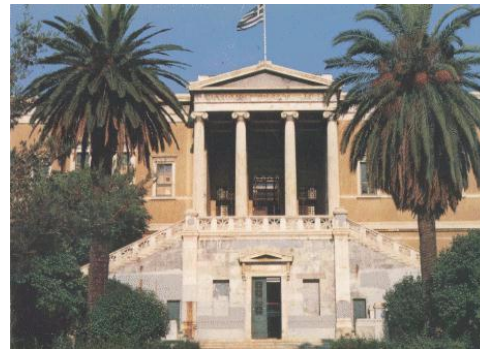


# Ακτίνες laser στην οδοντιατρική

## ΦΥΣΙΚΗ ΤΩΝ LASER

*Σπυράτου Ελίνα*

*Διδάκτωρ της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και  
Φυσικών Επιστημών, Τομέας Φυσικής, Εθνικό Μετσόβιο  
Πολυτεχνείο, Αθήνα*

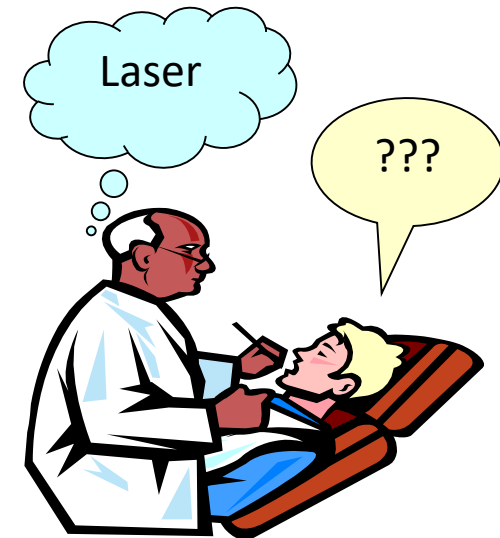


**Προαιρετικό μάθημα «ΑΚΤΙΝΕΣ LASER ΣΤΗΝ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ»  
ΑΘΗΝΑ, 2018**

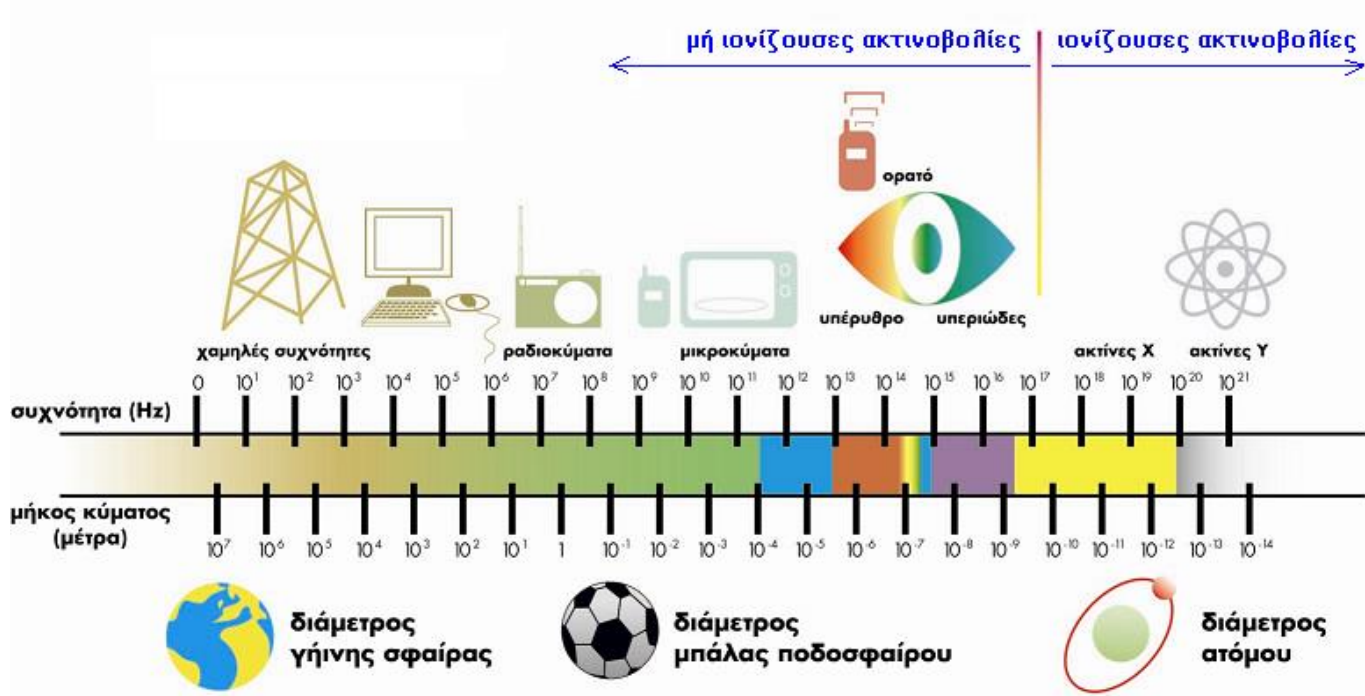
# LASER

## Περιεχόμενα

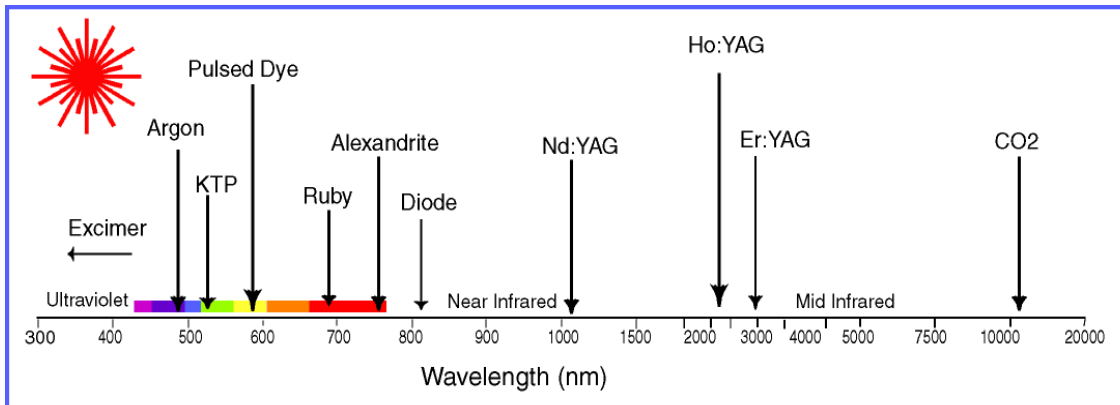
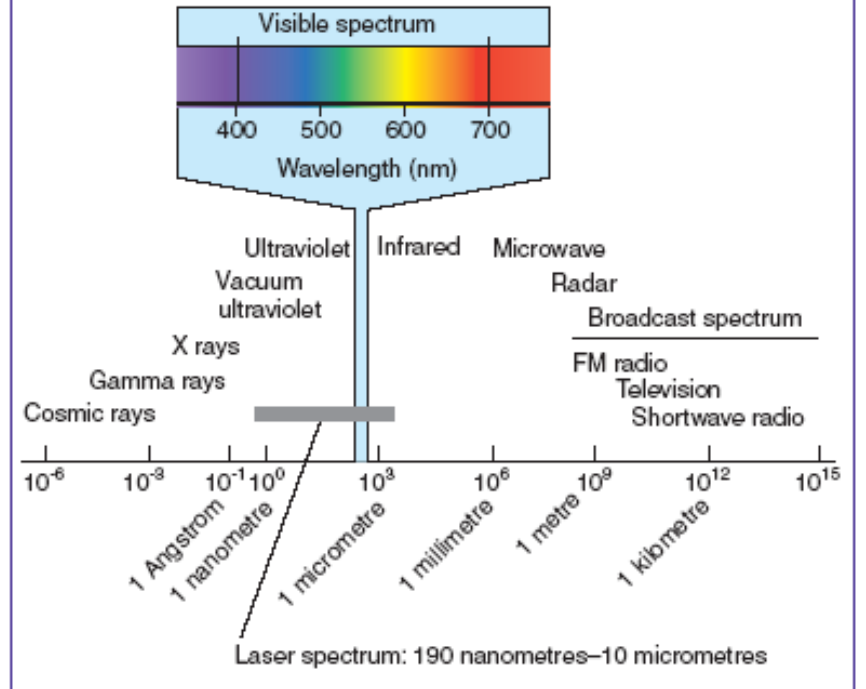
- ❖ Βασικές αρχές ακτινοβολίας laser (ενίσχυση φωτός, εξαναγκασμένη εκπομπή, φυσικές παράμετροι της δέσμης laser – μήκος κύματος, πυκνότητα ενέργειας ή ισχύος, διάρκεια παλμού κ.α.).
- ❖ Πρωταρχικοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας laser με ιστούς (απορρόφηση, σκέδαση, φθορισμός, διαγνωστικές εφαρμογές).
- ❖ Βιοφυσικοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας laser με ιστούς (μηχανισμοί αποδόμησης μαλακών και σκληρών ιστών, laser χαμηλής ισχύος, θεραπευτικές εφαρμογές, δοσιμετρία).



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



## I The radiant energy/electromagnetic spectrum



## ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΦΩΤΟΣ

Το φως χαρακτηρίζεται από το μήκος κύματός του. Όσο μικρότερο είναι το μήκος κύματος, τόσο υψηλότερη είναι η συχνότητα. Μαθηματικά, η έκφραση που σχετίζει τις δύο τιμές, είναι:

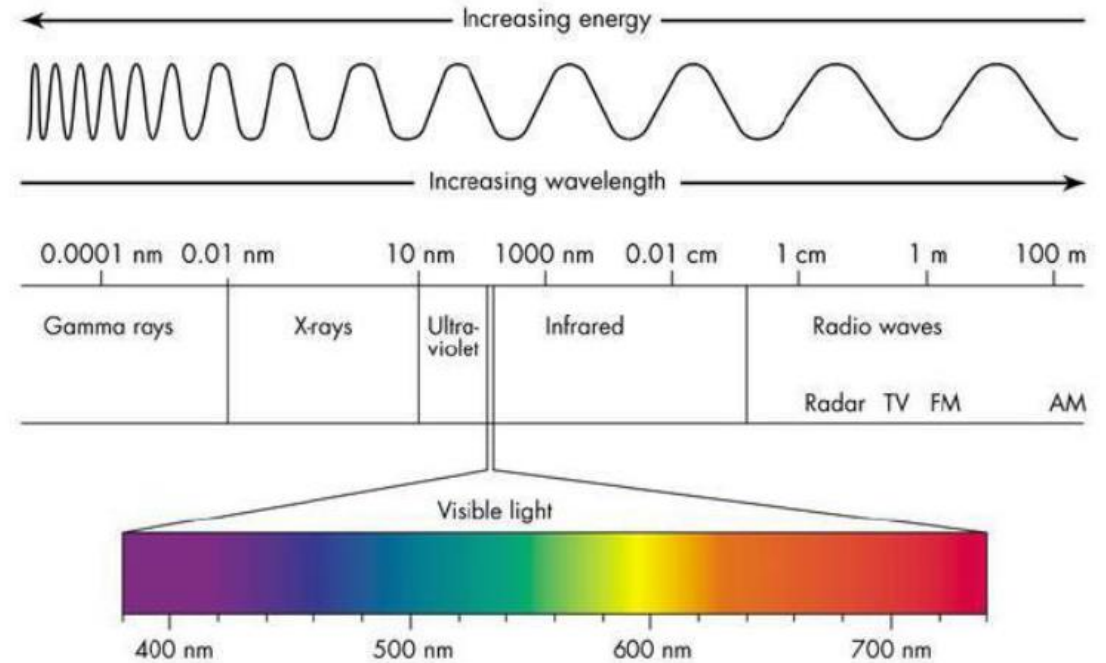
$$\lambda = \frac{c}{f}$$

Σε αυτή τη σχέση:

$\lambda$  = μήκος κύματος

$f$  = συχνότητα του φωτός

$c$  = ταχύτητα του φωτός στο κενό



Το φως, παρουσιάζει επίσης, ορισμένες σωματιδιακές ιδιότητες. Ένα σωματίδιο φωτός ονομάζεται φωτόνιο και αποτελεί μια ανεξάρτητη μονάδα ενέργειας. Η ενέργεια που περικλείεται σε ένα φωτόνιο εξαρτάται από τη συχνότητά του. Όσο υψηλότερη η συχνότητα, τόσο μεγαλύτερη η ενέργεια. Η ενέργεια ( $E$ ) που περικλείεται σε ένα φωτόνιο, μετριέται σε Joules και είναι ίση με τη συχνότητα ( $f$ ) σε Hz, πολλαπλασιασμένη με μία σταθερά, που ονομάζεται σταθερά του Planck. Μαθηματικά, η παραπάνω έκφραση περιγράφεται ως εξής:

