



“ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ LASERS ΣΤΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ”



Διδάσκοντες: Μ. Μακροπούλου, Α. Παπαγιάννης

1^ο ΜΕΡΟΣ: “Εφαρμογές των lasers στη Βιοϊατρική”

(η βασική ύλη του πρώτου μέρους καλύπτεται από το βιβλίο «**Ιατρικά Lasers-Επιστήμη και Κλινική Εφαρμογή**», των J.A.S. Caruth και A.L. McKenzie, σε μετάφραση, σύγχρονη ενημέρωση και επιμέλεια των Α.Α. Σεραφετινίδη και Μ. Μακροπούλου)



**ΣΕΜΦΕ, 9ο εξάμηνο
ΑΘΗΝΑ, Ακαδ. Έτος 2008-9**



ΒΙΟΦΥΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΜΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ LASER ΜΕ ΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ

Μυρσίνη Μακροπούλου

*Αναπλ. Καθηγήτρια Τομέα Φυσικής, Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών
και Φυσικών Επιστημών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα*



**ΣΕΜΦΕ, 9ο εξάμηνο
ΑΘΗΝΑ, Ακαδ. Έτος 2008-9**

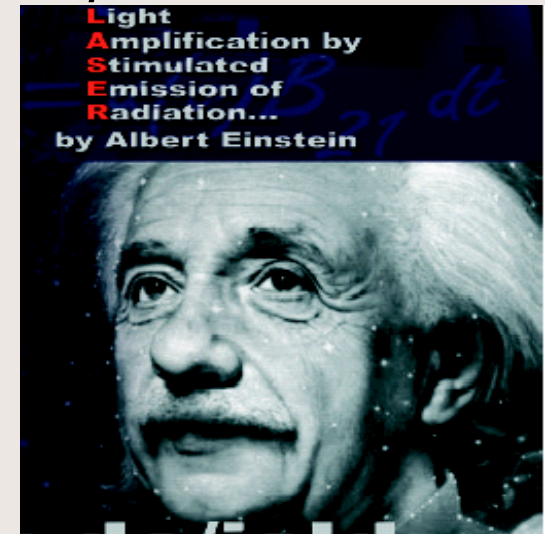


ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ LASERS ΣΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ



Πολλά θέματα-άρθρα που σχετίζονται με σύγχρονες έρευνες και εφαρμογές των laser στη Βιολογία και την Ιατρική εμφανίζονται στα επιστημονικά περιοδικά:

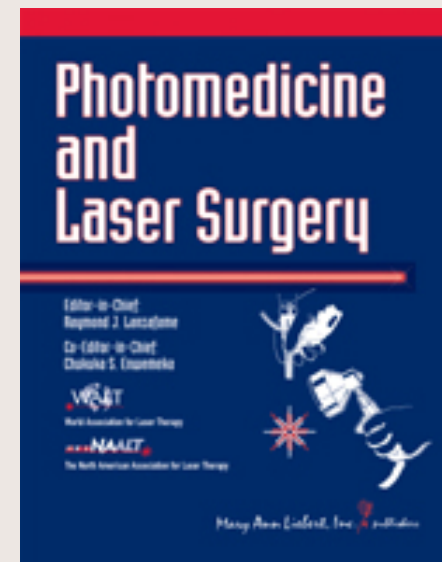
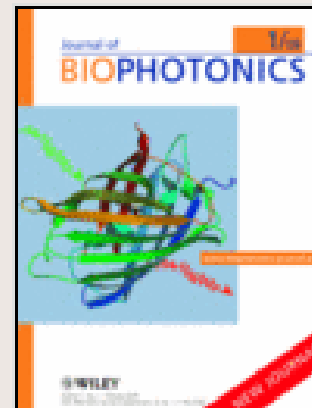
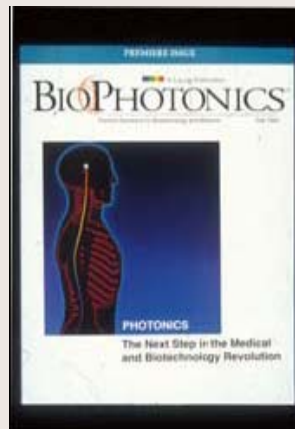
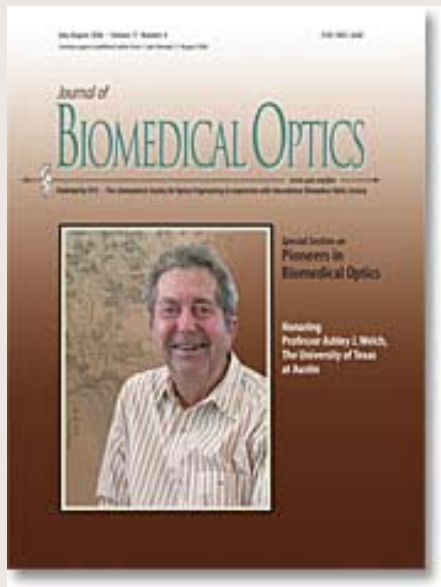
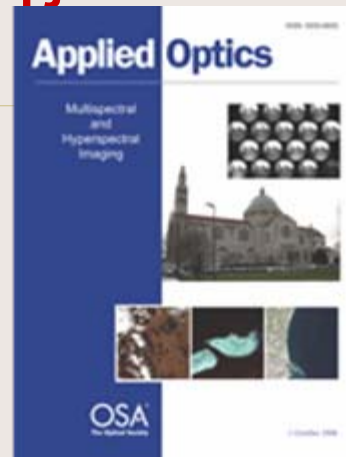
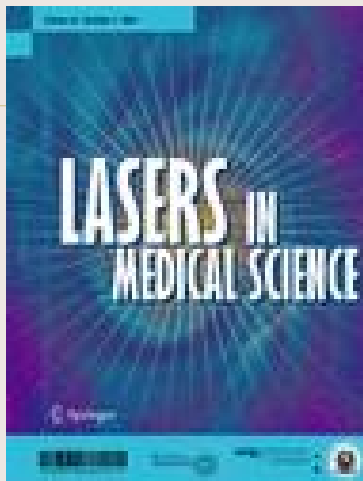
- Physics in Medicine and Biology,
- Lasers in Medical Sciences
- Optical Biophysics,
- Journal of Biomedical Optics,
- Lasers in Surgery and Medicine,
- Applied Optics,
- Optical Engineering,
- Photochemistry and Photobiology,



Laser

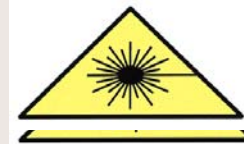


Μερικά επιστημονικά περιοδικά της Ιατρικής Φυσικής των Laser





ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ LASERS ΣΤΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ



ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Αναλυτικές τεχνικές, κυτταρομετρία ροής, συντονισμός πλασμονίων επιφανείας,

οπτική τομογραφία, φασματοσκοπία, ολογραφική απεικόνιση

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

χειρουργική με laser, φωτοδυναμική θεραπεία, λαπαροσκοπική χειρ/κή, χειρουργική σε έμβρυο,

ΕΡΕΥΝΑ

μικροσκοπία σάρωσης, παγίδευση μορίων, συντονισμός πλασμονίων επιφανείας,

**ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ**

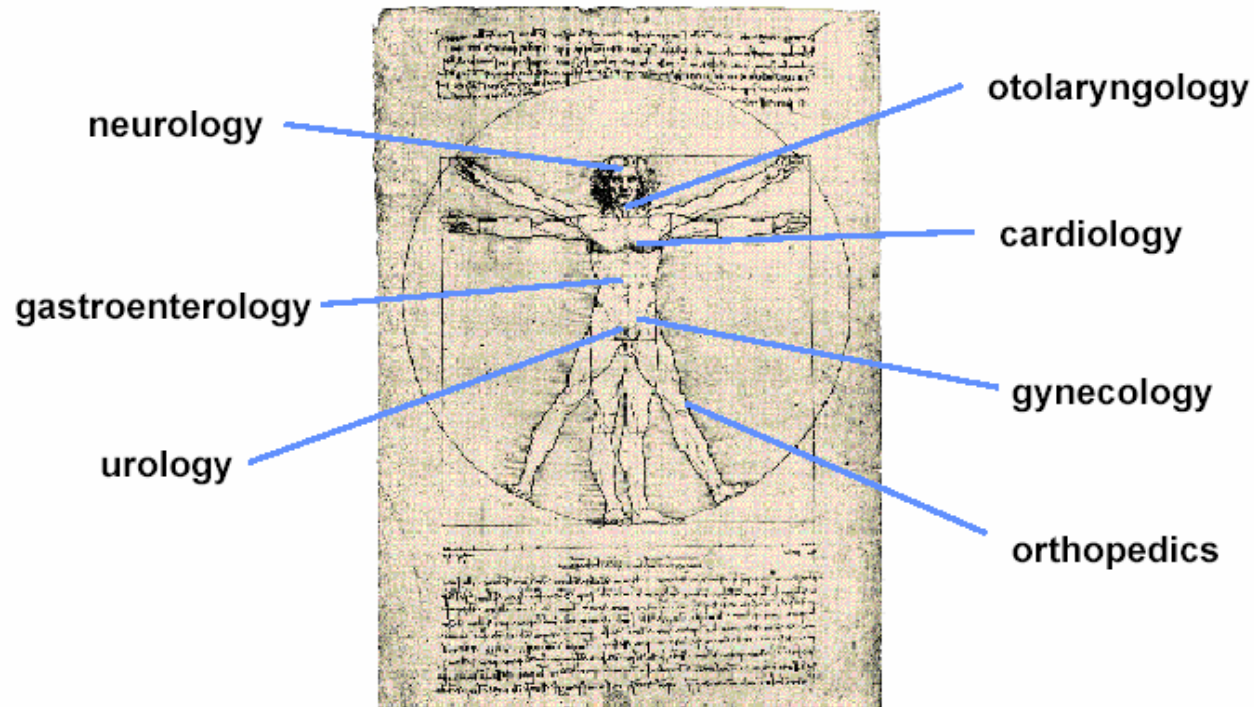
ιατρικά lasers, πηγές φωτός, αισθητήρες, νανοτεχνολογία, βιο-chips



ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ LASERS ΣΤΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ



Laser therapies are used in many fields of medicine





BIOΦΩΤΟΝΙΚΗ



“The application of light and other forms of radiant energy to the life sciences and medicine”



PHOTONICS

- ▶ laser physics
- ▶ electro-optics
- ▶ fiber optics
- ▶ sensors
- ▶ imaging

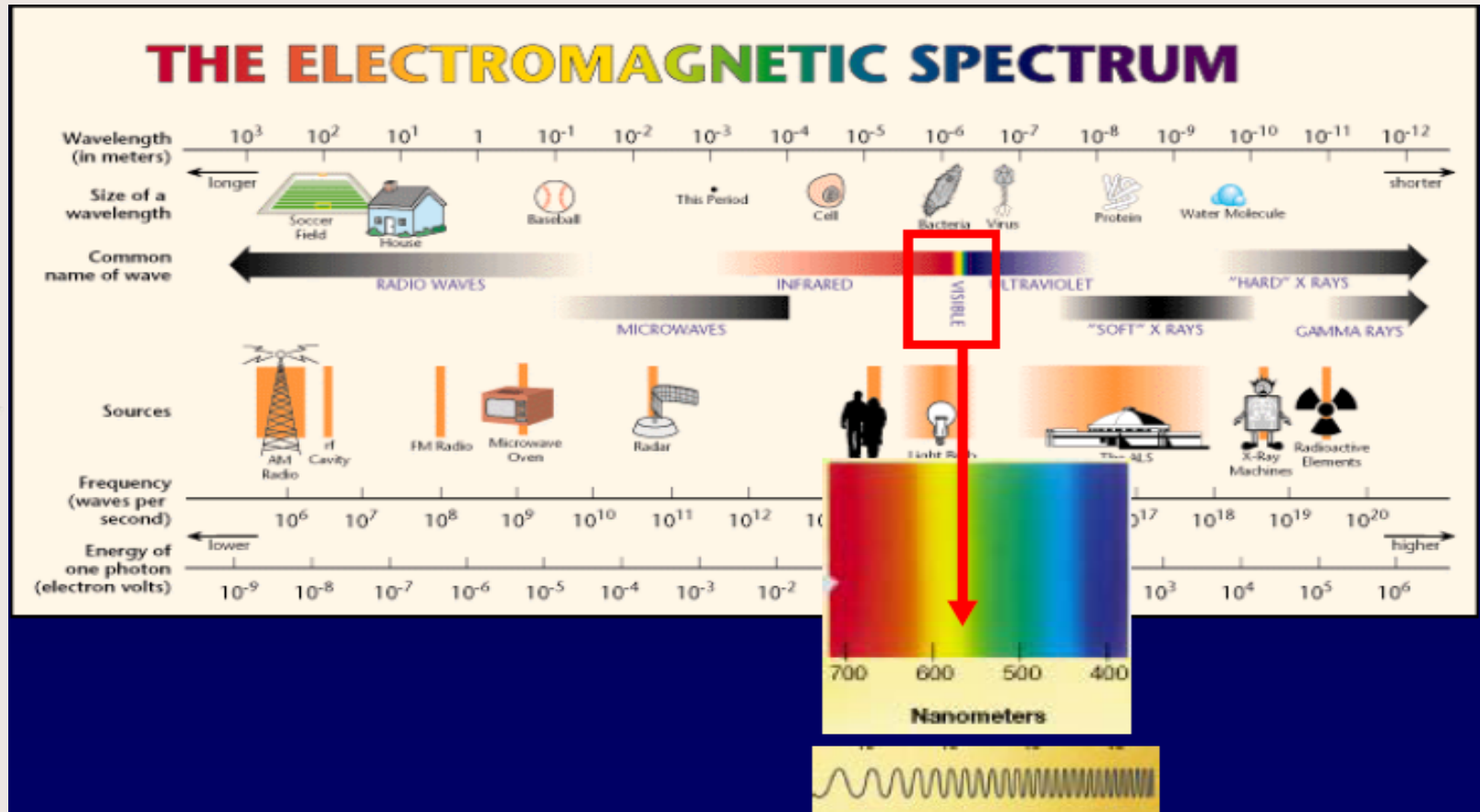
BIOPHOTONICS

- ▶ optical diagnostics/light therapy
- ▶ bioimaging/biosensing
- ▶ tissue engineering
- ▶ light manipulations of cells

BIOMEDICAL SCIENCE

- ▶ cell and molecular biology
- ▶ medical science
- ▶ new biomaterials

Το φάσμα της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας

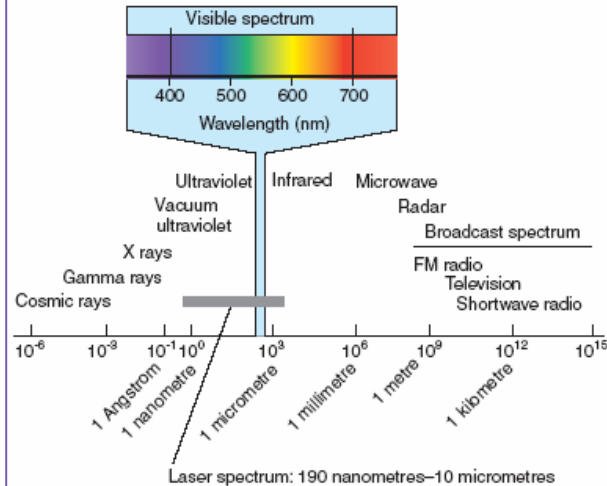




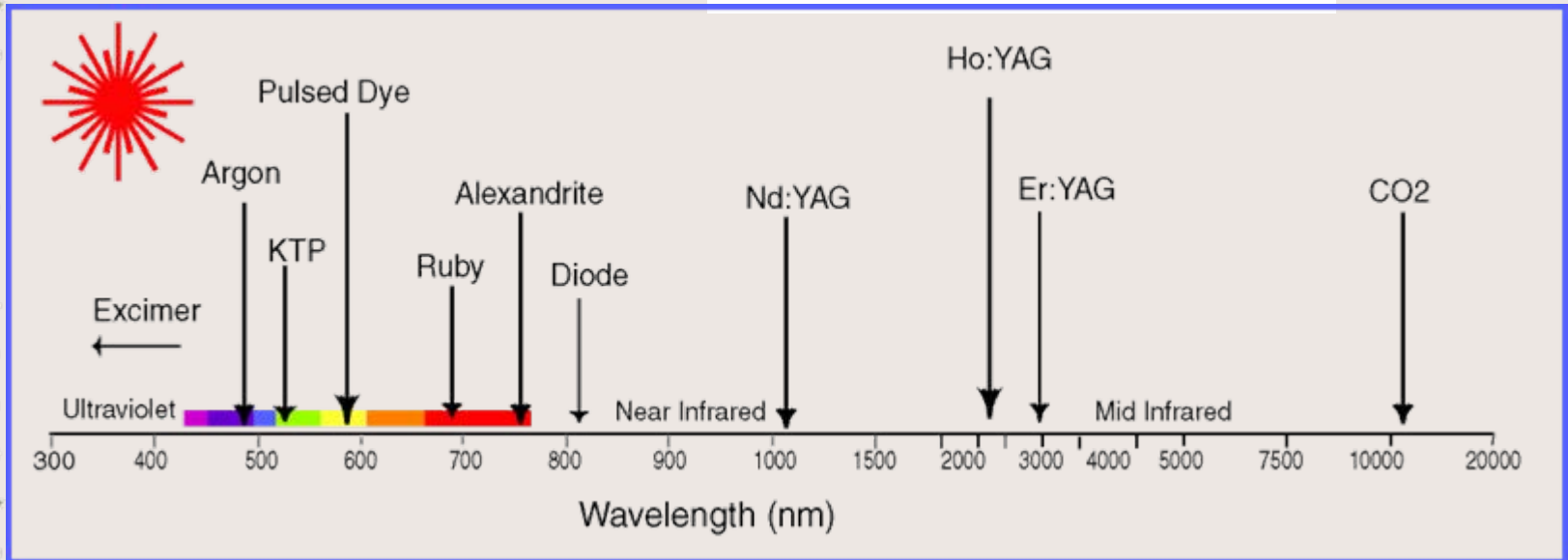
Η ακτινοβολία laser και η σχέση της με το φάσμα της Η/Μ ακτινοβολίας



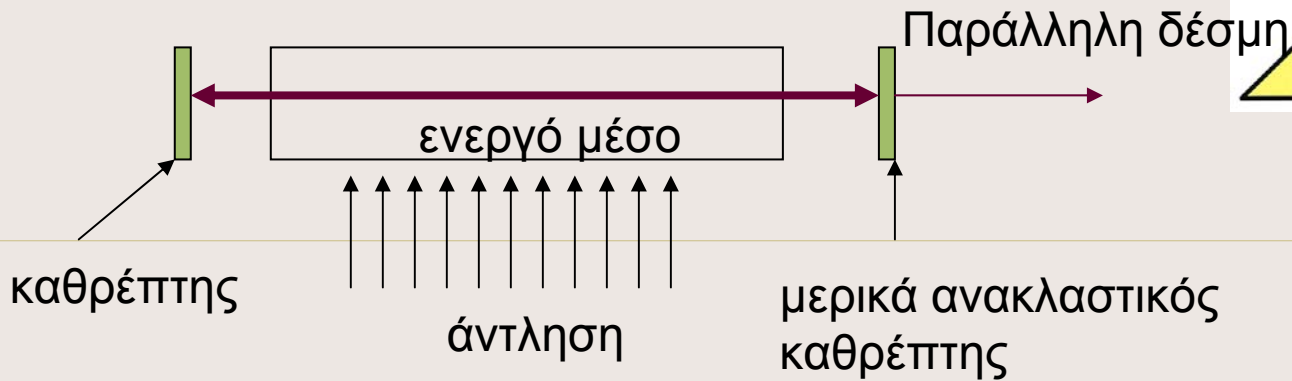
I The radiant energy/electromagnetic spectrum



