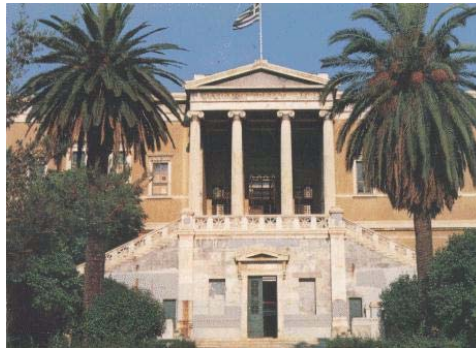




ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ LASER ΣΤΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ :
Ενότητα 2 - στοιχεία οπτικής της δέσμης laser ,
μαθηματική μελέτη της αλληλεπίδρασης με ιστούς

Μυρσίνη Μακροπούλου

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



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



✚ ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΔΟΣΗ ΤΗΣ ΔΕΣΜΗΣ LASER

Η ηλεκτρομαγνητική θεωρία δείχνει ότι μια Gaussian δέσμη laser διατηρεί τον Gaussian χαρακτήρα της και έξω από την κοιλότητα. Καθώς προχωρεί, η δέσμη απλώνεται και η ακτίνα της αυξάνεται σε:

$$w^2(z) = w_0^2 [1 + (\lambda z / \pi w_0^2)^2]$$

Εδώ z είναι η απόσταση κατά μήκος του κεντρικού άξονα από το πιο στενό τμήμα της δέσμης, που ονομάζεται “*μέση της δέσμης*”, ακτίνας w_0 .

Η δέσμη επίσης χαρακτηρίζεται από προσεγγιστικά σφαιρικές επιφάνειες σταθερής φάσης, οι οποίες όμως δεν είναι συγκεντρικές, όπως μπορεί να φανεί από την εξίσωση:

$$R(z) = z [1 + (w_0^2 \pi / \lambda z)^2]$$

όπου R είναι η ακτίνα καμπυλότητας του κυματομετώπου σε μια απόσταση z από τη μέση της δέσμης.



Όταν η δέσμη έχει ταξιδέψει αρκετά μακριά, αποκλίνει ασυμπτωτικά με μια ημιγωνία θ_s , όπου:

$$\theta_s = \lambda / \pi w_0$$

Αυτό μπορεί ναδειχθεί θεωρώντας το $\theta_s \cong w/R$ και σημειώνοντας ότι καθώς το z γίνεται μεγαλύτερο, το w τείνει στο $\lambda z / \pi w_0$ και το R πλησιάζει το z . Σημειώστε ότι το θ_s , μετρούμενο σε ακτίνια, είναι το μισό άνοιγμα της δέσμης - το συνολικό δηλαδή άνοιγμα της δέσμης θα είναι το διπλάσιο αυτής της τιμής.

Το άνοιγμα της δέσμης του μακρινού πεδίου εμφανίζεται στην παρακάτω εικόνα.



(α) Συμπεριφορά της Gaussian δέσμης στη μέση της δέσμης

(β) Άνοιγμα δέσμης μακρινού πεδίου Gaussian δέσμης.



Οι δέσμες laser δεν είναι κατά κανένα τρόπο επίπεδες και ιδανικά παράλληλες



Πως μπορούμε να υπολογίσουμε το ελάχιστο μέγεθος κηλίδας στο οποίο μπορούν να εστιασθούν ;

- Ένας κυρτός φακός ή ένα κοίλο κάτοπτρο μπορούν να θεωρηθούν ως διατάξεις που επιβάλλουν μια αλλαγή της καμπυλότητας πάνω σ' ένα **κυματομέτωπο**, που περνά από αυτές. Π.χ., **ένα επίπεδο κύμα** (το οποίο έχει μηδενική καμπυλότητα) εστιάζεται στην εστιακή απόσταση f , λόγω της καμπυλότητας $1/f$ που επιβάλλεται στο κυματομέτωπο.
- Κατά τον ίδιο τρόπο **μια Gaussian δέσμη**, η οποία έχει μεταδοθεί μέσω του φακού ή έχει ανακλαστεί σε σφαιρικό κάτοπτρο, μεταβάλλεται μόνο κατά την ακτίνα καμπυλότητας του κυματομετώπου. Ιδιαίτερα η ακτίνα καμπυλότητας του κυματομετώπου μιας δέσμης laser, που εξέρχεται από την κοιλότητα laser, είναι τυπικά της τάξης του ενός μέτρου περίπου και έτσι ένας κυρτός φακός ή ένα κοίλο κάτοπτρο με μικρή εστιακή απόσταση θα μετατρέψει τη δέσμη σε μια δέσμη έντονα συγκλίνουσα.



Οι εξισώσεις:

$$w^2(z) = w_0^2 [1 + (\lambda z / \pi w_0^2)^2]$$

και

$$R(z) = z [1 + (w_0^2 \pi / \lambda z)^2]$$



εφαρμόζονται γενικά σε δέσμες Gaussian και έτσι μπορούν να εφαρμοσθούν στην εστιασμένη δέσμη. Με την προϋπόθεση ότι η δέσμη laser που εξέρχεται από την κοιλότητα δεν είναι αισθητά αποκλίνουσα, η ακτίνα καμπυλότητας του κυματομετώπου R , αμέσως μετά το πέρασμα του μέσα από το φακό, θα είναι ίση με την f , δηλαδή την εστιακή απόσταση.

Η άλλη παράμετρος είναι η w , η ακτίνα δηλαδή της δέσμης όταν αυτή εισέρχεται στο φακό. Προσεγγιστικά, η μέση της δέσμης και επομένως η εστιακή κηλίδα της δέσμης απέχει $z \cong R \cong f$ από το φακό. Δηλαδή με άλλα λόγια η δέσμη εστιάζει κοντά στο φακό. Με ανάλογους συλλογισμούς, συνάγεται ότι:

$$w_0 \cong \lambda R / \pi w$$

όπου w_0 είναι η ακτίνα της εστιασμένης κηλίδας. Εάν στην αρχική δέσμη δεν είχε παρεμβληθεί ο φακός εστίασης, η ασυμπτωτική γωνία απόκλισης θ_s , θα ήταν $\lambda / \pi w$, όπου σ' αυτήν περίπτωση το w μπορεί να θεωρηθεί ότι ευρίσκεται κοντά στο μέγεθος της μέσης της δέσμης laser. Έτσι η ακτίνα της εστιασμένης κηλίδας είναι:

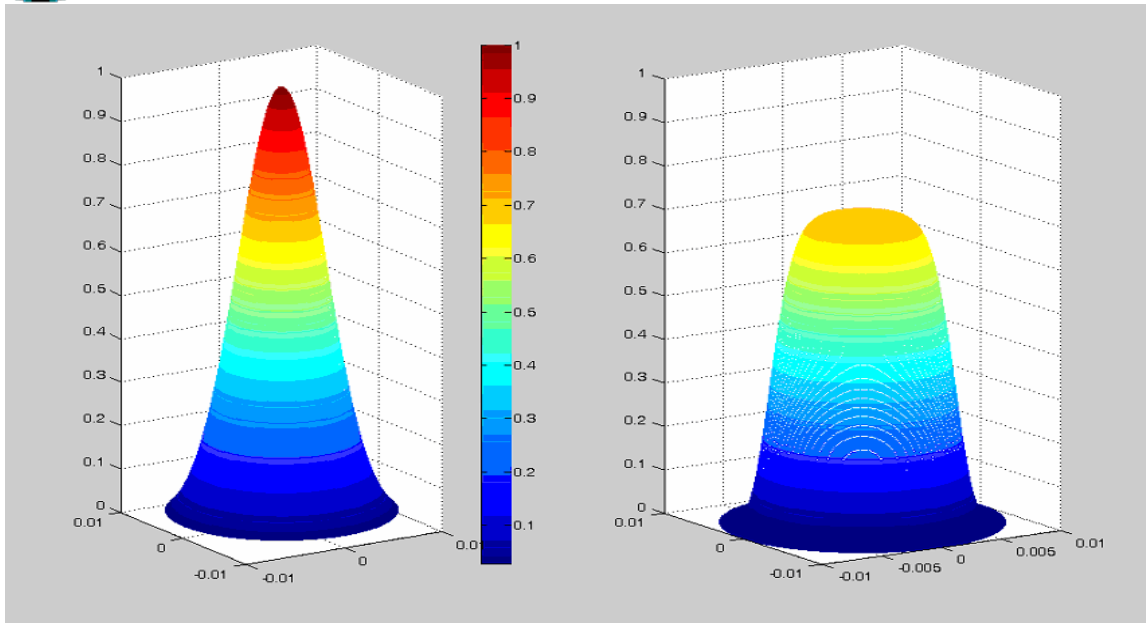


Η εστίαση μιας Gaussian δέσμης.

$$w_0 = \lambda f / \pi w = f \theta_s$$



Μορφές δέσμης έξω από την κοιλότητα laser



Τρισδιάστατη απεικόνιση της μορφής μιας Gaussian δέσμης και μιας επίπεδης ομογενούς δέσμης (flat homogeneous)

G.J. Müller et al. / Medical Laser Application 21 (2006) 99–108

Κατανομή έντασης σε εγκάρσιους τρόπους ταλάντωσης

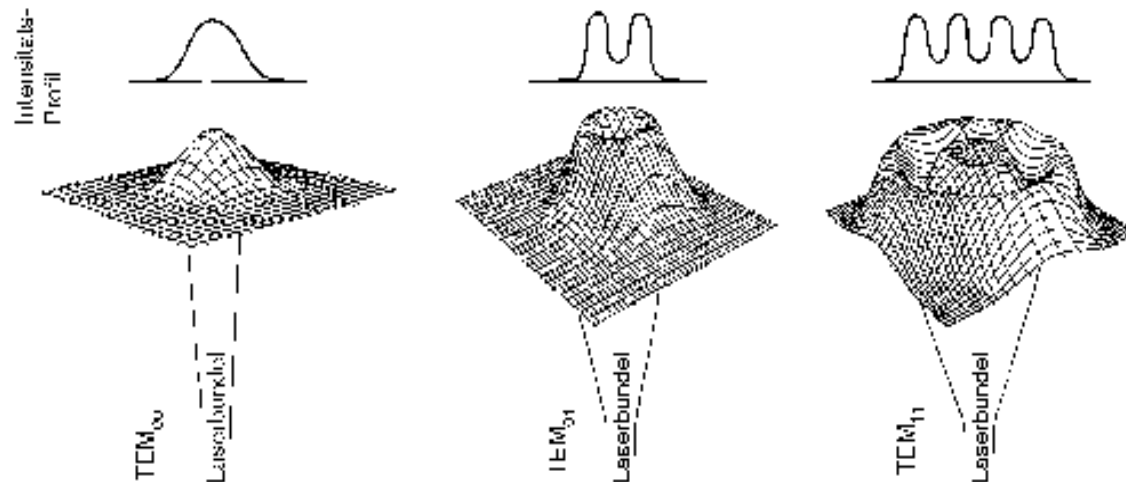
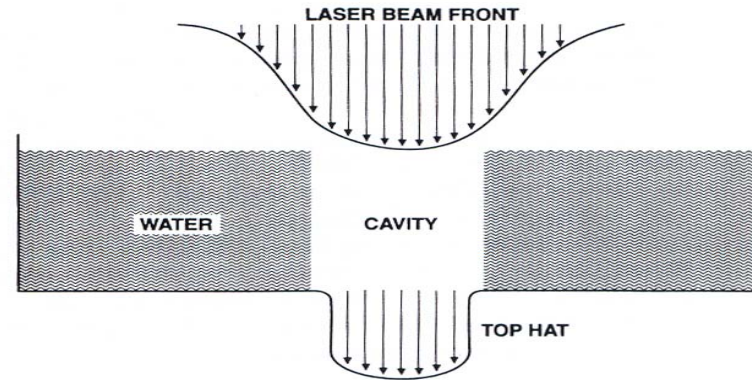


Fig. 2. Intensity distribution with transversal modes.



