SEMMELWEIS EGYETEM

DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2280.

SZEKRÉNYESI CSABA

Egészségtudományok
című program

Programvezető: Dr. Domján Gyula, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Nagy Zoltán Zsolt, egyetemi tanár

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

Doktori értekezés

Szekrényesi Csaba

Semmelweis Egyetem
Patológiai Tudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Nagy Zoltán Zsolt, D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Ratkay Imola, Ph.D., főorvos
Dr. Takács Ágnes, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Rigó János, D.Sc., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Földes Lénárd Zsuzsa, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Gombos Katalin, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest
2019

Tartalom

1. Rövidítések jegyzéke 2
2. Bevezetés 3
2.1. Refraktív sebészet 3
2.2. Excimer lézerkezelés története 5
2.3. A szem anatómiája 8
2.4. A szaruhártya anatómiája 11
2.5. A szem fénytörési hibái, myopia, hyperopia, asztigmatizmus 14
2.6. Lézerfény-szövet interakció 16
2.7. Excimer lézerek felépítése és működése 20
2.8. Excimer lézeres sebészeti technikák 28
3. Célkitűzések 34
4. Módszerek 35
4.1. A témák meghatározása 35
4.2. Páciensek 36
4.3. Műszerek és eszközök leírása 37
4.4. Vizsgálati protokoll 48
4.5. Statisztikai feldolgozás 50
5. Eredmények 52
5.1. I. Méréssorozat 52
5.2. II. Méréssorozat 55
5.3. III. Méréssorozat 57
6. Megbeszélés 60
7. Következtetések 65
8. Összefoglalás 67
9. Summary 68
10. Irodalomjegyzék 69
11. Saját publikációk jegyzéke 79
11.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk jegyzéke 79
11.2. Független közlemények 80
12. Köszönetnyilvánítás 82

1. Rövidítések jegyzéke

E_{BR}: A lézernyaláb energiájának azon része, mely az anyagban elnyelődve a molekuláris kötéseket bontja szét

E_{TL}: A lézernyaláb energiájának azon része, mely az anyagban elnyelődve annak hőmérsékletét emeli

FDA: Food and Drog Administration, a magyar ÁNTSZ Egyesült Államok-beli megfelelője

Flex: Femtosecond Lenticule Extraction, lebenyes kezeléstípus

HR: High Reflection Mirror, nagy mértékben visszaverő tükör

LASEK: Laser Epithelial Keratomileusis, felszíni refraktív kezeléstípus

LASIK: Laser-assisted In situ Keratomileusis, felszíni refraktív kezeléstípus

OC: Outcoupling Mirror, kicsatoló tükör

PM: Preventive Maintenance, megelőző karbantartás

PMMA: Polimetil Metakrilát, akril üveg

PRK: Photorefractive Keratectomy, felszíni refraktív kezeléstípus

PTK: Phototherapeutic Keratectomy, felszíni, terápiás célú kezelés

ReLEX: Refractive Lenticula Extraction, refraktív kezelés femtoszekundumos lézerrel

SMILe: Small Incision Lenticule Extraction, a stróma vastagságának módosítása refraktív célból

TSC: Technical Security Check, műszaki-technikai ellenőrzés

TrPRK: Transephitelial Photorefractive Keratectomy, felszíni refraktív kezeléstípus

2. Bevezetés

2.1. Refraktív sebészet

A tiszta és éles látás az emberiség régi kívánsága. A látóélesség feljavításának vágya így hát szinte egy idős az emberiséggel. A szemüveg felfedezőjének Roger Bacont (1214-1294) tartjuk, aki korának polihisztoraként az optika területén is kamatoztatta tudását és képességeit. Eredményei segítségével Olaszországban 1280 körül firenzei, pisai és muranói üvegfúvók készítettek el az első írott szövegre helyezhető lencséket. Kezdetben csiszolni még csak domború lencsét tudtak, így ezek a lencsék bikonvexek voltak, tehát a presbyopiát tudták korrigálni vele. Ekkortájt még a szem előtt való rögzítésre nem volt megfelelő megoldás, leejtéskor pedig könnyen sérültek a lencsék. Drágák voltak és sérülékenyek, így a szemüveg a gazdagság jelképe volt. Árukat tovább növelte, hogy a mesterek féltőn védték tudásukat, ezért kevesen engedhették meg maguknak. A pápaszem elnevezés is e jelenségből eredeztethető, a jómódú papi réteg rendelkezett megfelelő anyagi háttérrel szemüveg készíttetéséhez, valamint olvasni is leginkább ők tudtak.

Kétszáz év kellett, amíg megoldottá vált homorú lencsék gyártása is, amellyel a rövidlátás is korrigálhatóvá vált. Az asztigmatizmust kijavító lencse elkészítéséhez szükséges optikai és gyártástechnológiai tudás megszerzéséhez pedig az 1600-as évekig kellett várni. Newton és Descartes munkássága tette lehetővé az asztigmiás korrekció megalapozását.

Az 1900-as évek hajnalán egyszerre merült fel több kutatóban is a gondolat, hogy sebészi korrekcióval módosítsa a szaruhártya törőerejét. (Bates 1894, Lans, 1898) A kezdeti kísérletek nem voltak túlságosan eredményesek a megfelelő anatómiai és élettani ismeretek, valamint az eszközök hiánya miatt, így a beavatkozás eredménye esetleges volt. (Nagy 2001)

A huszadik század feléhez érve a japán Sato is Bates-hez és Lans-hoz hasonlóan próbálkozott a szaruhártya törőerejének megváltoztatásával a külső és belső felszínének bemetszés révén, ezzel az ún. radiális keratotomia (RK) előfutárának tekinthető. Keratoconusban alkalmaztak kereszt és radier bemetszésű sebeket, nemcsak kívül, hanem a szaruhártya belsejében is. Nem volt ismert még az endothélium szerepe, illetve az sem, hogy ez a sejtréteg nem képes regenerációra. Ezért a kezelt szemek többsége

Sato esetében is dekompenzálódott. Sato myopiás és keratoconusos pácienseinél a szaruhártyák állapota és a látásélesség túlnyomó többségükben hosszabb-rövidebb idő után tovább romlott és szaruhártya-átültetésre volt szükség.

Sato módszerét már tudatos módon Fjodorov és Yenaliev vitték tovább, ők a bemetszéseket kizárólag kívülről végezték. Ők ketten tekinthetők a radiális keratotomia első képviselőinek. Megfelelő eszközöket választva az alacsony dioptria tartományú myopiában kielégítő eredményeik voltak. A technikát az 1970-es években az Egyesült Államokban is használni kezdték. Az FDA (Food and Drog Administration) nagyszámú, randomizált páciensen végzett vizsgálat után -4,0 Dpt-ig relatív jó eredményeket talált, e dioptriatartomány felett a refraktív eredmények nagy szórást mutatnak, valamint a posztoperatív látásminőség romlásának és a szaruhártya-elváltozásoknak (művi ectasia) esélye is megnőtt.

Kísérleteztek továbbá megfelelő dioptriaértékre sebészileg módosított donor cornea átültetésével valamint hővel történő szaruhártya-alakítással is, de az első esetben jelentős műtéttechnikai háttér volt szükséges, a második eset a szaruhártya belső szerkezetének nem kívánt megváltozásával járt, és mindkét esetben az eredmények nagy szórást mutattak, így egyik módszer sem terjedt el.

A XX. század utolsó évtizedeiben kezdtek el kísérletezni a szaruhártya törőerejének lézerrel történő módosításával. Az egységnyi, pontosan kalibrált energiájú és mikrométer pontosan elhelyezett lézerimpulzusok jól előre jelezhető mennyiségű szövetet távolítanak el a szaruhártya anyagából, így a kívánt geometriai alak érhető el. A kiváló látóélességhez és a páciensek elégedettségéhez természetesen szükség van az operáció előtti állapotfelmérésre és a szaruhártya pontos feltérképezésére is. Erre ma már szintén lézeres elvű, és fejlett technológiai és informatikai háttérrel megtámogatott diagnosztikus műszerek állnak rendelkezésre.

Napjaink refraktív célú lézeres szemsebészeti eljárásairól elmondható, hogy a nagy pontossággal megjósolható az eredmény, a statisztikailag alacsony komplikációs ráta és a szemüveg árával összevetve relatíve olcsó kezelések miatt nagy népszerűségnek örvendenek, így a páciensek elvárásai az utólagos látóélességgel és az ezzel járó javuló életminőséggel kapcsolatosan magasak. A páciensek elégedettségét kielégítő

posztoperatív eredményhez azonban a műtéttechnikai elemek és a kezelésekhez használt excimer lézerek műszaki paramétereinek magas minősége és kiváló állapota szükséges.

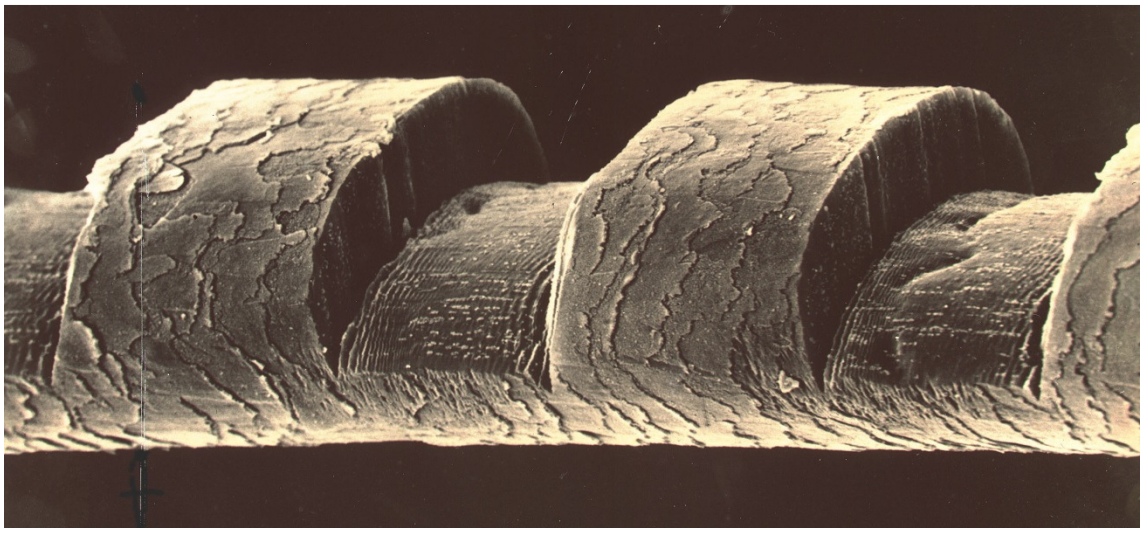
2.2. Excimer lézerkezelés története

A napjainkban elterjedt excimer lézerberendezések technológiai alapjait a XX. század második felének kémiai felfedezései teremtették meg. 1960-ban Stevens a nemesgáz gerjesztett állapotára utaló excited dimer kifejezésből megalkotta az excimer szót. Egy évtizeddel később, a fizikai Nobel díjjal jutalmazott Basov létrehozta az első xenon gázzal működő excimer lézert. (Basov 1970) Kutatócsoportja nagyáramú elektronsugárral gerjesztett folyékony xenon-t, így hozott létre 172 nm hullámhosszúságú lézersugarat.

Velazco 1975-ben mutatta meg, hogy a xenon atom képes egy halogén atommal reagálva komplexet alkotni. (Velazco 1990) Még ebben az évben, csaknem egyazon időben több kutatólabor különböző gázkeverékekkel is demonstrálta a jelenséget kísérletileg. 1976-ban Hoffmann és kutatócsoportja az ArF keverékkel kísérletezett. (Hoffman 1976)

Egy jénai illetőségű start-up cég, a Lambda Physics 1977-ben ipari felhasználásra sorozatgyártással piacra dobta excimer lézereit, megoldva az erősen reaktív gáz gerjesztésével és kezelésével kapcsolatos problémákat. (Basting 1977)

1981-ben Srinivarsan az IBM kutatólaborjában először használta biológiai szövetek metszésére és alakítására az ArF 193 nm-es lézersugarát. Elméletileg a F_2, az ArF, a KrCl, a KrF ésa XeCl alkalmasak sebészi felhasználásra, mert az általuk kibocsátott sugárzás az UV-C tartományba (ultrarövid tartomány) esik, de az energiastabilitás, a sebészi pontosság és a technikai megvalósíthatóság miatt az ArF bizonyult a legalkalmasabbnak. A kísérleteik eredményéről készült nagy felbontású fotók és az azóta a tudományos legendárium részéve vált kísérlet bejárta a világot. (1. ábra)



1. ábra: Az IBM laboratóriumában végrehajtott kísérlet során excimer lézerrel mart emberi hajszál elektronmikroszkópos felvétele (IBM Research, 1982 https://www.flickr.com/photos/ibm_research_zurich/8430453356)

"We wondered if the excimer laser could so cleanly etch polymeric material, what would happen if we tried it on human or animal tissue? What really broke things open, after all the talk of what kind of tissue we would use, was that Sri brought his Thanksgiving turkey leftovers into the lab the day after Thanksgiving in 1981. He used the excimer laser at 193nm to etch a pattern in whatever bone, cartilage or meat was on the tissue sample … I had this moment of eureka, we have a new form of surgery! By using the ultraviolet light of the excimer laser, we were getting an extremely clean cut, with no evidence of damage to the surrounding tissue."

"Kíváncsiak voltunk, hogy ha a lézer ilyen tisztán mar bele a polimer anyagba, vajon mi fog történni, ha emberi vagy állati szövettel próbálkozunk. Sokféle szövettípus szóba jött a kipróbálás kapcsán, de amivel végül a nyitólépést megtettük, az Sri hálaadás-napi pulykájának maradéka volt, amit 1981 hálaadásának másnapján hozott be a laborba. Sri mintákat tudott marni a 193 nm-es excimer lézerrel bármiféle csont-, porc - vagy hússzövetbe. Számomra ez volt a heuréka pillanata, feltaláltuk a sebészet egy új formáját! Az excimer lézer UV fényét használva extrém tiszta vágást tudtunk ejteni a környező szövet sérülésének veszélye nélkül." - nyilatkozta Wynne a felfedezésről. (Wynne 1981)

Srinivarsan kutatócsoportjához később a szemész professzor Trokel csatlakozott és Braren asszisztált nekik. ArF gázzal és az általa létrehozott 193 nm-es lézer szaruhártyára gyakorolt hatásával kísérleteztek. Közös munkájuk eredménye a szaruhártya felszínét módosító PRK, azaz PhotoRefractive Keratectomy kifejezés és a technika bevezetése. Szabadalmakat is bejelentenek az excimer lézer látáskorrekcióban való használatára. (Trokel 1983)

Ezen előzetes kísérletek után 1988-ban megtörtént az első in-vivo emberi szemen alkalmazott excimer lézeres kezelés. Egy 60 éves hölgynek malignus melanoma miatt eltávolították az egyik szemét. Nála végezték el elsőként az enukleációt megelőzően az első PRK kezelést.

Az első humán, látó szemen végzett excimer lézeres refraktív kezelést Marguerite McDonald hajtotta végre 1988 júniusában Steve Kaufmann szakmai felügyelete alatt. (McDonald 1989)

1990-ben Pallikaris és Burattot egymástól függetlenül kifejlesztette a LASIK technológiát, amely a cornea felső rétegéből lebenyt képez egy mikrotom segítségével, a lézeres felszínformálás ez alatt történik, majd pedig a lebeny visszahelyezhető eredeti helyére. (Pallikaris 1991, Buratto 1992)

A Magyarországról kivándorolt Prof. Juhász Tibor femtoszekundumos lézerével 1998-ban az Egyesült Államokban történt az első lézeres lebenyvágás. (Krueger 1998)

Az Egyesült Államok-beli FDA, mely az új egészségügyi eljárások engedélyezéséért felel az USA területén belül, sorban fogadta el az excimer lézeres refraktív eljárásokat (PRK-1995; LASIK-1996; Femto-LASIK-2001; hullámfront analízisen alapul kezelések-2002). Az FDA által elfogadott dioptriatartományok az 1. táblázatban láthatók.

1. táblázat. A lézerkezelések FDA által elfogadott dioptriatartományai [AAO Refractive Management/Intervention Panel, Hoskins Center for Quality Eye Care. Refractive Errors & Refractive Surgery – 2013. 2013. Retrieved (May 8, 2014)

http://one.aao.org/preferred-practice-pattern/refractive-errors—surgery-ppp-2013.]

Dioptria	LASIK	PRK
Myopia	-14-nél kevesebb; -0.5 és -5 között tartományban lévő asztigmatizmussal vagy anélkül	Maximum -12; maximum -4 asztigmatizmussal vagy anélkül
Hyperopia	Maximum +5; maximum +3 asztigmatizmussal vagy anélkül	Maximum +5; maximum +4 asztigmatizmussal vagy anélkül
Kevert asztigmatizmus	Maximum 6; a cylinderes nagyobb mint a szférikus, és ellentétes előjelű	

Ezek a dioptria határok mára jelentősen csökkentek a potenciális szövődmények lehetősége miatt. (LASIK-nál -8,0 Dpt, PRK-nál -12,0 Dpt a myopia határa ± 5,0 Dpt asztigmatizmussal, hypermetropiában + 4,0 Dpt) Az excimer lézereket széles körben használják napjainkban a sokoldalúságuk, a rövid hullámhossz miatt precizitásuk és a megbízhatóságuk miatt. Gyakorlatilag mindenfajta fénytörési hiba korrigálható a segítségével.

2.3. A szem anatómiája

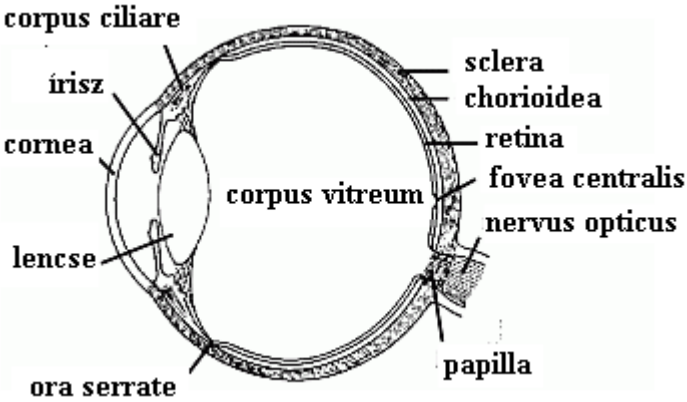
A látószervünk részei a szemgolyó (bulbus oculi), az azt beidegző szemideg (nervus opticus) és a kapcsolódó agyterületek, valamint a járulékos szervek (organa accessoria), beleértve az izmokat (musculi oculi), a könnyszerveket és védőszerveket, melyek a szemhéjak (palpebra) és a kötőhártya (conj unctiva). (Süveges 2015)

A bulbus (2. ábra) a szemgödörben helyezkedik el, elsődleges feladata a fény fókuszálása és elektromos jelekké alakítása, alkalmazkodva a környező

fényviszonyokhoz és a fény forrásához, valamint a fénysugarak fókuszálása az éleslátás területére, a maculára.

A bulbus külső, szaggitális átmérője átlagosan 24 mm. A szemgolyó a szemgödörben orbitális zsírszövetbe van beágyazva, kötőszövetekkel és szemizmokkal rögzítetten.

A geometriai tengely, a cornea és hátul a sclera centrumát összekötő képzeletbeli tengely. Ettől eltérhet az optikai tengely, amely a fény valós útját követi az egyes törőközegeken keresztül a fovea centralis-ig.



2. ábra: Szemgolyó metszete (http://www.elitmed.hu/folyoiratok/lam/0402/5.htm)

A bulbus rétegei kívülről befelé haladva a következők:

A szemgolyó külső, környezettel érintkező burka az ínhártya (sclera) és a szaruhártya (cornea). A geometriai tengelyen centrálisan helyezkedik el a cornea, amely ablakként engedi át a fényt. Egyúttal ez a képezi a szem első és a legnagyobb dioptria értéket képviselő törőközegét. A sclera rostos burokként veszi körbe a szemgolyó maradék részét.

A következő réteg az uvea szőlőszem alakú keresztmetszetben, melynek részei a geometria tengelytől centrálisan kiindulva és onnan távolodva: az írisz (iris), a corpus ciliare és a chorioidea. Az írisz állítható nagyságú blendeként a lencsére bejutó fény mennyiségét szabályozza.

A bulbus burkának legbelső rétegei pedig a neuroretina és a pigmentepithelium. A neuroretina a fényt érzékelő ideghártya, mely megközelítőleg 127 millió receptort tartalmaz. A rá vetülő fény idegi és elektromos jelekké alakulva a nervus opticuson továbbítódik a kapcsolódó, feldolgozást végző agyterületek felé.

A bulbus belsejének részei a következők:

A cornea hátlapja és az írisz/szemlencse elülső felszíne által határolva az elülső csarnok található, benne speciális folyadék, a csarnokvíz kering. A fény útját követve, a geometria tengellyel szintén centrálisan az elülső csarnok mögött a szemlencse található, melynek domborúságát a körülvevő izmok (sugártest vagy corpus ciliare) növelni vagy csökkenteni tudják, ezzel beállítva a megfelelő refrakciót, hogy a retinára éles kép vetüljön a tárgyról.

A szemlencse és az írisz közötti teret hátsó csarnoknak nevezzük.

Az írisz gyök közelében található csarnokzug funkciója a csarnokvíz elvezetése.

A szemlencsét hátulról az üvegtest (corpus vitreum) határolja, mely a szem belsejének maradék részét, megközelítőleg 80%-át kitölti.

A bulbus vérellátását a külső burok középső rétegében lévő chorioidea, valamint a retina artériás érrendszere végzi. A vénák az artériákat kísérik, így a vénás elvezetőrendszer elemei a sclerában található v. vorticosae, valamint az elülső és hátulsó ciliáris érrendszer.

A cornea tápanyag ellátását nem érhálózat, hanem diffúzió biztosítja. Az erek hiánya ad lehetőséget a fény kis veszteségű átjutásának.

A szemgolyó gazdagon innervált. Az agy felé a nervus opticus, a II. agyideg ad közvetlen összeköttetést és érzékszervként tekintett információáramlást. A szemgolyó működését szervként, valamint járulékos szerveinek beidegzését az V. agyideg végzi.

