

Problematika homogenní aplikace laserového záření na rozsáhlé plochy lidské tkáně

D. Slouka¹, V. Kus²

¹Otorhinolaryngologická klinika, LFUK v Plzni,
Edvarda Beneše 1128, Plzeň

²Katedra elektromechaniky a výkonové elektroniky, Fakulta elektrotechnická, ZČU v Plzni,
Univerzitní 26, Plzeň

E-mail : slouka@fnplzen.cz, kus@kev.zcu.cz

Anotace:

Laserové přístroje jsou dnes řešeny mnoha technickými způsoby, které se odvíjí od jejich cílového použití, přičemž velmi speciální využití nacházejí lasery v lékařství. Účinek medicínských laserů je dán jejich základními fyzikálními vlastnostmi (vlnová délka, kolimace, koherence, monochromaticita) a jejich interakcí s biologickými vlastnostmi cílové tkáně. Specifickou oblastí aplikace laserů v lékařství jsou situace, kde je z klinických důvodů vyžadována aplikace laserového záření na rozsáhlejší plochy (desítky až stovky cm²) při zajištění maximální homogenity distribuce laserové energie. Obsahem tohoto článku je kvantifikovat dostupné metody plošné aplikace nejenom technicky, ale i na základě biologického efektu in vivo s dlouhodobým sledováním. Práce vznikla jako výsledek společného výzkumu LFUK V Plzni a FEL ZČU v Plzni.

Abstract:

Laser devices today are built using many different technical designs determined by their target application where a very special use have lasers in medicine. The effects of medical lasers are determined by their basic physical properties (wavelength, collimation, coherence, monochromaticity) and their interactions with biological properties of the target tissue. A specific area of application of lasers in medicine are situations where clinical reasons require the laser irradiation over larger areas (tens to hundreds cm²) at maximum homogeneity of the distribution of laser energy. The aim of this article is to quantify the available methods for surface application not only technically, but also on the basis of biological effects in vivo with long-term monitoring. This work is a result of joint research of Charles University Medical School and University of West Bohemia, Department of Electromechanics and Power Electronics both in Pilsen.

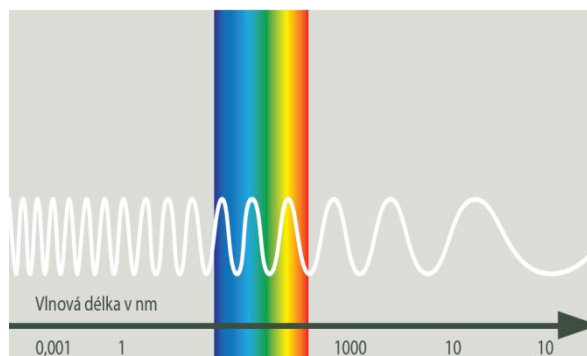
ÚVOD

S myšlenkou stimulované emise přišel v roce 1917 A. Einstein, čímž položil teoretický základ pro budoucí vývoj laserů. Novou éru pak odstartoval v roce 1960 T. Maiman, který zkonstruoval první laser na bázi rubínového krystalu buzeného fotografickou výbojkou, který produkoval intenzivní temně červený paprsek. Ještě téhož roku zkonstruovali A. Javan, W. Bennett a D. Herriott plynový helium-neonový laser, generující kontinuální paprsek o vlnové délce 1150 nm. Prudký rozvoj laserů začíná rokem 1964, kdy byly zkonstruovány CO₂ laser (C. Kumar a N. Patel), argonový laser (W. Bridges) a Nd:YAG laser (J. Geusic a R. Smith).

FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI LASERŮ

Elektromagnetické spektrum člení elektromagnetické vyzařování podle vlnové délky (obr.1). Na straně dlouhých vlnových délek začíná u radiových vln a na opačném konci u krátkých vlnových délek končí zářením gama. V elektromagnetickém spektru je obsažena určitá oblast vlnových délek, která se nazývá optické spektrum a obsahuje vlnové délky od

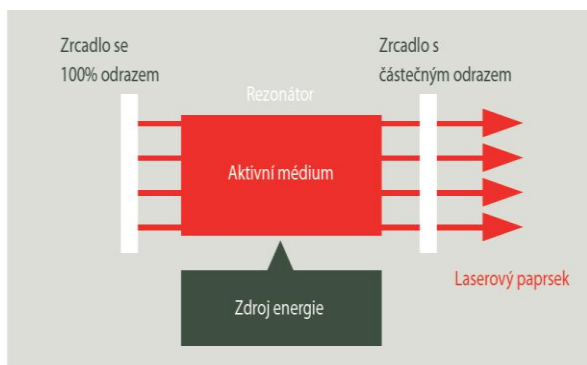
ultrafialové po infračervenou. Podmnožinou optického spektra je oblast vlnových délek detekovatelných lidským okem, která se nazývá viditelné spektrum. Viditelné spektrum se nachází v oblasti od červeného po modré světlo. Výstup z laserů obecně spadá do oblasti optického spektra.



Obr. 1: Elektromagnetické spektrum

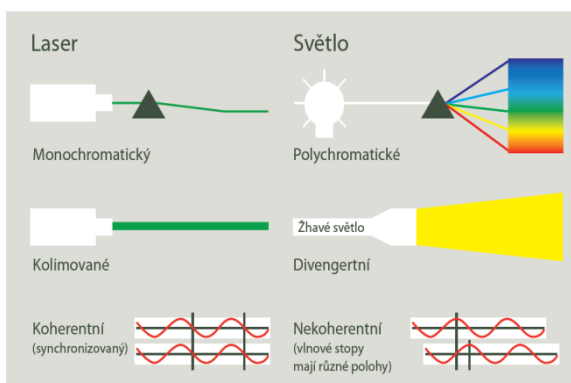
Každý laser je tvořen základními prvky, které jsou nezbytné pro vznik laserové energie (obr. 2). Silně odražující zrcadlo a polopropustné výstupní zrcadlo slouží pro zesilování a oscilaci fotonů, stimulovaných

v aktivním prostředí. Aktivní prostředí laseru obvykle určuje i název laseru, např. plyn CO₂, krystal Nd:YAG apod. Zdrojem budící energie může být přímá elektrická stimulace, výbojka, matice výkonových LED diod nebo jiné zdroje energie optické stimulace k excitaci aktivního prostředí. Všechny tyto prvky tvoří rezonátor laseru.



Obr. 2: Obecné schéma laseru

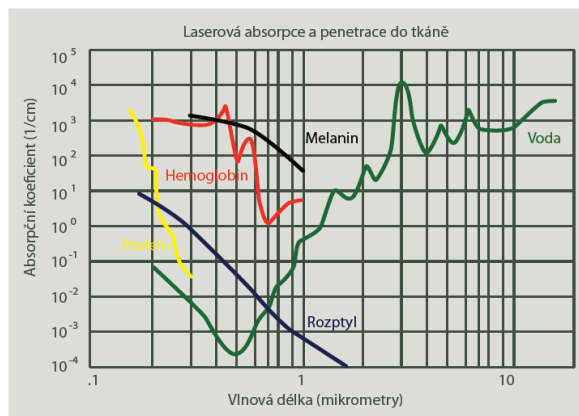
Laser je jedinečný svou schopností vytvářet svazek fotonů, který má tři charakteristické vlastnosti: monochromaticnost (jedna vlnová délka, jedna barva), koherence (stejná fáze v prostoru a čase) a kolimace (vyzařování jedním směrem), (viz obr. 3). Lasery obecně generují světlo o jedné vlnové délce nebo barvě. Pozice určité vlnové délky v elektromagnetickém spektru určuje míru absorpce této vlnové délky v různých materiálech a tím způsob a míru interakce laserového záření a materiálem. V průmyslových aplikacích se nejčastěji setkáváme s řezáním, popisováním a svařováním různých materiálů. V lékařství určuje koeficient absorpce na dané vlnové délce efekt laserového záření na tkáň. Různé tkáně reagují odlišně se laserovým světlem různých vlnových délek. Znalost těchto interakcí nabízí rozsáhlé možnosti využití laserů v medicíně. Požadovaných vlastností světelného svazku nelze dosáhnout běžnými zdroji světla, u kterých chybí zejména časová a prostorová koherence.



