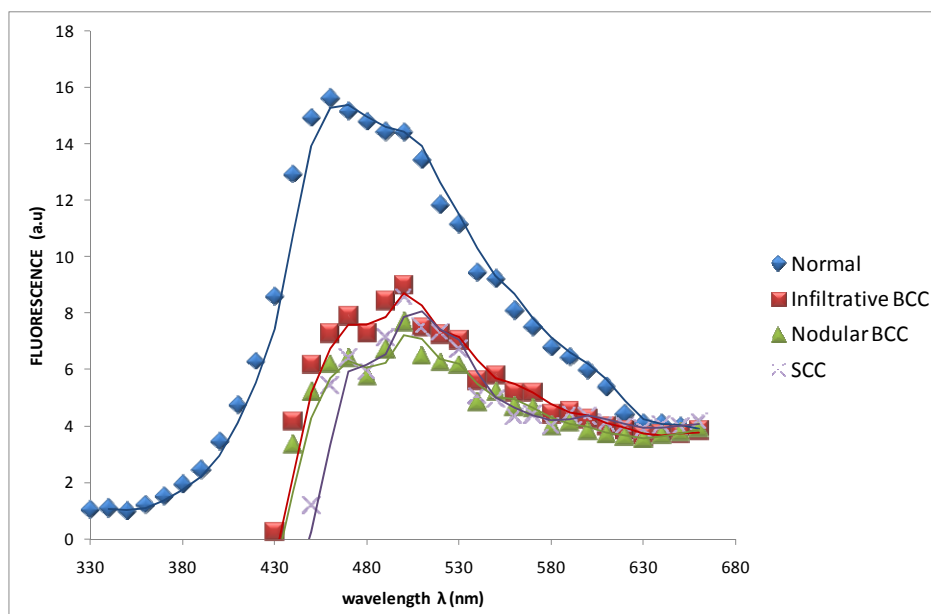




ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΕ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΤΟΥ LASER ΕΠΑΓΟΜΕΝΟΥ
ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ (L.I.F)»



Έλενα Ντάλλα

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Κα. Μακροπούλου Μυρσίνη

ΑΘΗΝΑ, ΜΑΡΤΙΟΣ 2011

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στον Τομέα φυσικής της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, με επιβλέπουσα την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα. Μυρσίνη Μακροπούλου και μέλη της τριμελούς επιτροπής τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Γκιντίδη Δρόσο από τον Τομέα των Μαθηματικών και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Παπαγιάννη Αλέξανδρο από τον τομέα της Φυσικής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κα. Μυρσίνη Μακροπούλου για όλη την υπομονή, βοήθεια και καθοδήγηση της καθόλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διπλωματικής εργασίας. Μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα επιστημονικό αντικείμενο που με ενδιαφέρει πάρα πολύ και με το οποίο σκοπεύω να ασχοληθώ και στις μεταπτυχιακές σπουδές μου το επόμενο ακαδημαϊκό έτος.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον κ. Δρόσο Γκιντίδη, ο οποίος συνέβαλε σημαντικά στο μαθηματικό κομμάτι αυτής της εργασίας και με βοήθησε να συνδυάσουμε τα μαθηματικά με τη φυσική όσο καλύτερα γίνεται. Είναι πολύ εποικοδομητικό να ενώνονται δύο επιστήμες και ιδιαίτερα όταν είναι τόσο άμεσα συνυφασμένες. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Αλέξανδρο Παπαγιάννη που δέχτηκε να αξιολογήσει και να συμμετάσχει στην τριμελή εξεταστική επιτροπή της παρούσης διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους φίλους μου που στάθηκαν δίπλα μου καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης αυτής της εργασίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στις μέρες μας είναι ευρέως γνωστό ότι τα laser διαδραματίζουν ένα πολύ σημαντικό ρόλο στο χώρο των βιολογικών επιστημών. Οι διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές τους είναι πολλές, σε πολλούς κλάδους όπως η οφθαλμολογία, η δερματολογία, η γυναικολογία, η ωτορινολαγγολογία και η γενική χειρουργική.

Στις τεχνικές φασματοσκοπίας laser περιλαμβάνονται η φασματοσκοπία διάχυτης ανάκλασης, η φασματοσκοπία Raman, η φασματοσκοπία υπερύθρου και η φασματοσκοπία του laser επαγόμενου φθορισμού. Εμείς ασχοληθήκαμε με την τελευταία τεχνική, όταν αυτή εφαρμόζεται σε ανθρώπινο δερματικό ιστό.

Στο πρώτο μέρος της εργασίας, δόθηκαν κάποιες βασικές πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της ακτινοβολίας laser στους βιολογικούς ιστούς και με τις κυρίως ιατρικές εφαρμογές των laser σε διάγνωση και θεραπεία. Επιπλέον, αναλύθηκε η βασική θεωρία της φασματοσκοπίας του laser επαγόμενου φθορισμού και εξηγήθηκε ο τρόπος αλληλεπίδρασης του φωτός με το δερματικό ιστό.

Στο δεύτερο μέρος της εργασίας, μελετήθηκαν αρχικά οι οπτικές ιδιότητες του δερματικού ιστού (απορρόφηση, σκέδαση). Πιο συγκεκριμένα, μελετήσαμε τις οπτικές ιδιότητες των δύο κύριων στρωμάτων του δερματικού ιστού, της επιδερμίδας και της δερμίδας. Λάβαμε υπόψιν μας την περίπτωση του υγιούς δερματικού ιστού και αυτού που πάσχει από τα πιο σημαντικά είδη του μη μελανωματικού καρκίνου (βασικοκυτταρικός, ακανθοκυτταρικός). Η μελέτη των οπτικών ιδιοτήτων είναι εξέχουσας σημασίας, διότι η διαφοροποίηση τους επιφέρει την διαφοροποίηση των φασμάτων φθορισμού των δερματικών δειγμάτων, από τα οποία φάσματα εξάγουμε χρήσιμες διαγνωστικές πληροφορίες.

Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε μία αναλυτική μαθηματική μέθοδος που περιγράφει την αλληλεπίδραση του φωτός με ένα δερματικό ιστό δύο στρωμάτων (επιδερμίδα και δερμίδα). Με τη μέθοδο αυτή ουσιαστικά προσομοιώσαμε την εξαγωγή φασμάτων φθορισμού από τη φασματοσκοπία του laser επαγόμενου φθορισμού όταν το μήκος κύματος διέγερσης είναι 337 nm. Χρησιμοποιήσαμε τις οπτικές ιδιότητες που είχαμε μελετήσει νωρίτερα και εφαρμόσαμε τη μέθοδο αυτή σε τρία διαφορετικά στάδια, ανάλογα με την περιοχή που βρισκόταν ο καρκίνος και το δερματικό στρώμα όπου γινόταν η μαθηματική προσομοίωση.

Ο τελικός σκοπός ήταν να παρατηρήσουμε τις διαφορές ανάμεσα σε όλα τα φάσματα φθορισμού που προέκυψαν από τους φυσιολογικούς και όλων των ειδών καρκινικούς ιστούς και να τα συγκρίνουμε με ήδη υπάρχοντα φάσματα φθορισμού που έχουν προκύψει από πειραματικές διαδικασίες.

ABSTRACT

Nowadays, it is widely known that lasers play a decisive role in the scientific field of biomedical sciences. They have many diagnostic and therapeutic applications in a variety of fields such as ophthalmology, dermatology, gynecology, otorhinolaryngology and general surgery.

There are a lot of techniques of laser spectroscopy such as Diffused Reflection Spectroscopy, Raman Spectroscopy, Infrared Spectroscopy and Laser Induced Fluorescence Spectroscopy (L.I.F). We examined the last technique, when applied at human skin tissue.

In the first part of our project we gave some basic information about how laser radiation affect on biological tissues and the medical applications of laser (diagnosis and treatment). In addition to this, we analyzed the main theory of Laser Induced Fluorescence Spectroscopy and we explained how light interact with skin tissue.

In the second part of our project we studied the optical properties of skin tissue (absorption, scattering). To be more specific, we studied the optical properties of the two main layers of skin tissue: epidermis and dermis. We took into consideration the case of normal skin tissue and the case in which non melanoma skin cancer (Basal Cell Carcinoma, BCC and Squamous Cell Carcinoma, SCC) is present. The study of the optical properties is of particular importance because their differentiation has as result the differentiation of the fluorescence spectra coming from skin samples. Then, we derive useful diagnostic information from these fluorescence spectra.

Afterwards, an analytical mathematical method was applied that describes the interaction of light with a two-layer skin tissue (epidermis and dermis). Through this method, we basically simulated the fluorescence spectra that we have when Laser Induced Fluorescence Spectroscopy is used after excitation at a wavelength of 337 nm. We used the optical properties we have studied earlier and we applied this method in three different stages, depending on the cancer region and the dermal layer in which mathematical simulation was taking place.

Our final aim was to observe the differences between all the fluorescence spectra that came from the normal and abnormal skin tissues and compare them with already existed fluorescence spectra coming through experimental procedures.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος - Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη.....	4
Abstract.....	5
Εισαγωγή.....	9

A' ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Επίδραση της ακτινοβολίας laser σε βιολογικούς ιστούς.....	13
1.1: Το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα, το φάσμα και οι ιδιότητες των laser.....	13
1.2: Βασικοί βιοφυσικοί μηχανισμοί δράσης.....	16
Κεφάλαιο 2: Εφαρμογές των laser σε διάγνωση και θεραπεία	21
2.1: Οφθαλμολογία – Διόρθωση των διαθλαστικών ανωμαλιών.....	21
2.2: Οπτική Τομογραφία (O.T).....	22
2.3: Lasers στη δερματολογία.....	23
2.3.1: Laser αργού στη θεραπεία ερυθροχρωματικών κηλίδων και άλλων αγγειακών ανωμαλιών του δέρματος.....	23
2.3.2: Το laser στη θεραπεία των χρωστικών δερματικών αλλοιώσεων.....	24
2.4: Φωτοδυναμική θεραπεία.....	25
2.5: Τεχνικές φασματοσκοπίας laser.....	27
Κεφάλαιο 3: Φασματοσκοπία του laser επαγόμενου φθορισμού (L.I.F).....	29
3.1: Βασική θεωρία.....	29
3.2: Φάσματα διέγερσης και εκπομπής – Πειραματική διάταξη.....	33
3.3: Εφαρμογές της φασματοσκοπίας του laser επαγόμενου φθορισμού.....	35
Κεφάλαιο 4: Αλληλεπίδραση του φωτός με το δερματικό ιστό.....	39
4.1: Εισαγωγή.....	39

4.2: Βασικές αλληλεπιδράσεις του φωτός με το δερματικό ιστό.....	40
4.3: Δομή δερματικού ιστού και μόρια που επηρεάζουν τις οπτικές του ιδιότητες.....	43

B' ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 5: Οπτικές ιδιότητες δερματικού ιστού (φυσιολογικού και καρκινικού).....	51
5.1: Εισαγωγή.....	51
5.2: Οπτικές ιδιότητες επιδερμίδας και δερμίδας.....	54
5.3: Οπτικές ιδιότητες καρκινικού δερματικού ιστού.....	62
5.3.1: Είδη δερματικού καρκίνου.....	62
5.3.2: Οπτικές ιδιότητες του βασικοκυτταρικού καρκίνου.....	66
5.3.3: Οπτικές ιδιότητες του ακανθοκυτταρικού καρκίνου.....	72
5.4: Σύγκριση οπτικών ιδιοτήτων φυσιολογικού – καρκινικού δερματικού ιστού.....	75
Κεφάλαιο 6: Εφαρμογή αναλυτικής μαθηματικής μεθόδου στη φασματοσκοπία του laser επαγόμενου φθορισμού σε δερματικό ιστό.....	81
6.1: Σκοπός εφαρμογής της μεθόδου.....	81
6.2: Περιγραφή της αναλυτικής μαθηματικής μεθόδου.....	83
6.3: Εφαρμογή της αναλυτικής μαθηματικής μεθόδου σε φυσιολογικό δερματικό ιστό και σε δερματικό ιστό με καρκίνο στην επιδερμίδα.....	90
6.4: Εφαρμογή της αναλυτικής μαθηματικής μεθόδου σε φυσιολογικό και καρκινικό δερματικό ιστό.....	96
6.5: Εφαρμογή της αναλυτικής μαθηματικής μεθόδου σε φυσιολογική και καρκινική επιδερμίδα.....	102

Κεφάλαιο 7: Σχολιασμός των αποτελεσμάτων της μαθηματικής μεθόδου και σύγκριση με γνωστά πειραματικά δεδομένα.....	107
7.1: Σχολιασμός αποτελεσμάτων.....	107
7.2: Σύγκριση με γνωστά πειραματικά δεδομένα.....	111

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα 1: Πρόγραμμα Mathematica για φυσιολογικό δερματικό ιστό και δερματικό ιστό με καρκίνο στην επιδερμίδα.....	121
Παράρτημα 2: Πρόγραμμα Mathematica για καρκινικό δερματικό ιστό (δερμίδα και επιδερμίδα).....	133
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ (Ξένη και Ελληνική).....	139

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετήθηκαν οι οπτικές ιδιότητες του δερματικού ιστού και των δύο κυρίων στρωμάτων του (επιδερμίδα και δερμίδα). Λάβαμε υπόψιν μας την περίπτωση που αυτός είναι υγιής και τις περιπτώσεις που αυτός έχει τα σημαντικότερα είδη του μη μελανωματικού δερματικού καρκίνου.

Στη συνέχεια εφαρμόσαμε μία αναλυτική μαθηματική μέθοδο που προσομοιώνει τα φάσματα φθορισμού από δερματικό ιστό (φυσιολογικό και μη) με σκοπό την εξαγωγή διαγνωστικών πληροφοριών.

Η εργασία είναι χωρισμένη σε δύο μέρη.

A ΜΕΡΟΣ

- Στο πρώτο κεφάλαιο παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της ακτινοβολίας laser στους βιολογικούς ιστούς.
- Στο δεύτερο κεφάλαιο περιλαμβάνονται κάποιες από τις σημαντικότερες εφαρμογές των laser σε διάγνωση και θεραπεία.
- Στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται μία αναλυτική περιγραφή της φασματοσκοπίας του laser επαγόμενου φθορισμού.
- Στο τέταρτο κεφάλαιο παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση του φωτός με το δερματικό ιστό.

B ΜΕΡΟΣ

- Στο πέμπτο κεφάλαιο μελετώνται οι οπτικές ιδιότητες του δερματικού ιστού (φυσιολογικού και καρκινικού).
- Στο έκτο κεφάλαιο γίνεται εφαρμογή αναλυτικής μαθηματικής μεθόδου στη φασματοσκοπία του laser επαγόμενου φθορισμού (L.I.F).
- Στο έβδομο κεφάλαιο σχολιάζονται τα αποτελέσματα της μαθηματικής μεθόδου που εφαρμόστηκε και συγκρίνονται με γνωστά πειραματικά δεδομένα.

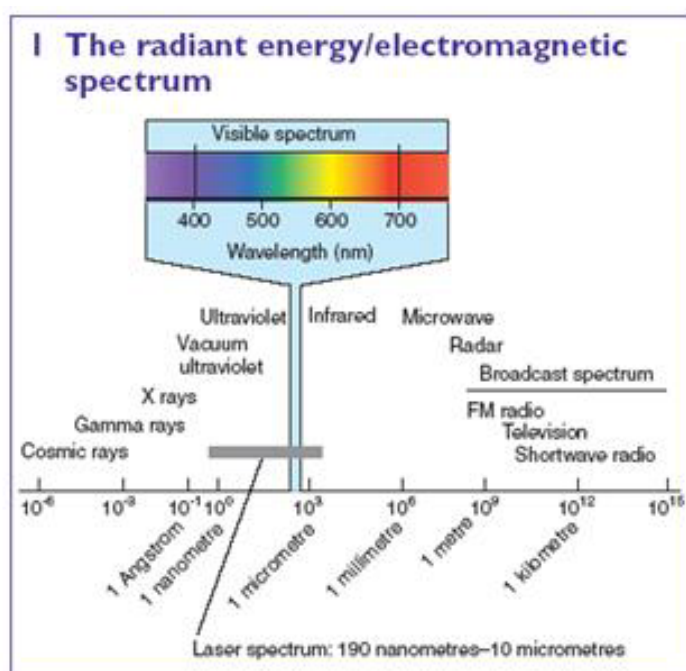
Α' ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ LASER ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ

1.1: ΤΟ ΗΛΕΚΤΡΟΜΑΓΝΗΤΙΚΟ ΦΑΣΜΑ, ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΚΑΙ ΟΙ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ LASER

Η αλληλεπίδραση του laser με τους βιολογικούς ιστούς είναι μια πολύπλοκη διαδικασία. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στο γεγονός ότι τα βιολογικά συστήματα είναι πολύπλοκα και οι παράμετροι που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη είναι πολλές.

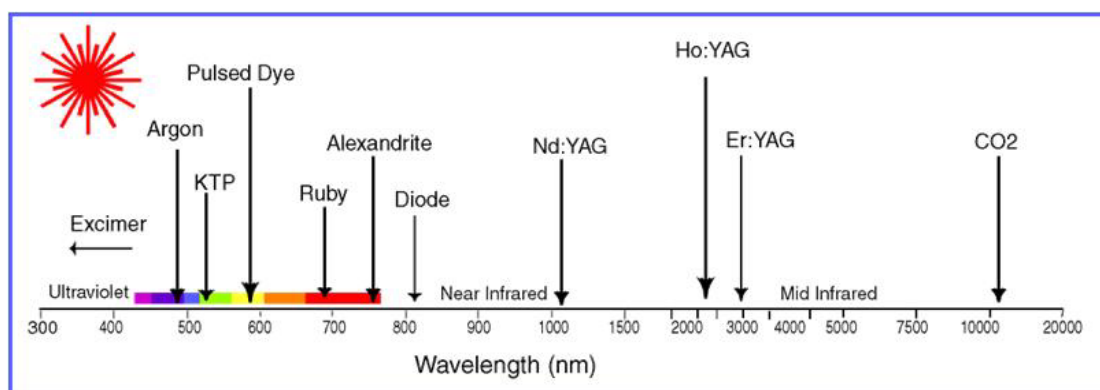
Στο παρακάτω σχήμα απεικονίζεται το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα. Ένα μόνο τμήμα του (190 nm – 10 μm), είναι το φάσμα όπου εκπέμπουν τα περισσότερα laser:



Εικόνα 1.1: Το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα και το φάσμα του laser.

Παρατηρούμε ότι το ορατό φάσμα της ακτινοβολίας (390 – 780 nm) αποτελεί ένα μόνο μέρος του φάσματος των laser. Έχουμε αρκετά laser στο υπεριώδες τμήμα (100 – 400 nm) στο υπέρυθρο (790 nm – 1 mm). Η χρήση του εκάστοτε laser εξαρτάται από το βιολογικό ιστό με τον οποίο θα γίνει η αλληλεπίδραση. Αυτό θα γίνει αργότερα περισσότερο κατανοητό όταν θα αναλυθούν οι βιοφυσικοί μηχανισμοί δράσης των laser. Υπάρχουν συγκριμένα

laser που χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα σε εφαρμογές στην ιατρική λόγω των σημαντικών ιδιοτήτων τους. Μερικά από αυτά είναι το laser CO₂, το ruby laser, το Er:YAG και το Nd:YAG όπως φαίνονται και στο σχήμα που ακολουθεί:



Εικόνα 1.2: Τα κυριότερα ιατρικά lasers σε συνάρτηση με το μήκος κύματος που εκπέμπουν.

Εφαρμογές των laser έχουμε στη χειρουργική, την οφθαλμολογία, την ενδοσκόπηση, τη δερματολογία, τη γυναικολογία και τη ωτορινολαρυγγολογία.

Σε αυτό το σημείο θα ήταν χρήσιμο να αναφερθούμε συνοπτικά στις ιδιότητες των laser: (1) μονοχρωματικότητα, (2) συμφωνία, (3) κατευθυντικότητα, (4) λαμπρότητα.

Μονοχρωματικότητα

Μονοχρωματική χαρακτηρίζεται η δέσμη του laser, η οποία αποτελείται από ένα μήκος κύματος ή από ένα στενό εύρος από μήκη κύματος. Αυτό είναι σε αντίθεση με τις συμβατικές πηγές φωτός, οι οποίες εκπέμπουν φως σε ένα πιο διευρυμένου εύρους μήκος κύματος. Για παράδειγμα, μια κανονική λάμπα φωτός εκπέμπει πιο πολύ στο ορατό και στο υπέρυθρο φάσμα.

Συμφωνία

Τα φωτεινά κύματα που προέρχονται από το laser είναι σε φάση. Αυτό το φαινόμενο το οποίο είναι μοναδική ιδιότητα των laser το ονομάζουμε συμφωνία, η οποία διακρίνεται σε χωρική και χρονική.

Κατευθυντικότητα

Τη δέσμη του laser χαρακτηρίζει η συγκεντρωτικότητα της. Έχει μικρή εκτροπή γωνίας και αυτό κάνει τη δέσμη του laser να μπορεί να εστιάζεται εύκολα. Η χρησιμότητα αυτού φαίνεται όταν πρέπει να εστιάσουμε τη δέσμη μέσα από τις οπτικές ίνες και να μεταφέρουμε τη δέσμη σε πολύ μακρινές αποστάσεις.

Λαμπρότητα

Ακόμη και ένα laser μικρής σχετικά ισχύος (π.χ. λίγα μW) έχει λαμπρότητα που είναι τάξεις μεγέθους μεγαλύτερη από αυτήν των λαμπρότερων συνήθων πηγών. Αυτό οφείλεται κυρίως στην υψηλή κατευθυντικότητα των δεσμών laser.

Υπάρχουν lasers στερεάς κατάστασης, χρωστικών ουσιών, αερίων και ημιαγωγών, τα οποία μπορεί να είναι συνεχή ή παλμικά με διάρκεια παλμού μs , ns , ps , fs , as .

1.2: ΒΑΣΙΚΟΙ ΒΙΟΦΥΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

Το βιολογικό αποτέλεσμα της δράσης των laser στους ιστούς εξαρτάται από:

- (1) Τις φυσικές παραμέτρους της ακτινοβολίας laser (μήκος κύματος, ενέργεια ή πυκνότητα ενέργειας, ισχύς ή πυκνότητα ισχύος και χρόνος έκθεσης στη ακτινοβολία).
- (2) Τις βιοφυσικές ιδιότητες ιστού-στόχου (οπτικές, θερμικές και μηχανικές ιδιότητες).

Οι βιοφυσικές ιδιότητες του ιστού-στόχου διακρίνονται σε **οπτικές ιδιότητες** (ανάκλαση, διάδοση, σκέδαση, φθορισμός, κβαντική απόδοση), σε **θερμικές ιδιότητες** (θερμική αγωγιμότητα, συντελεστής θερμικής διάχυσης, χρόνος θερμικής αποκατάστασης) και **μηχανικές ιδιότητες** (συντελεστής ανακλαστικότητας, σύσταση/φάση της έμβιας ύλης).

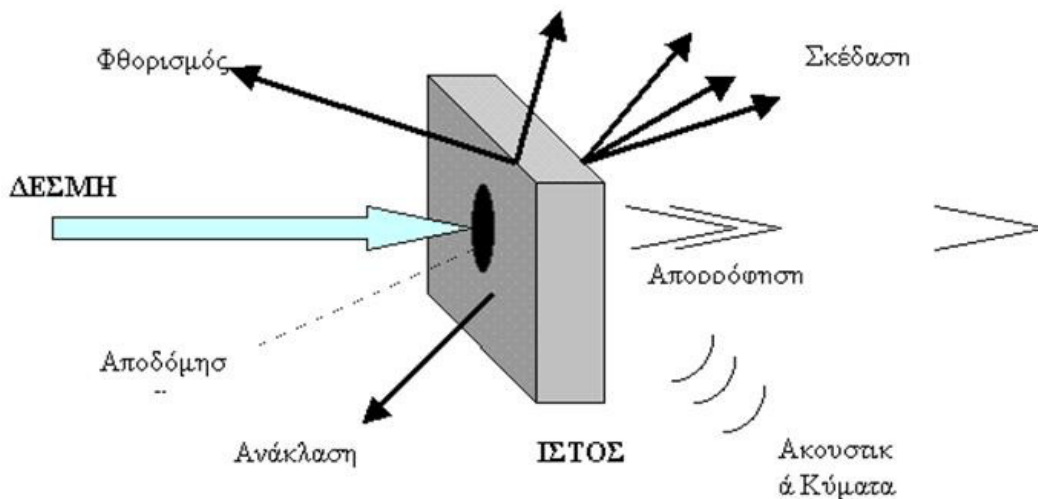
Για την κατανόηση της πρωταρχικής βιοφυσικής αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας laser με την έμβια ύλη (σε μοριακό ή κυτταρικό/πολυκυτταρικό επίπεδο) μελετάμε πρώτα το τι θα συμβεί όταν η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που εκπέμπεται από μια πηγή laser προσπέσει σε μια βιολογική δομή. Η ακτινοβολία laser τότε ή θα απορροφηθεί, είτε θα ανακλαστεί (κατοπτρικά ή σε τυχαίες διευθύνσεις), ή θα συμβεί ένας συνδυασμός των παραπάνω. Αν εισχωρήσει στον όγκο του ιστού, το βάθος διείσδυσης αυτής της ακτινοβολίας δεν μπορεί να είναι μεγάλο, συγκρινόμενο με το αντίστοιχο των ιοντιζουσών ακτινοβολιών που διαπερνούν όλο το ανθρώπινο σώμα (π.χ. στην ακτινογραφία ή την ακτινοσκόπηση).

Ανάλογα με τις οπτικές ιδιότητες του έμβιου στόχου θα έχουμε:

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

Κάποιες από τις μεθόδους αυτές θα συζητηθούν συνοπτικά και αργότερα.

Το σχήμα που ακολουθεί είναι μια αναπαράσταση των οπτικών ιδιοτήτων του ιστού-στόχου:



Εικόνα 1.3: Οπτικές ιδιότητες του ιστού-στόχου.

Τα φαινόμενα που δημιουργεί η ακτινοβολία laser στους ιστούς μπορούν να χωριστούν σε θερμικές και μη θερμικές διαδικασίες και σε καθεμιά από αυτές τις κατηγορίες υπάρχουν δύο κύριοι τρόποι δράσης:

- **Θερμικές διαδικασίες** - πήξη, ατμοποίηση.
- **Μη θερμικές διαδικασίες** - φωτομηχανικό φαινόμενο, φωτοχημικό φαινόμενο.

ΘΕΡΜΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ

ΠΗΞΗ

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

Η πήξη δεν είναι ένα κάψιμο με την κλασσική έννοια του όρου και η μόνη μακροσκοπικά παρατηρούμενη αλλαγή είναι μια λεύκανση της ακτινοβοληθείσας επιφάνειας. Αυτή η λεύκανση φανερώνει ανάκλαση όλων των ορατών μηκών κύματος του φωτός και προκαλείται από βασικές αλλαγές στη δομή του ιστού, κάτι που οδηγεί σε αυξημένη σκέδαση και πολλαπλές διαθλάσεις και ανακλάσεις της φωτίζουσας επιφάνειας.

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

ΑΤΜΟΠΟΙΗΣΗ

Όταν ο ιστός θερμαίνεται στους 100° μπορεί να συμβεί μια πιο δραματική αλλαγή φάσης. Αφού τα κύτταρα του σώματος μπορεί να θεωρηθεί ότι βρίσκονται κάτω από κανονικές συνθήκες πίεσης μίας ατμόσφαιρας, το νερό των κυττάρων θα αρχίσει να βράζει σε αυτή τη θερμοκρασία. Η μεταβολή του νερού σε ατμό δημιουργεί μία αύξηση του όγκου του κατά χίλιες φορές κι έτσι τα τοιχώματα των κυττάρων καταστρέφονται, με μορφή έκρηξης, που επιτρέπει στον ατμό να διαφύγει. Ο ιστός που υφίσταται την αποδόμηση με αυτόν τον τρόπο έχει επικρατήσει να λέγεται ότι «ατμοποιείται».

Το συνολικό αποτέλεσμα της αλλαγής φάσης λόγω του βρασμού είναι ότι η διάχυση της θερμότητας και επομένως η καταστροφή του ιστού, περιορίζεται λίγο-πολύ στο σημείο απορρόφησης της ακτινοβολίας laser. Όταν το νερό έχει εξαφανισθεί τελείως, η συνεχιζόμενη ακτινοβολία αυξάνει τη θερμοκρασία του υλικού πολύ γρήγορα, μέχρις ότου η θερμοκρασία φτάσει στους 300 ως 400°. Στο σημείο αυτό ο ιστός μαυρίζει, απανθρακώνεται και αρχίζει να παράγει ατμούς και καπνό. Πάνω από τους 500°, παρουσία ατμοσφαιρικού οξυγόνου, ο ιστός θα καεί και θα εξαχνωθεί.

ΜΗ ΘΕΡΜΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ

ΦΩΤΟΜΗΧΑΝΙΚΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ

Η παραγωγή μη θερμικών φωτομηχανικών φαινομένων περιορίζεται στις δέσμες υψηλής ισχύος και μικρής διάρκειας παλμών. Έχουμε μεγάλη πυκνότητα ισχύος ακτινοβολίας με επακόλουθο μια οπτικά δημιουργούμενη έκρηξη και παραγωγή ενός στιγμιαίου και τοπικά ιονισμένου πλάσματος. Αυτό το πλάσμα εκτονώνεται με ταυτόχρονη δημιουργία υδροδυναμικών, ακουστικών και κρουστικών κυμάτων και προκαλεί ρήξη μοριακών δεσμών και αποδόμηση. Οι κλινικές εφαρμογές που αξιοποιούν αυτή τη δράση είναι η φωτοδιαθλαστική

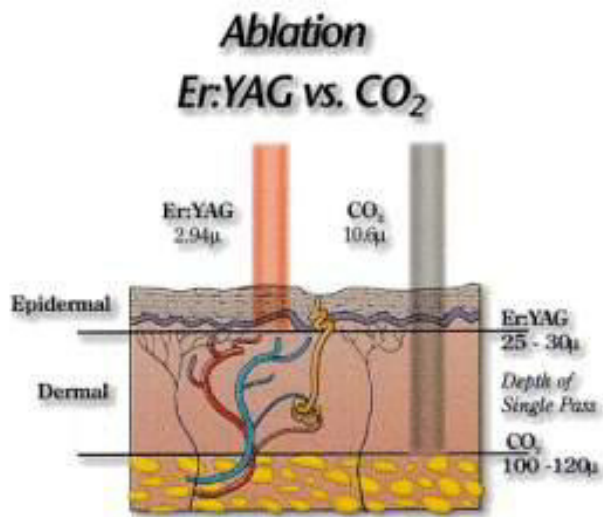
χειρουργική του οφθαλμού, η ενδοσκοπική λιθοτριψία και ορισμένοι τύποι χειρουργικών επεμβάσεων.

ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία laser, στην ορατή ή στην υπεριώδη περιοχή του φάσματος, απορροφάται από φυσικά ή «εξωγενή» χρωμοφόρα βιομόρια των ιστών και προκαλεί ηλεκτρονικές διεγέρσεις (μονοφωτονική διέγερση, πολυφωτονική διέγερση) με επακόλουθα φωτοβιοχημικά αποτελέσματα. Οι κυριότερες εφαρμογές είναι η φωτοδυναμική θεραπεία καρκινικών όγκων, η βιοδιέγερση για επούλωση πληγών και η φωτοδιάγνωση με laser.

Ανάλογα με την εκάστοτε κλινική εφαρμογή χρησιμοποιείται το κατάλληλο laser. Ενδεικτικά, το laser CO₂ (που εκπέμπει στα 10,6μm) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία τομών ή ατμοποίηση γιατί έχει μικρό βάθος καταστροφής· είναι δηλαδή ένα πολύ καλό χειρουργικό εργαλείο (το λεγόμενο «οπτικό» νυστέρι). Αντίθετα, το laser Er:YAG (που εκπέμπει στα 2,94μm) είναι ένα καλό αιμοστατικό εργαλείο.

Στην παρακάτω εικόνα παρατηρούμε ότι κατά την ακτινοβολήση του δέρματος με το laser Er:YAG η ισχυρή απορρόφηση του από το νερό επιτρέπει μεγάλη ακρίβεια στο βάθος αποδόμησης του που φτάνει τα 30μm. Το εύρος της θερμικής ζώνης περιορίζεται στα 5μm. Στην περίπτωση του laser CO₂ σε παλμική λειτουργία το βάθος αποδόμησης είναι μεγαλύτερο, 100-200μm, αλλά ο κίνδυνος της θερμικής καταστροφής των γειτονικών ιστών λόγω της θερμικής διάχυσης είναι μεγαλύτερος. Το εύρος της θερμικής ζώνης εκτείνεται στα 50-60μm.



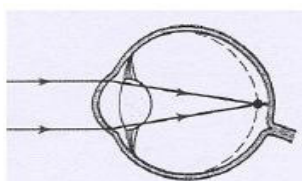
[Εικόνα 1.4:](#) Laser CO₂ και laser Er:YAG στο δέρμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ LASER ΣΕ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

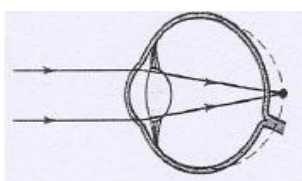
2.1: ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

Αυτή η εφαρμογή του laser είναι θεραπευτική. Στη διαθλαστική χειρουργική για τη θεραπεία της μυωπίας με laser ελαττώνουμε την κυρτότητα του κερατοειδούς προκειμένου να αυξηθεί η ικανότητα εστίασης του ματιού. Οι εικόνες που εστιάζονται μπροστά ή πίσω από τον αμφιβληστροειδή (μυωπία και υπερμετρωπία αντίστοιχα) λόγω του σχήματος του βολβού ή λόγω έλλειψης κυρτότητας του κερατοειδή μεταφέρονται, μετά την επέμβαση, πιο κοντά ή απευθείας επάνω στον αμφιβληστροειδή.

- Ένα μυωπικό (κοντινής οράσεως) μάτι έχει πολύ μεγάλη ακτίνα καμπυλότητας. Αντί να εστιάζονται στον αμφιβληστροειδή, οι εικόνες προβάλλονται μπροστά από αυτόν, με αποτέλεσμα η όραση να γίνεται θολή.
- Ένα υπερμετρωπικό (μακρινής οράσεως) μάτι έχει πολύ μικρή ακτίνα καμπυλότητας. Αντί να εστιάζονται στον αμφιβληστροειδή, οι εικόνες προβάλλονται πίσω από αυτόν, με αποτέλεσμα η όραση να γίνεται θολή.
- Ο αστιγματισμός παρατηρείται όταν ο κερατοειδής είναι πιο κυρτός προς τη μία πλευρά του από ότι προς την άλλη με αποτέλεσμα το φως που περνά μέσα από αυτόν να διαχέεται.



Εικόνα 2.1: Μάτι με μυωπία. (http://www.physics.ntua.gr/~mmakro/index_files/LaserBiophysics-2008_Ophthalmology.pdf)



Εικόνα 2.2: Μάτι με υπερμετρωπία. (http://www.physics.ntua.gr/~mmakro/index_files/LaserBiophysics-2008_Ophthalmology.pdf)

2.2: ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (Ο.Τ)

Η Οπτική Τομογραφία είναι μία διαγνωστική εφαρμογή. Μια φωτεινή πηγή φωτίζει ένα αντικείμενο σε ένα σημείο της επιφάνειάς του, το φως ανακλάται ή εν γένει σκεδάζεται από το υλικό και μια συστοιχία ανιχνευτών μετρά την ένταση του σκεδαζόμενου φωτός. Η κατανομή του σκεδαζόμενου φωτός, όπως καταγράφεται από τους ανιχνευτές, δίνει μια εικόνα της διαπερατότητας του αντικειμένου στη συγκεκριμένη διάταξη πηγής-ανιχνευτή. Η οπτική τομογραφική απεικόνιση επιτυγχάνεται με τη χωρική καταγραφή των οπτικών μέσα σε όλο τον όγκο του υπό εξέταση ιστού.

Σε αυτή την τεχνική, υπέρυθρο φως με μήκη κύματος στην περιοχή 650 nm – 900 nm, χρησιμοποιείται για να ακτινοβολήσει μέσα υψηλής σκέδασης. Η ΟΤ χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το ορατό και υπέρυθρο φως για την διάγνωση και θεραπεία βιολογικών ιστών. Παραδείγματα εφαρμογών είναι: η οπτική παρακολούθηση της οξυγόνωσης του αίματος, η ανίχνευση εσωτερικής αιμορραγίας, η απεικόνιση των λειτουργιών δράσης του εγκεφάλου, η διάγνωση της ασθένειας Alzheimer και η διάγνωση αρθρίτιδας ή καρκίνου. Αυτές οι εφαρμογές βασίζονται στο γεγονός ότι αυτή η ποικιλία των ασθενειών επιφέρει αλλαγές στις οπτικές ιδιότητες των «άρρωστων» βιολογικών ιστών, οι οποίες θα διαφέρουν από τα υγιή μέρη του βιολογικού ιστού και μπορούν να ανιχνευτούν με αυτή τη μέθοδο απεικόνισης.

Αυτή η μέθοδος βασίζεται σε μοντέλα τα οποία περιέχουν πειραματικά δεδομένα οπτικών ιδιοτήτων και με υπολογισμούς «μαντεύουν» τις οπτικές ιδιότητες του μέσου που εξετάζουν και εμφανίζουν τα αποτελέσματα ως εικόνα. Είναι προφανές ότι η σωστή επικοδόμηση της εικόνας εξαρτάται κατά πολύ από την ακρίβεια του μοντέλου που χρησιμοποιείται. Οι περισσότεροι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται τώρα, βασίζονται στη γενική εφαρμογή της εξίσωσης της μετάδοσης της ακτινοβολίας μετά από διάχυση για συγκεκριμένες μόνο περιπτώσεις. Σε σημεία του ιστού όπου π.χ. υπάρχει μεγάλη σκέδαση και πολύ μικρή απορρόφηση ή και το αντίθετο, δεν μπορούν να εφαρμοστούν οι γνωστοί αλγόριθμοι με απόλυτη ακρίβεια. Για αυτό το λόγο, γίνονται μελέτες σε όλο τον κόσμο για τη βελτίωση των αλγορίθμων.

2.3: LASERS ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

2.3.1: LASER ΑΡΓΟΥ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΧΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΚΗΛΙΔΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Οι ερυθροχρωματικές κηλίδες ή σπίλοι είναι ένα ροζ, κόκκινο ή πορφυρό εκ γενετής σημάδι το οποίο γίνεται εντονότερο με την ηλικία και το δέρμα συχνά αναπτύσσει μια οζώδη επιφανειακή υφή.

Το laser αργού παράγει μπλε-πράσινο σύμφωνο φως σε έξι μήκη κύματος, αλλά το 80% της ενέργειας του είναι στα 488 και 514nm. Αυτό το μπλε-πράσινο φως laser απορροφάται από το συμπληρωματικό του χρώμα, το κόκκινο και υπάρχει σημαντική απορρόφηση από την αιμοσφαιρίνη. Η θεραπεία των ερυθροχρωματικών κηλίδων με το laser αργού εξαρτάται από την απορρόφηση του μπλε-πράσινου φωτός, το οποίο περνά μέσα από τη διάφανη επιδερμίδα με ελάχιστη απορρόφηση και ελάχιστη θερμική βλάβη. Η ενέργεια του laser απορροφάται έτσι από την αιμοσφαιρίνη μέσα στο δίκτυο των τριχοειδών αγγείων, προκαλώντας έτσι θερμική βλάβη και θρόμβωση.

Η επιδερμίδα δεν είναι εντελώς διαφανής στο φως του laser αργού και έτσι υφίσταται κάποιες βλάβες. Μπορεί να σχηματιστούν φυσαλίδες με υγρό. Σχηματίζεται μια ελαφρά εσχάρα η οποία πίπτει έπειτα από 10-14 μέρες αφήνοντας τη θεραπευμένη περιοχή κόκκινη, το δε χρώμα ξεθωριάζει σε 15 μήνες περίπου. Τα δευτερεύοντα στοιχεία του δέρματος δε βλάπτονται σημαντικά και βοηθούν στην αποκατάσταση της επιδερμίδας στην κανονική της μορφή.

Φαίνεται ότι τα σκοτεινά πορφυρά σημάδια αποκρίνονται καλύτερα από τα φωτεινά ροζ σημάδια. Δεδομένου ότι τα σημάδια τείνουν να σκουραίνουν με την ηλικία, φαίνεται ότι τα αποτελέσματα θα έτειναν προς το καλύτερο σε ηλικιωμένους ασθενείς και τελικά η πιθανότητα επιτυχίας είναι αυξημένη σε μεγαλύτερη ηλικία με όλους τους τύπους ερυθροχρωματικών κηλίδων. Τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι καλά στην ηλικία των 17 χρόνων περίπου, αλλά κάτω από αυτήν την ηλικία, ιδιαίτερα δε κάτω από την ηλικία των 10 χρόνων, τα αποτελέσματα είναι πολύ λιγότερο προβλέψιμα. Επίσης, η θεραπεία είναι περισσότερο αποτελεσματική στις αλλοιώσεις του προσώπου σε σχέση με εκείνες του κορμού ή των άκρων.

2.3.2: ΤΟ LASER ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΧΡΩΣΤΙΚΩΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ

Το laser ρουβιδίου ήταν το πρώτο laser που διερευνήθηκε στο χώρο της δερματολογίας, αλλά τώρα έχει αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό στις περισσότερες δερματολογικές περιπτώσεις από τα πιο εύχρηστα lasers συνεχούς λειτουργίας. Εντούτοις, χρησιμοποιείται ακόμα ευκαιριακά στη θεραπεία κάποιων χρωστικών αλλοιώσεων και στο χειρισμό μερικών μπλε και μαύρων τατουάζ.

Για την αφαίρεση των τατουάζ έχουν χρησιμοποιηθεί και το laser αργού και το laser CO₂, σε μικρότερο δε βαθμό το παλμικό laser ρουβιδίου για αφαίρεση μπλε και μαύρων τατουάζ. Αν και υπάρχει πιθανά μια χρωμοεπιλεκτική απορρόφηση του laser αργού, φαίνεται να είναι πολύ μικρή και έτσι και τα δύο lasers χρησιμοποιούνται για να αφαιρεθεί με ακρίβεια το δέρμα ως τη στοιβάδα της χρωστικής ουσίας του τατουάζ, με αποτέλεσμα να καταστραφεί αυτή η χρωστική.

Έχουν περιγραφεί πολλές τεχνικές. Σε όλες το laser χρησιμοποιείται για να αφαιρεθεί το δέρμα κατά στρώματα. Μετά από κάθε ακτινοβολήση με το laser, το δέρμα που έχει καταστραφεί και η ουλή σφουγγίζονται έτσι ώστε να εκτεθεί στην ακτινοβολία το επόμενο στρώμα δέρματος και τελικά η χρωστική η οποία αφαιρείται με αυτόν τον τρόπο. Μερικοί αφαιρούν την αλλοίωση σε λωρίδες και άλλοι προσπαθούν να αφαιρούν ένα μέρος της χρωστικής στην πρώτη συνεδρία.

2.4: ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η μέθοδος αυτή (PhotoDynamic Therapy, PDT), η οποία έχει πολλές κλινικές εφαρμογές, αφορά τη θεραπεία καρκίνου πολλών τύπων. Είναι η πρώτη θεραπεία που εφαρμόστηκε για θεραπεία καρκίνου πριν από 100 χρόνια. Περιλαμβάνει φωτοακτινοβόληση και τα αποτελέσματα της είναι μέχρι στιγμής πολύ ενθαρρυντικά. Έχει εφαρμοστεί κυρίως σε κύστες, όγκους στο μαστό, στο γαστρεντερικό σύστημα, στους πνεύμονες, σε δερματικές μεταστάσεις και στη γυναικολογία.

Θα περιγράψουμε με συντομία τον τρόπο δράσης της. Μία φωτοευαίσθητοποιός ουσία, π.χ. η HPD, δηλαδή το παράγωγο της αιματοπορφυρίνης, χορηγείται ενδοφλεβίως στον ασθενή σε δόση των 3 mg kg^{-1} . Μετά την ένεση, η ουσία αυτή κατανέμεται αρχικά παντού στο σώμα του ασθενή, αλλά μετά κατακρατείται εκλεκτικά στους κακοήθεις όγκους. Έτσι περίπου την τρίτη μέρα μετά την ένεση το HPD έχει πλέον απομακρυνθεί από τους κανονικούς ιστούς, αλλά παραμένει ακόμα στους νεοπλασματικούς. Σε αυτό το στάδιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε για διάγνωση είτε για θεραπεία καρκινικών όγκων. Αν ο όγκος που περιέχει HPD εκτεθεί σε μπλε φως, εκπέμπει λόγω φθορισμού κόκκινο φως, επιτρέποντας έτσι την αναγνώρισή του. Εάν ο όγκος εκτεθεί σε κόκκινο φως, μήκους κύματος 630 nm , παράγεται μονήρες οξυγόνο, λόγω μεταφοράς ενέργειας από το διεγερμένο μόριο της πορφυρίνης, το δε οξυγόνο αυτό είναι κυτταροτοξικό και προκαλεί καταστροφή του καρκινικού όγκου, χωρίς να βλάψει τους γύρω φυσιολογικούς ιστούς, οι οποίοι δεν περιέχουν HPD.

Με το πέρασμα των χρόνων χρησιμοποιήθηκαν πολλές πηγές ερυθρού φωτός. Στην αρχή οι πιο εύκολα διαθέσιμες, όπως προβολέας διαφανειών και λυχνίες τόξων αερίου ξένου με ή χωρίς φίλτρο. Τα τελευταία όμως χρόνια είναι διαδομένο ευρύτατα το laser χρωστικής αντλούμενο από laser αργού, σαν η καλύτερη διαθέσιμη πηγή φωτός. Το σύμφωνο φως ενός laser αργού διεγείρει χρωστική ροδαμίνης για να παράγει επίσης σύμφωνο φως στο επιθυμητό μήκος κύματος, το οποίο προς το παρόν είναι 630 nm . Με ένα laser αργού των 20 W μπορεί να πάρει κανείς $4\text{-}5 \text{ W}$ ερυθρού φωτός το οποίο μπορεί να οδηγηθεί σε μία ως πέντε εύκαμπτες οπτικές ίνες. Μία εναλλακτική πηγή φωτός που έχει μελετηθεί είναι το laser ατμών χρυσού, το οποίο είναι ένα παλμικό laser που παράγει φως στα 628 nm .

Η PDT έχει χρησιμοποιηθεί σε άτομα με καρκίνο για να τους βοηθήσει να ζήσουν περισσότερο και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους. Παρά το γεγονός ότι η PDT δουλεύει και δεν προκαλεί μακροχρόνια προβλήματα, δεν χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία του καρκίνου σήμερα. Όμως, προσφέρεται σε ορισμένα κέντρα θεραπείας και μελετάται σε πολλές κλινικές δοκιμές. Όλο και

περισσότερο αναγνωρίζεται ευρέως ως μια πολύτιμη θεραπευτική επιλογή για εντοπισμένο καρκίνο (καρκίνο που δεν έχει εξαπλωθεί μακριά από όπου ξεκίνησε). Η PDT χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία προκαρκινικού δέρματος και δοκιμάζεται στα προκαρκινικά στάδια στο στόμα, το λάρυγγα και αλλού. Τρεις φωτοευαισθητοποιητές παράγοντες σήμερα έχουν εγκριθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες από την υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία ορισμένων μορφών καρκίνου ή προ-καρκίνου (Porfimer sodium, Aminolevulinic acid (ALA), Methyl ester of ALA).

2.5: ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ LASER

Οι οπτικές φασματοσκοπικές τεχνικές διάγνωσης έχουν ως αρχή ότι το ιδιαίτερο οπτικό φάσμα κάθε ιστού παρέχει πληροφορίες για τη λειτουργική και δομική του κατάσταση. Έτσι οι αντίστοιχες τροποποιήσεις των οπτικών σημάτων διαμορφώνουν τα φασματικά «δακτυλικά αποτυπώματα», τα οποία επιτρέπουν το χαρακτηρισμό ενός ιστού σε σχέση με τις παθολογικές καταστάσεις του, τις κακοήθειες ή τις φλεγμονές του.

Για την οπτική αναγνώριση των μη υγιών ιστών χρησιμοποιείται ένας αριθμός από τεχνικές φασματοσκοπίας με laser:

1. Φασματοσκοπία laser επαγόμενου φθορισμού (Laser Induced Fluorescence Spectroscopy, L.I.F)

Η τεχνική έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να επιτρέπει απευθείας κλινικές μελέτες. Επίσης, είναι αρκετά ευαίσθητη, μειώνοντας έτσι το χρόνο εφαρμογής και επομένως το χρόνο εξέτασης.

2. Φασματοσκοπία διάχυτης ανάκλασης (Diffused Reflection Spectroscopy)

Η ελαστική φασματοσκοπία σκέδασης περιλαμβάνει στον ευρύτερο καθορισμό της όλους τους τύπους τεχνικών ανάκλασης και διαπερατότητας υιοθετώντας το ελαστικά σκεδαζόμενο φως. Η μέθοδος διάχυτης ανάκλασης είναι πολύ καλή στο να εξετάζει αλλαγές πυκνότητας στον υπό εξέταση ιστό. Τέτοιες αλλαγές μπορεί να οφείλονται είτε στα διαφορετικά συστατικά των ιστών, είτε σε αλλαγές της γεωμετρίας τους.

