

Università degli Studi di Padova, Facoltà di Ingegneria

**Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica**

ANNO ACCADEMICO 2010/2011

**Tesi: Sistemi laser hi-tech per chirurgia urologica**

**Relatore: Prof.ssa Roberta Bertani**

**Laureando: Leonardo Cecchetti**

22 luglio 2011

# INDICE

## *Premessa*

### **Capitolo 1: I Laser**

- 1.1 Nozioni preliminari
  - 1.1.1 Assorbimento
  - 1.1.2 Emissione spontanea
  - 1.1.3 Emissione stimolata
  - 1.1.4 Scattering
- 1.2 Funzionamento dei laser
  - 1.2.1 L'inversione di popolazione
  - 1.2.2 Componenti principali dei laser
    - 1.2.2.1 Cavità risonante
    - 1.2.2.2 Pompaggio
    - 1.2.2.3 Mezzo attivo
  - 1.2.3 Modalità di funzionamento di un laser
  - 1.2.4 Proprietà della radiazione Laser
  - 1.2.5 Tipologie di laser
    - 1.2.5.1 Laser a stato solido
    - 1.2.5.2 Laser a gas
    - 1.2.5.3 Laser a stato liquido o coloranti (dye).
    - 1.2.5.4 Laser a semiconduttore o *diodo laser*

#### *Bibliografia capitolo 1*

### **Capitolo 2 : Le fibre ottiche**

- 2.1 Cenni generali
- 2.2 Tipologie di fibre ottiche
  - 2.2.1 Suddivisione per indice di rifrazione.
  - 2.2.2 Suddivisione per i materiali
- 2.3 Funzionamento delle fibre multimodo
- 2.4 Parametri di una fibra ottica multimodo
- 2.5 Fibre ottiche per uso biomedico
  - 2.5.1 Accoppiamento con la sorgente

## 2.5.2 Terminazioni delle fibre ottiche

### *Bibliografia capitolo 2*

## **Capitolo 3: Interazione tra radiazione laser e tessuti biologici**

### 3.1 Tipologie di interazioni

### 3.2 Assorbimento

### 3.3 Scattering

### 3.4 Effetto fototermico

### 3.5 Effetto fotochimico

### 3.6 Effetto fotomeccanico

### 3.7 Fotoselettività spettrale e spazio-temporale

### 3.8 Scelta della sorgente (foto selettività spettrale e spazio temporale)

#### 3.8.1 Principali applicazioni in medicina: Fototerapia selettiva

#### 3.8.2 Fotocoagulazione

#### 3.8.3 Fotochemioterapia

#### 3.8.4 Ipertermia

#### 3.8.5 Litotrissia laser (vedi cap. 4)

#### 3.8.6 Angioplastica laser

#### 3.8.7 Fotochirurgia di contatto

#### 3.8.8 Fototerapia vascolare (ELVES + EVLA)

### *Bibliografia capitolo 3*

## **Capitolo 4: I laser in urologia**

### 4.1 Introduzione

### 4.2 Cronologia dei laser in urologia

### 4.3 I calcoli urinari

### 4.4 Tessuti molli

### 4.5 Il trattamento laser della prostata

#### 4.5.1 Introduzione

#### 4.5.2 Stato dell'arte dei trattamenti laser dell'ipertrofia prostatica benigna

### *Bibliografia capitolo 4*

## **Capitolo 5: Caratterizzazioni fotofisiche del laser a diodi a doppia banda di emissione 980+1470 nm “EVOLVE® DUAL™”**

5.1 Introduzione

5.2 Misure fotofisiche sulle componenti in frequenza del diodo laser “EVOLVE® DUAL™” con emissione a 1470+980 nm

5.3 Misure di temperature all'estremità delle fibre ottiche immerse in acqua sull'emissione a 1470nm

*Bibliografia capitolo 5*

## **Capitolo 6: Test in vitro col laser a diodi a doppia banda di emissione 980+1470nm “EVOLVE® DUAL™”**

6.1 Sperimentazione in vitro con il DUAL laser

6.1.1 Litotrissia in vitro su calcoli renali

6.2 Sperimentazione in vitro su tessuti prostatici freschi

6.3 Risultati dei test in vitro sui tessuti prostatici

6.4 Fenomenologia legata alla formazione di plasma

*Bibliografia capitolo 6*

## **Capitolo 7: Sperimentazioni cliniche in urologia con il diodo laser a doppia banda di emissione (980+1470nm) “EVOLVE® DUAL™”**

7.1

Introduzione

7.2 Scelta delle fibre ottiche per il trattamento IPB

7.3 Sperimentazione clinica

7.3.1 Risultati della sperimentazione clinica

7.3.2 Conclusioni

*Bibliografia capitolo 7*

## ***PREMESSA***

La radiazione laser presenta proprietà intrinseche che la differenziano da tutte le altre sorgenti luminose presenti in natura. Lo studio dell'interazione della radiazione con la materia biologica, con lo sfruttamento della *Fotoselettività Spettrale e della Fotoselettività Spazio-Temporale* della radiazione laser sono le premesse all'utilizzo ottimale delle sorgenti laser in ambito biomedico.

Ma è la scienza dei materiali con la tecnologia dei semiconduttori che stanno rivoluzionando l'utilizzo dei laser in biomedicina. Oggi possiamo avere diodi laser in grado di emettere su lunghezze d'onda di elevato interesse biomedico, con piccole dimensioni, elevata affidabilità, assenza di manutenzioni, e con costi decisamente abbordabili. A fronte di tali caratteristiche, oggi sono molte le discipline biomediche dove vengono usati con successo i laser, grazie anche alle fibre ottiche che permettono di trattare organi all'interno del corpo umano, altrimenti accessibili solo per via chirurgica tradizionale. Tra le diverse discipline chirurgiche, l'urologia è sicuramente una delle più coinvolte da questo progresso tecnologico e scientifico. L'endourologia si avvale delle più innovative tecnologie chirurgiche mini invasive, coprendo nei centri più all'avanguardia, ben oltre il 70% del totale degli interventi chirurgici. Attraverso le vie escrettrici naturali, la strumentazione endourologica permette di utilizzare una vasta gamma di veicolatori di energia, necessari per trattare le diverse patologie. Il nostro lavoro iniziato alla fine del 2009, ha affrontato uno studio completo in tre fasi di una nuova sorgente laser a diodi di alta potenza a doppia banda di emissione per l'urologia, prodotta dalla Biolitec AG di Bonn (Germania), allocata per la sperimentazione clinica presso la Clinica Urologica dell'Università di Padova diretta dal Prof. Filiberto Zattoni. Nella fase uno abbiamo eseguito una serie di misure fotofisiche per caratterizzare la sorgente, nella fase due sono stati eseguiti test in vitro su reperti umani con relative analisi istologiche. Nella fase tre, abbiamo partecipato alla sperimentazione clinica, dove le informazioni ottenute nei test delle fasi uno e due, sono state utilizzate con profitto ai fini dei trattamenti laser sulla prostata.

Un particolare ringraziamento va al Prof. **Filiberto Zattoni**, Direttore della Clinica Urologica dell'Università di Padova, e al Dr. **Wolfgang Neuberger**, Presidente della Biolitec AG di Bonn.

# CAPITOLO 1

## I LASER

### 1.1 NOZIONI PRELIMINARI

Un laser è un dispositivo che emette un fascio di luce coerente e collimata sfruttando il fenomeno dell'emissione stimolata.

Nel 1917 Albert Einstein ipotizzò la possibilità di amplificare normali sorgenti di luce e il primo esemplare di laser fu realizzato da Theodore Maiman nel 1960.

Per comprendere i fenomeni fisici alla base del funzionamento del laser è necessario studiare l'interazione tra luce e materia, trattando talvolta la luce come un'onda, talvolta come un pacchetto di quanti di energia, detti fotoni. Quando una radiazione elettromagnetica interagisce con un corpo, ne modifica lo stato energetico, in quanto essa stessa è energia. Le transizioni energetiche all'interno degli atomi che compongono il corpo avvengono sempre per livelli quantizzati, quindi la radiazione elettromagnetica, per provocare un determinato salto di livello energetico, deve fornire un determinato pacchetto energetico  $h\nu$ , dove  $h$  è la costante di Planck e  $\nu$  è la frequenza dell'onda elettromagnetica.

#### 1.1.1 Assorbimento

Il fenomeno dell'assorbimento consiste nell'attenuazione dell'intensità di un'onda elettromagnetica durante il suo passaggio attraverso un mezzo.

Se si considera un sistema atomico allo stato fondamentale, ossia con tutti i suoi elettroni nella configurazione elettronica a più bassa energia complessiva e si esamina un suo elettrone al livello energetico  $E_1$ , affinché questo passi ad un livello energetico superiore  $E_2$  mediante l'interazione con un'onda elettromagnetica, la frequenza  $\nu$  di quest'ultima deve essere:

$$\nu = \frac{(E_2 - E_1)}{h}. \quad (\text{eq. 1.1})$$

In questo caso esiste la possibilità che l'elettrone, assorbendo l'energia  $E_2 - E_1$  dall'onda elettromagnetica, passi all'orbitale corrispondente al livello energetico  $E_2$ .

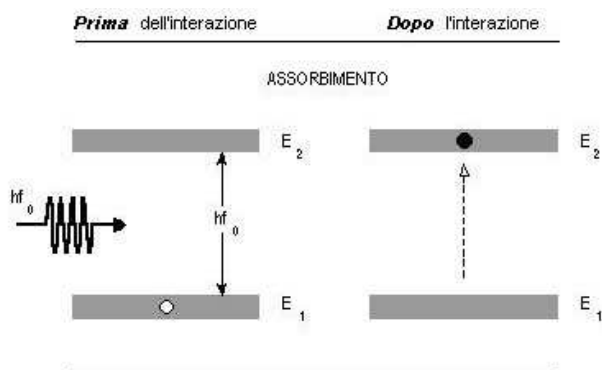


Figura 1.1 – Rappresentazione del fenomeno dell'assorbimento

Poiché ogni atomo ha dei livelli energetici specifici, e quindi solo fotoni di determinate frequenze sono in grado di provocare salti di livello energetico nei suoi elettroni, ciascun elemento ha un suo proprio spettro di assorbimento. Generalmente la differenza di energia tra due livelli consecutivi è nell'ordine degli elettronvolt e le relative transizioni danno luogo a bande di assorbimento nella regione del visibile e dell'ultravioletto.

L'assorbimento molecolare è più complesso di quello atomico, in quanto, oltre alle transizioni elettroniche, avvengono transazioni vibrazionali, rotazionali e di spin. Per ogni configurazione elettronica si possono avere più configurazioni vibrazionali, dovute alle vibrazioni dei nuclei degli atomi nel campo potenziale creato dagli elettroni. Due livelli vibrazionali consecutivi, dello stesso stato elettronico, sono separati da energie nell'ordine di 0,01 - 0,5 eV, dando quindi origine a bande di assorbimento nella regione dell'infrarosso. La molecola, per ogni stato vibrazionale in cui si trova, può assumere diversi stati rotazionali, corrispondenti ai possibili valori quantizzati del momento angolare della molecola. La differenza di energia tra due livelli rotazionali successivi è nell'ordine di  $10^{-5} \div 10^{-3}$  eV, andando quindi a posizionarsi nella regione del lontano infrarosso e delle microonde. I livelli di spin differiscono di valori di energia ancora minori, corrispondenti a transizioni che danno luogo a bande di assorbimento nella regione delle onde radio nel caso di spin nucleari, nelle microonde nel caso di spin elettronici.

### 1.1.2 Emissione spontanea

Lo stato di eccitazione dell'atomo conseguente all'assorbimento permane per un periodo di tempo molto breve, circa  $10^{-8}$  s, prima di ritornare allo stato fondamentale. Questa cessione di energia da

parte dell'atomo può avvenire in vari modi: si ha un decadimento non radiativo quando l'energia viene ceduta per via termica, ossia mediante urti con le particelle vicine; viceversa, si parla di *emissione spontanea* quando l'elettrone ritorna spontaneamente ad un livello energetico inferiore emettendo fotoni.

Si consideri quindi un elettrone che si trovi nel livello energetico  $E_2$ . Il sistema fisico è in uno stato eccitato e di conseguenza tende a riportarsi in uno stato in cui il livello di energia complessiva sia minimo. L'elettrone dunque tende a ritornare nel livello energetico  $E_1$ , liberando verso l'esterno un'energia pari a  $E_2 - E_1$  nella forma di una radiazione elettromagnetica di frequenza  $\nu$ , pari ancora una volta a:

$$\nu = \frac{(E_2 - E_1)}{h} \quad (\text{eq. 1.1})$$

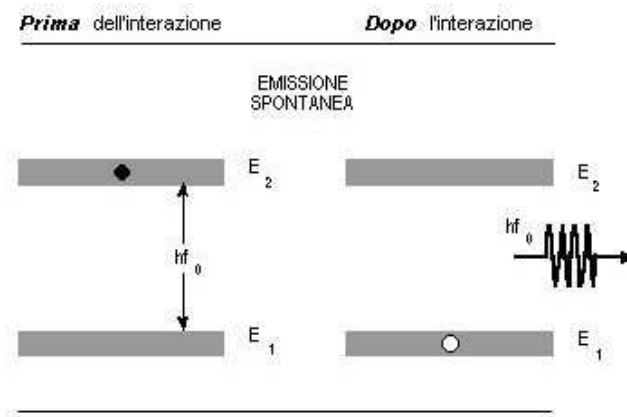


Figura 1.2 – Rappresentazione del fenomeno di emissione spontanea

Questa emissione spontanea di energia avviene a partire da un istante casuale e non ha proprietà di coerenza né di collimazione.

### 1.1.3 Emissione stimolata

Ritornando alla situazione di eccitamento del sistema fisico in esame, dove l'elettrone si trova in un livello energetico  $E_2$ , si esamina ora il fenomeno *dell'emissione stimolata*, alla base del funzionamento dei laser. Se l'elettrone viene colpito da un'onda elettromagnetica di frequenza  $\nu = \frac{(E_2 - E_1)}{h}$  esiste la possibilità che venga forzato a tornare nel suo orbitale di partenza, corrispondente al livello energetico  $E_1$ , dissipando così l'energia  $E_2 - E_1$  sottoforma di onda elettromagnetica, che andrebbe a sommarsi all'onda forzante.



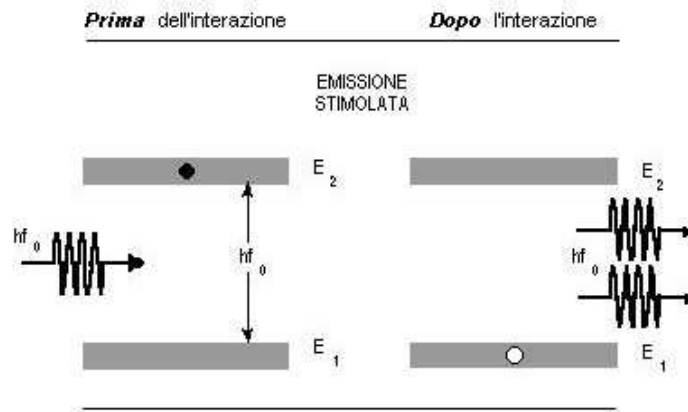


Figura 1.3 – Rappresentazione del fenomeno di emissione stimolata

A parità di condizioni le probabilità di assorbimento e di emissione stimolata sono uguali: se due elettroni di due differenti atomi, dei quali uno è eccitato e l'altro no, vengono colpiti da una radiazione elettromagnetica della frequenza adatta, la probabilità che l'elettrone eccitato dia luogo ad un'emissione stimolata è pari alla probabilità che l'elettrone allo stato fondamentale assorba la radiazione. Di conseguenza, in una condizione di equilibrio, assorbimento ed emissione spontanea si compensano.

L'emissione stimolata di radiazione da parte dell'atomo avviene nello stesso istante in cui l'atomo viene colpito dalla radiazione forzante, al contrario dell'emissione spontanea. Di conseguenza l'onda emessa ha la stessa direzione e la stessa fase dell'onda forzante.

La probabilità che avvenga un'emissione forzata cresce al crescere dell'intensità della radiazione forzante, contrariamente alla probabilità di emissione spontanea, che dipende esclusivamente dai livelli energetici tra cui avviene la transizione.

### 1.1.4 Scattering

Per creare un modello soddisfacente del fenomeno dello scattering è opportuno mettere da parte la meccanica quantistica e approssimare gli atomi e le molecole a dei dipoli elettrici, dove i poli positivi rappresentano i nuclei, i poli negativi le nubi elettroniche.

Una radiazione elettromagnetica incidente è in grado di far oscillare la nube elettronica, oscillazione che viene quindi rappresentata da un dipolo oscillante. Nel caso in cui la frequenza della radiazione sia quella necessaria a causare il salto di livello energetico degli elettroni, si è in una condizione di risonanza, associata all'assorbimento dell'energia della radiazione. In caso contrario, ossia se la frequenza della radiazione non corrisponde al valore di risonanza, l'energia non è sufficiente per ottenere il salto di livello energetico e si ha il fenomeno dello scattering, durante il quale la nube

elettronica continua a vibrare, diffondendo la luce in tutte le direzioni, sia alla frequenza della luce incidente, sia ad altre frequenze.

Si possono distinguere tre tipi di scattering: elastico, quasi elastico, anelastico. Lo scattering elastico, o di Rayleigh, avviene quando le particelle del mezzo su cui incide la radiazione sono più piccole della lunghezza d'onda della radiazione stessa; in questo caso la radiazione incidente viene diffusa senza assorbimenti di energia (da qui il termine "elastico") e quindi senza modificarne la frequenza.

Quando avviene lo scattering anelastico invece, parte dell'energia dell'onda incidente viene assorbita e la luce viene diffusa a frequenze più alte e più basse della banda di Rayleigh. Lo scattering di Raman è un esempio di scattering anelastico: un fotone che incide su di una molecola può essere assorbito, formando un fonone, ossia un quanto di oscillazione, oppure può annichilire un fonone, abbassando così l'energia del mezzo e modificando la propria frequenza. La differenza tra la frequenza dei fotoni dell'onda incidente e di quelli diffusi in seguito all'interazione anelastica dipende dai livelli energetici vibrazionali della molecola colpita. Lo scattering di Raman viene sfruttato per studiare la composizione chimica di un corpo (spettroscopia di Raman).

Lo scattering quasi elastico infine, presenta due componenti spettrali dell'onda scatterata, una con frequenza uguale, l'altra con uno spostamento in frequenza rispetto all'onda incidente. La seconda componente è dovuta a moti diffusivi delle molecole quando queste hanno dimensioni molto inferiori alla lunghezza d'onda della radiazione incidente.

Il tipo di scattering cui è soggetta l'onda elettromagnetica incidente su un corpo è fortemente influenzato dallo strato superficiale e dallo stato di aggregazione del corpo stesso.

## 1.2 FUNZIONAMENTO DEI LASER

Laser è l'acronimo di "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation", ossia amplificazione della luce mediante emissione stimolata di radiazione. Si devono quindi esaminare i fenomeni alla base dell'effetto di amplificazione per comprendere il funzionamento dei laser.

Si considera un sistema di atomi con livelli energetici  $E_1$  ed  $E_2$ , dove  $E_2 > E_1$ . Il numero di atomi per unità di volume che si trovano ad un determinato livello energetico è detto *popolazione di livello* e il suo valore si può calcolare mediante l'equazione di Boltzmann:

$$N = N_0 \cdot e^{-\frac{E}{kT}} \quad (\text{eq. 1.2})$$

dove  $N_0$  è il numero totale di atomi per unità di volume,  $E$  l'energia del livello in esame,  $k$  la costante di Boltzmann ( $k = 1,38 \cdot 10^{-23}$  J/K), e  $T$  la temperatura assoluta del sistema di atomi.

Di conseguenza il rapporto tra le popolazioni dei due livelli energetici è:

$$\frac{N_2}{N_1} = e^{-\frac{(E_2-E_1)}{kT}} = e^{-\frac{h\nu_{12}}{kT}} \quad (\text{eq. 1.3})$$

In condizioni di equilibrio dunque il livello energetico inferiore  $E_1$  sarà più popolato del livello energetico superiore  $E_2$ , in quanto, se  $E_1 < E_2$  allora  $N_1 > N_2$ .

Se una radiazione elettromagnetica di frequenza  $\nu$  tale che  $h\nu = E_2 - E_1$  investe il sistema atomico in esame, possono aver luogo due fenomeni opposti: l'assorbimento o l'emissione stimolata. L'emissione spontanea può invece aver luogo anche in assenza di una radiazione elettromagnetica incidente sul sistema atomico.

Il prevalere di un fenomeno sull'altro dipende dal rapporto delle popolazioni dei due livelli energetici e l'equazione di Boltzmann impone che la popolazione allo stato fondamentale prevalga su quella allo stato eccitato; di conseguenza l'assorbimento è l'effetto dominante nel sistema atomico a due livelli.

### 1.2.1 L'inversione di popolazione

Per rendere predominante l'emissione spontanea, sarebbe necessario provocare un'*inversione di popolazione*, ossia un'inversione del rapporto delle popolazioni di livello, in modo tale da ottenere  $N_2 > N_1$  e di conseguenza un'amplificazione della radiazione incidente. Tuttavia, anche se si riuscisse ad ottenere un'inversione di popolazione, alle lunghezze d'onda delle regioni dell'infrarosso, del visibile e dell'ultravioletto, si ha che  $h\nu \gg kT$  a temperatura ambiente e quindi l'emissione spontanea sarebbe predominante sull'emissione stimolata. A frequenze inferiori, nella regione delle microonde, si può ottenere  $h\nu \ll kT$  sempre a temperatura ambiente, ottenendo così una prevalenza dell'emissione stimolata su quella spontanea. Questo è il motivo per cui i primi esperimenti sull'amplificazione delle onde elettromagnetiche sono stati condotti con le microonde.

L'emissione stimolata è fondamentale in quanto, al contrario dell'emissione spontanea, garantisce la coerenza di fase, indispensabile per ottenere un grosso incremento dell'intensità.

Se l'intensità di una sorgente monocromatica con frequenza  $\nu$  e ampiezza  $A$  è proporzionale ad  $A$

$$I_i \propto A^2 \quad (\text{eq.1.4})$$

e considero  $N$  di queste sorgenti incoerenti, l'intensità risultante sarà:

$$I_{tot} \propto N \cdot A^2 \propto N \cdot I_i. \quad (\text{eq. 1.5})$$

Se invece le sorgenti fossero coerenti, si otterrebbe un'intensità totale pari a

$$I_{tot} \propto (N \cdot A)^2 \propto N^2 \cdot I_i \quad (\text{eq.1.6})$$

e poiché il numero di atomi  $N$  sarebbe molto grande, il guadagno risulterebbe enorme.

Il problema di ottenere un'inversione di popolazione però rimane, in quanto è irrealizzabile in un sistema atomico a due livelli all'equilibrio termodinamico.

La soluzione è impiegare un sistema a più di due livelli.

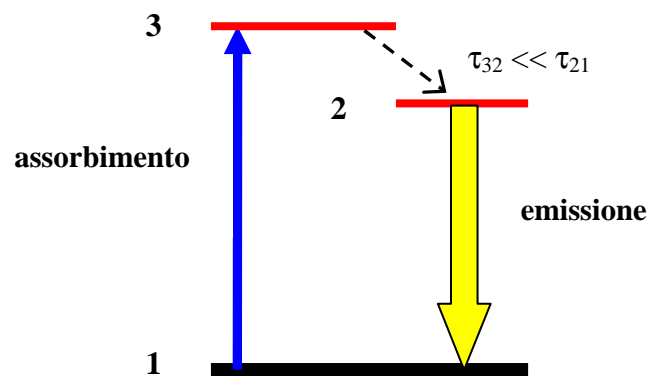


Figura 1.4 – Schema di un laser a tre livelli

La figura illustra lo schema semplificato di un laser a tre livelli. Fornendo al sistema una radiazione di frequenza  $\nu_{13} = \frac{(E_3 - E_1)}{h}$  si ottengono transizioni di elettroni dal livello  $E_1$  al livello  $E_3$  tramite assorbimento dell'onda incidente. Il sistema passa al livello  $E_2$  quasi istantaneamente con una probabilità molto maggiore rispetto ad un passaggio da  $E_3$  a  $E_1$ , tramite una transizione che può non essere radiativa. Infine avviene la transizione mediante emissione stimolata da  $E_2$  a  $E_1$ .

Dato che la transizione da 3 a 2 avviene con un tempo di vita medio  $\tau_{32} \ll \tau_{21}$ , si forma un accumulo di atomi al livello  $E_2$ , fino a risultare più popolato del livello  $E_1$  a causa dei differenti tempi di vita medi degli stati energetici nel sistema atomico. L'efficienza di questo tipo di laser è abbastanza soddisfacente, in quanto in ogni transizione si perde solo l'energia  $E_3 - E_2$ ; tuttavia, poiché il livello  $E_1$  è sia il livello di partenza della pompa e il livello di arrivo della transizione laser,

affinché l'amplificazione abbia luogo è necessario eccitare al livello  $E_2$  almeno il  $50\% + 1$  degli elettroni al livello  $E_1$ .

Una soluzione alternativa è il laser a quattro livelli.

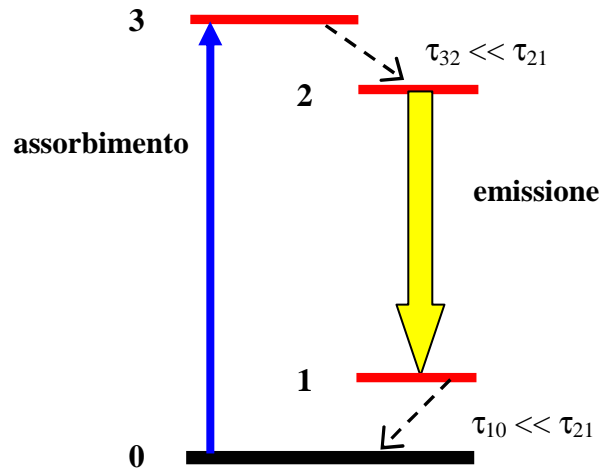


Figura 1.5 – Schema di un laser a quattro livelli

In questo schema c'è un livello in più, il livello  $E_0$ . Il pompaggio avviene a una frequenza  $\nu_{03}$  tale da portare gli elettroni dal livello  $E_0$  al livello  $E_3$ . Quindi avviene un decadimento spontaneo non radiativo dal livello  $E_3$  al livello  $E_2$ , sempre a causa del tempo di vita medio  $\tau_{32}$  molto inferiore a  $\tau_{21}$ . Dal livello  $E_2$  al livello  $E_1$  si ha un decadimento radiativo dovuto all'emissione stimolata. Infine si ha una nuova transizione veloce ( $\tau_{10} \ll \tau_{21}$ ) non radiativa che riporta gli elettroni dal livello  $E_1$  al livello  $E_0$ . Il vantaggio rispetto a uno schema a tre livelli è che, essendo il livello  $E_1$  sempre "vuoto" in quanto la transizione da  $E_1$  a  $E_0$  è sempre molto veloce ed essendo il livello  $E_2$  sempre "pieno" a causa della velocità della transizione da  $E_3$  a  $E_2$ , l'inversione di popolazione è facilmente ottenibile: è sufficiente infatti che una sola particella sia allo stato eccitato per avere l'amplificazione. Di conseguenza il laser a quattro livelli è più efficiente di quello a tre livelli, nonostante la perdita di energia in una transizione laser sia maggiore ( $E_3 - E_2 + E_1 - E_0$  piuttosto che  $E_3 - E_2$ ). Questo è possibile grazie al fatto che il livello di partenza del pompaggio  $E_0$  è distinto dal livello di arrivo della transizione laser  $E_1$ .

### 1.2.2 Componenti principali dei laser

Esistono innumerevoli tipologie di laser, ma hanno tutte in comune tre componenti principali: una *cavità risonante*, un *sistema di pompaggio* e un *mezzo attivo*.

### 1.2.2.1 Cavità risonante

La cavità risonante è una regione delimitata da due specchi contrapposti all'interno della quale si trova il mezzo attivo. I risonatori ottici sono caratterizzati dall'essere aperti trasversalmente, al contrario di quelli a microonde, che sono completamente chiusi.

Gli specchi, che possono essere sia piani sia sferici, sono posti parallelamente, uno di fronte all'altro a una distanza  $d$  che è anche la lunghezza della cavità, parametro fondamentale per il suo funzionamento. In un risonatore ottico, la radiazione elettromagnetica all'interno della cavità inizialmente ha una distribuzione spaziale casuale, senza una direzione principale di propagazione. Le componenti della radiazione la cui direzione forma angoli piccoli con l'asse della cavità vengono riflesse dagli specchi, mentre le componenti che formano angoli maggiori si disperdono lateralmente. Dopo alcune riflessioni quindi la radiazione assume una direzione principale di propagazione parallela all'asse della cavità. Inoltre avviene una selezione della lunghezza d'onda della radiazione, in quanto, in risonatori a specchi piani paralleli, solo le componenti di lunghezza d'onda  $\lambda$  sottomultiplo di  $2d$  si propagano in modo stazionario in una cavità di lunghezza  $d$ . Si ha quindi

$$\lambda = \frac{2d}{m} \quad (\text{eq.1.7})$$

dove  $m$  è il *modo longitudinale* della cavità.

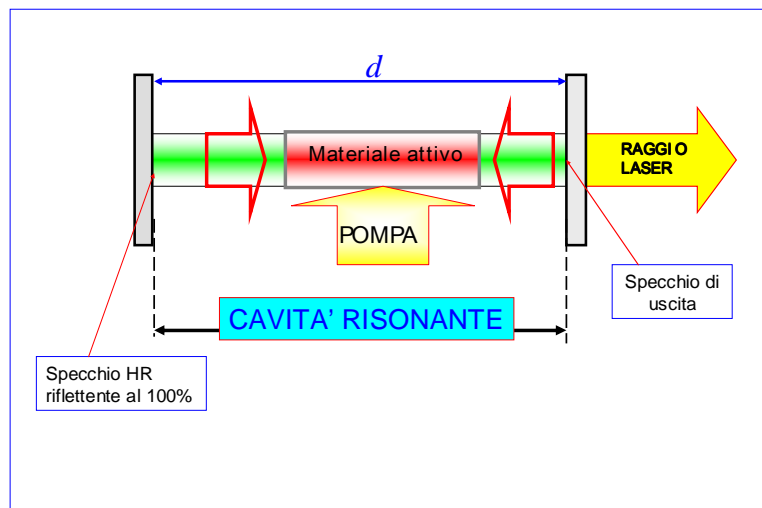


Figura 1.6 – Schema di funzionamento di una cavità risonante laser

### 1.2.2.2 Pompaggio

Il meccanismo di pompaggio serve a fornire la radiazione elettromagnetica necessaria ad eccitare gli atomi del mezzo attivo e quindi provocare l'emissione stimolata necessaria all'amplificazione

della radiazione luminosa. È necessario quindi che il meccanismo fornisca energia sufficiente a mantenere l'inversione di popolazione e a compensare l'uscita di energia sottoforma di luce laser e perdite. Esistono diverse modalità di pompaggio, dipendenti dal materiale attivo impiegato:

il *pompaggio ottico*, realizzato mediante una sorgente di luce alla frequenza necessaria ad ottenere il salto di livello energetico voluto;

il *pompaggio elettrico*, che fa passare una corrente elettrica attraverso il mezzo attivo;

infine esistono altre modalità di pompaggio che sfruttano reazioni chimiche (*laser chimici*) o rapide espulsioni di gas (*laser gas-dinamici*).

**Pompaggio ottico** - Il pompaggio ottico viene impiegato principalmente nei laser a stato solido e a coloranti organici. Una sorgente luminosa fornisce una radiazione di opportuna frequenza  $\nu$  necessaria ad ottenere l'inversione di popolazione. Tra le sorgenti luminose più diffuse ci sono le lampade allo xeno a bassa pressione, impiegate in laser a funzionamento impulsato. Lampade al tungsteno, al krypton o a vapori di mercurio ad alta pressione sono impiegate nel pompaggio di laser ad emissione continua. Inoltre esistono laser pompati mediante luce laser, metodo estremamente selettivo a causa della limitatissima larghezza di banda della sorgente luminosa di pompaggio.

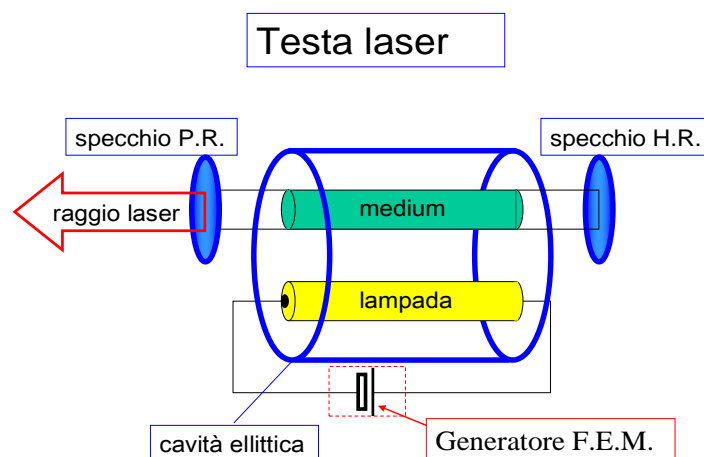


Figura 1.7 – Schema di funzionamento di un pompaggio ottico

**Pompaggio elettrico** - Il pompaggio elettrico viene normalmente impiegato nei laser a semiconduttori e nei laser a gas, facendo attraversare il mezzo attivo da una corrente elettrica continua o alternata di una data intensità.

Nei laser a gas, l'attraversamento del gas stesso da parte di una corrente elettrica induce la formazione di ioni e di elettroni liberi, la cui energia cinetica viene incrementata a spese dell'energia elettrica della scarica di pompaggio. Gli atomi del gas vengono quindi eccitati al livello energetico  $E_3$  mediante collisioni con gli elettroni e gli ioni liberati a seguito della scarica e tramite urti anelastici con altri atomi o molecole.

I laser a diodi invece si comportano in maniera leggermente diversa rispetto a quanto illustrato nel paragrafo sull'inversione di popolazione: il semiconduttore solido non ha livelli discreti di energia, bensì bande di energia continue. In condizioni di equilibrio gli elettroni stanno tutti in banda di valenza e il passaggio di una corrente di pompaggio di densità relativamente bassa provoca la formazione di coppie elettrone – lacuna e il relativo passaggio in banda di conduzione di molti elettroni realizzando così l'inversione di popolazione.

