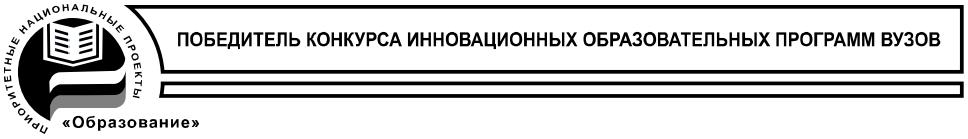
Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное агентство по образованию

Санкт–Петербургский государственный университет информационных технологий, механики и оптики



В.А.Серебряков

Опорный конспект лекций по курсу

ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ



Санкт–Петербург
2009

Серебряков В.А. Опорный конспект лекций по курсу «Лазерные технологии в медицине». – СПб: СПбГУ ИТМО, 2009. – 266 с.

Настоящее учебное пособие предназначено для студентов специальности 200201 «Лазерная техника и лазерные технологии», бакалавров и магистров направления 200200 «Оптотехника».

Учебное пособие также может быть полезно инженерам, медицинским работникам, ученым, маркетологам, менеджерам, которые применяют лазеры в медицинских технологиях, для понимания преимуществ и ограничений использования лазеров в этой области, для повышения знаний в области процессов лазерной медицины и для их будущей работы.

Рекомендовано к печати ученым советом инженерно–физического факультета 09.06.09, протокол №6.



СПбГУ ИТМО стал победителем конкурса инновационных образовательных программ вузов России на 2007-2008 годы и успешно реализовал инновационную образовательную программу «Инновационная система подготовки специалистов нового поколения в области информационных и оптических технологий», что позволило выйти на качественно новый уровень подготовки выпускников и удовлетворять возрастающий спрос на специалистов в информационной, оптической и других высокотехнологичных отраслях науки. Реализация этой программы создала основу формирования программы дальнейшего развития вуза до 2015 года, включая внедрение современной модели образования.

© Санкт-Петербургский государственный университет информационных технологий, механики и оптики, 2009

© В.А.Серебряков, 2009

Содержание

Введение 6
1. Низкоинтенсивные лазеры в диагностике заболеваний 7
1.1 Оптические свойства тканей организма. Хромофоры биотканей 8
1.2 Лазерная спектральная диагностика 11
1.2.1 Диодный газоанализатор в биоанализе. 12
1.3 Томография, как метод диагностики заболеваний 16
1.3.1 Лазерная оптическая томография. 20
1.3.1.1 Рассеяние излучения микроструктурами ткани. Анизотропия рассеяния 22
1.3.1.2 Лазерное детектирование объекта в мутной среде 29
1.3.2 Оптическая когерентная томография (ОСТ) 32
1.3.2.1 Широкополосная интерферометрия 33
1.3.2.2 Ограничения аксиального разрешения 35
1.3.2.3 Оптический когерентный томограф высокого разрешения 37
1.3.2.4 Спектроскопическая оптическая когерентная томография 45
1.3.3 Диффузная оптическая томография (DOT). 47
1.3.3.1 Алгоритмы восстановления изображения 47
1.3.3.2 Диффузная оптическая люминесцентная томография 48
1.3.4 Терагерцовая томография и возможности ее использования 51
1.3.4.1 Генерация и детектирование ТГц излучения. Предельное разрешение 53
1.3.4.2 Медицинский ТГц томограф 55

2. Лазеротерапия 58
2.1 Физико-биологические основы лазерной терапии 59
2.1.1 Механизмы фотоактивации 63
2.1.2 Противовоспалительное и антирадикальное действие лазерного облучения 66
2.1.3 Лазерное облучение крови 70
2.2 Фотодинамическая терапия 73
2.2.1 ФДТ – неинвазивный метод лечения рака 74
2.2.2 Порфирин как фотосенсибилизатор 75
2.2.3 Процесс ФДТ и механизмы деструкции раковой клетки 76
2.2.4 ФДТ кровеносных сосудов при дегенерации макулы и ангиопластике 83
2.2.5 Фотосенсибилизаторы второго поколения. Нанотехнологии в ФДТ 86

3.Тепловые воздействия лазерного излучения на биоткани 88
3.1 Лазерная термотерапия 88
3.1.1 Теплофизические свойства тканей. Отвод тепла кровотоком 90
3.1.2 Лазерная гипертермия 93
3.1.3 Лазерная термотерапия 94
3.1.3.1 Коррекция формы хрящей наружной лазеротерапией 95
3.1.3.2 Внутритканевая лазерная фотокоагуляция 96
3.1.3.2.1 Кардиологический лазерный катетер 98
3.2. Лазерная фотоабляция 99
3.2.1 Импульсная лазерная абляция биологических тканей 100

3.2.2 Динамика абляционного факела 107
3.2.3 УФ и ИК абляция 110
3.2.3.1 Кинетика декомпозиции ткани 111
3.2.3.2 Условия прецизионного удаления ткани 112
3.2.4 “Тепловые” и “нетепловые” воздействия на ткань 113
3.2.4.1 Лазерный разрез мягких тканей 114
3.2.4.2 Разрез твердой ткани лазерным излучением 116
3.2.4.2.1 Фото- и термоабляция костных тканей. 117

4. Селективный лазерный фототермолиз 119
4.1 Чрезкожный (cutaneous) термолиз кровеносных сосудов 119
4.1.1. Селективное поглощение излучения компонентами кожи 120
4.1.2. Время облучения 123
4.1.3 Энергия облучения 124
4.1.4 Эпидермальное (поверхностное) охлаждение 125
4.1.5 Васкулярные (vascular) лазеры 126
4.2 “Подтяжка” кожи лица 130
4.3 Фотоэпиляция 133
4.3.1.Селективный фототермолиз в лазерной эпиляции 135
4.3.2 Лазеры и световые источники для селективного удаления волос 138
4.3.3 Удаление волос комбинированной свето-тепловой системой фотоэпиляции (LHE) 141
4.3.4 Игло-волоконная лазерная эпиляция 143
4.4 Лазеры удаляют татуировку (Tattoo Lasers) 144
4.4.1 Селективное лазерное разрушение татуировочного пигмента 146
4.4.2 Неблагоприятные эффекты при лазерном удалении татуировок 151

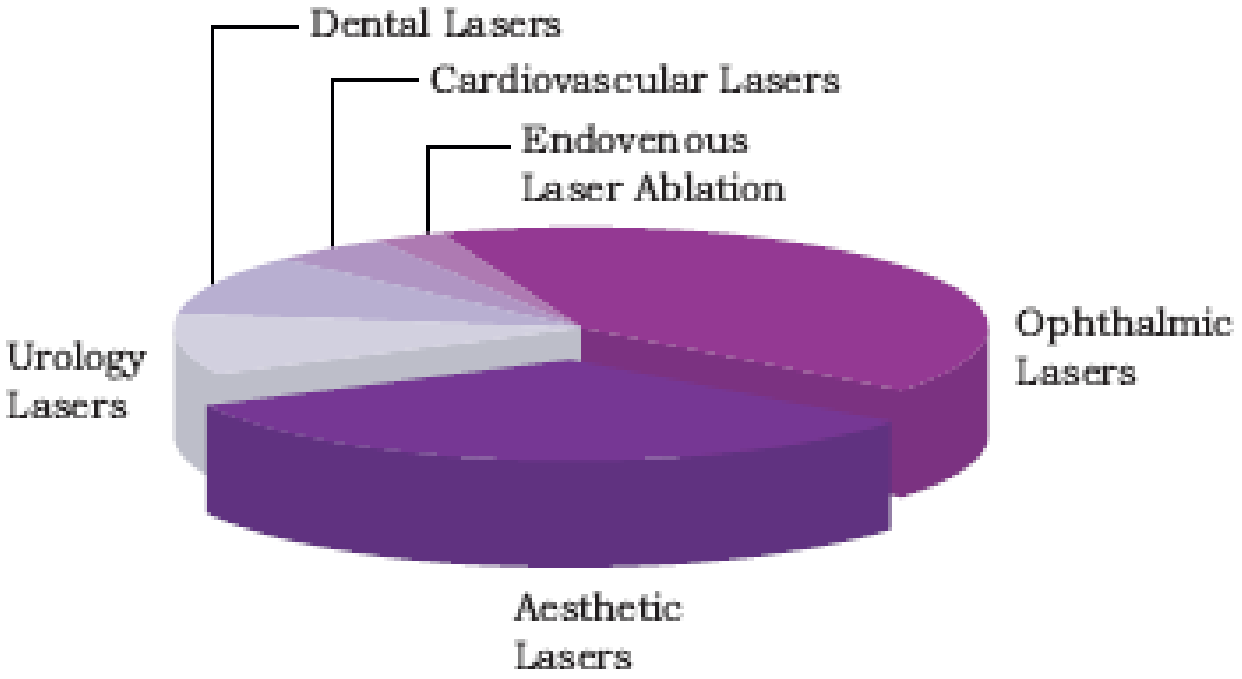
5. Лазерная абляция в жидкой среде Ангиопластика 154
5.1 Динамика пузыря. Эффективность контактной и неконтактной абляции 154
5.2 Особенности абляции в лазерном тромболизисе 160
5.2.1 Сердечно-сосудистые катетеры для коронарной ангиопластики 161
5.2.2 Лазерная технология изготовления коронарных стентов 162
5.2.3 Импульсные лазеры в ангиопластике 164
5.2.3.1 Ограничения лазерной ангиопластики 169
5.3 Обработка варикозных вен (лазерная внутривенная абляция) 172
5.4 Лазерная ангиопластика в среднем ИК диапазоне. Новый подход 174

6. Лазерная абляция мягких тканей. Офтальмология 175
6.1 Глаукома, лазеры снижают внутриглазное давление 175
6.2 Лазерное лечение заболеваний сетчатки 180
6.3 Хирургическая коррекция ошибок рефракции 181
6.3.1 Эффективность лазерной абляции роговицы 183
6.3.2 LASIK. Коррекция ошибок рефракции 184
6.3.3 Оптический пробой. Фемтосекундный лазерный “нож” в рефракционной хирургии 187
6.3.3.1 Нелинейные эффекты при разрезании роговицы fs импульсами 191
6.3.3.2 Фотонно-кристаллические волокна для УКИ 192

7. Лазерная абляция твердых тканей. 195
7.1 Лазерная литотрипсия. Механизмы разрушения камней 195
7.1.1 Импульсный лазер на кумариновом красителе 195
7.1.2 FREDDY – двухдлинноволновый Nd:YAG лазер в литотрипсии 198
7.1.3 Гольмиевый лазер в урологии 199
7.1.3.1 Эффективность абляции мочевых камней. Ретропульсия 201
7.1.3.2 Гибкий уретроскоп и литотрипсия желчных камней 205
7.1.3.3 Резекция простаты гольмиевым лазером 207
7.1.4 Перспективные лазеры для литотрипсии. Er:YAG лазер 208
7.2 Лазеры в стоматологии 210
7.2.1 Строение зуба 211
7.2.2 Взаимодействие УФ и ИК лазерного излучения с тканями зуба 212
7.2.2.1 Er:YAG лазер 218
7.2.2.2 Световоды для ИК лазеров 222
7.2.2.3 Перспективы УКИ лазерных импульсов в лечении зубов 225
8. Медицинские применения лазеров среднего ИК диапазона спектра.. Проблемы и перспективы. 227
8.1 Механизм абляции на 6.1 и 6.45 мкм 233
8.2 FEL 6 мкм - прецизионный хирургический скальпель 236
8.2.1 Хирургия глаза 236
8.2.2 Нейрохирургия 239
8.2.3 Абляция твердых тканей 240
8.2.4 Ангиопластика 243
8.3 OPO против FEL 245
Заключение 248
Литература 249

Введение

Рынок медицинских лазеров



Полное число процедур по лазерному “омоложению”кожи и удалению морщин увеличилось со 120 000 в 2000 г. до 550 000 в 2006 г. с соответствующим увеличением производства Er лазеров, включая Er волоконные лазеры. Еще более перспективным оказался рынок диодных лазеров для удаления волос (~44% полной суммы продаж медицинских лазеров) - число процедур увеличилось с 480 000 в 2000 г. до 1.5 миллионов в 2006 г. и их число должно удвоиться к 2010 г. Другой быстро растущий сектор - диагностические лазеры (оптическая когерентная томография), ежегодный прирост 25% (>15% полной суммы продаж). В то же время офтапьмологический сектор коррекции зрения, выполняемой с эксимерными лазерами не меняется в течение последних трех лет. Суммарный рост продаж медицинских лазеров увеличивается ежегодно на 10%.

Laser Focus World 2008

1. Низкоинтенсивные лазеры в диагностике заболеваний

Прошло более 40 лет со времени рождения первого лазера, но этого оказалось достаточно, чтобы квантовая электроника стала одним из ведущих направлений науки и техники. Работы по усовершенствованию лазеров и их применению позволили получить принципиально новые результаты в информационных системах и связи, в биологии и медицине, в космических и других научных исследованиях. Для лазерного излучения характерны: монохроматичность, острая направленность, благодаря чему удается концентрировать на значительных расстояниях энергию и мощность, возможность варьировать режимы излучения от непрерывного до импульсного с различной длительностью импульсов, наконец, когерентность и поляризация. Уникальное сочетание этих свойств позволяет реализовать различные механизмы взаимодействия - как тепловые (плазмообразование, абляция, испарение, плавление, нагрев), так и нетепловые (спектрально-резонансные) воздействия на вещество, оказывающие влияние на сложные атомные и молекулярные системы.

Естественно, что одной из первых возникла идея о применении лазерного излучения в медицине. За истекшие годы лазерные приборы и методики проникли практически во все разделы медицины. Особенно успешно используются лазеры в хирургии, терапии и в диагностике заболеваний. Вместе с тем сложилось понимание того, каждый вид лазерной операции, каждая лазерно-медицинская методика требуют специфического сочетания основных параметров лазерного излучения и знания механизмов его взаимодействия с различными тканями [1].

Сегодня достаточно условно можно выделить три основные области применения лазеров в медицине:

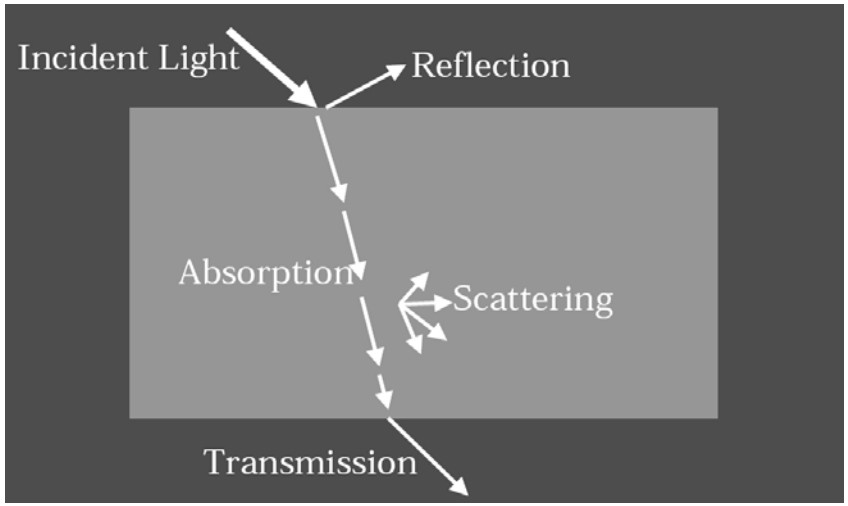
- Это новые методы неинвазивной диагностики: оптическая когерентная томография - перспективный метод диагностики офтальмологических и раковых заболеваний, лазерный спектральный анализ молекул-биомаркеров в выдыхаемом воздухе при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

  Именно в этих диагностиках используются такие уникальные свойства лазерного излучения как высокая ***когерентность и поляризация,*** отличающего его от обычного, пусть даже монохроматического света.
- Большое распространение (особенно в России) получила лазеротерапия: облучение низкоинтенсивными лазерами плохо заживающих ран или крови человека; в сочетании с фотосенсибилизаторами (различные модификации гематопорфирина) низкоэнергетические лазеры применяют для избирательного разрушения клеток раковой опухоли, атеросклеротических бляшек, лечения дегенерации макулы (фотодинамическая терапия).
- И, наконец, мощные (высокоэнергетические) лазеры, которые используются в качестве хирургического инструмента в офтальмологии, оториноларингологии, урологии, косметологии. Световой скальпель вызывает необратимые изменения в тканях: коагуляцию, испарение или абляцию (удаление и резка ткани).

1.1 Оптические свойства тканей организма

При взаимодействии с поверхностью тела человека часть оптического излучения отражается, другая рассеивается, третья поглощается, а четвертая проходит сквозь различные слои биологических тканей. Чаще всего объектом взаимодействия оптического излучения с организмом является кожа. Коэффициент отражения излучения слабопигментированной кожей достигает 43-55% и зависит от многих причин. Так, например, у мужчин он на 5-7% ниже, чем у женщин. Пигментированная кожа отражает свет на 6-8% слабее. Скользящее падение света на поверхность кожи увеличивает коэффициент отражения до 90%.

Фотобиологические реакции возникают вследствие поглощения световых квантов. Если фотон имеет энергию, равную или близкую разности энергетических состояний молекулы или атома (электронных, колебательных, вращательных, см. Диаграмму Jablonsky, Рис 1.1), он с высокой вероятностью поглощается, если же его энергия существенно не совпадает с энергией разности состояний молекулы, то вероятность поглощения мала и фотон взаимодействует с молекулой по механизму упругого соударения, т.е. рассеивается [2].



По порядку величины энергия, соответствующая энергии электронных переходов молекулы, равна 2÷10 эВ. Она совпадает с энергией квантов ультрафиолетового и видимого излучений. Энергия колебательных уровней соответствует средневолновому ИК излучению, а вращательных уровней – дальней ИК области спектра и микроволновому радиоизлучению. Потому ближний ИК диапазон и прозрачен для биологических тканей, что его кванты уже практически не возбуждают электронных переходов, но все же еще имеют слишком высокую энергию для эффективного возбуждения колебательных степеней свободы молекул. Вследствие указанных причин инфракрасное излучение с длиной волны 800–1500 нм соответствует «окну прозрачности» для биологических тканей. ИК-излучение с длиной волны 6-7 мкм уже эффективно поглощается молекулами воды за счет возбуждения колебательных энергетических уровней.

Характер взаимодействия оптического излучения с биологическими тканями определяется его проникающей способностью. Различные слои биоткани неодинаково поглощают оптическое излучение разной длины волны. Глубина проникновения света нарастает при переходе от ультрафиолетового излучения до ближнего ИК диапазона с 1 мкм до 2,5 мм, а в среднем и дальнем диапазонах резко снижается до 0,3-0,5 мм.

Mechanisms of light interaction with molecules

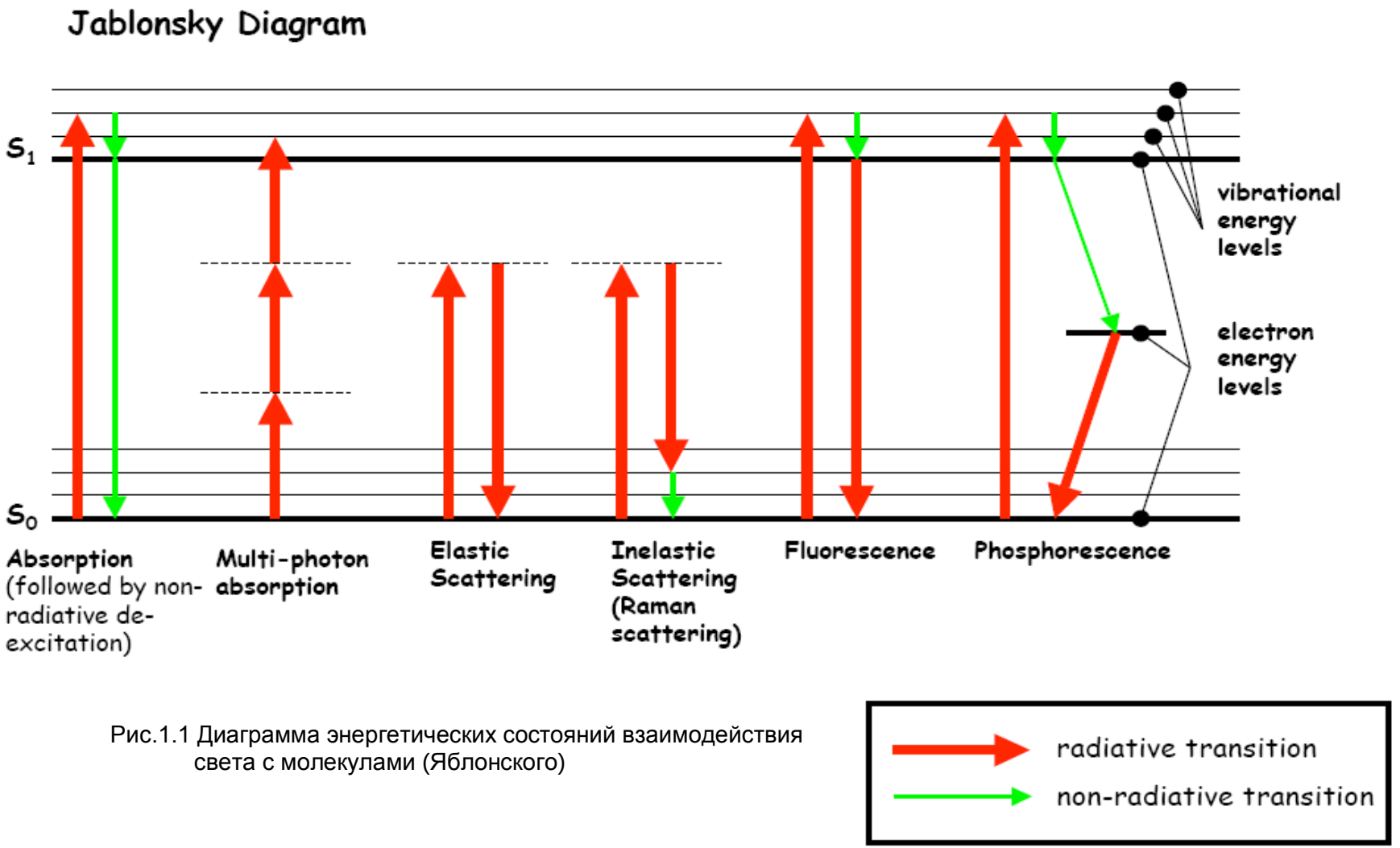


Рис.1.1 Диаграмма энергетических состояний взаимодействия света с молекулами (Яблонского)

Поглощение хромофорами биотканей

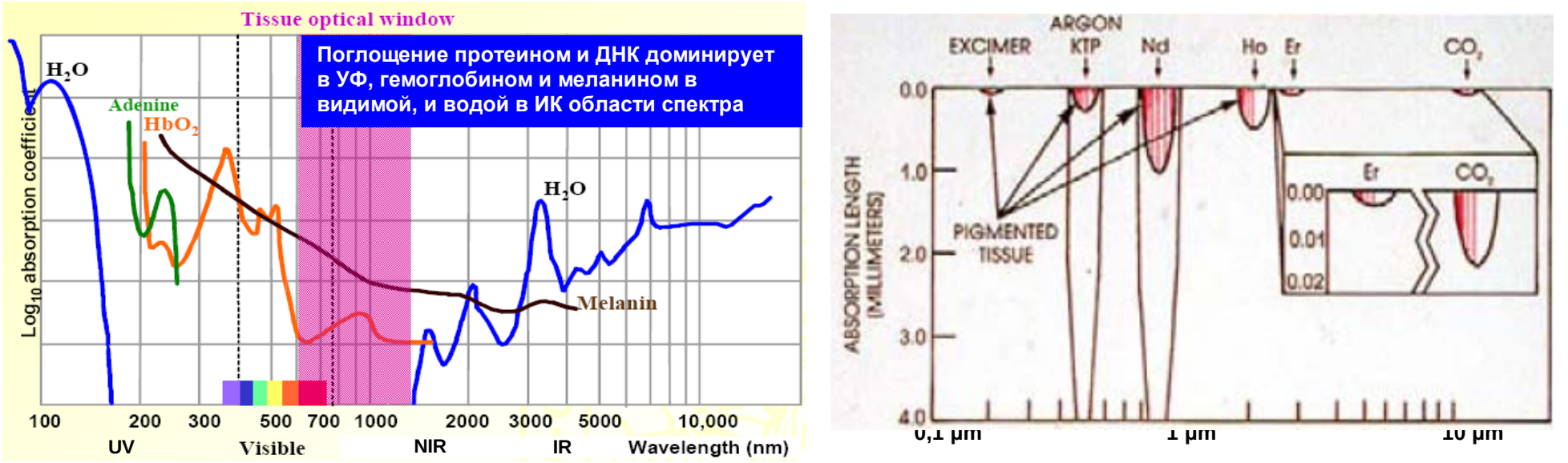


Рис.1.2 Спектры поглощения хромофоров биоткани (слева) и глубина проникновения лазерного излучения (справа)

Глубина проникновения излучения в биоткани, Рис.1.2, с интенсивностью, достаточной для возникновения клинически значимых фотобиохимических и термодинамических эффектов, зависит от наличия и соотношения концентраций трех основных фотохромов (воды, меланина и гемоглобина), длины волны, плотности мощности излучения и его временно-пространственных характеристик.

Diode lasers
661 nm
760 nm
785 nm
802 nm
826 nm

Ti:Sapphire laser
690 - 850 nm

В УФ диапазоне поглощение зависит от содержания **белков**, огромное число которых, является неспецифическими хромофорами для излучения 180–390 нм. Избирательный спектр поглощения **ДНК** лежит между 220 и 350 нм. При интенсивном излучении возможны нарушения в образовании нормального механизма транскрипции с последующей передачей следующим поколениям клеток ошибочного кода.

Меланин является важнейшим эпидермальным хромофором, поглощающим свет достаточно равномерно во всей видимой области спектра с максимумом в УФ области.

Оксигенированный гемоглобин интенсивно поглощает световое излучение, начиная с УФ области и до длины волны 600 нм с максимумом в 585 нм.

В диапазоне от 600 до 1200 нм излучение глубже проникает в ткань с минимальными потерями на поглощение и рассеивание. Специфических хромофоров с высоким коэффициентом поглощения в этом диапазоне не существует.

1.2 Лазерная спектральная диагностика

Мысль о том, что некоторые заболевания можно обнаружить по запаху изо рта, высказал еще Гиппократ. А сегодня тесты выдыхаемого воздуха на алкоголь или на наличие специфических продуктов расщепления питательных веществ, свидетельствующих о присутствии в организме тех или иных бактерий (например, *Helicobacter pylori,* отвечающей за развитие язвенной болезни), стали обычным делом [3].

В воздухе, выдыхаемом человеком, содержатся следы около 600 летучих соединений, образуемых в организме, которые могут много рассказать о состоянии организма и помочь поставить диагноз. Ведь состав выдыхаемого воздуха и темп выделения молекул из организма напрямую связаны с биохимическими и физиологическими процессами. Например, одновременное детектирование монооксида и двуокиси углерода (CO и CO_2) позволяет исследовать кислород-транспортные свойства гемоглобина крови, а при одновременном детектировании CO и закиси азота (N_2O) можно исследовать зависимость газотранспортных свойств легочной мембраны в зависимости от интенсивности кровотока. Продукция каждого такого вещества обусловлена течением определённых биохимических реакций, что позволяет использовать некоторые молекулы, имеющие высокую специфичность образования, в качестве биомаркеров.

Молекула - биомаркер	**Заболевание или стрессорная нагрузка**
Окись азота (NO)	**Хронические инфекционные воспаления (гастрит, гепатит, колит, инфекция *Helicobacter pylori*)** Хроническая обструктивная болезнь легких Астма Инфекция верхних дыхательных путей Ринит
Изотопические модификации CO_2	**Инфицирование бактерией *Helicobacter pylori*** Прохождение пищи через желудочно-кишечный тракт Цирроз печени Избыточный рост бактерий Мальабсорбция Метаболизм желчи
Аммиак (NH_3)	**Острая и хроническая лучевая болезнь** Метаболизм моноаминов в легких Почечная недостаточность: при нефритах, гипертонической болезни, атеросклерозе почечных артерий Недостаточность печени при желтухах, гепатитах, циррозе печени. Рак легкого
Ацетон	**Сахарный диабет** Функция поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите Рак легкого
Этан (C_2H_6)	**Курящие и некурящие** Маркер витамина Е у детей Маркер разрушений, вызываемых свободными радикалами
Метанол, Этанол	**Алкоголизм** Заболевания центральной нервной системы Сахарный диабет
Окись углерода (CO)	**Инфекция дыхательных путей Астма** Анемии (гемолитическая, сидеробластическая, серповидно-клеточная) Карбоксигемоглобинемия Гипербилирубинонемия новорожденных Гематомы, гемоглобинурия, приклампсия, инфекции

1.2.1 Диодный газоанализатор в биоанализе

Новое диагностическое направление использования лазеров в биомедицине связано с высокочувствительным спектральным анализом газообразных молекул-биомаркеров в процессах газообмена живых организмов с окружающей средой, в частности, при респираторном дыхании. Привлекательной стороной диагностики, основанной на анализе химического состава выдыхаемого воздуха, является возможность исследовать процессы, происходящие в живом организме без вторжения в него, т.е. неинвазивно, исключая возможность заражения гепатитом или СПИД'ом.

Газоаналитический метод является альтернативой методам диагностики, основанным на анализе крови. Он выполняется в реальном масштабе времени и в перспективе может диагностировать развитие заболеваний (диабет, рак внутренних органов, цирроз печени и др.) на более ранних стадиях. Новый метод диагностики позволяет определить уровень сахара по содержанию ацетона в воздухе, выдыхаемом пациентом. Ацетон выделяется легкими больных диабетом при повышении уровня сахара в крови и придает дыханию своеобразный «фруктовый» запах. Но, как признают разработчики, ни методику диагностики, ни, тем более, лабораторную установку по количественному определению ацетона в выдохе диабетиков, они пока не разработали. Детектирование следов молекул в выдыхаемом воздухе относится к числу наиболее сложных задач газового анализа, что связано с очень низкими концентрациями исследуемых соединений (1-100 млн$^{-1}$) и, напротив, высоким содержанием мешающих анализу CO_2 и H_2O.

Одним из наиболее эффективных методов газового анализа является диодная лазерная спектроскопия (ЛДС). Уникальные диагностические возможности ЛДС обусловлены редким сочетанием спектральных свойств перестраиваемых диодных лазеров (ПДЛ), которые обладают узкой линией ($\Delta\lambda/\lambda < 10^{-7}$) и широкодиапазонной перестройкой частоты генерации. Они перекрывают спектральную область 0.6-40 мкм, где расположены колебательно-вращательные (КВ) спектры поглощения большого числа молекул. КВ-спектры определяются симметрией и химическим составом молекул, что позволяет с высокой точностью относить отдельные спектральные линии к поглощающему химическому соединению [4].

В дальнем и среднем ИК диапазоне (2-40 мкм), генерируют лазеры на основе узкозонных полупроводников (тройные и четверные соединения PbSnTe, PbSSe, PbEuSeTe). В ближнем ИК-диапазоне (0,9–3,5 мкм), перекрываемом лазерами на основе соединений AlGaAs, InGaAs, GaInAsSb, располагаются полосы, образуемые обертонами основных переходов. Вероятности таких переходов и, как следствие, интенсивности образуемых ими линий поглощения на 2–4 порядка ниже, чем для основных переходов в среднем ИК-диапазоне. Поэтому, несмотря на преимущества GaAs лазеров, обусловленных возможностью работы при комнатных температурах, для получения наибольшей чувствительности анализа предпочтительным является использование лазеров среднего ИК диапазона. Низкий уровень амплитудных и частотных шумов ПДЛ позволяет регистрировать резонансное поглощение в

отдельных линиях колебательно-вращательных спектров исследуемых молекул с чувствительностью к изменению **оптической плотности вплоть до 10^{-7} и спектральным разрешением ~ $3 \cdot 10^{-4}$ $см^{-1}$.**

Особенностью анализа молекул-биомаркеров является то, что следовые количества таких веществ изучаются в составе сложных газовых смесей. Так, выдыхаемый воздух содержит более 300 летучих химических соединений, причем содержание в нем H_2O и CO_2, активных в поглощении ИК излучения и мешающих анализу на несколько порядков выше концентраций исследуемых молекул. Это заставляет выбирать для анализа наиболее интенсивные линии поглощения молекул, располагающихся в **«окнах прозрачности» в спектрах пропускания H_2O и CO_2**.

Для сравнения аналитических свойств линий детектируемого вещества предлагается критерий, близкий по своей сути к критерию разрешения двух спектральных линий равной интенсивности, который применяется для оценки разрешающей способности спектральных приборов (критерий Релея – две близко расположенные спектральные линии считаются разрешенными, если в центре их суммарного контура наблюдается провал).

Определение концентрации газообразных веществ с помощью спектральных методов высокого разрешения, в том числе с ПДЛ, Рис.1.3, основывается на использовании закона Бугера, который связывает концентрацию вещества *c*, его коэффициент поглощения на заданной оптической частоте ***κ(ν)*** и длину оптического пути ***L*** с интенсивностью излучения до и после прохождения аналитической кюветы, соответственно $I_0(\nu)$ и $I_L(\nu)$: $I_L(\nu) = I_0(\nu)\exp\left[-\kappa(\nu)cL\right]$

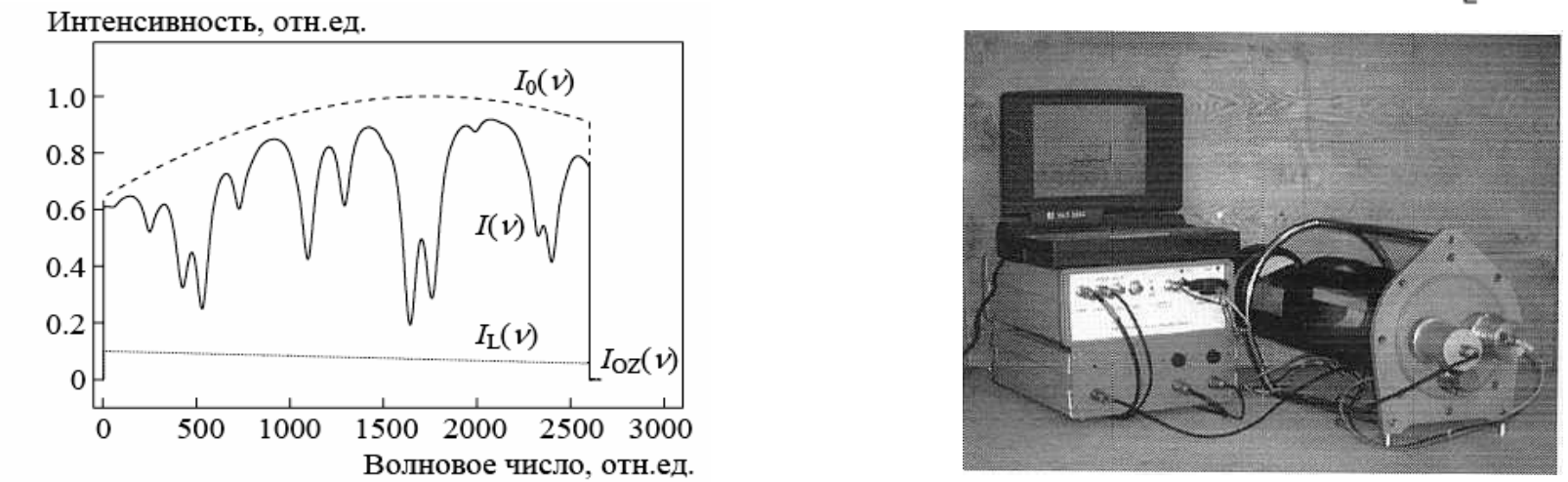


Рис.1.3 Спектр газообразных веществ $I_L(\nu)$ (слева) измеренный с помощью диодного лазерного газоанализатора (справа)

Метод вычисления концентрации газа основан на сравнении контуров линий поглощения в аналитическом и реперном каналах с учетом столкновительного и доплеровского уширения. Это позволяет достичь высокой селективности прибора по отношению к другим газам.

Лазерный газоанализатор (Дыхнул - и диагноз поставлен!)

Газоанализатор (Рис.1.4) функционально состоит из двух частей [5]:

1. Оптическая часть, включающая в себя диодный лазер (1) в качестве источника излучения с системой стабилизации температуры, две оптические кюветы: одна – многопроходная (7) с перестраиваемой длиной оптического пути (от 1 до 100 м), другая - реперная, короткая - длиной 5 см (6), два приемника излучения (2) соответственно в аналитическом и реперном каналах.

2. Два электронных блока, первый предназначен для усиления и преобразования сигналов с фотодетекторов, второй - для управления лазером, его температурой, первичной обработки данных, связью с компьютером.

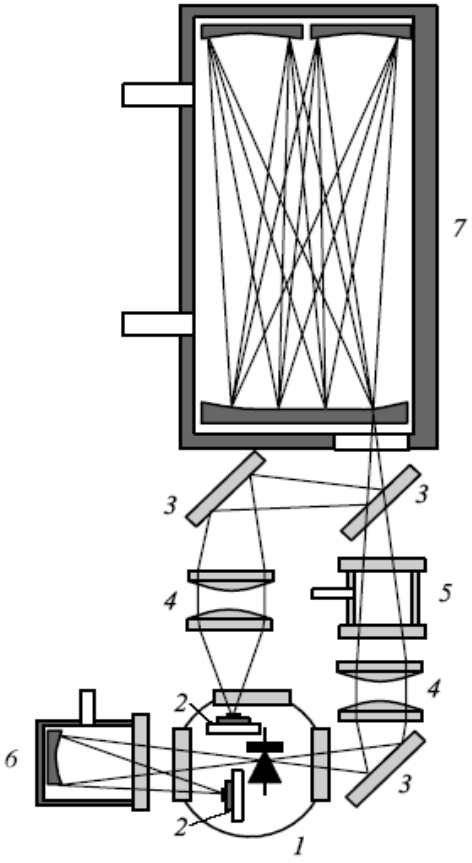
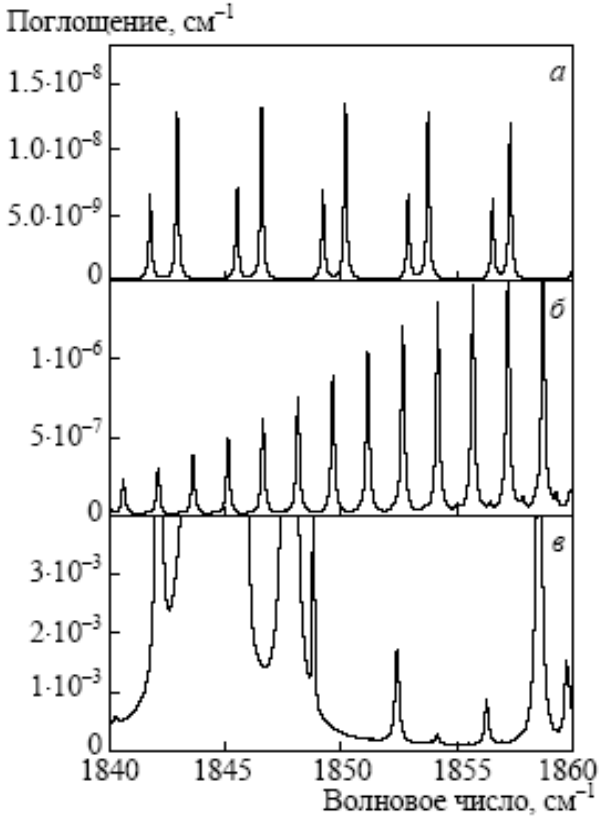
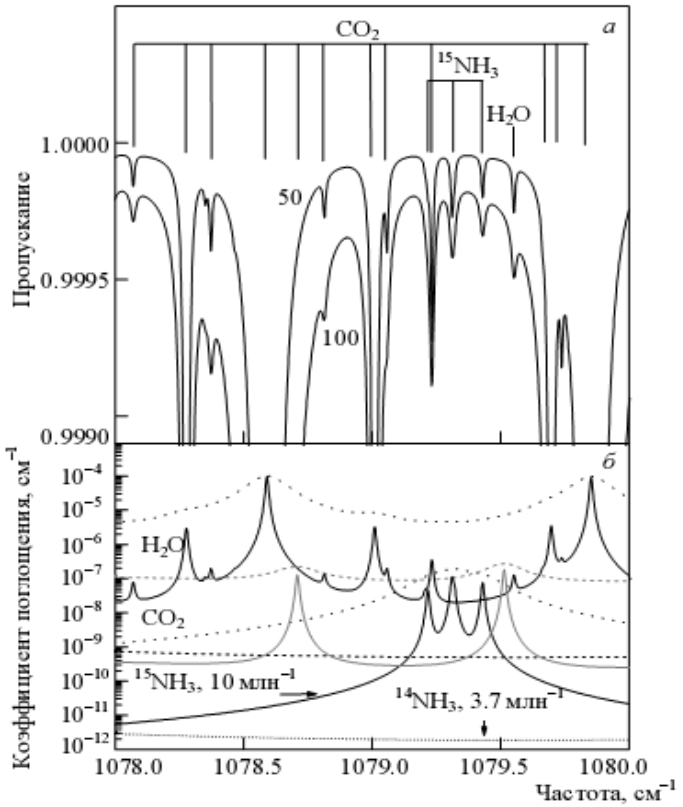


Рис.1.4 Схема лазерного газоанализатора и измеренные спектры выдыхаемого воздуха

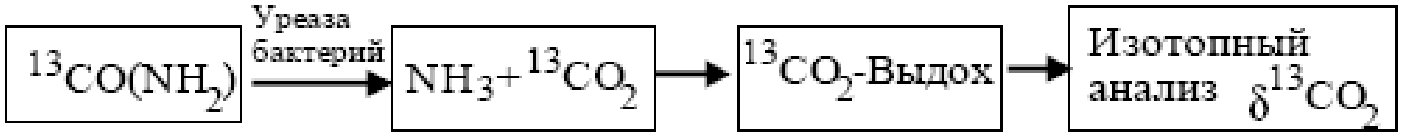


Спектры поглощения NO (*а*), CO (*б*), HO (*в*) в районе 5.5 мкм, для условий, соответствующих выдыхаемому воздуху: содержание 74 об.% N_2, 18 % O_2, 3% CO, 6.5% HO, 10^{-7}% NO.



Эмулированные спектры пропускания (а) и поглощения (б) $^{15}NH_3$, CO_2 и H_2O в выдыхаемом воздухе в районе 9.3 мкм. Суммарное давление воздушной смеси: а — 100 и 50 мм рт.ст., б — 50 мм рт.ст. (сплошные линии) и 760 мм рт.ст. (пунктирные)

Величина резонансного поглощения аммиака $^{14}NH_3$ даже для самых интенсивных линий основной изотопической модификации NH3 на порядки меньше, чем для линий H_2O или CO_2.
Детектирование следов аммиака в выдыхаемом воздухе ($^{14}NH_3$ - 10 млрд.$^{-1}$) требует чувствительности анализа, лучшей 1 млрд.$^{-1}$. Такую чувствительность можно реализовать при использовании КВ-полосы поглощения v2(0100*a* – 0000*s*), линии которой расположены в диапазоне 9–11 мкм. Анализ показывает, что наиболее перспективными для газового анализа являются изолированная линия с частотой центра 967см$^{-1}$ и неразрешенный при атмосферном давлении мультиплет вблизи 1065 см$^{-1}$, так как здесь меньше влияние линий воды и CO_2.
Снижение общего давления анализируемой газовой смеси высокоэффективно для улучшения условий детектирования слабого резонансного поглощения в условиях интерференции спектров поглощения. При прямом детектировании переход от атмосферного давления к общему давлению ~50 мм рт.ст. может дать выигрыш по концентрации в три порядка. При использовании второй производной такое же снижение дает выигрыш в пять порядков.
Спектрофотометрические методы измерения являются также альтернативными изотопной масс-спектрометрии. Так, например, в дыхательном тесте для гастроэнтерологической диагностики инфицированности желудка *Helicobacter pylori* применяют мочевину, обогащенную ^{13}C изотопом. В присутствии бактерий мочевина разлагается с выделением изотопно-обогащенного CO_2. Величина ^{13}C–обогащения выдоха зависит от дозы и степени изотопного обогащения принимаемого препарата, а также от величины метаболического продуцирования $^{13}CO_2$.



Диагностическим критерием хеликобактериоза является оценка степени обогащения изотопом углерода **^{13}C** выдыхаемого CO_2 после перорально принятой дозы мочевины, обогащенной стабильным изотопом **^{13}C** углерода. Образование изотопно-меченого CO_2 является индикатором процесса разложения мочевины, а значит и присутствия *Helicobacter pylori* бактерий в организме человека.
Применительно к диагностике *Helicobacter pylori* инфекции использование лазерной спектрометрической техники повышает чувствительность и точность изотопного анализа, делая его более доступным по цене и удобным в эксплуатации.

1.3 Томография, как метод диагностики заболеваний

Томография (греч. tomos слой, кусок + graphiō писать, изображать) - метод неразрушающего послойного исследования внутренней структуры объекта посредством многократного его просвечивания в различных пересекающихся направлениях, число которых достигает 10-10^6 (так называемое сканирующее просвечивание). Различают методы томографии (Т.) *с облучением* пациентов (обычная рентгеновская появившаяся в конце 1960-х гг. или, так называемая, классическая, компьютерная рентгеновская 1963 г. и радионуклидная, или эмиссионная Т.), и *не связанные с облучением* (ультразвуковая и магнитно-резонансная Т.).

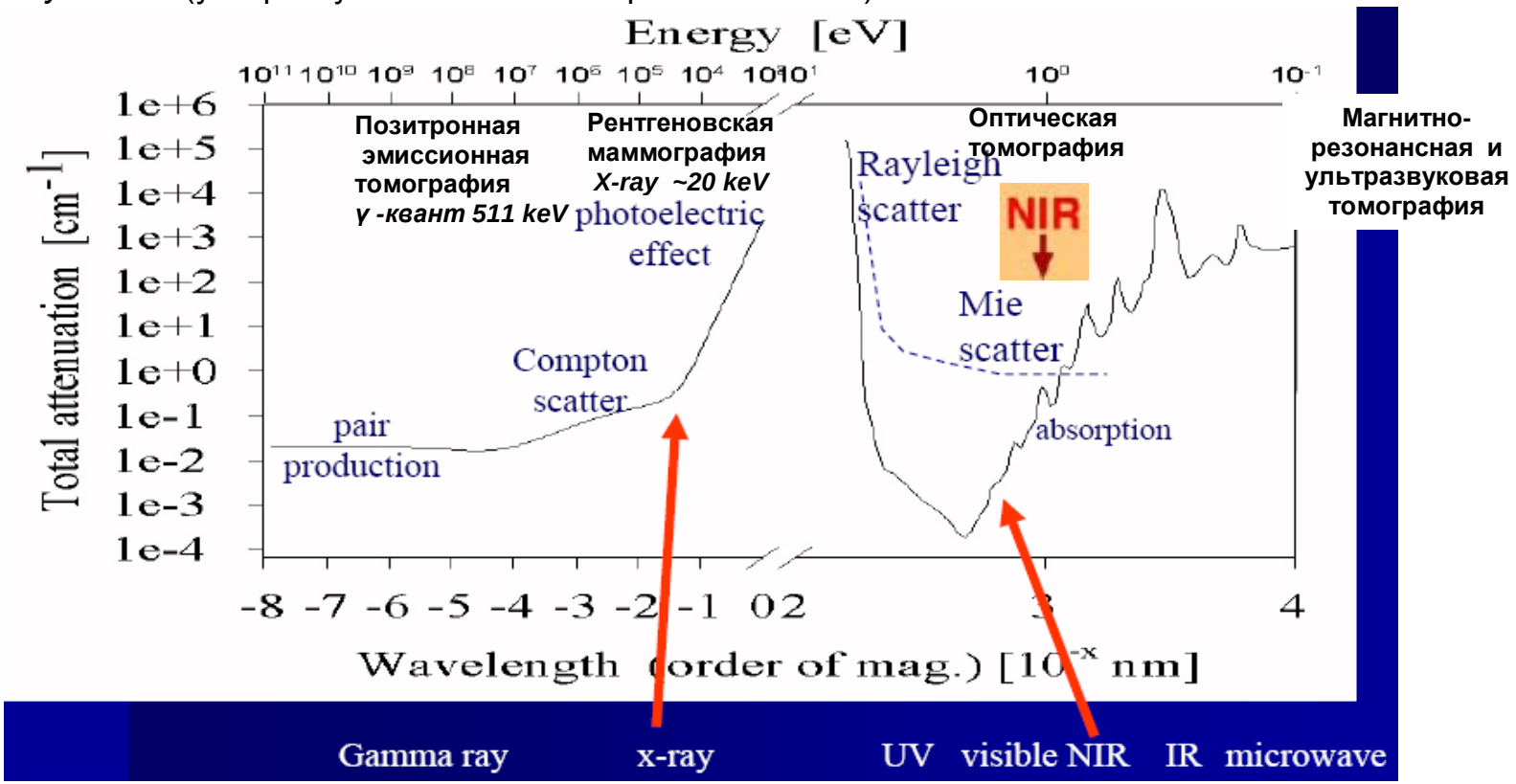


Рис.1.5 Виды томографии

Сегодня органы внутри тела диагностируют, в первую очередь, рентгеновским и ультразвуковым методами. Эти методы обладают высоким пространственным разрешением, давая точную структурную информацию. Однако они имеют один общий недостаток: не могут определить является ли определенное пятно опухолью, и, если да, то

доброкачественная она или злокачественная**.** К тому же рентгеновскую томографию нельзя применять раньше 30 лет. С помощью магнитного резонанса можно определить химический состав ткани, но он не позволяет определить такой важный элемент, как кислород. **П**озитрон-эмиссионная томография имеет низкое пространственное разрешение, очень дорогая и может дать фальшивый результат для диабетиков.

Ближняя ИК-диагностика предлагает исследование ткани с помощью баллистической Когерентной томографии (детектируется время пролета фотона до мишени), и Диффузной томографии (сигнал детектируется после многократного рассеяния фотона). Объект, скрытый внутри биологической среды, должен быть детектирован и локализован, обеспечивая как структурную, так и оптическую информацию, желательно в реальном времени и без изменения окружающей среды.

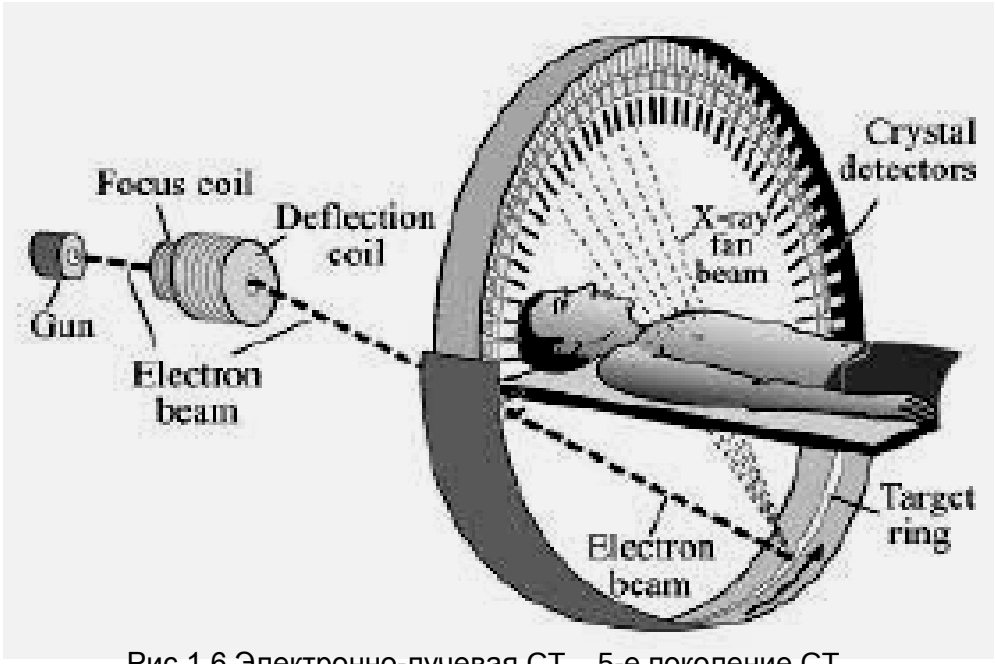


Рис.1.6 Электронно-лучевая CT – 5-е поколение CT

Рентгеновская томография (CT) применяется при исследовании практически всех областей тела человека. Высокая разрешающая способность Рис.1.6 позволяет дифференцировать структуры почти одинаковой плотности (например, органы брюшной полости и забрюшинного пространства) без дополнительного контрастирования. Для исследования сердца применяют динамическую CT, при которой производят серию томограмм, выполняемых с максимальной скоростью.

CT дает возможность точно установить локализацию и распространенность патологического процесса, оценить результаты лечения, а также проводить топометрию при планировании лучевой терапии.

Позитронно-эмиссионная томография (PET) - метод радиоизотопной диагностики, основанный на применении фармпрепаратов, меченных изотопами - позитронными излучателями ($^{15}O_2$, ^{18}F и др.), попадающими в организм обследуемых путем инъекции водного раствора. Для радиоактивных изотопов характерно испускание гамма-квантов или позитронов. Первый случай – это однофотонная эмисионная вычислительная томография (SPECT). Второй – PET: после эмиссии из ядра атома позитрон проходит в окружающих тканях расстояние, равное 1-3 мм, теряя энергию при соударении с другими молекулами. В момент остановки позитрон соединяется с электроном, происходит аннигиляция: масса обеих частиц

переходит в энергию - излучаются два высокоэнергетических гамма-кванта (511 кэВ), которые регистрируются с помощью нескольких колец детекторов, окружающих пациента. Однако из-за высокой стоимости и сложности применения использование PET в медицинской практике ограничено (Указанные радионуклиды получают в ускорителях заряженных частиц (циклотронах), устанавливаемых непосредственно в лечебном учреждении).

Магнитно-резонансная томография (MRT) — метод получения изображения внутренних структур тела человека (интраскопия) с использованием ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

ЯМР—избирательное поглощение веществом электромагнитного излучения, обусловленное переориентацией магнитных моментов атомных ядер, находящихся в постоянном магнитном поле.

Ядра атомов большинства химических элементов (с нечетным числом протонов и нейтронов) обладают спином, т.е. моментом количества движения и обусловленным им постоянным магнитным моментом. При помещении в постоянное магнитное поле магнитный момент системы ядер движется по поверхности конуса вращения вокруг оси направления поля (прецессионное движение).

Воздействие внешнего переменного электромагнитного излучения с данной частотой приводит к резонансному поглощению энергии излучения и появлению сигнала ЯМР. Разным ядрам соответствуют различные частоты резонанса. Для изучения биологических систем обычно используют ЯМР ядер водорода — протонов, который присутствует почти во всех молекулах, дейтерия углерода, фосфора.

Внутренние поля в веществе приводят к сдвигу и расщеплению на несколько линий частоты резонанса (ЯМР спектр), к изменению времени релаксации. Изучение спектров ЯМР позволяет сделать вывод о химической и пространственной структуре различных веществ и механизмов их действия. MRT позволяет исследовать внутренние органы и ткани человека, не прибегая к оперативному вмешательству и без вредного воздействие на организм благодаря низкой энергии используемых в ЯМР излучений.

Наиболее эффективна MRT при исследовании, межпозвоночных дисков, мягких тканей. Достоинством метода MRT-интроскопии является его высокая чувствительность в изображении мягких тканей, а также высокая разрешающая способность.

MULTIMODALITY!

Перспектива ***сочѐтанного*** использования (Рис.1.7 и Рис.1.8) различных методов - один с хорошим пространственным разрешением анатомических структур (MRT или CT), а другой позволяет получать молекулярное изображение (PET) [6]

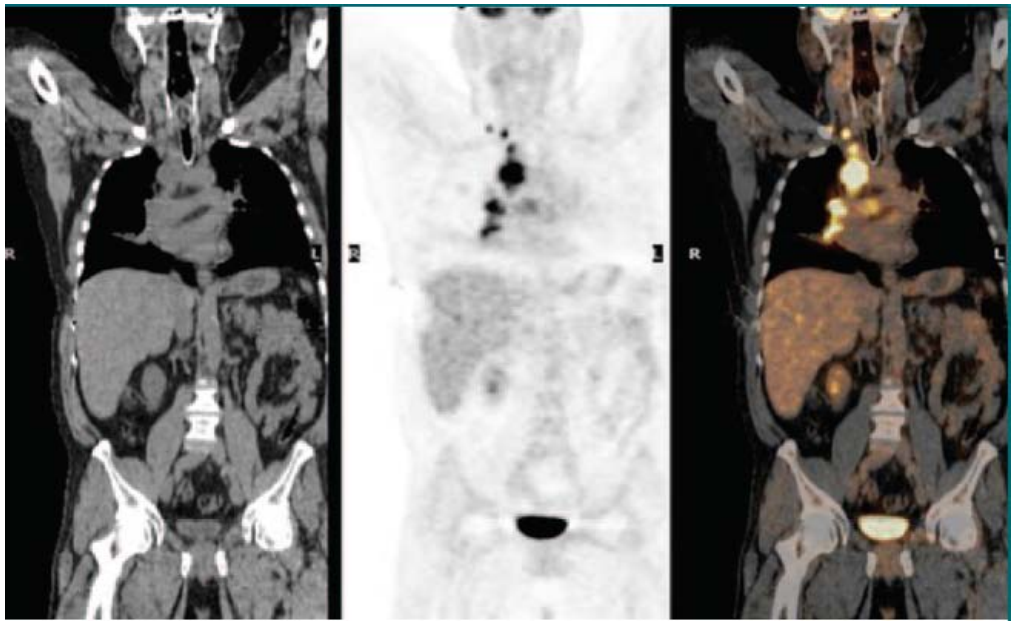


Рис.1.7 Объединение PET/CT

Фронтальные CT (слева), PET (центр), Объединенная PET/CT (справа) показывает распределение позитронов, испускаемых ^{18}F-фтордиоксидглюкозой, наложенное на CT дисплей.

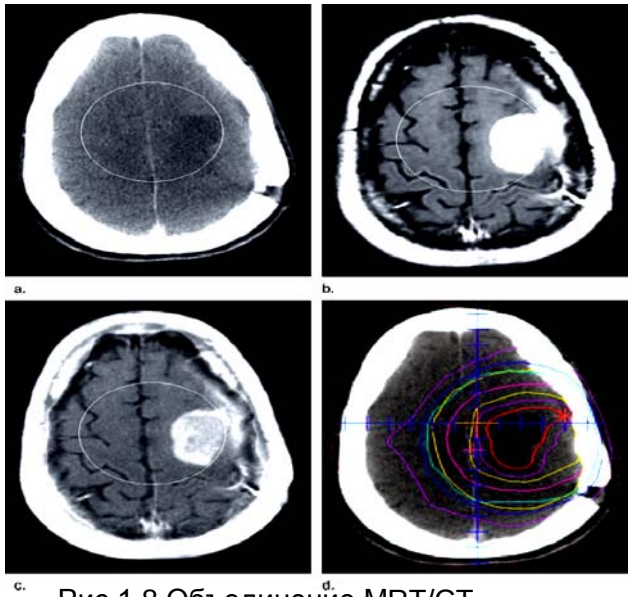
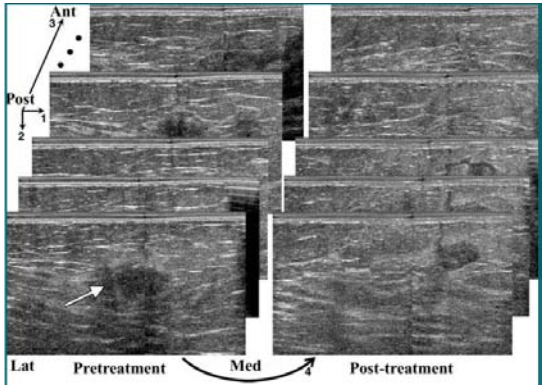


Рис.1.8 Объединение MRT/CT для планирования радиационно-терапевтического лечения

a) Опухоль мозга едва обнаруживается сканирующей CT, но ясно видна на b) MRT (период повторения / время эхо-сигнала, сек - 10 /0,138) и c) объединенном MRT/CT изображении. d) В настоящее время почти все планирующие лечение системы, использующие изодозные карты для радиационной терапии, могут работать с CT или с объединенной MRT/CT, но не с одним MRT.

Четырехмерная УЗИ томография



Рак груди - вторая после рака легких, причина смерти среди женщин. В 2005 ~ 211.000 новых случаев заболеваний рака груди было выявлено в USA и более 40.000 женщин умерло от этой болезни. При объемном (сечение-за-сечением) изображении легко локализовать любые пост-операционные остатки опухоли и оценить лечение по измерению изменения объема.

Рис.1.9 УЗИ томография

Слева: Злокачественная опухоль T_2 в груди 39-летней женщины (стрелка) размером 24x12x19 мм исследована на системе, сочетающей трехмерную УЗИ и цифровую маммографию.

Справа: После 4 циклов имунногенной химиотерапии.

1.3.1 Лазерная Оптическая Томография

При диафаноскопии (сквозном просвечивании) лучи света различно ослабляются, когда они проходят через разные типы и толщины тканей, и их тени могут быть записаны, как изображение на пленке или ПЗС-камере. Просвечивание груди, например, может иногда помочь разделить доброкачественные и злокачественные массы – но такой метод дает больше ложных результатов, чем обычная маммография или УЗИ, и поэтому не вошел в клиническую практику.

Клиническая пригодность оптических методов зависит от способности выделять изображение объекта погруженного в мутную среду, т.е. снизить уровень рассеянной радиации, достигающей приемника. Развитие техники динамической спектроскопии и теории распространения фотонов в тканях, разработка быстрых стробирующих приемников позволяют при коротких световых импульсах принимать только нерассеянные фотоны, что позволяет обнаружить опухоли и другие аномалии.

Лазерная оптическая томография дает изображение поперечных сечений ткани, полученных при проецировании лазерных лучей с многих направлений. Они полезны в изучении перфузии крови, оксигенации тканей, неоваскуляризации в мозгу и груди. Одна из вариаций этой идеи – ***фотоакустическая томография*** использует различие в поглощении тканями коротких лазерных импульсов, последующем их нагреве и крайне быстром терморасширении для получения ультразвуковых волн, которые детектируются пьезоэлектрическими приемниками.

В другом подходе может быть использована ***конфокальная сканирующая лазерная томография*** для получения неинвазивных трехмерных изображений заднего сегмента глаза, создавая количественное описание диска зрительного нерва и окружающей ретинальной поверхности Рис.1.10. Лазерный луч фокусируется на некоторой глубине внутри глаза, и сканируется в двухмерной плоскости. Приемника достигает свет только из этой фокальной плоскости. Последовательность таких плоских двухмерных картин, получаемых при увеличении глубины фокальной плоскости, результируется в трехмерное топографическое изображение диска зрительного нерва и околососочкового ретинального слоя нервных волокон (сравнимо со стандартной стереофотографией глазного дна при диагностике глаукомы).

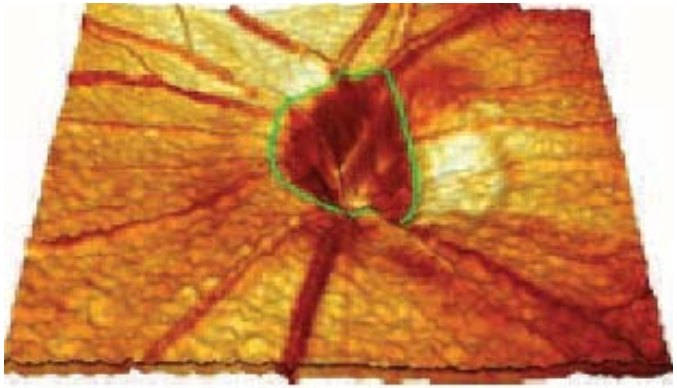


Рис.1.10 Конфокальная сканирующая лазерная томография диска зрительного нерва

Этот подход полезен не только при непосредственном детектировании аномалий, но также для отслеживания незначительных временных изменений. Менее 2 сек требуется, чтобы сделать последовательно 64 развертки (кадра) ретины на поле 15°x15°, отраженного с различной глубины излучения 670-нм лазера. Форма края ямки, подчеркнутого искривленной зеленой линией, указывает на дефект слоя нервных волокон на обрамляющей (rim) диска зрительного нерва.

Оптическая когерентная томография (ОСТ) позволяет создавать изображение в реальном времени с мкм-разрешением клеточной динамики на глубине до нескольких мм. В ОСТ лазерный луч проходит в интерферометр, одно плечо которого направлено на ткань через волокно (часть эндоскопа). Свет, который рассеивается когерентно несколькими мм ткани содержит информацию не только об относительном поглощении, но также о фазовых изменениях. Рассеянная радиация, возвращаемая из ткани, интерферирует с референтным лучом, так что могут быть измерены фазовые сдвиги и величина поглощения раздельно на различных уровнях ткани.

Диффузная оптическая томография (DOT) обеспечивает измерение гемодинамики и нейральной активации в ткани на глубине до нескольких см.

Люминесцентная оптическая томография

Каждый год миллионы женщин подвергается core-needle (полая игла) биопсии груди. Существенно более легкая, чем эксцизионная (выщипывающая) биопсия, core-needle техника однако страдает ложноотрицательной оценкой - до 7%, несмотря на то, что иголка вводится под US или X-флюороскопией.

Для снижения ложноотрицательных диагнозов ИК лазер через зонд облучает опухоль, и затем регистрируется отраженное от опухоли излучение. Свет, отраженный от опухоли (Рис.1.11), отличается от света, отраженного нормальной тканью, люминесцентными характеристиками, из-за различий в степени оксигенации.

В отличие от маммограмм, лазерный зонд хорошо работает в плотных тканях, таких как грудь молодых женщин, и может найти применение для исследования других органов.

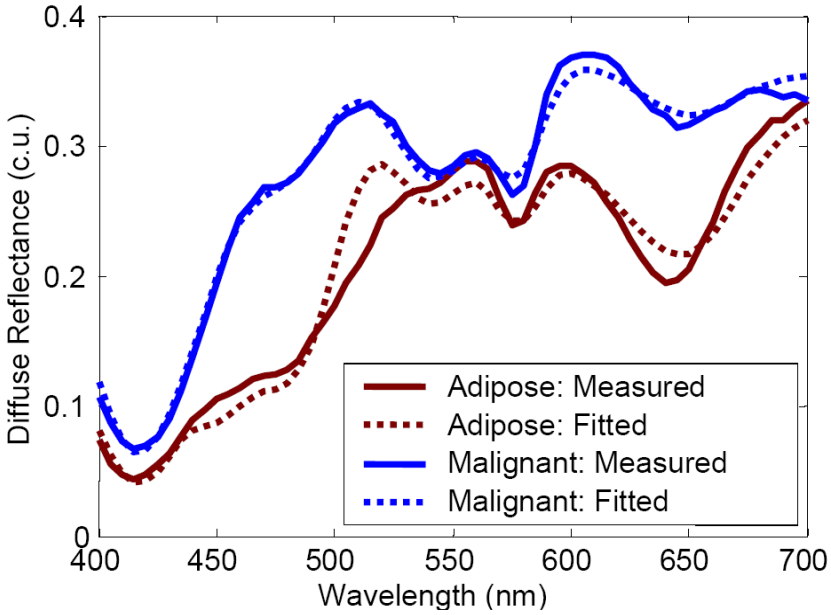


Рис.1.11 Спектры диффузного отражения нормальной жировой ткани и злокачественной липомы

Терагерцовая томография - неионизирующая (диапазон длин волн 100-300 мкм), позволяет получать изображение с разрешением менее мм.

Терагерцовые Т-лучи поглощаются водой, поэтому они не могут быть использованы при исследовании глубоко лежащих тканей. Значительная часть опухолей лежит в эпителии, однако стандартные методы не адаптированы к эпителиевым опухолям и только часть крупных из них может быть визуально обнаружена.

Белок является маркерной хромосомой определенных опухолей, и терагерцовое изображение поверхности белка, полученное методом двумерных обзорных хроматограмм, позволяет обнаруживать опухоль на ранней стадии, когда она может быть эффективно вылечена.

1.3.1.1 Рассеяние излучения микроструктурами ткани. Анизотропия рассеяния

Кроме поглощения, глубина проникновения излучения в биоткани зависит от рассеяния. Рассеяние определяется разными показателями преломления у разных клеток и клеточных ячеек (ороговевшие кератиноциты и вакуоли в них Рис.1.12), между ячейками и окружающей средой.

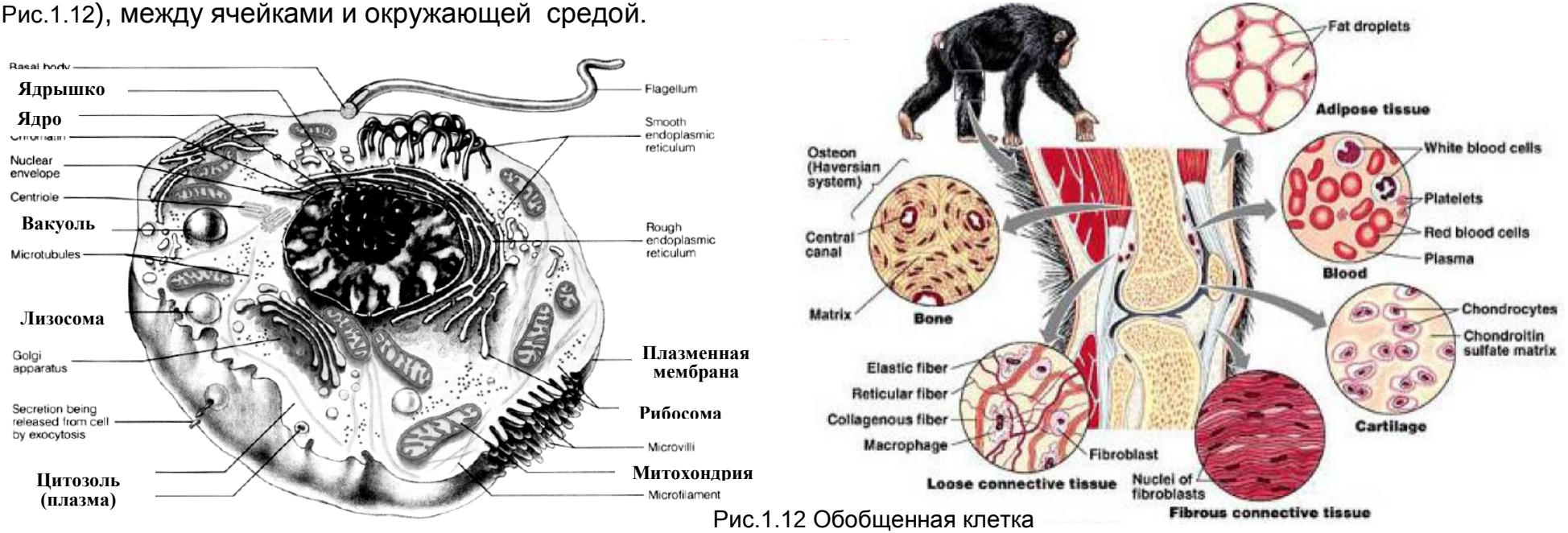


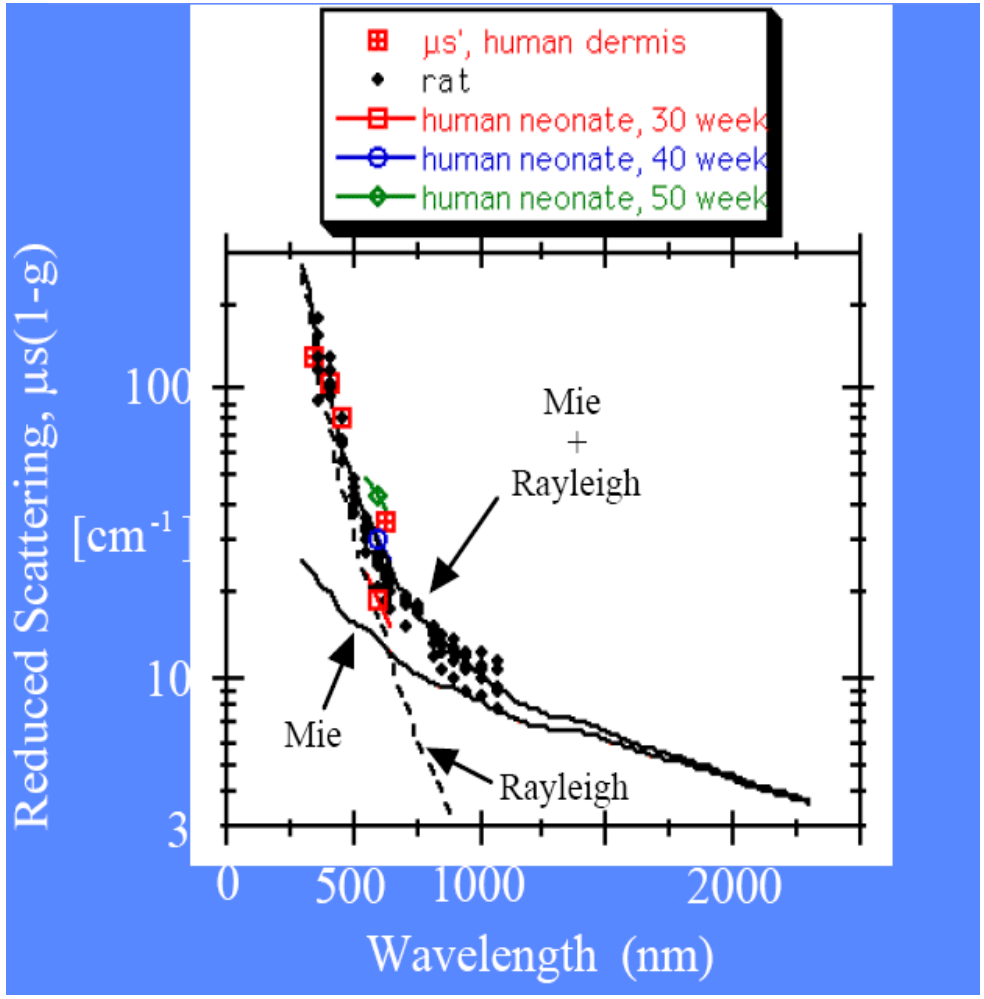
Рис.1.12 Обобщенная клетка

Рассеяние зависит от длины волны лазерного луча (Рис.1.13). Излучение с длиной волны намного большей, чем диаметр ячеистых структур (>10 мкм), рассеивается слабо. Излучение эксимерного лазера УФ диапазона (193, 248, 308 и 351 мкм), а также ИК-излучение 2,9 мкм эрбиевого (Er: YAG) и 10,6 мкм CO2-лазера имеет глубину проникновения от 1 до 20 мкм. Из-за малой глубины проникновения, вызванного поглощением водой, рассеивание в слоях кератиноцитов и фиброцитов, как и эритроцитов в кровеносных сосудах играет подчиненную роль.

Для света с длиной волны 450-590 нм, что соответствует линиям лазеров на аргоне и лазеров на парах меди глубина проникновения составляет в среднем от 0,5 до 3 мм. Как поглощение в специфических хромофорах, так и рассеяние играет здесь значительную роль. Лазерный луч этих длин волн хотя и остается коллимированным в центре, но он окружен зоной с высоким рассеиванием.

В области спектра между 590–800 нм и более до 1320 нм также доминирует рассеивание. В этот спектр попадает большинство диодных и хорошо изученных Nd:YAG лазеров. Максимальная глубина проникновения в кожу их излучения – до 8-10 мм.

Что рассеивает в ткани?



Иерархия тканевых микроструктур

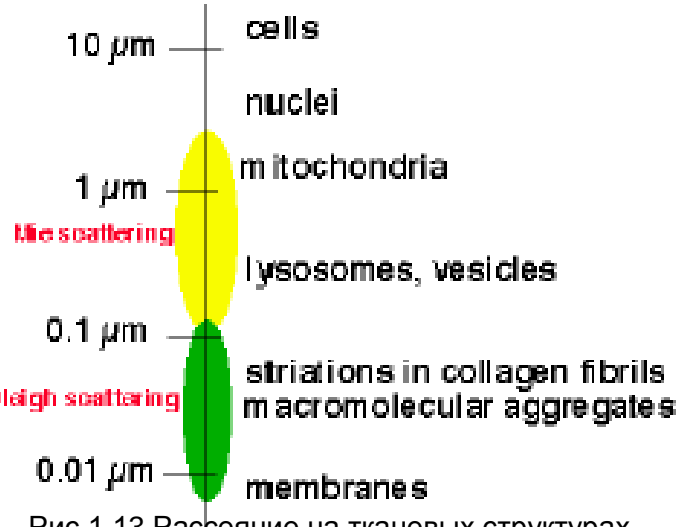
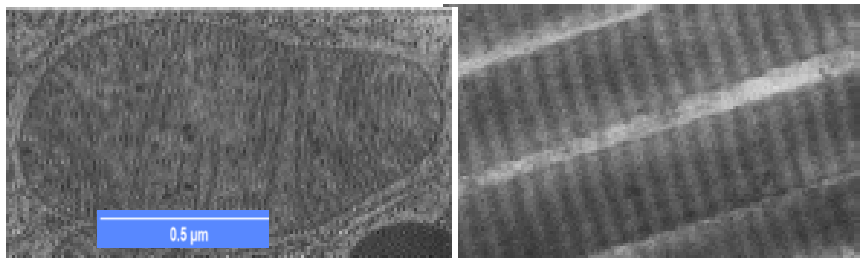


Рис 1.13 Рассеяние на тканевых структурах

Рассеяние в ткани происходит не границе липид-вода в клеточных мембранах (особенно мембранах митохондрий), ядрах и протеиновых волокнах (коллаген или актин-миозин)



mitochondria------fibrils

Малоразмерные тканевые структуры, такие как мембраны митохондрий, или водо-протеиновая периодичность коллагеновых волокон, много меньшие длины волны света (λ), приводят к изотропному Рэлеевскому рассеянию (более сильному на коротких длинах волн, $\sim\lambda^{-4}$).

Крупномасштабные структуры , такие как целые митохондрии или пучки коллагеновых волокон, много большие длины волны света, ведут к анизотропному (направленному вперед) Ми-рассеянию ($\sim\lambda^{-0,5} \div \lambda^{-1,5}$).

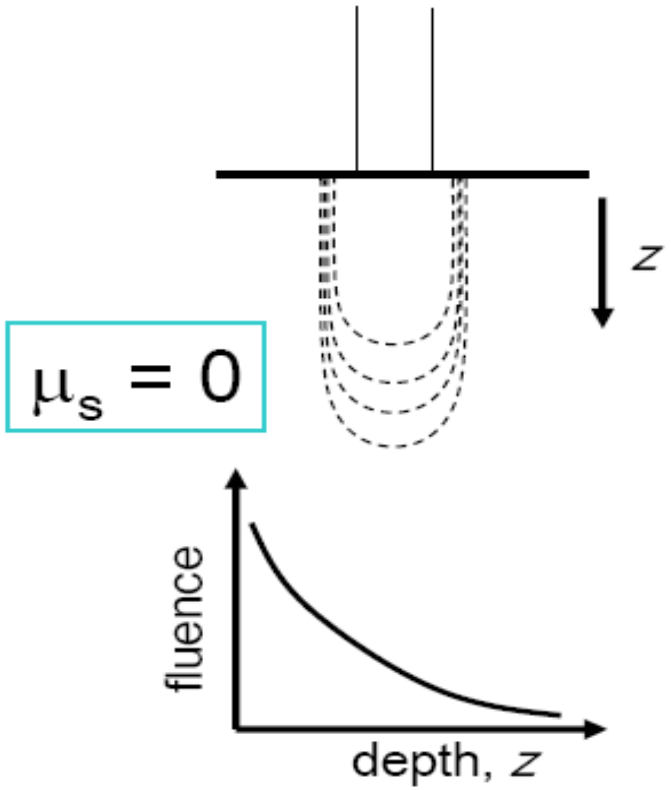
Методология рассеяния света

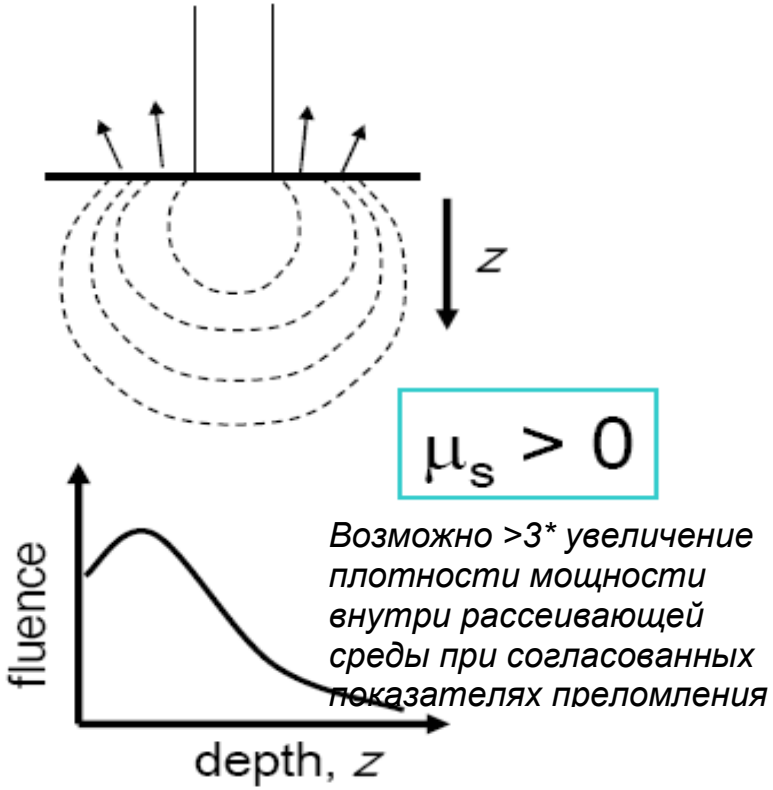




Образец - взвесь частиц (дискретные рассеиватели),
может быть обобщено на сплошные образцы

Анизотропия рассеяния

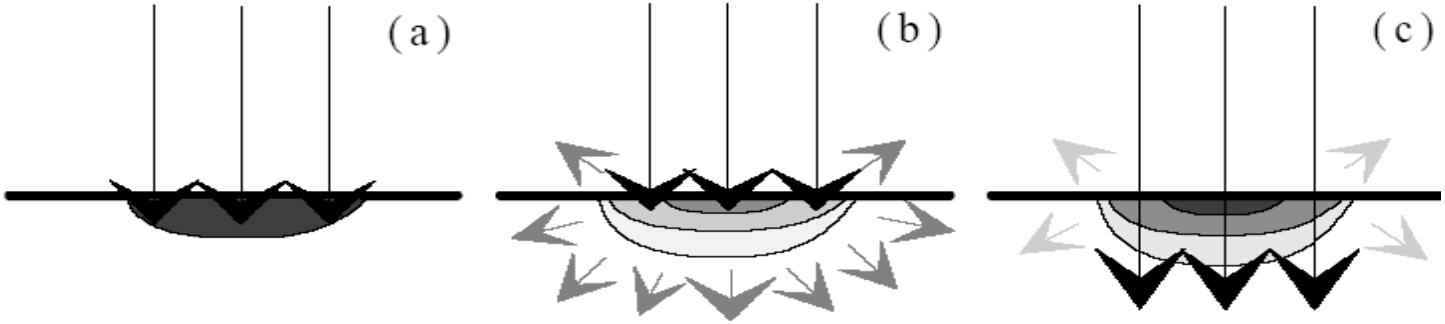




Возможно >3 увеличение плотности мощности внутри рассеивающей среды при согласованных показателях преломления*

> подповерхностный пик интенсивности
> поперечное распространение излучения внутри ткани
> диффузное отражение
> замедленное (и более сложное) падение с глубиной

доминирует поглощение *доминирует рассеяние* *поглощение и рассеяние*



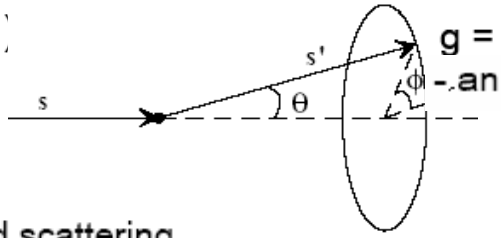
$\mu_a >> \mu_s(1-g)$ $\mu_a << \mu_s(1-g)$ $\mu_a \sim \mu_s(1-g)$

$I = I_0 e^{-\mu_a l}$ $I = I_0 e^{\mu_s l}$ $I = I_0 e^{\mu_t l}$

Lambert-Bouguer law

Rayleigh scattering $d << \lambda$
(symmetric forward / back, <g> ~ 0)
$\mu_s \propto \lambda^{-4}$

Mie scattering $d \sim \lambda$
(forward-peaked, <g> ~ 1)
$\mu_s \propto \lambda^{-1}$



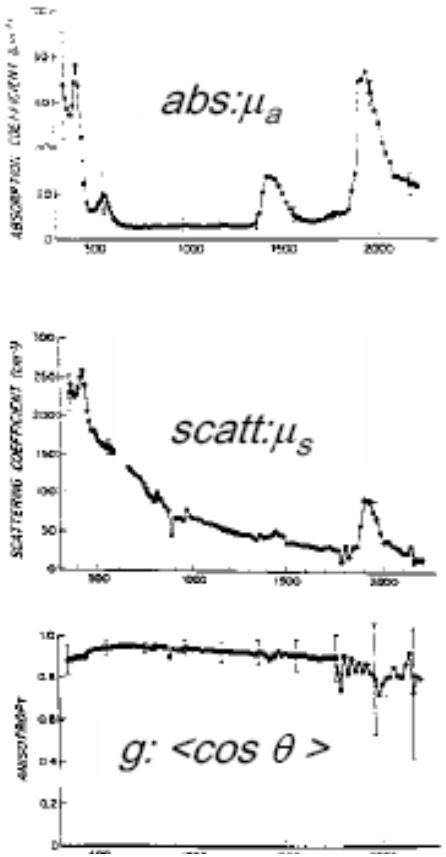
g = < cos θ >
- anisotropy of scattering

μ_a – absorption (cm^{-1})

μ_s – scattering (cm^{-1})

$\mu_s' = \mu_s(1-g)$ – reduced scattering

$\mu_t = \mu_a + \mu_s'$ - total attenuation



Optical properties of *ex-vivo* beef liver (visible, near-IR)

Эффективная оптическая глубина проникновения

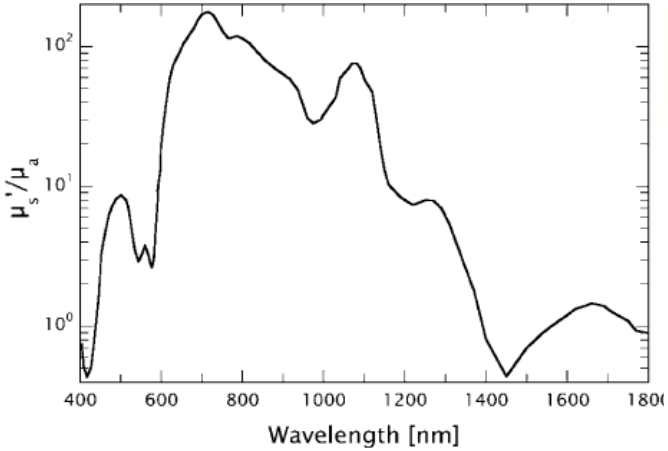
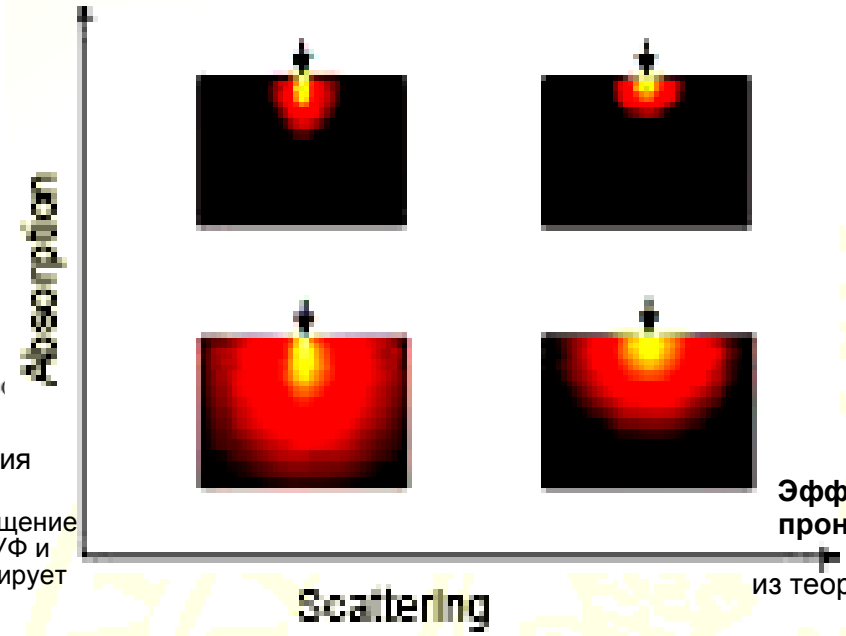


Рис.1.14 Отношение редуцированного рассеяния к коэффициенту поглощения кожи.
Для длин волн ниже 450 нм и выше 1800 нм, поглощение света, определяемое гемоглобином и белком в УФ и водой в среднем и далеком ИК излучении, доминирует над рассеянием



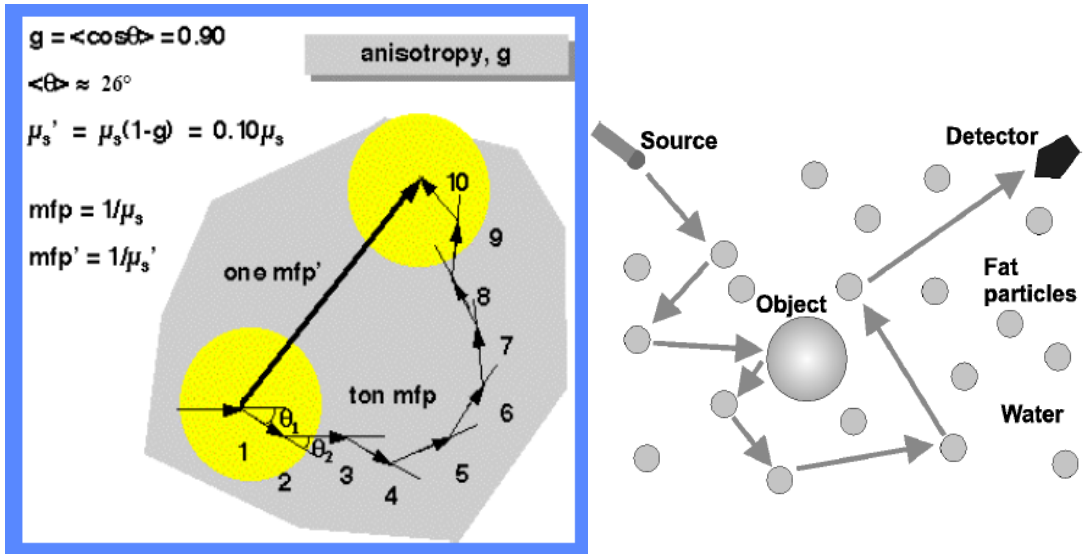
λ (nm)	$x_{opt} = 1/\mu_{eff}$ (μm)
193	1
248	2
308	6
337	50–200
532	300–1 000
850	2 000–3 500
1 064	3 000–5 000
2 060	286
2 700	10
2 940	1
9 600	14
10 600	17

Эффективная оптическая глубина проникновения для мягких тканей
$x_{opt} = 1 / \mu_{eff}$
из теории диффузии $\mu_{eff} = \sqrt{3}\, \mu_a (\mu_a + \mu_s')$

Существенное рассеяние наблюдается только тогда, когда длина, на которой происходит изменение показателя преломления, становится сопоставимой или большей, чем половина длины волны света.

Например, микроструктура человеческой роговицы является очень регулярной, волокна коллагена имеют диаметр 30 нм и расположены на расстоянии 65 нм. Таким образом, длина, на которой меняется показатель преломления значительно меньше длины волны видимого света, обеспечивает оптическую прозрачность роговой оболочки, даже при том, что индивидуальные волокна коллагена - сильные рассеиватели. Другие коллагены ткани, типа кожи и склеры, обладают существенной вариацией в диаметре (30-300 нм), ориентации и интервалах между волокнами. Характерная длина изменения показателя преломления становится сопоставимой половине длины волны видимого света, приводя к непрозрачности ткани. *Рассеяние вызывает ряд эффектов: оптическая глубина проникновения ткани становится меньшей и, кроме того, уменьшается с уменьшением диаметра пучка; плотность потока излучения ниже поверхности ткани становится больше, чем на поверхности; до 60 % радиации может быть потеряно обратным рассеянием; ухудшается прецизионность лазерных воздействий* [7-9].

Многократное рассеяние света



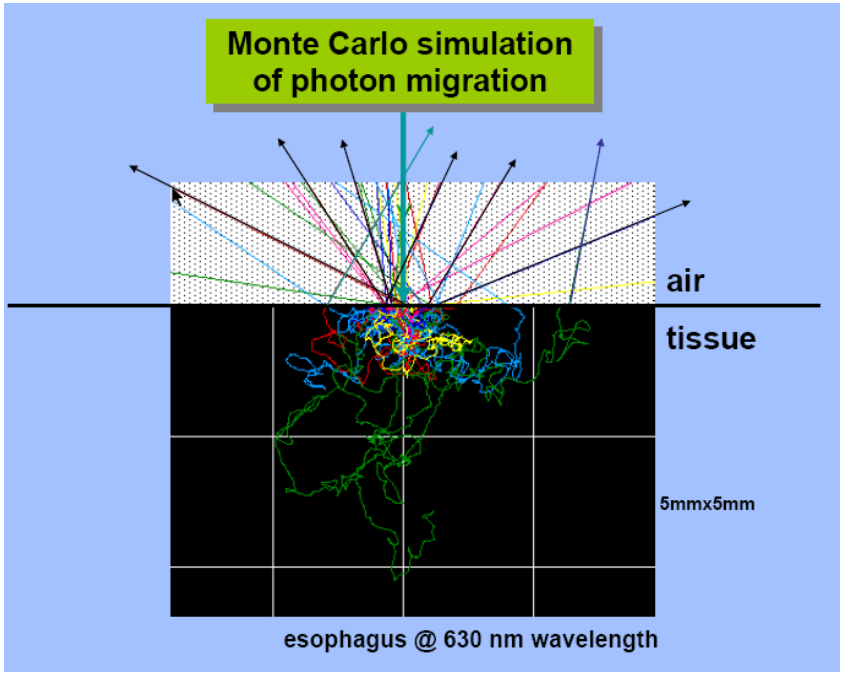
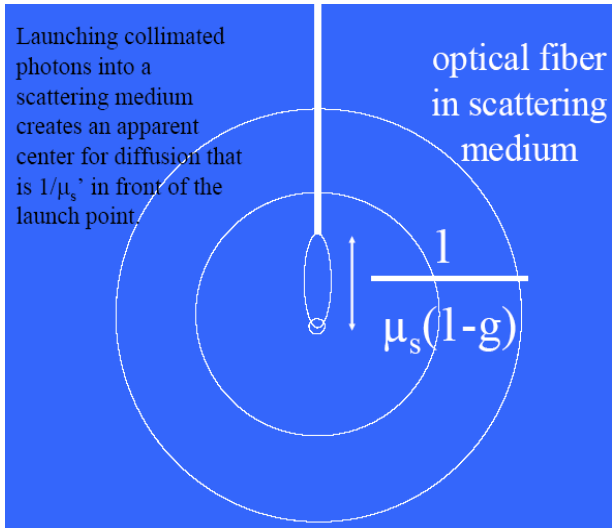


Рис.1.15 Прохождение света через рассеивающую среду

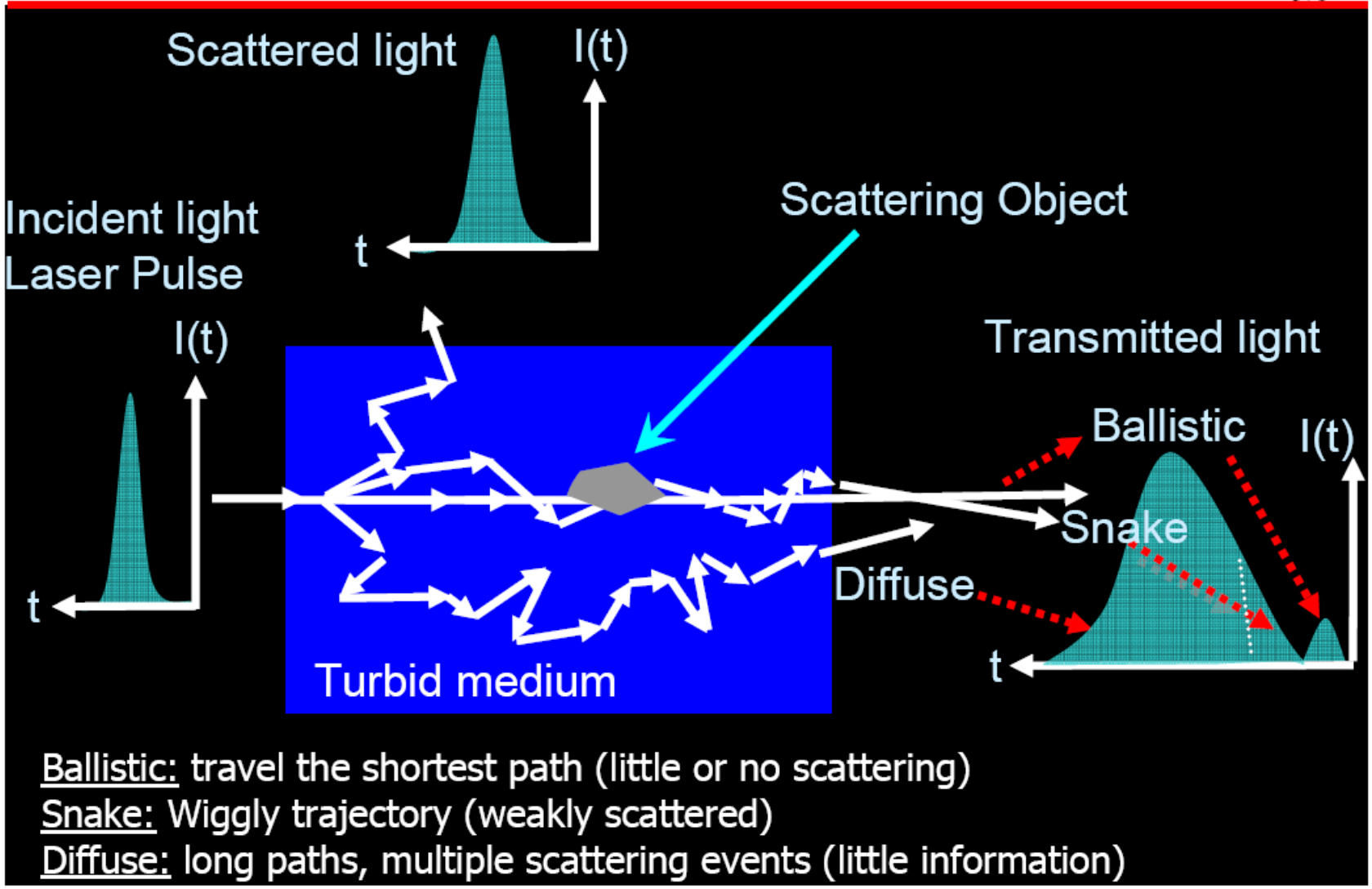
Многократное рассеяние света, проходящего через среду от источника к детектору (слева).

Информация об объекте, спрятана позади многократных процессов рассеяния (центр).

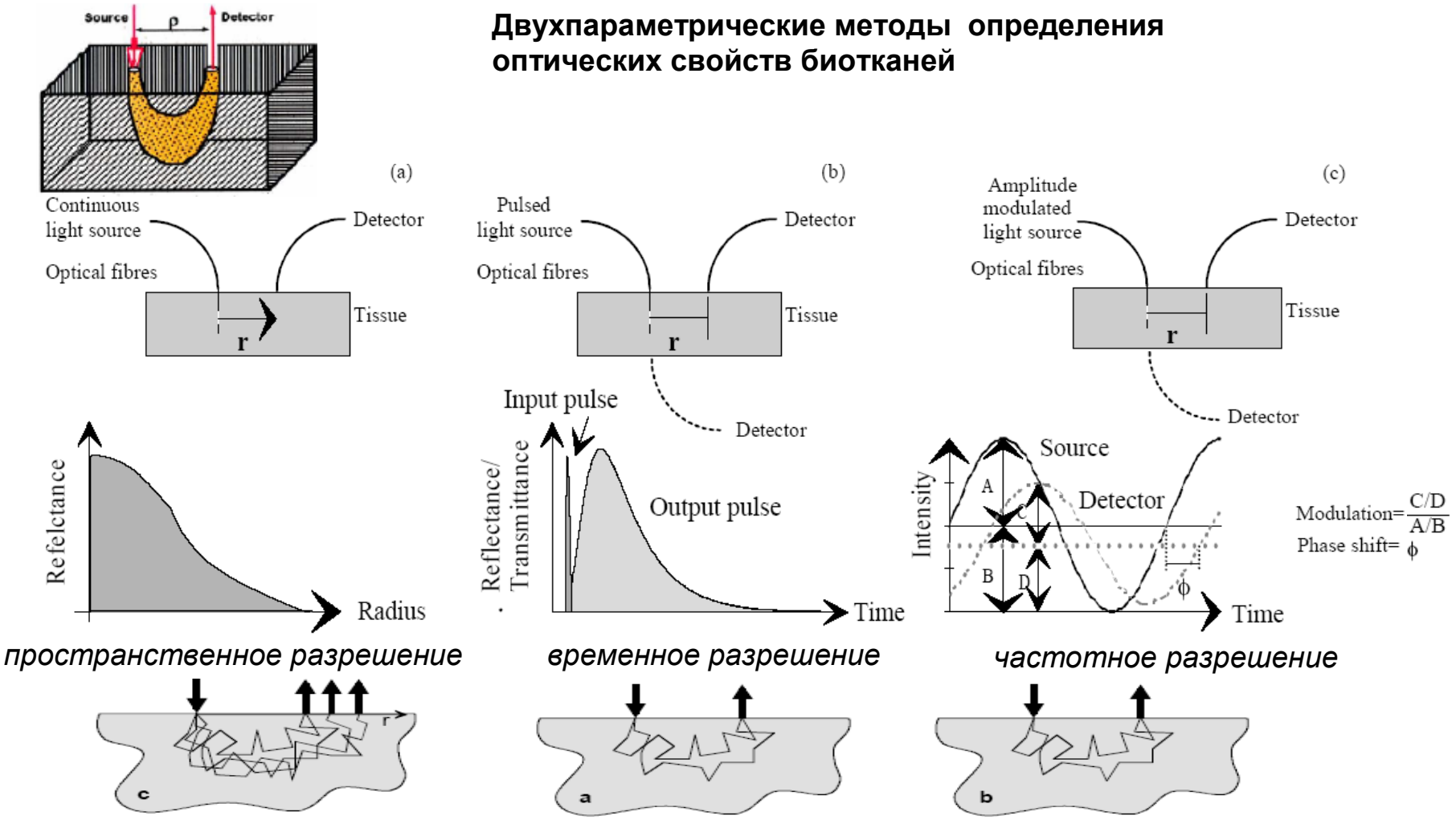
Расчет миграции фотонов методом Монте-Карло (справа, внизу) показывает, что введение коллимированных фотонов в рассеивающуюся среду создает очевидный центр диффузии, который находится на расстоянии $1/\mu s' = 1/\mu s\ (1-g)$ перед точкой входа фотонов.



1.3.1.2 Лазерное детектирование объекта в мутной среде



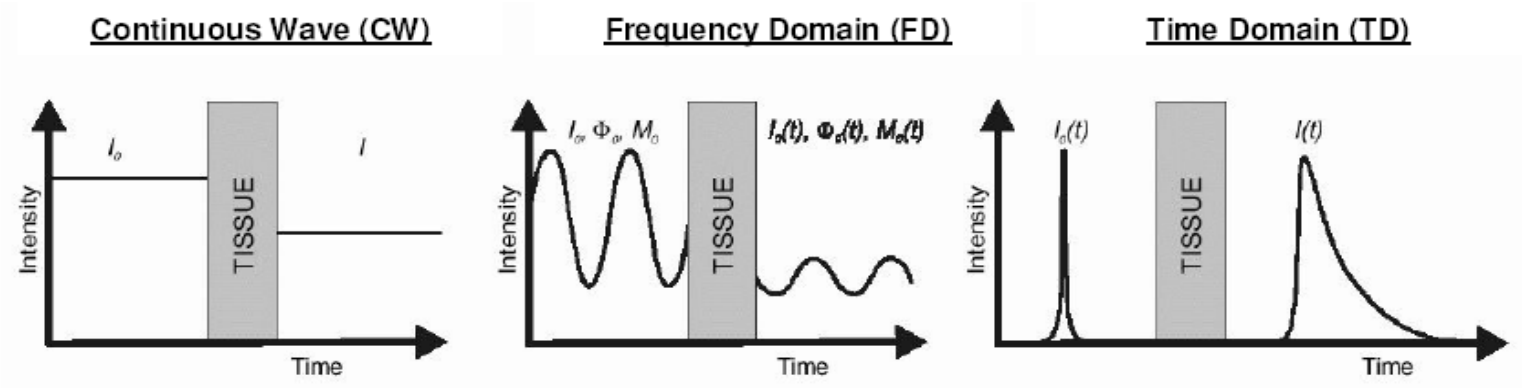
Двухпараметрические методы определения оптических свойств биотканей



Ближняя ИК-диагностика исследует ткани с помощью когерентной томографии, **OCT**, (баллистической, времяпролетной) и диффузной томографии, **DOT**, (сигнал детектируется после многократного рассеяния фотона).

Объект скрытый внутри биологической среды должен быть детектирован и локализован, обеспечивая как структурную, так и оптическую информацию, желательно в реальном времени и без изменения окружающей среды [8,10]. Сравнение методов на след. стр.

Fluorescence Imaging Technology



	Tissue Surface Apps Only		Detection up to 8 cm into Tissue	
Excitation Method	Constant amplitude continuous		Sinusoidal modulated (10-100MHz)	Pulsed light (picosecond)
Characterize	• Intensity		• Intensity • Lifetime • Quantum yield	• Intensity • Lifetime • Quantum yield
Advantages	• Real time large FOV • Simple • Least expensive		• Fast acquisition • Absorption & scatter • Depth information	• Higher information content • Absorption & scatter • Depth information
Disadvantages	No depth information		Noise susceptibility	Long acq time low SNR

8 Bio-Photonics

Florian Schmidt: "Development of a time-resolved optical tomography system for neonatal brain imaging". Ph.D.Thesis, UCL, 1999.

1.3.2. Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография (ОСТ) позволяет получить изображение в сильно рассеивающих средах. Принцип ее аналогичен ультразвуковой интроскопии (УЗИ диагностика). Суть методики [11] заключается в том, что рассеянный объектом пучок в интерферометре Майкельсона (“одно зеркало” интерферометра заменяется биотканью, а референтное плечо имеет прецизионно перемещаемое ретрозеркало). интерферирует с опорным. Изменяя задержку между ними, можно получить интерференцию с сигналом из разной глубины. Задержка непрерывно сканируется, благодаря чему частота света в одном из пучков смещается вследствие эффекта Доплера. Это позволяет выделить сигнал интерференции на сильном фоне, обусловленном рассеянием. С помощью сканирования и обработки сигналов строятся изображения разных исследуемых слоев биологической ткани (томография) в реальном масштабе времени.

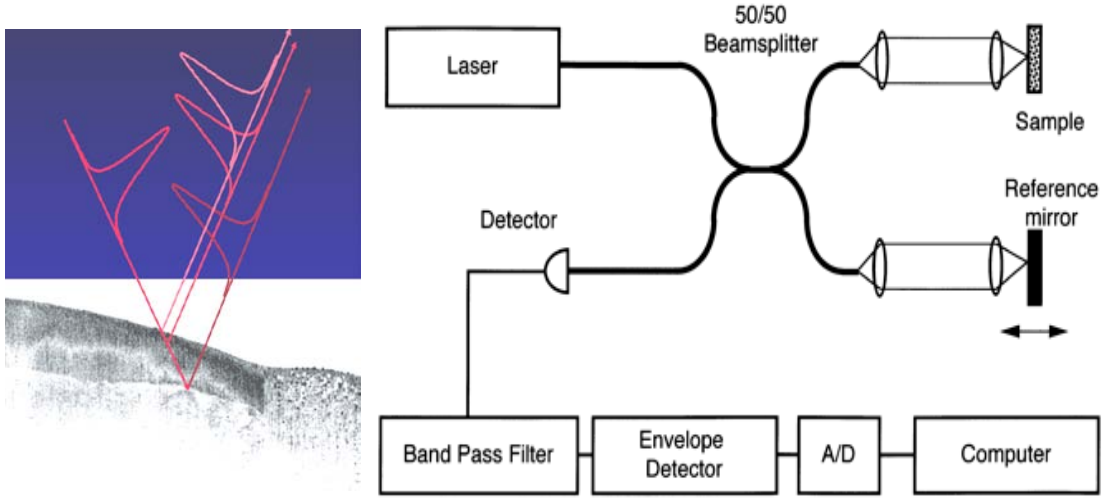


Рис.1.16 Блок-схема (справа) и принцип действия ОСТ(слева)

Пространственное разрешение по глубине определяется временной когерентностью светового источника: *меньше когерентность, меньше минимальная толщина среза изображения исследуемого объекта. При многократном рассеянии оптическое излучение теряет свойство когерентности и возможно использование* ***широкополосных (низкокогерентных) фемтосекундных лазеров*** *для исследования тонких образцов, относительно прозрачных сред (глаз)*

Поскольку ОСТ основан на волоконной оптике, офтальмологическая ОСТ легко встраивается в щелевую лампу биомикроскопа или фундус-камеру, которые передают изображения луча в глаз. Пара управляемых компьютером зеркал сканируя луч по поверхности сетчатки, строит томографическое изображение, обрабатываемое в режиме реального времени.

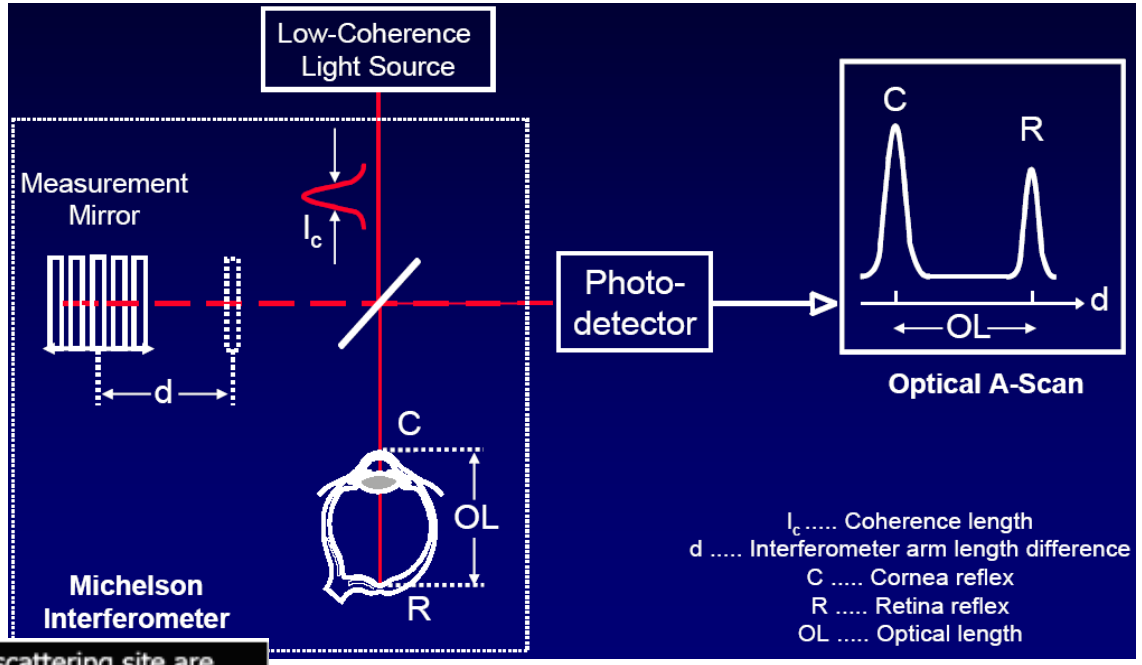
Используемые врачами офтальмологические ОСТ системы на основе суперлюминесцентных диодов имеют аксиальное разрешение 10-15 мкм (ограничено шириной полосы излучения диодов ~32 нм) и обеспечивают более детальную структурную информацию, чем любые другие неинвазивные методы формирования изображения. Правда, сильное рассеяние света в биотканях не позволяет получать изображение с глубины, превышающей 2-3 мм.

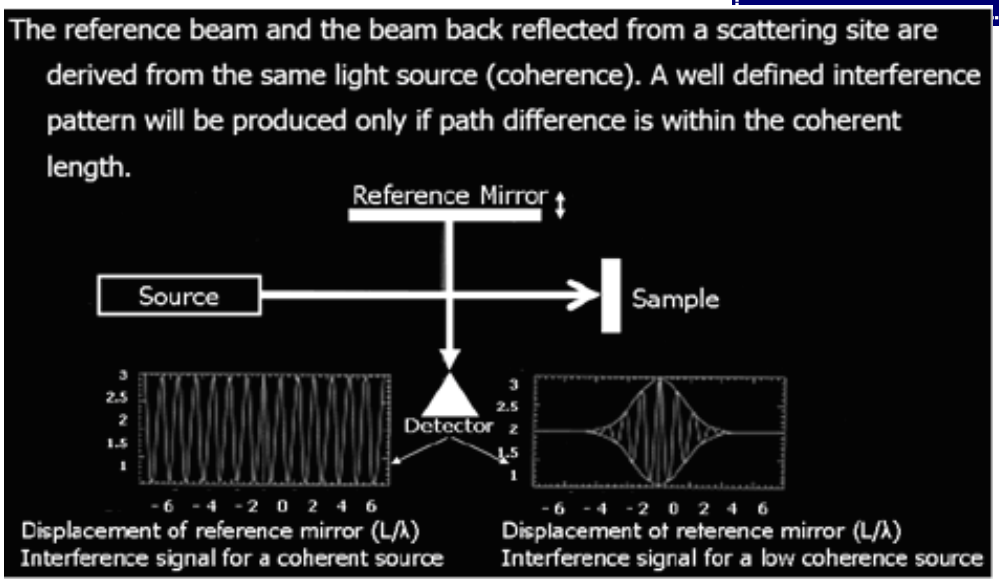
1.3.2.1 Широкополосная интерферометрия

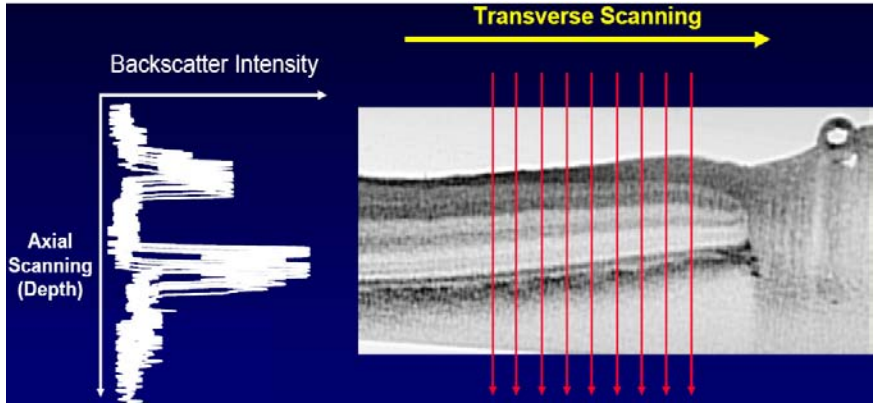
Рис.1.17 Принцип действия широкопольной интерферометрии

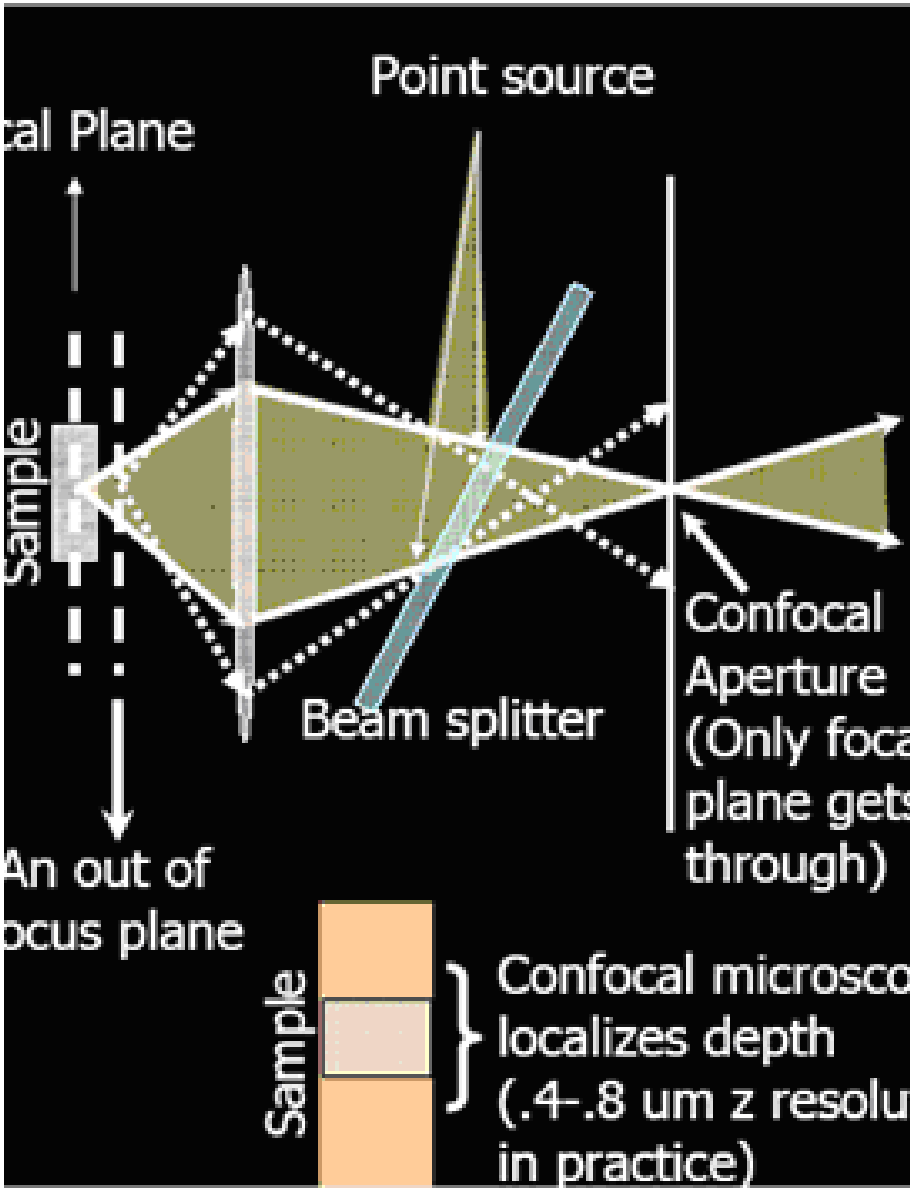
- **Лазерный импульс представляется в виде набора N продольных, монохроматических (волн), разделенных по частоте интервалом $\Delta f = c / 2L$**
- **lC - Длина когерентности, пространсвенная ширина автокорреляционной функции поля световой волны**

  $\Rightarrow lC \propto \lambda^2/\Delta\lambda$









Confocal microscopy overcomes these depth of focus integration problem.

Point like light source (laser) is focused by an objective onto a sample. The spot can be focused to different depths.

The image is them focused through the same optics onto an aperture (pinhole) and onto a detection.

Only the in plane of the image is converged to a point.

Can be used with fluorescence as well. To create 3D image, x-y rastering and z-movement (change position of focal plane (z-direction).