3. Φασματοσκοπία Raman (Raman Spectroscopy)

Η φασματοσκοπία Raman είναι ειδική φασματοσκοπική τεχνική που εφαρμόζεται για την έρευνα και μελέτη στοιχείων και πληροφοριών που αφορούν τη δομή των μορίων, των ιόντων, καθώς και των κρυστάλλων. Με την τεχνική αυτή είναι δυνατός ο χαρακτηρισμός των μορίων διαφόρων χαρακτηριστικών ομάδων των οργανικών χημικών ουσιών. Επίσης, η τεχνική αυτή εφαρμόζεται παράλληλα ή και εναλλακτικά με τη φασματοσκοπία υπερύθρου, κυρίως με σκοπό να αποφύγουμε την ύπαρξη φθορισμού στη μελέτη μας.

Τα μήκη κύματος των φωτονίων της συχνότητας μετατόπισης κατά Raman περιέχουν πληροφορίες σχετικά με το είδος των μορίων του δείγματος. Όταν εφαρμόζεται σε ιστούς, οι πληροφορίες μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό της νόσου.

Η φασματοσκοπία Raman είναι κατάλληλη για μικρά μεγέθη δειγμάτων ιστού και παρέχει ακριβείς πληροφορίες σχετικά με τα μόρια που υπάρχουν στον ιστό, δείχνοντας λεπτομερή φασματοσκοπικά

χαρακτηριστικά. Ωστόσο, ο έλεγχος εξοπλισμού της μέτρησης εξακολουθεί να είναι δύσκολος.

4. Φασματοσκοπία υπερύθρου (Infrared Spectroscopy)

Η φασματοσκοπία υπερύθρου στηρίζεται στην αλληλεπίδραση της ύλης με το υπέρυθρο φως. Η αλληλεπίδραση αυτή προκαλεί αλλαγές στη διπολική ροπή του μορίου, που μελετάται δημιουργώντας δονήσεις. Οι δονήσεις αυτές, που εμφανίζονται σε ένα φάσμα υπερύθρου, μπορούν να μας δώσουν την ταυτότητα των χημικών ειδών που υπάρχουν στο δείγμα. Συνήθως μετράται η απορρόφηση του φωτός από το δείγμα σε σχέση με συχνότητα η οποία εκφράζεται από το νόμο των Beer-Lambert.

Οι φασματοσκοπίες Raman και υπερύθρου παρέχουν συγκριτικά περισσότερες πληροφορίες για τα μόρια που περιέχονται στο υπό εξέταση δείγμα. Από την άλλη μεριά όμως, δεν έχουν μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό όσον αφορά τη διάγνωση ιστών και παρουσιάζουν κάποια προβλήματα στις “in vivo” μετρήσεις.

Είναι σαφές ότι αυτές οι διαγνωστικές μέθοδοι στηρίζονται στους βασικούς μηχανισμούς της οπτικής που διέπει έναν ιστό, όπως καθορίζεται από την απορρόφηση και τις παραμέτρους σκέδασης. Ένα ουσιαστικό μέρος των διαγνωστικών μεθόδων στον υπό εξέταση ιστό στηρίζεται, επομένως, στις μεταβολές των οπτικών ιδιοτήτων του ιστού.

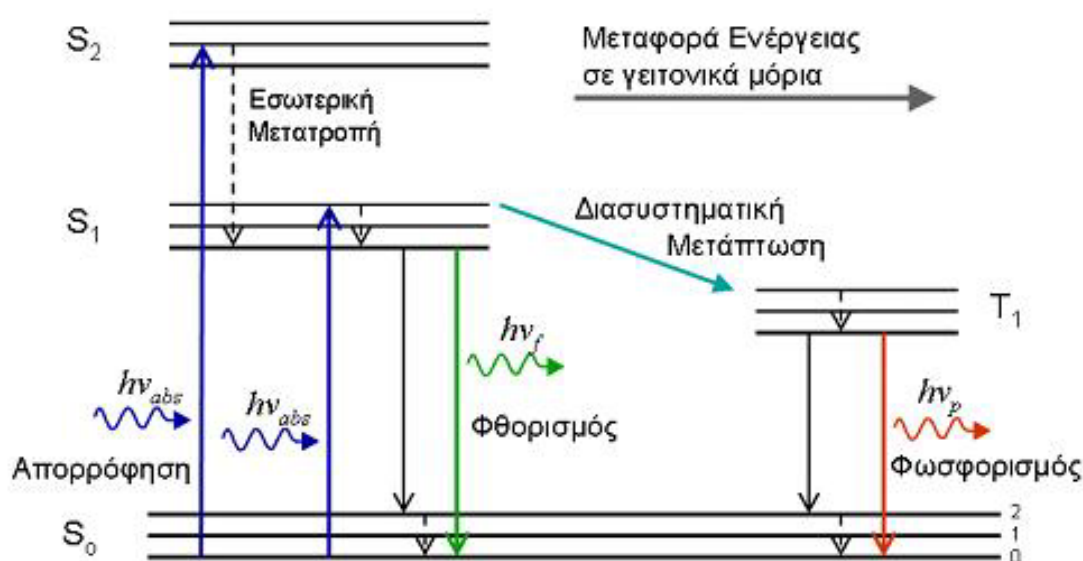
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΤΟΥ LASER ΕΠΑΓΟΜΕΝΟΥ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ (L.I.F)

3.1: ΒΑΣΙΚΗ ΘΕΩΡΙΑ

Η φασματοσκοπία του laser επαγόμενου φθορισμού (Laser Induced Fluorescence, LIF) θα αναλυθεί ξεχωριστά από τις υπόλοιπες μεθόδους εφαρμογών των laser επειδή είναι αυτή που θα μελετήσουμε και μας ενδιαφέρει περισσότερο.

Κατά καιρούς, όπως ειπώθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, διάφορες φασματοσκοπικές μέθοδοι έχουν διερευνηθεί ως εργαστηριακά εργαλεία μελέτης των ανθρώπινων ιστών, φυσιολογικών και παθολογικών. Ανάμεσα σ' αυτές η φασματοσκοπία με τη μέθοδο του laser επαγόμενου φθορισμού έχει αρχίσει πολύ πρόσφατα να εφαρμόζεται κλινικά, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Η μέθοδος αυτή βασίζεται σε διαδικασίες απορρόφησης-διέγερσης που απεικονίζονται στο παρακάτω διάγραμμα, γνωστό ως διάγραμμα Jablonski:



Εικόνα 3.1: Διάγραμμα Jablonski.

Η θεμελιώδης ηλεκτρονική ενεργειακή στάθμη του μορίου, καθώς και η πρώτη και η δεύτερη ενεργειακή στάθμη του συμβολίζονται με S_0 , S_1 και S_2 αντίστοιχα. Σε αντίθεση με τα άτομα, στα μόρια κάθε ηλεκτρονική στάθμη χωρίζεται σε πολλές ταλαντωτικές στάθμες (δονητικά επίπεδα), που με τη σειρά τους μπορούν να χωριστούν περαιτέρω σε περιστροφικές στάθμες (περιστροφικά επίπεδα). Για πολύ

μεγάλα οργανικά μόρια, οι αποστάσεις μεταξύ αυτών των σταθμών είναι μικρές και υπάρχει μεγάλη αλληλοεπικάλυψη των σταθμών, λόγω των μοριακών αλληλεπιδράσεων. Με T_1 συμβολίζεται η τριπλή (triplet) κατάσταση του μορίου, ενώ οι καταστάσεις S_0 , S_1 και S_2 είναι μονήρεις (singlet) καταστάσεις.

Η διαφορά αυτών των δύο καταστάσεων είναι ότι στη μονήρη κατάσταση τα ηλεκτρόνια έχουν αντιπαράλληλη ιδιοστροφορμή (spin), ενώ στην τριπλή έχουν παράλληλη ιδιοστροφορμή. Επομένως, η αποδιέγερση του ηλεκτρονίου από μία διεγερμένη μονήρη κατάσταση στη θεμελιώδη δεν απαιτεί αλλαγή της ιδιοστροφορμής του, κάτι που είναι απαραίτητο για την αποδιέγερση από μία τριπλή κατάσταση. Το οξυγόνο αποτελεί εξαίρεση των παραπάνω, όντας μία από τις σπάνιες ενώσεις οι οποίες στη βασική τους κατάσταση βρίσκονται στην τριπλή στάθμη, ενώ όταν διεγερθούν μεταβαίνουν στην, πολύ σημαντική για τη φωτοδυναμική θεραπεία, μονήρη κατάσταση.

Όταν ένα φωτόνιο προσπίπτει πάνω σε ένα μόριο, το οποίο βρίσκεται στη θεμελιώδη στάθμη και δεν υπάρχει διεγερμένη κατάσταση του μορίου που να αντιστοιχεί στην ενέργεια του εισερχόμενου φωτονίου, τότε το φωτόνιο απλώς σκεδάζεται. Το μόριο έχει παραμείνει στη θεμελιώδη στάθμη, ενώ το φωτόνιο έχει αλλάξει τη διεύθυνση του, αλλά έχει την ίδια ενέργεια και πόλωση. Όμως, όταν το προσπίπτον φωτόνιο έχει ενέργεια που να αντιστοιχεί στην ενεργειακή διαφορά μεταξύ της θεμελιώδους και μιας διεγερμένης κατάστασης του μορίου, τότε έχουμε απορρόφηση του προσπίπτοντος φωτονίου.

Σύμφωνα με το διάγραμμα Jablonski (που παρατίθεται παραπάνω), όταν ένα βιομόριο απορροφά ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία συγκεκριμένου μήκους κύματος, ηλεκτρόνια του διεγείρονται από τη θεμελιώδη σε διεγερμένη στάθμη. Κατά την αποδιέγερση μια από τις πιθανές διαδικασίες είναι ακτινοβολητική διαδικασία και οδηγεί σε εκπομπή φωτονίων μικρότερης φυσικά ενέργειας και επομένως μεγαλύτερου μήκους κύματος (**φθορισμός**). Ο μέσος χρόνος παραμονής του ηλεκτρονίου στην στάθμη S_1 και κατ' επέκταση ο μέσος χρόνος ζωής της πρώτης διεγερμένης κατάστασης του μορίου είναι σχετικά μικρός (ps-ns). Μετά την πάροδο αυτού του χρονικού διαστήματος το ηλεκτρόνιο αποδιεγείρεται, χάνει την επιπλέον ενέργεια του και επιστρέφει στη θεμελιώδη κατάσταση S_0 . Η αποδιέγερση αυτή γίνεται με τέσσερις διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα παράλληλα, με διαφορετική όμως ενεργό διατομή (κβαντική απόδοση). Οι διαδικασίες αυτές είναι:

1. **Ο φθορισμός** με αποβολή φωτονίου χαμηλότερης ενέργειας και μεγαλύτερου μήκους κύματος.

Το διεγερμένο μόριο που βρίσκεται σε κάποιο δονητικό επίπεδο της μονήρους στάθμης (S_1 , S_2) μεταβαίνει σε ένα δονητικό επίπεδο της βασικής μονήρους στάθμης S_0 , με εκπομπή ενός φωτονίου. Η ενέργεια του φωτονίου και άρα το μήκος κύματος της παραγόμενης ακτινοβολίας,

καθορίζεται από την ενεργειακή διαφορά μεταξύ της διεγερμένης και του δονητικού επιπέδου της βασικής ηλεκτρονικής κατάστασης. Η διάρκεια ζωής του φθορισμού είναι της τάξης των ns. Κατόπιν, μέσω απόσβεσης και χωρίς εκπομπή ακτινοβολίας, το μόριο επιστρέφει στο χαμηλότερο δονητικό επίπεδο της βασικής κατάστασης σε χρονική διάρκεια της τάξης των ps.

Εξαιτίας της απώλειας ενέργειας κατά την παραμονή του μορίου στη διεγερμένη κατάσταση, η εκπεμπόμενη ενέργεια (φθορισμός) είναι μεγαλύτερου μήκους κύματος σε σχέση με την απορροφηθείσα ενέργεια (μετατόπιση Stokes). Αυτή η αποδιέγερση μπορεί να γίνει σε οποιοδήποτε ταλαντωτικό ή περιστροφικό επίπεδο της S_0 . Συνεπώς, τα εκπεμπόμενα φωτόνια θα έχουν μια πλατιά φασματική κατανομή. Το φάσμα φθορισμού (η κατανομή της έντασης της ακτινοβολίας φθορισμού για κάθε μήκος κύματος) εκφράζει τις διαφορετικές πιθανές μεταβάσεις από τη μονήρη διεγερμένη κατάσταση (S_1 , S_2) στα διάφορα δονητικά επίπεδα της μονήρους βασικής ηλεκτρονικής κατάστασης S_0 . Η σχετική πιθανότητα να συμβεί κάποια από τις πιθανές διαδρομές διαφέρει από μόριο σε μόριο και εξαρτάται όχι μόνο από τη δομή του, αλλά και από το τοπικό του περιβάλλον.

2. Η εσωτερική μετατροπή (internal conversion) .

Αυτή η διαδικασία συμβαίνει όταν ένα μόριο βρεθεί σε μια δονητική-περιστροφική κατάσταση της S_1 ή της S_2 και αποδιεγερθεί, χωρίς εκπομπή ακτινοβολίας, κυρίως μέσω κρούσεων, στην χαμηλότερη δονητική κατάσταση της S_1 . Η χρονική διάρκεια του φαινομένου είναι μερικά ps. Η μεγάλη πυκνότητα δονητικών και περιστροφικών καταστάσεων προκαλεί αυτή την πολύ γρήγορη αποδιέγερση.

3. Η αποβολή ηλεκτρονίου και ο σχηματισμός κατιόντος A^+ . Είναι διαδικασία με μικρή κβαντική απόδοση.

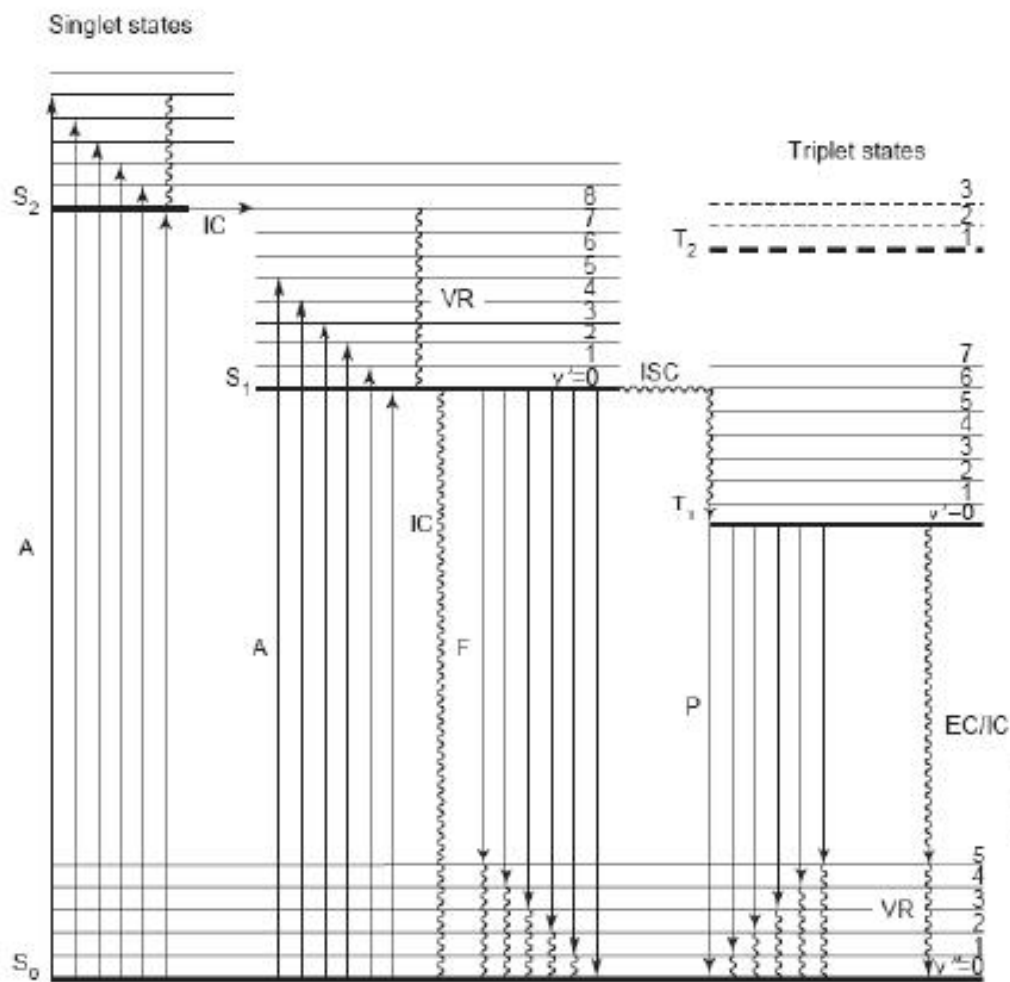
4. Μετάβαση στην τριπλά διεγερμένη κατάσταση T [intersystem crossing (isc)], με ταυτόχρονη αντιστροφή του spin του.

Το διεγερμένο μόριο μπορεί να μεταβεί από τη μονήρη διεγερμένη στην πρώτη τριπλή διεγερμένη στάθμη T. Η μετάβαση από τη βασική S_0 στην τριπλή διεγερμένη είναι απογορευμένη (κβαντικά απαγορευμένη λόγω ιδιοστροφορμής spin). Σε αντιδιαστολή, η μετάπτωση από τη μονήρη διεγερμένη στην τριπλή διεγερμένη στάθμη είναι περισσότερο πιθανή, αφού η ενέργεια του χαμηλότερου δονητικού επιπέδου της T είναι μικρότερη από αυτή της μονήρους διεγερμένης. Η άμεση επιστροφή στη βασική κατάσταση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε χωρίς εκπομπή ακτινοβολίας (εσωτερική μετατροπή) στο χαμηλότερο δονητικό επίπεδο της T (έστω T_1 αν μιλάμε για την πρώτη τριπλή διεγερμένη), είτε με εκπομπή ακτινοβολίας από την T_1 στην S_0 . Το τελευταίο είναι το λεγόμενο

φαινόμενο του φωσφορισμού του οποίου ο ρυθμός είναι σαφώς πολύ μικρότερος σχετικά με το φθορισμό. Επειδή η πιθανότητα αντίστροφης μετάβασης από τη διεγερμένη τριπλή στη διεγερμένη μονήρη είναι μικρή, η διεγερμένη τριπλή στάθμη είναι συνήθως μεγάλης διάρκειας ζωής της τάξης των ms. Η μετάβαση από την T_1 στη βασική S_0 είναι κβαντικά απαγορευμένη, γι' αυτό ο χρόνος ζωής είναι πολύ μεγάλος (από 10^{-6} έως 1 s).

Στη συνέχεια παρατίθεται ένα αναλυτικότερο διάγραμμα Jablonski, όπου φαίνονται οι μεταπτώσεις που περιγράφηκαν με μεγαλύτερη ακρίβεια:

Διάγραμμα Jablonski



Εικόνα 3.2: Αναλυτικό διάγραμμα Jablonski.
(<http://www.google.gr/images?hl=el&q=laser+induced+fluorescence>)

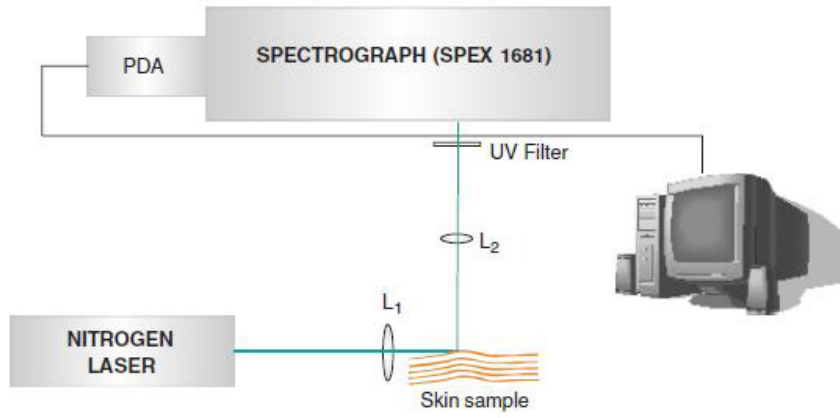
3.2: ΦΑΣΜΑΤΑ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΟΜΠΗΣ - ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΞΗ

Κάθε βιολογικό μόριο στο οποίο παρατηρείται το φαινόμενο του φθορισμού καλείται φθοροφόρο. Κάθε φθοροφόρο μόριο έχει δύο χαρακτηριστικά φάσματα, το φάσμα εκπομπής και το φάσμα διέγερσης.

Στο **φάσμα διέγερσης**, απεικονίζεται η σχετική πιθανότητα διέγερσης ενός φθοροφόρου από ένα δεδομένο μήκος κύματος του προσπίπτοντος φωτός. Αυτό το φάσμα είναι ένα διάγραμμα της απορρόφησης φωτός σε σχέση με το μήκος κύματος διέγερσης. Η ενέργεια φωτονίων στην κορυφή διέγερσης είναι ίση με την ενεργειακή διαφορά μεταξύ της βασικής κατάστασης του φθοροφόρου S_0 και ενός διεγερμένου παλμικού επιπέδου της πρώτης διεγερμένης κατάστασης S_1 . Σε μερικές περιπτώσεις το φάσμα διέγερσης εμφανίζει μια δεύτερη κορυφή σε ένα πιο μικρό μήκος κύματος (υψηλότερη ενέργεια), που δείχνει τη μετάβαση του φθοροφόρου μορίου από τη βασική κατάσταση στη δεύτερη διεγερμένη S_2 .

Στο **φάσμα εκπομπής** απεικονίζεται η σχετική πιθανότητα ένα εκπεμπόμενο φωτόνιο από τη φθοροφόρα ουσία να έχει ένα ιδιαίτερο μήκος κύματος. Αυτό το φάσμα είναι ένα διάγραμμα του εκπεμπόμενου φθορισμού σε σχέση με το μήκος κύματος εκπομπής. Η κορυφή εκπομπής εμφανίζεται σε μήκος κύματος που αντιστοιχεί στην ενεργειακή διαφορά μεταξύ του βασικού επιπέδου και ενός προτεινόμενου ενεργειακού παλμικού επιπέδου στη διεγερμένη κατάσταση.

Η πειραματική διάταξη της φασματοσκοπίας laser επαγόμενου φθορισμού συνήθως περιλαμβάνει ένα laser διέγερσης, τη θέση του δείγματος, ένα φασματογράφο με συστοιχία φωτοδιόδων και ηλεκτρονικό υπολογιστή. Τις περισσότερες φορές η ένταση του σήματος φθορισμού καταγράφεται σε μία σειρά μηκών κύματος από τα όρια του υπεριώδους έως τα 900nm και συνήθως δίνεται με τη μορφή φάσματος σε συνθήκες πραγματικού χρόνου. Στην επόμενη εικόνα 3.3 φαίνεται σχηματικά μία τυπική διάταξη, η οποία βρίσκεται στα εργαστήρια του Τομέα Φυσικής του Ε.Μ.Π.



Εικόνα 3.3: Πειραματική διάταξη LIF σε δέρμα με διέγερση από laser αζώτου 337nm.

3.3: ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ ΤΟΥ LASER ΕΠΑΓΟΜΕΝΟΥ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ

Η φασματοσκοπία του laser επαγόμενου φθορισμού είναι ένα πολύ σημαντικό εργαλείο στις σύγχρονες διαγνωστικές μεθόδους της ιατρικής διότι οι βιολογικοί ιστοί έχουν φθοροφόρα που εκπέμπουν συγκεκριμένο φθορισμό. Το φάσμα εκπομπής φθορισμού του εκπεμπόμενου φωτός είναι χαρακτηριστικό για το βιολογικό δείγμα που το εξέπεμψε και άρα δείχνει την ταυτότητά του (φυσιολογικός ιστός, καρκινικός όγκος).

Η φασματοσκοπία φθορισμού βρίσκει πολλές εφαρμογές, από το μοριακό επίπεδο έως το επίπεδο της λειτουργικής απεικόνισης πραγματικού χρόνου διαφόρων παθολογιών. Τα φασματικά δεδομένα συσχετίζονται κατ' αρχήν (στο ερευνητικό – προκλινικό στάδιο) με κλασσικά ιστοπαθολογικά δεδομένα, για να δημιουργηθεί μια βάση δεδομένων που θα καθοδηγεί την όλη διαγνωστική διαδικασία στην κλινική της εφαρμογή.

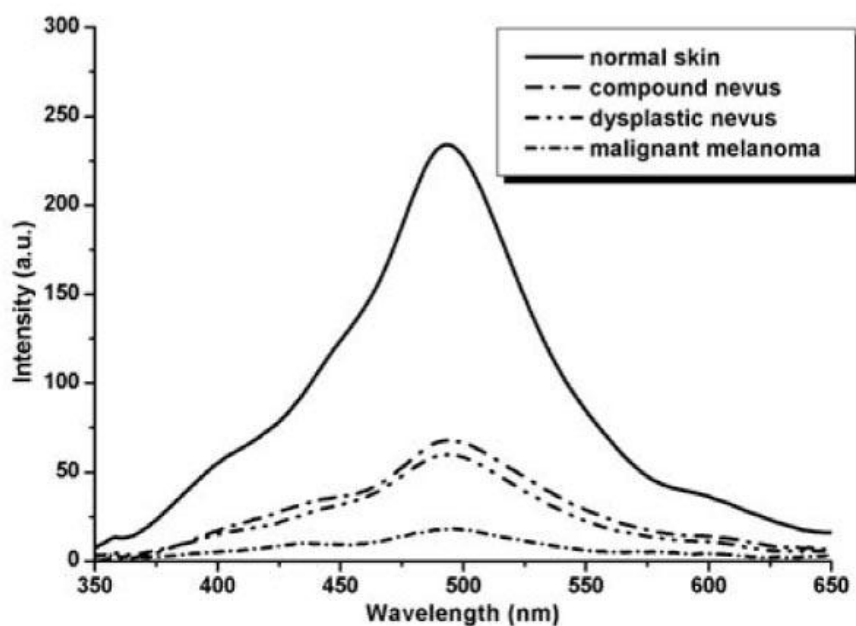
Σε κλινικό επίπεδο, η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου ακόμα βασίζεται στη βιοψία, μια διαδικασία που περιλαμβάνει την αφαίρεση δειγμάτων ιστών για μικροσκοπική ανάλυση. Αλλά αυτή η τεχνική έχει πολλά μειονεκτήματα. Σε πολλούς ασθενείς μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία και επιπλοκές. Η ιστοπαθολογική εξέταση είναι επίσης πολύ χρονοβόρα. Επιπλέον, το ιατρικό προσωπικό που λαμβάνει μέρος στη διαδικασία πρέπει να είναι υψηλά καταρτισμένο. Άλλου είδους απεικονιστικές διαγνωστικές εξετάσεις είναι επίσης διαθέσιμες, όπως ακτίνες Χ, μαγνητική απεικόνιση και ποζιτρονική τομογραφία.

Ωστόσο, όλες αυτές οι τεχνικές φανερώνουν μόνο τυχόν ανωμαλίες και δεν μπορούν είτε να επιβεβαιώσουν, είτε να ανιχνεύσουν τα πρώτα στάδια ενός όγκου. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι οι φασματοσκοπικές μέθοδοι, όπως η φασματοσκοπία laser επαγόμενου φθορισμού που είναι μία πολύ ευαίσθητη τεχνική, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση πρώιμου καρκίνου. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα των οπτικών αυτών τεχνικών είναι ότι μπορούν να παρέχουν αντικειμενικές και ποιοτικές μετρήσεις, ενώ μπορούν να επαναλαμβάνονται όσες φορές χρειαστεί.

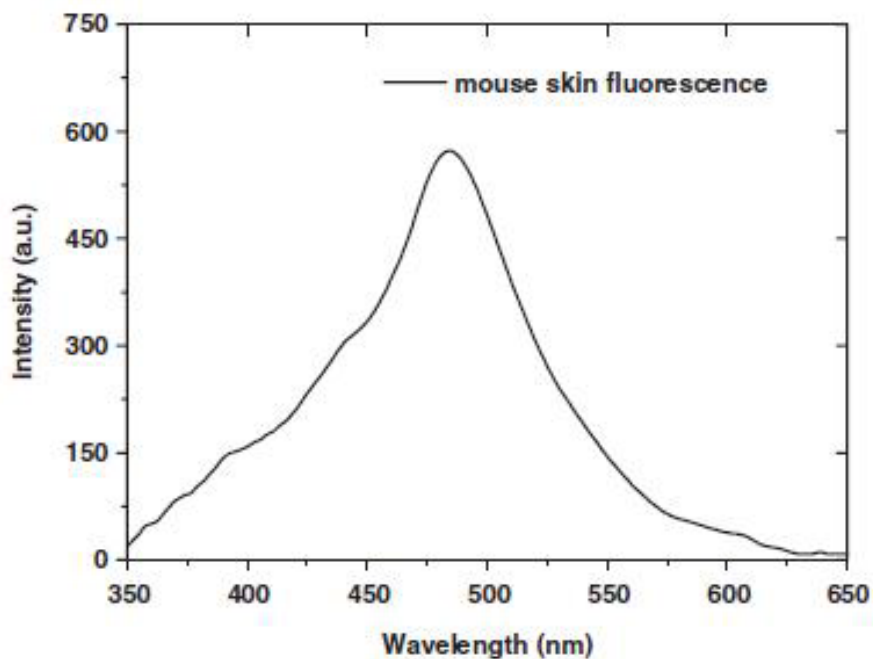
Οι ιατρικές εφαρμογές της φασματοσκοπίας φθορισμού αυτή τη στιγμή περιλαμβάνουν έγκαιρη διάγνωση κακοήθων όγκων σε δέρμα, διάγνωση γυναικολογικών παθήσεων (καλοήθων, κακοήθων όγκων σε τράχηλο και μήτρα) και διάγνωση αρτηριακών θρομβώσεων. Η LIF θεωρείται το καλύτερο εργαλείο για την έγκαιρη και ακριβή πρόγνωση και διαφοροποίηση των επιδερμικών κακοήθων και

καλοηθών όγκων, γεγονός που συντελεί στη βελτίωση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών.

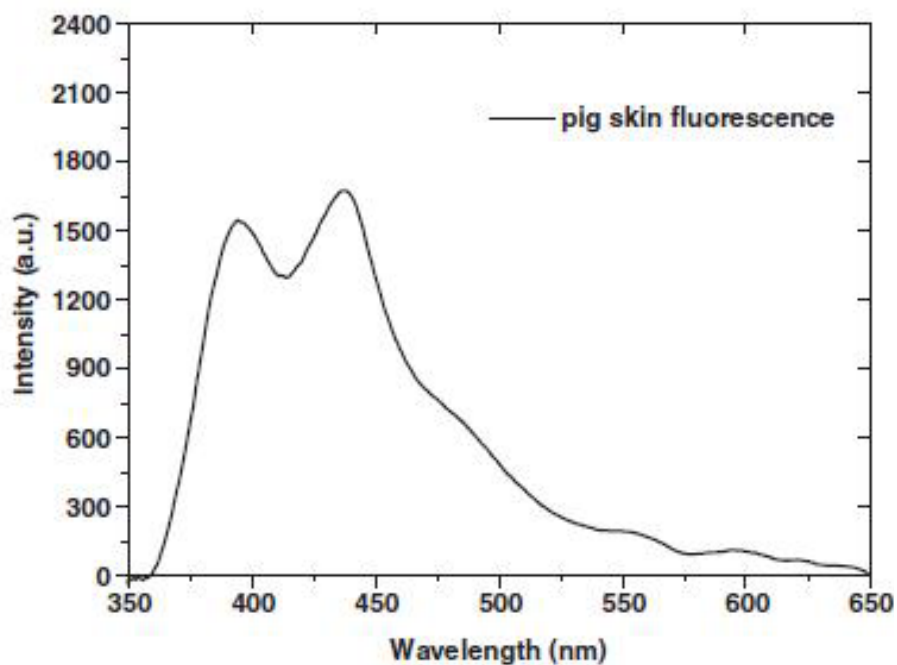
Πριν από τη γενικευμένη εφαρμογή της φασματοσκοπίας φθορισμού στον άνθρωπο, έχουν γίνει και γίνονται μελέτες σε πειραματόζωα ή σε δείγματα ιστών “ex vivo”. Ακολουθούν μερικά παραδείγματα φασμάτων φθορισμού από δερματικό ιστό ανθρώπου, γουρουνιού και ποντικιού.



Εικόνα 3.4: Φάσμα φθορισμού σε συνάρτηση με το μήκος κύματος εκπομπής για φυσιολογικό και κακοήγη ανθρώπινο δερματικό ιστό σε διέγερση 337 nm. (Ekaterina Borisova: Fluorescence detection improves malignant melanoma diagnosis. The International Society for Optical Engineering) [3]



Εικόνα 3.5: Φάσμα φθορισμού σε συνάρτηση με το μήκος κύματος εκπομπής από φυσιολογικό δερματικό ιστό ποντικού σε διέγερση 337 nm. (E.Drakaki, E.Borisova, M.Makropoulou: Laser induced autofluorescence studies of animal skin used in modeling of human cutaneous tissue spectroscopic measurements. Skin Research and Technology, 2007,13) [8]



Εικόνα 3.6: Φάσμα φθορισμού σε συνάρτηση με το μήκος κύματος εκπομπής από φυσιολογικό δερματικό ιστό γουρουνιού σε διέγερση 337 nm. (E.Drakaki, E.Borisova, M.Makropoulou: Laser induced autofluorescence studies of animal skin used in modeling of human cutaneous tissue spectroscopic measurements. Skin Research and Technology, 2007, 13) [8]

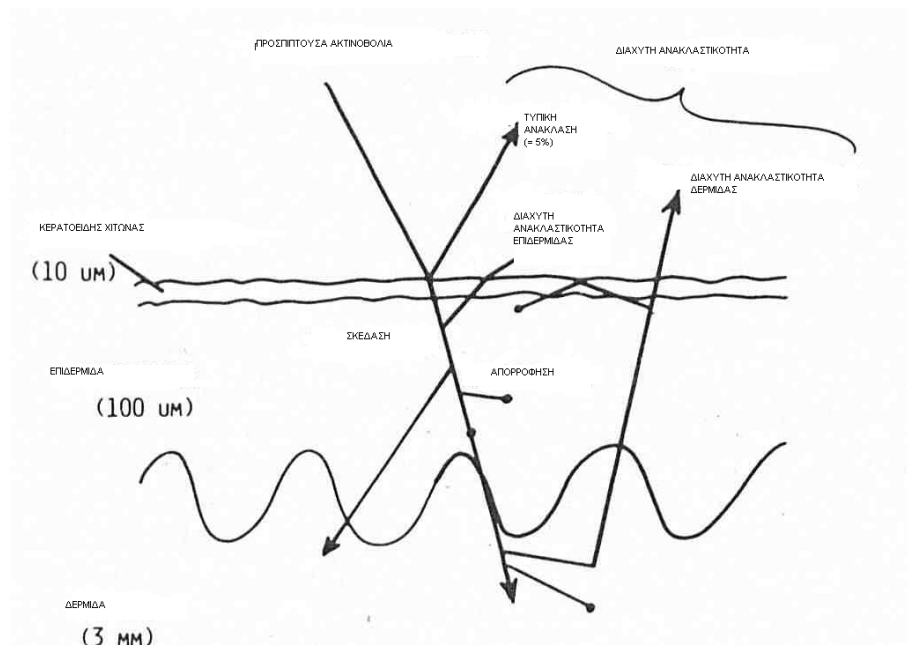
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΦΩΤΟΣ ΜΕ ΤΟ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΙΣΤΟ

4.1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επειδή το δέρμα είναι το εργαλείο μας στη μελέτη αυτή, είναι πολύ χρήσιμο και αναγκαίο να αναφερθούμε στη επίδραση της ακτινοβολίας σε αυτό καθώς και στη δομή του η οποία είναι αρκετά πολύπλοκη.

Το φως, όταν έρχεται σε επαφή με το δέρμα, μπορεί να σκεδαστεί ή να απορροφηθεί. Η απορρόφηση συμβαίνει επειδή τα φωτόνια αλληλεπιδρούν με πολλά χρωμοφόρα μόρια που βρίσκονται στο δέρμα, ενώ η σκέδαση επειδή η δομή του δέρματος είναι ανομοιογενής. Τα δύο πιο σημαντικά χρωμοφόρα του δέρματος στο ορατό τμήμα του φάσματος (400-700nm) είναι η αιμοσφαιρίνη και η μελανίνη. Όπως αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, υπάρχουν συγκεκριμένα μόρια (φθοροφόρα), που μετά την απορρόφηση του φωτός, εκπέμπουν φως σε μεγαλύτερα μήκη κύματος σαν φθορισμό. Η ένταση της εκπομπής φθορισμού είναι της τάξης των 1000 φορές μικρότερη της αρχικής ακτινοβολίας που προσπίπτει στο δέρμα.

Ακολουθεί μια εικόνα που περιγράφει τη διαδικασία αυτή στα τμήματα του δερματικού ιστού (τα οποία θα αναλυθούν αργότερα):



Εικόνα 4.1: Διάδοση της ακτινοβολίας στο δερματικό ιστό.

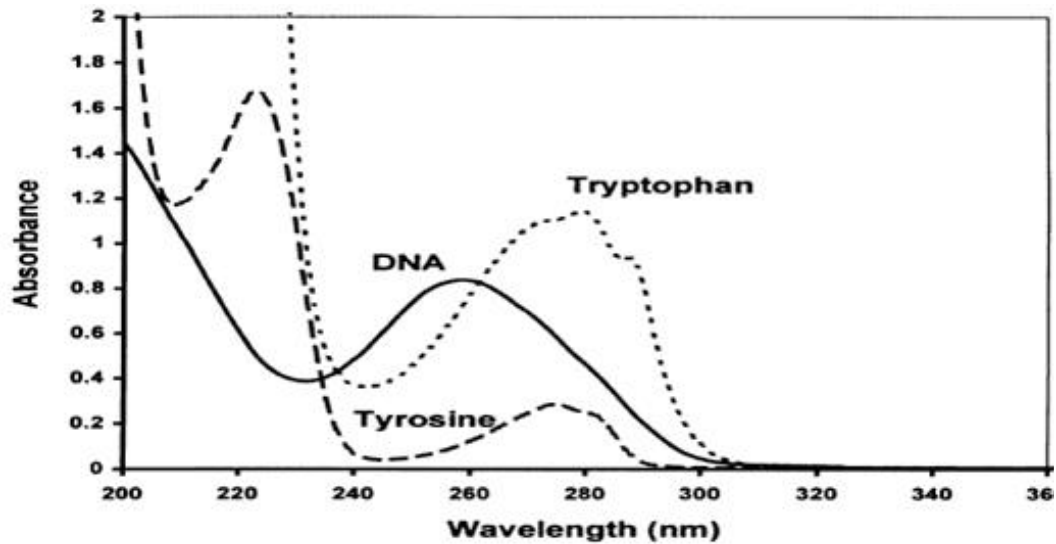
4.2: ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΦΩΤΟΣ ΜΕ ΤΟ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΙΣΤΟ

Η δέσμη του φωτός, καθώς προσπίπτει πάνω σε μαλακούς ιστούς, (π.χ. ανθρώπινο στήθος) οπισθοσκεδάζεται, απορροφάται και εισχωρεί εντός τους, ενώ για παχύτερους ιστούς (π.χ. ανθρώπινο πήχη χεριού), ένα μέρος από την προσπίπτουσα ακτινοβολία οπισθοσκεδάζεται και το υπόλοιπο μέρος απορροφάται. Αυτές οι διαδικασίες εξαρτώνται από το χρωματισμό του δέρματος (skin pigmentation), την σύνθεση του εκάστοτε ιστού, την αιμάτωση του, και την δομική φύση των ινών κολλαγόνου, η οποία καθορίζει την χωρική κατανομή των φωτονίων μέσα στους ακτινοβοληθέντες ιστούς. Η απορρόφηση του φωτός αποδίδεται κυρίως στα χρωμοφόρα συστατικά του εκάστοτε ιστού, όπως η μελανίνη, η αιμοσφαιρίνη, κτλ. Παρόμοια οι ασυνέχειες στον δείκτη διάθλασης σε μικροσκοπικό επίπεδο οδηγούν στην ύπαρξη σκέδασης από τους ιστούς. Το φως απορροφάται από ποίκιλλα χρωμοφόρα του δέρματος ενώ το φαινόμενο της σκέδασης εμφανίζεται κυρίως εξαιτίας μικρομεταβολών του δείκτη διάθλασης.

Τα φθοροφόρα μόρια διεγείρονται κυρίως στο υπεριώδες (UV) τμήμα του φάσματος και είναι δύσκολο, αν όχι απίθανο, να ξεχωρίσει κάποιος τις στενά αλληλοεπικαλυπτόμενες ζώνες απορρόφησης. Επιπλέον, πολλά χρωμοφόρα που δεν εκπέμπουν φθορισμό (μη φθοροφόρα) απορροφούν στο UV τμήμα. Οι πιο σημαντικοί απορροφητές, η αιμοσφαιρίνη και η μελανίνη, απορροφούν κυρίως στα 330-400nm, ενώ σε μικρότερα μήκη κύματος (280-330nm) η απορρόφηση των πρωτεϊνών είναι κυρίαρχη. Είναι ενδιαφέρον να επισημάνουμε ότι ακόμα κι αν η μελανίνη απορροφά έντονα σε μήκη κύματος μικρότερα των 330nm, η απορρόφηση της επικαλύπτεται από αυτή των πρωτεϊνών. Απορρόφηση, επίσης, συμβαίνει και λόγω πλήθους άλλων μορίων όπως DNA, RNA, NAD/NADH και ουροκανικού οξέος.

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην μελέτη της αλληλεπίδρασης του φωτός με το δέρμα είναι το βάθος διείσδυσης (penetration depth) του φωτός. Το βάθος διείσδυσης περιορίζεται από τη μείωση της ενέργειας της δέσμης του φωτός λόγω της απορρόφησης και της σκέδασης. Στο τέλος του ορατού φάσματος (700nm), στο κόκκινο χρώμα, το βάθος διείσδυσης είναι 1mm και μειώνεται όσο προχωράμε προς μπλε χρώμα (400nm). Μειώνεται ακόμα περισσότερο και με μεγαλύτερο ρυθμό, μεταξύ 400 και 300nm. Με αυτόν τον τρόπο, στα 700nm μπορούν να ανακτηθούν πληροφορίες από όλα τα στρώματα του δερματικού ιστού, ενώ κάτω από τα 290nm, μόνο από την επιδερμίδα (την εξώτατη στιβάδα του δέρματος).

Στη συνέχεια δίνεται το φάσμα απορρόφησης του DNA και των πρωτεϊνών τυροσίνη και τρυπτοφάνη.



Εικόνα 4.2: Φάσμα απορρόφησης του DNA και των πρωτεϊνών τυροσίνη και τρυπτοφάνη. (Μακροπούλου Μ., «Εφαρμογές των laser στη βιοϊατρική – βιοφυσικοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης» -Σημειώσεις για το ΠΜΣ «Ιατρική φυσική – Ακτινοφυσική», Αθήνα, Δεκέμβρης 2007) [5]

Η ποσότητα του φωτός που φτάνει σε συγκεκριμένο βάθος στο δέρμα μπορεί να υπολογιστεί από τις τιμές των οπτικών ιδιοτήτων του ιστού (απορρόφηση, σκέδαση). Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψιν μας ότι η απορρόφηση της ακτινοβολίας από το δέρμα μπορεί να επιφέρει ορισμένη βιολογική δραστηριότητα. Σε αυτήν την περίπτωση είναι πιθανό να χαρακτηρίσουμε την επίδραση του φωτός σε κάθε μήκος κύματος σε όρους συγκεκριμένης βιολογικής δραστηριότητας σε όλο το φάσμα του φωτός. Η ένταση φθορισμού μπορεί επίσης να τροποποιηθεί σημαντικά από τα χρωμοφόρα που απορροφούν το φως και ειδικότερα όταν υπάρχει μια αξιοσημείωτη αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των ζωνών διέγερσης και εκπομπής ενός φθοροφόρου και της ζώνης απορρόφησης ενός χρωμοφόρου, όπως η αιμοσφαιρίνη και η μελανίνη. Αλλαγές στην ένταση φθορισμού μπορούν να αποδοθούν σε αλλαγές της κβαντικής αποδοτικότητας (quantum efficiency) του κάθε φθοροφόρου, όπως επίσης και σε αλλαγές της συγκέντρωσης του.

Στο σημείο αυτό θα παρουσιαστούν οι πίνακες των κυρίων χρωμοφόρων και των κυρίων φθοροφόρων του δέρματος. Αναγράφονται πληροφορίες όπως φασματικό εύρος απορρόφησης, ύπαρξη ή όχι φθορισμού και μέγιστο απορρόφησης (σε nm) όσον αφορά τα χρωμοφόρα μόρια στον πρώτο πίνακα. Στον δεύτερο πίνακα δίνονται πληροφορίες για το μήκος κύματος διέγερσης (σε nm), το μήκος κύματος εκπομπής (σε nm) και την ένταση φθορισμού του φθοροφόρου.

<u>Χρωμοφόρο</u>	<u>Φασματικό εύρος της απορρόφησης</u>	<u>Φθορισμός</u>	<u>Μέγιστο απορρόφησης (nm)</u>
Οξυαιμοσφαιρίνη	UV-VIS	ΟΧΙ	412, 542, 577
Δεοξυαιμοσφαιρίνη	UV-VIS	ΟΧΙ	430, 555, 760
Μελανίνη	UV-VIS	ΟΧΙ	Μονοτονική αύξηση σε μικρά μήκη κύματος
Νερό	IR-μακρινό VIS	ΟΧΙ	760, 900, 1250, 1400
Πορφυρίνη	VIS	ΝΑΙ	Διεγ.: 405, Εκπ.: 600
Χολερυθρίνη	VIS	ΟΧΙ	460
NAD/NADH	UV	ΝΑΙ	Διεγ.: 350, Εκπ.: 460
DNA/RNA	UV	ΟΧΙ	260
Τρυπτοφάνη	UV	ΝΑΙ	Διεγ.: 295, Εκπ.: 340-350
Ουροκανικό οξύ	UV	ΟΧΙ	280
Collagen x-links	UV	ΝΑΙ	Διεγ.: 335, 370, Εκπ.: 380, 460
Elastin x-links	UV-VIS	ΝΑΙ	Διεγ.: 420, 460, Εκπ.: 500, 540
Κερατίνη	UV	ΝΑΙ	Διεγ.: 370, Εκπ.: 460

Πίνακας 4.1: Τα κύρια χρωμοφόρα του δέρματος (N. G Kollias, Zonios, G. Stamtas: Fluorescence spectroscopy of skin. Vibrational Spectroscopy 28 (2002) 17-23) [20]

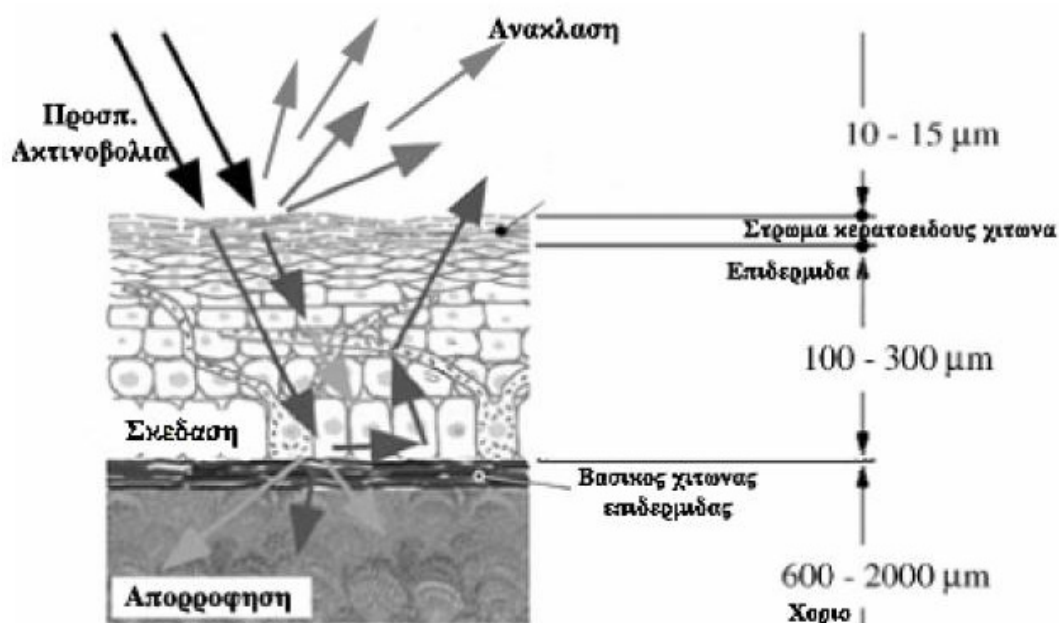
<u>Φθοροφόρο</u>	<u>Μήκος κύματος διέγερσης (nm)</u>	<u>Μήκος κύματος εκπομπής (nm)</u>	<u>Ένταση του σήματος</u>
Τρυπτοφάνη	295	340-350	Δυνατό
Pepsin digestible collagen cross-links	335-340	380-390	Δευτερεύον
Collagenase digestible collagen cross-links	365-380	420-440	Δυνατό
Elastin cross-links	420	500	Ασθενές
NADH	350	460	Ασθενές

Πίνακας 4.2: Κύρια φθοροφόρα του δέρματος (N.Kollias, G Zonios, G. Stamtas: Fluorescence spectroscopy of skin. Vibrational Spectroscopy 28 (2002) 17-23) [20]

4.3: ΔΟΜΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΙΣ ΟΠΤΙΚΕΣ ΤΟΥ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

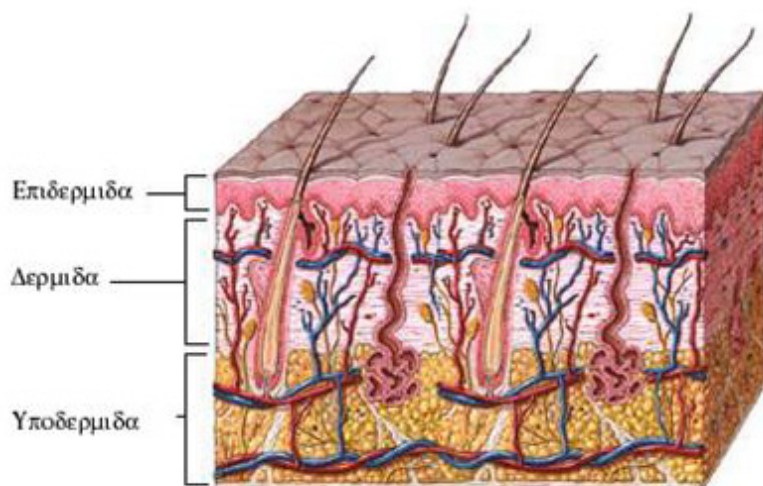
Προτού εμβαθύνουμε στο κύριο μέρος της μελέτης μας, είναι καίριας σημασίας να αναφερθούμε στη δομή του δερματικού ιστού, έτσι ώστε να γίνει πλήρως αντιληπτή η όλη διαδικασία.