Ιατρικά laser στο οπτικό φάσμα



• Ιδιότητες της ακτινοβολίας laser



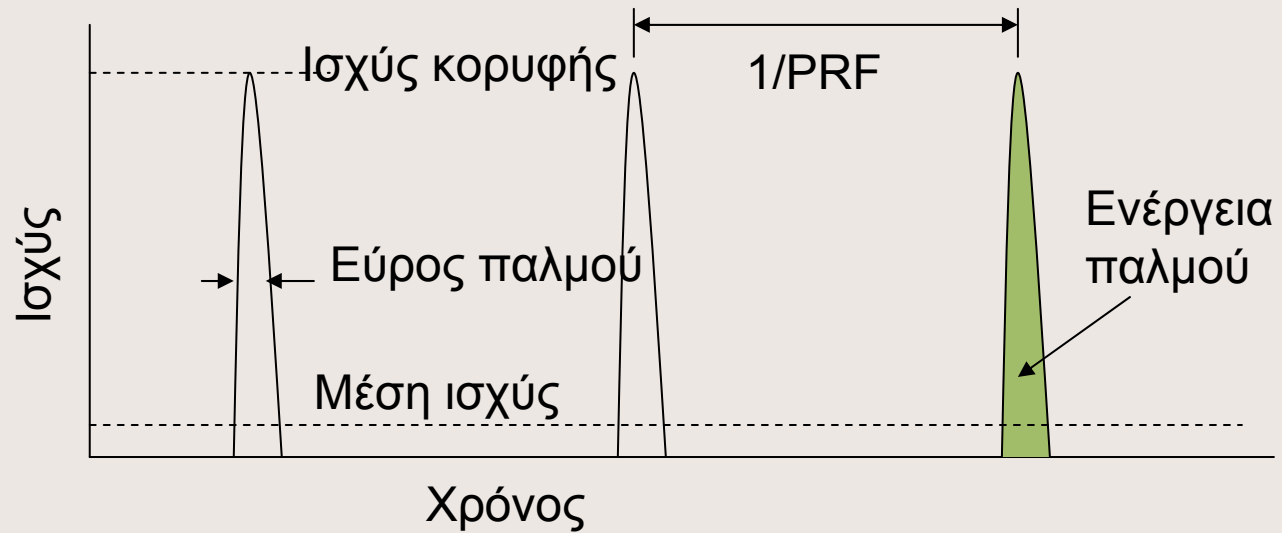
Χρήσιμες ιδιότητες της δέσμης laser

- a) Συμφωνία
 - b) Κατευθυντικότητα
 - c) Μονοχρωματικότητα
 - d) Λαμπρότητα
 - e) Συνεχής ή παλμική λειτουργία
- Η δέσμη μπορεί να εστιασθεί σε κηλίδα της τάξης του μήκους κύματος και να οδηγηθεί αποτελεσματικά σε οπτική ίνα.
- Επιλεκτική μοριακή απορρόφηση
- Μεγάλη ισχύς - ειδικές δράσεις
- Προϋπόθεση για κάποιες εφαρμογές

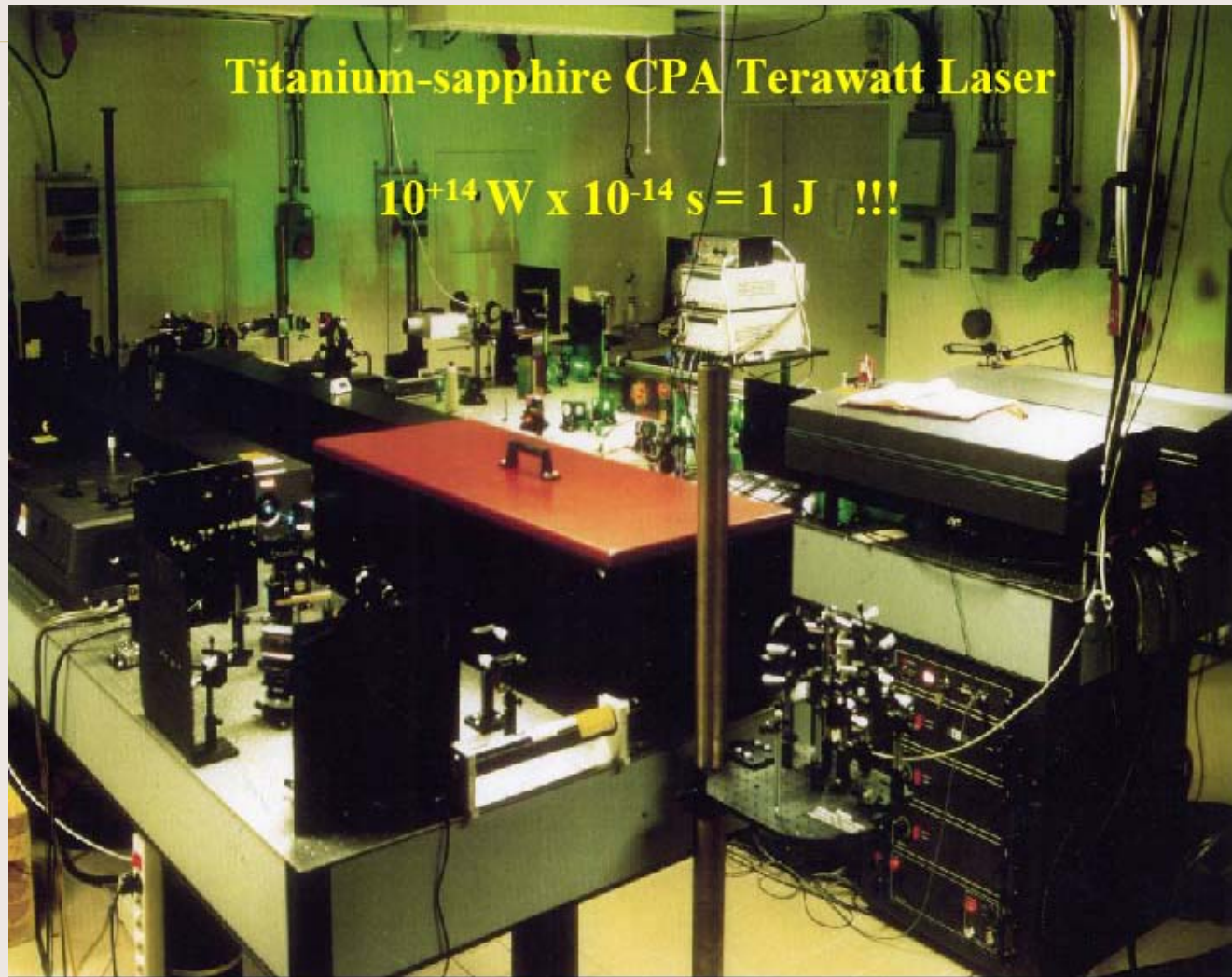


- Ιδιότητες της ακτινοβολίας laser

Παλμική λειτουργία



■ Παλμική λειτουργία – femtosecond
laser



Titanium-sapphire CPA Terawatt Laser

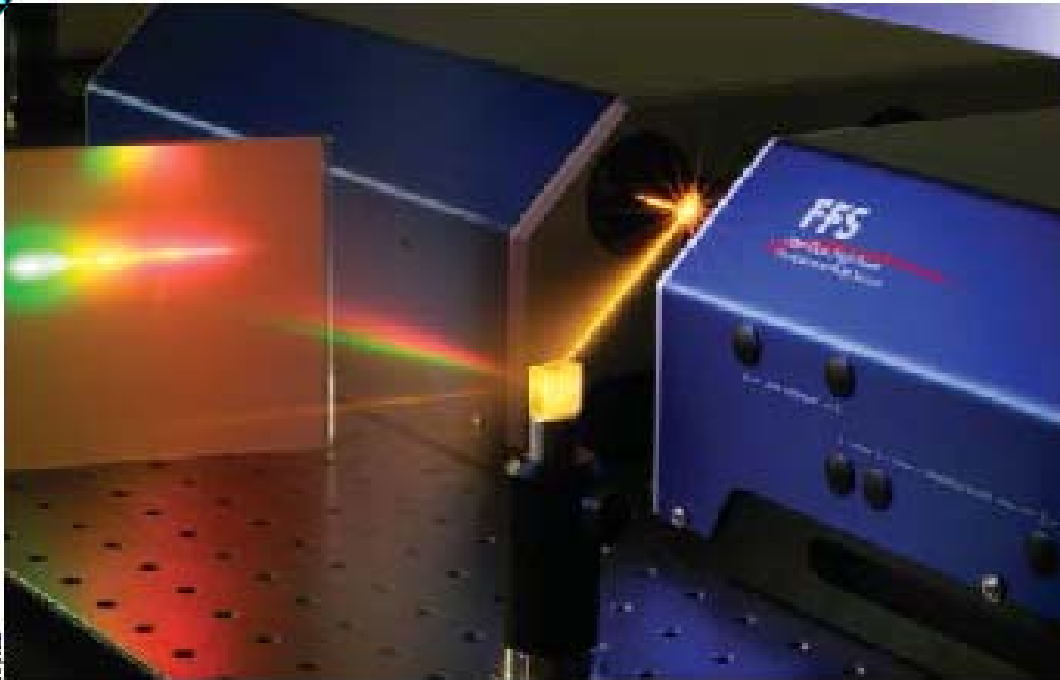
$$10^{14} \text{ W} \times 10^{-14} \text{ s} = 1 \text{ J} \text{ !!!}$$



Μονοχρωματικότητα (;)

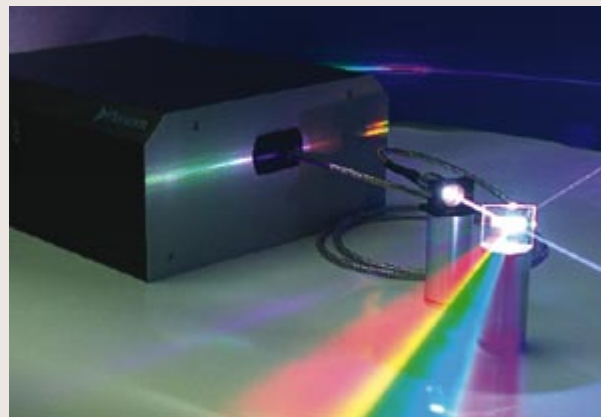


• Ιδιότητες της ακτινοβολίας laser



One of the hottest applications of ultrafast technology is supercontinuum or 'white light' generation.

Προσπάθειες
για «λευκό»
laser





Η βιολογική δράση της ακτινοβολίας laser εξαρτάται από τις:

Φυσικές παραμέτρους της ακτινοβολίας

- ♦ μήκος κύματος
- ♦ πυκνότητα ενέργειας
- ♦ πυκνότητα ισχύος
- ♦ χρόνος αλληλεπίδρασης

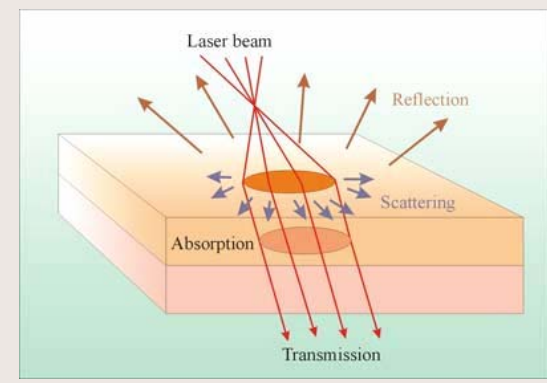
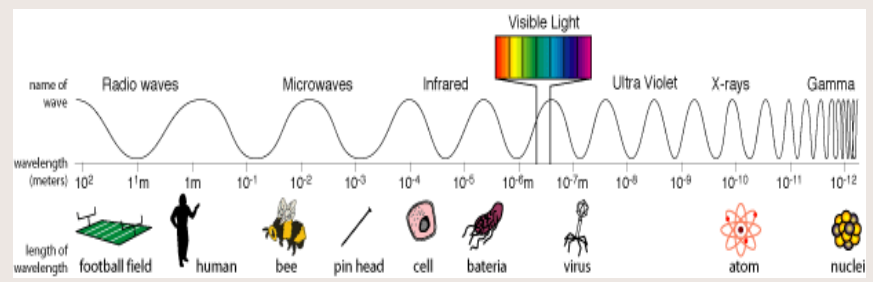
Οπτικές ιδιότητες του στόχου

- ♦ ανάκλαση
- ♦ διάδοση
- ♦ διάχυση
- ♦ απορρόφηση

Θερμικές ιδιότητες του στόχου

- ♦ θερμική αγωγιμότητα
- ♦ χρόνος θερμικής αποκατάστασης
- ♦ συντελεστής απορρόφησης

Μηχανικές ιδιότητες του στόχου

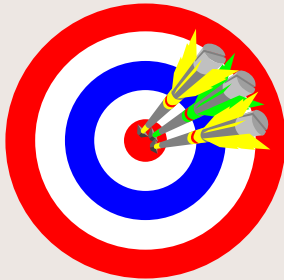




Από την Ιατρική στη Νανοϊατρική



*Ποιός είναι
ο στόχος*



*στις
βιοϊατρικές
εφαρμογές
των laser;*

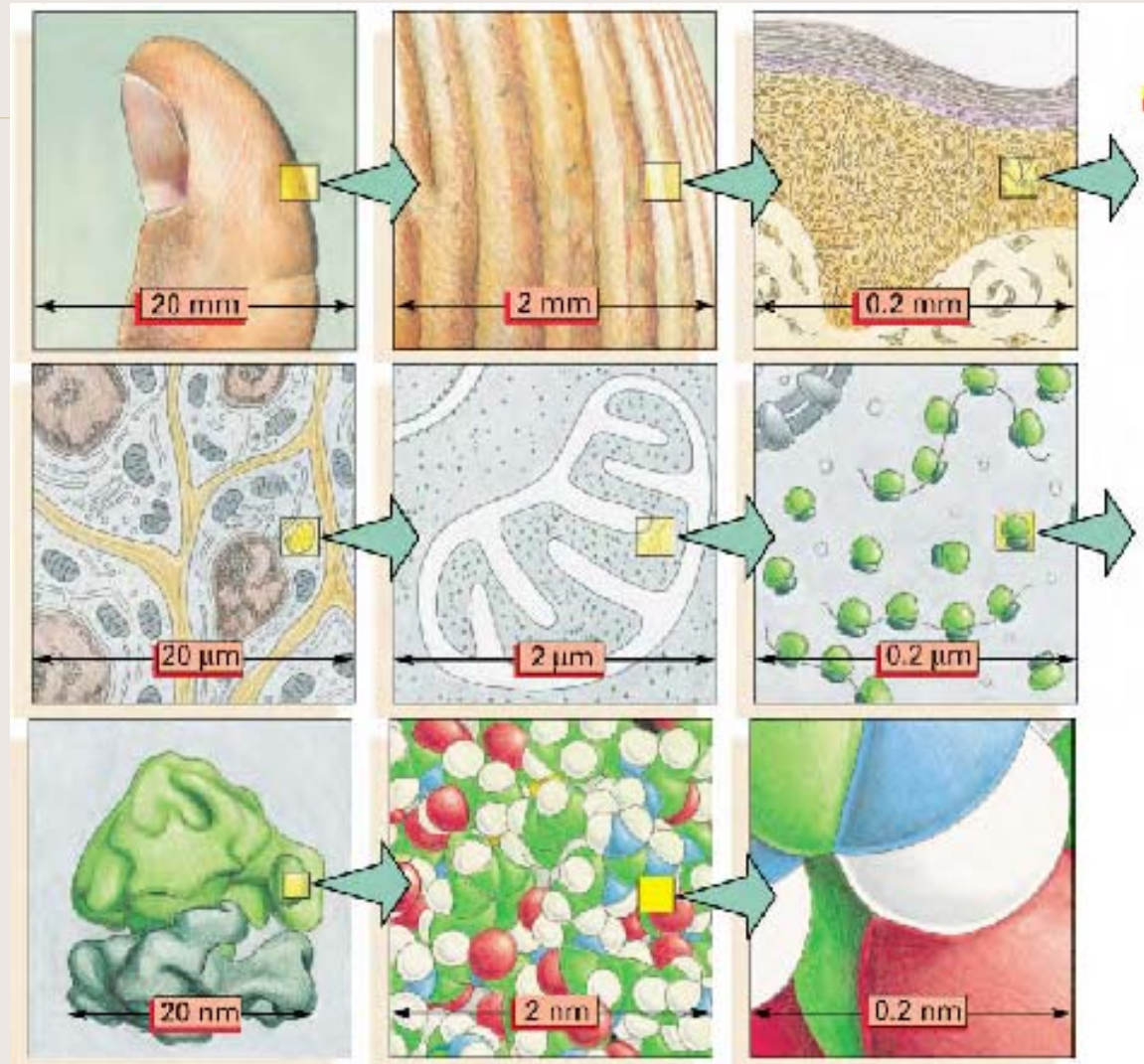
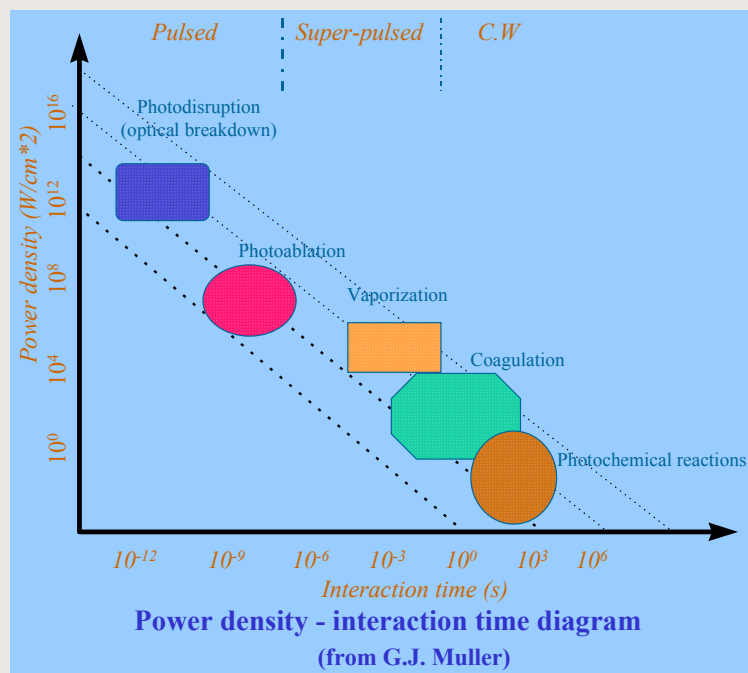


Figure 9-1 part 3 of 3. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ LASER ΣΕ ΒΙΟΔΟΜΕΣ

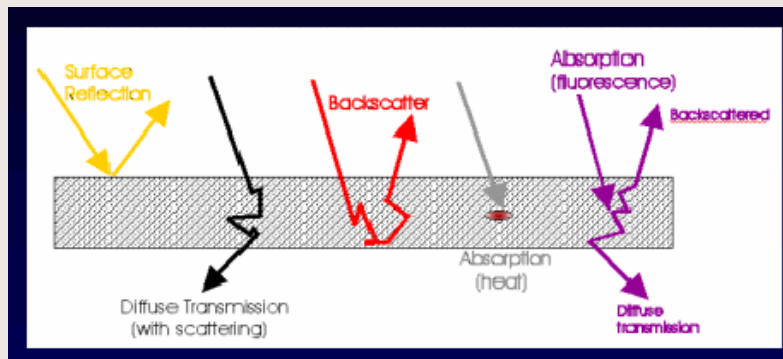
Η φωτεινή ενέργεια που απορροφάται από την έμβια ύλη μετατρέπεται σε ενέργεια χημικών δεσμών, σε θερμότητα, σε μηχανική ενέργεια (κύματα πίεσης), ενέργεια ηλεκτρικού πεδίου ή ακόμη και σε φωτεινή ενέργεια (φθορισμός – φωσφορισμός). Ανάλογα με το μηχανισμό ενεργειακής μετατροπής, τα φωτοβιολογικά αποτελέσματα διακρίνονται σε: **φωτο-χημικά**, **φωτο-θερμικά** και **φωτο-μηχανικά αποτελέσματα**.





