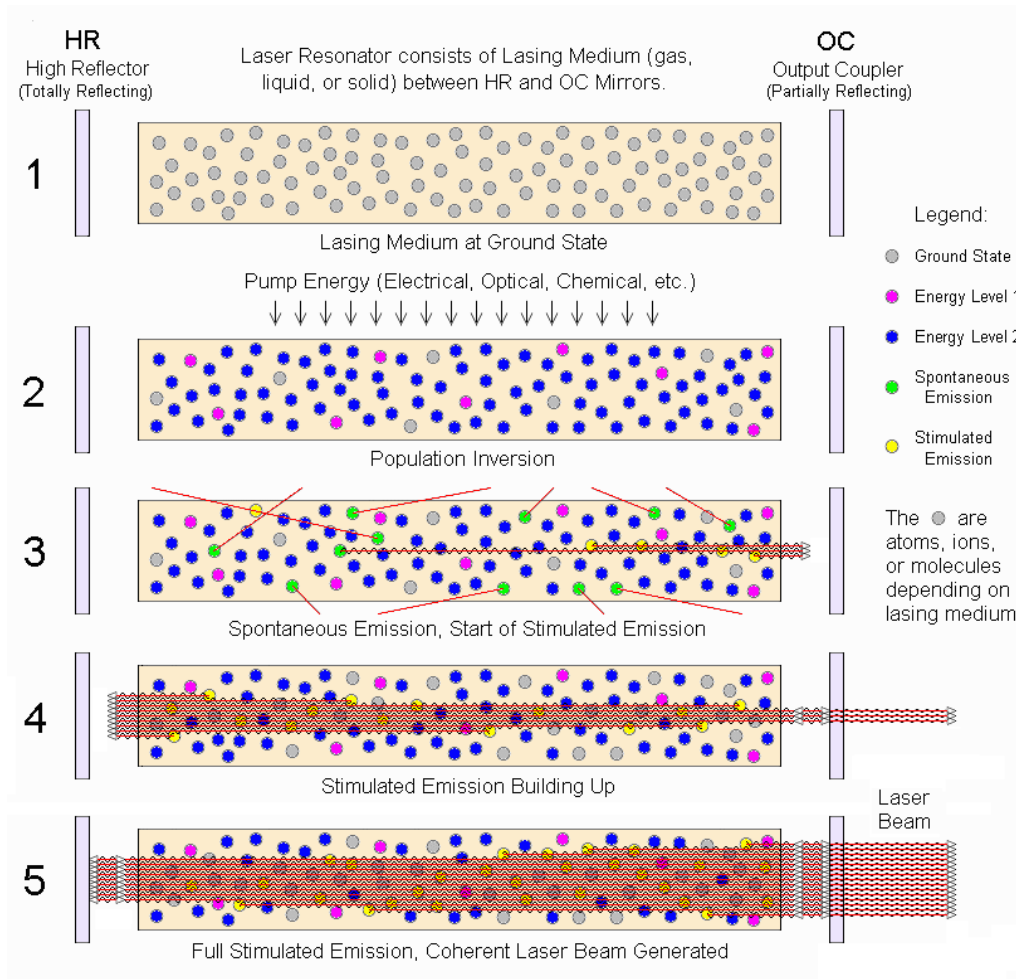




Лекция 5. Физические основы лазерных технологий

Губарев Ф.А.

Как устроен лазер



Лазерная среда при возбуждении источником энергии излучает фотоны на определенных спектральных линиях. Различные квантовые уровни или энергетические состояния вещества определяют длину волны. Обычно большинство атомов в среде находятся в основном состоянии. Некоторая доля атомов существует и при более высоких энергиях. Как правило, эти более высокие энергетические состояния неустойчивы, и электроны немедленно высвобождают эту избыточную энергию в виде фотонов и возвращаются в основное состояние.

Как устроен лазер

Энергия подается на лазерную среду с помощью системы накачки. Эта энергия хранится в виде электронов, захваченных метастабильными энергетическими уровнями. Накачка должна приводить к инверсии населенностей (т.е. метастабильном состоянии должно быть большее количество, чем в основном состоянии до того, как лазерная генерация произойдет. Когда достигается инверсия населенностей, спонтанный переход нескольких электронов с метастабильного уровня энергии на более низкий уровень запустит цепную реакцию.

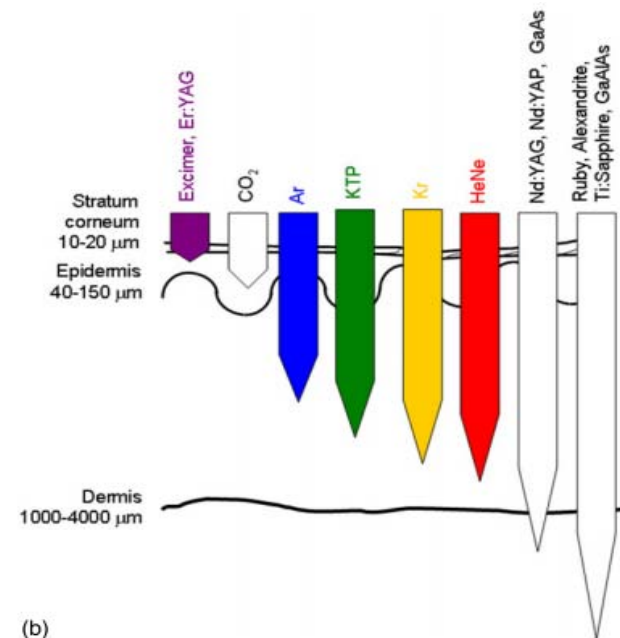
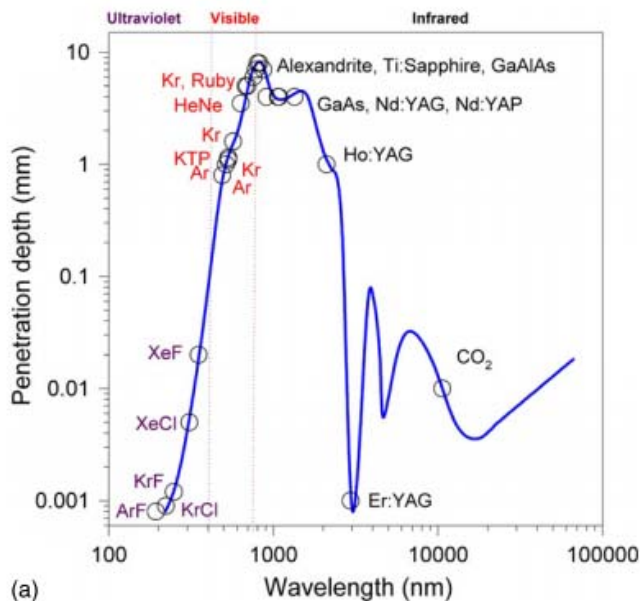
Фотоны, испускаемые спонтанно, ударяют (не поглощаясь) другие атомы и стимулируют их электроны для перехода с метастабильного энергетического уровня на более низкие уровни энергии – фотоны имеют точно ту же длину волны, фазу и направление. Когда фотоны, которые распространяются в направлении зеркал доходят до конца активной среды, они отражаются обратно в среду, где цепная реакция продолжается, и число фотонов в заданном направлении растет. Когда пучок фотоны достигает частично отражающее зеркало, только часть будет отражена обратно в среду, а остальная часть выйдет из системы как лазерный луч.