Obr. 3: Základní vlastnosti laseru (srovnání s běžným zdrojem světla)

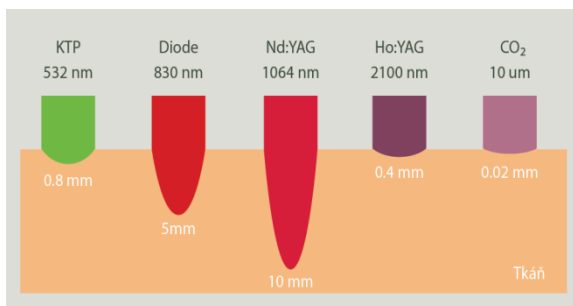
SPECIFIKA POUŽITÍ LASERŮ V LÉKAŘSTVÍ

Zatímco při použití laserů v technických oborech dochází většinou k interakci laserového záření s jedním druhem materiálu, je situace v medicínské oblasti výrazně komplikovanější, jelikož lidské tkáně nejsou většinou homogenní. Lasery zde působí zejména na tyto cílové struktury (chromofory): voda [1-3], hemoglobin [4-5], melanin [6-9], protein (obr. 4).



Obr. 4: Koeficienty absorpce cílových chromoforů v závislosti na vlnové délce

V tkáních se obvykle vyskytují všechny čtyři, podle typu tkáně jsou zastoupeny v různých vzájemných poměrech a jsou různě rozmístěny. Požadovaná interakce s určitou tkání je proto závislá na celé řadě parametrů laserového záření. Kromě vlnové délky záření se jedná o charakter vyzařování (kontinuální, pulzní, délka pulzu), výkon nebo energii pulzu, způsob přenosu energie do tkáně. Na vlnové délce je závislý ještě i rozptyl, který určuje hloubku průniku laserového záření do tkáně, což je významný faktor při aplikaci laseru na hlouběji uložené cílové struktury [10-13], (obr. 5).



Obr. 5: Hloubka penetrace do tkáně v závislosti na vlnové délce

Spektrum vlnových délek laserů používaných v lékařství je velice široké a pohybuje se od 190 nm po cca 11000 nm. Velmi rozmanitá je i škála indikací zahrnující například vaporizaci, koagulaci, stimulaci buněčných struktur atd.

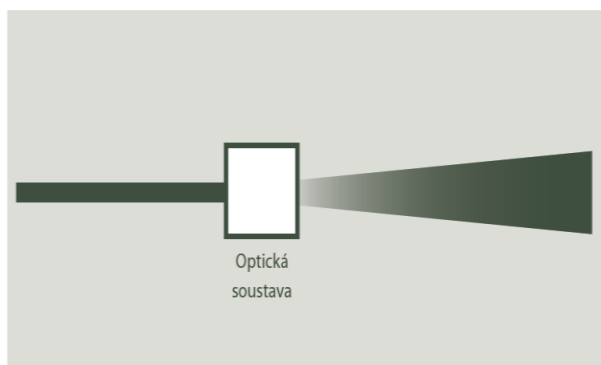
U většiny indikací laserů v lékařství se aplikuje laserové záření ve formě úzkého svazku o průměru stopy paprsku při dopadu na tkáň v řádu desetin až jednotek milimetru. V takových případech, např. řezání laserovým skalpelem, aplikace na mikroskopické struktury v oftalmologii apod., je samozřejmě velkou výhodou principiální vlastnost laseru kolimace [14-15].

