

Biomodelado virtual de una estructura biológica: la córnea humana

VIRTUAL BIOMODELLING OF A BIOLOGICAL STRUCTURE: THE HUMAN CORNEA

DOI: <http://dx.doi.org/10.6036/7689> | Recibido: 12/06/2015 • Aceptado: 22/09/2015

Francisco Cavas-Martínez¹, Daniel G. Fernández-Pacheco¹,
Ernesto de la Cruz-Sánchez², José Nieto Martínez¹,
Francisco J. Fernández Cañavate¹, Jorge L. Alio^{3,4,5}

¹ Universidad Politécnica de Cartagena. Departamento de Expresión Gráfica. C/ Doctor Fleming, s/n 30202 - Cartagena. Tfno: +34 968 338856. francisco.cavas@upct.es

² Universidad de Murcia, Grupo de Genarquitectura funcional. Spain

³ Universidad Miguel Hernández, División de Oftalmología. Alicante, Spain

⁴ Unidad de Queratocono de Visum Corporation. Alicante, Spain.

⁵ Visum Corporation, Departamento de Cirugía Refractiva. Alicante, Spain.

ABSTRACT

• The cornea is the most important part of the anterior segment of the human eye. In a natural scenario, the tissue that forms part of the corneal architecture presents a stable geometrical morphology, while in a pathological scenario a morphological alteration that affects to the geometry of its architecture is detected. The use of virtual models of biologic structures in the field of Biomedical Engineering has been demonstrated to be very useful in clinical practice for diagnosis and surgical reconstruction. This paper presents the virtual modelling of the human cornea as a technique for the diagnosis of the corneal pathology named keratoconus. After generating the virtual model of the cornea, several geometric variables are then extracted and analyzed, permitting to differentiate between healthy and keratoconic corneas. The obtained results have been clinically validated and demonstrate the functionality of the methodology applied, being possible to extend this methodology to other geometric variables.

• **Keywords:** geometric modelling, keratoconus, corneal disease, virtual model.

RESUMEN

La córnea es la parte más importante del segmento anterior del ojo humano. En un escenario natural, el tejido que forma parte de la arquitectura corneal presenta una morfología geométrica estable, mientras que en el caso de un escenario patológico se detecta una alteración morfológica que afecta a la geometría de su arquitectura. El empleo de modelos virtuales de estructuras biológicas en el campo de la Ingeniería Biomédica ha demostrado ser de utilidad en la práctica clínica para la diagnosis y la reconstrucción quirúrgica. Este artículo presenta el modelado virtual de una córnea humana como técnica para la diagnosis de una patología corneal conocida como queratocono. Tras generar el modelo virtual de la córnea, varias variables geométricas se extraen y analizan, permitiendo distinguir entre córneas sanas y córneas con queratocono. Los resultados obtenidos han sido validados clínicamente y demuestran la funcionalidad de la metodología aplicada, siendo posible extender esta metodología a otras variables geométricas.

Palabras clave: modelado geométrico, queratocono, patología corneal, modelo virtual.

1. INTRODUCCIÓN

La córnea es una parte fundamental del ojo humano: es un tejido complejo, heterogéneo, blando, esférico, delgado y transparente; forma parte del segmento anterior del ojo, y presenta un comportamiento mecánico no convencional [1].

La córnea está considerada como el elemento refractivo más importante del dioptrio ocular. Por este motivo, la cualidad de transparencia ha de mantenerse de forma constante y ser capaz de enfrentarse a los cambios que el crecimiento y el envejecimiento natural de los tejidos generarán durante su vida, así como tener la capacidad de regenerarse así mismo frente diferentes patologías y sus posteriores tratamientos [2].

Ópticamente, la córnea se puede evaluar mediante unos parámetros relacionados con su forma, espesor, curvatura, e incluso su índice de refracción. La presencia de una patología corneal conlleva variaciones importantes en estos parámetros, siendo una fuente de evaluación para el diagnóstico clínico muy importante [3].

