córnea (17),
- utilizar los datos de medición para definir una superficie de corte corneal (22, 23) en el volumen corneal (21),

- definir la superficie de corte corneal (22, 23) de manera que limite y aisle el volumen corneal (21) dentro de la córnea (17) y debajo de una cara frontal de la córnea (17),
 - determinar automáticamente una superficie de corte de trasplante, en función de la superficie de corte corneal definida (22, 23) y limitar el trasplante (26), y generar conjuntos de datos de control de la superficie de corte corneal (22, 23) y la superficie de corte del trasplante para controlar el dispositivo láser (4) de manera que las superficies de corte respectivas puedan ser generadas con el dispositivo láser cuando se utilizan los conjuntos de datos de control, para aislar el volumen corneal (21) y el trasplante (26) y hacerlos extraíbles , así como para hacer el trasplante (26) trasplantable,
- 5
- en el que al determinar la superficie de corte del trasplante, se proporciona una desviación entre el volumen corneal (21) y el trasplante (26) cuya desviación depende de un cambio predeterminado en la refracción para conseguir adicionalmente una corrección de los defectos de la vista con el trasplante, de manera que el trasplante, una vez insertado, tenga un cierto efecto refractivo junto con los elementos refractivos restantes del ojo del paciente para modificar una refracción inicial previa al trasplante.
- 10
- 15
6. El procedimiento según la reivindicación 5 caracterizado porque la superficie de corte del trasplante se determina con una desviación geométrica a partir de la superficie de corte corneal de manera que el trasplante cambia el efecto refractivo de la córnea (17) en una determinada cantidad.
- 20
7. El procedimiento tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de procedimiento anteriores, caracterizado porque se ofrece a un usuario una selección de geometrías de superficie de corte prealmacenadas cuando se define la superficie de corte corneal, en la que, en particular, las geometrías de superficie de corte prealmacenadas se modifican y almacenan de nuevo.
- 25
8. El procedimiento tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de procedimiento anteriores, en el que la superficie de corte corneal (22, 23) se define como eliminada de una región con la córnea (17).
9. El procedimiento tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de procedimiento anteriores, caracterizado porque la calidad de imagen óptica que tendrá el ojo trasplantado (2) después de llevar a cabo el trasplante se calcula en función de la superficie de corte corneal (22, 23) y se representa en un dispositivo de visualización.
- 30
10. El procedimiento o dispositivo tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se proporciona una pantalla en la que la córnea (17) y el material de trasplante se representan simultáneamente con la superficie de corte corneal (19, 20) y la superficie de corte del trasplante.
- 35
11. Un producto de programa informático que comprende un código de programa que, cuando se ejecuta en un ordenador, lleva a cabo el procedimiento tal como se reivindica en la reivindicación 5.
- 40
12. Un soporte de datos que comprende un producto de programa informático tal como se reivindica en la reivindicación 11.

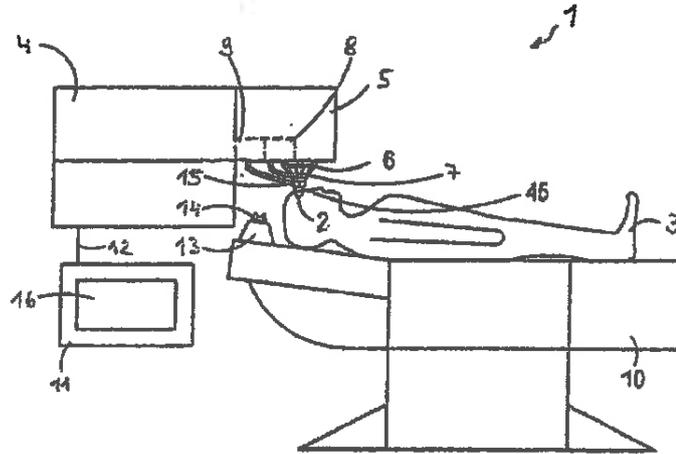


Fig. 1

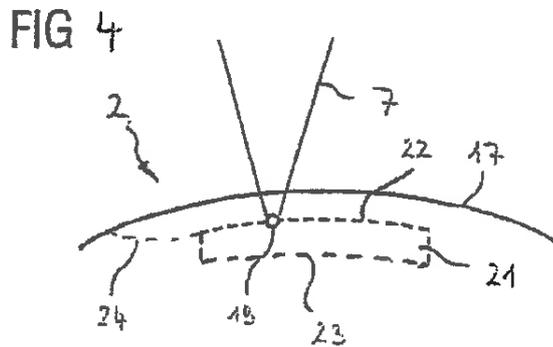
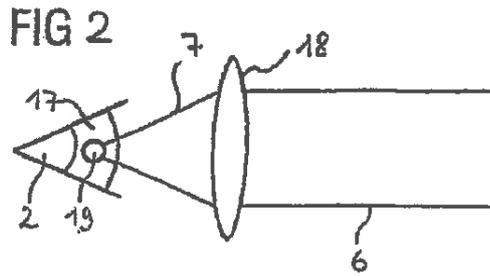