Existuje, však řada medicínských situací kde je naopak nezbytné aplikovat laserové záření na rozsáhlé plochy. Jedná se např. o řadu aplikací v dermatologii (odstraňování pigmentových změn, případně tetování na kůži, redukce nežádoucího ochlupení), plošné cévní malformace v cévní chirurgii, refrakční zákroky na rohovce v oftalmologii apod. V těchto případech je naopak nutno kolimovaný svazek vystupující z laseru aplikovat co nejhomogenněji na rozsáhlou plochu.

ROZBOR MOŽNOSTÍ PŘENOSU LASEROVÉ ENERGIE NA VĚTŠÍ PLOCHU TKÁNĚ

V případě terapie některých afekcí např. nadměrné ochlupení (hypetrichoza), vyhlazení kožního povrchu – vrásek, jizev (kožní resurfacing) [16], „oheň“ – vrozená choroba, lokální spleť cév (naevus flammeus) ap. je potřeba aplikovat laserovou energii plošně v rozsahu jednotek až stovek cm². Pro typické zdroje laserového záření je přítom charakteristický úzký kolimovaný vystupující svazek o průměru obvykle maximálně do několik milimetrů. V praxi existuje několik technických řešení tohoto „rozporu“, tj. jak aplikovat homogenně laserové záření na velkou plochu.

Technicky nejjednodušší metodou je rozšířit úzký laserový paprsek, vystupující z laserového zdroje, na požadovaný průměr pomocí optické soustavy (obr. 6).

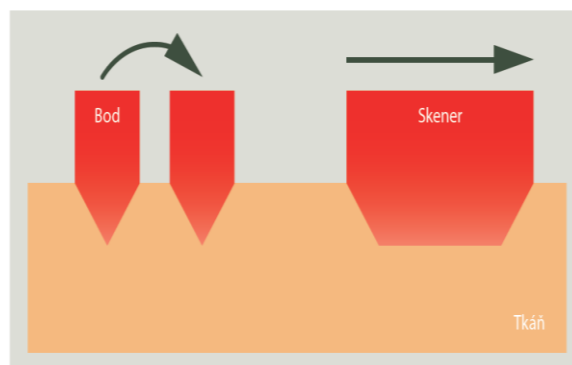


Obr. 6: Rozšíření laserového paprsku průchodem optickou soustavou

Toto řešení umožňuje zajistit i velmi dobrou homogenitu stopy laserového paprsku. Nevýhodou je výrazný pokles hustoty energie, která klesá s druhou mocninou průměru paprsku. Pro hustoty energie

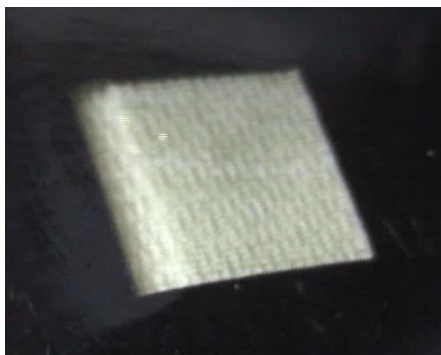
potřebné pro invazivní zákroky (např. pro selektivní fototermolýzu, fotodisrupci ap.) by bylo nutné použít vysoce výkonný laser, což je nerealizovatelné buď z důvodů technických (laser o takovém výkonu není v současnosti možné zkonstruovat) nebo ekonomických (astronomická cena takového zařízení). Proto metoda optického rozšíření paprsku nachází uplatnění u neinvazivních zákroků, zejména v laserové biostimulaci, kde jsou požadovány nízké hodnoty hustoty laserové energie [17-18].

Další možností pokrytí větší plochy je aplikace jednotlivých laserových pulzů bod po bodu (tzv. spot-by-spot) do dvojrozměrné matice. Tato aplikace využívá buď automatické skenery, nebo jsou jednotlivé pulzy aplikovány ručně do maticové šablony. Tento způsob plošné aplikace je u dermatologických laserů relativně rozšířen. Výhodou je pokrytí rozsáhlé plochy paprskem o vysoké hustotě energie. Tento způsob aplikace je výhodný u indikací, kdy je cílová tkáň umístěna na povrchu, tj. co nejbližší místu kontaktu laserového záření s tkání (typická je např. plošná vaporizace horních vrstev kůže). V případě hlouběji uložených cílových struktur má tato metoda aplikace jistou nevýhodu v tom, že díky rozptylu a ochlazování okolními tkáněmi je pokrytí ne zcela homogenní (obr. 7). S hloubkou průniku se oblast, ve které je dostatečná hustota energie pro dosažení žádoucího účinku, zužuje a čím hlouběji je uložena cílová tkáň, tím méně homogenní je rozložení laserové energie.