1.3.2.2 Ограничения аксиального разрешения ОСТ

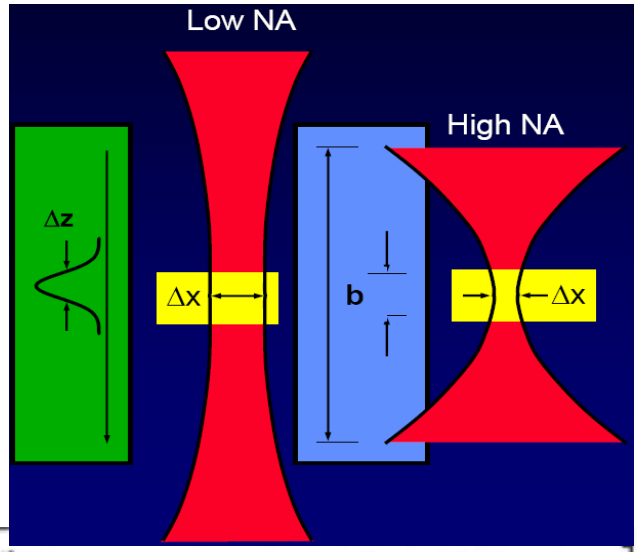
Axial Resolution

$$\Delta z = \frac{2\ln 2}{\pi}\left(\frac{\lambda^2}{\Delta\lambda}\right)$$

Transverse Resolution

$$\Delta x = \frac{4\lambda}{\pi}\left(\frac{f}{d}\right)$$

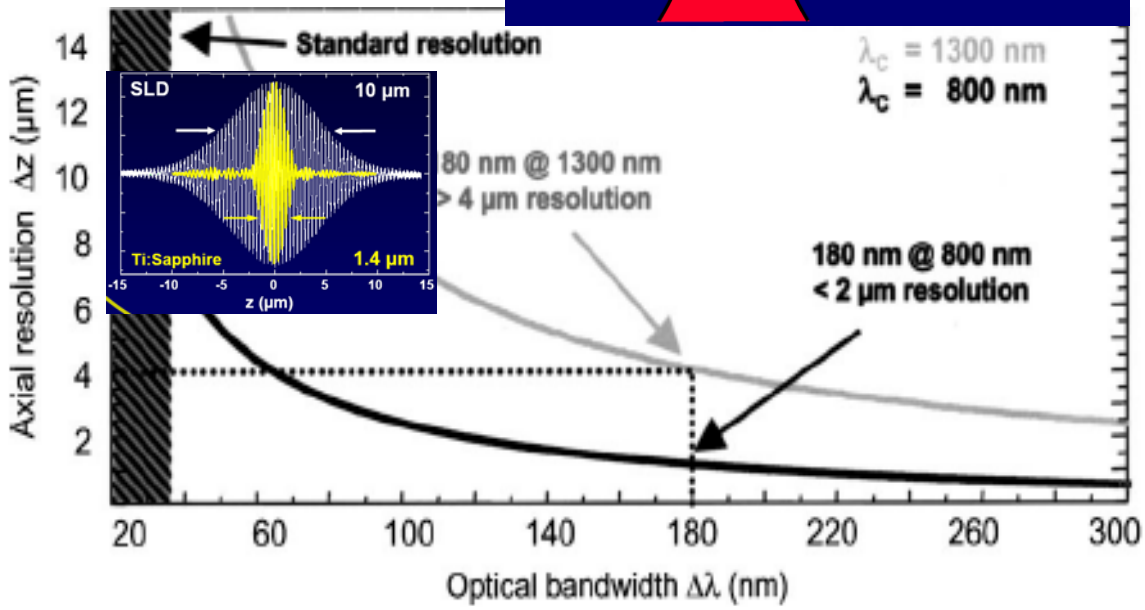
Для гауссовых пучков
d - размер луча на фокусирующей линзе с фокальной длиной ***f***



Depth of Focus

$$b = \frac{\pi\Delta x^2}{2\lambda}$$

Глубина резкости
b-конфокальный параметр
2*zR (*двойная длина Рэлея)



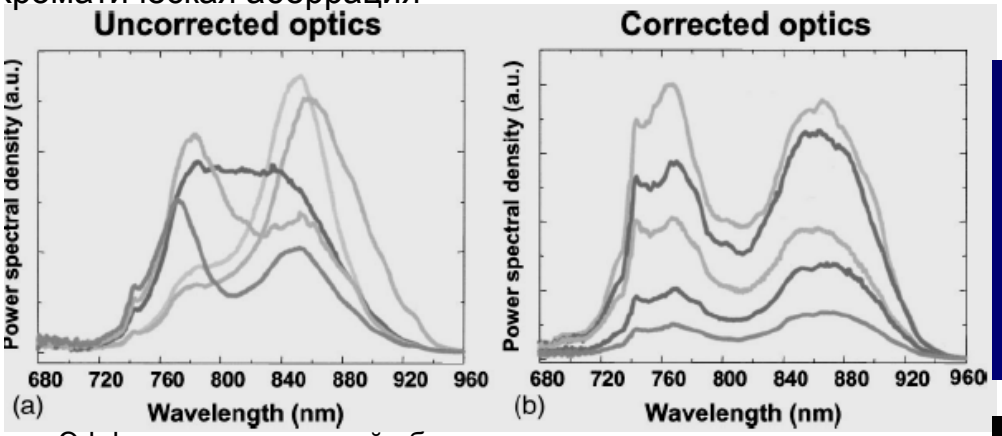
Аксиальное разрешение ОСТ Δz в зависимости от ширины спектра лазерного излучения Δλ и центральной длины волны λ
Допущения: гауссовский спектр, недисперсионная среда

В противоположность конфокальной микроскопии, ОСТ достигает очень высокого продольного разрешения изображения независимо от условий фокусировки, т.к. продольное и поперечное разрешение определяются независимо.
Поперечное разрешение также как глубина резкости зависят от размера фокального пятна (как в микроскопии), в то время как ***продольное разрешение зависит главным образом от длины когерентности светового источника*** ***Δz = lC/2*** (а не от глубины резкости, как в микроскопии).
Длина когерентности есть пространственная ширина поля автокорреляции, измеряемого интерферометром. Огибающая поля корреляции эквивалентна Фурье преобразованию спектральной плотности мощности. Поэтому ***продольное разрешение обратно пропорционально спектральной ширине полосы светового источника***
Для центральной длины волны **800 нм** и диаметра луча **2-3 мм**, пренебрегая хроматической аберрацией глаза, глубина резкости **~750 мкм**, которая сравнима с глубиной формирования ретинального изображения. Однако низкая числовая апертура NA фокусирующей оптики – низкое продольное разрешение обычного микроскопа. Наибольший размер зрачка для которого еще сохраняется дифракционное разрешение ~3 мм, дает размер ретинального пятна **10-15 мкм.** Уменьшение пятна на ретине, и, соответственно, повышение поперечного разрешения ОСТ на порядок, может быть достигнуто при коррекции аберраций глаза с помощью **адаптивной оптики**

Разрешение OCT [11]

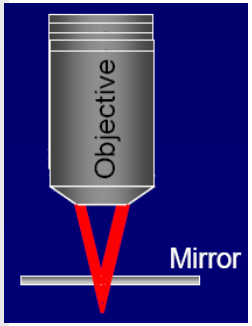
- Искажение формы ультраширокой полосы спектра светового источника
- Хроматическая аберрация оптики
- Дисперсия групповой скорости

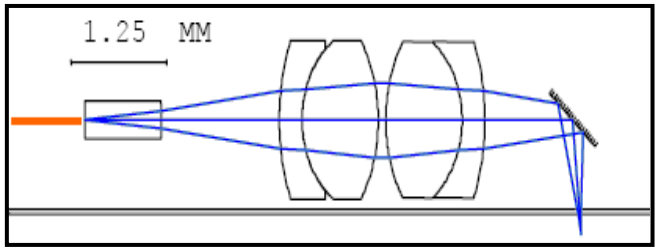
Хроматическая аберрация



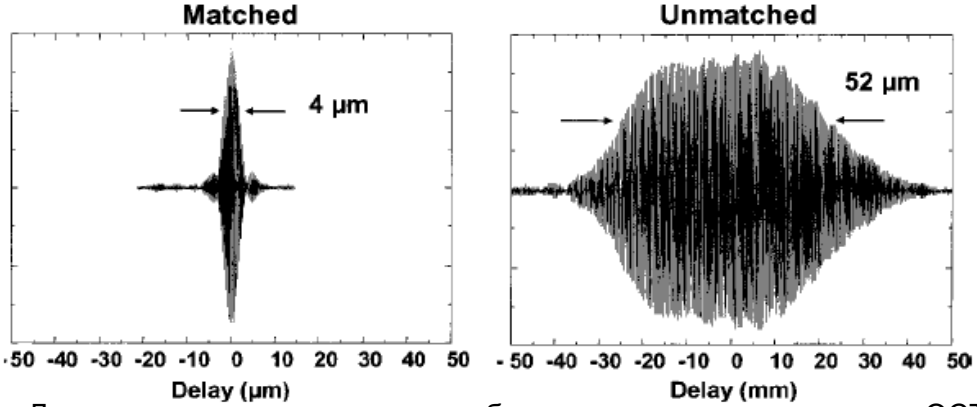
Эффект хроматической аберрации на спектр излучения как функция длины фокусировки интерферометра.для обычного и параболического зеркально-линзового объектива

Ахроматический объектив (670-1020nm 1:1, DL)

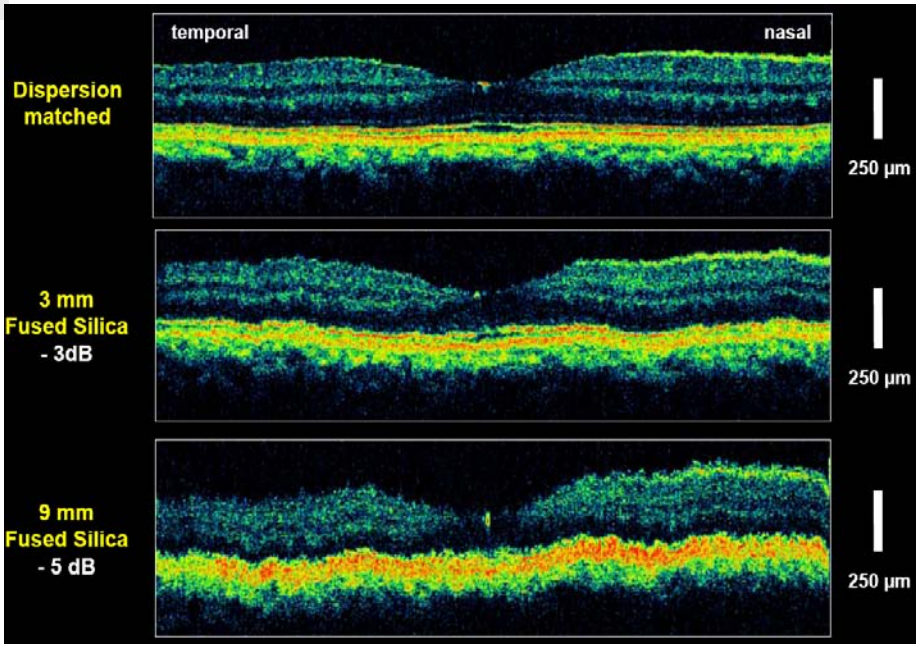




Дисперсия групповой скорости



Дисперсия некоррегированного объектива снижает разрешение OCT более чем на порядок. OCT ретины с корригированной плавленым кварцем дисперсией объектива (верх, справа) и недокорригированной



1.3.2.3 Оптический когерентный томограф высокого разрешения

В отличие от рентгеновской или MRI томографии OCT может быть сконструирован в компактный, портативный и относительно недорогой прибор. Стандартная разрешающая способность OCT (~1,5-2,0 мкм), определяемая шириной полосы генерации, в десять раз больше чем у CT или MRI (УЗ преобразователь на 10 МГц ~150 мкм, на 50 МГц ~30 мкм). Его главный недостаток - ограниченное проникновение в непрозрачную биологическую ткань. Максимальная глубина изображения в большинстве тканей ~ кроме глаз! ограничена оптическим поглощением и рассеиванием ~1-2 мм. Эта глубина изображения OCT является поверхностной по сравнению с другими методиками; однако, она достаточна для работы на сетчатке глаза. Она сопоставима с биопсией и достаточна для оценки большинства ранних изменений новообразований, которые очень часто происходят в наиболее поверхностных слоях, например, в эпидерме человеческой кожи, слизистой или подслизистой оболочке внутренних органов.

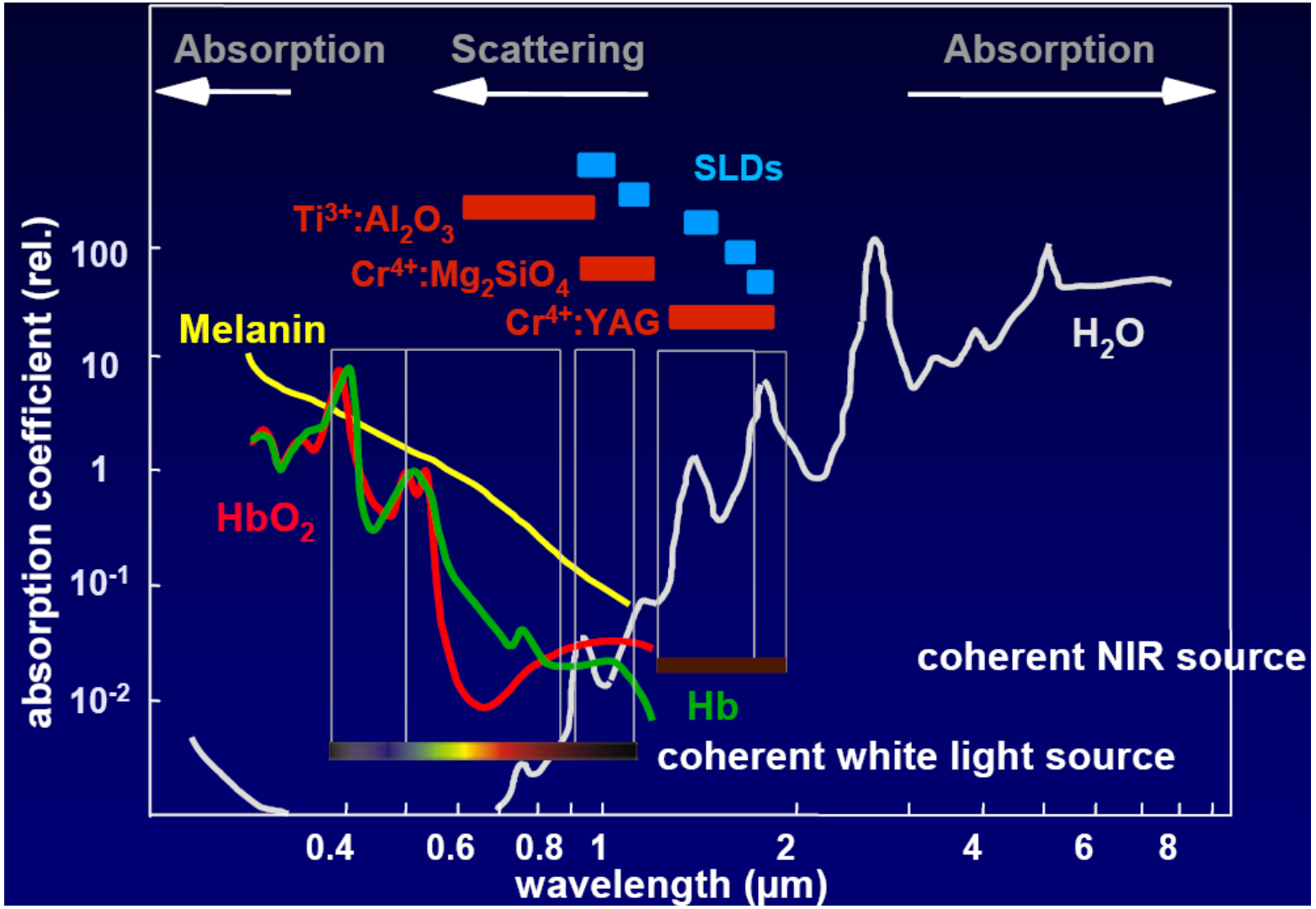
OCT используется – подобно микроскопу, но без удаления образца ткани из тела, в медицинской диагностике:

- опухолей кожи,
- кардиоваскулярных болезней (детектирование бляшек),
- дегенерации макулы (неизлечимой глазной болезни),
- глаукомы (толщина слоя ганглиозных (нервных) клеток в области макулы - индикатор раннего диагноза глаукомы).

Новое поколение OCT разрабатывается как в направлении повышения продольного разрешения $z = 2\ln(2)\lambda^2/(\pi\Delta\lambda)$, путем расширения полосы генерации $\Delta\lambda$, так и увеличения глубины проникновения излучения в ткань. На основе широкополосного $Ti:Al_2O_3$ лазера (λ = 800 нм, 5.4 фсек, ширина полосы до 350 нм) был разработан OCT с ультравысоким (~1 мкм) осевым разрешением, на порядок превосходящим стандартный уровень OCT, использующего суперлюминесцентные диоды. В результате удалось получить *in vivo* из глубины сильно рассеивающей ткани изображение биологических клеток с пространственным разрешением близким к дифракционному пределу оптической микроскопии, что позволяет проводить биопсию ткани непосредственно во время операции.

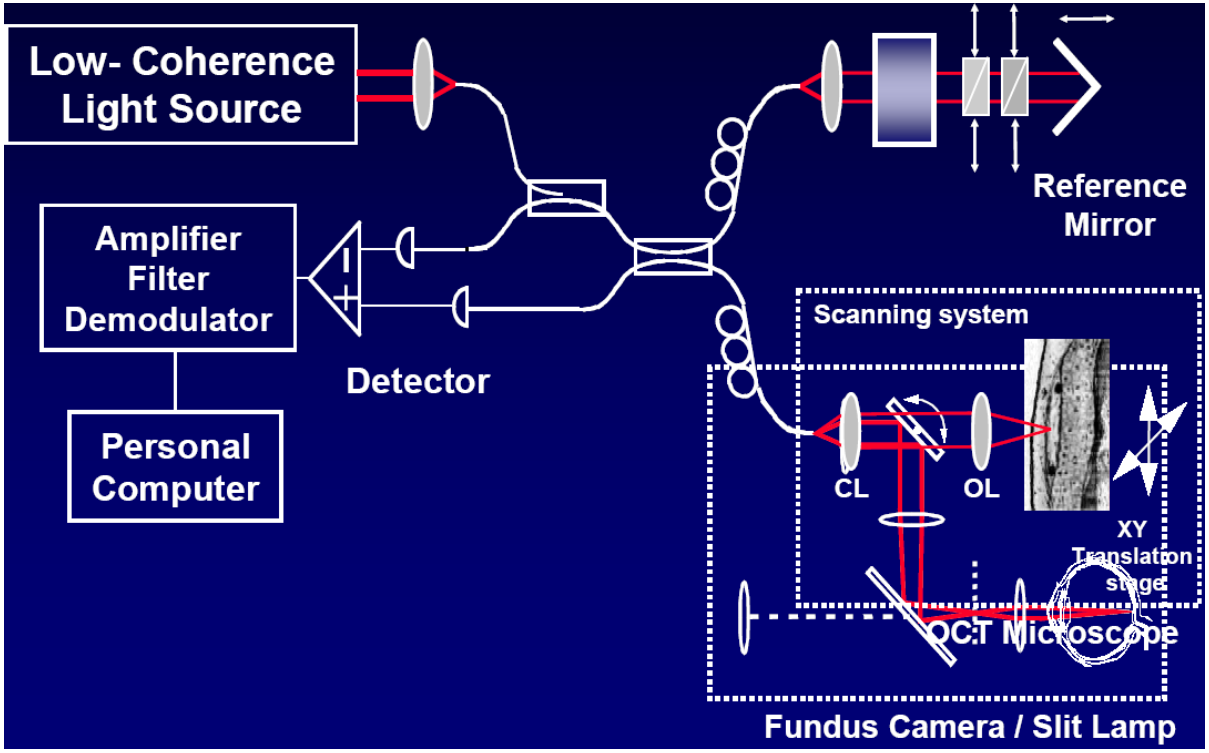
Так как рассеяние зависит сильно от длины волны, уменьшаясь с ее увеличением, то большая глубина проникновения в непрозрачную ткань может быть достигнута с более длинноволновым излучением, по сравнению с λ=0.8 мкм. Оптимальные длины волн для получения изображения структуры непрозрачных биотканей лежат в диапазоне 1.3-1.5 мкм. Сегодня широкополосный Cr:форстерит лазер (λ=1250 нм) позволяет получить OCT изображение клетки с аксиальным разрешением ~ 6 мкм с глубины до 2-3 мм. Компактный Er волоконный лазер (суперконтинуум 1100-1800 нм), обеспечивает на λ=1375 нм продольное разрешение OCT 1,4 мкм и поперечное 3 мкм. ***Фононно-кристаллические волокна*** (PCF) с высокой нелинейностью были использованы для генерации еще более широкого спектрального континуума. Фемтосекундные Ti:сапфировые лазеры с PCF на выходе генерируют низкокогерентные импульсы с ультраширокой полосой 500-1600 нм. При этом аксиальное разрешение OCT 1.1-3 мкм.

Спектральные области формирования ОСТ изображений в биомедицине



Широкополосные твердотельные лазеры и суперлюминесцентные диоды перекрывают практически всю, наиболее интересную для формирования изображений, видимую и ближнюю ИК область спектра

Офтапьмологический томограф, соединенный с щелевой фундус-камерой



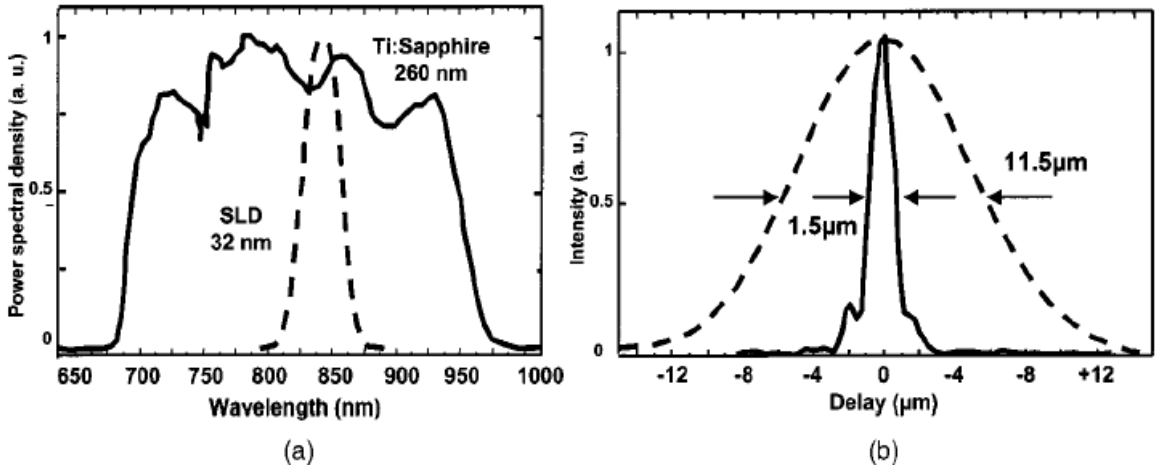


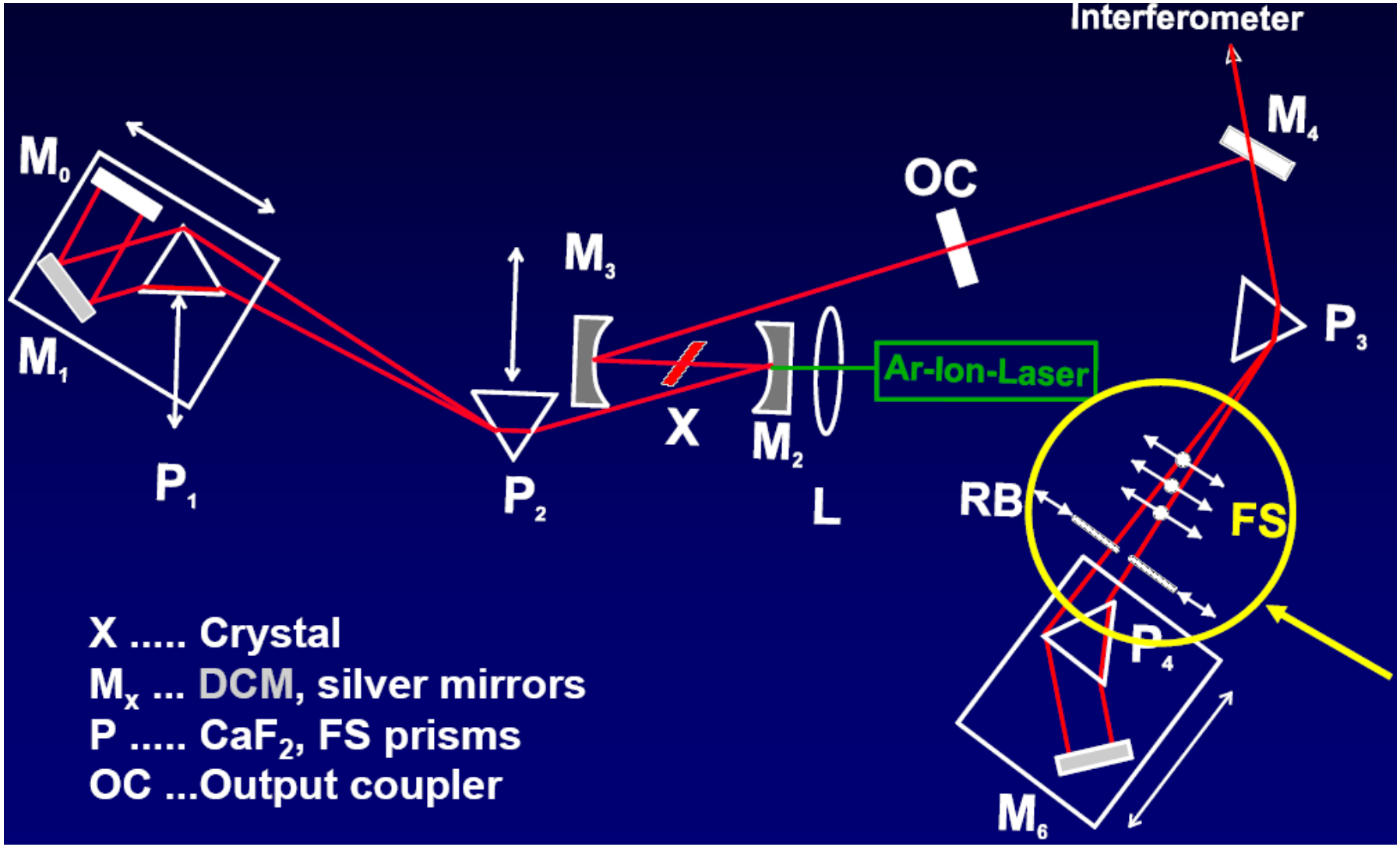
Рис.1.18 Блок-схема **о**фтальмологического когерентного томографа

Твердотельные лазеры показывают ультравысокое разрешение OCT [11]: (a) ширина спектра Ti:sapphire лазера и суперлюминисцентного диода (SLD), (b) аксиальная разрешающая способность OCT, использующего Ti:sapphire почти в 10 раз превышает его разрешение с SLD (пунктир).

B

Широкополосные лазеры для ОСТ с высоким разрешением

a) **Ti:sapphire и Cr:Forsterite (**Cr^{4+}:Mg_2SiO_4**) лазеры с самосинхронизацией мод на Керровской нелинейности**



Компактный Ti:sapphire лазер

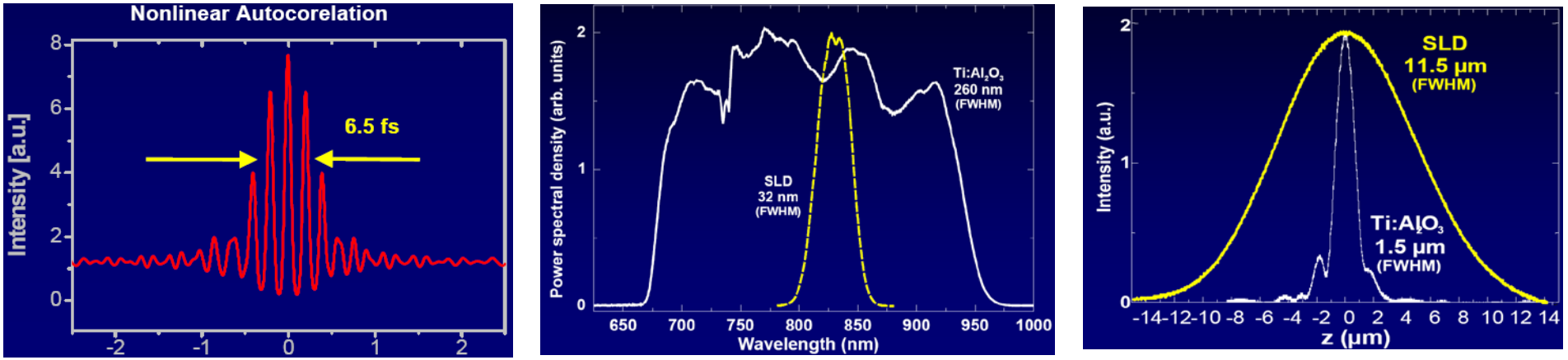
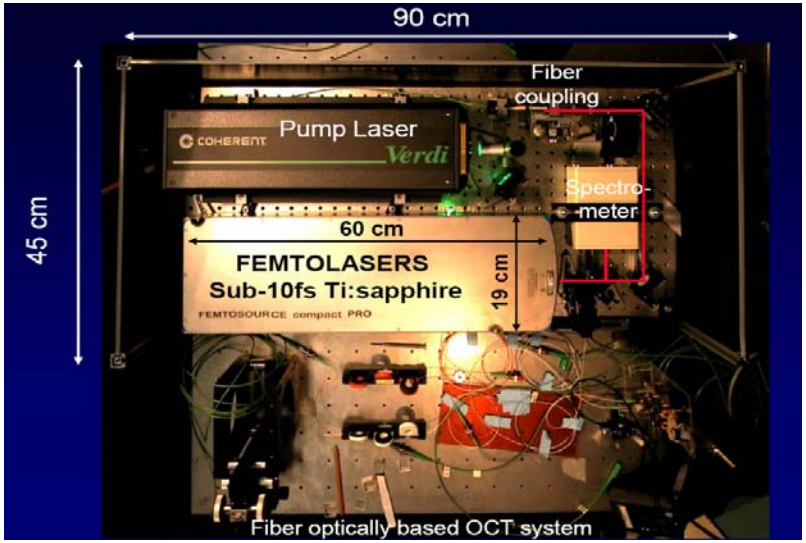


Рис.1.19 Ультравысокое разрешение OCT (Ti:sapphire Laser vs. SLD)
Специально сконструированный ахроматический объектив с f=10 мм и NA = 0.25 был использован для создания OCT с 3 мкм поперечным разрешением и 1.4 мкм продольным в биоткани



FEMTOLASERS Produktions GmbH, Vienna, *Austria*

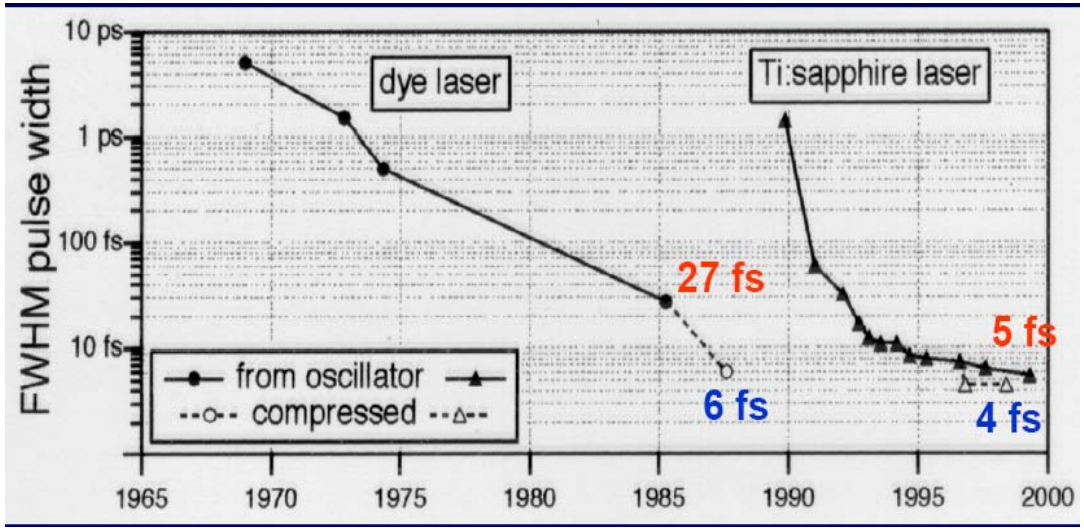


Рис.1.20 Уровень развития фемтолазеров: длительность <4 fs, частота 100 МГц

б) Суперконтинуум в оптических волокнах

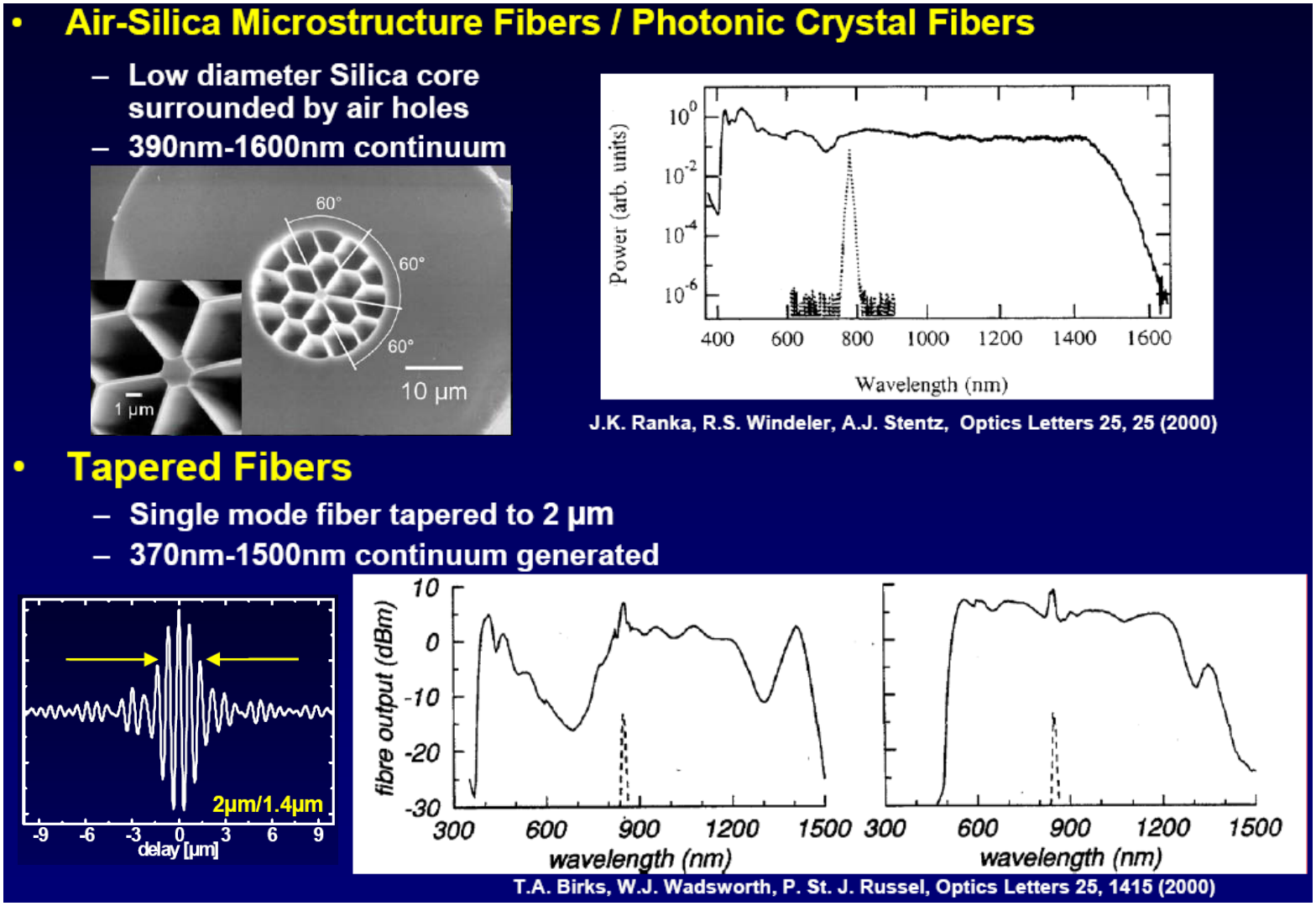
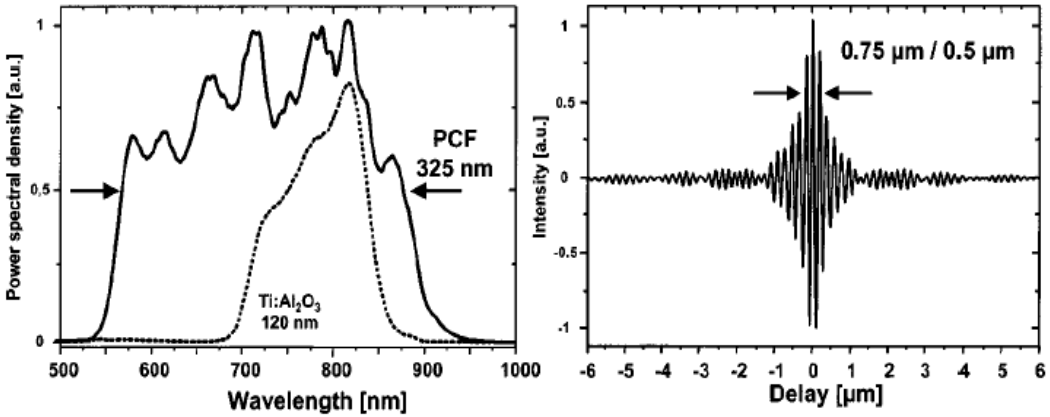


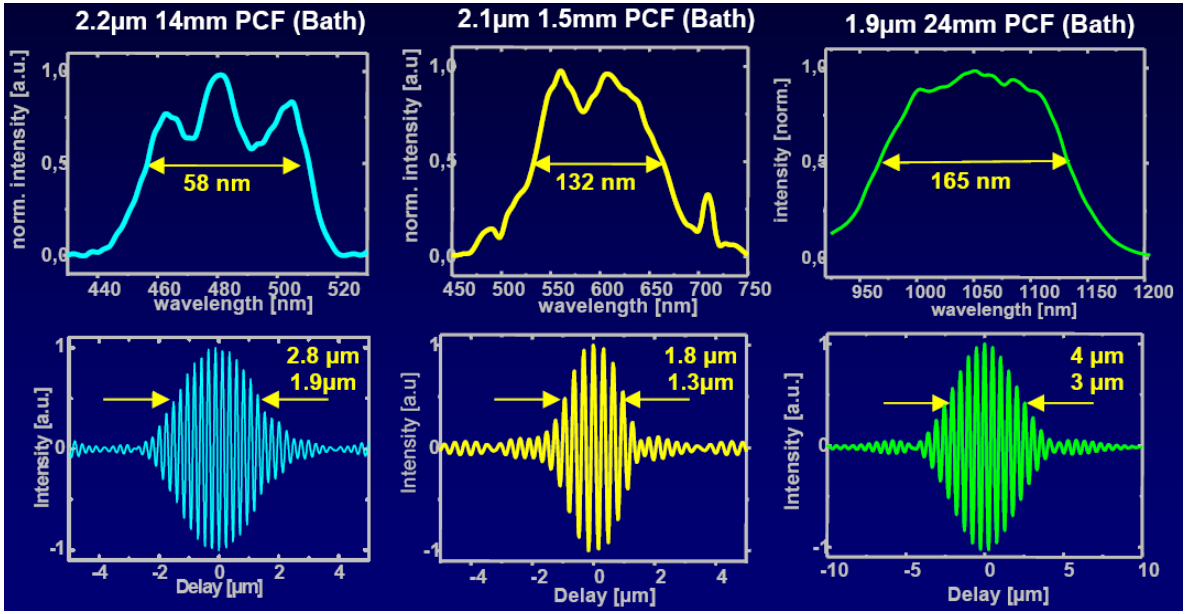
Рис.1.21 Фононно-кристаллическое волокно (PCF)

PCF длиной 24-мм с 1.9-мкм сердечником, накачиваемый Ti:Al_2O_3 лазером (FEMTO-LASERS; λ_c=790 нм, $\Delta\lambda$=33 нм, P_{out}=300 мВт), генерировал суперконтинуум от 400 до 1200 нм (P_{out} = 60 мВт), перекрывающий полосу с минимальным поглощением воды вблизи 1060 нм (в “терапевтическом окне” от 900 до 1200 нм мощность ≥10мВт).

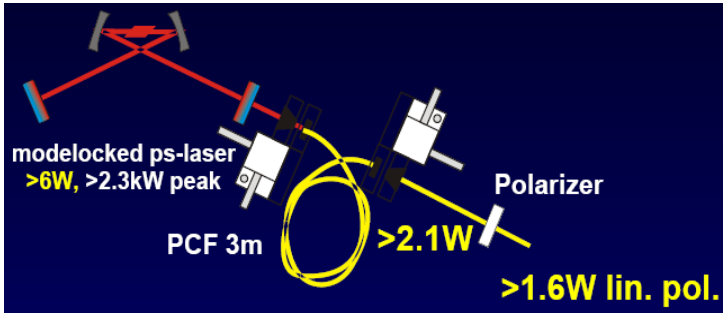
c) Ti:sapphire + PCF (Blue, Yellow, NIR) и пикосекундный Nd:YAG + PCF

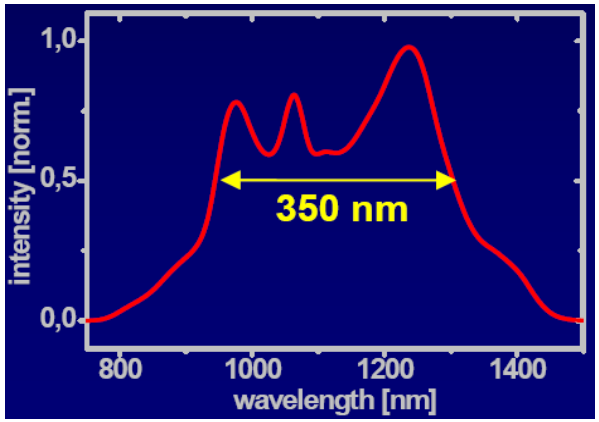


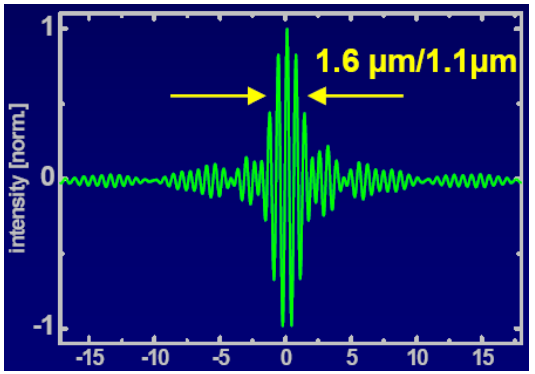
a) Спектр Ti:sapphire +PCF (вход-пунктир, выход-сплошной)
(b) соответствующий FTIR интерференционный сигнал



Ширина спектра PCF и разрешение OCT в зависимости от размера сердечника и длины PCF







2 Вт пикосекундный Nd:YAG с PCF
M. Seefeld et al., Opt.Com. 216, 2003

e) **OCT высокого разрешения в области 400-1700 нм**

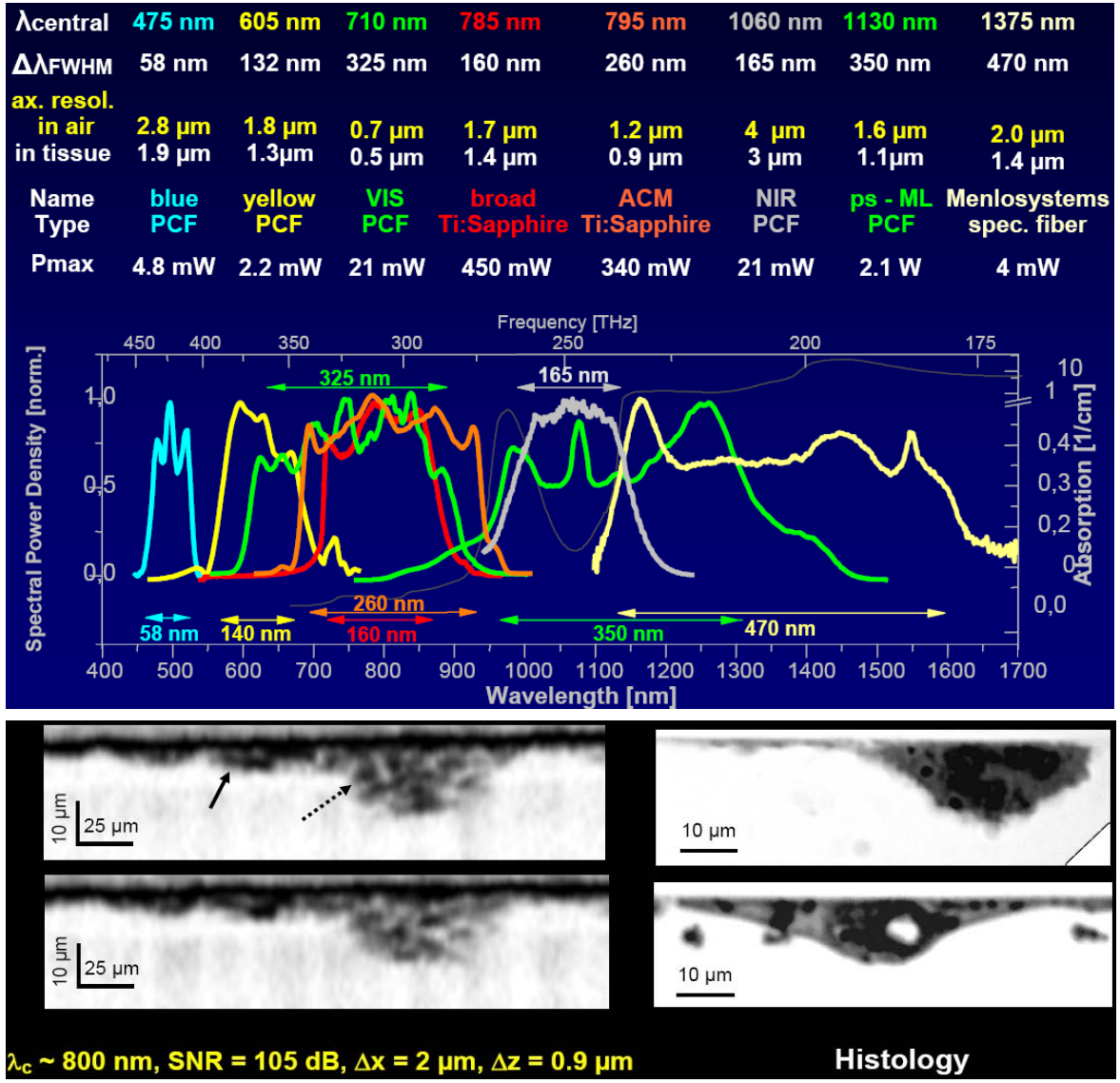


Рис.1.22 OCT биопсия живых ганглиозных клеток и последующая гистология ***in vitro***

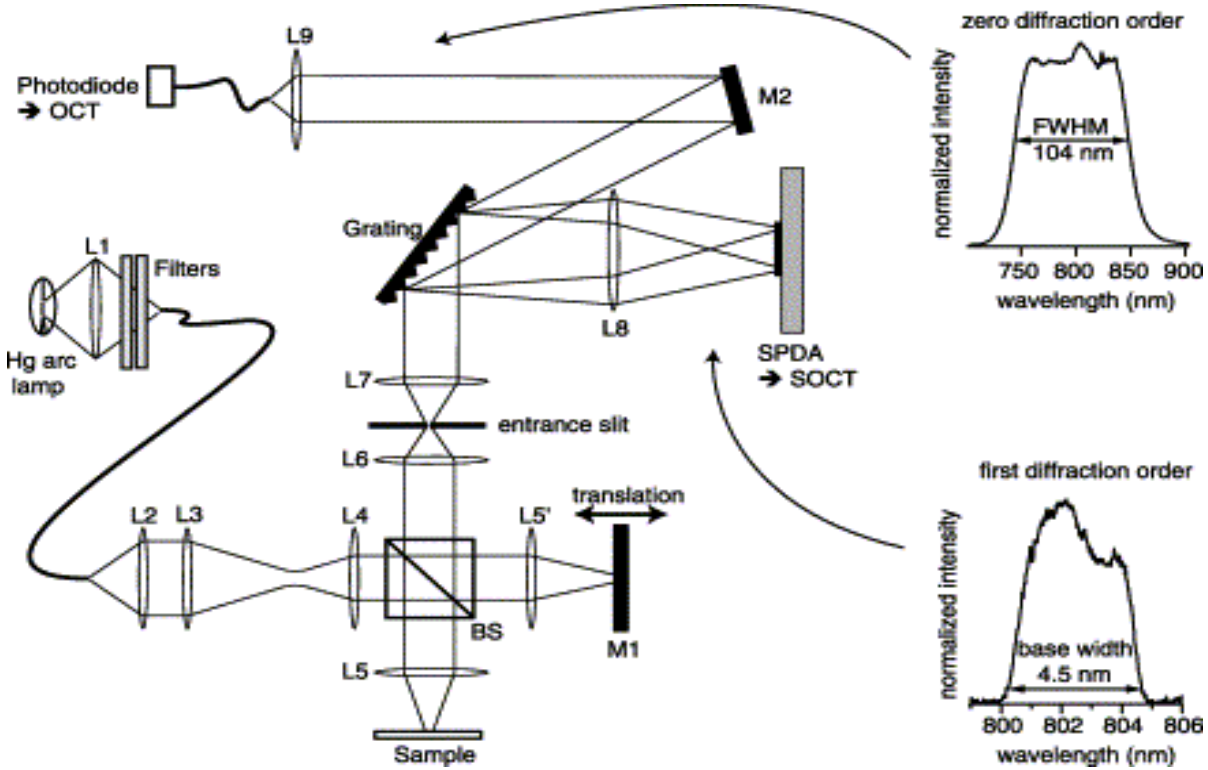
OCT с продольной разрешающей способностью на 2 порядка величины более высокой по сравнению с УЗИ томографией представляет квантовый скачок в технике неинвазивного исследования внутренней структуры ткани. Максимальная глубина формируемого изображения в большинстве тканей (кроме глаза) ограничена оптическим поглощением и рассеянием мала ~1-2 мм. Однако благодаря субклеточному внутритканевому разрешению *in vivo*, приближающемуся к предельному разрешению *in vitro* конфокального микроскопа, эта методика сможет расширить возможности как ранней диагностики рака, так и обнаружения различных глазных патологий, ведущих к слепоте.

Маловероятно, что OCT биопсия заменит инвазивную биопсию или гистологию, однако она сможет существенно расширить понимание патогенеза и терапии ряда тяжелых заболеваний [12].

1.3.2.4 Спектроскопическая оптическая когерентная томография SOCT

Спектроскопическая OCT - новая диагностическая методика, использующая фемтосекундные Ti:sapphire лазеры с широкой полосой спектра при 800 нм, не только обладает субклеточным разрешением OCT, которое недоступно для источников непрерывного излучения, но также обеспечивает спектроскопическую информацию по всей ширине полосы спектра излучения, перекрывающей терапевтическое окно с полосами поглощения ряда биологических хромофоров. А использование внешних контрастных компаундов, меняющих специфические параметры молекул, таких как время люминесценции или эмиссионный спектр, делает OCT потенциальной альтернативой *in vivo* диагностическим PET и MRI.

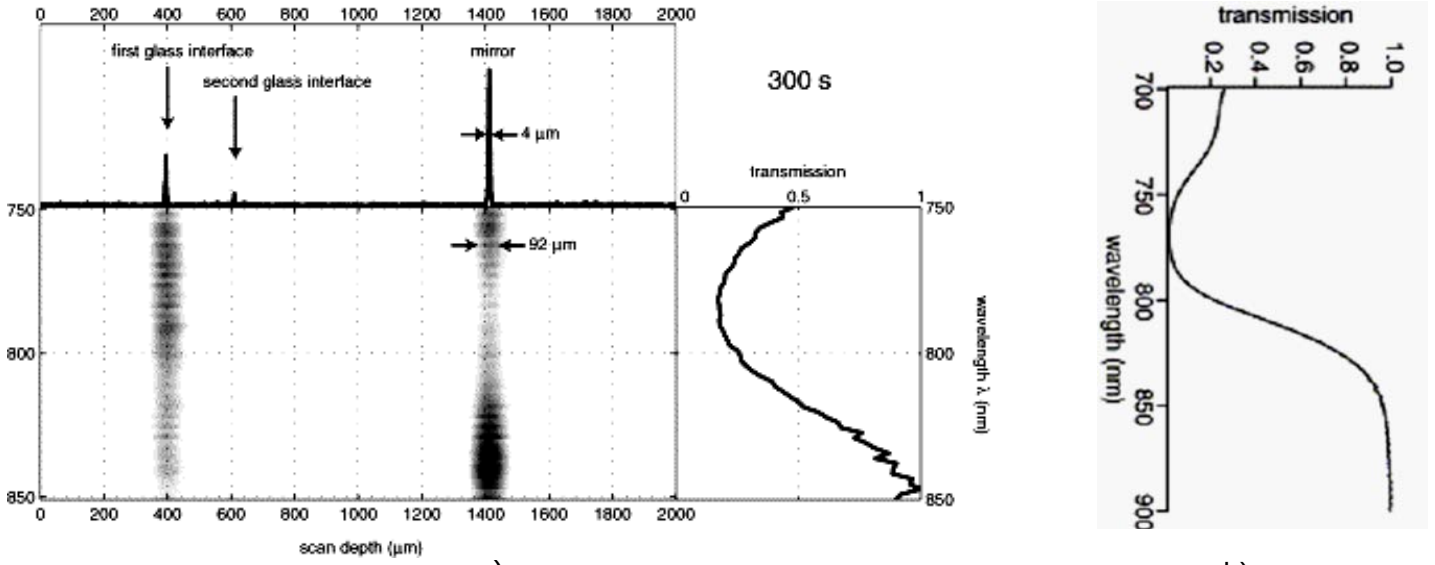
В стандартном OCT изображении детектируется только огибающая интерференционного сигнала. Спектральная информация может быть получена, измеряя полный интерференционный OCT сигнал и используя числовую постобработку, например, солитоноподобное (вейвлет) - преобразование Морле.



Концептуально получение спектроскопической информации в SOCT эксперименте состоит в использовании нескольких широкополосных источников света с различными центральными длинами волн. Томограммы одной и той же пространственной области, но от разных световых источников, сравниваются для извлечения спектроскопическую информацию. Широкополосное излучение фемтосекундных лазеров или источников суперконтинуума, которое использовалось, главным образом, чтобы увеличить осевую разрешающую способность томограмм, разбивается на ряд поддиапазонов, каждый из которых может детектироваться как отдельный канал.

Рис.1.22 SOCT система и спектр излучения в нулевом и первом порядке дифракции

Разделение спектральной полосы излучения на ряд каналов реализуется на выходе интерферометра после осветки образца полным спектром. Измеренное осевое разрешение ($\Delta z = \mathbf{IC}/2 = 0{,}44\lambda^2/\Delta\lambda$) для нулевого и первого дифракционных порядков - 4 и 92 мкм, соответственно. Представленная оптическая установка позволяет получить одновременно и обычное ОСТ А-сканирование с 4 мкм осевым разрешением и спектрально разрешаемое SOCT с 4.5 нм спектральным разрешением при частоте кадров 1 Гц.



a) b)

Рис.1.23 SOCT (300 s после начала).

(a) Спектральная плотность энергии по глубине сечения (в центре), высокоразрешаемое А-сканирование на той же самой шкале глубины (вверху), кривая нормализованного пропускания образца метанола на той же самой волновой шкале (справа).
(b) Эталонный спектр пропускания фантома (метанола)

Основное преимущество экспериментального метода перед числовым состоит в том, что он не требует постобработки ОСТ сигнала. Кроме того, спектральные измерения, получаемые этим методом, нечувствительны к сканированию нелинейности в ткани или движению образца, делая SOCT особенно пригодным для формирования томографических изображений *in vivo* в реальном времени. Болезнь *Альцгеймера* (пресенильное слабоумие) характеризуется образованием в мозгу *amyloid–β* бляшек размером 10-100мкм. В сильно рассеивающей ткани мозга стандартная томографическая техника не может получить разрешение лучше ~0.5-1мм. Экспериментально показано, что бляшки могут быть обнаружены люминесцентной ОСТ *in vivo* без предварительного просвечивания мозга другими методами и измерены с прецизионным пространственным разрешением [6,13,14].

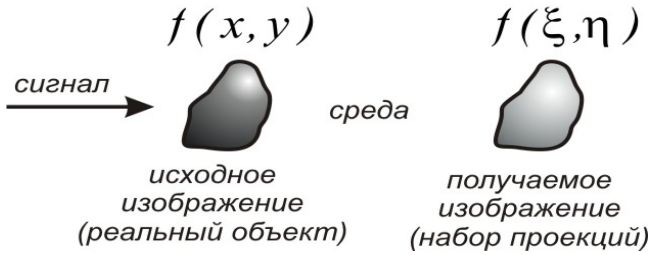
1.3.3 Диффузная оптическая томография DOT.

1.3.3.1 Алгоритмы восстановления изображения

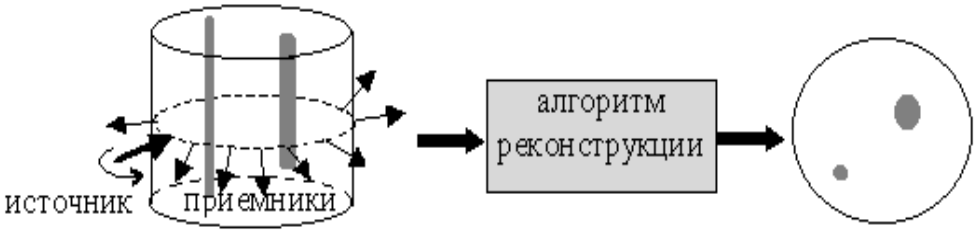
Пусть имеется некоторое произвольное изображение, которое описывается в общем случае функцией двух переменных - $f(x,y)$. Тогда, процессом формирования изображения будет называться преобразование исходного изображения $f(x,y)$ в получаемое изображение $g(\xi,\eta)$ при помощи оператора A.

Прямая задача: формирование изображения $g(\xi,\eta) = Af(x,y)$

Обратная задача: заключается в нахождении обратного преобразования $f(x,y) = A^{-1}g(\xi,\eta)$ и устранения искажений, вносимых в изображение в процессе его формирования.



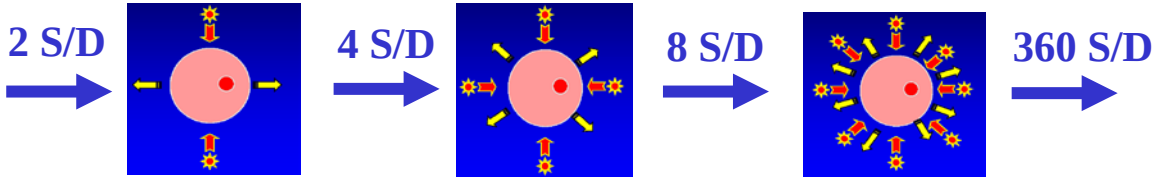
Распространение света через сильнорассеивающую среду



прямая задача

Пути решения получения томограмм из сильно рассеивающих сред (маммография, головной мозг)

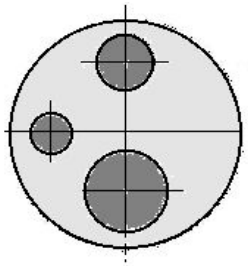
1. Разработка компьютерных технологий ☐ больше источников S, больше детекторов D



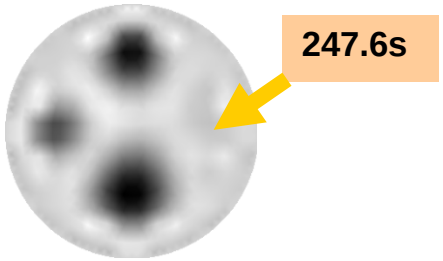
2. **Реконструкция изображения** (обратная задача)

Для применения оптической томографии в клинической практике необходимо сократить время обработки проекционных данных

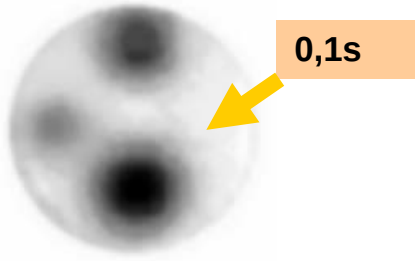
Новые компьютерные технологии для DOT, основанные на методе средних фотонных траекторий (PAT)



Объект: модель кровоизлияния у новорожденного



Реконструкция изображения с использованием TOAST15 алгоритма *(UCL, London)*.



Реконструкция изображения с использованием PAT алгоритма *(ИЛФ, СПб)*

С PAT компьютерное время уменьшается в 2500 раз без потери в качестве изображения

1.3.3.2 Диффузная оптическая люминесцентная томография (DOFT).

В типичной диффузной оптической томографии (DOT), ткань накачивается ближним ИК светом, передаваемым через многомодовое волокно, которое подводится к поверхности ткани. Свет, рассеянный тканью собирается с различных локализаций многомодовыми волокнами, связанными с оптическими детекторами. Распространение света через ткань решается прямой задачей; оптические свойства образца оцениваются, решая обратную задачу.

В прошлом десятилетии DOT проявила себя как неинвазивная технология для ряда приложений, но ее практическое использование ограничено сильным поглощением и рассеянием света тканью, которое приводит к низкому разрешению по сравнению со стандартными клиническими методами, рентгеновскому и MRI. К тому же чувствительность метода снижается с увеличением глубины, приводя к ее нелинейной зависимости поперек области изображения, делая еще более трудным восстановление больших объемов ткани.

Две основные технические проблемы DOT - некорректность решения обратной задачи и относительно низкий контраст между оптическими характеристиками здоровых и аномальных тканей, являются критическими для клинического применения. Первая проблема может быть решена, используя *априорную* информацию об оптических

свойствах ткани. Такая информация может быть получена от других методик, таких как магнитный резонанс (MRI) или рентгеновское изображение.

Другая проблема - контраст между различными типами ткани может быть увеличен *эндогенными и экзогенными хромофорами*. Так как рассеяние и поглощение зависят от длины волны и спектр детектируемого излучения, соответственно, меняется с глубиной, то спектральная информация может помочь в решении проблемы томографической реконструкции изображения (DOFT).

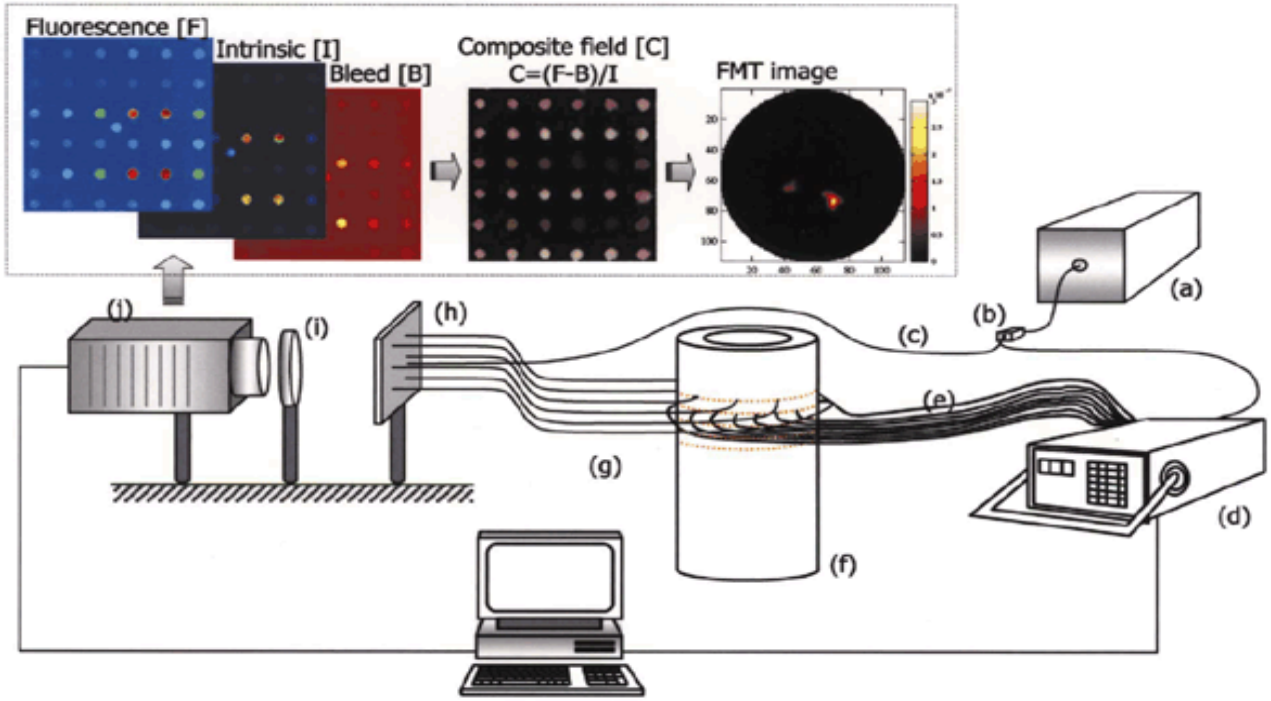


Рис.1.24 Схемное решение DOFT

Формирование изображения включает:

(a) лазерный диод (675 нм 30 мВт) и светоделитель *(b)*, который разделяет излучение диода на референтный канал *(c)* и оптический переключатель *(d)*.

24 зондирующих волокна *(e)* и 36 информационных *(g)* используются, чтобы облучить и собрать свет от объекта изображения *(f)*. Волоконные жгуты и референтное волокно компонуются на координатной сетке *(h)* и отображаются на CCD камеру *(j),* использующей соответствующие фильтры (i).

Пунктирная вставка описывает типичные измерения (*F, I, B)* и формирование композитной области *(C)*, используемые для получения изображения DOFT.

DOFT, основанный на контрасте эндогенными хромофорами, типа гемоглобина, воды и липидов, был недавно применен для диагностики рака молочной железы. Экзогенные молекулярные хромофоры подбираются, как правило, для определенных типов ткани и их *поглощение* обнаруживается при наблюдении характерного люминесцентного излучения. Так, Indocyanine (ICG) увеличивает контраст злокачественной опухоли; просачивание ICG в сосудистую сеть опухоли повышает его концентрацию относительно нормальной ткани.

Результаты моделирования, полученные после поверхностного и глубокого биолюминесцентного окрашивания ткани тремя различными хромофорами, продемонстрировали реконструкцию изображения фантома с первым хромофором и при сильном окрашивании со вторым и третьим хромофорами (глубина проникновения до 2.0 см при объеме опухоли до 1.0 cm^3), Таким образом, добавление спектральной информации уменьшило степень некорректности решения обратной задачи (томографической реконструкции), существенно увеличив диагностируемую глубину при субмиллиметровом разрешении [15-17].

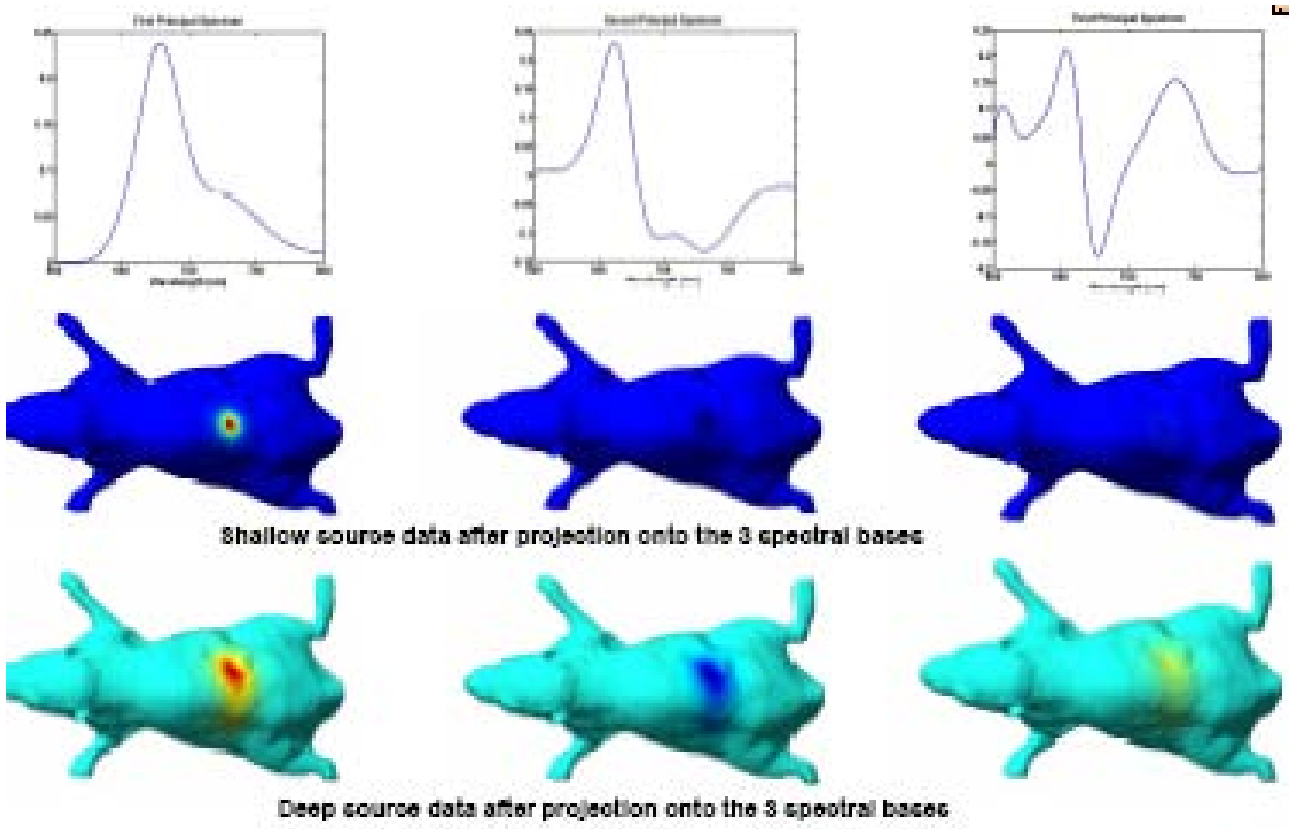
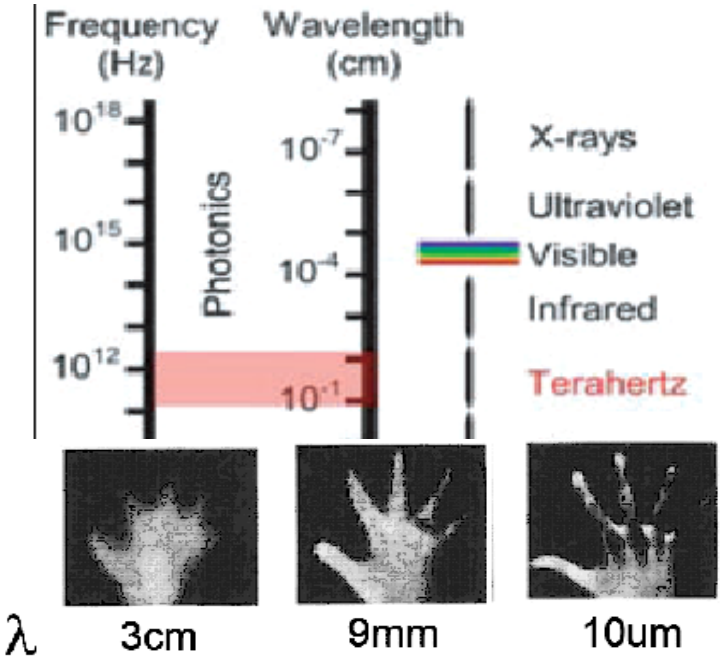


Рис.1.25 Реконструкция изображения фантома полученные после поверхностного (вверху) и глубокого (внизу) биолюминесцентного окрашивания ткани тремя различными хромофорами

Science Daily (Jun.18, 2007) - Первая публикация о демонстрации *in vivo* трехмерного изображения грудной опухоли с помощью DOFT

1.3.4 Терагерцовая томография и возможности ее использования в медицине



Область электромагнитного спектра от 0.1 до 10 ТГц (длина волны 3 мм-30 мкм) - пограничная область для исследования в физике, химии, биологии, науке материалов и медицине. ***В ТГц диапазоне находятся биологически-важные коллективные колебания белков, электроны в полупроводниках и их наноструктуры резонируют на ТГц частотах, запрещённые (энергетические) зоны сверхпроводников найдены на ТГц частотах и т.д.***

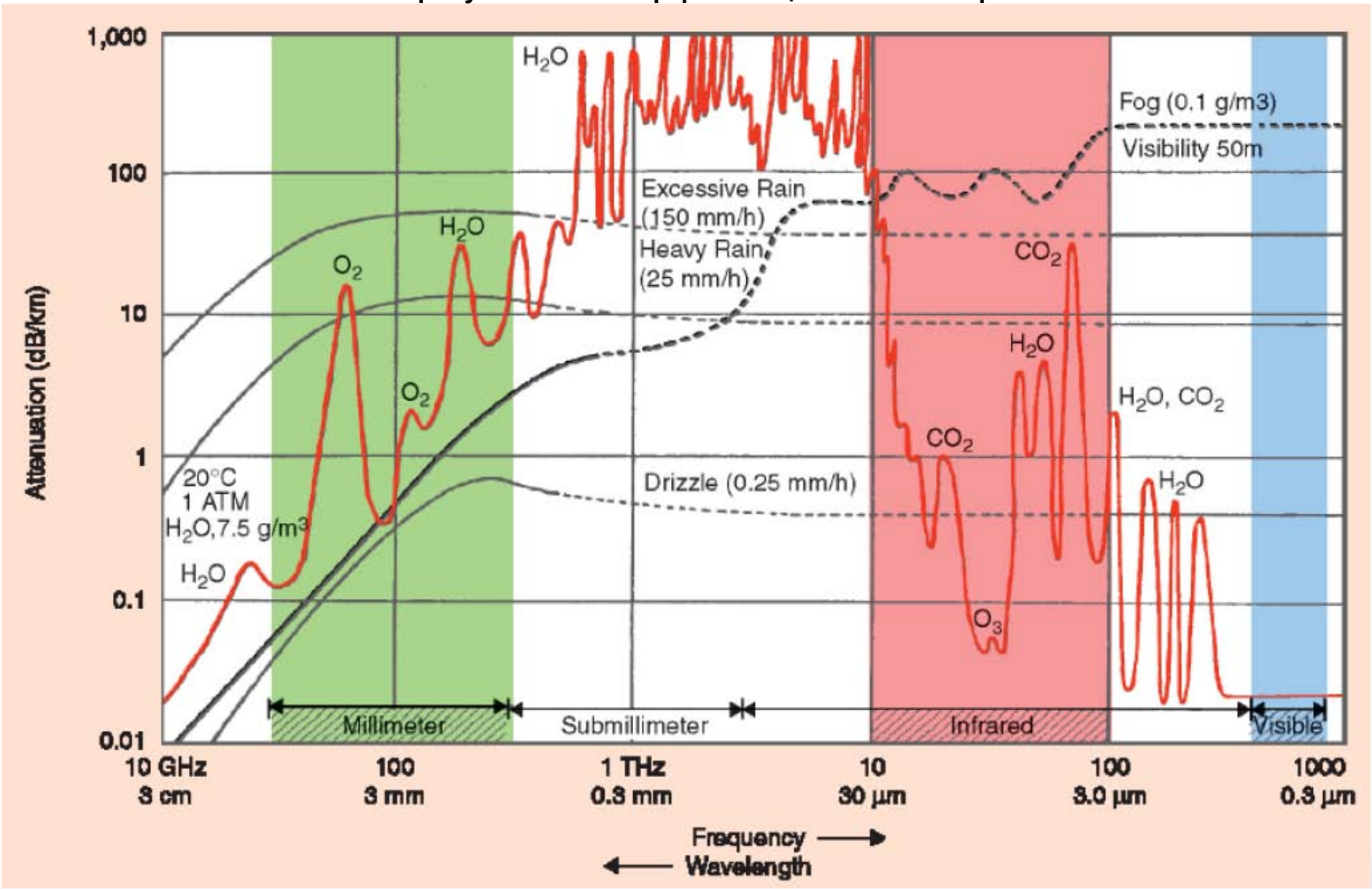
ТГц радиация теперь доступна и в непрерывном и импульсном режимах, вплоть до одиночных импульсов с пиковой мощностью до10 МВт. ТГц излучение позволяет обеспечить высокое разрешение (~100мкм) изображения биологических объектов, используя контрастный механизм, отличающийся от других методов.

В то время как MRI может получить изображение из глубины ткани и обеспечить некоторую химическую информацию, это не очень подходит для отображения поверхности или тонких эпителиальных слоев (стоимость, размер магнита, длительное время сканирования). Ультразвук, хотя и широко доступен, имеет ограниченную разрешающую способность (~500 мкм). К тому же воздух, внутренние газы и кости экранируют изображение некоторых тканей, и определенные болезни не могут быть диагностированы.

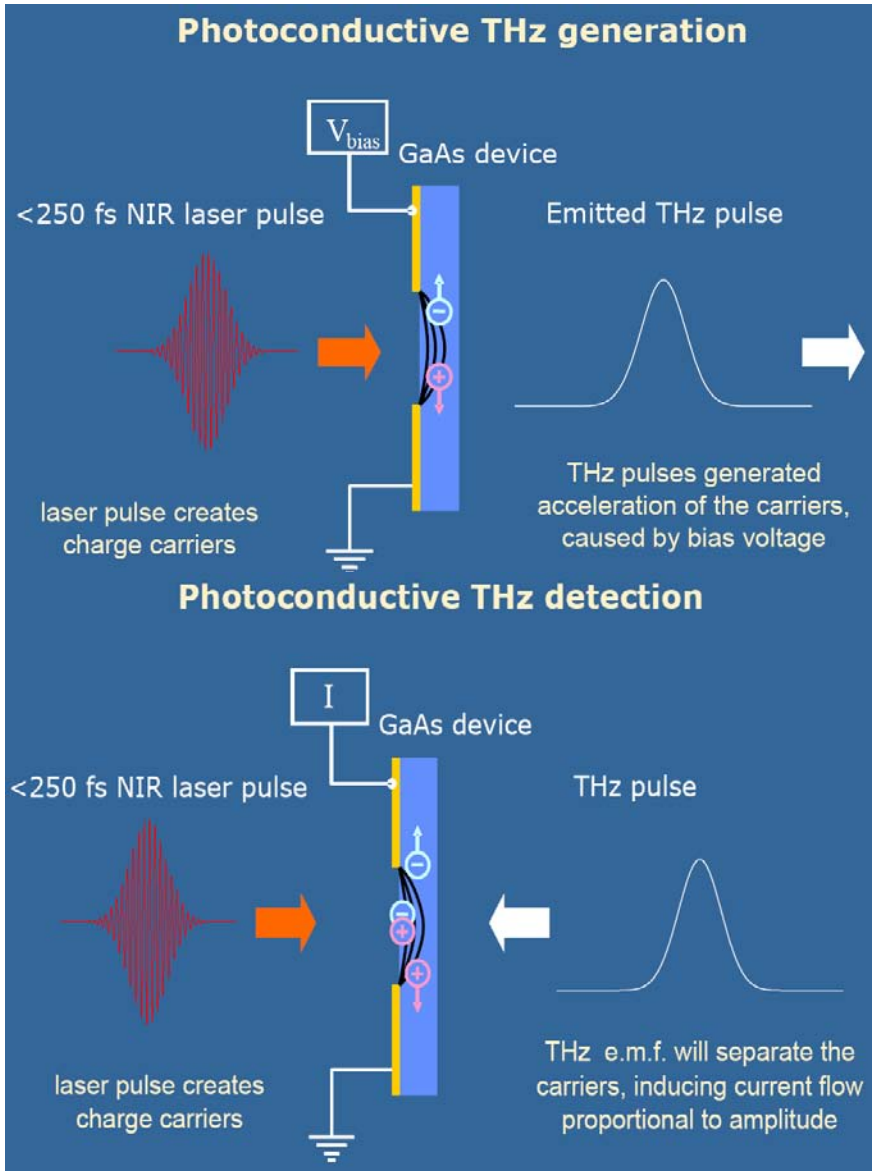
Оптическая когерентная томография (OCT) [18-19] использует импульсы фемтосекундного лазера ближнего ИК диапазона. Изображения могут быть получены с высоким разрешением, но глубина ограничена **1-2 мм**, и контрастные механизмы основаны на изменениях оптических параметров ткани. Новый перспективный метод спектроскопической OCT еще только разрабатывается. Однако, поглощение и сильное рассеяние ткани и относительно небольшое поле зрения ограничивает его применение.

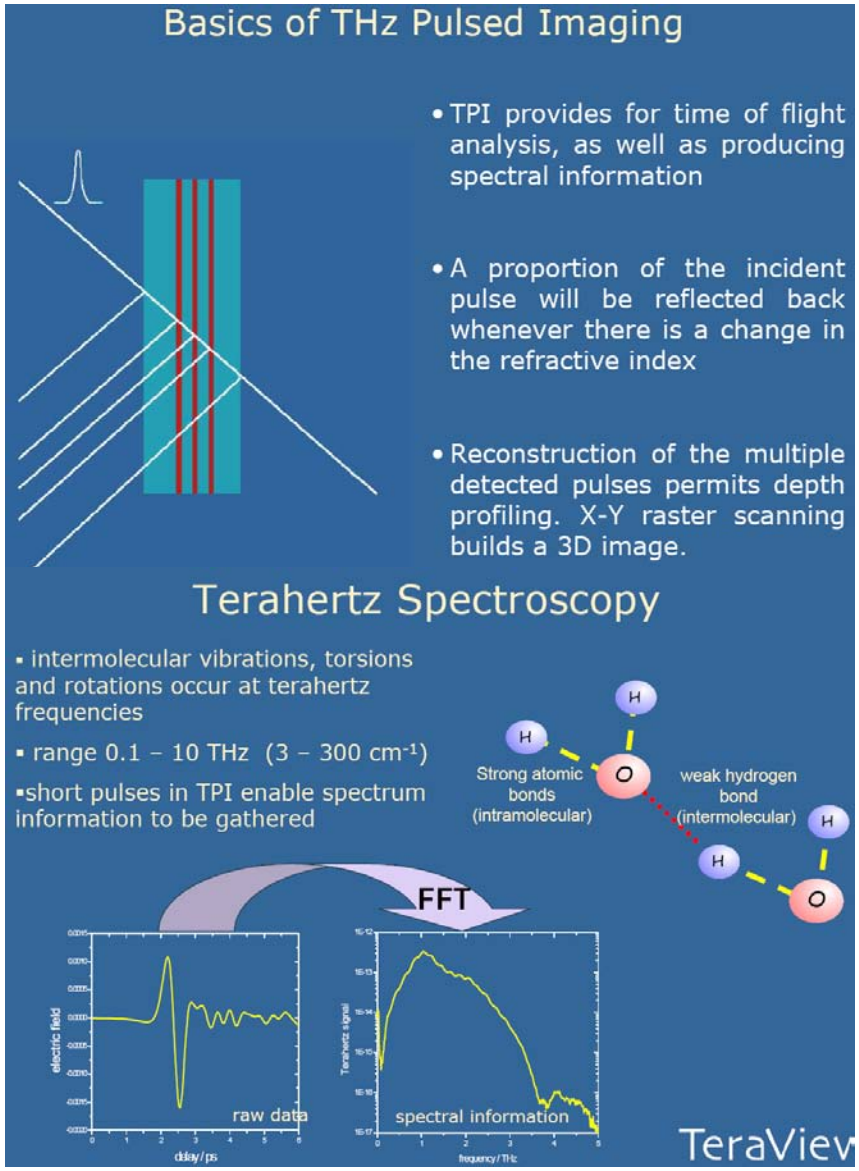
ТГц длины волн могут обеспечить информацию с глубины **1-2 см** ткани в зависимости от содержания воды. Сканирование на одной длине волны детектирует область 5x7см в течение 3-4 минут с разрешающей способностью ~100 мкм. Усовершенствование техники сканирования и детекторов позволит в ближайшее время просматривать области 20-30 $см^2$ при существенно меньшей мощности ТГц источника

Пропускание атмосферы в ТГц области спектра



1.3.4.1 Генерация и детектирование ТГц излучения. Предельное разрешение [20]





Разрешение ТГц источника

Фундаментальная проблема ТГц измерений состоит в низкой разрешающей способности (1ТГц λ = 300 мкм→дифракционно-ограниченное изображение ~0,5 мм). Решение - известный метод “сканирующей ближнепольной микроскопии”, основанный на том, что распределение излучения непосредственно позади маленькой апертуры – функция диаметра апертуры, а не функция длины волны или дифракции. Если исследуемый объект помещен к апертуре на расстояние меньшее длины волны λ, то может быть достигнута пространственное разрешение < λ/4.

Однако это решение сопровождается новой проблемой, а именно, длительной записью изображения. Однако мультиплексированный ближнепольный микроскоп может собирать спектрально разрешенную информацию одновременно на ~100 пикселях, и разрешающая способность в несколько мкм кажется выполнимой, по крайней мере, в коротковолновой части ТГц диапазона. Минимальный достигнутый размер ТГц излучателя - **7 мкм** (ограничивается размером пробного луча).

Недостаток этой методики – близость, с которой образец должен быть помещен к апертуре. Расстояние меньше чем 1мм требуются для частоты 300 ГГц и выше, которое делает методику непрактичной для использования в режиме отражения *in vivo*.

Методика, однако, может быть использована *in vitro,* для получения изображения с высоким разрешением на препарированных образцах [21].

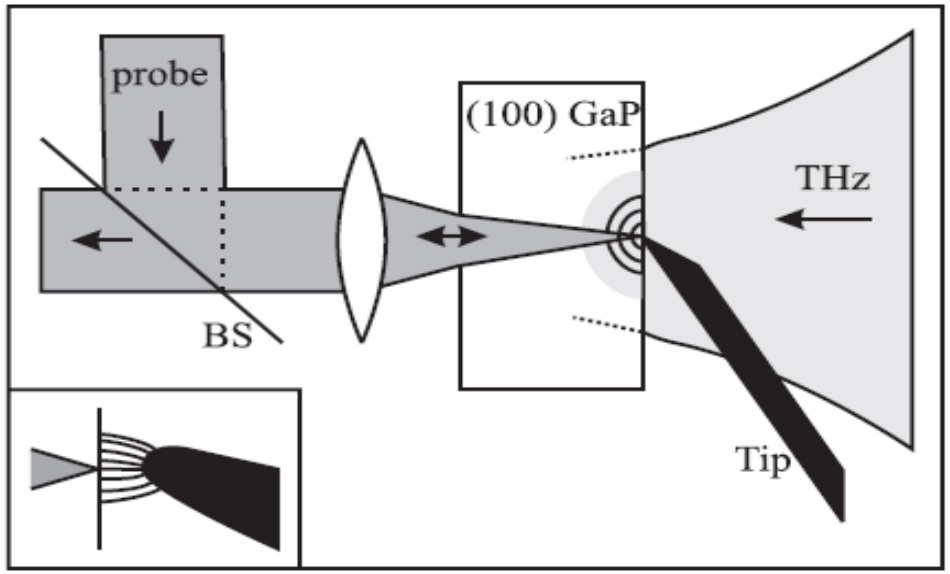


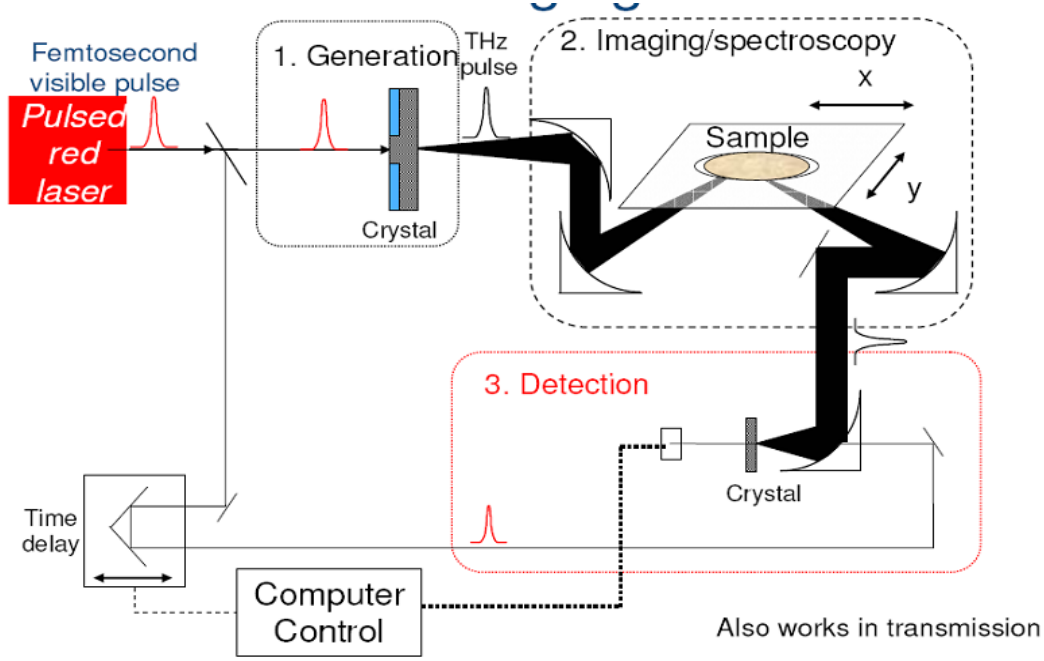
Рис.1.26 Схема ближнепольного ТГц излучателя

ТГц излучение (отраженное или прошедшее через образец) входит справа и рассеивается на Cu наконечнике.

Пробный луч (**λ=800 нм, 150 fs**) входит слева, и фокусируется (Ø20 мкм) на поверхности кристалла GaP; при этом его поляризация меняется ТГц электрическим полем вблизи наконечника. Пробный луч отражается назад и с дифракционной расходимостью направляется на дифференциальный детектор (не показан).

На вставке силовые линии ТГц электрического поля в зазоре кристалл-наконечник с составляющей перпендикулярной поверхности кристалла.

1.3.4.2 Медицинский ТГц томограф



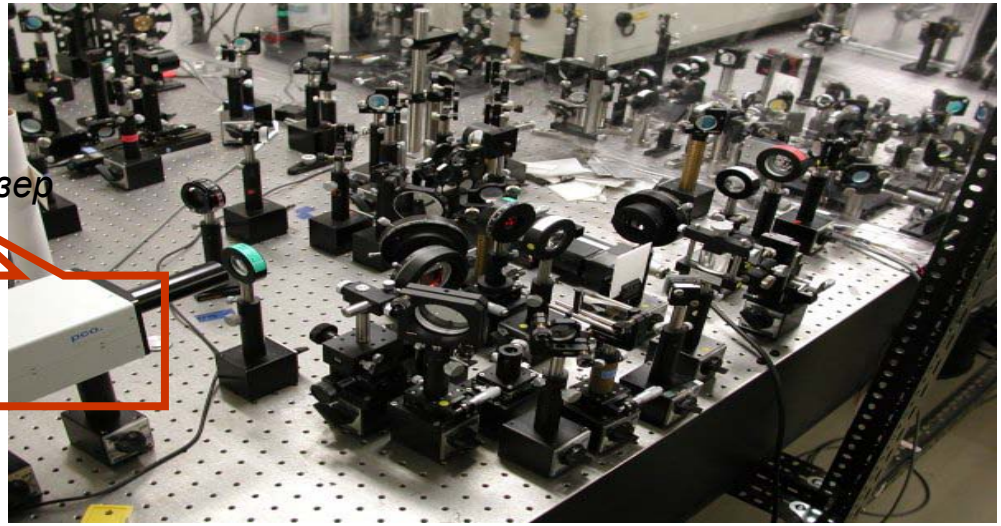


Рис.1.27 Блок-схема (вверху) и типичная установка для генерации и детектирования ТГц импульсов (внизу)

100 фсек импульсы (λ = 800 нм) светоделитель разделяет на два луча: луч накачки, используемый для ТГц генерации (0.1-2.7 THz, 1 мВт) на GaAs широкоапертурной антенне (напряжение смещения >1 кВ), и пробный луч для детектирования. Излучаемые THz импульсы коллимируются серией параболических внеосевых зеркал и фокусируются на образец с одновременным растровым сканированием в плоскости *x-y* для получения изображения. Отраженные от ткани THz импульсы повторно коллимируются другой серией параболических зеркал, и фокусируются на ZnTe детектор.

Детектирование достигается за счет линейного электрооптического эффекта Поккельса. ТГц излучение вызывает в кристалле ZnTe двойное лучепреломление. Оно фиксируется пробным лучом, поляризация которого меняется от круговой на эллиптическую. Две ортогональные поляризации, изменения которых, пропорциональные ТГц электрическому полю, детектируются балансными фотодиодами, создавая ТГц изображение образца.



ТГц времяпролетная спектроскопия, позволяющая получить информацию с глубины масштаба рассеяния, получила быстрое развитие в значительной степени из-за коммерциализации ~100 фсек ИК-лазеров с мощностью достаточной для возбуждения ТГц излучения.

Компьютерная ТГц томография, позволяет реконструировать трехмерный профиль показателя преломления слабо рассеивающих объектов (типичное изображение размером 100x100 пикселов, измеренное под 18 проекционными углами может быть получено за час). Из-за ограниченной глубины проникновения ТГц излучения основные области применения - дерматология и стоматология. Один из примеров применения ТГц излучения это возможность определения *non-invasive* размеров и глубины опухоли базальной клеточной карциномы ***in vivo*** методом построения отраженного ТГц изображения (Рис.1.28). Также была продемонстрирована *in vitro* возможность обнаружения зубного кариеса, который не детектируется рентгеновским изображением (Рис.1.29).

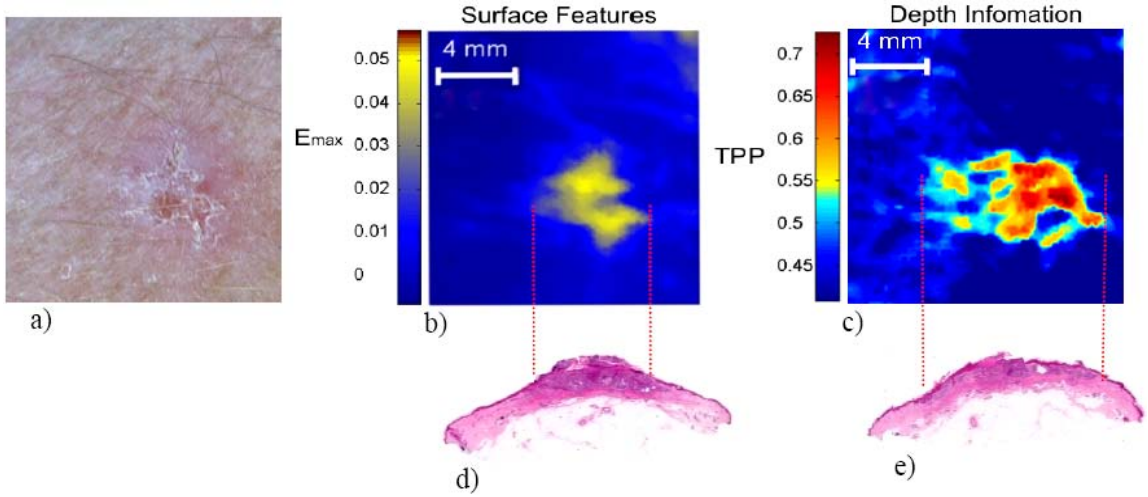


Рис.1.28 Измерение *in vivo* узелковой базальной клеточной карциномы
a) клиническая фотография опухоли,
b) ТГц изображение опухоли на поверхности и c) на глубине (~250 мкм)
d) гистологический срез воспалительной корки, соответствующий ТГц изображению b)
e) расширение опухоли, соответствующее ТГц изображению c).

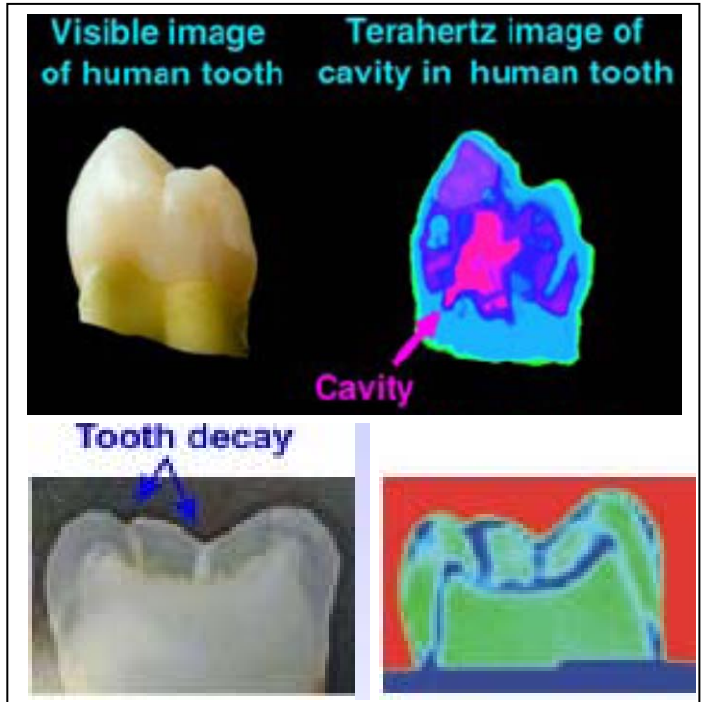
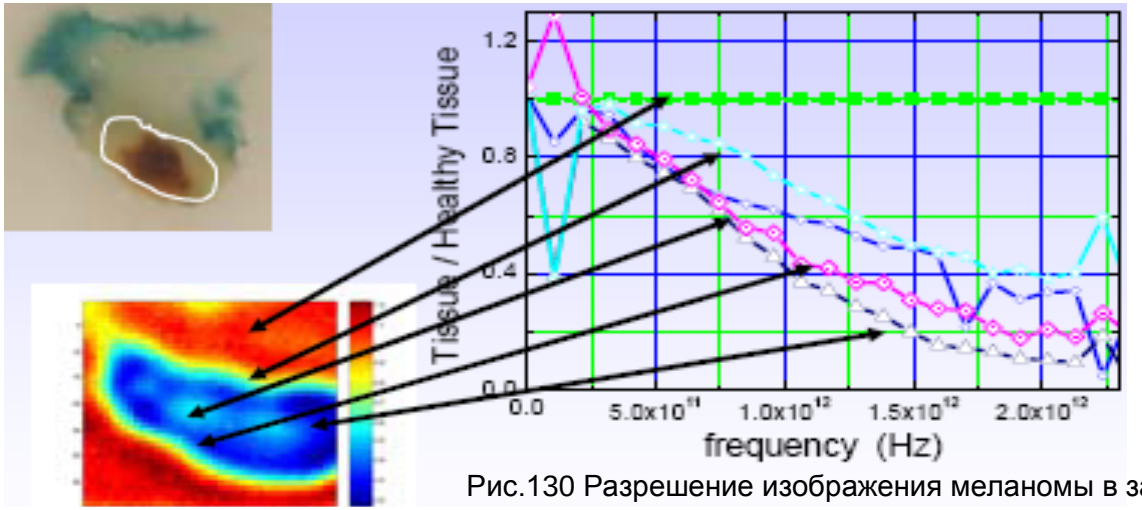


Рис.1.29 ТГц изображение зубного кариеса (вверху, справа), развитие кариесных каналов (внизу)

По сравнению с фемтосекундной широкополосной ТГц диагностикой, непрерывная ТГц система имеет некоторые преимущества, включая меньшую сложность в анализе данных и существенно меньшие ограничения в выборе времени между накачкой и пробным лучом для

стробирования детектора. В квазинепрерывной ТГц системе с накачкой 82 МГц mode-locked Ti:sapphire лазером (780 нм) в комбинации с перестраиваемым Fabry-Perot фильтром было достигнуто отношение сигнал-шум 300:1 и пространственное разрешение 250 мкм при мощности оптического возбуждения только 1 мВт на частоте 1ТГц,

Характеристические ТГц спектры меланомы



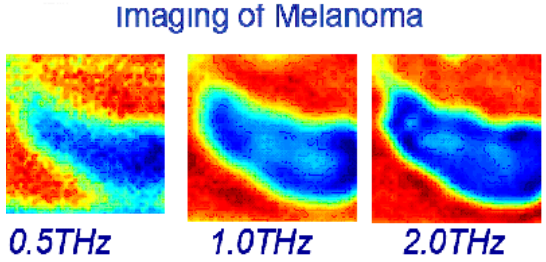
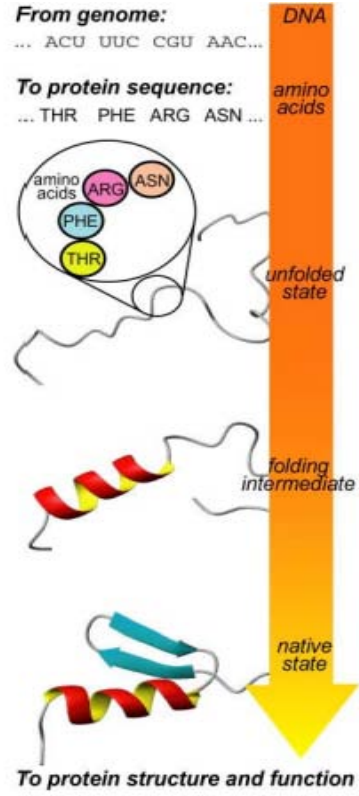
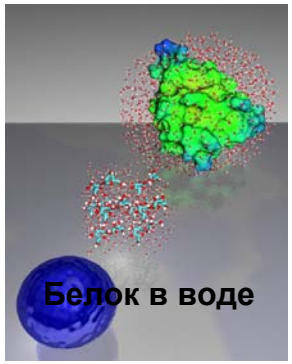


Рис.130 Разрешение изображения меланомы в зависимости от длины



ТГц и эффекты ион-ионной свертки белков



Низкочастотные *коллективные или "дыхательные" моды* колебаний молекул белков связаны, как полагают, с колебаниями окружающей их сети молекул воды. Однако, прямое измерение этих низкочастотных движений затруднено. Большинство измерительных методик, типа нейтронного рассеивания, использовало гидратированный белок.

Просвечивающая импульсная ТГц спектроскопия позволяет изучать изменение структуры (рис. справа) и гидратацию ферментных белков в водной среде (рис. слева), поскольку колебания молекул белков меняются не только от температуры, но также и в ответ на близость молекул воды (THz Circular Dichromism & Ion-Ion Protein Folding Effects)..

2. Лазеротерапия

В настоящее время всю лазерную аппаратуру можно разделить по назначению на три группы: для **диагностики**, для **терапевтического лечения** и для **хирургического лечения**.

Хирургия использует высокоинтенсивные лазеры, вызывающие необратимые изменения в тканях: сваривание, испарение, абляцию (удаление и резка).

Лазеротерапия – другое направление, получившее наибольшее распространение в России, - облучение низкоэнергетическими лазерами крови и плохо заживающих ран.

При **наружном применении** лечение лазером происходит путем воздействия излучения на определенные зоны и точки тела. Свет проникает сквозь ткани на большую глубину и стимулирует обмен веществ в пораженных тканях, активизирует заживление и регенерацию ран, происходит общая стимуляция организма в целом.

При **внутривенной лазеротерапии**, через тонкий светопровод, который вводится в вену, лазерный луч воздействует на кровь. Внутрисосудистое действие низкоинтенсивным излучением позволяет воздействовать на всю массу крови. Это приводит к стимуляции кроветворения, усилению иммунитета, *повышению транспортной функции крови*, а так же способствует усилению метаболизма (*обмена веществ*). Достоверно положительные эффекты в ЛТ стенокардии, инфаркта миокарда и др. патологий были получены при введении световода, через который подводили лазерное излучение в локтевую вену больного

Лазерное излучение отличается от обычного, пусть даже монохроматического света, ***когерентностью и поляризацией***. Существует неверное представление о том, что эти особые свойства ответственны за наблюдаемые клинические и фотобиологические эффекты. По мере проникновения вглубь биологической ткани (кожа, орган, кровь), когерентность и поляризация сохраняется лишь до глубины 200-300 мкм, а далее эти свойства исчезают, и распространяется ***некогерентное и неполяризованное, монохроматическое*** излучение. Следовательно, благотворные эффекты, отмечаемые при лазеротерапии различных заболеваний, обусловлены не какими-то особыми свойствами лазерного воздействия, а подобны действию обычного неполяризованного и некогерентного света с соответствующей длиной волны излучения.

Фотоны, излучаемые электронами возбужденных биомолекул, образуют вторичный поток излучения, распространяющийся (рассеивающийся) во все стороны и возбуждающий другие молекулы биоткани, увеличивая глубину эффективного воздействия. Из-за разнообразия биомолекул в организме, ***вторичное излучения является широкополосным, некогерентным и неполяризованным.***

Другим фактором, увеличивающим глубину эффективного воздействия, являются перенос возбужденных молекул

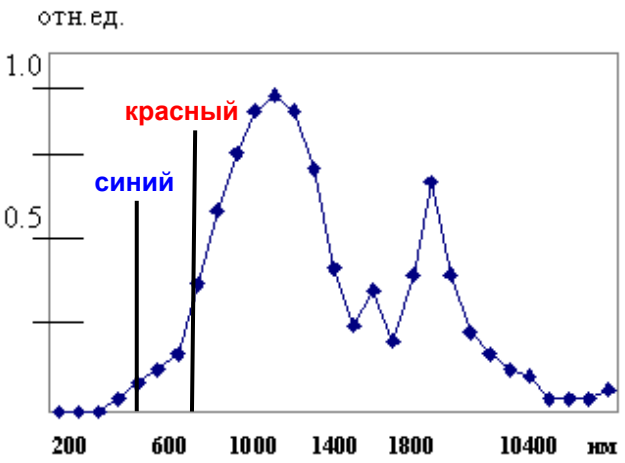
кровью и лимфой по всему организму. *Можно полагать,* что на глубинах, превышающих 3 см, основное биологическое воздействие оказывает не первичное, лазерное излучение, а именно вторичное рассеянное широкополосное некогерентное и неполяризованное излучение.

Также очень трудно определить на практике дозу поглощенного лазерного излучения, так как доля отраженного и поглощенного излучения зависит от многих причин, поэтому некоторые исследователи считают, что ***лазеротерапия, как и вся медицина, это искусство***.

2.1 Физико-биологические основы лазерной терапии.



Свойства синего света. Общетонизирующее действие **красного света** давно уже стало научным фактом. Исследования в области влияния **синего света** на процессы, протекающие в организме человека, были начаты позже в XIX веке. Отмечалось его противомикробное действие, благотворное влияние на работу сердца и иммунной системы. В начале XX века лампы синего света широко использовались в стоматологии для лечения воспалений десен, для обезболивания. **Синий свет** изменяет биохимический состав крови, улучшает работу сердца и легких, стимулирует иммунную систему.



Глубина проникновения излучения в биоткани

В настоящее время известны следующие основные лечебные эффекты **синего света**:

1. Стимуляция синтеза энергии на клеточном уровне
2. Снижение вязкости крови
3. Регуляция системы гемостаза (остановка кровотечения)
4. Увеличение скорости кровотока в магистральных сосудах
5. Улучшение микроциркуляции
6. Укрепление стенок сосудов
7. Регуляция метаболизма (обмен веществ)
8. Выраженный эффект регенерации при различных поражениях
9. Обезболивающий эффект

Механизм действия синего света основан, прежде всего, на повышении энергетических возможностей организма за счет усиления синтеза энергии в митохондриях клетки (внутриклеточное образование, образованное двумя мембранами, содержащее многочисленные ферменты, регулирующие биопроцессы). Кроме того, в отличие от других

диапазонов оптического излучения, синий свет интенсивно поглощается многочисленными фоторецепторами биообъекта, вызывая фотохимические реакции, обеспечивающие его нормальную жизнедеятельность.
Фотодинамические эффекты вследствие поглощения синего света эндогенными (внутренними) фотосенсибилизаторами:

- Разрушение билирубина (*заболевание печени - распад красных кровяных телец*) при его высоком содержании в крови, кожном пуле и выведение из организма в виде нетоксических продуктов;
- Избирательное поглощение синего света низкой плотности липидами (*жироподобные вещества в клетке*) приводит к их разрушению и снижению уровня их содержания в крови, при этом запускается генетический механизм регуляции липидного обмена, приводящий к разрушению атеросклеротических бляшек.

Низкоинтенсивное лазерное излучение стимулирует функциональную активность капилляров за счет их дилатации (расширения) и раскрытия резервных (*неоваскулогенез*). Однако превышение оптимальных доз лазерного облучения может привести к обратному эффекту – угнетению неоваскулогенеза.

Физико-биологические механизмы взаимодействия биологических тканей и низкоинтенсивного квантового излучения **не могут считаться в достаточной степени изученными**, несмотря на многочисленные исследования. Терапевтический эффект связан с активацией процесса микроциркуляции в биоткани, активизацией молекул, *потенцированием* физических и биохимических процессов.
Проникающее в ткань лазерное излучение подвергается многократному рассеиванию, поглощению различными биологическими структурами и частичному преобразованию во вторичное излучение.

Терапевтическое действие оказывает только поглощенное излучение.

Часть поглощенной световой энергии может быть преобразована в молекулах биологического вещества в энергию колебательных процессов, электронного возбуждения или диссоциации молекул. В результате те или иные биологические соединения приходят в активное состояние или инактивируются. Другая часть поглощенной энергии идет на возбуждение флюоресценции и фосфоресценции в тканях.

Пропускание излучения биотканями носит нелинейный характер в силу разной плотности расположения (“упаковки”) клеток и многократного переотражения излучения в тканях. Глубина проникновения излучения зависит также от поглощения его различными тканями. Кожа, подкожная клетчатка, мышцы поглощают от 20 до 30%; кости около 50%, а паренхиматозные органы (печень, селезенка) до 100% энергии. Поглощение также зависит от наличия эрозии, некротических масс, фибрина и стадии воспалительного процесса.

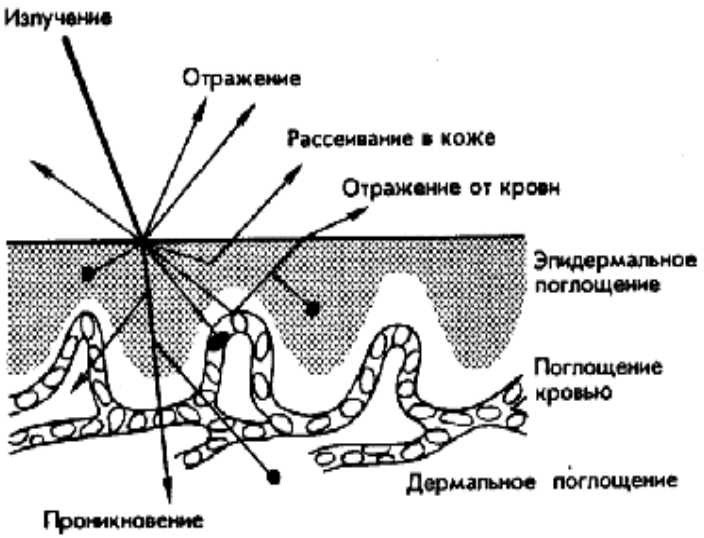
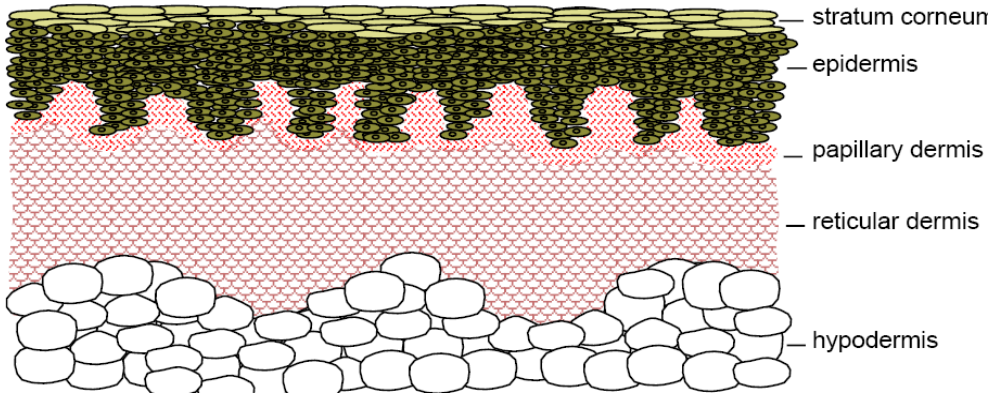




Рис.2.1 Проникновение излучения через кожу



Кожа состоит из двух отделов: верхнего - эпидермиса и нижнего - дермы, связанных базальной мембраной, на которой находится слой зародышевых клеток. Толщина кожи колеблется в пределах от долей мм до нескольких мм.

Эпидермис - верхний, постоянно обновляющийся слой кожи. Толщина эпидермиса достигает 0,5 - 0,8 мм, наиболее тонкий на коже век — 0,06 - 0,09 мм

Дерма состоит из волокон коллагена (*белковое вещество соединительных тканей*) и эластина (*эластичный фибриллярный белок*) и в нижнем отделе переходит в **подкожную жировую клетчатку (**грубая сеть из толстых пучков коллагеновых волокон, толщиной в несколько см)

Из Рис.2.1 видно, что для ближнего инфракрасного диапазона спектра биологические ткани обладают наибольшей оптической прозрачностью. В то же время энергия фотонов инфракрасной области колеблется в пределах от 1 до 1,5 эВ. Для сравнения, энергия межатомных связей биополимеров лежит в пределах 2,06 - 12,6 эВ. Например, минимальная энергия связи (C=N) составляет 2,06 эВ, а энергия связей C-C и C=C и др. выше. Следовательно, энергии фотонов инфракрасного излучения недостаточно, чтобы повредить сильные межмолекулярные связи биополимеров. В то же время, этой энергии достаточно для стимуляции колебательных процессов в молекулах вещества и активации электронного возбуждения атомов. При этом световая энергия почти

Table 1. Dissociation Energy of Selected Molecular Bonds

molecular bond	dissociation energy (eV)	molecular bond	dissociation energy (eV)
C=O	7.5	C—O	3.6
C=C	6.4	C—C	3.6
O—H	4.8	S—H	3.5
C—H	4.3	C—N	3.0
N—H	4.1		

Table 2. Wavelength and Photon Energy of Selected UV Laser Systems

laser type	wavelength (nm)	photon energy (eV)
ArF excimer	193	6.4
Nd:YAG (5ν)	213	5.8
KrF excimer	248	5.0
Nd:YAG (4ν)	266	4.6
XeCl excimer	308	4.0
N_2	337	3.7
Nd:YAG (3ν)	355	3.5

полностью затрачивается на фотофизические реакции, т.е. превращается в тепловую. Это вызывает тепловое расширение цитоплазмы и мембранных каналов, катализацию биологических процессов, изменение эластических свойств плазмолеммы и внутриклеточных мембран. При этом температурный градиент, вызываемый излучением, достаточно мал (менее 1 градуса) и значительно меньше значений, способных вызвать необратимые изменения клеточных структур.

Широкополосное красное излучение с длинами волн 600-700 нм имеет максимальную энергию фотона около 2 эВ. Эта энергия близка к энергии связи атомов углерода и азота (C=N). При поглощении тканями света этого диапазона возможна диссоциация отдельных молекул поверхностного слоя, однако, деструктивные явления не происходят [9]. Кроме того, красный свет является мощным психотерапевтическим фактором для пациента, поскольку общетонизирующее действие видимого красного света известно давно.

Степень поглощения биоткани определяет конечный результат лазерного воздействия.

Wavelength (nm)	Optical properties	Epidermis	Basal layer (L)[a]	Basal layer (M)[b]	Basal layer (H)[c]	Dermis	Blood
940	μ_a (cm^{-1})	0.24	12.66	41.62	78.85	0.26	6.79
	μ_s (cm^{-1})	105.57	105.57	105.57	105.57	105.57	458.58
	g	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.99
595	μ_a (cm^{-1})	0.35	57.38	190.45	361.53	0.45	48.4
	μ_s (cm^{-1})	148.69	148.69	148.69	148.69	148.69	523.12
	g	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.995
585	μ_a (cm^{-1})	0.37	60.71	201.50	382.52	0.8	214.9
	μ_s (cm^{-1})	156.06	156.06	156.06	156.06	156.06	525.38
	g	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.995

[a] L: light pigmentation.
[b] M: moderate pigmentation.
[c] H: heavy pigmentation.

Пример:

Энергия, требующаяся для нагрева крови в кровеносном сосуде $Q=\rho c(T_f - T_i) \approx 4{,}3$ Джсм$^{-3}$ / на градус

для пучка 1см^2, λ = 585 нм $E_v = Q / \mu_a \approx 20$ мДж (200 мДж, λ = 633 нм)

Энергия на поверхности кожи $E_i = E_v \mu_s \ell_s = \rho c (T_f - T_i) \mu_s \ell_s / \mu_a$ >3 Дж,

где c - удельная теплоемкость крови (3.6 Дж г $^{-1}$ K^{-1}) и ρ - плотность (1,2 г см$^{-3}$); T_i и T_f означают, соответственно, температуру до (36^{o}C) и непосредственно после лазерного импульса (ΔT > 1^{o}C); ℓ_s -глубина сосуда в коже (*см*); μ_a – поглощение крови (*см*$^{-1}$); μ_s –коэффициент экстинкции кожи (*см*$^{-1}$).

Таким образом, для терапевтического воздействия на кровь на глубине 1 см мощность излучения λ = 585 нм (диодный лазер) должна быть > 3 Вт. Однако при непрерывном воздействии такая мощность оказывает повреждающее фототермическое действие на биоткани. Чтобы, избежав повреждения, создать терапевтическую дозу на глубине ~10 см, используют лазеры ***в импульсно-периодическом режиме****:* средняя мощность <1 Вт, длительность импульса 1 -10 мс.

При поглощении в слое крови ~30-50 мкм (λ = 585 нм) время терморелаксации, соответствующее удержанию тепла внутри кровеносного сосуда диаметром d = 500 мкм $\tau_r = d^2/16X$ = 127 мсек, где термодиффузия крови X = 1,23x10^{-3} см^{2}сек$^{-1}$. Однако для 50 мкм сосудов более короткое 'эффективное' время терморелаксации τ_r = 1,27 мсек предполагает длительность импульса ~1 мсек - *новая трудность*.

2.1.1 Механизмы фотоактивации

Логично было бы предположить, что существует некое общее звено в патогенезе всех заболеваний, в терапии которых благотворно проявляется ЛТ. Наиболее вероятным таким связующим звеном является универсальный патологический процесс, а именно, ***воспаление****,* которое встречается во всех применениях ЛТ. При этом учитывается важная роль лейкоцитов, которые за счет способности продуцировать широкий спектр биологически активных веществ участвуют как в развитии воспалительного процесса, так и регуляции микроциркуляции крови.

Существует несколько гипотез, отражающих предполагаемый первичный эффект взаимодействия НИЛИ с биосистемами.

- Сторонники первой полагают, что лазерное излучение активизирует некоторые ферменты-акцепторы, спектр поглощения которых совпадает с его энергетическим спектром. Считают, что такими акцепторами для **He-Ne** лазеров являются железо- и медьсодержащие ферменты (каталаза, церулоплазмин, супероксиддисмутаза, НАДФН-дисмутаза), а также протопорфирин и его производные, для **Ar** лазера - гемоглобин и для **He-Cd** – рибофлавин. Поглощая энергию лазерного излучения, ферменты - акцепторы запускают регулируемые ими биохимические процессы.

• Вторая концепция предполагает неспецифическое действие излучения на биополимеры (белки, липиды, мембраны, ферменты), в результате которого меняется их конформационное строение и функциональное состояние. Энергия, необходимая для конформационных переходов, невелика, поэтому низкоэнергетическое лазерное излучение может влиять на электронно-конформационные взаимодействия.
• По третьей концепции, в результате действия НИЛИ образуются активные формы кислорода, которые индуцируют окислительные процессы.

Итак, в результате поглощения квантов света возникают электронно-возбужденные состояния атомов и молекул веществ с последующей миграцией электронного возбуждения, что приводит к *первичному фотофизическому эффекту* и *запуску вторичных фотохимических реакций.*

Фотофизические реакции

Считается, что ИК излучение поглощается преимущественно молекулами нуклеиновых кислот и кислорода, не вызывая выраженного фотохимического эффекта, а вызывая слаботепловой эффект, что приводит к образованию свободных радикалов, активации ферментов, которые запускают физиологические реакции на тканевом уровне.

Фотохимические реакции связаны с перемещением электронов на различных орбитах атомов поглощающего свет вещества. Механизмы этих реакций базируются на первичных и вторичных фотобиологических эффектах:

- Усвоение кванта энергии "атомом-рецептором", переход его электрона в возбужденное состояние
- Активизация биологических молекул (ферментов, мембран, и пр.), находящихся в химической или физической связи с активным атомом
- Запуск или активизация биохимической реакции, повышение функциональной активности клетки
- Тканевые и органные реакции, конечный физиотерапевтический эффект.

Само наличие фотобиологического эффекта означает, что в живых системах присутствуют фоточувствительные рецепторы, реагирующие на поглощенные кванты света.

Биологический эффект может вызвать лишь свет такой длины волны, который поглощается молекулами или фоторецепторами мембран и цитоплазмы клеток.

В организме человека имеется две категории светозависимых структур:
первая структура - фоторецепторы, специфическая светочувствительная биоткань, представленная сетчаткой глаза;
вторая структура - фотоакцепторы, поглощающие кванты света определенной длины волны (гемоглобин, циклические нуклеотиды, железо- и медьсодержащие ферменты системы цитохромов и др. структуры).

Кровь является основным фотоакцептором для ИК излучения Мощное антиоксидантное (антиокислительное) действие при лазерном облучении крови тем выраженнее, чем выше уровень ацидоза (накопление в крови отрицательно заряженных частиц-анионов).

Вода является другим фотоакцептором ИК излучения. Вода в организме находится в состоянии непрерывных микрофазных гельзольных переходов. Связанная вода (главным образом с молекулами белка) составляет всего около 5%, при этом каждая аминогруппа связывает 2,6 молекулы воды. При воздействии лазерного излучения меняется pH (водородный показатель, отрицательный логарифм концентрации ионов водорода), электропроводность воды, степень растворимости в ней кислорода.

Кислород Еще одним аспектом биоэффекта ИК лазеров является воздействие на кислород. В результате поглощения фотона молекулярный кислород переходит в короткоживущий синглетный кислород $^1O_2$. Несмотря на короткий период жизни, он биохимически активен, особенно в отношении мембранных плазматических комплексов.

Клиническая эффективность и молекулярно-клеточные механизмы

Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) используется в двух основных направлениях:

- **фотодинамическая терапия (ФДТ)**, где используется поражающий эффект, В основе механизма поражающего действия при ФДТ лежит инициация фотосенсибилизированных свободнорадикальных реакций, возникающих в результате взаимодействия лазерных квантов с молекулами фотосенсибилизатора в присутствии кислорода.
- **лазеротерапия** - лечение широкого круга различных воспалительных заболеваний, имея в виду стимулирующий эффект [22-24].

В клинической практике используются следующие способы доставки излучения к тканям организма при проведении сеансов лазеротерапии:

- Экстракорпоральное или внутривенное лазерное воздействие на кровь.
- Подведение излучения к патологическому очагу с помощью эндоскопа.
- Чрезкожное воздействие на болевую точку или проекцию органа.
- Воздействие на рефлекторные точки акупунктуры.

Что касается ***лазеротерапии***, то, несмотря на широкое распространение этой лазерной технологии в клиниках России и СНГ, механизмы стимулирующего действия НИЛИ далеки от своего понимания и рассматриваются в литературе лишь ***на уровне гипотез,*** многие из которых не имеют экспериментальных доказательств. Внедрение НИЛИ в клиническую практику идет преимущественно ***эмпирическим*** путем.

Одно из самых коварных свойств НИЛИ – резкая зависимость величины и даже знака эффекта от дозы облучения. Стимулирующее действие проявляется, как правило, в узком интервале доз облучения, а затем исчезает или даже сменяется угнетающим действием. Как до настоящего времени не объяснены механизмы терапевтического действия НИЛИ, так нет и научно обоснованного метода выбора доз облучения.

2.1.2 Противовоспалительное и антирадикальное действие лазерного облучения

Терапевтическое воздействие лазерного излучения базируется на ряде фотоактивируемых процессов, которые, начинаясь на мембранном уровне с момента поглощения кванта света преимущественно молекулами нуклеиновых кислот и кислорода, приводят к образованию свободных радикалов и активации ферментов, которые запускают физиологические реакции в клетках, затем ведут к образованию в тканях физиологически активных соединений, что и дает конечный фотобиологический эффект:

Наблюдаемые в клинике эффекты

- противовоспалительное действие лазерного облучения,
- ускорение регенерации поврежденных тканей и
- улучшение кровоснабжения органов,

могут быть связаны с тремя эффектами лазеров, полученных в эксперименте:

- рост активности фагоцитов;
- усиление пролиферации клеток;
- улучшение циркуляции крови вследствие расслабления стенок кровеносных сосудов (вазодилатации).

При облучении крови, м.б. самой распространенной формой лазеротерапии, происходит окисление липидов плазмы крови (фотодинамический эффект), сопровождающийся образованием перекисей (фотопероксидация).

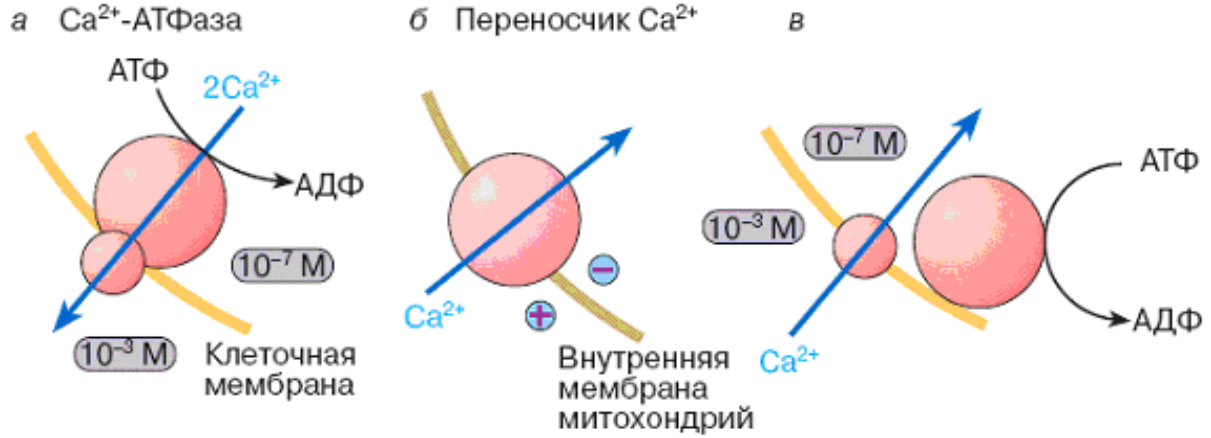


Рис.2.2 Кальциевые насосы в клетке: *а* – кальциевый насос в клеточной мембране и мембранах внутриклеточных депо кальция (Са-АТФаза), *б* – электрофоретическое накопление кальция митохондриями; *в* – изменение свойств Са-АТФазы под действием перекисного окисления липидов: насос перестает выкачивать ионы кальция, которые начинают проникать внутрь клетки через канал, образованный поврежденной Са-АТФазой

В результате в клеточных мембранах повреждается кальциевый насос фермента Ca^{2+}-АТФазы, который превращается в канал для ионов Ca^{2+}. Вместо того чтобы качать кальций из клетки, Ca^{2+}-АТФаза начинает пропускать его в клетку (в сторону его меньшей концентрации), тем самым повышая концентрацию Ca^{2+} внутри клеток, что приводит к активации клеток и их пролиферации.

Увеличение содержания внутриклеточного Ca^{2+} в лейкоцитах, которые защищают организм от микробов и участвуют в регулировании кровообращения, вызывает стимуляцию ими активных форм кислорода (супероксида, перекиси водорода) и NO, что ведет к более эффективному фагоцитозу, т.е. разрушению бактерий и грибков этими клетками. **Но,** и здесь возможен заметный эффект стимуляции при низких дозах облучения и угнетение активности при более высоких дозах.

Во-вторых, большее выделение NO сопровождается расширением кровеносных сосудов и улучшением кровообращения. При повторных сеансах лазерной терапии наблюдается увеличение капиллярной сети – неоваскулогенез (новообразование капилляров). Превышение оптимальных доз лазерного облучения (0,1 – 100 мВт/см^2 на протяжении 10-15 сеансов) может привести к обратному эффекту – *угнетению неоваскулогенеза*.

