

Ch.17 Biomedical Optics & Lasers

Chii-Wann Lin

cwlinx@ntu.edu.tw, 33665272

Contents

- Essential Optical Principles
- Light propagation in biological tissue
- Physical interaction of light and physical sensing
- Biochemical measurement techniques using light
- Photothermal therapeutic effect
- Fiber optics and waveguide
- Biomedical optical Imaging

Propagation of Light

Light is a kind of electro-magnetic wave. $\mathbf{E}(x, y, z, t) = \mathbf{A}(x, y, z, t)e^{i\phi(x,y,z,t)}$

$\mathbf{A}$: amplitude vector. ϕ : phase.

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}, t) = \mathbf{A}(\mathbf{r}, t)e^{i\phi(\mathbf{r}, t)}$$

- Maxwell's wave equation

$$\nabla^2 \mathbf{E} = \epsilon_0 \mu_0 \partial^2 \mathbf{E} / \partial t^2$$

- $\nabla^2 \mathbf{E}$ Is the partial second derivative of the electric field with respect to position.
- ϵ_0 The electric permittivity of the medium
- μ_0 The magnetic permeability of the medium.
- In free space, the wave velocity is equal to the known value of the velocity of light.
- Therefore, the change in the electric or magnetic field in space is related to the velocity and the change with respect to time.

$$c_0 = 1 / \sqrt{\epsilon_0 \mu_0}$$

Light Wave

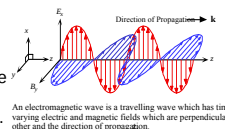
- One of the solutions to previous equation is a plane electromagnetic wave (traveling wave)

$$\begin{aligned} E_x(x, t) &= E_0 \cos(\omega t - kz + \phi_0) & E_c &= E_0 \exp(j\phi_0) \\ &= \text{Re}[E_0 \exp(j\phi_0) \exp(j(\omega t - kz))] \\ &= \text{Re}[E_c \exp(j(\omega t - kz))] & k &= 2\pi / \lambda \end{aligned}$$

- k : propagation constant or wave number
- ω : angular frequency
- Phase of the wave $(\omega t - kz + \phi_0)$

- Wave front : A surface over which the phase of a wave is constant.

- Optical field : refers to the electrical field E_x .



Traveling wave along Z

Wavefront

Wavefront: surfaces of **constant phase** for the electromagnetic field .

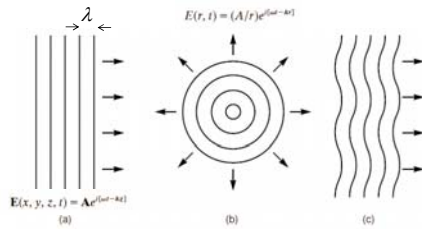


FIGURE 1 Examples of wavefronts: (a) plane wave; (b) spherical wave; and (c) aberrated plane wave.

Fundamentals

$$n = \frac{\text{speed of light in vacuum}}{\text{speed of light in medium}} = c_0/c$$

$$c = \lambda \times \frac{\omega}{2\pi}; \quad \omega = 2\pi\nu$$

Energy Flow and Intensity

For a plane electro-magnetic wave

$$\mathbf{E} = E_0 \cos(\mathbf{k} \cdot \mathbf{r} - \omega t)$$

$$\mathbf{H} = H_0 \cos(\mathbf{k} \cdot \mathbf{r} - \omega t)$$

$$\text{Poynting vector } \mathbf{S} = \mathbf{E} \times \mathbf{H} = E_0 \times H_0 \cos^2(\mathbf{k} \cdot \mathbf{r} - \omega t)$$

The intensity of the wave is the average value of the Poynting vector over one period of the wave.

$$\text{Its average value is } \langle \mathbf{S} \rangle = \frac{1}{2} \mathbf{E}_0 \times \mathbf{H}_0$$

The magnitude of $\langle \mathbf{S} \rangle$ is

$$I = \text{power / unit area} = \frac{1}{2} E_0 H_0 = c \epsilon_0 E_0^2 = \frac{n}{2Z_0} |E_0|^2$$

Unit of Intensity

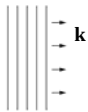
$$I = \frac{1}{2} E_0 H_0 = \frac{n}{2Z_0} |E_0|^2$$

$$Z_0 = \sqrt{\mu_0 / \epsilon_0} = 377 \Omega$$

For E_0 in V/m, the unit of intensity is then W/m². In optics, however, **W/cm²** is used more frequently.

Wave Vector and Wave number

Wave Vector, $\mathbf{k}$: Use to indicate the direction of propagation. The vector whose **direction** is normal to the wavefront, and **magnitude** is $k = 2\pi/\lambda$.



For a plane wave, $\mathbf{A}$ is constant, and

$$\phi = \mathbf{k} \cdot \mathbf{r} - \omega t$$

The magnitude of $\mathbf{k}$, $k = 2\pi/\lambda$, is also called the wave number.

Meaning what?

- We are frequently interested in the phase difference $\Delta\phi$, at a given time between two points on a wave that are separated by a certain distance.
- If the wave is traveling along z with a wavevector k , then the phase difference between two points separated by Δz is simply $k\Delta z$.
- If this phase difference is 0 or multiples of 2π then the two points are in phase. Phase difference $\Delta\phi$ can be expressed as $k\Delta z$ or $2\pi\Delta z/\lambda$.

Point or Plane source

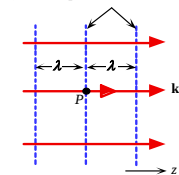
Gaussian beam with waist radius ω and spot size 2ω

No divergence

Divergence

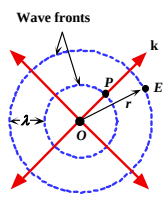
Divergence

Wave fronts
(constant phase surfaces)



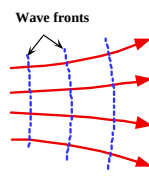
A perfect plane wave

(a)



A perfect spherical wave

(b)



A divergent beam

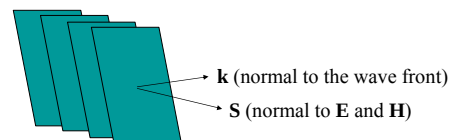
(c)

Examples of possible EM waves

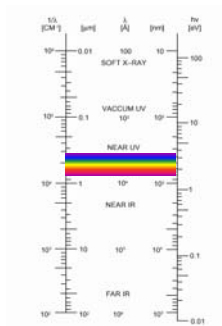
©1999 S.O. Kasap, *Optoelectronics* (Prentice Hall)

Direction of Energy Flow

The direction of energy flow is not always the same as that of the wave vector.



Wavelengths of “Light”



nm: for near UV, visible, and near IR light

μm: for IR and far IR light

Å: for x-ray. But in this regime people usually use photon energy in eV.

$$eV = \frac{1240}{\lambda \text{ (nm)}}$$

Phase velocity

- The relationship between time and space for a given phase, ϕ , that corresponding to a maximum field, can be described by

$$\phi = \omega t - kz + \phi_0 = \text{const}$$

- So, during a time interval δt , this const phase (max. field) moves a distance δz . Thus defines the phase velocity of this wave as

$$v = \frac{dz}{dt} = \omega / k = v\lambda,$$

where v is freq ($\omega = 2\pi\nu$)

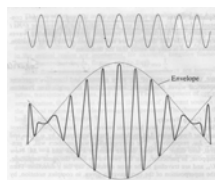
Phase Velocity and Group Velocity

Phase velocity $v = \frac{\omega}{k} = \frac{c}{n}$

If we have two frequency components, $\omega + \Delta\omega$ and $\omega - \Delta\omega$, the **envelope** moves with a speed

$$v_g = \frac{\Delta\omega}{\Delta k}$$

In the limit, $v_g = \frac{d\omega}{dk}$ is called *group velocity*.



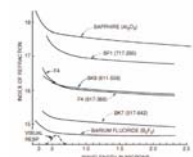
Dispersion

Dispersion: n is a function of λ .

Sellmeier equation:

$$n^2(\lambda) = a + \frac{b\lambda^2}{c - \lambda^2} + \frac{d\lambda^2}{e - \lambda^2} + \frac{f\lambda^2}{g - \lambda^2} + \dots$$

In catalogs of optical materials, the coefficients $a, b, c \dots$ can be found for different glasses.



Dispersion and Group Velocity

Usually, the quantity $dn/d\lambda$ is used to describe the magnitude of dispersion.

