

ЛАЗЕРНАЯ ФИЗИКА И ТЕХНИКА

УДК 534.615, 535.015, 617.7, 617.735

ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ТЕМПЕРАТУРЫ СЕТЧАТКИ ПРИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

© 2014 г. В. А. Серебряков*, доктор физ.-мат. наук; Э. В. Бойко**, доктор мед. наук;
А. В. Ян**, канд. мед. наук

*Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий механики и оптики, Санкт-Петербург

**Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

E-mail: serebryakov@hotmail.ru

Лазерная коагуляция сетчатки несет в себе риск повреждения нейроретины за счет вариации мощности луча и локальной пигментации пигментного эпителия сетчатки и хориоидеи. Степень коагуляции зависит от индуцированного подъема температуры и времени экспозиции.

Лазерная ретинопатия с оптико-акустическим контролем температуры позволяет обеспечить воспроизводимые офтальмологически невидимые ("субпороговые") повреждения сетчатки в широком диапазоне лазерной мощности независимо от локальных изменений структуры тканей. Оптико-акустические измерения температуры основываются на возбуждении волны давления в ткани сетчатки повторяющимися низкоэнергетическими зондирующими лазерными импульсами. Амплитуда сигнала давления, детектируемая с помощью акустического трансдюсера, встроенного в лазерную контактную линзу, коррелирует с температурой ткани.

Рассмотрены перспективные направления использования в клинической практике оптико-акустического мониторинга температуры сетчатки при лазерной терапии в режиме реального времени при различных режимах облучения.

Ключевые слова: фотокоагулятор; сетчатка; оптико-акустические измерения температуры; режим реального времени; зондирующий лазерный импульс.

Коды OCIS: 170.1020, 170.1065, 170.3890, 190.4870.

Поступила в редакцию 14.11.2013.

Введение

Заболевания сетчатки и сосудистого тракта являются одной из основных причин, приводящих к стойкому снижению остроты зрения. Широкое клиническое применение лазеров в офтальмологической практике на протяжении более сорока лет доказало их эффективность, в том числе и при лечении патологий сетчатки [1]. Однако дальнейший прогресс в их использовании (разработка более щадящих и длительного действия методов лечения) ограничивается, в первую очередь, отсутствием диагностик, позволяющих контролировать и управлять лечением в режиме реального времени.

Существующие методы диагностики (фотографирование глазного дна, флуоресцеиновая и индоцианиновая зеленая ангиография, оптическая когерентная томография и поляриметрия, ультразвуковое излучение и доплерография) не представляется возможным использовать непосредственно во время лечения.

Фотокоагуляция – признанная терапия различных заболеваний сетчатки. При этом степень коагуляции зависит от повышения температуры и времени нагревания. Однако уровень повышения температуры достаточно неопределен, поскольку он зависит не только от параметров излучения лазера, но и от пигментации биоткани и характеристик передачи излучения

ее структурами, угрожая слишком большими ожогами и кровотечениями. Для обеспечения щадящего режима лечения крайне перспективен интраоперационный температурный мониторинг лазерной термотерапии с автокоррекцией дозы лазерного облучения [2].

“Классическая” лазерная коагуляция

Когда развивается ишемия сетчатки с последующим патологическим ростом кровеносных сосудов сетчатки при таких заболеваниях, как пролиферативная диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных, ретиноваскулиты или окклюзии вен сетчатки, применяют лазерное лечение в виде “рассеянного” паттерна фотокоагулянтов (длина волны излучения $\lambda = 514\text{--}532$ нм, размер пятна $\varnothing 100\text{--}500$ мкм, время экспозиции $\tau_p = 0,1$ с, количество ожогов – 1500–2500) по большой площади периферической сетчатки (желтое пятно остается незатронутым). Эти участки, как правило, слабого кровотока и ретинальной гипоксии ответственны за эмиссию факторов роста, вызывающих образование новых сосудов – хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ). После лазерной фотокоагуляции кровеносные сосуды стабилизируются или регрессируют вследствие элиминации ишемических стимулов (рис. 1).

Однако “классическая” фотокоагуляция создает множество мелких ретинальных рубцов, которые могут инициировать процессы просачи-

вания/воспаления, включающие дополнительные потери клеток, и вызывать как образование новых сосудов хориоидеи, так и субретиальный фиброз, которые снижают периферическое и ночное зрение. Поэтому “классическая” лазерная фотокоагуляция лишь предотвращает дальнейшую потерю зрения, создавая участки обширной хориоретинальной атрофии.

Лазерная коагуляция методом Pascal

Лазерная коагуляция методом Pascal – это автоматическое позиционирование области коагуляции. Некоторое снижение коллатеральных термopовреждений внутренней сетчатки и уменьшение боли при лазерной коагуляции возможно с использованием более коротких (10–20 мс) паттерн-сканируемых импульсов (до 5×5 пятен $\varnothing 100\text{--}400$ мкм) в течение времени фиксации глаза 0,2–0,3 с (рис. 2а) [4]. Короткие экспозиции с большей мощностью и, соответственно, с большим температурным градиентом, чем при “классической” коагуляции, столь же эффективны (закон “клеточной смер-

ти” Аррениуса). Кривая $\Omega \approx Ate^{\frac{\Delta E}{kT}} = 1$ отделяет область, в которой ткань остается живой после нагревания, от мертвой, коагулированной ткани, где A – константа, t – время гипертермии, включающее фазы нагрева и охлаждения, T – температура, ΔE – энергия активации, k – постоянная Больцмана [5] (рис. 2б).

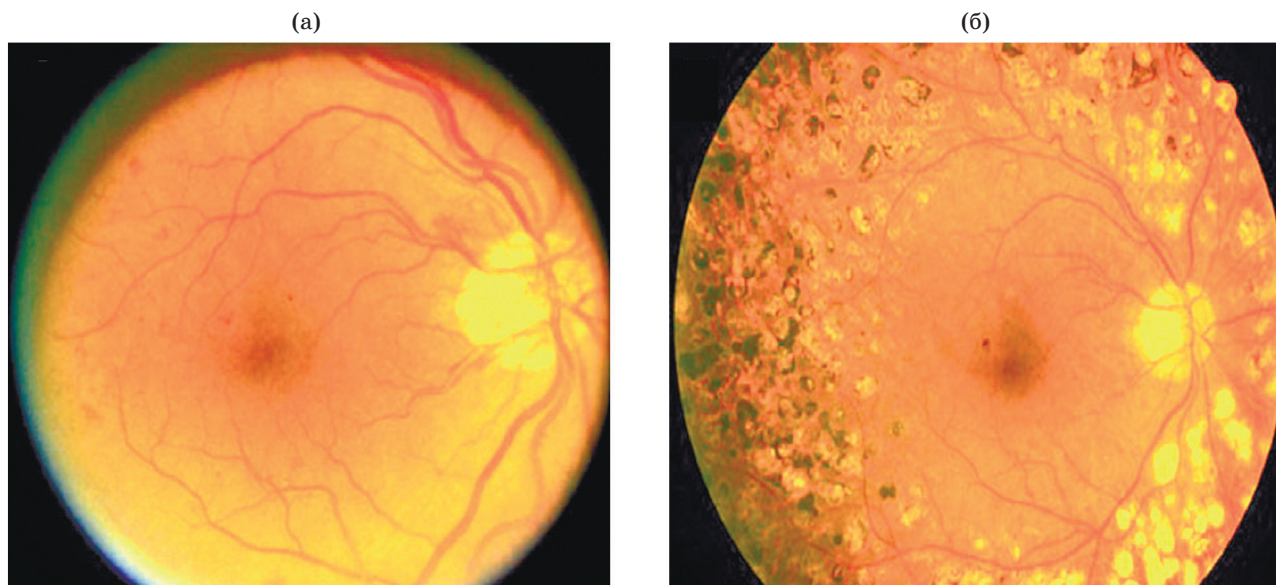


Рис. 1. Рост новых сосудов на зрительном нерве при пролиферативной диабетической ретинопатии (а), уменьшение роста сосудов после панретиальной фотокоагуляции, $\Delta T \approx 42$ °C (б) [3].