En un escenario natural sin alteraciones patológicas, la naturaleza ha dotado a la morfología de la superficie corneal con un estilo geométrico único, manteniendo un comportamiento equilibrado entre tensiones y deformaciones (estado de mini-

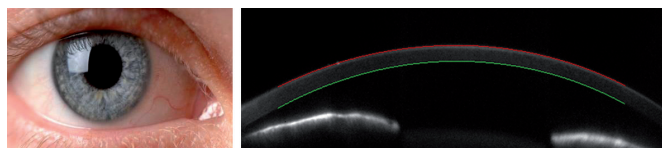


Fig. 1: Imagen de una córnea sana obtenida mediante un corte por plano sagital en el ápex corneal (rojo: superficie anterior de la córnea, verde: superficie posterior de la córnea)



Fig. 2: Imagen de una córnea enferma obtenida mediante un corte por plano sagital en el ápex corneal (rojo: superficie anterior de la córnea, verde: superficie posterior de la córnea)

ma energía), lo que genera una curvatura estable de la superficie corneal y un poder óptico óptimo (Fig. 1).

La presencia de alguna patología corneal compromete el equilibrio dinámico de mínima energía en la córnea y provoca una alteración morfológica que afecta a la geometría de su arquitectura, lo que se traduce en una modificación de la curvatura de la superficie corneal anterior-posterior y en una pérdida de poder óptico (Fig. 2).

A las enfermedades de la córnea relacionadas con la modificación de la arquitectura del tejido corneal y, por lo tanto, relacionadas con la deformación de la córnea se les denomina ectasias corneales, siendo la más común la denominada queratocono [4-8].

Algunos estudios han propuesto métodos novedosos para el modelado geométrico de las partes del cuerpo humano mediante una nube de puntos 3D [9-11]. Sin embargo, según nuestro conocimiento no existe información sobre el desarrollo de este procedimiento en el modelado de la córnea humana.

En la actualidad, existen equipos oftalmológicos basados en diferentes tecnologías que presentan una reconstrucción de la superficie corneal para un análisis específico de caracterización anatómico y geométrico de la córnea. Estos equipos trabajan con el método de reconstrucción modal, que es un estándar ampliamente aceptado en la comunidad oftalmológica. Se trata de un método matemático basado fundamentalmente en el uso de los polinomios de Zernike, los cuales son

utilizados para el ajuste del residuo o irregularidad respecto al modelo geométrico base utilizado [12].

Por este motivo se emplea una superficie cónica o bicónica como modelo de aproximación a la superficie corneal [13] (Fig. 3):

- Modelado esférico [14-16].
- Revolución en forma canónica o elipse corneal [17].
- Superficie tórica [18].
- Modelo Bicónico [19-21].
- Elipsoide de no-revolución [22-24].

Sin embargo, la presencia de tal variedad de modelos geométricos base indica que la superficie corneal no se ajusta perfectamente a una superficie no-analítica debido a su forma no-regular (el cuerpo humano no es sistema geoméricamente perfecto).

Otros métodos de reconstrucción de superficie son los denominados métodos zonales, lo cuales están basados en funciones matemáticas estables denominadas *B-Splines* [25], y que no han sido muy utilizados en oftalmología. Sin embargo, en los últimos años se ha producido un fuerte avance tecnológico en la adquisición y procesamiento de imágenes médicas [26]. Este hecho, junto con el desarrollo de nuevos motores hardware para la generación de formas tridimensionales [27], permite la formulación de modelos de comportamiento que reproducen de manera fiel la física del problema y mejora las técnicas de experimentación para caracterizar los parámetros de dichos modelos y su posterior validación [28], utilizando el concepto definido como *Diseño Geométrico Asistido por Ordenador* (DGAO), el cual resulta muy atractivo en bioingeniería.

Concretamente en el campo de la medicina, el DGAO puede ser utilizado para generar un modelo 3D de una estructura biológica que posteriormente se empleará para propósitos muy diversos, como por ejemplo:

- Nuevos procedimientos de experimentación [29].
- Diseño de implantes o prótesis mediante la modificación del modelo obtenido [30].
- Generación de modelos de Elementos Finitos (EF) para el análisis biomecánico, donde tan importante es conocer las propiedades del material que conforma la estructura como su geometría [31].
- Con fines educativos: cuando se combinan actividades prácticas basadas en la investigación y el análisis reflexivo, la interacción tecnológica es particularmente eficaz para promover el conocimiento, teniendo en cuenta que la tecnología virtual 3D puede aplicarse para establecer el puente entre los conceptos obtenidos durante el aprendizaje y el mundo real [32].
- O simplemente generar modelos físicos realistas mediante técnicas de impresión 3D [33].

