

Федорук Н. А.¹, Ардамакова А. В.¹, Лыткин А. П.²

Оптоакустический контроль лазеркоагуляции сетчатки в эксперименте *in vivo*

1 - ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», г. Москва, 2 - ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва

Fedoruk N.A., Ardamakova A.V., Lytkin A.P.

Optoacoustic monitoring of laser coagulation of the retina in the experiment *in vivo*

Резюме

В работе обсуждается технология контроля лазерного воздействия на сетчатку, основанная на использовании оптоакустического зондирования. Маломощный зондирующий лазер с импульсами 7-10 нс генерирует в пигментном эпителии сетчатки акустические волны, регистрирующиеся акустическим приемником, расположенном на трехзеркальной линзе, помещаемой на роговицу глаза. Амплитуда акустической волны позволяет судить о значении в этой точке коэффициента оптического поглощения — величины, определяющей температуру нагревания области после воздействия терапевтического лазера. Для расчета температурного поля используется трехмерная модель теплопроводности, которая позволяет определить распределение температуры в любой точке при нагреве коагулятором, а также после его выключения. Эксперимент был проведен на 2 глазах 1 кролика породы шиншилла серый *in vivo*, планировалось получить коагуляты 2 степени по классификации L'Esperance, ориентируясь на температурное распределение. Всего из 20 поставленных в разных точках коагулятов 17 были признаны коагулятами 2 степени по классификации L'Esperance.

Ключевые слова: коэффициент оптического поглощения, распределение температурного поля, лазеркоагуляция, оптоакустика

Summary

The technology of control of laser action on the retina, based on the use of optoacoustic sounding, is discussed. A low-power probing laser with pulses of 7-10 ns generates acoustic waves in the retinal pigment epithelium, which are detected by an acoustic receiver located on a three-mirror lens placed on the cornea of the eye. The amplitude of the acoustic wave makes it possible to judge the value of the optical absorption coefficient at this point, a value determining the heating temperature of the region after the action of the therapeutic laser. To calculate the temperature field, a three-dimensional model of thermal conductivity is used, which allows determining the temperature distribution at any point during heating by the coagulator, and also after it is turned off. The experiment was carried out on 2 eyes of 1 rabbit of the chinchilla gray breed *in vivo*, it was planned to obtain 2 degrees of L'Esperance coagulation according to the temperature distribution. In total, 17 out of 20 delivered at different points of coagulation were recognized as coagulants of the 2nd degree according to the classification of L'Esperance.

Key words: optical absorption coefficient, temperature field distribution, laser coagulation, optoacoustics

Введение

Более чем 30-летний опыт использования лазерной фотокоагуляции показывает, что в настоящее время данный метод является одним из наиболее распространенных методов лечения различных заболеваний сетчатки. Тем не менее, до сегодняшнего дня не существует надежного способа контроля температуры в процессе проведения операции. Выбор параметров лазерного излучения основан на оценке лечащим врачом-офтальмологом изменений внешнего вида сетчатки в процессе нанесения лазерных коагулятов. Однако, в связи с локальными изме-

нениями интенсивности пигментации в слое пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и сосудистой оболочки глаза, выбранные врачом параметры лазера приводят порой к неоправданно высокому повышению температуры, приводящему к таким осложнениям, как разрывы сетчатки и сосудистой оболочки, отслойка сетчатки и кровоизлияние в полость стекловидного тела, или наоборот, к недостаточному нагреву тканей, не дающему желаемого терапевтического эффекта. Мониторинг и прогнозирование температуры и дозы облучения в процессе фотокоагуляции, позволил бы существенным образом снизить



Рис.1 Модель хориоретинального комплекса глаза.