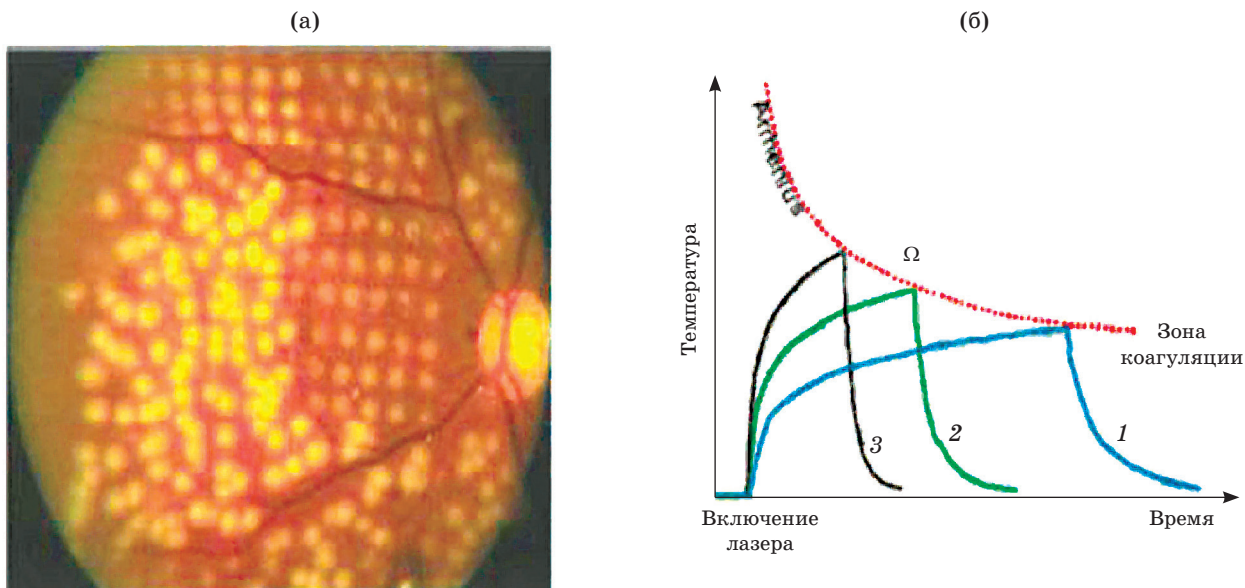


Рис. 2. Сравнение “классической” лазерной коагуляции (нерегулярно расположенные коагуляты, слева – внизу) и Pascal (регулярное расположение коагулятов, справа –верху) (а) [4]. Зависимость температуры коагуляции сетчатки от времени нагрева ($\Omega \approx Ate^{\frac{\Delta E}{kT}} = 1$, закон Аррениуса) (б). Кривые 1–3 показывают рост температуры клеток до их гибели для различных источников тепла ($T_1 < T_2 < T_3$) [5].

При “классической” лазерной коагуляции термopовреждения распространяются за счет термодиффузии от пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) до внутренней сетчатки, включая слой нервных волокон. К тому же, термодиффузия в течение лазерного импульса при длительности $\tau_p > 1$ мс приводит к повышенной температуре в центре пучка, вызывая еще больший локальный перегрев сетчатки. [4]

При длительности импульса облучения $\tau_p \approx 10\text{--}20$ мс также наблюдаются повреждения внешней сетчатки, хотя и менее болезненные (за счет уменьшения времени термодиффузии меньше рост температуры в хориоиде). К сожалению, при более короткой экспозиции $\tau_p \leq 1$ мс безопасное “терапевтическое окно” (отношение мощности разрыва ткани к пороговой мощности коагуляции для видимого повреждения) уменьшается до $W_{TW} \leq 1$. В то же время, вариация в пигментации глазного дна требует $W_{TW} \geq 3$ для любого клинического применения.

Другая проблема метода Pascal связана с тем, что с укорочением времени облучения его пороговая “терапевтическая” интенсивность возрастает экспоненциально, уменьшая размер пятна при той же мощности излучения и снижая, тем самым, клиническую эффективность метода.

Улучшение эффективности и снижение вероятности осложнений может дать только *in situ* мониторинг индуцированной зоны термотерапии и ее границ.

Интраоперационная томография сетчатки при лазерной термотерапии

Оптическая когерентная томография (ОКТ), способная визуализировать особенности строения эпителиальных тканей с микронной точностью, обычно используется в до- и постоперационном мониторинге термотерапии. Однако сегодня ОКТ уже позволяет получать изображение офтальмологически невидимой (“субпороговой”) зоны лазерного воздействия непосредственно во время облучения [6]. Эволюция термopовреждений (осевые деформации ткани, возникающие в процессе коагуляции) визуализируется спектральной ОКТ с разрешением по глубине около 5 мкм (размер пятна облучения на поверхности ткани – около 20 мкм) посредством анализа фазы комплексного отражения сетчатки доплеровской техникой обработки изображения (Д-ОКТ) с временным разрешением около 0,1 мс, определяемым скоростью аксиального, по глубине, А-сканирования (рис. 3).

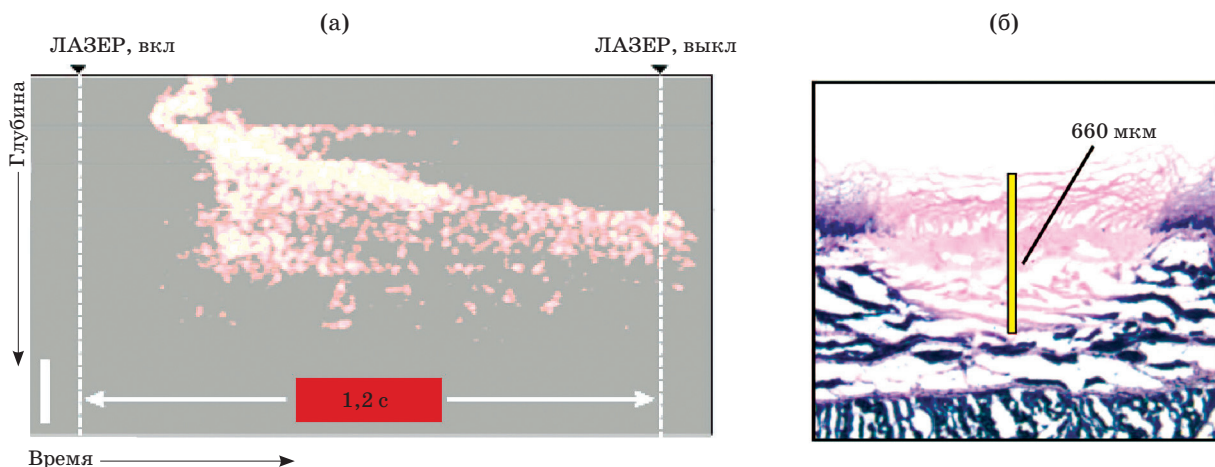


Рис. 3. Эволюция термоповреждений при лазерной терапии сетчатки с длительностью облучения 1,2 с. В-скан-изображение фазочувствительной доплеровской ОКТ (а). Гистология образцов ткани, где глубина повреждения 660 мкм соответствует границе спадающей области в В-скан-изображении после выключения лазера (б) [6].