Obr. 7: Řez tkání s konickým profilem paprsku

Třetí metodou pokrytí rozsáhlejších ploch laserovým zářením je tzv. lineární skenování [19]. U této metody je výchozí laserový paprsek vytvářen do podoby velmi úzkého obdélníku (tzv. slit). Tento tvar je pak lineárně rozmítán (obr. 7), přičemž rychlostí rozmítání lze měnit parametry interakce s tkání. Tímto způsobem lze dosáhnout velmi rychlého pokrytí rozsáhlých ploch a zároveň lze při volbě vhodné šířky obdélníkového paprsku dosáhnout homogenního rozložení hustoty energie i v hlouběji uložených tkáňových strukturách



Obr. 8: Fullablance, spot-by-spot



Obr. 9: Matice spot-by-spot

POROVNÁNÍ PLOŠNÉ APLIKACE LASEROVÉHO ZÁŘENÍ V KLINICKÉ PRAXI

Klinické ověření účinku jednotlivých metod plošné aplikace laserového záření jsme provedli u hypertrichózy (nadměrné ochlupení). Tato indikace byla vybrána záměrně, jelikož představuje klinicky relativně složitou situaci. Cílovým chromoforem pro laser o vlnové délce kolem 800 nm jsou shluky částic kožního pigmentu melaninu, které se koncentrují kolem vlasového folikulu v jeho anagenní růstové fázi a jsou uloženy v hloubce několika mm pod povrchem kůže.

Metoda optického rozšíření laserového svazku nebyla v tomto klinickém porovnání použita, jelikož hustoty energie v řádu desítek J/cm^2 , nutných k fototermolýze vlasového folikulu, není technicky možné s běžně dostupnými lasery na relevantních plochách dosáhnout. Z tohoto důvodu byly klinicky porovnány metoda aplikace „bod po bodu“ v manuálním režimu do předkreslené maticové šablony s metodou lineárního skenování.

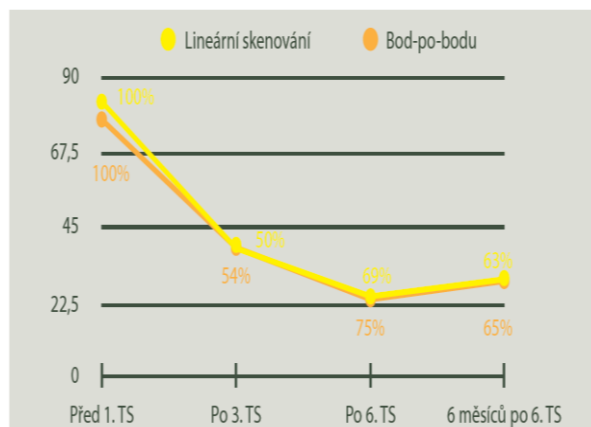
Materiál a metody

Byl ošetřen soubor 18-ti pacientů (15 žen, 3 muži) věku 19-51 let. Těmto pacientům byla laserem ošetřena levá podpažní jamka lineárním skenovacím systémem a pravá podpažní jamka spot-by-spot systémem v 6-ti sezeních. Interval mezi jednotlivými ošetřeními byl 3-5 týdnů. Terapie bez lokální anestezie, u metody „bod po bodu“ s kontaktním

chlazením, velikost spotu 1 cm^2 . U metody lineárního skenování s chlazením vzduchem, velikost spotu 12 cm^2 . Parametry byly nastaveny podle charakteru hypertrichózy, fototypu kůže, individuální reakce a též upravovány v průběhu studie dle subjektivního komfortu pacienta.