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου σώματος. Είναι ένα πολυστρωματικό και ανομοιογενές όργανο. Τα βιολογικά χαρακτηριστικά των κυρίων συστατικών και επιμέρους στρωμάτων, τα οποία επηρεάζουν την μετάδοση και απορρόφηση του φωτός, είναι τα ακόλουθα όπως περιγράφονται παρακάτω:



Εικόνα 4.3: Οπτικές διεργασίες σε έναν τυπικό ανθρώπινο δερματικό ιστό. (Ι.Σιανούδης, Ε.Δρακάκη, Ι.Βλαής: Μετρήσεις στο δερματικό ιστό με τη μέθοδο της διάχυτης ανακλαστικής φασματοσκοπίας: μια πρώτη προκαταρκτική προσέγγιση) [7]

Το δέρμα χωρίζεται από μια μεμβράνη σε δύο κύρια μέρη. Πάνω από την μεμβράνη στο εξωτερικό μέρος βρίσκουμε την επιδερμίδα (epidermis), η οποία έχει πάχος 100 - 300 μm . Στο κάτω μέρος της μεμβράνης, δηλαδή στο εσωτερικό μέρος βρίσκουμε τη δερμίδα (dermis) ή χόριο που έχει πάχος 200 - 400 μm . Τέλος υπάρχει η υποδερμίδα (hypodermis) ή υπόδερμα που δεν αποτελεί μέρος του δέρματος.



Εικόνα 4.4: Δομή δερματικού ιστού (επιδερμίδα, δερμίδα, υπόδερμα).
<http://www.khake.com/page74.html>

Η **επιδερμίδα** είναι το εξώτερο ανάγγειο στρώμα του δέρματος, που προέρχεται από το εμβρυϊκό εξώδερμα. Στις παλαμιαίες και πελματιαίες επιφάνειες αποτελείται, από μέσα προς τα έξω, από πέντε στιβάδες:

- Τη **βασική στιβάδα** (basal layer, stratum basale): αποτελείται από κυλινδρικά κύτταρα που διατάσσονται κατακόρυφα.
- Την **ακανθωτή στιβάδα** (prickle cell ή spinous layer, stratum spinosum): αποτελείται από αποπλατυσμένα πολυεδρικά κύτταρα με βραχείες προεξοχές ή άκανθες.
- Την **κοκκιώδη στιβάδα** (granular layer): αποτελείται από αποπλατυσμένα κοκκιώδη κύτταρα.
- Τη **διαυγή στιβάδα** (stratum lucidum): αποτελείται από αρκετά στρώματα διαυγών, διαφανών κυττάρων, στα οποία οι πυρήνες είναι δυσδιάκριτοι ή απουσιάζουν.
- Την **κεράτινη στιβάδα** (horny layer, stratum corneum): αποτελείται από αποπλατυσμένα, κερατινοποιημένα, απύρνηνα κύτταρα.

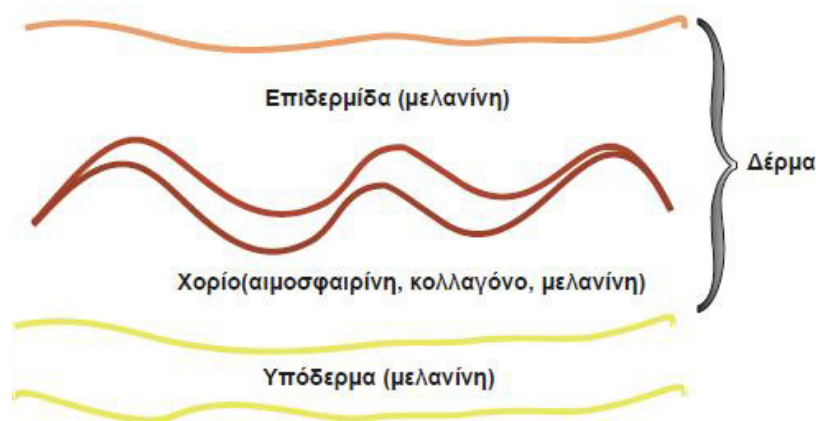
Στην επιδερμίδα της υπόλοιπης επιφάνειας του σώματος η διαυγής στιβάδα συνήθως απουσιάζει.

Το **χόριο** είναι το κύριο εσωτερικό στρώμα του δέρματος. Υποστηρίζει το αγγειακό δίκτυο, το οποίο παρέχει στην μη αγγειωμένη επιδερμίδα θρεπτικά συστατικά. Το χόριο περιέχει κυρίως κύτταρα συνεκτικού ιστού (fibroblasts), κολλαγόνο, ελαστίνη και άλλη ενδοκυτταρική ύλη, στοιχεία τα οποία δίνουν την υποστήριξη και την ελαστικότητα στο δέρμα. Το χόριο αποτελείται από δυο κύρια υποστρώματα : το **επιθηλιακό στρώμα** (papillary layer) (το εξωτερικό υπόστρωμα),

το οποίο περιέχει το αγγειακό δίκτυο και το **δικτυακό υπόστρωμα** (reticular layer), το οποίο στεγάζει εκτός από πολλά αλλά στοιχεία, και τριχοφυείς αδένες, θυλακώματα των τριχών και αδένες εκκρίσεως. Το χόριο επί το πλείστον περιέχει κολλαγόνο σε ποσοστό περίπου 70% του καθαρού, ξηρού του βάρους. Το χόριο, επίσης, φιλοξενεί και μια ειδική ομάδα κυττάρων, τα κύτταρα συνεκτικού ιστού ή ινοβλάστες (fibroblasts), τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή κολλαγόνου. Δομικά το πάχος του χορίου είναι 0,6 - 3 mm, ενώ οπτικά, όπως και η επιδερμίδα, απορροφά και αφήνει την διέλευση φωτός.

Το **υπόδερμα** είναι ένα υποδερμικό στρώμα συνδετικού ιστού (κάτω από το κύριο μέρος). Το υπόδερμα είναι ένας λιπώδης ιστός (adipose tissue), που χαρακτηρίζεται από ελάχιστη απορρόφηση του φωτός στο ορατή περιοχή του φάσματος. Συνήθως αυτό το στρώμα δεν θεωρείται μέρος του δέρματος και το μέγεθος του ποικίλει σημαντικά ανάλογα με την περιοχή του σώματος. Μπορεί να φθάσει μέχρι και το πάχος των 3 cm στη κοιλιά (abdomen) και να απουσιάζει από άλλα μέρη όπως τα βλέφαρα. Το υπόδερμα παρουσιάζει σημαντικές εναποθέσεις από λευκό λίπος, του οποίου τα κύτταρα είναι κατά ομάδες, δημιουργώντας συστοιχίες. Εξαιτίας της παρουσίας αυτών των στρωμάτων λευκού λίπους, περισσότερη από την ορατή ακτινοβολία, η οποία φθάνει σε αυτόν τον ιστό, ανακλάται πίσω στα ανώτερα στρώματα.

Στη συνέχεια παρατίθεται ο δερματικός ιστός με τα βασικά χρωμοφόρα του:



Εικόνα 4.5: Το δέρμα, το υπόδερμα και τα βασικά χρωμοφόρα τους.

Στο σημείο αυτό θα συζητήσουμε για το ρόλο κάποιων σημαντικών χρωμοφόρων που επηρεάζουν τις οπτικές ιδιότητες του δέρματος.

Μελανίνη

Η μελανίνη είναι ένα βιολογικό πολυμερές που έχει ως αρχικό συστατικό του την τυροσίνη. Σε κάθε άτομο, η απορρόφησή της ηλιακής ακτινοβολίας που επικρατεί στην επιδερμίδα, οφείλεται στην απορρόφησή της από τη μελανίνη. Το ακριβές φάσμα της μελανίνης και η χημική δομή της μελανίνης στους ανθρώπους είναι άγνωστα και για αυτό δεν μπορεί να μελετηθεί ή να αναπαραχθεί. Γενικά έχει βρεθεί ότι το φάσμα απορρόφησης αυτού του χρωμοφόρου επιδεικνύει μια πτωτικά μονότονη συμπεριφορά στη ορατή περιοχή του φάσματος, σε σχέση με το μήκος κύματος, ενώ το φάσμα ανάκλασης στην ίδια φασματική περιοχή έχει μονοτονικά ανοδική τάση με μέγιστο στην περιοχή του υπεριώδους. Μέγιστη απορρόφηση παρουσιάζει στο υπεριώδες τμήμα του φάσματος.

Υπάρχουν δύο τύποι μελανίνης:

- Ευμελανίνη, η οποία έχει χρώμα μαύρο-φαιό, δεν διαλύεται και βρίσκεται σε μαύρα/καφέ μαλλιά και μάτια.
- Φαιομελανίνη με κοκκινωπό χρώμα, η οποία είναι μερικώς διαλυτή και βρίσκεται στα κόκκινα μαλλιά.

Όλοι οι άνθρωποι φέρουν στο δέρμα τους κάποιο ποσοστό της ευμελανίνης, ενώ την φαιομελανίνη φέρουν στο δέρμα τους άνθρωποι που έχουν αυτό το γενετικό χαρακτηριστικό. Για αυτό το λόγο όταν αναφερόμαστε στη μελανίνη συνήθως εννοούμε την ευμελανίνη.

Η μελανίνη παράγεται στα μελανοκύτταρα, τα οποία επίσης βρίσκονται στην επιδερμίδα. Είναι δενδριτικά κύτταρα, τα οποία περιβάλλονται αλλά δεν είναι συνδεδεμένα με τα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας. Μέσα στα μελανοκύτταρα υπάρχουν τα μελανοσώματα, όπου εκεί συντίθεται η μελανίνη. Τα μελανοσώματα μέσα από δενδριτικές διαδικασίες εισέρχονται στα κερατινοκύτταρα, τα οποία περιέχουν τώρα μελανίνη και ανεβαίνουν τα στρώματα της επιδερμίδας μέχρι να φτάσουν στην κοκκιώδη στιβάδα.

Εκτιμάται ότι σε ανοιχτόχρωμα δέρματα ενηλίκων το 1,6 – 6,3% είναι όγκος από μελανοσώματα, σε μεσαίας έντασης χρώματα ο όγκος των μελανοσωμάτων είναι 11 - 16%, ενώ για σκουρόχρωμα δέρματα φτάνουν το 18 - 43%. Είναι φανερό ότι τα μελανοσώματα επηρεάζουν τις οπτικές ιδιότητες του δέρματος.

Καροτένιο

Το καροτένιο είναι ένα από τα χρωμοφόρα του χορίου, αλλά επίσης μπορεί να βρεθεί και στο αίμα. Είναι ένας ακόρεστος υδρογονάνθρακας, ο οποίος βρίσκεται ως χρωμοφόρο σε πολλά φυτά, ιδιαίτερα τα καρότα, τις γλυκοπατάτες και λαχανικά

με πολλά φύλλα και για αυτό και η παρουσία του στους ανθρώπινους οργανισμούς εξαρτάται από τη διατροφή τους. Απορροφά κυρίως γύρω από τα 480 nm, με χαμηλή επίδραση στην χροιά και χρώμα του δέρματος.

Κερατίνη

Η κερατίνη είναι μια ινώδης πρωτεΐνη, η οποία βρίσκεται στην επιδερμίδα. Διαμορφώνεται μέσα στα κερατινοκύτταρα, κατά την διάρκεια της διαδικασίας κερατίνωσης (keratinisation). Οι ίνες της προκαλούν σκέδαση φωτός, αλλά είναι τόσο λεπτές ώστε δεν έχουν αποφασιστική επίδραση στην ανάκλαση του φωτός.

Κολλαγόνο

Το κολλαγόνο είναι μια ινώδης πρωτεΐνη που βρίσκεται στο χόριο. Οι ίνες του είναι η κύρια πηγή σκέδασης της ακτινοβολίας του φωτός σε αυτό το στρώμα. Παρόλο που έχουν γίνει εντατικές αναλύσεις για τα αποτελέσματα σκέδασης του κολλαγόνου, δεν υπάρχει αναφορά για την επίδρασή της στο φάσμα ανάκλασης του δέρματος.

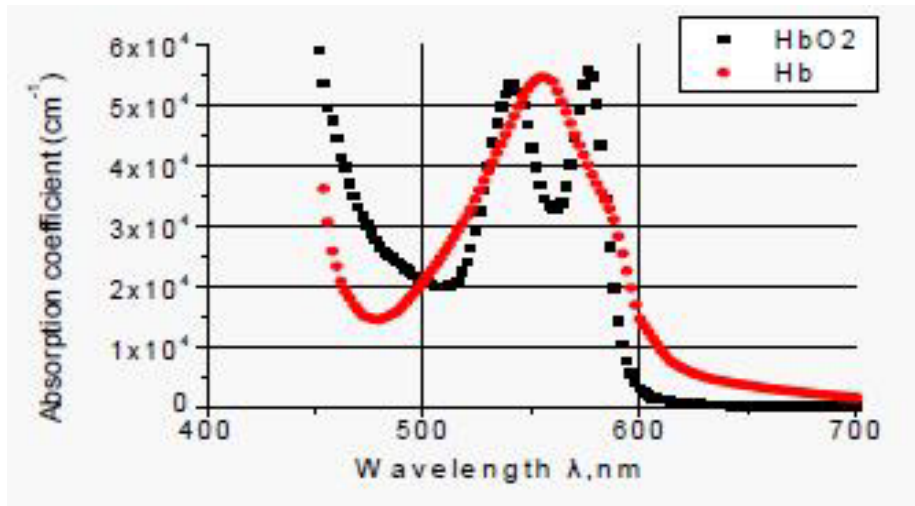
Αιμοσφαιρίνη (Hb)

Η αιμοσφαιρίνη βρίσκεται στο μικροαγγειακό δίκτυο του χορίου, τυπικά 50-500 μm κάτω από την επιφάνεια του δέρματος. Είναι μια πρωτεΐνη που περιέχεται στα ερυθροκύτταρα σε ποσοστό 95% σε σχέση με το ξηρό βάρος τους. Είναι υπεύθυνη για την κόκκινη απόχρωση του δέρματος. Η αιμοσφαιρίνη δένεται πολύ εύκολα με το οξυγόνο και αυτό την κάνει το ιδανικό “μεταφορικό” μέσο για τη μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες σε όλο το σώμα. Οι δυο διαφορετικοί τύποι της αιμοσφαιρίνης, η οξυγονωμένη (oxyhemoglobin) και η μη-οξυγονωμένη (deoxyhemoglobin), έχουν διαφορετικά φάσματα απορρόφησης. Η αιμοσφαιρίνη έχει ένα μοναδικό φάσμα απορρόφησης με χαρακτηριστικές περιοχές γύρω από τα 420 nm και μέσα στην περιοχή των 545 - 575 nm, όπου και παρατηρείται το φασματικό “W” pattern. Η μη-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη παρουσιάζει μετατοπισμένες περιοχές απορρόφησης και το χαρακτηριστικό φασματικό “W” pattern δεν εμφανίζεται εδώ. Παρόλα αυτά, η πλειοψηφία της αιμοσφαιρίνης στα αιμοφόρα αγγεία είναι οξυγονωμένη.

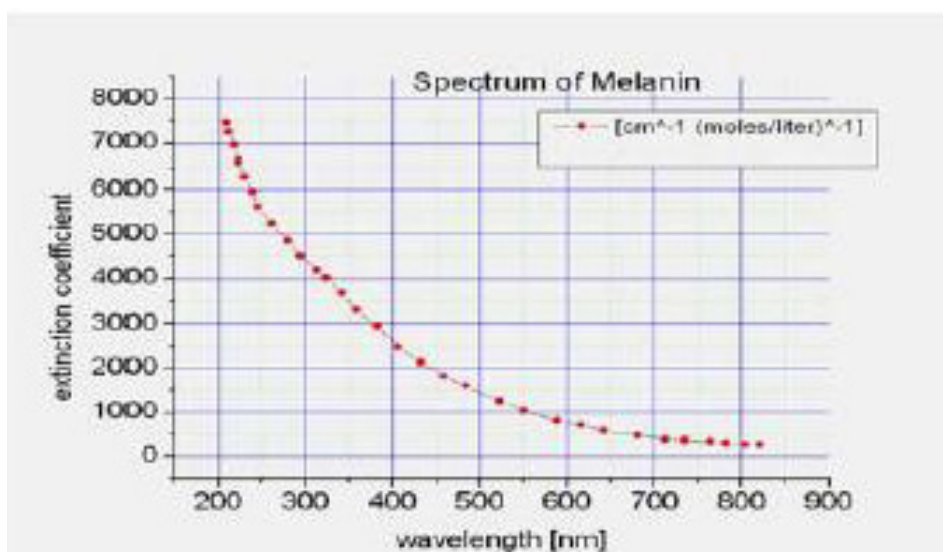
Δυο άλλα χρωμοφόρα που προέρχονται από το αίμα και βρίσκονται στο χόριο είναι η χολερυθρίνη (bilirubin) και το β-καροτένιο. Συνεισφέρουν στην κιτρινωπή χροιά του δέρματος. Το β-καροτένιο μπορεί επίσης να βρεθεί και στην επιδερμίδα και ειδικά στον κερατοειδή χιτώνα. Τέλος, το DNA παρουσιάζει κορυφή

στο φάσμα απορρόφησης περίπου στα 260 nm (UVC) και οι πρωτεΐνες έχουν μεγάλη απορρόφηση στο UVB φάσμα και μικρή στο UVA. Η απορρόφηση των πρωτεϊνών στο συγκεκριμένο φάσμα έχει φωτοβιολογικές συνέπειες, παρόλο που δεν έχει μελετηθεί διεξοδικά ο ρόλος των πρωτεϊνών στο δέρμα.

Ακολουθούν τα φάσματα απορρόφησης της αιμοσφαιρίνης (οξυγονωμένης και μη) και της μελανίνης:



Εικόνα 4.6: Φάσμα απορρόφησης στην ορατή περιοχή από διάλυμα αιμοσφαιρίνης στην οξυγονωμένη και μη μορφή της. (Ι.Σιανούδης, Ε.Δρακάκη, Ι.Βλαής: Μετρήσεις στο δερματικό ιστό με τη μέθοδο της διάχυτης ανακλαστικής φασματοσκοπίας: μια πρώτη προκαταρκτική προσέγγιση) [7]



Εικόνα 4.7: Φάσμα απορρόφησης στην ορατή περιοχή από διάλυμα μελανίνης. (Ι.Σιανούδης, Ε.Δρακάκη, Ι.Βλαής: Μετρήσεις στο δερματικό ιστό με τη μέθοδο της διάχυτης ανακλαστικής φασματοσκοπίας: μια πρώτη προκαταρκτική προσέγγιση) [7]

Β' ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΟΠΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ (ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ)

5.1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε αυτό το κεφάλαιο θα μελετήσουμε τις οπτικές ιδιότητες του δερματικού ιστού (φυσιολογικού και καρκινικού). Στο φυσιολογικό ιστό, μελετώνται ξεχωριστά οι οπτικές ιδιότητες των δύο κύριων στρωμάτων του δέρματος: επιδερμίδα (epidermis) και δερμίδα (dermis). Όσον αφορά τον καρκινικό ιστό, μελετώνται δύο τύποι μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος: **ο βασικοκυτταρικός καρκίνος (Basal Cell Carcinoma, BCC)** και **ο ακανθοκυτταρικός καρκίνος (Squamous Cell Carcinoma, SCC)**. Για τον πρώτο τύπο του μη μελανωματικού καρκίνου, τον βασικοκυτταρικό, μελετώνται επιπλέον δύο τύποι του: **ο διηθητικός τύπος (Infiltrative BCC)** και **ο οζώδης τύπος (Nodular BCC)**.

Η μελέτη των οπτικών ιδιοτήτων είναι εξαιρετικής σημασίας διότι ουσιαστικά η διαφοροποίηση αυτών είναι που επιφέρει τη διαφοροποίηση υγιούς-καρκινικού δερματικού ιστού στη φασματοσκοπική διάγνωση. Όπως εξηγήθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, οι οπτικές ιδιότητες διαφοροποιούνται ανάλογα με τη σύσταση του ιστού και υπάρχουν κάποια μόρια που φθορίζουν (φθοροφόρα) τα οποία καθορίζουν τις οπτικές ιδιότητες αυτές.

Αρχικά αναφέρουμε ποιες είναι οι οπτικές ιδιότητες που θα μας απασχολήσουν. Η διάδοση του φωτός εξαρτάται από το **συντελεστή απορρόφησης (absorption coefficient) μ_a** , τον **συντελεστή σκέδασης (scattering coefficient) μ_s** , το **συντελεστή μειωμένης σκέδασης (reduced scattering coefficient) μ'_s** , τον **παράγοντα ανισοτροπίας (anisotropy factor) g** και τον **συντελεστή ενεργού εξασθένησης (effective attenuation coefficient) μ_{eff}** .

Ο συντελεστής απορρόφησης μ_a ορίζεται ως η πιθανότητα απορρόφησης της ακτινοβολίας ανά μονάδα μήκους. Η ικανότητα ενός μέσου να απορροφά ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία εξαρτάται από έναν αριθμό παραγόντων, κυρίως από την ηλεκτρονιακή δομή και κατανομή των ατόμων και των μορίων του, το μήκος κύματος της ακτινοβολίας, το πάχος του απορροφητικού στρώματος και άλλες εσωτερικές παραμέτρους, όπως η θερμοκρασία και η συγκέντρωση των απορροφητικών παραγόντων.

Ο συντελεστής σκέδασης μ_s ορίζεται ως η πιθανότητα σκέδασης της ακτινοβολίας ανά μονάδα μήκους. Η σκέδαση του φωτός επάγεται από εναλλαγές

του δείκτη διάθλασης εντός του υπό μελέτη δείγματος, οι οποίες προκαλούνται από στρώματα με διαφορετικούς τύπους μορφολογικών δομών. Οι ιδιότητες σκέδασης του φωτός μπορούν να μας δείξουν την κατάσταση του δείγματος, τη δομή, το σχήμα και το περιεχόμενο των επιμέρους στοιχειωδών συστατικών του, από τα οποία αποτελείται το υπό μελέτη δείγμα.

Οι διαφορετικές διαδικασίες σκέδασης χωρίζονται σε δύο κύριες ομάδες: τις ελαστικές και τις μη ελαστικές διαδικασίες. Στην ελαστική σκέδαση δεν έχουμε αλλαγή της ενέργειας των φωτονίων, ενώ στην μη ελαστική έχουμε ως αποτέλεσμα την εκπομπή ενός φωτονίου με ενέργεια διαφορετική από αυτή του προσπίπτοντος. Οι σκεδάσεις κατά **Rayleigh** και κατά **Mie** αποτελούν τις δύο περιπτώσεις ελαστικής σκέδασης. Η σκέδαση σωματιδίων με διάσταση μικρότερη από το μήκος κύματος του προσπίπτοντος φωτός ονομάζεται Rayleigh σκέδαση. Αν το σκεδαζόμενο σωματίδιο είναι αρκετά μεγάλο σε σχέση με το μήκος κύματος, μια πολύπλοκη θεωρία σκέδασης, η θεωρία Mie, απαιτείται για να περιγράψει το αποτέλεσμα του φαινομένου σκέδασης.

Ο συντελεστής μειωμένης σκέδασης μ'_s , περιγράφει την απόρροια της γωνιακής κατανομής της σκέδασης και εκφράζεται από τη σχέση $\mu'_s = (1-g) \mu_s$. Ο συντελεστής ενεργού εξασθένησης μ_{eff} προσδιορίζει το πόσο μειώνεται η χωρική κατανομή της ακτινοβολίας όσο αυξάνεται το βάθος που διεισδύει το φως. Δίνεται από τον τύπο $\mu_{\text{eff}} = [3 * \mu_a * (\mu_a + \mu'_s)]^{1/2}$.

Τα δεδομένα των οπτικών ιδιοτήτων του δέρματος εξήχθησαν από το άρθρο "Optical properties of normal and cancerous human skin in visible and near-infrared spectral range", Journal of Biomedical Optics, με συγγραφείς τους E. Salomatina, B. Jiang, J. Novak, A. Yaroslavsky (November/December 2006). Σε αυτό το άρθρο μετρήθηκαν, με την αντίστροφη τεχνική Monte Carlo, in vitro, οι οπτικές ιδιότητες δερματικού ιστού σε ένα φασματικό εύρος μέχρι 1600 nm δηλαδή μέχρι το κοντινό υπέρυθρο. Για τη δική μας μελέτη χρησιμοποιήσαμε τα δεδομένα για μήκη κύματος 330 – 660 nm επειδή αυτό είναι το εύρος που μας ενδιαφέρει (στο επόμενο κεφάλαιο θα εξηγηθεί αναλυτικά γιατί μας ενδιαφέρει αυτό το εύρος).

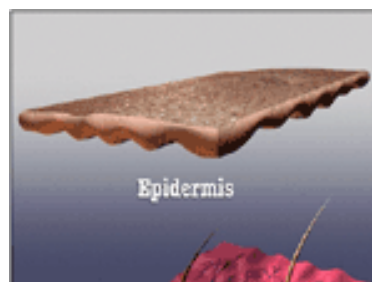
Στις μετρήσεις αυτές χρησιμοποιήθηκαν δείγματα «φρέσκα», υγιούς και καρκινικού δερματικού ιστού που εξήχθησαν από χειρουργικές επεμβάσεις υπό την τήρηση αυστηρού πρωτοκόλλου. Ο χρόνος μεταξύ της χειρουργικής αφαίρεσης του δέρματος και των μετρήσεων δεν υπερέβη τις 7 ώρες. Αφαιρέθηκαν δείγματα από το πρόσωπο, το κρανίο, το λαιμό και την πλάτη των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν για τα πειράματα. Τα δείγματα συντηρήθηκαν σε αλατούχο διάλυμα με pH 7,4 και τμήματα αυτών κόπηκαν παράλληλα με την επιφάνεια του ιστού έτσι ώστε να μπορούν να μελετηθούν.

Συνολικά ερευνήθηκαν 7 δείγματα από την επιδερμίδα, 8 από την δερμίδα, 10 από το υπόδερμα, 6 με διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκίνο, 5 με οζώδη βασικοκυτταρικό καρκίνο και 8 με ακανθοκυτταρικό καρκίνο. Στη δική μας μελέτη δεν θα συμπεριλάβουμε τις μετρήσεις από το υπόδερμα γιατί οι περιοχές της επιδερμίδας και της δερμίδας είναι αυτές που μας ενδιαφέρουν και κατά επέκταση, ο καρκίνος στις περιοχές αυτές.

Ο τελικός σκοπός της μελέτης όλων των οπτικών ιδιοτήτων που αναφέρθηκαν είναι ο διαχωρισμός υγιούς – καρκινικού δερματικού ιστού, ο διαχωρισμός μεταξύ διαφορετικών ειδών μη μελανωματικού δερματικού καρκίνου (βασικοκυτταρικός BCC, ακανθοκυτταρικός SCC), όπως επίσης και ο διαχωρισμός μεταξύ διαφορετικών τύπων βασικοκυτταρικού καρκίνου (διηθητικός, οζώδης). Ο διαχωρισμός αυτός είναι δυνατός επειδή η διαφοροποίηση των οπτικών ιδιοτήτων αντανακλάται στη διαφοροποίηση των φασμάτων φθορισμού των δερματικών ιστών.

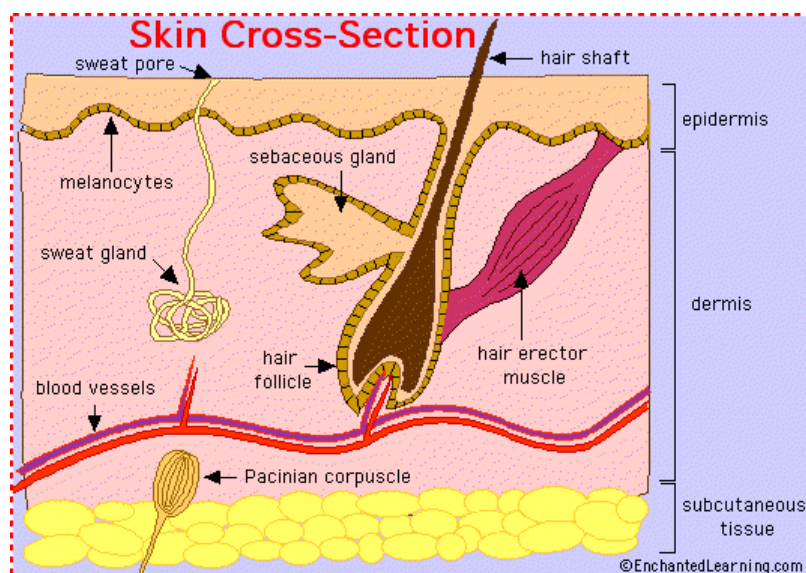
5.2: ΟΠΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑΣ ΚΑΙ ΔΕΡΜΙΔΑΣ

Το κύριο χρωμοφόρο που επηρεάζει την απορρόφηση της επιδερμίδας είναι η μελανίνη. Το φάσμα απορρόφησης της μελανίνης επιδεικνύει μεγάλη απορρόφηση σε μικρά μήκη κύματος (στο UV απορροφά στο μέγιστο) και επηρεάζεται από τον αριθμό των μελανοσωμάτων του εκάστοτε δέρματος.

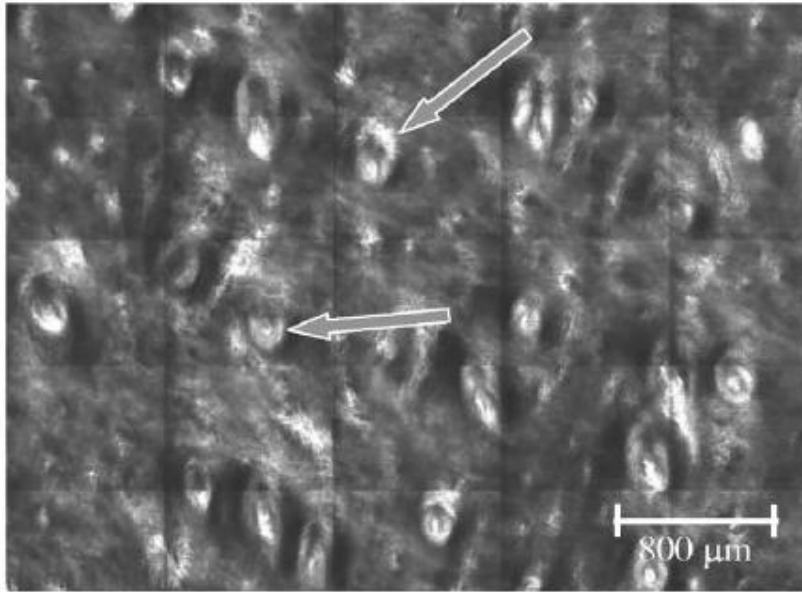


Εικόνα 5.1: Επιδερμίδα
(<http://www.khake.com/page74.html>)

Όσον αφορά τη σκέδαση της επιδερμίδας, αυτή εξαρτάται από το βάθος διείσδυσης της ακτινοβολίας, αφού η ύπαρξη νερού στην κατώτερη στιβάδα προκαλεί μικρότερη σκέδαση. Ο συντελεστής σκέδασης μιας επιδερμίδας με ή χωρίς μελανίνη είναι περίπου της ίδιας μορφής. Επιπλέον, αφού η επιδερμίδα είναι αρκετά λεπτή (100-300 μm) και αποτελείται από ίνες κερατίνης, των οποίων η δομή εξαρτάται από τις ίνες κολλαγόνου της δερμίδας, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την περιγραφή της σκέδασης της δερμίδας (χορίου) για την περιγραφή της σκέδασης του δέρματος.



Εικόνα 5.2: Δομή της επιδερμίδας. Τα μελανοκύτταρα είναι δενδριτικά διαυγή κύτταρα που εντός των μελανοσωμάτων τους συνθέτουν τη μελανίνη. Στη συνέχεια τα μελανοσώματα μεταφέρονται στη εξώτατη στιβάδα της επιδερμίδας (κεράτινη στιβάδα). (<http://www.khake.com/page74.html>)



Εικόνα 5.3: Εικόνα επιδερμίδας από συνεστιακό μικροσκόπιο (confocal microscope) που χρησιμοποιήθηκε έτσι ώστε να επιβεβαιώσει ότι υπάρχει μόνο ένα είδος ιστού (π.χ. επιδερμίδα, δερμίδα, καρκίνος). Τα βελάκια δείχνουν τα θυλάκια των τριχών. (E.Salomatina, B.Jiang, J.Novak, A.Yaroslavsky: “Optical properties of normal and cancerous human skin in visible and near-infrared spectral range”, *Journal of Biomedical Optics* 11(6), 064026 Nov/Dec 2006) [21]

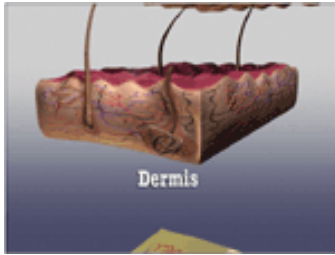
Όπως αναφέραμε στην προηγούμενη παράγραφο 5.1, καταγράψαμε τις οπτικές ιδιότητες: συντελεστές απορρόφησης μ_{a1} (absorption coefficient), μειωμένης σκέδασης μ'_{s1} (reduced scattering coefficient), σκέδασης μ_{s1} (scattering coefficient) και ενεργού εξασθένησης μ_{eff1} (effective attenuation coefficient) από το άρθρο «E.Salomatina, B.Jiang, J.Novak, A.Yaroslavsky: “Optical properties of normal and cancerous human skin in visible and near-infrared spectral range”, *Journal of Biomedical Optics* 11(6), 064026 Nov/Dec 2006)». Όλοι οι προηγούμενοι συντελεστές έχουν μονάδες mm^{-1} . Σχηματίσαμε έτσι πίνακες με τις οπτικές ιδιότητες στο εύρος 330 – 660 nm.

Ακολουθεί ο πίνακας με τις οπτικές ιδιότητες της επιδερμίδας στο φάσμα μήκους κύματος (wavelength) 330 – 660 nm. Όσον αφορά τον παράγοντα ανισοτροπίας g , αυτός θεωρείται προσεγγιστικά 0,72.

Οπτικές ιδιότητες της επιδερμίδας				
μα1 (mm ⁻¹): συντελεστής απορρόφησης				$\mu'_{s1} = (1-g) \mu_{s1}$
μs1 (mm ⁻¹): συντελεστής σκέδασης				$g = 0,72$
μs'1 (mm ⁻¹): συντελεστής μειωμένης σκέδασης				$\mu_{eff1} = [3 * \mu_{a1} * (\mu_{a1} + \mu'_{s1})]^{1/2}$
μeff1 (mm ⁻¹): συντελεστής ενεργού εξασθένησης				
wavelength λ (nm)	μα1 (mm ⁻¹)	μs'1 (mm ⁻¹)	μs1 (mm ⁻¹)	μeff1 (mm ⁻¹)
330	1,50	11,50	41,06	7,649
340	1,50	11,30	40,34	7,589
350	1,50	11,00	39,27	7,500
360	1,40	10,70	38,20	7,129
370	1,31	10,50	37,49	6,813
380	1,28	10,20	36,41	6,640
390	1,27	10,10	36,06	6,582
400	1,25	10,00	35,70	6,495
410	1,00	9,80	34,99	5,692
420	0,92	9,40	33,56	5,337
430	0,87	9,20	32,84	5,127
440	0,82	9,00	32,13	4,915
450	0,80	8,80	31,42	4,800
460	0,78	8,60	30,70	4,685
470	0,76	8,30	29,63	4,545
480	0,74	7,60	27,13	4,303
490	0,72	7,20	25,70	4,136
500	0,70	6,90	24,63	3,995
510	0,67	6,70	23,92	3,849
520	0,65	6,60	23,56	3,760
530	0,60	6,50	23,21	3,575
540	0,55	6,40	22,85	3,386
550	0,50	5,90	21,06	3,098
560	0,47	5,80	20,71	2,973
570	0,45	5,60	19,99	2,858
580	0,40	5,40	19,28	2,638
590	0,35	5,20	18,56	2,414
600	0,30	5,00	17,85	2,184
610	0,29	4,90	17,49	2,125
620	0,28	4,80	17,14	2,066
630	0,27	4,70	16,78	2,006
640	0,26	4,60	16,42	1,947
650	0,25	4,50	16,07	1,887
660	0,25	4,40	15,71	1,867

Πίνακας 5.1: Οπτικές ιδιότητες της επιδερμίδας.

Το χόριο (με πάχος 200 – 400 μm) απορροφά ή ανακλά σχεδόν όλη την ακτινοβολία που διαδίδεται μέσω της επιδερμίδας. Μόνο ένα μικρό ποσοστό στην

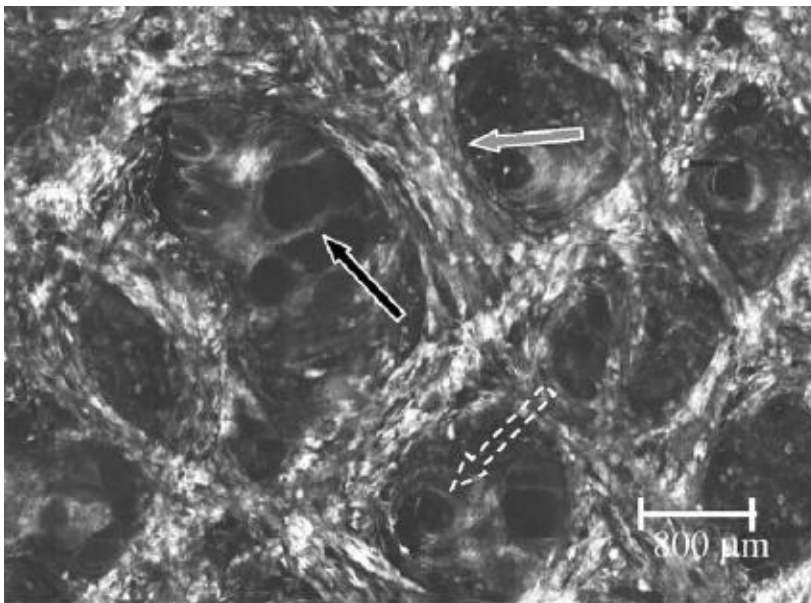


Εικόνα 5.4: Δερμίδα (χόριο) (<http://www.khake.com/page74.html>)

περιοχή του ερυθρού και υπέρυθρου διαδίδεται περίπου μέχρι τα 2 cm και φθάνει στον υποδερμικό ιστό. Ο κύριος απορροφητής της δερμίδας είναι η αιμοσφαιρίνη. Όπως έχουμε αναφέρει, οι κύριες χρωστικές που απορροφούν την προσπίπτουσα φωτεινή

ακτινοβολία στο αίμα είναι η οξυγονωμένη και η μη οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη. Επομένως, ο συντελεστής απορρόφησης της δερμίδας καθορίζεται από τον συντελεστή απορρόφησης της αιμοσφαιρίνης. Η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (που αποτελεί και την πλειοψηφία) έχει ένα μοναδικό φάσμα απορρόφησης με χαρακτηριστικές περιοχές γύρω από τα 420 nm και μέσα στην περιοχή των 545 - 575 nm, όπου και παρατηρείται το φασματικό “W” pattern (εικόνα 4.6).

Η σκέδαση της δερμίδας οφείλεται κυρίως στις κυλινδρικές ίνες του κολλαγόνου (σκέδαση Mie) και στις μικρής κλίμακας δομές που σχετίζονται με τις ίνες κολλαγόνου και κυτταρικές δομές (σκέδαση Rayleigh).



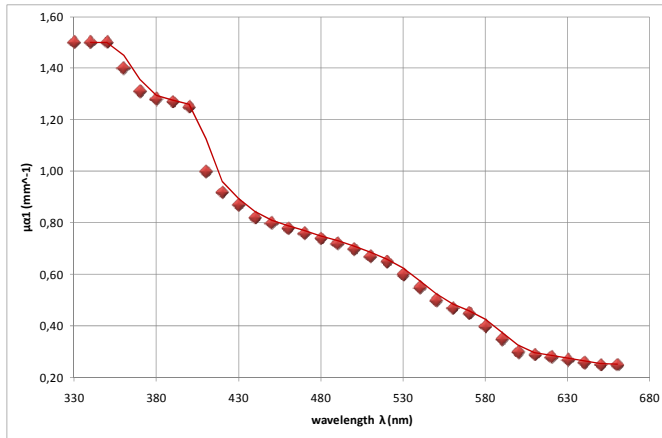
Εικόνα 5.5: Εικόνα δερμίδας από συνεστιακό μικροσκόπιο (confocal microscope). Το γκρι βελάκι δείχνει μία δεσμίδα ινών κολλαγόνου, το μαύρο βελάκι έναν σμηγματογόνο αδένα και το βελάκι με τη διακεκομμένη γραμμή ένα στέλεχος τρίχας. (E.Salomatina, B.Jiang, J.Novak, A.Yaroslavsky: “Optical properties of normal and cancerous human skin in visible and near-infrared spectral range”, *Journal of Biomedical Optics* 11(6), 064026 Nov/Dec 2006) [21]

Ακολουθεί ο αντίστοιχος πίνακας με τις οπτικές ιδιότητες της δερμίδας στο φάσμα μήκους κύματος 330 – 660 nm. Αναγράφονται οι συντελεστές απορρόφησης μ_{a2} , μειωμένης σκέδασης μ'_{s2} , σκέδασης μ_{s2} και ενεργού εξασθένησης $\mu_{\text{eff}2}$. Όλοι έχουν μονάδες mm^{-1} . Ισχύει πάλι για τον ανισοτροπικό παράγοντα $g = 0,72$.

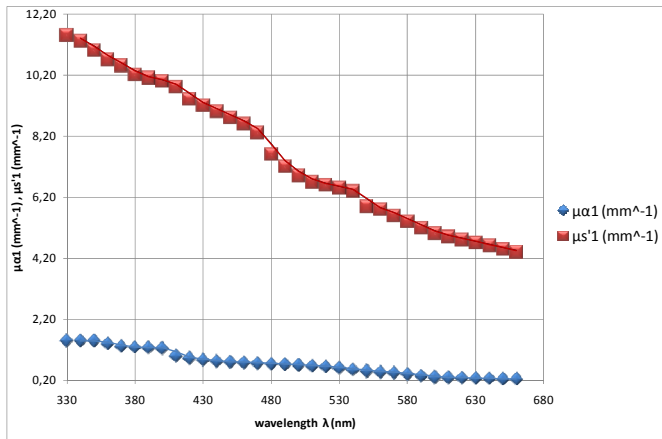
Οπτικές ιδιότητες της δερμίδας				
μα2 (mm ⁻¹): συντελεστής απορρόφησης				μ' s2 = (1-g) μs2
μs2 (mm ⁻¹): συντελεστής σκέδασης				g = 0,72
μs'2 (mm ⁻¹): συντελεστής μειωμένης σκέδασης				μeff2 = [3*μα2*(μα2 + μ' s2)] ^{1/2}
μeff2 (mm ⁻¹): συντελεστής ενεργού απορρόφησης				
wavelength λ (nm)	μα2 (mm ⁻¹)	μs'2 (mm ⁻¹)	μs2 (mm ⁻¹)	μeff2 (mm ⁻¹)
330	1,00	9,00	31,50	5,477
340	1,00	9,00	31,50	5,477
350	1,00	9,00	31,50	5,477
360	0,97	8,80	30,80	5,332
370	0,95	8,50	29,75	5,190
380	0,93	8,10	28,35	5,019
390	0,91	7,80	27,30	4,876
400	0,90	7,50	26,25	4,762
410	0,85	7,25	25,38	4,545
420	0,80	7,00	24,50	4,327
430	0,70	6,50	22,75	3,888
440	0,60	6,25	21,88	3,511
450	0,50	5,50	19,25	3,000
460	0,48	5,30	18,55	2,885
470	0,45	5,10	17,85	2,737
480	0,40	4,80	16,80	2,498
490	0,35	4,50	15,75	2,257
500	0,30	4,20	14,70	2,012
510	0,28	4,10	14,35	1,918
520	0,26	4,10	14,35	1,844
530	0,24	3,90	13,65	1,726
540	0,22	3,70	12,95	1,608
550	0,20	3,50	12,25	1,490
560	0,19	3,40	11,90	1,430
570	0,19	3,30	11,55	1,410
580	0,18	3,20	11,20	1,351
590	0,17	3,10	10,85	1,291
600	0,16	3,00	10,50	1,232
610	0,16	2,90	10,15	1,212
620	0,16	2,90	10,15	1,212
630	0,15	2,80	9,80	1,152
640	0,15	2,70	9,45	1,132
650	0,15	2,70	9,45	1,132
660	0,15	2,60	9,10	1,112

Πίνακας 5.2: Οπτικές ιδιότητες της δερμίδας (χόριου).

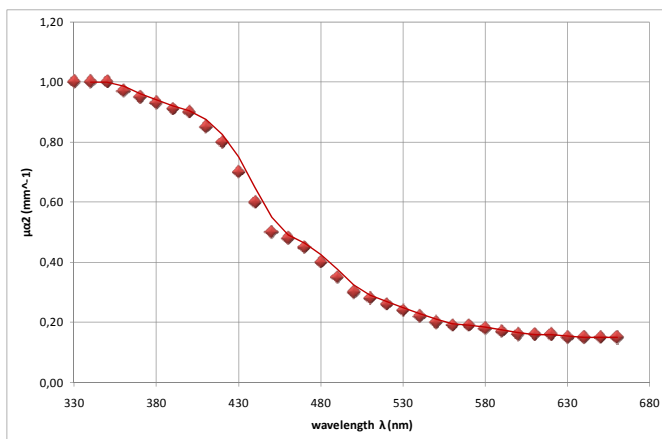
Από τις τιμές των πινάκων 5.1 και 5.2 δημιουργήσαμε τις γραφικές παραστάσεις 5.1 έως 5.7 των οπτικών ιδιοτήτων της επιδερμίδας και της δερμίδας (απορρόφησης μ_{α} , μειωμένης σκέδασης μ'_{s} και ενεργού εξασθένησης μ_{eff}) σε συνάρτηση με το μήκος κύματος (wavelength), σε ένα εύρος φυσικά 330 – 660 nm. Δίνονται και συγκριτικές γραφικές παραστάσεις μεταξύ επιδερμίδας και δερμίδας, έτσι ώστε να γίνουν καλύτερα αντιληπτές οι διαφορές τους σε όλα τα μήκη κύματος που μας ενδιαφέρουν.