Можно предположить, что последовательность событий при лазерном облучении выглядит так:

1. поглощение фотона эндогенным фотосенсибилизатором и последующая пероксидация липидов;
2. вхождение кальция в клетку;
3. Прайминг (активация) внутриклеточных процессов.
4. угнетение активности при более высоких дозах

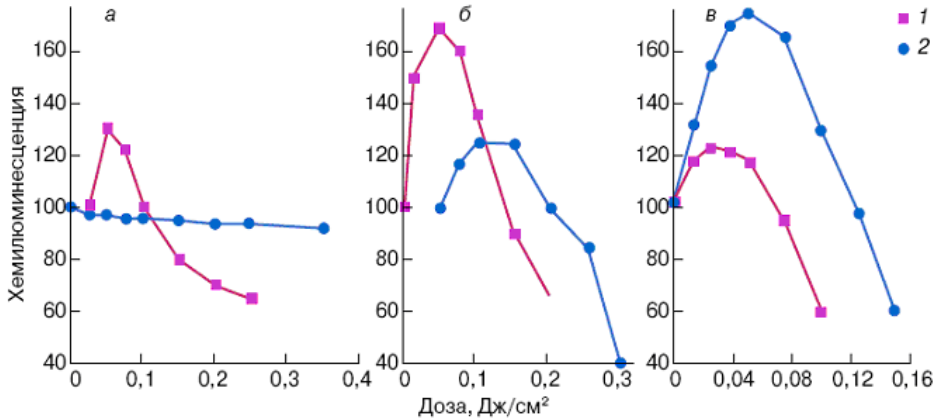


Рис.2.3 Прайминг лейкоцитов, изолированных из крови больных различными легочными заболеваниями, вызванный лазерным облучением: *а* – хронический бронхит; *б* – хроническое воспаление легких; *в* – тяжелая полисегментная пневмония в острой фазе. *1* – в присутствии сенсибилизатора, *2* – без сенсибилизатора

Антирадикальное действие лазерного облучения

Положительное действие лазерного облучения наблюдается также при его использовании для лечения долго незаживающих ран и трофических язв, при сбоях в работе клеточной дыхательной цепи, когда вместо воды может образовываться супероксиданион-радикал $\cdot\mathbf{O_2^-}$ (свободный радикал кислорода - молекула кислорода на внешней орбитали которой имеется неспаренный электрон), участвующий в реакциях перекисного окисления.



Активные формы кислорода постоянно образуются в аэробных клетках. Основным их источником являются **митохондрии**, в дыхательной цепи которых, наряду с восстановление молекулярного кислорода до воды, происходит паразитная реакция одноэлектронного восстановления молекулярного кислорода с образованием ***свободного радикала*** – супероксиданиона $\bullet O_2^-$.

$$(e^-)_s + O_2 \longrightarrow \bullet O_2^-$$

где $(e^-)_s$– сольватированный (*захваченный средой*) электрон.



В митохондриях (относительно крупные мешковидные *органеллы*) протекает окисление органических веществ, сопряженное с синтезом *аденозин-трифосфата* (АТФ). Распад АТФ с образованием аденозин-дифосфата (АДФ) сопровождается выделением энергии, которая расходуется на различные процессы жизнедеятельности (синтез белков и нуклеиновых кислот, транспорт веществ внутрь клетки и из нее, передачу нервных импульсов, мышечное сокращение). При определенных условиях (например, когда протекание АТФ-синтазной реакции тормозится из-за нехватки АДФ), повышается вероятность паразитного одноэлектронного восстановления молекулы кислорода. Невзирая на сравнительно небольшую окислительную активность, супероксид анион способен накапливаться внутри клеток (органелл), т.к. он имеет электрический заряд и не способен проходить через гидрофобные мембраны.

Если $\bullet O_2^-$ образуется слишком много, то они могут инициировать перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Первой мишенью перекисного окисления становится мембрана митохондрии, затем лавина свободных радикалов может захватить всю клетку. В клетке есть система защиты против перекисного окисления. Это ***антиоксидантная система*** (супероксиддисмутаза ***СОД***), которая регулирует уровень свободных радикалов кислорода и обрывает цепи реакций перекисного окисления. ***СОД*** катализирует ***реакцию дисмутации*** (*реакция *2*), уменьшая концентрацию супероксидного радикала $\bullet O_2^-$ (*Реакции дисмутации* – окислительно-восстановительные реакции, в которых часть атомов одного и того же элемента в одной и той же степени окисления восстанавливается, а часть – окисляется)

$$\cdot O_2^- + \cdot O_2^- \longrightarrow O_2 + H_2O_2$$

В результате фотореактивации **СОД** под действием лазерного облучения снижается концентрация $\bullet O_2^-$ в клетках и тканях, где этот радикал постоянно образуется, особенно *в условиях патологии*. Перекись водорода, образующаяся в результате дисмутации $\bullet O_2^-$ (реакция *2*), используется для синтеза антимикробного вещества - гипохлорита (реакция *3*), ее избыток разлагается восстановительными ферментами - *каталазой* и *пероксидазами* (реакция *4*).

При недостатке ***СОД*** супероксидные радикалы $\bullet O_2^-$ могут давать неблагоприятные эффекты, главным образом, в результате двух реакций: образование ионов двухвалентного железа (из трехвалентного) (реакция *7*) и связывание окиси азота (реакция *5*).

Фотореактивация СОД *под действием лазерного облучения* может, таким образом, объяснить действия лазерного излучения на организм:

1) антирадикальное действие (за счет предотвращения реакций *6-10*);

2) расслабление стенок кровеносных сосудов (усиление реакции *1* за счет предотвращения реакции *5*);

3) антибактериальное действие (ускорение реакций *2, 3*)



Рис.2.4 Механизмы антирадикального действия лазерного облучения

Итак, под воздействием НИЛИ активизируются **кальций-зависимые метаболические процессы**, вследствие чего увеличивается высвобождение продуктов биохимических реакций – **активных форм кислорода (АФК):** перекись водорода, супероксид и др. Соответственно активизируется и специфическая ферментативная защитная система, предотвращающая повреждающее действие АФК на мембраны клеток, т. е. происходит увеличение активности **каталазы и супероксиддисмутазы (СОД)**. При превышении оптимальной дозировки происходит истощение антиоксидантной защиты, образование избыточного количества продуктов ***перекисного окисления липидов*** с известными повреждающими последствиями, т. е. прием антиоксидантов необходим как профилактическое средство.

Другая гипотеза "О фотодинамическом механизме действия НИЛИ" [25-26]

- Хромофорами лазерного излучения в красной области спектра являются эндогенные порфирины, которые хорошо известны как фотосенсибилизаторы. *Содержание порфиринов в* клетках, в частности, в лейкоцитах и липопротеинах крови. *увеличивается при многих заболеваниях и патологиях человека.*
- Порфирины, поглощая световую энергию НИЛИ, индуцируют фотосенсибилизированные **свободнорадикальные реакции**, приводящие к инициации **перекисного окисления липидов** (ПОЛ) в мембранах лейкоцитов и в липопротеинах с образованием первичных и вторичных продуктов ПОЛ, образование **АФК**, в частности, гидроперекисей. Накопление в мембранах продуктов ПОЛ способствует увеличению ионной проницаемости, в том числе, для **ионов Ca^{2+}**.
- Увеличение содержания ионов Ca^{2+} в цитозоле лейкоцитов запускает Ca^{2+}-зависимые процессы, приводящие к **прайммингу клеток**, что выражается в повышении уровня функциональной активности клетки, к **повышенной продукции** биологически активных соединений (**оксид азота, супероксид-анионрадикал**, гипохлорит-анион и др.). Некоторые из них обладают **бактерицидным эффектом**, а оксид азота способен влиять на **микроциркуляцию крови**, являясь предшественником фактора, расслабляющего эндотелий сосудов, который приводит к их вазодилятации и улучшению микроциркуляции, благотворных клинических эффектов ЛТ.
- Кроме этого НИЛИ может вызывать и более значительные в плане уровня функциональной активности эффекты в лейкоцитах, затрагивающие синтетический аппарат клеток: НИЛИ может индуцировать синтез белков и пролиферацию лейкоцитов.

2.1.3 Лазерное облучение крови (ЛОК)

«Лазерное облучение крови - новейшее достижение физики позволяющее лечить серьёзные заболевания, внедрено в практику нашего института» (из статьи Института медицинской реабилитации)

Несмотря на то, что показания к применению ЛОК в клинической практике определены еще далеко не окончательно, а механизмы, лежащие в основе терапевтических эффектов остаются неясными, накопленные данные свидетельствуют о безусловной перспективности дальнейшего развития экспериментальных и клинических работ в этом направлении. Антиоксидантное **ЛОК** используют для стимуляции кроветворения и повышения транспорта крови, усиления иммунитета и метаболизма, а так же как антибактериальное и противовоспалительное средство.

ЛОК проводят двумя способами: инвазивным и неинвазивным.

При **неинвазивном,** надсосудистом способе (транскутантное облучение крови) лазерный излучатель устанавливают строго перпендикулярно над кровеносным сосудом (в проекции крупных магистральных сосудов: локтевая ямка, паховый треугольник, надключичная ямка и в проекции кровеносных сосудов на шее: внутренняя сонная артерия).

Выходная мощность на торце излучателя должна быть ***не менее 20-30 мВт и не более 50 мВт***, время воздействия за одну процедуру 10 -30 мин, на курс лечения - 10-15 ежедневных процедур.

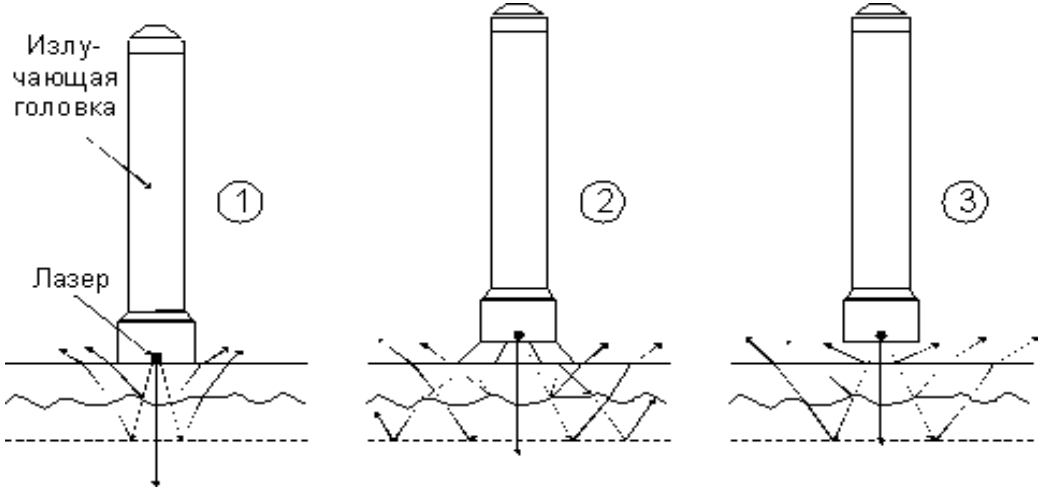


Рис.2.5 Методы лазерной терапии
Контактная (1), контактно-зеркальная (2) и дистантная (3)

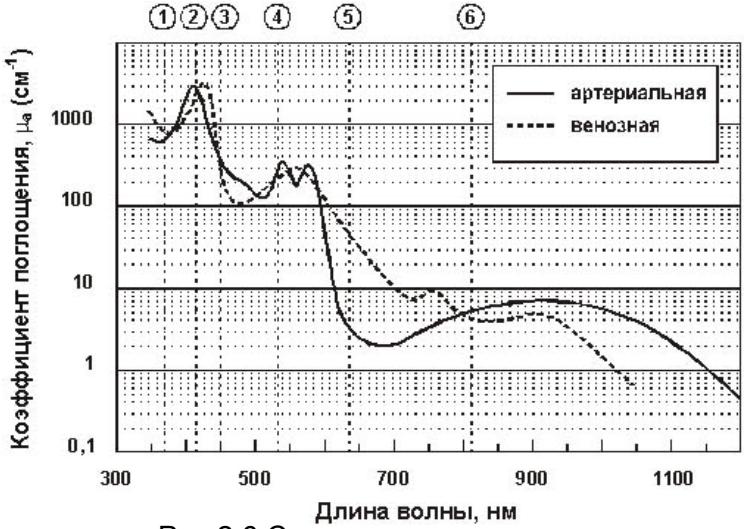


Рис.2.6 Спектр поглощения крови
Цифрами обозначены излучатели с терапевтическими длинами волн

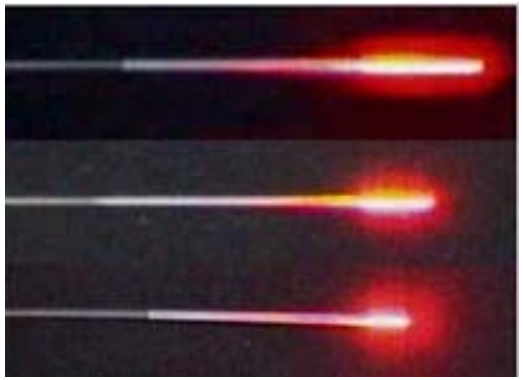
Для неинвазивного чрезкожного надсосудистого облучения наиболее оправдано применение ИК-излучения диодного лазера (№6 на рис.), обладающего максимальной глубиной проникновения в кожу (5-7 см). В случае лечения цирроза или хронического гепатита, оно воздействует непосредственно на паренхиму (основную ткань) печени.

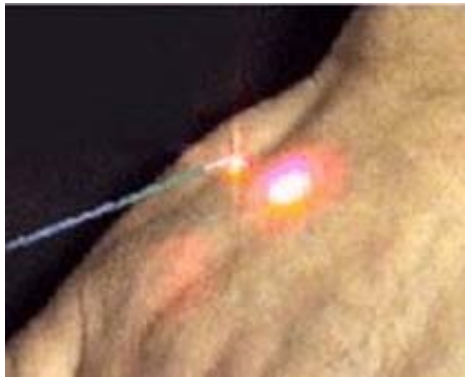
Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК)

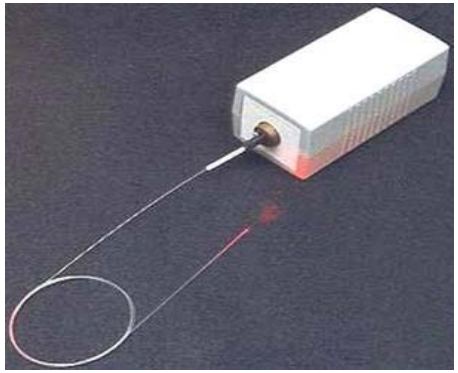
При **инвазивном** (внутривенном) способе делается пункция сосуда иглой со световодом, в который вводится лазерное излучение красной области спектра, которое позволяет осуществлять визуальный контроль наличия излучения и место нахождения световода в сосуде. Внутрисосудистое облучение низкоинтенсивным излучением позволяет воздействовать на всю массу крови.

ВЛОК в настоящее время успешно используется в кардиологии, пульмонологии, эндокринологии, гастроэнтерологии, гинекологии, урологии, анестезиологии, дерматологии и других областях медицины. Для внутрисосудистого облучения крови используют He-Ne лазер мощностью 1,5–2,0 мВт. Введение кварцевого волоконного световода с помощью фторопластового катетера или инъекционной иглы в подключичную или локтевую вены позволяет облучить кровь непосредственно в русле кровеносных сосудов. С целью исключения внесения

инфекции обычно используют одноразовые световоды. При неинвазивном, надвенном облучении мощность излучения на конце световода увеличивается до 20-25 мВт для взрослых, для детей – 4–5 мВт







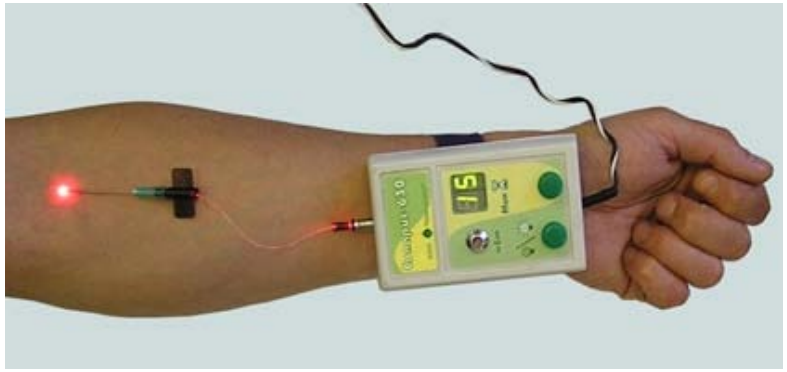


Рис 2.7 Волоконный подвод излучения, методика и аппаратура ВЛОК

Для получения оптимального клинического эффекта облучается не менее 20 % объема циркулирующей крови. Расчет времени экспозиции определяется по формуле: **T** = **(β** x **M)** / **v**, где **M** – масса тела, **v** = (0,15-0,5) мл/мин·г – скорость кровотока в сосуде, **β** – коэффициент (для мужчин – 65, для женщин – 60).

ВЛОК используется для лечения инфекционных заболеваний, а также в лечении хирургических больных перед операциями и в послеоперационный период с целью профилактики инфекционных и тромбоэмболических осложнений.

2.2. Фотодинамическая терапия

Count Dracula

What characterises Count Dracula ?

Looks pale and death-like ("undead").

Likes fresh blood.

Fang-like teeth.

Operates at night.

Doesn't like garlic.

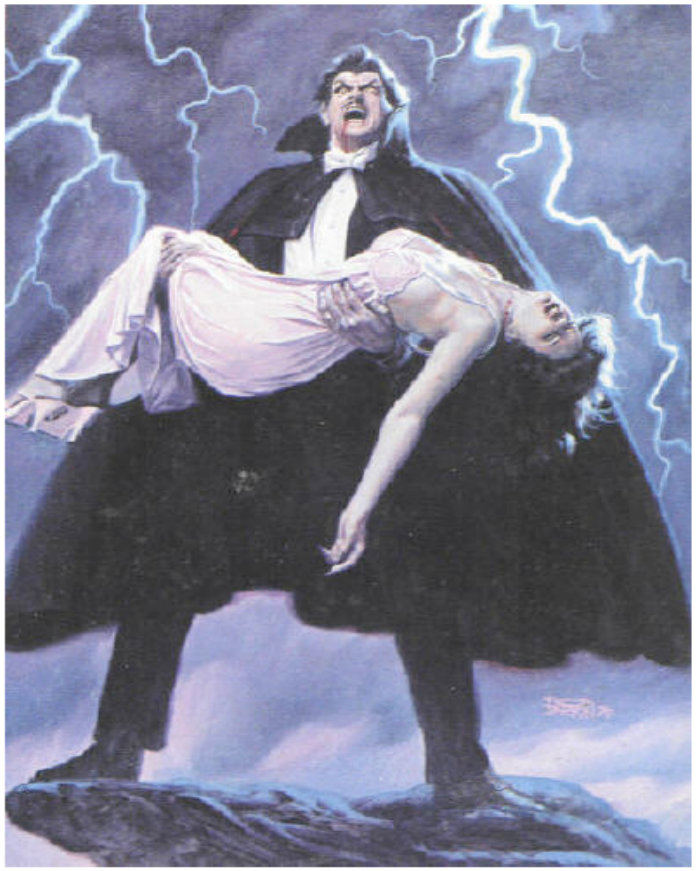
All of these characteristics apply to people with a rare disease called porphyria.

Pale and death-like, fresh blood. People with porphyria are often aneamic, so look pale. Fresh blood is meant as a cure for aneamia.

Fang-like teeth. Porphyria causes degeneration of the mouth, thus exposing the teeth.

Operates at night. Porphyria is triggered by an excess of porphyrin, which is light-sensitive.

Doesn't like garlic. Some substances present in garlic exacerbate the symptoms of porphyria.



Граф Дракула

Бледный, как мертвец.
Любит свежую кровь.
Зубы подобны клыкам.
Работает по ночам.
Не любит чеснок.

*Все эти особенности относятся к людям с редкой болезнью, названной **porphyria.***

Люди с porphyria - часто малокровны, отсюда бледный вид.
Свежая кровь как лекарство от анемии.
Porphyria вызывает дегенеративные изменения рта, таким образом выставляя зубы.
Porphyria вызвана избытком светочувствительного ***порфирина*.**
Некоторые вещества в чесноке усиливает признаки porphyria.

2.2.1 ФДТ – новый метод лечения рака

Безуспешные попытки управления развитием ракового заболевания остаются главной проблемой. Основная задача для пациентов с неизлечимой болезнью - задержка развития опухоли. Если опухоль не велика, лечением может быть лазерная термическая абляция. Фотодинамическая терапия (ФДТ) - другая минимально агрессивная стратегия удаления опухолей. Идея ФДТ – использование токсичности порфирина для разрушения опухолей. До настоящего времени это главным образом использовалось, чтобы обработать, доступные через эндоскоп, поверхностные злокачественные или предзлокачественные повреждения слизистой оболочки, карциномы мочевого пузыря, опухоли пищевода или бронха, опухоли на голове или в области шеи. В комбинации со специальными катетерами и развитием новых фотосенсибилизаторов, ФДТ может быть эффективной для пациентов с твердыми опухолями и особенно с метастазами печени.

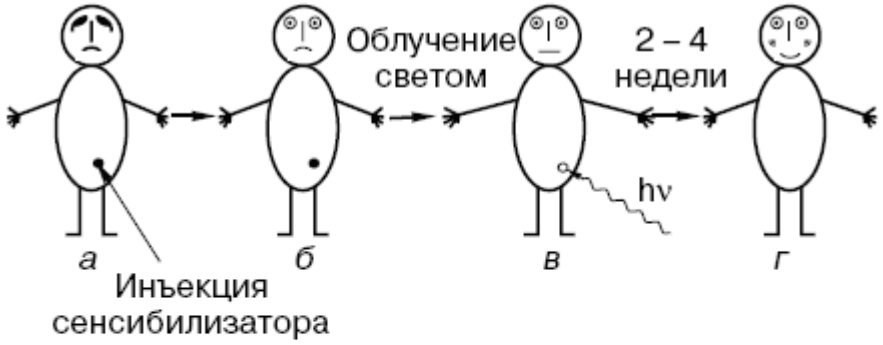


Рис.2.8 Основные этапы фотодинамической терапии рака.
а – Введение сенсибилизатора в организм; *б* – накопление сенсибилизатора в опухоли, диагностика опухоли; *в* – облучение пораженного участка красным светом; *г* – некроз опухоли.

Наружная ФДТ

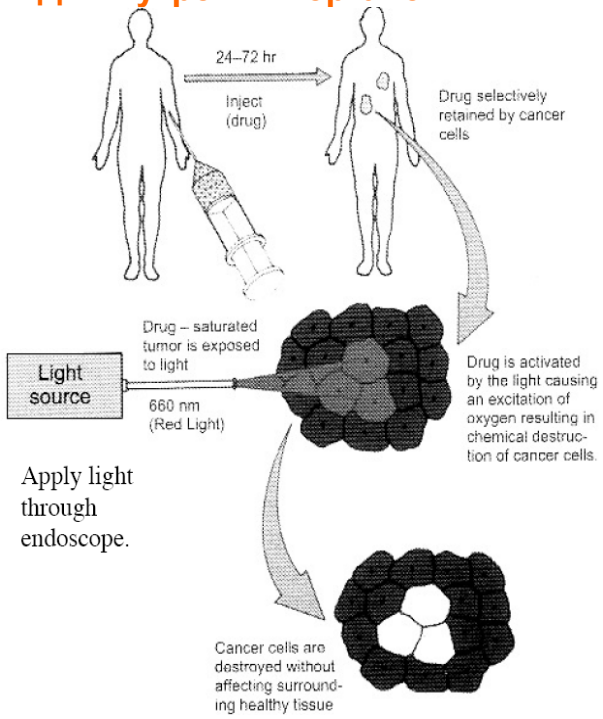
1. Apply cream containing porphyrin.

2. Wait for porphyrin to absorb.

3. Shine light to activate porphyrin.

4. Porphyrin creates excited Oxygen, which kills cells.

ФДТ внутренних органов



Транспорт сенсибилизатора к клетке осуществляется за счет различных компонентов крови. Сенсибилизаторы первоначально адсорбируются на внешней мембране клетки, в течение нескольких часов проходят через мембрану внутрь клетки и затем адсорбируются на внутренних мембранах органелл (митохондрии и др.).

2.2.2 Порфирин как фотосенсибилизатор

Порфирин – активный ингредиент фоточувствительных кремов на основе аминолевулиновой кислоты (ALA), используемых при лечении рака кожи.

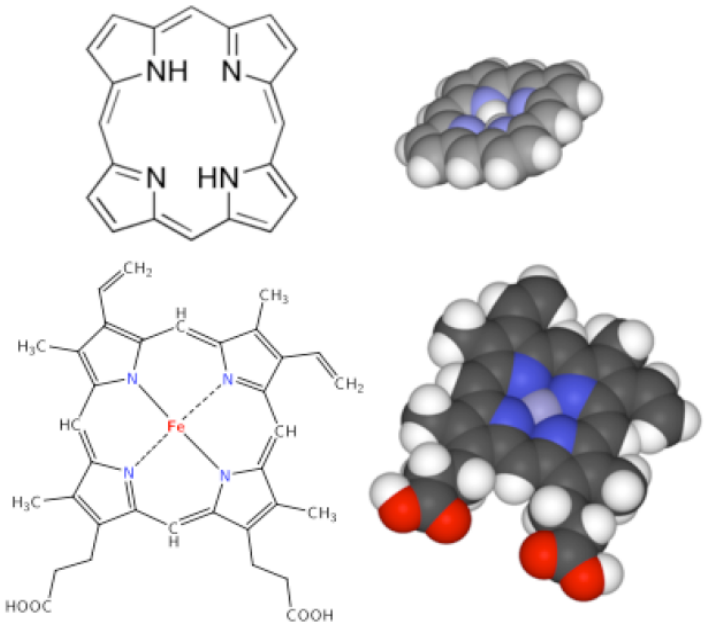
Одна или две экзопиррольных двойных связей порфиринового кольца гидрируются, при этом возникает интенсивное поглощение вблизи 650 нм. Максимум поглощения варьируется для различных видов порфирина, но обычно лежит в красном диапазоне.

Porphyrin

Porphyrin is a ring-like structure mainly composed of Carbon and Nitrogen, with a space in the middle. Porphyrin is chromatic, i.e. it looks purple.

Porphyrin is also light-sensitive, i.e. it can get excited by light. The excitation tranfers easily onto Oxygen (O_2) molecules, which then get excited into singlet and triplet Oxygen. Excited oxygen is toxic to body cells and can destroy them.

Heme is a porphyrin ring with an iron ion in the middle, which can act as a powerful catalyst, especially in energy-generating processes in biology (haemoglobin). Chlorophyll has magnesium in the centre, similar idea.

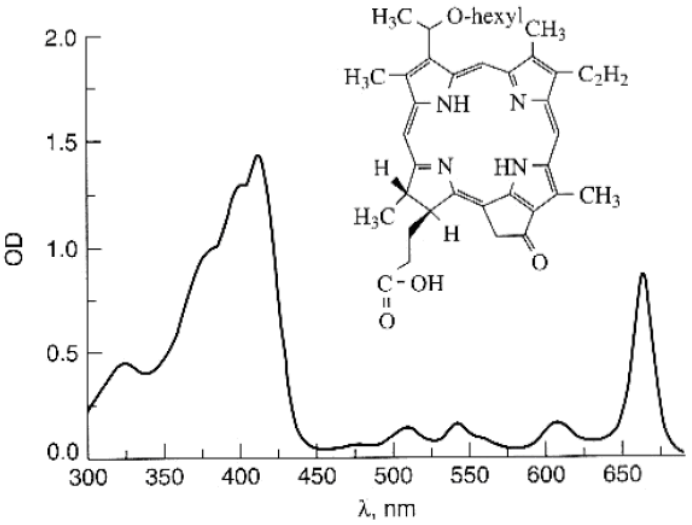


Porphyrin->
Heme->
Haemoglobin

Spinach, red meat

The buildup of porphyrin is caused by a fault in the body's ability to produce heme, so excess porphyrin builds up that, when activated by light, is toxic.

Pictures from Wikipedia

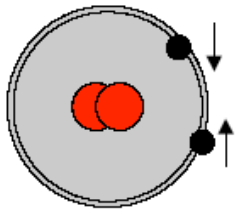


Почему не используется поглощение вблизи 400 нм ?

2.2.3 Процесс ФДТ и механизмы деструкции раковой клетки

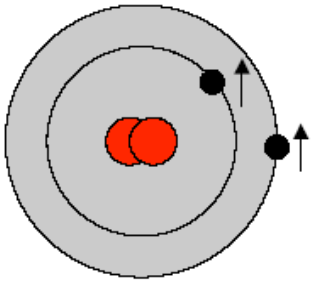
Фотодинамический эффект *- необратимое повреждение окрашенных биологических структур при освещении.*

Раковые клетки отличаются от нормальных двумя особенностями. Во-первых, они не останавливаются в своем размножении при достижении соседних родственных им клеток. Во-вторых, в своем делении они заполняют не только те места, что предназначены для их нормальной жизнедеятельности, но и другие пространства. Развитие раковой опухоли начинается из одной мутированной клетки. К моменту обнаружения опухоль обычно содержит 10^9 - 10^{10} переродившихся клеток. В то же время значительное число клеток, иногда более половины, по-прежнему остаются нормальными. Поэтому при удалении опухоли желательно использовать методы, позволяющие селективно устранять лишь переродившиеся клетки. К сожалению, существующие подходы, включая операции с высокоэнергетическими лазерами, различные радиоизотопные методы, химиотерапия, не обладают подобной селективностью.



Электроны спарены
Молекула водорода в синглетном состоянии.

Поиск эффективных и щадящих методов лечения ведется по разным направлениям и одним из них, несомненно, является фотодинамическая терапия рака. Еще в начале двадцатого столетия было обнаружено, что раковая клетка обладает одним чрезвычайно интересным свойством - она может селективно накапливать и некоторое время удерживать окрашенные вещества, как находящиеся в организме (эндогенные порфирины), так и вводимые в него извне (экзогенные порфирины). Возникла идея воздействовать на этот участок светом с длиной волны, возбуждающей лишь данные соединения, причем общая энергия света должна быть невысокой, чтобы не происходило поражения находящихся рядом здоровых клеток.



Электроны не спарены
Молекула водорода в триплетном состоянии.

Основным поражающим фактором ФД воздействия являются активные формы кислорода (АФК), которые постоянно образуются в аэробных клетках [27-28]. Основным их источником являются митохондрии, в дыхательной цепи которых, наряду с восстановление молекулярного кислорода до воды, происходит паразитная реакция одно-, трех-электронное восстановление молекулярного кислорода с последовательным образованием различных АФК (свободный радикал - супероксиданион $\bullet O_2^-$, перекись водорода H_2O_2 и наиболее активный радикал – гидроксил $\bullet OH$).

Кроме того при воздействии света злектронно-возбужденные молекулы, обладая избытком энергии, охотно вступают в химическое взаимодействие с другими молекулами (фотохимические реакции), при этом вероятность вступить в реакцию с синглетного S_1 и триплетного T_1 уровней различна. С одной стороны, энергия молекулы в синглетном состоянии выше, но, с другой стороны, в синглетном состоянии молекула живет 10^{-8} –

10^{-3} с, а в триплетном – до сек и более (переход между триплетным и основным синглетным состоянием медленный из-за смены спина). Таким образом, в триплетном состоянии энергии меньше, но выше вероятность столкнуться с подходящей молекулой и вступить с ней в реакцию. Т.о. при воздействии света в клетке начинаются фотохимические процессы, в основе которых лежат два механизма:

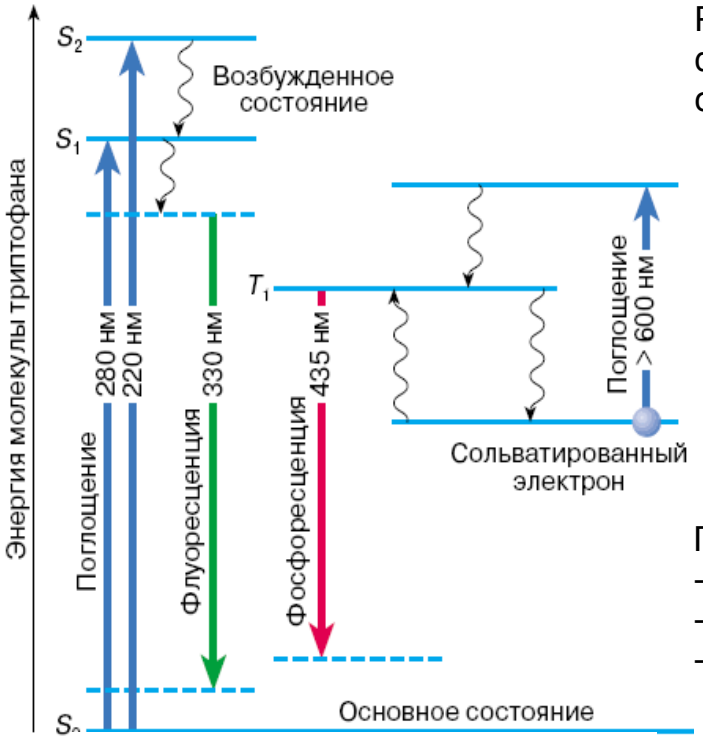


Рис.2.9 Схема энергетических уровней фотосенсибилизатора

Реакции (Тип I) включают процессы, в которых образующаяся активная форма сенсибилизатора взаимодействует непосредственно с молекулой субстрата.

$$A + h\nu \longrightarrow {}^1A \quad а)$$
$$^1A + RH \longrightarrow \bullet AH^+ + (e^-)_s \quad б)$$
$$\bullet AH^+ + O_2 \longrightarrow A + {}^\bullet OH \quad в)$$
$$(e^-)_s + O_2 \longrightarrow \bullet O_2^- \quad г)$$

На Рис.2.9 показан энергетический уровень *сольватированного* электрона, куда он попадает при *ионизации электронно-возбужденной молекулы.*

A – молекула фотосенсибилизатора в основном состоянии (S_0, Рис.2.9),
^{1}**A** – молекула в синглетном возбужденном состоянии (S_1),
•AH$^+$– гидрированный катион-радикал,
$(e^-)_s$– сольватированный (захваченный средой) электрон.

Под действием света молекула фотосенсибилизатора **A**
- переходит в возбужденную форму ^{1}A (а)
- реагирует с субстратом клетки (молекула воды), давая два радикала (б)
- гидрированная форма сенсибилизатора окисляется кислородом воздуха в исходную структуру A с образованием *гидроксил-радикала* •OH (в)
- при химической реакции сольватированного электрона с молекулярным кислородом образуется *свободный радикал - супероксиданион* $\bullet O_2^-$ (г)

Радикалы и сольватированный электрон – весьма активные частицы, время жизни которых при комнатной температуре измеряется микросекундами. Супероксид анион $\bullet O_2^-$ способен вступать в реакцию дисмутации (перегруппировка), результатом которой является перекись водорода и *синглетный кислород*, который по окислительной способности уступает только гидроксил-радикалу (реакция катализируется ферментом **супероксиддисмутазой**).

$$\bullet O_2^- + \bullet O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + {}^1O_2 \quad (1)$$

При реакции супероксид аниона и перекиси водорода образуется **гидроксил-радикал** (катализируется **каталазой**)

$$\bullet O_2^- + H_2O_2 + H^+ \rightarrow O_2 + H_2O + \bullet OH, \quad (2)$$

который при реакции с супероксид анионом также образует ***синглетный кислород***

$$\bullet O_2^- + \bullet OH \rightarrow OH^- + {}^1O_2 \qquad (3)$$

При втором механизме (Тип II) возбужденная молекула сенсибилизатора взаимодействует с кислородом, давая не радикальную, но высоко активную синглетную форму кислорода $^1O_2$.

$$A + h\nu \longrightarrow {}^1A \longrightarrow {}^3A; \qquad {}^3A + {}^3O_2 \longrightarrow A + {}^1O_2$$

Молекула фотосенсибилизатора (**A**), поглотив фотон, переходит сначала в возбужденное синглетное состояние (^{1}**A**), а затем в триплетное (^{3}**A**), из которого возможен триплет-триплетный переход на молекулу кислорода $^3O_2$. При достаточно большом времени жизни триплетного состояния молекулы фотосенсибилизатора (10^{-2}-10^{-4}сек) и энергии превышающей 94 кДж/моль (~600 нм) молекула кислорода $^3O_2$ переводится *из обычного для кислорода триплетного состояния* в короткоживущее (10^{-8} сек) синглетное $^1O_2$. *Механизм II типа обычно преобладает при ФДТ* [29-30].

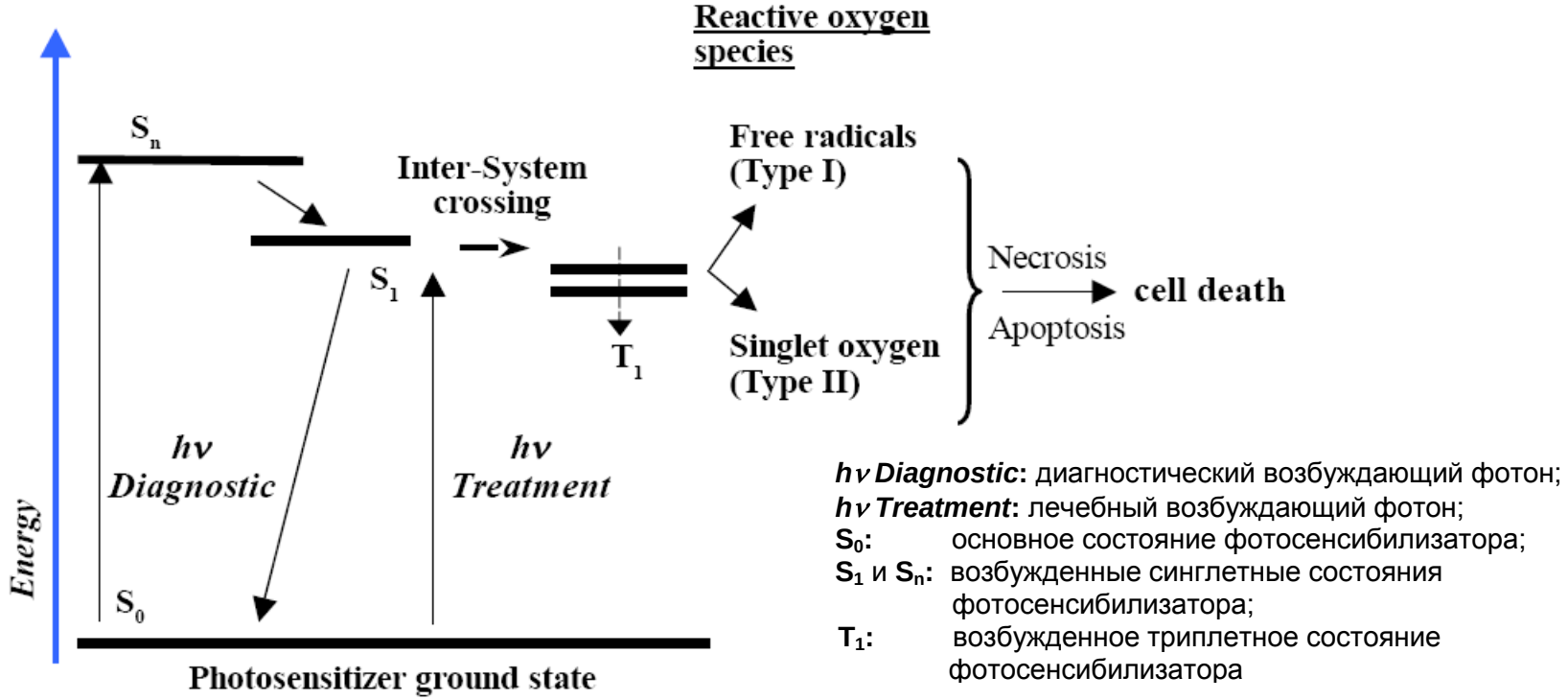


Рис.2.10 Механизмы энергетических переходов молекулы фотосенсибилизатора под действием света

Гидроксил- и супероксид-радикалы вызывают некроз клетки, но *синглетный кислород* $^1O_2$ рассматривается как главный фактор ФДТ. $^1O_2$ обладает значительно большей подвижностью по сравнению с ^1A или $\bullet O_2^-$ и более активно окисляет внутренние элементы клетки. Это могут быть ненасыщенные липиды биологических мембран, аминокислоты в составе белков и другие молекулы.

ФДТ предлагает паллиативную терапию для пациентов с обструкционным раком пищевода, раком легкого и раком мочевого пузыря. "ФДТ потенциально лечебна, особенно для пациентов с рецидивами первичной опухоли, потому что порфирин аккумулируется в агрессивных опухолях, избегая системной токсичности". Именно аккумуляция порфирина в опухоли отличает ФДТ от получения $^1O_2$ прямым облучением в полосу поглощения молекулярного кислорода (λ = 1270 нм).

Роль кислорода в процессе ФДТ [31-32]

Кислород является необходимым компонентом фотохимической реакции, а ФДТ невозможна в отсутствие кислорода. Однако дефицит кислорода в процессе ФДТ может возникать по двум механизмам.

Во-первых, скорость его расходования в процесс фотохимической реакции может быть выше, нежели скорость его поступления в область реакции. Наиболее вероятно, что это может произойти при высоких интенсивностях освещения и высоких концентраций сенсибилизатора (например, в плохо васкуляризированных опухолях с относительно большими межкапиллярными расстояниями). Снижение концентрации кислорода $\boldsymbol{\rho}(O_2)$ ниже ~1% приводит к неэффективности всего процесса ФДТ, если же кислород полностью израсходован, то никакая реакция не возможна, и дальнейшее освещение бесполезно. Истощение кислорода в течение ФДТ было продемонстрировано экспериментально. Уровни $\boldsymbol{\rho}(O_2)$ в обработанных опухолях заметно понизились в течение минут после применения света, но восстановились после прерывания освещения. Изменения в уровнях $\boldsymbol{\rho}(O_2)$ в течение освещения были более выражены в опухоли, чем в окружающей (освещенной) нормальной ткани и произошли даже в отсутствии существенных изменений в потоке крови.

Второй механизм возникновения дефицита кислорода связан с возможностью возникновения в процессе ФДТ сосудистого коллапса, приводящего к ишемии. Этот эффект обычно развивается в течение первых 24 часов после ФДТ, но существенное сужение сосудов может произойти также при длительном освещении в присутствии высоких концентраций сенсибилизатора. Клетки в состоянии гипоксии, вызванной сосудистым коллапсом, будут устойчивы к действию АФК, а сама ФДТ по отношению к этим клеткам неэффективна.

Поэтому более выгодным является использование импульсного, а не непрерывного освещения, так как во время темновых периодов может происходить восстановление уровня кислорода в ткани. Альтернативная стратегия предотвращения дефицита кислорода в процессе ФДТ состоит в понижении интенсивности световой нагрузки.

Фотоотбеливание сенсибилизатора в процессе ФДТ

Другой особенностью ФДТ является часто наблюдаемый процесс фотоотбеливания сенсибилизатора. Этот процесс есть деградация сенсибилизатора под действием реакционноспособных продуктов (включая синглетный

кислород), возникающих в процессе фотохимической реакции. Фотоотбеливание, подобно фотохимической реакции, также зависит от присутствия молекулярного кислорода, но нет никакой пороговой дозы препарата, ниже которой отбеливание не происходит. Например, исследования на пациентах, принимавших фоскан, продемонстрировали 75% отбеливание сенсибилизатора в опухоли в конце освещения уже при 10 Дж/см^2 (диапазон световых доз составлял примерно 300-600 Дж/см^2). В конечном счете, сенсибилизатор в опухоли также полностью отбеливается, что является, вероятно, одной из причин, почему увеличение световой нагрузки не всегда сопровождается увеличенным ответом.

Фотоотбеливание сенсибилизаторов в процессе ФДТ вряд ли стоит рассматривать как недостаток. Доставка требуемой световой дозы на необходимую глубину ткани - наиболее трудная проблема ФДТ. Решение этой проблемы увеличением средней мощности или длительности облучения ограничено допустимым нагреванием ткани и допустимой продолжительностью сеанса терапии. При попытке поставлять требуемую световую дозу на необходимую глубину наблюдается большая передозировка в верхних уровнях ткани. Такая доза может быть в сотни раз выше, чем требуемая терапевтическая доза и может затруднять или даже полностью прекращать эффект ФДТ.

Эффект фотоотбеливания сенсибилизатора позволяет при определенных условиях уменьшить гетерогенность распределения фотохимической дозы (концентрация повреждений в результате тушения триплетного состояния фотосенсибилизатора молекулярным кислородом) в ткани при использовании фотосенсибилизатора с достаточно низкой светостойкостью, гарантирующее полное фотоотбеливание в течении сеанса ФДТ. Возможно также увеличение фотохимической дозы (в глубине ткани) с увеличением расстояния от источника облучения, если квантовый выход фотоотбеливания увеличивается с увеличением интенсивности излучения.

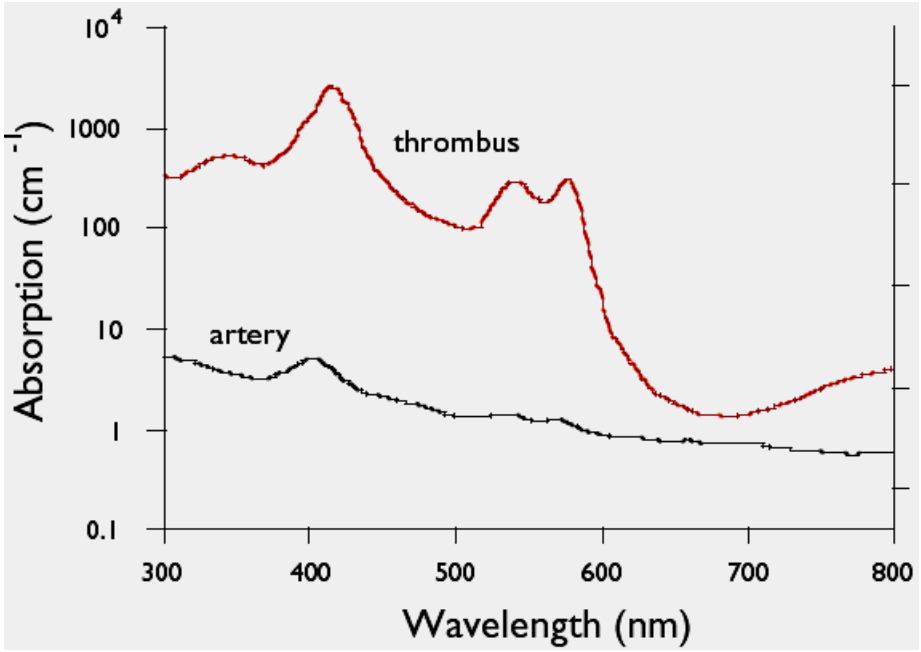
Гибель опухолевых клеток, вызванная блокадой кровеносных питающих сосудов

Прямой киллинг опухолевых клеток - не единственный механизм ФДТ. Агрегация кровяных пластинок (тромбоцитов), вызывающая сужение сосудов и создающая преграду тока крови в опухоли, наблюдалась во многих экспериментальных исследованиях в течение минут после ФДТ. Под действием света запускается каскад физиологических событий: повреждаются клетки сосудистого эндотелия, происходит нарушение целостности сосудов и их сужение, происходит агрегация тромбоцитов и склеивание (агглютинация) лейкоцитов и нейтрофилов, - что приводит к остановке кровоснабжения опухоли. Отек и эритема – первые заметные события после ФДТ *in vivo*, сопровождаются некрозом.

Таким образом, очевидно, что в процессе процедуры ФДТ, даже в простом сравнительно случае ФДТ твердых опухолей, исповедующим «хирургический» подход в медицине – "отрезать" (фотохимически уничтожить) патологию, наблюдается сложный комплекс фотобиохимических процессов (киллинг клеток, окклюзия сосудов, фотостимуляция клеточного и системного иммунитета). Относительный вклад этих процессов определяется свойствами сенсибилизатора, свойствами ткани – мишени и условиями освещения светом.

“Терапевтическое окно” для ФД терапии

Для длин волн >850-900 нм, фотоны не имеют энергии, достаточной для проведения фотохимических реакций. С другой стороны в видимом диапазоне наблюдается сильное поглощение сета ***гемоглобином***, основным протеином крови. Гемоглобин имеет максимумы поглощения вблизи 425, 544, and 577 нм (~300 см$^{-1}$). Однако уже на длине волны He-Ne лазера (λ= 633 нм) поглощение гемоглобина существенно падает (~0,7-1,0 см$^{-1}$, Рис.2.11 - Рис.2.12), позволяя осуществить эндоваскулярное селективное воздействие лазерного излучения на опухоль.



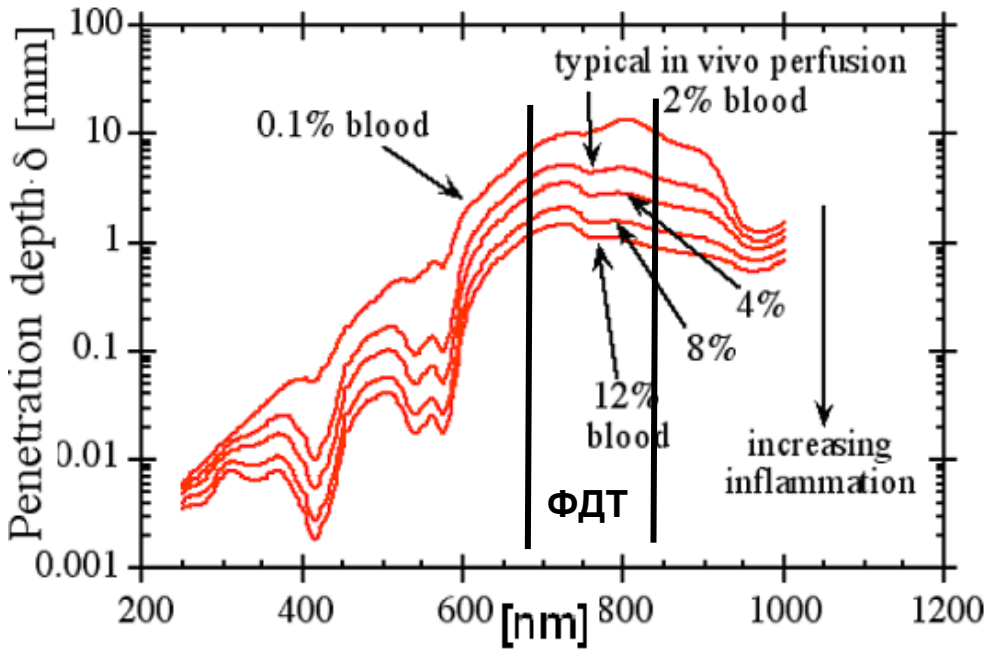


Рис.2.11 Поглощение света разных длин волн в ткани (artery) и крови (thrombus) (слева)
Рис.2.12 Влияние объемной концентрации крови в ткани на глубину проникновения света различных длин волн (справа)

Излучение с длинами волн >660 нм обеспечивает хорошее проникновение в ткани и обладает еще достаточной энергией фотонов. Хотя и без резкой границы, максимальная глубина проникновения для ФДТ (Verteporfin) достигает 10-11 мм (10 % света достигает опухоли). Поэтому область длин волн между 660 и 800 нм была определена как *“терапевтическое окно”* для ФДТ. Первым источником света для ФДТ был неэффективный и дорогой лазер на красителе с накачкой Ar лазером. Сегодня ФДТ использует диодные лазеры, а также некогерентные источники, излучающие между 660 и 800 нм (длины волн активации второго поколения фотосенсибилизаторов). Облучение измененных тканей производится в течение нескольких минут (десятков минут) с мощностью порядка 100 мВт/см.

Лазерная ФДТ в онкологии

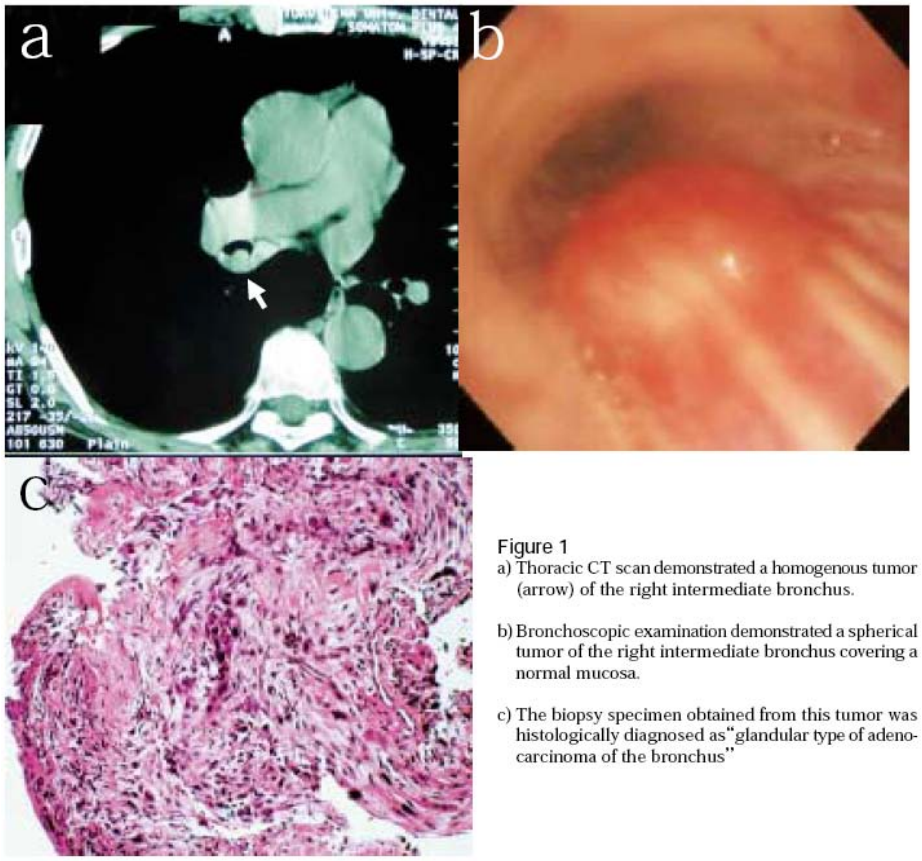


Figure 1
a) Thoracic CT scan demonstrated a homogenous tumor (arrow) of the right intermediate bronchus.

b) Bronchoscopic examination demonstrated a spherical tumor of the right intermediate bronchus covering a normal mucosa.

c) The biopsy specimen obtained from this tumor was histologically diagnosed as"glandular type of adenocarcinoma of the bronchus"

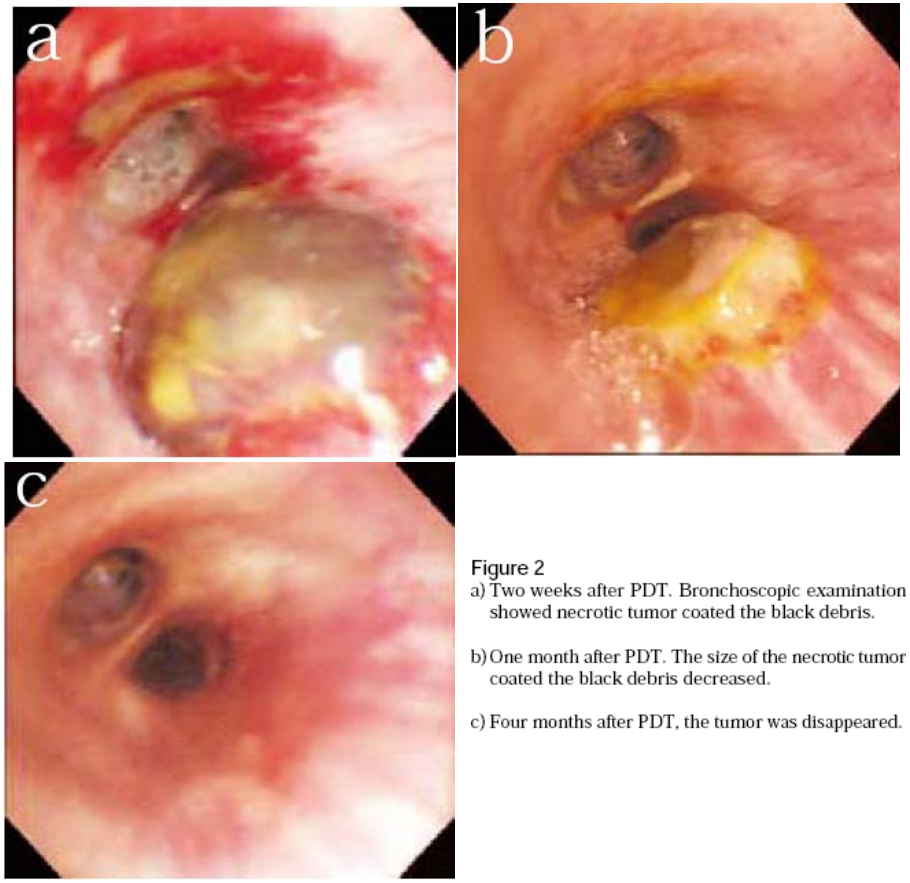


Figure 2
a) Two weeks after PDT. Bronchoscopic examination showed necrotic tumor coated the black debris.

b) One month after PDT. The size of the necrotic tumor coated the black debris decreased.

c) Four months after PDT, the tumor was disappeared.

Рис 2.13 **ФДТ аденосаркомы бронха** (*Photofrin* облучается лазером на красителе 660 нм с накачкой эксимером) [34]

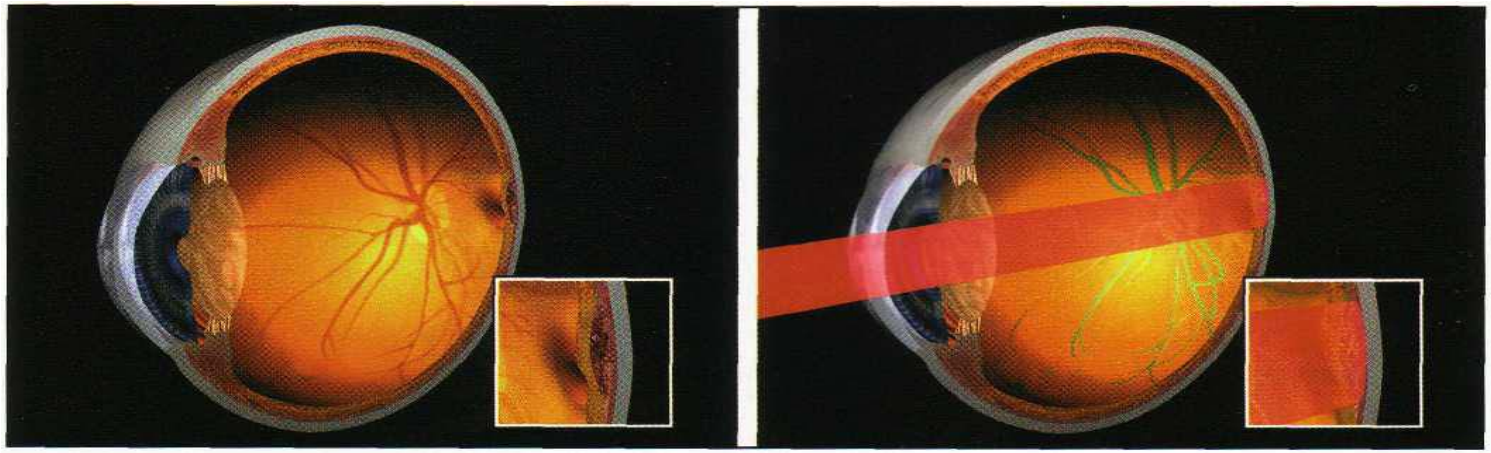
Рис. 1 a) Сканирующая грудная CT демонстрирует однородную опухоль (стрелка) правого среднего бронха.
b) Бронхоскоп показывает сферическуюof опухоль правого среднего бронха, покрытую нормальной слизистой оболочкой.
c) Гистология биопсийных образцов, взятых из опухоли диагностирует “аденосаркому бронха”

Рис. 2 a) Две недели после ФДТ. Бронхоскоп показывает некротическую опухоль, покрытую черными пятнами.
b) 1 месяц после ФДТ. Размер некротической опухоли, покрытой черными пятнами, уменьшился.
c) 4 месяца после ФДТ, опухоль исчезла без рецидивов в течение 3 лет.

2.2.4 ФДТ кровеносных сосудов при дегенерации макулы и ангиопластике

ФДТ дегенерации макулы. В отличие от применения ФДТ в онкологии, где приходится лечить различные заболевания, дегенерация макулы конкретная болезнь. Характеризуемая необратимым повреждением центральной части ретины (макулы), болезнь стимулирует потерю центрального зрения, хотя почти никогда не вызывает полной слепоты. "Единственная вариация – размер поражения". Аномальные кровеносные сосуды в хориоидее ниже ретины, процесс известный как ***хориоидальная реваскуляризация,*** могут пропускать кровь, приводя к образованию рубцов на макуле - пациент теряет остроту зрения. Лазеры видимого света (зеленый, красный, желтый) прижигают и разрушают эти вросшие аномальные кровеносные сосуды, но только в ограниченных случаях.

Наибольшее распространение получившая сегодня, как метод лечения, *ФДТ не улучшает зрение, а только пытается застабилизировать его на данном уровне* [35] .



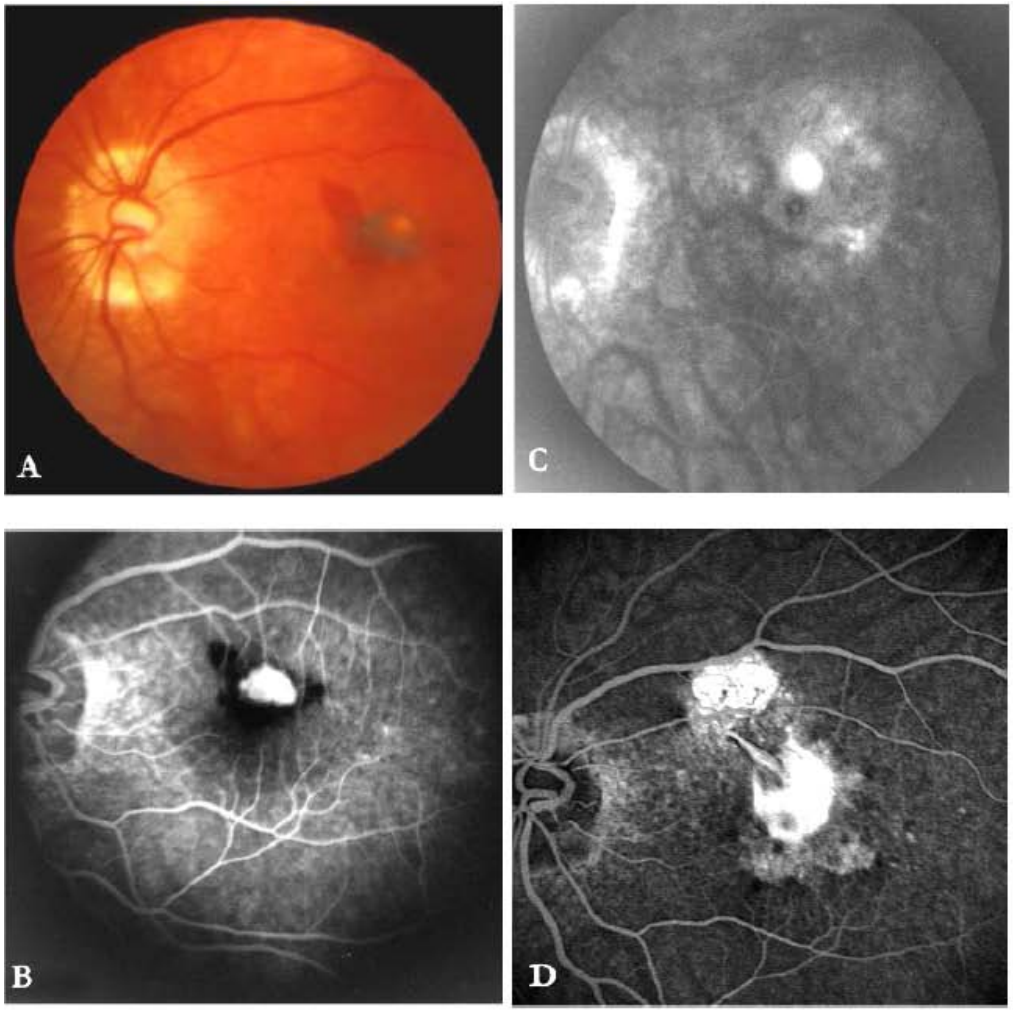
Если оставить невылеченной, дегенерация макулы вызовет потерю центрального зрения.

ФДТ дает возможность остановить прогрессирующую болезнь.

Порфирин **Visudyne,** используемый для лечения дегенерации макулы вводится внутривенно в руку пациента и быстро достигает аномальных сосудов и поглощается ими. Через пять минут ретину облучают лазерным светом в течение 90 сек (ИК лазерное излучение проходит через верхние, прозрачные нервные слои ретины, не повреждая их). Порфирин вырабатывает активные формы кислорода, которые уменьшают рост аномальных кровеносных сосудов, останавливая тем самым просачивание крови (см. 2.2.3). *ФДТ полезна в том случае, когда* аномальные кровеносные сосуды видны под ретиной, особенно на флуоресцентной ангиограмме, но бесполезна, когда все закрыто кровью.

Развиваются новые методы использования ФДТ в офтальмологии: ФДТ хориоидальной реваскуляризации, лечение ретикулоэндотелиального цитомикоза и отслойки ретинального пигментного эпителия.

ФДТ хориоидальной реваскуляризации



(**A**) Пред-ФДТ цветная фотография глазного дна с околофовеальной хороидальной неоваскуляризацией (CNV) с кровеносными сосудами под центром фовеа.
(**B**) Пред-ФДТ суперлюминесценция CNV, окруженного субретинальной кровью.
(**C**) 7 месяцев после ФДТ. CNV уменьшилась до небольшого повреждения.
(**D**) 26 месяцев спустя. Субмакулярный фиброз на месте CNV и в верхней макуле.

Наружная (сосудистая) ФДТ



Metvix® (ALA-derivative) topicall



Levulan® topically

ФДТ в ангиопластике. Фотодинамическая терапия, в противовес абляции, используется как метод удаления пролиферативных новообразований и возрастного вырождения макулы. Недавно эндоваскулярная ФДТ появилась как перспективная терапия для лечения рестенозиса после того, как была показана эффективность в ограничении атеросклеротического перерождения бляшек в экспериментах на животных. ФДТ может обеспечить новый метод стабилизации атеросклеротических бляшек, уменьшая в них содержание макрофага. [36,37]

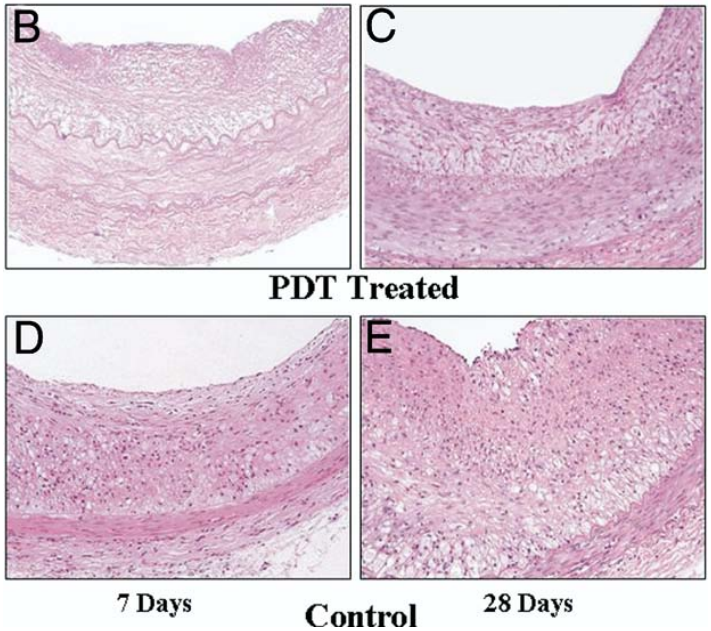


Рис 2.14 Изменения в бляшках (число зародышей/мм^2) при ФДТ Увеличение ^{x}200. (**B** и **C**) против контрольных (**D** и **E**). Видна потеря "пенных" клеток в **C** по сравнению с **E**

Фотосенсибилизатор Miravant (MV0611) разрушает макрофаги и гладкие мускульные клетки, не по hematoxylin вреждая структурную целостность сосуда (в течение 28 дней ткань была без осложнений, и полным ходом шло *вторичное* заселение гладкими мускульными клетками). Однако, MV0611 требует активации зеленым светом 542 нм, который в свою очередь требует удаления крови.

Первоначально, фотосенсибилизаторы были разработаны для обработки твердых опухолей и имели поглощения в 620-740 нм (вне полос поглощения крови), чтобы эффективно фотоинициировать препарат на максимально большой глубине и, по возможности, в любом типе ткани. Однако, когда красный свет использовался в сердечно-сосудистой ФДТ требовалась высокая энергия, чтобы преодолеть поглощение в крови, что приводило к фотохимическому повреждению нормальной миокардиальной ткани, окружающей артерию. Этот эффект мог быть результатом неселективного поглощения фотосенсибилизатором и больших глубин проникновения красного света, который инициирует фотосенсибилизатор в миокардиальной ткани. Более короткие длины волн (<600 нм) имеют преимущество, обеспечивая ФДТ в тонких слоях бляшек, средней и адвентициальной оболочках, без проникновения к миокардиальной ткани.

К сожалению, модельные эксперименты (Рис 2.14), проведенные после баллонной ангиопластики в ткани кролика насыщенной холестерином, богатом макрофагами и подобном “патологическим утолщениям внутренней оболочки сосуда”, не эквивалентны ФДТ липидов бляшек, связанных с коронарными синдромами. Поэтому впереди ФДТ эксперименты на близких человеку липидах, вырабатываемых диабетической, богатой холестерином свиньей.

Потенциальная роль ФДТ - ее использовании в случае возникновения постоянных сердечных осложнений после операции с введением стентов (основной способ борьбы с рестенозисом). Если нестенозированные бляшки являются причиной будущих нарушений тока крови, то их селективная ФДТ обработка могла бы быть оптимальной терапией.

2.2.5 Фотосенсибилизаторы второго поколения. Нанотехнологии в ФДТ

Десятилетие назад фотодинамическая терапия (PDT) была объявлена "волшебной палочкой" для онкологии. Хотя это не стало звездообразной терапией, это обеспечивает паллиатив, вторую линию борьбы с раком.

ФДТ-индуцированное повреждение опухоли фотосенсибилизаторами первого поколения, производными гематопорфиринов (фотофрин, фотогем), ограничено глубиной проникновения активирующего света в ткани-мишени, зависит от степени пигментации тканей и, соответственно, от длины волны лазерного излучения и др. факторов.

Основные требования к фотосенсибилизаторам для ФДТ второго поколения:

1. они должны иметь высокую селективность к раковым тканям и слабо накапливаться в нормальных тканях и коже;
2. обладать низкой токсичностью и легко выводиться из организма;
3. обладать хорошей люминесценцией для надежной диагностики опухоли;
4. иметь высокий квантовый выход триплетного состояния с энергией не менее 94 кДж/моль;
5. иметь интенсивный максимум поглощения в области 660-800 нм.

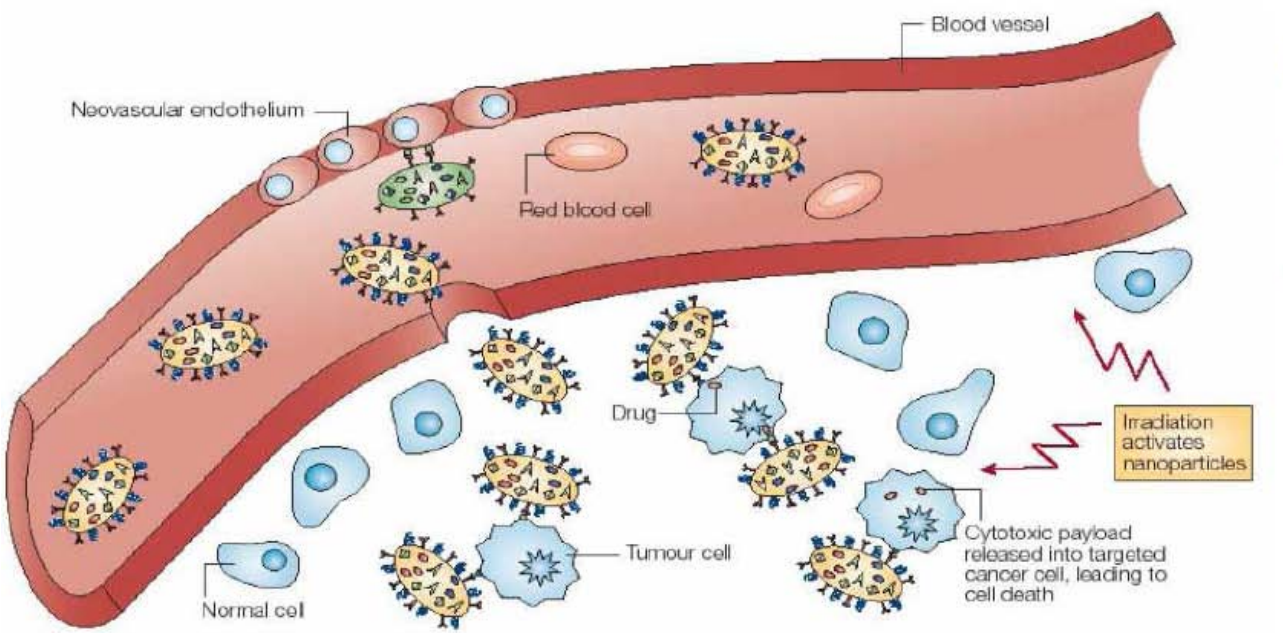
Для эффективной генерации синглетного кислорода сенсибилизатор должен иметь высокий квантовый выход триплетного состояния, достаточно продолжительное время жизни (10^{-4} - 10^{-2} с) и энергию триплетного состояния не ниже 94 кДж/моль для возможности передачи энергии молекуле кислорода. Квантовый выход синглетного кислорода является ключевым параметром при подборе сенсибилизатора.

Большое значение имеет также наличие интенсивного максимума в красной и ближней инфракрасной части спектра. Это связано с тем, что видимый свет плохо проникает через кожу и ткани. Обширные и глубокорасположенные опухоли не могут быть освещены, и возможности ФДТ снижаются.

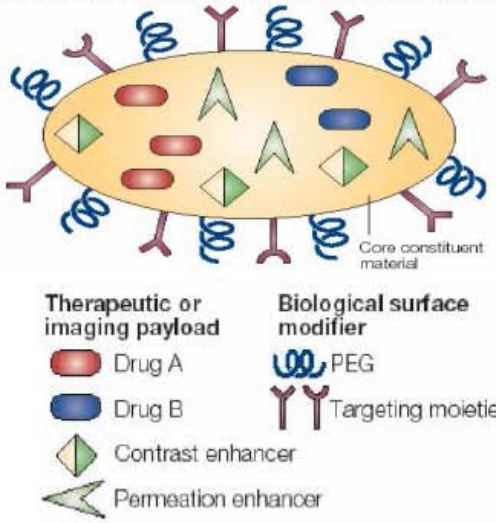
На этом пути разработка фотосенсибилизаторов второго поколения, в первую очередь хлоринов и фталоцианинов (asjutetiurn texaphyrin (Lutex) and BPD, максимум поглощения 730 и 690 нм, соответственно), с использованием широкополосных светодиодов, создала новые возможности для ФДТ, среди которых заживление ран, лечение опухоли головного мозга, лечение возрастной дегенерации макулы, в частности, и потому, что излучение на этих длинах волн более глубоко проникает в ткань, активируя больший объем опухоли.

В настоящее время ФДТ опирается в основном на онкотерапию, где используется цито- и сосудотоксичность реакций ФДТ. Наряду с этим успешно развивается новое, диагностическое направление ФДТ – флуоресцентная диагностика (ФД) в сочетании с ФДТ на основе (5-ALA), индуцированного фотопорфирином IX (PpIX), для раннего обнаружения внутренних патологий в урологии, дерматологии, гастроэнтерологии и нейрохирургии. В гинекологии ФД/ФДТ развивается, как ранняя диагностика рака груди и яичников [39]. ФД/ФДТ основывается на эндогенной аккумуляции PpIX в патологиях; после возбуждения PpIX синим светом опухолевые ткани начинают люминесцировать красным светом.

Нанотехнологии в ФДТ [38]



Многофункциональная наночастица



Наночастицы допированные фотосенсибилизатором m-THPC (meso-tetra(hydroxyphenyl)porphyrin - Фоскан)

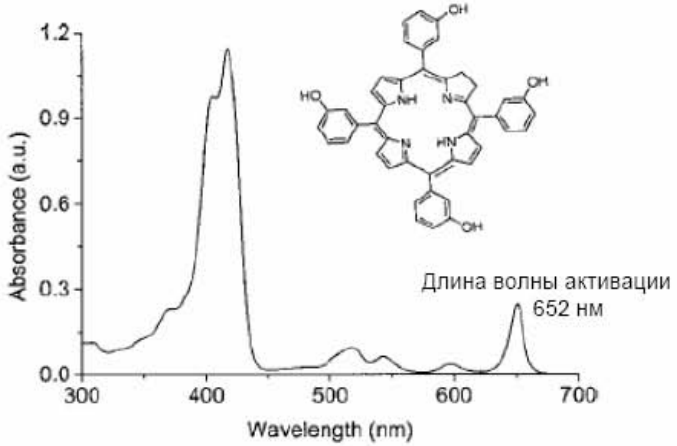


Figure 1. Absorption spectra from *m*-THPC solution (7.5 μ*M*) in ethanol, inset: chemical structure of *m*-THPC.

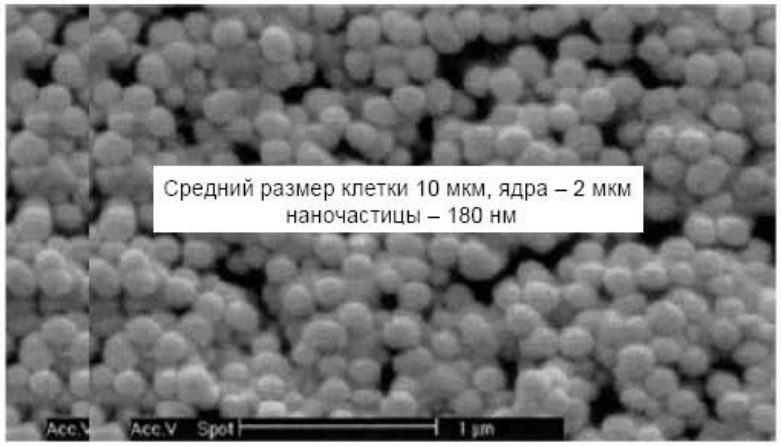
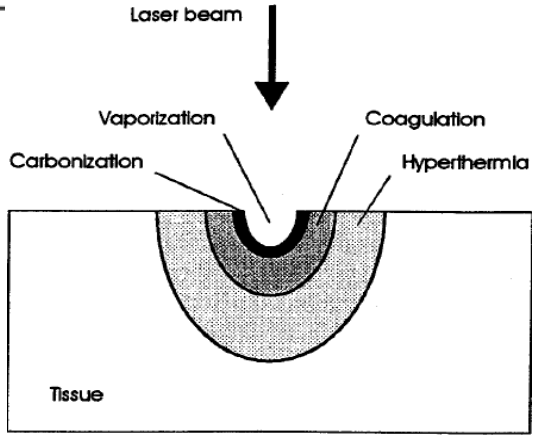


Figure 2. SEM image of *m*-THPC–embedded silica nanoparticles. average diameter of the particles is 180 nm. Bar =1 μm.

3. Тепловые воздействия лазерного излучения на биоткани

3. 1 Лазерная термотерапия

37°	не имеется необратимых повреждений
40 - 45°	активация ферментов, овразование отеков, изменение мембран и в зависимости от времени, смерть клеток
60°	денатурация протеина, начало коагуляции и некрозы
80°	денатурация коллагена, дефекты мембраны
100°	обезвоживание
свыше 150°	обугливание
300°>	выпарывание, газообразование





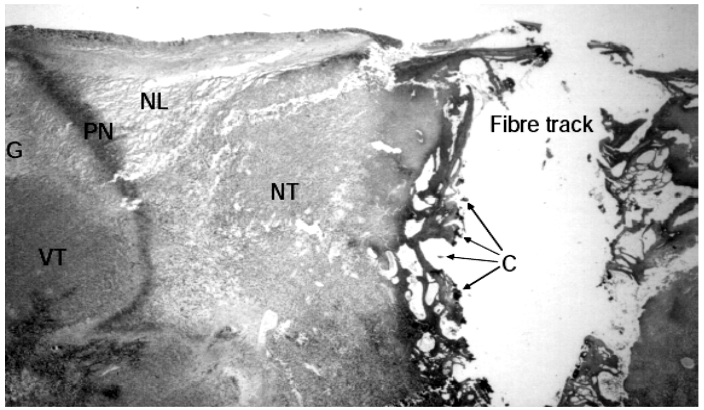


Рис.3.1 Интерстициальная (внутритканевая) лазерная термотерапия рака печени
Область вокруг **места ввода волокна** содержит черный карбонизированный материал (C) и пустоты. Кратер окружен некротической опухолью (NT) и некротической печенью (NL). На периферии - грануляционная ткань (G), соединенная с живой опухолью (VT) и нейтрофильным лейкоцитом (PN).

- Первый механизм, благодаря которому тепло воздействует на ткань, может быть приписан конформационным (структурным) изменениям в молекулах, сопровождаемых разрушением связей и изменением свойств мембран при **гипертермии** (hyperthermia) в пределах 42^{o}-50^{o}C (Рис.4.1).

Три различных эффекта вносят свой вклад в результат воздействия:

- прямое уничтожение клетки,
- опосредованное уничтожение клетки из-за разрушения капилляров,
- активизация теплом других биологических процессов. Так, опухоли при нагревании в диапазоне 42-44^{o}C показывают, хотя и небольшое, увеличение чувствительности, по сравнению с нормальной тканью.

- Сокращение активности ферментов при >50^{o}C приводит к уменьшению передачи энергии в пределах клетки, ослаблению механизмов регенерации клетки. Если гипертермия продолжится в течение нескольких минут, то существенный процент ткани подвергнется некрозу (режим **термотерапии**). Точную температуру начала некроза

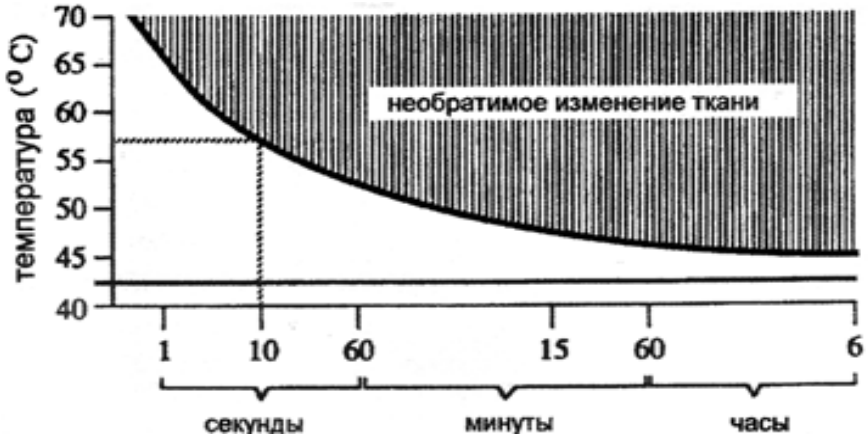


Рис.3.2 Влияние температуры и времени на необратимые изменения ткани (формализм Arrhenius)

ткани определить довольно трудно, поскольку не только температура, но также и продолжительность этой температуры существенны для необратимого повреждения ткани (Рис.3.2).

При температуре ~50°C различие в тепловой чувствительности для опухоли и нормальной ткани теряется, и они разрушаются при той же самой плотности мощности. Поэтому, тепло должно быть применено в точно локализованном месте, чтобы не вызвать большого повреждения нормальных тканей.

- При 60°C, происходит денатурация белков, приводя к коагуляции ткани и некрозу клеток (обесцвечиванию ткани). Коагуляция вызывает создание многочисленных маленьких гранул от вырождения белковых волокон, а также от распада митохондрий и протофибрилла (*волокнистые и трубчатые белковые структуры клетки*). Из теории рассеяния Ми известно, что фактор анизотропности уменьшается для сферического рассеивателя, когда он уменьшается в диаметре. Таким образом, *коагуляция, существенно уменьшает глубину проникновения излучения в ткань.* Поэтому температура облучаемой поверхности увеличивается при появлении коагуляции.

Мышечная ткань (λ =0,8 мкм)	Native	Coagulated
Absorption coefficient, μ_a (cm^{-1})	a) 0.23	a) 0.22
Scattering coefficient, μ_s' (cm^{-1})	a) 13	a) 13
Density, ρ (kg cm^{-3})	c), d) $1.04 \cdot 10^{-3}$	
Specific heat capacity, c (J kg^{-1} °C^{-1})	d) $3.64 \cdot 10^{3}$	
Heat conductivity, k (W cm^{-1} °C^{-1})	c) $5.18 \cdot 10^{-3}$	e) $5.4 \cdot 10^{-3}$

- При еще более высоких температурах (>80°C), резко увеличивается проницаемость мембран, нарушая стационарные химические концентрации.

- При 100°C, молекулы воды начинают испаряться. Большая теплота испарения воды (2257 Дж/г) выгодна, так как пар уносит лишнюю теплоту и помогает предотвращать дальнейшее увеличение температуры в смежной ткани. Из-за большого увеличения объема формируются газовые пузыри, вызывая механические разрывы ткани.

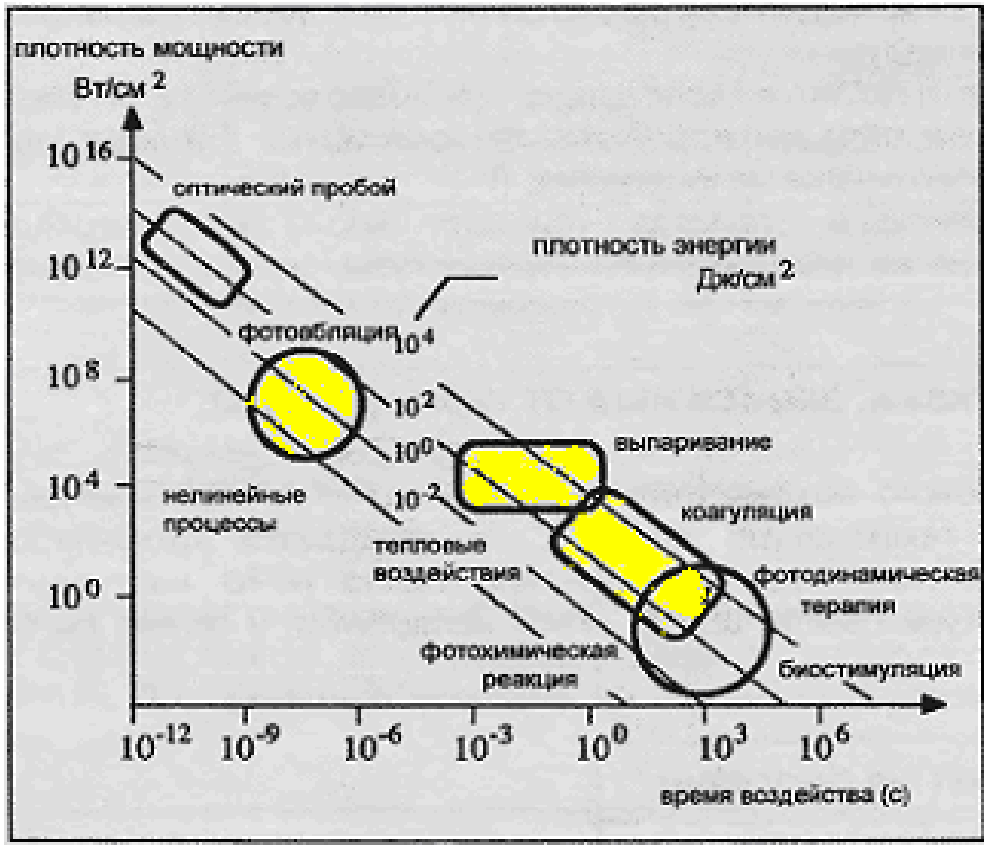
- Выпаривание воды сопровождается увеличением температуры ткани, и свыше 150°C происходит карбонизация (почернение ткани и дым). Чтобы избежать карбонизации ткань может быть охлаждена водой или газом.

- Свыше 300°C происходит плавление материала.

Благодаря диффузии тепла, постоянная температура не достижима в пределах всего образца ткани. *Поэтому при лазерном воздействии на ткань по глубине одновременно действуют различные тепловые эффекты.* Лазеры, используемые в фототерапии: непрерывные или квази-непрерывные Ar, Nd:YAG, CO_2, диодные, в зависимости от вида облучаемой ткани (типа хромофора) и локализации зоны воздействия (способа доставки излучения).

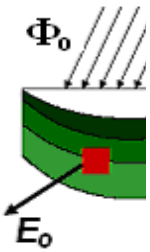
3.1.1 Теплофизические свойства тканей. Отвод тепла кровотоком

Под тепловым воздействием лазерного излучения в медицине понимают в основном коагуляцию и испарение (резание) биоткани (гипертермия вызывает повреждения на клеточном уровне). Оптические и термические свойства ткани играют решающую роль для достижения определенной температуры ткани. В зависимости от коэффициента поглощения ткани (интенсивность лазерного излучения экспоненциально уменьшается с глубиной), мощности и длительности облучения в ткани поглощается определенная энергия на объем.



Уравнение теплопроводности

$$\frac{dT}{dt} = \frac{1}{C_v \rho}\{(\eta_H \mu_a \Phi_d) - R_L\}$$



$\Phi_d = \Phi_o \exp(-\mu_{eff}\, d)$ - поток излучения в ткани

R_L- потери тепла за счет теплопроводности ткани

$x_{opt} = 1/\mu_{eff}$ - глубина проникновения излучения

$\mu_{eff} = \sqrt{3}\, \mu_a (\mu_a + \mu_s')$

$E_o = \mu_a \Phi_d$ – плотность поглощенной энергии

$E_{abl} = (\rho C_v \Delta T + L_v) \approx 320$ (для ΔT=78“C)+2257 ≈ **2 580** Дж/см^3 - плотность энергии абляции 1 см^3 ткани,

L_v-теплота испарения, ρC_v =4 Дж/см^3°C -энергия для нагрева 1см^3 ткани на 1°C. Энергия, необходимая для коагуляции ткани ($\rho C_v \Delta T_{коаг}$), составляет **~10%** энергии выпаривания (E_{abl}), и этого нагревания достаточно, чтобы возникла зона коагуляции толщиной $d = 1/\mu_{eff} \approx x_{opt}$, примерно равной глубине проникновения излучения (нижний предел термически ожидаемой пограничной зоны x_{therm})

Тепловая энергия из облученного участка отводится путем теплопроводности λ. Динамическая характеристика ткани обобщенно выражается через температуропроводность $\chi = \lambda/\rho c$ и терморелаксацию $\tau = d^2/4\chi \approx x_{opt}^2/4\chi$.

Material	Conductivity λ (W m $^{-1}$ K^{-1})	Density ρ (kg m^{-3})×10^{-3}	Specific heat c (kJ kg $^{-1}$ K^{-1})	Diffusivity χ (m^2 s^{-1}×10^7)
Muscle	0.38-0.54	1.01-1.05	3.6-3.8	0.90-1.5
Fat	0.19-0.20	0.85-0.94	2.2-2.4	0.96
Kidney	0.54	1.05	3.9	1.3
Heart	0.59	1.06	3.7	1.4
Liver	0.57	1.05	3.6	1.5
Brain	0.16-0.57	1.04-1.05	3.6-3.7	0.44-1.4
Water @ 37 °C	0.63	0.99	4.2	1.5

Выбор режима облучения [40,41]

Абляция опухоли:
(λ=**1,06 мкм**), **d = x_{opt} = 0,3 см** (***μ*** $_{eff}$ =**3,3 см$^{-1}$**, ***μ*** $_a$=**0,36 см$^{-1}$**) τ = **20сек** (непрерывное облучение)

Коагуляция капилляра:
(λ=**308 нм**), **d = x_{opt} = 0,01см** (***μ*** $_{eff}$ =**104 см$^{-1}$**, ***μ*** $_a$=**33 см$^{-1}$**) τ = **0,02 сек** (импульсное облучение ≤ 50 Гц)

Отвод тепла кровотоком. Тепловая энергия из облученного участка отводится не только путем теплопроводности, но и через сосудистую систему. Кровь поступает в облученный объем с нормальной артериальной температурой и нагревается до локальной температуры в капиллярной области. Перенос тепла может стать доминирующим фактором при установлении стационарного температурного распределения, особенно при непрерывном облучении [42-44].

В то время как температура без кровотока при термическом равновесии убывает с увеличением расстояния от локального (точечного) источника тепла **T**~1/***r***, охлаждение за счет кровотока (протяженного источника) дает дополнительный экспоненциально убывающий множитель. Профиль температуры в этом случае описывается выражением **T** ~ (1/***r***) exp(-x_{therm}/***r***),

где глубина термического проникновения определяется как $x_{therm} = (\chi/t_B)^{1/2}$, т.е. зависит от отношения теплопроводности к ***времени перфузии*** (время перфузии $t_B = (V_B\ \rho)^{-1}$ определяет, за какое время заменяется вся кровь в единице объема, и равно обратному значению произведения величины кровотока V_B и плотности ткани ***ρ***).

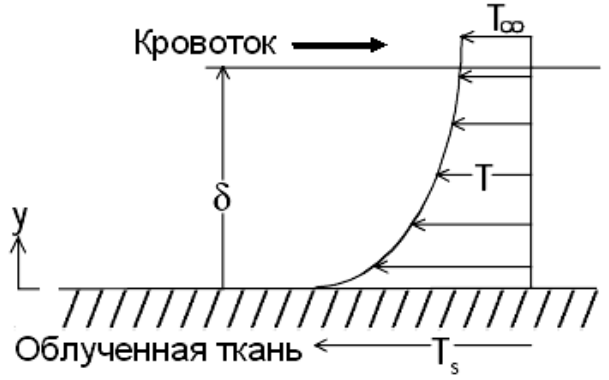


Рис.3.3 Профиль температуры при термическом равновесии ткани с кровотоком

Интенсивность кровотока в различных тканях V_B (мл/мин. г)

Жировая ткань	0,012 – 0,015
Мышца руки	0,02 – 0,07
Кожа	0,15 – 0,5
Мозг	0,46 – 1,0
Почка	3,4
Щитовидная железа	4,0

Влиянием перфузии нельзя пренебречь, когда время облучения порядка t_B или больше. При этом *влияние кровотока на стационарное температурное распределение имеет значение только в том случае, если*

протяженность облученной области ткани больше, чем глубина термического проникновения $\mathbf{x}_{therm}$**.**

Это играет определенную роль при интерстициальной (внутритканевой) термотерапии опухолей и селективном фототермолизе поверхностных гемангиом. Если же, напротив, облученная область явно меньше $\mathbf{x}_{therm}$**,** то перенос тепла определяется коэффициентом теплопроводности.

Теплопередача между тканью, и конвекционной жидкостью, обычно описывается законом Ньютона: поток теплоты нормальный к поверхности $\boldsymbol{q}$ (W m^{-2}) пропорционален разности между температурой поверхности $\mathbf{T_s}$ (K) ткани и объемной температурой жидкости $\mathbf{T_{oo}}$**:**

$$\boldsymbol{q} = \boldsymbol{h}\,(\mathbf{T_s}-\mathbf{T_{oo}}),$$

где $\boldsymbol{h}$ (Вт $м^{-2}$ K^{-1}) коэффициент конвекции (теплообмен в жидкостях и газах).

Толщина граничного слоя, $\boldsymbol{\delta}$**,** обычно определяется как расстояние до поверхности, для которой выполняется соотношение $[(\mathbf{T_s}-\mathbf{T})/(\mathbf{T_s}-\mathbf{T_{oo}})] = 0.99$. На поверхности ткани нет движения жидкости, и передача энергии осуществляется только проводимостью. Применяя закон Фурье (пропорциональность потока тепла в данной точке ткани градиенту температуры) к жидкости на поверхности ($\mathbf{y} = 0$), отток тепла равен:

$$\boldsymbol{q} = -\lambda_f\,\partial\mathbf{T}/\partial\mathbf{y}|_{\,y=0}$$

где λ_f **-** теплопроводность жидкости, и выражение для коэффициента конвекции становится

$$\boldsymbol{h} = -\,\lambda_f\,\partial\mathbf{T}/\partial\mathbf{y}|_{\,y=0}\,/(\mathbf{T_s}-\mathbf{T_{oo}})$$

Температурный градиент на поверхности сильно зависит от граничных условий. Однако физические процессы в этой области, и, в первую очередь, процессы теплообмена между кровеносными сосудами и окружающей тканью, крайне сложны и сильно зависят от объекта воздействия.

Уравнение теплопроводности с учетом перфузии приобретает вид

$$\rho c\frac{\partial T}{\partial t} = \nabla\cdot(\lambda\nabla T) + \nabla\cdot(\lambda_{p'}\nabla T) + Q_s$$

где второй член справа представляет перфузию тепла **(**λ_p- тензор перфузии), $\boldsymbol{Q}_s$ - лазерный нагрев ткани.

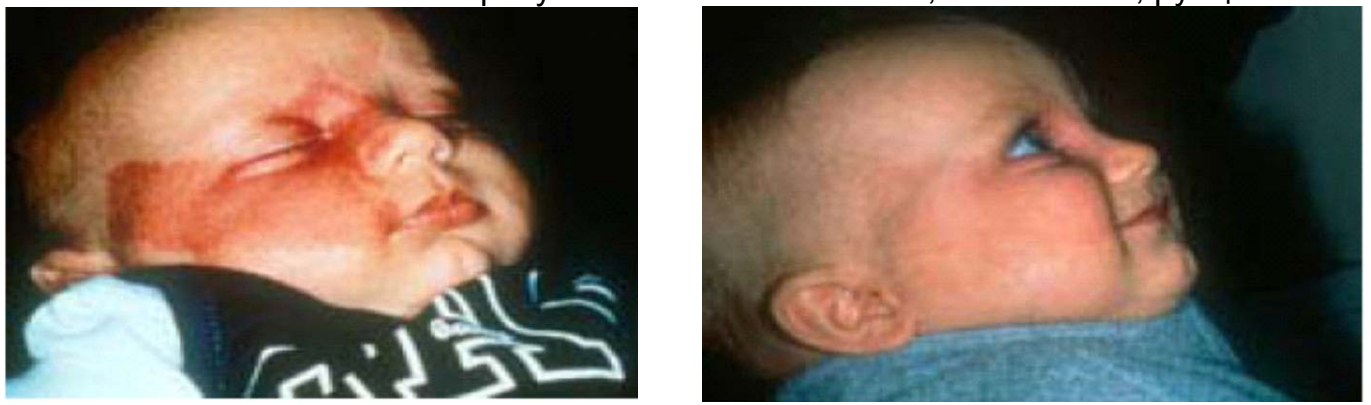
Существующие аналитические модели предполагают различные схемы теплоотвода: капилляры – ткань (наиболее простая и потому распространенная модель, см. выше); связанные пары артерия/вена – ткань; учет зависимости кровотока от температуры и т.д. Однако эти модели из-за крайней сложности биофизических процессов в тканях пока еще далеки от возможности их реального использования**.**

3.1.2 Лазерная гипертермия (Hyperthermia)

Косметические результаты: **подтяжка кожи, ретикулярный (сетчатый) варикоз, эпиляция,** татуировка

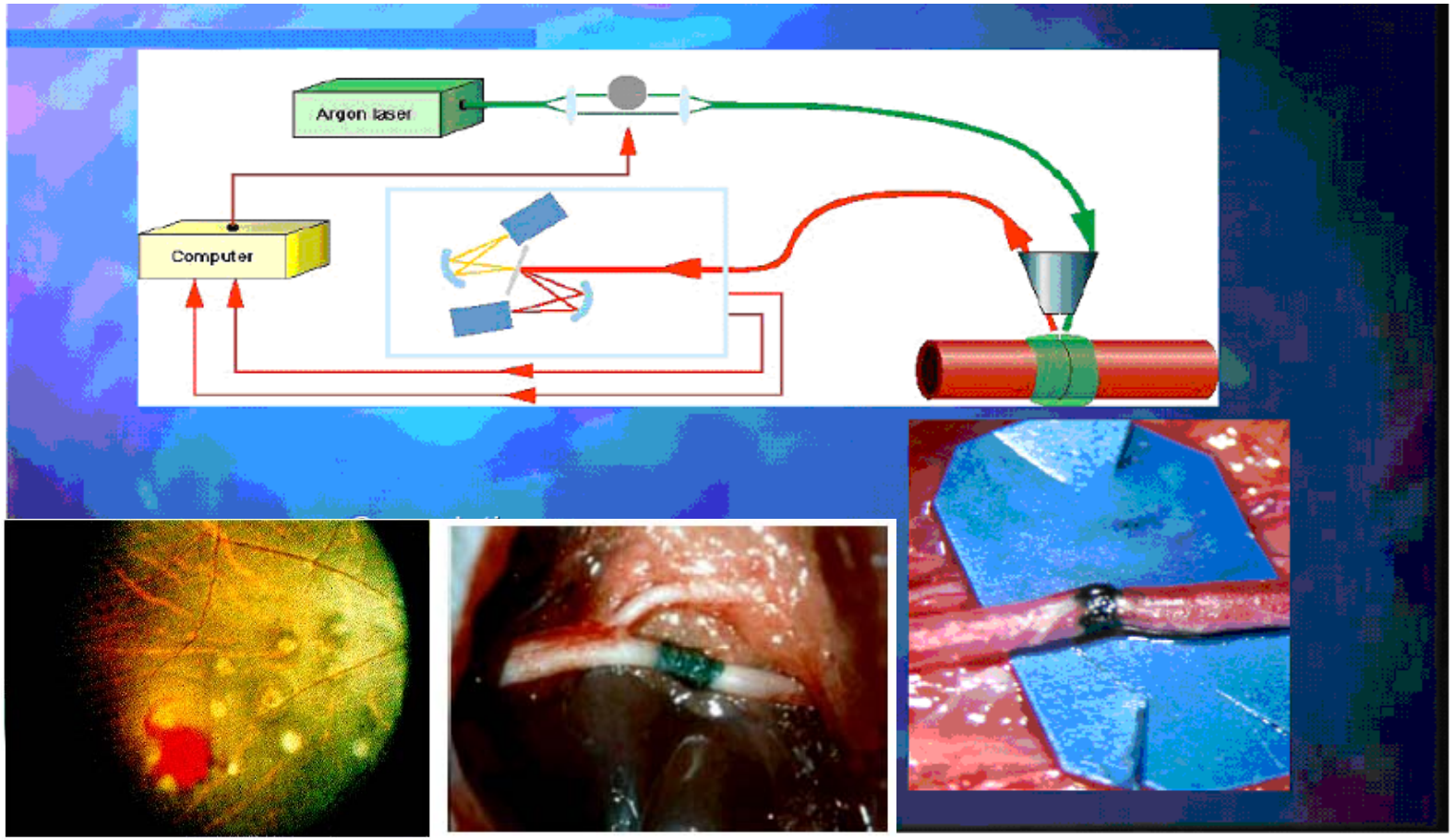


Клинические результаты: **винные пятна**, гемангиома, рубцы



3.1.3 Лазерная термотерапия

Приварка (точечная коагуляция) сетчатки глаза (внизу, слева) и сварка сосудов Ar лазером



Лазерная термотерапия выполняется как вне-, так внутритканево.

Наружная лазеротерапия проводится либо “голым“ волокном (наиболее распространенный метод), либо, при лечении офтальмологических заболеваний, фокусировкой луча в фундус-камере. Лечение выполняется под визуальным контролем врача и не требует каких-либо специализированных способов доставки излучения.

Внутритканевая лазеротерапия выполняется, как правило, эндоскопически, либо торокально, через волокна с диффузным наконечником, обеспечивающего большую зону термовоздействия.

3.1.3.1 Коррекция формы хрящей наружной лазеротерапией

Обработка соединительных тканей ИК-лазерным излучением умеренной интенсивности (доабляционный режим) благодаря своей экспрессности, бескровности и локальности воздействия является перспективным методом в пластической хирургии [A.M. Karam et al. 2006].

Денатурация коллагена в соединительных тканях протекает, когда температура лазерной обработки превышает 70ºС. ИК-лазерная обработка не приводит к химической деструкции биополимеров внеклеточного матрикса, однако нарушается их структура: денатурация коллагена в фиброзной соединительной ткани и нарушение жесткой структуры системы (коллагеновое волокно - полисахаридные цепи) во внеклеточном матриксе хрящевой ткани.

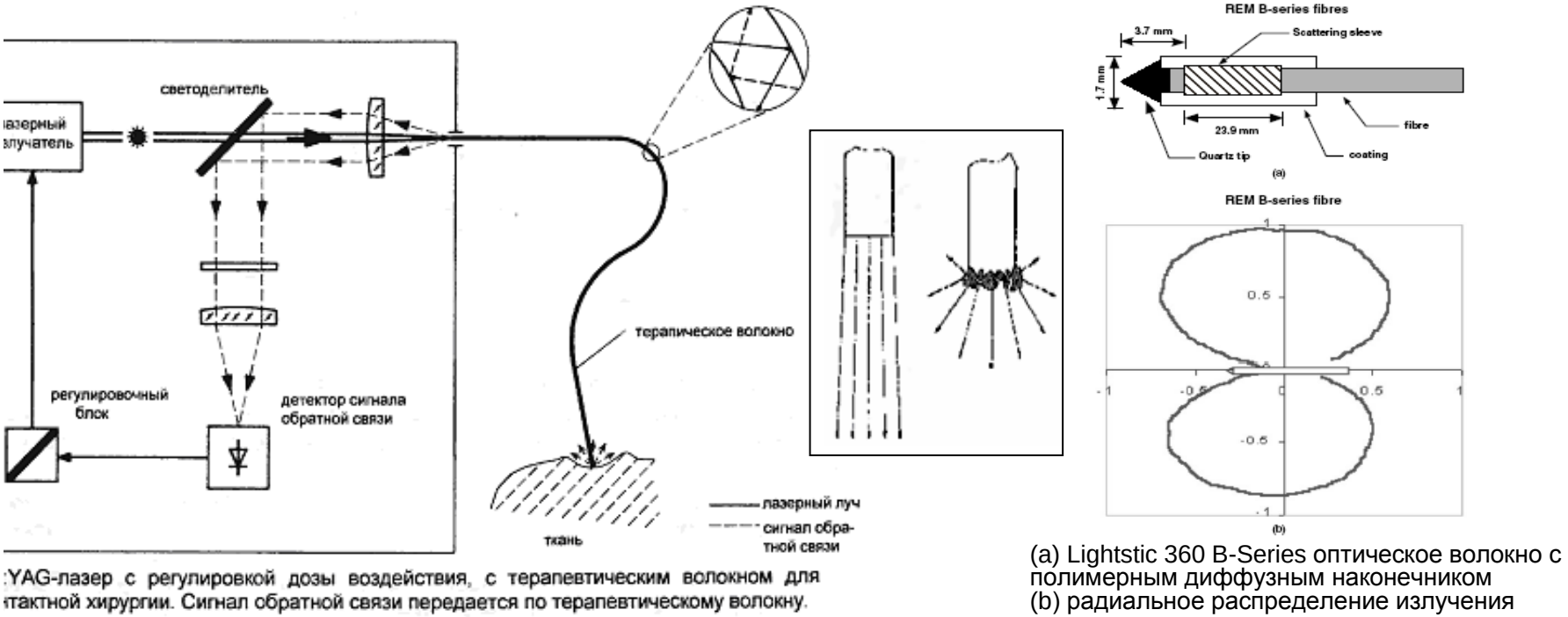


Метод основан на релаксации напряжений в хрящевой ткани, происходящей при кратковременном локальном нагреве до температуры 65-75°С, при которой внутритканевая вода переходит из связанного в свободное состояние. В начале лазерного воздействия хрящ упругий, в конце воздействия становится пластичным и ему можно придать любую желаемую форму, которая после остывания ткани стабильна во времени. Благодаря такому нагреву происходит стимуляция роста хрящевых клеток, восстановление межпозвонкового диска. *Без всякой операции вскоре можно будет изменить форму перегородки носа или вылечить поврежденный межпозвонковый диск.*

Подвергать лазерному облучению следует только целевую область, а все окружающие ткани нагреваться не должны. ИК-лазерное облучение (эрбиевый волоконный лазер, λ = 1,56 мкм, выходная мощность 3 Вт, диаметр облучаемой зоны ~ 6 мм, время лазерного воздействия ~10 с) размягчает и деформирует выпуклую часть хряща без отслойки слизистой оболочки. Традиционная хирургическая операция заменяется бескровной неинвазивной амбулаторной процедурой. Недостатки – сильный ожог слизистой, который заживает длительное время с массивными корками, и непредсказуемость результата. Кроме того, костную деформацию так исправить нельзя. Поэтому большинству пациентов, у которых вместе с хрящом искривлена и кость, операцию делают обычным образом, с разрезом и отслойкой слизистой, но в ходе операции прижигают лазером отдельные участки хряща.

3.1.3.2 Внутритканевая (interstitial) лазерная коагуляция

По этой методике к поврежденному участку ткани лазерный луч (обычно излучение с большой глубиной проникновения: диодный лазер 800-900 нм или, что чаще, cw Nd:YAG) доставляется волокном через подкожную иглу с одновременным визуальным контролем места воздействия. При малой мощности ~2-5 Вт (нет испарения ткани, в отличие от используемых при лазерной эндоскопии 60-80 Вт лазеров) больная ткань мягко коагулируется за несколько минут таким образом, что мертвая ткань рассасывается при заживлении, без необходимости дальнейшего вмешательства. Нет воздействия на вышележащую нормальную ткань, нет кумуляции токсичности (т.е. обработка может быть повторена в случае необходимости). Ключ к успеху лежит в правильном позиционирования волокна, и подборе мощности лазера, обеспечивающей зону некроза, ограниченную размером облученной ткани.



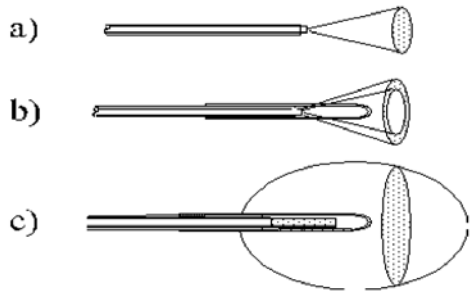
:YAG-лазер с регулировкой дозы воздействия, с терапевтическим волокном для тактной хирургии. Сигнал обратной связи передается по терапевтическому волокну.

(a) Lightstic 360 B-Series оптическое волокно с полимерным диффузным наконечником
(b) радиальное распределение излучения

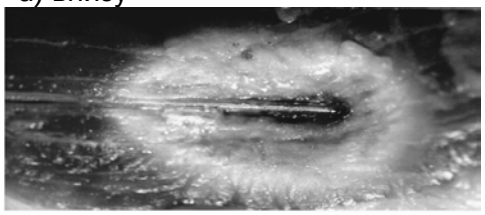
Рис.3.4 Доставка лазерного излучения при внутритканевой терапии (в центре, чистое и загрязненное волокно)

Необходимо иметь в виду, что коагуляция существенно уменьшает глубину проникновения излучения в ткань. Поэтому температура ткани вблизи введенного волоконного наконечника, будет увеличиваться при коагуляции, что может привести к его загрязнению (Рис.3.4). А это препятствует возможности использования обратной связи для оптимизации процесса воздействия.

Типы коагулирующих гибких наконечников



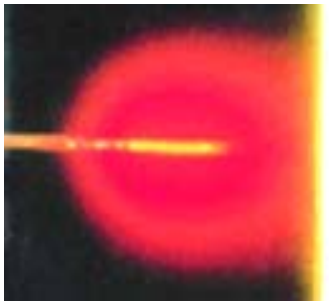
a) “голое” волокно
b) кольцевой выход
c) диффузный выход
d) внизу



d) коагуляция “голым” волокном



“голое” волокно



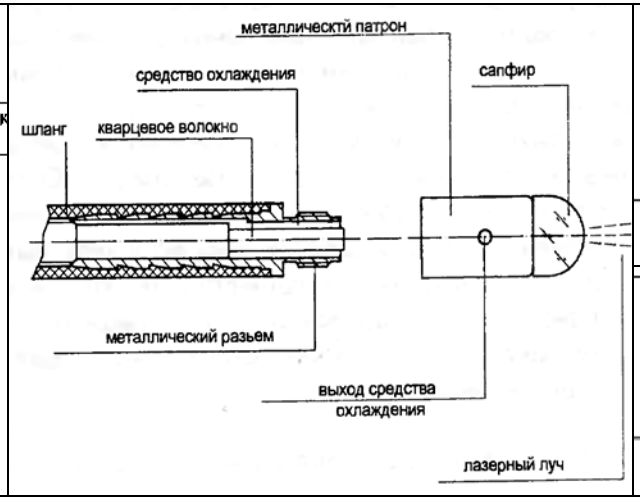
диффузный выход

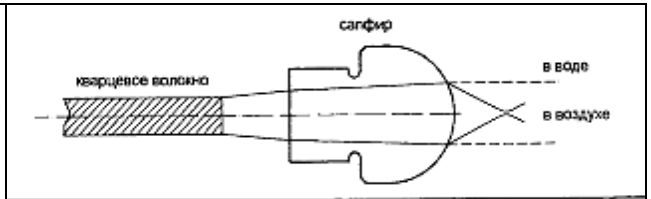
Максимальный размер коагулятов, произведенных “голым” волокном был 32/20 мм при 6 Вт cw Nd:YAG за 9 мин с массивным обугливанием. С диффузным наконечником коагуляты до 36/23 мм (длина/ширина) производятся при 7 Вт лазера за 9 мин без центрального обугливания. Коагуляция, произведенная цилиндрическим диффузором больше и более предсказуема. Поэтому “голое” волокно не используется при внутритканевой термотерапии. В клинике диффузоры используются с длиной рассеивателя, адаптированной к диаметру опухоли.

Также диффузный сапфировый наконечник может быть предпочтительнее “голого” волокна для интерстициальной лазерной термотерапии, потому что дает меньший температурный градиент и помогает избежать карбонизации, которая препятствует проникновению света в ткань. Однако сравнительно большие диаметр наконечника (~2 мм) и трудоемкость изготовления (высокая стоимость) ограничивают их использование.

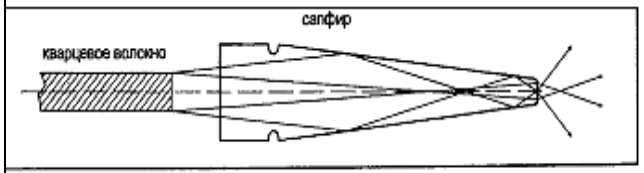
Характеристики сапфира и кварцевого стекла

	Сапфир	Кварцевое стек
Химическая формула	Al_2O_3	SiO_2
Показатель преломления (1064 нм)	1,75	1,45
Твердость (по Моосу)	9	7
Температура плавления	1800–2050°C	1300–1500°C
Удельная теплоемкость	0,18	0,177 кал/г·К
Теплопроводность	8,6	0,35 кал/с·м·К





Оптическая схема наконечника для испарения биоткани.



Оптическая схема наконечника для рассечения биоткани.

3.1.3.2.1 Кардиологический лазерный катетер

(постинфарктовая термотерапия желудочковой тахикардии [45,46])

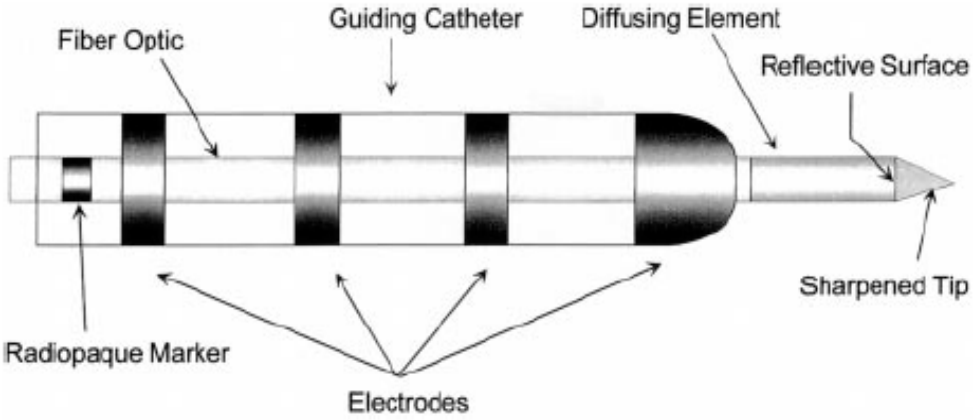


Рис.3.5 Дистальный конец волоконного чрезкожного катетера

Дистальный конец волокна включает 5 мм “диффузный элемент” и 4 мм конусный (голое волокно) наконечник. Диэлектрическое зеркало между диффузным элементом и конусным наконечником предотвращает прямое нагревание ткани непосредственно перед волокном.

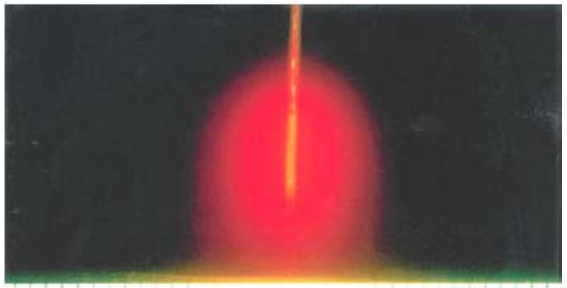


Рис.3.7 Рассеяние излучения на диффузном наконечнике волокна

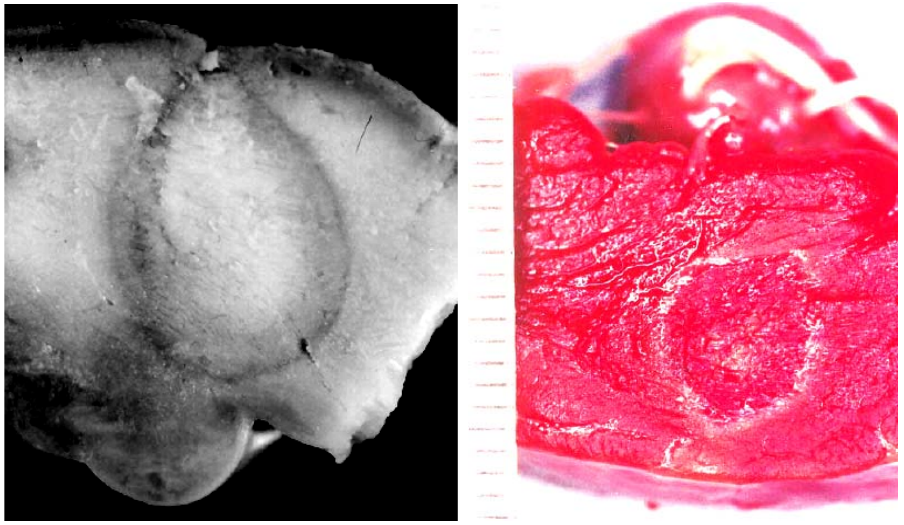


Рис.3.6 Оптическое волокно с диффузным наконечником для прямого интрамурального лазерного нагрева было тестировано при торакотомии и чрескожно.

Точечное облучение эпикардиума - наружная оболочка сердца (торакотомия, негатив) диодным лазером (805 нм, 3.5 Вт 120 сек). Коагуляты однородно распределены на поверхности 9.6 x 12.6 мм эпикардиума. (слева)

Чрескожное облучение (справа) 2.5 Вт более 60 сек демонстрирует глубокую (>10мм) зону воздействия с сохранением субэндокардиума. Масштаб 1 мм.

Диффузный наконечник волоконного катетера позволяет создавать обширные повреждения эпикардиума, не нагревая эндокардиум. Объемное нагревание, предупреждает обугливание и испарение, уменьшая вероятность перфорации сердечной стенки.

3.2. Лазерная фотоабляция

Интенсивность лазерного излучения экспоненциально уменьшается с глубиной, и поглощенная энергия приводит к нагреванию этой области. Так как необходимая для коагуляции ткани энергия составляет менее 10% энергии выпаривания, то нагревание является достаточным, чтобы возникла зона коагуляции толщиной ($\mathbf{x_{therm}}$), примерно равной глубине проникновения ($\mathbf{x_{opt} = 1/\alpha}$) лазерного излучения. Эта толщина представляет собой нижний предел термически ожидаемой пограничной зоны.

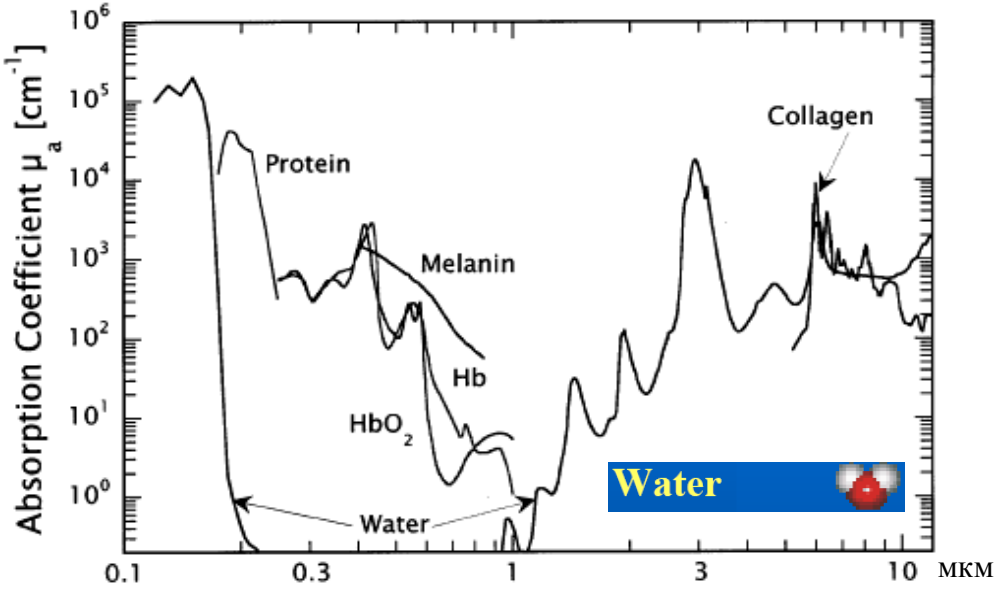


Рис.3.8 Коэффициенты поглощения основных тканевых хромофоров в области 0,1-10 мкм

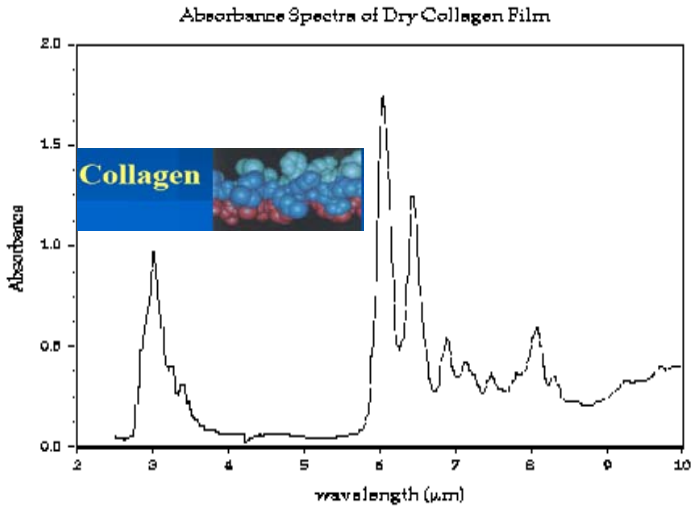


Рис.3.9 Спектр поглощения коллагена (фибриллярного белка)

В УФ диапазоне, использованы данные Welch et al.
** Глубина проникновения $\mathbf{x_{opt}}$ в видимом диапазоне (400-800 нм) сильно зависит от хромофоров ткани
Глубина проникновения в ИК диапазоне обратна коэффициенту поглощения воды.

Глубина проникновения излучения x_{opt} для типичных тканей и длин волн лазерной хирургии [9]:

Длина волны, нм	**Лазер**	**Глубина проникновения, мкм**
193	ArF	1
308	XeCl	50
550	Видимый диапазон	**
1064	Nd:YAG	1000
2120	Ho:YAG	420
2940	Er: YAG	1
10600	$C0_2$	12

3.2.1 Импульсная лазерная абляция биологических тканей

Фотоабляция тканей (испарение с выносом материала) может быть разделена на 3 категории в соответствии с длительностью лазерного импульса t_p [9].

1. Абляция квази-непрерывным излучением $t_p > \tau_t$

Длительность облучения t_p превышает время термодиффузии ткани τ_t. Например, резка ткани **cw** или **квази-cw** CO_2 лазером. *Время термодиффузии* τ_t определяется, как время необходимое поглощенной лазерной энергии прогреть ткань на оптическую глубину проникновения лазерного излучения $\mathbf{x_{opt}}$ (laser affected zone) при пятне облучения большем глубины проникновения: $\tau_t = \mathbf{x_{opt}}^2 / 4\chi = 1/4\chi\,\mu_{eff}^2$,

где χ температуропроводность, $\mathbf{x_{opt}}$ оптическая глубина проникновения лазерного излучения (коллимированная лазерная энергия уменьшается до 37% (*1/e)* падающей энергии) связана с коэффициентом экстинции ткани μ_{eff} как:

$$\mathbf{x_{opt}}(\lambda) = \mathbf{1} / \mu_{eff}(\lambda)$$

где λ длина волны, $\mu_{\text{eff}} = \mu_a + \mu_s' = \mu_a + (1-g)\mu_s$, μ_a – коэффициент поглощения ткани.

