

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea Magistrale

Sviluppo di un sistema per Ablazione Laser in ambiente oncologico



Relatori:

Prof. Ing. Guido Perrone

Prof. Ing. Alberto Vallan

Candidato:

Edoardo Puleo

Ai miei genitori

Indice

Introduzione	1
1 Ablazione Termica	3
1.1 Presentazione del problema	3
1.2 Definizione e principio di funzionamento	4
1.3 Tecniche di ablazione termica	4
1.3.1 Ablazione a Radiofrequenza (RFA)	5
1.3.2 Ablazione a Microonde (MWA)	5
1.3.3 Ablazione a Ultrasuoni (HIFU)	6
1.3.4 Crioablazione	6
1.3.5 Ablazione Laser (LA)	6
1.3.6 Altre tecniche e terapie combinate	7
1.4 Vantaggi, limiti e confronti	8
2 Laser per applicazioni biomedicali	12
2.1 Cenni sui Laser	12
2.2 Interazione radiazione-materia	13
2.2.1 <i>Scattering</i>	13
2.2.2 Assorbimento	14
2.2.3 Cromofori e curve di assorbimento	15
2.2.4 Processi di interazione fra laser e tessuti	17
2.2.5 Temperatura e calore	17
2.2.6 Onda Continua (CW) e Onda Pulsata (PW)	19
2.3 Storia dell'Ablazione Laser	21
2.4 Stato dell'arte	22
2.4.1 Fibre ottiche	22
2.4.2 Utilizzo dei laser in medicina	23
2.4.3 Sistemi di controllo	24
2.4.4 Diodi Laser	28
2.4.5 Dispositivi in commercio	29
2.5 Normative	30

3	Realizzazione del dispositivo	37
3.1	Hardware	37
3.1.1	Modulo Laser	37
3.1.2	Driver	40
3.1.3	Scheda d'acquisizione dati (DAQ)	42
3.1.4	Pilotaggio del raggio di puntamento	44
3.1.5	Cablaggio dei componenti	45
3.2	Software	48
3.2.1	Programma LabVIEW	48
3.2.2	Analog Input	51
3.2.3	Analog Output	53
3.2.4	Digital Input	54
3.2.5	Digital Output	54
3.2.6	Descrizione delle <i>Sub VI</i>	55
3.3	Sviluppi futuri	61
4	Prove sperimentali	64
4.1	Test del dispositivo	64
4.2	Modello teorico 2D (COMSOL)	68
4.2.1	Analisi dei dati della simulazione	69
4.3	Prove su campioni <i>ex-vivo</i>	72
4.3.1	Materiali e set-up di misura	72
4.3.2	Metodi	73
4.3.3	Risultati	77
4.3.4	Discussione	87
	Conclusioni	91
	Codici MATLAB	95
	Bibliografia	104

Introduzione

Nel corso degli anni, i Laser hanno acquisito spazio e consensi sempre maggiori in campo medico. Le applicazioni sono molteplici (oftalmologia, dermatologia, chirurgia estetica e vascolare, etc.), ma di considerevole importanza è l'uso in oncologia. I tumori rappresentano, ancora oggi, una delle cause più frequenti di decessi per l'uomo e, fondamentalmente, il cancro al fegato risulta essere uno dei più comuni e mortali.

A tal proposito, il progresso tecnologico ha condotto allo sviluppo di differenti tecniche per i trattamenti oncologici, alcune delle quali considerate come valide alternative alla resezione chirurgica, perché minimamente invasive. Fra queste, sono particolarmente rilevanti le tecniche di "ablazione termica". Questo termine si riferisce alla necrosi dei tessuti *in situ* per mezzo di un'estrema ipertermia o ipotermia.

Nello specifico, l'Ablazione Laser (LA) è particolarmente interessante per alcune caratteristiche peculiari, tra cui la flessibilità, dal momento che è possibile agire sia sulla lunghezza d'onda del laser (a seconda della quale si ha un diverso effetto di assorbimento), sia sulla modalità di lavoro (emissione continua o pulsata), per ottimizzare i risultati della terapia. Inoltre, nel trattamento di organi interni, il raggio laser può essere emesso attraverso applicatori che fanno uso di fibre ottiche sottili, minimizzando l'invasività.

L'obiettivo della tesi, dunque, è stato lo sviluppo di un prototipo di sistema laser per applicazioni biomedicali, in particolare per LA in oncologia.

Nel Capitolo 1, sarà presentato il problema e verrà fatta una panoramica sulle peculiarità delle varie tecniche di ablazione termica. Queste saranno, quindi, confrontate, evidenziandone i limiti e sottolineandone i vantaggi, al fine di individuare il trattamento miniminvasivo più opportuno a seconda della situazione.

Nel Capitolo 2, invece, si entrerà nel merito dei laser. Dopo un'introduzione sulle caratteristiche e i principi di funzionamento, verrà analizzata l'interazione fra radiazione e materia, dal punto di vista ottico e termico, esaminando il comportamento dei tessuti biologici al variare delle lunghezze d'onda e della modalità di emissione. In seguito, saranno riportati una breve storia dell'Ablazione Laser e lo stato dell'arte di questa tecnica, della quale verranno elencati gli applicatori utilizzati, i campi medicali di impiego e alcuni esempi di dispositivi in commercio. Inoltre, sarà fatto un approfondimento sui diodi laser e sulle normative da seguire per regolare la costruzione e l'uso degli apparecchi biomedicali che adoperano questo tipo di radiazione.

Nel Capitolo 3, verrà descritta la realizzazione del dispositivo oggetto della tesi, prendendo in considerazione sia la parte hardware, sia il software. Saranno, dunque, esaminati nel dettaglio tutti i componenti e i collegamenti utilizzati. Successivamente, verranno analizzate in modo approfondito le caratteristiche del programma LabVIEW implementato. Altresì, si discuterà delle possibili modifiche apportabili, atte al miglioramento futuro del prototipo.

Nel Capitolo 4, per finire, saranno riportate le varie prove svolte con il dispositivo. Inizialmente, verranno testate le prestazioni di quest'ultimo, verificando la correttezza delle specifiche e delle operazioni di taratura. Dopodiché, saranno analizzati i risultati di una simulazione 2D ottenuta con MATLAB e COMSOL, al fine di prevedere gli effetti termici e ottici dell'interazione fra laser e tessuto biologico. Per ultimo, verranno esaminate le prove effettuate su campioni epatici *ex-vivo*, elencando materiali e strumenti utilizzati, descrivendo i metodi seguiti, riportando i dati ricavati durante le misure e, infine, discutendo i risultati in maniera critica.

Capitolo 1

Ablazione Termica

1.1 Presentazione del problema

L'oncologia (dal greco *ónkos*, «rigonfiamento», e *lógos*, «studio») è la branca della medicina che studia i tumori dal punto di vista morfologico e clinico [1].

In questo campo, ha assunto una rilevanza importante il carcinoma epatocellulare (CEC, epatocarcinoma, *Hepatocellular carcinoma* o HCC), che è il sesto tipo di cancro maligno più comune ed è il terzo per tasso di mortalità [2]. Inoltre, è la forma più frequente di tumore al fegato [3].

I principali fattori di rischio sono la cirrosi epatica, l'infezione da epatite B (HBV) ed epatite C (HCV), l'abuso di alcol, la sindrome metabolica e il fumo [2]. L'HCC ha una prognosi sfavorevole a causa della sua rapida crescita infiltrante e delle complicazioni legate alla cirrosi [4]. Infatti, le principali difficoltà relative alla stima delle risposte tumorali, dalla valutazione della gravità della malattia a quella degli esiti del trattamento si riferiscono al fatto che l'80% dei pazienti con HCC ha 2 malattie, ognuna delle quali può causare il decesso, vale a dire il cancro e la cirrosi sottostante. La concomitanza di quest'ultima distingue questo tipo di tumore da tutti gli altri [3].

Una volta rilevato un nodulo epatico, il passaggio successivo è caratterizzarlo e determinarne la natura [5]. È stato dimostrato che l'HCC tende ad essere una malattia che attacca l'intero organo, è spesso multifocale (nasce in più parti della stessa ghiandola) e ha due anomalie vascolari peculiari. La prima è la neovascolarizzazione, in cui alcuni piccoli vasi crescono a partire dall'arteria epatica e contribuiscono alla crescita del carcinoma (neovascolatura tumorale): questo fenomeno è immediatamente evidente con l'ausilio dell'angiografia epatica. In secondo luogo, l'altra caratteristica vascolare dell'HCC è la sua propensione a invadere la vena porta: questo comportamento viene segnalato istologicamente osservando delle cellule tumorali che crescono nella vascolarizzazione portale. Il coinvolgimento di tale vaso sanguigno è, dopo le metastasi, il più importante avviso della presenza di malignità [3].

Quando l'HCC presenta sintomi clinici, il tumore è, di solito, in fase avanzata e ci sono poche opzioni terapeutiche [5]. Tuttavia, le lesioni allo stadio iniziale sono piccole

e curabili nella maggioranza dei casi con metodi miniminvasivi; quindi, la diagnosi precoce è fondamentale per la terapia [2].

A tal proposito, numerose tecniche ablativie (grazie alle quali è possibile minimizzare l'invasività) sono state proposte per i trattamenti oncologici, soprattutto nei casi in cui la resezione chirurgica o il trapianto di fegato vengono sconsigliati o non sono applicabili.

1.2 Definizione e principio di funzionamento

Il termine "Ablazione Termica" si riferisce alla distruzione localizzata dei tessuti per mezzo di un'estrema ipertermia (temperature molto elevate) o ipotermia (temperature molto basse). Se la rimozione chirurgica consiste nell'asportazione fisica del tessuto, nell'ablazione quest'ultimo viene disintegrato *in situ* e assorbito dal corpo nel corso del tempo. Può essere eseguita a cielo aperto, ma anche con il metodo laparoscopico o endoscopico; tuttavia, è più comunemente applicata per mezzo di una tecnica percutanea o non invasiva [6].

Il principio di funzionamento dei metodi ablativi si basa sulla distribuzione di calore all'interno di un tessuto. In generale, il trasferimento di energia termica può avvenire secondo tre meccanismi principali:

- *conduzione*, in cui la trasmissione di calore avviene per contatto fra due corpi a differente temperatura;
- *convezione* (tipica dei fluidi), caratterizzata da moti di circolazione;
- *irraggiamento*, che consiste nel trasferimento di calore mediante onde elettromagnetiche.

Per quanto riguarda l'ablazione, l'energia termica viene distribuita tramite la combinazione di riscaldamento attivo e passivo: il primo riguarda il trasferimento di calore direttamente sul bersaglio (irraggiamento); il secondo, invece, è rappresentato dal meccanismo di diffusione del calore (conduzione) [7, 8].

1.3 Tecniche di ablazione termica

È appropriato dividere le tecniche di ablazione in ablazione chimica e ablazione basata sull'energia.

Le tecniche che appartengono alla prima categoria sono non energetiche e prevedono l'azione di un agente chimico.

La seconda, invece, include le modalità che utilizzano fonti di energia e si servono di meccanismi termici o non termici, ovvero: ablazione a radiofrequenza, ablazione a microonde, ablazione laser, ablazione ad ultrasuoni, crioablazione, elettroporazione irreversibile [9].

1.3.1 Ablazione a Radiofrequenza (RFA)

L'ablazione a Radiofrequenza (*RadioFrequency Ablation* o RFA) si basa sull'utilizzo di correnti a radiofrequenza (RF), prevalentemente nell'intervallo 375–500 kHz [10]. Per fornire l'energia vengono utilizzati degli elettrodi, che possono essere monopolari o bipolari e possono avere diverse configurazioni:

- l'*elettrodo monopolare* ha un singolo elettrodo attivo come applicatore, oltre ad uno o più elettrodi di ritorno con messa a terra;

- l'*elettrodo bipolare* consiste nell'applicare sulla zona da ablate due elettrodi, costituenti entrambi sia la parte attiva, sia la parte di ritorno;

- l'*elettrodo espandibile multidentato* ha più denti che si espandono da una cannula ad ago più grande;

- l'*elettrodo raffreddato internamente* ha una cavità interna perfusa da una soluzione salina che non entra in contatto diretto con il tessuto corporeo del paziente;

- l'*elettrodo perfuso* è dotato di una punta con piccole aperture che consentono al fluido di entrare in contatto con il tessuto [11].

In particolare, nell'ablazione monopolare RF, il paziente fa parte di un circuito chiuso che include un generatore RF, l'ago dell'elettrodo attivo e l'elettrodo di ritorno di grandi dimensioni. Viene generato un campo elettrico alternato all'interno del tessuto del paziente e, a causa della resistenza elettrica del tessuto relativamente alta rispetto agli elettrodi metallici, si crea una forte agitazione degli ioni presenti nel bersaglio che circonda l'elettrodo, poiché gli ioni del tessuto tentano di seguire i cambiamenti nella direzione della corrente elettrica alternata. L'agitazione provoca calore da attrito intorno all'elettrodo. La differenza di superficie tra l'elettrodo attivo e quello di ritorno porta a concentrare il calore generato vicino all'elettrodo attivo [10].

1.3.2 Ablazione a Microonde (MWA)

L'ablazione a Microonde (*MicroWave Ablation* o MWA) utilizza radiazioni che occupano la regione dello spettro elettromagnetico con frequenze da 900 MHz a 2,45 GHz, ovvero fra l'infrarosso e le onde radio. Per irradiare, viene posizionata direttamente sul bersaglio un'antenna a microonde (MW). Questa è collegata al generatore MW con un cavo coassiale e il campo elettromagnetico viene emesso dalla parte esposta dell'antenna. Inoltre, il dispositivo non deve essere collegato a terra.

Tale tecnica sfrutta la polarità delle molecole d'acqua: quando una carica elettrica oscillante interagisce con una molecola di H₂O, quest'ultima comincia a vibrare. Da ciò ne consegue un elevato movimento in funzione della frequenza che porta all'incremento della temperatura dell'acqua. Dunque, le microonde provocano il riscaldamento della materia agitando le molecole di H₂O del tessuto [12].

1.3.3 Ablazione a Ultrasuoni (HIFU)

L'ablazione a Ultrasuoni Focalizzati ad Alta Intensità (*High-Intensity Focused Ultrasound Ablation* o HIFU) si basa sulla capacità degli ultrasuoni di essere focalizzati in modo non invasivo attraverso la pelle in un volume preciso di tessuto all'interno del corpo umano. Gli ultrasuoni sono definiti come onde sonore ad una frequenza superiore a quella dell'udibile, ma per scopi terapeutici si utilizza l'intervallo 0,5–3 MHz [13].

Possono essere sfruttati per applicazioni percutanee o intracavitarie, quindi in maniera extracorporea (o transcutanea), oppure in maniera diretta (o interstiziale) attraverso l'ausilio di un utensile simile ad un ago [9].

Gli ultrasuoni ad alta intensità vengono generati da alcuni elementi (trasduttori) in ceramica piezoelettrica, i quali generano onde di pressione acustica quando viene applicata corrente alternata [13]. Grazie all'uso di trasduttori sferici, al loro raggio di curvatura e diametro, e all'introduzione di trasduttori organizzati in matrici di elementi, si riesce ad ottimizzare la focalizzazione sul bersaglio. Mentre gli ultrasuoni viaggiano verso la zona focale, la convergenza delle onde acustiche porta ad un aumento della densità di energia. Nella zona focale, questa energia viene assorbita dal tessuto, elevando la temperatura in pochi secondi e aumentando quella del tessuto circostante per diffusione del calore [14].

1.3.4 Crioablazione

La Crioablazione è un metodo che giunge alla distruzione del tessuto mediante temperature di congelamento, oppure alternando congelamento e scongelamento (o leggero riscaldamento). Congelamento e scongelamento rapidi dei tessuti producono i maggiori effetti citotossici, inducendo la morte cellulare. Questa tecnica viene generalmente eseguita utilizzando uno o più *cryoprobe* che sono posizionati in prossimità o all'interno del bersaglio. La maggior parte dei sistemi di crioablazione clinicamente disponibili utilizzano l'effetto Joule-Thomson, che si basa sull'espansione di un criogeno (gas argon o azoto liquido) sulla punta del *cryoprobe* per causare una fluttuazione interna della temperatura [9].

Il bersaglio viene distrutto da effetti diretti o indiretti. L'effetto diretto è un risultato di formazione di cristalli di ghiaccio intracellulari ed extracellulari e cambiamenti soluto-solvente, i quali portano alla disidratazione e alla rottura delle cellule. L'effetto indiretto deriva, invece, dalla lesione vascolare che provoca ipossia ischemica [15].

1.3.5 Ablazione Laser (LA)

L'Ablazione Termica Laser (*Laser Ablation* o LA), è una tecnica basata sull'ipertermia che utilizza un fascio laser, tipicamente veicolato da fibre ottiche, per fornire energia al tessuto. Per via dell'assorbimento della luce, si raggiungono temperature fino a 150 °C, che conducono alla necrosi coagulativa [16]. I metodi di applicazione variano dalle

terapie superficiali (modalità con contatto o senza contatto) a quelle percutanee. In quest'ultimo caso, si parla di *Percutaneous Laser Ablation* (o PLA) [9].

Tale tecnica verrà approfondita in maniera più dettagliata nel Capitolo 2.

1.3.6 Altre tecniche e terapie combinate

Oltre alle tecniche sopracitate, ve ne sono altre meno comuni. Fra queste, vi sono l'iniezione percutanea di etanolo e l'elettroporazione irreversibile.

L'Iniezione Percutanea di Etanolo (*Percutaneous Ethanol Injection* o PEI), che è stata a lungo lo standard per l'ablazione. È un trattamento ben tollerato, a basso costo e considerevolmente sicuro [15].

L'Elettroporazione Irreversibile (*IRreversible Electroporation* o IRE), invece, è un trattamento di ablazione non termica che, attraverso degli elettrodi, produce brevi impulsi elettrici ad alta tensione (più di 640 V/cm per 70–100 μ sec) al fine di indurre la morte cellulare per apoptosi (vengono creati pori irreversibili nelle membrane cellulari) [9, 15].

Prima di parlare della combinazione di tecniche, è opportuno soffermarsi sulla terminologia. Si definiscono “terapie adiuvanti”, quelle somministrate in concomitanza con l'ablazione per potenziarne gli effetti. Le “terapie simultanee”, invece, includono gli agenti che provocano effetti antitumorali e vengono utilizzate allo stesso tempo dell'ablazione (o in vicinanza), ma non interagiscono con essa o non sono somministrate con l'intenzione di potenziarne gli effetti (ad esempio, radioterapia, chemioterapia, etc.). Infine, si definiscono “terapie combinate” i trattamenti che, pur essendo indipendenti, vengono usati insieme (vicini spazialmente e temporalmente) con il preciso intento di indurre un effetto sinergico [9].

Lo scopo delle terapie interventistiche combinate è esaltare i pregi degli schemi terapeutici, superare le loro carenze e ottenere risultati impossibili da ottenere usando ogni tecnica singolarmente. In questo modo, è possibile aumentare l'efficienza terapeutica, diminuendo effetti collaterali e complicazioni [4].

A tal proposito, è utile introdurre la Chemioembolizzazione Arteriosa Transcatetere (*Trans-Arterial Chemioembolization* o TACE) una procedura in cui vengono somministrati farmaci chemioterapici direttamente all'interno del tumore, per mezzo di un catetere inserito nell'arteria che nutre le cellule cancerose. Tale tecnica garantisce una concentrazione superiore del farmaco, il quale può rimanere a contatto con il bersaglio per un tempo maggiore.

A questo punto, dato che RFA e MWA sono considerati poco efficaci per tumori di grandi dimensioni, mentre la TACE è considerata un metodo palliativo e non curativo, ma non ha limiti dimensionali, la combinazione di queste tecniche è stata pensata per migliorare gli esiti terapeutici. Effettivamente, gli studi hanno dimostrato che la TACE in combinazione con l'RFA ha portato ad un aumento della sopravvivenza media e ad un incremento delle lesioni trattate dal momento che la TACE può bloccare il flusso

sanguigno arterioso e, quindi, attenuare l'effetto di raffreddamento che introduce la perfusione ematica.

Allo stesso modo, la combinazione di TACE e MWA migliora sia l'efficacia del trattamento a livello di necrosi tumorale completa, sia la sopravvivenza totale [2].

La TACE viene combinata pure con altre tecniche, come HIFU, crioablazione e LA. In quest'ultimo caso, la letteratura ha dimostrato che le due terapie insieme sono particolarmente indicate per il trattamento di tumori multipli o di dimensioni maggiori, in termini di incremento della sopravvivenza e di efficacia della necrosi cancerosa [4].

Dopodiché, estremamente importanti per le tecniche di ablazione sono i sistemi di guida con immagini (*Image-Guided*). Questi si riferiscono alle procedure di *imaging* che vengono utilizzate durante i trattamenti e prevedono cinque passi: pianificazione, *targeting*, monitoraggio, modifica intraprocedurale e valutazione della risposta al trattamento. Il primo *step* viene effettuato prima della procedura e l'ultimo dopo che è stata completata, mentre gli altri tre vengono eseguiti durante il trattamento [9].

L'imaging ha un duplice ruolo: consente il monitoraggio della necrosi al momento del trattamento e l'individuazione di residui dopo la terapia. Vengono adoperate varie modalità, tra cui Ecografia (*UltraSonography* o US), Risonanza Magnetica (*Magnetic Resonance Imaging* o MRI) e Tomografia Computerizzata (*Computer Tomography* o CT).

L'ecografia è ampiamente utilizzata per la sua disponibilità, semplicità ed economicità. Quando i tessuti vengono riscaldati, le perdite d'acqua li rendono iper-ecogeni. I cambiamenti ecografici sono meno evidenti nei sistemi che minimizzano la carbonizzazione. Gli artefatti, inoltre, possono causare facilmente problemi di distinzione fra danni reversibili e irreversibili. Per quanto riguarda il *follow-up*, l'uso di questa tecnica è limitato, ma i recenti sviluppi del Color Doppler rendono quest'ultimo efficace per tumori ipervascolari.

La CT in tempo reale può essere imprecisa nel rilevare i primi segni di lesione tissutale. Tuttavia, dopo un po' di tempo, il contrasto con le cellule adiacenti migliora e la necrosi viene facilmente identificata come tessuto non perfuso rispetto alle vicinanze.

La risonanza magnetica in tempo reale è il metodo di valutazione più accurato, ma è limitata dai costi operativi e dalla mancanza di disponibilità. In genere, l'MRI viene utilizzata non per la localizzazione del tumore, bensì per il monitoraggio del trattamento. In particolare, rileva le fluttuazioni degli ioni idrogeno che derivano dai cambiamenti termici, con elevata risoluzione spaziale e della temperatura. La risonanza magnetica è anche adatta per rivelare tumori residui e ricorrenti [17].

1.4 Vantaggi, limiti e confronti

La resezione chirurgica è l'opzione di trattamento standard per molti tipi di tumore, ma a volte non è indicato per determinati tipi di pazienti e situazioni. Di seguito, viene

preso ad esempio il cancro al fegato.

L'HCC allo stadio iniziale viene affrontato di norma con interventi chirurgici per i pazienti che non presentano cirrosi o sintomi di ipertensione portale. La sopravvivenza è soddisfacente e vi sono bassi tassi di recidività e mortalità postoperatoria. Ciononostante, la resezione chirurgica aumenta il rischio di decompressione epatica per i pazienti cirrotici, i quali sono quelli che manifestano più spesso il carcinoma epatocellulare. Altresì, non è adatta per tumori estesi o multipli, metastasi extraepatiche, invasione vascolare precoce e comorbilità [4, 15].

Il trapianto di fegato può essere scelto per un HCC monofocale di diametro inferiore a 5 cm e in per determinati casi di HCC plurifocale, ma può essere limitato dalla disponibilità di organi di donatori e, quindi, da un lungo tempo di attesa [4].

A causa della relativa natura refrattaria dell'HCC alla chemioterapia, quest'ultima non è raccomandata per questo tipo di tumore. La radioterapia, al contrario, può essere utilizzata come opzione di trattamento per l'HCC diffuso, però, spesso causa patologie epatiche indotte dalle radiazioni a causa della bassa tolleranza del fegato a questo tipo di irraggiamento.

La radioembolizzazione è una potenziale opzione terapeutica a basso rischio per l'HCC e le metastasi epatiche. Durante la procedura, si usano delle microsferiche caricate con dei radioisotopi: esse vengono introdotte per via percutanea attraverso un catetere nei vasi bersaglio e scaricano radiazioni localmente con la minima esposizione ai tessuti sani circostanti [2].

Per quanto riguarda la PEI, la sopravvivenza non è molto elevata: il suo utilizzo, dunque è consigliato per i pazienti in cui non sono applicabili altre tecniche (e.g. RFA), a causa di reflussi biliari, adesione del tumore con il tratto gastrointestinale o altri motivi.

L'IRE è un'opzione valida per i tumori prossimi alla vena porta o ad altre zone rischiose per le ablazioni termiche, poiché preserva in maniera ottimale vasi sanguigni e dotti biliari. Nonostante ciò, risulta più invasiva perché è necessaria l'anestesia generale con blocco muscolare [15].

La TACE riduce la tossicità sistemica e aumenta gli effetti locali, ma sono stati dimostrati risultati negativi in relazione alla funzione epatica. Inoltre, l'uso è limitato dalla mancanza di agenti affidabili quando il tumore è di natura infiltrativa o ipovascolare [4]. Viene, quindi, prevista per i pazienti con HCC asintomatico e senza metastasi extraepatiche. La TACE è suggerita anche per affrontare le fasi intermedie del tumore [2].

La HIFU permette grande flessibilità nella regolazione di forma e dimensione dei punti focali. Questa tecnica, però, può avere complicazioni legate alle lievi bruciature della pelle dei pazienti, anche a causa dell'alta riflessione acustica delle ossa e delle loro proprietà di attenuazione. Perciò, è consigliato un uso contemporaneo di sistemi approfonditi di monitoraggio e mappatura termica [13].

La crioablazione è ritenuta inferiore rispetto all'RFA dal punto di vista delle complicazioni e della recidività del tumore, ma non vi sono differenze significative sul tasso di mortalità. Altresì, la progressione locale del tumore risultata minore con questo tipo di trattamento [15].

L'RFA, di cui sono state ampiamente dimostrate efficacia e sicurezza, è la tecnica di ablazione termica più consolidata fra quelle disponibili. I tassi di sopravvivenza sono elevati e le complicazioni sono molto basse [16]. Il tasso di recidività è superiore alla resezione [2], ma l'RFA ha un costo minore, è meno invasiva e permette una degenza ospedaliera più breve [18]. È indicata per pazienti non operabili chirurgicamente con HCC in fase iniziale produce risultati ottimali contro metastasi inferiori a 3 cm e lesioni ricorrenti. RFA di HCC minori di 3 cm è efficace nel 90% dei casi (in termini di ablazione completa) e nel 50-70% con tumori di 3-5 cm (sopra i 5 cm, i risultati risultano scarsi). Per quanto concerne i limiti, lesioni di grandi dimensioni richiedono più ablazioni sovrapposte e ciò può essere una controindicazione. In aggiunta, tumori molto vicini ai grandi vasi sanguigni possono essere trattati in modo incompleto per colpa dell'effetto dissipatore di calore causato dal flusso ematico più freddo [16].

L'MWA consente alle onde di propagarsi anche attraverso tessuti con bassa conduttività elettrica, alta impedenza o bassa conducibilità termica, come tessuti carbonizzati o essiccati. È meno sensibile all'effetto dissipatore di calore e può generare temperature molto elevate all'interno della lesione in pochissimo tempo, migliorando potenzialmente l'efficacia del trattamento e ottenendo volumi di ablazione maggiori. Inoltre, aggiungere un sistema di raffreddamento attorno all'antenna permette di diminuire il riscaldamento del cavo, incrementando così la quantità di energia che può essere emessa. Per queste ragioni, tale tecnica è risultata efficace nella coagulazione di aree più grandi rispetto all'RFA (anche in tempi minori) ed è, quindi, possibile il suo uso nel trattamento di tumori maggiori di 3 cm (fino a 5-8 cm) e di noduli vicini ai grandi vasi. I tassi di mortalità e complicazioni sono simili all'RFA, ma in confronto a quest'ultima, l'energia della MWA è più difficile da distribuire a causa della grandezza dei cavi che trasportano le microonde e risultano ingombranti. D'altro canto, la capacità di produrre una maggiore elevazione della temperatura può indurre dei danni nei tessuti adiacenti. Infine, l'MWA è più costosa di RFA e LA [16, 2].

L'Ablazione Laser è considerata adeguata per i pazienti con carcinoma epatocellulare ad uno stadio precoce e per metastasi epatiche allo stadio terminale. Ha il vantaggio di eliminare sia il tumore, sia la regione cirrotica che è causa di un'ulteriore carcinogenesi. È indicata per il trattamento di noduli singoli inferiori a 5 cm e di noduli multipli (fino a tre) con dimensioni minori di 3 cm, oppure in presenza di diffusione extraepatica e di invasione macrovascolare.

Risultano, inoltre, una bassa recidività e un alto tasso di sopravvivenza [2]. In particolare, in alcuni studi [19, 20], sono state dimostrate la medesima sicurezza e la stessa efficacia dell'RFA, con tempi di applicazione più brevi. I tassi di risposta

completi variano dall'82% al 97%, il tasso di mortalità è inferiore all'1% e quello di complicazioni è dello 0,1-3,5%.

I limiti più rilevanti riguardano il posizionamento corretto della fibra ottica (soprattutto quando ne viene adoperata più di una), che deve essere effettuato da personale altamente qualificato, e l'effetto di dissipazione del calore da parte del sangue.

Al contrario, il vantaggio principale dell'LA riguarda proprio l'uso di aghi molto fini per inserire le fibre nella lesione. Per questo motivo, si tratta di una tecnica molto sicura per il trattamento di noduli in posizioni difficili. Inoltre, la possibilità di usare più fibre consente di agire su lesioni di dimensioni differenti anche nella stessa sessione di intervento. È considerata, infine, la tecnica ablativa più economica [16].

In generale, la scelta della tecnica da utilizzare va ponderata sulla base delle caratteristiche del tumore. Soffermandosi sui principali trattamenti di ablazione ipertermica (RFA, MWA e LA), risulta che:

- tutte e tre le tecniche sono efficaci per noduli di dimensioni pari o inferiori a 2 cm;
- RFA e LA sono più economiche della MWA;
- MWA deve essere preferito se il tumore è vicino a grandi vasi (poiché risente meno dell'effetto dissipatore di calore);
- un singolo HCC di 2-3 cm può essere trattato da LA o RFA, anche se sono necessarie più fibre o più applicazioni, rispettivamente;
- metastasi di 2-3 cm possono essere ablate da MWA, dal momento che è richiesto un maggiore margine ablativo di sicurezza;
- HCC e metastasi di dimensioni superiori a 3 cm, vanno trattati con MWA;
- LA è consigliata per posizioni difficili o rischiose, raggiungibili grazie alle fibre molto sottili;
- lesioni multiple (con un massimo di 2,5-3 cm di diametro), specialmente se di dimensioni variabili, dovrebbero essere ablate preferibilmente con LA, poiché l'area di ablazione può essere diversificata in base alla dimensione della lesione (utilizzando da una a quattro fibre), al fine di preservare più tessuto sano possibile).

Alla luce delle analisi precedenti, le tecniche di ablazione risultano efficaci, minimamente invasive e con ampi margini di miglioramento, ottenibili grazie al progresso tecnologico [16].

Capitolo 2

Laser per applicazioni biomedicali

2.1 Cenni sui Laser

Il Laser (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) è una sorgente di radiazione elettromagnetica coerente.

I processi di interazione fra atomo e campo elettromagnetico che regolano il funzionamento dei laser sono:

- *emissione spontanea*;
- *assorbimento*;
- *emissione stimolata*.

Inoltre, le principali parti costituenti di un laser sono:

- il mezzo attivo, che permette l'amplificazione della luce;
- la cavità risonante, dentro la quale si verifica il meccanismo di moltiplicazione a catena dei fotoni;
- il sistema di pompaggio ottico, grazie a cui è possibile che avvenga l'*inversione di popolazione*.

I valori per i quali si ottiene quest'ultima rappresentano la soglia oltre cui comincia il funzionamento del laser [21].

Il mezzo attivo è l'elemento che determina la lunghezza d'onda del sistema. Esso viene racchiuso fra due specchi paralleli, uno dei quali è parzialmente riflettente e parzialmente trasmittente (in modo da consentire al fascio laser di essere emesso fuori da questa cavità risonante).

Una sorgente elettrica eccita il mezzo attivo e ciò dà vita ad un serie di processi di emissione spontanea e assorbimento di fotoni. Normalmente, il numero di fotoni emessi è inferiore alla quantità di quelli assorbiti e, così, il numero di atomi nel livello energetico fondamentale è superiore a quello del livello eccitato. Per avere amplificazione, occorre che il livello eccitato sia più popolato di quello fondamentale e per questo serve un meccanismo di trasferimento energetico chiamato sistema di pompaggio (con una struttura a più di due livelli energetici). Tale cambiamento viene chiamato "inversione di popolazione": in questo modo, quando il raggio di luce incontra tale tipo di strut-

tura, il fascio viene amplificato. Ciò è possibile dato che i fotoni creati risultano in numero maggiore di quelli assorbiti, grazie all'aggiunta dell'emissione stimolata.

Superata una certa soglia, nota come "soglia laser" (ovvero il valore di corrente e il conseguente numero di atomi per cui si verifica l'inversione di popolazione), i fotoni vengono emessi attraverso lo specchio a riflessione parziale sotto forma di fascio di luce laser coerente e collimato. [22]

2.2 Interazione radiazione-materia

Un raggio di luce monocromatico si propaga nel vuoto senza alcun cambiamento nella sua intensità o stato di polarizzazione. Al contrario, quando interagisce con un mezzo, possono avvenire diversi fenomeni, fra cui assorbimento o emissione di fotoni, *scattering* e fluorescenza. In particolare:

- si verifica l'*assorbimento* se le particelle convertono parte dell'energia contenuta nel raggio in altre forme di energia (ad esempio calore);
- se parte dell'energia incidente viene estratta e dispersa in tutte le direzioni alla frequenza del raggio incidente, si parla di *scattering elastico* (*scattering anelastico* se la frequenza è differente da quella incidente).

Come risultato dell'assorbimento e della dispersione, l'energia del raggio incidente viene ridotta di una quantità pari alla somma dell'energia assorbita e dispersa. Questa riduzione si chiama "estinzione". Inoltre, se la temperatura assoluta della particella non è uguale a zero, allora vengono anche emesse radiazioni in tutte le direzioni e a tutte le frequenze, e la distribuzione in frequenza dipende dalla temperatura. Questo fenomeno prende il nome di *emissione termica* [23].