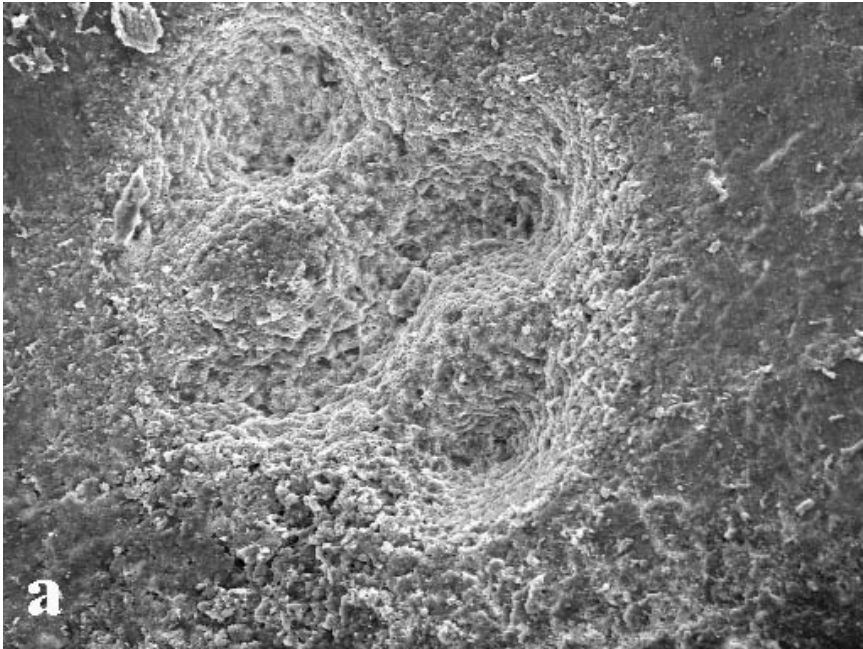
Αλληλεπίδραση της δέσμης laser με τον ιστό



Σχηματική αναπαράσταση του λεγόμενου “cavitation effect”

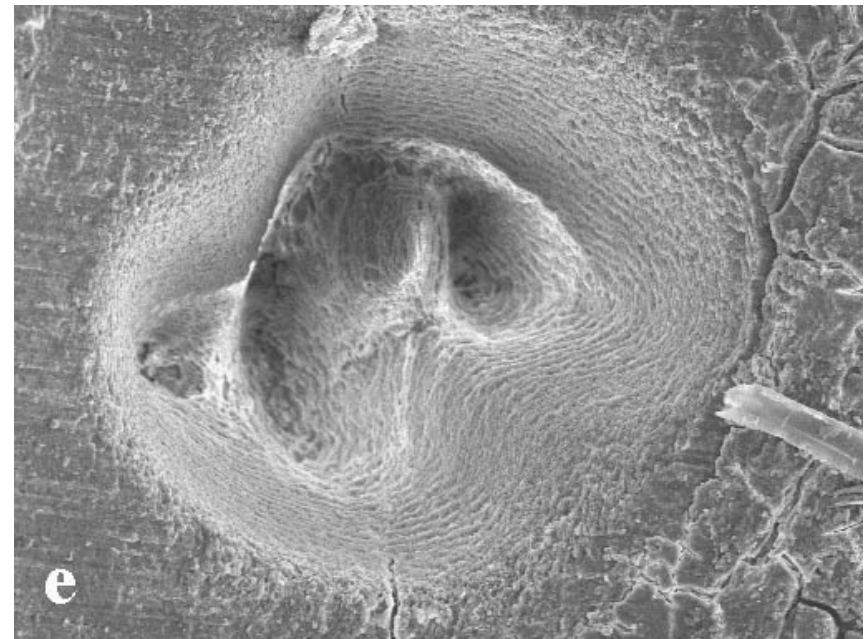
Το φαινόμενο «**σπηλαιοποίησης**» (cavitation effect) που δημιουργείται, βοηθάει τα παρακείμενα στρώματα του ιστού-στόχου να «δροσιστούν», εξαλείφοντας τις ουρές (την περιφέρεια) της Gaussian κατανομής της δέσμης, κάνοντας πιο αποδοτική την αποδόμηση. Παρουσία ενός στρώματος νερού πάνω από τον ιστό, το πρώτο τραίνο παλμών θα δημιουργήσει μια κοιλότητα εξατμίζοντας το στρώμα του νερού στην κεντρική περιοχή, ενώ από το επόμενο θα χρησιμοποιηθεί μόνο η κεντρική περιοχή για αποδόμηση.

Αλληλεπίδραση της δέσμης laser με τον ιστό και ο ρόλος της μορφής της δέσμης

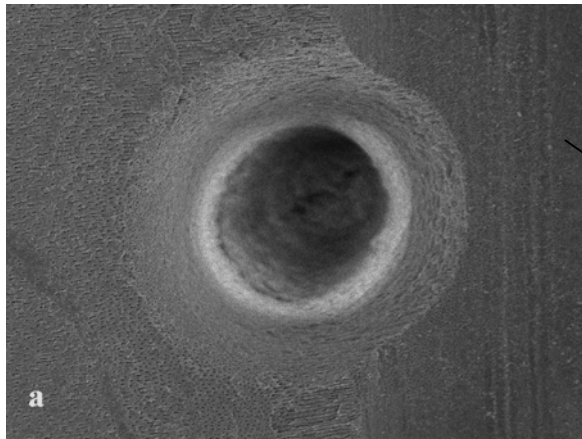


⇒ SEM image of free-running Er:YAG laser ablation crater on root dentine surface for $t_p=80 \mu s$, $E=12.5$ mJ/pulse, 50 pulses, $f=2.5$ Hz

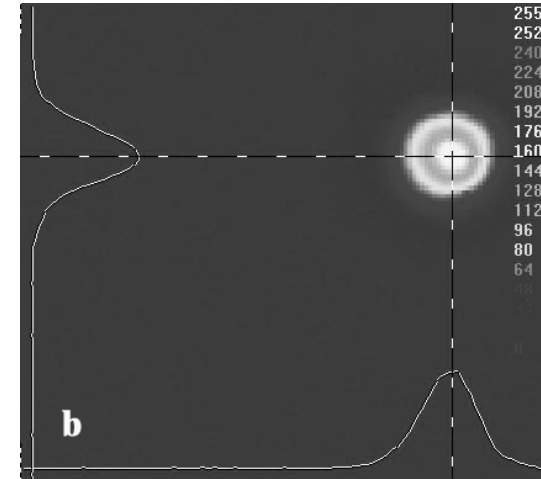
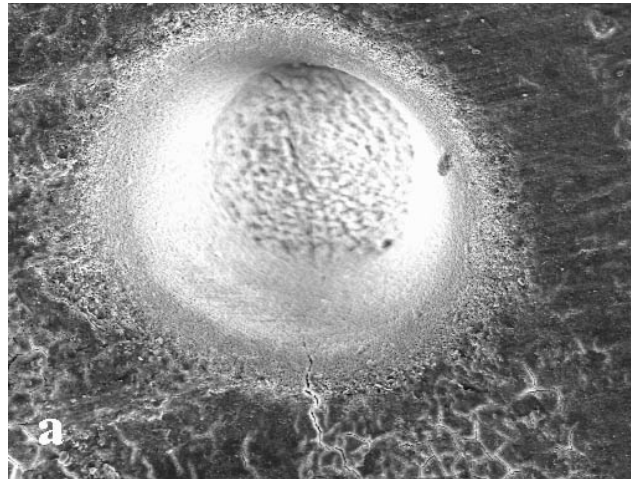
⇒ SEM image of free-running Er:YAG laser ablation crater on root dentine surface for $t_p=80 \mu s$, $E=20$ mJ/pulse, 200 pulses, $f=2.5$ Hz



Αλληλεπίδραση της δέσμης laser με τον ιστό και ο ρόλος των παραμέτρων της δέσμης



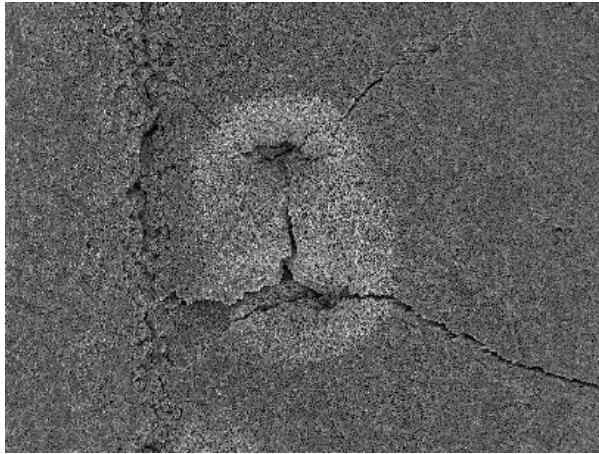
SEM image of free-running Er:YAG laser ablation crater on root dentine surface for $t_p=80 \mu\text{s}$, $E=70 \text{ mJ/pulse}$, 40 pulses, $f=1 \text{ Hz}$.



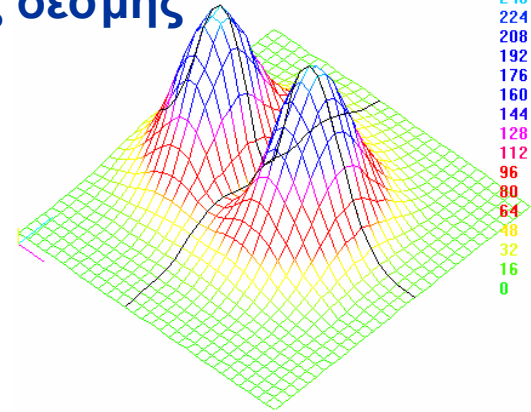
(a) SEM image of Q-switched Er:YAG laser ablation crater on root dentine surface ($t_p=190 \text{ ns}$, $E=25 \text{ mJ/pulse}$, 50 pulses, pulse repetition rate frequency $f=1 \text{ Hz}$). (b) TEM_{00} like beam profile at the output of the Q-switched laser for the case of (a).