Процесс абляции начинается, когда критическая плотность энергии (пороговая теплота абляции E_{th} - *функция теплофизических свойств ткани, величина постоянная*) поглощается в объеме ткани. Для воды:

$$E_{th} = \rho(C_v \Delta T + h_{abl}) \approx 2580 \text{ Дж/см}^3,$$

где ρ плотность ткани, C_v теплоемкость, ΔT(K) подъем температуры при абляции, и h_{abl} (Дж/г) скрытая теплота испарения. Порог абляции Φ_{th} (Дж/см^2) связан с теплотой абляции через коэффициент поглощения ткани

$$\Phi_{\text{th}} = E_{th} / \mu_a = \rho(C_v \Delta T + h_{abl}) / \mu_a$$

Это теоретический порог абляции, экспериментальный порог много ниже. Это объясняется тем, что при абляции выносится также часть ткани, которая еще не получила критической энергии абляции [63].

2. Тепловое удержание (Thermal confinement condition) $\tau_t > t_p > \tau_s$

Лазерные импульсы короче *времени термодиффузии* τ_t, *но длиннее времени пробега акустической волной* оптической глубины проникновения τ_s $\tau_s = \mathbf{x_{opt}} / V_s = 1/\mu_{eff}$

где V_s скорость звука в ткани (V_s=1500 м/сек). Тепловое удержание $t_p < \tau_t$ обеспечивает максимальную температуру, но допускает акустическую релаксацию в течение импульса и, следовательно, более низкие акустические напряжения, чем для более коротких импульсов.

Тепловое удержание делится на два вида:

а) *Равновесная или стационарная абляция* (*Steady-state ablation*) Выброс материала происходит во время лазерного импульса, т.е. одновременно с облучением ткани (пример, разрушение опухолей мсек лазерными импульсами). Такой процесс предполагает фиксированную плотность энергии на единицу массы ткани. Это *адекватно непрерывному*

процессу абляции (скорость выноса массы уравновешивается доставкой лазерной энергии к ткани).

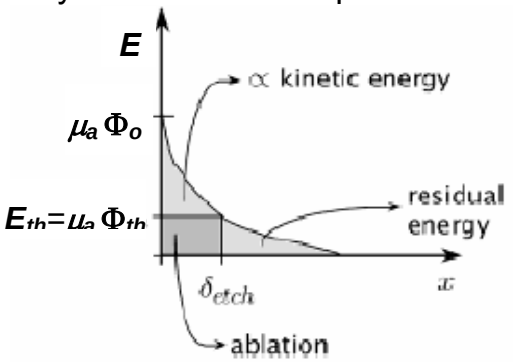
1.*Равновесная абляция* начинается с поглощения первичной, критической энергии абляции E_{th}.

2.Энергия абляции доставляется к ткани постепенно в течение импульса, фронт испарения материала движется с постоянной скоростью до конца лазерного импульса. Модель предсказывает линейную зависимость глубины абляции от поглощенной энергии.

$$\delta_{abl} = (\Phi_o/\Phi_{th} - 1)/\mu_a$$

б) *Взрывная абляция* (*Blow-off ablation*) Выброс материала происходит после окончания лазерного импульса

Модель взрывной абляции была впервые разработана для объяснения процесса скрайбирования полимеров излучением УФ лазеров и затем была использована для описания абляции биотканей.



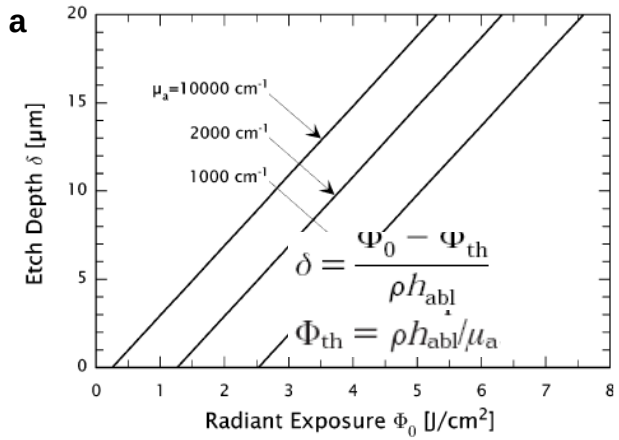
Применение этой модели требует выполнения 4-х условий:

1. Длительность импульса короче времени термодиффузии – условие теплового удержания.
2. Закон Lambert-Beer описывает пространственное распределение поглощенной энергии E в ткани.
3. *Удаление материала начинается только после окончания лазерного импульса.* Это условия почти всегда выполняется при длительности импульса ≤100 нсек.
4. Пороговая (критическая) поглощенная энергия излучения E_{th} требуется для инициирования абляции (меньшая поглощенная энергия только нагревает ткань).

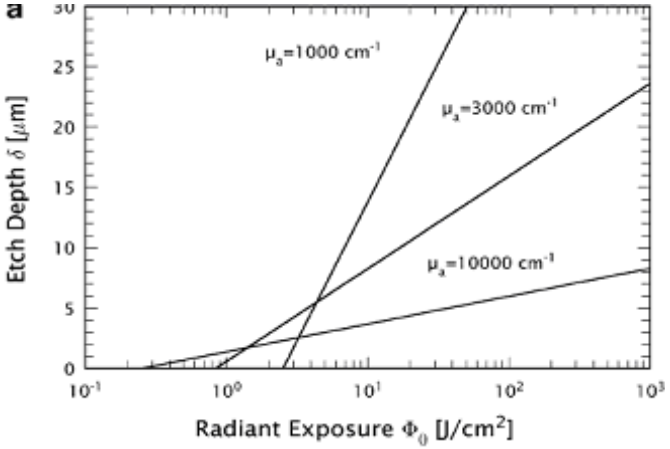
При взрывной абляции зависимость глубины абляции от плотности энергии падающего излучения линейна для полулогарифмической шкалы $\delta_{abl}=\ln(\Phi_o/\Phi_{th})/\mu_a$.

Сравнение пороговой плотности энергии абляции ткани $E_{th}=\mu_a\Phi_{th}$ с аналогичными характеристиками воды показывает, что энтальпия абляции существенно ниже **энтальпии испарения** воды $h_{vap}=[C_v\Delta T+ h_{fg}]$=2580 Дж/г, т.е. существенные механические или взрывные компоненты ассоциируются с процессом удаления ткани. Однако, даже если теплота абляции равна или выше теплоты испарения воды, это не исключает взрывного характера удаления, поскольку существенная энергия может требоваться для преодоления механического сопротивления матрицы ткани.

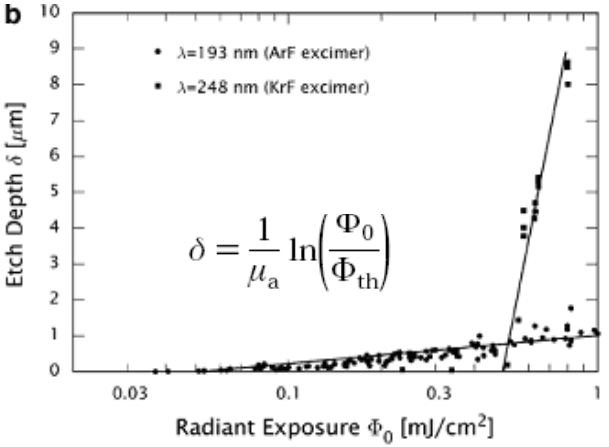
Для **механически прочных** (костных) **тканей** требуются очень высокие температуры, чтобы индуцировать напряжения необходимые для достижения повреждения ткани (failure). Для таких тканей плотность пороговой энергии подобна или превышает энтальпию испарения воды $h_{abl} > h_{vap}$. Абляция механически прочных тканей часто сопровождается формированием плазмы, быстро расширяющейся в пространство перед тканью. Плазма возникает от поверхности ткани раньше абляционного факела и имеет длительность зажигания <100 нсек, более короткую, чем время, требуемое для выброса материала (абляция появляется через 100-300 нсек после лазерного импульса). Поглощение, рассеяние и диффузное отражение падающего лазерного излучения плазменным факелом ведет к снижению энергии, доставляемой к ткани, и, соответственно, к снижению эффективности абляции.



Глубина абляции vs плотности энергии излучения (**steady-state**) для трех коэффициентов поглощения и постоянной объемной энтальпии h_{abl}=2580 Дж/г.

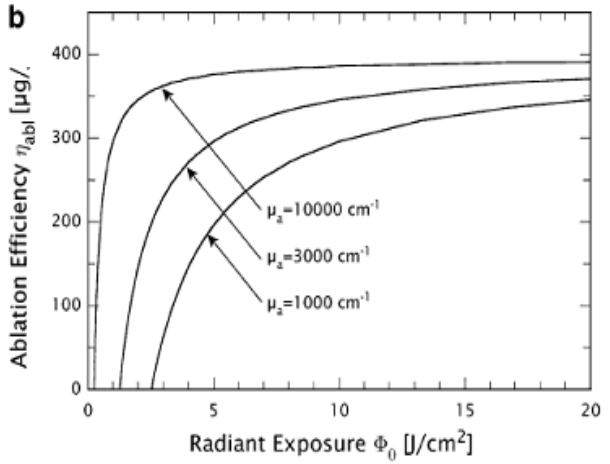


Глубина абляции vs плотности энергии излучения (**blow-off**) для трех коэффициентов поглощения и постоянной объемной энтальпии h_{abl} =2580 Дж/г.

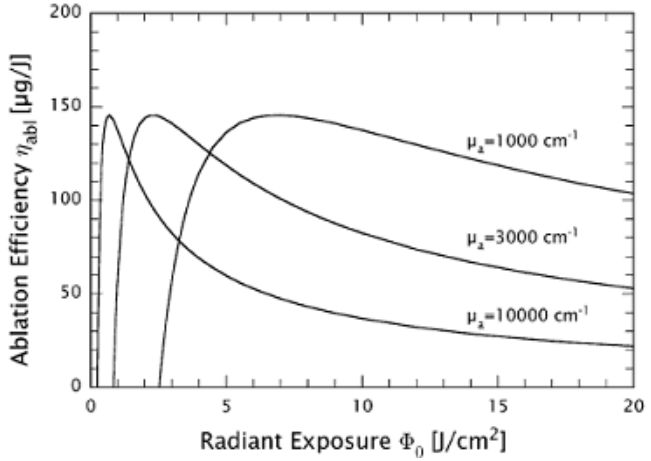


Глубина абляции vs плотности энергии излучения (**blow-off** модель абляции роговицы) для ArF и KrF лазеров, μ_a=29 000 см$^{-1}$ и 290 см$^{-1}$.

Рис.3.10 Зависимость глубины абляции от плотности энергии излучения



Эффективность абляции (**steady-state**) с ростом плотности излучения увеличивается и при значительном превышении порога асимптотически подходит к η_{abl} =1/h_{abl}.



Эффективность абляции (**blow-off**) достигает максимума при плотности энергии излучения в ~2.7 раза выше пороговой и уменьшается с ростом плотности из-за **отсутствия удаления материала** в процессе облучения Происходит “перегрев” поверхностного слоя.

Эффективность абляции

$$\eta_{abl} = \frac{\Phi_0 - \Phi_{th}}{h_{abl}\Phi_0} \qquad \text{(steady-state)}$$

$$\eta_{abl} = \frac{\rho}{\mu_a \Phi_0} \ln\left(\frac{\Phi_0}{\Phi_{th}}\right) \qquad \text{(blow-off)}$$

- Как и в **steady-state** модели абляции, в **blow-off** модели максимум эффективности абляции не зависит от коэффициента поглощения ткани.
- Абляция сильно поглощающих материалов при низкой плотности облучения носит взрывной характер, но при более высокой плотности абляция носит установившийся характер из-за ограничения проникновения излучения в ткань.

Рис.3.11Зависимость эффективности абляции от плотности энергии излучения

Термоупругое расширение ткани при тепловом удержании. Быстрый нагрев ткани импульсным лазерным излучением также ведет к генерации и распространению термоупругих напряжений, когда нагретый объем ткани перестраивается в свое новое равновесное состояние.

Во время термического расширения нагреваемого объема возникают сжимающие термоупругие напряжения, последующее распространение которых вызывает переходной процесс, включающий как сжимающую, так и растягивающую компоненту. Волна сжимающего термоупругого напряжения, которая создается у поверхности нагреваемого объема, почти полностью отражается на границе среды с низким акустическим сопротивлением (ткань-воздух, ткань-вода) и как волна растягивающего напряжения распространяется вглубь ткани. Так, сжимающие напряжения отдачи, связанные с выбросом ограниченного (формы диска) объема испаряемой ткани, создают растягивающие напряжения до 4 MPa (40 атм) после прохождения нескольких миллиметров внутрь глазного яблока. Волна растягивающего напряжения может приводить к разрыву и “расслаиванию” (spallation) облучаемой ткани.

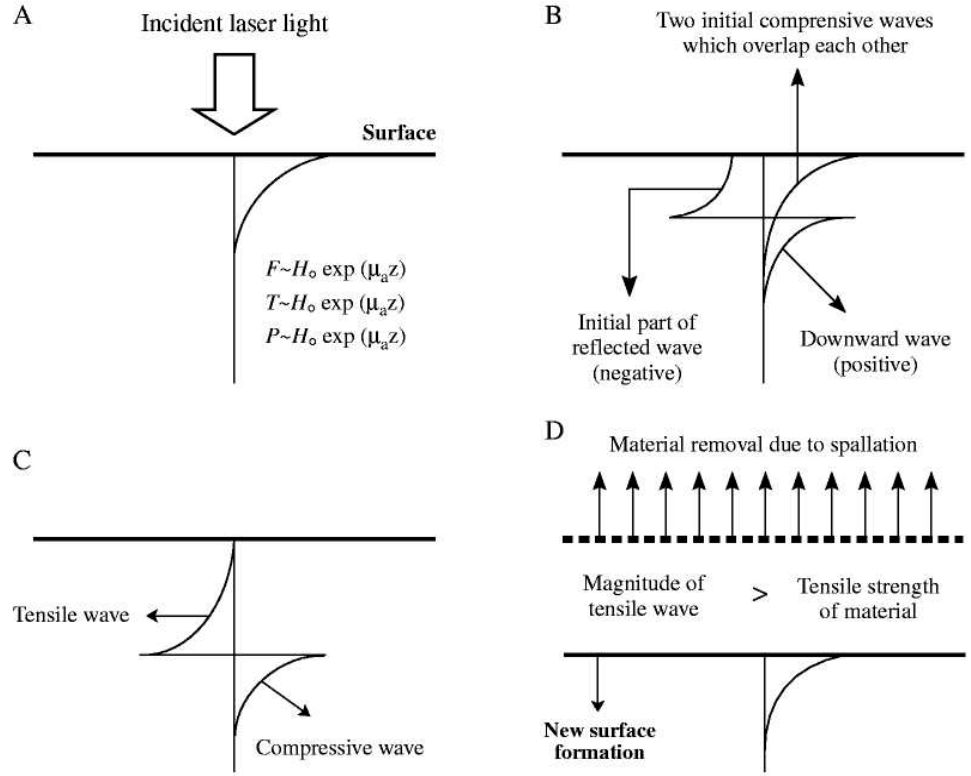


Рис.3.12 Процесс “расслаивания” ткани [64]

(a) Падающий луч создает профиль температуры и давления, которые повторяют распределение плотности потока энергии вдоль оси луча. Распределение плотности энергии лазерного луча внутри ткани Φ (Дж/см^2), как функция глубины z, определяется плотностью падающей энергии на поверхности ткани Φ_o (Дж/см^2) и ее коэффициентом поглощения μ_a (см$^{-1}$). Согласно закону *Beer*, плотность энергии экспоненциально убывает с глубиной $\Phi = \Phi_o \exp(-\mu_a z)$.

(b) Поглощение лазерной энергии индуцирует быстрый нагрев, который вызывает механическое расширение ткани и сжимающее напряжение (stress wave) в облученном объеме. Амплитуда волны разряжения P и подъем температуры T пропорциональны произведению потока лазерной энергии Φ, коэффициенту поглощения μ_a и теплофизическому коэффициенту Грюнайзена $\Gamma = \beta\rho^2 / C_v$ (внутреннее напряжение на единицу плотности вложенной энергии при условии постоянного объема, где β, K^{-1}, термический коэффициент объемного расширения).

$$P = \mu_a \Phi \Gamma = \mu_a \Phi_o \exp(-\mu_a z) \beta \rho^2 / C_v ,$$

Индуцированная лазером волна напряжения (первоначально волна сжатия) распространяется в двух направлениях (вверх и вниз) с половинными амплитудами. Волна вверх становится волной разряжения после отражения от поверхности ткани.

(c) Биполярная волна (напряжение-разряжение) распространяется вглубь ткани.

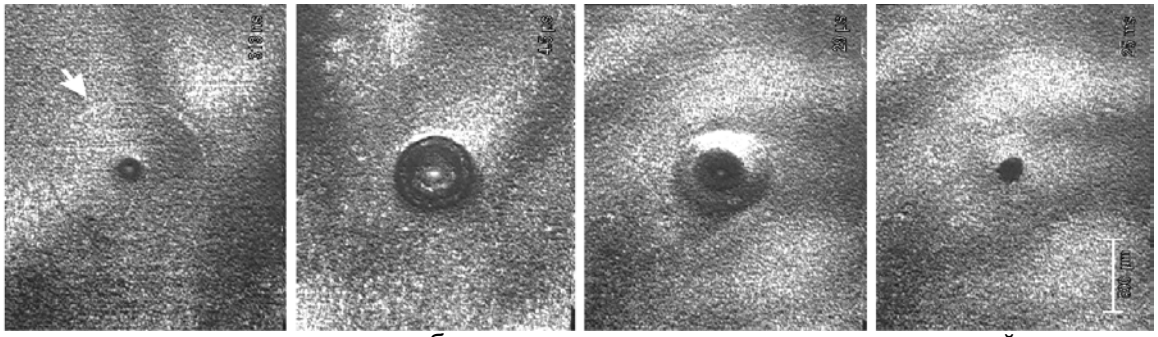
(d) Если предел прочности ткани на разрыв меньше интенсивности волны разряжения, возникает расслаивание ткани.

3. Инерциальное удержание (stress confinement condition) $\tau_p < t_p < \tau_s$

При быстром разогреве, когда время акустической релаксации τ_s зоны энерговыделения существенно больше длительности лазерного импульса t_p, разогрев вещества происходит почти при неизменном объеме. Давление термоупругого отклика в облученном веществе пропорционально поглощенной энергии. Амплитуда и временная структура термоупругих напряжений определяются скоростью звука в среде V_s, длительностью лазерного импульса t_p и глубиной прогретого объема $1/\mu_{eff}$.

Когда ткань облучается очень короткими импульсами, в замкнутом объеме в результате быстрого подъема температуры со скоростью до **10^{10} К/сек** возбуждаются волны напряжений (акустические и ударные волны) и абляция ткани индуцируется этой механической энергией (***фотомеханически индуцируемая абляция***), нагрев зоны проникновения излучения (laser-affected zone) сопровождается “взрывом”. Вокруг лазерного кратера наблюдаются механические повреждения каверны и разрывы.

Короткие лазерные импульсы создают самые высокие температуры и акустические напряжения на единицу вложенной энергии. Быстрое лазерное нагревание жидкостей приводит к их сильному перегреву. При этом скорость образования пузырей растет по экспоненте, вызывая **фазовый взрыв**, сопровождающийся сильными ударными волнами, которые распространяются в ткани со сверхзвуковой скоростью. Ударная волна вызывает абляцию и разрывы внутри материала. Ударные волны могут быть произведены как при расширении и коллапсе пузырей (“взрывное кипение”), так и при расширении плазмы.



ударная волна 0,3 мксек | канал абляции 4,3 мксек | поверхностная волна 20 мксек | оставшийся кратер 25 мсек

Рис.3.13 Мгновенные фотографии абляции роговицы, индуцированной лазерной плазмой (масштаб 0,5 мм)

Условие удержания энергии (термическое или инерциальное) в ткани зависит от длительности импульса и глубины оптического проникновения

λ=1,06 μm, μ_{eff} = 2,0 cm^{-1}, δ =5 mm, $\tau_s \leq$ 2 μs

λ=3,0 μm, μ_{eff} =2,9∗10^4 cm^{-1}, δ =0,3∗10^{-3} mm, $\tau_s \leq$ 70 ps

Процесс абляции начинается после достижения плотности энергии излучения, которая обеспечивает скорость разрыва молекулярных связей, превышающую скорость их рекомбинации. Молекулярные фрагменты требуют значительно большего объема, чем сами молекулы, и это приводит к росту давления внутри ткани и абляции диссоциированного материала. Другой путь – внутренняя конверсия поглощенной энергии фотонов в колебательную энергию молекул, которая является основой для возможных фототермических механизмов абляции.

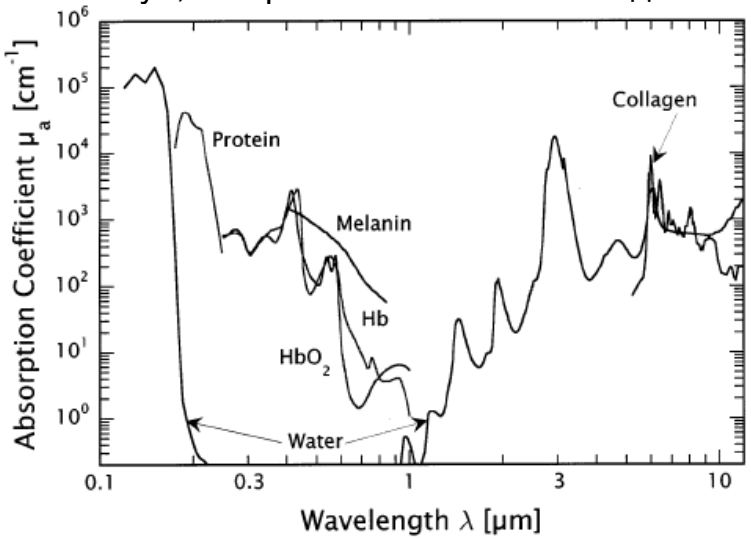


Рис.3.14 Коэффициенты поглощения главных хромофоров ткани

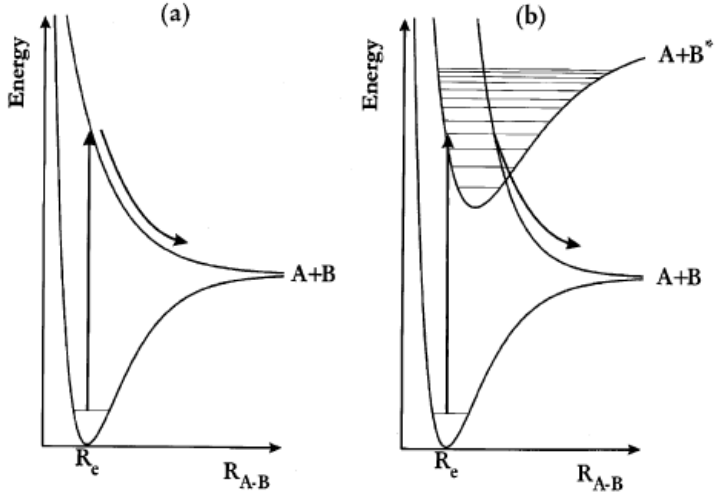


Рис.3.15 Схема энергетических уровней молекулы, иллюстрирующая различные пути фотохимического разрыва молекулярных связей

Сегодня принято считать, что *УФ лазерная абляция определяется как фотохимической диссоциацией ткани, так и термическими процессами* [47,49]. УФ лазерные фотоны с энергией (6.5-3.1эВ) более высокой, чем энергия диссоциации молекул, способны возбудить $n \rightarrow \sigma^*$ and $\pi \rightarrow \pi^*$ молекулярные орбитальные переходы. Прямое поглощение УФ излучения может вести к разрыву химических связей и последующему прецизионному удалению ткани с минимальным повреждением окружающих областей (*фотоабляция*). Рефракционная кератотомия и многие полупроводниковые технологии, такие как фотолитография, основаны именно на УФ лазерной абляции (λ=193 нм).

Хромофоры в **УФ** области – протеины, ДНК и меланин; глубина поглощения ($1/\mu_a$) варьируется от ≤ 0.5 μm λ=193 нм до 200-400 μm λ=400 нм. Главный хромофор в коротковолновом УФ - **пептид** (O=C-N-H), основа всех протеинов. Его пик поглощения λ=190 нм совпадает с $n \rightarrow \sigma^*$ переходом (коэффициент поглощения тканей, содержащих большое количество протеиновых коллагенов (роговица, дерма), μ_a = 2-4x10^4 см$^{-1}$ на λ=190 нм). Хотя поглощение пептидов быстро падает с увеличением длины волны света, оно остается существенным вплоть до 240 нм. **Пурин** и пуриновое

основание имеют пик поглощения ДНК λ=260 нм, который >10^X выше поглощения протеина на 240-290 нм.

Лазерная абляция, как правило, комбинация двух или более механизмов. Так, абляция на 193 нм включает фотохимическое разрушение структуры клеток с взрывным фототермическим испарением клеточной воды. На 308 нм глубина проникновения света в сосудистые ткани ~100 μm; свет полностью поглощается непосредственно перед волоконным наконечником, приводя к абляции ткани от 2 до 15 μm за импульс, в то время как микропузыри ниже наконечника приводят к микроразрывам стенок сосудов. *Вклад фотохимической декомпозиции материала в процесс абляции резко снижается при переходе к более длинным волнам.*

Фазовый взрыв (взрывное кипение)

Основные хромофоры в УФ – протеины в коллагеновых волокнах и шаровидные протеины, которые постоянно находятся в субстанции между волокнами. Эти хромофоры нагреваются до высокой температуры, даже когда фотохимическая декомпозиция является определяющей. Время термодиффузии от протеинов, рассеянных в структуре ткани, к тканевой воде **~псек**, а время терморелаксации коллагеновых волокон **~нсек**. Взаимодействие между тканевой водой и протеинами обеспечивает и другой термический путь абляции материала, который происходит при температурах значительно более низких, чем те, которые требуются для прямой термической декомпозиции.

Изменение фазового состояния воды происходит как кипение жидкости в ограниченном объеме (**confined boiling**) при температуре, приближающейся к **спинодальному пределу** (распад вещества на две фазы: газ и жидкость, при низком давлении). Повышение давления, которое сопровождает изменение фазы, вносит свой вклад в разрыв матрицы ткани. Более века назад нидерландский физик Я.Д. Ван-дер-Ваальс вывел уравнение состояния вещества, из которого следовало - точка кипения не является предельной для жидкости. Она при низком давлении может существовать и при более высоких температурах (в таком состоянии жидкость называют перегретой или метастабильной). Известно, что вода кипит при 100°С, однако в некоторых опытах (при атмосферном давлении) ее удавалось перегреть и до 300°С. Если посмотреть на диаграмму давление-температура, то, помимо линии зависимости точки кипения жидкости от давления, можно увидеть еще другую линию - ***спинодаль**, определяющую границу перегрева метастабильной жидкости*. Перегрев выше точки спинодали невозможен, так как при подходе к ней жидкость взрывообразно закипает - ***фазовый взрыв***. В процессе взрыва 40-50% жидкости превращается в пар, а остальная ее часть распыляется на мелкие капельки.

*Для реализации фазового взрыва вещества важен не способ, а **скорость нагрева**.* Если скорость нагрева жидкости достаточно большая, то процесс обычного кипения "не сделает погоды", и основная ее масса успеет перегреться до температуры взрывного кипения. Минимальная скорость нагрева, необходимая для получения фазового взрыва, зависит от свойств жидкости: чем ниже ее текучесть, тем ниже эта скорость.

3.2.2 Динамика абляционного факела

Фазовые переходы ведут к образованию абляционного факела, состоящего из удаляемого материала. Абляционный поток, идущий ***перпендикулярно*** к поверхности, индуцирует напряжение разряжения в материале, которое может вызвать дополнительный выброс материала и побочные эффекты в ткани. Часть потока ***параллельная*** поверхности ткани, развивающаяся в более поздние времена, может также влиять на удаление ткани и вызывать его перераспределение. Рассеяние и поглощение падающего света абляционным факелом уменьшает количество энергии, вкладываемую в мишень, и ограничивает эффективность абляции при высоких плотностях энергии.

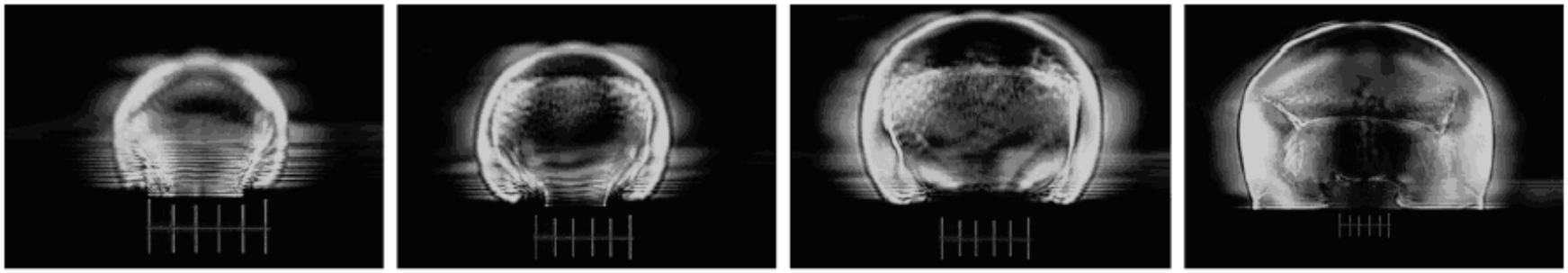
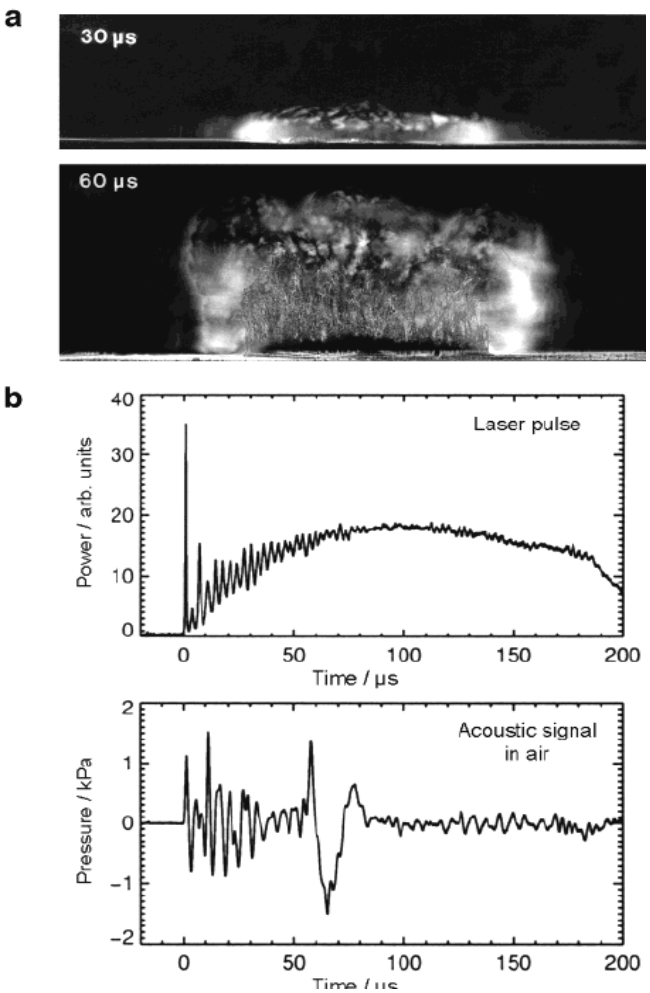


Рис.3.16 Ранняя фаза лазерной (Q-sw Er:YAG, t_p=100 нсек, Φ_o=5 Дж/см^2, пятно Ø0,5 мм) абляции воды, характеризуемая образованием факела пара, ударной волной и инжекцией капель (Шлирен-фотография, масштаб 0,5 мм).

На ранней стадии абляции факел состоит только из газообразных продуктов. Затем инжектируются макрочастичные фрагменты, поскольку абляция переходит к более глубоким слоям ткани, где плотность энергии достаточна для того, чтобы осуществить *фазовый взрыв с кипением в замкнутом объеме* (**confined boiling**). Следует отметить, что кипение в нормальных условиях не обеспечивает удаление материала в наносекундные времена, так как даже в чистых жидкостях пузырям не хватило бы времени, чтобы дойти до поверхности ткани.

Задержка между лазерным облучением и началом инжекции частиц лежит между 90 и 280 нсек для Q-sw лазерной абляции кожи и печени и уменьшается с увеличением плотности энергии. Процессы, вносящие свой вклад в эти задержки, включают спинодальную декомпозицию, напряжение матрицы ткани, требующуюся для разрыва ткани, и ускорение материала факела. Частицы кожи <20 мкм, удаляемые непосредственно после лазерного импульса, увеличиваются до 50 мкм после 2-3 мсек. Это увеличение размера со временем связано с задержкой инжекции частиц после лазерного импульса. В результате бо́льшие плотности поглощенной энергии ведут к более высоким давлениям и, соответственно, большей скорости расширения факела и эмиссии ударной волны. Объемная плотность энергии может стать достаточно высокой, чтобы начался *пиролиз* (термическое разложение ткани без доступа кислорода) или *плазмообразование*, приводящее к созданию светящегося факела.



a) Динамика факела в воздухе при абляции желатина с 90% содержанием воды (Er:YAG, свободная генерация, пятно Ø5 мм)
b) Акустический сигнал. Только факел пара производится в течение первых 30 мксек, после чего начинается инжекция материала (до этого наблюдаются лишь короткие акустические переходные процессы, коррелированные с временной модуляцией интенсивности лазерного импульса). Начало инжекции материала приводит к намного более длинному биполярному сигналу, содержащему главную часть акустической энергии.

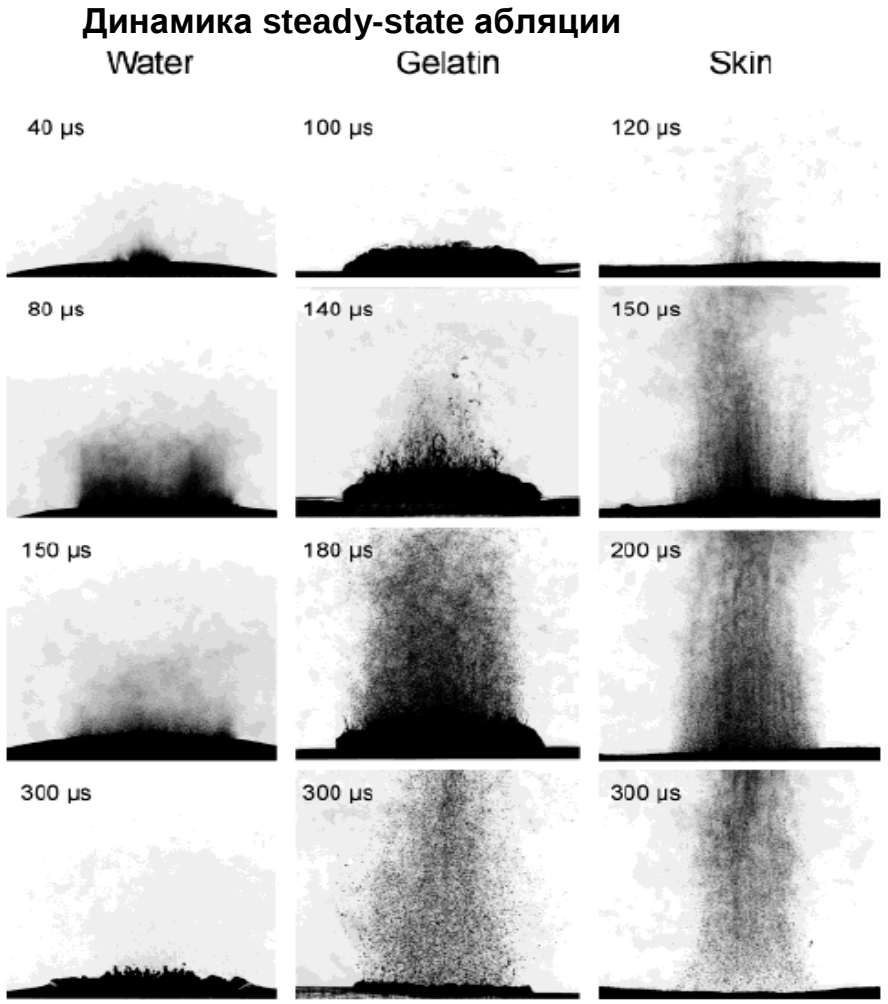


Рис.3.17 Динамика факела и соответствующий акустический сигнал (слева) и процесс лазерной абляции (справа)
Абляция воды, желатина (с 70% содержанием воды) и кожи (Er:YAG, Φ_o=4.6 Дж/см^2, пятно Ø5 мм, длительность импульса t_p=200 мксек) Обозначены времена с начала лазерного импульса. Увеличивающаяся задержка в инжекции макрочастиц связана с увеличением механической силы материала.

Напряжение отдачи [65,66]

Оба, быстро расширяющийся факел пара (парогазовая струя) и инжектируемые частицы, генерируют напряжения отдачи, которые передаются ткани в виде импульса отдачи. В случае инерциально–удерживаемой абляции, к биполярному термоэластичному переходному процессу, который возникает при плотности энергии излучения ниже абляционного порога, добавляется сжимающий импульс отдачи, что приводит к монополярному процессу сжатия ткани. Сжимающее напряжение, производимое импульсом отдачи, задерживается относительно лазерного импульса и пика термоэластичного напряжения. Эта временная задержка уменьшается с ростом плотности энергии излучения, пока не исчезнет растягивающая компонента, и два пика не превратятся в один импульс напряжения сжатия (v – при 4 порога абляции).

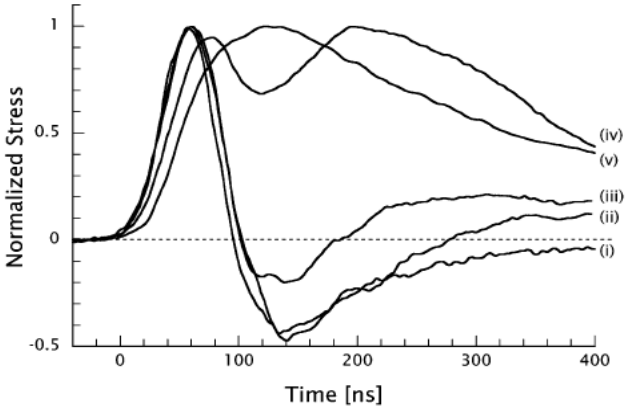


Рис.3.18 Импульсы напряжений при облучении свиной дермы для TEA-CO_2 лазера (t_p=30нсек) (i) поток излучения ниже порога абляции, (ii) порог, (iii-v) выше порога.

Выброс материала, индуцируемый импульсом отдачи

Напряжение отдачи, производимое испарением и выбросом материала при "фазовом взрыве" с кипением в замкнутом объеме, вызывает вторичный процесс инжекции материала, увеличивая эффективность абляции. Выброс ткани, инициированный импульсом отдачи, наиболее заметно проявляется при абляции жидкостей и материалов, для которых жидкий слой расплава формируется в течение абляции. Изменения амплитуды напряжения отдачи в радиальном направлении приводят к силе, выталкивающей жидкость к краям абляционного кратера и из него. Формирование жидкого слоя не есть необходимое условие для абляции, инициированной отдачей. Абляция будет всегда, когда импульс отдачи в радиальном направлении превышает механическую прочность ткани.

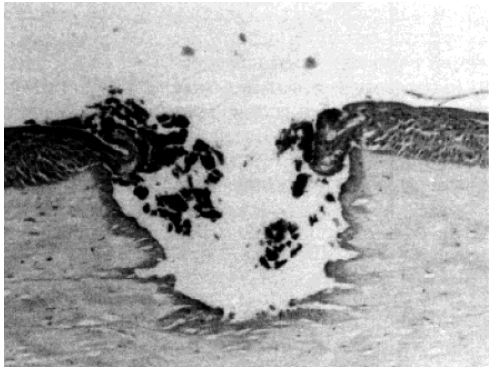


Рис.3.19 Кратер абляции в бычьей роговице
(Er-лазер, 250 мксек и Φ_o=100 Дж/см^2)
Ткань вокруг кратера показывает зону 25-50мкм теплового повреждения (темное) и механические разрывы между роговичными слоями.

Выброс капель жидкости, вызванный импульсом отдачи, присутствует только в течение лазерного импульса и начинается много позже первичного процесса абляции, показывая тем самым порог более высокий, чем порог абляции. Для механически прочных тканей, импульс отдачи не приводит к выбросу ткани, хотя и может привести к ее разрыву на краях абляционного кратера.

Так, в течение абляции ArF лазером роговицы глаза, за счет дифракции волн отдачи в глазном яблоке наблюдалось формирование растягивающего напряжения с амплитудой 3.5 МПа. Также после абляции стромы Er-лазером демонстрировалось повреждение роговичного эндотелия, вызванное отдачей.

3.2.3 УФ и ИК абляция

Самое распространенное клиническое применение импульсной лазерной абляции ткани - корнеосклеральная хирургия глаза, использующая ArF эксимерный лазер (t_p =20-30 нсек, λ=193 нм). Гладкий, почти без повреждения характер абляции биологической ткани **ArF** лазером (рис.3.20 А) был непонятен при сравнении с намного менее точной и чистой абляцией, производимой Q-sw **Er:YAG** (λ=2.94 мкм) или Er:YSGG (λ=2.79 мкм) лазерами (рис.3.20 В). При этом оптические коэффициенты поглощения в двух областях длин волн (190 нм и 2.8-3.0 мкм) были сопоставимы. Различия УФ и ИК абляции, состоит в том, что фрагментация и удаление ткани, производимое излучением λ =193 нм, определяются фотохимическими процессами, разрывающими химические связи роговой оболочки, тогда как ИК абляция определяется исключительно тепловыми процессами.

Оптическое поглощение водяных капель существенно падает с температурой на обеих длинах волн (2.94 и 2.79 мкм). В то время как оптическая глубина поглощения воды при комнатной температуре ~0.7 мкм, она превышает 5 мкм при потоках >10 Дж/см^2. При абляции оптический коэффициент поглощения ткани на λ=193 нм не равен, а вместо этого - примерно на порядок величины больше, чем в области λ=3 мкм. В то же время, похоже, что быстрая теплопередача от белка ткани (основной хромофор при абляции ткани в начальной части импульса эксимерного ArF лазера) к соседним водяным молекулам может привести к достаточному увеличению температуры воды, что позволяет ей стать мощным хромофором на λ=193 нм *в течение* облучения.

Роль тепловых процессов в случае ArF лазерной абляции связана с той частью поглощенной энергии, которая подвергается внутренней конверсии в колебательные возбужденные состояния (вода ткани), не участвуя в прямом разрушении химических связей. Дополнительно, в случае стромы, присутствие большого количества коллагена VI в межволокнистом веществе обеспечивает прямое поглощение УФ излучения основной субстанцией и быстрый переход энергии к воде, которая находится в межволокнистом пространстве.

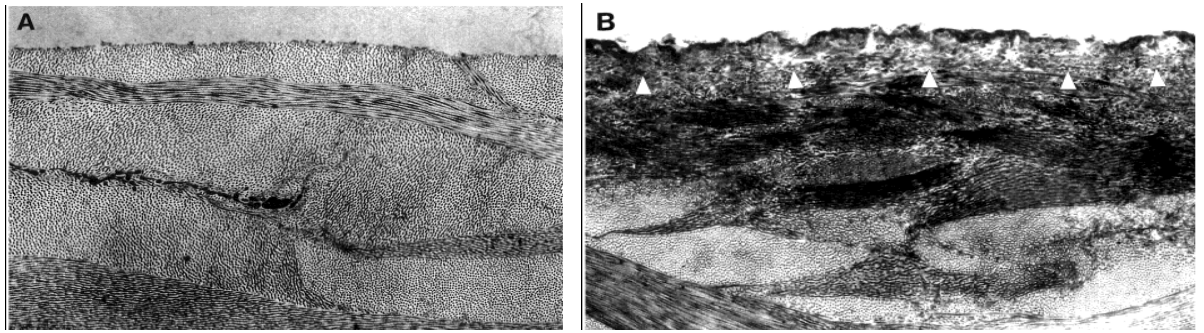


Рис.3.20 Электронные микрофотографии абляции роговицы (увеличение 10 000^X).
Поврежденная поверхностная зона видна как:
(А) тонкая темная линия ≤ 0.2 мкм, λ = 193 нм (В) ограниченный стрелками размер 1-2 мкм, λ =2,94 мкм

3.2.3.1 Кинетика декомпозиции ткани

Время, необходимое для начала удаления материала, определяется временем, требующимся для декомпозиции ткани, и может быть выведено из измерений акустических переходных процессов, инициированных импульсом отдачи продуктов абляции. При абляции излучением Q-sw Er лазера начало удаления материала происходит после окончания лазерного облучения. Этот результат стоит в контрасте с абляцией эксимерным ArF лазером, когда волна напряжения из-за абляционной отдачи начинаются сразу после начала облучения.

Различное начало удаления материала связано с различной кинетикой декомпозиции матрицы ткани. Для ИК лазерного облучения при плотности потока энергии, близким к порогу абляции, механическая целостность матрицы ткани по существу сохраняется в течение лазерного импульса. Более быстрое начало напряжения отдачи при УФ абляции предполагает гораздо более быстрое нарушение механической целостности матрицы ткани.

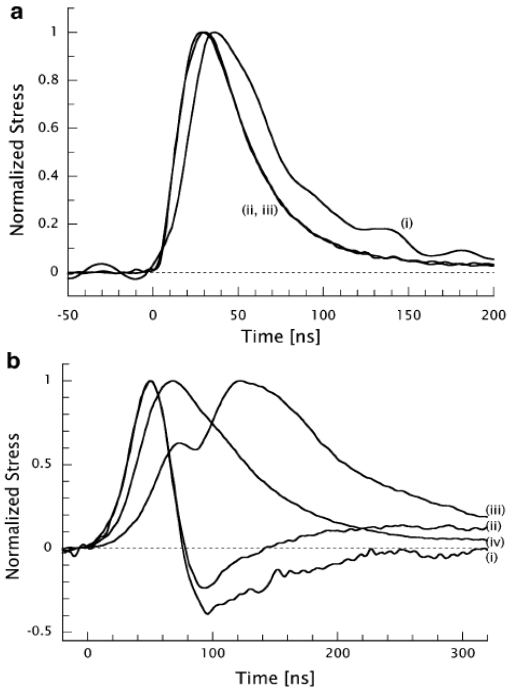
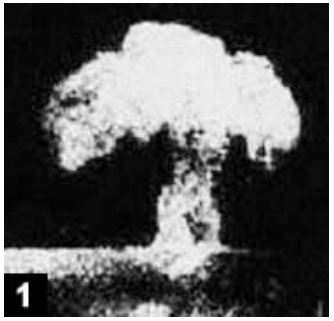


Рис.3.21 Акустические переходные процессы, инициированные импульсом отдачи продуктов абляции для ArF и Er:YSGG лазеров
a) Q-sw эксимерный ArF лазер (t_p =22 нсек) облучает свиную кожу с плотностью энергии на пороге абляции (i) и выше порога (ii, iii). Термоэластичные напряжения не наблюдаются на плотности ниже порога абляции, а импульс отдачи появляется практически одновременно с лазерным импульсом.
(b) Q-sw Er:YSGG лазер (t_p=*40* нсек) облучает свиную кожу с плотностью энергии ниже порога абляции (i), на пороге (ii), и выше порога (iii, iv). Потоки излучения ниже порога абляции производят биполярные термоэластичные напряжения. На потоках, равных и выше порога абляции возникает сжимающий импульс отдачи, задержанный относительно лазерного импульса. Задержка уменьшается с увеличением плотности лазерной энергии и отсутствует в (iv) на 3х порогах абляции.

Лазерное облучение роговицы



Выглядит, как ядерный взрыв?

Фотохимическая декомпозиция, наиболее вероятный механизм, вызывающий раннюю деградацию матрицы ткани в течение УФ облучения. При ArF абляции молекулы пептида, связывающие аминокислоты, служат первичным хромофором. Значительная доля химических связей в матрице ткани затрагивается фотохимической декомпозицией, хотя одной фотохимической диссоциации и недостаточно, чтобы вызвать абляцию. Лазерное облучение эксимерного

ArF лазера Φ_0=0,300 Дж/см^2 (приблизительно 6^x пороговая или 2^x клиническая доза) приводит к фотохимической диссоциации до 60 % пептидных связей в роговице.

Таким образом, процесс абляции эксимерным ArF лазером может быть инициирован формированием зародышевых центров, стимулированных фотохимической декомпозицией, объединенной с тепловой энергией.

По аналогии с кипением в ограниченном объеме, абляция, вероятно, происходит, когда давление летучих продуктов диссоциации, вместе с давлением паров воды ткани, превышает предел прочности ткани. Однако, эта прочность будет уменьшена фотохимическими процессами, и процесс абляции, таким образом, будет носить менее взрывной характер, чем при ИК абляции.

3.2.3.2 Условия прецизионного удаления ткани

Достижение прецизионного удаления ткани предусматривает:

1. Использование лазерных длин волн, обладающих малой оптической глубиной проникновения в ткани, которая ограничивает объем, куда вкладывается лазерная энергия. Однако, одного этого условия не достаточно.
2. Тепловое удержание, ограничивает пространственное расширение термодиффузии во время облучения и, соответственно, максимизирует температуру в зоне поглощения.
3. Инерциальное удержание также обеспечивает эффективную абляцию, поскольку оно уменьшает объемную плотность энергии необходимую для удаления ткани. Однако сильная ударная волна вызывает нежелательные разрывы внутри ткани.

Термоограниченная ИК абляция ткани носит взрывной характер, который осуществляется в виде фазового взрыва или кипения в ограниченном объеме. Взрывной характер абляции, вместе с просветлением воды при высоких объемных плотностях энергии, объясняет относительно большую достигнутую глубину абляции, даже на пороге, при грубой поверхности абляционного кратера. Для абляции кожи Q-sw Er:YAG лазером максимальная скорость эжекции ткани достигает V= 400 м/сек для $\Phi_0 \approx$ 25 Дж/см^2.

Абляция эксимерным ArF лазером осуществляется комбинацией фотохимических и фототепловых механизмов. Первый ответственен, прежде всего, за декомпозицию матрицы ткани, в то время как второй, вероятно, вовлечен в эжекцию фрагментов. Первичное поглощение происходит в биомолекулах, но вода ткани будет нагреваться до температур »100°C через термодиффузию, которая усиливается прямым поглощением воды.

УФ фотодекомпозиция уменьшает предел прочности матрицы ткани и тем самым ослабляет степень инерциального удержания при испарении межволокнистой воды. Газообразные и летучие продукты фотодекомпозиции обеспечивают большое количество зародышей для испарения воды. Поэтому, взрывной характер абляции уменьшен по сравнению с ИК абляцией, не ограничивая однако эжекцию ткани. Начальная скорость эжекции при абляции роговой оболочки ~V=600 м/сек для Φ_0=0.3-1.0 Дж/см^2, замедляясь до $V \approx 50$ м/сек через 500 нсек после лазерного облучения.

3.2.4 “Тепловые” и “нетепловые” воздействия на ткань

а) Лазеры в термотерапии

их действие основано
на термических эффектах

Высокое поглощение,
малая глубина проникновения

CO_2 лазер	λ=10,6 / 9,6 мкм
FEL	λ=6,1 мкм
Er:YAG лазер	λ=2,94 мкм
Ar лазер	λ= 488 / 514 нм

Низкое поглощение,
большая глубина проникновения

Nd:YAG лазер	λ=1,06 мкм
Диодный лазер	λ=0,8-0,9 мкм

б) Рассечение ткани

$$T(x,y) \sim \int I(x,y,t)\, dt$$

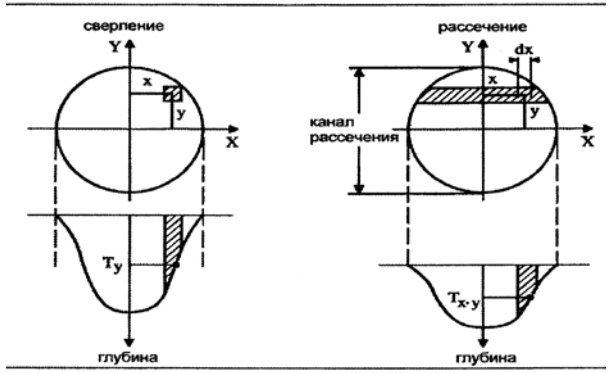
Сверление $T \sim I \sim 1/d^2$

Рассечение $T \sim \sqrt{I} \sim 1/d$

$I \sim 1/\mu_a$ - интенсивность излучения

d - диаметр фокального пятна

T - глубина сверления (рассечения)



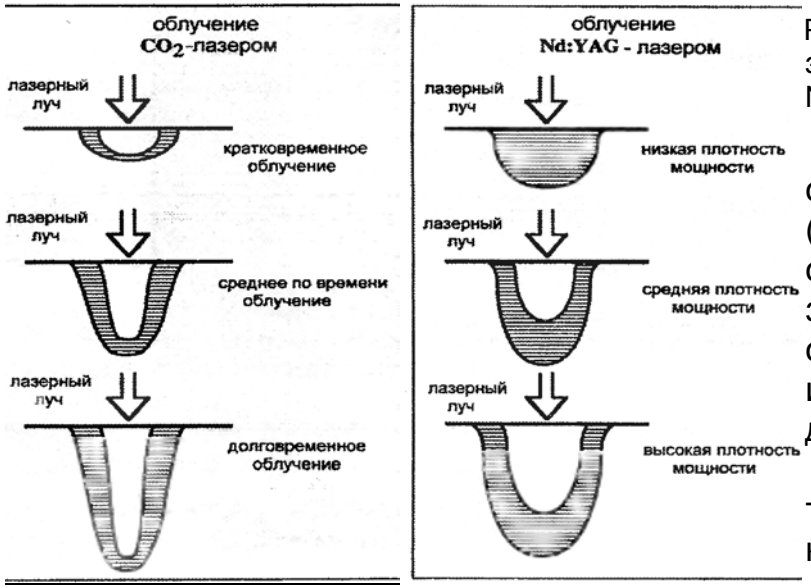


Рис.3.22 Протяженность отдельных зон теплового воздействия для CO_2 и Nd:YAG лазеров

Ширина разреза, кромка обугливания, зона коагуляции (заштрихована) и зона обратимого изменения ткани зависят в значительной степени от глубины проникновения излучения и применяемой длины волны.

Эффективность разреза ткани растет с увеличением коэффициента поглощения

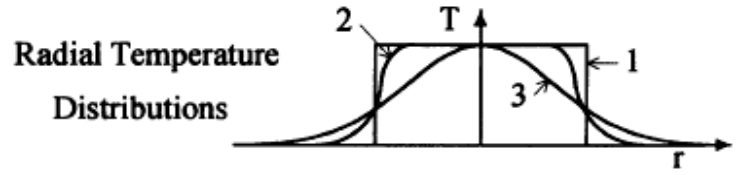
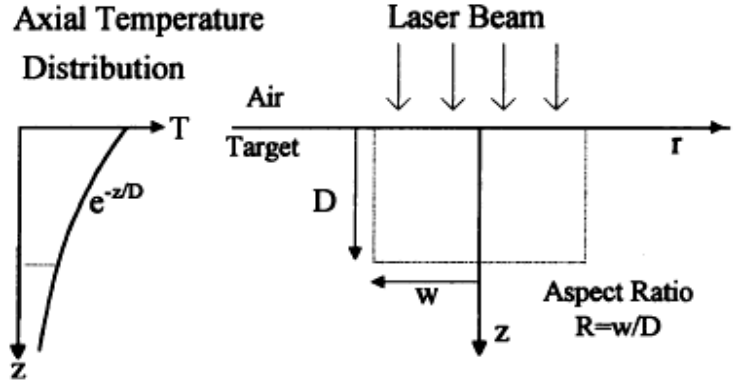


Рис.3.23 Профиль лазерного луча:
1. Прямоугольный;
2. Top hat- косинусная функция края
3. Gaussian.

w, радиус

D, глубина проникновения



Лазерный луч, падающий на поверхность образца, создает в объеме неоднородное распределение температуры, которое есть функция, как поперечного распределения интенсивности, так и оптических свойств ткани.

3.2.4.1 Лазерный разрез мягких тканей

Эффективность разреза мягкой ткани растет с уменьшением глубины проникновения излучения (увеличения коэффициента поглощения) и, в первую очередь, за счет уменьшения зоны коагуляции (Рис.4.12 и Рис.4.13) [49].

На λ = 488 / 514 нм основной хромофор – гемоглобин крови;

на λ = 2:94 мкм (Er:YAG) - вода - доминирующий поглотитель в мягких тканях, с глубиной проникновения ~1 мкм;

на λ = 6,1 и 10,6 мкм белок вносит свой вклад в глубину проникновения ~1-10 мкм, хотя вода также сильно поглощает падающее излучение.

На длинах волн, где белок заметно поглощает (УФ, средний ИК), частицы при абляции ткани намного меньше из-за плавления или ослабления структуры матрицы коллагена падающим излучением (например, абляция выделенного из молекулы коллагена желатина, Рис.4.14).

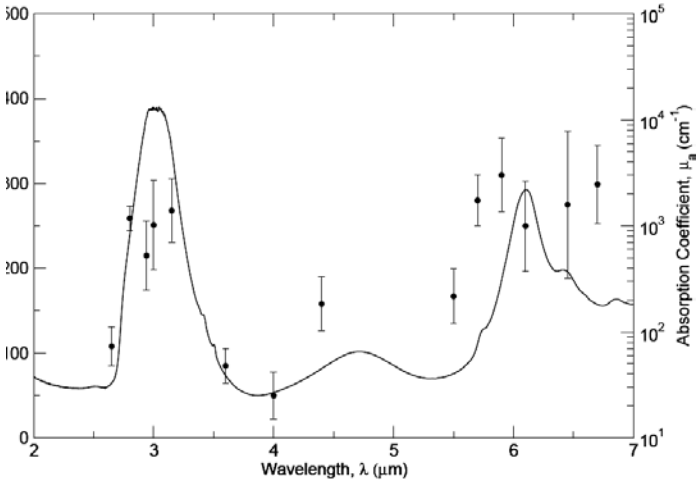


Рис.3.25 Глубина абляции кожи крысы как функция длины волны. сопоставленная со спектром поглощения.
Экранирование факелом уменьшает глубину абляции на длинах волн с большими коэффициентами поглощения, λ = 3:0 мкм и λ = 6,1мкм.

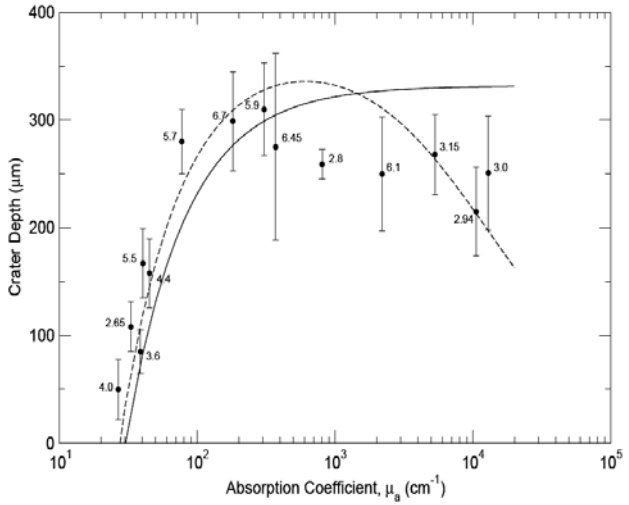


Рис.3.26 Глубина абляции кожи крысы как функция коэффициента поглощения ткани.
Сплошная линия - steady-state модель глубины абляции, коэффициент ослабления факелом γ = 0 ; пунктирная линия – γ = 0:0045 μ_a.

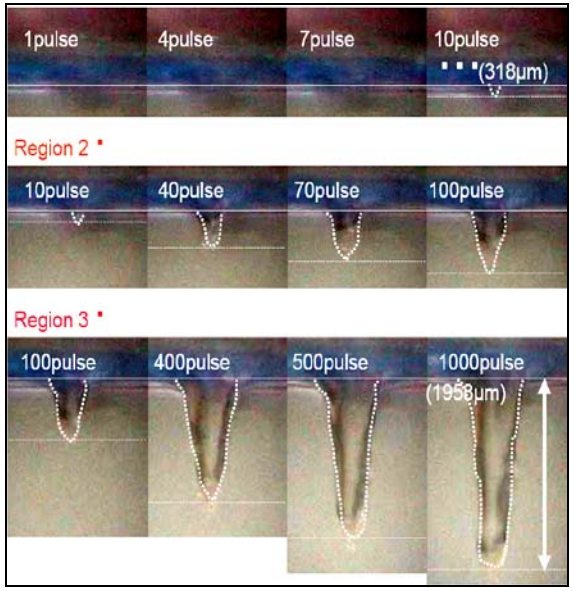


Рис.3.27 Абляция желатина на λ=6,1мкм μ_a=1330 см$^{-1}$, E=2 Дж/см^2
Region(1): 0～ 10pulse ~30μm/pulse
Region(2): 10～ 100pulse ~6μm/pulse
Region(3):100～1000pulse ~1μm/pulse
Глубина 2 мм

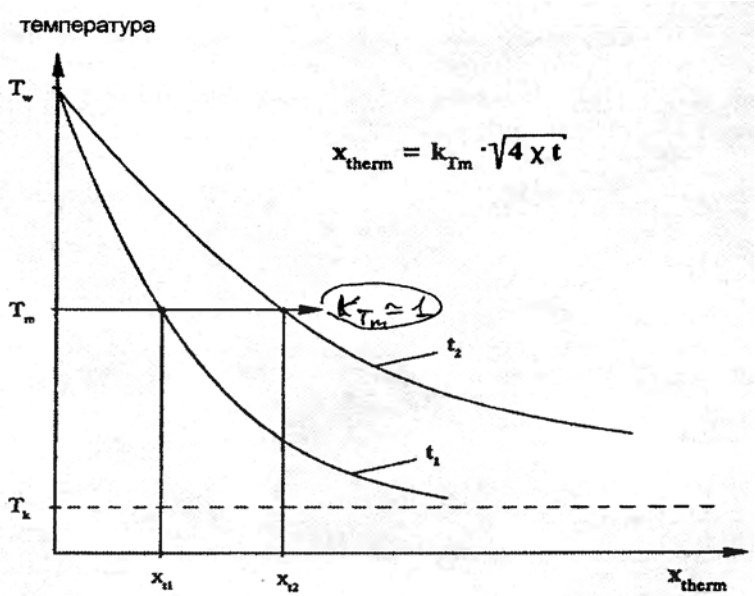


Рис.3.24 После того как ко времени t=0 постоянная температура T_w выводится на поверхность ткани с температурой T_k, изотерма T_m из-за теплопроводности со временем все глубже ($\mathbf{x}_{therm}$) проникает в ткань.

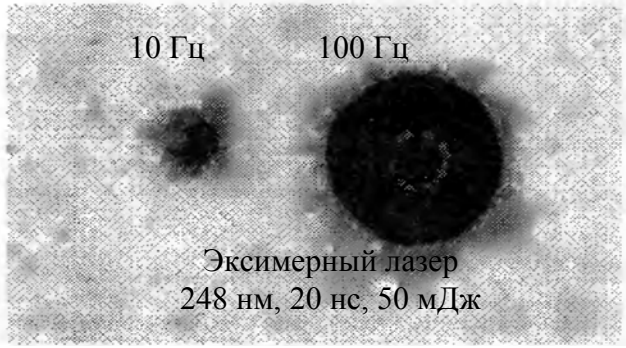
Зона термовоздействия. Если тепло при поглощении света удерживается в облученном объеме в течение лазерного импульса, реализуется режим “теплового удержания”. Основной критерий - $\mathbf{t_p < \tau}$, продолжительность импульса $\mathbf{t_p}$ должна быть короче времени тепловой релаксации ткани $\tau = d^2/4\chi$, где ***d*** - наименьший размер нагреваемого объема (диаметр луча или оптическая глубина проникновения $\mathbf{x_{opt}}$), χ – температуропроводность. Тепловое удержание максимизирует температуру нагреваемого объема, уменьшая тем самым зону термовоздействия. При времени облучения меньшем $\mathbf{t_p < t_{krit} = x_{opt}^2/4\chi}$ ($\mathbf{x_{opt} = x_{therm}}$) пограничная тепловая зона $\mathbf{x_{therm}}$ определяется только оптической глубиной проникновения $\mathbf{x_{opt}}$ и не зависит от длительности лазерного импульса $\mathbf{t_p}$. При времени облучения большем $\mathbf{t_{krit}}$ тепловая зона увеличивается из-за теплопроводности [47-48].

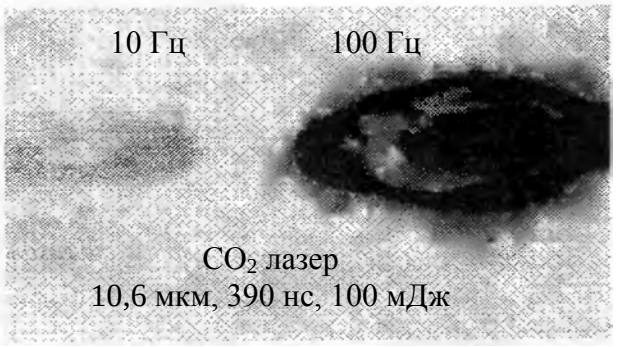
Время контакта t	Термическая глубина $x_{therm}=2(\chi \cdot t)^{1/2}$
1 мкс	0,7 мкм
10 мкс	2,3 мкм
100 мкс	7,2 мкм
1 мс	23 мкм
10 мс	72 мкм
100 мс	0,23 мм
1 с	0,72 мм

Расчет лазерной энергии требуемой при коагуляции и абляции мягких тканей

Коагуляция капилляра (Ø 0,05 см, длина = 1см, $\rho \mathbf{C_v}$ = 4 Дж см^3/^{o}C)
λ = 0,308 мкм, $\mathbf{x_{opt}}$ = 0,01 см (μ_{eff} =104 см$^{-1}$), τ =0,02 сек, $\boldsymbol{\mu_a}$ = 33 см$^{-1}$
$\boldsymbol{\Phi_{coag} = \rho C_v \Delta T}$ (ΔT>23^{o}C) > 92 Дж/см^3, $\boldsymbol{E_{coag}}$ (min) **=** $\boldsymbol{\Phi_{coag}/\mu_\alpha}$ **>3** Дж/см^2, ($\boldsymbol{W_{abl}}$ **>**150 Вт/см^2). Коагуляция капилляра ($\boldsymbol{\Phi_{кап}} = \boldsymbol{\Phi_{coag}}$ x $\boldsymbol{V_{кап}}$ = 4**,6 Дж**) потребует ≥5 (Ø/$\mathbf{x_{opt}}$) импульсов с τ<20 мсек и полной энергией $\boldsymbol{\Phi_{кап}}$ x μ_{eff}/μ_α = 14,5 Дж
Удаление (абляция) опухоли (Ø1 см, высота = 1см, $\rho \mathbf{C_v}$ = 4,2 Дж/ см^{3o}C)
λ = 1,064 мкм, глубина проникновения $\mathbf{x_{opt}}$ =**1/**μ_{eff} (μ_{eff} =3,3 см$^{-1}$) **= 0.3см**, τ= 20 сек, $\boldsymbol{\mu_a}$ = 0,36 см$^{-1}$
$\boldsymbol{\Phi_{abl} = (\rho C_v \Delta T}$ **+**0,2 $\boldsymbol{L_v)}$ = 4,2 x 63 (ΔT=63^{o}C) + 0,2 x 2257 = 714 Дж/см^3
Обычно предполагается, что испаряется 20% объема облучаемой ткани (0,2$\boldsymbol{L_v}$ = 450 Дж/см^2). Остальной объем удаляется механически за счет внутреннего давления паров. $\boldsymbol{E_{abl}}$ (min) **=** $\boldsymbol{\Phi_{abl}/\mu_\alpha}$ **>** 2 кДж/см^2. Для удаления всей опухоли потребуется > 3 импульсов с полной энергией $\boldsymbol{\Phi_{abl}}$ x μ_{eff}/μ_α ~6,5 кДж

3.2.4.2 Разрез твердой ткани лазерным излучением





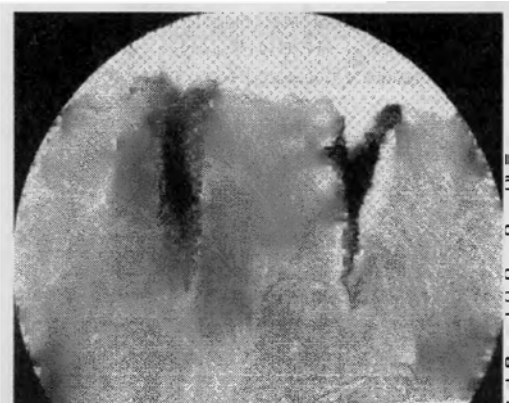


Рис.3.28 “Тепловые” и “нетепловые” воздействия на костную ткань

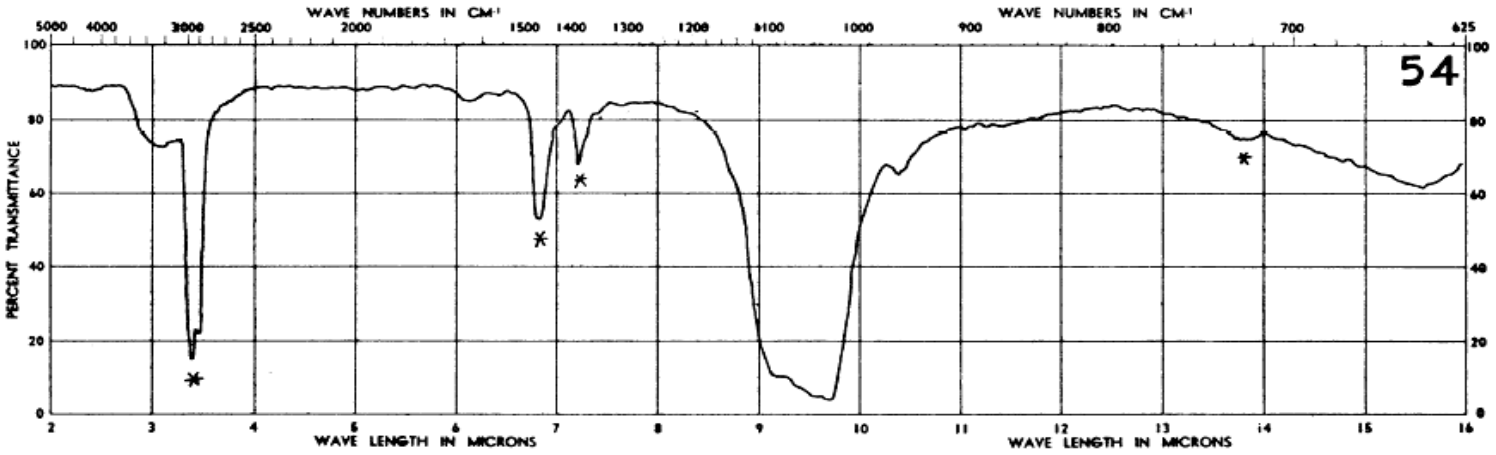
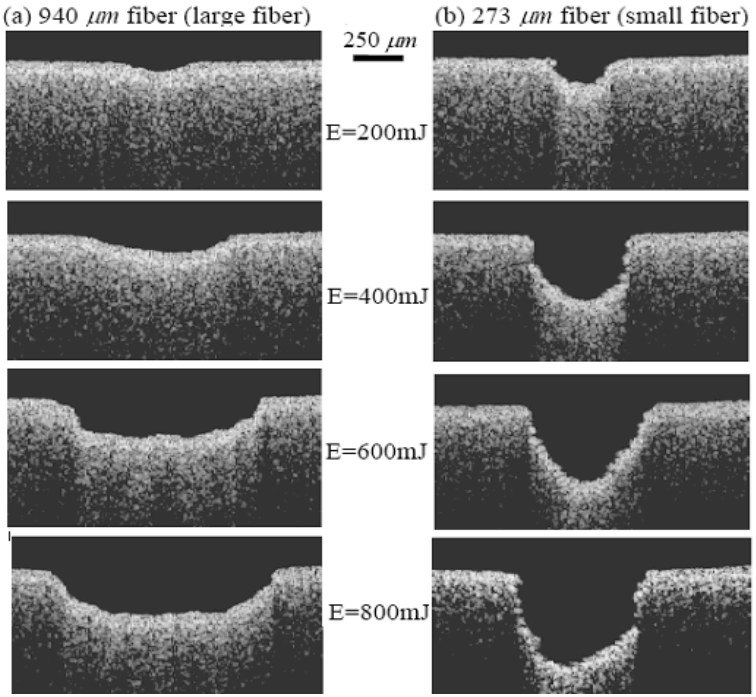


Рис.3.29 Спектр поглощения трикальцийфосфата $Ca_3(PO_4)_2$, который составляет 80% структуры кости.

	cortical bone	trabecular bone	cartilage	water
μ_a [cm^{-1}]	≈ 500 ($\lambda = 2.120\ \mu m$)		1200 ($\lambda = 1.06 \mu m$)	1μm ~1cm-1^{-1} 2μm ~70cm-1^{-}
λ [$Wm^{-1}K^{-1}$]	0.2 - 0.3	0.3 - 0.4	0.6	0.7
c [$Jg^{-1}K^{-1}$]	1.2 - 1.3	1.2 - 2.4	3.5 - 3.8	4.18
ρ [gcm^{-3}]	2	1.1	1.1	1
χ [m^2s^{-1}]	0.8×10^{-7}	1.2×10^{-7}	1.5×10^{-7}	1.7×10^{-7}
τ [μs]	≈ 400 - 800 μs ($\lambda = 2.12\ \mu m$)			1μm ~30 s 2μm ~60 ms

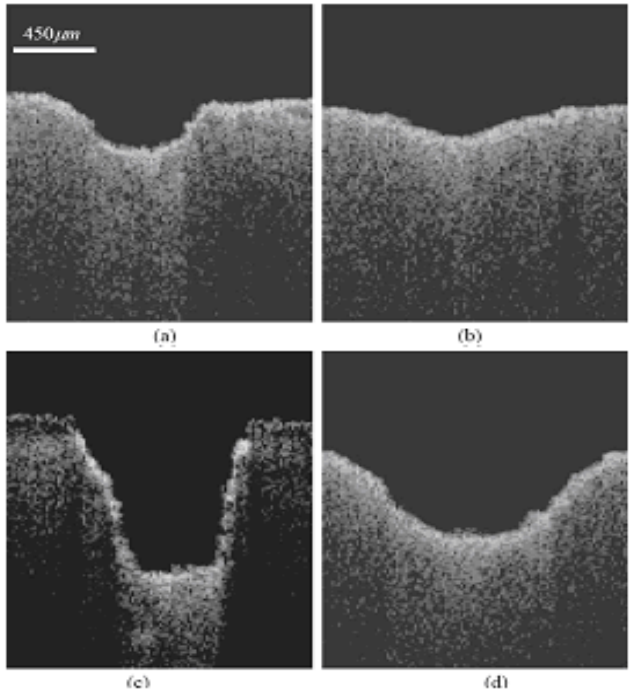
Таблица Поглощение и время терморелаксации в кости и воде для Н ***Struvie calculus*** о и Nd:YAG лазеров

3.2.4.2.1 Фото- и термоабляция костных тканей.



Ho:YAG, λ = 2,1 мкм

Рис.3.30 Разрез **мочевого камня *Struvie calculus*** волокном [47]
Ø273 мкм (справа) и Ø940 мкм (слева)



Er:YAG **Ho:YAG**

Рис.3.31 Разрез ***Struvie calculus***
Er:YAG (μ_a=13300 см$^{-1}$) и Ho:YAG (μ_a= 30 см$^{-1}$), E=4 Дж/см^2
(a), (b) один импульс; (c), (d) 5 импульсов

Er:YAG (M^2 = 10),
1 мс, 60 Дж/см^2

CO_2 (M^2 = 1.15),
50 нс. 9 Дж/см^2

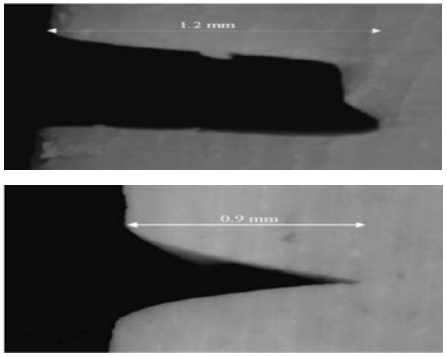


Рис.3.32 Разрез ***bovine femur*** многомодовым Er:YAG лазером (вверху) и одномодовым CO_2 лазером (внизу) [50]

Er:YAG - почти прямоугольный рез с крутыми краями. В результате только незначительная часть энергии импульса вкладывается в стенки. Единственные существенные потери энергии - при прохождении луча через водяной аэрозоль охлаждения и факел абляции.

CO_2 – треугольный рез. Трудно достигнуть больших глубин разреза, поскольку большая доля энергии вкладывается в боковые зоны.

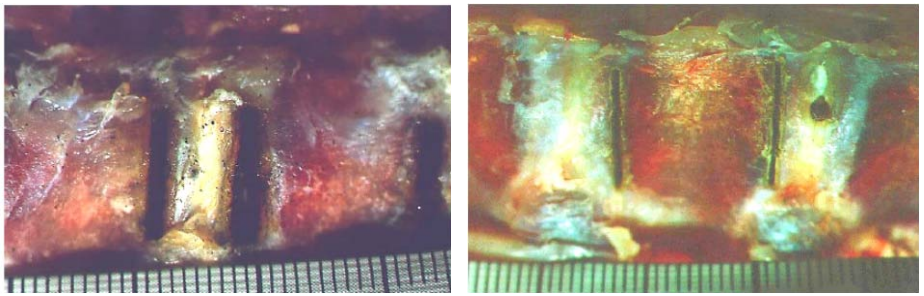


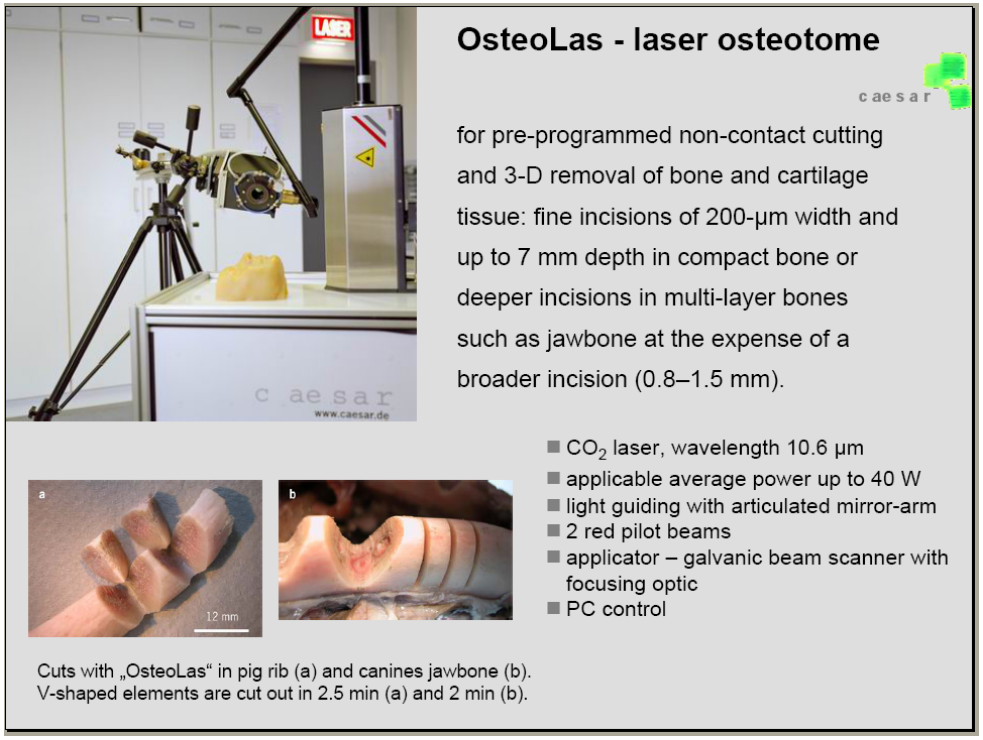
Рис.3.33 Удаления ткани Q-sw Nd:YAG лазером
при термоабляции (слева) и фотоабляции (справа) [51]

Лазерный остеотом Быстрая и эффективная лазерная абляция костной ткани может быть достигнута только лазерами с длинами волн, соответствующих пикам поглощения кости. Коэффициент поглощения гидроксиапатита на длинах волн CO_2 лазера (λ = 9.6 мкм и 10.6 мкм) составляет от 3500 до 5500 $см^{-1}$. Органическая матрица гидроксиапатита состоит главным образом из трикальцийфосфата $Ca_3(PO_4)_2$ и коэффициент поглощения излучения Ho:YAG лазера μ_a » 500 $см^{-1}$ (λ = 2.12 мкм), приблизительно в 7 раз выше, чем для H_2O.

Высокая импульсная энергия Ho:YAG лазера ведет к высокой скорости абляции 15 $мм^3$/мин с эффективностью 0.06 $мм^3$/Дж. Кроме того, теплопередача к окружающей ткани намного меньше, чем для непрерывных лазеров, поскольку длительность импульса 250 мксек намного короче, чем время терморелаксации хрящевой ткани (τ=0.12сек). При жидкостном охлаждении нагревание окружающей ткани может быть сохранено ниже некритического уровня 45°C.

Рассматривая скорость и технологичность процесса абляции, тепловое повреждение окружающей ткани, наиболее эффективным для костной хирургии является Ho:YAG лазер.

На фундаментальной длине волны Nd:YAG 1064 нм и второй гармонике 532 нм, нагревание ткани сопровождается испарением и карбонизацией. Карбонизация увеличивает поглощение ткани, приводя к еще большей зоне карбонизации. Скорость абляции ~6 $мм^3$/мин с эффективностью 0.06 $мм^3$/Дж. Однако карбонизации не наблюдается при энергии $2.5x10^9$ $Вт/см^2$ на третьей гармонике **355 нм**. Благодаря высокой энергии фотона рвутся молекулярные связи, снижая порог абляции, что обеспечивает прецизионное удаление ткани без нагревания смежных структур



4. Селективный лазерный фототермолиз

В 1963, впервые для лечения кожных патологий использовался **Rb-лазер**. Вскоре последовала разработка **Ar** и **CO_2** лазеров, которые стали ведущими в лазерной кожной хирургии в течение последующих 2 десятилетий.

Ar лазер (488-/514-нм) использовался главным образом для обработки доброкачественных сосудистых родимых пятен (hemangiomas). Хотя большинство ”винных” пятен (PWS) эффективно осветлялись, наблюдалось нежелательная высокая скорость формирования гипертрофических рубцов.

CO_2 **лазер** использовался для испарения ткани и разрушения различных эпидермальных и дермальных аномалий. К сожалению, его работа также сопровождалась высокой скоростью гипертрофического рубцевания и пигментации кожи, как результат длительной экспозиции лазерного излучения, приводящей к нежелательному термоожогу кожи.

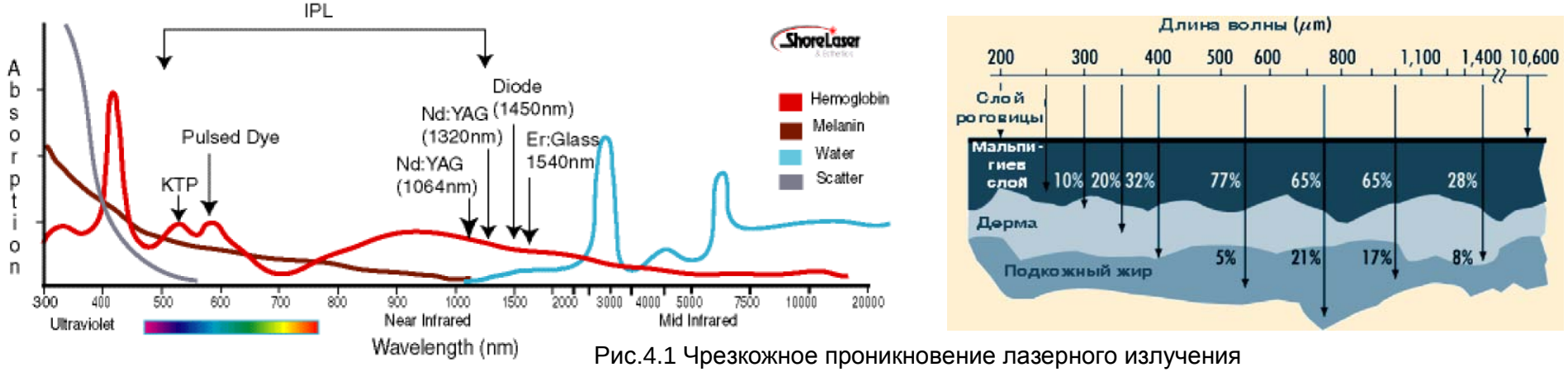


Рис.4.1 Чрезкожное проникновение лазерного излучения

На определенных длинах волн может быть получено специфическое поглощение лазерного излучения хромофорами кожи, эндогенными (меланин, гемоглобин, вода) или экзогенными (татуировочные чернила и др.). *Меланин*, первоначально производимый в melanosomes (пигментные гранулы меланоцитов) базального слоя, затем диффундирует в эпидермальные слои и движется по направлению к поверхности кожи, постепенно меняя свой цвет от коричневого до белого.

4.1 Чрезкожный (cutaneous) термолиз кровеносных сосудов

Цель лечения – селективное разрушение аномально расширенных кровеносных сосудов без повреждения структуры окружающей ткани, сохраняя нормальный цвет и текстуру кожи [52,53].

Основные критерии селективного фототермолиза аномальных кровеносных сосудов:

1.Селективное поглощение – Лазерная энергия должна поглощаться главным образом кровеносными сосудами, не

затрагивая эпидермис и дерму.
2. Оптическая глубина проникновения – Лазерная энергия должна проникать как можно глубже, чтобы достичь более крупных кровеносных сосудов.
3. Критерий повреждения – Время экспозиции должно быть меньше времени терморелаксации сосудов.
4. Вклад энергии – Лазерная энергия, поглощенная сосудом, должна быть достаточной для его нагрева до повреждающей температуры.
5. Эпидермальное охлаждение – Хотя это и не основной элемент селективного фототермолиза, оно является существенным при многих лазерных воздействиях.

4.1.1. Селективное поглощение излучения компонентами кожи

Первый закон фотобиологии: ***Grotthus-Draper*** устанавливает, что ***только поглощенный тканью свет может иметь клинический эффект***, в отличие от проходящего или отраженного (рассеянного) света. Теория селективного фототермолиза – избирательное разрушение специфических мишеней в коже с минимальным термоожогом, произвела в 1980 г. революцию в кожной лазерной хирургии.

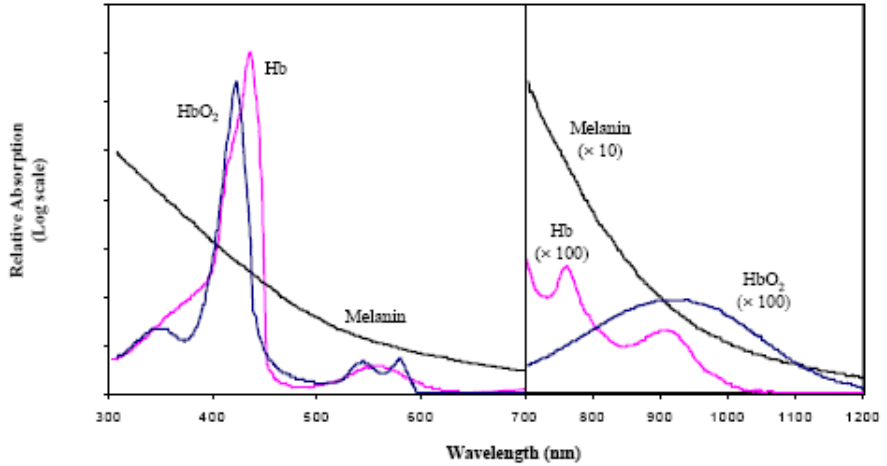


Рис.4.2 Относительное поглощение меланина и крови (гемоглобин и оху-гемоглобин)

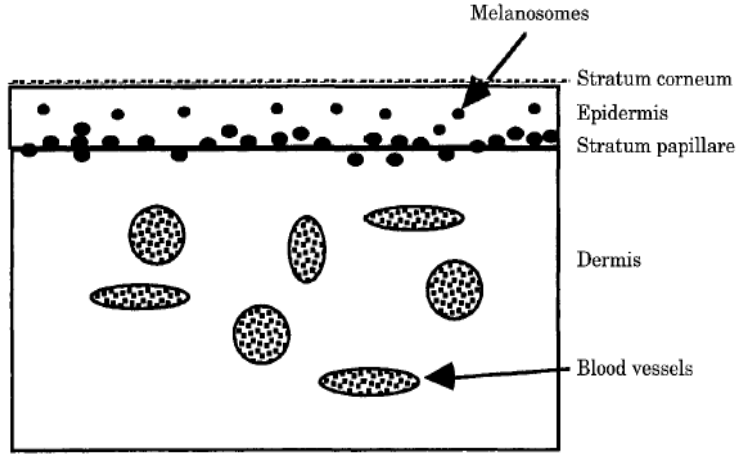


Рис.4.3 Гистопатология “винных пятен”

Гиперсосудистая” человеческая кожа состоит из эпидермы толщиной ~30-150 мкм, базального слоя меланина ~15 мкм и дермы 2-3 мм с внедренными в нее отдельными кровеносными сосудами. Длина волны лазерного излучения выбирается таким образом, чтобы излучение поглощалось в первую очередь хромофорами крови (oxyhemoglobin и hemoglobin). Подходящая область длин волн облучения 570 – 585 нм. В этой области скорость поглощения хромофорами примерно в 10 раз выше, чем в эпидермисе и ~40 раз выше, чем в дерме (Рис.4.2 слева).

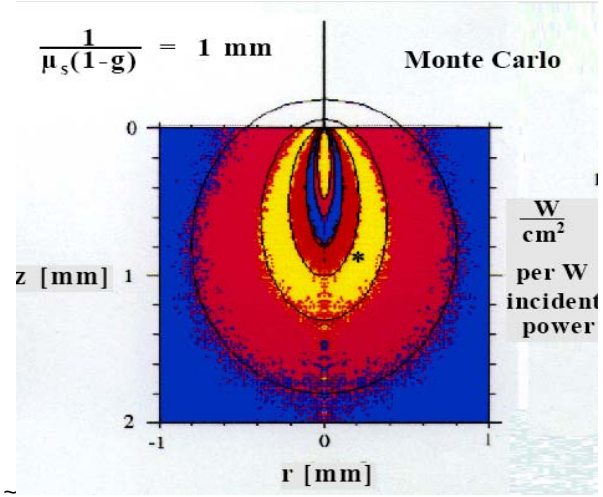
Однако оказывается выгоднее использовать длину волны, которая немного сдвинута от пика поглощения крови, предпочтительно длиннее второго пика поглощения при 577 нм, потому что поглощение меланина эпидермы и кожи уменьшается в инфракрасной области спектра (Рис.4.2 справа). Таким образом, даже больший нагрев кровеносного сосуда, и более глубокое проникновение в кожную ткань может быть достигнуто с минимальным эпидермальным нагревом и рубцеванием. В обработке более толстых вен длина волны может быть увеличена до 600 нм, чтобы достигнуть еще большего нагрева сосуда.

Несколько типов лазеров используется в кожной лазерной хирургии:

- **cw** (непрерывные) лазеры, такие как cw - CO_2 и Ar-лазеры, требуют достаточно долгой экспозиции, которая результируется в неселективное повреждение ткани (термоожог).
- **quasi-cw** (квази-непрерывные) лазеры (прерывание непрерывного излучения короткими сегментами), включают вторую гармонику Nd:YAG лазера, Cu-лазер, Kr-лазер и лазер на красителе, накачиваемый Ar-лазером.
- **pulsed** (импульсный) лазер, генерирующий короткие импульсы с относительно длинными временными интервалами (0.1-1 сек) между импульсами:
- **Q-sw** лазеры (модулирование добротности резонатора), длительность импульса 5-100 нсек, пиковая мощность выше 10^9 Вт (Rb-, александритовый, или Nd:YAG лазеры);
- **LP** длинно-импульсный лазер, длительность импульса 0,45 - 40 мсек (лазер на красителе, Rb-, александритовый или Nd:YAG лазеры).

Поскольку в кожной хирургии клинические применения требуют специфических длин волн и длительности импульсов излучения, выбор лазера следует делать на основе индивидуальных характеристик поглощения хромофора мишени

Длина волны	Коэффициент поглощения		Оптическая глубина проникновения	
λ [нм]	α [см$^{-1}$]	α* [см$^{-1}$]	1/α [мкм]	1/α* [мкм]
193	> 400	> 5000	< 25	< 2
248	600	5000	17	2
308	200	1670	50	6
351	40	170	250	60
532	12	42	830	240
1064	4	5	2500	1900
1320	8		1250	
2060	35		286	
2700	1000		10	
2940	>2700		< 4	
9600	700		14	
10600	600		17	



Влияние размера зоны облучения на чрезкожную глубину проникновения лазерного излучения

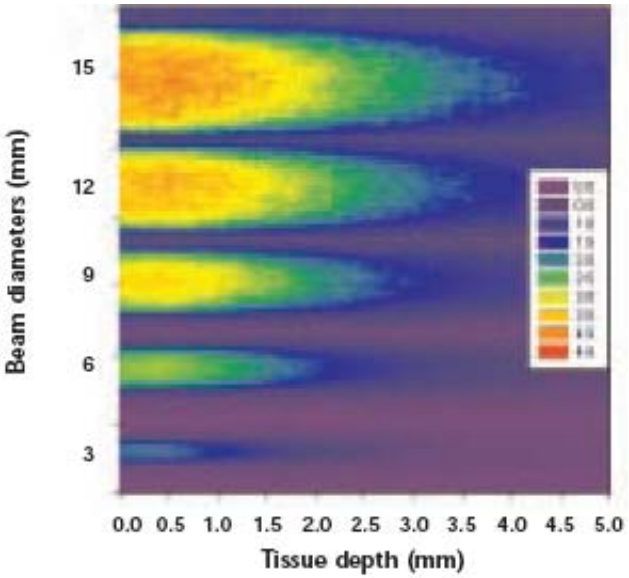


Рис.4.4 Распределение лазерного потока 1064 нм внутри дермы для Ø пучка 3÷15 мм
Параметры кожи, используемые в модели Monte Carlo: n=1.37, μ_a=0.24 cm^{-1}, μ_s=122 cm^{-1}, g = 0.94

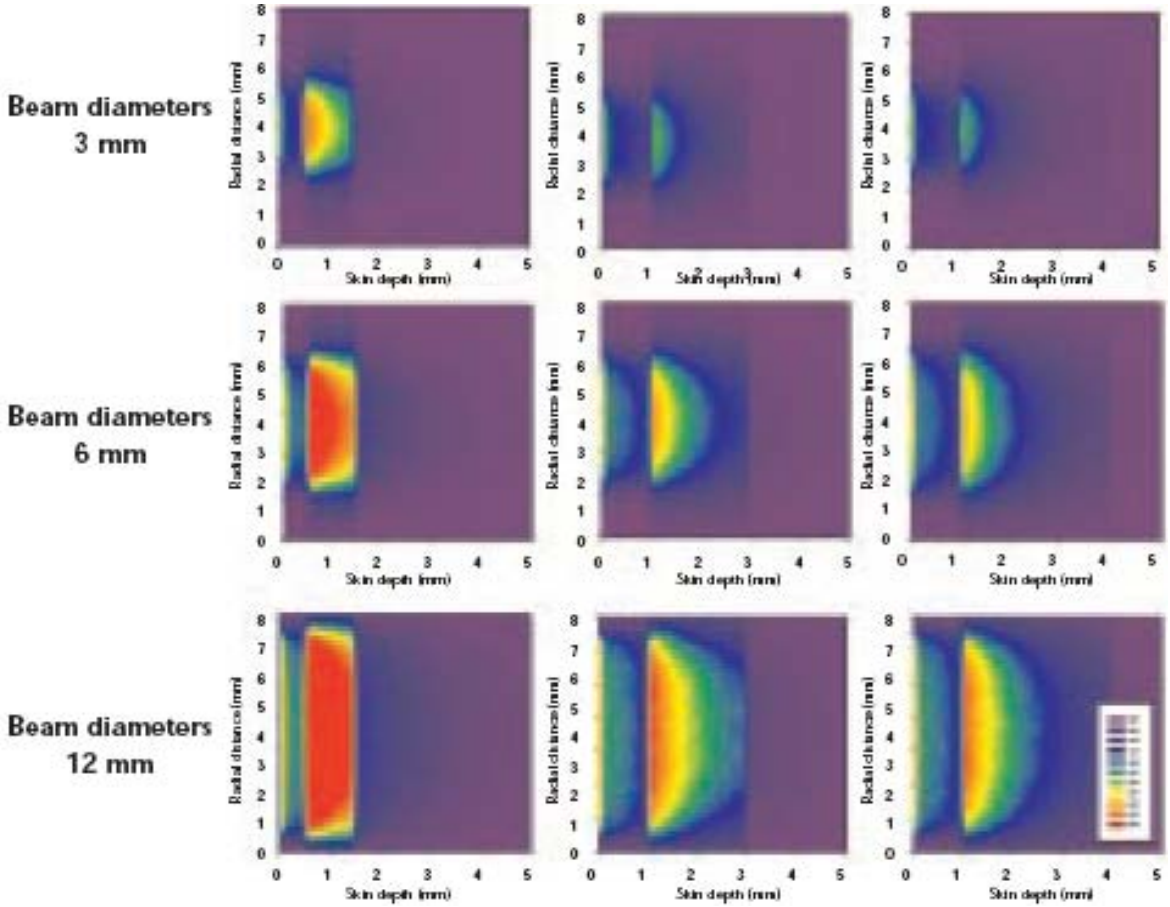


Рис.4.5 Объемный нагрев внутри кровеносного сосуда Ø1мм на глубине 1мм; Ø2мм на глубине 2мм; Ø3мм на глубине 2,5мм, производимый тремя пучками Ø3, 6 и 12 мм с плотностью потока 1Дж/$см^2$

Диаметр лазерного луча (зона облучения) должен быть >10 мм (Рис.4.4 и Рис.4.5), т.к. **оптическое рассеяние уменьшает глубину проникновения узких лучей в кожу.** Применение лазеров, работающих в диапазоне спектра до 800 нм, при обработке глубоко залегающих сосудов или сосудов диаметром более 0,5 мм имеет определенные ограничения, так как они вызывают перегревание верхних слоев кожи. Поэтому для сосудов диаметром до 1,5 мм желательно использовать лазеры с длиной волны от **960 до 1060 нм** (диодный или Nd:YAG лазер, τ **= 50-250 мсек** и средней мощностью до 40 Вт) [54].

4.1.2 Время облучения ткани

$$t_{импульса} < \tau_{терморелаксации\ сосуд} = d^2_{сосуд}/16\chi = 1/16\chi\alpha^2_{\lambda\ сосуд}\ [55]$$

$$d_{сосуд}/h_{кожа} \approx \alpha_{\lambda\ кожа}/\alpha_{\lambda\ сосуд} \approx T_{кожа}/T_{сосуд}$$

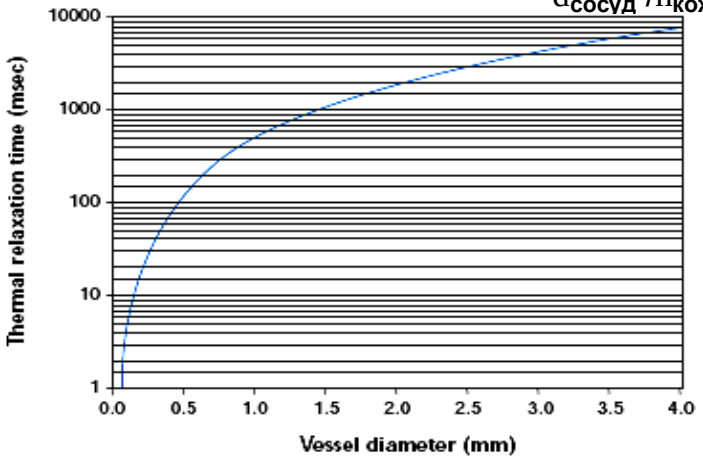


Рис.4.6 Время терморелаксации сосудов размером от 10 мкм до 4 мм (χ=1.3 10^{-3} см^2/сек).

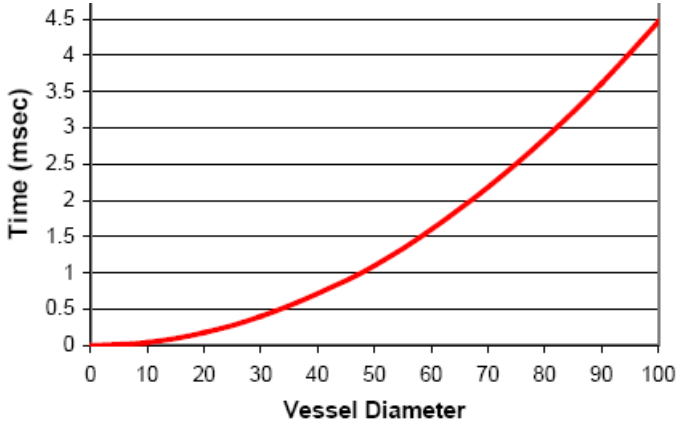


Рис.4.7 Время терморелаксации тонких сосудов (квадратичная зависимость от диаметра сосуда)

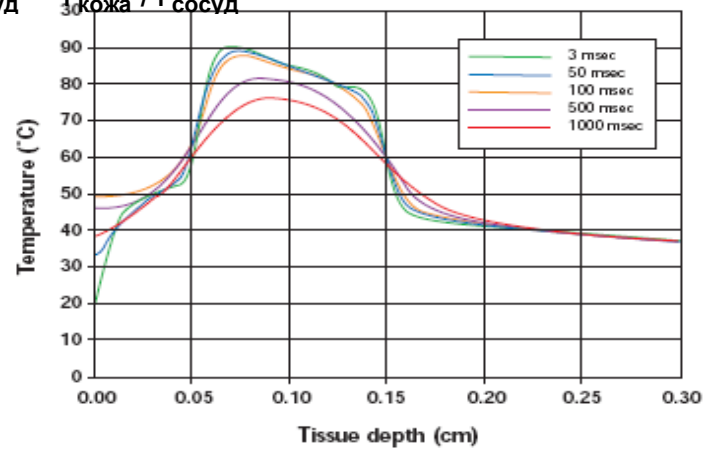


Рис.4.8 Распределение температуры внутри сосудаØ1мм на глубине 1 мм, производимое лазером с длительностью импульса 3, 50, 100, 500, and 1000 мсек

Размер различных кровеносных сосудов Таблица

Blood vessel	Diameter (mm)	Length (mm)	Blood velocity (mm/s)
Aorta	10	400	500
Large arteries	3	200	130
Main arterial branches	1	100	80
Terminal branches	0.6	10	60
Arterioles	2×10^{-2}	2	3
Capillaries	8×10^{-3}	1	0.7
Venules	3×10^{-2}	2	0.7
Terminal veins	1.5	10	13
Main venous branches	2.4	100	15
Large veins	6	200	36
Vena cava	12.5	400	330

Поглощение излучения дермисом поднимает также температуру кожи. Однако время, требуемое для диффузии тепла на толщину кожи ($\mathbf{d_{кожа} = 1–3мм}$), более **10 сек.** Поэтому за время лазерного импульса, определяемого временем терморелаксации сосуда $\mathbf{t_{имп} = 30–100\ мсек}$, чрезкожная диффузия тепла от сосуда будет крайне ограниченная.

4.1.3 Энергия облучения

Диаметр кровеносных сосудов варьируется даже на разных боках одного пациента от 10-200 мкм (PWS -"винные пятна") до 4-6 мм (вены на ногах). Плотность энергии оценивается, исходя из свойств ткани. Температура в сосуде должна быть выше порога денатурации белка и в тоже время необходимо избежать даже частичного испарения. В первом приближении,

пороговая энергия, требующаяся для нагрева крови в сосуде $Q = \rho c (T_f - T_i) = \rho c \Delta T$, *Дж* см$^{-3}$,

пороговая плотность энергии в сосуде $q_v = Q / \mu_a = \rho c \Delta T / \mu_a$, *Дж* см$^{-2}$,

входная плотность энергии $q_i = q_v / (1 - e^{-\mu_s \ell_s})$, *Дж* см$^{-2}$.

где ρ - плотность (l,2 г см$^{-3}$); c - удельная теплоемкость крови (3.6 Дж г K^{-1}); T_i и T_f означают, соответственно, температуру *до* (36^{o}C) и непосредственно *после* лазерного импульса (ΔT > 50^{o}C требуется, чтобы достичь температуры, достаточной для получения коагуляционного некроза стенки кровеносного сосуда); μ_a – поглощение крови (см$^{-1}$); μ_s – коэффициент экстинкции кожи (см$^{-1}$); ℓ_s - глубина расположения сосуда в коже.

Wavelength (nm)	Optical properties	Epidermis	Basal layer (L)[a]	Basal layer (M)[b]	Basal layer (H)[c]	Dermis	Blood
940	μ_a (cm^{-1})	0.24	12.66	41.62	78.85	0.26	6.79
	μ_s (cm^{-1})	105.57	105.57	105.57	105.57	105.57	458.58
	g	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.99
595	μ_a (cm^{-1})	0.35	57.38	190.45	361.53	0.45	48.4
	μ_s (cm^{-1})	148.69	148.69	148.69	148.69	148.69	523.12
	g	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.995
585	μ_a (cm^{-1})	0.37	60.71	201.50	382.52	0.8	214.9
	μ_s (cm^{-1})	156.06	156.06	156.06	156.06	156.06	525.38
	g	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.995

[a] L: light pigmentation.
[b] M: moderate pigmentation.
[c] H: heavy pigmentation.

Для $t_{имп}$ = 0.45 мсек (q =3 Дж см$^{-2}$ за импульс), ΔT достигает своего максимума на диаметре сосуда, d_v = 50 мкм ($t_{имп}$ = времени терморелаксации). При лечении сосудистых заболеваний толстых вен желательно использовать импульсы в несколько десятков мсек. Таким образом, можно ограничить рост температуры, индуцирующий разрывы сосудов и повреждение окружающих тканей. Длинные импульсы, $t_{имп}$ =20 мсек ограничивают температуру сосудов до $d_v \leq$ 200 мкм (q > 12 Дж см$^{-2}$ за импульс, $q \sim d_v$).

Таким образом, нагрев выбранного участка под действием лазерного излучения определяется мощностью излучения, но степень теплового повреждения сосуда и пограничных областей будет зависеть как от энергии и длительности лазерного импульса, так и от времени тепловой релаксации ткани.

При обработке PWS оптимальная плотность энергии от 6 Дж/см^2 до 12 Дж/см^2. При обработке крупных сосудов (от малых до средних варикозных вен), плотность энергии увеличивается до 20–30 Дж/см^2. Однако при более высокой плотности энергии подъем температуры на границе дерма-эпидермис может вести к термонекрозу и, соответственно, к образованию рубцов. Это устраняется принудительным охлаждением кожи.

4.1.4 Эпидермальное (поверхностное) охлаждение

Охлаждение поверхности кожи (*cryogen spray*) перед приходом лазерного импульса дает ряд преимуществ:

- уменьшается вероятность повреждения эпидермиса;
- снижается боль при лазерном воздействии;
- повышается эффективность лечения: охлаждение позволяет увеличить плотность энергии без риска повреждения эпидермиса, а это, в свою очередь, позволяет ускорить лечение и, главное, лечить более глубокие сосуды.

Также доступны и другие способы охлаждения. Они включают контактные методы, в которых охлаждающая поверхность размещается на коже в течение лечения (холодное окно или охлаждаемый сапфировый наконечник), и неконтактный метод, в котором холодный поток воздуха направляется на кожу в течение лечения.

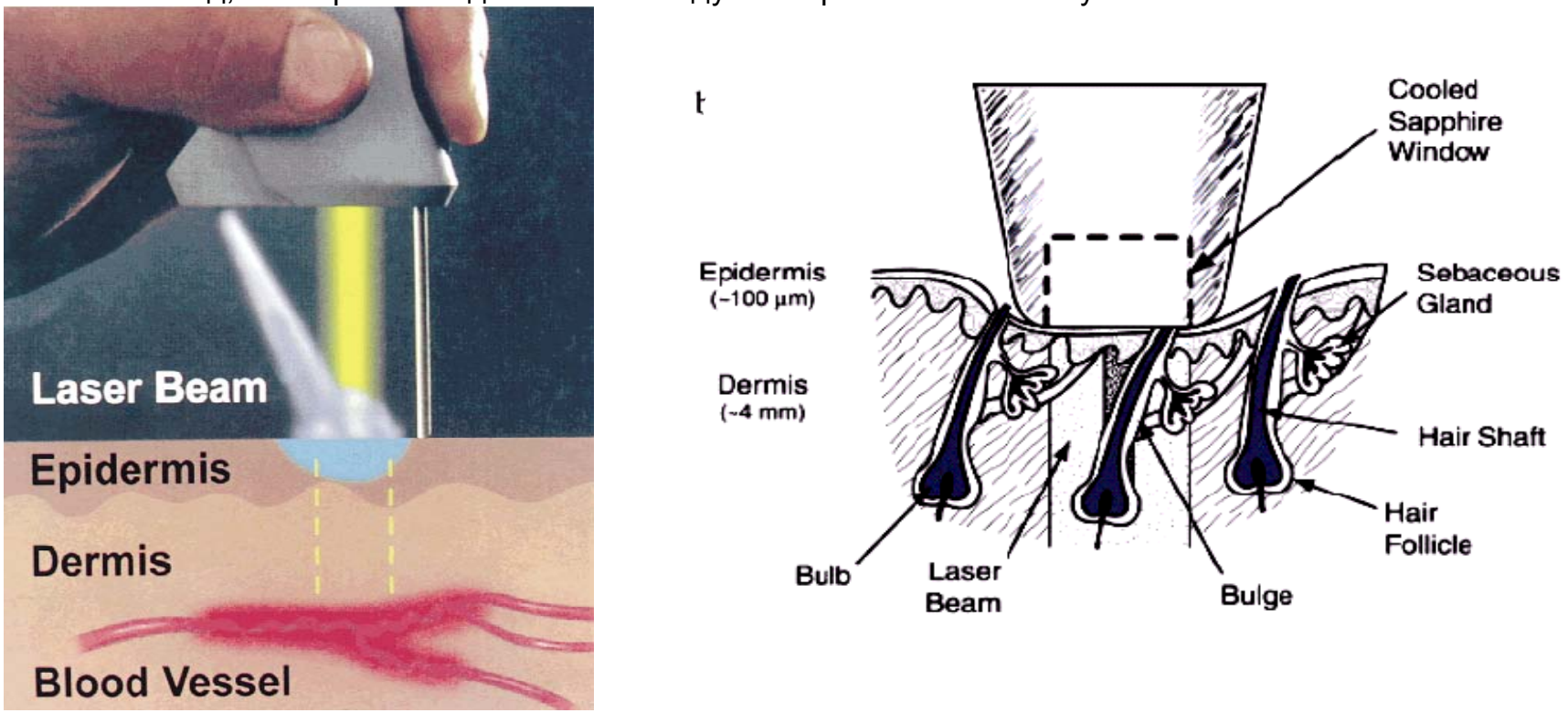
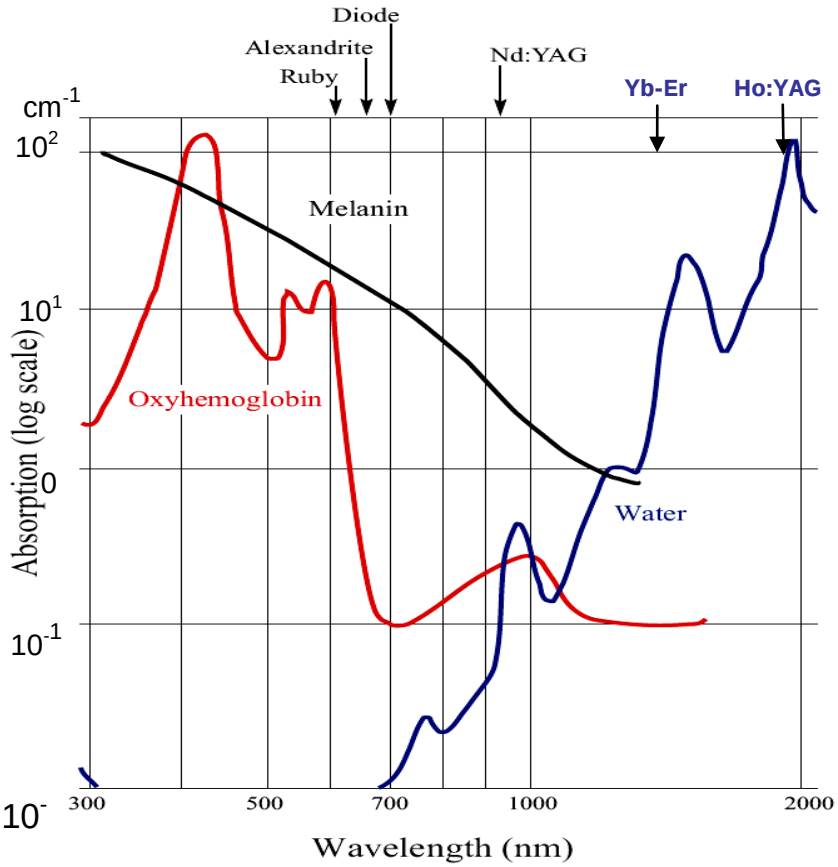


Рис.4.9 Динамическое охлаждение кожи короткой, несколько мсек, криогенной струей перед лазерным импульсом (слева), охлаждение через сапфировое окно (справа)

4.1.5 Васкулярные лазеры (Vascular Lasers) и их применение

Лазеры для васкулярной терапии, основной хромофор

Type	Laser	Wavelength (nm)	Output	Absorption
Visible	Argon	488-514	CW	hemoglobin
	Copper bromide	511	Pulsed	melanin
		578		hemoglobin
	Nd:Yag (doubled)	532	Q-switch	Melanin and tattoos
	Dye	577-530	CW,pulsed	hemoglobin
		510	pulsed	melanin
	Krypton	521-530	CW	melanin
		568	CW	hemoglonbin
	Ruby	694	Q-switch	Melanin and tattoos
Near infrared	Nd: Yag	1.064	Q-switch	Melanin and tattoos



Короткие, сильно поглощающие импульсы лазера на красителях вызывают испарение крови и локальный разрыв сосудов. Более длинные волны имеют преимущество более глубокого проникновения, к тому же они ближе к времени терморелаксации крупных сосудов (1–10 мсек), что позволяет избегать разрывов и постоперационных покраснений. Oxyhemoglobin имеет широкие полосы поглощения в ИК-области спектра (700–1200 нм). Более длинные волны александритового (Alexandrite) и диодного лазеров вблизи 755 и 800 нм меньше поглощаются меланином, позволяя тем самым увеличить проникновение света в дерму, но поглощение гемоглобина крови также уменьшается на этих длинах волн. Глубокие повреждения крупных кровеносных сосудов (PWS и вены ног) остаются, однако, трудно излечимыми, также как и есть риск эпидермальных повреждений в темной, пигментированной меланином коже.

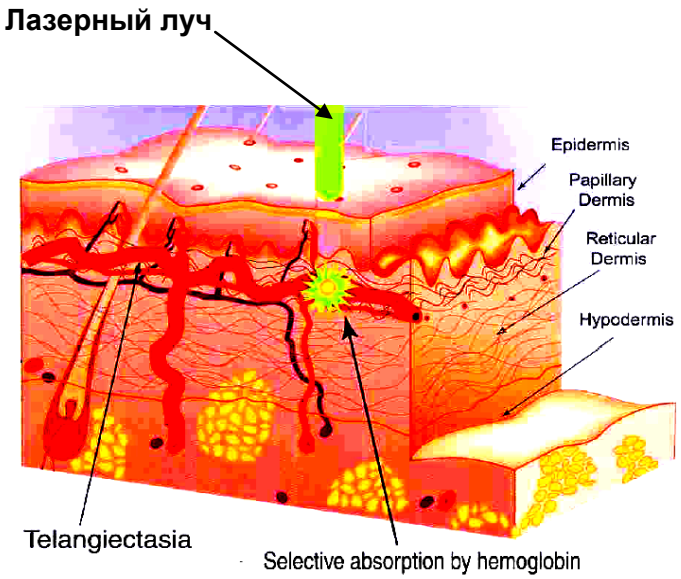
В целом, сегодня лазеры не в состоянии конкурировать с эффективностью склеротерапии крупных венозных сосудов.

Промышленные лазеры для кожных заболеваний и косметологии

Название	Тип	Длина волны,нм	Плотность мощности излучения, Дж/см^2	Длина импульса	Основные преимущества	Основное назначение
GentleLASE Plus	Александрит	755	до 100	3 мс	Быстрая перманентная эпиляция при самом эффективном обезболивании (насадки ∅ 8, 10, 12,15, 18 мм; 3x10 эллипсоидные)	Удаление нежелательных волос, устранение эффекта "синей бороды", лечение сосудов на ногах
ScleroPLUS	Жидкий краситель	585, 590, 595, 600	до 20	1,5 мс	Широчайший выбор возможностей, надежность, эффективность	Лечение сосудистых опухолей, мальформаций, расширенных сосудов на лице и ногах, ангиом, розацеи, телеангиоэктазий, бородавок, рубцов, растяжек
Smoothbeam	Диодный	1450	15-25	210 мс	Новейшая эффективная технология, защита эпидермиса, портативность и удобство пользования, минимальное время лечения	Разглаживание морщин, эффективное лечение угревой болезни и рубцов

Nd / KTP лазеры
в лечении сосудистых заболеваний

Телеангиэктазия
(локальное чрезмерное расширение мелких сосудов)




до


20 недель после 1 воздействия


до


8 недель после 3 воздействий


до


после 4 воздействий

Ретикулярный варикоз







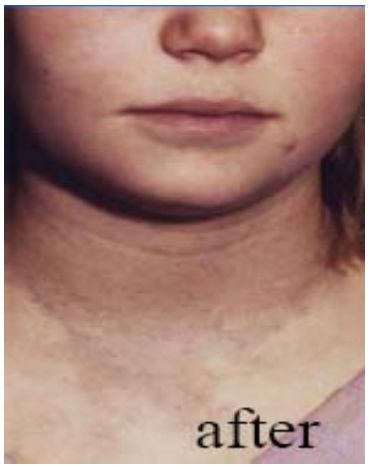


Винные пятна









Гемангиома

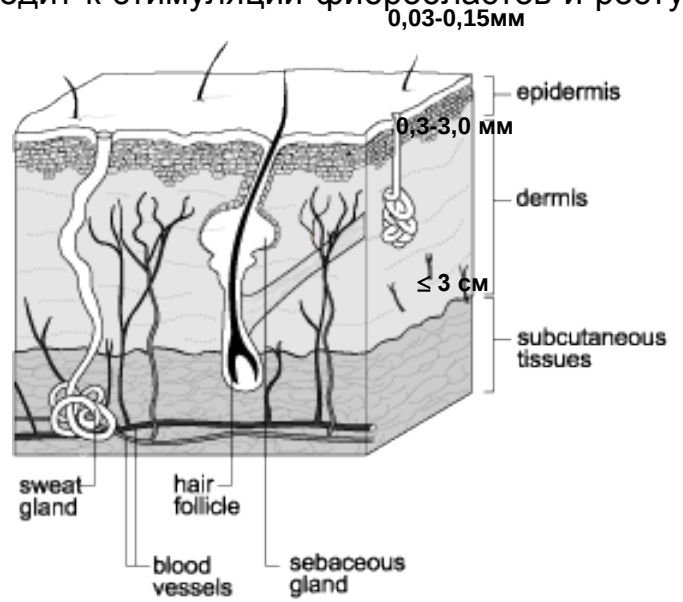


Расширенные сосуды на лице и ногах, ретикулярный (сетчатый) варикоз являются серьезными косметическими дефектами. Их лечение необходимо рассматривать только в рамках сочетания со склеротерапией. Последняя всегда предшествует лазерной обработке.

(*Склеротерапия* использует иглы, чтобы ввести склерозирующий химикат, который вызывает повреждение и, в конце концов, сжатие стенок кровеносного сосуда.)

4.2 “Подтяжка” кожи лица (Subsurfacing, Nonablative Facial Skin Tightening)

Метод “Subsurfacing” – **внутренний ожог кожи лазерным излучением**, при котором эпидермис охлаждается криогенным спреем или другим способом, а в дермисе достигается высокая температура. Благодаря этому достигается коагуляция коллагена в сосочковом дермисе при сохранении неповрежденным эпидермиса (неабляционное омоложение, resurfacing). Коагуляционный некроз в сосочковом дермисе ведет к сморщиванию коллагена, стимуляции стволовых клеток в дермисе к производству нового коллагена (neo-collagenesis). Эта процедура подходит к разглаживанию малых и средних морщин. После лечения несколько часов длится, тем не менее, покраснение и отек кожи. Многократные облучения с 4-6 недельными интервалами необходимы. Механизм неабляционного дермального восстановления кожи еще до конца не ясен; однако, доказано, что индуцированное лазером повреждение дермиса и/или дермальной сосудистой системы приводит к стимуляции фибробластов и росту новых коллагеновых клеток.



В 80^{x} годах эксперименты с лазерами ИК и видимого света продемонстрировали способность определенных длин волн индуцировать коллаген. Гистология показала увеличение толщины эпидермиса и формирование клеток нового коллагена и эластина. Несмотря на достижение некоторых клинических улучшений, сообщалось также и о неблагоприятных эффектах воздействия видимого излучения, включающих существенные кровоизлияния и отеки, которые длились до 2 недель. Кроме того, сильное поглощение видимого излучения меланином ограничивало его использование для пациентов с темной или загорелой кожей.

Излучение ближнего ИК диапазона спектра слабо поглощается меланином эпидермиса, увеличивая глубину проникновения излучения и уменьшая риск при *неселективной фототерапии дермы* для пациентов с любой кожей. ИК лазеры, используемые для неабляционного обновления дермы, включают Nd:YAG 1064-нм и 1320-нм, диодный 1450-нм. Контактное и динамическое охлаждение эпидермиса используется одновременно с лазерным облучением*. Лазер способен индуцировать термостимуляцию фибробластов дермы внутри слоев сосочкового и сетчатого дермиса, в то время как охлаждение дермиса предохраняет кожу от термоожогов, минимизируя риск рубцевания и гиперпигментации.* Выбор плотности энергии излучения связан с температурой поверхности кожи, которая поддерживается *на уровне ниже 50^{o}C, чтобы предотвратить везикуляцию (образование пузырьков) или рубцевание.* При этом температура дермы достигает 60^{o}-65^{o}C, вызывая сморщивание коллагена и стимуляцию neocollagenesis.

Обоснование параметров лазера для подтяжки кожи

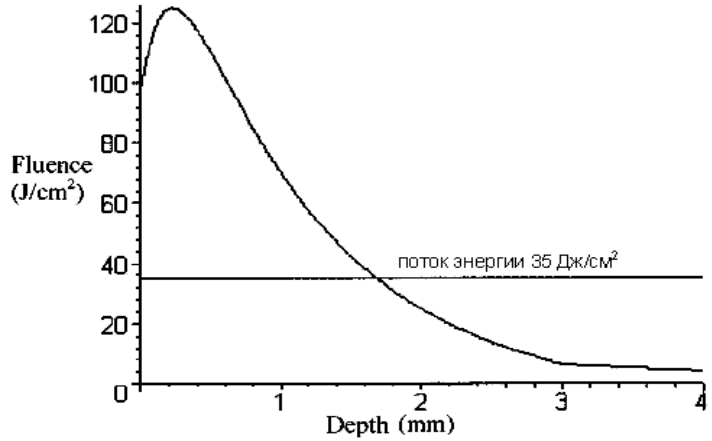


Рис.4.10 Прохождение излучения через кожу

Длина волны 800 нм

Падающий поток энергии 35 Дж/см^2

Толщина эпидермиса и дермы **0.1 and 3 мм**,

Коэффициент поглощения, редуцированное рассеяние, (глубина проникновения)

эпидермис **6,00 см$^{-1}$**, 53 см$^{-1}$, (0.3 мм);
дерма **0,65 см$^{-1}$**, 52 см$^{-1}$, (1.0 мм);
подкожный жир **0,50 см$^{-1}$**, 10 см$^{-1}$, (2.5 мм).

Типичный коэффициент отражения светлой кожи 40–50% при 800 нм, 3–10% энергии поглощаются меланином эпидермиса. ~10% энергии будет поглощаться верхними слоями дермы.

