УДК 617.7-001.15 DOI: 10.15372/SSMJ20180406

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРНОГО ПОЛЯ ПРИ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИИ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА С ПОМОЩЬЮ ОПТОАКУСТИКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO*

Алеся Валерьевна АРДАМАКОВА[1], Наталья Анатольевна ФЕДОРУК[1], Антон Павлович ЛЫТКИН[2], Андрей Викторович ЛАРИЧЕВ[2], Владимир Иванович СИПЛИВЫЙ[3]

[1] *НИИ глазных болезней*
119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11А, Б

[2] *Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова*
119991, г. Москва, Ленинские горы, 1

[3] *Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России*
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В работе обсуждается способ определения воздействия лазерного излучения с известными параметрами на ткани глазного дна, основанный на использовании оптоакустического зондирования. Маломощный зондирующий лазер с импульсами 7–10 нс генерирует в точке прицеливания акустические волны, распространяющиеся по среде (физиологическому раствору в кювете) до акустического приемника. Характеристики акустической волны позволяют 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. Для сравнения с рассчитанным температурным полем проведено прямое измерение температуры на поверхности поглощающего слоя. Всего эксперимент был проведен на шести образцах тканей хориоретинального комплекса человека *in vitro,* полученные значения коэффициента оптического поглощения лежат в диапазоне 120–300 см$^{-1}$, погрешность определения для каждого составила не более 20 %. Численная модель показала хорошее соответствие с экспериментальными показаниями термопары.

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

В настоящее время не существует надежного способа контроля лазерного воздействия при проведении лазеркоагуляции. Одним из наиболее перспективных является метод, основанный на явлении оптоакустического эффекта. К его преимуществам относится высокая разрешающая способность по температурной шкале, что позволяет достаточно точно определять степень нагрева выбранной точки при лазеркоагуляции, а также высокая скорость работы, т.е. возможность контроля в режиме реального времени. Метод, основанный на оптоакустическом эффекте, разработан группой немецких ученых [1, 2, 6, 7], однако предложенная ими методика отличается от реализованной в данной работе. В проведенном этой группой исследовании используется постоянное зондирование области коагуляции с целью слежения за изменением амплитуды сигнала [3, 5], которое требует предварительной калибровки для каждого отдельного коагулята. Предлагаемый нами метод основан на исследовании временной зависимости акустического отклика, поэтому не нуждается в такой калибровке [4].

Явление оптоакустического эффекта состоит в следующем. Лазерные импульсы малой длительности способны генерировать акустические

Ардамакова А.В. *– аспирант, e-mail: chiz6804@yandex.ru*
Федорук Н.А. *– к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: sashvada@mail.ru*
Лыткин А.П. *– аспирант кафедры медицинской физики физического факультета, e-mail: apl-92@bk.ru*
Ларичев А.В. *– к.ф.-м.н., доцент кафедры медицинской физики физического факультета, e-mail: larichev@optics.ru*
Сипливый В.И. *– к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, e-mail: siplivy_v@mail.ru*

волны при поглощении в тканях глазного дна. Форма акустического сигнала для такой волны от одиночного лазерного импульса зависит от параметров этого импульса, таких как длительность и мощность, а также от характеристик ткани в точке его попадания. В биологических тканях все акустические параметры имеют примерно одинаковое значение, а коэффициент оптического поглощения, наоборот, может варьировать в широких пределах даже на глазном дне у одного человека, не говоря о его различиях у разных людей. Форма акустического импульса может быть использована для определения коэффициента оптического поглощения в точке попадания лазера. Поглощение лазерного излучения в тканях глазного дна определяется законом Бугера. Соответственно, распределение поглощенной энергии по глубине будет определять форму акустического импульса, генерируемого поглощающей средой. Кроме того, акустический сигнал будет деформироваться при прохождении через среду вследствие дифракционных эффектов. Однако параметры конечного регистрируемого акустического сигнала могут быть использованы для определения оптического коэффициента поглощения в точке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве исследуемых образцов использовались аутопсийные ткани глазного дна человека. Образец заднего отдела склеры вместе с хориоретинальным комплексом диаметром 10 мм помещался в экспериментальную кювету. Кювета являлась фактически моделью человеческого глаза, ее диаметр составлял 25 мм. Крышка кюветы имела входное окошко для заведения лазерного излучения, акустический приемник, регистрирующий сигнал с образца, и отверстие для манипуляций с образцом и заведения термопары. После расположения образца пространство кюветы заполнялось физиологическим раствором. Последний служил средой для распространения сигнала к приемнику и был выбран из-за наиболее схожих с тканями глаза акустических свойств. Таким образом, вся система «объект – кювета» моделировала клиническую ситуацию.