Фазовый отклик появился после первых 0,4 с воздействия терапевтического лазера. За это время максимальная температура превысила 60 °С (порог денатурации белка), и результирующая локальная конформация ткани привела к появлению сигнала разности фаз.

Основное ограничение интраоперационной Д-ОКТ – изображение изменения архитектуры сетчатки и витреоретинального окружения можно получить для режима “классической” лазерной коагуляции или транспупиллярной термотерапии (ТТТ) только после достижения фазового перехода – денатурации ткани. С другой стороны, основной параметр, определяющий действие на ткани лазеротерапии, это значение и изменение температуры облучаемой области. Реальную дозиметрию “субпороговых” повреждений с возможностью управления мощностью облучения непосредственно в процессе лазерной терапии может дать автоматический оптико-акустический (ОА) мониторинг температуры сетчатки [7, 8].

ОА мониторинг температуры сетчатки в режиме реального времени

Развивающиеся сегодня ОА методы способны контролировать температуру биоткани в режиме реального времени при миллисекундном временном разрешении с точностью не хуже 1 °С при глубине проникновения до 5 см. ОА эффект основан на генерации термоупругих волн давления с амплитудой, зависящей от температуры биоткани.

Оптико-акустическое детектирование температуры

Акустические эффекты (фото- (ОА), и термо-акустические (ТА)), основаны на генерации волн давления при поглощении тканью световой энергии или энергии сверхвысокой частоты (СВЧ) соответственно [9]. ОА/ТА методы широко применяются в биомедицинской аппаратуре формирования изображений рака молочной железы, структурного и функционального изображения мозга, мониторинга содержания гемоглобина и оксигенации крови. В последнее время ОА методы разрабатывают для мониторинга температуры ткани и получения изображений при термо-

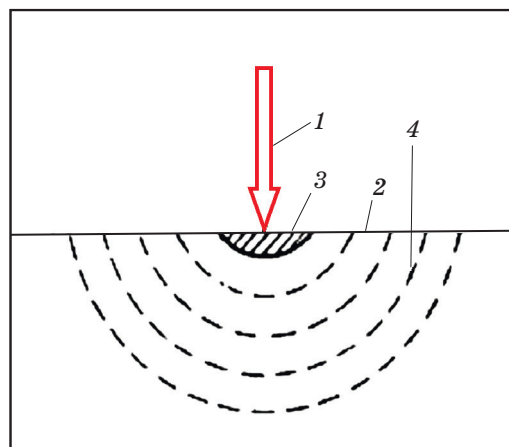


Рис. 4. Оптическое возбуждение звука. 1 – лазерный луч, 2 – граница раздела воздух/вода – биоткань, 3 – ОА источник звука (область поглощения света), 4 – звуковые волны.

терапии в офтальмохирургии и фототермической терапии злокачественных новообразований.

Действие света на вещество вызывает возмущения среды, сопровождающиеся генерацией звука (рис. 4). Механизмы этого эффекта различны и зависят, прежде всего, от объемной плотности энергии, поглощенной в веществе, и режима ее выделения (тепловое расширение, поверхностное испарение, взрывное вскипание, оптический пробой) [10].

В поглощающих свет средах при малых плотностях лазерной энергии, когда скорость расширения нагреваемой области мала по сравнению со скоростью звука и не происходит изменения агрегатного состояния ткани, основную роль в генерации звука играет термоупругий механизм. При дальнейшем росте плотности лазерной энергии развиваются более сложные процессы генерации звука, связанные с фазовыми переходами и оптическим пробоем.

Создание оптико-акустического давления лазерным излучением

ОА мониторинг регистрирует температуру ткани при детектировании индуцированных лазером акустических волн давления, используя оптический контраст на градиентах концентрации ее хромофоров [11].

Два условия должны быть выполнены. Первое – тепловое удержание, т.е. время поглоще-

ния объектом энергии импульса возбуждения τ_p должно быть меньше времени диссипации тепла из облучаемой зоны τ_{th}

$$\tau_p < \tau_{th} = d^2/4\chi = 1/4\mu_a^2\chi, \quad (1)$$

где d – наименьший размер нагреваемого объема, χ – температуропроводность, μ_a – поглощение тканью лазерного излучения.

Второе – инерциальное удержание, т.е. время поглощения τ_p должно быть меньше τ_s , времени транзита ударной волны со скоростью звука c_s через зону поглощения излучения

$$\tau_p < \tau_s = d/c_s = 1/\mu_a c_s. \quad (2)$$

Если оба условия выполнены (изохорный процесс), импульсная энергия лазера приводит к предельному тепловому расширению ткани, которое вызывает соответствующий максимальный рост давления и ОА сигнал.

Повышение давления $P(z)$ пропорционально плотности вложенной энергии $E(z)$ и безразмерному параметру Грюнайзена $\Gamma(T)$, который зависит от теплофизических свойств ткани, определяет долю тепла, идущую на генерацию механических напряжений.

$$P(z) \sim \Gamma(T)E(z),$$

$$\Gamma(T) = \frac{\beta(T)c_s(T)^2}{C_p(T)} \quad \text{и} \quad \beta(T) = \frac{1}{\rho} \frac{\partial \rho}{\partial T}, \quad (3)$$

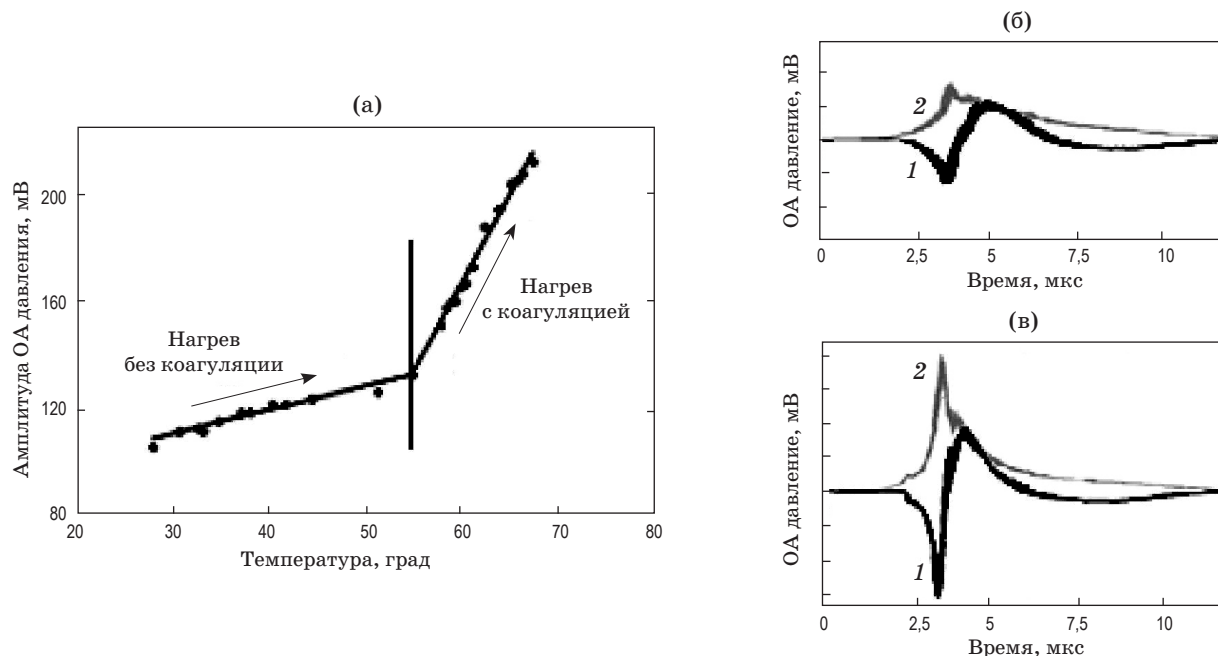


Рис. 5. Амплитуда давления в зависимости от температуры миокардного образца (а) [12]. ОА сигналы (1) и соответствующие пиковые амплитуды преобразования Гильберта (2) от нативной (б) и коагулированной *ex-vivo* (в) бычьей печени [13].