2.2.1 Scattering

Le applicazioni medicali sfruttano, dunque, l'abilità della luce di penetrare i tessuti e depositare energia grazie alle loro proprietà ottiche. Queste sono descritte in termini di: coefficiente di assorbimento, μ_A (m^{-1}); coefficiente di *scattering* o coefficiente di dispersione μ_S (m^{-1}); indice di rifrazione reale del tessuto n ; funzione di *scattering* $p(\theta, \psi)$ (sr^{-1}), dove θ è l'angolo di deflessione della dispersione e ψ è l'angolo azimutale di dispersione. È appropriato usare $p(\theta, \psi)$ quando si ha a che fare solamente con uno o pochi eventi di diffusione. Nei tessuti più spessi, invece, dove si verificano *scattering* multipli e dove le strutture di dispersione nel tessuto sono orientate casualmente, la dipendenza dallo *scattering* è mediata e quindi ignorata, e un parametro medio chiamato anisotropia, $g = \cos \theta$, è legato alla deflessione angolare di un fotone in seguito alla diffusione. Per questo motivo, si introduce il coefficiente di *scattering* ridotto (m^{-1}):

$$\mu'_S = \mu_S(1 - g), \quad (2.1)$$

dove g è compreso tra -1 e 1 (0 equivale ad uno *scattering* isotropico, mentre valori vicini agli estremi indicano una forte dispersione).

Lo *scattering* ottico può essere generato da particelle che hanno un indice di rifrazione diverso dal mezzo circostante o da un mezzo con indice di rifrazione continuo ma fluttuante. I termini "*scattering* di Rayleigh" e "*scattering* di Mie" sono comunemente usati nel campo dell'ottica biomedica: lo *scattering* di Mie fa riferimento a particelle sferiche di qualunque dimensione, mentre lo *scattering* di Rayleigh si riferisce allo *scattering* di particelle o fluttuazioni di densità di massa molto più piccole della lunghezza d'onda della luce [24].

Per quanto riguarda lo *scattering* di Rayleigh, l'intensità del fascio diffuso I è proporzionale alla lunghezza d'onda λ del raggio incidente:

$$I \propto \frac{I}{\lambda^4} . \quad (2.2)$$

2.2.2 Assorbimento

Dato un fascio di luce che attraversa un mezzo, l'efficacia del materiale nel trasmettere energia radiante è descritta dalla legge di Lambert-Beer:

$$A = \epsilon Lc , \quad (2.3)$$

dove A è l'assorbanza, ϵ il coefficiente di assorbimento molare (m^2/mol), L il cammino ottico (m) e c la concentrazione molare della specie attenuante (mol/m^3). Definendo l'assorbanza come:

$$A = -\log(T) , \quad (2.4)$$

dove T è la trasmittanza, si può scrivere una formula più generale della legge di Lambert-Beer:

$$T = e^{-\int_0^L \mu(z) dz} , \quad (2.5)$$

dove il coefficiente di attenuazione μ tiene conto del contributo del coefficiente di assorbimento e di quello di dispersione:

$$\mu = \mu_A + \mu_S . \quad (2.6)$$

In generale, vale:

$$\mu = N \cdot \sigma , \quad (2.7)$$

dove N è la densità atomica ($\text{molecole}/\text{m}^3$) e σ è la sezione d'urto colpita dal raggio incidente (m^2). Definendo T come:

$$T = \frac{I}{I_0} , \quad (2.8)$$

dove I è l'intensità del fascio dopo l'interazione e I_0 è l'intensità del fascio iniziale, se il coefficiente di attenuazione non varia con z , allora la legge di Lambert-Beer può essere espressa come:

$$I = I_0 e^{-\mu L}. \quad (2.9)$$

Tuttavia, questa legge approssima in maniera adeguata la realtà quando $\mu_A > \mu_S$, quindi quando l'assorbimento prevale sullo *scattering*.

Il principio dell'assorbimento si basa sull'effetto fotoelettrico, il quale avviene quando un fotone interagisce con un elettrone ed ha l'energia minima necessaria per rompere il legame che tiene legato l'elettrone al livello energetico. Tale energia dipende dalla lunghezza d'onda λ del fotone:

$$\Delta E = h\nu = h \frac{c}{\lambda}, \quad (2.10)$$

dove h è la costante di Planck ($6,27 \times 10^{-34}$ J·s), ν la frequenza d'onda (1/s) e c la velocità della luce (3×10^8 m/s). Gli elettroni assorbono, quindi, l'energia della luce e la trasformano in movimenti vibrazionali. L'interazione con gli atomi vicini porta alla conversione in energia termica [25].

2.2.3 Cromofori e curve di assorbimento

Le proprietà di assorbimento ottico dei tessuti, quindi, sono governate dalle strutture elettroniche, vibrazionali e rotazionali delle biomolecole costituenti. Tipicamente, in campo biomedico, il coefficiente di assorbimento viene usato per esprimere le proprietà di assorbimento ottico di un tessuto. A tal proposito, prende il nome di "cromoforo", in senso lato, un atomo (o un gruppo di atomi) di un'entità molecolare che assorbe energia elettromagnetica. In particolare, le molecole biologiche principali visibili nello spettro di assorbimento (Figura 2.1) sono proteine, DNA, melanina, emoglobina e acqua, le cui attività ottiche variano con le lunghezze d'onda.

Nella regione della radiazione ultravioletta (UV), ovvero da 180 nm a 400 nm, i cromofori dominanti sono proteine, DNA e melanina.

Nell'intervallo della radiazione visibile ($\lambda=400-780$ nm), le proprietà di assorbimento ottico sono dominate da melanina ed emoglobina (ossigenata, HbO₂, e deossigenata, Hb).

Per quanto riguarda la regione spettrale infrarossa (IR), quest'ultima viene comunemente divisa in (Figura 2.2):

- vicino infrarosso (*Near-infrared* o NIR), da 0,78 μm a 1,4 μm ;
- onda corta (*Short-wavelength infrared* o SWIR), da 1,4 μm a 3 μm ;
- onda media (*Mid-wavelength infrared* o MWIR), oppure infrarossi intermedi (IIR), da 3 μm a 8 μm ;
- onda lunga (*Long-wavelength infrared* o LWIR), da 8 μm a 15 μm ;
- lontano infrarosso (*Far-infrared* o FIR), da 15 μm a 1000 μm .

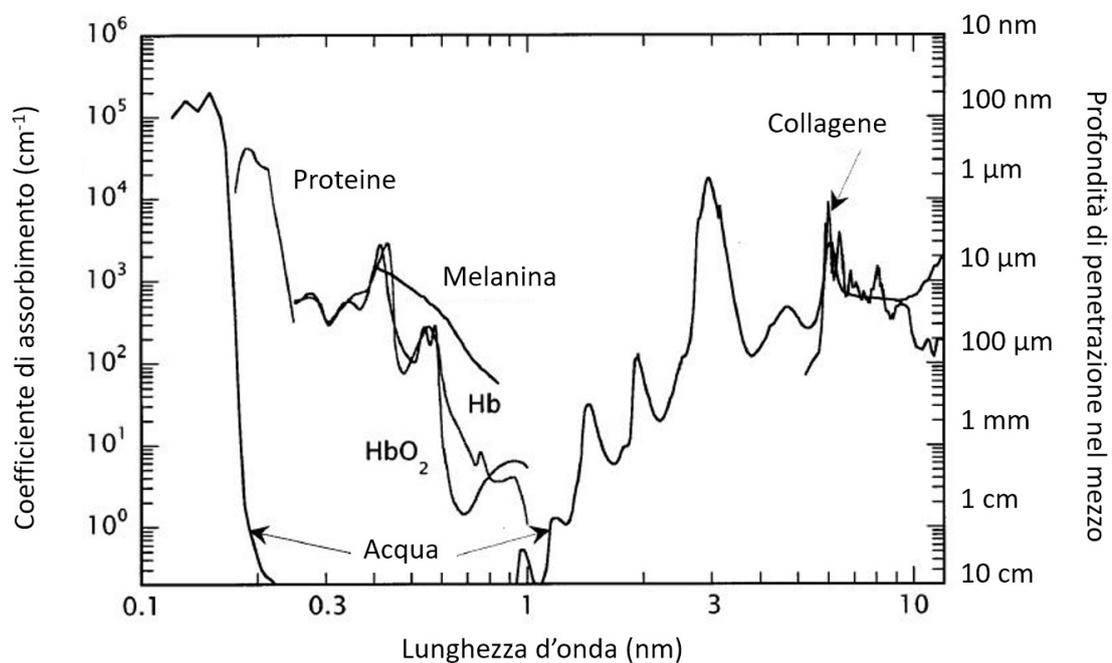


Figura 2.1: Curve di assorbimento delle principali molecole biologiche, in funzione della lunghezza d'onda [26]. Sono riportate, inoltre, i corrispondenti coefficienti di assorbimento e le relative profondità di penetrazione nel mezzo.

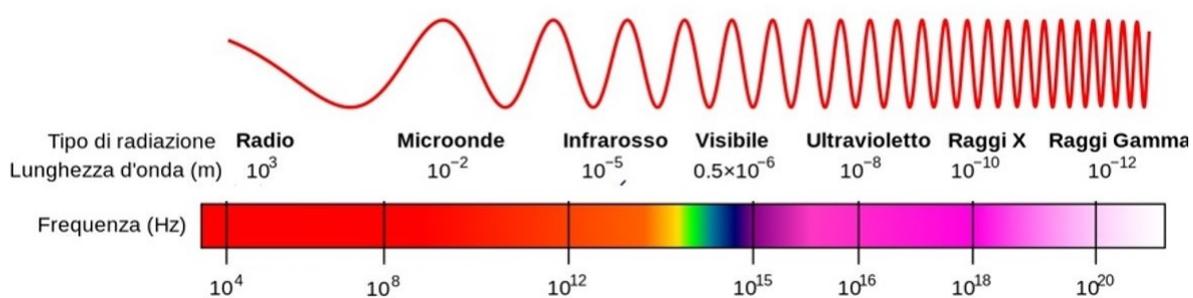


Figura 2.2: Lunghezze d'onda dello spettro elettromagnetico [27].

Nell'infrarosso contribuiscono in maniera fondamentale l'emoglobina (significativo il suo assorbimento nei tessuti vascolarizzati), l'acqua e le proteine. Se l'emoglobina contribuisce agli inizi dello spettro IR, al contrario l'acqua è il più importante cromoforo nell'infrarosso e inizia a contribuire dai 900 nm. Più precisamente, i propri picchi si trovano a 0,96, 1,44, 1,95, 2,94, 4,68, e 6,1 μm : l'assorbimento è inizialmente debole nel vicino infrarosso e cresce con la lunghezza d'onda [26].

2.2.4 Processi di interazione fra laser e tessuti

A seconda della lunghezza d'onda, della densità di potenza (potenza per unità di superficie) e delle caratteristiche temporali (tempi di esposizione in modalità continua o pulsata e, nel secondo caso, durata degli impulsi), le interazioni laser-tessuto possono essere suddivise in cinque categorie principali [21]:

- *effetto fotochimico*, nel quale si eccita selettivamente un cromoforo, con densità di potenza media molto bassa, in modo da non innescare danni a livelli tissutale;
- *effetto fotofisico*, in cui si usano lunghezze d'onda specifiche per innescare reazioni chimiche che alterano il substrato biologico;
- *effetto fototermico*, dovuto alla conversione dell'energia assorbita in calore e regolato in termini di potenza assorbita per unità di volume;
- *effetto fotomeccanico*, ottenuto focalizzando impulsi ultra-corti con potenza di picco elevata su volumi molto piccoli, per indurre un fenomeno di rottura che genera un'onda d'urto di tipo meccanico.
- *effetto fotoablativo*, caratterizzato dalla fotodecomposizione dei tessuti nella zona irradiata senza effetti termici sui tessuti circostanti.

Queste interazioni sono riassunte nella Figura 2.3.

2.2.5 Temperatura e calore

Nell'ablazione, assume un'importanza primaria l'effetto provocato dall'energia termica sui tessuti. Supponendo che, nell'LA, la luce subisca delle perdite trascurabili quando viene guidata lungo la fibra ottica, non appena incontra il tessuto biologico si verifica l'assorbimento. Questo si traduce nella generazione di calore all'interno del tessuto e in un conseguente aumento della temperatura nei dintorni.

A partire dall'equazione di Fourier, la conduzione del calore è regolata dalla seguente equazione:

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + Q_{laser} , \quad (2.11)$$

dove T è la temperatura locale del tessuto (K), ρ la densità di massa (kg/m^3), c_p il calore specifico per unità di massa ($\text{J}/\text{K}/\text{kg}$), k la conducibilità termica ($\text{W}/\text{m}/\text{K}$) e Q_{laser} il flusso di energia della sorgente per unità di volume (W/m^3), che tiene conto dell'assorbimento della radiazione nel mezzo [28]. Questa legge è una versione semplificata della *BioHeat Transfer Equation* di Pennes (PBHTE) [29], che include l'effetto

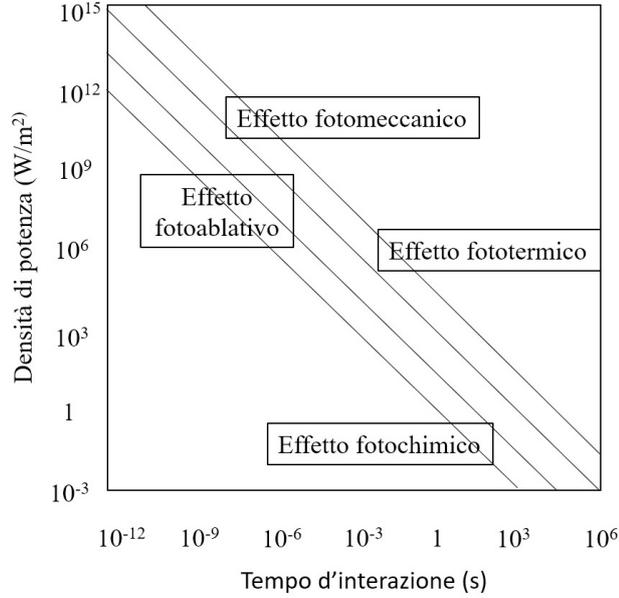


Figura 2.3: Effetti di interazione fra laser e tessuti al variare della densità di potenza (W/m^2) e del tempo di esposizione (s).

del metabolismo e l'azione di perfusione di vene e arterie:

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = k \nabla^2 T + Q_{laser} + \omega_b c_b \rho_b (T - T_b) + Q_m, \quad (2.12)$$

dove ρ_b , c_b , ω_b e T_b sono, rispettivamente, la densità di massa (kg/m^3), il calore specifico per unità di massa ($\text{J}/\text{K}/\text{kg}$), la velocità di perfusione ($1/\text{s}$) e la temperatura media del sangue (K). Q_m modella la fonte di calore dovuta ai processi metabolici.

Il tasso di calore metabolico è generalmente considerato trascurabile, mentre la perfusione del sangue influenza profondamente il trattamento e, ad esempio, impone una netta distinzione fra un campione *in-vivo* ed uno *ex-vivo*: infatti, se nel secondo il calore metabolico è assente (e ciò non è di particolare rilevanza rispetto al primo), nel campione *ex-vivo* non è, altresì, presente la perfusione ematica, che costituisce un fenomeno di dissipazione di calore per convezione negli organi *in-vivo*, quindi un raffreddamento della zona di trattamento e una distorsione nelle distribuzioni di energia termica [8, 28].

Temperature elevate, quindi, influenzano le cellule in vari modi, ma il mezzo principale di morte cellulare durante l'ablazione termica è la necrosi coagulativa acuta. Temperature fino a 41°C causano la dilatazione dei vasi sanguigni, aumentano la perfusione del sangue e innescano una risposta di *shock* termico che mira a proteggere la cellula da lesioni termiche e a riparare eventuali danni subiti. Queste temperature hanno scarso effetto a lungo termine anche se mantenute per ore. Giungendo oltre i 45°C , iniziano a verificarsi danni irreversibili. La risposta allo *shock* termico è intensificata ed esposizioni fino a 10 minuti portano alla necrosi di un numero significativo di cellule. Quelle che si riprendono possono presentare una maggiore tolleranza a tem-

Tabella 2.1: Effetti della temperatura sui tessuti biologici.

Temperatura (°C)	Effetto
40-45	Danno cellulare reversibile: cambiamento conformazione cellule
50	Riduzione attività enzimi
60	Coagulazione, denaturazione delle proteine
80	Scioglimento collagene
100	Formazione vacuoli extracellulari
> 100	Vaporizzazione dell'acqua, rottura vacuoli extracellulari
> 300	Carbonizzazione

perature elevate. Fra i 46 °C e i 52 °C, si riduce il tempo necessario per raggiungere la morte cellulare e si hanno pure principi di trombosi microvascolare, ischemia e ipossia. A questo punto, viene meno l'apporto di nutrienti delle cellule, il che conduce ad una necrosi ritardata. Temperature superiori a 60 °C causano una rapida denaturazione delle proteine e fondono la membrana plasmatica che consente alle cellule di sopravvivere. Ulteriori aumenti di temperatura sono associati a cambiamenti fisici come vaporizzazione dell'acqua, essiccazione e carbonizzazione [6].

In particolare, la vaporizzazione (che deriva dall'evaporazione dell'acqua dei tessuti) avviene fra 100 e 300 °C, mentre la carbonizzazione e la generazione di fumo si verificano a 300-1000 °C [17].

Questi cambiamenti nelle proprietà fisiche non aumentano direttamente la morte cellulare, ma influenzano l'effetto dell'erogazione di energia del dispositivo di ablazione. In particolare, la vaporizzazione dell'acqua e la carbonizzazione dei tessuti provocano una diminuzione precipitosa nella conduttività, nella permittività complessa e nella trasmissione ottica. Quest'ultimo caso inibisce irreversibilmente la penetrazione della luce laser [6].

La Tabella 2.1 riassume gli effetti principali della temperatura sui tessuti.

2.2.6 Onda Continua (CW) e Onda Pulsata (PW)

Un laser può operare in due modalità: attraverso un'onda continua (*Continuous Wave* o CW) o un'onda pulsata (*Pulsed Wave* o PW), nella quale il raggio viene, in maniera alternata, acceso per un certo periodo t_{ON} e spento per un periodo t_{OFF} . Questi tempi sono regolabili scegliendo frequenza e duty cycle opportuni. La scelta della modalità di *delivery* si traduce in effetti differenti sui tessuti, soprattutto in termini di temperature raggiunte e conseguenti danni termici.

Nei laser ad emissione continua viene consentito al calore di diffondersi nei tessuti circostanti, permettendo di ottenere aree di ablazione maggiori. Nonostante ciò, questo

può rivelarsi uno svantaggio per applicazioni in cui l'obiettivo è quello di riscaldare selettivamente una regione desiderata, riducendo al minimo i danni termici collaterali. Perciò, laser pulsati vengono utilizzati per riscaldare e per ablate o coagulare con precisione i tessuti. Ad esempio, laser IR come Er:YAG ($\text{Er:Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$) e CO_2 emettono a lunghezze d'onda (rispettivamente 2940 nm e 10600 nm) che sono fortemente assorbite dai tessuti e hanno brevi durate degli impulsi, in modo da limitare la diffusione del calore intorno alla zona irradiata [30].

Prendendo in esame la regione soggetta all'irraggiamento, a parità di potenza media e durata del tempo di esposizione, l'aumento di temperatura in modalità pulsata è superiore a quello in modalità continua nelle fasi iniziali dell'irradiazione. L'incremento termico dovuto alla PW e quello dovuto alla CW convergono all'aumentare del tempo di irradiazione [31, 32].

Diverso il discorso, invece, per i tessuti adiacenti. Durante un'emissione continua, la temperatura raggiunge rapidamente una distribuzione approssimativamente stazionaria. L'aumento di temperatura indotto dal laser al di fuori della sorgente diminuisce con l'inverso della distanza dalla fonte. Al contrario, un breve impulso di riscaldamento induce un profilo di temperatura gaussiano che diminuisce drasticamente con la distanza. Considerando, quindi, la stessa temperatura massima ottenuta con entrambe le modalità sul punto di *delivery* del fascio ottico, la temperatura più elevata raggiungibile a qualsiasi distanza diversa da quel punto dovrebbe essere inferiore per PW rispetto a CW [33].

A sostegno di tali ipotesi, in letteratura esistono degli studi che confrontano l'applicazione di un'onda continua e di una modulata ad impulsi. A parità di energia rilasciata (stessa potenza di picco ma tempi di esposizione più lunghi per la PW), la CW produce aree di ablazione maggiori. Inoltre, aumentando la potenza, la modalità continua produce maggiori incrementi dell'area ablata rispetto alla modalità pulsata. Ciò può essere spiegato dal fatto che l'esposizione continua alle radiazioni laser fa sì che il tessuto si riscaldi rapidamente, con conseguente possibilità di raggiungere la soglia di vaporizzazione. Pertanto, l'acqua viene rimossa velocemente e predomina l'ablazione dei tessuti; più energia laser viene consumata nel processo ablativo, maggiore è l'efficienza di ablazione. In modalità pulsata, il tessuto viene riscaldato a una velocità inferiore e, durante il periodo di spegnimento, ha il tempo di raffreddarsi e condurre il calore ai tessuti vicini, quindi si ha una diminuzione dell'energia laser consumata nel processo ablativo: perciò, si riducono le aree ablate e, dunque, l'efficienza di ablazione. Difatti, paragonando CW e PW, entrambe le modalità producono temperature più elevate all'aumentare della potenza ottica del laser, ma la prima conduce ad un riscaldamento maggiore nei tessuti vicini alla regione irradiata [34].

Per dare una spiegazione scientifica a questi fenomeni, è utile introdurre il tempo di rilassamento termico (τ_r) di una regione riscaldata del tessuto, ovvero il tempo necessario affinché l'aumento di temperatura di picco (ΔT_{peak}) diminuisca del 37%

rispetto all'incremento totale. Si può definire τ_r (s) come:

$$\tau_r = \frac{\delta^2}{4\alpha}, \quad (2.13)$$

dove δ è generalmente la profondità di penetrazione (m) e α è la diffusività termica (m^2/s). Una convinzione comune è che la durata t_{ON} dell'impulso debba essere inferiore al τ_r della regione irradiata, per fare in modo che il danno termico sia ridotto al minimo. Tuttavia, per le procedure in cui si prevedono alte temperature di picco, il valore di ΔT_{peak} può essere ancora sufficientemente ampio da provocare danni termici anche dopo il t_{OFF} . Inoltre, se un altro impulso laser viene applicato al tessuto nello stesso punto, gli effetti termici possono essere più gravi a causa degli effetti di sovrapposizione della temperatura. In aggiunta, le proprietà ottiche e termiche dei tessuti possono cambiare durante l'impulso laser e per impulsi consecutivi, a causa dell'evaporazione e della denaturazione delle cellule, provocando un cambiamento di τ_r . In ogni caso, il completo rilassamento termico dei tessuti per tornare alla temperatura di partenza, in generale, è un processo relativamente lento [35].

Delle simulazioni riguardanti il comportamento termico del tessuto biologico, in seguito all'interazione con un fascio laser, verranno presentati nel Paragrafo 4.2, dove saranno utilizzate diverse combinazioni di potenza applicata, modalità di operazione e tempo di esposizione.

2.3 Storia dell'Ablazione Laser

Nel 1960, il fisico americano Theodore Harold Maiman realizzò il primo laser artigianale con il cristallo di rubino, sviluppando la teoria di Albrt Einstein sull'emissione stimolata delle radiazioni. Nel 1962, i laser trovarono la prima applicazione pratica nella chirurgia retinica e, presto, vennero usati anche per esperimenti su tumori animali. Nel 1964, Goldman e Wilson distrussero un epiteloma baso-cellulare su persone con laser al rubino, mentre Minton utilizzò un laser pulsato al neodimio su vari tipi di tumori. Successivamente, il laser CO_2 fu il primo usato in gastroenterologia e contro il sanguinamento gastrointestinale. Negli anni '70, venne dimostrata l'efficacia del laser Argon e del laser Nd:YAG e, in seguito, questultimo fu anche utilizzato contro l'ostruzione di bronchi, trachea ed esofago (anni '80).

Nel 1983 si comincia a parlare di ablazione laser, quando Stephen Bown ottenne una zona di necrosi coagulativa su un paziente con carcinoma al polmone, utilizzando un laser Nd:YAG a 20 W per 10 minuti e inserendo una fibra ottica nella regione di interesse. Nel corso degli anni, questa tecnica ha assunto diverse denominazioni, fra le quali *Interstitial Laser Hyperthermia* (ILH), *Interstitial Laser Phototherapy* (ILP), *Interstitial Laser Ablation* (ILA), *Laser-Induced ThermoTherapy* (LITT), *Interstitial Laser ThermoTherapy* (ILT), *Interstitial Laser Coagulation* (ILC), *Interstitial Laser*

Thermal Ablation (ILTA) e *Laser Thermal Ablation* (LTA) [36].

A tal proposito, un comitato di esperti si è messo a lavoro per uniformare la nomenclatura ed ha concluso che le metodologie sopraelencate possono tutte essere racchiuse sotto il termine “Ablazione Laser (LA)” [9].

2.4 Stato dell’arte

La scelta delle impostazioni del laser è legata agli effetti specifici desiderati durante la procedura. Può essere utilizzato in modalità continua con basse potenze di radiazione e lunghi tempi di trattamento, oppure in modalità pulsata, dove l’energia viene rilasciata in modo intermittente con una serie di impulsi. In questo caso, si utilizzano potenze più elevate [37].

2.4.1 Fibre ottiche

Per guidare la luce, in genere, vengono usate fibre ottiche flessibili con un diametro da 300 a 600 μm . Si possono usare fibre "a punta nuda" (*bare fibres*), che sono una guida d’onda ottica con un’estremità distale da cui viene emessa la luce. Essa fornisce una lesione termica di forma quasi sferica di 12-15 mm di diametro [16].

Sono state introdotte anche fibre a punta di zaffiro per evitare la carbonizzazione attorno alla punta della fibra, al fine di penetrare più profondamente all’interno del tessuto. In seguito, sono stati progettati e validati altri applicatori, come fibre di quarzo interstiziali con punta di diffusione piatta o cilindrica e applicatori zebra. La Termoterapia Interstiziale Laser (LITT) è una forma speciale di tecnica ablativa che utilizza un unico sistema di applicazione laser di potenza raffreddato a soluzione salina per aumentare il volume di necrosi coagulativa, prevenendo la carbonizzazione sulla punta dell’applicatore. Questo permette un raffreddamento affidabile della fibra e un’espansione della zona di necrosi indotta dal laser [37, 38].

Inoltre, è stato proposto l’uso di applicatori a punta raffreddata e di più fibre nude contemporaneamente per ottenere e controllare volumi danneggiati più grandi [37]. A tal proposito, in oncologia vengono inserite nella lesione, attraverso degli aghi, fino a quattro fibre, ognuna delle quali fornisce la radiazione allo stesso momento. Di solito, vengono utilizzate: da una a due fibre per il trattamento di noduli fino a 1,5 cm di diametro; tre fibre per noduli con un diametro di 1,5-2,5 cm; quattro fibre con punte disposte in una configurazione quadrata per il trattamento di noduli con diametro maggiore di 2,5 cm [16]. L’utilizzo di una sorgente multipla, consente di trattare lesioni che vanno da 5-6 mm fino a 4-5 cm di diametro, con un margine di sicurezza accettabile [39].

2.4.2 Utilizzo dei laser in medicina

In medicina, i laser hanno una vasta gamma di applicazioni, fra cui l'oftalmologia, la litotripsia, le procedure dermatologiche e cosmetiche, la diagnosi e il trattamento di vari tumori, etc.

La litotripsia laser è ampiamente utilizzata per la frammentazione dei calcoli. La terapia fotodinamica (*Photodynamic Therapy* o PDT), invece, ha dimostrato di essere efficace per tipi specifici di lesioni del carcinoma polmonare. Altresì, la capacità unica di colpire specifiche strutture e strati di tessuto rende i laser uno strumento utile nella chirurgia estetica e ricostruttiva [22].

Al fine di ottenere effetti differenti, la tipologia di radiazione utilizzata si fonda principalmente sulla scelta della lunghezza d'onda e, dunque, sulle frequenze di assorbimento.

Quando è richiesta una penetrazione profonda, vengono utilizzati laser che emettono luce infrarossa. I laser a diodi, con lunghezze d'onda di 800-980 nm, e l'Nd:YAG (granato di alluminio e ittrio drogato con neodimio, $\text{Nd:Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$), con una lunghezza d'onda di 1064 nm, hanno una profondità di penetrazione che va da 0,1 cm ad un massimo di 10 cm. Il laser KTP:YAG (dove KTP sta per potassio-titanil-fosfato) emette a 532 nm ed è fortemente assorbito dall'emoglobina, ma penetra in profondità nell'acqua. I trattamenti superficiali vengono eseguiti, in genere, con laser CO_2 (10.600 nm), Tm:YAG (2016 nm) e Ho:YAG (2100 nm) con profondità di penetrazione più basse (da circa 10 μm a quasi 1 mm) [37].

Al fine di ottenere vaporizzazione, quindi un effetto simile al taglio, il laser CO_2 è il più utilizzato, perché fortemente assorbito dall'acqua: infatti, tutta l'energia incidente viene assorbita dalle molecole di H_2O dei tessuti fino a una profondità specifica, prevenendo danni più profondi. Il mezzo attivo è il gas anidride carbonica. La messa a fuoco del laser sul bersaglio produce una densità di potenza estremamente elevata con conseguente vaporizzazione istantanea e ablazione del tessuto. La modalità più semplice di utilizzo è l'onda continua, in cui viene emesso il raggio laser e spento dopo un tempo specifico. Ciononostante, vengono utilizzate anche modalità quasi-continue (*Quasi-Continuous Wave* o QCW), per mezzo di brevi impulsi di elevata potenza di picco e intervalli molto lunghi tra ogni impulso. In questo modo, sono possibili incisioni più precise con un minimo accumulo di calore, dal momento che ogni impulso erogato è più breve del tempo necessario per il raffreddamento del bersaglio [22].

Per quanto riguarda l'Nd:YAG, esso è stato utilizzato spesso in oncologia (ad esempio per il trattamento dei tumori al fegato e alla vescica), con potenze da 3 W fino a 50 W, generalmente in modalità continua o pulsata con impulsi di breve durata [37]. Questo tipo di laser produce in gran parte un effetto di *scattering*, riducendo la possibilità di ottenere un fascio stretto e collimato. Di conseguenza, diminuisce la capacità di penetrazione del laser, causando un riscaldamento più lento del tessuto. Tale proprietà rende l'Nd:YAG ideale per l'emostasi e la necrosi tumorale, nonché per numerose

procedure endoscopiche [22].

Il laser Ho:YAG funziona in modalità pulsata ad una lunghezza d'onda di 2100 nm, con potenze di 4-40 W e applicazioni specialmente per il trattamento della vescica [37].

I laser a ioni, come i laser Argon e Krypton, funzionano in modo simile ai laser a gas, tranne per il fatto che ionizzano il mezzo attivo. In questo caso, vengono eccitati gli ioni invece degli atomi. Possono funzionare sia in modalità pulsata sia in modalità continua, con lunghezze d'onda comprese tra 250 e 530 nm [22].

Ultimamente, i diodi laser stanno sostituendo l'Nd:YAG perché sono più compatti, portatili e meno costosi, con lunghezze d'onda che offrono penetrazioni simili a quella ottenuta dai laser Nd:YAG. I laser a diodi sono stati ampiamente impiegati su vari tumori, come quelli alla prostata, al seno, al fegato e alla vescica [37].

In letteratura, è possibile trovare ulteriori applicazioni: ad esempio, utilizzo di diodi laser che emettono a 1470 nm per ablazione endovenosa [40, 41], per il trattamento di cheloidi [42] o della prostata [43]. Infine, si segnalano anche lunghezze d'onda comprese fra 600 e 950 nm per la *Low Level Light Therapy* (*Low Level Laser Therapy* o LLLT), adoperata nell'attenuazione del dolore, nella guarigione di ferite e nella cura di danni cerebrali [44].

La Tabella 2.2 riassume alcuni dei campi di applicazione principali dei laser [22]. La Tabella 2.3 e la Tabella 2.4, invece, raccolgono qualche esempio di parametri utilizzati in letteratura (con particolare attenzione alle lunghezze d'onda prossime a quelle del dispositivo descritto nel Capitolo 3) [37].

2.4.3 Sistemi di controllo

È necessario riportare, a questo punto, gli sforzi recenti che mirano a controllare con elevata precisione il tessuto danneggiato e ad ottenere un trattamento il più selettivo possibile. Si tratta dello sviluppo di strumenti di pianificazione del trattamento ipertermale (*Hyperthermal Treatment Planning* o HTP), del controllo della termometria in tempo reale e dell'uso di nanoparticelle mirate.

Gli strumenti HTP cercano di stabilire le impostazioni che massimizzano la qualità del trattamento termico, modellando l'interazione fra l'energia fornita e il tessuto, al fine di ottenere una previsione della distribuzione della temperatura e, quindi, della quantità di volume di tessuto danneggiato. Le simulazioni possono essere divise in tre fasi principali:

- 1) generazione del modello del paziente (descrizione della geometria e delle proprietà fisiche del tessuto sottoposto al trattamento);
- 2) calcolo della quantità di potenza assorbita dal tessuto (questo richiede la conoscenza delle proprietà ottiche dei tessuti, la lunghezza d'onda del laser e la modalità di emissione dell'applicatore);
- 3) distribuzione della temperatura del tessuto (la previsione accurata può migliorare i risultati del trattamento).

Tabella 2.2: Principali applicazioni dei laser in medicina [22].

Laser	Lunghezza d'onda (nm)	Cromofori d'assorbimento	Campi di applicazione
Rubino	694	Melanina, emoglobina	Dermatologia, rimozione tatuaggi
Nd:YAG	1064	Melanina, emoglobina	Oftalmologia, odontoiatria, fisioterapia, oncologia, chirurgia vascolare
Er:YAG	2940	Acqua	Chirurgia
Diodi	630-980	Melanina, emoglobina, acqua	Oncologia, LLLT, PDT, chirurgia
Argon	350-514	Pigmenti, emoglobina	Chirurgia, PDT, oftalmologia, dermatologia
CO ₂	10600	Acqua	Chirurgia
Pumped-dye	540-690	Melanina, emoglobina	PDT, dermatologia

Tabella 2.3: Parte 1. Parametri di alcuni laser utilizzati in letteratura. In particolare, per ogni applicazione, vengono riportati (laddove presenti negli articoli di riferimento) la lunghezza d'onda, la potenza (o energia), il periodo di esposizione, la modalità di lavoro, la frequenza (in caso di PW), la zona ablata (in termini di profondità di penetrazione) e il campo di applicazione.