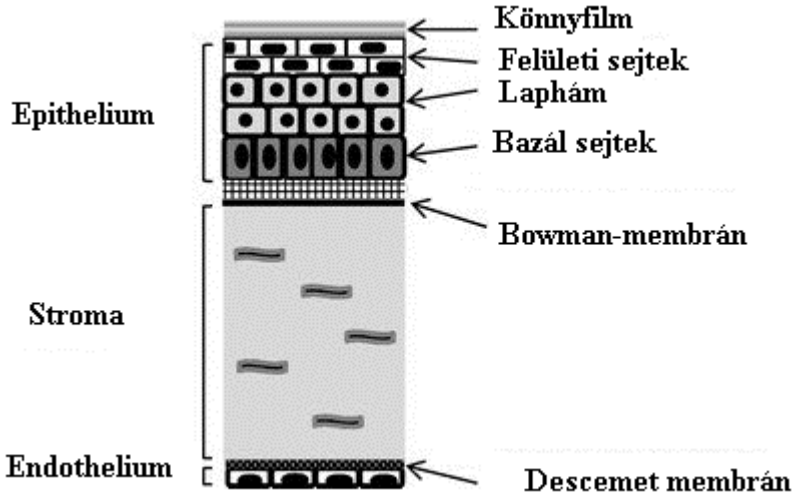
A motorikus működéseket, a szemmozgató, valamint a szem körüli izmokat a III., a IV. és a VI. agyideg innerválja.

Mindezek mellett a szem nyaki sympathicus-ból szimpatikus, a III. agyidegen keresztül pedig paraszimpatikus beidegzést is kap.

2.4. A szaruhártya anatómiája

A bulbus felszíne a cornea és a sclera között kb. 20-80% arányban oszlik meg. A sclera rádiusza 11,5 mm, ívéből a limbusban, vagy a corneoscleráis határ mentén nagyobb görbületével kidomborodik a cornea, melynek rádiusza 7,8 mm.

A szaruhártya vízszintes és függőleges átmérője nem azonos. Függőleges átmérője kisebb, 10,6 mm, vízszintes átmérője pedig 11,7 mm (fiziológiás asztigmia). Vastagsága centrálisan 520 µm, perifériásan 670 µm környékén van átlagosan. Törésmutatója 1,376.



3. ábra: Szaruhártya metszeti szerkezete (https://www.researchgate.net/publication/307979034_Human_corneal_cell_culture_models_for_drug_toxicity_studies/figures?lo=1)

A rendezett kollagén szerkezet, az érhálózat hiánya és a hidratáltsági állapot jó transzparenciát; a könnyfilm-réteg, a szabályos felszín, valamint a corneális törőerő pedig megfelelő refrakciós erőt biztosít, amely megközelítőleg + 43,0 Dpt. A belső struktúrák által kialakított belső nyomás és a környezet külső mechanikai hatása közötti dinamikus egyensúlyban is közel állandó törőerőt kell biztosítani, mindeközben védő funkcióval is rendelkezik traumatikus, kémiai, biokémiai és biológiai hatásokkal szemben.

A cornea rétegei kintről befelé a következők. (3. ábra)

Könnyfilm réteg. 5-10 µm vastagságú a pislogás által fenntartott, és a pislogások között dinamikusan csökkenő vastagságú réteg. Nedvesen tartja a szaruhártyát, hozzájárulva ezzel a felszín transzparenciájához, a törőerő állandó értéken tartásához, valamint az egész szaruhártya élettani- és immunfunkcióihoz. Többek között lipid réteget, vizes fázisban oldott sókat, fehérjéket és glukózt, valamint fehérvérsejteket és mucint is tartalmaz.

A következő réteg az epithelium, mely 5-6 sejtsornyi el nem szarusodó laphám 50-60 µm vastagságban jó regenerációs képességgel. Sejtstruktúrájánál fogva erősen gátolja a folyadéktranszportot. A látható fénytartományában nagymértékben átlátszó, de jelentős védelmet nyújt az UV sugárzással szemben. UV-B és UV-C tartományban nagyon abszorbens, így védve meg a szem mélyebb rétegeit az UV-C sugárzás roncsoló hatásaitól.

A harmadik réteg a Bowman-membrán vastagsága 8-12 µm. Rendezetlen transzparens kollagén rostrendszer, mely csak a corneára jellemző, a sclerában nem folytatódik. Kórokozókkal, deformációs hatásokkal szemben barriert képez, jelentős szerepe van a szaruhártya mechanikai stabilitásában. Sérülése, eltávolítása esetén nem regenerálódik.

A cornea teljes vastagságának 90 százalékát a stroma adja. Négyötöd részben kollagén rostokból, kisebb részben alapállományból és sejtes elemekből áll. Több mint kétharmadában vizet tartalmaz. A kollagén lamellák nagyfokú rendezettséget mutatnak, ez elősegíti a deformációval szembeni alakstabilitást, így az optikai paramétereinek állandóságát is, beleértve az átlátszóságot, a törésmutatót és a görbületi sugarat is. Normál körülmények között véredényeket és nyirokereket nem tartalmaz, szenzoros idegrostjai a mélyebb rétegektől a cornea felszíne felé haladnak. A stroma-lamellákba ágyazva hálózatszerűen helyezkednek el a csillag alakú keratocyták. A stroma integritásának sérülése esetén a sérülés helyére vándorolnak, majd a sérülés típusától függően átalakulnak és részt vesznek a reparációban, a kollagén rost termelésben. A sérüléstől függően redukálódott transzparenciájú, vagy teljesen átlátszatlan hegszövet képződik.

A lézersugár által okozott abláció kapcsán ez nem kívánt posztoperatív hatást jelent, így mindenképpen kívánatos a keratocyták responziós küszöbe alatt tartani a lézernyaláb

által kiváltott traumát. Ez nagyobb mértékben a kialakuló hőmérsékleti viszonyokat, kisebb mértékben a lézernyaláb mechanikus sokkhatását jelenti.

A megközelítőleg 10 µm vastagságú Descemet membrán a stroma és a legbelső corneális réteg, az endothelium közé ékelődik. Tulajdonképpen az endothel sejtjei által termelt módosult bazálmembrán. Szerkezetileg lamellákból és kollagén rostokból áll, melyek az átlátszóság mellett rugalmasságot adnak. Periféria felé haladva normál körülmények között vastagodik, patológiásan, és a kor előre haladtával teljes területén megvastagodhat. A Bowman-membránnal szemben képes bizonyos mértékű, nem nagy kiterjedésű regenerációra.

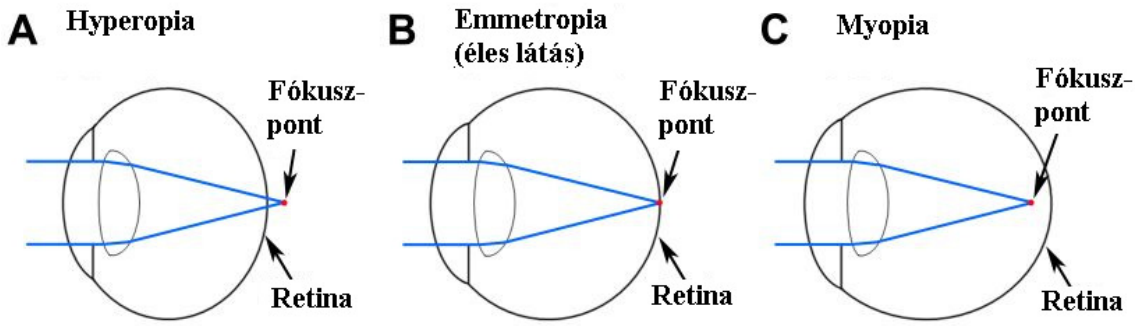
A szaruhártya legbelső rétege, az egyetlen sejtsorból áll 5-6 µm vastagságú endothel biztosítja a teljes szaruhártya víztartalmának fenntartását, így a cornea törésmutatójának és egyéb optikai paramétereinek állandóságát is. Patológiásan, valamint a korral az egységnyi felületre eső sejtszám csökken, emiatt rendezett szerkezetük rendezetlenné válik, ami transzparenciacsökkenéséhez vezet. Ez a sejtréteg emberben nem reprodukálódik. Az endothel sejtek funkciója a metabolikus pumpa, amely a folyadékot a corneából kifelé pumpálja, a szaruhártya nagy vízmegkötő képessége miatt kialakuló folyadékáramlás kiegyensúlyozására.

A corneát a nervus trigeminus sűrűn innerválja. Az idegek a limbus környéken jutnak be a stromába, fájdalomra és hőre érzékenyek. A perifériától a centrum felé haladva egyre érzékenyebbekké válnak. Regenerációjuk lassú, lézeres abláció után 3 hónap alatt regenerálódnak, de még egy évvel később is mutathatnak szerkezeti és működésbeli differenciát. A trigeminusban meglévő herpes simplex trauma, irradiáció hatására aktiválódhat, így ez az excimer lézeres kezelés kontraindikációja lehet.

Az endotheliumból az elülső csarnok irányában ható víz- és iontranszport folyamatot a könnyfilmtől az epithel felé irányuló transzportfolyamat tartja egyensúlyban. Így a transzparencia és a corneális refrakció állandósága szempontjából a könnyfilmréteg fenntartása, illetve műtét közben speculum alkalmazása mellett a felszíni nedvesítés elsődleges feladat. A cornea oxigénigényét szintén felszíni transzportból, az epithel és az endothel irányából is fedezi, így a felszínek épsége, úgymint a cardiopulmonális funkció megfelelősége a megfelelő oxigénellátás feltétele.

2.5. A szem fénytörési hibái, myopia, hyperopia, asztigmatizmus

A bulbus refrakciós közegei ideális esetben úgy törik meg a fényt, hogy az akkomodálatlan szem esetén a végtelenből érkező, azaz párhuzamos sugarak a retinán fókuszálódnak. (4. ábra (B)) Ha a fénysugarakat eltérítő törőerő túl kicsi, vagy a szem hossztengelye rövidebb az átlagosnál, akkor a fénysugarak nem törnek meg eléggé, és a fókuszpont a retina mögött van, hyperopiáról vagy hypermetropiáról beszélünk. (4. ábra (A)) Ha a törőerő túl nagy, vagy a szem tengelye hosszabb az átlagosnál, a fénysugarak túlságosan megtörnek, a retina előtt képződik a fókuszpont, ezt hívjuk myopiának. (4. ábra (C)) Ha a törőerő különbözik egymásra merőleges metszetekben, akkor pedig asztigmiáról, másnéven cilinderes vagy hengeres eltérésről beszélünk. Ebben az esetben nincs fókuszpont, mert a fénysugarak nem egy pontban metszik egymást, hanem két egymásra merőleges fókuszvonalon.

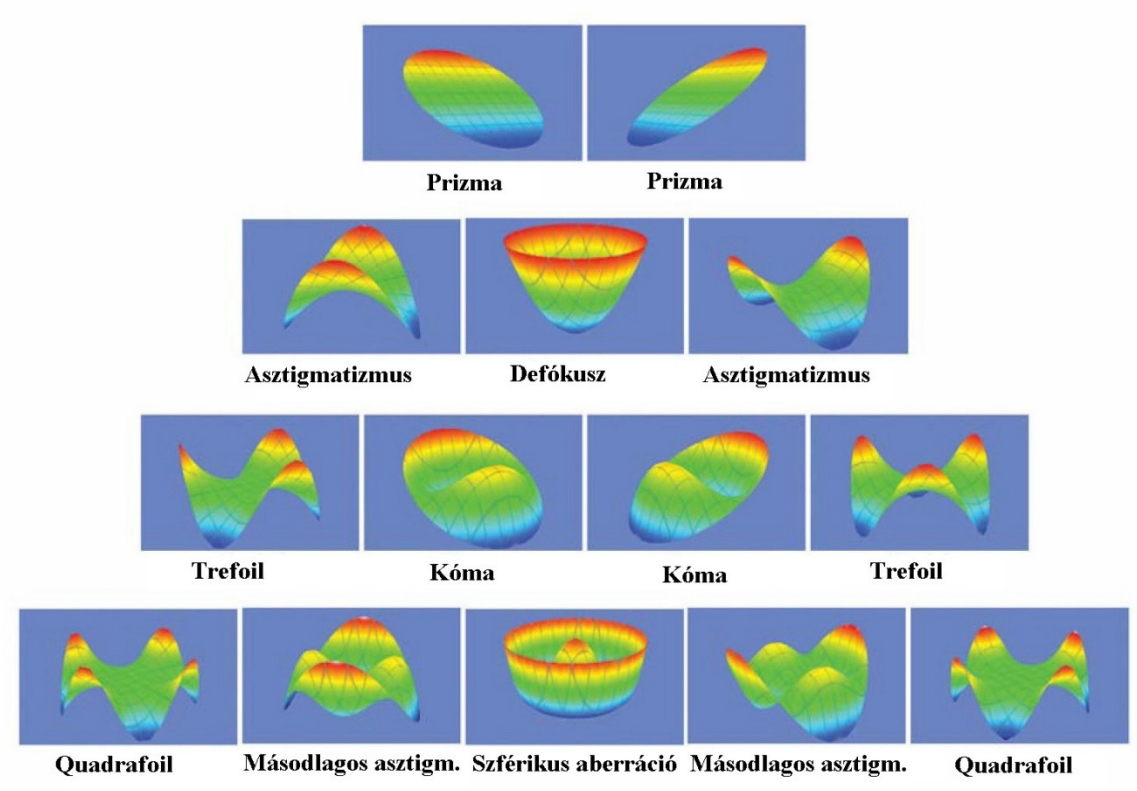


4. ábra: Hyperopia, emmetropia, myopia

(https://blogs.plos.org/biologue/files/2015/09/myopia-diagram.jpg)

A szem, mint optikai leképező rendszer azonban nem mentes az olyan optikai hibáktól, amelyek nem írhatók le myopiával, hyperopiával vagy asztigmiával. A szaruhártya felszíni egyenetlenségei, belső struktúrájának lokális változása, de a lencse és az egyéb rétegek kis optikai eltérései is csökkentik az optikai rendezettséget. Ennek egyik leggyakrabban használt matematikai leírása a Nobel díjat is elnyert dán fizikustól, Frist Zernikétől származik.

A Zernike polinomok egy kör alakú felszín ortogonális felbontására szolgáló polinom sorozatot alkotnak. Ez a sorozat a kör alakú felület miatt alkalmas a szem törőerejének, a hullámfront hibájának leírására. A Zernike piramis a polinom sorozat különböző rendű elemeinek reprezentatív ábrázolása. (5. ábra)



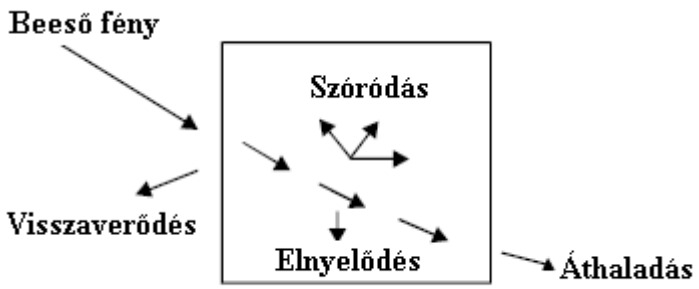
5.ábra: Zernike piramis 1-4 rendű elemei, az optikában használt elnevezéseikkel (https://www.healio.com/ophthalmology/journals/jrs/2006-11-22-9/%7Bd884a597-0954-4f8f-8563-a06e9296b9fb%7D/reproducibility-of-wavefront-measurements-using-the-ladarwave-aberrometer)

A piramis másodrendű sorának defókusz eleme felel meg előjelétől függően a myop vagy hyperop, az asztigmatizmus két ortognális komponensének kombinációja pedig az adott fokú hengeres eltérés leírásának.

A szaruhártya felszín lézeres módosítása során az ideális, emmetróp törőerő létrehozása érdekében a felszíni eltérések gyakorlatilag minden formája kezelhető.

2.6. Lézerfény-szövet interakció

Amikor a lézerfény anyagi felszínt ér, visszaverődhet, megtörhet, szóródhat, elnyelődhet, vagy áthaladhat. (6. ábra) (Das 1991)



6. ábra: Visszaverődés, szóródás, törés, elnyelődés, áthaladás (Chopra 1992)

A lézerfény elsődleges hatása az elektromágneses sugárzás elnyelésével kezdődik. (Elliott 1995) A hatást a Lambert-Beer törvény írja le:

$$I_{(z)} = I_o \exp^{(-\alpha z)}$$

ahol z az optikai tengely mentén a felszíntől mért távolság, $I_{(z)}$ az intenzitás z távolságban, I_0 a kezdő intenzitás, α a közeg abszorpciós együtthatója. (Niemz 2004)

A másodlagos hatás a lézerfény paramétereitől (frekvencia, hullámforma, energiasűrűség, ismétlési frekvencia, pulzushossz, beesési szög), az anyag optikai és hőmérsékleti relaxációs paramétereitől (szín, kémiai összetétel, mely jelentős részben a víztartalomtól függ, élő szövet esetén vérkeringés, pigment tartalom), a környező anyagminőség paramétereitől és a hatásidőtől, valamint az ezek miatt kialakuló termikus relációktól függ. (Chopra 1992, Ansari 2013, Hood 2016) A felsorolt paraméterektől függő hatások különböző arányú kombinációja gyakorlatilag végtelen. (Dederich 1991) A hatások fototermikus, fotokémiai és fotomechanika (fotofizikai) csoportokba sorolhatók, és egy konkrét hullámhossz és anyagi vagy szöveti alkotók esetén ezekből variálódnak.

Az abszorpciós, vagy penetrációs mélység az anyagba való behatolás képessége, mely megegyezik az α abszorpiós koefficiens reciprokával, és megmutatja, hogy milyen mélységben redukálódik a felszínre beeső fény energiájának 37%-ára. A penetrációs mélység függ az anyagtól és a hullámhossztól, például emberi bőr esetén az infravörös és a látható fény vörös tartományában nagyobb, itt szövet esetén kb. 1 mm-es nagyságrenden belül van, az UV felé csökken. (Julia 1998, Esnouf 2007) Az ArF lézer

193 nm-es hullámhosszúságú és ns-os pulzushosszú fénye emberi szövet esetén gyakorlatilag közvetlenül a felszínen elnyelődik. (Krauss 1986)

Ultraibolya tartományú lézerfény elnyelődése során a fototermikus, fotokémiai és fotomechanikus hatás kombinálódik. Ha a nyaláb jóval rövidebb (<20 ns) a termális relaxációs időállandóknál, a nyaláb elnyelődésekor a fotoabláció jelensége játszódik le, amiben küszöbérték figyelhető meg. Egy adott küszöb energiasűrűség alatt az energia túlnyomórészt hővé alakul és relaxálódik. Az ennél magasabb értéknél az energia küszöb feletti része az anyag termális relaxációs időállandójához képest nagyságrendileg rövidebb impulzushossz, valamint a kis térrészben koncentráltan abszorbeálódó nagy energiasűrűség miatt a molekuláris kötések közvetlen felbomlását eredményezi. A molekuláris fragmentumokat a felszabaduló kinetikus energia (fotomechanikai hatás) katapultáltja a felszínről, így füst, vagy élő anyag esetén szöveti debris keletkezik.

Az ezt kifejező d(F) ablációs mélységet az alábbi képlet írja le.

$$d(F) = \frac{1}{\propto_{eff}} ln\left(\frac{F}{F_{th}}\right)$$

Az F_{th} a küszöb energiasűrűség, ami felett az abláció megfigyelhető. Az α_{eff} a valós abszorpciós koefficiens, mely az anyagra jellemző mennyiség. Így az ablációs mélység is anyagra jellemző mennyiség, különbözik PMMA és élő corneális szövet esetén. (Allen 2010)

A lézer energiájának hővé váló és relaxálódó része az anyagminőségtől függően egyrészt hőkondukcióval terjed, eloszlik az anyagon belül, másrészt hőkonvekcióval adódik át a felszínnel érintkező levegőnek, harmadrészt termikus sugárzással sugárzódik le a felszínről a környezet felé. Ablációkor a hőenergia egy része távozik azzal az anyagmennyiséggel, amely katapultál a felszínről.

Így a nagyobb ismétlési frekvencia más tekintetben azonos nyaláb esetén a kondukcióra, a konvekcióra és a termikus lesugárzásra kevesebb időt hagy, ugyanakkor pont az az anyagrész ablálódik és távozik a felszínről, amely több termikus energiával rendelkezik.

In vivo körülmények között vizsgálva mindezen hatások kényes egyensúlyát befolyásolja még a nagyobb víztartalmú szövet jelentősebb kondukciója, a szaruhártya

felszínének párolgással történő hőleadó képessége, valamint a belső csarnokvíz-keringés. Corneális szöveti abláció során a lézerfény energiája a szén-szén és szén-nitrogén molekuláris kötéseket szétbontja. Mindeközben nem idézi elő a corneális szövet termikus sérülését és így szenesedést, koagulációt sem. (Bende 1988) Az inter- és intramolekuláris kötések felbomlásakor keletkező kinetikus energia a fent kifejtetteknek megfelelően katapultálja a felszínről a molekuláris fragmentumokat, ami így szöveti gőzként, más néven debrisként távozik a légtérbe.

Ezen gőzök hatékony elszívása lényeges technikai feladat az orvosi lézerkészülékek tervezési és konstrukciós lépései során. A szakirodalom ugyan foglalkozik ezzel a témával (Dorronsoro 2008, 2011), ám korántsem azzal a részletességgel, amely ennek lényeges voltát a helyén kezelné.