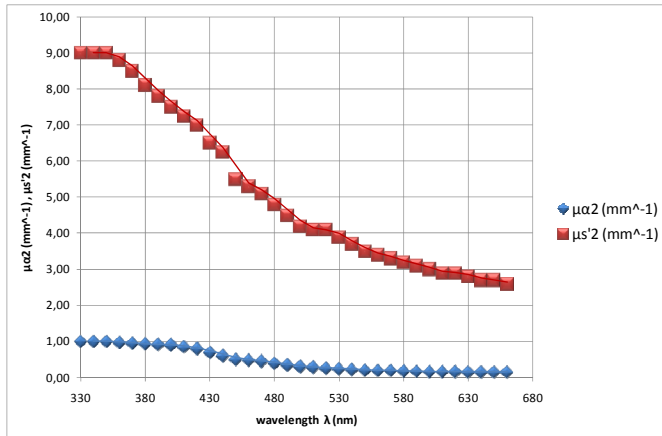
Σχήμα 5.1: Ο συντελεστής απορρόφησης της επιδερμίδας μ_{a1} σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



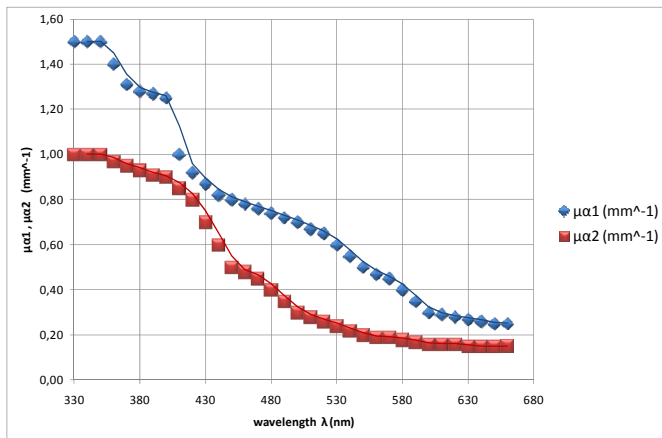
Σχήμα 5.2: Οι συντελεστές απορρόφησης μ_{a1} και μειωμένης σκέδασης μ'_{s1} της επιδερμίδας σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



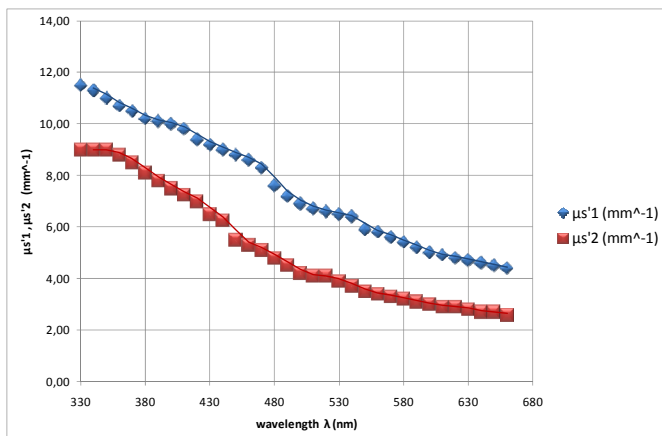
Σχήμα 5.3: Ο συντελεστής απορρόφησης της δερμίδας μ_{a2} σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



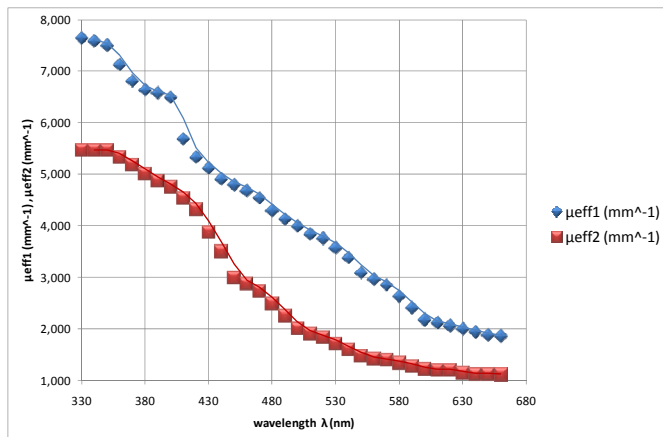
Σχήμα 5.4: Οι συντελεστές απορρόφησης μ_{a2} και μειωμένης σκέδασης μ'_{s2} της δερμίδας σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



Σχήμα 5.5: Οι συντελεστές απορρόφησης της επιδερμίδας μ_{a1} και της δερμίδας μ_{a2} σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



Σχήμα 5.6: Οι συντελεστές μειωμένης σκέδασης της επιδερμίδας μ'_{s1} και της δερμίδας μ'_{s2} σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



Σχήμα 5.7: Οι συντελεστές ενεργού εξασθένησης της επιδερμίδας μ_{eff1} και της δερμίδας μ_{eff2} σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).

Με μία πρώτη ματιά παρατηρούμε ότι σε όλες τις γραφικές παραστάσεις (σχ. 5.1 – 5.7) υπάρχει μια γενική πτωτική συμπεριφορά των οπτικών ιδιοτήτων σε σχέση με το μήκος κύματος στο φάσμα 330 – 660 nm. Επιπλέον, και οι τρεις συντελεστές που αναπαριστώνται γραφικά (απορρόφησης μ_a , μειωμένης σκέδασης μ'_s , ενεργού εξασθένησης μ_{eff}) είναι αισθητά υψηλότεροι στην επιδερμίδα από τη δερμίδα (σχ. 5.5 – 5.7).

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε επιδερμίδα και δερμίδα, οι τιμές του συντελεστή (μειωμένης) σκέδασης μ'_s είναι υψηλότερες από τις τιμές του συντελεστή απορρόφησης μ_a σε όλο το φάσμα που μελετάμε (σχ. 5.2 και 5.4). Το φως, δηλαδή, σκεδάζεται εντονότερα από ότι απορροφάται.

Η σταθερή μείωση των συντελεστών (μειωμένης) σκέδασης στα γραφήματα (σχ. 5.2, 5.4, 5.6) μπορεί να εξηγηθεί από τη μείωση της συνεισφοράς της σκέδασης Rayleigh και την αύξηση της συνεισφοράς της σκέδασης Mie, με την αύξηση του μήκους κύματος. Στην επιδερμίδα, η σκέδαση οφείλεται κυρίως στη μελανίνη, ενώ στη δερμίδα στις ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης και στη σύνδεση τους με μικρές δομές.

Τα φάσματα απορρόφησης της επιδερμίδας (σχ. 5.1) καθορίζονται ουσιαστικά από την κυριαρχία της μελανίνης. Η απορρόφηση της μελανίνης (εικόνα 4.7) μειώνεται με την αύξηση του μήκους κύματος, επομένως επιδρά κυρίως στα μικρά μήκη κύματος. Τα φάσματα απορρόφησης της δερμίδας (σχ. 5.3) επηρεάζονται κυρίως από την αιμοσφαιρίνη σε αυτό το εύρος μήκους κύματος (που είναι ορατό φάσμα).

5.3: ΟΠΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

5.3.1: ΕΙΔΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Ο καρκίνος του δέρματος άρχισε να απασχολεί συστηματικά την έρευνα τα τελευταία χρόνια. Μέχρι πριν από 20 χρόνια περίπου, θεωρείτο ότι ο καρκίνος του δέρματος δεν παρουσίαζε κάποιο ιδιαίτερο ενδιαφέρον, λόγω του ότι δεν απειλούσε άμεσα τη ζωή των ασθενών, αλλά και λόγω της μικρής συχνότητας εμφάνισης του. Η κατάσταση αυτή όμως έχει αντιστραφεί πλήρως τα τελευταία χρόνια, λόγω των μεγάλων ρυθμών αύξησης της εμφάνισης του (3-8% ετησίως, με τους μεγαλύτερους ρυθμούς να εμφανίζονται κοντά στις περιοχές που βρίσκονται πιο κοντά στον ισημερινό), με αποτέλεσμα ο καρκίνος του δέρματος να θεωρείται ένα από τα πιο σημαντικά θέματα της δημόσιας υγείας. Οι σημαντικότεροι καρκίνοι του δέρματος είναι το μελάνωμα και οι μη μελανωματικοί τύποι καρκίνων.

Οι βασικότεροι τύποι **μη μελανωματικών καρκίνων** είναι, όπως ήδη αναφέραμε, ο βασικοκυτταρικός (Basal Cell Carcinoma, BCC) και ο ακανθοκυτταρικός (Squamous Cell Carcinoma, SCC). Οι κυριότεροι τύποι **βασικοκυτταρικού καρκίνου** είναι:

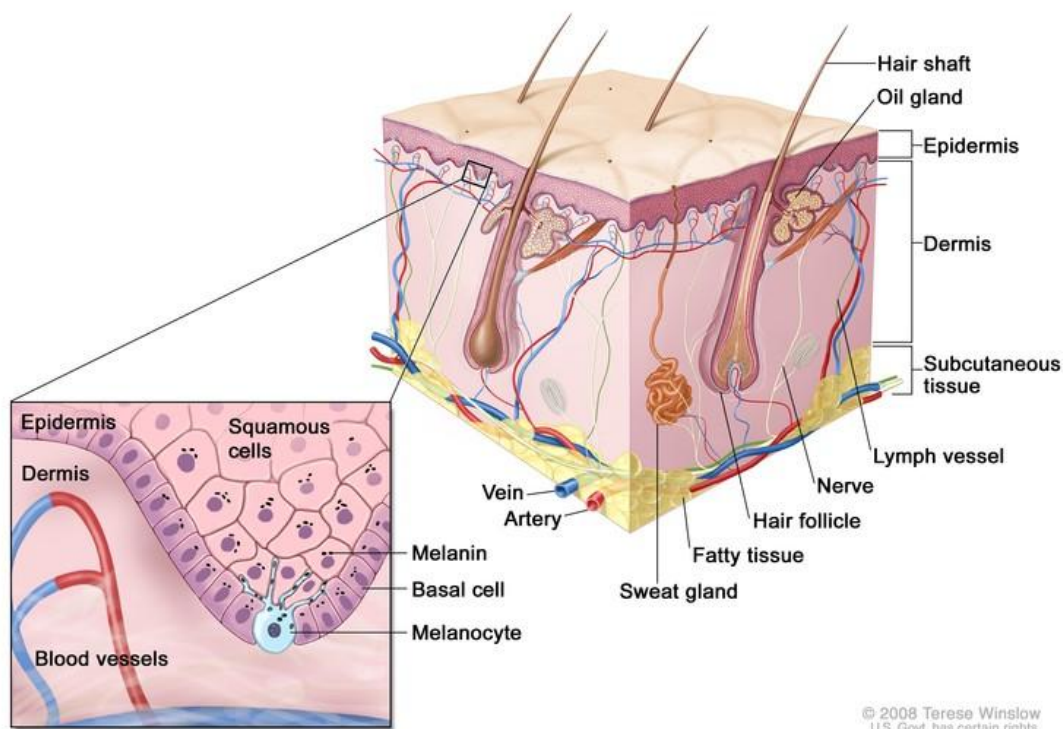
- **Επιφανειακός βασικοκυτταρικός καρκίνος (Superficial Basal Cell Carcinoma).** Είναι αντίστοιχος με τον καρκίνο “in situ” που εμφανίζεται στο επιθήλιο των ιστών σε κάποια όργανα του ανθρώπινου σώματος (π.χ. στο μαστό) και προσβάλλει μόνο το βασικό υμένα χωρίς να υπεισέρχεται σε βαθύτερους ιστούς. Είναι το μόνο είδος βασικοκυτταρικού καρκίνου που αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά μόνο με τοπική χημειοθεραπεία.
- **Διηθητικός βασικοκυτταρικός καρκίνος (Infiltrative Basal Cell Carcinoma).** Με τον όρο διήθηση εννοούμε τη διάχυση ή συσσώρευση εντός ιστού ή κυττάρων ουσιών που είτε δεν ανευρίσκονται φυσιολογικά σε αυτά, είτε δεν υπάρχουν φυσιολογικά σε τόσο μεγάλες ποσότητες. Αυτός ο καρκίνος συχνά περικλείει μια περιοχή σκληροδερμίας κατά πλάκας. Η σκληροδερμία κατά πλάκας είναι μια κατάσταση κατά την οποία συντελείται αντικατάσταση του συνδετικού ιστού του δέρματος και μερικές φορές των υποδόριων ιστών, με σχηματισμό σκληρών λευκών ή ρόδιινων πλακών, ταινιών ή γραμμών. Είναι δύσκολο να θεραπευτεί με συμβατικές μεθόδους, όπως απόξεση (καθαρισμός πάσχουσας επιφάνειας) και καταστροφή ιστού με αφυδάτωση με τη χρήση υψίσυχνου ρεύματος.
- **Οζώδης βασικοκυτταρικός καρκίνος (Nodular Basal Cell Carcinoma).** Είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος βασικοκυτταρικού καρκίνου. Προσεγγίζει τη μορφή του οζιδίου που είναι ένας μικρός όζος ή όγκος που μπορεί να ψηλαφηθεί.

Σχεδόν όλες οι μορφές του βασικοκυτταρικού καρκίνου έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Hedgehog (Hh) η οποία παίζει καίριο ρόλο στην κυτταρική διαφοροποίηση.

Οι παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση μη μελανωματικών καρκίνων (βασικοκυτταρικών και ακανθοκυτταρικών) είναι:

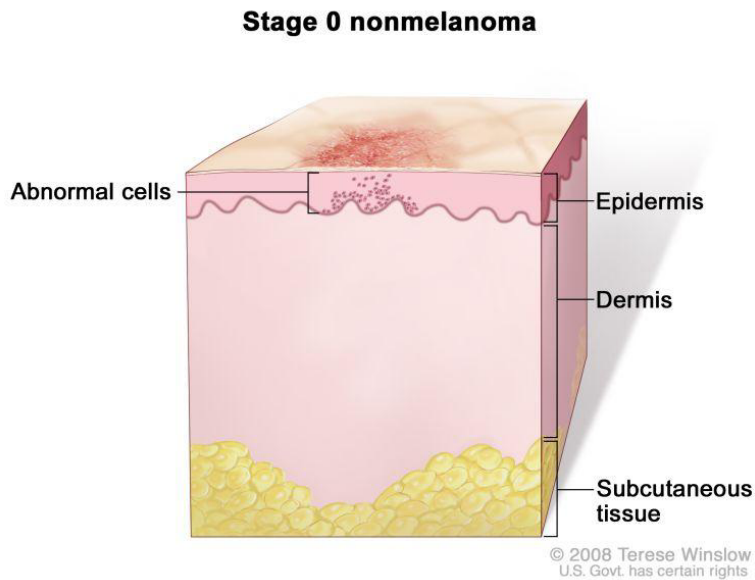
- Χρόνια έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία κυρίως UVB και UVA.
- Ιστορικό επαναλαμβανόμενης έκθεσης στον ήλιο με πρόκληση εγκαυμάτων κατά την παιδική ηλικία.
- Εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα.
- Ιοντίζουσα ακτινοβολία που χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση της ακμής τη δεκαετία του '40.
- Ανοιχτό δέρμα με φακίδες, το οποίο δεν μαυρίζει αλλά καίγεται στον ήλιο.
- Ιός HIV.
- Έκθεση σε Αρσένιο.

Οι μη μελανωματικοί καρκίνοι αναπτύσσονται αρχικά στο στρώμα της επιδερμίδας.

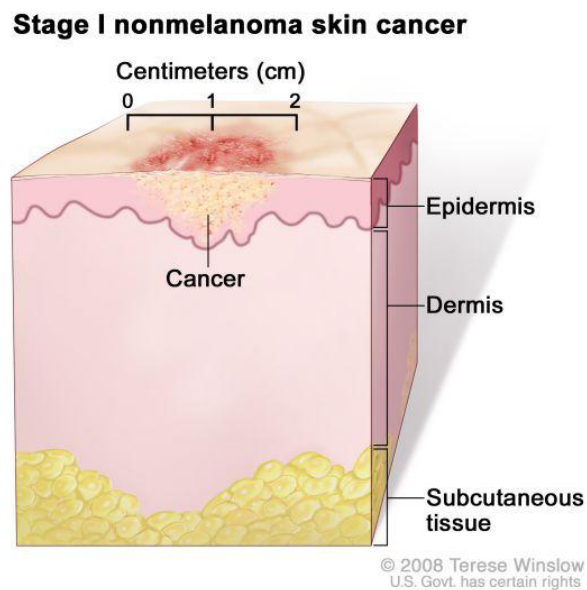


Εικόνα 5.6: Αναλυτική δομή του δερματικού ιστού. Στην εξώτατη στιβάδα της επιδερμίδας (κερατινή στιβάδα), στα κερατινοκύτταρα αναπτύσσεται ο ακανθοκυτταρικός καρκίνος (Squamous Cell Carcinoma→Squamous Cells). Στην εσωτάτη στιβάδα της επιδερμίδας (βασική στιβάδα), στα βασικά κύτταρα αναπτύσσεται ο βασικοκυτταρικός καρκίνος (Basal Cell Carcinoma). (<http://www.google.gr/images?q=non+melanoma+skin+cancer>)

Στη συνέχεια όμως εισχωρούν και στα βαθύτερα στρώματα (δερμίδα και υπόδερμα). Στις επόμενες εικόνες φαίνεται η εξελικτική πορεία του μη μελανωματικού καρκίνου:

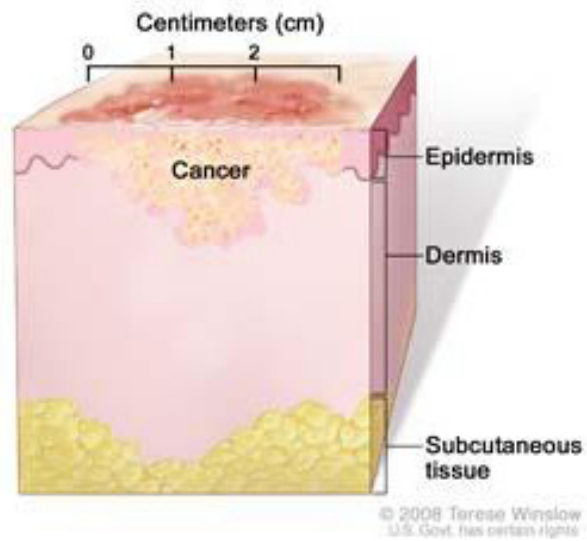


[Εικόνα 5.7: Μηδενικό στάδιο \(αρχικό\) μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.](http://www.google.gr/images?q=non+melanoma+skin+cancer)
<http://www.google.gr/images?q=non+melanoma+skin+cancer>



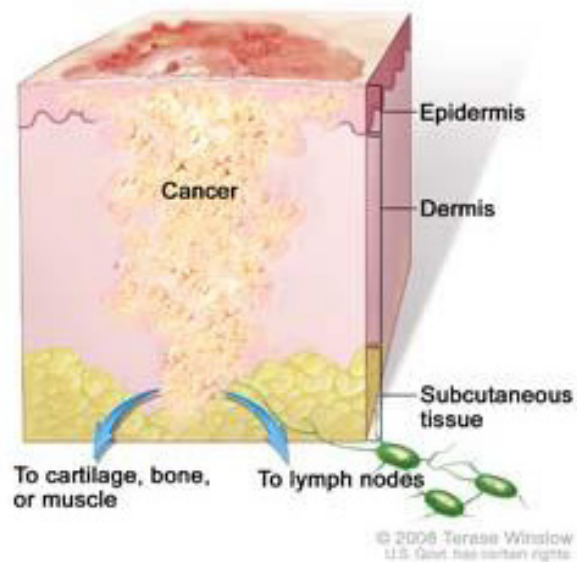
[Εικόνα 5.8: Πρώτο στάδιο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.](http://www.google.gr/images?q=non+melanoma+skin+cancer)
<http://www.google.gr/images?q=non+melanoma+skin+cancer>

Stage II nonmelanoma skin cancer



Εικόνα 5.9: Δεύτερο στάδιο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος. (<http://www.google.gr/images?q=non+melanoma+skin+cancer>)

Stage III nonmelanoma skin cancer



Εικόνα 5.10: Τρίτο στάδιο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος. (<http://www.google.gr/images?q=non+melanoma+skin+cancer>)

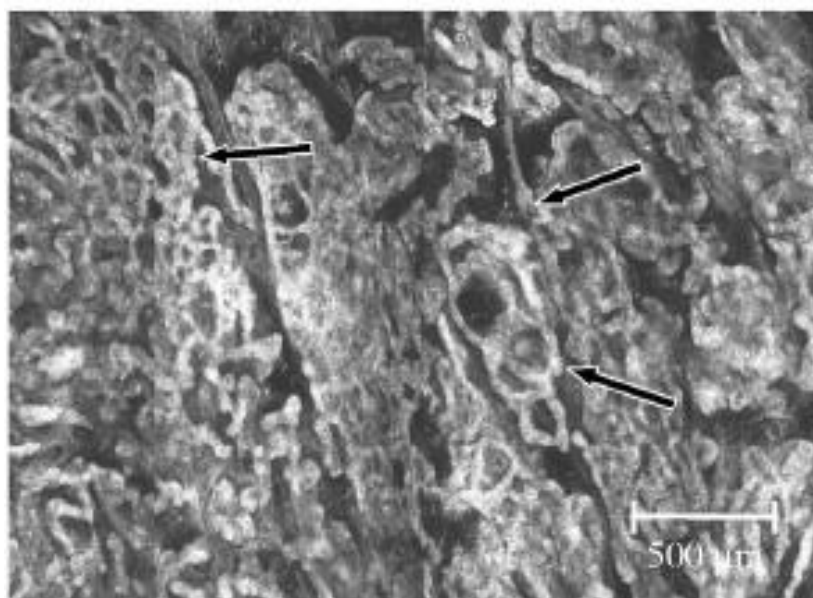
5.3.2: ΟΠΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΒΑΣΙΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Ο βασικοκυτταρικός καρκίνος (Basal Cell Carcinoma, BCC) είναι ο πιο συνηθισμένος μη μελανωματικός καρκίνος. Ο BCC τείνει να βασίζεται σε γειτονικούς υποστηρικτικούς ιστούς για να αυξηθεί. Επομένως δεν κάνει μετάσταση μέσω των αιμοφόρων αγγείων και του λεμφικού συστήματος. Η πορεία του δεν είναι προβλέψιμη. Μπορεί να αναπτύσσεται αργά για χρόνια και μετά η ανάπτυξη του να είναι γρήγορη. Δημιουργείται στην εσώτατη στιβάδα της επιδερμίδας, την βασική.

Οι δερματικές αλλαγές που προκαλούνται από αυτόν τον καρκίνο του δέρματος εξαρτώνται από τον εκάστοτε τύπο BCC. Η πιο συνηθισμένη εικόνα του είναι ένα ροζ ή μαργαριταρένιο άσπρο εξόγκωμα που μπορεί να έχει μια ημιδιαφανή, κυλινδρική και μαργαριταρένια άκρη. Το 85% των BCC συμβαίνουν στο πρόσωπο και το λαιμό, αφού αυτές οι περιοχές είναι περισσότερο εκτεθειμένες στον ήλιο.

Στη μελέτη μας θα ασχοληθούμε με τα δύο βασικά είδη βασικοκυτταρικού καρκίνου, **τον διηθητικό (Infiltrative BCC)** και **τον οζώδη (Nodular BCC)**.

Πρώτα θα μελετήσουμε τις οπτικές ιδιότητες του **διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκίνου (Infiltrative Basal Cell Carcinoma)**.



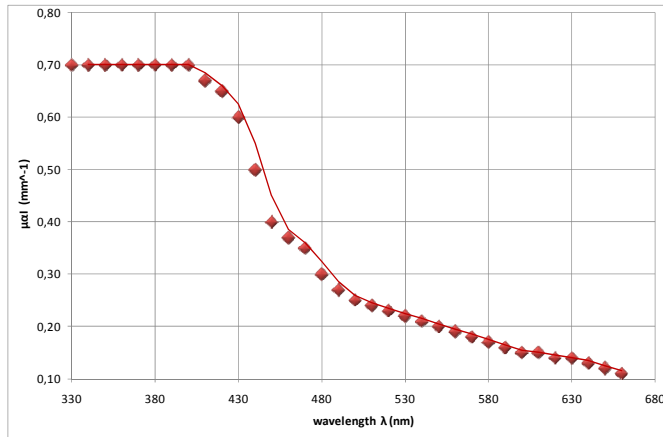
Εικόνα 5.11: Εικόνα διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκίνου (Infiltrative BCC) από συνεστιακό μικροσκόπιο (confocal microscope). Τα βέλη δείχνουν τους κλώνους των καρκινικών κυττάρων. (E.Salomatina, B.Jiang, J.Novak, A.Yaroslavsky: "Optical properties of normal and cancerous human skin in visible and near-infrared spectral range", Journal of Biomedical Optics 11(6), 064026 Nov/Dec 2006) [21]

Ακολουθεί ο πίνακας με τις οπτικές ιδιότητες του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού στο φάσμα μήκους κύματος (wavelength) 330 – 660 nm. Αναγράφονται οι συντελεστές απορρόφησης μ_{al} (absorption coefficient), μειωμένης σκέδασης μ'_{sl} (reduced scattering coefficient), σκέδασης μ_{sl} (scattering coefficient) και ενεργού εξασθένησης μ_{effl} (effective attenuation coefficient). Όλοι προηγούμενοι συντελεστές έχουν μονάδες mm^{-1} . Όσον αφορά τον παράγοντα ανισοτροπίας g , αυτός θεωρείται προσεγγιστικά 0,72.

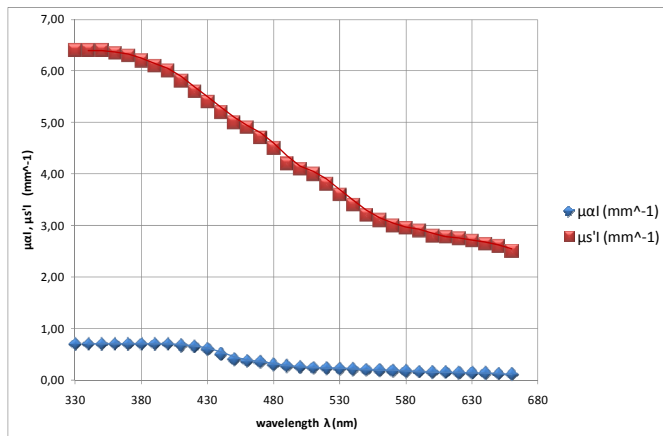
Οπτικές ιδιότητες του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκίνου				
μ_{al} (mm^{-1}): συντελεστής απορρόφησης				$\mu'_{sl} = (1-g) \mu_{sl}$
μ_{sl} (mm^{-1}): συντελεστής σκέδασης				$g = 0,72$
$\mu_{s'l}$ (mm^{-1}): συντελεστής μειωμένης σκέδασης				$\mu_{effl} = [3 * \mu_{al} * (\mu_{al} + \mu'_{sl})]^{1/2}$
μ_{effl} (mm^{-1}): συντελεστής ενεργού εξασθένησης				
wavelength λ (nm)	μ_{al} (mm^{-1})	$\mu_{s'l}$ (mm^{-1})	μ_{sl} (mm^{-1})	μ_{effl} (mm^{-1})
330	0,70	6,40	22,85	3,861
340	0,70	6,40	22,85	3,861
350	0,70	6,40	22,85	3,861
360	0,70	6,35	22,67	3,848
370	0,70	6,30	22,49	3,834
380	0,70	6,20	22,13	3,807
390	0,70	6,10	21,78	3,779
400	0,70	6,00	21,42	3,751
410	0,67	5,80	20,71	3,606
420	0,65	5,60	19,99	3,491
430	0,60	5,40	19,28	3,286
440	0,50	5,20	18,56	2,924
450	0,40	5,00	17,85	2,546
460	0,37	4,90	17,49	2,419
470	0,35	4,70	16,78	2,303
480	0,30	4,50	16,07	2,078
490	0,27	4,20	14,99	1,903
500	0,25	4,10	14,64	1,806
510	0,24	4,00	14,28	1,747
520	0,23	3,80	13,57	1,668
530	0,22	3,60	12,85	1,588
540	0,21	3,40	12,14	1,508
550	0,20	3,20	11,42	1,428
560	0,19	3,10	11,07	1,369
570	0,18	3,00	10,71	1,310
580	0,17	2,95	10,53	1,261
590	0,16	2,90	10,35	1,212
600	0,15	2,80	10,00	1,152
610	0,15	2,78	9,92	1,148
620	0,14	2,75	9,82	1,102
630	0,14	2,70	9,64	1,092
640	0,13	2,65	9,46	1,041
650	0,12	2,60	9,28	0,990
660	0,11	2,50	8,93	0,928

Πίνακας 5.3: Οπτικές ιδιότητες του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού.

Στη συνέχεια παρατίθενται οι γραφικές παραστάσεις των οπτικών ιδιοτήτων του διηθητικού καρκινικού ιστού μ_{ai} , μ'_{si} σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ σε ένα εύρος 330 – 660 nm.

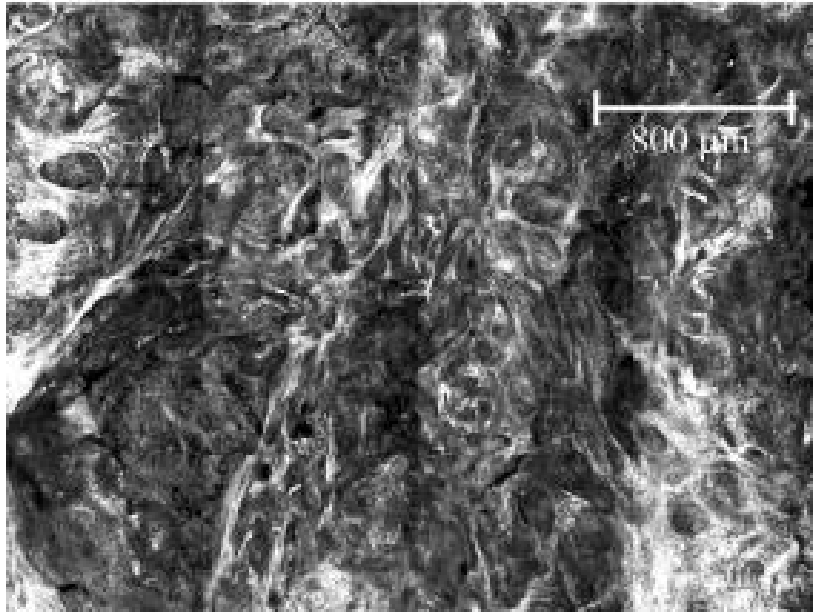


Σχήμα 5.8: Ο συντελεστής απορρόφησης μ_{ai} του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



Σχήμα 5.9: Οι συντελεστές απορρόφησης μ_{ai} και μειωμένης σκέδασης μ'_{si} του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).

Ακολούθως, θα μελετήσουμε τις οπτικές ιδιότητες του **οζώδους βασικοκυτταρικού καρκίνου (Nodular Basal Cell Carcinoma)**.



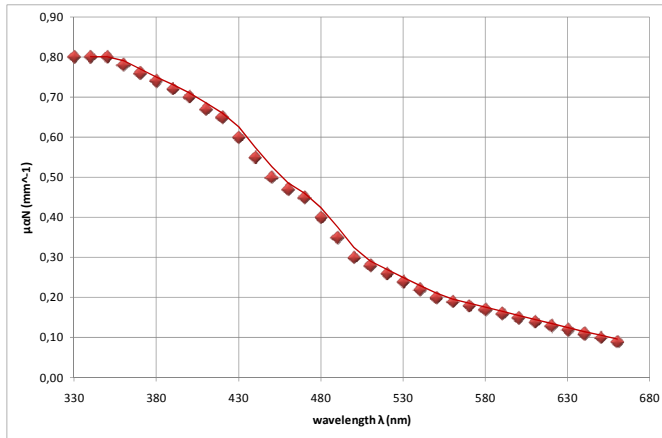
Εικόνα 5.12: Εικόνα οζώδους βασικοκυτταρικού καρκίνου (Nodular BCC) από συνεστιακό μικροσκόπιο (confocal microscope). (E.Salomatina, B.Jiang, J.Novak, A.Yaroslavsky: “Optical properties of normal and cancerous human skin in visible and near-infrared spectral range”, *Journal of Biomedical Optics* 11(6), 064026 Nov/Dec 2006) [21]

Για τον οζώδη βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό με συντελεστές απορρόφησης μ_{aN} (absorption coefficient), μειωμένης σκέδασης μ'_{sN} (reduced scattering coefficient), σκέδασης μ_{sN} (scattering coefficient) και ενεργού εξασθένησης μ_{effN} (effective attenuation coefficient), έχουμε τον ακόλουθο πίνακα. Το φάσμα του μήκους κύματος (wavelength) είναι πάλι φυσικά 330 – 660 nm και ο ανισοτροπικός παράγοντας g είναι προσεγγιστικά 0,72.

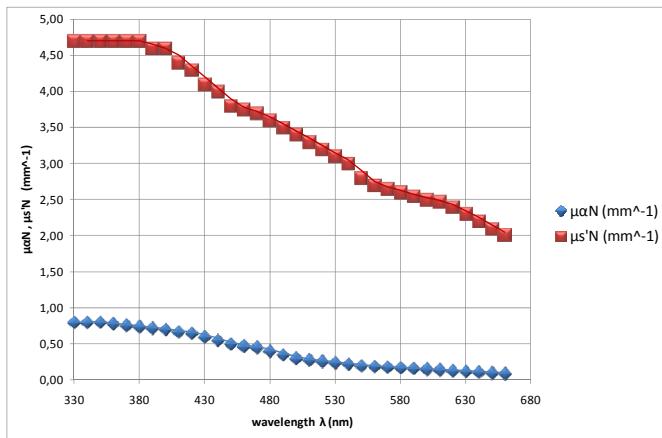
Οπτικές ιδιότητες του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκίνου				
μαN (mm ⁻¹): συντελεστής απορρόφησης				$\mu'_{sN} = (1-g) \mu_{sN}$
μsN (mm ⁻¹): συντελεστής σκέδασης				$g = 0,72$
μs'N (mm ⁻¹): συντελεστής μειωμένης σκέδασης				$\mu_{effN} = [3 * \mu_{aN} * (\mu_{aN} + \mu'_{sN})]^{1/2}$
μeffN (mm ⁻¹): συντελεστής ενεργού εξασθένησης				
wavelength λ (nm)	μαN (mm ⁻¹)	μs'N (mm ⁻¹)	μsN (mm ⁻¹)	μeffN (mm ⁻¹)
330	0,80	4,70	16,78	3,633
340	0,80	4,70	16,78	3,633
350	0,80	4,70	16,78	3,633
360	0,78	4,70	16,78	3,581
370	0,76	4,70	16,78	3,528
380	0,74	4,70	16,78	3,475
390	0,72	4,60	16,42	3,390
400	0,70	4,60	16,42	3,336
410	0,67	4,40	15,71	3,192
420	0,65	4,30	15,35	3,107
430	0,60	4,10	14,64	2,909
440	0,55	4,00	14,28	2,740
450	0,50	3,80	13,57	2,540
460	0,47	3,75	13,39	2,439
470	0,45	3,70	13,21	2,367
480	0,40	3,60	12,85	2,191
490	0,35	3,50	12,50	2,011
500	0,30	3,40	12,14	1,825
510	0,28	3,30	11,78	1,734
520	0,26	3,20	11,42	1,643
530	0,24	3,10	11,07	1,551
540	0,22	3,00	10,71	1,458
550	0,20	2,80	10,00	1,342
560	0,19	2,70	9,64	1,283
570	0,18	2,65	9,46	1,236
580	0,17	2,60	9,28	1,189
590	0,16	2,55	9,10	1,141
600	0,15	2,50	8,93	1,092
610	0,14	2,47	8,82	1,047
620	0,13	2,40	8,57	0,993
630	0,12	2,30	8,21	0,933
640	0,11	2,20	7,85	0,873
650	0,10	2,10	7,50	0,812
660	0,09	2,00	7,14	0,751

Πίνακας 5.4: Οπτικές ιδιότητες του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού.

Στη συνέχεια παρατίθενται οι γραφικές παραστάσεις των οπτικών ιδιοτήτων του οζώδους καρκινικού ιστού μ_{aN} , μ'_{sN} σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ σε ένα εύρος 330 – 660 nm.



Σχήμα 5.10: Ο συντελεστής απορρόφησης μ_{aN} του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).

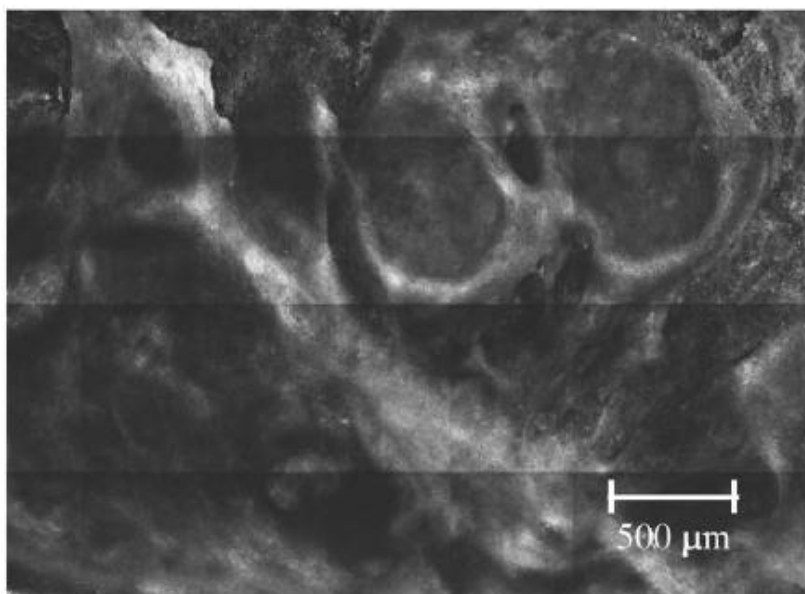


Σχήμα 5.11: Οι συντελεστές απορρόφησης μ_{aN} και μειωμένης σκέδασης μ'_{sN} του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).

5.3.3: ΟΠΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Ο ακανθοκυτταρικός καρκίνος (Squamous Cell Carcinoma, SCC) είναι πιο σπάνιος σε σχέση με το βασικοκυτταρικό καρκίνο (Basal Cell Carcinoma), αλλά πιο καταστροφικός αφού παθαίνει εύκολα μετάσταση και μπορεί να εισχωρεί στον υγιή ιστό που τον περιβάλλει. Αναπτύσσεται σχετικά γρήγορα. Εκτός από το δέρμα συναντάται και στους βλεννογόνους όπου αποτελεί και τον συνηθέστερο καρκίνο τους. Δημιουργείται στην εξώτατη στιβάδα της επιδερμίδας, την κεράτινη, από την κακοήθη ανάπτυξη των κερατινοκυττάρων.

Κλινικά, ο ακανθοκυτταρικός καρκίνος εμφανίζεται με τη μορφή ελκωμένου ογκιδίου. Το ογκίδιο αυτό εξέχει από την επιφάνεια του δέρματος, εμφανίζει επιφάνεια ανώμαλη, ερυθρή και βλαστική, είναι σκληρό, ανώδυνο ή ελαφρώς επώδυνο και αιμορραγεί εύκολα. Άλλοτε ο SCC εμφανίζεται ως υπερυψωμένος, εξωφυτικός, μυρμηγκιώδης όγκος χωρίς τάση να ελκωθεί.



Εικόνα 5.13: Εικόνα ακανθοκυτταρικού καρκίνου (Squamous Cell Carcinoma, SCC) από συνεστιακό μικροσκόπιο (confocal microscope). (E.Salomatina, B.Jiang, J.Novak, A.Yaroslavsky: "Optical properties of normal and cancerous human skin in visible and near-infrared spectral range", *Journal of Biomedical Optics* 11(6), 064026 Nov/Dec 2006) [21]

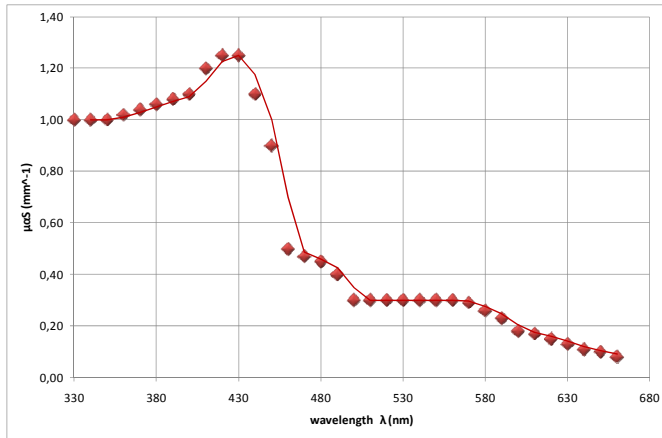
Ακολουθεί ο πίνακας με τις οπτικές ιδιότητες του ακανθοκυτταρικού καρκινικού ιστού στο φάσμα μήκους κύματος (wavelength) 330 – 660 nm. Αναγράφονται οι συντελεστές απορρόφησης μ_{as} (absorption coefficient), μειωμένης σκέδασης μ'_{ss} (reduced scattering coefficient), σκέδασης μ_{ss} (scattering coefficient)

και ενεργού εξασθένησης μ_{effs} (effective attenuation coefficient). Όλοι οι προηγούμενοι συντελεστές έχουν μονάδες mm^{-1} . Όσον αφορά τον παράγοντα ανισοτροπίας g , αυτός θεωρείται πάλι προσεγγιστικά 0,72.

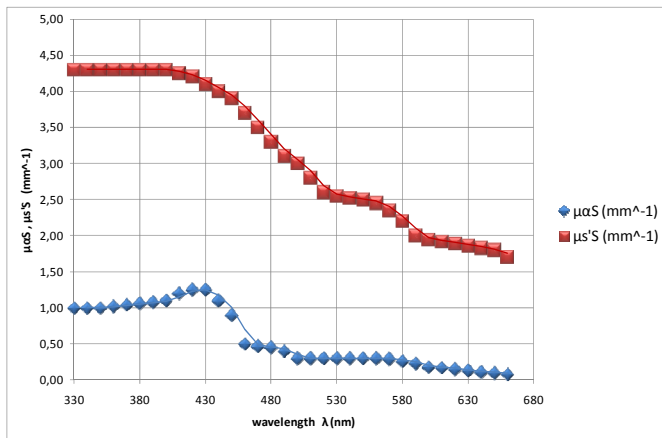
Οπτικές ιδιότητες του ακανθοκυτταρικού καρκίνου				
μ_aS (mm^{-1}): συντελεστής απορρόφησης				$\mu'_{ss} = (1-g) \mu_{ss}$
μ_sS (mm^{-1}): συντελεστής σκέδασης				$g = 0,72$
$\mu_s'S$ (mm^{-1}): συντελεστής μειωμένης σκέδασης				$\mu_{\text{effs}} = [3 * \mu_{as} * (\mu_{as} + \mu'_{ss})]^{1/2}$
μ_{effs} (mm^{-1}): συντελεστής ενεργού εξασθένησης				
wavelength λ (nm)	μ_aS (mm^{-1})	$\mu_s'S$ (mm^{-1})	μ_sS (mm^{-1})	μ_{effs} (mm^{-1})
330	1,00	4,30	15,35	3,987
340	1,00	4,30	15,35	3,987
350	1,00	4,30	15,35	3,987
360	1,02	4,30	15,35	4,035
370	1,04	4,30	15,35	4,082
380	1,06	4,30	15,35	4,129
390	1,08	4,30	15,35	4,175
400	1,10	4,30	15,35	4,221
410	1,20	4,25	15,17	4,429
420	1,25	4,20	14,99	4,521
430	1,25	4,10	14,64	4,479
440	1,10	4,00	14,28	4,102
450	0,90	3,90	13,92	3,600
460	0,50	3,70	13,21	2,510
470	0,47	3,50	12,50	2,366
480	0,45	3,30	11,78	2,250
490	0,40	3,10	11,07	2,049
500	0,30	3,00	10,71	1,723
510	0,30	2,80	10,00	1,670
520	0,30	2,60	9,28	1,616
530	0,30	2,55	9,10	1,602
540	0,30	2,52	9,00	1,593
550	0,30	2,50	8,93	1,587
560	0,30	2,45	8,75	1,573
570	0,29	2,35	8,39	1,516
580	0,26	2,20	7,85	1,385
590	0,23	2,00	7,14	1,240
600	0,18	1,95	6,96	1,072
610	0,17	1,92	6,85	1,032
620	0,15	1,89	6,75	0,958
630	0,13	1,86	6,64	0,881
640	0,11	1,83	6,53	0,800
650	0,10	1,80	6,43	0,755
660	0,08	1,70	6,07	0,654

Πίνακας 5.5: Οπτικές ιδιότητες του ακανθοκυτταρικού καρκινικού ιστού.

Στη συνέχεια παρατίθενται οι γραφικές παραστάσεις των οπτικών ιδιοτήτων του ακανθοκυτταρικού καρκινικού ιστού μ_{as} , μ'_{ss} σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ σε ένα εύρος 330 – 660 nm.



Σχήμα 5.12: Ο συντελεστής απορρόφησης μ_{aS} του ακανθοκυτταρικού καρκινικού ιστού σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).

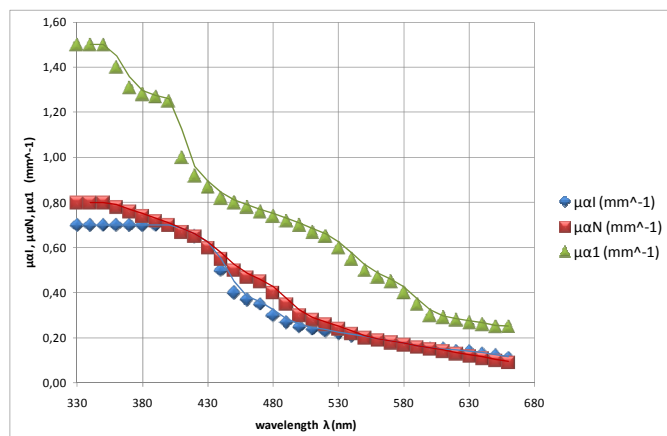


Σχήμα 5.13: Οι συντελεστές απορρόφησης μ_{aS} και μειωμένης σκέδασης μ'_{sS} του ακανθοκυτταρικού καρκινικού ιστού σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).

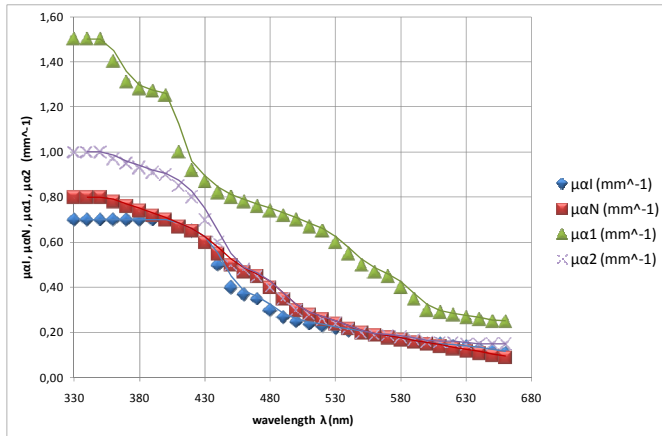
5.4: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΟΠΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ – ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Στο σημείο αυτό θα παρουσιαστούν τα συγκριτικά διαγράμματα των οπτικών ιδιοτήτων του φυσιολογικού δερματικού ιστού (επιδερμίδα και δερμίδα ή χόριο) με τους καρκινικούς δερματικούς ιστούς (διηθητικό βασικοκυτταρικό – Infiltrative BCC, οζώδη βασικοκυτταρικό – Nodular BCC και ακανθοκυτταρικό – SCC) στο φάσμα μήκους κύματος των 330 – 660 nm. Οι συντελεστές έχουν μονάδες mm^{-1} .

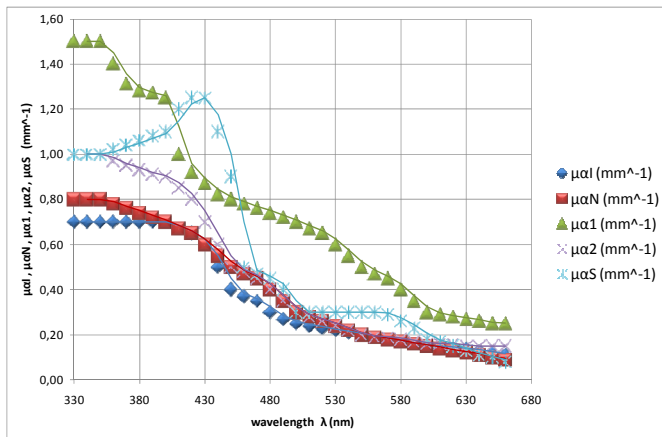
Η συγκριτική αυτή μελέτη είναι εξαιρετικής σημασίας, διότι στις συγκριτικές αυτές γραφικές παραστάσεις αποτυπώνονται ουσιαστικά οι διαφοροποιήσεις των ιστών όταν από καλοήθεις μετατρέπονται σε κακοήθεις. Οι διαφοροποιήσεις αυτές μπορεί να λαμβάνουν χώρα στην επιδερμίδα, στην δερμίδα ή και στα δύο στρώματα. Επιπλέον, με τις συγκρίσεις αυτές εξάγουμε συμπεράσματα για τις διαφορές ανάμεσα στα τρία παραπάνω είδη καρκίνων. Ουσιαστικά δηλαδή παρατηρούμε τη διαφορετική συμπεριφορά του φωτός, ανάλογα με τη σύσταση του βιολογικού ιστού που αλληλεπιδρά.



