

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 146**

51 Int. Cl.:

**G06F 19/00** (2008.01)

**G06F 17/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2014 PCT/EP2014/001791**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15003779**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2014 E 14736629 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 3019990**

54 Título: **Dispositivo y procedimiento para el modelado de una córnea**

30 Prioridad:

**10.07.2013 EP 13003481**

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

**24.04.2018**

73 Titular/es:

**OPTIMO MEDICAL AG (100.0%)**

**Robert-Walser-Platz 7**

**2503 Biel, CH**

72 Inventor/es:

**STUDER, HARALD P.;**

**RIEDWYL, HANSJÖRG;**

**BÜCHLER, PHILIPPE y**

**ROBERTS, CYNTHIA J.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 665 146 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo y procedimiento para el modelado de una córnea

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un dispositivo y a un procedimiento para el modelado de una córnea. La presente invención se refiere en particular a un dispositivo computarizado y a un procedimiento implementado por ordenador para el modelado de una córnea para la simulación de cortes de tejido en la córnea, comprendiendo el dispositivo computarizado un procesador que está programado para generar un modelo de elementos finitos con especificidad de paciente de la córnea.

10 **Estado de la técnica**

Numerosas ametropías, tales como miopía (ver mal de lejos), hipermetropía (ver mal de cerca) o astigmatismo (visión borrosa) se corrigen actualmente con intervenciones quirúrgicas en el ojo. La corrección refractiva del ojo se realiza a este respecto sobre todo mediante sistemas de láser oftalmológicos que cortan y/o retiran el tejido del ojo, en particular la córnea (*cornea*) para aproximar el poder de refracción óptica del ojo en la medida de lo posible de forma adecuada a un valor deseado. Si bien es cierto que se pueden realizar los cortes de tejido de forma extremadamente precisa mediante impulsos de láser, con una exactitud mucho mayor que comparativamente a mano con un bisturí, el cambio en la forma del tejido que se da en el caso de los cortes de tejido a causa de la presión intraocular hace, no obstante, muy difícil la planificación de los cortes y la predicción de los resultados del corte.

20 Para la mejora de la corrección refractiva oftalmológica, los documentos WO 02/07660, WO 94/18636, US 2009/318907 y US 2009/187386 describen el modelado del ojo con el análisis de elementos finitos. A este respecto se puede usar el modelo de elementos finitos del ojo para la simulación de cortes de tejido. El documento WO 02/07660 describe la introducción de un modelo de capas de la córnea con varias capas con diferente dureza. El documento US 2009/318907 y el documento US 2009/187386 describen un modelo con simetría axial general que se basa en una formulación elástica no lineal, fácilmente compresible y transversalmente isotrópica. El documento US 2009/187386 describe además una unión de la córnea a la esclerótica con una preprogramación de elementos periféricos para la representación de una unión firme de la córnea a la esclerótica (limbo), lo que puede no ser suficiente en caso de cortes que van más allá de la córnea a la esclerótica adyacente. Las soluciones conocidas además no proporcionan ningún indicio acerca de la forma en la que la presión oncótica del estroma influye en el modelado.

30 En los últimos años se ha examinado exhaustivamente la heterogeneidad de la córnea a lo largo de su profundidad, en particular en:

Quantock AJ, Boote C, Yount RD, Hayes S, Tanioka H, Kawasaki S, Ohta N, Iida T, Yagi N, Kinoshita S, Meek KM, (2007); "Small-angle fibre diffraction studies of corneal matrix structure: a depth-profiled investigation of the human eye-bank cornea"; *Journal of Applied Crystallography*, 40: 335-340;

Palka BP, Tanioka H, Sotozono C, Yagi N, Boote C, Young RD, Meek KM, Quantock AJ, (2008); "Reduced collagen interfibrillar spacing in macular corneal dystrophy occurs predominantly in deep stromal layers"; *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49: E-Abstract 3926;

40 Kamma-Lorger CS, Boote C, Young RD, Hayes S, Quantock AJ, Meek KM, (2008); "Depth profile study of molecular collagen structure in normal human cornea"; *Acta Ophthalmologica*, 86: 243;

Meek KM, Boote C, (2009); "The use of X-ray scattering techniques to quantify the orientation and distribution of collagen in the corneal stroma"; *Progress in Retinal and Eye Research*, 28: 369-392;

45 Kamma-Lorger CS, Boote C, Hayes S, Moger J, Burghammer M, Knupp C, Quantock AJ, Sorensen T, Di Cola E, White N, Young RD, Meek KM, (2010); "Collagen and mature elastic fibre organization as a function of depth in the human cornea and limbus"; *Journal of Structural Biology*, 169: 424-430; y

Petsche SJ, Chernayak D, Martiz J, Levenston ME, Pinsky PM, (2012); "Depth-Dependent Transverse Shear Properties of the Human Corneal Stroma"; *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(2): 873-80.

A este respecto se ha observado que el tejido a lo largo de su profundidad, es decir de delante/el exterior (anterior) hacia atrás/el interior (posterior) cada vez se debilita más y en particular disminuye claramente la rigidez a cizalla. Se

consideró que el motivo de esto es que en las capas delanteras/exteriores existen muchas fibras de colágeno inclinadas, es decir, que no tienen su recorrido en paralelo con respecto a la superficie de la córnea. Las fibras inclinadas, o las denominadas fibras de reticulación, proporcionan al tejido la rigidez a cizalla. Frente a esto, las fibras estratificadas de forma ordenada unas sobre otras, que tienen su recorrido en paralelo a la superficie, se encuentran en las capas profundas (traseras/interiores).

En la última década se han elaborado y publicado distintas definiciones de material matemáticas para la simulación de las propiedades biomecánicas del tejido de la córnea, en particular en:

Bryant M, McDonnell P, (1996); "Constitutive laws for biomechanical modelling of refractive surgery". *Journal of Biomechanical Engineering*, 118(4): 473-481;

10 Pinsky PM, Van der Heide D, Chernyak D, (2005); "Computational modelling of mechanical anisotropy in the cornea and sclera"; *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 31(1): 136-145;

Alastrue V, Calvo B, Pena E, Doblare M, (2006); "Biomechanical Modelling of Refractive Surgery"; *Journal of Biomechanical Engineering*, 128: 1 50;

15 Lanchares E, Calvo B, Cristobal J, Doblare M, (2008); "Finite element simulation of arcuates for astigmatism correction"; *Journal of Biomechanics*, 41: 797-805;

Pandolfi A, Manganiello F, (2006); "A model for the human cornea: constitutive formulation and numerical analysis"; *Biomechanics and Modelling in Mechanobiology*, 5(4): 237-246;

Pandolfi A, Holzapfel G, (2008); "Three-dimensional modelling and computational analysis of the human cornea considering distributed collagen fibril orientations"; *Journal of Biomechanical Engineering*, 130(6); y

20 Pandolfi A, Fotia G, Manganiello F, (2009); "Finite element simulation of laser refractive corneal surgery"; *Engineering with Computers*, 25: 15-24.

La creación de un modelo de elementos finitos con especificidad de paciente de la córnea se describió en el documento Studer HP, Riedwyl H, Amstutz CA, Hanson VM, Büchler P, (2013); Patient-specific finite-element simulation of the human cornea: A clinical validation study on cataract surgery; *Journal of Biomechanics*, 46(4): 751-758. A este respecto se simuló numéricamente para los pacientes el efecto de incisiones para catarata. Studer *et al.*, sin embargo, señalan en este documento explícitamente que a este respecto ni los parámetros de material ni la distribución de las fibras de colágeno tenían especificidad de paciente y que tampoco tuvo en cuenta la dependencia de la profundidad de propiedades mecánicas en el interior del espesor de la córnea. Además, como conclusión señalaron que tener en cuenta la topografía individual de la córnea de un paciente es más relevante para una predicción exacta de la forma postquirúrgica de la córnea que una determinación precisa de las propiedades de material con especificidad de paciente.