A fototermikus biológiai hatásokat tekintve 42 és 50°C között pár percet meghaladó hipertermia esetén a sejtmembrán sérül, szöveti nekrózis következhet be. 60°C környéke nagyon kritikus a fototermikus hatások szempontjából, ezt elérve a fehérjék és kollagének denaturálódása a szövet koagulációjához vezet. 80°C környékén a membrán permeabilitása drasztikusan megnő, a fenntartott kémiai egyensúly jelentősen megváltozik. 100 °C a vaporizáció, 150 °C pedig a karbonizáció határa. (Niemz 2004)

193 nm-es hullámhosszon az energia egy kis része abszorbeálódva hővé válik, azonban a szaruhártya hőmérséklete a biztonsági szempontból kritikusnak elfogadott 40 °C-ot nem éri el. Mindezt megerősítették a nagyfelbontású hőkamerával dolgozó tanulmányok is. (De Ortueta, 2018)

Ugyanakkor az ultragyors hőkamerás vizsgálatok in-vitro disznószem excimer lézeres ablációja során végzett mérések esetén 100 °C feletti értékeket is mértek. (Ishihara, 2002) Ennek oka egyrészt az élő szövet és az in vitro mérés közötti különbségek, jelentős részben a csarnokvíz-keringés hiánya. Másrészt a magas hőmérséklet csak térben és időben nagyon lokalizáltan, azaz nagyon kicsit területen és nagyon rövid ideig áll fent, a hőmennyiség a fentebb ismertetett hőterjedési módokon azonnal eloszlik. A szaruhártya egészének hőmérsékletére tanulmányoktól, vizsgálati körülményektől, eszközrendszertől függően enyhe emelkedés vagy süllyedés a jellemző.

Az ablálódó szövet mennyisége arányos a pulzus energiasűrűségének eloszlásával, amely a Gauss eloszlást követi, így a szöveti felszínről ennek megfelelő

anyagmennyiség lelökődését eredményezi. A corneális szövetben 193 nm hullámhossz esetén a fotoabláció eléréséhez minimum 30 mJ/cm^2-es szükséges. (Berns 1999) 160-180 mJ/cm^2-es pulzusok esetén a corneán 0,21 - 0,27 µm ablációs mélység mérhető pulzusonként. (Seiler 1993)

2.7. Excimer lézerek felépítése és működése

2.7.1. Excimer lézerek működésének fizikai alapjai

Az excimer kifejezés az „excited" és a „dimer" szavakból létrehozott kifejezés, amely gerjesztett dimert jelent, és röviden kifejezi ezeknek a kémiai lézereknek a lényegét. Egy fémből készült légmentesen lezárt csőben nemesgázt tartalmazó gázkeverék van, mely elektronnyalábbal vagy nagyfrekvenciás elektromágneses térrel gerjesztett állapotba hozunk, melyet populáció inverziónak hívunk. Az alapállapotban nem, vagy nagyon kevéssé reakcióképes gázban a gerjesztés hatására molekuláris kapcsolatok alakulnak, dimerek vagy nemesgáz-halogéngáz keverék használata esetén komplexek keletkeznek. A szabad alapállapotba történő visszatéréskor leadja a kötési energiájának megfelelő többletenergiáját, mely így a gázra jellemző állandó.

$$E_2 - E_1 = \Delta E = h\nu$$

A szemészeti lézerberendezésekben használt ArF gázkeverék az UV-C tartományba eső 193 nm hullámhosszúságú fotonokat bocsát ki. Amennyiben a csőben használt gázkeverék nemesgáz és halogén elegye, kémiai szempontból helyesebb a gerjesztett komplex kifejezés használata (excited complex: exciplex) az excimer helyett.

A lézerfény létrehozásához szükséges indukált emissziós hullám feltétele, hogy a gázban lévő atomok nagyobb része legyen dimer vagy komplex állapotban, mint alapállapotban. A gázon áthaladó fotonok indukált emissziót váltanak ki, a gerjesztett állapotban lévő molekulákat azonos fázisban lévő, azonos frekvenciájú fotonok kibocsátására kényszerítik. A cső két végén elhelyezett két tükrön visszaverődött fotonok a gerjesztett gázon újra áthaladva láncreakciószerűen sokszorozódnak. Az egyik végtükör nagy visszaverődési képességű (High Reflection mirror, HR) mely a rá eső fotonok nagy részét (>99%) visszaveri. A másik tükör a kicsatoló tükör (Outcoupling mirror, OC), amely a fotonok kis részét veri vissza (<4%), a nagy részét átereszti, így a csőből kiengedi.

A fotonok keletkezése szempontjából kiemelt az OC és HR tükrök által kijelölt tengely. Azon fotonok amelyek e tengely mentén keletkeznek és a HR tükör felé indulnak el, egy visszaverődés után az OC tükör fele tartanak, majd azon keresztül elhagyják a csövet, azaz kicsatolódnak. Azon fotonok, melyek ezen a tengelyen keletkeznek, de az OC tükör felé indulnak, visszaverődés nélkül kicsatolódnak. Mindkét csoportba tartozó fotonok csőben megtett útjuk során a gázon áthaladva a gerjesztett dimereket vagy komplexeket indukált emisszióra kényszerítik, amelyek populáció inverziót idéznek elő, újabb és újabb azonos irányú frekvenciájú és fázisú fotonokat hoznak létre. Minden más foton, keletkezzék bár a HR-OC optikai tengelyen, vagy azon kívül, elnyelődik a lézercső vagy az OC-tükör hosszú, henger alakú szerelvényének falában.

Az OC tükrön kijutó fotonokról elmondható a lézerfény kritériumai közül az azonos hullámhosszúság, hiszen azt meghatározza a használt gáz elegye. Teljesülnek az alacsony divergencia feltételei is, amennyiben a kicsatoló tükör relatív kis keresztmetszete, és az HR-OC tükrök felületének párhuzamossága biztosított. A polarizáltság azonban a spontán emisszió nagy aránya miatt nem igaz, ehhez az OC transzmissziós értékének relatív nagysága miatt nem történik a csövön belül elegendő számú reflexió.

Az excimer lézerek ismétlési frekvenciája néhány 10 Hz és néhány kHz közé esik, a pulzushossz pedig 20 ns-nál rövidebb. Az orvosi gyakorlatban használt lézerek tipikus pulzusenergiája néhány mJ. A lézerfejből az OC oldalon kilépő nyaláb átmérője 2-3 mm, alakját a tükrök alakja határozza meg. Az energia eloszlása nem a Gauss eloszlást követi, hanem egyenetlen, kisebb nagyobb foltokban energiamaximumokat mutat (hot-spot) a lézerfej belső struktúrájától függően.

2.7.2. Excimer lézerkészülékek generációi

A korai lézerek számos korláttal rendelkeztek. Myopiás törőerő kezelésére voltak csak alkalmasak. Az első Broad Beam lézerek a lézer műszaki paraméterei, elégtelen energiastabilitásuk miatt nem voltak képesek létrehozni a tervezett szaruhártya-alakot, valamint a nagy ablációs mélység is rontotta az eredmények megjósolhatóságát. (Müller 2004) Két lézerimpulzus sorozat energiája között átlagosan 11.02% differenciát mértek,

az energia folyamatosan csökkent a kezelés alatt, a teljes energiaveszteség pedig akár 40-50%-os is volt. (Poirier 1994)

1. generáció: pre-klinikai fázis (Touton, VISX, Summit)
   A műszaki és biológiai szempontból is kísérletes időszak technikai színvonala kezdetleges és esetleges volt.

2. generáció: Broad Beam, állandó optikai zóna.
   A teljes kezelési átmérőnek megfelelő lézernyalábot használt a belső, a kezelt dioptriának megfelelő maszkokkal vagy diafragmákkal. A szöveti gőzök eltávolítása általában nem volt megoldott, így azok a kitakarás okozta elnyelődés miatt úgynevezett centrális szigeteket okoztak. (Levin 1995, Lin 1994)

3. generáció: Scanning-slit technológia, multizónás kezelések.
   Tulajdonképpen továbbfejlesztett Broad Beam technika, változtatható optikai zónával. Egy forgásra képes rés keresztmetszetű lézernyaláb szkenneli végig a kezelendő területet. (Fiore 2001)

4. generáció: Flying spot lézerek, beépített szemkövető, hyperopiás kezelések.
   A néhány mm keresztmetszetű, jellemzően Gauss-energia eloszlású nyaláb egységnyi lövésekkel térben és időben elszórtan hozta létre a kívánt refraktív eredményt. Az elszórtan elhelyezett abláció az egyenletesebb hőmérsékletemelkedést és az abláció pillanatában felszabaduló szöveti gőz kitakaró hatását csökkenti.

5. generáció: Hullámfront-vezérelt és –optimalizált kezelések.
   Az aberrometriás mérés és a Zernike polinom szerinti felbontás figyelembevétele a kezelésekkor. A szem preoperatív aberrometriás térképére tervezi meg számítógép segítségével a kezelést.

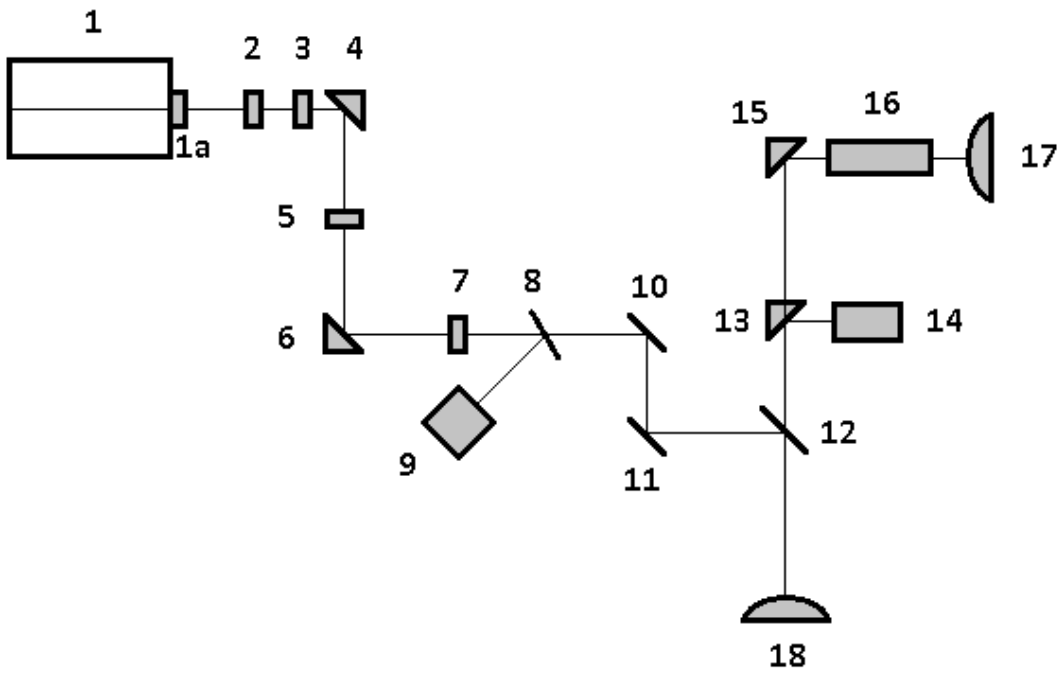
6. generáció: Nagy ismétlési frekvenciájú lézerfej, valamint nagyfrekvenciás szemkövető.

A fő cél minél több környezeti változó kézben tartása, optimális pupillaméret kiválasztása, továbbfejlesztett ablációs profilok, a ciklotorzió folyamatos követése és a lézernyaláb ennek megfelelő igazítása, egyes rendszereknél a szaruhártya-vastagság kezelés közbeni folyamatos követése. (El Bahrawy 2015)

2.7.3. Optikai út és továbbítás, a modern excimer lézerek felépítése

A lézerkészülék optikai elemeiből álló optikai út feladata, hogy a lézerfejből az impulzusokat formálva és előre definiált 10 mikrométer nagyságrendű tűrésen belül a szaruhártya pontosan meghatározott helyére juttassa még akkor is, ha közben a szem centiméteres nagyságrendű elmozdulást végez.

A 7. ábrán egy tipikus lézerkészülék optikai útja és a legszükségesebb optikai elemek láthatók.



7. ábra: Excimer lézer készülék sematikus ábra

1, Lézerfej

1a, Kicsatoló (OC) tükör

2, Beam shaper (nyalábsimító)

3, Szórólencse

4, Tükör

5, Maszkoló rés

6, Tükör

7, Gyűjtőlencse

8, Nyalábosztó

9, Energiamérő

10,-11, Szkenner tükör

12, Tükör

13, Félig áteresztő tükör

14, Szemkövető rendszer IR kamerája

15, Félig áteresztő tükör

16, Binokuláris mikroszkóp

17, Mikroszkóp okulárja

18, Kezelt szem

A lézerfejből (1) az kicsatoló tükrön (OC) (1a) keresztül kijutó impulzus még nem egyenletes energiaeloszlású, ahogy az korábban említésre került. Az első lépés ennek egyenletessé tétele, melyet diffúzan szóró kristálylap (Beam shaper, homogenizátor) (2) végez, homogénebbé téve a nyalábot.

A lézerfejtől a szaruhártyáig akár másfél-két méternyi utat is meg kell tennie az impulzusnak a nyalábformáló és irányító optikai elemeken keresztül. Ha ez a levegőben történik, mint az első generációs lézereknél, akkor jelentős energiaveszteséggel és ózonképződéssel lehetne számolni, utóbbi folyamatosan elkeveredne a műtő légterében. Ezért a legtöbb gyártó az impulzust az út legalább 50 %-ában, de akár 60-70%-ban is egy légmentesen zárt csőben, vákuumban vagy valamilyen gázban (N_2) vezeti. A csőbe történő be- és az onnan való kilépés valamely optikai elemen keresztül történik. A belépés történhet például a homogenizáló kristályon (2) vagy a szórólencsén (3) keresztül, a kilépés pedig a (7)-el jelölt gyűjtőlencsén keresztül. Mivel ezen optikai elemek két oldalán nagy nyomáskülönbség mérhető, az ennek következtében kialakuló deformációval az optikai elem méretezésekor számolni kell.

A homogenizálás után a közel párhuzamosan futó nyalábot szórólencsével enyhén széttartóvá tesszük (3), így növelve a nyaláb keresztmetszetét, csökkentve a haladás közbeni veszteséget, növelve a soron következő tükrökön (4, 6) a visszaverődésre használt felületet, és ezzel növelve a tükrök élettartamát. Olyan megoldások is vannak, ahol a 3-al jelölt lencse gyűjtő, így a nyalábot fókuszálja az 5-el jelölt résre, amely így a nyalábot széleit maszkolja. Ez a maszkolás lehetséges később is, a 7-el és 10-el jelölt elemek közötti szakaszon.

A nyaláb a 7-el jelölt gyűjtőlencsén kilép a védőgázzal vagy vákuummal feltöltött szakaszból. Ez a gyűjtőlencse már közvetlen a szaruhártyára fókuszálja a nyalábot, ezért a hatásos nyalábátmérő és az abláció szempontjából precíz beállítása kritikus fontosságú.

Ha a nyaláb energiájának mérése nem történt meg részben áteresztő tükörrel közvetlen a fejből való kilépéskor, akkor a 7-es lencse után meg kell tenni, hogy az energia szabályozhatósága biztosítva legyen. Féligáteresztő tükör (8) veri vissza a nyaláb energiájának néhány százalékát egy energiamérő (9) felé. Egyes gyártók több helyen is mérik az energiát.

A szaruhártya megfelelő pontjára való továbbítást az X és Y tengely szerinti két, galvanométer elven működő szkenner (10, 11) végzi, amely másodpercenként akár több ezer pozíciót tud felvenni elhanyagolható mértékű túllendüléssel.

Az utolsó optikai elem egy tükör, a szaruhártyára érkezés optikai tengelyét jelöli ki. Szerepe a nyaláb szaruhártyára irányításán túl a mikroszkóp és egyes készülékeknél az infravörös kamera felé történő képtovábbítás, valamint esetlegesen a fixáló fény mutatása a páciens felé.

A szem kezelés közben elmozdulhat. Mivel már 10 mikrométeres pontosság is hatással lehet a posztoperatív eredményre, ezért a lézernyaláb pozícionálásakor már az ilyen nagyságrendű elmozdulásokra is reagálni kell.

Korábban ezt a problémát vákuumgyűrűs rögzítéssel oldották meg, a kezelés alatt fix pozícióban tartva a corneát. A következő technikai megoldás az volt, hogy a kezelési zónánál nagyobb átmérőjű fémgyűrűt helyeztek a szaruhártyára, amely jó optikai kontrasztot adott egy követő kamera és egy feldolgozó algoritmus számára. Az elmozdulás mértékével pedig korrigálták a szkennerek mozgását. Az elmúlt 15 évben általánosan alkalmazott megoldás pedig a szaruhártya erőteljes infravörös fényű megvilágítása és egy infravörös kamera, amely a pupilla-írisz által jelentett kontrasztot használja ki nagy frekvenciával (1000 Hz vagy több) mérve a pupilla elmozdulását, majd korrigálva a szkennerek mozgását. Így a közepes mértékű nystagmus sem jelent kontraindikációt.

A szemgolyó álló és fekvő testhelyzet közötti ciklotorziója akár 10-15° is lehet, és kezelés közben dinamikusan változhat. Bizonyos lézertípusok a szaruhártya infravörös

tartományban mutatott egyedi mintázatát azonosítva képesek az elfordulást is megmérni, majd ez alapján a szkennerek mozgásával lekövetni, a nyalábot ezzel megfelelően pozícionálni, így a szem elmozdulásának hatását teljesen kizárni. A szem nagyobb mértékű elmozdulása azt eredményezné, hogy a lézerimpulzus már nem merőlegesen, hanem a tervezetthez képest kisebb szögben éri el a szaruhártya felszínét, így az abláció okozta szöveti abláció sem a tervezett mértékű, amely nem a kívánt posztoperatív felszínt és ebből következően eltérő refrakciót eredményezhet. Ezért egy adott mértékűnél nagyobb elmozdulás esetén a kezelés leáll, a készülék jelzi a kitérését, és addig nem is folytatja, amíg a visszapozícionálás meg nem történik.

A kezelés tervezését végző számítógép az adott lézertípusnál egy lézerimpulzus okozta abláció, valamint a páciens szaruhártyájának meglévő paraméterei és a kívánt alak ismeretében kiszámolja a szükséges abláció mértékét, megtervezi a kezelést. A szükséges lézerimpulzusok száma a lézer paramétereitől, a nyaláb alakjától és energiaeloszlásától függ. A lövéseket térben és időben úgy osztja el, hogy számol az abláció közbeni enyhe felszíni hőmérsékletemelkedéssel, és azt egyenletesen elosztja a szaruhártya felszínén, így a nem alakulnak ki lokális forró pontok. Ezeket a lézer készülékeket hívjuk flying-spot, vagy repülőpont-technikás lézerkészüléknek. Az elmúlt évtizedben már gyakorlatilag minden készülék ezen az elven működik.

Az abláció során keletkező molekulatöredékek lelökődve a felszínről szöveti füstöt (debris) képeznek, melynek eltávolítása fontos szempont két lényeges ok miatt is. Az első, hogy a keletkező füst orral jól érezhető szaga a műtőben tartózkodók számára zavaró lehet.

A második, lényegesebb szempont viszont már a lézer működőképességét érinti. A lézerekkel foglalkozó mérnökök és fizikusok napi praxisából ismert, hogy ami emberi orral érezhető, azt a lézerberendezés is „érzi”. A levegőben keringő részecskéken törik, szóródik és elnyelődik a lézersugár energiájának egy része. Mindez igaz az ablációkor keletkező füstre is. A felszínről katapultáló ablációs maradék a következő lézernyaláb útjában állhat, és csökkentheti annak energiáját, megváltoztatva annak ablációs hatását. Ezen két ok miatt a keletkező szöveti debris eltávolításával foglalkozni kell.

2.7.4. Elszívó egység

Az abláció során keletkező szöveti maradékok (szöveti debris) és molekulagőz eltávolítására szolgáló elszívórendszer a kezdetektől része az excimer lézereknek.

A legalább kétfokozatú, előszűrőből és fő szűrőegységből álló szűrősorral ellátott légszivattyút szokás a lézer berendezésbe, a burkolat alá építeni, de vannak külső, kompakt elszívót alkalmazó megoldások is. A leginkább porszívóhoz hasonlító működési elv nagyon egyszerű, lényegi része egy villanymotorral mozgatott ventilátor, mely a levegőt áramlásba hozva mozgatja a csőrendszerből a légszűrőkön keresztül. A szűrt levegő a motort hűtve áramlik ki a külső légtérbe.

A légszivattyún és szűrőn kívül a készülék funkcionális része még a csőrendszer, mely a debrist szállítja. Az elszívó csőrendszer száját minél közelebb kell helyezni a műtéti területhez a nyaláb kitakarása nélkül, ennek érdekében az esetek többségében valamely fém tartószerkezettel behajtható vagy a területhez mozgatható karra van rögzítve a cső vége.

A szűrő fokozatok csereperiódusa gyárilag előírt és vagy időhöz, vagy kezelésszámhoz kötött.

Az elszívó indítása a kezelést indító lábpedálról automatikusan vezérelt. Néhány gyártó figyelembe veszi az elszívó motor felpörgési idejét, valamint a tervezett légáramlás kialakulási idejét, és a pedál lenyomása után latenciaidőt hagy, így a lézercső gerjesztése az elszívó indulásához képest késleltetve indul. Más gyártók nagyobb teljesítménytű villanymotor segítségével érik el, hogy a megfelelő áramlási volumen időben kialakuljon.

2.7.5. Miért fontos a preoperatív kalibráció?

A gyártók által kötelezően előírt, rendszeres gyakoriságú karbantartás, azaz Technical Security (Safety) Check (TSC), vagy más gyártóknál PM (Preventive Maintenance) alkalmával az excimer lézer készülékek teljes átvizsgáláson esnek át. A műszeres mérések során a gyári tolerancia-tartományoknak való megfelelőség is ellenőrzésre kerül.

Szükség van azonban a kritikus paraméterek műtét előtti kontrolljára is. Erre minden gyártó kezelésenkénti, pár óránkénti, napi, heti, vagy havi gyakoriságú teszteket ír elő, melyet a készülék kezelője, az erre kiképzett és feljogosított technikus végez.

Ezek a tesztek egyrészt a lézersugár paramétereit ellenőrzik: az impulzus energiáját, energiaeloszlását, a nyalábátmérőt, a fókusz megfelelőségét. Másrészt tesztelik a scanner, azaz a lézersugár pozícionálásának paramétereit. Szintén ellenőrzésre kerül a koincidencia, azaz a célzófény és az excimer sugár egybeesése. Végül pedig tesztelik a szemkövető rendszert (ET: Eyetracking system), melynek a lézersugár eltérítésében van szerepe.

Az elszívó rendszer tesztelése és a légáramlás mérése nem része közvetlenül a gyártó által előírt napi kalibrációnak. Azonban közvetett módon, a lézerenergia megfelelőségét vizsgáló úgynevezett „fluence" tesztek megfelelősége egyúttal a műtét környezeti kondíciói így a légáramlás is közvetetten validálásra kerülnek.