Así pues, este artículo presenta el biomodelado virtual de la córnea humana como técnica para el diagnóstico de la patología corneal conocida como queratocono. A partir del modelo 3D representativo de la estructura de la córnea se lleva a cabo un análisis geométrico exhaustivo, extrayendo varias variables geométricas que pueden permitir distinguir entre córneas sanas y córneas con queratocono.

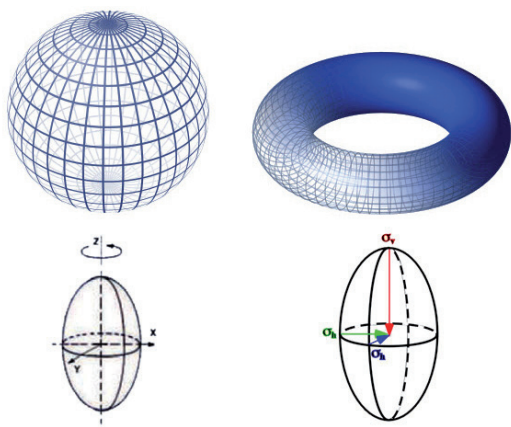


Fig. 3: Modelos geométricos base: esfera, superficie tórica, elipsoides de revolución y no-revolución

2. MATERIALES Y MÉTODOS

El proceso de diagnóstico propuesto en este artículo consta de dos etapas: i) se escanea la córnea humana con ayuda de un topógrafo corneal y se emplea la información proporcionada para reconstruir un modelo geométrico 3D virtual de la córnea, y ii) se extraen del modelo virtual determinadas variables geométricas cuyo análisis permitirá clasificar la córnea como sana o queratócónica.

2.1. PARTICIPANTES

Un total de 131 sujetos (36.03 +/- 13.41 años de edad) participaron de forma voluntaria en este estudio. Los participantes fueron seleccionados por la empresa *Vissum Corporación* (Alicante, España), y se dividieron en dos grupos:

- Primer grupo: 90 ojos sanos de 90 pacientes con un rango de edad entre 7 y 66 años.
- Segundo grupo: 41 ojos con queratocono de 41 pacientes con un rango de edad entre 14 y 65 años.

Ambos grupos de sujetos fueron clasificados siguiendo un procedimiento de diagnóstico clínico oftalmológico basado en la graduación de Amsler-Krumeich [34].

Tan sólo se adoptó un ojo por cada paciente para ambos grupos, siguiendo una secuencia numérica dicotómica (0 y 1) creada por un programa informático con el fin de evitar posibles correlaciones de interferencia que pudieran existir entre los ojos de una misma persona.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de Vissum Corporación (Alicante), y se realizó bajo consentimiento por escrito de todos los participantes tras ser informados según indican las normas éticas definidas por la Declaración de Helsinki de 1964.

2.2. MODELADO GEOMÉTRICO DE LA CÓRNEA

El método para la reconstrucción geométrica de la córnea propuesto en este artículo se detalla en la Fig. 4 y se puede dividir en los siguientes pasos:

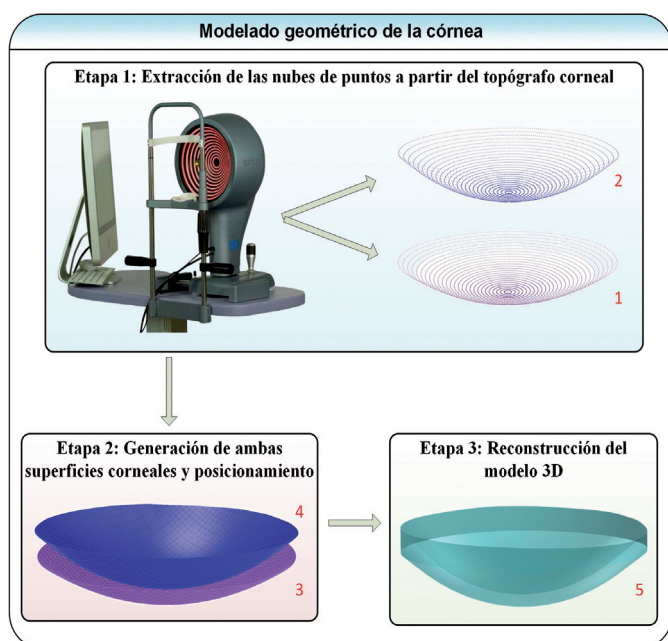


Fig. 4: Proceso de modelado geométrico de la córnea

1) Medición de la topografía corneal y preparación de la nube de puntos

Todos los ojos seleccionados fueron objeto de medida de su topografía corneal mediante el dispositivo Sirius (CSO, Florencia, Italia). Se trata de un instrumento que combina la rotación de dos cámaras *Scheimpflug* con la proyección de un disco de Placido sobre la córnea para obtener la topografía corneal, consiguiendo medidas de buena consistencia.

Sin embargo, los actuales topógrafos corneales proporcionan una baja densidad de datos de la superficie corneal posterior, lo que dificulta conseguir una reconstrucción completa 3D de la córnea humana. [35-36]. Por este motivo, el criterio usado en este estudio proporciona un método de reconstrucción de la región corneal desde su centro geométrico ($r=0$ mm) hasta el comienzo de la zona periférica ($r=4$ mm). Este criterio se fundamenta en dos motivos principales: i) geométrico, ya que del equipo de topografía SIRIUS se obtuvieron un total de 10752 puntos representativos de la geometría espacial de las superficies anterior y posterior de la córnea, y ii) clínico, ya que esta región corneal ($r=0-4$ mm) comprende el 97% de los casos con queratocono [37].

Tras las medidas realizadas por el topógrafo corneal, los datos de altimetría generados por el topógrafo junto con un algoritmo específico desarrollado en *Matlab* permitieron generar una nube de puntos formateada en coordenadas cartesianas (X, Y, Z) y representativa de las superficies corneales anterior (ver 1 en Fig. 4) y posterior (ver 2 en Fig. 4)

2) Reconstrucción de la superficie geométrica

Las nubes de puntos obtenidas previamente son importadas al software de reconstrucción geométrica de superficies *Rhinoceros V5.0*. Este software utiliza un modelo matemático para generar las superficies de ambas caras corneales basándose en las funciones racionales no uniformes *B-Spline* (NURBS), las cuales han sido generadas con la mayor bondad de ajuste (puntos-superficie) que puede proporcionar el software empleado. Las superficies obtenidas de la cara anterior (ver 3 en Fig. 4) y de la cara posterior (ver 4 en Fig. 4) son entonces posicionadas con la ayuda de su centro geométrico y se calcula la superficie perimetral (superficie que une ambas caras en la dirección del eje Z), formando una única superficie.

3) Generación del modelo sólido

Las superficies obtenidas se exportan a continuación al software de modelado geométrico *Solidworks v2012* y se genera el modelo sólido representativo de la morfología corneal (ver 5 en Fig.4).

2.3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES GEOMÉTRICAS

Sobre el modelo sólido obtenido se definen una serie de variables geométricas que van a permitir la caracterización geométrica de la córnea (Fig. 5):

- Área de la superficie corneal anterior/posterior: área cubierta por la superficie corneal anterior/posterior.
- Área de plano sagital por el ápex: área de la córnea comprendida en el plano sagital que pasa por el eje Z y el punto de mayor altura de la cara anterior (ápex anterior).
- Volumen total corneal: volumen comprendido entre las caras anterior, posterior y perimetral del sólido generado.

2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó un test de *Kolmogorov-Smirnov* para evaluar las puntuaciones obtenidas, y se observó que los valores tenían una distribución no-normal. De acuerdo con este análisis, se realizó una prueba de *U-Mann Whitney Wilcoxon* para datos no apareados, con el fin de describir las diferencias entre los grupos normal y queratocónico en todas las mediciones propuestas. Se realizó un análisis de la curva ROC con el objetivo de obtener la precisión de las diferentes medidas. Un área de 1 representa el test más preciso, mientras que un área de 0,5 representa un test sin valor. Cuanto más se aproxima la curva al borde izquierdo-superior del espacio ROC, más preciso es el test. De esta manera se obtiene una estimación de la capacidad de estas medidas para identificar más positivos verdaderos y reducir al mínimo el número de falsos positivos. Todos los análisis estadísticos mencionados se realizaron utilizando el software *Graphpad Prism 6*.