где $\beta(T)$ – коэффициент теплового расширения, ρ – плотность и C_p – теплоемкость. Для воды и водных растворов $\Gamma = 0,11$ при 20 °С и поднимается до 0,5 при 100 °С.

Путем записи и анализа временного профиля ОА давления можно восстановить распределение температуры во время гипертермии. Эффективность генерации ОА волн (амплитуда акустического давления) в тканях растет линейно с температурой при равномерном нагреве до температуры коагуляции (55–60 °С), однако после денатурации белка она сильно меняется на более высоких температурах, что позволяет достаточно точно детектировать порог коагуляции (рис. 5) [12, 13].

ОА мониторинг – неинвазивный метод. Низкоэнергетические зондирующие лазерные импульсы, применяемые для генерации волн давления, не приводят к термическим или механическим повреждениям ткани. При детектировании волн давления можно контролировать повышение температуры в тканях с точностью не хуже 1 °С на глубине до 3 см от поверхности датчика давления.

Зависимость ОА сигнала от длительности лазерного импульса

При облучении сетчатки лазерное излучение поглощается, главным образом, ПЭС толщиной $d \approx 7\text{--}10$ мкм и с поглощением $\mu_a \approx 1000\text{--}1200$ см⁻¹. Это означает, что изохорический режим облучения выполняется при длительности лазерного импульса $\tau_p \leq 5\text{--}6$ нс. При этом максимальное давление зависит только от поглощенной объемной энергии E_{abs} и времени инерциального удержания τ_s ,

$$P \sim E_{\text{abs}}/\tau_s, \quad (4)$$

а длительность переходных процессов термоупругих напряжений τ_a соотносится со временем прохождения ударной волны нагретого объема как

$$\tau_a \approx (4\text{--}6)\tau_s. \quad (5)$$

Если условие инерциального удержания не выполняется, продолжительность переходных термоупругих процессов τ_a определяется длительностью лазерного импульса τ_p , а максимальное давление пропорционально поглощенной объемной энергии и обратно пропорционально отношению длительности лазерного импульса ко времени инерциального удержания

$$P \sim E_{\text{abs}}\tau_s/\tau_p. \quad (6)$$

Когда длительность лазерного импульса становится сравнимой со временем акустической релаксации, амплитуда акустической волны падает больше, чем в два раза от максимальной. Дальнейшее увеличение длительности ведет к еще более быстрому подавлению ОА сигнала и, соответственно, потерям точности метода (рис. 6) [14, 15].

Использование изохорического режима для зондирующего лазера не только повышает эффективность ОА мониторинга температуры при длинноимпульсной ТТТ и “классической” коагуляции, но и позволяет применить его к короткоимпульсной коагуляции методом Pascal для реализации “субпорогового” режима облучения. К такому выводу приводит анализ выражений (4) и (6).

При средней мощности зондирующего излучения на 3 порядка меньшей мощности терапевтического излучения его пиковая мощность, тем не менее, на 2–3 порядка превосходит пиковую мощность греющего излучения, обеспечивая необходимый высокий уровень ОА сигнала.

В случае облучения сетчатки акустическая волна должна проходить через глазное яблоко, прежде чем будет детектирована ультразвуковым приемником (трансдюсером), встроенным в примыкающую к роговице контактную линзу (рис. 7).

По мере распространения акустической волны в мягких тканях глаза под влиянием диссипации происходит линейное затухание высокочастотных компонент сигнала (снижение средней частоты f , эмитируемой сетчаткой полосы акустических частот), увеличивается его длительность и падает амплитуда. Так, прохождение акустических волн с частотой $f = 50$ МГц (длительность акустического импульса $\tau_a \approx 10$ нс) через среды глаза, представленное на рис. 8, показывает достаточно сильное ослабление высокочастотного акустического сигнала (коэффициент поглощения роговицы $\alpha_{\text{cornea}} \approx 1,1$ дБ/мм, радужки $\alpha_{\text{iris}} \approx 1,7$ дБ/мм, крови $\alpha_{\text{blood}} \approx 2,5$ дБ/мм, кожи $\alpha_{\text{skin}} \approx 10$ дБ/мм).

Но, если на высоких частотах преобладает диссипация, то на низких частотах дифракция на неоднородностях глазной ткани приводит к быстрому затуханию акустического сигнала (рис. 6в).

Прохождение акустических волн с частотой $f = 50$ МГц (длительность акустического импульса $\tau_a \approx 10$ нс) через среды глаза, представ-

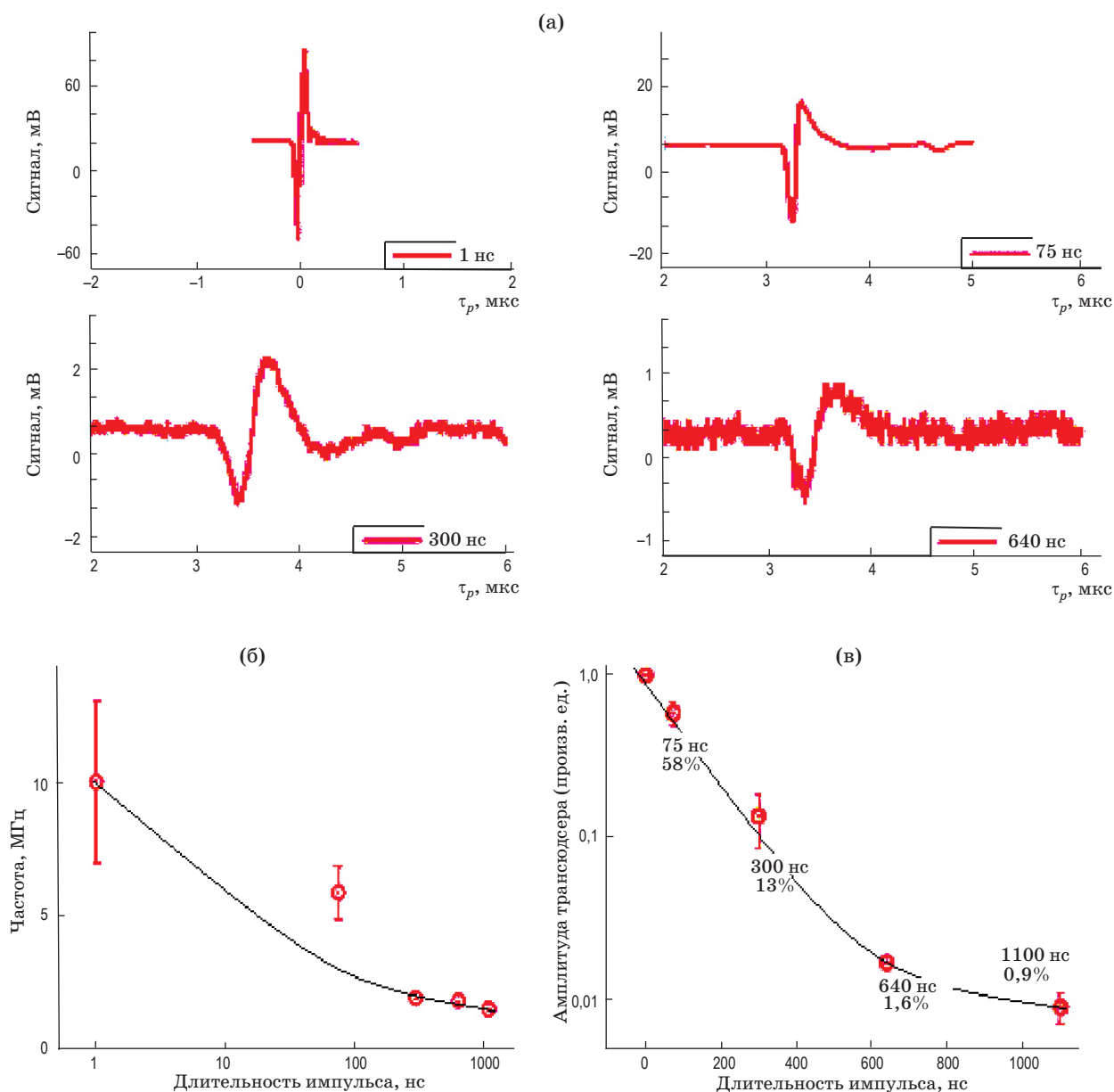


Рис. 6. Акустические переходные процессы (а), их центральные частоты (б) и амплитуды (в) при различных длительностях зондирующих лазерных импульсов (проценты соответствуют амплитуде ОА сигнала по сравнению с ОА сигналом при длительности лазерного импульса 1 нс) [5].