**Efficienza di pompaggio** - L'efficienza di pompaggio può essere espressa in tre modi diversi:

*efficienza di trasferimento*  $\eta_t$ , uguale al rapporto tra la potenza incidente sul mezzo attivo e la potenza emessa dal laser;

*efficienza spettrale*  $\eta_s$ , tiene conto della larghezza di banda della radiazione incidente sul mezzo e della larghezza di banda della luce laser emessa; per massimizzarla si cerca di adattare il più possibile la banda del sistema di pompaggio con quella di assorbimento del materiale attivo;

*efficienza quantica*  $\eta_q$ , uguale al rapporto tra il numero di atomi eccitati ed il numero di atomi che finiscono nel livello energetico utile per l'ottenimento dell'emissione stimolata.

### **1.2.2.3 Mezzo attivo**

Il mezzo attivo è il materiale posto nella cavità risonante i cui atomi o le cui molecole vengono investiti dalla radiazione elettromagnetica di pompaggio per ottenere la sua amplificazione mediante emissione stimolata. Il mezzo attivo può essere un solido, un liquido o un gas che abbia le proprietà chimiche necessarie ad ottenere l'inversione di popolazione con un'efficienza di pompaggio soddisfacente.

La lunghezza d'onda della radiazione laser è data dalla tipologia di mezzo attivo impiegato, a cui sono associate più righe o bande di emissione.

Nella tabella 1.1 sono riportati i principali mezzi attivi utilizzati e le relative bande o righe di emissione.



Tipologie di laser	Mezzo attivo “medium”	$\lambda$ principale ( $\mu\text{m}$ )
Laser a stato solido	Rubino	0.6943
	Nd:YAG	1.064
	Ho:YAG	2100
Laser a semiconduttori o diodi laser	AlGaAs	0.63 – 0.9
	InGaAsP/InP	0.9 – 1.7
	GaAs	0.9– 1.0
Laser a gas	He-Ne	0.6328
	Ar <sup>+</sup>	0.515
	CO <sub>2</sub>	10.6
Laser ad eccimeri	XeCl	0.308
	ArF	0.193
Laser a coloranti “dye”	Cumarine, Rodamine	0.45 – 0.64

Tabella 1.1

### 1.2.3 Modalità di funzionamento di un laser

Illustrati i componenti principali di un laser, si procede ora a spiegare come questi componenti interagiscono per produrre un fascio di luce collimata e coerente.

Il mezzo attivo subisce l’inversione di popolazione quando gli viene fornita energia col sistema di pompaggio. Dei due specchi, uno è completamente riflettente, l’altro ha un valore di riflettività  $R = 90 \div 99\%$ , in modo da permettere l’uscita di una parte della radiazione confinata all’interno della cavità risonante. Come si è visto precedentemente, la luce all’interno della cavità assume una direzione parallela all’asse della cavità e delle lunghezze d’onda compatibili con la composizione chimica del mezzo attivo e la lunghezza  $d$  della cavità.

A regime questo processo farà sì che il numero di fotoni generati ogni volta che il mezzo attivo viene attraversato dalla radiazione sarà uguale al numero di fotoni fuoriusciti dallo specchio semiriflettente andando a formare il fascio laser, a meno delle perdite.

Se il laser lavora in continua, il sistema di pompaggio fornisce un’energia costante al mezzo e il fascio che fuoriesce dallo specchio semiriflettente ha un’intensità relativamente bassa e costante. Talvolta vengono applicati meccanismi di controllo per temporizzare l’emissione.

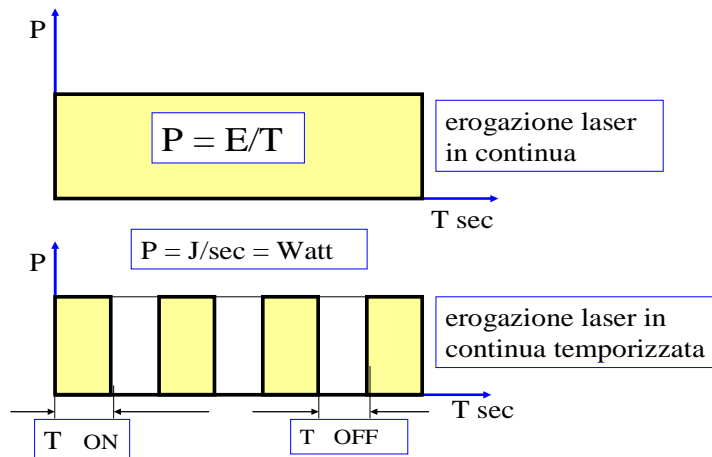


Figura 1.8 – Modalità di erogazione laser in continua e temporizzata

Nei laser che lavorano a impulsi invece l'energia di pompaggio viene fornita a impulsi. Esistono tre modalità diverse di emissione della luce laser: Free-Running, Q-Switch e Mode-Locking. Le ultime due modalità vengono ottenute mediante l'introduzione nella cavità di risonanza di assorbitori saturabili e celle di Pockels, che regolano i tempi di erogazione del laser.

Nella modalità Free-Running la cavità risonante è libera, non contiene altri elementi oltre al mezzo attivo; la *flash lamp* allo xeno produce degli impulsi luminosi di durata di qualche millisecondo assorbiti dal materiale attivo, il quale emette attraverso lo specchio semitrasparente degli impulsi di 300 - 500  $\mu$ s.

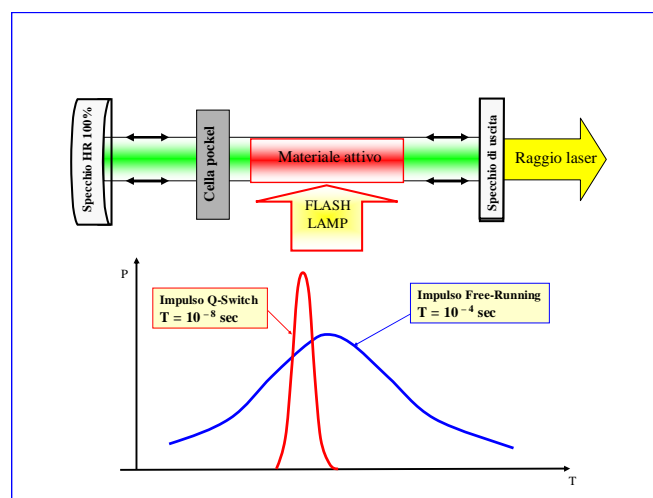


Figura 1.9 – Modalità di erogazione laser Free Running e Q-Switch

Nella modalità Q-Switch la cavità risonante contiene una cella di Pockels che impedisce alla radiazione di propagarsi lungo l'asse della cavità durante il pompaggio, per poi permettere la propagazione in un brevissimo intervallo di tempo dove viene rilasciata tutta l'energia accumulata in un impulso che in un laser Nd-YAG dura circa 5-10 ns e raggiunge potenze di picco nell'ordine dei megawatt o dei gigawatt.

Infine la modalità Mode-Locking prevede l'utilizzo sia di una cella di Pockels sia di un assorbitore saturabile posto sullo specchio completamente riflettente, che, saturandosi e scaricandosi di energia molto velocemente, trasforma l'impulso Q-Switch in un treno d'impulsi Mode-Locked di durata media nell'ordine dei picosecondi.

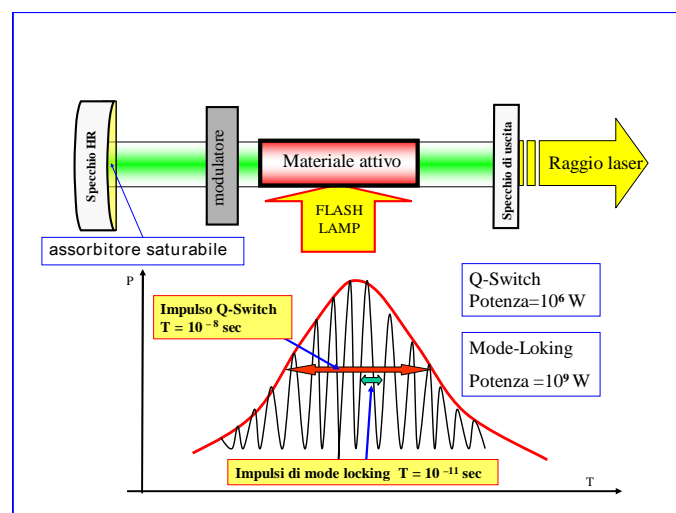


Figura 1.10 – Modalità di erogazione laser Q-Switch e Mode-Locking.

In questa modalità i modi della cavità di ampiezza confrontabile vengono forzati ad oscillare in modo da avere una relazione di fase ben definita, in modo da ottenere un'intensità di picco molto maggiore rispetto a quella ottenibile con fasi non agganciate.

### 1.2.4 Proprietà della radiazione laser

La luce laser è caratterizzata da *coerenza spaziale*, *coerenza temporale*, *direzionalità* e *brillanza*. Nessuna sorgente luminosa in natura gode di tali proprietà.

*Coerenza spaziale*: dati due punti appartenenti al fronte d'onda di un'onda elettromagnetica, essi si dicono coerenti se la differenza di fase fra i campi magnetici in tali punti è nulla. Se questa proprietà è verificata per ogni coppia di punti appartenenti al fronte d'onda, la radiazione elettromagnetica gode della proprietà di coerenza spaziale.

*Coerenza temporale:* dato un punto P immerso nel campo elettrico E di un'onda elettromagnetica all'istante t e all'istante  $t + \tau$ , se la differenza di fase tra E(t) e E(t +  $\tau$ ) è nulla, l'onda gode di coerenza temporale nel tempo  $\tau$ . Se questa proprietà è verificata per ogni valore di  $\tau$ , si ha una perfetta coerenza temporale. La coerenza temporale implica la monocromaticità dell'onda luminosa.

*Direzionalità:* poiché la radiazione che esce dallo specchio semiriflettente ha direzione parallela all'asse della cavità risonante, un raggio laser ha bassissima divergenza e dispersione di energia. Può essere quindi focalizzato in un punto di dimensione pari alla sua lunghezza d'onda anche a grandi distanze dalla sorgente.

*Brillanza:* è definita come la potenza emessa da una sorgente di radiazione elettromagnetica per unità di superficie e per unità di angolo solido. Un raggio laser ha una brillantezza superiore di vari ordini di grandezza rispetto a qualsiasi altra sorgente di luce per via della bassissima divergenza del fascio e dell'alta potenza. Infatti radiazioni laser di pochi milliwatt sono in grado di danneggiare irreversibilmente la retina dell'occhio umano.

## 1.2.5 Tipologie di laser

Si procederà ora ad illustrare le principali categorie di laser esistenti, classificate in funzione del materiale che costituisce il mezzo attivo. In realtà sono stati realizzati molti più laser di quelli illustrati, ma si è deciso di limitarsi a quelli più diffusi in ambito biomedico.

Distinguiamo quindi quattro grandi categorie di sorgenti:

*laser a stato solido o cristalli ionici;*

*laser a gas;*

*laser a liquidi;*

*laser a semiconduttore.*

### 1.2.5.1 Laser a stato solido o cristalli ionici

I laser a stato solido utilizzano come mezzo attivo barrette di cristalli o vetri in cui sono stati impiantati ioni di elementi opportuni. Per questa ragione sono chiamati anche laser a cristalli ionici. Gli elementi utilizzati per il drogaggio appartengono alla serie di transizione della Tavola Periodica degli Elementi, come le terre rare ( $\text{Nd}^{3+}$ ,  $\text{Er}^{3+}$ ) o i metalli di transizione ( $\text{Cr}^{3+}$ ). Gli atomi del vetro o del cristallo invece servono a mantenere stabili i centri attivi e non hanno una funzione attiva nel processo di amplificazione della luce.

I vetri, usati solo per le terre rare, sono formati da silicati ( $\text{SiO}_2$ ) o fosfati ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ). Rispetto ai cristalli hanno il vantaggio di richiedere temperature di fusione inferiori e quindi costi e tempi di

lavorazione ridotti; tuttavia la loro conducibilità termica è molto inferiore; di conseguenza le proprietà termo-ottiche e termo-meccaniche dei vetri sono molto inferiori rispetto a quelle dei cristalli. Dei cristalli impiegati, uno dei più diffusi è l'Ittrio Alluminio Granato (YAG), dove vengono impiantati diversi tipi di ioni, tra cui il cromo, il neodimio e l'olmio. Caratteristica dello YAG è l'ottima conducibilità termica che gli permette di smaltire molto velocemente il calore e quindi lavorare in continua con alte potenze o in regime impulsato ad alte frequenze.

Per il pompaggio dei centri attivi vengono impiegati tubi flash, lampade a gas o laser a diodi.

Le gamma di frequenze emesse dai laser a stato solido va dall'infrarosso all'ultravioletto. Alcuni laser a cristalli ionici di tipo vibronico accordabili come l'*Alessandrite* o il *Titanio-Zaffiro (Ti-Sa)* sono in grado di emettere ampie gamme di lunghezze d'onda (da 650 a 1100 nm). Talvolta vengono inoltre utilizzati dei *cristalli generatori di armoniche (KTP, BBO, LBO)*, ossia dei materiali ottici non lineari che, se attraversati da radiazioni laser, sono in grado di duplicare, triplicare o quadruplicare la loro frequenza.

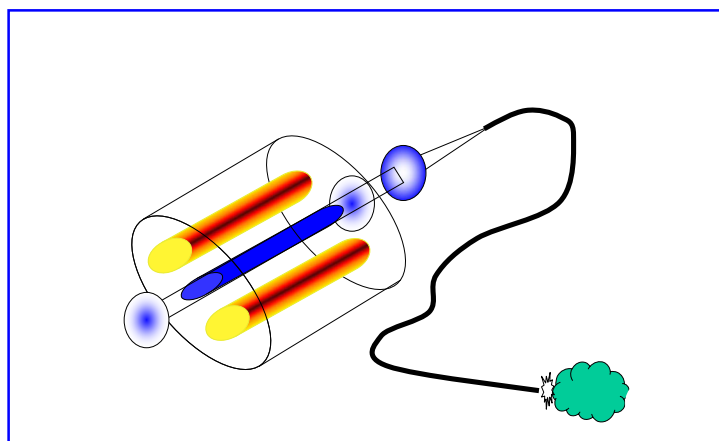


Figura 1.11 – Schema di un laser a cristalli ionici pompato da due lampade

### 1.2.5.2 Laser a gas

Nei laser a gas il mezzo attivo è una miscela di gas a bassa pressione o un gas puro, contenuti in un tubo di vetro o quarzo, chiuso alle estremità da finestre ottiche inclinate, che formano con l'asse del cilindretto un angolo caratteristico, detto angolo di Brewster, che minimizza le perdite per riflessione.

Il pompaggio avviene mediante una scarica elettrica continua o alternata a radiofrequenza innescata mediante due elettrodi posti all'interno del tubo contenente il gas. Gli elettrodi sono collegati ad un alimentatore che fornisce elevate densità di corrente. Inoltre viene applicato un campo magnetico al

tubo in modo tale da confinare la scarica elettrica lungo l'asse del tubo per non danneggiarne le pareti.

I laser a gas si possono suddividere in:

*laser a gas atomici neutri*, in grado di emettere in un ampio intervallo di lunghezze d'onda, da 0.4  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ . Un esempio è il laser a *elio-neon*;

*laser a gas ionizzati*, in grado di emettere nel visibile e nel vicino ultravioletto. Un esempio è il laser ad *argon*;

*laser a gas molecolari*, in grado di emettere in un intervallo ancora più ampio di lunghezze d'onda.

Un'altra possibile suddivisione può essere fatta in base al tipo di transizione che dà luogo all'emissione stimolata di radiazione:

*laser a transizione elettronica*: la transizione avviene tra stati elettronici diversi, come nel laser ad *azoto* e nei laser a *eccimeri*, con emissione nell'ultravioletto;

*laser a transizione roto-vibrazionale*: la transizione avviene tra livelli vibrazionali dello stesso stato elettronico, come nei laser ad *anidride carbonica*, che emettono nell'infrarosso;

*laser a transizione rotazionale*: la transizione avviene tra livelli rotazionali dello stesso stato vibrazionale con emissione nell'infrarosso tra 10 ed alcune centinaia di micron; in laser di questo tipo l'inversione di popolazione è piuttosto difficile da ottenere.

Dei laser nominati, di particolare interesse sono il laser a elio-neon e il laser ad anidride carbonica. Il laser a elio-neon è caratterizzato da stabilità in frequenza, purezza del colore, alto grado di collimazione del fascio e bassa potenza; di conseguenza, prima della diffusione dei laser a semiconduttori, veniva utilizzato come luce di puntamento in ogni altro laser.

I laser a  $\text{CO}_2$  sono i laser a gas con la più alta efficienza e la più alta potenza d'uscita. Sono tutt'ora ampiamente utilizzati in svariate lavorazioni industriali, tuttavia l'impossibilità di veicolare la radiazione in una fibra ottica ne riduce grandemente gli ambiti d'impiego.

### **1.2.5.3 Laser a stato liquido o coloranti (dye)**

Nei laser a stato liquido il mezzo attivo è costituito da una soluzione di coloranti organici che fungono da centri attivi in solventi liquidi come acqua, etanolo, glicole etilenico, metanolo, acetone, benzene, toluene.

Il pompaggio impiegato è di tipo ottico: la radiazione viene fornita mediante lampade flash nei laser a impulsi e mediante laser ausiliari (argon, Nd:YAG/KTP a 532 nm) nei laser ad emissione continua.

I coloranti sono composti organici complessi caratterizzati da ampie bande di assorbimento che si estendono dall'infrarosso al vicino ultravioletto, passando per il visibile. I laser a coloranti sono classificati come laser vibronici in grado di emettere su un'ampia banda di lunghezze d'onda, che si estende anch'essa dall'infrarosso al vicino ultravioletto (da 300 nm a 1200 nm), a seconda del colorante impiegato.

Nei laser a impulsi, la frequenza di lavoro viene regolata mediante l'uso di filtri, prismi o scegliendo specchi dotati di particolari valori di riflettività.

Tra gli svariati tipi di coloranti impiegati vi sono per esempio le *cumarine*, caratterizzate da una banda di emissione nel blu-verde intorno a 500nm e le *rodamine* con una banda di emissione nel giallo-rosso intorno ai 600nm.

La vasta gamma di coloranti, e quindi di lunghezze d'onda della luce del fascio laser, a disposizione ha fatto sì che questa famiglia di laser sia stata impiegata in ambito scientifico e biomedico. Gli svantaggi però, ossia la bassa efficienza, l'elevata complessità, la tossicità e il tempo di vita molto breve del colorante, ne hanno impedito la diffusione su larga scala.

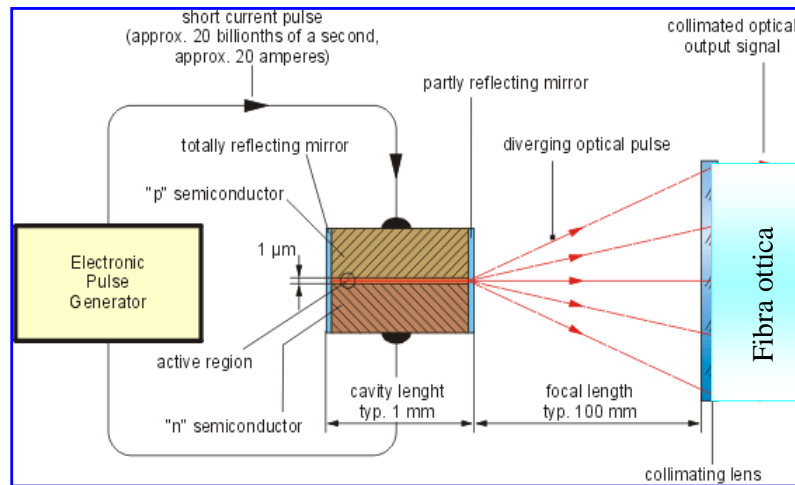
#### **1.2.5.4 Laser a semiconduttore o diodo laser**

I laser a semiconduttori vengono realizzati mediante giunzioni di semiconduttori con drogaggi diversi (giunzioni p-n). Mediante determinate geometrie di giunzione, drogaggi opportuni e con microstrutture altamente efficienti è possibile trasformare la corrente elettrica continua che attraversa il mezzo attivo in una radiazione laser. Combinazioni diverse dei materiali semiconduttori permettono di ottenere lunghezze d'onda in uscita su un ampio spettro.

Gli specchi della cavità risonante sono realizzati depositando del materiale dielettrico riflettente direttamente sulle pareti esterne ortogonalmente alle giunzioni, confinando così la cavità risonante alla zona della giunzione p-n.

Il pompaggio avviene mediante l'iniezione di elettroni in banda di conduzione e di lacune in banda di valenza tramite la polarizzazione diretta della giunzione ottenuta facendoci passare una corrente continua. L'emissione stimolata di radiazione è dovuta alla ricombinazione degli elettroni in banda di conduzione con lacune in banda di valenza. La transizione di un elettrone tra queste due bande avviene con l'emissione di un fotone con energia dipendente dal gap del semiconduttore.

In questa tipologia di laser si realizzano strutture in grado di guidare la radiazione in un canale che contiene la giunzione, ad esempio integrandolo direttamente con una fibra ottica. In tal modo è possibile realizzare laser a semiconduttori di elevata potenza.



*Figura 1.12 – Schema di funzionamento di un laser a semiconduttore*

La radiazione uscente da un singolo diodo viene veicolata direttamente in una sottile fibra ottica e l'insieme di queste piccole fibre viene assemblato in un *bundle* che va a riversare la somma delle radiazioni emesse dai singoli diodi nella fibra utilizzatrice. La potenza finale dunque è la somma delle potenze erogate dai singoli diodi, che, essendo nell'ordine del watt, permettono l'erogazione di potenze anche superiori a 100 W in continua una volta assemblati in un array. Il principale pregio dei laser a semiconduttore è la grande efficienza di trasferimento, talvolta superiore al 50%. È inoltre possibile ottenere un'erogazione a impulsi, semplicemente agendo sulla corrente di pompaggio. Le lunghezze d'onda erogabili stanno nella banda dal blu-verde all'infrarosso.

Grazie alla già citata efficienza, all'affidabilità, alla compattezza, ai bassi costi e grazie al fatto che la manutenzione ordinaria e straordinaria richiesta è pressoché nulla, i laser a semiconduttori hanno avuto una grandissima diffusione, in diversi settori, tra cui le telecomunicazioni, l'informatica, le lavorazioni industriali e ovviamente la biomedicina, dove stanno tutt'ora attraversando una fase di espansione molto importante.



## **Bibliografia capitolo 1**

[1] Mario Bertolotti, *The History of the Laser*

[2] R. Pratesi: *I laser a diodo semiconduttore per appl. biomedicali. Parte 2.* Optolaser 31-34.

[3] *A technical history of the laser,*

<http://inventors.about.com/od/Instartinventions/a/laser.htm>

[4] <http://www.bell-labs.com/history/laser>

[5] E. Giovenale, *Il laser: Principi di funzionamento ed applicazioni.*

[www.fis.uniroma3.it/prog/laser](http://www.fis.uniroma3.it/prog/laser)

[6] Orazio Svelto, *Principles of Lasers (IV Edition).* 1998. Springer

[7] *Sorgenti laser:* <http://ftp-dee.poliba.it:8000/Opto/Optoelettronica%20I/N.O.Capitolo%205-definitivo.pdf>

[8] R. Pratesi, "I Laser a Diodo Semiconduttore per Applicazioni Biomedicali"; *Opto Laser* a. 3, n 2, 31-39, 1990.

[9] W.Cecchetti, S.Guazzieri, A.Tasca, S.Martellucci, "980nm high power diode laser in surgical applications"; *NATO A.S.I.*, vol325, Kluwer Academic Publisher,227-230,1996

## CAPITOLO 2

### LE FIBRE OTTICHE

#### 2.1 INTRODUZIONE

Le fibre ottiche sono dei fili di sezione molto ridotta, da pochi microns fino a più di un millimetro, di materiale dielettrico in grado di veicolare radiazioni laser con un intervallo di frequenze che va dall'infrarosso all'ultravioletto.

Le fibre sono composte di tre parti principali:

un *nucleo* o *core* interno, costituito di un materiale dielettrico trasparente come il vetro, la silice, il quarzo fuso o la plastica, attraverso il quale si propaga la luce laser;

attorno al core c'è uno strato di materiale dielettrico, detto *mantello* o *cladding*, dotato di un indice di rifrazione tale da confinare tutta la radiazione all'interno del core sfruttando il fenomeno della riflessione totale. Tra i materiali impiegati vi sono siliceni, polimeri e quarzo;

infine vi sono uno o più strati protettivi esterni detti *buffers* che servono a proteggere la fibra dalle sollecitazioni esterne.

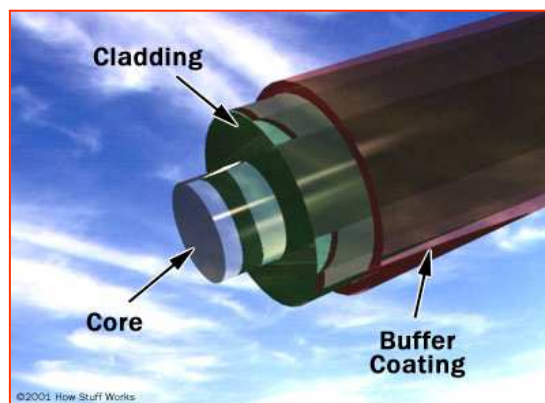


Figura 2.1 – Struttura di una fibra ottica

Esistono innumerevoli tipi di fibre ottiche, differenziati per l'andamento dell'indice di rifrazione e per i materiali di cui sono composte.

## 2.2 TIPOLOGIE DI FIBRE OTTICHE:

### SUDDIVISIONE PER INDICE DI RIFRAZIONE

Le principali tipologie di fibre ottiche, divise per l'andamento dell'indice di rifrazione al loro interno, sono:

*fibre monomodali,*

*fibre multimodo graded index,*

*fibre multimodo step index.*

Le fibre monomodali sono caratterizzate da un diametro del core molto piccolo, nell'ordine di 2 – 10  $\mu\text{m}$ . Vengono attraversate dalla luce laser in singolo modo e senza riflessioni sull'interfaccia tra core e cladding. Accettano un'ampia gamma di frequenze e sono quindi principalmente utilizzate nelle telecomunicazioni a lunga distanza.

Le fibre multimodo graded index hanno un diametro del core molto maggiore di quello delle fibre monomodali (50-120 $\mu\text{m}$ ) e sono caratterizzate da un andamento a gradiente decrescente dell'indice di rifrazione a partire dall'asse della fibra fino all'interfaccia tra core e cladding. Di conseguenza i raggi non paralleli all'asse della fibra vengono curvati, facendo loro descrivere traiettorie elicoidali. Per lo stesso motivo i raggi che percorrono spazi maggiori, viaggiando in regioni a più basso indice di rifrazione, raggiungono l'uscita della fibra nello stesso tempo di quelli che viaggiano più vicini all'asse della fibra, riducendo così la dispersione modale.

Il campo di applicazione principale di questo tipo di fibre sono la comunicazione a medio raggio e le reti locali, grazie anche a una banda più ampia di quella delle fibre step index.

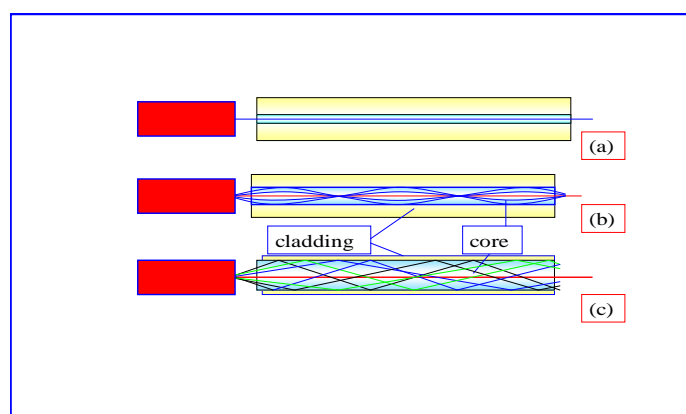


Figura 2.2 – Schemi di fibre monomodo (a), graded-index (b) e step-index (c)

Nelle fibre multimodo step index l'indice di rifrazione è omogeneo in tutto il core. I raggi non paralleli all'asse della fibra seguono traiettorie rettilinee fino a quando incontrano l'interfaccia col cladding, dove il salto d'indice di rifrazione ne causa la riflessione totale e proseguono di riflessione

in riflessione fino all'uscita della fibra, senza perdite di potenza significative. Le dimensioni del core vanno solitamente da 200  $\mu\text{m}$  a 1800  $\mu\text{m}$ . I bassi costi di produzione, l'affidabilità e la buona efficienza ne hanno permesso la diffusione in ambito biomedico e industriale, dove è spesso necessario veicolare radiazioni di alta potenza.

## 2.3 SUDDIVISIONE PER MATERIALI

Le fibre step index, le più utilizzate nell'ambito che si andrà a trattare, possono essere classificate secondo i materiali che costituiscono core e cladding.

*Silice - silice o quarzo - quarzo:* dette anche *AS (All Silica)*, sia il core che il cladding sono fatti di silice; hanno le migliori caratteristiche ottiche tra le fibre step index e sono quindi in grado di veicolare radiazioni laser di potenza più alta rispetto agli altri tipi di fibra.

*Silice - plastica:* dette anche *PCS (Plastic Cladding Silica)*, hanno il core in silice e il cladding di materiale siliconico; hanno buone caratteristiche ottiche, costano poco, sono utilizzate con laser di media e bassa potenza.

*Silice - hard cladding:* dette anche *HCS (Hard Cladding Silica)*, sono come le PCS tranne il cladding, composto da un materiale siliconico dotato di caratteristiche meccaniche (hard cladding) e ottiche migliori. Grazie a ciò, i suoi ambiti di utilizzo sono più ampi rispetto alle PCS.

*Plastica - plastica:* sia core che cladding sono realizzati con materiali plastici, tra cui il più utilizzato è il polimetilmetacrilato; hanno l'apertura ottica maggiore, il costo più basso e le caratteristiche ottiche peggiori rispetto alle altre categorie di fibre.

## 2.4 FUNZIONAMENTO DELLE FIBRE MULTIMODO

Le fibre ottiche multimodo veicolano la radiazione laser sfruttando il principio della riflessione interna totale. Per ottenere tale fenomeno, il core ha un indice di rifrazione superiore a quello del cladding.

Il meccanismo di propagazione della radiazione all'interno delle fibre può essere descritto accuratamente mediante l'ottica geometrica: un raggio di luce che incide sulla superficie di separazione con un certo angolo, di ampiezza minore di un'ampiezza limite, verrà totalmente riflesso. In figura è illustrata la propagazione di raggi luminosi all'interno di una fibra ottica.  $\theta_i$  è l'angolo con cui il raggio incide sulla faccia d'ingresso del nucleo rispetto all'asse; dato che l'indice  $n_1$  è maggiore di quello dell'aria  $n_0$ , tale raggio è rifratto all'interno del nucleo con angolo  $\theta < \theta_i$ . Avendo il core un indice di rifrazione  $n_1$  superiore a quello del cladding  $n_2$ , ogni raggio che incide sulla superficie di separazione con un angolo superiore all'angolo limite  $\alpha_c$  viene completamente

riflesso all'interno del core. La riflessione si ripete ad ogni successivo urto del raggio sulla superficie, mantenendo inalterato l'angolo d'incidenza  $\alpha$ .

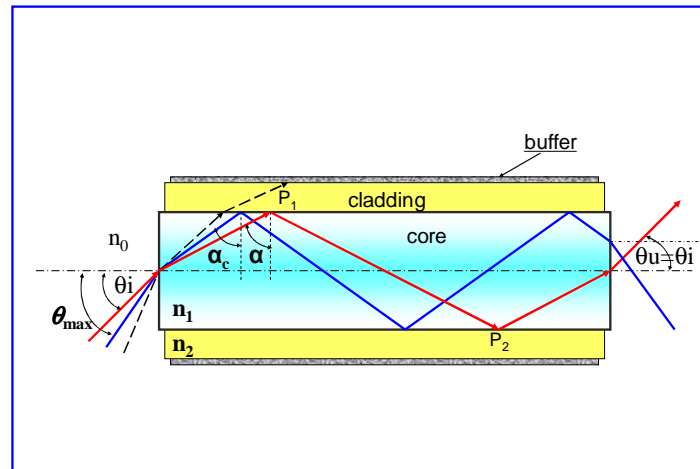


Figura. 2.3 – Propagazione di raggi in una fibra ottica multimodale

Il raggio infine esce dalla fibra con un angolo di ampiezza uguale a quella dell'angolo d'ingresso  $\theta_i$ , anche se la fibra non è diritta, ma viene curvata, anche più volte. Nel caso che una componente del fascio laser lanciato in fibra abbia un angolo d'ingresso  $\theta_i$  maggiore dell'angolo di accettazione  $\theta_{max}$ , ogni volta che questo incide sulla superficie di separazione, viene in parte riflessa, disperdendosi così all'esterno del core dopo alcune riflessioni.

Per massimizzare l'angolo di accettazione  $\theta_{max}$  si deve massimizzare la differenza d'indice di rifrazione tra core e cladding scegliendo drogaggi opportuni per i materiali che li compongono.

## 2.5 PARAMETRI DI UNA FIBRA OTTICA MULTIMODO

Le fibre ottiche sono caratterizzate ciascuna da una serie di parametri che ne descrivono il comportamento e le caratteristiche.

L'angolo di accettazione  $\theta_a = \theta_{max}$  indica il massimo angolo d'incidenza di una radiazione in ingresso alla fibra tale da garantire la riflessione completa della radiazione stessa, ossia che la radiazione incida sempre sulla superficie di separazione tra core e cladding con un angolo superiore al valore critico:

$$\theta_a = \arcsen\left(\frac{\sqrt{n_1^2 - n_2^2}}{n_0}\right) \quad (\text{eq. 2.1})$$

dove  $n_0$  è l'indice di rifrazione del mezzo esterno.  $\theta_a$  può essere quindi convertito nell'equivalente angolo solido.