Αλληλεπίδραση της δέσμης laser με τον ιστό και ο ρόλος της μορφής της δέσμης

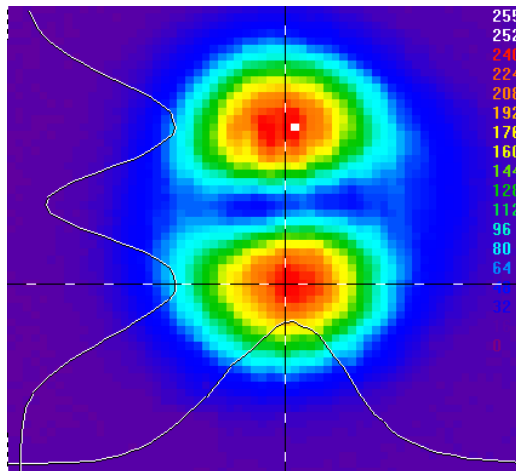
255
252
240
224
208
192
176
160
144
128
112
96
80
64
48
32
16
0



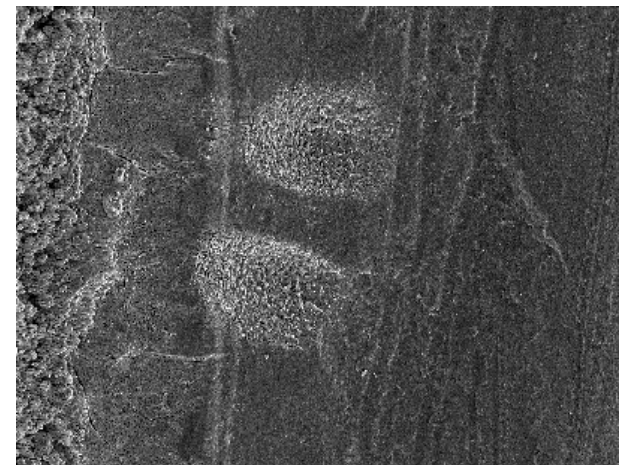
Root dentin surface alteration by Q-switched Er:YAG laser ablation



3D beam profile at the output of the Q-switched Er:YAG laser.

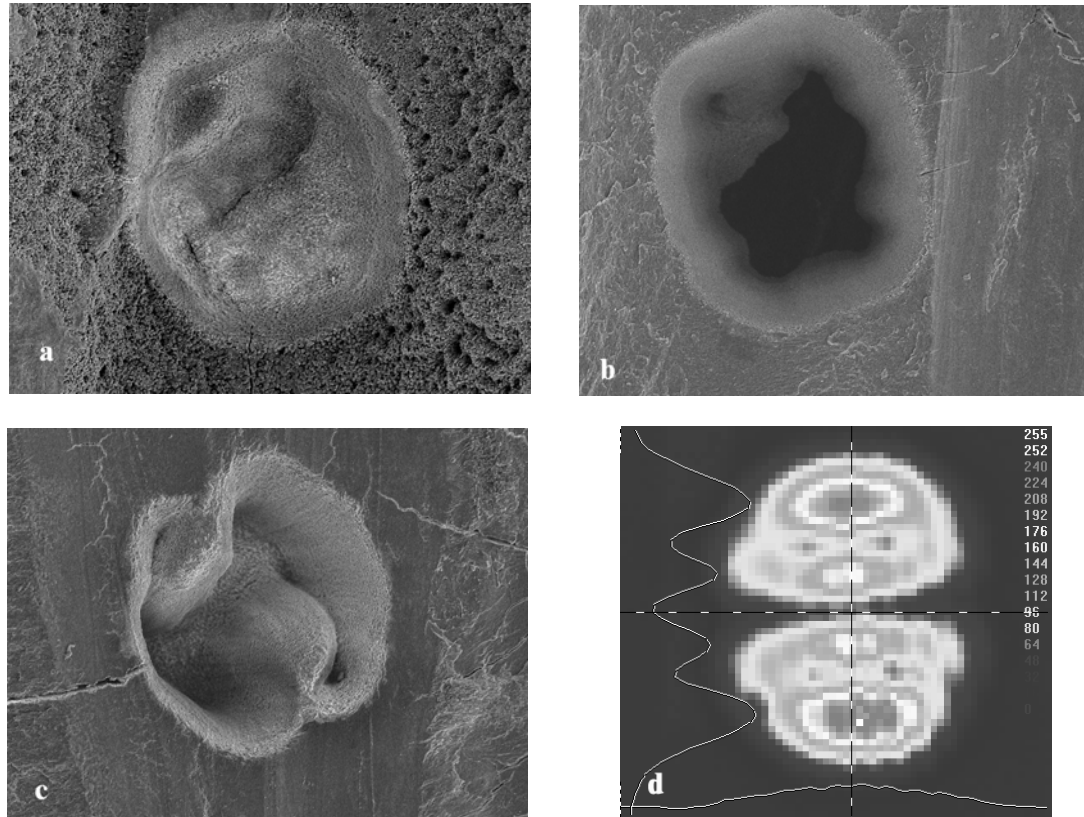


2D beam profile at the output of the Q-switched Er:YAG laser.



Root dentin surface alteration by Q-switched Er:YAG laser ablation

Αλληλεπίδραση της δέσμης laser με τον ιστό και ο ρόλος της μορφής της δέσμης



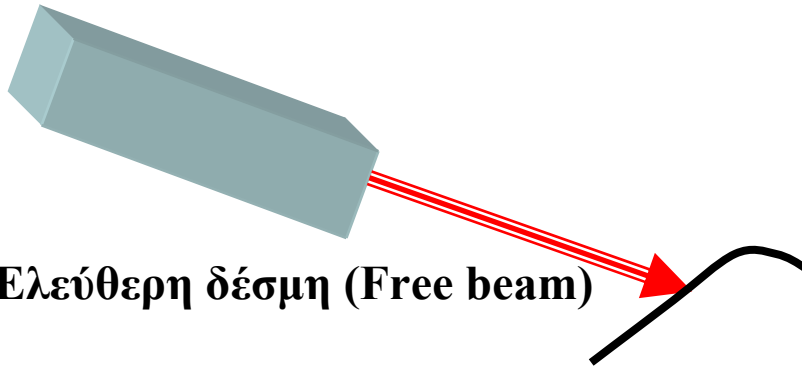
SEM images of Q-switched Er:YAG laser ablation craters on root dentine surface for a) $t_p=190$ ns, $E=70$ mJ/pulse, 40 pulses, $f=4$ Hz, b) $t_p=190$ ns, $E=70$ mJ/pulse, 150 pulses, $f=4$ Hz, c) $t_p=190$ ns, $E=50$ mJ/pulse, 50 pulses, $f=1$ Hz. d) TEM₀₃ like beam profile at the output of the Q-switched laser.



Συστήματα οδήγησης της δέσμης

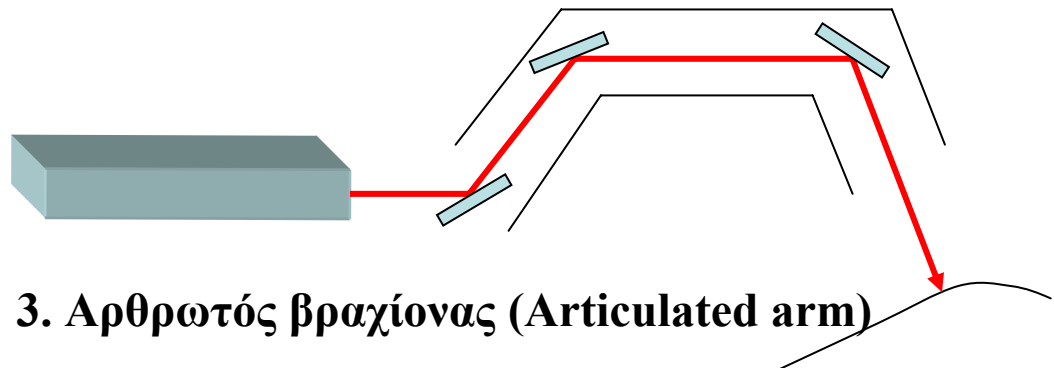


1. Ελεύθερη δέσμη (Free beam)



Doctors use the continuous-wave neodymium-YAG laser to vaporise a tumour that is obstructing the flow of air to the lungs

2. Οπτική ίνα



3. Αρθρωτός βραχίονας (Articulated arm)



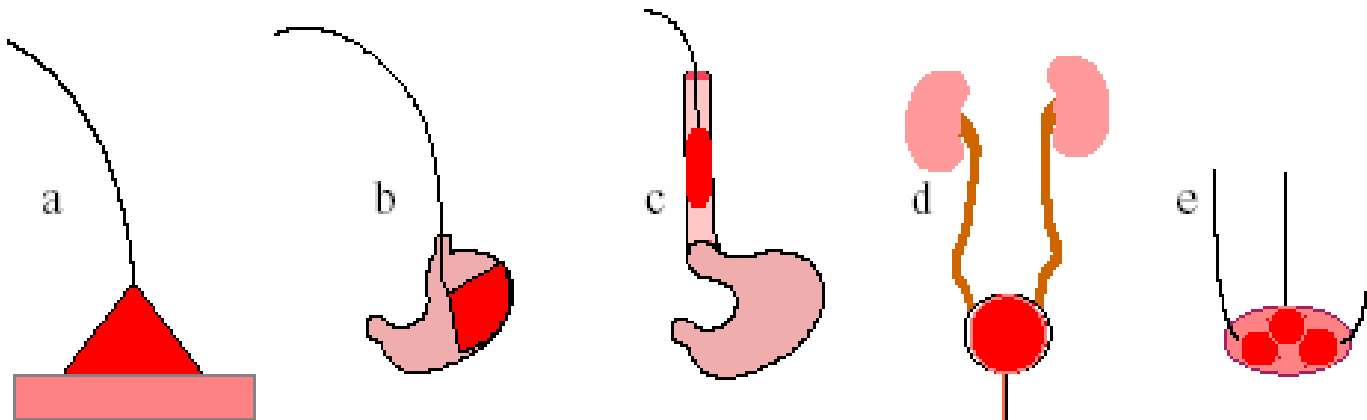
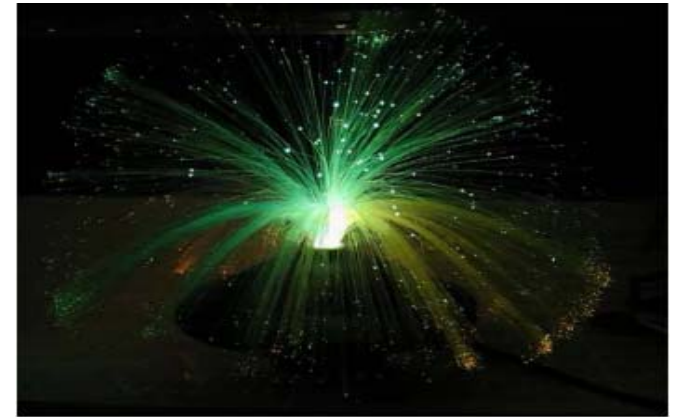
ΟΠΤΙΚΕΣ ΪΝΕΣ



Κατανομή φωτός στο άκρο της οπτικής ίνας.