Lunghezza d'onda (nm)	Potenza e/o Energia	Periodo di applicazione	Modalità	Frequenza e/o Impulsi	Profondità di penetrazione	Applicazioni
1064	5 W (1800 J)	6-12 minuti	CW	-	0,8-4 cm	Oncologia Fegato [37]
1064	4-5 W	3-28 minuti	CW	-	-	Oncologia Fegato [37]
1064	2-4 W	-	CW	-	< 10 cm	Oncologia Fegato [37]
1064	4 W	5 minuti	CW	-	-	Oncologia Fegato [37]
1064	40-50 W	-	PW	3-4 s per impulso	-	Oncologia Vescica [37]
1064	35 W	-	PW	2 s per impulso	-	Oncologia Vescica [37]
1064	30-40 W	-	PW	2-3 s per impulso	7 mm	Oncologia Vescica [37]
1064	20-30 W	-	PW	4-5 s per impulso	-	Oncologia Vescica [37]
1064	45-50 W	-	PW	< 4s per impulso	-	Oncologia Vescica [37]
800-980	2-15 W	12 minuti	CW	-	16 mm	Oncologia Prostata [37]
800-980	2 W	500 s	CW	-	-	Oncologia Prostata [37]
800-980	5 W	-	CW	-	5-23 mm	Oncologia Seno [37]
800-980	2-2,27 W	440 s	CW	-	-	Oncologia Fegato [37]
980	10-15 W	60-180 s	CW	-	12-26 mm	Oncologia Animale [45]
940	8-30 W (250 J)	25-30 s	PW	-	1,1-8 mm	Vene Varicose [40]
915	2-4 W (300 J)	-	CW	-	2 cm	Fegato <i>ex-vivo</i> [46]

Tabella 2.4: Parte 2. Parametri di alcuni laser utilizzati in letteratura. In particolare, per ogni applicazione, vengono riportati (laddove presenti negli articoli di riferimento) la lunghezza d'onda, la potenza (o energia), il periodo di esposizione, la modalità di lavoro, la frequenza (in caso di PW), la zona ablata (in termini di profondità di penetrazione) e il campo di applicazione.

Lunghezza d'onda (nm)	Potenza e/o Energia	Periodo di applicazione	Modalità	Frequenza e/o Impulsi	Profondità di penetrazione	Applicazioni
2100	4-40 W (0,5-2,2 J)	-	PW	5-40 Hz (impulsi di 2-150 s)	< 1cm	Oncologia Vescica [37]
1470	8 W; (3247±835 J; 1862±358 J; 241±121 J; 180-280 J)	440 s	CW	-	55cm; 30cm; 2,5cm; 2-3 cm	Vene Varicose [40]
1470	6 W	-	CW	-	-	Insufficienza venosa [41]
1470	3-12 W	-	CW	-	-	Trattamento Cheloidi [42]
1470	15 W (13.5 J)	-	PW	-	-	Ablazione endovenosa [47]
940	15-24 W (13.5-21.6 J)	-	PW	-	-	Ablazione endovenosa [47]
1470	10-50 W	-	CW	-	0,36-3,39 mm	Oncologia Reni e Prostata[43]
950	0,025 W	-	PW	2,5-10 Hz	-	Danni cerebrali [44]

A proposito delle tecniche termometriche di *monitoring*, queste possono essere suddivise in due categorie: tecniche invasive e tecniche non invasive. Sono considerati invasivi i trasduttori, fra cui i maggiormente impiegati sono termistori, termocoppie e sensori a fibra ottica: essi consentono il monitoraggio della temperatura in tempo reale con una buona risoluzione spaziale e una precisione abbastanza buona (termocoppie) o buona (termistori). I problemi principali sono legati alla misurazione solo in un unico punto e al forte assorbimento della luce dei fili (termocoppie) o all'elevata conduzione del calore (termocoppie e termistori). Trasduttori basati sulla tecnologia delle fibre sono i sensori in fibra ottica dotati di Reticoli di Bragg (*Fibre Bragg Gratings* o FBGs) e sensori fluoroptici. I vantaggi principali sono legati all'immunità dai campi elettromagnetici e alla loro compatibilità con le procedure guidate da risonanza magnetica, oltre che a dimensioni ridotte, flessibilità, tempi di risposta brevi, una buona risoluzione spaziale e una buona accuratezza. Possono costituire un problema, invece, l'invasività, la misurazione solo in un unico punto e l'assorbimento della luce (sensori fluoroptici), oltre alle sollecitazioni causate dalla respirazione che possono produrre errori di misurazione durante le prove *in-vivo*.

Al contrario, i metodi termometrici non invasivi più promettenti sono la termometria basata su risonanza magnetica e su tomografia computerizzata. I principali vantaggi di queste due tecniche non invasive sono legati alla non invasività e alla possibilità di ottenere una distribuzione tridimensionale della temperatura. I principali svantaggi della termometria MRI sono i costi della scansione; il principale svantaggio della termometria CT è legata all'uso di radiazioni ionizzanti.

Infine, una soluzione emergente degna di nota è l'uso delle nanoparticelle. Lo scopo di questa soluzione è migliorare la selettività del trattamento al fine di distruggere il tumore, preservando l'integrità del tessuto sano circostante. Tale terapia si fonda sull'uso di materiali che assorbono molto la luce e possono essere progettati e inviati specificamente sulle cellule tumorali. Ad esempio, vengono usate nanoparticelle d'oro, le quali assorbono la radiazione nella regione del vicino infrarosso, dove l'acqua e l'emoglobina mostrano un'elevata trasmittanza. Se le nanoparticelle si accumulano selettivamente nel tumore, la luce viene assorbita principalmente dalle cellule tumorali. Di conseguenza, la radiazione assorbita (che viene convertita in energia termica) provoca un aumento della temperatura localizzata nel bersaglio e una necrosi molto selettiva [37].

2.4.4 Diodi Laser

Il laser a diodo semiconduttore (*Laser Diode* o LD) è un LED (*Light Emitting Diode*) coerente. Un diodo classico viene realizzato drogando positivamente (p) e negativamente (n) due parti di un cristallo semiconduttore. L'interfaccia fra la zona p e la zona n è detta "giunzione p-n". Nella banda di valenza della zona p, vi è una carenza di elettroni, mentre nella banda di conduzione della zona n gli elettroni sono in eccesso.

Se si applica una tensione diretta (al polo positivo dalla parte della zona p), gli elettroni si muovono dalla zona n verso la zona p. Quando sono nella stessa regione, è elevata la probabilità che avvenga una ricombinazione elettrone-lacuna per emissione spontanea: gli elettroni decadono nella banda di valenza e viene emessa energia sotto forma di fotoni. Quest'energia è pari alla differenza di energia tra le due bande (*gap*).

Un diodo laser ha una struttura multistrato più complessa, costituita da vari semiconduttori con composizione e drogaggio differenti. La zona attiva è uno strato molto sottile di materiale semiconduttore, posto fra due strati di materiale diverso.

Il pompaggio è effettuato iniettando nel diodo una corrente elettrica diretta (rappresentata dal movimento di elettroni e lacune), la quale viene confinata in una regione molto stretta. L'emissione spontanea conferisce al diodo caratteristiche simili ad un LED, finché si è sotto la soglia laser. A questo punto, però, un fotone prodotto (dotato di energia uguale a quella di ricombinazione) può provocare un'emissione stimolata quando si trova nelle vicinanze di elettroni e lacune. Ciò genera un altro fotone della stessa frequenza, che viaggia nella medesima direzione, con polarizzazione e fase uguali a quelle del primo. Si ottiene, così, un guadagno (ad una determinata lunghezza d'onda) che diventa maggiore all'aumentare di elettroni e lacune iniettati.

La regione di guadagno è circondata, come negli altri laser, da una cavità ottica. I fotoni emessi in un certo modo di propagazione della guida d'onda viaggiano lungo essa e vengono riflessi molte volte dalla faccia di ciascuna estremità della cavità, prima di essere emessi. Dunque, quando attraverso quest'ultima passa un'onda luminosa, il fascio viene amplificato per emissione stimolata, ma parte della luce è anche persa per assorbimento e per la riflessione incompleta sulla faccia. Alla fine, se l'amplificazione è superiore alle perdite, il diodo incomincia ad emettere la luce laser [21]. La Figura 2.4 mostra uno schema semplificato della struttura di un diodo laser.

I materiali più comuni per la realizzazione dei diodi laser sono l'arseniuro di gallio (GaAs) e l'indio fosfato (InP) [48].

Il guadagno di un diodo laser è molto elevato, con rendimenti di conversione da potenza elettrica a potenza ottica anche superiori al 50%. Il principale vantaggio è costituito dal fatto che, se combinati fra loro, i diodi laser possono emettere molte decine di watt, mantenendo le caratteristiche di miniaturizzazione. L'alta efficienza e l'estrema compattezza rendono gli LD interessanti per svariati usi medicali, come fotocoagulazione retinica, terapie oncologiche, ipertermia, saldatura tissutale, chirurgia e trattamenti estetici [21].

2.4.5 Dispositivi in commercio

Gli apparecchi medicali basati su sistemi laser attualmente sul mercato variano per dimensioni, peso e specifiche. Quelli più facilmente trasportabili sono realizzati con sistemi a diodi, grazie alla loro compattezza. Essi emettono a diverse lunghezze d'onda nel *range* degli infrarossi ed erogano potenze di alcune decine di watt. Inoltre, possono

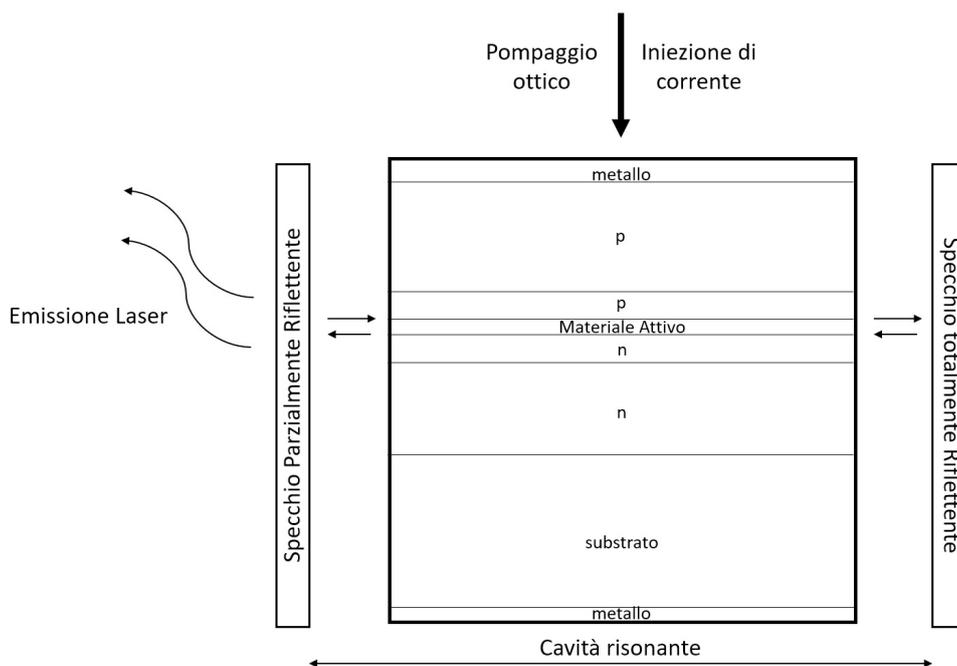


Figura 2.4: Struttura di un diodo laser.

lavorare in modalità continua o generare onde pulsate, con buoni margini di scelta in termini di frequenze utilizzabili. La vasta disponibilità garantita dalle caratteristiche tecniche e la trasportabilità consentono l'uso di questi prodotti in diversi campi di applicazione.

La Tabella 2.5 e la Tabella 2.6 elencano alcuni dei dispositivi laser in commercio, con le relative specifiche.

2.5 Normative

Affinché un dispositivo possa essere messo sul mercato e utilizzato in sala operatoria, è necessario che soddisfi determinati requisiti, i quali sono regolamentati dalle normative in vigore. Di seguito, sono riportate alcune regole fondamentali per gli apparecchi laser e gli ambienti di lavoro in cui vengono adoperati.

Innanzitutto, è opportuno definire la classe di appartenenza di un laser. A partire dalle potenze e dalle lunghezze d'onda di emissione, ad ogni classe vengono assegnati dei Limiti di Emissione Accessibile (*Accessible Emission Limit* o AEL), ovvero viene definita la radiazione massima a cui può essere esposto il corpo umano per ognuna di queste categorie. Pertanto, ai sensi della Norma IEC 60825-1 (dove IEC sta per *International Electrotechnical Commission*) [49], gli apparecchi laser vengono classificati nel seguente modo (in ordine crescente di pericolosità):

- la Classe 1 è applicabile alle lunghezze d'onda comprese fra 180 nm e 1 mm e comprende i laser considerati innocui, poiché emettono a bassa potenza (ovvero

Tabella 2.5: Parte 1. Specifiche e applicazioni di alcuni dispositivi per Ablazione Laser in commercio.

Nome dispositivo	Azienda	Lunghezza d'onda (nm)	Potenza	Modalità	Frequenza	Applicazioni
Leonardo Dual 45	Biolitec	980/1470	30/45 W (max)	CW/PW	Impulsi e (pause) di 0,01-60 secondi	Flebologia, Coloproctologia, Urologia, Ginecologia, Ortopedia, Otorinolaringoiatria, Chirurgia toracica, Oftalmologia
Diode Series	Quanta System	940; 980; 1470	30 W; 8-30 W (max); 8-15 W (max)	CW/PW	2 kHz (max), impulso minimo: 0,25 ms	Chirurgia aperta, laparoscopica ed endoscopica riguardante l'incisione, resezione, ablazione, vaporizzazione e coagulazione dei tessuti molli per diverse discipline medicali
Opera EVO	Quanta System	1900 + 1500	40 W (max)	-	-	Chirurgia mini-invasiva riguardante incisione, resezione, ablazione e coagulazione di tessuti molli in diverse discipline chirurgiche

Tabella 2.6: Parte 2. Specifiche e applicazioni di alcuni dispositivi per Ablazione Laser in commercio.

Nome dispositivo	Azienda	Lunghezza d'onda (nm)	Potenza	Modalità	Frequenza	Applicazioni
Lasemar	Eufoton	1470	-	CW/PW	Impulsi di 1-9000 ms con incrementi di 1 ms; 1-100 impulsi per sequenza (a passi di 1); solo PW: intervalli di 0,001-10 s tra sequenze di impulsi	Chirurgia vascolare, Chirurgia plastica, Dermatologia, Ginecologia, Proctologia
Lasemar 1000	Eufoton	940/980/1064	-	CW/PW	Impulsi di 1-9000 ms con incrementi di 1 ms; 1-100 impulsi per sequenza (a passi di 1); solo PW: intervalli di 0,001-10 s tra sequenze di impulsi	Otorinolaringoiatria, Chirurgia generale, Ginecologia, Oftalmologia, Chirurgia vascolare, Decompressione laser percutanea del disco, Terapia medica, Onicomicosi
Spectrum LTA	Eufoton	980 (x2)	30 W	CW	-	Chirurgia testa collo, Chirurgia senologica, Chirurgia Toracica, Chirurgia addominale, Chirurgia Urologica, Neurochirurgia, Endoscopia Interventistica
Spectrum Dual Boost	Eufoton	Sorgenti combinate: 532 + 808/980/ 1470; 808 + 1470; 940 + 1470; 980 + 1470	5W (532 nm); 25 W (940 nm)	CW/PW	-	Lesioni vascolari, Teleangectasie, Trattamenti transdermici
Lasemar 900R	Eufoton	915	-	CW/PW	1 kHz	Odontoiatria, Laser Terapia medica, Foto-biomodulazione

la cui radiazione emessa rimane al di sotto degli standard previsti dalla norma) oppure perché sono costruiti in modo che il fascio non entri in contatto con l'operatore;

- la Classe 1M è applicabile all'intervallo 302,5-4000 nm e, rispetto alla classe 1, comprende i laser pericolosi nel caso in cui vengano usati strumenti ottici all'interno del fascio;
- alla Classe 1C appartiene qualsiasi prodotto laser progettato esplicitamente per l'applicazione a contatto con la pelle o tessuti non oculari e dotato di un sistema che, durante il funzionamento, impedisca rischi agli occhi o danni agli altri tessuti, bloccando la radiazione in eccesso o riducendola sotto l'AEL di Classe 1;
- nella Classe 2 rientrano i laser con lunghezze d'onda da 400 nm a 700 nm (spettro visibile) e con una potenza sufficientemente bassa da consentire azioni di riflesso che evitano danni in caso di esposizione accidentali;
- la Classe 2M raggruppa i laser che emettono a 400-700 nm e che differiscono da quelli di Classe 2 per essere pericolosi nel caso in cui vengano usati strumenti ottici all'interno del fascio;
- della Classe 3R fanno parte i laser la cui visione del fascio è potenzialmente pericolosa con o senza strumenti ottici (essi presentano un rischio inferiore a quelli di classe 3B);
- nella Classe 3B rientrano i laser capaci di danneggiare occhi e pelle nel caso di esposizione diretta del fascio;
- alla Classe 4 appartengono i laser più potenti e pericolosi, i quali superano i limiti imposti dalla Classe 3B. Oltre a poter causare danni ad occhi e pelle, possono costituire un potenziale rischio di incendio.

Dopodiché, la Norma ISO 11553-1 (dove ISO sta per *International Organization for Standardization*) [50] definisce i pericoli generabili da un apparecchio laser e alcune misure di sicurezza. Per garantire l'affidabilità del laser, il produttore deve: identificare e analizzare i rischi; attuare le misure di sicurezza; certificare e verificare le misure; fornire tutte le informazioni utili e appropriate per l'operatore.

Per quanto riguarda i rischi, questi vengono divisi in pericoli inerenti e rischi esterni. I primi possono essere meccanici, elettrici, termici, vibrazionali, dovuti alle radiazioni (laser, ionizzanti e collaterali), legati ai prodotti usati o all'interazione tra fascio e materiale, derivanti dai gas associati o dai fumi prodotti. Gli altri riguardano interferenze dovute a temperatura, umidità, vibrazioni esterne, vapori, polveri e gas dell'ambiente, interferenze elettromagnetiche, interruzione della tensione della sorgente, insufficiente compatibilità e integrità di hardware e software.

Le precauzioni adottate variano in base alla zona in cui è necessaria la presenza umana. Ad esempio, se è inevitabile che l'operatore debba essere presente in una zona pericolosa durante il funzionamento del macchinario, quest'ultimo deve essere dotato di mezzi per il controllo diretto del movimento della macchina, della direzione del raggio e del comando di interruzione della radiazione.

La Norma IEC 60825-4 [51] entra nel merito dei requisiti che devono essere soddisfatti dai produttori delle protezioni laser. Di rilevante importanza è la dichiarazione del Limite di Esposizione Protettiva (*Protective Exposure Limit* o PEL) e delle sue specifiche, fra le quali: la grandezza e la variazione dell'irraggiamento nel tempo; la durata complessiva dell'esposizione; la lunghezza d'onda per cui si applica il PEL in questione; l'angolo di incidenza e la polarizzazione della radiazione laser incidente; la dimensione minima dell'area irradiata; il tempo di esposizione della protezione, se questa è attiva. In effetti, una protezione può essere passiva (e.g. sistemi di dissipazione del calore passivi e indicatori di pericolo) o attiva (e.g. sistemi di raffreddamento attivi con sensori). Tutte le informazioni fondamentali devono essere riportate su etichette posizionate sulla superficie posteriore dell'involucro.

Dunque, durante la realizzazione dell'apparecchio, devono essere seguite alcune regole costruttive definite dalla Norma IEC 60825-1 [49], in base alla classe di appartenenza del laser. In particolare, i dispositivi di Classe 4 devono essere dotati di:

- involucro di protezione: un involucro che impedisce l'accesso umano alla radiazione laser (diretta o riflessa) superiore all'AEL di Classe 1, tranne dove è necessario per lo svolgimento delle funzioni;
- interblocco di sicurezza: dispositivo automatico che impedisce l'accesso umano alla radiazione laser quando l'involucro viene rimosso o aperto;
- connettore di interblocco a distanza: consente la connessione di comandi esterni separati dagli altri componenti del prodotto;
- riarmo manuale: sistema di ripristino manuale dell'emissione laser, dopo l'interruzione provocata dal connettore di interblocco a distanza o da una qualunque interruzione superiore a 5 s;
- comando a chiave: sistema di controllo rimovibile (chiave fisica, carte magnetiche, password, etc.) che vieta l'accesso alla radiazione quando viene rimosso;
- segnalazione di emissione della radiazione laser: dispositivo che emette un segnale acustico e/o visivo (chiaramente visibile o udibile e non esposto a radiazione pericolosa) quando il sistema laser è acceso; anche i controlli di funzionamento e apertura laser ad almeno 2 m dal dispositivo di avvertenza devono essere dotati di segnalatori ben visibili o udibili da una persona nelle vicinanze;

- attenuatore o arresto del fascio: uno o più dispositivi di attenuazione o interruzione dell'emissione fissati in modo permanente.

Le precauzioni da adottare per ogni classe (compresi altri accorgimenti, come gli occhiali di protezione) sono riassunte nella Tabella 2.7 (in cui non sono incluse le misure di sicurezza per la classe 1C) [49].

Si riportano, infine, alcuni requisiti che devono essere rispettati da un qualunque dispositivo medico, ai sensi del Regolamento (UE) 2017/745 [52]:

- i dispositivi devono essere costruiti in modo da evitare lesioni involontarie;
- deve essere prevenuta o ridotta al minimo la dispersione e contaminazione microbica;
- dove necessario, bisogna facilitare pulizia e manutenzione;
- deve essere garantita la compatibilità con altri apparecchi utilizzati in contemporanea;
- i dispositivi contenenti sistemi elettronici programmabili, compresi i software, devono essere previsti di mezzi per eliminare o ridurre i rischi che derivano dal peggioramento delle prestazioni nel caso di condizione di primo guasto;
- gli apparecchi equipaggiati con una sorgente di energia interna (da cui dipende la sicurezza del paziente) devono fornire lo stato della fonte di energia e avvisare quando il livello diventa critico;
- se la sorgente energetica è esterna, è necessario un sistema di allarme che segnali ogni eventuale guasto connesso a tale fonte;
- i dispositivi sono progettati e fabbricati in modo tale da evitare, per quanto possibile, i rischi di scariche elettriche fortuite a pazienti, utilizzatori o qualsiasi altra persona, sia in normali condizioni d'uso che in caso di condizione di primo guasto.

Tabella 2.7: Elenco dei principali requisiti necessari per ogni classe laser (è esclusa la Classe 1C). Dove è presente il trattino "-", la precauzione non è prevista, mentre è richiesta dove vi è la "X". [49].

Requisiti	Classe 1	Classe 1M	Classe 2	Classe 2M	Classe 3R	Classe 3B	Classe 4
Involucro di protezione	-	X	X	X	X	X	X
Interblocco di sicurezza	X	X	X	X	X	X	X
Interblocco a distanza	-	-	-	-	-	X	X
Riarmo manuale	-	-	-	-	-	-	X
Controllo a chiave	-	-	-	-	-	X	X
Segnalatore di emissione	-	-	-	-	X	X	X
Attenuazione del fascio	-	-	-	-	-	X	X
Postazioni di controllo	-	-	-	-	X	X	X
Ottica di visualizzazione	-	-	X	X	X	X	X
Occhiali protettivi	-	-	-	-	-	X	X

Capitolo 3

Realizzazione del dispositivo

3.1 Hardware

Al fine di ottenere il dispositivo laser, il sistema è stato realizzato a partire da un modulo laser a diodi ad alta potenza multi-emissione in grado di operare a 915 nm e 1470 nm, con una potenza massima di 20 W e 10 W, rispettivamente. Le due lunghezze d'onda appartengono entrambe agli infrarossi.

Il modulo è anche dotato di un diodo laser che emette a bassa potenza nel visibile (verde): esso è utilizzato come raggio di puntamento. Tutte e tre le lunghezze d'onda possono essere emesse separatamente o simultaneamente e sono erogate mediante una fibra ottica comune.

L'emissione delle due lunghezze d'onda IR è pilotata da due driver indipendenti, a loro volta controllati da un PC attraverso una scheda d'acquisizione dati. Uno specifico programma LabVIEW è stato implementato per interagire con l'utente sul monitor del computer, attraverso l'interfaccia grafica.

Infine, per il corretto funzionamento del dispositivo, è stato adoperato un alimentatore duale in grado di erogare le tensioni e le correnti di lavoro necessarie.

3.1.1 Modulo Laser

Il componente principale è il modulo laser. Il modello utilizzato è un LuOcean Mini 8, prodotto da Lumics, e si tratta di un laser a diodi ad alta potenza (Figura 3.1). In particolare, al suo interno sono presenti due diodi laser che emettono a lunghezze d'onda differenti, entrambe appartenenti alla regione infrarossa dello spettro elettromagnetico (onde NIR): uno emette a 915 nm, mentre l'altro a 1470 nm. È presente, altresì, un terzo diodo laser che emette nel visibile (520 ± 10 nm): esso svolge il ruolo di raggio di puntamento, dato che le altre due emissioni non sono percepibili dall'occhio umano. Come dichiarato dal costruttore, facendo riferimento alla norma IEC 60825-1 [49], i laser appartengono alla Classe 4.

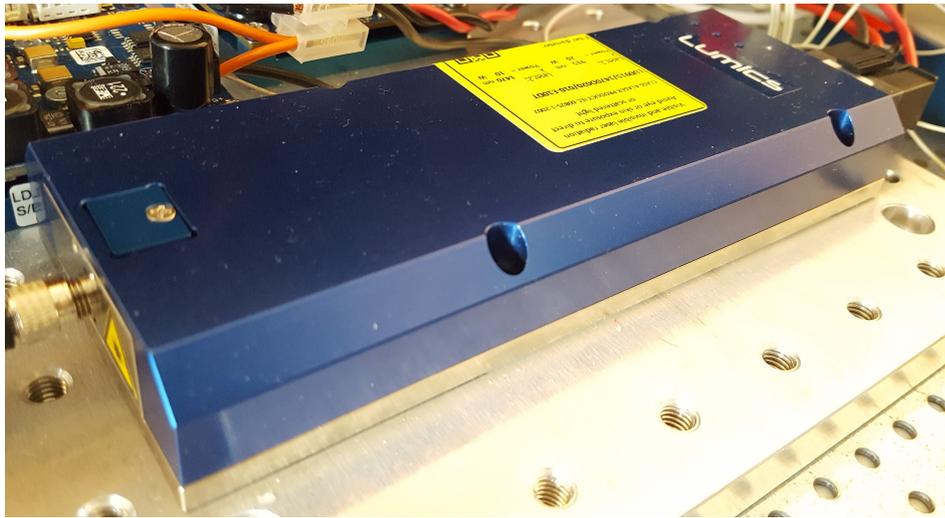


Figura 3.1: Modulo Laser a diodi LuOcean Mini 8, prodotto da Lumics.

Tabella 3.1: Numerazione e configurazione dei pin del *Power Connector* del modulo laser.

Pin	Configurazione
1	Catodo (-) del diodo laser da 915 nm
2	-
3	-
4	Anodo (+) del diodo laser da 915 nm
5	Catodo (-) del diodo laser da 1470 nm
6	Anodo (+) del diodo laser da 1470 nm
7	-
8	-

Per interfacciare il modulo laser con gli altri dispositivi, esso presenta due connettori: un connettore Molex 172064-0008 con 8 pin e un connettore Molex 3M 1591912-5012 con 12 pin.

Il primo è il cosiddetto *Power Connector* e serve per l'alimentazione dei diodi laser IR. Vengono utilizzati solo quattro pin: 4 e 1 sono, rispettivamente, anodo (+) e catodo (-) del diodo a 915 nm; 6 e 5 sono, rispettivamente, anodo (+) e catodo (-) del diodo a 1470 nm. Su ogni pin è possibile far scorrere una corrente massima di 26 A.

Il secondo connettore (*Signal Connectore*) serve per la gestione degli altri segnali. La Tabella 3.1 e la Tabella 3.2 riportano la funzione di tutti i pin dei due connettori.

Il diodo che emette il laser verde è detto *Pilot Laser*: esso necessita di essere alimentato con una tensione di 7-8 V tramite il pin 6 (+) e il pin 8 (*ground*, GND2). L'intensità del raggio può essere regolata manualmente (con un potenziometro sulla superficie) oppure tramite il pin 10, applicando una tensione compresa fra 0 V (massima intensità) e 5 V (laser spento).

Tabella 3.2: Numerazione e configurazione dei pin del *Signal Connector* del modulo laser.

Pin	Configurazione
1	Alimentazione (+12 V) per <i>Fiber Sensors</i> e <i>Monitor Diodes</i>
2	Segnale di uscita del <i>Fiber Sensor 1</i>
3	GND1 per l'LM35
4	Segnale di uscita del <i>Fiber Sensor 2</i>
5	Segnale di uscita del <i>Monitor Diode 1</i>
6	Alimentazione del <i>Pilot Laser</i> (7-8 V)
7	Segnale di uscita del <i>Monitor Diode 2</i>
8	GND2 del <i>Pilot Laser</i>
9	Alimentazione dell'LM35 (4-20 V)
10	Controllo dell'intensità del <i>Pilot Laser</i> (0-5 V)
11	Segnale di uscita dell'LM35
12	NTC2

I pin 1 (alimentazione per i *Fiber Sensors* e i *Monitor Diodes*), 2 e 4 (uscita del segnale del *Fiber Sensor 1* e del *Fiber Sensor 2*), 5 e 7 (uscita del segnale del *Monitor Diode 1* e del *Monitor Diodes 2*) e il pin 12 non sono stati utilizzati.

All'interno del modulo laser è anche presente un sensore di temperatura LM35. Questo ha bisogno di essere alimentato con una tensione che va da 4 V a 20 V, per mezzo dei pin 9 (+V_s) e 3 (*ground*, GND1). Il sensore ha uno *scale factor* di 10 mV/°C e un'accuratezza di 0,5 °C a 25 °C. Il segnale di tensione in uscita, ottenibile attraverso il pin 11, è direttamente proporzionale alla temperatura del modulo (secondo lo *scale factor*) e segue, quindi, un andamento lineare. Durante il funzionamento, i valori dovrebbero oscillare fra 150 mV (a 15 °C) e 350 mV (a 35 °C). In ogni caso, il dispositivo può sopportare una temperatura massima di 55 °C. Per non superare questo limite e per mantenere una temperatura di lavoro vicina a 25 °C (in modo da rispettare i valori di potenza riportati sul manuale), può essere necessario montare un sistema dissipatore di calore, come basi di appoggio passive, ventole, sistemi raffreddati termoelettrici o ad acqua (in ordine crescente delle potenze utilizzate e, dunque, del calore da dissipare).

Tornando ai diodi IR, il *datasheet* riporta una proporzionalità diretta e lineare non solo fra la tensione di lavoro ai capi del diodo e la corrente di lavoro sullo stesso, ma anche tra la stessa corrente e la potenza ottica di uscita. Come ogni laser, si ha una risposta ottica solo dopo aver applicato una determinata corrente di soglia minima, valore sotto il quale il laser non viene emesso. Con riferimento a quanto scritto sul manuale, la Tabella 3.3 riporta, per entrambe le lunghezze d'onda IR, i valori di: potenza ottica massima di lavoro (*Operating Power*, P_{op}), corrente di soglia (*Threshold*

Tabella 3.3: Valori di potenza ottica massima, corrente di soglia, tensione di lavoro massima e corrente di lavoro massima per le lunghezze d'onda infrarosse del modulo laser.

Lunghezza d'onda (nm)	P_{op} (W)	I_{th} (A)	V_{op} (V)	I_{op} (A)
915	20	1,24	4,82	9,37
1470	10	1,14	3,80	10,56

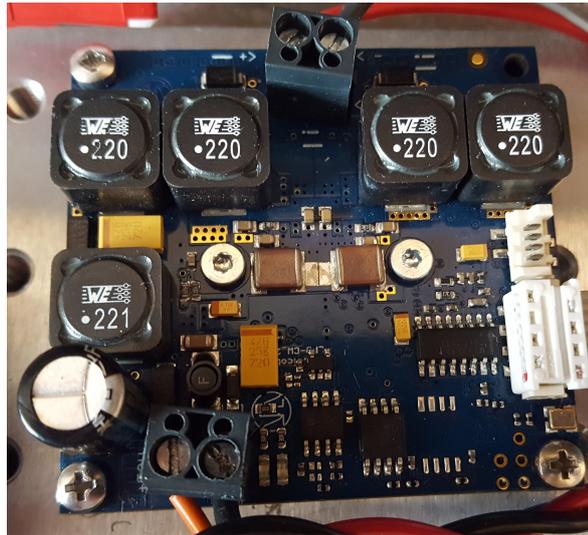


Figura 3.2: Driver LDP-CW 20-50, prodotto da PicoLAS. In basso, il connettore di alimentazione. In alto, quello per il collegamento del carico (diodo laser). A destra, il connettore BOB.

Current, I_{th}), tensione di lavoro massima (*Operating Voltage, V_{op}*) e corrente di lavoro massima (*Operating Current, I_{op}*).

3.1.2 Driver

Per regolare l'emissione delle lunghezze d'onda, sono stati utilizzati due driver (appositamente progettati per il controllo di diodi laser), ognuno dedicato al pilotaggio di uno dei due diodi IR. Il modello di entrambi i driver è LDP-CW 20-50, prodotto da PicoLAS (Figura 3.2).

Affinché funzioni, il driver deve essere alimentato con una tensione minima di 12 V e una massima di 55 V (la corrente massima assorbibile è pari a 20 A). L'alimentazione viene applicata attraverso l'apposito pin V_{CC} e il pin GND limitrofo. Dal lato opposto a questi due, vi sono i pin per l'alimentazione del laser: LD+ (anodo) e GND (catodo), i quali erogano la V_{op} e la I_{op} necessarie sul corrispondente diodo laser. In generale, la tensione di alimentazione deve essere superiore a quella di uscita ai capi del diodo di almeno 5 V (la tensione di uscita massima erogabile è infatti pari a 50 V).

Dopodiché, sono presenti due connettori per lo l'adempimento delle altre funzioni: uno è un connettore Mini-MOLEX per effettuare una comunicazione seriale RS232 o

PLB21; l'altro è un connettore Mini-MOLEX_908140008 BOB che permette il controllo analogico/digitale (TTL) del driver attraverso una serie di pin. Per questa applicazione, è stato utilizzato solo il secondo.

Quest'ultimo necessita di un connettore femmina MOLEX_90327-0308 che consenta il collegamento degli 8 pin a disposizione. Ognuno di essi eroga al massimo 1 mA. I pin digitali, sebbene siano comandati con tensione 0-3.3 V, sono protetti fino a 5 V. I pin 1, 2 e 7 non devono essere connessi, mentre il pin 8 (che fornisce una sorgente di alimentazione ausiliaria di 5 V) non è stato adoperato.

Il pin 3 è un pin di ingresso analogico usato per impostare la corrente di uscita sul diodo laser: in particolare, ricevendo una tensione in ingresso di 0-5 V, il driver eroga in uscita una corrente di 0-20 A, seguendo un rapporto lineare fra le due grandezze regolato da un fattore di scala pari a 4. La risoluzione della corrente in uscita è pari a 0,1 A, a cui corrisponde una risoluzione della tensione in ingresso pari a 0,025 V. Il tempo di risposta tra il segnale di ingresso e quello di uscita dichiarato dal *datasheet* è di circa 20 μ s.

