

A szöveti debris elszívó rendszer szerepe a szaruhártya felszín fizikai változásaiban excimer lézeres refraktív sebészeti műtétek során

Doktori tézis

Székrenyesi Csaba

Semmelweis Egyetem

Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nagy Zoltán Zsolt, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Ratkay Imola, Ph.D., főorvos

Dr. Takács Ágnes, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Rigó János DSc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Földes Lénárd Zsuzsa Ph.D., klinikai orvos

Dr. Gombos Katalin Ph.D., ov. főorvos

Budapest

2019

1. Bevezetés

A szaruhártya felszínének refraktív célú módosítása során a 193 nm hullámhosszúságú, ultraibolya tartományba eső lézernyaláb impulzusok érik a cornea felszínét és távolítanak el a kezelt dioptria értékének megfelelő vastagságú cornea szövetet. Az lézerimpulzusok célzott, mikrométer pontosságú elhelyezésével a kívánt felszín hozható létre, így a szaruhártya törőerejének myopiás, hypermetropiás és asztigmatiás, valamint ezeknél magasabb rendű eltérései is korrigálhatók.

A 193 nm hullámhosszúságú nyalábot úgynevezett excimer lézer készülékkel hozzuk létre. A modern, nagyfrekvenciás készülékek másodpercenként több száz, akár 1000 lézerimpulzust is kibocsátanak a cornea felé. Amikor ez az UV nyaláb a corneális felszínre eléri, az fotoabláció nevű jelenség játszódik le. A nagy energiasűrűségnek csak egy része okoz termális terhelést a corneában, más része a molekuláris kötéseket közvetlenül bontja, miközben nem okozza a szövet termális sérülését, sem égetést, szenesedést vagy koagulációt. A felszínről „kibukkanó” molekuláris fragmentumok szöveti gőzként, debrisként távoznak. Ezen a felszínről távozó füstfelhőn azonban a következő érkező lézerimpulzusnak át kell haladnia, miközben annak energiája a felhőben elnyelődhet és szóródhat, amely a követő nyalábok hatását gyengítheti. A hatás kompenzálására a gyártók elszívó készüléket alkalmaznak, amely a lézerberendezés funkcionális egységként légáramot hoz létre a műtéti terület felett, amely a debrist elszívja, így csökkentve a füstfelhő takaró, szóró és energia elnyelő hatását. Egyúttal redukálja a légtérben elkeverődő szöveti maradékok mennyiségét is, így növelve a páciens és a kezelő helyiségben dolgozók komfortját is.

A szaruhártya körül áramló levegő egyúttal hűtő hatással is bír, növelve a termális konvekciót, így csökkentve a szaruhártya melegedését, melynek hőegyensúlyában szerepet játszik még a belső kondukció, a felszíni hőszugárzás, a cornea víztartalma, a csarnokvíz és annak keringése, valamint az, hogy az abláció során pont az a térfogati rész robban ki a felszínről, melyben a nyaláb energiájának nagy része hővé válik.

Fentiek miatt belátható, hogy a lézerberendezésekkel szemben nagy pontossági igény merül fel mind a nyaláb pozicionálásával és centrálásával, mind egyetlen lövés energiatartalmával, mind a szem elmozdulása miatti szemkövetéssel, mind a lézer egyéb paramétereivel kapcsolatban. A gyártók ezért rendszeres, óránkénti, napi, heti vagy havi tesztek is előírnak, melyek a kritikus paramétereket érintik, és amelyeket a készülékek kiképzett technikusai és szervizmérnökök végeznek.

A tesztelésre, a lézerkészülék validálására széleskörűen használnak polimetil metakrilát (PMMA) lapokat, melyekre ismert mintázatokat lőnek lézerrel, majd ezeket a mintázatokat mikrométer pontossággal letapogatva analizálják.

2. Célkitűzés

A doktori értekezés célkitűzései az elszívó rendszer által létrehozott légáramlás hatásainak vizsgálata köré csoportosulnak. Három célkitűzés fogalmazódott meg, ezek mindegyikének vizsgálatára 1-1 méréssorozatot végeztünk.

