<u>ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ–ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ</u> <u>ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ «Οπτική & Όραση»</u>





ΔΙΑΣΚΛΗΡΙΚΗ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΚΥΚΛΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ: ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΚΛΗΡΙΚΗΣ ΣΚΕΔΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

ΚΑΡΥΩΤΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ Επιβλέπων Καθηγητής: Μ. ΤΣΙΛΙΜΠΑΡΗΣ ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2005 <u>ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ–ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ</u> <u>ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ «Οπτική&Όραση»</u>

ΔΙΑΣΚΛΗΡΙΚΗ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΚΥΚΛΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ: ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΚΛΗΡΙΚΗΣ ΣΚΕΔΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

ΚΑΡΥΩΤΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ Επιβλέπων Καθηγητής: Μ. ΤΣΙΛΙΜΠΑΡΗΣ ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2005

Η παρούσα εργασία υπεβλήθη ως μέρος των υποχρεώσεων για την απονομή του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης του Διατμηματικού Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Οπτική και Όραση» και παρουσιάστηκε στην Τριμελή Επιτροπή αποτελούμενη από τους:

- 1. Μ. Τσιλιμπάρη
- Χ. Γκίνης
- 3. Λ. Ναουμίδης

Περίληψη

Η παρούσα εργασία αναπτύχθηκε με σκοπό να υπολογιστεί η ισχύ και η κατανομή της ακτινοβολίας σε δομές εντός του οφθαλμού, κατά τη διασκληρική ακτινοβόληση τους με διοδικό laser μήκους κύματος 690nm, όταν είναι γνωστή η ένταση και η κατανομή της ακτινοβολίας στην εξωτερική επιφάνεια του σκληρού.

Για να επιτευχθεί αυτό, η μέθοδος που ακολουθήθηκε ήταν: Αρχικά αναπτύχθηκε ένα υπολογιστικό μοντέλο το οποίο προσομοιώνει την διάχυση των φωτονίων μέσα από τον σκληρό λόγω της πολλαπλής σκέδασης. Για αυτό το μοντέλο εφαρμόσθηκε η μέθοδος Monte Carlo (random walk αλγόριθμος) σε κώδικα Matlab, με τις παραμέτρους του επιλεγμένες με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να περιγράφουν τις οπτικές ιδιότητες του σκληρού. Στη συνέχεια έγιναν πειράματα με δείγματα σκληρού από χοίρειους οφθαλμούς, γνωστού πάχους, οι οποίοι ακτινοβολήθηκαν με laser μήκους κύματος 690nm μέσω οπτικής ίνας. Με κατάλληλη πειραματική διάταξη μετρήθηκε η ένταση αλλά και η κατανομή της ακτινοβολίας του laser μετά τη διάδοση της μέσα από τα δείγματα σκληρού. Αφού ήταν γνωστές η αρχική ένταση και κατανομή της ακτινοβολίας στην επιφάνεια του σκληρού αλλά και η τελική ένταση και κατανομή της μετά την διάδοση της μέσα από το σκληρό, ήταν δυνατός ο υπολογισμός των παραμέτρων του μοντέλου έτσι ώστε αυτό να αναπαριστά τις μετρούμενες κατανομές από τα διάφορα δείγματα σκληρού.

Μετά τους υπολογισμούς και τις μετρήσεις που έγιναν σε δείγμα σκληρού πάχους 1 χιλιοστού, διαδίδονται περίπου τα δύο τρίτα της προσπίπτουσας ακτινοβολίας. Η διάμετρος της κατανομής της ακτινοβολίας που διαδίδεται μέσω του σκληρού είναι περίπου διπλάσια σε σχέση με αυτήν που διαδίδεται χωρίς την ύπαρξη σκέδασης. Ο συνδυασμός αυτών των δυο παραγόντων μειώνει την ισχύ της ακτινοβολίας στο επίπεδο εξόδου από το σκληρό στο ένα έκτο σε σχέση με την υποθετική διάδοση της δέσμης απουσία σκέδασης.

Με τη χρήση αυτού του μοντέλου θα είναι δυνατή η βελτιστοποίηση των διασκληρικών εφαρμογών, για το συγκεκριμένο μήκος κύματος, όπως η διασκληρική ακτινοβόληση του αμφιβληστροειδή αλλά και η διασκληρική φωτοδυναμική θεραπεία του ακτινωτού σώματος, έτσι ώστε αυτές να γίνουν πιο αποδοτικές με τις δυνατών μικρότερες παρενέργειες.

Summary

This project was developed with the purpose to estimate the illuminance and the distribution of radiation on intraocular structures after transscleral irradiation with 690nm diode laser, when the intensity and the distribution of it are known at the outer surface of the sclera.

The method to accomplish this was: First a computer model was developed that simulates light diffusion due to multiple scattering in sclera stroma. In this model it was employed a Monte Carlo method (random walk algorithm) in Matlab code with its parameters selected with such a way so as to resemble sclera optical properties. Then sclera tissue specimens of known thickness were prepared form fresh cadaver porcine eyes, this specimens were irradiated using a 690nm diode laser delivered through an optical fiber. With an appropriate experimental set up the intensity and the distribution of radiation were measured at the exit plane of sclera. Therefore since the initial and final intensity and its distribution at the surface and exit plane of sclera were known respectively, the adjustment of the model parameters was possible so as to accurately reproduce the measured profiles from various specimen thicknesses.

According to our calculations and measurements a sclera specimen of 1 mm thickness transmits approximately two thirds of the incident beam. The diameter of the transmitted part of the beam is approximately double of the scatter free hypothetical propagation profile. The combination of those two factors reduces the available illuminance at the sclera exit plane to one sixth in respect to the hypothetical scatter free beam at the same plane.

With the use of this model will be possible the optimization of transscleral applications, for the particular wavelength, for applications as transscleral retinal

photocoagulation as well as transscleral photodynamic therapy of the ciliary body, so as to be more efficient with less side effects.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Γενικό Μέρος	Σελίδα
1. Σκοπός	1
2. Ακτινωτό σώμα σκληρός	2
3. Διασκληρικές επεμβάσεις στην οφθαλμολογία	7
4. Άλλες διασκληρικές επεμβάσεις	17
5. Σκέδαση στο σκληρό	19
<u>Ειδικό Μέρος</u>	
1. Μοντέλο σκέδασης στο σκληρό	28
2. Μετρήσεις	34
3. Πειραματική διάταξη και μέθοδοι	39
4. Αποτελέσματα	44
5. Συμπεράσματα εφαρμογές	52
6. Βιβλιογραφία	55

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εργασία αυτή αποτελεί διπλωματική εργασία που εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οπτικής και Όρασης του ΒΕΜΜΟ, στο τμήμα Ιατρικής, του Πανεπιστημίου Ηρακλείου. Επιβλέπων καθηγητής ήταν ο κ. Μ. Τσιλιμπάρης τον οποίο θέλω να ευχαριστήσω για την υπόδειξη του θέματος και την καθοδήγηση. Επίσης ευχαριστώ τον ερευνητή κ. Χ. Γκίνη για την πολύτιμη βοήθεια του και τις χρήσιμες υποδείξεις. Θέλω να τους ευχαριστήσω για την υπομονή που έδειξαν στις δυσκολίες που συνάντησα και εκτιμώ πολύ την επίμονη προσπάθεια τους για την επίλυση των προβλημάτων και την ολοκλήρωση της εργασίας

Θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους ερευνητές κ. Σ. Πλαϊνη και κ. Α Παλλήκαρη για τις γόνιμες συζητήσεις και τις εποικοδομητικές υποδείξεις τους σε όλα τα στάδια εκπόνησης της διπλωματικής αυτής εργασίας.

Ακόμα θα ήθελα να ευχαριστήσω την Ε Αττιτή, Τ. Λαρετζάκη και τα υπόλοιπα μέλη της ομάδας του Εργαστηρίου του ΒΕΜΜΟ οι οποίοι συνέβαλαν με διάφορους τρόπους στην εργασία αυτή.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 <u>Σκοπός</u>

Η διασκληρική φωτοδυναμική καταστροφή του ακτινωτού σώματος (κυκλοκαταστροφή), και η διασκληρική ακτινοβόληση του βυθού παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αφού, αποτελεί ένα εναλλακτικό τρόπο αντιμετώπισης παθήσεων στην περίπτωση που αυτό δεν μπορεί να γίνει χειρουργικά ή διακορικά. Για να είναι δυνατή όμως η εφαρμογή της με τα δυνατόν καλύτερα αποτελέσματα χωρίς τον κίνδυνο ανεπιθύμητου τραυματισμού του οφθαλμού, πρέπει να γίνει ακριβής προσδιορισμός των παραμέτρων και κυρίως αυτόν που αφορούν την ένταση της ακτινοβολίας που φτάνει στις ενδοφθάλμιες δομές δια μέσω του σκληρού χιτώνα.

Σκοπός της παρούσας εργασίας λοιπόν, είναι η εκτίμηση της έντασης και της κατανομής της ακτινοβολίας στην εσωτερική επιφάνεια του σκληρού, αλλά και σε άλλες δομές εντός του οφθαλμού, κατά τη διασκληρική ακτινοβόληση με laser μήκους κύματος 690nm,όταν είναι γνωστή η κατανομή της ακτινοβολίας στην εξωτερική επιφάνεια του σκληρού.

Για το σκοπό αυτό αναπτύχθηκε ένα υπολογιστικό μοντέλο το οποίο προσομοιώνει τη διάχυση των φωτονίων στο στρώμα του σκληρού λόγω της πολλαπλής σκέδασης σε αυτόν. Ενώ στη συνέχεια έγιναν πειράματα σε δείγματα σκληρού από χοίρειούς οφθαλμούς για να είναι δυνατός ο προσδιορισμός των ελεύθερων παραμέτρων του μοντέλου, έτσι ώστε αυτό να αναπαριστά με ακρίβεια τις μετρούμενες κατανομές τις εμπροστοσκέδασης και οπισθοσκέδασης για τα διάφορα πάχη του σκληρού.

2 <u>Ακτινωτό σώμα, σκληρός</u>

Το κυκλικό ή ακτινωτό σώμα έχει τριγωνικό σχήμα με τη βάση προς τα εμπρός, προς τον οπίσθιο θάλαμο και την κορυφή προς τα πίσω, προς την πριονωτή περιφέρεια. Έχει επίσης δύο επιφάνειες, την έξω προς το σκληρό και την έσω προς το εσωτερικό του βολβού. Το κυκλικό σώμα, ορώμενο από την έσω επιφάνεια του παρουσιάζει δύο μοίρες, την επίπεδη μοίρα που ονομάζεται ακτινωτός κύκλος (pars plana), προς τα πίσω, και τον ακτινωτό στέφανο προς τα εμπρός (pars plicata). Ο ακτινωτός στέφανος αποτελείται από 70-80 υψηλές αγγειώδεις πτυχές, τις ακτινοειδείς προβολές. Από τις ακτινοειδείς προβολές δια μέσου τις ζιννείου ζώνης συγκρατείται ο φακός <u>Σχ. 2.1</u>.

Εντός του στρώματος του ακτινωτού σώματος βρίσκεται ο ακτινωτός μυς ο οποίος αποτελείται από δίκτυο λείων μυϊκών ινών



Σχ. 2.1 Ακτινωτό σώμα

Το ακτινωτό σώμα έχει τρεις λειτουργίες: την παραγωγή και την αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού, την προσαρμογή και την σύνθεση των γλυκοζαμινογλυκανών του υαλοειδούς.

Το μεγαλύτερο μέρος του υδατοειδούς υγρού παράγεται από τις ακτινοειδείς προβολές του ακτινωτού σώματος με δύο τρόπους: Ενεργητικά από το επιθήλιο των ακτινοειδών προβολών (έκκριση) και παθητικά με υπερδιήθηση λόγω της διαφοράς υδροστατικής πίεσης των τριχοειδών των ακτινοειδών προβολών και του οπίσθιου θαλάμου του οφθαλμού. Η παραγωγή υδατοειδούς υγρού με το μηχανισμό της υπερδιήθησης ανέρχεται στο 60-80% της ολικής παραγωγής.

Το κυκλικό σώμα πιθανώς να συμμετέχει και στην αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού, διότι η επιμήκης μοίρα του ακτινωτού μυός προσφύεται στον σκληρό πτερνιστήρα και υποβοηθάει στη διάνοιξη των πόρων του σκληροκερατοειδικού δικτύου (trabeculum).

Η δεύτερη σημαντική λειτουργία του ακτινωτού σώματος είναι η συμβολή του στο μηχανισμό της προσαρμογής, που αποτελεί την ικανότητα του να αυξάνει τη διαθλαστική του ισχύ, ώστε να εξασφαλίζεται κάθε φορά η εγγύς ευκρινή όραση. Η γνώση που υπάρχει σήμερα σχετικά με το μηχανισμό της προσαρμογής στηρίζεται στη θεωρία του <u>Helmholtz</u>. Σύμφωνα με την θεωρία του Helmholtz, κατά την προσαρμογή ο ακτινωτός μυς συσπάται, μειώνοντας τη διάμετρο της ακτινωτής απόφυσης (κατά περίπου 1,6mm) με αποτέλεσμα να υποχωρεί η πίεση στις ίνες της ζιννείου ζώνης, οι οποίες χαλαρώνουν Σχ. 2.2. Έτσι το ελαστικό περιφάκιο και ο φακός ανακτούν τη φυσιολογική τους, πιο κυρτή, μορφή, δηλαδή, αυξάνεται η κυρτότητα της πρόσθιας και οπίσθιας επιφάνειας (μείωση ακτίνας καμπυλότητας), αυξάνεται το πάχος του φακού ενώ η πρόσθια επιφάνεια μετατοπίζεται προς τα εμπρός, πλησιάζοντας τον κερατοειδή (οπίσθια επιφάνεια παραμένει σχεδόν στην ίδια θέση). Το συνολικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση της διοπτρικής ισχύς του φακού, με αποτέλεσμα την εστίαση του οφθαλμού σε κοντινότερα αντικείμενά. Όταν ο ακτινωτός μυς χαλαρώνει αφότου παύει η προσαρμοστική προσπάθεια, η ένταση στις ίνες τις ζιννείου ζώνης στον ισημερινό του φακού αυξάνεται και πάλι.





Η τρίτη λειτουργία του ακτινωτού σώματος, όπως αναφέραμε, είναι ο σχηματισμός των γλυκοζαμινογλυκανών του υαλώδους, και, κατά μία άποψη, τα επιθηλιακά κύτταρα της pars plana είναι αυτά που συμμετέχουν ενεργά στη λειτουργία αυτή.

Ο σκληρός είναι κοινά γνωστός σαν το "λευκό του ματιού", είναι αδιαφανής και αποτελεί το σκληρότερο ιστό του οφθαλμού. Παίζει προστατευτικό ρόλο για τον οφθαλμό και παράλληλα αποτελεί το βασικό δομικό στοιχείο του τοιχώματος το οποίο προσδίδει στον βολβό την απαιτούμενη μηχανική σταθερότητα. Σε αυτόν καταφύονται οι έξι οφθαλμοκινητικοί μυς που είναι υπεύθυνοι για την κίνηση του οφθαλμού και μάλιστα στο σημείο κατάφυσεις των ορθών μυών έχει το λεπτότερο πάχος (0,3χιλ.) και αυξάνει περίπου σε 1 χιλ. προς τα πίσω <u>Σχ. 2.3</u>. Ο σκληρός γίνεται λεπτός και έχει τη μορφή κόσκινου στο ηθμοειδές πέταλο, όπου οι άξονες των γαγγλιακών κυττάρων εξέρχονται για να σχηματίσουν το οπτικό νεύρο.



