Líneas de Investigación del Laboratorio de Óptica Visual y Biofotónica (Instituto de Óptica, CSIC)

Susana Marcos, Sergio Barbero, Judith Birkenfeld, Carlos Dorronsoro, Alberto de Castro, Daniel Cortés, Enrique Gamba, Pablo de Gracia, Sabine Kling, Jorge Lamela, Daniel Pascual, Pablo Pérez-Merino, Sergio Ortiz, Aiswaryah Radhakrishnan, Lucie Sawides, Mengchan Sun, Miriam Velasco, María Viñas, Nicolás Alejandro*, Sonia Durán*, Ignacio Jiménez-Alfaro*

Instituto de Óptica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Serrano 121, 28006 Madrid

susana@io.cfmac.csic.es

www.vision.csic.es

**Fundación Jiménez Díaz, Avda. Reyes Católicos 2, 28040 Madrid*

Resumen: El Laboratorio de Óptica Visual y Biofotónica (VIOBIO Lab) desarrolla nueva instrumentación para la evaluación e investigación del sistema visual, con el fin de comprender mecanismos básicos oculares, la evaluación y el diagnóstico del ojo normal y patológico y la optimización y desarrollo de alternativas de corrección ocular. Se detallan las principales líneas de investigación y resultados más recientes del grupo.

1.- Desarrollo de nueva instrumentación en óptica y visión

El VIOBIO_Lab desarrolla novedosas técnicas de caracterización de las propiedades ópticas, estructurales y biomecánicas de la córnea y cristalino del ojo, medida y corrección de aberraciones oculares y simulación experimental de la visión bajo manipulación de la óptica ocular. En el último año se ha trabajado en el desarrollo de la siguiente tecnología:

- (1) *Técnicas de tomografía de coherencia óptica del segmento anterior del ojo.* Se han desarrollado métodos para la cuantificación de las imágenes de OCT del segmento anterior del ojo, sobre un sistema de desarrollo propio en el dominio espectral. En particular, se ha desarrollado un técnica para la corrección de la distorsión de barrido en las imágenes (y demostrado la primera topografía cuantitativa de la cornea basada en OCT). Además se han desarrollado algoritmos para la corrección de la distorsión óptica, disminución del ruido, segmentación, clustering, y cuantificación, que se han aplicado a la evaluación de pacientes con queratocono, anillos intraestromales, o lentes intraoculares implantadas.
- (2) *Técnicas de elastometría corneal in vitro e in vivo.* Se han desarrollado técnicas experimentales (y computacionales) para la estimación de las propiedades biomecánicas de la cornea (módulo de elasticidad y coeficientes de viscoelasticidad). La primera técnica desarrollada está basada en las medidas de deformación corneal (mediante imagen de Scheimpflug o mediante OCT) en función de la presión intraocular (controlada automáticamente por un sistema de bombeo). Los parámetros biomecánicos se obtienen a partir de un modelo de elementos finitos (programado en ANSYS) y técnicas de optimización. Además, se ha desarrollado un sistema para la medida de la deformación corneal in vivo, sincronizando el sistema de OCT de desarrollo propio con un pulso de aire (de un sistema de tonometría comercial). Se ha cuantificado el patrón espacial y temporal de deformación de la cornea y relacionado con sus propiedades biomecánicas.
- (3) *Microscopía ocular confocal y multifotón.* Se han desarrollado sistemas de microscopía de sección para aplicaciones diagnósticas en la cornea, y visualización de estructuras celulares en la cornea, cápsula y cristalino, basados en microscopía de iluminación estructurada, microscopía confocal, y (con la incorporación de un láser de femtosegundos) microscopía de dos fotones y de generación de segundo armónico.

- (4) *Técnicas de reconstrucción para la medida del Gradiente de Índice (GRIN) del cristalino.* Se ha desarrollado un método de optimización, basado en datos geométricos del cristalino mediante OCT (en dos orientaciones) y datos de trazado de rayos como parámetros de entrada, dotado de algoritmos genéticos de búsqueda, y que permiten reconstruir la distribución GRIN del cristalino en tres dimensiones
- (5) *Óptica Adaptativa y simulación visual.* Se han desarrollado nuevos paradigmas psicofísicos para la medida experimental de la adaptación neuronal, en términos de percepción visual del emborronamiento. Dichos test se realizan mediante el control de aberraciones del ojo mediante Óptica adaptativa (medida mediante aberrometría de Hartmann-Shack y manipulación de las aberraciones mediante un espejo electromagnético deformable).
- (6) *Simulador de visión simultánea.* Se ha desarrollado un sistema basado en optómetros de Badal para la simulación experimental de visión simultánea pura.

2. Evaluación de tratamientos corneales: óptica, estructura y biomecánica

La calidad óptica e integridad de la cornea dependen de sus parámetros biomecánicos. Las técnicas desarrolladas (topografía corneal anterior y posterior basada en OCT, elastometría corneal y microscopía corneal) se han aplicado a la evaluación de corneas patológicas (queratocono) y a los tratamientos del queratocono basados en la modulación de la biomecánica corneal (cross-linking y anillos intraestromales).