Γεωμετρία ακτινοβολήσης - παραδείγματα :

a), b) ακτινοβολήση επιφανείας από εκτεταμένη δέσμη ή οπτική ίνα με φακό.
c) - e) εσωτερική ακτινοβολήση με οπτικές ίνες διαφόρων τύπων.



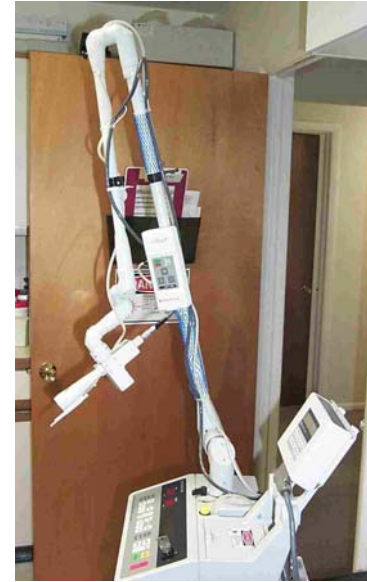
Various light application modes. a) Superficial (microlens). b) Intracavitary superficial. c) Intraluminal superficial. c) Intracavitary superficial. e) Interstitial.



■ Συστήματα μεταφοράς δέσμης

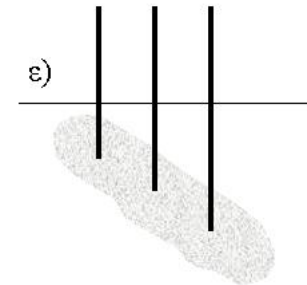
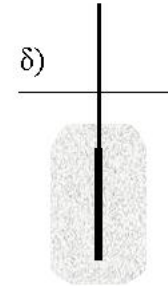
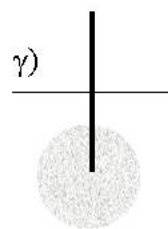
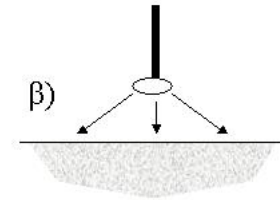
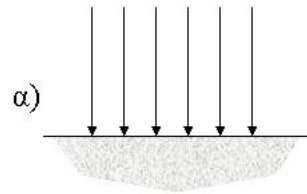


Η κατανομή του φωτός από το άκρο οπτικών ινών



Παραδείγματα γεωμετρίας ακτινοβολήσης.

α), β) επιφανειακή ακτινοβολήση από ευρεία δέσμη ή οπτική ίνα με φακό. γ) - ε) εσωτερική ακτινοβολήση με διάφορες οπτικές ίνες





■ *Ιατρικές συσκευές laser – παραδείγματα*



Fig. 9. CO₂ laser with operating microscope and micromanipulator (Photo: Carl Zeiss).



■ *Ιατρικές συσκευές laser – παραδείγματα*



Fig. 12. Q-switched Nd:YAG laser attached to an ophthalmologic slit lamp (Photo: Carl Zeiss).





■ Ιατρικές συσκευές laser – παραδείγματα



Fig. 7. Nd:YAG laser system in an operating room (Photo: MBB Medizintechnik).

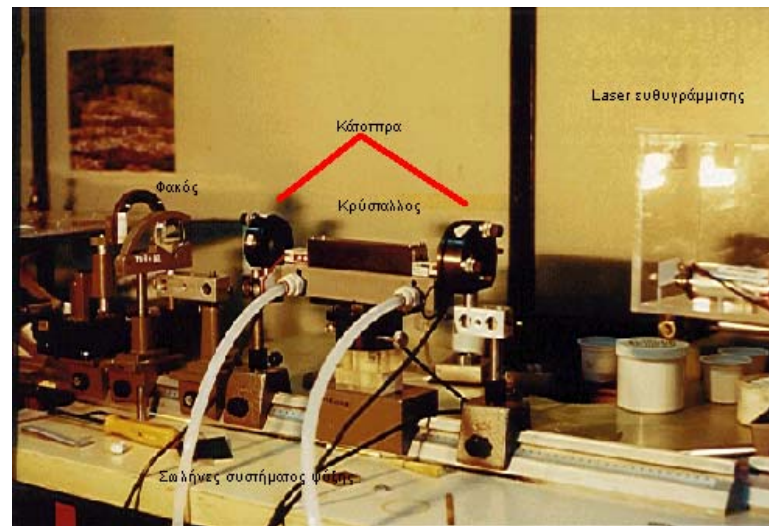
24/10/2008



■ Και εργαστηριακές συσκευές laser



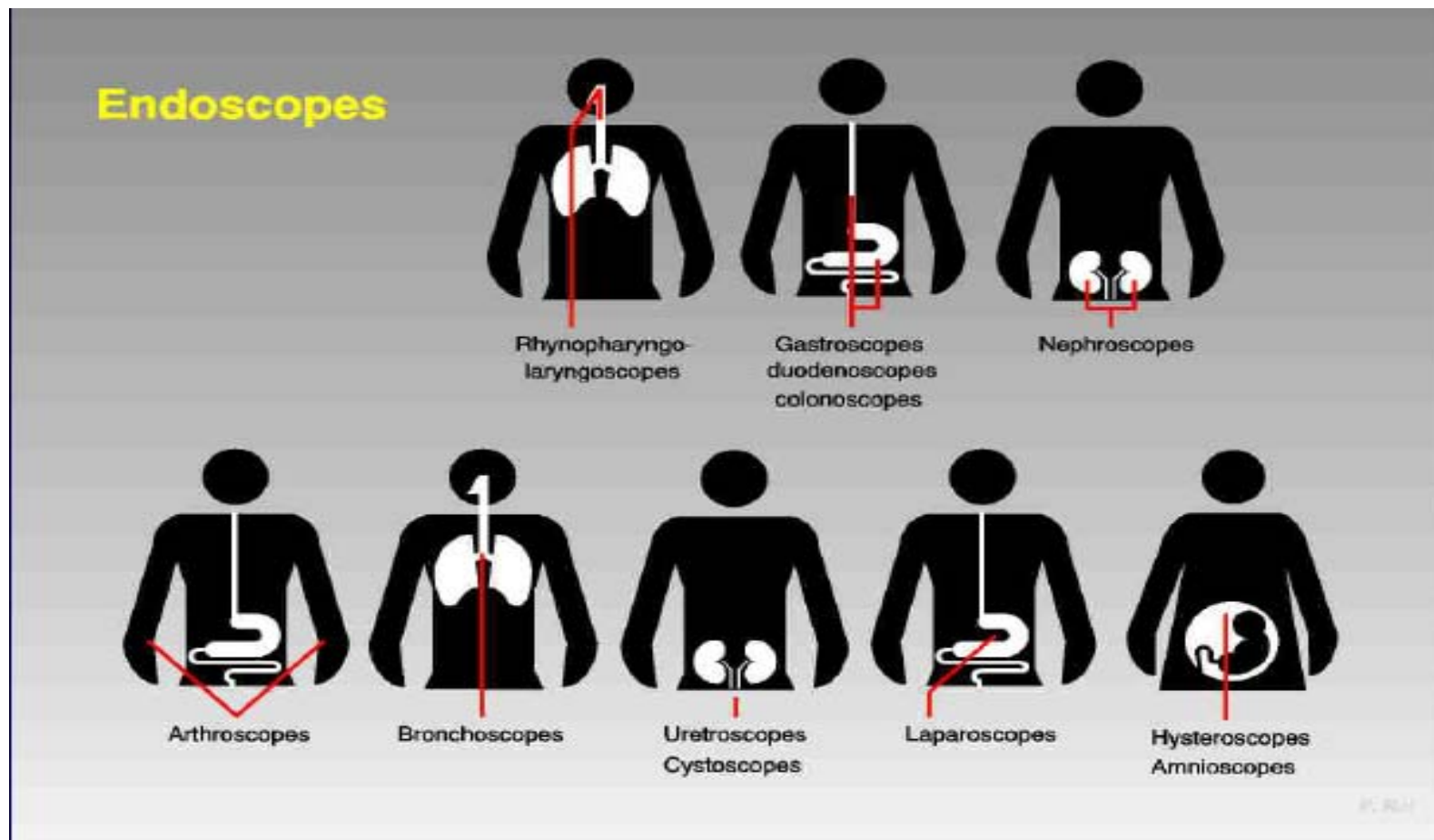
Εργαστηριακό laser Nd:YAG, εμπορικό.



Εργαστηριακό laser Er:YAG, κατασκευής ΕΜΠ.

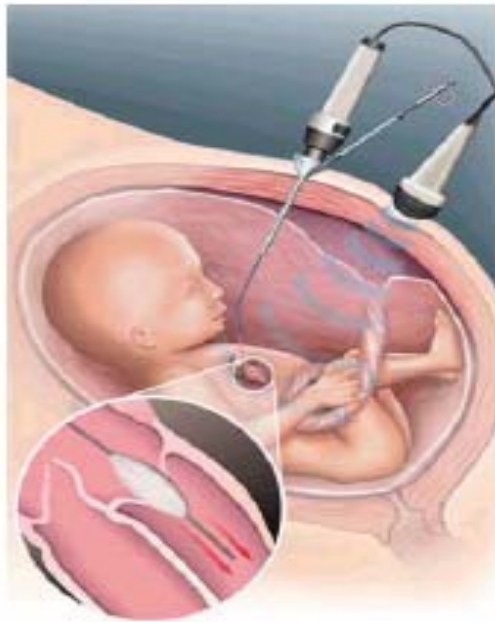


Συστήματα οδήγησης της δέσμης – ενδοσκοπία





■ Εμβρυοχειρουργική με laser



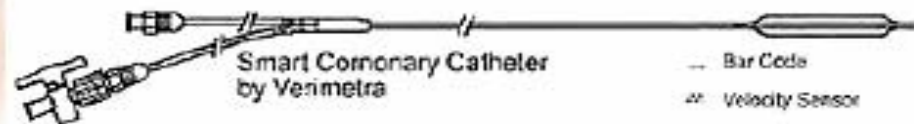
LEFT:

Figure 2.3: Pre-natal cardiac surgery, showing a catheter passing past the aortic valve leaflets.