Il pin 4 è un ingresso digitale e ha la funzione di abilitare o disabilitare il driver. Se riceve una tensione di 0 V, il driver è disabilitato e non eroga nessuna corrente; se riceve 3,3 V, il driver è abilitato ed eroga la corrente regolata tramite il pin 3.

Il pin 5 è un'uscita digitale. Quando si inizia ad alimentare il driver, la tensione sul pin è pari a 0 V (livello logico basso) e si accendono due LED (uno rosso e uno verde), i quali avvertono che il dispositivo non è ancora pronto per essere attivato. Non appena vengono svolti i controlli interni di corretto funzionamento (il tempo impiegato va da uno standard di 5 s fino a 15 s), se l'alimentazione è corretta viene emesso un segnale a livello logico alto (3,3 V) sul pin, il LED rosso si spegne e quello verde inizia a lampeggiare, finché il driver è disabilitato. Quando il dispositivo viene abilitato (mediante il pin 4), il LED verde rimane acceso in maniera permanente ad indicare che, in questo modo, il diodo in uscita è alimentato (in tal caso, il segnale sul pin 5 rimane a livello logico alto). Se dovesse verificarsi qualche problema (legato a collegamenti scorretti, al distacco di qualche filo, all'alimentazione del driver, alla temperatura interna, al voler forzare una corrente troppo elevata sul diodo o a qualunque altro errore generico), il LED verde si spegne, quello rosso rimane acceso e sul pin 5 viene emesso un segnale a livello logico basso. In ogni caso, all'interno del dispositivo sono presenti dei diodi di protezione che preservano il driver da problemi sul carico e il diodo laser da correnti inverse.

Il pin 6, infine, rappresenta il GND. La Tabella 3.4 raccoglie tutti i pin e le loro funzioni.

Questo modello di driver è prevalentemente indicato per operare in continua, ma consente di ricevere segnali analogici modulati attraverso il pin 3 e, di conseguenza, di ottenere una corrente non continua in uscita, con limitazioni sulle frequenze utilizzabili (la frequenza massima ottenibile dichiarata dal manuale è pari a 500 Hz).

Tabella 3.4: Numerazione e configurazione dei pin del driver.

Connettore	Pin	Configurazione
Alimentazione	+V _{CC}	Alimentazione (12-55 V)
Alimentazione	GND	<i>Ground</i> dell'alimentazione
Carico	LD+	Anodo (+) del diodo laser in uscita
Carico	GND-	Catodo (-) del diodo laser in uscita
Molex BOB	1	-
Molex BOB	2	-
Molex BOB	3	Controllo della corrente erogata (0-5 V) = (0-20 A)
Molex BOB	4	<i>Enable/Disable</i> (0-3,3 V)
Molex BOB	5	Driver OK (0-3,3 V)
Molex BOB	6	GND
Molex BOB	7	-
Molex BOB	8	Alimentazione ausiliaria (+5 V)

È opportuno, inoltre, riportare che il driver può produrre perdite fino a 31 W. Con i laser utilizzati (e le correnti necessarie per alimentarli), le perdite dovrebbero essere inferiori a 10 W. Per applicazioni con correnti di lavoro superiori a 10 A, il produttore consiglia l'uso di sistemi di raffreddamento, onde evitare di riscaldare troppo i componenti. Il driver lavora in genere tra 0°C e 55 °C, ma è dotato di un sistema di prevenzione contro temperature troppo elevate e si spegne automaticamente quando raggiunge gli 80 °C.

3.1.3 Scheda d'acquisizione dati (DAQ)

Al fine di permettere all'utente di controllare tutte le funzioni del modulo laser e dei driver, è stato fatto uso di una scheda di acquisizione dati (Data Acquisition board o DAQ). Il modello della DAQ utilizzata è prodotto dalla National Instruments. In particolare, è stata utilizzata una NI USB-6002 (Figura 3.3).

Per poter funzionare, il modello in questione deve essere collegato per mezzo di un cavo USB ad un'omonima presa di un computer. Inoltre, l'interfacciamento con altri dispositivi avviene grazie alle proprie due morsettiere, le quali presentano una serie di ingressi e uscite sia analogiche che digitali. Ingressi e uscite analogici vengono chiamati, rispettivamente *Analog Input* e *Analog Output*, mentre ingressi e uscite digitali sono detti *Digital Input* e *Digital Output*, rispettivamente.

Gli Analog Input leggono tensioni nell'intervallo ± 10 V, con una risoluzione di 16 bit dell'ADC e absolute accuracy tipica di 6 mV a fondo scala. I pin sono 8 (da AI0 ad AI8) e possono essere usati singolarmente con uno dei 5 pin AI GND in modalità *Referenced*



Figura 3.3: Scheda d'acquisizione dati (DAQ) NI USB-6002, prodotta da National Instruments.

Single-Ended (RSE) o a coppie (AI0-AI4, AI1-AI5, AI2-AI6, AI3-AI7) in modalità Differenziale. Per questa applicazione, sono stati usati solo canali *Single-Ended*.

Gli Analog Output hanno due canali: AO0 e AO1. Generano tensioni nell'intervallo di ± 10 V, con una risoluzione di 16 bit del DAC, absolute accuracy di 8,6 mV a fondo scala e una corrente di uscita pari a ± 5 mA. Vi è anche un pin AO GND.

I Digital I/O (Digital Input e Digital Output) hanno tre porte: la porta 0 consta di 7 canali, la porta 1 ne ha 4 e la porta 2 è formata da 1 solo canale. Tutte le linee possono essere usate come semplici I/O digitali, ma il pin 1 della porta 1 e il pin 0 della porta 2 fungono anche da sorgente di conteggio o *trigger* digitale. I Digital Input leggono tensioni comprese fra 0 V e 5V (o tra 0 V e 3,3 V) con correnti di ingresso massime di 4,5 mA (o 0,8 mA). I limiti di tensione per distinguere il livello logico sono: minima $V_{IH} = 2,3$ V e massima $V_{IL} = 0,8$ V.

I Digital Output, di default, lavorano in modalità *Active Drive*, con una tensione di uscita di 0-3,3 V e una corrente limite di ± 4 mA. Le linee possono essere configurate via software anche per erogare una tensione di 0-5 V e per lavorare come *Open Collector*. I limiti di tensione per distinguere il livello logico sono: minima $V_{OH} = 2,1-2,8$ V e massima $V_{OL} = 0,2-0,7$ V. Per le porte digitali vi sono, inoltre, due pin D GND. In ogni caso, tutti i pin GND (sia analogici sia digitali) sono connessi internamente tra di loro.

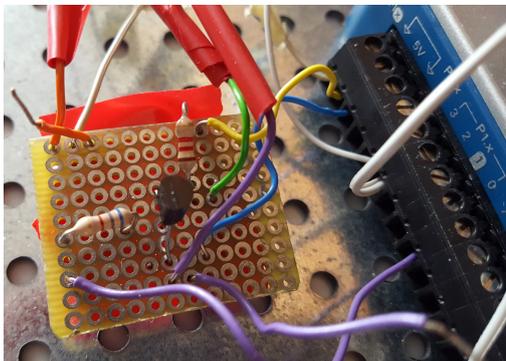
La DAQ ha, infine, una sorgente di alimentazione pari a $+5$ V $\pm 3\%$, che eroga al massimo 150 mA. La tensione viene erogata costantemente, non appena la scheda viene alimentata.

Un'ultima caratteristica riguarda il fatto che, quando viene controllata mediante il software, la scheda mantiene in uscita gli ultimi valori di tensione erogati, finché rimane alimentata.

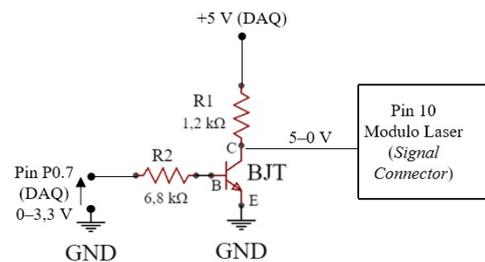
La Figura 3.4 mostra tutti i pin della DAQ.



Figura 3.4: Pin della scheda d'acquisizione (DAQ).



(a) Collegamento DAQ-BJT.



(b) Schema del circuito.

Figura 3.5: Circuito di pilotaggio del raggio di puntamento.

3.1.4 Pilotaggio del raggio di puntamento

La due uscite analogiche della DAQ sono state utilizzate per impostare la corrente di output dai driver. Per tale motivo, si è deciso di regolare l'intensità del fascio visibile in maniera digitale (ON con un livello di emissione fisso e OFF). Dal momento che il laser emette al massimo quando riceve 0 V in input (e il sistema software è stato realizzato in modo che le uscite della scheda d'acquisizione diano una tensione nulla quando il programma viene arrestato), è stato implementato un sistema di controllo con logica inversa. Per ottenerlo, è stato fatto uso di un transistor bipolare a giunzione (*Bipolar Junction Transistor* BJT) di tipo NPN, in particolare un 2N2222, di una sorgente di alimentazione ausiliaria e di due resistori (Figura 3.5).

Pe quanto riguarda i collegamenti, l'uscita digitale della DAQ viene collegata alla base (B) del transistor tramite un resistore, l'emettitore (E) del BJT viene collegato al GND e il collettore (C) è unito sia al carico (il diodo) sia alla sorgente di alimentazione di 5 V della scheda d'acquisizione. Non conoscendo i valori del carico, inizialmente sono state fatte delle prove con resistenze né eccessivamente basse da distruggere i circuiti

né troppo elevate da creare un'eccessiva caduta di potenziale, ovvero con valori pari a $R_1 = 6,68 \text{ k}\Omega$.

Dunque, tenendo conto della tensione $V_{BE} = 0,66 \text{ V}$, quando la DAQ eroga $3,3 \text{ V}$ la corrente di base risulta $I_B = \frac{V_{DAQ} - V_{BE}}{R} = 0,395 \text{ mA}$. In questo caso, il transistor è in conduzione, la tensione V_{CE} è la stessa sul carico ed è circa 0 V (intensità massima del fascio laser).

Se la DAQ eroga 0 V , invece, il BJT va in interdizione e sul carico si ha una tensione prossima a quella dell'alimentazione, a meno della caduta sul resistore. In questo caso, provando diversi valori di resistenza man mano decrescenti e partendo da $6,68 \text{ k}\Omega$, si è cercato il valore minimo che consentisse al diodo laser di spegnersi, valutando con un multimetro (in modalità voltmetro) la tensione sul carico. Alla fine, è stata scelta una resistenza $R_2 = 1,2 \text{ k}\Omega$, grazie alla quale il diodo riceve una tensione di $4,9 \text{ V}$, che permette al fascio verde di spegnersi.

Per merito di questo sistema, il BJT funziona come un *inverter*: il raggio di puntamento viene emesso alla massima intensità con una tensione a livello logico alto e viene spento con il livello logico basso.

3.1.5 Cablaggio dei componenti

In questo paragrafo, vengono elencati tutti i collegamenti del dispositivo, come riportato nella Tabella 3.5 e nella Tabella 3.6.

Prima di connettere tutti i pin, i due driver (ognuno di dimensioni $6,09 \times 5,78 \times 2,9 \text{ cm}$ e peso 194 g) e il modulo laser ($15,5 \times 6,2 \times 2,25 \text{ cm}$) sono stati fissati su una base forata metallica ($19,8 \times 19,8 \times 1 \text{ cm}$) per mezzo di viti e bulloni. La base funziona già da sistema di dissipazione. Per tale motivo, dovendo scegliere al massimo tre componenti da porre sopra, la DAQ ($93,2 \times 86,2 \times 23,6 \text{ cm}$, 105 g), è stata lasciata fuori dal supporto (Figura 3.6).

Passando ai collegamenti, innanzitutto, è necessario un alimentatore duale da banco in grado di erogare le tensioni e le correnti di lavoro di tutti i componenti: con i primi due morsetti (V_{CC1} e GND_1) vengono alimentati i due driver (mediante i rispettivi pin di alimentazione); con gli altri due (V_{CC2} e GND_2) vengono alimentati il *Pilot Laser* tramite i pin 6 e 8 del *Signal Connector* del modulo laser e il sensore LM35 per mezzo dei pin 9 e 3 (sempre dello stesso connettore del modulo).

I pin di uscita di anodo e catodo di un driver vanno, rispettivamente, ai pin 4 e 1 del *Power Connector* del modulo (per i 915 nm), mentre gli stessi pin dell'altro driver vanno, rispettivamente, ai pin 6 e 5 del *Power Connector* del modulo (per i 1470 nm).

Il pin AO0, l'AO GND, lo 0 della porta digitale 0 e il 2 della porta digitale 1 sono connessi, rispettivamente, ai pin 3, 6, 4 e 5 del connettore BOB del driver per il diodo da 915 nm . Analogamente, il pin AO1, uno degli AI GND, l'1 della porta digitale 0 e il 3 della porta digitale 1 vanno, rispettivamente, ai pin 3, 6, 4 e 5 del driver per il diodo da 1470 nm .

Tabella 3.5: Parte 1. Collegamento di tutti i pin del dispositivo. Nella prima colonna, vi sono i pin di uscita, mentre nella seconda è riportato il dispositivo a cui essi appartengono. Nella terza colonna, sono presenti i pin di ingresso collegati rispettivamente a quelli della prima. Nella quarta colonna, sono riportati i dispositivi di appartenenza dei pin della terza. Infine, nella quinta colonna, vengono elencate le funzioni di ogni connessione.

Pin di uscita	Dispositivo di uscita	Pin di ingresso	Dispositivo di ingresso	Tipo di controllo (Analogico/Digitale)	Funzione del collegamento
V_{CC1}	Alimentatore	$+V_{CC}$	Driver 1	A	Alimentazione Driver 1
GND_1	Alimentatore	GND	Driver 1	A	Alimentazione Driver 1
V_{CC1}	Alimentatore	$+V_{CC}$	Driver 2	A	Alimentazione Driver 2
GND_1	Alimentatore	GND	Driver 2	A	Alimentazione Driver 2
V_{CC2}	Alimentatore	6	Modulo Laser (<i>Signal Connector</i>)	A	Alimentazione <i>Pilot Laser</i>
GND_2	Alimentatore	8	Modulo Laser (<i>Signal Connector</i>)	A	Alimentazione <i>Pilot Laser</i>
V_{CC2}	Alimentatore	9	Modulo Laser (<i>Signal Connector</i>)	A	Alimentazione LM35
GND_2	Alimentatore	3	Modulo Laser (<i>Signal Connector</i>)	A	Alimentazione LM35
LD+	Driver 1	4	Modulo Laser (<i>Power Connector</i>)	A	Pilotaggio Diodo Laser (915 nm)
GND-	Driver 1	1	Modulo Laser (<i>Power Connector</i>)	A	Pilotaggio Diodo Laser (915 nm)
LD+	Driver 2	6	Modulo Laser (<i>Power Connector</i>)	A	Pilotaggio Diodo Laser (1470 nm)
GND-	Driver 2	5	Modulo Laser (<i>Power Connector</i>)	A	Pilotaggio Diodo Laser (1470 nm)

Tabella 3.6: Parte 2. Collegamento di tutti i pin del dispositivo. Nella prima colonna, vi sono i pin di uscita, mentre nella seconda è riportato il dispositivo a cui essi appartengono. Nella terza colonna, sono presenti i pin di ingresso collegati rispettivamente a quelli della prima. Nella quarta colonna, sono riportati i dispositivi di appartenenza dei pin della terza. Infine, nella quinta colonna, vengono elencate le funzioni di ogni connessione.

Pin di uscita	Dispositivo di uscita	Pin di ingresso	Dispositivo di ingresso	Tipo di controllo (Analogico/Digitale)	Funzione del collegamento
AO0	DAQ	3	Driver 1	A	Controllo corrente sul Diodo Laser (915 nm)
P0.0	DAQ	4	Driver 1	D	Abilitazione Driver 1
5	Driver 1	P1.2	DAQ	D	Driver 1 OK
6	Driver 1	AO GND	DAQ	A/D	Ground del Driver 1
AO1	DAQ	3	Driver 2	A	Controllo corrente sul Diodo Laser (1470 nm)
P0.1	DAQ	4	Driver 2	D	Abilitazione Driver 2
5	Driver 2	P1.3	DAQ	D	Driver 2 OK
6	Driver 2	AIGND	DAQ	A/D	Ground del Driver 2
11	Modulo Laser (<i>Signal Connector</i>)	AI0	DAQ	A	Segnale Temperatura LM35
Collettore	BJT	10	Modulo Laser (<i>Signal Connector</i>)	D	Regolazione intensità del <i>Pilot Laser (Output)</i>
+5 V	DAQ	Collettore (tramite R_2)	BJT	D	Regolazione intensità del <i>Pilot Laser (Output in interdizione)</i>
Emettitore	BJT	D GND	DAQ	D	Regolazione intensità del <i>Pilot Laser (Output in conduzione)</i>
P0.7	DAQ	Base (tramite R_1)	BJT	D	Regolazione intensità del <i>Pilot Laser (Input)</i>

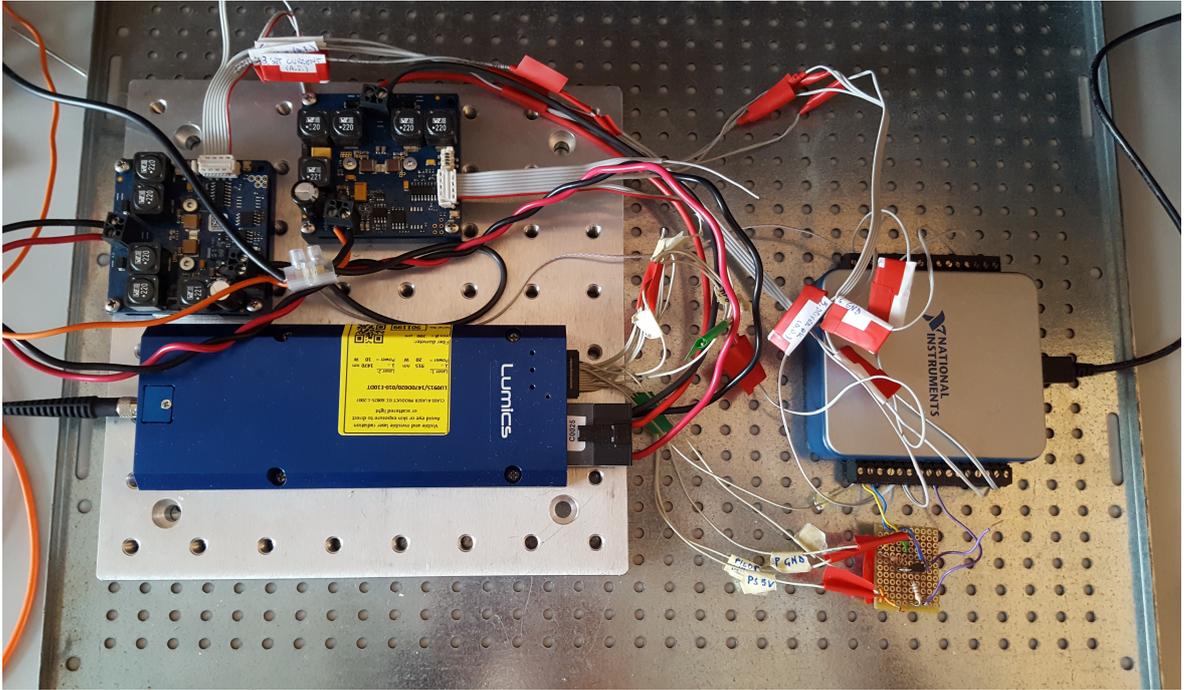


Figura 3.6: Collegamenti fra i principali componenti del dispositivo laser.

Inoltre, nel *Signal Connector* del modulo laser, il pin 11 (uscita dell'LM35) va al pin AI0 della DAQ, mentre il pin 10 (ingresso di comando del *Pilot Laser*) viene collegato con l'uscita del sistema di pilotaggio del raggio di puntamento, quindi con il collettore del BJT. Per ultimi, la sorgente di alimentazione da +5 V della DAQ è connessa al collettore del BJT tramite la resistenza R_2 ; l'emettitore del BJT viene collegato al D GND della scheda e il pin 7 della porta digitale 0 della DAQ va alla base del BJT per mezzo della resistenza R_1 .

Lo schema del circuito completo è mostrato nella Figura 3.7.

3.2 Software

La programmazione della scheda d'acquisizione è stata effettuata creando un opportuno programma LabVIEW. L'interfaccia grafica di quest'ultimo è visibile sul monitor di un computer e viene utilizzata per la gestione del dispositivo in tempo reale.

3.2.1 Programma LabVIEW

Il programma LabVIEW implementato è dotato di un'interfaccia grafica (Figura 3.8) che permette all'utente di interagire con il dispositivo tramite una scheda d'acquisizione, utilizzando dei comandi e monitorando alcuni dati significativi. In particolare, l'utente:

- aspetta che un LED segnali se i driver sono pronti all'utilizzo (verde) oppure no (rosso);
- può abilitare o disabilitare i driver (e un LED segnala se sono in funzione);

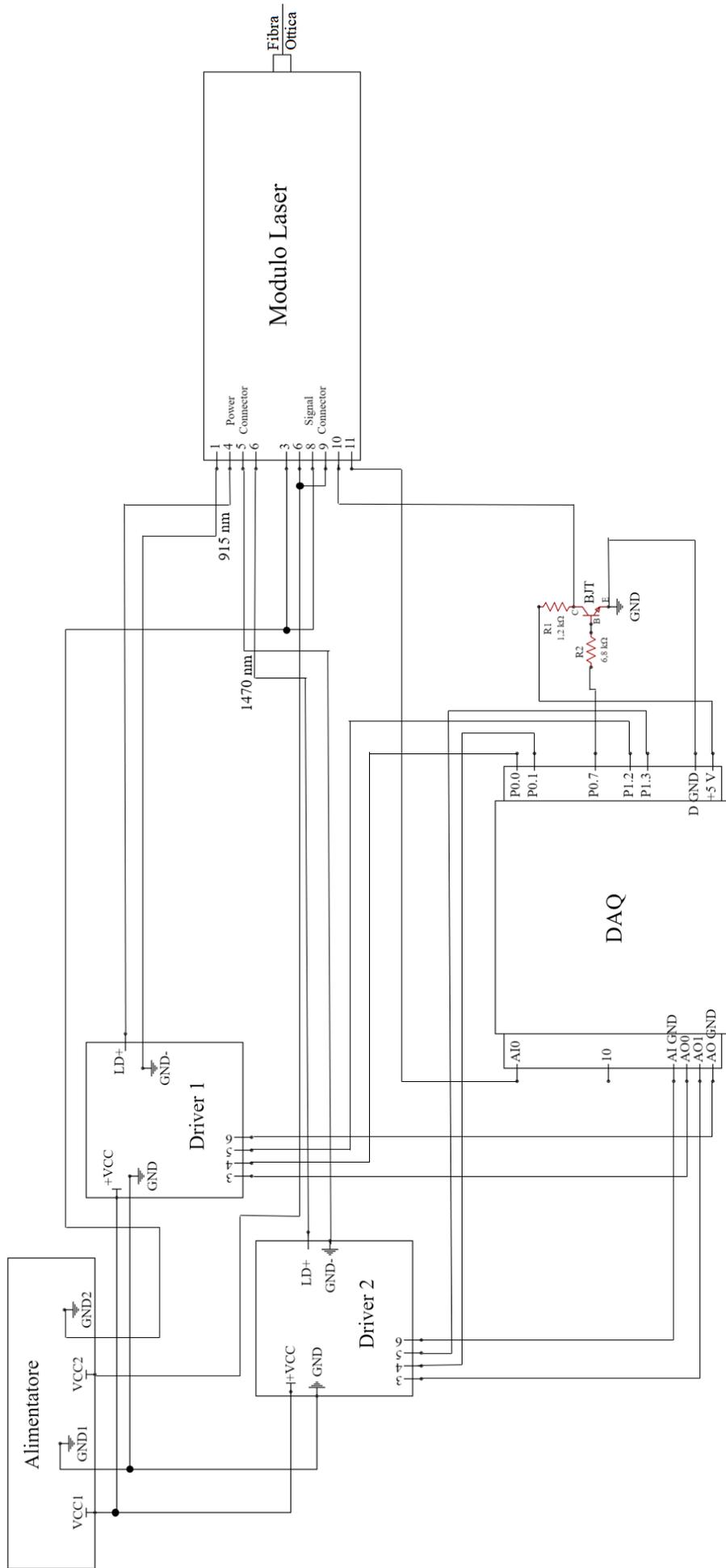


Figura 3.7: Schema del circuito completo del dispositivo (sono stati omissi i pin non utilizzati).

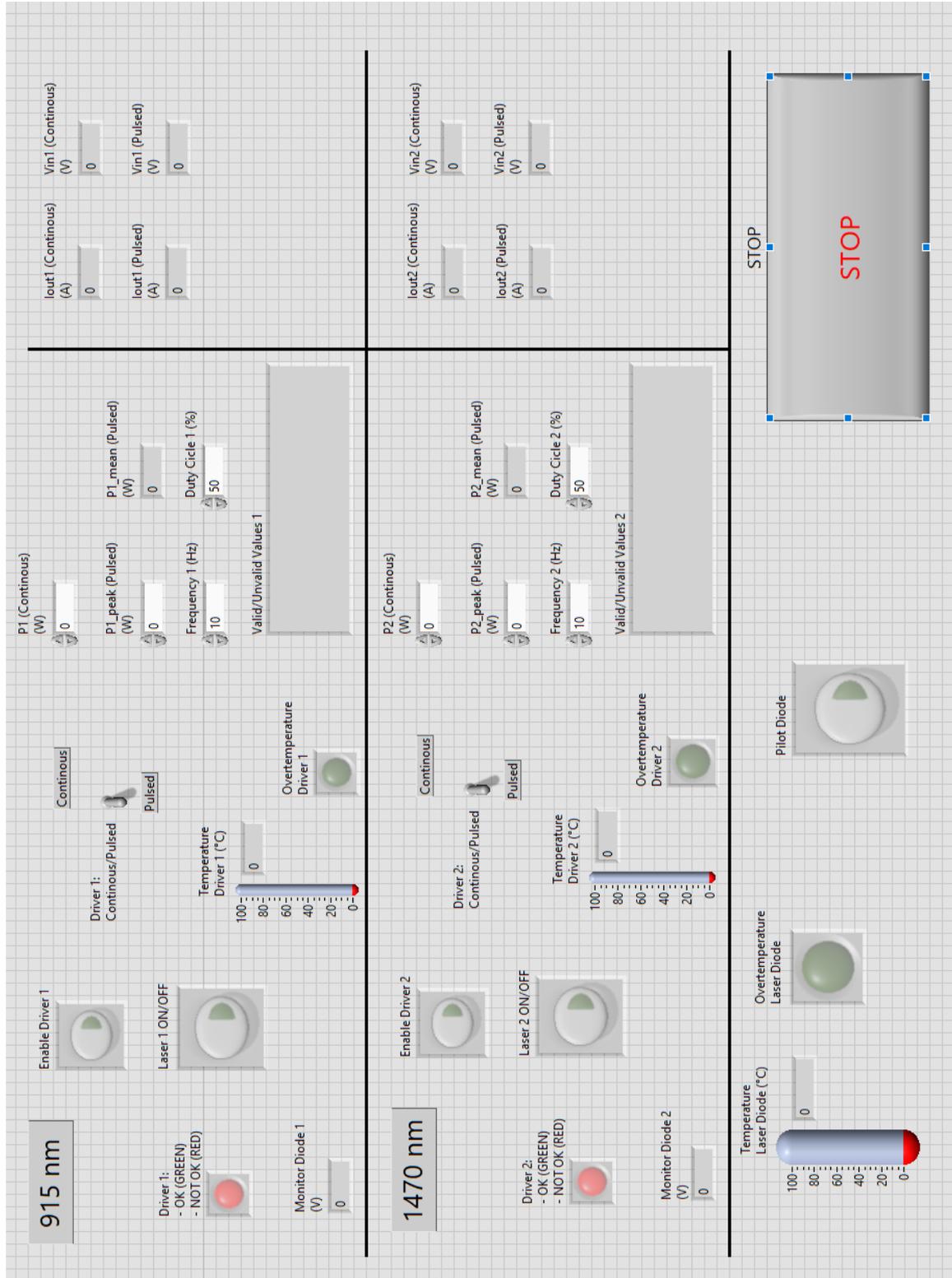


Figura 3.8: Interfaccia grafica del programma LabVIEW per la gestione del dispositivo da parte dell'utente.

- può far erogare al laser una potenza (W) continua o ad impulsi tramite uno *switch* e può regolarne l'intensità tramite i comandi appositi, a passi di 0,25 W per i 915 nm e di 0,1 W per i 1470 nm (nel caso di modalità pulsata, viene impostata la potenza di picco);

- per la corrente pulsata, può variare frequenza (Hz) e duty cycle (%);
- può attivare e disattivare il laser verde di puntamento;
- può interrompere il programma con un segnale di STOP, che riporta a 0 V tutte le tensioni di uscita della scheda d'acquisizione e arresta, dopo 3 secondi, il *While Loop* all'interno del quale sono inseriti tutti i blocchi.

Inoltre, sono presenti degli indicatori per le seguenti funzioni:

- nel caso di modalità pulsata, visualizzare il valore di potenza media, come combinazione della potenza di picco, della frequenza e del duty cycle impostati;
- lavorando sempre con la stessa modalità, leggere un messaggio che avverte se i valori impostati sono validi e compatibili con i limiti costruttivi del dispositivo o meno (in caso negativo, viene chiesto di variare uno o tutti i valori di potenza di picco, frequenza e duty cycle);
- controllare la tensione fornita ai driver dalla DAQ (sia continua sia pulsata) e la corrente erogata dai driver ai diodi laser (sia continua sia pulsata);
- monitorare la temperatura del diodo laser, mediante un termometro e un LED che segnala il superamento della soglia di temperatura impostata.

Tutti i LED sopraelencati non sono da intendere come LED fisici, bensì come LED "virtuali" dell'interfaccia grafica.

Per evitare confusione, l'interfaccia è stata divisa da due linee orizzontali in tre aree:

- la prima contiene pulsanti e indicatori relativi alla lunghezza d'onda di 915 nm;
- la seconda contiene pulsanti e indicatori relativi alla lunghezza d'onda di 1470 nm;
- la terza presenta il pilotaggio del raggio di puntamento, il controllo della temperatura del modulo laser e il pulsante di STOP.

Nella Figura 3.9 viene rappresentato il *Block Diagram* del programma.

3.2.2 Analog Input

Per acquisire i segnali analogici, sono state utilizzate le seguenti impostazioni sulla scheda d'acquisizione, tramite il blocco *DAQ Assistant*:

- *Signal Input Range*: ± 10 V;
- *Terminal Configuration*: RSE;
- *Custom Scaling*: <No Scale>;
- *Acquisition Mode*: Continuous Samples;

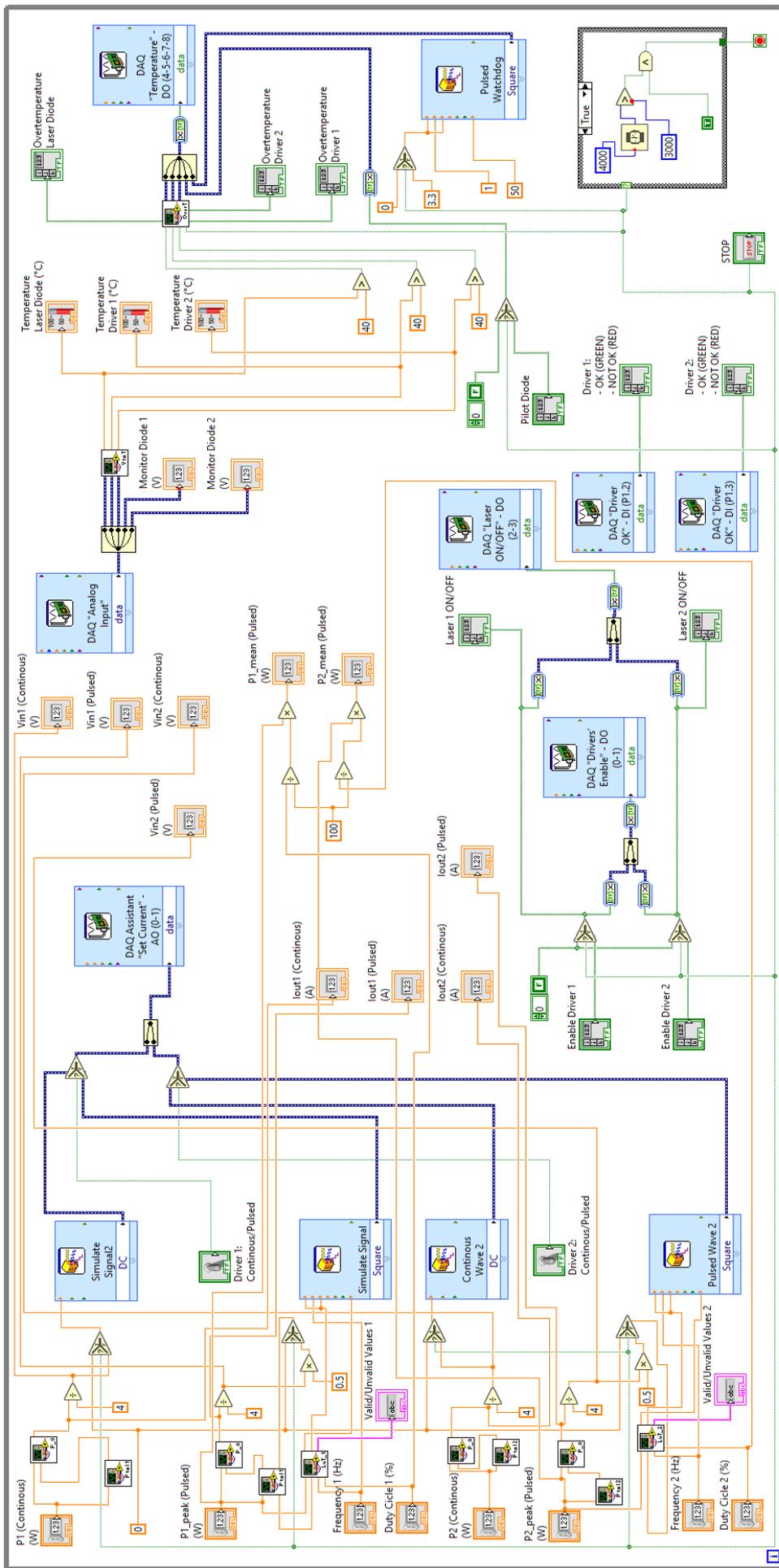


Figura 3.9: Block Diagram del programma LabVIEW per il controllo del dispositivo.

- *Samples to Read*: 100;
- *Rate* (Hz): 1000.