En particular, se han estimado las propiedades biomecánicas de corneas porcinas *in vitro* (vírgenes y tras un tratamiento de cross-linking) estudiando la influencia de distintos tratamientos y medios de conservación sobre dichos parámetros. Además se ha estudiado (experimental y computacionalmente) la influencia de distintas condiciones (ojo entero frente a botón corneal; presión intraocular, geometría, etc.) sobre el patrón de deformación corneal. Se ha estimado el módulo de elasticidad (Young) y los coeficientes viscoelásticos en las distintas condiciones, y en particular el aumento de la rigidez corneal con el cross-linking. Los parámetros de deformación dinámica obtenidos mediante las medidas de OCT en combinación con un pulso de aire en corneas antes y después del tratamiento de cross-linking también son consistentes con un incremento de la rigidez corneal con el procedimiento. Finalmente, también se han estudiado los cambios estructurales a nivel microscópico, en particular en la distribución de las fibras de colágeno corneales, tras la aplicación de cross-linking, en modelos porcino y bovino.

La cuantificación de las imágenes de OCT corneales ha permitido la obtención de topografías corneales cuantitativas en pacientes antes y después de la implantación de anillos intraestromales (incluso en áreas periféricas por detrás del anillo), la localización tridimensional de los anillos en el estroma, y la estimación de aberraciones corneales pre- y post- operatorias. El implante intraestromal produce un aplanamiento y simetrización de la cara anterior de la cornea, una redistribución de la paquimetría y una disminución de las aberraciones asimétricas.

Finalmente, se ha profundizado en la comprensión de efectos físicos de la ablación (adicionales a potenciales efectos biomecánicos) en cirugía refractiva corneal.

3. Cristalino ocular: acomodación y envejecimiento

La alta resolución y velocidad de adquisición, junto a las herramientas de cuantificación de las imágenes de OCT han permitido su aplicación a la obtención de datos geométricos y estructurales, por primera vez en tres dimensiones en el cristalino.

Por un lado se han obtenido las primeras topografías del cristalino en 3D *in vivo*, tanto de la cara anterior como de la posterior. Además se han obtenido las primeras imágenes de sección del cristalino acomodando *in vivo*, a tiempo real.

La aplicación de las técnicas de reconstrucción proporcionado las primeras medidas GRIN tridimensionales de la literatura en cristalinos *in vitro*, basadas en un método óptico, tanto en ojos porcinos como en humanos. Además, se ha estudiado (en un número amplio de ojos) la contribución relativa de la geometría del cristalino y la distribución de GRIN en la aberración esférica del cristalino. En humanos, se ha estudiado (en 2D) el perfil GRIN de cristalinos aislados en función de la edad, obteniéndose un perfil más distribuido en cristalinos jóvenes y una marcada meseta en cristalinos ancianos. También se ha estudiado en humanos el perfil GRIN de cristalinos *in vitro* en función de la acomodación, simulada experimentalmente mediante un *stretch*. La presencia del GRIN contribuye notablemente al cambio de la aberración esférica hacia valores más negativos con la acomodación.

4. Calidad óptica y calidad visual: función visual y adaptación neuronal

Entender el efecto de las aberraciones sobre la función visual es crucial en el desarrollo de nuevas alternativas de corrección ocular, algunas de las cuales pretenden corregir las aberraciones de alto y bajo orden, y otras (como soluciones multifocales de la presbicia, o inherentes a la técnica de corrección) inducen aberraciones de alto orden que emborronan la imagen retiniana. La óptica adaptativa nos ha permitido explorar el efecto de la corrección de las aberraciones sobre la agudeza visual y la función de sensibilidad al contraste.

Por otro lado, la óptica adaptativa nos permite explorar los límites espaciales de la visión, y en particular, la dependencia de la percepción del emborronamiento (o nitidez) de la experiencia visual previa del paciente. En una serie de estudios psicofísicos de percepción del emborronamiento, se ha demostrado la capacidad del sistema visual de adaptarse a imágenes emborronadas con astigmatismo, y con aberraciones de alto orden (escaladas por factores $\times 0$ a $\times 2$ con respecto a las aberraciones del sujeto, y a las del propio sujeto). Además se ha demostrado que los individuos aparecen adaptados al nivel global de emborronamiento producido por las aberraciones propias, y en menor medida a la orientación del patrón de emborronamiento. Finalmente, hemos demostrado diferencias en los efectos del astigmatismo (y de combinaciones de astigmatismo y coma) sobre la agudeza visual, en función de la experiencia visual previa de los sujetos (emétropes, astígmata habitualmente corregidos y astígmata sin corregir). El estudio del periodo de adaptación a una corrección astigmática (en astígmata previamente no corregidos) revela que la percepción del emborronamiento se desplaza hacia valores menos orientados en tan solo dos horas desde la prescripción de la corrección y permanece constante (y prácticamente isótropo) entre una semana y varios meses después de la corrección.