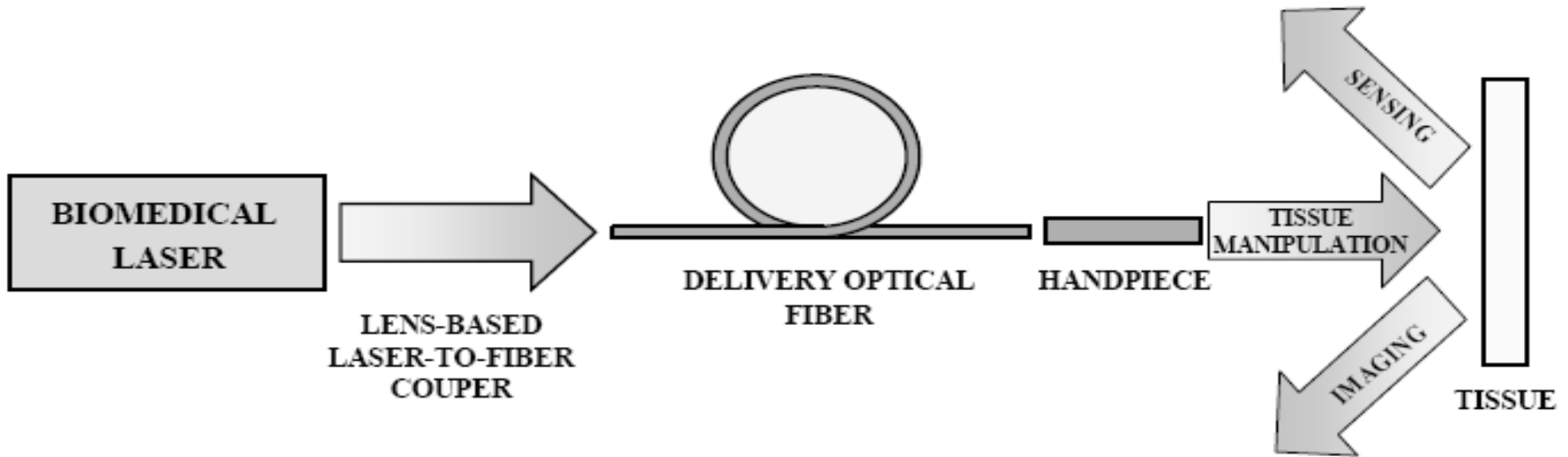
BELOW:

Figure 2.4: Verimetra's smart coronary catheter

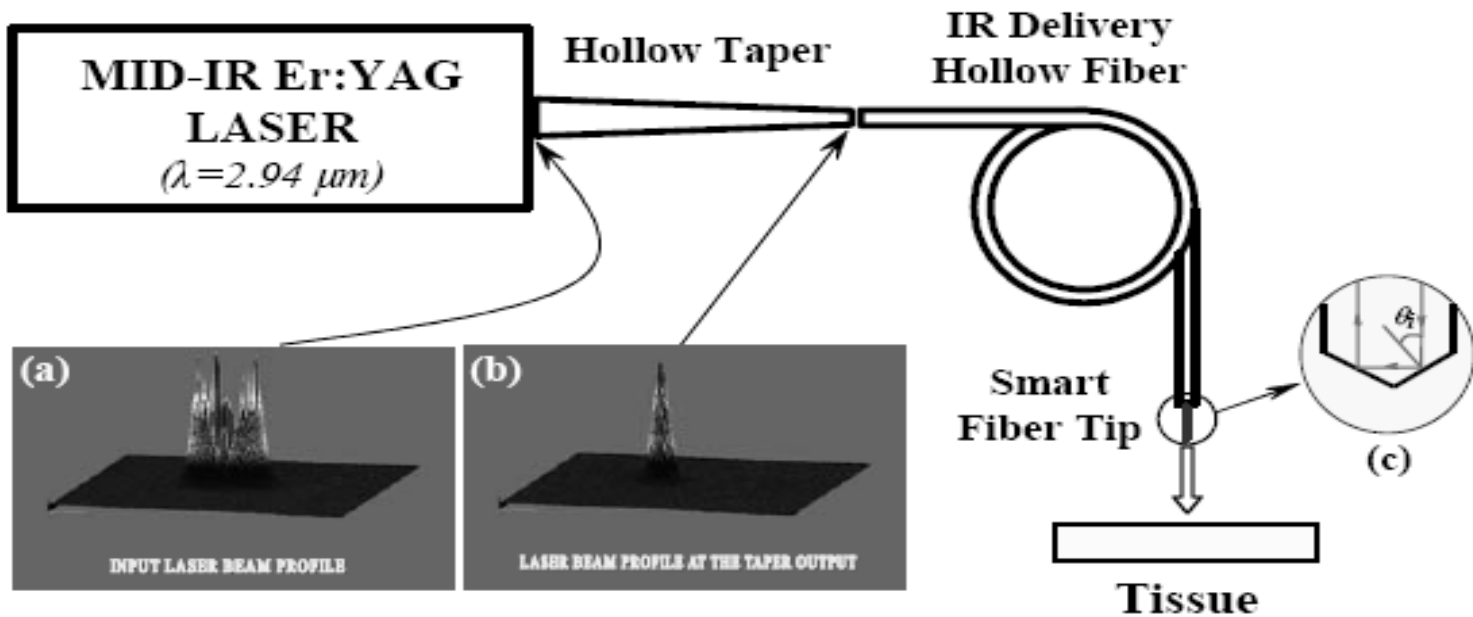
Source: <http://www.verimetra.com/prenata.htm>



Verimetra, using thin film processing, has embedded a velocity sensor and a series of bar codes (for visualisation of the catheter) onto the tip of a catheter used in balloon angioplasties (Figure 2.4). Από: <http://www.verimetra.com/prenata.htm>.



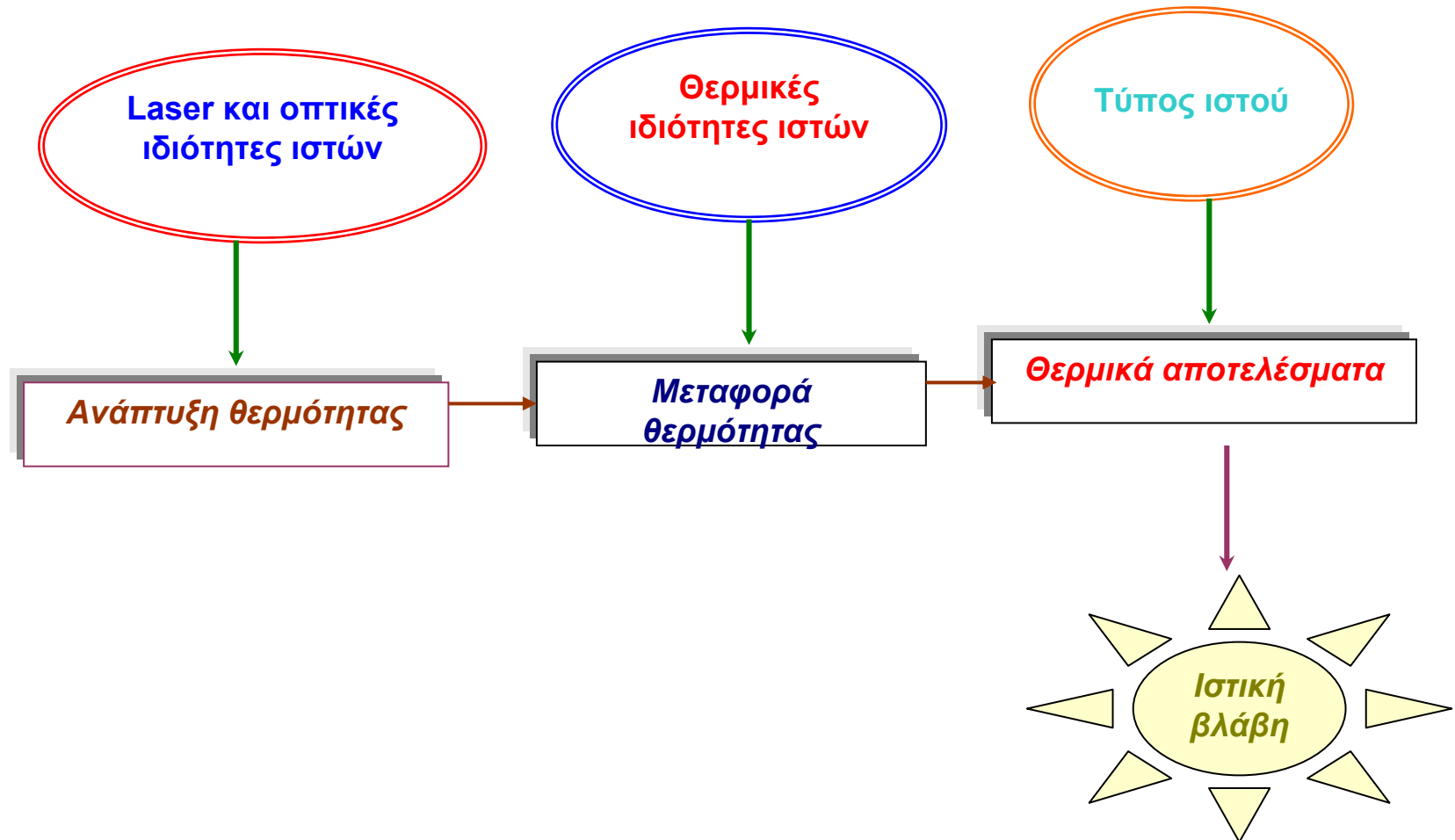
A conventional mid-IR biophotonics delivery system



Experimental setup of the all-optical-waveguide delivery system for precise mid-IR laser ablation of specific brain regions in a goldfish model to simulate Parkinson's disease



Για τη μαθηματική προσομοίωση των θερμικών αποτελεσμάτων της αλληλεπίδρασης laser – ιστών πρέπει να ληφθούν υπόψη πολλές παράμετροι, όπως:





Οπτικές ιδιότητες βιολογικών δομών: συντελεστής απορρόφησης και βάθος διείσδυσης της ακτινοβολίας



Typical tissue optical penetration depths as f (λ)