Spesso non viene fornito il valore di  $\theta_a$  ma un altro parametro ad esso legato, l'*apertura numerica*

$$NA = n_0 \cdot \sin \theta_a = \sqrt{n_1^2 - n_2^2} \quad (\text{eq. 2.2})$$

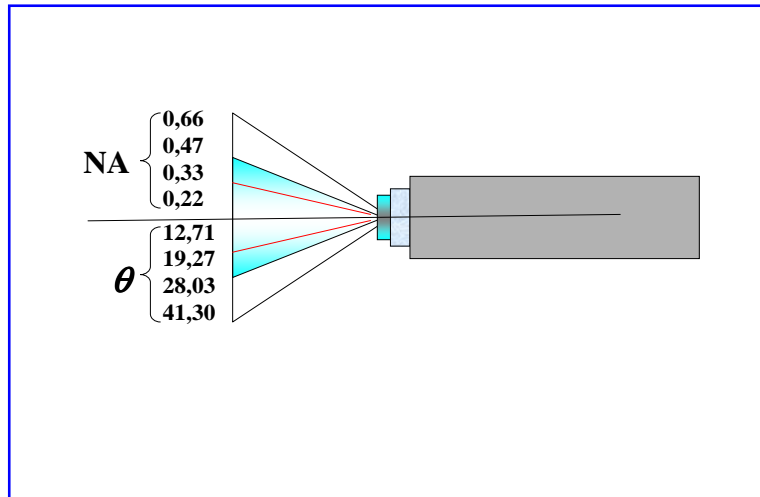


Figura 2.4 – Angolo di accettazione e rispettiva apertura numerica di una fibra

L'*attenuazione* esprime la potenza dissipata all'interno della fibra ottica, dando quindi una misura della sua efficienza. Essa è funzione del tipo di fibra e della lunghezza d'onda della radiazione:

$$\alpha = \frac{1}{L} \cdot 10 \cdot \log_{10} \left( \frac{P_{in}}{P_{out}} \right) \quad (\text{eq. 2.3})$$

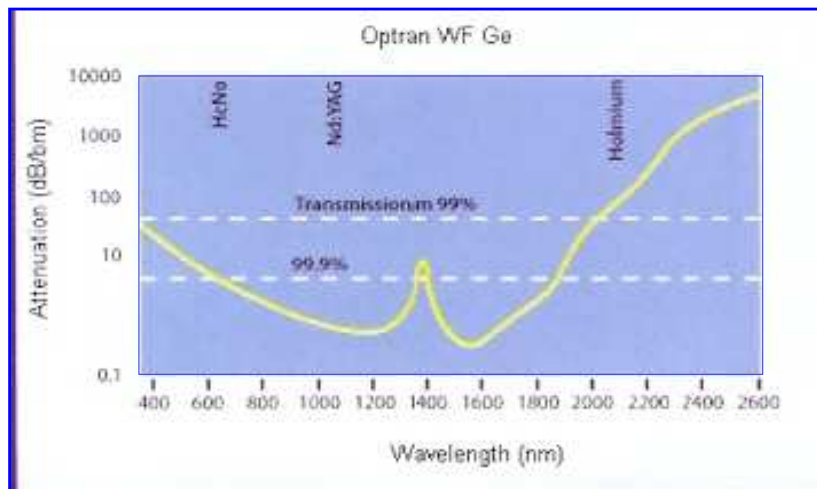


Figura 2.5 – Diagramma dell'assorbimento della radiazione in funzione della lunghezza d'onda nelle fibre ottiche al quarzo

I principali responsabili dell'attenuazione delle fibre ottiche sono:

- le interazioni fra l'onda e il mezzo in cui essa si propaga (in questo caso il core);
- la presenza di metalli o ioni OH nel materiale che costituisce la fibra;
- le perdite per effetti di scattering all'interno del core;
- le perdite legate alle imperfezioni nella superficie di separazione fra core e cladding, che possono essere fonte di fenomeni di scattering sull'interfaccia dei due strati;
- le perdite di accoppiamento sulle terminazioni di ingresso e di uscita della fibra.

## **2.6 FIBRE OTTICHE PER USO BIOMEDICO**

Le fibre ottiche hanno tre funzioni principali in ambito biomedico: il trasporto di immagini endoscopiche e diagnostiche, il trasporto di luce, sempre in endoscopia e il trasporto di radiazioni laser per scopi terapeutici e chirurgici. Nei primi due casi non viene impiegata un'unica fibra, ma un bundle di fibre. Per veicolare la luce è sufficiente un bundle non coerente, per le immagini invece la coerenza è necessaria. L'attuale costante sviluppo di nuove tecniche chirurgiche che impiegano la radiazione laser è stato reso possibile dalla disponibilità di fibre in grado di veicolare efficientemente fasci di luce laser di elevata potenza. Inoltre le fibre ottiche, in virtù delle loro dimensioni molto contenute e della loro flessibilità possono essere inserite nei canali operatori di strumenti endoscopici estremamente sottili, riuscendo così a raggiungere zone del corpo umano altrimenti accessibili solamente per vie tradizionali. Per esempio in endourologia vengono utilizzati laser impulsati ad olmio con fibre da 200  $\mu\text{m}$  mediante uretroscopi flessibili miniaturizzati per la litotrissia nei calici dei reni.

Per la chirurgia si utilizzano fibre step index di tipo AS, PCS o HCS di diametro variabile da 200  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ . Le fibre in quarzo sono in grado di veicolare tutte le lunghezze d'onda impiegate in ambito biomedico, da 250 nm a 2500 nm e le sole perdite di energia cui sono soggette sono quelle che avvengono alle estremità della fibra, dovute al passaggio della radiazione dall'aria al quarzo e viceversa. Su fibre con core di diametro di 200  $\mu\text{m}$  si possono veicolare impulsi laser con potenze di picco di decine di migliaia di watt e su diametri del core di 600  $\mu\text{m}$  si possono veicolare potenze laser in continua di oltre 120 Watt.

Queste peculiarità, unite al costo ridotto, all'affidabilità, alla maneggevolezza e alla semplicità di manutenzione e sostituzione ne hanno favorito la diffusione assieme ai laser chirurgici, senza le quali perderebbero gran parte dei loro vantaggi d'impiego rispetto ad altre apparecchiature e metodologie.

### 2.6.1 Accoppiamento con la sorgente

Un accoppiamento accurato e preciso della fibra ottica con la sorgente laser è necessario perché l'intero dispositivo operi in maniera efficiente ed affidabile. Inoltre il sistema di accoppiamento deve poter sopportare numerose sostituzioni senza perdere di allineamento o accusare problemi meccanici. Per assolvere a tale funzione vengono comunemente utilizzati connettori SMA 905, che possiedono tutti i requisiti sopra elencati, oltre a permettere la connessione delle fibre ottiche alla sorgente in pochi secondi e a mantenere le loro caratteristiche anche dopo centinaia di connessioni.

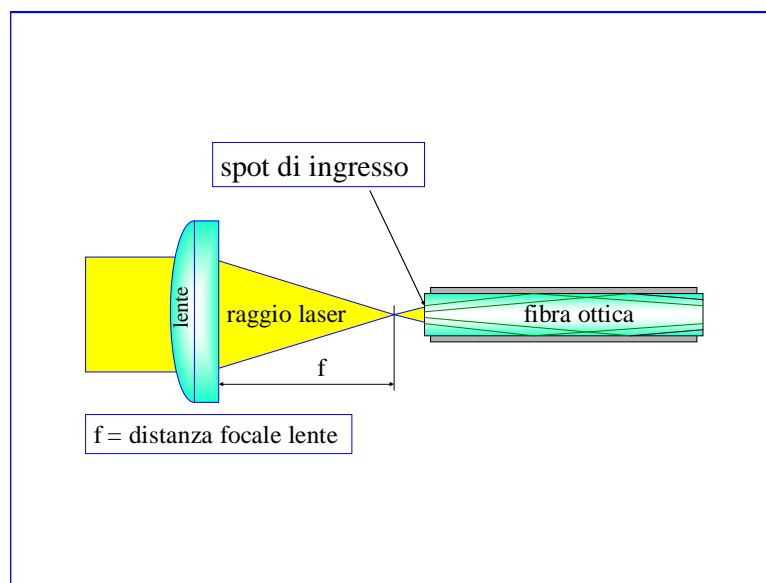


Figura 2.6 – Schema di accoppiamento tra sorgente laser e fibra ottica

La difficoltà nella realizzazione di un accoppiamento soddisfacente stanno nelle ridotte dimensioni del core della fibra, che si trova quindi a veicolare densità di potenza elevatissime, e nella compatibilità della divergenza del fascio laser con l'apertura numerica della fibra stessa.

In sintesi, l'accoppiamento si ottiene centrando lo spot prodotto dalla lente con l'asse della fibra ed assicurandosi che il suo diametro non superi la larghezza di un terzo del diametro del core.

Nel caso di laser a funzionamento impulsato con alte potenze di picco, per ridurre la densità di potenza per unità di volume all'interno della fibra, si fa in sì che la lente collimi il fascio prima della superficie d'ingresso, in modo che vi arrivi con una certa divergenza.

### 2.6.2 Terminazioni delle fibre ottiche

In determinate applicazioni chirurgiche è utile modificare la geometria d'irraggiamento della fibra, in modo da adattarla al trattamento in atto. Per fare ciò si realizzano fibre con una conformazione della punta diversa da quella standard.



Inizialmente, per focalizzare il fascio, venivano fissate all'estremità della fibra delle punte di zaffiro, che presentavano però il grosso inconveniente di staccarsi spesso durante l'intervento, creando notevoli rischi per il paziente. Si decise quindi di abbandonare tale soluzione e di modificare piuttosto la punta stessa della fibra, senza aggiungere elementi, aumentandone così ulteriormente l'affidabilità e la versatilità.

In una fibra a *punta piana* la geometria d'uscita del fascio di luce laser è di tipo conico, con un angolo di uscita pari all'angolo di accettazione e una distribuzione gaussiana dell'intensità dello spot. Nelle fibre con *terminazioni a lente o a bulbo* le geometrie di uscita del fascio variano fortemente. Se la terminazione è a forma di calotta sferica, funziona come una microlente: il fascio, invece di divergere come nelle terminazioni piane, viene focalizzato, permettendo l'utilizzo del laser come un bisturi. Se invece la fibra termina con una punta a bulbo, si ottiene l'effetto opposto: il fascio diverge ancor più che in una fibra piana, diminuendo così la densità di potenza. Ciò permette di utilizzare la fibra per coagulare o sterilizzare.

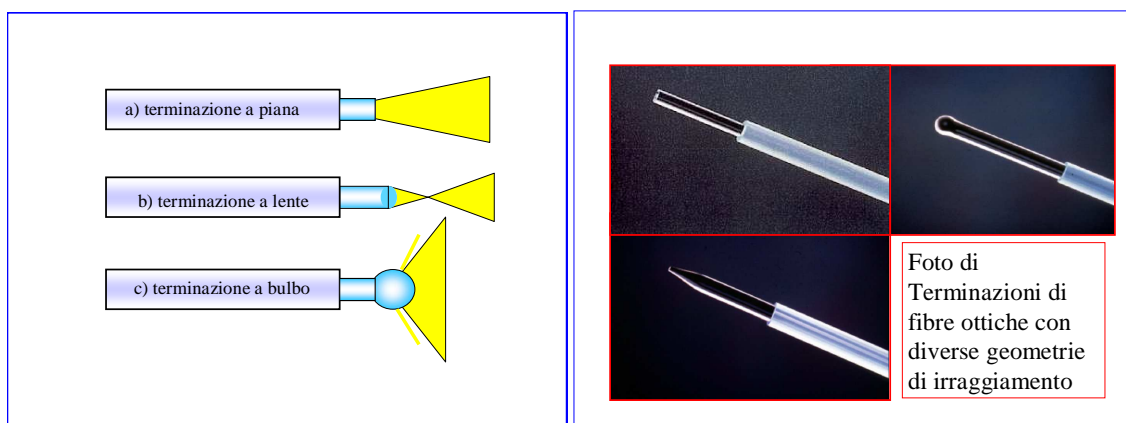


Figure 2.7- 2.8 – Terminazioni di fibre ottiche con diverse geometrie di irraggiamento

Le *terminazioni rastremate* consistono in punte di forma conica o troncoconica, utilizzate per veicolare la radiazione perpendicolarmente all'asse della fibra, con intensità pressoché nulla lungo l'asse stesso. Ciò permette di trattare zone di tessuto poste lateralmente alla fibra, senza andare a perturbare ciò che si trova di fronte. Un esempio è il trattamento EVLA della safena, dove viene irradiata solo la parete venosa per ottenerne il restringimento. Le punte di forma conica o troncoconica hanno il difetto di essere fragili, rendendo necessario un rivestimento protettivo. Infine, fibre con terminazioni coniche con angoli di circa  $60^\circ$  o  $90^\circ$  sono usate come bisturi a contatto.

Le fibre con *terminazioni asimmetriche* si rendono necessarie nel caso in cui la zona da trattare non sia raggiungibile con la parte frontale della fibra, spesso a causa degli spazi ristretti in cui viene

inserita, che ne impediscono l'orientazione laterale, situazione ricorrente in chirurgia endoscopica. È emersa quindi la necessità di fibre che convogliano la radiazione laser in una direzione perpendicolare all'asse della fibra stessa; all'inizio degli anni novanta è stata quindi sviluppata la *side firing fiber*.

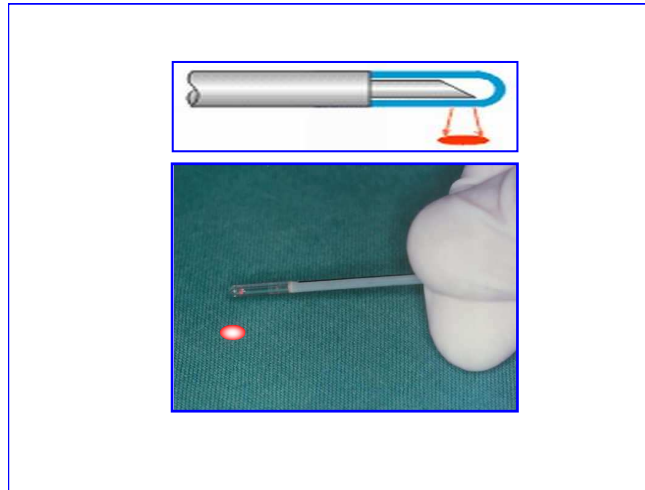


Figura 2.9 – Fibra ottica *side firing* con deviazione ortogonale della radiazioni di uscita

Questo tipo di fibre ha avuto una notevole diffusione in quanto è largamente utilizzato nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna, una patologia molto diffusa. La *side fiber* è in grado di operare sia in contatto col tessuto, sia a distanza e di veicolare radiazioni laser di potenza superiore ai 120 W. È una fibra di tipo quarzo – quarzo, con diametro del core che va da 600  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$  e diametro esterno che va da 1800  $\mu\text{m}$  a 2100  $\mu\text{m}$ . Può essere quindi inserita nei canali operatori degli strumenti endoscopici.

Sorgente laser	Lunghezze d'onda	Tipo di fibra utilizzabile
Eccimeri	> 300 nm	Quarzo specifiche per UV
Argon	500 nm	Quarzo
He-Ne	> 600 nm	Quarzo
Diodi	> 980, 1470 nm	Quarzo (L-OH), Water Free WF
Tm: Ho:YAG	> 2100 nm	Water Free WF
Er:YAG	> 2900 nm	As <sub>2</sub> S <sub>3</sub>
CO <sub>2</sub>	> 10600 nm	MIR (policristalline)

Tabella 2.1 – Tipologie di laser con le relative fibre ottiche utilizzabili

L'emissione ortogonale della radiazione è ottenuta mediante un taglio prismatico dell'estremità della fibra, in modo da sfruttare la riflessione totale della radiazione. La terminazione di uscita della fibra è protetta da un cappuccio in quarzo, che ha la funzione di preservare la terminazione della fibra e di garantire il salto d'indice di rifrazione necessario alla deviazione laterale della radiazione. In ambito chirurgico questa particolare fibra, oltre al trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna, viene utilizzata in altre metodiche chirurgiche endoscopiche.

## **Bibliografia capitolo 2**

- [1] [www.df.unipi.it/~giuliett/Seminari\\_OQ/software/Fibre\\_Ottiche/](http://www.df.unipi.it/~giuliett/Seminari_OQ/software/Fibre_Ottiche/)
- [2] Carla Gallo, *Impiego di fibre ottiche in medicina*  
[www.df.unipi.it/~giuliett/SEMINARI\\_OQ\\_02/SEMINARI-STUDENTI/fibre-ottiche/](http://www.df.unipi.it/~giuliett/SEMINARI_OQ_02/SEMINARI-STUDENTI/fibre-ottiche/)
- [3] Fibre ottiche e diodi laser [www.rp-photonics.com](http://www.rp-photonics.com)
- [4] progetto di laser in fibre ottiche microstrutturate  
[http://www.elettromagnetismo.it/atti\\_rinem/2004S27A05.pdf](http://www.elettromagnetismo.it/atti_rinem/2004S27A05.pdf)
- [5] [www.ing.unisi.it/matdid/969.pdf?PHPSESSID=b0da9ed49d6648edd49a25c6a4945ad0](http://www.ing.unisi.it/matdid/969.pdf?PHPSESSID=b0da9ed49d6648edd49a25c6a4945ad0) -
- [6] *Le fibre ottiche. Proprietà trasmissive e tecniche costruttive*  
[www2.ing.unipi.it/~d7384/com\\_ottiche/cap1.html](http://www2.ing.unipi.it/~d7384/com_ottiche/cap1.html)
- [7] [http://ftp-dee.poliba.it:8000/Desario/prop\\_lib\\_guid/disp\\_fibre\\_ottiche.pdf](http://ftp-dee.poliba.it:8000/Desario/prop_lib_guid/disp_fibre_ottiche.pdf)
- [8] V. Russo, G. Righini, S. Sottini, S. Trigari, "Optical Fibers for Medical Applications: Output Beam shaping"; SPIE, *Fibre Optics '85*, vol. 522, London 30/4-2/5 1985.
- [9] W. Cecchetti, "Terminazione di Fibre Ottiche con Deviazione Ortogonale della Radiazione in Uscita"; Brevetto per Invenzione Industriale n. 01236998, ril. il 13/05/93.

## CAPITOLO 3

# INTERAZIONE TRA RADIAZIONE LASER E TESSUTI BIOLOGICI

### 3.1 TIPOLOGIE DI INTERAZIONI

La conoscenza degli effetti dell'interazione tra una determinata radiazione elettromagnetica e i diversi tessuti che compongono il corpo umano è di fondamentale importanza nelle applicazioni biomediche dei laser. Le radiazioni ultraviolette, per lunghezze d'onda inferiori a 500 nm, interagiscono con la struttura elettronica della materia. Le radiazioni appartenenti allo spettro del visibile e dell'infrarosso ( $\lambda > 500$  nm) interagiscono con i nuclei delle molecole e sono in grado di eccitarne i moti rotovibrazionali, innescando così processi di riscaldamento.

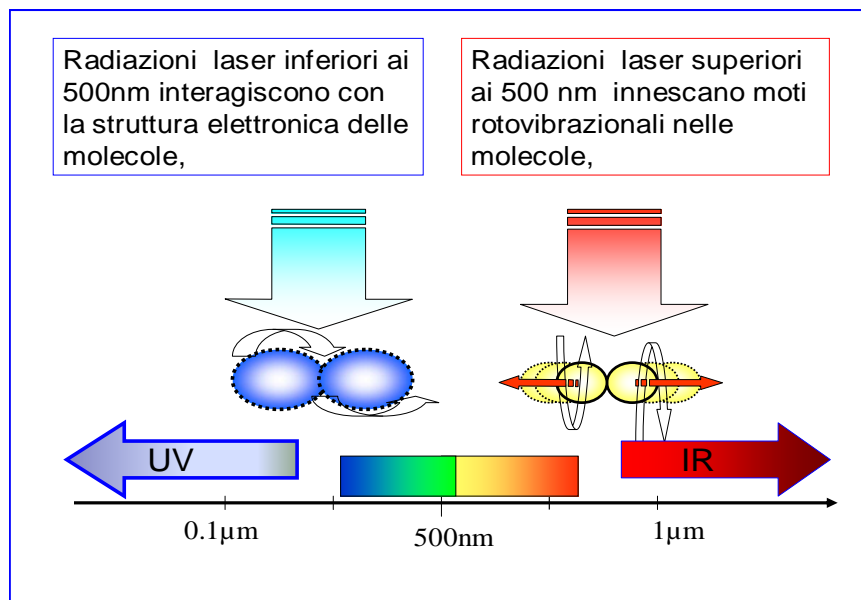


Figura 3.1 – Modalità di interazione della radiazione con la materia biologica

L'assorbimento dei tessuti biologici non è omogeneo e varia a seconda della lunghezza d'onda della radiazione incidente, in quanto essi sono composti da un insieme eterogeneo di molecole, dette

anche *cromofori*. Ogni cromoforo presenta un suo spettro di assorbimento caratteristico, dovuto alla propria struttura molecolare, che determina il tipo di risposta biologica alla radiazione del tessuto a cui appartiene. La figura 3.2 riporta gli spettri di assorbimento dei principali cromofori del corpo umano, di cui il più importante è l'acqua che ne costituisce il 70 % in peso. Quando un tessuto viene colpito da una radiazione laser, si verifica un insieme di fenomeni che ne determinano gli effetti: riflessione, penetrazione, assorbimento, scattering. L'assorbimento è il più importante fra questi.

La profondità di penetrazione e gli effetti della radiazione sui tessuti sono determinati dalla lunghezza d'onda e dai coefficienti di riflessione, assorbimento e scattering dei tessuti relativi a tale lunghezza d'onda. Inoltre bisogna tener conto di come la radiazione laser viene erogata, in quanto anche la densità di potenza e il tempo di erogazione influiscono grandemente sugli effetti indotti.

### 3.2 ASSORBIMENTO

L'equazione di Lambert – Beer descrive l'assorbimento in un mezzo non scatterizzante mettendo in relazione la variazione di intensità luminosa con le proprietà ottiche e fisiche del tessuto biologico irradiato.

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu_a \cdot L} \quad \text{con } \mu_a L \ll 1 \quad (\text{eq.3.1})$$

Dove  $I_0$  è l'intensità della radiazione incidente,  $I$  l'intensità della radiazione rilevata,  $L$  la distanza percorsa nel mezzo e infine  $\mu_a$  il coefficiente di assorbimento del mezzo.

La *trasmissione*  $T$  è definita come il rapporto tra l'intensità trasmessa e l'intensità incidente:

$$T = \frac{I}{I_0} \quad (\text{eq. 3.2})$$

e la *densità ottica* (OD) di un mezzo attenuante è data da:

$$OD = \log_{10}(1/T) = -\log_{10}\left(\frac{I}{I_0}\right) \quad (\text{eq. 3.3})$$

Il coefficiente di assorbimento  $\mu_a$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] può inoltre essere espresso in termini di concentrazione  $C$  [M] e di coefficiente di estinzione molare  $\epsilon_a$  [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ]:

$$\mu_a = C \cdot \epsilon_a \cdot \ln(10) \quad (\text{eq. 3.4})$$

$\mu_a$  è dunque direttamente proporzionale alla concentrazione e alla composizione chimica del tessuto, ovvero al tipo e alla quantità di cromofori in esso presente. Il coefficiente di estinzione molare, inoltre, dipende dalla lunghezza d'onda, quindi i coefficienti di assorbimento e quelli di

scattering, dipendono dalla frequenza, ma a causa di fattori variabili come i cromofori, non esiste una relazione assoluta e quindi un unico profilo di dipendenza rispetto a  $\lambda$ .

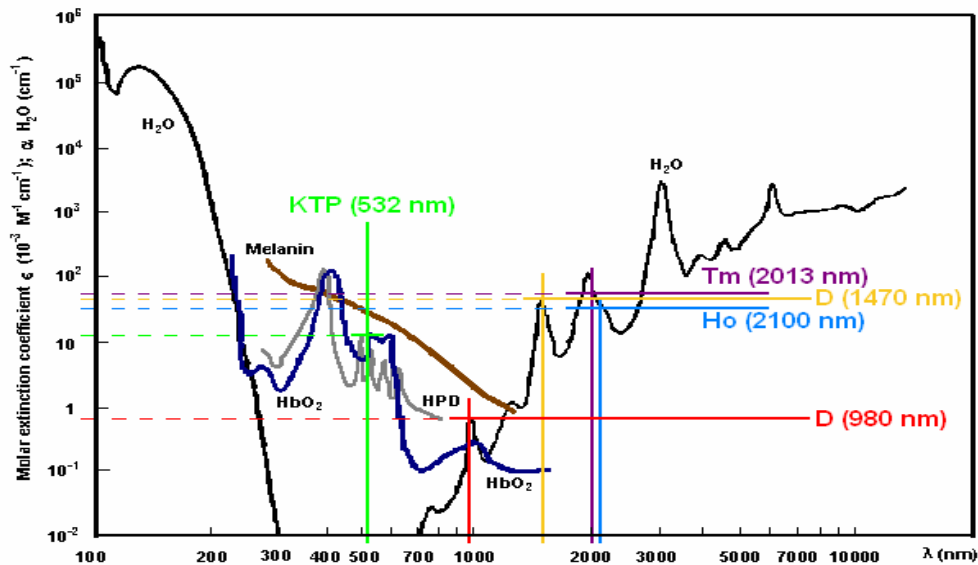


Figura 3.2 – Spettri di assorbimento dei più importanti cromofori presenti nel corpo umano

La composizione dei cromofori di un tessuto quindi determina la risposta biologica alla specifica radiazione laser incidente. Per esempio, l'acqua è praticamente trasparente alla luce visibile, mentre ha un notevole assorbimento dei raggi ultravioletti e degli infrarossi. Cromofori che assorbono fortemente la luce visibile sono invece l'emoglobina nel sangue, la melanina nella pelle, la rodopsina nella retina, oltre alle flavine, al  $\beta$ -carotene o alle ematoporfirine.

### 3.3 SCATTERING

Anche per lo scattering, come per l'assorbimento, si può scrivere un'equazione che mette in relazione la variazione di intensità luminosa con le proprietà ottiche e fisiche del tessuto biologico irradiato:

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu_s \cdot L} \quad \text{con } \mu_s L \ll 1 \quad (\text{eq. 3.5})$$

dove  $\mu_s$  è il coefficiente di scattering.

La morfologia dei tessuti, le variazioni spaziali di densità e l'indice di rifrazione influiscono sulle loro caratteristiche diffusive. Per modellizzare un mezzo diffusivo s'impiega una matrice di particelle scatterizzanti con indice di rifrazione differente dal mezzo circostante distribuite casualmente. Inoltre vi è una proporzionalità inversa tra i coefficienti e la lunghezza d'onda.

Lo scattering, a dispetto di quanto si potrebbe dedurre dall'equazione che lo descrive, non è necessariamente un fenomeno isotropico, bensì, in caso di configurazioni asimmetriche del mezzo,

viene introdotto un *fattore di anisotropia*  $g$  per descrivere la distribuzione angolare della luce scatterizzata. Si può inoltre definire, a partire dal fattore di anisotropia, un nuovo coefficiente, detto *coefficiente di scattering ridotto*:

$$\mu'_s = \mu_s(1 - g) \quad (\text{eq. 3.6})$$

La presenza di elementi molto diversi per struttura, dimensioni e composizione chimica all'interno dell'organismo, è la causa principale dello scattering. L'eterogeneità di dimensioni è data dalla presenza di strutture macromolecolari ( $\leq 10$  nm), membrane ( $\sim 100$  nm), cellule ( $\geq 10000$  nm) e costituenti extracellulari come fibre di collagene (100-3000 nm). In strutture di dimensioni confrontabili con le lunghezze d'onda dei fotoni incidenti (100-1000 nm), lo scattering prodotto, detto scattering di Mie, è dominante per radiazioni appartenenti allo spettro del visibile e del vicino infrarosso. Nella maggior parte dei tessuti biologici il coefficiente di anisotropia dello scattering di Mie oscilla tra 0.7 e 0.99, dando luogo ad angoli di scattering tra  $8^\circ$  e  $45^\circ$ . Strutture di dimensioni inferiori alla lunghezza d'onda dei fotoni incidenti danno luogo allo scattering di Rayleigh, dove il fotone non cede energia negli urti. Inoltre lo scattering di Rayleigh è in media isotropico e dipende fortemente dalla lunghezza d'onda (proporzionale a  $\lambda^4$ ), al contrario dello scattering di Mie.

I fenomeni di scattering assumono un'importanza particolare in trattamenti dove la radiazione deve penetrare molto all'interno dei tessuti, come nella terapia fotodinamica dei tumori e in fisioterapia.

### 3.4 EFFETTO FOTOTERMICO

Gli effetti fototermici vengono sfruttati nella maggior parte delle applicazioni chirurgiche dei laser. La lunghezza d'onda, la densità di potenza e i tempi di erogazione della radiazione incidente e i coefficienti di assorbimento e scattering dei tessuti determinano la profondità di penetrazione e gli effetti prodotti.

Gli effetti del laser sui tessuti possono essere divisi in tre categorie: *effetto fototermico*, *effetto fotochimico* ed *effetto fotomeccanico*.

L'effetto fototermico è generato dalla trasformazione dell'energia luminosa in energia termica. Esso inizia mediante l'eccitazione dei moti rotovibrazionali delle molecole irradiate, le quali diseccitandosi mediante decadimenti non radiativi, bensì attraverso scattering anelastico, vanno ad eccitare le molecole circostanti, innescando una reazione a catena che porta al riscaldamento della zona circostante allo spot di irraggiamento. L'assorbimento di radiazione di una determinata lunghezza d'onda nella molecola primaria dipende dal tipo di molecola; ciascun tipo di molecola presenta un grado di assorbimento diverso alle diverse lunghezze d'onda.

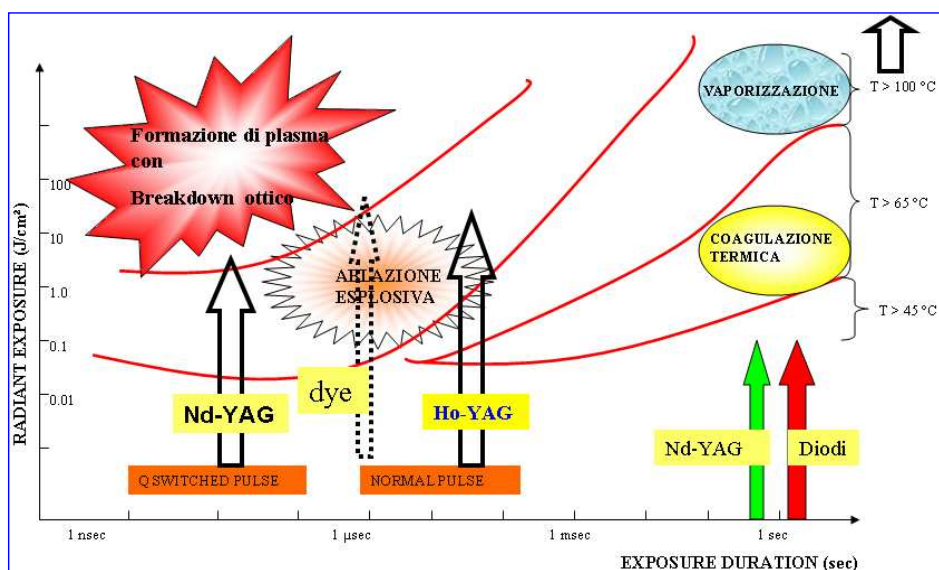


Figura 3.3 – Interazione laser con i tessuti biologici: effetti fototermico, fotochimico, fotomeccanico

Ciò significa che il rilascio di energia in un dato tessuto può essere modulato combinando la scelta della lunghezza d'onda con la presenza nel tessuto delle molecole cromofore in grado di interagire con la radiazione rilasciata. I cromofori naturali più importanti presenti nel corpo umano sono l'acqua, il sangue, i pigmenti e gli acidi nucleici. Queste molecole presentano una loro specifica selettività spettrale ovvero sono in grado di assorbire la luce solo a determinate lunghezze d'onda. Nella figura 3.2 si può notare che lo spettro dell'acqua ha elevati picchi di assorbimento in corrispondenza delle righe di emissione del laser ad Er-YAG o del CO<sub>2</sub>, pertanto basteranno piccole potenze di questi laser per avere rilevanti effetti fototermici sui tessuti biologici.

Per quantificare l'assorbimento di una radiazione si fa uso della *lunghezza di estinzione della radiazione*, definita come l'inverso del coefficiente di assorbimento della molecola ed esprime la distanza necessaria affinché l'intensità della radiazione si riduca ad un terzo del valore iniziale. Dunque, se ad un alto assorbimento corrisponde una lunghezza di estinzione piccola, non si verifica necessariamente la relazione opposta: se si ha un basso assorbimento, la lunghezza di estinzione non è necessariamente grande, in quanto le proprietà di diffusione del mezzo, lo scattering, condizionano in modo significativo la capacità di penetrazione della radiazione.

La conoscenza dell'assorbimento è fondamentale nella scelta della sorgente laser più idonea ad ottenere l'effetto fototermico desiderato sul tessuto. Il riscaldamento produce nel tessuto biologico mutazioni ed effetti sempre più macroscopici all'aumentare della temperatura:



temperature inferiori a 45° C causano processi di ipertermia reversibili;

temperature tra 45 °C e 64 °C causano processi di ipertermia irreversibile con alterazioni di membrane e fotocoagulazioni con effetti di sterilizzazione dei tessuti;

tra 65 °C e 100 °C si verificano mutamenti sempre più evidenti che comprendono denaturazione delle proteine, rottura dei legami, rotture delle membrane cellulari, principi di vaporizzazioni;

a 100 °C l'acqua che si trova allo stato libero nelle cellule bolle e il conseguente aumento di volume produce l'esplosione delle cellule stesse con vaporizzazione del tessuto (effetto pop-corn);

oltre i 100 °C, quando l'acqua è completamente evaporata, la temperatura del materiale residuo cresce rapidamente fino ad arrivare alla carbonizzazione del tessuto.

È inevitabile che il riscaldamento della zona irradiata porti ad un aumento della temperatura delle regioni limitrofe; pertanto si devono riuscire a confinare in qualche modo gli effetti della radiazione alle sole zone da trattare.