Since $\omega = kc/n$

$$v_g = \frac{d\omega}{dk} = \frac{d}{dk} \left(\frac{kc}{n} \right) = \frac{c}{n} \left(1 - \frac{k}{n} \frac{dn}{dk} \right)$$

$$\text{or } \frac{1}{v_g} = \frac{n}{c} - \frac{\lambda}{c} \frac{dn}{d\lambda}$$

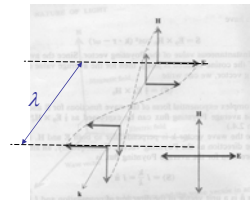
Polarization

$$\mathbf{E} = E_0 \cos(\mathbf{k} \cdot \mathbf{r} - \omega t)$$

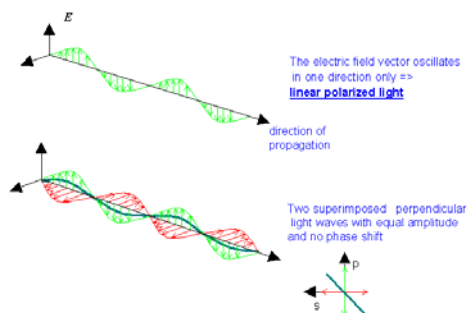
We usually use the direction of $\mathbf{E}$ as the direction of polarization.

If the direction of $\mathbf{E}$ is constant, the light is called "linearly polarized."

linearly polarized



線性極化光-Linear Polarized Light

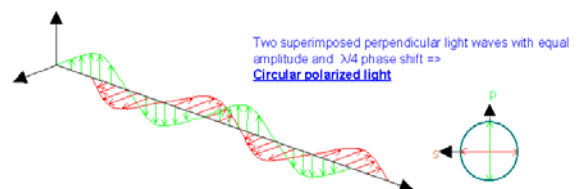


Polarization

Generally, the electric field is represented as

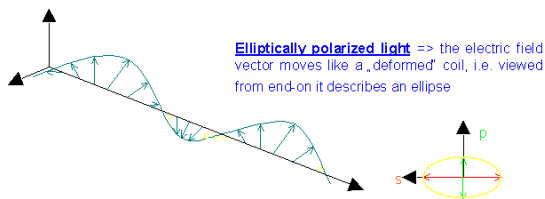
$$\mathbf{E} = E_{0x} \cos(kz - \omega t + \phi_x) \hat{\mathbf{i}} + E_{0y} \cos(kz - \omega t + \phi_y) \hat{\mathbf{j}}$$

$E_{0x} = E_{0y}$ and $\phi_y - \phi_x = -\pi/2$: right circularly polarized.



Polarization

$E_{0x} \neq E_{0y}$ and $\phi_y - \phi_x = -\pi/2$:
right elliptically polarized.



Jones Vector

$$\mathbf{E} = E_{0x} \cos(kz - \omega t + \phi_x) \hat{\mathbf{i}} + E_{0y} \cos(kz - \omega t + \phi_y) \hat{\mathbf{j}}$$

We can write the electric field as

$$\begin{bmatrix} E_{0x} \\ E_{0y} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} |E_{0x}| e^{i\phi_x} \\ |E_{0y}| e^{i\phi_y} \end{bmatrix} \quad \text{called Jones vector.}$$

Jones Vector

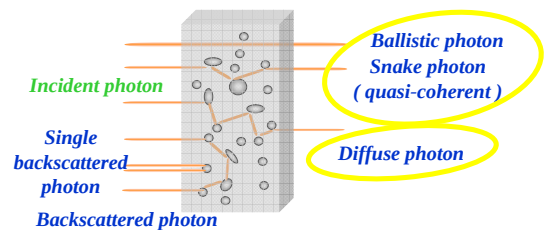
Normalized Jones vector:

$$\begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \text{linearly polarized in } x$$

$$\begin{bmatrix} 1 \\ i \end{bmatrix} \quad \text{left circularly polarized}$$

Photon Migration in Tissues

Optical properties of biological tissues :
Absorption, Scattering, anisotropy



Optical penetration depth is a function of both the light absorption and scattering

Absorption – Beer-Lambert Law

$$I(z) = I_0 \exp(-\mu_a z)$$

I is the transmitted light intensity

I_0 is the incident light intensity

z is the pathlength

μ_a is the absorption coefficient

The absorption coefficient can be further broken down into two terms which include the concentration of absorbing species times the molar absorptivity, which is a function of wavelength.

Optical Properties of biological tissues

- When the EM wave of optical ray encounters the biological tissue, there will be multiple effects of reflectance, absorption, and scattering due to inhomogeneity of the sample. To characterize the properties of biological tissue, there are four parameters of optical properties can be derived from directed or indirect measurement of biological tissues, e.g. refractive index n , absorption coefficient μ_a , scattering coefficient μ_s , and anisotropy factor, g . Even though, each tissue has its own characteristic optical absorption spectra, one can approximate the optical properties of tissues with that of water, due to the facts of water is the major composition of human body, > 70%. Both water and saline solution transmit well in the visible range and the absorption is high in the UV ($\lambda < 300$ nm) and the IR ($\lambda > 2\mu\text{m}$). Tissue shows similar strong absorption in the UV and the IR.

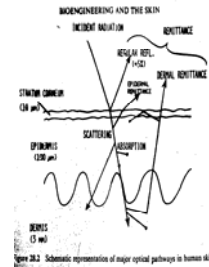
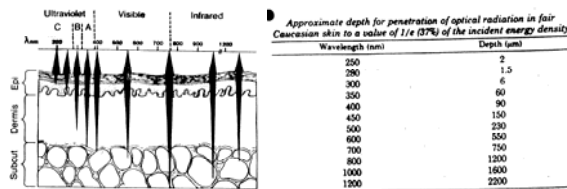


Figure 20.2 Schematic representation of major optical pathways in human skin

Tissue penetration



- However in blood, there are strong absorption in the visible range due to chromophores (色素基) such as hemoglobin (血红蛋白) and bilirubin (胆红素). Therefore for a tissue that contains blood, the absorption is dominated by the absorption in the blood. There are also other chromophores that absorb light in the specific spectral range, such as melanin (黑色素) and proteins as shown in the following figure.
- Due to the difference in isotropic and intracellular contents, different types of tissue do show markedly different optical and thermal properties. It thus requires in depth investigation for the clinical applications of optical methods. Some of these properties may depend on the water content of the tissue. For example, during laser vaporization of tissue, the water content change, causing the optical properties to vary. The fundamental optical properties of interest are the absorption coefficient, μ_a , scattering coefficient, μ_s , total attenuation coefficient, $\mu_t = \mu_a + \mu_s$, scattering phase function, $p(\cos\theta)$, or scattering anisotropy, g , reduced scattering coefficient, $\mu_s' = \mu_s(1-g)$, the tissue refractive index, n , and the effective attenuation coefficient, μ_{eff} . For most of the soft tissue, refractive index is around 1.37 – 1.45. ($C = c_0/n$, for $n=1.4$, $c' = 0.21$ nm/ps). However, there has been an extensive review on various biological tissues and various wavelengths [1].
- Ref: Cheong et al. "A review of the optical properties of biological tissues", 1990, IEEE J. Quantum Electronics 26: 2166-2184

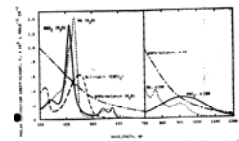


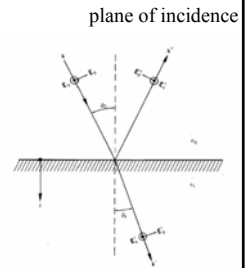
Fig. 20.4 Absorption spectra of major visible-absorbing pigments of human skin. HbO₂ (—), Hb (---), Bilirubin (---), and DOPA-melanin (---). Parentheses indicate solvent. The spectrum shows the DOPA-melanin in the absorbance on a scale of 0 to 1.5 of 1.5 mg/ml aqueous solution. Not shown is β-carotene, which has a broad absorption band qualitatively similar to that for biliprotein in the 400-500 nm region, with maxima at 460 and 497 nm in CHCl₃. Note scale changes on the y-axis.