Wavelength (nm)	Optical properties	Epidermis	Basal layer (L)[a]	Basal layer (M)[b]	Basal layer (H)[c]	Dermis
940	μ_a (cm^{-1})	0.24	12.66	41.62	78.85	0.26
	μ_s (cm^{-1})	105.57	105.57	105.57	105.57	105.57
	g	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91

Длительность лазерного импульса, мсек	$t_{имп} \le \tau_{терм}$ **1.5**	$t_{имп} \gg \tau_{терм}$ **40-50**
Порог повреждения эпидермиса, Дж/см^2	**34**	**108**

(падающий поток, λ=940 нм)

Лечение **(1064 нм)** проводится, используя 10-мм манипулятор, включающий: собственно лазерный луч, термодатчик обратной связи и криогенное охлаждающее устройство, что позволяет врачу контролировать температуру поверхности кожи.

Параметры луча (плотность энергии **30-35 Дж/см^2 в 50-мсек импульсе** на частоте 1-2 Гц) основаны на следующем: плотность энергии должна быть ниже порога повреждения меланина фолликула волос (80-100 Дж/см^2 для толщины фолликула ~200 мкм) и эпидермиса (100-110 Дж/см^2, см. Табл.), *длительность импульса должна превышать время терморелаксации меланина кожи* (толщина эпидермиса 50-150 мкм, время терморелаксации 1,5-10 мсек), а поглощенная энергия должна производить достаточно тепла для коагуляции дермы. Энергетическая экспозиция **35 Дж/см^2** дает средний подъем температуры дермы до **10°C**, хотя и повреждает поверхностно расположенные фолликулы (максимальная температура достигает **120°C**).

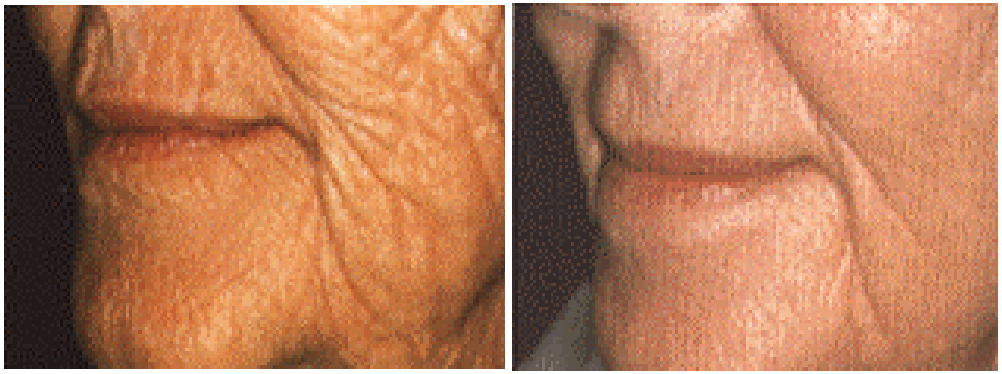
Лазер (1064 нм) хорошо переносится пациентами всех типов кожи: реконструкция фотоповрежденной кожи была тонкой и постепенной, демонстрируя уменьшение грубых морщин, шрамов и вялости кожи.

Относительно более длинноволновое излучение диодного (1450-нм) и Yb-Er:glass лазера (1540-нм) меньше поглощается меланином ткани по сравнению с другими неабляционными ИК-лазерами, обеспечивая тем самым преимущество при лечении темнокожих пациентов. Увеличение дермальной фиброплазии (новообразование фибробластов) и сглаживание морщин демонстрировалось при 3 месячных процедурах.

Неабляционное лазерное лечение кожи (фракционированный фототермолиз [56]), крайне привлекательное, еще только должно заменить апробированные хирургические процедуры или технику абляционного лазерного омоложения кожи лица (resurfacing). Хотя неабляционные лазеры еще не могут сравниться с абляционным омоложением кожи, они показывают улучшение в обработке умеренных атрофических шрамов и морщин без заметных повреждений кожи. Пациенты с глубокими морщинами еще нуждаются в хирургической или абляционной процедурах подтяжки кожи.

До- и постоперационные результаты “омолаживания” коллагена







До



После 4 воздействий



До



После 4 воздействий

4.3 Фотоэпиляция

Структура и физиология волос. В микроструктуре волоса выделяют ***стержень*** - часть волоса, выступающая над поверхностью кожи, и корень, или волосяной ***фолликул*** - часть, погруженная в кожу. В фолликуле выделяют расширенную часть - ***луковицу***, в углубление которой входит ***сосочек***, содержащий сосуды и нервы. Рост нового волоса происходит за счет размножения клеток ***матрикс***а луковицы. Стойкого исчезновения нежелательных волос можно добиться, лишь воздействуя на волосяной фолликул **(**Ø200 мкм**)**.

Почти с начала цивилизации человек пытается решить две противоположные проблемы: как восстановить утраченные волосы и как избавиться от нежелательных волос. Ученые до сих пор не разобрались в механизмах, которые управляют волосом и заставляют его расти. Рост волоса из волосяного фолликула непрерывен, растущие или зрелые клетки постепенно теряют ядра и кератинизируются в фолликуле.

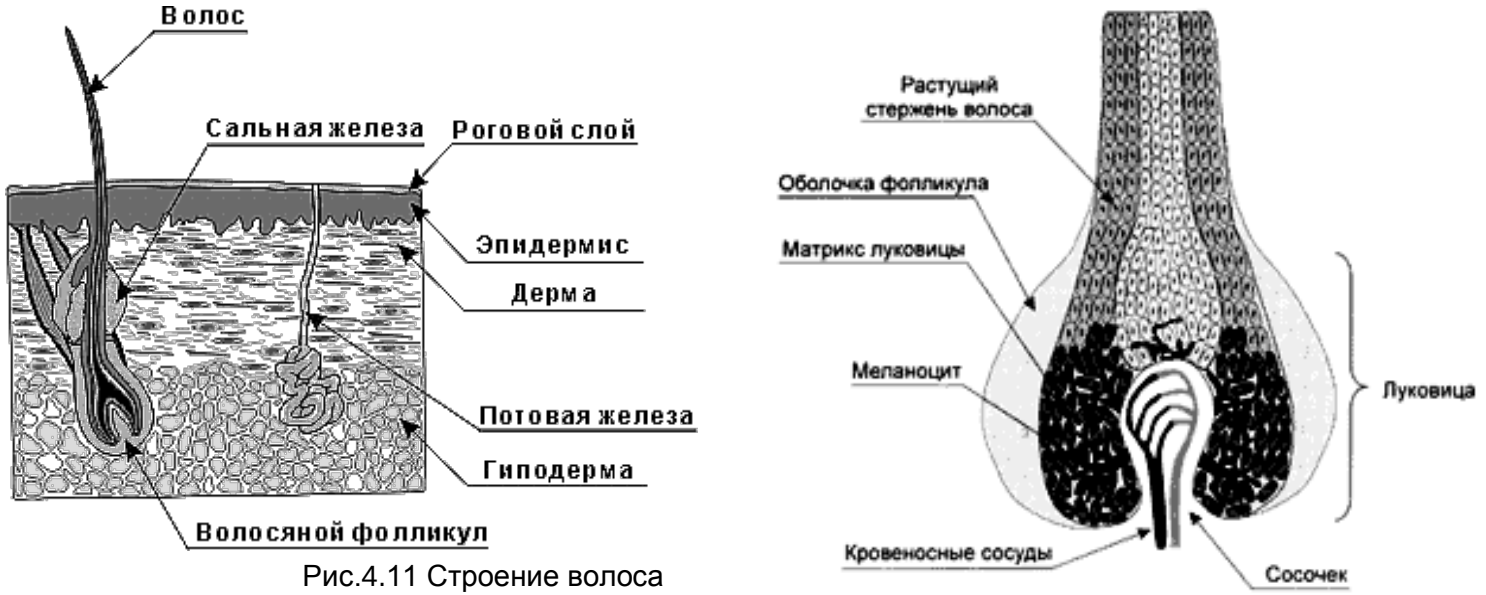


Рис.4.11 Строение волоса

Прогресс фотоэпиляции сталкивается с конфликтом между поглощением света в меланине, находящемся в матриксе волос, и меланине вокруг границы эпидерма/дерма, концентрация которого меняется в зависимости от типа кожи. Разница в цвете волос и кожи определяется вариацией в величине, и агрегатировании меланина, производимого melanocytes. Melanin присутствует в двух разновидностях: ***eumelanin,*** черный или коричневый, и ***pheomelanin***, желтый или красный. Отсутствие меланинов ассоциируется с белыми волосами; преобладание eumelanin, с коричневыми или черными; преобладание pheomelanin с красными или желтыми. Меланин агрегатирован в melanosomes (*пигментные гранулы клеток-меланоцитов*), варьируемые в форме и размере, что, из-за рассеяния света, также влияет на цвет.

Методы эпиляции

В настоящее время существует множество видов эпиляции и депиляции. Одни из них обладают лишь временным косметическим эффектом (методы депиляции), другие же (методы эпиляции) являются долгосрочными и приводят к длительному лечебному эффекту, к постепенному, стойкому уменьшению числа нежелательных волос.

I. Депиляция (Выдергивание; Бритье; Химические депиляторы; Биоэпиляция (Эпиляция воском))
II. Эпиляция (Электроэпиляция; Фотоэпиляция (световая эпиляция))

Электроэпиляция

1. Термолиз (высокочастотная электроэпиляция - коагуляция фолликула)
2. Электролиз (электрохимический процесс приводит к выделению из воды ионов гидроксила, которые разрушают фолликул).

При электроэпиляции отмечается выраженная болезненность, необходимым становится проведение местного обезболивания. Согласно опубликованным данным, от 50 до 85% обрабатываемых с помощью электроэпиляции волос после каждой процедуры вырастает вновь. Процесс довольно медленный, для достижения эффекта требуется 10 -15 сеансов с интервалами до месяца. Электроэпиляция как инвазивный метод приводит к частому формированию вросших волос, фолликулитов, рубцов, а также к гиперпигментации. Основной побочный эффект связан с нарушением целостности кожных покровов в связи с необходимостью введения иглы в волосяной фолликул, что резко увеличивает вероятность различных видов инфицирования.

Фотоэпиляция [57] Волосяной фолликул разрушается также в результате теплового воздействия, которое производит свет, поглощенный меланином волоса. Преимущество световой эпиляции (лазерами, импульсной лампой) заключается в первую очередь в неинвазивности - при фотоэпиляции не нарушается целостность кожного покрова. Кроме того, при фотоэпиляции можно обрабатывать сразу группу фолликулов.

Все началось в начале 60-х, когда Dr. Leon Goldman впервые попробовал использовать рубиновый лазер для разрушения волосяного фолликула. Воплотить идею сразу не удалось, так как лазерное излучение не только повреждало волосяной фолликул, но и вызывало ожог прилегающей кожи.

В начале 80-х компания Laserton применила для фотоэпиляции аргоновый лазер. Лазер воздействовал на гемоглобин, вызывая коагуляцию сосудов, питающих фолликул. Лазерное излучение подводилось к каждому волосу с помощью световода, и фотоэпиляция была столь же длительной процедурой, как и электроэпиляция.

В начале 90-х компания TermoElectron разработала низкоэнергетический Q-sw Nd:YAG лазер для удаления татуировок и родимых пятен. Вскоре было замечено, что на обрабатываемых участках иногда выпадают волосы. Так появился метод бесконтактной фотоэпиляции низкоэнергетическим Q-sw Nd:YAG лазером. Кожа при облучении не повреждалась. Для повышения селективности воздействия волосы перед эпиляцией удаляли горячим воском, а затем в кожу втирали угольную суспензию.

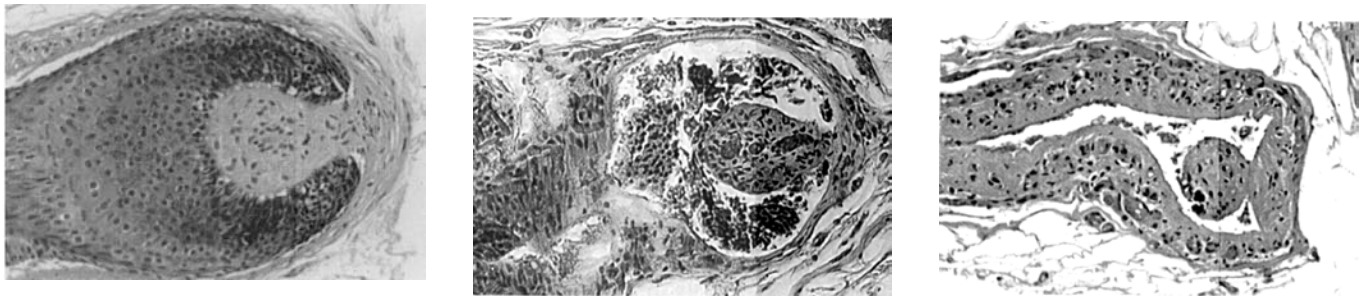


Рис.4.12 Удаление волоса Q-sw Nd:YAG лазером с угольной суспензией
a) Нормальный волосяной bulb (увеличение x 10).
b) Волосяной bulb сразу после второго лазерного облучения (воск с угольной суспензией - лазер)
Карбонизация видна, как черная субстанция внутри фолликула
c) Волосяной bulb через 1 неделю после одного лазерного облучения (угольная суспензия - лазер)

4.3.1 Селективный фототермолиз в лазерной эпиляции

Лазерное удаление волос может быть достигнуто двумя способами:

- **гомогенный фототермолиз -** лазерная энергия действует однородно на определенный объем ткани.
- **селективный фототермолиз** основан на селективном тепловом повреждении. Лазерная энергия сильно поглощается меланином субструктуры волос, слабо поглощаясь окружающими тканями.

Глубокое проникновение и низкое поглощение меланином и oxyhemoglobin делают ИК лазеры совершенным инструментом для обработки даже глубоколежащих фолликулов волос во всех тканях, не повреждая кожу.

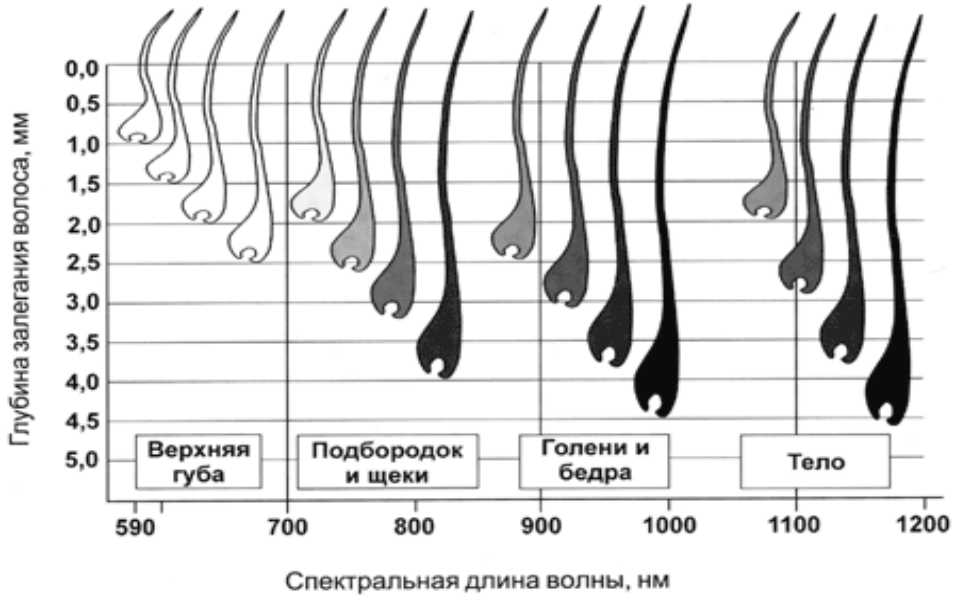


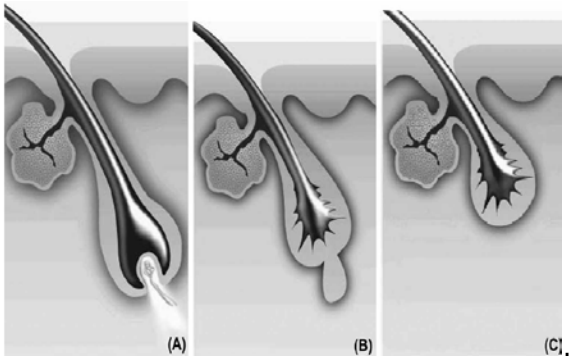
Рис.4.13 Выбор длины волны излучения в зависимости от цвета, расположения и глубины залегания волос

Сегодня методика селективного фототермолиза с охлаждением кожи во время эпиляции стала ключевым моментом в использования лазеров для бесконтактной фотоэпиляции. *В ее основе лежит тепловой эффект при поглощении света меланином волоса.*

Меланин - основной хромофор волос и кожи, имеет максимальное поглощение в диапазоне 350-700нм с красной границей ~1200нм (см. 4.1.5).

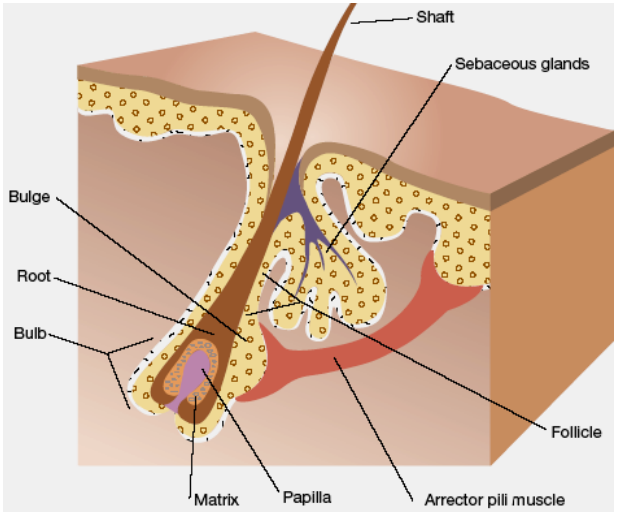
Лазерное излучение, поглощенное меланином волоса, вызывает нагрев волосяного стержня, от которого нагревается прилегающий к нему фолликулярный эпителий. Дальше тепло распространяется на кожу вследствие теплопроводности. *Если длительность импульса превысит тепловое время релаксации базального клеточного слоя (приблизительно 0,1 мсек) или всей эпидермы (3-10 мсек), то эти структуры будут охлаждаться в течение лазерного импульса* [58]. Другими словами, большие мишени (фолликулы волос) могут быть селективно повреждены сильнее, чем меньшие мишени того же самого хромофора (эпидерма). Более длинные импульсы позволяют использовать диффузию тепла от стержня волоса к окружающим его стволовым клеткам. Эпидерма лучше предохраняется, если лазерные импульсы >10 мсек, комбинируют с контактным охлаждением. Исходя из времени тепловой релаксации волосяного фолликула ~20-100 мсек, подбирают продолжительность лазерного импульса, которая должна лежать между временами терморелаксации эпидермы и фолликула (точно рассчитать время тепловой релаксации $\tau_r = d^2/16\chi$ невозможно из-за вариаций размеров и формы фолликул).

Необходимая плотность энергии для коагуляции фолликула волос пропорциональна диаметру стержня волоса, поскольку bulb и толщина фолликула пропорциональны диаметру волоса, и должна быть больше или равна пороговой плотности энергии разрушения **~19 Дж/см^2** (**пороговая температура теплового некроза ~70-80^{o}C**). Для людей со светлыми и темными волосами минимальный поток энергии при длительности импульса 20-30 мсек должен превышать **25-30 Дж/см^2** для **755-800 нм** или **80-100 Дж/см^2** для **1064 нм** (вследствие меньшего поглощения меланина при 1064 нм). Максимальные температуры в центре и коре волоса 200 мкм фолликула, облучаемого импульсом 35 Дж/см^2 в 30мсек - 250^o и 108^{o}C, соответственно, при этом зона повреждения окружающей ткани ~60 мкм вокруг стержня.



Цель лазерного удаления волос – меланин волосяного стержня. Меланоциты концентрируются в верхней части волосяной луковицы, наружной части корня волоса и в дерме близкой к фолликулу. Нет меланина во внутренней части корня волоса. Верх наружной части корня волоса содержит меланин с концентрацией аналогичной эпидермису, в отличие от низа с малой его величиной

Рис.4.14 **Циклы фолликула** (слева).
(A) Стадия **Anagen**
(B) Стадия **Catagen**
(C) Стадия **Telogen**



В растущей стадии (anagen) клетки (Рис.4.14) в основании волосяного фолликула делятся и формируют новый волос, который выталкивается вверх. Формирование волоса заканчивается, когда деление клетки останавливается (catogen) и фолликул больше не питает волос (telogen). После некоторого перерыва фолликул снова оживает и процесс возобновляется. Только в стадии anagen тепловое повреждение фолликула может разрушить его способность к росту. То, что все фолликулы не активны в одно и то же время, объясняет факт, почему лазерное удаление волос требует больше одной обработки.

Лазер используют для поглощения в **матриксе** (*2–7 мм ниже поверхности кожи*), нагревая волос и вызывая тепловое повреждение фолликула без повреждения других компонентов ткани. Матрикс с его высокой концентрацией меланина очевидно лучшая мишень для временного удаления волос. Однако полипотентные эпителиальные стволовые клетки, локализованные на глубине 1–1.5 мм вблизи места прикрепления волосяного мускула (bulge) могут регенерировать фолликул. Пока не ясно, bulge или bulb (dermal papilla), или оба нужно разрушить, чтобы достигнуть долговременного удаления волос.

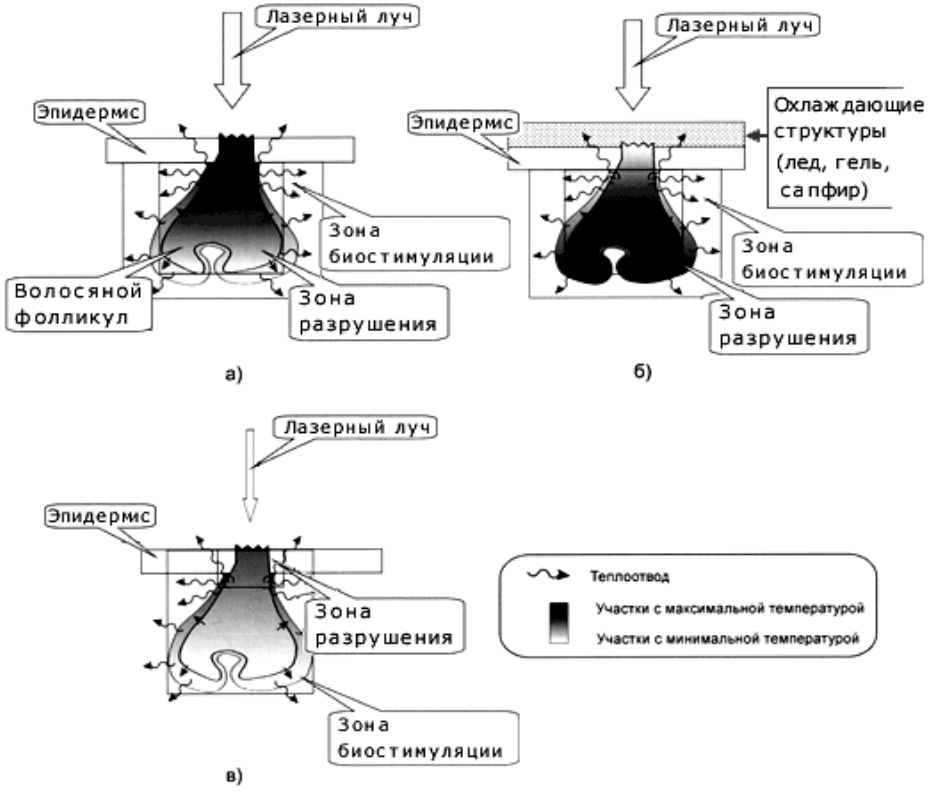


Рис.4.15 Процессы теплопереноса в коже при фотоэпиляции
а - без дополнительного охлаждения;
б - при использовании охлаждающих структур (лед, гель, сапфир);
в - при низкой мощности излучения

Вследствие переноса тепла происходит нагревание пограничных областей, даже если они не/или почти не содержат хромофоров (Рис.4.15):

1. зона максимального теплового эффекта, где поглощается основная часть излучения (испарение, обугливание);

2. зона теплового эффекта, который вызван небольшой частью излучения, проникшего в ткань глубже (коагуляция);

3.зона теплового эффекта, который возникает вследствие переноса тепла в более холодные участки (биостимулирующее действие).

4.3.2 Лазеры и световые источники для селективного удаления волос

Для эпиляции применяется ИК излучение, которое *глубже всего проникает в кожу и хорошо поглощается меланином и, в то же время, практически не поглощается липидами, белками и нуклеиновыми кислотами*. Наиболее подходящее для эпиляции излучение дают ИК лазеры - Rb, александритовый, Nd:YAG и диодный, высокоэнергетические импульсные лампы [59,60].

Лазеры, применяемые для эпиляции, различаются по длине волны излучаемого света, а также по энергии излучения и продолжительности импульсов. В зависимости от параметров лазера повреждение фолликула может быть ***фотомеханическим*** (Q-sw Nd:YAG лазер), когда основным разрушительным фактором является быстрое расширение ткани при нагревании, или ***фототермическим***, когда происходит коагуляция, обугливание (карбонизация). Для ускорения отвода тепла от кожи применяют различные вещества, прозрачные для лазерного луча и обладающие высокой теплопроводностью (лед, гели, сапфир).

Laser	Wavelength (nm)	Pulse duration (ms)	Fluence (J/cm^2)	Spot size (mm)	Repetition rate (Hz)	Cooling mean
Mythos-500 (Msq)	810	0–400	5–120	10 × 12	up to 4	Sapphire contact
Q-switched Nd:YAG (Thermolase)	1064	10^{-5}	2–3	7	10	Not needed
Long-pulsed ruby (Palomar)	694	3	10–40	10	1	Sapphire contact
Long-pulsed alexandrite (Cynosure)	755	5, 10, 20, 40	5–50	10–15	up to 2	Cold air flow
LightSheer (Star/Coherent)	810	5–100	10–60	12 × 12	up to 2	Sapphire contact
Long-pulsed Nd:YAG (Laserscope)	1064	1–50	up to 150	1–4	up to 4	Contact cooling
Super-long-pulse 1000 (Palomar)	810	200–1000	up to 100	10	up to 3	Contact cooling
Laser/light source	550–1200	15–100	up to 45	10 × 45	0.5	Circulating cooling

Рубиновый лазер 694 нм (максимум поглощения меланина, слабое поглощение гемоглобина) с импульсом длительностью ~3 мсек, обеспечивает поток энергии до 40-60 Дж/см^2 (1Гц). Мишенью для данного типа лазера является исключительно меланин, поэтому данный вид эпиляции неприменим при загорелой коже, а также для светлых волос. В результате эпиляции Rb лазером фолликулы не гибнут, происходит ингибирование и нарушение нормального цикла роста волос (механизм этого явления пока не ясен). При среднем числе эпиляционных сеансов до 20 число волос уменьшалось до 56%.

Александритовый лазер 725 нм (область минимального поглощения гемоглобина и сильного поглощения меланина). Поток энергии составляет 10 Дж/см^2 в лазерном паттерне Ø10 мм при длительности импульсов 5-40 мсек на частоте 5 Гц.. Ограничения по типам кожи и цвету волос такие же, как у Rb; также не было отмечено существенной разницы между результатами эпиляции импульсами 5, 10 и 20 мс.

Диодный лазер 800нм Длительность импульса - от 5 до 30 мсек, частота 1 Гц, поток энергии на ткани - 10-40 Дж/см^2 в лазерном паттерне Ø9 мм. Диодный лазер, как и рубиновый, не может обеспечить эффективную эпиляцию светлых и рыжих волос, равно как и волос на загорелой коже.

Nd:YAG лазер 1064 нм Его излучение минимально поглощается кожей, проникая в глубокие слои. но имеет однако и наименьшее селективное поглощение. Длительность импульса от 100 нсек до 50 мсек.

Фотоэпиляция Q-sw Nd:YAG лазером имеет свои особенности. В кожу втирается угольная микросуспензия, которая поглощает лазерное излучение, вызывая тепловой эффект. Из-за быстрого повышения температуры частицы угля взрываются, пробивая мембраны окружающих клеток. Лазер работает скорее не на поглощение, а на разрушение. Эффективность эпиляции довольно низкая. Через месяц вновь вырастает 40% волос, а через три месяца их количество удваивается.

Длинно-импульсный Nd:YAG лазер (длительность импульса до 50 мсек и плотность потока энергии до 50 Джсм$^{-2}$) обладает наибольшей глубиной проникновения в ткань и эффективен для пациентов с более темной кожей, по сравнению с другими лазерами.

Эпиляция длинноимпульсным Nd:YAG лазером



до



после 2 обработок



до



после 9 месяцев

Нелазерные источники света (590 -1200 нм)

Длинноимпульсный широкополосный немонохроматичный света от импульсной лампы фокусируется на кожу специальными отражателями и проходит через фильтры, определяющие его спектральный состав. В отличие от лазеров, световой паттерн на коже (35-55 Дж/см^2 длительность 2-5 мс) представляет собой прямоугольник площадью до 4,5 см^2. Повреждение фолликулов носит фототермический характер, среднее уменьшение числа волос для единичной обработки составило через 3 месяца - 49%. После пятой процедуры от нежелательных волос избавляются

более 94% пациентов.

Потенциальное преимущество EpiLight – возможность, подбором фильтра, получить излучение с длиной волны (590, 615, 645, 694 или ~1,000 нм), соответствующей пигменту и глубине фолликула, так же как выбрать длительность импульсов больше, чем время тепловой релаксации **эпидермы** (3-10 мсек), но короче, чем фолликулы (20-100 мсек). Это позволяет селективно воздействовать на фолликул, не повреждая эпидермис.

Эпиляция интенсивным импульсным источником света



до



после воздействия

Как и в случае электроэпиляции, в течение трех месяцев после первой лазерной процедуры вырастает порядка 55% волос. В то же время длительные эффекты световой эпиляции носят отличный от электроэпиляции характер, происходит изменение структуры волос, замена терминальных волос на пушковые, постепенная атрофия фолликулов**.**

Побочными эффектами лазерной эпиляции являются возможные стойкие расстройства пигментации (гипер- и гипо-), шелушение, зуд кожи, эритема, отек, волдыри, болевой фактор, а в редких случаях - рубцы как следствие сильных ожогов. При недостаточной мощности излучения возрастает риск непредсказуемых эффектов (вплоть до усиления роста волос) вследствие запуска целого спектра цепных биологических процессов. С другой стороны, превышение мощности приводит к ожогам кожи.

Что является микропульсацией (цуг импульсов) и чем она лучше моноимпульса?

Цель любой фототермической обработки состоит в том, чтобы поднять температуру ткани до критической, обычно ~70°C, будучи уверенным, что окружающая ткань, и в особенности эпидермальный слой меланина, остается на безопасном уровне (менее 45-50°C).

Любой видимый свет, который падает на кожу, поглощается меланином эпидермы, меланином волосяного стержня и клетками крови (красные кровяные клетки поглощают главным образом синий, желтый и зеленый свет). Чтобы разрушить волосяной фолликул, нужно нагреть волосяной стержень >70°C, сохраняя температуру слоя меланина в коже ниже 45-50°C. Свет, который достигает основания волоса, должен сначала пройти через кожу,

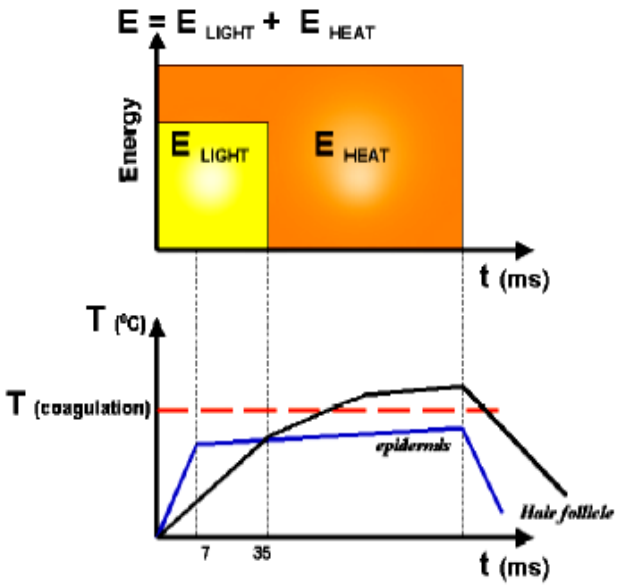
нагревая ее. Решение проблемы – дополнительное охлаждение кожи.

Волосяной стержень имеет плотную концентрацию меланина, но слабо связан с окружающей тканью; это требует время для рассеяния тепла. С другой стороны, кожа имеет широкое, плоское ложе меланина вокруг границы дерма/эпидерма, которое является весьма тонким и хорошо связанным с объемной тканью и кровеносными сосудами, и поэтому охлаждается намного быстрее. Если облучать кожу коротким импульсом , и стержень волоса и кожа поглощают часть энергии, и их температура повышается на несколько градусов. Сразу после импульса, обе структуры начинают охлаждаться, но волосяной стержень охлаждается намного медленнее. Через несколько миллисекунд, градиент температуры меланина кожи падает примерно наполовину, в то время как температура волоса снижается меньше чем на 10 %.

С рассчитанной последовательностью импульсов (до 15) и увеличением задержки между импульсами (до 20 мсек), для обеспечения эффективного охлаждения поверхности, довольно легко достигнуть необходимого повышения температуры волоса, не сильно нагревая кожу. Запасенное в волосяном стержне тепло медленно рассеивается, уничтожая соседние клетки в фолликуле и bulge. Метод программированной последовательности импульсов не только защищает, но и позволяет вести эффективную эпиляцию даже при сильно пигментированной коже.

4.3.3 Удаление волос комбинированной светотепловой системой фотоэпиляции

Комбинированное воздействие света и тепла (LHE, Рис.4.16) для удаления волос основано на том, что повреждение фолликула может быть достигнуто более эффективно и безопасно, комбинируя эффекты селективного поглощения света в фолликулярном меланине с прямой проводимостью тепла через кожу и стержень волоса вниз к фолликулу [61]. Система LHE использует оптическую энергию с плотностью 2÷10 Дж/см^2, которая составляет только 15% полной энергии 10÷65 Дж/см^2, приводящей к эффективному удалению волос.



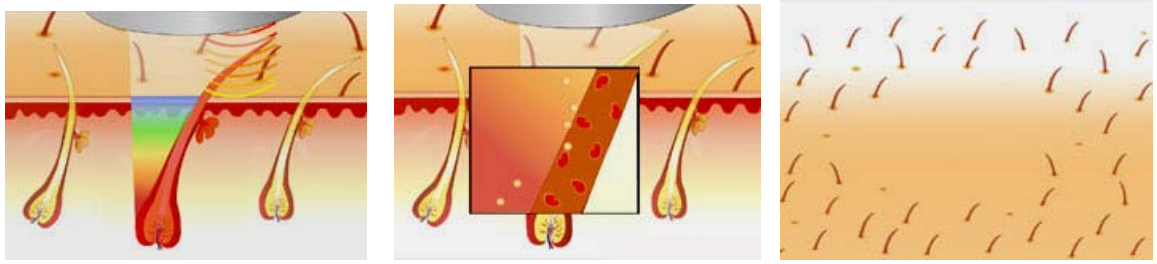


Рис.4.16 Эпиляция комбинированным воздействием света и тепла
а) Свет поглощается меланином волоса, нагревая фолликул.
б) Тепло от лампы проводится стержнем волоса, увеличивая температуру фолликула.
в) Комбинация света и тепла приводит к разрушению фолликула и удалению волос.

В противоположность световой энергии, которая нагревает эпидерму наряду с волосом, поглощаясь и в эпидермальном и в фолликулярном меланине, тепловая энергия, переносимая по стержню волоса к фолликулу, не поднимает температуру кожи до опасного уровня. Стержень волоса, в отличие от эпидермы, обладает низким содержанием воды и поэтому обладает более высокой теплопроводностью (**?**) и низкой теплоемкостью, обеспечивая эффективную передачу тепловой энергии вниз к фолликулу со скоростью ~3.5 м/сек. (***гипотеза*!**)

Тепло, получаемое от светового источника связанного с лазерным наконечником, проводится стержнем волос во время и после действия светового импульса. Комбинация света (7 Дж/см2, 35 мсек) и тепла (100 мсек) эффективно поднимает температуру фолликула до необходимой для его коагуляции ~85^{o}C, поддерживая окружающую эпидермальную температуру ниже порога некроза ~60^{o}C без дополнительного охлаждения кожи. Световая энергия поглощается эпидермальным меланином, так же как меланином волос. Однако, временные характеристики этих механизмов весьма различны. Эпидерма, являющаяся тонким слоем с большей поверхностью, имеет малое время тепловой релаксации 3-7 мсек, фолликул, напротив, имеет большее время тепловой релаксации, порядка 100 мсек.



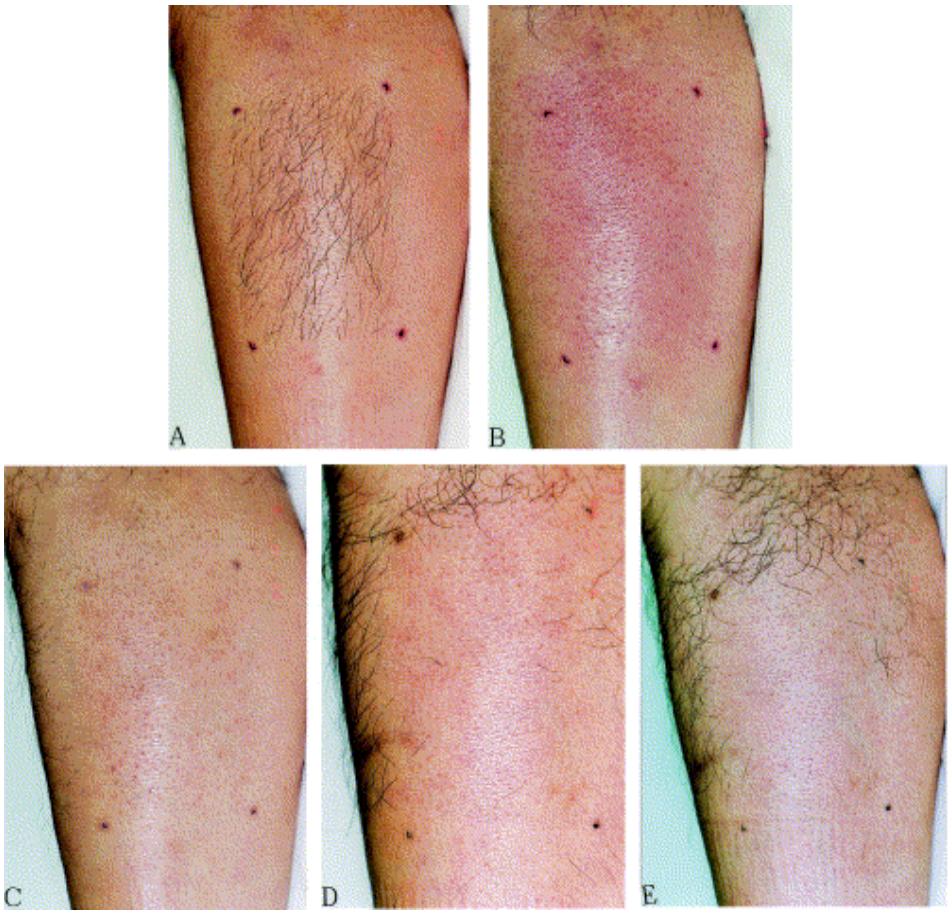
Рис.4.17 Коагуляция волос при LHE. Стержень и луковица волос покрываются тонким коагуляционным слоем, так как температура фолликула превышает температуру коагуляции.



Женщина, IV тип кожи (до и спустя 7 месяцев после конечной обработки LHE)

LHE система удаления волос (эффективный размер зоны облучения 22x55 мм) использует световой импульс 35 мсек, который является достаточно длинным, чтобы эпидерма рассеяла поглощенную энергию, но все же достаточно короткий для фолликула, чтобы полностью сохранить поглощенную световую энергию и преобразовать ее в тепло. LHE содержит две низкоинтенсивные лампы вспышки, которые испускают свет в широком диапазоне длин волн 400-1200 нм, который пригоден для удаления волос различного цвета и фолликулов на различной глубине.

4.3.4 Игло-волоконная лазерная эпиляция



A, 4 угла области обработки (6 см × 8.5 см) отмечены татуировками.
B, Немедленно после процедуры, легкая гипермия и отечность кожи.
C, Та же самая область спустя 7 дней после обработки. Из 295 обработанных волос, все были catagen за исключением 5 anagen волос. Та же самая область была обработана еще 5 раз, Все извлеченные волосы в 3-5 обработках были anagen.
D, Та же самая область после конечной обработки (спустя 13 месяцев после первой обработки)**.**
E, Обработанная область спустя 9 месяцев после конечной обработки

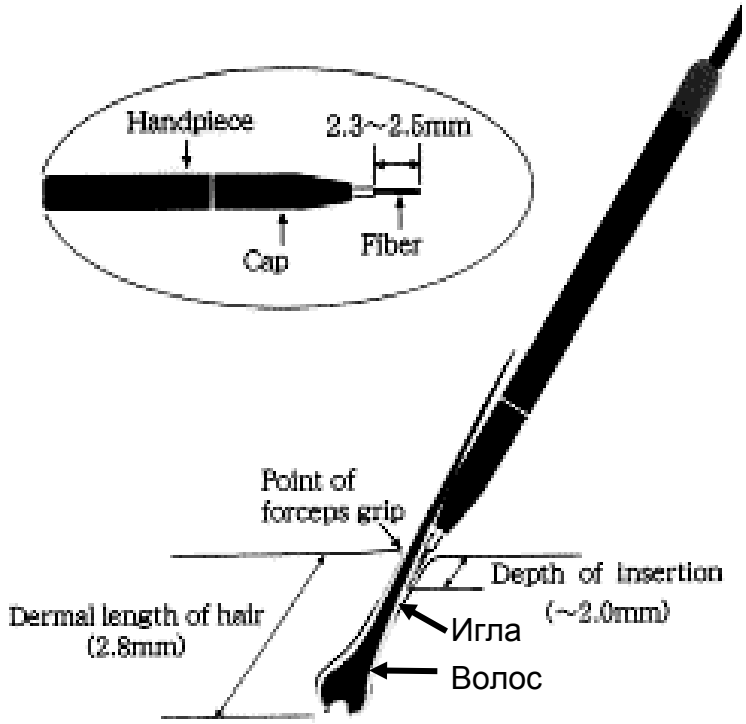
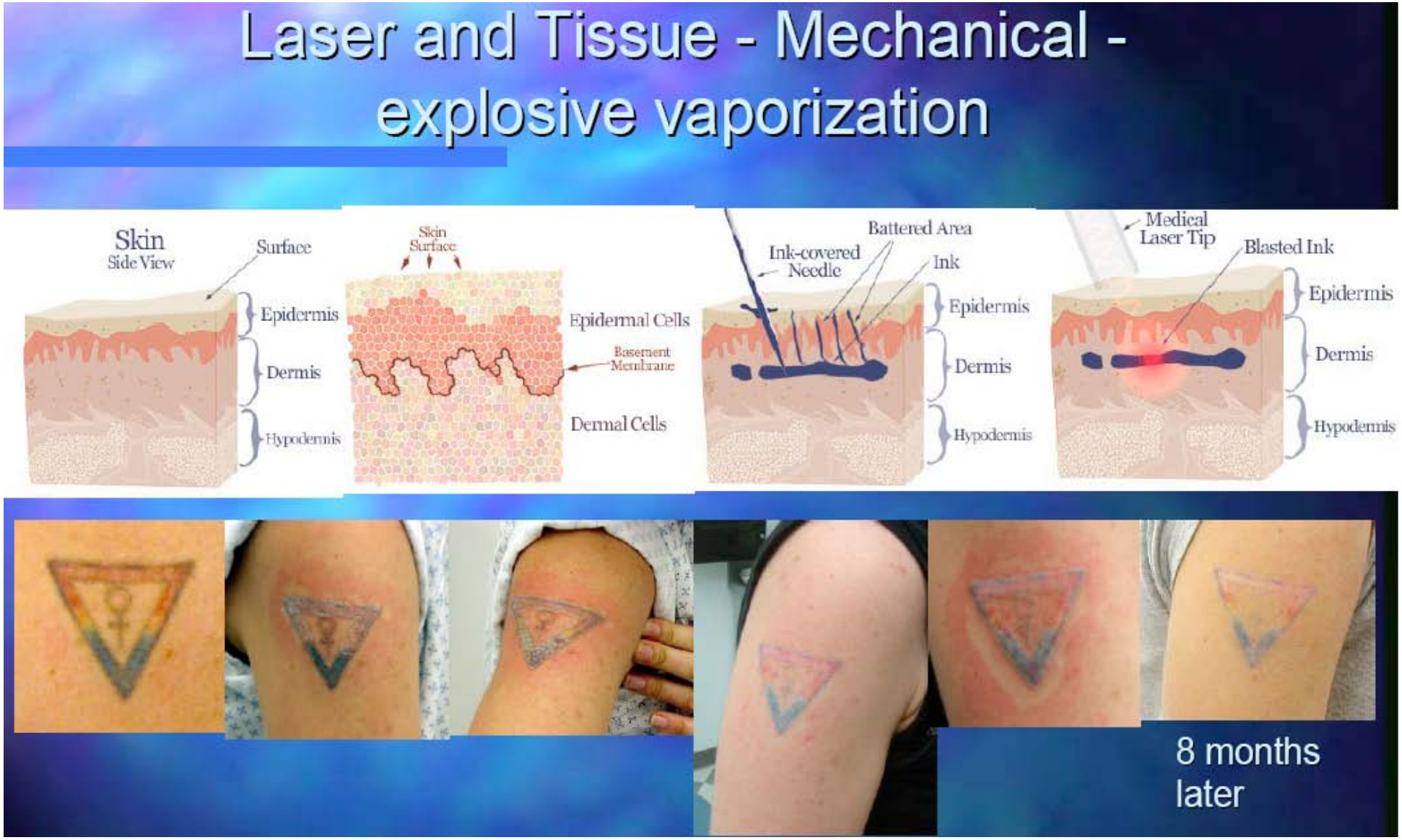


Рис.4.18 Игло-волоконный манипулятор (справа) и методика эпиляции (слева) [62]
Наконечник удерживает терминальную часть оптического волокна с выведенным наружу концом. Нацеленное на волосяную луковицу, волокно медленно вводится в фолликул вдоль стержня волоса приблизительно на глубину ~2.0 мм. Средняя дермальная длина anagen волоса голени между луковицей и пинцетом ~2.8 мм

4.4 Лазеры удаляют татуировку (Tattoo Lasers)



Татуировка - древняя художественная форма, происхождение которой прослеживается вплоть до Каменного века (12 000 до н.э). Татуировки оставались популярными в течение веков у многих культур и континентов. Но уже египетские мумии (4000 до н.э) приводят доказательство попыток удаления татуировки. Татуировки не всегда одобряются обществом и часто создают барьер к занятости.

Гистология Мало известно относительно истории подкожной (intradermally) татуировки. Первоначально, частицы чернил найдены внутри больших фазосом в цитоплазме кератиноцитов (keratinocytes) и фагоцитарных (phagocytic) клеток, включая фибробласты, макрофаги и мастоциты. В 1 месяц деформируется базальная мембрана, и частиц чернил обнаруживаются в пределах базальных клеток. В дерме phagocytic клетки содержащие чернила, концентрируются вдоль эпидермально-дермальной границы ниже слоя гранулированной ткани, окруженной коллагеном. При биопсии, проведенной через 2-3 месяца и 40 лет, частицы чернил найдены только в фибробластах дермы, преобладающе вокруг сосудов ниже фиброзного слоя, который заменил гранулированную ткань.

Частицы чернил и цвета Частицы татуировки первоначально рассредоточены как тончайшие гранулы в верхней дерме, но уже через 1-2 недели они агрегатируются. И в любительских и профессиональных татуировках, частицы сильно меняются в размере, форме, и локализации. Черные гранулы имеют размер 0.5-4.0 мкм, бирюзовые и красные частицы вдвое больше.

Обычно, татуировка размывается со временем, по-видимому, вследствие перемещения частиц чернил глубже в кожу мобильными фагоцитарными клетками. Иногда образцы биопсии старых татуировок демонстрируют пигмент в глубокой дерме, в отличие от более поверхностного размещения новых татуировок. В конечном счете, чернила татуировки появляются в региональных лимфатических узлах.

Чернила татуировки удивительно гистологически нереактивны, несмотря на частое использование пигментов неизвестной чистоты. Любительские чернила татуировки состоят из простых частиц угля или индиго. Хотя и редко, красные пигменты татуировки (ртуть), желтые (кадмий), зеленые (хром), и синие (кобальт) выявляют аллергический или фотоаллергический дерматит, а иногда сепсис.

Методики удаления татуировки За столетия исследовались различные методы удаления татуировки. Самое раннее сообщение было описание salabrasion в 543 н.э. Старые методики удаления татуировки включали разрушение или удаление внешних слоев кожи: механическими, химическими, или тепловыми средствами, сопровождающимися воспалением кожи. *Механическое разрушение ткани* Основной недостаток метода - высокий риск образования рубцов при глубоком удалении ткани в попытке извлечь весь пигмент татуировки. Обычен остаточный пигмент и постоперационная боль. *Salabrasion*, самый старый метод физического разрушения ткани – шлифовка поверхности кожи крупной солью, которую оставляют на месте после операции еще на 24 часов. Остаточный пигмент татуировки часто требует последующих обработок.

Дермабразия - первичный метод механического разрушения ткани. Алмазная фреза снимает поверхность

предварительно замороженной кожи. Частицы ткани и крови могут занести инфекцию в рану. Удаление ткани только до глубины папиллярной дермы минимизирует рубцевание, но оставляет пигмент, требуя дополнительных процедур.

Химическое разрушение ткани В 1888, Variot описал использование дубильной кислоты и серебряного нитрата после предварительной обработки поверхности кожи проколами и разрезами. Эта методика, известная как французский метод, также оставляет шрамы и остаточный пигмент.

Тепловое разрушение ткани Тепловое прижигание утюгом, паяльником или электрокаутером является одинаково грубым и непредсказуемым, обычно с сильными шрамами. Инфракрасный коагулятор (вольфрамовая галогенная лампа), разработанный в Германии в 1979, испускает свет с длинами волн 400-2700 нм с максимумом в ИК области 900-960 нм. Кварцевое стекловолокно передает свет к 6 мм сапфировому наконечнику, который подводится к поверхности кожи. В этом диапазоне, первичные хромофоры ткани - вода и окисленный гемоглобин; однако, когда преобладают экзогенные пигменты татуировки, происходит неспецифическое поглощение тепла. Длительность импульса, менявшаяся в интервале 0.8-1.5 сек (глубина коагуляции достигала 1 мм),. превышала тепловое время релаксации частиц татуировки, кровеносных сосудов, и других кожных структур, производя, таким образом, сильный ожог. Эта методика имеет слабое преимущество перед другими неизбирательными методами из-за шрамов и неполного удаления татуировки.

Лазерное тепловое разрушение ткани. Вначале, надеялись, что лазеры обеспечат прецизионный тепловой некроз татуировки с ограниченным рубцеванием ткани. В 1963, Goldman сначала предложил удаление татуировки с использованием **Rb** лазера в режиме свободной генерации и непрерывные **Ar** и $\mathbf{CO_2}$ лазеры. К сожалению, ранние эксперименты игнорировали режим модулированной добротности.

4.4.1 Селективное лазерное разрушение татуировочного пигмента

Современные лазерные технологии предлагают возможность селективно разрушать татуировки с минимальным риском рубцевания. Татуировка бледнеет в 95% случаев. Лазер удаляет татуировку короткими импульсами с малой энергией. “Селективный термолиз” позволяет излучению проходить сквозь кожу и поглощаться чернилами, без повреждения окружающих тканей. Свет разрушает чернила в коже, а естественные фильтрующие системы организма очищают остатки чернил. Количество лазерных процедур необходимых для успешного удаления татуировки варьируется, как и сами татуировки. Оно зависит, в первую очередь, от типа чернил, их количества и как глубоко чернила введены в кожу.

Как правило, профессиональная татуировка удаляется сложнее любительской и требует обычно 6-8 процедур. Различные цвета требуют соответствующей длины волны и, следовательно, их удаление требует варьирования лазерами. Процедура похожа на резкий удар резинового жгута

Ar лазер Первое сообщение об использовании аргонового лазера для удаления татуировки появилось в 1979. Хотя начальный выбор Ar лазера был основан на селективном поглощении пигментами татуировки энергии с длинами волн 514 нм и 488 нм (порог для черных и красных татуировок был 6.25 Дж/см^2 по сравнению с 20 Дж/см^2 для повреждения нормальной кожи), его клиническая пригодность была **ограничена поглощением меланина и гемоглобина**, приводящего к тепловому повреждению окружающей кожи. Несмотря на селективное поглощение лазерной энергии, из-за большой длительности импульсов (50-200 мсек) диффузия тепла идет от всех абсорбирующих хромофоров, приводя к неселективному тепловому разрушению и гипертрофическому рубцеванию кожи.



Рис.4.19 Татуировки, обработанные непрерывным CO_2 лазером

CO_2 лазер В начале 1980-ых, *CO_2 лазер* стал стандартной процедурой для обработки татуировок. Лазерный луч **испаряет пигмент татуировки непосредственно с прилежащей кожей**. Хотя эта методика более проста, более безопасна и менее болезненна, чем методы "каменного века" dermabrasion или salabrasion, заживление было длительным со значительными шрамами, и в почти каждом случае, оставшийся пигмент давал "призрак" оригинальной татуировки.

Длина волны 10,6 мкм, полностью поглощается водой на глубине проникновения 0.1-0.2 мм. Мгновенная передача тепла от поглощенного водой лазерного излучения приводит к испарению ткани. Импульсные CO_2 лазеры могут обеспечить прецизионное удаление пигмента татуировки в деликатной области века или брови. Поскольку глубина татуировки доходит до 5 мм, для удаления глубокой татуировки приходится проводить несколько лазерных облучений. В такой ситуации CO_2 лазер с импульсами 50-200 мсек удаляет татуировку также как Ar лазер с тепловым некрозом и шрамами (Рис.6.1), хотя и более эффективно, благодаря большей мощности излучения.

Обработка татуировок импульсными лазерами

Принцип селективного фототермолиза революционизировал удаление татуировок. Он предполагает, что лазерная длина волны соответствует поглощению хромофора, а длительность импульса равна или короче времени тепловой релаксации объекта воздействия. **Микронный размер пигментных гранул предопределил выбор наносекундных лазеров, как источника облучения.**

Для селективного разрушения татуировочного пигмента длина волны выбирается так, чтобы достигнуть селективного поглощения для каждого цвета чернил, минимизируя тепловые эффекты от первичных эндогенных хромофоров, гемоглобина и меланина. Спектры отражения цветных пигментов могут также помочь в выборе оптимальной длины волны.

Черный пигмент поглощает на всех длинах волны с минимальным отражением, в то время как поглощение меланина в эпидермы уменьшается с увеличением длины волны. Поглощение синего и зеленого наибольшее на длинах волн 625-755 нм, в то время как красный поглощает лучше всего ниже 575 нм, желтый выше 520 нм, оранжевый выше 560 нм, и фиолетовый подобен красному, как в поглощении, так и в отражении. Коричневый пигмент поглощает ниже 560 нм и телесный ниже 535 нм.

Когда присутствует меланин, длина волны 1064 нм - лучший выбор, чтобы избежать повреждения эпидермы.

Однако многие татуировочные чернила - смесь цветов с широким диапазоном оттенков (синий, зеленый, фиолетовый, оранжевый) и их трудно классифицировать как один пигмент.

Плотность потока энергии должна быть достаточной, чтобы произвести отбеливание пигмента без кровотечения или волдырей. Большие размеры пятна облучения обеспечивают более глубокое проникновение, минимизируя повреждение кожи. Предсказание числа обработок, необходимых для удаления татуировки затруднительно. Более поверхностная татуировка и меньшая плотность пигмента - меньше число облучений, необходимых для ее удаления.

Q-sw Rb лазер В 1965 было выполнено самое первое взаимодействие пигмента татуировки с наносекундным **Rb** лазера. Отбеливание представляло собой быстрое, ограниченное нагревание пигмента, которое приводило к дермальной и эпидермальной вакуолизации. Никакого теплового некроза, но фрагменты татуировки оставались в коже при плотности потока $\leq$ 5.6 Дж/см^2, более высокие плотности приводили к субэпидермальным пузырям и дермальному фиброзу. В добавление, поглощение меланосом приводило к вакуолизации меланоцитов и кератоцитов, с гиперпигментацией, отмеченной в 39 % (низкие потоки) к 46 % (высокие потоки). Нормальная пигментация восстанавливалась за 4-12-месяцев.

Синие и черные пигменты отбеливаются наиболее эффективно, тогда как зеленые и желтые несколько хуже, а красный практически не отбеливался красной длиной волны (694 нм). Покраснение и точечное кровотечение вероятно представляют косвенное повреждение сосудов фотоакустическими волнами, эмитированными при взаимодействии лазерного излучения с пигментом татуировки.

Механизм действия Q-sw Rb лазера состоит в поглощении фотона пигментом татуировки внутри фибробласта. В течение **40 нсек импульса, температура превышает 1000°С**. Газообразные продукты пиролиза, создаваемые перегретым паром, могут объяснить пластинчатый вид гранул после лазерного облучения. Сокращение размера частицы пигмента и фрагментация клеток, содержащих пигмент, вероятно, следует из-за быстрого теплового расширения, ударных волн, и последующей кавитации. Также наблюдается тепловое повреждение коллагена, окружающего облучаемый пигмент.



Рис.4.20 Любительская татуировка (слева), 1 мес. после одного облучения Q-sw Rb лазером (центр), 6 мес. после двух облучений (справа).



Рис.4.21 Профессиональная татуировка (слева), после 6 облучений Q-sw Rb лазером (центр) – черный и красный пигмент исчезли, зеленый пигмент оксидировался до черного. После 10 облучений пигментация медленно блекнет.

Q-sw Rb лазер эффективен в удалении татуировок с минимальным рубцеванием, хотя и требуются многократные облучения (Рис.4.20 и Рис.4.21). Обычная гиперпигментация кожи (>50% пациентов) связана в основном с типом кожи. Скорость отбеливания с более высокими плотностями и более короткими импульсами более эффективна. Но

высокомощные импульсы вызывают ударную волну, которая разрывает кровеносные сосуды. Использование больших размеров пятна облучения с более низкими плотностями в большой степени устраняет эту проблему.
Q-sw Rb лазер эффективно удаляет черные, иссиня-черные, и зеленые чернила, хотя зеленые чернила могут быть трудно выводимыми, несмотря на соответствие отражательных спектров длине волны 694 нм.

Q-sw Nd:YAG лазер исследовался в предположении, что его длина волны (1064 нм) увеличит дермальное проникновение и уменьшит поглощение меланина, избегая тем самым пигментных изменений, особенно для более ***темнокожих*** пациентов.

Q-sw Nd:YAG лазер (10 ns, 5 Hz, 6-12 Дж/см^2) несколько более эффективен **Q-sw Rb** лазера в удалении черного пигмента, редко создавая структурные изменения и почти без гипо- или гиперпигментации, благодаря малому поглощению меланина; коллаген практически не повреждается (Рис.4.22).



(до) (после)

Рис.4.22 Многоцветная профессиональная татуировка
Обесцвечивание после 9 обработок Q-sw 755-нм александритовым лазером (синие/черные чернила)
и 4 обработки второй гармоникой 532-нм Q-sw Nd:YAG лазером (желтые/красные чернила).

Это связано с более длинной длиной волны, большей плотностью энергии, и более короткой длительностью импульсов. У большинства пациентов, обесцвечивание пигмента (>50 %) было отмечено с первого облучения.

Большая частота повторения (1-10 Гц) сокращает время обработки, большие размеры пятна (до 6 мм) и оптимизация профиля пучка обеспечивают более глубокое проникновение и более эффективную обработку глубоких, плотных татуировок. минимизируют эпидермальное повреждение и кровотечение.

Недостаток 1064 нм - ограниченный черно-темно-синий диапазон пигментов татуировки. Однако, удвоение частоты излучения лазера, λ=532 нм, позволяет эффективно обработать красный пигмент (>75%), а также оранжевый и фиолетовый. Однако желтые чернила обрабатываются плохо, по-видимому, из-за драматического уменьшения поглощения выше 510-520 нм. Из-за большего поглощения меланином и гемоглобином излучения 532 нм, часто появляются пузыри и покраснения.

Q-sw александритовый лазер разработанный для обработки татуировок [67], имеет длину волны 755 нм, длительность импульсов 50-100 нс, и частоту повторения 1 Гц. Одна сессия обработки с плотностью до 6 Дж/см^2 обеспечивает превосходные результаты в удалении черного пигмента, хорошие результаты с синим и зеленым, и плохие с красным. Для удаления татуировки требуется 4-10 обработок, выполняемых с 1-2 месячным интервалами.
Подобно другим лазерам с модулированной добротностью, фрагменты пигмента татуировки захватываются макрофагоми, пигмент прогрессивно изменяется в течение этого процесса, первоначально появляясь в виде кластера резко-ограниченных гранул пигмента и принимая в пределах макрофагов аморфную форму и более светлый цвет. Клиническая или гистологическая реакции в коллагене отсутствуют.

510-нм лазер на красителе Накачиваемый импульсный лампой вспышкой (510 нм, длительность импульсов 300 ± 100 нс) был разработан как добавление к александритовому лазеру, для обработки эпидермальных меланоцитарных патологий. Эта длина волны хорошо поглощается красным пигментом, и длительность импульсов достаточно короткая, чтобы фрагментировать гранулы чернил. Обесцвечивание фиолетовых, оранжевых, и желтых пигментов, без рубцов, происходит в 3-7 обработках с плотностью 3-4 Дж/см^2, выполняемых с месячным интервалом. Никакой гипопигментации и структурных изменений.

4.4.2 Неблагоприятные эффекты при лазерном удалении татуировок

Депигментация и структурные изменения Поглощение меланина, особенно на более коротких длинах волн увеличивает риск гипопигментации. Гиперпигментация больше связана с типом кожи пациента, а не с длиной волны. При склонности к пигментации или структурным изменениям, рекомендуются длинные интервалы между сеансами.

Затемняющиеся чернила Парадоксальное затемнение татуировочных чернил телесного цвета, красных, и белых (содержат окись железа или диоксид титана) обнаружено при облучении Q-sw Rb, Nd:YAG и александритовым лазерами. Оно вероятно следствие реакции снижения окисления или прокаливание окиси железа выше 1400°C. Пациенты, особенно с татуировками карандаша для глаз, могут лечиться с высокомощным CO_2 и эрбиевым лазером из-за их прецизионной точности .

Q-sw лазеры идеальны для удаления больших черных лицевых татуировок (на веках, бровях). Однако, оптимальный размер пятна облучения (2-6.5 мм) может сделать технически трудным удаление маленьких точек точно ограниченного пигмента татуировки (например, татуировка карандаша для глаз) из-за риска временной или постоянной потери волос тепловым повреждением волосяного фолликула [68].

Выброс эпидермальной ткани Высокоэнергетические короткие импульсы вызывают ударную волну, которая может разорвать кровеносные сосуды и опрыскать ткань аэрозолем с потенциально инфекционными частицами. Более низкие плотности в значительной степени устраняют эту проблему, но приводят к большему количеству этапов обработки. Рубцевание или структурные изменения ткани являются также атрибутами горячих точек профиля пучка или его изменений от импульса к импульсу. Поддержание высокой энергии излучения при большом размере пятна (уменьшает необходимую для удаления пигмента плотность энергии) эффективно, с меньшим количеством повреждений эпидермы.

Профессиональные татуировки Многие пигменты профессиональных татуировок содержат металлические соли, особенно в старых татуировках, и даже идентичные цвета могут иметь различные компоненты, и потому могут по разному реагировать на выбранную длину волны лазерного излучения. Иногда, цвет татуировки может измениться после первоначальной обработки, делая удаление пигмента еще более трудным (Рис.6.5).



Рис.4.23 Профессиональная татуировка в области бикини (слева), после 2 обработок Q-sw Rb лазером (центр), после 4 обработок (справа) - очень хорошее удаление зеленого пигмента.

- В отличие от любительских татуировок, которые выполняются из угольных компаундов (карандашный грифель, чернила индиго) и обычно очищаются полностью после 4-6 обработок, многоцветныепрофессиональные татуировки, особенно на руках и ногах, плохо поддаются лазерному воздействию, и нуждаются в 10 и более этапах обработки для полного (95%) удаления, независимо от используемых лазеров. При этом обработки Q-sw лазером идут с месячными интервалами для получения хороших результатов.

- Чем больше поглощение лазерного света пигментом, тем более эффективен процесс удаления татуировок:

- · Рубиновый лазер - красный λ =694нм, эффективен для большинства черных, синих, и зеленых пигментов
- · Александрит - красный λ =755нм, эффективен для большинства черных, синих, и зеленых пигментов
- · Nd:YAG инфракрасный λ =1064нм, эффективен для большинства черных и темно-синих пигментов
- Вторая гармоника Nd:YAG - зеленый λ = 532нм, эффективен для красного, удовлетворителен для черных, темно-синих и фиолетовых пигментов. Желтый пигмент отражает свет и плохо обрабатывается.





- Обычно невозможно полностью удалить многоцветные профессиональные татуировки. Но иногда этого не требуется, и маленькая часть татуировки нуждается в удалении так, чтобы могла быть создана новая конструкция. Эта клиентка хотела удалить черный центральный диск с ее груди (слева).
- Удаление старой татуировки потребовало 20 обработок, поскольку чернила были очень плотные. Остались слабые тени, но они не слишком темные, чтобы испортить предложенную замену татуировки (центр).
- Ее новая татуировка (справа)

Все Q-sw лазеры вызывают *дискомфорт в течение обработки*, особенно в области лодыжки и лопатки, более чувствительных, чем другие. Большинство пациентов приравнивает боль удаления с болью получения татуировки. На последующих этапах обработки, боль уменьшается из-за уменьшения поглощающего пигмента.

Лазерная обработка обычно сопровождается *слабым кровотечением и образованием пузырей*, поэтому облученную зону покрывают мазью с антибиотиком и предохраняют в течение нескольких дней от света. Татуировка блекнет в течение 2 недель после обработки, и месяц спустя облучение может быть повторено. Хотя настоящего рубцевания не происходит при обработке татуировок Q-sw лазерами, иногда могут произойти *слабые изменения в текстуре кожи*, особенно с Nd:YAG лазером. Рубиновый и вторая гармоника Nd:YAG лазера поглощаются хромофорами кожи, так же как чернилами татуировки, поэтому более пациенты с темной кожей могут обратить внимание на некоторую *депигментацию (depigmentation) кожи,* которая обычно возвращается к норме за несколько месяцев. Загорелые пациенты должны ждать, пока не сойдет загар.

5. Лазерная абляция в жидкой среде. Ангиопластика

С абляцией в жидкой среде чаще всего сталкиваются при медицинских вмешательствах в человеческое тело, доставляя лазерное излучение через волоконные световоды. Сегодняшняя технология существенно ограничивает возможности использования волоконных световодов для передачи лазерных длин волны, наиболее подходящих для прецизионной абляции ткани ***в воздухе***: 193 нм (ArF), 248 нм (KrF), 2.79 мкм (Er:YSSG), 2.94 мкм (Er:YAG), и 10.6 мкм (CO_2). Поэтому, используются длины волны, которые хорошо передаются через *низко-ОН кварцевые стекловолокна*: λ = 308 нм (XeCl), 2.01 мкм (Cr:Tm:YAG), и 2.12 мкм (Cr:Tm:Ho:YAG). В то время как эти длины волны не так сильно поглощаются белком или водой, их оптическая глубина проникновения остается еще довольно маленькой: *~50 мкм для λ=308 нм, ~170 мкм для λ=2.01 нм (тулиевый лазер),* и *~350 мкм для λ=2.12 мкм (гольмиевый лазер).*

В жидкой среде, слой жидкости обычно присутствует между поверхностью ткани и концом волоконного световода. Эта жидкость поглощает все упомянутые выше инфракрасные лазерные длины волн и поэтому она должна быть удалена или перемещена прежде, чем может начаться абляция ткани. С подобной проблемой сталкиваются при УФ абляции, если жидкость кровь, потому что гемоглобин сильно поглощает в УФ.

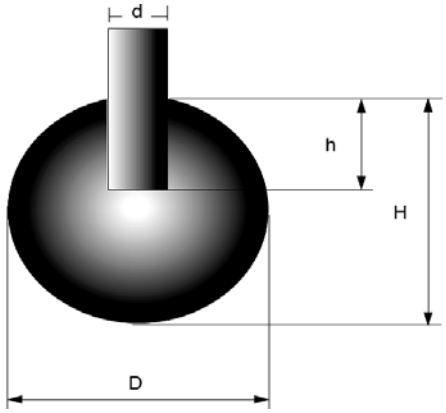
Однако, когда излучение доставляется к ткани, кинетика фазовых переходов в жидкой среде подобна кинетике в газообразной среде, за исключением того, что поверхностное испарение не играет никакой роли. В результате пороги абляции относительно объемной плотности поглощенной тканью энергии почти такие же, как в воздухе. Самое важное различие между абляцией в воздухе и абляцией в жидкой среде - то, что жидкость ограничивает движение продуктов абляции. Поэтому абляция в жидкой среде сопровождается ***формированием пузыря*** *и* ***механическими эффектами, намного более сильными***, чем наблюдаемые в газообразной среде. Большой пузырь может быть опасным, так как это может привести к механическому повреждению стенки сосуда.

Вопросы, требующие ответа:

- Как удаление материала коррелирует с динамикой пузыря?
- Сколько из полной лазерной энергии идет в формирование пузыря?
- Как меняется формирование пузыря и его коллапс с поглощением?
- Большие или более энергичные пузыри формируются с большим размером волокон?

5.1 Динамика пузыря. Эффективность контактной и неконтактной абляции

Динамика испаряемого пузыря [69] может быть отличной, когда падающая лазерная энергия выше пороговой; другие факторы: скрытая теплота парообразования и коэффициент объемного расширения жидкости будут влиять на формирование пузыря. Порог формирования пузыря зависит от теплоемкости жидкости, в то время как объем пузыря может зависеть от содержания пара пузыря и коэффициента объемного расширения пара (жидкость с низким коэффициентом объемного расширения может уменьшить размер пузыря).



Когда энергия импульса поглощается тканью, кавитационный пузырь не формируется в течение лазерного импульса (модель blow-off). Если падающая энергия импульса, E_o, и глубина проникновения $z = d$, пороговая энергия на глубине d -

$$E_{th} = E_o \exp(-\mu_a d).$$

Тогда глубина d может быть определена, как

$$d = \mu_a^{-1} \ln(E_o/E_{th}) = \mu_a^{-1} \ln(\Phi_o/\Phi_{th}) \quad (1)$$

где Φ_o и Φ_{th} – падающая и пороговая энергии, соответственно. Если объем жидкости, в которой вложена лазерная энергия, может быть однородно испарен при превышении энергий выше порога, то энергия, требуемая для испарения

$$E_{vaporization} = \mu_a (E_o e^{-\mu a z} - E_{th}) = \Delta V_{vaporized} \rho L_v$$

где $\Delta V_{vaporized}$ - объем бесконечно тонкого слоя dz перед концом волокна, ρ- плотность жидкости, и L_v-скрытая теплота испарения. Поэтому, бесконечно малый испаренный объем

$$\Delta V_{vaporized} = \mu_a (E_o e^{-\mu a z} - E_{th}) / \rho L_v \quad (2)$$

Для импульса с плоским профилем энергии на выходе волокна, глубина поглощенного слоя будет постоянна поперек, и полный объем жидкости будет $V_{vaporized} = \int \Delta V_{vaporized}\, dz$

При подстановке уравнения (2) и интегрировании $\Delta V_{vaporized}$ от $z = 0$ до $z = d$ получается испаренный объем жидкости ниже конца волокна: $V_{vaporized} = \int_{z=0}^{z=d} \mu_a (E_o e^{-\mu a z} - E_{th}) / \rho L_v\, dz$

Таким образом, с d взятым из (1), **испаренный объем жидкости** при превышении энергии над пороговой может быть оценен, как

$$V_{vaporized} = (A \Phi_{th} / \rho L_v)[\Phi_o/\Phi_{th} - 1 - \ln(\Phi_o/\Phi_{th})]$$

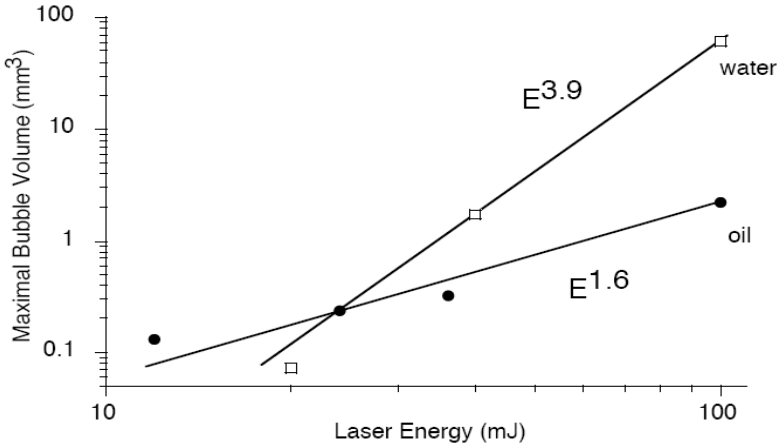
Для упрощения сложного процесса, объем пузыря может быть оценен, как

$$V_{bubble} = \Omega V_{vaporized},$$

где Ω – коэффициент объемного расширения

Формирование пузыря

Оценка полной энергии, идущей на формирование пузырей важна для понимания баланса энергии процесса абляции. Первоначально считалось, что абляционный механизм в основном термический, т.е. большая часть поглощенной энергии переходит в нагрев ткани. Однако теперь показано, что энергия канализуется преимущественно в механические эффекты, включающие динамику пузырей. Аналогично, звуковой «хлопок” во время импульсной абляции есть очевидное свидетельство того, что часть энергии конвертируется в акустические переходные процессы.



Объем пузыря как функция лазерной энергии [70]

Лазерные импульсы (1мксек) доставляются 1 мм волокном в растворы (вода и масло) с поглощением 100 $см^{-1}$.

Объем пузыря в воде в 7 раз превышает объем пузыря в масле при двукратной пороговой энергии излучения (Рис.54.1 и Рис.5.2).

MATERIAL	density (mg/mm^3)	viscosity (cP)	specific heat ($mJ/(mg\,°C)$)	latent heat (mJ/mg)	boiling point (°C)
water	1	0.653	4.2	$2.26 \cdot 10^3$	100
mineral oil	0.86	29.67	1.87	$2.83 \cdot 10^2$	300

Рис.5.1 Объем кавитационного пузыря vs плотности лазерной энергии для воды и масла

Эффективность абляции не сильно зависит от коэффициента поглощения ткани. Т.о. если действие пузыря - действительно принципиальный фактор в абляции, то, вероятно, размер пузыря и время его жизни также не сильно зависят от поглощения ткани. Другое наблюдение – при более толстых волокнах процесс удаления материала идет более эффективно. Это может быть связано с тем, что (i) формируются большие и более энергетичные пузыри или (ii) размер волокна влияет на динамику пузыря.

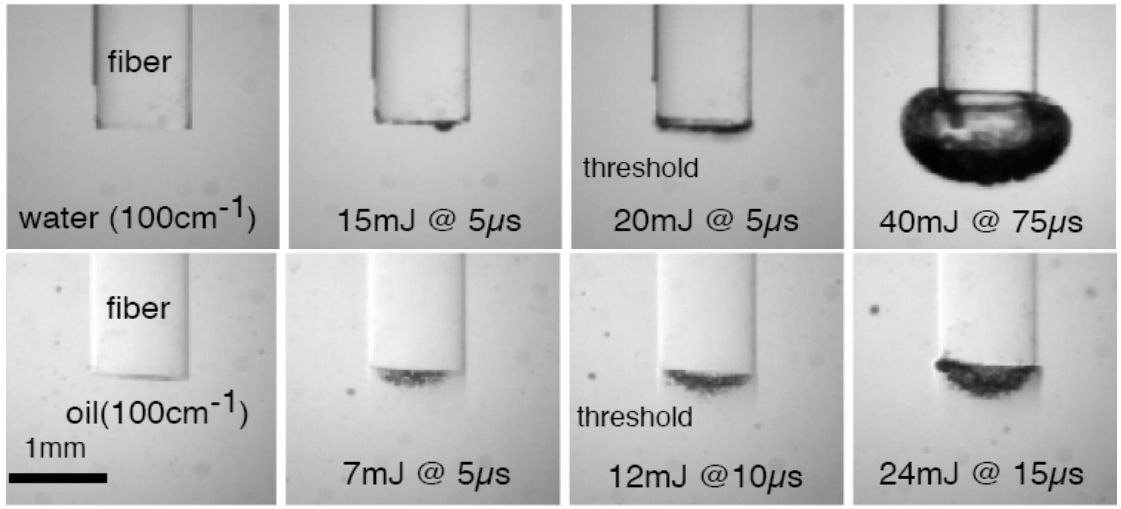


Рис.5.2 Формирование пузыря 1мксек импульсом на конце волокна в воде и масле, 100$см^{-1}$ (температурное расширение воды $\Omega = 2.9 \cdot 10^6$ и масла $\Omega = 10^4$)

Расширение газообразных продуктов во время абляции ткани создает пузырь в жидкости, окружающей удаляемый участок. Когда конец волокна не в контакте с тканью, пузырь также формируется при поглощении излучения жидкостью, находящейся между волокном и поверхностью ткани. Это весьма важно с точки зрения прохождения излучения к ткани.

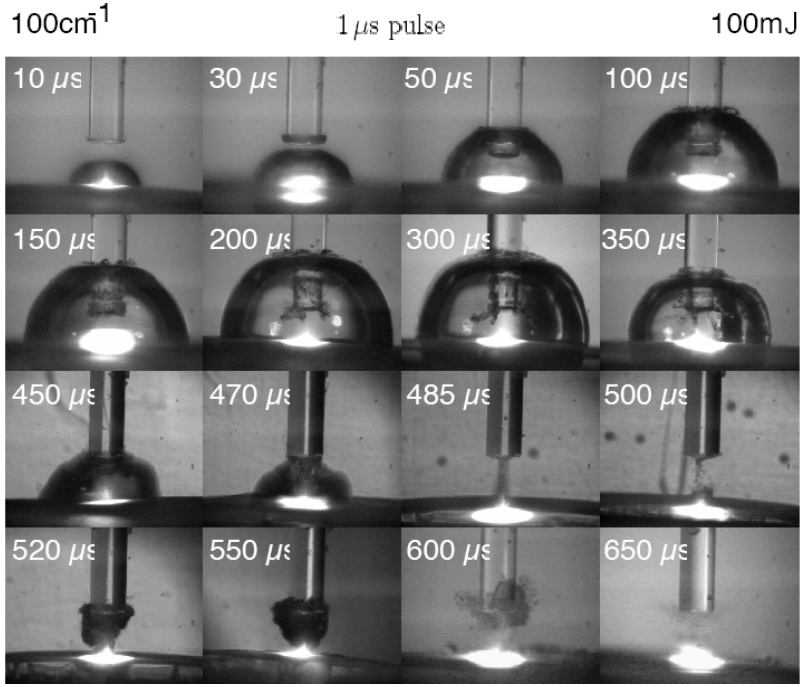
Пороговая энергия, необходимая для достижения абляции не определяется энергией, требующейся для однородного испарения водяного слоя над поверхностью торца волокна Пороговая плотность излучения ~8 раз меньше порога испарения со всего торца *(“частичное испарение ”* [63]).

Пузырек пара формируется на поверхности во время абляции при достижении температуры выше 100^{o}C (температура образования зародышей пара). Из-за большого удельного объема водяных паров формируются пузыри больших размеров, даже когда испаряется незначительная часть воды внутри зоны оптического проникновения.

Пузыри, производимые импульсами свободной генерации с длительностью порядка нескольких сотен микросекунд, расширяются в течение лазерного импульса, а испарение и конденсация происходят одновременно в разных частях пузыря. *Образование пузыря в течение лазерного импульса ограничивает максимальную плотность энергии, достигающей зоны абляции*. С другой стороны, поток энергии и конденсация внутри пузыря ограничивают его максимальный размер.

Формирование пузырей при Q-sw нано- или микросекундными импульсами**,** в контрасте, начинается только в конце импульса излучения. Это ведет к крайне высокой объемной плотности энергии и температуры в жидкости или ткани, соприкасающейся с концом волокна. В результате кавитационный пузырь расширяется до гораздо большего размера (до 5 мм), чем в случае свободной генерации при равной энергии (Рис.5.3).

Время жизни сформированного пузыря *порядка 400-600 μs.* Более высокая энергия производит большие пузыри с большим временем жизни. Размер и форма пузырей достаточно воспроизводимы, исключая время близкое к коллапсу. Расширение и схлопывание пузыря происходят примерно с одной скоростью.



Очень малая часть (< 10%) полной энергии лазерного импульса преобразуется в работу давление-объем, производимую пузырем. Не ясно, что происходит с основной долей энергии. Очевидно только, что начальная часть процесса абляции – термальная, связанная с поглощением света. Еще нужно определить, какая доля энергии импульса идет в первоначальный нестационарный процесс сжатия, как много уходит в тепло.

Нагретый материал расширяется, и часть энергии конвертируется в нестационарный процесс сжатия.

Часть материала испаряется, формируя пузырь.

Энергия пузыря диссипирует при его расширении и стадии коллапса в форме акустических переходных процессов.

Вопрос: ***какова роль пузырей в процессе абляции ?***

Рис.5.3 Развитие и коллапс кавитационного пузыря на поверхности желатина под водой при лазерной абляции 1 мксек импульсом

Контактная и неконтактная абляция

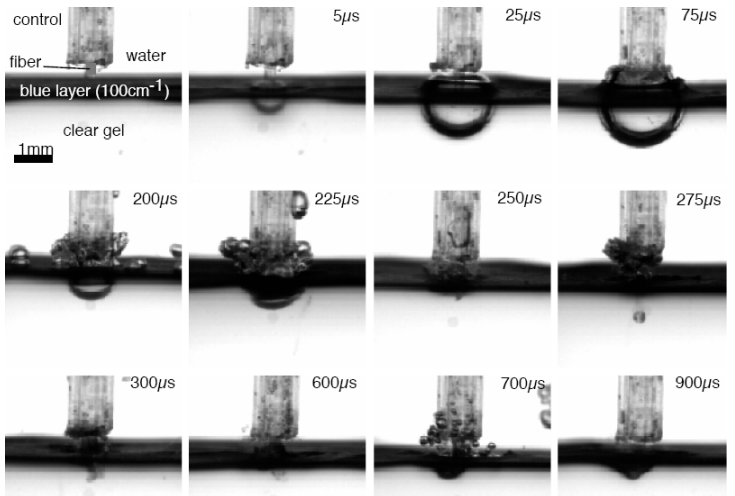
Динамика кавитационного пузыря (Рис.5.4 и Рис.5.5) влияет на эффективность абляции двумя путями [69]:

1) пузырь создает *канал передачи* лазерной энергии от конца волокна к ткани.

2) силы, воздействующие на ткань во время развития пузыря, могут быть приложены к удалению материала**.**

Форма и время жизни канала передачи зависят от лазерной энергии и оптической глубины проникновения.

- почти сферическая форма пузыря при Q-sw импульсах,
- грушевидная форма пузыря при 200 мксек импульсах **Ho** или **Tm** лазера в режиме свободной генерации
- в контрасте, 200 мксек импульсы сильно поглощающего **Er** лазера создают тонкие, удлинённые пузыри, которые частично схлопываются в течение лазерного импульса, так что проход света от волокна к ткани снова блокируется



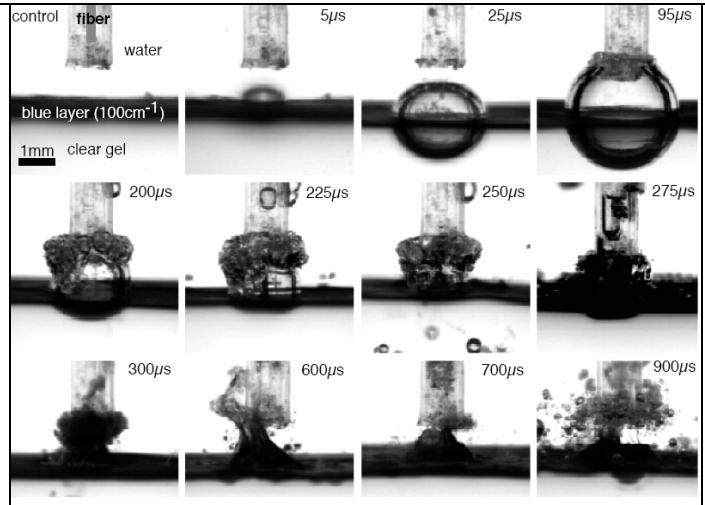


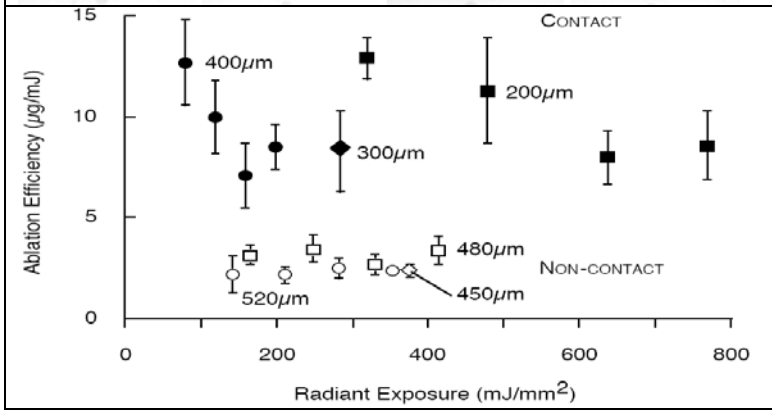
Рис.5.4 **Формирование пузыря** на поверхности желатина

Слева волокно в **контакте** с его поверхностью

20 мДж импульс проходит через волокно Ø300 мкм, центрированное в 1 см кювете.

Справа волокно на 2 мм выше его поверхности **(нет контакта)**.

60 мДж импульс проходит через волокно Ø300 мкм, центрированное в 1 см кювете



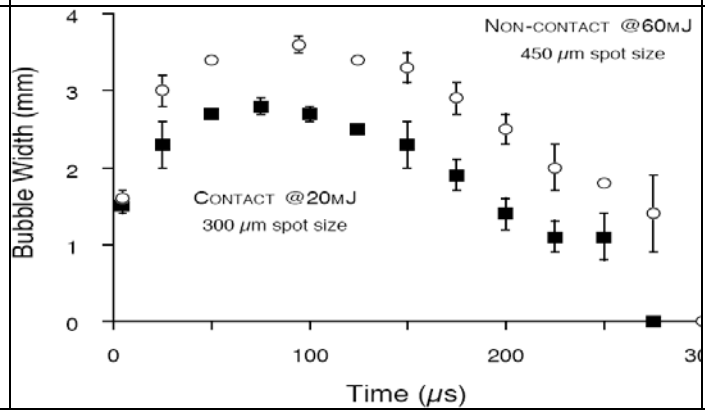


Рис.5.5 Слева: **Эффективность абляции тромба** (свиного) **1 μs** импульсом для различных размеров облучения.

Справа: **Размер пузыря** как функция времени после лазерного импульса для контактной и неконтактной абляции

Черные маркеры – контактная абляция, светлые–неконтактная

На Рис. 5.4 видно, что лазерный импульс генерирует кавитационный пузырь или у конца волокна или на поверхности желатина в зависимости от того, где была поглощена лазерная энергия. Максимальный размер пузыря 3.6 мм через 95 мксек. Пузырь полностью схлопывается через ~300 мксек после лазерного импульса. *Удаление же самого материала длится 300-900 мксек.*

Эффективность абляции (мг/Дж) относительно постоянна (Рис. 5.5), но различна для контактной и неконтактной абляции. Кроме того, даже минимальная эффективность абляции (2.4 мг/мДж) существенно больше, чем предполагает простое испарение (теплота испарения воды ~2.5 кДж/г и, при абляции только за счет испарения, удаление тромба происходило бы с эффективностью 0.4 мг/Дж).

Следовательно, процесс абляции должен сопровождаться механическим разрушением тромба.

Давление пузыря

Типичный ход давления при неконтактной абляции лазерным импульсом 30 мДж желатина под водой (Рис.5.6). Первый пик - от вопны термоэластичных напряжений. Второй пик - через 300 мксек, генерируется при коллапсе кавитационного пузыря. Амплитуды давления (Рис.5.7) при расширении пузыря и при схлопывании примерно равны.

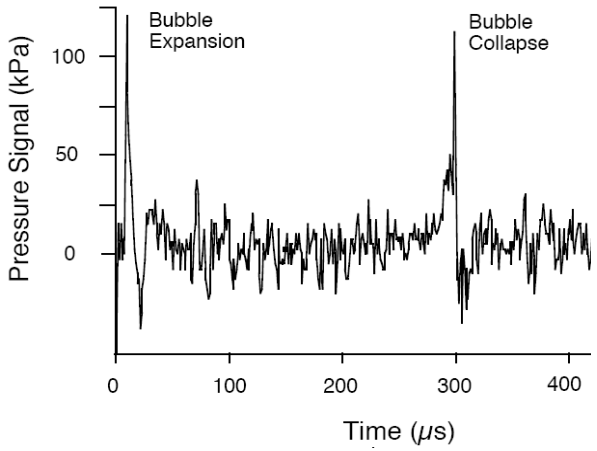


Рис.5.6 Давление индуцируемое кавитационным пузырем при лазерном облучении (катетер с 300 μm волокном).

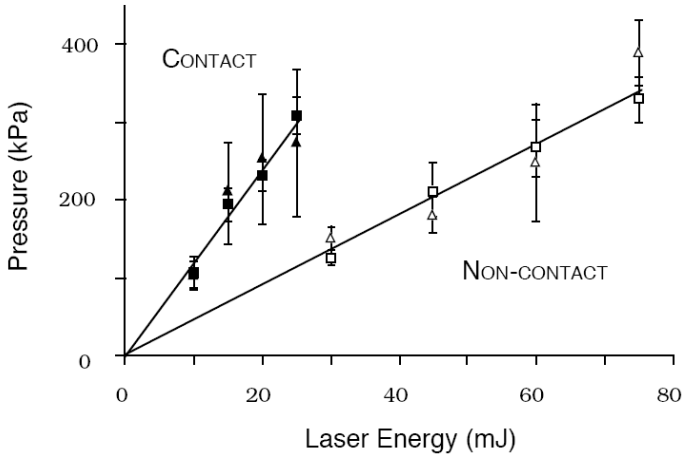


Рис.5.7 Амплитуда давлений расширения и схлопывания (**до 3 атм**) на расстоянии 16 мм от зоны абляции

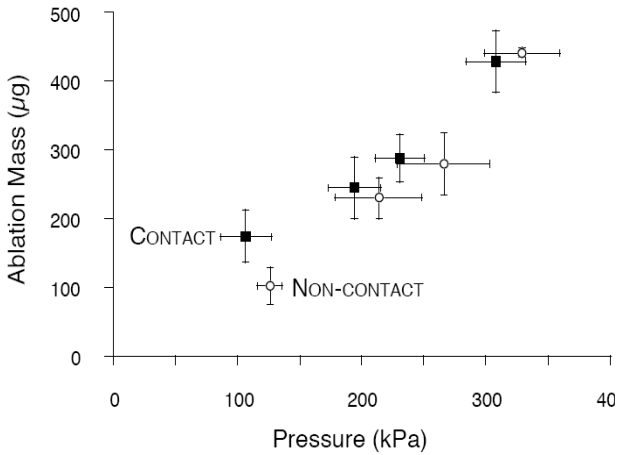


Рис.5.8 Масса удаленного тромба как функция давления расширения пузыря в желатине с поглощения 100 см$^{-1}$.

Давление, генерируемое при контактной абляции, ~0,1 атм/мДж и в три раза меньше при неконтактной абляции. *Контактная абляция обеспечивает более высокое давления расширения благодаря наличию* ***границы волокно-жидкость.*** Полная удаленная масса ткани (Рис.5.8) линейно зависит от энергии (давления) сформированного пузыря. Это предполагает, что пузырь непосредственно ответственен за процесс абляции. Однако, на формирование пузырей

расходуется только малая часть полной лазерной энергии, так что возможно, что пузырь только сопутствует другим механизмам абляции.

Четкий кавитационный пузырь формируется, растет и схлопывается без образования вторичного пузыря, входит ли стекловолокно в контакт с поверхностью или нет. *Абляция материала следует за коллапсом пузыря.* Для пузырей примерно равного размера время жизни пузыря также подобны для контактной и бесконтактной абляции.

Контактная и бесконтактная абляция различаются:

- Форма неконтактных пузырей (при максимальном размере) является более сферической, чем при контактной абляции.
- Контактная абляция удаляет материал через двойной интервал коллапса кавитационного пузыря.
- Бесконтактная абляция требует примерно трехкратной лазерной энергии для удаления одного и того же тромба по сравнению с контактной.

Остаточный тромб на стенках сосуда (париетальный тромбоз) удаляется не так легко; всегда остаются белые куски фибрина. Этот ***пристеночный фибрин*** может быть мощным катапизатором ***повторного тромбоза in vivo.***

5.2 Особенности абляции в лазерном тромболизисе

Согласно американской сердечной Ассоциации, в 2000 были выполнены 1 025 000 операций чрескожной сосудистой коронарной ангиопластики; из них 561 000 была баллонная ангиопластика с применением стентов (Рис.5.9 и Рис.5.10)

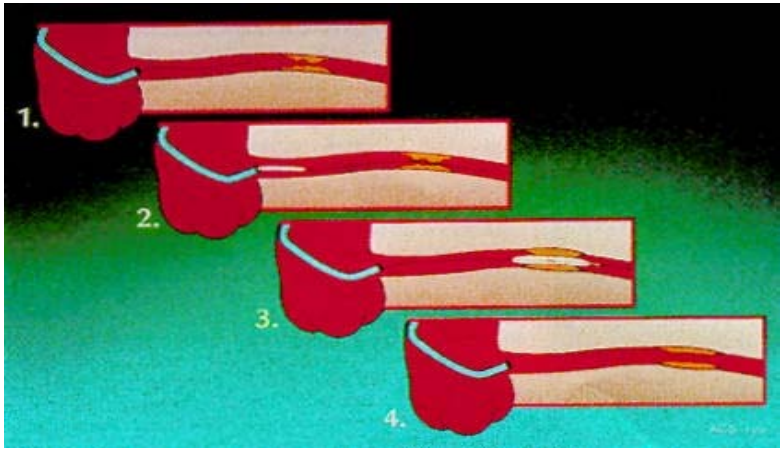


Рис.5.9 Баллонная ангиопластика [71].
Гибкий катетер подводится к стенозу артерии (1); сжатый баллон продвигается по направляющей (2) и раздувается поперек стеноза (3); стеноз уменьшается (4) при расслаивании и сжатии бляшки

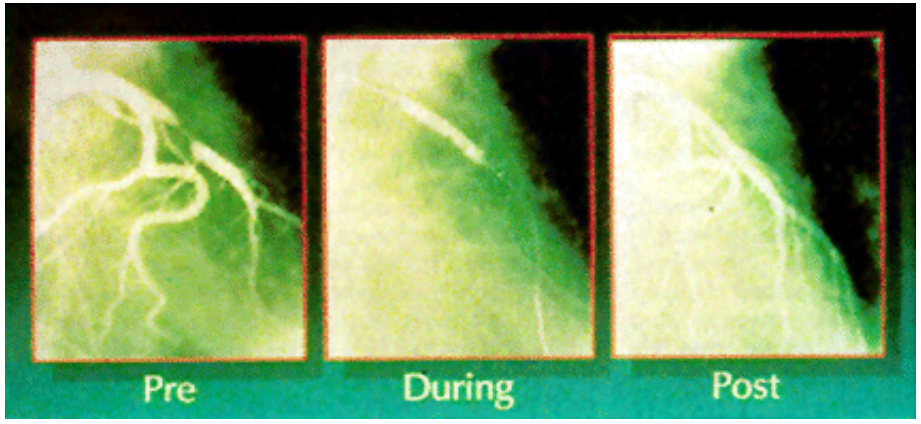
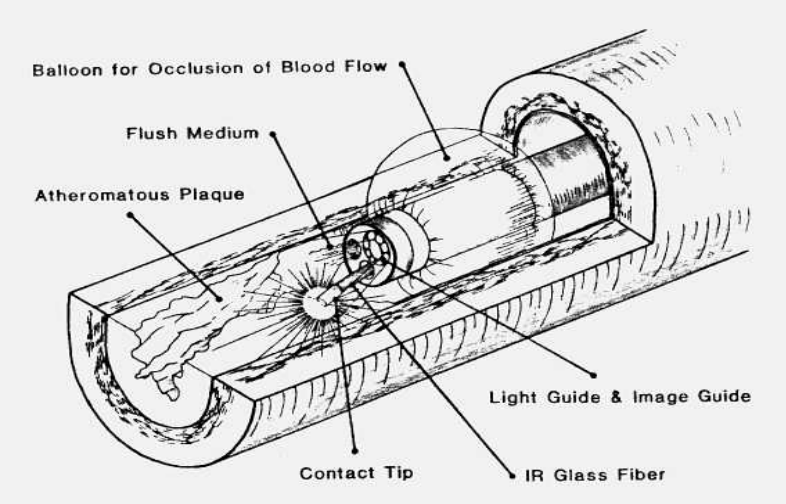
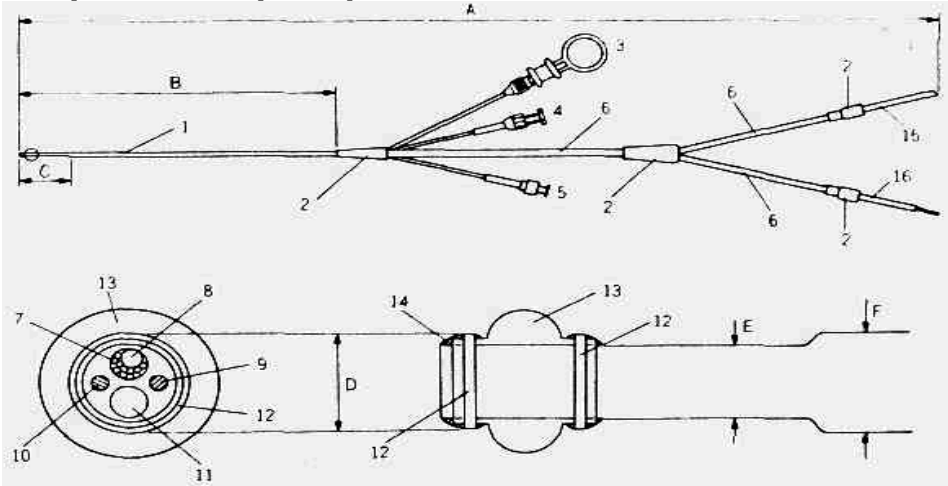


Рис.5.10 Ангиограмма стеноза в левой нисходящей коронарной артерии, успешно уменьшенного баллонной ангиопластикой. Баллон заполнен контрастным веществом и может быть виден полностью раздутым в течение ангиопластики (средний снимок)

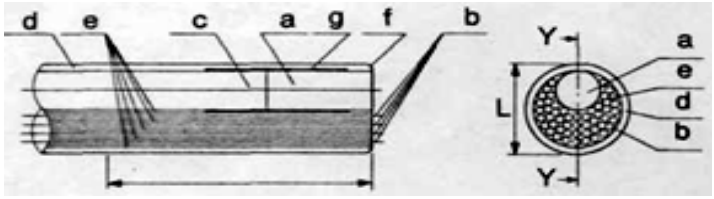
5.2.1 Сердечно-сосудистые катетеры для коронарной ангиопластики



a) Схема лазерной ангиопластики



b) Конструкция 5-функционального коронарного катетера [72]
8-диагностический канал, 9- проводник,11-рабочий канал, 13-баллон



c) поперечное сечение диагностического канала
a –объектив, b – LG, c - IG, e - адгезия

Рис.5.11 Сердечно-сосудистый 1,5 мм катетер для внутриполостной коронарной ангиопластики

1) ***Изображающее волокно*** IG Уменьшение диаметра изображающего волокна - основы ультратонких эндоскопов, достигнуто при высокой NA волокна *Ø4-5 мкм* -элемента изображения, уменьшении толщины межволоконного слоя **-** *10-15 мкм* и оптимизации структуры жгута. Внешний диаметр изображающего жгута на 3000 пикселей 0.25-0.3 мм

2) ***Световой проводник*** LG состоит из жгута волокон с NA от 0.56 до 0.72 и внешним диаметром 20-50 мкм.

3) ***Линза*** **(selfoc)** с диаметром ~1.1Ø изображающего жгута и углом зрения до 65^{o} используется как объектив. Сферические линзы, ограниченные минимальным внешним диаметром **0.35мм**, менее выгодны по углу зрения, обработке, стоимости и т.д., и не подходят для ультратонких эндоскопов.

4) ***Баллон,*** присоединенный к дистальному концу, раздувается, центрируя катетер относительно внутренней стенки кровеносного сосуда, блокирует поток крови и обеспечивает поле зрения изображения в потоке прозрачной жидкости.

5) ***Вводимая часть*** Ультратонкий многополостный эндоскоп с внешним диаметром 1.5 мм, баллоном, угловым механизмом имеет металлический проводник с диаметром **0.08 - 0.15 мм** и гибкий дистальный конец**.**

5.2.2 Лазерная технология изготовления коронарных стентов

Стенты, тонкие сетчатые трубки, вводимые катетером через внутривенную иглу в больные артерии, революционизировали лечение атеросклероза, уменьшив вероятность рестеноза - повторного закрытия артерии после ангиопластики (Рис.5.12). Стент (тонкостенная трубка из металлического сплава или пластмассы с прецизионными разрезами по винтовой спирали, диаметр 0,5-2 мм, длина до150 мм и толщина стенки 30-600 мкм) расширяется вместе с баллоном (до сантиметра при введении в большие кровеносные сосуды) и остается в сосуде, после его удаления, препятствуя рестенозу. Пациент не спит в течение процедуры, которая занимает от 90 минут до двух часов и. часто уходит домой в тот же самый день. К сожалению, баллонная ангиопластика, в том числе и с использованием стентов, не гарантирует 100% успеха. В этом случае рестеноз удаляется только полостной хирургической операцией – коронарным шунтированием.

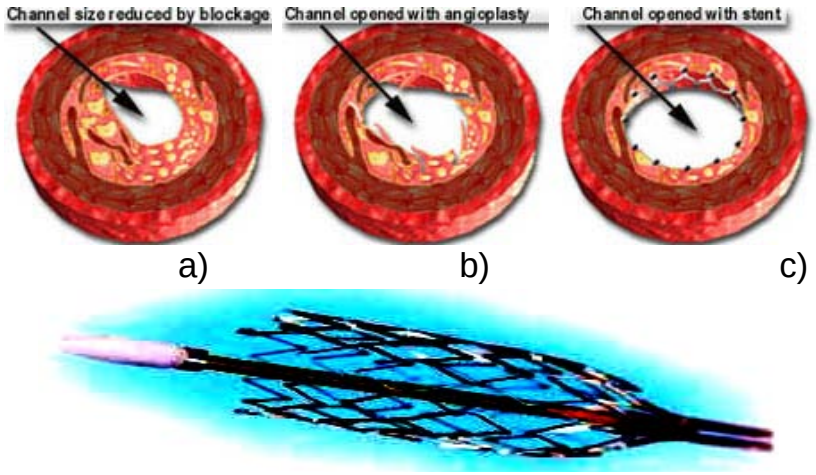


Рис.5.12 Стентовая ангиопластика
a) стеноз сосуда b) после баллонной ангиопластики
c) стент развернут
Развернутый стент на конце катетера (внизу)

Точность и качество изготовления стентов чрезвычайно высокие, а в совокупности с требованием низких затрат при высокой производительности ведет к очень сложной прикладной задаче [73,74]. Первоначально в ангиопластике использовались чисто металлические стенты из нержавеющей стали, хром-кобальтовых или никель-титановых сплавов. Стент предполагает долговременное нахождение в кровеносном сосуде, поэтому требования к точности формы и качеству его обработки чрезвычайно высокие – отсутствие царапин, выемок, примесей и тем более порванных нитей. Трехмерный оптический профилометр (интерферометрия белого света) позволяет обеспечить скорость и надежность результатов измерений стента, обеспечивая разрешение с нанометровой точностью, как по плоскости, так и по высоте.

Обработка тонкостенных металлических или пластмассовых стентов с субмикронной точностью и высокой производительностью может выполняться только с помощью лазерной резки и сварки, поскольку изготовление желательных профилей другими методами становится трудным из-за уменьшающегося диаметра и толщины стенок.
Первоначально для изготовления металлических стентов использовался Nd:YAG лазер, Лазер идеально подходил для выполнения требований изготовителей коронарных и других типов стентов диаметром до 0,5 мм. Лазер, работающий в режиме TEMoo с гальванометрическим с высокой скоростью перемещением луча, делает 15-20 мкм разрезы, не повреждая противоположной внутренней стенки стента. Минимальная зона теплового воздействия (HAZ) меньше 3 мкм в стали - другое очень важное преимущество YAG лазеров по сравнению, например, с CO_2 лазерами.

При использовании экранирующего газа (N_3, Ar) вместо обычно используемого O_2, никакого плавления не происходит в течение резки. Края реза настолько острые и чистые, что почти не требуется пост-обработка.

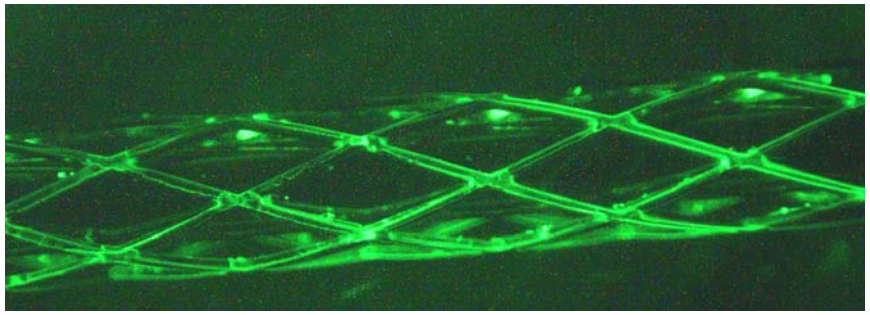


Рис.5.13 Стент с антикоагуляционным покрытием [76]

Однако, чисто металлические стенты имеют высокий уровень рестеноза. Новые разработки (drug eluting stents) включают нанесение покрытий с антикоагулянтом (Рис.5.13), препятствующим рестенозу и выводимым из покрытия в течение 8-10 недель. Сегодня это самый распространенный тип стентов; их выпускается более 10 миллионов в год. Но это усовершенствование накладывает дополнительные требования на их обработку. Для необходимой дозы препарата, толщина покрытия составляет 25-50 мкм, уменьшая тем самым толщину нитей (от ~110 мкм до 60-85 мкм) и, соответственно, площадь металлической подложки (до 6-8 % от полной поверхности).

Переход к элюирующим стентам потребовал и переход от ламповой к диодной накачке. Основной проблемой с лампами, кроме их ограниченной долговечности ~2000 часов, был дрейф лазерного луча (термолинза в активном элементе), приводящего к дефектам обработки.

50 Вт Yb-волоконный лазер (1,08 мкм, “RedPower”, Саутгемптон, Англия) с фокусировкой в пятно 10-12 мкм и скоростью реза при жидкостном охлаждении заготовки до 1000 мм/мин (Рис.5.14, слева) в 5 раз превышает по производительности Nd:YAG лазер за счет намного более чистого и тонкого реза. Сразу после лазерной резки стент проходит электрополировку и термообработку. Рис.5.14, справа, показывает точность изготовления стента fs-волоконным Er лазером (λ=1,55 мкм, 2,5 Вт).

Стенты используются почти в 50-75% случаев коронарной ангиопластики, однако их затруднительно ставить в изгибы кровеносных сосудов (особенно, если много кальция в стенке) и они не пригодны для использования в тонких сосудах. Для таких случаев в качестве одной из методик предлагается расширение канала с помощью лазера. Однако для практической хирургии такой метод не может быть пока рекомендован из-за риска разрушения стенки сосуда и рестеноза и может использоваться только при невозможности расширения сосуда другим способом.

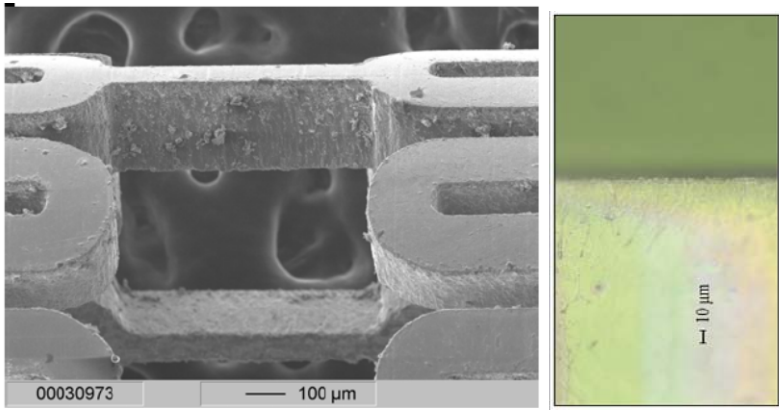


Рис.5.14 Варьируемый шаг спирали с шириной лазерного реза до 20 мкм (слева)
Однородная структура материала и четкая грань элюирующего стента, сделанного УКИ (700 fs, 25 кГц) волоконным Er лазером (справа)

5.2.3 Импульсные лазеры в ангиопластике

Создание бляшек ужесточает артерии, ограничивая кровоток. Абляцией ткани от стенок артерии может быть восстановлена их эластичность. Кровяное давление будет вынуждать артерию расширяться, как только пристеночный материал будет удален. Лазерная абляция предлагается вместо баллонной или стентовой ангиопластики, полагая, что она будет менее разрушительной для структурной целостности артерии, чем другие процедуры.

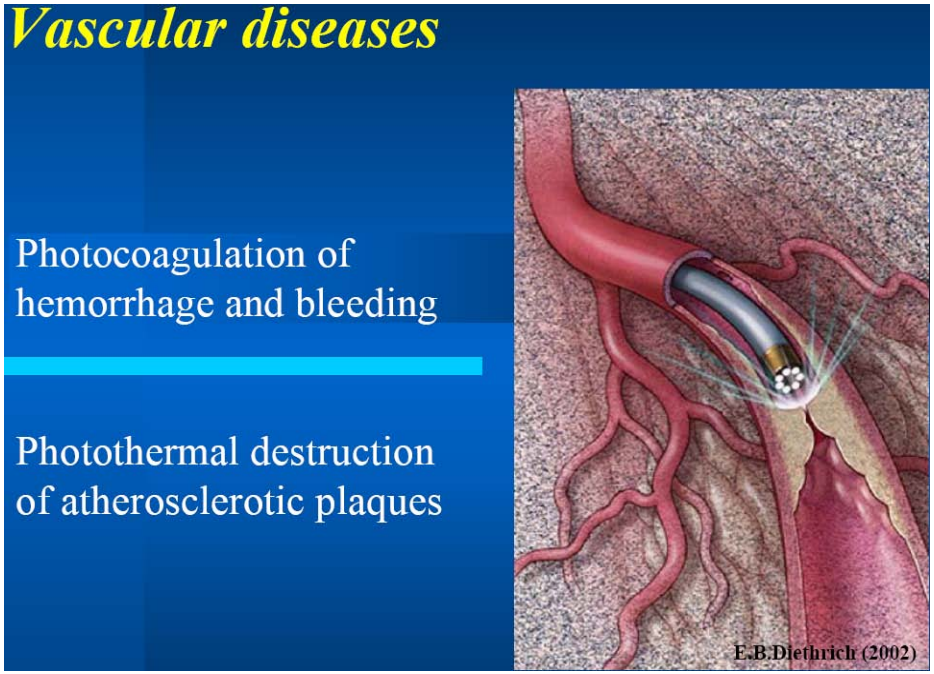




Рис.5.15 Внешний вид (слева) и поперечное сечение лазерного канала ангиокатетера
a) The Spectranetics (308 nm **XeCl** лазер, 60 мДж/мм^2, 40-80 Гц) Катетер с внешней оболочкой 9, 12, 14, 16 F (French, F=0,3 мм)
b) Наконечник лазерного УФ катетера с оптическими волокнами, расположенными по окружности

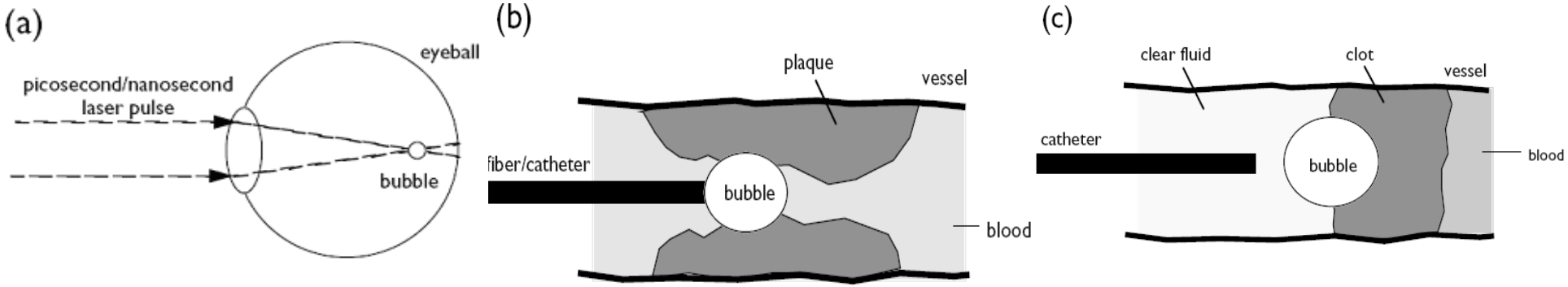
Импульсные лазеры используются для создания кавитаций (полостей) или пузырей в офтальмологии, кардиологии и урологии. Так, лазерные импульсы индуцируют плазму с последующим образованием пузырей при фотодеструкции в глазной хирургии; разрушение ткани и фрагментация камней также связаны с механизмом кавитационной эрозии в лазерной литотрипсии.

Три метода, использования лазера для генерации парогазовых пузырей или кавитации (Рис.5.16):

- В первом методе (a) пузыри генерируются **при оптическом пробое в фокусе** лазерного луча и последующем плазмообразовании. Этот метод обычно используется для внутриглазной микрохирургии. Например, Nd:YAG лазер оказался настолько успешным в секционировании непрозрачной задней капсулы хрусталика, что полностью заменил традиционный хирургический подход для часто ослабленных вторичных катаракт.

- При втором методе (b) пузыри генерируются **в абсорбирующей жидкости;** пузырь формируется на конце волоконного световода, используемого для доставки лазерного импульса,. Лазерная энергия, поглощенная кровью, производит быстро расширяющиеся кавитационные пузыри, создающие давление акустической волны между 10 и 1200 атмосферами.
- В третьем методе (c) пузыри генерируются **при поглощении света твердой мишенью**. Пузыри формируются на поверхности мишени, погруженной в прозрачную жидкость (вода или физиологический раствор). Абляция тромбов импульсным лазером в заполненном жидкостью кровеносном сосуде сопровождается процессом взрывного испарения. Быстро развивающийся пузырь разрушает кровяной сгусток.

Последние два метода использовались при лазерном тромболизисе, поскольку инициированное лазером формирование пузыря могло играть важную роль в процессе удаления тромбов.



Внутриглазная хирургия

Пузырь формируется за счет *оптического пробоя при фокусировке* ps и ns импульсов

Лазерная ангиопластика (бляшка)

Пузырь формируется за счет *поглощения крови у конца волокна*

Лазерный тромболизис (тромб)

Пузырь формируется *на поверхности тромба*

Рис.5.16 Лазерные методы генерации парогазовых пузырей

При лечении лазерным тромболизисом сердечно-сосудистой болезни удаляется бляшка, блокирующая сосуд, используя **нсек-мксек** импульсы, доставленные через проточный оптический волновод (проточный катетер). Удаление бляшки приводит к восстановлению кровотока, обеспечивая целостность сосуда. Основное преимущество лазерного лечения тромбоза по сравнению с обычным лечением сердечно-сосудистой болезни - более высокая эффективность.

1. Как влияет вязкость и плотность поглощающей жидкости на размер пузыря, сформированного в ней?

2. Каковы особенности формирования пузыря на мягкой мишени, покрытой жидкостью?

3. Как механические силы абляции влияют на динамику пузыря?

Эффективность абляции тромбозов

Процесс абляции инициируется световым импульсом, доставляемым через проточный катетер. Температура тромба увеличивается при поглощении света, достигая температуры испарения. Пузыри пара в процессе расширения и схлопывания разрушают тромб. Соотношения между этими явлениями и их влиянием на удаление тромба не ясны:

- ***Оптимальные лазерные параметры для эффективной абляции,***
- ***Порог абляции для тромбов и артерий, и***
- ***Формирование пузыря в процессе абляции.***

Порог абляции. Когда лазерная энергия вкладывается в импульс короче, чем время тепловой релаксации, тепло аккумулируется, приводя к высоким температурам. Для *сосудистых структур время тепловой релаксации порядка миллисекунд,* поэтому лазеры с деятельностью импульса меньше чем 1ms произведут наибольшее тепловое повреждение. Импульсные лазеры ультрафиолетового (эксимерный лазер, 308 нм и 351 нм, 100-200 нсек), видимого (перестраиваемый импульсный лазер на красителях, 400-600 нм, 1 мксек), и инфракрасного излучения (Ho:YAG лазер, 2.1 мкм, 250 мксек) были исследованы и для ангиопластики (реконструкция сосудов) и для тромболизиса.

Эксимерный и гольмиевый лазеры *наиболее* популярны из-за их способности обрабатывать ***и бляшки и тромбы***. Хромофором XeCl лазера является белок ткани, в то время как энергия Ho лазера поглощается водой. Оба этих хромофора присутствуют и в бляшке и в тромбе.

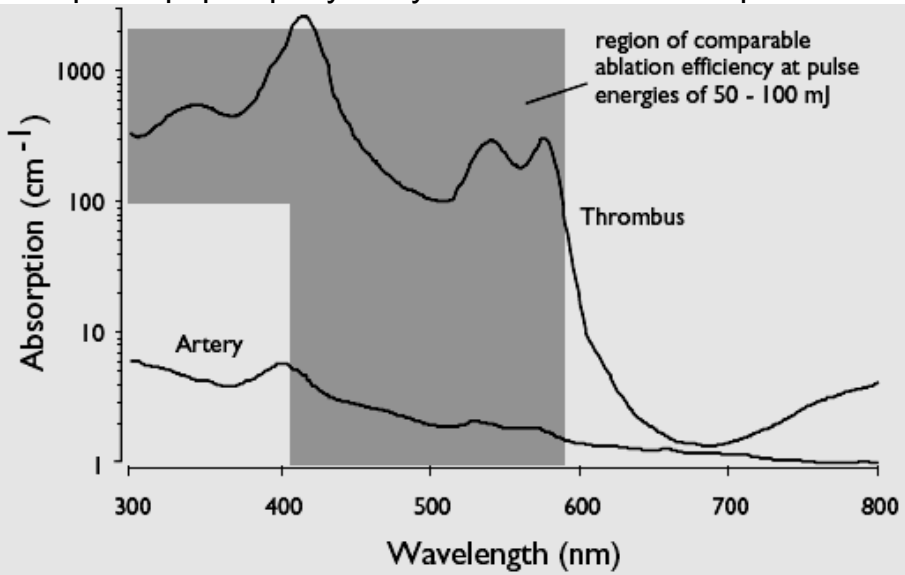


Рис.5.17 Поглощение сосуда (artery) и тромба (thrombus) Селективность обеспечивается низким поглощением артерий

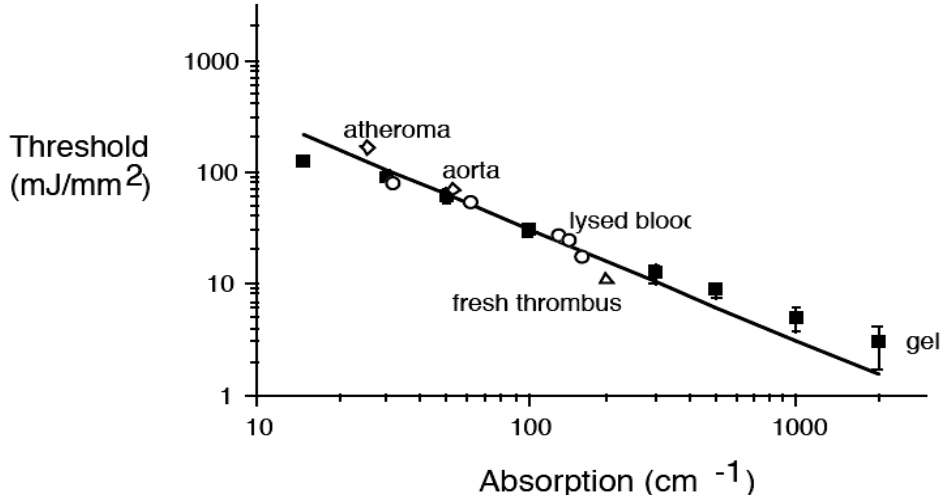


Рис.5.18 Пороговая плотность излучения (абляции), измеренная на геле, бляшке, аорте, тромбе, растворе крови с различным гематокритом от 160 мДж/мм^2 на 10 см$^{-1}$ до 8.5 мДж/мм^2 на 1000 см$^{-1}$. Пороговая поверхностная температура считается 100^{o}C

Так как выбор лазерной длины волны определяют **коэффициенты поглощения тромбов и стенок сосудов**, (Рис.5.17) пороги абляции тромба и стенки сосуда на любой длине волны в видимой области спектра могут быть предсказаны. Плотность энергии излучения для лазерного тромболизиса выбирается такой, чтобы она была выше пороговой для тромба, но ниже для артерии (Рис.5.18).

Однако, важно отметить, что эти пороговые значения измеряются *in vitro*. **Ситуация *in vivo* может быть совсем иной:**

- ***На внутренней стенке сосуда может быть тонкий слой крови. Тогда плотность энергии, даже ниже пороговой для артерии, может привести к абляции этого слоя крови и, соответственно, к повреждению прилегающей стенки сосуда.***
- ***Другой фактор, который должен** быть рассмотрен - то, что внутрисосудистый пузырь, сформированный в течение абляции тромба, может быть достаточно большим, чтобы расширить артерию* (Рис.7.19) *и вызвать разрыв ее стенок. Энергия, требуемая для формирования такого большого пузыря, может быть меньше, чем для непосредственной абляции артерии, накладывая тем самым еще более жесткие ограничения на максимальную энергию излучения.*

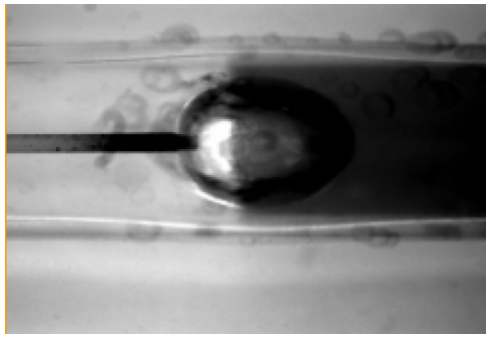


Рис.5.19 Расширение сосуда, за счет формирования пузыря. Пузырь генерировался при абляции 100 $см^{-1}$ в 3 мм трубке. Энергия импульса была 50 мДж и поставлялась 300 мкм волокном

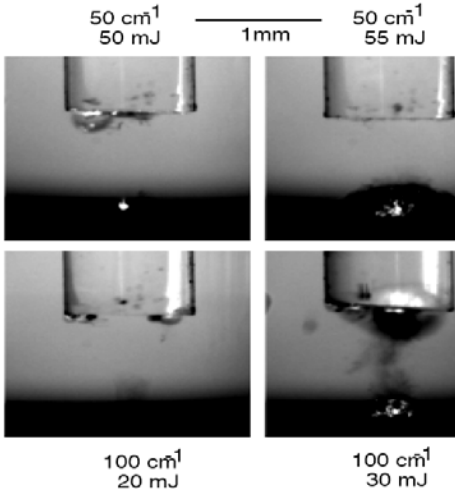


Рис.5.20 Абляция под водой формируется на пороге образования пузыря пара и материал удаляется через 5 мксек после лазерного импульса

.

В случае крови и тромба, оптическая глубина проникновения меняется от 5 до1600 мкм в области 300-600 нм. Выбор лазерной длины волны определяется коэффициентами поглощения стенки сосуда и тромба. Избирательность все еще сохраняется, так как поглощение в стенках сосуда <10 $см^{-1}$ в этом диапазоне волн. Для эксимерных и микросекундного лазера на красителях, работающих на длинах волн 300-600 нм, благодаря выполнению условия теплового удержания, тепло не рассеивается из облучаемого объема в течение лазерного импульса, и при превышении порог испарения ткани, начинается испарение (Рис.5.20.) Эксперимент показывает, что поглощение не

сильно влияет на удаление материала выше порога; поэтому ***испарение вряд ли является доминирующим процессом***. Доминирующий фактор в удалении массы внутри жидкости - механическое действие, которое является наиболее вероятным результатом расширения и/или коллапса пузыря. Более высокая эффективность абляции с волокнами большого диаметра при равных энергиях предполагает, что катетеры больших размеров были бы лучше при создании более широкой полости в течение лазерного тромболизиса.

