Applicazioni dei Laser alle Scienze Mediche

- Proprieta' della luce laser
  - ~~coerenza~~
  - monocromaticita'
  - **direzionalita'** → concentrabilita'
  - **brillanza** →intensita'

Laser in Medicina

- CO_2 (10600 nm)
- Er:YAG (2940 nm)
- Ho:YAG (2100 nm)
- Nd:YAG (1064 nm)
- Diodi (600-1000 nm)
- Dye (308-1300 nm)
- Alexandrite (710-820 nm)
- Rubino (694 nm)
- Kr^+ (568 nm)
- KTP (532nm)
- Ar^+ (514 nm)
- Excimer (170-352 nm)

Nd:YAG

- Lungh.d'onda 1064 nm, 1320 nm
- Materiale Attivo Nd^{3+} in $Y_3Al_5O_{12}$
- Eccitazione Krypton Lampada
- Potenza <1 -- >100 W
- Modo operante cw, p(20 ps - 5 ms)
- Assorbimento Acqua (1064 e 1320 nm)

Nd:YAG (KTP potassium titanyl phosphate $KTiOPO_4$)

- Lungh.d'onda 532 nm, 266 nm
- Materiale Attivo Nd^{3+} in $Y_3Al_5O_{12}$
- Eccitazione Krypton Arc Lampada
- Potenza <1 to >100 W
- Modo operante cw, p(20 ps - 5 ms)
- Assorbimento emoglobina (532 nm) e proteine,
  cornea (532 e 266 nm)
- Utilizzo medico coagulazione in profondita'
  distr. termica masse tumorali
  chirurgia vascolare, generale, oftalmica
  (effetto fotomeccanico)

Semiconduttori Diodi Laser

- Lungh.d'onda 800 (<650 - 30000) nm
- Materiale Att. Semiconduttore (e.g. GaAlAs)
- Eccitazione DC/AC
- Potenza <1 to >30 W (Diode array)
- Modo operante cw, p(ps - ms)
- Assorbimento Emoglobina e proteine

Ho/Er:YAG

• Lungh.d'onda	2100/2936 nm (IR)
• Medium Attivo	Ho^{3+}/Er^{3+} in YAG crystal
• Eccitazione	Xenon Flash-lamp
• Potenza	<1 to >20 W
• Modo operante	cw, p(ns - 1 ms)
• Energia pulsata	<0.1 to >2 J
• Assorbita	acqua, sclera dell'occhio
• Utilizzo medico	effetto termico (acqua!), trasp. su fibra (fotoablazione), chirurgia filtrante glaucoma, trattamenti odontoiatrici

CO_2

• Lungh.d'onda	9600/10600 nm (IR)
• Materiale Attivo	Mixture of CO_2, N_2, He
• Eccitazione	DC / RF discharge
• Potenza	<1 to >100 W
• Modo operante	cw, p(100 ps - 0.1 s)
• Assorbimento	acqua
• Utilizzo medico	effetto termico (acqua!), coagulazione superficiale, chirurgia generale (bisturi), terapia termica tumori, chirurgia ORL, ginecologia, lesioni virali, urologia, neurochirurgia

Ar^+

• Lungh.d'onda	488 nm, 514.5 nm
• Materiale Attivo	Ar ionizzato
• Eccitazione	DC / RF discharge
• Potenza	<1 to >100 W
• Modo operante	cw, p(100 ps - 0.1 s)
• Assorbimento	emoglobina
• Utilizzo medico	effetto termico, fotocoagulazione, utilizzo oftalmico (trattamento retina regione maculare)