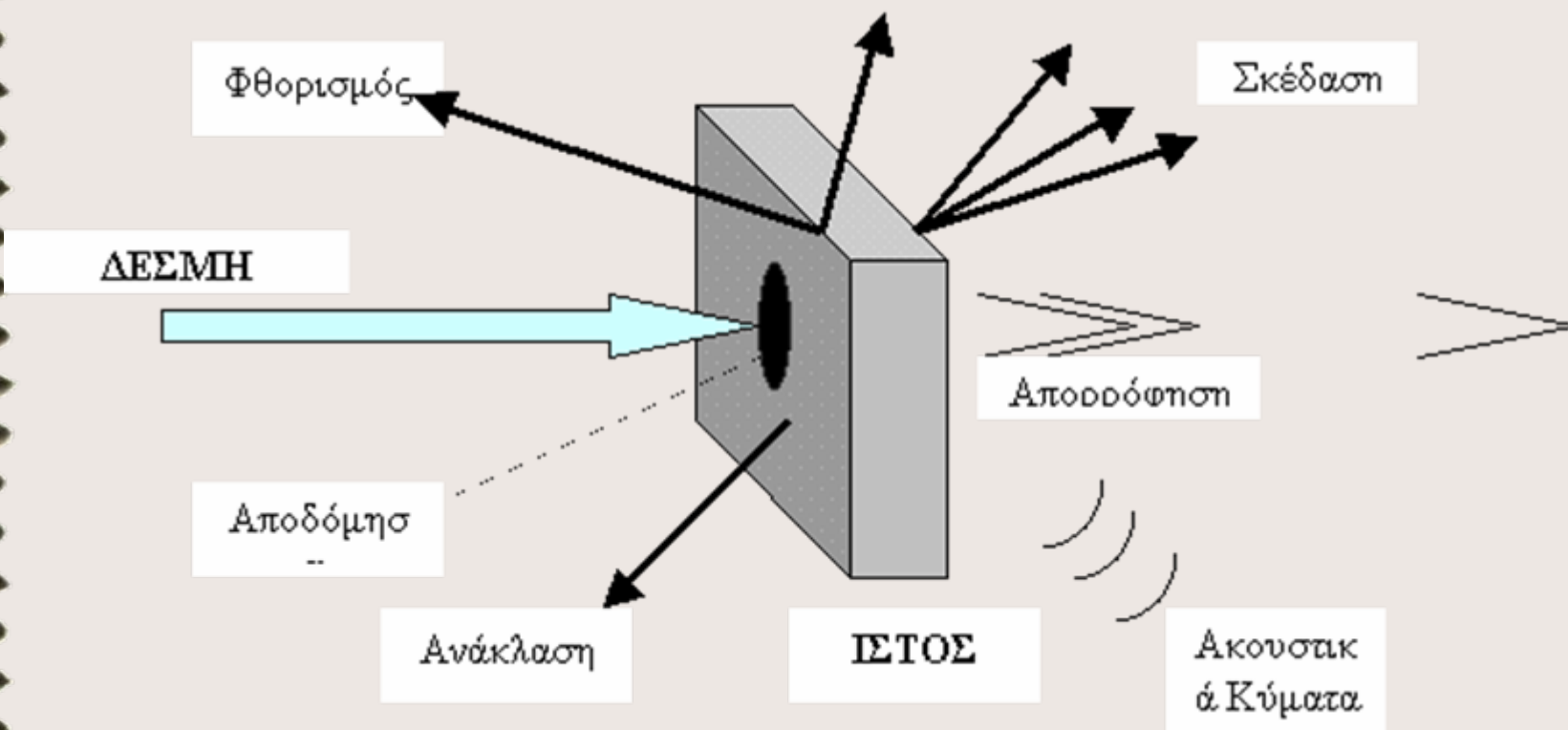
■ **Ανάλογα με τις οπτικές ιδιότητες του έμβιου στόχου θα έχουμε:**

- **Απορρόφηση της ακτινοβολίας**, που οδηγεί κύρια σε θεραπευτικές εφαρμογές (χειρουργικές τομές, λιθοτριψία, φωτοδυναμική θεραπεία, θεραπεία αιμαγγειωμάτων, φωτοπηξία, βιοδιέγερση κ.λ.π.) ή σε φωτοδιάγνωση μέσω του laser επαγόμενου φθορισμού.
- **Ανάκλαση/σκέδαση της ακτινοβολίας**, που οδηγεί κύρια σε διαγνωστικές εφαρμογές (οπτική τομογραφία, κυτταρομετρία ροής, μικροσκοπία ατομικής δύναμης, ολογραφία), αλλά πολύ πρόσφατα και σε ειδικές «θεραπείες» (π.χ. τεχνητή γονιμοποίηση ωαρίου και «σύντηξη» κυττάρων).





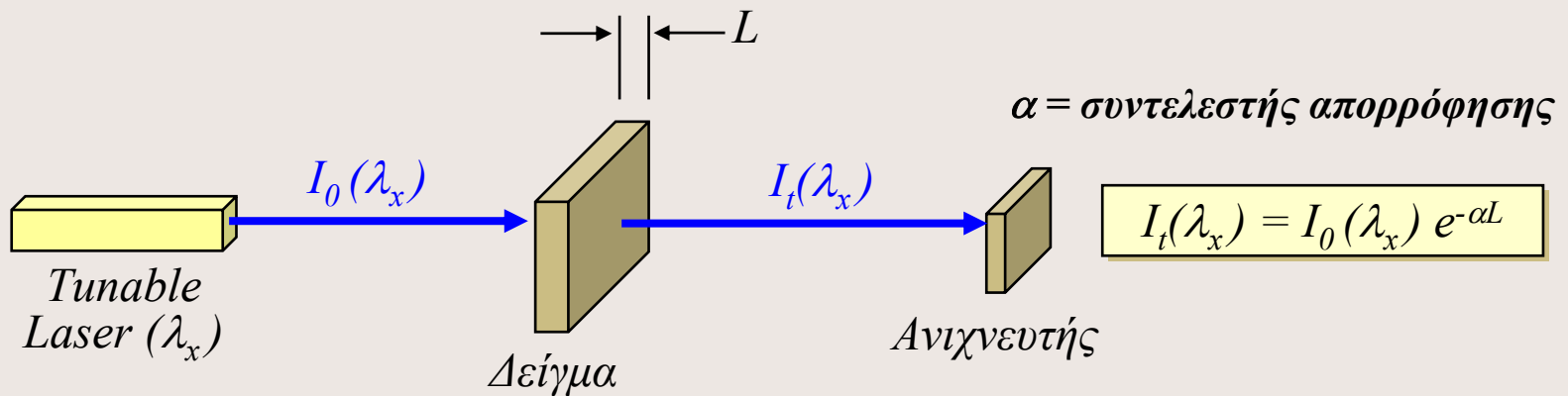
■ Πρωταρχική φυσική αλληλεπίδραση ακτινοβολίας laser – ιστών



Σχηματική απόδοση του προσπίπτοντος και σκεδαζόμενου φωτός από επίπεδη βιολογική διεπιφάνεια ιστού – αέρα

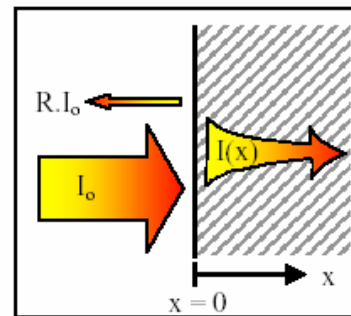


Διαπερατότητα – απορρόφηση



$$I(x) = (1-R) \cdot I_0 \cdot e^{-\alpha x}$$

- Where:
- $I(x)$ = transmitted intensity at point 'x' (W/cm^2)
 - I_0 = intensity incident at surface (W/cm^2)
 - R = surface reflectivity (fraction)
 - x = depth into tissue (cm)
 - α = optical absorption coefficient (cm^{-1}),



**Απορρόφηση
(απλή
μαθηματική
προσομοίωση
σύμφωνα με
το νόμο του
Lambert-Beer)**

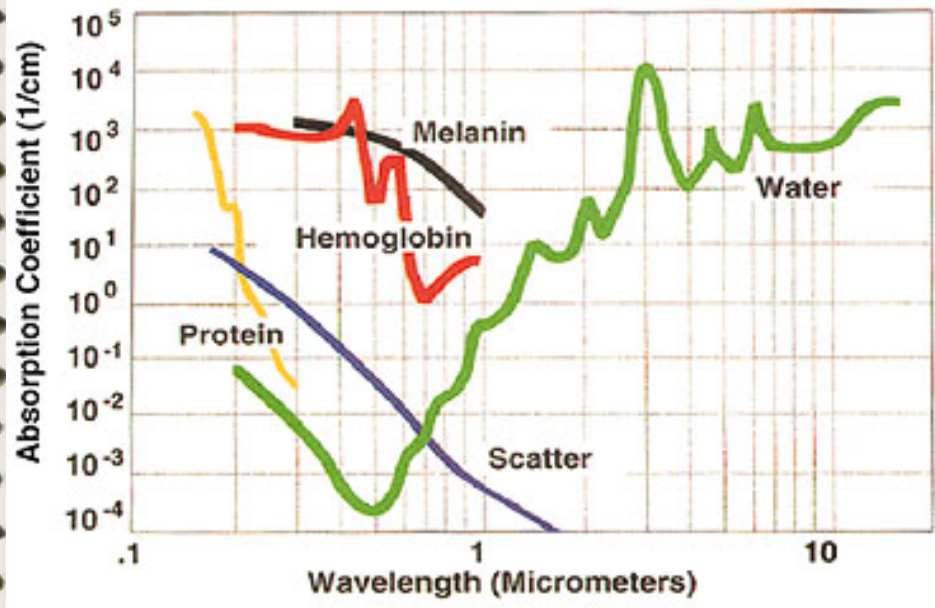


Σκέδαση της ακτινοβολίας laser

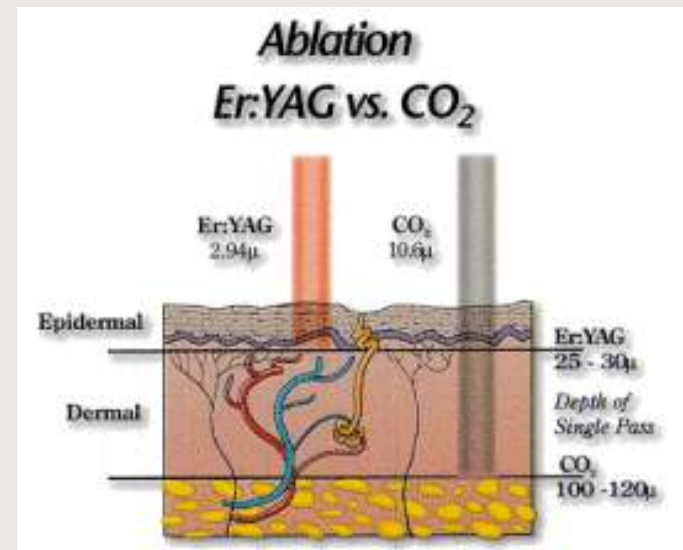




Απορρόφηση



Συντελεστές απορρόφησης διαφόρων βιομορίων ως συνάρτηση του μήκους κύματος



Βάθος διείσδυσης υπέρυθρης ακτινοβλίας laser στο δέρμα



■ Απορρόφηση

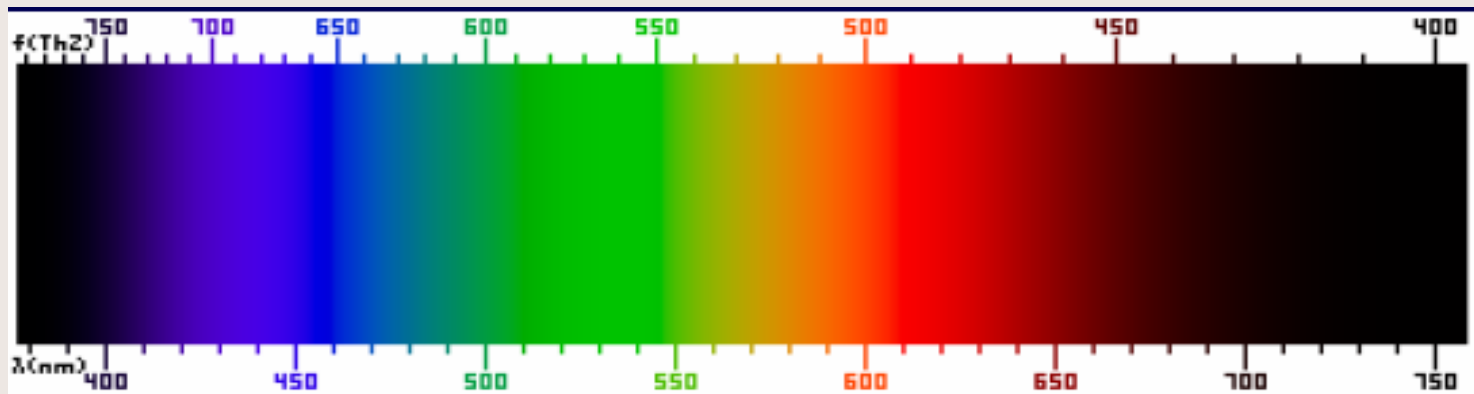
1. Εξαρτάται από τη συγκέντρωση και το φάσμα απορρόφησης ορισμένων μορίων («**χρωμοφόρα**») του κάθε ιστού.
2. Εξαρτάται από το μήκος κύματος της προσπίπτουσας ακτινοβολίας:

● UV - απορροφούν ισχυρά οι πρωτεΐνες.

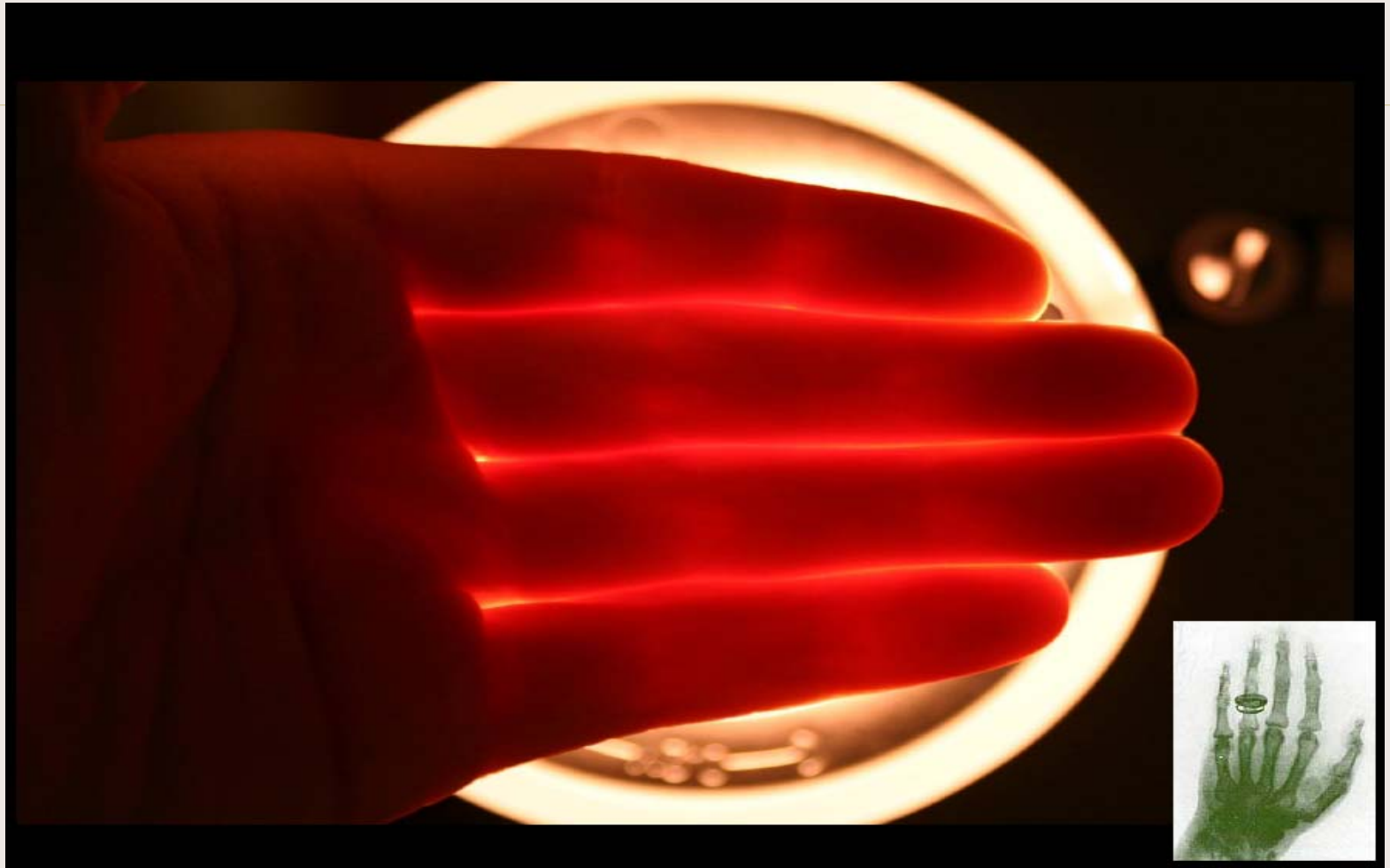
✚ Ορατό - απορροφούν η αιμοσφαιρίνη, η μελανίνη και άλλα χρωμοφόρα συστατικά των ιστών.

🏠 700 - 900 nm - το λεγόμενο “οπτικό παράθυρο” όπου η απορρόφηση ελαχιστοποιείται (μέγιστο βάθος διείσδυσης) στους ιστούς.

★ IR - απορροφά κυρίως το νερό, με μέγιστο στα 2.95 μm.



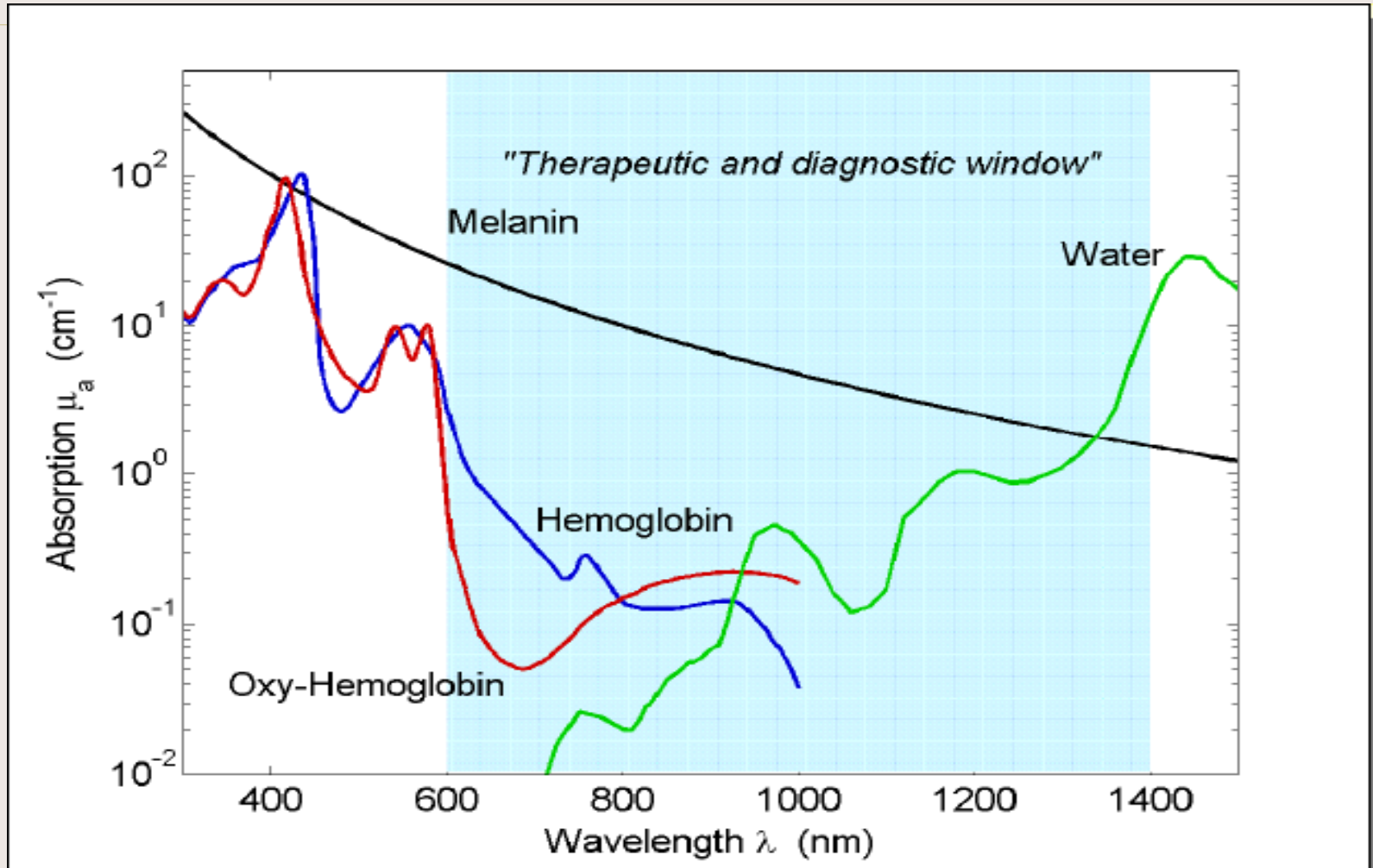
■ Διάδοση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στους ιστούς



*(Από: Stefan Andersson-Engels, Lund University, Department of Physics,
Lund, Sweden)*



«Οπτικό παράθυρο»