количество послеоперационных осложнений, значительно повысить безопасность и терапевтическую эффективность как классических, так и субпороговых лазерных вмешательств. Одним из наиболее перспективных методов контроля является метод, основанный на явлении оптоакустического эффекта. Его преимуществами являются высокая разрешающая способность по температурной шкале, т. е. достаточно точное определение степени нагрева выбранной точки при лазеркоагуляции, а также — высокая скорость работы, т.е. возможность контроля в режиме реального времени. Метод, основанный на оптоакустическом эффекте, изначально был предложен группой немецких ученых [1-4], однако предложенная ими методика отличается от реализованной в данной работе. В проведенном этой группой исследовании используется постоянное онлайн-зондирование области коагуляции с целью слежения за изменением амплитуды сигнала [5-7]. Предлагаемый нами метод основан на предварительном анализе амплитуды оптоакустического импульса и выбора параметров лазерного излучения для получения желаемого результата лазерной коагуляции [8].

Теоретическое введение

При воздействии на биологическую ткань короткого (порядка нескольких нс) лазерного импульса, в результате быстрого локального нагрева происходит ее тепловое расширение, создающее акустическую волну достаточной интенсивности для ее регистрации современными пьезоэлектрическими датчиками. При изменении температуры меняются такие физические параметры как коэффициент теплового расширения, плотность, скорость звука и удельная теплоемкость тканей. В результате меняются характеристики возникающей акустической волны, такие как амплитуда, форма и время регистрации. Лазерные импульсы малой длительности способны генерировать акустические волны при поглощении в тканях глазного дна. Параметры акустического сигнала от одиночного лазерного импульса зависят от параметров этого импульса, таких как длительность и мощность, а также от характеристик ткани в точке попадания этого импульса. В биотканях все акустические параметры имеют примерно одинаковое значение, а коэффициент оптического поглощения — наоборот, может варьироваться в широ-

ких пределах даже на глазном дне у одного человека, не говоря о различиях этого коэффициента в разных глазах. Характеристики акустического сигнала, регистрируемого с помощью пьезоприемника могут быть использованы для определения этого коэффициента поглощения в точке попадания лазера.

Для определения степени воздействия лазерного излучения на сетчатку используется математическая модель. Программа для численного моделирования температурного поля в процессе нагрева хориоретинального комплекса (ХПК) глаза лазером основана на решении уравнения теплопроводности в трехслойной среде, состоящей из ПЭС, хориоидеи и стекловидного тела. Распределение температуры сетчатки рассчитывается в трехмерной геометрии в процессе нагрева и остывания при различной мощности и длительности лазерного импульса. Модель ХПК глаза, используемая при численном моделировании уравнения теплопроводности представлена на рис.1.

Единственным поглощающим слоем является ПЭС, соседние слои — хориоидея, на которой лежит ПЭС и стекловидное тело — не поглощают лазерное излучение. Таким образом, единственным источником тепла служит объем, высекаемый лазерным лучом из слоя ПЭС. Областью рассмотрения является параллелепипед со сторонами $[0 \dots L_x=3000 \text{ мкм}, 0 \dots L_y=2000 \text{ мкм}, 0 \dots L_z=600 \text{ мкм}]$. Задача определения температурного поля с заданными источниками тепла — задача теплопроводности. Граничные условия определяются как изменение температуры равно нулю, т.к. граничные области расположены достаточно далеко, и до них не доходит температурный фронт. Начальное условие — изменение температуры равно нулю, так как до начала воздействия терапевтическим лазером все точки исследуемого образца имели одинаковую температуру. Таким образом, конечная задача выглядит следующим образом:

$$\begin{cases} \frac{\partial T}{\partial t} = \chi \Delta T + F(x, y, z, t), \\ T|_{x=0, y=0, z=0, x=L_x, y=L_y, z=L_z} = 0, \\ T|_{t=0} = 0. \end{cases}$$

где функция неоднородности

$$F = \int_0^t f_0(t) \cdot \exp\left[-\frac{\alpha(x^2 + y^2 + z^2)}{2\rho C}\right] \cdot \exp\left[-\frac{\rho(x-x_0)^2 + \rho(y-y_0)^2 + \rho(z-z_0)^2}{2\rho C}\right] \cdot \exp\left[-\frac{\rho(x-x_0)^2 + \rho(y-y_0)^2 + \rho(z-z_0)^2}{2\rho C}\right] dt$$