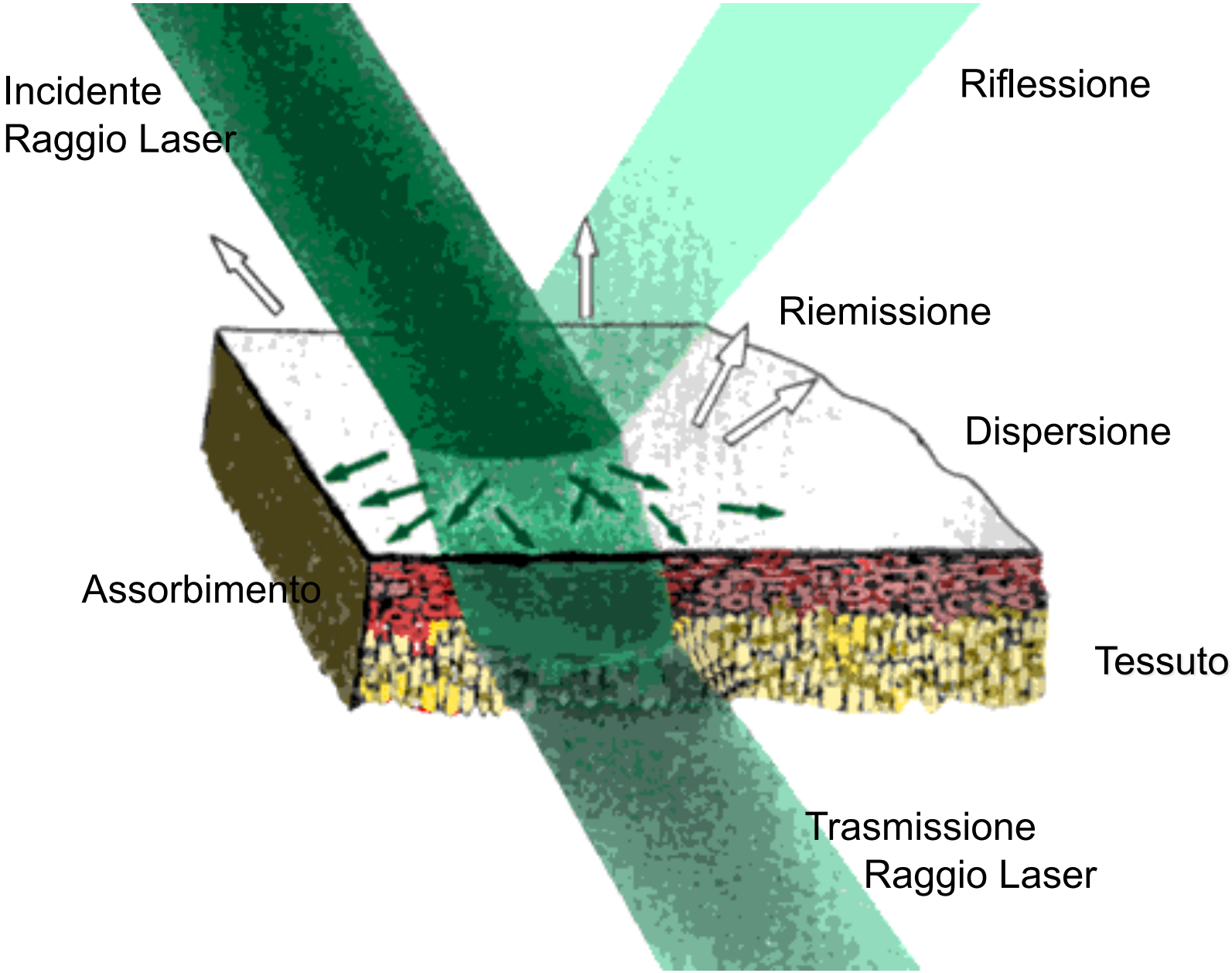
Eccimeri

• Lungh.d'onda	UV: ArF 193 nm, KrF 248 nm
• Materiale Attivo	alogenuri di gas nobili eccitati
• Eccitazione	DC / RF discharge
• Potenza	<1 to >100 W
• Modo operante	p(100 ps - 0.1 s)
• Assorbimento	stroma corneale, polimeri organici
• Utilizzo medico	effetto fotoablativo, fotoablazione stroma corneale in chirurgia rifrattiva, ablazioni tissutali precise

Coloranti

• Lungh.d'onda	300-1300 nm (570-650 nm Rhodamina)
• Materiale Attivo	coloranti organici in soluzione
• Eccitazione	DC / RF discharge
• Modo operante	p(100 ps - 0.1 s)
• Assorbimento	legato alla frequenza
• Utilizzo medico	fotocoagulazione (campo oftalmico) l'accordabilita' in frequenza permette di scegliere selettivamente Il tessuto da fotocoagulare

Interazione laser - tessuti



Interazione laser - tessuti

Parametri fondamentali:

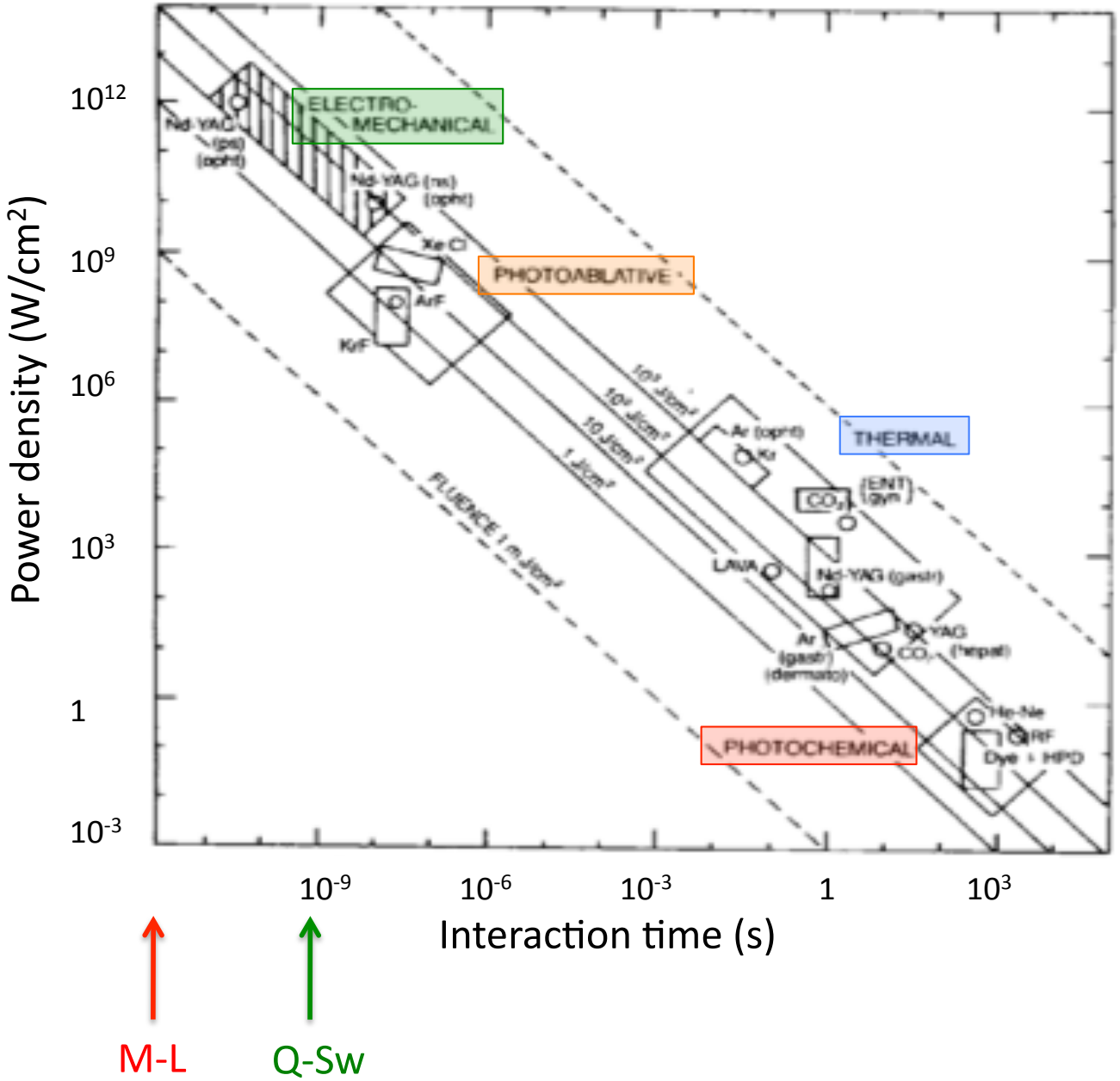
- lunghezza d'onda della radiazione
- intensita' della radiazione
- tempo di esposizione