A tale scopo l'irraggiamento deve avvenire con un'opportuna geometria e la densità di potenza deve essere sufficiente per produrre l'effetto desiderato (coagulazione, vaporizzazione). I tempi di irraggiamento devono essere regolati in funzione della profondità degli effetti che si vogliono indurre nel tessuto. In tal caso si deve tenere conto di un'altro parametro importante: il *tempo di diffusione termica (o rilassamento termico)*  $\tau$ , definito come il tempo che impiega il calore a percorrere nel tessuto una distanza pari alla lunghezza di penetrazione.

$$\tau = \frac{L^2}{4K} \quad (\text{eq. 3.7})$$

Dove L è la lunghezza di penetrazione, dipendente dallo spessore di penetrazione e dalla dimensione del fascio, e K la diffusività termica del materiale. Se quindi si mantiene il tempo d'irraggiamento inferiore al tempo di diffusione termica, gli effetti della radiazione laser rimangono confinati nella zona irradiata. A tal fine molte sorgenti laser possono lavorare in modo impropriamente detto *pulsato*, ovvero possono avere erogazioni temporizzate con sequenze di accensione e di spegnimento tali da confinare i processi di riscaldamento dei tessuti limitatamente ai volumi irradiati.

### 3.5 EFFETTO FOTOCHIMICO

Nei processi fotochimici l'energia assorbita dalle molecole irradiate non viene trasformata in calore, bensì innesca una serie di processi biochimici, che si possono distinguere in:

riarrangiamento conformazionale o strutturale della molecola;

formazione di una nuova specie;

trasferimento di energia ad una molecola adiacente che reagisce non termicamente con le molecole del mezzo;

ablazioni a freddo dei tessuti, ottenute mediante l'irradiazione mediante una lunghezza d'onda ionizzante che interagisce con gli elettroni di legame delle molecole se viene irradiata con densità di potenza al disopra di una certa soglia che causa la rottura dei legami molecolari.

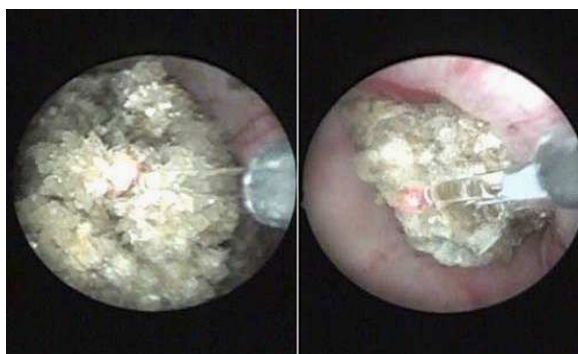
Le sostanze dell'organismo dotate di un'elevata reattività chimica, in seguito all'assorbimento di radiazioni di specifiche lunghezze d'onda, sono chiamate foto sensibilizzatori. A questa categoria appartengono molecole quali le porfirine, le flavine e la bilirubina. L'irraggiamento avviene tipicamente con radiazioni a bassa potenza, nell'ordine dei milliwatt e quando uno di questi cromofori assorbe il fotone, viene eccitato ad uno stato intermedio, detto stato di singoletto (a vita media corta), da cui decade rapidamente ad uno stato eccitato di tripletto (a lunga vita media). In virtù della favorevole configurazione elettronica e della lunga vita media, il fotosensibilizzatore che si trova in questo stato ha una spiccata tendenza ad innescare reazioni chimiche con le altre molecole del mezzo biologico, in particolare con l'ossigeno. In questo caso il fotosensibilizzatore trasferisce la propria energia all'ossigeno, che si porta dallo stato fondamentale di tripletto, a bassa reattività, ad uno stato eccitato di singoletto in cui presenta un'elevata affinità elettronica ed è in grado di ossidare efficientemente le molecole bersaglio circostanti. Una tipica applicazione è la terapia fotodinamica dei tumori (PDT): un farmaco fotosensibilizzatore, iniettato nel paziente, è trattenuto maggiormente nei tessuti tumorali; l'irraggiamento laser del tumore attiva il farmaco, così da liberare un ossigeno di singoletto altamente reattivo, capace di necrotizzare le cellule malate.

Un altro esempio di effetto fotochimico è la fotoablazione, che consiste nell'irradiare un tessuto con una radiazione UV di elevata densità di potenza, ottenendo così ablazioni a freddo delle particelle dei tessuti. Quando i tessuti vengono colpiti da una radiazione laser di circa 6 eV, parte dell'energia dei fotoni viene assorbita e va a rompere i legami molecolari. Si ha quindi una fotodissociazione di macromolecole (AB) in fotoprodotti repulsivi ( $A^+$  e  $B^-$ ). L'energia residua dei fotoni si trasforma in energia cinetica di traslazione che va ad espellere istantaneamente i fotoprodotti del tessuto. Questo processo di fotoablazione è molto utilizzato in fotochirurgia, in quanto consente di ottenere incisioni nette senza danno termico ai tessuti biologici circostanti. Se infatti si eroga la radiazione a impulsi di durata sufficientemente breve da non trasferire energia al moto vibrazionale delle molecole, si riesce a mantenere minimo l'effetto fototermico. I laser più utilizzati in applicazioni fotoablativo sono quelli che emettono principalmente nella banda UV, quindi laser ad eccimeri ArF a 193nm e KrF a 248 nm, il Nd:YAG in quarta armonica a 266 nm. Il laser ad eccimeri ArF è utilizzato in chirurgia refrattiva dell'occhio (PRK, LASIK). Questo laser lavora con impulsi, della durata di circa 15-50 ns, che asportano, per fotoablazione, circa 0,25  $\mu\text{m}$  del tessuto corneale, lasciando il tessuto

superficiale liscio e privo di asperità. Il laser ArF lavora con un sistema a scansione del fascio, il cui diametro è minore di 1 mm, ed è in grado di rimodellare la cornea, correggendo i difetti della vista, con precisioni del decimo di diottria.

### **3.6 EFFETTO FOTOMECCANICO**

L'effetto fotomeccanico viene innescato da una radiazione laser erogata ad impulsi molto brevi con un'elevatissima potenza di picco (in un dye laser 1-3  $\mu$ s e  $10^5$  Watt), quando questa colpisce un tessuto biologico. L'assorbimento di tale radiazione innesca processi di ionizzazione a valanga e la conseguente formazione di plasma. Il plasma ha una repentina espansione a una velocità di circa 1500 m/s, associata a un'onda d'urto sferica che provoca effetti di cavitazione in grado di rompere tessuti di varia durezza e composizione a causa del grande stress meccanico. Durante questi processi infatti si raggiungono temperature dell'ordine dei 10000° C e pressioni dell'ordine di circa 1 kbar, limitate ad una zona di dimensioni inferiori a 1 mm. L'effetto fotomeccanico viene sfruttato in campo oftalmico per la cura di alcune retinopatie o per la rimozione di tessuti opachi nella cornea o in urologia, per la distruzione di calcoli delle vie urinarie.



*Figura 3.4 – Effetto fotomeccanico, frammentazione con litotritore laser di un calcolo urinario*

Per tale trattamento vengono utilizzati laser ad olmio (Ho-YAG), che sono in grado di frantumare tutti i tipi di calcolo, indipendentemente dalla composizione chimica, dal volume e dalla localizzazione.

La scelta del laser ad olmio è dovuta al fatto che per ottenere la formazione di plasma, la radiazione deve avere una lunghezza d'onda che venga fortemente assorbita dal calcolo o dal liquido attorno ad esso e i 2100 nm dell'olmio corrispondono a un picco nello spettro di assorbimento dell'acqua. Essa quindi funge da fotosensibilizzatore per il calcolo, che può quindi essere distrutto indipendentemente dalla sua composizione.

### 3.7 FOTOSELETTIVITÀ SPETTRALE E SPAZIO – TEMPORALE

*Fotoselettività Spettrale* – Data una patologia con le sue specifiche condizioni al contorno fisiologiche e fotobiologiche, la scelta della opportuna sorgente laser da utilizzare va fatta in modo che la radiazione abbia una specifica selettività spettrale di interazione con i cromofori.

*Fotoselettività Spazio-Temporale indotta* – Data una patologia con le sue specifiche condizioni al contorno fisiologiche e fisiche, dare un protocollo terapeutico vuol dire dare il valore della potenza laser da erogare (dose), della geometria di irraggiamento e dei tempi di erogazione, ovvero selezionare la corretta fotoselettività spazio-temporale.

### 3.8 SCELTA DELLA SORGENTE

Il laser è stato impiegato in applicazioni medico – chirurgiche sin dai tempi della sua invenzione, nel 1960. Il risultato chirurgico nell'utilizzare i laser dipende in maniera complessa dalla lunghezza d'onda, dalla durata di irradiazione e dalla potenza usata. Combinazioni diverse di questi parametri sono impiegate per trasformare l'energia luminosa in energia meccanica, termica o chimica per ottenere effetti terapeutici ottimali. La scelta della sorgente da impiegare in uno specifico trattamento ha quindi un'importanza fondamentale per ottenere risultati soddisfacenti.



*Figura 3.5 – Sorgente laser a diodi di alta potenza Biolitec*

Il primo parametro da esaminare è lo spettro di assorbimento del tessuto da trattare e dei tessuti circostanti, in modo da evitare danni collaterali nelle zone limitrofe a quella irradiata.

*In sintesi si deve sfruttare la fotoselettività spettrale.*

In base ad essi e al trattamento da eseguire, viene selezionata la lunghezza d'onda più adatta. Inoltre è fondamentale conoscere le caratteristiche intrinseche della sorgente scelta, ovvero le modalità di erogazione della radiazione.

*In sintesi si deve sfruttare la fotoselettività spazio temporale.*

Inoltre bisogna considerare la complessità costruttiva, la potenza assorbita, il sistema di raffreddamento utilizzato e con quale frequenza sono necessarie le manutenzioni ordinarie e straordinarie della sorgente. Al riguardo, l'arrivo dei laser a diodi è stato un enorme vantaggio in termini di costi, affidabilità, dimensioni e assenza di manutenzioni ordinarie e straordinarie. I laser a diodi sono quindi sorgenti ideali per applicazioni in biomedicina in quanto, piccole, affidabili, semplici da usare e inoltre in grado di usare le normali fibre ottiche chirurgiche standard.

### **3.8.1 Principali applicazioni in medicina: fototerapia selettiva**

Verranno ora illustrate le principali metodiche medico chirurgiche dove l'impiego del laser è ormai considerato indispensabile per ottenere risultati ottimali. La fototerapia selettiva agisce su determinati cromofori endogeni caratteristici del tessuto da trattare, in grado di assorbire determinate lunghezze d'onda. Come logica conseguenza vengono impiegate tali lunghezze d'onda in modo da trattare selettivamente la zona desiderata.

Per esempio in dermatologia, per rimuovere difetti vascolari o della pelle, s'impiegano laser la cui radiazione viene assorbita efficacemente dal sangue. Per la depilazione permanente invece sono impiegate radiazioni di frequenza tale da essere assorbite dai bulbi piliferi, che vengono così necrotizzati, mentre la pelle, essendo trasparente a tale radiazione, non ne viene alterata e non subisce danni. L'impiego maggiore della fototerapia selettiva con i laser avviene dunque in dermatologia, in chirurgia estetica e in oftalmologia. La prima applicazione di questo genere messa a punto, fu la saldatura della retina sul fondo oculare, ottenuta mediante un laser ad argon a 514 nm, sostituito in seguito da un KTP a 532 nm: la parte anteriore dell'occhio, essendo trasparente a tali lunghezze d'onda non viene influenzata dall'irraggiamento, che va invece ad agire sulla parte vascolarizzata del fondo oculare, innescando anche fenomeni di fotocoagulazione.

### **3.8.2 Fotocoagulazione**

La fotocoagulazione viene impiegata principalmente in chirurgia oculare ed endoscopica. Come già illustrato, nella chirurgia oculare s'impiegano basse potenze e lunghezze d'onda attorno a 500 nm, che attraversano l'umor vitreo ed il cristallino senza provocare effetti di sorta, per venire poi assorbite dalla retina, contenente melanina e globuli rossi. Altre applicazioni in oftalmologia sono la cura delle cataratte, del glaucoma, di vari tumori oculari ed interventi nella zona maculare.

Nelle applicazioni endoscopiche è fondamentale l'impiego di fibre ottiche e quindi la scelta di radiazioni veicolabili tramite tale mezzo. Esse permettono di raggiungere zone precedentemente inaccessibili tranne che con interventi a cielo aperto; ciò ne ha permesso la diffusione, visti i notevoli vantaggi per il paziente. Il Nd-YAG è stata la principale sorgente impiegata in tali operazioni, dimostrando una notevole versatilità. Oggi i laser a semiconduttori permettono la scelta della sorgente più adatta ad un dato intervento, in virtù della vasta gamma di lunghezze d'onda a disposizione.

### 3.8.3 Fotochemioterapia

La fotochemioterapia sfrutta l'attivazione mirata di un farmaco mediante la luce laser. Al paziente viene iniettato un farmaco in grado di assorbire selettivamente una determinata lunghezza d'onda. Tale assorbimento provoca un'attivazione localizzata del farmaco, in grado di danneggiare il tessuto che lo ha assorbito.

La principale applicazione di questa metodologia è la terapia fotodinamica dei tumori, che si basa sull'attivazione di un farmaco fotosensibilizzatore che, una volta somministrato nel paziente, per via topica o sistemica, si lega alle cellule tumorali. Successivamente, illuminando la zona d'interesse con una luce laser, le molecole del farmaco liberano ossigeno di singoletto, che distrugge le membrane delle cellule cui il farmaco si era legato. In virtù dell'accettabile tossicità del farmaco e alla minima invasività del trattamento, questa metodica può essere ripetuta a brevi intervalli di tempo per ottenere una più completa distruzione delle cellule neoplastiche.



*Figura 3.6 – Sorgente laser a diodi per applicazioni in terapia fotodinamica dei tumori*

### **3.8.4 Ipertermia**

L'ipertermia è una metodica basata sul riscaldamento dei tessuti ad una temperatura superiore a 42 °C per un certo intervallo di tempo. È utilizzata in oncologia. La soglia dei 42 °C è stata fissata in quanto le cellule tumorali vengono uccise a temperature superiori ad essa. Sorge però la difficoltà di circoscrivere il riscaldamento alla zona d'interesse per non danneggiare i tessuti sani circostanti. Si ripresenta dunque la necessità di selezionare accuratamente una sorgente laser la cui lunghezza d'onda venga selettivamente assorbita dai tessuti bersaglio. Si sceglie dunque di impiegare laser a diodi con uno o più canali di erogazione, che emettono intorno a 820nm. Per veicolare la radiazione si usano fibre interstiziali inserite direttamente nel tessuto; le fibre irradiano la luce all'interno dei tessuti provocando un riscaldamento controllato, che serve a portare in necrosi il tessuto tumorale.

### **3.8.5 Litotrissia laser**

L'importanza di questo argomento per le implicazioni delle fenomenologie fotofisiche, viene rimandato successivamente per una approfondita disquisizione. La litotrissia laser è una tecnica impiegata in urologia per la distruzione dei calcoli renali e si basa sulla possibilità di produrre un plasma; la radiazione laser, erogata ad impulsi con alta potenza di picco, viene veicolata sul calcolo mediante fibre molto sottili (200-300 µm), ottenendo quindi un'altissima densità di potenza. Se il bersaglio assorbe la radiazione, nell'intorno del calcolo si forma un plasma. L'evoluzione di tale processo può essere sintetizzata così: l'espansione del plasma produce un effetto di cavitazione, ovvero un'onda d'urto ad alta pressione ed alta temperatura in grado di distruggere i calcoli di qualunque composizione. La densità di potenza e l'assorbimento della radiazione sono parametri cruciali per l'accensione del plasma. Storicamente, per questi trattamenti, vennero impiegati per primi laser a coloranti a 504 nm, quindi laser ad alessandrine a 755 nm e recentemente laser ad olmio a 2100 nm. Quest'ultima sorgente ha avuto un grande successo in quanto è fortemente assorbita dall'acqua, che funge quindi da fotosensibilizzatore, permettendole quindi di rompere calcoli indipendentemente dalla loro composizione chimica e quindi dal loro spettro di assorbimento, per di più con potenze di picco limitate.

### **3.8.6 Angioplastica laser**

L'angioplastica laser è una tecnica utilizzata per rimuovere le occlusioni nelle arterie mediante ablazione. La sorgente che si è rivelata più adatta finora è il laser ad eccimeri ArF a 308 nm. Nell'arteria viene inserito un filo guida metallico radiopaco, quindi si inserisce un catetere laser che veicola più fibre fino ad intercettare la placca da rimuovere. Vengono inviati impulsi da 100nsec,

che operano un'ablazione a freddo della placca aterosclerotica. I parametri messi a punto sono: impulsi di 100 ns, energia di 80 mJ e frequenze di ripetizione di 10 Hz. Si utilizzano cateteri da 2.5 - 3 mm di diametro contenenti fasci di fibre ottiche disposte a corona.

### **3.8.7 Fotochirurgia di contatto**

La fotochirurgia di contatto, come indica il nome, prevede di irradiare la luce laser mettendo in contatto diretto la punta della fibra con il tessuto. Le fibre, a seconda dell'effetto che si vuole ottenere, avranno una terminazione con una geometria specifica: esistono terminazioni piane, a bulbo per diffondere la radiazione, coniche per il taglio e così via. Le prime fibre per fotochirurgia di contatto nacquero circa 15 anni fa, realizzate con terminazioni di zaffiro sagomate, incollate all'estremità delle fibre. Spesso però, durante l'intervento, la terminazione di zaffiro si staccava, perciò la soluzione fu abbandonata per la scarsa affidabilità e gli elevati rischi operatori.

### **3.8.8 Fototerapia vascolare (ELVeS + EVLA)**

Acronimo di Endo Laser Venous System, è una recente tecnica minimamente invasiva per il trattamento delle varici degli arti inferiori. Consiste nella veicolazione di una radiazione laser a 980 nm all'interno della vena da occludere mediante una fibra ottica. A questa lunghezza d'onda la radiazione laser è fortemente assorbita dal sangue e tutta la sua energia si trasforma in calore. Sulla punta della fibra immersa nel sangue si forma un crogiolino ad alta temperatura, che forma un coagulo di sangue. Il crogiolo trasferisce il calore alla parete del vaso che subisce un effetto di termo restringimento occlusivo. Tale restringimento della vena si conclude in una cicatrizzazione fibrotica con un successivo riassorbimento. È stato dimostrato che questa metodica porta a esiti positivi se sulle pareti della vena si arriva ad una temperatura di circa 80 °C. Nel trattamento ELVeS, durante l'erogazione, si deve attendere almeno quindici secondi, perché avvenga la formazione del crogiolo di coagulo sulla punta della fibra, dopodiché, continuando ad erogare la radiazione laser, la fibra ottica viene sfilata progressivamente a una velocità costante di pochi millimetri al secondo. Questa tecnica ha soppiantato il vecchio stripping del vaso, operazione notevolmente invasiva, dolorosa e con lunghi tempi di recupero. Al contrario con l'ELVeS, i tempi di recupero dall'intervento sono molto più brevi e quasi privi del dolore post trattamento.

Recentemente è stata messa a punto la metodica *EVLA painless* per il trattamento delle varici, un miglioramento evidente dell'ELVeS. Si utilizza una fibra radiale che irradia direttamente sulle pareti venose, una sorgente a 1470 nm che eroga potenze da 3 a 6 W, con minimo fastidio per il paziente e possibilità di lavorare con infusione venosa di fisiologica.



### **Bibliografia capitolo 3**

- [1] S.L. Jacques: *Modelling light propagation in tissues*. Biomedical Optical Instrumentation and Laser-Assisted Biotechnology (1996); 21-32.
- [2] Markolf H. Niemz: *Laser-Tissue Interaction. Fundamentals and Applications (Second, Revised Edition 2002)*. Springer
- [3] F. Zhang et al. : *Noninvasive determination of tissue optical properties based on radiative transfer theory*. Optics & Laser Technology 36 (2004) 353 – 359
- [4] Cheong, Prahl, Welch (1990): *A review of the optical properties of biological tissues*. IEEE J. Qu. Electron. QE-26, 2166-2185
- [5] R. Pratesi; "I Laser a Diodo Semiconduttore per Applicazioni Biomedicali"; Opto Laser a. 3, n 2, 31-39, 1990.
- [6] F. Cammarata and M. Wauteley: *Medical lasers and laser–tissue interactions*. Phys. Educ. 34(3) May 1999
- [7] G. Jori; "Tecniche Fototerap. di Tumori con Sorgenti Laser"; Opto Laser a.5, n. 4, 89-92, 1992.
- [8] W. Cecchetti, A. Tasca, F. Zattoni; "*The physical phenomena produced by Ho-YAG laser in endourology*"; XIX Congress of ICO (Optics for the quality of life), Firenze 25-30/9/2002.
- [9] B.C Ihler, A.Hirt; "*Experimental investigation of acoustic and cavitation process generated by laser lithotripsy*" J. Physique IV (Coll.C7), 1991;1:203
- [10] LMTB. Comparative study on the use of DIODE lasers and Nd:YAG lasers for medical applications: *The use of near infrared laser system in medicine*.
- [11] R. Pratesi: *I laser a diodo semiconduttore per appl. biomedicali. Parte 2*. Optolaser 31-34.
- [12] R. Steiner: *New laser technology and future appl.s*. Medical Laser Appl. 21 (2006) 131–140
- [13] P. Masia: *utilizzo del laser ad eccimeri in chirurgia refrattiva*  
[www.df.unipi.it/~giuliett/SEMINARI\\_OQ\\_02/SEMINARI-STUDENTI/LASER-OCULISTICA/](http://www.df.unipi.it/~giuliett/SEMINARI_OQ_02/SEMINARI-STUDENTI/LASER-OCULISTICA/)
- [14] A. Tasca, W. Cecchetti, F. Zattoni, F. Pagano; "Photosensitization of Cystine Stones to Induce Laser Lithotripsy"; Journal of Urology, vol. 149,709-712, 1993.
- [15] W. Cecchetti, F. Zattoni, F. Nigro, A. Tasca: *Plasma bubble formation induced by Holmium laser: an in vitro study*. Urology 63: 586-590, 2004.
- [16] B.C Ihler, A. Hirt; "*Experimental investigation of acoustic and cavitation process generated by laser lithotripsy*" J. Physique IV (Coll.C7), 1991;1:203

## **CAPITOLO 4**

### **I LASER IN UROLOGIA**

#### **4.1 INTRODUZIONE**

Tra le diverse discipline chirurgiche, l'urologia è sicuramente una delle più coinvolte dal progresso tecnologico e scientifico; i sistemi diagnostici e i nuovi sistemi chirurgici hanno permesso di ottenere risultati straordinari per i pazienti in termini di minima invasività, con riduzione dei tempi di decorso post-operatorio e dei tempi di degenza ospedaliera. L'endourologia si avvale delle più innovative tecniche chirurgiche mini invasive, coprendo, nei centri più all'avanguardia, ben oltre il 70% del totale degli interventi chirurgici. In endourologia si possono utilizzare una serie interminabile di strumenti ed accessori, che attraverso le vie escrettrici naturali permettono di raggiungere le zone dell'apparato urinario da trattare, che altrimenti sarebbero accessibili solo per via chirurgica tradizionale. Attraverso la strumentazione endourologica si può inserire una vasta gamma di strumenti e veicolatori di energia, necessari per trattare le diverse patologie.

Un ruolo fondamentale in questo campo è giocato dalle fibre ottiche che permettono di illuminare e prelevare l'immagine della zona del campo operatorio endoscopico. Inoltre le fibre ottiche possono veicolare efficientemente anche la radiazione laser; appare evidente il motivo per il quale questo tipo di sorgenti di energia hanno un notevole successo in endourologia, sia nel trattamento della calcolosi urinaria che delle patologie dei tessuti molli. Il notevole impulso all'espansione dei laser in urologia è stato dato sia dai progressi tecnologici sia dalla comprensione delle fenomenologie legate all'interazione tra la radiazione laser e la materia biologica.

Per una corretta valutazione delle prestazioni dei laser è sempre bene eseguire un confronto con i risultati ottenuti con le altre tecniche operatorie che sfruttano altre sorgenti di energia, come ad esempio la TURP (Trans Urethral Resection of Prostate), dove si utilizzano sistemi di taglio polari o a radiofrequenza [1].

## 4.2 CRONOLOGIA DEI LASER IN UROLOGIA

I pionieri dell'utilizzo dei laser nell'urologia clinica sono stati Parson nel 1966, con studi sulle vesciche canine, e Mulvany nel 1968, con i primi esperimenti che riguardavano la frammentazione dei calcoli. Gli elementi principali che hanno contribuito al progressivo utilizzo del laser sono gli endoscopi e le fibre ottiche. Con l'avvento degli endoscopi, attraverso le vie escrettrici naturali, si possono raggiungere le zone dell'apparato urinario da trattare, altrimenti accessibili solo per via chirurgica tradizionale. Attraverso i canali operativi degli endoscopi si possono inserire all'interno del corpo vari strumenti e veicolatori di energia tra cui le fibre ottiche per trasportare la radiazione laser. Il laser viene utilizzato con notevole successo in diverse procedure urologiche come la litotrissia, il trattamento dell'*Ipertrofia Prostatica Benigna* (IPB o BPH), il trattamento di stenosi e di neoplasie uroteliali.

Il primi laser utilizzati in endourologia per i trattamenti sopra citati sono stati il *Nd-YAG*, il laser ad *argon* e il *dye laser*. I primi due sono usati per la coagulazione di tumori e malformazioni vascolarizzate, come per esempio i tumori superficiali della vescica. Il Nd-YAG è stato usato per la vaporizzazione e fotocoagulazione profonda di tessuti, l'argon per coagulazioni superficiali. Per il trattamento della calcolosi, sono stati utilizzati laser a coloranti pulsati (*dye*), con emissione a 504nm; successivamente il laser ad Alessandrite, una sorgente a cristalli ionici più semplice ed altrettanto efficace. Altra tappa importante è stata l'introduzione del laser a cristalli ionici ad Olmio (Ho-YAG) utilizzato sia per la litotrissia dei calcoli, che per l'ablazione di tessuti molli, di neoformazioni e per l'incisione di stenosi uretrali. Dal 2000, con l'avvento di sorgenti ad Ho-YAG sempre più potenti (oltre 60W), si è iniziato a trattare anche l'*Ipertrofia Prostatica Benigna* (IPB). L'olmio ha mostrato una notevole efficacia e versatilità, infatti è in grado di trattare sia i calcoli che i tessuti molli, ciò ha segnato quindi la messa in pensione delle vecchie sorgenti utilizzate in urologia come il dye laser ed il Nd-YAG.

In quegli stessi anni, per il trattamento specifico dell'IPB, è stato introdotto un altro laser, il KTP-532 (*Greenlight Laser*), realizzato da una sorgente al Nd-YAG con cristallo KTP in grado di generare la seconda armonica dei 1064nm, ovvero 532nm, con potenze superiori ai 60W.

Dopo il 2005 è stato introdotto in campo endourologico il laser al Tm-YAG, sorgente a cristalli ionici della stessa famiglia dell'Olmio, in grado di emettere intorno ai 2000nm. Il laser a Tulio presenta analoghe caratteristiche al laser ad olmio, con in più la possibilità di essere pompato anche da diodi laser ed emettere in continua.

Anche se la presenza dei laser a diodi chirurgici con alte potenze risale alla seconda metà degli anni 90, solo dopo il 2006 hanno avuto un largo impiego in applicazioni urologiche. Attualmente

vengono utilizzati in urologia per il trattamento dell'Ipertrofia Prostatica Benigna laser a diodi con diverse lunghezze d'onda (940, 980, 1470nm) in grado di erogare potenze superiori ai 150W.

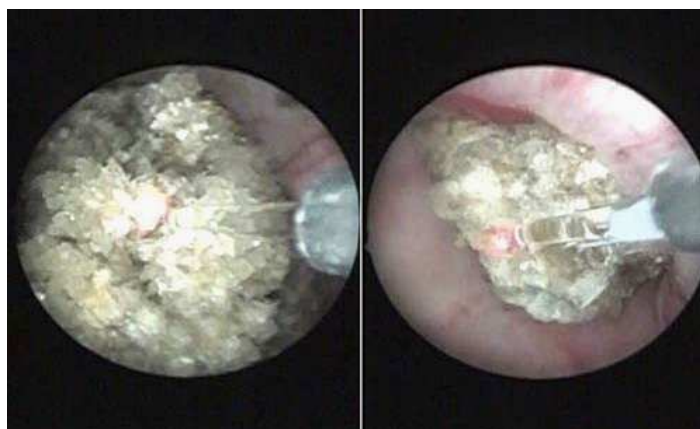
### 4.3 CALCOLI URINARI

I calcoli urinari sono delle concrezioni cristalline dure, composte principalmente da sali minerali, che si possono formare in qualsiasi parte del tratto urinario (rene, uretere, vescica) e sono causa di dolori, ostruzioni ed infezioni. La loro origine è dovuta a diversi fattori: da un metabolismo alterato o da un aumento della concentrazione di sali nell'urina. La loro formazione è favorita anche dalla stasi urinaria e da altri fattori come la maggiore o minore acidità dell'urina. I calcoli più comuni contengono sali di calcio ( $\text{CaC}_2\text{O}_4$ ) o acido urico ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$ ); i calcoli di cistina ( $\text{SCH}_2\text{CHNH}_2\text{-COOH}$ )<sub>2</sub> risultano essere quelli più duri e difficili da distruggere; i calcoli a composizione mista (es. fosfato ammonico magnesiaci) possono sorgere a causa di un alto pH urinario o in seguito ad un'infezione batterica. A volte, se non vi è ostruzione del flusso dell'urina, la presenza di un calcolo può essere asintomatica, cioè non provocare disturbi; quando però il calcolo si sposta dalla sua posizione originale, andando ad ostruire il lume ureterale, esso provoca una colica renale. Altri sintomi possono essere bruciore durante la minzione, presenza di sangue e proteine nell'urina, con infezioni del tratto urinario..

Il trattamento per la distruzione dei calcoli urinari, denominato *litotrissia*, ha subito notevoli evoluzioni negli ultimi due decenni, in particolare da quando è stata introdotta la litotrissia extracorporea ad onde d'urto (ESWL). L'ESWL è un trattamento attuato senza anestesia, mediante un'apparecchiatura in grado di frantumare i calcoli attraverso l'emissione di speciali onde elettromeccaniche. Durante il trattamento, il paziente è disteso su un lettino e viene "bombardato" da una serie d'onde d'urto capaci di attraversare i tessuti molli corporei senza danneggiarli, ma in grado di polverizzare elementi duri come i calcoli. Fino ad un decennio fa, questa tecnica era considerata dai medici efficace per l'urolitiasi, in virtù della sua scarsa invasività rispetto ai trattamenti chirurgici a "cielo aperto". Le limitazioni dell'ESWL sono la scarsa efficacia sui calcoli più duri, e l'impossibilità di trattare calcoli nell'uretere per il rischio di danneggiare le ossa pubiche. Il progresso dell'endourologia si deve al notevole investimento tecnologico nel settore con una miriade di accessori endoscopici, con la miniaturizzazione degli strumenti, l'introduzione di ureteroscopi flessibili, e la disponibilità di diverse fonti di energia per la litotrissia. Tra le diverse fonti di energia per la frammentazione dei calcoli per via endoscopica, troviamo gli ultrasuoni, le onde elettroidrauliche, le onde balistiche e i laser [2]. Alcuni di questi sistemi hanno il grande vantaggio di utilizzare sonde flessibili molto sottili, in grado quindi di essere utilizzate con gli endoscopi flessibili; altri sistemi utilizzano solo sonde rigide che ne limitano l'utilizzo solo con gli

endoscopi rigidi. Altre due importanti caratteristiche di un litotritore sono: l'efficacia, vale a dire la capacità di rompere un calcolo, e le modalità con cui avviene la frammentazione. Qualora la rottura avvenga in maniera esplosiva, oltre al rischio di ledere le pareti urologiche, si può verificare, la migrazione del calcolo dei suoi frammenti nelle alte vie (cavità renali). Ne deriva che un litotritore ideale dovrebbe essere estremamente efficace in termini di frammentazione sui calcoli di qualunque composizione e durezza. La litotrissia dovrebbe essere progressiva e non esplosiva, il dispositivo che veicola l'energia dovrebbe essere quanto più sottile possibile, per poter essere usato anche con endoscopi flessibili, il tutto con bassi costi di acquisto e di manutenzione.

Tra le varie sorgenti citate in precedenza, un ruolo chiave nel trattamento endourologico di litotrissia lo svolgono i laser, che con le loro caratteristiche di alta efficacia e flessibilità, sono in grado di distruggere calcoli di qualunque composizione, anche posizionati anche nei calici renali.



*Figura 4.1 – Frammentazione di calcolo vescicale mediante laser ad olmio*

La litotrissia laser è una metodica utilizzata in endourologia per la frammentazione dei calcoli renali, ureterali e vescicali, e si basa sulla possibilità di produrre un plasma in prossimità della superficie del calcolo da frantumare. La formazione del plasma è essenziale ai fini della riuscita dell'operazione, in quanto, ad esso, sono associati fenomeni di onde d'urto, effetti di cavitazione ed effetti termoablativi, che sono fondamentali per la distruzione dei calcoli [4, 44]. Per produrre un plasma è necessario disporre di laser impulsati con alte potenze di picco, la cui radiazione deve essere fortemente assorbita dal calcolo da frantumare, o dal liquido che lo circonda. Se gli impulsi laser non sono assorbiti non avviene la formazione di plasma, non si formano cavitazioni o effetti termoablativi e la litotrissia è destinata all'insuccesso.

***Laser a rubino (694 nm)*** – Storicamente i primi tentativi di litotrissia laser in vitro sono di Mulvaney e Beck nel 1968 [5], i quali utilizzarono un laser a rubino a 694nm con gli impulsi

veicolati attraverso una barra di quarzo rigida. L'energia rilasciata sul calcolo era di  $300 \text{ J/cm}^2$  e ogni impulso aveva la durata di  $300 \mu\text{s}$ . L'idea era buona, l'intensità d'energia era in grado di frantumare i calcoli, ma il laser al rubino non era adatto ad un utilizzo clinico perché non poteva lavorare con ripetizione di impulsi frequenti, inoltre non esistevano le attuali fibre ottiche in quarzo, flessibili e affidabili.