■ Σκέδαση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας



Μέγεθος βιοδομής \ll μήκος κύματος του φωτός: **Rayleigh scattering.**

Μέγεθος βιοδομής \sim μήκος κύματος του φωτός : **Mie scattering.**



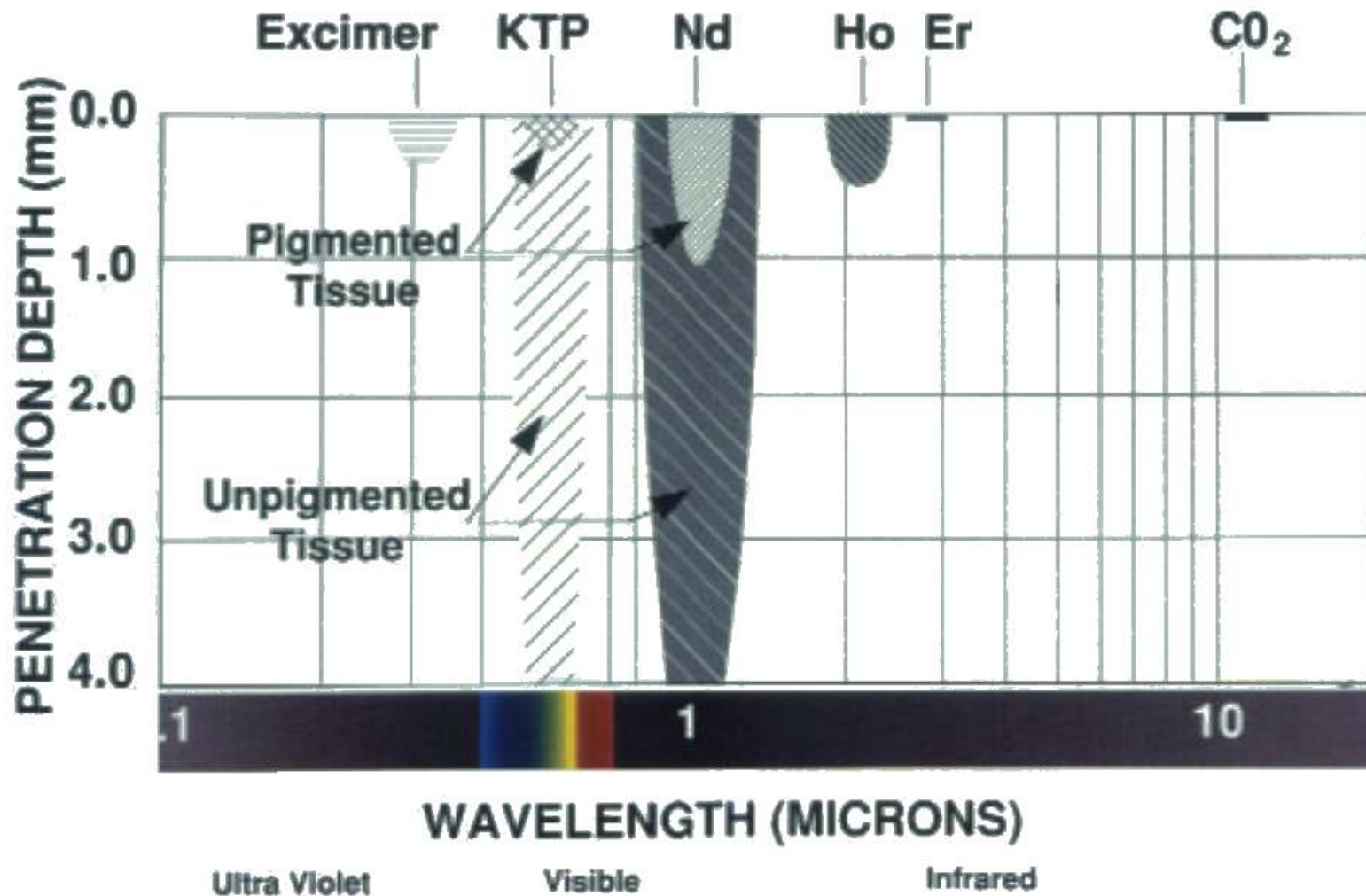
Rayleigh scattering: μπλε
χρώμα του ουρανού



Mie scattering: λευκό
χρώμα σύννεφου

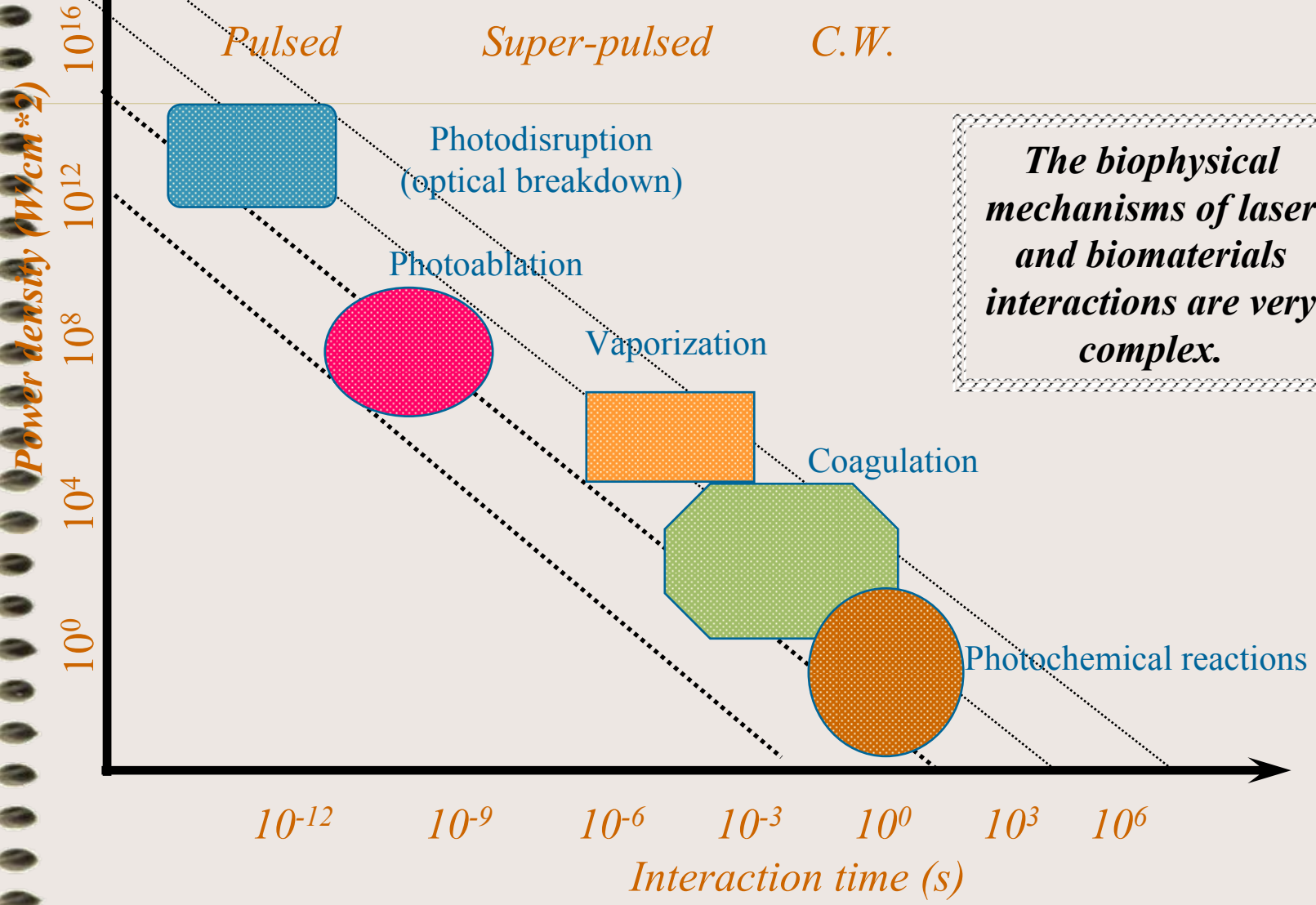


Βάθος διείσδυσης \Rightarrow [συντελεστής απορρόφησης]⁻¹





Βιοφυσική αλληλεπίδραση ακτινοβολίας laser – ιστών



The biophysical mechanisms of laser and biomaterials interactions are very complex.



ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ



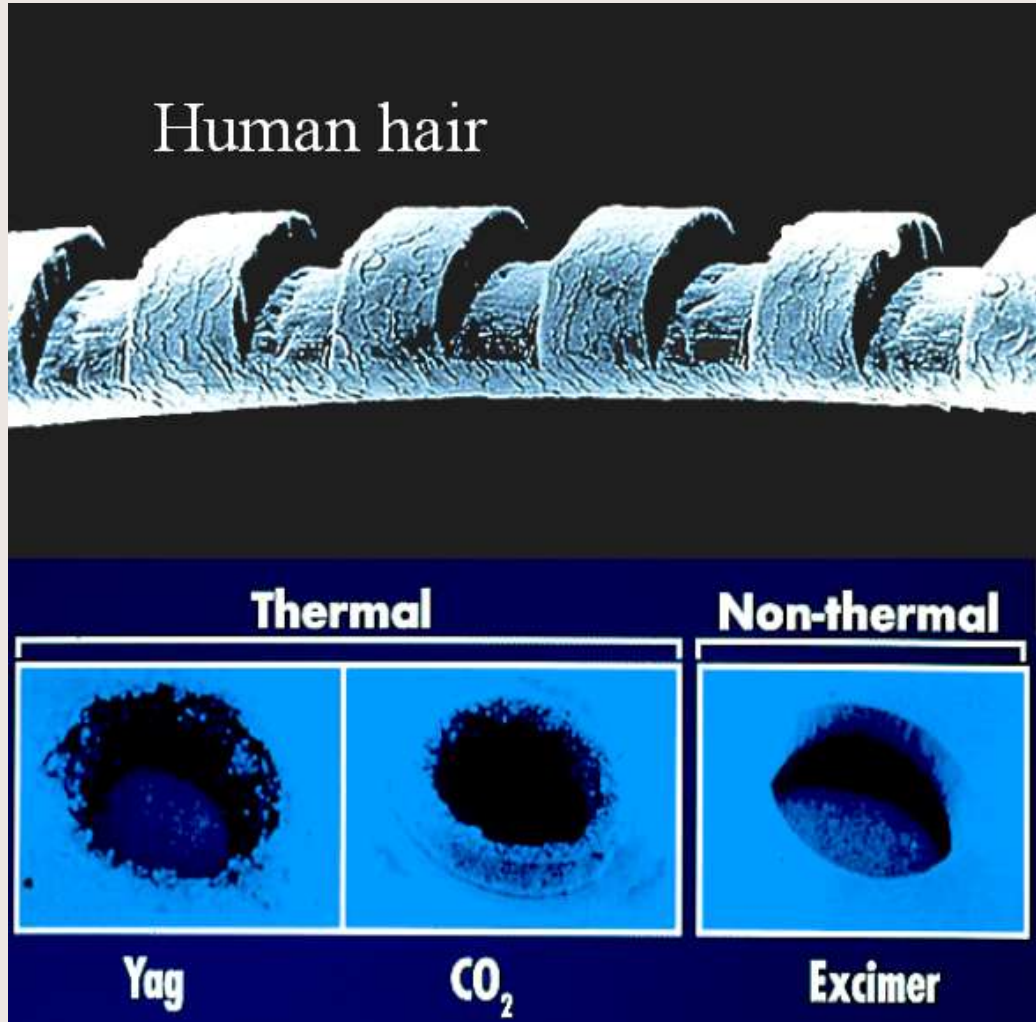
LASER ME THN EMBIA YΛH

Όταν η ηλεκτρομαγνητική ενέργεια από μια πηγή laser προσπίπτει σε έμβιο στόχο και απορροφάται από αυτόν, μετατρέπεται σε κάποια άλλη μορφή ενέργειας, π.χ. ενέργεια χημικών δεσμών, θερμότητα, μηχανική ενέργεια (κύματα πίεσης), ενέργεια ηλεκτρικού πεδίου ή ακόμη και σε φωτεινή ενέργεια (φθορισμός – φωσφορισμός). Ανάλογα με το μηχανισμό αυτής της ενεργειακής μετατροπής, μπορούμε να χωρίσουμε τα φαινόμενα που δημιουργεί η ακτινοβολία laser πάνω στους ιστούς σε θερμικές και μη θερμικές διαδικασίες. Σε κάθε μία από αυτές τις κατηγορίες υπάρχουν δύο κύριοι τρόποι δράσης:

- **Θερμικές διαδικασίες - πήξη, ατμοποίηση**
- **Μη θερμικές διαδικασίες - φωτομηχανική δράση, φωτοχημική δράση**



ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ LASER



Ακρίβεια
τομής

Θερμικές
διαδικασίες
και
Μη θερμικές
διαδικασίες



ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

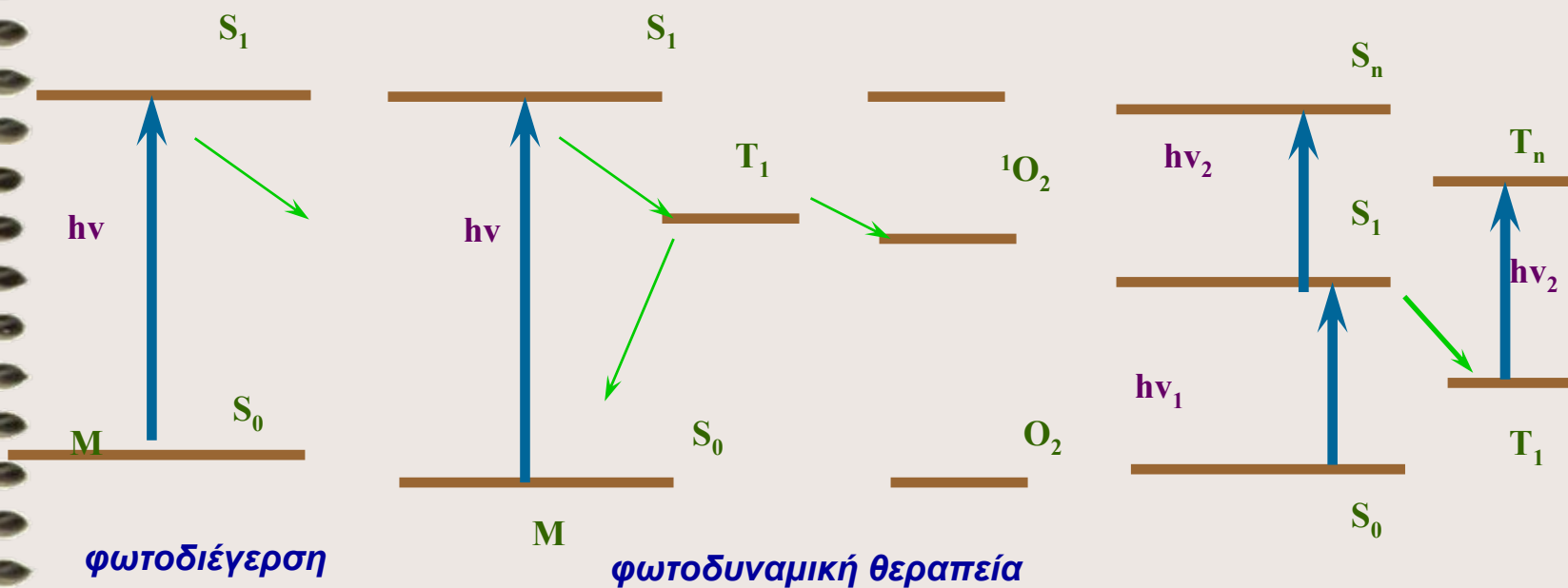


❖ Μονο-φωτονική διέγερση:

Απορρόφηση ενός φωτονίου $h\nu$ με επακόλουθη φωτοβιοχημική αντίδραση (φωτοδιέγερση, φωτοδυναμική θεραπεία)

❖ Πολυ-φωτονική διέγερση:

Απορρόφηση δύο ή περισσότερων φωτονίων $h\nu_1$, $h\nu_2$ κ.λ.π. και φωτοδιέγερση από τη θεμελιώδη στάθμη S_0 σε singlet S_1 και S_n ή σε triplet T_1 .





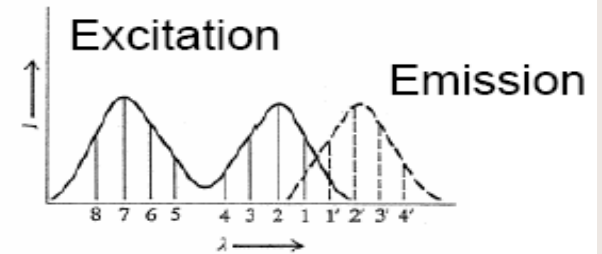
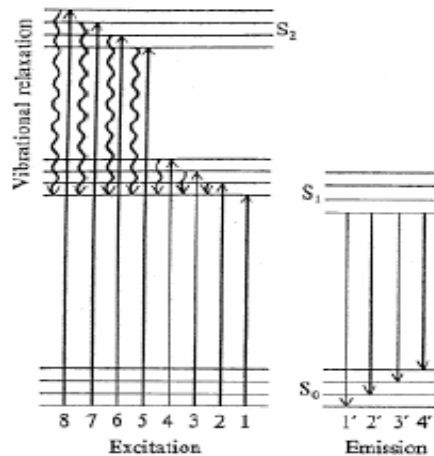
Φωτοχημική δράση των laser



Το φάσμα εκπομπής είναι μετατοπισμένο σε σχέση με το μήκος κύματος διέγερσης των φωτοεπαγόμενων αντιδράσεων