Il pin 0 degli Analog Input riceve un segnale di tensione proporzionale alla temperatura del modulo laser.

Sono, inoltre, stati programmati altri pin (che non sono stati utilizzati) per possibili usi futuri:

- i pin 1 e 2 degli Analog Input ricevono un segnale di tensione proporzionale alla temperatura dei due driver;

- i pin 3 e 4 acquisiscono i segnali di tensione provenienti dai pin di uscita del Diodo Laser relativi ai *Monitor Diodes*. L'ampiezza viene visualizzata sull'interfaccia.

3.2.3 Analog Output

Per generare i segnali analogici, sono state utilizzate le seguenti impostazioni nel blocco *DAQ Assistant*:

- *Signal Output Range*: 0-5 V;
- *Terminal Configuration*: RSE;
- *Custom Scaling*: <No Scale>;
- *Generation Mode*: Continuous Samples;
- *Samples to Read*: 1000;
- *Rate* (Hz): 1000.

I pin 0 e 1 degli Analog Output vengono utilizzati per erogare la tensione grazie alla quale i driver forniscono la corrente al diodo laser.

Il valore di potenza impostato dall'utente viene trasformato in corrente tramite un'apposita *SubVI* e diviso per 4 in modo da rispettare il fattore di conversione dei driver (da 0-5 V a 0-20 A) e fornire ad essi la tensione necessaria per il pilotaggio della corrente.

L'utente imposta i valori sia per la potenza continua, sia per la potenza pulsata. Per generare questi segnali, vengono usati i blocchi *Simulate Signal: DC* per un segnale continuo e *Simulate Signal: Square* per un segnale pulsato ad onda quadra. Nel primo caso, l'utente imposta semplicemente l'ampiezza (e, in automatico, l'*offset*); nel secondo, l'utente regola la potenza di picco P_{peak} (W), la frequenza f (Hz) e il duty cycle *D.C.* (%). I valori di tensione V_{in} (V) e di corrente I_{out} (A), forniti rispettivamente ai driver e ai diodi laser, vengono visualizzati sull'interfaccia grafica, insieme al valore di potenza media P_{mean} (W). Quest'ultima viene calcolata nel seguente modo:

$$P_{mean} = P_{peak} \cdot D.C. \cdot \frac{1}{100}. \quad (3.1)$$

3.2.4 Digital Input

Per acquisire i segnali digitali, sono stati configurati i pin 2 e 3 della porta 1 dei Digital I/O tramite il blocco *DAQ Assistant*, impostando *Acquisition Mode*: 1 Sample (On Demand). Quando i pin ricevono un segnale di livello logico basso (0 V) dai driver, i rispettivi LED sull'interfaccia sono di colore rosso, ad indicare che il driver non è pronto all'utilizzo. Se il livello logico è alto (3,3 V), il colore del LED passa da rosso a verde, dunque il driver è pronto per essere utilizzato.

3.2.5 Digital Output

Per generare i segnali digitali, sono stati configurati, impostando 1 Sample (On Demand) come *Generation Mode* mediante il blocco *DAQ Assistant*, i seguenti pin dei Digital I/O:

- i pin 0 e 1 della porta 0 forniscono il segnale di abilitazione ai driver. Questi ultimi si abilitano a livello logico alto (3,3 V), mentre si disabilitano a livello logico basso (0 V). Il comando di *Enable/Disable* viene emesso dall'utente tramite l'interfaccia;

- i pin 2 e 3 della porta 0 (non adoperati) accendono due LED rispettivamente per avvertire l'utente che i driver sono in funzione (e, contestualmente, il diodo laser); i LED si accendono a livello logico alto, non appena l'utente abilita i driver;

- i pin 4, 5 e 6 della porta 0 (sebbene gli ultimi due non siano stati utilizzati) vengono adoperati per i segnali di temperatura. La tensione proveniente dagli Analog Input (proporzionale alla temperatura dei driver e del diodo laser) viene convertita in gradi Celsius ($^{\circ}\text{C}$) dentro un *Formula Node*, dividendo i valori in volt (V) per i fattori di scala SF; i valori ottenuti vengono mostrati a video sull'interfaccia attraverso dei termometri e confrontati con le soglie di temperatura impostate (inferiori alle temperature di rottura dei dispositivi): se la soglia viene superata, ogni pin accende rispettivamente un LED che, in caso contrario, rimane spento. Nel programma, è stata scelta una soglia di 40°C , che garantisce un buon margine di lavoro rispetto ai 55°C della temperatura di rottura dei componenti in questione.

- il pin 7 della porta 0 emette un segnale che controlla il *Pilot Laser* del modulo laser: il livello logico viene mantenuto alto (3,3 V) per mantenere il raggio di puntamento attivo durante il funzionamento del dispositivo; per disattivarlo, l'utente deve impostare il livello logico basso (0 V).

Infine, un altro pin è stato programmato per un eventuale uso futuro e non è stato utilizzato, ovvero il pin 0 della porta 1. Esso genera un segnale pulsato ad onda quadra (0-3,3 V) con una frequenza preimpostata e un duty cycle del 50% che funge da *watchdog*, ovvero un sistema di temporizzazione hardware che permette la rilevazione di un *loop* infinito o un blocco del programma e consente di prendere dei provvedimenti per correggere la situazione. Dunque, se il programma LabVIEW smette di funzionare, l'onda pulsata non viene più emessa e un circuito di *watchdog* ne segnala l'interruzione.



Figura 3.10: *PowerMeter PLUS 2: Power & Energy Meter (con fotodiodo)*, prodotto da Laserpoint [53].

3.2.6 Descrizione delle *Sub VI*

Per alleggerire l'interfaccia di costruzione del diagramma a blocchi, sono state realizzate alcune *Sub VI*, ovvero delle sotto-funzioni che svolgono azioni specifiche.

Per prima cosa, dato che l'utente sceglie i valori di potenza di emissione del laser (W) e la DAQ eroga delle tensioni (V), è stato necessario convertire tali valori in volt. Per far ciò, i dati sono stati ricavati sperimentalmente. Tramite un programma LabVIEW, si sono fatti variare i valori di tensione erogati dalla DAQ attraverso gli Analog Output e, di conseguenza, i valori di corrente in uscita (A) dal driver (secondo il fattore di scala pari a 4). Con un *Powermeter* (PLUS 2: Power & Energy Meter, prodotto da Laserpoint, Figura 3.10) [53], il cui fotodiodo è stato posto perpendicolarmente all'uscita della fibra ottica di emissione, sono stati letti i valori di potenza. Questi ultimi sono stati riportati in un grafico al variare della corrente (da 1,5 A a 6 A, a passi di 0,5 A) ed interpolati su MATLAB (con il metodo dei minimi quadrati) per trovare la retta che lega al meglio le grandezze. Quest'operazione è stata svolta per entrambe le lunghezze d'onda IR (Figure 3.11 e 3.12). Le rette trovate sono: $P_{op} = 2,2115 \cdot I_{op} - 2,9202$ (per 915 nm) e $P_{op} = 0,9029 \cdot I_{op} - 0,9849$ (per 1470 nm). Questi valori sono stati usati in due rispettive *Sub VI* (grazie a dei *Formula Node*) per convertire da potenza a corrente (Figure 3.13 e 3.14). Date le pendenze delle rette, sono stati impostati 0,25 W (per 915 nm) e 0,1 W (per 1470 nm) come valori di incremento ottenibili dall'utente.

Dal momento che i due laser non emettono sotto una soglia minima di corrente, a potenza nulla vi sarebbe una corrente negativa. Quindi, viene usata un'ulteriore *Sub VI* che forza 0 W in uscita, quando l'utente seleziona tale valore (Figura 3.15). Fuori dalla sotto-funzione, i valori di corrente vengono moltiplicati per 4 per essere dati in pasto ai generatori d'onda CW o PW e, di conseguenza, per essere erogati dalla DAQ.

Un'altra *Sub VI* (Figura 3.16) viene usata per convertire in temperatura la tensione

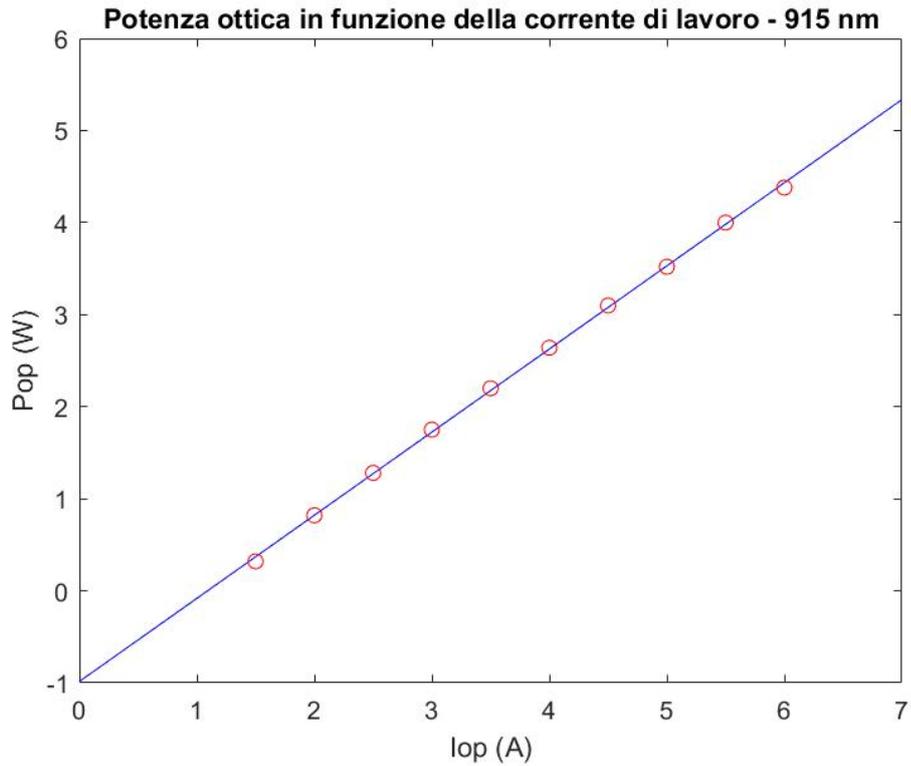


Figura 3.11: Potenza ottica P_{op} (W) al variare della corrente di lavoro I_{op} (A), nel caso di $\lambda = 915$ nm.

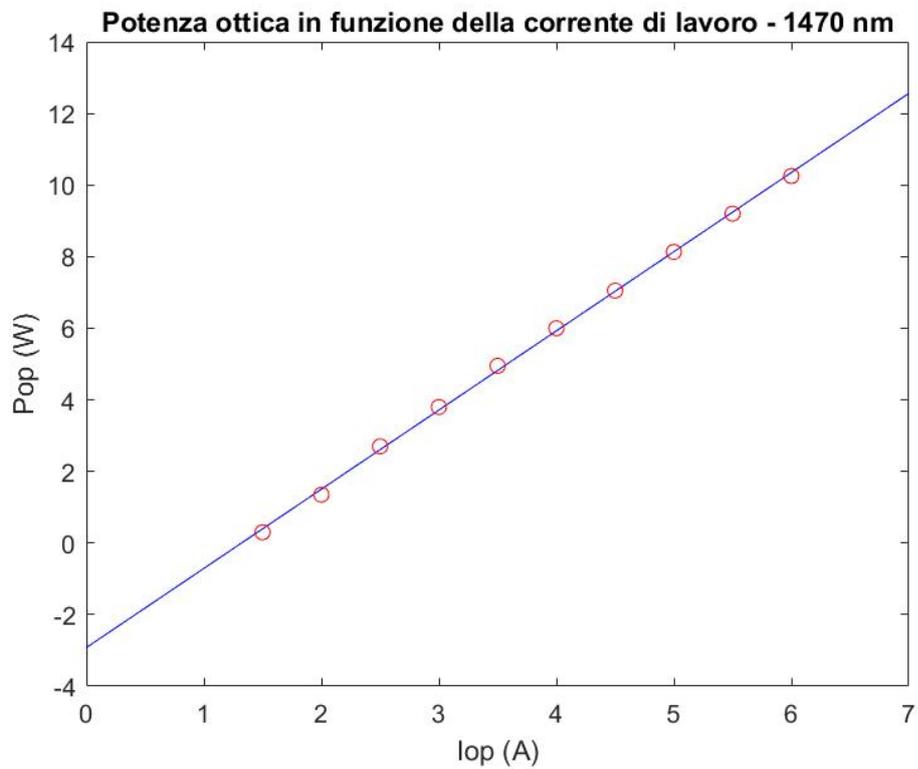


Figura 3.12: Potenza ottica P_{op} (W) al variare della corrente di lavoro I_{op} (A), nel caso di $\lambda = 1470$ nm.

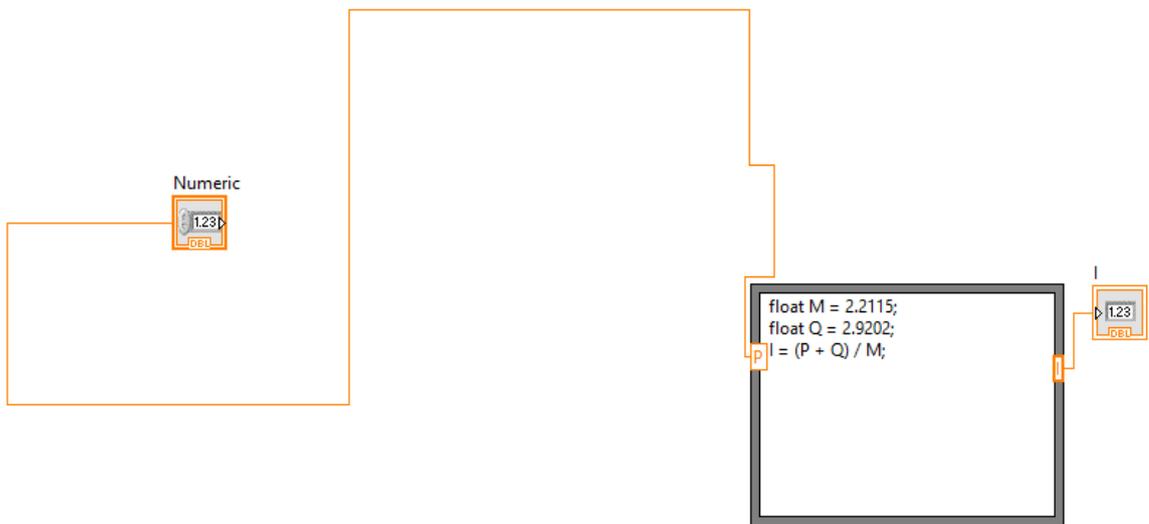


Figura 3.13: *SubVI* LabVIEW che converte la potenza ottica emessa impostata dall'utente nella corrente erogata sul laser, nel caso di $\lambda = 915$ nm.

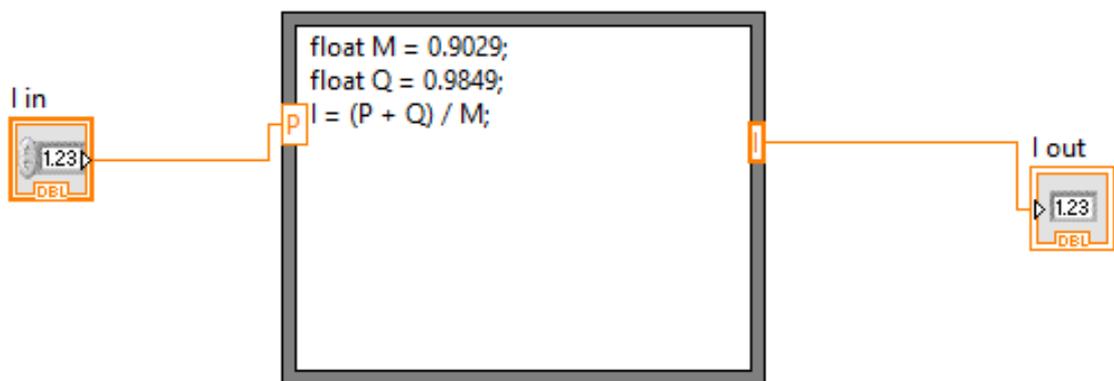


Figura 3.14: *SubVI* LabVIEW che converte la potenza ottica emessa impostata dall'utente nella corrente erogata sul laser, nel caso di $\lambda = 1470$ nm.

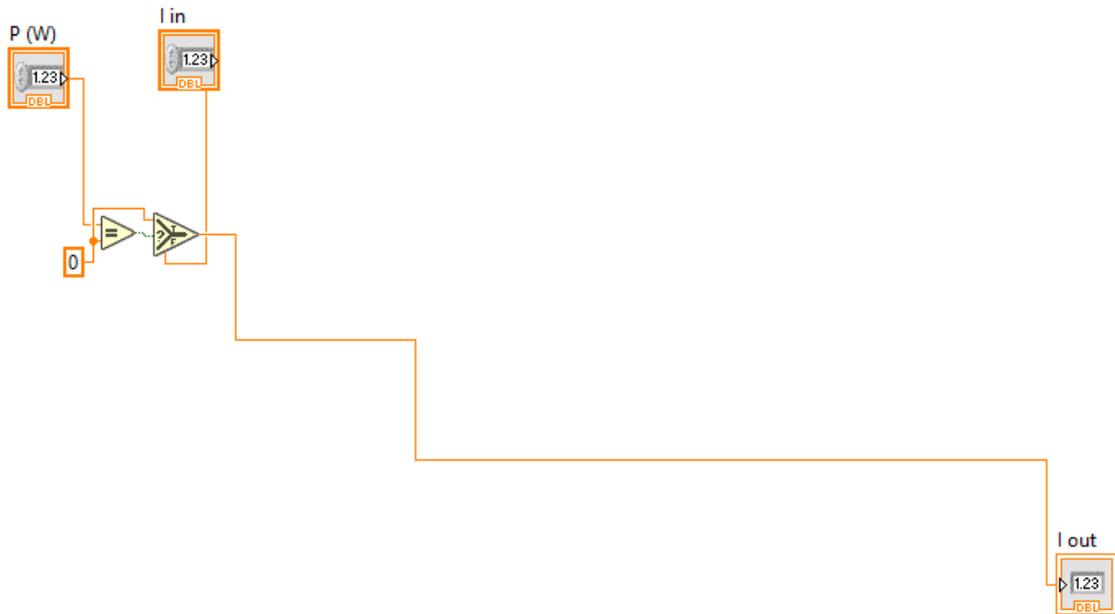


Figura 3.15: *SubVI* LabVIEW che forza in uscita dal modulo laser una potenza nulla se l'utente sceglie $P = 0$ W.

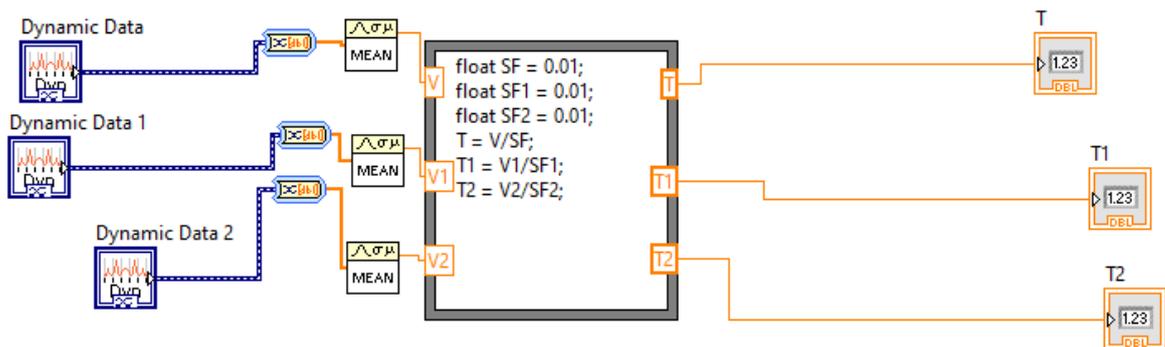


Figura 3.16: *SubVI* LabVIEW che converte la tensione (V) proveniente dall'LM35 in temperatura ($^{\circ}\text{C}$), secondo lo *Scale Factor* ($SF = 0,01$ V/ $^{\circ}\text{C}$) dell'LM35 del modulo laser.

letta dall'uscita dell'LM35 del modulo laser. Dato il genere di segnale entrante negli Analog Input, i valori vanno mediati e, dentro un *Formula Node*, divisi per lo *Scale Factor* del sensore ($SF = 0,01$ V/ $^{\circ}\text{C}$). La temperatura ottenuta viene visualizzata con un termometro e confrontata con la soglia scelta (40 $^{\circ}\text{C}$): il risultato booleano uscente viene usato come input in una sotto-funzione per accendere un LED di avvertimento.

L'ultima *SubVI* nasce dal problema della soglia laser con la PW. Se con la CW non si presenta il problema, quando viene generato un laser pulsato, invece, la corrente e la tensione sul diodo non raggiungono il massimo valore istantaneamente, mentre ritornano molto rapidamente a quello di OFF. Conseguentemente, la potenza ottica non viene generata subito, sfociando in un errato duty cycle (rispetto al valore impostato). Nello specifico: la tensione resta ad un valore fisso sotto soglia durante il periodo di OFF e sale con una rampa lineare non appena inizia il periodo di ON; con un certo

ritardo, la corrente (prima) e la potenza ottica (dopo) raggiungono il massimo con un andamento non lineare. A questo punto, grazie all'ausilio di un oscilloscopio e di una resistenza di piccolo valore (0,2 mΩ) messa in serie fra il GND di uscita del driver e il catodo del diodo laser, per entrambe le lunghezze d'onda sono stati valutati gli intervalli di tempo Δt fra il momento di accensione del laser e l'inizio dell'emissione. Per osservarli, una sonda è stata posta ai capi del resistore, una ai capi del diodo laser e un fotodiodo è stato posto all'uscita della fibra ottica e collegato anch'esso con l'oscilloscopio. Poiché, al variare delle ampiezze, i Δt cambiavano in maniera non lineare, si è costruita una *Look-up Table* (LuT) con tutti i valori di tempo, per ogni valore di ampiezza, da sommare al periodo di ON impostato dall'utente (la Figura 3.17 mostra solo la *SubVI* nel caso di $\lambda = 915$ nm, dato che la sotto-funzione per i 1470 nm differisce da questa solamente per la LuT). Quindi, se viene scelto un valore di duty cycle iniziale $D.C._i$ in percentuale e un valore di frequenza f (Hz), il valore di D.C. finale $D.C._f$ generato dalla DAQ (ed erogato sul diodo tramite il driver) sarà pari a:

$$D.C._f = \frac{\Delta t}{\frac{1}{f}} \cdot 100 + D.C._i. \quad (3.2)$$

I valori di Δt nella LuT sono espressi in ms e sono stati valutati fino al 60% della potenza massima erogabile da ogni lunghezza d'onda (quindi fino a 12 W per 915 nm e fino a 6 W per 1470 nm). Per tale motivo, questi ultimi valori sono stati impostati come limiti massimi selezionabili dall'utente.

Nonostante questo accorgimento, a causa dei tempi di salita dettati dalle caratteristiche dei componenti, il laser non riesce mai a raggiungere la soglia ed eroga una potenza nulla, per determinate combinazioni di frequenza, duty cycle e ampiezza. Inoltre, il fatto di aumentare il $D.C.$ della tensione di lavoro del diodo laser può condurre ad un altro effetto collaterale: a causa del tempo di discesa di questa grandezza (con un andamento non lineare) quando si passa da ON a OFF, per determinati valori di f , $D.C.$ e potenza, la tensione non riesce a scendere nuovamente sotto la soglia e si ottiene, quindi, un'emissione continua. Per tali motivi, deve valere relazione:

$$\Delta_t + 0,001s < \frac{D.C._i}{100} \cdot \frac{1}{f}, \quad (3.3)$$

dove il primo membro è il valore di Δ_t della LuT a cui viene sommato un tempo di 1 ms (valutato sperimentalmente ed inclusivo di tutti i tempi di discesa), mentre il secondo è il periodo t_{ON} della tensione di lavoro. Nel caso in cui si verifichi questa situazione, viene visualizzato l'avviso di "Valori corretti" (*Valid Values*) sull'interfaccia grafica e viene emessa la potenza impostata.

In caso contrario, ovvero se il primo membro della disequazione 3.3 è maggiore o uguale al secondo, la potenza emessa viene forzata a 0 W e l'utente viene avvertito da un avviso di "Valori non validi" (*Unvalid Values*), in cui viene chiesto all'utente

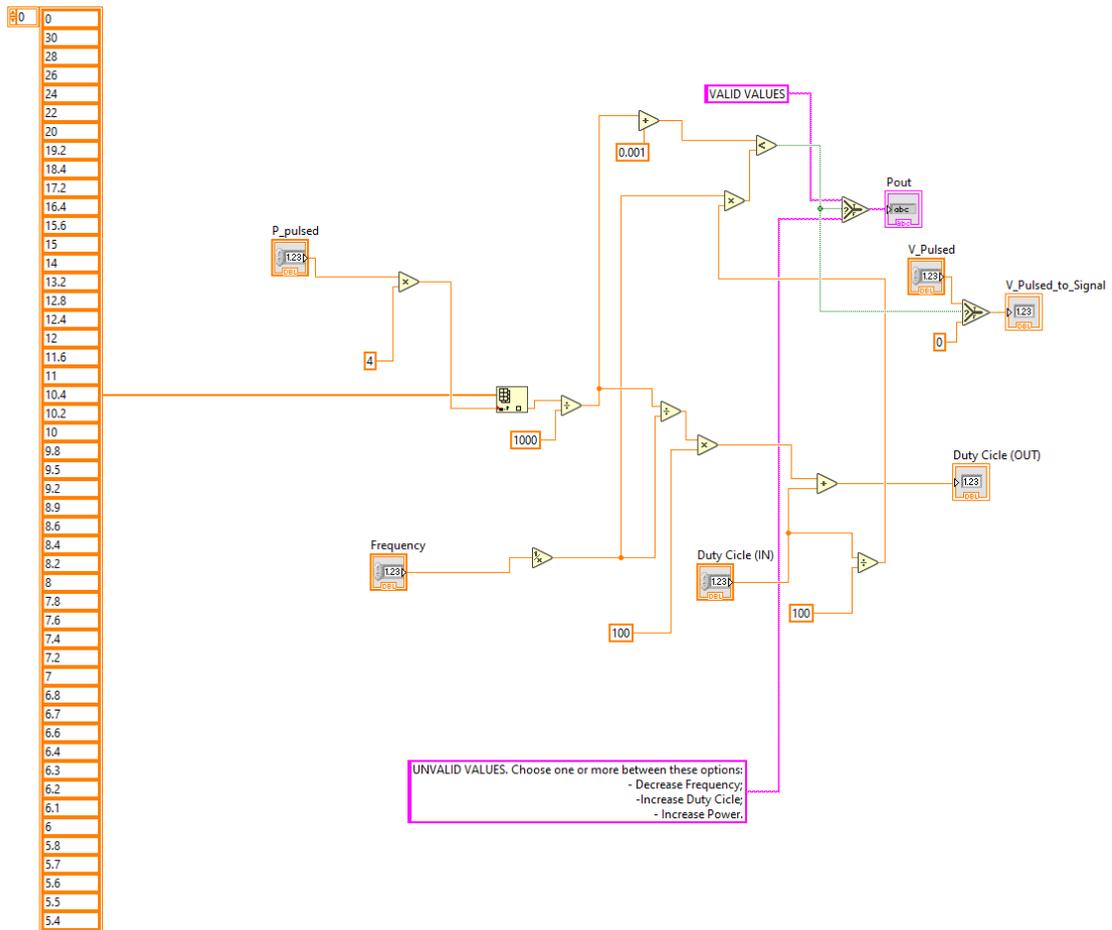


Figura 3.17: *SubVI* LabVIEW che corregge il duty cycle del laser pulsato attraverso una *Look-up Table*, nel caso di $\lambda = 915$ nm. I valori del vettore sono i tempi (ms) da aggiungere al periodo di ON previsto.

di modificare alcuni dei valori selezionati, scegliendo una (o più di una) delle seguenti opzioni:

- diminuire la frequenza;
- aumentare il duty cycle;
- aumentare la potenza.

3.3 Sviluppi futuri

I primi miglioramenti che possono essere apportati al dispositivo sono legati ai pin della DAQ non utilizzati. Per prima cosa, tutti i LED virtuali possono essere sostituiti o affiancati da LED fisici (e/o da avvisi acustici) per avvisare chi non sta osservando l'interfaccia grafica. Alcuni di questi avvertimenti fungono da segnalatori di emissione del fascio, come previsto dalle normative. Dopodiché, possono essere montati dei sensori di temperatura sui due driver per sfruttare sempre la lettura da parte della DAQ.

Inoltre, può essere implementato un circuito hardware di *watchdog*: se il software dovesse smettere di funzionare, il circuito deve essere in grado di riconoscerlo. Ad esempio, se il programma emette un'onda quadra, un malfunzionamento interrompe l'onda pulsata e l'operatore viene avvisato via hardware.

Quest'ultimo accorgimento presuppone che il dispositivo venga dotato di sistemi di interruzione manuali, come previsto dalla Norma IEC 60825-1 [49]: è possibile inserire uno *switch* meccanico o un interruttore a fungo fra i collegamenti, in modo che si possa bloccare manualmente l'abilitazione dei componenti o, ancora meglio, la loro alimentazione. Altresì, un comando a chiave deve essere inserito per consentire l'accesso alle funzionalità solo al personale autorizzato.

L'utilizzo di un *Panic Button* in caso di un qualsiasi problema (hardware, software, di temperatura, etc.), diventa di vitale importanza nel momento in cui si voglia rendere portatile il dispositivo. Infatti, allo stato attuale è possibile interrompere il funzionamento (in maniera drastica) spegnendo l'alimentatore da banco con l'apposito tasto ON/OFF, ma un dispositivo mobile deve essere equipaggiato con un proprio sistema di alimentazione (di dimensioni ridotte). Inoltre, un dispositivo medicale deve disporre di un alimentatore che sia dotato di una delle tre classi di isolamento, definite dalla Norma IEC 61140 [54]:

- Classe I: gli apparecchi, oltre all'isolamento principale, hanno tutte le parti conduttrici collegate alla messa a terra di protezione; inoltre, l'interruttore di alimentazione è bipolare (interrompe sia la fase sia il neutro), per isolare totalmente il primario dalla rete elettrica, mentre il secondario è collegato a circuiti che possono essere applicati al paziente;

- Classe II: gli apparecchi sono detti anche "a doppio isolamento", perché dotati di un fondamentale e di uno supplementare; in questo modo, l'involucro non viene mai in

contatto con le parti in tensione; non è richiesta la connessione di protezione a terra; il simbolo è formato da due quadrati concentrici.

- Classe III: i dispositivi sono equipaggiati con un'alimentazione entrocontenuta; la tensione prodotta è bassa a tal punto da non essere normalmente pericolosa in caso di contatto con il corpo umano.

Per la scelta dell'alimentatore, è indispensabile tenere conto delle correnti e delle tensioni necessarie per far funzionare tutti i componenti, come spiegato nei paragrafi precedenti. I consumi di corrente attesi, ad una determinata tensione, sono calcolati nel Paragrafo 4.1 del Capitolo 4.

Al fine di rendere il tutto ancora più facile da trasportare e adatto ad essere riposto dentro un involucro di protezione, è possibile sostituire la DAQ con un dispositivo elettronico integrato programmabile (e.g. un microcontrollore) ed equipaggiare l'apparecchio all'esterno con una propria interfaccia grafica, in luogo del monitor del PC.

Per quanto riguarda la temperatura, il modulo laser non ha mai raggiunto temperature molto lontane da quella ambiente (circa 25 °C), grazie anche alla base forata su cui è stato montato insieme ai driver. La base funge già da dissipatore passivo, ma possono essere necessari altri sistemi in caso si decida di lavorare al massimo di potenza erogabile dai laser.

Secondo quanto dichiarato dai *datasheet*, se il modulo laser lavora ai limite massimo, il diodo da 915 nm riceve una potenza elettrica in ingresso di circa 50 W (dato che $V_{op} \cdot I_{op} = 4,82 \text{ V} \cdot 9,37 \text{ A}$) ed eroga in uscita una potenza ottica di 20 W, mentre il diodo laser da 1470 nm riceve circa 40 W in ingresso ($V_{op} \cdot I_{op} = 3,80 \text{ V} \cdot 10,56 \text{ A}$) ed eroga 10 W in uscita. Facendo la differenza fra input e output, ogni diodo ha una perdita massima di circa 30 W (che è necessario dissipare). Ognuno dei due driver, invece, fornendo circa 10 A ad ogni diodo laser, produce perdite pari a circa 10 W. In totale, dunque, il dispositivo può richiedere una dissipazione di circa 80 W (P_{TOT}). Se la temperatura che non si vuole superare è pari a 45 °C (5 °C in più della soglia software e 10 °C in meno rispetto al valore di distruzione del modulo), il ΔT massimo tollerabile è di 20 °C (rispetto alla temperatura ambiente $T_0 = 25 \text{ °C}$). A questo punto, è possibile scegliere un dissipatore che abbia una resistenza termica R_T inferiore ad un certo valore, secondo la relazione:

$$R_T < \frac{\Delta T}{P_{TOT}}. \quad (3.4)$$

In questo caso, R_T deve essere al massimo 0,25 K/W. In base al valore da dissipare è possibile optare per un dissipatore passivo (come basi forate o a lamelle), o puntare su un dissipatore attivo (per potenze più elevate), ad esempio sistemi termoelettrici basati su celle Peltier o raffreddatori ad acqua. Per applicazioni biomedicali, è sconsigliato l'uso di ventole, poiché possono essere causa di generazione di polveri, nocive in sala operatoria.

Infine, è possibile sostituire i driver con dei controllori più performanti (soprattutto dal punto di vista dei tempi di salita per lavorare in modalità pulsata) o cambiare il modulo laser, in modo da usare anche altre lunghezze d'onda o potenze. In questi casi, è necessario rivalutare le correnti e tensioni necessarie per l'alimentazione, tarare nuovamente i valori di conversione da usare nel software e scegliere gli eventuali sistemi di dissipazione.

Capitolo 4

Prove sperimentali

4.1 Test del dispositivo

La prima prova effettuata sul dispositivo constava nel verificare che i driver avessero effettivamente un fattore di scala pari a 4 nella conversione da tensione in ingresso a corrente in uscita. Per far ciò: sono stati collegati i quattro pin della del connettore BOB del driver ai pin appositamente programmati della DAQ; l'alimentatore erogava una tensione superiore a 12 V sul driver; l'uscita di quest'ultimo è stata connessa con un multimetro (in modalità amperometro), utilizzato come carico in grado di misurare fino a 10 A. Considerando il limite del multimetro e la risoluzione del driver pari a 0,1 A, tramite LabVIEW è stata fatta variare la tensione da 0 V a 2 V, con incrementi di 0,025 V. La corrente letta I_{out} è stata riportata su un grafico in funzione della tensione V_{in} erogata dalla DAQ e confrontata con la corrente attesa moltiplicando V_{in} per 4 (Figura 4.1). Dal paragone, è emerso che le rette sono molto simili e, per questo motivo, è stato scelto di mantenere il fattore di scala dichiarato dal manuale, ammettendo un errore trascurabile.