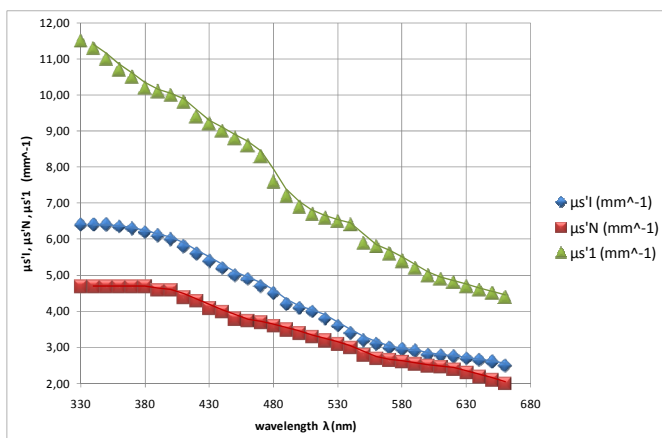
Σχήμα 5.14: Οι συντελεστές απορρόφησης της επιδερμίδας $\mu_{\alpha I}$, του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού $\mu_{\alpha I}$ και του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού $\mu_{\alpha N}$ σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



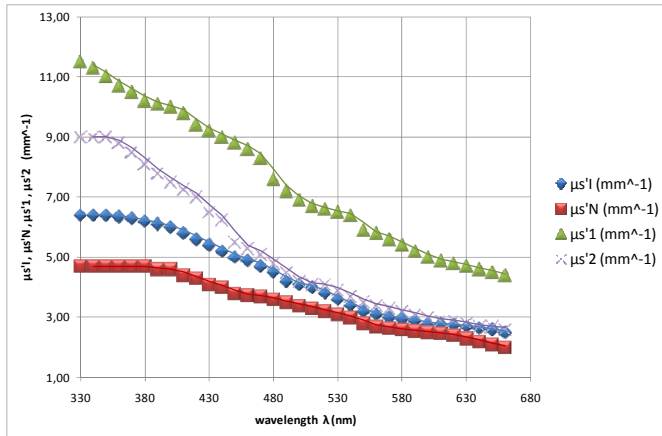
Σχήμα 5.15: Οι συντελεστές απορρόφησης της επιδερμίδας $\mu_{\alpha 1}$, της δερμίδας $\mu_{\alpha 2}$, του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού $\mu_{\alpha I}$ και του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού $\mu_{\alpha N}$ σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



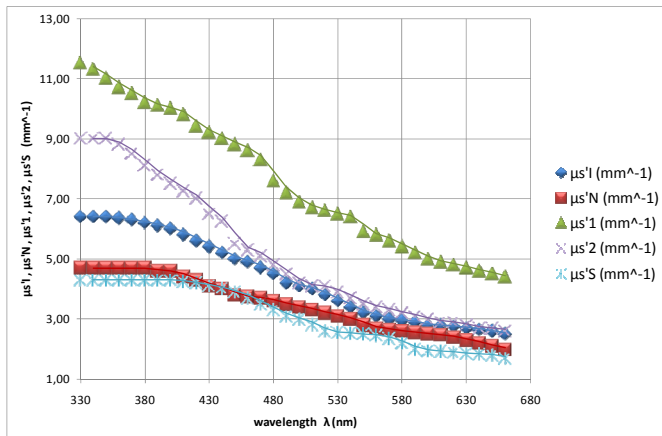
Σχήμα 5.16: Οι συντελεστές απορρόφησης της επιδερμίδας $\mu_{\alpha 1}$, της δερμίδας $\mu_{\alpha 2}$, του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού $\mu_{\alpha I}$, του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού $\mu_{\alpha N}$ και του ακανθοκυτταρικού καρκινικού ιστού $\mu_{\alpha S}$ σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



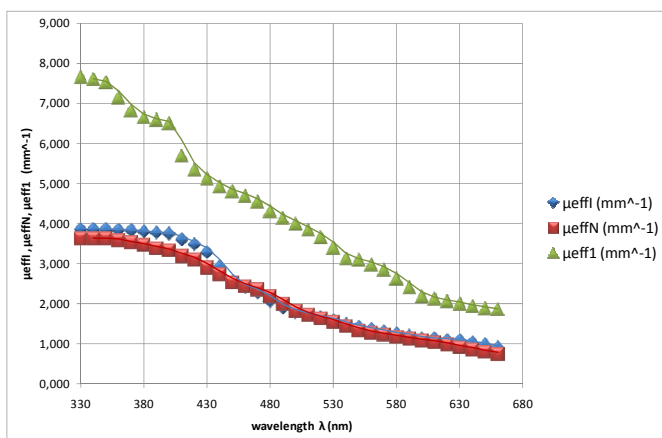
Σχήμα 5.17: Οι συντελεστές μειωμένης σκέδασης της επιδερμίδας $\mu's_1$, του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού $\mu's_I$ και του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού $\mu's_N$ σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



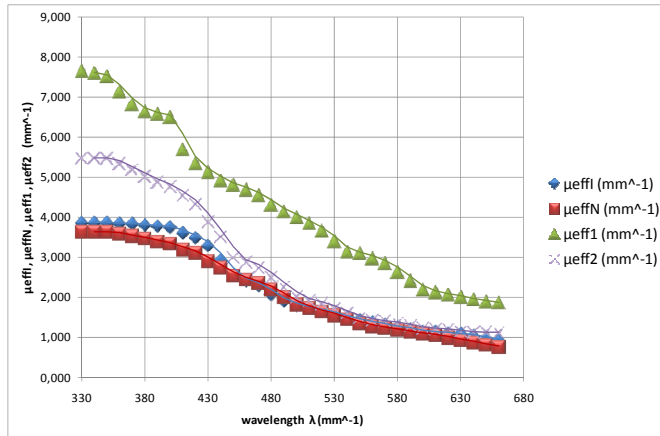
Σχήμα 5.18: Οι συντελεστές μειωμένης σκέδασης της επιδερμίδας μ'_{s1} , της δερμίδας μ'_{s2} , του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού μ'_{s1} και του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού μ'_{sN} σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



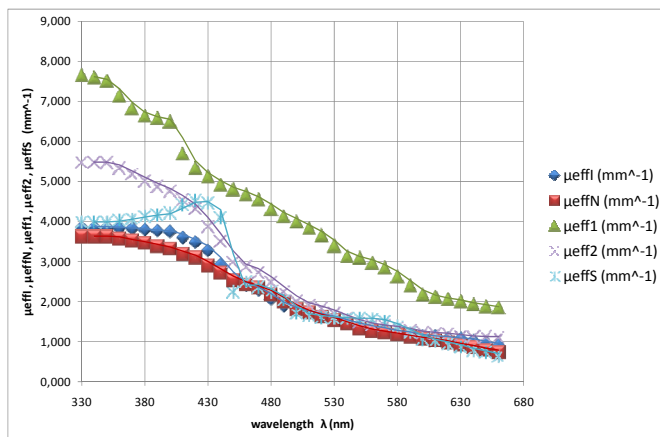
Σχήμα 5.19: Οι συντελεστές μειωμένης σκέδασης της επιδερμίδας μ'_{s1} , της δερμίδας μ'_{s2} , του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού μ'_{s1} , του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού μ'_{sN} και του ακανθοκυτταρικού καρκινικού ιστού μ'_{sS} σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



Σχήμα 5.20: Οι συντελεστές ενεργού εξασθένισης της επιδερμίδας μ_{eff1} , του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού μ_{eff1} και του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού μ_{effN} σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



Σχήμα 5.21: Οι συντελεστές ενεργού εξασθένησης της επιδερμίδας μ_{eff1} , της δερμίδας μ_{eff2} , του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού μ_{effI} και του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού μ_{effN} σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).



Σχήμα 5.22: Οι συντελεστές ενεργού εξασθένησης της επιδερμίδας μ_{eff1} , της δερμίδας μ_{eff2} , του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού μ_{effI} , του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού μ_{effN} και του ακανθοκυτταρικού καρκινικού ιστού μ_{effS} σε συνάρτηση με το μήκος κύματος λ (nm).

Η πρώτη σημαντική παρατήρηση σχετικά με τα παραπάνω γραφήματα των οπτικών ιδιοτήτων είναι ότι η σκέδαση όλων των καρκινικών ιστών παρουσιάζει περίπου την ίδια συμπεριφορά. Η σκέδαση, δηλαδή, σταδιακά μειώνεται με την αύξηση του μήκους κύματος (σχ. 5.9, 5.11 και 5.13). Ο διηθητικός βασικοκυτταρικός καρκίνος (Infiltrative BCC) χαρακτηρίζεται από έναν υψηλότερο συντελεστή (μειωμένης) σκέδασης μ'_s σε σχέση με τους οζώδη βασικοκυτταρικό (Nodular BCC) και ακανθοκυτταρικό καρκίνο (SCC) μέχρι το σημείο των 530 nm. Από εκεί και μετά οι γραφικές παραστάσεις των συντελεστών σχεδόν συμπίπτουν (σχ. 5.19).

Ο υψηλότερος συντελεστής (μειωμένης) σκέδασης μ'_{sI} του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκίνου μπορεί να αποδοθεί στα δομικά του χαρακτηριστικά. Τυπικά αυτού του είδους οι καρκίνοι έχουν λεπτούς «κλώνους» καρκινικών κυττάρων που εκτείνονται στη περιβάλλουσα, υψηλής σκέδασης, επιδερμίδα. Ο

συντελεστής (μειωμένης) σκέδασης του ακανθοκυτταρικού καρκίνου μ'_{SS} σχεδόν συμπίπτει με αυτόν του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκίνου μ'_{SN} (σχ. 5.19).

Οι ιδιότητες απορρόφησης των μη μελανωματικών ιστών καθορίζονται από τη μελανίνη και την αιμοσφαιρίνη στο ορατό τμήμα του φάσματος που εμάς μας ενδιαφέρει. Εναποθέσεις της μελανίνης συχνά συμβαίνουν στους μη μελανωματικούς καρκίνους και αυτό το χρωμοφόρο είναι που ουσιαστικά επηρεάζει την απορρόφηση και τη σκέδαση όλων των καρκίνων. Ωστόσο, οι ποσότητες της μελανίνης και της αιμοσφαιρίνης εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία. Γι' αυτό το λόγο, η σύγκριση των καρκινικών όγκων με βάση την περιεκτικότητά τους σε μελανίνη και αιμοσφαιρίνη δεν θα ήταν ωφέλιμη. Στα πειράματα που δημοσιεύθηκαν βρέθηκε ότι, κατά μέσο όρο, ο οζώδης βασικοκυτταρικός καρκίνος περιέχει μικρότερη ποσότητα αίματος συγκριτικά με τους διηθητικό βασικοκυτταρικό και ακανθοκυτταρικό καρκίνο.

Μία επίσης σημαντική παρατήρηση είναι ότι ο ακανθοκυτταρικός καρκίνος εμφανίζει υψηλότερη απορρόφηση στο εύρος 355 – 470 nm σχετικά και με τα δύο είδη βασικοκυτταρικού καρκίνου, όπου οι συντελεστές απορρόφησης μ_a διαφέρουν ελάχιστα (σχ. 5.16). Ο συντελεστής απορρόφησης του ακανθοκυτταρικού καρκίνου, μ_{aS} εμφανίζει μάλιστα και μια ανοδική πορεία στα 355 – 430 nm. Ίσως η παρουσία αιμοσφαιρίνης (π.χ. μεγαλύτερη ποσότητα αίματος στον ακανθοκυτταρικό καρκίνο) να καθορίζει τις διαφορές αυτές.

Συγκρίνοντας τώρα τις διαφορές των συντελεστών απορρόφησης μ_a ανάμεσα στους βασικοκυτταρικούς καρκινικούς τύπους και την επιδερμίδα παρατηρούμε ότι είναι αισθητά υψηλότερες οι τιμές του συντελεστή απορρόφησης στην επιδερμίδα μ_{a1} σε σχέση και με τους δύο βασικοκυτταρικούς τύπους (σχ. 5.14). Ο συντελεστής απορρόφησης του ακανθοκυτταρικού καρκίνου μ_{aS} , αν και στο μεγαλύτερο μέρος του φάσματος είναι χαμηλότερος από τον συντελεστή απορρόφησης της επιδερμίδας μ_{a1} , εμφανίζει ένα μέγιστο στα 430 nm που βρίσκεται πάνω από τις τιμές του συντελεστή μ_{a1} (σχ. 5.16).

Όσον αφορά τις διαφορές των συντελεστών απορρόφησης μ_a ανάμεσα στους βασικοκυτταρικούς καρκινικούς τύπους και σε δερμίδα, παρατηρούμε ότι υπάρχουν διαφορές μέχρι το σημείο των 430 nm. Μέχρι το σημείο αυτό η απορρόφηση της δερμίδας είναι υψηλότερη. Από εκεί και μετά, οι γραφικές τους παραστάσεις σχεδόν συμπίπτουν (σχ. 5.15). Ο συντελεστής απορρόφησης του ακανθοκυτταρικού καρκίνου μ_{aS} εμφανίζει μια «γκαουσιανή» μορφή στο εύρος 355 – 470 nm, η οποία είναι πάνω από τις τιμές του συντελεστή απορρόφησης της δερμίδας μ_{a2} . Μετά από το σημείο αυτό (470 nm), οι συντελεστές απορρόφησης όλων των καρκινικών τύπων και της δερμίδας συμπίπτουν (σχ. 5.16).

Αν συγκρίνουμε τώρα τους συντελεστές (μειωμένης) σκέδασης μ'_s των βασικοκυτταρικών τύπων και της επιδερμίδας, παρατηρούμε ότι η επιδερμίδα εμφανίζει αισθητά υψηλότερη σκέδαση σε σχέση και με τους δύο τύπους βασικοκυτταρικού καρκίνου (σχ. 5.17). Επιπλέον, ο συντελεστής (μειωμένης) σκέδασης του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκίνου μ'_{s1} είναι υψηλότερος από τον συντελεστή (μειωμένης) σκέδασης του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκίνου μ'_{sN} και αρχίζει να τον προσεγγίζει από το σημείο των 530 nm και μετά (σχ. 5.17).

Σχετικά με τις διαφορές των συντελεστών (μειωμένης) σκέδασης μ'_s ανάμεσα στους βασικοκυτταρικούς καρκινικούς τύπους και τη δερμίδα, αυτός της δερμίδας μ'_{s2} είναι υψηλότερος μέχρι το σημείο των 450 nm. Μετά το σημείο αυτό, ο συντελεστής μ'_{s2} σχεδόν συμπίπτει με τον συντελεστή (μειωμένης) σκέδασης μ'_{s1} του διηθητικού βασικοκυτταρικού καρκίνου (σχ. 5.18). Επίσης, υπενθυμίζεται ότι ο συντελεστής (μειωμένης) σκέδασης του ακανθοκυτταρικού καρκίνου μ'_{sS} σχεδόν συμπίπτει με αυτόν του οζώδους βασικοκυτταρικού καρκίνου μ'_{sN} σε όλο το φάσμα που μελετάμε.

Τέλος, όλοι οι συντελεστές ενεργού εξασθένησης μ_{eff} παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά με αυτή των συντελεστών απορρόφησης μ_a . Η μοναδική διαφορά είναι ότι η κορυφή του μεγίστου του συντελεστή εξασθένησης του ακανθοκυτταρικού καρκίνου μ_{effS} , είναι μετατοπισμένη κατακόρυφα προς τα κάτω και βρίσκεται κάτω από τις τιμές του συντελεστή ενεργού εξασθένησης της επιδερμίδας μ_{eff1} (σχ. 5.19 – 5.22).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΑΝΑΛΥΤΙΚΗΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΤΗ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΤΟΥ LASER ΕΠΑΓΟΜΕΝΟΥ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ ΣΕ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΙΣΤΟ

6.1: ΣΚΟΠΟΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Στο κεφάλαιο αυτό θα αναλυθεί το κύριο μέρος της μελέτης μας, το οποίο είναι η εφαρμογή ενός μαθηματικού αναλυτικού προβλήματος στη φασματοσκοπία laser επαγόμενου φθορισμού (Laser Induced Fluorescence, LIF). Η μέθοδος αυτή έχει ως σκοπό να παρέχει διαγνωστικές πληροφορίες έτσι ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τη μέτρηση της έντασης φθορισμού από δερματικό ιστό “in vivo”.

Είναι μία ακριβής μέθοδος που λαμβάνει υπόψιν της πολλές διαφορετικές «διαδρομές» του φωτός στο δερματικό ιστό και αναπαριστά το φθορισμό που εξάγεται από το δέρμα όταν αυτό διεγερθεί από laser συγκεκριμένου μήκους κύματος. Μας παρέχει αναλυτικές πληροφορίες για τον τρόπο που αλληλεπιδρά το φως διέγερσης με τα στρώματα του δερματικού ιστού και προκαλεί φθορισμό.

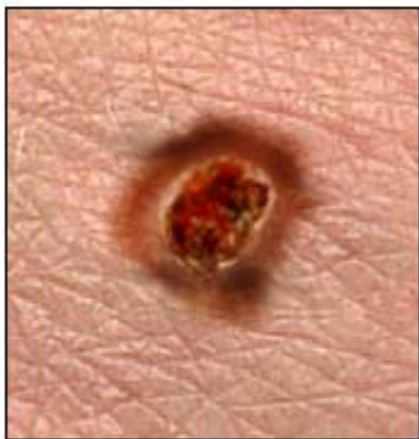
Η φασματοσκοπία laser επαγόμενου φθορισμού, όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 3, είναι μία μέθοδος διάγνωσης καρκινικών όγκων που βασίζεται στη φασματοσκοπία φθορισμού ιστών και οργάνων και βρίσκεται αυτή τη στιγμή σε εξέλιξη σε όλο τον κόσμο. Υπερέχει έναντι της βιοψίας και άλλων κλασικών μεθόδων διάγνωσης του καρκίνου επειδή είναι αναίμακτη, ακριβής και γρήγορη. Επιπλέον, παρέχει πληροφορίες για τις διαδικασίες κατά τις οποίες ο υγιής ιστός μετατρέπεται σε καρκινικό. Αυτές οι διαδικασίες μπορεί να αφορούν τη μεταβολική δραστηριότητα ή τη μορφολογία των όγκων.

Η αναλυτική μαθηματική μέθοδος που χρησιμοποιήσαμε προσομοιώνει το φθορισμό από δερματικό ιστό, που προκύπτει μετά από διέγερση από μήκος κύματος laser $\lambda_x = 337 \text{ nm}$.

Το σημαντικότερο εργαλείο μας στην αναλυτική αυτή μέθοδο είναι οι οπτικές ιδιότητες του ιστού που, όπως τονίστηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο, διαφοροποιούν τον υγιή από τον καρκινικό ιστό. Το φως αλληλεπιδρά διαφορετικά σε κάθε περίπτωση και αυτή η διαφοροποίηση είναι που μας παρέχει εμάς πολύτιμες πληροφορίες. Στη δική μας μελέτη, ασχοληθήκαμε με την διαφοροποίηση υγιούς δερματικού ιστού και μη μελανωματικού καρκινικού δερματικού ιστού. Τα είδη του μη μελανωματικού καρκίνου που μελετήσαμε ήταν:

- Ο βασικοκυτταρικός καρκίνος (Basal Cell Carcinoma, BCC).
- Ο ακανθοκυτταρικός καρκίνος (Squamous Cell Carcinoma, SCC).

Squamous cell carcinoma



Basal cell carcinoma



Εικόνα 6.1: Κλινική μορφή των δύο ειδών μη μελανωματικού καρκίνου (ακανθοκυτταρικού-> SCC βασικοκυτταρικού->BCC). (<http://www.google.gr/images?q=non+melanoma+skin+cancer>)

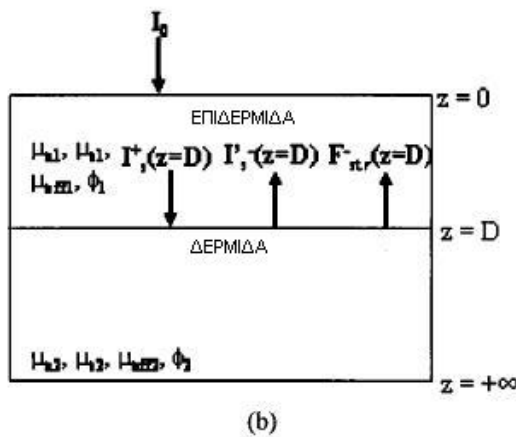
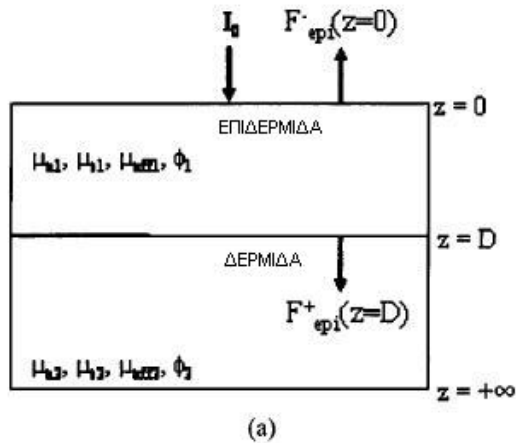
Όσον αφορά το βασικοκυτταρικό καρκίνο μελετήσαμε δύο είδη του: τον **διηθητικό τύπο (Infiltrative BCC)** και τον **οζώδη τύπο (Nodular BCC)**.

Στο κεφάλαιο 5 αναλύθηκαν και μελετήθηκαν οι οπτικές ιδιότητες της επιδερμίδας, της δερμίδας καθώς και των τριών ειδών δερματικού καρκίνου (δύο τύποι βασικοκυτταρικού και ακανθοκυτταρικός) σε ένα φάσμα μήκους κύματος 330 – 660 nm. Η μελέτη αυτών των οπτικών ιδιοτήτων είχε ως απώτερο σκοπό την εφαρμογή τους στο αναλυτικό μαθηματικό μοντέλο και, κατ' επέκταση, την διαφοροποίηση υγιούς – καρκινικού δερματικού ιστού.

Το μαθηματικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας αναλύεται στο άρθρο “Analytical model to describe fluorescence spectra of normal and preneoplastic epithelial tissue: comparison with Monte Carlo simulations and clinical measurements”, Journal of Biomedical Optics, με συγγραφείς τους S.Arifer, R. Drezek, M. Follen, R. Richards-Kortum (May/June 2004). Στο συγκεκριμένο άρθρο, το αναλυτικό μοντέλο εφαρμόστηκε σε επιθηλιακό ιστό τραχήλου της μήτρας με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου.

6.2: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΑΝΑΛΥΤΙΚΗΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Στην μέθοδο αυτή, χρησιμοποιήσαμε ένα μοντέλο δερματικού ιστού δύο στρωμάτων: επιδερμίδα και δερμίδα. Αυτό φαίνεται σχηματικά στη εικόνα 6.2, η οποία θα εξηγηθεί αναλυτικά στη συνέχεια. Η ολική μέτρηση της έντασης φθορισμού μπορεί να υπολογιστεί από το άθροισμα των συνεισφορών και από τα



Εικόνα 6.2: Εφαρμογή του μαθηματικού μοντέλου διέλευσης του φωτός σε δερματικό ιστό δύο στρωμάτων: επιδερμίδα και δερμίδα. [5]

φθορισμού (fluorescence efficiency) των φθοροφόρων όπου είναι το γινόμενο του συντελεστή απορρόφησης των φθοροφόρων (μ_{af}) με την κβαντική αποδοτικότητα τους (quantum efficiency, Φ_f).

Στο στρώμα της επιδερμίδας, η αποδοτικότητα φθορισμού των φθοροφόρων είναι $\sum_{k=1}^N [\mu_{af(k)}(\lambda_x) * \Phi_{fl(k)}(\lambda_x, \lambda_m)]$. Δηλαδή, θεωρούμε ότι έχουμε N φθοροφόρα μόρια στην επιδερμίδα που συμβολίζονται με δείκτη k. Ο συντελεστής απορρόφησης των φθοροφόρων (μ_{af}) εξαρτάται από το μήκος κύματος διέγερσης λ_x

δύο στρώματα. Με αυτόν τον τρόπο, τα αποτελέσματα είναι ακριβή και μας δίνουν και την επιπλέον δυνατότητα να μελετήσουμε το κάθε στρώμα του δερματικού ιστού ξεχωριστά. Θεωρούμε ότι η επιδερμίδα έχει πάχος D.

Στο σημείο αυτό θα θυμίσουμε τις οπτικές ιδιότητες του ιστού που θα χρησιμοποιήσουμε: τον **συντελεστή απορρόφησης (absorption coefficient)** μ_a , τον **συντελεστή σκέδασης (scattering coefficient)** μ_s , το **συντελεστή μειωμένης σκέδασης (reduced scattering coefficient)** μ'_s , τον **παράγοντα ανισοτροπίας (anisotropy factor)** g και τον **συντελεστή ενεργού εξασθένησης (effective attenuation coefficient)** μ_{eff} . Οι παραπάνω συντελεστές έχουν δείκτη 1 για την επιδερμίδα, 2 για την δερμίδα, I για τον διηθητικό βασικοκυτταρικό τύπο, N για τον οζώδη βασικοκυτταρικό τύπο και S για τον ακανθοκυτταρικό τύπο.

Επίσης, θα λάβουμε υπόψιν μας και μια άλλη οπτική ιδιότητα, την αποδοτικότητα

= 337 nm, ενώ η κβαντική αποδοτικότητα τους Φ_f από το μήκος κύματος διέγερσης $\lambda_x = 337$ nm και το μήκος κύματος εκπομπής λ_m . Τα πιο σημαντικά φθοροφόρα στην επιδερμίδα είναι η τρυπτοφάνη και οι πρωτεΐνες NADH και FAD.

Στο στρώμα της δερμίδας, η αποδοτικότητα φθορισμού των φθοροφόρων είναι $\mu_{\alpha f2}(\lambda_x) * \Phi_{f2}(\lambda_x, \lambda_m)$. Θεωρούμε προσεγγιστικά ότι υπάρχει ένα φθοροφόρο μόριο, το σημαντικότερο, που είναι το κολλαγόνο και συγκεκριμένα τα “Collagenase digestible collagen cross links” και τα “Pepsin digestible collagen cross-links”. Ομοίως, ο συντελεστής απορρόφησης του φθοροφόρου κολλαγόνου ($\mu_{\alpha f2}$) εξαρτάται από το μήκος κύματος διέγερσης $\lambda_x = 337$ nm, ενώ η κβαντική αποδοτικότητα του Φ_{f2} από το μήκος κύματος διέγερσης $\lambda_x = 337$ nm και το μήκος κύματος εκπομπής λ_m . Άλλα φθοροφόρα μόρια της δερμίδας είναι η ελαστίνη (Elastin cross-links) και η τρυπτοφάνη.

Στο μαθηματικό αυτό μοντέλο που χρησιμοποιήσαμε (εικόνα 6.2), το φως της διέγερσης με ένταση I_0 που πέφτει στο εξωτερικό στρώμα της επιδερμίδας, διαδίδεται εκθετικά καθώς το φως ταξιδεύει κατά τον οπτικό άξονα. Ο φθορισμός γεννιέται ιστροπικά και ταξιδεύει ένα μέρος προς την επιφάνεια της επιδερμίδας (κατεύθυνση $-z$) και ένα μέρος προς την επιφάνεια της δερμίδας (κατεύθυνση $+z$) (εικόνα 6.1(a)).

Παραθέτουμε τις **4 βασικές εξισώσεις** που διέπουν αυτό το μοντέλο:

$$F_1(\lambda_x, \lambda_m) = \sum_{k=1}^N [\mu_{\alpha f1(k)}(\lambda_x) * \Phi_{f1(k)}(\lambda_x, \lambda_m)] *$$

1. $\int_0^D I_0 * \exp[-\mu_{\text{eff1}}(\lambda_x) * z] * \exp[-\mu_{\text{eff1}}(\lambda_m) * z] dz$

$$F_2(\lambda_x, \lambda_m) = \exp[-\mu_{\text{eff1}}(\lambda_m) * D] * [\pi * [A(\lambda_m) + C_2(\lambda_m)] -$$

2. $\frac{3 * \mu_{s1}(\lambda_m) * g_2 * F_{\text{epi}}^+(z = D) * + 4\pi * [A(\lambda_m) * \mu_{t2}(\lambda_m) + C_2(\lambda_m) * \mu_{\text{eff2}}(\lambda_m)]}{6 * (\mu_{\alpha 2} + \mu'_{s2})}$

$$F_3(\lambda_x, \lambda_m) = \sum_{k=1}^N [\mu_{\alpha f1(k)}(\lambda_x) * \Phi_{f1(k)}(\lambda_x, \lambda_m)] *$$

3. $\int_0^D I_s^-(z = D) * \exp[-\mu_{\text{eff1}}(\lambda_x) * z] * \exp[-\mu_{\text{eff1}}(\lambda_m) * (D - z)] dz$

$$4. \quad F_4(\lambda_x, \lambda_m) = \exp[-\mu_{\text{eff1}}(\lambda_m) * D] * \mu_{\alpha f2}(\lambda_x) * \Phi_{f2}(\lambda_x, \lambda_m) * \left[\frac{4\pi * A(\lambda_x) + \Gamma_o}{\mu_{t2}(\lambda_x) + \mu_{\text{eff2}}(\lambda_m)} + \frac{4\pi * C_2(\lambda_x)}{\mu_{\text{eff2}}(\lambda_x) + \mu_{\text{eff2}}(\lambda_m)} \right] * C(\lambda_m)$$

Η καθεμιά από τις τέσσερις παραπάνω εξισώσεις αναπαριστά μία ένταση φθορισμού και είναι συνάρτηση του μήκους κύματος διέγερσης λ_x (εδώ $\lambda_x = 337$ nm) και του μήκους κύματος εκπομπής λ_m . Η ολική ένταση φθορισμού, που ανιχνεύεται στο τέλος, είναι το άθροισμα και των τεσσάρων εξισώσεων. Δηλαδή, ο τελικός φθορισμός είναι το άθροισμα και των τεσσάρων συνιστωσών που συνεισφέρουν στο φθορισμό.

Η κάθε εξίσωση θα εξηγηθεί χωριστά.

Εξίσωση 1^η

Καθώς το φως με ένταση I_o πέφτει στο εξωτερικό στρώμα της επιδερμίδας, προκαλεί φθορισμό στα μόρια της επιδερμίδας. Όπως είπαμε, αυτός ισοτροπικά διαδίδεται προς την κατεύθυνση $-z$, δηλαδή προς την επιφάνεια της επιδερμίδας και προς την κατεύθυνση $+z$, δηλαδή προς την δερμίδα. Ο εναπομείνας φθορισμός $F_{\text{epi}}^-(z = D)$ (εικόνα 6.1(a)) που εκπέμπεται από την επιφάνεια του ιστού είναι $F_1(\lambda_x, \lambda_m)$.

Εξίσωση 2^η

Ένα μέρος του φθορισμού που κατευθύνεται προς τα κάτω, προς την επιφάνεια της δερμίδας, φτάνει τη δερμίδα: $F_{\text{epi}}^+(z = D)$ (εικόνα 6.1(a)). Ισχύει ότι:

$$\begin{aligned} F_{\text{epi}}^+(z = D) &= \sum_{k=1}^N [\mu_{\alpha f1(k)}(\lambda_x) * \Phi_{f1(k)}(\lambda_x, \lambda_m)] * \int_0^D \exp[-\mu_{\text{eff1}}(\lambda_x) * z] * \exp[-\mu_{\text{eff1}}(\lambda_x) * (D - z)] dz \\ &= \sum_{k=1}^N [\mu_{\alpha f1(k)}(\lambda_x) * \Phi_{f1(k)}(\lambda_x, \lambda_m)] * \int_0^D \exp[-(\mu_{\text{eff1}}(\lambda_x) * z + \mu_{\text{eff1}}(\lambda_x) * (D - z))] dz \\ &= \sum_{k=1}^N [\mu_{\alpha f1(k)}(\lambda_x) * \Phi_{f1(k)}(\lambda_x, \lambda_m)] * \int_0^D \exp[-\mu_{\text{eff1}}(\lambda_x) * z - \mu_{\text{eff1}}(\lambda_x) * D + \mu_{\text{eff1}}(\lambda_x) * z] dz \\ &= \sum_{k=1}^N [\mu_{\alpha f1(k)}(\lambda_x) * \Phi_{f1(k)}(\lambda_x, \lambda_m)] * \int_0^D \exp[-\mu_{\text{eff1}}(\lambda_x) * D] dz \end{aligned}$$

Ο φθορισμός αυτός, ο $F_{\text{epi}}^+(z=D)$, μπορεί να σκεδαστεί προς την επιφάνεια του ιστού (δηλαδή της επιδερμίδας). Το μέρος αυτού του φθορισμού, το οποίο κατευθύνεται προς τα πάνω, $F_{\text{epi}}^{\prime-}(z=D)$, είναι απλά το προϊόν του $F_{\text{epi}}^+(z=D)$ και της διάχυτης ανάκλασης στην επιφάνεια της δερμίδας. Ο όρος της δεύτερης εξίσωσης

$$[\pi * [A(\lambda_m) + C_2(\lambda_m)] - \frac{3 * \mu_{s1}(\lambda_m) * g_2 * F_{\text{epi}}^+(z=D) * 4\pi * [A(\lambda_m) * \mu_{t2}(\lambda_m) + C_2(\lambda_m) * \mu_{\text{eff}2}(\lambda_m)]}{6 * (\mu_{\alpha 2} + \mu'_{s2})}]$$

ισούται με τον φθορισμό $F_{\text{epi}}^{\prime-}$, δηλαδή:

$$F_{\text{epi}}^{\prime-}(z=D) = [\pi * [A(\lambda_m) + C_2(\lambda_m)] - \frac{3 * \mu_{s1}(\lambda_m) * g_2 * F_{\text{epi}}^+(z=D) * 4\pi * [A(\lambda_m) * \mu_{t2}(\lambda_m) + C_2(\lambda_m) * \mu_{\text{eff}2}(\lambda_m)]}{6 * (\mu_{\alpha 2} + \mu'_{s2})}]$$

Όπου, $\mu_{t2}(\lambda_m) = \mu_{\alpha 2}(\lambda_m) + \mu_{s2}(\lambda_m)$

Ο όρος $F_{\text{epi}}^{\prime-}(z=D)$ είναι απόρροια της θεωρίας διάχυσης και οι συντελεστές $A(\lambda_m)$ και $C_2(\lambda_m)$ είναι οι γενικές και ειδικές λύσεις της εξίσωσης διάχυσης για τυχαίο ανθρώπινο ιστό. Θα αναφερθεί η μορφή τους λίγο αργότερα. Ο φθορισμός που ανιχνεύεται τελικώς στην επιφάνεια του ιστού είναι ο $F_2(\lambda_x, \lambda_m) = \exp[-\mu_{\text{eff}1}(\lambda_m) * D] * F_{\text{epi}}^{\prime-}(z=D)$.

Εξίσωση 3^η

Το φως διέγερσης, το οποίο φτάνει στο κατώτερο στρώμα της επιδερμίδας, είναι $I_o(z=D) = I_o * \exp[-\mu_{\text{eff}1}(\lambda_x) * D]$

Ο όρος $I_s^-(z=D)$ (εικόνα 6.1(b)) της τρίτης εξίσωσης, περιγράφει το σκεδαζόμενο προς τα πίσω φως διέγερσης και δίνεται από τον τύπο του $F_{\text{epi}}^{\prime-}(z=D)$ με μόνη διαφορά τις οπτικές παραμέτρους της δερμίδας στο μήκος κύματος διέγερσης. Δηλαδή ισχύει:

$$I_s^-(z=D) = \pi * [A(\lambda_m) + C_2(\lambda_m)] - \frac{3 * \mu_{s1}(\lambda_m) * g_2 * F_{\text{epi}}^+(z=D) * 4\pi * [A(\lambda_x) * \mu_{t2}(\lambda_x) + C_2(\lambda_x) * \mu_{\text{eff}2}(\lambda_x)]}{6 * (\mu_{\alpha 2} + \mu'_{s2})}$$

Όπως αυτός ο φθορισμός ταξιδεύει πίσω προς την επιδερμίδα, μπορεί να προκαλέσει επιπλέον επιδερμικό φθορισμό. Ως εκ τούτου, ο τελικός φθορισμός που εκπέμπεται από την επιφάνεια του ιστού είναι ο $F_3(\lambda_x, \lambda_m)$.

Εξίσωση 4^η

Το φως διέγερσης το οποίο βρίσκεται στην δερμίδα διεγείρει φθορισμό. Ο δερμικός φθορισμός $F_{str}^-(z=D)$ (εικόνα 6.1(b)), απόρροια πάλι της θεωρίας διάχυσης, που εκπέμπεται στη διαχωριστική επιφάνεια επιδερμίδας – δερμίδας είναι όρος της τέταρτης εξίσωσης

$$\mu_{\alpha f2}(\lambda_x) * \Phi_{f2}(\lambda_x, \lambda_m) * \left[\frac{4\pi * A(\lambda_x) + I_o}{\mu_{f2}(\lambda_x) + \mu_{eff2}(\lambda_m)} + \frac{4\pi * C_2(\lambda_x)}{\mu_{eff2}(\lambda_x) + \mu_{eff2}(\lambda_m)} \right] * C(\lambda_m).$$

Δηλαδή,

$$F_{str}^-(z=D) = \mu_{\alpha f2}(\lambda_x) * \Phi_{f2}(\lambda_x, \lambda_m) * \left[\frac{4\pi * A(\lambda_x) + I_o}{\mu_{f2}(\lambda_x) + \mu_{eff2}(\lambda_m)} + \frac{4\pi * C_2(\lambda_x)}{\mu_{eff2}(\lambda_x) + \mu_{eff2}(\lambda_m)} \right] * C(\lambda_m)$$

Όπου, $\mu_{f2}(\lambda_x) = \mu_{\alpha 2}(\lambda_x) + \mu_{s2}(\lambda_x)$

$$\text{και } C(\lambda_m) = \frac{3 * (\mu_{\alpha 2}(\lambda_m) + \mu'_{s2}(\lambda_m))}{3 * (\mu_{\alpha 2}(\lambda_m) + \mu'_{s2}(\lambda_m)) + 2 * \mu_{eff2}(\lambda_m)}$$

Ο φθορισμός που στο τέλος ανιχνεύεται στην επιφάνεια του ιστού είναι:

$$F_4(\lambda_x, \lambda_m) = \exp[-\mu_{eff1}(\lambda_m) * D] * F_{str}^-(z=D).$$

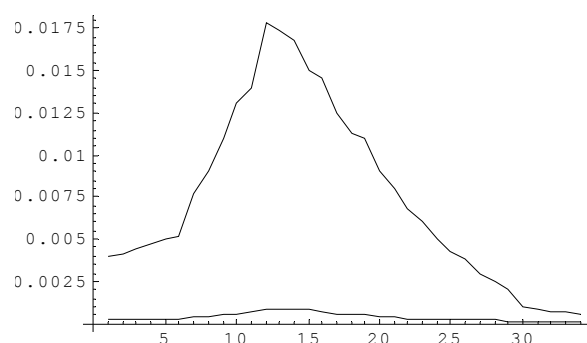
Είναι σαφές, λοιπόν, ότι οι επιμέρους φθορισμοί που προέρχονται από τις τέσσερις αυτές εξισώσεις και κατ' επέκταση ο ολικός τελικός ανιχνεύσιμος φθορισμός, εξαρτώνται από τις οπτικές ιδιότητες του δερματικού ιστού των δύο στρωμάτων. Είναι συναρτήσεις που εξαρτώνται από ένα πλήθος μεταβλητών, τις οπτικές ιδιότητες, οι οποίες με τη σειρά τους εξαρτώνται από το μήκος κύματος.

Στο κεφάλαιο 5, έγινε μία εκτεταμένη ανάλυση των οπτικών ιδιοτήτων του φυσιολογικού δερματικού ιστού, της επιδερμίδας (epidermis) και της δερμίδας (dermis) (χορίου). Επίσης, αναλύθηκαν οι οπτικές ιδιότητες του καρκινικού δερματικού ιστού (δύο τύποι βασικοκυτταρικού και ο ακανθοκυτταρικός) σε ένα φάσμα μήκους κύματος 330 – 660 nm. Αυτές οι οπτικές ιδιότητες θα χρησιμοποιηθούν στις εξισώσεις αυτές.

Το πάχος της επιδερμίδας θεωρούμε ότι είναι $D = 200 \mu\text{m}$ και για την αρχική ένταση ακτινοβολίας I_0 θεωρούμε προσεγγιστικά ότι $I_0 = 1$. Οι μονάδες των οπτικών ιδιοτήτων: συντελεστής απορρόφησης (absorption coefficient) μ_a , συντελεστής σκέδασης (scattering coefficient) μ_s , συντελεστής μειωμένης σκέδασης (reduced scattering coefficient) μ'_s , συντελεστής ενεργού εξασθένησης (effective attenuation coefficient) μ_{eff} είναι mm^{-1} , ακριβώς όπως μελετήθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Θυμίζουμε ότι ισχύει $\mu'_s = (1-g) \mu_s$ και $\mu_{\text{eff}} = [3 * \mu_a * (\mu_a + \mu'_s)]^{1/2}$. Ο ανιστροπικός παράγοντας g θεωρήθηκε ότι είναι ίσος με 0,72 σε όλες τις περιπτώσεις (φυσιολογικού και καρκινικού δερματικού ιστού) και για τα δύο στρώματα. Θα συμβολίσουμε με **fleff1** την αποδοτικότητα φθορισμού (fluorescence efficiency) των φθοροφόρων της επιδερμίδας $\sum_{k=1}^N [\mu_{\alpha\text{fl}(k)}(\lambda_x) * \Phi_{\text{fl}(k)}(\lambda_x, \lambda_m)]$ και **fleff2** την αποδοτικότητα φθορισμού (fluorescence efficiency) των φθοροφόρων της δερμίδας $\mu_{\alpha\text{fl2}}(\lambda_x) * \Phi_{\text{fl2}}(\lambda_x, \lambda_m)$. Οι μονάδες και των δύο συντελεστών είναι mm^{-1} . Επιπλέον, θα συμβολίσουμε με **fleffA** την αποδοτικότητα φθορισμού του καρκινικού ιστού.

Βιβλιογραφικά, ήταν πολύ δύσκολο να βρεθεί η ακριβής μορφή της αποδοτικότητας φθορισμού για τα δύο στρώματα του δερματικού ιστού, όπως επίσης και η μορφή τους σε περίπτωση ύπαρξης καρκίνου. Ωστόσο, το συμπέρασμα ήταν ότι η διαφορά της αποδοτικότητας φθορισμού σε φυσιολογικό – καρκινικό δερματικό ιστό ήταν ποιοτικά της μορφής (η υψηλότερη καμπύλη αντιστοιχεί σε φυσιολογικό ιστό):



Εικόνα 6.3: Αποδοτικότητες φθορισμού υγιούς και καρκινικού ιστού.

Ας έρθουμε τώρα στους συντελεστές $A(\lambda_m)$ και $C_2(\lambda_m)$ που είναι οι γενικές και ειδικές λύσεις της εξίσωσης διάχυσης για τυχαίο ανθρώπινο ιστό και για πρώτη φορά αναφέρθηκαν στην ανάλυση της δεύτερης εξίσωσης. Εξίσου δύσκολο με την αποδοτικότητα φθορισμού ήταν να βρεθούν οι μορφές αυτών των συντελεστών. Όμως, έγινε αντιληπτό ότι έχουν μια «γκαουσιανή» μορφή που προσεγγίζει αυτήν

της αποδοτικότητας φθορισμού. Για το λόγο αυτό, οι συντελεστές αυτοί $A(\lambda_m)$ και $C_2(\lambda_m)$ λήφθηκαν υπόψιν με τον ίδιο ακριβώς τρόπο που λήφθηκαν υπόψιν οι αποδοτικότητες φθορισμού.

Στις ενότητες 6.3 – 6.5 που ακολουθούν παρατίθενται τα αποτελέσματα της εφαρμογής του μαθηματικού μοντέλου που περιγράφηκε, δηλαδή τα φάσματα του ολικού φθορισμού σε συνάρτηση με το μήκος κύματος (nm) σε εύρος 330 – 660 nm (με εξαίρεση κάποιες περιπτώσεις που ήταν 380 – 660 nm για χάριν ευκολίας). Είναι προφανές ότι το εύρος του φάσματος είναι το ίδιο με αυτό που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη των οπτικών ιδιοτήτων. Χρησιμοποιήσαμε το μαθηματικό πακέτο *Mathematica* για την εφαρμογή του μοντέλου.

Τις περισσότερες φορές (αν όχι όλες), αυτό που μας ενδιαφέρει στη μελέτη των φασμάτων έντασης φθορισμού φυσιολογικού – καρκινικού ιστού, είναι οι σχετικές τιμές των εντάσεων φθορισμού, δηλαδή το πόσο διαφέρουν οι εντάσεις μεταξύ τους, ουσιαστικά, δηλαδή, πώς διαφοροποιούνται τα φάσματα τους. Για το λόγο αυτό, τα φάσματα φθορισμού που ακολουθούν είναι προσαρμοσμένα για το συγκεκριμένο σκοπό.

Όπως εξηγήθηκε νωρίτερα, ο μη μελανωματικός καρκίνος δημιουργείται στο στρώμα της επιδερμίδας και στη συνέχεια αρχίζει να επεκτείνεται προς τα κάτω, στο στρώμα της δερμίδας. Επομένως εμείς θα μελετήσουμε όλες τις δυνατές περιπτώσεις ανάπτυξης του καρκίνου και στα δύο στρώματα του δερματικού ιστού.

6.3: ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΑΝΑΛΥΤΙΚΗΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΙΣΤΟ ΚΑΙ ΣΕ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΙΣΤΟ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ

Σε πρώτο στάδιο, εφαρμόσαμε την μαθηματική αυτή μέθοδο σε φυσιολογικό δερματικό ιστό και σε δερματικό ιστό όπου μόνο το στρώμα της επιδερμίδας είναι καρκινικό. Θυμίζουμε για ακόμα μία φορά ότι το μήκος κύματος διέγερσης είναι 337 nm.

Οι οπτικές ιδιότητες (όλες σε mm^{-1}) που χρησιμοποιήσαμε ήταν:

Για φυσιολογική επιδερμίδα:

- Ο συντελεστής ενεργού εξασθένησης $\mu_{\text{eff}1}$.
- Ο συντελεστής σκέδασης μ_{s1} .
- Η αποδοτικότητα φθορισμού $f_{\text{eff}1}$.
- Ο συντελεστής ενεργού εξασθένησης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu_{\text{eff}1}(337\text{nm}) = 7,589 \text{ mm}^{-1}$.

Για φυσιολογική δερμίδα:

- Ο συντελεστής ενεργού εξασθένησης $\mu_{\text{eff}2}$.
- Ο συντελεστής σκέδασης μ_{s2} .
- Ο συντελεστής απορρόφησης μ_{a2} .
- Ο συντελεστής μειωμένης σκέδασης μ'_{s2} .
- Η αποδοτικότητα φθορισμού $f_{\text{eff}2}$.
- Ο συντελεστής ενεργού εξασθένησης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu_{\text{eff}2}(337\text{nm}) = 5,477 \text{ mm}^{-1}$.
- Ο συντελεστής απορρόφησης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu_{a2}(337\text{nm}) = 1 \text{ mm}^{-1}$.
- Ο συντελεστής σκέδασης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu_{s2}(337\text{nm}) = 31,5 \text{ mm}^{-1}$.
- Ο συντελεστής μειωμένης σκέδασης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu'_{s2}(337\text{nm}) = 9 \text{ mm}^{-1}$.

Για τον διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκίνο (Infiltrative BCC):

- Ο συντελεστής ενεργού εξασθένησης $\mu_{\text{eff}i}$.
- Ο συντελεστής σκέδασης μ_{si} .
- Η αποδοτικότητα φθορισμού $f_{\text{eff}i}$.
- Ο συντελεστής ενεργού εξασθένησης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu_{\text{eff}i}(337\text{nm}) = 3,861 \text{ mm}^{-1}$.

Για τον οζώδη βασικοκυτταρικό καρκίνο (Nodular BCC):

- Ο συντελεστής ενεργού εξασθένησης μ_{effN} .
- Ο συντελεστής σκέδασης μ_{sN} .
- Η αποδοτικότητα φθορισμού f_{effA} .
- Ο συντελεστής ενεργού εξασθένησης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu_{\text{effN}}(337\text{nm}) = 3,633 \text{ mm}^{-1}$.

Για τον ακανθοκυτταρικό καρκίνο (SCC):

- Ο συντελεστής ενεργού εξασθένησης μ_{effS} .
- Ο συντελεστής σκέδασης μ_{sS} .
- Η αποδοτικότητα φθορισμού f_{effA} .
- Ο συντελεστής ενεργού εξασθένησης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu_{\text{effS}}(337\text{nm}) = 3,987 \text{ mm}^{-1}$.

Στην εφαρμογή του μαθηματικού μοντέλου, οι οπτικές ιδιότητες της υγιούς (φυσιολογικής) επιδερμίδας αντικαταστάθηκαν από αυτές των καρκινικών τύπων, αφού ο καρκίνος θεωρήσαμε ότι βρίσκεται μόνο εκεί. Στο παράρτημα 1, υπάρχει η αναλυτική διαδικασία της εφαρμογής αυτής στο μαθηματικό πακέτο *Mathematica*.

Τα αποτελέσματα της έντασης φθορισμού από φυσιολογικό και καρκινικό δερματικό ιστό (όλοι οι τύποι) παρατίθενται στον επόμενο πίνακα.