1, Klinikai, in vivo körülmények között mérhető-e a szaruhártya hőmérsékletének emelkedése, és ha igen, milyen mértékű? Van-e hatása a hőmérsékletemelkedésre a lézerplatform típusának? Erről szól az I. Méréssorozat.

2, A hőmérséklet-emelkedés mutat-e függést a lézersugár energiájával és az elszívás mértékével? Ez a II. Méréssorozat témája.

3, Az elszívás sebessége hatást gyakorol-e a lézerimpulzus szóródásán és elnyelődésén keresztül az abláció mértékére? Mi az a mérték, és mennyiben befolyásolja az ablációt? A III. Méréssorozat ezzel foglalkozik.

Kutatási területünket úgy állítottuk fel, hogy amennyiben lehet, azt valós, klinikai körülmények között hajtsuk végre, azonban ezzel a posztoperatív eredményt semmilyen módon ne befolyásoljuk.

3. Módszerek

Páciensek és módszerek

A mérésekhez és a refraktív célú kezelésekhöz gyári beállítású, karbantartott, klinikai kondícióknak megfelelő paraméterekkel rendelkező excimer lézer készülékeket használtunk.

Az I. Méréssorozatban a szaruhártya felszíni hőmérsékletének alakulását vizsgáltuk rutin lézeres kezelés közben. Infravörös sugázméréseken alapuló hőmérő megválasztása esetén a műtéti viszonyokat a mérés nem befolyásolja,

ezért a kísérlet lehetőséget ad in-vivo, rutin kezelés során történő mérésre. Három különböző lézerplatformmal végeztük a méréseket 30-30-30 páciens egyik szemén, melyek eredményét össze is hasonlítottuk. Nyolc cm távolságból történtek a mérések hámosztás előtt, kezelés előtt valamint kezelés után. Az azonnali, beállási idő nélkül mérés nagyjából 1 cm átmérőjű területen történik.

A II. Méréssorozatban a hőmérséklet alakulását vizsgáltuk az idő függvényében. Ehhez két különböző, gyári értékekre beállított, műtétre alkalmas állapotú excimer lézert használtunk, melyekkel nagy dioptriájú kezeléseket végeztünk. Nyalábenergiát mértünk termoelektromos mérőfejjel. A hőmérséklet mérése infravörös sugázméréseken alapuló hőmérővel történt, azonban nem in-vivo, hanem polimetil metakrilát (PMMA) lapokon kezeltünk, és közben ezeken mértünk hőmérsékletet.

A III. Méréssorozat az elszívás és a fotoabláció kapcsolatát vizsgálta. Annak érdekében, hogy az elszívás légsebességén kívül minden más körülményt kizárjunk, egy lézer platformot vontunk be a vizsgálatba, amelyet a kísérlet idejére a tanulmány érdekében módosítottunk. A PTK profilú 150 μm -es abláció szintén PMMA lapokra történt. Állítható sebességű elszívó berendezéssel 9 különböző elszívási sebességet állítottunk be. A légáramlást anemométerrel, az abláció mélységét a PMMA-n kontakt mikrométerrel mértük.

Eszközök

Az I. Méréssorozathoz három lézerberendezést használtunk, melyek a MEL 70 (gyártó: Aesculap-Meditec GmbH Jéna, Németország), MEL 80 (gyártó: Carl Zeiss Meditec GmbH Jéna, Németország) és Allegretto (gyártó: Wavelight Inc. Erlangen, Németország).