→ Mappa di interazione medica dei laser

- coefficienti di assorbimento e trasmissione dei tessuti
- profondita' di penetrazione della radiazione

Mappa di interazione medica dei laser

- **Interazione termica**
- **Interazione fotochimica**
- **Interazione fotoablativa**
- **Interazione elettro-meccanica**



Interazione termica

- durata impulso: 10^{-3} – 5 s

- concentrabilita': spot micro o millimetrici

- conversione di energia EM in energia termica

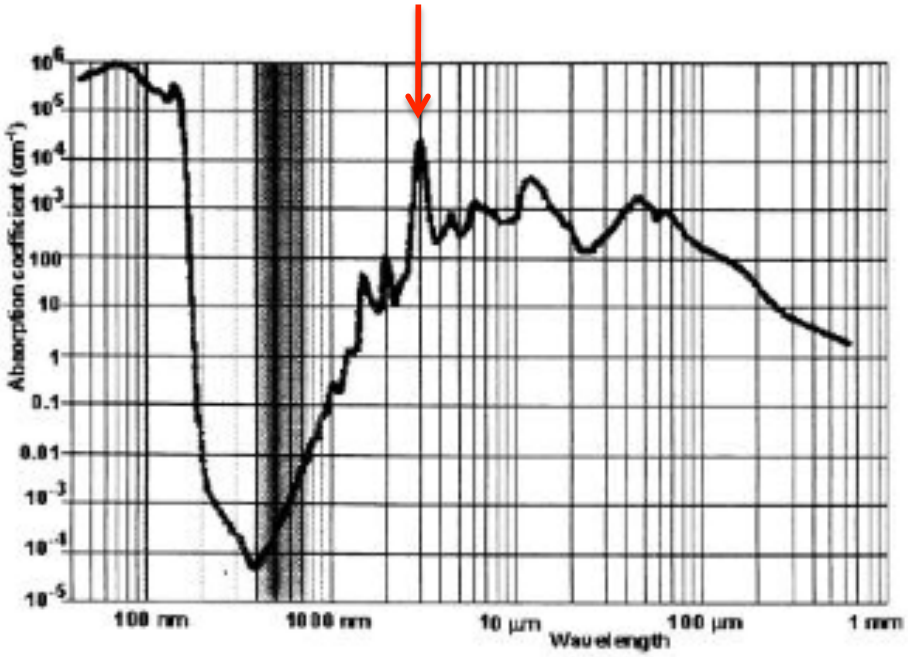
- eccitazione di stati vibrazionali molecole (MW-IR: 3-8 μm)

$h\nu$ + A -> A* (dimensioni maggiori) → scattering anelastico con altre molecole (t~ 100 ps) → aumento di energia cinetica → aumento temperatura

Coefficiente assorbimento tessuti:

1000 nm (IR) – 190 nm (VUV)