Mean lifetime of molecules in the excited state

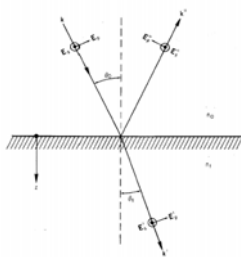
Photon absorption	10^{-15} sec
Electronic transition (S – S)	10^{-9} sec
Electronic transition (T – S)	10^{-6} sec
Vibrational transition	10^{-3} sec
Rotational transition	10^{-2} sec

17.3 Wave on the Interface (Ray optics)

1. The angle of reflection equals the angle of incidence
2. The sine of the angle of refraction bears a constant ratio to the sine of the angle of incidence (Snell's law)
3. No information of intensities of the refracted and reflected rays
4. No applicable to scatter and absorption effect.
5. Diffraction due to aperture.



Reflection and Transmission (Wave theory)



$$\frac{E_s''}{E_s} = r_s = \frac{n_0 \cos \theta_0 - n_1 \cos \theta_1}{n_0 \cos \theta_0 + n_1 \cos \theta_1}$$

$$\frac{E_p''}{E_p} = r_p = \frac{n_1 \cos \theta_0 - n_0 \cos \theta_1}{n_1 \cos \theta_0 + n_0 \cos \theta_1}$$

$$\frac{E_s'}{E_s} = t_s = \frac{2n_0 \cos \theta_0}{n_0 \cos \theta_0 + n_1 \cos \theta_1}$$

$$\frac{E_p'}{E_p} = t_p = \frac{2n_0 \cos \theta_0}{n_1 \cos \theta_0 + n_0 \cos \theta_1}$$

Reflection and Transmission

With Snell's law,

$$\frac{\sin \theta_0}{\sin \theta_1} = \frac{n_1}{n_0}$$

$$r_s = \frac{-\sin (\theta_0 - \theta_1)}{\sin (\theta_0 + \theta_1)}$$

$$r_p = \frac{\tan (\theta_0 - \theta_1)}{\tan (\theta_0 + \theta_1)}$$

$$t_s = \frac{2 \sin \theta_1 \cos \theta_0}{\sin (\theta_0 + \theta_1)}$$

$$t_p = \frac{2 \sin \theta_1 \cos \theta_1}{\sin (\theta_0 + \theta_1) \cos (\theta_0 - \theta_1)}$$

Reflectivity and Transmissivity

For optical intensity,

$$R_s = r_s^2 = \frac{\sin^2(\theta_0 - \theta_1)}{\sin^2(\theta_0 + \theta_1)}$$

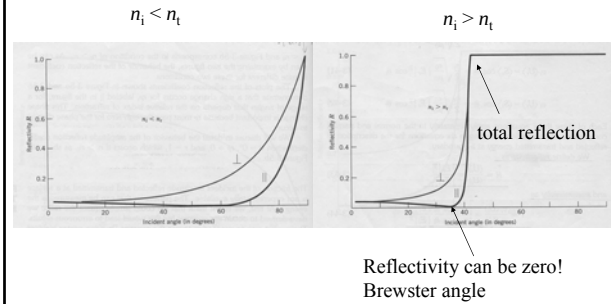
$$R_p = r_p^2 = \frac{\tan^2(\theta_0 - \theta_1)}{\tan^2(\theta_0 + \theta_1)}$$

And $T_s = 1 - R_s$, $T_p = 1 - R_p$.

For normal incidence,

$$R_s = R_p = \frac{(n_0 - n_1)^2}{(n_0 + n_1)^2}$$

Reflectivity and incidence angle



Brewster's angle

$$R_p = r_p^2 = \frac{\tan^2(\theta_0 - \theta_1)}{\tan^2(\theta_0 + \theta_1)} \quad \text{When } \theta_0 + \theta_1 = \pi/2, R_p = 0.$$

$$\frac{n_1}{n_0} = \frac{\sin \theta_0}{\sin(\pi/2 - \theta_0)} = \tan \theta_0 \quad \theta_B = \tan^{-1}\left(\frac{n_1}{n_0}\right)$$

Only the p -wave has Brewster's angle. At this angle, the reflected wave is pure s -wave.

Total Reflection

$$\frac{\sin \theta_0}{\sin \theta_1} = \frac{n_1}{n_0} \quad \text{When } n_0 > n_1$$

Total reflection happens if $\theta_0 > \theta_c$, where

$$\theta_c = \sin^{-1}\left(\frac{n_1}{n_0}\right) \quad \text{is called the critical angle.}$$

Transport theory for the light matter interactions

- Treated with effective medium theory of different phases.
- The case of pure absorption:
- The rate of change of radiative energy, U , with time is the difference between the incoming and outgoing radiative fluxes (q_{in} , q_{out}) in the element minus the rate of energy absorption by the material phase (Q_L).
- Where μ_a is the absorption coefficient and I is the total light intensity.

$$\partial U / \partial t = -\nabla \cdot \mathbf{q} - Q_L$$

$$dq_z / dz = -Q_L$$

$$Q_L = \mu_a I$$

$$I = q_z$$

$$\frac{dI}{dz} = -\mu_a I$$

$$I(z) = I_0 \exp(-\mu_a z)$$

Transport theory

- The fundamental quantity in the transport theory approach is the total specific intensity, L , which is a function of position $\vec{r}$ for light in the direction given by a unit vector $\hat{s}$ and its units are $W \text{ cm}^{-2} \text{ S}^{-1}$.

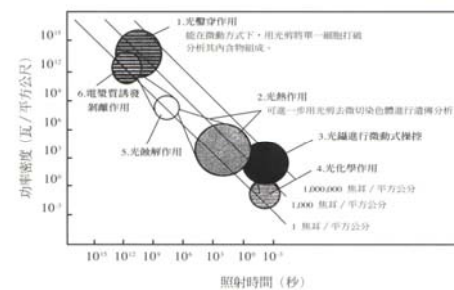
$$\frac{dL(r, \hat{s})}{ds} = -(\mu_a + \mu_s)L(r, \hat{s}) + \mu_s \int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') L(r, \hat{s}') d\omega' + S(r, \hat{s})$$

- The sum of scattering and absorption is defined as the attenuation coefficient.

17.4 Physical interaction of light and physical sensing

雷射光與生物組織效應

雷射與組織交互作用取決於光通量大小

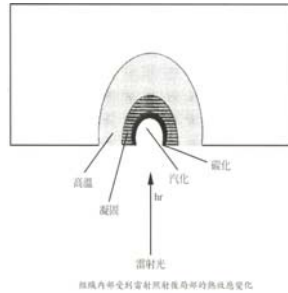


雷射光與生物組織效應

光熱效應

(Photo-thermal interaction)

42-50°C：細胞分子鍵結破壞。
60°C：細胞開始壞死，膠原蛋白凝固，細胞改變為不可逆反應。
60-100°C：組織凝固作用出現，醫療上常被用於止血、融合或凝固組織。
超過100°C：組織內含量最高的水被蒸散。
超過100°C：碳化作用產生，醫療上可利用燒灼焦化腫瘤組織。
超過300°C：出現組織汽化作用，在治療中可將腫瘤組織加以汽化。



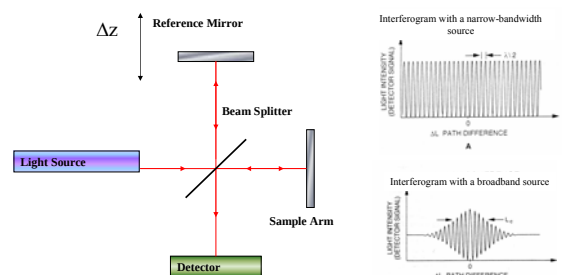
雷射光與生物組織效應

- 光剝離效應(Photo-ablation)
 - 利用紫外線波長光子的能量破壞組織分子之鍵結，以達到剝離組織的目的。
- 光瓦解效應(Optical breakdown)
 - 電漿質誘發剝離效應(Plasma-induced ablation)
 - 藉由組織細胞漿質的離子化以達到切除目的。
 - 機械性光分裂效應(Mechanical Photo-disruption)
 - 藉由機械力的作用進行組織的切割。
- 光化學反應(Photo-chemical interaction)
 - 目前光化學反應在醫療雷射的應用，以光動力療法和生物刺激最受重視。(光動力療法後面將會介紹)