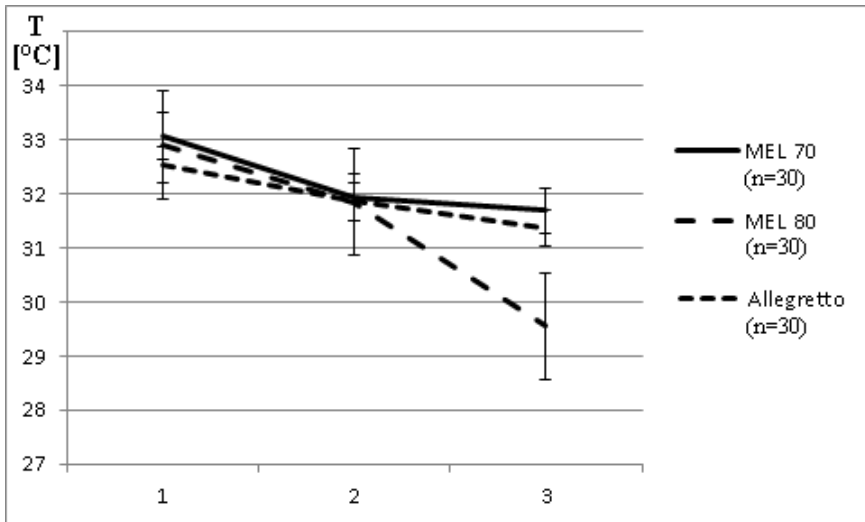
A II. Méréssorozatban két lézerplatformon történtek a mérések. Ezek az Allegretto (gyártó: Wavelight Inc. Erlangen, Németország) és az Amaris 500E (gyártó SCHWIND eye-tech solutions GmbH Kleinostheim, Németország).

A III. Méréssorozat mérései az az Amaris 500E (gyártó SCHWIND eye-tech solutions GmbH Kleinostheim, Németország) lézerberendezésen történtek.

A hőmérsékletmérést kalibráló laboratórium által hitelesített EBRO TLC 730 (WTW GmbH, Németország) érintés nélküli hőmérővel végeztük. A légáramlás méréséhez nagy pontosságú anemométert (TESTO 405-V1, TESTO GmbH, Lenzkirch, Németország) használtunk. Az ablációs mélységet 901 R típusú rubint golyós kontakt ponttal rendelkező induktív elvű kontakt mikrométerrel (Inductive Dial Comparator 2000 Mahr, Göttingen, Germany) mértük. Az energiamérő termoelektromos elvű, 193 nm-re érzékeny Ophir gyártmányú műszer volt (L30Ex measure head, USB Interface, Ophir Optronics Solutions Ltd., Jerusalem, Israel). A 3. Méréssorozat állítható légsebességű elszívója az Edge Systems Corporations (Redondo Beach, CA, USA) nevű gyártó Smoke Evacuator-ja.

4. Eredmények

Az I. Méréssorozatban a páciensek pre- és posztoperatív paramétereiben nem találtunk szignifikáns különbséget ($P > 0,05$). A szaruhártyán mért átlaghőmérsékletek az 1. ábrán látható módon alakultak.



1. ábra: A szaruhártyán mért átlaghőmérsékletek alakulása három lézernél hámtávoltítás előtt (1), kezelés előtt (2), kezelés után (3) (hibasáv: standard hiba).

A klinikai használatnak megfelelő állapotban és beállításokkal üzemelő lézerek esetén a munkafelületen mért áramlási sebességek a 1. táblázat szerint alakultak.

1. táblázat: Gyárilag beállított lézerek mért elszívási sebessége a munkafelszínen mérve

Lézerplatform	Áramlási sebesség [m/s]
Carl Zeiss Meditec MEL 70	0,4
Carl Zeiss Meditec MEL 80	2,2
Wavelight Allegretto	0,15

A hőmérséklet csökkenésének és a kezelési mélységnek arányából °C/μm dimenziójú viszonyszámokat kalkuláltunk minden egyes kezelésre vonatkoztatva, így törekedve a mélységtől való függés kiküszöbölésére. Ezeknek átlagát a három pácienscsoportra számolva az adott lézerre vonatkozó érték adódott, mely így az ablált szövet mennyiségétől nem, csak a lézer paramétereitől függött.