Газовые лазеры

CO₂ лазер

Его изобрели в 1964 году. Сегодня газовый CO₂ лазер является одним из наиболее широко используемых медицинских лазеров. Он содержит смесь гелия (60-80%), азота (~25%) и CO₂ (~5%). Газ возбуждается либо электрическим разрядом, либо радиочастотным полем. Он распадается на CO и O₂. Обычно состав активной среды пополняется непрерывным потоком газа или за счет рекомбинации продуктов распада. CO₂ лазеры могут непрерывно генерировать мощность до нескольких киловатт, но для большинства хирургических процедур достаточно 10-20 Вт.

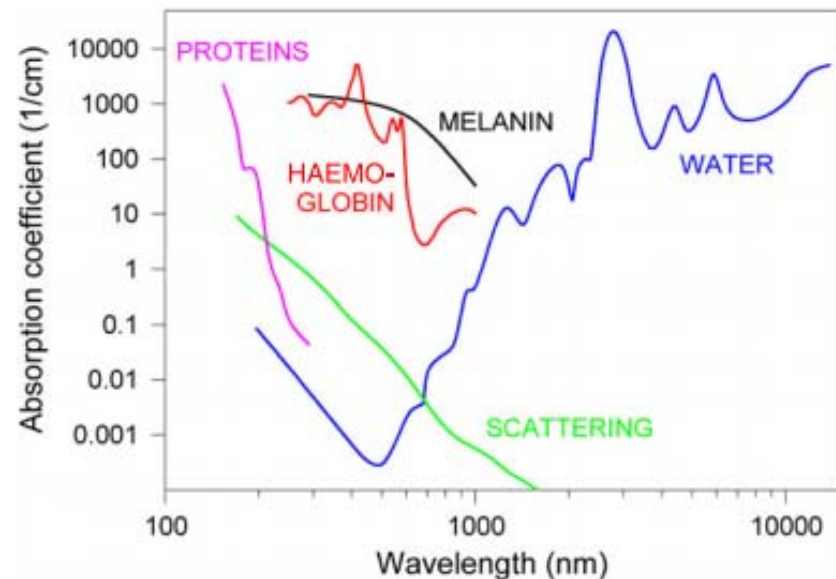


Газовые лазеры

CO₂ лазер (продолжение)

Длина волны составляет 10,6 мкм, а луч имеет высокое качество по монохроматичности и коллимации. Они работают либо в непрерывном режиме, либо в импульсном режиме, в зависимости от применения. Излучение этого лазера не может передаваться через стандартные оптические волокна из диоксида кремния. Однако система зеркал, полых волноводов или волокон, изготовленных из галогенидов металлов, например, бромид таллия. Эффективность высокая: 10-15% входной мощности преобразуется в лазерную эмиссию.

Поскольку ИК излучение 10,6 мкм невидимо, используют He-Ne-лазеры для наведения. Глубина проникновения 10,6 мкм в воде составляет около 10 мкм, а глубина проникновения в ткани в значительной степени зависит от содержания воды. CO₂ лазер используется для ряда хирургических, офтальмологических и косметических применений.



Газовые лазеры

СО лазер

Лазер на монооксиде углерода (СО) работает в непрерывном режиме и имеет линии излучения от 5 до 6 мкм. Свет в этой области длин волн сильно поглощается тканями, а лазер используется для термической сварки сосудов.

Аргон- и криптон-ионные лазеры

В отличие от лазеров на оксиде углерода, газы в этих лазерах должны быть ионизированы электрическим разрядом. Они не эффективные, большая часть входной энергии теряется на нагрев, что требует эффективных систем охлаждения. У аргонового ионного лазера основные линии генерации 488 и 514,5 нм, а основные линии криптонового лазера - 530,9, 568,2 и 676,4 нм. В то время как аргоновый ионный лазер может давать выходы более 20 Вт, выход на каждой из криптоновых линий меньше 10 Вт. Излучение этих лазеров в основном находится в видимом диапазоне, может передаваться через оптические волокна и поглощается в тканях хромофорами. Примечательно, что гемоглобин сильно поглощает аргоновые линии. Поэтому лазер обладает превосходными коагуляционными свойствами и может использоваться для испарения пигментных повреждений кожи, эндометрических поражений и отслоения сетчатки.



Газовые лазеры

Гелий-неоновый лазер

Основными составляющими этого лазера являются гелий и неон. Он работает в непрерывном режиме и имеет среднюю мощность несколько милливатт. Лазер может излучать на разных длинах волн, в частности 543 нм (зеленый), 594 нм (желтый) и 633 нм (красный). Его надежность, малые габариты и вес, при этом хорошие характеристики луча делают его подходящим для юстировки оптических приборов и аналитических задач.