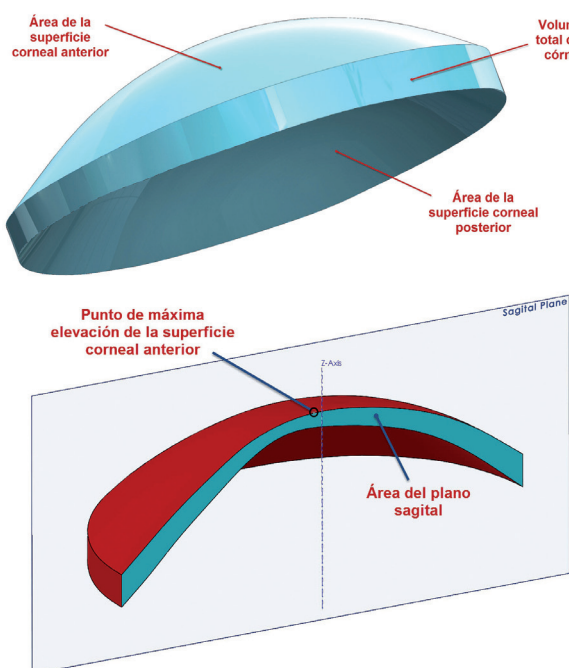


Fig. 5: Variables geométricas analizadas durante el estudio

3. RESULTADOS

Del total de 131 pacientes, este estudio incluyó un total de 90 ojos sanos (personas de entre 7-66 años de edad) y 41 ojos (personas de entre 14 y 66 años de edad) con diagnóstico de queratocono en varios grados (51,2% en el estadio I, 36,6% en el estadio II, 12,2% en las etapas más extremas, III y IV).

El valor predictivo de las variables modeladas se estableció mediante un análisis de la curva ROC (ver Fig. 6 y Tabla I). Se encontraron dos variables con un área bajo la curva por encima de 0.7: i) el área de la cara anterior (área: 0.847, $p < 0.000$, error es-

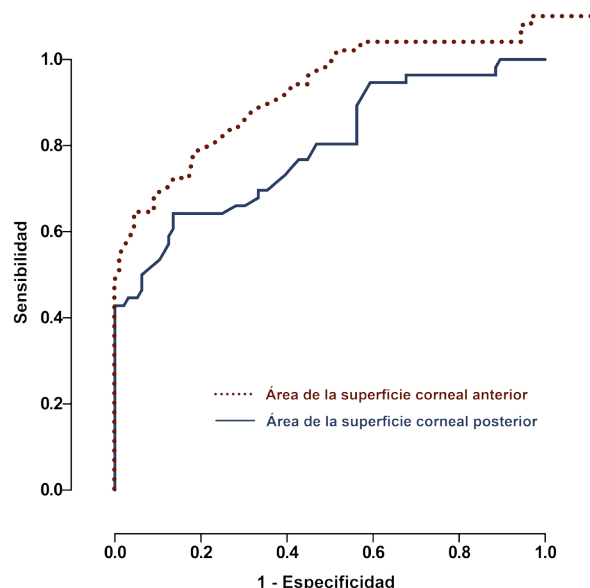


Fig. 6: Curva ROC modelando la sensibilidad vs. 1-especificidad para las variables de diagnóstico de la existencia de queratocono (se han dibujado únicamente las variables seleccionadas con un área bajo la curva de 0.7)

tandar: 0.038, IC 95%: 0.777 a 0.925), se obtuvo un valor de corte de 43.11 mm², con una sensibilidad y especificidad asociada del 89% y 57% respectivamente, y ii) el área de la cara posterior (área: 0.807, $p < 0.000$, error estándar: 0.042, IC 95%: 0.726 to 0.889), se obtuvo un valor de corte de 44.2 mm², con una sensibilidad y especificidad asociada del 91% y 44% respectivamente.