Схема экспериментальной установки изображена на рис. 1. Основными элементами установки являлись зондирующий лазер (DTL-319QT, НПО «Лазер-компакт», импульсы длительностью 10 нс, энергией 1 мкДж, длина волны 0,527 мкм), терапевтический лазер (Novus Spectra, Lumenis, Израиль, длительное излучение, мощностью до 500 мВт, экспозицией до 1 с, длина волны 0,532 мкм), щелевая лампа, кювета с акустическим приемником, в которой располагался образец тканей глазного дна, и термопара (IT-24P, Physitemp Instruments, США). Для определения коэффициента поглощения использовали импульсное излучение зондирующего лазера, которое заводилось через прозрачное окно в экспериментальной кювете. Блок управления зондирующим лазером одновременно запускал одиночный лазерный импульс из излучателя и подавал синхронизирующий сигнал на осциллограф. Этот сигнал служил началом записи акустического сигнала с приемника. Сгенерированный лазерный импульс, проходя через систему доставки, попадал в выбранную точку на исследуемом образце. Попадание одиночного импульса генерировало акустиче-

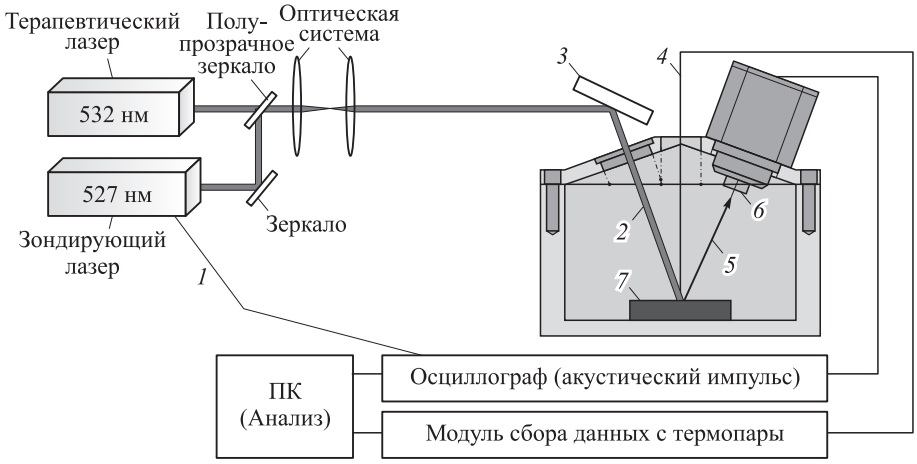

Рис. 1. *Принципиальная схема экспериментальной установки. 1 – синхронизирующий сигнал; 2 – лазерное излучение; 3 – зеркало; 4 – термопара с чувствительным элементом, погруженным в исследуемый образец; 5 – направление акустического импульса, регистрируемого приемником; 6 – приемник; 7 – исследуемый образец*

скую волну, которая распространялась от образца во все стороны, в том числе и к акустическому приемнику, который ее регистрировал. Сигнал с приемника фиксировался осциллографом. Форма этого сигнала служила для определения коэффициента оптического поглощения света с длиной волны, как у зондирующего лазера – 0,527 мкм. После получения акустического сигнала в ту же точку, в которую попадал зондирующий лазер, направлялся импульс терапевтического лазера с заранее заданными параметрами – временем экспозиции и мощностью излучения.