Эксимерные лазеры

Первый эксимерный лазер на димере ксенона (Xe_2), возбуждаемом электронным пучком, для получения вынужденного излучения на длине волны 172 нм, был построен в 1971 году. Эксимер представляет собой короткую форму от «возбужденные димеры». Некоторые молекулы, такие как галогениды редкоземельных металлов (ArF , KrF , XeCl , XeF), стабильны только в их возбужденных состояниях, а не в основном состоянии. Лазерная среда состоит из таких молекул и буферного газа (гелия или неона). Они имеют низкую эффективность (~2%), дают короткие импульсы (10-100 нс). Типичные длины волн составляют 193 нм (ArF), 249 нм (KrF), 308 нм (XeCl) и 351 нм (XeF). Проникновение излучения на этих длинах волн в тканях невелико, что делает лазеры пригодными для многих хирургических применений. Высокая энергия (средняя мощность до 200 Вт) и короткие импульсы отлично подходят для этого, включая некоторые применения в области офтальмологии.

Лазеры на парах металлов

Лазеры на парах меди и золота

Лазерная среда этих лазеров представляет собой смесь неона и паров металла. Они возбуждаются электрическим разрядом, имеют довольно низкую эффективность (~1%), излучают до сотен на длинах волн 511 и 578 нм (медь) и 628 нм (золото). Для того, чтобы металлы находились в состоянии пара, температура должна поддерживаться выше 1500 °С. Золотые лазеры используются для фотодинамической терапии, основанной на фотосенсибилизаторах порфирина, наиболее часто используемые в этой терапии, которые имеют полосу поглощения около 630 нм. Лазер на парах меди используется в качестве источника накачки для лазеров на красителях или для хирургии, поскольку его линии перекрывают пики поглощения гемоглобина. Лазеры работают в импульсно-периодическом режиме с частотой повторения около 5-10 кГц. Существует ряд разновидностей медного лазера на основе соединений меди.

Гелий-кадмиевые

Активная среда этого лазера представляет собой смесь гелия-кадмия He-Cd. Они возбуждаются электрическим разрядом в парах металлов, смешанных с буферным газом гелием. Диапазон длин волн гелий-кадмиевого лазера составляет от 441,56 до 325 нм. Этот вид лазера используется в типографии и некоторых научных исследованиях.

Лазеры на парах металлов

Лазеры на парах стронция и кальция

Особенностью лазеров на парах стронция и кальция является то, что в их активных средах с высокой эффективностью реализуются инверсия как за счет ионизации, так и рекомбинации. В частности, самоограниченная генерация реализуется на ряде ИК-переходов в спектрах как атомов, так и ионов стронция и кальция, а также режим рекомбинации ионных переходов стронция и кальция в фиолетовых и ультрафиолетовых диапазонах. В этом случае можно реализовать одновременную многоволновую генерацию в широком диапазоне спектра за счет обоих механизмов формирования инверсии.

Лазеры на свободных электронах

Свободные электроны испускают излучение при изменении направления движения под действием магнитного поля. Когда электроны, ускоренные до релятивистской скорости (близкой к скорости света), проходят через периодическую решетку магнитных полей переменных направлений, происходит излучение. В принципе возможно получить излучения с длиной волны от рентгеновской до микроволновой области с длительностью импульса от субпикосекунд до почти непрерывного. Возможны многочисленные медицинские применения, в частности, абляция тканей в офтальмологических, отоларингологических, нейрохирургических применениях и для заживления ран.

Твердотельные лазеры

Рубиновый лазер

Рубиновый лазер был первым лазером, разработанным в 1960 году Теодором Майманом. Красный свет с длиной волны 694 нм излучается небольшим количеством хрома (0,01-0,5%) в кристалле оксида алюминия. В 1962 году дерматолог Леон Голдман был первым врачом, который испытал рубиновый лазер на коже человека. МакГафф и др. впервые сообщили об абляции метастаз меланомы с рубиновым лазером в 1964 году. В то же время они сообщили о способности испарять атеросклеротическую бляшку в сосудах трупы с помощью лазера. Офтальмологи впервые использовали рубиновый лазер в 1964 году для фотокоагуляции сетчатки. Будучи вне полосы поглощения гемоглобина, импульсный свет от рубинового лазера в основном поглощается меланинсодержащими тканевыми структурами. Уничтожение глубоко лежащих волосяных фолликулов может быть достигнуто без значительных рубцов. Аналогичным образом, кожные рубцы от удаления татуировок могут быть сведены к минимуму.



Твердотельные лазеры

Неодим: алюмо-иттриевый гранат (Nd: YAG)

Лазер Nd:YAG, вероятно, является наиболее широко используемым медицинским лазером. Активная среда состоит из 1-2% неодима (Nd^{3+}) легированного в кристалл иттрий-алюминий-гранат. Среда возбуждается непрерывным или импульсным излучением диодного лазера. Лазер может излучать на нескольких длинах волн в ближней инфракрасной области спектра, а наиболее часто используемая длина волны составляет 1064 нм. Лазер может работать как в импульсном, так и в непрерывном режиме. Для генерации ультракоротких импульсов применяется так называемое Q-переключение. Когда пучок проходит через нелинейный оптический кристалл, могут быть получены две гармоники основной линии, то есть свет при 532 нм. Часто используются частотные удваивающие кристаллы фосфата оксида титана калия ($KTiOPO_4$) или KTP. Так называемый KTP-лазер (532 нм) имеет малую глубину проникновения в ткани, но хорошие коагуляционные свойства. Сам лазер Nd:YAG имеет большую глубину проникновения (3-5 мм), а также имеет хорошие кровоостанавливающие свойства. При эндоскопическом способе доставки излучение может использоваться в урологии, пульмонологии и гастроэнтерологии. С ультракороткими импульсами работает электромеханический режим, который используется в офтальмологии для лечения вторичной катаракты задней капсулы. Этот тип светонепроницаемости часто возникает после лечения первичной катаракты путем имплантации хрусталика.