Az így kapott viszonyszámok az 2. táblázatban foglalt értékek szerint alakultak:

2. táblázat: Mélységtől független viszonyszám a hőmérséklet-változás kifejezésére lézerplatformonként

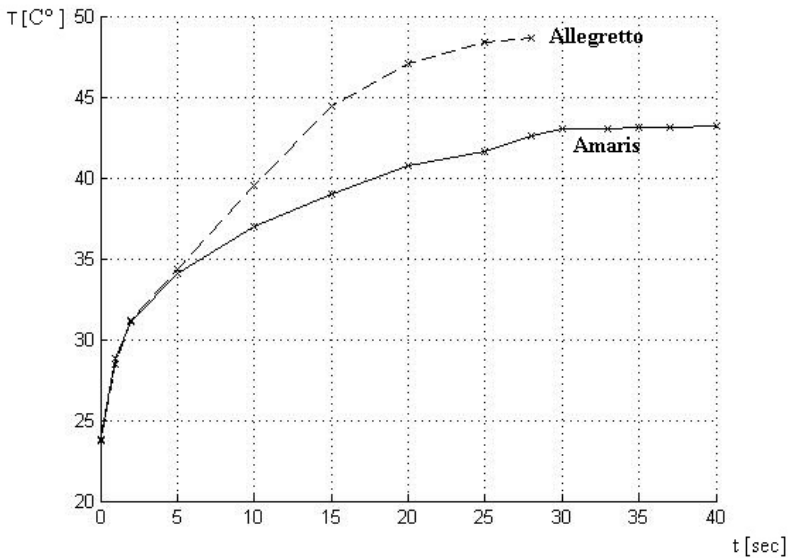
Lézerplatform	Kalkulált viszonyszám [°C/100μms]
Carl Zeiss Meditec MEL 70	-1,0 ± 1,8 °C/100μm
Carl Zeiss Meditec MEL 80	-4,8 ± 1,6 °C/100μm
Wavelight Allegretto	-1,1 ± 1,1 °C/100μm

Fenti eredményeket egyszempontos varianciaanalízissel vizsgálva statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a hőmérséklet alakulása és a lézerplatformok között ($P < 0,05$).

A post-hoc Bonferroni teszttel statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a MEL 80 és a másik két lézer között ($P < 0,25$). A MEL 70 és Allegretto lézerek között nem volt ilyen különbség.

A II Méréssorozatban két termoelektromos mérőfejjel két lézer lövésenkénti energiáját mértük meg. A Schwind Amaris 500E lézer ismétlési frekvenciája 125% a Wavelight Allegretto lézerének (500 Hz és 400 Hz), de a Wavelight Allegretto átlagos lövésenkénti energiája közel dupla akkora, 180%-a az Schwind Amaris 500E-nek (620 mW és 350 mW). Ezekből, valamint a flying spot stratégiából fakadóan az Amaris 500E lézernél a kezelési idő 140%-al hosszabb. Ez utóbbi nem egyenes okozati kapcsolat, csak ezen dioptria érték esetén kapott arány, több faktortól is függ.

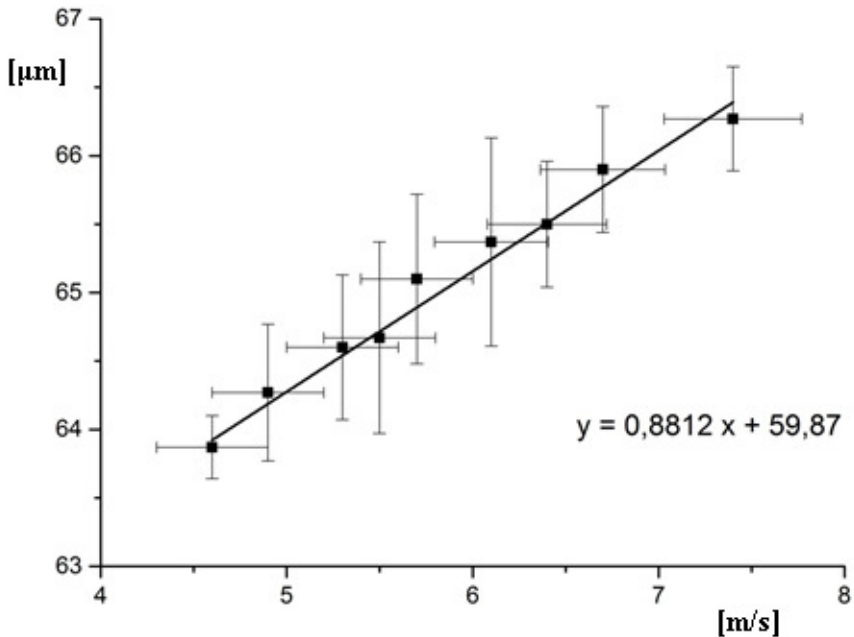
A PMMA-n mért hőmérséklet alakulása a két lézernél a 2. ábrán látható módon alakul.