***Laser al neodimio (Nd-YAG 1064 nm)*** – Watson e Pensel nel 1981-83 [6, 7], proposero l'utilizzo di un laser al Nd:YAG in Q-Switch per la litotrissia. Nello studio effettuato il Nd:YAG in modalità Q-switch, genera impulsi di durata di circa 20ns e furono impiegate fibre ottiche di calibro  $400 \mu\text{m}$  con energie per impulso di poche decine di milli Joule. Con tali parametri la formazione di plasma necessaria alla litotrissia si otteneva facilmente, ma la densità di potenza era molto alta, troppo vicina alla soglia di distruzione delle fibre ottiche. Questo inconveniente fu superato abbassando i livelli di energia degli impulsi ed utilizzando all'estremità della fibra ottica a contatto col calcolo, un accoppiatore optomeccanico, ovvero una barretta meccanica in grado di assorbire la radiazione e trasferire l'onda d'urto prodotta sul calcolo. Tale dispositivo all'estremità della fibra riduceva tuttavia la visibilità endoscopica, condizionando le manovre operative funzionali alla litotrissia.

Pertanto il laser Nd:YAG, pur costituendo una sorgente allo stato solido strutturalmente semplice ed affidabile, a causa della breve durata dei suoi impulsi, troppo potenti ( $P=E/t$ ), non aveva i requisiti di praticità necessari all'uso clinico [7].

***Laser a coloranti o dye laser (504 nm)*** – Sempre Watson nel 1987 sperimentò la prima sorgente laser che ebbe i requisiti necessari per l'utilizzo clinico come litotritore, che era il dye laser pulsato [8]. Il dye laser generava impulsi con potenze di picco molto elevate, che danneggiavano le terminazioni d'ingresso delle fibre ottiche che erano del calibro di  $200 \mu\text{m}$ . Per risolvere questo problema le terminazioni d'ingresso delle fibre ottiche vennero realizzate con particolari configurazioni coniche ad imbuto che permettevano di abbassare la densità di potenza all'ingresso delle fibre, rendendo meno critico il lancio in fibra degli impulsi del dye laser. Un ulteriore passo verso la maggiore affidabilità del litotritore dye laser fu la scelta di utilizzare fibre ottiche sempre con configurazione d'ingresso conica ma con maggior diametro del core, ovvero passando da  $200 \mu\text{m}$  a  $320 \mu\text{m}$ . In questa sperimentazione, Watson e colleghi identificarono i parametri ottimali di funzionamento di questa sorgente, mostrarono inoltre che alla lunghezza d'onda di 504nm si ottengono le condizioni migliori di efficacia e minima invasività sui tessuti molli. Questa lunghezza d'onda garantisce, infatti, un ideale compromesso tra efficacia della litotrissia e basso assorbimento

della radiazione da parte dei tessuti circostanti ai calcoli. Gli altri parametri identificati per un funzionamento ottimale furono: durata degli impulsi di 1-3 $\mu$ sec, energia per impulso di 80-140mJ, diametro delle fibre ottiche di 200-320 $\mu$ m. La formazione del plasma con il dye laser era raggiunta mediante potenze di picco molto elevate, dell'ordine di  $10^5$  W; l'onda d'urto e l'effetto di cavitazione che ne conseguiva esercitavano sul calcolo prevalentemente una sollecitazione meccanica molto violenta che portava alla distruzione del calcolo stesso, ma produceva una notevole pulsione sul calcolo con rischi di migrazioni verso le alte vie. Le esperienze cliniche condotte con i laser a coloranti, con l'utilizzo dei parametri descritti, portarono ad una percentuale di successo intorno al 90% [9, 10, 11].

Nel 1992 venne ideato un metodo di fotosensibilizzazione [8] che utilizzava le rifamicine nel liquido d'irrigazione [12, 13] per indurre un aumento dell'assorbimento della radiazione laser nell'intorno dei calcoli. In tal modo si otteneva la formazione del plasma a livelli d'energia più bassi, garantendo la litotrissia dei calcoli di qualunque composizione, cistina ed ossalati inclusi, portando così la percentuale di successo con il *litotritore dye laser* al 100%.

***Laser ad alessandrite (755 nm)*** – Un'altra sorgente a cristalli ionici utilizzata è l'alessandrite, che funziona in regime Q-Switch come il Nd:YAG, ma con impulsi più lunghi di durata 150-250 ns, quindi con minor densità di potenza. A 755nm, la radiazione è poco assorbita dall'acqua e dalla parete delle vie urinarie con indubbio vantaggio in termini di sicurezza operativa. L'utilizzo di fibre ottiche del diametro di 200-300 $\mu$ m e di energie pari a 60-80mJ per impulso hanno comportato, da un lato un'efficace litotrissia, dall'altro un precoce danneggiamento della fibra dovuto all'elevata densità di potenza. Per ridurre questo inconveniente sono stati messi a punto dei sistemi elettro-ottici in grado di allungare la durata degli impulsi fino ad 1 $\mu$ sec [14]. Tuttavia per ottenere la frantumazione dei calcoli duri o poco assorbenti, si allungano i tempi di trattamento con conseguente danneggiamento delle fibre ottiche [15, 16].

***Laser ad eccimeri (308 nm)*** – Tra gli altri tipi di laser impulsati utilizzati in litotrissia vi sono i laser ad eccimeri. Benaim et al. [17] utilizzarono una sorgente allo XeCl con emissione a 308nm; gli impulsi erogati, veicolati in fibre ottiche di 400 $\mu$ m di diametro, avevano una durata di 100-150 ns con un'energia per impulso di 50-100mJ. Il vantaggio di utilizzare il laser ad eccimeri come litotritore risiede nel fatto che alla lunghezza d'onda di 308nm l'assorbimento della radiazione è molto alto per qualunque tipo di calcolo; purtroppo lo è anche per le pareti delle vie urinarie. Pertanto con tale sorgente si possono trattare con successo tutti i tipi di calcoli, tenendo conto però

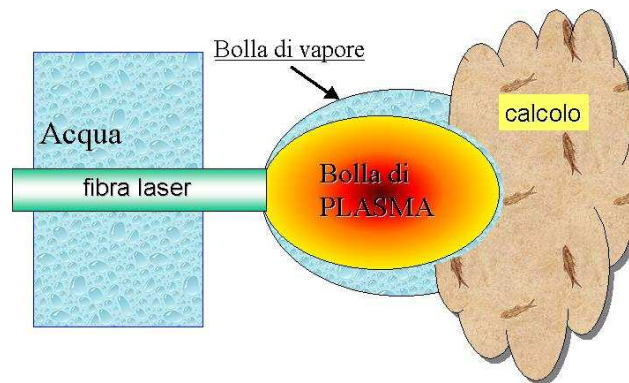
che esistono alti rischi operatori. In più, il laser ad eccimeri presenta una complessità strutturale con costi d'acquisto e di gestione più elevati rispetto agli altri litotrittori laser.

***Freddy laser (1064 – 532 nm)*** – Il FREDDY laser (Frequency-Doubled Double Pulse Nd-YAG) è una sorgente che emette alle lunghezze d'onda di 532nm e 1064nm, e combina le caratteristiche di una sorgente a stato solido con quelle di un dye laser. La lunghezza d'onda di 532nm è molto importante per il trattamento della calcolosi poiché i tessuti molli, limitrofi al calcolo da frantumare, non l'assorbono. In questo modo, il chirurgo può operare con una sicurezza maggiore, data la scarsa probabilità di danneggiare le pareti dell'apparato urinario. Questo laser pulsato, lavorando con parametri simili al dye laser, produce prevalentemente un effetto fotomeccanico e non genera temperature elevate in punta alla fibra. Per queste caratteristiche il FREDDY laser mostra una discreta efficacia, maneggevolezza d'impiego e sicurezza d'impiego poiché non crea lesioni significative alle pareti ureterali [18].

***Laser ad olmio (Ho-YAG 2100nm)*** – Il laser ad olmio rappresenta oggi il *gold standard* della litotrixxia, poiché consente di trattare tutti i tipi di calcolo indipendentemente dalla composizione chimica, dal volume e dalla localizzazione. Il litotrittore laser ad olmio sfrutta il forte assorbimento della radiazione da parte dell'acqua, garantendo la formazione di plasma a bassi livelli di densità di potenza [19]. Il suo meccanismo d'azione è legato non tanto alla produzione d'onde d'urto ovvero all'azione fotomeccanica come altri laser pulsati, bensì ad un'azione prevalentemente fototermoablativa, molto circoscritta e potente, generata all'estremità della fibra ottica immersa in acqua, nella zona dove si forma ed espande il plasma. Gli impulsi del laser ad olmio provocano la rottura dei calcoli in minuscoli frammenti (inferiori a 4 mm) mediante l'azione prevalente fototermoablativa indotta dalla bolla del plasma; tali frammenti vengono poi espulsi, nella maggior parte dei casi, mediante il liquido di lavaggio. L'acqua funge da vero e proprio fotosensibilizzatore che, oltre ad abbassare drasticamente la densità di potenza richiesta per la formazione del plasma ( $5 \cdot 10^3$ W, 30 volte inferiori rispetto al dye laser), consente di trattare ogni tipo di calcolo indipendentemente dalla sua durezza e dall'assorbimento della radiazione. Con l'olmio la frantumazione dei calcoli è graduale e poco esplosiva e avviene con azione prevalente di fototermoablazioni, combinata anche con onde d'urto. Dosando opportunamente l'energia e la frequenza di ripetizione, si può incrementare o ridurre il volumi dei ratei di frantumazione [20, 21]. Brevi durate di impulsi (250µs) corrispondono ad azioni distruttive con frammentazioni grossolane, aumentando le frequenze di ripetizione si ottengono frammentazioni più minute. In ogni caso



l'azione meccanica degli impulsi è di scarsa entità; conseguentemente, nel trattamento dei calcoli ureterali il rischio di sospingere verso l'alto i frammenti della litotrissia è minimo. Il laser ad olmio utilizzato per la calcolosi urinaria lavora in regime free-running, con energie da 0,6 a 1,5 J, con impulsi della durata di 250-350µsec e con basse frequenze di ripetizione (6-12 Hz); si utilizzano fibre in quarzo con basso coefficiente di ioni OH ( dette "water free") con diametri che vanno da 200 a 365 µm [4].



*Figura 4.2 – Processo di generazione della bolla di plasma con impulsi di laser ad Ho-YAG*

Da test clinici ed in vitro[4] è stato dimostrato che all'estremità della fibra ottica dell'olmio si genera una bolla di plasma con un tempo di vita abbastanza lungo, dell'ordine delle centinaia di microsecondi, con temperature superiori ai 5000-6000 °C, dotata di un'enorme energia distruttiva. Risulta pertanto evidente l'azione distruttiva di tale plasma all'estremità della fibra ottica.

Quando si utilizza l'olmio, sono necessarie, da parte del chirurgo, notevoli precauzioni e molta precisione e accuratezza nel posizionare la fibra ottica, la cui estremità deve essere posta a contatto solo con la superficie del bersaglio da trattare. Anche le pareti delle vie escrettrici attigue al calcolo sono danneggiabili sia dalle alte temperature prodotte dal plasma che rilascia in acqua la sua energia termica, sia dall'azione diretta della radiazione laser sui tessuti (perforazione). L'urologo deve lavorare solo quando ha una chiara visione dell'estremità della fibra ottica. Durante il trattamento va inoltre evitata la perforazione del calcolo per non provocare retrodanni ai calcoli sulle pareti delle vie urinarie. Le procedure di litotrissia dei calcoli ureterali vanno eseguite posizionando a monte dei calcoli di dispositivi (cestelli, palloncini, stone-cone) che impediscono ai frammenti l'eventuale migrazione verso il rene.

Le esperienze in vitro e cliniche con il laser ad olmio hanno dimostrato risultati eccellenti in termini di efficacia (fino al 100%), migliori dei risultati ottenuti con tutti gli altri litotrittori laser, ma con rischi operatori maggiori (vedi Watson e Smith [22]).

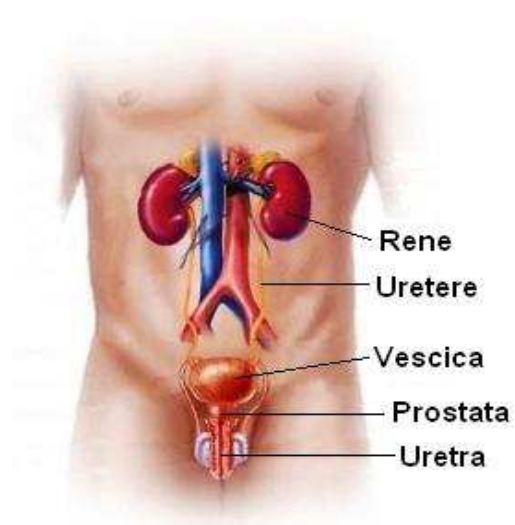


*Figura 4.3 – Laser ad olmio Coherent Lumenis Versa Pulse da 20 Watt*

Dall'esperienza clinica è stato dimostrato che un laser ad olmio con durata di impulsi intorno ai 350  $\mu$ s e con potenza media di soli 15 W, è in grado di distruggere qualunque tipo di calcolo urinario.

#### **4.4 TESSUTI MOLLI**

Lo sviluppo della tecnologia delle fibre ottiche laser per l'endoscopia ha permesso in breve tempo di trattare tutte le patologie urologiche [23, 24].



*Figura 4.4 – Schema dell'apparato urinario maschile*

Attualmente, i trattamenti endoscopici dei tessuti molli con i laser riguardano l'intero apparato urinario: uretra, prostata, vescica, ureteri, pelvi e calici renali.

**Trattamenti laser al parenchima renale** – Il parenchima renale è uno dei tessuti più vascolarizzati del corpo umano, molto difficile da trattare chirurgicamente a causa dei copiosi sanguinamenti che si possono verificare in fase di intervento, con emorragie importanti e difficili da controllare. Solo gli urologi più esperti infatti si cimentano in interventi chirurgici conservativi a carico del parenchima renale, con asportazioni di formazioni cistiche o di neoformazioni di ridotte dimensioni. La problematica chirurgica del parenchima renale si può riassumere in questi termini: occorre usare una sorgente di energia in grado di ottenere un taglio del tessuto che al contempo dia una soddisfacente emostasi. Laddove si tagliano vasi di diametro superiore al millimetro, il chirurgo deve bloccare l'emorragia con filo di sutura, ma per i piccoli vasi deve essere la sorgente laser in grado di occluderli e provocare emostasi.

Il laser ad Argon, il KTP, il Diodo a 980nm e 1470nm sono sorgenti in grado di ottenere questo risultato, grazie all'elevato assorbimento che il sangue ha alle lunghezze d'onda rispettivamente di 514, 532 e 980nm + 1470nm. Il processo avviene per riscaldamento del sangue e delle pareti dei vasi che subiscono un termorestringimento occlusivo, ottenendo così un effetto emostatico.

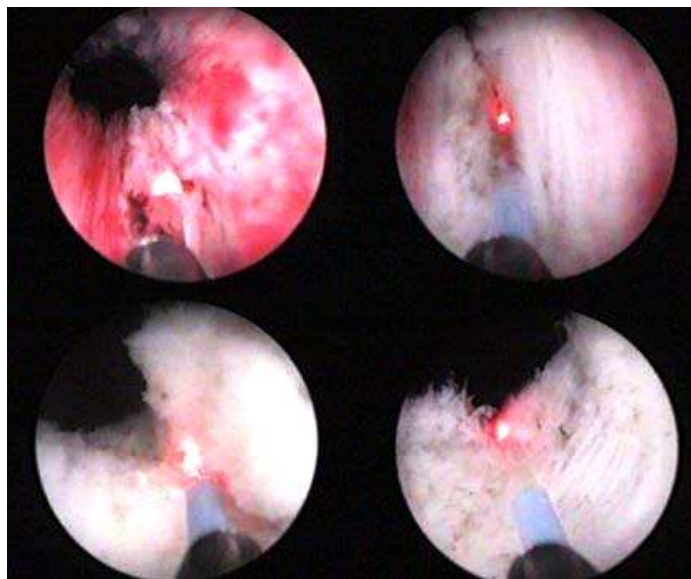
Sono stati eseguiti diversi interventi sperimentali sul parenchima renale con i laser sopra citati: l'Argon per i notevoli ingombri e basse potenze è stato scartato, ma sia il KTP che i Diodi a 980nm e 1470nm hanno dato risultati promettenti.

**Trattamenti laser all'uretra** – Le stenosi dell'uretra, prodotte da traumi o patologie di diversa natura, sono abbastanza frequenti. In questi casi l'incisione dell'uretra avviene con controllo endoscopico: la tecnica tradizionale utilizza una lama a freddo, in alternativa si possono usare laser con fibre ottiche molto sottili che lavorano a contatto con la parete. Con la lama a freddo si verifica spesso l'inconveniente delle recidive: la stenosi si ripresenta dopo pochi mesi. Tra i primi laser usati, l'argon ha dato buoni risultati [25]; successivamente la tecnica è stata migliorata grazie anche all'utilizzo di micromanipoli laser, in grado di posizionare e traslare l'estremità della fibra ottica con precisione sulla parete dell'uretra. I primi buoni risultati si sono ottenuti con il Nd:YAG con la relativa fibra ottica inserita in un manipolo laser; successivamente si sono utilizzate, sempre con lo stesso manipolo laser, sorgenti a diodi a 980nm e laser ad olmio. L'uso di fibre sottili con dosaggi energetici minimali hanno portato ad una percentuale di recidive inferiore al 10%; recentemente sono state trattate stenosi dell'uretra anche con sorgenti laser al Tm-YAG e con diodi a 1470nm; a breve si avranno i follow up con i dati delle recidive.

**Trattamenti laser alla vescica** – I tumori alla vescica sono difficili da trattare, poiché tendono a riformarsi dopo la terapia e un trattamento della vescica ha successo solo se riesce a rimuovere il tumore senza perforare le pareti vescicali. Dal 1982 [26] sono stati utilizzati laser a Nd:YAG e laser ad argon. Il Nd:YAG ottiene una buona coagulazione del tumore anche in stadio avanzato, mentre il laser ad argon o il KTP/532 non hanno dato risultati apprezzabili; inoltre per il loro scarso assorbimento su tessuti poco vascolarizzati possono provocare retrodanni non controllabili. Il trattamento con il Nd:YAG consisteva nell'applicazione di 30-40 W temporizzati, con tempi di accensione di 0,8 sec e di spegnimento di 0,4 s ad una distanza di lavoro di 6-8 mm; in seguito il tessuto coagulato si dissolve gradualmente e viene rimosso tramite le urine.

La stessa tecnica, con potenze quattro volte minori, è stata usata con il laser a diodi a 980nm. Per minimizzare eventuali retro danni, l'erogazione è stata temporizzata con tempi di accensione di 0,5 sec e di spegnimento di 0,3 sec. Durante il trattamento la punta della fibra viene gradualmente avvicinata alla parete vescicale fino a quando si ottiene uno sbiancamento dei tessuti che evidenzia l'avvenuta sterilizzazione tessutale che mantiene però inalterate le cellule epiteliali di collagene.

Le proprietà di ablazione tessutale e di emostasi del laser ad olmio hanno trovato applicazione anche nel trattamento endoscopico dei tumori superficiali della vescica. Preventivamente si asporta con pinza da biopsia la neoformazione, per avere reperti su cui eseguire l'analisi istologica, successivamente si pone in prossimità della neoformazione la punta della fibra ottica e si inizia il trattamento con la radiazione laser. Durante l'irraggiamento, sull'estremità della fibra, si forma una bolla di plasma che rilascia la sua energia termica all'acqua circostante formando così un termo spray di vapore ed acqua calda in grado di coagulare e sterilizzare il tessuto neoplastico. Avvicinando l'estremità della fibra alla neoformazione, si ottiene uno sbiancamento dei tessuti che evidenzia l'avvenuta sterilizzazione. Con la stessa tecnica si trattano tutte le altre neoformazioni presenti nell'apparato urinario. A fine trattamento è sempre di fondamentale importanza bonificare le basi d'impianto delle neoformazioni mediante coagulazione. Attualmente, si ritiene che l'indicazione elettiva del trattamento laser sia rappresentata dai tumori superficiali inferiori al centimetro di diametro, l'utilizzo del laser per le neoplasie estese o multifocali tuttora non ha trovato riscontri efficaci e sicuri per varie ragioni. Per neoformazioni vescicali sono state utilizzate anche sorgenti KTP-532, ma a questa lunghezza d'onda l'acqua ed i tessuti poco vascolarizzati non assorbono la radiazione, con il rischio quindi di causare retrodanni ed in alcuni casi la perforazione della vescica, con conseguenti rischi per i pazienti. Possibili alternative sembrano essere il laser al *Tulio a 2000nm ed il diodo a 1470nm*, entrambi in grado di produrre gli stessi effetti sui tessuti con danno termico controllato e senza retrodanni [27].



*Figura 4.5 – Incisione laser di un collo vescicale stenotico*

**Trattamenti laser all'uretere** – Per i tumori uroteliali dell'alta via escrettrice, il trattamento usuale consiste nell'asportazione del rene e dell'uretere sino al suo ingresso vescicale. Anche in questo ambito, però, il trattamento transureteroscopico è una valida alternativa. Il laser maggiormente utilizzato per questi trattamenti è il laser Ho:YAG, ma sono stati impiegati anche laser a Nd:YAG e laser a diodi a 980nm e a 1470nm. Con il laser ad Ho-YAG si ottiene sull'uretere un trattamento di sterilizzazione termocoagulativa, efficace e poco traumatica a patto che la fibra laser sia a distanza di sicurezza dalla parete, per sfruttare il termo spray dell'acqua calda prodotto dal plasma. Ancor più che per la vescica, nell'uretere occorre avere la massima precisione e accuratezza, per evitare eccessivi riscaldamenti che porterebbero alla coartazione ovvero al termorestringimento irreversibile della parete ureterale [28]. Oltre ai tumori uroteliali, altre importanti patologie dell'alta via escrettrice sono rappresentate dalle stenosi del giunto pielo-ureterale o del lume dell'uretere. Tutte queste patologie erano tradizionalmente trattate «a cielo aperto» fino a pochi anni fa, ora le opzioni a disposizione dell'urologo sono molteplici e, se ben eseguite, sono sicuramente efficaci e poco invasive. Anche per questi tipi di ostruzioni, la soluzione migliore sembra essere l'incisione con i laser ad olmio o con i diodi a 980nm e 1470nm, che, analogamente a quanto riferito circa il trattamento dei tumori uroteliali, hanno il vantaggio rispetto all'elettrobisturi di confinare al minimo il danno termico, ottenendo quindi una minore risposta cicatriziale dei tessuti.

## 4.5 I TRATTAMENTI LASER DELLA PROSTATA

### 4.5.1 Introduzione

La prostata è una piccola ghiandola di circa 20 g che appartiene all'apparato riproduttivo – urologico maschile. È situata anteriormente al retto, è attraversata dall'uretra e connessa alla vescica. L'adenoma prostatico, detto anche IPB (Ipertrofia Prostatica Benigna o BPH) è una iperproliferazione benigna con aumento del volume della prostata, che interessa gli uomini con età superiore ai 50 anni [29]. La crescita dell'adenoma può protrarsi anche per molti anni e il suo peso può arrivare fino a 150 grammi. L'aumento di volume provoca una graduale compressione dell'uretra e del collo vescicale, producendo un'ostruzione progressiva che conduce a fastidiosi disturbi urinari quali: difficoltà ad urinare, minzione frequente e urgenza minzionale. L'ipertrofia prostatica benigna accresce il rischio di infezioni urinarie e di ritenzione delle urine nella vescica; inoltre, sembra esistere una correlazione tra la IPB o BPH e l'insorgenza di carcinomi della prostata.

Il trattamento della BPH può essere compiuto sia mediante intervento chirurgico classico, sia per via endoscopica; ormai il trattamento della BPH è effettuato dalla totalità dei reparti d'urologia per via endoscopica transuretrale. La tecnica endoscopica d'asportazione dell'adenoma prostatico è classificata come intervento minimamente invasivo, in quanto offre vantaggi sia per il paziente (minori problemi postoperatori e tempi di recupero più brevi), sia per il medico, il quale ha la possibilità di eseguire l'operazione in tempi più rapidi e con risultati migliori.

L'operazione standard in endoscopia per il trattamento della BPH è classificata come resezione endoscopica della prostata con la sigla T.U.R.P. (Trans Urethral Resection of Prostate). Nella TURP si utilizza uno strumento endoscopico chiamato resettore, che viene introdotto nel canale uretrale. Grazie ad un sistema ottico presente sull'apparecchio, il medico è in grado di osservare direttamente tramite un oculare, o tramite una telecamera posta all'estremità dell'oculare, l'interno dell'uretra, e di individuare i lobi prostatici che occludono il canale uretrale. Il resettore è provvisto di un'ansa fissata su un manipolo, la quale permette di eseguire asportazione di lembi prostatici che in seguito vengono estratti dalla vescica (su tali reperti è possibile eseguire esami istologici).

La TURP (Trans Urethral Resection Prostate) è considerata il *gold standard* delle tecniche chirurgiche di rimozione dell'adenoma prostatico per le sue peculiarità minimamente invasive, per la semplicità operativa e per i pochi effetti collaterali del trattamento, pertanto ogni nuova tecnica di trattamento chirurgico della BPH viene sempre confrontata con essa.

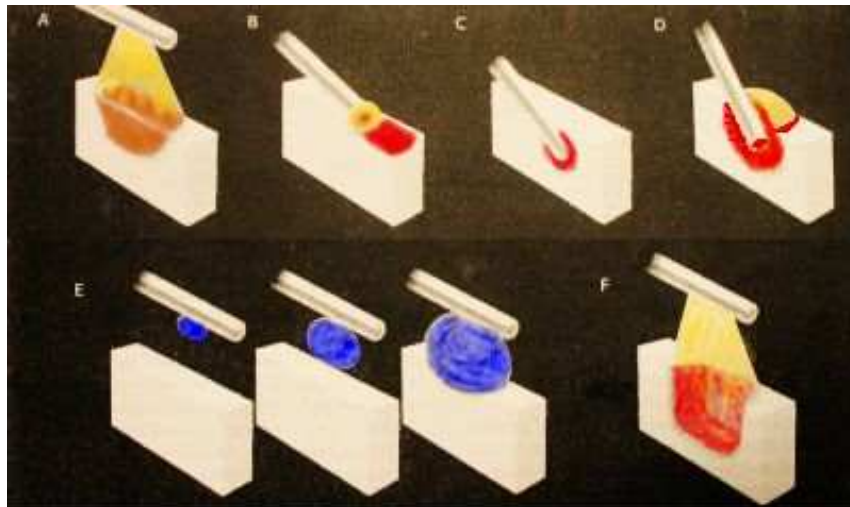
Successivamente alla TURP è stata sperimentata la tecnica TUIP (Trans Urethral Incision of the Prostate), nella quale si usa un elettroresettore inserito all'interno dell'uretra che genera una corrente elettrica in grado di incidere il tessuto prostatico [30]. Con questa tecnica non si sono però

risolti i problemi che si riscontrano anche con la TURP, ovvero i sanguinamenti post-operatori che prolungano le degenze in ospedale, con cateterizzazioni che si protraggono per parecchi giorni.

#### 4.5.2 Stato dell'arte dei trattamenti laser dell'ipertrofia prostatica benigna

Negli anni sono stati studiati molti modi di ottenere l'asportazione dell'adenoma prostatico per via endoscopica, utilizzando diverse sorgenti di energia, tra cui i laser. L'obiettivo primario delle metodiche testate per il trattamento della BPH è stato quello di essere minimamente invasivo, con ridotti sanguinamenti e trascurabili effetti collaterali nel post operatorio, e con la riduzione dei tempi di degenza ospedaliera.

Negli ultimi 15 anni si sono usate diverse sorgenti laser, con approcci talvolta discutibili, che però hanno contribuito a tracciare delle linee guida utili per il miglioramento dei trattamenti [31]. La TURP è sempre stata considerata il *gold standard* delle metodiche di trattamento della BPH e solo recentemente alcune procedure laser sono state giudicate all'altezza di essere confrontate con la TURP in termini di qualità del risultato operatorio e minimi disagi per i pazienti.



*Figura 4.6 – Interazioni fra la radiazione laser e il tessuto prostatico. (A) Coagulazione non a contatto del laser Nd:YAG; (B) Vaporizzazione per contatto del laser Nd:YAG; (C) Coagulazione laser interstiziale; (D) Enucleazione laser per contatto del laser Ho:YAG; (E) Ablazione non a contatto del laser Ho:YAG; (F) Vaporizzazione indotta dal laser KTP*

L'efficienza e l'efficacia dei laser nel rimuovere il tessuto prostatico e coagulare, è dovuta alla selettività spettrale delle sorgenti utilizzate, ai modi di operare (continuo o pulsato) e alla densità di potenza utilizzata ovvero alla selettività spatio-temporale utilizzata. In questo tipo di interventi, la radiazione laser viene convogliata mediante fibra ottica sui lobi della prostata da rimuovere. Queste

metodiche, illustrate nell'articolo "Laser treatment of obstructive BPH" [32], hanno avuto nel tempo miglioramenti costanti e, grazie agli studi sull'interazione radiazione-materia, sono state selezionate sorgenti laser che emettono radiazioni con caratteristiche di elevato assorbimento nel sangue e nei tessuti ricchi di acqua. Da qui l'uso di laser ad alta potenza ad olmio, tulio, KTP-532, e sistemi tipo "LIFE" a semiconduttori con potenze superiori ai 150W, con emissione a 980nm. Di seguito sono elencate le principali metodiche che si sono succedute negli anni, classificate con sigle "*acronime*" variegata [32, 33, 34], tralasciando invece le altre tecniche sperimentate che hanno dato scarsi risultati [35]:

### **VLAP (Visual Laser Ablation of the Prostate)**

Uno dei primi laser ad essere utilizzato nel trattamento della BPH è stato il Nd:YAG (1992, Costello et al. [36]), per realizzare la procedura VLAP (Visual Laser Ablation of the Prostate). Questa tecnica prevedeva l'uso, in modalità non-contatto, di una fibra laser ortogonale che veniva inserita in un cistoscopio. La potenza usata era di 60W in continua e l'effetto di vaporizzazione veniva controllato visivamente [37]. Con questo tipo d'intervento si ottenevano risultati soddisfacenti solo nel trattamento di prostate di piccole dimensioni a causa della scarsa efficienza di vaporizzazione del laser Nd:YAG. Il laser a neodimio opera infatti ad una lunghezza d'onda di 1064nm che, essendo poco assorbita dai tessuti, penetra molto in profondità (oltre 10mm); questo fa sì che l'effetto termico necessario alla vaporizzazione sia molto ridotto a causa della dispersione della radiazione nel tessuto irradiato. Come conseguenza si produce una coagulazione profonda nell'area irradiata con formazione di edemi di notevoli dimensioni, con ostruzione prolungata del tratto urinario, con cateterizzazioni prolungate e grossi fastidi irritativi per i pazienti [38]. Nonostante le problematiche emerse, questa procedura mise in luce alcuni dei principali vantaggi dell'uso delle tecnologie laser in urologia, quali la semplicità d'intervento e la validità dell'effetto coagulativo che il laser garantisce; ma in confronto alla TURP, la VLAP non ha comportato vantaggi o miglioramenti [39, 40].

### **TUEP (TransUrethral Evaporation of the Prostate)**

Narayan e colleghi utilizzarono la sorgente Nd:YAG per una nuova tecnica nota come TUEP (Transurethral Evaporation of the Prostate), in cui veniva usata una fibra ortogonale in modalità a contatto, con potenze dell'ordine dei 60-80W, per ottenere la vaporizzazione dei lobi prostatici [41]. Kabalin et al., sperimentarono questa tecnica in vivo su prostate umane e canine. Osservando i risultati di queste sperimentazioni, i medici giunsero alla conclusione che l'effetto principale del



laser Nd:YAG era quello di produrre grosse masse coagulate con 20mm di spessore, a causa del basso assorbimento della radiazione da parte dei tessuti.

### **ILC (Interstitial Laser Coagulation):**

Nel 1991 venne proposto da Hofstetter un nuovo approccio per la terapia della BPH, noto come ILC (Interstitial Laser Coagulation). Il trattamento ILC utilizza il laser al Nd:YAG a 1064nm o il laser a diodi INDIGO a 830nm, con una fibra dotata di una punta conica conficcata nell'adenoma prostatico, in grado di diffondere interstizialmente la radiazione nel tessuto. Il principio su cui si basa questa tecnica è quello della termoterapia: il riscaldamento interstiziale provoca la necrosi del tessuto che porta ad una riduzione del volume della prostata. Con questa procedura, si produce una coagulazione profonda nell'area irradiata con formazione di edemi di notevoli dimensioni, con ostruzione prolungata del tratto urinario, con cateterizzazioni prolungate e grossi fastidi irritativi per i pazienti [25]. La tecnica ILC presentava anche un alto tasso di recidive nei successivi 3 anni. Successivamente alla ILC è stata associata la resezione del tessuto sottoposto al trattamento laser, questo ha consentito di ridurre i tempi di cateterizzazione ed il decorso postoperatorio.

### **HoLAP (Ho-YAG Laser Ablation of the Prostate)**

La tecnica nota come HoLAP [43] (Ho:YAG Laser Ablation of the Prostate) consiste nell'ablazione del tessuto prostatico usando un laser Ho:YAG da 60W-100W. In questa procedura la radiazione laser è convogliata sul bersaglio mediante una fibra ortogonale "*side firing*" al fine di ottenere l'ablazione dell'adenoma prostatico e disostruire il canale dell'uretra.

La vaporizzazione ottenuta mediante modalità "non-contatto" con una potenza di 60W era poco efficiente, questo ha portato ad un abbandono della HoLAP in favore di altre metodologie maggiormente efficaci; la HoLAP si poteva utilizzare solo su prostate di piccole dimensioni.

Studi successivi sulle fenomenologie in gioco hanno spiegato perché durante il trattamento HoLAP la fibra deve essere tenuta a contatto con il tessuto, infatti sulla terminazione si formano bolle di plasma che hanno un campo di azione circostante di circa 2 mm.

### **HoREP (Ho-YAG Laser Resection of the Prostate)**

Alla fine degli anni '90 sono stati sviluppati due trattamenti alternativi per l'uso del laser Ho:YAG nella cura della BPH. Si è scoperto, infatti, che la creazione quasi continua di bolle di plasma sulla punta della fibra piana, poteva essere utilizzata per tagliare il tessuto; inoltre, la bolla, rilasciando la sua energia nell'acqua circostante, generava uno spray di vapore e acqua calda in grado di produrre

effetti di emostasi nell'intorno della zona irradiata. Nacque in questo modo la tecnica HoREP (Ho:YAG Laser Resection of the Prostate), che mirava ad ottenere la resezione del tessuto prostatico transuretrale, utilizzando il laser ad olmio con potenze medie che vanno dai 45 ai 100W, con impulsi di durata di 500µsec e frequenze da 30 a 50 Hz [44]. Questa procedura richiede un tempo maggiore di esecuzione rispetto alle altre tecniche proposte perché necessita che il tessuto asportato sia estratto dopo il trattamento laser. Lo sviluppo di strumenti per la rimozione del tessuto, come i morcellatori, ha abbassato i tempi dei trattamenti HoREP [34].