Porovnání klinických výsledků

Obě metody vykazovaly redukci ochlupení bez signifikantního rozdílu v jednotlivých fázích ošetřování.



Obr. 10: Redukce ochlupení v čase

Tab. 1- Porovnání klinických výsledků

	Redukce ochlupení	Bolest	Počet nežádoucích účinků	Čas výkonu
Lineární skenování	65%	2	0	50 sec.
Aplikace „bod po bodu“	63%	3	0	10 min.

V subjektivním vnímání bolestivosti nebyl sledován signifikantní rozdíl. Pacienti hodnotili jednotlivá ošetření na stupnici 1-5 (1 nebolestivé, 2 jen mírná bolest, 3 bolest, 4 bolest velká, 5 bolest nesnesitelná).

Doba výkonu byla u obou metod výrazně rozdílná. Nebyly pozorovány žádné komplikace či závažné vedlejší účinky.

VYUŽITÍ METOD V KLINICKÉ PRAXI

Metoda aplikace „bod po bodu“ s kontaktním chlazením safírovým sklíčkem má malou ošetřující plochu (vel. 1 cm^2), je tedy velmi náročná na přípravu a čas. Z těchto důvodů je problematické ošetření větších ploch (desítky cm^2), ošetření rozsáhlých ploch (stovky cm^2) je pak v praxi nerealizovatelné.

Pro přiblížení se homogennímu ošetření kůže, je nutné na větší plochy zakreslit systém matice či jiný, aby nedošlo k ošetření některých ploch 2x nebo dokonce vynechání některých míst.



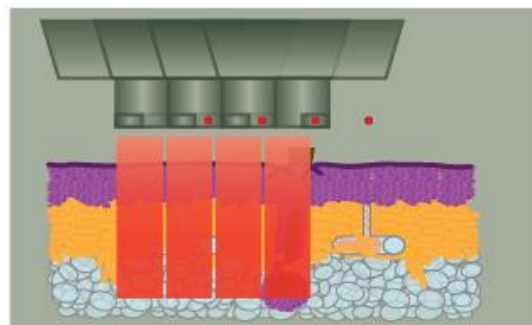
Obr. 11: Snímek kůže před použitím laseru



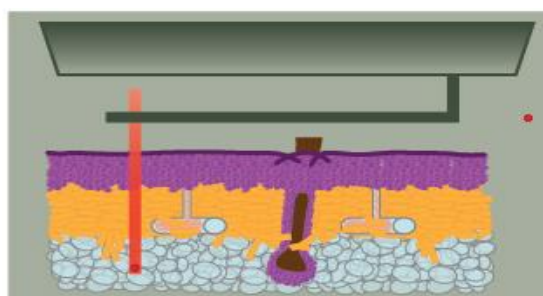
Obr. 12: Snímek kůže po použití laseru

Homogenita ošetření bude vždy sporná (obr.13). Při vícenásobném překryvu ošetřených ploch dojde k aplikaci výrazně většího množství laserové energie a zvyšuje se tím riziko termického poškození tkáně (puchýř, spálenina, jizva). Nejen z tohoto důvodu je nutný zkušený personál. Z časových důvodů byla studie provedena na limitované ploše – podpažní jamka. Při ošetření zad by jedno sezení trvalo přes 40 min. se zvyšující se nepřesností ošetření daného větší plochou. Výhodou tohoto systému je subtilnější aplikátor.

Lineární skenovací systém (obr. 14) má díky umístění zdroje záření (matice laserových diod) v aplikátoru nevýhodu větší hmotnosti, avšak při srovnatelné ploše je ošetřovací čas méně než pětina při výrazně lepším zajištění homogenity, díky výrazné eliminaci lidského faktoru. Velkou výhodou se jeví systém chlazení vzduchem, který umožňuje ochlazení nikoliv jen malé ozařované oblasti, ale i jejího okolí, kde též dochází k resorpci tepla uvolněného selektivní fototermolýzou folikulu.