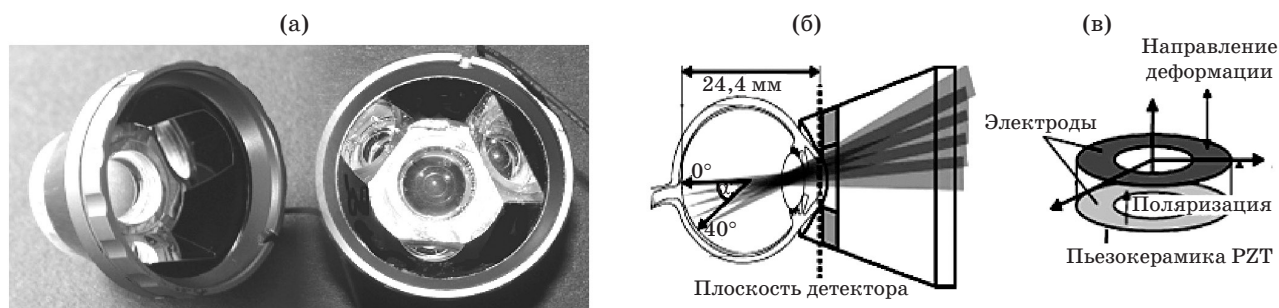


Рис. 7. Контактная линза (Haag-Streit, 903L) с пьезокерамическим (PZT-5) кольцом трансдюсера (а), схема ОА контактной линзы (б) и пьезокерамического кольца трансдюсера (в) [16].

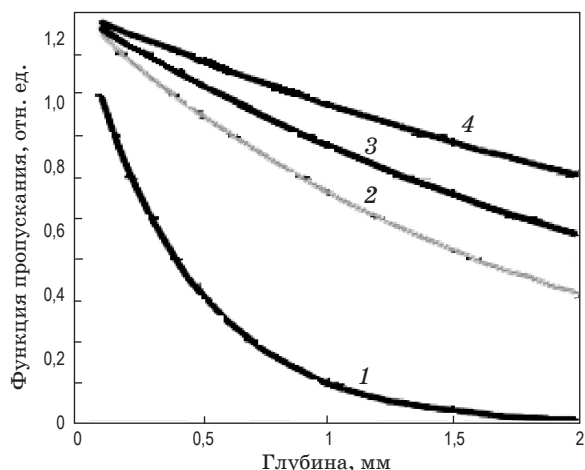


Рис. 8. Зависимость передаточной функции (амплитуды акустического сигнала) от глубины при $f = 50$ МГц (1 – кожа, 2 – кровь, 3 – радужка, 4 – роговица) [17].

ленное на рис. 8, показывает достаточно сильное ослабление высокочастотного акустического сигнала. Это накладывает жесткие требования на чувствительность и быстродействие трансдюсеров.

Автоматическая дозиметрия “субпороговой” фототерапии сетчатки

Концепция ОА дозиметрии для селективной ретинопатии

Тенденция современного лазерного лечения сетчатки связана с селективным воздействием излучения на структуры глазного дна. Мишенью селективной ретинопатии (СРТ) служат различные заболевания, связанные со сниже-

нием метаболической активности ПЭС. Целью СРТ является “омоложение” ПЭС при индуцировании процесса его заживления. Для этого, применяя цуг коротких (микросекундных) лазерных импульсов, можно селективно повреждать клетки ПЭС, не затрагивая соседних фоторецепторов и нейронов сетчатки (рис. 9а, б).

Однако внедрение ОА метода измерения распределения температуры на сетчатке при СРТ в режиме реального времени оказалось технически более сложной задачей, чем для “классической” лазерной коагуляции. Это связано, в первую очередь, с микросекундным режимом СРТ облучения [18].

Вначале детектируются ОА сигналы от структур передней камеры глаза из-за сильного поглощения света радужной оболочкой (рис. 9в (I)). После акустической задержки от трансдюсера до сетчатки индуцируются сильные биполярные термоупругие переходные процессы в ПЭС (рис. 9в (II)). При превышении порога испарения в ПЭС инициируются переходные процессы, связанные с образованием и распадом микропузырей на поверхности меланосом. Температура начала испарения – около 140°C (рис. 9в (III)).

Во время термотерапии энергия лазерного импульса должна корректироваться таким образом, чтобы флуктуации ОА сигналов находились в пределах “терапевтического окна”, что трудно осуществить при фиксированной общей экспозиции зондирующего и греющего импульсов, особенно с учетом пигментации ткани. В результате, 23% повреждений тканей “терапевтического” диапазона энергий были в области “передозировки”, а 20% – еще

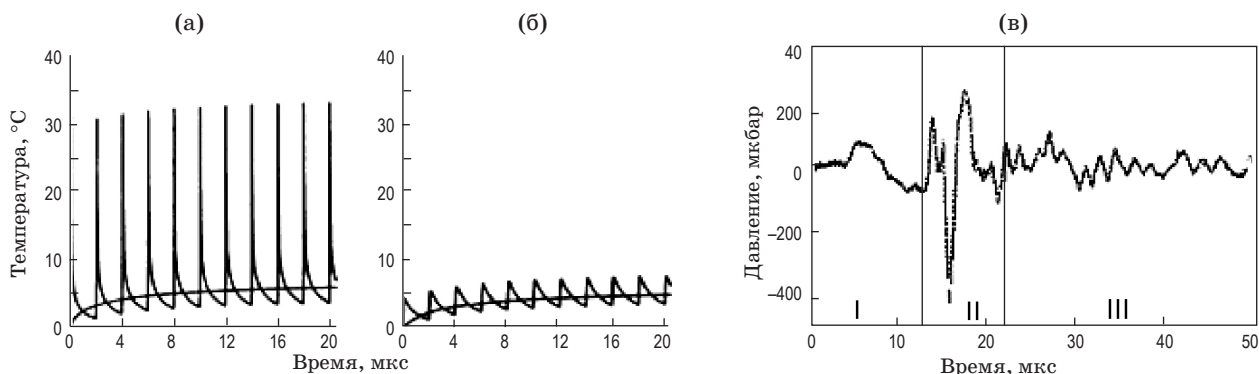


Рис. 9. Профили температуры в ПЭС (а) и нейроретине (б) на расстоянии 5 мкм от ПЭС для цуга мксек лазерных импульсов с частотой 500 Гц. ОА сигналы, измеряемые во время СРТ контактной ОА линзой (в): I – термоупругие переходные процессы, индуцированные структурами передней камеры глаза (радужки) при рассеянии света от мутных сред глаза, II – термоупругие процессы от ПЭС, III – акустические отражения в контактной ОА линзе и осцилляции на резонансной частоте трансдюсера [18].