Твердотельные лазеры

Erbium:YAG лазер

Er:YAG лазер излучает на длине волны 2940 нм, что близко к максимуму поглощения воды. Таким образом, глубина проникновения в воду чрезвычайно мала, а лазер работает через испарение и абляцию. Костные ткани также сильно поглощают эту длину волны, что делает возможным разрез и сверление костей и зубов. Этот лазер можно адаптировать для дерматологии и использовать для шлифовки кожи. Несколько иной тип эрбиевого лазера получается, когда эрбий легирован в кристалл иттрий-скандий-гранат (YSAG). Он имеет длину волны излучения 2780 нм.

Holmium:YAG лазер

Ho:YAG лазер излучает в ИК диапазоне с длиной волны 2100 нм и работает в непрерывном или импульсном режиме. Этот лазер используется в рефракционной хирургии, называемой лазерной термической кератопластикой (ЛТК), для коррекции легкой дальнозоркости и некоторых случаев астигматизма.

Волоконные лазеры

Волоконный лазер представляет собой лазер, в котором активная среда – это оптическое волокно, легированное редкоземельными элементами, такими как эрбий (Er^{3+}), неодим (Nd^{3+}), иттербий (Yb^{3+}), тулий (Tm^{3+}) или празеодим (Pr^{3+}).



Диодные лазеры

Полосы в полупроводниках заменяют дискретный зазор между различными уровнями атомной энергии, который используется в большинстве других лазеров. Электрон, возбуждаемый в зону проводимости полупроводника, может рекомбинировать с положительной дыркой в валентной зоне и испускать фотон с энергией, соответствующей энергии запрещенной зоны. Это обратный процесс, происходящий в солнечной ячейке. Диодные лазеры эффективны и надежны и, вероятно, приведут к революции в медицинских применениях. В настоящее время доступны мощные лазеры с мощностью более 50 Вт.

Такие лазеры могут действовать через ряд тканевых реакций, таких как гипертермия, коагуляция и испарение. Типичным примером является лазер GaAs с длиной волны 904 нм. При внедрении алюминия в решетку галлия ($\text{Ga}_{1-x}\text{Al}_x\text{As}$) ширина запрещенной зоны увеличивается, и соответственно уменьшается длина волны излучения. Типичными коммерчески доступными диодами являются диоды AlGaAs с длиной волны 805 нм. Лазерное лечение сжатия межпозвоночных дисков представляется эффективным методом лечения. Диодные лазеры могут использоваться в качестве источников возбуждения для других лазеров. Возможно получение длин волн от УФ до ИК. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия являются типичными областями применения.



Перестраиваемые лазеры

Титано-сапфировый лазеры

Титано-сапфировый лазер ($\text{Ti: Al}_2\text{O}_3$) был разработан Мултоном в начале 1980-х годов и впервые был представлен им в 1986 году. Средством генерации этого твердотельного лазера является сапфир, легированный титаном. Он может быть настроен между примерно 660 нм в темно-красном и 1160 нм в инфракрасном диапазоне. Перестраивание достигается путем введения в резонатор избирательного элемента, тем самым отделяя узкую полосу длин волн от более широкого диапазона длин волн генерации. Важное применение титан-сапфировый лазер имеет в двухфотонной спектроскопии. В традиционной флуоресцентной спектроскопии возбуждающие фотоны должны иметь более высокую энергию, чем флуоресцентные излучаемые. В случае флуоресцентных исследований тканей длина волны возбуждения обычно находится в ультрафиолетовой или синезеленой части спектра с эмиссией в желто-красной области. Эти длины волн возбуждения сильно поглощаются гемоглобином и другими белками. Это затрудняет изучение более глубоких структур, поскольку свет возбуждения сильно уменьшается, а рассеянный назад свет сильно доминирует в флуоресценции в верхних слоях. Однако в нецентральных симметричных молекулах существует небольшая вероятность объединения двух фотонов, что приводит к удвоению энергии одного фотона.

Перестраиваемые лазеры

Титан-сапфировый лазер (продолжение)

Генерация двух фотонов может быть получена в сильно сфокусированной области высокоинтенсивного ближнего инфракрасного пучка, и поэтому флуоресценция генерируется только в этой области. Кроме того, поскольку падающие фотоны находятся в красной и ближней инфракрасной области, они могут индуцировать флуоресценцию глубже в ткани, чем это возможно с УФ-или синим/зеленым светом. Чтобы максимизировать электрическое поле без слишком большой энергии в пучке, генерируется очень короткий импульс при запуске Ti-сапфирового лазера в так называемом режиме с блокировкой мод.

Лазер на александрите

Этот твердотельный лазер, который перестраивается в диапазоне длин волн 700-830 нм, может работать в непрерывном режиме или в импульсном режиме. Лазерной средой является хрестоберил (александрит), легированный хромом (Cr:BeAl₂O₄). Его средняя мощность генерации может достигать 100 Вт. Поскольку свет в этой области длин волн поглощается меланином и красителями, но не значительно кровью, его можно использовать для уничтожения меланинсодержащих структур (корней, молей), удаления татуировок и дробить почечные камни (литотрипсия).



Перестраиваемые лазеры

Цериевые лазеры

Легированный церием литий-стронций (или кальций) фторид алюминия (Ce:LiSAF, Ce:LiCAF). Этот вид лазера может возбуждаться с помощью других лазеров. Основным источником возбуждения являются четвертая гармоника Nd:YAG, накачка эксимерным лазером или лазером на парах меди. Длина волны этого типа лазера составляет от 280 до 316 нм. Этот вид лазера используется в исследованиях дистанционного зондирования атмосферы и оптических исследованиях.