Здесь $f_0(t) = \alpha I_0 / \rho C$ – временная зависимость, показывающая включен лазер или нет, $\rho = 993$ кг/м³, $C = 4180$ Дж/(кг°C), $\chi = 1.52 \cdot 10^{-7}$ м²/с, функция $F(x, y, z, t)$ описывает геометрию области поглощения лазера, обусловленную падением пучка под углом γ . (x_0, y_0, z_0) – координаты центра пятна на границе ПЭС-стекловидное тело, I_0 – интенсивность, задаваемая на терапевтическом лазере, α – оптический коэффициент поглощения, определяемый из акустического профиля. В случае расчета остывания после воздействия терапевтического лазера $f_0(t) = 0$. При этом $T(x, y, z, t)$ – это отклонение от начального значения температуры в точке (x, y, z) в момент времени t .

Представленная модель позволяет определить трехмерное распределение температуры в любой момент при действии на глазное дно терапевтическим лазером (нагрев) и после завершения этого действия (остывание). Расчет результатов для заданных параметров производится численно с помощью метода Галёркина.

Материалы и методы

Эксперимент был проведен на 2 глазах 1 кролика породы шиншилла серый массой 2,0 – 2,5 кг, под наркозом (Золетил 100 в/м) после максимального расширения зрачка (1,0% раствор тропикамида и 2,5% раствор фенилэфрина). Лазерное излучение на глазном дне кролика фокусировали с помощью контактной трехзеркальной

линзы с вмонтированным в нее оптоакустическим приемником. Коагуляты наносили книзу от миелиновых волокон в виде 2 рядов с расстоянием между собой в 1-2 диаметра коагулята. В установке (рис.2) использовалось 2 лазера с максимально приближенной длиной волны: терапевтический, генерирующий непрерывное излучение, и диагностический, работающий в микроимпульсном режиме. Для определения коэффициента поглощения использовалось импульсное излучение зондирующего лазера, которое генерировало акустическую волну в ПЭС. Волна регистрировалась приемником, расположенным на трехзеркальной линзе. Сигнал с приемника фиксировался осциллографом. С осциллографа данные подавались на компьютер и анализировались. Амплитуда сигнала служила для определения коэффициента оптического поглощения света с длиной волны как у зондирующего лазера — 0,527 мкм. В математической модели задавался конечный температурный результат, который было необходимо получить. Планировалось получить коагуляты 2 степени по классификации L' Esperance [9], ориентируясь на температурное распределение. После быстрого анализа компьютер выдавал данные мощности и экспозиции лазерного излучения для фактического получения желаемого результата на сетчатке.

Результаты и обсуждение

На каждом глазу наносили по 10 коагулятов (зону воздействия ограничивали метками в виде нескольких

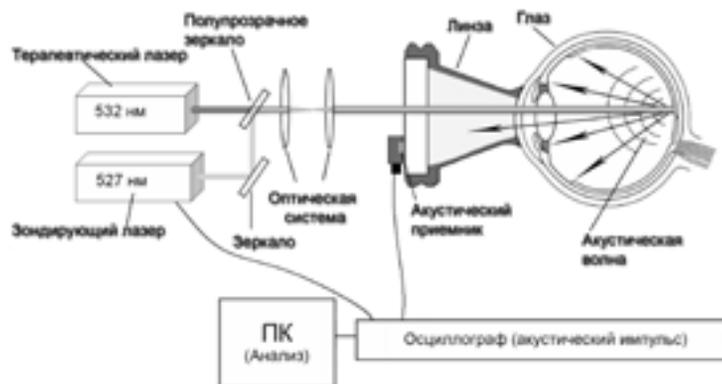


Рис.2 Схема лазерной установки для оптоакустического контроля лазеркоагуляции сетчатки.