First excited electronic energy level

Ground (unexcited) electronic energy level

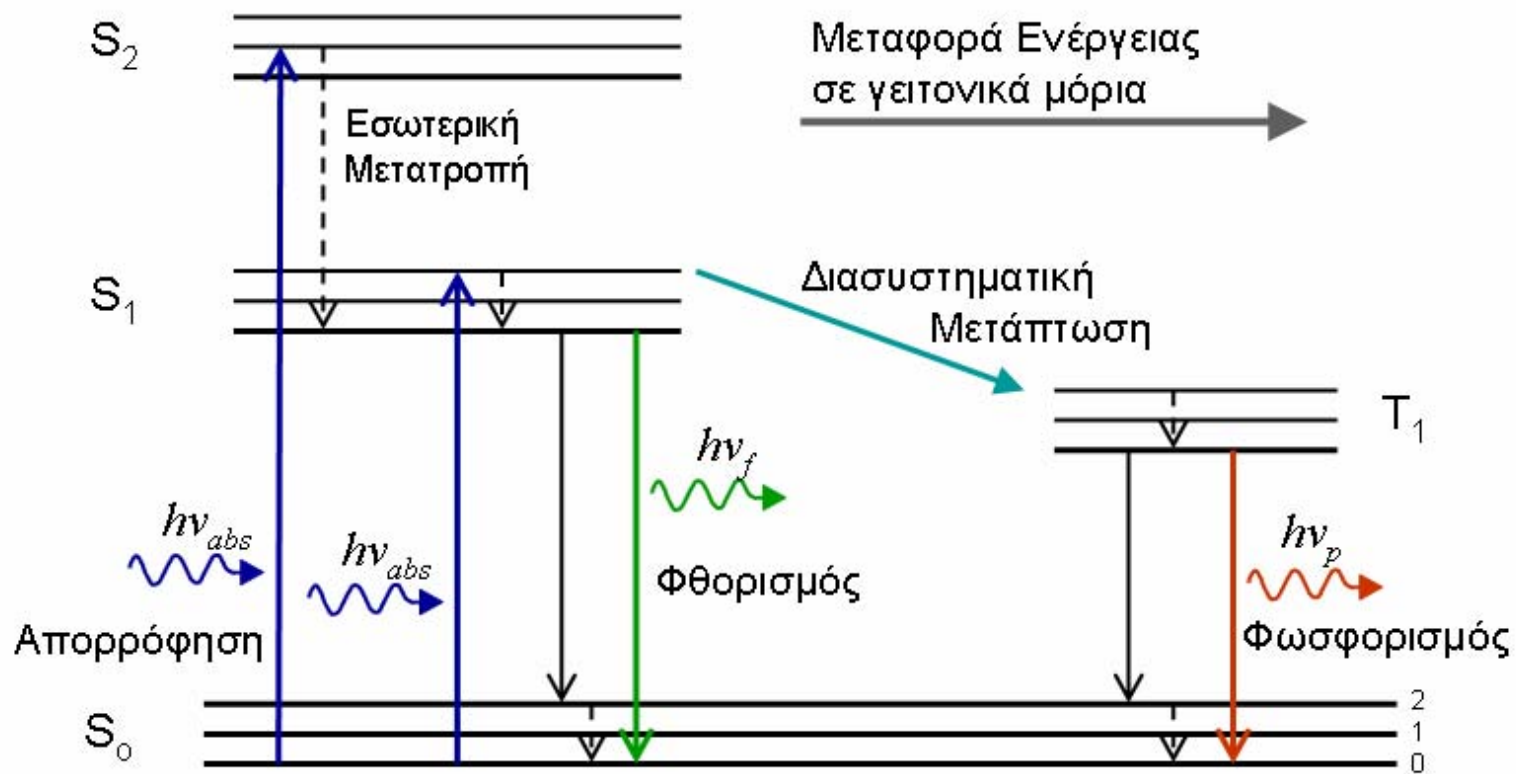


$$E_{high} - E_{low} = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

$$\lambda_{Em} > \lambda_{Ex}$$



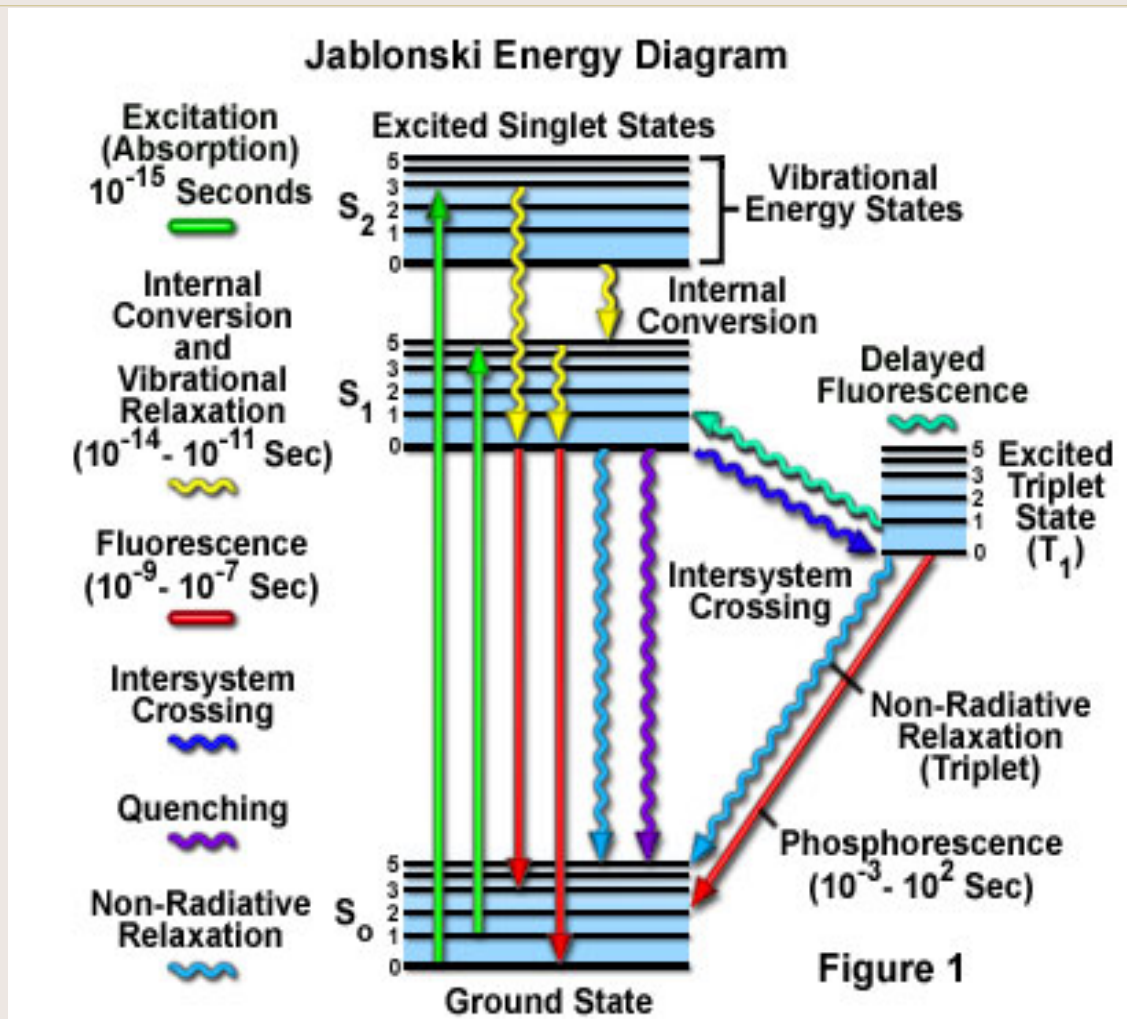
Φωτοχημική δράση των laser – φασματοσκοπία φθορισμού/φωσφορισμού



Διάγραμμα Jablonski



Φωτοχημική δράση των laser – μια άλλη μορφή του διαγράμματος Jablonski





■ Φωτοχημική δράση των *laser* – ένα παράδειγμα
στη φασματοσκοπική διάγνωση καρκινικών αλλοιώσεων



Q Peng *et al*

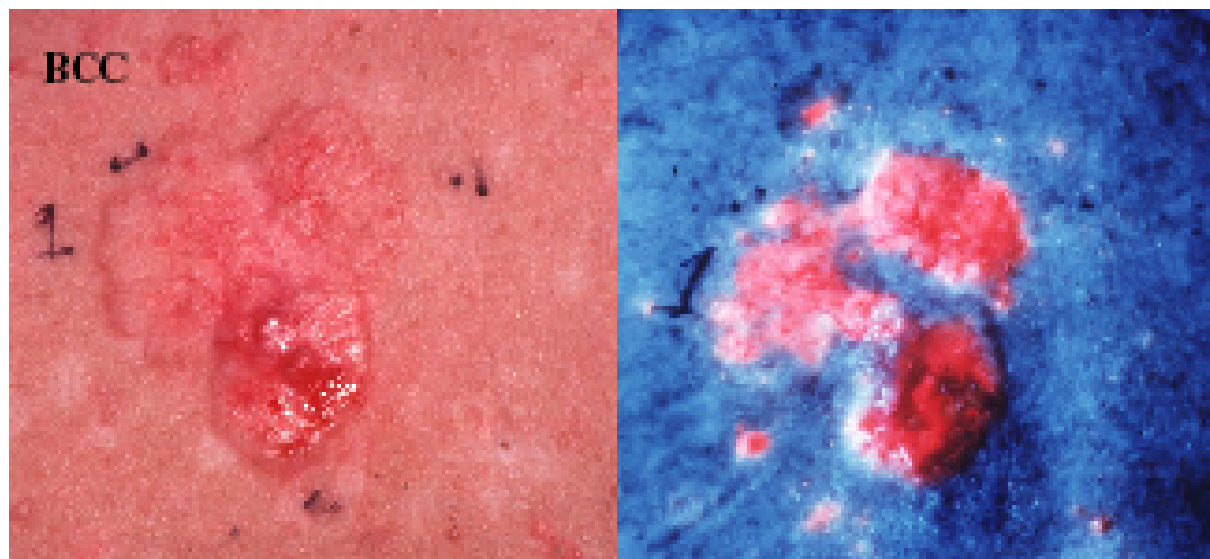


Figure 7. Highly selective ALA methylester (Metvix)-induced PpIX fluorescence (right) in human skin basal cell carcinoma.



■ Φωτοχημική δράση των laser – ένα παράδειγμα
στη φασματοσκοπική διάγνωση καρκινικών αλλοιώσεων



Q Peng *et al*

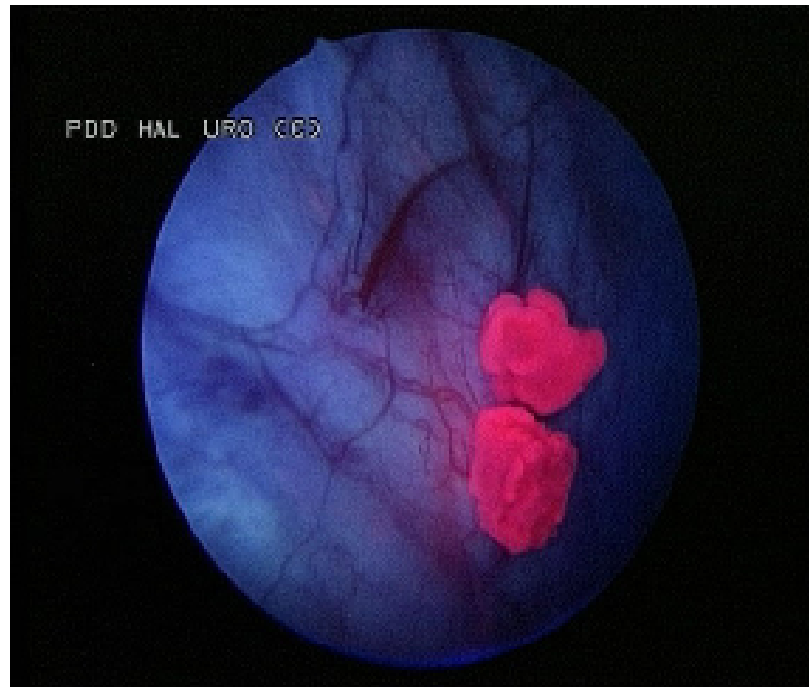
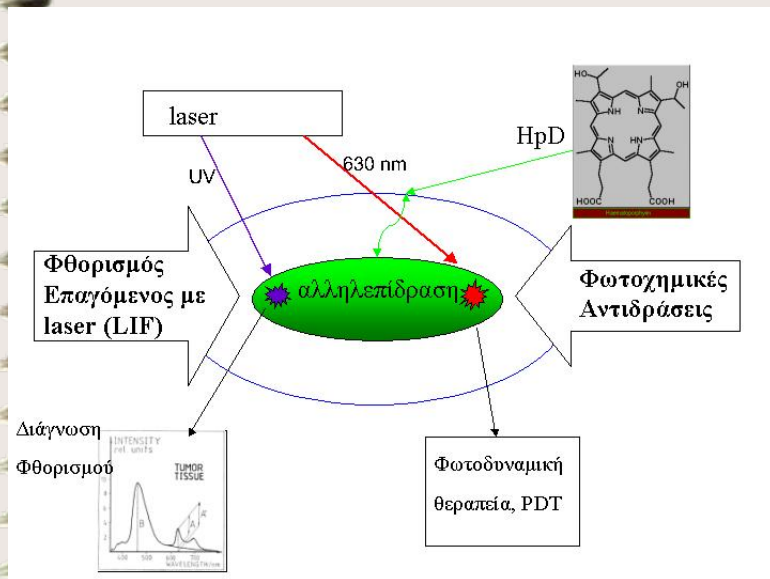


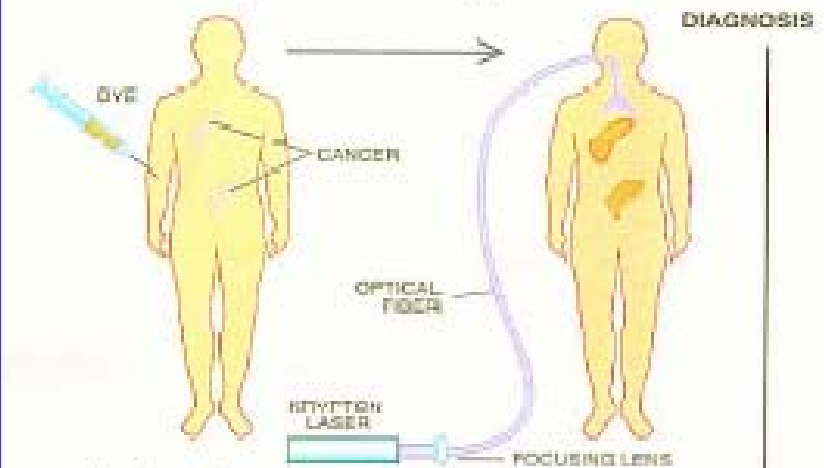
Figure 8. Highly selective ALA hexylester (Hexvix)-induced PpIX fluorescence in human bladder cancer (courtesy of Dr Dirt Zaak *et al*, Department of Urology, Klinikum Grosshadern, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich).

ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (PHOTODYNAMIC THERAPY (PDT))

PDT involves the following factors: laser light+ photosensitiser+oxygen = cell death



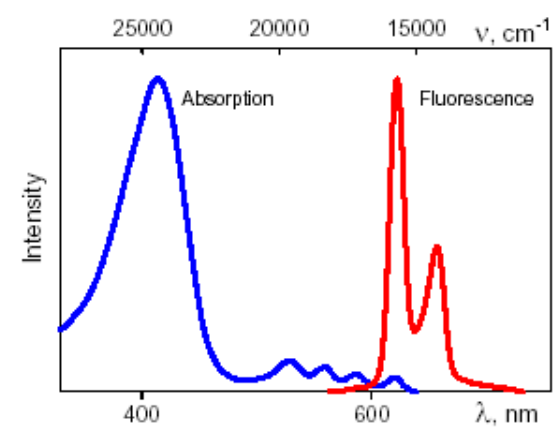
Photodynamic Therapy for Cancer



A dye selectively concentrates in cancerous tissue 48 to 72 hours after it is injected. Blue-violet light from the hydrogen laser, administered through an optical fiber causes the dye-laden growth to fluoresce so it can easily be observed and diagnosed. The optical fiber then delivers laser light of another wavelength, which destroys the tumor. In this case, an argon laser drives a second light source: the red dye laser. Energy from the laser excites dye molecules in the tumor; these molecules, in turn, pass the energy to molecular oxygen. The excited oxygen, called singlet oxygen because of its spin state, becomes highly reactive and destroys the malignancy.



Absorption and fluorescence spectra of PpIX

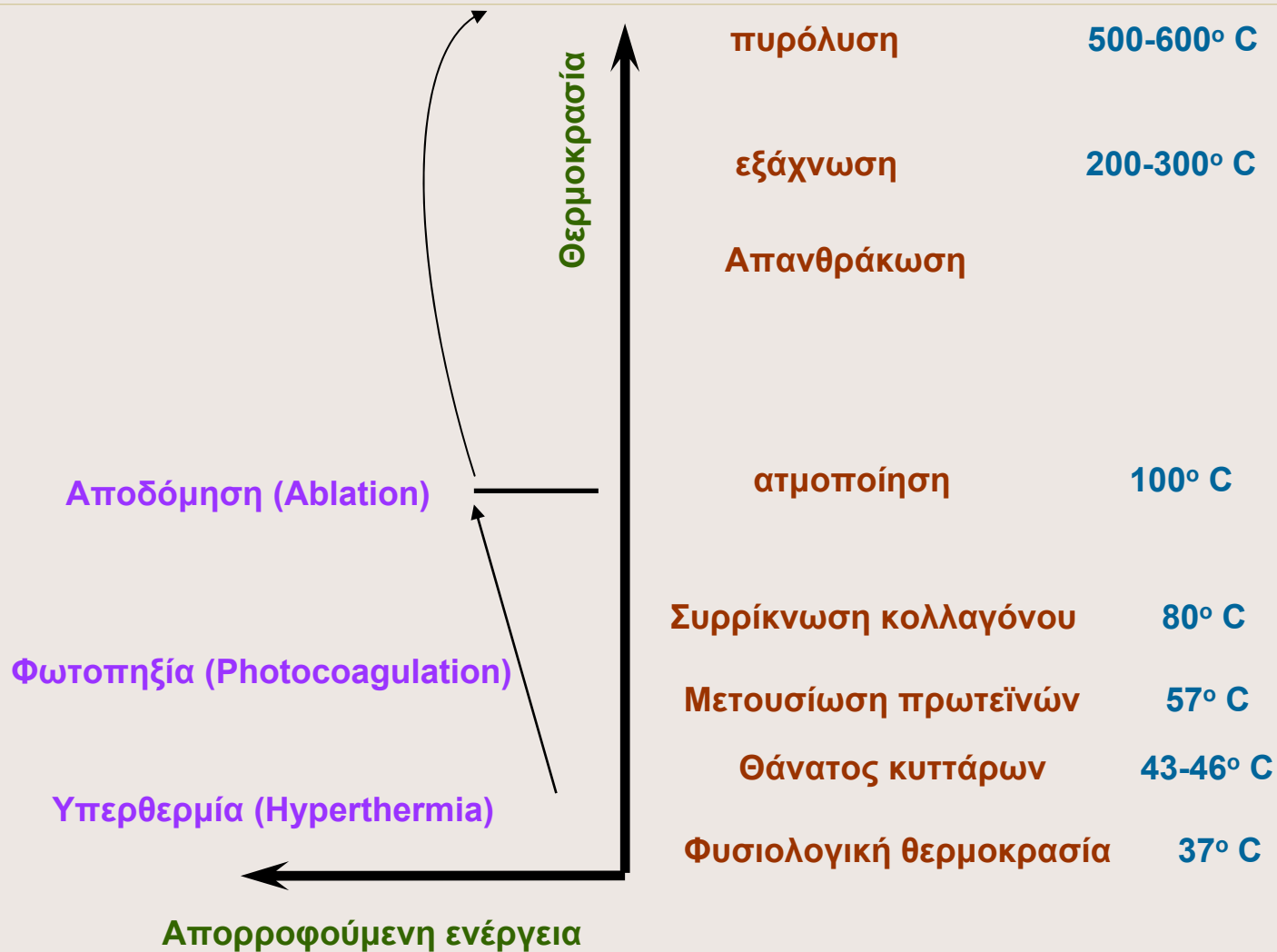




ΦΩΤΟΘΕΡΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ



Φωτοθερμικές αλλοιώσεις σε ιστούς που ακτινοβολούνται με laser





Υπερθερμία

Μετουσίωση πρωτεϊνών, Φωτοπηξία

Ατμοποίηση



37° C

60° C

80° C

100° C

Φωτοθερμικές διαδικασίες

Η φυσιολογική θερμοκρασία του σώματος είναι 37 °C. Αν οι μαλακοί ιστοί θερμανθούν, από το επίπεδο αυτό στο επίπεδο των 60 °C, για κάποιο μικρό χρόνο, καμία αλλαγή δε θα παρατηρηθεί στη δομή τους. Πάνω όμως από τους 60 °C αρχίζει η διαδικασία της πήξης.

Πήξη. Στην πήξη η μόνη μακροσκοπικά παρατηρούμενη αλλαγή είναι μια λεύκανση της ακτινοβοληθείσας επιφάνειας. Αυτή η **λεύκανση** φανερώνει ανάκλαση όλων των ορατών μηκών κύματος του φωτός και προκαλείται από βασικές αλλαγές στη δομή του ιστού, κάτι που οδηγεί σε αυξημένη σκέδαση και πολλαπλές διαθλάσεις και ανακλάσεις της προσπίπτουσας ακτινοβολίας.

Ο μηχανισμός της πήξης επικεντρώνεται στη **μετουσίωση των πρωτεϊνών**, δηλαδή στο ότι ο μοριακός τύπος της πρωτεΐνης που βρίσκεται σε κάθε μέρος του σώματος μας γίνεται ασταθής και οι αλυσίδες της ξεδιπλώνουν, δημιουργώντας έτσι ένα είδος μεταβολής φάσης. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η **μετουσίωση του κολλαγόνου**, των ινών δηλαδή από τις οποίες αποτελείται σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό το βασικό πλέγμα των συνδετικών ιστών του σώματος, καθώς και των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων.



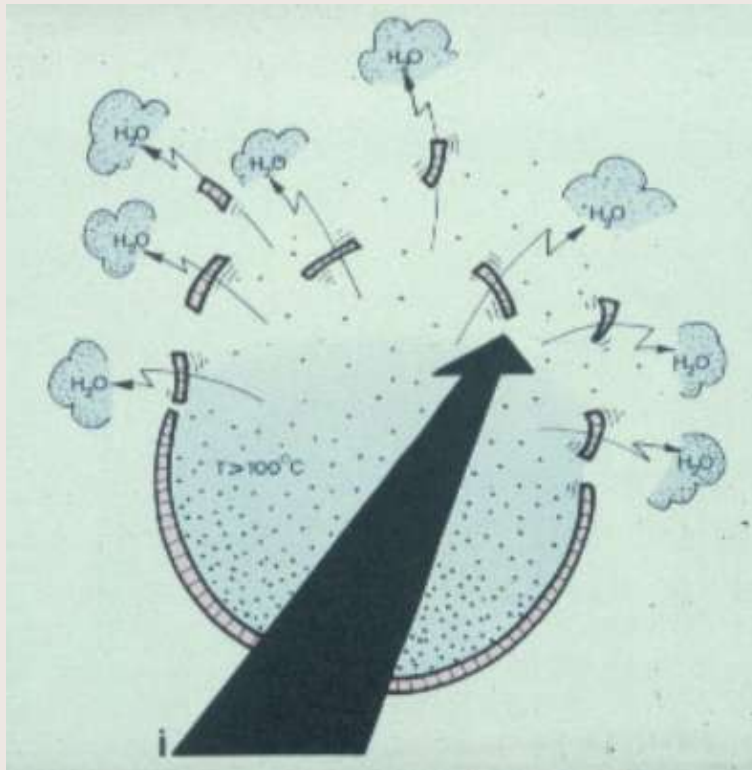
■ Φωτοθερμική δράση των laser (συνέχεια)

Ατμοποίηση. Όταν ο ιστός θερμαίνεται στους **100 °C** μπορεί να συμβεί μια πιο δραματική αλλαγή φάσης. Αφού τα κύτταρα του σώματος μπορεί να θεωρηθεί ότι βρίσκονται κάτω από κανονικές συνθήκες πίεσης 1 atm, το νερό των κυττάρων θα αρχίσει να βράζει σ' αυτήν τη θερμοκρασία. (Τα στοιχεία ηλεκτρολυτών που ενυπάρχουν στο νερό μεταβάλλουν το σημείο βρασμού μόνο κατά 0.15 °C).