Лазеры на красителях

Флуоресцирующие красители можно использовать в качестве лазерной среды в пределах полосы излучения красителя. Некоторые из красителей, используемых в лазерах на красителях, представляют собой родамин 6G, флуоресцеин, кумарин, стилбен, зонтикферифон, тетрацен и малахитовый зеленый. Оптические элементы могут использоваться для выбора узкой полосы длин волн. Другие лазеры, так называемые «лазеры накачки» (часто Ar-лазеры и лазеры на парах меди) используются для возбуждения красителя и, таким образом, создают инверсию населенности. Благодаря широкой перестраиваемости в видимом диапазоне такие лазеры имеют ряд медицинских и биологических применений. Лазеры на красителях обычно используются в ФДТ.



Лазерная хирургия и терапия

Система лазерной доставки передает лазерный луч в целевую ткань. Доступны несколько систем лазерной доставки, и их выбор зависит от длины волны, рабочей мощности, требуемого размера пятна и доступности места лечения, а также характеристик пропускания/поглощения оптических элементов. Как правило, системы можно разделить на два типа: **бесконтактные** и **контактные**. В бесконтактных только лазерный луч взаимодействует с целевой тканью с преобладанием оптического эффекта. В основном существуют три различные системы такого типа.

(А) **Шарнирно-сочлененный рычаг и система линз**: такой рычаг представляет собой серию полых трубок и зеркал. Лазерный луч передается через трубку, а затем отражается в следующей трубке соответствующим образом угловым зеркалом. Эта система может быть соединена с микроскопом или наконечником.

(В) **Волоконная оптика**: волоконная оптика - это тонкие гибкие оптические волокна, покрытые непрозрачной оболочкой, которые могут передавать видимое и ближнее инфракрасное излучение за счет эффекта полного внутреннего отражения. Оптические волокна могут использоваться в сочетании с жесткими или гибкими эндоскопами для обеспечения минимально инвазивной хирургии.



Лазерная хирургия и терапия

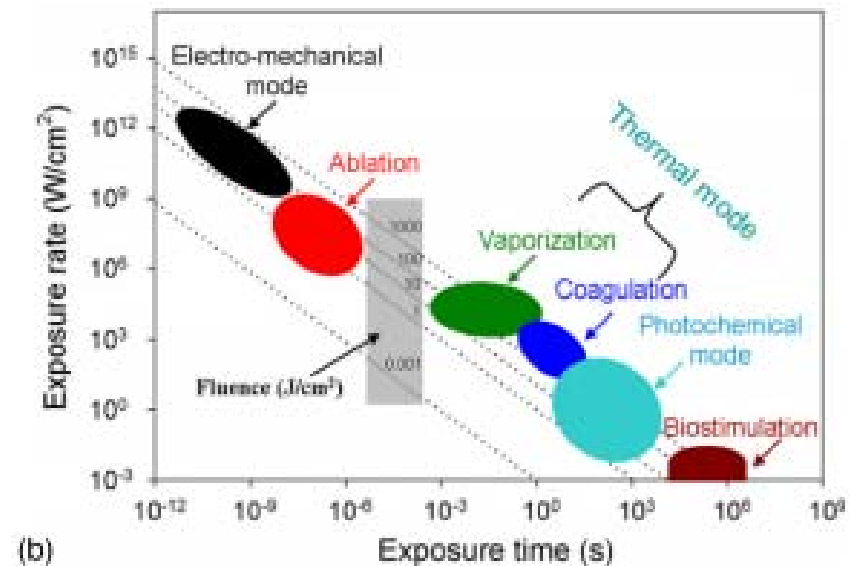
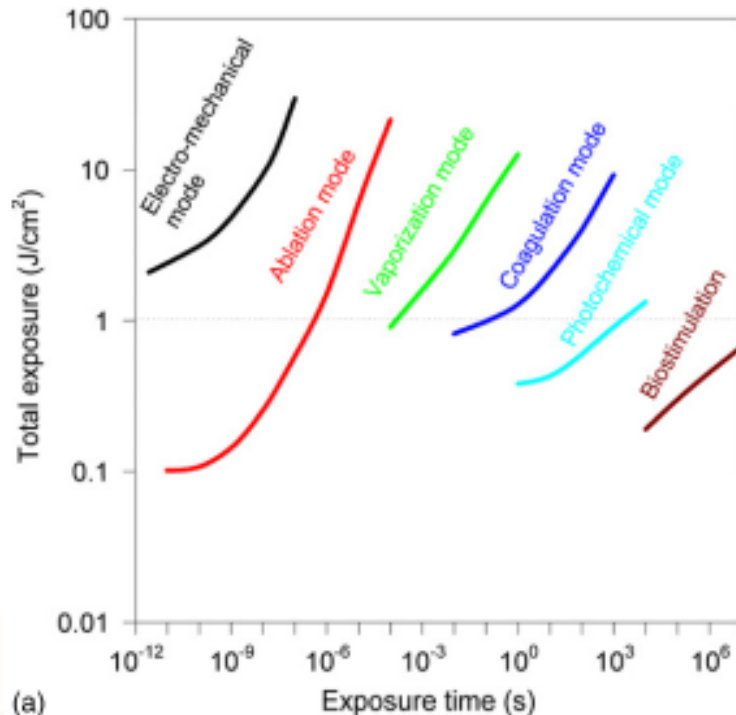
(С) **Волновод:** волноводы представляют собой полугибкие стальные трубы, облицованные керамической плиткой. Энергия лазера отражается внутрь трубки, отражаясь от стенок. Энергия лазера, в основном, концентрируется на кончике, чтобы вызвать эффект прижигания. Следует отметить, что высокоэнергетические лазеры могут повредить оптические волокна во время их доставки. Часто повреждение, вызванное лазером, происходит на любой из торцевых поверхностей или в точке первого фокуса, точке, в которой свет имеет самую высокую интенсивность внутри волокна. Такой ущерб связан с постепенным нагревом волокон частично в результате смещения волоконно-лучевой системы и в значительной степени ограничивает применение эндоскопических систем.