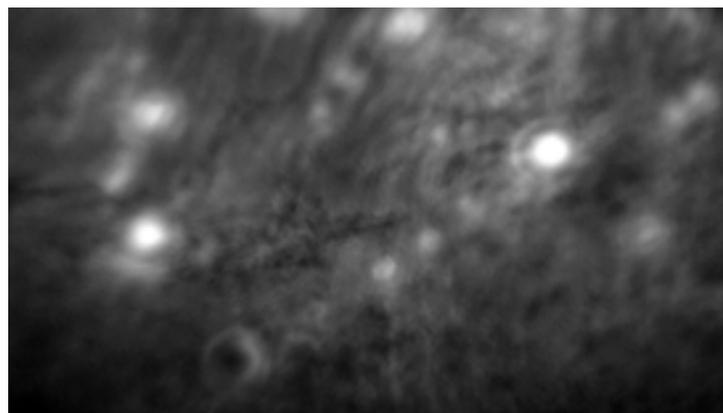


Рис.3 Прижизненная фоторегистрация глазного дна кролика.

коагулятов 4 степени по классификации L' Esperance) (Рис.3). Коагуляты оценивали 3 лазерных хирурга независимо друг от друга. Результат засчитывался, если их мнение было единогласным. Всего из 20 поставленных в разных точках коагулятов 17 были признаны коагулятами 2 степени по классификации L' Esperance.

Заключение

Таким образом, проведенный на глазах кроликов эксперимент *in vivo* показывает, что при использовании значения амплитуды оптоакустического сигнала для определения коэффициента поглощения и расчета лазерного воздействия можно добиваться прогнозируемых результатов и предотвращать возможные негативные последствия и побочные эффекты. ■

Конфликт интересов отсутствует.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований, №15-09-03905 офи_м.

Федорук Наталья Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБНУ НИИ ГБ, Москва, **Ардмакова Алеся Валерьевна** – аспирант ФГБНУ НИИ ГБ, Москва, **Лыткин Антон Павлович** – аспирант кафедры медицинской физики физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Автор, ответственный за переписку - **АРДАМАКОВА Алеся Валерьевна**, chiz6804@yandex.ru, тел. 89856637686.

Литература:

1. Framme C., Roeder J. et al. Noninvasive optoacoustic temperature determination at the fundus of the eye during laser irradiation. //J. Biomed. Opt. 2004; 9 (1): 173–179.
2. Schuele G., Elsner H., Framme C. Optoacoustic real-time dosimetry for selective retina treatment. //J. Biomed. Opt. 2005; 10 (6): 064022.
3. Framme C., Schuele G., Kobuch K., et al. Investigation of selective retina treatment (SRT) by means of 8 ns laser pulses in a rabbit model // Lasers. Surg. Med. 2008; 40 (1): 20-27.
4. Kandulla J., Elsner H., Birngruber R. and Brinkmann R. Non-Invasive Optoacoustic Online Retinal Temperature Determination During CW-Laser Irradiation. //Journal of Biomedical Optics. 2006; 11 (4): 041111.
5. Koinzer S., Schlott K. et al. Temperature-controlled retinal photocoagulation – A step toward automated laser treatment. //Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2012; 53 (7): 3605–3614.
6. Schlott K., Koinzer S. et al. Automatic temperature controlled retinal photocoagulation. //J. of Biomedical Optics. 2012; 17 (6): 061223.
7. Baade A., Burchard C. et al. Power-controlled temperature guided retinal laser therapy. //J. of Biomedical Optics. 2017; 22 (11): 118001.
8. Lytkin A., Larichev A., Shmeleva S., Simonova V., Sipliviy V., Ardamakova A., Bolshunov A. Method of temperature control during photocoagulation using optoacoustic technique. //Proceedings of 8th European Meeting on Visual and Physiological Optics, University of Antwerp, Antwerp, Belgium. 2016 – p. 106-108.
9. L'Esperance F. A. Ophthalmic lasers. 3rd ed. St.Louis etc: Mosby; 1989.