5. Nuevas soluciones de corrección de la presbicia: lentes multifocales y acomodativas

Se han diseñado nuevas lentes intraoculares con geometría esférica para la corrección isoplanática y multifocal, utilizando nuevas técnicas de optimización con funciones de mérito combinadas.

El sistema de visión simultánea desarrollado ha permitido simular correcciones bifocales puras. Hemos estudiado el efecto de la magnitud de la adición sobre la agudeza visual de alto y bajo contraste en pacientes, encontrando que adiciones intermedias (entorno a 2 D) producen mayor degradación visual que adiciones mayores.

Además se han hecho medidas de calidad óptica, imagen cuantitativa de segmento anterior mediante OCT en pacientes implantados con lentes intraoculares, y simulaciones computacionales de nuevos diseños de lentes intraoculares. De particular relevancia son las medidas experimentales en pacientes implantados con la única lente acomodativa aprobada por la Food and Drug Administration americana. Se han medido desplazamientos axiales de la lente de hasta 400 μm (en dirección contraria a la prevista en el diseño), e inclinaciones de la misma en respuesta de un estímulo acomodativo.

Agradecimientos

Esta investigación fue financiada por: Ministerio de Ciencia e Innovación, proyectos FIS2008-02065, FIS2011-25637, CENIT CEN-20091021; Principado de Asturias Proyecto BIOCOR; EURHORCs-ESF Premio EURYI 05-102-ES, Marie Curie ITN OPAL, ERC-2011-AdG294099; Essilor International, Alcon Research Labs, AJL Ophthalmics, AST Engineering, IROC. Parte de la investigación ha sido realizada en colaboración con Maciej Wojtkowski (Copernicus University), Damian Siedlecki (Wroclaw University of Technology), Juan José del Coz (Universidad de Oviedo), Juan Manuel Bueno y Pablo Artal (Universidad de Murcia), Haris Ginis (University of Crete), Fabrice Manns y Jean Marie Parel (Bascom Palmer Eye Institute), Michael Webster (Universidad de Nevada, Reno), David Atchison (Queensland University of Technology); Eli Peli (Harvard University).

Bibliografía (2011)

1. S. Ortiz, D. Siedlecki, P. Pérez-Merino, Noelia Chia, A. de Castro, M. Szkulmowski, M. Wojtkowski, and S. Marcos, "Corneal topography from spectral Optical Coherence Tomography (sOCT), *Biomedical Optics Express*, 2 (12), 3232-3247 (2011)
2. S. Ortiz, S. Marcos, D. Siedlecki, C. Dorronsoro, "Procedimiento para la calibración y corrección de la distorsión de barrido de un sistema de tomografía de coherencia óptica". OEPM P201130685
3. A. de Castro, S. Barbero, S. Ortiz & S. Marcos, "Accuracy of the reconstruction of the crystalline lens gradient index with optimization methods from Ray Tracing and Optical Coherence Tomography Data", *Optics Express* 19, 19265-19279 (2011)
4. C. Dorronsoro, D. Pascual, P. Pérez-Merino, S. Kling, and S. Marcos, "Dynamic OCT measurement of corneal deformation by an air puff in normal and cross-linked corneas," *Biomed. Opt. Express* 3, 473-487 (2012)
5. C. Dorronsoro, S. Schumacher, P. Pérez-Merino, J. Siegel, M. Mrochen and S. Marcos, "Effect of air-flow on the evaluation of refractive surgery ablation patterns", *Optics Express* 19, 4653-4666, (2011)
6. J. M. Bueno, E. J. Gualda, A. Giakoumaki, P. Pérez-Merino, S. Marcos, and P. Artal Multiphoton Microscopy of Ex Vivo Corneas after Collagen Cross-Linking. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 52 (8), 5325-5330, (2011)
7. S. Ortiz, P. Pérez-Merino, N. Alejandre, E. Gamba, I. Jiménez-Alfaro, Quantitative OCT-based corneal topography in keratoconus with intrastromal ring segments. *Biomedical Optics Express* (in press)
8. A. de Castro, D. Siedlecki, D. Borja, S. Ulhorn, JM Parel, F. Manns, S. Marcos, "Age-dependent variation of the gradient index profile in human crystalline lenses", *Journal of Modern Optics* (2011)
9. P. de Gracia, S. Marcos, A. Mathur & D. Atchison, "Contrast sensitivity benefit of Adaptive Optics correction of ocular aberrations", *Journal of Vision* 11 (12), Article 5 (2011)
10. L. Sawides, P. de Gracia, D. Dorronsoro, M. Webster & S. Marcos, "Adapting to the blur produced by high order aberrations", *Journal of Vision* 11, Article 21 (2011)
11. L. Sawides, P. de Gracia, C. Dorronsoro, M. A Webster, S. Marcos, "Vision is adapted to the natural level of blur present in the retinal image", *PLOS One* 6 (11), e27031. (2011).
12. S. Barbero, S. Marcos, J. Montejo, C. Dorronsoro, "Design of Isoplanatic monofocal intraocular lenses", *Optics Express* 19, 6215-6230 (2011)