Magától értetődő a tesztek megfelelőségének kritikus volta, melyek hiányában az esetleges hibák kumulálódnak (error propagation), befolyásolva a refraktív eredményeket, vagy akár a regenerációs fázist is.

2.8. Excimer lézeres sebészeti technikák

Mivel a könnyfilm-réteg vastagság csökkenése és a szem száradása esetleges és több tényezőtől is függ, valamint az epithélium képes a gyors regenerálódásra, így az előkészítés nélküli, in vivo, corneális felszín módosítás pontossága is esetleges lenne, és nem lenne tartós. Így a módszerek mindegyike a nem, vagy relatíve nagyon lassan regenerálódó stroma és/vagy a Bowman membrán módosítását célozza meg, különböző módokon.

2.8.1. PRK - Photorefractive Keratectomy

Ez volt az első technika, amelynél excimer lézerrel módosították refraktív célból a szaruhártya felszínét. Az epithéliumot felszínes érzéstelenítést követően mechanikusan, egy úgynevezett hokikés segítségével távolítják el. Az epithélium és az azt követő Bowman réteg közötti strukturális és anyagi különbség miatt a mechanikus

eltávolításhoz alkalmazott erő helyes megválasztásával az epithélium a Bowman hártyáról maradéktalanul eltávolítható, a Bowman membrán integritásának megváltozása nélkül. Az eltávolítás egy előre megválasztott 6-9 mm-es optikai zónában történik centrálisan az bulbus optikai tengelyére. A kezelendő terület megjelölés egy kör alakú markerrel történik az eltávolítás megkezdése előtt. Ezután úgynevezett hokikés segítségével eltávolításra kerül az 5 rétegű hámréteg általában 8mm-es átmérőben. (8.ábra)

8. ábra: Balról jobbra a használt szemészeti műszerek, körmarker, hokikés, szemhéjterpesztő

Az ilyen módon megtisztított Bowman-membránt kezdi ablálni a lézer. Mivel a Bowman–membrán 8-12 µm-es vastagságával a szemműtét szempontjából nem képez számottevő anyagvastagságot, így a Bowman réteg ablálódása után a felszínalakítás döntő része a stróma anyagában történik. A hegesedés, a keratocyták túlzott reakciójának elkerülésére általában mytomicin-C-t alkalmaznak, a műtét után 30 másodpercig kezelve vele a felszínt. Alapos öblítés után egy védő funkciójú kontaktlencse kerül felhelyezésre, amely kevésbé fájdalmas sebgyógyulást eredményez, és nagyobb komfortérzetet biztosít a páciensnek. Az ephithélium regenerációja 3-5 napot vesz igénybe, de a sejtstruktúra teljes regenerációja akár hónapokig tarthat.

A PRK típusú excimer lézeres kezelés az egyik leggyakrabban alkalmazott eljárás, világszerte a kezelések nagyobb része ezzel a technikával történik. Jó regeneráció és jó posztoperatív refraktív eredmények jellemzik, különösen a 6. generációs lézerkészülékek ablációtervezési, valamint a statikus és dinamikus ciklotorzió követése esetén. (Liu 2017, Peyman 2017, Alipour 2018, Naderi 2018)

2.8.2. Transepithelialis PRK

A PRK továbbfejlesztése, csak néhány éve került be a klinikai gyakorlatba. A hámfosztást is a lézer végzi egy nagyjából egyenletes, kb. 50-60 μm mélységű, optikai zóna szélességű ablációval. Más tekintetben azonos a menete a PRK-nál ismertetettel. A páciens szempontjából jelentős komfort növelés és stressz-szint csökkenést jelent, hogy a speculum-on kívül más műszer nem ér a szaruhártyához, mely a kezeléstípussal kapcsolatos marketing-kommunikáció visszatérő és központi eleme. Szintén a pácienskomfortot növeli, hogy a szabályosabb hámszél miatt egyenletesebb, így békésebb a sebgyógyulás.

A PRK-val azonos refraktív eredmények, jó intraoperatív biztonság, hatékonyság és előre jósolhatóság jellemzi. A refraktív sebészeti módszerek (PRK, LASIK, LASEK, femto-LASIK) hozzávetőleg azonos hosszútávú eredményeket érnek el. A biztonságossági, hatásossági, hatékonysági és jósolhatósági paraméterek is szinte azonosak. (Gershoni 2018, Jun 2018, Yildirim 2018)

2.8.3. PTK – Phototherapeutic Keratectomy

Terápiás célú kezelés a szaruhártya felületei egyenetlenségeinek (haze, hegek) megszüntetésére, valamint recidiváló eróziók kezelésére. Törőerő-változás nem történik, refraktív hatása csak a felszín kis, szigetszerű, lokális eltérései miatti fényszóródás megszűnéséből fakad. Az egyenletes mélységű abláció történhet pontszerűen, vagy adott optikai zónában. Jó eredmények, és a PRK-hoz hasonló posztoperatív komplikációs ráta jellemzi. (Wilson 2017)

2.8.4. LASEK - Laser Epithelial Keratomileusis

Először egy 8-10 mm átmérű peremmel rendelkező gyűrűt helyeznek a corneára központosan a kezelés kívánt optikai tengelyével egyezően. Az ebbe fecskendezett 20%-os alkohol az alatta lévő epithel réteget fellazítja. Ezután egy trepán nevű eszközzel az ephiteliumban vágást hoznak létre, majd az így képzett lebenyt a Bowman hártyától elemelik. A lebeny nyél felé való felemelése után az abláció a Bowman-membránban és a strómában történik, majd a lebenyt visszahelyezik. A szemfelszínre magas víztartalmú lágy kontaktlencsét illesztenek.

Több évtizedre visszatekintő módszer, a PRK után pár évvel jelent meg. A korai szakaszban úgy vélték, hogy a LASEK módszer a PRK és a következőkben bemutatott LASIK előnyeit egyesíti. A hosszú távú a posztoperatív refrakciós eredmények a PRK-nál tapasztaltakhoz képest jelentős különbséget nem mutatnak, a módszer a jelentős posztoperatív fájdalom miatt mégis jóval kevésbé elterjedt. (Jung 2015, Spadea 2015, Teus 2016, de Bernardo, 2018)

2.8.5. LASIK - Laser-Assisted In-Situ Keratomileusis

A LASEK módszerhez hasonlóan itt is lebenyt képzünk, de itt az alkoholos fellazítás helyett egy mikrokeratom nevű, régebben manuális, újabban egy automatikus, precíziós, mechanikus műszerrel egy pontosan kivitelezett, kör alakú vágással hozzák létre a stromában a lebenyt, kb 100-130 µm-es mélységben. Nem választják el körben teljesen, kihagyják a körív egy kb. 70-80°-os szeletét. Ez az úgynevezett nyél (hinge) vagy lebenygallér. A képzett lebenyt a nyél felé felhajtják, a kezelés az alatta lévő szöveti réteg felszínén kezdődik el, így ez a módszer a LASEK-kel ellentétben nem felszíni, a Bowman membrán megmarad. Az abláció utána a lebenyt visszaigazítják a helyére, és amennyiben szükséges, hidratálják. A nyél szerepe a könnyebb visszapozícionálás, valamint a későbbi mechanikai stabilitás növelése.

A módszer refraktív eredményei jók, de a mechanikus vágáshoz kapcsolódó komplikációs lehetőségek csökkentik népszerűségét. A LASIK kezelés dioptria tartománya -8,0 Dpt myopia. Magasabb dioptria kezelés esetén a művi ectasia veszélye nagyobb. (Zhao 2015, Galindo 2016, Katsanos 2018, Mimouni 2018)

2.8.6. Femto LASIK

A módszer a LASIK továbbfejlesztett változata. A lebeny képzése femtoszekundumos elvű, infravörös tartományú lézerrel történik. A μJ nagyságrendű impulzusok a szaruhártyában pontosan beállított mélységben fókuszálódnak. A létrejövő nagy energiasűrűség mikro-gőzbuborékot hoz létre. Több tízezer ilyen gőzbuborék sűrű, néhány mikrométerenkénti egymás mellé helyezésével egységes vágási felületet hoz létre a lézer a corneában, beállítástól függően 90-130 μm-es mélységben. Az operatőr ezután egy mechanikus eszköz segítségével a gőzbuborékokat egyesíti, egységes felszínné alakítva azokat. A LASIK módszerhez hasonló lebeny képződik, de a mikrokeratomnál és az alkoholos fellazításnál pontosabb paraméterekkel. A lebenyvastagság jósolhatósága 30-40 μm-el pontosabb a mechanikus LASIK módszerhez viszonyítva.

A határoló körív vágása is a lebeny alapjához hasonlóan történik (oldalvágás - side cut), és itt is marad a határoló körív mentén egy nem átvágott szakasz, amelyet nyélnek nevezünk. A további lépések az előző két módszerrel azonosak, a lebeny felemelése a side cut-nál benyúlva, excimer lézeres abláció a strómában, majd a lebeny pontos visszapozícionálása, valamint a járulékos műveletek.

A lebenyképzés pontosságának növelése a módszer népszerűségének növekedésével járt együtt.

A PRK-val összehasonlítva a hosszú távú eredmények jók, azonban a cornea biomechanikai stabilitásának posztoperatív változása jelenleg is vita tárgyát képezi. (Hashemi, 2016, Wen 2017, Zhang 2017, Lee 2017, Kanellopoulos 2018, Elmohamady, 2018)

2.8.7. Refractive Lenticula Extraction (ReLEX)

A felsoroltak közül a legifjabb módszer, excimer lézeres abláció nélküli dioptriacsökkentés. A Femto LASIK módszerhez hasonlóan femtoszekundumos lézerrel képeznek felszínt vagy felszíneket, majd a felszínek által körülírt cornea szövetet mechanikusan eltávolítják, ez a vastagságcsökkenés okozza a refraktív változást. Két alapvető módszer terjedt el, a FLEx és a SMILE.

A FLEx (Femtosecond lenticule extraction) módszernél egy előzőekkel azonos elvű, nyéllel rendelkező lebenyt képezünk, az eltávolítandó szaruhártya-mennyiséget pedig egy másik felszínnel körbevágjuk. Ezután az operatőr a lebenyt felemeli, majd a másik felszínt is elválasztva eltávolítja azt. A lebeny visszahelyezés az előzőekkel azonos módon történik.

A ReLEX SMILE módszer a Small Incision Lenticule Extraction rövidítése, ahol az eltávolítandó szaruhártya-mennyiséget két felszínnel körbevágjuk, majd a szaruhártya szélén nyitott egy kis vágással egy erre szolgáló eszközzel az operatőr a felszíneket felszabadítja, és a körbevágott anyagrészt kihúzza a stroma lemezek közül lebeny képzése nélkül. Kiemelendő, hogy ez a kezeléstípus excimer lézeres abláció nélkül történik.

Mindkét módszerről elmondható, hogy kevés a hosszú távú klinikai eredmény, de a rövid távú refraktív eredmények kielégítőek. A kivitelezéssel kapcsolatos komplikációk szempontjából tekintve a FLEx módszer elfogadhatóan biztonságos, a SMILE módszerrel kapcsolatos elégedettség jelenleg is kérdésesnek mondható. (Ganesh 2017, Wang 2017, Hamed 2018, Pavkova 2018)

3. Célkitűzések

A korábbiakban tisztáztuk a lézernyaláb keletkezésének módját, a szaruhártya anyagát, a lézer és a cornea közötti interakciók fajtáit, valamint a lézerrel történő szaruhártya-alakmódosítás fizikai háttérét és technikai menetét.

Az érkező, megfelelően formált és fókuszált lézernyaláb a szaruhártyára érve fotoablációt okoz. A korábban tárgyalt, felszabaduló molekulatöredékek szöveti füst (debris) formájában katapultálnak a felszínről, ezek eltávolítására hivatott a gyári elszívórendszer, melyet szintén tárgyaltunk az előzőekben. A szöveti gőzök elszívási sebességénél azonban a lézernyaláb nagyságrendekkel gyorsabb. A következő érkező lézerimpulzus áthalad a gőzfelhőn, amely szórja és elnyelheti a lézer energiájának egy részét. Ugyanakkor az elszívás okozta légáramlás; továbbá a cornea, mint élő szövet; valamint a lézernyaláb energiája okozta hőmérsékletemelkedés hőegyensúlyt hoz létre. Jelen értekezés célkitűzése ezen hatás vizsgálata köré csoportosul. A következő kérdéseket fogalmaztuk meg:

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.

4. Módszerek

4.1. A témák meghatározása

A célkitűzésekben megfogalmazott kérdések a három méréssorozat köré összpontosulnak, melyek az adott kérdéskört vizsgálják. Az egyes méréssorozatok azok eltérő témája miatt mind egyedi műszerezettséget, kísérleti összeállítást, valamint ezekből fakadó statisztikai feldolgozást és módszereket igényelnek, azonban mindez egyetlen fő téma része volt.

A kísérletekhez gyári beállítású, karbantartott, klinikai kondícióknak megfelelő paraméterekkel rendelkező excimer lézer készülékeket használtunk, melyek alább részletes bemutatásra és összevetésre kerülnek.

4.1.1. I. Méréssorozat

A szaruhártya felszíni hőmérsékletének alakulását vizsgáltuk lézeres kezelés közben. Infravörös sugárzásmérésen alapuló hőmérő megválasztása esetén a műtéti viszonyokat a mérés nem befolyásolja, ezért a kísérlet lehetőséget ad in-vivo, pácienseken, rutin kezelés során történő mérésre. Három különböző lézerplatformmal végeztük a méréseket, melyek eredményét össze is hasonlítjuk.

Mivel a kezelés folyamatába a vizsgálat semmilyen módon nem avatkozik be, az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának (TUKEB) engedélyére nem volt szükség. A méréssorozatnak helyt adó intézmény belső szakértői bizottsága a kísérleti tervet megvizsgálta, elfogadta és írásban engedélyezte.

4.1.2. II. Méréssorozat

A hőmérséklet alakulását vizsgáltuk az idő függvényében. Ehhez két különböző, gyári értékekre beállított, műtétre alkalmas állapotú excimer lézert használtunk, melyekkel nagy dioptriájú kezeléseket végeztünk. A hőmérséklet mérése infravörös sugárzásmérésen alapuló hőmérővel történt, azonban nem in-vivo, hanem a corneát helyettesítő, erre a célra széles körűen használt PMMA lapokon kezeltünk, és közben

ezeken mértünk hőmérsékletet. A két lézerplatform különböző eredményei lehetőséget adnak ezek összevetésére.

4.1.3. III. Méréssorozat

Ez a 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. Az abláció szintén PMMA lapokra történt.

4.2. Páciensek

Az I.-es méréssorozatban 90 páciens (37 férfi és 53 nő) egyik szemét vontuk be a vizsgálatba. A páciensek átlagéletkora 25,5±3 év volt. A fénytörési hibák myopiásak vagy myop asztigmiásak voltak, szférikus ekvivalensük átlaga -3,2±0,8 Dpt. Az kezelést megelőző szférikus törőerők minimuma -2,5 Dpt, maximuma -6,5 Dpt, míg a maximális asztigmia -1,25 Dpt volt. Minden páciens fehér bőrű volt, és a kaukázusi rasszból került kiválasztásra.

Három, azonos nagyságú csoportot képeztünk a vizsgálatban.

1. csoport: MEL70 excimer lézer (Carl Zeiss Meditec GmBH, Jéna, Németország) n= 30 szem (11 férfi 19 nő; átlagéletkor 25,8 ± 2,8 év)

2. csoport: MEL80 excimer lézer (Carl Zeiss Meditec GmBH, Jéna, Németország) n= 30 szem (16 férfi 14 nő; átlagéletkor 25,5 ± 2,5 év)

3. csoport Allegretto excimer lézer (Wavelight Inc., Erlangen, Németország) n=30 szem (10 férfi, 20 nő; átlagéletkor 25,3 ± 3,8 év)

A lézerplatformok ismertetésére és a különbségek bemutatására a későbbiekben kerül sor.

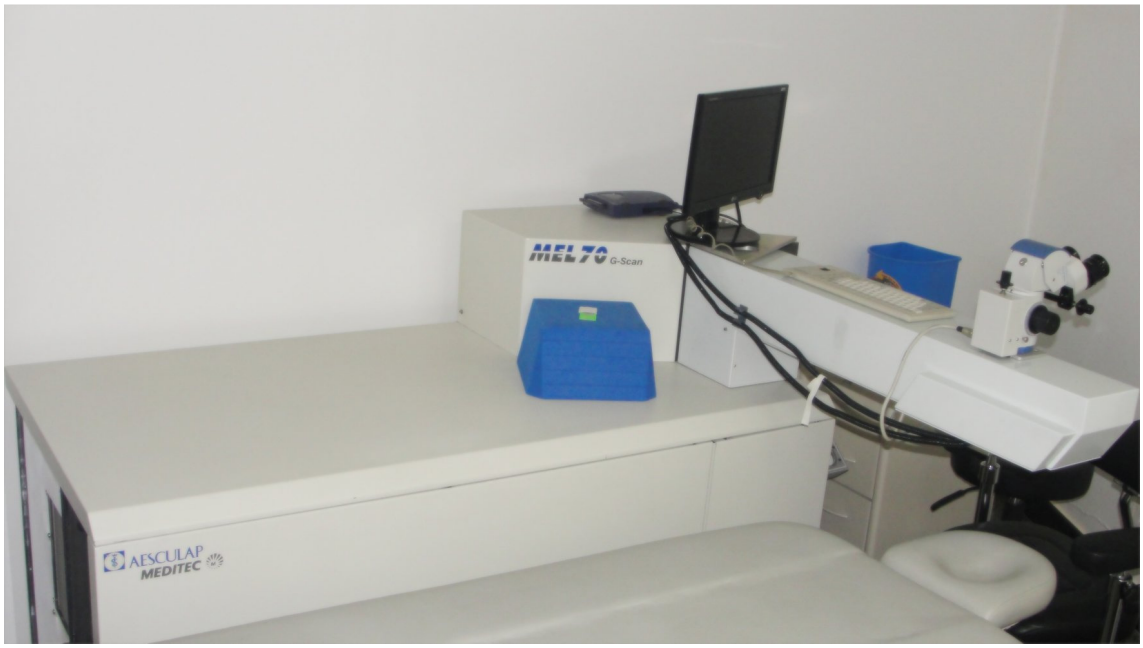
4.3. Műszerek és eszközök leírása

4.3.1. Lézerplatformok

Az alábbiakban felsorolt mindegyik lézerplatform belső működési sémáját tekintve a bevezetőben vázolt leírást követi. Mind a négy készülék 193 nm-es ultraibolya tartományú lézerimpulzusokkal működik. Jelentős különbség a kísérlet szempontjából az ismétlési frekvenciában, a nyaláb szélességében és energiatartalmában, valamint az elszívás erősségében van, melyből azonban nem minden esetben áll rendelkezésre gyári adat.

Mel 70

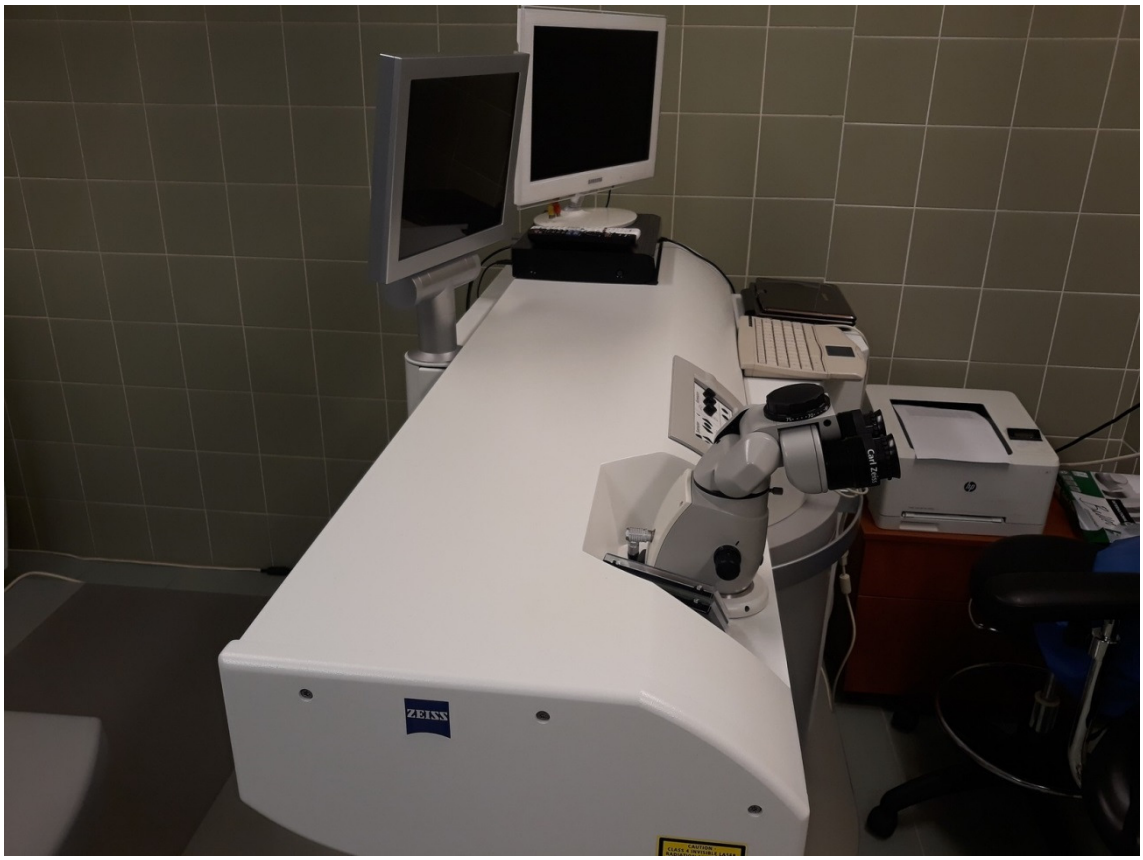
Az Aesculap-Meditec GmBH (Jéna, Németország), majd tulajdonosváltást követően a Carl Zeiss Meditec GmBH (Jéna, Németország) által gyártott készülék, 35 Hz-es ismétlési frekvenciájú. Nyalábátmérő 1,8 mm. Ez már flying spot elvű, 5. generációs lézer, 1995 körüli konstrukció. Egyre kevesebb működő példány van belőle. (9. ábra)



9. ábra: MEL 70 lézerkészülék

Mel 80 (Gyári száma SN: 949975)

A gyártó itt is a Carl Zeiss-Meditec GmBH. A MEL 70-es készülék 6. generációs utódja. 250 Hz-es ismétlési frekvencia, 0,7 mm körüli nyalábátmérő és repülőpont-technikás ablációs stratégia jellemzi. (10. ábra)



10. ábra: MEL 80 lézerkészülék

Allegretto (Gyári száma SN: 1010-2-668)

A készülék gyártója a Wavelight Inc. (Erlangen, Németország). Ismétlési frekvenciája 400 Hz. Nyalábátmérő közel 1mm. Szintén repülőpontos, 6. generációs lézer (11. ábra)

11. ábra: Wavelight Allegretto lézerkészülék

Amaris 500E (Gyári száma SN: M519)

A kísérlethez használt négy lézer közül a legnagyobb ismétlési frekvenciájú, 500 Hz-es, de alacsonyabb energiájú 0,6-0,7 mJ körül. A gyártó a SCHWIND eye-tech solutions GmBH (Kleinostheim, Németország). 6. generációs lézer nagyon fejlett szemkövető (ET – Eye Tracker) rendszerrel rendelkezik, mely a szem elfordulásával, a ciklotorzióval is számol. Emellett opcionálisan optikai pachymetriás képességgel is rendelkezik. (12. ábra)

12. ábra: Schwind Amaris 500E lézerkészülék

A tanulmányban használt lézerkészülékek főbb műszaki paramétereit a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat: A tanulmányban használt lézer platformok műszaki paraméterei

	MEL 70	MEL 80	Wavelight Allegretto	Schwind Amaris
Lézer sugár	Flying spot	Flying spot	Flying spot	Flying spot
Profil	Gauss	Gauss	Gauss	Super-Gauss
Frekvencia	35	250	400	500
Pulzushossz	15 ns	4-7 ns	10 ns	10 ns
Peak fluence	250 mJ/cm2	>150mJ/cm2	400 mJ/cm2	160-450 mJ/cm2
Spot átmérő	1,8(0,9)	0,7	0,95	0,54

4.3.2. Hőmérő

A hőmérsékletmérés tizedfokos mérési pontosságú, az infravörös sugárzás mérésén alapuló, kalibrált hőmérővel (EBRO TLC 730, WTW GmBH, Németország) történt. A hőmérő infravörös mérési zónájának mérete (S) a távolsággal nő (D), ezek arányát a D/S=8/1 képlet írja le. A 8 cm távolságból végzett mérés bemért zónájának átmérője 1 cm, amellyel a kezelt terület lokalizációját a készülék saját látható vörös színtartományba eső lézer diódái segítségével nagy pontossággal tartható volt.