Лазерная хирургия и терапия

Доза облучения

В принципе, лазерное излучение может взаимодействовать с биологической тканью по шести каналам. Режимы воздействия варьируются более чем на 12 порядков относительно времени экспозиции, но только на два порядка по отношению к общему воздействию. Становится более ясным, когда режимы изображены как время облучения по оси абсцисс и мощность облучения по оси ординат. Обращаясь к рисункам, рассмотрим разные режимы.



Лазерная хирургия и терапия

Электромеханический (фотомеханический или фотодеструктивный) режим

Этот режим требует наносекундных или более коротких импульсов с чрезвычайно высокой пространственной плотностью фотонов, которые должны быть когерентными. Тогда возникает нелинейный эффект практически нетеплового происхождения. Фокусировка может привести к локальной плотности потока энергии 10^{10} - 10^{12} Вт / см², соответствующей локальным электрическим полям 10^6 - 10^7 В/см. Эти поля сравнимы по силе с внутримолекулярными кулоновскими полями, и поэтому молекулу можно разделить. Это называется оптическим пробоем, при котором генерируются крошечные пятна микроплазмы с чрезвычайно высокой плотностью электронов порядка 10^{21} см⁻³. По мере расширения микроплазмы возникает механическая ударная волна, движущаяся со сверхзвуковыми скоростями, что может привести к механическому разрыву среды. При высокой плотности заряда в фокальной точке температура, превышающая 20000 °С, может возникать по мере того, как крошечный объем буквально взрывается. Затем происходит вторичная ионизация. Порог мощности для оптического пробоя выше для пикосекундных импульсов ($\sim 10^{12}$ Вт/см²), чем для наносекундных импульсов ($\sim 10^9$ Вт/см²). Основной областью применения фотомеханического режима является офтальмология.



Лазерная хирургия и терапия

Абляция

Абляция представляет собой испарение с последующим вытеснением испаренного материала. Поглощение мощных лазерных импульсов вызывает небольшие взрывы. Кинетическая энергия молекул и молекулярных фрагментов обеспечивается избыточной энергией импульса после испарения и/или фрагментации. Этот процесс зависит от абсорбирующих и упругих свойств ткани и от ее вязкости. Кроме того, важны фокусировка и длина волны лазерного излучения. Экимерные лазеры дают ультрафиолетовое излучение с высокой энергией. На 193 нм (ArF-лазерах) квантовая энергия составляет 6,4 эВ, что более чем достаточно для разрушения пептидных связей (3,0 эВ) и углерод-углеродных связей полипептидных цепей, подобных коллагенам (3,5 эВ). В некоторых случаях тепло может диффундировать из кратера абляции и вызывать термические повреждения, в то время как в других случаях, особенно абляции с УФ-лазерами, образуется небольшое количество тепла. Это делает процесс чистым и резко локализованным, что иногда очень желательно. Объем ткани взаимодействия определяется диаметром пятна и глубиной проникновения. Если энерговклад в объем меньше необходимого для испарения ткани, то есть ниже порога абляции, энергия просто преобразуется в тепловую энергию и приводит к термическим эффектам, таким как коагуляция и гипертермальное повреждение.

Лазерная хирургия и терапия

Взаимодействие лазера с тканями: фототермические эффекты

| | Молекулярные и тканевые реакции |
|------------|---|
| 42–45 °C | Гипертермия приводит к структурным изменениям белка, разрушение водородной связи, ретракция |
| 45–50 °C | Резкие конформационные изменения, деактивация ферментов, изменения в проницаемости мембран, отеки |
| 50–60 °C | Коагуляция, денатурация белка |
| 80 °C | Денатурация коллагена |
| 80–100 °C | Дегидратация |
| >100 °C | Кипение, выпаривание |
| 100–300 °C | Испарение, абляция |
| >300 °C | Обугливание |



Лазерная хирургия и терапия

Фототермические (коагуляция и испарение) процессы

Диффузию частиц можно охарактеризовать уравнением Эйнштейна-Смолуховского: $L = 4Dt$, где L - длина диффузии, D - постоянная диффузии, t - время релаксации. Коэффициент самодиффузии воды составляет $2,3 \times 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$, а показатель O_2 и гемоглобина в воде составляет соответственно $2 \times 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$ и $7 \times 10^{-11} \text{ м}^2/\text{с}$. Диффузия тепла дается аналогичным выражением, где D интерпретируется как коэффициент температуропроводности. Теплопроводность воды составляет $1,6 \times 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$, а плотность ткани - в диапазоне $(1,2-1,4) \times 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$. Это означает, что за 1 с диффузионная длина для O_2 в воде при комнатной температуре составляет 90 мкм. Соответствующее расстояние для молекул гемоглобина составляет 17 мкм, тогда как расстояние для тепловой диффузии составляет 800 мкм. Таким образом, короткий лазерный импульс передает тепловую энергию в области с высокой поглощающей способностью, такие как микрососуды и меланосомы, и тепло распространяется быстрее, чем диффузия молекул. Применение поглощающих наночастиц, таких как углеродные нанотрубки, металлические наносферы, наночастицы или другие, является быстро расширяющейся областью в лазерной медицине. Поглощение лазерной энергии наночастицами вызывает очень локализованное испарение жидкости, окружающей частицы, что приводит к образованию переходных пузырьков пара (микрокавитация). Уничтожение клеток микрокавитацией является высоко селективным процессом, который не влияет на другие клетки.

Лазерная хирургия и терапия

Фототермические (коагуляция и испарение) процессы

Существует ряд применений таких новых фототермических сенсibilизаторов (наночастиц), нагретых короткими лазерными импульсами:

- (a) выжигание раковых клеток за счет прикрепления наночастиц (например, наночастиц золота) к конкретным антителам;
- (b) локализованное разрушение опухоли без вредных эффектов;
- (c) поглощение излучения на более длинных волнах, то есть в окне прозрачности большинства тканей,
- (d) ожидается небольшое количество нежелательных побочных эффектов (например, цитотоксичность).

Лазерная иммунотерапия - новый подход для лечения метастатических опухолей. Он сочетает в себе селективное фототермическое взаимодействие для прямого разрушения опухоли и иммуноадгезивную стимуляцию иммунных реакций. Это включает введение красителя непосредственно в опухоль с последующим неинвазивным воздействием лазером в ближнего инфракрасной области.