Se encuentran definiciones de material matemáticas para la simulación de las propiedades biomecánicas del tejido de la córnea, en las que se han tenido en cuenta las fibras inclinadas, a este respecto únicamente en los siguientes documentos:

35 Studer HP, Larrea X, Riedwyl H, Büchler P, (2010); "Biomechanical model of human cornea based on stromal microstructure"; *Journal of Biomechanics*, 43: 836-842; y

Petsche SJ, Pinsky PM, (2013); "The role of 3-D collagen organization in stromal elasticity: a model based on X-ray diffraction data and second harmonic-generated images"; *Biomechanics and Modelling in Mechanobiology*.

40 A este respecto, Petsche SJ, Pinsky PM definen en el último documento mencionado una función de distribución tridimensional (todas las direcciones en el sistema de coordenadas esférico) que modela al mismo tiempo la ponderación de las fibras tanto principales como de las inclinadas. Mediante esta ponderación, los autores describen la cantidad de fibras de colágeno que tienen su recorrido en una dirección determinada. Las propias fibras se describen como anisotropía de material en continuo.

Representación de la invención

45 Es un objetivo de la presente invención proponer un dispositivo y un procedimiento para el modelado de una córnea (*cornea*) que posibilite la simulación de cortes de tejido en la córnea. En particular, es un objetivo de la En el artículo de Mohammad Abahussin *et al.*, "3D Collagen Orientation Study of the Human Cornea Using X-ray Diffraction and Femtosecond Laser Technology", IOVS, noviembre de 2009, Vol. 50, n.º 11, se describe un examen de la alineación

de colágeno en la córnea humana usando un procedimiento de medición con difracción de rayos X. presente invención proponer un dispositivo y un procedimiento para el modelado de una córnea que no presenten al menos algunas de las desventajas de los sistemas conocidos.

5 De acuerdo con la presente invención se consiguen estos objetivos gracias a las características de las reivindicaciones dependientes. Además se desprenden otras formas de realización ventajosas de las reivindicaciones dependientes y de la descripción.

10 Un dispositivo computarizado para el modelado de una córnea para la simulación de cortes de tejido en la córnea comprende un procesador, que está programado para cargar datos de la córnea con especificidad de paciente, para generar un modelo de elementos finitos con especificidad de paciente de la córnea y para determinar, en el modelo de elementos finitos, a causa de los datos de corte que definen los cortes de tejido, elementos que son separados unos de otros por los cortes de tejido.

15 Los objetivos que se han mencionado anteriormente se consiguen gracias a la presente invención en particular al estar programado el procesador del dispositivo computarizado para distribuir un primer grupo de fibras de tejido, con fibras principales que tienen su recorrido en paralelo a la superficie exterior de la córnea, de acuerdo con una primera función de distribución en el modelo de elementos finitos y para distribuir un segundo grupo de fibras de tejido con fibras de reticulación inclinadas, que no tienen su recorrido en paralelo con respecto a la superficie exterior de la córnea, de acuerdo con una segunda función de distribución en el modelo de elementos finitos, distribuyendo la segunda función de distribución las fibras de reticulación con una función de distribución en profundidad decreciente no uniforme a lo largo de la profundidad de la córnea, desde la superficie exterior de la córnea hasta la superficie interior de la córnea.

20 En una variante de realización, el procesador está programado para distribuir las fibras de reticulación con una función de distribución en profundidad que presenta un recorrido sinusoidal a lo largo de la profundidad de la córnea. La función de distribución en profundidad presenta, al menos en una subzona definida (por ejemplo en un tercio) del espesor o de la profundidad de la córnea, un recorrido sinusoidal, estando limitado el mismo a una sección de la curva sinusoidal que define una distribución en profundidad decreciente de las fibras de reticulación desde la superficie exterior de la córnea hasta la superficie interior de la córnea.

25 En una variante de realización, el procesador está programado para introducir en el modelo de elementos finitos valores de permeabilidad (valores de capacidad de paso) para el intercambio de líquidos en el tejido de la córnea, que dependen de la profundidad de la córnea.

30 En una variante de realización, el procesador está programado para introducir en el modelo de elementos finitos valores de permeabilidad para el intercambio de líquidos en el tejido de la córnea, que dependen de la función de distribución en profundidad con la que están distribuidas las fibras de reticulación a lo largo de la profundidad de la córnea.

35 En una variante de realización, el procesador está programado para generar una transición del modelo de elementos finitos con especificidad de paciente de la córnea a un modelo de esclerótica a base de la población y para distribuir las fibras de reticulación en la transición con una función de distribución en profundidad decreciente a lo largo de la profundidad de la transición desde una superficie de transición exterior, que se extiende desde la superficie exterior de la córnea hasta la superficie exterior de la esclerótica, hasta una superficie de transición interior, que se extiende desde la superficie interior de la córnea hasta la superficie interior de la esclerótica.

40 En una variante de realización, el procesador está programado para distribuir las fibras de reticulación en el modelo de elementos finitos sobre varias capas que tienen su recorrido en paralelo con respecto a la superficie exterior de la córnea y para distribuir las fibras de reticulación en las capas en cada caso con una función de distribución bidimensional.

45 En una variante de realización, el procesador está programado para almacenar en el modelo de elementos finitos diferentes propiedades de material para el primer grupo de fibras de tejido y para el segundo grupo de fibras de tejido.

50 En una variante de realización, el procesador está programado para distribuir las fibras principales en el modelo de elementos finitos de manera uniforme sobre varias superficies o capas que tienen su recorrido en paralelo con respecto a la superficie exterior de la córnea y para distribuir sobre las superficies o en las capas las mismas en cada caso con una función de distribución bidimensional.

Aparte del dispositivo computarizado para el modelado de una córnea, la presente invención se refiere también a un procedimiento implementado por ordenador para el modelado de una córnea para la simulación de cortes de tejido en la córnea así como a un producto de programa de ordenador, que comprende un medio legible por ordenador no

transitorio con un código de programa de ordenador almacenado en el mismo, que está preparado para controlar un procesador de tal manera que el procesador realice el procedimiento para el modelado de la córnea. El procedimiento implementado por ordenador comprende la realización de las siguientes etapas por el procesador: carga de datos de la córnea con especificidad de paciente, generación de un modelo de elementos finitos con especificidad de paciente de la córnea; distribución en el modelo de elementos finitos de un primer grupo de fibras de tejido, con fibras principales que tienen su recorrido en paralelo con respecto a la superficie exterior de la córnea, de acuerdo con una primera función de distribución; y distribución en el modelo de elementos finitos de un segundo grupo de fibras de tejido, con fibras de reticulación inclinadas que no tienen su recorrido en paralelo con respecto a la superficie exterior de la córnea, de acuerdo con una segunda función de distribución, distribuyendo la segunda función de distribución las fibras de reticulación con una función de distribución en profundidad no uniforme a lo largo de la profundidad de la córnea, desde la superficie exterior de la córnea hasta la superficie interior de la córnea y determinación, gracias a los datos de corte que definen los cortes de tejido, de elementos en el modelo de elementos finitos que se separan unos de otros por los cortes de tejido.

**Breve descripción de los dibujos**

15 A continuación se describe una realización de la presente invención mediante un ejemplo. El ejemplo de la realización se ilustra mediante las siguientes figuras adjuntas:

La Figura 1: muestra un diagrama de bloques de un dispositivo computarizado para el modelado de una córnea para la simulación de cortes de tejido en la córnea.

20 La Figura 2: muestra un diagrama de flujo con una secuencia ilustrativa de etapas de un procedimiento para el modelado de una córnea para la simulación de cortes de tejido en la córnea.

La Figura 3: muestra un diagrama de flujo con una secuencia ilustrativa de etapas para la carga de datos de ojo.

La Figura 4: muestra un diagrama de flujo con una secuencia ilustrativa de etapas para la generación de un modelo de elementos finitos de una córnea para la simulación de cortes de tejido en la córnea.

25 La Figura 5: muestra esquemáticamente en el corte transversal de un segmento de córnea la distribución de fibras principales que tienen su recorrido en paralelo con respecto a la superficie de la córnea a lo largo de la profundidad de la córnea (distribución en profundidad) y una correspondiente función de distribución o de distribución en profundidad o función de ponderación.