Σχ. 2.3 Σχηματική απεικόνιση του οφθαλμού όπου φαίνονται ο σκληρός με το άσπρο χρώμα να περιβάλει το μάτι όπως επίσης και οι οφθαλμοκινητικοί μύες και η έξοδος του οπτικού νεύρου

Ο σκληρός καλύπτει το 85% περίπου τις επιφάνειας του οφθαλμού, ενώ αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου Ι το οποίο είναι, το πλέον διαδεδομένο στο ανθρώπινο σώμα, παράλληλα περιέχει και μερικούς μόνο τύπους κυττάρων. Δομικά θεωρείται ως ομογενείς ιστός. Η διάταξη των ινιδίων κολλαγόνου στον σκληρό ποικίλει, όπως και η διάμετρός του, που μπορεί να φτάσει και τα 300nm, παρατηρείται όμως σε ένα βαθμό κάποια στρωματική διάταξη. Η διάταξη αυτή δεν είναι τόσο αυστηρή όσο στον κερατοειδή, μίας και τα ινίδια κολλαγόνου περιπλέκονται μεταξύ τους, αυτός ο διαφορετικός τρόπος διάταξης του κολλαγόνου είναι που δίνει και τις μηχανικές ιδιότητες στον σκληρό **Σχ. 2.4**.



α)

β)

Σχ. 2.4 α) Φαίνονται δύο στρώματα ινιδίων κολλαγόνου (φωτογραφία από scanning electron microscope) σε στρώμα ανθρώπινου κερατοειδή. Η διάταξη των ινιδίων είναι παράλληλη για το κάθε στρώμα, ενώ τα δύο στρώματα είναι κάθετα μεταξύ τους. b) Μια αντίστοιχη εικόνα από ινίδια κολλαγόνου στον σκληρό όπου είναι εμφανείς η ακανόνιστη διάταξη τους μεταξύ των στρωμάτων.

Λόγω της διάταξης αυτής του κολλαγόνου ο σκληρός είναι αρκετά ανθεκτικός στις δυνάμεις που ασκούνται κάθετα σε αυτόν και κυρίως στα σημεία όπου φύονται οι οφθαλμοκινητικοί μυς.

3 Διασκληρικές επεμβάσεις στην οφθαλμολογία

<u>Διασκληρική φωτοδυναμική θεραπεία</u>

Με τον όρο 'φωτοδυναμική θεραπεία' (ΦΔΘ) αναφερόμαστε στη μέθοδο που εκμεταλλεύεται τα θεραπευτικά αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης του φωτός με μια φωτοευαίσθητη χρωστική, στο περιβάλλον ενός βιολογικού συστήματος^[1]. Η αλληλεπίδραση αυτή προκαλεί ποικιλία φωτοχημικών αντιδράσεων με τελικό αποτέλεσμα την καταστροφή και νέκρωση ιστών και κυττάρων. Ο γνωστότερος χώρος εφαρμογής της φωτοδυναμικής θεραπείας είναι η ογκολογία. Τα τελευταία χρόνια έχει περιγραφεί σημαντικός αριθμός φωτοδυναμικών εφαρμογών που δεν σχετίζονται με τη θεραπεία του καρκίνου. Οι εφαρμογές αυτές αφορούν ως επί το πλείστον στην απόφραξη αγγείων με τη δημιουργία θρόμβων και περιγράφονται με το γενικό όρο φωτοθρόμβωση. Η φωτοθρόμβωση μπορεί να εφαρμοστεί είτε επί παθολογικών αγγείων (π.χ. νεοαγγείωση του κερατοειδούς^[29]) είτε επί υγιούς ιστού με σκοπό την καταστροφή του και την έμμεση πρόκληση του επιθυμητού αποτελέσματος όπως για παράδειγμα η φωτοδυναμική κυκλοκαταστροφή (επί υγιούς ακτινωτού σώματος^[12,13]) που σκοπό έχει τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Η φωτοχημική επαγωγή θρόμβωσης σε μη νεοπλασματικούς ιστούς άρχισε να μελετάται συστηματικά από τις αρχές της δεκαετίας του '80^[2]. Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευτεί αρκετές εργασίες που πραγματεύονται την εφαρμογή αυτή σε παθολογικά και φυσιολογικά αγγεία του οφθαλμού και άλλων οργάνων με τη χρήση διαφόρων φωτοευαισθητοποιητών^[3]. Σε κάθε φωτοδυναμική εφαρμογή οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν το φωτοδυναμικό αποτέλεσμα είναι:

- Ο φωτοευαισθητοποιητής που χρησιμοποιείται
- Το φως που τον διεγείρει, μαζί με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ακτινοβολούμενου ιστού

<u>Φωτοευαισθητοποιητής</u>

Το μόριο των περισσότερων ουσιών που διεγείρονται υπό την επίδραση του φωτός έχει τη δομή ετερόκυκλου δακτυλίου παρόμοια με εκείνη της χλωροφύλλης και της αιμοσφαιρίνης. Οι ουσίες αυτές έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν την ενέργεια που προσπίπτει υπό τη μορφή φωτονίων και να τη μεταφέρουν σε άλλα μόρια. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση βραχύβιων δομών που επιδρούν στα βιολογικά συστήματα και προκαλούν ποικιλία ιστικών βλαβών. Η βλάβη εντοπίζεται στο σημείο που συγκεντρώνεται ο φωτοευαισθητοποιητής, δεδομένου ότι τα ενεργά μόρια που δημιουργούνται μπορούν να διανύσουν μόνο πολύ μικρές αποστάσεις πριν απενεργοποιηθούν^[4].

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της φωτοευαίσθητης ουσίας είναι ότι, η δέσμευση της φωτεινής ενέργειας και η επακόλουθη διέγερση της γίνεται με ακτινοβόληση από φως κατάλληλου μήκους κύματος. Αυτό συνήθως είναι φαινόμενο πολύ επιλεκτικό, ώστε κάθε ουσία να διεγείρεται με ένα ή περισσότερα μήκη κύματος φωτός. Στο περιβάλλον ενός βιολογικού συστήματος, βέβαια, περιπλέκεται από το γεγονός ότι κάποια συστατικά του (μόρια, κύτταρα κτλ) απορροφούν φως ορισμένου μήκους κύματος, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η έκθεση του φωτοευαισθητοποιητή στο φως αυτό. Το ανθρώπινο σώμα περιέχει πρωτεΐνες και μόρια όπως η μελανίνη και η αιμοσφαιρίνη, που απορροφούν το πράσινο και το κυανό πολύ περισσότερο από ότι το ερυθρό^[32] <u>Σχ. 3.1</u>.



Σχ 3.1 Το φάσμα απορρόφησης της αιμοσφαιρίνης, μελανίνης και του νερού

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το μεγαλύτερο μέρος της ακτινοβολίας με μήκη κύματος στην περιοχή του πράσινου και του κυανού που προσπίπτει στο σώμα, να απορροφάται στα πρώτα χιλιοστά του δέρματος. Αντίθετα, το φως μήκους κύματος στην περιοχή του ερυθρού έχει πολύ μεγαλύτερη διεισδυτικότητα, ώστε διαπερνά ιστούς με πολύ μεγαλύτερο πάχος. Για τους λόγους αυτούς, ένας φωτοευαισθητοποιητής, για να είναι κλινικά χρήσιμος, πρέπει να απορροφά και να διεγείρεται από μήκη κύματος που βρίσκονται στην ερυθρά ή εγγύς υπέρυθρη περιοχή του φάσματος (600-800nm)^[5].

Επίσης σημαντικό ρόλο έχει η συγκέντρωση του φωτοευαισθητοποιητή στον ιστό στόχο, καθώς και η κατανομή του στους ιστούς γενικότερα, για την αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας. Για αυτό πρέπει να μελετάται η φαρμακοκινητική των φωτοευαισθητοποιητών έτσι ώστε να προσδιορίζεται το χρονικό περιθώριο στο οποίο παρατηρείται η μέγιστη συγκέντρωση του στον ιστό στόχο, σε σχέση με τους γύρω υγιείς ιστούς, για να επιτευχθεί το μέγιστο αποτέλεσμα. Σε γενικές γραμμές οι ουσίες αυτές κατακρατούνται από ιστούς πλούσιους σε κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Εκείνο που διαφέρει από ουσία σε ουσία είναι τα χρονικά μεσοδιαστήματα από τη χορήγηση του ευαισθητοποιητή μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στους ιστούς, καθώς και ο χρόνος κατακράτησης τους στο σώμα. Το τελευταίο παίζει σημαντικό ρόλο στις παρενέργειες που προκαλεί η φωτοδυναμική θεραπεία και σχετίζεται με την φωτοτοξικότητα του φωτοευαισθητοποιητή που κλινικά παρουσιάζεται ως έντονο ηλιακό έγκαυμα, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να πρέπει να παραμένουν μακριά από το έντονο ηλιακό φως για διάστημα από μία μέρα έως και ένα μήνα ανάλογα με την ουσία^[30].

Οι γνωστότεροι φωτοευαισθητοποιητές είναι τα παρασκευάσματα της αιματοπορφυρίνης με τα οποία υπάρχει αρκετή κλινική εμπειρία και σε γενικές γραμμές αποτελούν σημείο αναφοράς για όλους τους άλλους ευαισθητοποιητές^[6]. Οι ουσίες αυτές αποτελούν μίγμα, του οποίου τα φωτοδυναμικά ενεργά συστατικά είναι το παράγωγο της αιματοπορφυρίνης (HpD) και το δραστικότερο του κλάσμα, αιθέρας της διαιματοπορφυρίνης (DHE) τα οποία έχουν σαν βάση το μόριο της πορφυρίνης (Porphyrin). Τα περισσότερα

σκευάσματα από μίγμα μορίων της διαιματοπορφυρίνης είναι γνωστά συνήθως με την εμπορική ονομασία Photofrin <u>Σχ. 3.2</u> όπου είναι και ο φωτοευαισθητοποιητής με τη μεγαλύτερη κλινική χρίση. Τα παράγωγα της αιματοπορφυρίνης (HpD, DHE, Photofrin) απορροφούν φως σε τρεις περιοχές του φάσματος, στην περιοχή του κυανού (420nm), του πράσινου (527nm) και του ερυθρού (625nm)^[33]. Ο συντελεστής διέγερσης για αυτές τις ουσίες είναι πολύ υψηλότερος στις περιοχές του κυανού και του πράσινου αλλά λόγω της μικρής διεισδυτικότητας αυτών των μηκών κύματος, στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται το λιγότερο αποτελεσματικό κόκκινο φως.



Σχ 3.2 Φάσμα απορρόφησης του Photofrin το οποίο είναι πιο έντονο για τα μικρότερα μήκη κύματος και λιγότερο για το κόκκινο (625nm)

Άλλος ευαισθητοποιητής με αρκετά μεγάλη κλινική χρήση, που έχει ως βάση το μόριο της πορφυρίνης (Porphyrin) είναι η βερτεροπορφύνη (Vertiporfin) με μήκος κύματος απορρόφησης τα 690nm η οποία στο εμπόριο είναι γνωστή με το όνομα Visudyne^[7]. Τα σημαντικότερα μειονεκτήματα των παρασκευασμάτων της αιματοπορφυρίνης είναι: η ασταθής χημική τους σύσταση, η σημαντική φωτοτοξικότητα τους που αναγκάζει τους ασθενείς να προστατεύονται από το έντονο ηλιακό φως για διάστημα αρκετών ημερών (τουλάχιστον 30) και, τέλος, η σχετικά μικρή φωτοδυναμική τους δράση σε σύγκριση με νεώτερα παράγωγα^[8].

Για να μπορέσουν να αντιμετωπιστούν τα μειονεκτήματα των φωτοευαισθητοποιητών που είχαν ως βάση τους την αιματοπορφυρίνη, αναπτύχθηκαν καινούργιες ουσίες οι οποίες παρουσίαζαν μεγαλύτερη φωτοδυναμική δράση στην περιοχή του ερυθρού και χαμηλή φωτοτοξικότητας. Τέτοιες ουσίες είναι οι φθαλοκυανίνες (phthalocyanines) και τα παράγωγα τους^[7,9], οι χλωρίνες (chlorines)^[7], οι βενζοπορφυρίνες και τα παράγωγα τους^[7].

Οι φθαλοκυανίνες που είναι οι πλέον μελετημένοι φωτοευαισθητοποιητές β' γενιάς και κυρίως σουλφονιωμένη χλωροαργιλική φθαλοκυανίνη n (ChlorAluminum Sulfonated Phthalocyanine, CIAIPcS₂) και η ψευδαργυρική σουλφονιωμένη φθαλοκυανίνη (ZnPcS₂) είναι οι σημαντικότεροι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας^[10]. Η CIAIPcS₂^[31] απορροφά έντονα σε περιορισμένη περιοχή του ερυθρού με κορυφή στα 675nm, ενώ η ZnPcS₂^[31] απορροφά στα 625nm Σχ. 3.3. Ένα σημαντικός αριθμός μελετών που έχουν γίνει κυρίως για την CIAIPcS₂, ,έχουν δείξει ότι κατακρατείται από κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και συγκεντρώνεται εκλεκτικός σε διάφορα νεοπλάσματα. Η χαμηλή συγκέντρωση και η ταχεία απομάκρυνση της CIAIPcS₂ από το δέρμα εξηγεί πιθανότατα τη χαμηλή φωτοτοξικότητα που έχει παρατηρηθεί στα πειράματα.

Οι χλωρίνες (chlorines) και τα παράγωγα τους αποτελούν μια σημαντική οικογένεια φωτοευαισθητοποιητών με κύριο εκπρόσωπο τους το Foscan αλλά και άλλα όπως, το LS11 και το HPPH^[7]. Το Foscan (Temoporfin) ως φωτοευαίσθητη ουσία παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με το Photofrin όπως για παράδειγμα, πολύ μεγαλύτερη φωτοδυναμική δράση με συνέπεια να χρειάζονται πολύ μικρότερες ποσότητες για το επιθυμητό αποτέλεσμα, αλλά και μικρότερη χρονική έκθεση στην ακτινοβολία της οποίας το μήκος κύματος είναι 660nm. Η πολύ μεγάλη όμως φωτοδυναμική του δράση αποτελεί και ένα από τα μεγαλύτερα μειονεκτήματα του αφού παρουσιάζει μεγάλη φωτοτοξικότητα ακόμα και για έκθεση σε επίπεδα φωτισμού δωματίου για μια τουλάχιστον βδομάδα.