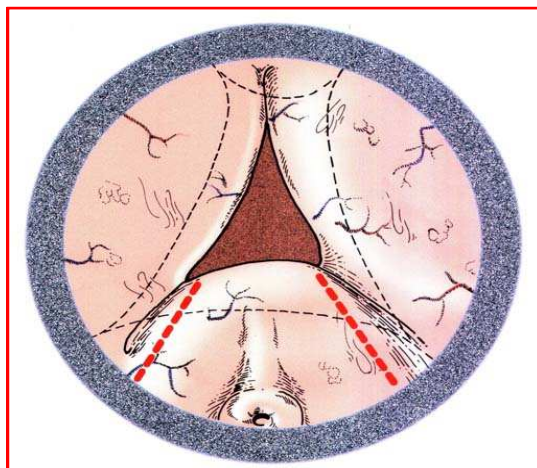
### **HoLEP (Ho-YAG Laser Enucleation of the Prostate)**

Lo sviluppo di un morcellatore per i tessuti molli (strumento in grado di frantumare il tessuto prostatico e successivamente aspirarlo) è stato un adjuvante per il trattamento dell'IPB con l'olmio. Utilizzando la fibra ottica come bisturi, i lobi prostatici vengono enucleati nella loro interezza, spinti all'interno della vescica e poi frammentati e aspirati tramite il morcellatore. Con questa tecnica, vi è la possibilità di effettuare un esame istologico del tessuto asportato, in quanto la maggior parte di esso non risulta necrotizzato. Inoltre, durante la procedura, grazie al rilascio termico dell'energia del plasma nell'acqua, vasi di piccole e medie dimensioni vengono coagulati, per questo motivo non vi sono grossi sanguinamenti. La tecnica, nota come HoLEP (Ho:YAG Laser Enucleation of the Prostate), fu introdotta come evoluzione della HoREP [45], utilizzando una potenza intorno agli 80-100W, con impulsi di durata di 500µsec e frequenze intorno ai 50Hz.

I risultati clinici ottenuti erano incoraggianti, mostrando che l'HoLEP poteva essere efficace nel trattamento IPB, a patto che la procedura di traslazione della fibra sul tessuto avvenisse velocemente senza soffermarsi durante il trattamento, per limitare l'effetto edema-coagulativo dovuto al rilascio dell'energia termica prodotta nell'acqua dal plasma che si forma sulla terminazione della fibra. Questa tecnica nonostante i lunghi tempi di trattamento, può essere utilizzata anche per prostate di peso superiore a 100 grammi che altrimenti vengono operate a "cielo aperto". Nonostante ciò, è importante sottolineare come, a seconda delle dimensioni della ghiandola prostatica, non vi siano differenze in termini di risultati per il postoperatorio dei pazienti.. Questo risultato appare importante se confrontato con la TURP, la cui percentuale di complicanze si incrementa all'aumentare delle dimensioni prostatiche e del tempo di resezione. La tecnica HoLEP, quindi, rappresenta una procedura efficace nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna, con scarsi sanguinamenti e riduzione degli squilibri idroelettrolitici con tempi di recupero rapidi. Tuttavia va sottolineato che l'HoLEP è una tecnica complessa e impegnativa, che necessita per l'operatore di una lunga curva d'apprendimento [33,34].

### **PVP (Photoselective Vaporization of the Prostate)**

Nel 1997 si sviluppò una tecnica per eseguire una prostatectomia mediante vaporizzazione grazie all'uso del laser KTP-532 (seconda armonica del Nd-YAG a 1064nm) di alta potenza (60-100W). La tecnica nota come PVP (Photoselective Vaporization of the Prostate) sfrutta l'assorbimento selettivo della radiazione da parte dell'emoglobina per vaporizzare il tessuto prostatico. Si utilizza un laser ad emissione continua KTP a 532nm denominato "green laser", la cui radiazione viene convogliata in una fibra ortogonale utilizzata in modalità "quasi contatto". La vaporizzazione dell'adenoma prostatico con il laser KTP consente una ablazione veloce del tessuto [46]. Per eseguire questo intervento si ricorre a un laser KTP settato ad una potenza di 60W e ad una fibra ortogonale inserita in un resectoscopio 22-24F, quindi di dimensioni contenute e facile da maneggiare. Con questa metodica, il tessuto viene completamente vaporizzato, pertanto non c'è la necessità di rimozione dei residui recisi, ma nemmeno la possibilità di eseguire alcun esame istologico.



*Figura 4.7 – Trattamento PVP alla prostata*

Recentemente la metodica PVP si avvale di sorgenti KTP con potenze superiori a 80W, che sembra producano un miglioramento globale operatorio e sui pazienti; tali risultati vanno però verificati.

L'intervento con il laser KTP può portare inoltre ad alcune complicanze legate soprattutto a disturbi minzionali di tipo irritativo di durata limitata, ematuria tardiva, stenosi del collo vescicale, eiaculazione retrograda [33]. Questa tecnica consente di ottenere tempistiche operative che si avvicinano alla tradizionale TURP, ma di tutte le metodiche laser è sicuramente la più pericolosa; infatti presenta un alto rischio di provocare retrodanni e/o perforazioni della vescica.

Va chiarito un concetto fondamentale sulla radiazione emessa dal laser KTP/532: questa lunghezza d'onda è fortemente assorbita dal sangue e di conseguenza solo dai tessuti molto vascolarizzati.

Sui tessuti vascolarizzati infatti la radiazione a 532 nm provoca un'ablazione veloce ed esercita un'ottima azione coagulativa, ma sui tessuti poco vascolarizzati la radiazione può attraversare

parecchi centimetri di tessuto subendo solo una modesta attenuazione e il rischio di produrre gravissimi retrodanni, in zone non visibili per via endoscopica, è altissimo. Inoltre questa lunghezza d'onda non subisce alcuna attenuazione dall'acqua, ambiente dove si opera in endourologia.

In figura 3.4 è riportato un report dell'FDA riguardante il decesso di alcuni pazienti a seguito dei trattamenti clinici PVP eseguiti con il laser KTP. Durante un intervento, la rottura del cappuccio di quarzo della fibra *side firing* ha causato un riallineamento del raggio laser, che invece di essere emesso ortogonalmente alla fibra si è propagato frontalmente ad essa. La radiazione a 532 nm è quindi andata ad impattare sulla parete della vescica, e senza subire un adeguata attenuazione, ne ha causato la perforazione con lesioni vascolari. I decessi dei pazienti hanno evidenziato la potenziale pericolosità del green laser KTP/532, oltre all'importanza che, per lavorare in condizioni di minima sicurezza, occorre una conoscenza di base delle fenomenologie fisiche in atto e delle tipologie dei tessuti da trattare. In ultimo, i laser KTP sono complessi e poco efficienti, con complicati sistemi di raffreddamento e necessitano di sale operatorie appositamente attrezzate\*\*.

**FDA U.S. Food and Drug Administration**  
 CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH  
 FDA Home Page | CDRH Home Page | Search | CDRH A-Z Index | Contact CDRH

510(k) | Registration & Listing | Adverse Events | PMA | Classification | CLIA  
 CFR Title 21 | Advisory Committees | Assembler | Recalls | Guidance | Standards

**Adverse Event Report**

**AMS LASERSCOPE FIBER OPTIC LASER** [back to search results](#)

**Model Number** 6515BM80018/GREEN  
**Patient Outcome** Death;  
**Event Description**  
 Fiber optic laser was being used in performance of a prostate resection when aiming difficulties arose and the provider noted light become disuse. The fiber optic was replaced. At the end of the case it was noted that the pt had experienced a bladder perforation which was repaired but the pt expired due to complications. It is not known if the bladder perforation was a result of the laser or some other reason. Bladder perforation is a known complication of the procedure.

[Search Alerts/Recalls](#)

[new search](#) | [submit an adverse event report](#)

**Type of Device** FIBER OPTIC LASER  
**Baseline Device 510(K) Number**  
**Baseline Device PMA Number**  
**Manufacturer (Section D)** AMS LASERSCOPE  
 3070 Orchard Dr  
 San Jose CA 95134  
**Device Event Key** 830866  
**MDR Report Key** 843664  
**Event Key** 806480  
**Report Number** MW1042716  
**Device Sequence Number** 1  
**Product Code** [LNS](#)  
**Report Source** Voluntary

Figura 4.8 – Report dell'FDA sul trattamento PVP con KTP 532 nm

### **TmLRP-TT (Thulium Laser Resection of Prostate-Tangerine Technique)**

Il laser a tulio (Tm-YAG 2013 nm) nasce per essere utilizzato sui tessuti molli ed in special modo sulla prostata, grazie alla sua emissione intorno ai 2013 nm che risulta essere molto vicina al picco di assorbimento dell'acqua a 1970nm. Il Tm-YAG se viene pompato da diodi laser a 785nm, ha un'emissione in continua con un rendimento accettabile dell'ordine di 6-8%, rispetto al 2% dell'olmio pompato con lampade flash allo xeno, ed è in grado di erogare fino a 100 W in continua. Dato che l'utilizzo endurologico prevede che l'estremità della fibra sia sempre immersa nell'acqua, e grazie al fatto che ogni tessuto contiene una elevata percentuale di questo cromoforo, la radiazione del tulio subisce un assorbimento elevatissimo, anche superiore a quello dell'olmio. Se la fibra lavora a contatto con i tessuti molli si ottiene una ablazione efficace, regolare e pulita. Inoltre l'acqua circostante la fibra si riscalda molto velocemente e produce un termo spray coagulativo nell'intorno del punto di irraggiamento. E' importante tenere presente che la profondità dell'effetto di coagulazione è un parametro non omogeneo in quanto dipende dalla potenza usata e dal tempo di irraggiamento, ovvero dalla velocità di traslazione della punta della fibra laser sul tessuto trattato.

Nel trattamento della prostata, il laser a tulio è stato utilizzato per la resezione prostatica, con una tecnica simile all'HoREP, e per l'enucleazione della prostata, con una metodica simile invece all'HoLEP [47]. Anche se le tecniche sfruttano gli stessi principi, il tulio rispetto all'olmio mostra più vantaggi, legati principalmente al fatto che si opera in modalità continua. Grazie a queste caratteristiche, si è dimostrato che con il tulio si ottiene una rapida vaporizzazione e coagulazione del tessuto prostatico. L'energia termica prodotta dal tulio sull'estremità della fibra è molto minore di quella prodotta dall'olmio, pertanto il rischio di produrre edemi durante l'ablazione prostatica è minore rispetto all'olmio. La metodica associata all'uso del laser a tulio è chiamata Tm:LRP-TT (Thulium Laser Resection of Prostate-Tangerine Technique). Con questa tecnica è possibile ottenere la coagulazione del tessuto prostatico per uno spessore che va da 0.4 a 0.8 mm, assicurando un buon effetto emostatico, con un limitato danno termico, dell'ordine di 0.6 mm; nel postoperatorio i tempi di caterizzazione sono di circa 3 giorni, con buon decorso postoperatorio.

### **SLV<sup>980</sup> (Selective Light Vaporization with 980nm Diode Laser)**

La sorgente laser che oggi sta avendo grossi successi in diverse discipline chirurgiche è il diodo laser d'alta potenza con emissione intorno a 980nm. A questa lunghezza d'onda si ha una specifica selettività spettrale per i cromofori acqua e sangue presenti in tutti i tessuti molli; si ha infatti un elevatissimo assorbimento nel sangue, e un buon assorbimento nell'acqua (figura 5.7) . In aggiunta a queste *selettività spettrali*, anche fattori quali l'elevata affidabilità, l'assenza di manutenzioni,

l'alta efficienza, dimensioni e costi ridotti, fanno del sistema laser a diodi a 980nm una sorgente particolarmente adatta ad un uso medico-chirurgico [50, 51].

Alla luce di questo, il diodo laser a 980nm con potenze superiori a 150W del sistema "LIFE", sembra essere un buon candidato anche per il trattamento della BPH.

Da un'analisi spettroscopica sulla lunghezza d'onda di 980nm è emerso che su un cammino ottico di un millimetro, il sangue assorbe circa il 99,5% della radiazione (Figura 5.7). Inoltre nell'acqua, su un cammino ottico di 10 mm presenta un assorbimento di circa il 35% (figura 5.7).

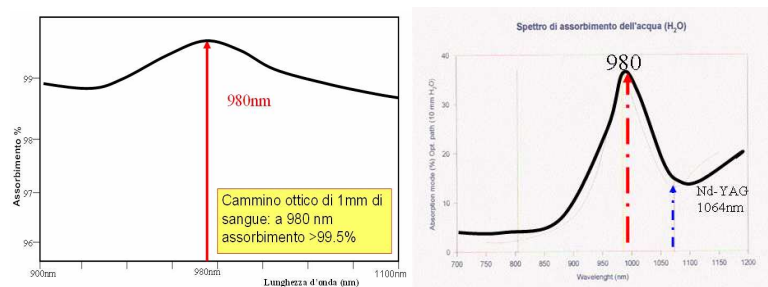


Fig. 4.9 – Spettri di assorbimento di sangue e acqua intorno a 980nm

Pertanto a questa lunghezza d'onda è associata una penetrazione nei tessuti di pochi millimetri e soprattutto i tessuti molto vascolarizzati subiscono un elevato effetto di coagulazione. Per questi motivi sorgenti a diodi con emissione a 980nm con potenze di 180W vengono utilizzate per il trattamento dell'IPB. Tali sorgenti sono il cuore del sistema LIFE della Biolitec, composto da laser a diodi, fibre ottiche dedicate per il trattamento della prostata e resettore laser, che è come un resettore tradizionale ma nel manipolo sostituisce l'ansa elettrobisturi con la fibra laser. [3].

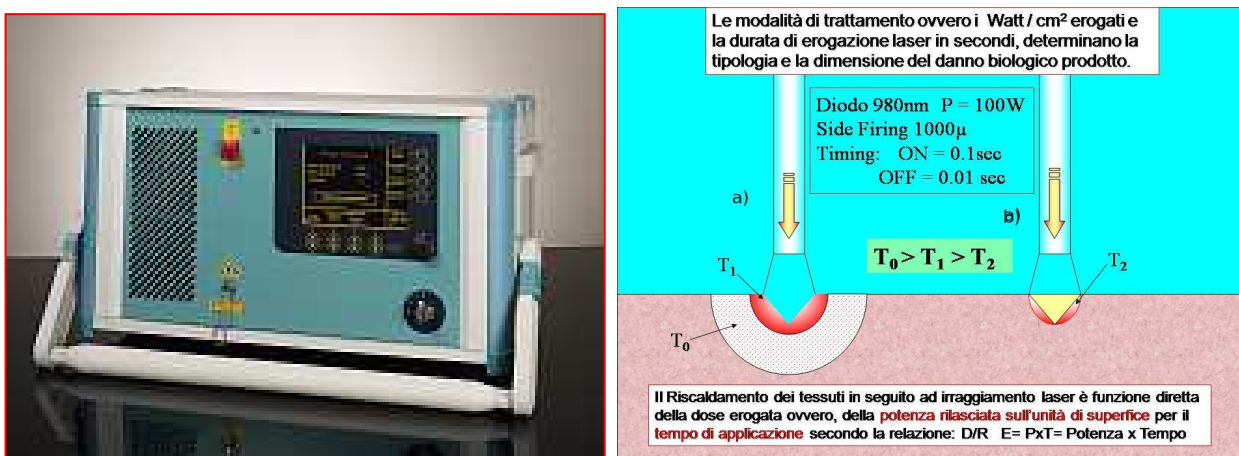


Figura 4.10 – Esempi di termico prodotto con emissione in continua e temporizzata

La metodica SLV<sup>980</sup> (Selective Light Vaporization) utilizza per l'appunto un laser a semiconduttori di alta potenza (180W) con emissione a 980 nm. La radiazione viene veicolata sul tessuto mediante fibre *side firing* o *twister* che possono essere utilizzate in modalità sia a contatto che non a contatto. Questa tecnica è in grado di combinare un'efficiente vaporizzazione dell'adenoma prostatico con un effetto emostatico controllato del tessuto, e con una limitazione del danno termico sul tessuto sano. Per ottenere il controllo sull'effetto emostatico e sul danno termico sul tessuto sano, si sfrutta la "fotoselettività spazio-temporale": si erogano 120W a 980nm con opportune temporizzazioni ON-OFF, che tengono conto del tempo di diffusione termico della radiazione sull'adenoma.

## Bibliografia capitolo 4

- [1] D.J.Painter, F.X.Keeley (2001) "New concepts in the treatment of ureteral calculi" *Curr.Opin.Urol* 11(4), 373-378.
- [2] J.Hofbauer, C.Tuerk, K.Hobarth, R.Hasun, M.Marberger (1993) "ESWL in situ or ureteroscopy for ureteric stones?" *World J.Urol* 11, 54-58.
- [3] A.Tasca, W.Cecchetti (1999) "Laser: lasertrissia dei calcoli in urologia" *Enciclopedia Medica Italiana*, Aggiornamento II, Tomo II, 3102-3108.
- [4] W.P.Mulvaney, C.W.Beck (1968) "The laser beam in urology" *J.Urol.*, 99, 112.
- [5] G.M.Watson, J.E.A.Wickham, T.N.Mills, S.G.Bown, P.Swain, P.R.Salmon (1983) "Laser fragmentation of renal calculi" *Br.J.Urol.*55, 613-616.
- [6] J.Pensel, F.Frank, K.Rothenberger (1981) "Destruction of urinary calculi by Neodimium YAG laser irradiation" in Kaplan ed. ,*Laser Surgery IV, Proceedings of fourth int.symposium on laser surgery*, Jerusalem Academic Press, 10, 4.
- [7] G.M.Watson, S.Murray, S.P.Dretler, J.A.Parrish (1987) "The pulsed dye laser for fragmenting urinary calculi" *J.Urol.*138, 195-198.
- [8] W.Cecchetti, A.Tasca, S.Guazzieri, F.Zattoni, G.Villi and F. Pagano (1992) "Optical Coupling method to improve laser lithotripsy ";*J. Endourol.*, 6, 229.
- [9] A.Tasca, W.Cecchetti, F.Zattoni and F. Pagano (1993) "Photosensitization of costine stones to induce laser lithotripsy" *J. Urol.*, 149, 709.
- [10] R.Engelhardt, R.Brinkmann, W.Meyer (1989) "1μsec Alexandrite laser for laser induced shockwave lithotripsy" *Laser und Optoelektronic*, 21, 56-61.
- [11] S.Mattioli, M.Cremona, G.Benaim (1991) *Eur.Urology*, 19, 233-235.
- [12] W.Cecchetti, A.Tasca, S.Guazzieri, F.Zattoni, F.Pagano (1993) "Photosensitization method to improve lithotripsy with the dye and alexandrite lasers" *Lasers in Urology, Proc.SPIE*, 1879, 160-164.
- [13] P.P.Fasolo, E.Conti, S.Lacquaniti, R.Mandras, L.Puccetti, G.Fasolis (2006) "Laser F.R.E.D.D.Y VS laser ad olmio: 2 fonti di energia per litotrissia a confronto" *SOC Urologia, Ospedale San Lazzaro ASL 18, Alba (CN)*

- [14] J.M.Watson (1996) “*Laser lithotripsy*” In: E.Lingeman, G.M.Peminger, eds. *New Developments in the managements of Urolithiasis*, Igaku-Shoin, 118-125.
- [15] S.Pautler, T.A.Wollin, J.D.Denstendt (1999 ) “*The multipurpose holmium laser: an innovation in Urology*” *Contem. Urol, Focus on Technology*, 10A 1029,1-7.
- [16] G.M.Watson, N.A.Smith (1993) “*Comparison of the pulsed dye and holmium lasers for stone fragmentation: in vitro and clinical experience*” in A.Katzir, R.R.Anderson, *Laser surgery advanced characterization, therapeutic and systems IV*, Proc.SPIE, 1879, 139-142.
- [17] G.Nath et al. (1973) “*First laser endoscopy via a fiber optic transmission system*” *Endoscopy* 5, 208.
- [18] F.Frank et al.(1982) “*Various effects of the CO<sub>2</sub>, the Nd-YAG, and the argon laser irradiation on bladder tissue*” *Lasers Surg. Med* 2, 89-96.
- [19] T.Bach, T.R.W.Herrmann, C.Cellarius, A.J.Gross (2007) “*Bladder neck incision using a 70 W 2 micron continuous wave laser (Revolix)*” *World J.Urol* 25, 263-267.
- [28] C.Phillips, J.Landman (2007) “*Lasers in the upper urinary tract for non- stone disease*” *World J. Urol* 25, 249–256.
- [20] S.Reza, K.Nahen (2004) “*Laser treatment of obstructive BPH*” *Contemporary Urology*.
- [21] R.M.Kuntz (2007) “*Laser treatment of benign prostatic hyperplasia*” *World J Urol* 25, 241–247.
- [22] A.J.Marks, J. M.H.Teichman (2007) “*Lasers in clinical urology: state of the art and new horizons*” *World J Urol* (2007) 25, 227–233.
- [23] A.J.Costello, W.G.Bowsher, D.M.Bolton et al. (1992) “*Laser ablation of the prostate in patient with benign prostatic hypertrophy*” *J.Urol.*, 69(6), 603-608.
- [24] S.Childs et al.(1993) “*Prospective randomized study comparing transurethral resection of the prostate to visual laser ablation of the prostate*” *J.Urol.*, 149, 467A.
- [25] A.CMartenson, J.J.De La Rosette (1999) “*Interstitial laser coagulation in the treatment of BPH using a diode laser system: results of an evolving technology*” *Prostate Cancer Prostatic Dis.*; 2(3), 148-154.
- [26] P.J.Gilling, C.B.Class, M.D.Cresswell et al. (1996) “*The use of the holmium laser in the treatment of benign prostatic hyperplasia*” *J.Endourol.*, 10(5), 459-461.
- [27] M.R.Fraundorfer, P.J.Gilling (1998) “*Holmium:YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: preliminary results*” *Eur.Urol*, 33(1), 69-72.
- [28] R.S.Malek, D.M.Barrett,R.S.Kuntzman (1998) “*High-power potassium-titanyl-phosphate (KTP/532) laser vaporization prostatectomy: 24 hours later*” *Urology*, 51(2), 254-256.
- [29] S.Gordon, G. Watson (2006) “*Tm laser enucl. of the prostate*” *Eur. Urol. Suppl.*, 5(2), 310.
- [30] T. Bach, T.R.W. Herrmann, C. Cellarius, A. J. Gross: *Bladder neck incision using a 70 W 2 micron continuous wave laser (RevoLix)*. *World J Urol* (2007) 25:263–267
- [31] W. Cecchetti, S. Guazzieri, A. Tasca, M. Dal Bianco, F. Zattoni, F. Pagano: *980 nm Diode Laser and Fiber Optic Resectoscope in Endourological Surgery*. *European Biomedical Optics Week, BiOS Europe '96*



## **CAPITOLO 5**

# **CARATTERIZZAZIONI FOTOFISICHE DEL LASER A DIODI A DOPPIA BANDA DI EMISSIONE 980+1470 nm “EVOLVE® DUAL™”**

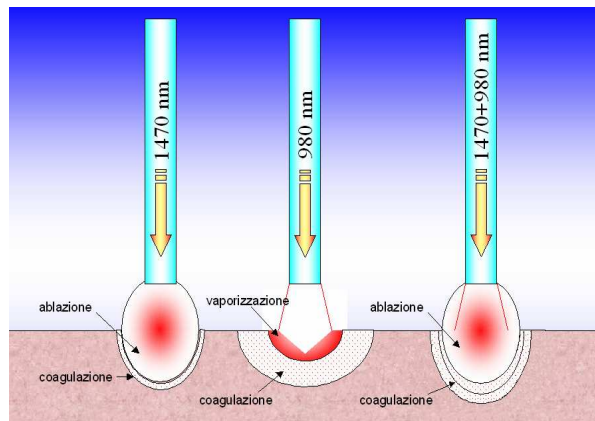
### **5.1 INTRODUZIONE**

La scelta di una nuova sorgente laser per applicazioni biomediche è un procedimento che richiede la completa conoscenza dello stato dell'arte dei laser usati nello specifico settore disciplinare. Inoltre occorre conoscere le proprietà ottiche dei tessuti bersaglio, ovvero la conoscenza degli effetti derivanti dall'interazione di tali tessuti con radiazioni di specifiche lunghezze d'onda e la determinazione dei parametri di lavoro ottimali per ottenere efficacia e selettività nel trattamento, con danni minimi per i tessuti circostanti. Il tutto va considerato anche sotto l'aspetto pratico ed economico, allo scopo di minimizzare i costi di gestione e manutenzione richieste dalla sorgente laser, favorire l'integrabilità con fibre ottiche e altre strumentazioni di supporto, garantire la massima affidabilità e semplicità operativa, nonché condizioni operative in sicurezza sia per i pazienti che per gli operatori.

Nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna sono state proposte ed utilizzate varie sorgenti laser, vedi paragrafo 4.5.2, con l'obiettivo di ottenere risultati comparabili alla TURP per quanto riguarda l'efficacia nella resezione, ma con minore invasività e complicanze post-operatorie.

Nei capitoli precedenti sono stati descritti i principali laser potenzialmente a disposizione dell'urologo per la rimozione dell'adenoma prostatico [4, 5]. Si è visto come l'olmio (Ho:YAG, 2100nm), già efficacemente utilizzato in litotrissia per la distruzione di calcoli urinari, possa essere impiegato nel trattamento della BPH aumentando la potenza media, ovvero la frequenza di ripetizione degli impulsi (parametri tipici: 80-100W, 40-50 Hz). In questo modo sulla punta della fibra si viene a formare una bolla di plasma quasi continua con uno spiccato effetto termoablativo (durata degli impulsi 500µs). In seguito ai test eseguiti nella parte sperimentale di questo lavoro,

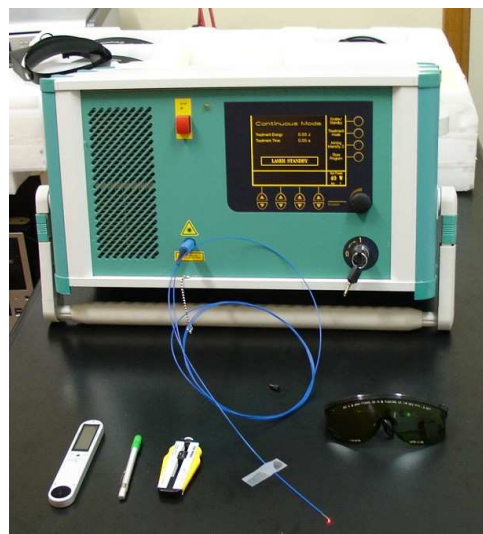
riteniamo di poter affermare che con l'introduzione del laser a tulio (Tm:YAG, 2013nm) pompato in continua a diodi a 785 nm, analogamente al diodo laser a 1470nm, si è ottenuta la possibilità di generare un plasma con un'emissione laser in continua [7, 8, 9, 10]. La formazione di plasma è raggiunta grazie all'elevato assorbimento nell'acqua delle radiazioni emesse, ambiente nel quale è immersa la fibra laser in endourologia. L'effetto di emostasi dei laser ad olmio e tulio, non deriva dall'interazione radiazione materia, ma è dovuto alla bolla di vapore ed acqua calda che si genera attorno alla bolla di plasma che rilascia la sua energia termica nell'acqua circostante.



*Figura 5.1 – Effetti sul tessuto indotti dalle radiazioni a 1470 nm, 980 nm , e dalla loro combinazione 1470+980nm*

La sorgente “*EVOLVE® DUAL™ Laser System*” da 160W della Biolitec AG (fig. 5.2), per l'ablazione dell'IPB, oggetto del lavoro di questa tesi, nasce dalla sintesi di due esigenze:

1) si vuole avere una sorgente laser a diodi in continua (1470 nm) che produca un plasma per avere una veloce ablazione dei tessuti, in analogia al laser al Tm-YAG.



*Figura 5.2 – Sorgente a diodi “EVOLVE DUAL Laser” con emissione a 980+1470 nm*

2) Si vuole inoltre che l'emostasi prodotta dal laser, non sia solo a carico del termo spray dell'acqua prodotto dalla bolla di plasma, ma anche della lunghezza d'onda di 980nm (vedi sistema SLV Biolitec), veicolata simultaneamente ai 1470nm nella stessa fibra ottica.

Le caratteristiche di emissione del laser a diodi EVOLVE DUAL a 980+1470nm sono: la potenza massima emessa a 980 nm = 120W; la potenza massima emessa a 1470 nm = 40W, potenza totale emessa = 160W in continua. L'efficienza dei diodi laser è 45% per 980nm e 30% per il 1470nm.

Altri lavori precedenti hanno dimostrato che una sorgente laser a diodi con emissione in continua a 1470 nm, se la sua fibra irradia la sua energia nell'acqua è in grado di produrre un plasma [11].

Infatti a questa lunghezza d'onda, il coefficiente di assorbimento nell'acqua è molto simile a quello del laser al tulio e all'olmio. Per verificare l'assorbimento della radiazione a 1470 nm nei tessuti, è stato eseguito lo spettro in trasmissione nell'acqua e nel sangue, in un cammino ottico di 1mm.

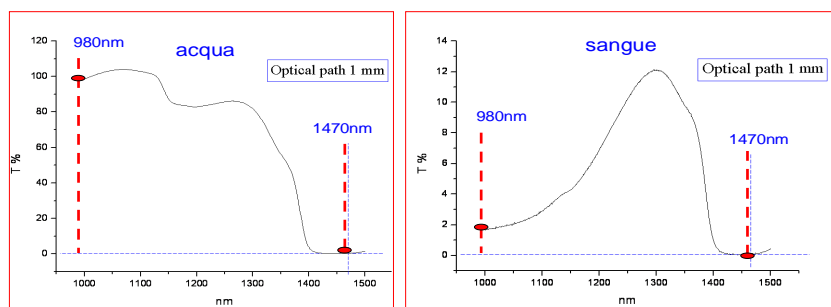


Figura 5.3 – Spettro di trasmissione nell'acqua e nel sangue della radiazione da 980nm a 1470 nm

I risultati ottenuti mostrano che la radiazione a 1470 nm viene molto assorbita sia in acqua che nel sangue; su un cammino ottico di 1 mm l'assorbimento è praticamente del 100%, ovvero ci troviamo nelle migliori condizioni della fotoselettività spettrale per il sangue e per l'acqua.

Con questi valori di assorbimento è quindi legittimo aspettarsi che gli effetti di interazione radiazione tessuto, che si ottengono con un diodo laser 1470nm in continua, siano con la massima fotoselettività spettrale, ovvero la massima efficienza di conversione della radiazione in calore.

Inoltre i laser a diodi possiedono numerosi vantaggi quali: un alto rendimento (per il 1470nm è del 30 % contro il 8 % del tulio), piccole dimensioni e il peso contenuto che ne facilitano il trasporto e l'allocatione in sala operatoria. I laser a diodi, grazie alle basse potenze assorbite, hanno semplici sistemi di raffreddamento ad aria (ventole), con dimensioni molto ridotte rispetto ai sistemi di

raffreddamento a liquido delle altre sorgenti. Infine i laser a diodi hanno costi di manutenzione ordinaria assenti ed elevata affidabilità.

Alla luce di queste considerazioni il diodo laser a 1470 nm possiede tutte le potenzialità per diventare un protagonista tra i laser in chirurgia (vedi l'EVLA) ed in special modo in urologia [6].

A verifica delle considerazioni formulate abbiamo eseguito con la lunghezza d'onda di 1470nm del DUAL laser dei test elettroottici e successivamente dei test in vitro.

## 5.2 MISURE FOTOFISICHE SULLE COMPONENTI IN FREQUENZA DEL DIODO LASER “EVOLVE® DUAL™ LASER SYSTEM” CON EMISSIONE A 1470+980 nm

Le caratteristiche di emissione del diodo laser “EVOLVE® DUAL™ a 980+1470nm sono: potenza massima emessa a 980 nm = 120W; a 1470 nm = 40W; potenza massima totale = 160W.

Una luce guida realizzata con sorgente a diodi a 635 nm, con potenza 4mW.

L'efficienza del “EVOLVE® DUAL™ Laser System” è molto elevata, a 980 nm raggiunge il 45%, a 1470nm circa il 30%, ciò permette di utilizzare per il raffreddamento aria forzata da ventole.

Un connettore standard SMA 905 permette di utilizzare fibre ottiche standard WF con diverse geometrie alle terminazioni finali (piana, conica, side firing etc.).

Il Laser a Diodi DUAL da 160W, è una sorgente compatta, del peso inferiore ai 30 kg, la cui potenza assorbita è di 980 W, quindi di facile allocazione in sala operatoria.

Per caratterizzare le potenze emesse abbiamo utilizzato lo schema di fig. 5.4, con un beam splitter per separare il fascio in uscita dalla fibra ottica nelle due lunghezze d'onda.

Le proprietà ottiche dello splitter fanno sì che la componente a 980 nm venga riflessa e che la componente a 1470 nm venga trasmessa subendo una perdita di potenza di circa l'8% .

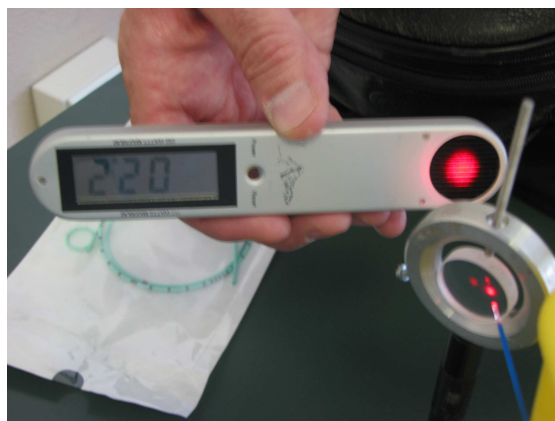
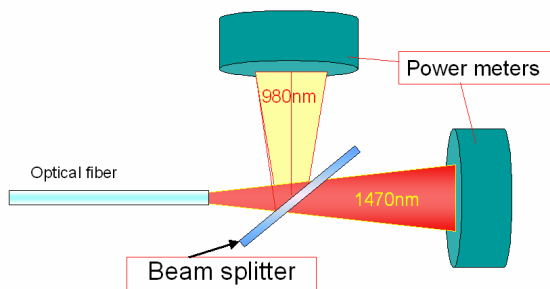


Figura 5.4 – Misura delle due componenti in frequenza del DUAL laser

I risultati riportati in tabella 5.1 mostrano che la potenza emessa dal diodo laser a doppia banda di emissione è data per circa il 30% dalla componente a 1470 nm, mentre il restante 70% è dovuto al contributo della componente a 980nm.