Для определения степени воздействия терапевтического лазера на ткань в точке коагуляции использовался метод прямого измерения температуры с помощью термопары, чувствительный элемент которой располагался вблизи от точки попадания лазера на известном расстоянии. Термопара производила измерения во время действия зондирующего лазера и некоторое время после окончания импульса терапевтического лазера. Сигнал с термопары подавался на модуль сбора данных и потом шел на компьютер для последующей обработки. Термопара заводилась в кювету через отверстие в крышке, и ее чувствительный элемент располагался в некоторой выбранной точке исследуемого образца. После этого производилось прицеливание лазером в соседнюю точку, рядом с местом расположения термопары. Взаимное расположение термопары и места попадания лазера (которое определялось с помощью пилотного лазерного излучения) фиксировалось через окуляры щелевой лампы.

Полученные значения температуры, измеренной в эксперименте, сравнивались с расчетными значениями, определяемыми из численной модели. Для определения степени воздействия лазерного излучения на сетчатку использовалась математическая модель. Программа для численного моделирования температурного поля в процессе нагрева хориоретинального комплекса глаза лазером основана на решении уравнения теплопроводности в трехслойной среде, состоящей из пигментного эпителия сетчатки, хориоидеи и стекловидного тела. Распределение температуры сетчатки рассчитывается в трехмерной геометрии в процессе нагрева и остывания при различной мощности и длительности лазерного импульса. Модель хориоретинального комплекса глаза, используемая при численном моделировании уравнения теплопроводности, представлена на рис. 2.

Единственным поглощающим слоем является пигментный эпителий. Стекловидное тело лазерное излучение не поглощает, а содержание меланина в хориоидее минимально, поэтому этим можно пренебречь. Таким образом, единственным

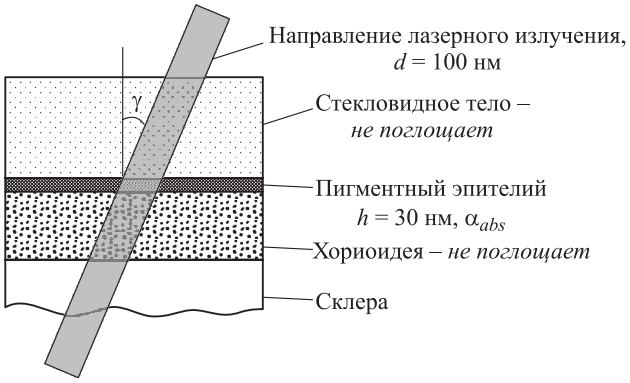

Рис. 2. *Модель хориоретинального комплекса глаза*

источником тепла служит объем, высекаемый лазерным лучом из слоя пигментного эпителия, толщина которого составляет 30 нм. Областью рассмотрения является параллелепипед со сторонами [$0\ldots L_x$ = 3000 мкм, $0\ldots L_y$ = 2000 мкм, $0\ldots L_z$ = 600 мкм]. Задача определения температурного поля с заданными источниками тепла – задача теплопроводности. Граничные условия определяются как изменение температуры, равное нулю, так как граничные области расположены достаточно далеко, и до них не доходит температурный фронт. Начальное условие – изменение температуры, равное нулю, так как до начала воздействия терапевтическим лазером все точки исследуемого образца имели одинаковую температуру. Таким образом, конечная задача выглядит следующим образом:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial T}{\partial t} = \chi \Delta T + F(x, y, z, t), \\ T\big|_{x=0,\, y=0,\, z=0,\, x=Lx,\, y=Ly,\, z=Lz} = 0, \\ T\big|_{t=0} = 0, \end{cases}$$