Inoltre, con lo stesso allestimento del circuito utilizzato per costruire le LuT (Paragrafo 3.2.6), sono stati valutati le V_{op} e I_{op} effettive, ottenute quando l'utente imposta, con un programma LabVIEW, la tensione erogata dalla DAQ e la corrente attesa fornita dal driver al diodo laser. L'operazione è stata svolta per entrambe le lunghezze d'onda IR e i dati sono riportati nella Tabella 4.1 e nella Tabella 4.2.

Dopodiché, una volta realizzato il dispositivo completo, il primo passo per testarne il funzionamento è stato il calcolo teorico delle correnti e tensioni di lavoro del circuito, sulle quali basare la scelta dell'alimentatore.

Facendo riferimento alla Tabella 3.3, per quanto riguarda il laser che emette alla lunghezza d'onda di 915 nm, il diodo ha bisogno (al massimo) di una potenza elettrica di ingresso pari a $P_{in} = V_{op} \cdot I_{op} = 4,82 \text{ V} \cdot 9,37 \text{ A} = 45,16 \text{ W}$. Per erogare quest'ultima, il driver necessita a sua volta di ricevere 55,16 W (considerando una perdita interna di circa 10 W). Mantenendo un po' di margine e applicando una tensione di alimentazione

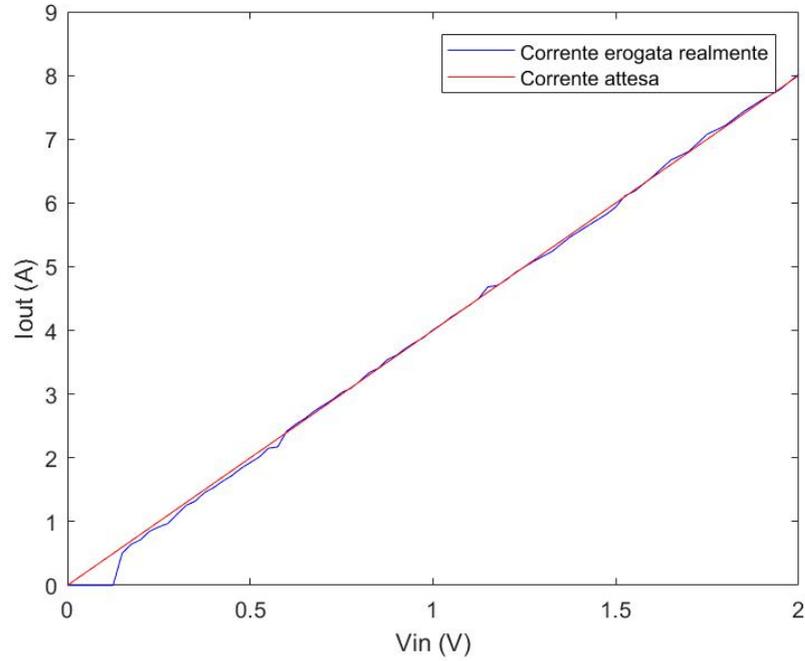


Figura 4.1: Confronto fra corrente erogata realmente dal driver e corrente attesa, al variare della tensione emessa dalla DAQ.

Tabella 4.1: Parametri in ingresso e in uscita del driver, nel caso di $\lambda = 915$ nm. La prima riga indica i valori di tensione V_{DAQ} che l'utente sceglie e viene erogata dalla DAQ sul driver. La seconda riporta i valori attesi di corrente I_{exp} erogata dal driver sul diodo laser, mentre la terza indica quelli della corrente di lavoro effettiva I_{op} . La quarta riporta le tensioni di lavoro V_{op} ai capi del diodo laser.

V_{DAQ} (V)	0	0,125	0,25	0,375	0,5	0,625	0,75	0,825	1	1,125	1,25	1,375	1,5
I_{exp} (A)	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
I_{op} (A)	0	0	1	1,5	2	2,5	3	3,75	4,25	5	5,25	5,75	6,25
V_{op} (V)	1,6	1,6	4,4	4,6	4,7	4,8	5	5,1	5,2	5,4	5,6	5,7	5,8

Tabella 4.2: Parametri in ingresso e in uscita del driver, nel caso di $\lambda = 1470$ nm. La prima riga indica i valori di tensione V_{DAQ} che l'utente sceglie e viene erogata dalla DAQ sul driver. La seconda riporta i valori attesi di corrente I_{exp} erogata dal driver sul diodo laser, mentre la terza indica quelli della corrente di lavoro effettiva I_{op} . La quarta riporta le tensioni di lavoro V_{op} ai capi del diodo laser.

V_{DAQ} (V)	0	0,125	0,25	0,375	0,5	0,625	0,75	0,825	1	1,125	1,25	1,375	1,5
I_{exp} (A)	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
I_{op} (A)	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
V_{op} (V)	1,5	1,5	2,8	3	3,2	3,4	3,6	3,7	3,8	4	4,2	4,4	4,6

di 12 V, l'assorbimento massimo di corrente per il primo laser sarà pari a:

$$I_{CC1} = \frac{P}{V_{CC1}} = \frac{60 \text{ W}}{12 \text{ V}} = 5 \text{ A} . \quad (4.1)$$

Nel laser da 1470 nm, invece, la potenza elettrica di ingresso necessaria al diodo è $P_{in} = V_{op} \cdot I_{op} = 3,80 \text{ V} \cdot 10,56 \text{ A} = 40,13 \text{ W}$. Per erogarla, il driver (considerando una perdita interna di circa 10 W) ha bisogno a sua volta di ricevere 50,13 W. Tenendo conto di una tensione di alimentazione di 12 V, il circuito assorbirà per il secondo laser (con un po' di margine) una corrente massima pari a:

$$I_{CC2} = \frac{P}{V_{CC1}} = \frac{55 \text{ W}}{12 \text{ V}} = 4,58 \text{ A} . \quad (4.2)$$

Considerando che il dispositivo realizzato è stato limitato al 60% della potenza massima, si attende una corrente assorbita minore o uguale al 60% di:

$$I_{MAX} = I_{CC1} + I_{CC2} = 5 \text{ A} + 4,58 \text{ A} = 9,58 \text{ A} , \quad (4.3)$$

ovvero al più 5,8 A.

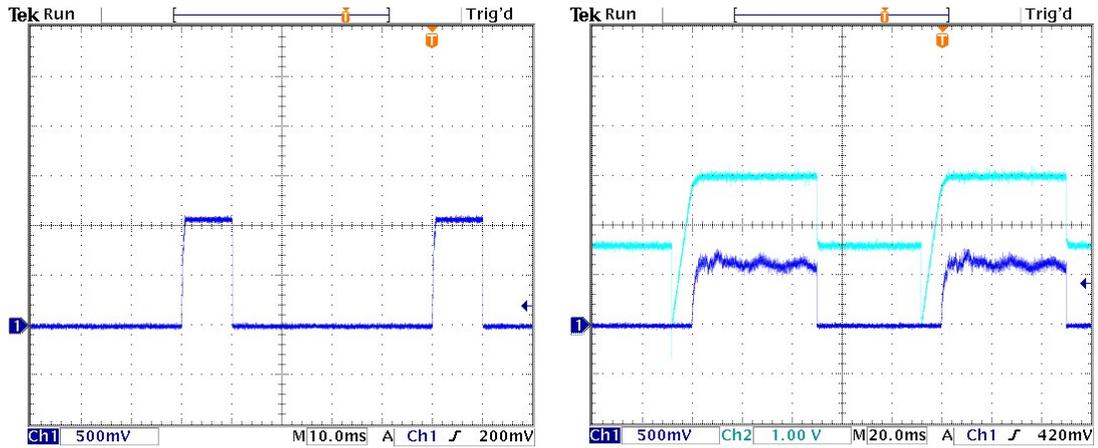
Al contrario, trascurando la corrente assorbita dall'LM35, il *Pilot Laser* consuma al massimo 200 mA.

Durante i test effettuati sul dispositivo (con un'alimentazione da 13 V per i due driver e una da 7 V per il raggio di puntamento e il sensore di temperatura), è stato verificato che:

1) il primo driver e il laser da 915 nm assorbono $2,78 \text{ A} \pm 0,02 \text{ A}$ (con una potenza di 12 W in continua), mentre il secondo driver è disabilitato;

2) il secondo driver e il laser da 1470 nm assorbono $2,45 \text{ A} \pm 0,01 \text{ A}$ (con una potenza di 6 W in CW), mentre il primo driver non è abilitato;

3) il *Pilot Laser* con l'intensità più elevata e l'LM35 assorbono $60 \text{ mA} \pm 20 \text{ mA}$.



(a) Laser pulsato con $\lambda = 915 \text{ nm}$
 ($P = 5,5 \text{ W}$, $f = 20 \text{ Hz}$, $D.C. = 20\%$).
 (b) Laser pulsato con $\lambda = 1470 \text{ nm}$
 ($P = 2 \text{ W}$, $f = 10 \text{ Hz}$, $D.C. = 50\%$).

Figura 4.2: Andamento del laser (sull'oscilloscopio) dopo la correzione del duty cycle per mezzo delle *Look-up Table* con differenti valori di potenza P , frequenza f , duty cycle $D.C.$ e lunghezza d'onda λ . I segnali rappresentano la potenza ottica, mentre la curva azzurra è la tensione di lavoro ai capi del diodo. Si nota che la tensione deve durare di più per rispettare il $D.C.$ impostato dall'utente.

Tabella 4.3: Parametri in ingresso e in uscita del driver, nel caso di $\lambda = 915 \text{ nm}$.

P_{exp} (W)	0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
P_{op} (W)	0,4	0,85	2,2	3,1	4,05	5,2	6,1	7,05	8,143	8,95	9,85

Alla luce di ciò, la somma dei primi due valori di corrente assorbita (5,23 A) rispetta i vincoli imposti dal 60% del risultato scaturito dal calcolo teorico della 4.3. Allo stesso modo, il terzo valore è inferiore al limite massimo di 0,2 A previsto nel manuale.

Dopo aver regolato il duty cycle per mezzo delle LuT, è stato controllato se il dispositivo effettivamente rispetta i valori impostati. A tal proposito, vengono riportate le Figure 4.2 che mostrano, a titolo esplicativo, due andamenti del laser pulsato (sull'oscilloscopio) dopo l'inserimento delle LuT. Dall'analisi delle onde quadre, il dispositivo finale segue in maniera corretta le scelte dell'utente, a meno di un'incertezza molto piccola rispetto al valore impostato.

Per ultimo, è stato necessario fare una verifica della potenza erogata dal dispositivo. Per questo motivo, è stata fatta variare la potenza in continua per mezzo dell'interfaccia grafica LabVIEW e, mediante il *powermeter*, è stata misurata la potenza ottica emessa dal modulo laser. La Tabella 4.3 e la Tabella 4.4 mostrano il paragone fra la potenza attesa e quella misurata: il valore reale si discosta al massimo di 0,2 W da quello teorico.

Analogamente, è risultata minima la differenza fra la potenza media impostata e quella attesa, nel caso di laser pulsato. In questo caso, è stato evinto mediante un

Tabella 4.4: Parametri in ingresso e in uscita del driver, nel caso di $\lambda = 1470$ nm.

P_{exp} (W)	0,4	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
P_{op} (W)	0,32	0,52	0,98	1,55	2	2,54	3	3,52	4,05	4,48	4,97	5,53	6,1

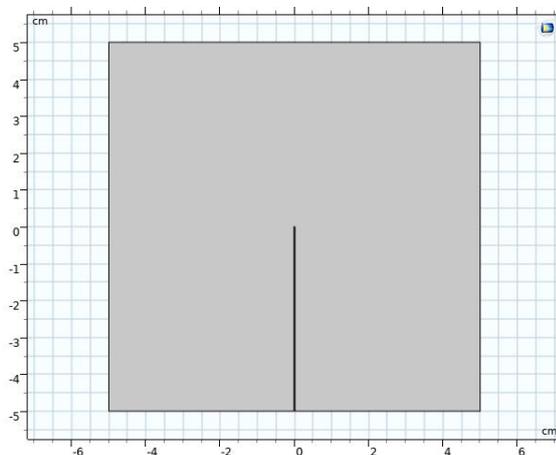


Figura 4.3: Geometria del modello teorico 2D su COMSOL.

oscilloscopio che il tempo di salita dell'onda quadra generata dalla DAQ è di circa 3 μ s. Perciò, la difficoltà nell'inseguire gli impulsi è dovuta ai ritardi introdotti dal driver e dal modulo laser.

Altresì, con il *powermeter* è stata misurata la potenza di emissione del raggio di puntamento, che è risultata pari a 2,0 mW \pm 0,3 mW, dunque inferiore al limite massimo di 3 mW dichiarato sul *datasheet*.

Durante tutti i test, il modulo laser non ha mai superato una temperatura interna di 30 $^{\circ}$ C \pm 1 $^{\circ}$ C.

4.2 Modello teorico 2D (COMSOL)

Prima di procedere con i test su qualche campione, è stato progettato un semplice modello di simulazione con COMSOL, al fine di prevedere gli effetti del laser da 915 nm su tessuti ex-vivo, in modalità continua e in modalità pulsata.

Per prima cosa, su un piano x - y è stato realizzato un modello 2D (Figura 4.3) di una sezione quadrata 10 cm x 10 cm (che simula una porzione di tessuto biologico irradiato), da cui è stata ritagliata la sezione longitudinale di una fibra ottica (5 cm x 0,02 cm).

I parametri del materiale applicati alla superficie sono stati prelevati dalla libreria del programma e fanno riferimento al fegato umano (*Human Liver*), molto simili a quelli del fegato bovino o suino. Essi sono:

- Calore specifico $c_p = 3540$ J/(kg·K);

- Densità di massa $\rho = 1079$ ()kg/m³;
- Conducibilità termica $k = 0,52$ W/(m·K).

La fisica scelta è quella della “Trasmissione del calore nei solidi” in “regime transitorio”, la quale, senza tener conto di perfusione sanguigna e calore metabolico, utilizza la formula 2.11 per simulare la conduzione dell’energia termica nel mezzo. I valori iniziali sono stati impostati ovunque pari alla temperatura ambiente (circa 25 °C). Come fonte Q (in questo caso W/m², dato che il modello è bidimensionale), è stato simulato un fascio laser su MATLAB (pag. 95) e aggiunto come “sorgente di calore al contorno” $source(x,y)$ tramite l’interpolazione di un file <.txt> esterno. Quest’ultimo conteneva i valori di propagazione del fascio (senza fenomeni di diffusione del calore) e le loro coordinate, in tutti i pixel dal punto di *delivery* della fibra in poi. Il raggio viene emesso, lungo la direzione y , dalla sezione trasversale della fibra (diametro) esattamente al centro del modello. Prendendo spunto dalla letteratura [55] e dalla legge di Lambert-Beer (2.5), l’equazione usata per simulare il fascio di tipo gaussiano (funzione di x e y) è:

$$Q = P \cdot \mu \cdot \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} \cdot e^{-\mu y}, \quad (4.4)$$

dove P è la potenza ottica applicata (W), σ è la deviazione standard (pari al raggio della fibra, ovvero 0,01 cm) e μ è il coefficiente di attenuazione (pari a 76 1/m), il quale è stato calcolato mediante la simulazione Monte Carlo durante altre prove svolte in laboratorio [56]. Il coefficiente μ tiene conto dell’assorbimento e dello *scattering* che si verificano nell’interazione tra laser con lunghezze d’onda prossime a 915 nm e questo tipo di tessuto biologico. Le Figure 4.4 mostrano il risultato ottenuto con MATLAB per quanto riguarda l’attenuazione del raggio nel tessuto lungo la direzione di propagazione, mentre le Figure 4.5 riportano la diffusione del calore simulata con COMSOL, nel caso in cui vengano applicati 2 W per 180 s in CW.

Per la PW, la sorgente è stata ottenuta con la moltiplicazione $source(x,y)*pulse(t)$, dove $pulse(t)$ è un’onda quadra (funzione di t) di periodo $\frac{1}{f}$ e tempo di ON (s) pari a:

$$t_{ON} = \frac{1}{f} \cdot \frac{D.C.}{100}, \quad (4.5)$$

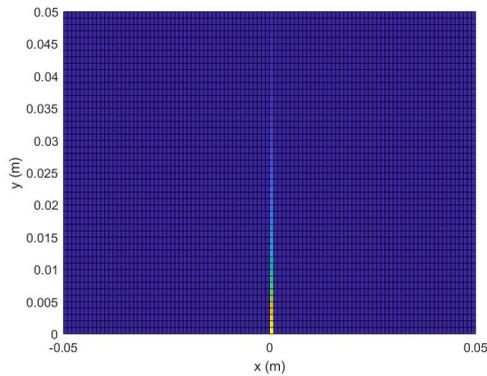
con f e $D.C.$ che sono rispettivamente la frequenza (Hz) e il duty cycle (%) impostati.

Le Figure 4.6 mostrano la propagazione del calore nel caso di:

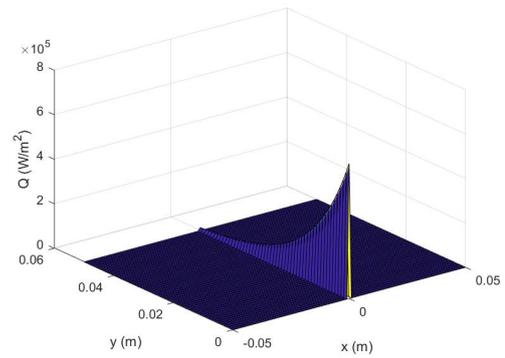
- $P = 2$ W, $t = 360$ s, PW, $f = 10$ Hz, $D.C. = 50\%$ (Figure 4.6(a) e 4.6(b));
- $P = 4$ W, $t = 180$ s, PW, $f = 10$ Hz, $D.C. = 50\%$ (Figure 4.6(c) e 4.6(d)).

4.2.1 Analisi dei dati della simulazione

Dalle simulazioni (tutte e tre svolte con un’energia di 360 J), emerge che:

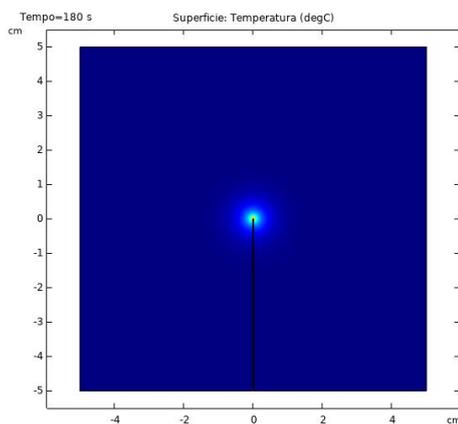


(a) Fascio laser su piano 2D.

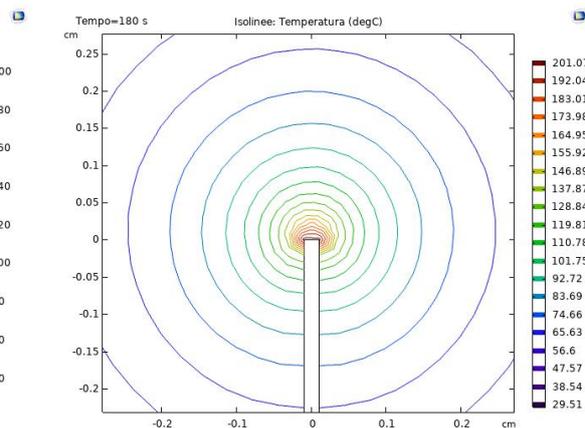


(b) Fascio laser su piano 2D, con ampiezza Q .

Figura 4.4: Modello 2D di propagazione di un fascio laser con potenza ottica di 2 W in un piano $x - y$, con coefficiente di attenuazione $\mu = 76$ 1/m. La (a) dà un'idea dell'andamento di Q sul piano; la (b) mostra anche le ampiezze di Q .

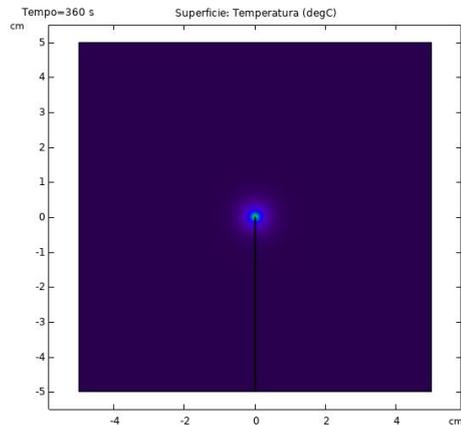


(a) Propagazione del calore sul piano (2 W, CW, 180 s).

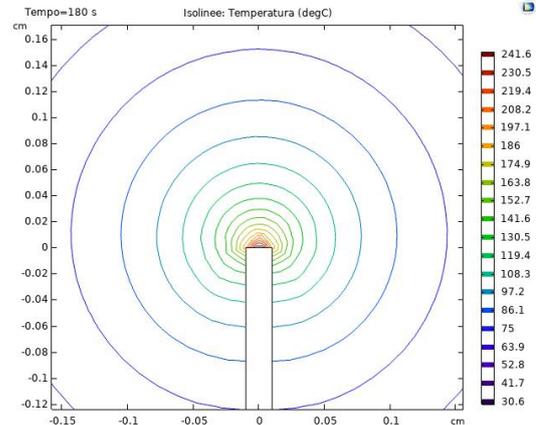


(b) Curve isoterme sul piano (2 W, CW, 180 s).

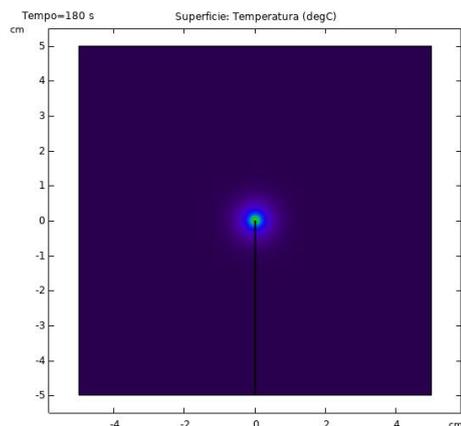
Figura 4.5: Propagazione del calore su un modello 2D di fegato umano *ex-vivo* soggetto all'irradiazione di un laser continuo (2 W, 180 s). La (a) mostra la visione globale delle temperature raggiunte; la (b) fa uno *zoom* sulle curve isoterme con $T > 60$ °C.



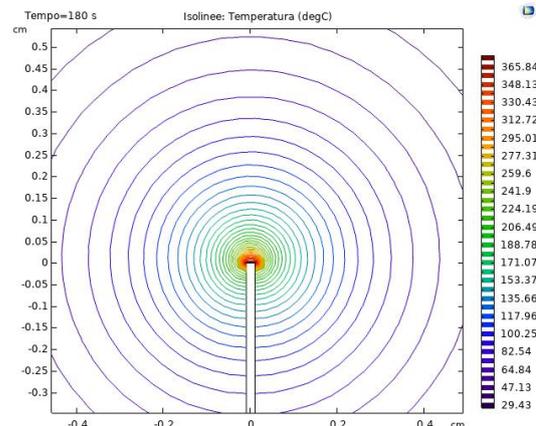
(a) Propagazione del calore sul piano (2 W, PW, 360 s, 10 Hz, 50%).



(b) Curve isoterme sul piano (2 W, PW, 360 s, 10 Hz, 50%).



(c) Propagazione del calore sul piano (4 W, PW, 180 s, 10 Hz, 50%).



(d) Curve isoterme sul piano (4 W, PW, 180 s, 10 Hz, 50%).

Figura 4.6: Propagazione del calore su un modello 2D di fegato umano *ex-vivo* soggetto all'irradiazione di un laser pulsato ($f = 10$ Hz, $D.C. = 50\%$). La (a) mostra la visione globale delle temperature raggiunte (2 W, 360 s); la (b) fa uno *zoom* sulle curve isoterme con $T > 60$ °C (2 W, 360 s); la (c) mostra la visione globale delle temperature raggiunte (4 W, 180 s); la (d) fa uno *zoom* sulle curve isoterme con $T > 60$ °C (4 W, 180 s);

- in caso di CW, la temperatura massima raggiungibile prevista è di 201 °C, mentre l'area ablata (con temperature maggiori di 60 °C) ha dimensioni di circa 0,5 – 0,6 cm (in diametro);

- nella PW con stessa potenza di picco (potenza media dimezzata e tempo di esposizione raddoppiato in confronto alla CW), la temperatura massima è pari a 241 °C, mentre il diametro della zona ablata è di circa 0,16 cm;

- nella PW con potenza di picco raddoppiata (uguale potenza media e stesso tempo di esposizione rispetto alla CW), la temperatura massima è di 365 °C, con un'area ablata di diametro pari a 0,9 cm (circa).

Alla luce di questi dati, confrontando le prime due prove, si evince che l'energia emessa è la stessa, ma la temperatura nel punto di *delivery* è maggiore nella PW. Al contrario, le temperature a distanza risultano più elevate nella CW: dunque, la zona ablata è superiore con un'esposizione continua. Ciò è in accordo con le valutazioni trovate in letteratura riportate nel paragrafo 2.2.6.

Osservando, invece, la terza simulazione (PW), aumenta non solo la temperatura di picco, ma anche la zona ablata, sebbene l'energia media sia uguale alle precedenti. Probabilmente, questo comportamento è dovuto alle temperature troppo elevate raggiunte a causa della potenza rilasciata: in questo caso, il tempo di rilassamento termico non è sufficientemente breve da raffreddare i punti durante il periodo di OFF dell'onda quadra, al contrario di quanto accade nella seconda prova.

Non sono state effettuate simulazioni per la lunghezza d'onda di 1470 nm. Però, è ragionevole supporre che, con valori di attenuazione molto più elevati (intorno a 1500 1/m), si ottengano temperature molto maggiori nel punto di emissione. Inoltre, la radiazione si propaga di meno a causa del forte assorbimento del fascio laser nel tessuto.

4.3 Prove su campioni *ex-vivo*

Per effettuare dei test medicali con il dispositivo, sono stati adoperati dei campioni epatici bovini *ex-vivo*, dal momento che presentano dei parametri termici e di assorbimento molto simili a quelli del fegato umano.

4.3.1 Materiali e set-up di misura

Per eseguire le misure, sono stati utilizzati numerosi strumenti (Figura 4.8):

- il dispositivo realizzato, composto da modulo laser, due driver, DAQ e circuito di pilotaggio del raggio di puntamento;
- un computer fisso (dotato di monitor, mouse e tastiera) collegato tramite cavo USB alla DAQ e su cui era presente il programma LabVIEW creato e descritto nel Paragrafo 3.2;

- un alimentatore duale (Figura 4.7(a)) è stato utilizzato per erogare le tensioni al circuito: 13 V per alimentare entrambi i driver e 7 V per il *Pilot Laser* e l'LM35;
- all'uscita dal modulo laser è stata collegata l'estremità di una fibra ottica multimodo prodotta da ThorLabs: 200 μm di diametro del *core*, diametro del *cladding* pari a 225 μm , diametro del rivestimento di 500 μm , connettori SMA-SMA, apertura numerica di 0,39);
- sull'altra estremità della fibra, è stato montato un connettore mobile al quale viene collegata la fibra di *delivery* (con un semplice *cleaving* in punta o con un danneggiamento per avere un'emissione distribuita);
- un interrogatore per sensori di temperatura a reticolo di Bragg in fibra (Micron Optics Hyperion si155 prodotto da LUNA Innovations), che comunica per mezzo del collegamento di rete con un secondo PC, utilizza un proprio software specifico (ENLIGHT) e misura le temperature grazie a due fibre ottiche, sulle quali sono stati scritti i reticoli di Bragg (Figura 4.7(b));
- un riflettometro ottico a retrodiffusione, ovvero il Luna OBR 4600 (anch'esso prodotto da LUNA Innovations), equipaggiato con un computer portatile, sul quale sono installati il proprio software OBR V.3 e un programma LabVIEW apposito per il rilevamento delle temperature lungo un'ulteriore fibra ottica (Figura 4.7(c));
- una termocamera a infrarossi, il cui modello è A325sc prodotto da FLIR (Figura 4.7(d)).

4.3.2 Metodi

I bordi dell'inquadratura della termocamera sono stati fatti coincidere con gli estremi di un foglio plastificato (di dimensioni 21,6 x 15,2 cm), che costituiva la base di appoggio per i campioni epatici.

Al fine di simulare l'introduzione di una fibra ottica all'interno dell'organo, si è deciso di porre i sensori e la fibra di *delivery* fra due fette di fegato: la prima fetta è stata riposta sul foglio; su di essa sono state poste le fibre; la seconda fetta è stata messa come rivestimento superiore a contatto con l'aria. Ogni fetta aveva uno spessore di circa 0,5 cm e occupava quasi completamente la superficie del foglio.

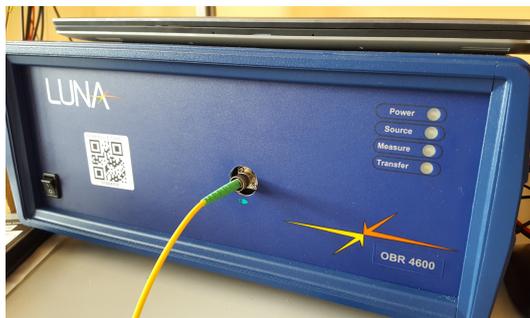
La fibra di *delivery* è stata posizionata in un punto qualsiasi nella prima prova e in punti ben distanziati dalle zone alterate per le prove successive. Dopodiché, sono state poste le fibre con i reticoli a formare una croce (una fibra parallela a quella di emissione e una perpendicolare), il cui punto di intersezione è molto vicino al punto di emissione del fascio. La fibra del Luna, invece, è stata ripiegata per assumere anch'essa una forma a croce e avere due tratti paralleli alle FBG (Figura 4.9).



(a) Alimentatore duale GPC 3030DQ, prodotto da GW Instek.



(b) Micron Optics Hyperion si155, prodotto da LUNA Innovations.



(c) Luna OBR 4600, prodotto da LUNA Innovation.



(d) Termocamera A325sc, prodotta da FLIR.

Figura 4.7: Strumenti di alimentazione e misura (Alimentatore, Micron Optics, Luna, Termocamera).

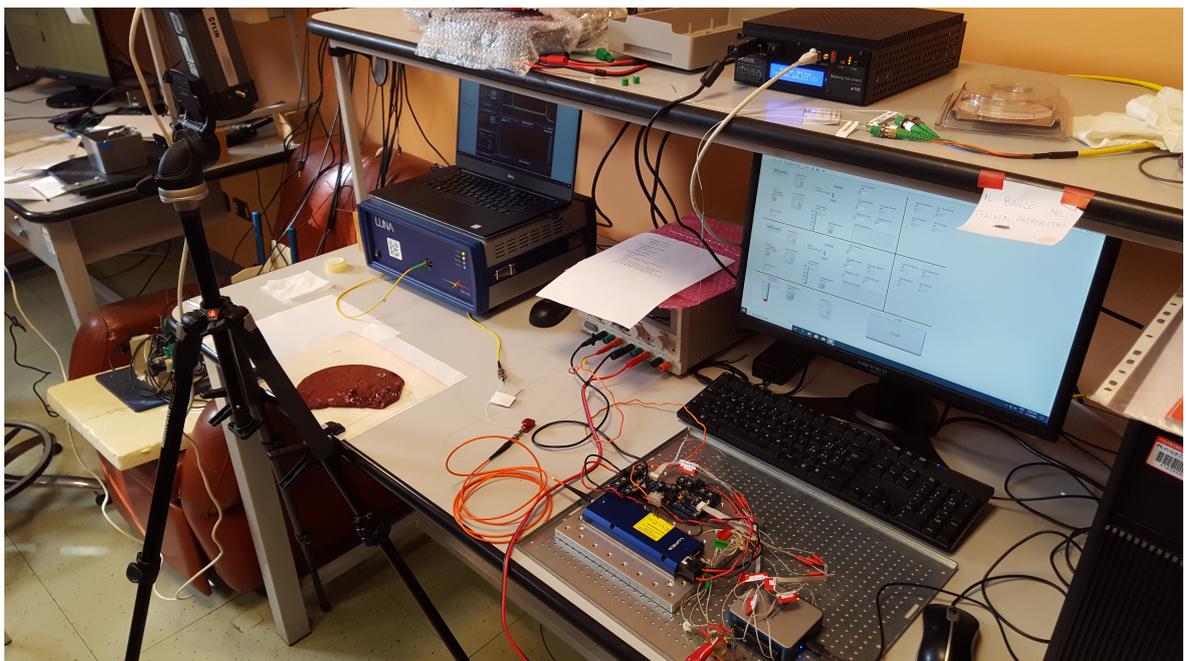


Figura 4.8: Set-up di misura comprensivo dei campioni *ex-vivo* e di tutta la strumentazione utilizzata.

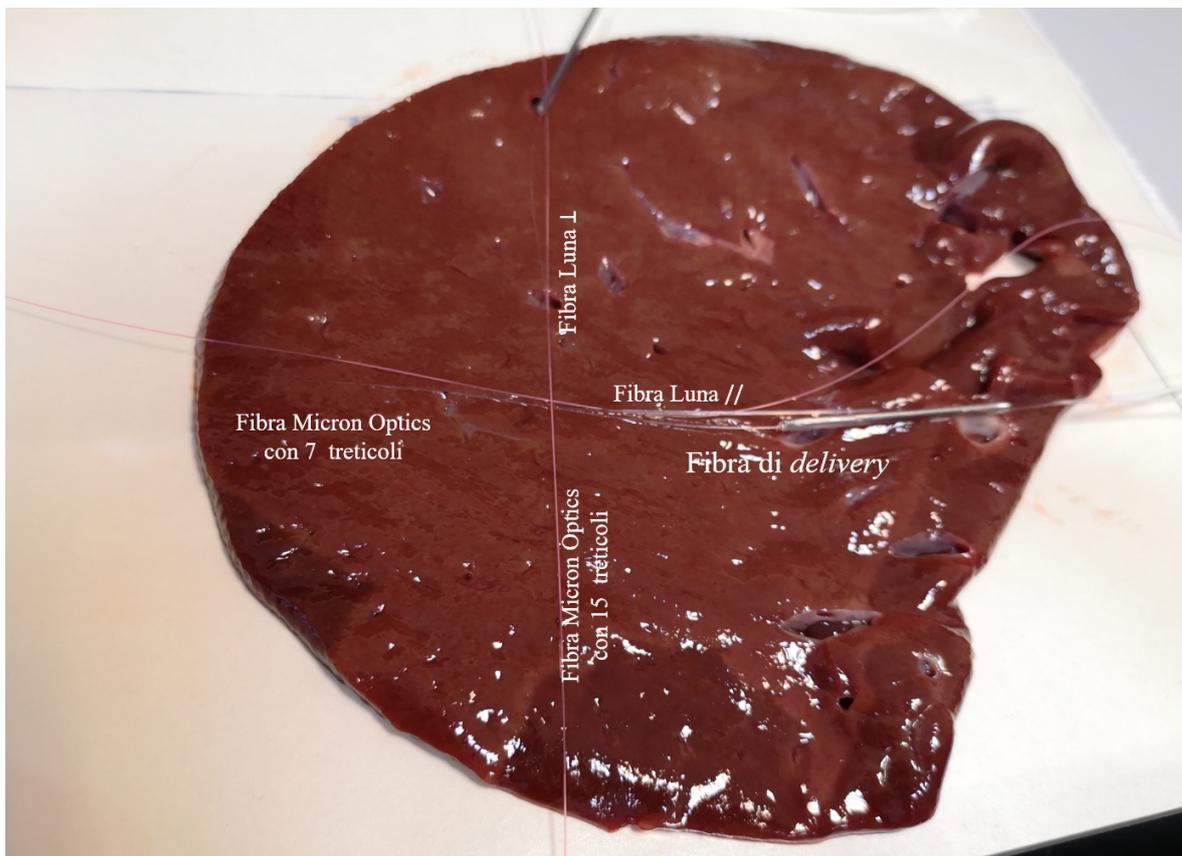


Figura 4.9: Posizione delle fibre sul fegato bovino.