$$E = h \cdot f$$

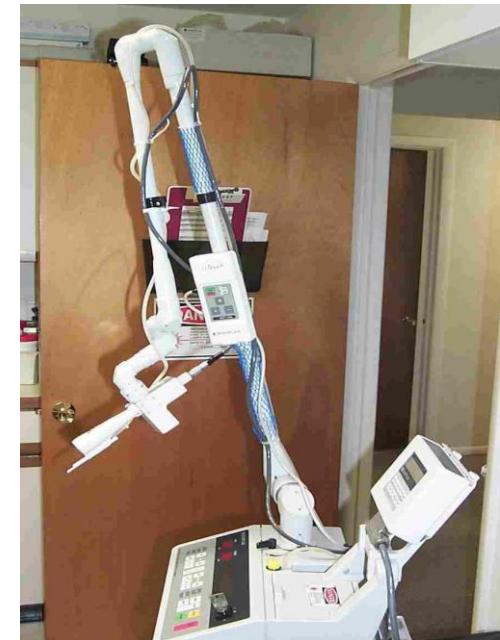
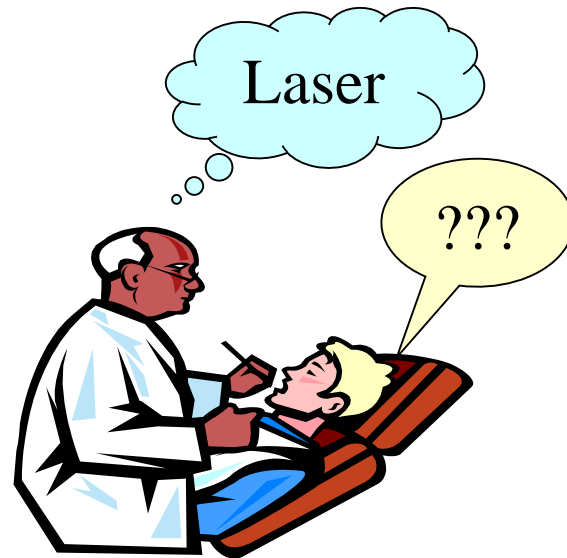
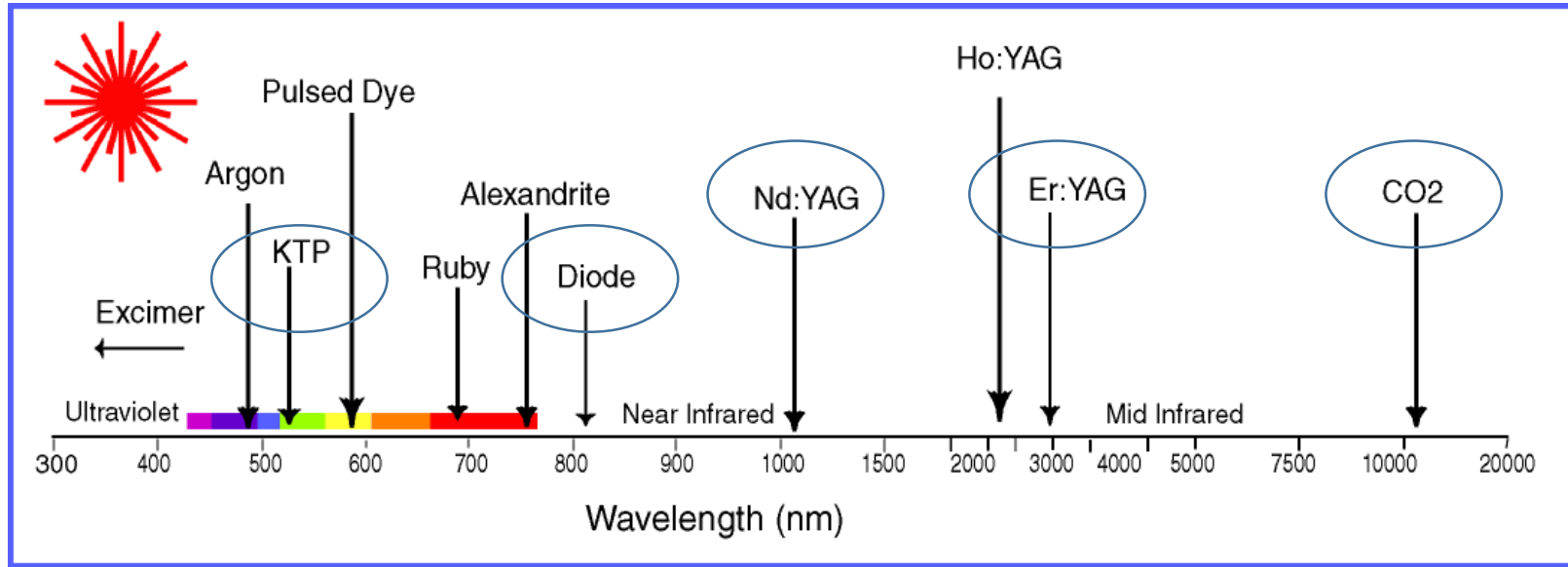
Σε αυτή τη σχέση:  $h = 6,626 \cdot 10^{-34}$  J·s είναι η σταθερά του Planck.



## ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ LASERS ΣΤΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ

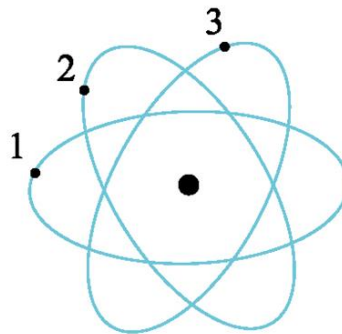


# Ιατρικά laser στο οπτικό φάσμα

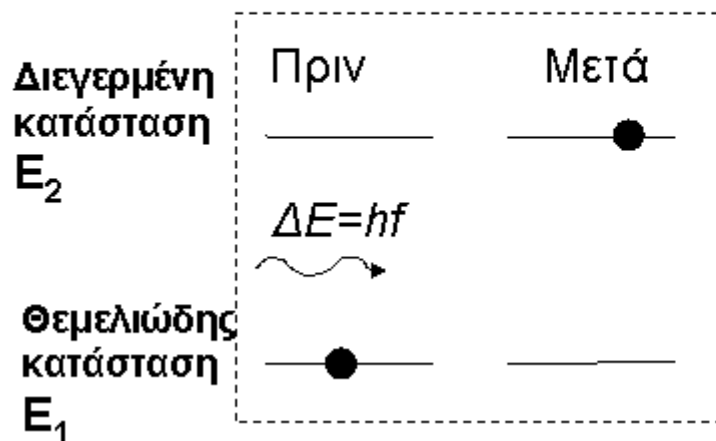


## Βασικές αρχές λειτουργίας των Laser

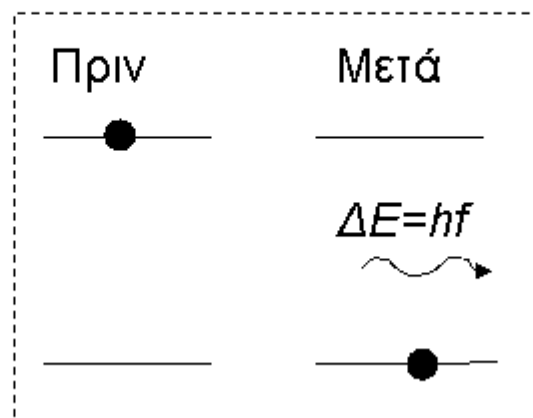
Σύμφωνα με την αρχή του Pauli τα  $e^-$  ενός ατόμου κατανέμονται σε διαφορετικές τροχιές και περιστρέφονται γύρω από τον πυρήνα σε **διάφορα επίπεδα ενέργειας** τριών διαστάσεων.



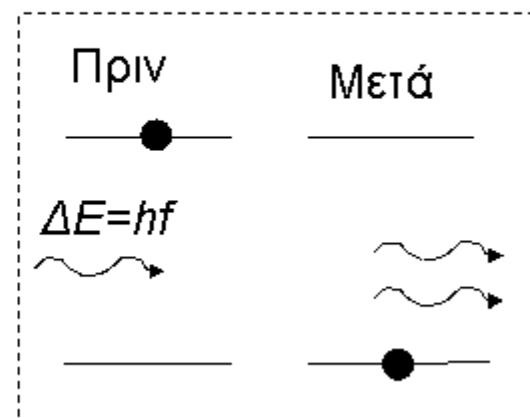
(a) Απορρόφηση



(b) Αυθόρμητη εκπομπή



(c) Εξαναγκασμένη εκπομπή





## Αυθόρμητη εκπομπή

- Αποδιέγερση του ατόμου στην χαμηλότερη δυνατή ενεργειακή στάθμη.
- Αυθόρμητη εκπομπή ενός φωτονίου κατά τη μετάπτωση.
- Το εκπεμπόμενο φωτόνιο έχει μικρότερη ενέργεια  $E \downarrow$  και συνεπώς μεγαλύτερο μήκος κύματος  $\lambda \uparrow$  από το φωτόνιο που απορροφάται.
- $\Delta E \longrightarrow Q$

## Εξαναγκασμένη εκπομπή

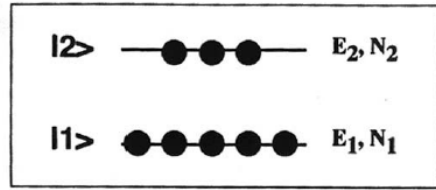
- Ένα φωτόνιο που εκπέμπεται από ένα άτομο μπορεί να **αλληλεπιδράσει με ένα άλλο άτομο** που βρίσκεται στην **ίδια κατάσταση διέγερσης** με το πρώτο και να το αναγκάσει να αποδιεγερθεί (μετάπτωση ενός  $e^-$ ) με την **απελευθέρωση ενός φωτονίου**.
- Τα 2 φωτόνια που παράγονται θα έχουν **ίδια συχνότητα**, **ίδια ενέργεια**, **διεύθυνση** και **φάση**.
- Διαδοχικά τα 2 φωτόνια δημιουργούν 4 φωτόνια, 8 φωτόνια κτλπ
- Δημιουργία καταιγισμού φωτονίων



**Εκπομπή ακτινοβολίας laser**



## Ενεργειακές στάθμες

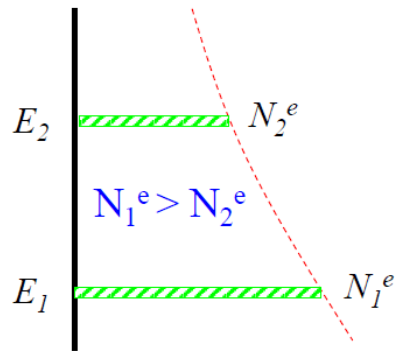


$E_1, E_2 =$  ενέργειες των σταθμών 1, 2

$N_1, N_2 =$  πληθυσμοί των σταθμών 1, 2 (αριθμός ατόμων ή μορίων που βρίσκονται στη στάθμη 1 ή 2 ανά  $\text{cm}^3$ )

$$\text{Ολικός πληθυσμός} \quad N = N_1 + N_2 \quad (1.1)$$

## Θερμοδυναμική Ισορροπία – Κατανομή Boltzman



Θεμελιώδης κατάσταση

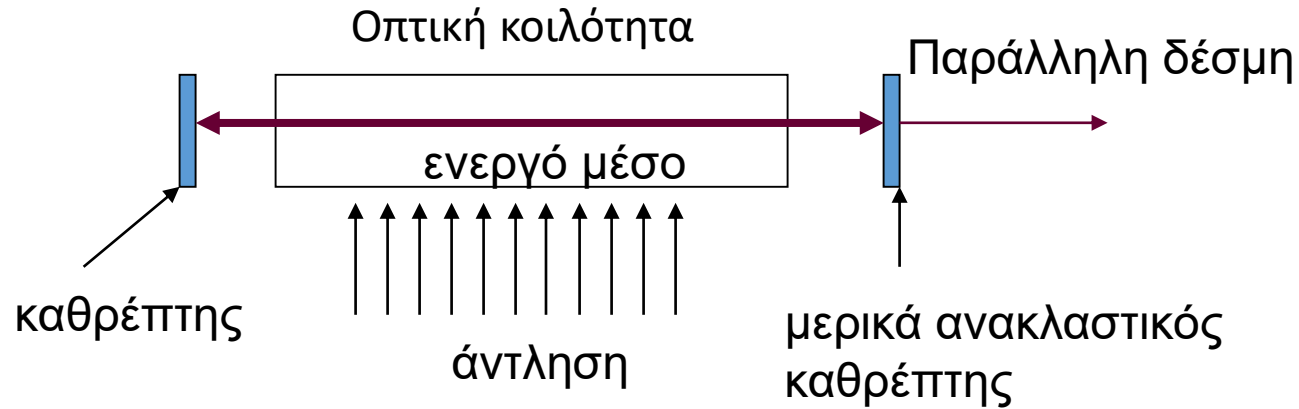
$$\frac{N_2^e}{N_1^e} = \exp\left[-\frac{(E_2 - E_1)}{kT}\right] \quad (1.2)$$

$$h\nu_0 = |E_2 - E_1| \quad (1.3)$$

**Συνθήκη για παραγωγή ακτινοβολίας laser:**

Αναστροφή πληθυσμών  $N_i - N_j < 0$ . Για να έχουμε  $N_j > N_i$  θα πρέπει να διεγείρουμε τα άτομα του ενεργού υλικού σε κατάσταση μη θερμικής ισορροπίας με μία εξωτερική πηγή.

## Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation



- Το **ενεργό υλικό** περιέχει ομοιογενή πληθυσμό **διεγερμένων ατόμων, μορίων ή ιόντων** που μπορούν να εκπέμψουν ακτινοβολία laser κατά την αποδιέγερση τους.
- Το είδος του ενεργού υλικού καθορίζει και το **μήκος κύματος** της παραγόμενης ακτινοβολίας.
- Το **ενεργό υλικό** μπορεί να είναι **στερεάς κατάστασης** (π.χ Κρύσταλλος Nd:YAG, Er:YAG, Ho:YAG κ.α), **αέριο** (π.χ CO<sub>2</sub>, Ar<sup>+</sup>, He-Ne), **ημιαγωγοί** (π.χ διοδικά laser), διαλύματα υγρών κ.α
- Η Αναστροφή πληθυσμού ανάμεσα σε δύο κατάλληλα ενεργειακά επίπεδα του ενεργού υλικού επιτυγχάνεται με τη διαδικασία άντλησης και την ύπαρξη μιας μετασταθούς άνω στάθμης laser.
- Η διέγερση του ενεργού υλικού προκειμένου να γίνει η εξαναγκασμένη εκπομπή φωτονίων και στη συνέχεια η παραγωγή ακτινοβολίας laser μπορεί να γίνει μέσω: **λυχνίας φλας**, **ηλεκτρικής εκκένωσης**, **χημικής διέγερσης** κ.α).