2. ábra. A PMMA felszíni hőmérsékletének változása Wavelight Allegretto (szagatottal) és Schwind Amaris 500E (folyamatossal) lézer esetén. Utóbbi lézernél az alacsonyabb nyalábenergia és egyéb paraméterek miatt közel másfélszer hosszabb kezelési idő adódik.

A mért hőmérséklet szigorú monoton módon, logaritmikusan növekedett a kezelés végéig. Az Allegretto esetén 48 °C, az Amaris esetén 43°C-os maximális hőmérséklet volt mérhető. Az Allegretto esetén a hőmérséklet gyorsabban növekedett és nagyobb értéket ért el, azaz nagyobb termális terhelés állt fenn.

A III. Méréssorozatban az ablációs mélység és a légsebesség között erős kapcsolatot találtunk. A mérések eredménye a 3. ábrán látható.



3. ábra Az ablációs mélység a légsebesség függvényében (hibasáv: standard hiba)

A lineáris regressziós modell alapján szignifikáns előrejelzés adható a ablációs mélységre a légsebesség alapján ($F(1,8) = 552.85, P < 0.001$). A lineáris

regressziót lásd a 25. ábrán. A regresszió alapján az ablációs mélység varianciája 98,2%-os pontossággal jelezhető előre, ($R^2 = 0.982$, $R^2_{\text{adj}} = 0.984$).

5. Következtetések

A korábbi nemzetközi közlemények a szaruhártya kezelés közbeni hőmérsékletváltozásával kapcsolatban általában melegeledést mértek. Az I. Méréssorozatban viszont különböző mértékű hűlést mértünk. Ennek oka egyrészt az érintés nélküli hőmérő, mely 8 cm távolságból mérve kb. 1 cm átmérőjű területen, azaz a teljes ablációs zónában (AZ) mér, és átlagol időben és térben. Ez a mérés limitációja is egyben. Így az eredményeinket nem a korábbi szakirodalmi adatokkal, hanem a különböző lézerek esetén egymással vetettük össze. A hűlés másik oka lehet a mütő alacsonyabb hőmérséklete és páratartalma, ami a nagyobb elszívással együtt fokozott konvekciót okoz. Ezt támasztja alá, hogy a legnagyobb hűlés a legnagyobb elszívási sebességgel rendelkező lézer esetén volt mérhető.

A három lézer több műszaki paraméterében is különbözött. Az Allegretto és MEL 80 lézerplatformok nyalábenergiája hasonló, az ismétlési frekvencia 1,6-szoros az Allegretto javára (Allegretto - 400 Hz, MEL 80 - 250 Hz) a munkafelületen mért elszívási sebesség pedig több mint 10-szeres a MEL 80 javára. Ezen két faktorból áll össze, hogy a lézerplatformra kalkulált $^{\circ}\text{C}/100\mu\text{m}$ dimenziójú viszonyszám több mint négyszer nagyobb hűlést mutat a MEL 80 esetén (MEL 80 $-4,8 \pm 1,6$ $^{\circ}\text{C}/100\mu\text{m}$, Allegretto $-1,1 \pm 1,1$ $^{\circ}\text{C}/100\mu\text{m}$). És mivel a MEL 70 elszívási sebessége az Allegretto értékéhez nagyon közel van (0,4 m/s), ismétlési frekvenciában viszont nagy különbség

tapasztalható (MEL 70 esetén 35 Hz) ez arra utal, hogy az elszívás jelentős faktort jelent a hűlésben, vagyis abban, hogy a kialakuló hőegyensúly milyen hőmérsékleti szinthez tart. Ilyen módon az I. Méréssorozat igazolta, hogy a kialakuló hőmérséklet lézerplatform függő, a lézersugár paramétereitől és az elszívástól is függ.