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este artículo propone un nuevo método para la reconstrucción geométrica 3D de la córnea que va a permitir: i) obtener un modelo virtual representativo de la estructura de la córnea de una paciente vivo, y ii) la caracterización de la córnea estudiada por medio de varias variables geométricas extraídas del modelo virtual, permitiendo distinguir entre córneas sanas y queratocónicas.

Algunos estudios han propuesto métodos novedosos para el modelado geométrico de las partes del cuerpo humano mediante una nube de puntos 3D [9-11]. Sin embargo, según nuestro conocimiento no existe información sobre el desarrollo de este procedimiento en el modelado de la córnea humana. Otros autores han reconstruido la superficie de la córnea utilizando aproximaciones a una geometría base cónica o bicónica más un residuo representativo de las irregularidades con respecto a la geometría de la base [13]. Sin embargo, la presencia de tal variedad de modelos geométricos base se debe a que la superficie corneal no se ajusta perfectamente a una ninguna superficie analítica. Por ello, el método de reconstrucción pro-

Variable medida	Grupo Sano, n=90, Media (IC 95%)	Grupo Queratocónico, n=41, Media (IC 95%)	p (test Mann-Whitney)	Área ROC
Volumen total corneal [mm ³]	25.81 (25.47-26.14)	23.42 (22.81-24.03)	0.000	0.153
Área de la superficie corneal anterior [mm ²]	43.08 (43.04-43.11)	43.39 (43.30-43.40)	0.000	0.847
Área de la superficie corneal posterior [mm ²]	44.24 (44.18-44.30)	44.73 (44.57-44.89)	0.000	0.807
Área de plano sagital por el ápex [mm ²]	4.33 (4.27-4.39)	3.90 (3.80-4.00)	0.000	0.135

Tabla I: Valores descriptivos (media e IC 95%) y diferencias entre las variables modeladas para córneas sanas y queratocónicas

puesto en este artículo emplea el concepto de Diseño Geométrico Asistido por ordenador, el cual permite un gran ajuste de las curvas para la generación de superficies e intersecciones entre entidades geométricas, permitiendo obtener un modelo que es altamente sensible ante las variaciones geométricas que pueda presentar la superficie de la córnea.

Existen algunos estudios en los que el ojo con queratocoma se diagnostica mediante el estudio de ciertos parámetros geométricos intrínsecos directamente proporcionados por topógrafos corneales [38-40]. Sin embargo, en este estudio se proponen nuevas variables geométricas extraídas de un mo-

delo sólido que son representativas de la geometría de la córnea y que permiten que las irregularidades en la morfología de la córnea puedan caracterizarse como una nueva técnica de diagnóstico utilizando un enfoque clínico no invasivo. En este trabajo se analiza un primer conjunto de variables básicas relacionadas con áreas y volúmenes. Sin embargo, el método propuesto se puede extender a otras variables más complejas que puedan mejorar el proceso de diagnóstico.