Лазерная хирургия и терапия

Фотохимические (фотодинамические) реакции

Мощности ниже порога гипертермии могут использоваться для ФДТ, двухступенчатого способа воздействия, при котором после доставки светочувствительного и локализирующего фотосенсибилизатора следует низкая нетепловая доза светового облучения. Почти все фотохимические реакции зависят от генерации активного кислорода. Одним из таких является синглетный кислород 1O_2 . 1O_2 считается основным цитотоксическим агентом, участвующим в ФДТ. Энергия молекулы 1O_2 примерно на 1 эВ выше основного состояния. Таким образом, при благоприятных условиях может наблюдаться фосфоресценция на 1270 нм, когда возбужденный кислород возвращается в основное состояние. Однако полезные концентрации 1O_2 не могут быть получены при воздействии 1270 нм, поскольку генерация требует передачи энергии от молекулы сенсибилизатора в самом низком возбужденном триплетном состоянии. Принимая во внимание, что это триплетное состояние имеет значительно более низкую энергию, чем низкое возбужденное синглетное состояние, из которого оно возникает, невозможно генерировать 1O_2 светом больших длин волн, чем около 800 нм. Таким образом, для ФДТ необходимо использовать излучение в УФ или видимом диапазоне. Физиологическое окно тканей лежит 620 и 1100 нм, давая оптимальные глубины проникновения (~ 1-3 мм при 630 нм), красный свет чаще всего используется для ФДТ.

Типы лазеров для клинической ФДТ

| Тип лазера | Длины волн, нм | Полоса | Плотность мощности, мВт/см ² | Длительность импульса | Доставка излучения |
|--|----------------------------|-------------------|---|------------------------------|--------------------------|
| Аргоновый | 488 и 514.5 | Монохроматический | 500-1000 | непрерывный | Напрямую или оптоволокну |
| На красителе с накачкой аргоновым | 500-750 | 5-10 nm | 10-200 | непрерывный | Напрямую или оптоволокну |
| На парах металлов | УФ или видимый | Монохроматический | до 10 | 10-50 нс квазинепрерывный | Напрямую или оптоволокну |
| На красителе с накачкой ЛПМ | 500-750 | 5-10 nm | 10-500 | 10-50 нс квазинепрерывный | Напрямую или оптоволокну |
| Твердотельный | Nd:YAG 1064, 532, 355, 266 | Монохроматический | до 10000 | 10 пс - 30 нс квазинепрерыв. | Напрямую или оптоволокну |
| На красителе с накачкой твердотельным | 400-750 | 5-10 nm | 10-500 | 10 пс -30 нс квазинепрерыв. | Напрямую или оптоволокну |
| Твердотельный оптический параметрический генератор | 250-2000 | Монохроматический | до 1000 | 10 - 30 пс | Напрямую или оптоволокну |
| Полупроводниковый диодный | 600-950 | Монохроматический | до 700 | непрерывный | Оптоволокну |



Типы ламп для клинической ФДТ

| Тип лазера | Длины волн, нм | Полоса | Плотность мощности, мВт/см ² | Длительность импульса |
|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|---|-------------------------------|
| Вольфрамовая нить накаливания | 400-1100 | 10-100 (зависит от фильтра) | До 250 или 1.8 мВт/см ² /нм | Прямое освещение или световод |
| Ксеноновая дуга | 300-1200 | 10-100 (зависит от фильтра) | До 300 или 3 мВт/см ² /нм | Световод |
| Галогеновая | 250-730 в зависимости от металла | 10-100 (зависит от фильтра) | До 250 или 1.2 мВт/см ² /нм | Прямое освещение или световод |
| Натриевая | 590-670 | 10-80 (зависит от фильтра) | До 100 | Прямое освещение |
| Флуоресцентная | 400-450 | примерно 30 | До 10 | Прямое освещение |
| Эксилампа | 200-320 (depending on the molecules) | 5-10 нм | около 30 | Прямое освещение |



Лазерная хирургия и терапия

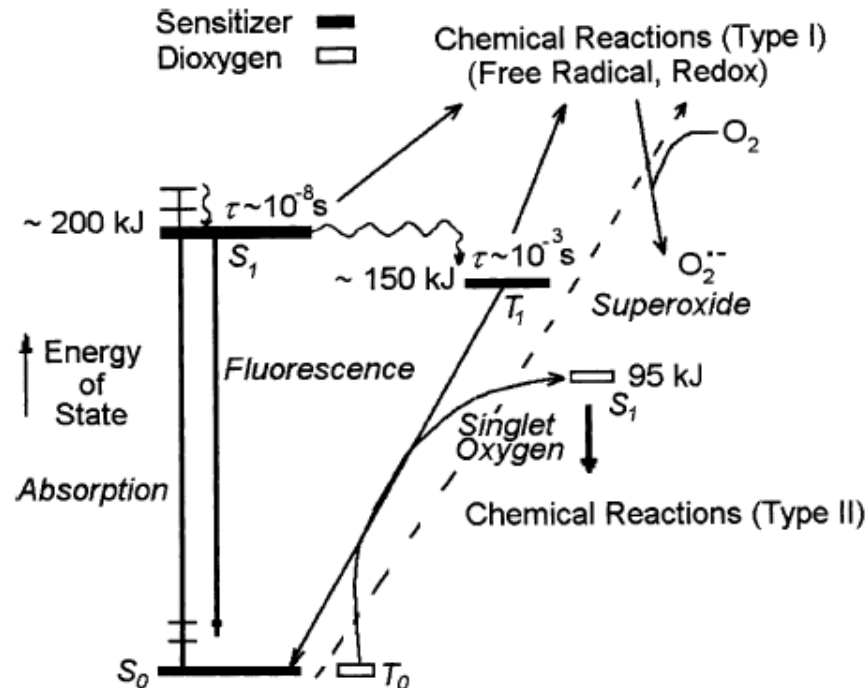


Схема процессов, участвующих в ФДТ, от поглощения света, через образование триплетного состояния, до передачи энергии в кислород и образование синглетного кислорода. Поглощение 10 квантов света может дать до шести молекул $1O_2$, поэтому процесс очень эффективный. Однако, чтобы избежать слишком длительного времени облучения (> 30 мин), нужно дойти до предела гипертермии, если в ткани мишени присутствуют низкие концентрации сенсibilизатора.