## Οπτικό αντηχείο

- Οπτική συσκευή ανατροφοδότησης που κατευθύνει μπροστά-πίσω τα φωτόνια στο εσωτερικό του ενεργού υλικού.
- Στην πιο απλή μορφή αποτελείται από δύο κάτοπτρα προσεχτικά ευθυγραμμισμένα (ένα 100% ανακλαστικό και ένα όχι)
- Επιτρέπει την ενίσχυση μόνο συγκεκριμένων συχνοτήτων που ονομάζονται τρόποι ταλάντωσης («φίλτρο» συχνοτήτων)

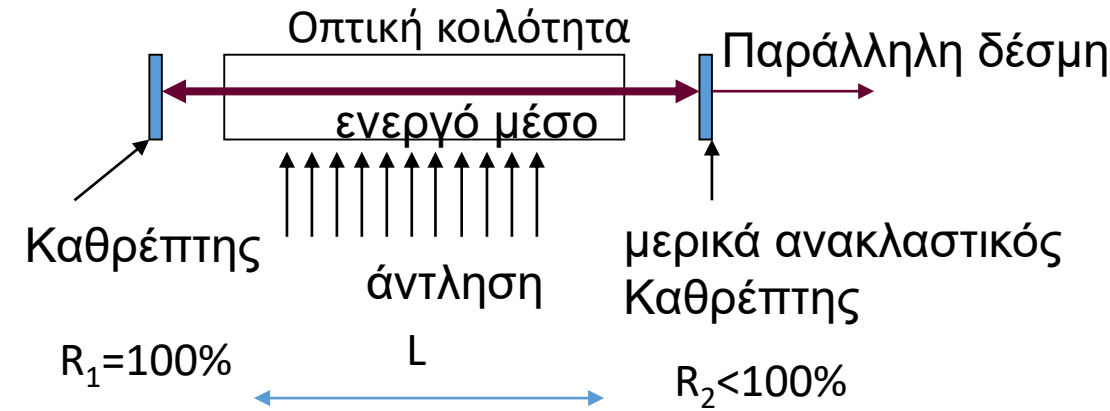
$$V_q = q \cdot \frac{C}{2L}$$

Συχνότητα

Μήκος οπτικής κοιλότητας

Αριθμός διαδιδόμενων διαμήκων ρυθμών ταλάντωσης

- Μόνο Η/Μ κύματα τα οποία έχουν συχνότητες κοντά στη συχνότητα συντονισμού της μετάβασης laser (μεγάλη ενίσχυση) και πολύ κοντά στις επιτρεπτές συχνότητες από το αντηχείο (μικρές απώλειες) θα υπάρχουν στην δέσμη



$$2L = q \cdot \lambda \Rightarrow L = q \cdot (\lambda / 2)$$

$$\Delta\nu = V_{q+1} - V_{q-1} = C / 2L$$


↓

Διαφορά  
συχνότητας  
μεταξύ των  
ρυθμών

## • Ιδιότητες της ακτινοβολίας laser

### Χρήσιμες ιδιότητες της δέσμης laser

a) Μονοχρωματικότητα      Επιλεκτική μοριακή απορρόφηση

b) Συμφωνία      

- i) Χρονική συμφωνία
- ii) Χωρική συμφωνία

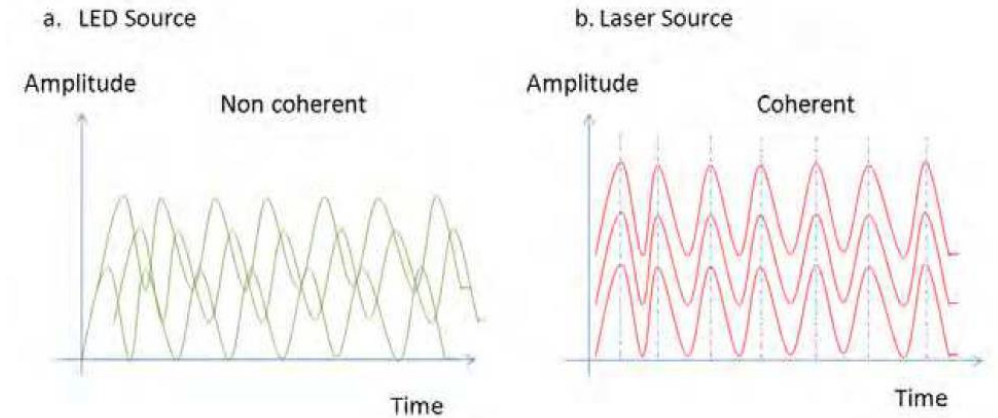
c) Κατευθυντικότητα      Γραμμική πορεία στο κενό, σχεδόν μηδενική απόκλιση (~mrad)

d) Λαμπρότητα      Μεγάλη ισχύς

e) Συνεχής ή παλμική λειτουργία

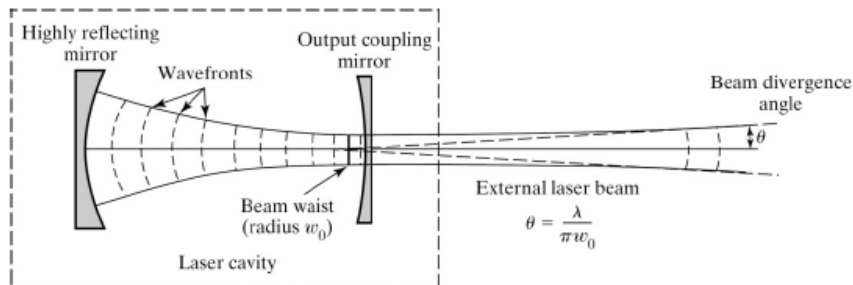
## Συμφωνία

- i) Χρονική συμφωνία: Τα φωτόνια έχουν την ίδια φάση, δηλαδή εμφανίζουν την ίδια στιγμή το μέγιστο ή και ελάχιστο του κύματος. Διατηρούν σταθερή  $\Delta\Phi$  μεταξύ δύο κυμάτων της ίδιας δέσμης.
- ii) Χωρική συμφωνία: Οδεύουν πάντα προς την ίδια κατεύθυνση και διατηρούν την ίδια  $\Delta\Phi$  σε πολύ μεγάλη απόσταση.



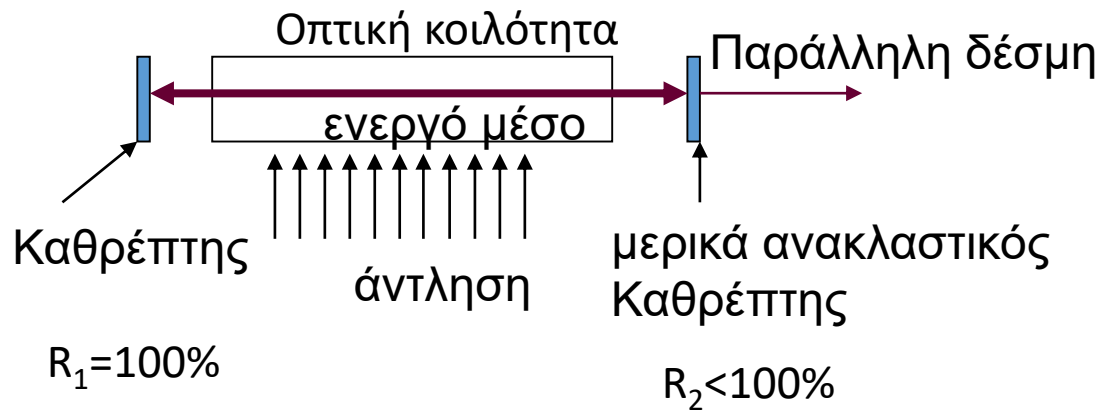
## Κατευθυντικότητα

$$\theta = \frac{\lambda}{\pi w_0}$$



Η ένταση του φωτός laser (ισχύς/μονάδα επιφάνειας) είναι πολύ μεγαλύτερη από κάθε άλλη πηγή εξαιτίας της κατευθυντικότητας και της μικρής διατομής της

$$I = P/A$$

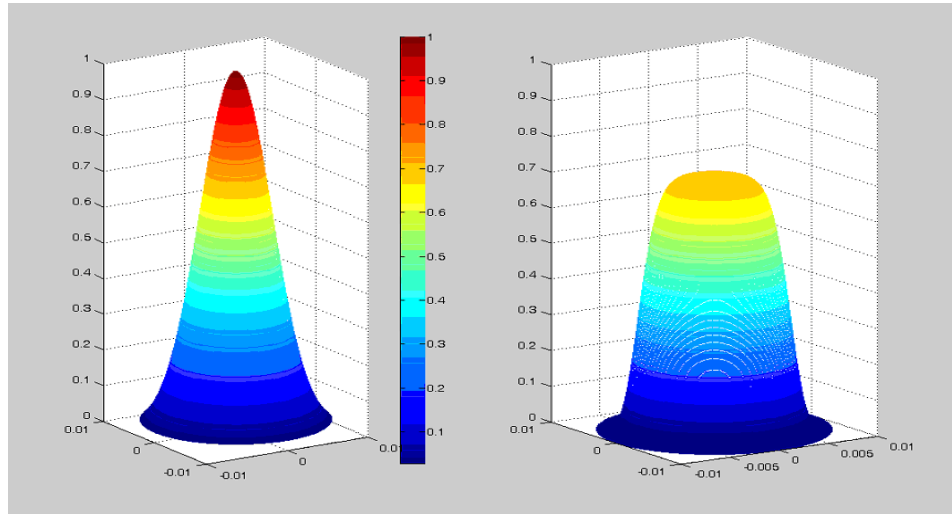


$$Q = 2\pi \cdot \frac{\text{Ενέργεια που αποθηκεύεται στο laser}}{\text{Ενέργεια που χάνεται}}$$

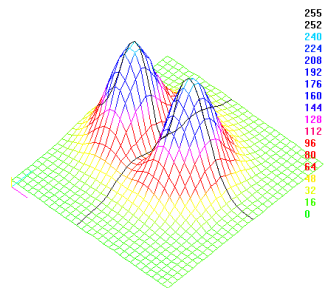
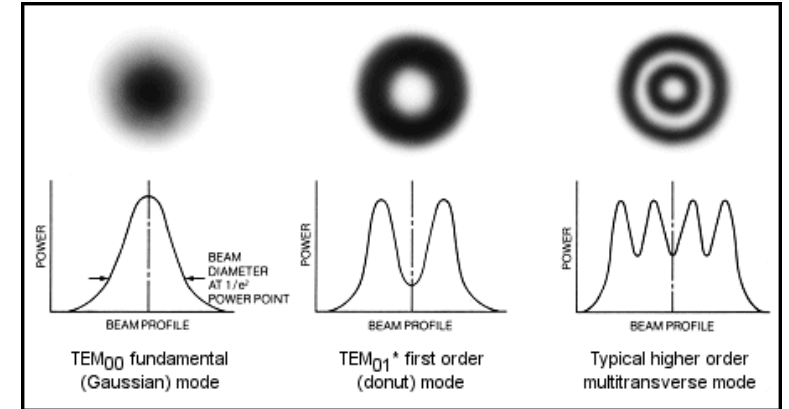
- Η οπτική κοιλότητα κατευθύνει τον ολοένα αυξανόμενο αριθμό φωτονίων μπρος πίσω στο εσωτερικό του ενεργού υλικού εκμεταλλευόμενη συνεχώς την αναστροφή πληθυσμού για την δημιουργία όλο και μεγαλύτερης εξαναγκασμένης εκπομπής, δηλαδή την δημιουργία περισσότερων φωτονίων που κινούνται μπροστά πίσω ανάμεσα στα κάτοπτρα.
- Κορεσμός του κέρδους προκύπτει από το ότι ο αριθμός των φωτονίων στην κοιλότητα αυξάνει, δηλαδή ο ρυθμός της εξαναγκασμένης εκπομπής αυξάνει, και έτσι η αναστροφή πληθυσμού μειώνεται.
- Όταν η αναστροφή πληθυσμού μειώνεται σε ένα επίπεδο στο οποίο το κέρδος ανά διαδρομή στο οπτικό αντηχείο είναι ίσο με τις απώλειες ανά διαδρομή το laser φθάνει σε μια σταθερή κατάσταση συνεχούς λειτουργίας.

# ❖ Χαρακτηριστικά δέσμης laser

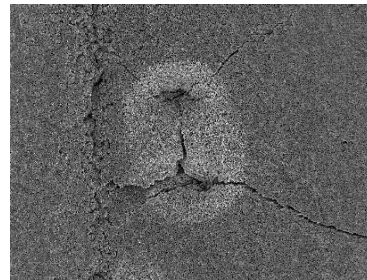
## ✚ Μορφές δέσμης έξω από την κοιλότητα laser



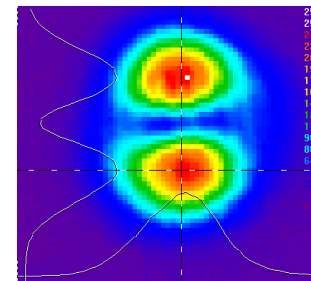
Τρισδιάστατη απεικόνιση της μορφής μιας Gaussian δέσμης και μιας επίπεδης ομογενούς δέσμης (flat homogeneous)



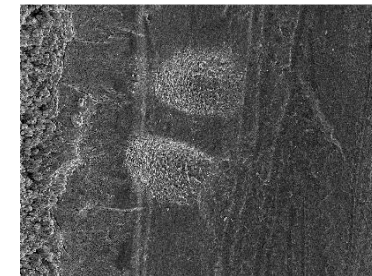
3D beam profile at the output of the Q-switched Er:YAG laser.



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



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





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



## ❖ Πυκνότητα ενέργειας

**Fluence Example**

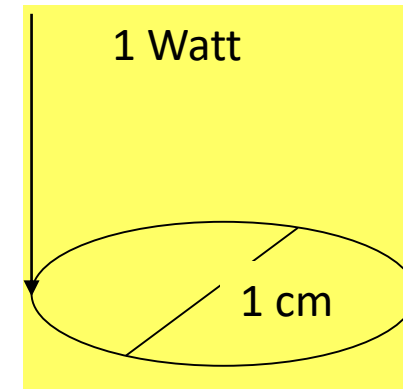
	
3 Joules per pulse	3 Joules per pulse
4mm spot diameter	10mm spot diameter
Fluence = 24J/cm <sup>2</sup>	Fluence = 3.8J/cm <sup>2</sup>

- ❖ Η πυκνότητα ενέργειας (fluence) είναι το μέτρο της ενέργειας προς τη μονάδα επιφάνειας και εκφράζεται σε μονάδες Joule ανά cm<sup>2</sup> ή J/cm<sup>2</sup>

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

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

## ❖ Πυκνότητα ισχύος



- ❖ 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<sup>-2</sup>. Είναι ένα μέτρο του πόσα φωτόνια υπάρχουν στη μονάδα του όγκου του ιστού.
- ❖ Αντίστοιχα, για παλμική κυρίως ακτινοβολία, χρησιμοποιούμε τον όρο «**ρυθμός πυκνότητας ενέργειας**».