Ugyanezt erősíti meg a II. Méréssorozatban, a két különböző lézerplatformnál nagy dioptriás (-10 Dpt) PMMA teszt esetén kapott hőmérsékleti görbe. A hosszú idejű teszt esetén mindkét hőmérsékleti görbe logaritmikusan emelkedett. Amennyiben elegendően nagy ablációs mélységet választunk ahhoz, hogy a kezelés ideje elég hosszú legyen a plató fázis, azaz a hőegyensúly eléréséhez. A korábbiakban bemutatott, hőegyensúlyt kialakító paraméterek valóban egyensúlyba kerültek, az elszívás, az elnyelődő energia, valamint a PMMA anyag termikus kondukciója, konvekciója, sugárzása és az füsttel távozó hőmennyiség elért egy egyensúlyi állapotot. Az Allegretto lövésenkénti energiája (Allegretto 620 μJ – Amaris 350 μJ) nagyobb, ismétlési frekvenciája viszont kisebb (Allegretto 400 Hz – Amaris 500Hz). Munkamagasságban mért teljesítményre az Allegrettonál 248 mW, az Amarisnál 175 mW teljesítmény adódik. Jelentős különbség mérhető a munkafelületén mért elszívásban (Allegretto 0,15 m/s, Amaris 0,4 m/s). E két jellemzőből egyenesen következik az, hogy az Allegretto a PMMA felszíni hőmérséklete magasabb hőmérsékleti szinthez, 48 °C-hoz tart, míg az Amarisnál mindez csak 43 °C. Kihangsúlyozandó, hogy mindkét értéket PMMA mérés esetén kapjuk, a corneán mért értékek ettől lényegesen különböznek. Ez egyúttal mutatja a PMMA-n történő mérések limitációját.

A III. Méréssorozat az elszívás ablációra gyakorolt hatását vizsgálja. Az ismétlési frekvenciát, egyetlen lövés energiáját, a lézernyaláb energiaeoszlását állandó értéken tartottuk, így az egyetlen változó paraméter az elszívási sebesség volt. Ennek érdekében az Amaris 500E készülék elszívó rendszere átalakításra került egy állítható légsebességű elszívóra.

A mért eredményekből képzett százalékos különbségek megmutatták, hogy összefüggés van az ablációs mélység változása és a légsebesség között, a kalkulált lineáris regresszió pedig nagy pontossággal képes volt előre jelezni az abláció alakulását a légsebesség függvényében. A lineáris regressziós érték $y = 0,8812x + 59,87$ -nak adódott ($R^2 = 0,982$). A felszálló, felületi molekulatöredékekből összeálló füst az elszívás hatására a légáramlás által kijelölt irányban dőlni kezd, a dőlés folyamatos, a képződő oszlop általi maszkolás a vizsgált légsebességi tartományban lineárisan csökken. A gázoszlop el nem szívott része a műtő levegőjével keveredik és szubjektív szag érzékletet jelent a műtőben tartózkodók számára.

Eredményeink megmutatják, hogy a lézerkészülékek részét képező elszívó rendszerek beállítása kritikus fontosságú mind a sebgyógyulásban a műtét közbeni hőmérsékleti viszonyok stabilizálódásán keresztül, mind pedig a posztoperatív refraktív eredményekben az ablációs mélységen keresztül.

Az elszívási sebességek gyári toleranciatartományának megállapítását javasoljuk minden egyes lézerplatform esetén, valamint ezen tartományok rendszeres ellenőrzését minden lézerkészüléken, célszerűen legalább a rendszeres időközönként esedékes TSC (Technical Security Check), vagy PM (Preventive Maintenance) alkalmával.

Az elszívó berendezések szűrője a használat során debrisszel telítődik, átjárhatósága csökken, így az elszívó által létrehozott légsebesség csökkenhet, ami az abláció változásán keresztül a refraktív eredményeket is befolyásolhatja. A napi, a lövések energiáját kalibráló „fluence” tesztek ezt a hatást részben kompenzálják, de ez a kompenzáció már csak a következményt befolyásolja, nem a közvetlen hatást, a debris miatti árnyékolás növelését szünteti meg. Ezért van különös jelentősége a légsebesség mérésének és a toleranciatartomány meghatározásának, valamint az elszívó rendszeres beállításának. Mivel a toleranciatartományok megadása és ezek mérése, valamint az elszívók beállítása nem minden gyártónál megoldott, a megjósolhatóbb refraktív eredmények érdekében javasoljuk ezek megadását, valamint a mérésre és beállításra protokoll kidolgozását.