Το πεδίο έρευνας για νέες ουσίες είναι πολύ μεγάλο μιας και αναπτύσσονται καινούργια παράγωγα από τις είδη γνωστές οικογένειες φωτοευαισθητοποιητών ή γίνεται προσπάθεια για την εκμετάλλευση ουσιών που βρίσκονται στη φύση και παρουσιάζουν παρόμοιες ιδιότητες. Ακόμα γίνονται έρευνες για την παραγωγή συνθετικών ευαισθητοποιητών οι οποίοι να έχουν τα κατάλλήλα χαρακτηριστικά που είναι επιθυμητά για την κλινική τους χρήση. Παρόλη την έρευνα που πραγματοποιείται πρέπει να περάσουν στην κλινική εφαρμογή, αφού, θα πρέπει να είναι όσο δυνατόν ασφαλή με τις λιγότερες παρενέργειες κατά τη χρήση τους σε ανθρώπους.

<u>Το φως</u>

Για να επιτευχθεί φωτοδυναμικό αποτέλεσμα θα πρέπει η αλληλεπίδραση του φωτοευαισθητοποιητή να γίνει με φως κατάλληλου μήκους κύματος μέσα στον ιστό-στόχο, και όπως αναφέρουμε παραπάνω το μήκος κύματος που προτιμάται είναι το ερυθρό (650nm-700nm) λόγω της μεγαλύτερης διεισδυτικότητας που έχει στους βιολογικούς ιστούς.

Μια άλλη παράμετρος είναι η ένταση του φωτός αν λάβουμε υπόψη μας ότι για δεδομένο ιστό ελαττώνεται εκθετικά όσο αυξάνει το βάθος. Επίσης σημαντικό ρόλο για την ένταση παίζει η απορρόφηση του φωτός από διάφορες ενδογενείς χρωστικές αλλά και η σκέδαση του. Αυτά τα δυο διαφέρουν σημαντικά από ιστό σε ιστό, το ήπαρ π.χ. έχει τη μεγαλύτερη απορροφητικότητα, ενώ ο εγκέφαλος παρουσιάζει σημαντική σκέδαση. Ακόμα μεγάλη σημασία έχει η διατήρηση της έντασης της ακτινοβολίας κάτω από το όριο της θερμικής βλάβης. Η θερμική βλάβη δεν είναι απαραίτητη για την επίτευξη φωτοδυναμικού αποτελέσματος και η δημιουργία της σημαίνει απώλεια της εκλεκτικότητας της φωτοδυναμικής θεραπείας.

Ως πηγές φωτός στις αρχικές κλινικές εφαρμογές της φωτοδυναμικής θεραπείας χρησιμοποιήθηκαν λαμπτήρες ξένου, που με τη βοήθεια φίλτρων απέδιδαν φως 600nm-700nm, σήμερα τέτοια συστήματα χρησιμοποιούνται σχετικά σπάνια. Αυτά που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι τα laser, επειδή δίνουν τη δυνατότητα: α) χρήσης του ακριβούς μήκους κύματος, β) επίτευξη της επιθυμητής έντασης και γ) προσέγγιση μεγάλου αριθμού οργάνων και ιστών με τη βοήθεια οπτικών ινών. Τα πρώτα είδη laser που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα dye lasers μεταβαλλόμενου μήκους κύματος, για να πετυχαίνουν εκλεκτική διέγερση των διαφόρων φωτοευαίσθητων ουσιών. Όμως τα συστήματα αυτά είχαν μεγάλο κόστος αγοράς και συντήρησης και δεν ήταν εύχρηστα με αποτέλεσμα να εγκαταλειφθούν. Αντικαταστάθηκαν από τα διοδικά laser, τα οποία έχουν μικρό μέγεθος, έχουν ελάχιστες απαιτήσεις συντήρησης και τέλος κοστίζουν πολύ λίγο σε σχέση με τα dye laser.

<u>Ο μηχανισμός δράσης της φωτοδυναμικής θεραπείας</u>

Ο φωτοευαισθητοποιητής απορροφάει ένα φωτόνιο και περνάει από την κατάσταση ηρεμίας (singlet state) σε μια κατάσταση διέγερσης (triplet state). Η διεγερμένη μορφή συμμετέχει σε δυο ειδών αντιδράσεις: α) μπορεί να σχηματίσει μετά από μεταφορά ηλεκτρονίων, ρίζες και ιόντα ριζών, τα οποία αφού αλληλεπιδράσουν με οξυγόνο μπορεί να δώσουν οξειδωτικά προϊόντα (αντιδράσεις τύπου Ι) και β) μπορεί να μεταφέρει την ενέργεια του απευθείας στο

οξυγόνο και να σχηματίσει οξυγόνο singlet (¹O₂), το οποίο είναι πολύ οξειδωτικό (αντιδράσεις τύπου ΙΙ) <u>Σχ. 3.4</u>. Στην πραγματικότητα μέσα σε ένα βιολογικό ιστό λαμβάνουν χώρα και οι δυο ειδών αντιδράσεις (τύπου Ι και ΙΙ) με αναλογία η οποία εξαρτάται από συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του φωτοευαισθητοποιητή αλλά και του ιστού-στόχου. Σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας έχει η παρουσία του





οξυγόνου και συγκεκριμένα, όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση του στον ακτινοβολούμενο ιστό τόσο εντονότερη είναι η φωτοδυναμική δράση.

Στο κυτταρικό επίπεδο το σημείο της βλάβης που προκαλείται από τη ΦΔΘ εξαρτάται ουσιαστικά από το σημείο στο οποίο έχει προσκολληθεί το μόριο του φωτοευαισθητοποιητή. Έχουν αναφερθεί αλλοιώσεις ενζυμικών συστημάτων, υποδοχέων των κυτταρικών μεμβρανών, καταστροφή των λυσοσωμάτων και καταστροφή των μιτοχονδρίων με τελικό αποτέλεσμα την ταχεία αποδιοργάνωση και θάνατο του κυττάρου^[11].

Στο επίπεδο των ιστών και των οργάνων η σημαντικότερη συνέπεια της φωτοδυναμικής θεραπείας είναι η βλάβη των αγγείων του ιστού λόγο αιματικής στάσης και θρόμβωσης, ως αποτέλεσμα της κυτταροτοξικής δράσης της φωτοδυναμικής θεραπείας στο αγγειακό ενδοθήλιο. Αυτή ακριβώς η δράση της ΦΔΘ είναι που την κάνει χρήσιμη σε εφαρμογές στη φωτοθρόμβωση αλλά και στην ογκολογία. Ειδικότερα η καταστροφή των κακοηθών όγκων με τη χρήση της ΦΔΘ είναι κυρίως αποτέλεσμα της καταστροφής των τροφοφόρων αγγείων τους και λιγότερο ως αποτέλεσμα της κυτταροτοξικής δράσης της θεραπείας στα καρκινικά κύτταρα.

Η εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπεία αμέσως βρήκε πρόσφορο έδαφος στην οφθαλμολογία και μέχρι τώρα ο οφθαλμός αποτελεί το όργανο όπου η φωτοθρόμβωση έχει χρησιμοποιηθεί εκτενέστερα. Αυτό κυρίως οφείλεται στη σημασία που έχουν για τον οφθαλμό παθολογικές αγγειακές καταστάσεις, όπως οι νεοαγγειώσεις οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε δραματική μείωση της όρασης, αλλά και λόγω της εξαιρετικής διαφάνειας που παρουσιάζουν οι διαθλαστικές επιφάνειες του οφθαλμού με αποτέλεσμα να είναι αρκετά εύκολη η προσπέλαση στο εσωτερικό του.

Μια από τις πρώτες εφαρμογές ήταν η φωτοδυναμική θρόμβωση των αγγείων του χοριοειδή. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα την χρήση της μεθόδου για την θεραπεία της υποαμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης. Σε αυτή την περίπτωση μετά την ακτινοβόληση και τη δράση του φωτοευαισθητοποιητή επέρχεται θρόμβωση των νεοαγγείων τα οποία αντικαθίστανται από ουλώδη ιστό, ενώ παράλληλα παρατηρείται ελάχιστη βλάβη του υπερκείμενου αμφιβληστροειδή.

Η διασκληρική φωτοδυναμική κυκλοκαταστροφή^[12] είναι μια άλλη εφαρμογή της ΦΔΘ, η οποία όμως είναι ακόμα σε ερευνητικό στάδιο. Όταν αυτή καταστεί εφαρμόσιμη σε κλινικό επίπεδο θα αποτελέσει ενδεχομένως μια εναλλακτική μέθοδο για τον έλεγχο της ενδοφθάλμιας πίεσης για την αντιμετώπιση του γλαύκωματος. Η φωτοδυναμική αγγειακή απόφραξη του ακτινωτού σώματος με τη χρήση του ευαισθητοποιητή φθαλοκυανίνη (phthalocyanine) και διοδικού laser σε κουνέλια albino έγινε από τον Μ. Κ. Τσιλιμπάρη^[12] και τους συνεργάτες του. Χρησιμοποιήθηκαν 20 albino κουνέλια ακτινοβόληση του αριστερού μόνο οφθαλμού με laser μήκους κύματος 670nm, ενώ ο δεξιός οφθαλμός του κάθε ζώου χρησιμοποιήθηκε ως control. Για την ακτινοβόληση του ακτινωτού σώματος έγιναν 7-9 εφαρμογές του laser περίπου

1mm πίσω από το σκληροκερατοειδικό όριο σε τέτοιες αποστάσεις μεταξύ τους ώστε να καλυφθεί το επάνω μισό του ακτινωτού σώματος. Ο χρόνος ακτινοβόλησης ήταν 5 λεπτά για κάθε εφαρμογή, και η έναρξη της έγινε 5 λεπτά μετά την ένεση της φθαλοκυανίνης. Μετά τη φωτοδυναμική εφαρμογή γινόταν παρακολούθηση και μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης και για τους δύο οφθαλμούς για διάστημα δύο μηνών. Στην οποία παρατηρήθηκε πτώση της ενδοφθάλμιας πίεσης του αριστερού οφθαλμού ο οποίος είχε ακτινοβοληθεί, σε σχέση με το control. Αυτή η πτώση μάλιστα ήταν σημαντική για τουλάχιστον 15 μέρες με την ελάχιστη τιμή της να εμφανίζεται την τέταρτη μέρα (7,7mm Hg) μετά την ακτινοβόληση. Μετά την πάροδο ενός μηνός η ενδοφθάλμια πίεση του αριστερού οφθαλμού επίστρεψε στα φυσιολογικά επίπεδα **Σχ. 3.5**.



Σχ. 3.5 Μετρήσεις της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά τη διασκληρική φωτοδυναμική ακτινοβόληση του ακτινωτού σώματος σε albino κουνέλια.

Μια παρόμοια εφαρμογή με αυτήν που περιγράψαμε παραπάνω έγινε και σε κουνέλια με μελάχρουν επιθήλιο^[13]

4 Άλλες διασκληρικές θεραπείες

Πέρα από την διασκληρική εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας ή την ενδεχόμενη εφαρμογή της για την καταστροφή των νεοαγγειώσεων επίσης διασκληρικά, υπάρχουν και άλλες τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούν ακτινοβολία στην περιοχή του ερυθρού και οι οποίες εκτελούνται μέσω του σκληρού χιτώνα.

Μια πολύ συνηθισμένη τέτοια εφαρμογή είναι κυκλοφωτοπηξία, δια μέσω του σκληρού, του ακτινωτού σώματος για την αντιμετώπιση του γλαυκώματος^[14]. Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν ruby lasers τα οποία όμως λόγω της μικρής διαθεσιμότητας τους και του μεγάλου κόστους συντήρησης εγκαταλείφθηκαν για να πάρουν τη θέση τους lasers τα οποία έγιναν διαθέσιμα κατά τη δεκαετία του 80. Τέτοια συστήματα είναι το Nd:YAG με μήκος κύματος στα 1064nm και τα διοδικά lasers των οποίων το μήκος κύματος μπορεί να είναι από το ερυθρό μέχρι το υπέρυθρο του φάσματος. Αυτού του είδους η εφαρμογή γίνεται μέσω επαφής του σκληρού στο ύψος του ακτινωτού σώματος με οπτική ίνα ή κάποιο είδος χειρουργικού εργαλείου από την άκρη του οποίου εξέρχεται η δέσμη του laser. Η δέσμη laser στη συνέχεια διαπερνάει το σκληρό όπου το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειας της εναποτίθεται στο ακτινωτό σώμα, το οποίο καταστρέφει με την πρόκληση θερμικής βλάβης^[16]. Το αποτέλεσμα είναι η πήξη του ιστού ως συνέπεια του εγκαύματος που δημιουργείται και τέλος ουλοποίηση του, δηλαδή η καταστροφή του ακτινωτού όπου είναι και η επιδιωκόμενη θεραπευτική δράση για τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Μια άλλη εφαρμογή είναι η διασκληρική επανασύνδεση του αμφιβληστροειδή λόγω ρηγματογενούς αποκόλλησης^[15] του. Σε αυτή την εφαρμογή το άκρο του εξαρτήματος από το οποίο εξέρχεται η ακτινοβολία του διοδικού laser τοποθετείται στο σημείο της ρωγμής του αμφιβληστροειδή και γίνεται η ακτινοβόληση Σχ. 4.1. Η διασκληρική φωτοπηξία με διοδικό laser για την συγκόλληση του αμφιβληστροειδή είναι μια εφαρμογή η οποία μπορεί να αντικαταστήσει την κρυοπηξία η τη διαθερμία χωρίς να παρουσιάζει τα μειονεκτήματα τους.

Όπως κυστοειδές οίδημα της ωχράς, διασπορά των κυττάρων του μελάχρον επιθηλίου, συρρίκνωση του σκληρού, νέκρωση των γύρω ιστών και χοριοαμφιβληστροειδική αιμορραγία.



<u>Σχ. 4.1 Σχηματική απεικόνιση της συγκόλλησης του αμφιβληστροειδή με τη χρήση</u> διοδικού laser

Η ίδια μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την αντιμετώπιση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης αντί αυτή να εφαρμόζεται διακορικά. Στις εφαρμογές που περιγράψαμε παραπάνω είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι η ενέργεια που χρησιμοποιείται για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος είναι αρκετά μεγαλύτερη σε σχέση με αυτήν της φωτοδυναμικής θεραπείας. Αυτό συμβαίνει γιατί με τη χρήση φωτοευαίσθητης ουσίας μερικές δεκάδες mW ενέργειας είναι αρκετά για να δώσουν αποτέλεσμα. Στην περίπτωση όμως που δεν γίνεται χρήση τέτοιας ουσίας χρειάζονται αρκετές εκατοντάδες mW^[34] ενέργειας για να επιτευχθεί η προσδοκούμενη θεραπεία, με τα όποια φυσικά αρνητικά επακόλουθα έχει, λόγω της μεγάλης ενέργειας που διοχετεύεται μέσα από τους βιολογικούς ιστούς.