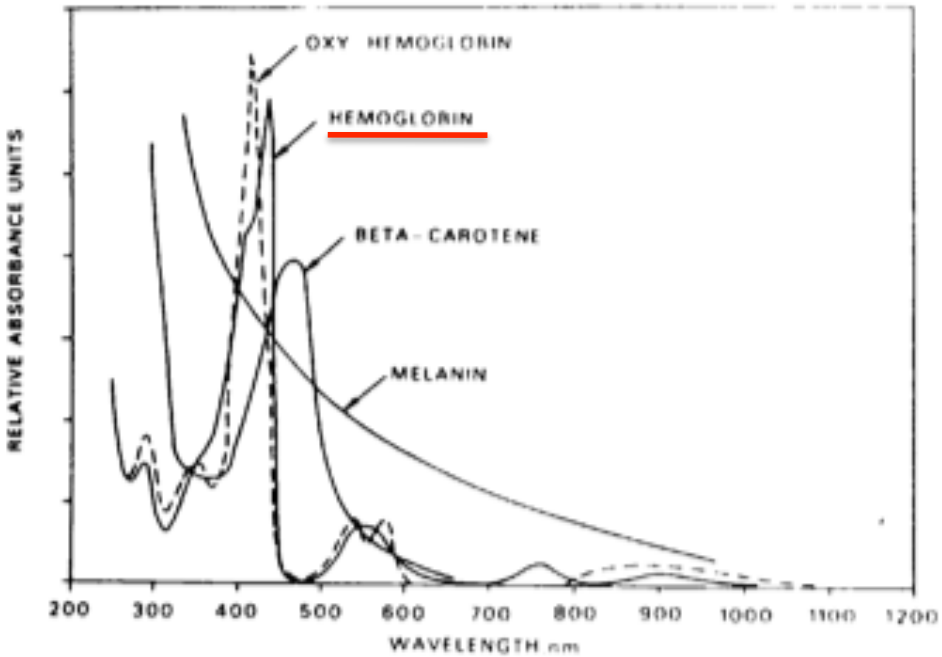
acqua



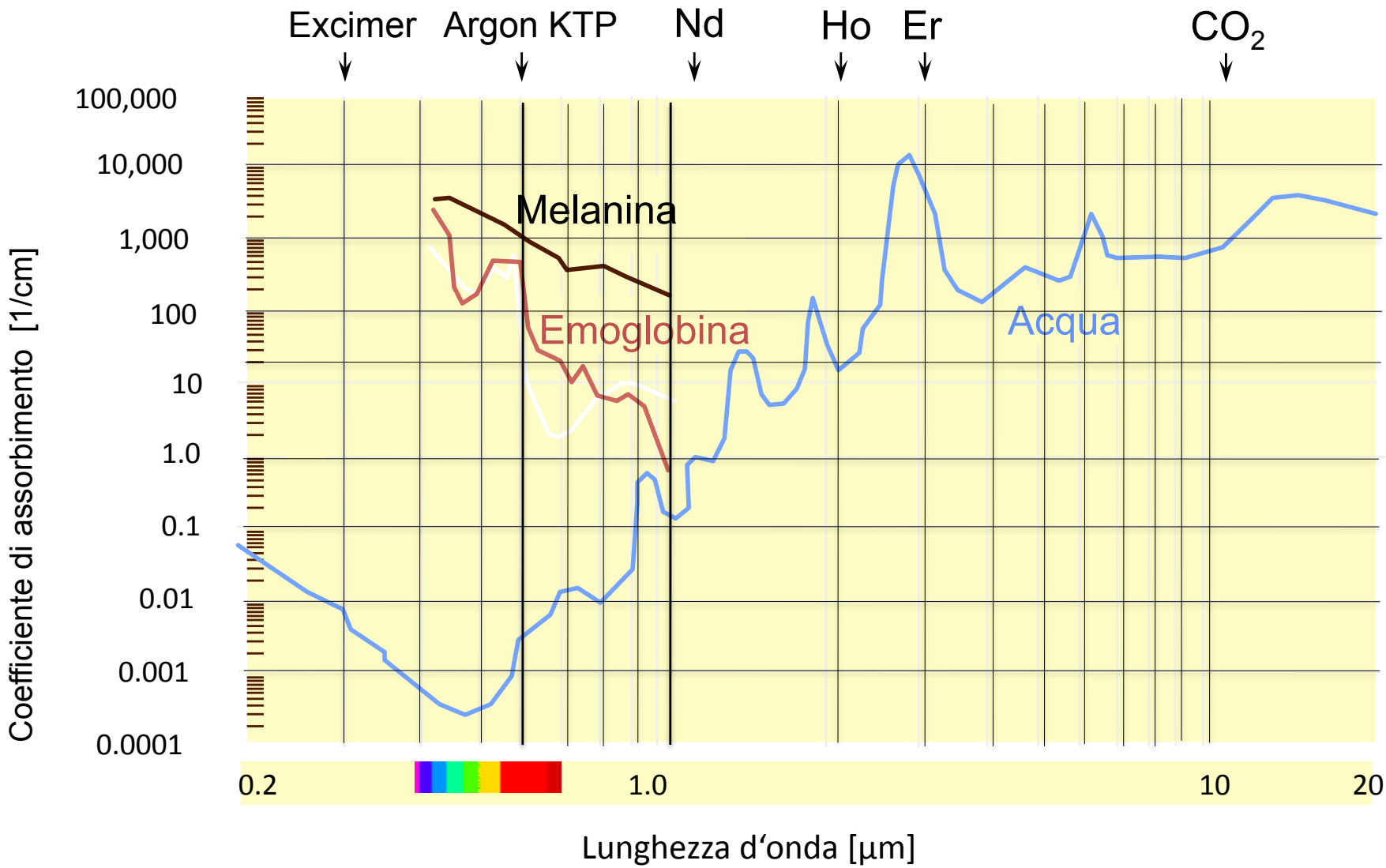
Assorbimento dell'acqua

Lunghezza d'onda della radiazione

componenti tessuti



Parametri fisici differenti Laser



Acqua

- presente abbondantemente in tutti i tessuti

- picco di assorbimento a 2940 nm, buon assorbimento IR

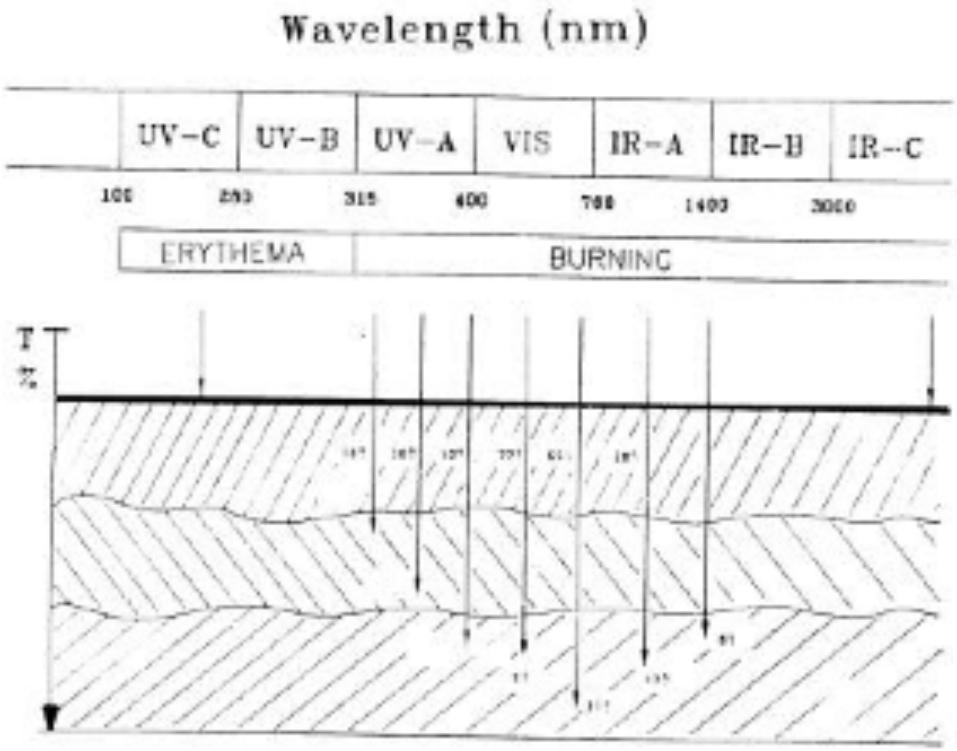
- CO_2(10600 nm) e Nd:YAG(1064 nm)

- CO_2: effetto bisturi (effetto termico), precisione (diametro del fascio), senza danno (effetto emostaticizzante vs piccoli vasi sanguigni): tagli piu' puliti e meno invasivi

- Nd:YAG: profondita' di penetrazione piu' elevata (~100 μm contro i 20-30 μm del CO_2) → azione profonda in tessuti connettivi.