Obr. 13: Schéma metody „bod po bodu“



Obr. 14: Schéma lineárního skenování

ZÁVĚR

V praxi je v podstatě nemožné úplně se vyhnout překryvu ošetřovaných ploch při práci s malým spotem aplikátoru (1cm²). Měřitelnost překrytí je obtížná. Při práci s velkým aplikátorem (10cm²) se překryv dá lépe kontrolovat a v podstatě minimalizovat. Je zde menší riziko nežádoucího termického poškození kůže.

Srovnáním obou metod jsme zjistili, že při stejné redukci ochlupení je ošetření lineárním skenovacím systémem oproti staršímu způsobu více než 5x rychlejší, je kontrolovatelnější a tím bezpečnější.

Dopad výsledků do praxe může být poměrně rozsáhlý v oblasti technické i v oblasti medicínské. V současné době používané laserové systémy pro cévní medicínu nebo pro léčbu nežádoucích pigmentací využívají výhradně metody aplikace „bod po bodu“, přičemž i zde lze na základě našich výsledků predikovat možnost uplatnění lineárního skenovacího principu, za účelem zkvalitnění a zefektivnění klinických výsledků.

PODĚKOVÁNÍ

Práce vznikla s podporou Evropského fondu pro regionální rozvoj a Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR v rámci projektu Regionální inovační centrum elektrotechniky (RICE), číslo projektu CZ.1.05/2.1.00/03.0094.