30 La Figura 6: muestra esquemáticamente en el corte transversal de un segmento de córnea la distribución de fibras de reticulación inclinadas, que no tienen su recorrido en paralelo con respecto a la superficie de la córnea, a lo largo de la profundidad de la córnea (distribución en profundidad) y una correspondiente función de distribución o de distribución en profundidad o función de ponderación.

35 La Figura 7: muestra esquemáticamente en el corte transversal una transición de un segmento de córnea a un segmento de esclerótica adyacente y la distribución de fibras de reticulación inclinadas, que no tienen su recorrido en paralelo con respecto a la superficie de la córnea, a lo largo de la profundidad de la córnea y de la transición.

La Figura 8: muestra una función de distribución bidimensional para fibras principales que tienen su recorrido en paralelo con respecto a la superficie de la córnea y fibras de reticulación inclinadas que no tienen su recorrido en paralelo con respecto a la superficie de la córnea.

**Modos de realizar la invención**

40 En la Figura 1, la referencia 1 se refiere a un dispositivo computarizado para el modelado de una córnea para la simulación de cortes de tejido en la córnea. El dispositivo 1 comprende un ordenador operativo con al menos un procesador 10 y una memoria 11 unida al procesador 10 para el almacenamiento de datos (memoria de datos) y un código de programa de ordenador (memoria de programa). En la realización de acuerdo con la Figura 1, el dispositivo 1 comprende además un dispositivo de visualización 12, por ejemplo una pantalla de LED o LCD. Como se ha representado esquemáticamente en la Figura 1, el dispositivo 1 en una variante está unido con una fuente de datos 2 computarizada exterior al dispositivo 1, por ejemplo a través de una interfaz de comunicación por cable o inalámbrica. La fuente de datos 2 comprende uno o varios procesadores y está preparada para transmitir datos de ojo, inclusive datos de la córnea con especificidad de paciente y/o datos de la esclerótica a base de la población, al dispositivo 1, como se va a describir más adelante con más detalle. Dependiendo de la variante de realización, la fuente de datos 2 comprende un dispositivo de medición oftalmológico para la obtención de los datos de la córnea con especificidad de paciente de un paciente y/o un banco de datos oftalmológico con datos de esclerótica a base de la población.

El procesador 10 está preparado o programado para realizar un procedimiento para el modelado de una córnea para la simulación de cortes de tejido en la córnea. Para esto, el dispositivo 1 comprende un producto de programa de ordenador con un medio legible por ordenador, que está unido de forma fija o separable al procesador 10 y que comprende un código de programa de ordenador almacenado en el mismo, que está preparado para controlar el procesador 10 de tal modo que el mismo lleve a cabo el procedimiento. En las siguientes secciones, con referencia a las Figuras 2, 3 y 4 se describen las posibles secuencias de las etapas para la realización del procedimiento.

Como está representado en la Figura 2, en la etapa S1 se cargan los datos de ojo en la memoria 11.

Como se puede ver en la Figura 3, a este respecto en la etapa S11 opcional se cargan datos de la esclerótica a base de la población en la memoria 11. Los datos de la esclerótica a base de la población definen un modelo promedio geométrico de la esclerótica inclusive la geometría tridimensional y las dimensiones de una esclerótica promedio, sobre una base de datos estadística. En una variante de realización, los datos de la esclerótica definen al menos la geometría y las dimensiones de una zona límite de la esclerótica que limita con la transición a la córnea. Los datos de la esclerótica se obtienen, por ejemplo, de una fuente de datos basada en Internet o están almacenados de forma fija en la memoria de datos 11.

En la etapa S12 se cargan datos de la córnea con especificidad de paciente en la memoria 11. Los datos de la córnea con especificidad de paciente definen un modelo de geometría con especificidad de paciente de la córnea inclusive la geometría tridimensional y las dimensiones de la córnea de un paciente sobre una base de datos registrada con técnica de medición. Los datos de la córnea con especificidad de paciente se obtienen preferentemente mediante un dispositivo de medición oftalmológico y se almacenan en la memoria de datos 11 asignados al respectivo paciente.

Como está representado esquemáticamente en la Figura 2, el procesador 10 en la etapa S2 genera un modelo de elementos finitos inicial basado en los datos de ojo cargados, en particular un modelo de elementos finitos con especificidad de paciente de la córnea a base de los datos de la córnea con especificidad de paciente.

En una variante de realización se genera inicialmente una red de elementos finitos esférica, que se transforma mediante un procedimiento de transformación (*Warping Method*) en la geometría con especificidad de paciente (definida por los datos de la córnea con especificidad de paciente) de la córnea 34, por ejemplo un procedimiento de transformación como se describe en Studer HP, Riedwyl H, Amstutz CA, Hanson VM, Büchler P, (2013); Patient-specific finite-element simulation of the human cornea: A clinical validation study on cataract surgery; Journal of Biomechanics, 46(4): 751-758.

Como se puede ver en la Figura 4, en la etapa S21 opcional se genera por el procesador 10 una transición de la córnea con especificidad de paciente a la esclerótica a base de la población. Esto es ventajoso debido a que para una simulación precisa de intervenciones quirúrgicas se simula también una parte de la esclerótica. Como está ilustrado en la Figura 7, se genera una transición 36 geométrica lisa de la córnea 34 con especificidad de paciente a la esclerótica 35 a base de la población. En particular se definen para la transición 36 de la córnea 34 con especificidad de paciente a la esclerótica 35 a base de la población funciones matemáticas para superficies geométricas, una función  $M_A(\mathbf{R}, \varphi)$  para la superficie de transición delantera/exterior (anterior) y una función  $M_P(\mathbf{R}, \varphi)$  para la superficie de transición trasera/interior (posterior). La superficie de transición delantera/exterior  $M_A(\mathbf{R}, \varphi)$  está configurada como una superficie lisa y se extiende de forma constante desde la superficie 30 delantera/exterior de la córnea 34 hasta la superficie delantera/exterior 350 de la esclerótica 35. La superficie de transición trasera/interior  $M_P(\mathbf{R}, \varphi)$  está configurada como una superficie lisa y se extiende de forma constante desde la superficie 33 trasera/interior de la córnea 34 hasta la superficie trasera/interior 351 de la esclerótica 35. Dependiendo de la variante de realización se realiza la generación de la transición 36 a base del modelo de geometría con especificidad de paciente cargado en la etapa S1 de la córnea 34 o a base del modelo de elementos finitos correspondiente de la córnea 34.

En la etapa S22, el procesador 10 distribuye, tal como se representa en la Figura 5, las fibras principales 31 que tienen su recorrido en paralelo con respecto a la superficie 30 de la córnea en el modelo de elementos finitos con especificidad de paciente de la córnea 34. Dado el caso se distribuyen las fibras principales 31 correspondientemente también en la transición 36 de la córnea 34 con especificidad de paciente a la esclerótica 35 a base de la población.

Las fibras principales 31 se distribuyen sobre capas o superficies de la córnea 34, que tienen su recorrido en cada caso a diferente profundidad, en paralelo con respecto a la superficie de córnea 30. A este respecto se usa una función de distribución bidimensional  $\Phi_{2D}$  (véase el ejemplo en la Figura 8) para distribuir las fibras principales 31 en cada caso en el interior de una de estas capas de córnea (en plano). Esta función de distribución bidimensional  $\Phi_{2D}$  a este respecto se compone de dos partes:

$$\begin{aligned} \Phi_a(R, \varphi; \theta) &= \cos^{2n} \theta + \sin^{2n} \theta + c_1, \\ \Phi_b(R, \varphi; \theta) &= \sin^{2n}(\theta - \varphi) + c_2, \end{aligned} \quad (1)$$

que se combinan del siguiente modo:

$$\Phi_{2D}(R, \varphi; \theta) = w \cdot \Phi_a(R, \varphi; \theta) + (1 - w) \cdot \Phi_b(R, \varphi; \theta). \quad (2)$$

- 5 La ponderación  $w$  entre las dos partes depende del lugar de un punto de material  $P_{R\varphi}$  sobre la capa de la córnea y se da por:

$$w = \begin{cases} 1,0 & \text{si } 0 < R < 4,0 \\ \frac{1}{2} \cos \left[ \frac{\pi}{1,5} (R - 4,0) \right] + \frac{1}{2} & \text{si } 4,0 < R < 5,5 \\ 0,0 & \text{de otro modo} \end{cases} \quad (3)$$

- 10 a este respecto,  $R$  es la distancia del punto de material  $P_{R\varphi}$  al centro de la córnea  $(0,0)$ ,  $\varphi$  es el ángulo entre el eje  $x$  positivo en el modelo y la unión entre el punto de material  $P_{R\varphi}$  y el centro de la córnea y  $\theta$  define la dirección de fibra en el sistema de coordenadas local del punto de material  $P_{R\varphi}$ .