не показывали адекватный ответ ОА. Флуктуация ОА сигналов сильно затрудняет использование ОА метода для управления интенсивностью греющего лазерного излучения при СРТ. Однако ОА мониторинг для СРТ может быть реален при переходе на непрерывное сканирование греющего лазерного луча при высокочастотном наносекундном зондировании [19].

ОА мониторинг при транспупиллярной термотерапии

Наиболее успешно ОА неинвазивные методы измерения распределения температуры в тканях в режиме реального времени сегодня разрабатываются для ТТТ, в первую очередь, благодаря длительной экспозиции порядка 1 мин. При ТТТ температура повышается приблизительно на 10 °С при интенсивности облучения ниже порога коагуляции.

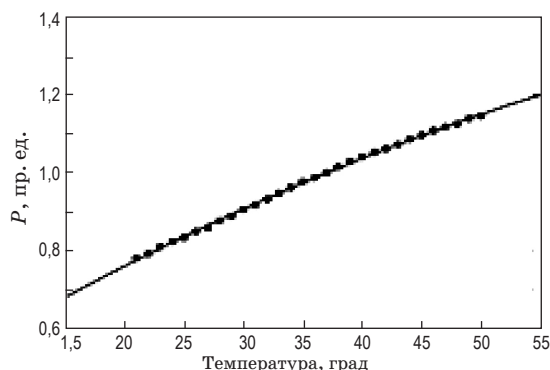


Рис. 10. Температурная зависимость ультразвукового давления [20]. Точками обозначена экспериментальная зависимость, сплошной линией — полином 2-го порядка.

ОА мониторинг сетчатки во время ТТТ показывает рост давления на 14,6% при подъеме температуры от 37 до 50 °С *ex-vivo* и *in-vivo* (рис. 10) [20].

При этом ОА мониторинг регистрирует уплощение вершины импульса температуры сетчатки (режим терморавновесия), связанное с диффузией тепла от ПЭС в хориоидею и нейроретину, которое меняется с ростом мощности излучения или пигментации (рис. 11а, б). Так, различие в пигментации может привести к удвоению температуры при той же дозе ТТТ-облучения, а, в отличие от *ex-vivo* экспериментов, добавление перфузии *in-vivo*, дает почти постоянное температурное плато (рис. 11в).

Такая нелинейность температурной зависимости от экспозиции облучения при относительно низком градиенте ОА давлений в измеряемом интервале температур и, соответственно, относительно большой погрешности, равной 2 °С, что составляет 15%, в калибровочном режиме от 37 до 50 °С ограничивает возможность использования ОА мониторинга при ТТТ [22].

АО мониторинг в реальном времени при “классической” коагуляции

Стандарт лазерной коагуляции сетчатки не сильно изменился за последние 30 лет. “Видимость”, как определение порога, — первичный подход и при автоматическом контроле лечения [11].

YLF:Nd-лазер ($\lambda = 523$ нм, $t_p = 75$ нс, $E_p = 5$ мкДж, частота повторения — 1 кГц) был использован в качестве зондирующего лазера, а непрерывный лазер ($\lambda = 532$ нм, $t_t = 300$ мс,

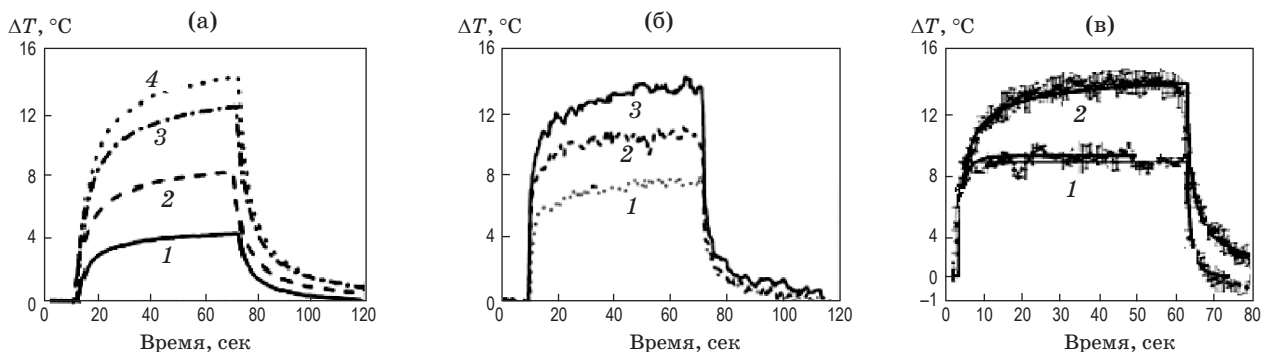


Рис. 11. ОА измерение температуры глазного дна при ТТТ. Влияние интенсивности облучения (1 — 0,9 Вт/см², 2 — 1,7 Вт/см², 3 — 2,4 Вт/см², 4 — 3,0 Вт/см²) на рост температуры *ex-vivo* (а), влияние пигментации сетчатки (1 — сильная, 2 — средняя, 3 — слабая) на рост температуры *ex-vivo* (б), [20], влияние перфузии на рост температуры *in-vivo* при интенсивности облучения 3,9 Вт/см² (1 — перфузия 0,22 сек⁻¹, 2 — мертвая ткань) (в) [21].

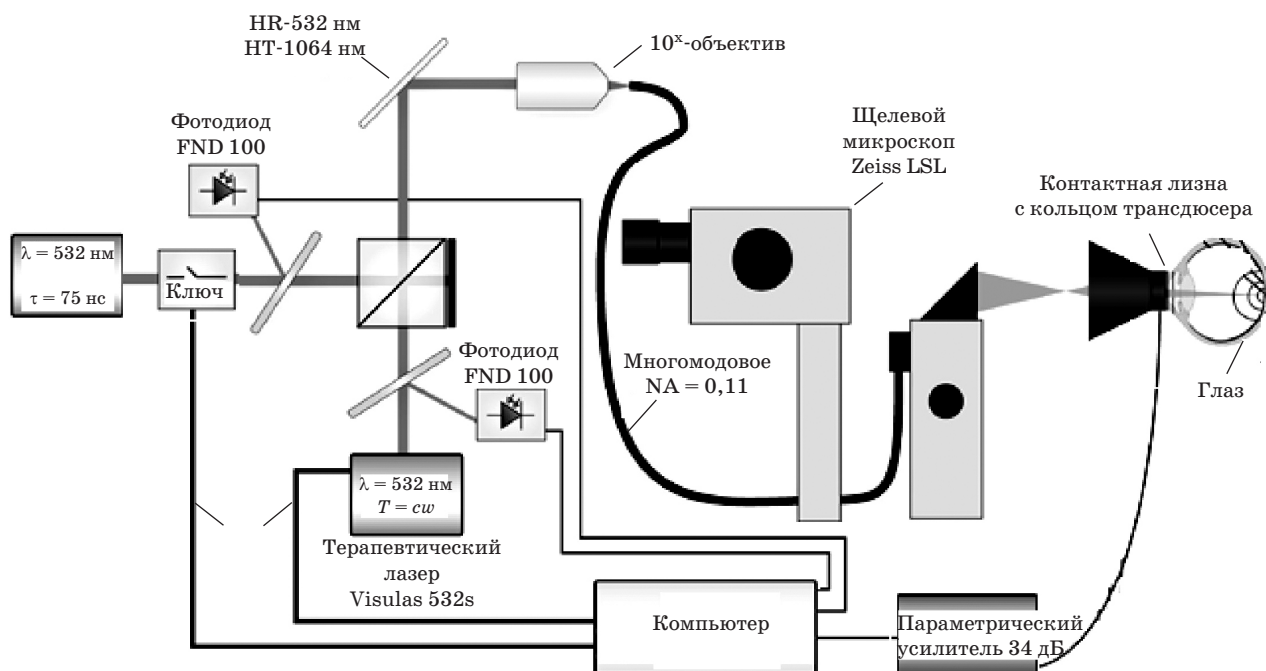


Рис. 12. Установка для ОА мониторинга температуры сетчатки при лазерной термотерапии в реальном времени [11].