где функция неоднородности

$$F = f_0(t) \cdot \exp\left(\frac{-\alpha(z - z_c)}{\cos\gamma} \right) \times$$

$$\times \exp\left(\frac{-((x - x_c) - (z - z_c)\mathrm{tg}\gamma)^2 \cos^2\gamma - (y - y_c)^2}{a r_0^2} \right) \times$$

$$\times \cos\gamma.$$

Здесь $f_0(t) = \alpha I_0/\rho C$ – временная зависимость, показывающая, включен ли лазер, ρ = 993 кг/м^3, C = 4180 Дж/(кг °С), $\chi = 1{,}52 \cdot 10^{-7}$ м^2/с, первая экспонента описывает бугеровский закон затухания излучения в поглощающей среде, а остальная часть – геометрию области поглощения лазера, обусловленную падением пучка под углом γ; (x_c, y_c, z_c) – координаты центра пятна на границе пигментного эпителия и стекловидного тела,

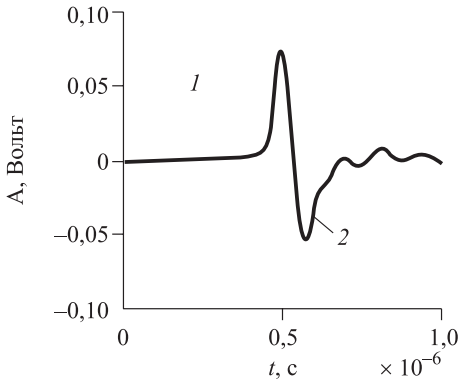

Рис. 3. *Пример определения коэффициента поглощения. 1 – акустический импульс, издаваемый тканью при использовании зондирующего лазера. 2 – область, определяющая коэффициент оптического поглощения*

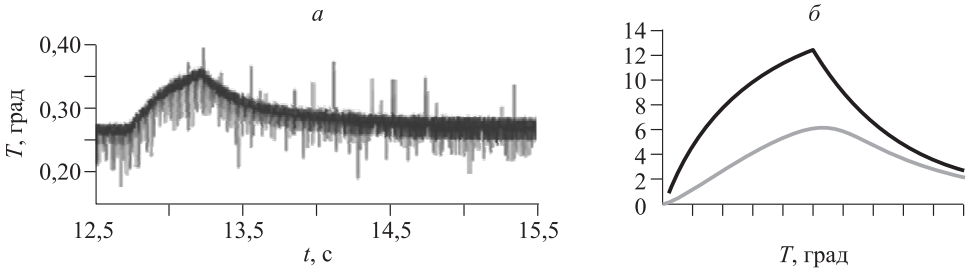

Рис. 4. *Температурная зависимость, измеренная при нагревании образца терапевтическим лазером (а – мощность 195 мВт, экспозиция 0,5 с, расстояние до термопары – два диаметра лазерного пятна), и теоретически рассчитанная температурная зависимость для тех же параметров (б – две кривые ограничивают реальную зависимость и определяются погрешностью определения положения термопары, расчет кривых произведен согласно уравнениям математической модели для изменения температуры от начального равновесия)*

I_0 – интенсивность, задаваемая на терапевтическом лазере; α – оптический коэффициент поглощения, определяемый из акустического профиля. При этом $T(x, y, z, t)$ – это отклонение от начального значения температуры в точке (x, y, z) в момент времени t.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эксперимент выполнен на шести образцах тканей глазного дна человека, для каждого образца проведены измерения температурной зависимости при наведении лазерного пучка в три различные точки относительно расположения термопары (так, чтобы каждая точка соответствовала различному расстоянию от термопары, а именно – один, два и три диаметра лазерного пятна). Типичный вид используемого акустического профиля представлен на рис. 3. Было проведено сравнение результатов измерения термопары с рассчитанными значениями температурного поля в точке расположения термопары (рис. 4). Для всех образцов полученные значения оптического поглощения лежали в диапазоне 120–300 см$^{-1}$, погрешность определения для каждого составила не более 20 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование оптоакустического зондирования может позволить определять степень воздействия терапевтического лазера на глазное дно и предотвращать возможные негативные последствия и побочные эффекты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 15-09-03905 офи_м.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Framme C., Schuele G., Kobuch K., Flucke B., Birngruber R., Brinkmann R.* 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.