## • Είδη λειτουργίας laser

### Laser συνεχούς λειτουργίας

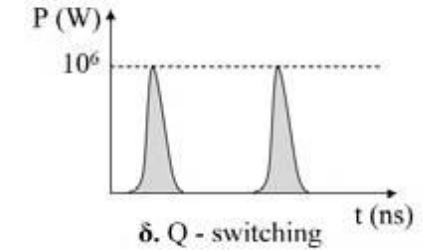
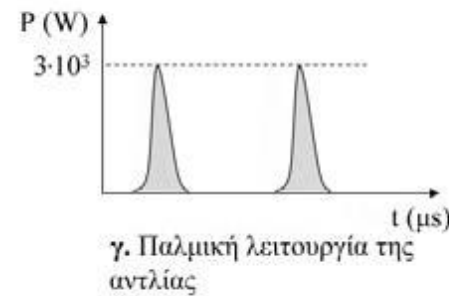
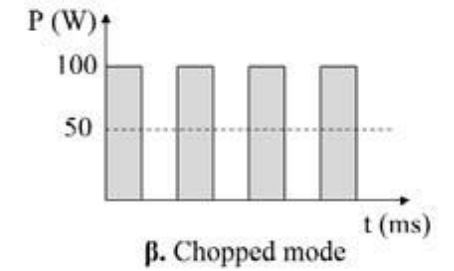
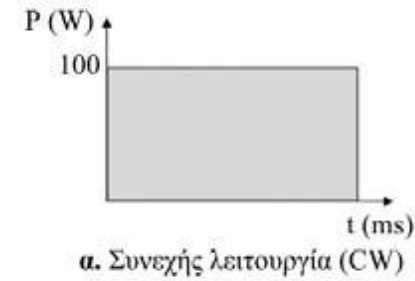
- Συνεχή παραγωγή δέσμης laser.
- Χρόνος ακτινοβολήσης όσο και χρόνος λειτουργίας της συσκευής.

### Laser Παλμικής λειτουργίας

- Η δέσμη έχει τη μορφή μίας σειράς παλμών.
- Χρόνος ακτινοβολήσης του ιστού πολύ μικρότερος από το χρόνο λειτουργίας της συσκευής.
- Πραγματοποιείται με την εισαγωγή μηχανικού διαφράγματος κάθετα προς την πορεία της δέσμης που ενεργοποιείται με ηλεκτρικό κύκλωμα. (chopped mode)
- Παραγωγή μεμονωμένου παλμού διάρκειας 0.05 s-1 s.

### Laser λειτουργίας μετατρεπόμενου ρυθμού Q switching

- Τοποθέτηση ενός διακόπτη/διαφράγματος Q π.χ ηλεκτροπτικού που ανοιγοκλείνει.
- Όταν το διάφραγμα είναι κλειστό, δράση laser δεν συμβαίνει και η αναστροφή πληθυσμών μπορεί να φτάσει σε πολύ μεγάλη τιμή.
- Όταν διάφραγμα ανοίξει απότομα η αποθηκευμένη ενέργεια θα απελευθερωθεί με τη μορφή ενός παλμού μικρής χρονικής διάρκειας και μεγάλης έντασης.

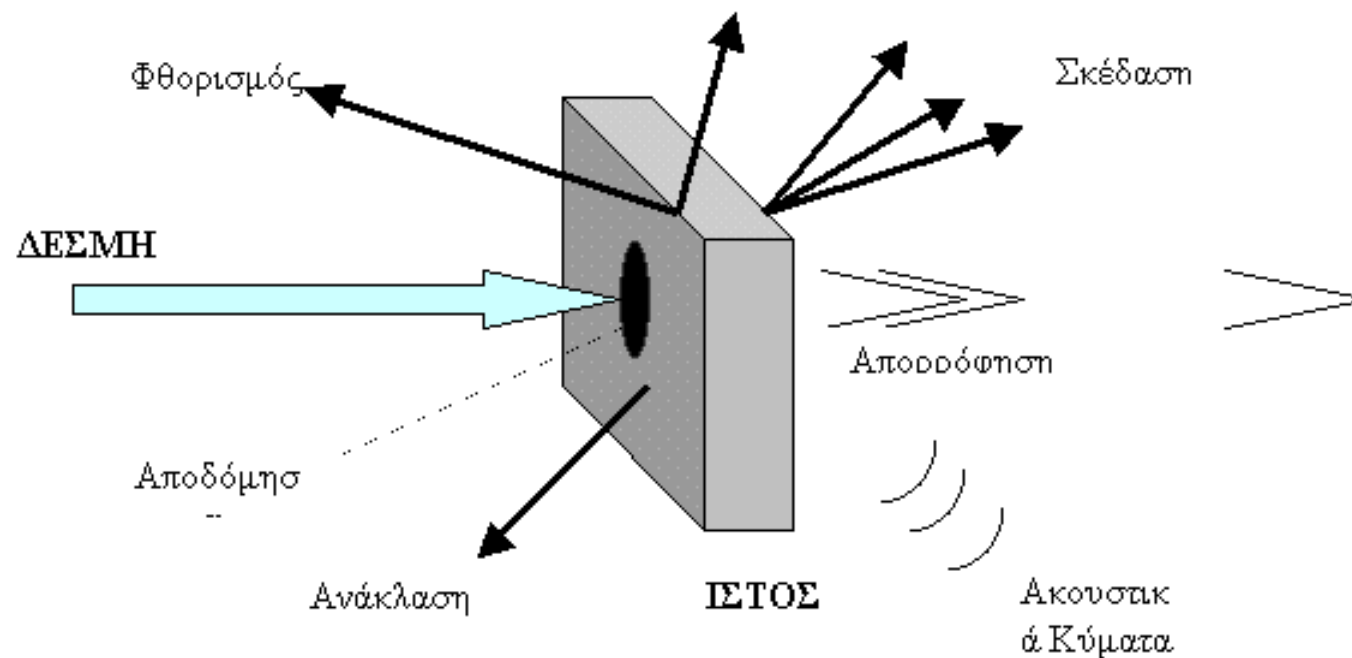
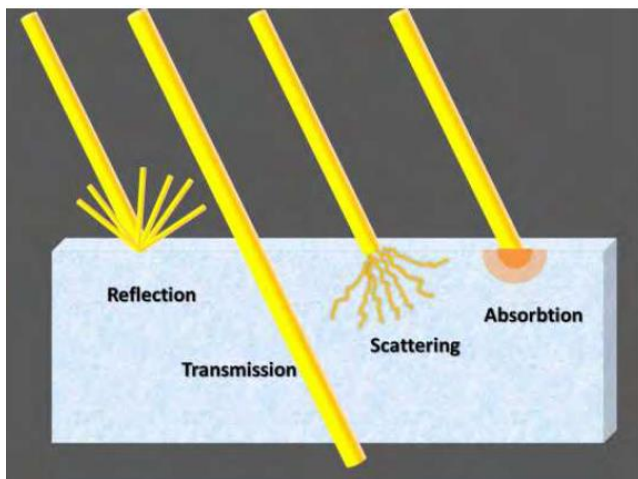


$$\delta\nu = 1/t_p$$

### Laser εγκλειδωμένου ρυθμού

- Τοποθέτηση ενός ηλεκτροπτικού διακόπτη που ανοιγοκλείνει με συχνότητα  $c/2L$

## ✚ Πρωταρχική αλληλεπίδραση ακτινοβολίας laser – ιστών



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

## Η βιολογική δράση της ακτινοβολίας laser εξαρτάται από τις:



### ❏ Φυσικές παραμέτρους της ακτινοβολίας

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

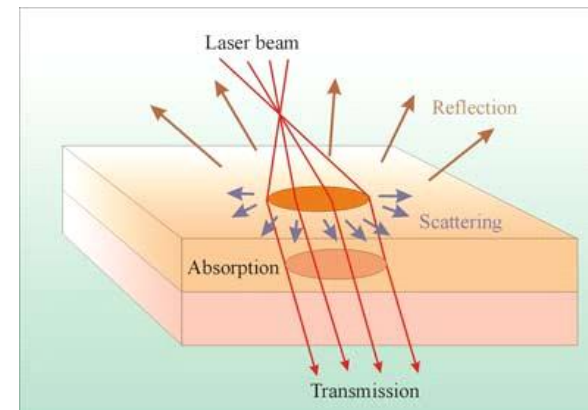
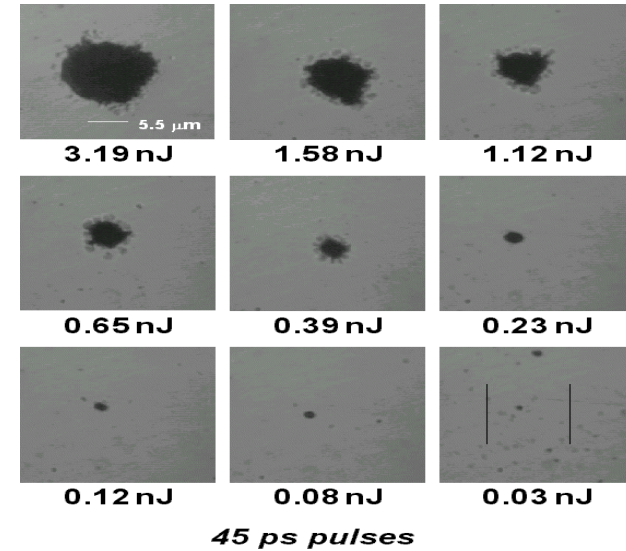
### ❏ Οπτικές ιδιότητες του στόχου

- ◆ ανάκλαση
- ◆ διάδοση
- ◆ διάχυση
- ◆ απορρόφηση

### ❏ Θερμικές ιδιότητες του στόχου

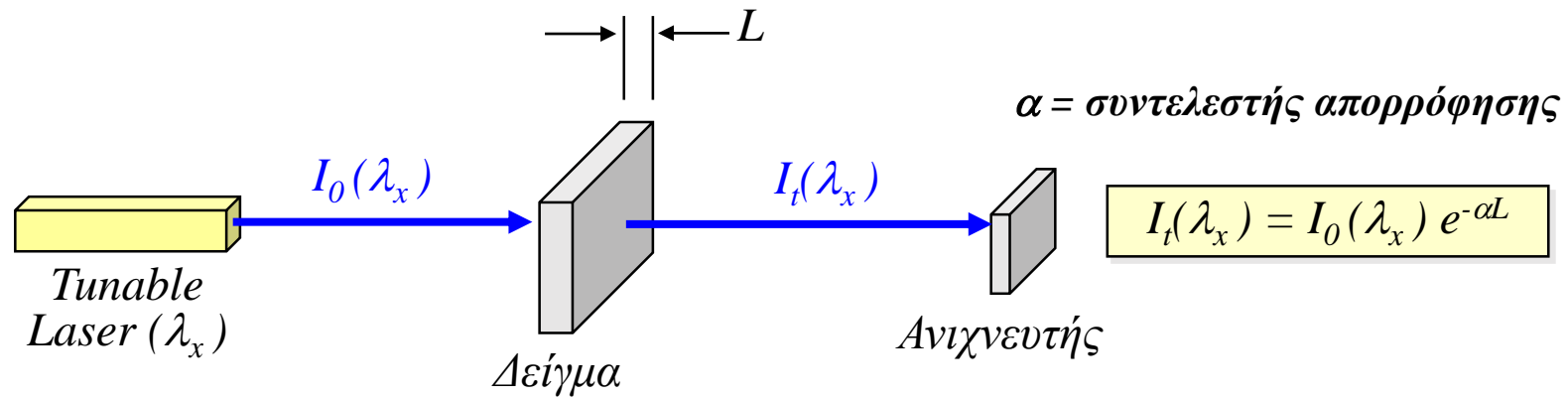
- ◆ θερμική αγωγιμότητα
- ◆ χρόνος θερμικής αποκατάστασης
- ◆ συντελεστής απορρόφησης