5 <u>Σκέδαση στο σκληρό</u>

Το σκεπτικό της διασκληρικής εφαρμογής των laser είναι να επηρεάσει τον ιστό στόχο που βρίσκεται κάτω από τον σκληρό, ενώ ταυτόχρονα να προκαλεί όσο το δυνατόν μικρότερη ζημία στο σκληρό διαμέσου του οποίου διαδίδεται. Για να επιτευχθεί αυτό όμως, θα πρέπει να υπάρχει μεγάλη μεταβίβαση φωτεινής ενέργειας και μικρή απορρόφηση από τον σκληρό. Επίσης η χωρική κατανομή της φωτεινής ενέργειας έχει μεγάλη σημασία αφού καθορίζει την ένταση της ενέργειας που φτάνει στους ιστούς στόχους. Στην περίπτωση της διασκληρικής ακτινοβόλησης, η κατανομή της ακτινοβολίας στην εσωτερική επιφάνεια του σκληρού καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την σκέδαση που υφίσταται το φως του laser κατά την διάδοση του. Επομένως, η μελέτη της σκέδασης που παρουσιάζει ο σκληρός για συγκεκριμένο μήκος κύματος ακτινοβολίας παίζει σημαντικό ρόλο στην κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στις διασκληρικές εφαρμογές, έτσι ώστε αυτές να γίνουν πιο αποτελεσματικές και πιο ασφαλείς για του ασθενείς. Η παρούσα εργασία δεν αναφέρεται στην μαθηματική ανάλυση ή βελτίωση της θεωρίας της σκέδασης μέσω του σκληρού, αλλά περισσότερο εστιάζεται στη δημιουργία ενός εύκολα εφαρμόσιμου υπολογιστικού μοντέλου με το οποίο θα είναι εφικτός ο υπολογισμός της κατανομής της ακτινοβολίας στην εσωτερική επιφάνεια του σκληρού και κατ' επέκταση στο ακτινωτό σώμα όταν είναι γνωστές οι παράμετροι της δέσμης που χρησιμοποιείται για την διασκληρική εφαρμογή. Πριν εξετάσουμε την σκέδαση θα πρέπει να αναφερθεί από τι στοιχεία συγκροτείται ο σκληρός, αλλά και ο τρόπος διάταξης τους.



Σχ. 5.1 Σχηματική απεικόνιση του σκληρού στον οφθαλμό

Ο σκληρός Σχ. 5.1 συνθέτεται^[18,19] κυρίως από νερό (65%), κολλαγόνο το οποίο αποτελεί και το 75% του στεγνού του βάρους, μη κολλαγόνες πρωτεΐνες, και μυκοπολυζαχαρίδια. Κοντά στο 1% είναι λιπίδια το οποίο εξαρτάται από την ηλικία, και περίπου 0,5% μη οργανικές ουσίες. Είναι αξιοσημείωτο ότι η απορρόφηση στο σκληρό φτάνει έως το 40% στην περιοχή του ορατού φάσματος αλλά για μήκος κύματος στα 690nm είναι περίπου στο 15% Σχ. 5.2^[18], αν και η απορρόφηση του κολλαγόνου και των άλλων πρωτεϊνών είναι σχεδόν ασήμαντη για μήκη κύματος πάνω από τα 400nm. Επίσης η απορρόφηση του νερού είναι ασήμαντη στην περιοχή του ορατού φάσματος και παίζει σημαντικό ρόλο μόνο στην περιοχή του υπέρυθρου, οπού αρχίζει να απορροφάει αρκετά από τα 975 nm. Μια πιθανή εξήγηση για αυτή τη συμπεριφορά στην απορρόφηση του σκληρού δίδεται από το γεγονός της ύπαρξης της μελανίνης λόγω των μελάχρων κυττάρων που υπάρχουν στο σκληρό, και ιδιαίτερα στην εσωτερική επιφάνεια (lamina Fusca). Ένας άλλος λόγος για την απορρόφηση στην περιοχή μπλε-πράσινου του φάσματος είναι η ύπαρξη της β-καροτίνης^[22], η οποία είναι αρκετά λιποφιλική και μπορεί να είναι δεσμευμένη έως ένα βαθμό με τα λιπίδια του σκληρού. Στο **Σχ. 5.2** πρέπει να αναφερθεί ότι ο όρος "Reflection"

αναφέρεται στην οπισθοσκέδαση και όχι στην ανάκλαση στην επιφάνεια του σκληρού, η οποία δεν ξεπερνάει το 2-4% της προσπίπτουσας ακτινοβολίας στην περίπτωση που η οπτική ίνα δεν είναι σε επαφή με τον σκληρό^[18]. Όταν η οπτική ίνα είναι σε επαφή με τον σκληρό^[18]. Όταν η οπτική άνα είναι σε επαφή με τον ιστό το ποσοστό της γεωμετρικά ανακλώμενης ακτινοβολίας από την επιφάνεια του σκληρού είναι ακόμα μικρότερο.



Σχ. 5.2 Η ολική ανάκλαση, απορρόφηση, και διάδοση του ανθρώπινου σκληρού, ως γραφική παράσταση του μήκους κύματος της ακτινοβολίας laser. Τα error bars δείχνουν την τυπική απόκλιση των πειραματικών τιμών

Από τα συστατικά που συνθέτουν τον σκληρό εκείνο το οποίο παίζει ιδιαίτερο ρόλο κατά τη διάδοση της ακτινοβολίας είναι τα ινίδια του κολλαγόνου. Το φαινόμενο που κυριαρχεί κατά τη διάδοση της ακτινοβολίας μέσα από το σκληρό είναι η σκέδαση, η οποία οφείλεται κυρίως σε δύο παράγοντες. Πρώτον στη διαφορά στους δείκτες διάθλασης μεταξύ των ινιδίων κολλαγόνου (n=1.47) και της ουσίας που γεμίζει το χώρο γύρω από αυτά (n=1.36)^[18]. Δεύτερον στον τρόπο διάταξης των ινιδίων του κολλαγόνου. Όπως, έχουμε αναφέρει και

παραπάνω, η διάταξη των ινιδίων κολλαγόνου του σκληρού αν και παρουσιάζει κάποιου είδους στρωματικής διάταξης αυτή δεν είναι αυστηρή και τα ινίδια διαπλέκονται μεταξύ τους κατά ακανόνιστο τρόπο ενώ οι αποστάσεις τους ποικίλουν, σε αντίθεση με τον κερατοειδή, όπου η διάταξη τους είναι περισσότερο στρωματική με σταθερές αποστάσεις **Σχ. 5.3**. Αυτός ακριβώς ο τρόπος διάταξης των ινιδίων κολλαγόνου είναι που δίνει στο σκληρό τις οπτικές του ιδιότητες^[19], δηλαδή ένας σκεδάζον αδιαφανής ιστός, σε αντίθεση με τον κερατοειδή, που είναι ένας διαφανής και ελάχιστα σκεδάζον ιστός.



α)

β)

<u>Σχ. 5.3 α) Φαίνονται δύο στρώματα ινιδίων κολλαγόνου (φωτογραφία από scanning electron microscope) σε στρώμα ανθρώπινου κερατοειδή. Η διάταξη των ινιδίων είναι παράλληλη για το κάθε στρώμα, ενώ τα δύο στρώματα είναι κάθετα μεταξύ τους. b) Μια αντίστοιχη εικόνα από ινίδια κολλαγόνου στον σκληρό όπου είναι εμφανείς η ακανόνιστη διάταξη τους μεταξύ των στρωμάτων.</u>

Η μη κανονική διάταξη των ινιδίων κολλαγόνου στο σκληρό είναι και το κύριο πρόβλημα για την λύση των εξισώσεων του Maxwell για την κυματική διάδοση του φωτός μέσω αυτού <u>Σχ. 5.4</u>. Αντίθετα, στην περίπτωση του κερατοειδή ο οποίος μπορεί να θεωρηθεί σαν τέλεια διατεταγμένο σύστημα οι λύσεις των εξισώσεων του Maxwell μπορούν να λυθούν ακριβώς, και να δώσουν την κατανομή της ακτινοβολίας λόγω της σκέδασης. Σε κάποιες μελέτες^[20]

διάδοση του φωτός μέσα από το σκληρό από την σκοπιά της κυματικής οπτική, προσπαθώντας έτσι να δώσουν μια αναλυτική λύση στο πρόβλημα της διάδοσης της ακτινοβολίας μέσα απ' αυτόν.





Ένας άλλος παράγοντας που παίζει σημαντικό ρόλο στην σκέδαση στο σκληρό είναι η διάμετρος των ινιδίων του κολλαγόνου, που καθορίζει το είδος της σκέδασης που συμβαίνει κατά τη διάδοση της ακτινοβολίας μέσα απ' αυτόν. Τα ινίδια έχουν διάμετρο από 30nm έως 300nm, το μήκος κύματος της ακτινοβολίας laser που χρησιμοποιήσαμε, ήταν τα 690nm, επομένως αυτή η διακύμανση της διαμέτρου των ινιδίων του κολλαγόνου δίνει αφορμή σε δύο φαινόμενα. Στη σκέδαση Rayleigh (d<λ/10) αφού d<690/10=69 nm (όπου d η διάμετρος των ινιδίων του κολλαγόνου) αλλά, και στην σκέδαση Mie (d>>λ) αφού η διάμετρός τους είναι συγκρίσιμη με το μήκος κύματος της ακτινοβολίας.

Σκέδαση Rayleigh έχουμε όταν το μήκος κύματος της ακτινοβολίας είναι μεγαλύτερο από τον σκεδαστή με αποτέλεσμα αυτός να συμπεριφέρεται ως δίπολο που μπορεί να εκπέμψει τη σκεδαζόμενη ακτινοβολία προς οποιαδήποτε τυχαία κατεύθυνση <u>Σχ 5.5</u>.



Σχ. 5.5 Σχηματική παράσταση της σκέδασης Rayleigh

Σκέδαση Mie έχουμε όταν το μέγεθος των ινιδίων του κολλαγόνου είναι μεγαλύτερο ή τουλάχιστον συγκρίσιμο με το μήκος κύματος της ακτινοβολίας, με αποτέλεσμα η ακτινοβολία που προσπίπτει σε αυτά να σκεδάζεται κυρίως με κατεύθυνση κοντά στην αρχική (Σκέδαση μικρής γωνίας) **Σχ. 5.6**.



Σχ. 5.6 Σχηματική απεικόνιση της σκέδασης Mie για μεγάλα σωματίδια στην περίπτωση που κάθε φωτόνιο σκεδάζεται μια μόνο φορά

Το ερώτημα λοιπόν είναι τι σκέδαση έχουμε κατά τη διάδοση της ακτινοβολίας στον σκληρό. Η προφανής απάντηση είναι ότι αυτό που συμβαίνει είναι μια ενδιάμεση κατάσταση όπου κάποιο ποσοστό της ακτινοβολίας θα σκεδάζεται κατά Rayleigh (d<λ/10) ενώ ένα άλλο ποσοστό κατά Mie (d>>λ). Αν όμως πάρουμε υπό όψιν μας ότι η ακτινοβολία δεν σκεδάζεται αποκλειστικά από κάθε ινίδιο κολλαγόνου, αλλά από συσσωματώματα αυτών, λόγω της ύπαρξης τοπικών πυκνωμάτων και αραιωμάτων που δημιουργούνται από τον τυχαίο τρόπο διάταξης των ινιδίων στον σκληρό^[27]. Φτάνουμε στο συμπέρασμα, ότι για μια μακροσκοπική μελέτη, υπερισχύει η σκέδαση Mie στον σκληρό, χωρίς αυτό φυσικά να σημαίνει ότι δεν έχουμε και σκέδαση Rayleigh, της οποία όμως, η συνεισφορά είναι αρκετά μικρότερη και αν την παραλείψουμε στη θεώρηση του μοντέλου μας δεν βλάπτεται η φυσική του προβλήματος.

Η θεωρία της σκέδασης Mie^[21] για μεγάλα σωματίδια σε σχέση με το μήκος κύματος της ακτινοβολίας χαρακτηρίζεται από τις ακόλουθες θεμελιώδεις παραδοχές:

Η προσπίπτουσα ακτινοβολία μπορεί να διαχωριστεί στην ανεπηρέαστα διαδιδόμενη και στην σκεδαζόμενη. Η σκεδαζόμενη είναι το κλάσμα της προσπίπτουσας που αλληλεπιδρά με του σκεδαστές. Η συνολική κατανομή είναι η υπέρθεση (το άθροισμα) των επιμέρους εντάσεων (διαδιδόμενου και σκεδαζόμενου). Η κατανομή του σκεδαζόμενου φωτός μπορεί να προσδιοριστεί από τις μικροσκοπικές γεωμετρικές ιδιότητες του σκεδαστή αν ληφθούν υπόψη τα φαινόμενα που μπορούν να συμβούν (ανάκλαση, διάθλαση και περίθλαση). Η σκεδαζόμενη ακτινοβολία μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελείται από δύο μέρη. Εκείνη η οποία προσπίπτει πάνω στον σκεδαστή και εκείνη που περνά γύρω από αυτόν. Για να ισχύει όμως η παραπάνω υπόθεση θα πρέπει το μήκος αυτό (d διάμετρος σκεδαστή) να είναι d>λ μεγαλύτερο από το μήκος κύματος της ακτινοβολίας. Για ένα σκεδαστή ο οποίος είναι π.χ. 20 φορές μεγαλύτερος από το μήκος κύματος της ακτίνες που περνούν γύρω από αυτόν. Οι ακτίνες οι οποίες προσπίπτουν στον σκεδαστή και εκείνες που προσπίπτουν

αφορμή σε δύο ξεχωριστά φαινόμενα όπου και τα δύο σύμφωνα με την θεώρηση του Mie περικλείουν τον όρο σκέδαση.

Το πρώτο φαινόμενο αποτελείται από δύο διαδικασίες την ανάκλαση και τη διάθλαση. Στο οποίο οι ακτίνες που προσπίπτουν στην επιφάνεια του σκεδαστή εν μέρει ανακλώνται και εν μέρει διαθλώνται. Το διαθλώμενο φως μπορεί να εξέλθει μετά από μια διάθλαση, ή πιθανώς μετά από αρκετές εσωτερικές ανακλάσεις. Το φως επομένως το οποίο εξέρχεται από το σωματίδιο και εκείνο το οποίο ανακλάται κατευθείαν από την εξωτερική του επιφάνεια συνεισφέρουν στην συνολική του σκέδαση. Επομένως η γωνιακή κατανομή και πόλωση του σκεδαζόμενου φωτός εξαρτώνται από την μορφή, τη σύνθεση, το δείκτη διάθλασης του σκεδαστή και την κατάσταση της επιφάνειας του.