$P_t = 200$ мВт) – для нагрева сетчатки (рис. 12). В качестве акустического приемника выбран скоростной пьезоэлектрический трансдюсер PZT-5, встроенный в контактную линзу. Зондирующее и терапевтическое лазерное облучение, как правило, применяются на одном и том же пятне и, таким образом, измеряется средняя температура облучения.

Измерение профиля температуры начинается с калибровки ОА импульсов (первые 20 мс), которые нормируются на температуру тела (нет измеряемого повышения температуры из-за низкой средней мощности излучения зондирующего лазера) (рис. 13а, б).

Максимумы температуры в конце периода облучения находятся между 60 и 70 °С при слабой коагуляции (пятно 1), в то время как сильная коагуляция (пятно 2) показывает рост температуры до 90 °С. Сильная коагуляция показывает также промежуточное насыщение температуры около 60 °С, температуру денатурации белка (стрелка) и продолжение роста температуры после 50 мс. Томография как слабой, так и сильной коагуляций (рис. 13в, г) показывает, что затронуты как внешние, так и внутренние слои фоторецепторов. Пятно 2, чей пик температуры повысился до 90 °С, имеет больше изменений внешней и внутренней сетчатки, причем здесь затронут также и ПЭС.

По разработанному алгоритму контроля температуры и дозы облучения лазерное облучение автоматически прекращается при достижении заданных параметров коагуляции, создавая однородные, одинаковые по размеру зоны поражения сетчатки в широком диапазоне лазерной мощности, практически не зависящие от свойств сетчатки и глаза (рис. 13д).

Результаты ОА измерения, гистологических исследований и сравнение с томограммами указывают на аналогичные эффекты в тканях сетчатки при лазерных излучениях с малой мощностью лазера и большим временем и облучения с высокой мощностью и короткой длительностью. ОА автоматический контроль температуры может работать и при более коротком времени облучения (PASCAL), делая этот вид лечения более безопасным.

Однако более быстрый рост зоны поражения тканей при уменьшении времени облучения [4] ведет к большей неопределенности задания параметров источника ОА излучения и, соответственно, меньшей точности измерения. Поэтому при калибровке порог облучения должен быть сдвинут к более низкой температуре для экспозиций, меньших 50 мс, для выравнивания размера поражения при автоматическом контроле температуры облучения. Тем не менее, точности ОА мониторинга температуры доста-

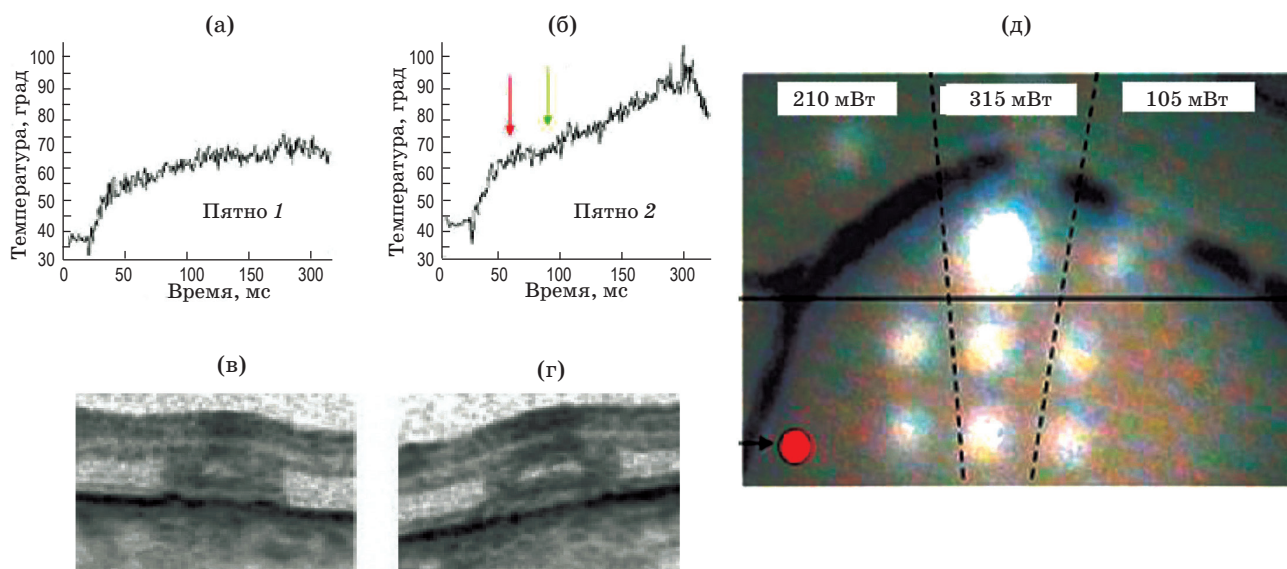


Рис. 13. Пиковые температуры (а, б) и томограммы (в, г) “мягкой” (пятно 1) и сильной коагуляции сетчатки (пятно 2) при различной мощности лазера (ОА контроль отсутствует) [11]. Фундус-фотография (д) через 20 мин после коагуляции. Степень коагуляции (беловатые области вверх), соответствующая стандартному лечению без ОА дозиметрии, сильно варьируется при различной мощности лазера. Внизу, облучение с различной мощностью лазера и с ОА дозиметрией, все коагулянты практически одинаковы [5].

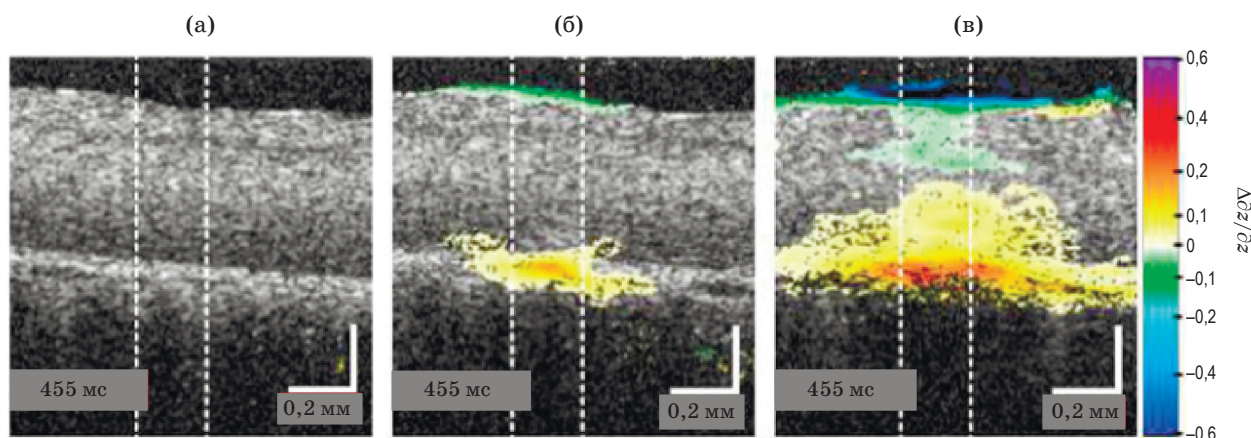


Рис. 14. Допплеровская ОКТ регистрирует $\partial \Delta z / \partial z$ — дифференциальное по глубине z расширение ПЭС в конце облучения ($\tau = 400$ мс) пятном $\varnothing 200$ мкм в зависимости от интенсивности облучения: $I = 89$ Вт/см² (подъем температуры $\Delta T = 14$ К) (а); $I = 220$ Вт/см² ($\Delta T = 32$ К) (б) и $I = 400$ Вт/см² ($\Delta T > 67$ К) (в) [24].