I reticoli di Bragg sono degli elementi in fibra ottica caratterizzati da bande di materiale con indice di rifrazione diverso che si alternano tra di loro, al fine di filtrare una lunghezza d'onda. La struttura reticolare viene realizzata attraverso una fotoincisione di un laser UV sulla fibra (in questo caso è stato utilizzato un laser a femtosecondi). Quando si ha una variazione di temperatura, la fibra si deforma e ciò determina un cambiamento della lunghezza d'onda. Pertanto, la luce emessa dal Micron Optics viene in parte trasmessa e in parte riflessa: la lunghezza d'onda λ del fascio riflesso viene letta dallo strumento e convertita in temperatura (dopo un'opportuna taratura). Lo strumento è in grado di rivelare tanti valori quanti sono i reticoli, con una risoluzione di temperatura inferiore a 1 °C.

Nel caso in esame, sulle due fibre utilizzate sono stati scritti 7 reticoli e 15 reticoli (rispettivamente), ognuno con una λ differente. I primi sono stati posti parallelamente alla fibra di *delivery* e gli altri perpendicolarmente.

Per individuare la posizione di ciascuno di essi, è stata sfruttata una fibra a singolo modo collegata al Luna. Quest'ultimo riesce a correlare lo sfasamento dei segnali di ritorno sia alle variazioni di temperatura, sia alla posizione in cui queste si verificano. La sua risoluzione di temperatura è inferiore a 1 °C, mentre quella spaziale è minore di 1 mm.

Tornando alle prove, una volta sistemati tutti gli strumenti, i passi seguiti sono stati i seguenti:

- avviare i programmi software;
- alimentare il circuito;
- attendere che il driver sia pronto per il funzionamento e impostare la modalità di emissione dell'onda, i parametri di potenza ed eventualmente frequenza e duty cycle;
- abilitare il driver (quindi, l'emissione del laser) e, contestualmente, far partire un *timer* per controllare il tempo di rilascio dell'energia ottica;
- allo scadere del tempo, interrompere i programmi di acquisizione e quello di emissione;
- rimuovere la fetta di fegato superiore e scattare un'istantanea IR con la termocamera.

Quest'ultima può dare un'idea dell'incremento della zona alterata durante l'emissione del laser, ma la temperatura reale all'interno è diversa, per via della conduzione del calore attraverso lo spessore della fetta e a causa della convezione all'interfaccia con l'aria. Dunque, l'evoluzione delle temperature nel tempo (durante l'emissione del laser) è stata acquisita mediante il Luna e il Micron Optics.

L'immagine ottenuta dalla termocamera subito dopo l'apertura, invece, è stata confrontata con i profili di temperatura dei due strumenti di *sensing* appena prima del sollevamento della fetta. Facendo un calcolo approssimativo dell'istante di apertura dei campioni, sono state riportate nei grafici le temperature rivelate dal Micron Optics e del Luna in un intervallo di 30 secondi. Individuando da questi grafici le posizioni dell'origine degli assi (fibra parallela e fibra perpendicolare), direzione e verso, oltre alla posizione della temperatura massima, è stato supposto che il valore maggiore letto dalla termocamera corrispondesse spazialmente a quello dei due strumenti di *sensing*, quindi ammettendo un piccolo errore di localizzazione spaziale. Da quel punto, è stata individuata, l'origine degli assi sull'immagine termica. Inoltre, l'istantanea è stata ruotata opportunamente (per avere gli assi della zona ablata paralleli a quelli della matrice di visualizzazione) e ritagliata prendendo come riferimento gli estremi dei grafici. Sulla base di questi dati, sono stati rappresentati i profili di temperatura dell'asse maggiore e dell'asse minore della zona danneggiata. L'asse maggiore è parallelo alla fibra con 7 reticoli e quello minore è parallelo alla fibra con 15 reticoli.

Per muoversi all'interno della matrice termica, conoscendo le dimensioni del foglio e il numero di pixel dell'immagine, è stato usato un fattore di conversione secondo cui il lato di un pixel misura circa 0,065 cm.

Dato che è complesso prevedere il raffreddamento verificatosi dopo lo spegnimento del laser e in seguito al sollevamento della fetta, tramite delle deduzioni visive è stato deciso di effettuare una segmentazione della zona danneggiata per mezzo di una curva

Tabella 4.5: Elenco dei parametri utilizzati durante le quattro prove di ablazione laser su campioni epatici *ex-vivo*.

Parametri	Prova 1	Prova 2	Prova 3	Prova 4
Lunghezza d'onda (nm)	915	915	915	1470
Potenza di picco (W)	2	3,5	7	3
Frequenza (Hz); Duty Cycle (%)	-	-	10 Hz, 50%	-
Modalità	CW	CW	PW	CW
Potenza media (W)	2	3,5	3,5	3
Tempo di esposizione (s)	180	180	180	180
Energia (J)	360	630	630	540
Fibra di <i>delivery</i>	Emissione solo in punta	Danneggiata negli ultimi 2 cm	Danneggiata negli ultimi 2 cm	Danneggiata negli ultimi 2 cm

isoterma che racchiude i punti con temperatura superiore a 40 °C. In particolare, è stata osservata la massima estensione della zona a $T > 60$ °C nei profili degli strumenti di *sensing* durante l'emissione ed è stata ricercata la temperatura assunta da una zona di pari dimensione subito prima del sollevamento della fetta epatica.

Il *plot* della termocamera, l'individuazione della temperatura massima sulla matrice, il ritaglio, i grafici dei profili dell'immagine IR e la segmentazione sono stati svolti grazie a dei codici MATLAB realizzati *ad hoc* (pag. 98).

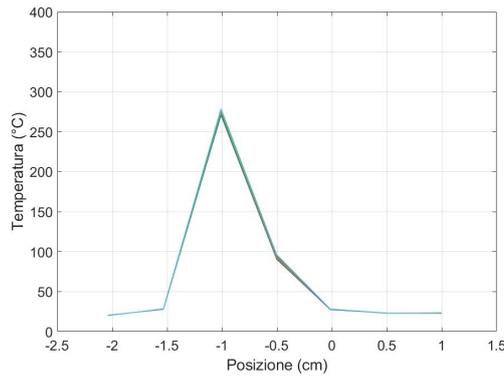
Sono state effettuate in totale quattro prove, ognuna delle quali è stata svolta con una diversa combinazione di: lunghezza d'onda (nm), potenza ottica di picco (W), modalità di emissione dell'onda (CW o PW), frequenza (Hz) e duty cycle (%) eventuali, potenza media (W), tempo di esposizione (s), energia (J) e tipo di fibra di *delivery*.

La Tabella 4.5 riassume tutti i parametri adoperati durante le varie prove.

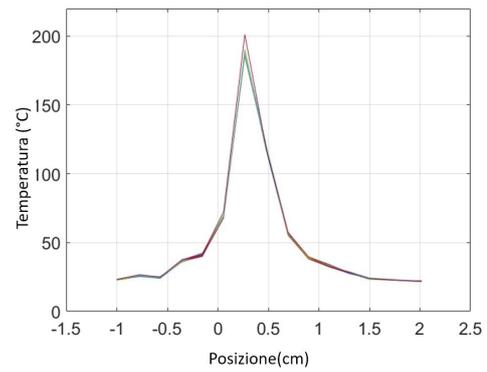
4.3.3 Risultati

La prima prova prevedeva l'utilizzo della lunghezza d'onda di 915 nm, con un'emissione laser di 2 W in continua per 3 minuti. La fibra ottica utilizzata era una fibra con un semplice *cleaving* ed emetteva soltanto dalla punta.

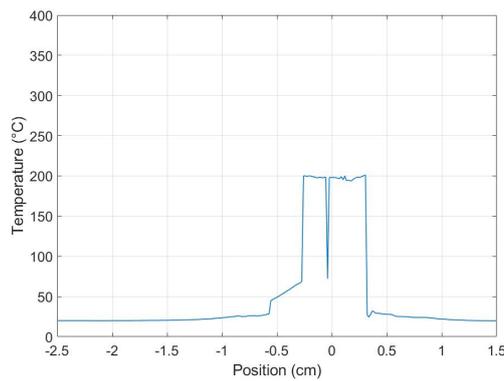
Solamente per questa prova, vengono riportate le temperature massime rivelate dagli strumenti di *sensing*. Il Micron Optics legge 280 °C e 200 °C (rispettivamente nella fibra con 7 reticoli e in quella con 15). Il Luna rivela, invece, temperature massime



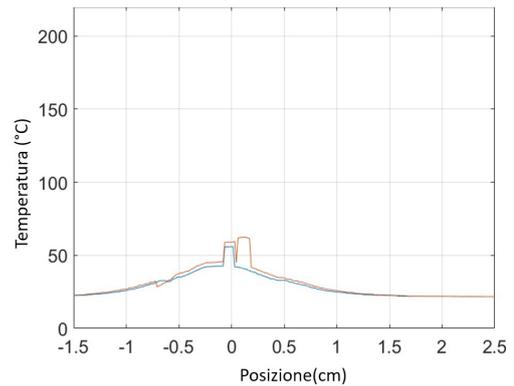
(a) *Micron Optics (fibra con 7 reticoli).*



(b) *Micron Optics (fibra con 15 reticoli).*



(c) *Luna (fibra parallela alla fibra di delivery).*



(d) *Luna (fibra perpendicolare alla fibra di delivery).*

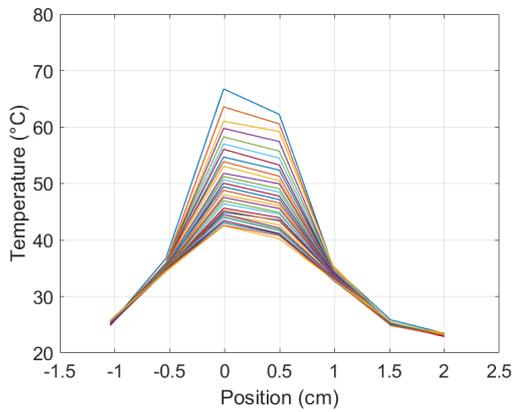
Figura 4.10: Temperature massime rivelate dal Micron Optics e dal Luna durante la prima prova (2 W, CW, 180 s, fibra che emette solo in punta).

di 200 °C e 60 °C, rispettivamente nella fibra parallela e in quella perpendicolare a quella di *delivery*. Le Figure 4.10 confrontano le temperature massime.

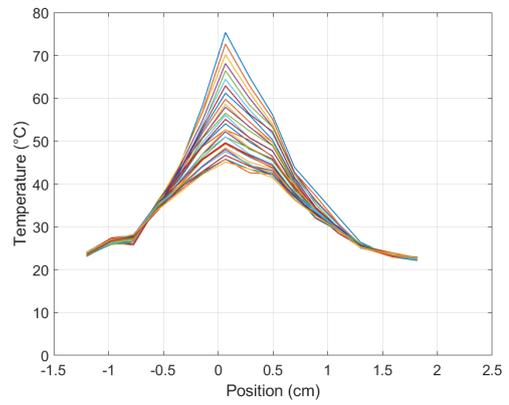
Le temperature massime lette dal Micron Optics, nell'intervallo di tempo scelto (a laser spento), vanno da 42 a 68 °C per la fibra parallela e da 45 a 75 °C in quella perpendicolare (Figure 4.11). Per il Luna, si hanno, rispettivamente, 48 °C e 42-62 °C (Figure 4.12). La temperatura massima rivelata dalla termocamera dopo l'apertura è, invece, 46,97 °C (Figure 4.13).

Le dimensioni degli assi della zona con una temperatura maggiore di 40 °C sull'immagine termica sono 0,91 cm e 0,78 cm (Figure 4.14). Il Micron Optics ha misurato circa 0,8 cm e 0,7 cm, mentre il Luna 0,8 cm e 0,5 cm. Usando un righello direttamente sulla zona della fetta di fegato inferiore che ha assunto una colorazione diversa da quella naturale, gli assi sono risultati pari a 0,9 cm e 0,7 cm (Figure 4.15). Per questa prova, viene riportata anche l'immagine termica dell'intero piano di osservazione (Figure 4.16).

La seconda prova ha fatto uso della lunghezza d'onda di 915 nm, con un'emissione laser di 3,5 W in continua per 3 minuti. La fibra ottica utilizzata aveva il cleaving in punta, mentre, negli ultimi 2 cm, non aveva il *cladding* e il *core* era stato danneggiato. In questo modo, il laser emette al 36% della potenza impostata in punta ed eroga

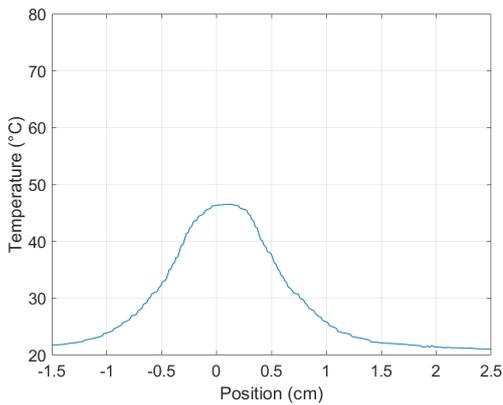


(a) *Micron Optics (fibra con 7 reticoli).*

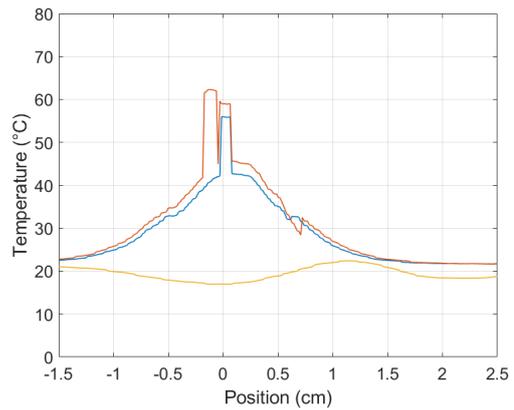


(b) *Micron Optics (fibra con 15 reticoli).*

Figura 4.11: Profili di temperatura rivelati dal Micron Optics prima del sollevamento delle fette di fegato, nella prima prova (2 W, CW, 180 s, fibra che emette solo in punta).

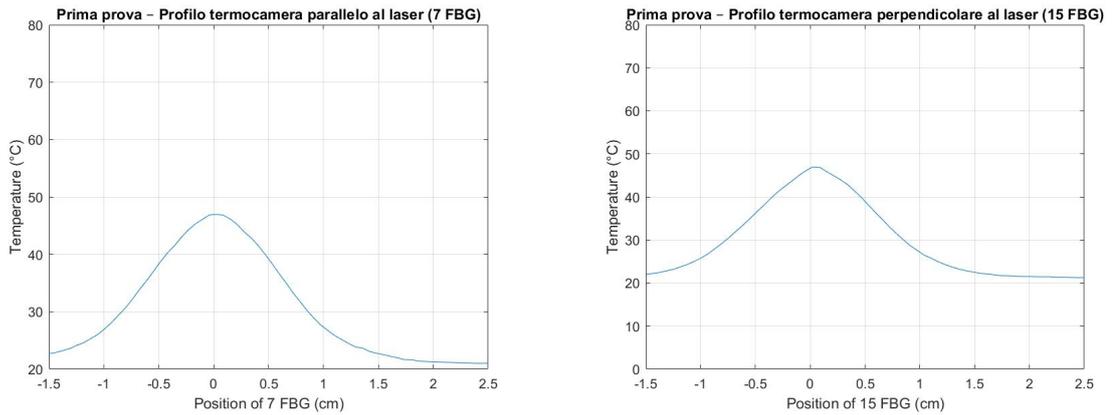


(a) *Luna (fibra parallela alla fibra di delivery).*



(b) *Luna (fibra perpendicolare alla fibra di delivery).*

Figura 4.12: Profili di temperatura rivelati dal Luna prima del sollevamento delle fette di fegato, nella prima prova (2 W, CW, 180 s, fibra che emette solo in punta).



(a) Termocamera (profilo parallelo alla fibra di delivery). (b) Termocamera (profilo perpendicolare alla fibra di delivery).

Figura 4.13: Profili di temperatura rivelati dalla Termocamera prima del sollevamento delle fette di fegato, nella prima prova (2 W, CW, 180 s, fibra che emette solo in punta).

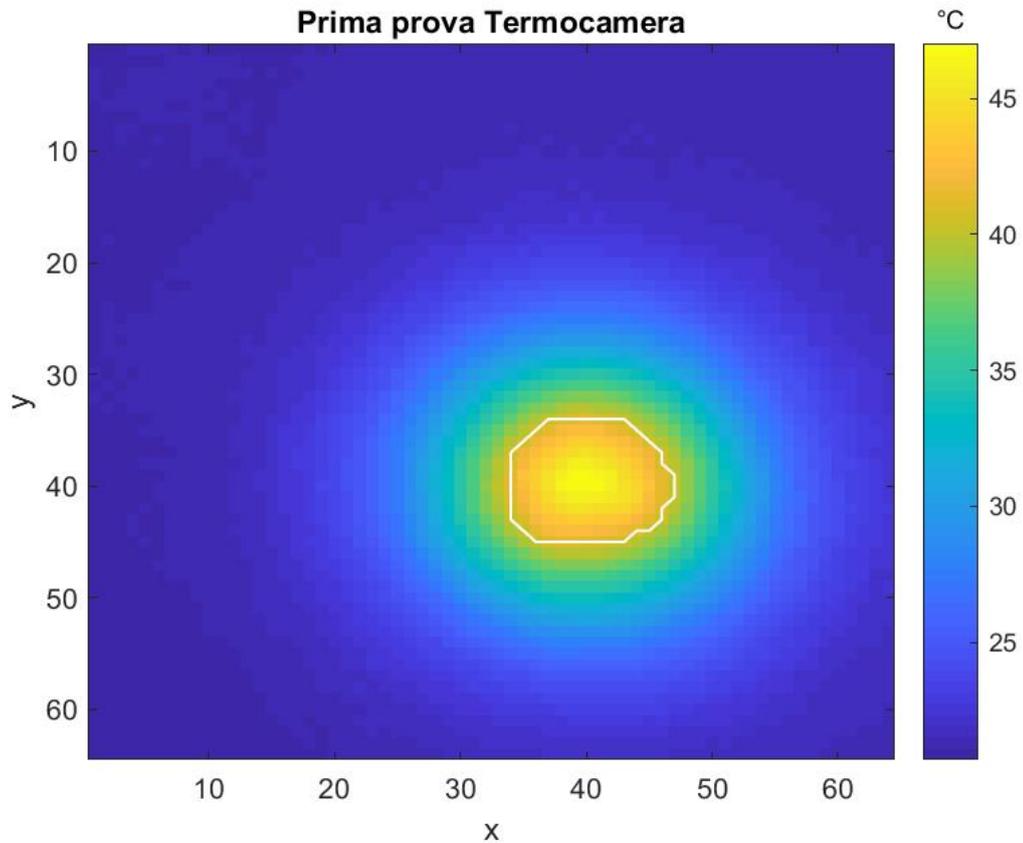


Figura 4.14: Immagine della termocamera subito dopo l'apertura dei campioni epatici, nella prima prova (2 W, CW, 180 s, fibra che emette solo in punta).



Figura 4.15: Zona di ablazione della fetta epatica inferiore, nella prima prova (2 W, CW, 180 s, fibra che emette solo in punta).

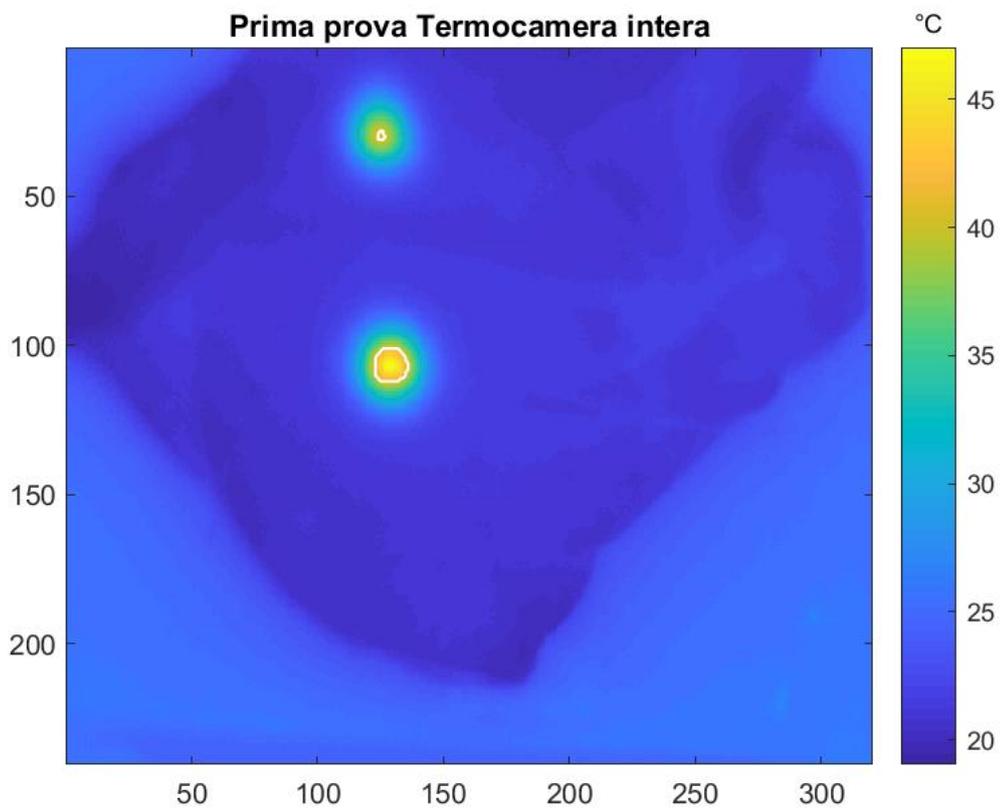


Figura 4.16: Immagine della termocamera prima di essere ritagliata e ruotata, subito dopo l'apertura dei campioni epatici, nella prima prova (2 W, CW, 180 s, fibra che emette solo in punta).

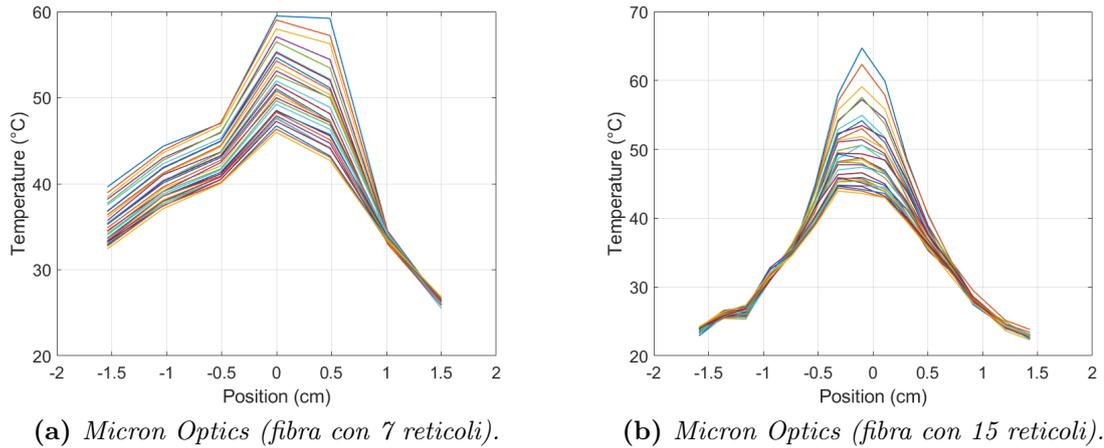


Figura 4.17: Profili di temperatura rivelati dal Micron Optics prima del sollevamento delle fette di fegato, nella seconda prova (3,5 W, CW, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).

la restante potenza (64%) dalla zona danneggiata, in maniera distribuita. Da questa prova in poi, è stata usata la fibra danneggiata.

Le temperature massime lette dal Micron Optics, nell'intervallo di tempo scelto, vanno da 45 a 60 °C per la fibra parallela e da 45 a 65 °C in quella perpendicolare (Figure 4.17). Per il Luna, si hanno, rispettivamente, 45-55 °C e 43-53 °C (Figure 4.18). La temperatura massima rivelata dalla termocamera dopo l'apertura è, invece, 45,02 °C (Figure 4.19).

Le dimensioni degli assi della zona con una temperatura maggiore di 40 °C sull'immagine termica sono 1,17 cm e 0,78 cm (Figura 4.20). Il Micron Optics ha misurato circa 1,2 cm e 0,8 cm, mentre il Luna 1,3 cm e 0,8 cm. La zona epatica con colorazione diversa da quella naturale, ha assi pari a 0,7 cm e 0,5 cm.

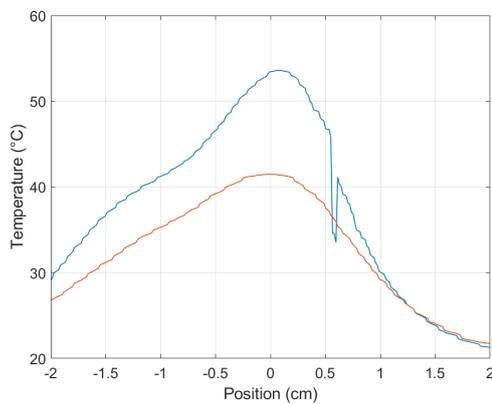
La terza prova ha utilizzato una lunghezza d'onda di 915 nm, con un'emissione laser di 7 W (potenza di picco) in modalità pulsata per 3 minuti, con frequenza di 10 Hz e duty cycle del 50%.

Le temperature massime lette dal Micron Optics, nell'intervallo di tempo scelto, vanno da 44 a 50 °C per la fibra parallela e da 40 a 62 °C in quella perpendicolare (Figure 4.21). Per il Luna, si hanno, rispettivamente, 45-55 °C e 40-58 °C (Figure 4.22). La temperatura massima rivelata dalla termocamera dopo l'apertura è, invece, 47,98 °C (Figure 4.23).

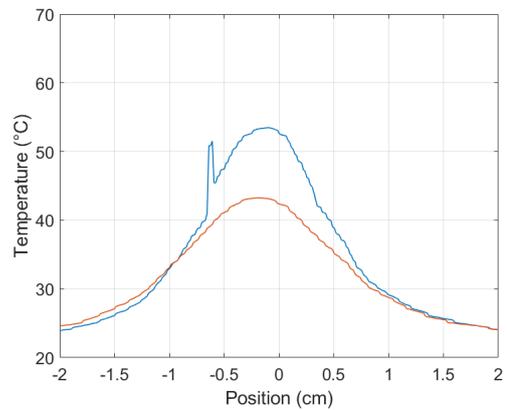
In questo caso, alcuni profili presentano un incremento alle estremità, a causa della vicinanza del danno alla fetta superiore e del piegamento delle fibre di *sensing*.

Le dimensioni degli assi della zona con una temperatura maggiore di 40 °C sull'immagine termica sono 1,95 cm e 0,97 cm (Figura 4.24). Il Micron Optics ha misurato circa 1,5 cm e 1,1 cm, mentre il Luna 1,8 cm e 1 cm. La zona epatica con colorazione diversa da quella naturale, ha assi pari a 1,9 cm e 0,7 cm (Figura 4.25).

Nella quarta prova, sono stati provati 1470 nm come lunghezza d'onda, con 3 W

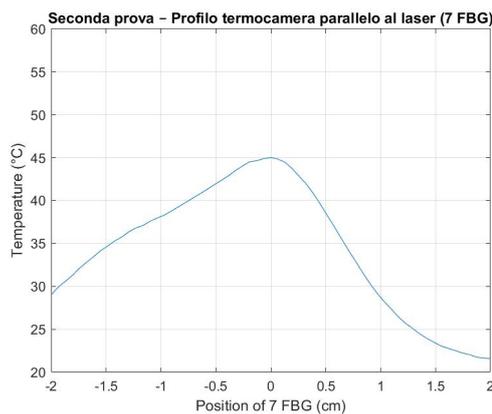


(a) Luna (fibra parallela alla fibra di delivery).

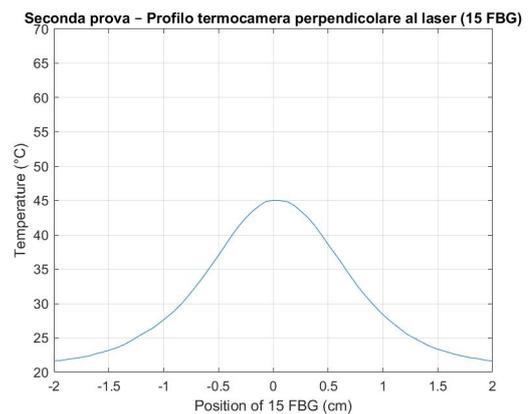


(b) Luna (fibra perpendicolare alla fibra di delivery).

Figura 4.18: Profili di temperatura rivelati dal Luna prima del sollevamento delle fette di fegato, nella seconda prova (3,5 W, CW, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).



(a) Termocamera (profilo parallelo alla fibra di delivery).



(b) Termocamera (profilo perpendicolare alla fibra di delivery).

Figura 4.19: Profili di temperatura rivelati dalla Termocamera prima del sollevamento delle fette di fegato, nella seconda prova (3,5 W, CW, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).

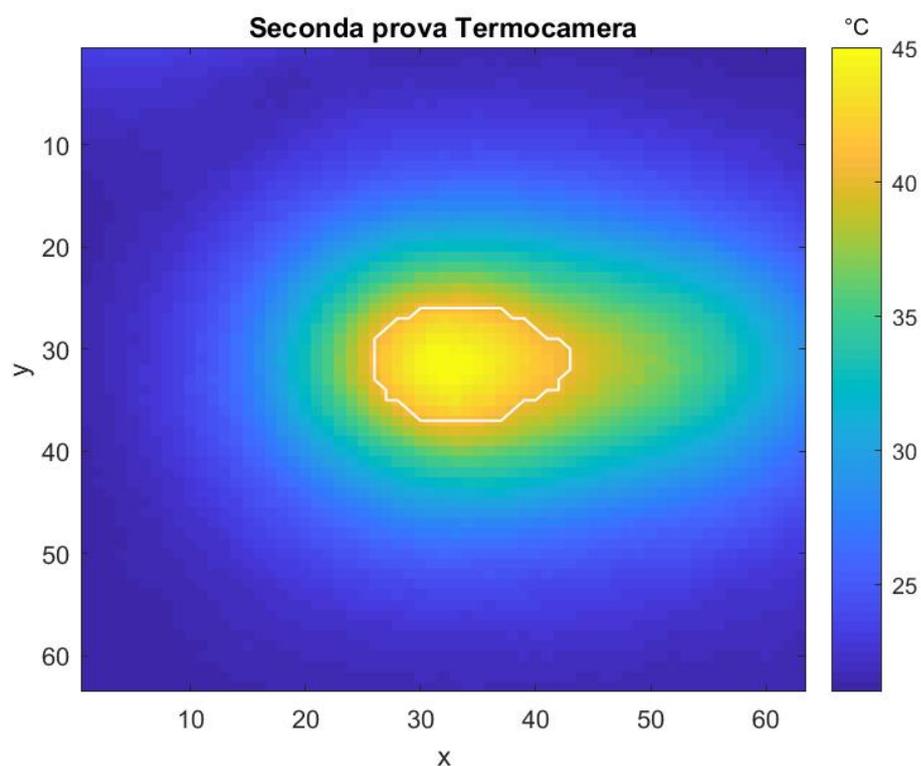
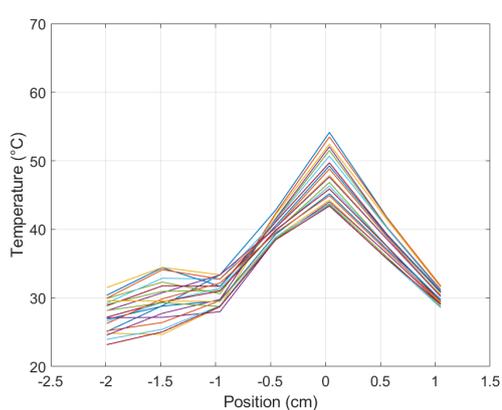
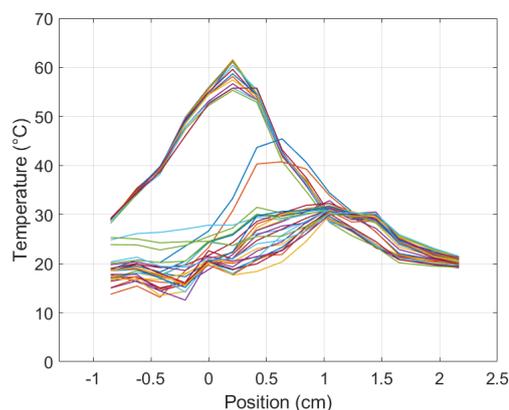


Figura 4.20: Immagine della termocamera subito dopo l'apertura dei campioni epatici, nella seconda prova (3,5 W, CW, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).