  Anche usato per vaporizzazione di tumori (P→100 W)

- Ar^+(488 e 514.5 nm): assorbito da emoglobina → coagulazione sottocutanea lesioni



stratum corneum 10-40 μm

stratum Malpighi →100 μm

derma

subcutis

profondita' di penetrazione della radiazione nella pelle umana

Temperatura e danni ai tessuti

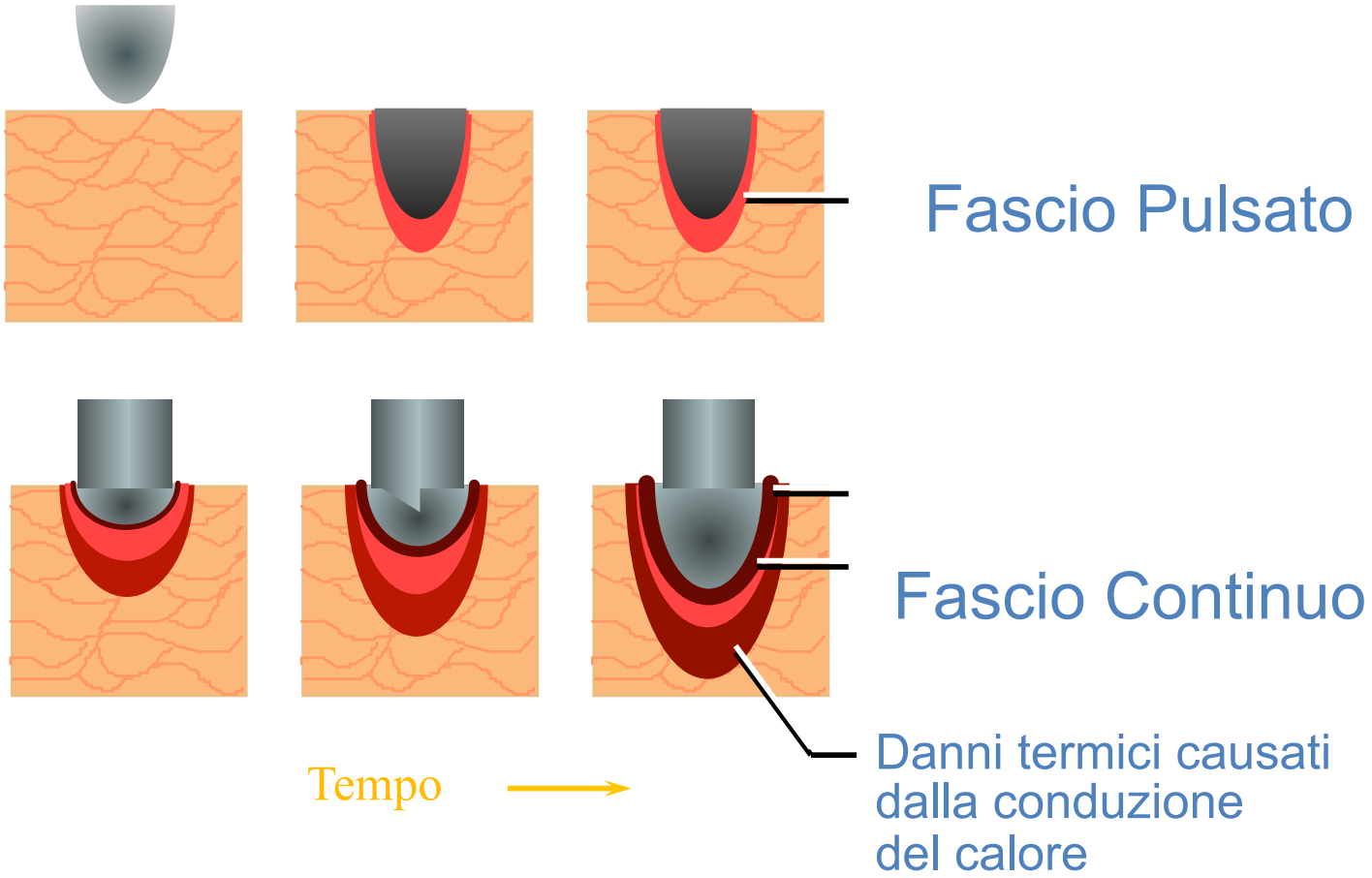
- 43°C-45°C Ipertermia, cambiamento conformaz. cellule
- 50°C Riduzione attivita' enzimi
- 60°C Coagulazione, scioglimento proteine
- 80°C Carbonizazzione, scioglimento collagene
- 100°C Formazione vacuoli extracellulari
- > 100°C Rottura vacuoli
- 300-1000°C Termoablazione del tessuto
- 3350 °C Vaporizzazione del carbonio