Το δεύτερο φαινόμενο είναι η περίθλαση. Στο φαινόμενο αυτό οι ακτίνες που περνούν γύρω από το σκεδαστή δημιουργούν ένα επίπεδο μέτωπο κύματος από το οποίο ένα μέρος, με σχήμα και μέγεθος ανάλογο της γεωμετρικής σκιάς του σκεδαστή, λείπει. Το ελλιπές αυτό μέτωπο κύματος λόγω της αρχής του Huygens προκαλεί μια συγκεκριμένη γωνιακή κατανομή της έντασης (σε μεγάλη απόσταση), όπου ακολουθεί τη μορφή της περίθλασης Fraunhofer. Η κατανομή της έντασης σε αυτή τη περίπτωση εξαρτάται από το σχήμα και το μέγεθος του σκεδαστή αλλά είναι ανεξάρτητη από την σύνθεση του ή από τη φύση της επιφάνειας του. Τα δύο αυτά κομμάτια που συνθέτουν τη σκέδαση (1° ανάκλασηδιάθλαση, 2° περίθλαση) είναι ξεχωριστά όχι μόνο λόγω της εξάρτησης τους από την φύση του σκεδαστή αλλά και λόγω της γωνιακής κατανομής του σκεδαζόμενου φωτός. Ας θεωρήσουμε ότι το μέγεθος του σκεδαστή είναι σταθερό και το μήκος κύματος της ακτινοβολίας σταδιακά μειώνεται. Η μορφή της σκέδασης λόγω της ανάκλασης και διάθλασης προσεγγίζει αυτό που περιγράφει η θεωρία της γεωμετρικής οπτικής. Ταυτόχρονα, η μορφή της περίθλασης θα είναι όλο και πιο πολύ συμπιεσμένη σε ένα στενό αλλά έντονο λοβό γύρω από την εμπρόσθια κατεύθυνση, θ=0. Επομένως στην περίπτωση που ο σκεδαστής είναι αρκετά μεγάλος σε σχέση με το μήκος κύματος της ακτινοβολίας η πλήρης μορφή της σκέδασης αποτελείται από δύο μέρη Σχ. 5.7. Ένα πολύ στενό και έντονο κεντρικό λοβό λόγω της περίθλασης και μια λιγότερο έντονη ακτινοβολία προς όλες τις κατευθύνσεις η οποία εξαρτάται από τις οπτικές ιδιότητες του σωματιδίου.



<u>Σχ. 5.7 Σχηματική απεικόνιση της σκέδασης από μεγάλο σωματίδιο (κίτρινη περιοχή), και από μικρό σωματίδιο (κόκκινη περιοχή).</u>

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΕΘΟΔΟΣ

1 Το μοντέλο της σκέδασης στο σκληρό

Από την παραπάνω ανάλυση των οπτικών ιδιοτήτων του σκληρού γίνεται κατανοητό ότι λόγο της διάταξης των ινιδίων του κολλαγόνου αυτό που στην πραγματικότητα συμβαίνει είναι πολλαπλή σκέδαση (multiple scattering). Δηλαδή κατά τη διάδοση στον σκληρό ένα φωτόνιο έχει διαδοχικές σκεδάσεις με τους σκεδαστές του σκληρού (ινίδια κολλαγόνου), προτού αυτό εξέλθει από την άλλη μεριά ως εμπροστοσκέδαση, ή από την ίδια μεριά από την οποία εισήλθε ως οπισθοσκέδαση. Η θεωρία της πολλαπλής σκέδασης έχει αναπτυχθεί για να μπορέσει να εξηγήσει την διάδοση ακτινοβολίας μέσα από πυκνά υλικά και βιολογικούς ιστούς όπως, ο σκληρός^[22,23]. Οι λύσεις οι οποίες δίνει η θεωρία της πολλαπλής μορφής μόνο για σχετικά απλές περιπτώσεις, τις περισσότερες φορές η επιδιωκόμενη λύση είναι μέσω υπολογιστικών μεθόδων.

Η πολλαπλή σκέδαση χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του φάσματος διατεταγμένων ή μη διατεταγμένων συστημάτων. Ουσιαστικά είναι ο υπολογισμός της μεταβολής της φάσης του κύματος από τον κάθε σκεδαστή και η άθροιση αυτών των μεταβολών για τον υπολογισμό του συνολικού πεδίου που παράγεται. Θα κάνουμε μια σύντομη αναφορά στη βασική θεωρία της πολλαπλής σκέδασης για βαθμωτό κύμα χωρίς να εισέλθουμε περισσότερο στο μαθηματικό φορμαλισμό για την πλήρη αναλυτική λύση της πολλαπλής σκέδασης για τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα^[24]. Η συμβατική θεωρία της πολλαπλής^[25] σκέδασης ή αλλιώς μέθοδος KKR (Korringa-Kohn-Rostoker)^[26], θεωρεί^[27] ένα ανοιχτό, γραμμικό, βαθμωτό κύμα το οποίο αποτελείται από μία πηγή και ένα αριθμό σκεδαστών των οποίων η ισχύς τους ως σκεδαστές είναι ομοιόμορφη και δίνεται από το $\in (ω)$, ενώ η θέση της πηγής και των *N*

σκεδαστών είναι αντίστοιχα x_s^{uu} και $\{x_i^u; i = 1, ...N\}$. Το ολικό προκύπτον πεδίο του κύματος $\phi^N \begin{pmatrix} 1 \\ x, \omega \end{pmatrix}$ σε τυχαίο σημείο x^i μπορεί να εκφραστεί σε σχέση με τη συχνότητα και τη θέση του στο χώρο χρησιμοποιώντας την εξίσωση Green για την ελεύθερη διάδοση $G \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ x, x', \omega \end{pmatrix}$ ως

$$\phi^{N}\begin{pmatrix}\mathbf{r}\\x,\omega\end{pmatrix} = \phi_{s}\begin{pmatrix}\mathbf{r}\\x,\omega\end{pmatrix} + \in(\omega)\sum_{i=1}^{N}G\begin{pmatrix}\mathbf{r}\\x,x_{i},\omega\end{pmatrix}\phi^{N}\begin{pmatrix}\mathbf{r}\\x_{i},\omega\end{pmatrix} = \phi_{s}\begin{pmatrix}\mathbf{r}\\x,\omega\end{pmatrix} \in(\omega)\sum_{i=1}^{N}G_{x,i}^{r}\phi_{i}^{N}$$
(1)

όπου $\phi_i^N = \phi^N \begin{pmatrix} 1 \\ x_i, \omega \end{pmatrix}$, $G_{x,i}^r = G \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ x, x_i, \omega \end{pmatrix}$, $\phi_s \begin{pmatrix} 1 \\ x, \omega \end{pmatrix}$ είναι το μη σκεδασμένο σήμα κατευθείαν από την πηγή, $\phi^N \begin{pmatrix} 1 \\ x_i, \omega \end{pmatrix}$ είναι το ολικό προσπίπτον κύμα στον i σκεδαστή, ενώ ο δείκτης N δηλώνει των ολικό αριθμό των σκεδαστών. Θέτοντας όπου $\dot{x} = \dot{x}_i$ διαδοχικά στην εξίσωση (1) για όλα τα i οδηγεί σε μία σειρά εξισώσεων η οποία μπορεί να εκφραστεί μέσω της αναπαράστασης με πίνακες.

$$M^{N} \cdot \phi^{N} \equiv \begin{pmatrix} m_{11} \dots m_{1N} \\ \vdots \\ \vdots \\ m_{N1} \dots m_{NN} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_{1}^{N} \\ \vdots \\ \phi_{N}^{N} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \phi_{1,s} \\ \vdots \\ \vdots \\ \phi_{N,s} \end{pmatrix},$$
(2)

όπου $\phi_{i,s} = \phi_s \begin{pmatrix} 1 \\ x_i, \omega \end{pmatrix}, m_{ii} = 1$ και $m_{ij} = - \in (\omega) G_{ij}$ για $i \neq j$. Η συνήθης μέθοδος για τη λύση ετερογενούς συστήματος εξισώσεων με πίνακες δίνει

$$\left| M^{N} \right| \phi_{i}^{N} = \begin{vmatrix} m_{11} \dots m_{1(i-1)} \phi_{1,s} m_{1(i+1)} \dots m_{1N} \\ m_{21} \dots m_{2(i-1)} \phi_{2,s} m_{2(i+1)} \dots m_{2N} \\ \dots \\ m_{N1} \dots m_{N(i-1)} \phi_{N,s} m_{N(i+1)} \dots m_{NN} \end{vmatrix}.$$
(3)

Η ορίζουσα στο δεξιό μέρος της εξίσωσης (3) δίδεται άμα αντικαταστήσεις την *i* οστή στήλη με το διάνυσμα $\{\phi_{i,s}\}$, η ορίζουσα $|M^N|$ μπορεί να γραφτεί ως $\sum_p \pm [m_{p(1)1}m_{p(2)2}m_{p(3)3}...m_{p(N)N}]$, όπου το άθροισμα εκτείνεται σε όλους τους συνδυασμούς *p* των ακεραίων 1,2,....,Ν και το + ή - πρόσημο θεωρείται όταν το *p* είναι ζυγό ή μονό αντίστοιχα. Κάθε όρος του αθροίσματος αντιστοιχεί σε μια μοναδική διαδρομή σκέδασης η οποία συναντά κάθε σκεδαστή μία φορά ή κάνει μια διαδρομή η οποία αρχίζει και τελειώνει στον ίδιο σκεδαστή <u>Σχ. 1.1</u>. Επομένως η ερμηνεία της διαδρομής της σκέδασης από την εξίσωση (3) είναι εμφανής αφού η φ^N περιγράφει το ολικά εισερχόμενο κύμα στον *i* σκεδαστή από την πηγή, και περιέχει τις συνεισφορές από τα διαφορετικά μονοπάτια από την πηγή έως τον σκεδαστή. Κάθε μια από αυτές τις διαδρομές, <u>Σχ 1.1(α)</u>, μπορεί να αναλυθεί σε μια βασική διαδρομή η οποία συναντά κάθε σκεδαστή μια φορά, <u>Σχ</u> <u>1.1(b)</u>, και ένα πιθανόν δεύτερο κομμάτι το οποίο αποτελείται από έναν ή περισσοτέρους βρόχους οι οποίοι αρχίζουν και τελειώνουν σε ένα ενδιάμεσο σκεδαστή της βασικής διαδρομής <u>Σχ 1.1(c)</u>. Άρα το αριστερό και το δεξιό μέρος της εξίσωσης (3) περιγράφει όλες τις πιθανές διαδρομές οι οποίες μπορούν να συμβούν κατά τη σκέδαση, ως εκ τούτου προσφέρει ένα σχετικά εύκολο τρόπο για την εξήγηση του φαινομένου της σκέδασης.



<u>Σχ 1.1 (α) Τυπικό διάγραμμα σκέδασης από την πηγή στων *i* σκεδαστή όπου συναντά <u>των *j*</u> σκεδαστή δύο φορές, η όλη διαδρομή μπορεί να αναλυθεί σε δύο μέρη το (b) όπου είναι η βασική διαδρομή της σκέδασης όπου συναντά τον κάθε σκεδαστή μία μόνο φορά και το (c) ένας βρόγχος της διαδρομής της σκέδασης η οποία αρχίζει και τελειώνει στον *j* <u>σκεδαστή. Μπορεί να μην υπάρχει κανένας ή και πολλαπλοί βρόγχοι σε μία σκέδαση</u></u>

Ο τρόπος για την επίλυση του προβλήματος από την συνεισφορά της πολλαπλής σκέδασης στην παρούσα εργασία έγινε με υπολογιστικό τρόπο σε γλώσσα προγραμματισμού (MATLAB 6.1) μέσω της μεθόδου Monte Carlo.

Οι αριθμητικοί μέθοδοι οι οποίες είναι γνωστές ως Monte Carlo μπορούν να θεωρηθούν ως στατιστικές μέθοδοι προσομοίωσης, όπου η στατιστική προσομοίωση επιτυγχάνεται με την τυχαία επιλογή αρχικών συνθηκών που περιγράφονται από κάποιο γνωστό νόμο (όπως η αρχική κατανομή της ακτινοβολίας του laser στην προκειμένη περίπτωση) και υπολογισμού του αντίστοιχου αποτελέσματος μέσω ενός άλλου νόμου ο οποίος μπορεί είτε να είναι πλήρως ντετερμινιστικός είτε στατιστικός είτε συνδυασμός αυτών των δύο. Το συνολικό αποτέλεσμα δίδεται από την κατάλληλη υπέρθεση (συνήθως την απλή άθροιση) των επιμέρους αποτελεσμάτων. Η μέθοδος Monte Carlo τις τελευταίες δεκαετίες (μετά την ανάπτυξη των υπολογιστών) έχει αναγνωριστεί ως αριθμητική μέθοδος ικανή να δώσει λύση σε πολύπλοκες εφαρμογές. Το όνομα Monte Carlo δόθηκε κατά τη διάρκεια του προγράμματος Manhattan στο Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, λόγω ομοιότητας της στατιστικής προσομοίωσης με αυτή των τυχερών παιχνιδιών, καθώς η πρωτεύουσα του Μονακό Monte Carlo ήταν τότε (και σε κάποιο βαθμό εξακολουθεί να είναι) το επίκεντρο αυτών των παιχνιδιών. Μέθοδοι βασιζόμενοι σε αλγόριθμους Monte Carlo σήμερα χρησιμοποιούνται σε διάφορες εφαρμογές προσομοιώσεις πολύπλοκων φυσικών φαινομένων όπως η διάδοση της ακτινοβολίας σε διάφορα μέσα, στις ενδοπυρηνικές διαδικασίες που έχουν να κάνουν με πειράματα φυσικής υψηλών ενεργειών έως παιχνιδιών τύχης όπως το Bingo. Οι στατιστικές μέθοδοι προσομοίωσης μπορεί να διαφέρουν από τις κλασσικές διακριτές αριθμητικές μεθόδους, οι οποίες τυπικά εφαρμόζονται στις συνήθεις ή μερικές διαφορικές εξισώσεις οι οποίες περιγράφουν φυσικά ή μαθηματικά συστήματα. Σε πολλές εφαρμογές του Monte Carlo, η φυσική διαδικασία προσομοιώνεται απευθείας, και δεν υπάρχει καν ανάγκη να γραφτούν οι διαφορικές εξισώσεις που περιγράφουν τη συμπεριφορά του συστήματος αυτού. Η μόνη απαίτηση είναι ότι το φυσικό (ή το μαθηματικό) σύστημα να περιγράφεται από εξισώσεις πυκνότητας πιθανότητας. Από τη στιγμή που αυτές οι εξισώσεις πυκνότητας πιθανότητας είναι γνωστές η προσομοίωση Monte Carlo μπορεί να προχωρήσει με τυχαία δειγματοληψία από αυτές τις εξισώσεις. Έτσι εκτελούνται πολλαπλές προσομοιώσεις (multiple "trails" ή "histories") και τα επιθυμητά αποτελέσματα

παίρνονται ως ο μέσος όρος από τον αριθμό των παρατηρήσεων που έγιναν. Ο στόχος του Monte Carlo είναι να προσομοιώσει τα φυσικά συστήματα από τυχαία δειγματοληψία μέσω των εξισώσεων πυκνότητας πιθανότητας και με την εκτέλεση των απαραίτητων συμπληρωματικών υπολογισμών οι οποίοι χρειάζονται για να γίνει η περιγραφή της εξέλιξης του συστήματος^[28].

Πέρα από την εφαρμογή της πολλαπλής σκέδασης ως θεωρία για την προσομοίωση στο σκληρό με τη μέθοδο του Monte Carlo που περιγράψαμε παραπάνω. Ήταν αναγκαίο να γίνουν και κάποιες υποθέσεις, παραδοχές στο μοντέλο της σκέδασης στο σκληρό για να είναι εφικτή η προσομοίωση αλλά και να ανταποκρίνεται στη φυσική του προβλήματος.