### ❏ Μηχανικές ιδιότητες του στόχου



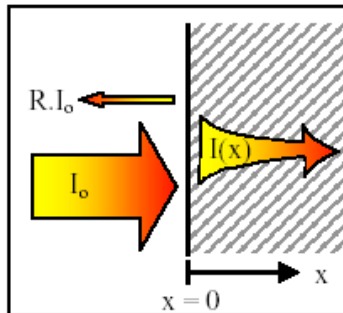


## Διαπερατότητα – απορρόφηση



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

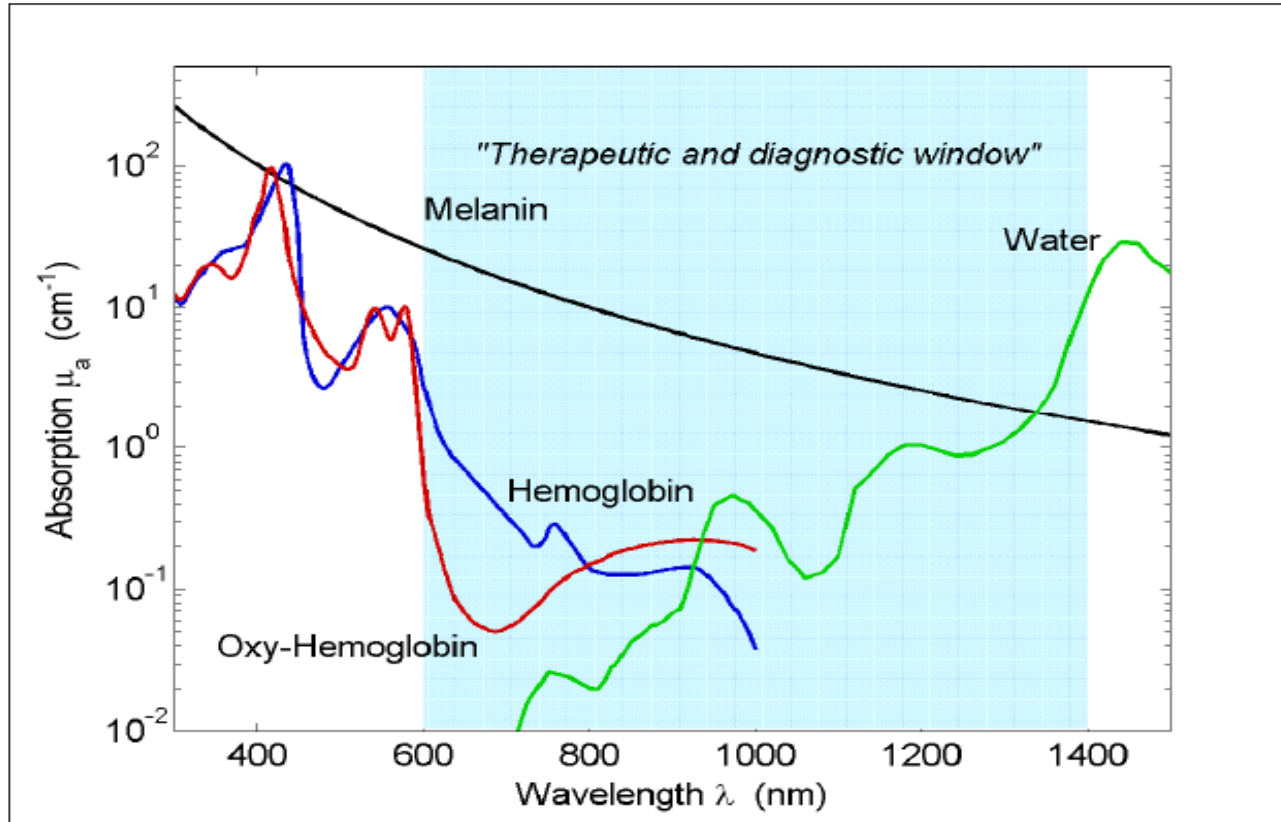
- Where:
- $I(x)$  = transmitted intensity at point 'x' ( $\text{W}/\text{cm}^2$ )
  - $I_0$  = intensity incident at surface ( $\text{W}/\text{cm}^2$ )
  - $R$  = surface reflectivity (fraction)
  - $x$  = depth into tissue (cm)
  - $\alpha$  = optical absorption coefficient ( $\text{cm}^{-1}$ ),



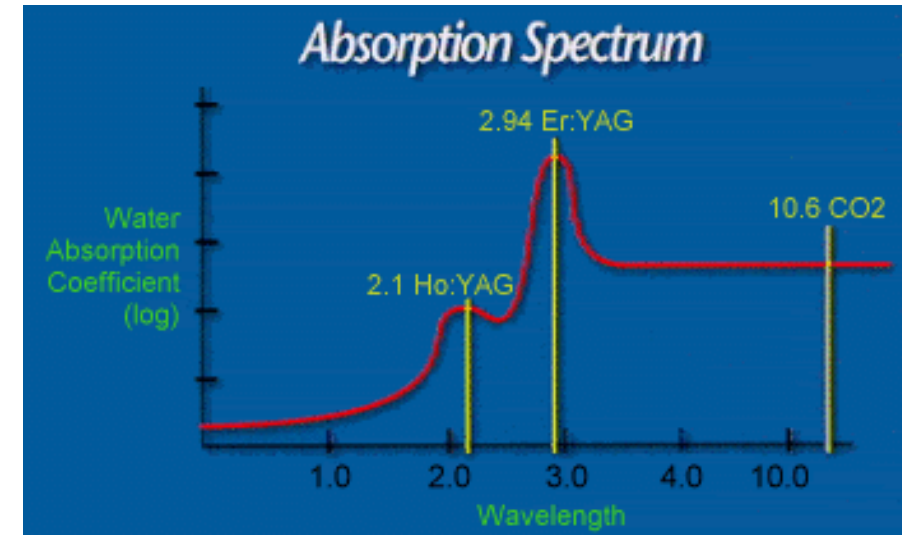
Απορρόφηση  
(απλή  
μαθηματική  
προσομοίωση  
σύμφωνα με  
το νόμο του  
Lambert-Beer)







## ■ Απορρόφηση- Οπτικό παράθυρο



**Συντελεστές απορρόφησης διαφόρων βιομορίων ως συνάρτηση του μήκους κύματος**

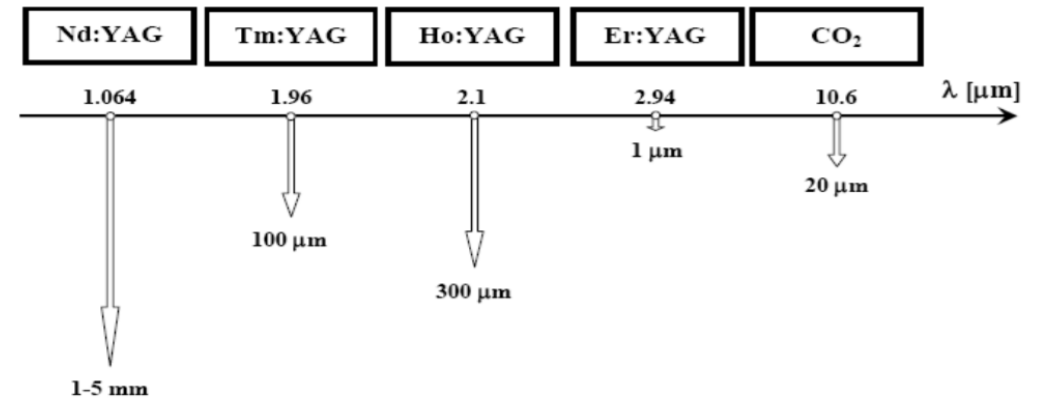
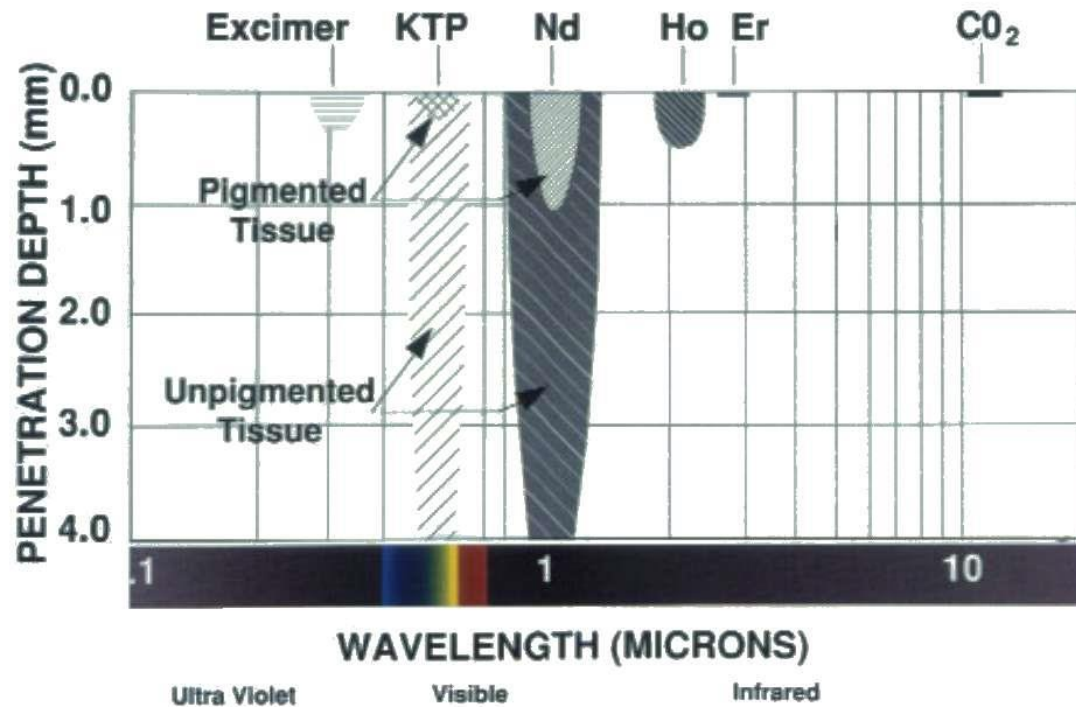


## Απορρόφηση

- 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.



## 🌿 Βάθος διείσδυσης $\Rightarrow$ [συντελεστής απορρόφησης]<sup>-1</sup>



**Table 2.1** A summary of penetration depths in muscle tissue at different laser wavelengths

Wavelength (nm)	Penetration depth ( $1/\mu_a$ [ $\mu\text{m}$ ])	Effective optical penetration ( $1/\mu_{eff}$ [ $\mu\text{m}$ ])
193	$\approx 10$	$\approx 1$
308	50	6
532	830	240
1.064	2.500	1.900
2.060	286	250
2.940	3	3
10.600	17	17

$$\mu_a(T) = \mu_{a,0} + \beta \Delta T$$

όπου  $\mu_{a,0}$  είναι η τιμή του συντελεστή απορρόφησης για  $T = (37^\circ\text{C})$ ,  $\beta$  είναι μία σταθερά ( $\text{mm}^{-1}/^\circ\text{C}$ ) και  $\Delta T$  η μεταβολή της θερμοκρασίας ( $^\circ\text{C}$ ).

Ενδεικτικές τιμές του συντελεστή απορρόφησης  $\mu$  και του οπτικού βάθους διείσδυσης της ακτινοβολίας laser σε διάφορα είδη ιστών.

Ιστός	$\lambda$ [nm]	$\mu$ [cm <sup>-1</sup> ]	$\mu_{\text{eff}}$ [cm <sup>-1</sup> ]	$1/\mu$ [μm]	$1/\mu_{\text{eff}}$ [μm]
Αδαμαντίνη	1053	<1.0	6.7	>10000	1490
Οδοντίνη	1053	4	56	2500	180
Οστά	1064	0.5	13.4	20000	746
Δέρμα	633	2.7	39	3700	256
Αίμα	960	2.8	65	3570	154
Συκώτι	1064	0.3	11.6	33000	860

	Absorption coefficient $\alpha = 1/L_{\text{optical}}$ (cm <sup>-1</sup> )	
	$\lambda = 2.945 \mu\text{m}$	$\lambda = 10.6 \mu\text{m}$
Collagen	1330	222
Hydroxyapatite	648	3475
Water	11850	817



## ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

### LASER ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΒΙΑ ΥΛΗ

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:

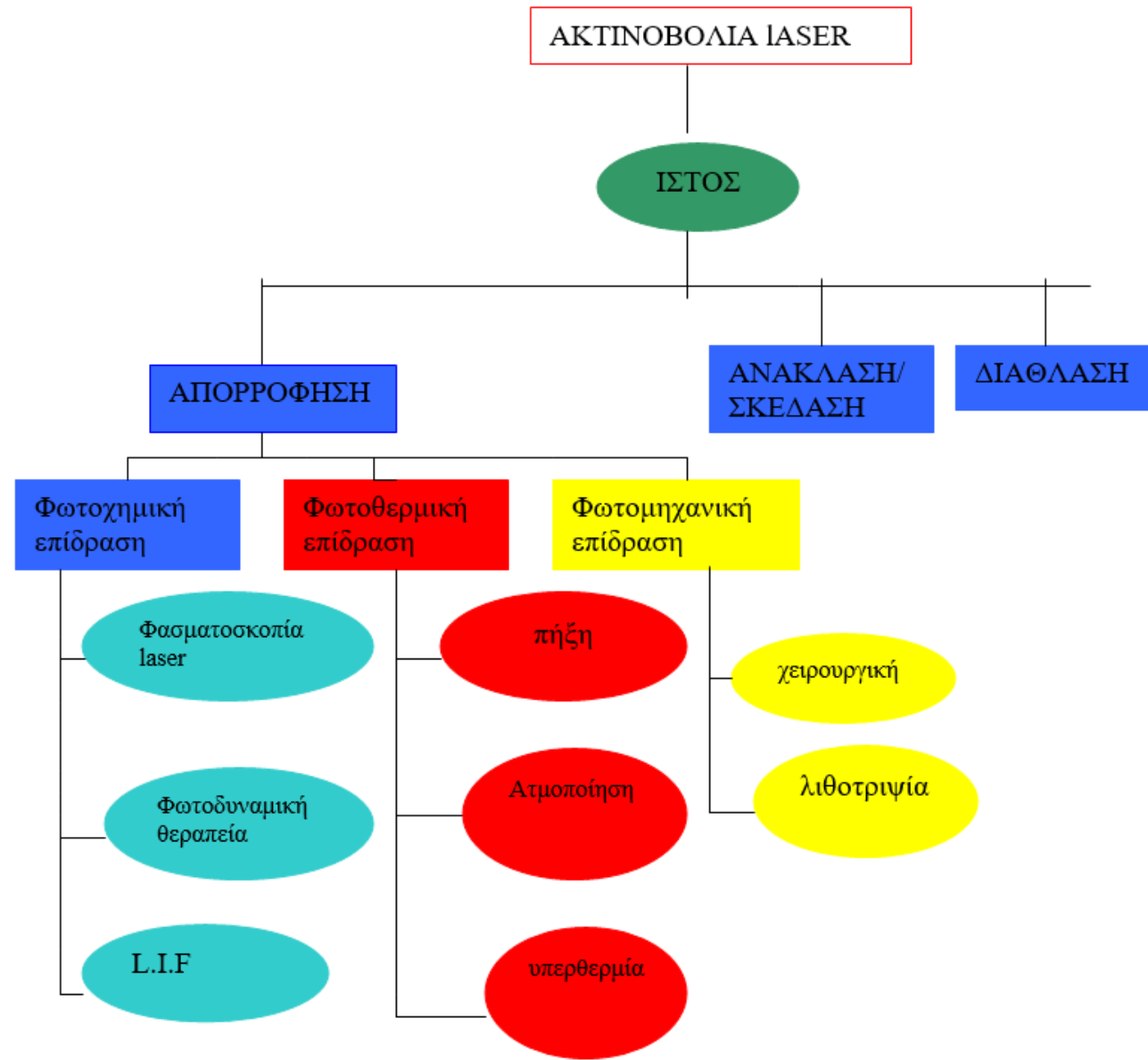
- **Θερμικές διαδικασίες - πήξη, ατμοποίηση**
- **Μη θερμικές διαδικασίες - φωτομηχανική δράση, φωτοχημική δράση**

## ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

### LASER ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΒΙΑ ΥΛΗ

- ❖ Σε μικροσκοπικό επίπεδο η ενέργεια που συσσωρεύεται στο υλικό μέσω της ακτινοβολίας του laser, απορροφάται από τα μόρια του προκαλώντας την ταλάντωση και την περιστροφή τους, που ακολουθείται από θερμικές μη ακτινοβολητικές διαδικασίες και μη θερμικές ακτινοβολητικές διαδικασίες. Οι μη ακτινοβολητικές διαδικασίες οδηγούν στη θέρμανση του υλικού.
- ❖ Οι ακτινοβολητικές διαδικασίες όπως ο φθορισμός, και η φωταύγεια προκαλούν ως δευτερογενές αποτέλεσμα τη θέρμανση του υλικού.

# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ LASER ΜΕ ΙΣΤΟΥΣ/ΒΙΟΔΟΜΕΣ.



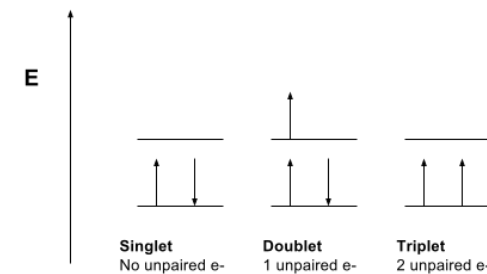
# ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

## ❖ Μονο-φωτονική διέγερση:

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

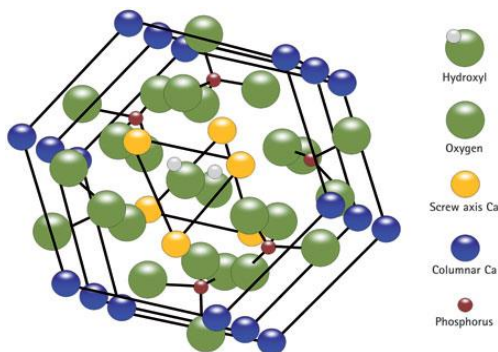
## ❖ Πολυ-φωτονική διέγερση:

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  $T_1$ .

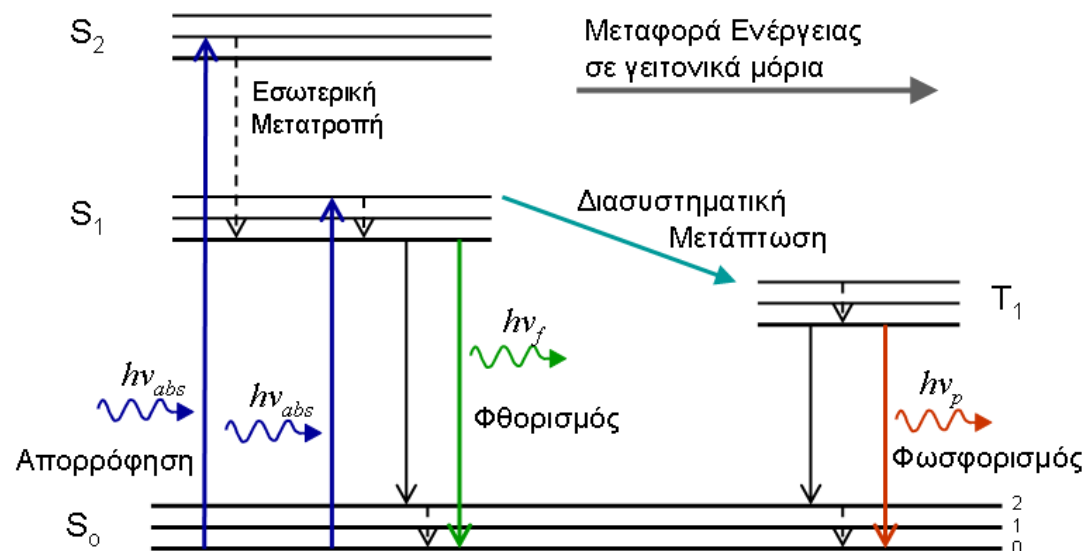


Απορρόφηση φωτονίου με  $E \geq E_{gap}$  → Διέγερση  $e^-$

→ Φωτοδιάσπαση χημικών δεσμών



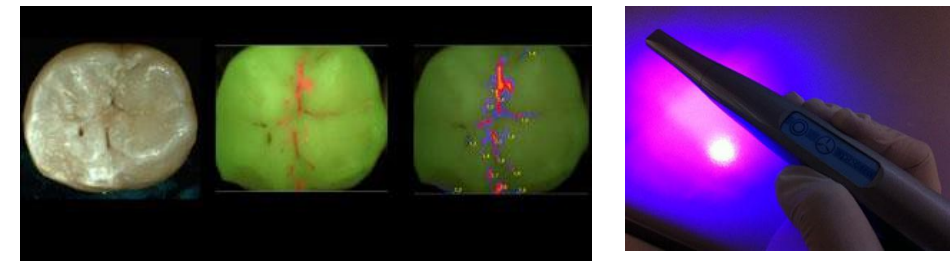
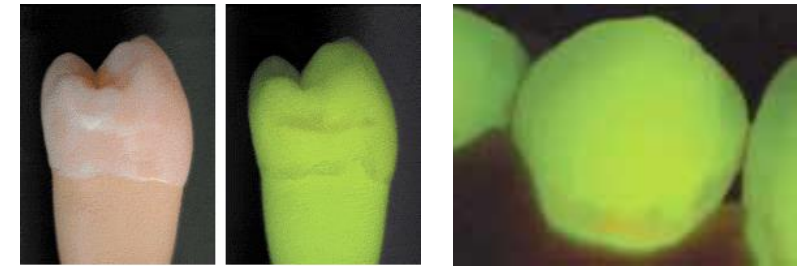
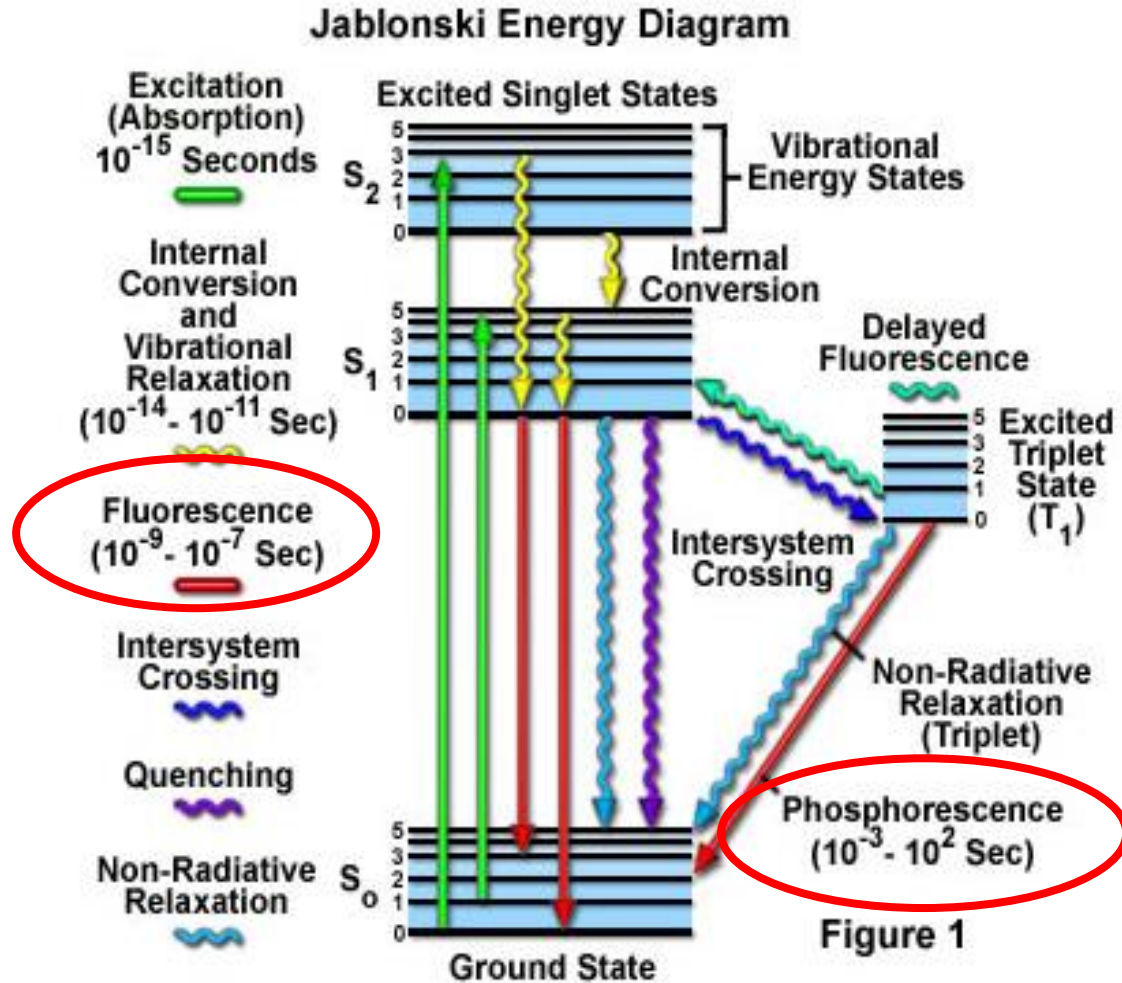
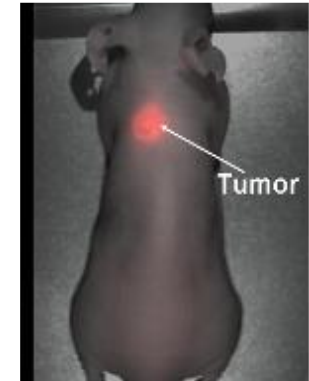
Μοριακή δομή του υδροξυαπατίτη



Η θεμελιώδης ηλεκτρονική ενεργειακή στάθμη του μορίου, καθώς και η πρώτη και η δεύτερη ενεργειακή στάθμη του συμβολίζονται με  $S_0, S_1, S_2$  αντίστοιχα. Σε αντίθεση με τα άτομα, στα μόρια κάθε ηλεκτρονική στάθμη χωρίζεται σε πολλές ταλαντωτικές στάθμες, που με τη σειρά τους μπορούν να χωριστούν περαιτέρω σε περιστροφικές στάθμες [Lakowitz]. Με  $T_1$  συμβολίζεται η τριπλή (triplet) κατάσταση του μορίου, ενώ οι  $S_0, S_1, S_2$  είναι μονήρεις (singlet) καταστάσεις.



# Διάγνωση μέσω φασματοσκοπίας φθορισμού/φωσφορισμού – μια άλλη μορφή του διαγράμματος Jablonski



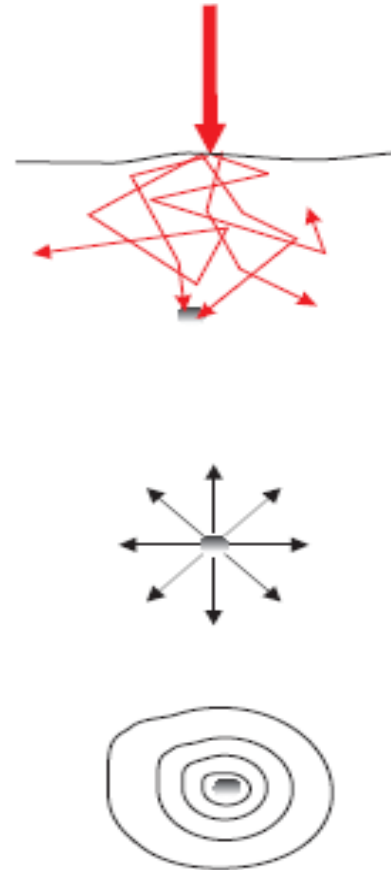
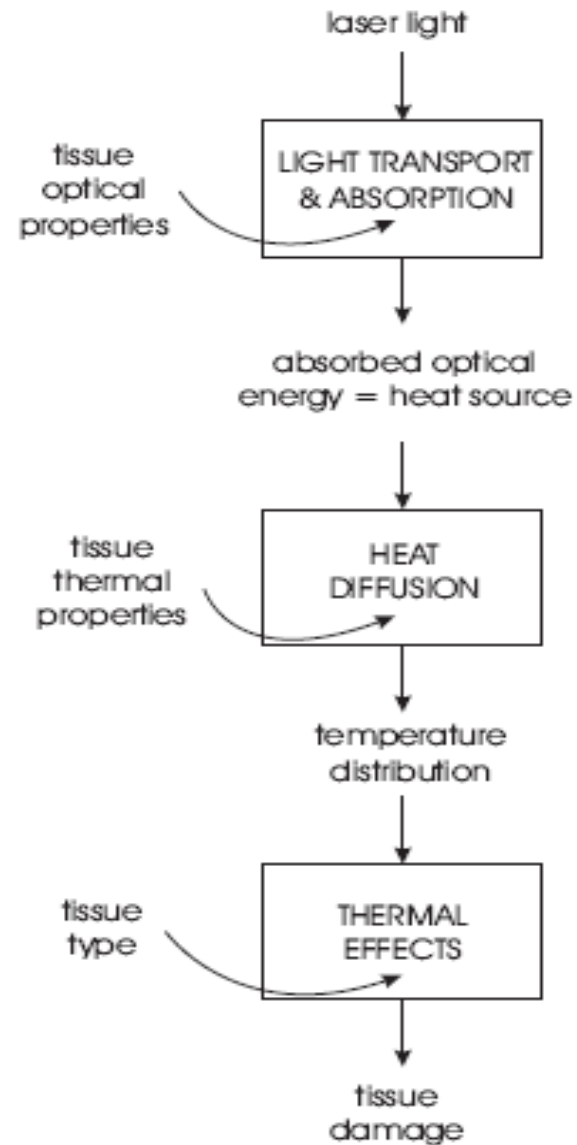


## ■ ΦΩΤΟΘΕΡΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

- ❖ Η εισερχόμενη ακτινοβολία **απορροφάται** και διαχέεται στο υλικό **προκαλώντας τη διέγερση και τη θέρμανση του**. Η διέγερση των μορίων οφείλεται στη **μη ελαστική κρούση** τους με τα άλλα γειτονικά μόρια και έχει ως αποτέλεσμα την **αύξηση της κινητικής τους ενέργειας**. Αυτή η διαδικασία λαμβάνει χώρα πολύ γρήγορα (1-100 ps) και έχει ως αποτέλεσμα την **τοπική θέρμανση του υλικού**.
- ❖ Κατά το φωτοθερμικό φαινόμενο έχουμε τη **διάδοση θερμικών κυμάτων** στην **επιφάνεια και στον όγκο** του υλικού όπου απορροφήθηκε η ακτινοβολία, τα οποία προκαλούν **μεταβολή της θερμοκρασίας** στην επιφάνεια του, οδηγώντας σε **αλλαγή των θερμικών και οπτικών ιδιοτήτων** του π.χ μεταβολή του συντελεστή απορρόφησης και της ειδικής θερμότητας, ανάλογα με την θερμοκρασία που αναπτύσσεται στο υλικό



## ■ Φωτοθερμική δράση των laser

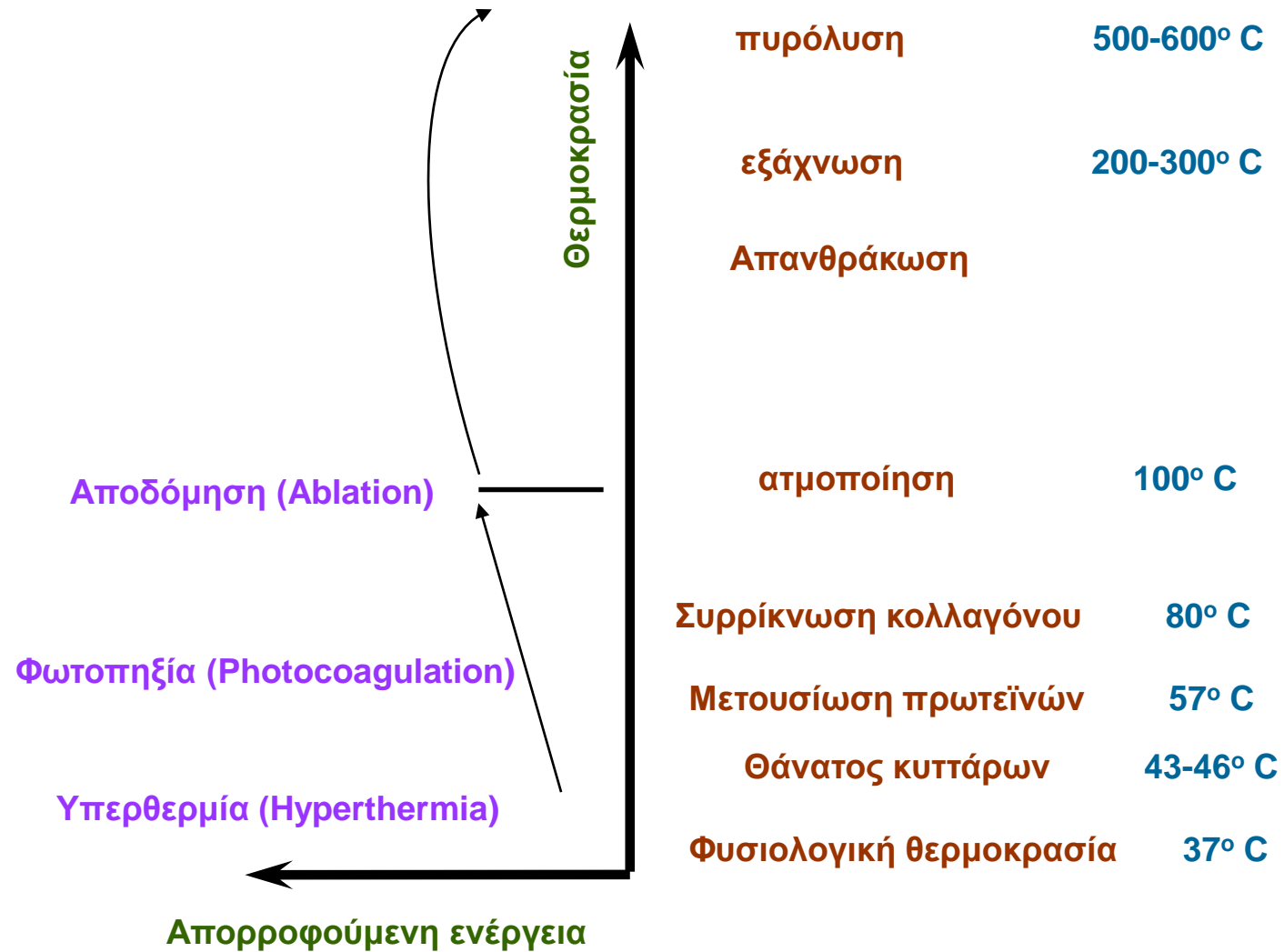


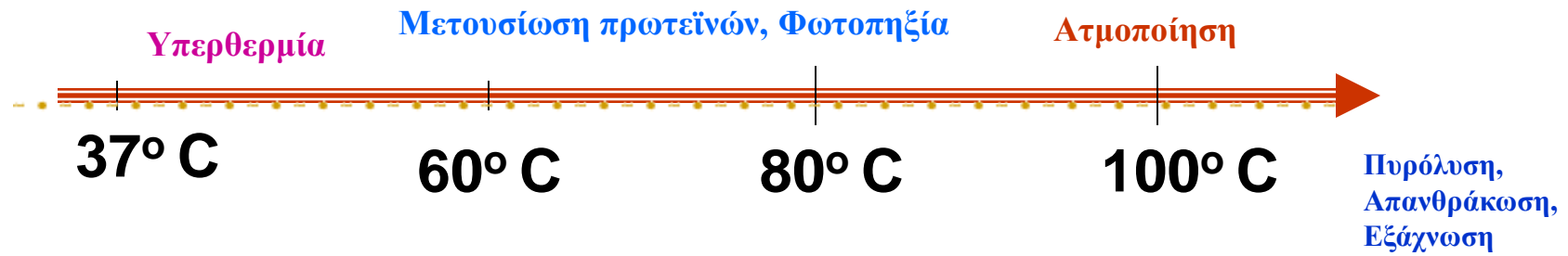
Τα διάφορα βήματα που εμπλέκονται στη θερμική δράση του φωτός laser στους ιστούς.



## ΦΩΤΟΘΕΡΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Φωτοθερμικές αλλοιώσεις σε ιστούς που ακτινοβολούνται με laser





## 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.



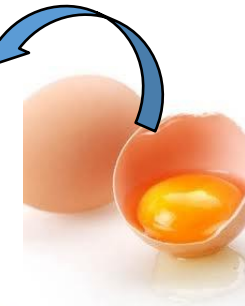
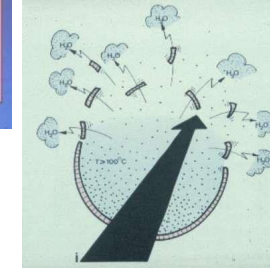
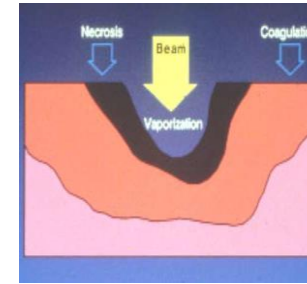
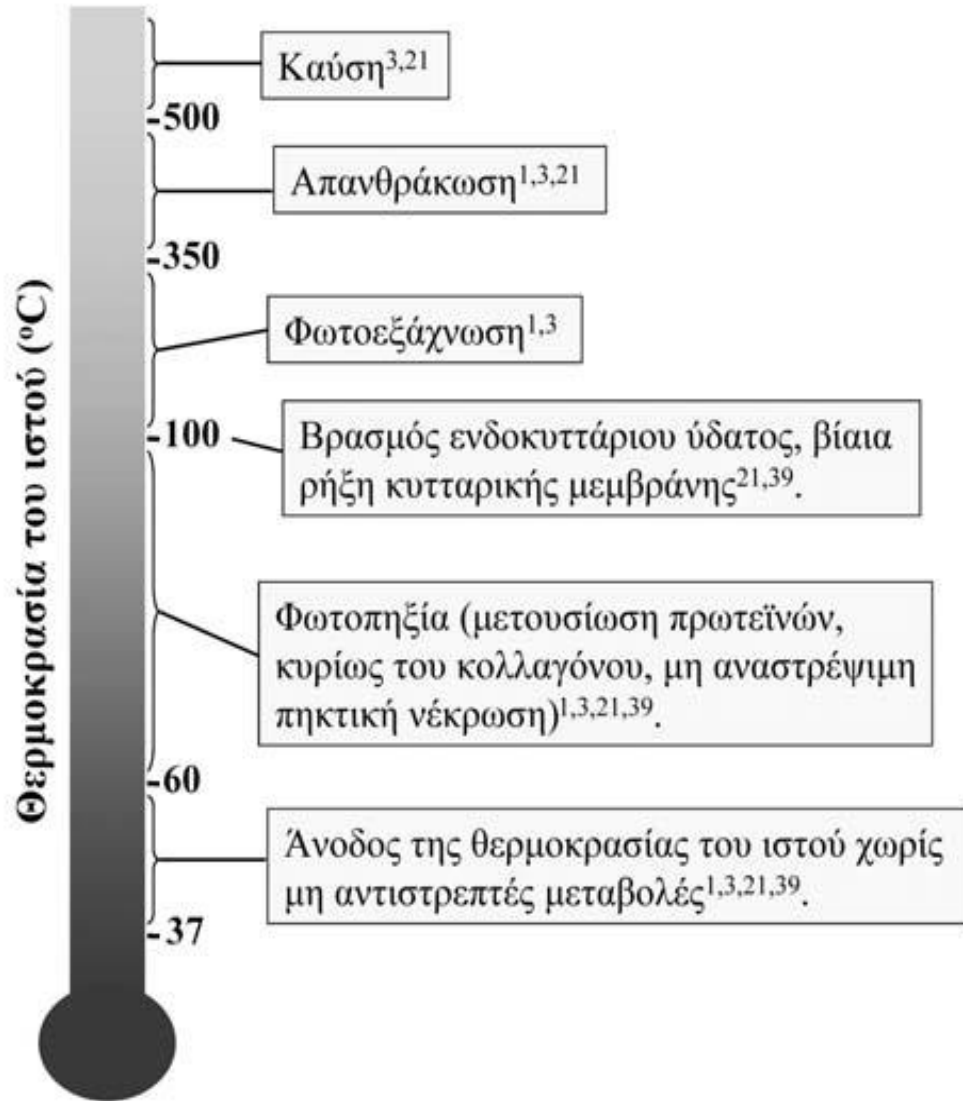
## ■ Φωτοθερμική δράση των laser (συνέχεια)

**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 ακτινοβολήση 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*.



## Μηχανισμοί φωτοθερμικής δράσης της ακτινοβολίας laser σε ιστούς



## 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  $\rho$  (g/cm<sup>3</sup>) 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/cm<sup>3</sup>) 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  $D=k/\rho c$  (cm<sup>2</sup>/s) είναι ο συντελεστής θερμικής διάχυσης. Θεωρώντας ότι η θερμότητα ρέει προς μία κατεύθυνση, π.χ. την  $X$ , 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.

## 📌 Αποδόμηση με παλμούς διαφορετικής διάρκειας

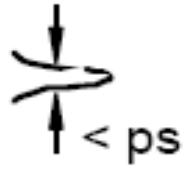
Ο χρόνος θερμικής αποκατάστασης του ιστού μετά το τέλος κάθε παλμού δίνεται από τη σχέση

$$\tau = \frac{1}{D \cdot \mu^2}$$

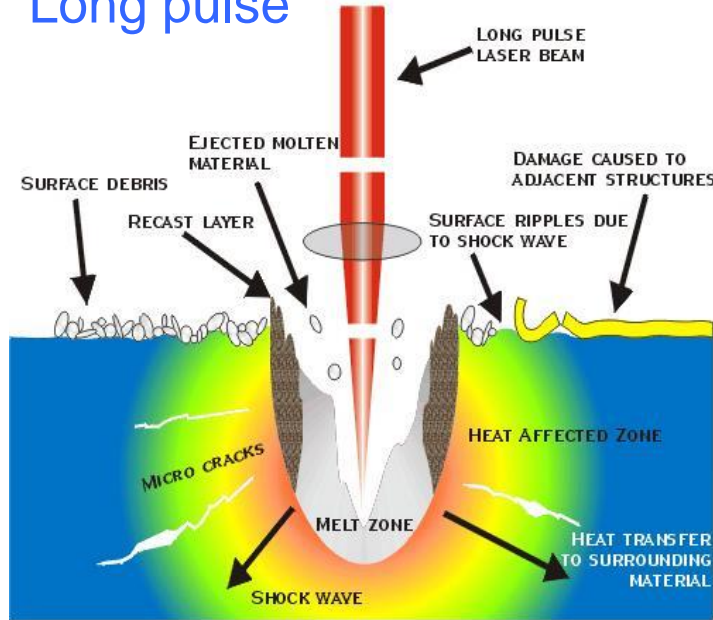
όπου  $D(\text{m}^2/\text{s})$  είναι ο συντελεστής της θερμικής διάχυσης του ιστού.