Potenza indicata dal display	Potenza emessa a 1470nm	Potenza emessa a 980nm
10 W	3 W	7 W
20 W	7 W	14 W
40 W	13 W	28 W
60 W	18 W	44 W
80 W	25 W	56 W
100 W	31 W	71 W
120 W	36 W	84 W
140 W	42 W	102 W

*Tabella 5.1 – Misura delle due componenti in frequenza del DUAL laser*

### **5.3 MISURE DI TEMPERATURE ALL’ESTREMITÀ DELLE FIBRE OTTICHE IMMERSE IN ACQUA SULL’EMISSIONE A 1470nm**

#### **Materiali e metodi**

La strumentazione utilizzata in questa prima fase di studio consisteva in:

- DUAL laser con potenza massima erogabile in continua a 1470 nm, di 40 W,
- Fibre ottiche in quarzo di tipo WF con terminazioni piane, con diametro del core di 1000  $\mu\text{m}$ , 600  $\mu\text{m}$  e 400  $\mu\text{m}$  prodotte della Ceram Optec GmbH (Biolitec), Bonn, Germania;
- Fibre ottiche in quarzo di tipo WF con terminazioni coniche, con diametro del core di 1000  $\mu\text{m}$  prodotte della Ceram Optec GmbH, Bonn, Germania;
- Fibre ottiche in quarzo di tipo WF con terminazioni ortogonali (*side firing*), con diametro del core di 600  $\mu\text{m}$  prodotte della Ceram Optec, GmbH, Bonn, Germania;
- Micro termometro digitale OMEGA con termocoppie Fe-costantana da 220  $\mu\text{m}$ .

Il primo obiettivo era quello di verificare la formazione di plasma, misurando le temperature raggiunte intorno alle punte delle fibre ottiche immerse in acqua; quindi di stimare, in caso affermativo, le dimensioni della bolla di plasma in condizioni di massima potenza (40 W).

Il secondo obiettivo era determinare le potenze di soglia a cui avviene la formazione di plasma, relativamente a ciascuna tipologia di fibra (piana, conica, ortogonale).

Per le misure di temperatura abbiamo utilizzato lo strumento schematizzato in figura 6.4.

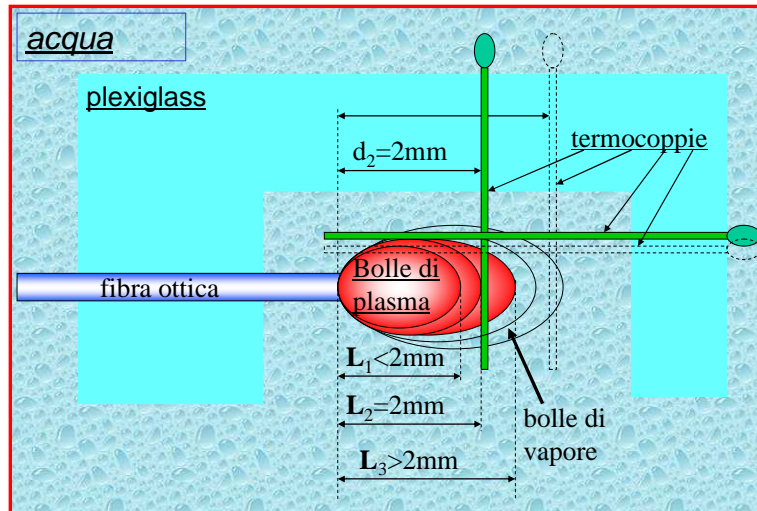


Figura 5.5 – Schema del dispositivo usato per la misura di temperature sulle punte delle fibre

Una fibra ottica a terminazione piana, da 1000  $\mu\text{m}$ , è stata posizionata frontalmente ad una termocoppia, per mezzo di slitte micrometriche abbiamo posizionato la punta della fibra ad una distanza nota rispetto ad una termocoppia, con una precisione di 0.1mm.

La punta della fibra e la termocoppia erano immerse in acqua, abbiamo erogato 40W con la sorgente laser a diodi a 1470nm ed abbiamo registrato le temperature nell'intorno della punta della fibra laser. Sempre utilizzando le slitte micrometriche abbiamo variato la distanza tra la punta della fibra e le termocoppie, sempre registrando le temperature che si sviluppavano.

Durante tutte le misure eseguite erogando i 40W, dall'estremità della fibra immersa in acqua si vedeva un bagliore associato ad un crepitio; identiche condizioni verificabili con l'olmio dove il bagliore ed il crepitio sono dovuti alla formazione di plasma. Infatti il crepitio non è altro che l'onda d'urto provocata dall'espansione del plasma [1].

In seguito a queste considerazioni abbiamo provveduto alla rimozione della termocoppia e siamo andati alla ricerca della soglia di formazione di plasma. La soglia è stata identificata al sorgere del breakdown acustico, ovvero quel crepitio derivante dall'onda d'urto che si genera dalla espansione della bolla di plasma. Settando la potenza di emissione del laser a partire da 1 Watt verso valori crescenti, abbiamo determinato la soglia di formazione del plasma per ciascuna delle tipologie di fibre a disposizione immerse in acqua.

Appurata la presenza di un plasma all'estremità delle fibre testate, visto che in litotriassia laser, se non c'è formazione di plasma non c'è litotriassia, abbiamo concepito l'idea di provare a rompere dei calcoli renali con l'emissione a 1470nm della nostra sorgente DUAL Lasersystem a diodi.

Visto che la capacità distruttiva di un litotritore laser dipende dalla densità di potenza rilasciata all'estremità della fibra ottica, abbiamo utilizzato la più sottile delle nostre fibre, quella da 400  $\mu\text{m}$ , con potenza massima di 20W, con le seguenti erogazioni temporizzate:

T-ON = 0.5 s, T-OFF = 0.2 s,

T-ON = 0.7 s, T-OFF = 0.3 s,

T-ON = 1.0 s, T-OFF = 0.3 s.

Tali temporizzazioni trovano spiegazione nel fatto che se si deve usare il diodo a 1470 come litotritore e se si lavora in continua, sul calcolo viene a generarsi un calore eccessivo che potrebbe provocare danni ai tessuti circostanti; quindi con le temporizzazioni si riesce a ridurre le temperature nell'intorno dei calcoli durante la litotrissia.

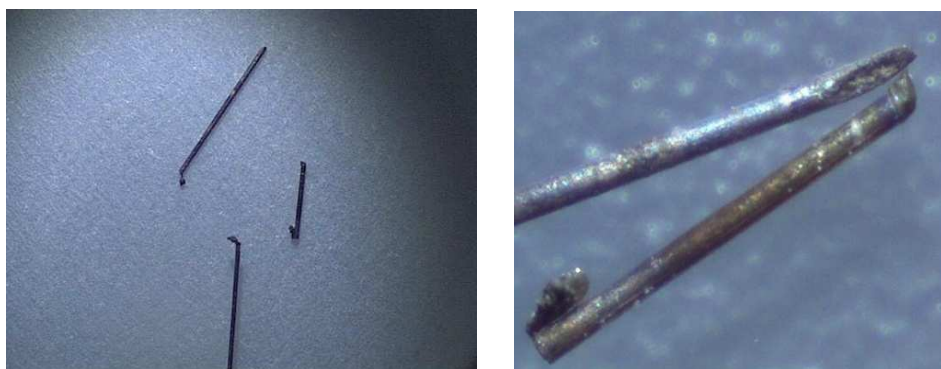
## Risultati

In tabella 6.1 sono riportate le temperature misurate al variare della distanza tra la termocoppia e la punta della fibra piana, in condizioni di potenza massima di emissione.

Potenza [W]	Distanza fibra-termocoppia [mm]	Temperatura [°C]
40 W	5 mm	64°
40 W	2.5 mm	100°
40 W	2 mm	Fusione termocoppia
40 W	1 mm	Ablazione termocoppia

*Tabella 5.2 – Temperature registrate in funzione della distanza fibra-termocoppia*

A 1 mm di distanza dalla punta della fibra abbiamo avuto la rottura della termocoppia mediante ablazione ( fig. 6.4). A 2 mm di distanza dalla punta della fibra abbiamo avuto la rottura di un'altra termocoppia mediante fusione. Le immagini al microscopio (Figura 6.5) mostrano i danni che hanno subito le nostre termocoppie nell'interazione col plasma formatosi in punta alla fibra laser. Se si considera che la temperatura di fusione della termocoppia (ferro-costantana è il materiale di cui è composta), è di circa 1400°C, si può dedurre che nel secondo caso la termocoppia che si trovava a 2mm dalla punta della fibra, di fatto era in prossimità dei margini della bolla di plasma e che le temperature sviluppate erano intorno ai 1400°. Nell'altra immagine la termocoppia si trovava ad 1mm dalla punta della fibra, ovvero all'interno della zona di espansione della bolla di plasma e le temperature raggiunte superiori ai 3000°C hanno causato l'ablazione del metallo.



*Figura 5.6 – Immagini della termocoppie danneggiate dal laser a 1470nm*

Questo esperimento ha dimostrato la reale presenza di un plasma in quanto, solo la formazione di plasma può produrre temperature così elevate e spiegare i danni subiti dalle termocoppie. Dai risultati ottenuti abbiamo quindi potuto confermare le ipotesi iniziali che il diodo laser a 1470nm con la fibra immersa in acqua è in grado di produrre un plasma. Con le misure eseguite abbiamo stimato in circa 2 mm le dimensioni del plasma all'estremità della fibra con un'erogazione di 40W. La bolla di vapore generata dal riscaldamento dell'acqua circostante alla bolla di plasma, sarebbe responsabile dell'innalzamento termico sulla termocoppia posta a 5 mm dalla punta della fibra.

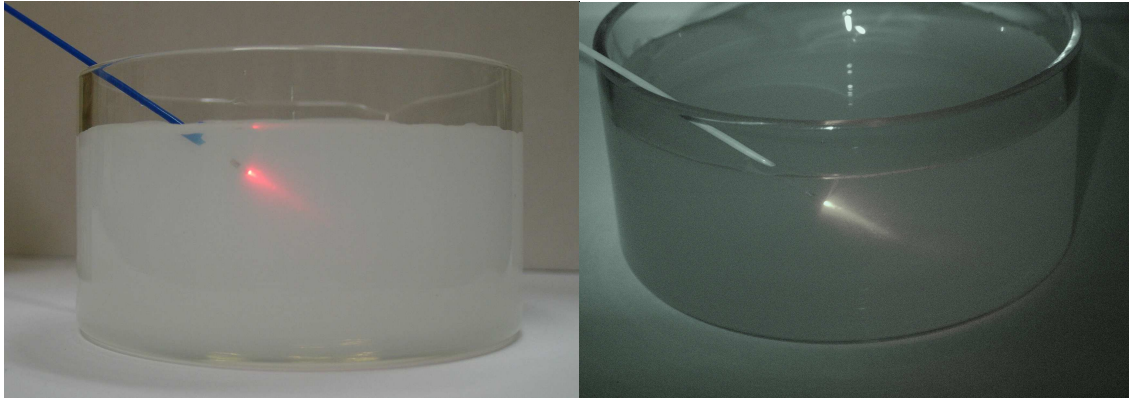
La tabella 5.3 mostra le soglie di formazione del plasma individuate rispettivamente per le fibre piana, conica e ortogonale. I differenti valori di soglia, registrati per le varie tipologie di fibre testate, trovano giustificazione nelle diverse densità di potenza del fascio in uscita dalle terminazioni. Considerato che la distribuzione spaziale della radiazione emessa da una fibra conica comporta una maggiore dispersione dell'energia rispetto alla fibra piana, è coerente avere un conseguente innalzamento della soglia di formazione del plasma. Valori di soglia inferiori si sono misurati per fibre con diametro del core minore (600 $\mu$ m e 400 $\mu$ m); in queste condizioni il fascio in uscita risulta infatti più collimato e la densità di potenza è maggiore. Di fatto a 1470nm sono sufficienti bassi livelli di potenza affinché all'estremità della fibra immersa in acqua si formi plasma.

<b>Tipologia di fibra</b>	<b>Soglia di formazione plasma</b>
Fibra piana 1000 $\mu$ m	3 W
Fibra conica 1000 $\mu$ m	4 W
Fibra ortogonale 600 $\mu$ m	2 W
Fibra piana 600 $\mu$ m	2 W
Fibra piana 400 $\mu$ m	1 W

*Tabella 5.3 – Potenza di soglia per la formazione del plasma in funzione della tipologia di fibra*



Le immagini di figura 5.7 illustrano efficacemente il fenomeno del plasma: la punta di una fibra piana è stata immersa in una bacinella d'acqua nella quale sono state aggiunte alcune gocce di latte\*, ciò ha ridotto la trasparenza dell'acqua rendendo visibile lo scattering del fascio in uscita dalla fibra. La foto cattura l'immagine della bolla di plasma formatasi in punta alla fibra, nella foto di destra all'infrarosso è più evidente il crogiolo dove si formano le bolle di plasma.



*Figura 5.7 – Formazione del plasma in punta alla fibra immersa in acqua opacizzata\**

## **Bibliografia capitolo 5**

- [1] B.C Ihler, A.Hirt;“*Experimental investigation of acoustic and cavitation process generated by laser lithotripsy*” J.Physique IV (Coll.C7), 1991;1:203
- [2] G.M.Watson, S.Murray, S.P.Dretler, J.A.Parrish (1987) “*The pulsed dye laser for fragmenting urinary calculi*” J.Urol.138, 195-198.
- [3] J.M.Watson (1996) “*Laser lithotripsy*” In: E.Lingeman, G.M.Peminger, eds. New Developments in the managements of Urolithiasis, Igaku-Shoin, 118-125.
- [4] A.Tasca, W.Cecchetti (1999) “*Laser: lasertrissia dei calcoli in urologia*” Enciclopedia Medica Italiana, Aggiornamento II, Tomo II, 3102-3108.
- [5] R.Engelhardt, R.Brinkmann, W.Meyer (1989) “*1 $\mu$ sec Alexandrite laser for laser induced shockwave lithotripsy*” Laser und Optoelektronic, 21, 56-61.
- [6] J.M.Watson (1996) “*Laser lithotripsy*” In: E.Lingeman, G.M.Peminger, eds. New Developments in the managements of Urolithiasis, Igaku-Shoin, 118-125.
- [7] W.Cecchetti, A.Tasca, S.Guazzieri, F.Zattoni, G.Villi and F. Pagano (1992) “*Optical Coupling method to improve laser lithotripsy*”;J. Endourol., 6, 229.
- [8] A.Tasca, W.Cecchetti, F.Zattoni and F. Pagano (1993) “*Photosensitization of costine stones to induce laser lithotripsy*” J. Urol., 149, 709.
- [9] W. Cecchetti, F. Zattoni, F. Nigro, A. Tasca: *Plasma bubble formation induced by Holmium laser: an in vitro study*. Urology 63: 586-590, 2004.

## **CAPITOLO 6**

# **TEST IN VITRO COL LASER A DIODI A DOPPIA BANDA DI EMISSIONE 980+1470 nm “EVOLVE® DUAL™”**

### **6.1 SPERIMENTAZIONE IN VITRO CON IL DUAL LASER**

Anche se il DUAL laser è stato concepito per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna, alla luce dei risultati sperimentali ottenuti, abbiamo voluto testare la radiazione a 1470 nm per la litotrissia ovvero per la distruzione di calcoli renali. A tale scopo abbiamo preparato test in vitro per eseguire la litotrissia di alcuni calcoli renali di composizione nota.

In litorissia la formazione del plasma è essenziale ai fini della riuscita dell'operazione, in quanto ad esso sono associati fenomeni quali onde d'urto, cavitazioni ed effetti termoablativi, che sono i veri responsabili della distruzione dei calcoli [2, 3]. Dagli esperimenti eseguiti con la sorgente a diodi con emissione a 1470 nm è stato documentato che lavorando con l'estremità della fibra ottica immersa in acqua si ottiene la formazione di plasma con bassi livelli di potenza ed in modo del tutto indipendente dal bersaglio da irradiare. Alcune sorgenti, come il dye laser o il laser ad alessandrite, a volte richiedevano l'utilizzo di specifici mediatori ottici per fotosensibilizzare alcune tipologie di calcoli, per garantirne la litotrissia. Il laser a 1470 nm, così come l'olmio, può sfruttare l'assorbimento della radiazione da parte dell'acqua dove è immerso il calcolo. L'acqua si comporta come fotosensibilizzatore, assorbendo totalmente la radiazione, garantendo così la formazione di plasma, indipendentemente dalla natura del calcolo.

Va precisato che il laser a olmio, gold standard in litotrissia, è un laser impulsato che utilizza energie per impulso da 0.6-1.5 J, frequenze di ripetizione da 6-12 Hz, con durata degli impulsi di 250-350  $\mu$ s. Con questi parametri la potenza di picco dell'olmio è di oltre 5KW, pertanto il plasma prodotto è molto più energetico di quello prodotto dal diodo a 1470nm. Ci si può aspettare quindi una minore efficacia del diodo come litotritore. Il laser a diodi a 1470 nm non è un laser impulsato,

quindi, per ridurre il riscaldamento della zona intorno al calcolo, confineremo il danno termico mediante un'erogazione continua temporizzata. Nel corso della sperimentazione in vitro abbiamo provato vari parametri di temporizzazione in combinazione con differenti valori di potenza, allo scopo di verificare le prestazioni del laser in litotrissia e di definire la configurazione più adatta per questi tipi di trattamenti. Nell'eseguire i test di litotrissia, per avere una densità di potenza più alta, abbiamo utilizzato una fibra piana da 400  $\mu\text{m}$ .

### **6.1.1 Litotrissia in vitro su calcoli renali**

La nostra sperimentazione è stata eseguita in vitro, con i calcoli immersi in una bacinella d'acqua.

Nei test in vitro, il diodo laser a 1470 nm è risultato efficace nel frantumare calcoli urinari di media durezza, come i calcoli di acido urico e ossalato di calcio, che, immersi in acqua, hanno subito una buona distruzione con i seguenti parametri:

- fibra da 400  $\mu\text{m}$ ; potenza 20W T-ON = 0.7 s, T-OFF = 0.3 s.
- I calcoli di acido urico (diametro 1,5 cm) e ossalato di calcio (diametro 2 cm), immersi in acqua, hanno subito una completa distruzione in meno di 2 minuti cadauno, ottenendo frammenti residui inferiori ai 3mm con i seguenti parametri:
  - fibra da 400  $\mu\text{m}$ ; potenza 20W T-ON = 1.0 s, T-OFF = 0.3 s;
  - Abbiamo eseguito un trattamento su un calcolo di cistina di 1.5 cm con gli stessi parametri che avevano ottenuto eccellenti risultati sui calcoli di ossalato ed acido urico, ovvero:
    - fibra da 400  $\mu\text{m}$ ; potenza 20W T-ON = 1.0 s, T-OFF = 0.3 s;

Il calcolo di cistina sottoposto al trattamento ha invece mostrato scarse frammentazioni con piccole erosioni superficiali.

Alla luce degli esperimenti eseguiti possiamo quindi affermare che *la sorgente a diodi a 1470nm è un laser non impulsato in grado di frantumare i calcoli urinari di non elevata durezza*. Fino ad oggi in litotrissia sono sempre state utilizzate sorgenti in grado di generare impulsi laser con potenze di picco molto elevate. Nel caso del laser a 1470 nm, la litotrissia è dovuta prevalentemente dalla componente termoablativa, dove la bolla di plasma produce un'azione fotomeccanica di scarsa entità ai fini della frantumazione. In questo caso il tipo di erogazione temporizzata produce un impatto meccanico irrilevante sul calcolo. Questo significa che le frantumazioni ottenute da questo laser sui calcoli sono imputabili ad un meccanismo di termoablazione in grado di distruggere gradualmente il calcolo nella zona circostante il punto di contatto con la fibra ottica.

Il modesto impatto meccanico che il calcolo subisce durante la litotrissia eseguita con il diodo laser a 1470 nm fa sì che il rischio di migrazione del calcolo sia minimo.



*Figura 6.1 – Frantumazione di calcoli urinari con laser a 1470 nm;*

*a) inizio del trattamento b) bagliore del plasma c) fine del trattamento con residui della litotrissia*

In conclusione nella sperimentazione in vitro, la nuova sorgente a diodi con emissione a 1470 nm si è dimostrata efficace in termini di frammentazione di calcoli urinari di media durezza; con l'erogazione temporizzata si possono distruggere i calcoli limitando l'innalzamento della temperatura nell'acqua circostante. La possibilità di accoppiare la sorgente laser con fibre ottiche molto sottili, con diametro del core di 400  $\mu\text{m}$  o inferiori, permette di aumentare l'effetto distruttivo della radiazione e consente l'eventuale l'impiego urologico con endoscopi flessibili.

## **6.2 SPERIMENTAZIONE IN VITRO SU TESSUTI PROSTATICI FRESCHI**

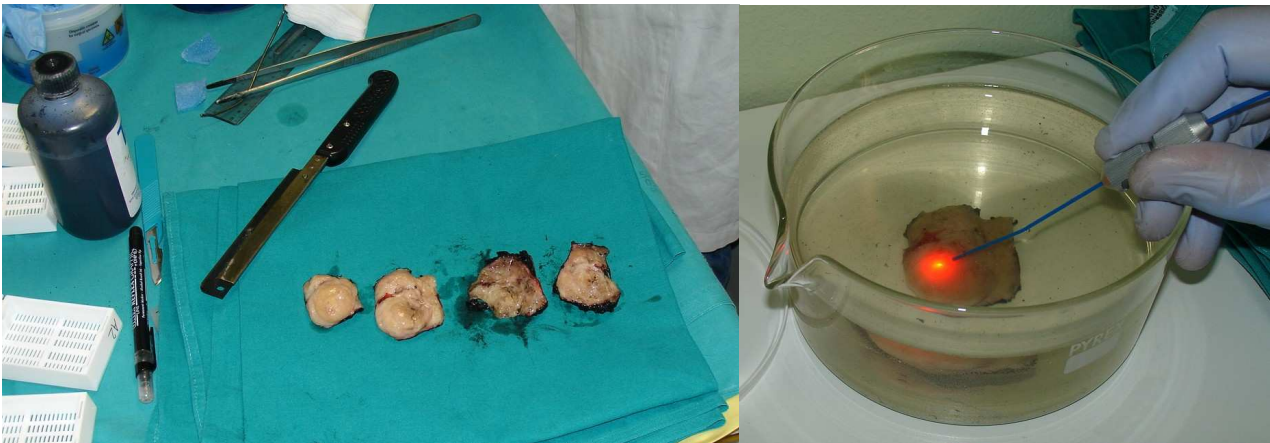
Il DUAL laser è stato concepito per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna. Alla luce dei primi risultati sperimentali ottenuti, abbiamo considerato fondamentale eseguire dei test in vitro su tessuti molli con il DUAL laser a doppia banda di emissione, per avere indicazioni sul danno ablativo prodotto dalla radiazione. Pertanto, insieme all'urologo e all'anatomo-patologo (fig 6.8), abbiamo eseguito con le due lunghezze d'onda erogate simultaneamente (980+1470nm), diversi test di ablazione laser su tessuto prostatico fresco immerso in acqua con le seguenti modalità:



*Figura 6.2 – Gruppo multidisciplinare fotografato durante i test in vitro col DUAL laser*

- L'anatomo-patologo ha preparato diverse sezioni di prostata di 80gr fresca, proveniente da prostatectomia radicale, pronte per essere analizzate istologicamente (vedi fig. 6.9 a).
- Le sezioni di tessuto prostatico sono state trattate con luce laser a 980+1470nm e fibra conica da 1000  $\mu\text{m}$ , con 100W totali , 70W a 980nm + 30 W a 1470nm (vedi fig. 6.9 b).

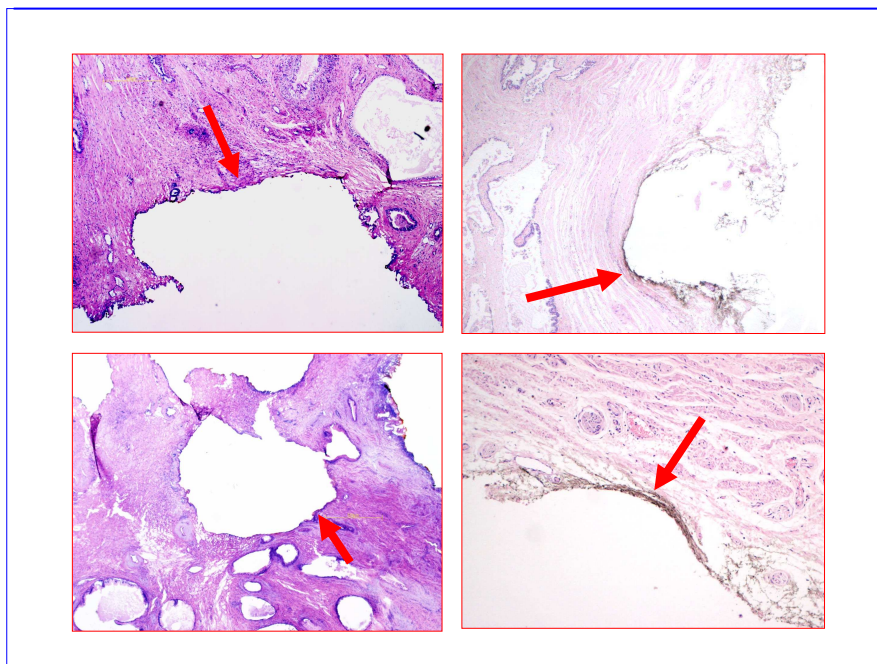
I reperti dei test sono stati catalogati ed inviati all'anatomia patologica per i referti istologici.



*Figura 6.3 – Sezioni di prostata fresca trattate con luce laser a 980+1470nm*

### **6.3 RISULTATI DEI TEST IN VITRO SUI TESSUTI PROSTATICI**

I diversi referti istologici dei campioni irradiati con 100W e la fibra conica a contatto sono stati raggruppati in due gruppi distinti, di cui i più significativi sono riportati in figura 6.10.



*Figura 6.4 – Foto delle istologie sui reperti prostatici trattati col DUAL laser*

Gli esami istologici hanno mostrato una zona netta di ablazione sul tessuto prostatico, dove si può intravedere l'area di espansione della bolla di plasma nel cui intorno il danno termico è particolarmente limitato, con dimensioni nell'ordine del decimo di millimetro. La parte superficiale nella zona di ablazione presenta una sottilissima brunitura, di dimensioni inferiori al decimo di millimetro. I piccoli vasi nella zona di ablazione sono occlusi per termorestringimento.

L'analisi istologica ci ha posto i seguenti quesiti: visto che i campioni di prostata erano stati trattati con 100W dal DUAL laser, rispettivamente 70W a 980nm e 30 W a 1470nm, i risultati emersi dall'analisi istologica in termini di coagulazione e danno termico nell'intorno della zona di ablazione sono decisamente inferiori a quanto si potrebbe osservare se a produrre l'ablazione fosse stata da sola un'erogazione laser di 70W a 980nm. Ma per contro anche 100W a 980nm da soli non sarebbero stati in grado di produrre un taglio ablativo così netto e veloce come quello analizzato, prodotto dalle due frequenze erogate in contemporanea dal DUAL laser.

Quindi i reperti istologici indicavano la presenza di una fenomenologia da decifrare.

#### **6.4 FENOMENOLOGIA LEGATA ALLA FORMAZIONE DI PLASMA**

Grazie alle analisi istologiche sui campioni di tessuti prostatici irradiati con 100W del DUAL laser, è emersa una fenomenologia fotofisica non descritta, oggetto di ulteriori approfondimenti.

Di fatto sembra che avvenga quanto segue:

*La lunghezza d'onda a 1470nm produce un plasma, la seconda lunghezza d'onda a 980nm viene assorbita per l'70% dalla bolla di plasma e contribuisce al suo ingrandimento, solo un residuo 30% di 980nm supera la bolla di plasma e può contribuire all'emostasi sui tessuti del DUAL laser.*

Quanto detto è stato confermato sperimentalmente con una serie di misure fotofisiche, di seguito illustrate (vedi figura 6.11).

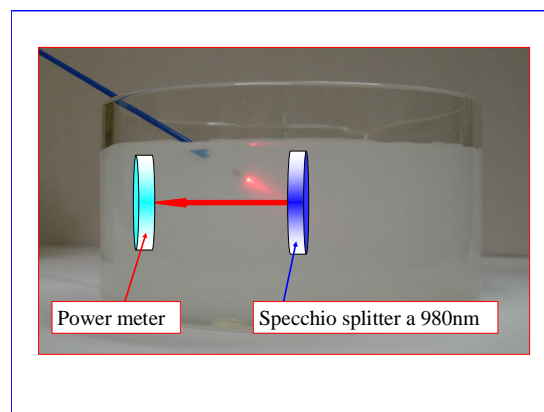


Figura 6.5 – Schema di misura per descrivere il pompaggio del plasma del DUAL laser

Abbiamo verificato sperimentalmente che se si erogano 100W col DUAL laser, 30W a 1470nm servono per innescare il plasma, dei 70 W erogati a 980nm, 49 W vengono assorbiti dal plasma e contribuiscono alla sua espansione (70%), i residui 21 W a 980nm (30%) oltrepassano la bolla di plasma e possono contribuire all'effetto emostatico del DUAL laser (vedi figura 6.6) .

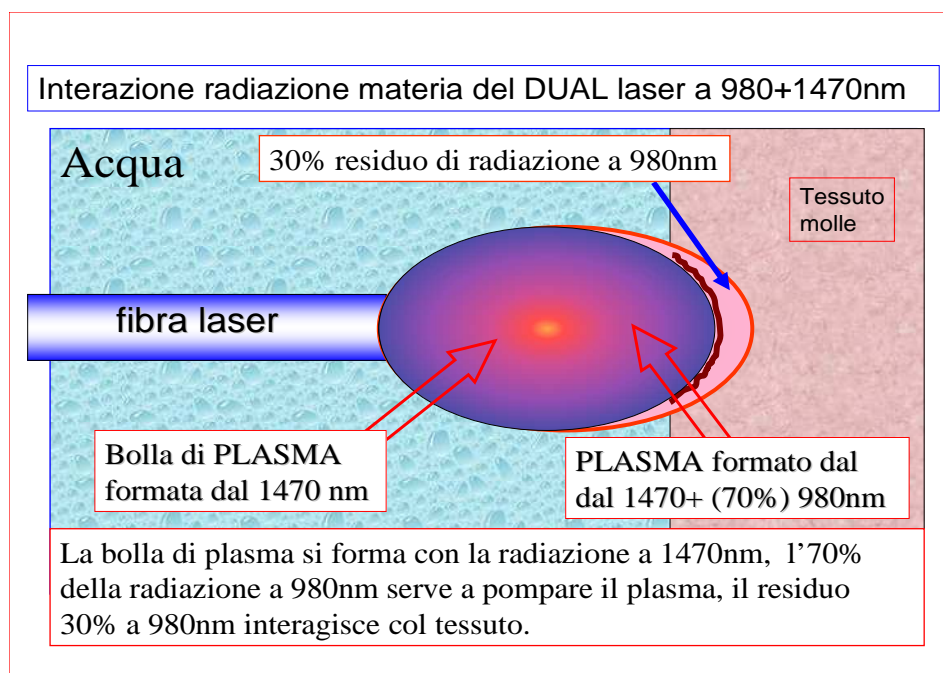


Figura 6.6 – Descrizione della fenomenologia legata al pompaggio del plasma del DUAL laser

Con queste misure abbiamo spiegato plausibilmente i motivi alla base del minimo danno sui tessuti prostatici irradiati in vitro, che era stato evidenziato dalle analisi istologiche.

## 6.5 CONCLUSIONI

L'interesse verso una nuova sorgente a diodi con emissione a 1470 nm deriva dal fatto che questa lunghezza d'onda si colloca su un picco dello spettro di assorbimento dell'acqua, raggiungendo un coefficiente di assorbimento paragonabile a quello dell'olmo e del tulio. Attraverso alcuni dispositivi di misurazione abbiamo confermato l'ipotesi iniziale che la radiazione a 1470 nm è in grado di generare plasma in punta alla fibra e che le temperature interne alla bolla sono talmente elevate da provocare l'ablazione delle termocoppie realizzate con un filo di ferro-costantana.

**Di fatto si tratta del primo laser a diodi in continua in grado di produrre un plasma.**

L'estensione spaziale della bolla di plasma a 40 W è stata stimata in più di 2mm di diametro. Inoltre l'energia termica rilasciata nell'acqua dal plasma produce una bolla di vapore e acqua calda che si estende fino a circa 5-6mm. A conferma dei risultati sperimentali ottenuti bisogna sottolineare che



la formazione di plasma è sempre associata a un effetto acustico (fotomeccanico). Tale rumore deriva dal fenomeno di formazione della bolla di plasma che, espandendosi e contraendosi a velocità supersonica, produce un'onda d'urto. L'assorbimento della radiazione a 1470 nm in acqua è tale che la soglia di formazione del plasma è di soli pochi Watt anche per fibre con diametro del core relativamente grande (1mm) ed anche per le fibre a terminazione conica.

Per quanto riguarda l'utilizzo in chirurgia, l'emissione in continua comporta un'azione del plasma prevalentemente termoablative rispetto all'effetto fotomeccanico, il che rende questo laser particolarmente adatto al trattamento dei tessuti molli.

- L'energia termica concentrata nella bolla di plasma produce l'istantanea ablazione dei tessuti.
- L'azione di emostasi della radiazione a 1470nm è dovuta all'effetto termo-spray che si produce nell'intorno della zona di espansione del plasma, che rilascia la sua energia termica nell'acqua circostante.