LITERATURA

- [1] Duplechain, J, K., "Fractional CO2 Resurfacing: Has It Replaced Ablative Resurfacing Techniques?", *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2013. doi:10.1016/j.fsc.2013.02.006, The Aesthetic center, 1103 Suite 300, Lafayette, LA 70508, USA.
- [2] Nirmal B, Pai SB, Sripathi H, Rao R, Prabhu S, Kudur MH, Nayak SU, "Efficacy and safety of Erbium-doped Yttrium Aluminium Garnet fractional resurfacing laser for treatment of facial acne scars", *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013 Mar-Apr;79(2):193-8. doi: 10.4103/0378-6323.107635, Department of Dermatology, Kasturba Medical College, Manipal University, Manipal, India.
- [3] Wang CC, Huang CL, Sue YM, Lee SC, Leu FJ, "Treatment of cosmetic tattoos using carbon dioxide ablative fractional resurfacing in an animal model: a novel method confirmed histopathologically", *Dermatol Surg.* 2013 Apr;39(4):571-7. doi: 10.1111/dsu.12104. Epub 2013 Jan 7, Department of Dermatology, Cardinal Tien Hospital, New Taipei City, Taiwan.
- [4] Rubin IK, Farinelli WA, Doukas A, Anderson RR, "Optimal wavelengths for vein-selective photothermolysis", *Lasers Surg Med.* 2012 Feb;44(2):152-7. doi: 10.1002/lsm.21161. Epub 2012 Jan 12, Dermatology Center, Bethesda, Maryland 20817, USA.
- [5] McCoppin HH, Hovenic WW, Wheeland RG, "Laser treatment of superficial leg veins: a review", *Dermatol Surg.* 2011 Jun;37(6):729-41. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.01990, Department of Dermatology, University of Missouri, Columbia, Missouri 65212, USA.
- [6] Uyar B, Saklamaz A., "Effects of the 755-nm Alexandrite laser on fine dark facial hair: review of 90 cases", *J Dermatol.* 2012 May;39(5):430-2. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01480.x. Epub 2012 Jan 10, Departments of Dermatology Endocrinology, Izmir Sifa Hospital, Basmane, Izmir, Turkey.
- [7] Nilforoushzadeh MA, Naieni FF, Siadat AH, Rad L., "Comparison between sequential treatment with diode and alexandrite lasers versus alexandrite laser alone in the treatment of hirsutism", *J Drugs Dermatol.* 2011 Nov;10(11):1255-9, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
- [8] Zainab J., "Laser hair removal in a patient with polycystic ovarian syndrome and vitiligo", *J Cosmet Dermatol.* 2011 Mar;10(1):72-3. doi: 10.1111/j.1473-2165.2010.00542.x.
- [9] Haak CS, Nymann P, Pedersen AT, Clausen HV, Feldt Rasmussen U, Rasmussen AK, Main K, Haedersdal M., "Hair removal in hirsute women with normal testosterone levels: a randomized controlled trial of long-pulsed diode laser vs. intense pulsed light", *Br J Dermatol.* 2010 Nov;163(5):1007-13. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10004.x., Department of Dermatology D-92, Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen, Bispebjerg Bakke 23, DK-2400 Copenhagen NV, Denmark.
- [10] Sainter AW, King TA, Dickinson MR, "Effect of target biological tissue and choice of light source on penetration depth and resolution in optical coherence tomography", *J Biomed Opt.* 2004 Jan-Feb;9(1):193-9, Laser Photonics Research Group, Department of Physics and Astronomy, Schuster Laboratory, University of Manchester, Manchester, UK.
- [11] Gotter B, Faubel W, Neubert RH., "Optical methods for measurements of skin penetration", *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(3):156-65. doi: 10.1159/000131081. Epub 2008 Jun 3., Institute of Pharmacy, Martin Luther University, Halle/Saale, Germany.
- [12] Sattayut S, Hortong K, Kitichaiwan C., "The Ablation Properties of CO(2) Laser Irradiating to Absorption Media: An In Vitro Study", *Int J Dent.* 2012;2012:230967. doi: 10.1155/2012/230967. Epub 2012 Nov 25., Lasers in Dentistry Research Group and Oral Surgery Department, Faculty of Dentistry, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand
- [13] Thompson AC, Wade SA, Brown WG, Stoddart PR., "Modeling of light absorption in tissue during infrared neural stimulation", *J Biomed Opt.* 2012 Jul;17(7):075002. doi: 10.1117/1.JBO.17.7.075002., Swinburne University of Technology, Faculty of Engineering and Industrial Sciences, PO Box 218, Hawthorn, 3122, Australia.
- [14] Celik EU, Ergücü Z, Türkün LS, Türkün M., "Effect of different laser devices on the composition and microhardness of dentin.", *Oper Dent.* 2008 Sep-Oct;33(5):496-501. doi: 10.2341/07-127., Süleyman Demirel University School of Dentistry, Department of Restorative Dentistry, Isparta, Turkey.
- [15] Chiseliță D, Cantemir A, Stogrea A., "Laser refractive surgery for moderate or high myopic astigmatism--1 year outcome", *Oftalmologia.* 2012;56(1):77-85.

- [16] Wang, B.; Wu, Y.; Luo, Y. -J.; et al., "Combination of intense pulsed light and fractional CO2 laser treatments for patients with acne with inflammatory and scarring lesions", *Clinical and experimental dermatology*, Volume: 38 Issue: 4 Pages: 344-351 DOI: 10.1111/ced.12010 Published: Jun 2013
- [17] Herranz-Aparicio J, Vázquez-Delgado E, Arnabat-Domínguez J, España-Tost A, Gay-Escoda C., "The use of low level laser therapy in the treatment of temporomandibular joint disorders", *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 May 31., Centro Médico Teknon, C/ Vilana 12 , 08022 Barcelona, Spain.
- [18] Ferraresi C, Hamblin MR, Parizotto NA., "Low-level laser (light) therapy (LLLT) on muscle tissue: performance, fatigue and repair benefited by the power of light", *Photonics Lasers Med*. 2012 Nov 1;1(4):267-286., Laboratory of Electro-thermo-phototherapy, Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo 13565-905, Brazil; and Department of Biotechnology, Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo 13565-905, Brazil.
- [19] Talour, K.; Schollhammer, M.; Garlantezec, R.; et al., "Predictive factors for pain in technical dermatological procedures", *Annales de dermatologie et de venerologie*, Volume: 140 Issue: 1 Pages: 5-14 DOI: 10.1016/j.annder.2012.05.012 Published: JAN 2013