- 15 Para la distribución (ponderación) de las fibras principales 31 sobre las capas individuales de la córnea se usa una primera función de distribución en profundidad  $\Phi_H(s)$ . En el ejemplo de la Figura 5, la primera función de distribución en profundidad  $\Phi_H(s)$  es uniforme (constante), es decir, las fibras principales 31 se distribuyen de manera uniforme a lo largo de la profundidad  $s$ , desde la superficie de córnea anterior 30 a la superficie de córnea posterior 33, y a cada profundidad de córnea (en cada capa de córnea) existe el mismo número de fibras principales 31:

$$\Phi_H(s) = 1 \quad (4)$$

- 20 Por consiguiente, las fibras principales 31 están distribuidas independientemente de la profundidad, en paralelo con respecto a la superficie 30, como se ilustra en la Figura 8, de acuerdo con las ecuaciones (1) a (3). El experto en la materia entenderá que a causa de otras circunstancias anatómicas se puede emplear también otra función de distribución en profundidad  $\Phi_H(s)$  para las fibras principales 31.

- 25 Ya que partes de la transición 36 de la córnea a la esclerótica 35 son tejidos de córnea, se efectúa la distribución de fibras también en la transición 36. Las fibras principales 31 se distribuyen también en la transición 36 de la córnea 34 con especificidad de paciente a la esclerótica 35 a base de la población de la misma manera que en la córnea 34, en el interior de las capas (superficies) paralelas mediante la función de distribución bidimensional  $\Phi_{2D}$  y a lo largo de la profundidad  $s$  de acuerdo con la primera función de distribución en profundidad (función de ponderación) uniforme  $\Phi_H(s)$ . La distribución en profundidad homogénea de las fibras principales 31 está representada esquemáticamente en las Figuras 5 y 7 de tal modo que están representadas las fibras principales 31 como capas o superficies que tienen su recorrido en paralelo con respecto a la superficie de córnea 30.

- 30 En la etapa S23, el procesador 10 distribuye en el modelo de elementos finitos con especificidad de paciente de la córnea 34 las fibras de reticulación 32 inclinadas, que no tienen su recorrido en paralelo a la superficie 30 de la córnea, tal como se representa en la Figura 6. Dado el caso se distribuyen las fibras de reticulación 32 correspondientemente también en la transición 36 de la córnea 34 con especificidad de paciente a la esclerótica 35 a base de la población.

- 35 Las fibras de reticulación 32 son, por tanto, una familia de fibras diferente de las fibras principales 31, que están inclinadas aproximadamente  $15^\circ$  (habiéndose de entender la inclinación como desviación con respecto a la dirección de las fibras principales), ladeadas de forma alterna "hacia el interior", es decir, hacia la superficie 33 y ladeadas "hacia el exterior" es decir, hacia la superficie 30. En una variante están asignadas a las fibras principales 31 y las fibras de reticulación 32 diferentes propiedades de material.

- 40 Las fibras de reticulación 32 se distribuyen como las fibras principales 31 mediante la función de distribución

bidimensional  $\Phi_{2D}$  que se ha descrito anteriormente, de acuerdo con las ecuaciones (1) a (3), en el interior de las capas de córnea o superficies que tienen su recorrido en paralelo con respecto a la superficie de córnea 30 (en plano).

5 Para la distribución (ponderación) de las fibras de reticulación 32 sobre las capas de córnea individuales se usa una segunda función de distribución en profundidad  $\Phi_C(s)$ . En el ejemplo de la Figura 6, la segunda función de distribución en profundidad (función de ponderación)  $\Phi_C(s)$  presenta un recorrido que disminuye con la profundidad  $s$ . Es decir, las fibras de reticulación 32 se distribuyen con una cantidad decreciente a lo largo de la profundidad  $s$  desde la superficie de córnea 30 anterior hasta la superficie de córnea 33 posterior. A diferencia de la distribución en profundidad de las fibras principales 31, por lo tanto, las fibras de reticulación 32 no se distribuyen de manera  
10 uniforme (es decir, no de forma constante), sino con una función de distribución en profundidad o función de ponderación específica a lo largo de la profundidad  $s$ . En el ejemplo de la Figura 6, la segunda función de distribución en profundidad  $\Phi_C(s)$  (al menos en una subzona definida del espesor o de la profundidad  $s$  de la córnea 34) presenta un recorrido sinusoidal y se define del siguiente modo:

$$\Phi_C(s) = \begin{cases} 1,0 & \text{si } s < 1/3 \\ \frac{1}{2} \left[ \text{sen} \left[ 3\pi \left( s - \frac{1}{3} \right) + \frac{\pi}{2} \right] + 1 \right] & \text{si } 1/3 < s < 2/3 \\ 0,0 & \text{de otro modo} \end{cases} \quad (5)$$

15 A diferencia de la distribución en profundidad uniforme  $\Phi_H(s)$  de las fibras principales 31, las fibras de reticulación 32 disminuyen de forma continua con la profundidad  $s$  en la córnea 34. El experto en la materia entenderá que a causa de otras circunstancias anatómicas se puede emplear también otra función de distribución en profundidad  $\Phi_H(s)$  que disminuye a lo largo de la profundidad  $s$  para las fibras de reticulación 32.

20 Ya que partes de la transición 36 de la córnea a la esclerótica 35 son tejidos de córnea, se efectúa la distribución de fibras y la consideración de la heterogeneidad en profundidad también en la transición 36. Las fibras de reticulación 32 se distribuyen también en la transición 36 de la córnea 34 con especificidad de paciente a la esclerótica 35 a base de la población del mismo modo que en la córnea 34. Dentro de las capas que tienen su recorrido en paralelo a la superficie delantera/externa definida por la función  $M_A(R, \varphi)$  de la transición 36, las fibras de reticulación 32 se distribuyen mediante la función de distribución bidimensional  $\Phi_{2D}$  que se ha descrito anteriormente (en plano) de  
25 acuerdo con las ecuaciones (1) a (3). La distribución en profundidad heterogénea se deriva a partir de la distribución en profundidad de acuerdo con la ecuación (5). A este respecto se aplica  $t(R, \varphi) = M_A(R, \varphi) - M_H(R, \varphi)$  y por tanto

$$\Phi_C(t) = \begin{cases} 0,0 & \text{si } t < 1/3 \\ \frac{1}{2} \left[ \text{sen} \left[ 3\pi \left( t - \frac{1}{3} \right) + \frac{\pi}{2} \right] + 1 \right] & \text{si } 1/3 < t < 2/3 \\ 1,0 & \text{de otro modo} \end{cases} \quad (6)$$

30 La distribución en profundidad heterogénea de las fibras de reticulación 32 está representada esquemáticamente en las Figuras 6 y 7 de modo que las fibras de reticulación 32 están representadas como flechas inclinadas, cuya longitud simboliza su ponderación (cantidad, frecuencia).