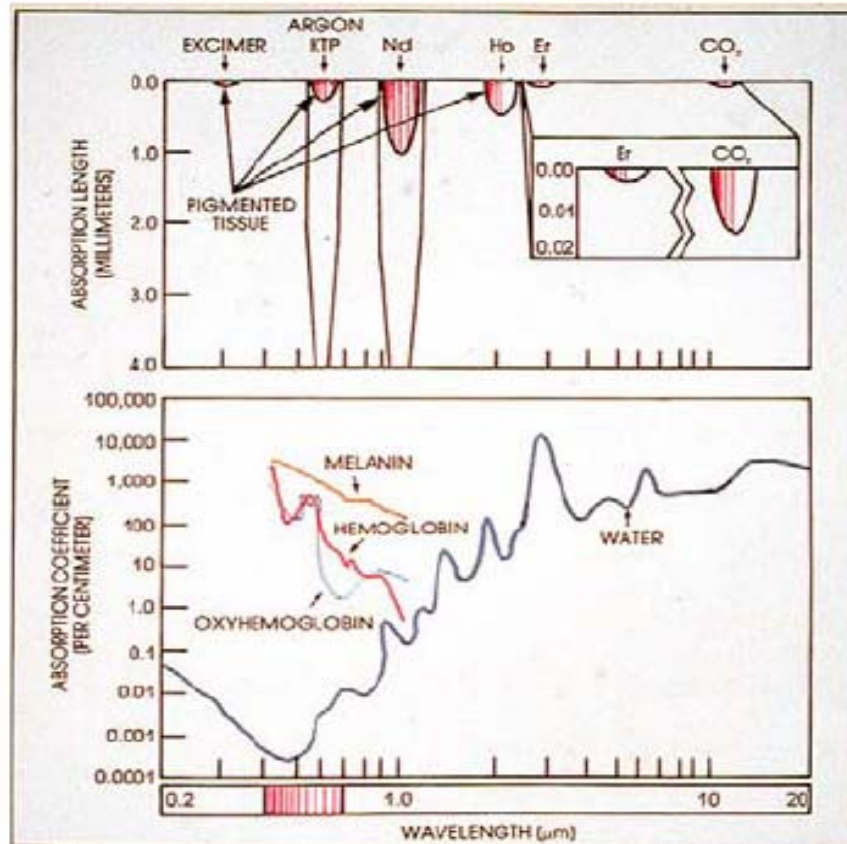
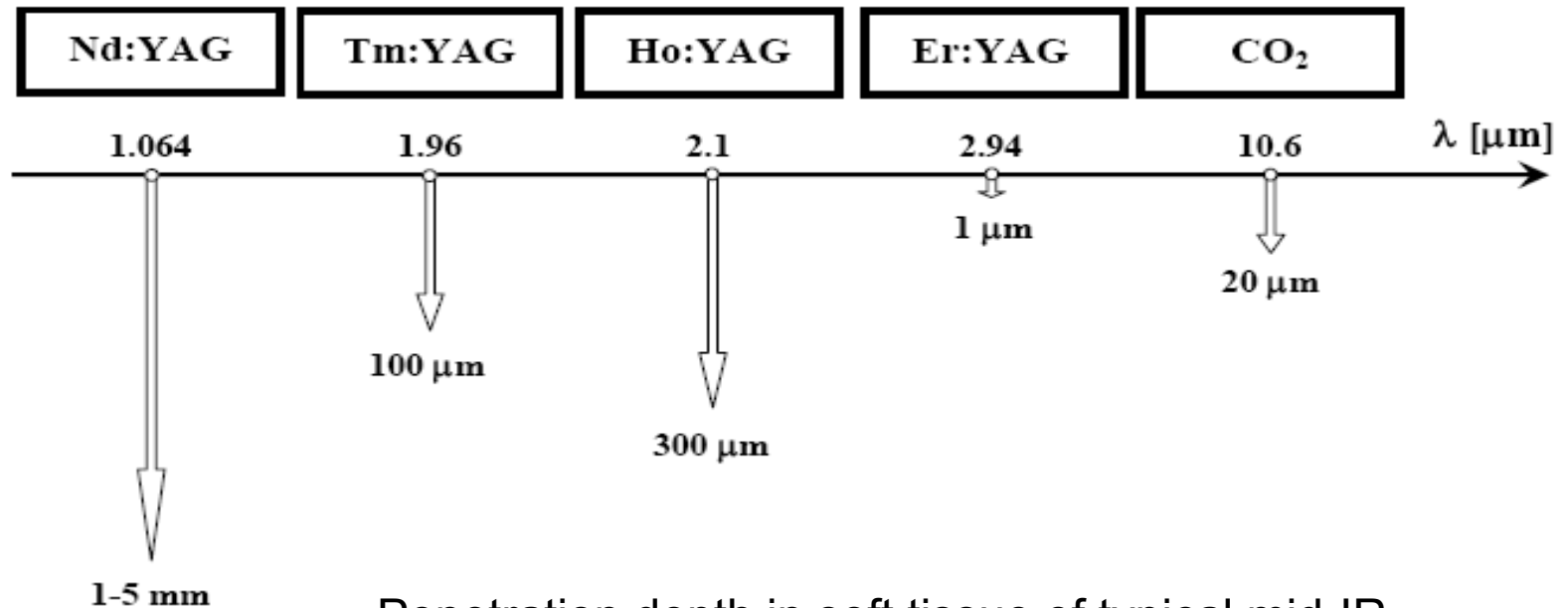


Figure 2.
Laser absorption and tissue penetration.



Μια άλλη μορφή του βάθους διείσδυσης της ακτινοβολίας



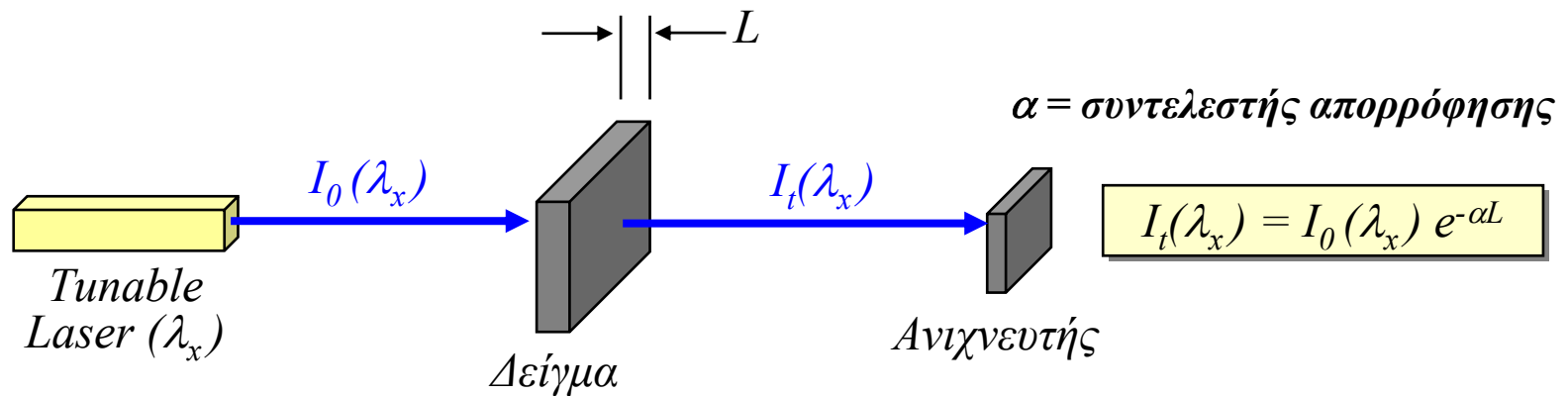
Penetration depth in soft tissue of typical mid-IR biomedical lasers and Nd:YAG laser for comparison



Φωτοθερμική δράση των laser – μαθηματική μελέτη

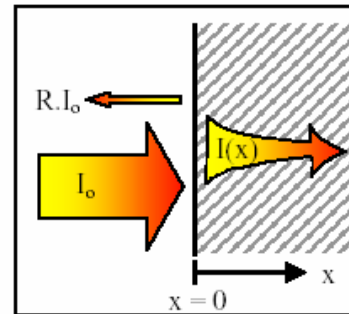


Διαπερατότητα – απορρόφηση



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

- 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)**

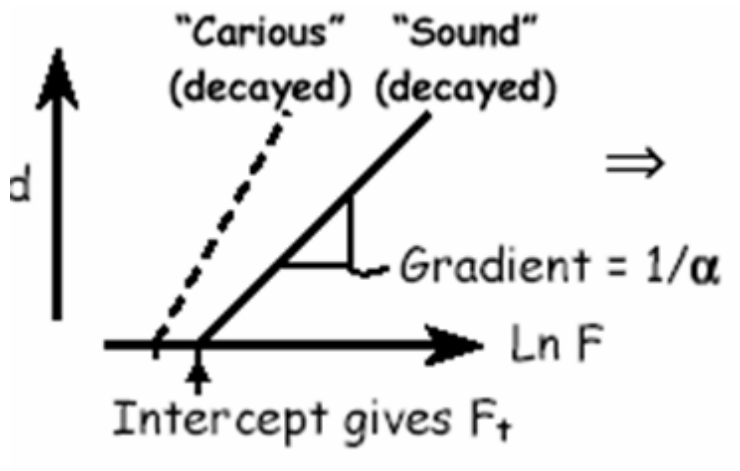
✚ Φωτοθερμική δράση των laser – μαθηματική μελέτη



- ❖ The starting point is the heat deposited due to the primary event, the photon absorption.
- ❖ A simple theoretical model of photon absorption is the exponential law (Beer- Lambert law):

$$F(x) = F_0 \cdot e^{-\alpha \cdot x} \Rightarrow x = \frac{1}{\alpha} \cdot \ln \left[\frac{F_0}{F(x)} \right]$$

where F and F_0 are the laser energy fluence per pulse at a depth x in tissue and at the surface correspondingly, and α is the absorption coefficient of the tissue.

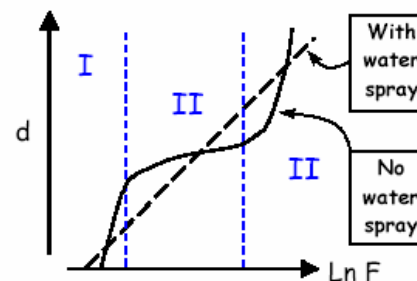


At $x = d$, optically transmitted fluence, F , decayed to threshold fluence for material removal, F_t

(d = etch depth per pulse, or etch rate). Therefore we would expect:

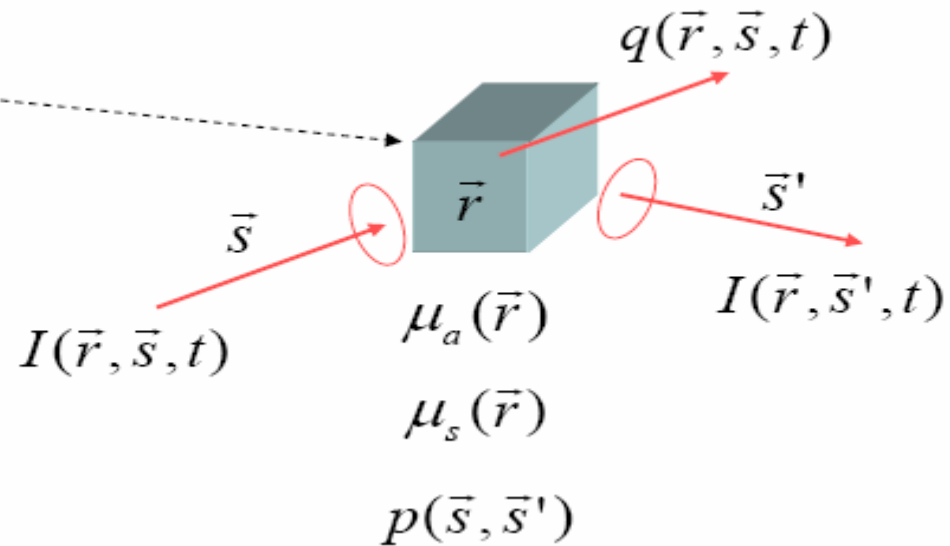
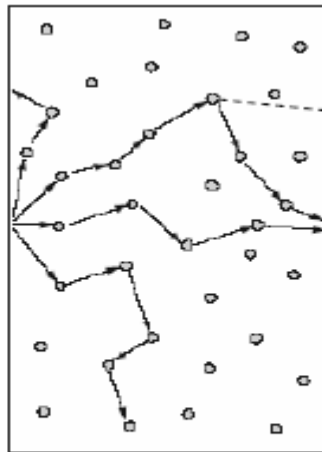
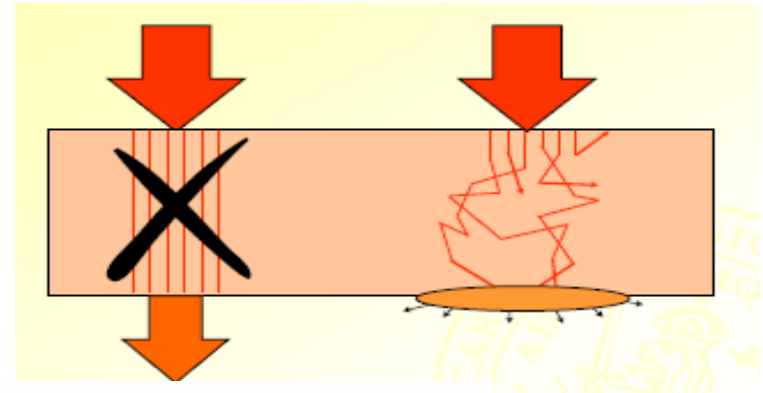
$$d = \frac{1}{\alpha} \ln[F_0] - \frac{1}{\alpha} \ln[F_t]$$