- Ο σκληρός θεωρήθηκε για την μοντελοποίηση ως ισοτροπικό σκεδάζον μέσο. Δηλαδή ότι έχει σε όλη την έκταση του τις ίδιες ακριβώς ιδιότητες είτε αυτές είναι μηχανικές είτε οπτικές.
- Τα πακέτα ενέργειας δηλαδή τα 'φωτόνια' παράγονταν τυχαία σύμφωνα με την κατανομή της ακτινοβολίας από την άκρη της οπτικής ίνας απουσία σκέδασης (στον αέρα).
- Το μέσο μήκος ελεύθερης διαδρομής επιλέχθηκε να είναι 190±15 • μικρόμετρα. Αυτό φυσικά δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα αφού οι αποστάσεις μεταξύ των ινιδίων του κολλαγόνου είναι πολύ μικρότερες. Αυτό έγινε για να μπορέσει να αντιμετωπιστεί το μεγαλύτερο μειονέκτημα που παρουσιάζει η προσομοίωση μέσω Monte Carlo, και το οποίο είναι η απαιτήσεις για μεγάλη υπολογιστική ισχύ. Ένας άλλος λόγος για τον οποίο επιλέχτηκε το συγκεκριμένο μήκος ελεύθερης διαδρομής έχει να κάνει και με την διακριτική ικανότητα του μοντέλου. Για παράδειγμα θα μπορούσε να επιλεχθεί 1 χιλιοστό ως μήκος ελεύθερης διαδρομής το οποίο σε συνδυασμό με κατάλληλα επιλεγμένο γωνιακό νόμο σκέδασης να αναπαράγει τις πειραματικά μετρούμενες κατανομές. Με αυτό το μήκος το μοντέλο θα μπορούσε να προβλέψει την σκέδαση της ακτινοβολίας για τα 1.5 χιλιοστά ίσως και για 2 χιλιοστά, αν όμως το πάχους του σκληρού ήταν 400 μικρόμετρα ή μια οποιαδήποτε τιμή κάτω από 1 χιλιοστό, θα αδυνατούσε να προβλέψει την κατανομή της ακτινοβολίας λόγω της

πολλαπλής σκέδασης. Επομένως η επιλογή του μέσου μήκους ελεύθερης διαδρομής επιλεκτικέ έτσι ώστε το μοντέλο να μπορεί να προβλέψει την κατανομή της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας σε διάφορα πάχη σκληρού (λιγότερο και από 400 μικρόμετρα) χωρίς ταυτόχρονα να χρειάζεται πολύ χρόνο για να το υπολογίσει. Για να καταστεί δυνατή λοιπόν, η πρόβλεψη της τελικής κατανομή της ακτινοβολίας -δεδομένου ότι το μήκος ελεύθερης διαδρομής δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα- απαιτείται κατάλληλη επιλογή της εξίσωσης που περιγράφει την πυκνότητα πιθανότητας της σκέδασης.

- Για το σκοπό αυτό ένας γωνιακός νόμος πιθανότητας αναπτύχθηκε ο οποίος εφαρμοζόμενος στο μοντέλο αναπαράγει της πειραματικές κατανομές της σκέδασης στο σκληρό.
- Τα πακέτα ενέργειας, 'φωτόνια' (τα οποία βεβαίως δεν έχουν καμία σχέση με αληθινά φωτόνια), ανιχνεύονταν καθ' όλη τη διάρκεια της διαδρομής τους μέσα στο σκληρό κατά την πολλαπλή τους σκέδαση έως ότου αυτά εξέλθουν από τον ιστό είτε ως εμπροστοσκέδαση είτε ως οπισθοσκέδαση.

Στο πρόγραμμα του Monte Carlo θεωρήσαμε ότι η οπτική ίνα ήταν σε επαφή με το σκληρό χωρίς να ασκείται πίεση σε αυτόν και τα 'φωτόνια' διαδίδονταν από πηγή με τις ίδιες ακριβώς διαστάσεις με αυτές της οπτικής ίνας. Στη συνέχεια αυτά σκεδάζονταν ακολουθώντας συγκεκριμένο νόμο πυκνότητας πιθανότητας και διαδίδονταν για το παραπάνω ελεύθερο μήκος διαδρομής, μέχρι να εξέλθουν από το σκληρό και να καταγράφουν. Στο μοντέλο που αναπτύξαμε θεωρήσαμε ότι δεν υπάρχει ανάκλαση της ακτινοβολίας πάνω στην επιφάνεια του σκληρού και ότι όλη η ακτινοβολία η οποία ανιχνεύεται είναι σκέδαση προς τα πίσω, πράγμα το οποίο συνηγορείται και από άλλες μελέτες όπου αναφέρεται ότι η ανάκλαση στο σκληρό είναι 2-4%^[18] όταν η οπτική ίνα δεν είναι σε επαφή με το σκληρό, επομένως στην περίπτωση μας αυτό το ποσοστό θα είναι ακόμα μικρότερο. Η απορρόφηση είναι μία παράμετρος η οποία δεν υπολογίστηκε στην ανάπτυξη του μοντέλου αφού δεν υπήρχαν δεδομένα για τον συντελεστή απορρόφησης του σκληρού ιστού (I=I₀e^{-ax} όπου a συντελεστής απορρόφησης).

2 Μετρήσεις

Για να είναι γνωστές οι αρχικές συνθήκες κατά την ακτινοβόληση των δειγμάτων σκληρού, δηλαδή η ένταση της ακτινοβολίας που προσπίπτει (απουσία σκέδασης), καθώς και η απόκλιση της δέσμης κατά την διάδοση στον αέρα, ήταν αναγκαίο να γίνουν οι παρακάτω μετρήσεις:

Μετρήθηκε η ένταση της ακτινοβολίας στην έξοδο της οπτικής ίνας για διάφορες τιμές τις ονομαστικής ένδειξης στο laser. Το όργανο που χρησιμοποιήθηκε για την μέτρηση της ενέργειας ήταν το COHEREND LASERMATE/D-10, το laser που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένα διοδικό laser (Dio-Endo) μήκος κύματος στα 690nm με μέγιστη ονομαστική ισχύ τα 2 Watts <u>Σχ. 2.1</u>. Η οπτικής ίνας είχε μήκος 2 μέτρα, με διάμετρο πυρήνα 200 μικρόμετρα και αριθμητικό άνοιγμα Ν.Α.=0.38 (≈22⁰ μοίρες).



Σχ. 2.1 Το διοδικό laser στα 690nm που χρησιμοποιήθηκε για την διεξαγωγή των πειραμάτων

Στον ΠΙΝΑΚΑ 1 φαίνονται οι τιμές της ισχύς που αναφέρονται στο laser σε σχέση με την μετρούμενη στην έξοδο της οπτικής ίνας. Στο **Γράφημα 1** δίνεται η γραφική παράσταση που συνδέει την Ισχύ Εξόδου από την οπτική ίνα ως προς την Ένδειξη του Laser. Με την μπλε γραμμή παρίσταται η συνάρτηση που συσχετίζει τα δύο αυτά μεγέθη σύμφωνα με τις μετρήσεις που έγιναν, ενώ με την κόκκινη δίνεται η υποθετική ένα προς ένα σχέση τους. Αυτό που παρατηρείται είναι μια σημαντική διαφορά μεταξύ της μετρούμενης ισχύς σε σχέση με την ένδειξη του laser. Η οποία οφείλεται κυρίως στις απώλειες στο εσωτερικό των οπτικών ινών, καθώς και στην σύζευξη που γίνεται από ίνα μεγαλύτερης διαμέτρου στην οποία εισέρχεται το φως από την διάταξη των ημιαγωγών στην τελική οπτική ίνα από την οποία εξέρχεται η ακτινοβολία.



<u>Γράφημα 1</u>

Στη συνέχεια μετρήθηκε η απόκλιση της δέσμης κατά την διάδοση της απουσία σκέδασης. Αυτό έγινε μετρώντας την διάμετρο της σε ένα βαθμονομημένο πέτασμα για διαφορετικές αποστάσεις απ' αυτό. Στον ΠΙΝΑΚΑ 2 δίνονται οι τιμές της διαμέτρου της δέσμης ως προς την απόσταση από το πέτασμα, καθώς και η συνάρτηση που τις συνδέει στο **Γράφημα 2**. Η συνάρτηση που δίνει την διάμετρο της κηλίδας σε σχέση με την απόσταση από το πέτασμα είναι: Διαμετρος κηλίδας=1,0477*απόσταση από ίνα, η σχέση αυτή είναι σχεδόν ένα προς ένα, δηλαδή η δίαμετρος της κηλίδας είναι περίπου ίση με την απόσταση από το πέτασμα ή αλλιώς, ισούται με το μήκος διάδοσης της ακτινοβολίας απουσία σκέδασης (στον αέρα).



<u>Γράφημα 2</u>

Επίσης μετρήθηκε η ισχύ εξόδου της ακτινοβολίας από ίνα η οποία διαχωρίζεται σε εφτά ξεχωριστές ίνες. Η ισχύ κάθε μίας από τις εφτά ίνες φαίνεται στον ΠΙΝΑΚΑ 3 καθώς και στο **Γράφημα 3**. Ακόμα μετρήθηκε και η απόκλιση της ίνας 4 η οποία χρησιμοποιήθηκε στα πειράματα σκέδασης στα δείγματα σκληρού ΠΙΝΑΚΑΣ 4, **Γράφημα 4**.

			Ισχύ	Εξόδου	Ινών	(mW)			
Ένδειξη Laser (mW)	1	2	3	4	5	6	7	Άθροισμα (mW)	Ποσοστό ισχύς εξόδου
400	11	14	10	9	8	11	9	72	18%
500	13	17	12	11	9	13	11	86	17,2%
600	15	19	14	12	10	15	12	97	16,2%
700	16	21	16	13	11	16	14	107	15,3%
800	18	24	17	15	12	18	15	119	14,3%
900	19	26	19	16	13	19	16	128	14,2%
1000	21	29	20	18	14	21	17	140	14%
1100	23	32	22	18	15	23	19	152	13,8%
1200	25	34	24	19	16	25	20	163	13,6%
1300	26	36	25	20	17	26	22	172	13,2%
1400	27	39	27	22	18	27	23	183	13,1%
1500	29	41	28	23	19	29	24	193	12,9%
1600	31	44	29	24	20	31	25	204	12,8%
1700	33	46	31	25	21	32	26	214	12,6%
1800	34	49	33	27	22	34	28	227	12,6%
1900	36	51	34	28	23	36	29	237	12,5%
2000	38	54	36	30	24	38	31	251	12,6%
2100	40	57	38	31	25	39	32	262	12,5%



<u>Γράφημα 3</u>



Σύμφωνα λοιπόν με τις παραπάνω μετρήσεις ήμασταν σε θέση να διεξάγουμε τα πειράματα που περιγράφονται στα επόμενα κεφάλαια αφού είναι γνωστή η ενέργεια της ακτινοβολίας εξόδου από τις ίνες καθώς και η γωνιακή απόκλιση κατά τη διάδοση της στον αέρα (απουσία σκέδασης).

3 Πειραματικές διατάξεις και μέθοδοι

Για να εκτιμήσουμε την ακτινοβολία η οποία φτάνει σε δομές εντός του οφθαλμού κατά τη διασκληρική ακτινοβόληση με διοδικό laser μήκους κύματος 690nm ακολουθήθηκε η παρακάτω μέθοδος.

Αρχικά αναπτύχθηκε ένα υπολογιστικό μοντέλο το οποίο προσομοιώνει τη διάχυση του φωτός λόγω της πολλαπλής σκέδασης (multiple scattering) στο στρώμα του σκληρού. Για αυτό το λόγω εφαρμόστηκε ένας random walk αλγόριθμος ο οποίος απεικονίζεται σχηματικά στο παρακάτω διάγραμμα ροής.



Σύμφωνα με το διάγραμμα ροής το μοντέλο κατά την εκκίνηση του διαβάζει τις παραμέτρους οι οποίες είναι η αρχική θέση και κατεύθυνση του 'φωτονίου' η οποία επιλέγεται τυχαία σύμφωνα με την αρχική κατανομή της ακτινοβολίας από την έξοδο της οπτικής ίνας απουσία σκέδασης. Στη συνέχεια αφού γνωρίζει το σημείο από το οποίο θα διαδώσει το 'φωτόνιο' μέσα στο σκληρό και την κατεύθυνση του, το διαδίδει ευθύγραμμα σύμφωνα με το μήκος ελεύθερης διαδρομής που τυχαία είχε επιλέξει από το εύρος των ±15 μικρομέτρων (190±15 μικρομέτρων). Μετά γίνεται ένας έλεγχος της τιμής της συντεταγμένης Ζ στην οποία βρίσκεται. Αν Z<0 τότε το 'φωτόνιο' έχει εξέλθει από την ίδια μεριά που εισήλθε επομένως θεωρείται οπισθοσκέδαση και αποθηκεύεται η θέση εξόδου. Αν Z>από το πάχος του σκληρού, τότε το 'φωτόνιο' έχει εξέλθει από τον σκληρό ως εμπροστοσκέδαση και αποθηκεύεται επίσης η θέση του από το πρόγραμμα. Αν 0<Z<πάχος σκληρού, τότε σημαίνει ότι το 'φωτόνιο' είναι στο εσωτερικό του σκληρού και το μοντέλο το διαδίδει με τέτοια κατεύθυνση που ακολουθεί το γωνιακό νόμο πυκνότητας πιθανότητας που περιγράφει τη σκέδαση και κατά τυχαίο μήκος επιλεγμένο από το μήκος ελεύθερης διαδρομής. Γνωρίζοντας λοιπόν, και πάλι το μήκος αλλά και την κατεύθυνση διάδοσης του 'φωτονίου' το διαδίδει και επαναλαμβάνει όσες φορές χρειαστεί τον βρόχο αυτό έως ότου, όλα τα φωτόνια εξέλθουν από τον σκληρό ως εμπροστοσκέδαση.

Ο γωνιακός νόμος που περιγράφει την κατανομή του σκεδαζόμενου φωτός τροποποιήθηκε προκειμένου τα αποτελέσματα της εξομοίωσης με βάση τον προαναφερθέντα αλγόριθμο να προσεγγίζουν πειραματικά δεδομένα από σκέδαση σε πραγματικό ιστό. Για το λόγω αυτό χρησιμοποιήθηκαν κατάλληλα προετοιμασμένα δείγματα σκληρού ιστού από φρέσκα χοιρινά μάτια των οποίων το πάχος μετρήθηκε με χρήση ψηφιακού μικρομέτρου (Mitutoyo Japan).

Στα δείγματα αυτά αφαιρέθηκε ο αμφιβληστροειδείς και το μελάχρουν επιθήλιο και στη συνέχεια ακτινοβολήθηκαν με τη χρήση του διοδικού laser στα 690nm μέσο οπτικής ίνας. Τέλος οι κατανομές της εμπρόσθιας (forward scattering) και οπίσθιας (backward scattering) σκέδασης αποκτήθηκαν μέσω ψηφιακής φωτογράφησης και οι παράμετροι του μοντέλου ρυθμίστηκαν έτσι ώστε να αναπαράγουν ακριβώς τα μετρούμενα προφίλ σκέδασης από τα δείγματα.

Η κάμερα που χρησιμοποιήθηκε για τη φωτογράφηση των κατανομών σκέδασης ήταν μια ψηφιακή CCD κάμερα Sony XCD-X700 1028X768 pixel στα 8-bit η οποία συνδεόταν μέσω θύρας fire wire με υπολογιστή και η διαχείριση της γινόταν με τη χρήση κατάλληλου προγράμματος <u>Σχ. 3.1</u>.