35 Los tratamientos quirúrgicos refractivos, tales como por ejemplo queratectomía fototerapéutica (PTK) y la queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK), son conocidos por conducir a engrosamientos de la córnea periféricos. Se asume que las incisiones del tratamiento conducen a relajación en el tejido. Esta relajación conduce a su vez a cambios en la presión de imbibición fisiológica de la córnea, lo que tiene como consecuencia desplazamientos de líquido y un hinchamiento del tejido. Los desplazamientos de líquido a través de la estructura tisular de la córnea se pueden formular como un problema poroelástico y se pueden modelar mediante elementos finitos bifásicos. A este respecto se pueden representar tanto el caso lineal como el no lineal (en el último, la permeabilidad del material, es decir la capacidad de paso del material para líquidos, depende de la deformación).

40 En la etapa S24, el procesador en el modelo de elementos finitos de la córnea 34 y dado el caso de la transición a la esclerótica 35 introduce valores de permeabilidad. Los valores de permeabilidad  $P(s)$  caracterizan el intercambio de líquidos en el tejido de la córnea y se establecen en función de la profundidad  $s$  de la córnea 34. Los valores de permeabilidad  $P(s)$  indican la capacidad de paso del tejido de la córnea para líquidos dependiendo de la profundidad  $s$  de la córnea 34. Ya que la función de distribución en profundidad para fibras inclinadas está relacionada  
45 directamente con el grado del entrecruzamiento de las fibras de colágeno, y por lo tanto, de la impermeabilidad del

tejido, el cambio dependiente de la profundidad  $s$  de la permeabilidad  $P(s)$  se puede modelar de acuerdo con la siguiente ecuación (7) dependiendo de la función de distribución en profundidad  $\Phi_c(s)$  de las fibras de reticulación 32:

$$P(s) = 1 - \Phi_c(s). \quad (7)$$

- 5 Por tanto, se puede modelar el cambio de la permeabilidad en los elementos finitos bifásicos a lo largo de la profundidad  $s$  de la córnea y, por tanto, el hinchamiento dependiente de la profundidad de la córnea.

Los elementos individuales del modelo de elementos finitos generado en la etapa S2 con la geometría inicial de la córnea 34 y de la transición 36 a la esclerótica 35 comprenden en cada caso varios puntos de integración con valores de elemento tales como tensión (*stress*), alargamiento (*strain*), deformación, fuerza de reacción (*reaction force*), deformación plástica, energía de alargamiento (*strain energy*), etc. A este respecto, estos valores de elementos son valores dependientes de la dirección, que se calculan en los puntos de integración a partir de partes aportadas por las fibras. En una variante de realización, en los elementos se prevén y almacenan diferentes propiedades de material para las fibras principales 31 y las fibras de reticulación 32.

15 En la etapa S3, el procesador 10 lleva a cabo el cálculo de solución del modelo de elementos finitos. A este respecto, se expone el modelo de elementos finitos generado en la etapa S2 a la geometría inicial de la córnea 34 y de la transición 36 a la esclerótica 35 (mediante cálculo) a la presión intraocular (medida por ejemplo con especificidad de paciente). Esto conduce en el modelo de elementos finitos a un desequilibrio mecánico (calculado). Como consecuencia, la córnea representada por el modelo de elementos finitos se deforma (se hincha) y los elementos individuales se deforman en el modelo. Por tanto, se produce un alargamiento (calculado) en los elementos del modelo. El alargamiento se vincula mediante una función de material definida, que determina la cantidad de tensión que se genera a causa de un alargamiento calculado. En realidad, las fibras y las funciones de distribución se incluyen en esta función de material, que se calcula en cada punto de integración. La función de material relaciona alargamiento y energía (*stress*). La función de material está definida por

$$\Psi = U + \bar{\Psi}_m [C_{10}] + \frac{1}{\pi} \int_0^{\pi} (\bar{\Psi}_{f1} [\gamma_m, \mu_m] + \bar{\Psi}_{f2} [\gamma_k, \mu_k]) d\theta \quad (8)$$

25 en la que  $\Psi$  es la energía,  $\bar{\Psi}_{f1}$  son las fibras principales 31,  $\bar{\Psi}_{f2}$  las fibras de reticulación 32 y  $\Phi$  las funciones de distribución.  $\bar{\Psi}_m$  es una parte de tejido que no se compone de fibras y  $U$  es una función de penalización para cambios de volumen (esto conduce a la incompresibilidad del tejido). A su vez, la tensión calculada se almacena en el elemento. Esta secuencia de deformación -> alargamiento -> tensión se repite en la etapa S3 de forma iterativa hasta que se haya conseguido la configuración de alargamiento con la que, con las tensiones calculadas, se compense la presión intraocular aplicada. Cuando para cada elemento se ha hallado el estado de deformación o la configuración de alargamiento para la compensación de la presión intraocular, existe un equilibrio calculado de tensiones en los elementos, que resultan de la deformación y el alargamiento, y la presión intraocular, es decir, una solución del modelo de elementos finitos.

35 En la etapa S4, el procesador 10, basándose en el modelo de elementos finitos generado y que se encuentra en equilibrio con la presión intraocular, representa gráficamente en el dispositivo de visualización 12 un modelo tridimensional de la córnea 34. La representación gráfica del modelo de la córnea se puede modificar por un usuario del dispositivo 1 preferentemente mediante la introducción de órdenes de usuario (por ejemplo a través del ratón, del teclado y/o de la pantalla táctil), por ejemplo como en un sistema de CAD en relación con la orientación mediante un giro libre en el espacio y/o en relación con el tamaño o la resolución por una función de *zoom*.

40 En la etapa S5, el procesador 10 recibe datos de corte, por ejemplo de acuerdo con órdenes de usuario de un usuario del dispositivo 1 y/o de un fichero seleccionado con datos de corte almacenados. Los órdenes del usuario para la definición de cortes o datos de corte correspondientes se pueden introducir por el usuario por ejemplo mediante un ratón de ordenador, un teclado y/o a través de una pantalla táctil en el modelo representado. Los datos de corte definen la geometría tridimensional, las dimensiones y la posición de uno o varios cortes en la córnea 34 y/o en zonas de la córnea 34 a través de la transición 36 a la esclerótica 35 adyacente. A este respecto, los cortes pueden estar colocados también en el interior del tejido del ojo, con o sin separación de la superficie delantera/exterior 30 de la córnea 35 o de la superficie de transición  $M_A(R, \varphi)$  de la transición 36 y la superficie delantera/exterior 350 de la esclerótica 35.

50 En la etapa S6 se aplican los datos de corte del procesador 10 al modelo de elementos finitos de la córnea 34 y de la transición 36. Es decir, el procesador 10 determina los elementos afectados por los datos de corte en el modelo, que se separan unos de otros por un corte realizado de acuerdo con los datos de corte.

## ES 2 665 146 T3

5 En la etapa S3, el procesador 10 lleva a cabo de nuevo el cálculo de solución del modelo de elementos finitos, tal como se ha descrito anteriormente, para el modelo de elementos finitos modificado por los datos de corte. En la etapa S4, el procesador 10 genera en el dispositivo de visualización 12 una representación gráfica del modelo de córnea modificado por el corte sobre la base del modelo de elementos finitos modificado y que se encuentra de nuevo en equilibrio con la presión intraocular.

Por tanto, el modelo de elementos finitos posibilita el modelado de la córnea 34 y la simulación de cortes de tejido en la córnea 35. A este respecto se puede ajustar el grado de iteración de las etapas S3 -> S4 -> S5 -> S6 -> S3 o las longitudes de cortes por etapa de iteración por ejemplo por el usuario.