Это часто имеет место для ФТД с протопорфирином IX (PpIX) произведенным 5-аминолевулиновой кислотой (ALA). Мягкая гипертермия во время светового воздействия может дать хорошие результаты, возможно даже синергетического характера. Считается, что синергизм связан с воздействием гипертермии на восстановление сублетальных повреждений.

Лазерная хирургия и терапия

Синглетный кислород имеет малое время жизни в клетках и тканях 10-40 нс. Таким образом, его радиус действия составляет всего около 10-20 нм. Это означает, что ФДТ избирательно действует на мишени с высокой концентрацией сенсibilизатора. На этом принципе основана селективность ФДТ опухолей. Накопление сенсibilизатора в опухоли может быть связана с рядом факторов: низким уровнем рН опухоли, высокой концентрацией липопротеиновых рецепторов в опухолях (многие сенсibilизаторы связаны с липопротеином в крови), наличие микрососудов с низким лимфатическим дренированием в опухолях и высокая концентрация макрофагов в опухолях (поглощение агрегированных сенсibilизаторов).

Легкое облучение сразу после применения сенсibilизатора преимущественно приводит к повреждению сосудов в опухолях, особенно если сенсibilизаторы не слишком липофильные. В более длительные сроки после применения опухолевые клетки разрушаются. Кроме того, ФДТ положительно влияет на иммунную систему. Это может объяснить, почему меньшее количество метастазов иногда возникает после ФДТ, чем после хирургического удаления опухолей.



Лазеры в дерматологии

Лазеры вошли в дерматологию в середине 1960-х годов. Из-за доступности кожи для исследований и изучения в помощь лазеров, дерматологи играют важную роль в определении клинической пользы и ограничений лазерных систем. Они также помогли определить специфику взаимодействия лазерной ткани, которая еще больше повысила полезность этих устройств. Когда абсорбционные характеристики облучаемой ткани точно совпадают с длиной волны лазера, может возникнуть максимальная специфичность взаимодействия. Оптические свойства кожи являются важным определяющим фактором селективности лазерных эффектов. В коже присутствуют два основных хромофора: оксигенированный гемоглобин с тремя пиками поглощения на 418, 542 и 577 нм; и меланин, который имеет очень широкий диапазон поглощения. Кроме того, вода является ключевым компонентом кожной ткани, которая может влиять на качество тепловых эффектов, начиная от структурных изменений белка при температурах 42-45 °С, до коагуляции при 50-60 °С и испарения при температуре выше 100 °С. Существуют различные лазеры, используемых для различных типов дерматологических заболеваний: сосудистые поражения, доброкачественные и злокачественные опухоли, инфекционные поражения, пигментные поражения и татуировки и ряд косметических состояний. Как правило, корректное использование лазеров вызывает лишь ограниченные побочные эффекты с небольшим дискомфортом, без риска заражения и без рубцевания.

Лазеры в дерматологии

Одним из наиболее распространенных кожных сосудистых поражений, обрабатываемых лазером, является винное пятно (PWS). PWS с частотой около 0,4% у новорожденных являются доброкачественными сосудистыми родимыми пятнами, состоящими из поверхностных и глубоких расширенных капилляров в коже, что приводит к красновато-фиолетовому цвету. PWS может привести к серьезным психологическим травмам и снижению качества жизни. Лечение PWS включает в себя ионизирующее излучение, криохирургию, пересадку кожи, но лечение лазером сегодня – это выбор большинства пациентов. Поглощаясь внутрисосудистым оксигемоглобином в диапазоне видимого света, лазерное излучение индуцирует фототермолиз, который избирательно разрушает больные кровеносные сосуды, не затрагивая окружающие ткани и не вызывая рубцевание. Для PWS используются различные типы лазеров, но наиболее эффективный импульсный лазер с длиной волны от 585 до 600 нм. KTP-лазер на более короткой длине волны 532 нм также используется для лечения PWS т.к. дает меньшую геморрагическую сыпь. В отличие от коагуляции, вызываемой импульсным светом, ФДТ использует непрерывное облучение слабым светом без фототермического эффекта для активации фотосенсибилизатора, который накапливается в больных сосудах и, таким образом, избирательно разрушает сосуды.



Лазеры в дерматологии

Хотя термолазерная терапия используется для лечения опухолей кожи, ФДТ с аминолевулиновой кислотой или ее метиловым эфиром недавно начала применяться для лечения кожных предраковых и злокачественных поражений. Принцип ALA-PDT заключается в том, что на начальном этапе гемабиосинтеза в клетках ALA образуется из глицина и сукцинила CoA. Последний этап заключается в том, что фермент, ограничивающий скорость, феррохелатаза, катализирует введение железа в PpIX (мощный фотосенсибилизатор) в митохондриях. Добавляя экзогенную ALA, естественно появляющийся PpIX накапливается с высокой степенью селективности в опухолях из-за ограниченной способности и/или низкой активности феррохелатазы. Таким образом, такая селективность используется для применения при детектировании опухолей и ФДТ опухоли в качестве альтернативы введению экзогенных фотосенсибилизаторов. Преимущества ФДТ на основе ALA включают снижение фоточувствительности кожи (1 или 2 дня по сравнению с 1 или 2 месяцами с некоторыми другими фотосенсибилизаторами), легкое введение (местное или пероральное) и повторное использование, если необходимо. ФДТ с местно применяемым ALA или его метиловым эфиром уже одобрен в ряде стран для лечения актинического кератоза и базально-клеточной карциномы.



Спасибо за внимание!