A készülék kb. fél másodperces időbeli felbontással bír, és ezen belül átlagol, ez adja a készülékkel való mérések limitációját.

Az azonnali, gombnyomásra történő mérés a működési elvből adódóan a felszín hőmérsékletét, valamint a kezelés menetét és eredményét nem befolyásolta. (13. ábra) Szintén a mérési elvből fakadóan beállási idővel nem kell számolni.

13. ábra: Hőmérő

4.3.3. Légáramlás-mérő

Az áramlásmérés nagypontosságú, anemométer elvű áramlásmérővel (TESTO 405-V1, TESTO GmBH, Lenzkirch, Németország) történt. A készülék szenzora egy kis wolframból vagy platinából készült fémszál, melyet az áramló levegő hűtő hatása ellenében árammal történő fűtéssel tart állandó hőmérsékleten. A fémszál ellenállásának mérésével a levegő áramlási sebessége megadható. Érzékeny, pontos, rövid beállási idejű műszer.

Az eszköz pontossága 0-2 m/s légsebességig ± 0,1 m/s vagy a mért érték 5%-a (amelyik a nagyobb), 2,1-tó 10 m/s légsebességig pedig ± 0,3 m/s vagy a mért érték 5 %-a (szintén amelyik a nagyobb). (14. ábra)

14 ábra: Anemométer

4.3.4. Kontakt-mikrométer

A PMMA lapon történt abláció mélységét kontakt mikrométerrel mértük meg. A mikrométer típusa Inductive Dial Comparator 2000 (Mahr, Göttingen, Germany) (pontosság: ±0.2μm), 901 R típusú kontakt ponttal. (14. ábra) A PMMA lapok ismételt

mérésének eredményei a mikrométer gyárilag közölt pontosságán belül maradtak, azokat nem lépték túl. 60 másodperc várakozási időt tartottunk egy PMMA-ra történő kezelés után annak mikrométeres megmérése előtt, hogy az ablált felszín stabilizálódjon.

A mikrométer befogadó foglalata a fentebb jelölt méretű PMMA lap fogadására van kialakítva. A PMMA lap vákuumszivattyúval létrehozott vákuummal rögzül a mikrométeren úgy, hogy a mikrométer kontakt pontja pontosan a PMMA közepén mérjen.

A mikrométer kontakt pontja egy 3 mm átmérőjű rubin golyó. Ez feszül a mérendő felszínnek 0,7-0,9 N erővel, az elmozdulás mérése a mikrométerben indukciós elven történik.

Annak megbecsülésére, hogy a mikrométer kontakt pontja mekkora felületen érintkezik a PMMA-n az abláció után kialakult felszínnel, a Brinell tesztet alkalmaztuk.

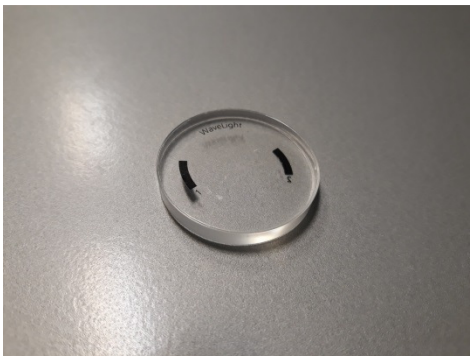
$$HB = 0.102 \frac{2F}{\pi D(D - \sqrt{D^2 - d^2})}$$

Ahol HB a Brinell keménység, a PMMA esetén 195 MPa. (https://www.polyplasty.cz/polymethylmethakrylat.html). Az F a terhelő erő, a becslés során a rosszabb esettel, 0,9 N-nal számoltunk. D a terhelő golyó átmérője, ami 3 mm. Ezek alapján a d, a lenyomat átmérője kiszámolható, amire 24,49 µm adódik. Így a mérés a PMMA ablációs területének középpontjában pontszerűnek tekinthető.

15. ábra: Kontakt mikrométer

4.3.5. PMMA-lapok

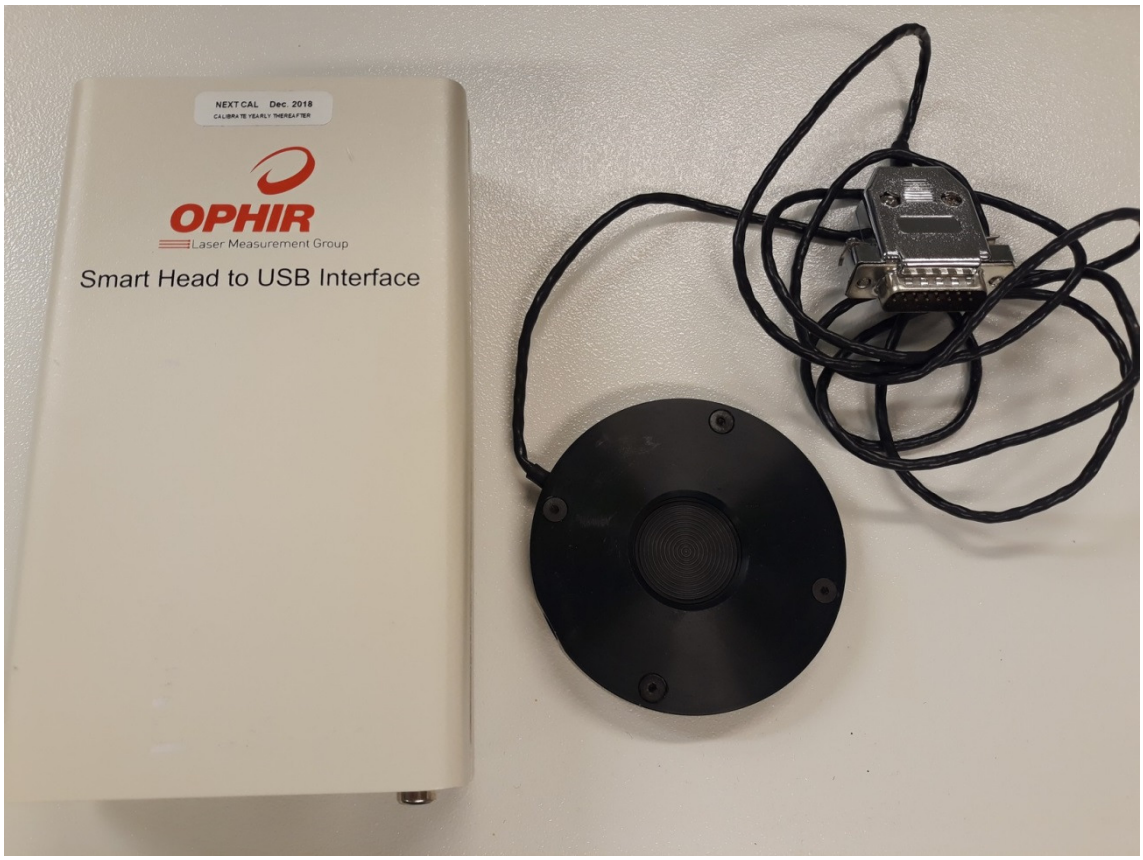
A tanulmányban használt PMMA lap szabályos kör alakú, 28 mm átmérőjű, 4 mm vastag polimetil metakrilát volt. Anyaga átlátszó, ugyanazon ablációs minta és energia nagyjából fele akkora ablációs mélységet okoz, mint a corneánál. (16. ábra) A gyártó a Wavelight Inc. (Erlangen, Németország).



16. ábra: PMMA lap

4.3.6. Energiamérő

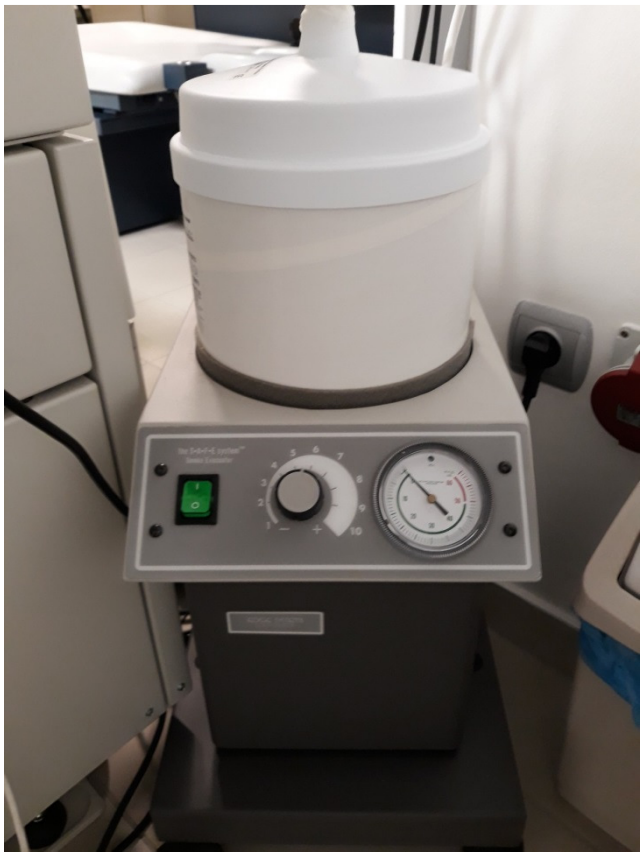
A lézernyaláb energiájának megmérésére kalibrált, termoelektromos, 193 nm-re érzékeny mérőfejet és az ezt kiszolgáló USB csatolót használtunk (L30Ex mérőfej, USB Interface, Ophir Optronics Solutions Ltd., Jerusalem, Israel). (17. ábra) Az adatok rögzítése a StarLab 3.31 verziójával történt, melyet szintén az Ophir Ltd. gyárt.



17. ábra: USB interface és UV-C tartományú mérőfej

4.3.7. Állítható légsebességű külső elszívó-rendszer

A 3. méréssorozathoz használt lézerplatform gyári elszívó rendszere módosításra került. Külső, állítható szívási teljesítményű elszívót alkalmaztunk. (Smoke Evacuator) (Edge Systems Corporations, Redondo Beach, CA, USA). (18. ábra)



18. ábra: Állítható sebességű elszívó

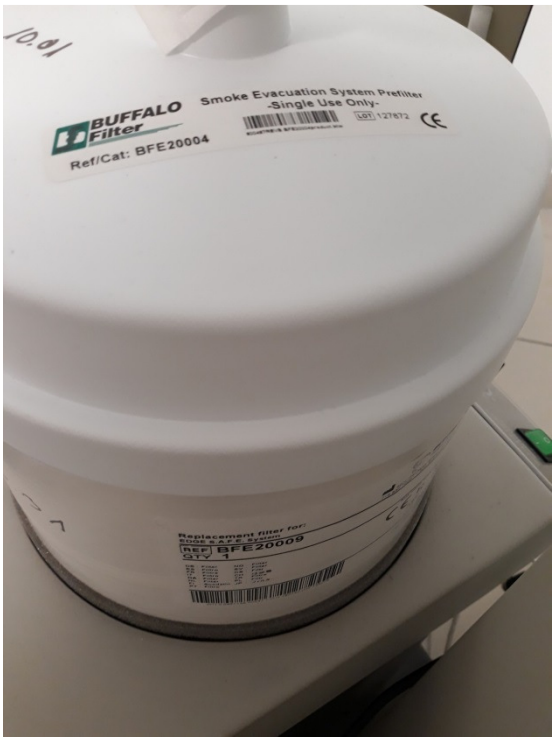
Csak az elszívót cseréltük, a lézerplatform elszívó rendszer páciens-oldali mechanikája, a csővezeték rendszer, az operációs területhez mozgó elszívó fej és minden más változatlan maradt a méréssorozat során. (19. ábra)

19. ábra: Kísérleti összeállítás

Az elszívó szívási teljesítménye egy forgó gombbal állítható volt. A készüléken jelölt skála 1 és 9 közötti, azonban a jelölt értékekhez tartozó elszívási értékek nem voltak ismertek, így a kísérletben nem ezt a skálát használtuk, hanem az anemométerrel mért légáramlási sebességeket. Emiatt nem volt jelentősége sem a skálának, sem a gomb beállítás pontosságának.

Az excimer lézer készülék a saját elszívóját automatikusan indítja a kezelés megkezdésekor, amely a lábpedál lenyomásával történik. A méréssorozathoz módosított elszívót az excimer lézerkészülék szintén képes automatikusan indítani és leállítani, de lehetőség van az elszívó manuális, gombnyomásra történő indítására is.

Az elszívó kétszintű szűrőrendszerrel rendelkezik, egy előszűrő valamint egy HEPA finomságú fő szűrő fokozattal. (20. ábra)



20. ábra: Elő- és főszűrő

4.4. Vizsgálati protokoll

4.4.1. I. Méréssorozat

A kezelés előtt minden pácienst megvizsgáltunk auto-refraktométerrel, korrekció nélküli közeli és távoli látóélesség vizsgálat történt, korrekcióval együtt mind normál, mind tágított pupillával, szaruhártya-topográffal, szaruhártya-vastagság méréssel és Pentacam Scheimpflug vizsgálattal.

A páciensek háromszor kaptak kezelés előtt közvetlenül oxybucain propacaine érzéstelenítést. A szaruhártya-felszínének hőmérsékletét mértük hámeltávolítás előtt, majd közvetlenül kezelés előtt és után azonnal. A páciens ezután 30 másodperces 0,02%-os töménységű MMC-t, végül 15 másodpercen át tartó hideg (+4 ˚C) fiziológiás sóoldatos öblítést kapott. A kezelési idők hossza 7 sec-től 90 sec-ig alakult. A kezelés végén a szaruhártyára lágy, magas víztartalmú kontaktlencsét helyeztünk, végül tobramycine cseppet cseppentettünk a felszínre. A kezelt páciensek a posztoperatív időszakban tobramycint és dexametazont kaptak kombinált cseppben, majd a következő héttől kezdve naponta 5x1 fluorometholone cseppet kaptak, havonta csökkentve.

A lézerberendezések elszívó egysége a szaruhártya felszínén, a munkamagasságban közel lamináris áramlást hoz létre a fotoabláció során felszabaduló szöveti gőzök eltávolítására. Az áramlás mérésekor a műtéti elrendezést és légáramlási viszonyokat átlagos emberi fej nagyságú és alakú szivacspárnával szimuláltuk.

A kezelőhelyiség hőmérséklete és páratartalma szabályozott volt, a készülékek által kibocsátott hő mellett a hőmérséklet 22 ˚C ± 1 ˚C-on, a páratartalom 35 % ± 5 %-on belül maradt.

4.4.2. II. Méréssorozat

A vízmértékkel vízszintbe állított PMMA lapot az excimer lézerplatform célzó fényei segítségével úgy pozícionáltuk, hogy a kör alakú PMMA közepe és a kezelési zóna közepe egybe essen. Szférikus, myopiás -10 Dpt törőerejű, 6,5 mm átmérőjű kezelést hajtottunk végre, miközben folyamatos hőmérsékletmérés történt. A mért értékeket rögzítettük. A fenti procedúrát ismételtük mindkét lézer esetén.

A termoeleketromos mérőfejjel folyamatosan mértük egy ugyanilyen paraméterű (-10 Dpt, szférikus, 6,5 mm átmérő) kezelés energiáját. A kezelés közvetlenül a termoelektromos mérőfejre, de defókuszáltan történt, azaz a mérőfej felszíne nem pontosan az excimer lézernyaláb fókuszpontjába, hanem a fókuszponthoz képest 2-3 cm-rel lentebb lett állítva, mert a fókuszban képződő nagy energiasűrűség a mérőfejet tönkre teheti. A mért értékeket a mérőfej mérési elve miatt ez nem befolyásolja, a mérőfej a teljes felületén elnyelődött energia integrálját veszi. A mért adatokból a lézernyaláb energiájának kezelés közben alakulását is megkaptuk.

A kezelőhelyiség hőmérséklete és páratartalma szabályozott volt, a készülékek által kibocsátott hő mellett a hőmérséklet 22 ˚C ± 1 ˚C-on, a páratartalom 35 % ± 5 %-on belül maradt.

4.4.3. III. Méréssorozat

A kísérletek során kilenc különböző légáramlás sebességet állítottunk be, és minden légáramlásnál három kezelést hajtottunk végre. Az elszívó első beállított értékénél megmértük a légáramlás sebességét. Ezután, a légáramlás változtatása nélkül

végrehajtottuk a három kezelést, mindegyik kezeléshez egy új PMMA lapot használtuk. Végül a légáramlás újbóli megmérésével ellenőriztük, hogy az áramlási sebesség nem változott. Ezt a metódust ismételtük egy következő áramlási sebesség beállítása után.

Az elszívó légsebességét állító gomb analóg, a beállítás bizonytalanságát és az ebből fakadó hibát zártuk ki azzal, hogy egy beállítás után mind a három kezelést végrehajtottuk a beállítás megváltoztatása nélkül.

Az elszívási sebességeket az elszívó szájának egy adott pontján mértünk, rendre ugyanabban a pontban.

Az elszívási sebességet rendre megmértük minden beállított elszívási sebességen a PMMA-kezelések előtt és után is. A kezelések közben nem mértünk, hogy az anemométer által okozott légáramlási akadály a kezelés eredményét ne befolyásolja. Mivel egy adott beállításon a kezelések előtti és után mért sebesség azonos volt, ezért a három kezelés alatt légáramlás-csökkenéssel nem számoltunk.

A kilenc, beállított légsebesség a 4,6 és 7,4 m/s közötti tartományba esett.

A PMMA-ra történt kezelés 150 μm-es ablációs mélységű PTK kezelés volt 8 mm-es átmérővel. A PTK profil nem egyenletes mélységű ablációt jelen, hanem centrálistól szél felé haladva növekvő mélységűt, azonban ennek a méréssorozat szempontjából nincs jelentősége, mert a mikrométer leírásánál már részletezett módon minden mérésnél pontosan középen és pontszerűen mértünk.

A kezelőhelyiség hőmérséklete és páratartalma szabályozott volt, a készülékek által kibocsátott hő mellett a hőmérséklet 22,5 ˚C ± 0,5 ˚C-on, a páratartalom 35 % ± 5 %-on belül maradt.

4.5. Statisztikai feldolgozás

4.5.1. I. Méréssorozat

A három különböző lézer által kezelt páciensek három, azonos páciens számot tartozó csoportjának eredményeit egyszempontos varianciaanalízissel, majd post-hoc Bonferroni teszttel vizsgáltuk.

4.5.2. III. Méréssorozat

Az egy áramlási sebességen történő három kezelés ablációs mélységének értékét (A, B, C) kettesével vetettük össze (AB, AC, BC), és ezen párok között a százalékos különbséget vizsgáltuk. Így egy adott áramlási sebesség értéknél az AB érték az első és a második PMMA-n mért ablációs mélység közötti százalékos különbség, az AC az első és harmadik, a BC pedig a második és a harmadik PMMA-hoz tartozó. Az így kapott három, százalékos különbség értékből összevont (collapsed) változót számoltunk a további statisztikai elemzések elvégzése során, a standard eltérés (szórás) és hiba feltüntetésével. A légsebesség értékek alapján az abláció előrejelzésére lineáris regressziós modellt számoltunk.