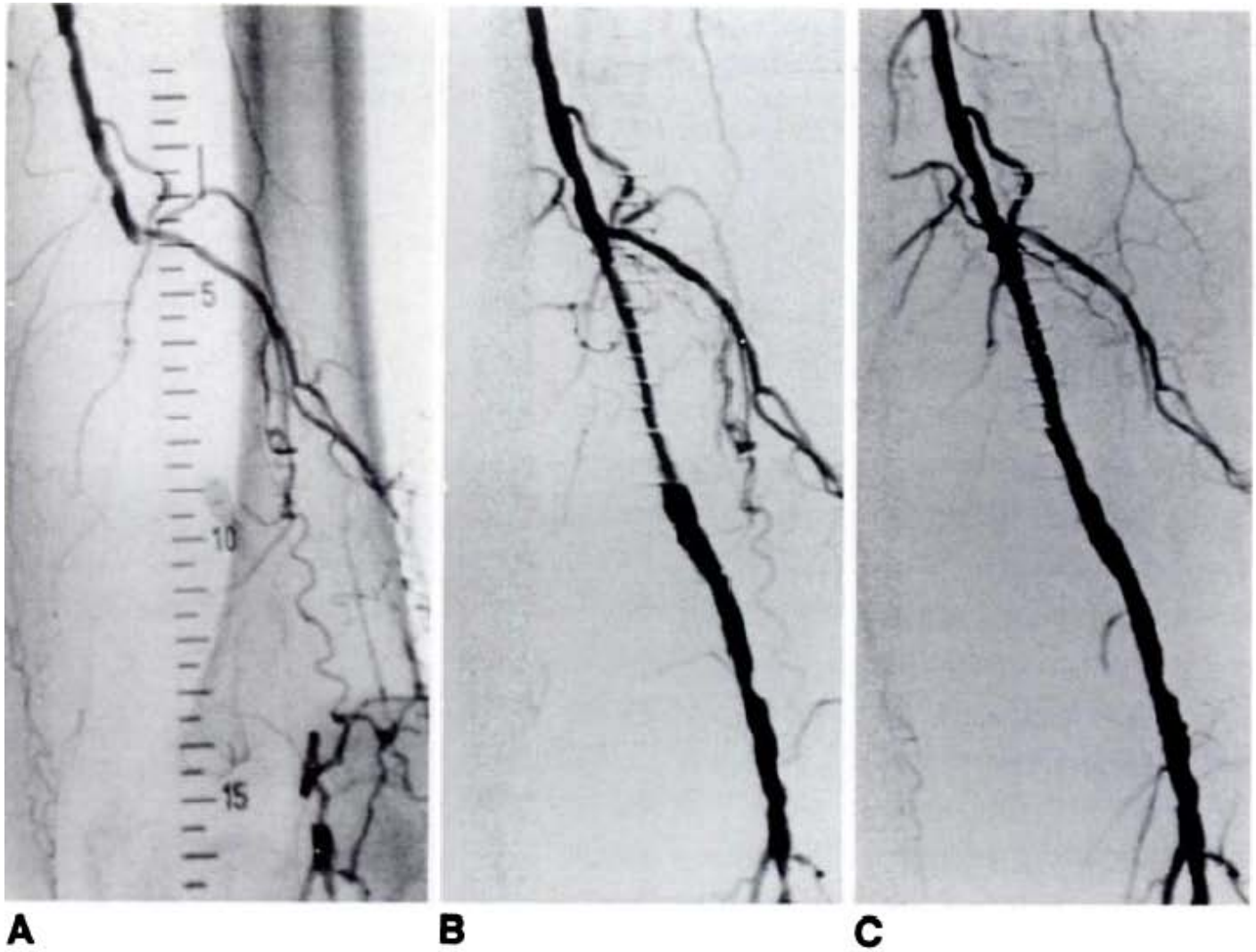


Рис.5.21 Лазер на красителе в баллонной ангиопластике закупорки левой бедренной артерии страдающей диабетом 65-летней женщины.
A. Ангиограмма до операции – 5 см закупорка артерии (плохо видно из-за отсутствия заполнения кровью)
B. Ангиограмма после 4-х проходов 9-Fr мультиволоконным катетером (70 мДж / импульс) показывает ~50% остаточный стеноз с гладкими краями.
C. Ангиограмма после дилатации 6 мм баллоном – диаметр сосуда достаточен (7 мес. без болей)

5.2.3.1 Ограничения лазерной ангиопластики

В тромболизисе лазерные импульсы, очищающие артерии от тромбов (кровяных сгустков), генерируют кавитационные пузыри в кровеносном сосуде при поглощении ими или окружающей их жидкостью (кровь, физиологический раствор) лазерной энергии. Пузыри расширяются и коллапсируют в пределах миллисекунды, разрушая тромбы. Безопасность операции достигается при использовании лазерных длин волн, которые относительно сильно поглощаются кровяным сгустком по сравнению со стенкой сосуда.

При лазерном тромболизисе импульсы доставляются к тромбу световодом, конец которого или ***контактирует или не контактирует с тромбом*** (Рис.5.22)***.***

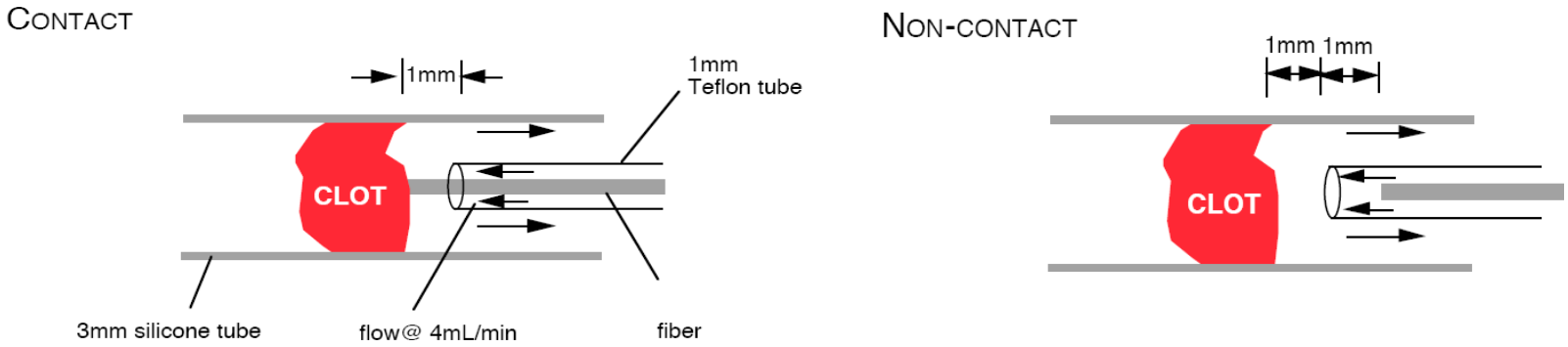


Рис.5.22 Контактная и неконтактная абляция

В обоих случаях поток чистой жидкости из катетера 4 мл/мин вымывает остатки органических веществ из зоны абляции.

Контактный метод (абляция происходит на конце волокна) используется с эксимерным (308 нм) и Ho (2.1 мкм) лазерами. Процессы абляции весьма отличны для контактного и бесконтактного методов – контактная УФ абляция бляшки более эффективна, чем бесконтактная абляция, когда используется та же самая энергия излучения

В видимой области спектра тромб поглощает намного сильнее, чем артерия. В этом случае импульсы лазера на красителе или второй гармоники Nd:YAG лазера могут удалять тромб ***бесконтактным*** *способом*. Так как порог абляции ниже при более высоком поглощении, плотность энергии, требуемая для абляции тромба намного меньше, чем для артерии. *Это обеспечивает лазерам видимого диапазона уникальную возможность селективной абляции тромба.* Для бесконтактной абляции:

- *плотность энергии излучения зависит от расстояния между поверхностью тромба и волоконным концом из-за расходимости лазерного луча.*
- *лазерная энергия может быть ослаблена поглощением окружающей среды.* Если используется *катетер с жидкостным световодом* (Рис.5.23), то поток жидкости из открытого конца катетера смывает кровь и продукты абляции, расчищая путь лазерному излучению к тромбу.

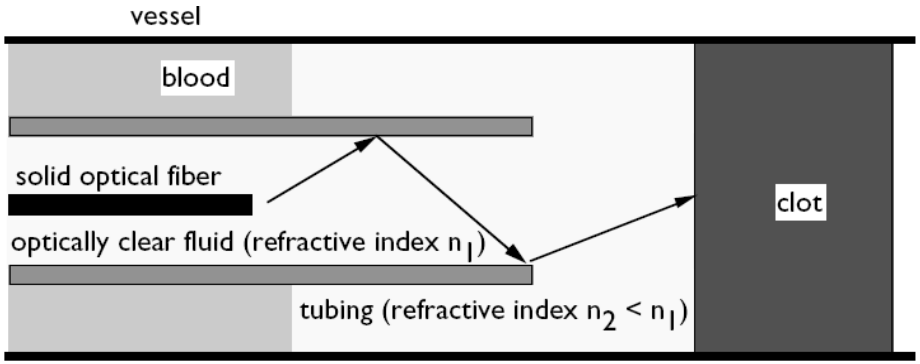


Рис.5.23 Жидкостный световод

делает катетер более гибким, чем традиционный стеклянный волоконный световод, и его более мягкий конец представляет меньшую опасность для артериальной стенки. Кроме того, используемая ***жидкость – рентгеноконтрастная***, позволяет в реальном времени контролировать операцию, используя ангиографию.

Когда конец волокна в контакте с поверхностью тромба, эти проблемы исчезают. При контакте конца волокна с тканью также появляется возможность создания режима инерциального удержания. В этом случае, давление, вызванное импульсом Ho:YAG лазера (2.1 мкм) в режиме свободной генерации, было в 2-6 раз выше чем для бесконтактного удаления в воздухе.

Кавитационное расширение и коллапс пузыря Лазерная ангиопластика (реканализация сосудов, которые заблокированы жировой или атеросклеротической бляшкой) выполняется, главным образом, используя импульсы эксимерного лазера (λ=308 нм) обеспечивая высокую точность первичной стадии процесса абляции ткани. Однако драматические последствия динамики кавитационного пузыря (Рис.5.24) были осознаны только после **нескольких лет клинической практики**, а именно:

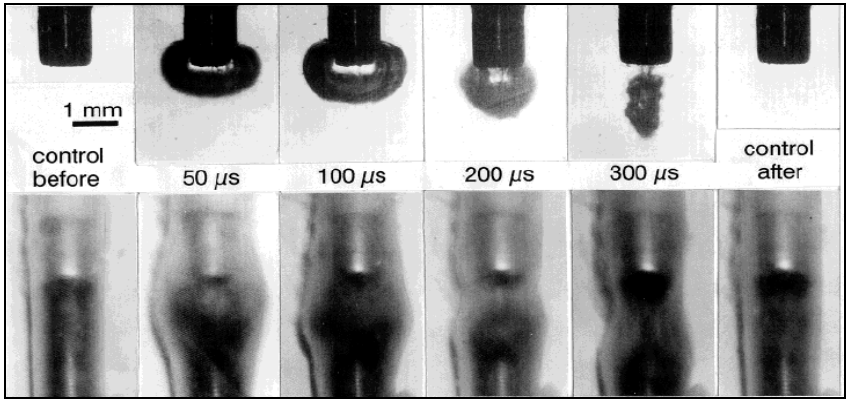


Рис.5.24 Кавитационное расширение и коллапс пузыря (эксимерный **XeCl** лазер, λ=308 нм, 115 нсек, 6 Дж/см^2) в **растворе гемоглобина** (верхний ряд) и внутри **бедренной артерии кролика** (нижний ряд).

Расширение и внедрение в тело стенок артерии осциллирующим пузырем производят механическую травму в стенке сосуда в течение лазерной

- расширение пузыря, вызванное взрывным испарением в жидкой среде, ведет к быстрому расширению сосуда в микросекундные времена, которое часто сопровождается разрывом стенок сосуда;
- последующий коллапс пузыря вызывает внедрение сосуда в тело, к которому добавляется механическая травма стенки сосуда;
- механическая травма стенки сосуда в свою очередь приводит к рестенозу (повторному сужению сосуда), который был клинически отмечен после лазерной ангиопластики.

Итак, абляция растет с увеличением энергии, увеличением размера пузыря, и увеличением давления расширяющегося пузыря, которое является самым важным параметром в лазерном удалении мягких материалов в жидкой среде. Недостатком лазерных методик лечения тромбозов сосудов стала невозможность полного удаления больших тромбов, с которыми иногда сталкиваются в сердечных приступах. А любой оставленный позади сгусток крови действует как подложка для рестеноза (повторного формирования тромба). Другой серьезный недостаток лазерной ангиопластики связан с возможностью повреждения стенок артерии при кавитации пузыря (Рис.5.25 и Рис.5.26).

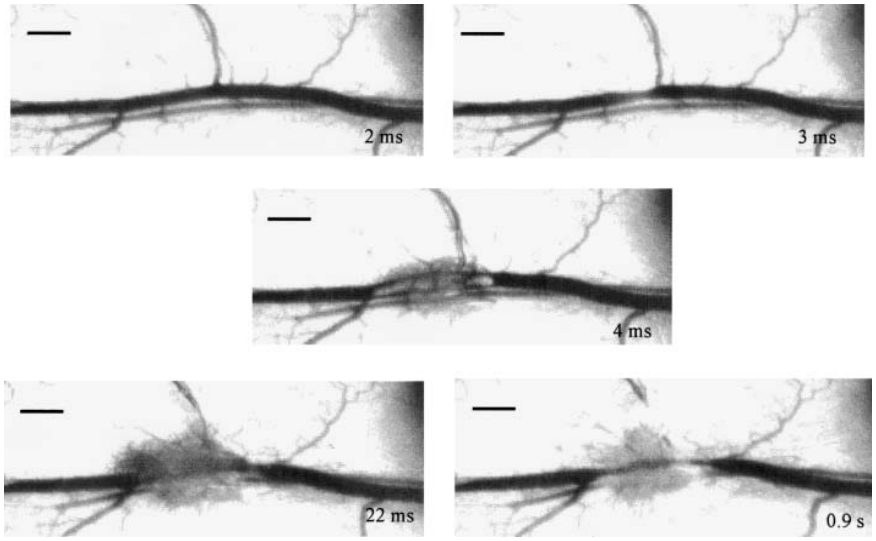


Рис.5.25 Внутрисосудистая кавитация с разрывом стенки сосуда на пороге кавитации (400 Дж/см^2, 1064 нм, 25 мсек)

Коагуляция крови начинается через 2 мсек после начала лазерного импульса, растет в длину и на 3 мсек начинает отделяться от центра облученной зоны.

Кавитация и разрыв стенки появляются на 4 мсек лазерного импульса. Облученный сегмент сосуда начинает кровоточить. Масштаб 500 мкм.

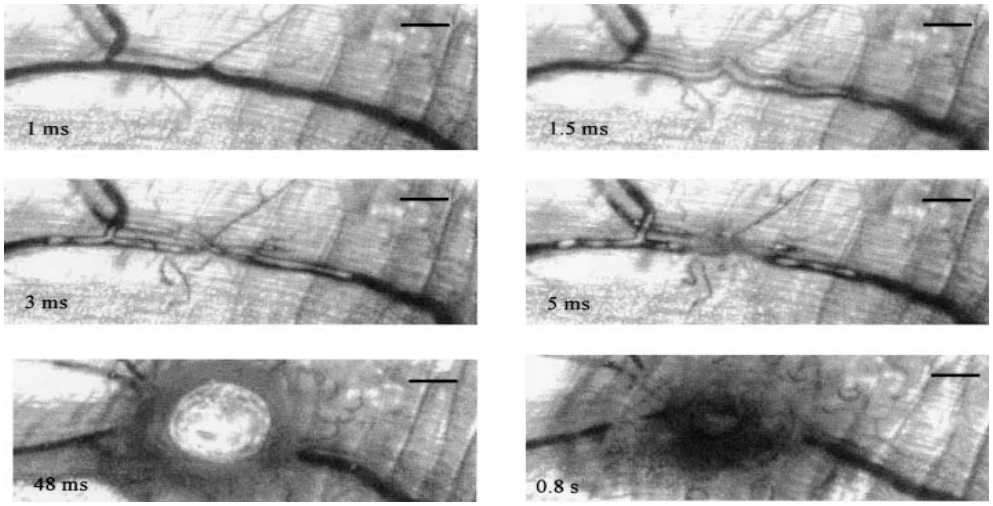


Рис.5.26 Внутрисосудистая кавитация с экстраваскулярным пузырем при плотности энергии существенно выше порога кавитации (160 Дж/см^2, 532 нм, 50 мсек)

Коагуляция крови и кавитация внутри сосуда начинаются через 1 мсек и 1,5 мсек после начала лазерного импульса, соответственно. Пузырёк пара распространяется вдоль сосуда (3 мсек).

Стенка сосуда разрывается и на 5 мсек **начинает формироваться огромный пузырь**. Появляется кровотечение и повреждение периваскулярного коллагена сосуда.

После того, как это было понято, ***лазерная ангиопластика была оставлена большинством клиницистов.*** Лазер теперь используется только после обычной баллонной ангиопластика, чтобы уменьшить остаточный стеноз или удалить оторвавшийся лоскут, чтобы избежать резкой закупорки. Однако, даже эта ограниченная роль перехвачена другой категорией новых ангиоустройств - элюирующими стентами, хотя, внутристентовое лазерное удаление ткани до баллонного расширения еще может быть привлекательной альтернативой.

Фемтосекундные ИК лазеры в лечении атеросклероза [75]. Как альтернатива другим методам, предполагается, что лазерная абляция фемтосекундным Cr:Forsterite лазером (λ =1230-1270 нм), сопровождаемая ОСТ, может быть менее разрушительной для структурной целостности артерии. Короткое время воздействия и высокая пиковая мощность *при минимальном поглощении* определяют низкий энергетический порог тепловых и механических побочных эффектов при создании плазмы в ткани. При расширении плазмы материал эжектируется из площади мишени, а поскольку такая абляция не носит тепловой характер, кавитация и переходные процессы давления внутри ткани сильно ослаблены.

5. 3 Обработка варикозных вен (лазерная внутривенная абляция)

Лазер в ангиохирургии появился почти 20 лет назад, как технология для испарения атеросклеротических бляшек. Однако, цель - создание канала без перфорации артериальной стенки, оказалось нерешенной. Более чем десятилетие спустя, снова возник интерес к лазерам в связи с внутривенной термоабляцией, закупоркой поверхностного венозного обратного потока (дефлегмации). Механизм действия внутривенной лазерной терапии включает тепловое повреждение стенки вены (*лазер заставляет кровь кипеть*), приводящее к разрушению интимы



Endovenous Laser Treatment and Ambulatory Phlebectomy



Endovenous Laser Treatment



(**повреждение эндотелия),** денатурации **и сокращению** коллагена ткани. Результат - утолщение стенки вены и сокращение или тромбоз люмена (*закупорка вены*).

Лазерная внутривенная терапия (EVLT) оказался действенным способом лечения больших подкожных вен ноги (GSV) обходным венозным шунтированием с помощью излучения диодного лазера (**810 нм).** Луч проходит через 600-мкм волокно и позиционируется на 1 - 2 см ниже SFJ (the saphenofemoral junction). Процедура EVLT – безопасная и минимально агрессивная процедура в обработке варикозных вен без рубцевания (конкурент радиочастотному удалению). Лазерная энергия минимизирует толщину стенки вены, сокращая их и закрывая дефектную вену так, чтобы кровь не могла течь через нее. Это устраняет выпирание вены. После лечения кровь из дефектной вены распределяется по нормальным венам ноги. Абляции подкожной вены с использованием диодного лазера - амбулаторный метод с местным анастезированием, занимает приблизительно 45 минут и менее болезненный, чем традиционное хирургическое вырезание GSV.

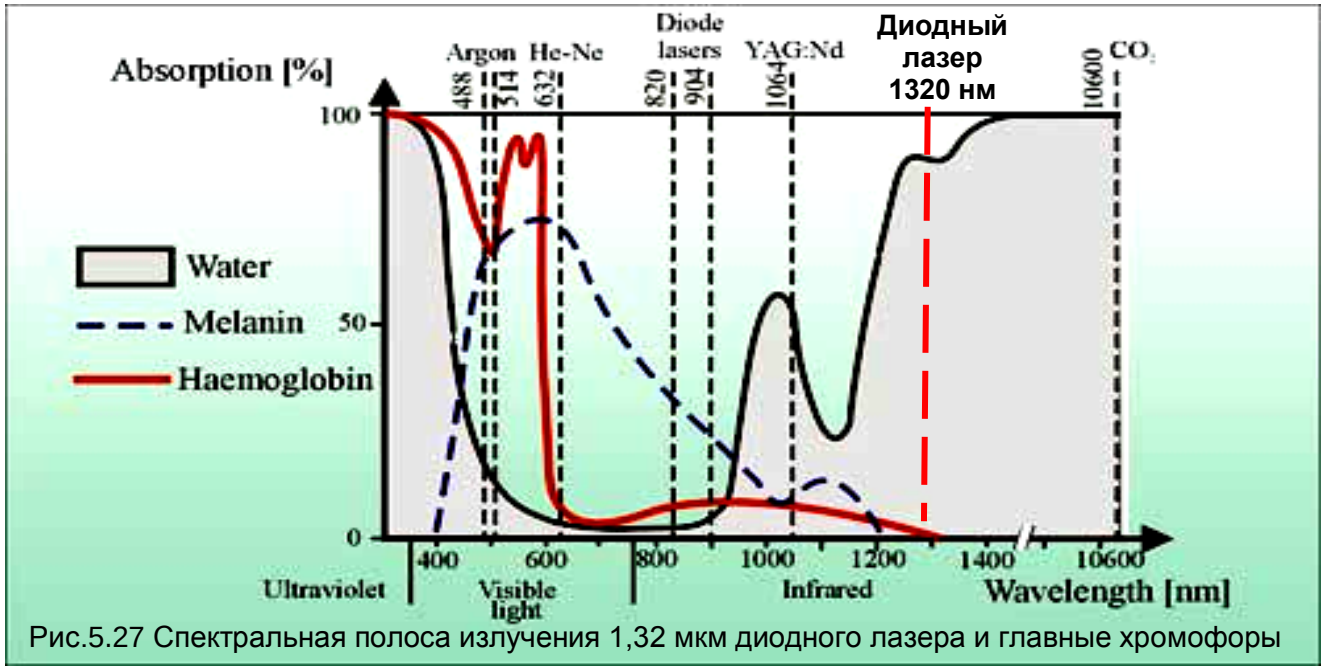


Рис.5.27 Спектральная полоса излучения 1,32 мкм диодного лазера и главные хромофоры

В попытке обойти проблемы, связанные с гемоглобин-поглощающими длинами волн, 1320 нм лазер был предложен в 2002 для внутривенной абляции [76].

1.32 мкм уникальная селективная длина волны для внутривенной абляции, поскольку для нее вода ткани – хромофор (Рис.5.27), что позволяет селективно нагревать стенки вены, а *присутствие или отсутствие гемоглобина внутри сосуда не уменьшает эффективность лечения.* US FDA в 2004 разрешило применение 1320 нм для обработки GSV, и в 2005 для дефлегмации в малых подкожных венах. Опыт с 5-Вт 1320 нм лазерами показывает сокращение боли и кровоизлияний до 80 % по сравнению с 810 нм лазерами при обработке *больших подкожных вен до 1.2 см в диаметре*. Уменьшение боли с 1320 нм лазерами связано с уменьшением перфораций вены, уменьшением вероятности формирования тромбов, более однородным нагреванием. Боль после обработки 1320 нм лазером связана, вероятно, с рассеянием тепла в окружающую ткань, а

не с перфорациями вены, поскольку область кровоизлияний крайне низка. Излучение (1320 нм, 5 Вт) пропущенное через 600 мкм волокно с диффузным наконечником и перемещающееся в вене с 2 мм толщиной стенки со скоростью 1 мм/сек, приводит к пиковой температуре внешней стенки вены 48°С. К сожалению, для эффективного уплотнения и сокращения подкожных вен иногда должны использоваться более высокие мощности. ***И снова проблемы*** **!**

5.4 Лазерная ангиопластика в среднем ИК диапазоне. Новый подход

В среднем ИК диапазоне лежит полоса поглощения коллагена с максимумом вблизи 6 мкм, в частности, на 5.75 мкм находится пик поглощения атеросклеротической патологии (Рис.5.28 и Рис.5.29) [77]. В последние 3-5лет, в связи с успехами в разработке мощных параметрических генераторов света (ПГС) среднего ИК диапазона (область перестройки 3-8 мкм) на основе нелинейных кристаллов ZGP или PPLN с накачкой Tm (λ=1,94 мкм) или Nd (λ=1,06 мкм) лазером, соответственно, появилась возможность создания селективного источника, в т.ч. для ангиопластики с λ= 5,75 мкм. Излучение среднего ИК диапазона эффективно передается полым световодом.

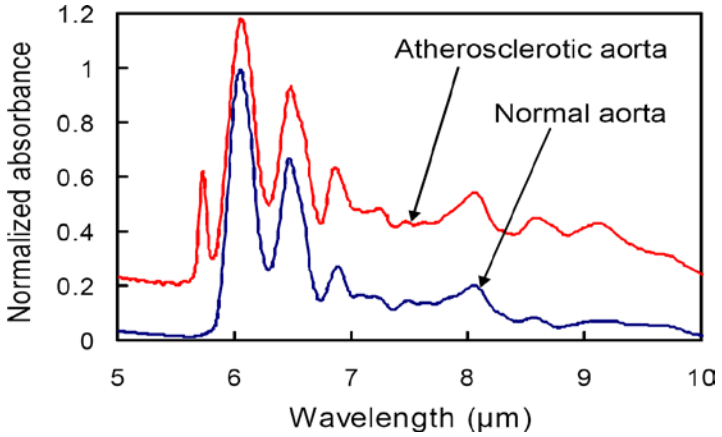


Рис.5.28 Инфракрасные спектры поглощения для глубинных слоев атеросклеротической (сдвинут кверху) и нормальной аорты
Пик поглощения атеросклеротической патологии на 5.75 мкм

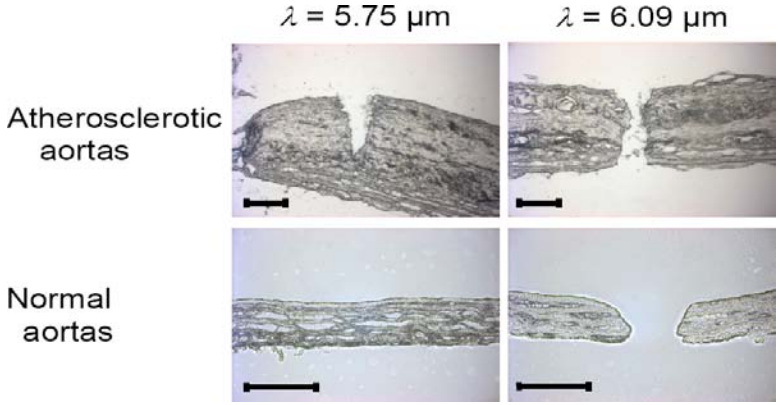
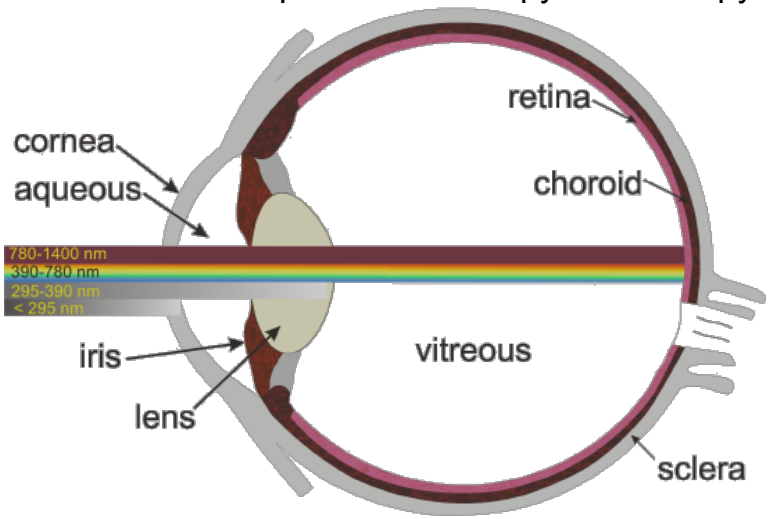


Рис.5.29 Фотография аорты после лазерного облучения (верхняя часть каждого изображения - глубинный слой).
На 5.75 мкм атеросклеротическая патология удаляется без повреждения нормальной ткани. Время облучения 3 сек (30 импульсов) и средняя плотность мощности 40-50 Вт/см^2. Масштаб 200 мкм.

У ПГС могут быть серьезные преимущества перед УФ или Но лазерами. ПГС может работать на большой частоте повторения импульсов (десятки кГц), обеспечивая при высокой средней мощности (большая эффективность удаления бляшек) минимальную энергию в импульсе (пиковая плотность мощности излучения близка к пороговой) и, соответственно, минимальный размер пузыря, уменьшая тем самым риск разрушения стенок сосуда. Однако этот новый для ангиопластики диапазон требует проведения исследований как *in vitro,* так и *in vivo.*

6. Лазерная абляция мягких тканей. Офтальмология

В области короткой длительности импульсов нано-, пико- и фемтосекунд и, следовательно, высокой плотности мощности возникает новый класс процессов, которые сильно отличаются от чисто термических или фотохимических воздействий лазерного излучения на биологические ткани, - нелинейная фотодеструкция. Это, с одной стороны, процесс фотодекомпозиции ткани с помощью УФ излучения, осуществляемый при наносекундной длительности импульса и плотности мощности излучения ~10^9 Вт/см^2, за которым следует прецизионное удаление материала при минимальной термической нагрузке на окружающие ткани. С другой стороны, это процесс оптического пробоя, который развивается при более высокой плотности мощности ~ 10^{11} Вт/см^2, приводя к образованию плазмы. Для этого процесса не обязательно иметь высокое поглощение ткани, и потому он может развиваться и в прозрачных средах, в роговице или хрусталике глаза при разрушении мембраны вторичной катаракты, а также в прозрачных жидкостях, находящихся, например, в почке или желчном пузыре, при лазерной литотрипсии.



Плазма может возникать не только путем оптического пробоя, но и путем нагревания лазерным излучением сильно поглощающей ткани, поднимая ее температуру до нескольких тысяч градусов, например, при облучении поверхности зуба излучением Er лазера. В обоих случаях горячая плазма, расширяясь со сверхзвуковой скоростью, создает ударную волну, следствием которой могут быть механические разрушения материала ткани. При облучении пико- и особенно фемтосекундными импульсами процесс взаимодействия излучения с веществом часто сопровождается самофокусировкой излучения, которая, канализируя излучение вглубь ткани, может привести к нежелательным эффектам, особенно при внутриглазных операциях.

6.1 Глаукома, лазеры снижают внутриглазное давление

Глаукома - серьезное заболевание, связанное с увеличением внутриглазного давления, вызванного избытком жидкости (жидкость выделяется цилиарным телом и оттекает через расположенные в углу передней камеры трабекулярную сеть и Шлемов канал к поглощающим влагу эписклеральным венам (Рис. 6.1). Это давление может ухудшить зрение, приводя к необратимым повреждениям оптического нерва, в конечном счете, слепоте [78]. **Открытоугловая глаукома** является наиболее хронической, и ее симптом, потеря периферийного зрения, развивается медленно. Если Вы внезапно начинаете ощущать тошноту, головные боли, гало вокруг яркого пятна, нерезкое видение, это может быть острая **закрытоугловая глаукома** и необходимо начать немедленное лечение.

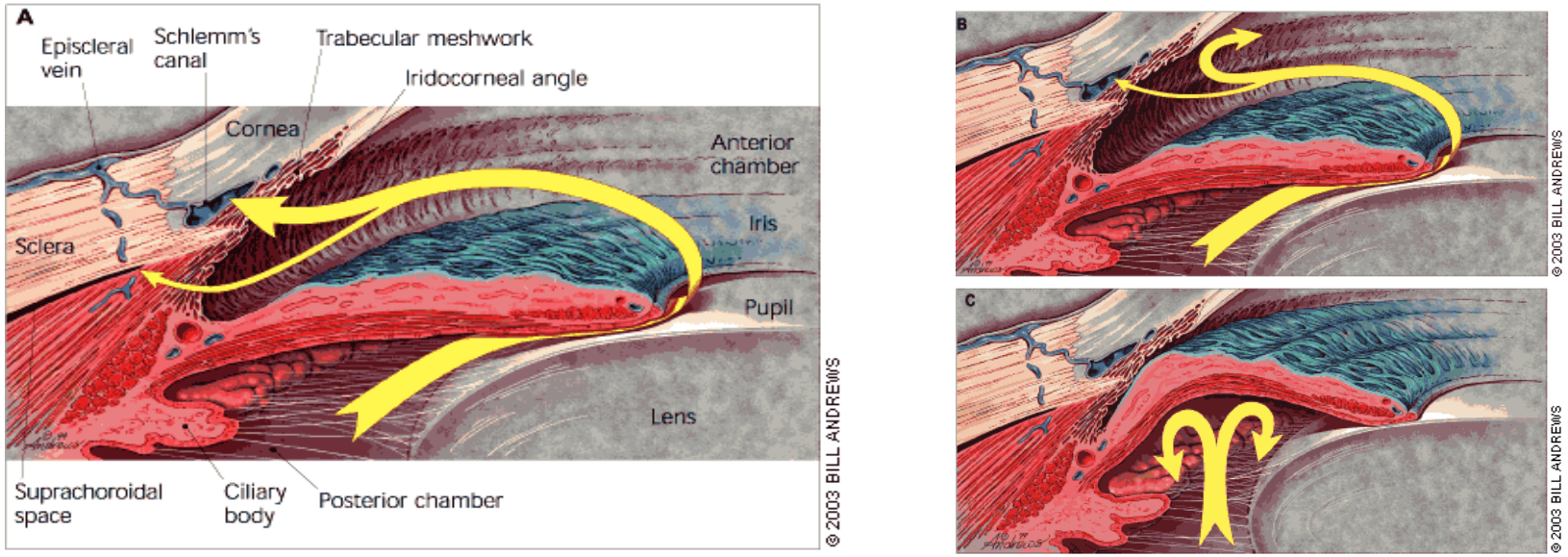
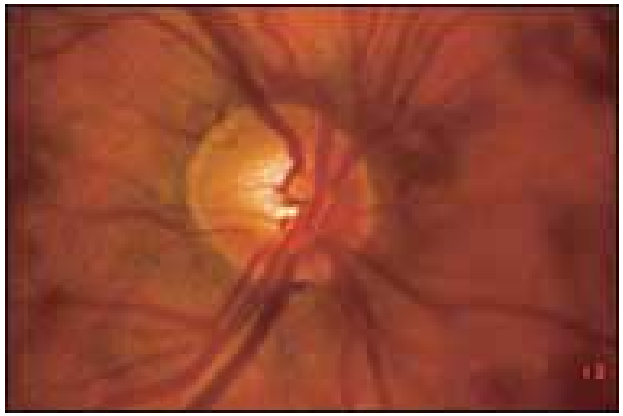
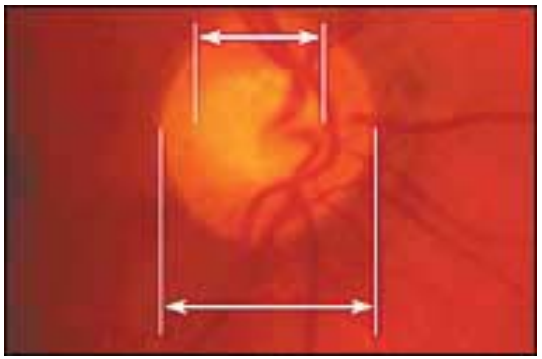


Рис. 6.1 Нормальные и аномальные потоки глазной жидкости [78]

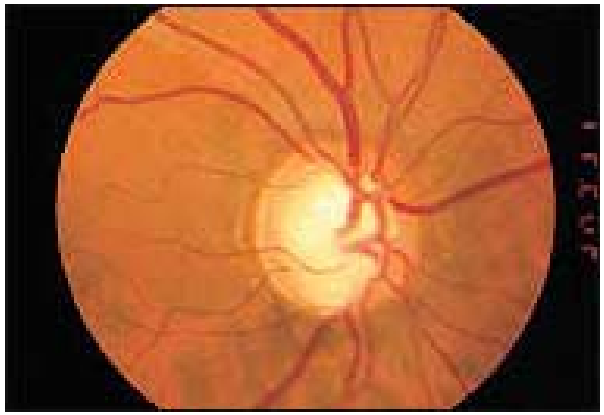
(A) Нормальный отток жидкости из передней камеры идет через трабекулярную сеть и дренируется эписклеральными венами *(большая стрелка)* и увеосклеральные пути через щели увеальных трабекул сообщающиеся с супрацилиарным пространством *(маленькая стрелка)*.
(B) При открытоугольной глаукоме отток жидкости этим путем уменьшен.
(C) При закрытоугольной глаукоме радужка блокирует отток жидкости через радужно-роговичный угол передней камеры.



Нормальный оптический диск, ДЗН к ОД ~0.2
Видны четкие края оптического (склерального) диска (ОД) и диска зрительного нерва (ДЗН)



Развитая экскавация ДЗН, ДЗН к ОД ~0.6
Смена розовой окраски нейроретинального пояска на серо-белую - потеря прозрачности сдавленными аксонами ганглиозных клеток



Глаукоматозный ДЗН, ДЗН к ОД ~0.8
Атрофическая экскавация ДЗП, сильное утоньшение нейроретинального пояска

Рис. 6.2 Развитие глаукомы в результате экскавации зрительного нерва (ДЗН)

Лазерная Трабекулопластика (LT)

Наиболее часто применяемые виды лазерного хирургического вмешательства при хронической глаукоме являются трабекулопластика (лазерная фотокоагуляция трабекулярной сети глаза) и при острой глаукоме - иридотомия (создание функциональной связи между передней и задней камерами с помощью отверстия в радужной оболочке). Механизм действия сине-зеленого Ar (ALT, λ= 488 - 514 нм), зеленого Nd:YAG (SLT, 532 нм) и Ti:Saphire лазеров (TLT,790 нм), используемых для трабекулопластики, основан на селективном удалении части ткани из трабекулярной сети (ТМ), улучшающем тем самым отток жидкости.

Лазерная трабекулопластика является неинвазивным методом [79]. Вследствие относительно малого болевого синдрома лечение осуществляется амбулаторно. Лазерное излучение подается к объекту через щелевую лампу (Рис.6.3). На глаз пациента накладывается контактная гониолинза. Хирург имеет возможность видеть объект увеличенный стереомикроскопом, а также наводить и фокусировать лазерный луч. При трабекулопластике лазерный луч направляется в трабекулярную сеть, расположенную в углу передней камеры, которая является первичной дренажной областью для глазной жидкости глаза, примерно, где роговая оболочка встречает радужную оболочку. В большинстве случаев, одна половина трабекулярной сети - 180° (вторая половина резервируется для новой операции) обрабатывается лазерными пятнами, создавая *40-80* отверстий. Эффект операции - увеличенный дренаж водянистой жидкости из глаза, понижающий внутриглазное давление (IOP). Процедура **ALT** (**непрерывный** Ar лазер до 1-1,5 Вт; цикл 0,1 сек/отверстие ∅50-200 мкм), создание коагуляционного кругового рубца на поверхности трабекулярной сети, требует *4-6 недель*.

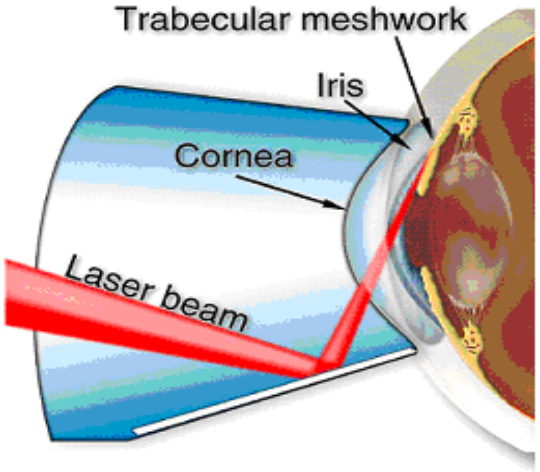
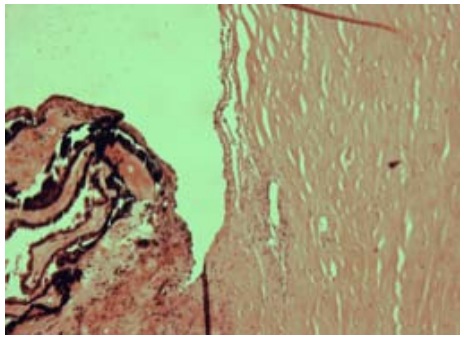
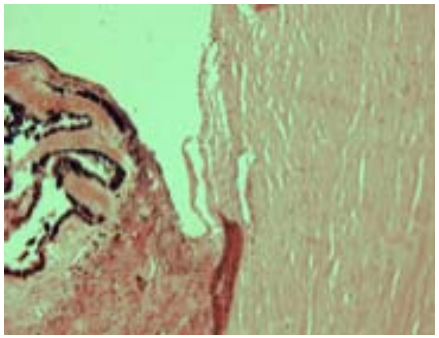


Рис.6.3 Аргоновая (ALT) и селективная (SLT) трабекулопластика – традиционные лазерные методы борьбы с *открытоугольной глаукомой*

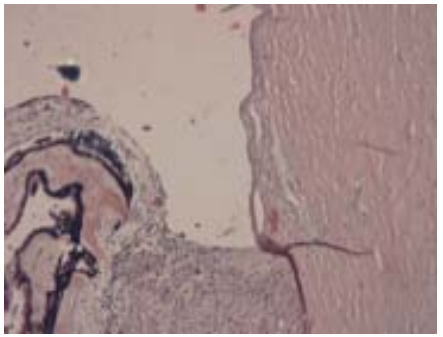
В отличие от ALT с сопутствующими тепловыми эффектами, **SLT** понижает внутриглазное давление при использовании **короткого импульса** (λ=0,532 мкм; 3 нсек; 0,5-1,5 мДж и большой размер пятна ∅**400 мкм**). В отличие от ALT, которая воздействует на все клетки (пигментные и непигментные) вызывая заметную коагуляцию трабекулы, для SLT низкая энергия лазера определяется поглощением *меланина,* содержащегося в клетках трабекулярной сети, и короткой длительностью импульса, меньшей времени его терморелаксации (несколько мксек) - селективный фототермолиз. Благодаря селективному воздействию SLT не вызывает термических повреждения коллагена окружающих тканей и последующего коагуляционного рубца в трабекулярной сети, как ALT (Рис.6.4) и может быть повторена. Титан-сапфировая TLT (λ=790 нм) проникает более глубоко (~200 мкм), открывая, тем самым, больше дренажных каналов.



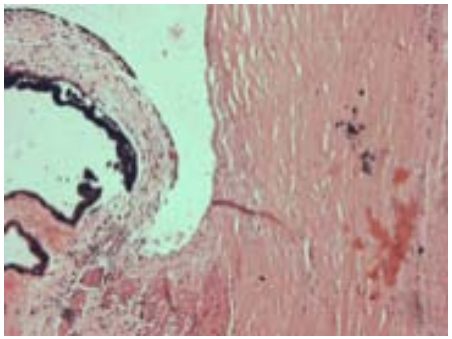
Контрольная трабекулярная сеть



Трабекула после ALT (800 мВт)
Видна коагуляция дна и стенок



Трабекула после SLT (1,5 мДж)
Вид почти нормальный



Небольшие повреждения ТМ и потери пигмента, TLT (50 мДж)

Рис.6.4 Обработка трабекулы аргоновым (ALT), второй гармоникой Nd:YAG (SLT) и титан-сапфировым (TLT) лазерами

ПАРАМЕТРЫ ЛАЗЕРОВ ДЛЯ ТРАБЕКУЛОПЛАСТИКИ

Лазерные параметры	ALT	SLT	TLT
Лазер	CW Argon	Q-sw SHG Nd:YAG	Ti:Sapphire (ламп.накачка)
Длина волны, нм	488/514	532	790
Энергия/мощность	200/400/800 мВт	0.5/1.0/1.5 мДж	30/50/80 мДж
Размер пятна, мкм	50-200	400	200
Длительность импульса	200 мсек	3 нсек	7 мксек
Глубина проникновения, мкм	~20	~20-50	200
Время терморелаксации, мсек	5-10	10 -15	25

Лазерная периферийная иридотомия

выполняются почти исключительно для пациентов с закрытоугольной глаукомой (Рис. 6.5, слева). Если поток водянистой жидкости к трабекуле, производимый цилиарным (ресничным) телом, ограничивается изогнутой вперед радужкой, закрывающей проход между линзой хрусталика и радужной оболочкой, это может привести к острой закрытоугольной глаукоме.

Лазерная периферийная иридотомия включает создание крошечного отверстия в периферийной радужной оболочке, позволяющего водянистой жидкости течь из задней камеры позади радужки непосредственно к передней камере глаза. Чтобы иметь возможность управлять лазерным лучом, на глаз, после введения анестезирующих капель, устанавливается гониолинза. Вся операция занимает несколько минут. После этого линза удаляется, и зрение быстро возвращается к нормальному.

Ar laser (0,7-1,5 Вт; 0,2 сек; ∅50 мкм) – темный ирис

Nd laser (3-5импульсов, 4-12 мДж) – светлый ирис

Транссклеральная циклофотокоагуляция

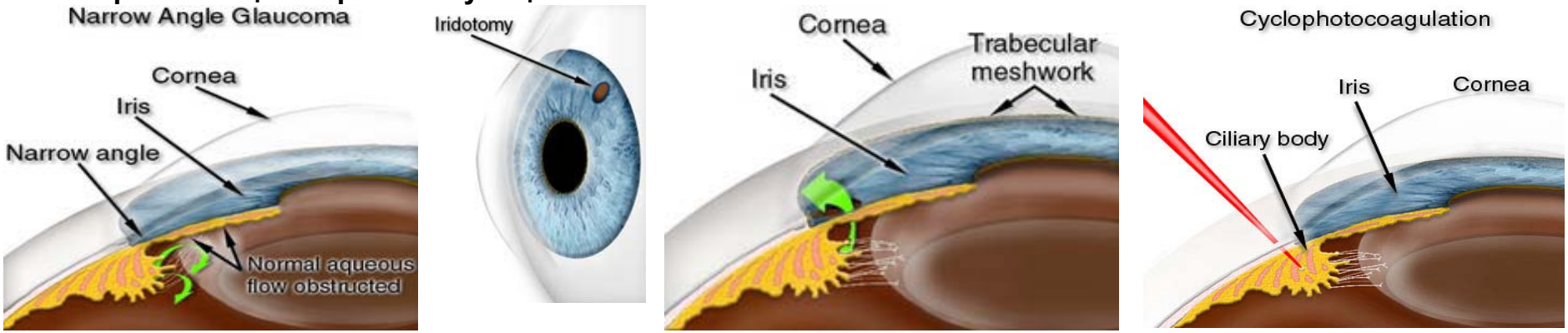


Рис. 6.5 Лазерная периферийная иридотомия (слева и в центре) и транссклеральная коагуляция цилиарного тела (справа)

Транссклеральная коагуляция - операция при глаукоме, выполняется на цилиарном теле глаза (Рис. 6.5, справа), который создает водянистую жидкость, для уменьшения ее производства. Это в свою очередь уменьшает давление в глазу. Технология была известна в течение почти 30 лет, но только недавно стала доступной для пациентов глаукомы. Транссклеральная коагуляция пигментного эпителия цилиарного тела (без поглощения в склере) выполняется Nd:YAG лазером (20 - 40 лазерных коагулятов, 1,06 мкм, > 20 мсек) на щелевой лампе с местной анестезией.

К сожалению, революция в хирургическом лечении глаукомы еще не произошла.

Несмотря на развитие мало инвазивных процедур, таких как аргоновая и селективная лазерная трабекулопластика,

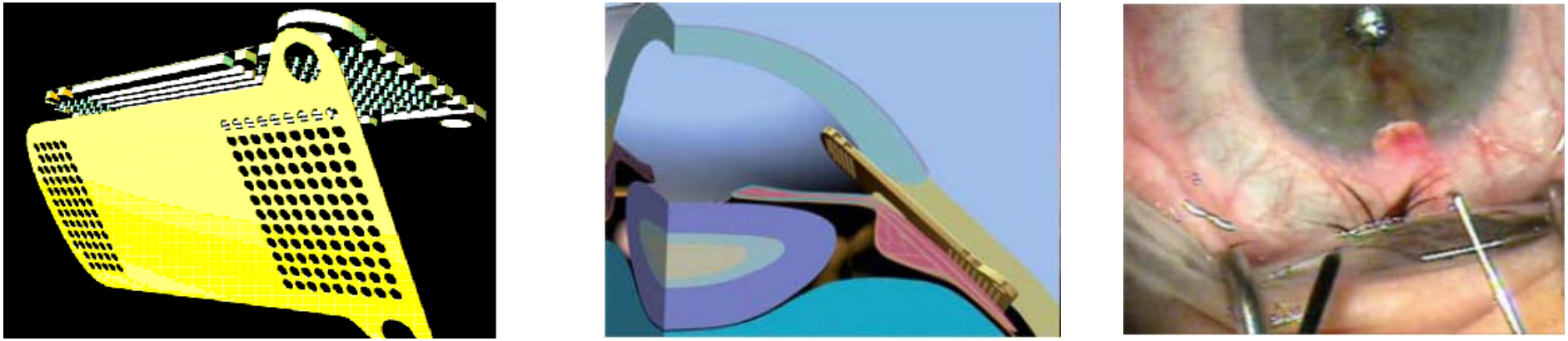


Рис. 6.6 **Золотой Микрошунт** GMS (6 x 2,8 x 0,1 мм) для снижения внутриглазного давления (слева).
GMS улучшает увеосклеральный отток жидкости из передней камеры глаза в супрахориоидальное пространство (центр).
Имплантант видим в передней камере глаза после его введения через роговичный разрез (справа).

дренажная микрохирургия - trabeculectomy или sclerostomy (изготовление крошечных дренажных отверстий), все еще основной способ лечения хронической глаукомы, невосприимчивой к медицинской терапии. Понижение внутриокулярного давления (IOP), может осуществляться с помощью имплантанта – многоканального золотого микрошунта (Рис.6.6). Вводимый через 3 мм склеральный разрез, GMS одним концом находится в передней камере глаза, а другим в супрахориоидальном пространстве (наружной поверхности сосудистой оболочки глаза).

6.2 Лазерное лечение заболеваний сетчатки

В отличие от глаукомы лазер успешно используется при лечении диабетической ретинопатии - наиболее частого заболевания сетчатки. При диабете происходит изменение мелких ретинальных кровеносных сосудов - окклюзия капилляров (ретинальная ишемия). Возрастающий дефицит обеспечения сетчатки кислородом приводит образованию новых сосудов (неоваскуляризация), прорастание которых из сетчатки в стекловидное тело сопровождается кровоизлиянием и нарушением зрения. При резорбции (всасывании) кровоизлияний в стекловидном теле образуются преретинальные мембраны, их тракции инициируют отслоение сетчатки. Для уменьшения неоваскуляризации необходимо разрушить от 20% до 30% поверхности сетчатки путем рубцевания.

“Приварка” сетчатки осуществляется точечной коагуляцией (до 1000-3000 коагулятов) непрерывным аргоновым лазером (~1 Вт, сеанс 0,2 сек/коагулят) с использованием щелевой лампы и контактных линз (*f*=17мм). Ar лазер обладает максимальным поглощением в ретинальном пигментном эпителии (Рис.6.7)

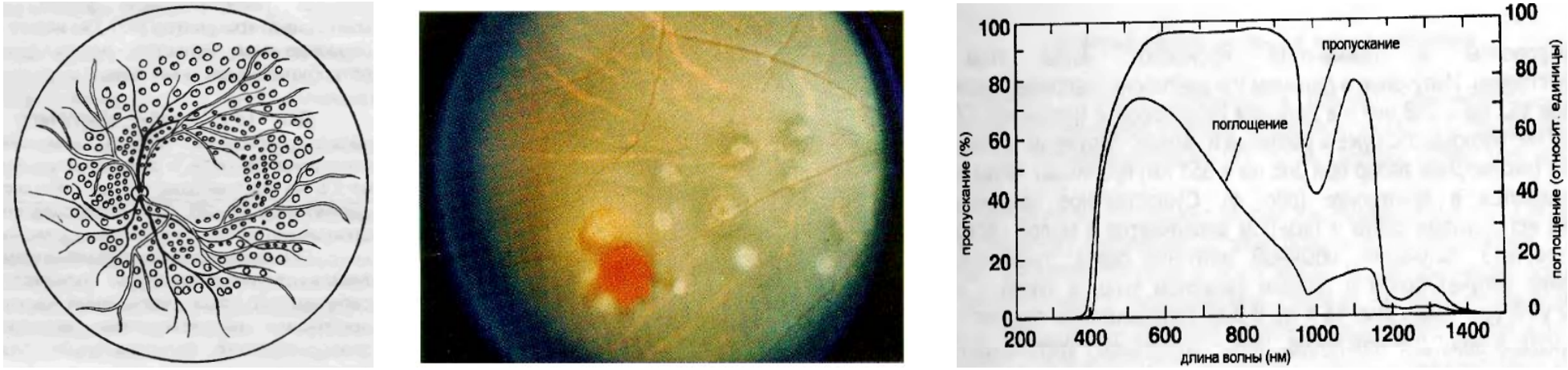


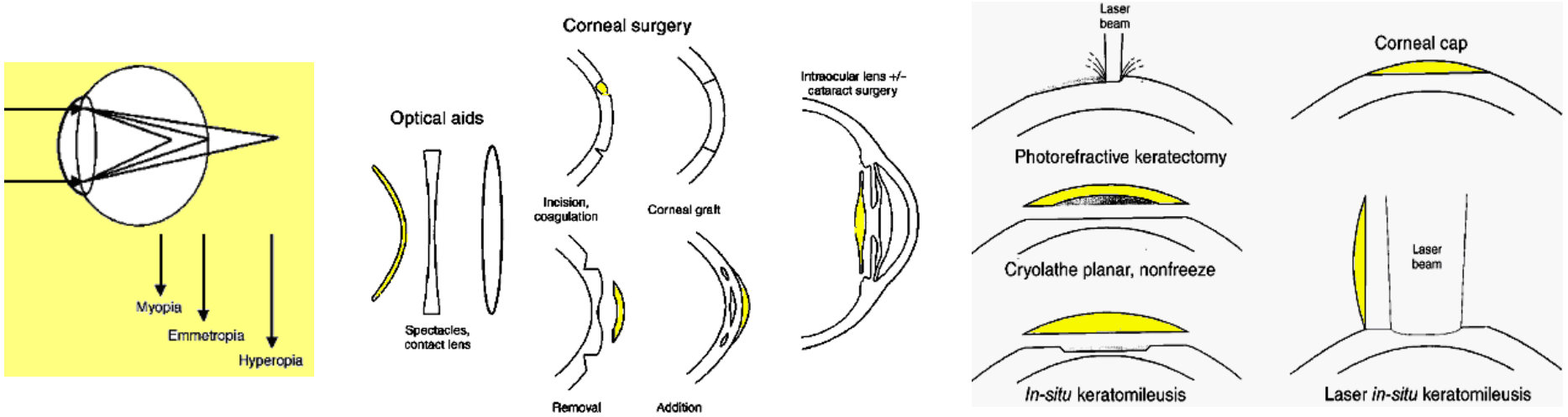
Рис.6.7“Приварка” сетчатки точечной коагуляцией Ar лазером
Схема панретинальной множественной фотокоагуляции глазного дна (внутренние коагуляты 200 мкм, на периферии 500 мкм). Зрительный нерв, макула и сосуды исключены из процесса.(слева)
Множественные ожоги (сварка) сетчатки Ar-лазером с минимальным кровоизлиянием (центр)
Пропускание светопреломляющей среды глазного яблока и поглощение в ретинальном пигментном эпителии от длины волны (справа)

Лазеротерапия сетчатки происходит с использованием щелевой лампы и контактных линз. ощность излучения постепенно меняют, начиная с заведомо низких значений, одновременно наблюдая появление видимого эффекта от воздействия на сетчатке. Критерием порогового воздействия является побеление коагулированного ареала.

6.3 Хирургическая коррекция ошибок рефракции

Оптическая система газа, фокусирующая свет на ретину, делится на корнеальную и линзовую части с полной рефракционной силой 64 диоптрии (D). При этом роговица имеет 43 D и только 21 D – хрусталик. При аметропии свет не фокусируется резко на ретине, а астигматизм, создаваемый искаженной кривизной роговицы, позволяет фокусироваться только части изображения. Миопия корректируется вогнутой (отрицательной) линзой, а гиперметропия - выпуклой [81].

До середины 1990-х, ***радиальная кератотомия*** - основная хирургическая процедура коррекции зрения, связанная с перфорацией роговицы (Рис.8.8, центр), сопровождалась инфекцией, разрывом глазного яблока, а главное нехваткой точности, которая могла привести к перекомпенсации, вплоть до перехода от близорукости к дальнозоркости.



Методы коррекции аметропии **Изменение формы роговицы**

Рис.6.8 Способы коррекции ошибок рефракции зрения

Фоторефрактивная кератотомия (photorefractive keratectomy, ***PRK***) - удаление роговичного эпителия, стала самой ранней лазерной рефрактивной операцией. Эпителий удалялся ручным шабрением, криофрезерованием, химическим удалением, а с 1995 эксимерным лазером (Рис.6.8, справа). Возможно наиболее важная проблема в процедуре PRK - центровка удаляемого слоя по зрачку. Децентрировка приводит к блику, гало, и другим проблемам.

LASIK (Laser-Assisted *in Situ K*eratomileusis) [82,83] использует ту же самую технологию, как и PRK. Микроскопический нож (microkeratome) (Рис.8.9) создает откидной клапан (flap), включающий эпителий и Боумановский слой. Открывшаяся строма обрабатывается эксимерным ArF лазером. После выполнения абляции, откидной клапан возвращается на старое место, зашивается, или покрывается защитной контактной линзой (наиболее общий метод). Даже при частоте повторения импульсов 100 Гц температура роговицы, никогда не поднимается более чем на ~1^{o}C, т.е. тепловые эффекты в течение лазерной рефрактивной хирургии крайне незначительны. Тем не менее, LASIK использует вакуумное всасывание, вызывающее отсос абляционного факела из зоны воздействия.

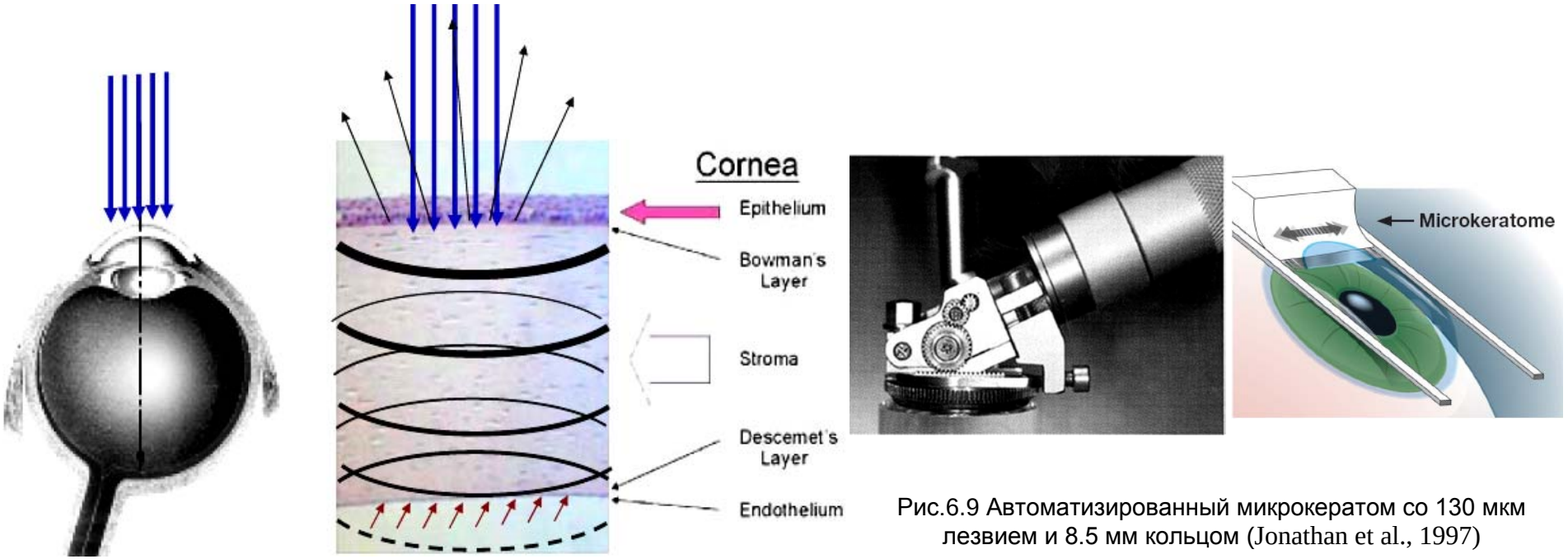


Рис.6.9 Автоматизированный микрокератом со 130 мкм лезвием и 8.5 мм кольцом (Jonathan et al., 1997)

Уже первые исследования показали, что, оставленная неповрежденной передняя часть роговицы, включая Bowman's мембрану, может позволить, после абляции стромы, более быстрое заживление и более предсказуемый результат. Осложнения, связанные с LASIK, подобные PRK, включают децентрировку, недо- или перекоррекцию, рефрактивный регресс, central islands, и пост-операционное помутнение. Кроме того, LASIK может вовлечь другие осложнения, связанные главным образом с откидным клапаном. Эти осложнения включают неполный, неправильной формы или морщинистый клапан, отрыв клапана, и, наконец, инфекцию. В частности, весьма обычным является воспаление краев клапана в течение заживления (рассеянный кератит, diffuse lamellar keratitis).

LASEK (laser-assisted subepithelial keratomileusis) – субэпитальная альтернатива LASIK (2003) - *раствор алкоголя* применяется для ослабления границы эпителия, создавая эпителиальный клапан и удаляя поверхностную ткань. Потенциальные преимущества LASEK - устранение стромальных осложнений клапана и возможность выполнить рефракционную лазерную хирургию на пациентах с относительно тонкой роговой оболочкой. LASEK вырезает только внешнюю поверхность роговой оболочки, в то время как LASIK делает более глубокий разрез.

6.3.1 Эффективность лазерной абляции роговицы

Закон Ламберта-Бера используется в “blow-off“ модели [9,82] для оценки в первом приближении глубины абляции стромы $d_{ablation}$. В этой модели, глубина абляции ткани для одиночного лазерного импульса равна глубине, на которой падающая лазерная интенсивность I_o снижается до пороговой, требующейся для абляции, I_{th}.

$$d_{ablation} = 1/\mu_a \ln (I_o / I_{th})$$

Абляция в “blow-off“ модели строго привязана к коэффициенту поглощения роговицы μ_a. Для роговичной ткани свиньи из зависимости глубины абляции от интенсивности лазерного излучения получена аномально высокая величина коэффициента поглощения роговицы $\mu_a = 2*10^4$ cm^{-1}.

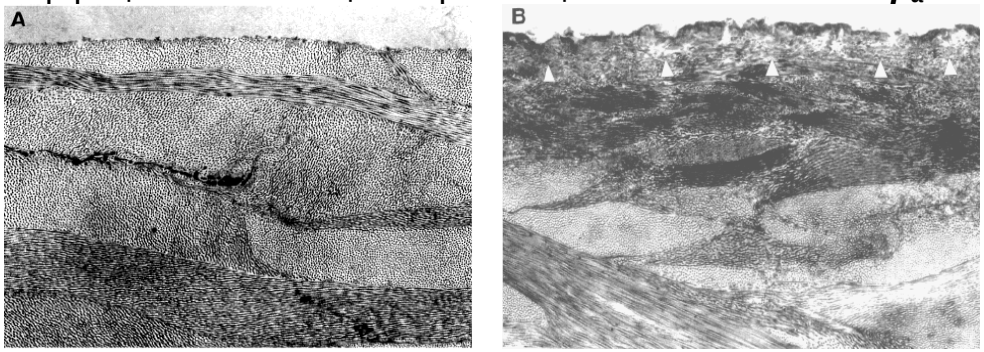


Рис.6.10 Абляция роговицы (электронный микроскоп 10 000^x)
Зона поверхностного повреждения видна как
(a) ≤ 0.2 мкм, λ=193-нм ArF (тонкая темная линия)
(b) 1-2 мкм, λ=2,94 мкм Q-sw Er:YAG (обозначена стрелками)

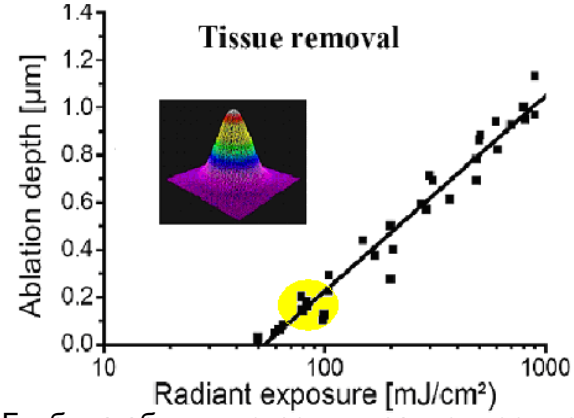


Рис.6.11 Глубина абляции стромы в зависимости от плотности потока УФ энергии (порог абляции 50-60 мДж/см^2, λ=193 нм)

Фотохимическая модель, известная как “абляционная фотодекомпозиция” или "холодная" абляция [64], предполагает, что энергии УФ лазера достаточно, чтобы, разрушив химические связи, разложить материал. Эксимерный лазер ArF имеет энергию фотона 6.4 эВ, в то время как энергии диссоциации C-C и C-H связей - 3.6 eV и 4.3 eV, соответственно. "Несвязанный" материал затем выбрасывается из поверхности в виде факела при расширении волны давления (объем целой молекулы много меньше объема ее отдельных частей). Аномально высокий коэффициент поглощения роговицы базируется *исключительно на вкладе коллагеновых и пептидных*

связей, как первичного коллагенового хромофора для λ*=193 нм*, в отличие от Er лазера, где при аналогичном поглощении роговицей ИК излучения абляция роговицы и зона коллатерального повреждения определяются исключительно поглощением воды.

6.3.2 LASIK Коррекция ошибок рефракции

Две системы для рефракционной хирургии на основе эксимерного лазера одобрены FDA:

- Первая, основанная на методе "широкого пучка", использует большой диаметр лазерного пучка ~7 мм (6-10 Гц) и варьируемую апертуру, меняющую форму и размер луча на роговице. Количество удаляемой ткани, вычисляется по формуле *Munnerlyn,* зная дооперационный радиус кривизны роговой оболочки и желательное изменение оптической силы глаза. Однако эта формула, базирующаяся на параксиальной оптике, игнорирует врожденные аберрации глаза, и после рефракционной хирургии роговая оболочка принимает сплющенную эллипсоидальную форму, асферичность которой превышает естественные сферические аберрации глаза от двух до десяти раз, что проявляется в темноте в виде бликов и ореолов.

Несколько недостатков, связанных с технологией широкого пучка:

- проблема однородности распределения интенсивности по поперечному сечению луча ("горячие точки").
- факел удаляемой ткани интерферирует с последующими импульсами, вызывая неоднородности в процессе абляции.

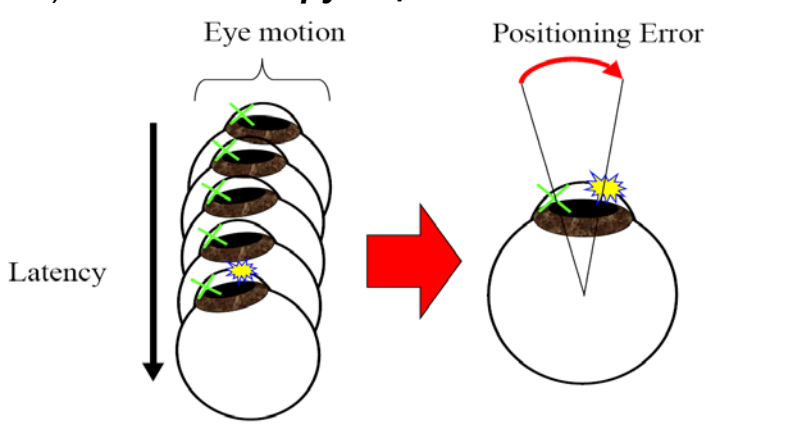
- По этим причинам, лазеры с широким пучка были заменены в хирургии LASIK лазерной технологией второго поколения, использующей *сканирование малых пятен* Ø 0.8 - 2.0 мм (200Гц). При этом, чтобы избежать влияния факела, абляция выполняется при сканировании луча по двойной спирали.

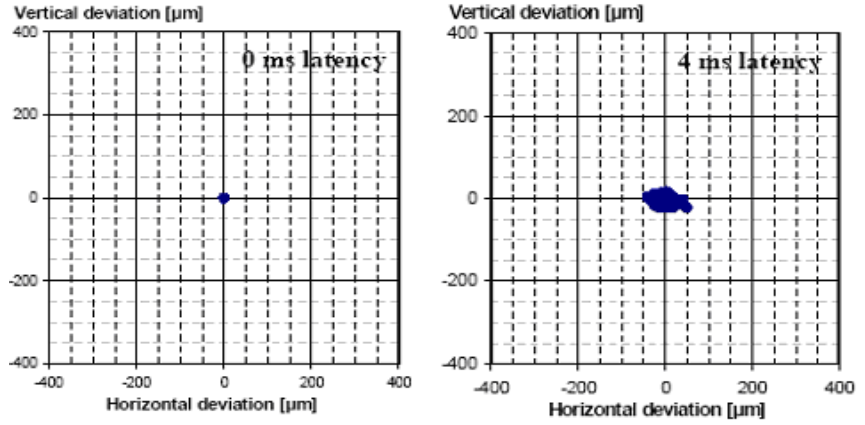


Technolas 217A eximer laser

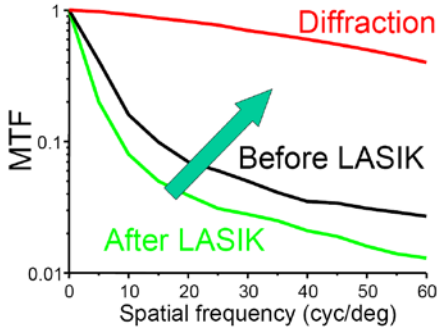
Коррекция близорукости	от –1.00 до -11.00 диоптрий
Коррекция дальнозоркости	до +4.00 диоптрий
Коррекция астигматизма	от - 3.00 до +2.00 диоптрий
Следящая ИК видеосистема,	120Гц,
Длина волны:	193 нм
Частота повторения:	200 Гц
Длительность импульсов:	18 нс
Плотность потока энергии:	120 мДж/см^2
Диаметр луча:	2 мм (сканирующее пятно)
Обрабатываемая зона:	7 mm
Позиционирование луча:	2-х зеркальный сканер с активной системой обратной связи

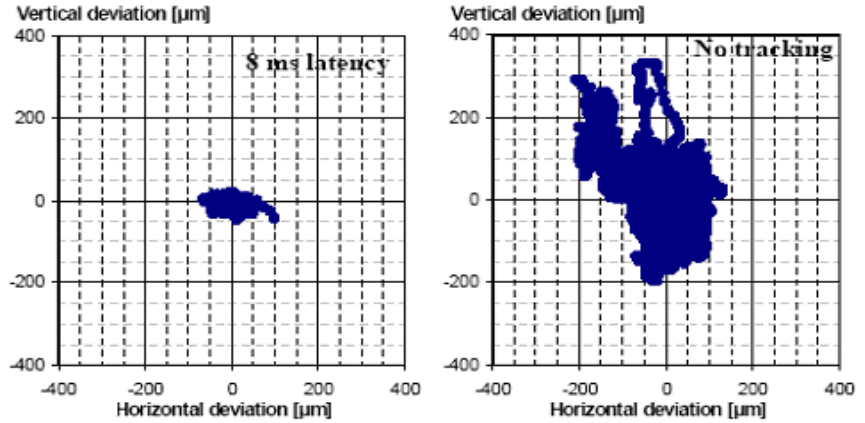
а) ***Метод сканирующего пятна с активной следящей системой***





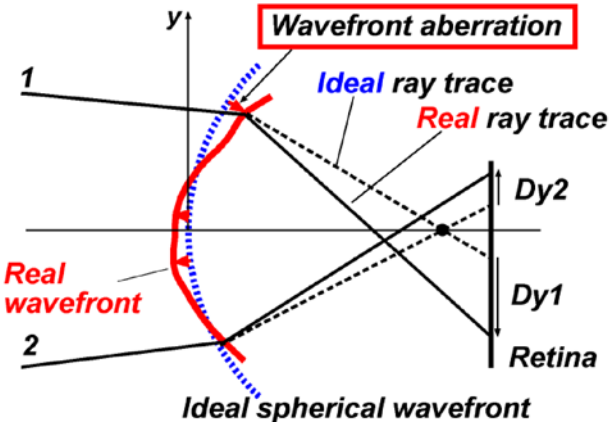
Eye Motion during Latency => Positioning Erro
increase with increasing latency

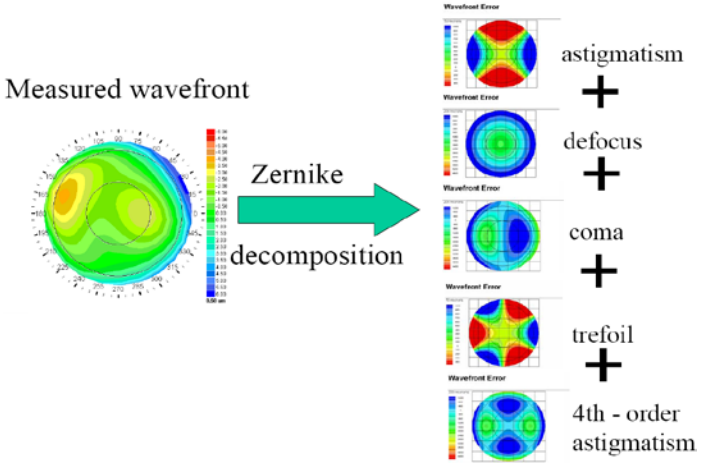




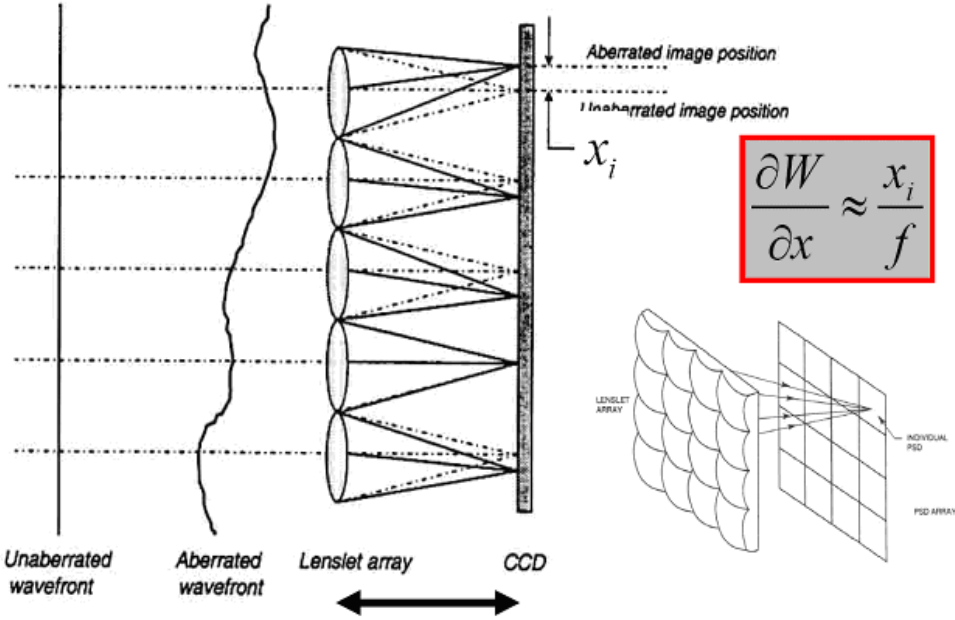
б) ***Детектирование волнового фронта*** [83,84]

При сканирующем LASIK коррекция глаза может выполняться на основе измерения характеристик глаза методом детектирования волнового фронта. Регистрация изменения волнового фронта излучения при прохождении структур глаза, заменяя расчет требуемой картины абляции по формуле Munnerlyn, позволяет приблизить разрешающую способность глаза к теоретическому пределу ~ 20/8, а также улучшить контрастность зрения. Коррекция фронта импульса основанная методом Shack-Hartmann использует слабый лазерный луч, который фокусируясь на сетчатке действует как вторичный точечный источник сферической волны. Прошедшее назад через глаз аберрированное излучение, выйдя из глаза проходит через матрицу микролинз. При этом положение фокусного пятна в фокальной плоскости каждой микролинзы зависит от наклона фронта волны, захваченной микролинзой.





Гартмановский датчик (Hartman-Shack Sensor)



f – фокальная длина “линзовой решетки”

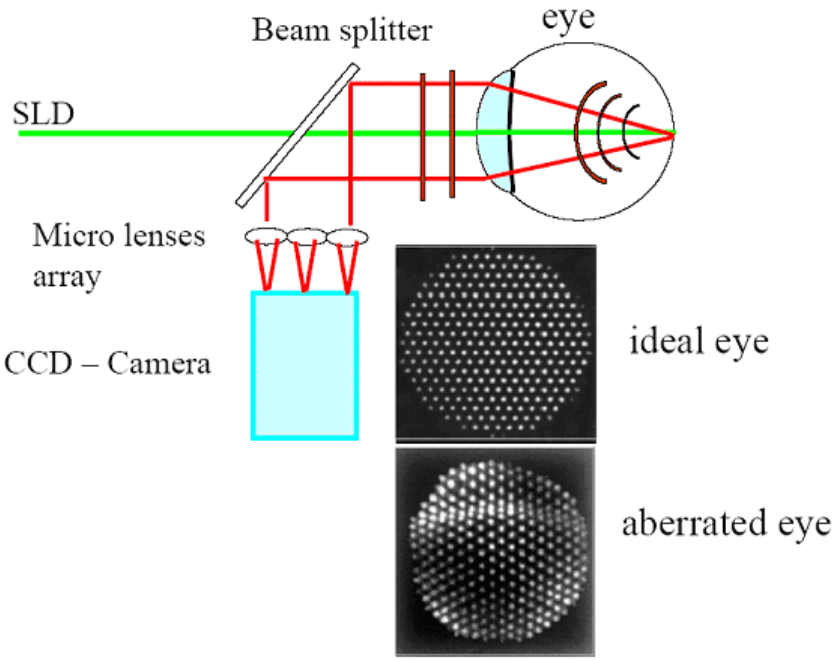


Рис. 6.12 Детектирование волнового фронта с помощью Гартмановского датчика для коррекции ошибок рефракции

Таким образом, коррекция LASIK выполняется как комбинация лазерной сканирующей технологии, следящего устройства за положением глаза и системы детектирования волнового фронта.

6.3.3 Оптический пробой. Фемтосекундный лазерный “нож” в рефракционной хирургии

Метод создания роговичного откидного клапана с использованием fs лазера был предложен в 2002.

Инициированная многофотонным поглощением и оптическим пробоем, лазерная плазма нетермально расщепляет плотную роговичную ткань, позволяя тем самым с минимальной инвазивностью осуществлять внутристромальную хирургию. Затронутая лазером область сильно ограничена, приводя к прецизионной абляции с минимальными побочными эффектами. Фемтосекундный лазер (частота повторения импульса в *кГц диапазоне*) с управляемой компьютером сканирующей оптической системой доставки излучения, может производить разрезы ткани любой формы с прецизионной точностью (Рис. 8.13).

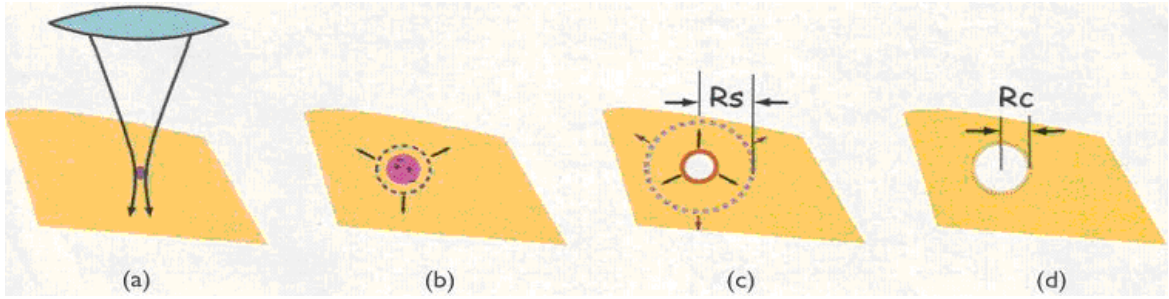


Рис. 6.13 Процесс фоторазрушения фемтосекундными импульсами

(a) Сфокусированный лазерный импульс распространяется в ткани с интенсивностью, инициирующей пробой только в фокусе,
(b) Оптический пробой производит высокоплотную плазму, которая расширяется со сверхзвуковой скоростью фронта ударной волны,
(c) Быстро охлаждающаяся плазма создает кавитационный газовый пузырь,
(d) Кавитационный пузырь достигает максимального размера, затем схлопывается, и только маленький пузырь сохраняется в течение короткого времени.

Rs - расстояние, на котором скорость ударной волны замедляется до скорости обычной акустической волны,
Rc - максимальный радиус кавитационного пузыря.

Длительность импульса	Пороговая плотность энергии (Дж/см^2)	Размер зоны облучения (мкм)	Расширение ударной волны, Rs (мкм)	Радиус пузыря Rc (мкм)
150 fs	1.5	3	20	3-15
500 fs	1.6	3	20	3-15
60 ps	14	3	200	30-120
10 ns	185	3	700	300-1200

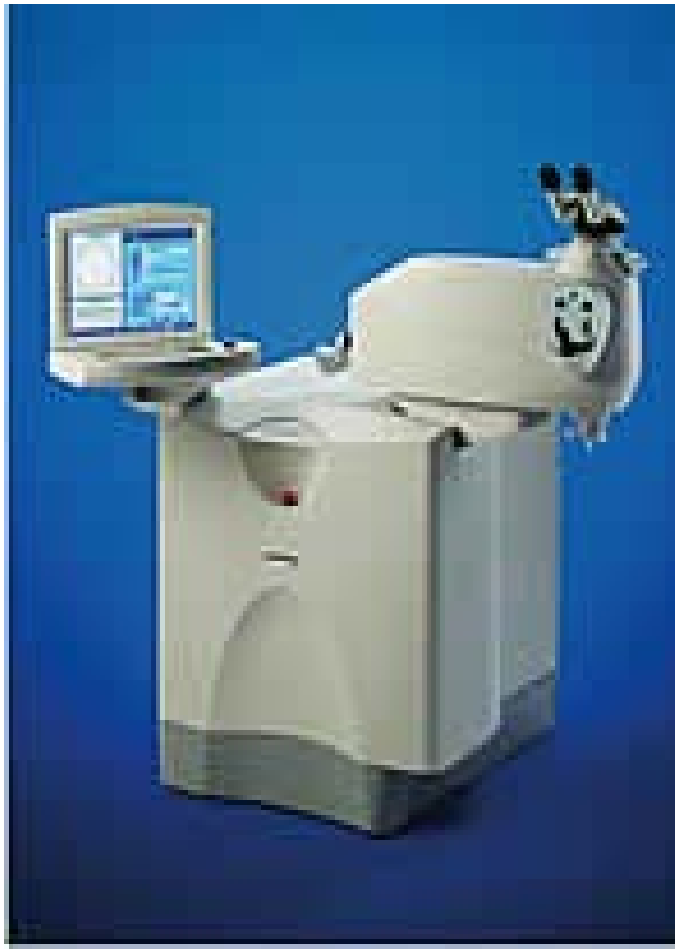
Лазерный импульс длительностью в несколько сотен фемтосекунд (Ti: Sapphire лазер) является наиболее подходящим для коррекции глаза. Фемтосекундный лазерный “нож” может предложить больший контроль над параметрами откидного клапана (толщина и диаметр, положение ”шарнира”), по сравнению с кератомом.

Создание откидного клапана с микронной точностью - ***первый этап fs-LASIK*** (Рис. 6.14).

Фокусирующая оптика имеет фокальную длину 75 мм при входной апертуре 15 мм (NA = 0,1), что позволяет получить в фокусе пятно размером ~ 5 мкм. Каждый fs импульс света проходит через верхний слой роговицы и формирует микропузырь в заданном месте и на определенной глубине. Лазер перемещается вперед и назад поперек глаза, создавая однородный уровень пузырей ниже роговичной поверхности.

- центр откидного клапана может иметь ту же толщину, как и периферия, без побочных эффектов.
- точность требуемой толщины клапана лежит в пределах 10 мкм, тогда как для кератома 20-40 мкм.

После откидывания клапана выполняется ***второй этап LASIK-абляция эксимерным лазером.***



IntraLase FS

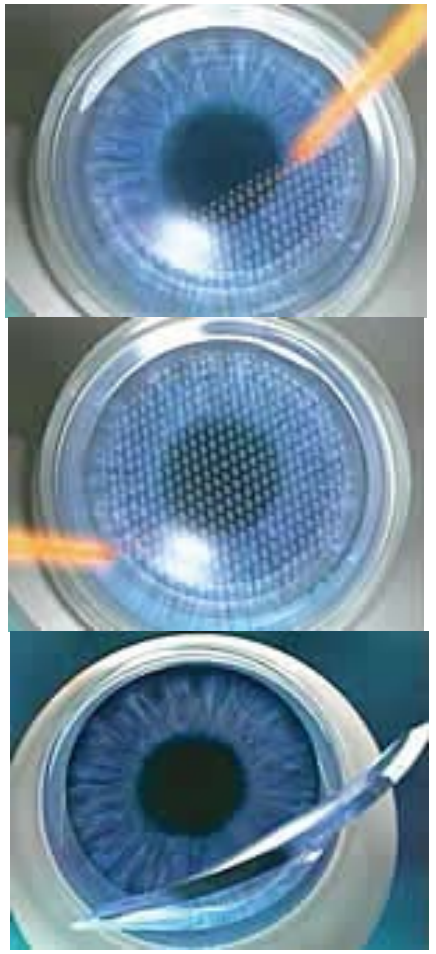
fs лазер для рефракционной хирургии

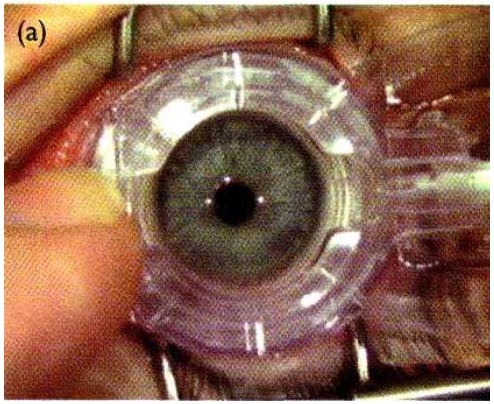


Традиционный LASIK:
Корнесклеральный клапан после микротома в центре тонкий



IntraLase FS:
Клапан в центре имеет ту же толщину, что и на периферии





Всасывающее кольцо выставляет глаз относительно оптической контактной плоскости для позиционирования лазерного луча

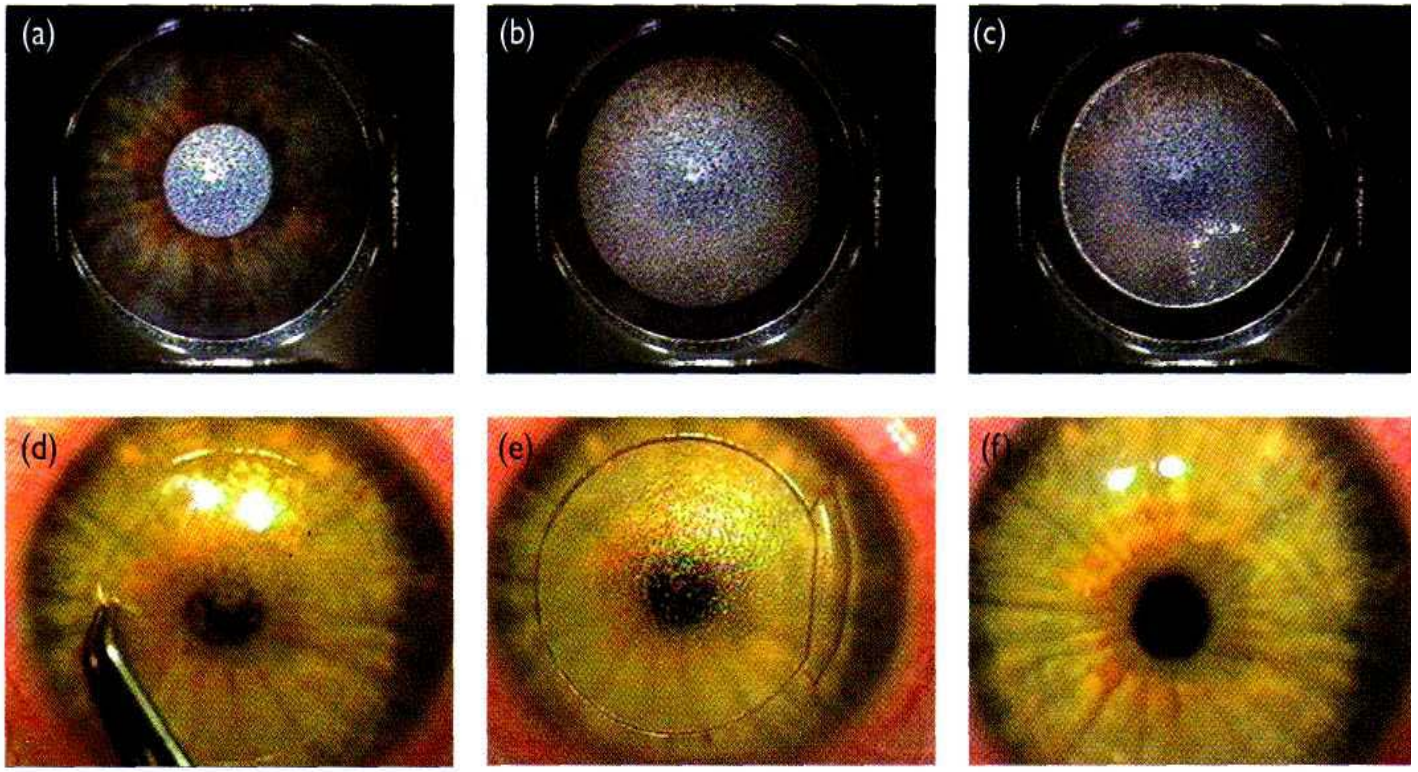
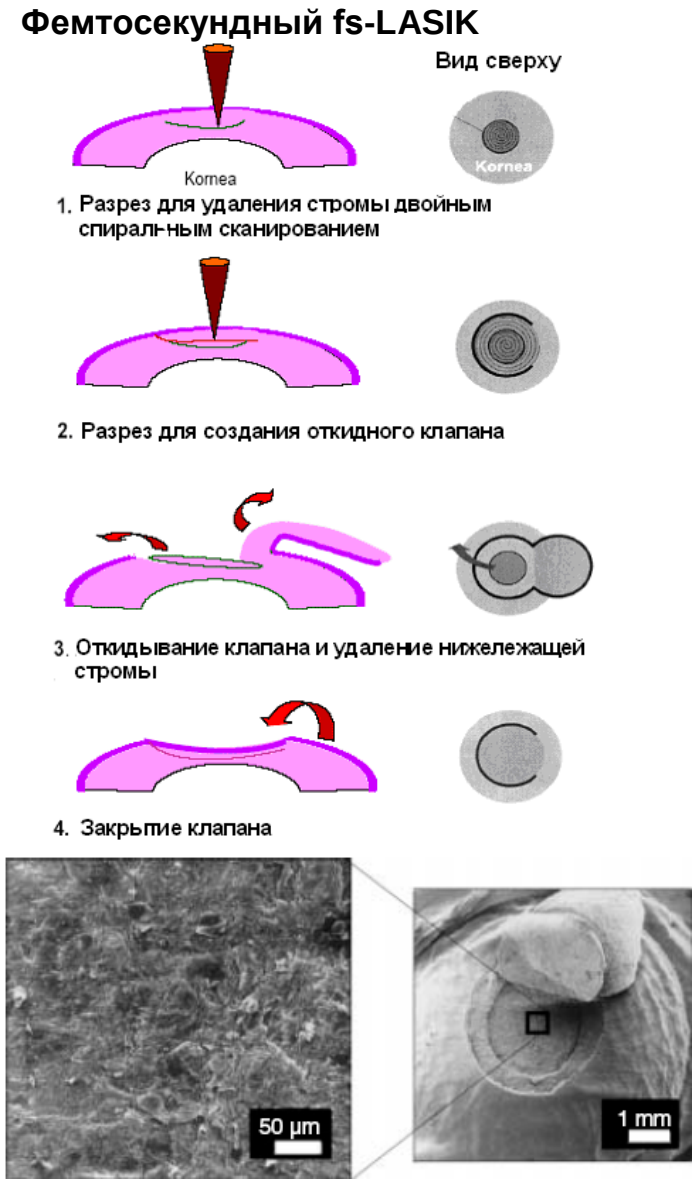
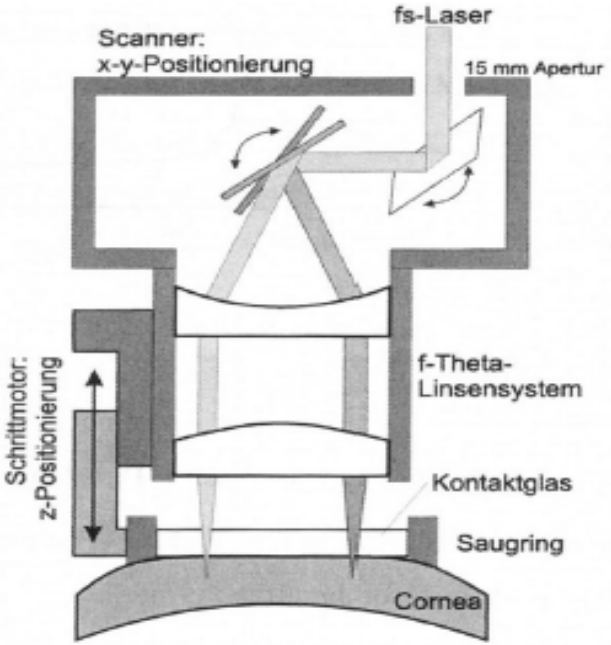


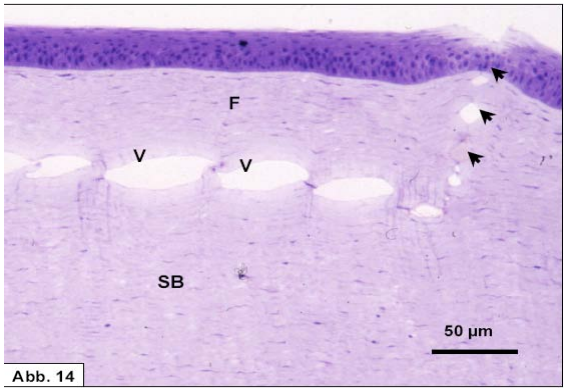
Рис. 6.14 Операционные и пост-операционный этапы создания фемтосекундного лазерного клапана [85]
(a) плоскость резекции после уплощения роговицы, **начало микрокавитаций на 160 мкм ниже поверхности**
(b) непрерывное **сканирование клапана** до требуемого размера;
(c) сканирующий объектив удален и создан plane ”шарнир” откидного клапана
(d) **клапан поднят**
(e) превосходное качество обработанного ложа и четкий боковой срез ”шарнира”
(f) пост-операционная картина через **1 неделю**

Еще более эффективный метод (без эксимерного лазера) – двойное спиральное сканирование лазерным лучом для разрезания роговицы одновременно в двух плоскостях (Рис. 6.15). Второй (клапанный) разрез лежит в строме выше первого, однако и он должен лежать на глубине не менее 150-160 мкм от поверхности роговицы. После обработки 3/4 диаметра ложа стромы происходит изготовление ”шарнира” клапана и удаление вырезанного участка стромы (**lenticule** - линзоподобный) [86,87]. Пока этот метод еще недоступен для пациентов.

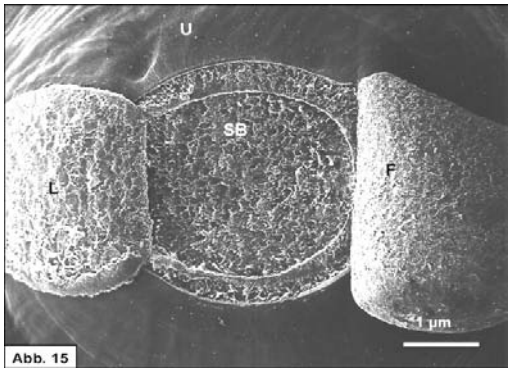




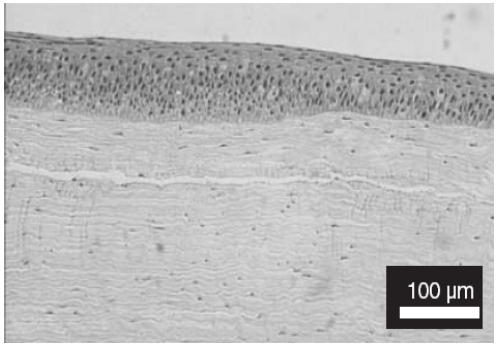
Двойное спиральное сканирование луча
Глаз фиксируется всасывающим кольцом



Вакуоли (V) в зоне разреза fs-лазером
(вакуоли, полости в ткани, в зоне создания клапана не наблюдаются);
Край клапана (стрелка) с рассечением эпителия без зоны коагуляции; клапан (F) и строма (SB**)**



Роговица свиньи после fs-LASIK, in *vivo*
Лентикула L, обработанное ложе стромы SB, клапан F, необработанная строма U



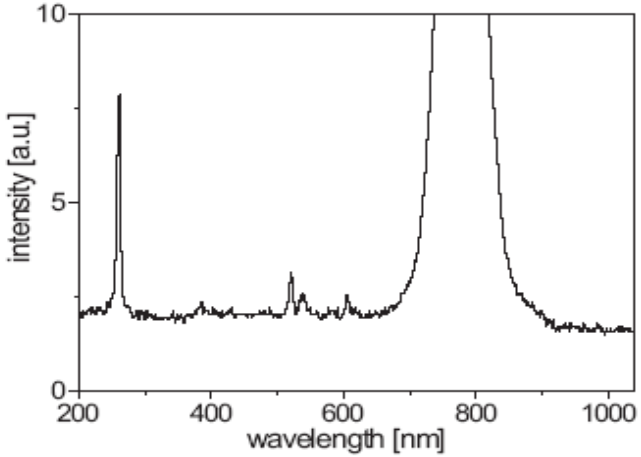
Разрез на глубине 160 мкм
Разрез с микронной точностью не показывает больших пузырей или оставшихся перемычек ткани

Рис. 6.15 Лентикула (слева, внизу) толщиной 80 мкм и Ø3 мм произведена **160 fs** импульсами с энергией 1 мкДж, при пятне облучения 5 мкм (толщина клапана 120 мкм при Ø4 мм). Поверхность реза гладкая, сравнимая с выполненной механическим кератомом

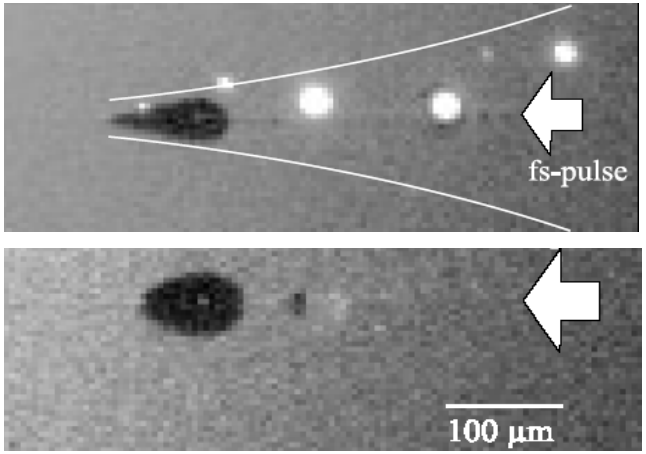
6.3.3.1 Нелинейные эффекты при разрезании роговицы fs импульсами

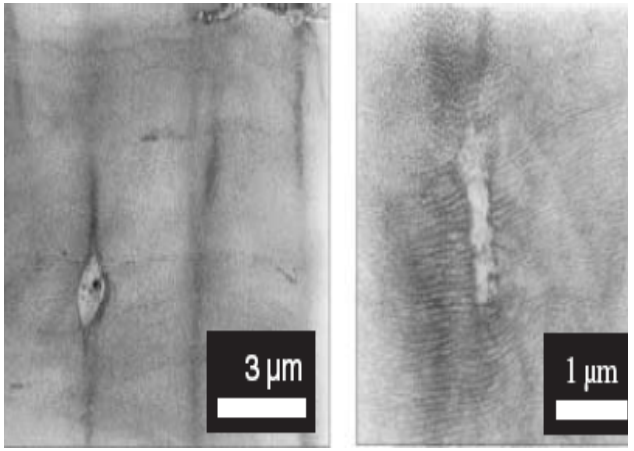
а) Самофокусировка При длительности импульса в сотни фсек порог создания плазмы приблизительно 10^{11} Вт/см$^{-2}$ может быть достигнут при энергии ~1мкДж при фокусировке излучения в пятно размером в нескольких мкм. В случае жидкой среды кавитационный пузырь, сопровождаемый ударной волной, развивается в области пробоя из-за взрывного нагрева жидкости и может вызвать акустическое повреждение ткани. Сильная зависимости нелинейных эффектов от энергии импульса позволяет уменьшить эффекты кавитации и увеличить точность реза вплоть до гистологически минимальной 2-3 мкм, используя энергии ниже 1мкДж. К сожалению, при такой малой ширине реза время операции возрастает с 20-30 сек до 10-20 мин.

Хотя механические и тепловые побочные эффекты минимальны, другие побочные эффекты, типа самофокусировки и фотодиссоциации - разрушение молекулярных связей при многофотонном поглощении (H_2, CO and CH_4), могут происходить при оптическом пробое. Также в фокусе могут быть произведены другие фрагменты биологических молекул, типа ***свободных радикалов***. Эти радикалы приводят к повреждению или смерти клеток; могут вызвать пост-операционную деформацию клеток и повреждения сетчатки глаза, которые не были заметны непосредственно после воздействия.



Спектры, измеренные многоканальным анализатором позади образца роговицы, 160 fs 800 нм (эффективная третья гармоника 260 нм возникает в фокальной области) [88]



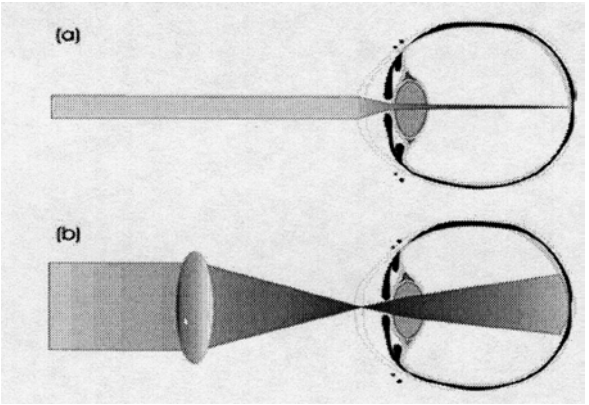


Побочный эффект fs импульсов [89]
Кавитация пузыря, 1.4 мксек и 3.5 мксек после оптического пробоя (слева)
Интрастромальные нити самофокусировки (справа) длиной **100 мкм** в направлении, как эпителия, так и эндотелия, и диаметром **200–500 нм** (ниже дифракционного предела - свидетельство самофокусировки), разнесенные на 3,5 мкм – расстояние между импульсами

Рис. 6.16 Нелинейные эффекты при фокусировке фемтосекундных импульсов в роговице

б) Повреждение ретины fs импульсами

При коррекции роговицы эксимерным лазером вся лазерная энергия идет на абляцию стромы. *В ходе fs-абляции не вся поглощенная энергия вкладывается в процесс разрезания; примерно половина энергии проходит через глаз, достигая ретины. Эта, хотя и дефокусированная энергия может индуцировать повреждение ретины при ее поглощении ретинальным пигментным эпителием и передаче тепловой энергии окружающей ткани*, что может вызвать ухудшение зрения [90].



Типичные лазерные параметры fs-LASIK: энергия в импульсе 1,5 мкДж, частота повторения импульсов 30 кГц. При таком высокочастотном режиме абляции порог ретинальных повреждений опускается практически до теплового порога непрерывного облучения. Если выбираются высокая средняя мощность и низкая числовая апертура фокусирующей оптики (NA ≤ 0,1), можно легко вызвать повреждение ретины, что приведет к ухудшению зрения.

Чтобы обеспечить безопасность fs-LASIK средняя мощность излучения должна быть минимальной и использоваться высокая числовая апертура фокусирующей оптики (NA ≥ 0,2). Высокая числовая апертура, в свою очередь, за счет увеличения угла сходимости лучей, снижает эффективность нелинейных процессов и, в первую очередь, самофокусировки. Устранение этих побочных эффектов fs-абляции достигается использованием fs импульсов с низкой энергией - нескольких наноджоулей, но с Мгц частотой повторения [91]. Однако предлагаемый МГц режим работы будет накладывать еще более жесткие требования на энергию импульсов. Еще один метод снижения вероятности повреждения ретины при самофокусировке – переход на другую длину волны fs-излучения, 1250 нм (Cr:Forsterite лазер [75,92]). Излучение на этой длине волны имеет большее, но не повреждающее поглощение в прозрачных средах глаза, по сравнению с 800 нм (Ti:Al_2O_3), и практически не доходит до ретины.

МГц fs лазер может не только корректировать зрение, но и идентифицировать злокачественные меланомы; он также представляет собой эффективный инструмент для наномедицины (сверление наноотверстий в клеточных мембранах, передвижение генов в клетках с помощью света и др.) [75,91-93].

6.3.3.2 Фотонно-кристаллические волокна для УКИ

Фотонно-кристаллические (микроструктурированные) оптические волокна (PCF) – это световоды нового типа, отличающиеся по своей архитектуре, принципу действия и свойствам от обычных оптических волокон. PCF включают периодическую структуру воздушных пустот в пределах кварцевой оболочки, причем в центре находится полая сердцевина. Фотонная запрещенная зона, возникающая в спектре пропускания двумерной периодической оболочки

волокон за счет интерференции отраженных от периодических слоев парциальных волн, обеспечивает высокий коэффициент отражения для излучения, распространяющегося вдоль полой сердцевины.

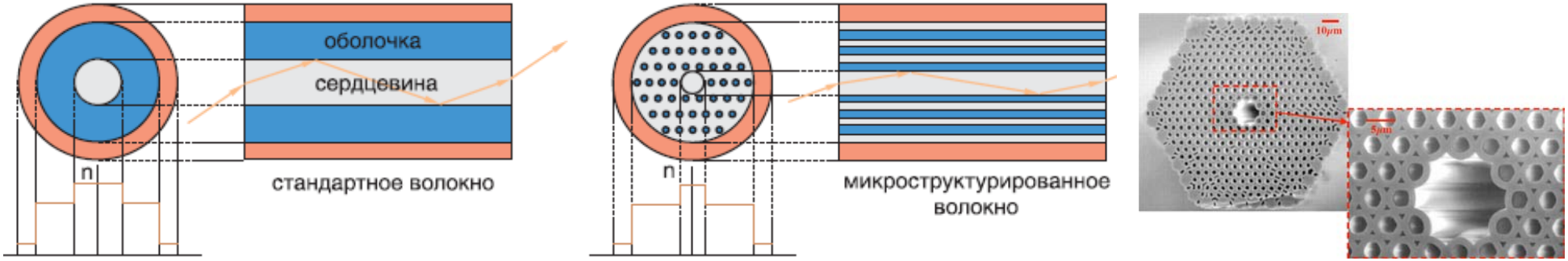
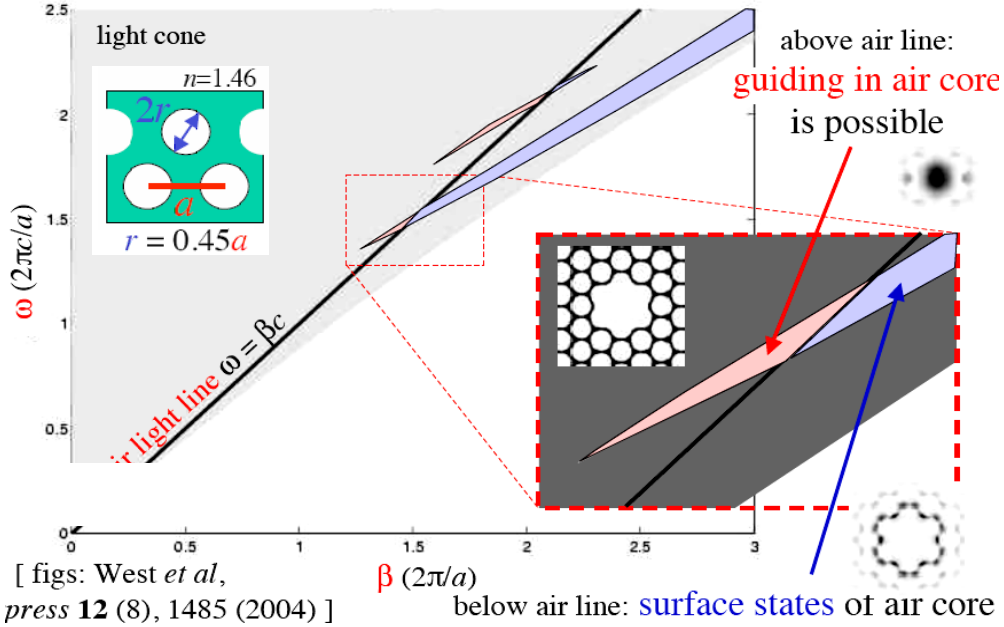


Рис. 6.17 Поперечное сечение, распределение показателя преломления и ход лучей в стандартном волокне (слева) и фотонно-кристаллическом волокне (справа)



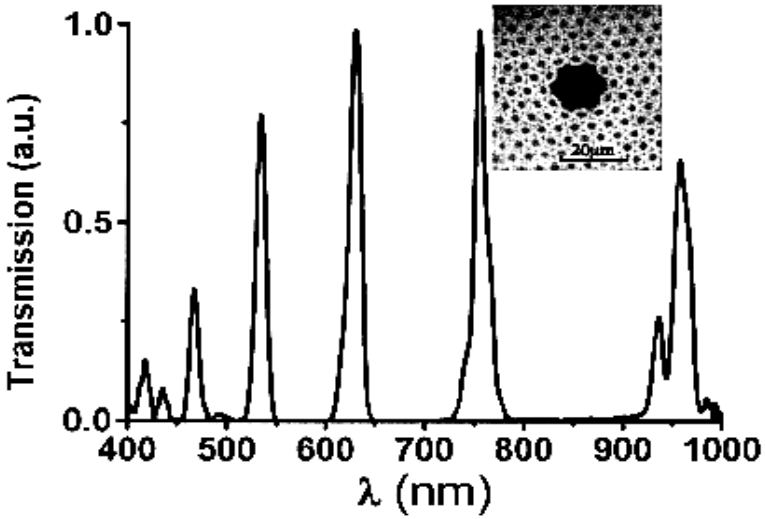
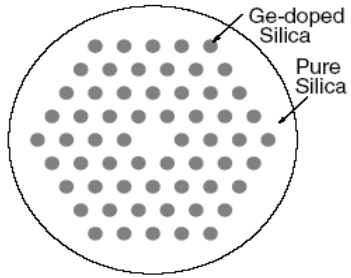


Рис. 6.18 Диаграмма состояний и полоса пропускания фотонно-кристаллического волокна, сконструированного для максимального пропускания излучения диодного лазера на 633 нм (внутри, поперечное сечение волокна)

Двумерная периодическая оболочка фотонно-кристаллических волокон (HC-PBG) создает в спектре пропускания широкие полосы фотонной запрещенной зоны, обеспечивающей высокий коэффициент отражения для излучения, распространяющегося вдоль полой сердцевины (Рис. 6.18). Это позволяет существенно снизить потери, присущие модам обычных волноводов, которые быстро растут с уменьшением диаметра полой сердцевины. HC-PBG позволяет реализовать волноводные режимы в полой воздушной сердцевине для транспортировки сверхкоротких импульсов [94], которые не могут передаваться через стандартные оптические волокна, вследствие возникновения нелинейной самофокусировки и, как следствие, оптического пробоя.



Существующие HC-PBG пока еще обладают ограниченной полосой пропускания по сравнению, например, с областью перестройки Ti:sapphire лазера (670-1060 нм), и к тому же их дисперсия варьируется с длиной волны. Так называемые ”полностью кварцевые” SiO_2/Ge:SiO_2 фотонные волокна сдвигают длину волны с нулевой дисперсией от 1000 нм до 730 нм, позволяя расширить полосу пропускания почти на порядок при сечении основной моды 17 мкм^2. Такое волокно может практически без потерь пропускать и фемтосекундные импульсы Ti:sapphire лазера.

Анонс – предостережение [95]

В области рефракционной хирургии была и продолжает оставаться ситуация, ставящая финансовые интересы выше интересов пациентов. LASIK – хирургическая операция, которая неизменно повреждает глаза каждого пациента (неизлечимый синдром “сухого кератита” из-за повреждения роговичных нервов, ухудшение “ночного” зрения, кератэктазия из-за утоньшения и деформации стромы, не полная регенерация стромы, расслоение стекловидного тела и т.д.). Это является нарушением главной заповеди медицины - “Не навреди”. "Реальные" осложнения открыто обсуждаются, не когда процедура популярна, а скорее когда провайдеры продвигают более новую, "улучшенную" технологию (LASIK с коррекцией волнового фронта, создание откидной створки fs-лазером (Intralase-LASIK)).

Практика LASIK должна быть прекращена. Но где искать альтернативу?

7. Лазерная абляция твердых тканей.

7.1 Лазерная литотрипсия. Механизмы разрушения камней

Весьма плодотворной оказалась идея применения высокоэнергетического лазерного излучения для контактной литотрипсии. Лазерная литотрипсия осуществляет дробление почечных камней в почках, мочевом пузыре, уретре или мочеточнике (канал, связывающий почку с мочевым пузырем) и желчных камней в желчной протоке. Лазерное излучение подводится к камню уретероскопа под общей анестезией через уретру или лапароскопически, фокусируется волоконным световодом на камень и постепенно разбивает его в песок, который вымывается мочой или желчью [96]. Применение высокоэнергетических лазеров в оперативной урологии началось с использования в открытых полостных операциях CO_2-лазеров. С 1968 года они были внедрены в открытые операции на почках, а затем на мочевом пузыре и новообразованиях уретры.

С развитием эндоскопической урологии главное место в ней занял Nd:YAG лазер, благодаря глубокому проникновению излучения в ткани. Световодом, используемым для лазерного лечения предстательной железы, а также неопластических процессов уретры и мочевого пузыря, является 500-600 мкм кварц-полимерное волокно с боковым зеркалом на 70-90^o (Side Firing Fibres), осуществляющий глубокую объемную абляцию или коагуляцию простаты или опухоли. Однако достоинство (глубокое проникновение) оборачивается в недостаток, когда необходима прецизионная хирургия с минимальным повреждением окружающих тканей. Новые лазеры пришли на смену Nd:YAG лазеру.

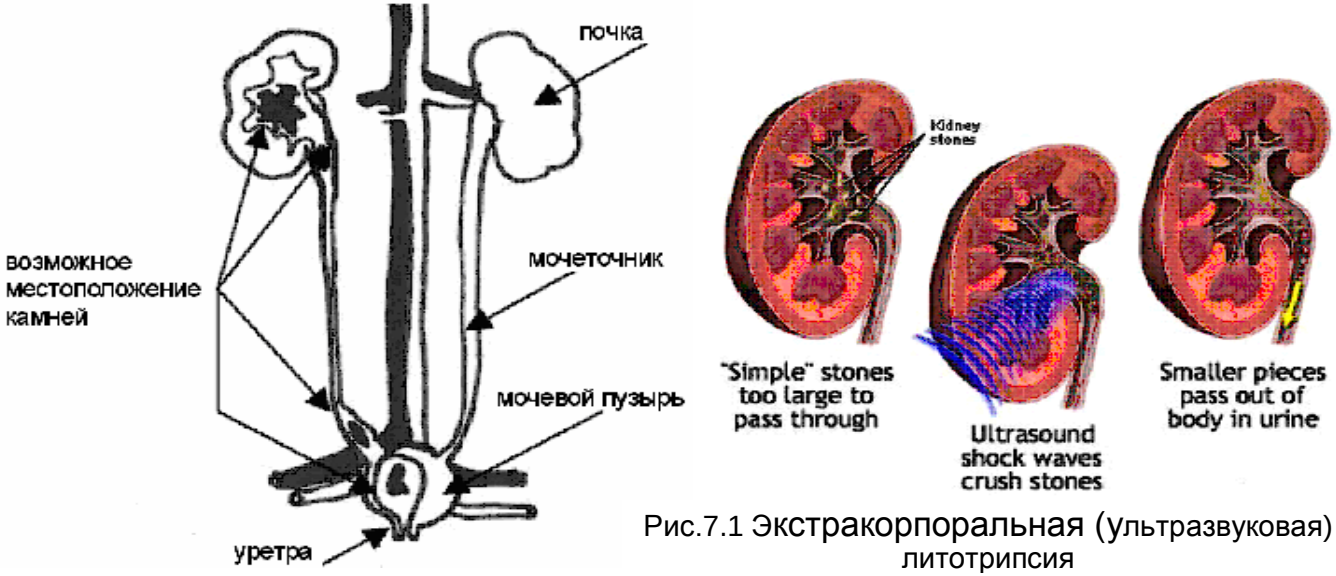


Рис.7.1 Экстракорпоральная (ультразвуковая) литотрипсия

7.1.1 Импульсный лазер на кумариновом красителе

Надежная фрагментация мочевых камней разнообразного состава при минимальном повреждении соседних тканей зависит как от лазерных параметров (длина волны, длительность и энергия импульса), так и от физических свойств камней

(оптических, механических и химических). Длительность импульса определяет доминирующий механизм фрагментации камней, который является или фототепловым или фото-акусто-механическим. Когда камень поглощает излучение, испарение воды внутри его пор ведет к быстрому подъему давления. Абляция короткими импульсами с длительностью <10 мксек производит ударные волны, и сопутствующие им механические процессы фрагментирует камни. Лазеры с длительностью импульса >n•100 мксек, с другой стороны, вызывают повышение температуры облученной лазером зоны с минимальными акустическими волнами; материал камня удаляется посредством испарения, плавления, механических напряжений, и/или химической декомпозиции.

Анализ механизмов разрушения почечных камней лазерным излучением показывает, что наиболее эффективным способом является мгновенное объемное поглощение излучения камнем, приводящее к взрывному вскипанию находящейся в порах жидкости и возникновению в камне больших разрывных напряжений [97,98].

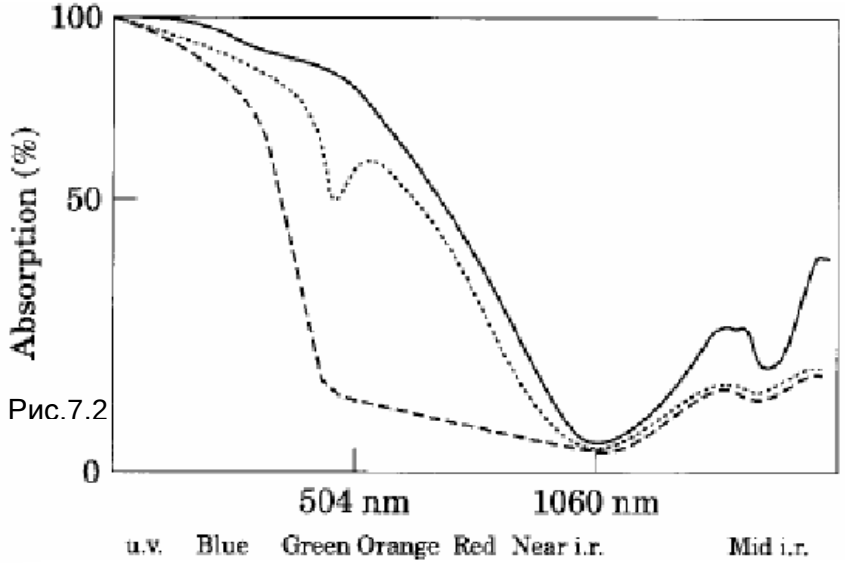


Рис.7.2

Поглощение почечных камней и стенки мочеточника в нормальном состоянии и состоянии гиперемии, максимум дифференциального поглощение наблюдается в области 504 нм.
–, камень ; –-, нормальный мочеточник ; . . ., гиперемия мочеточника

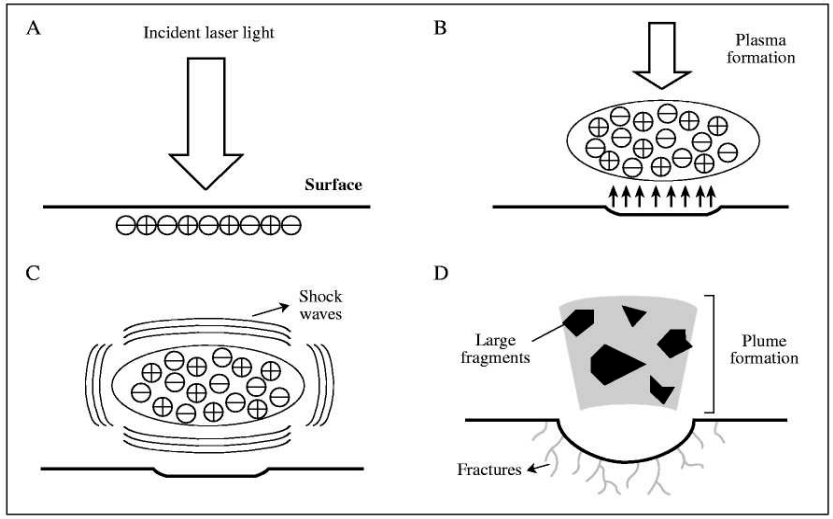


Рис.7.3 Фрагментация камня, индуцируемая ударной волной
(A) Объемное поглощение излучения и инициация оптического пробоя (процесс ионизации).
(B) Формирование плазмы и ее экранирование падающего луча
(C) Расширение плазмы, сопровождающееся генерацией ударной волны.
(D) Фотоакустическая абляция с механическими разрывами внутри кратера.

Эффективная фрагментация без риска повреждения мочеточника наблюдается в случае наибольшего поглощения лазерного излучения в веществе камня при минимальном поглощении тканями, что имеет место в области 504 нм (Рис.7.2). Поэтому первые успешные клинические применения были достигнуты с лазером на кумариновом красителе с ламповой накачкой, генерирующим 1 мксек импульсы с длиной волны 504 нм. При длительностях порядка 1-5 мкс и

менее реализуется "взрывной" механизм фрагментации камней, характеризующийся генерацией ударных волн. В то же время микросекундный диапазон длительностей лазерных импульсов оказывается оптимальным, поскольку наряду с эффективным разрушением камней обеспечивается высокая лучевая стойкость волоконного световода

Механизм действия кумаринового лазера (Рис.9.3) основан на формировании плазмы между концом волокна и камнем за счет поглощения света в камне; плазма, расширяясь, создает в жидкости кавитационный пузырь (Рис.7.3). Коллапс кавитационного пузыря через несколько сотен микросекунд после лазерного импульса генерирует ударную волну давлением до 1000 атм, которая и производит разрушение камня (амплитуда ударной волны при схлопывании кавитационного пузыря в ~5 раз больше волны термоэластичных напряжений, производимой расширяющейся плазмой). Относительно низкая частота ~5 Гц снижает эффект остаточного тепла от предыдущих лазерных импульсов. Сильное поглощение излучения гемоглобином позволяет успешно применять кумариновый лазер и для разрушения желчных камней.