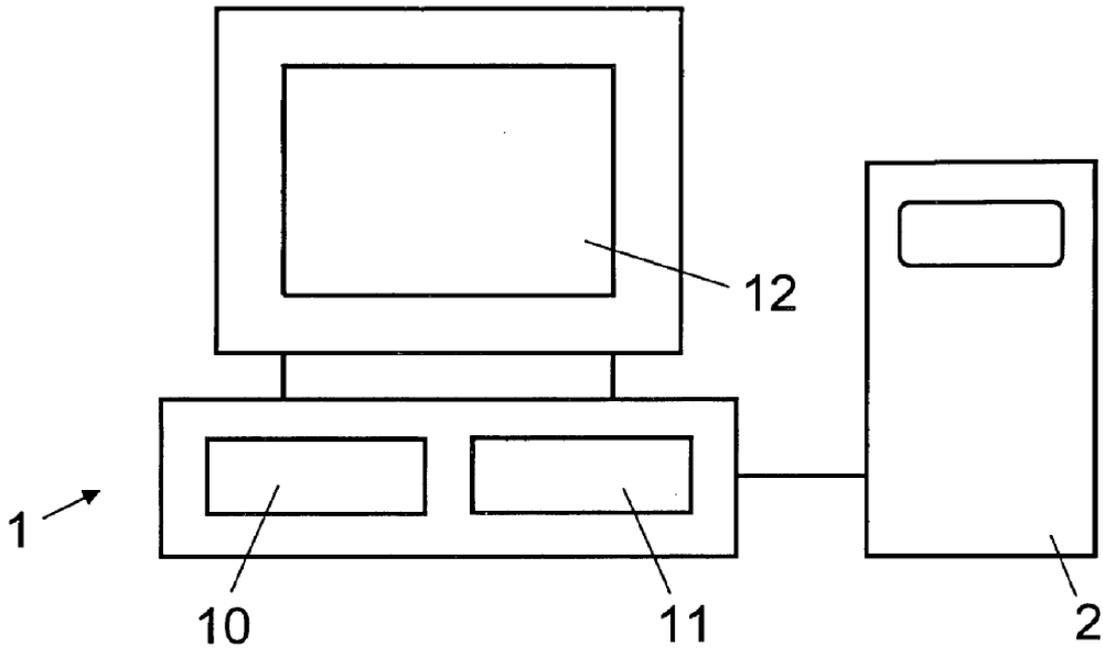
10 Por último, es necesario indicar que si bien es cierto que en la descripción se ha representado la realización de etapas en un orden determinado, el experto en la materia entenderá no obstante que se puede modificar el orden de al menos ciertas etapas sin apartarse, a este respecto, del objeto de protección.

REIVINDICACIONES

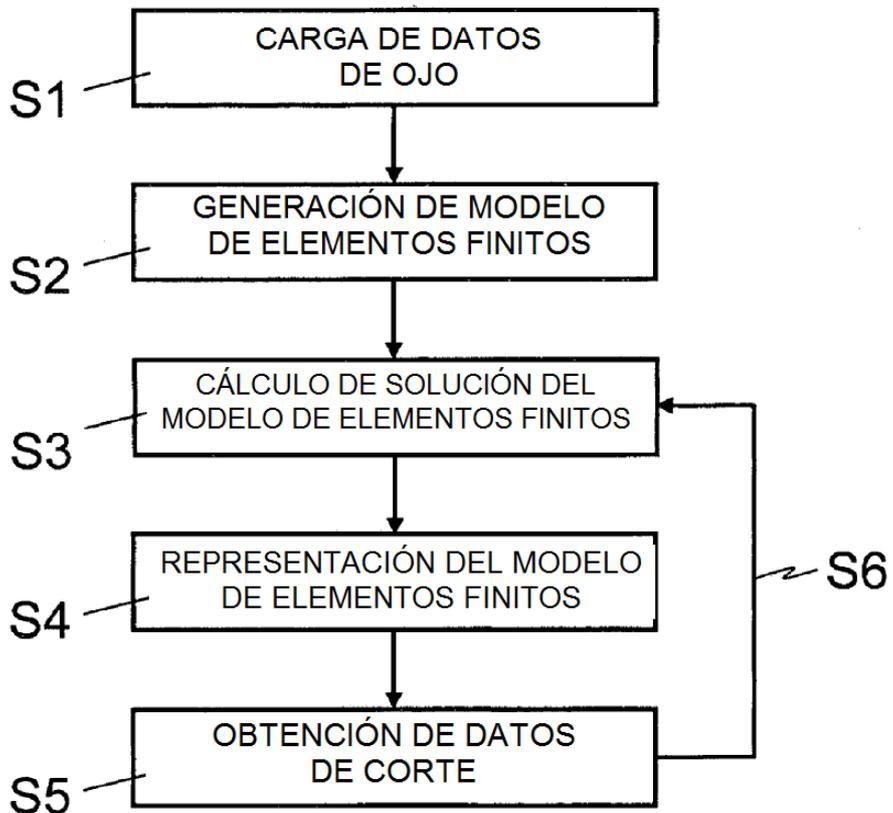
1. Dispositivo computarizado (1) para modelar una córnea (34) para simular cortes de tejido en la córnea (34), que comprende un procesador (10) programado
- para cargar datos de córnea con especificidad de paciente,
- 5 para generar un modelo de elementos finitos con especificidad de paciente de la córnea (34), para así distribuir un primer grupo de fibras de tejido con fibras principales (31) que se extienden en paralelo a la superficie exterior (30) de la córnea (34) en el modelo de elementos finitos de acuerdo con una primera función de distribución y distribuir un segundo grupo de fibras de tejido con fibras de reticulación (32) inclinadas que no se extienden en paralelo a la superficie exterior (30) de la córnea (34) en el modelo de elementos finitos de acuerdo con una segunda función de distribución, en donde la segunda función de distribución distribuye las fibras de reticulación (32) con una función de distribución en profundidad ( $\Phi(s)$ ) decreciente no uniforme a lo largo de la profundidad (s) de la córnea (34), desde la superficie exterior (30) de la córnea (34) a la superficie interior (33) de la córnea (34),
- 10 para calcular una solución al modelo de elementos finitos en la que el modelo de elementos finitos esté en equilibrio con una presión intraocular,
- 15 para aceptar datos de corte que definen un corte de tejido en la córnea,
- para determinar elementos en el modelo de elementos finitos que se separan uno de otro por el corte de tejido realizado de acuerdo con los datos de corte,
- para calcular una solución al modelo de elementos finitos que se ha modificado por el corte de tejido de acuerdo con los datos de corte, en la que el modelo de elementos finitos modificado esté en equilibrio con la presión intraocular y
- 20 para generar, en un dispositivo de visualización (12), una representación gráfica del modelo de córnea que se ha modificado por el corte de tejido sobre la base del modelo de elementos finitos modificado que está en equilibrio con la presión intraocular.
2. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el procesador (10) está programado para distribuir las fibras de reticulación (32) a lo largo de la profundidad (s) de la córnea (34) con una función de distribución en profundidad ( $\Phi_C(s)$ ) que tiene un perfil sinusoidal.
- 25
3. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado por que** el procesador (10) está programado para introducir valores de permeabilidad para el intercambio de líquidos en el tejido de la córnea en el modelo de elementos finitos, valores de permeabilidad que son dependientes de la profundidad (s) de la córnea (34).
- 30
4. Dispositivo (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, **caracterizado por que** el procesador (10) está programado para introducir valores de permeabilidad para el intercambio de líquidos en el tejido de la córnea en el modelo de elementos finitos, valores de permeabilidad que dependen de la función de distribución en profundidad ( $\Phi_C(s)$ ), mediante lo cual se distribuyen las fibras de reticulación (32) a lo largo de la profundidad (s) de la córnea (34).
- 35
5. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** el procesador (10) está programado para generar una transición (36) desde el modelo de elementos finitos con especificidad de paciente de la córnea (34) a un modelo de esclerótica (35) a base de la población y para distribuir las fibras de reticulación (32) en la transición (36) con una función de distribución en profundidad ( $\Phi_C(t)$ ) decreciente a lo largo de la profundidad (t) de la transición (36), desde una superficie de transición exterior ( $M_A(R,\varphi)$ ), que se extiende desde la superficie exterior (30) de la córnea (34) a la superficie exterior (350) de la esclerótica (35), a una superficie de transición interior ( $M_P(R,\varphi)$ ), que se extiende desde la superficie interior (33) de la córnea (34) a la superficie interior (351) de la esclerótica (35).
- 40
6. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** el procesador (10) está programado para distribuir las fibras de reticulación (32) en varias capas que se extienden en paralelo con respecto a la superficie exterior de la córnea (34) en el modelo de elementos finitos y para distribuir las fibras de reticulación (32) en las capas, respectivamente con una función de distribución bidimensional ( $\Phi_{2D}$ ).
- 45
7. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** el procesador (10) está programado para almacenar diferentes propiedades de material para el primer grupo de fibras de tejido y el segundo grupo de fibras de tejido en el modelo de elementos finitos.

8. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el procesador (10) está programado, en el modelo de elementos finitos, para distribuir las fibras principales (31) de manera uniforme sobre una pluralidad de áreas que se extienden en paralelo con respecto a la superficie exterior (30) de la córnea (34) y para distribuir dichas fibras principales sobre las áreas con, en cada caso, una función de distribución bidimensional ( $\Phi_{2D}$ ).
9. Método implementado por ordenador para modelar una córnea (34) para simular cortes de tejido en la córnea (34), método que comprende una ejecución de las siguientes etapas por un procesador (10):
- cargar (S1) datos de córnea con especificidad de paciente, generar (S2) un modelo de elementos finitos con especificidad de paciente de la córnea (34),
- distribuir (S22) un primer grupo de fibras de tejido, con fibras principales (31) que se extienden en paralelo a la superficie exterior (30) de la córnea (34), en el modelo de elementos finitos de acuerdo con una primera función de distribución y distribuir (S23) un segundo grupo de fibras de tejido, con fibras de reticulación (32) inclinadas que no se extienden en paralelo a la superficie exterior (30) de la córnea (34), en el modelo de elementos finitos de acuerdo con una segunda función de distribución, en donde la segunda función de distribución distribuye las fibras de reticulación (32) con una función de distribución en profundidad ( $\Phi_C(s)$ ) decreciente no uniforme a lo largo de la profundidad (s) de la córnea (34), desde la superficie exterior (30) de la córnea (34) a la superficie interior (33) de la córnea (34),
- calcular (S3) una solución al modelo de elementos finitos en la que el modelo de elementos finitos esté en equilibrio con una presión intraocular,
- aceptar (S5) datos de corte que definen un corte de tejido en la córnea (34),
- determinar (S6) elementos en el modelo de elementos finitos que están separados unos de otros por el corte de tejido realizado de acuerdo con los datos de corte,
- calcular (S3) una solución al modelo de elementos finitos que se ha modificado por el corte de tejido de acuerdo con los datos de corte en la que el modelo de elementos finitos modificado esté en equilibrio con la presión intraocular y
- generar (S4) una representación gráfica de un modelo de córnea que se ha modificado por el corte de tejido sobre la base del modelo de elementos finitos (12) modificado que está en equilibrio con la presión intraocular.
10. Método de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por** la distribución (S23) de las fibras de reticulación (32) con una función de distribución en profundidad  $\Phi_C(s)$  que tiene un perfil sinusoidal a lo largo de la profundidad (s) de la córnea (34) mediante el procesador (10).
11. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, **caracterizado por** la introducción (S24) de valores de permeabilidad para el intercambio de líquidos en el tejido de la córnea que dependen de la profundidad (s) de la córnea (34) en el modelo de elementos finitos a través del procesador (10).
12. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 y 11, **caracterizado por** la introducción (S24) de valores de permeabilidad para el intercambio de líquidos en el tejido de la córnea que dependen de la función de distribución en profundidad  $\Phi_C(s)$ , con la que las fibras de reticulación (32) se distribuyen a lo largo de la profundidad (s) de la córnea (34), en el modelo de elementos finitos a través del procesador (10).
13. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 12, **caracterizado por** la generación (S21) de una transición (36) del modelo de elementos finitos con especificidad de paciente de la córnea (34) a un modelo de esclerótica (35) a base de la población mediante el procesador (10) y la distribución de las fibras de reticulación (32) en la transición (36) con una función de distribución en profundidad  $\Phi_C(t)$  decreciente a lo largo de la profundidad (t) de la transición (36) desde una superficie de transición exterior ( $M_A(R,\varphi)$ ), que se extiende desde la superficie exterior (30) de la córnea (34) a la superficie exterior (350) de la esclerótica (35), a una superficie de transición interior ( $M_I(R,\varphi)$ ), que se extiende desde la superficie interior (33) de la córnea (34) a la superficie interior (351) de la esclerótica (35) a través del procesador.
14. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 13, **caracterizado por** la distribución (S23) de las fibras de reticulación (32) a lo largo de una pluralidad de capas que se extienden en paralelo a la superficie exterior de la córnea (34) en el modelo de elementos finitos a través del procesador (10) y la distribución (S23) de las fibras de reticulación (32) en las capas, respectivamente con una función de distribución bidimensional, a través del procesador (10).
15. Producto de programa de ordenador que comprende un medio legible por ordenador no transitorio con un código

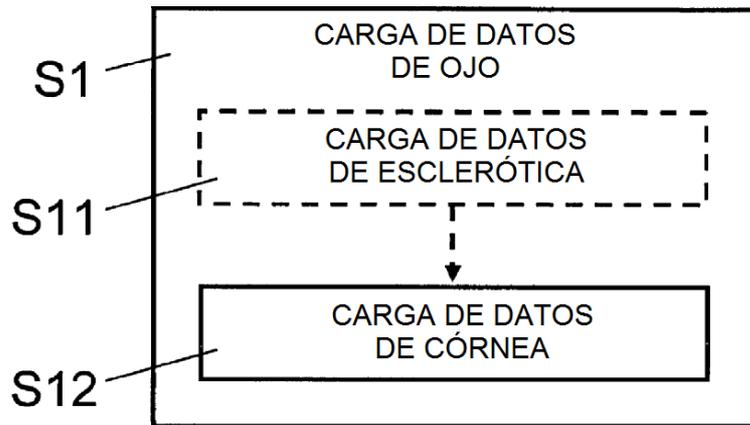
de programa de ordenador almacenado en el mismo, código de programa de ordenador que está configurado para controlar un procesador (10), de tal modo que el procesador (10) ejecuta el método de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14.