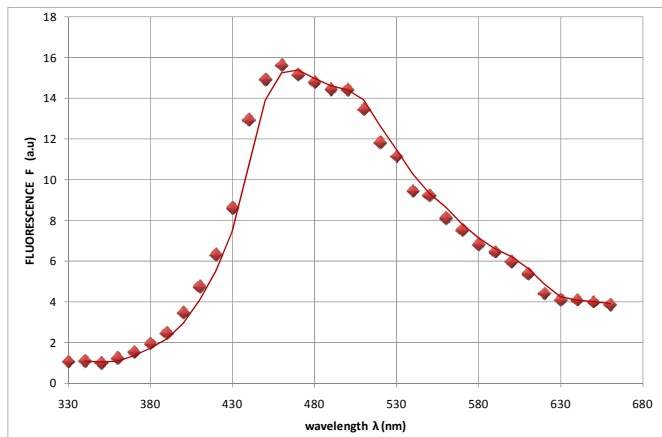
wavelength λ (nm)	Normal	Infiltrative BCC	Nodular BCC	SCC
330	1,0455	-2,1805	-2,2850	-2,1243
340	1,0927	-2,1805	-2,2850	-2,1243
350	0,9825	-2,5354	-2,6570	-2,4700
360	1,2104	-2,2947	-2,4253	-2,2063
370	1,5183	-1,9548	-2,0842	-1,8542
380	1,9394	-1,2885	-1,3842	-1,1994
390	2,4444	-1,9279	-2,0970	-1,7660
400	3,4535	-1,1209	-1,2327	-1,0018
410	4,7298	-0,4019	-0,4522	-0,3068
420	6,2971	0,7989	0,8480	0,6941
430	8,6013	3,6231	3,8925	2,9045
440	12,9370	7,5188	7,7969	5,9887
450	14,9265	10,2974	10,3149	8,3803
460	15,6199	10,9982	10,9602	10,8012
470	15,1644	11,2778	11,1419	11,1367
480	14,7945	10,4579	10,2334	10,1083
490	14,4408	10,9377	10,7118	10,6253
500	14,4207	11,6061	11,5668	11,7958
510	13,4594	10,0330	10,0631	10,1843
520	11,8231	9,2409	9,2907	9,3341
530	11,1459	8,5842	8,6506	8,5588
540	9,4415	6,8095	6,8800	6,6949
550	9,2284	6,8813	7,0020	6,6674
560	8,1015	6,1498	6,2577	5,9061
570	7,5289	6,0843	6,1765	5,8409
580	6,7996	5,1468	5,2227	5,0213
590	6,4437	5,2757	5,3524	5,2455
600	5,9635	4,9603	5,0216	5,0380
610	5,3710	4,6211	4,7161	4,7273
620	4,4046	4,4317	4,5300	4,5586
630	4,0788	4,1758	4,3108	4,3528
640	4,0768	4,2649	4,4106	4,4722
650	3,9740	4,0995	4,2480	4,2944
660	3,8466	4,1858	4,3366	4,4189

Πίνακας 6.1: Εντάσεις φθορισμού από φυσιολογικό και καρκινικό δερματικό ιστό (όλοι οι τύποι) όταν μόνο το στρώμα της επιδερμίδας είναι καρκινικό.

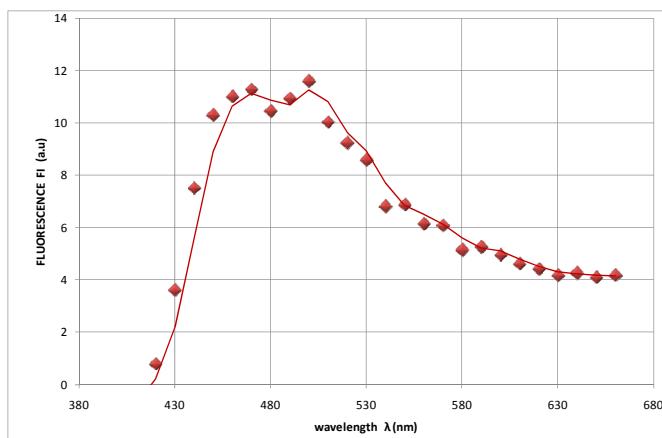
Ακολουθούν οι γραφικές παραστάσεις των φασμάτων φθορισμού από υγιή δερματικό ιστό, διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό, οζώδη βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό και ακανθοκυτταρικό καρκινικό ιστό. Επίσης, δίνονται και οι συγκριτικές γραφικές παραστάσεις μεταξύ υγιούς ιστού και ενός ή περισσοτέρων καρκινικών τύπων, όπως και οι συγκριτικές γραφικές παραστάσεις μεταξύ των καρκινικών τύπων.

Οι αρνητικές τιμές του φθορισμού των καρκινικών τύπων στον παραπάνω πίνακα για μήκη κύματος μέχρι 410 nm δεν συμπεριλήφθησαν στην εξαγωγή των γραφικών παραστάσεων. Το εύρος των φασμάτων φθορισμού είναι 330 – 660 nm (και σε μερικές περιπτώσεις 380 – 660 nm για καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα).

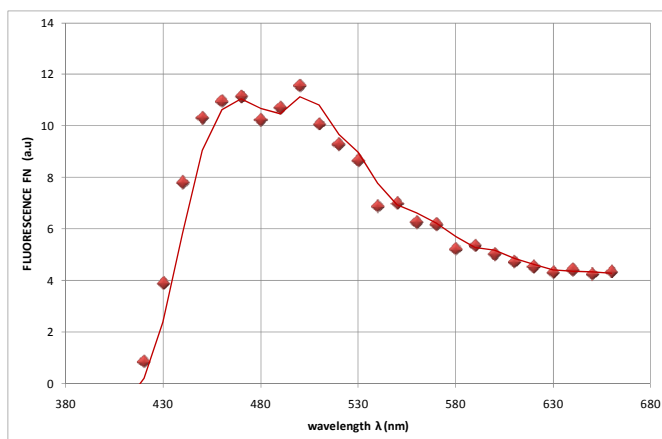
Τέλος, αναφέρουμε ότι η ένταση φθορισμού είναι σε αυθαίρετες μονάδες (arbitrary units, a.u) και, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, αυτό που μας ενδιαφέρει κυρίως στα φάσματα φθορισμού είναι οι σχετικές τιμές των εντάσεων.



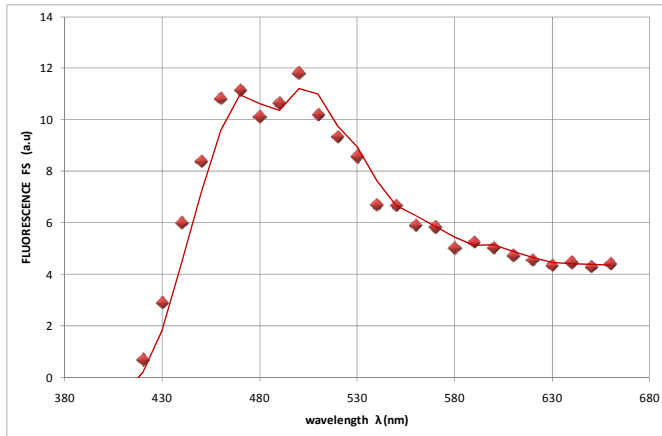
Σχήμα 6.1: Φάσμα φθορισμού από φυσιολογικό ιστό.



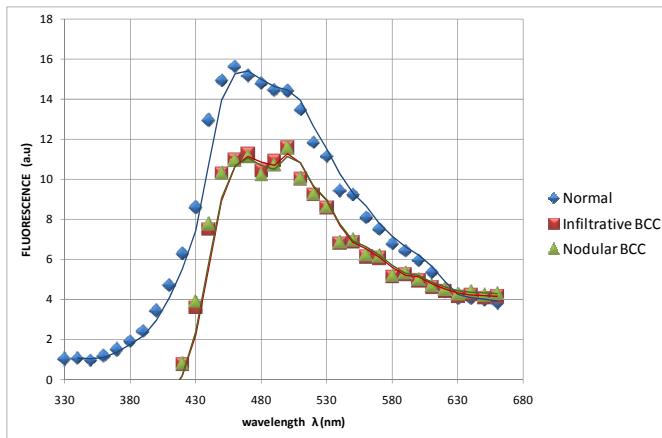
Σχήμα 6.2: Φάσμα φθορισμού από διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό με καρκίνο στην επιδερμίδα.



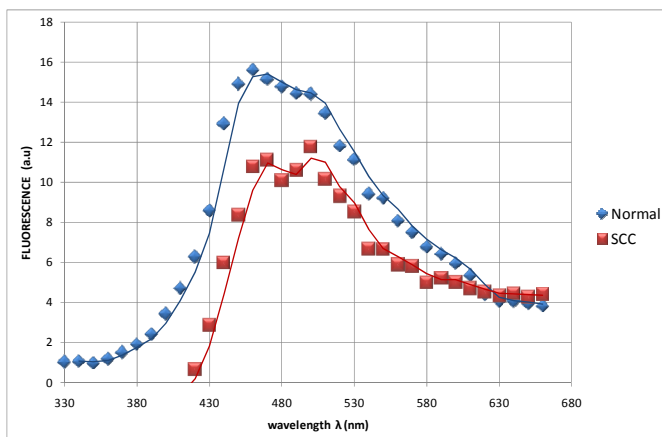
Σχήμα 6.3: Φάσμα φθορισμού από οζώδη βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό με καρκίνο στην επιδερμίδα.



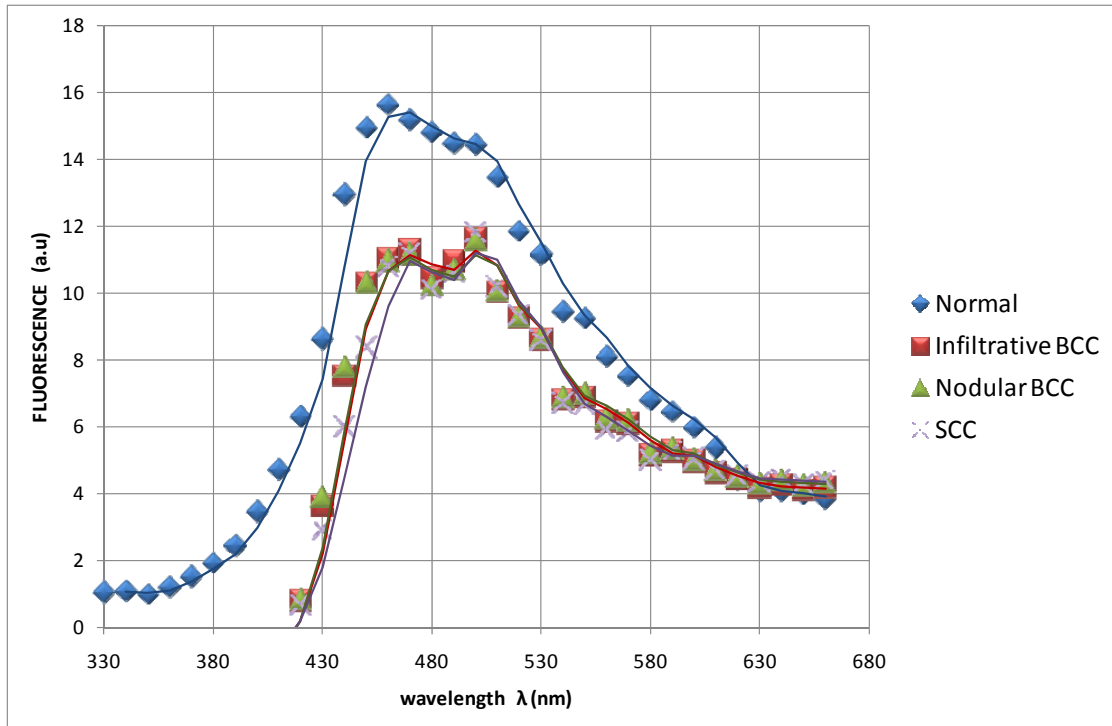
Σχήμα 6.4: Φάσμα φθορισμού από ακανθοκυτταρικό καρκινικό ιστό με καρκίνο στην επιδερμίδα.



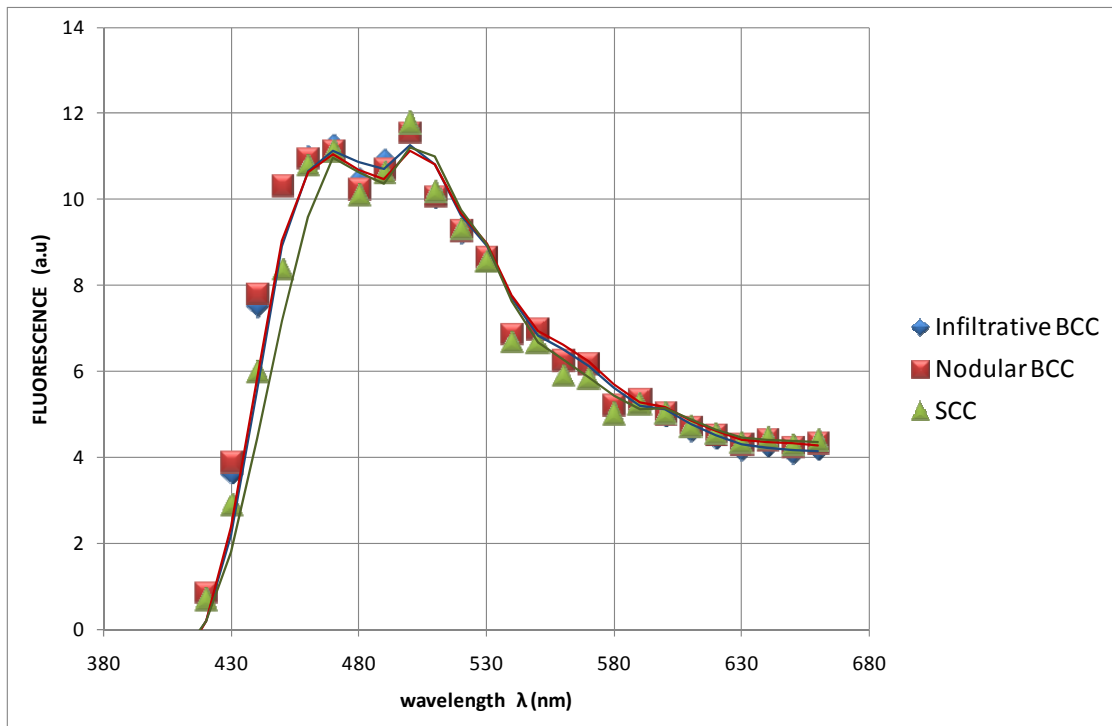
Σχήμα 6.5: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογικό ιστό, διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό και οζώδη βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό με καρκίνο στην επιδερμίδα.



Σχήμα 6.6: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογικό ιστό και ακανθοκυτταρικό καρκινικό ιστό με καρκίνο στην επιδερμίδα.



Σχήμα 6.7: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογικό ιστό, διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό, οζώδη βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό και ακανθοκυτταρικό καρκινικό ιστό με καρκίνο στην επιδερμίδα.



Σχήμα 6.8: Φάσματα φθορισμού από διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό, οζώδη βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό και ακανθοκυτταρικό καρκινικό ιστό με καρκίνο στην επιδερμίδα.

6.4: ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΑΝΑΛΥΤΙΚΗΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΙΣΤΟ

Σε δεύτερο στάδιο, εφαρμόσαμε την μαθηματική αυτή μέθοδο σε φυσιολογικό δερματικό ιστό και σε καρκινικό δερματικό ιστό. Αυτή τη φορά δηλαδή, ο καρκίνος βρίσκεται και στα δύο στρώματα του δερματικού ιστού (επιδερμίδα και δερμίδα).

Για την υγιή επιδερμίδα και υγιή δερμίδα χρησιμοποιήθηκαν ακριβώς οι ίδιες οπτικές ιδιότητες, που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα 6.3 και ο φθορισμός από φυσιολογικό ιστό είναι φυσικά ο ίδιος.

Για τους καρκινικούς τύπους τώρα, εκτός από τις οπτικές ιδιότητες που ήδη αναφέραμε στην ενότητα 6.3, χρησιμοποιήσαμε και κάποιες επιπλέον που είναι οι εξής (όλες οι μονάδες είναι mm^{-1}):

Για τον διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκίνο (Infiltrative BCC):

- Ο συντελεστής απορρόφησης μ_{ai} .
- Ο συντελεστής μειωμένης σκέδασης μ'_{si} .
- Ο συντελεστής απορρόφησης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu_{ai}(337\text{nm}) = 0,7 \text{ mm}^{-1}$.
- Ο συντελεστής σκέδασης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu_{si}(337\text{nm}) = 22,85 \text{ mm}^{-1}$.
- Ο συντελεστής μειωμένης σκέδασης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu'_{si}(337\text{nm}) = 6,4 \text{ mm}^{-1}$.

Για τον οζώδη βασικοκυτταρικό καρκίνο (Nodular BCC):

- Ο συντελεστής απορρόφησης μ_{aN} .
- Ο συντελεστής μειωμένης σκέδασης μ'_{sN} .
- Ο συντελεστής απορρόφησης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu_{aN}(337\text{nm}) = 0,8 \text{ mm}^{-1}$.
- Ο συντελεστής σκέδασης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu_{sN}(337\text{nm}) = 16,78 \text{ mm}^{-1}$.
- Ο συντελεστής μειωμένης σκέδασης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu'_{sN}(337\text{nm}) = 4,7 \text{ mm}^{-1}$.

Για τον ακανθοκυτταρικό καρκίνο (SCC):

- Ο συντελεστής απορρόφησης μ_{aS} .
- Ο συντελεστής μειωμένης σκέδασης μ'_{sS} .

- Ο συντελεστής απορρόφησης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu_{as}(337\text{nm}) = 1 \text{ mm}^{-1}$.
- Ο συντελεστής σκέδασης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu_{ss}(337\text{nm}) = 15,35 \text{ mm}^{-1}$.
- Ο συντελεστής μειωμένης σκέδασης του μήκους κύματος διέγερσης $\mu'_{ss}(337\text{nm}) = 4,3 \text{ mm}^{-1}$.

Στην εφαρμογή του μαθηματικού μοντέλου, οι οπτικές ιδιότητες της υγιούς επιδερμίδας και της υγιούς δερμίδας αντικαταστάθηκαν από αυτές των καρκινικών τύπων. Στο παράρτημα 2, υπάρχει η αναλυτική διαδικασία της εφαρμογής αυτής στο μαθηματικό πακέτο *Mathematica*. Στο παράρτημα αυτό, είναι η εφαρμογή του μοντέλου για την εξαγωγή των φασμάτων φθορισμού που προέρχονται από όλους τους καρκινικούς τύπους. Το φάσμα από το φυσιολογικό ιστό, που το χρησιμοποιήσαμε για τις συγκρίσεις, είναι προφανώς το ίδιο με αυτό που χρησιμοποιήσαμε στην προηγούμενη ενότητα 6.3 (παράρτημα 1).

Τα αποτελέσματα της έντασης φθορισμού από φυσιολογικό και καρκινικό δερματικό ιστό (όλοι οι τύποι) παρατίθενται στον επόμενο πίνακα.

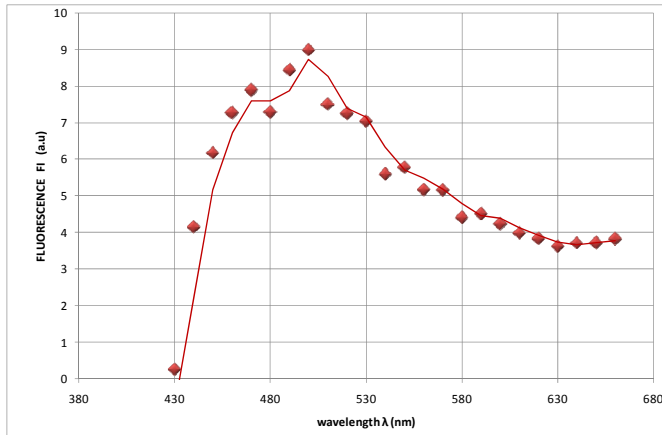
wavelength λ (nm)	Normal	Infiltrative BCC	Nodular BCC	SCC
330	1,0455	-2,3131	-2,3457	-2,0898
340	1,0927	-2,3131	-2,3457	-2,0898
350	0,9825	-2,6888	-2,7333	-2,4402
360	1,2104	-2,6180	-2,7284	-2,4469
370	1,5183	-2,5471	-2,7233	-2,4533
380	1,9394	-2,2526	-2,5982	-2,4045
390	2,4444	-3,6524	-4,0294	-3,9606
400	3,4535	-3,2445	-3,8655	-3,9260
410	4,7298	-2,7080	-3,1232	-4,0159
420	6,2971	-1,7230	-2,3293	-3,9076
430	8,6013	0,2664	-0,0300	-3,0260
440	12,9370	4,1618	3,3501	-0,7273
450	14,9265	6,1773	5,2035	1,2087
460	15,6199	7,2823	6,1863	5,4342
470	15,1644	7,8988	6,4056	6,4164
480	14,7945	7,2980	5,7523	5,9274
490	14,4408	8,4459	6,7227	7,1589
500	14,4207	8,9939	7,7044	8,5973
510	13,4594	7,5145	6,4926	7,5036
520	11,8231	7,2606	6,2550	7,3417
530	11,1459	7,0495	6,1575	6,7416
540	9,4415	5,5995	4,8337	5,0725
550	9,2284	5,7903	5,2088	4,9563
560	8,1015	5,1795	4,6863	4,3391
570	7,5289	5,1706	4,6295	4,3820
580	6,7996	4,4128	4,0043	4,0050
590	6,4437	4,5223	4,1289	4,4384
600	5,9635	4,2436	3,8159	4,3296
610	5,3710	3,9939	3,7083	4,1190
620	4,4046	3,8437	3,6150	4,0239
630	4,0788	3,6301	3,5405	3,8750
640	4,0768	3,7170	3,6943	4,0091
650	3,9740	3,7203	3,7823	3,9722
660	3,8466	3,8332	3,9189	4,1710

Πίνακας 6.2: Εντάσεις φθορισμού από φυσιολογικό και καρκινικό δερματικό ιστό (όλοι οι τύποι).

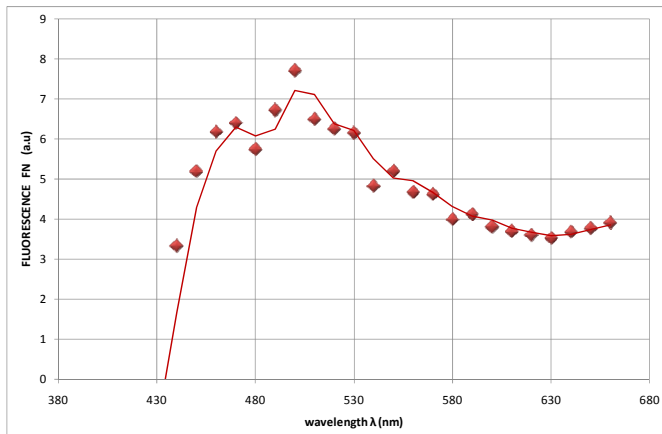
Ακολουθούν οι γραφικές παραστάσεις των φασμάτων φθορισμού από διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό, οζώδη βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό και ακανθοκυτταρικό καρκινικό ιστό. Δεν δίνεται το φάσμα φθορισμού από φυσιολογικό ιστό διότι είναι ακριβώς το ίδιο με αυτό που έχει δοθεί στην ενότητα 6.3. Επίσης, δίνονται και οι συγκριτικές γραφικές παραστάσεις μεταξύ υγιούς ιστού και ενός ή περισσοτέρων καρκινικών τύπων, όπως και οι συγκριτικές γραφικές παραστάσεις μεταξύ των καρκινικών τύπων.

Οι αρνητικές τιμές του φθορισμού των καρκινικών τύπων στον παραπάνω πίνακα για μήκη κύματος μέχρι 420 - 430 nm δεν συμπεριλήφθησαν στην εξαγωγή

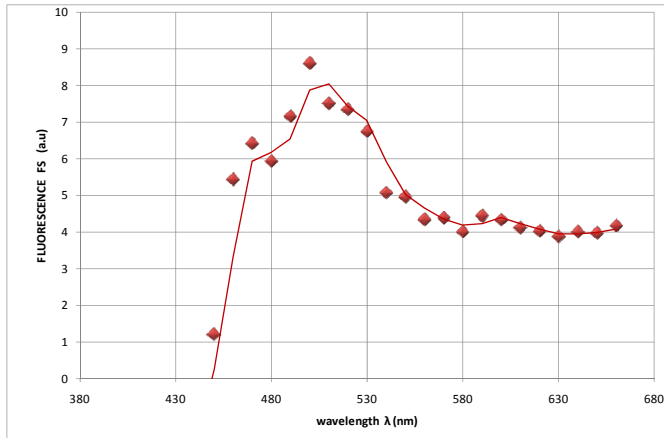
των γραφικών παραστάσεων. Για ακόμα μία φορά, το εύρος των φασμάτων φθορισμού είναι 330 – 660 nm (και σε μερικές περιπτώσεις 380 – 660 nm για καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα). Επίσης, η ένταση φθορισμού είναι ξανά σε αυθαίρετες μονάδες (arbitrary units, a.u).



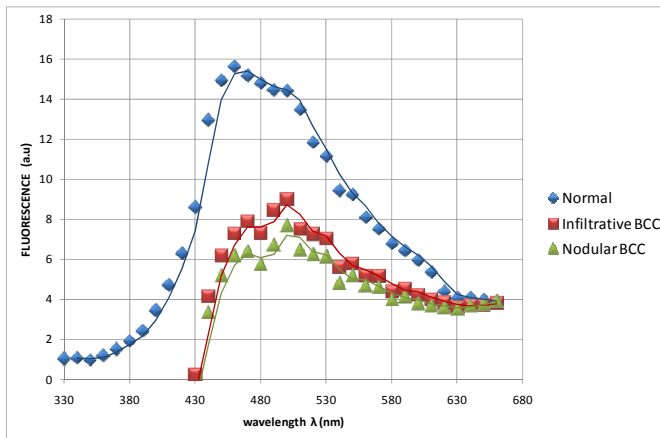
Σχήμα 6.9: Φάσμα φθορισμού από διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό.



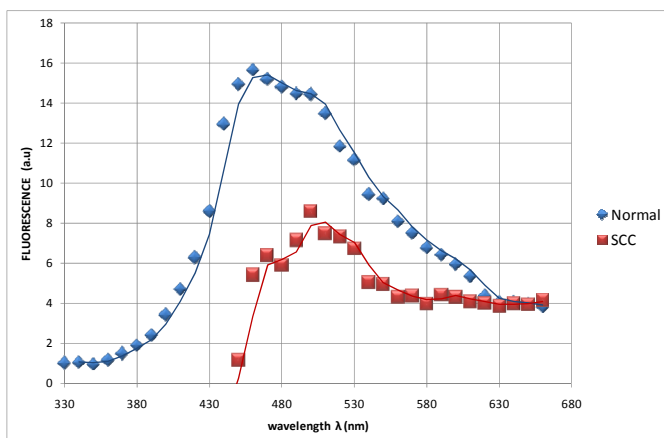
Σχήμα 6.10: Φάσμα φθορισμού από οξωδη βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό.



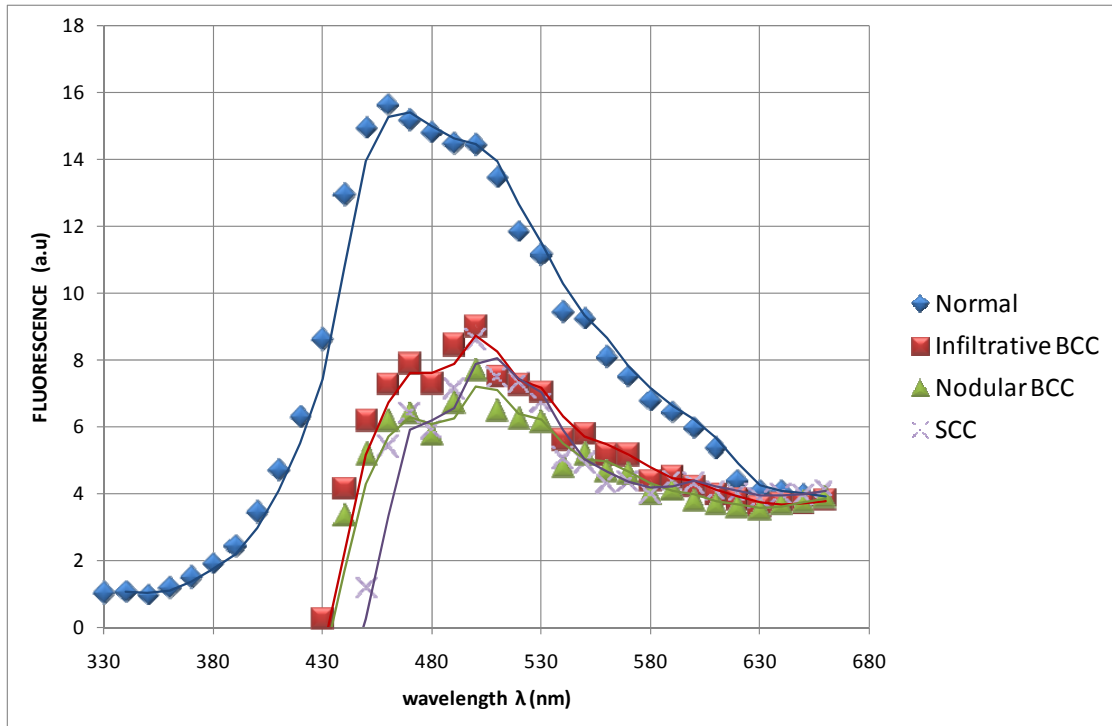
Σχήμα 6.11: Φάσμα φθορισμού από ακανθοκυτταρικό καρκινικό ιστό.



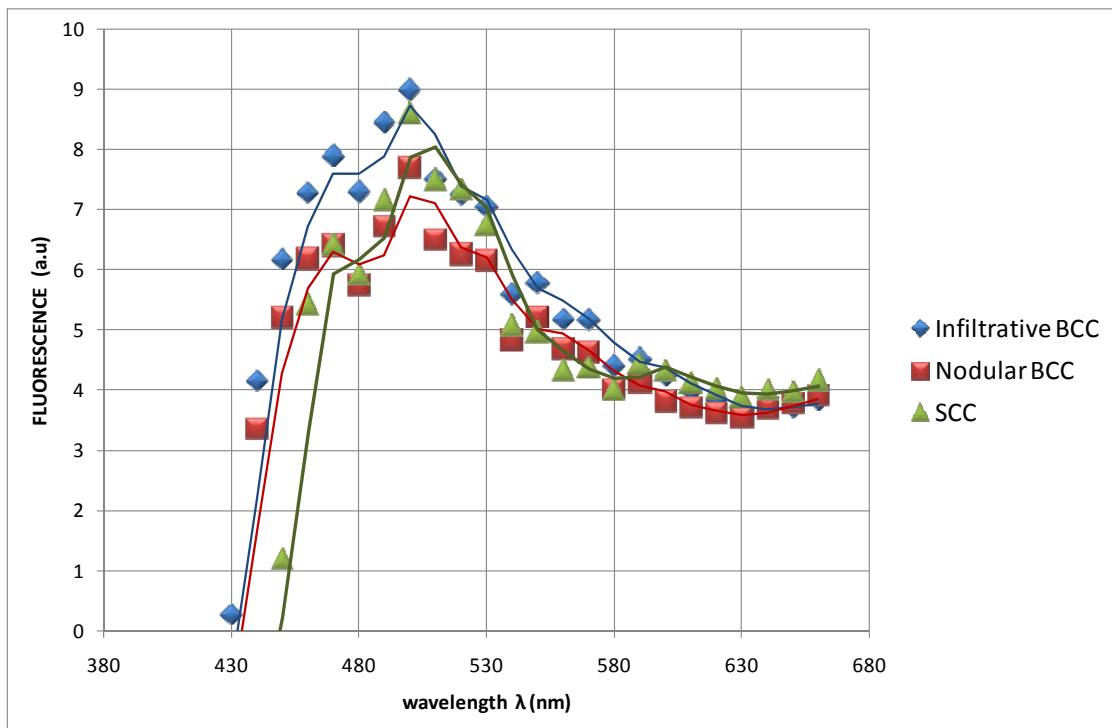
Σχήμα 6.12: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογικό ιστό, διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό και οζώδη βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό.



Σχήμα 6.13: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογικό ιστό και ακανθοκυτταρικό καρκινικό ιστό.



Σχήμα 6.14: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογικό ιστό, διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό, οζώδη βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό και ακανθοκυτταρικό καρκινικό ιστό.



Σχήμα 6.15: Φάσματα φθορισμού από διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό, οζώδη βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό και ακανθοκυτταρικό καρκινικό ιστό.

6.5: ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΑΝΑΛΥΤΙΚΗΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ

Σε τρίτο στάδιο, εφαρμόσαμε την μαθηματική αυτή μέθοδο σε φυσιολογική (υγιή) επιδερμίδα και σε επιδερμίδα με καρκίνο (όλων των τύπων). Θεωρητικά, δηλαδή, εξετάζουμε το ενδεχόμενο να έχουμε στη διάθεση μας μόνο το εξώτατο στρώμα του δερματικού ιστού, την επιδερμίδα, και να εξάγουμε φθορισμό μόνο από το στρώμα αυτό.

Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήσαμε μόνο την πρώτη **(1)** βασική εξίσωση του μαθηματικού μοντέλου η οποία περιγράφει τον φθορισμό που προέρχεται αποκλειστικά από την επιδερμίδα, προτού το εισερχόμενο φως αλληλεπιδράσει και με το επόμενο στρώμα της δερμίδας.

Οι οπτικές ιδιότητες που χρησιμοποιήθηκαν είναι ακριβώς οι ίδιες με αυτές των προηγούμενων ενότητων. Συγκεκριμένα, χρειάστηκαν μόνο αυτές της ενότητας 6.3, όπου οι οπτικές ιδιότητες της υγιούς επιδερμίδας αντικαταστάθηκαν από αυτές των καρκινικών τύπων. Στο παράρτημα 1 υπάρχει η αναλυτική διαδικασία της εφαρμογής αυτής στο μαθηματικό πακέτο *Mathematica*. Πρέπει βέβαια να τονιστεί ότι χρησιμοποιήσαμε τις τιμές εντάσεων φθορισμού που αντιστοιχούν μόνο στην πρώτη **(1)** βασική εξίσωση του μαθηματικού μοντέλου, η οποία περιγράφει τον φθορισμό που προέρχεται αποκλειστικά από την επιδερμίδα.

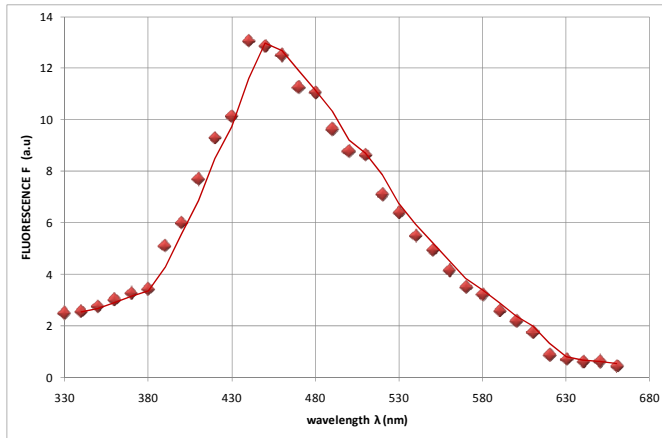
Τα αποτελέσματα της έντασης φθορισμού από φυσιολογική και καρκινική επιδερμίδα (όλοι οι τύποι) παρατίθενται στον επόμενο πίνακα.

wavelength λ (nm)	Normal	Infiltrative BCC	Nodular BCC	SCC
330	2,5004	0,2546	0,2636	0,2499
340	2,5715	0,2546	0,2636	0,2499
350	2,7734	0,3056	0,3163	0,2999
360	3,0252	0,3059	0,3176	0,2988
370	3,2769	0,3062	0,3189	0,2978
380	3,4422	0,3273	0,3416	0,3165
390	5,1143	0,4920	0,5157	0,4731
400	6,0081	0,5135	0,5394	0,4912
410	7,7010	0,5608	0,5891	0,5224
420	9,2991	0,6076	0,6370	0,5574
430	10,1442	0,6278	0,6581	0,5687
440	13,0679	0,6129	0,6331	0,5550
450	12,8660	0,5412	0,5513	0,4939
460	12,5120	0,4669	0,4748	0,4590
470	11,2702	0,4368	0,4426	0,4303
480	11,0628	0,4096	0,4135	0,4000
490	9,6392	0,3324	0,3357	0,3252
500	8,7931	0,2991	0,3043	0,2981
510	8,6408	0,3006	0,3066	0,2994
520	7,1108	0,2783	0,2842	0,2766
530	6,3975	0,2192	0,2241	0,2167
540	5,5059	0,1839	0,1882	0,1808
550	4,9520	0,1728	0,1774	0,1688
560	4,1614	0,1612	0,1655	0,1569
570	3,5227	0,1620	0,1662	0,1576
580	3,2351	0,1251	0,1283	0,1226
590	2,5935	0,1257	0,1288	0,1241
600	2,1958	0,1263	0,1294	0,1258
610	1,7638	0,1011	0,1039	0,1010
620	0,8855	0,1015	0,1044	0,1016
630	0,7114	0,0900	0,0900	0,0900
640	0,6251	0,0900	0,0900	0,0900
650	0,6277	0,0600	0,0600	0,0600
660	0,4490	0,0600	0,0600	0,0600

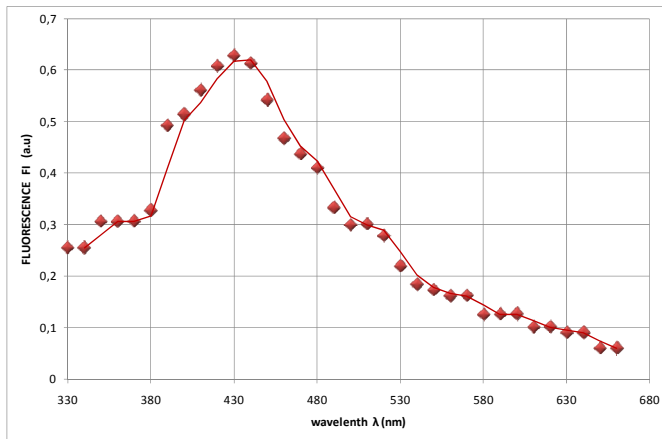
Πίνακας 6.3: Εντάσεις φθορισμού από φυσιολογική και καρκινική επιδερμίδα (όλοι οι τύποι).

Ακολουθούν οι γραφικές παραστάσεις των φασμάτων φθορισμού από φυσιολογική επιδερμίδα και επιδερμίδα με διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκίνο, οζώδη βασικοκυτταρικό καρκίνο και ακανθοκυτταρικό καρκίνο. Επίσης, δίνονται και οι συγκριτικές γραφικές παραστάσεις μεταξύ υγιούς επιδερμίδας και ενός ή περισσοτέρων καρκινικών τύπων, όπως και οι συγκριτικές γραφικές παραστάσεις μεταξύ των καρκινικών τύπων.

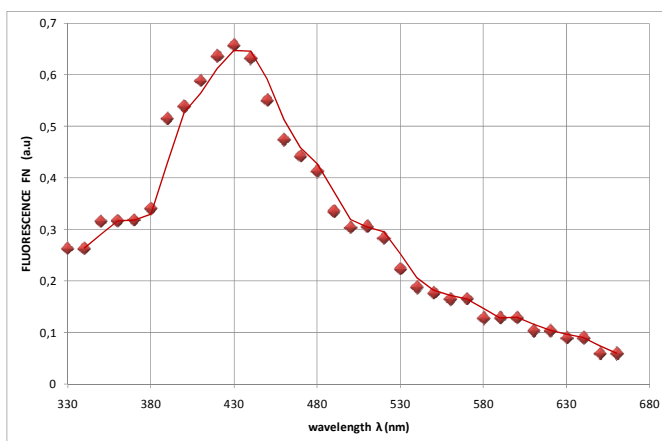
Το εύρος των φασμάτων φθορισμού είναι παντού 330 – 660 nm. Επιπλέον, η ένταση φθορισμού είναι ξανά σε αυθαίρετες μονάδες (arbitrary units, a.u).



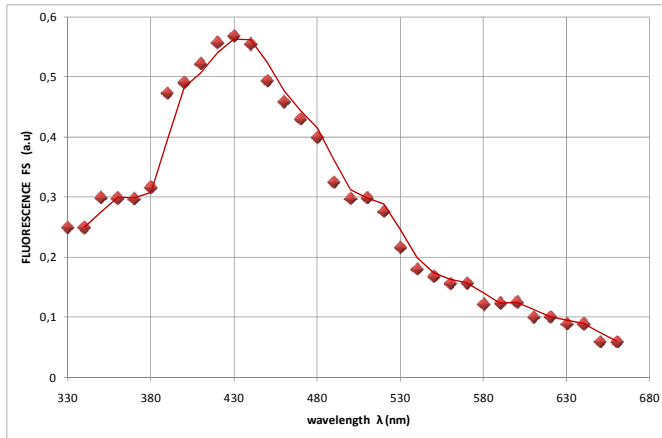
Σχήμα 6.16: Φάσμα φθορισμού από φυσιολογική επιδερμίδα.



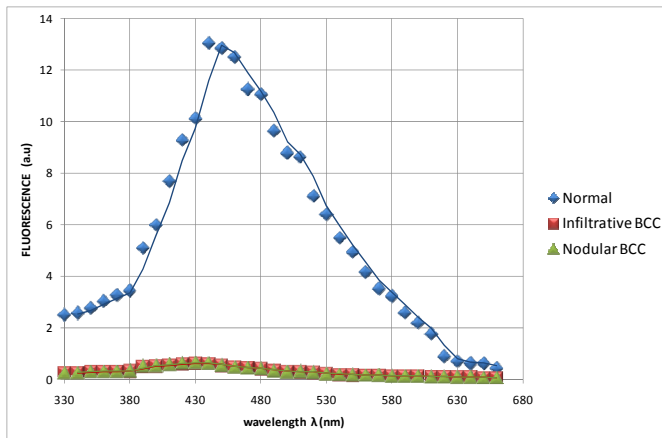
Σχήμα 6.17: Φάσμα φθορισμού από επιδερμίδα με διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκίνο.



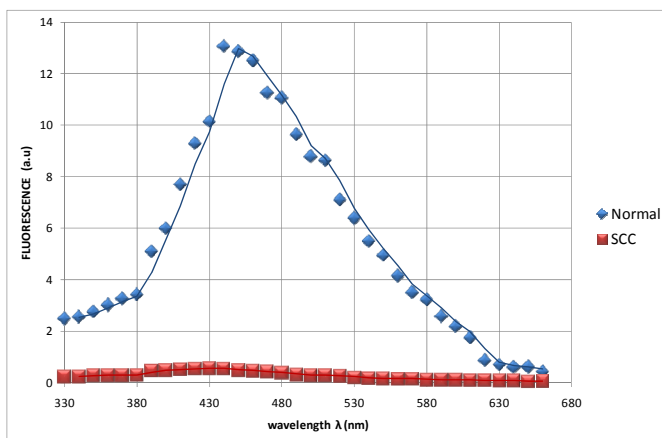
Σχήμα 6.18: Φάσμα φθορισμού από επιδερμίδα με οζώδη βασικοκυτταρικό καρκίνο.



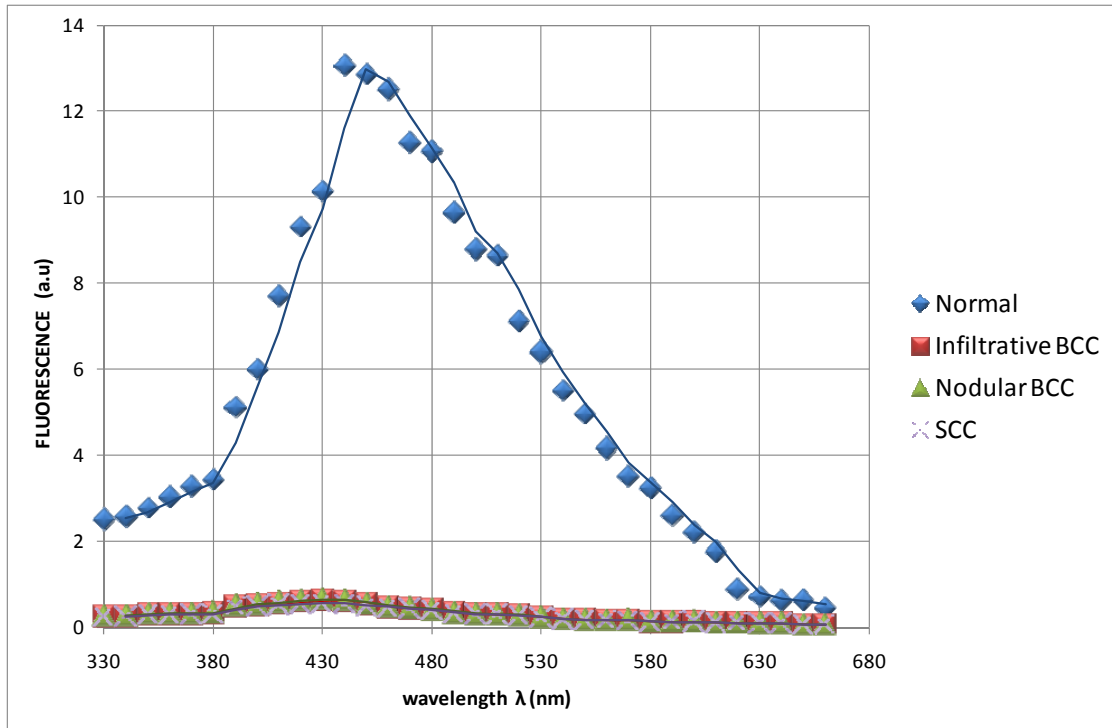
Σχήμα 6.19: Φάσμα φθορισμού από επιδερμίδα με ακανθοκυτταρικό καρκίνο.



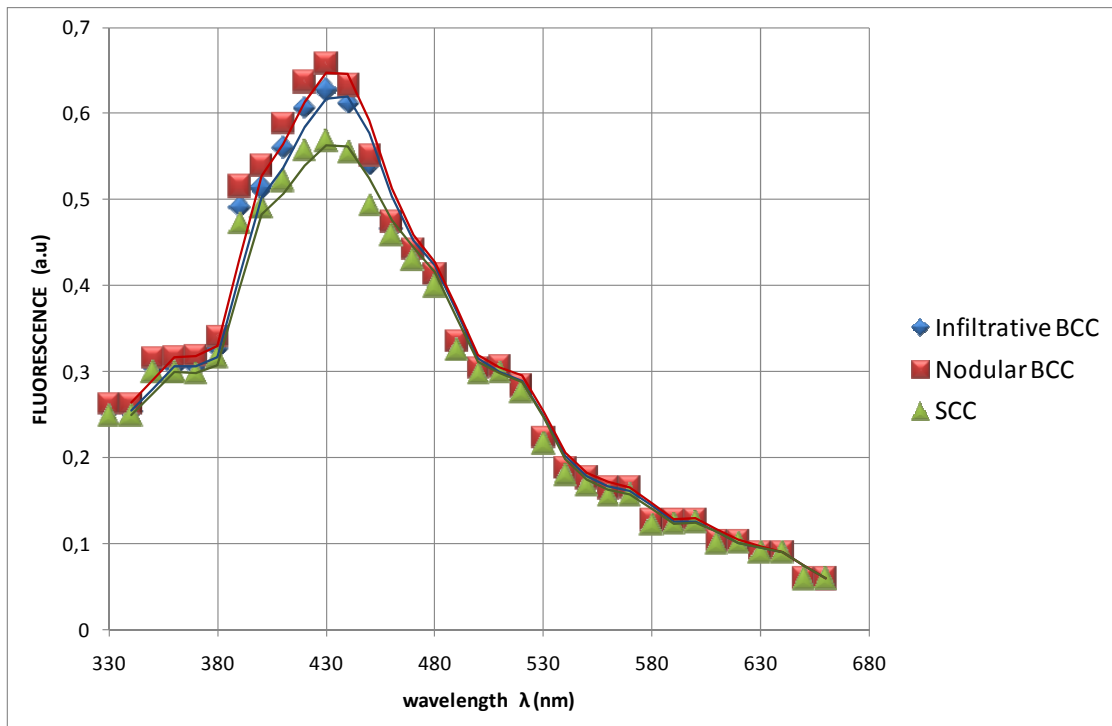
Σχήμα 6.20: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογική επιδερμίδα και επιδερμίδα με διηθητικό βασικοκυτταρικό και οζώδη βασικοκυτταρικό καρκίνο.



Σχήμα 6.21: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογική επιδερμίδα και επιδερμίδα με ακανθοκυτταρικό καρκίνο.



Σχήμα 6.22: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογική επιδερμίδα και επιδερμίδα με διηθητικό βασικοκυτταρικό, οζώδη βασικοκυτταρικό και ακανθοκυτταρικό καρκίνο.



Σχήμα 6.23: Φάσματα φθορισμού από επιδερμίδα με διηθητικό βασικοκυτταρικό, οζώδη βασικοκυτταρικό και ακανθοκυτταρικό καρκίνο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΓΝΩΣΤΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

7.1: ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Το πρώτο βασικό συμπέρασμα που μπορούμε να εξάγουμε σχετικά με τα αποτελέσματα της εφαρμογής του μαθηματικού προβλήματος που αναλύθηκε στο κεφάλαιο 6, είναι ότι στους καρκινικούς (κακοήθεις) δερματικούς ιστούς η ένταση του φθορισμού είναι μικρότερη από τον φυσιολογικό δερματικό ιστό (σχ. 6.7, σχ. 6.14 και σχ. 6.22). Με άλλα λόγια, ο υγιής ιστός φθορίζει περισσότερο από τον καρκινικό. Αυτό το συμπέρασμα αποτελεί και το βασικό σημείο στη διαφοροποίηση υγιούς – κακοήθους δερματικού ιστού. Βλέπουμε λοιπόν, με ποιο τρόπο η διαφοροποίηση των οπτικών ιδιοτήτων των ιστών επέδρασε στην διαφοροποίηση των φασμάτων φθορισμού τους.

Οι υψηλότερες εντάσεις φθορισμού στον υγιή ιστό μπορούν να αποδοθούν σε διάφορους παράγοντες. Στην περιοχή μήκους κύματος 350 – 450 nm, η υψηλότερη ένταση φθορισμού που εμφανίζεται στους υγιείς ιστούς οφείλεται πρώτιστα σε μία μείωση στο κολλαγόνο (εκπομπή περίπου 390 – 405 nm) και την ελαστίνη (εκπομπή περίπου 400 – 410 nm) από τους υγιείς στους κακοήθεις ιστούς. Επομένως, καθώς το κολλαγόνο που περιβάλλει τον όγκο στο χόριο χάνεται, η σκέδαση πρέπει να μειωθεί και να γίνει χαμηλότερη από ότι στο υγιές χόριο. (Το κολλαγόνο είναι το βασικό φθοροφόρο του χορίου κι επομένως κυρίως υπεύθυνο για το δερμικό φθορισμό).