Los resultados obtenidos mediante esta nueva aproximación demuestran que las técnicas de modelado geométrico permiten una caracterización precisa de la córnea humana.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Hermesen VM, Dreyer RF. "Ophthalmic anatomy". *Primary care*. 1982. Vol.9 p.627-645.
- [2] Fung IC. *Biomechanics. Mechanical properties of living tissues*. New York: Springer Verlag, 1993. ISBN: 978-1-4577-2257-4
- [3] Pinero DP, Alio JL, Barraquer RI, et al. "Corneal biomechanics, refraction, and corneal aberrometry in keratoconus: an integrated study". *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010. Vol.51 p.1948-1955. <http://dx.doi.org/10.1167/jovs.09-4177>
- [4] Pinheiro MN, Jr., Bryant MR, Tayanipour R, et al. "Corneal integrity after refractive surgery. Effects of radial keratotomy and mini-radial keratotomy". *Ophthalmology*. 1995. Vol.102 p.297-301.
- [5] Comaish IF, Lawless MA. "Progressive post-LASIK keratectasia: biomechanical instability or chronic disease process?". *Journal of cataract and refractive surgery*. 2002. Vol.28 p.2206-2213.
- [6] Kezirian GM, Gremillion CM. "Automated lamellar keratoplasty for the correction of hyperopia". *Journal of cataract and refractive surgery*. 1995. Vol.21 p.386-392.
- [7] Wang JQ, Zeng YJ, Li XY. "Influence of some operational variables on the radial keratotomy operation". *The British journal of ophthalmology*. 2000. Vol.84 p.651-653.
- [8] Yasuda A, Yamaguchi T, Ohkoshi K. "Changes in corneal curvature in accommodation". *Journal of cataract and refractive surgery*. 2003. Vol.29 p.1297-1301.
- [9] Ding S, Ye Y, Tu J, et al. "Region-based geometric modelling of human airways and arterial vessels". *Computerized medical imaging and graphics: the official journal of the Computerized Medical Imaging Society*. 2010. Vol.34 p.114-121. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2009.07.005>
- [10] Duan CY, Lü HB, Hu JZ. "In vivo study on three-dimensional structure of lumbar facet joints based on computer-assisted medical image processing method". *Journal of Medical Biomechanics*. 2012. Vol.27 p.159-165.
- [11] Reiffel AJ, Kafka C, Hernandez KA, et al. "High-fidelity tissue engineering of patient-specific auricles for reconstruction of pediatric microtia and other auricular deformities". *PLoS one*. 2013. Vol.8 p.e56506. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056506>
- [12] Pinero DP. "Technologies for anatomical and geometric characterization of the corneal structure and anterior segment: a review". *Seminars in ophthalmology*. 2015. Vol.30 p.161-170. <http://dx.doi.org/10.3109/08820538.2013.835844>
- [13] Navarro R, Gonzalez L, Hernandez JL. "Optics of the average normal cornea from general and canonical representations of its surface topography". *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, image science, and vision*. 2006. Vol.23 p.219-232.
- [14] Alastrue V, Calvo B, Pena E, et al. "Biomechanical modeling of refractive corneal surgery". *Journal of biomechanical engineering*. 2006. Vol.128 p.150-160.
- [15] Pandolfi A, Manganiello F. "A model for the human cornea: constitutive formulation and numerical analysis". *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. 2006. Vol.5 p.237-246. <http://dx.doi.org/10.1007/s10237-005-0014-x>
- [16] Fernandez DC, Niaz AM, Kurtz RM, et al. "A finite element model for ultrafast laser-lamellar keratoplasty". *Annals of biomedical engineering*. 2006. Vol.34 p.169-183. <http://dx.doi.org/10.1007/s10439-005-9014-3>
- [17] Navarro R, Palos F, Lanchares E, et al. "Lower- and higher-order aberrations predicted by an optomechanical model of arcuate keratotomy for astigmatism". *Journal of cataract and refractive surgery*. 2009. Vol.35 p.158-165. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.09.015>
- [18] Smadja D, Santhiago MR, Mello GR, et al. "Influence of the reference surface shape for discriminating between normal corneas, subclinical keratoconus, and keratoconus". *Journal of refractive surgery*. 2013. Vol.29 p.274-281. <http://dx.doi.org/10.3928/1081597x-20130318-07>
- [19] Gatinel D, Malet J, Hoang-Xuan T, et al. "Corneal elevation topography: best fit sphere, elevation distance, asphericity, toricity, and clinical implications". *Cornea*. 2011. Vol.30 p.508-515. <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181fb4fa7>
- [20] Soumelidis A, Fazekas Z, Pap M, et al. "Generic Zernike-based surface representation of measured corneal surface data". En: *Proceedings of the IEEE International Workshop on Medical Measurements and Applications Proceedings (MeMeA 2011)*. Bari, Italy, 2011. p.148-153. <http://dx.doi.org/10.1109/MeMeA.2011.5966655>