雷射光與生物組織效應

- 雷射診斷(Laser Diagnostics)
 - 因為活體切片屬侵入式過程會破壞組織，且單憑視覺上引導的判斷容易造成誤差。光學式刀片檢查具有即時性、直接取得組織切片及組織生理參數測量等優點，近年來發展了幾個光學式診斷技術以供參考：自體螢光、染料螢光、拉曼光譜、彈性散射、共軛聚焦顯微鏡、光學式相干斷層攝影術、光學式斷層攝影術等。
 - 另外值得一提的技術是螢光診斷技術。它可以用來進行組織內的量物質的生化分析，偵測出受損的DNA，因此可用於癌症的診斷及治療。
- 光鐳(Optical tweezers)和光剪(Optical scissors)
 - 光鐳的原理是利用兩道雷射光束各自產生的動能平衡導致細胞的靜止。
 - 我們可將等定波長的雷射光來對單一細胞進行極微細的手術如顯微切割
 - 近年來已經能在光學顯微鏡配合下，利用雷射光鐳和光剪對特定的器官成功地進行低侵入性且不傷害細胞的顯微手術。

Michelson Interferometer



$$I(t) \sim E_r^2 + E_s^2 + 2E_r E_s \cos(2\pi/\lambda_0 \delta l)$$

17.5 chemical sensing

雷射誘發螢光組織診斷技術

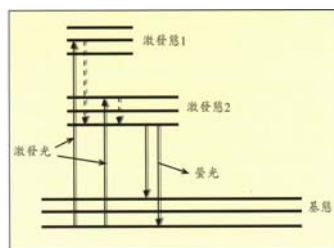
- 雷射誘發螢光－組織診斷原理與發展背景
 - 雷射誘發螢光組織診斷法是一種將低強度的紫外光傳導至組織，誘發組織產生螢光反應，並從組織螢光光譜或螢光影像資訊，瞭解癌症組織發展與組織結構改變性，進而作為診斷的基礎。

雷射誘發螢光組織診斷技術

雷射誘發螢光

－癌症組織診斷技術

- 螢光產生的原理：
螢光產生的主要機制，是來自原子或分子的電子躍遷。
在這裡主要探討的是組織較快的發光現象－螢光，進行人體組織螢光診斷技術。



激發光與螢光能階轉換圖

雷射誘發螢光組織診斷技術

- 雷射誘發螢光－組織診斷原理

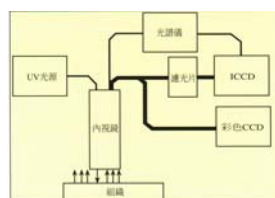
－組織診斷原理：

人體含有許多天然的螢光物質，當受到紫外光照射時，便會發出螢光。由於組織在癌化的過程中，產生結構變化，細胞變得較密集且代謝較快，所以存在較多的NADH，故癌症組織的螢光光譜與正常組織便會有所不同。

由1992論文Schomacker等人發現人體組織最常見的螢光物質：Collagen、NADH及FAD之螢光光譜，線性組合與組織螢光光譜的吻合程度良好。1993,1994Bottiroli等人證實不同的組自體螢光光譜的變化，與組織結構變化有關，包括其型態及生化特性的改變。這些研究直接間接驗證了組織自體螢光用於診斷癌症的可行性。

雷射誘發螢光組織診斷技術

- 雷射誘發螢光
 - 一癌症組織診斷技術
- 螢光量測系統：如右圖
量測系統架構主要包含：
激發光源(以雷射光為主)、光傳導裝置—螢光檢測器，而激發光光譜範圍選擇，在進行組織自體螢光量測時，以紫外光範圍為主；進行光感藥劑螢光量測時，以可見光範圍為主。



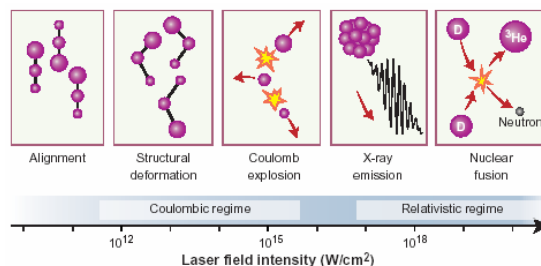
螢光量測系統架構圖，包含：激發光源、傳導光纖、濾光片、光接收器與ICCD。

雷射	氦氬 He-Cd	氬離子 Ar ⁺	氮氣 N ₂	鈹-雅克 Nd:YAG	半導體雷射 Semiconductor	氦氖 He-Ne
波長 (nm)	325,442	351-514	337	355	405-415	632.8

註：氦氖雷射(He-Ne laser)用於光感藥劑螢光量測。

The Next Frontier

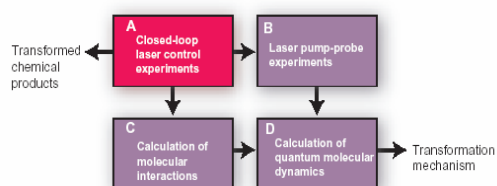
Kaoru Yamanouchi



Exotic behavior of molecules and clusters in intense laser fields.

SCIENCE VOL 295 1 MARCH 2002

1659



Everything under control. Daniel *et al.* used a four-step procedure to achieve laser control of a chemical transformation and reveal the underlying mechanism. (A) The molecule is subjected to trial laser pulse shapes. Signals from the molecule are used to direct a laser pulse shaper until the desired transformation is achieved. (B) The results of step A enable a series of pump-probe experiments to test hypotheses about the mechanism. (C) The interactions between all atoms in the molecule, and the various participating electronic states are calculated. (D) The results of steps A to C are drawn together in a quantum dynamical model to deduce the transformation mechanism.

SCIENCE VOL 299 24 JANUARY 2003

527

17.6 Photothermal effect

雷射手術(01)

- 雷射光是一種聚高能量的光束，能在短極的時間內放出能量，對組織產生熱作用，造成選擇性的破壞。
- 雷射不會有使細胞產生突變或致癌的疑慮。雷射能切割、封合和蒸發皮膚組織和血管。
- 雷射能產生單一波長的強烈光束，其強度和脈衝時間可隨意調整。
- 特定雷射的波長和功率輸出決定了其在醫學上的用途。

雷射手術(02)

- 在皮膚科的領域內，臨床使用的雷射種類有：
 - 紅寶石雷射、鉕雅克雷射、二氧化碳雷射、染料雷射、鈦雅克雷射及紫翠玉雷射。
- 雷射的名稱是依其激發介質來命名，一般可分類固體雷射、液體雷射、氣體雷射及半導體雷射。可以預見的未來雷射的種類還會持續增加中。
- 在皮膚科的領域中，有許多種雷射可治療許多不同的皮膚疾病、胎記及美容方面的問題。
- 但是，沒有任何單一雷射能夠治療所有的皮膚疾病，而且某些雷射在皮膚方面的應用也有其限制。
- 然而，某些雷射可以調整為不同的波長或加上自動掃描裝置以增加它們在臨床上的應用性。

雷射手術(03)

氣化磨皮雷射	二氧化碳雷射(CO2 Laser) 鉕雅克雷射(Erbium YAG laser)
色素雷射	紅寶石雷射(Ruby Laser) 紫翠玉雷射(Alexandrite laser) 鉕雅克雷射(Nd YAG laser)
血管雷射	染料雷射 (Dye Laser) 氬雷射(Argon laser)
除毛雷射	長波長紫翠玉雷射(Long pulse Alexandrite laser) 長波長紅寶石雷射(Long pulse Ruby Laser) 半導體雷射(Diode Laser)
除皺雷射	冷觸雷射(Cooltouch 1320Nd YAG Laser)

雷射手術(04)-原理

- 主要的作用機制為photothermal。
- 不同波長的雷射所能到達組織內部的深度皆不同。
- 不同的組織對同一波長的雷射有不同的吸收程度。
- 根據所要處理的組織，選擇合適波段的雷射，且搭配其他配套措施，減少對其他組織的傷害，完成所要的功效。

雷射手術(05)

範圍:包括色素與血管切除,整形與腫瘤手術

- 基本考量:

- 波長範圍與選擇:

- 生理組織中因為存在著許多色素與水分(~70%)會對部分波段產生強烈吸收。

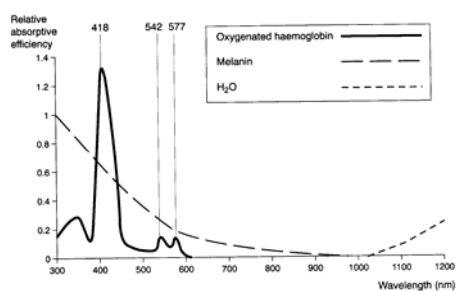
- 散熱特性:

- 可能要外加致冷劑。

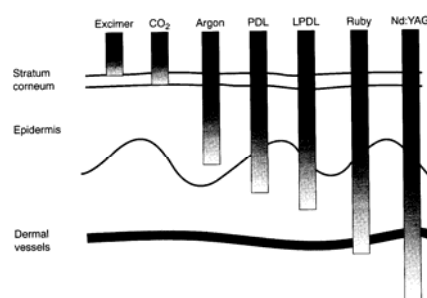
作用物(target)

- 1. 色素
 - Ex: 黑色素(melanin), 血紅蛋白
 - 其他色素Endogenous and exogeneous pigment
- 2. 血管
- 3. H_2O

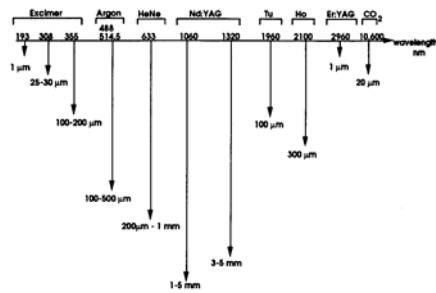
波段vs組織吸收特性



雷射的穿透深度01



雷射的穿透深度02



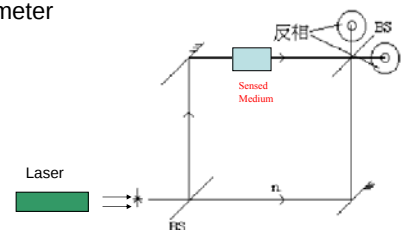
雷射手術(06)

- 氣化磨皮雷射
 - 以水為吸收介質。
 - CO₂ Laser (10600nm), Erbium YAG laser(2940nm)。
- 色素雷射
 - 以黑色素為吸收介質(694nm, 取500-700nm)。
 - Ruby Laser (694nm), Alexandrite laser(755nm), Nd YAG laser(532, 1064nm)
- 血管雷射
 - 以血紅素為吸收介質。
- 除毛雷射
 - 以毛囊為標的物。
- 除皺雷射

17.7 Fiber & waveguide

Introduction

- Mach-Zehnder interferometer



Introduction

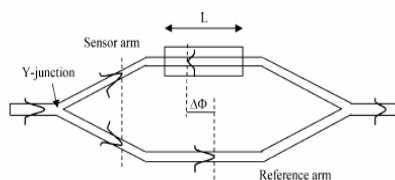
- Integrated optic
 - 利用半導體技術製作光路，或是微光學元件，如透鏡、反射鏡...等。
 - 優點：體積小、重量輕、靈敏度高、整合性高、反應速度快、便宜
 - 缺點：可受的力的物理量小，所以不適用於作功的元件
 - 應用：光學感測器、光通訊元件、光資訊系統

Introduction

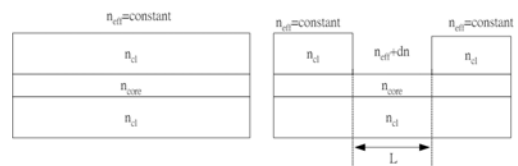
- 積體光學Mach-Zehnder干涉式的生物感測器
 - 利用半導體製程製作光波導，將Mach-Zehnder干涉儀積體化
 - 干涉儀方面的優點：微小化、不易受到環境的影響，例如：震動...等
 - 感測器方面的優點：不需要螢光染色、高靈敏、樣本數量降低、相位變化為線性，容易量化。
 - 感測器方面的缺點：有多組解，必需知道其大約的範圍

Principle

- Y branch把一道光分成兩道
- 兩道光走不同的路徑
- Y branch將兩道光合成



Mathematic model



- 周邊介質折射率變化為 Δn ，則在感測部分的光路所走過的等效 n 值會變成：

$$n_{eff} + \Delta n_{eff}$$

Mathematic model

- 在耦合的y型輸出端，參考光與感測光會差一個相位差：

$$\Delta\beta = \frac{\Delta n_{eff} * 2\pi}{\lambda}$$

- 由此相位差，我們可以在輸出端得到如下的強度變化公式：

$$I_{out} = \frac{I_{in}}{4} (d_r + d_m + 2\sqrt{d_r d_m} \cos(L \Delta\beta))$$

I_{in} : input intensity

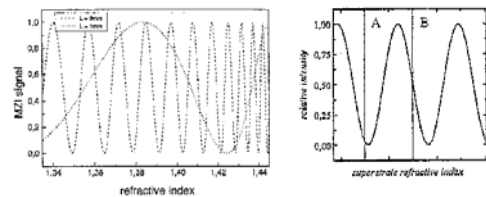
I_{out} : output intensity

d_r, d_m : transmittance in reference and measurement channel

L : length of the sensing channel

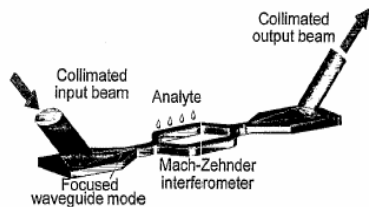
Mathematic model

- 最大靈敏度，位於斜率最大的地方。
- 最小的靈敏度，位於強度最強或是最弱的地方，因其斜率幾乎為零。
- 反應長度變長時，其變化也越加劇烈。



Paper I

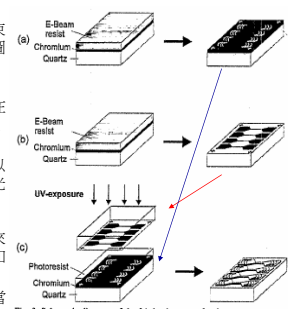
- Replicated Mach-Zehnder interferometers with focusing grating coupler for sensing app



Paper I

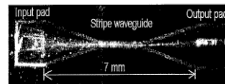
Fabrication

- 石英基材，上面覆蓋鉻，及電子束的阻隔物，用電子束做出光柵的圖形，再用RIE直接打到下面的石英，使得石英上有光柵的圖案。
- 第二步跟第一步大約相同，差別在於圖形為光波導的圖形，且RIE只打穿鉻。
- 將第一步所做成的基片上光阻，以第二步所製造的基片為光罩，做光蝕刻，使得光阻呈現光波導的圖形，再用RIE打，而且打到石英，且比第一步的深，變成一個凸出來的圖形，且上面有光柵的圖案，如此變形成了基板。
- 最後再用PECVD長上一層SiN，當光波導。



Paper I

- Result
- 以水(1.33)為例，基材的N為1.57, SiN的N值為1.86, 波長785nm, L=10mm有最大的靈敏度 $9.8 \times 10^3 \text{ rad}$

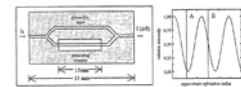


$$6 \times 10^{-6}$$

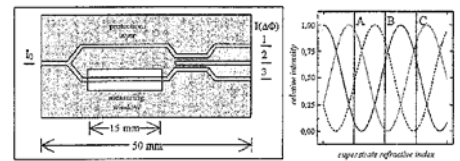
也就是說當n值變化時，會有0.01徑度(0.57度)的相位差，可以說非常的靈敏。

Paper II

- Integrated optical Mach-Zehnder interferometers as simazine immunoprobes
- Type I

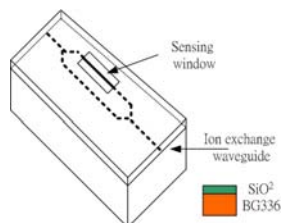


- 7



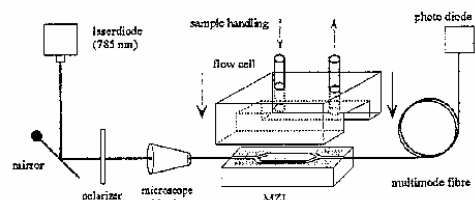
Paper II

- Fabrication
 - 先把BG336的玻璃 (n=1.6009)與Ag做離子交換，使得其折射產生變化(n=1.675)，做成波導
 - 利用PECVD再上一層SiO₂，做為保護層
 - 其中一條上面的SiO₂蝕刻掉一段長度，做成感測層