5. Eredmények

5.1. I. Méréssorozat

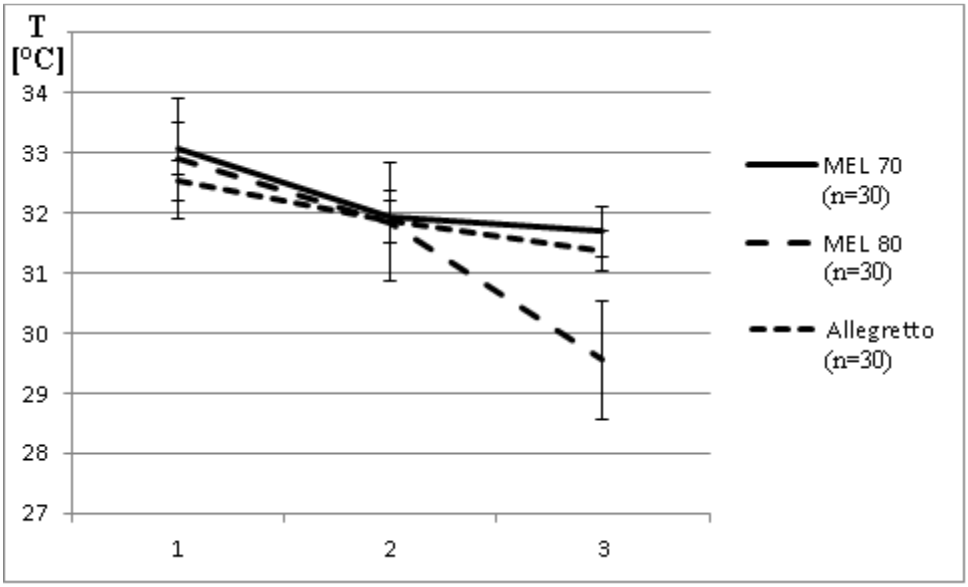
A három csoport preoperatív jellemzői az alábbi táblázatban kerültek rögzítésre. (3. táblázat) A csoportok a táblázatban szereplő paramétereikben nem különböztek statisztikailag szignifikáns módon (P > 0,05). A csoportok más paraméterükben sem különböztek statisztikailag szignifikáns módon.

3. táblázat: Operáció előtti és utáni törőerő és haze csoportok szerint

	MEL 70	MEL 80	Allegretto	P (ANOVA)
Operáció előtt átlagos refrakció	-3,2 ± 1,1 Dpt	-3,4 ± 0,7 Dpt	-3,1 ± 0,7 Dpt	>0,05
Operáció előtti korrigálatlan látásélesség	0,15	0,1	0,1	>0,05
Operáció előtti legjobb korrigált látásélesség	1	1	1	>0,05
Ablációs mélység	42 ± 16 µm	48 ± 8 µm	46 ± 12 µm	>0,05
Operáció utáni átlagos refrakció (6 hónapos)	-0,04 ± 0,3 Dpt	-0,08 ± 0,4 Dpt	-0,07 ± 0,4 Dpt	>0,05
Operáció utáni korrigálatlan látásélesség	0,92	0,93	0,93	>0,05
Operáció utáni legjobb korrigált látásélesség	1	1	1	>0,05
Operáció utáni haze (1 hónapos)	0,25	0,22	0,23	>0,05

Operáció utáni haze (3 hónapos)	0,2	0,2	0,19	>0,05
Operáció utáni haze (6 hónapos)	0,11	0,15	0,14	>0,05
Szubjektív fájdalom skála (1 napos)	1,97 ± 0,76	1,87 ± 0,78	1,93 ± 0,74	>0,05
Szubjektív fájdalom skála (3 napos)	1,43 ± 0,62	1,5 ± 0,68	1,47 ± 0,62	>0,05

A szaruhártyán mért hőmérséklet a 21. ábrán grafikusan megjelenítve látható. A mérési pontok magyarázata: hámeltávolítás előtt közvetlenül (1), kezelés előtt közvetlenül (2) és kezelés után közvetlenül (3).



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

A klinikai használatnak megfelelő állapotban és beállításokkal üzemelő lézerkészülékek esetén a munkafelszínen mért áramlási sebességek a 4. táblázat szerint alakultak.

4. 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 MEL 80 lézerrel történt kezeléskor a hőmérsékletcsökkenés kifejezettebb volt a másik két lézerhez képest. A MEL 80-al a kezelés alatt a hőmérséklet 2,3 °C ± 0,8 °C–ot, a MEL 70-el 0,3 °C ± 0,5 °C –ot, az Allegrettoval 0,5 °C ± 0,4 °C –ot csökkent.

Az eredmények értelmezésének megkönnyítésére 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 5. táblázatban foglalt értékek szerint alakultak:

5. 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).

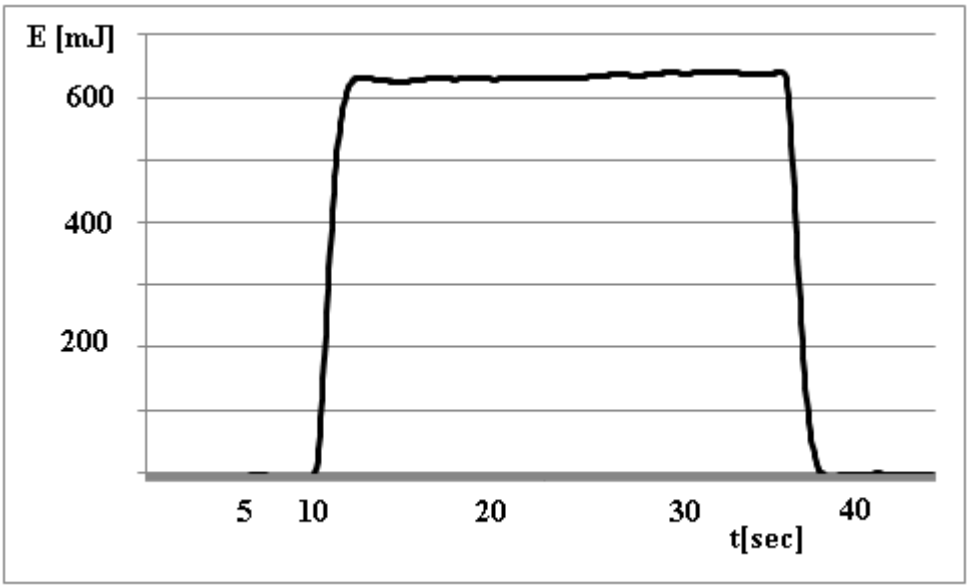
A post-hoc Bonferroni teszttel statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a MEL 80 és a másik két lézer között (P < 0,25). A MEL 70 és Allegretto lézerek között nem volt ilyen különbség.

A csoportok között az operáció előtti átlagos refrakció értékében és a 6. hónapos operáció utáni átlagos refrakció értékében nem volt szignifikáns különbség (P > 0,05).

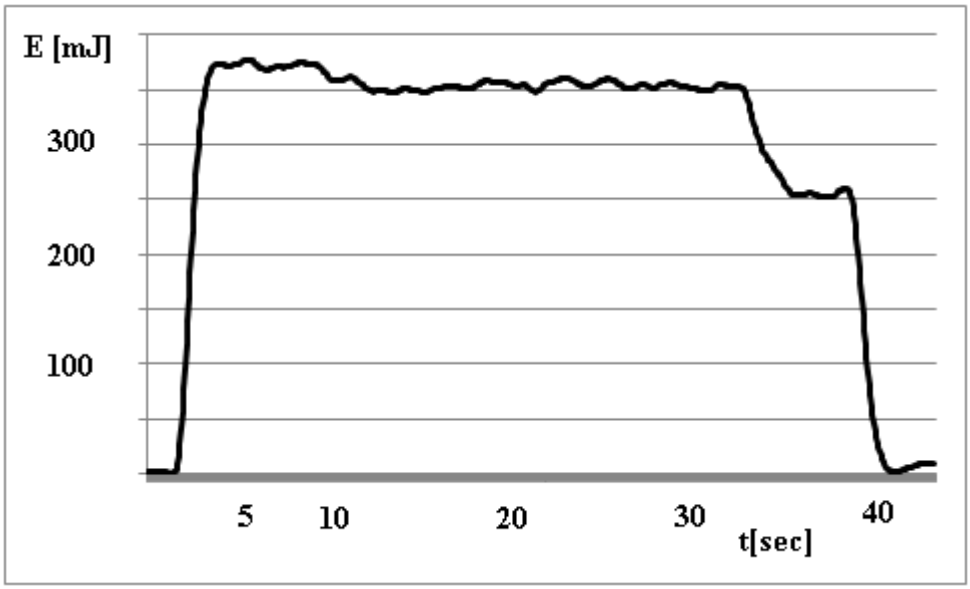
Hanna és munkatársai szerint meghatároztuk a műtét utáni szubepitheliális homály (haze) átlagos értékét. Sem az 1 hónapos, sem a 3 hónapos, sem a 6 hónapos értékekben, sem pedig az 1 és 3 napos 5 pontos szubjektív fájdalom skálán nem volt szignifikáns különbség a vizsgált csoportok között (P > 0,05). (2. táblázat)

5.2. II. Méréssorozat

A termoelektromos mérőfejjel mért energiák a kezelés során a 22. és 23. ábra által mutatott módon alakult a két lézer esetén.



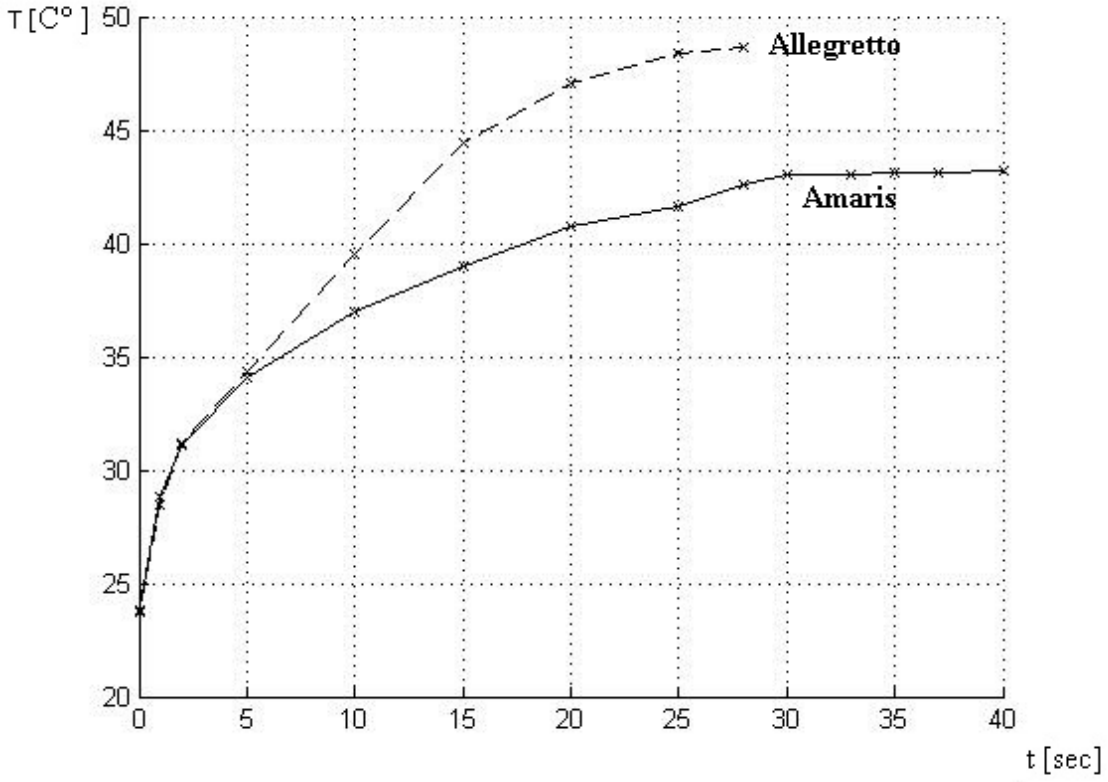
22. ábra: Az energia alakulása -10 Dpt 6,5 mm-es kezelés esetén a Wavelight Allegretto lézernél



23. ábra: Az energia alakulása -10 Dpt 6,5 mm-es kezelés esetén a Schwind Amaris 500E lézernél

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 24. ábrán látható módon alakul.



24. ábra. A PMMA felszíni hőmérsékletének változása Wavelight Allegretto (szaggatottal) 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.

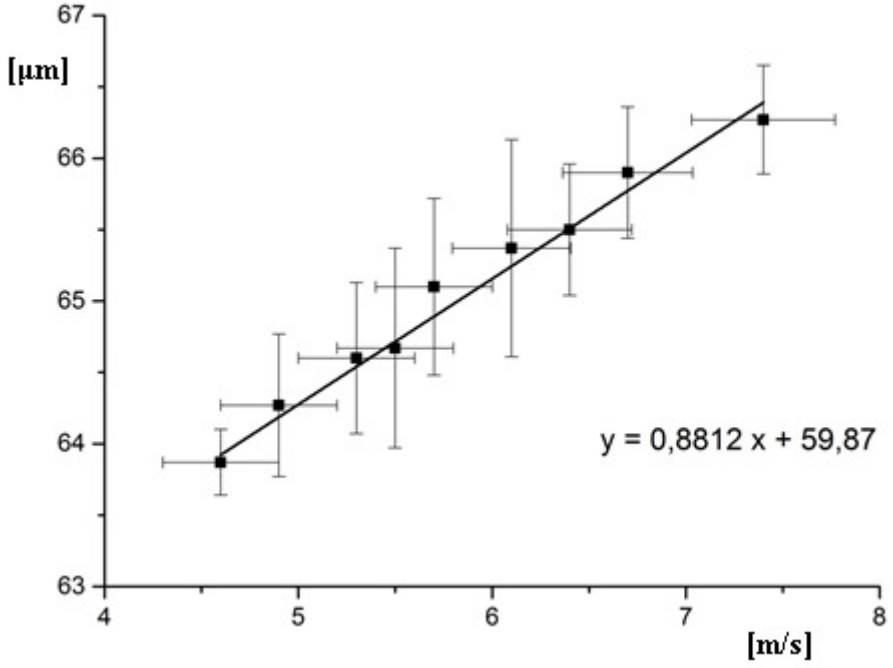
5.3. III. Méréssorozat

Mivel nem volt megfigyelhető jelentős eltérés a rendre, két-két mérésből számolt százalékos különbségek között (százalékos különbség: 0,00-2,29; M = 1,02; SD = 0,57), a három százalékos különbségből adódó összevont (collapsed) változó átlaga, szórása és ennek standard hibája volt számolható. Az eredmények a 6. táblázatban láthatóak.

6. táblázat: Százalékos különbség az első és második (AB), első és harmadik (AC), valamint a második és harmadik (BC) PMMA mérési eredmények között adott elszívási sebességnél, valamint a leíró statisztikai jellemzők. M: mérések átlaga, SD: szórás, SE standard hiba

Elszívás sebessége	Százalékos különbség			Statisztikai jellemzők		
[m/s]	AB	AC	BC	M	SD	SE
4,6	0,63	0,63	0,00	63,87	0,23	0,13
4,9	0,63	1,56	0,93	64,27	0,50	0,29
5,3	0,31	1,55	1,23	64,60	0,53	0,31
5,5	0,93	2,16	1,23	64,67	0,70	0,41
5,7	0,46	1,84	1,38	65,10	0,62	0,36
6,1	0,77	2,29	1,52	65,37	0,76	0,44
6,4	0,46	1,37	0,91	65,50	0,46	0,26
6,7	0,46	1,36	0,91	65,90	0,46	0,26
7,4	0,15	0,90	1,06	66,27	0,38	0,22

A 25. ábrán az ablációs mélységek láthatók a légsebesség függvényében hibasávval együtt ábrázolva. 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, ($R^2 = 0.982$, $R^2_{adj} = 0.984$).



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

6. Megbeszélés

Amikor az excimer lézer által kibocsátott 193 nm hullámhosszúságú lézernyaláb eléri a corneális felszínt, elegendően nagy energiaűrűség esetén a fotoabláció jelensége játszódik le. A felület síkjában erősen fókuszált lézernyaláb nagy energiasűrűsége a molekuláris kötéseket közvetlenül bontja, a molekulafragmentumok kirobbanva a felszínről füstöt, debrist képeznek. A nagy energiasűrűség kisebb részben termális terhelést is okoz, a felszíni molekulák hőmozgásának átadódva az anyag hőmérséklet-emelkedését idézve elő. Ez a hőmérsékletemelkedés függ a termális terhelés nagyságától, az elnyelő anyag minőségétől és az anyagra jellemző küszöb energiasűrűségtől, valamint a termikus relaxációs viszonyoktól.

A termális terhelés a lézersugár paramétereitől függ, azaz egyetlen lövés energiájától, és annak eloszlásától a nyalábban, a nyaláb átmérőjétől a fókuszpontban, valamint az impulzushossztól és az érkező nyalábok időbeli sűrűségétől, azaz a lézer ismétlési frekvenciájától.

Az anyag klinikai körülmények között lehet a szaruhártya vagy tesztelés során egy PMMA lap. Az abláció során az anyagra jellemző küszöbértéktől függ, hogy a lézernyaláb energiája mekkora részben alakul termális terheléssé (E_{TL}), hogy mekkora részben bontja a molekuláris kötéseket (E_{BR}), valamint hogy mekkora részben alakul a molekuláris fragmentumokat lelökő kinetikus energiává. Ugyanakkor a termális terhelés miatt megjelenő hőmennyiség az anyagból kondukcióval, konvekcióval és sugárzással terjed, valamint az abláció során a felületről az debrisszel együtt távozik. A corneában ezt a hatást a víztartalom, valamint a csarnokvíz és annak keringése fokozza. A PMMA anyagában az arra jellemző küszöb energiasűrűség, a molekuláris kötések felbontásának aránya, azaz az E_{TL}- E_{BR} arány különbözik, egyúttal az anyagra jellemző kondukciós együttható is jelentősen rosszabb, így a gyengébb hőelvezetés miatt várhatóan jelentősen nagyobb hőmérsékletemelkedés tapasztalható, nem kis részben a csarnokvízben történő hőterjedés hiánya miatt is.

Jelentős tényező a hőegyensúly kialakulásában a konvekció, azaz hő átadása a műtő vagy kezelő helyiség levegője felé, amely nagymértékben a légsebességtől függ, azaz az elszívótól, illetve a műtő belső klimatikus viszonyaitól függ

Az excimer lézer fotoablációjával kapcsolatos tanulmányokban, a PRK kezelés közbeni maximális hőmérsékletváltozás különböző enyhe csökkenéstől akár 7,5 ˚C emelkedést is mértek. (Bende 1988, Langenbucher 1996) Összefüggést találtak az abláció mélysége és a cornea felszíni hőmérsékletének változása között. (Maldonado 2001) A repülőpont-technológiával működő lézerek ablációs algoritmusok segítségével csökkentik a szaruhártyán mérhető csúcshőmérsékletet. (de Ortueta 2012)

Más tanulmányok azt mutatták be, hogy közvetlen PRK kezelés után a cornea hűtése csökkenti a szubepitheliális haze kockázatát. (Tsubota 1993, Park 1988) Kim kutatásai alapján a felszín hőmérsékleti előkészítése előnyösen hathat a corneális sebgyógyulásra. A hősokk-fehérjék a hűtés vagy a melegítés révén a gyógyulás kimenetelében fontos szerepet játszhatnak. (Kim 2004, Wei 2016) Az emelkedett hőmérséklet a corneában a hősokk-fehérjék túlzott aktiválásával nem kívánt stromális reakciót okoz, amely a refraktív eredmények regresszióját, szubepitheliális hegesedést, valamint a magasabb rendű fénytörési hibák fokozódását okozhatja a kezelt szemen. (Kasagi 2002)

Egyes tanulmányok szerint a lézer ismétlési frekvenciája nem bír befolyással a PRK hosszú távú kimenetelére még nagy ablációs zónában sem. (Kymionis 2008, Kaluzny 2018)

A polimetil metakrilát (PMMA), vagy másnéven akril üveg széles körben használt anyag excimer lézerek tesztelésére és kalibrációjára. A különböző lézergyártók PMMA-lapra történő tesztkezelésekkel, erre a célra tervezett mintázatokkal validálják a lézerek aktuális állapotát. A teszt alkalmával a klinikai használatnak megfelelő állapotra hozott lézer (lezárt burkolatok, kezelési állapotnak megfelelő beállítások és helyiséghőmérséklet, valamint páratartalom, üzemszerű körülményekre hozott elszívórendszer) a tesztmintákat PMMA-lapokra lövi. A PMMA lapokat erre kiképzett és feljogosított szakemberek mikrométer pontossággal analizálják és vetik össze a gyárilag előírt értékekkel és elfogadott tartományokkal. Nem-megfelelőség esetén a lézer további állítása szükséges. Az ehhez szükséges tesztfolyamatok, műszerek, és az előírt megfelelőségi tartományok gyártófüggőek. A különböző lézerek különböző beállítási tartományokkal rendelkeznek, mely jellemző az adott lézerre és nyalábparaméterekre, különböző kezelési tervek és mintázatok készülnek ugyanolyan preoperatív állapot esetén. (Canals 2004) Az ablációtervezés és a járulékos technikák

fejlődésének (szemkövető, ciklotorzió-követő), valamint a posztoperatív tapasztaltok növekedésének tudható be, hogy bár a korai és az új lézerek esetén az ablált PMMA felületek simasága hasonló, a korai lézerek posztoperatív refraktív eredménye szignifikánsan rosszabb. (Doga 2004) A PMMA lapok excimer lézer nyalábbal történő ablációjára jelentős hatással van még a lap kiinduló hőmérséklete (Wernli 2012), így javasolt a lapokat az egyébként is közel állandó hőmérsékletű körülmények között üzemelő műtőben raktározni, valamint a tesztprocedúra alatt az állandó hőmérséklet igényét figyelembe venni.

A 90 páciensen végzett I. Méréssorozat alapján a corneális felületen a hámeltávolítás előtt, a kezelés előtt valamint után mért hőmérséklet különböző lézerplatformok esetén különbözött, de minden esetben csökkenést mutatott. A korábban említetteknek megfelelően viszont különböző tanulmányokban in vivo körülmények között különböző mértékű hőmérsékletemelkedést is mérték. Ezt az ellentmondást a mérés körülményei oldják fel, beleértve a műszerezettséget, valamint a műtő belső klimatikus kondícióit is.

Egyrészt az I.-es Méréssorozatban használt infravörös elven működő hőmérő a korábban bemutatottaknak megfelelően a 8 cm távolságból történő méréskor nagyjából 1 cm átmérőjű területen belül mér, centrálisan súlyozottan. Időbeli átlagolást is végez, a rövid ideig lokálisan az abláció helyén fennálló nagyobb hőmérsékletértékeket nem képes mérni, képes viszont mérni az ablációs terület (Ablation Zone – AZ) egészét.