2. *Kandulla J., Elsner H., Birngruber R., Brinkmann R*. Noninvasive optoacoustic online retinal temperature determination during continuous-wave laser irradiation // J. Biomed. Opt. 2006. 11. (4). 041111.

3. *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. 53. (7). 3605–3614.

4. *Lytkin A., Larichev A., Shmeleva S., Simonova V., Sipliviy V., Ardamakova A., Bolshunov A*. Method of temperature control during photocoagulation using optoacoustic technique // Proc. 8th European Meeting on Visual and Physiological Optics, Antwerp, August 22–24, 2006. Antwerp, 2016. 106–108.

5. *Schlott K., Koinzer S., Ptaszynski L., Bever M., Baade A., Roider J., Birngruber R., Brinkmann R*. Automatic temperature controlled retinal photocoagulation // J. Biomed. Opt. 2012. 17. (6). 061223.

6. *Schuele G., Elsner H., Framme C., Roider J., Birngruber R., Brinkmann R*. Optoacoustic real-time dosimetry for selective retina treatment // J. Biomed. Opt. 2005. 10. (6). 064022.

7. *Schuele G., Huttmann G., Framme C., Roider J., Brinkmann R*. Noninvasive optoacoustic temperature determination at the fundus of the eye during laser irradiation // J. Biomed. Opt. 2004. 9. (1). 173–179.

DETERMINATION OF THE TEMPERATURE FIELD DURING LASER COAGULATION OF CHORIORETINAL COMPLEX WITH OPTOACOUSTIC *IN VITRO*

Alesya Valerevna ARDAMAKOVA[1], Natalya Anatolevna FEDORUK[1], Anton Pavlovich LYTKIN[2], Andrey Viktorovich LARICHEV[2], Vladimir Ivanovich SIPLIVYY[3]

[1] *Research Institute of Eye Diseases*
119021, Moscow, Rossolimo str., 11 A, B

[2] *Lomonosov Moscow State University*
119991, Moscow, Leninskie mtn., 1

[3] *Sechenov University*
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8-2

The article describes a determination method of the laser radiation with specific parameters effect on the eye tissues based on optoacoustic probing. Low-power probing laser with 7–10 ns pulses generates acoustic waves at the aiming point. The waves propagate through the medium (saline in a cuvette) to acoustic receiver. The characteristics of the acoustic wave give basis for estimation of optical absorption coefficient – a parameter that determines temperature in the affected area after applying therapeutic laser. Calculation of the temperature pattern was performed using a three-dimensional thermal conductivity model that enabled determination of temperature distribution at any local point during coagulation and immediately after. To compare the results with pre-calculated temperature field values, direct temperature measurement was taken from the surface of the absorbing layer. The experiment was performed on six human chorioretinal tissue samples in vitro; the obtained optical absorption coefficient values did not exceed 120–300 cm^{-1} with maximum error margin of 20 %. The computational model was seen to be in good agreement with experimental thermocouple measurements.

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

Ardamakova A.V. *– postgraduate student, e-mail: chiz6804@yandex.ru*
Fedoruk N.A. *– candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail: sashvada@mail.ru*
Lytkin A.P. *– postgraduate student, e-mail: apl-92@bk.ru*
Larichev A.V. *– candidate of physical mathematical sciences, associate professor, e-mail: larichev@optics.ru*
Siplivyy V.I. *– candidate of medical sciences, associate professor, e-mail: siplivy_v@mail.ru*