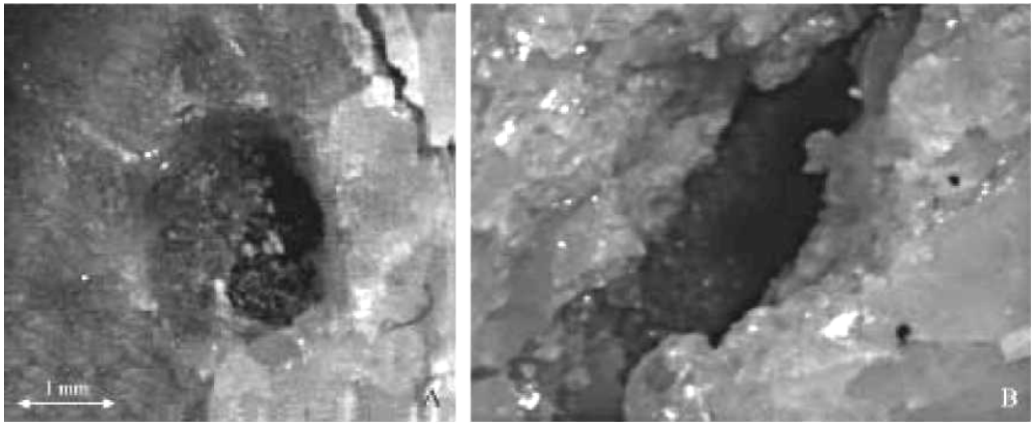


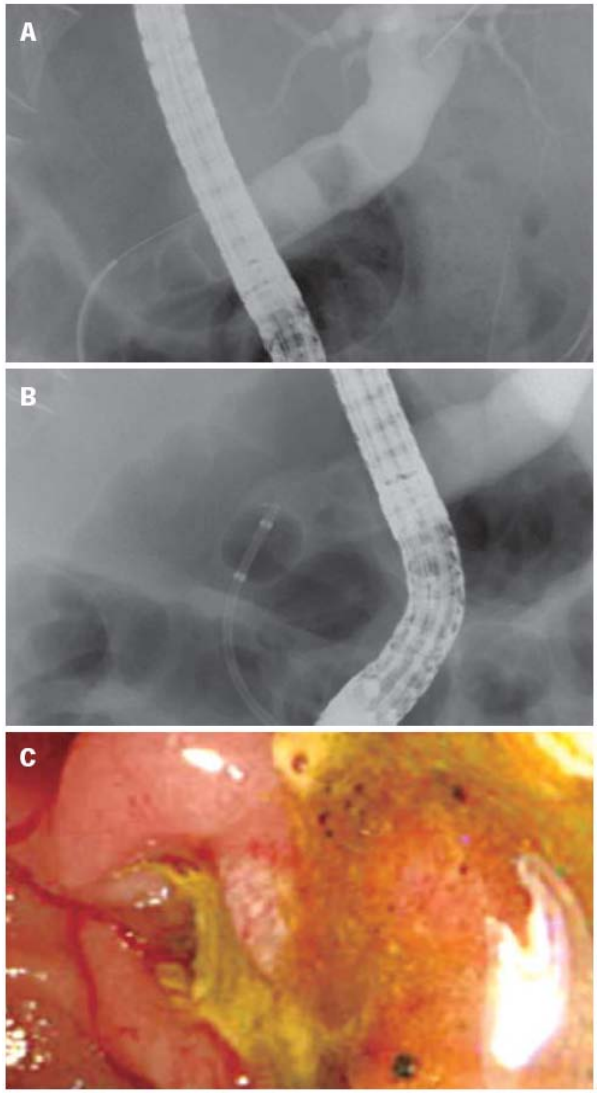
Рис.7.4 Кратер в цистине, созданный кумариновым лазером
(A) сухой камень 50 импульсов (τ = 20 нс, r_o = 0.75 мм, 14 Дж/см^2)
(B) мокрый камень 30 импульсов.
Фотоакустические и фотомеханические процессы вызывают разрушение камня с разломом и диссоциацией на крупные фрагменты.

Существует шесть основных типов почечных камней: смешанный оксалат и фосфат кальция (41%), оксалат кальция (27%), фосфат кальция (7%), фосфат магния и аммония (15%), мочевая кислота (7%) и цистин (2%). Литотрипсия кумариновым лазером не позволяет, однако, разрушать твердые камни на основе оксалата Са и цистина, имеющих слабое поглощение в видимом диапазоне. Энергия лазера, требуемая для фрагментации, ограничена лучевой прочностью волокна. И волокно Ø200 мкм, которое еще позволяет использовать максимальные углы отклонения дистального конца эндоскопа, может работать с максимальной энергией 100-140 мДж, недостаточной для разрушения часто встречающихся почечных камней основе *моногидрата оксалата кальция*. К тому же твердые камни часто фрагментируются в крупные осколки неправильной формы, которые могут потребовать эндоскопического извлечения.

Другой серьезный недостаток – необходимость периодической, достаточно частой замены отработанного красителя. А низкое качество излучения (наличие “горячих” точек на профиле пучка) и высокая нагрузка на импульсную лампу накачки снижают надежность самого лазерного источника. Длина волны 504 нм находится в максимуме чувствительности глаза, что вынуждает и врачей принимать особые меры предосторожности.

Аналогичный механизм взаимодействия и те же недостатки присущи и твердотельному александритовому лазеру с длиной волны 755 нм (длительность импульсов 0,1–1 мсек), который разрушает в основном пигментированные камни.

7.1.2 FREDDY - двухдлинноволновый Nd:YAG в литотрипсии



Технологическим прорывом в лазерной литотрипсии предполагалась стать разработка нового существенно более дешевого, также моноимпульсного неодимового литотриптора, основанного на принципе двойного преобразования длины волны излучения (**FREDDY,** The Frequency Doubled Double Pulse Nd:YAG laser).

FREDDY - Nd:YAG лазер с удвоением частоты генерирующий зеленый и ИК импульсы длительностью 0,5-1,5 мксек и полной энергией 120 мДж, действующие совместно при облучении камня. Лазерное излучение с длиной волны 532 нм (~25-30 мДж), благодаря заметному поглощению инициирует плазму на поверхности камня, в то время как ИК излучение нагревает сформировавшуюся плазму, вызывая ее расширение. Разрушение камней происходит за счёт схлопывания кавитационного пузыря, образующегося в плазме лазерной искры. С **FREDDY**, можно осуществлять эффективную и быструю контактную дезинтеграцию конкрементов (~90%). без риска повреждения мочевых путей.

По сравнению с ИК лазером **FREDDY** не производит термического эффекта при взаимодействии с тканью. В противоположность ИК лазеру для **FREDDY** размер пузыря и интенсивность ударной волны обратно пропорциональны расстоянию от конца волокна до камня в области 0.5 - 3.0 мм, при оптимальном расстоянии не менее 3,0 мм.

FREDDY соединяет преимущества твердотельных и лазеров на красителях, такие как низкая стоимость, высокая надежность и отличная эффективность. Появились первые публикации и о разрушении камней в желчных протоках (Рис.7.5).

Рис.7.5 Полная фрагментация желчных камней с FREDDY [99]
A: Холангиограмма - камень в желчном протоке;
B: Холангиограмма во время FREDDY литотрипсии, показывает многочисленные каменные фрагменты;
C: Эндоскопия фрагментов камня из желчного протока.

Однако как и кумариновый лазер **FREDDY** не может эффективно разрушать моногидрат оксалата Са. Другим недостатком **FREDDY** является необходимость длительного нахождения пациента и врача под рентгеном. Также имеется трудности и потери времени с позиционированием волокна, вводимого через баллонный катетер, по отношению к камню, особенно желчному.

7.1.3. Гольмиевый лазер в урологии

В последние годы в литотрипсии успешно используется длинноимпульсный (200-600 мксек) Ho:YAG лазер с длиной волны 2,09 мкм, ставший наиболее эффективным и универсальным лазерным источником в клинической эндоскопической урологии, удаляя как все виды мочевых, так и желчных камней [100-102].

Излучение Но лазера хорошо поглощается водой, глубина проникновения ~0.4 мм, поэтому его действие ограничено областью близкой к концу волокна. Содержание воды в мочевых конкрементах и камнях оказалось высоким для адекватного поглощения энергии > 10%, поэтому камни могут быть разрушены независимо от их цвета, твердости, или состава.

Вокруг области обработки создается обычно зона коагуляции ~2 мм, достаточно широкая, чтобы в большинстве случаев предотвратить кровотечение.

При частоте повторения импульсов ≥15 -20 Гц может быть достигнут также удовлетворительный хирургический эффект.

Эффект воздействия излучения Но лазера (Рис.7.6) - один и тот же, и на ткани и на камни: маленький объем воды, поглотивший лазерное излучение, нагревается чрезвычайно быстро до нескольких сотен градусов. Перегретая вода преобразуется в пар, а за счет взрывного характера его расширения разрушаются и удаляются фрагменты ткани или камней. Поскольку не вся ткань или камни, которые должны быть удалены,

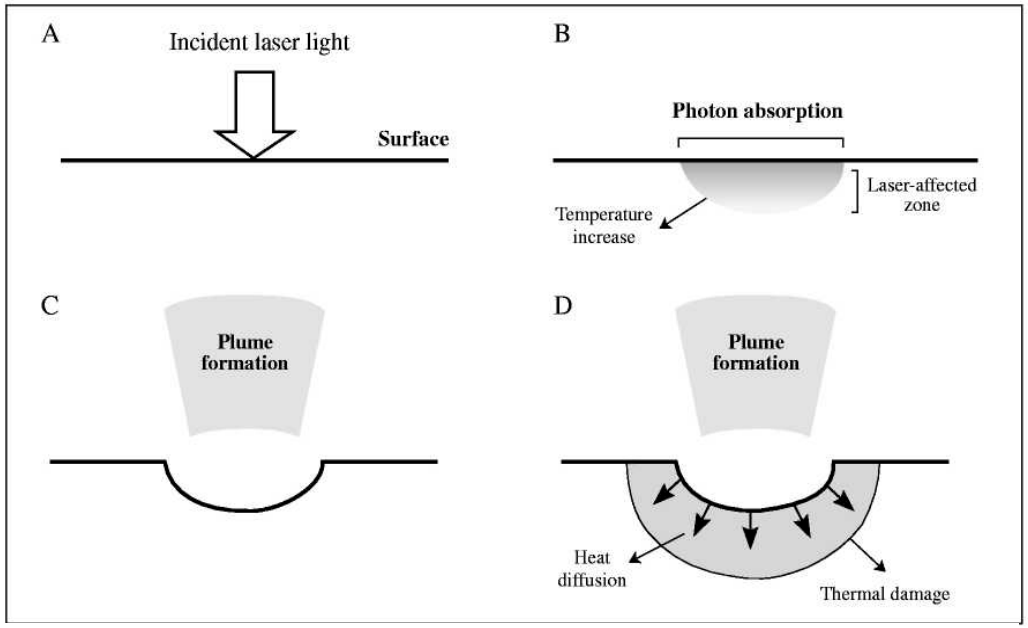


Рис.7.6 Фрагментация камня, индуцируемая фототермическими процессами

(A) Падающий лазерный луч на поверхность мишени.
(B) Поглощение излучения и подъем температуры в зоне лазерного облучения
(C) Фототермическая абляция с образованием факела и фазового перехода с малой диффузией тепла для короткой длительности импульсов ($\tau_p \ll \tau_{th}$).
(D) Лазерная абляция, сопровождающаяся повреждением окружающей ткани (карбонизацией или коагуляцией) для большей длительности импульсов ($\tau_p > \tau_{th}$)

нагреваются и выпариваются, процесс разрушения идет очень эффективно. Фактически, этот тип удаления можно назвать атермальным, так как процесс нагревания ограничен объемом, поглотившим излучение, оставляя незатронутой окружающую ткань. Однако, если энергия импульса - 0.2 Дж и расстояние между концом волокна, и тканью - 4 мм, плотность мощности не будет достигать величины, требуемой для удаления ткани (20 Дж/см^2) [3], и как результат – только коагуляция. В то же время порог разрушения волокна (~200 МВт/см^2 для кварцевых волокон с низким содержанием воды) позволяет пропустить без проблем излучение с энергией >2 Дж (т = 350 мксек)

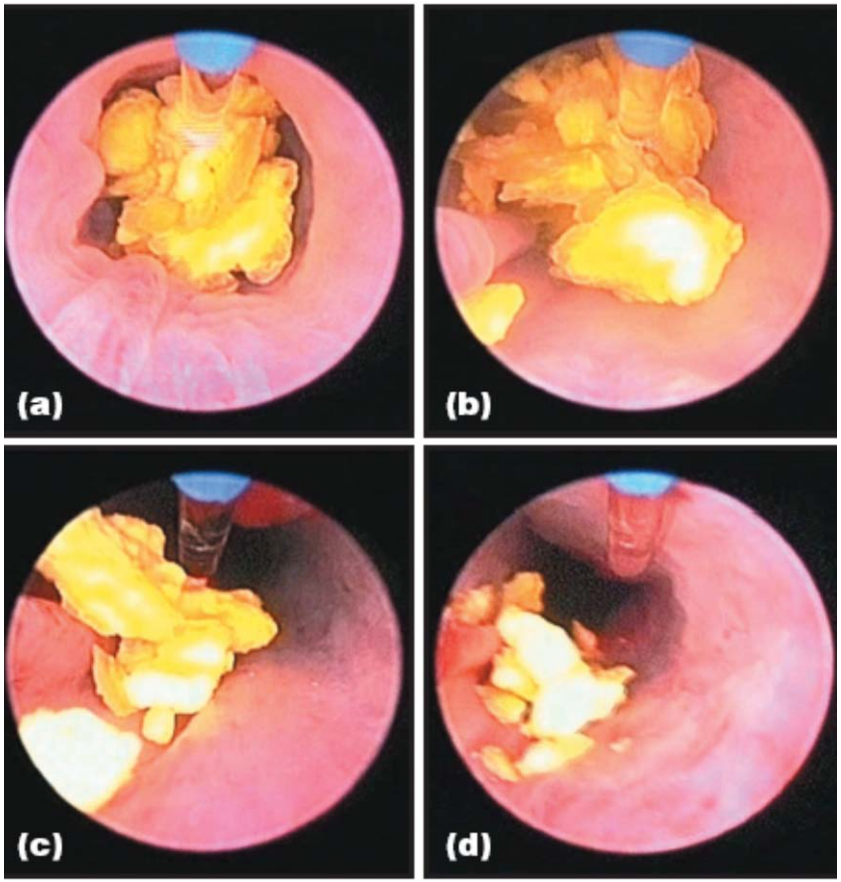


Рис.7.7 Удаление камня из мочеточника Ho:YAG лазером (a) Оксалат кальция в мочеточнике перед фрагментацией. Гибкое волокно ∅550 мкм позиционируется вблизи поверхности камня. (b) Начало фрагментации - 2 сек лазерной литотрипсии. (c) Камень после 35 сек фрагментации (d) Полная фрагментация после 2 мин.

Сегодня, Но лазеры работают с варьируемой длительностью импульса (200-600 мксек). Короткие импульсы увеличивают эффективность литотрипсии, в то время как более длинные импульсы улучшают коагуляцию. Меняя энергию, длительность импульса и частоту повторения, излучение Но лазера может быть идеально настроено к выбранной хирургической процедуре (Рис.7.7). К тому же, поскольку конец волокна расположен близко или в прямом контакте с камнем или тканью, эффект ограничивается облученным участком. Отраженный свет эффективно поглощается окружающей водой, защищающей смежные области. Для лучшего понимания механизма литотрипсии Но лазером использовали высокоскоростную фотографию и измерение акустического давления, чтобы сравнить фрагментацию камней Но лазером и импульсным лазером на красителе. По сравнению со сферической кавитацией и сильной ударной волны, производимой лазером на красителе, более длинные импульсы Но лазера производили удлиненный пузырь с намного более слабой ударной волны (Рис.7.12). Основной эффект облучения Но лазером в течение урологических процедур происходит из-за тепловых эффектов в результате сильного поглощения излучения водой. Это приводит к поверхностной абляции ткани, сопровождающейся тепловым коагуляционным кровоостанавливающим эффектом.

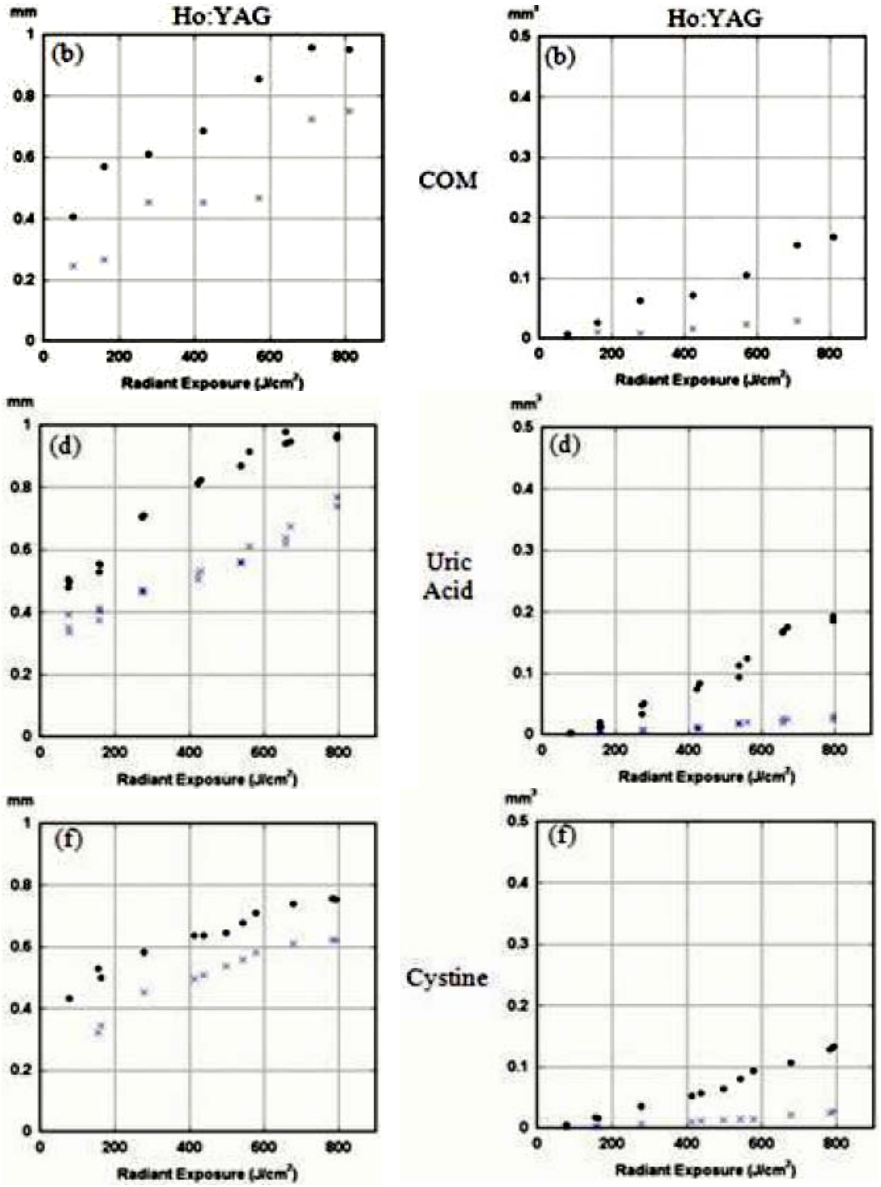


Рис.7.8 Ширина (слева) и объем кратера в мочевых камнях в зависимости от плотности энергии. Ho:YAG лазера
x - один импульс, ● – 5 импульсов (диаметр зоны облучения 300 мкм)

Одновременно с развитием усталостных напряжений внутри камня, относительно слабая ударная волна может также внести свой вклад в процесс фрагментации, разбивая камень по этим ослабленным плоскостям раскола. Существенное преимущество слабой волны давления по сравнению с другими лазерами - меньше обратного выброса каменных фрагментов, для чего используются волокна малого диаметра и умеренные уровни энергии.

7.1.3.1 Эффективность абляции мочевых камней. Ретропульсия

При клиническом использовании оптимальная энергия Ho:YAG лазера в режиме свободной генерации 0.6-1 Дж для кварцевых волокон диаметром 200-350 мкм. При этом, что очень важно, эффективность абляции не меняется при увеличении количества импульсов в серии, благодаря линейному характеру фототермической абляции (Рис.7.8).

Длина тепловой релаксации для длительности импульсов ~300 мксек $l_d = \sqrt{\alpha \tau_p} \approx 10$мкм. Таким образом, при ширине кратера несколько сот микрон, теплопроводность дает минимальный вклад в увеличение ширины кратера в течение импульса. Однако ширина кратера заметно шире зоны облучения. Это может быть связано как с рассеянием фотонов тканью, так и, что более вероятно, с расширением, в том числе и поперечным, паров, которое может сопровождаться разрывом тканей (Рис.7.9). Этот термомеханический эффект отличен от литотрипсии короткими импульсами (τ < 1 мксек), у которой ударная волна, индуцируемая расширяющейся плазмой и последующим кавитационным коллапсом, является основным механизмом разрушения камней. Другим механизмом, который вызывает уширение кратера. Ho:YAG

лазера, является импульсно-периодический режим облучения. Каждый последующий импульс воздействует на уже ослабленную предыдущим импульсом ткань, с меньшим порогом абляции, в том числе и в зоне, непосредственно примыкающей к зоне облучения.

В отличие от обработки лазером мягких тканей в литотрипсии качество сверления не главное беспокойство уролога в течение дробления. Так как цель дробления - быстрая фрагментация камней, удаляемый объем - самый важный критерий в оценке качества литотриптора.

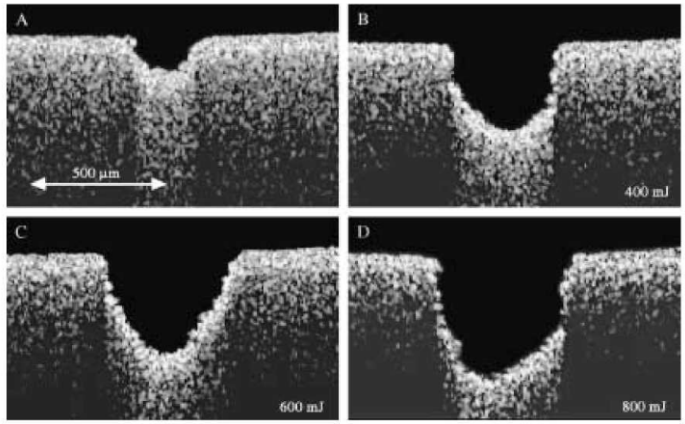


Рис.7.9 Ho:YAG с энергией импульса от 200 (A) до 800 мДж (D) облучает ***стравит*** (волокно Ø273 мкм)

Ретропульсия камней при Ho:YAG литотрипсии

Ho:YAG лазер фрагментирует все почечные камни и производит наименьшее **смещение камня кзади (ретропульсию)** в течение обработки, чем коротко-импульсные лазеры. Доминирующий механизм в лазерном дроблении Ho:YAG - фототермический, наряду с незначительным вкладом акустических эффектов. Прямое поглощение света мочевыми камнями увеличивает температуру облученного объема выше порога абляции, вызывая выбрасывание продуктов деструкции. Кроме того, поглощение лазерной энергии жидкостью между камнем и концом волокна вызывает формирование и коллапс парогазового пузыря с генерацией ударной волны. Во время литотрипсии, на камень действуют силы ретропульсии, индуцируемые объединенным эффектом абляции ткани, внутритканевого испарения воды, и расширения/коллапса пузыря. Из-за импульса отдачи камень отдаляется от волокна, что увеличивает время операции из-за необходимости переустановки эндоскопа к новому положению камня.

Ретропульсия вызывается абляционным факелом; при этом ряд параметров, таких как плотность потока излучения, диаметр волокна, направление распространения факела и объем выбрасываемой массы, определяют импульс отдачи, приложенный к камню. Давление отдачи, первоначально индуцированное факелом из поверхности камня:

$$p_{rec} = 1.79\rho v\sqrt{\frac{k_B \cdot T_s}{m}} \quad \propto 10^{-5} \cdot P$$

где p_{rec} - давление отдачи (бар), ρ - плотность(кг/м^3), v – скорость фронта абляции (м/сек), k_B – постоянная Больцмана (= 1.381×10^{-23} Вт·сек/K), T_s – поверхностная температура (K), m – масса факела (кг) и P – мощность излучения (Вт). Так как давление отдачи пропорционально мощности излучения, более короткий импульс индуцирует большее давление отдачи, и, соответственно, большую фрагментацию и миграцию камня. Предполагая, что одинаковый объем материала удаляется как коротким, так и длинным импульсом, то при той же энергии излучения, процесс выброса материала

коротким импульсом будет идти быстрее, по сравнению с длинным импульсом. Полное давление отдачи (p_{tot}) может быть выражено как сумма давления расширяющихся паров (p_{rec}) и скорости импульса, индуцируемого факелом:

$$p_{total} = p_{rec} + \frac{m \cdot \Delta v}{A \cdot \Delta t}$$

где A область абляции (м^2) и t - время (сек). Принимая условие, что для обеих длительностей импульса сравнимые величины испаряемой массы с равным давлением пара, площадью и временем, более короткий импульс должен удалять материал с большей скоростью. Процесс требует большей крутизны фронта абляции, ассоциированного с более высоким давлением отдачи и импульсом, сравнимым со случаем более длинного импульса. Поэтому быстрая фрагментация, вызванная коротким импульсом, может быть частично ответственна за большее смещение на единицу объема.

Смещение камня растет с увеличением энергии импульса и диаметра волоконного световода. Недавние исследования показали, что бóльшая длительность импульсов уменьшает этот сдвиг, не уменьшая существенно эффективность абляции (Рис.7.10).

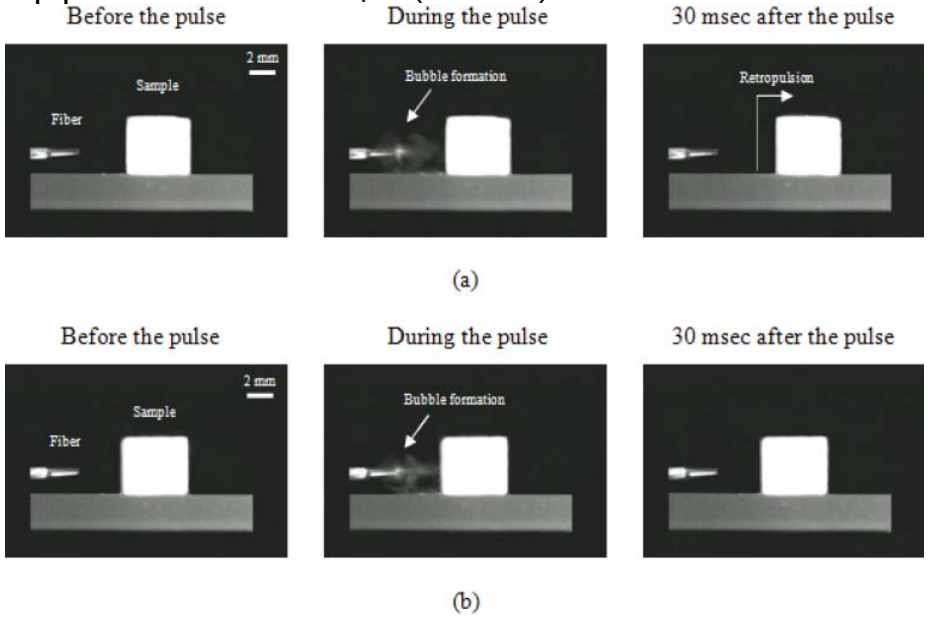


Рис.7.10 Смещение камней при неконтактной литотрипсии в зависимости от длительности импульса излучения Ho:YAG лазера
Положение камня до-, во время- и через 30 мсек после облучения
(a) короткий импульс-**150 мксек**; **(b)** длинный импульс -**280 мксек**.

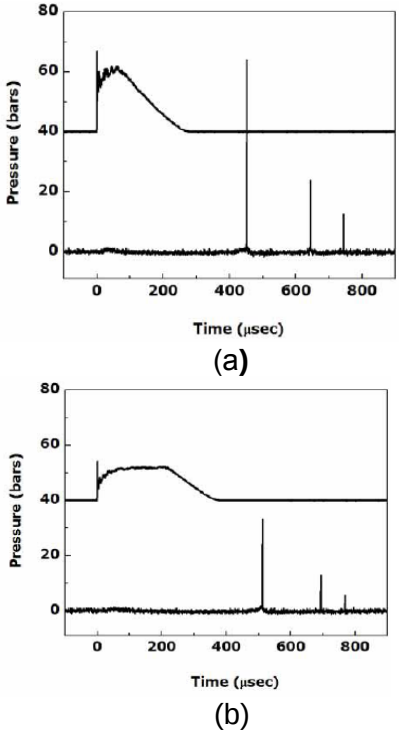


Рис.7.11 Внутритканевое давление при расширении / коллапсе кавитационного пузыря

(a) короткий импульс - **150 мксек** Энергия излучения 0,8 Дж для каждого импульса, Диаметр волокна 365 мкм (сверху, временной профиль импульса Ho:YAG лазера)

(b) длинный импульс – **280 мксек** Коллапс кавитационного пузыря появляется на 450 мксек и 510 мксек, соответственно, производя давление > 20 бар. Импульсы отдачи и второго коллапса детектируются примерно 100 мксек после первого схлопывания пузыря.

Маленький скачок давления детектируется также при приходе лазерных импульсов

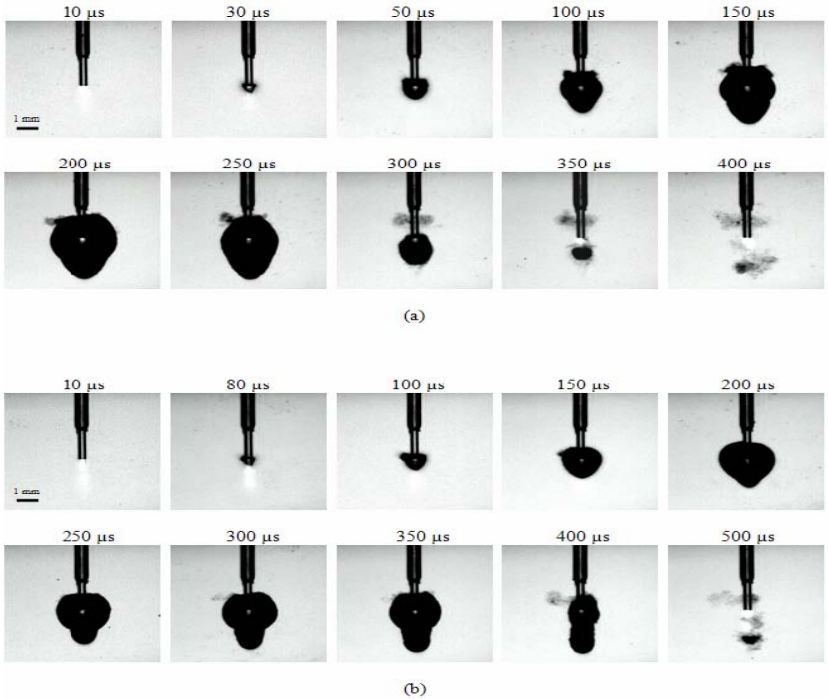
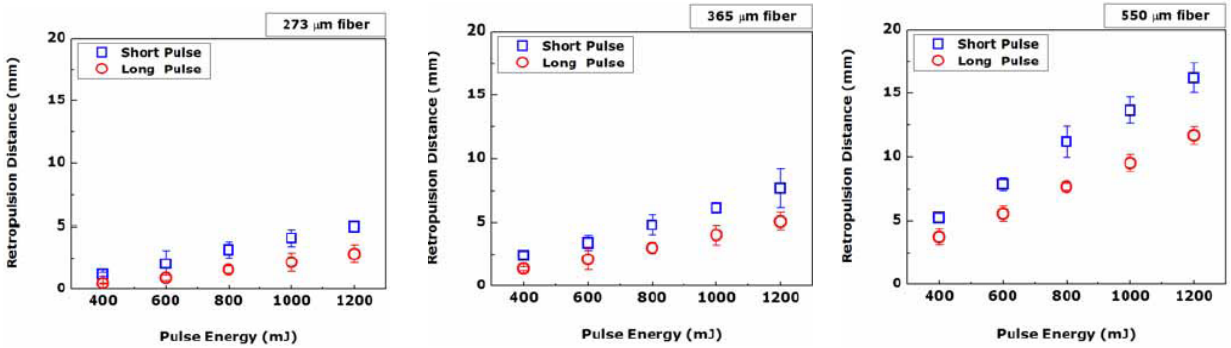


Рис.7.12 Расширение и коллапс пузыря в воде для различной длительности импульса:
a) короткий -150 мксек (b) длинный -280 мксек.
Диаметр волокна 365 мкм, энергия импульса 0,8 Дж.

Коллапс кавитационного пузыря после лазерного облучения, индуцированный коротким импульсом, вызывал смещение фантома более чем на 1,5 мм, в то время как он оставался на прежнем месте при длинном импульсе.

Флаш-фотолиз (Рис.7.12) показал, что более короткий импульс вызывает более быстрое расширение пузыря, которое начинается через 30 мксек после прихода лазерного импульса, в то время как более длинный импульс формирование пузыря начинал только через 80 мксек и показывал более медленное его схлопывание. В результате короткий импульс производил в три раза большее давление при коллапсе кавитационного пузыря, чем длинный импульс, что хорошо коррелирует со смещением камня.

Для всех размеров волокон более длинные импульсы вызывали смещение камня примерно на 30-50% меньше, чем короткие импульсы, в то время как объем абляционного кратера снижался менее, чем на 10%. Заметный рост смещения камня при переходе к волокнам большого диаметра связан с более одномерным характером выброса и, соответственно, с увеличением импульса отдачи (Рис.7.13).



a) b) c)

Рис.7.13 Смещения камня в зависимости от энергии импульса излучения Ho:YAG лазера:
для трех волокон: (a) 273 мкм, (b) 365 мкм, and (c) 550 мкм (5 импульсов в серии)
□ – короткий импульс, ○ – длинный импульс

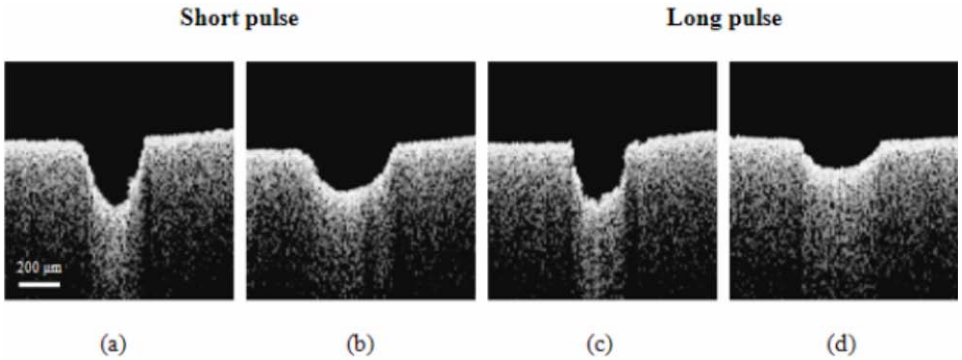


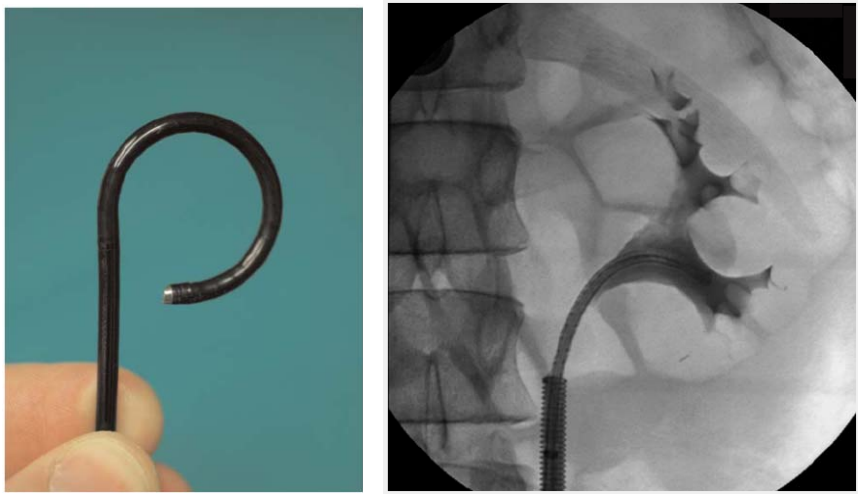
Рис.7.14 Кратер создан 120 мксек (a) и (b) и 210 мксек (c) и (d) импульсами с энергией 0,4 Дж; волокно 273 мкм (a) и (c); 550 мкм (b) и (d)

При малом диаметре волокна, 273 мкм, объем кратера практически одинаков для короткого импульса излучения, 120 мксек, и более длинного, 210 мксек, импульса (Рис.7.14).

Поэтому сочетание более длинного лазерного импульса с минимальным диаметром волокна будет минимизировать смещение камня при сохранении высокой эффективности литотрипсии Ho:YAG лазером.

7.1.3.2 Гибкий уретероскоп и литотрипсия желчных камней

Лазерная литотрипсия в значительной мере упростила эндоуретральные манипуляции благодаря гибкости и миниатюрности инструмента. Подведение световода к камню осуществляется через рабочий канал жесткого или гибкого уретроскопов. В большинстве случаев, особенно при использовании Ho:YAG лазера, не требуется фиксации конкремента перед литотрипсией. Метод оказался весьма эффективным для деструкции фиксированных камней верхней и нижней трети, крупных и мелких камней средней и нижней трети мочеточника и для удаления фрагментов конкрементов, сформировавшихся после экстракорпоральной литотрипсии и находящихся в мочеточнике.


Рис.7.15 Гибкий эндоскоп
разворот дистального конца до 270° (слева); 7F (2 мм) эндоскоп с волокном Ø200 мкм удаляет конкременты из почечной лоханки (справа)

Стандартные эндоскопические процедуры используются при лазерной литотрипсии. Излучение передается через волокно Ø200 (Рис.7.15, слева) или 365 мкм в канале эндоскопа, который под непрерывным визуальным наблюдением продвигают к камню. Дробление начинается при низких энергиях в импульсе (0.5 Дж и 5 Гц). Обычно этой энергии достаточно для дробления большинства камней, однако, твердые камни могут потребовать более высоких энергий.

Успешное дробление камней Но лазером достигнуто более чем в 85% случаев. Конечный фактор успеха определяет не сам лазер, а другие факторы, типа

размещения камня, его размер и трудности доступа из-за анатомических аномалий или сужения мочеточника. Но лазер фрагментирует все камни независимо от цвета и состава, включая цистин, моногидрат оксалата кальция и брушит. Однако известна и перфорация мочеточника.

200 мкм волокно имеет минимальное воздействие на гибкость уретероскопа и поэтому используется при литотрипсии непосредственно в мочевом пузыре и в почке (Рис.9.15, справа). Здесь могут быть безопасно применены несколько более высокие энергии излучения, по сравнению с используемыми в мочеточнике, из-за отсутствия близости стенок канала. Литотрипсия почечных камней, используемая как дополнение при чрезкожной нефролитотомии, или как интракорпоральная литотрипсия при ретроградной уретероскопии, также имеет хорошие результаты ~87 %. Основное ограничение – высокая стоимость Но лазера.

Литотрипсия желчных камней

Контактная лазерная литотрипсия с применением Но:YAG лазера является также эффективным методом разрушения жёлчных камней (хромофор - холестерин, содержащийся фактически во всех желчных камнях) в желчном протоке, при этом удаётся избежать нежелательных повреждений стенки холедоха за счёт прицельного подведения торца лазерного световода к поверхности конкремента [103].

При наличии конкремента, фиксированного в просвете холедоха, под визуальным контролем к конкременту подводится лазерный световод. После воздействия излучением Но лазера с энергией до 0,5 Дж и частотой 5 Гц все конкременты в эксперименте были раздроблены. При воздействии лазерным лучом на «твёрдые» камни получены лучшие результаты при непосредственном контакте торца световода с поверхностью конкремента. В этих случаях быстро и эффективно наступала фрагментация. При этом каких-либо серьёзных повреждений в стенке жёлчного пузыря не выявлено. Слизистая оболочка сохраняет эпителиальную выстилку, хотя и отмечается небольшой отёк стромы; отдельные железы изменяют конфигурацию: железистый эпителий и его ядра принимают вытянутую форму. При увеличении энергии от 0,5 Дж до 1,0 Дж и частоте 5 Гц отмечается выраженный отёк стромы слизистой оболочки с участками десквамации эпителия. Появляются очаги без эпителиальной выстилки. Небольшая часть желёз сохраняет структуру, остальные железы изменяют конфигурацию. Дальнейшее увеличение энергии и частоты импульсов приводит к некрозу мышечного и наружного слоёв, что может привести к рубцовой деформации стенки холедоха.

Когда конкремент или его фрагменты свободно перемещаются в просвете холедоха, возрастает опасность нежелательных воздействий лазерного луча на стенку холедоха. В таких условиях конкремент захватывают корзинкой и фиксируют. Из-за ограниченной гибкости уретерореноскопов, желчные камни в настоящее время не могут быть обработаны в желчном пузыре так, как почечные камни. Гибкий уретерореноскоп в будущем позволит применить Но:YAG лазер к фрагментации желчных камней также и в желчном пузыре.

7.1.3.3 Резекция простаты гольмиевым лазером

Кроме литотрипсии большой объем операций выполняется с помощью Но лазера по урологотерапии [104]. Сужение канала, включающее как сжатие сегмента уретры (Рис.7.16) или мочеточника, так и стенозы мочевой системы при выходе из почки или шейки мочевого пузыря, весьма распространенная болезнь. В этих случаях Но лазером выполняется короткий разрез в закупорке - процедура, названная эндопилотомия (для почки) или разрез шейки мочевого пузыря. Разрез бескровный, окруженный зоной **коагуляции,** малой, но достаточной толщины. Операция по расширению мочеиспускательного канала обычно выполняется амбулаторно, под местной анестезией.



Рис.7.16 Рентгеновский снимок сужения уретры

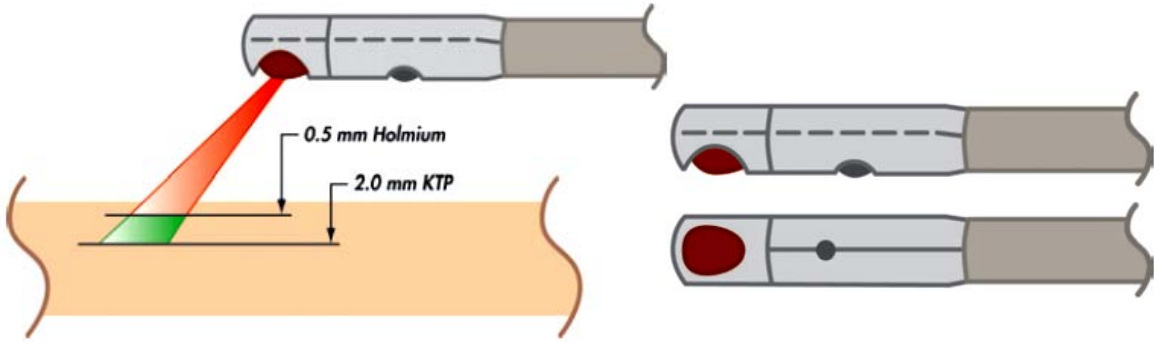


Рис.7.17 Волокно с боковым выводом для резекции / иссечения простаты

Сменный волоконный наконечник (side-firing fibre) направляет излучение под углом 70° к оси волокна; маленькое отверстие используется для смены наконечника. Малое поверхностное проникновение излучения Но лазера обеспечивает эффективное испарение без риска некроза окружающей ткани, который сопровождает испарение ткани KTP-Nd:YAG лазером.

Более сложная процедура включает полное вырезание/иссечение простатической аденомы (BPH). Максимальная средняя мощность лазера 80 Вт (2.0 Дж, 40Гц) на конце 550 мкм волокна с боковым зеркалом (Рис.7.17). Импульсы гольмиевого лазера поступают к ткани через крошечные пузыри пара, которые создаются в жидкой среде на конце волокна (‘Moses Effect’). Ранее предполагалось, что жидкость сильно поглощает излучение Но лазера, делая удаление ткани неэффективным. Однако, это не так. Пузырь поглощает только малую часть лазерной энергии импульса при помещении волокна в непосредственной близости к ткани. Оставшаяся энергия испаряет ткань, удаляя ее раньше, чем теплопроводность сможет вызвать глубокую коагуляцию.

Иная ситуация для KTP-Nd:YAG (или кумаринового) лазера, где хромофором является гемоглобин ткани и глубина проникновения излучения (~2.0 мм) в четыре раза больше, чем для гольмия. Поэтому, хотя оба лазера удаляют приблизительно один-два грамма ткани в минуту, однако Но лазер удаляет аденому прецизионно и чисто, без осложнений, связанных с некрозом ткани при более глубоком проникновении KTP излучения. Благодаря

сопутствующему гемостазу эта методика идеально подходит для маленьких гланд, но становится неэффективной, отнимает много времени, при удалении больших простат. Однако резекция простаты гольмиевым лазером, объединенная с внутриполостным механическим удалением по частям, позволяет полностью обрабатывать трансуретрально даже очень большие простаты с существенно меньшим количеством заболеваемости, чем другими методами, например, хирургической трансуретральной резекцией.

Сегодня как альтернатива *абляционному* Ho лазеру рассматриваются для лечения BPH также относительно дешевые и компактные *коагуляционные* диодный AlGaAs (0,83 мкм) и Tm волоконный (1,94 мкм) лазеры.

7.1.4 Перспективные лазеры для литотрипсии. Er:YAG лазер

В области 2 мкм, где сильное поглощение воды и холестерина, высокое поглощение воды поддерживает формирование плазмы в жидкости между концом волокна и камнем. Использование Ho лазеров с длительностью импульса 350 мксек и энергией импульса 0.5-1 Дж для фрагментации мочевых камней, иногда приводит к повреждению мочеточника Реальная альтернатива – уменьшение длительности импульсов Ho лазера до ~1 мксек, используя модуляцию добротности резонатора с помощью затвора НПВО (нарушенное полное внутреннее отражение), либо затворы Поккельса на кристалле KTP.

Другой подход увеличения энергии, поглощаемой поверхностью камня, - использование двух длин волны при удвоении частоты александритового лазера. На 375 нм порог формирования плазмы значительно ниже, чем на фундаментальной длине волны 750 нм. Если обе длины волны используются одновременно, то ультрафиолетовая гармоника инициирует плазму, а 750 нм обеспечивает ее нагрев плазмы. Но наиболее часто дискутируется вопрос об использовании в литотрипсии лазеров среднего ИК диапазона: 3 мкм Er:YAG лазера, а сегодня и 6 мкм лазера.

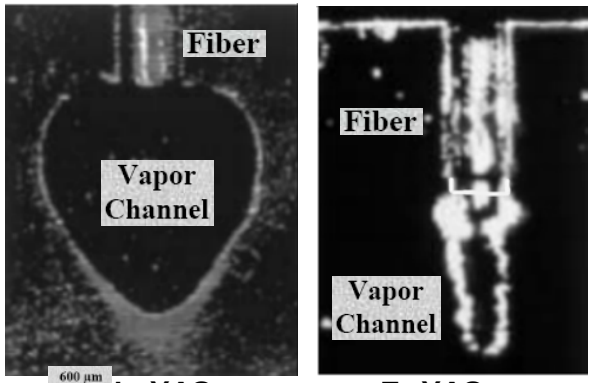


Рис.7.18 Парогазовый канал, индуцированный в воде через 240 мксек после лазерного импульса (1.8 Дж/см^2)

Недавно было сообщено, что излучение Er:YAG лазера с длиной волны 2.94 мкм более эффективно при фрагментации камней, чем излучение Ho:YAG лазера, из-за более сильного поглощения всеми типами камней [105,106]. При разрушении камня в воде, одновременно работают эффекты лазерной абляции и ударных волн, производимых лазерным облучением. В воде, излучение Ho:YAG лазером производит короткие грушевидные пузыри (Рис.7.18). Облучение Er:YAG лазером с более высоким коэффициентом поглощения, приводит к формированию более длинного пузыря, и, соответственно, к более глубокому проникновению 3 мкм излучения через парогазовый канал (Рис.7.19, Рис. 7.20).

Сравнительная эффективность обработки мочевых камней Er:YAG и Ho:YAG лазерами

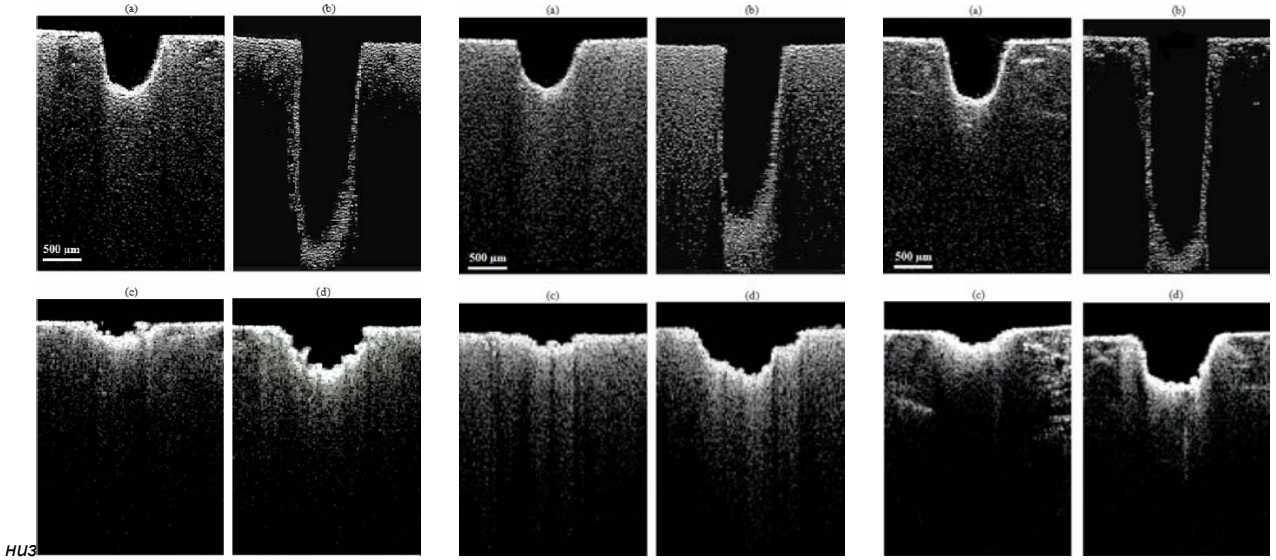


Рис.7.19 Вертикальная топография кратеров в мочевых камнях, созданных Er:YAG (верх) и Ho:YAG (низ) лазерами
(a) **Er**:YAG, одиночный импульс, 400 мДж (668 Дж/см^2), (b) пять импульсов, 400 мДж (668 Дж/см^2) за импульс,
(c) **Ho**:YAG, одиночный импульс, 387мДж (578 Дж/см^2), d) пять импульсов, 387 мДж (578 Дж/см^2) за импульс

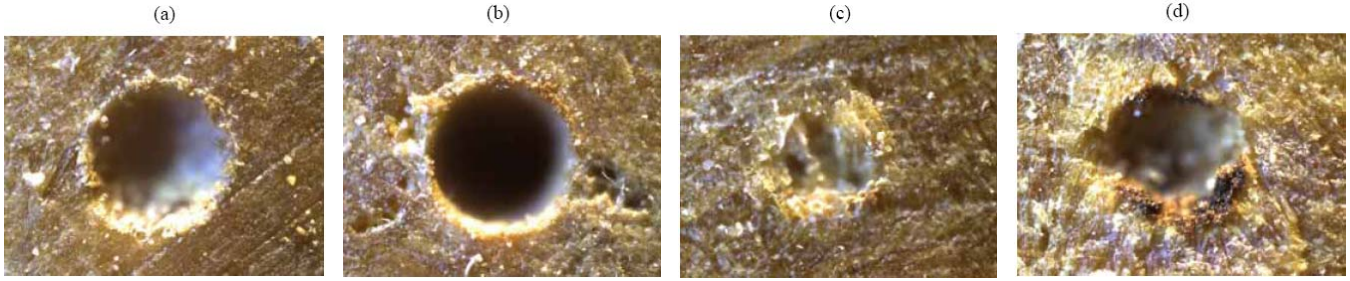


Рис.7.20 Кратеры в Uric Acid, созданные Er:YAG и Ho:YAG лазерами.
(a) **Er**:YAG, одиночный импульс, 74 мДж (124 Дж/см^2), (b) пять импульсов, 74 мДж (124 Дж/см^2) за импульс,
(c) **Ho**:YAG, одиночный импульс, 105 мДж (157 Дж/см^2), d) пять импульсов, 105 мДж (157 Дж/см^2) за импульс

Прекрасный результат для Er:YAG лазера, но остается проблема доставки 3 мкм излучения гибким волноводом. Из-за того же сильного поглощения воды только короткие, легированные Ge кварцевые или сапфировые волокна могут пропускать излучение Er:YAG лазера, к тому же порог их повреждения из-за этого поглощения ограничен низким уровнем лазерной энергии. Все это ограничивает использование Er: лазеров в литотрипсии.

7.2 Лазеры в стоматологии

В современной стоматологии достаточно распространено применение оптических неразрушающих методов диагностики и лечения поражений зубов. Первоначально введенный как альтернатива традиционному галогенному источнику, лазер теперь стал альтернативным инструментом во многих приложениях, и для периодонтальной и для восстановительной стоматологии [107,108]. Хотя лазер предлагает много преимуществ перед другими методами обработки, вероятно наибольшее преимущество - возможность его использования в хирургии и твердой и мягкой ткани, часто без потребности в анастезии. Кроме того, традиционный алмазный бур не самый лучший инструмент для неглубоких кариесов в эмали, легко делая трещины и более серьезные повреждения зуба.

Лазер не заменяет бормашину, но он обладает уникальным качеством удалять дефектную эмаль и дентин без боли и анастезии. Поэтому лазерное лечение особенно привлекательно в детской стоматологии. Хотя лазер и не работает с такой скоростью, как бормашина, но компенсирует ее устранением времени, требующегося для анастезии, и часто полное время лечения может быть даже короче.

Лазер идеален для верхнечелюстного и языкового иссечения. Так как лазер “запечатывает” окончания нервов и капилляры, кровотечения почти нет, как нет и необходимости в постоперативном шве.

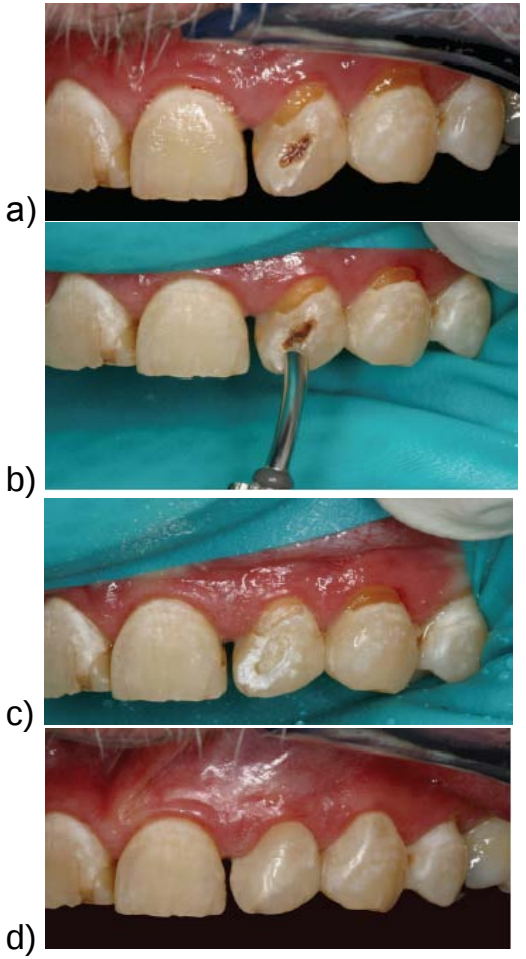


Рис.7.21 Er лазер лечит зубы
a) Кариозное разрушение
b) Er лазер удаляет кариес
c) Кариес удален без анестезии
d) Пломба поставлена



Рис.7.22 Er лазер удаляет десневую и костную ткань при косметической реконструкции зуба

Лазеры могут также использоваться в эстетической стоматологии, например, для отбеливания зубов. Диодные (810-980 нм) и CO_2 (10 600 нм) лазеры используется, чтобы вызвать фототепловое отбеливание; в то время как Ar (514.5 нм) и KTP (532 нм) лазеры используются для

отбеливания фотохимиката, поскольку их длины волны совпадает с максимальным поглощением (510-540 нм) хелатных компаундов, сформированных апатитами, порфиринами и тетрациклинами.

7.2.1 Строение зуба

Эмаль – самая твердая и устойчивая к механическим нагрузкам ткань, покрывающая анатомическую коронку зуба. Около 95% массы (90% объема) эмали минеральные вещества (гидроксиапатит >75% массы, а также карбонат-, хлор- и фторапатит и аморфный фосфат кальция), ~4% свободная вода и ~1% органические вещества (белок и липид, образующие органическую матрицу эмали). Кристаллы апатитов имеют гексагональную форму и длину ~500-1000 нм при ширине 50−100 нм. Кристаллы формируют более крупные образования – эмалевые призмы, похожие на изгибающийся стержень, идущий через всю толщу эмали от дентиноэмалевого соединения до поверхности эмали. Поперечный размер призм увеличивается по мере приближения к поверхности эмали и составляет в среднем 5 мкм. В зонах контакта соседних призм уровень минерализации ниже, чем внутри призмы. В связи с этим показатель преломления у призм ($n_p \approx 1{,}62$) больше, чем у межпризменного вещества ($n_{ip} \approx 1{,}57$).



Рис.7.23 Структура коронки зуба [109]
Штриховкой показана ориентация эмалевых призм и дентинных трубочек. Стрелками (1, 2) показаны проекции пучков света от осветителя на плоскость шлифа. Полосы Гунтера-Шрегера косо пересекают направление эмалевых призм (слева)

Дентин имеет распределение минеральных веществ, воды и органических веществ по массе 70, 10 и 20%. Особенностью дентина является наличие дентинных трубочек, которые пронизывают всю толщу дентина и содержат цитоплазматические отростки одонтобластов–клеток пульпы, выстилающих стенки полости зуба. Количество дентинных трубочек (4-7)x10^4 $мм^{-2}$ при диаметре 2−3 мкм и просвет между ними зависит от топографии. Показатель преломления содержимого дентинных трубочек близок к показателю преломления воды $n = 1{,}33$. Показатель преломления основного вещества дентина (пространства между трубочками) составляет 1,52-1,55.

Степень упорядоченности структурных элементов и величина разности их показателей преломления в оптических системах: кристалл апатита – эмалевая призма – межпризменное вещество, дентинная трубочка – основное вещество дентина, определяют характер проявления оптических эффектов в эмали и дентине и, как следствие, ***цвет зуба***. Результаты исследования оптических эффектов в эмали, дентине позволяют обосновать выбор методики реставрации зуба светоотверждаемыми материалами..

7.2.2 Взаимодействие УФ и ИК лазерного излучения с тканями зуба

Применения лазеров стоматологии могут быть разделены на обработку мягких тканей, в первую очередь десны и языка, и обработки зубной твердой ткани.

Лазерная обработка мягких тканей проводится достаточно успешно. В частности CO_2 и Er:YAG лазеры оказались особенно эффективными благодаря сильному поглощению излучения водой. Высокие плотности мощности приводят к испарению внутри- и внеклеточной жидкости. Благодаря этому лазеры хорошо режут, испаряют и коагулируют ткань, производя одновременно стерилизацию обрабатываемой области. Nd:YAG лазер используется подобным образом, но имеет несколько отличный эффект, поскольку длина экстинции этого лазера – 30 мм в воде по сравнению с 0.01 мм для CO_2 лазера. Вследствие этого излучение проходит больший путь в ткани и производит менее локализованный эффект. Однако это имеет преимущество для хирурга, требующего остановки кровотечения на значительном расстоянии от участка облучения.

Лазерная обработка непосредственно зуба есть очередная попытка решения фундаментальной человеческой проблемы - быстрого и безболезненного лечения зубов. Лазеры для обработки твердой зубной ткани оцениваются по их способности удаления, в первую очередь, эмали. Механизм лазерной обработки зубной поверхности сильно отличается от обработки мочевых и желчных камней в литотрипсии. Хотя в обоих случаях происходит воздействие лазерного излучения на твердую ткань, однако, дентин и особенно эмаль обладают существенно более высокой прочностью, чем мочевые или желчные камни, но главное, в отличие от задачи разрушения камней, лазерная стоматология решает проблему прецизионного удаления поврежденного слоя с минимальным воздействием на здоровые ткани зуба.

В лазерной стоматологии отчетливо прослеживаются различные эффекты взаимодействия излучения с зубной твердой тканью, связанные с используемой длиной волны и облучаемой подложкой. Это приводит к множеству различных режимов удаления ткани, включающих фототепловые и фотоабляционные изменения. Кроме того гетерогенная структура и эмали и дентина меняет оптические свойства в



Рис.7.24 Er:YAG иссечение уздечки губы; после 6 месяцев

зависимости от плоскости сечения, также оказывая значительный эффект на взаимодействие лазерного луча с тканью.

Прецизионное удаление требует максимального поглощения излучения тканями зуба. Этим качеством обладает ограниченное число лазеров; ArF (KrF, XeCl), Er:YAG (Er,Cr:YSGG), CO_2, длины волн излучения которых совпадают с максимумами полос поглощения тканей зуба.

Излучение импульсного CO_2 лазера, работающего на длине волны 9.6 мкм, поглощается прежде всего минералом зуба, излучение Er:YAG лазера на 2.94 мкм поглощается водой (см. Таблицу, ниже), а излучение УФ эксимерных лазеров и третьей гармоники Nd:YAG лазера на 355 нм поглощается белком и липидом зуба (оболочка белка и липида окружает каждый кристалл карбонизированного гидроксиапатита, составляющего основу зубной эмали). Различие в поглощающих структурах приводит к различию и предлагаемых механизмов воздействия.

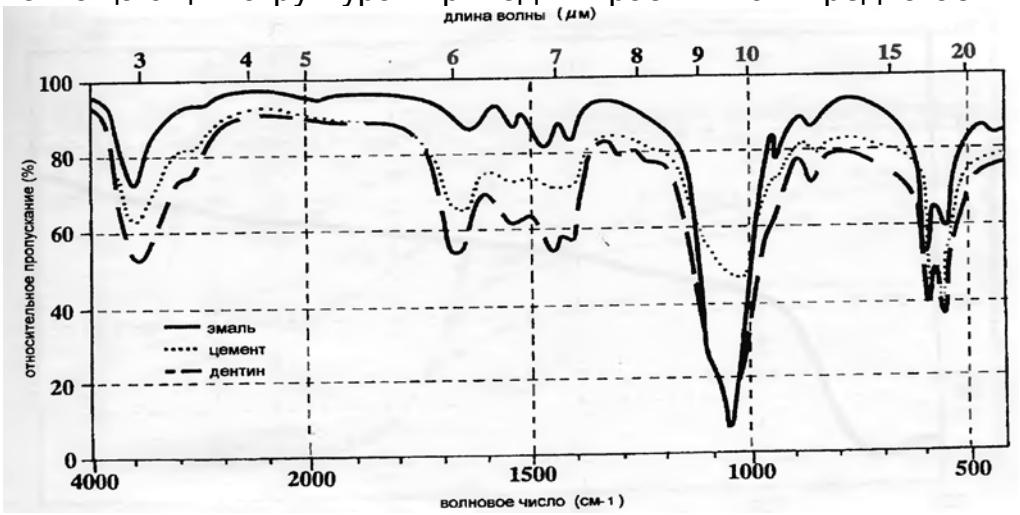


Рис.7.25 ИК спектры поглощения тканей зуба

Параметры поглощения в воде лазерного излучения

Лазер	Длина волны, нм	Коэффициент поглощения, $см^{-1}$	Зона коагуляции, мм
ArF	193	25	0,4
Nd:YAG	1064	0,55	4 -18
Ho:YAG	2080	30	0,4
Er,Cr:YSGG	2790	5300	0,002
Er:YAG	**2940**	**12500**	**0,001**
Nd:YAG/ПГС	**6100**	**2740**	**0,003**
CO_2	10600	995	0,01

Наряду с чисто хирургической задачей по удаления поврежденной ткани, сегодня решаются и проблемы лазерного упрочнения зуба посредством селективного удаления белка и липида с поверхности эмали, отбеливания зубов, увеличения диффузии химических ингибиторов кариозного распада (фторидов).

УФ лазеры Сравнение энергии лазерных фотонов и энергии связи молекул, которые входят в состав эмали и дентина, показывает, что фотонная энергия ИК лазеров существенно меньше, чем в УФ спектре, в то время как энергия связи молекул в эмали и дентине, в частности энергия связи ОН группы, главного компонента минерала эмали и дентина, является весьма высокой. Фотон CO_2 лазера, взаимодействуя с ОН группой, будет только возмущать электронную оболочку, не разрывая ее. Это ведет к нагреву и риску повреждения пульпы при повышении температуры более 6^oC для промежутка времени 5-15 сек.

Энергия связи различных органических димеров и энергия лазерных фотонов.

Bond	Bond energy (eV)	Laser and wavelength		Photon energy (eV)
C—C	2.54	Co_2	10.6 μm	0.12
C—O	3.04	Nd-YAG	1.06 μm	1.17
O—H	4.78	XeCl (excimer)	308 nm	4.08
C=C	4.34	ArF (excimer)	193 nm	6.42
C=O	6.17			

Только ArF эксимерный лазер на 193 нм способен разрушать электронные оболочки всех молекул зуба. В этом случае реализуется процесс фотодекомпозиции, при котором высокоэнергетичные фотоны в совокупности с высокой плотностью энергии и короткой длительностью импульса осуществляют диссоциацию молекулы на ее более простые составляющие, резко снижая тем самым порог и повышая эффективность абляции. Большинство исследований, которые были выполнены на лазерах, работающих в УФ диапазоне спектра, использовало ArF (193 нм), KrF (248 нм) и XeCl (308 нм) эксимерные лазеры [110]. Поверхность стенок кратера, произведенного излучением эксимерных лазеров, намного более регулярна, а его края очень точно очерчены и в эмали и в дентине (допуск 1-2 мкм) (Рис.7.28), в отличие от ИК лазеров.

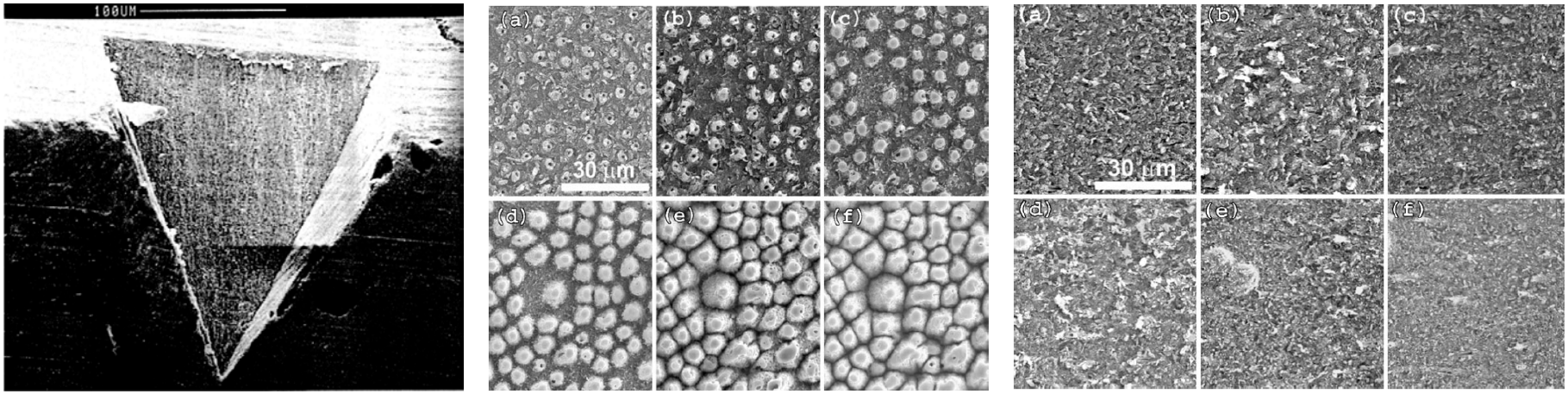
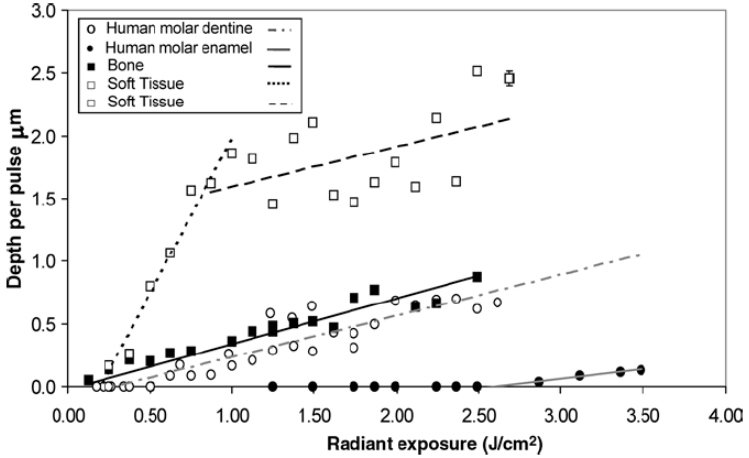
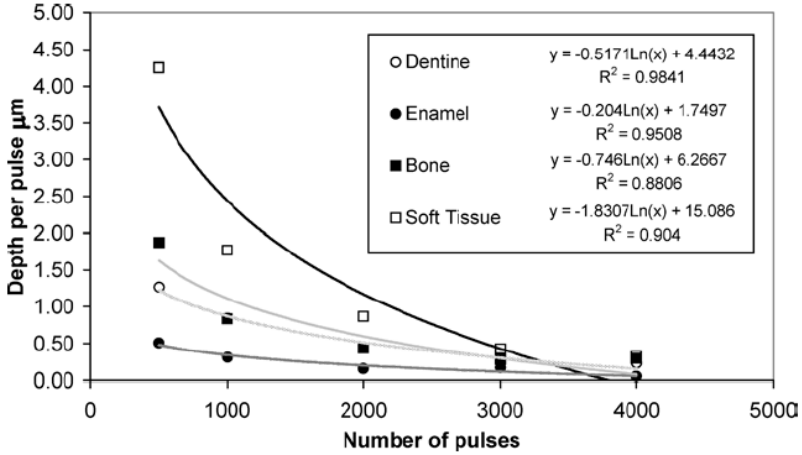


Рис.7.26 Облучение эмали и дентина излучением KrF лазера
слева) SEM эмали, облученой KrF эксимерным лазером (прецизионное удаление ткани и очень малое количество остатков органических веществ)
(центр) SEM эволюция внутреннего (перитубулярного) дентина, тубулы параллельно лучу
(справа) SEM эволюция внешней поверхности межтрубного дентина, (наклон тубул 60°) после облучения: a 1, b 5, c 10, d 20, e 50 и f 100 импульсами



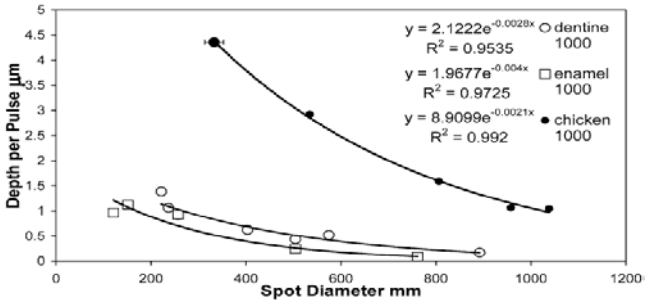
a)



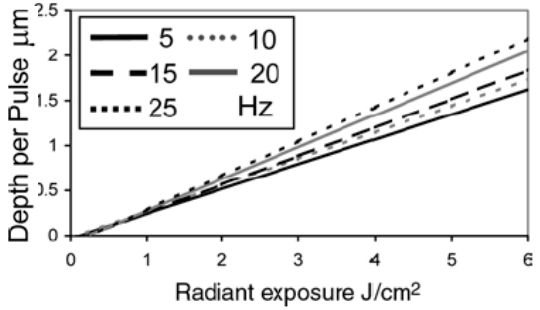
b)

Tissue	Maximum ablation depth per pulse achieved with the fibre (µm)	Average ablation depth in the linear phase (µm cm^2/J)	Threshold ablation radiant exposure (J/cm^2)
Chicken	2.49 ± 0.03	2.45 ± 0.03 and 0.32 ± 0.03	0.30 ± 0.01
Chicken bone	0.87 ± 0.03	0.36 ± 0.03	0.10 ± 0.01
Dentine	0.67 ± 0.03	0.32 ± 0.03	0.50 ± 0.01
Enamel	0.13 ± 0.03	0.15 ± 0.03	2.86 ± 0.01

PRR (Hz)	Maximum ablation depth per pulse (µm)	Average ablation depth per pulse per unit radiant exposure in the linear phase (µm cm^2/J)	Threshold ablation radiant exposure (J/cm^2)
5	1.44 ± 0.03	0.28 ± 0.03	0.13 ± 0.05
10	1.41 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.09 ± 0.05
15	1.57 ± 0.03	0.32 ± 0.04	0.22 ± 0.05
20	1.55 ± 0.03	0.34 ± 0.04	0.23 ± 0.05
25	1.56 ± 0.03	0.38 ± 0.04	0.25 ± 0.05



c)



d)

Рис.7.27 Абляция твердых зубных тканей длинноимпульсным излучением XeCl лазера (доставка волокном)
a) Скорость абляции эмали, дентина, мягких тканей и кости с увеличением плотности энергии облучения (волокно Ø400 мкм, 200 нсек, 1000 импульсов, 5 Гц),
b) с увеличением числа импульсов при постоянной плотности энергии облучения.
c) Скорость абляции эмали, дентина, мягких тканей с увеличением зоны облучения
d) Скорость абляции дентина для частоты повторения импульсов 5 – 25 Гц с увеличением плотности энергии облучения

По сравнению с 193 нм, излучение 308 нм (оптимальное с точки зрения доставки к пациенту) вместе с абляцией производит также и карбонизацию твердой ткани. Это можно объяснить недостаточной энергией фотона для разрыва молекулярных связей и, соответственно, более высоким порогом абляции. Фототепловые эффекты начинают играть заметную роль в процессе удаления ткани.

Объем удаленной ткани напрямую зависит от вложенной энергии (дентин 0.32 мкм см^2/Дж, эмаль 0.15мкм см^2/Дж; λ=308 нм, т=200 нсек, E_{max}=3,5 Дж/см^2). Бóльшая эффективность удаления дентина связана с увеличенным содержанием воды, она же определяет и более низкий порог абляции.

Объем кратера растет как с увеличением плотности энергии (не мощности) излучения, так и с увеличением частоты повторения импульсов. Однако это приводит к увеличению температуры окружающей эмали и дентина. А необходимость поддержания температуры зуба в заданном интервале делает скорость УФ абляции крайне низкой (скорость абляции перитубулярного дентина 0,03 мкм/импульс и интертубулярного (межтрубного) дентина 0,3 мкм/импульс). Поэтому использование дорогих УФ лазеров становится довольно трудоёмким и неконкурентным с другими доступными в настоящее время методами.

И, тем не менее, ArF (193 нм) - наиболее перспективный лазер с наносекундной длительностью импульса, который, в отличие от всех других наносекундных лазеров, вызывает очень малые термические и механические повреждения зубных тканей (основной механизм абляции имеет фотохимическую природу).

Однако сегодня эксимерный лазер нельзя использовать для обработки живых тканей, таких как дентин. Причина - лазеры могут вызвать *цитотоксический* эффект,

ИК лазеры CO_2 и Er:YAG лазеры идеально подходят для селективного и прецизионного удаления кариозной твердой ткани, минимизируя потери здоровой ткани, формированию поверхности стойкой к кислотному разрушению.

В противоположность прецизионному фотоабляционному механизму удаления ткани УФ лазерами, процесс абляции ИК лазерами – фототермический. ИК лазеры дают высокую скорость абляции, но часто вызывают тепловое повреждение окружающей области (Рис.7.28). Абляция твердой зубной ткани ИК лазерами позывает, что более твердая, более хрупкая эмаль, с ее более низкой скоростью абляции, создает бóльшие проблемы, чем пористая, менее минерализованная кариозная эмаль или более мягкий, менее хрупкий дентин.

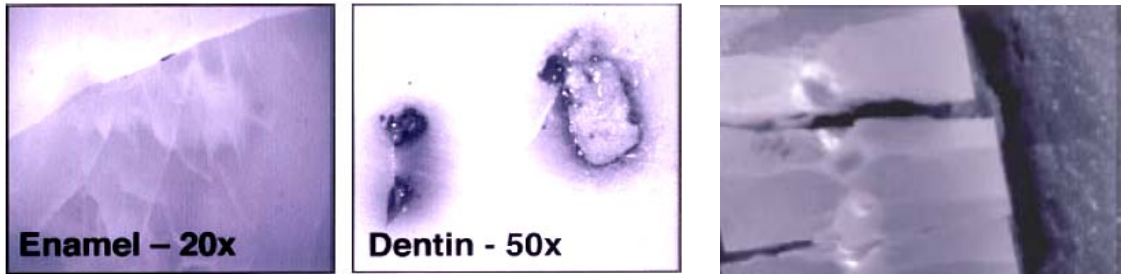


Рис.7.28 Ho:YAG лазер 2.1 мкм
70 Дж/см^2, нет видимых повреждений на поверхности эмали (слева), но наблюдаются подповерхностные повреждения дентина - обугливание белков (центр).
150 Дж/см^2, более высокая плотность энергии приводит к трещинам поперек реза (справа).

CO_2 лазер, генерирующий в полосах поглощения твердых и мягких зубных тканей, был первым ИК лазером, используемым в стоматологии, сперва непрерывный, а когда стал понятным фототермический режим абляции, и импульсный. Излучение на 9.6 мкм поглощается гидроапатитом эмали (8000см$^{-1}$) и дентина на глубине порядка нескольких микрон, осуществляя эффективную абляцию. Время тепловой релаксации для лазерных импульсов, поглощенных эмалью порядка нескольких микросекунд, и для абляции с минимальным тепловым повреждением импульсы CO_2 лазера должны быть в микросекундном диапазоне. В противном случае образуются трещины, обесцвечивание эмали при дегидратации и денатурации белка и липидов и изменение структуры апатита. К тому же очевидно уменьшение скорости абляции с увеличением глубины кратера из-за снижения плотности энергии с ростом его поверхности.

Роль охлаждения при абляции зубной поверхности ИК лазерным излучением

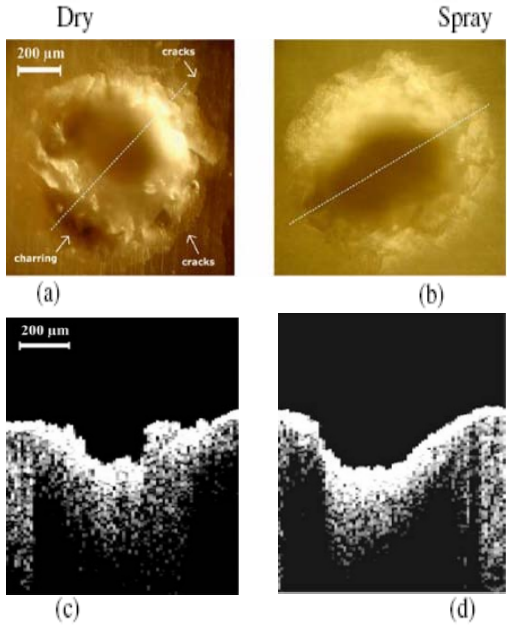


Рис.7.29 Кратеры на поверхности эмали [111] Er:YAG (a,c) без воды, (b,d) добавлена вода

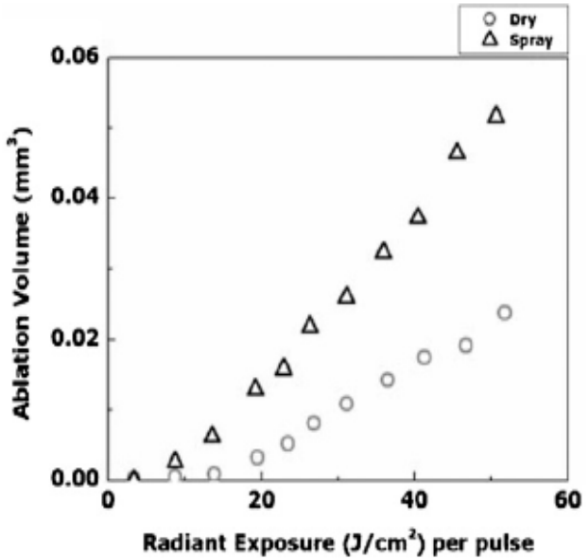


Рис.7.30 Зависимость объема кратера от энергии лазера сухой (○), водяной спрей (∆)

Излучение CO_2 и Er лазеров сильно поглощается зубными тканями, но этого не достаточно для прецизионного сверления или удаления эмали и дентина. На высоких частотах повторения импульсов можно видеть тепловые изменения, которые распространяются от основания кратера, где продолжается накопление тепла, когда абляция прекращается при достижении кратером определенной глубины. Последующие импульсы не вызывают абляцию, а только нагревают ткань; чтобы избежать перегрева пульпы из-за глубокого проникновения тепла на высоких частотах используют двойное сканирование луча.

Кратеры, произведенные при абляции сухой и мокрой эмали, также сильно отличаются. Сухой образец имеет нерегулярную деформацию поверхности, оплавленные и частично обугленные края и периферийные трещины из-за чрезмерного накопления тепла *в течение/после* лазерного облучения. Кратер мокрого образца относительно чистый, без оплавленных участков эмали и повреждений. Безотносительно к условиям облучения, объем удаляемой эмали увеличивается с ростом плотности энергии, но без водяного слоя эффективность абляции ниже (оплавленный материал препятствует абляции).

Водяное охлаждение помогает предотвратить периферийное термоповреждение, устанавливая баланс между энергией и частотой следования импульсов, глубиной и морфологией кратера и скоростью охлаждения. Однако охлаждение ткани водой встречает трудности из-за ее поглощения излучения; если нет достаточного отсоса, то при увеличении глубины кратера и его заполнении водой скорость абляции заметно падает.

7.2.2.1 Er:YAG лазер

Хотя средний коэффициент поглощения в здоровой эмали на 2.94 мкм и на 10.6 мкм приблизительно одинаковый ~800 cm^{-1}, механизмы абляции различные. В то время как на 10.6 мкм вода и гидроксиапатит имеют близкие коэффициенты поглощения, длина волны Er лазера 2.94 мкм расположена близко к максимуму поглощения воды. Излучение Er лазера также проникает на глубину порядка 10 мкм, но, благодаря крайне высокому поглощению воды >10^4 $см^{-1}$, она мгновенно нагревается и испаряется в порах внутри зуба, вызывая микровзрывы и вынос массы. Скорость абляции становится достаточной для практического использования Er лазерной технологии.

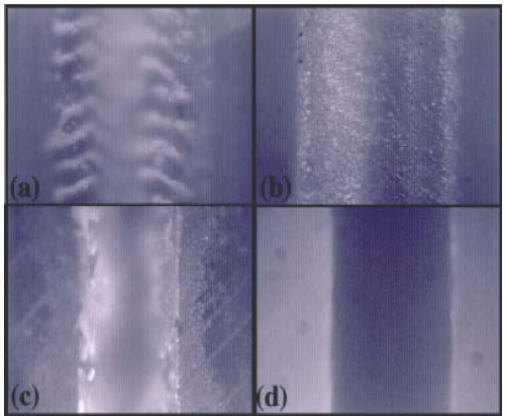


Рис.7.31 Разрез поверхности эмали, CO_2 лазер 9.6 мкм, 8 мксек, 70 Дж/$см^2$ (a) без воды, (b) добавлена вода; Q-sw Er:YAG лазер 15 Дж/$см^2$, (c) без воды, (d) добавлена вода

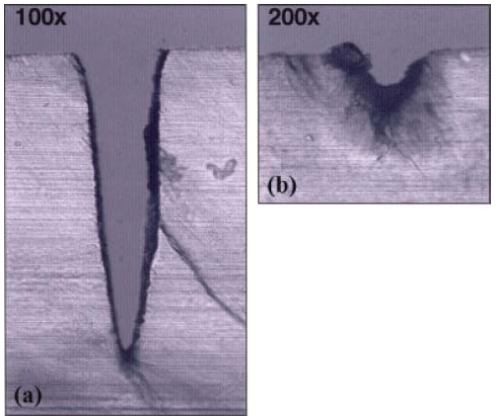
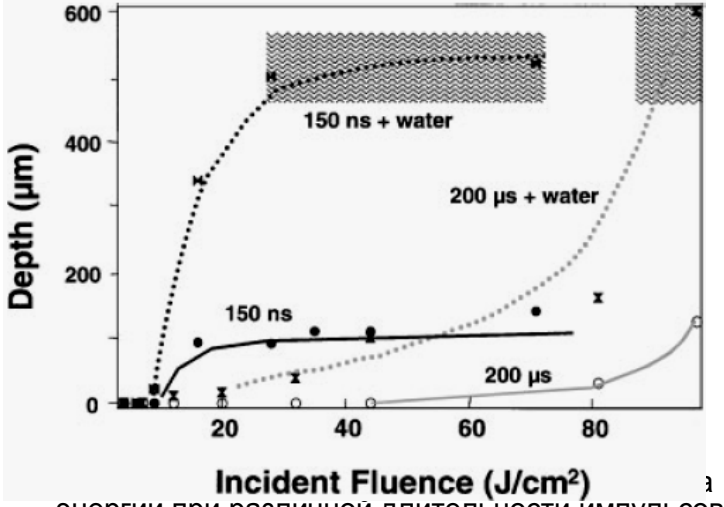


Рис.7.32 Абляция **Q-sw Er:YAG** лазером, луч Ø100 мкм
Кратер: (a) **с водой:** 125 мкм ширина, 490 мкм глубина и (b) **без воды:** 33 мкм ширина, 52 мкм глубина, трещины



энергии при различной длительности импульсов **150 мксек** (свободная генерация) и **150 нсек** (Q-sw) с добавлением воды (точки) и без (сплошные)

Короткие Q-sw импульсы Er:YAG лазера производят через водяной слой более однородный рез без периферийных повреждений при более низкой плотности энергии, чем требуется для эффективного реза длинными импульсами. Без водяного слоя, удаление не столь эффективно, видны области оплавленной эмали. Насыщение скорости абляции наступает для обеих длительностей импульсов в результате образования плазмы и динамический диапазон (без плазмы) плотности энергии не превышает 3-4 пороговых.

Морфология поверхности, облученной Er:YAG лазером



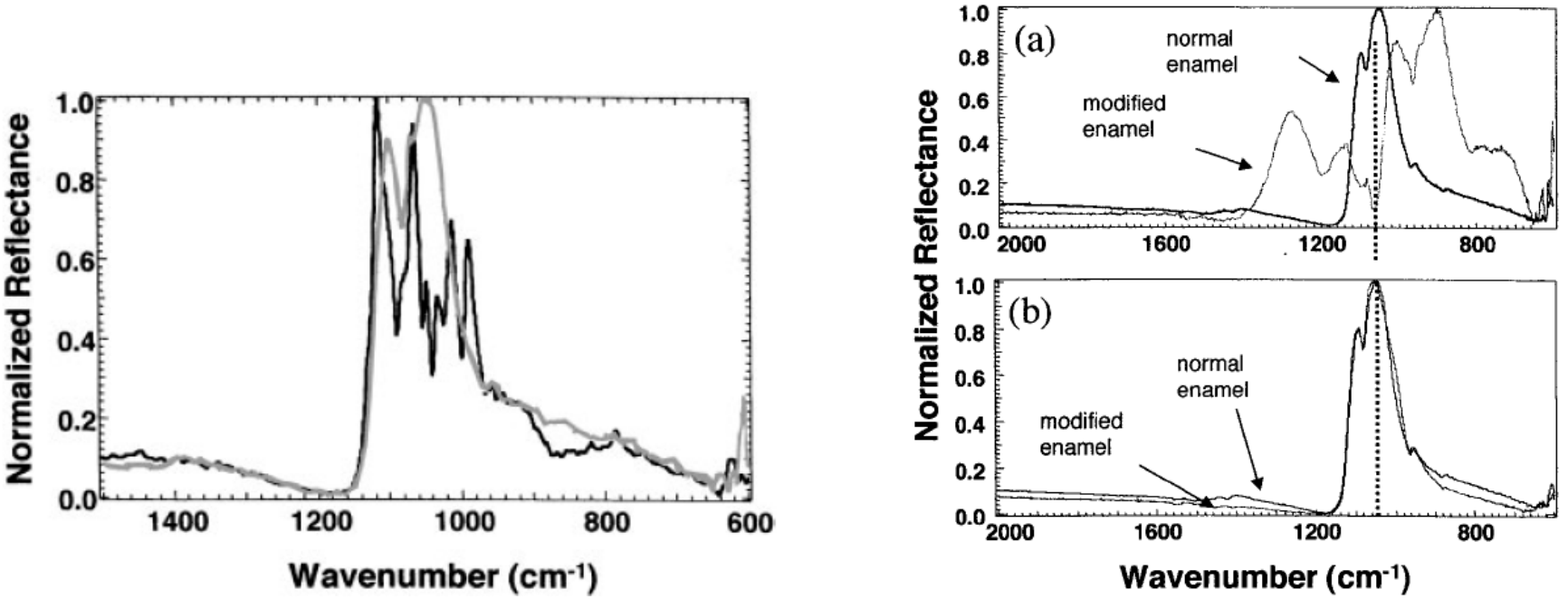
a) b) c) d)

Рис.7.34 Морфология поверхности, облученной Er:YAG лазером [112]

a) SEM поверхности эмали после Er:YAG облучения без воды, с карбонизацией и оплавленными зонами
b) SEM поверхности эмали после Er:YAG облучения с водой, с отчетливыми эмалевыми призмами
c) SEM поверхности дентина после лазерного облучения без воды, с оплавленными зонами
d) SEM поверхности дентина после лазерного облучения с водой, с отверстиями дентинных канальцев и отсутствием размазанных слоев.

Обработанные Er:YAG лазером зубные твердые ткани (Рис.9.34), показывают открытые эмалевые призмы, зубчатые края препарированной кариозной полости зуба (intertubular дентин удален больше, чем peritubular дентин) и открытые дентинные канальцы - основные особенности лазерной обработки. Er:YAG лазер приводит к формированию микроскопически грубой поверхности без деминерализации и без смазанных слоев, которые проявляются при механической обработке и которые необходимо удалять перед адгезией цемента. Эти качества благоприятны для адгезии, хотя до сих пор еще нет окончательных исследований по оценке прочности связи различных композитных цементов с облученной поверхностью дентина, по влиянию лазерной обработки на адгезивный интерфейс системы, который может как улучшать, так и препятствовать формированию гибридного адгезивного слоя [113]. Помимо его способности вызывать морфологические изменения, которые обеспечивают оптимальную адгезию, лазерное облучение Er:YAG имеет также противомикробный эффект и уменьшает пост-операционную чувствительность дентина.

В отличие от остеотомии CO_2 лазером, Er:YAG лазер с энергией 100 мДж/импульс (15 Дж/см^2) на частоте10 Гц обрабатывает кость при водяном слое без оплавления и карбонизации, с нормальным соотношением коллаген/ гидроксиапатит, покрытую *тонким поверхностным слоем тетракальцийфосфата (формируется при температуре выше 1100^{o}C)*. Т.е., химический состав эмали облученной Er:YAG лазером (FTIR спектры, Рис.7.35) подобен эмали обработанной турбинкой (нормальная эмаль).



a) b)

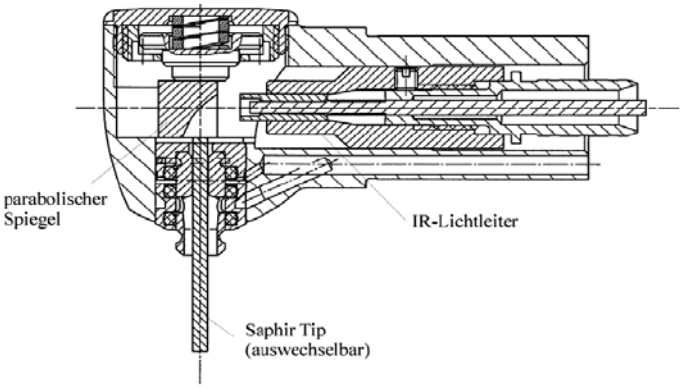
Рис.7.35 FTIR спектры эмали кратера

a) **Er:YAG** лазер в режиме свободной генерации (200 Дж/см^2), облучение с добавлением водного слоя (серая линия) и без (черная). Абляционный спектр эмали с добавлением воды подобен немодифицированной эмали, в то время как другие фазы апатита появляются при абляции сухой эмали.

b) **CO_2 лазер,** облучение без воды (a-верх), с водой (b-низ) - серый пунктир. Спектры нормальной эмали - черная сплошная линия. Вертикальный пунктир - лазерная длина волны (1041 см$^{-1}$).

Основным ограничением распространения Er:YAG лазерной технологии в стоматологии являются высокая стоимость оборудования и длительное время лечения, особенно эмали и глубоких, обширных кариесов.

Оптотехника Er:YAG лазера



a)



b)



c)

Рис.7.36 Стоматологический Er:YAG лазер

a) Лазерная головка Er:YAG лазера с 90° поворотом луча [114]

b) Правильное положение лазерной головки с контактным концом перпендикулярно к поверхности зуба

c) Внешний вид Er:YAG лазера с зеркально-шарнирным световодом (Dental Laser)

Абляция при динамической фокусировке [115]

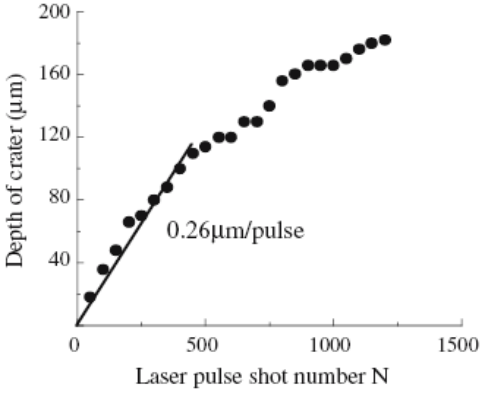
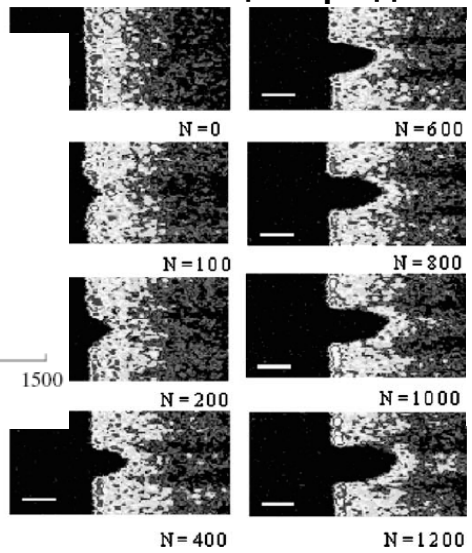


Рис.7.37 Скорость абляции зуба при стационарной фокальной плоскости в процессе абляции (энергия 6.4 мДж).



ОСТ изображения кратеров при лазерной абляции зуба

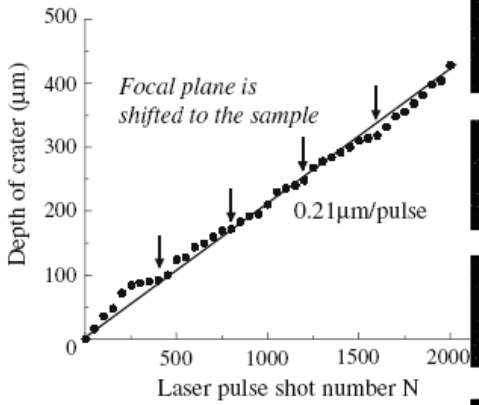
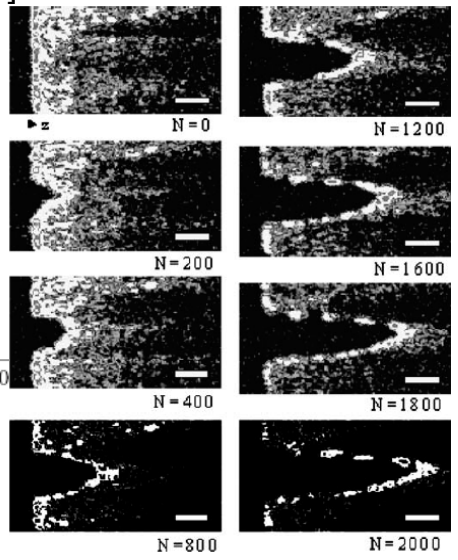


Рис.7.38 Скорость абляции зуба при перемещении фокуса к образцу (100 мкм после каждых 400 импульсов) для стабилизации лазерного потока на поверхности ткани в процессе абляции.



ОСТ кратеров - перемещение фокальной плоскости к образцу

7.2.2.2 Световоды для ИК лазеров

В качестве волоконного световода для Er лазеров используют стекла из фторидов тяжелых металлов – фтористый цирконий и фтористый барий. В диапазоне длин волн 2-4 мкм теоретически достижимые затухания составляют менее 0,01 дБ/км (*линия из точек*, Рис.7.39, вверху). Однако из-за наличия примесей и, в первую очередь, группы OH (Рис.7.39, внизу), они имеют затухание 0,5-1,0 дБ/м. Аналогичная ситуация со световодами для CO_2 лазера (см.Таблицу [1])

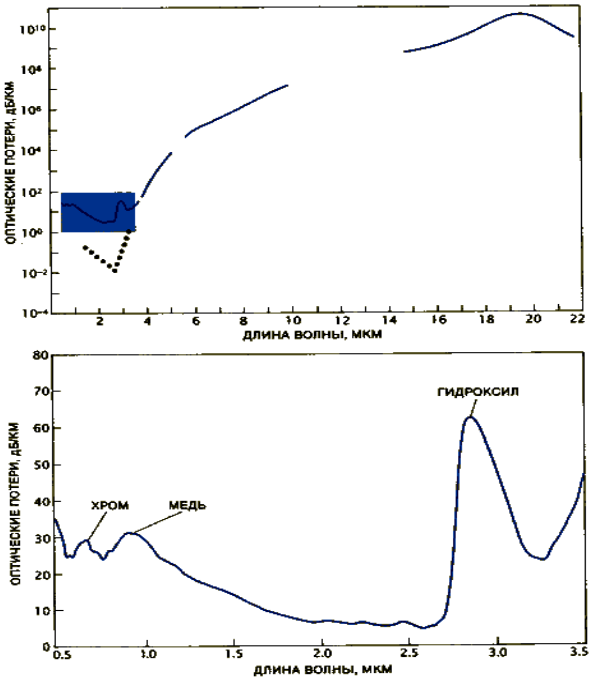


Рис.7.39 Оптические потери ИК световодов

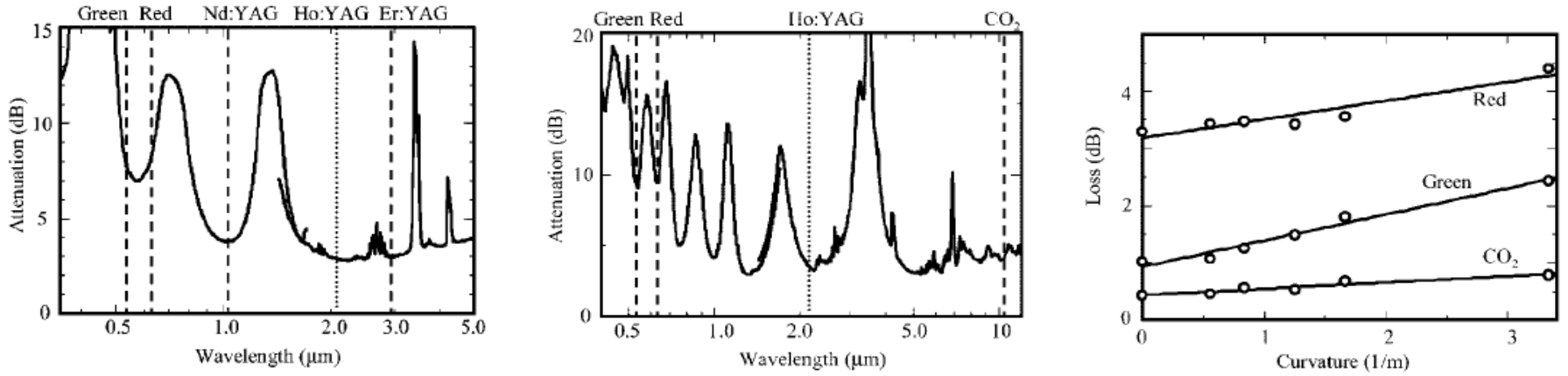
Параметры ИК световодов Таблица

Материал	Типичные оптимальные значения затухания дБ/м	Потери на ед. длины[1] %/м	Коэффициенты преломления[2]	Потери отражения от одной поверхности[3] дБ / %	Примечание
халькогенидное стекло (Ge,Sb,Se,As,Te)	0,5...10	10...90	2,5...3,2	0,9...14 / 18–27	токсичный
таллий-бром-йодид (KRS-5, кристаллический)	0,5...10	10...90	2,37	0,8 / 16,6	токсичный
AgBr-AgCl (кристаллический)	~0,1	~2,0	1,98	0,5/11	растворимый в воде, пластичный
Полое волокно (диэлектрик)	1...20	20...95	-	-/-	очень чувствительно к изгибу
Полое волокно (металлический отражающий слой)	2...10	5...90	-	-/-	очень чувствительно к изгибу

Сегодня продолжаются поиски, главным образом, в направлении ***полых световодов***. Диэлектрическое полое волокно представляет собой либо капилляр с показателем преломления ниже 1 для передаваемой длины волны, что соответствует аномальной дисперсии; однако эти волокна очень чувствительны к изгибам. Другой тип полых волокон - волокна с металлизированной внутренней поверхностью; эти волокна обладают невысоким пропусканием из-за многократных отражений.

Серьезные успехи достигнуты на объединении этих двух подходов. Одна из перспективных разработок - стеклянный капилляр, покрытый изнутри слоями серебра и полимера на основе *циклического олефина* (COP),

имеющий низкие потери для лазеров в видимой и инфракрасной областях спектра [116]. Пропускание излучения Er:YAG лазера волоконным световодом Ø 700 мкм с толщиной COP слоя 0.3 мкм - 95% (0,2 Дб/м) в прямой конфигурации и 88% (0,55 Дб/м), когда стекловолокно изогнуто под углом 150° с радиусом изгиба 30 см (Рис.7.40). Полым волноводом Ø 500 мкм и длиной 2 м было трудно после 15 мин работы передавать больше 5 Вт средней мощности (Er:YAG лазер, длительность 250 мсек, 700мДж /импульс, частота повторения 10 Гц). Для CO_2 лазера аналогичное волокно с толщиной COP слоя 0.8 мкм имеет пропускание 90% (0,5 Дб/м) и 84% (0,75 Дб/м), соответственно. Ведется разработка волокон с наружным Ø170 мкм (внутренний Ø100 мкм, потери на 2,94 мкм ~8,8 dB)



a) b) c)

Рис.7.40 Спектры поглощения (a) и b) и потери на изгиб (c) полого оптического волокна с COP покрытием Ø 700 мкм x 1 м
a) толщина COP 0,3 мкм для Er:YAG лазера и b) толщина COP 0,8 мкм для CO_2 лазера

Другая успешная разработка широкополосного полого световода **WHG** с низкими потерями для CO_2 лазера. Покрытый изнутри двухслойным покрытием Ag–AgI полый стеклянный (или пластиковый) волновод имеет потери менее 0.2 дБ/м на 10.6 мкм при диаметре отверстия 0,4 -1,0 мм и длине до 13 м. Однако величина оптических потерь в полом волокне растет с уменьшением размера отверстия пропорционально $\boldsymbol{\lambda^2/r^3}$, где λ – длина волны, а *r* – радиус отверстия, ограничивая тем самым диаметр отверстия ~0,4 мм и, соответственно, длину волокна.

И, наконец, новая разработка - ***брэгговские полые волокна*** HC-PBG (Рис.7.41), использующие явление отражения электромагнитных волн периодическими структурами (слоями). Многослойное брэгговское зеркало обеспечивает высокий коэффициент отражения для излучения, распространяющегося вдоль полой сердцевины, позволяя существенно снизить оптические потери, присущие модам обычных двухслойных полых волноводов, которые быстро растут с уменьшением диаметра полой сердцевины. Обычно HC-PBG волокна изготавливаются из слоев кварцевого стекла, разделенных воздушными промежутками. Но кварцевое стекло с 2 мкм начинает поглощать

свет, сильно увеличивая потери брэгговского волокна. Поэтому было предложено делать HC-PBG волокна, передающие свет в диапазоне 2-12 мкм, на основе материалов прозрачных в ИК области спектра, таких как халькогенид, германат. фосфат, теллурит, борат, антимонат и галид. Однако использование в качестве второго слоя воздушного промежутка требует очень тонкий слой диэлектрика, который быстро разрушается лазерным излучением. Поэтому сегодня для каналирования ИК света служат полые волноводы с отражающими стенками, выполненными на основе многослойных диэлектрических слоев с высоким и низким показателем преломления. Волоконные заготовки производят, испаряя халькогенидное стекло (As_2Se_3) на полимерную пленку, обернутую вокруг стеклянного стержня. Пленка нагревается до затвердевания слоев и после вытравливания стеклянного стержня, заготовка готова к растяжению в волокно. Диаметр брэгговского волокна для CO_2 лазеров доведен сегодня уже до 200 мкм при потерях <1 Дб/м (к сожалению, не приводится абсолютная величина мощности/энергии излучения, которая может быть пропущена через волокно).

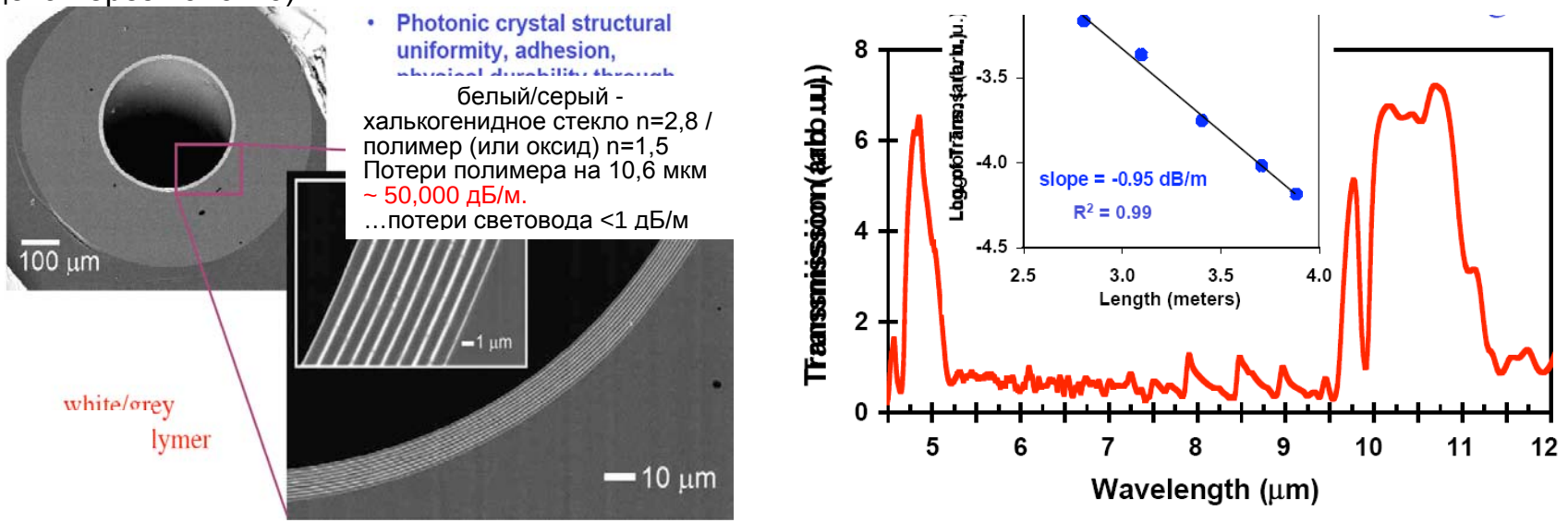


Рис.7.41 OmniGuide цилиндрическое брегговское волокно для хирургического CO_2 лазера и его спектр пропускания (справа) [116]

В 2004 г. брэгговское волокно для CO_2 лазеров на основе чередующихся слоев халькогенидное стекло /полиэфирсульфон было использовано впервые при операции на трахее по удалению злокачественной опухоли (больному была противопоказана стандартная операция со смещением челюсти, выполняемая под общим наркозом). Этим волокном планируется комплектовать 20 Вт косметический CO_2 лазер NovaPulse LX-20SP (Израиль). OmniGuide 200 мкм брэгговское волокно заменит в лазере описанное выше 400 мкм двухслойное полое волокно (с большими потерями при сгибании).

Проблема пропускания излучения волокном – главная, но не единственная. Чтобы работать вместе с охлаждающей жидкостью при обработке зубов или выполнять фрагментацию камней в мочеточнике, требуется дополнительно и надежная герметизация полых волноводов. При этом форма герметизирующего окна (Рис.9.42) может оказать существенную роль на абляцию эмали/дентина или фрагментацию камней. Так, плоско-выпуклая форма окна эффективно фокусирует лазерный луч и производит длинный узкий канал в мочевом камне (Рис.9.43). Прекрасный результат, но: проблема доставки 3 мкм излучения гибким волноводом решается уже несколько десятилетий, в первую очередь, для стоматологических лазеров, но реальных успехов еще не видно.

Влияние формы дистального конца волокна на фрагментацию камней Er:YAG лазером

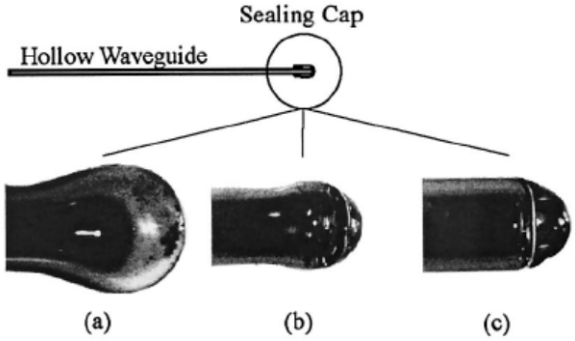


Рис.7.42 Герметизирующие окна полого волокна с различной формой дистального конца:(a) куполообразный, **(**b) плоско-выпуклый 1, (c) плоско-выпуклый 2

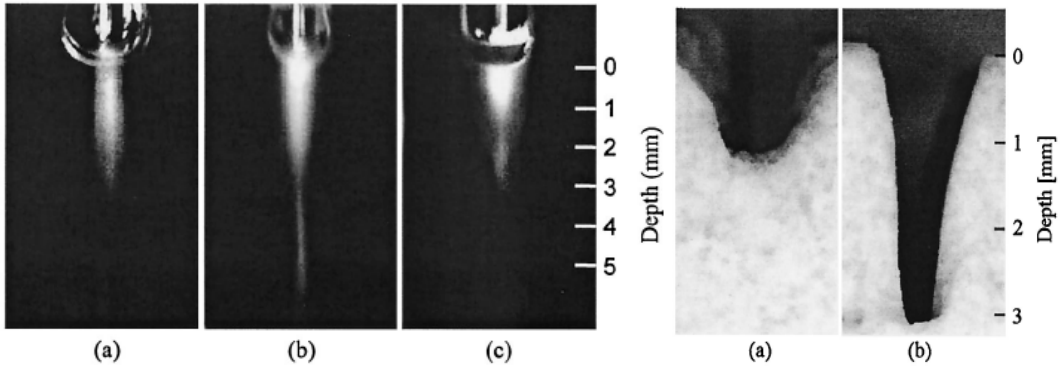
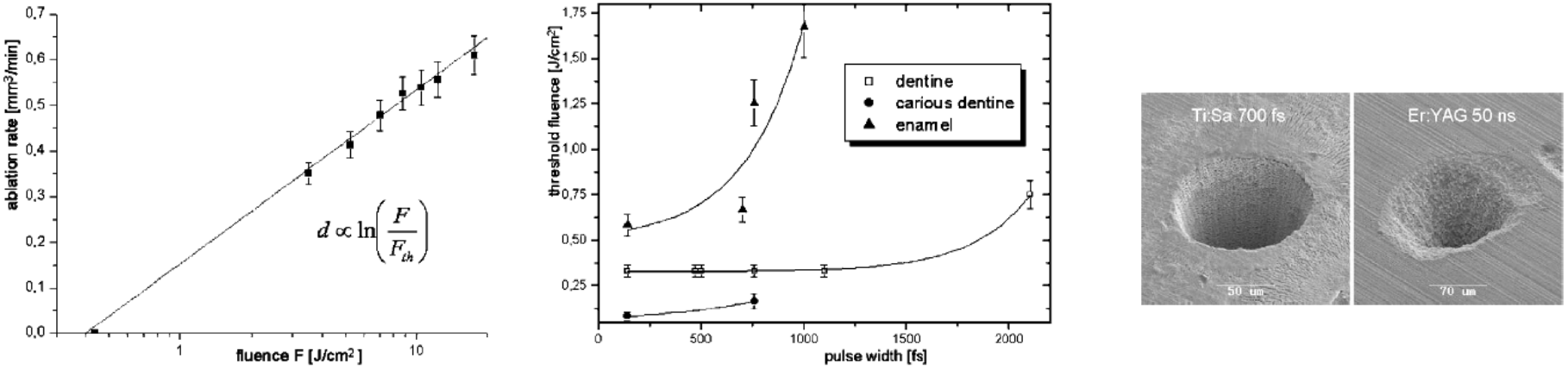


Рис.7.43 Форма канала пузыря пара (слева)
(a) куполообразный, **(**b) плоско-выпуклый 1, (c) плоско-выпуклый 2.
Поперечное сечение канала в мочевом камне, просверленном излучением Er:YAG лазера (справа)
(a) куполообразное окно, (b) плоско-выпуклое 2 окно;
энергия импульса 160 мДж, частота 10 Гц, длительность обработки 3 мин.

7.2.2.3 Перспективы УКИ лазерных импульсов в лечении зубов

Минимально инвазивная обработка кариозной ткани становится все более важным аспектом в современном лечении зубов. Удаление ткани турбинкой создает механические и тепловые напряжения, образом генерирующие микротрещины до нескольких десятков микрон в эмали. Эти трещины - отправные точки для новых кариозных атак. Безболезненное лечение зубов ИК лазером – хорошая альтернатива. Основным препятствием для их применения является отсутствие гибких световодов, передающих излучение пациенту (кварцевые волокна не пропускают излучение с λ>2,5 мкм) . Исследования ведутся в двух направлениях: разработка ИК световодов и поиск возможности использования лазеров видимого или ближнего ИК диапазона спектра для обработки твердых тканей.

Одно из предложений - использование ультракоротких фемтосекундных импульсов [117]. Благодаря высокой интенсивности УКИ резко возрастает роль многоквантовых процессов, которые в соединении с исключительно малой длительностью воздействия фундаментально меняют механизм взаимодействия излучения с веществом. Высокие интенсивности УКИ в фокусированном луче дают начало “плазменной абляции”: часть лазерной энергии поглощается и испаряет малый объем ткани; вследствие высокой напряженности поля инжектируемые электроны разогреваются до больших температур, передавая энергию ионам; создаваемое облако плазы быстро уносит тепло от облучаемой поверхности с минимальным тепловым и механическим повреждением окружающего материала (Рис.7.45).



a) b) c)

Рис.7.44 Зависимость a) скорости абляции от плотности энергии при длительности импульса 700 fs и b) порога абляции от длительности fs импульса, c) кратеры в дентине, созданные fs-импульсами на 780 нм (слева) и ns-импульсами на 2,94 мкм (справа).

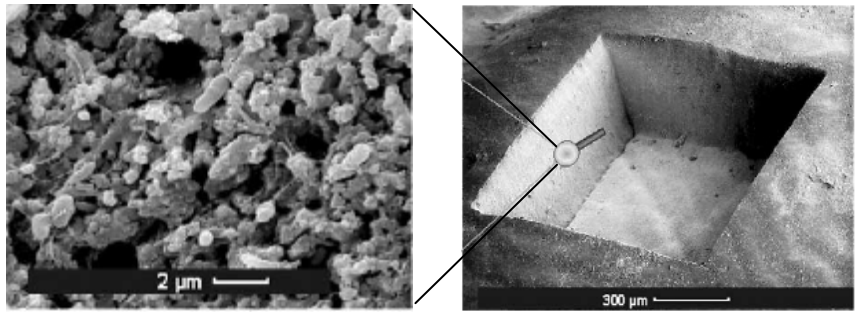


Рис.7.45 Абляция 1мм^2 полости в эмали при сканировании сфокусированного луча fs-лазера. Слева ясно видны открытые дентальные канальцы.

Основные проблемы fs-лазеров: высокая стоимость, низкая производительность и также световод

8. Медицинские применения лазеров среднего ИК диапазона. Проблемы и перспективы.

В своем выступлении после присуждения Нобелевской премии по физике в 1964, академик А.М.Прохоров высказал смелое предвидение лазер-инициированных химических реакций: “Конструирование лазеров на любой заданной длине волны может сильно расширить область их применения. Ясно, что если будет создан лазер с частотой равной частоте колебаний молекул, то очевидно можно будет влиять на молекулы, возбуждая определенные связи и тем самым вызывая химические реакции в заданном направлении. Однако эта проблема не будет простой даже после создания подходящего лазера. Но одно ясно: проблема крайне интересна и ее решение, возможно, сделает революцию в ряде отраслей химической индустрии”. Однако, несмотря на некоторый прогресс в разработке фемтосекундной лазерохимии, систем когерентного управления, нет других крупномасштабных индустриальных применений лазеров в инициировании химических реакций, кроме лазерного разделения изотопов.

Сегодня просматриваются два применения лазерного селективного возбуждения колебательных уровней материалов в средней ИК области спектра: лазерная хирургия мягких и твердых тканей и лазерное испарение полимеров для тонкопленочного напыления [122]. Эти применения основываются на возможности лазеров среднего ИК диапазона вызывать термические или термомеханические изменения в обрабатываемых материалах, которые могут быть классифицированы скорее как фазовые изменения, чем лазерохимия. Тем не менее, тот факт, что эти изменения зависят от селективного возбуждения, предполагают, что они разделяют если не букву, то дух Нобелевской лекции академика А.М.Прохорова.

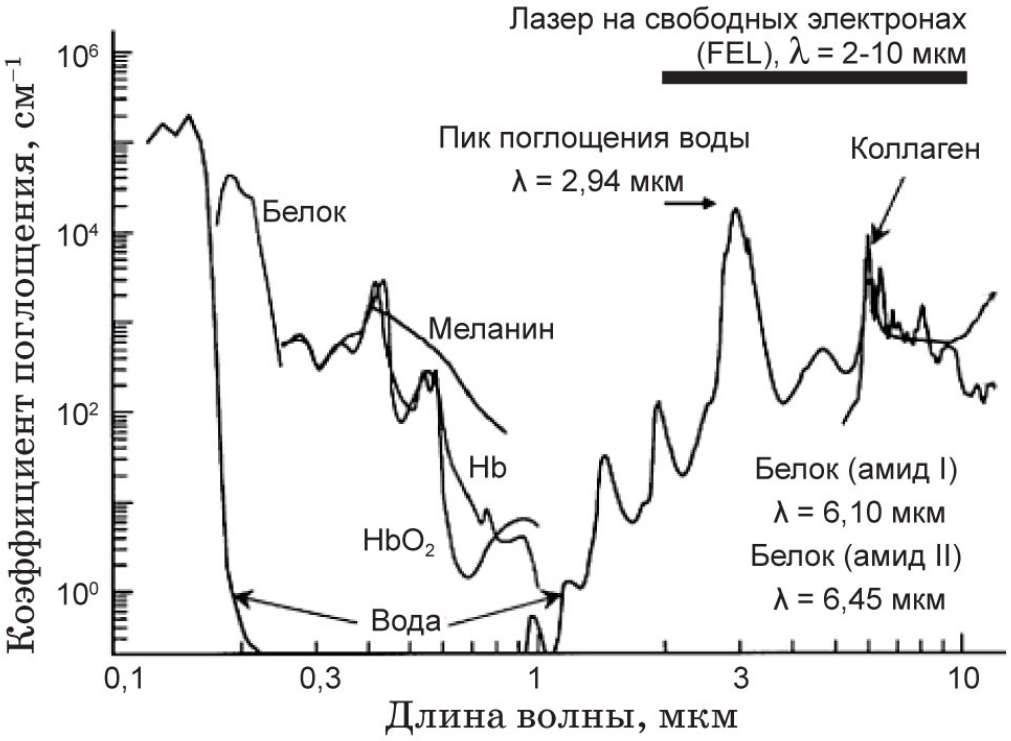


Рис.8.1 Основные хромофоры ткани в зависимости от длины волны

Инфракрасные спектры биотканей.

При поглощении лазерного излучения биотканью происходит внутренняя конверсия поглощенной энергии фотонов в колебательную энергию молекул, приводящей к их *фотохимической трансформации* или *диссоциации*[118], которые являются основой для последующих фототермических механизмов абляции.

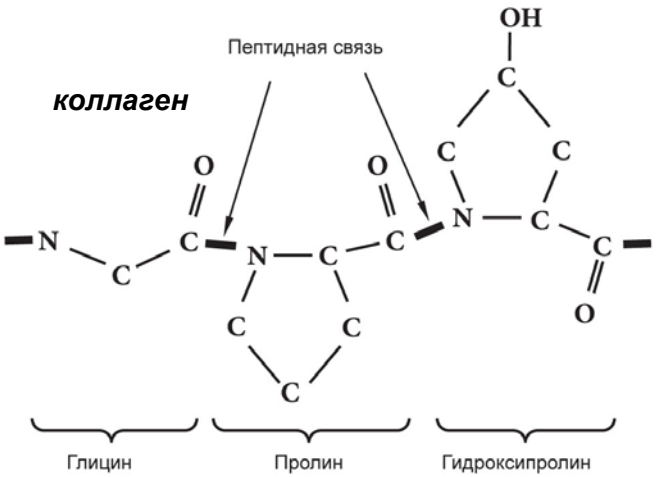
Непосредственно *термический процесс* начинается после достижения плотности мощности излучения, которая обеспечивает скорость разрыва молекулярных связей, превышающую скорость их рекомбинации. Молекулярные фрагменты требуют значительно большего объема, чем сами молекулы, это приводит к росту давления внутри ткани и выбросу диссоциированного материала. Лазерная абляция, как правило, комбинация обоих этих механизмов.

Сегодня принято, что *УФ лазерная абляция* определяется как *фотохимической диссоциацией ткани* (фотохимическим разрушением структуры клеток), так и *термическим процессом* (взрывным фототермическим испарением клеточной воды) с минимальным повреждением окружающих областей. Рефракционная кератотомия и многие полупроводниковые технологии, такие как фотолитография, основаны именно на УФ лазерной абляции с помощью *ArF* эксимерного лазера, λ=193 нм. УФ лазерные фотоны с энергией (6.5-3.1эВ) более высокой, чем энергия диссоциации органических молекул (6,17-2.54эВ), способны возбудить $n \rightarrow \sigma^*$ и $\pi \rightarrow \pi^*$ молекулярные орбитальные переходы [9].

Хромофоры в УФ области–протеины, ДНК и меланин; глубина поглощения $1/\mu_a$ варьируется от ≤ 0.5мкм (λ=193нм) до 200-400мкм (λ=400нм) Рис.8.1. Главный хромофор в коротковолновом УФ диапазоне - *пептид* (O=C-N-H), основа всех протеинов. На его пике поглощения λ=190 нм ($n \rightarrow \sigma^*$ переход) коэффициент поглощения тканей, с большим количеством протеиновых коллагенов (роговица, дерма) μ_a=(2-4)x10^4 $см^{-1}$. Хотя поглощение пептидов быстро падает с увеличением длины волны света, оно остается существенным вплоть до λ=240 нм.

Пурин и пуриновое основание, ответственны за пик поглощения ДНК λ=260 нм, который в 10-20^X выше поглощения протеина на λ =240-290 нм ($\pi \rightarrow \pi^*$ переход).

Вклад фотохимической декомпозиции материала в процесс абляции резко снижается при переходе к более длинным волнам. ИК возбуждение не вызывает фотохимически активные электронные переходы, система остается в основном электронном состоянии, и селективная модификация материала определяется только колебательными переходами [118]. В ИК области спектра (λ>2мкм) главными хромофорами практически в каждом типе мягкой ткани являются **вода** (~65 % объема) и **белковые волокна** (~35%). Т.к. вода – основной компонент ткани, ее поглощение ИК излучения, особенно в области 3 μm, будет вести к эффективной абляции ткани.