Terapia tumori

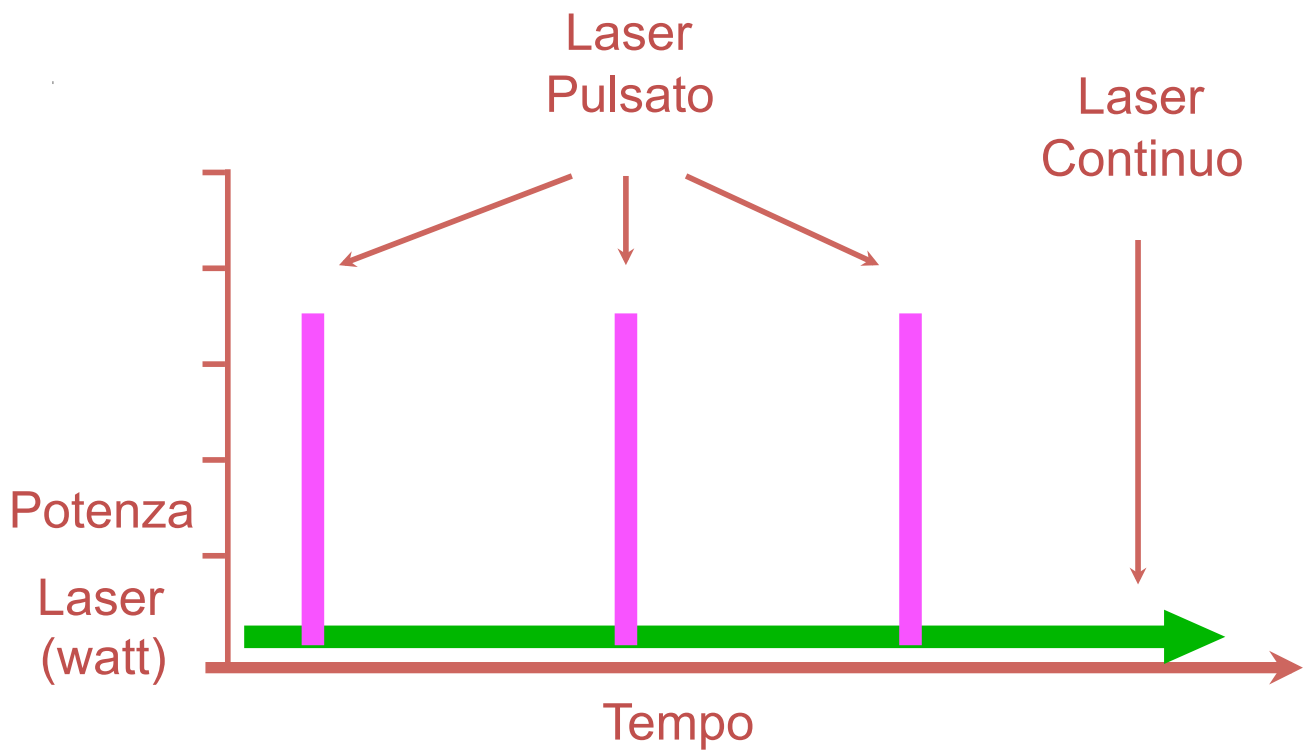
Necrosi selettiva dei tessuti: fibra ottica, luce laser portata endoscopicamente nella massa tumorale (tessuto tumorale piu' sensibile alla temperatura del tessuto sano) fino a 45°C-> necrosi

Chirurgia tumorale d'urgenza: vaporizzazione di masse tumorali che ostruiscono vasi sanguigni grossi o vie respiratorie

I danni termici dipendono dalla vaporizzazione

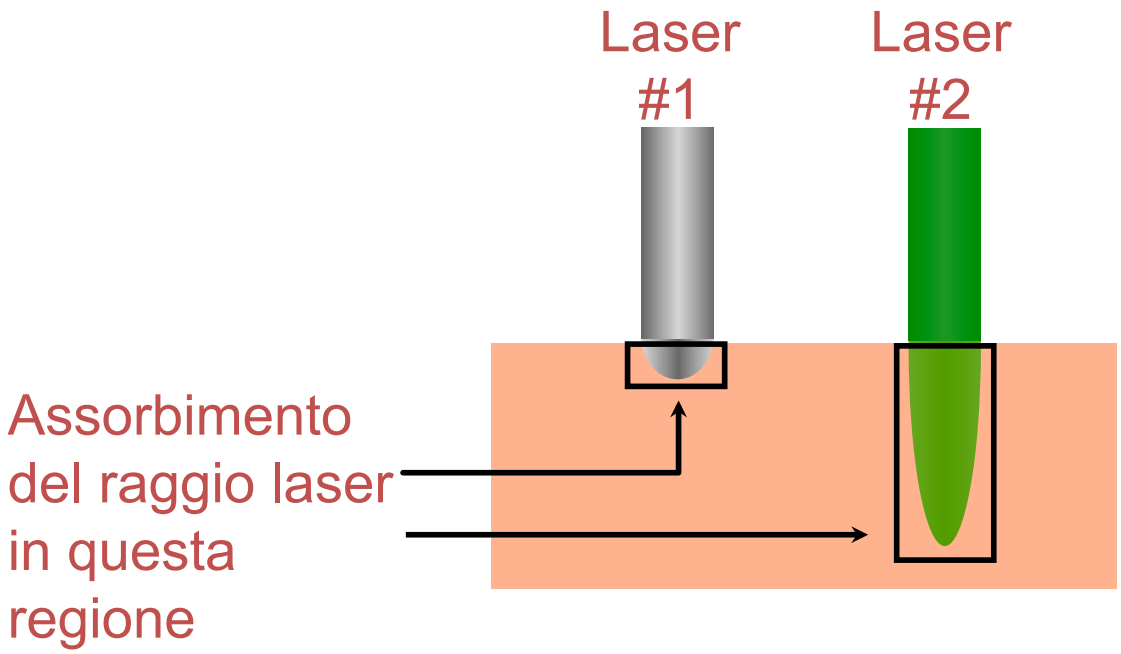


Laser Pulsato vs Laser Continuo

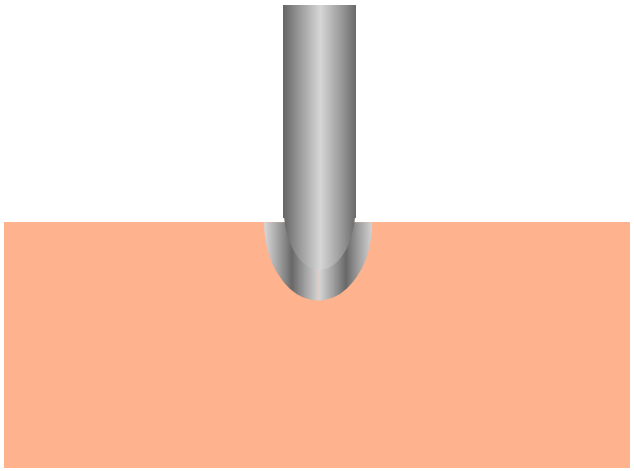


Per minimizzare i rischi di danni termici sul tessuto si deve usare un Laser Pulsato