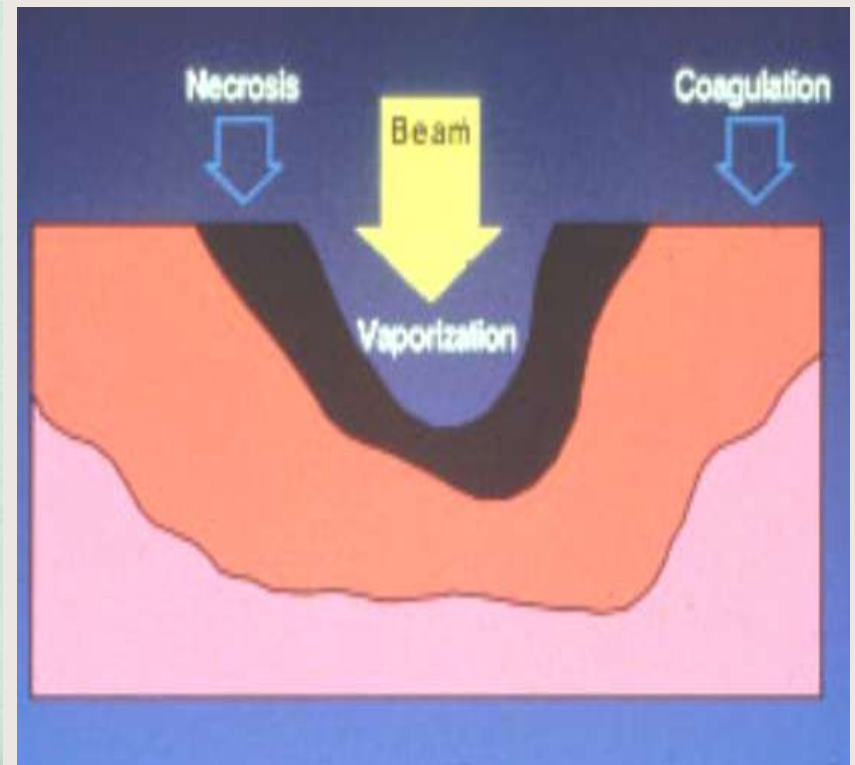
Όταν το νερό έχει εξαφανισθεί τελείως, η συνεχιζόμενη ακτινοβολία αυξάνει τη θερμοκρασία του υλικού πολύ γρήγορα, μέχρις ότου η θερμοκρασία φθάσει στους **300 έως 400 °C**. Στο σημείο αυτό ο ιστός μαυρίζει, απανθρακώνεται και αρχίζει να παράγει ατμούς και καπνό. Πάνω από τους **500 °C**, παρουσία ατμοσφαιρικού οξυγόνου, ο ιστός θα καεί και θα *εξαχνωθεί*.



Φωτοθερμική δράση των laser



Εξάτμιση του νερού – αποδόμηση



Θερμικές αλλοιώσεις – διάχυση



■ Φωτοθερμική δράση των laser – ένα παράδειγμα
θερμικής αλλοίωσης σε οδοντίνη



**Dentin ablation with
free lasing Er:YAG laser**





■ Φωτοθερμική δράση των laser – μαθηματική μελέτη

- ❖ Η γενική εξίσωση μεταφοράς βιοθερμότητας σε τρεις διαστάσεις δίνεται από τη σχέση:

$$\rho c \cdot \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(K \nabla T) + Q_L$$

όπου ρ (g/cm³) είναι η πυκνότητα του ιστού, c η ειδική θερμότητα (J/gr °C), K (W/cm/k) είναι η ειδική θερμική αγωγιμότητα του ιστού και Q_L (W/cm³) ο ρυθμός παραγωγής θερμότητας.

- ❖ Σε κυλινδρικές συντεταγμένες η παραπάνω σχέση μετατρέπεται στην :

$$\frac{1}{r} \cdot \frac{\partial^2 T}{\partial r^2} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 T}{\partial \phi^2} + \frac{Q_L}{K} = \frac{1}{D} \cdot \frac{\partial T}{\partial t}$$

όπου $D=k/\rho c$ (cm²/s) είναι ο συντελεστής θερμικής διάχυσης. Θεωρώντας ότι η θερμότητα ρέει προς μία κατεύθυνση X , έχουμε:

$$\frac{\partial^2 T}{\partial X^2} + \frac{Q_L}{K} = \frac{1}{D} \cdot \frac{\partial T}{\partial t}$$



■ Φωτοθερμική δράση των laser – παρενέργειες

Η **διάχυση της θερμότητας** που αναπτύσσεται είναι από τις βασικές αιτίες για την δημιουργία ανεπιθύμητων περιοχών νέκρωσης ή άλλης βλάβης στον ιστό, γύρω από το σημείο εφαρμογής του laser. Για να ελαχιστοποιηθεί η διάχυση της θερμότητας, το βάθος απορρόφησης της ακτινοβολίας laser πρέπει να περιοριστεί στο λεπτότερο στρώμα κοντά στην επιφάνεια του ιστού.

Επίσης η διάχυση της θερμότητας συνδέεται με το **χρόνο θερμικής αποκατάστασης του υλικού**. Οι υψηλές θερμοκρασίες που απαιτούνται για την αλλαγή φάσης, χωρίς να θερμανθούν οι παρακείμενοι ιστοί, επιτυγχάνονται μόνο εάν η έκθεση του ιστού στην ακτινοβολία είναι μικρότερη από το χρόνο θερμικής αποκατάστασης.



❏ Φωτοθερμική δράση των laser – μαθηματική μελέτη (συνέχεια)

Table 2. Thermal relaxation times (in s) for various biological media at wavelengths for different lasers

Biological medium	Ultraviolet (200 nm)	Argon (488 nm/514 nm)	He-Ne (633 nm)	Nd-YAG (1060 nm)	CO ₂ (10.6 μm)
Water	30×10^{-6}			20×10^{-4}	0.2×10^{-3}
Oxygenated blood	0.2×10^{-3}	15×10^{-3}	9	5	
Plaque		0.5	45	90	
Melanin		0.1	0.5	4	

Lasers in Medical Science 1988 © Ballière Tindall

Q Peng *et al*

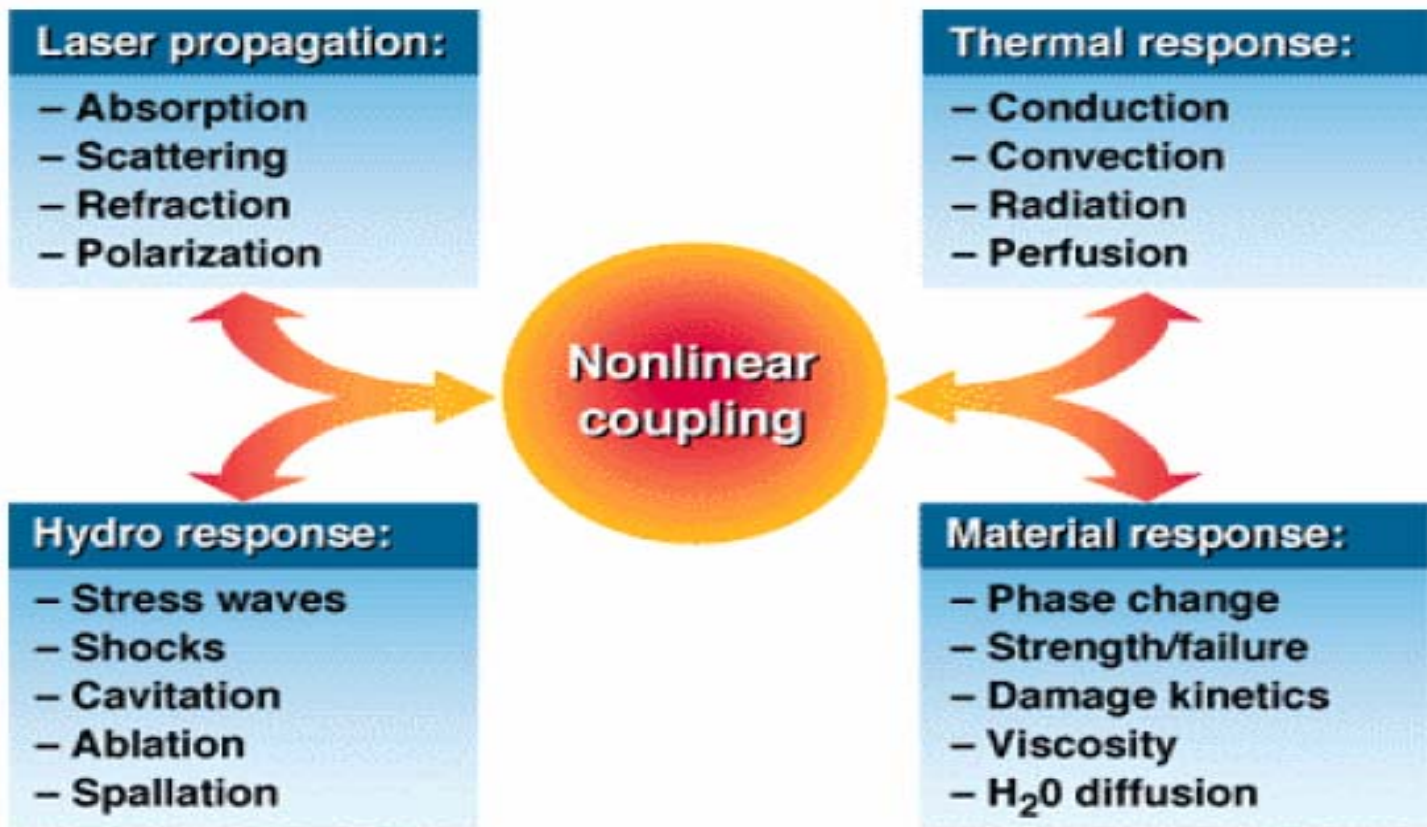
Table 3. Thermal relaxation times (τ) of common laser targets.

Target	Size	τ
Melanosome	1 μm	1.7 μs
Erythrocyte	10 μm	170 μs
Microvessel	100 μm	17 ms
Vessel	1 mm	1.7 s



Φωτοθερμική δράση των *laser* – μαθηματική μελέτη (συνέχεια)

Η θεωρητική προσομοίωση της αλληλεπίδρασης *laser*-ιστών είναι μια αρκετά πολύπλοκη διαδικασία

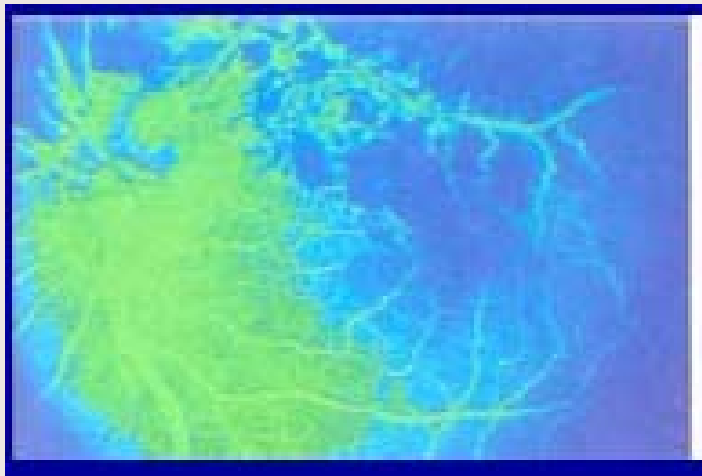




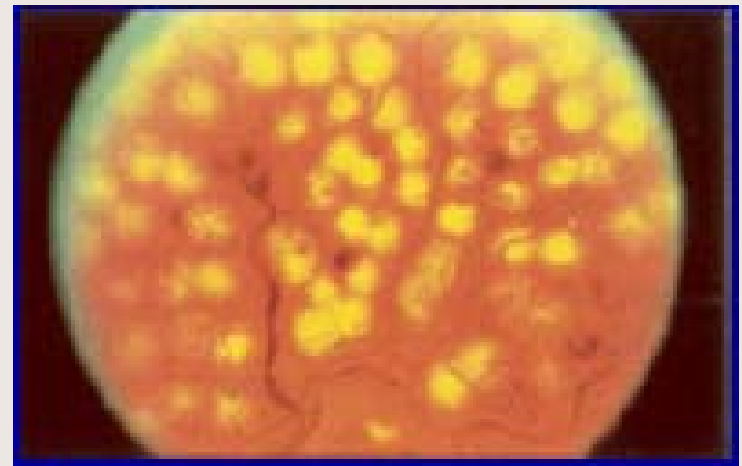
■ Φωτοθερμική δράση των laser – παραδείγματα



■ Τα lasers στον τομέα της Ιατρικής εφαρμόστηκαν καταρχήν στην **οφθαλμολογία**. Οι πρώτες επεμβάσεις στον τομέα της οφθαλμολογίας έγιναν κυρίως στον περιφερικό αμφιβληστροειδή (**φωτοπηξία**), με lasers αργού/κρυπτού.



(α)



(β)

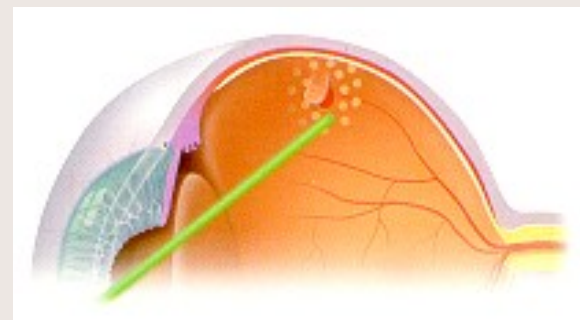
(α) Αιμορραγία στον αμφιβληστροειδή. (β) Εικόνα του αμφιβληστροειδή μετά από θεραπεία (φωτοπηξία) με laser (από L.R.Lindvold, Center for Biomedical Optics and New Laser Systems).



■ Φωτοθερμική δράση των laser – παραδείγματα

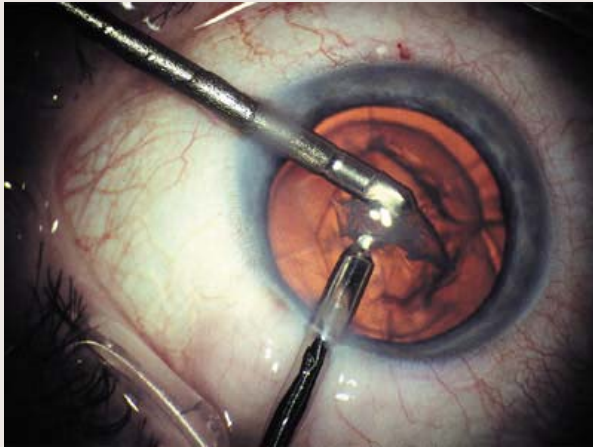


Φωτοπηξία με laser



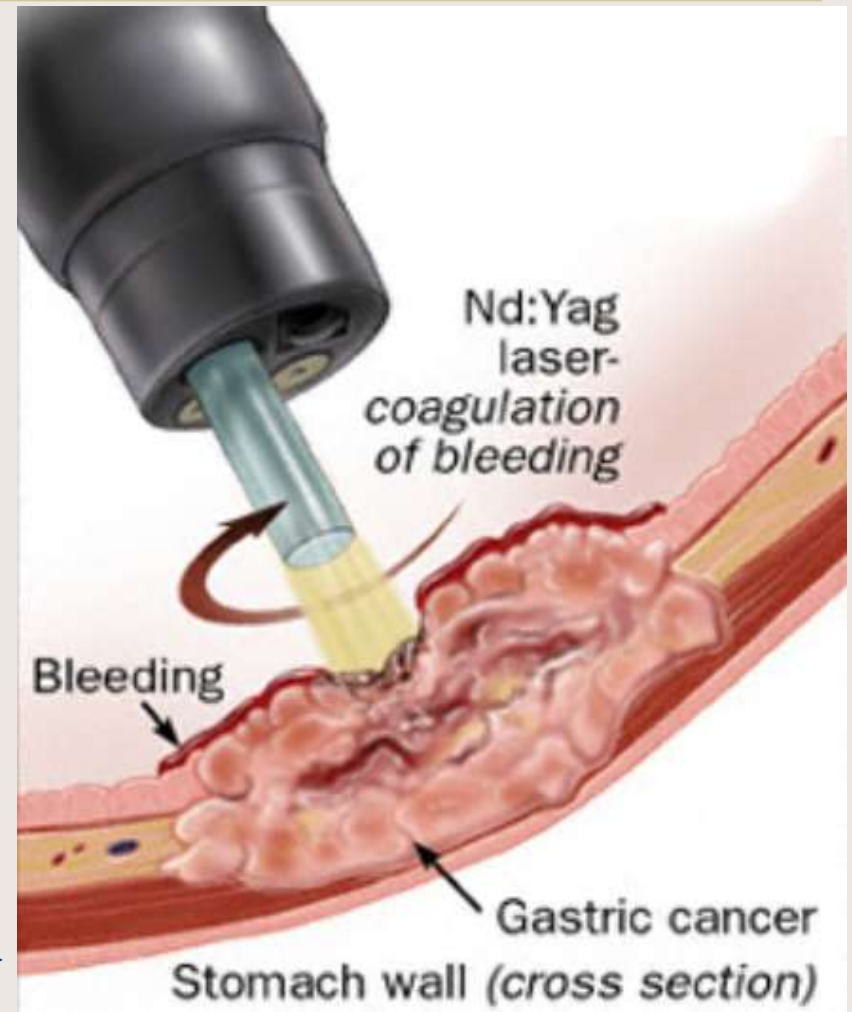


■ Φωτοθερμική δράση των laser – παραδείγματα



Εγχείρηση καταρράκτη με laser. Οι τομές που απαιτούνται για την είσοδο των εργαλείων είναι 1.4-mm (από L.R.Lindvold, Center for Biomedical Optics and New Laser Systems).

**Φωτοθερμική αλληλεπίδραση
ακτινοβολίας laser-ιστών** →

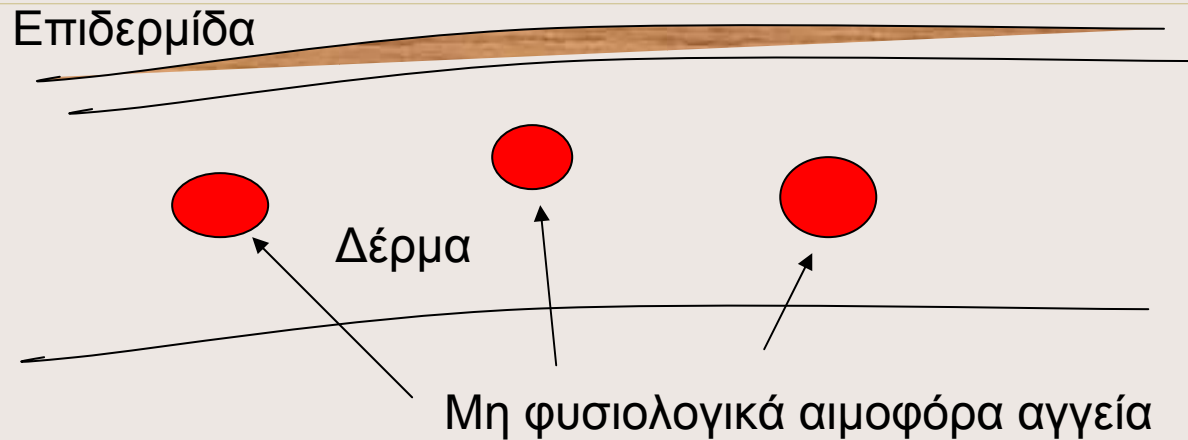




Επιλεκτική καταστροφή αιμοφόρων αγγείων



Port Wine Stain: Συγγενής υπεραγγείωση του δέρματος.



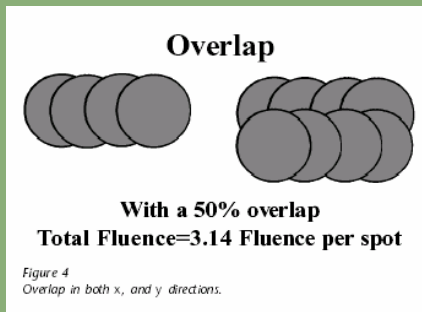
Αν επέμβει κανείς στην επιδερμίδα και στο δέρμα, θα αφήσει αντιαισθητικές ουλές. Με τα lasers αναπτύχθηκε μια στρατηγική που στοχεύει άμεσα και αποκλειστικά στα αιμοφόρα αγγεία.