Παρασκευή δείγματος: Παρασκευάσθηκαν δείγματα χοίρειου σκληρού. Επιλέχθηκε ομοιογενής περιοχή χωρίς εμφανή χρώση κοντά στο σκληροκερατοειδές όριο όπου γίνεται και η εφαρμογή. Αφαιρέθηκε ο επιπεφυκώτας, ο αμφιβληστροειδής, ο χοριοειδής και έγινε προσπάθεια να μην μείνει μελάχρουν επιθήλιο για να μην υπάρχεί απορρόφηση. Μετρήθηκε το πάχος χωρίς πίεση για να αποφευχθεί η παραμόρφωση και στη συνέχεια αναρτήθηκε σε καλυπτρίδα μικροσκοπίου με τη βοήθεια μικρής ποσότητας κυανοακρυλικής κόλλας η οποία τοποθετήθηκε σε ακραίο σημείο του δείγματος προκειμένου να μην επηρεάζει τη μέτρηση.



Σχ. 3.1 Η ψηφιακή CCD κάμερα Sony XCD-X700 1028X768 pixel στα 8-bit

Η πειραματική διάταξη για τη μέτρηση της εμπρόσθιας σκέδασης παρουσιάζεται στα σχήματα Σχ. 3.2 και Σχ. 3.3. Το δείγμα του σκληρού αφού στερεώθηκε στην καλυπτρίδα έτσι ώστε να είναι τεντωμένο χωρίς να δημιουργεί πτυχώσεις τοποθετήθηκε η οπτική ίνα σε επαφή με αυτό χωρίς να του ασκεί πίεση, και άρχισε η ακτινοβόληση για μικρά χρονικά διαστήματα ενώ ταυτόχρονα ο σκληρός ενυδατωνόταν. Όσο διαρκούσε η ακτινοβόληση, γινόταν και η λήψη των εικόνων της προς στα εμπρός σκεδαζόμενης ακτινοβολίας φαίνεται κάτω αριστερά στο Σχ. 3.3. Στη συνέχεια αυτή η κατανομή επεξεργαζόταν σε υπολογιστή για να δώσει το προφίλ της έντασης της προς τα εμπρός σκεδαζόμενης ακτινοβολίας.



Σχ. 3.2 πειραματική διάταξη για τη μέτρηση της εμπρόσθιας σκέδασης στο σκληρό



<u>Σχ. 3.3 Σχηματική απεικόνιση της πειραματικής διάταξης για τη μέτρηση της εμπρόσθιας</u> <u>σκέδασης</u> Πολλά 'φωτόνια' (στην πραγματικότητα πακέτα ενέργειας) εξέρχονται από τον σκληρό με τέτοια γωνία που είναι εκτός της δυναμικής περιοχής λήψης της κάμερας <u>Σχ. 3.4</u> με αποτέλεσμα πολλά από αυτά που είναι περιφερικά σκεδαζόμενα να χάνονται. Για αυτό το λόγο όταν έγινε η ανάλυση των κατανομών έπρεπε να υπολογιστεί και η γωνιά με την οποία τα φωτόνια εξέρχονται από το σκληρό για να συμπεριληφθούν μόνα αυτά των οποίων η γωνία εξόδου ήταν στην δυναμική περιοχή της κάμερας.



Σχ.3.4 Εξοδος φωτονίων σε σχέση με το γωνιακή δυνατότητα λήψης της κάμερας.

Για την οπίσθια σκέδαση έγινε κατάλληλη πειραματική διάταξη για την in vivo μέτρηση της σε ανθρώπινο οφθαλμό όπως φαίνεται στο <u>Σχ. 3.5</u>. Σε αυτήν την περίπτωση ο οφθαλμός του υποκείμενου στην ακτινοβόληση ατόμου είχε αναισθητοποιηθεί με κατάλληλο αναισθητικό (Αλκαϊνη). Η ένταση της δέσμης του laser ήταν περίπου 1 mWatt για να μην υπάρχει κανένας κίνδυνος πρόκλησης τραυματισμού στον οφθαλμό από την έκθεση στην ακτινοβολία.



Σχ. 3.5 Πειραματική διάταξη για την μέτρηση της σκέδασης προς τα πίσω σε ανθρώπινο οφθαλμό in vivo

4 Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα αποτελούνται από τις πειραματικές κατανομές της σκέδασης από τα δείγματα σκληρού, καθώς και από την προσομοίωση της διάδοσης της ακτινοβολίας διαμέσου του σκληρού από το πρόγραμμα που αναπτύχθηκε.

Στο <u>Σχ. 4.1</u> απεικονίζεται η πορεία των πακέτων ενέργειας κατά τη διασκληρίκη προσομοίωση από το υπολογιστικό πρόγραμμα που αναπτύχθηκε. Το σημείο εισόδου των 'φωτονίων' στο σκληρό έχει το σχήμα της οπτικής ίνας, ενώ μετά την είσοδο τους στο σκληρό ακολουθεί πολλαπλή σκέδαση κατά τη διάδοση τους σε αυτόν.



<u>Σχ. 4.1 Πάνω σχηματική διασκληρική ακτινοβόληση. Κάτω προσομοίωσης Monte Carlo</u> <u>της σκέδασης στο σκληρό</u>

Όπως φαίνεται και στο σχήμα μετά από τις πολλαπλές σκεδάσεις και διαγραφή πολλών διαφορετικών τροχιών η πλειοψηφία των 'φωτονίων' εξέρχονται ως

εμπροστοσκέδαση ενώ ταυτόχρονα οι διαστάσεις της κατανομής έχουν μεγαλώσει αισθητά, και κάποια άλλα λιγότερα στον αριθμό εξέρχονται ως οπισθοσκέδαση από τις αλλεπάλληλες σκεδάσεις.

Στο <u>Σχ. 4.2</u> παρίσταται σε πολικό διάγραμμα η γωνιακή πυκνότητα πιθανότητας για κάθε σκέδαση. Με το κόκκινο βέλος δείχνεται η φορά της προσπίπτουσας δέσμης στον σκληρό. Οι ομόκεντροι κύκλοι δίνουν την τιμή της πιθανότητας με το μηδέν να είναι στο κέντρο και η μονάδα στον εξωτερικό κύκλο.



Σχ. 4.2 Πολικό διάγραμμα της γωνιακής πυκνότητας πιθανότητας για τη σκέδαση στο σκληρό

Η γωνιακή αυτή πυκνότητα πιθανότητας διαμορφώθηκε από τον υπολογισμό των μοναδιαίων διανυσμάτων που δίνουν τη διεύθυνση του 'φωτονίου' σε δύο διαστάσεις (x,y) αφού είναι εκ περιστροφής συμμετρική κατά τον άξονα διάδοσης (Z). Τα μοναδιαία αυτά διανύσματα περιγράφονται από δύο Γκοαουσιανές κατανομές μια στον άξονα (x) και μια άλλη στον (y),με τις τυπικές του αποκλίσεις

κατάλληλα επιλεγμένες ώστε η πειραματικά μετρούμενη σκέδαση να συμπίπτει με την προσομοίωση από το μοντέλο Monte Carlo. Από το διάγραμμα φαίνεται ότι η πιθανότητα για να σκεδαστεί ένα 'φωτόνιο' προς τα εμπρός είναι πολύ μεγάλη και μάλιστα για μικρές γωνίες είναι σχεδόν μονάδα, όσο αυξάνει η γωνία της σκέδασης τόσο μικραίνει και η πιθανότητα για ένα 'φωτόνιο' να σκεδαστεί υπό αυτή τη γωνία. Για γωνίες 180⁰ μοιρών που σημαίνει οπισθοσκέδαση η πιθανότητα να συμβεί είναι πολύ μικρή σε σύγκριση με την προς τα εμπρός σκέδαση αλλά όχι μηδενική, αφού η γραφική παράσταση δεν τέμνει τον άξονα στο μηδέν σε αυτό το σημείο.

Η παρακάτω γραφική <u>Σχ. 4.3</u>, δείχνει το προφίλ της έντασης της εμπροστοσκέδασης για σκληρό από χοίρειο οφθαλμό πάχους 1.1mm. Με την μπλε γραμμή είναι η κατανομή της έντασης από τις πειραματικές μετρήσεις, ενώ με τους κόκκινους κύκλους είναι η κατανομή της έντασης από την προσομοίωση του μοντέλου. Μέσω αυτής της διαδικασίας, δηλαδή, της σύμπτωσης των δύο κατανομών έγινε η εφικτή η προσαρμογή των παραμέτρων του μοντέλου, της



Σχ. 4.3 Το προφίλ της σκέδασης προς τα εμπρός μέσω σκληρού 1.1mm Μπλε γραμμή πειραματικές μετρήσεις Κόκκινοι κύκλοι προσομοίωση του μοντέλου. Οι παράμετροι του μοντέλου (γωνιακός νόμος και μέση ελεύθερη διαδρομή) προσαρμόστηκαν έτσι ώστε να ταιριάζουν με τα πειραματικά δεδομένα

γωνιακής πυκνότητας πιθανότητας σκέδασης και της μέσης ελεύθερης διαδρομής, έτσι ώστε τα αποτελέσματα της προσομοίωσης να ταυτίζονται με τις πειραματικές μετρήσεις.

Με την αύξηση του πάχος του σκληρού η ένταση της ακτινοβολίας η οποία μεταδίδεται μέσω αυτού μειώνεται **Σχ. 4.4**. Αυτό συμβαίνει γιατί σημειώνεται αντίστοιχη αύξηση της σκέδασης λόγω μεγαλύτερης διαδρομής που διανύει η ακτινοβολία παρουσία σκεδαστών. Για σκληρό πάχους 1 χιλιοστό περίπου τα δύο τρίτα (0.6) της προσπίπτουσας ακτινοβολίας στην επιφάνεια του σκληρού καταφέρνουν τελικά να διαδοθούν μέσω αυτού και να εξέλθουν ως εμπροστασκέδαση.



Σχ. 4.4 Προσομοίωση του λόγου μετάδοσης της ακτινοβολίας διαμέσου του σκληρού ως συνάρτηση του πάχους του

Ανάλογα αποτελέσματα παρίστανται στο <u>Σχ. 4.5</u> όπου δείχνεται η προσομοίωση του προφίλ της έντασης της εμπροστοσκέδασης για διαφορετικά πάχη διάδοσης στο σκληρό. Καθώς το πάχος του ιστού μεγαλώνει κατά τη διάδοση της ακτινοβολίας σε αυτόν έχουμε μείωση της μέγιστης έντασης, η οποία σημειώνει σημαντική πτώση μετά τα 400 μικρόμετρα. Για αυτόν τον υπολογισμό συνεκτιμήθηκε και η απόκλιση της δέσμης της οπτικής ίνας κατά τη διάδοση της.



διαφορετικά πάχη διάδοσης στο σκληρό. Όπως φαίνεται

Η μέτρηση του προφίλ της οπισθοσκέδασης έγινε σε ανθρώπινο σκληρό in vivo (ένταση laser<1 mWatt) Σχ. 4.6. Γύρο από την άκρη της οπτικής ίνας προσαρμόστηκε ένα κυλινδρικό κάλυμμα διαμέτρου 2.6 χιλιοστών για να

αποφευχθεί ο κορεσμός της κάμερας. Στο πάνω δεξή μέρος του <u>Σχ. 4.6</u>, φαίνεται η εικόνα της κατανομής όπως την φωτογράφησε η ψηφιακή κάμερα και με το άσπρο βέλος δείχνεται η σκιά της οπτικής ίνας. Ο υπολογισμός της έντασης της ακτινοβολίας που οπισθοσκεδάζεται έγινε μέσω της επεξεργασίας (σε κώδικα MATLAB) της εικόνας από την ψηφιακή κάμερα σε ασπρόμαυρη κλίμακα (Gray scale) για τον προσδιορισμό της φωτεινότητας του κάθε pixel. Στη συνέχεια έγινε κανονικοποίηση σύμφωνα με την μέγιστη φωτεινότητα λαμβάνοντας την γραφική του <u>Σχ. 4.6</u>.





Το πάχος του σκληρού ήταν περίπου 635 μικρόμετρα και η μέτρηση του έγινε με παχυμετρία υπερήχων (ultrasound pachymetry). Η γραφική παράσταση του **Σχ.4.6**, δείχνει τα προφίλ της οπισθοσκέδασης, για τα πειραματικά δεδομένα με την μπλε γραμμή, και με τους κόκκινους κύκλους την προσομοίωση του μοντέλου. Για την προσομοίωση οι παράμετροι (γωνιακή πυκνότητα πιθανότητας και μέσο μήκος ελεύθερης διαδρομής) ήταν προσαρμοσμένοι για την διάδοση σύμφωνα με τα αποτελέσματα από τα δείγματα σκληρού των χοίρειων οφθαλμών, παρόλα αυτά η σύμπτωση των δύο γραφημάτων είναι πολύ καλή παρουσιάζοντας την ίδια τάση. Επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι η ανάλυση και για τα πειραματικά δεδομένα και για την προσομοίωση είνινε σε ακτινική απόσταση>1.3 χιλιοστά, λόγω της σκιάς της οπτικής ίνας. Για τον παραπάνω ανθρώπινο σκληρό έγινε προσομοίωση της προς τα εμπρός σκεδαζόμενης ακτινοβολίας **Σχ. 4.7**, κανονικοποιημένη ως προς τη χωρίς σκέδαση διάδοση της.





κόκκινη το προφίλ της κατανομής της έντασης της ακτινοβολίας για ελεύθερη διάδοση χωρίς την παρουσία σκέδασης μέσω προσομοίωσης. Όπως φαίνεται και από το προφίλ της κατανομής της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας το μέγιστο της έντασης της είναι χαμηλότερο από το μέσο της έντασης για την ελεύθερη διάδοση, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται και μεγαλύτερη απόκλιση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας.

5 Συμπεράσματα και εφαρμογές

Σύμφωνα λοιπόν με τους υπολογισμούς και τις μετρήσεις που έγιναν σε δείγμα σκληρού πάχους 1 χιλιοστού, διαδίδονται περίπου τα δύο τρίτα της προσπίπτουσας ακτινοβολίας, ενώ το μεγαλύτερο μέρος της υπόλοιπης ακτινοβολίας σκεδάζεται προς τα πίσω. Η διάμετρος της κατανομής της ακτινοβολίας που διαδίδεται μέσω του σκληρού είναι περίπου διπλάσια σε σχέση με αυτήν που διαδίδεται χωρίς την ύπαρξη σκέδασης. Ο συνδυασμός αυτών των δυο παραγόντων μειώνει τη διαθέσιμη ισχύ της ακτινοβολίας στο επίπεδο εξόδου από το σκληρό στο ένα έκτο σε σχέση με την υποθετική διάδοση της δέσμης απουσία σκέδασης στο επίπεδο εξόδου του σκληρού

Το μοντέλο που περιγράφηκε στην παρούσα εργασία μπορεί και υπολογίζει (αριθμητικά) αρκετά γρήγορα και αξιόπιστα το προφίλ της έντασης της ακτινοβολίας που τελικά εξέρχεται από τον σκληρό, κάνοντάς το χρήσιμο για την αξιολόγηση αλλά και την βελτίωση των διασκληρικών εφαρμογών που εφαρμόζονται ή θα εφαρμοστούν στο μέλλον. Η ίδια ακριβώς μέθοδος μπορεί να ακολουθηθεί για να μελετηθεί το προφίλ της ακτινοβολίας που διαδίδεται μέσα στον σκληρό και για ακτινοβολίες με διαφορετικό μήκος κύματος. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να αλλάξει η γωνιακή πυκνότητα πιθανότητας.