• Deviations from Beer's Law





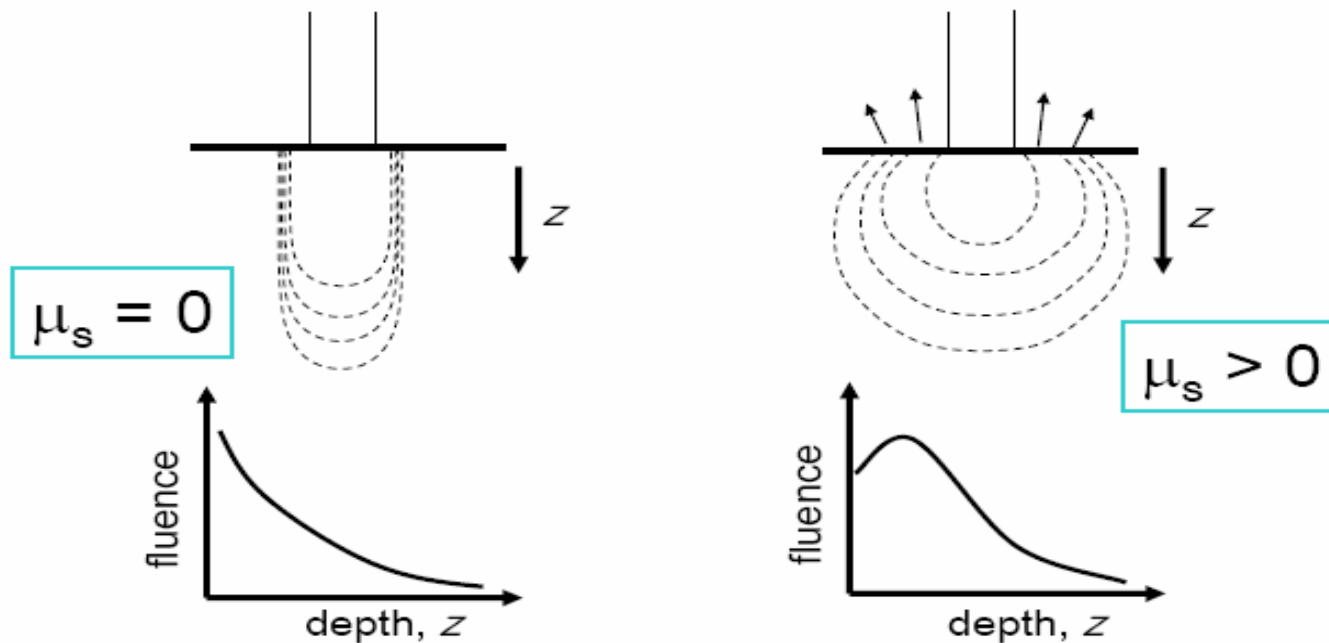
Σκέδαση ακτινοβολίας



Photon diffused by the infinitesimal tissue element



Effects of scattering on radiation propagation



- > subsurface peak
- > lateral spread
- > diffuse reflectance
- > slower (and more complex) fall-off with depth

MBP 1028



☞ 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:

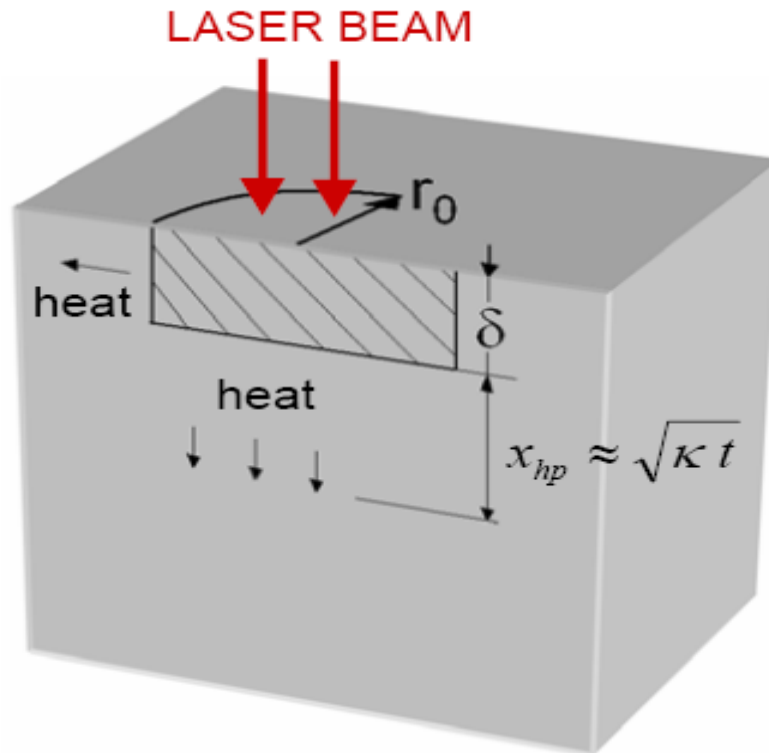
$$\frac{\partial^2 T}{\partial X^2} + \frac{Q_L}{K} = \frac{1}{D} \cdot \frac{\partial T}{\partial t}$$



✚ Μεταφορά θερμότητας



Οι σημαντικότεροι παράγοντες για τον περιορισμό της αγωγής της θερμότητας στη μικρότερη δυνατή περιοχή γύρω από την ακτινοβολούμενη είναι το **βάθος ενεργειακής απόθεσης**, η **θερμική διάχυση** και η **μεταβολή φάσης (ατμοποίηση)** του ιστού.



δ : light penetration depth

x_{hp} : heat affected zone

$\sqrt{k t}$ (diffusion length)

k : thermal diffusivity

t : interaction time



➤ Μεταφορά θερμότητας (συνέχεια)



Από την άλλη μεριά, η θερμική διάχυση συνδέεται με το **χρόνο θερμικής αποκατάστασης, T_h** , του ακτινοβολούμενου υλικού αλλά και τη **διάρκεια του εφαρμοζόμενου παλμού laser, T_e** . Η απαιτούμενη αύξηση της θερμοκρασίας, αναγκαία για την αλλαγή φάσης και την αποδόμηση του ιστού, χωρίς όμως την ανεπιθύμητη θέρμανση και των γειτονικών ιστών, επιτυγχάνεται μόνο εάν η διάρκεια του παλμού είναι μικρότερη από το χρόνο θερμικής αποκατάστασης. Συγκεκριμένα, το ποσοστό της απορροφούμενης ενέργειας, F , που είναι διαθέσιμο για τη θέρμανση του όγκου του υλικού όπου πραγματοποιείται η απορρόφηση δίνεται από τη σχέση:

$$F = (T_h/T_e)[1-\exp(-T_h/T_e)]$$

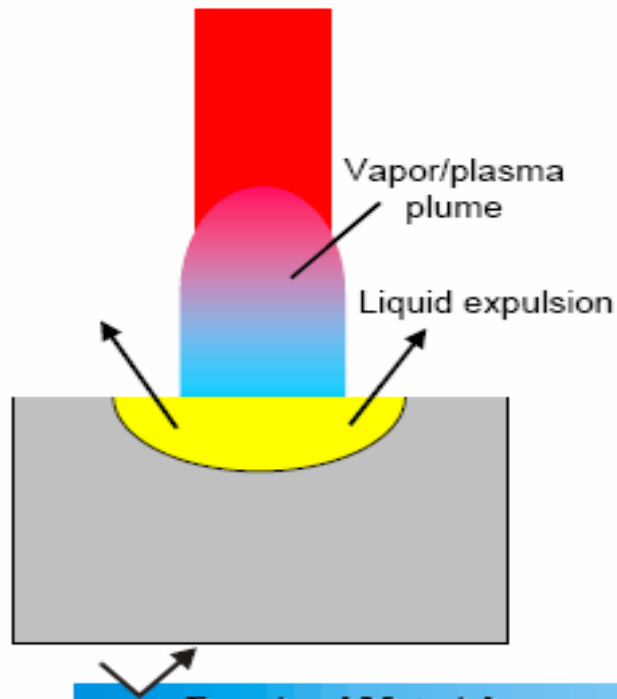
Δηλαδή, το μέγεθος της θερμικής διάχυσης έξω από την περιοχή απορρόφησης περιορίζεται από το λόγο T_h/T_e . Ο χρόνος T_h από την άλλη εξαρτάται από το βάθος απορρόφησης, d , και το συντελεστή θερμικής διάχυσης του υλικού, k , σύμφωνα με τη σχέση:

$$T_h = d^2/4k$$



Laser ablation

Ablation: loss of material => liquid expulsion, vaporization



- Vapor consist on: clusters, molecules, atoms, ions, and electrons

- The higher the laser-light intensity the higher the density of species

- The energy required to remove an atom from a solid can be estimated from:

$$\Delta H^a [J/atom] = \Delta H_v [J/g] / N_s$$

ΔH_v : enthalpy of vaporization

$N_s = L/M$: atom number density

(L =Avogadro Number; M =atomic weight)





Laser ablation - vaporization

However... the plume will absorb and scatter the incident laser radiation!
Considering only evaporation:

$$\text{Energy input: } E_{input} = \tau[(P - P_s)(1 - R) - P_L]$$

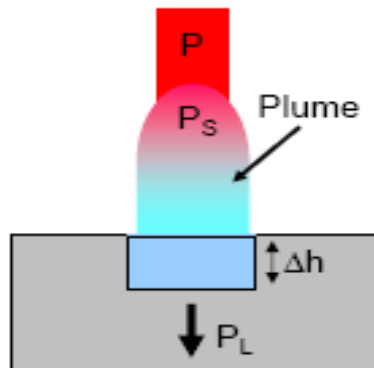
P: laser power

P_s : power absorbed by the vapor plume

P_L : energy losses (heat conduction, radiation, convection, reaction enthalpies, etc.)