- Για  $t_p > \tau$ , το κατώφλι αποδόμησης είναι μεγαλύτερο λόγω της θερμότητας που χάνεται εξαιτίας της θερμικής αγωγιμότητας.
- Για  $t_p < \tau$  η έναρξη της αποδόμησης γίνεται απότομα, όλη σχεδόν η πυκνότητα ενέργειας χρησιμοποιείται για την αποδόμηση του ιστού, ενώ η θερμική διάχυση μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα.

## Αποδόμηση με παλμούς διαφορετικής διάρκειας

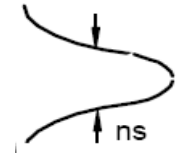
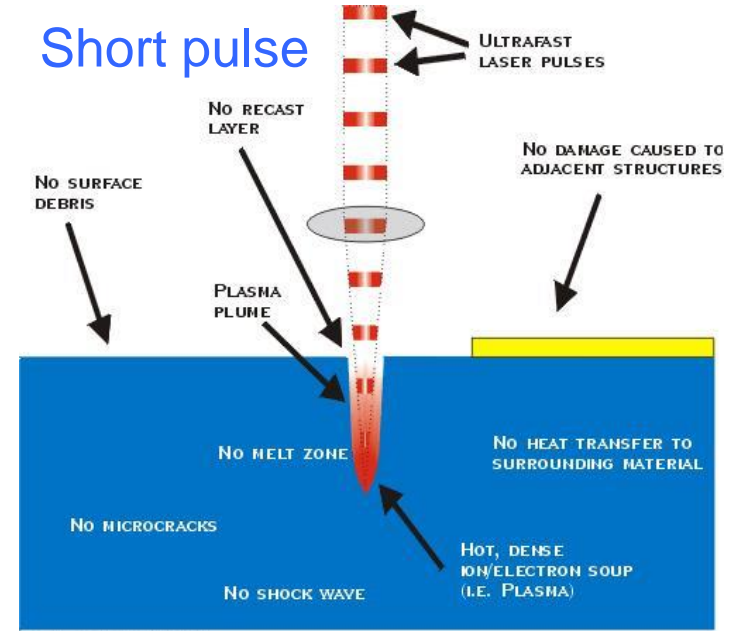


Long pulse



βραχείς παλμοί

Short pulse



πολύ βραχείς παλμοί

**Δεν υπάρχει εξάρτηση από το μήκος κύματος: Οποιοδήποτε υλικό μπορεί να υποστεί κατεργασία με το ίδιο laser**



## Μηχανισμοί δράσης των Laser στους ιστούς - Φωτομηχανική δράση

### Δημιουργία μηχανικών κυμάτων με φωτοεκρηκτική 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.

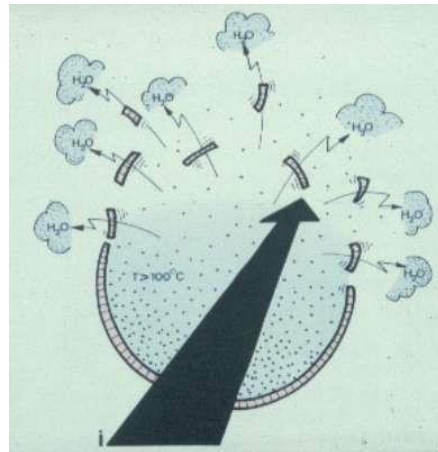
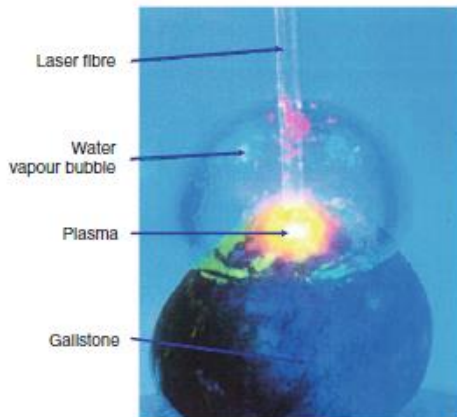
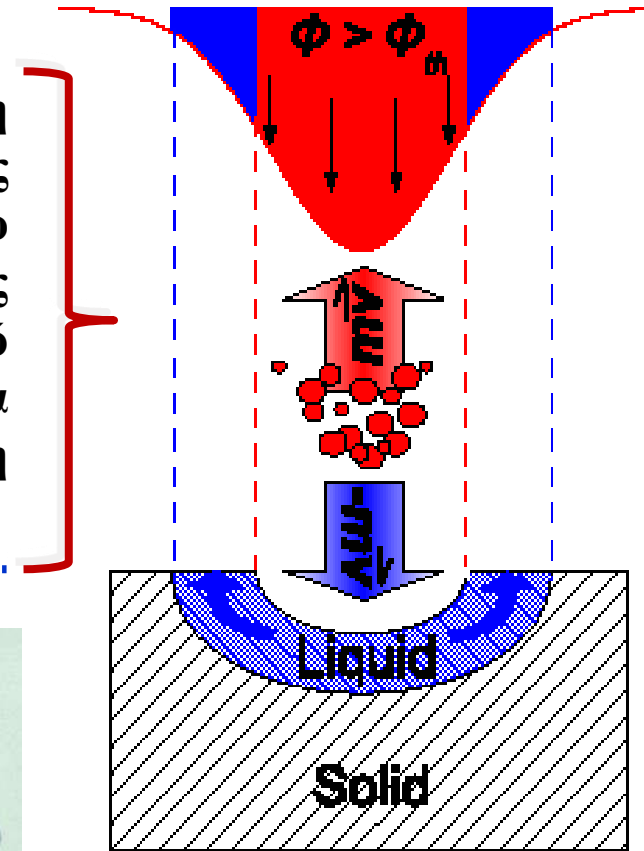


Fig. 2.19 Picture of an optical breakdown with plasma and cavitation bubble [9]



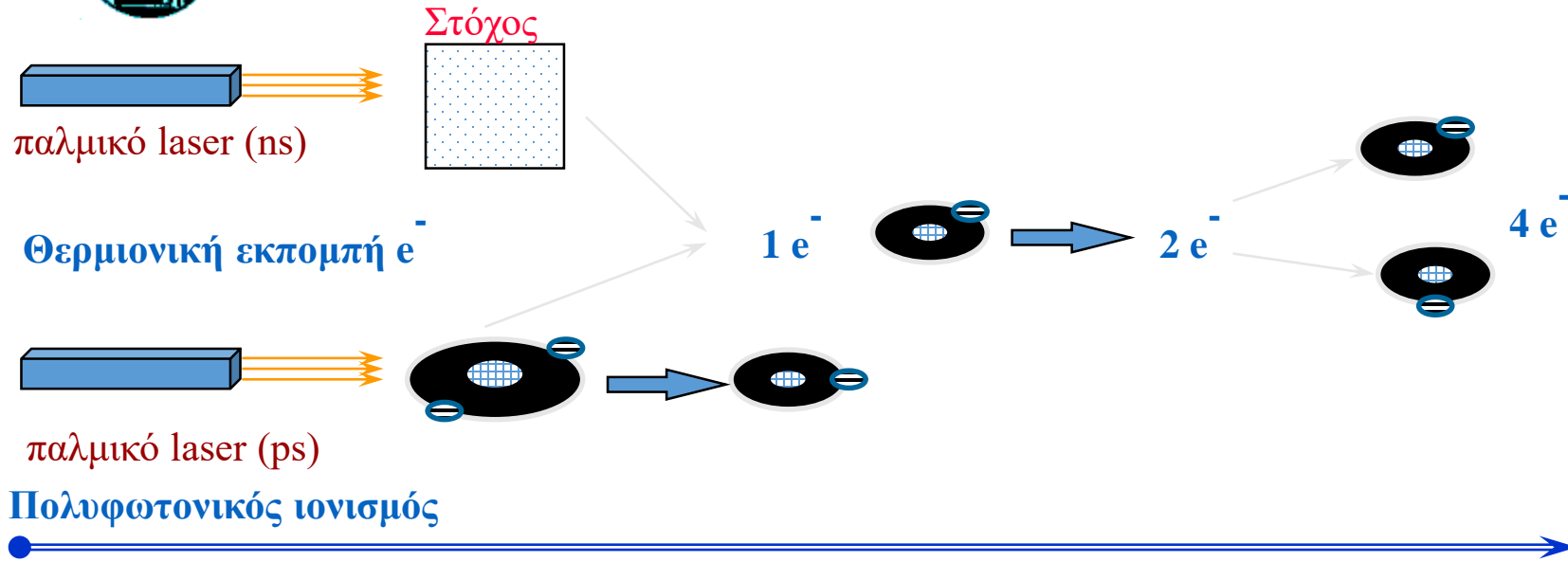
## ❖ Φωτομηχανική δράση των laser

### ✚ Δημιουργία μηχανικών κυμάτων

- 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.
- 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.
- 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.



# ΦΩΤΟΪΟΝΙΣΜΟΣ



Παλμός laser \* Έναρξη \* Ηλεκτρονική χιονοστιβάδα

Εκτόνωση

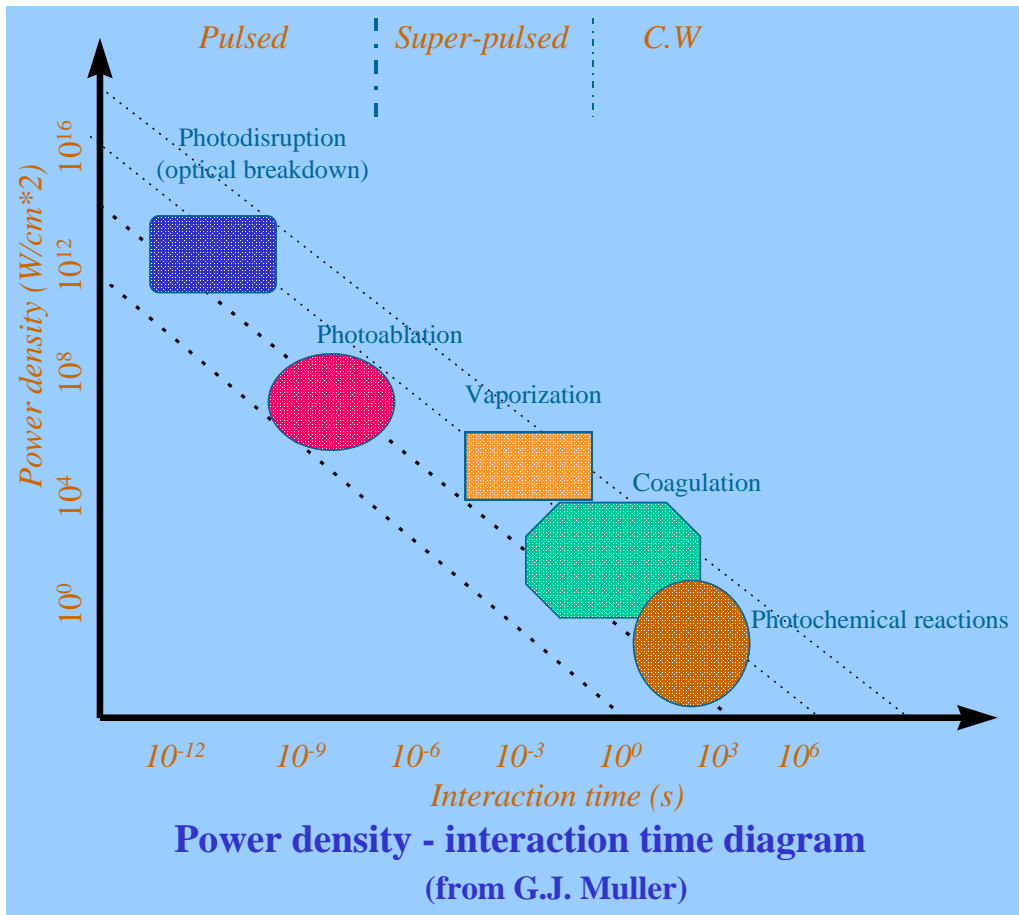
Πλάσμα

Μηχανικά κύματα

Αποδόμηση

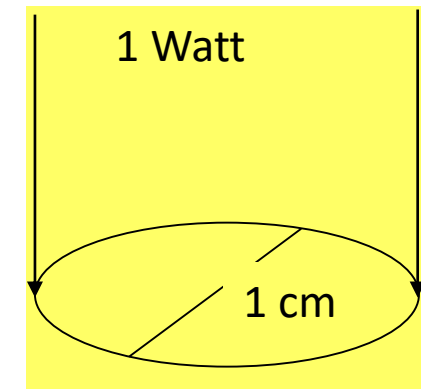


Φωτογραφία πλάσματος



Το φωτοβιολογικό αποτέλεσμα εξαρτάται από την ισχύ της δέσμης και τη διάρκεια ακτινοβολήσης. Από τα χαμηλά έως τα υψηλά επίπεδα ισχύος, η δράση του laser μεταβάλλεται από φωτοχημική σε θερμική, μηχανική ή ηλεκτρική δράση.

### Πυκνότητα ισχύος



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.



## 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 διέγερση, πολυφωτονική διέγερση) 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  $60^\circ - 80^\circ \text{C}$ , 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 θερμιονική 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.

## 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. [http://mycourses.ntua.gr/course\\_description/index.php?cidReq=SEMFE1077](http://mycourses.ntua.gr/course_description/index.php?cidReq=SEMFE1077)
3. “Biophysics of the photoablation process”, G. Muller, K. Dorschel, H. Kar, *Lasers in Medical Science*, V.6, p. 241, 1991.
4. “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.
5. P.N. Prasad. *Introduction to Biophotonics*. Wiley Interscience Inc., New Jersey, (2003).
6. M S Patterson and S Jacques, *Laser-tissue interactions*, in *Handbook of Laser Technology and Applications* (C. Webb, ed.) Institute of Physics Publishing, Bristol, (2003).
7. Πολλά άρθρα ανασκόπησης, ιστοσελίδες και βιβλία ή πρακτικά συνεδρίων.