Dai test in vitro eseguiti e dalle analisi istologiche sono emersi aspetti molto interessanti relativi all'utilizzo del DUAL laser:

- l'erogazione in contemporanea delle due lunghezze d'onda 980nm e 1470nm in acqua produce un plasma di grosse dimensioni sulla punta della fibra.
- La lunghezza d'onda di 1470 nm viene totalmente assorbita dall'acqua, la lunghezza d'onda a 980nm, per il 70% contribuisce al pompaggio e all'espansione della bolla di plasma, il residuo 30% può arrivare sui tessuti e contribuire ad ottenere l'effetto emostatico per azione diretta della radiazione sul sangue.

Date queste importanti caratteristiche il DUAL laser si presenta come potenziale protagonista per il suo utilizzo in endourologia e in altri ambiti medico chirurgici.

## Bibliografia del capitolo 6

- [1] W. Cecchetti, F. Zattoni, F. Nigro, A. Tasca: *Plasma bubble formation induced by holmium laser: an in vitro study*. Urology 63: 586–590, 2004.
- [2] Chan KF, Pfefer TJ, Teichman JMH et al: *Review—a prospective on laser lithotripsy: the fragmentation processes*. J Endourol 15: 257-273, 2001
- [3] A. Tasca, W. Cecchetti : *Laser. Lasertrissia dei calcoli in urologia*. Enciclopedia medica italiana. TomoII, 1999, 3102-3108
- [4] S. A. Pierre, D. M. Albala: *The future of laser in urology*. World J Urol (2007) Springer 25 : 275-283
- [5] A. J. Marks, J. M. H. Teichman: *Lasers in clinical urology: state of the art and new horizons*. World J Urol (2007) Springer 25 : 227-233
- [6] Seitz et al. : *Diode laser treatment of human prostates – Clinical 6-month experience*. Medical Laser Application 22 (2007) 232–237
- [7] Fried NM, Murray KE. : *High-power thulium fiber laser ablation of urinary tissues at 1.94 nm*. J Endourology (2005); 19:25– 31.
- [8] Xia Shu-Jie et al. : *Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial*. European Urol. 53 (2007) 382–390
- [9] T. Bach, T.R.W. Herrmann, C. Cellarius, A. J. Gross: *Bladder neck incision using a 70 W 2 micron continuous wave laser (RevoLix)*. World J Urol (2007) 25:263–267
- [10] Zeitels S. M. et al. : *Office-based and microlaryngeal applications of a fiber-based thulium laser*. Anals of otology Rhinology & laringology 115 (2006); 12: 891-896.
- [11] L. Ruggera, W. Cecchetti, S. Vitulo, P. Beltrami, F. Zattoni: *Sperimentazione in vitro di un laser a 1470nm, potenziali applicazioni in Endourologia*”. 9° Congresso Nazionale Associazione Italiana di Endourologia, Archivio Italiano di Urologia e Andrologia 2010; 82, 1, Supplemento 1

## **CAPITOLO 7**

# **SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN UROLOGIA CON IL DIODO LASER A DOPPIA BANDA DI EMISSIONE (980+1470nm) ‘EVOLVE® DUAL™’**

### **7.1 INTRODUZIONE**

Negli ultimi anni i laser a semiconduttore si stanno affermando in vari campi della medicina e della chirurgia. Ad oggi sono disponibili sul mercato diverse sorgenti laser a diodi capaci di emettere su un ampio spettro di lunghezze d'onda di interesse biomedico (fig. 7.1). Nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna da qualche anno si sta utilizzando con successo il laser a diodi a 980 nm con potenze fino a 200W (vedi capitolo 5). Questa sorgente realizza la cosiddetta vaporizzazione selettiva (SVL) [1, 3], riuscendo a combinare la vaporizzazione con la coagulazione grazie al buon assorbimento in acqua e all'elevato assorbimento nel sangue. Infatti, per quanto riguarda il sangue nell'intorno di 980nm, si ha che, in un cammino ottico di 1mm, l'assorbimento è di circa il 99,5% e la penetrazione della radiazione nei tessuti è di qualche millimetro.

Tenendo conto dello stato dell'arte dei laser usati per il trattamento dell'IPB (vedi cap. 5), dai grafici di fig. 7.1 e 7.2, appare evidente considerare il diodo a 1470 nm una sorgente di particolare interesse per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna [3]. Infatti il suo coefficiente di assorbimento nell'acqua e nel sangue, anche in confronto con i laser ad olmio e tulio, è tra i più elevati. Su questa lunghezza d'onda laser abbiamo eseguito uno studio approfondito riportato nei capitoli precedenti di questa tesi, da cui sono emersi aspetti e caratteristiche molto importanti.

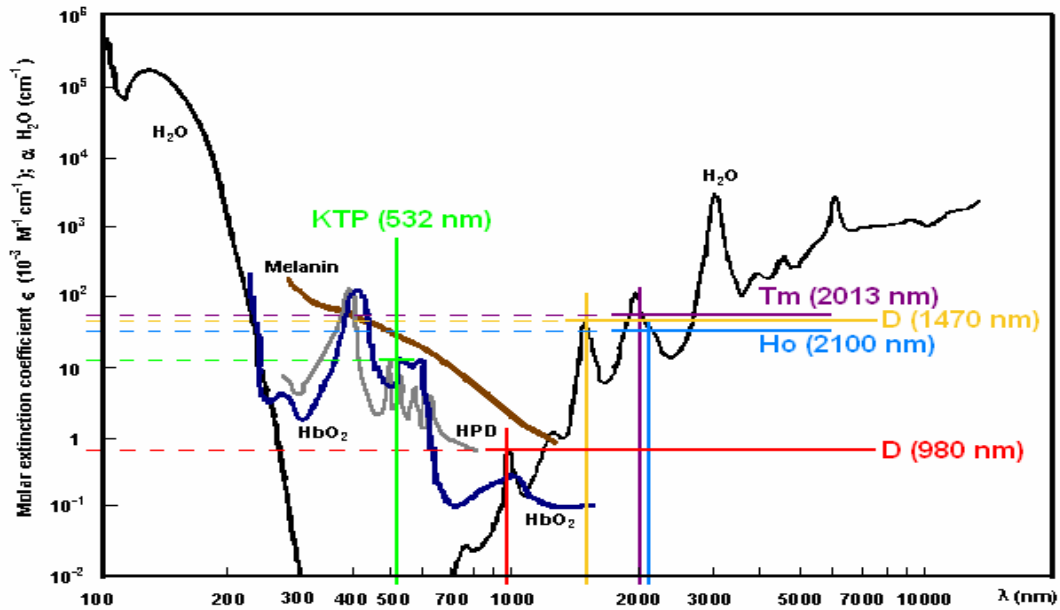


Figura 7.1 – Spettri di assorbimenti dei cromofori umani con laser più usati in urologia

Di fatto con la radiazione in continua di 1470nm si può produrre un plasma all'estremità della fibra laser immersa in acqua con bassissime potenze.

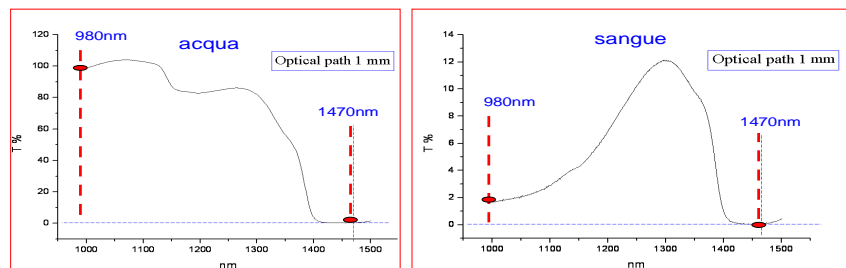


Figura 7.2 – Spettri di assorbimento di sangue ed acqua intorno a 1470nm

Vista la possibilità di produrre un plasma, abbiamo testato questa lunghezza d'onda per la litotrissia e abbiamo eseguito in vitro la frantumazione di calcoli urinari di media durezza. Dalle misure termiche eseguite all'estremità della fibra immersa in acqua, si può dedurre che l'energia termica racchiusa all'interno della bolla di plasma è tale da garantire una rapida ablazione di qualsiasi tessuto molle che si trovi in prossimità della punta della fibra.

Pertanto, alla luce dei risultati ottenuti, le due esigenze per le quali era stata concepita la sorgente “*EVOLVE® DUAL™ Laser System*” da 160W della Biolitec AG per l’ablazione dell’IPB, oggetto del lavoro di questa tesi, sono state ampiamente soddisfatte (vedi cap. 5).

1) La lunghezza d’onda di 1470nm genera un plasma in acqua in grado di produrre una veloce ablazione dei tessuti prostatici; inoltre si può ottenere la litotrissia di calcoli di media durezza.

Il termo-spray di acqua calda e vapore, generato dal rilascio dell’energia termica del plasma, può produrre un’efficace emostasi sui tessuti molli.

2) La lunghezza d’onda di 980nm, erogata simultaneamente a quella di 1470nm, per il 70% contribuisce ad ingrandire il plasma e ad incrementarne gli effetti, il residuo 30% incrementa l’emostasi provocata dal termo-spray di acqua calda generato dalla bolla di plasma.

I risultati istologici sui campioni di prostata laserizzati in vitro hanno mostrato danni termici minimali intorno alle zone di taglio, condizione ideale per minimizzare gli effetti irritativi sui pazienti nel postoperatorio.

Queste condizioni saranno oggetto di verifica nella sperimentazione clinica (cap. 7.3).

A questo punto mancano due elementi per completare l’ “*EVOLVE® DUAL™ Laser System*”: la fibra ottica più adatta per l’ablazione prostatica ed un “resettore laser” standard in grado di movimentare con precisione la punta della fibra laser sull’adenoma da rimuovere.

## **7.2 SCELTA DELLE FIBRE OTTICHE PER IL TRATTAMENTO DELL’IPB**

La scelta della tipologia di fibra da utilizzare per un trattamento chirurgico è un aspetto importante; infatti va valutata la modalità di interazione della radiazione con il bersaglio, la posizione ed il contesto anatomico in cui si lavora, il grado di collimazione del fascio ed infine l’efficienza ablativa della radiazione che si deve utilizzare. Quindi la geometria di irraggiamento ed il tipo di emissione (potenza, erogazione continua, impulsata, temporizzata, ecc) incidono direttamente sul tipo e la dimensione del danno biologico che si provoca sul tessuto.



*Figura 7.3 – Fibra ottica per l’urologia side firing con uscita laterale della radiazione*

**Side firing fiber** – La fibra ottica più comunemente usata nel trattamento della BPH è la side firing. Questa fibra è stata ideata nel 1990 per l'impiego specifico in urologia; la sua emissione ortogonale permette infatti di irradiare le pareti laterali di cavità cilindriche come l'uretra, altrimenti impossibili da irradiare perpendicolarmente con le normali fibre piane.

**Fibra conica** – Prendendo in considerazione la fibra conica e analizzando le caratteristiche del fascio in uscita si può notare una distribuzione dell'energia su un piano a sezione verticale, caratterizzata da due lobi laterali e una bassa intensità centrale (figura 7.4).

Tale distribuzione spaziale corrisponde ad un'emissione frontale ad anello; infatti, proiettando su una superficie lo spot generato da una fibra conica, si ottiene un irraggiamento ad anello anziché uno spot circolare pieno. Avvicinando obliquamente la punta della fibra conica ad una superficie si può notare che lo spot ad anello acquista una forma arcuata larga (Figura 7.5), simile a quella dell'ansa diatermica utilizzata nell'elettroresezione della prostata (TURP). Con tale geometria si ha una densità di potenza nettamente inferiore alle fibre piane o alle *side firing*, ma col DUAL laser c'è già formazione di plasma all'estremità della fibra conica da 1000  $\mu\text{m}$  di core con soli 4W (cap 5).

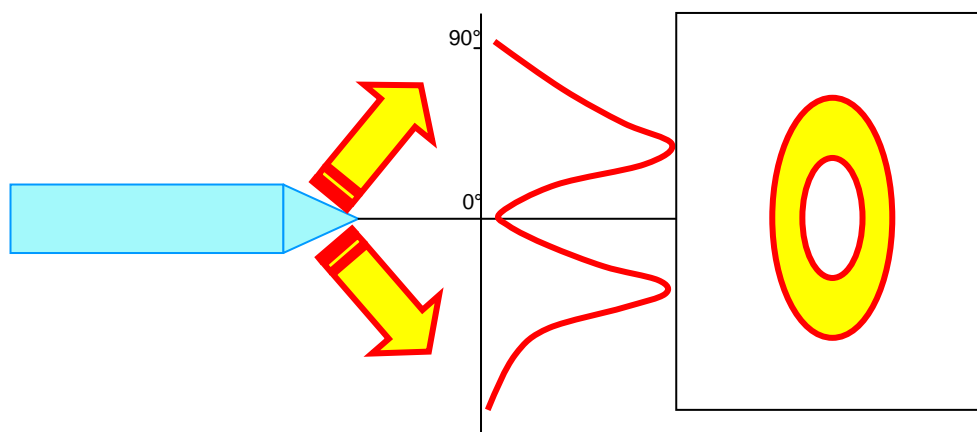


Figura 7.4 – Distribuzione spaziale della radiazione emessa da una fibra a terminazione conica



Figura 7.5 – Simulazione dell'irradiazione di una fibra conica su una superficie laterale

Quindi tutta la zona intorno alla punta conica della fibra ha un anello di plasma in grado di produrre sui tessuti molli una veloce ablazione larga 5-6 mm. La bolla di plasma della *side firing* è più energetica dell'anello di plasma della fibra conica, ma ha dimensioni molto più piccole.

Inoltre va sottolineato che la fibra conica costruttivamente è più facile ed economica da realizzare, e dal punto di vista operativo è più versatile, robusta ed affidabile.

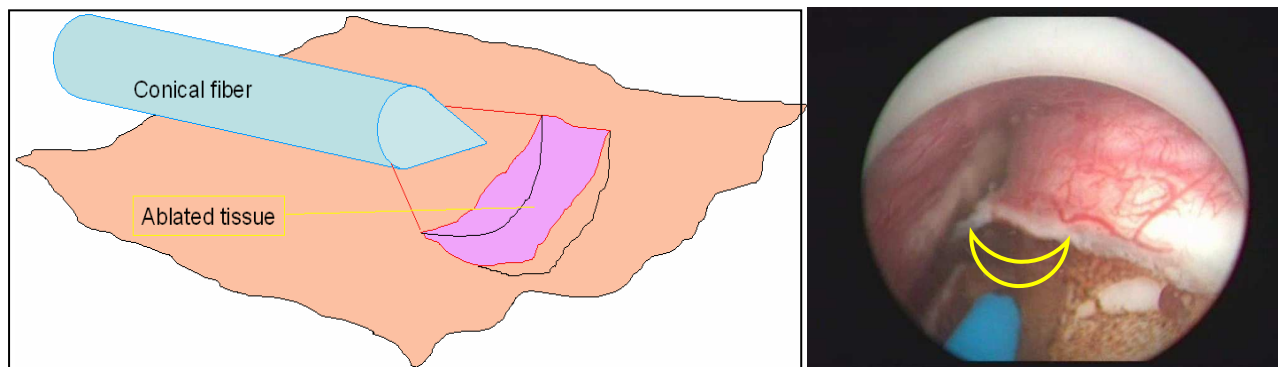


Figura 7.6 – Immagini di un intervento laser di IPB eseguito con il DUAL laser e fibra conica

**Twister fiber** – Una recente fibra ottica prodotta da CeramOptec (Biolitec) denominata twister sembra avere eccellenti caratteristiche per essere utilizzata col sistema “EVOLVE® DUAL™ Laser. Trattasi di una fibra ottica che sulla terminazione di uscita presenta una deviazione angolata irrobustita da un cilindro di quarzo. La twister fiber immersa in acqua produce una bolla di plasma sulla sua estremità arcuata verso il tessuto prostatico. Può lavorare sia a contatto che in prossimità producendo una veloce ablazione del tessuto con eccellente emostasi; inoltre sul punto di uscita della radiazione la terminazione è autopulente.

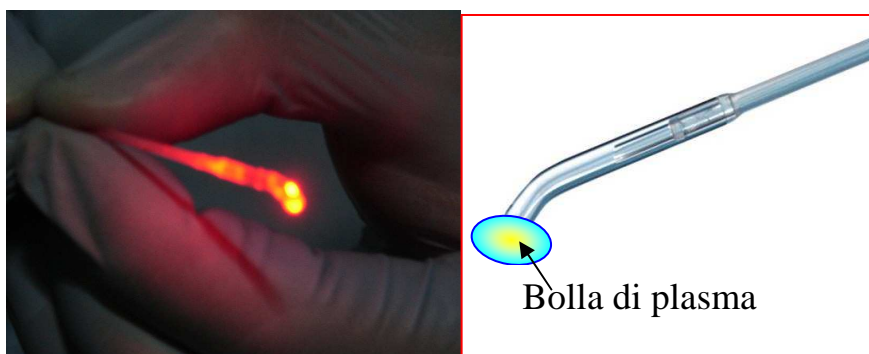
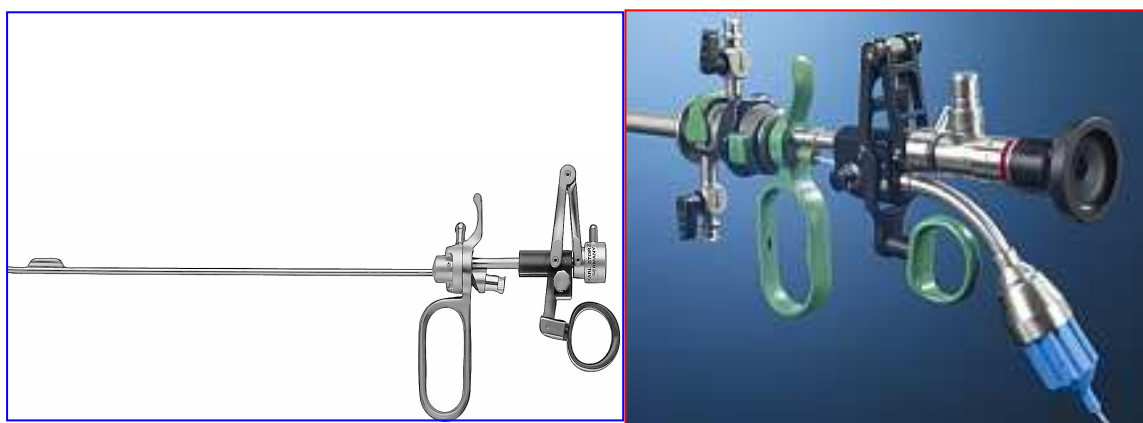


Fig. 7.7 – Foto e schema di twister fiber della Ceram Optec per utilizzo in BPH

Ma purtroppo la curvatura della terminazione, ottimale per portare la radiazione sui tessuti da trattare, ne ingrandisce le dimensioni e ne impedisce l'inserimento nei resettori laser standard esistenti in commercio; solo la ditta Trokamed produce un resettore in grado di utilizzare tale fibra.

**Resettoscopi Laser** – Un ultimo aspetto riguarda gli strumenti endoscopici in grado di utilizzare opportunamente le fibre ottiche per l’ablazione dell’adenoma prostatico. È molto importante che l’urologo possa eseguire una resezione laser con modalità analoghe alla TURP. L’utilizzo dello stesso resettoscopio che si usa per eseguire la TURP permette all’urologo di lavorare in modo consueto, spedito e preciso, prendendo subito confidenza con la nuova strumentazione. Le procedure e le modalità operative sono infatti del tutto analoghe alla TURP, con la sola differenza che all’estremità del manipolo si ha la terminazione della fibra conica al posto dell’ansa diatermica. Tra le diverse strumentazioni endoscopiche esistenti per l’endourologia segnaliamo i seguenti resettoscopi in grado di movimentare le fibre ottiche per il trattamento laser dell’IPB: Resettore Laser Storz modello Hofstetter, Resettore Laser Wolf, Resettore Laser Olympus, Resettore Laser Comeg e Resettore Laser Trokamed.



*Figura 7.8 – Manipolo laser Hofstetter per resettore della STORZ, resettore laser Wolf*

### **7.3 SPERIMENTAZIONE CLINICA**

**Premessa** – Presso la Clinica Urologica dell’Università di Padova (Direttore Prof. Filiberto Zattoni) abbiamo partecipato alla sperimentazione clinica del “*EVOLVE® DUAL™ Laser System*” per il trattamento laser dell’ipertrofia prostatica benigna.

Come descritto nel capitolo 3, l’ipertrofia prostatica benigna (BPH), consiste nell’aumento del volume della prostata negli uomini di età superiore ai 45 anni. Il tessuto prostatico assume l’aspetto di adenoma con relativo aumento di volume che va a comprimere l’uretra ed il collo vescicale, interferendo con il normale flusso delle urine. L’IPB comporta sintomi di difficoltà di minzione, necessità di urinare frequentemente e accresce il rischio di ritenzione di urine ed infezioni.



La sperimentazione clinica alla quale abbiamo partecipato utilizzava il DUAL laser a diodi con emissione a doppia lunghezza d'onda 980+1470nm per l'ablazione dell'adenoma prostatico e per ristabilire un normale flusso delle urine con minimo disagio postoperatorio per i pazienti.

La TURP (Trans Urethral Resection of Prostate) è attualmente considerata il Gold Standard delle tecniche chirurgiche per la IPB. Pertanto nelle considerazioni finali sarà inevitabile un confronto tra i risultati conseguiti con il nuovo sistema DUAL laser e la tecnica tradizionale TURP.

Le prestazioni del DUAL laser sono state inoltre confrontate con quelle fornite dagli altri sistemi laser attualmente in commercio ed utilizzati nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna.

## **Materiali e Metodi**

Nel corso della sperimentazione clinica col DUAL laser per il trattamento dell'IPB, sono stati selezionati 48 pazienti di età compresa tra 45 e 70 anni, che avevano prostate di medie dimensioni, dai 50 ai 60gr di peso.

Per gli interventi di BPH è stato utilizzato un sistema laser-fibra-resettoscopio così configurato:

- Un Laser a Diodi "EVOLVE® DUAL™" prodotto dalla Biolitec AG, da 160W, mod. S/N 3120, con doppia banda di emissione (120W a980nm e 40W a 1470nm), luce guida realizzata con sorgente a diodi a 635 nm, con potenza 4mW; peso totale della sorgente 28Kg, potenza massima assorbita dalla rete di 980W. Il connettore standard SMA 905 del laser permette di utilizzare fibre ottiche in quarzo tipo WF, con tutte le tipologie di irraggiamento (vedi figura 7.9).
- Un set di fibre coniche con diametro del core di 1000µm prodotte dalla Ceram Optec/Biolitec.
- Un manipolo laser Karl Storz, mod. Hofstetter, con canale operativo di 2.3mm, per resettori 24/26 Ch, lo stesso utilizzato nella TURP.
- Sistema di telecamera Storz per endourologia ad alta definizione mod. P3 Image 1 a 3 CCD.
- Trenta pazienti con prostate di dimensioni intorno ai 50 grammi sono stati trattati con fibre ottiche coniche con diametro del core di 1000µm prodotte dalla Ceram Optec/Biolitec, settando una potenza laser di 110W.
- I restanti 18 pazienti con prostate di dimensioni intorno ai 60 grammi sono stati trattati con fibre ottiche coniche con diametro del core di 1000µm prodotte dalla Ceram Optec/Biolitec, settando una potenza laser di 120W.
- Con questi valori di potenza l'effetto termoablativo laser era molto pronunciato.
- La strumentazione endoscopica in flusso continuo di liquido di irrigazione unita alla telecamera ad alta definizione garantivano una visibilità eccellente dell'atto operatorio.



*Figura 7.9 – Sistema EVOLVE® DUAL™ Laser Biolitec per il trattamento dell'IPB*

- L'urologo posizionava anteriormente l'estremità della fibra ottica e procedeva a traslazioni in senso retrogrado erogando energia laser. Ad ogni passaggio venivano ablati ampi solchi di adenoma prostatico con buona emostasi; eventuali sanguinamenti venivano coagulati posizionando la fibra in prossimità (non a contatto) della perdita ematica ed erogando la stessa potenza laser.
- Il tempo totale per ogni trattamento col DUAL laser dell'IPB era inferiore ai 20 minuti.
- Per ottenere la massima efficienza ablativa con la fibra conica, l'urologo la posizionava con la punta perfettamente a contatto con il tessuto.
- Per una decina di casi, a fine trattamento, per avere analisi istologiche si è cambiato manipolo e utilizzato l'ansa diatermica che si usa nella TURP. Sono stati quindi rimossi i frustoli di tessuto residui della laserizzazione con modalità operative sovrapponibili all'utilizzo del manipolo laser.
- Questi frustoli residui sono stati inviati all'anatomopatologo per essere analizzati istologicamente.

### **7.3.1 Risultati della sperimentazione clinica**

- La sorgente laser a doppia banda di emissione, piccola e di facile allocazione, ha sempre lavorato in modo ottimale, non ha prodotto rumori o eccessivi getti di calore, dimostrando un'eccellente semplicità operativa.

- L'utilizzo dello stesso resettoscopio che si usa per eseguire la TURP ha permesso all'urologo di lavorare in modo spedito e preciso prendendo subito confidenza con la nuova strumentazione; le procedure e le modalità operative sono infatti del tutto analoghe alla TURP, con la sola differenza che all'estremità del manipolo si ha la terminazione della fibra conica al posto dell'ansa diatermica.
- Il trattamento laser usato con il DUAL system è praticamente sovrapponibile al trattamento TURP; infatti per rimuovere i frustoli residui della laserizzazione si sono scambiati i soli manipoli.
- I frustoli residui della adenomectomia laser inviati per le analisi istologiche sono stati facilmente analizzati, a conferma del minimo danno prodotto dal DUAL laser (vedi Referto PDF n. 11-06032 del 22/02/2011, 5gr di frammenti di prostata, paziente S. C., di anni 70).
- La scelta di utilizzare fibre coniche invece che fibre *side firing* ha permesso di sfruttare al meglio l'elevata capacità termoablattiva del plasma prodotto in punta alle fibre. Ad ogni passaggio veloce e preciso il solco prodotto sul tessuto è risultato ampio circa 5 mm, consentendo di rimuovere l'adenoma prostatico in pochi passaggi. L'efficienza nel taglio è stata accompagnata da un'ottima emostasi che ha reso celere l'intervento, in quanto non vi sono stati problemi di visibilità endoscopica legati ai sanguinamenti, né i pazienti hanno avuto ematurie nel post operatorio.
- Eventuali sanguinamenti venivano dominati posizionando la fibra in prossimità (non a contatto) della perdita ematica ed erogando la stessa potenza laser.
- Una prova concreta dell'efficacia ablativo-coagulativa della nuova sorgente sta nei tempi di intervento, notevolmente inferiori rispetto a qualsiasi altra tecnica laser chirurgica conosciuta.
- Per gli interventi eseguiti settando una potenza in continua di 110W, i tempi di irradiazione laser richiesti per la rimozione dell'adenoma prostatico sono stati in media di 400 secondi (i tempi sono registrati sul display del laser), nei casi trattati con erogazione in continua di 120 W i tempi sono stati intorno ai 500 secondi. A questi tempi aggiungiamo altri 5 minuti nei casi della resezione dei frustoli con l'ansa diatermica (TURP), più il tempo per rimuovere i frustoli con la siringa (3 minuti), per un totale di circa 20 minuti, tenendo conto anche delle pause tra una procedura e l'altra necessarie per cambiare strumentazione (laser, elettrobisturi, siringa.). Utilizzando quindi il sistema DUAL laser, i tempi complessivi di esecuzione di un intervento di BPH con prostate di 50-60gr, oscillano tra i 15 e i 20 min. Se consideriamo che la resezione di una prostata di analoghe dimensioni eseguita con la TURP richiede in media 30 minuti, possiamo constatare che la nuova tecnica chirurgica laser da noi sperimentata comporta anche una riduzione dei tempi di intervento rispetto alla tecnica tradizionale TURP. Inoltre l'eccellente emostasi ottenuta ci permette di affermare che le tempistiche indicate non sono soggette alla variabile sanguinamenti, come accade sovente con la TURP. Per quanto riguarda il post operatorio, i pazienti non hanno avuto ematurie, né subito dopo l'intervento e neanche nei giorni successivi.

- Dei pazienti trattati con il sistema DUAL laser, 46 non hanno avuto nessuna complicazione, non hanno accusato particolari dolori o fastidi. Il catetere inserito in vescica a fine trattamento è stato rimosso in seconda giornata in quanto non vi erano sanguinamenti e non comparivano dolori o processi irritativi indotti da eventuali stress termici a carico dei tessuti sani.

- Due pazienti di anni 45 e 50 con prostate di circa 50 gr., pur con un trattamenti laser rapidi (intorno ai 400 secondi), senza sanguinamenti né apparenti problematiche, nel post operatorio hanno avuto spasmi e dolori uretrali per due giorni (il catetere è stato rimosso il quarto giorno).

In questi due casi è plausibile che non tanto il trattamento laser, ma la procedura di inserimento della strumentazione endoscopica non sia stata ben tollerata dal loro apparato urologico.

### **7.3.2 Conclusioni**

Con il sistema DUAL laser l'urologo ha a disposizione un sistema laser completo per la resezione prostatica, minimamente invasivo, operativamente semplice da allocare e da utilizzare, che garantisce interventi chirurgici esangui, con elevato grado di precisione ed accuratezza, con indubbi vantaggi per i pazienti. Alla base dell'efficacia di questo sistema c'è l'effetto combinato delle lunghezze d'onda a 1470 nm e a 980 nm che garantiscono un'ablazione efficiente e veloce del tessuto prostatico, con un'emostasi sufficiente, senza provocare inutili surriscaldamenti al residuo tessuto prostatico, senza il rischio di causare necrosi incontrollate o edemi ai tessuti sani. Dagli esiti istologici infatti si evidenziava che le due radiazioni provocavano un'ablazione omogenea e precisa contornata da uno spessore sottile (nell'ordine del decimo di millimetro) di coagulazione tissutale, senza danni profondi o edemi. Questo è di indubbio vantaggio per i pazienti in quanto non provoca processi irritativi o dolori nei giorni successivi all'intervento chirurgico.

Le eccellenti proprietà termoablative sono dovute all'elevato assorbimento della radiazione a 1470nm nell'acqua, presente nell'ambiente endourologico, che garantisce la formazione di un plasma. Il cromoforo acqua inoltre garantisce di lavorare in condizioni di sicurezza in quanto assorbe la quasi totalità della radiazione, con un'azione diretta sulla parte visibile del tessuto davanti alla fibra ottica. I tessuti che distano più di 5mm dalla fibra sono schermati dall'acqua, non interagiscono con la forza distruttiva della bolla di plasma e neppure col termo-spray di vapore e acqua calda prodotti dal plasma. Ciò consente un maggior controllo dell'intero processo di irraggiamento laser, senza il rischio di danneggiare accidentalmente tessuti sani lontani dalla zona d'intervento o provocare retrodanni non visibili per via endoscopica, come nel caso del KTP [11]. L'accoppiamento del laser a doppia lunghezza d'onda con fibre coniche rappresenta una scelta vincente, che sfrutta il fenomeno di formazione di plasma anche a basse densità di potenza per

irraggiare aree di tessuto più estese. La nostra scelta di utilizzare potenze in continua di 110-120W e di adoperare fibre coniche da 1000µm per veicolare la radiazione sul tessuto ha abbassato i tempi di intervento anche rispetto alla TURP, mantenendo un elevato grado di accuratezza e precisione, con perdite ematiche minime. Ciò comporta un postoperatorio privo di ematurie e di dolori per i pazienti fin dal primo giorno, riducendo i tempi di cateterizzazione e di conseguenza anche i tempi di ospedalizzazione.

Alla luce dei risultati ottenuti, il sistema DUAL laser a doppia banda di emissione 980+1470nm risulta meno invasivo e più efficiente delle altre metodiche chirurgiche laser HoREP (Ho-YAG) [1, 2, 6, 7, 12], PVP (KTP) [4, 5, 10, 11] etc, migliorativo anche rispetto alla tradizionale TURP.

Alla luce di questa sperimentazione clinica sembra plausibile prospettare che i trattamenti dell'adenoma prostatico con il DUAL Laser si potranno eseguire su casi selezionati, in *Day Hospital*, con vantaggi per i pazienti e notevoli riduzioni di costi per il sistema sanitario.

## **Bibliografia capitolo 7**

- [1] W. Cecchetti, S. Guazzieri, A. Tasca, M. Dal Bianco, F. Zattoni, F. Pagano: *980 nm Diode Laser and Fiber Optic Resectoscope in Endourological Surgery*. European Biomedical Optics Week, BIOS Europe '96
- [2] Gilling PJ, Fraundorfer MR. : *Holmium laser prostatectomy: a technique in evolution*. *Curr Opin Urol* (1998); 8 : 11–5.
- [3] S. A. Pierre, D. M. Albala: *The future of laser in urology*. *World J Urol* (2007); 25 : 275-283
- [4] Kaplan SA. : *AUA guidelines and their impact on the management of BPH: an update*. *Rev Urol* (2004); 6 (Suppl. 9) : S46–52.
- [5] A. J. Marks, J. M. H. Teichman: *Lasers in clinical urology: state of the art and new horizons*. *World J Urol* (2007); 25 : 227-233
- [6] Seitz et al. : *Diode laser treatment of human prostates – Clinical 6-month experience*. *Medical Laser Application* (2007); 22 : 232–237
- [7] Sandhu JS, Ng CK, Gonzalez RR, Kaplan SA, Te AE. : *Photoselective laser vaporization prostatectomy in men receiving anticoagulants*. *J Endourol* (2005); 19:1196–8.
- [8] Bachmann A, Ruszat R, Wyler S, Reich O, Seifert HH, Muller A, et al. : *Photoselective vaporization of the prostate: the basel exp. after 108 procedures*. *Eur Urol* (2005); 47:798–804.
- [9] Elzayat EA, Elhilali MM. : *Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): the endourologic alternative to open prostatectomy*. *Eur Urol* (2006); 49:87–91.
- [10] Malek RS, Kuntzman RS, Barrett DM. : *Photoselective potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the benign obstructive prostate: observations on long-term outcomes*. *J Urol* (2005);174:1344–1348.
- [11] Reich O, Bachmann A, Siebels M, Hofstetter A, Stief CG, Sulser T.: *High power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients*. *J Urol* (2005);173:158–160.
- [12] L. Ruggera, W. Cecchetti, S. Vitulo, P. Beltrami, F. Zattoni: *Sperimentazione in vitro di un laser a 1470nm, potenziali applicazioni in Endourologia*”. 9° Congresso Nazionale Associazione Italiana di Endourologia, *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2010; 82, 1, Supplemento 1.