A doktori értekezés új megállapításai

1, Az ablációs mélység változása és az elszívó berendezés által létrehozott légáramlás között összefüggés van, a kalkulált lineáris regressziós érték $y = 0,8812x + 59,87$ -nak adódott ($R^2 = 0,982$).

2, Az elszívó berendezések beállítása és karbantartása kritikus fontosságú a refraktív eredmények szempontjából.

3, A konvekció keresztül az elszívási sebesség hatással van a szaruhártya hűlésére műtét közben.

4, Az elszívási sebesség gyári toleranciatartományának megadása és ennek ellenőrzésére protokoll kidolgozása szükséges minden lézerplatform esetén.

Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó publikációk jegyzéke

Szekrényesi C, Kiss H, Filkorn T, Nagy ZZ

Shielding effect of the smoke plume by the ablation of excimer lasers

BMC Ophthalmology 18: (1) 273 5 p. (2018)

Szekrényesi C, Sándor GL, Gyenes A, Kiss H, Filkorn T, Nagy ZZ

A szaruhártya felszíni hőmérséklete és légáramlási viszonyainak alakulása refraktív célú lézeres beavatkozás közben három különböző típusú és ismétlési frekvenciájú excimer lézerberendezésnél: [Relationship between corneal surface temperature and air flow conditions during refractive laser eye surgery using three different excimer lasers]

ORVOSI HETILAP 157:(43) pp. 1717-1721. (2016)

Szekrényesi C, Sándor G, Gyenes A, Kiss H, Filkorn T, Nagy ZZ

The change of corneal surface temperature during surface refractive surgical procedures performed using excimer lasers with different repetitive frequencies

NEW MEDICINE 20:(3) pp. 81-85. (2016)

Szekrényesi C, Réz K, Nagy ZZ

Surface temperature change of PMMA plates in refractive surgery performed with two types of modern excimer lasers

NEW MEDICINE 20:(4) pp. 126-129. (2016)

Független közlemények

Gyenes A, Szentmary N, Toth G, Kiss H, Szekrenyesi C, Langenbucher A, Nagy ZZ

Crosslinking kezelés hatása a szaruhártya hámosodására.

ORVOSI HETILAP 158:(10) pp. 376-379. (2017)

2016

Dió M, Szekrényesi C, Zakár I, Zombory P

A biofizika és orvostechnika alapjai

Budapest: Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, 2013. 538 p.

(ISBN:978 963 9129 93 1)

Köteles F, Szemerszky R, Gubányi M, Körmendi J, Szekrényesi C, Lloyd R, Molnár L, Drozdovszky O, Bárdos G

Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF) and electrosensitivity (ES) – Are they connected?

INTERNATIONAL JOURNAL OF HYGIENE AND ENVIRONMENTAL HEALTH 216:(3) pp. 362-370. (2013)

Gyenes A, Szekrényesi C, Holzer MP, Ehmer A, Auffarth GU, Németh J, Kovács I, Nagy ZZ

Pentacam rotációs Scheimpflug-kamera mérési pontossága keratoconusban

SZEMÉSZET 149:(2) pp. 75-81. (2012)

Végső B, Fülöp K, Kozmann G, Magos T, Szekrényesi C, Nagy Z

Az agyi forrás-lokalizáció pontosságát befolyásoló tényezők vizsgálata

IME: INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY /
INFORMATIKA ÉS MENEDZSMENT AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN 9:(5) pp.
43-46. (2010)

Nagy Z, Végső B, Magos T, Szekrényesi C, Fülöp K, Kozmann G

A motoros működés agykérgi szerveződésének vizsgálata bioelektromos
képalkotó módszerekkel, 128 csatornás nagy felbontású EEG alkalmazásával
egészséges személyeknél és stroke-ot követően

IME: INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY /
INFORMATIKA ÉS MENEDZSMENT AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN 8:(Klnsz)
pp. 5-7. (2009)