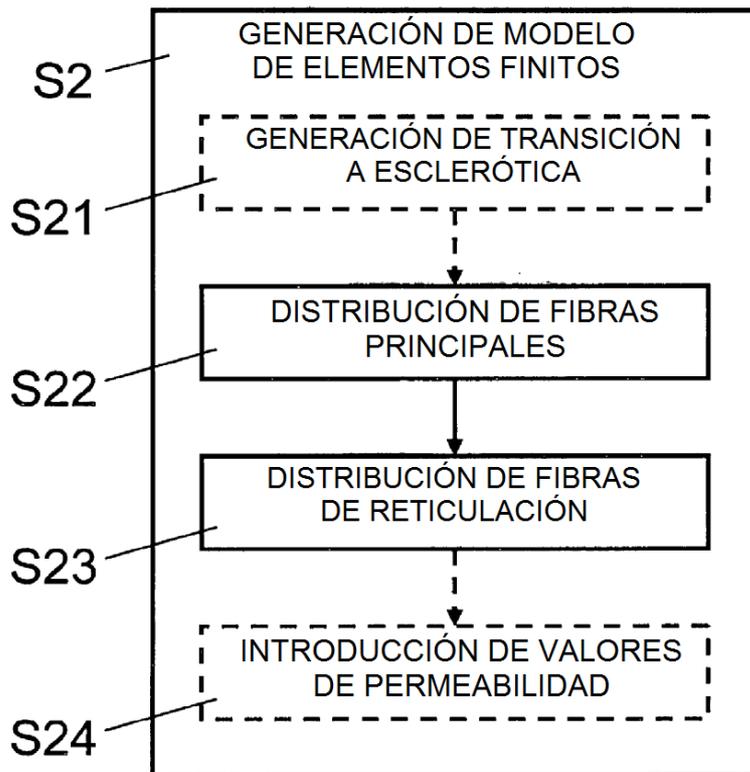
**Fig. 1**



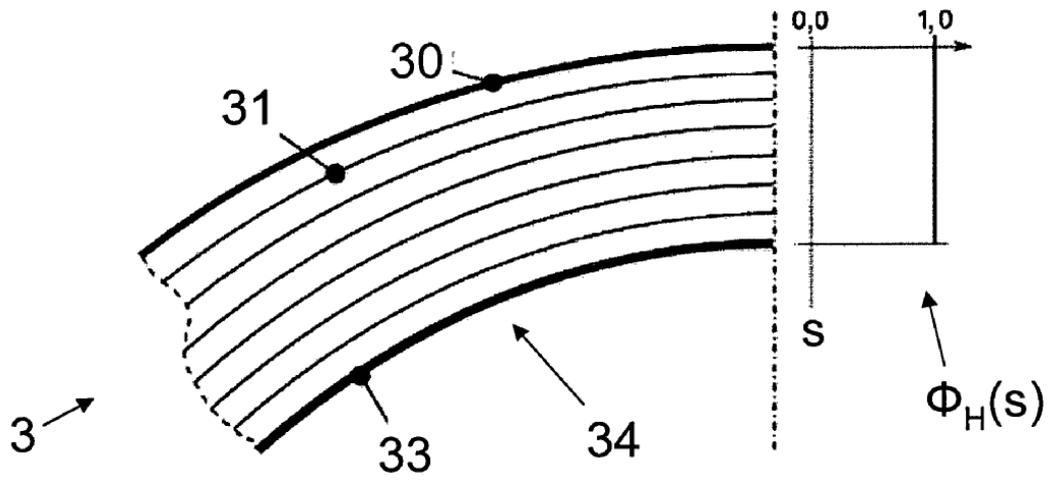
**Fig. 2**



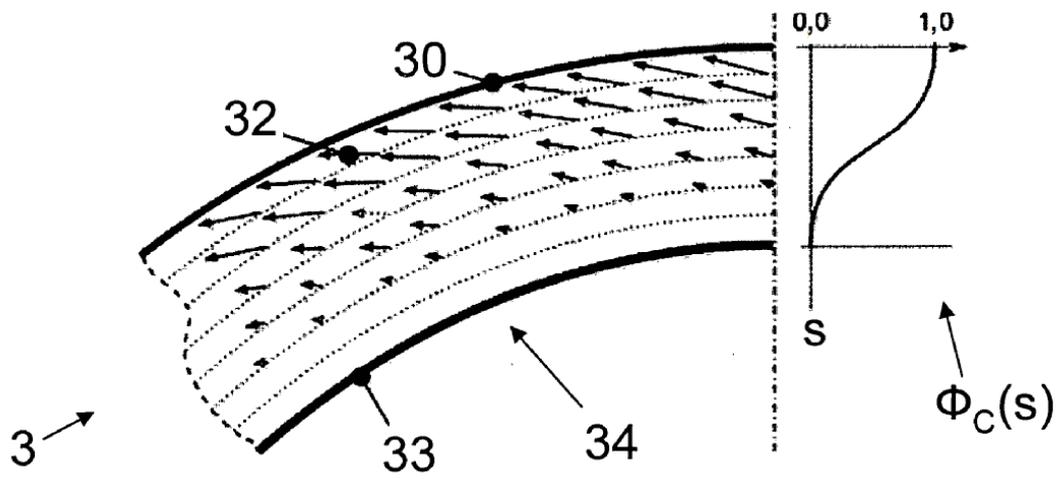
**Fig. 3**



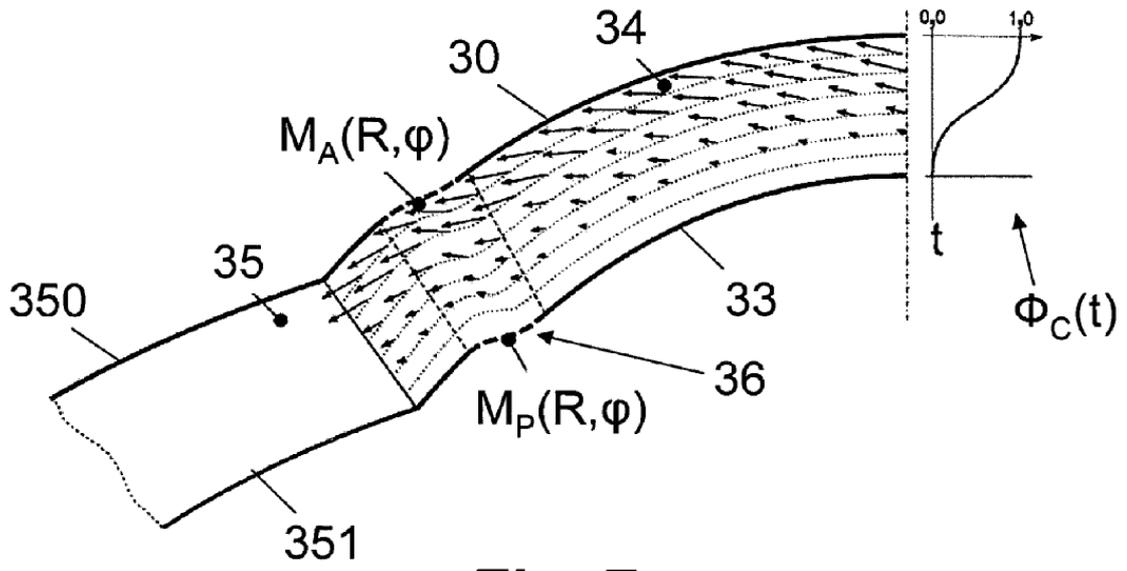
**Fig. 4**



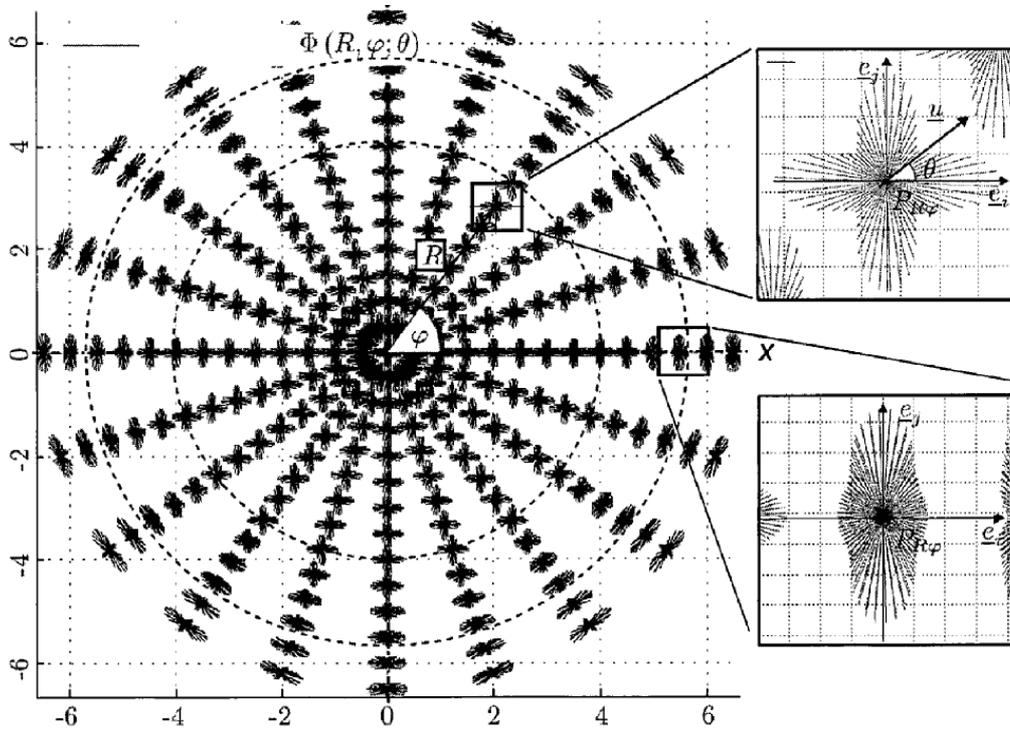
**Fig. 5**



**Fig. 6**



**Fig. 7**



**Fig. 8**