Assorbimento del tessuto con due tipi diversi di laser

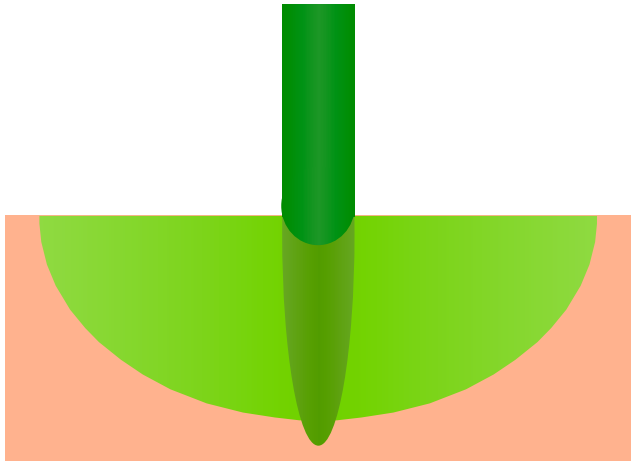


Basso assorbimento



La luce non è radiata e dispersa in profondità

Alto assorbimento e dispersione



La luce è dispersa e trasmessa in profondità

Per minimizzare le necrosi scegliere un Laser a basso assorbimento

Interazione elettromeccanica

- durata impulso: 10 ns – 20 ps
- Nd:YAG Q-switched o Mode-Locked
- Impulso corto focalizzato sul bersaglio
- Produzione di alta intensita' di energia ($I \sim 10^{10}$-10^{11} W/cm^2)
- Produzione di campi elettrici elevati ($E \sim 10^6$-10^7 V/cm)
- Breakdown dielettrico ($En_{laser} \sim En_{ionizz.molecola}$)
- Formazione di plasma di elettroni liberi (emissione termoionica (10^{11} W/cm^2)/assorbimento multiplo di fotoni (10^{14} W/cm^2; 10 J/cm^2; $N_e \sim 10^{21}$ cm^{-3}, T>20000°C)
- Propagazione di onda d'urto sferica alla velocita' del suono ($l \sim 30\mu m$)
- Rottura meccanica localizzata tessuti (pressione (kbar)> forza di coesione tessuti)

Utilizzo

Campo oftalmico: rimozione tissutale entro il bulbo ottico senza incisioni (retinopatie, rimozione tessuti opachi post cataratta)

Rimozione di calcoli: pressione onda d'urto del plasma

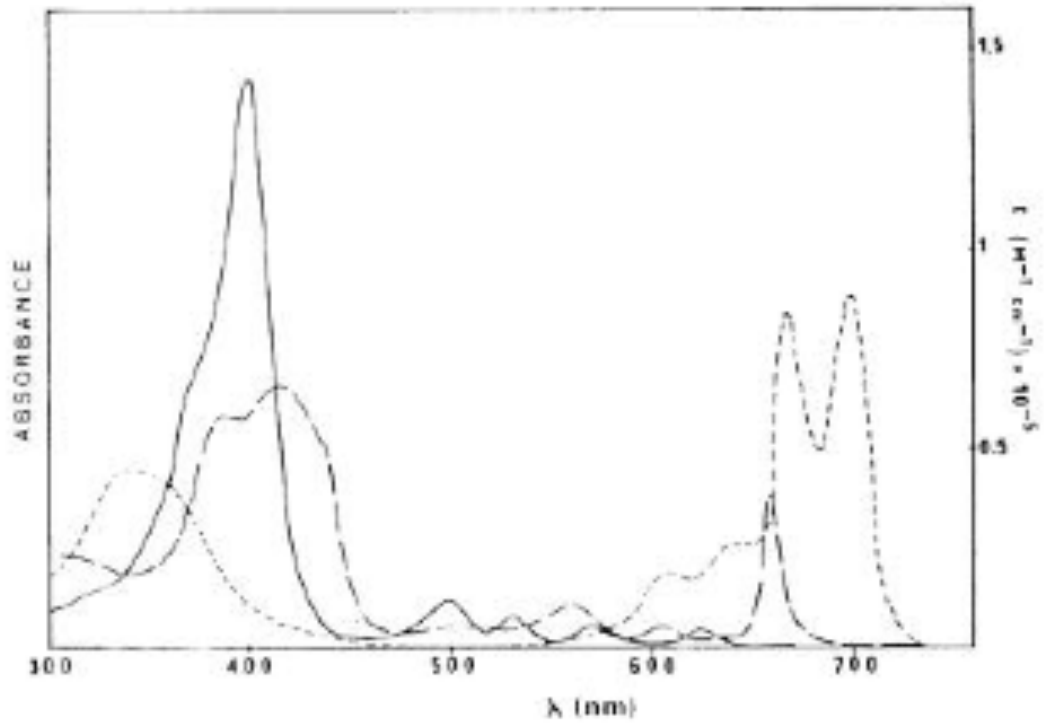
Patologie cardiovascolari: rimozione trombi in vasi piccoli

Interazione fotochimica

- durata impulso: 10 ns – 100 μs
- Interazione che avviene per mezzo dei tessuti fotosensibili (cromofori [Acidi nucleici (DNA, RNA), aminoacidi, proteine: 250-300 nm] e pigmenti)
- selettivita' del bersaglio
- Reazione chimica: energia trasmessa dalla reazione produce mutamento delle macromolecole biologiche (trasformazione fotochimica) → isomero o nuova molecola
- Modalita': fotosensibilizzazione e fotoablazione

Fotosensibilizzazione

- Fotoattivazione di molecole dovuta alla luce (cura dei tumori: terapia fotodinamica PDT): porfirine



Spettro di assorbimento di alcuni fotosensibilizzanti, es. ematoporfirina (linea continua). Nel caso dell'ematoporfirina il picco di assorbimento si ha intorno ai 400 nm ma la luce con cui si irradiano i tessuti è di 630 nm (in corrispondenza di un picco molto basso di assorbimento); tale tecnica si usa per permettere una forte penetrazione della radiazione internamente al tessuto tumorale aumentando così l'efficienza del trattamento.