FIG 3

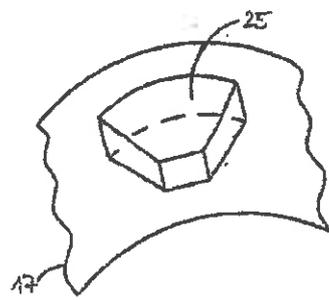
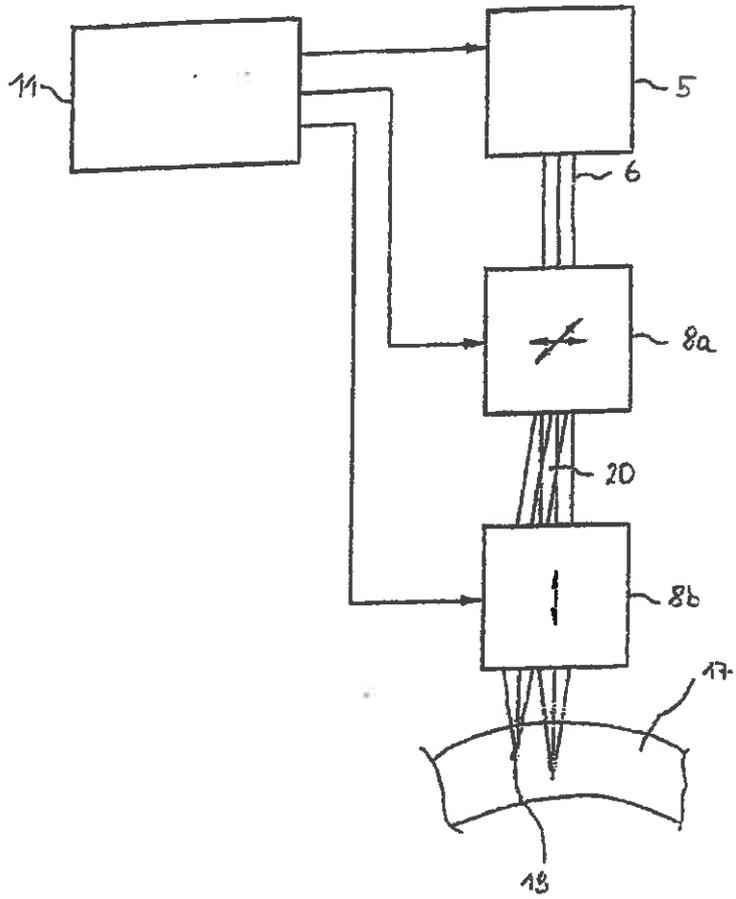


Fig. 5A

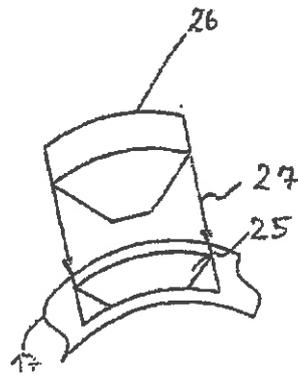


Fig. 5B

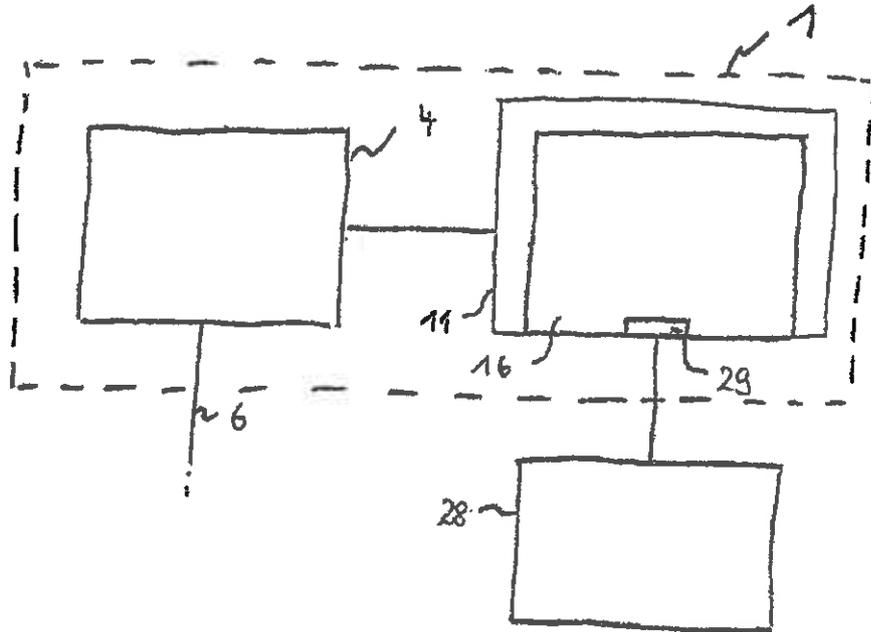


Fig. 6