Paper II

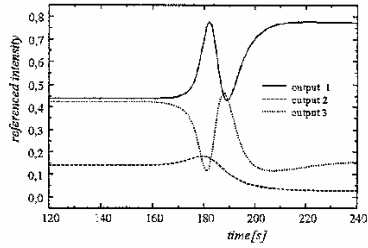
- Experiment setup



Paper II

- Result

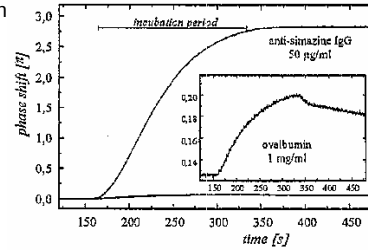
- N-1 222E-1 2464



Paper II

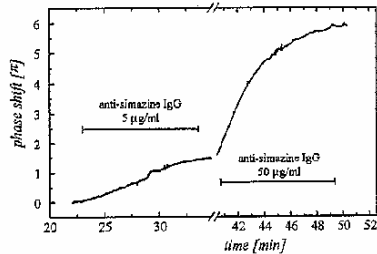
- 生物實驗

- 加入抗體時，有一段潛伏期，最後達到3pi的phase-sh



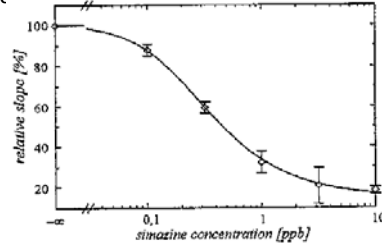
Paper II

- 加入不同濃度的抗體，可以明顯的看出，濃度高的反應速度快，濃度低的反應速度慢。



Paper II

- 在不同濃度的simazine下，因為其會抑制antibody的結合，所以當其濃度越高，結合的越慢。



Conclusion

- 利用MZI確實可以達到生物感測器的功能
- 優點：感測的靈敏度(4×10^{-6})高與SPR相比差不多，且其表面為非金屬，有利於生物分子的結合
- 缺點：其光源的強度最大值與最小值必需於每次量測前，加以校正。另外，因其解有多個，故必需已知其折射率的範圍。

17.8 Biomedical optical imaging

OCT

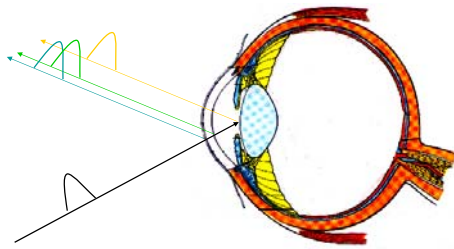
OCT in Bio-medicine

- Internal microstructure information within the subsurface biological tissues
- Diagnostic medical imaging technology
- Optical biopsy
- Functional OCT
 - Color Doppler OCT
 - Polarization Sensitive OCT

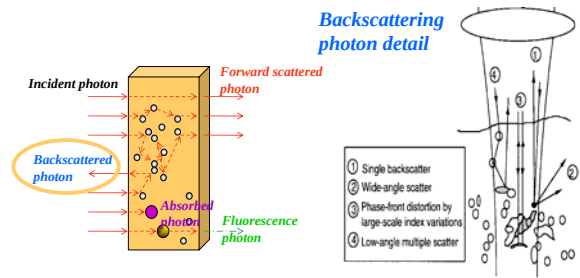
Characteristics

- **Advantages of OCT**
 - Non-invasive, Minimally-invasive
 - High Spatial Resolution ($\sim \mu\text{m}$)
 - High Sensitivity ($> 85\text{dB}$ typically)
 - Small Size
 - Safety
 - Reasonable Price
- **Disadvantages of OCT**
 - Smaller Penetration Depth
 - $\text{mm} \sim \text{cm}$

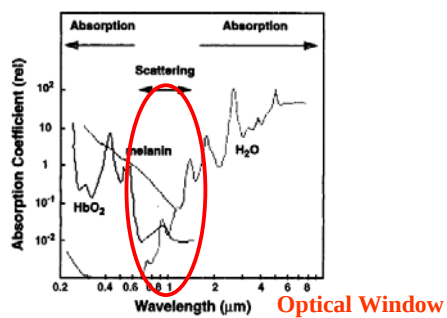
Principle of OCT



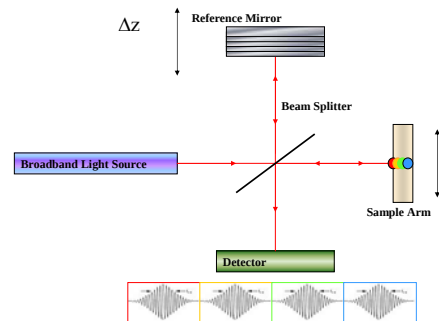
Photon Migration in Biological Tissues



Optical Properties of Tissue



Low Coherence Michelson Interferometer



Spatial Resolution

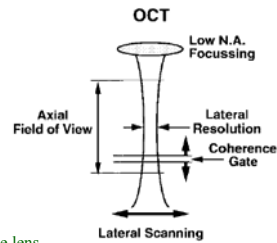
Longitudinal resolution

$$\Delta z = \frac{2 \ln 2 \cdot \lambda_0^2}{\pi \cdot \Delta \lambda}$$

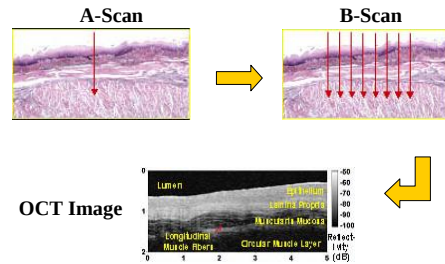
Lateral resolution

$$\Delta x = \frac{4 \lambda \cdot f}{\pi \cdot d}$$

d : Spot size before the lens



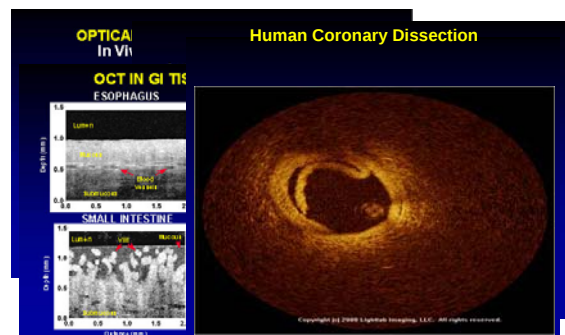
Two-dimensional Scanning



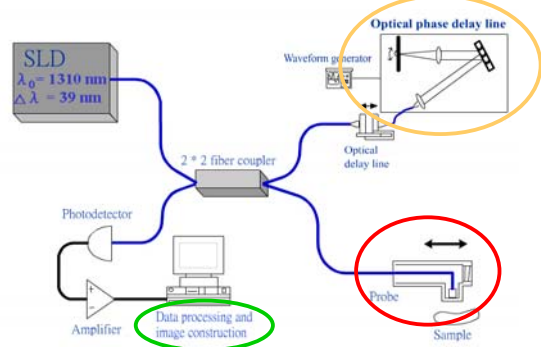
Challenge of OCT

- Spatial Resolution
 - Broadband Light Source
 - Nonlinear Optical materials
- Scanning Speed
 - Phase Delay Line
- Real Time Imaging
 - Data processing
- Image processing
- Improving SNR

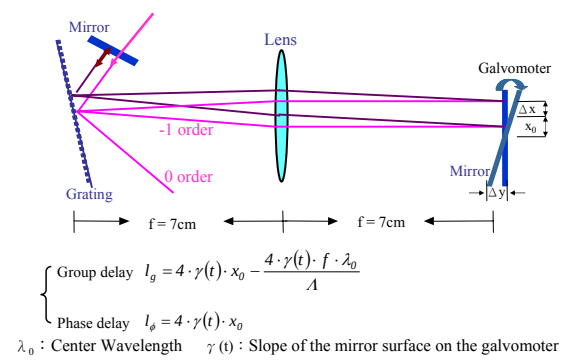
Example



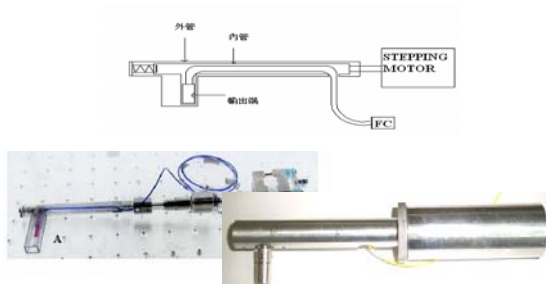
OCT Setup



Optical Phase Delay line



Probe Design



Interference Signal

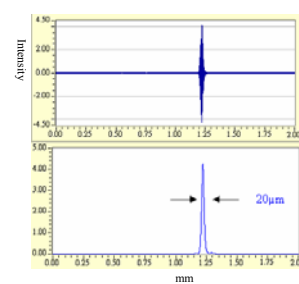
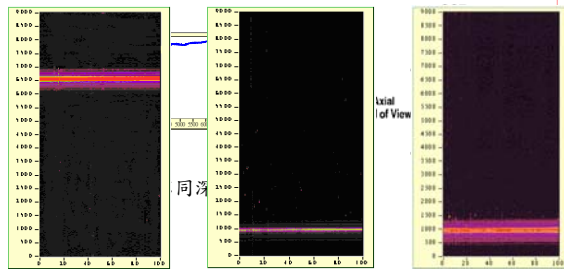
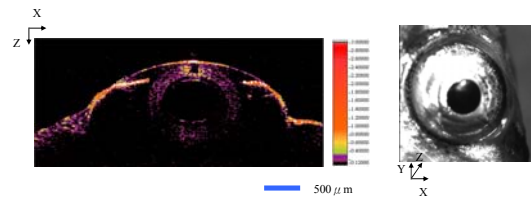