Processo:

1. Inserimento del fotosensibilizzante
2. Ritenzione selettiva da parte del tessuto tumorale
3. Irraggiamento laser
4. Eccitazione risonante del fotosensibilizzante: $P + h\nu \rightarrow P^*$
5. Decadimento veloce di P* (20 ns) e trasferimento di energia a molecole O_2
6. Produzione di radicali liberi che si legano alle pareti dei lipidi e degli acidi nucleici
7. Eradicamento del tumore

✓ Scarso danno termico a tessuti sani

✓Risultati piu' duraturi vs terapia termica

✓Sostanze fotosensibilizzanti → radicali liberi nell'organismo (no luce)

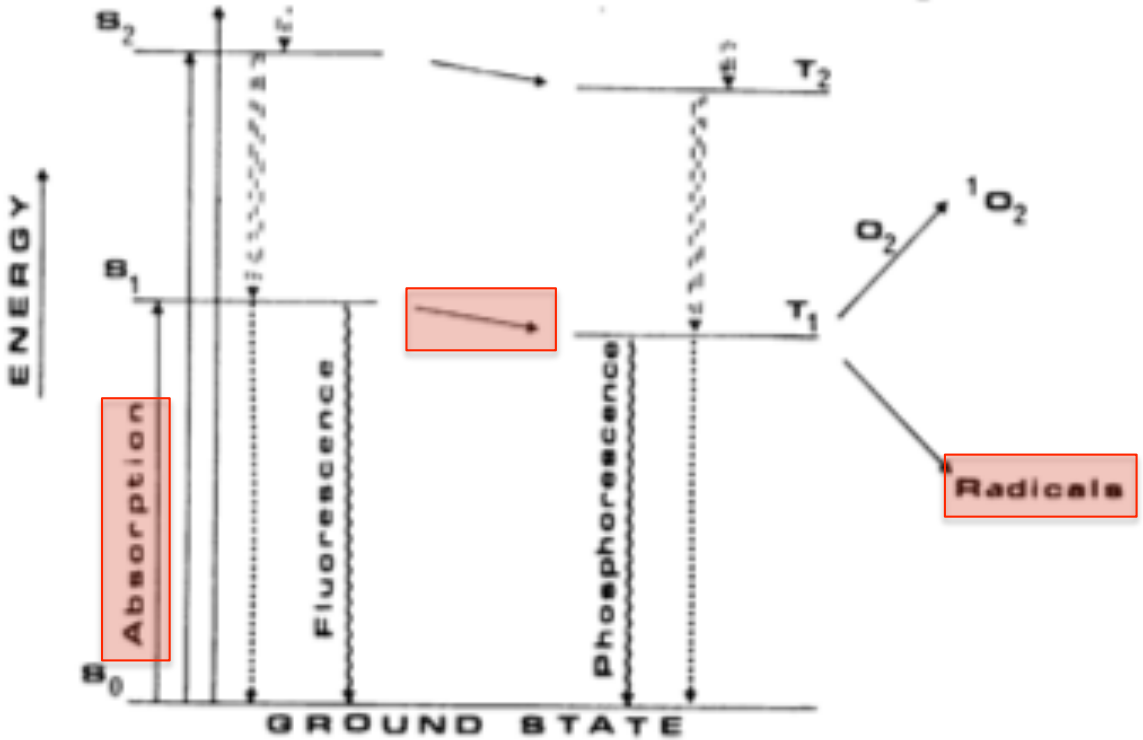


Diagramma del trasferimento dell'energia da una sostanza fotosensibile (ematoporfirina) alle molecole di ossigeno. La molecola assorbe un fotone con un conseguente salto di un elettrone verso orbitali esterni vuoti (S1 e S2). Dopo circa 20 nsec possono verificarsi tre fenomeni: il primo è un decadimento radiativo con emissione di fluorescenza, il secondo è una conversione dell'energia in calore e il terzo un cambiamento di stato dell'elettrone il quale modifica solo lo spin (stato di tripletto T1 e T2). Quest'ultimo fenomeno è statisticamente dominante e porta a sua volta ad altri fenomeni: il primo è un decadimento radiativo con emissione di fosforescenza e il secondo (che è quello che ci interessa) un trasferimento energetico alle molecole di ossigeno che, eccitandosi, producono radicali liberi.

Fotoablazione

Forte assorbimento di biomolecole nel range 200-320 nm (energia ~6 eV, > energia legami molecolari); impulsi ~ 15 ns; dissociazione di macromolecole in fotoprodotti repulsivi: $AB \rightarrow A^+ B^-$; energia residua→ energia cinetica prodotti → espulsione

Processo:

1. Impulsi laser UV focalizzati sul tessuto ($I \sim 10^8$ W/cm^2)
2. Forte assorbimento di impulso UV (6 eV) da proteine, amidi, peptidi (profondita' di penetrazione ~ 1μm)
3. Eccitazione delle macromolecole
4. Fotodissociazione in fotoprodotti repulsivi
5. Espulsione dei fotoprodotti (no necrosi tessuti)

Laser UV: ArF (193 nm), KrF (248 nm) e Nd:YAG (266 nm, IV armonica)

Applicazioni: Chirurgia rifrattiva dell'occhio, tecniche PRK a LASIK