Τα αγγεία περιέχουν **αιμοσφαιρίνη**, ως επί το πλείστον στην οξυγονωμένη της μορφή. **Η οξυαιμοσφαιρίνη απορροφά ισχυρά στα 577 nm.**

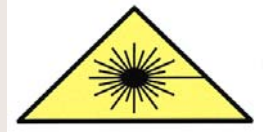
Με τη χρήση παλμικού laser, με διάρκεια παλμού μικρότερη από τον **χρόνο θερμικής αποκατάστασης του ιστού**, ελαχιστοποιείται η θερμική διάχυση και άρα η θερμική βλάβη. Συνήθως χρησιμοποιείται **παλμικό laser χρωστικής** (διάρκειας παλμών ms) με μήκος κύματος εκπομπής στα 577 nm.



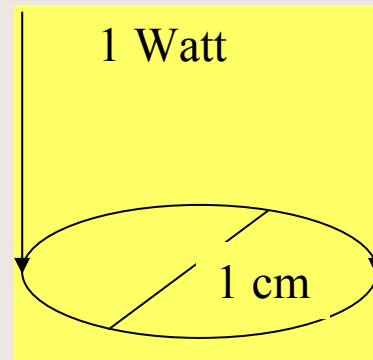
Δοσιμετρία στις θεραπευτικές εφαρμογές των lasers ;



*Φωτοθεραπεία αιμαγγειώματος με laser (από
L.R.Lindvold, Center for Biomedical Optics and
New Laser Systems)*



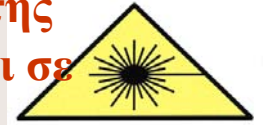
■ Πυκνότητα ισχύος/ενέργειας



Για την ποσοτική εκτίμηση της κατανομής των φωτονίων στους ιστούς, χρησιμοποιούμε συνήθως τον όρο «**ρυθμός πυκνότητας ισχύος**» (fluence rate). Ο όρος αυτός ορίζεται ως ο ρυθμός της ολικής ισχύος που προσπίπτει σε μια στοιχειώδη σφαίρα προς την διατομή αυτής της σφαίρας. Η μονάδα στο SI είναι W m^{-2} . Είναι ένα μέτρο του πόσα φωτόνια υπάρχουν στη μονάδα του όγκου του ιστού. Αντίστοιχα, για παλμική κυρίως ακτινοβολία, χρησιμοποιούμε τον όρο «**ρυθμός πυκνότητας ενέργειας**».



❖ Η πυκνότητα ενέργειας (fluence) είναι το μέτρο της ενέργειας προς τη μονάδα επιφάνειας και εκφράζεται σε μονάδες joules ανά cm^2 ή J/cm^2 .



$$\text{Fluence} \Rightarrow F = E / \pi (d/2)^2,$$

όπου E =Ενέργεια ανά παλμό, $\pi = 3.14$, d =διάμετρος δέσμης.

Fluence Example



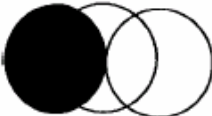
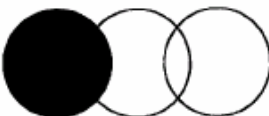
 3 Joules per pulse 4mm spot diameter Fluence = 24J/cm²	 3 Joules per pulse 10mm spot diameter Fluence = 3.8J/cm²
---	---

Figure 2
Fluence example slide.

Overlap

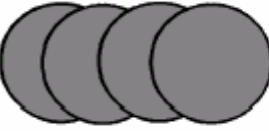
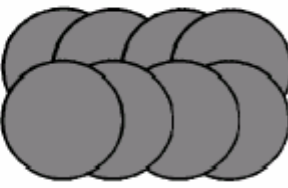

50%


25%

The % of the beam diameter which is overlapped by the next pulse

Figure 3
Overlap (showing %).


Overlap

With a 50% overlap
Total Fluence=3.14 Fluence per spot

Figure 4
Overlap in both x, and y directions.

Fluence Example


Fluence = 20J/cm²

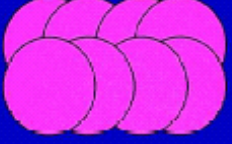
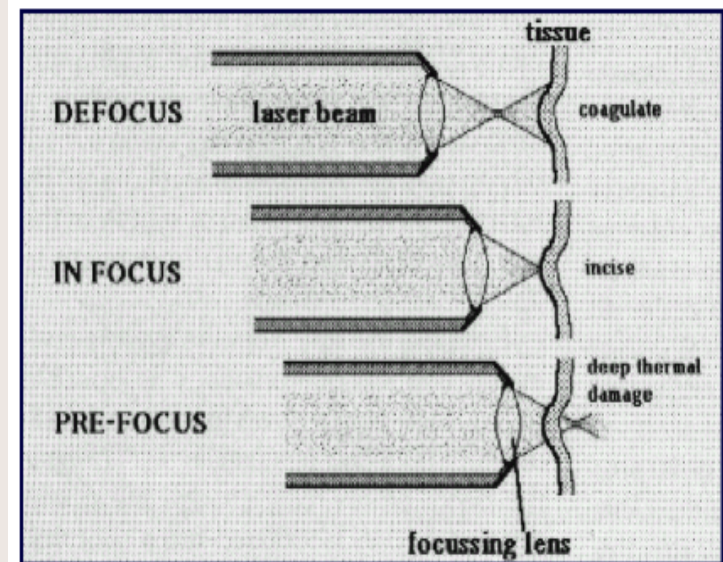
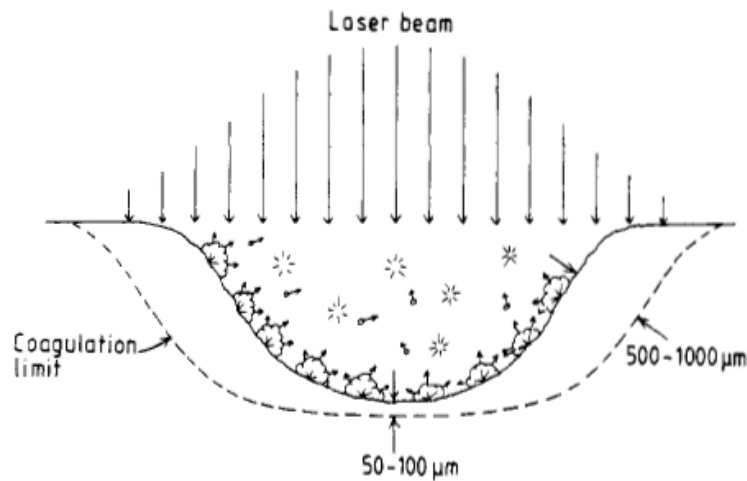

Dosimetry = 60 J/cm²

Figure 5
Total dosimetry.



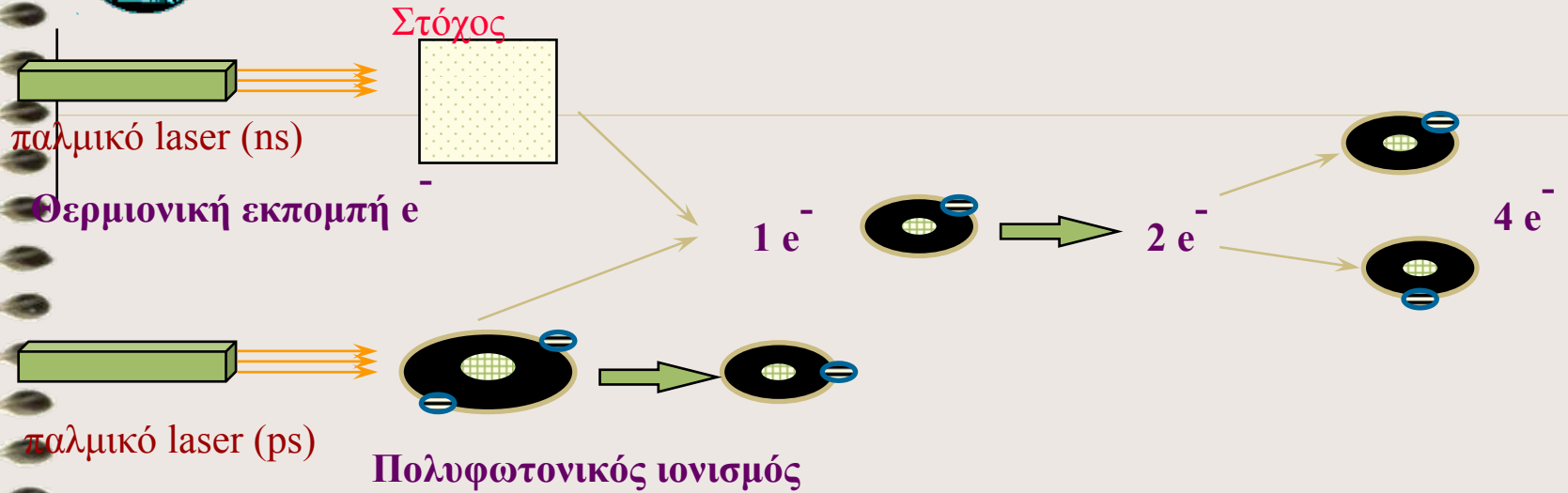
■ Αλληλεπίδραση laser – ιστών και ο ρόλος της ισχύος

Το φωτοβιολογικό αποτέλεσμα εξαρτάται από την ισχύ της δέσμης και τη διάρκεια ακτινοβολίας. Από τα χαμηλά έως τα υψηλά επίπεδα ισχύος, η δράση του laser μεταβάλλεται από φωτοχημική σε θερμική, μηχανική ή ηλεκτρική δράση. Στις περισσότερες περιπτώσεις η επίδραση του laser οδηγεί στη δημιουργία κρατήρα σε μαλακούς ή σκληρούς ιστούς.





ΦΩΤΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ



Παλμός laser * Έναρξη * Ηλεκτρονιακή χιονοστιβάδα

Εκτόνωση

Πλάσμα

Μηχανικά κύματα

Αποδόμηση



Φωτογραφία
πλάσματος



■ Φωτομηχανική δράση των laser

■ Δημιουργία μηχανικών κυμάτων

Φωτο-διηλεκτρική διάσπαση: Συμβαίνει σε εντάσεις ακτινοβολίας laser της τάξης των $10^{10} \text{ W.cm}^{-2}$, οι οποίες μπορούν να επιτευχθούν με παλμικό laser στο εστιακό του επίπεδο. Η δημιουργία πλάσματος οδηγεί σε shock wave, το οποίο διαδίδεται αρχικά με υπερηχητική ταχύτητα.

Φωτο-εκρηκτική εξάτμιση: Συμβαίνει κατά τη φωτοαποδόμηση ιστών, όταν η απορροφούμενη πυκνότητα ενέργειας της ακτινοβολίας laser ξεπερνά κάποιο κατώφλι, το οποίο προσδιορίζεται από τις θερμικές ιδιότητες του μέσου. Η εκρηκτική απομάκρυνση υλικού από την επιφάνεια του ιστού-στόχου επάγει, σύμφωνα με την αρχή διατήρησης της ορμής, ανάκρουση που διαδίδεται ως ακουστικό κύμα.



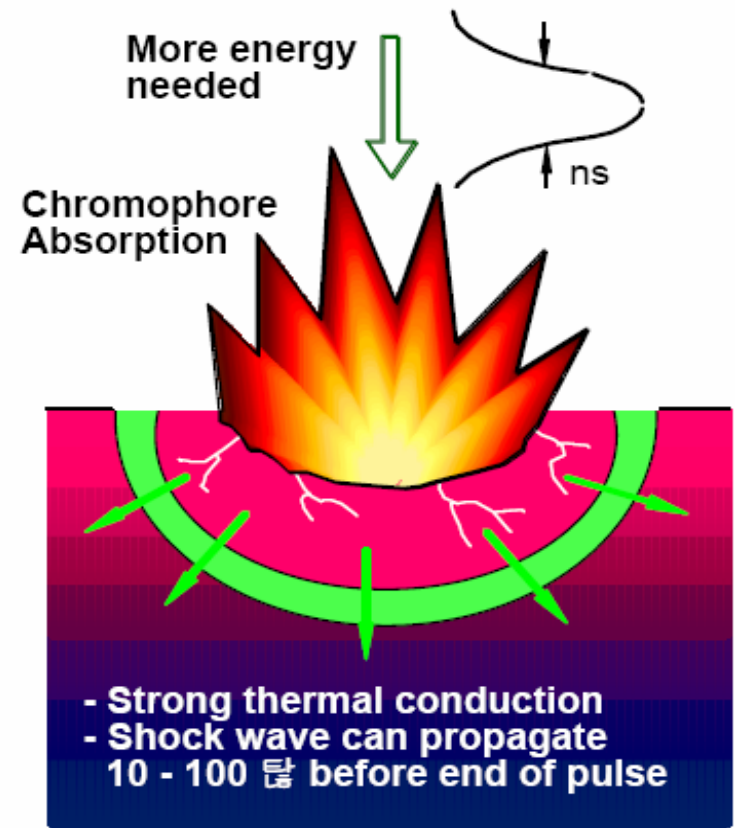
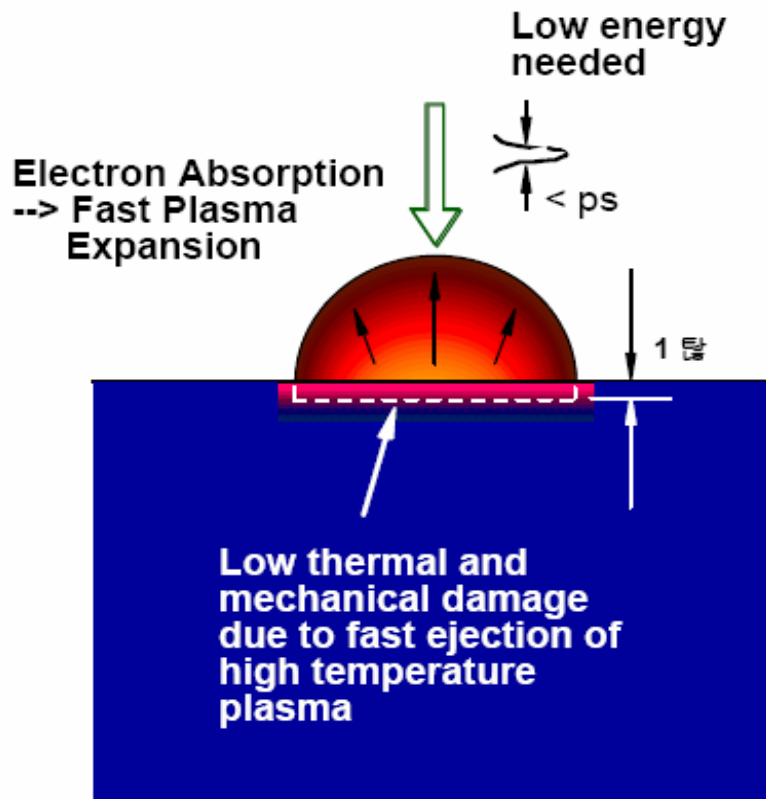
■ Φωτομηχανική δράση των laser (συνέχεια)

■ Δημιουργία μηχανικών κυμάτων (συνέχεια)

Θερμο-ελαστική διαδικασία: Η φωτεινή ενέργεια laser απορροφάται από ορισμένη μάζα, δημιουργείται βαθμίδα θερμοκρασίας λόγω μετατροπής της φωτεινής ενέργειας σε θερμότητα, η οποία οδηγεί σε ακουστικό κύμα αν η θερμότητα που αναπτύσσεται δεν οδηγεί σε αλλαγή φάσης, δηλαδή η ενέργεια laser είναι κάτω από το κατώφλι εξάτμισης.



■ Αποδόμηση με παλμούς διαφορετικής διάρκειας



πολύ βραχείς παλμοί

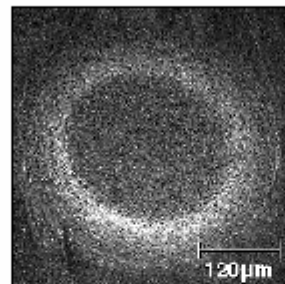
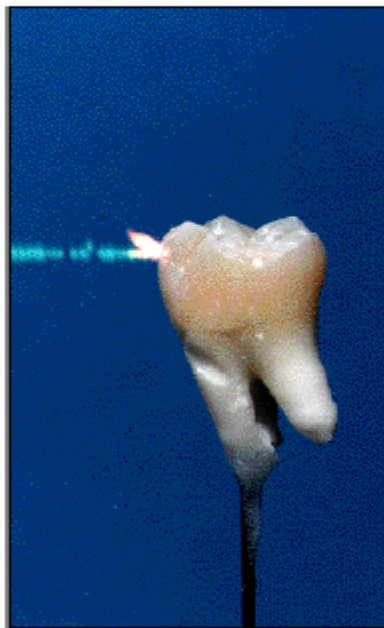
βραχείς παλμοί

Από:

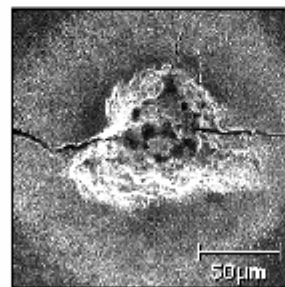
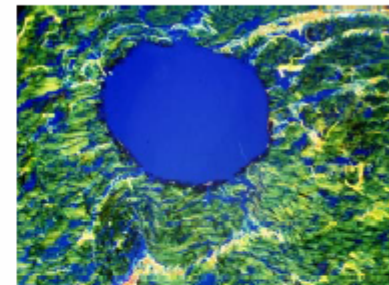


Plasma-mediated ablation using ultrashort laser pulses promises minimal collateral damage

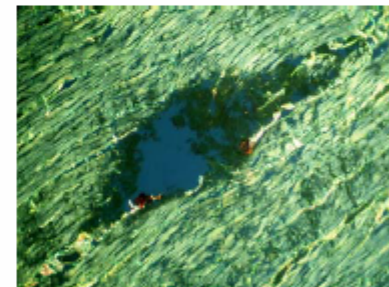
BME



$\tau_L \sim 0.3 \text{ ps}$
 $E_L \sim 3 \text{ J/cm}^2$



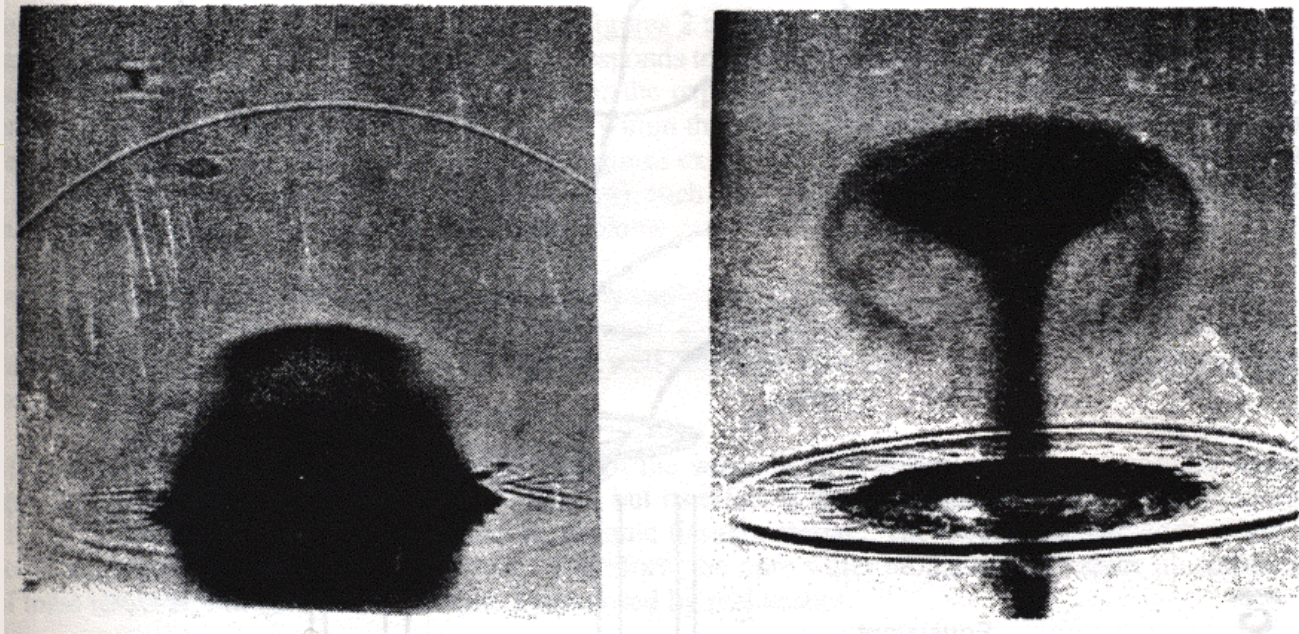
$\tau_L \sim 1000 \text{ ps}$
 $E_L \sim 35 \text{ J/cm}^2$