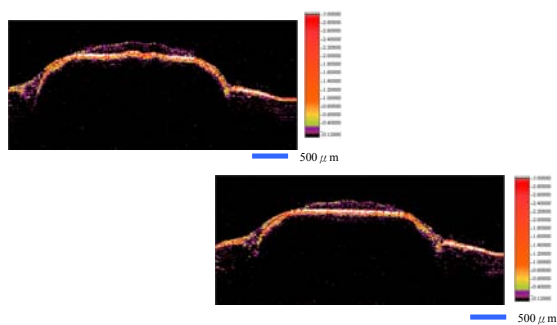
Image processing Space Invariance Compensation



Fish Eyeball

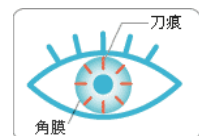


Changed Y-axis



近視矯正手術簡史

- 矯正近視的屈光手術早在二、三十年前就有了，即所謂的「角膜放射狀切割術」(RK)，最早由蘇俄的醫師所發明。手術方法是由醫師持鑽石刀在角膜上作不同數目、形式及深度的切割。



近視矯正手術簡史

- 隨著知識技術進展，又有自動式層狀角膜塑形術，即所謂的**ALK**，但準確度不高，又不能治療散光。
- 由於人們對於醫學技術永遠在追求卓越，因而造就了眼科近年來革命性、高科技性、高準確性及穩定性的準分子雷射近視／散光矯正術誕生，大大改善了人們的不便。

早期矯正手術方式

- 放射狀角膜切割手術(**RK**)：以鑽石刀切割角膜，達到矯正近視目的，屬傳統型手術。
- 層狀角膜整型手術(**ARK**)：以角膜切割器（電動／手動）將角膜頂部切開掀起，再換第二把刀，將內層角膜組織切削一些，厚度隨近視度數而定，再將外層蓋回，危險性較高。

準分子雷射矯正術

- 準分子雷射屈光矯正術 (**photorefractive keratectomy, PRK**)
- 準分子雷射屈光原位層狀角膜塑形術 (**Laser-Assisted *In Situ* Keratomileusis, LASIK**)。

準分子雷射

- 準分子雷射最早出現於**1976**年，為**IBM**公司首先開發，運用在電腦微晶片上。
- 隨著不斷地研發及突破，**1988**年美籍醫生**Dr. McDonald**首次在北美成功的運用此技術於人體眼球的矯正治療。

準分子雷射特性

- Excimer：Excited dimer。為激發態才結合的雙原子分子，常見為ArF及XeCl。ArF用於眼科近視校正，取代PK；XeCl用於血管成形術。
- Dimer：鈍氣和鹵素兩元素短暫結合，解離時會釋出紫外光。
- 光化作用：組織受到紫外光雷射作用，會斷裂分子的結構鍵，將組織直接分離成揮發性的碎片而消散，對周圍組織沒有影響，故俗稱冷雷射。

準分子雷射原理

- 利用被激發的Argon Fluoride (ArF) 氣體，釋放出高能量的光子，即波長為193nm的紫外線。
- 此高能量的雷射光能輕易地將角膜組織內的結構鍵切割分離開來，而又不會產生熱效應傷及周圍組織，所以能精密準確地產生光切作用，將角膜組織氣化移除，進而改變角膜弧度，除去屈光不正度數。
- 由於每一發雷射能量所氣化組織的量與深度是固定的，所以準確又精密。

採用ArF的原因

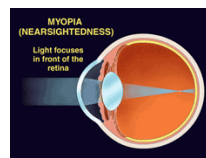
- 200nm以上的紫外光雷射，熱效應會增高，造成周圍組織的變化。
- 每個光子(193nm)具6.4ev能量，可打斷分子結合鍵。

採用ArF的原因

- 此波長的吸收範圍極窄，3.7~3.9 μm 熱效應極少，約0.3~0.8 μm 可能受到傷害。
- 因此，ArF 193nm雷射經光學傳遞系統傳送到角膜，可藉由電腦精確控制切除範圍大小、形狀、深度，可將不規則角膜表面磨平，利用不同切削方式來矯正近視、散光、遠視。

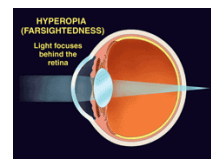
近視矯正

- 爲了改變角膜弧度過於突出或眼軸過長現象，因此利用準分子雷射切削角膜中心部位，使角膜呈現較平坦狀態，降低角膜屈光力，而達到近視矯正的目的。



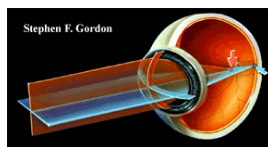
遠視矯正

- 爲了改變角膜弧度過於平坦或眼軸過短現象，因此利用準分子雷射切削角膜中心周圍，使角膜呈現較凸出狀態，增加角膜屈光力，而達到遠視矯正的目的。



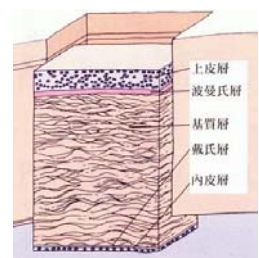
散光矯正

- 爲了改變角膜弧度不平均現象，因此利用準分子雷射切削不對稱的角膜區域，使角膜呈現圓球面狀態，而達到散光矯正的目的。



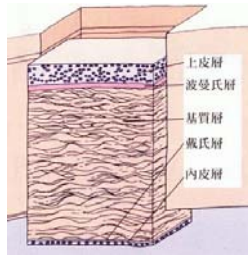
角膜構造

- 上皮層 50~100微米，神經纖維豐富，任何損傷可致劇烈疼痛，6-12小時可再生一次。
- 鮑曼氏層 厚10微米，損傷易形成疤痕、混濁。



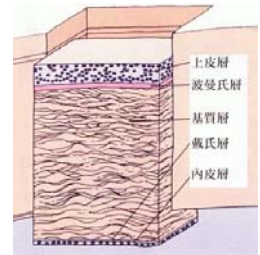
角膜構造

- **基質層** 厚約450微米，佔角膜厚度約90%，細胞呈平行排列，LASIK手術中角膜瓣及雷射照射都在此層，不會形成疤痕、混濁。



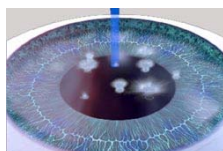
角膜構造

- **戴氏層** 出生厚2-3微米，成年人約10微米。
- **內皮層** 厚5微米，不具再生能力，為角膜構造中最重要的部分。



準分子雷射屈光矯正術 (PRK)

- 第一次準分子雷射角膜屈光手術是在1985年由Theo Seiler及John Marshall醫師首先施行，並於1988年發表。
- 針對治療600度以內中低度的近視、遠視及散光有效。

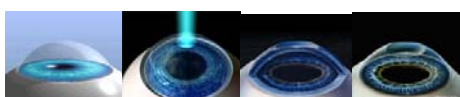


準分子雷射角膜屈光手術(PRK)的治療過程

- 輕輕去除部份角膜上皮層（這上皮層每隔數天就會自動生長一次）。
- 接著使用由電腦控制的雷射光照射在角膜的最表層，準確地校正外角膜的弧度，至於它的內層組織則完全不會觸及。
- 由於只移去角膜表層約一根頭髮的厚度，角膜仍保持了完整的功能。