Másrészt az I. Méréssorozat csökkenő hőmérsékletét magyarázza a műtő helyiség alacsonyabb hőmérséklete és páratartalma, valamint az elszívás is, melyek egymás hatását erősítik, ami így fokozottabb konvekciót eredményeznek. Ezen jellegzetességek ismeretében az I. Méréssorozat eredményeinek elemzése során a lézereket egymáshoz hasonlítottuk, valamint a három Méréssorozat eredményeit vetettük egymáshoz, lévén a műtő és műszerezettség kondíciói azonosak voltak. Az I. Méréssorozat eredményeit a hasonló témájú egyéb tanulmányokkal közvetett módon helyezzük relációba a II. és a III. Méréssorozat eredményein keresztül.

A három lézerplatform esetén jelentősen különböző volt a hűlés mértéke. 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 °C/100µm dimenziójú viszonyszám több mint négyszer nagyobb hűlést mutat a MEL 80 esetén (MEL 80 -4,8 ± 1,6 °C/100µm, Allegretto -1,1 ± 1,1 °C/100µm). 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.

Előbbieket figyelembe véve adódik a kérdés, hogy milyen hatással van mindez a rövid és hosszú távú refraktív eredményekre, valamint a haze képződésre, amely hatások már bemutatásra kerültek a korábbi irodalmi hivatkozásokban. Az általunk vizsgált esetekben nem volt szignifikáns különbség ezen eredményekben. Mivel az általunk vizsgálat lézerplatformoknál ilyet nem tapasztaltunk, ezeknél a lézereknél a klinikai használatnak megfelelő beállításokkal – bár az általunk mért paramétereikben esetleg jelentősen különböznek – a megadott és alkalmazott gyári tartományok és tesztek megfelelőek.

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. Elegendően nagy ablációs mélység volt választva ahhoz, hogy a teszt 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 munkafelszínén 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.

Az elszívás hőegyensúlyban játszott szerepe az I. és II. Méréssorozatban igazolást nyert. A fotoabláció során a felszínről leváló molekularészek füstoszlopot képeznek, melyen a következő érkező lézer-impulzusok áthaladnak. Közben az impulzus energiája a füstben részben elnyelődik és szóródik. (Dorronsoro, 2008) A nyaláb energiaeloszlása is megváltozik, amely hatással van az ablációs geometriára, valamint a képződő felület simaságára (Verma 2017), így a posztoperatív refraktív eredményre is. A frekvencia növelésével ez a jelenség még erősebbé válik, amelyet az elszívó rendszerrel vagy a lövési mintázat ezt a hatást figyelembe vevő tervezésével (smart shot pattern) lehet csökkenteni. (Arba-Mosquera, 2014) A megfelelő elszívás hiánya fontos szerepet játszik az aszimmetrikus posztoperatív felszínben és a nem kívánt refraktív eredményben. (Dorronsoro, 2011)

A III. Méréssorozat e hatásnak a pontos számszerűsítését célozza. A kísérletek során csak a légáramlás fotoablációra gyakorolt hatását vizsgáltuk. Az ismétlési frekvenciát, egyetlen lövés energiáját, a lézernyaláb energiaeloszlását 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.

7. Következtetések

In vivo, klinikai körülmények között, pácienseken végzett mérésekből látható, hogy felszíni, PRK kezelések során a cornea felszíni hőmérsékletének változása érzékeny, sok faktortól függő egyensúlyi állapot körül ingadozik. A kapott adatok megmutatták, hogy a corneális hőmérséklet az adott mérési környezetben és mérőműszerrel mérve a 40 °C-os határt nem lépte át. Az I. Méréssorozat azt is igazolta, hogy a kialakuló hőmérséklet lézerplatform függő, a lézersugár paramétereitől és az elszívástól is függ. Ennek pontosabb tanulmányozására PMMA lapokat használtunk, melyek széleskörűen elterjedtek excimer lézerek paramétereinek tesztelésekor in vivo vizsgálatok helyett.

A II. Méréssorozatban kivitelezett PMMA mérések során logaritmikus hőmérsékletemelkedés volt tapasztalható, amely szintén összefüggést mutatott a lézer paramétereivel. Méréseink prezentálták, hogy a hőmérséklet egyensúlyi állapot felé tart, mely a környezeti paraméterektől, a lézersugár energiájának tulajdonságaitól, valamint nem kis részben az elszívástól is függ.

Rámutattunk a PMMA-lapon és a corneán történő abláció különbözőségére, melyben lényeges szerepe van a cornea szerkezetének és anyagának, beleértve a csarnokvíz-keringést is. Emiatt a PMMA-s mérések konkrét értékei közvetlenül nem, de azok jellege közvetetten alkalmazható a corneára.

A III. Méréssorozatban már csak az elszívás volt a változó paraméter, minden más, a PMMA ablációját lehetségesen befolyásoló hatás kizárásra került. Eredményeink láttatják az elszívás légáramlási sebesség közvetlen hatását az ablációs mélységre. A statisztikai elemzésekből lineáris regressziós egyenlet volt felállítható, mely lehetővé teszi az ablációs mélység előrejelzését a légsebesség alapján.

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.

8. Összefoglalás

A szaruhártya felszínének refraktív célú módosítására használt excimer lézer készülékek körültekintő és precíz tervezése és beállítása döntő fontosságú a rövid- és hosszú távú refraktív eredmények szempontjából. A lényeges faktorok közé tartozik a műtéti terület körül az elszívó berendezések által létrehozott légáramlás, melynek elsődleges szerepe van a szaruhártya hőegyensúlyában, valamint a fotoabláció során felszabaduló szöveti molekulatöredékekből álló gőzök eltávolításban.

Három lézerplatform segítségével végzett méréseink rávilágítottak, hogy a szaruhártya hőmérséklet a hősokk-fehérjék aktiválódási szintje alatt maradt, a kezelések ideje alatt platformonként különböző mértékben, de mindhárom esetben csökkent. A paraméterek összevetése során az elszívási sebesség szerepe kiemelkedőnek mutatkozott. Az excimer lézerek napi tesztelésére használt polimetil-metakrilát (PMMA) lapokon történő kezeléskor a hőmérséklet viszont végig emelkedést mutatott, mely a szaruhártya és a PMMA termikus paramétereinek különbözőségét emeli ki. A PMMA-n történő mérések során a két különböző lézerplatform esetén jelentős hőmérsékletkülönbség adódott, mely a lézerenergia, az ismétlési frekvencia, valamint az elszívási sebesség szerepét hangsúlyozza. A molekulatöredékekből keletkező gőzök elnyelik és szórják az érkező lézernyalábok energiáját. Eredményeink prezentálják, hogy az elszívási sebesség növelésével ez takaró hatás csökken, mely egyúttal az abláció során a felszínről eltávolított anyag mennyiségét is befolyásolja, így hatással van a szaruhártya kezelés refrakciós eredményeire. PMMA-n történő méréseink jól megjósolható lineáris hatást mutattak. Kísérleteink tehát kiemelik az elszívási sebesség jelentőségét.

Az elszívó berendezésekben használt szűrők áteresztő képessége a használat során a telítődés következtében csökken, mely az elszívási sebesség csökkenéséhez vezet. Az így okozott ablációcsökkenés semlegesíthető a lézerkészülékek nap tesztjei révén a lézer energia beállításával, azonban ez a lézerkészülék belső működésétől függően egyéb belső paraméterek beállítását is szükségessé teheti.

Ezért eredményeink alapján erősen javasoltnak tartjuk a gyártók által az egyes lézerkészülék típusokra vonatkozó tolerálható elszívási sebességtartomány meghatározását, és a szervizes felülvizsgálatok során ennek rendszeres ellenőrzését.

9. Summary

Many important factors may influence the short and long term refractive results of the photorefractive treatment carried out by the excimer lasers. One of them is the airflow around the surgical area produced by the suction unit, which can be significantly effected by the thermal balance of the cornea and the continuous removal of the debris created by molecular fragments.

Our measurements on three laser platforms revealed, that temperature of the cornea does not reach the activation level of the heat shock proteins, and it shows different decreasing of the surface temperature during the treatments depending on the laser platforms. The important role of the airspeed of the suction was highlighted after the analysis of the data. The temperature measured during treatments on the surface of polymethyl-methacrylate plates (PMMA) used by the daily testing of excimer laser equipment showed an increase, which emphasizes the differences of the thermal properties between the corneal tissue and the PMMA. The importance of the laser energy, the repetitive frequency, and the suction speed was underlined by the significant difference between the measurements on PMMA treated by two distinct laser platforms. The energy of the laser beam is scattered and shielded by the debris created by molecular fragments. Our results shows, that this shielding effect was decreased with the increase of the suction velocity, which phenomenon have an influence on the ablated material and therefore to the refractive results of the corneal reshape as well. Linear relationship was found by the measurements of the PMMA plates. The importance of the debris suction speed was emphasized by our findings.

The permeability of the air filters of the suction units reduces during the attrition of the daily usage, which leads to the decrease of the suction speed. The change of the ablation depth caused by this phenomenon may be eliminated through the energy adjustment of the laser equipment resulted by the daily test routines, but it can require the adjustment of other technical parameters as well, depending of the inner structure of the specific laser equipment.

Based on our results, it is strictly recommended to define the manufacturer tolerated suction speed range by every specific laser equipment, which should be checked and tested regularly by the service engineer.

10. Irodalomjegyzék

Alipour F, Veisi Hampa F, Ashrafi E, Dehghani S. (2018) Factors Influencing Cyclotorsion During Photorefractive Keratectomy. J Refract Surg, 34(2): 106-112.

Allen SN. Photochemistry and Photophysics of Polymer Materials. John Wiley & Sons Inc., New York, 2010: 542-547.

Arba-Mosquera S, Klinner T. (2014) Improving the ablation efficiency of excimer laser systems with higher repetition rates through enhanced debris removal and optimized spot pattern. J Cataract Refract Surg, 40(3): 477-484.

Ansari MA, Erfanzadeh M, Ezeddin M. (2013) Mechanisms of Laser-Tissue Interaction: II. Tissue Thermal Properties J Lasers Med Sci, 4(3): 99–106.

Basov NG, Danilychev VA, Popov YH, Khodkevich DD. (1970) Qantum Oscillator Operating in the Vacuum Band with Liquid Xenon Excited by an Electron Beam - Pisma Zh. Eksp. Teor. Fiz, 12: 473-477.

Basting N, Djeu K. Jain Excimer Laser Technology. Springer, Heidelberg, 1977: 8-21.

Bende T, Seiler T, Wollensak J. (1988) Side effects in excimer corneal surgery. Corneal thermal gradients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 226:3: 277-280.

Berns MW, Chao L, Giebel AW, Liaw LH, Andrews J, VerSteeg B. (1999) Human corneal ablation threshold using the 193-nm ArF excimer laser. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 40: 826-830.

Buratto L, Ferrari M. (1992) Excimer laser intrastromal keratomileusis: case reports. J Cataract Refract Surg, 18(1): 37-41.

Canals M, Elies D, Costa-Vila J, Coret A. (2004) Comparative study of ablation profiles of six different excimer lasers. J Refract Surg, 20(2): 106-109.

Chopra, S, HM Chawla Laser in Chemical and Biological Sciences. Wiley Eastern Ltd., New Delhi, 1992: 10-42

Das, P Laser and Optical Engineering. Springer, New York, 1991: 41-42.

De Bernardo M, Rosa N. (2018) Intraocular pressure after LASEK. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 256(10): 2009-2010.

Dederich DN. (1991) Laser/tissue interaction. Alpha Omegan. 84(4): 33-36.

De Ortueta D, Magnago T, Triefenbach N, Arba Mosquera S, Sauer U, Brunsmann U. (2012) In vivo measurements of thermal load during ablation in high-speed laser corneal refractive surgery. J Refract Surg, 28(1): 53-58.

De Ortueta D, Arba-Mosquera S, Magnago T. (2018) High-speed recording of thermal load during laser trans-epithelial corneal refractive surgery using a 750Hz ablation system. J Optom, S1888-4296(18): 30047-5.

Doga AV, Shpak AA, Sugrobov VA. (2004) Smoothness of ablation on polymethylmethacrylate plates with four scanning excimer lasers. J Refract Surg, 20(5 Suppl): 730-733.

Dorronsoro C, Siegel J, Remon L, Marcos S. (2008) Suitability of Filofocon A and PMMA for experimental models in excimer laser ablation refractive surgery. Opt. Express, 16(25): 20955–20967.

Dorronsoro C, Schumacher S, Pérez-Merino P, Siegel J, Mrochen M, Marcos S. (2011) Effect of air-flow on the evaluation of refractive surgery ablation patterns. Opt Express, 19(5): 4653-66.

El Bahrawy M, Alió JL. (2015) Excimer laser 6th generation: state of the art and refractive surgical outcomes. Eye and Vision, 1; 2-6.

Elliott, DJ. Ultraviolet Laser Technology and Applications. Academic Press, USA, 1995: 33-65.

Elmohamady MN, Abdelghaffar W, Daifalla A, Salem T. (2018) Evaluation of femtosecond laser in flap and cap creation in corneal refractive surgery for myopia: a 3-year follow-up. Clin Ophthalmol, 12: 935-942.

Esnouf A, Wright PA, Moore JC, Ahmed S. (2007) Depth of penetration of an 850nm wavelength low level laser in human skin. Acupunct Electrother Res, 32(1-2): 81-86.

Fiore T, Carones F, Brancato R. (2001) Broad beam vs. flying spot excimer laser: refractive and videokeratographic outcomes of two different ablation profiles after photorefractive keratectomy. J Refract Surg, 17: 534–541.

Galindo J, Fadlallah A, Robinson S, Chelala E, Melki SA. (2016) Risk factors for loss of epithelial flap integrity in laser-assisted subepithelial keratectomy surgery. J Cataract Refract Surg, 42(4): 591-595.

Ganesh S, Brar S, Patel U. (2018) Comparison of ReLEx SMILE and PRK in terms of visual and refractive outcomes for the correction of low myopia. Int Ophthalmol, 38(3): 1147-1154.

Gershoni A, Mimouni M, Livny E, Bahar I. (2018) Z-LASIK and Trans-PRK for correction of high-grade myopia: safety, efficacy, predictability and clinical outcomes. Int Ophthalmol, Epub doi: 10.1007/s10792-018-0868-4.

Hamed AM, Abdelwahab SM, Soliman TT. (2018) Intraoperative complications of refractive small incision lenticule extraction in the early learning curve. Clin Ophthalmol, 12: 665-668.

Hashemi H, Miraftab M, Ghaffari R, Asgari S. (2016) Femtosecond-Assisted LASIK Versus PRK: Comparison of 6-Month Visual Acuity and Quality Outcome for High Myopia. Eye Contact Lens, 42(6): 354-357.

Hoffman JM, Hays AK, Tisone GC. (1976) High power uv noble-gas-halide laser Applied Physics Letters, 28: 538-539

Hood CT, Shtein RM, Veldheer D, Hussain M, Niziol LM, Musch DC, Mian SI. (2016) The effect of humidity and temperature on visual outcomes after myopic corneal laser refractive surgery. Clin Ophthalmol, 10: 2231-2236

Hwang ES, Stagg BC, Swan R, Fenzl CR, McFadden M, Muthappan V, Santiago-Caban L, Mifflin MD, Moshirfar M. (2017) Corneal biomechanical properties after laser-assisted in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy. Clin Ophthalmol, 11: 1785-1789.

Ishihara M, Arai T, Sato S, Morimoto Y, Obara M, Kikuchi M. (2002) Measurement of the Surface Temperature of the Cornea During ArF Excimer Laser Ablation by Thermal Radiometry With a 15-Nanosecond Time Response. Lasers Surg Me, 30(1): 54-59.

Julia, J.E., V. Aboites., M.A. Casillas. (1998) CO2 laser interaction with biological tissue. Instrum. Dev, 3: 53-59.

Jun I, Kang DSY, Arba-Mosquera S, Kim EK, Seo KY, Kim TI. (2018) Clinical Outcomes of Transepithelial Photorefractive Keratectomy According to Epithelial Thickness. J Refract Surg, 34(8): 533-540.

Kaluzny BJ, Piotrowiak-Slupska I, Kaszuba-Modrzejewska M, Stachura J, Arba-Mosquera S, Verma S. (2018) Three-year outcomes after high hyperopia correction using photorefractive keratectomy with a large ablation zone. Br J Ophthalmol, Epub bjophthalmol-2017-311694.

Kanellopoulos AJ. (2018) Comparison of corneal biomechanics after myopic small-incision lenticule extraction compared to LASIK: an ex vivo study. Clin Ophthalmol, 12: 237-245.

Kasagi Y, Yamashita H. (2002) HSP47 expression in cornea after excimer laser photoablation. Jpn J Ophthalmol, 46(2): 123-129.

Katsanos A, Arranz-Marquez E, Cañones R, Lauzirika G, Rodríguez-Perez I, Teus MA. (2018) Retinal nerve fiber layer thickness after laser-assisted subepithelial keratomileusis and femtosecond LASIK: a prospective observational cohort study. Clin Ophthalmol, 12: 1213-1218.

Kim, MJ, Kim JC, Park WC, Seo JS, Chang HR. (2004) Effect of thermal preconditioning before excimer laser photoablation. J Korean Med Sci, 19: 437-446.

Krauss JM, Puliafito CA, Steinert RF. (1986): Laser interactions with the cornea. Surv.Ophthalmol, 31:1: 37-53.

Krueger RR, Juhasz T, Gualano A, Marchi V. (1998) The picosecond laser for nonmechanical laser in situ keratomileusis. J Refract Surg, 14(4): 467-469.

Kymionis, GD, Diakonis, VF, Kounis G, Bouzoukis DI, Gkenos E, Ginis H, Yoo SH, Pallikaris, IG. (2008) Effect of excimer laser repetition rate on outcomes after photorefractive keratectomy J Cataract Refract Surg, 34(6): 916-919.

Kymionis GD, Diakonis VF, Kounis G, Bouzoukis DI, Gkenos E, Ginis H, Yoo SH, Pallikaris IG. (1996) Thermal effects in excimer laser trephination of the cornea. Graefes Arch for Clin Exp Ophthalmology, 234: 142-148.

Lee H, Roberts CJ, Kim TI, Ambrósio R Jr, Elsheikh A, Yong Kang DS. (2017) Changes in biomechanically corrected intraocular pressure and dynamic corneal response parameters before and after transepithelial photorefractive keratectomy and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg, 43(12): 1495-1503.

Levin S, Carson CA, Garrett SK, Taylor HR. (1995) Prevalence of central islands after excimer laser refractive surgery. J Cataract Refract Surg, 21: 21–26.

Liu YL, Tseng CC, Lin CP. (2017) Visual performance after excimer laser photorefractive keratectomy for high myopia. Taiwan J Ophthalmol, 7(2): 82-88.

Maldonado-Codina C, Morgan PB, Efron N. (2001) Thermal consequences of phtorefractive keratoectomy. Cornea, 20: 509-515.

McDonald MB, Kaufman HE, Frantz JM, Shofner S, Salmeron B, Klyce SD. (1989) Excimer laser ablation in a human eye. Case report. Arch Ophthalmol. 107(5): 641-642.

Mimouni M, Vainer I, Assad N, Nemet A, Sela T, Munzer G, Kaiserman I. (2018) Incidence, Indications, and Outcomes of Eyes Needing Early Flap Lifting After LASIK. Cornea, 37(9): 1118-1123.

Müller B, Boeck T, Hartmann C. (2004) Effect of excimer laser beam delivery and beam shaping on corneal sphericity in photorefractive keratectomy. J Cataract Refract Surg, 30(2): 464-470.

Naderi M, Sabour S, Khodakarim S, Daneshgar F. (2018) Studying the factors related to refractive error regression after PRK surgery. BMC Ophthalmol, 18(1):198.

Nagy ZZ. A szaruhártya excimer lézeres kezelése. Nyomdacoop, Budapest, 2001: 6-18

Niemz, M.H., Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications. 3rd Edn., Springer, Heidelberg, 2004: 9-43

Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Siganos DS, Tsilimbaris MK. (1991) A corneal flap technique for laser in situ keratomileusis. Human studies. Arch Ophthalmol, 109(12): 1699-702.

Lin DT. (1994) Corneal topographic analysis after excimer photorefractive keratectomy. Ophthalmology 101: 1432–1439.

Pavkova Z, Kacerovska J, Kacerovsky M. (2018) Comparison of the efficiency of femtoLASIK and ReLEx SMILE in terms of dioptric error reduction. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. Epub, doi: 10.5507/bp.2018.027.

Park, WC., Tseng, SCG. (1988) Temperature cooling reduced keratocyte death in excimer laser ablated corneal and skin wounds. INVEST Ophthalmol Vis Sci, 39 (Suppl): 2062-2069.

Peyman A, Dastborhan Z, Peyman M. (2017) Astigmatic treatment with photorefractive keratectomy: Investigations of non-keratometric ocular astigmatism. J Curr Ophthalmol, 29(2): 98-102.

Poirier L, Coulon P, Williamson W, Verin P. (1994) Energy fluctuations in an excimer laser during photorefractive keratectomy. J Refract Corneal Surg, 10(2 Suppl): 258-261

Seiler T, Hubscher J, Genth U. (1993) Corneal curvature change immediately after PRK as detected by Scheimplug photography. Invest.Ophthalmol.Vis.Sci, 34: 703-708.

Spadea L, Verboschi F, De Rosa V, Salomone M, Vingolo EM. (2015) Long term results of no-alcohol laser epithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy for myopia. Int J Ophthalmol, 8(3): 574-579.

Süveges I. Szemészet. Medicina, Budapest, 2015: 24-40.

Teus MA, Garcia-Gonzalez M. (2016) Visual Quality After SMILE and LASEK for Mild to Moderate Myopia. J Refract Surg, 32(7): 502-503.

Tsubota, K., Toda, I., Itoh, S. (1993) Reduction of subephithelial haze after photorefractive keratectomy by cooling the cornea. Am J Ophthalmol, 115: 820-821.

Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. (1983) Excimer laser surgery of the cornea. Am J Ophthalmol, 96(6): 710-715.