Επιπλέον, τα επίπεδα της NADH είναι μειωμένα στους κακοήθεις ιστούς σε σχέση με τους υγιείς. Η παρουσία της NADH οφείλεται στη μη οξυγόνωση του ιστού, γεγονός συμβατό με τη δική μας μελέτη, αφού εμείς χρησιμοποιήσαμε τις οπτικές ιδιότητες ιστών που μετρήθηκαν *in vitro*. Έχει διαπιστωθεί γενικά ότι μετά από διέγερση στα 337 nm, η σχετικά χαμηλή ένταση της NADH που παρατηρήθηκε στους όγκους θα μπορούσε να δείξει τις διαφορετικές μεταβολικές οξειδοαναγωγικές διαδικασίες στους όγκους του δέρματος.

Είναι γνωστό ότι υπάρχουν περισσότερες διαδικασίες, μη ακτινοβολητικές, που εμφανίζονται στους καρκινικούς ιστούς, λόγω της τοπικής αναταραχής της μοριακής διαμόρφωσης που περιβάλλει τα φθοροφόρα. Αυτή η αναταραχή προκαλεί περισσότερες μη ακτινοβολητικές διαδικασίες για τα διεγερμένα

φθοροφόρα και εκείνες οι διαδικασίες είναι ο βασικός μηχανισμός που συμβάλλει στην μείωση της έντασης φθορισμού τους και της διάρκειας ζωής του.

Στο σημείο αυτό θα παρουσιάσουμε αναλυτικά τις παρατηρήσεις μας λαμβάνοντας υπόψιν και τα τρία στάδια εφαρμογής της αναλυτικής μεθόδου μας. Θυμίζουμε για ακόμα μια φορά ότι αυτό που μας ενδιαφέρει ουσιαστικά είναι οι τιμές των σχετικών εντάσεων φθορισμού και όχι οι τιμές του φθορισμού αυτές καθαυτές.

Πρώτο στάδιο: Εφαρμογή σε φυσιολογικό δερματικό ιστό και σε δερματικό ιστό με καρκίνο στην επιδερμίδα.

Στο πρώτο στάδιο θεωρήσαμε ότι μόνο το στρώμα της επιδερμίδας είναι καρκινικό, δηλαδή ότι ο καρκίνος δεν έχει περάσει στο επόμενο στρώμα της δερμίδας (χορίου).

Το φάσμα φθορισμού από φυσιολογικό ιστό (σχ. 6.1) παρουσιάζει μια προσεγγιστικά «γκουσιανή» μορφή με μέγιστο περίπου στα 460 nm. Στα φάσματα φθορισμού των καρκινικών τύπων: διηθητικός βασικοκυτταρικός (Infiltrative BCC), οζώδης βασικοκυτταρικός (Nodular BCC) και ακανθοκυτταρικός (SCC) (σχ. 6.2 – 6.4) παρατηρούμε δύο κοντινές φασματικές κορυφές στα 470 και 500 nm.

Στα φάσματα φθορισμού του φυσιολογικού ιστού και των δύο ειδών βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού (σχ. 6.5), υπάρχει μία φανερή αύξηση της σχετικής έντασης φθορισμού του φυσιολογικού ιστού κατά 30% περίπου σε σχέση με και με τα δύο είδη βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού. Παρατηρούμε επίσης, ότι τα φάσματα των δύο ειδών βασικοκυτταρικού καρκίνου είναι σχεδόν ταυτόσημα. Στα συγκριτικά φάσματα μεταξύ φυσιολογικού ιστού και ακανθοκυτταρικού καρκινικού ιστού (σχ. 6.6), η ένταση φθορισμού του φυσιολογικού ιστού είναι πάλι 30% περίπου περισσότερη συγκριτικά με αυτή που προέρχεται από τον ακανθοκυτταρικό ιστό.

Στα συγκριτικά φάσματα μεταξύ φυσιολογικού ιστού και όλων των ειδών δερματικών καρκινικών τύπων (σχ. 6.7), είναι προφανής η μπλε μετατόπιση των κορυφών των καρκινικών τύπων (470, 500 nm) προς τα δεξιά της κορυφής του φυσιολογικού φάσματος (460 nm). Επιπλέον, παρατηρούμε και μία μικρή πτώση του φθορισμού του ακανθοκυτταρικού καρκίνου στο τμήμα 430 – 470 nm (ιώδες – μπλε φάσμα) σε σχέση με τους δύο τύπους βασικοκυτταρικού καρκίνου. Αυτό το γεγονός φαίνεται καλύτερα στα συγκριτικά φάσματα φθορισμού μεταξύ όλων των καρκινικών τύπων (σχ. 6.8).

Δεύτερο στάδιο: Εφαρμογή σε φυσιολογικό και καρκινικό δερματικό ιστό.

Στο δεύτερο στάδιο θεωρήσαμε ότι ο καρκίνος έχει περάσει και στο στρώμα της δερμίδας (χορίου), δηλαδή ότι και τα δύο στρώματα του δερματικού ιστού είναι καρκινικά.

Στα φάσματα φθορισμού όλων των τύπων των καρκίνων (διηθητικός βασικοκυτταρικός (Infiltrative BCC), οζώδης βασικοκυτταρικός (Nodular BCC) και ακανθοκυτταρικός (SCC)) (σχ. 6.9 – σχ. 6.11) υπάρχει μία κυρίως κορυφή φθορισμού στα 500 nm και μια δευτερεύουσα στα 470 nm.

Στα φάσματα φθορισμού του φυσιολογικού ιστού και των δύο ειδών βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού (σχ. 6.12), παρατηρούμε μία αύξηση της έντασης φθορισμού του υγιούς ιστού της τάξης των 50% ως προς τον διηθητικό βασικοκυτταρικό ιστό και της τάξης των 70% ως προς τον οζώδη βασικοκυτταρικό ιστό. Στα συγκριτικά φάσματα μεταξύ φυσιολογικού ιστού και ακανθοκυτταρικού καρκινικού ιστού (σχ. 6.13), η ένταση φθορισμού του φυσιολογικού ιστού είναι περίπου 60% περισσότερη.

Όσον αφορά τα συγκριτικά φάσματα φθορισμού μεταξύ του φυσιολογικού ιστού και όλων των ειδών καρκίνου (σχ. 6.14), είναι φανερό πάλι μία μετατόπιση των κορυφών (κυρίων 500 nm και δευτερευουσών 470 nm) όλων των καρκινικών τύπων προς τα δεξιά της κορυφής του φυσιολογικού φάσματος (460 nm).

Στα συγκριτικά φάσματα φθορισμού μεταξύ όλων των καρκινικών τύπων (σχ. 6.15), γίνεται φανερό ότι ο διηθητικός βασικοκυτταρικός τύπος φθορίζει λίγο πιο έντονα από τον ακανθοκυτταρικό τύπο (περίπου 10%), οποίος με τη σειρά του φθορίζει λίγο πιο έντονα από τον οζώδη βασικοκυτταρικό τύπο (περίπου 10%). Επίσης, παρατηρούμε μία σχετική μετατόπιση του φάσματος του ακανθοκυτταρικού τύπου στην περιοχή του ιώδους (συγκεκριμένα στα 430 – 450 nm) σε σχέση με τα φάσματα και των δυο βασικοκυτταρικών καρκινικών τύπων.

Τρίτο στάδιο: Εφαρμογή σε φυσιολογική και καρκινική επιδερμίδα.

Στο τρίτο στάδιο, θεωρήσαμε ότι μελετάμε μόνο το εξωτερικό στρώμα του δερματικού ιστού, την επιδερμίδα, η οποία είναι κακοήθης.

Το φάσμα φθορισμού από φυσιολογικό ιστό (σχ. 6.16) παρουσιάζει πάλι μια προσεγγιστικά «γκουσιανή» μορφή με μέγιστο περίπου στα 440 nm. Στα φάσματα φθορισμού των καρκινικών τύπων: διηθητικός βασικοκυτταρικός (Infiltrative BCC), οζώδης βασικοκυτταρικός (Nodular BCC) και ακανθοκυτταρικός (SCC) (σχ. 6.17 – 6.19) παρατηρούμε μία φασματική κορυφή στα 430 nm.

Στα φάσματα φθορισμού του φυσιολογικού ιστού και των δύο ειδών βασικοκυτταρικού καρκινικού ιστού (σχ. 6.20), είναι προφανής μία αύξηση του φθορισμού του φυσιολογικού ιστού κατά 95% σε σχέση και τα δύο είδη βασικοκυτταρικού καρκίνου. Την ίδια παρατήρηση μπορούμε να κάνουμε και για τα συγκριτικά φάσματα μεταξύ του φυσιολογικού ιστού και του ακανθοκυτταρικού ιστού (σχ. 6.21).

Στα φάσματα που συγκρίνουμε όλων των ειδών τους ιστούς μαζί (φυσιολογικό και καρκινικούς) (σχ. 6.22), ίσως μπορούμε να παρατηρήσουμε μια μικρή μετατόπιση 10 nm προς τα αριστερά (στην περιοχή του ιώδους) της κορυφής των φασμάτων των καρκινικών ιστών σε σχέση με την κορυφή του φυσιολογικού.

Στην τελευταία γραφική παράσταση (σχ. 6.23), όπου συγκρίνουμε όλους τους καρκινικούς τύπους μαζί, βλέπουμε ότι ο οζώδης βασικοκυτταρικός τύπος φθορίζει λίγο πιο έντονα από τον διηθητικό βασικοκυτταρικό (περίπου 5%), ο οποίος φθορίζει λίγο πιο έντονα από τον ακανθοκυτταρικό (περίπου 12%).

Ένα γενικό, λοιπόν, συμπέρασμα είναι ότι και στα τρία στάδια εφαρμογής της μεθόδου, δηλαδή και στους τρεις διαφορετικούς τρόπους που εφαρμόσαμε την αναλυτική μαθηματική μέθοδο, είναι δυνατή η διαφοροποίηση υγιούς – καρκινικού ιστού. Οι σχετικές εντάσεις φθορισμού μας πληροφορούν για την ύπαρξη ή όχι καρκίνου.

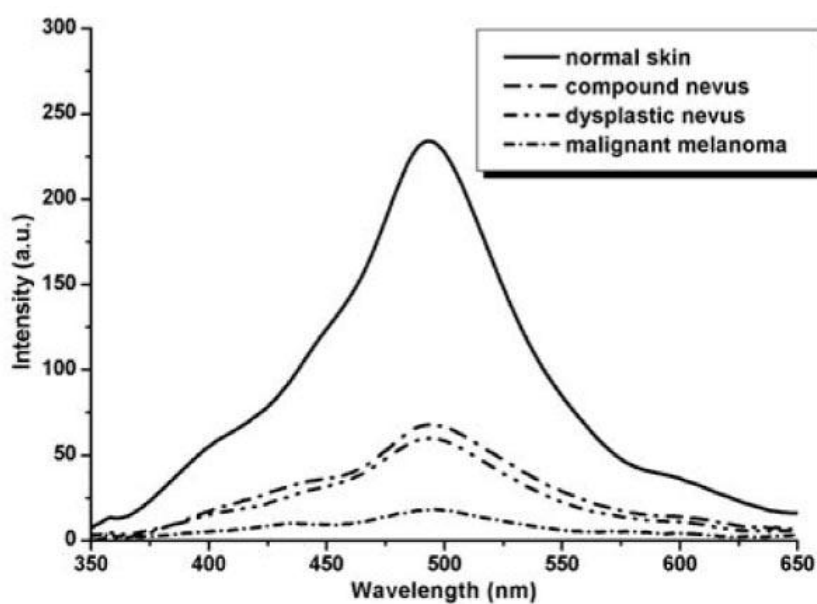
Ωστόσο, η διαφοροποίηση μεταξύ των ειδών του καρκίνου είναι δυνατή περισσότερο στο δεύτερο και τρίτο στάδιο εφαρμογής της μεθόδου, σε αντίθεση με το πρώτο, όπου δεν μπορούμε να παρατηρήσουμε ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των σχετικών τιμών των εντάσεων φθορισμού των καρκινικών τύπων. Συγκεκριμένα, στο δεύτερο στάδιο εφαρμογής της μεθόδου διαχωρίζονται και τα τρία είδη καρκίνου (σχ. 6.15), ενώ στο τρίτο διαχωρίζονται περισσότερο τα βασικοκυτταρικά είδη με τον ακανθοκυτταρικό (σχ. 6.23).

Η μικρή διαφορά μεταξύ των φθορισμών των βασικοκυτταρικών καρκίνων και του ακανθοκυτταρικού μπορεί να οφείλεται σε μια πιο εκτενή εισβολή του καρκινικού ιστού στη φυσιολογική δερμίδα.

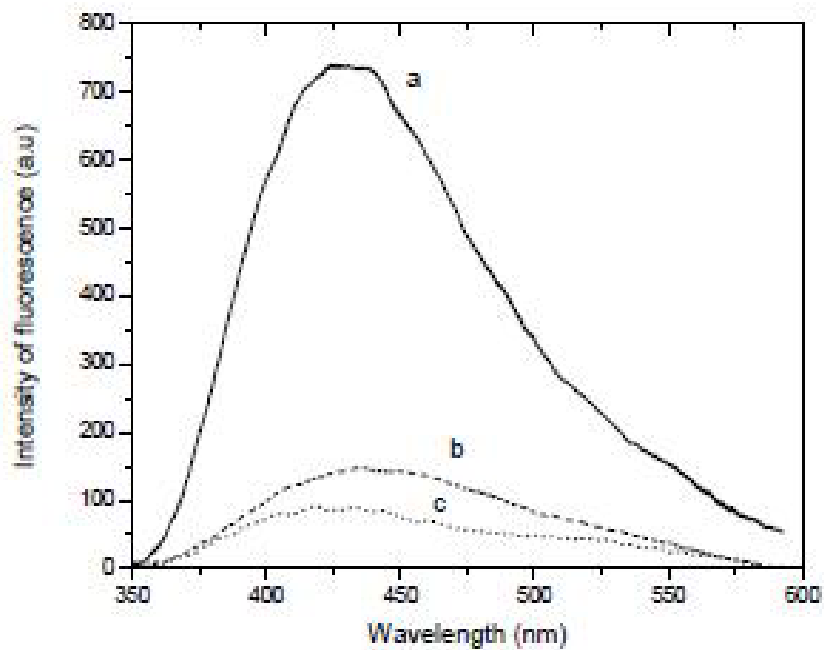
7.2: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΓΝΩΣΤΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Στην ενότητα αυτή θα συγκρίνουμε τα αποτελέσματα της αναλυτικής μαθηματικής μεθόδου που εφαρμόσαμε με γνωστά πειραματικά δεδομένα εκπομπής φθορισμού από δείγματα δερματικού ιστού (φυσιολογικού και μη) που έχουν μελετηθεί όταν το μήκος κύματος διέγερσης είναι 337 nm.

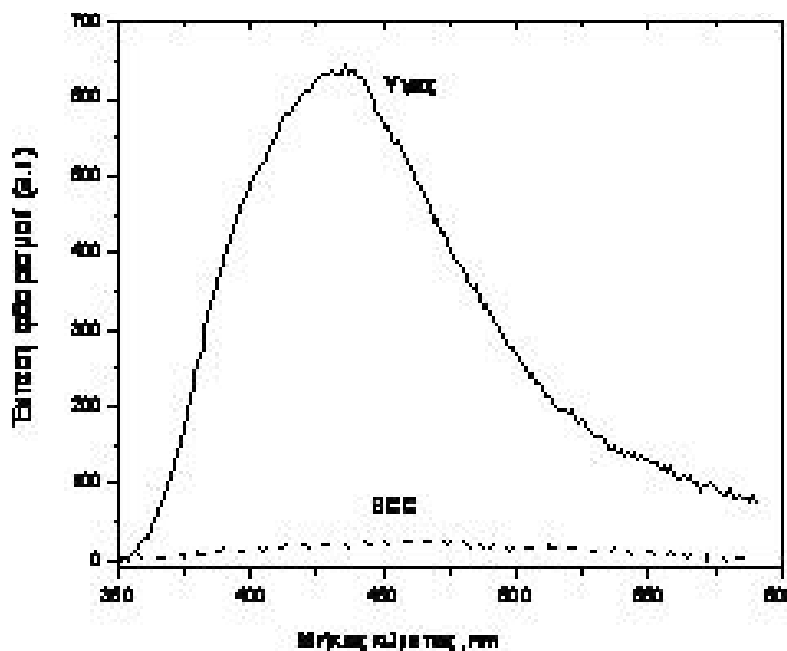
Παρακάτω παρατίθενται τέσσερα φάσματα φθορισμού, που έχουν προκύψει πειραματικά, μετά από ακτινοβολήση από laser μήκους κύματος 337 nm. Το ένα από αυτά, το πρώτο (σχ. 7.1) έχει παρουσιαστεί και σαν παράδειγμα φάσματος φθορισμού στο κεφάλαιο 3. Οι μονάδες των εντάσεων φθορισμού είναι πάλι αυθαίρετες (arbitrary units, a.u).



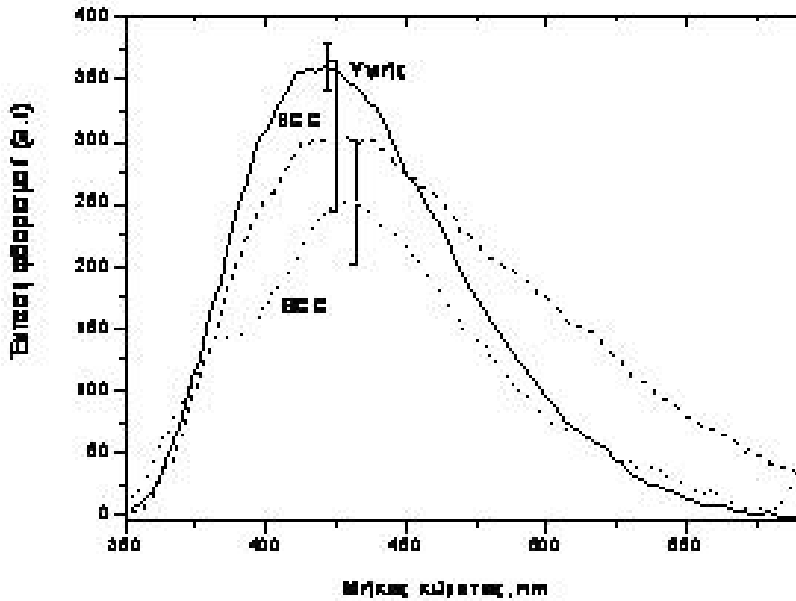
Σχήμα 7.1: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογικό δερματικό και δερματικό ιστό με μελάνωμα. Αυτό το φάσμα το χρησιμοποιούμε περισσότερο για να δούμε τη μορφή της καμπύλης φθορισμού του φυσιολογικού ιστού, αφού εμείς δεν μελετήσαμε το μελάνωμα ως είδος καρκίνου, αλλά μη μελανωματικούς τύπους καρκίνου. (Ekaterina Borisova: Fluorescence detection improves malignant melanoma diagnosis. The International Society for Optical Engineering) [3]



Σχήμα 7.2: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογικό ιστό (a) και δειγμάτων βασικοκυτταρικού ιστού (b, c). (E. Drakaki, E. Kaselouris, M. Makropoulou, A.A. Serafetinides, A. Tsenga, A.J. Stratigos, A.D. Katsampas, Ch. Antoniou, “Laser-induced Fluorescence Spectroscopy for ex-vivo diagnosis and classification of Basal Cell Carcinoma”) [9]



Σχήμα 7.3: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογικό ιστό και βασικοκυτταρικό ιστό. (Διδακτορική διατριβή «Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας laser με βιολογικά συστήματα και μεταλλικά αντικείμενα» της Ε. Δρακάκη, τμήμα Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, τομέας Φυσικής, Αθήνα, Ιούλιος 2010) [3]

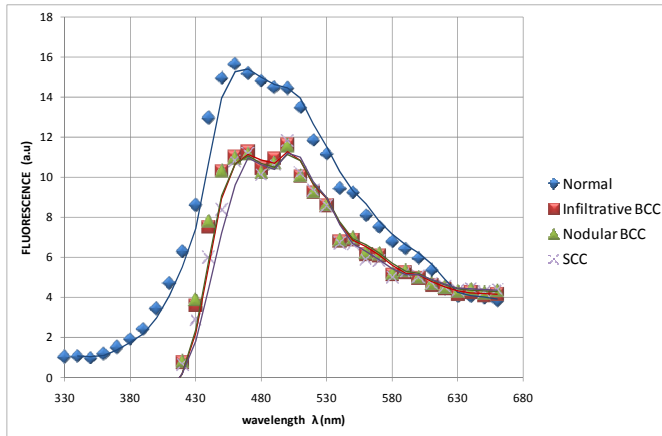


Σχήμα 7.4: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογικό, βασικοκυτταρικό και ακανθοκυτταρικό ιστό. (Διδακτορική διατριβή «Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας laser με βιολογικά συστήματα και μεταλλικά αντικείμενα» της Ε. Δρακάκη, τμήμα Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, τομέας Φυσικής, Αθήνα, Ιούλιος 2010) [3]

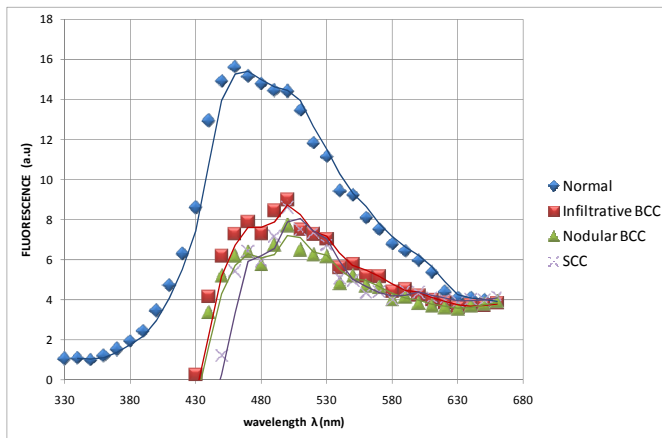
Σε δύο από τα παραπάνω φάσματα φθορισμού (σχ. 7.2, 7.3) φαίνεται ο διαχωρισμός μεταξύ υγιούς δερματικού ιστού και κακοήθους όταν η κακοήθεια είναι βασικοκυτταρικός καρκίνος (BCC). Στο τελευταίο (σχ. 7.4), φαίνεται κι ο επιπλέον διαχωρισμός μεταξύ των παραπάνω και του ακανθοκυτταρικού καρκίνου (SCC). Δεν βρήκαμε συγκριτικά φάσματα φθορισμού που να είναι φανερή η διαφορά μεταξύ των δύο τύπων βασικοκυτταρικού καρκίνου που μελετήσαμε διηθητικού (Infiltrative) και οζώδους (Nodular).

Το πρώτο συμπέρασμα από τα ανωτέρω φάσματα είναι ότι ο υγιής ιστός φθορίζει περισσότερο από τον καρκινικό, γεγονός που είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα φθορισμού της δικής μας μελέτης. Στην αρχή του κεφαλαίου εξηγήθηκε με λίγα λόγια γιατί μπορεί να συμβαίνει αυτό.

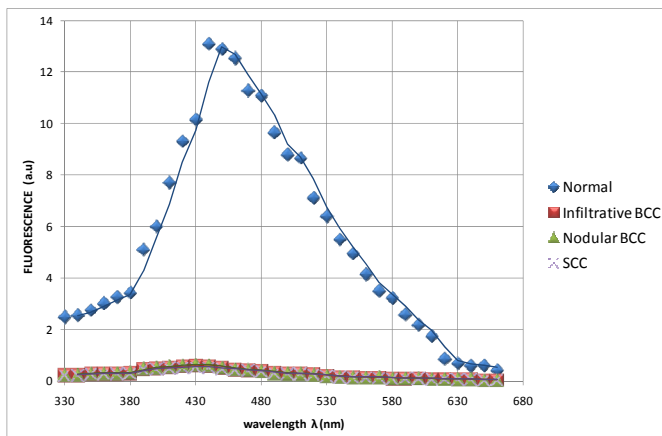
Ωστόσο, στις κορυφές των πειραματικών φασμάτων υπάρχουν διαφοροποιήσεις σε σχέση με τα φάσματα της μαθηματικής μεθόδου. Για να γίνουν καλύτερα κατανοητές οι διαφοροποιήσεις αυτές, παρατίθενται στη συνέχεια για ακόμα μία φορά, τα πιο βασικά φάσματα (αυτά που περιλαμβάνουν τους φθορισμούς από όλα τα είδη ιστών) από τη μαθηματική ανάλυση που προηγήθηκε στο κεφάλαιο 6:



Σχήμα 7.5: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογικό ιστό, διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό, οζώδη βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό και ακανθοκυτταρικό καρκινικό ιστό με καρκίνο στην επιδερμίδα.



Σχήμα 7.6: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογικό ιστό, διηθητικό βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό, οζώδη βασικοκυτταρικό καρκινικό ιστό και ακανθοκυτταρικό καρκινικό ιστό.



Σχήμα 7.7: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογική επιδερμίδα και επιδερμίδα με διηθητικό βασικοκυτταρικό, οζώδη βασικοκυτταρικό και ακανθοκυτταρικό καρκίνο.

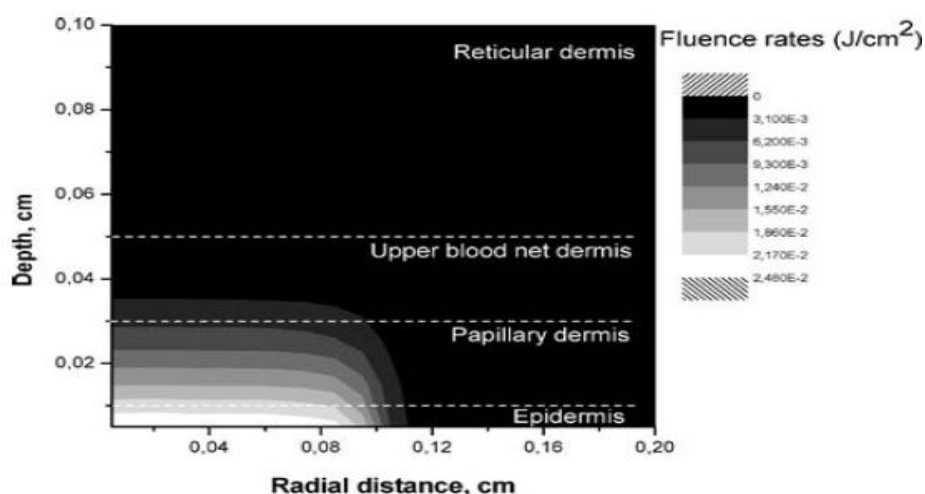
Συγκρίνοντας τις δύο παραπάνω κατηγορίες φασμάτων, πειραματικά και αυτά της μαθηματικής μεθόδου, παρατηρούμε ότι η κορυφή του φάσματος φθορισμού του φυσιολογικού ιστού στην πρώτη κατηγορία είναι 430 nm, με εξαίρεση το πρώτο φάσμα (σχ. 7.1) όπου είναι περίπου 490 nm. Στα δικά μας αποτελέσματα, η αντίστοιχη κορυφή είναι 460 nm στους δύο πρώτους τρόπους εφαρμογής και 440 nm στον τρίτο.

Στα πειραματικά φάσματα (εκτός από το πρώτο), η μετατόπιση των κορυφών των καρκινικών τύπων είναι περίπου 20 nm προς τα δεξιά, δηλαδή γύρω στα 450 nm. Στα δικά μας δεδομένα, έχουμε επίσης αντίστοιχες μετατοπίσεις των κορυφών:

- Στο πρώτο στάδιο, 10 και 40 nm προς τα δεξιά, για τις δύο κοντινές κορυφές των καρκινικών τύπων (σχ. 7.5).
- Στο δεύτερο στάδιο, πάλι 10 και 40 nm προς τα δεξιά, για τις δευτερεύουσες και κύριες κορυφές των καρκινικών τύπων (σχ. 7.6).
- Στο τρίτο στάδιο, 10 nm προς τα αριστερά για τις κορυφές των καρκινικών τύπων (σχ. 7.7).

Βλέπουμε λοιπόν, ότι υπάρχουν κάποιες αισθητές αποκλίσεις μεταξύ των κορυφών στα πειραματικά φάσματα και στα φάσματα που προκύπτουν από τη μαθηματική προσομοίωση. Επίσης, η διαφορές των εντάσεων φθορισμού μεταξύ των υγιών και καρκινικών ιστών είναι μεγαλύτερες στα πειραματικά φάσματα. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αναζητήσουμε τους λόγους που υπάρχουν οι αποκλίσεις αυτές.

Μία πρώτη αιτία των παραπάνω αποκλίσεων ίσως οφείλεται στο διάγραμμα που ακολουθεί:



Εικόνα 7.1: Χωρική κατανομή πυκνότητας ενέργειας προσπίπτουσας σε δερματικούς ιστούς σε σχέση με το πάχος και την ακτινική απόσταση από την διεγερόμενη δέσμη του laser με μήκος κύματος 337 nm. (E. Drakaki, M. Makropoulou, A.A. Serafetinides, "In vitro fluorescence measurements and Monte Carlo simulation of laser irradiation propagation in porcine skin tissue", Lasers Med Sci (2008) 23: 267-276) [10]

Στο παραπάνω σχήμα παρατηρούμε ότι η ακτινική συνάρτηση της πυκνότητας ενέργειας παρουσιάζει μια απότομη μείωση σε σχέση με το βάθος, ακόμα και στην περιοχή του κεντρικού άξονα της δέσμης. Η απορρόφηση των χρωμοφόρων του δέρματος στα 337 nm εμποδίζει την ακτινοβολία του laser από το να επιδράσει βαθύτερα μέσα στον ιστό. Καθώς η δέσμη του laser προχωρά μέσα στον ιστό, το φαινόμενο της σκέδασης μειώνεται, ενώ η απορρόφηση ενισχύεται, μειώνοντας την πυκνότητα των φωτονίων που εναποτίθενται στο υλικό.

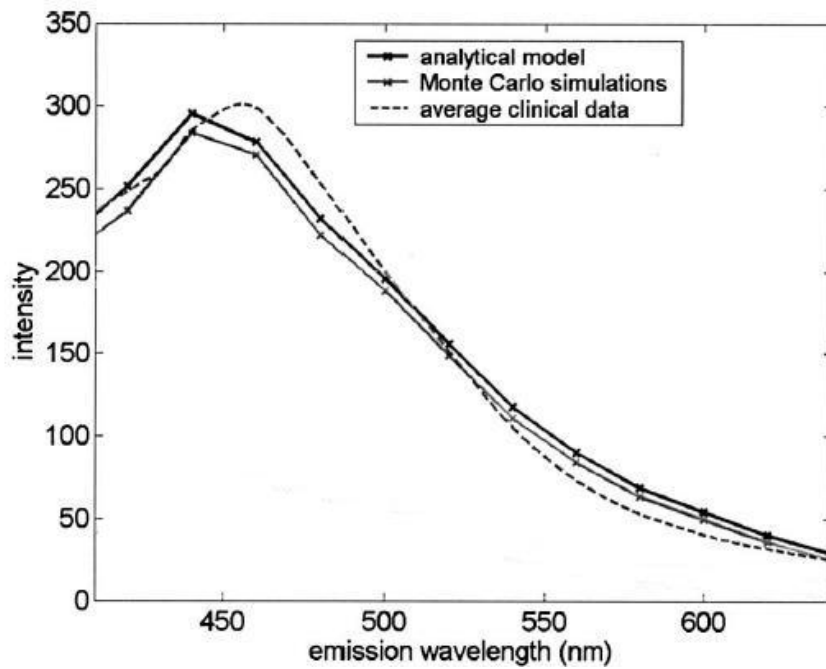
Όταν έχουμε να κάνουμε με ακτινοβολία του δερματικού ιστού στην υπεριώδη περιοχή του φάσματος, στα 337 nm, 46% από την ακτινοβολία απορροφάται μόλις στο πρώτο στρώμα, την επιδερμίδα και λιγότερο από 32% και 1,5% μένει για να απορροφηθεί από το πρώτο στρώμα του χορίου, το θηλώδες (Papillary dermis) και από το τρίτο στρώμα του χορίου, το δικτυωτό υπόστρωμα (Deep blood net dermis). Το μήκος κύματος ακτινοβολίας laser 337 nm έχει ένα βάθος διείσδυσης περίπου μέχρι τα 115,4 μm .

Από τα παραπάνω, είναι προφανές ότι στο στρώμα της επιδερμίδας εναποτίθεται η περισσότερη ενέργεια του laser 337 nm. Αυτό το γεγονός μας κάνει να σκεφτούμε ότι αυτός είναι ένας λόγος που τα αποτελέσματα του τρίτου τρόπου εφαρμογής του μοντέλου (μελέτη μόνο της επιδερμίδας) είναι περισσότερο συμβατά με τα φάσματα φθορισμού που έχουν προκύψει από πειραματικές διαδικασίες.

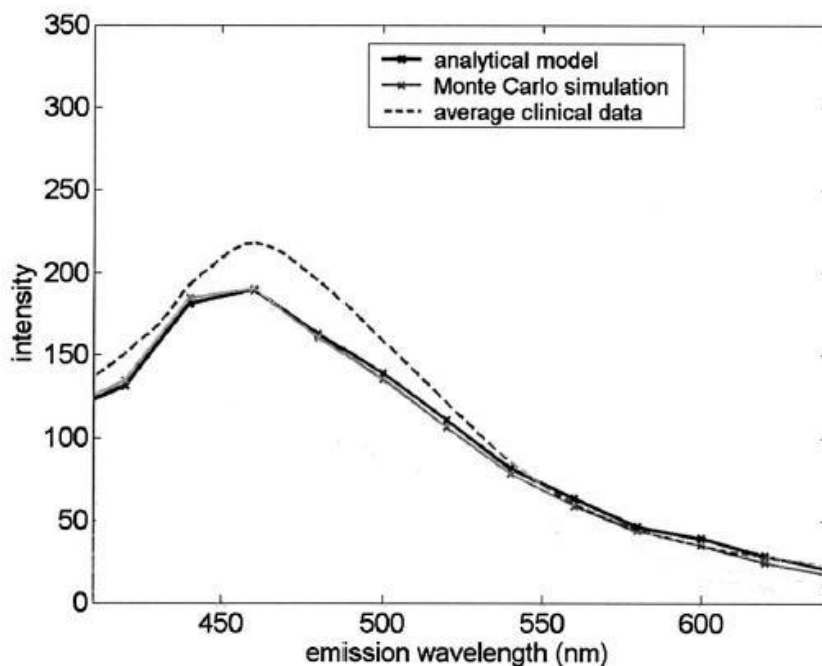
Δηλαδή, από τη στιγμή που η πυκνότητα ενέργειας του laser εξασθενεί κατά πολύ στο στρώμα της δερμίδας (χορίου), θεωρούμε φυσικό τα αποτελέσματα που προέρχονται μόνο από το στρώμα της επιδερμίδας να είναι περισσότερο σύμφωνα με τα πειραματικά δεδομένα.

Μία δεύτερη αιτία των αποκλίσεων των φασμάτων φθορισμού της μαθηματικής μας προσομοίωσης σε σχέση με τα πειραματικά φάσματα μπορεί να αναζητηθεί στις αδυναμίες του ίδιου του μαθηματικού μοντέλου. Το μοντέλο αυτό, όπως αναφέραμε στο κεφάλαιο 6, εφαρμόστηκε σε ιστό τραχήλου και εμείς, για τις ανάγκες της δικής μας μελέτης, το προσαρμόσαμε σε συνθήκες κατάλληλες για δερματικό ιστό.

Παραθέτουμε στη συνέχεια τα φάσματα φθορισμού που προέκυψαν από εφαρμογή σε τραχηλικό ιστό, έτσι ώστε να παρατηρήσουμε τις αποκλίσεις μεταξύ αναλυτικού μαθηματικού μοντέλου και πειραματικών – κλινικών δεδομένων για την συγκεκριμένη περίπτωση εφαρμογής:



Σχήμα 7.8: Φάσματα φθορισμού από φυσιολογικό τραχηλικό ιστό μετά από εφαρμογή αναλυτικού μαθηματικού μοντέλου, προσομοίωσης Monte Carlo και κλινικών – πειραματικών δεδομένων. [5]



Σχήμα 7.9: Φάσματα φθορισμού από καρκινικό τραχηλικό ιστό μετά από εφαρμογή αναλυτικού μαθηματικού μοντέλου, προσομοίωσης Monte Carlo και κλινικών – πειραματικών δεδομένων. [5]

Είναι φανερό ότι στο πρώτο διάγραμμα, που απεικονίζονται τα φάσματα φθορισμού από φυσιολογικό τραχηλικό ιστό (σχ. 7.8), υπάρχει μια μετατόπιση μεταξύ αναλυτικού μοντέλου και πειραματικών – κλινικών δεδομένων της τάξης των 20 nm. Στο δεύτερο διάγραμμα, που απεικονίζονται τα φάσματα φθορισμού

από καρκινικό τραχηλικό ιστό (σχ. 7.9), η αντίστοιχη μετατόπιση είναι μικρότερη, της τάξης των 5 nm περίπου.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, λοιπόν, μπορούν να δικαιολογηθούν εν μέρει και οι αποκλίσεις στην δική μας εφαρμογή.

Μία τρίτη αιτία των προαναφερθέντων αποκλίσεων είναι αρκετά πιθανόν να βρίσκεται στη διαδικασία που ακολουθήθηκε κατά την εφαρμογή της αναλυτικής μαθηματικής μεθόδου. Μπορούμε χαρακτηριστικά να αναφέρουμε τις δυσκολίες που αντιμετωπίσαμε για την εύρεση, βιβλιογραφικά, μιας ακριβής περιγραφής της μορφής των παραμέτρων **fleff1** που είναι η αποδοτικότητα φθορισμού (fluorescence efficiency) των φθοροφόρων της επιδερμίδας $\sum_{k=1}^N [\mu_{\alpha f1(k)}(\lambda_x) * \Phi_{f1(k)}(\lambda_x, \lambda_m)]$, **fleff2** που είναι η αποδοτικότητα φθορισμού (fluorescence efficiency) των φθοροφόρων της δερμίδας $\mu_{\alpha f2}(\lambda_x) * \Phi_{f2}(\lambda_x, \lambda_m)$ και **fleffA** που είναι αποδοτικότητα φθορισμού του καρκινικού ιστού.

Επιπλέον, υπήρξαν δυσκολίες και στη βιβλιογραφική εύρεση των παραμέτρων $A(\lambda_m)$ και $C_2(\lambda_m)$ που είναι οι γενικές και ειδικές λύσεις της εξίσωσης διάχυσης για τυχαίο ανθρώπινο ιστό.

Είναι πολύ πιθανόν να υπάρχουν κι άλλες παράμετροι που να συντελούν στις διαφοροποιήσεις αυτές, μεταξύ των φασμάτων που προέκυψαν από τη μαθηματική προσομοίωση και αυτών που προέκυψαν από πειραματικά – κλινικά δεδομένα. Αυτές οι παράμετροι μπορεί να είναι ο τρόπος μέτρησης των οπτικών ιδιοτήτων, ο τρόπος εξαγωγής των δερματικών ιστών (φυσιολογικών και μη), στους οποίους έγιναν οι μετρήσεις των οπτικών ιδιοτήτων και η κατάσταση των ιστών κατά τη διαδικασία των μετρήσεων (π.χ. οξυγόνωση, αφυδάτωση και μορφολογία του ιστού).

Τέλος, είναι πολύ σημαντικό να τονιστεί το γεγονός ότι η εξαγωγή και η μελέτη φασμάτων φθορισμού από δερματικούς ιστούς μπορεί να μην είναι μια συνεπής παράμετρος και ακριβής απόδειξη για την ύπαρξη ή όχι καρκινικών όγκων, διότι υπάρχουν κι άλλοι παράγοντες, όπως η μορφολογία του δέρματος κατά την κλινική εξέταση, που πιστοποιούν την ύπαρξη ή όχι καρκίνου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1: ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΣΑ ΓΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΙΣΤΟ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΙΣΤΟ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ

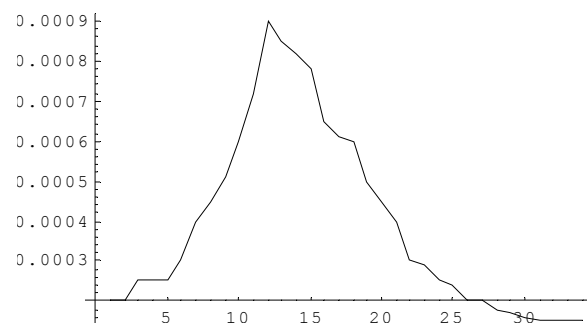
```
fleff2=0.1*{0.002,0.002,0.0025,0.0025,0.0025,0.003,0.004,  
0.0045,0.0051,0.006,0.0072,0.009,0.0085,0.0082,0.0078,0.0  
065,0.0061,0.006,0.005,0.0045,0.004,0.003,0.0029,0.0025,0  
.0024,0.002,0.002,0.0018,0.0017,0.0016,0.0015,0.0015,0.00  
15,0.0015}
```

```
{0.0002,0.0002,0.00025,0.00025,0.00025,0.0003,0.0004,0.00  
045,0.00051,0.0006,0.00072,0.0009,0.00085,0.00082,0.00078  
,0.00065,0.00061,0.0006,0.0005,0.00045,0.0004,0.0003,0.00  
029,0.00025,0.00024,0.0002,0.0002,0.00018,0.00017,0.00016  
,0.00015,0.00015,0.00015,0.00015}
```

```
FLEFF2=Table[fleff2]
```

```
{0.0002,0.0002,0.00025,0.00025,0.00025,0.0003,0.0004,0.00  
045,0.00051,0.0006,0.00072,0.0009,0.00085,0.00082,0.00078  
,0.00065,0.00061,0.0006,0.0005,0.00045,0.0004,0.0003,0.00  
029,0.00025,0.00024,0.0002,0.0002,0.00018,0.00017,0.00016  
,0.00015,0.00015,0.00015,0.00015}
```

```
f2=ListPlot[FLEFF2,PlotJoined→True]
```



□Graphics□

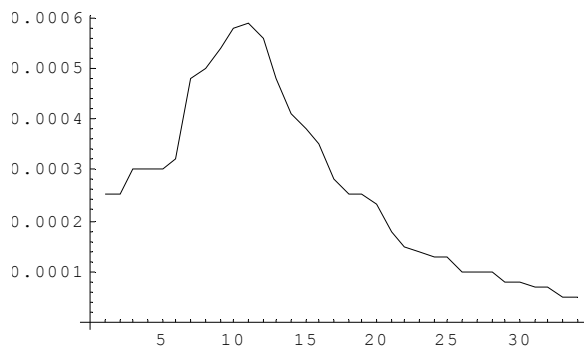
```
fleffA=0.1*{0.0025,0.0025,0.003,0.003,0.003,0.0032,0.0048  
,0.005,0.0054,0.0058,0.0059,0.0056,0.0048,0.0041,0.0038,0  
.0035,0.0028,0.0025,0.0025,0.0023,0.0018,0.0015,0.0014,0.  
0013,0.0013,0.001,0.001,0.001,0.0008,0.0008,0.0007,0.0007  
,0.0005,0.0005}
```

```
{0.00025,0.00025,0.0003,0.0003,0.0003,0.00032,0.00048,0.0005,0.00054,0.00058,0.00059,0.00056,0.00048,0.00041,0.00038,0.00035,0.00028,0.00025,0.00025,0.00023,0.00018,0.00015,0.00014,0.00013,0.00013,0.0001,0.0001,0.0001,0.00008,0.00008,0.00007,0.00007,0.00005,0.00005}
```

```
FLEFFA=Table[fleffa]
```

```
{0.00025,0.00025,0.0003,0.0003,0.0003,0.00032,0.00048,0.0005,0.00054,0.00058,0.00059,0.00056,0.00048,0.00041,0.00038,0.00035,0.00028,0.00025,0.00025,0.00023,0.00018,0.00015,0.00014,0.00013,0.00013,0.0001,0.0001,0.0001,0.00008,0.00008,0.00007,0.00007,0.00005,0.00005}
```

```
fA=ListPlot[FLEFFA,PlotJoined→True]
```



☐Graphics☐

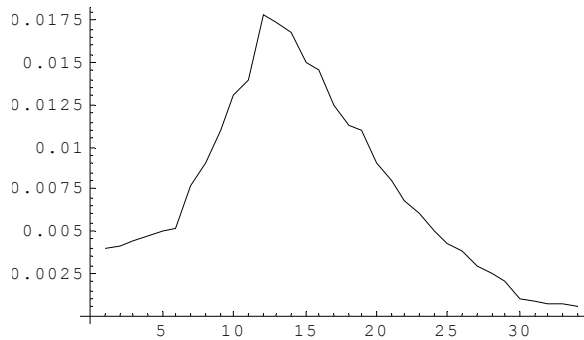
```
fleff={0.004,0.0041,0.0044,0.0047,0.005,0.0052,0.0077,0.009,0.011,0.013,0.014,0.0178,0.0174,0.0168,0.015,0.0145,0.0125,0.0113,0.011,0.009,0.008,0.0068,0.006,0.005,0.0042,0.0038,0.003,0.0025,0.002,0.001,0.0008,0.0007,0.0007,0.0005}
```

```
{0.004,0.0041,0.0044,0.0047,0.005,0.0052,0.0077,0.009,0.011,0.013,0.014,0.0178,0.0174,0.0168,0.015,0.0145,0.0125,0.0113,0.011,0.009,0.008,0.0068,0.006,0.005,0.0042,0.0038,0.003,0.0025,0.002,0.001,0.0008,0.0007,0.0007,0.0005}
```

```
FLEFF=Table[fleff]
```

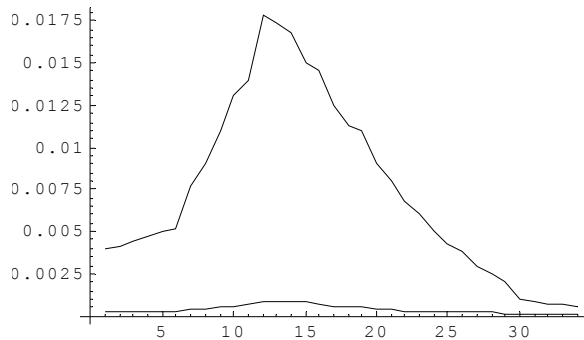
```
{0.004,0.0041,0.0044,0.0047,0.005,0.0052,0.0077,0.009,0.011,0.013,0.014,0.0178,0.0174,0.0168,0.015,0.0145,0.0125,0.0113,0.011,0.009,0.008,0.0068,0.006,0.005,0.0042,0.0038,0.003,0.0025,0.002,0.001,0.0008,0.0007,0.0007,0.0005}
```

```
f=ListPlot[F1EFF,PlotJoined→True]
```



□Graphics□

```
Show[f, f2]
```



□Graphics□

```
 $\mu_{eff1}=\{7.649,7.589,7.500,7.129,6.813,6.64,6.582,6.495,5.692,5.337,5.127,4.915,4.8,4.685,4.545,4.303,4.136,3.995,3.849,3.760,3.575,3.386,3.098,2.973,2.858,2.638,2.414,2.184,2.125,2.066,2.006,1.947,1.887,1.867\}$ 
```

```
{7.649,7.589,7.5,7.129,6.813,6.64,6.582,6.495,5.692,5.337,5.127,4.915,4.8,4.685,4.545,4.303,4.136,3.995,3.849,3.76,3.575,3.386,3.098,2.973,2.858,2.638,2.414,2.184,2.125,2.066,2.006,1.947,1.887,1.867}
```

```
 $\mu_{s1}=\{41.06,40.34,39.27,38.2,37.49,36.41,36.06,35.7,34.99,33.56,32.84,32.13,31.42,30.7,29.63,27.13,25.7,24.63,23.92,23.56,23.21,22.85,21.06,20.71,19.99,19.28,18.56,17.85,17.49,17.14,16.78,16.42,16.07,15.71\}$ 
```

```
{41.06,40.34,39.27,38.2,37.49,36.41,36.06,35.7,34.99,33.56,32.84,32.13,31.42,30.7,29.63,27.13,25.7,24.63,23.92,23.56,23.21,22.85,21.06,20.71,19.99,19.28,18.56,17.85,17.49,17.14,16.78,16.42,16.07,15.71}
```

```
 $\mu_{eff2}=\{5.477,5.477,5.477,5.332,5.19,5.019,4.876,4.762,4.545,4.327,3.888,3.511,3,2.885,2.737,2.498,2.257,2.012,1.91\}$ 
```

8,1.844,1.726,1.608,1.49,1.43,1.41,1.351,1.291,1.232,1.212,1.212,1.152,1.132,1.132,1.112}

{5.477,5.477,5.477,5.332,5.19,5.019,4.876,4.762,4.545,4.327,3.888,3.511,3,2.885,2.737,2.498,2.257,2.012,1.918,1.844,1.726,1.608,1.49,1.43,1.41,1.351,1.291,1.232,1.212,1.212,1.152,1.132,1.132,1.112}

μs_2 ={31.5,31.5,31.5,30.8,29.75,28.35,27.3,26.25,25.38,24.5,22.75,21.88,19.25,18.55,17.85,16.8,15.75,14.7,14.35,14.35,13.65,12.95,12.25,11.9,11.55,11.2,10.85,10.5,10.15,10.15,9.8,9.45,9.45,9.1}