準分子雷射角膜屈光手術(PRK) 的治療過程

- 治療完畢後，醫師會在患者的角膜上蓋上一片治療型隱形眼鏡以利上皮重生，並在術後第三天取出。
- 患者在一星期左右視力便會有明顯改善，兩星期以上將會進步更多。



準分子雷射角膜屈光手術(PRK) 的熱量來源

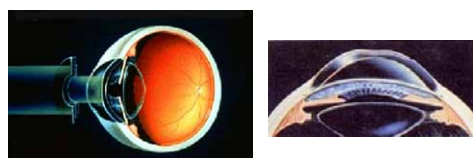
- PRK手術過程中唯一可以會產生熱量的是衝擊波(shockwave)。
- 衝擊波的能量與準分子雷射光束的大小有直接的關係，光束的大小表示切割的範圍，切割的範圍愈小，則衝擊波愈小。
- 這表示使用較小光束的掃描技術會比大範圍的切割來得更小心。

準分子雷射角膜屈光手術(PRK) 的問題

- 有關PRK手術最常被討論的是鮑曼氏膜(Bowman's membrane)的保護。鮑曼氏膜除了維持角膜的穩定性外，對於傷口癒合亦扮演著重要的角色。
- 穿透鮑曼氏將促動角膜基質上的角膜細胞(keratocytes)，會造成角膜細胞模糊及退化等問題。

準分子雷射角膜屈光手術(PRK) 的問題

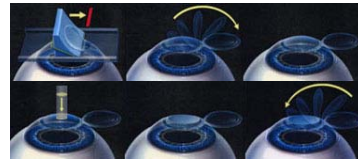
- 通常PRK只適用於600度以內的近視治療，超過600度的PRK治療後，容易引起角膜混濁，且受到感染的機率為千分之一至兩千分之一，較LASIK的感染機率高。



準分子雷射屈光原位層狀角膜塑形術 (LASIK)

- LASIK為各種角膜屈光手術中，視力恢復最快的一種；因不太影響病人的日常工作，所以是當今角膜屈光手術的主流。
- 以近視為例，LASIK可以治療2000度以內的患者；而散光與遠視在600度以內皆可治療。

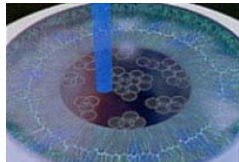
LASIK治療方法



- 雷射結束後將角膜瓣膜覆位即可癒合，因治療作用於角膜基底層上，不會影響上皮組織及鮑曼氏膜，因此不會疼痛，恢復速度最快，大部分人隔日即可正常工作、上學及生活。

小光斑飛點掃描雷射手術 (Flying Spot)

- 越大光斑之雷射系統切削角膜，會產生低解析度之角膜切削表面，降低視力清晰及敏銳度。
- 微光斑雷射可精細修整角膜每個位置，而產生高解析度之角膜切削表面，使視力更清晰、敏銳。



大光斑雷射手術 (Broad Beam)

- 大光斑雷射手術為最早期的近視雷射手術，使用大光束雷射光進行治療。
- 由於當時雷射手術尚未發展成熟，病患手術後恢復期長達1-3週，並伴隨眩光。
- 甚至有病患需長達3個月才可達到最佳視力，術後易有眩光、暈光及中心小島現象。

大光斑雷射手術的後遺症

- 大光斑雷射手術較易產生中心小島 (central island) 現象。



大光斑雷射手術的後遺症

- 中心小島現象會使視覺產生包括鬼影或單眼多重影像等重疊影像症狀，常要將鼻子貼在電腦上才看得見字。此時一般眼鏡已無法矯正，只有硬式隱形眼鏡有可能改善。
- 有些患者術前在戴眼鏡的狀況下可以看到1.0以上，但手術後若發生中心小島則最佳矯正視力可能只有0.2-0.3。

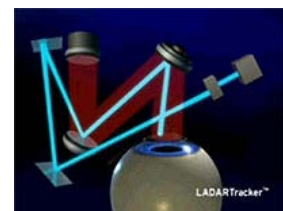
大光斑雷射手術的後遺症

- 另外，大光斑雷射如果治療區域小於病患的視覺範圍，一旦病患夜間瞳孔放大，常會發生夜間眩光及光暈的問題。



自動眼球追蹤器及回饋系統

- 利用每秒數千次之高速追蹤眼球定位，可修正雷射手術中眼球不自主顫動所造成的偏移誤差。



散光矯正輔助系統

- 精準定位眼球位置，輸入散光軸度數據，則雷射才會精準的投射在正確的散光軸度上。



LASIK手術之優點

- 適用範圍廣：近視、散光、遠視等皆可依此手術方法矯正視力。
- 準確度高：由電腦精算及雷射儀器控制，誤差在50至100度之內。
- 安全性高：通過美國FDA嚴格測試，手術後角膜混濁機率小，後遺症最少。
- 穩定性高：不會因時間改變，有度數回復情況。

LASIK手術之優點

- 手術時間短：全部手術過程僅需數分鐘，無須住院。
- 舒適性高：手術後少有角膜炎及畏光之不適症狀。
- 恢復期短：隔日即可正常作息，7日內視力即呈穩定。
- 後遺症少：甚少發生畏光、眩光、視力不穩定、散光增加等之後遺症。

適合雷射屈光手術對象

- 需年滿20歲。
- 度數穩定，最近一年內度數變化不超過50度者。
- 不適應或不願意戴眼鏡或隱形眼鏡者。
- 醫師評估無不適合手術情況者。

不適合雷射屈光手術對象

- 圓錐角膜
- 傳染性眼球疾病
- 皰疹性角膜炎
- 嚴重乾眼症狀(only for PRK)
- 先前曾接受視網膜剝離手術(由醫師評估決定)
- 青光眼
- 懷孕者

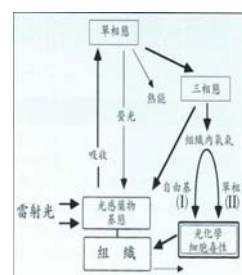
不適合雷射屈光手術對象

- 糖尿病患者
- 結締組織或自體免疫疾病患者
- 葡萄膜炎患者
- 角膜的厚度關係到能否安全的降低患者的近視度數。一般術後角膜的厚度不得低於400微米。因此近視太深患者合併角膜過薄，不適合手術。

雷射光動力治療的原理及應用

- 基本原理
 - 光動力療法是一項結合雷射科技與特殊光感藥物(Photosensitizer)的癌症治療技術。光感藥物是一種對光非常敏感的化學物質。若將藥物給生物體，但是沒有照光下，這種留在組織內的藥物不會對生物體造成傷害。反之對組織施多適當波長的雷射光，照則組織內的藥物受到光子的刺激，就逐步產生光化學作用，釋出螢光，熱能或其它有力細胞毒性的單相氧或自由基使得細胞死亡。

雷射光動力治療的原理及應用



此圖來源為雷射醫學一書

雷射光照射之後，組織或細胞內的光感藥物受激成單相態 (Singlet state)，但因單相態非常不穩定，因此即刻釋出螢光或熱能，轉變為較穩定的三相態 (Triplet state)。三相態較穩定，可和組織中的氧分子作用，使組織內產生自由基 (Free radicals) 或單相氧 (Singlet oxygen)。這兩種結構都會造成細胞毒性。在光動力療法的機轉中，單相氧的作用比自由基要求得重要。以細胞內的化學作用造成細胞死亡的機轉就是光化學效應 (Photochemical effect)。作用後的光感藥物則回到組織內被再次利用，或逐漸從肝臟道或泌尿道排出，或因為光照漂白作用 (Photobleaching)，而喪失光感反應能力。

雷射光動力治療的原理及應用

- 光動力療法臨床應用__過去與現在篇
 - 光動力療法造成細胞毒性必須有三個要素：光感藥物、適當波長雷射光及組織內的氧氣。其中適當波長雷射光是引起光動力組織的主要條件，過去因為雷射儀體積大、能量轉換效率極低、散熱不易等因子，使得光動力療法的發展受到很大的限制。現在雷射的體積、效能、穩定度等問題都改善了許多，故對光動力療法的效果提升了不少。
- 光動力療法的未來展望
 - 因為單獨使用光動力療法無法達到治療的預期效果，因此期待合併療法來增強它的療效。
 - 因為光動力療法尤其適合無法以外科治療的早期癌症病症，所以如合早期發現癌症以至於讓光動力療法能夠發揮功效是很重要的。
 - 光感物質及雷射光的開發與研究。

Home work questions:

- Q5
- Q7,
- Q10
- Q13