Velazco JE, Setser DW. (1975) Bound–free emission spectra of diatomic xenon halides. The Journal of Chemical Physics, 62: 1990

Verma S, Hesser J, Arba-Mosquera S. (2017) Optimum Laser Beam Characteristics for Achieving Smoother Ablations in Laser Vision Correction. Invest Ophthalmol Vis Sci, 58(4): 2021-2037.

Wang JS, Xie HT, Jia Y, Zhang MC. (2017) Small-incision lenticule extraction versus femtosecond lenticule extraction for myopic: a systematic review and Meta-analysis. International Journal of Ophthalmology, 10(1): 115-121.

Wei S, Wang Y, Wu D1, Zu P, Zhang H, Su X. (2016) Ultrastructural Changes and Corneal Wound Healing After SMILE and PRK Procedures. Curr Eye Res, 41(10): 1316-1325.

Wen D, McAlinden C, Flitcroft I, Tu R, Wang Q, Alió J, Marshall J, Huang Y, Song B, Hu L, Zhao Y, Zhu S, Gao R, Bao F, Yu A, Yu Y, Lian H, Huang J. (2017) Postoperative Efficacy, Predictability, Safety, and Visual Quality of Laser Corneal Refractive Surgery: A Network Meta-analysis. Am J Ophthalmol, 178: 65-78.

Wernli J, Schumacher S, Wuellner C, Donitzky C, Mrochen M. (2012) Initial surface temperature of PMMA plates used for daily laser calibration to control the predictability of corneal refractive surgery. J Refract Surg, 28(9): 639-44.

Wilson SE, Marino GK, Medeiros CS, Santhiago MR. (2017) Phototherapeutic Keratectomy: Science and Art. J Refract Surg, 33(3): 203-210.

Wynne J. A modern medical breakthrough that has touched millions of people started with some turkey left over from Thanksgiving Day dinner. (1981) web: http://www-03.ibm.com/ibm/history/ibm100/us/en/icons/excimer/

Yildirim Y, Olcucu , Alagoz N, Agca A, Karakucuk Y, Demirok A. (2018) Comparison of visual and refractive results after transepithelial and mechanical photorefractive keratectomy in myopia. Int Ophthalmol, 38(2): 627-633.

Zhang J, Zhou YH, Zheng Y, Liu Q. (2017) Comparison of visual performance recovery after thin-flap LASIK with 4 femtosecond lasers. Int J Ophthalmol, 10(10): 1566-1572.

Zhao MH, Wu Q, Jia LL, Hu P. (2015) Changes in central corneal thickness and refractive error after thin-flap laser in situ keratomileusis in Chinese eyes. BMC Ophthalmol, 15(1): 86.

11. Saját publikációk jegyzéke

11.1. 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)

11.2. 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)

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 electrosensibility (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)

12. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm a szüntelen bátorítást, személyes és szakmai segítséget témavezetőmnek Nagy Zoltán Professzor Úrnak, aki nem tett le rólam és ösztönzött akkor is, amikor nem látszódott útirány.

Szintén köszönöm Ferincz E. Istvánnak, aki nemcsak eltűrte, hanem tanácsaival, meglátásaival és kritikus szemléletével végig segített a haladásban.

Köszönöm továbbá Takács Johannának a statisztikai feldolgozásban nyújtott segítséget, valamint hogy zászlóhordozóm volt a tudományos közlemények leadása során a szerkesztőségek hivatalos bírálóival folytatott küzdelemben.

Nagyon hálás vagyok opponenseimnek és a szigorlati bizottság tagjainak, hogy értékes idejükkel és tudásukkal mind hozzájárultak az értekezés elkészültéhez.

Külön köszönöm Doros Attila és Kovács Illés tanszékvezetőknek, a motiváció és az ötleteik nyújtotta inspiráció miatt.

Szekrényesi et al. BMC Ophthalmology (2018) 18:273
https://doi.org/10.1186/s12886-018-0942-8

BMC Ophthalmology

RESEARCH ARTICLE Open Access

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

Csaba Szekrényesi[1*], Huba Kiss[2], Tamás Filkorn[2] and Zoltán Zsolt Nagy[1,2]

Abstract

Background: Shielding and scattering effect of the smoke plume column ejected from the laser ablated material is a well-known phenomenon. Debris evacuation system of the excimer laser equipment removes these particles, but insufficient air flow can result in undesired refractive outcomes of the treatment. The aim of this study was to reveal the effect of the air flow speed on the actual ablation depth.

Methods: SCWIND AMARIS 500E flying spot excimer laser was tested in this study. A 150 μm phototherapeutic keratectomy (PTK) profile with 8 mm diameter was applied to the surface of polymethyl methacrylate (PMMA) plates. The velocity of the air flow was changed with adjustable air aspiration system. Ablation depth was measured with highly-precise contact micrometer.

Results: The prediction model was statistically significant, $F(1,8) = 552.85$, $p < 0.001$, and accounted for approximately 98.7% of variance of ablation ($R^2 = 0.987$, $R^2_{adj} = 0.986$). Lower air flow speed resulted in a weaker ablation capability of the excimer laser.

Conclusion: Air flow generated by the aspiration equipment is a key factor for the predictable outcomes of refractive treatment. Therefore, manufacturer inbuilt debris removal system should be regularly checked and maintained to ensure proper clinical and predictable refractive results.

Keywords: Excimer lasers, PMMA, Laser ablation, Refractive surgery

Background

Excimer laser devices are used worldwide for reshaping of the cornea and to change the refractive power of the corneal surface to achieve emmetropia. The high-precision, 193 nm laser pulses created by the excimer laser absorbed by the surface of the cornea and ablated a part of the corneal tissue with a 1 μm precision. The effects of the environmental factors regarding the fluence and efficacy of the excimer laser pulses are an investigated and deeply-researched area, and both of them is important and might have a long-term effect on the results of the excimer laser procedure [1–4]. Other general factors as temperature and humidity in the operation theater have to be kept in a given range. They might have an influence on the stable function and preset parameters of the optical system of the excimer laser and on the energy settings as well. The smoke plume generated during by the excimer laser pulses is a well-known phenomenon [5–7]. Beer-Lambert Law shows a non-linear relationship between the laser fluence (F) and depth of the ablation (d).

$$d = 1/\alpha * \ln(F/F_{th})$$

Where F_{th} is the ablation threshold and α is the ablation coefficient. These last two parameters depend on the material to be ablated [8]. The laser energy is absorbed by the material, surface molecules are photoablated and particles are ejaculated from the surface. The generated smoke plume shields and scatters the next laser pulses, decreases the energy load and the achieved ablated depth as well. Therefore to reach the planned ablation depth and profile, by the design of the excimer lasers the smoke plume evacuation system or debris module is an essential part of the device.

To the precise performance of the excimer lasers, PMMA (polymethyl methacrylate) plates are used for the calibration procedure and for regular maintenance

* Correspondence: szekrenyesics@se-etk.hu
[1]Faculty of Health Sciences, Semmelweis University, Vas u. 17, Budapest 1088, Hungary
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

[9]. Test treatments are applied to the surface of the PMMA plates. The ablated area is measured with contact or non-contact methods [10–15].

The study presented by Dorronsoro et al. [16] shows that the shielding and scattering effect produced by the smoke plume column has a significant influence to the ablation depth by shielding the laser fluence. In this experimental setting the ablation depth on PMMA plates were measured with 4 different air flow settings. Significant relationship was found by the speed of the air flow. From these three air speed settings a mathematical model was created, which suggests that the air flow speed should depends on the repetition rate.

In the present study the ablation depth was investigated during precise experimental conditions and by 10 different air flow speed settings and a statistical relationship was found between the air flow speed caused by the smoke plume evacuation system. Compared to the results of Dorronsoro in this article authors evaluated more technical settings of the smoke plume evacuation unit in order to reveal more accurate statistical relationship and clinical significance to achieve precise ablation depth and the best postoperative refraction.

Methods

Last-generation SCHWIND AMARIS 500E flying spot excimer platform (SCHWIND eye-tech solutions Gmbh, Kleinostheim, Germany) was used in this study. This laser platform is able to perform myopic, hyperopic, astigmatic and higher order customized treatments as well. Relevant parameters are: 193 nm wavelength, 0.54 mm Super-Gaussian laser-spot profile, 500 Hz repetition rate, flying-spot ablation strategy.

The air flow speed was measured with TESTO 405-V1 anemometer (accuracy: ± (0.3 m/s ± 5% of mv)).

The SCHWIND AMARIS 500E used to these study works with a manufacturer-modified plume evacuator system, which based on the suction only. The fix speed, external plume evacuator offered by the manufacturer was exchanged in this study to adjustable external smoke evacuation equipment (Smoke Evacuator) (Edge Systems Corporations, Redondo Beach, CA, USA). Only the evacuator equipment was exchanged. The patient-side mechanics, the debris suction module, the debris nozzle, the air-pipelines and the main tube which leads to the external evacuator were identical with the manufacturer-offered plume evacuation system in all cases during the study. The experimental layout can be seen on the Fig. 1.

The voltage and current of the rotor of the evacuation system were adjusted manually with a button on the control panel of the equipment continuously from 1 to 9 scaled linearly. The evacuator system is able to work standalone, without the control of the laser device as well. The laser starts and stops the external evacuator, but it is possible to start and stop manually. Every suction speed measurement was conducted with the anemometer at the mouth of the debris suction nozzle in the same position.

Airflow speed was measured after the evacuator was set to a certain step. 150 μm PTK treatments were performed in 8 mm diameter on three PMMA plates without changing the setting of the evacuator. After finishing three treatments on the same level of suction speed, the airflow was measured again to find out, if the airflow speed was changed during the treatments. This

Fig. 1 Photo about the experimental layout of the study

procedure was repeated on 9 different settings of the evacuator from the lowest possible airflow to the maximum suction level, the air speed values were in the range of 4.6 to 7.4 m/s.

According to our experiences the suction speed was unchanged before and after the measurement of a certain setting of the evacuator. This indicates a steady, constant relation between the setting of the evacuator and the suction power. Since the suction characteristic of the evacuation system was unknown, the measured air velocity values were used for the statistical calculations. Once the evacuator was adjusted to a certain airflow setting, three ablations on three different PMMA plates were performed without any adjustment of the evacuator. Therefore the error of the evacuator was taken in the statistical calculation as a constant value, regarding to our airflow speed measurements before and after the ablation. Therefore the study did not calculate with the error propagation.

This external evacuation system is equipped with HEPA (high-efficiency particulate arrestance) pre- and main filter combination.

Round shaped flat PMMA plates (28 mm diameter, 4 mm height) were used for the measurement of the ablation depth of the test treatment. This plate is equal to the PMMA plate used by daily calibration procedure of the Wavelight Allegretto 400 (Alcon Wavelight, Erlangen, Germany) provided by the company. Energy calibration was performed and flatness of each PMMA plate was checked before the ablation with zeroing of the micrometer. Manufacturer-offered mechanical adapter holding a spirit level was applied to ensure the central position and the tilting of the surface of the samples to ensure the exactly perpendicular position of the optical axis of the instrument. Tilting of the adapter was corrected with thin metal sheets. The height and the horizontal adjustment were maintained during the whole measurement procedure. The PMMA plates are transparent, an artificial pupil was used by the backside surface of the PMMA made from a paper sheet with a round-shaped 4 mm diameter hole, to direct the position of the test treatment within the center of the round-shaped surface.

Humidity was during the measurement 35% ± 5%, temperature was 22.5 °C ± 0.5 °C in the operation theatre.

The achieved central ablation depth was measured with a calibrated contact micrometer, Inductive Dial Comparator 2000 (Mahr, Göttingen, Germany) with 901 R type standard contact point (accuracy: ±0.2 μm). The contact point of the micrometer is a ruby ball with 3 mm diameter, which measures in the center of the ablation area. The measurement area considered to be point-like. During this study every PMMA plate was measured once. Sixty seconds waiting time has been kept after the ablation and before the measurement to stabilize the surface of the PMMA.

The percent differences between each two ablation depths of the same air-flow velocity were calculated. A collapsed variable from the three measurements were calculated. Linear regression was conducted to predict the ablation depth from the air flow velocity. Statistical analysis was performed using OriginPro 9 (OriginLab Corp., Northampton, MA, USA). A p-value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results

As no significant difference was observed between the percent difference of every two measurements (percent differences: 0.00–2.29, M = 1.02, SD = 0.57) a collapsed variable was calculated from the three measurements, which is a mean value (Table 1). A simple linear regression was calculated to predict the central ablation depth based on the air velocity. A significant equation was found ($F(1,8) = 552.85$, $p < 0.001$). The results of the regression indicated the velocity explained 98.7% of the variance ($R^2 = 0.987$, $R^2_{adj} = 0.986$) (Fig. 2.)

Discussion

One of the most important calibration measures is the preventive, regular maintenance and calibration of the excimer laser devices used by refractive surgery. The other important one is the analysis of optical results of artificial treatments on specific polymer plates. PMMA plates are widely used to test the ablation depth and to guarantee the refractive results of the excimer laser equipment from the first step of the design to the user-side daily calibration procedure [8–11].

Authors in a preliminary study verified that beside the optical outcomes the test treatments on PMMA are able to evaluate the corneal temperature changes during and short by after refractive treatment as well [1].

Other studies show, that shielding effect due to the insufficient air aspiration might be an important cause of

Table 1 Percent difference and descriptive statistical indicators. M refers to the mean of the measured central ablation depths at given air flow velocity

Air flow velocity	Percent difference			Collapsed indicators [μm]		
[m/s]	AB	AC	BC	M	SD	SE
4.6	0.63	0.63	0.00	63.87	0.23	0.13
4.9	0.63	1.56	0.93	64.27	0.50	0.29
5.3	0.31	1.55	1.23	64.60	0.53	0.31
5.5	0.93	2.16	1.23	64.67	0.70	0.41
5.7	0.46	1.84	1.38	65.10	0.62	0.36
6.1	0.77	2.29	1.52	65.37	0.76	0.44
6.4	0.46	1.37	0.91	65.50	0.46	0.26
6.7	0.46	1.36	0.91	65.90	0.46	0.26
7.4	0.15	0.90	1.06	66.27	0.38	0.22

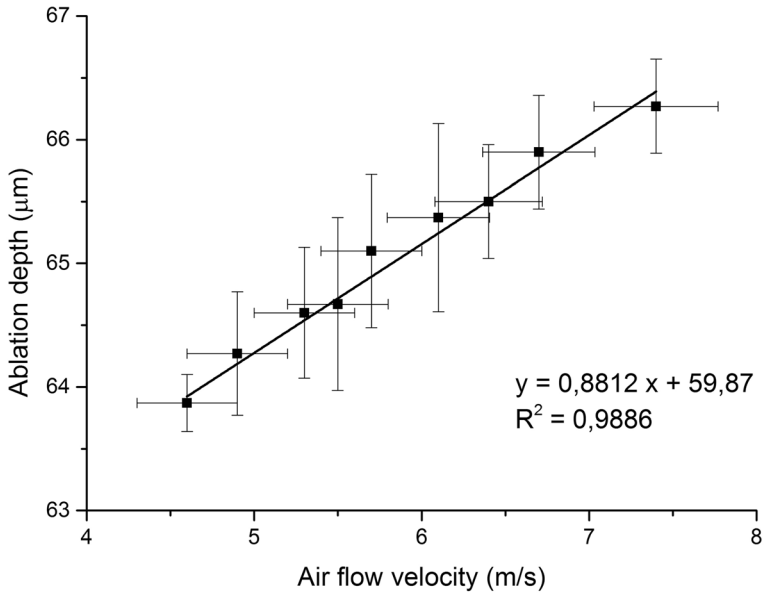


Fig. 2 Correlation between the velocity of air flow and the ablation depth

asymmetrical surface after treatment with undesired refractive outcomes [16].

Others suggest that the circumstances of the treatment could have an influence on the long-term refractive results and biomechanical condition of the cornea [3, 4, 9, 17, 18].

Authors of the current study hypothesized a relationship between the shielding effect and the strength of the air aspiration. A deeper understanding of the effect of the evacuation will help to increase the predictability of the short and long-term refractive outcomes and the quality of vision.

During the study authors observed the ejection of the particles from the surface and the development of the smoke plume column without evacuation. Increasing the evacuation power this smoke plume column begins to be removed by the evacuation system. A stronger evacuation power results more evacuated part of the column and reduces the shielding effect. A linear correlation was found between the air velocity and the shielding effect.

The conclusions found are limited to PMMA and should not be directly applied to the corneal conditions. The corneal smoke plume generation and shielding differs from the PMMA [7], which is one of the limitations of this study. The examination of the repeatability with more measurements and corneal application could be the subject of future studies.

Conclusions

Decreasing ablation effect was found due to the shielding effect of the ejected particles from the surface of PMMA plates which are widely used to calibration of excimer lasers. This effect can be caused by insufficient power of the smoke plume evacuation system. Linear correlation was found between the air flow speed and the ablation depth. It suggests an optimal ratio, and requires the regular check-ups and maintenance of the factory settings of the in-build debris removal equipment of excimer laser devices.

The debris generation, and the scattering and shielding effect depend on the ablated material. The cornea has lower particle ejection, and the dynamics of the corneal smoke plume is faster. Therefore, the obtained conclusions related to the examined PMMA material only and should not be directly extrapolated to the clinical circumstances. However the findings of our study suggest that the effect of the airflow speed to the ablation depth exist by corneal ablation as well.

The results of the study indicate the importance of the maintenance of the proper smoke plume evacuation system, which may have an influence on the short and long-term outcome of the refractive procedures performed on the cornea.

Based on the findings of this study, it is recommended to use air flow setting of the debris suction determined by the manufacturer, which should be measured and tested by every technical security check of the laser equipment.

Abbreviations

HEPA: High-efficiency particulate arrestance; PMMA: Polymethyl methacrylate; PTK: Phototherapeutic keratectomy

Acknowledgements

Many thanks to Dr. Erika Tátrai, Johanna Takács and István E. Ferincz for the valuable advices.

Funding
The authors declare that they have no funding.

Availability of data and materials
The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions
CS: design of the measurement. CS, TF, HK, NZZ: analysis of the measurement data. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate
Not applicable.

Consent for publication
Not applicable.

Competing interests
The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note
Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details
[1]Faculty of Health Sciences, Semmelweis University, Vas u. 17, Budapest 1088, Hungary. [2]Department of Ophthalmology, Semmelweis University, Budapest, Hungary.

Received: 24 August 2017 Accepted: 15 October 2018
Published online: 23 October 2018

References
1. Szekrényesi C, Sándor GL, Gyenes A, Kiss H, Filkorn T, Nagy Z. Relationship between corneal surface temperature and air flow conditions during refractive laser eye surgery using three different excimer lasers. Orv Hetil. 2016;157(43):1717–21.
2. Dantas PE, Martins CL, de Souza LB, Dantas MC. Do environmental factors influence excimer laser pulse fluence and efficacy? J Refract Surg. 2007; 23(3):307–9.
3. Maldonado-Codina C, Morgan PB, Efron N. Thermal consequences of photorefractive keratoectomy. Cornea. 2001;20:509–15.
4. Müller B, Boeck T, Hartmann C. Effect of excimer laser beam delivery and beam shaping on corneal sphericity in photorefractive keratectomy. J Cataract Refract Surg. 2004 Feb;30(2):464–70.
5. Bor Z, Hopp B, Rácz B, Szabó G, Ratkay I, Süveges I, Füst A, Mohay J. Plume emission, shock wave and surface wave formation during excimer laser ablation of the cornea. Refract Corneal Surg. 1993 Mar-Apr;9(2 Suppl):S111–5.
6. Hahn DW, Ediger MN, Pettit GH. Dynamics of ablation plume particles generated during excimer laser corneal ablation. Lasers Surg Med. 1995; 16(4):384–9.
7. Noack J, Tönnies R, Hohla K, Birngruber R, Vogel A. Influence of ablation plume dynamics on the formation of central islands in excimer laser photorefractive keratectomy. Ophthalmology. 1997 May;104(5):823–30.
8. Dorronsoro C, Siegel J, Remon L, Marcos S. Suitability of Filofocon A and PMMA for experimental models in excimer laser ablation refractive surgery. Opt Express. 2008;16(25):20955–67.
9. Szekrényesi C, Réz K, Nagy ZZ. Surface temperature change of PMMA plates in refractive surgery performed with two types of modern excimer lasers. New Med. 2016;20(4):126–9. https://doi.org/10.5604/14270994.1228144.
10. Gottsch JD, Rencs EV, Cambier JL. Excimer laser calibration system. J Refract Surg. 1996;12(3):401–11.
11. Doga AV, Shpak AA, Sugrobov VA. Smoothness of ablation on polymethylmethacrylate plates with four scanning excimer lasers. J Refract Surg. 2004;20(5 suppl):730–3.
12. Naroo SA, Charman WN. Surface roughness after excimer laser ablation using a PMMA model: profilometry and effects on vision. J Refract Surg. 2005;21(3):260–8.
13. Wernli J, Schumacher S, Wuellner C, et al. Initial surface temperature of PMMA plates used for daily laser calibration to control the predictability of corneal refractive surgery. J Refract Surg. 2012;28(9):639–44.
14. Arba-Mosquera S, Shraiki M. Analysis of the PMMA and cornea temperature rise during excimer laser ablation. J Mod Opt. 2010;57(5):400–7.
15. Zhao MH, Wu Q, Jia LL, Hu P. Changes in central corneal thickness and refractive error after thin-flap laser in situ keratomileusis in Chinese eyes. BMC Ophthalmol. 2015;15:86. https://doi.org/10.1186/s12886-015-0083-2.
16. Dorronsoro C, Schumacher S, Pérez-Merino P, Siegel J, Mrochen M, Marcos S. Effect of air-flow on the evaluation of refractive surgery ablation patterns. Opt Express. 2011;19(5):4653–66. https://doi.org/10.1364/OE.19.004653.
17. Kim JM, Kim JC, Park WC, Seo JS, Chang HR. Effect of thermal preconditioning before excimer laser photoablation. J Korean Med Sci. 2004 Jun;19(3):437–46.
18. Kymionis GD, Diakonis VF, Kounis G, Bouzoukis DI, Gkenos E, Ginis H, Yoo SH, Pallikaris IG. Effect of excimer laser repetition rate on outcomes after photorefractive keratectomy. J Cataract Refract Surg. 2008;34(6):916–9. https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.02.022.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

BMC