точно для реализации обратной связи контроля лазерного лечения, что способствует более точной термотерапии сетчатки, особенно вблизи порога или “субпороговом” облучении, когда реальная доза, как правило, неизвестна [23].

ОА измерения температуры не имеют пространственного разрешения и не могут показать эффект коагуляции в различных слоях сетчатки. Поэтому уже начаты эксперименты по сочетанию ОА мониторинга температуры с ОКТ визуализацией реакции тканей сетчатки на лазерное облучение [1, 19]. В дополнение к визуализации изменений рассеяния доплер-

овская Д-ОКТ может измерять смещение ткани более 40 мкм с разрешением в несколько десятков нанометров (рис. 14) [24].

Пространственно-разрешаемое движение ткани может служить также методом картирования пигментации сетчатки, что крайне важно при “субпороговом” лазерном облучении.

Заключение

ОА мониторинг температуры ткани, основанный на детектировании индуцированных зондирующим лазером волн давления, позволяет

осуществить в режиме реального времени автоматический дозиметрический контроль лазерной терапии заболеваний сетчатки.

ОА контроль температуры сетчатки в режиме реального времени и автоматическое управление интенсивностью лазерного облучения с целью “мягкой” и, в первую очередь, селективной фотокоагуляции сетчатки методом PASCAL находятся еще в стадии разработки. Восстановление распределения температуры во время гипертермии путем записи и анализа временного профиля давления ОА является наиболее сложной задачей.

* * * * *

Фазо-разрешаемая доплеровская ОКТ, способная измерять неинвазивно пространственно-разрешаемое движение ткани, может быть методом картирования пигментации сетчатки, крайне важного при субпороговом лазерном облучении и в дальнейшем может сочетаться с ОА методами.

Проведенные исследования и разработки прототипов систем ОА дозиметрии неинвазивного отслеживания повреждений ПЭС показывают высокую перспективность таких систем для прецизионного лазерного лечения заболеваний глазного дна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shah A.M., Bressler N.M., Jampol L.M. Does laser still have a role in the management of retinal vascular and neovascular diseases? // Am. J. Ophthalmol. 2011. V. 152. № 3. P. 332–339.
2. Koinzer S., Schlott K., Ptaszynski L., Bever M., Kleemann S., Saeger M., Baade A., Caliebe A., Miura Y., Birngruber R., Brinkmann R., Roider J. Temperature-controlled retinal photocoagulation – a step toward automated laser treatment // Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. V. 53. № 7. P. 3605–3614.
3. Lock J., Fong K. An update on retinal laser therapy // Clin Exp Optom. 2011. V. 94. № 1. P. 43–51.
4. Blumenkranz M.S., Yellachich D., Andersen D.E., Wiltberger M.W., Mordaunt D., Marcellino G.R., Palanker D. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation // Retina. 2006. V. 26. P. 370–376.
5. Langejürgen J., Schlott K., Bever M., Hausmann K., Koinzer S., Ptaszynski L., Roider J., Birngruber R., Brinkmann R. Dependence of optoacoustic transients on exciting laser parameters for real-time monitoring of retinal photocoagulation // Proc. SPIE. 2009. V. 7373. P. K-1-8.
6. Vakoc B.J., Tearney G.J., Bouma B.E. Real-time microscopic visualization of tissue response to laser thermal therapy // J. Biomed. Opt. 2007. V. 12. № 2. P. 020501–020503.
7. Schüle G., Huttmann G., Roider J., Wirbelauer C., Birngruber R., Brinkmann R. Optoacoustic measurements during μ s-irradiation of the retinal pigment epithelium // Proc. SPIE. 2000. V. 3914. P. 230–236.
8. Larin K.V., Larina I.V., Motamedi M., Esenaliev R.O. Monitoring of temperature distribution in tissues with optoacoustic technique in real time // Proc. SPIE. 2000. V. 3916. P. 311–321.
9. Pramanik M., Wang L.V. Thermoacoustic and photoacoustic sensing of temperature // J. Biomed. Opt. 2009. V. 14. № 5. P. 054024-1-7.
10. Лямшев Л. М. Лазеры в акустике // УФН. 1987. Т. 151. № 3. С. 479–527.
11. Brinkmann R., Koinzer S., Schlott K., Ptaszynski L., Bever M., Baade A., Luft S., Miura Y., Birngruber R., Roider J. Real-time temperature determination during retinal photocoagulation on patients // Proc. SPIE. 2011. V. 7885. P. 78850R-1-11.
12. Larin K.V., Larina I.V., Esenaliev R.O. Monitoring of tissue coagulation during thermotherapy using optoacoustic technique // J. Phys. D: Appl. Phys. 2005. V. 38. P. 2645–2653.
13. Arsenault M.G., Kolios M.C., Whelan W.M. Optoacoustic detection of thermal lesions // Proc. SPIE. 2009. V. 7177. P. 71771V-1-7.
14. Oraevsky A.A. Laser-induced acoustic and shock waves in ocular tissues // Tech. Rep. 1995. AL/OE-TR-1995-0044, Armstrong Laboratory, Brooks AFB, TX. 32 p.
15. Vogel A., Venugopalan V. Mechanisms of pulsed laser ablation // Chem Rev. 2003. V. 103. P. 577–644.
16. Schüle G. Mechanismen und On-line Dosimetrie bei selektiver RPE Therapie // Lübeck: Univ., Diss. 2003. 198 p.
17. Cannata J., Zhou Q., Williams J., Yen J., Hu C., Shung K. Development of high frequency ultrasound transducers for medical imaging // Biomed. Engin. Dept., University of Southern California, 2008. 52 p.
18. Schüle G., Elsner H., Hoerauf H., Framme C., Roider J., Elsner H., Birngruber R., Brinkmann R. OA online dosimetry during selective RPE treatment // Proc. SPIE. 2004. V. 5314. P. 286–297.

19. *Paulus Y.M., Jain A., Nomoto H., Sramek C., Gariano R.F., Andersen D., Schuele G., Leung L., Leng T., Palanker D.* Selective retinal therapy with microsecond exposure using a continuous line scanning laser // *Retina*. 2011. V. 31. № 2. P. 380–388.
20. *Kandulla J., Elsner H., Hilmes M., Hartert C., Birngruber R., Brinkmann R.* OA temperature determination at the fundus of the eye during transpupillary thermotherapy // *Proc. SPIE*. 2005. V. 5688. P. 208–214.
21. *Kandulla J., Elsner H., Birngruber R., Brinkmann R.* Noninvasive OA online retinal temperature determination during continuous-wave laser irradiation // *J. Biomed. Opt.* 2006. V. 11. № 4. P. 041111-1-13.
22. *Baade A., Schlott K., Luft S., Ptaszynski L., Bever M., Birngruber R., Brinkmann R.* Accuracy of real-time OA temperature determination during retinal photocoagulation // *Proc. SPIE*. 2011. V. 8092. P. 80921B-1-9 .
23. *Schlott K., Koinzer S., Baade A., Birngruber R., Roider J., Brinkmann R.* Temperature controlled retinal photocoagulation // *Proc. SPIE*. 2013. V. 8800. P. 880009.
24. *Müller H.H., Ptaszynski L., Schlott K., Debbeler C., Bever M., Koinzer S., Birngruber R., Brinkmann R., Hüttmann G.* Imaging thermal expansion and retinal tissue changes during photocoagulation by high speed OCT // *J. Biomed. Opt. Exp.* 2012. V. 3. № 5. P. 1025–1046.