{31.5,31.5,31.5,30.8,29.75,28.35,27.3,26.25,25.38,24.5,22.75,21.88,19.25,18.55,17.85,16.8,15.75,14.7,14.35,14.35,13.65,12.95,12.25,11.9,11.55,11.2,10.85,10.5,10.15,10.15,9.8,9.45,9.45,9.1}

$\mu \alpha_2$ ={1,1,1,0.97,0.95,0.93,0.91,0.9,0.85,0.8,0.7,0.6,0.5,0.48,0.45,0.4,0.35,0.3,0.28,0.26,0.24,0.22,0.2,0.19,0.19,0.18,0.17,0.16,0.16,0.16,0.15,0.15,0.15,0.15}

{1,1,1,0.97,0.95,0.93,0.91,0.9,0.85,0.8,0.7,0.6,0.5,0.48,0.45,0.4,0.35,0.3,0.28,0.26,0.24,0.22,0.2,0.19,0.19,0.18,0.17,0.16,0.16,0.16,0.15,0.15,0.15,0.15}

μrc_2 ={9,9,9,8.8,8.5,8.1,7.8,7.5,7.25,7,6.5,6.25,5.5,5.3,5.1,4.8,4.5,4.2,4.1,4.1,3.9,3.7,3.5,3.4,3.3,3.2,3.1,3,2.9,2.9,2.8,2.7,2.7,2.6}

{9,9,9,8.8,8.5,8.1,7.8,7.5,7.25,7,6.5,6.25,5.5,5.3,5.1,4.8,4.5,4.2,4.1,4.1,3.9,3.7,3.5,3.4,3.3,3.2,3.1,3,2.9,2.9,2.8,2.7,2.7,2.6}

$\mu effI$ ={3.861,3.861,3.861,3.848,3.834,3.807,3.779,3.751,3.606,3.491,3.286,2.924,2.546,2.419,2.303,2.078,1.903,1.806,1.747,1.668,1.588,1.508,1.428,1.369,1.31,1.261,1.212,1.152,1.148,1.102,1.092,1.041,0.99,0.928}

{3.861,3.861,3.861,3.848,3.834,3.807,3.779,3.751,3.606,3.491,3.286,2.924,2.546,2.419,2.303,2.078,1.903,1.806,1.747,1.668,1.588,1.508,1.428,1.369,1.31,1.261,1.212,1.152,1.148,1.102,1.092,1.041,0.99,0.928}

μsI ={22.85,22.85,22.85,22.67,22.49,22.13,21.78,21.42,20.71,19.99,19.28,18.56,17.85,17.49,16.78,16.07,14.99,14.64,14.28,13.57,12.85,12.14,11.42,11.07,10.71,10.53,10.35,10.92,9.82,9.64,9.46,9.28,8.93}

{22.85,22.85,22.85,22.67,22.49,22.13,21.78,21.42,20.71,19.99,19.28,18.56,17.85,17.49,16.78,16.07,14.99,14.64,14.28

, 13.57, 12.85, 12.14, 11.42, 11.07, 10.71, 10.53, 10.35, 10, 9.92, 9.82, 9.64, 9.46, 9.28, 8.93}

$\mu_{effN}=\{3.633, 3.633, 3.633, 3.581, 3.528, 3.475, 3.39, 3.336, 3.192, 3.107, 2.909, 2.74, 2.54, 2.439, 2.367, 2.191, 2.011, 1.825, 1.734, 1.643, 1.551, 1.458, 1.342, 1.283, 1.236, 1.189, 1.141, 1.092, 1.047, 0.993, 0.933, 0.873, 0.812, 0.751\}$

{3.633, 3.633, 3.633, 3.581, 3.528, 3.475, 3.39, 3.336, 3.192, 3.107, 2.909, 2.74, 2.54, 2.439, 2.367, 2.191, 2.011, 1.825, 1.734, 1.643, 1.551, 1.458, 1.342, 1.283, 1.236, 1.189, 1.141, 1.092, 1.047, 0.993, 0.933, 0.873, 0.812, 0.751}

$\mu_{sN}=\{16.78, 16.78, 16.78, 16.78, 16.78, 16.78, 16.42, 16.42, 15.71, 15.35, 14.64, 14.28, 13.57, 13.39, 13.21, 12.85, 12.5, 12.14, 11.78, 11.42, 11.07, 10.71, 10, 9.64, 9.46, 9.28, 9.1, 8.93, 8.82, 8.57, 8.21, 7.85, 7.5, 7.14\}$

{16.78, 16.78, 16.78, 16.78, 16.78, 16.78, 16.42, 16.42, 15.71, 15.35, 14.64, 14.28, 13.57, 13.39, 13.21, 12.85, 12.5, 12.14, 11.78, 11.42, 11.07, 10.71, 10, 9.64, 9.46, 9.28, 9.1, 8.93, 8.82, 8.57, 8.21, 7.85, 7.5, 7.14}

$\mu_{effS}=\{3.987, 3.987, 3.987, 4.035, 4.082, 4.129, 4.175, 4.221, 4.429, 4.521, 4.479, 4.102, 3.6, 2.51, 2.366, 2.25, 2.049, 1.723, 1.67, 1.616, 1.602, 1.593, 1.587, 1.573, 1.516, 1.385, 1.24, 1.072, 1.032, 0.958, 0.881, 0.8, 0.755, 0.654\}$

{3.987, 3.987, 3.987, 4.035, 4.082, 4.129, 4.175, 4.221, 4.429, 4.521, 4.479, 4.102, 3.6, 2.51, 2.366, 2.25, 2.049, 1.723, 1.67, 1.616, 1.602, 1.593, 1.587, 1.573, 1.516, 1.385, 1.24, 1.072, 1.032, 0.958, 0.881, 0.8, 0.755, 0.654}

$\mu_{sS}=\{15.35, 15.35, 15.35, 15.35, 15.35, 15.35, 15.35, 15.35, 15.17, 14.99, 14.64, 14.28, 13.92, 13.21, 12.5, 11.78, 11.07, 10.71, 10, 9.28, 9.1, 9, 8.93, 8.75, 8.39, 7.85, 7.14, 6.96, 6.85, 6.75, 6.64, 6.53, 6.43, 6.07\}$

{15.35, 15.35, 15.35, 15.35, 15.35, 15.35, 15.35, 15.35, 15.17, 14.99, 14.64, 14.28, 13.92, 13.21, 12.5, 11.78, 11.07, 10.71, 10, 9.28, 9.1, 9, 8.93, 8.75, 8.39, 7.85, 7.14, 6.96, 6.85, 6.75, 6.64, 6.53, 6.43, 6.07}

A=Table[fleffA]

{0.00025, 0.00025, 0.0003, 0.0003, 0.0003, 0.00032, 0.00048, 0.0005, 0.00054, 0.00058, 0.00059, 0.00056, 0.00048, 0.00041, 0.00038, 0.00035, 0.00028, 0.00025, 0.00025, 0.00023, 0.00018, 0.00015, 0.00014, 0.00013, 0.00013, 0.0001, 0.0001, 0.0001, 0.00008, 0.00008, 0.00007, 0.00007, 0.00005, 0.00005}

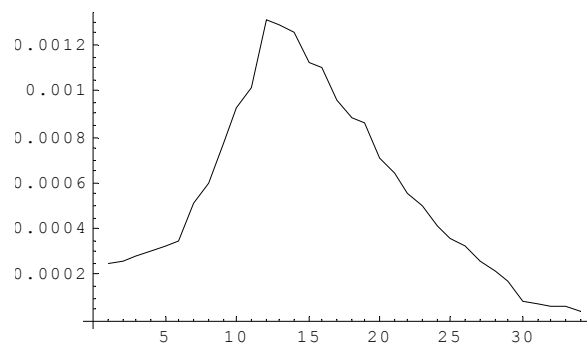
```
C2=Table[fleff2]
```

```
{0.0002,0.0002,0.00025,0.00025,0.00025,0.0003,0.0004,0.00045,0.00051,0.0006,0.00072,0.0009,0.00085,0.00082,0.00078,0.00065,0.00061,0.0006,0.0005,0.00045,0.0004,0.0003,0.00029,0.00025,0.00024,0.0002,0.0002,0.00018,0.00017,0.00016,0.00015,0.00015,0.00015,0.00015}
```

```
F1=Table[fleff*Integrate[Exp[-(7.589+μeff1)*z],{z,0,0.2}]]
```

```
{0.00025004,0.000257149,0.000277341,0.000302516,0.000327693,0.000344223,0.000511432,0.000600811,0.000770096,0.000929912,0.00101442,0.00130679,0.0012866,0.0012512,0.00112702,0.00110628,0.000963916,0.000879312,0.000864084,0.000711076,0.000639751,0.000550593,0.000495203,0.000416139,0.000352274,0.000323511,0.000259346,0.000219579,0.000176384,0.0000885548,0.0000711409,0.0000625056,0.0000627689,0.0000448979}
```

```
p1=ListPlot[F1,PlotJoined→True]
```

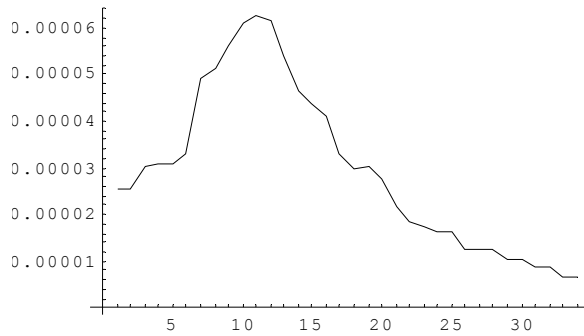


□Graphics□

```
F1I=Table[fleffA*Integrate[Exp[-(3.861+μeffI)*z],{z,0,0.2}]]
```

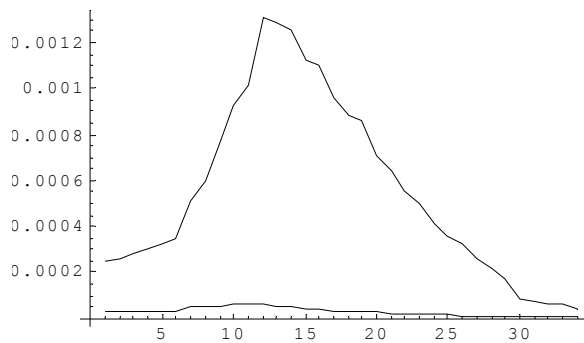
```
{0.0000254649, 0.0000254649, 0.0000305579, 0.0000305878, 0.0000306201, 0.0000327279, 0.0000491957, 0.0000513539, 0.000056075, 0.0000607585, 0.0000627848, 0.0000612879, 0.0000541172, 0.0000466936, 0.0000436793, 0.0000409645, 0.000033239, 0.0000299128, 0.0000300571, 0.0000278319, 0.0000219249, 0.0000183915, 0.0000172791, 0.0000161235, 0.0000162026, 0.0000125144, 0.0000125656, 0.0000126287, 0.0000101063, 0.0000101453, 8.88456 * 10-6, 8.92263 * 10-6, 6.40067 * 10-6, 6.43416 * 10-6}
```

p2=ListPlot[F1I,PlotJoined→True]



□Graphics□

Show[p1,p2]



□Graphics□

F2=Table[Exp[-μeff1*0.2]*(Pi*(A+C2)-(3*μs1*0.72*2.02*10^-5*fleff+4*Pi*(A*(μα2+μs2)+C2*μeff2))/(6*(1+9)))]

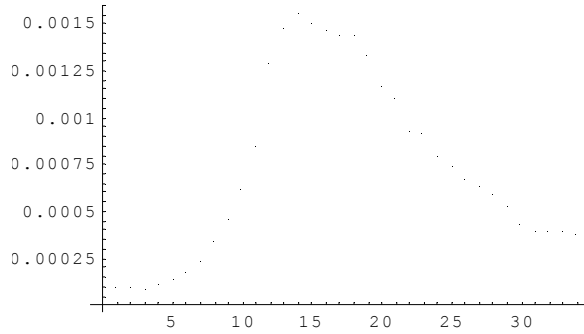
F3=Table[fleff*Integrate[Exp[-7.589*z]*Exp[-μeff1*(0.2-z)]*((Pi*(A+C2))-((3*μs1*0.72*2.02*10^-5*fleff+4*Pi*((1+31.5)*A+5.477*C2))/6*(1+9)))] , {z,0,0.2}]

F4=Table[fleff2*Exp[-(μeff1*0.2)]*((4*Pi*0.0002+10^-4)/(1+31.5+μeff2)+4*Pi*0.00025/(5.477+μeff2))*((3*(μα2+μrc2))/(3*(μα2+μrc2)+2*μeff2))]

F=Table[F1+F2+F3+F4]

{0.000104551,0.000109266,0.0000982523,0.000121043,0.000151825,0.000193942,0.000244443,0.000345348,0.000472978,0.000629708,0.000860126,0.0012937,0.00149265,0.00156199,0.00151644,0.00147945,0.00144408,0.00144207,0.00134594,0.00118231,0.00111459,0.000944151,0.000922837,0.000810147,0.000752886,0.000679958,0.000644373,0.000596345,0.000537098,0.000440459,0.000407878,0.000407684,0.0003974,0.000384662}

pn=ListPlot[F]



□Graphics□

F2I=Table[Exp[-μeffI*0.2]*(Pi*(A+C2)-(3*μsI*0.72*8.4*10^-4*fleffA+4*Pi*(A*(μα2+μs2)+C2*μeff2))/(6*(1+9)))]

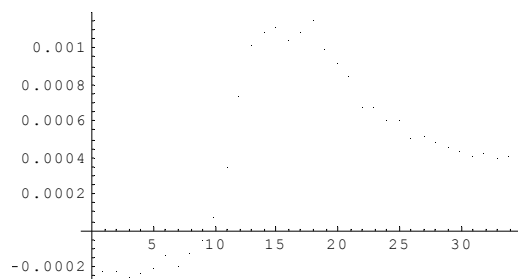
F3I=Table[fleffA*Integrate[Exp[-3.861*z]*Exp[-μeffI*(0.2-z)]*((Pi*(A+C2))-((3*μsI*0.72*8.4*10^-4*fleffA+4*Pi*((1+31.5)*A+5.477*C2))/6*(1+9)))] , {z, 0, 0.2}]]

F4I=Table[fleff2*Exp[-(μeffI*0.2)]*((4*Pi*0.0002+4.2*10^-3)/(1+31.5+μeff2)+4*Pi*0.00025/(5.477+μeff2))*(3*(μα2+μrc2))/(3*(μα2+μrc2)+2*μeff2))]

FI=Table[F1I+F2I+F3I+F4I]

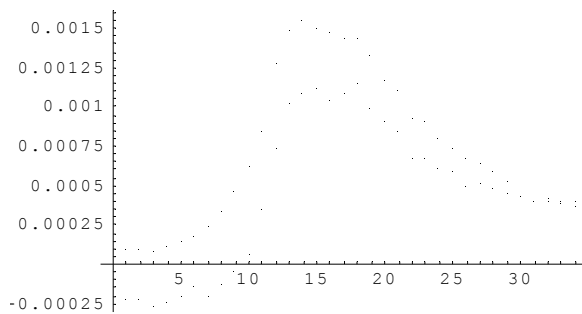
{-0.000218048,-0.000218048,-0.000253536,-0.000229474,-0.000195479,-0.000128846,-0.000192789,-0.000112089,-0.000040193,0.0000798911,0.000362313,0.000751881,0.00102974,0.00109982,0.00112778,0.00104579,0.00109377,0.00116061,0.0010033,0.00092409,0.000858417,0.000680954,0.000688134,0.000614978,0.000608427,0.000514679,0.000527571,0.000496026,0.000462108,0.000443169,0.000417582,0.00042649,0.000409945,0.000418582}

pI=ListPlot[FI]



□Graphics□

Show[pn, pI]

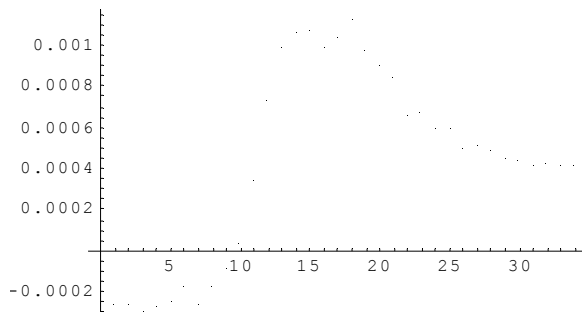


□Graphics□

```
F1N=Table[fleffA*Integrate[Exp[-  
(3.633+μeffN)*z],{z,0,0.2}]]
```

```
0.000263618 , 0.0000263618 , 0.0000316342 , 0.0000317605 , 0.0000318901 , 0.0000341552 ,  
0.0000515701 , 0.0000539439 , 0.0000589149 , 0.0000637002 , 0.0000658134 , 0.0000633071 ,  
0.0000551342 , 0.0000474763 , 0.0000442577 , 0.0000413471 , 0.0000335652 ,  
0.0000304288 , 0.0000306575 , 0.0000284177 , 0.0000224102 , 0.0000188201 ,  
0.0000177364 , 0.0000165511 , 0.0000166166 , 0.0000128326 , 0.0000128846 , 0.000012938 ,  
0.0000103899 , 0.0000104375 , 9.17944 ' 10-6 , 9.22642 ' 10-6 , 6.62467 ' 10-6 , 6.6593 ' 10-6
```

ListPlot[%]



□Graphics□

```
F2N=Table[Exp[-μeffN*0.2]*(Pi*(A+C2)-  
(3*μsN*0.72*1.05*10^-  
3*fleffA+4*Pi*(A*(μa2+μs2)+C2*μeff2))/(6*(1+9)))]
```

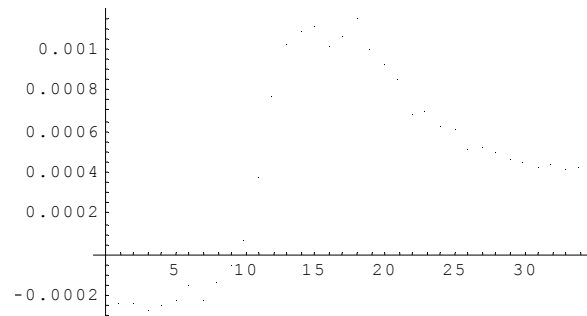
```
F3N=Table[fleffA*Integrate[Exp[-3.633*z]*Exp[-μeffN*(0.2-  
z)]*(((Pi*(A+C2))-((3*μsN*0.72*1.05*10^-  
3*fleffA+4*Pi*((1+31.5)*A+5.477*C2))/6*(1+9))))),{z,0,0.2}  
]]
```

```
F4N=Table[fleff2*Exp[-(μeffN*0.2)]*((4*Pi*0.0002+5.3*10^-3)/(1+31.5+μeff2)+4*Pi*0.00025/(5.477+μeff2))*(3*(μα2+μrc2))/(3*(μα2+μrc2)+2*μeff2)]
```

```
FN=Table[F1N+F2N+F3N+F4N]
```

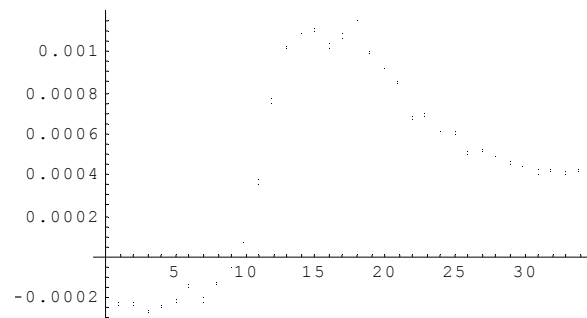
```
{-0.000228504,-0.000228504,-0.000265703,-0.000242529,-0.000208416,-0.00013842,-0.000209695,-0.000123268,-0.0000452199,0.0000847961,0.000389251,0.000779686,0.00103149,0.00109602,0.00111419,0.00102334,0.00107118,0.00115668,0.00100631,0.000929067,0.000865055,0.000688003,0.000700203,0.000625773,0.000617646,0.000522266,0.000535241,0.000502155,0.000471608,0.000452999,0.000431081,0.000441062,0.000424796,0.000433661}
```

```
pN=ListPlot[FN]
```



Graphics

```
Show[pI,pN]
```

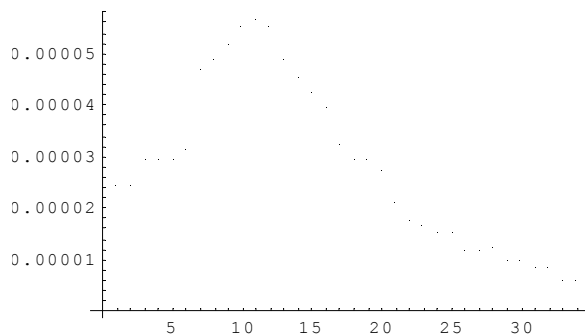


Graphics

```
F1S=Table[fleffA*Integrate[Exp[-(3.987+μeffS)*z],{z,0,0.2}]]
```

```
{0.000249891, 0.000249891, 0.000299869, 0.0002988, 0.000297758, 0.000316504, 0.000473143, 0.000491185, 0.000522433, 0.000557373, 0.000568723, 0.000554992, 0.00049393, 0.000458973, 0.000430266, 0.000399972, 0.000325167, 0.000298082, 0.000299372, 0.000276639, 0.000216748, 0.000180756, 0.000168788, 0.000156912, 0.000157646, 0.00012258, 0.000124058, 0.000125803, 0.000100979, 0.000101606, 8.94814 * 10^-6, 9.00934 * 10^-6, 6.45972 * 10^-6, 6.51514 * 10^-6}
```

ListPlot[%]



Graphics

```
F2S=Table[Exp[-μeffS*0.2]*(Pi*(A+C2)-  
(3*μsS*0.72*7.44*10^-  
4*fleffA+4*Pi*(A*(μα2+μs2)+C2*μeff2)))/(6*(1+9))]
```

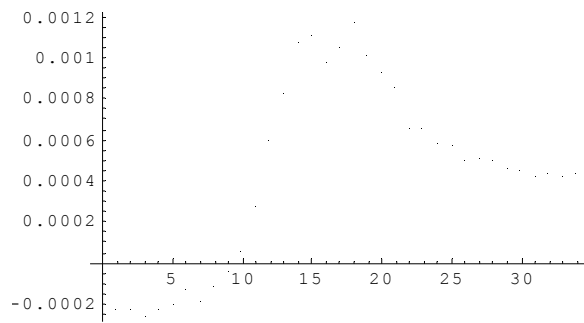
```
F3S=Table[fleffA*Integrate[Exp[-3.987*z]*Exp[-μeffS*(0.2-  
z)]*(((Pi*(A+C2))-((3*μsS*0.72*7.44*10^-  
4*fleffA+4*Pi*((1+31.5)*A+5.477*C2)))/6*(1+9))))],{z,0,0.2}  
]]
```

```
F4S=Table[fleff2*Exp[-  
(μeffN*0.2)]*((4*Pi*0.0002+3.72*10^-  
3)/(1+31.5+μeff2)+4*Pi*0.00025/(5.477+μeff2))*((3*(μα2+μr-  
c2))/(3*(μα2+μrc2)+2*μeff2))]
```

```
FS=Table[F1S+F2S+F3S+F4S]
```

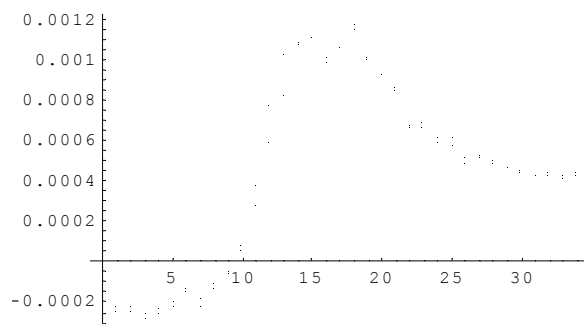
```
{-0.000212431,-0.000212431,-0.000246997,-0.000220633,-  
0.000185418,-0.000119943,-0.000176603,-0.000100178,-  
0.0000306757,0.0000694068,0.000290447,0.000598865,0.00083  
8032,0.00108012,0.00111367,0.00101083,0.00106253,0.001179  
58,0.00101843,0.000933405,0.000855881,0.000669493,0.00066  
6744,0.000590605,0.000584085,0.000502132,0.000524554,0.00  
0503802,0.00047273,0.00045586,0.000435284,0.00044722,0.00  
0429437,0.000441893}
```

pS=ListPlot[%]



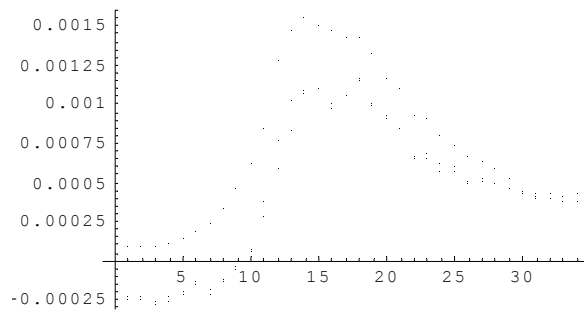
Graphics

Show[pN,pS]



Graphics

Show[pn,pS,pN]



Graphics

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2: ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΣΑ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΙΣΤΟ (ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ ΚΑΙ ΔΕΡΜΙΔΑ)

$f_{\text{effA}}=0.1*\{0.0025,0.0025,0.003,0.003,0.003,0.0032,0.0048,0.005,0.0054,0.0058,0.0059,0.0056,0.0048,0.0041,0.0038,0.0035,0.0028,0.0025,0.0025,0.0023,0.0018,0.0015,0.0014,0.0013,0.0013,0.001,0.001,0.001,0.0008,0.0008,0.0007,0.0007,0.0005,0.0005\}$

$\{0.00025,0.00025,0.0003,0.0003,0.0003,0.00032,0.00048,0.0005,0.00054,0.00058,0.00059,0.00056,0.00048,0.00041,0.00038,0.00035,0.00028,0.00025,0.00025,0.00023,0.00018,0.00015,0.00014,0.00013,0.00013,0.0001,0.0001,0.0001,0.00008,0.00008,0.00007,0.00007,0.00005,0.00005\}$

$\mu_{\text{effI}}=\{3.861,3.861,3.861,3.848,3.834,3.807,3.779,3.751,3.606,3.491,3.286,2.924,2.546,2.419,2.303,2.078,1.903,1.806,1.747,1.668,1.588,1.508,1.428,1.369,1.31,1.261,1.212,1.152,1.148,1.102,1.092,1.041,0.99,0.928\}$

$\{3.861,3.861,3.861,3.848,3.834,3.807,3.779,3.751,3.606,3.491,3.286,2.924,2.546,2.419,2.303,2.078,1.903,1.806,1.747,1.668,1.588,1.508,1.428,1.369,1.31,1.261,1.212,1.152,1.148,1.102,1.092,1.041,0.99,0.928\}$

$\mu_{\text{sI}}=\{22.85,22.85,22.85,22.67,22.49,22.13,21.78,21.42,20.71,19.99,19.28,18.56,17.85,17.49,16.78,16.07,14.99,14.64,14.28,13.57,12.85,12.14,11.42,11.07,10.71,10.53,10.35,10.92,9.82,9.64,9.46,9.28,8.93\}$

$\{22.85,22.85,22.85,22.67,22.49,22.13,21.78,21.42,20.71,19.99,19.28,18.56,17.85,17.49,16.78,16.07,14.99,14.64,14.28,13.57,12.85,12.14,11.42,11.07,10.71,10.53,10.35,10.92,9.82,9.64,9.46,9.28,8.93\}$

$\mu_{\alpha\text{I}}=\{0.7,0.7,0.7,0.7,0.7,0.7,0.7,0.7,0.67,0.65,0.6,0.5,0.4,0.37,0.35,0.3,0.27,0.25,0.24,0.23,0.22,0.21,0.2,0.19,0.18,0.17,0.16,0.15,0.15,0.14,0.14,0.13,0.12,0.11\}$

$\{0.7,0.7,0.7,0.7,0.7,0.7,0.7,0.7,0.67,0.65,0.6,0.5,0.4,0.37,0.35,0.3,0.27,0.25,0.24,0.23,0.22,0.21,0.2,0.19,0.18,0.17,0.16,0.15,0.15,0.14,0.14,0.13,0.12,0.11\}$

$\mu_{rcI}=\{6.4,6.4,6.4,6.35,6.3,6.2,6.1,6,5.8,5.6,5.4,5.2,5,4.9,4.7,4.5,4.2,4.1,4,3.8,3.6,3.4,3.2,3.1,3,2.95,2.9,2.8,2.78,2.75,2.7,2.65,2.6,2.5\}$

{6.4,6.4,6.4,6.35,6.3,6.2,6.1,6,5.8,5.6,5.4,5.2,5,4.9,4.7,4.5,4.2,4.1,4,3.8,3.6,3.4,3.2,3.1,3,2.95,2.9,2.8,2.78,2.75,2.7,2.65,2.6,2.5}

$\mu_{effN}=\{3.633,3.633,3.633,3.581,3.528,3.475,3.39,3.336,3.192,3.107,2.909,2.74,2.54,2.439,2.367,2.191,2.011,1.825,1.734,1.643,1.551,1.458,1.342,1.283,1.236,1.189,1.141,1.092,1.047,0.993,0.933,0.873,0.812,0.751\}$

{3.633,3.633,3.633,3.581,3.528,3.475,3.39,3.336,3.192,3.107,2.909,2.74,2.54,2.439,2.367,2.191,2.011,1.825,1.734,1.643,1.551,1.458,1.342,1.283,1.236,1.189,1.141,1.092,1.047,0.993,0.933,0.873,0.812,0.751}

$\mu_{sN}=\{16.78,16.78,16.78,16.78,16.78,16.78,16.42,16.42,15.71,15.35,14.64,14.28,13.57,13.39,13.21,12.85,12.5,12.14,11.78,11.42,11.07,10.71,10,9.64,9.46,9.28,9.1,8.93,8.82,8.57,8.21,7.85,7.5,7.14\}$

{16.78,16.78,16.78,16.78,16.78,16.78,16.42,16.42,15.71,15.35,14.64,14.28,13.57,13.39,13.21,12.85,12.5,12.14,11.78,11.42,11.07,10.71,10,9.64,9.46,9.28,9.1,8.93,8.82,8.57,8.21,7.85,7.5,7.14}

$\mu_{\alpha N}=\{0.8,0.8,0.8,0.78,0.76,0.74,0.72,0.7,0.67,0.65,0.6,0.55,0.5,0.47,0.45,0.4,0.35,0.3,0.28,0.26,0.24,0.22,0.2,0.19,0.18,0.17,0.16,0.15,0.14,0.13,0.12,0.11,0.1,0.09\}$

{0.8,0.8,0.8,0.78,0.76,0.74,0.72,0.7,0.67,0.65,0.6,0.55,0.5,0.47,0.45,0.4,0.35,0.3,0.28,0.26,0.24,0.22,0.2,0.19,0.18,0.17,0.16,0.15,0.14,0.13,0.12,0.11,0.1,0.09}

$\mu_{rcN}=\{4.7,4.7,4.7,4.7,4.7,4.7,4.6,4.6,4.4,4.3,4.1,4,3.8,3.75,3.7,3.6,3.5,3.4,3.3,3.2,3.1,3,2.8,2.7,2.65,2.6,2.55,2.5,2.47,2.4,2.3,2.2,2.1,2\}$

{4.7,4.7,4.7,4.7,4.7,4.7,4.6,4.6,4.4,4.3,4.1,4,3.8,3.75,3.7,3.6,3.5,3.4,3.3,3.2,3.1,3,2.8,2.7,2.65,2.6,2.55,2.5,2.47,2.4,2.3,2.2,2.1,2}

$\mu_{effS}=\{3.987,3.987,3.987,4.035,4.082,4.129,4.175,4.221,4.429,4.521,4.479,4.102,3.6,2.51,2.366,2.25,2.049,1.723,1.67,1.616,1.602,1.593,1.587,1.573,1.516,1.385,1.24,1.072,1.032,0.958,0.881,0.8,0.755,0.654\}$

{3.987,3.987,3.987,4.035,4.082,4.129,4.175,4.221,4.429,4.521,4.479,4.102,3.6,2.51,2.366,2.25,2.049,1.723,1.67,1.616,1.602,1.593,1.587,1.573,1.516,1.385,1.24,1.072,1.032,0.958,0.881,0.8,0.755,0.654}

521,4.479,4.102,3.6,2.51,2.366,2.25,2.049,1.723,1.67,1.616,1.602,1.593,1.587,1.573,1.516,1.385,1.24,1.072,1.032,0.958,0.881,0.8,0.755,0.654}

μs ={15.35,15.35,15.35,15.35,15.35,15.35,15.35,15.35,15.17,14.99,14.64,14.28,13.92,13.21,12.5,11.78,11.07,10.71,10.9.28,9.1,9,8.93,8.75,8.39,7.85,7.14,6.96,6.85,6.75,6.64,6.53,6.43,6.07}

{15.35,15.35,15.35,15.35,15.35,15.35,15.35,15.35,15.17,14.99,14.64,14.28,13.92,13.21,12.5,11.78,11.07,10.71,10.9.28,9.1,9,8.93,8.75,8.39,7.85,7.14,6.96,6.85,6.75,6.64,6.53,6.43,6.07}

$\mu \alpha$ ={1,1,1,1.02,1.04,1.06,1.08,1.1,1.2,1.25,1.25,1.1,0.9,0.5,0.47,0.45,0.4,0.3,0.3,0.3,0.3,0.3,0.3,0.3,0.3,0.3,0.29,0.26,0.23,0.18,0.17,0.15,0.13,0.11,0.1,0.08}

{1,1,1,1.02,1.04,1.06,1.08,1.1,1.2,1.25,1.25,1.1,0.9,0.5,0.47,0.45,0.4,0.3,0.3,0.3,0.3,0.3,0.3,0.3,0.3,0.3,0.29,0.26,0.23,0.18,0.17,0.15,0.13,0.11,0.1,0.08}

μrc ={4.3,4.3,4.3,4.3,4.3,4.3,4.3,4.3,4.25,4.2,4.1,4,3.9,3.7,3.5,3.3,3.1,3,2.8,2.6,2.55,2.52,2.5,2.45,2.35,2.2,2,1.95,1.92,1.89,1.86,1.83,1.8,1.7}

{4.3,4.3,4.3,4.3,4.3,4.3,4.3,4.3,4.25,4.2,4.1,4,3.9,3.7,3.5,3.3,3.1,3,2.8,2.6,2.55,2.52,2.5,2.45,2.35,2.2,2,1.95,1.92,1.89,1.86,1.83,1.8,1.7}

fleff2=0.1*{0.002,0.002,0.0025,0.0025,0.0025,0.003,0.004,0.0045,0.0051,0.006,0.0072,0.009,0.0085,0.0082,0.0078,0.0065,0.0061,0.006,0.005,0.0045,0.004,0.003,0.0029,0.0025,0.0024,0.002,0.002,0.0018,0.0017,0.0016,0.0015,0.0015,0.0015,0.0015}

{0.0002,0.0002,0.00025,0.00025,0.00025,0.0003,0.0004,0.00045,0.00051,0.0006,0.00072,0.0009,0.00085,0.00082,0.00078,0.00065,0.00061,0.0006,0.0005,0.00045,0.0004,0.0003,0.00029,0.00025,0.00024,0.0002,0.0002,0.00018,0.00017,0.00016,0.00015,0.00015,0.00015,0.00015}

A=Table[fleffA]

{0.00025,0.00025,0.0003,0.0003,0.0003,0.00032,0.00048,0.0005,0.00054,0.00058,0.00059,0.00056,0.00048,0.00041,0.00038,0.00035,0.00028,0.00025,0.00025,0.00023,0.00018,0.00015,0.00014,0.00013,0.00013,0.0001,0.0001,0.0001,0.00008,0.00008,0.00007,0.00007,0.00005,0.00005}

```

C2=Table[fleff2]
{0.0002,0.0002,0.00025,0.00025,0.00025,0.0003,0.0004,0.00
045,0.00051,0.0006,0.00072,0.0009,0.00085,0.00082,0.00078
,0.00065,0.00061,0.0006,0.0005,0.00045,0.0004,0.0003,0.00
029,0.00025,0.00024,0.0002,0.0002,0.00018,0.00017,0.00016
,0.00015,0.00015,0.00015,0.00015}

```

```

F1I=Table[fleffA*Integrate[Exp[-
(3.861+μeffI)*z],{z,0,0.2}]]

```

```

F2I=Table[Exp[-μeffI*0.2]*(Pi*(A+C2)-(3*μsI*0.72*8.4*10^-
4*fleffA+4*Pi*(A*(μαI+μsI)+C2*μeffI))/(6*(0.7+6.4)))]

```

```

F3I=Table[fleffA*Integrate[Exp[-3.861*z]*Exp[-μeffI*(0.2-
z)]*((Pi*(A+C2))-((3*μsI*0.72*8.4*10^-
4*fleffA+4*Pi*(0.7+22.85)*A+3.861*C2))/6*(0.7+6.4)))],{z
,0,0.2}]]

```

```

F4I=Table[fleffA*Exp[-(μeffI*0.2)]*(4*Pi*0.0002+4.2*10^-
3)/(0.7+22.85+μeffI)+4*Pi*0.00025/(3.861+μeffI))*(3*(μαI
+μrcI))/(3*(μαI+μrcI)+2*μeffI)]

```

```

FI=Table[F1I+F2I+F3I+F4I]

```

```

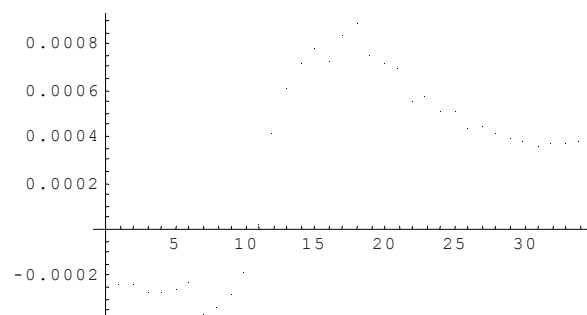
{-0.000231313,-0.000231313,-0.00026888,-0.000261802,-
0.000254705,-0.000225256,-0.000365235,-0.000324452,-
0.0002708,-
0.000172302,0.0000266412,0.000416182,0.000617725,0.000728
225,0.000789884,0.000729804,0.000844589,0.000899385,0.000
751452,0.000726063,0.000704946,0.000559946,0.00057903,0.0
00517946,0.000517063,0.000441283,0.000452228,0.000424358,
0.000399389,0.000384372,0.000363007,0.000371696,0.0003720
34,0.000383321}

```

```

fI=ListPlot[FI]

```



□Graphics□

```
F1N=Table[fleffA*Integrate[Exp[-(3.633+μeffN)*z],{z,0,0.2}]]
```

```
F2N=Table[Exp[-μeffN*0.2]*(Pi*(A+C2)-(3*μsN*0.72*1.05*10^-3*fleffA+4*Pi*(A*(μaN+μsN)+C2*μeffN))/(6*(0.8+4.7)))]
```

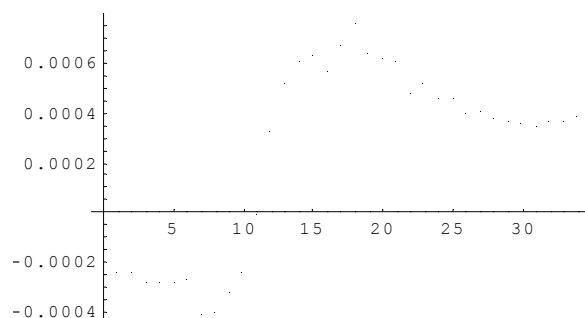
```
F3N=Table[fleffA*Integrate[Exp[-3.633*z]*Exp[-μeffN*(0.2-z)]*((Pi*(A+C2))-((3*μsN*0.72*1.05*10^-3*fleffA+4*Pi*((0.8+16.78)*A+3.633*C2))/6*(0.8+4.7)))] ,{z,0,0.2}]]
```

```
F4N=Table[fleffA*Exp[-(μeffN*0.2)]*((4*Pi*0.0002+5.3*10^-3)/(0.8+16.78+μeffN)+4*Pi*0.00025/(3.633+μeffN))*((3*(μaN+μrcN))/(3*(μaN+μrcN)+2*μeffN))]
```

```
FN=Table[F1N+F2N+F3N+F4N]
```

0.000234568 , -0.000234568 , -0.000273326 , -0.000272841 , -0.000272326 ,
-0.000259822 , -0.000402941 , -0.000386553 , -0.000312322 , -0.000232926 ,
-2.5402 * 10^-6 , 0.00033501 , 0.000520354 , 0.000618628 , 0.000640563 , 0.000575233 ,
0.000672268 , 0.000770444 , 0.000649263 , 0.000625495 , 0.000615749 , 0.000483371 ,
0.000520876 , 0.000468628 , 0.000462954 , 0.00040043 , 0.000412893 , 0.000381588 ,
0.000370831 , 0.000361503 , 0.000354053 , 0.000369427 , 0.000378232 , 0.00039189

```
fN=ListPlot[FN]
```



□Graphics□

```
F1S=Table[fleffA*Integrate[Exp[-(3.987+μeffS)*z],{z,0,0.2}]]
```

```
F2S=Table[Exp[-μeffS*0.2]*(Pi*(A+C2)-
(3*μsS*0.72*7.44*10^-
4*fleffA+4*Pi*(A*(μαS+μsS)+C2*μeffS))/(6*(1+4.3))]]
```

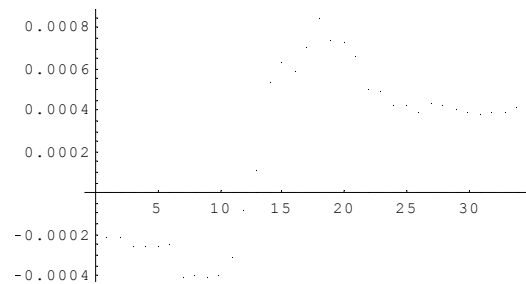
```
F3S=Table[fleffA*Integrate[Exp[-3.987*z]*Exp[-μeffS*(0.2-
z)]*((Pi*(A+C2))-((3*μsS*0.72*7.44*10^-
4*fleffA+4*Pi*((1+15.35)*A+3.987*C2))/6*(1+4.3)))]},{z,0,0
.2}]]
```

```
F4S=Table[fleffA*Exp[-
(μeffN*0.2)]*((4*Pi*0.0002+3.72*10^-
3)/(1+15.35+μeffS)+4*Pi*0.00025/(3.987+μeffS))*(3*(μαS+μ
rcS))/(3*(μαS+μrcS)+2*μeffS)]]
```

```
FS=Table[F1S+F2S+F3S+F4S]
```

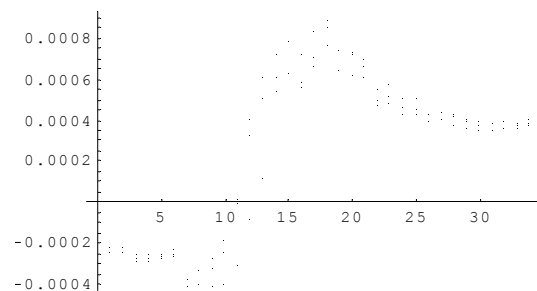
```
{-0.000208979,-0.000208979,-0.000244016,-0.000244687,-
0.000245329,-0.000240454,-0.000396059,-0.000392604,-
0.000401586,-0.000390758,-0.000302596,-
0.0000727259,0.000120868,0.000543422,0.000641639,0.000592
738,0.000715888,0.000859727,0.000750358,0.000734167,0.000
674164,0.000507245,0.000495632,0.000433905,0.000438204,0.
000400502,0.000443844,0.000432959,0.000411903,0.000402388
,0.000387504,0.000400906,0.000397222,0.000417095}
```

```
fS=ListPlot[FS]
```



□Graphics□

```
Show[fI, fN, fS]
```



□Graphics□

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξένη Βιβλιογραφία

1. Anderson R.R, Parrish J.A., “The optics of human skin”, The Journal of investigative Dermatology, 77: 13-19, 1981.
2. Angelopoulou E., “The reflectance spectrum of human skin”, Technical Report MS – CIS – 99 – 29, December 20, 1999.
3. Borisova E., “Fluorescence detection improves malignant melanoma diagnosis”, The International Society for Optical Engineering SPIE NEWSroom.
4. Carruth J.A.S., Mc Kenzie A.L., «Ιατρικά lasers, επιστήμη και κλινική εφαρμογή», εκδόσεις Συμμετρία, Αθήνα 1994.
5. Chang Dizem Arifer S.K., Drezek R., Follen M., Richards-Kortum R., “Analytical model to describe spectra of normal and preneoplastic epithelial tissue: comparison with Monte Carlo simulations and clinical measurements”, Journal of Biomedical Optics 9(3), 511-522 (May/June 2004).
6. Churmakov D.Y., Meglinski I.V, Piletsky S.A., Greenhalgh D.A., “Analysis of skin tissues spatial fluorescence distribution by the Monte Carlo simulation”, J. Phys. D: Appl. Phys. 36 1722, 2003.
7. Conzalez S., Tannous Z., “Real – time, in vivo confocal reflectance microscopy of basal cell carcinoma”, J. Am Acad Dermatol 2002; 47: 869-74.
8. Drakaki E., Borisova E., Makropoulou M., Avramov L., Serafetinides A.A., Angelov I., “Laser induced autofluorescence studies of animal skin used in modeling of human cutaneous tissue spectroscopic measurements”, Skin Research and Technology 2007, 13: 1-10.
9. Drakaki E., Kaselouris E., Makropoulou M., Serafetinides A.A., Tsenga A., Stratigos A.J., Katsampas A.D., Antoniou Ch., “Laser-induced Fluorescence Spectroscopy for ex-vivo diagnosis and classification of Basal Cell Carcinoma”.
10. Drakaki E., Makropoulou M., Serafetinides A.A., “In vitro fluorescence measurements and Monte Carlo simulation of laser irradiation propagation in porcine skin tissue”, Lasers Med Sci (2008) 23: 267-276.
11. <http://dermatology.about.com>: “Basic Information about Basal Cell Carcinoma from Heather Brannon, MD, former About.com Guide”, Updated January 01, 2005.
12. <http://emedicine.medscape.com/article/1100003-overview>.
13. http://en.wikipedia.org/wiki/Basal-cell_carcinoma.
14. <http://google.gr/images?q=non+melanoma+skin+cancer>.

15. <http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentsandSideEffects/TreatmentTypes/photodynamic-therapy>.
16. <http://www.google.gr/images?hl=el&q=laser+induced+fluorescence&um&ie>.
17. <http://www.khake.com/page74.html>.
18. http://www.laservision.gr/PDF-Greek/laser/LASIK_DEC06.pdf.
19. Jacques S.L., "Skin Optics", Oregon Medical Laser Center News, Jan 1998. <http://omlc.ogi.edu/staff/jacquespage/publications.html>.
20. Kollias N., Zonios G., Stamatias G., "Fluorescence Spectroscopy of skin", Vibrational Spectroscopy 28 (2002) 17-23.
21. Salomatina E., Jiang B., Novak J., Yaroslavsky A., "Optical properties of normal and cancerous human skin in visible and near-infrared spectral range", Journal of Biomedical Optics 11 (6), 064026 (November/December 2006).
22. Sinichkin Yu. P., Utz S. R., Mavliutov A.H., H. A. Pilipenko, "In vivo fluorescence spectroscopy of the human skin: Experiments and models", Journal of Biomedical Optics, 3(2), 201–211, April 1998.
23. Sokolov K., Follen M., Richards-Kortum R., "Optical spectroscopy for detection of neoplasia", Current Opinion in Chemical Biology, 2002, 6: 651-658.
24. Svelto O., «Αρχές των laser», Εκδόσεις Συμμετρία, Αθήνα, 1986.
25. Tuchin V.V., "Light scattering study of tissues", Physics-Upspekhi 40 (5) 495-515, 1997.
26. Young A.R., "Chromophores in human skin", Phys. Med. Biol. 42 (1997) 789-802.

Ελληνική Βιβλιογραφία

1. http://www.physics.ntua.gr/~mmakro/index_files/LaserBiophysics-2008_Ophthalmology.pdf.
2. Αποστολίδου Α., Διπλωματική εργασία «Μετρήσεις και υπολογιστική προσομοίωση των οπτικών ιδιοτήτων δερματικού ιστού κατά την in – vitro επίδραση ακτινοβολίας laser» τμήμα Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, τομέας Φυσικής, Αθήνα 2005.
3. Δρακάκη Ε., Διδακτορική διατριβή «Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας laser με βιολογικά συστήματα και μεταλλικά αντικείμενα», τμήμα Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, τομέας Φυσικής, Αθήνα, Ιούλιος 2010.
4. Ιατρικό λεξικό DORLAND'S.

5. Μακροπούλου Μ., «Εφαρμογές των laser στη βιοϊατρική – βιοφυσικοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης» -Σημειώσεις για το ΠΜΣ «Ιατρική φυσική – Ακτινοφυσική», Αθήνα, Δεκέμβρης 2007.
6. Μακροπούλου Μ., Παπαγιάννης Α., Συμπληρωματικές σημειώσεις «Εφαρμογές των laser στη βιοϊατρική και το περιβάλλον» της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, τομέας Φυσικής, Αθήνα 2005.
7. Σιανούδης Ι.Α., Δρακάκη Ε., Βαλαής Ι., «Μετρήσεις στο δερματικό ιστό με τη μέθοδο της διάχυτης ανακλαστικότητας: μια προκαταρκτική προσέγγιση», ερευνητικό πρόγραμμα «Αθήνα 2004».