Молекулярные колебания Рис.8.2 отождествленные с FTIR спектрами (ИК преобразование Фурье) поглощения кожи Рис.8.3, показывают сильный пик поглощения на λ = 2.94 мкм (μ_a=13300 $см^{-1}$) благодаря *фундаментальной колебательной продольной моде* воды. Второй сильный пик на λ=6.1 мкм (μ_a = 2740 $см^{-1}$) благодаря *колебательной изгибной моде* воды [49]**.**

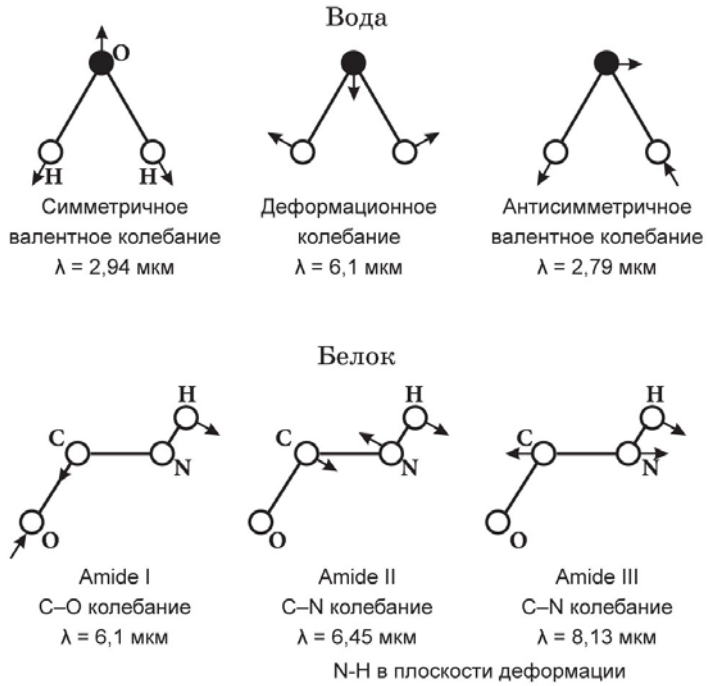


Рис.8.2 Конфигурации ИК возбужденных молекул воды и белка

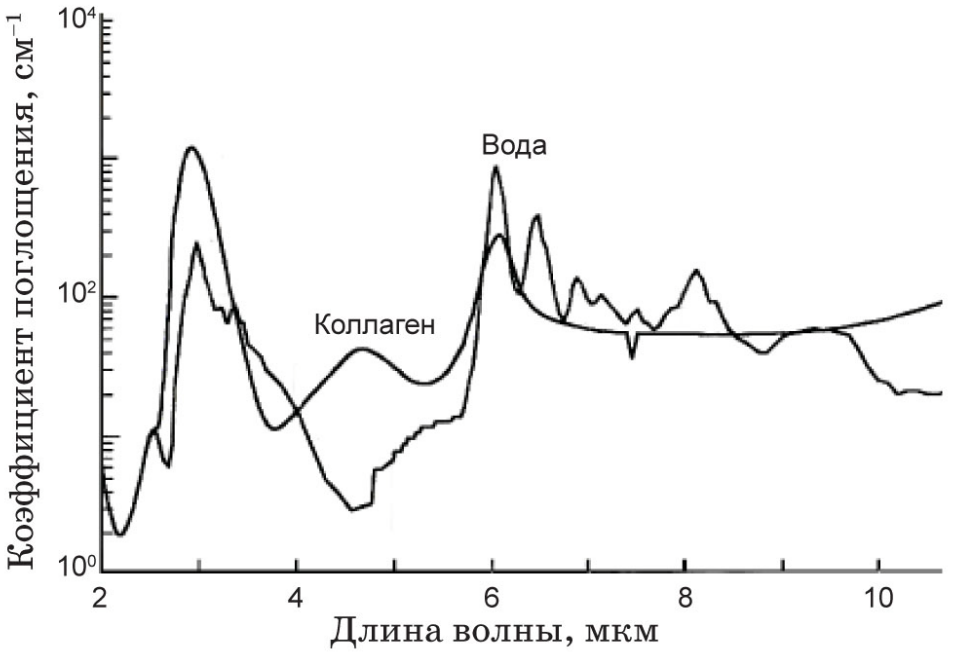


Рис.8.3 FTIR спектры главных хромофоров кожи в ИК диапазоне

На λ=6.1 мкм amide-I (CNH-связи), которые составляют основу матрицы белка ткани, также имеют сильное поглощение (вдвое больше поглощения воды Рис.8.3), которое добавляется к общему поглощению. На λ = 6.45 мкм наблюдается плечо на полосе поглощения благодаря amide-II связям белка ткани, поглощение на которых в 6 раз выше поглощения воды. Оптическая глубина проникновения ($\delta=1/\mu_a$) на этих длинах волн: 6.45 мкм (δ=10.7 мкм), 6.10 мкм (δ=2.79 мкм), и 2.94 мкм (δ=1 мкм).

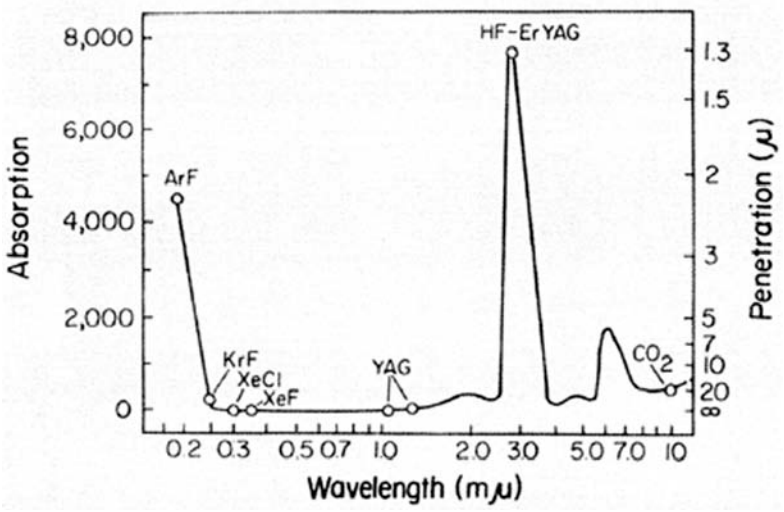
Любое медицинское применение лазеров основано на компромиссе между эффективностью и сопутствующими нежелательными эффектами лазерного воздействия. *Прецизионное удаление ткани с минимальным термическим повреждением окружающих областей* требует высокого поглощения лазерной энергии, т.е. создания тонкого поглощающего слоя на облучаемой поверхности. Глубина проникновения на 6.10 мкм порядка нескольких микрон, сравнима с размером клетки. Бóльшая глубина проникновения увеличивает число повреждаемых клеток, в то время как меньшая глубина результируется в меньшее удаление материала за импульс.

Прецизионная лазерная абляция биоткани. Лазеры имеют огромный потенциал для создания прецизионных хирургических инструментов, благодаря их способности фокусировать излучение в пятно малого размера на длине

волны селективно и сильно поглощаемой тканью (упрощенный взгляд – вложенная лазерная энергия очень быстро нагревает ткань, приводя к “взрывному” испарению микрообъема с последующей медленной термической диссипацией в окружающий объем, ведущей к ‘нормальному’ испарению за счет увеличения температуры). Целью лазерной абляции является удаление определенной части ткани, оставляя биологически живыми окружающие ткани.

Хирургические требования, однако, часто противоположны: высокая скорость абляции требуется в *стоматологии*, в то время как она должна быть минимальна в *рефракционной офтальмологии*; разрезание сосудосодержащих тканей (*хирургия мозга*) требует некоторой величины поверхностной коагуляции (“термоповреждения“) для того, чтобы достигнуть гемостаза (остановки кровотечения), в то время как для бессосудистых тканей (*косметология*) заживление раны лучше, когда отсутствует термоповреждениие.

- Абляция ткани в таких структурах тела, как *мозг* или *глаз,* требует прецизионной точности с минимальным повреждением прилегающих структур. Однако более высокая частота повторения лазерных импульсов хотя и уменьшает бугристость поверхности, но в тоже время увеличивает полную термическую нагрузку на ткань.
- Коэффициент поглощения материала ткани не только определяет глубину проникновения излучения, но также сопровождающую абляцию ударную волну.
- Биология *заживления раны* также важнейший параметр, поскольку ткань, оставшаяся после процесса абляции, уже нежизнеспособна. Способность к восстановлению этой ткани также определяет эффективность абляции.



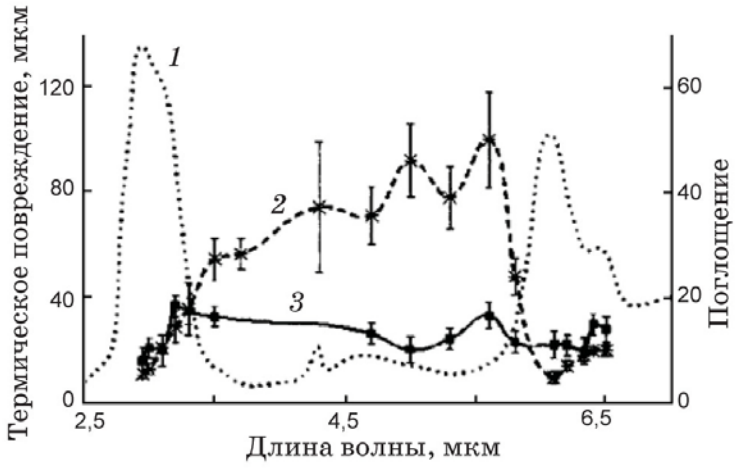


Рис.8.4 Поглощение и глубина проникновения роговицы (слева)

Рис.8.5 Величина абляции (точки) и коллатеральных повреждений роговицы - необратимых (пунктир) и обратимых (линия), как функция длины волны [119] (справа)

Эффективность абляции, измеряемая глубиной абляционного кратера, связана со спектром поглощения материала (Рис.8.5) при высоком поглощении эффективность высокая; при минимальном поглощении она наинизшая

для постоянных потоков. Лазеры в УФ и ИК области спектра имеют возможность выполнять прецизионную абляцию биологических тканей благодаря сильному поглощению на этих длинах волн Рис.8.4. Типичные требуемые потоки от 0,2 Дж/см^2 для дальнего УФ до 1 Дж/см^2 в среднем ИК. УФ эксимерные лазеры доказали эффективность их использования для абляции корнеальной стромы; однако, мутагенные свойства УФ излучения ограничивают его применение для абляции других тканей; кроме того, УФ излучение не может доставляться волоконными световодами.

В качестве альтернативы *УФ* могут стать лазеры среднего ИК диапазона. ИК лазерная абляция имеет целью обеспечение прецизионного удаления ткани, причем периферийные ткани предполагаются быть свободными от химических, термических или механических повреждений. В отличие от неорганических материалов, требование жизнеспособности тканей, примыкающих к зоне абляции, подразумевает, что лазерная абляция должна быть относительно "холодной", т.е. температура окружающих тканей не поднимается много выше 50^{o}C (точка, на которой белки денатурируются и теряют свои функции).

Коллатеральные термоповреждения в ИК области спектра относительно однородны, но заметно более резко выражены, чем в случае УФ Рис.8.6. Коллатеральные термоповреждения, измеряемые протяженностью эозинофильной (гранулированной) зоны на дне области абляции, обратно пропорциональны поглощению ткани. Абляция возможна, даже при минимальном поглощении, однако с крайне высоким тепловым повреждением окружающей ткани.

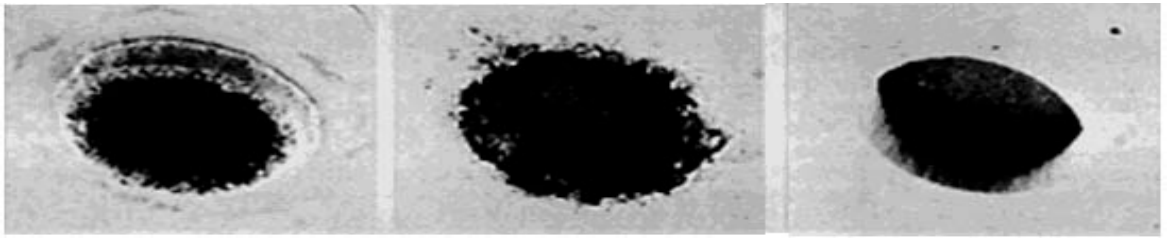


Рис. 8.6 Различие в резах, произведенных в роговице тремя разными лазерами (слева направо: **CO_2, Er:YAG** и **ArF**. Рез эксимерным лазером (справа) – чистый с минимальными периферийными повреждениями (J. Sals et al., Corneal Laser Surgery, 1995)

Обычно утверждают, что модификация материалов излучением дальнего ИК-диапазона (например, CO_2 лазер на 10.6 мкм) вызывается тепловыми процессами. Традиционные лазеры среднего ИК диапазона 2.1 мкм (Ho:YAG) и 2.94 мкм (Er:YAG) также вызывают тепловое повреждение, особенно в режиме свободной генерации (длительность импульса 100-250 мксек), в первую очередь, из-за отсутствия режима теплового удержания. Однако и в режиме моноимпульса чрезвычайно высокий коэффициент поглощения на 2.94 мкм (1 мкм глубина проникновения) приводит к большой величине тепловой диффузии из освещенной зоны, которая также приводит к тепловому повреждению

Вода в мягкой ткани сильно поглощает на 3 мкм, что ведет к ее испарению и удалению ткани (резу). Однако, поглощение продольной O-H моды сильно зависит от окружающей температуры из-за ослабления при перегреве сети

водородных связей между смежными молекулами воды, что приводит к изменению в длине и силе ОН связей. Измерения пропускания слоев воды известной толщины (Рис.8.7) показывают динамические изменения в коэффициенте поглощения жидкой воды как функции падающего потока; эффективный коэффициент поглощения воды уменьшается почти на порядок величины для потоков <2 Дж/см^2 [9,120].

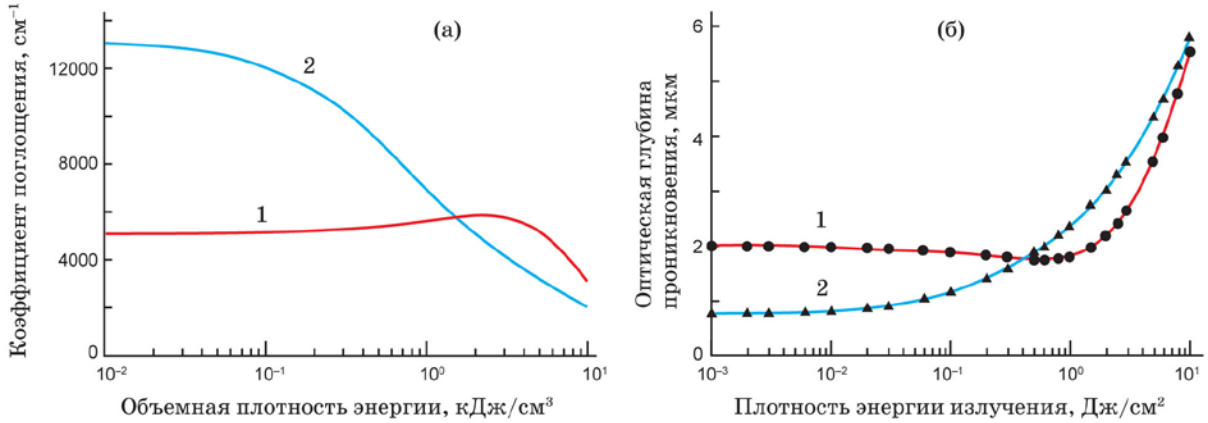
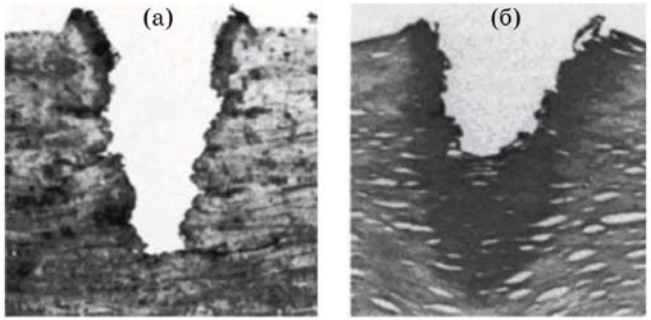


Рис.8.7 Эффекты динамических оптических свойств воды, при лазерном облучении Er:YSGG (λ =2.79мкм) и Er:YAG (λ =2.94мкм). Оптическая глубина проникновения - длина, на которой объемная плотность энергии падает до *1/e* от ее величины на поверхности.

Эта динамическая зависимость поглощения воды от температуры при λ,= 3 мкм приводит к значительному ухудшению точности и качества реза, поскольку энергия Q-sw Er:YAG лазера проникает значительно глубже в ткань, чем при комнатной температуре. Оптическая глубина проникновения Er:YAG лазерного излучения в воде - 1.3 мкм при 1.02 Дж/см^2, и 4.6 мкм при 5.4 Дж/см^2 ([121], рис. 6). Т.о., время тепловой релаксации слоя, нагретого коротким импульсом излучения 2.94 мкм,– функция падающего потока, на два или более порядка величины больше, чем 1 *мксек* (при низкой интенсивности) и ***зона теплового повреждения увеличивается, соответственно, ≥10 мкм*** (J.T. Walsh, Lasers Surg. Med.15, 1994)



При условии теплового удержания 3 мкм излучение должно было бы производить наиболее эффективную абляцию и наименьшую зону теплового воздействия; однако, результаты гистологического исследования ясно показали, что облучение в полосу поглощения белка (Amide-II, 6.45 мкм) показывает лучшие результаты (Рис.8.8).

Рис.8.8 Разрезы в роговичной оболочке, сделанные 10 импульсами FEL на 6.45 мкм (слева) и 3 мкм (справа). Зона коллатерального повреждения 40 мкм и 150 мкм, соответственно [122].

Опыт с селективным ИК возбуждением ясно показывает действие тепловых или нетепловых процессов при абляции. В отличие от недостатков длин волн 2.1, 2.94 и 10.6 мкм, длины волны вблизи 6 μm приводят к абляции ткани с минимальным коллатеральным повреждением при высокой эффективности, необходимыми для хирургии. Две длины волны, 6.1 и 6.45 мкм совпадают с полосами поглощения белка, амидом-I и амидом-II, соответственно, а также с изгибной модой воды, которая имеет пик поглощения на 6.1 μm. На этих двух длинах волн, лазерная энергия передается как матрице белка, так и связанной и несвязанной воде ткани.

Итак, особенности резки мягких тканей при возбуждении изгибной моды O-H (λ = 6.1 мкм): поглотитель (белок Amid-I, Amide-II) → вода (O-H изгибная мода) →нарушение структуры белка (*расщепление N-алкиламидных связей)*

- Поглощающие свойства для O-H изгибной моды (λ = 6.1мкм) мало зависят от изменений окружающей температуры и давления по сравнению с O-H продольной модой (λ = 3 мкм).
- Т.к. λ = 6.1мкм соответствует пику полосы Amide-I белка, поглощающие свойства мягкой ткани в течение лазерного облучения практически неизменны даже с сопутствующим испарением воды из облучаемой мягкой ткани.

8.1 Механизм абляции на 6.1 и 6.45 мкм [122-125].

Было постулировано [118], что селективное воздействие (поглощение) лазерной энергии на амидные молекулярные связи, соединяющие белки в матрицу высокого порядка, передается белковой матрице ткани, вызывая конформационные изменения, которые в свою очередь вызывают снижение структурной целостности ткани, позволяя удалять ее с меньшими коллатеральными повреждениями по сравнению с другими длинами волн. На 6 мкм белок становится хрупким благодаря денатурации и разрывается при меньших напряжениях, что ведет к меньшим коллатеральным повреждениям по сравнению с другими длинами волн.

Оба протеины и вода поглощают ИК излучение в области 5.9-6.6 мкм. После поглощения ИК света имеется короткий момент, когда обе молекулы имеют неравновесное распределение энергии. Пиролиз биомолекул возникает при температурах 400-1000°C и энергии активации расщепления или деполимеризации 900-1400 Дж/г. На более низких энергиях белки подвергаются структурным переходам от матрицы высокого порядка, состоящей из поперечно связанных тройных спиралей с высокой прочностью на разрыв, к аморфному желатину с более слабой структурой. Порог абляции для воды ниже, чем кожи, однако конверсия белка в желатин на этих длинах волн энергетически более достижима, чем испарение или пиролитическая фрагментация. Т. о. поглощение белков ведет к потере их структурной целостности, в то время как поглощение воды в режиме теплового удержания обеспечивает взрывную силу.

На длине волны 6.1 мкм совпадают полосы поглощения амид-I белка и воды (отношение поглощения белок/вода = 2:1), в то время как на длине волны 6.45 мкм пик поглощения амид-II белка находится на низкочастотном крыле полосы поглощения воды. Энергия излучения на 6.45 мкм не поглощается исключительно белком, но отношение поглощения белок / вода = 6:1 выше, чем в любом другом пике в среднем ИК диапазоне. На этих двух длинах волн 6.1 мкм и 6.45 мкм, часть энергии, поглощенной тканью, передается матрице белка, порождая конформационные

изменения, которые уменьшают структурную целостность ткани, позволяя удалять ткань с меньшими коллатеральными повреждениями по сравнению с другими длинами волн. Выброс материала, который вызывается взрывчатым испарением перегретой при тепловом удержании воды, начинается между 200 и 300^{o}C.

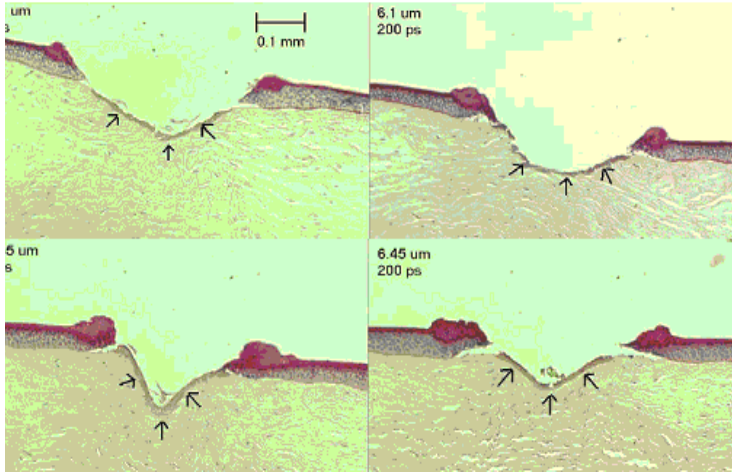
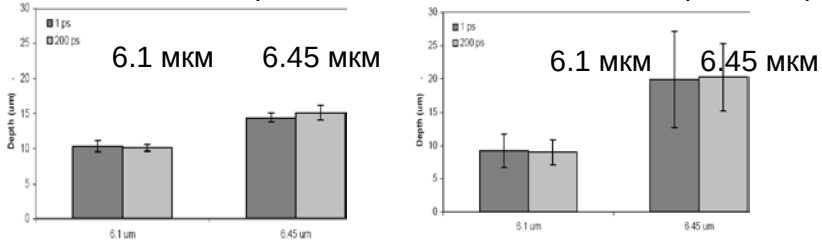


Рис.8.9 Результаты гистологического анализа роговицы после облучения 1 псек и 200 псек микроимпульсами на 6.1 мкм и 6.45 мкм [123, M.A.Mackanos 2004];
Размер пятна облучения 500 мкм. Кратеры абляции получены, используя 25 импульсов на кратер с 3 мДж/импульс, что соответствует 3^{x} порогу абляции, на 5 Гц. Изображения кратеров не показывают существенных разрывов стромы вокруг участков абляции.
Зона теплового повреждения - обесцвечивание стромы, окружающей кратер.



Зона термоповреждений (depth):роговица глаза (слева), дермис (справа)

Эти температуры достигаются при лазерной интенсивности в несколько раз превышающей порог абляции, и выброс материала начинается уже в течение импульса.Поэтому для 5 мксек импульса генерации факел простирается на 1 мм выше поверхности и может эффективно поглотить или рассеять оставшуюся часть лазерного импульса Рис.8.10.

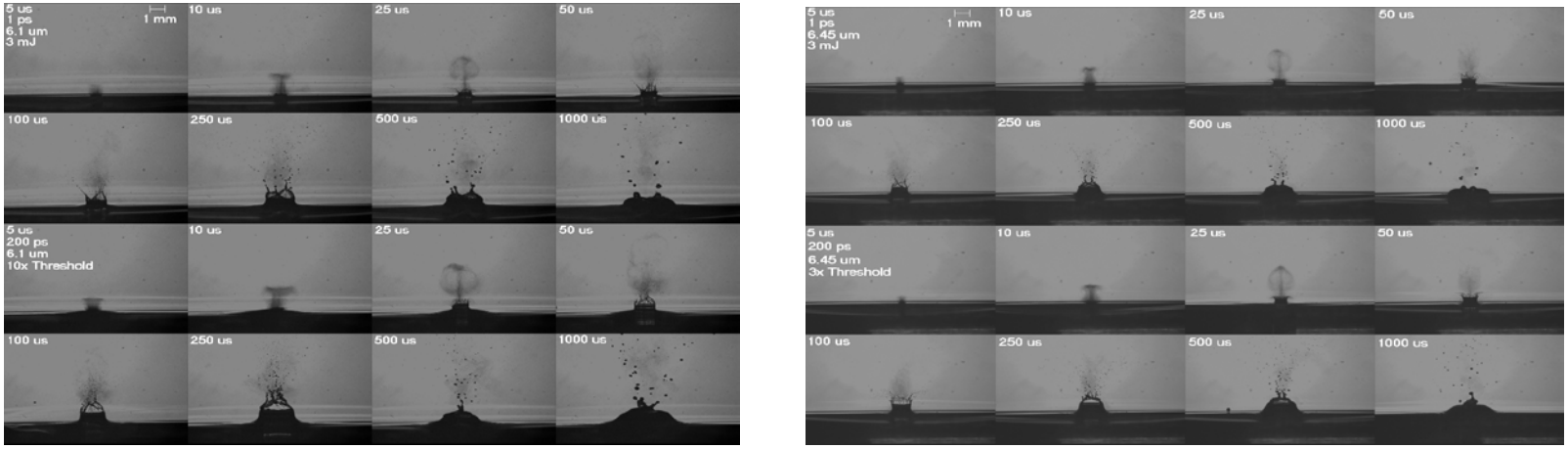


Рис.8.10 Динамика водяного факела для двух длин волн (6.1 мкм, слева; 6.45 мкм, справа)

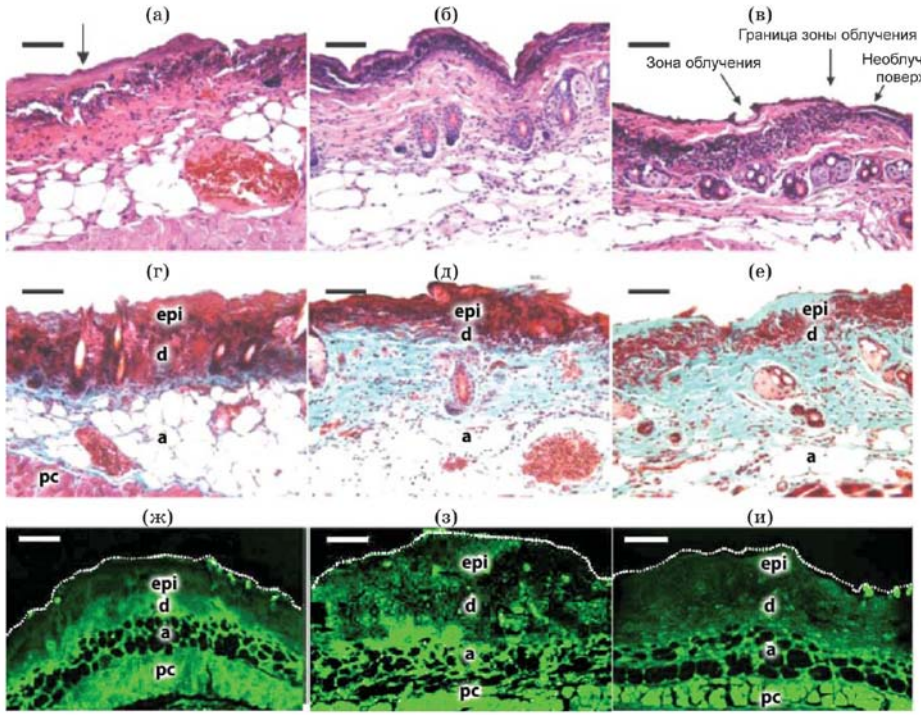


Рис.8.11 Морфологические и флуоресцентные методы измерения глубины повреждения [122]
(**a-c**) Гистологические срезы ткани облученной потоками 12, 16 и 2 Дж/см^2 после воздействия для длин волн 6.45, 6.10, и 2.94 мкм (масштаб 150 мкм). Ткани, облученные 6.45 мкм, показали денатурированный коллаген на большей глубине, чем на 6.10 мкм. Для 6.45 мкм и 12 Дж/см^2 денатурированный коллаген простирался столь же глубоко в мышечный слой (panniculus carnosus).
(**d-f**) Gomori's (green) trichrome stain визуализирует глубину лазерного повреждения ткани, (масштаб 150 мкм) и также подтверждает минимальное повреждение на 6.10 мкм.
(**g-h**) Флуоресцентное изображение *hsp70* вызвано активацией GFP (*зеленого флуоресцентного протеина*) в ткани (масштаб 75 мкм). Для 12 Дж/см^2 6.45 мкм дает повреждение тканей на глубине до 150 мкм, также GPF наблюдается в мышечной ткани (panniculus carnosus). В то же время на 6.10 мкм намного меньший сигнал наблюдается в глубоком дермисе. На 2.94 мкм сильный сигнал наблюдается в эпидерме, поверхностном дермисе и в мышечной ткани. (эпидерма = epi, дермис = d, жировая = a, мышечная = pc)

Всякий раз, когда белки нагреваются до температур выше физиологических уровней, они начинают денатурироваться и разворачиваться из своих третичных и четвертичных структур. Области горячих белков больше не функциональны, и белки не способны осуществлять связь и взаимодействие с другими молекулами. Присутствие этих дефектных белков ведет к активации соседних молекул, в первую очередь hsp (heat shock proteins – хитшоковые белки), которые помогают белкам повторно сворачиваться в их природное состояние. Активация hsp зависит от температуры, времени экспозиции и типа клетки, но инициирующий фактор - присутствие денатурированных белков в клетке. Большинство клеточных линий, относящихся к млекопитающим, отвечает на увеличение температуры, по крайней мере, до 5-6^{o}C (42^{o}C, если окружающая оптимальная температура роста клеток - 37^{o}C)

Глубина повреждения на 2.94 мкм - 3^x по сравнению с 6.10 мкм, и приблизительно 2^x с 6.45 мкм Рис.8.11. Т.к. длина волны 6.45 мкм имеет самое глубокое проникновение, ожидалось, что и термоповреждение будет самое глубокое. Очевидно, что длина волны 2.94 мкм, которая хотя и имеет самую малую оптическую глубину проникновения, повреждает ткань глубже. Длина волны 6.10 мкм, которая поглощается и водой и белком (amide-I), показывает наименьшее коллатеральное повреждение ткани.

Коэффициенты поглощения компонентов роговичной стромы показывают, что плотность энергии, поглощенная белком превышает энергию, поглощенную водным раствором для широкого диапазона длин волн (3.4-4 мкм и 6-10 мкм). Эта область включает полосы поглощения амида I, II и III, так же как полосы поглощения CH-продольной моды белка. Так как теплоемкость белка меньше чем водного раствора, то скорость его нагрева больше (то есть белок всегда более горяч, чем водный раствор).

Термодинамическое рассмотрение процесса абляции роговой оболочки, основано на модели, включающей перегретый водный раствор, окруженный волокнами коллагена, температура и давление водного раствора увеличивается до тех пор, пока механически не разрушаются наружные слои белка [124]. При этом предполагается, что уменьшение коллатерального повреждения на этих длинах волн происходит из-за дифференциального поглощения, которое подрывает целостность ткани нагреванием лазерным лучом неводных компонентов до ее взрывного испарения. Эти свойства важны для хирургии, потому что при снижении структурной целостности ткани уменьшается количество энергии, необходимой для абляции.

Разрыв низкоэнергетических водородных связей белка при их развертывании происходит на любой длине волны; однако, более высокоэнергетические активационные процессы изомеризации пролина (80-90 кДж/моль) и рассечения роговицы (200-250 кДж/моль) происходят предпочтительно на длинах волн поглощения белка. Результаты подтверждают гипотезу, что селективное нагревание белков и накопление продуктов термоактивированных реакций происходит предпочтительно в 6 мкм области спектра [123].

Лазерная абляция на 6 мкм являются наиболее эффективной для нервной ткани (коллаген становится ломким из-за денатурации и разрушается даже при незначительных напряжениях, приводя к меньшему количеству коллатеральных повреждений при существенно меньших перепадах давления, вызываемых акустическими переходными процессами при абляции, по сравнению с другими длинами волн). Поглощение белка - почти одинаковое на 6.1 и 6.45 мкм, хотя энергия поглощается различными колебательными модами белка. На 6.1 мкм также более сильное поглощение воды, однако, способность обеих длин волн фрагментировать коллаген предполагает отсутствие модовой специфики. Обе длины волны хорошо удаляют ткань, и в некоторых случаях, абляция на 6.1 мкм превосходит 6.45 мкм.

Если рассматривать только минимизацию коллатеральных повреждений, то оптимальная длина волны для мозга 6.45 мкм, для роговичной стромы 6.0 мкм и весь диапазон 6.0 - 6.45 мкм для кожи, хотя для кожи более эффективны - 7.2-7.4 и 7.6-7.8 мкм (D.L.Ellis, et al. *Free electron laser wavelength specificity for cutaneous contraction.* Lasers in Surg and Med, **25,** 1-7, 1999)

8.2 FEL - 6 мкм прецизионный хирургический скальпель

8.2.1 Хирургия глаза

Фенестрация оптического нервного влагалища [122,127] Инвазивная глазная хирургия требуется для ряда применений, включая регулирование развития опухоли, удаление инородного тела, глазную декомпрессию,

энуклеацию (удаление опухоли, глазного яблока и др.). Повреждения в задней камере глаза (posterior orbit) могут вредить зрению, сжимая жизненные структуры, такие как оптический нерв. Псевдоопухоль мозга (внутричерепная гипертония) при увеличении давления мозговой спинальной жидкости (CSF) вокруг оптического нерва может привести к потере зрения и слепоте.

При лечении стремятся уменьшить внутричерепное давление вокруг оптического нерва, прорезая нервное влагалище, чтобы обеспечить "предохранительный клапан" против наращивания давления жидкости (фенестрация влагалища оптического нерва, Рис.8.13). Окно делается в твёрдой мозговой оболочке, окружающей оптический нерв. Фенестрация влагалища оптического нерва оказалась успешной в предотвращении прогрессивной потери зрения и даже его улучшения в 85 % случаев. Однако, эта процедура является технически сложной и вовлекает отслойку сетчатки и восстановление медиальной прямой мышцы глаза, чтобы обнажить нерв.

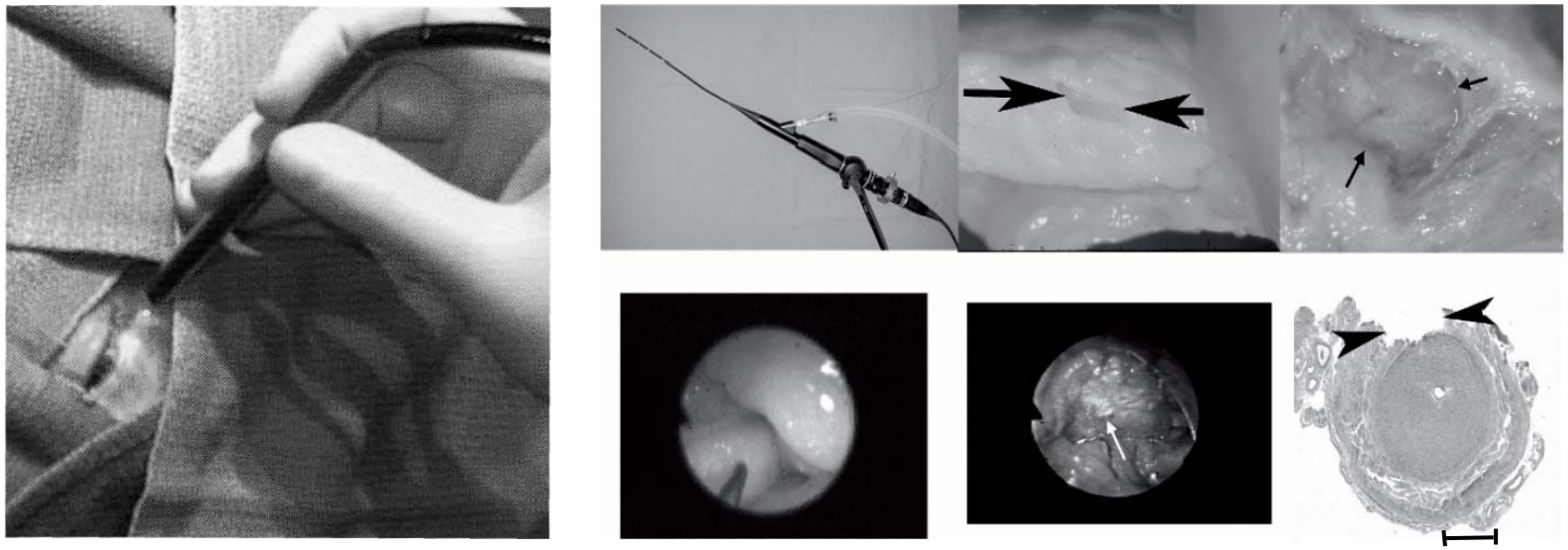


Рис.8.13 Фенестрация оптического нерва для уменьшения внутричерепного давления [127].
Эндоскоп с полым лазерным волноводом вводится в заднее орбитальное пространство глаза (слева).
Фотографии (вверху центр и справа) - разрез во влагалище, которое защищает оптический нерв. Преимущество ИК длин волн FEL, состоит в том, что глубина проникновения может быть точно калибрована, чтобы хирург мог прекратить операцию, не повредив оптический нерв.
Фотографии (внизу слева и центр) - изображения зоны облучения через операционный микроскоп в течение операции.
Фотография (внизу справа) - гистологический срез, подтверждающий чистую резекцию влагалища и неповрежденную поверхность самого нерва. (Масштаб - 1 мкм)

При лазерной фенестрации FEL (6.1 мкм, 30 Гц) через нижнебоковой трансконъюнктивальный разрез эндоскоп диаметром 2.4 мм с полым 250 мкм лазерным волноводом вводится в заднее орбитальное пространство глаза (Рис 8.13,

слева). Фотографии (вверху центр и справа) - разрез во влагалище, которое защищает оптический нерв. Преимущество ИК длин волн FEL, состоит в том, что глубина проникновения может быть точно калибрована, чтобы хирург мог прекратить операцию, не повредив оптический нерв. Фотографии (внизу слева и центр) - изображения зоны облучения через операционный микроскоп в течение операции. Фотография (внизу справа) - гистологический срез, подтверждающий чистую резекцию 2-мм откидной створки в ткани влагалища и неповрежденную поверхность самого нерва.

Проведено сравнение коллатеральных повреждений на длинах волн 6.1 и 6.45 мкм. Различия в глубине кратера трудно оценить, но количественный анализ глубины менингеального термоповреждения показал минимальную величину на длине волны 6.1 мкм. FEL более точен и режет намного более чисто, с меньшим повреждением окружающей ткани, чем скальпели или ножницы, обычно используемые в таких процедурах.

Витрео- и ретинальная хирургия [126] В течение витректомии нет возможности удаления ткани в виде абляционного факела. Конец волокна помещается глубоко в заднюю камеру глаза, и граница воздух/ткань не доступна для эжекции материала. Тепло, переданное жидкости, будет сохраняться в пределах системы до тех пор, пока она не будет отсосана от глаза. Взрывной переход также вызывает формирование пузыря, поскольку газ содержится внутри жидкости. Формирование и коллапс пузыря вызовет крайне нежелательные переходные процессы давления в жидкости. Эжекция взрывным испарением не только нежелательна в этой ситуации, но и не нужна, поскольку материал удаляется отсосом.

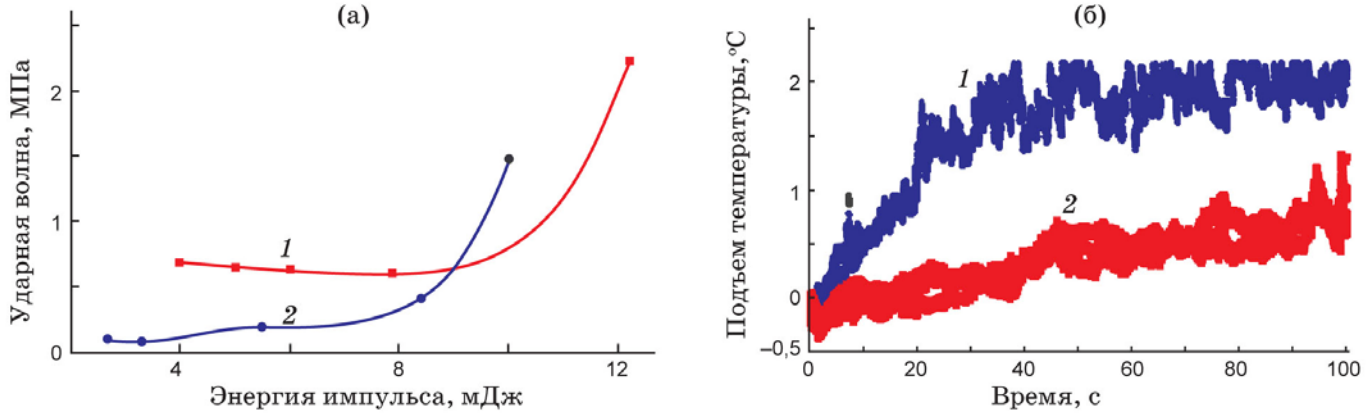


Рис.8.14 Ударная волна в стекловидном теле в зависимости от энергии импульса лазерного излучения на 6.1 мкм (квадрат) и 6.45 мкм (ромб, слева) Температурные профили на 1 и 3 мм (Probe 1 и 2) от участка облучения на 6.45 мкм (12 мДж/импульс, частота 5 Гц), справа.

Как видно из Рис.8.14.радиация 6.1 мкм производит бóльшие ударные волны, чем 6.45 мкм радиация, пока энергии пульса остаются меньше, чем 9 мДж. Вода теоретически действует как первичный хромофор на 6.1 мкм,

поглощая термически всю энергию в течение импульса. Лазерная энергия на 6.45 мкм, наряду с взрывным испарением, частично поглощается Амидом-II белка ткани и будет разрушать структурную матрицу ткани. Однако, для 6.45 мкм рост энергии ударной волны непропорционален энергии импульса, когда она превышает 9 мДж, поскольку структурная матрица ослаблена, и меньше поглощенной энергии требуется для взрывного испарения и разрыва матрицы в течение начальной фазы расширения.

Понижение предела прочности (ultimate tensile strength, UTS) стекловидной матрицы, вызванного деградацией коллагена, очевидно, причина этого эффекта. Кажется, есть небольшое преимущество при использовании 6.45 мкм лазера для абляции стекловидного тела по сравнению с обычным лазером, но не совсем ясно в настоящее время, есть ли преимущество по сравнению с использованием механического резака.

Исследования показали, что абляция в замкнутом объеме вызывает более большие повреждения, чем абляция на границе воздух/ткань. На каком уровне энергии ударные волны, генерируемые при формировании и коллапсе пузыря, становятся недопустимыми; имеются ли нежелательные тепловые эффекты на какой-либо точке ниже этого уровня энергии; и достигается ли сокращение или денатурация белка ниже этих уровней?

8.2.2. **Нейрохирургия** [128]

ИК лазер (FEL) успешно использовался в хирургии головного мозга. Экспериментально продемонстрировано, что акустические переходные процессы, инициируемые в результате лазерной абляции мозговой ткани, показывают сильную зависимость от длины волны. Переходные процессы многоэтапные со смещениями порядка десятков микрон и продолжительностью десятки миллисекунд.

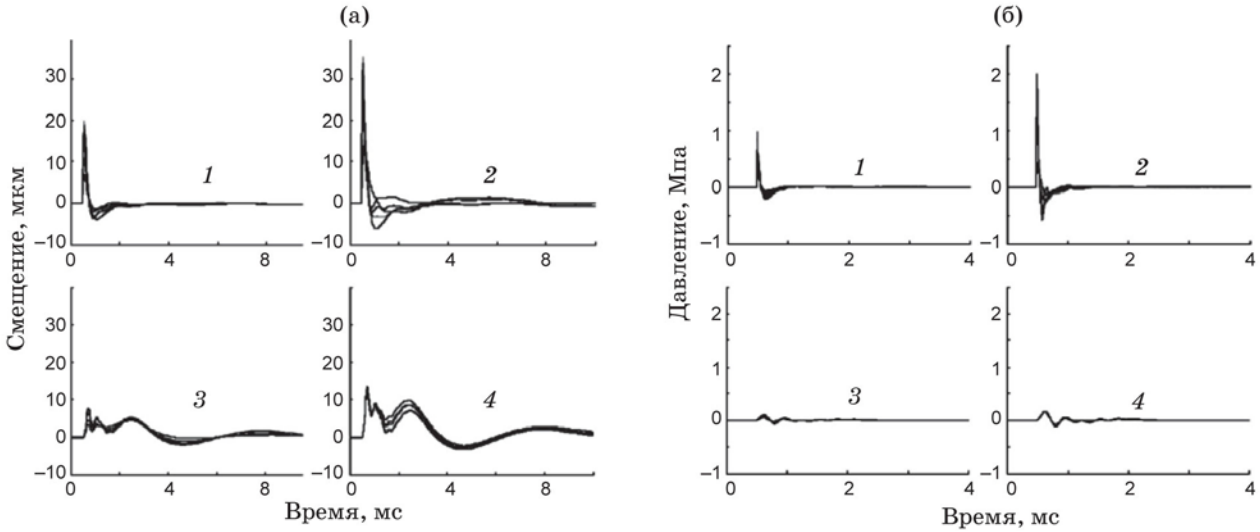


Рис.8.15 Смещения (а) и переходные процессы давления (б) в основании кратера после облучения
3.0 мкм (верх).
2 мДж, в одном макропульсе; слева
2.5 мДж, в одном макропульсе, справа
6.45 мкм (низ).
4 мДж, в одном макропульсе; слева
5 мДж, в одном макропульсе, справа

Эти акустические переходные процессы, измеренные поляризационным сдвиговым интерферометром с < 0,1 мсек временным разрешением, показали (Рис.8.15), что картина повреждения после абляции ткани излучением 3.0 мкм подобна мозговой травме высокоскоростным предметом. Также наблюдалась большая зона разрушения кровяного барьера мозга, область коллатерального разрушения при распространении волны давления.
Переходные процессы давления при облучении λ=3.0 мкм имеют опережающую фазу с более быстрым началом, более короткой длительностью (~1 мсек) и пиковым давлением в диапазоне МПа (10 атм), более чем в десять раз большим, по сравнению с переходными процессами для λ=6.45 мкм, которые имеют продолжительность ~3 мсек и пиковые давления 0.1 МПа (1 атм). Также при хирургии головного мозга излучением с λ=6.45 мкм клетки, смежные с поверхностными клетками абляционного кратера имели четкую ядерную морфологию (без термоповреждений).

8.2.3. Ангиопластика [134]

Удаление атеросклеротических бляшек для реканализации закупоренных сердечных сосудов - другая минимально инвазивная хирургическая задача. В то время как эффективность удаления бляшек должна быть высокой, волны напряжения должны быть минимальными, чтобы избежать перфорации сосуда. Поскольку бляшки имеют довольно неоднородный состав (апатит и холестерин), "избирательность" поглощения должна быть достаточно высокой по сравнению со стенкой сосуда (высокое содержание воды).

Поскольку много характерных полос поглощения определяются молекулярными колебаниями в средней ИК области спектра, селективное возбуждение или диссоциация молекул возможны при использовании перестраиваемого FEL лазера. В частности селективно удалялись холестериновые эфиры из атеросклеротических бляшек. C=O растягивающие вибрации эфирных связей в холестериновых эфирах создают пик поглощения на длине волны **5.75 мкм**. Этот пик появляется только при атеросклеротических заболеваниях (Рис.8.16 и Рис.8.17).

Лазерное излучение фокусировалось ZnSe линзой с фокусом 100 мм в диаметр 140 мкм и облучало изнутри грудную аорту. После лазерного облучения из аорты были нарезаны криостатным микротомом слайды толщиной 10 мкм. Перестройка лазера на 5.75 мкм позволила селективно удалять атеросклеротическую патологию, не повреждая нормальную ткань. В то же время, излучение 6.09 мкм разрезало обе аорты Рис.8.20a. Аналогично, но с на порядок меньшей эффективностью, действует на атеросклеротическую патологию излучение 3,5 мкм Рис.8.17b.

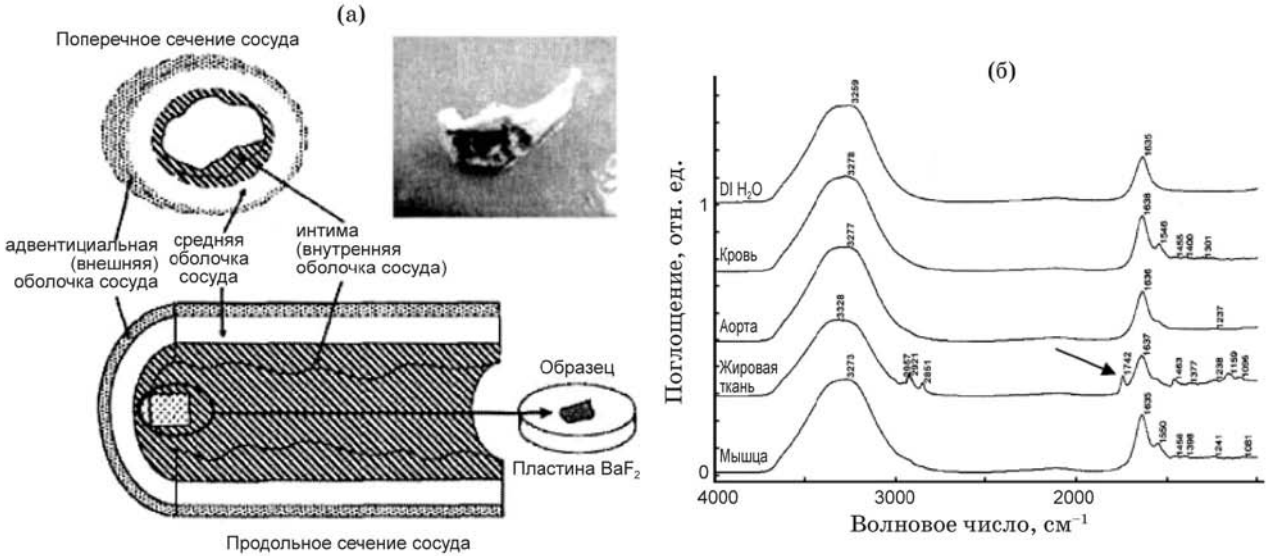


Рис.8.16 Схема облучения изнутри грудной аорты и подготовка срезов (слева)
ИК спектры поглощения внутренних слоев атеросклеротических и нормальных аорт (справа) показывают пики для DI H_2O, крови, аорты, жира и мышечной ткани. Виден пик поглощения на 5.75 μm атеросклеротических патологий.

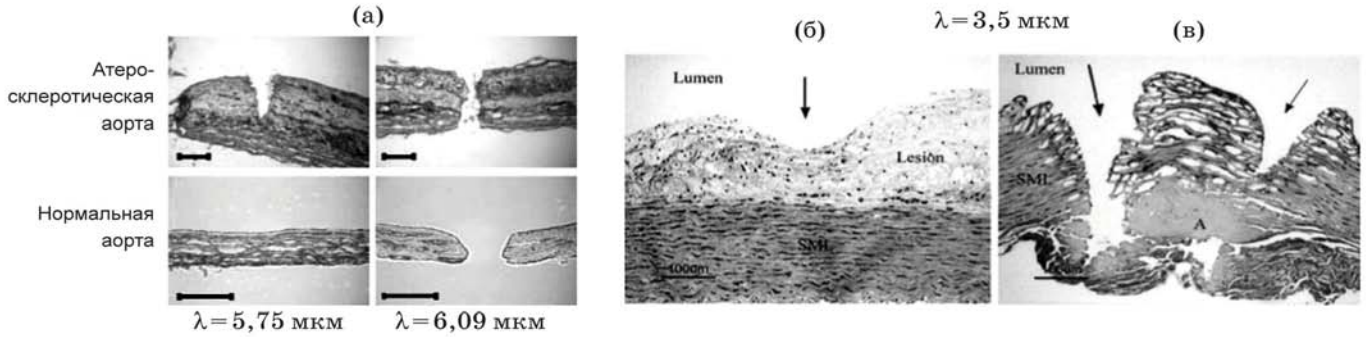


Рис.8.17 Микрофотографии поперечных сечений (а) и гистология (б, в) аорты после лазерного облучения;
вершина каждого изображения - самый внутренний слой аорты.
(а) – Время лазерного воздействия 3 сек (30 импульсов ~1 мДж/импульс, плотность мощности 50 Вт/$см^2$) Масштаб 200 мкм.
(б) – Атеросклеротическая патология (100 импульсов 2,6 мДж/импульс, 10 Гц), (в) – Неповрежденная аорта (100 импульсов 12,4 мДж/имп, 10 Гц). Стрелки показывают направление лазерного облучения на эндотелиевую поверхность стенки сосуда. Масштаб 100 мкм. (Lumen – внутренняя полость сосуда, Lesion – патологическое изменение, SML – гладкий мышечный слой, A – адвентициальная (наружная) оболочка)

8.2.4 Абляция твердых тканей

a) остеотомия [132,133] Гистологическая оценка рассечения кортикальной кости ИК излучением 2,79 - 9,2 мкм, демонстрирует для 6.1 мкм как самую высокую эффективность абляции, самый глубокий кратер и наименьшую величину коллатерального термоповреждения при потоке до 7.6 Дж/см^2, так и заживление, столь же хорошее, как заживление после медицинской пилы. (Lasers Surg. Med.vol.29, 1, 38-43, 2001, 22 ref.). Но уже при повышении потока до 20 Дж/см^2 обе длины волны 6.1 и 6.45 мкм демонстрировали одинаковую величину термоповреждения, которое, однако, было меньше, чем для λ=2.79 и 2.9 мкм. Это объясняются поглощением лазерного излучения, как водой, так и белком ткани. FTIR и микрорентгеновские исследования показали, что области, облученные λ = 6.1 мкм, не обнаруживали заметных кристаллографических изменений от неосвещенных областей, в то время как аналогичный эксперимент с Er:YAG лазером показал ожоги и модификацию структуры (Рис.8.18).

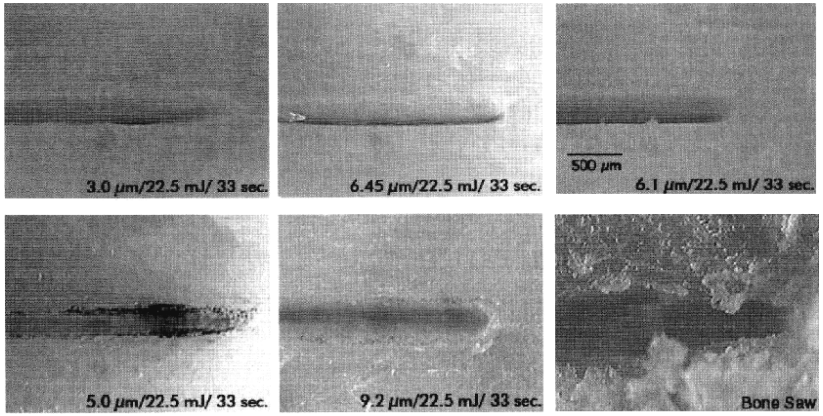
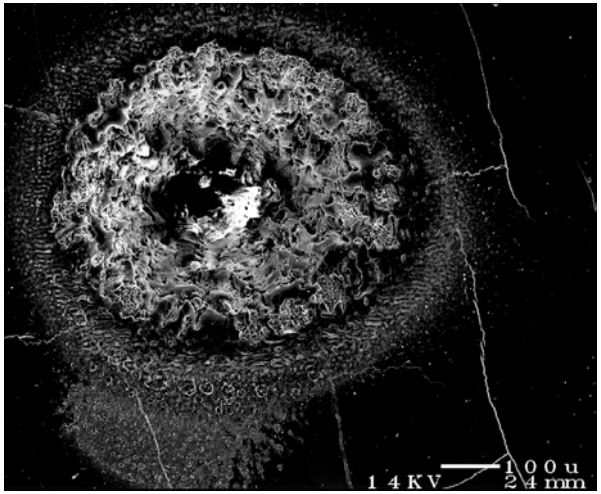


Рис.8.18 Остеотомия кортикальной кости с использованием медицинской пилы и FEL.. Чистые резы без обугливания на 3.0-, 6.1- и 6.45 мкм, в то время как на 5.0, и 9.2 мкм на кромке реза видны следы обугливания. Медицинская пила (внизу, справа) дает более широкий рез с большим количеством обломков. (Увеличение, 15^x)

b) стоматология [129, 130] Коллатеральное тепловое повреждение и *остаточное обугливание* сильно ограничили использование обычных лазеров в хирургической обработке костной ткани. Тепловое повреждение от лазеров может быть минимизировано селекцией длины волны с высоким поглощением и уменьшением длительности лазерного импульса. Световая микроскопия сечений дефектов абляции, создаваемых на различных длинах волн, показала 2 зоны: зона коллатерального теплового повреждения, как правило, <10 мкм, и более широкая зона с пустотами. ИК спектры пропускания (Рис.8.3) показывают широкую полосу поглощения между 6.0 и 7.0 мкм, составленную из пиков поглощения воды, коллагена и карбонизированного гидроксиапатита. В сравнении обработанных и необработанных поверхностей, спектральные различия ограничиваются относительным уменьшением в интенсивности пиков поглощения amide-I, -II и -III. Нет никакого теплового растрескивания после абляции в дентине. Спектроскопические и гистологические результаты показывают минимальное тепловое повреждение при абляции на 3.0, 6.1, и 6.45 мкм.



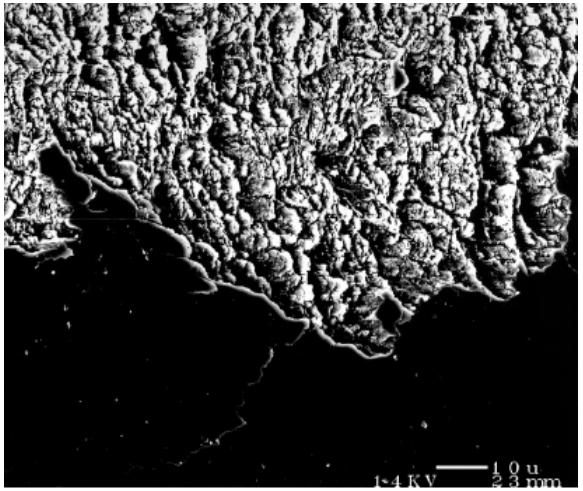


Рис.8.19 Эмаль, облученная ИК лазером на 9.2 мкм (слева) и на 6.1 мкм (справа). Центральный кратер окружен нерегулярной зоной гипоплазии в виде ямок и оплавленной эмали и ободом микроскопических раковин и растрескиваний. (Увеличение 100^X) Подобие кислотно-гравированной эмали. Увеличение 1000^X. Journal of Dentistry 29, 347-353, 2001

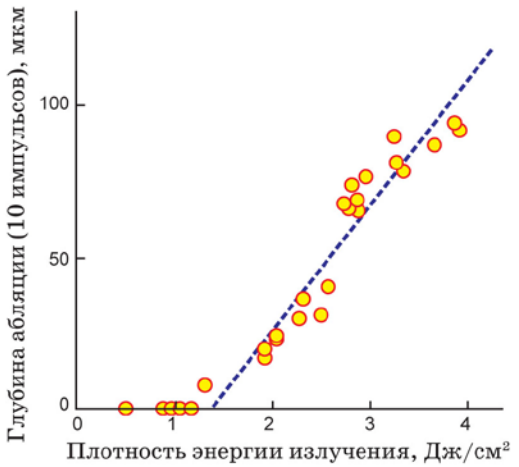


Рис.8.20 Глубина кратера в дентине как функция потока (длина волны: 6.0 мкм; десять импульсов на кратер). Lasers Surg. Med. 21,384–394, 1997

При исследовании лазерного воздействия на эмаль исследовались специфические длины волн от 3.0 до 9.2 мкм, которые резонансно поглощаются фосфатами, белками, и водой Рис.8.19. Поверхностная шероховатость облученной лазером эмали была намного больше и качественно отлична, чем у кислотно-гравированной эмали. Однако, прочность на сдвиг пломбировочной смолы для кислотно-гравированной эмали значительно выше, чем прочность связи к эмали, обработанной лазером.

c) урология [131] Человеческие мочевые камни, включают камни на основе мочевой кислоты, цистин, моногидрат оксалата кальция (COM), и фосфат аммония магния гексагидрат (MAPH)..Экспериментальные результаты в широком диапазоне спектра показали корреляцию плотности порога абляции и глубины кратера (Рис.8.21 и Рис.8.22) со свойствами поглощения света мочевыми камнями. При увеличении поглощения света камнями пороговый поток абляции уменьшается и увеличивается

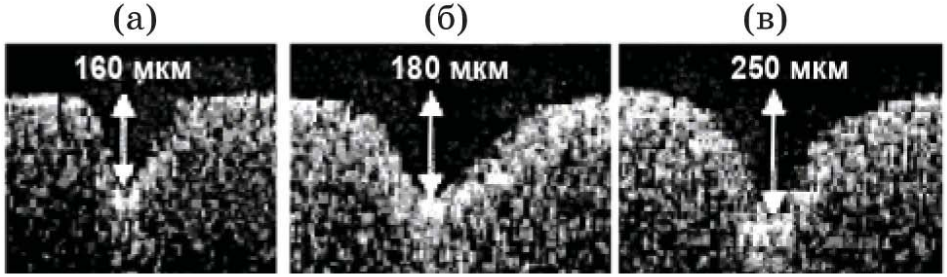


Рис.8.21 Глубина абляции в зависимости от увеличения оптического поглощения (а) 2.1 мкм, (б) 2.94 мкм и (в) 6 мкм (камень мочевой кислоты, 50 импульсов, 5 Дж/см^2, 5 Гц)

глубина абляции, хотя в определенных случаях на ее величину может оказать влияние ослабление падающего потока абляционным факелом. Эти результаты в согласии с фототермической моделью абляции, но переломы в слоистых камнях при более высоких поглощениях света указывают на вклад и фотомеханического механизма.

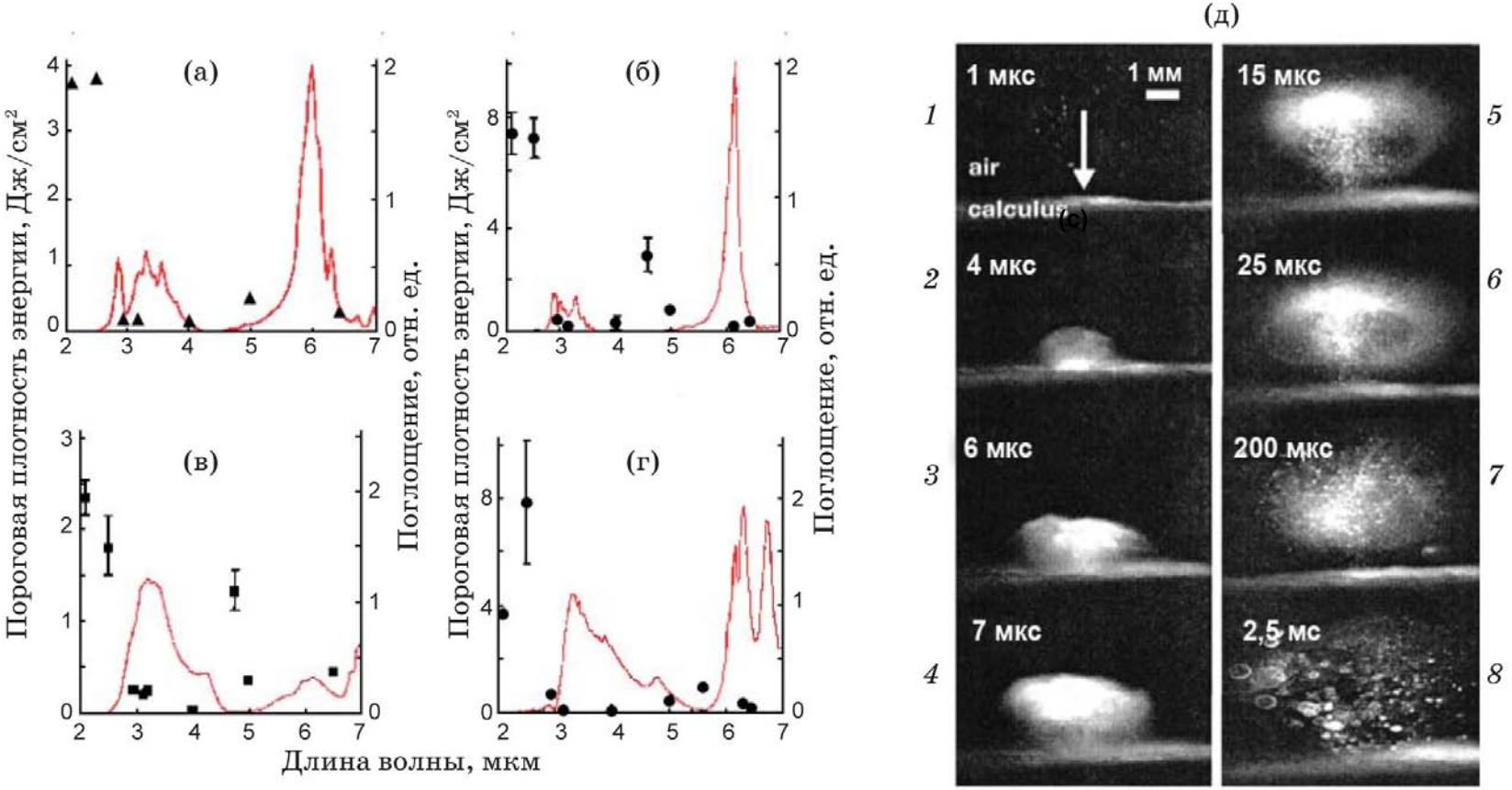


Рис.8.22 Пороговый поток абляции (Дж/см^2) и спектры поглощения камней как функция длины волны: (а) камень на основе мочевой кислоты, (б) COM, (в) MAPH, (г) цистин

Динамика абляции на камнях COM (д): *1*- В пределах 1 мсек после начала генерации, осколки эжектируются из поверхности при лазерном воздействии. *2*- В конце лазерного импульса (~4 ms), факел продолжает расширяться. Возможно, что экранирование осколками затронуло поглощения света камнем, *8*- 2.5 мсек большинство эжектированных частиц были замечены как осколки вне фокуса, подразумевая намного более низкую плотность частиц по ходу луча FEL.

Несмотря на очевидные перспективы использования 6 мкм излучения и в стоматологии и в урологии (Рис.8.20 и Рис.8.21), необходимы дальнейшие исследования для его реального клинического применения.

8.3 OPO против FEL

Цель абляции медицинским лазером состоит в эффективном удалении ткани с минимальным коллатеральным повреждением, что и демонстрирует на глазных и нервных тканях лазер на свободных электронах (FEL, Рис.8.23) – перестраиваемый импульсный источник излучения среднего ИК диапазона спектра λ=2-22 мкм со средней мощностью до 30 мВт. Временная импульсная структура FEL не похожа на структуру обычных лазерных систем (3-5 мксек цуг ~1 псек импульсов). Энергия макроимпульса FEL ~10 мДж (пиковая мощность 6x10^5 Вт), тогда как хирургические требования ~2-3 мДж/макроимпульс, что эквивалентно плотности энергии на ткани 2.8-4.2 Дж/см^2. Бóльшие потоки вызывают испарение с нежелательными механическими и кавитационными эффектами.

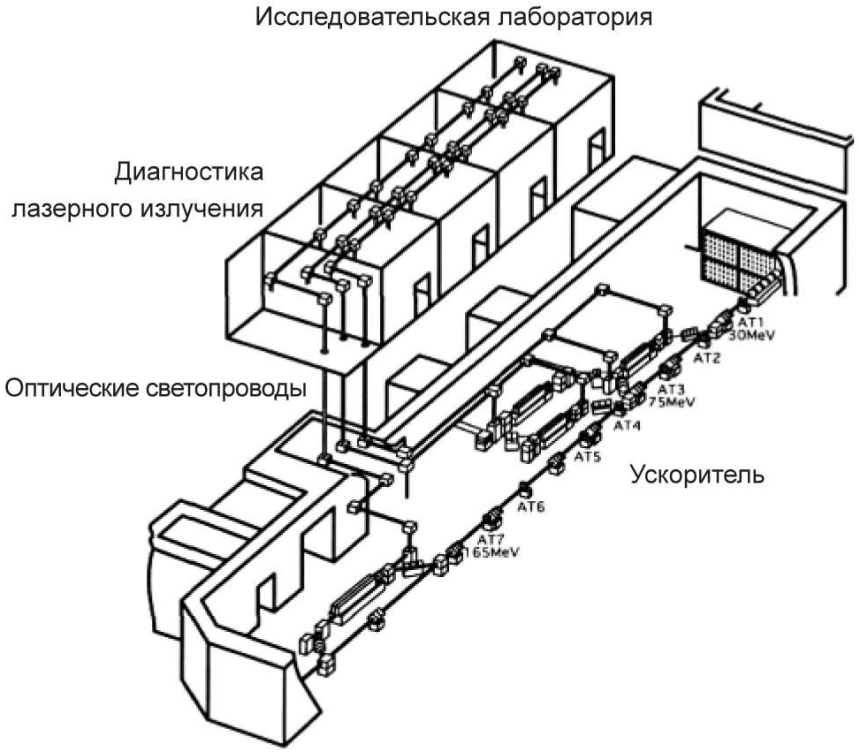


Рис.8.23 Расположение FEL

Луч FEL генерируется электронным ускорителем на 1-ом этаже и затем через вакуумированные транспортные трубы передается к зоне взаимодействия на 3-й этаж.

6 мкм излучение показало большие перспективы для хирургических приложений, к тому же новые данные показывают, что и на 8 мкм определенные злокачественные человеческие ткани поглощают излучение намного больше, чем нормальная ткань, к которой они примыкают. Однако эти перспективы ограничены стоимостью операций с использованием FEL.

Наряду с FEL генерация в среднем ИК диапазоне может достигаться также на высокочастотном (~5-15 кГц) лазере на парах стронция [135], но с недопустимыми коллатеральными повреждения из-за тепловой суперпозиции высокочастотной последовательности лазерных импульсов [123].

Для уверенного клинического использования лазеров среднего ИК диапазона необходимый уровень энергии для 6.1 - 6.45 мкм должен быть ~10 мДж на частоте повторения 100 Гц (средняя мощность ~1 Вт). Поэтому проблема создания альтернативного ИК лазерного источника все еще требует своего решения. Реально эффективная генерация в среднем ИК диапазоне с минимальными термоповреждениями окружающих тканей сегодня может быть осуществлена оптическими параметрическими генераторами (OPO) (Рис.8.24) [136].

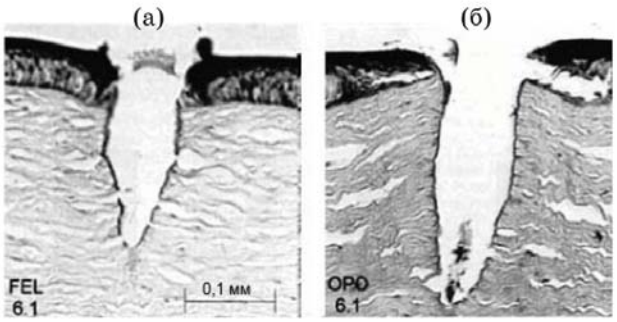


Рис.8.24 Гистология кратеров, полученных на роговице, созданных 6.1 мкм излучением:
FEL, 5 мксек импульсы (а)
ZGP-OPO, 100 нсек (б).
Энергия импульсов (50 импульсов на каждый кратер на частоте 5 Гц) поддерживалась на уровне 3-х порогов абляции в воде [136].

Выбор и оптимизация конфигурации OPO

Сегодня просматриваются несколько вариантов построения OPO для среднего ИК диапазона спектра. Наибольшей эффективностью, средней мощностью и энергией в импульсе обладают OPO на нелинейном кристалле $ZnGeP_2$ (ZGP) с накачкой как микронными, так и двухмикронными лазерами.

a) Nd:YAG – KTP OPO - ZGP OPO [137-138] Накачка ZGP OPO мощным моноимпульсным Nd:YAG лазером через промежуточный KTP OPO (Рис.8.25) позволяет получить излучение в диапазоне 3-8 мкм[137].

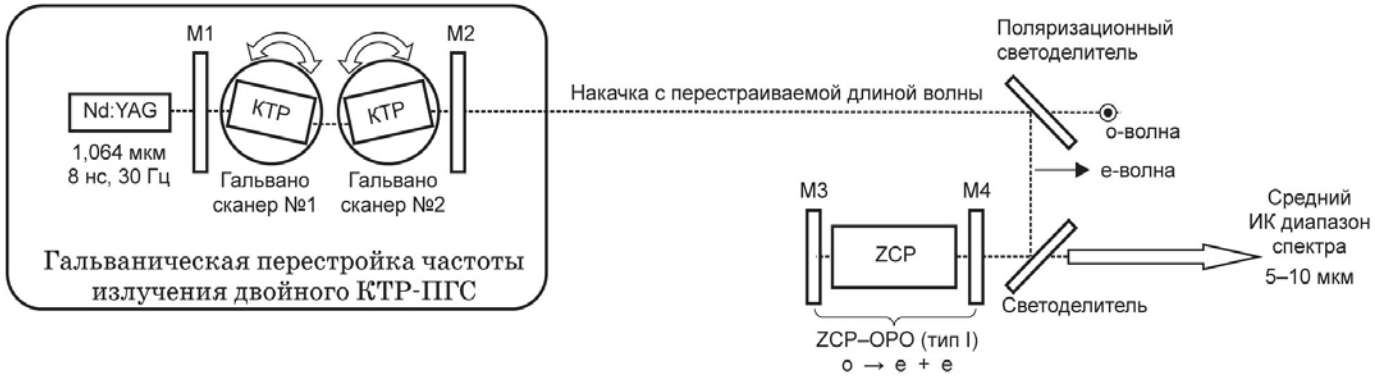


Рис.8.25 Экспериментальная установка Nd:YAG-KTPOPO-ZGPOPO[137]
Nd:YAG лазер (500 мДж) накачивал OPO (на нелинейном кристалле KTP), генерирующий 140 мДж в сигнальной волне (2.02 мкм), используемой для накачки ZGP OPO, который в свою очередь может генерировать ~ 20-50 мДж в холостой волне, перестраиваемой от 5.5 до 9.3 мкм

Более эффективная, но и более сложная схема (введение дополнительного канала KTA OPO, перестраиваемая холостая волна которого является затравкой для выходного генератора разностных частот ZGP DFG) позволяет получать на порядок большую энергию в импульсе (до 10 мДж на 8 мкм и >30 мДж в диапазоне 3-5 мкм, частота 10 Гц 138])

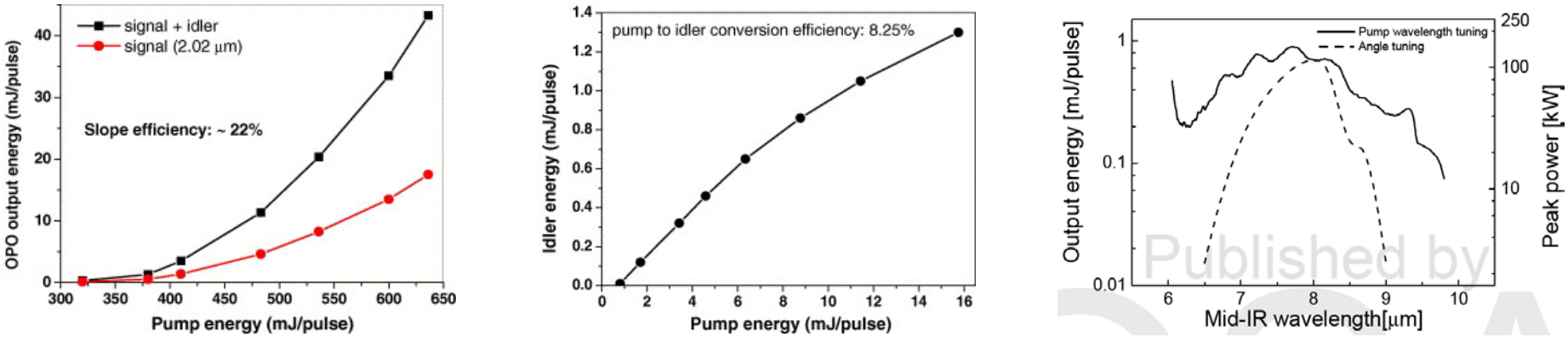


Рис.8.26 Энергетическая эффективность KTP OPO II типа, накачиваемого Nd:YAG лазером (слева);
Выход холостой волны ZGP OPO λ_{idler} = 8 μm при накачке 2.02 μm, (центр);
Энергетические спектры ZGP-OPO (справа), для двух различных методов перестройки: изменением длины волны KTP OPO (сплошная линия) и поворотом кристалла ZGP (пунктир) при постоянной энергии накачки ~12 мДж/имп.

б) Tm:YLF - Ho:YAG - ZGP OPO [139-141] Другой вариант - Ho:YAG лазер, резонансно накачиваемый на 1.9 мкм Tm:YLF лазером OPO на кристалле $ZnGeP_2$ (ZGP) эффективно генерировал излучение в диапазоне 3-8 мкм. ZGP OPO был конфигурирован, как линейный, и работал в двухрезонансном режиме DRO. Эта конфигурация OPO при накачке Tm:YLF лазером (269 мДж/импульс, 60 Гц) демонстрировала 20 мДж излучения 3-5 мкм с оптической эффективностью преобразования в сигнальную волну >60 % и 2 мДж излучения длиной волны 8 мкм с оптической эффективностью преобразования в холостую волну 6.5 % (Рис.8.27) [139]. В настоящее время Tm:YLF лазер (накачка Ho лазера) с успехом заменяется эффективным и надежным непрерывным волоконным Tm лазером. Это позволило существенно поднять энергию и среднюю мощность ZGP OPO [141].

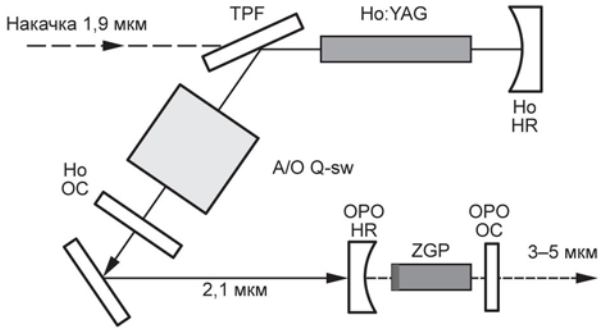


Рис.8.27 Сломанный резонатор Q-sw Ho:YAG лазер и ZGP OPO (слева).
Высокоотражающее зеркало HR (>95 % для 2 мкм накачки) с кривизной 5 м. Плоское выходное зеркало OC имеет среднее 50 % отражение для 3 - 5 мкм

Сравнение FEL и различных разработанных моделей OPO

Тип лазера	Диапазон мкм	Накачка					Длительность	Частота Гц	λopt, мкм	Энергия мДж	Ref
		I ступень			II ступень						
FEL	2-10						3-5 μs	30	2-10	30	121
Nd:YAG–KTPOPO–ZGPOPO	5.5 – 9.3	Nd:YAG	500 mJ	8 ns	KTP OPO	#	6 ns	10	8 3-5	8 33	138
Tm-fiber–Ho:YLF–ZGPOPO	#	Tm-fiber	300 W	cw	Ho:YLF	138 mJ	14 ns	500	3,4	30	141

Сравнительная Таблица 1 показывает, что достигнутые параметры излучения лазеров с параметрической генерацией света как с микронной [140], так и двухмикронной накачкой [138], уже близки лазерам на свободных электронах. Но прогресс параметрических лазеров среднего ИК диапазона продолжается (оптимизация оптических схем и лазеров накачки, поиск новых нелинейных кристаллов, улучшение качества покрытий).

В будущем использование ZGP OPO лазера на длинах волн 3-8 мкм с энергией импульса 1-10 мДж на частоте до 100 Гц, как потенциального источника среднего ИК диапазона, имеет хорошую перспективу для клинического применения. В результате может быть разработана самая щадящая, малоинвазивная перфорирующая хирургия глаукомы, которая может найти самое массовое применение. Кроме того с помощью этой аппаратуры возможна фенестрация зрительного нерва; любые виды склеростомии, например, для дренирования субретинальной жидкости при отслойке сетчатки; может быть создан самый прецизионный многоразовый инструмент для микрохирургии глаза. Хорошие перспективы просматриваются также для нейро- и кардиохирургии. Продолжение исследований селективного воздействия излучения среднего ИК диапазона спектра может дать новый импульс использованию лазеров в стоматологии, урологии и других областях медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В курсе «Лазерные технологии в медицине» изложены физические основы и основные методики медицинского применения лазеров; обсуждаются современные тенденции развития и использования как ”традиционных”, так и вновь разрабатываемых лазеров. Особое внимание уделено вопросам безопасности лазерных процедур для пациента, снижения риска постоперационных осложнений.

Курс базируется, главным образом, на материалах, опубликованных за последние 5-8 лет в отечественных и иностранных научных журналах, а также изложенных в диссертациях, выполненных в ведущих центрах лазерной медицины.

Курс прошел апробацию на кафедре офтальмологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и в Центре лазерной медицины Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета имени И.П. Павлова.

ЛИТЕРАТУРА

Глава 1

1. “Прикладная лазерная медицина” Под редакцией H-P. Berlien и G. Műller, Центр лазерной и медицинской технологии (Берлин), Москва, 1997
2. M. K. Nilsson, “The absorption and scattering properties of tissue”, Dissertation, Lund University Sweden, 1998
3. А. Д. Бритов, и др. **“**Медицинский газоанализатор на лазерах и фотоприемниках ближнего ИК-диапазона”. Прикладная физика, № 2, 1999
4. Е.В. Степанов, В.А.Миляев. “Применение перестраиваемых диодных лазеров для высокочувствительного анализа газообразных биомаркеров в выдыхаемом воздухе”. Квантовая электроника т.32, 11, 2002
5. J. Wallace. “Analysis of human breath holds key to disease”. CDT 2008
6. A.B. Wolbarst, W. R. Hendee “Evolving and Experimental Technologies in Medical Imaging” Radiology, V. 238(1), 2006
7. В.В.Тучин “Исследование биотканей методами светорассеяния” УФН 167,5, стр.521,524 [85,100]**,** 1997
8. C. Eker “Optical characterization of tissue for medical diagnostics”, Dissertation, Lund University Sweden,1999
9. A.Vogel, V.Venugopalan “Mechanisms of Pulsed Laser Ablation of Biological Tissues” Chem. Rev. 103, 577-644, 2003
10. M. Laubscher, et al “Spectroscopic optical coherence tomography based on wavelength demultiplexing and smart pixel array detection”. Optics Communications, 237(4-6), 275-283, 2004
11. W. Drexler “Ultrahigh-resolution optical coherence tomography*”* Journal of Biomedical Optics 9 (1), 2004
12. W. Drexler “Ultrahigh Resolution and Functional OCT”. *Light Source Technology & Applications,* Medical University Vienna, 2005
13. R. J. Zawadzki, B. Cense et al. “Medical OCT: Ultra-high-resolution optical coherence tomography gets adaptive-optic ‘glasses’ ”. Mon Dec CST 2008
14. A.T.N. Kumar, et al “Time domain fluorescence diffuse optical tomography: Application to non-invasive diagnosis of Alzheimer’s pathologies in mice brain” *Harvard medical school,* 2006
15. S.C.Davis et al “Image-guided diffuse optical fluorescence tomography implemented with Laplacian-type regularization” Optics Express, 15 (7), 4066, 2007
16. Corlu et al “Three-dimensional *in vivo* fluorescence diffuse optical tomography of breast cancer in humans” Optics Express 15 (11). 6696-6716, 2007
17. P. Mohajerani et al “Optimal sparse solution for fluorescent diffuse optical tomography: theory and phantom experimental results” Applied Optics, 46 (10), 1679, 2007
18. R. M. Woodward “Terahertz pulse imaging in reflection geometry of human skin cancer and skin tissue” Phys. Med. Biol. 47 3853–3863, 2002

19. S. Wang “T-ray Imaging and Tomography”, Journal of Biological Physics 29**:** 247–256, 2003
20. K. Humphreys “Medical applications of Terahertz Imaging: a Review of Current Technology and Potential Applications in Biomedical Engineering”, IEEE EMBS, 2004
21. “Opportunities in THz Science”, DOE-NSF-NIH Workshop, Arlington, VA, 2004

Глава 2

22. Ю.А. Владимиров. “Лазерная терапия: настоящее и будущее”. СОЖ, 12, 1999
23. Ю.А. Владимиров. “Физико-химические основы патологии клетки’. Курс лекций, МБФ РГМУ, М.
24. Т. Кару “Первичные и вторичные клеточные механизмы лазерной терапии” Низкоинтенсивная лазерная терапия / Под ред. С.В. Москвина и В.А. Буйлина. М., 1-94, 2000
25. Г.И. Клебанов и др. **‘**Лазеротерапия: клиническая эффективность и молекулярно-клеточные механизмы”, 2003
26. A.N. Rubinov.” Physical mechanisms of biological effect of coherent and noncoherent light”. Minsk, 2004
27. А. Миронов, “Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей”, СОЖ 8, 32–40, 1996
28. В. Кулинский, ‘Активные формы кислорода и оксидативная модификация молекул”, СОЖ. №1, 2-7, 1999
29. C.H. Sibata et al, “Photodynamic therapy: a new concept in medical treatment”, Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 33, 869-880, 2000
30. S. M. Reiss, **“**Photodynamic Therapy**:** Reaching Beyond Cancer”, Biophotonics, July/August, 48-54, 2002
31. Z. Luksiene, “Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment”, Medicina (Kaunas). №12, 1137-1150, 2003
32. T. Krauss, “PDT - Photodynamic therapy”, Lecture, Biophotonics, PH 4027, 2004
33. C, M. Moore, “Does photodynamic therapy have the necessary attributes to become a future treatment for organ-confined prostate cancer?”, BJU International, 96, 754-758, 2005
34. K. Kondo, et al, “Photodynamic therapy for submucosal tumor of the central bronchus”, The Journal of Medical Investigation Vol. 52, 208-211, 2005
35. S. R Nowilaty, “Disease Neovascularization in Vogt-Koyanagi-Harada Photodynamic”; Br. J. Ophthalmol, May 2006
36. R. Waksman, P.E. McEwan, T.I. Moore, et al., “Photo Point photodynamic therapy promotes stabilization of atherosclerotic plaques and inhibits plaque progression”, J Am. Coll. Cardiol, Vol. 52, No. 12, 1024–32, 2008
37. J. E. Muller, “Photodynamic Therapy for Atherosclerosis”, J. Am. Coll. Cardiol, Vol. 52, No. 12, 1033–4, 2008
38. P. Juzenas, “History and basic principles of photodynamic therapy (PDT)”, Lecture, Oslo, 2005
39. R.Allison, et al. “PD/PDT for gynecological disease: A clinical review” J. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2(1), 51-63, 2005

Глава 3
40. S. Rastegar, S.L. Jaques, “Theoretical analysis of equivalency of high-power diode laser (810 nm) and Nd:YAG laser (1064 nm) for coagulation of tissue: predictions for prostate coagulation,” Proc SPIE 1646: 150, 1992.
41. A.M.K. Enejder, “Light scattering and absorption in tissue - models and measurements”, Ph D thesis, Lund Reports on Atomic Physics, LRAP-219, 1997.
42. L.O.Svaasand, C.J.Gomer, A.J.Welch “Thermotics of tissue” In Dosimetry of Laser Radiation in Medicine and Biology. SPIE Instr. Ser. IS 5., 133, 1989
43. C. Sturesson “Medical laser-induced thermotherapy-models and applications”, Dissertation, Lund Institute of Technology, 1998
44. V. Gafiychuk, I. Lubashevsky, B. Datsko “Fast heat propagation in living tissue caused by branching artery network” PHYS. REV. 72, 051920, 2005
45. David L. Ware, et al. “Slow Intramural Heating With Diffused Laser Light A Unique Method for Deep Myocardial Coagulation” Circulation, V. 99, 1630, 1999
46. N. Salas Jr, et al “Thermal analysis of laser interstitial thermotherapy in *ex vivo* fibro-fatty tissue using exponential functions” Phys. Med. Biol. 49, 2004
47. H. Lee “Pulsed laser-induced material ablation and Its clinical applications”, Dissertation, University of Texas, 2003
48. G. Paltauf, P. E. Dyer ”Photomechanical Processes and Effects in Ablation” Chem. Rev., 103, 487-518, 2003
49. S. R. Uhlhorn “Free Electron Laser Ablation of Soft Tissue: The Effects of Chromophore and Pulse Characteristics on Ablation Mechanics” Dissertation, Vanderbilt University, 2002
50. M.Stanislawki, et al. “Hard tissue ablation with a free running Er:YAG and a Q-switched CO2 laser: a comparative study”, Appl. Phys. B 72, 115–120, 2001
51. C. Rumpf “New minimally-invasive laser treatment in orthopedics on spinal deformations and bone tumors”, Dissertation, University of Heidelberg, Germany, 2001

Глава 4
52. А. Слоним, О.Удотов "Применение диодных лазеров для лечения сосудистых патологий", Косметика и медицина, №3, 2000
53. V. Gemert, A.J. Welch. “Time constant in thermal laser medicine” Laser Surg. Med.; 940: 5-21, 1989
54. Y. Domankevit “Effective Treatment of Leg Veins with the GentleYAG™ Laser: A Theoretical Analysis” Candela Corp. 2002
55. T. Dai, B. M Pikkula, L. V Wang and B. Anvari “Comparison of human skin opto-thermal response to near-infrared and visible laser irradiations: a theoretical investigation”, Phys. Med. Biol. 49, 4861–4877, 2004

56. R. G. Geronemus, “Fractional Photothermolysis: Current and Future Applications”, Laser Surg. Med.,38:169-176, 2006
57. Н. Цисанова "Фотоэпиляция: научный и практический аспекты", Косметика & медицина, N1, 2000
58. K.G. Klavuhn, D.Green “Importance of cutaneous cooling during photothermal epilation: Theoretical and practical considerations”, Laser Surg Med; 31:97-105, 2002
59. E. J. Fiskerstrand, et al, “Hair Removal With Long Pulsed Diode Lasers: A Comparison Between Two Systems With Different Pulse Structures”, Lasers in Surgery and Medicine 32:399–404, 2003
60. J. Lepselter, “Biological and clinical aspects in laser hair removal”, J. Dermatological Treatment, 15, 72–83, 2004
61. A. Levenberg. “Light and Heat Energy (LHE) Technology–A Novel Approach to Photothermal Hair Removal”. Plastic Surgery Clinic, 2003
62. M. Bashour, “Laser Hair Removal”, eMedicine, 2007
63. E. D. Jansena, T. G. van Leeuwen, M. Motamedi, C. Borst, A.J. Welch “Partial vaporization model for pulsed mid-infrared laser ablation of water”. J. Appl. Phys. 78 (1), 1, 1995
64. G.H. Pettit “Pulsed Ultraviolet Laser Ablation” Appl. Phys. A56, 51-63, 1993
65. G. Paltauf “Photomechanical Processes and Effects in Ablation” Chem. Rev. 103, 487-518, 2003
66. B. Fisher “Development and numerical solution of a mechanistic model for corneal tissue ablation with the 193 nm argon fluoride excimer laser” JOSA A, 24(2), 2007
67. G.A. Moreno-Arias, M Casals-Andreu. “Use of Q-switched alexandrite laser (755nm, 100nsec) for removal of traumatic tattoo of different origins”. Lasers Surg Med; 25:445–50, 1999
68. D.N. Naversen and J. D. Igelman “Q-switched laser management of an explosion tattoo” J. of the American Academy of Dermatology Vol. 50, 3 , 479-480, 2004

Глава 5

69. H.Q. Shangguan “Local drug delivery with microsecond laser pulses in vitro studies”, Dissertation, Portland State University, 1996
70. U. S. Sathyam “Laser Thrombolysis: Basic Ablation Studies”, Dissertation, Oregon Graduate Institute of Science & Technology, 1996
71. L Corr “Fortnightly Review: New methods of making blocked coronary arteries patent again”, Regional Cardiac Unit, Brook General Hospital, London
72. A. Utsum “Developments of New Ultrathin Fiberscopes for Medical Use”, Mitsubishi Cable Industries Review, 75, 1988
73. P. Poncet “Trends and Developments in Self-expanding Nitinol Stents”, Business Briefing: Medical Device Manufacturing & Technology, 2005
74. R. Rekowski “Optimized System Configuration For Stent Manufacturing”, MDT, January/February 2008

75. H. Lubatschowski, et al. “Medical applications for ultrashort laser pulses,” RIKEN Rev., No. 50, 2003
76. M. P. Goldman, et al. “Intravenous 1320-nm Laser Closure of the Great Saphenous Vein: A 6 to 12 Month Follow-up Study”. Dermatol Surg, 30(11), 2004
77. B. A. Hooper, “Catheter for diagnosis and therapy with infrared evanescent waves” Applied Optics, Vol.42(16), 2003,
H Hazama, et al. “High-energy pulsed tunable mid-infrared laser aids biomedical applications” SPIE, 2008

Глава 6

78. J. S. Distelhorst “Open-Angle Glaucoma”, American Family Physician 5, 2003
79. G. Simon “Laser Trabeculoplasty with Three Different Lasers in a Human Donor Eye Model “, ASCRS, San Francisco, March, 2006
80. J. Yeh “Laser Trabeculoplasty to Lower IOP in Open Angle Glaucoma” J. Ophthalmology, Technology Spotlight, 5/25, 2008
81. A. Brahma, C.N.J.McGhee “Surgical correction of refraction errors” J. R. Soc. Med., 93, 118-123, 2000
82. B.T. Fisher, “Investigation of interactions between the 193-nm ArF eximer laser and corneal tissue“, Dissertation, University of Florida, 2004
83. M. Mrochen “Wavefront-guided laser surgery for vision correction Institute for Biomedical Engineering” ETH, Zurich, 2002
84. J. Schwiegerling, "Lasik and Beyond", Optics & Photonics News 13(1), 30-33, 2002
85. T. Juhasz, et al “The femtosecond blade: Application in corneal surgery”. Optics & Photonics News, 13(1), 24-28, 2002
86. T. Mamon “Die histologischen und ultrastrukturellen Untersuchungen der Schweine- und Kaninchenkornea nach Intrastromaler Femtosecundenlaserbehandlung“, Dissertation, Institut für Pathologie, Gannover, Germany, 2002
87. Hui Sun “All-solid-state femtosecond medical lasers and nonlinear laser-tissue interactions”, Dissertation, Kirchhoff Institute for Physics, University of Heidelberg, Germany, 2006
88. G. Maatz, A Heisterkamp, et al “Chemical and physical side effects at application of ultrashort laser pulses for intrastromal refractive surgery”. J. Opt. A: Pure Appl. Opt. 2, 59–64, 2000
89. A. Heisterkamp, T. Ripken, et al. “Nonlinear side effects of fs pulses inside corneal tissue during photodisruption”. Appl. Phys. B 74, 419–425, 2002
90. S. Schumacher, M. Sander, et al. ”Investigation of possible fs-LASIK induced retinal damage”, Proc. SPIE, V.6138, 344-352, 2006
91. K. König, “A laser for nanomedicine”, Fraunhofer Institute for Biomedical Engineering, Research News, 2005
92. “Femtosecond Cr:Forsterite Laser”, Mavericks, 2004

93. J. H. Talamo, J. Meltzer, J Gardner, “Reproducibility of Flap Thickness With IntraLase FS and Moria LSK-1 and M2 Microkeratomes” *J Refract. Surg*.,22, 556-561, 2006
94. M. Yuji; et al “Delivery of femtosecond pulses by flexible hollow fibers” J. Applied Physics, Vol. 91(2), 887-889, 2002; О.Е. Наний, Е.Г. Павлова, “Фотонно-кристаллические волокна”, Lightwave, *russian edition* №3, 2004
95. The LASIK Report. “A Call for the Discontinuation of a Harmful Procedure”, 2008

Глава 7

96. С.Х. Аль-Шукри, Н.Н. Петрищев и др. “Применение высокоэнергетических лазеров в урологии”, ФОТЕК, Санкт – Петербург, 1998
97. J. Reynard, “Laser Lithotripsy”, Lasers in Medical Science, 12:3-10, 1997
98. A.J. Welch, et al, “Calculus fragmentation in laser lithotripsy”, MINERVA Urol Nefrol; 56: 49-63, 2004
99. T. H. Kim, et al, “Clinical usefulness of transpapillary removal of common bile duct stones by frequency doubled double pulse Nd:YAG laser”, World J Gastroenterol; 14(18): 2863-2866, 2008
100. W. Falkenstein, “Holmium Laser in Endourology”, Lecture, Munich, 2004
101. S. Lahme, “Stone Therapy in Modern Endourology Requires Holmium Laser”, Pforzheim, Germany, 2005
102. A.J. Marks, “Lasers in clinical urology: state of the art and new horizons”, World Journal of Urology, Springer, 2007
103. В.В. Хрячков и др. “Прицельная контактная лазерная литотрипсия – новые возможности в лечении желчнокаменной болезни ”, Успехи современного естествознания, №5, 2008
104. P.J. Gilling and M.R. Fraundorfer “Holmium Laser Prostatectomy: a Technique in Evolution”
105. K. Iwai, et al, “Erbium:YAG laser lithotripsy by use of a flexible hollow waveguide with an end-scaling cap”, Applied Optics Vol. 42, No. 13, 2003
106. H. W. Kang, “Enhancement of high power pulsed laser ablation and biological hard tissue applications”, Dissertation, University of Texas at Austin, 2006
107. C, D. M. Todea “Laser applications in conservative dentistry” TMJ, Vol. 54, No. 4, 2004
108. D. Hornbrook, “Lasers in Dentistry”, Hoya ConBio, Rev.A, 2006
109. В.М. Золотарев, В.Н. Грисимов. “Архитектоника и оптические свойства дентина и эмали зуба”, Опт. и спектр, Т. 90, №5, 838−845, 2001
110. A.K. Murray et al, “Tissue ablation-rate measurements with a long-pulsed, fibre-deliverable 308 nm excimer laser”, Lasers Med. Sci. 19, 127–138, 2004
111. H. W. Kang et al, “Hard tissue ablation with a spray-assisted mid-IR laser”, Phys. Med. Biol. 52, 7243–7259, 2007
112. V. Colucci et al, “Water flow on erbium:yttrium–aluminum–garnet laser irradiation: effects on dental tissues”, Lasers Med Sci, Springer, 2008

113. K. I. M. Delme et al, “Microleakage of Class V Glass Ionomer Restorations after Conventional and Er:YAG Laser Preparation”, Photomedicine and Laser Surgery, Vol. 24, Number 6, 2006
R.C. de Carvalho et al,” Micro-shear bond strength of Er:YAG-laser-treated dentin”, Lasers Med Sci. 23:117–124, 2008
114. J. Feld „Einfluss des Wassersprays auf die Ablation von Zahnschmelz mit dem Er,Cr:YSGG Laser“, Dissertation, Technischen Hochschule Aachen, 2006
115. M. Ohmi,”In-situ observation of tissue laser ablation using optical coherence tomography” Optical and Quantum Electronics 37:1175–1183, 2005
116. E. Pone et al, "Fabrication of the hollow all-polymer Bragg fibers," ECOC, We4.4.6, Cannes, France, 2006
117. J. Serbin et al “Femtosecond lasers as novel tool in dental surgery” Appl. Surface Science, V.197-198, 737-740, 2002; M.Strassl et al “Novel perspectives of ultra-short laser pulses in dentistry“, Vienna University of Technology, 2004

Глава 8

118. A.Vogel, V.Venugopalan “Mechanisms of Pulsed Laser Ablation of Biological Tissues” Chem. Rev. 103, 577-644, 2003
V.Venugopalan “Tutorial on tissue optics”, 2004
119. B.Jean “Medical and surgical application of FELs”, IEEE, 1996
120. R.K Shori, A.A. Walston, O.M.Stafsudd, D Fried, J.T.Walsh, “Quantification and modeling of the dynamic changes in the absorption coefficient of water at λ = 2,94 μm”, IEEE J. Sel Top in QE, Vol.7, Issue 6, 959-970, 2001
121. I. Apitz, A. Vogel. ”Material ejection in nanosecond Er:YAG laser ablation of water, liver, and skin” Appl. Phys. A 81, 329–338, 2005
122. R. F. Haglund, “Applications of Free Electron Lasers in biological sciences, medicine and material science”, J.J. Dubowski and S. Tanev (eds.), Photon-based Nanoscience and Nanobiotechnology, 175–203, 2006
G. J. Wilmink “Using optical imaging methods to assess laser-tissue interactions”, Dissertation 2007
123. M.S Hutson, G.S.Edwards, “Advances in the physical understanding of laser surgery at 6.45 microns”, 26th International Free Electron Laser Conference, 2004
M.A.Mackanos. “The effect of pulse structure on soft tissue laser ablation at mid-IR wavelengths”, Dissertation, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, 2004
124. Y.Xiao, M.Guo, P.Zhang, G.Shanmugam, P. L Polavarapu, M S.Hutson, “Wavelength-Dependent Conformational Changes in Collagen after Mid-Infrared Laser Ablation of Cornea”, Biophysical Journal, Feb 15, 2008
125. M. S. Hutson, S. A. Hauger, and G. Edwards. “Thermal diffusion and chemical kinetics in laminar biomaterial due to heating by a free electron laser”, Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys. 65:061906, 2002
126. G.McKenzie, C.Beck, J.Mitchell, B.Jean, P.Bryanston. Cross. “Confined Tissue Ablation for Vitrectomy: a study at FELIX”, SPIE. 4247. 2001

127. R.K. Joos, R.J. Shah, R.D. Robinson, J.H. Shen. “Optic nerve sheath fenestration with endoscopic accessory instruments versus the free electron laser (FEL)”, Lasers Surg. Med. 38: 846-851; 2006
M. J. Shah, J. H. Shen, K. M. Joos, “Endoscopic free electron laser technique development for minimally invasive optic nerve sheath fenestration”. Lasers Surg. Med. 39:589-596, 2007
128. G. Edwards, W. Wagner, A. Sokolow, R. Pearlstein “Pressure (mechanical) effects in infrared tissue ablation”, 2007
129. P.Spencer, J. M. Payne, at al. “Effective Laser Ablation of Bone Based on the Absorption Characteristics of Water and Proteins”, J. Periodontol; 70: 68-74,1999
130. E. Swift “Free-electron laser etching of dental enamel”. J. of Dentistry, Volume 29, Issue 5, Pages 347 – 353, 2001
131. F.C. Kin, B. Choi, G. Vargas, D.X. Hammer, B. Sorg, T.J. Pfefer, J.M.H. Teichman, A.J. Welch, E.D. Jansen. “Free electron laser ablation of urinary calculi: an experimental study”. IEEE J. of Sel. Top. QE, 7 (6), 1022 – 1033, 2001
132. J. Youn, P.Sweet, G.M. Peavy, V.Venugopalan, “Mid-IR laser ablation of articular and fibro-cartilage: A wavelength dependence study of thermal injury and crater morphology”. Lasers Surg. Med. 38 (3), 218-228, 2006
133. J.Youn, P.Sweet, G.M.Peavy, “A comparison of mass removal, thermal injury, and crater morphology of cortical bone ablation using wavelengths 2.79, 2.9, 6.1, and 6.45 μm”. Lasers Surg. Med. 39 (4), 332–340, 2007
134. B. A. Hooper, et al.” Catheter for diagnosis and therapy with infrared evanescent waves” APPLIED OPTICS 42 (16), 3205-3214, 2003 K. Ishii, et al.“Selective Treatment of Atherosclerotic Plaques Using Nanosecond Pulsed Laser with a Wavelength of 5.75 μm for Less-invasive Laser Angioplasty”. Proc. SPIE 7373, 2009
135. А.В.Платонов, А.Н.Солдатов, А.Г.Филонов, ”Импульсный лазер на парах стронция”. *Квантовая электроника*, 5(1): 198-201, 1978.
136. M.A.Mackanos, D.Simanovskii, K.M.Joos, H.A.Schwettman, E.D.Jansen. “Mid infrared optical parametric oscillator (OPO) as a viable alternative to tissue ablation with the free electron laser (FEL)” Lasers Surg. Med. 39:230-236,2007
137. K. Miyamoto and H. Ito. “Wavelength-agile mid-IR (5-10μm) generation using a Galvano-controlled KTP-OPO”, Optics Letters, 2006
138. G. Rustad, S.Nicolas, Ш, Nordseth, G.Arisholm. ”High pulse energy mid-infrared laser source”, Technologies for Optical Countermeasures II; Proc. SPIE. 5989, 2005
139. P.A. Budni, et al, “20mJ, 3 - 5μm & 2mJ, 8μm $ZnGeP_2$ Optical Parametric Oscillators Pumped by a 2.09μm Ho:YAG Laser", SSDLTR, P17, 2003
140. О.Н Еремейкин и др.“Высокоэффективная твердотельная лазерная система среднего ИК диапазона”, Conf. “Laser Optics”, St.Petersburg, 2006
141. A. Dergachev et al, “High-power, high-energy ZGP OPA Pumped by a 2.05-μm Ho:YLF MOPA System”, Proc. of SPIE Vol. 6875, 687507-1, 2008

ИТМО
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ПРИОРИТЕТНЫЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ
«Образование»

СПбГУ ИТМО стал победителем конкурса инновационных образовательных программ вузов России на 2007–2008 годы и успешно реализовал инновационную образовательную программу «Инновационная система подготовки специалистов нового поколения в области информационных и оптических технологий», что позволило выйти на качественно новый уровень подготовки выпускников и удовлетворять возрастающий спрос на специалистов в информационной, оптической и других высокотехнологичных отраслях науки. Реализация этой программы создала основу формирования программы дальнейшего развития вуза до 2015 года, включая внедрение современной модели образования.

КАФЕДРА ЛАЗЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ПРИБОРОСТРОЕНИЯ

Лазерные технологии не случайно называют технологиями XXI века. Открытые при нашей жизни лазеры уже сегодня широко проникли в медицину, биологию, экологию, промышленность, строительство, транспорт, связь, шоу–бизнес и другие сферы жизни. Лазерные принтеры, лазерные CD–диски, лазерные торговые сканеры и лазерные шоу сегодня известны всем. Менее известны широкой публике, но не менее важны лазерные технологии при лечении болезней глаз, сосудов, опухолей, в микроэлектронике для нанесения и структурирования тонких пленок, для резки и сварки брони, закалки инструментальных сталей, декоративной обработки дерева, камня и кожи, и т.д., а в ближайшей перспективе — для избавления человечества от очков и морщин (да, да — сотни операций по лазерной полировке роговицы глаза и кожи уже проведены), разработка реакций лазерного управляемого термоядерного синтеза и лазерных реактивных двигателей, создание трехмерных объектов за счет прямой трансформации виртуального (компьютерного) образа в материальный объект при взаимодействии лазерного излучения с веществом и многое, многое другое.

История кафедры ЛТ и ЭП делится на 4 разных периода:

Период I — с момента появления лаборатории лазерной технологии в ЛИТМО в 1965 г. до момента организации кафедры охраны труда и окружающей среды (ОТ и ОС) с отраслевой лабораторией лазерных технологий (ОЛЛТ) в 1982 г.

Период II — период развития кафедры ОТ и ОС и ОЛЛТ — 1982–1988 гг.

Период III — с момента создания на базе кафедры ОТ и ОС и ОЛЛТ кафедры лазерных технологий — 1988 г., в дальнейшем преобразованной в кафедру лазерных технологий и экологического приборостроения и по настоящее время.

Охарактеризуем периоды 1, 2 и 3 фактами.

1976 г. — научные работы ОЛЛТ по физическим основам лазерной обработки тонких пленок удостоены Премии Президиума АН СССР за лучшую научную работу в области «Фундаментальных проблем микроэлектроники».

1983, 1984 гг. — работы кафедры удостоены Премий Минвуза СССР за лучшую научную работу.

1986 г. — работы кафедры совместно с рядом других организаций удостоены Государственной Премии СССР.

1988 г. — кафедра ОТОС с лабораторией ЛТ по инициативе ректора ЛИТМО преобразована в выпускающую кафедру «Лазерных технологий» и начинается систематический выпуск специалистов по специальности 07.23 «лазерная техника и лазерные технологии».

1996 г. — кафедра ЛТ переименована в кафедру ЛТ и ЭП и осуществляет выпуск специалистов как лазерным технологиям, так и по специальности «инженер–педагог» со специализацией «экология».

С 2000 г. — лаборатория и кафедра ЛТ признаны Ведущей научной школой Российской Федерации по «Фундаментальным основам лазерных микротехнологий».

2001 – 2007 г. — этот статус ежегодно подтверждается.

- За период времени с 1988 по 2005 г. кафедра выпустила более 300 специалистов в области лазерных технологий;
- За тот же период времени сотрудниками и аспирантами кафедры защищены 2 докторские и более 20 кандидатских диссертаций;
- По результатам работ кафедры издано 9 монографий;
- Результаты исследований сотрудников кафедры изложены более чем в 500 научных статьях и 50 патентах и авторских свидетельствах;

Период 4 с 2008 г. характеризуется тем, что университет явился победителем конкурса Правительства РФ 2006-2008г.г., проводимого в рамках приоритетного национального проекта «Образование» по отбору образовательных учреждений высшего профессионального образования, внедряющих инновационные образовательные программы.

При этом одним из направлений научно-образовательной деятельности Университета в рамках конкурса было выбрано направление «Лазерные технологии и системы», которое соответствует приоритетным направлениям развития науки, техники и технологий в РФ и критическим технологиям РФ.

По результатам маркетинговых исследований ожидаемый рынок труда специалистов по данному направлению в Санкт-Петербурге составляет 300 чел. в год, по России - порядка 1500 человек.

Важнейшей составной частью проекта явилось создание новых научно-образовательных структур, центров и лабораторий, для оснащения которых были проведены закупки необходимого оборудования и приборов. Приведем информацию по данному разделу программы более подробно:

Создание новых лабораторий и центров.

1. Лаборатория лазерных нанотехнологий в составе 4–х научно–образовательных направлений, укомплектованных современным лазерным, измерительным и аналитическим обрудованием и финансируемых грантами РФФИ, РГНФ и Роснауки :

1) Лазерное формирование многофункциональных зондов (МЗ) для зондовой микроскопии с целью создания универсальных зондовых микроскопов.

Работа базируется на значительном заделе кафедры лазерных технологий и экологического приборостроения (далее ЛТ и ЭП) по лазерной вытяжке ближнепольных оптических зондов, нанокапилляров, многослойных зондов, кантилеверов и т.п.. Она проводится на базе 15 Вт квазинепрерывного (*f* = 5 кГц, = мкс CO_2 (Sinrad) лазера, специальной оптической системы облучения с торическим зеркалом и специализированных механических систем вытяжки с обратной электромеханической связью. Для контроля за процессом используется скоростная видеокамера AOS–x–motion (разрешение 1280 x 1024, размер пиксела 12 мкм, максимальная скорость съемки 32000 кадр/сек), и быстродействующий микропирометр частичного излучения IFMO (спектральный диапазон 5.7–8.7 мкм, температурный диапазон 200–2000°C, диаметр объекта 0.5–5 мм, время отклика 0.1 с, точность ±10 K), а для оценки результатов и разработки методик применения МЗ — зондовый микроскоп «Nanoeducator», НТ МДТ.

Работа проводится совместно с кафедрой нанотехнологий и материаловедения ИТМО (заведующий кафедрой — А.О.Голубок), имеющей большой опыт создания и применения зондовых микроскопов.

2) Исследование физических основ формирования А–К–А переходов в стеклокерамиках (А — аморфизованный, К — кристаллизованный слой) и способов управления их размерами, глубиной залегания, скоростью переключения и степенью кристаллизации.

Работа направлена на закрепление пионерского научного задела и на продвижение локальности А–К–А переходов в область наноразмеров, времен записи и переключения в область пико–и фемтосекунд, оптимизацию сред для объемной оптической записи и поиск эффективных систем считывания информации.

Для реализации заложенных научных идей с оданы с енды с пикосекундным лазером типа EXPLA PL 2143 (λ = 266нм, 355 нм, 532 нм, 1060 нм, $W_{имп}$ =30 мДж, т = 30пс, f = 10 Гц) и фемтосекундным лазером типа AVESTA (TiF-100-F4 λ = 710-950 нм, $P_{ср}$ = 500 мВт, f = 90 МГц, т = 100фс), с 10) импульсными CO_2-лазерами (λ = 10,6мкм)TEA-типа ($P_{имп} = 10^6$ Вт, f = 500 Гц, т = 200 нс) и щелевым ($P_{ср}$ = 150 Вт, f = 50-5000 Гц,т = 30 -500 мкс), позволяющими в максимальной степени реализовать потенциал работы.

Для контроля за процессом разработаны схемы, созданы и оснащены системы микрофотометрического контроля (микроскоп-спектрофотометр МСФУ–К (ОАО «ЛОМО»), увеличение – до 1000Х, спектральный диапазон регистрации спектров: и оптической плотности 350-900 нм, минимальный размер фотометрируемого участка 1 мкм), микротепловизионного контроля (тепловизор FLIR–Titanium), спектральный диапазон 8-14 мкм, разрешение изображения 320 х 256, 14 бит, , максимальная частота обновления полных кадров 380 Гц скоростной видеографии (видеокамера AOS–x–motion) и др.

Работа проводится совместно с кафедрой оптоинформационных технологий и материалов (заведующий кафедрой — Н.В.Никоноров), обладающей большим опытом создания и исследования оптических материалов и всем комплексом необходимого термофизического, оптического и испытательного оборудования и приборов.

3) Наноструктурирование тонких металлических и полупроводниковых слоев.

Работа основана на обнаруженном в лаборатории кафедры ЛТ еще в 1967–70 гг. эффекте локального термохимического воздействия лазерного излучения и, в частности, на радикальном изменении растворимости Cr при его лазерном окислении. В последнее время этот эффект дополнен также «микроструктурным» воздействием лазерного излучения на структуру тонких слоев Cr, Si и, соответственно Cr_2O_3 и SiO_2. Оба эффекта позволяют управлять топологией и другими параметрами структур.

Работа базируется на использовании коротких (N_2–лазер, 0.337 мкм, 10 нс) и сверхкоротких импульсов (пикосекундный и фемтосекундный лазеры, упомянутые выше, эксимерный ArF лазер (CL-7020, $W_{имп}$ = 250 мДж, $P_{ср}$ = 5 Вт, f = 20 Гц, т = 17 нс) и коротких длин волн (193 нм, 226 нм, 337 нм, 355 нм) для повышения разрешающей способности метода и продвижения его в область нанометрических размеров вплоть до теоретического предела разрешающей способности (~ толщины защитной окисной пленки). При ее проведении используются также указанные выше приборы и устройства — зондовый микроскоп, микротепловизор и целый ряд химических и термофизических методик.

Работа проводится в настоящее время совместно с группой А.Полещука из института автоматики и электрометрии Сибирского отделения РАН.

4) Управление микро– и наношероховатостью поверхностей оптических материалов

В основе работы лежит эффект снижения шероховатости поверхности за счет лазерной абляции выступов. Этот эффект дополняется процессами гидродинамического затекания впадин, а также микроструктурирования, основанными на возникновении поверхностных электромагнитных волн и периодического рельефа и использовании других опто–физических явлений (интерференционных, ближнепольных и т.д.). Все изложенные методы и приемы позволяют создавать оптимальные параметры оптических поверхностей (асферизация, полировка, структурирование) из стекла и пластмассы, металла и др. материалов.

В работе используются импульсные CO_2–лазеры (TEA CO_2 и щелевой), эксимерный, пико– и фемтосекундные лазеры, специальные оптические системы, системы активного контроля профиля поверхности с обратной связью, зондовый микроскоп, микротепловизор.

Отдельное направление работ этого цикла — микро– и наноструктурирование поверхности кремния за счет модификации структуры и лазерной абляции, а также управление управление свойствами окисла.

2. Лаборатория лазерной очистки и реставрации произведений культуры и искусства (ПКИН) организована совместно с фирмой ООО «Мобильные лазерные системы».

В лаборатории имеются 3 установки.

1. Лазерный комплекс очистки и реставрации ЛИК-1 на базе 200 Вт, 20 нс Nd–YAG импульсного лазера и 6–ти координатного робота (максимальный рабочий радиус (размах) 1300 мм, точность при повторении позиции ± 0.08 мм) с полной системой ориентации,

управления позиционированием волоконно–оптической головки. Работает в режимах очистки металлических изделий сложной формы от загрязнений, оксидных пленок и т.п., подготовки под сварку, сварки и модификации поверхности с системой сбора продуктов очистки для производства работ в лабораториях и в условиях музейных интерьеров.

2. Мобильный лазерный комплекс МЛС2 на основе 50 Вт импульсного Yt–Er лазера с волоконным выводом и миниатюрной оптической головкой для очистки; может быть установлен на автономную передвижную платформу с дистанционным управлением, например, для очистки поверхностей от радиоактивных загрязнений.

3. Переносной ранцевый лазерный комплекс ЛИК-2 на основе 20 Вт импульсного Yt–Er лазера с волоконным выводом и оптической системой, миниатюрной системой сканирования поверхности и встроенной системой отсоса продуктов очистки.

Все изложенные лазерные системы опробованы при исследованиях и разработке следующих процессов лазерной очистки:

1) лазерная очистка радиоактивно–загрязненных поверхностей,

2) лазерная очистка теплообменников и др. элементов энергетического оборудования,

3) лазерная очистка и подготовка поверхности под лазерную сварку и консервацию,

4) лазерная очистка металлических поверхностей ПКИН, городской скульптуры и декора.

В настоящее время разрабатываются физико–химические основы процессов лазерной очистки неметаллических поверхностей (мрамора и др. минералов), а также процессов реставрации стеклянных и стеклокерамических изделий (смальты, финифти, стеклянных и керамических мозаик и т.п.), фресок и т.п.

3. Учебно–производственный центр лазерных технологий резки, сварки, наплавки и термообработки создан совместно с фирмой ООО «СП Лазертех» на базе мощных иттербиевых волоконных лазеров ЛС–0.5 (кВт), ЛС– 2 (кВт) или ЛС– 5 (кВт) (IPG-Photonics, Россия, г.Фрязино).

Лазерный комплекс для трехмерного раскроя деталей ЛУВР-1 на основе волоконного лазера с мощностью 5,0 кВт и выходным волоконным кабелем (λ = 1,07 мкм) включает универсальный 6 –ти координатный робот FA06E (KAWASAKI) с системой ориентации и позиционирования, и полный комплект остального обрудования (холодильная машина,система управления роботом (контроллер D40), система подготовки и подачи технологических газов, фирмы Precitec), система дистанционного видеонаблюдения за техпроцессом, и т.д.

Там же установлен Лазерный комплекс «Trotec Professional 1313» предназначенный для прецизионной резки и гравировки неметаллов. Комплекс включает CO_2 лазер мощностью 50 Вт, механизм сканирования типа «летающая оптика». Максимальная скорость лазерной гравировки 1 м/с, максимальная площадь обрабатываемой поверхности 1300х1300 мм, программное разрешение 2 мкм, точность позиционирования ± 15 мкм).

Установка Trotec Professional TP 1313 применяется в следующих процессах: рекламном бизнесе, резке промышленных изделий из листовых неметаллических материалов, изготовлении вырубных штампов, трафаретов, лекал, текстильных изделий, изготовлении печатей и штампов.

Центр предназначен для подготовки специалистов современного уровня и разработки новых лазерных технологий в основном на базе волоконных технологических лазеров.

Для организации учебного процесса задействуется также современное производственное оборудование предприятий ООО «СП «Лазертех», ООО «Лазерный центр», ООО «Мобильные лазерные системы»:

– Лазерные технологические комплексы типа «Хебр» (CO_2-лазеры мощностью1-квт с портальными столами) для резки листовых металлических и неметаллических материалов, труб, сварка.

– Лазерные технологические комплексы типа «Trumatic» (CO_2-лазеры мощностью до 2,5 квт с портальными столами) для резки листовых металлических материалов.

– Модернизированный лазерный технологический комплекс типа «Хебр» с иттербиевым волоконным лазером ЛС-2 для резки и сварки, в т.ч сплавов цветных металлов.

– Минимаркер М 10 с иттербиевым импульсным волоконным лазером для прецизионной маркировки.

– Установка «Бетамарк 2000» (лазер Nd-YAG с ламповой накачкой и модуляцией добротности) для прецизионнаой маркировки.

– Установка ТЕГРА – 500 (лазер Nd-YAG с ламповой накачкой) для резки цветных металлов и их сплавов.

–Специализированные лазерные комплексы со столами АП-400 (лазеры Nd-YAG с ламповой накачкой).

Таким образом, выполнение поставленных перед инновационно-образовательной программой (ИОП) в рамках направления «Лазерные технологии и системы» позволило создать новый научно-учебный инновационный центр в СПбГУ ИТМО, оснащенный уникальным современным лазерным и измерительным оборудованием, способным реализовать подготовку высококвалифицированных научных кадров в области лазерных технологий и проводить исследования на самом высоком научном уровне.

Одним из недавних результатов выполнения ИОП является завоевание Университетом (в лице кафедры лазерных технологий) совместно с указанными выше организациями нескольких наград на **Международной выставке–конгрессе «Высокие технологии, инновации, инвестиции»**: Диплома I степени за создание **лазерного комплекса для трехмерной обработки материалов на базе волоконного лазера**, Диплома II степени за создание **учебно–производственного центра «Лазерные технологии»**, Диплома II степени за разработку **переносной лазерной установки для очистки материалов от различных поверхностных загрязнений**, Диплома II степени за разработку **ранцевого устройства для лазерной очистки** с вручением 1 золотой и 3–х серебряных медалей.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КАФЕДРЫ

1. Лазерная обработка пленочных элементов, в том числе
-наноструктурирование тонких металлических и полупроводниковых слоев,
- лазерное локальное осаждение тонких пленок.

2. Исследование физических основ формирования А–К–А переходов в стеклокерамиках (А — аморфизованный, К — кристаллизованный слой) и способов управления их размерами, глубиной их залегания, скоростью переключения и степенью кристаллизации.

3. Создание новых оптических материалов и элементов микро– и нанофотоники на базе лазерных технологий.

4. Лазерное формирование многофункциональных зондов для зондовой микроскопии с целью создания универсальных зондовых микроскопов.

5. Физико-химические основы лазерной очистки в промышленности и при реставрации произведений культурно–исторического наследия.

6. Фундаментальные исследования в области взаимодействия лазерного излучения с веществом: лазерная абляция и конденсация металлических и композиционных пленок и эффекты самоорганизации.

7.Физико–математическое моделирование в задачах дистанционного лазерного зондирования морской среды.

Заведует кафедрой лазерных технологий и экологического приборостроения Заслуженный деятель науки России, Лауреат Государственной Премии СССР, действительный член Академии Инженерных Наук РФ, д.т.н., профессор В.П.Вейко. Среди преподавателей кафедры Почетный работник высшей школы, д.т.н., профессор Е.Б.Яковлев, д.т.н., профессор Е.А.Шахно, Почетный

работник высшей школы, к.ф.–м.н., доцент Г.Д.Шандыбина, к.т.н., доцент В.В.Барановский, к.ф.–м.н., доц. Ю.И.Копилевич, к.ф.–м.н., доцент А.Н.Проценко, молодые преподаватели, к.т.н., доц. А.А.Петров, к.т.н., доц. Н.Н.Марковкина, к.т.н., асс. Б.Ю.Новиков.

Работа кафедры проводится в тесном контакте с ведущими предприятиями Санкт–Петербурга по лазерным технологиям: ООО СП «Лазертех» (ген. директор С.Н.Смирнов), ООО «Лазерный центр» (ген. директор С.Г.Горный), ООО «Мобильные лазерные системы» (ген. директор В.Н.Смирнов).

Кафедра также активно сотрудничает с университетами и институтами США (Prinston University, Cornell University), Германии (BIAS, FHS Emden), Японии (RIKEN), Китая (HUST), Франции (ENISE), Италии (Lecce University) и др.

Виктор Анатольевич Серебряков

Опорный конспект лекций по курсу
«Лазерные технологии в медицине»

В авторской редакции
Дизайн С.М.Сарнаков
Верстка С.М.Сарнаков
Редакционно-издательский отдел Санкт-Петербургского государственного университета информационных технологий, механики и оптики
Зав. РИО Н.Ф. Гусарова
Лицензия ИД № 00408 от 05.11.09
Подписано к печати
Заказ №
Тираж 100 экз.
Отпечатано на ризографе