R: reflectivity

τ : dwell time of the laser beam



Energy required to vaporize a volume $A \cdot \Delta h$:

$$E_{vap} = A \Delta h \rho [L_v + L_m + c_{ps}(T_m - T_0) + c_{pl}(T_v - T_m)]$$

L_v : latent heat of vaporization; L_m : latent heat of melting

C_{ps} , C_{pl} : specific heat of solid and liquid, respectively

T_m : melting point; T_v : vaporization point; T_0 : initial temperature

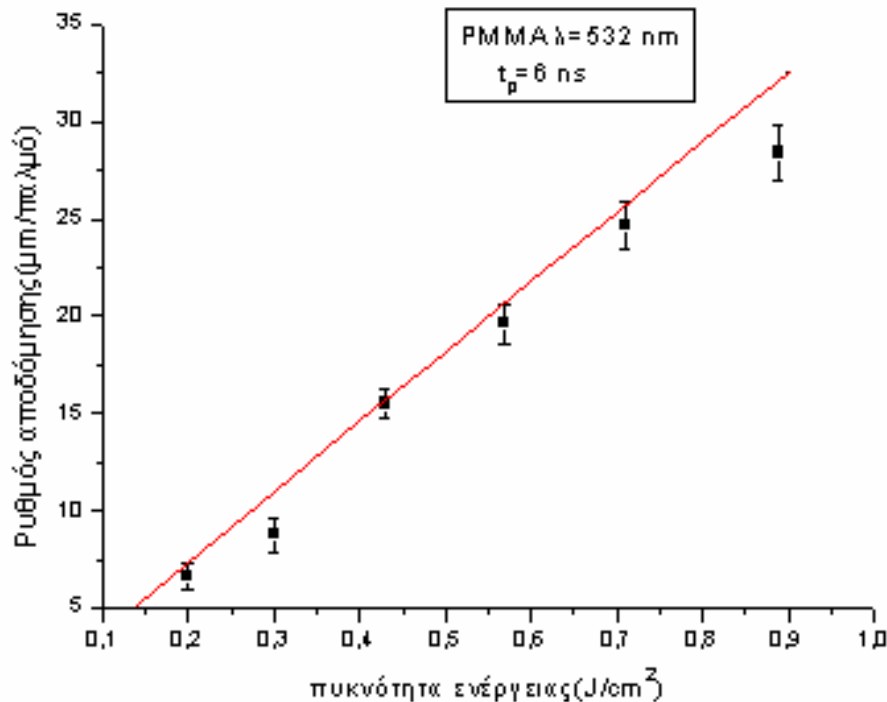
ρ : density

Δh : ablated depth; A: ablated area





Mathematical modeling of PMMA plates, ablated with a Nd:YAG laser ($\lambda=532$ nm, $t_p=6$ ns), based on *Paltauf and Dyer* model for thermo-elastic photomechanical mechanism. (■ experimental results, — simulation curve).

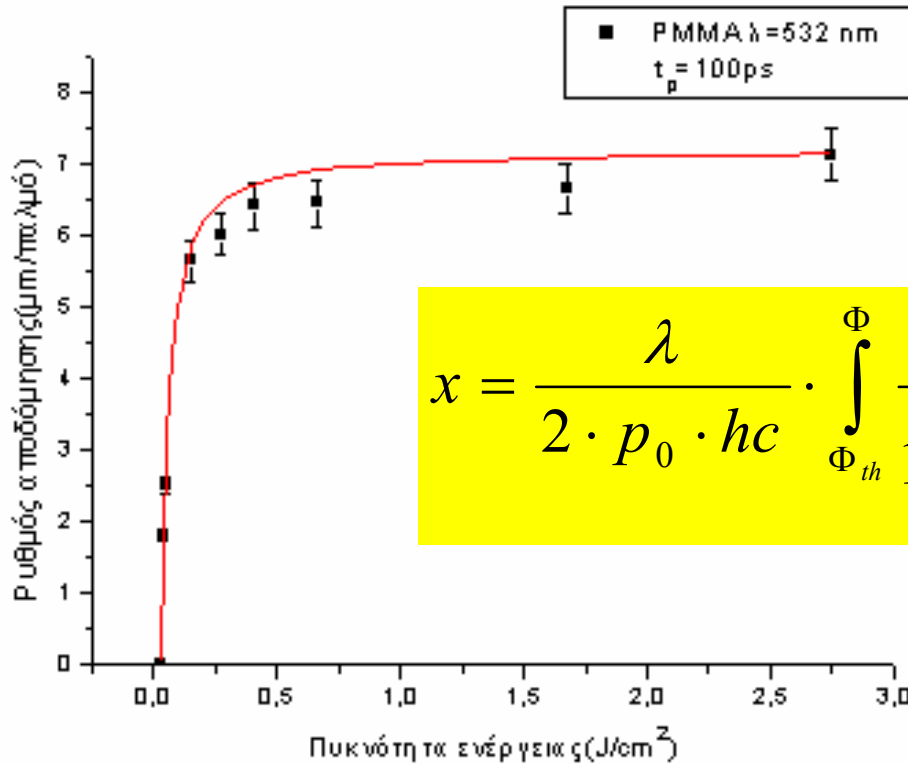


$$z = \frac{1}{2\mu_a} \ln \left(\frac{\mu_a \Gamma \Phi}{2P^*} + 1 \right)$$

For $\Phi > \Phi_{th}$, $P^* = 67.5$ MN/m²,
Grüneisen factor $\Gamma \approx 1$, $\Phi = 0.89$ J/cm²,
 $z = 28.385$ μm, $\mu_a = 6.6$ cm⁻¹.



Mathematical modeling of PMMA plates, ablated with a Nd:YAG laser ($\lambda=532$ nm, $t_p=100$ ps), based on *Sauerbrey and Pettit* model for two-photon absorption ($n=2$). (■ experimental results, — simulation curve).



$$\Phi = 2.75 \text{ J/cm}^2, z = 7.143 \text{ } \mu\text{m},$$

$$\Phi_{th} = 0.028 \text{ J/cm}^2, d_{PMMA} = 1.19$$

$$\text{gr/cm}^3, m_{MMA} = 100 \text{ a.m.u}$$

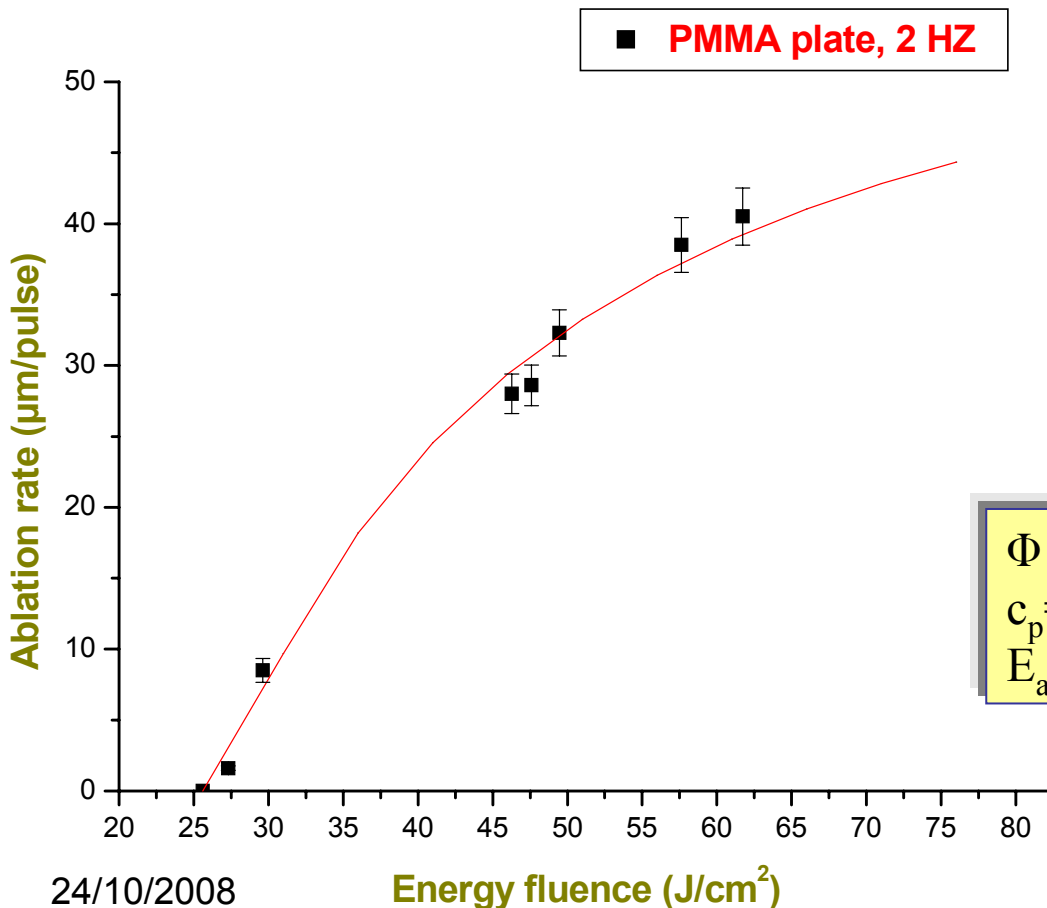
$$x = \frac{\lambda}{2 \cdot p_0 \cdot hc} \cdot \int_{\Phi_{th}}^{\Phi} \frac{1}{1 - \exp\left[-\sigma_2 \cdot K_2 \left(\frac{\lambda}{hc}\right)^2 \cdot \Phi^2\right]} \cdot d\Phi$$

$$\sigma_2 \cdot K_2 = 45 \cdot 10^{-38} \text{ cm}^4$$

$$\rho_0 = \frac{d_{PMMA}}{m_{MMA}} = 7.2 \cdot 10^{21} \text{ cm}^{-3}$$



Mathematical modeling of PMMA plates, ablated with a Er:YAG laser ($\lambda=2.94 \mu\text{m}$, $t_p=80 \mu\text{s}$, and pulse repetition rate 2 Hz), based on a modified Beer-Lambert model for photothermal mechanism. (■ experimental results, — simulation curve).



$$x = \frac{1}{A} \cdot \int_{\Phi_{th}}^{\Phi} \frac{1}{\Phi} \cdot \exp(B / \Phi) \cdot d\Phi$$

Where

$$B = \frac{E_{act} \cdot C_p \cdot d}{R \cdot a_{eff}}$$

$$\Phi = 25.6 - 62. \text{ J/cm}^2, \Phi_{th} = 25.6 \text{ J/cm}^2,$$

$$c_p = 1.42 \text{ KJ/Kg}, d = 1.19 \text{ Kg/cm}^3,$$

$$E_{act} = 348 \text{ KJ/mol}, \alpha_{eff} = 210 \text{ cm}^{-1},$$



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. <http://pythagoras.ntua.gr> (Αρχική Σχολές Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών ΠΥΘΑΓΟΡΑΣ II Πρόγραμμα 68/852),
6. **Mid-infrared Biomedical Applications**, I.K. Ilev and R.W. Waynant (στο διαδίκτυο)