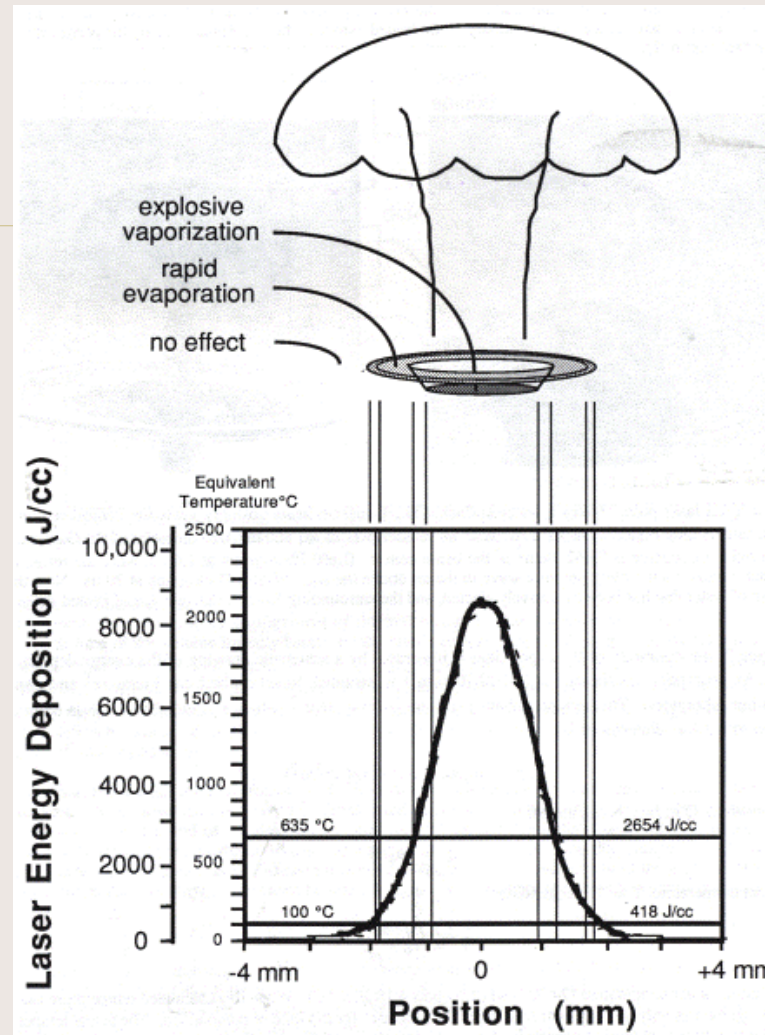
- Ultrashort pulse lasers minimize collateral damage making them valuable for microsurgery



Φωτο-θερμικά και φωτο-μηχανικά αποτελέσματα



Explosive vaporisation of water by pulsed Er:YAG laser ($\lambda=2940$ nm, 25 mJ, Gaussian beam, $1/e^2$ diameter is 3.1 mm). (LEFT) Image at 1.6 μ s after pulse. Note shock wave in air. (RIGHT) Image at 20 μ s. A central 2.4-mm diameter disk of water has been ejected. A larger 3.6-mm diameter annulus undergoes rapid surface evaporation. (From Jacques and Gofstein, *SPIE Proceedings* 1427:63-67, 1991.)



Spatial distribution of the energy deposition of previous figure. The central disk of ejection received 2654 J/cm^3 of energy deposition that supplied the entire energy of vaporisation. The region that received 418-2654 J/cm^3 did not explode but experienced rapid surface evaporation that appears as a visible annulus. (From Jacques and Gofstein, *SPIE Proceedings* 1427:63-67, 1991.)



Mechanisms of Pulsed Laser Ablation of Biological Tissues

Alfred Vogel*[†] and Vasan Venugopalan[‡]

Medical Laser Center Lübeck, Peter-Monnik-Weg 4, D-23562 Lübeck, Germany, and Department of Chemical Engineering and Materials Science and Laser Microbeam and Medical Program, Beckman Laser Institute, University of California, Irvine, California 92697

Pulsed Laser Ablation of Biological Tissues

Chemical Reviews, 2003, Vol. 103, No. 2 601

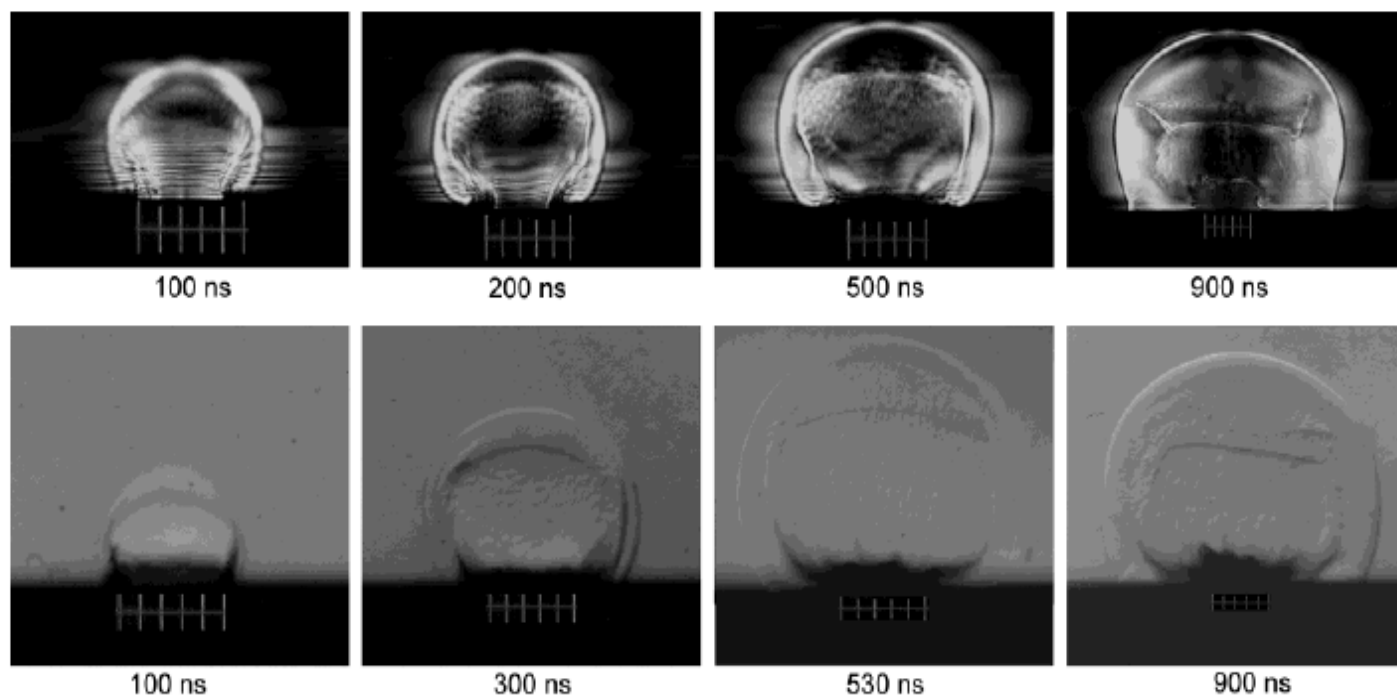


Figure 21. Early phase of Q-switched Er:YAG laser ablation of water characterized by vapor plume formation, shock wave emission, and droplet ejection. Pulse duration, 100 ns; radiant exposure, 5 J/cm^2 ; spot size, $500 \mu\text{m}$. Upper row: Schlieren photographs. Lower row: bright-field photographs. Scale bars are $500 \mu\text{m}$.

Μηχανισμοί δράσης των laser στους ιστούς – ανακεφαλαίωση



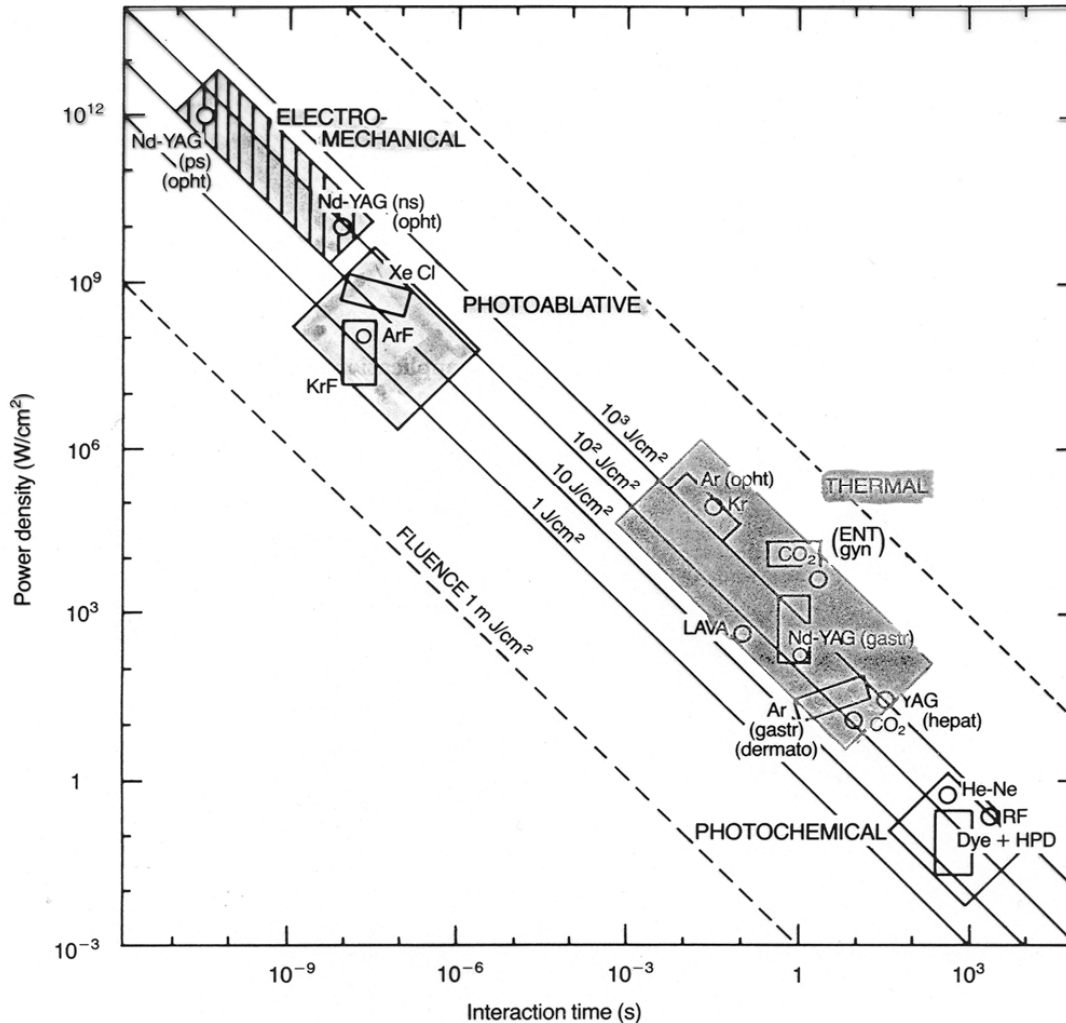
- **Φωτοχημική δράση:** Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία laser, στην ορατή ή στην υπεριώδη περιοχή του φάσματος, απορροφάται από φυσικά ή «εξωγενή» χρωμοφόρα βιομόρια των ιστών και προκαλεί ηλεκτρονιακές διεγέρσεις (μονοφωτονική διεγερση, πολυφωτονική διεγερση) με επακόλουθα φωτοβιοχημικά αποτελέσματα. Οι κυριότερες εφαρμογές είναι η φωτοδυναμική θεραπεία καρκινικών όγκων, η βιοδιέγερση για επούλωση πληγών, η φωτοδιάγνωση με laser κ.ά.
- **Φωτοθερμική δράση:** Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία laser, στην ορατή ή στην υπέρυθρη περιοχή του φάσματος, απορροφάται από συστατικά βιομόρια των ιστών, αυξάνει τις ταλαντωτικές κινήσεις των μορίων και μετατρέπεται σε θερμότητα. Ανάλογα με τις οπτικές και τις θερμικές ιδιότητες του βιολογικού στόχου οι θερμοκρασίες που αναπτύσσονται οδηγούν σε υπερθερμία (θερμοκρασία $\leq 43^\circ \text{C}$, εφαρμογές στη βιοδιέγερση, φυσιοθεραπεία, αλλά και στην ακτινοθεραπεία καρκινικών όγκων), φωτοπηξία (θερμοκρασία $60^\circ \div 80^\circ \text{C}$, εφαρμογές σε αιμόσταση μικρών αγγείων, φωτοπηξία στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια κ.ά.), αποδόμηση (θερμοκρασία $\geq 100^\circ \text{C}$, εφαρμογές στη χειρουργική).
- **Φωτομηχανική δράση:** Η ισχυρή παλμική ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία laser απορροφάται από ορισμένα βιομόρια και προκαλεί φωτο-ιονισμό και διάσπαση μοριακών δεσμών με «ψυχρό» τρόπο. Ο φωτο-ιονισμός, είτε με θερμοιονική εκπομπή ηλεκτρονίων ή με πολυφωτονικό ιονισμό, δημιουργεί πλάσμα, το οποίο εκτονώνεται με ταυτόχρονη δημιουργία υδροδυναμικών ακουστικών και κρουστικών κυμάτων και προκαλεί ρήξη μοριακών δεσμών και αποδόμηση. Οι κλινικές εφαρμογές που αξιοποιούν αυτήν τη δράση είναι η φωτοδιαθλαστική χειρουργική του οφθαλμού, η ενδοσκοπική λιθοτριψία, ορισμένοι τύποι χειρουργικών επεμβάσεων κ.ά.



Μηχανισμοί δράσης των laser στους ιστούς – ανακεφαλαίωση

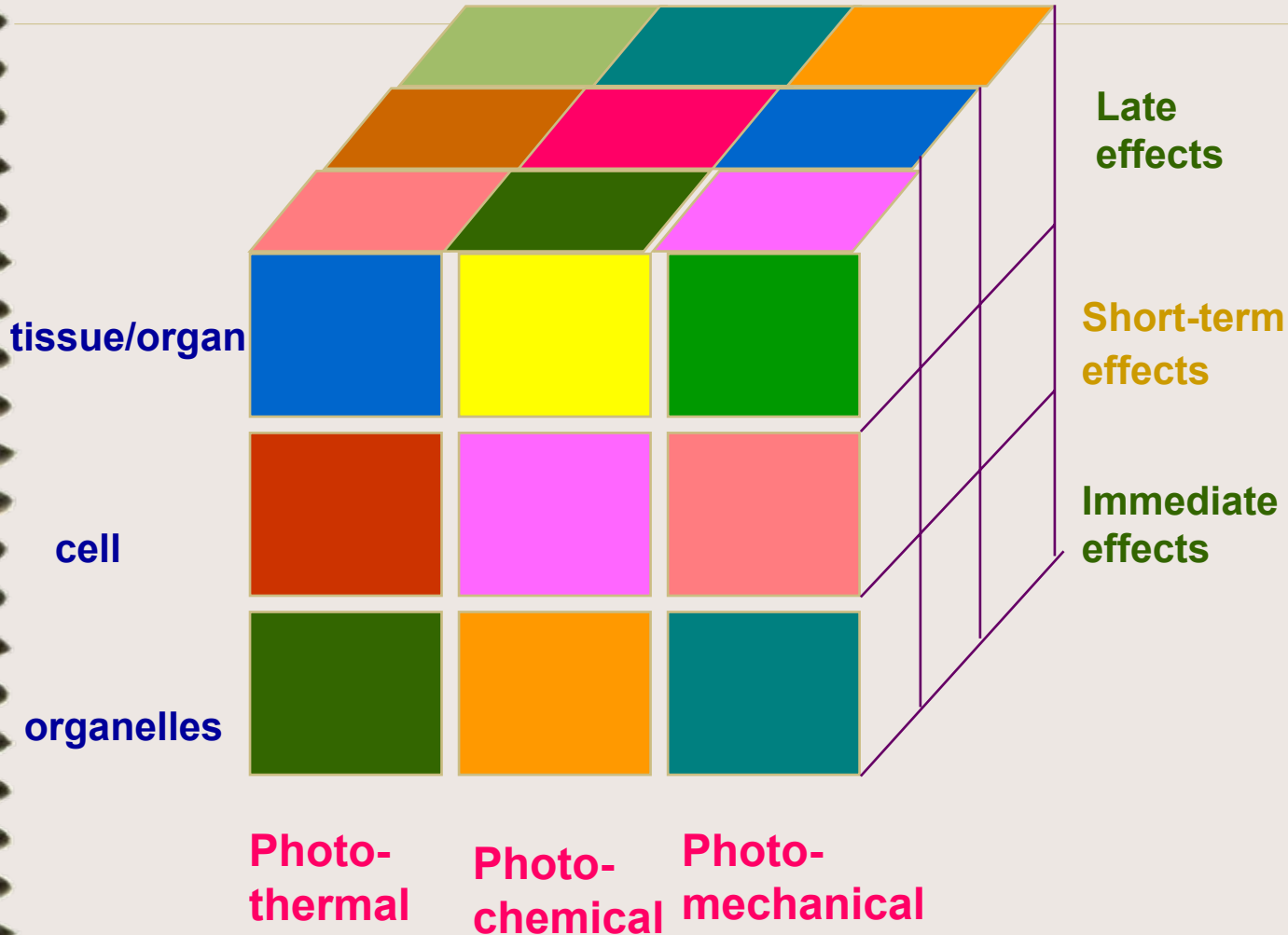


J.-L. Boulnois



Η πυκνότητα ισχύος ως συνάρτηση του χρόνου αλληλεπίδρασης (ή το εύρος του παλμού) για διάφορες βιοϊατρικές εφαρμογές των laser. Φαίνεται η συσχέτιση του ρυθμού απορρόφησης της ενέργειας (πυκνότητα ενέργειας ή light fluence) με το είδος του φωτοβιολογικού αποτελέσματος που θα προκύψει από την αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με τον έμβιο στόχο.

■ **Cube of laser-tissue interactions.** A laser-tissue interaction can involve various mechanisms of interaction, time courses, and tissue targets. (Adapted from Jacques, *Surgical Clinics* 72:531-558, 1992).



ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



1. “Ιατρικά lasers: Επιστήμη και κλινική εφαρμογή”, G. Carruth and A. McKenzie, μετάφραση, σύγχρονη ενημέρωση και επιμέλεια Α.Α. Σεραφετινίδης και Μ.Ι. Μακροπούλου, Εκδόσεις Συμμετρία, Αθήνα, 1994.
2. “Biophysics of the photoablation process”, G. Muller, K. Dorschel, H. Kar, *Lasers in Medical Science*, V.6, p. 241, 1991.
3. “Role of tissue optics and pulse duration on tissue effects during high-power laser irradiation”, S.L. Jaques, *Applied Optics*, V.32, p. 2447, 1993.
4. P.N. Prasad. *Introduction to Biophotonics*. Wiley Interscience Inc., New Jersey, (2003).
5. Πολλά άρθρα ανασκόπησης, ιστοσελίδες και βιβλία ή πρακτικά συνεδρίων.



IOP PUBLISHING

REPORTS ON PROGRESS IN PHYSICS

Rep. Prog. Phys. 71 (2008) 056701 (28pp)

doi:10.1088/0034-4885/71/5/056701

Lasers in medicine

Qian Peng^{1,2,7}, Asta Juzeniene³, Jiyao Chen^{2,4}, Lars O Svaasand⁵,
Trond Warloe⁶, Karl-Erik Giercksky⁶ and Johan Moan³

¹ Department of Pathology, The Norwegian Radium Hospital, University of Oslo, Montebello, 0310 Oslo, Norway

² State Key Laboratory for Advanced Photonic Materials and Devices, Fudan University, 200433 Shanghai, People's Republic of China

³ Department of Radiation Biology, The Norwegian Radium Hospital, University of Oslo, Montebello, 0310 Oslo, Norway

⁴ Department of Physics, Fudan University, 200433 Shanghai, People's Republic of China

⁵ Department of Electronics and Telecommunications, Norwegian University of Science and Technology, O.S. Bragstads Plass 2A, 7491 Trondheim, Norway

⁶ Department of Surgical Oncology, The Norwegian Radium Hospital, University of Oslo, Montebello, 0310 Oslo, Norway

E-mail: Qian.Peng@rr-research.no

Received 17 January 2008, in final form 5 March 2008

Published 11 April 2008

Online at stacks.iop.org/RoPP/71/056701



ELSEVIER

Available on line at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT[®]

Medical Laser Application 21 (2006) 99–108

Medical
Laser
Application

www.elsevier.de/mla

The medical laser

Gerhard J. Müller*, Peter Berlien, Clemens Scholz

Laser-Medizin-Zentrum GmbH, Fabockstr. 60-62, 14195 Berlin, Germany