- [21] Bao F, Chen H, Yu Y, et al. "Evaluation of the shape symmetry of bilateral normal corneas in a Chinese population". *PLoS one*. 2013. Vol.8 p.e73412. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073412>
- [22] Calossi A. "Corneal asphericity and spherical aberration". *Journal of refractive surgery*. 2007. Vol.23 p.505-514.
- [23] Gonzalez L, Hernandez-Matamoros JL, Navarro R. "Multizone model for postsurgical corneas: analysis of standard and custom LASIK outcomes". *Journal of biomedical optics*. 2008. Vol.13 p.044035. <http://dx.doi.org/10.1117/1.2960621>
- [24] Han Z, Sui X, Zhou D, et al. "Biomechanical and refractive behaviors of keratoconic cornea based on three-dimensional anisotropic hyperelastic models". *Journal of refractive surgery*. 2013. Vol.29 p.282-290. <http://dx.doi.org/10.3928/1081597x-20130318-08>
- [25] Gong DW, Chen JH, Yuan C, et al. "A new method for reconstruction of corneal topography with Placido disk system". *Advanced Materials Research*. 2014. Vol.974 p.373-378. <http://dx.doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.974.373>
- [26] Eklund A, Dufort P, Forsberg D, et al. "Medical image processing on the GPU - past, present and future". *Medical image analysis*. 2013. Vol.17 p.1073-1094. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2013.05.008>
- [27] Sun W, Darling A, Starly B, et al. "Computer-aided tissue engineering: overview, scope and challenges". *Biotechnology and applied biochemistry*. 2004. Vol.39 p.29-47. <http://dx.doi.org/10.1042/ba20030108>
- [28] Lohfeld S, Barron V, McHugh PE. "Biomodels of bone: a review". *Annals of biomedical engineering*. 2005. Vol.33 p.1295-1311. <http://dx.doi.org/10.1007/s10439-005-5873-x>
- [29] Almeida HA, Bártolo PJ. "Computational technologies in tissue engineering". *WIT Transactions on Biomedicine and Health*. 2013. Vol.17 p.117-129. <http://dx.doi.org/10.2495/BIO130111>
- [30] Ovcharenko EA, Klyshnikov KU, Vlad AR, et al. "Computer-aided design of the human aortic root". *Computers in biology and medicine*. 2014. Vol.54 p.109-115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2014.08.023>
- [31] C IC, Shyh-Yuan L, Ming-Chang W, et al. "Finite element modelling of implant designs and cortical bone thickness on stress distribution in maxillary type IV bone". *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*. 2014. Vol.17 p.516-526. <http://dx.doi.org/10.1080/10255842.2012.697556>
- [32] Rocha M, Pereira JP, De Castro AV. "3D modeling mechanisms for educational resources in medical and health area". En: *Proceedings of the 6th Iberian Conference on Information Systems and Technologies (CISTI 2011)*. Chaves, Portugal, 2011. p.1-6. ISBN: 978-1-4577-1487-0
- [33] Schubert C, van Langeveld MC, Donoso LA. "Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs". *The British journal of ophthalmology*. 2014. Vol.98 p.159-161. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304446>
- [34] Pinero DP, Alio JL, Aleson A, et al. "Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus". *Journal of cataract and refractive surgery*. 2010. Vol.36 p.814-825. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.11.012>
- [35] Auvinet E, Meunier J, Ong J, et al. "Methodology for the construction and comparison of 3D models of the human cornea". En: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2012. p.5302-5305. ISBN: 1557-170X
- [36] Zheng S, Ying J, Wang B, et al. "Three-dimensional model for human anterior corneal surface". *Journal of biomedical optics*. 2013. Vol.18 p.065002. <http://dx.doi.org/10.1117/1.jbo.18.6.065002>
- [37] Wilson SE, Lin DT, Klyce SD. "Corneal topography of keratoconus". *Cornea*. 1991. Vol.10 p.2-8.
- [38] Ambrosio R, Jr., Caiado AL, Guerra FP, et al. "Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus". *Journal of refractive surgery*. 2011. Vol.27 p.753-758. <http://dx.doi.org/10.3928/1081597x-20110721-01>
- [39] Montalban R, Alio JL, Javaloy J, et al. "Intrasubject repeatability in keratoconus-eye measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system". *Journal of cataract and refractive surgery*. 2013. Vol.39 p.211-218. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.10.033>
- [40] Montalban R, Alio JL, Javaloy J, et al. "Comparative analysis of the relationship between anterior and posterior corneal shape analyzed by Scheimpflug photography in normal and keratoconus eyes". *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2013. Vol.251 p.1547-1555. <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-013-2261-3>