Περαιτέρω εξέλιξη ή βελτίωση του μοντέλου αυτού θα μπορούσε να είναι η προσθήκη της απορρόφησης κατά τη διάδοση της ακτινοβολίας στον σκληρό, η οποία έχει προβλεφθεί στον αλγόριθμό αλλά θεωρήθηκε μηδέν αφού δεν υπήρχαν στοιχεία για τον συντελεστή απορρόφησης του σκληρού. Επίσης θα μπορούσε να βελτιωθεί η διακριτική ικανότητα του μοντέλου κάτω από τα 200 μικρόμετρα που είναι τώρα, έτσι ώστε να είναι εφικτός ο υπολογισμός της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας για πάχη σκληρού με διαφορά μικρότερη από τα 200 μικρόμετρα. Ακόμα θα μπορούσαν να ληφθούν υπόψη οι ανισοτροπίες στο εσωτερικό του σκληρού, αλλά και η αλληλεπίδραση της διεπιφάνεια σκληρού-αέρας κατά την οπισθοσκέδαση η οποία αγνοήθηκε. Τέλος θα μπορούσε να γίνει καλύτερη αναπαραγωγή της δέσμης του laser με τι χρήση κάποιας άλλης

κατανομής, εκτός της Γκαουσιανής, η οποία να προσεγγίζει καλύτερα την πραγματικότητα. Λόγω των παραπάνω αδυναμιών του μοντέλου δεν σημαίνει ότι δίνει λάθος αποτελέσματα, απλός δεν ανταποκρίνεται με απόλυτη ακρίβεια στην φυσική της διαδικασίας της πολλαπλής σκέδασης στον σκληρό αλλά αποτελεί μια προσέγγιση αυτής. Έτσι είναι σε θέση να δίνει σωστά αριθμητικά αποτελέσματα μέσω της κατάλληλης προσαρμογής των παραμέτρων του.

Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασία θα μπορούσαν να βρουν εφαρμογή στη μελέτη και στην βελτίωση της διασκληρικής φωτοδυναμικής κυκλοκαταστροφής, την οποία έχουμε περιγράψει σε προηγούμενο κεφάλαιο, προκειμένου να μπορέσει να εφαρμοστεί σε κλινικό επίπεδο. Βέβαια πάνω σε αυτήν την εφαρμογή θα πρέπει να γίνει περαιτέρω έρευνα, αφού είναι διαφορετική η δυναμικότητα και οι παράμετροι της φωτοδυναμικής θεραπείας όταν έχει να κάνει με την καταστροφή παθολογικών αγγείων τα οποία παρουσιάζουν χαρακτηριστικά που την ευνοούν όπως, π.χ. τη λίμναση με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης του ευαισθητοποιητή. Ενώ είναι πολύ διαφορετικά τα χαρακτηριστικά της όταν το ζητούμενο είναι η θρόμβωση φυσιολογικών αγγείων όπως στην κυκλοκαταστροφή, αφού σε αυτήν την περίπτωση έχουμε κανονική αιματική κυκλοφορία χωρίς να παρουσιάζεται μεγαλύτερη συγκέντρωση του ευαισθητοποιητή στον ιστό στόχο από τους γύρω, με τα όποια μειονεκτήματα αυτό συνεπάγεται, όπως μικρή επιλεκτικότητα της θεραπείας. Από την άλλη όμως, σημαντικό ρόλο παίζει και η πίεση που ασκείται κατά την εφαρμογή της θεραπείας. Η πίεση αυτή σχετίζεται με αύξηση της ακτινοβολίας που διέρχεται μέσα από τον σκληρό εξαιτίας της λέπτυνσης του σε αυτό το σημείο, και ενδεχομένως λόγω της αλλαγής στις οπτικές ιδιότητες του σκληρού ως συνέπεια του ότι, τα ινίδια του κολλαγόνου έρχονται πολύ πιο κοντά με αποτέλεσμα να έχουμε μικρότερη διακύμανση του δείκτη διάθλασης μεταξύ ινιδίων και ενδιάμεσης ουσίας^[23]. Αυτό οδηγεί σε μείωση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας που διέρχεται από τον σκληρό^[23]. Ένας άλλος παράγοντας που έχει να κάνει με την άσκηση πίεσης κατά την εφαρμογή της μεθόδου αυτής και χρήζει διερεύνησης, είναι και η πιθανή συμπίεση των μικροαγγείων του ιστού στόχου που βρίσκεται κάτω από τον σκληρό, με συνέπεια την μείωση της διαμέτρου τους και παράλληλα τη μείωση της αιματικής ροής σε αυτά. Αυτό πιθανόν θα είχε ως αποτέλεσμα την πιο εύκολη θρόμβωση τους από μικρότερους θρόμβους και κατ' επέκταση την καταστροφή τους. Παρόμοιοι προβληματισμοί θα μπορούσαν να τεθούν και για τη διασκληρική φωτοπηξία του αμφιβληστροειδή φωτοδυναμικά ή μόνο για την εκμετάλλευση του θερμικού αποτελέσματος.

Συμπερασματικά λοιπόν αυτό το μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της ισχύος της ακτινοβολίας, διοδικών laser με μήκος κύματος τα 690nm για εφαρμογές, όπως η διασκληρική φωτοπηξία του αμφιβληστροειδή, και η διασκληρική φωτοδυναμική θεραπεία του ακτινωτού σώματος.

6 Βιβλιογραφία

[1] Ιωάννης Γ. Παλλήκαρης, Μιλτιάδης Κ. Τσιλιμπάρης: Φωτοδυναμική θεραπεία.
 Φωτοθρόμβωση. Ανασκόπηση με έμφαση στις οφθαλμολογικές εφαρμογές.
 ΟΦΘ. ΧΡΟΝΙΚΑ 31 (1): 25-38, 1994

[2] HERMAN KS: Platelet aggregation induced in a hamster cheek pouch by a photochemical process with excited fluorescein isothiocyanate - dextran. Microvas. Res 26: 238-249, 1983

[3] STERN SJ, FLOCK ST, SMALL S, THOMSEN S, JACQUES S: Photodynamic therapy with chloroaluminum sulfonated phthalocyanine in the rat window chamber. Am J Surg 160: 360-364, 1990.

[4] WIEMAN J, FINGAR VH: Photodynamic therapy. Surg Clin North Am 72(3): 609-622, 1992

[5] MOAN J: Properties of optimal PDT sensitizers. J Photochem Photobiol B (Switzerland) 5: 521-524, 1990.

[6] DOUGHERTY TJ: Photodynamic therapy. Clin Chest Med 6(2): 219-236, 1985.

[7] Ron R Allison, MD Gordon H Downie, MD, PhDb, Rosa Cuenca, MDb,d, Xin-Hua Hu, PhD, Carter JH Childs, MD, Claudio H Sibata, PhD: Photosensitizers in clinical PDT. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2004) 1, 27—42

[8] STCINER r, RIICK A, SCHNECKENBURGER: photodynamic Therapy. Ber Bunsenges Phys Chem 93: 282-284, 1989.

[9] SPIKES JD: Phthalocyanines as photosensitizers i biological systems and for the photodynamic therapy of tumors. Photochem Photobiol 43: 691-69, 1986.

[10] ROSENTHAL I: Phthalocyanines as photodynamic sensitizers. Photochem Photobiol 53(6):859-870, 1991.

[11] BELNIER DA, DOUGHERTY TJ: Membrane lysis in Chinese hamster ovary cells treated with hematoporphyrin derivative plus light. Photochem Photobiol 36: 43-47, 1982.

[12] M. K. Tsilimbaris, MD, I. I, Naoumidi, Phd, L. P. Naoumidis, Phd, E. Papageorgiou, MD, I. G. Pallikaris, MD: Transscleral Ciliary Body Photodynamic Therapy Using Phthalocyanine and a Diode Laser. Functional and Morphologic Implications in Albino Rabbits. Ophthalmic Surg Lasers 1997, 28:483-494.

[13] M.K. Tsilimbaris, I.I. Naoumidi, V.P. Kozombolis, T.L. Naoumidi, M. Daskalakis and I.G. Pallikaris Vardinoyannion Eye Institute, University of Crete Medical School, Crete, Greece: Ciliary body PDT in pigmented rabbit eyes: Effect of single and repeated treatment. Current Eye Research 2000, Vol. 20, No. 6, pp. 469–479.

[14] Torsten Schlote, Matthias Derse and Manfred Zierhut: Transscleral diode laser cyclophotocoagulation for the treatment of refractory glaucoma secondary to inflammatory eye diseases. *Br. J. Ophthalmol.* 2000;84;999-1003 doi:10.1136/bjo.84.9.999.

[15] João Carlos de Miranda Gonçalves1 Michel Eid Farah : Transscleral diode laser retinopexy in retinal reattachment surgery. Arq Bras Oftalmol 2004;67:23-6.

[16] C C Murphy¹, C A M Burnett², P G D Spry³, D C Broadway² and J P Diamond³. ¹ Division of Ophthalmology, University of Bristol, Bristol, UK²

Department of Ophthalmology, Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich, UK³ Department of Ophthalmology, Bristol Eye Hospital, Bristol, UK: A two centre study of the dose-response relation for transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: British Journal of Ophthalmology 2003; 87:1252-1257.

[17] Trope GE, Chipman ML, Buys YM Carrillo MM: Repeated use of transscleral cyclophotocoagulation laser G-probes. J Glaucoma. 2004 Feb;13(1):51-4

[18] Alfred Vogel, Phd, Christian Dlugos, BS, Roland Nuffer, BS, and Reginald Birngruber, Phd: Optical Properties of Human Sclera, and Their Consequences for Transscleral Laser Applications. Laser in Surgery and Medicine 11:331-340 (1991).

[19] I Fine, E Loewingert, A Weinrebf and D Weinberger: Optical properties of the sclera. 0031-9155/85/060565 + 07\$02.25 1985 The Institute of Physics.

[20] David B. Ameen, Marilyn F. Bishop, and Tom McMullen: A Lattice Model for Computing the Transmissivity of the Cornea and Sclera. Biophysical Journal Volume 75 November 1998 2520–2531.

[21] H. C. van de Hulst: Light Scattering by Small Particles. Dover: 0-486-64228-3.

[22] V V Tuchin: Light scattering study of tissues. Physics ± Uspekhi 40 (5) 495 ± 515 (1997).

[23] Babak Nemati, Andrew Dunn, Ashley J. Welch, and H. Grady Rylander III: Optical model for light distribution during transscleral cyclophotocoagulation. APPLIED OPTICS y Vol. 37, No. 4 y 1 February 1998. **[24]** X. D. Wang, X.-G. Zhang, Q. L. Yu, and B. N. Harmon, \Multiple scattering theory for electro-magnetic waves," Phys. Rev. **B47**, 4161 (1993).

[25] J. Korringa, Physica 13, 392 (1947).

[26] W. Kohn and N. Rostoker, \Solution of Schrodinger equation in periodic lattice with an application to metallic lithium," Phys. Rev. **94**, 1111 (1954).

[27] Jian Huang: A perturbative multiple scattering theory. Physics Letters A 322 (2004) 10–18.

[28] L B Aberle, M Kleemeier, P H[°]ulstede, S Wiegand, W Schr[°]oer and W Staude: A comparison of 3D static light-scattering experiments with Monte Carlo simulations. J. Phys. D: Appl. Phys. **32** (1999) 43–50. Printed in the UK.

[29] PALLIKARIS I, TSILIMPARIS M, ILIAKI O, NAOUMIDI I, GEORGIADES A, PANAGOPOULOS I: Effectiveness of corneal neovascularization photothrombosis using phthalocyanine and a diode laser (675 nm). Lasers in Surgery and Medicine 13: 197-203, 1993

[30] ROBERTS WG, SMITH KM, MeCULLOUGH JL, BERNS MW: Skin photosensitivity and photodestruction of several potentional photodynamic sensitizers. Photochem Photobiol 49: 431, 1989.

[31] H. Kolárová, R. Kubínek, M. Strna.: Spectral properties of the phthalocyanines and their phototoxicity. Internet Photochemistry and Photobiology. www.photobiology.com.(*Internet Journal of Science-Biological Chemistry -http://www.netsci-journal.com*) (1997)

[32] H. Stepp (PhD), Munich (Germany): *P*rinciples of clinical photodynamic therapy acta-endoscopica Volume 33, n°4, 2003

[33] Toshiaki Ito, Shigetoshi Okazaki, Kazumi Kageyama, Toru Hirohata, Eiji Kohno, Toru Hirano: Photophysical and Photochemical Property of ATX-S10. Journal of Photoscience. Vol. 9, issue 2, August 2003

[34] Jonathan S. Myers, MD; Mary Gina Trevisani, MD; Nauman Imami, MD; Leon W. Herndon, MD; Myron L. Wolbarsht, PhD; R. Rand Allingham, MD; K. David Straub, MD; M. Bruce Shields, MD: Laser Energy Reaching the Posterior Pole During Transscleral Cyclophotocoagulation. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:488-491.

7 <u>Παράρτημα</u>

Η εργασία αυτή παρουσιάστηκε ως poster στο διεθνές συνέδριο του Arvo τον Μάιο του 2005 (βλ. στην επόμενη σελίδα), όπως και στο διεθνές συνέδριο Aegean-Retina τον Ιούλιο του 2005. Η περίληψη (abstract) παρατίθεται παρακάτω καθώς και στον δικτυακό τόπο του Aegean-Retina <u>http://www.aegeanretina.gr/en/view_abstracts.php?id=56</u>

<u>Abstract</u>

Purpose: To estimate the illuminance on intraocular structures following transscleral irradiation with 690nm diode laser.

Methods: A computer model was developed that simulates light diffusion due to multiple scattering in sclera stroma. We employed a random walk algorithm with parameters resembling sclera microstructure. Sclera tissue specimens of known thickness were prepared form fresh cadaver porcine eyes. The specimens were irradiated using a 690nm diode laser delivered through an optical fiber. Forward and backward scattering profiles were obtained by means of digital photography and the model parameters were adjusted so as to accurately reproduce the measured profiles from various specimen thickness.

Results: According to our calculations and measurements a sclera specimen of 1 mm thickness transmits approximately two thirds of the incident beam; most of the remaining radiation is backscattered. The diameter of the transmitted part of the beam is approximately double of the scatter free hypothetical propagation profile. The combination of those two factors reduces the available illuminance at the sclera exit plane to one sixth in respect to the hypothetical scatter free beam at the same plane.

Conclusions: This model can be used for the calculation of available 690nm diode laser illuminance for such applications as transscleral retinal photocoagulation as well as transscleral photodynamic therapy of the ciliary body.