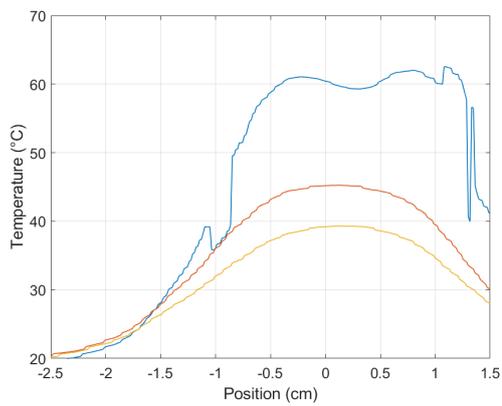


(a) *Micron Optics (fibra con 7 reticoli).*

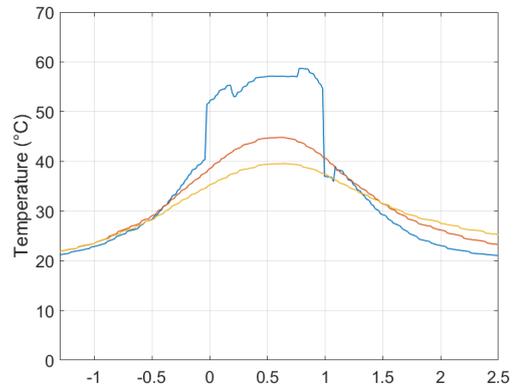


(b) *Micron Optics (fibra con 15 reticoli).*

Figura 4.21: Profili di temperatura rivelati dal Micron Optics prima del sollevamento delle fette di fegato, nella terza prova (7 W, PW, 10 Hz, 50%, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).

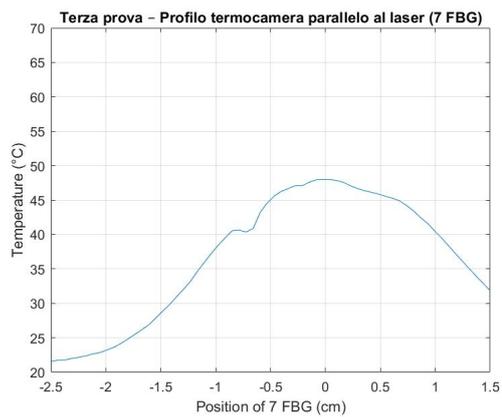


(a) Luna (fibra parallela alla fibra di delivery).

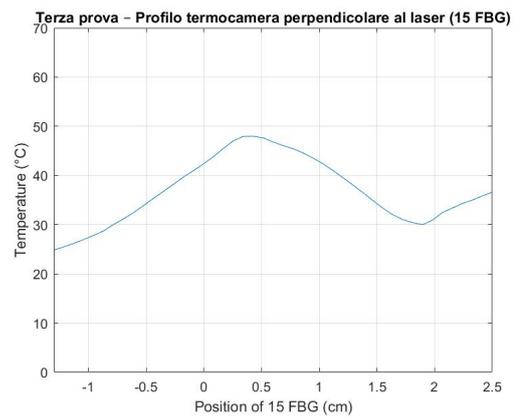


(b) Luna (fibra perpendicolare alla fibra di delivery).

Figura 4.22: Profili di temperatura rivelati dal Luna prima del sollevamento delle fette di fegato, nella terza prova (7 W, PW, 10 Hz, 50%, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).



(a) Termocamera (profilo parallelo alla fibra di delivery).



(b) Termocamera (profilo perpendicolare alla fibra di delivery).

Figura 4.23: Profili di temperatura rivelati dalla Termocamera prima del sollevamento delle fette di fegato, nella terza prova (7 W, PW, 10 Hz, 50%, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).

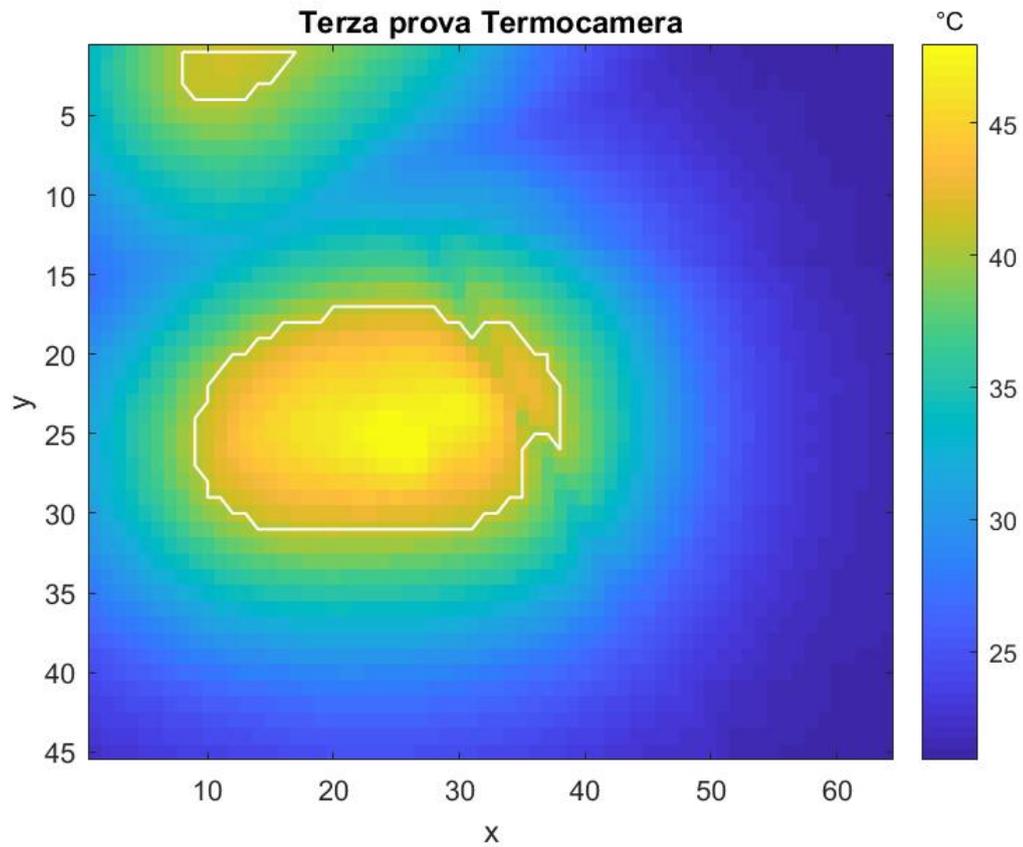


Figura 4.24: Immagine della termocamera subito dopo l'apertura dei campioni epatici, nella terza prova (7 W, PW, 10 Hz, 50%, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).



Figura 4.25: Zona di ablazione della fetta epatica inferiore, nella terza prova (7 W, PW, 10 Hz, 50%, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).

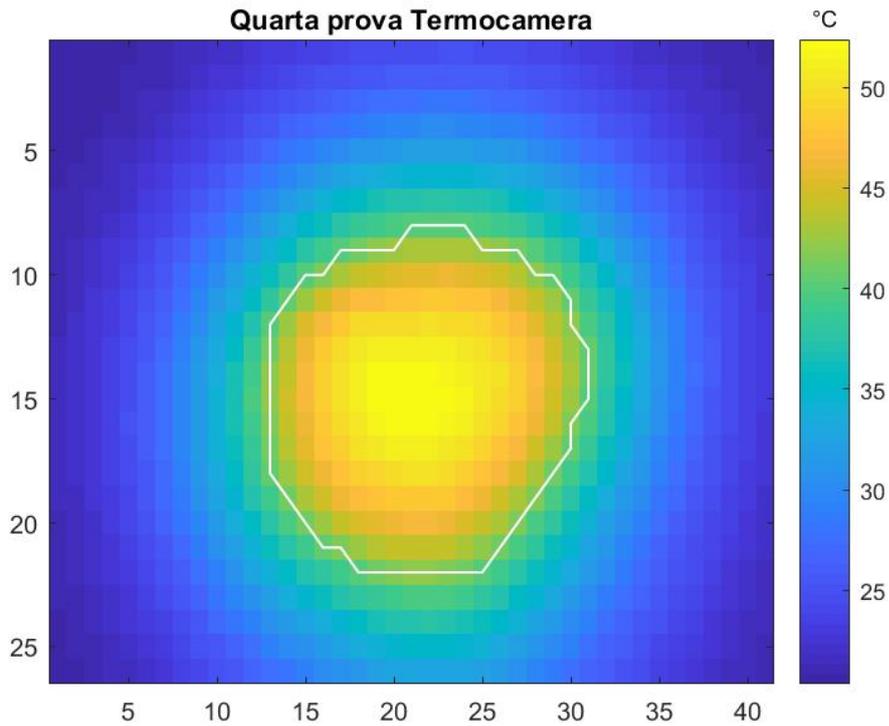


Figura 4.26: Immagine della termocamera subito dopo l’apertura dei campioni epatici, nella quarta prova (3 W, CW, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).

in CW per 180 s. A causa del danneggiamento delle fibre con i reticoli, sono stati elaborati solo i grafici del Luna durante l’emissione del laser. Lo strumento ha rivelato temperature massime di 90 °C e 95 °C. La temperatura più elevata sull’immagine della termocamera è stata 52,38 °C.

L’area di ablazione del Luna ha assi di 1,1 cm e 0,4 cm, mentre quelle della termocamera sono 1,23 cm e 0,98 cm. La zona epatica con colorazione differente da quella naturale hanno presentato dimensioni di 1 cm e 0,5 cm.

Per questo test, viene riportata solo l’immagine ritagliata della termocamera (Figura 4.26).

La Tabella 4.6 riporta i dati relativi alle temperature raggiunte e alle zone alterate, rivelati con Micron Optics, Luna e Termocamera, oltre che le dimensioni della zona ablata misurata visivamente con il righello.

4.3.4 Discussione

Prima di discutere i singoli test, è opportuno sottolineare che le diversità di misura fra gli strumenti sono riconducibili verosimilmente alle differenze di posizionamento (si possono avere grossi dislivelli di temperatura anche a piccole distanze, a causa della conduzione del calore).

Tabella 4.6: Elenco dei parametri utilizzati durante le quattro prove di ablazione laser su campioni epatici *ex-vivo*.

Valori misurati	Prova 1	Prova 2	Prova 3	Prova 4
T_{max} (Micron Optics) (°C)	280;200	90; 150	83;54	-
T_{max} (Luna) (°C)	200; 60	70; 50	105; 64	90; 95
T_{max} (Micron Optics) Prima dell'apertura (°C)	42-68;4 45-75	45-60; 45-65	44-50; 40-62	-
T_{max} (Luna) Prima dell'apertura (°C)	48; 42-62	45-55; 43-53	45-55; 40-58	-
T_{max} (Termocamera) Dopo l'apertura (°C)	46,97	45,02	47,98	52,38
Dimensioni area di ablazione (Micron Optics) (cm x cm)	0,8 x 0,7	1,2 x 0,8	1,5 x 1,1	-
Dimensioni area di ablazione (Luna) (cm x cm)	0,8 x 0,5	1,3 x 0,8	1,8 x 1	1,1 x 0,4
Dimensioni area di ablazione (Termocamera) (cm x cm)	0,91 x 0,78	1,17 x 0,78	1,95 x 0,97	1,23 x 0,98
Dimensioni area di ablazione (colore alterato) (cm x cm)	0,9 x 0,7	0,7 x 0,5	1,9 x 0,7	1 x 0,5

In aggiunta, sono stati analizzati solamente i dati della fetta inferiore, poiché la fibra era penetrata maggiormente in essa, rispetto a quella superiore (dove la zona ablata era minore).

Alla luce dei dati raccolti durante le prove, confrontando fra di loro i test con la lunghezza d'onda da 915 nm, si evince che le temperature maggiori sono state raggiunte in assoluto dalla prima prova, dato che è l'unica in cui la potenza è stata erogata al 100% dalla punta della fibra ottica. Qui, è anche visibile una parte carbonizzata al centro.

Prendendo in esame gli altri test (nei quali si ha un'emissione distribuita lungo una porzione della fibra), si giunge ad una riduzione delle temperature massime (dato che la potenza emessa in punta è inferiore) e ad un aumento della zona ablata, poiché il laser viene emesso lateralmente in più punti. Inoltre, osservando i profili paralleli alla direzione di *delivery*, è possibile notare che nella prima prova l'andamento della temperatura è più piatto dopo lo zero (dal momento che il fascio viene emesso in quella direzione), mentre nella seconda prova il profilo è maggiormente piatto prima dello zero, perché in quel tratto la fibra è danneggiata e riscalda in maniera abbastanza omogenea. Questo comportamento dei profili è visibile anche nella terza prova.

Quest'ultima (l'unica che adopera una PW) presenta dei punti molto caldi, rispetto al secondo test (CW). Ciò può essere spiegato riproponendo il ruolo del tempo di rilassamento termico τ_r : sebbene l'energia rilasciata sia la stessa della seconda prova, probabilmente τ_r non è breve a sufficienza (rispetto al tempo di OFF del laser pulsato) da permettere alla zona circostante l'irraggiamento di raffreddarsi. Questo è compatibile con quanto spiegato nei Paragrafi 2.2.6 e 4.2.1. In generale, la terza prova ha permesso di ottenere l'area di ablazione maggiore, grazie alla combinazione di potenza elevata ed emissione distribuita lungo la fibra.

Altresì, è opportuno sottolineare che le dimensioni di ablazione dei vari test sono in accordo con i dati riportati in letteratura [37] per lunghezze d'onda prossime a 915 nm (quindi comprese tra 0,1 e 10 cm) e con quanto descritto nella Tabella 2.3.

Passando alla quarta prova (dove sono stati usati 1470 nm), è stato confermato che l'elevato coefficiente di attenuazione conduce localmente a temperature molto elevate, visto che il fascio laser ha una profondità di penetrazione molto ridotta in confronto all'altra lunghezza d'onda).

In generale, la forma dei profili della termocamera, del Luna e del Micron Optics sono molto simili in tutti i test eseguiti.

Infine, viene presa in esame la prima simulazione eseguita in COMSOL (Paragrafo 4.2), che ha fatto uso degli stessi parametri del primo test, ovvero 2 W in continua per 180 s. Paragonando i due casi, emerge che la temperatura massima raggiunta nella simulazione (circa 200 °C) è comparabile con quella rivelata dal Micron Optics lungo la fibra perpendicolare alla fibra di *delivery* e con quella misurata dal Luna nella fibra parallela alla direzione di emissione. Altresì, l'area di ablazione (curva isoterma con

$T > 60 \text{ }^\circ\text{C}$) ha dimensione degli assi paragonabili a quelle misurate sperimentalmente con i vari strumenti: infatti, differiscono al massimo di 0,4 cm.

In seguito alla discussione dei risultati, è evidente che (nella maggior parte dei casi) vi sia una corrispondenza generale fra il modello di simulazione teorico, i dati riportati in letteratura, i valori ricavati dagli strumenti di *sensing*, l'analisi delle immagini ottenute con la termocamera e le misure delle zone di ablazione che hanno assunto una colorazione differente a causa della necrosi coagulativa.

Conclusioni

I tumori rappresentano ancora oggi una delle cause di morte principali per l'uomo e, in particolare, il cancro al fegato è uno dei più frequenti e pericolosi. Per questo motivo, il progresso tecnologico continua a dare il proprio contributo nella ricerca di tecniche all'avanguardia per il trattamento oncologico. A tal proposito, sono state sviluppate differenti tecniche mininvasive come valide alternative alla resezione chirurgica, specialmente per i pazienti dove quest'ultima non è consigliata. Fra tali trattamenti, sono particolarmente rilevanti le tecniche di "ablazione termica", le quali consistono nella necrosi del tessuto *in situ* per mezzo di un'estrema ipertermia o ipotermia. La RFA è, in assoluto, la tecnica ablativa più usata, ma sono sempre più impiegate anche la MWA e l'Ablazione Laser. Tutte e tre sono basate su una combinazione di riscaldamento diretto dovuto all'assorbimento di una radiazione elettromagnetica e sul riscaldamento passivo rappresentato dalla diffusione del calore per conduzione.

L'Ablazione Laser, però, risulta molto interessante per alcune caratteristiche peculiari, tra cui la flessibilità, dal momento che, per ottimizzarne gli effetti, è possibile agire sia sulla lunghezza d'onda del laser (a seconda della quale si ha un diverso coefficiente di attenuazione), sia sulla modalità di lavoro (emissione continua o pulsata). Inoltre, nel trattamento di organi interni, il raggio laser può essere emesso attraverso applicatori che fanno uso di fibre ottiche sottili, minimizzando l'invasività. In effetti, l'Ablazione Laser è indicata per cellule cancerose di 2-3 cm, per tumori con posizioni difficili o rischiose, oppure per lesioni multiple, più facilmente raggiungibili grazie alle fibre, per mezzo delle quali è possibile preservare più tessuto sano rispetto alle altre tecniche.

Il Laser è una sorgente di radiazione elettromagnetica coerente che viene generata in seguito ai meccanismi di emissione spontanea, assorbimento ed emissione stimolata, in una struttura costituita fondamentalmente da un mezzo attivo, una cavità risonante e un sistema di pompaggio ottico. Nell'interazione fra radiazione e materia, i fenomeni principali che si verificano sono lo *scattering* e, soprattutto, l'assorbimento, a causa dei quali l'energia luminosa subisce una diminuzione che limita il percorso nel tessuto. In campo biomedico, dunque, è importante conoscere lo spettro di assorbimento delle molecole: infatti, al variare della lunghezza d'onda e della composizione biologica, si hanno diversi coefficienti di attenuazione e, di conseguenza, diverse profondità di penetrazione. Negli infrarossi, i cromofori dominanti sono proteine, emoglobina e

acqua.

Una volta che il fascio attraversa il tessuto, l'assorbimento si traduce in generazione di energia termica. La conduzione del calore all'interno dell'organo dipende dalle caratteristiche di quest'ultimo ed è regolata dalla *BioHeat Transfer Equation* di Pennes. Nei tessuti *in-vivo*, non può essere trascurato il contributo della perfusione ematica. Le temperature raggiunte con l'esposizione alla radiazione si traducono in una modificazione cellulare: nello specifico, la necrosi coagulativa viene ottenuta con una temperatura superiore a 60 °C.

Tutti questi principi sono alla base dell'applicazione dell'Ablazione Laser. Nel corso degli anni, tale tecnica ha assunto diverse denominazioni e, al giorno d'oggi, vanta una grande varietà di applicazioni e modalità di impiego. Gli applicatori sono costituiti da fibre ottiche dalle caratteristiche più disparate (a punta nuda, raffreddate, multiple, etc.), che consentono di raggiungere zone a rischio e di ablare volumi maggiori. I laser IR vengono adoperati in molti modi. Per ottenere effetti di taglio, incisione e vaporizzazione, vengono utilizzati, spesso in modalità pulsata, laser con lunghezze d'onda elevate (ad esempio il CO₂), per via del forte assorbimento dell'acqua. Al contrario, per una penetrazione profonda (fino a 10 cm), vengono usati laser nel vicino infrarosso, come l'Nd:YAG (1064 nm), specialmente in modalità continua. Come dimostrano le scelte delle aziende produttive, però, trovano sempre maggior spazio i diodi laser, poiché consentono di emettere potenze molto alte (fino a centinaia di watt, se combinati fra loro), mantenendo un'elevata compattezza. Queste peculiarità li rendono interessanti per svariati usi in campo medico, come fotocoagulazione retinica, ipertermia, saldatura tissutale, chirurgia, trattamenti estetici e terapie oncologiche.

In ogni caso, prima di essere messo sul mercato, un apparecchio medico laser deve rispettare una serie di regole dettate dalle Normative in vigore. I laser di classe 4, in particolare, devono soddisfare molti requisiti di sicurezza, dal momento che sono i più pericolosi e possono causare danni all'uomo, oltre che costituire un potenziale pericolo di incendio.

A tale categoria appartiene il dispositivo utilizzato in questo lavoro. Esso è stato realizzato a partire da un modulo laser a diodi ad alta potenza multi-emissione, in grado di operare a 915 nm e 1470 nm, con una potenza massima di 20 W e 10 W, rispettivamente (entrambe limitate, per queste applicazioni, al 60% del valore di picco). Le due lunghezze d'onda appartengono agli infrarossi e sono comunemente usate in campo chirurgico. Il modulo è anche dotato di un raggio laser di puntamento (*Pilot Laser*) che emette nel visibile (verde) a bassa potenza. Tutte e tre le lunghezze d'onda sono erogate mediante una fibra ottica comune, separatamente o contemporaneamente. Per regolare l'intensità del *Pilot Laser*, è stato progettato un circuito hardware che funge da *inverter*, basato sull'uso di: un BJT, due resistori, una sorgente di alimentazione ausiliaria e un comando di tipo digitale.

L'emissione delle due lunghezze d'onda IR è pilotata da due driver indipendenti,

a loro volta controllati da un PC attraverso una scheda d'acquisizione dati (DAQ). Quest'ultima permette di gestire una serie di ingressi e uscite sia analogici che digitali. Il pilotaggio avviene con l'immissione di una tensione da parte della DAQ sul driver, il quale erogherà una corrente proporzionale sul diodo laser.

Per interagire con l'utente, è stato implementato uno specifico programma LabVIEW. L'interazione avviene attraverso l'interfaccia grafica del software che consente all'utente di: gestire in maniera indipendente le due lunghezze d'onda IR; verificare se i driver funzionano correttamente e abilitarli (o disabilitarli); scegliere se erogare un laser continuo o pulsato; regolare l'intensità dell'emissione, impostando i valori di picco della potenza (ed eventualmente frequenza e duty cycle); attivare o disattivare il raggio di puntamento verde; monitorare la temperatura del modulo laser (grazie al segnale di uscita del sensore LM35 interno); leggere un messaggio (mostrato sullo schermo) che indica se la combinazione di valori scelti è ammissibile oppure no; interrompere il programma e l'emissione di tutti i segnali, attraverso il pulsante di STOP.

I due driver, il *Pilot Laser* e l'LM35 hanno bisogno di un alimentatore duale in grado di fornire le tensioni e le correnti di lavoro necessarie al corretto funzionamento del circuito.

La conversione da potenza impostata dall'utente a tensione emessa dalla DAQ sui driver (e, quindi, a corrente erogata dai driver sui diodi laser) è stata opportunamente tarata e verificata con l'ausilio di un *powermeter* e di un oscilloscopio. Inoltre, a causa dell'emissione ritardata della potenza ottica per via della soglia laser, è stata necessaria la costruzione di una *Look-up Table*, al fine di rispettare il duty cycle scelto.

Una volta completato il dispositivo (che conserva ulteriori margini di miglioramento futuri), è stato appurato che: la temperatura non ha mai superato i 30 °C (per cui è stata sufficiente la dissipazione passiva della base forata di appoggio); gli impulsi venivano eseguiti correttamente (con la PW); la potenza erogata si discostava al più di 0,2 W dal valore atteso, per entrambe le modalità di emissione e per ambedue le lunghezze d'onda.

Con l'obiettivo di prevedere il comportamento del tessuto epatico quando viene irradiato da un laser, è stato realizzato un modello teorico 2D dotato degli stessi parametri termici del fegato umano. Come sorgente di calore è stato utilizzato un fascio laser, la cui propagazione nel mezzo è stata simulata con MATLAB, tenendo conto della legge di Lambert-Beer e del coefficiente di attenuazione per $\lambda = 915$ nm. In seguito, è stato adoperato COMSOL (utilizzando la PBHTE semplificata in regime transitorio) per riprodurre la conduzione del calore nel mezzo. Dalle simulazioni è emerso che, a parità di energia rilasciata (stessa potenza di picco e tempo di esposizione maggiore per la PW rispetto alla CW), le temperature massime nel punto di emissione vengono raggiunte dalla modalità pulsata, mentre l'area ablata è maggiore in quella continua. Questi risultati sono in accordo con gli esempi della letteratura, dal momento che il tempo di rilassamento termico del materiale è sufficientemente breve (rispetto alla du-

rata degli impulsi) da raffreddare le temperature adiacenti alla zona di *delivery*, dove invece l'incremento è superiore. Se, però, viene aumentata di molto la potenza senza cambiare l'energia (mantenendo lo stesso tempo di esposizione), la PW produce temperature e superfici di ablazione più alte, poiché il calore prodotto con questi valori di emissione è talmente elevato che non è possibile dissiparlo durante i periodi di OFF degli impulsi.

Infine, il dispositivo è stato testato su dei campioni epatici bovini *ex-vivo*. Per l'occasione, sono state effettuate quattro prove, con l'ausilio di una termocamera a infrarossi, di due strumenti di *sensing* (Micron Optics e Luna) e di sensori in fibra ottica basati sui reticoli di Bragg (FBG). I test sono stati svolti con diverse combinazioni di lunghezza d'onda (915 o 1470 nm), potenza di emissione del laser (da 2 W a 7 W), modalità di lavoro (CW oppure PW con $f = 10$ Hz e $D.C. = 50\%$), tempo di esposizione (180-360 s) e tipo di fibra di *delivery* (con un semplice *cleaving*, per un'emissione concentrata solo in punta, o danneggiata in una determinata porzione, per un'emissione minore ma distribuita). I valori sono stati misurati dalle fibre degli strumenti di *sensing* poste all'interno delle fette di fegato (durante l'emissione e subito prima dell'apertura delle fette a laser spento), e confrontati con quelli rivelati dalla termocamera appena dopo il sollevamento. Dai dati raccolti in termini di temperature raggiunte e assi delle zone ablate, si evince che, nella maggior parte dei casi, gli strumenti hanno riportato valori confrontabili fra loro, anche rispetto alle dimensioni delle zone epatiche che hanno assunto un colore diverso a causa della necrosi. Inoltre, per i 915 nm, l'uso di un'emissione concentrata in punta ha portato inevitabilmente alle temperature più elevate, ma il rilascio distribuito con fibra danneggiata ha ragionevolmente condotto a dimensioni maggiori dell'area ablata. In aggiunta, confrontando fra loro i test con emissione distribuita, si nota che, lavorando in modalità pulsata con una potenza estremamente alta, le temperature massime e le dimensioni di ablazione aumentano rispetto alla modalità continua, come era lecito attendersi. Altresì, la lunghezza d'onda di 1470 nm produce temperature molto elevate, per via del forte assorbimento che si verifica nell'interazione fra radiazione e tessuto. Infine, è emerso che vi è una corrispondenza fra le prove svolte, le simulazioni teoriche effettuate e i dati riportati in letteratura.

Dunque, alla luce degli argomenti esposti nei capitoli della tesi, il dispositivo realizzato può costituire un prototipo efficiente (oltre che intuitivo) ed essere soggetto ad un'ottimizzazione futura, che lo renda il più simile possibile agli apparecchi medicali di Ablazione Laser adoperati in ambiente oncologico.

Codici MATLAB

Segmentazione delle immagini della Termocamera

```
% Ritaglio, segmentazione e visualizzazione dei profili di temperatura delle immagini
% della termocamera (prima prova).

clear all
clc
close all
% Caricare la matrice.
load 'Fine_prima prova';
% Ruotare l'immagine.
% Nel secondo elemento inserire l'angolo di rotazione, se necessario.
im_dritta=imrotate(Frame,0,'bilinear','crop');
% Individuare la posizione del massimo.
[Fmax, pos_max]=max(im_dritta(:));
[rm,cm]=ind2sub(size(im_dritta),pos_max);
% Dimensioni della matrice.
[r c] = size (im_dritta);
% Assegnare la temperatura minima ai punti che non fanno parte dell'immagine
% originale.
Fmin = min(min(Frame));
for ii=1:r
    for jj=1:c
        if im_dritta(ii,jj)<Fmin
            im_dritta (ii,jj)= Fmin;
        end
    end
end
% Plot dell'immagine intera.
figure
im2 = imagesc(im_dritta)
z = colorbar;
title(z,'°C');
```

```

    title('Prima prova Termocamera intera')
% Creare una maschera binaria con soglia T = 40 °C.
    im_bw=[];
    for ii=1:240
        for jj=1:320
            if im_dritta(ii,jj)>40
                im_bw (ii,jj)= 1;
            else
                im_bw (ii,jj)=0;
            end
        end
    end
% Segmentare l'immagine intera.
    [B1,L1] = bwboundaries(im_bw);
    for k = 1:length(B1)
        boundary = B1k;
        plot(boundary(:,2), boundary(:,1), 'w', 'LineWidth', 1)
    end
% Valore del lato di ogni pixel (circa 0,065 cm).
    p=0.065;
% Limiti degli assi dei grafici del Micron Optics e del Luna.
    x1=-1.5;
    x2=2.5;
    y1=-1.5;
    y2=2.5;
% Distanze dallo zero.
    xm1=1.5;
    xm2=2.5;
    ym1=1.5;
    ym2=2.5;
% Conversione cm in pixel.
    px1=ceil(xm1/p);
    px2=ceil(xm2/p);
    py1=ceil(ym1/p);
    py2=ceil(ym2/p);
% Invertire i pedici se le direzioni degli assi sono opposti rispetto alla posizione della
% matrice.
    r1=rm-py2;
    r2=rm+py1;
    c1=cm-px2;

```

```

    c2=cm+px1;
% Ritaglio dell'immagine.
    im_zoom=im_dritta(r1:r2, c1:c2);
% Dimensione dell'immagine ritagliata.
    [rz cz] = size (im_zoom);
% Plot dell'immagine ritagliata.
    figure
    imz = imagesc(im_zoom)
    z = colorbar;
    title(z, '°C');
    title('Prima prova Termocamera')
    xlabel('x')
    ylabel('y')
    hold on
% Maschera binaria dell'immagine ritagliata con soglia T = 40 °C.
    Frame_bw_zoom=[ ];
    for ii=1:(rz)
        for jj=1:(cz)
            if im_zoom(ii,jj)>40
                Frame_bw_zoom (ii,jj)= 1;
            else
                Frame_bw_zoom (ii,jj)=0;
            end
        end
    end
    end
% Segmentare l'immagine ritagliata.
    [B,L] = bwboundaries(Frame_bw_zoom);
    for k = 1:length(B)
        boundary0= Bk;
        plot(boundary0(:,2), boundary0(:,1), 'w', 'LineWidth', 1)
    end
% Posizione del massimo nell'immagine ritagliata.
    [Fmax_zoom, pos_max_zoom]=max(im_zoom(:));
    [rmz,cmz]=ind2sub(size(im_zoom),pos_max_zoom);
% Creare i profili.
    im_array_x=im_zoom(rmz,:);
    im_array_y=im_zoom(:,cmz);
% Dimensione asse maggiore (cm).
    AM=(sum(im_array_x>=40))*p;
% Dimensione asse minore (cm).

```

```

    am=(sum(im_array_y>=40))*p;
% Se le direzioni dei reticoli sono opposte a quelle della matrice, invertire gli assi.
    im_array_x=fliplr(im_array_x);
    im_array_y=flipud(im_array_y);
% Ridefinire gli assi dei grafici.
    xx=linspace(x1,x2,cz);
    yy=linspace(y1,y2,rz);
% Plot del profilo parallelo alla fibra di delivery.
    figure
    plot (xx,im_array_x)
    grid on
    xlim([x1 x2])
    ylim([20 80])
    title('Prima prova – Profilo termocamera parallelo al laser (7 FBG)')
    xlabel('Position of 7 FBG (cm)')
    ylabel('Temperature (°C)')
% Plot del profilo perpendicolare alla fibra di delivery.
    figure
    plot (yy,im_array_y)
    grid on
    xlim([(y1) (y2)])
    ylim([0 80])
    title('Prima prova – Profilo termocamera perpendicolare al laser (15 FBG)')
    xlabel('Position of 15 FBG (cm)')
    ylabel('Temperature (°C)')

```

Attenuazione di un fascio laser nel mezzo

```

% Propagazione del raggio laser in un mezzo 2D con coefficiente di attenuazione pari
% a 76 1/m.

    clear all
    clc
    close all
% Definire gli estremi del piano (m) e il numero di pixel della matrice.
    x=[-0.05:0.001:0.05];
    y=[-0.05:0.001:0.05];
% Parametri
    p=2;% Potenza ottica di picco del laser (W).
    sigx=0.1e-3; % Deviazione standard pari al raggio della fibra ottica (m).
    ac=76; % Coefficiente di attenuazione (1/m).

```

```

% Creare la griglia della matrice.
[X,Y] = meshgrid(x,y)
% Densità di potenza del fascio (W/m^2).
q = p*ac*(1/(sqrt(2*pi)*sigx)).*exp(-(X.^2)/(2*sigx^2)).*exp(-ac*Y);
% Plot di q in funzione di x e y.
z=surf(X,Y,q)
xlabel('x (m)')
ylabel('y (m)')
zlabel('Q (W/m^2)')
% Creare un colonna con le coordinate x.
X= repmat(x,101,1);
X=X(:);
% Creare un colonna con le coordinate y.
Y= repmat(y',101,1);
% Creare un colonna con i valori di q.
Z=q(:);
% Matrice: in ogni riga, sono presenti le coordinate (x,y) e il relativo valore di q.
XYZmat=[X Y Z];
% Salvare la matrice in un file .txt.
dlmwrite('matrix.txt',XYZmat,'delimiter','\t','precision',3)

```

Elenco delle figure

2.1	Curve di assorbimento delle principali molecole biologiche, in funzione della lunghezza d'onda.	16
2.2	Lunghezze d'onda dello spettro elettromagnetico.	16
2.3	Effetti di interazione fra laser e tessuti al variare della densità di potenza (W/m^2) e del tempo di esposizione (s).	18
2.4	Struttura di un diodo laser.	30
3.1	Modulo Laser a diodi LuOcean Mini 8, prodotto da Lumics.	38
3.2	Driver LDP-CW 20-50, prodotto da PicoLAS.	40
3.3	Scheda d'acquisizione dati (DAQ) NI USB-6002, prodotta da National Instruments.	43
3.4	Pin della scheda d'acquisizione (DAQ).	44
3.5	Circuito di pilotaggio del raggio di puntamento.	44
3.6	Collegamenti fra i principali componenti del dispositivo laser.	48
3.7	Schema del circuito completo del dispositivo.	49
3.8	Interfaccia grafica del programma LabVIEW per la gestione del dispositivo da parte dell'utente.	50
3.9	<i>Block Diagram</i> del programma LabVIEW per il controllo del dispositivo.	52
3.10	<i>PowerMeter</i> PLUS 2: Power & Energy Meter, prodotto da Laserpoint.	55
3.11	Potenza ottica P_{op} (W) al variare della corrente di lavoro I_{op} (A), nel caso di $\lambda = 915$ nm.	56
3.12	Potenza ottica P_{op} (W) al variare della corrente di lavoro I_{op} (A), nel caso di $\lambda = 1470$ nm.	56
3.13	<i>SubVI</i> LabVIEW che converte la potenza ottica emessa impostata dall'utente nella corrente erogata sul laser, nel caso di $\lambda = 915$ nm.	57
3.14	<i>SubVI</i> LabVIEW che converte la potenza ottica emessa impostata dall'utente nella corrente erogata sul laser, nel caso di $\lambda = 1470$ nm.	57
3.15	<i>SubVI</i> LabVIEW che forza in uscita dal modulo laser una potenza nulla se l'utente sceglie $P = 0$ W.	58
3.16	<i>SubVI</i> LabVIEW che converte la tensione (V) proveniente dall'LM35 in temperatura ($^{\circ}\text{C}$), secondo lo <i>Scale Factor</i> ($SF = 0,01$ V/ $^{\circ}\text{C}$) dell'LM35 del modulo laser.	58

3.17	textitSubVI LabVIEW che corregge il duty cycle del laser pulsato attraverso una <i>Look-up Table</i> , nel caso di $\lambda = 915$ nm.	60
4.1	Confronto fra corrente erogata realmente dal driver e corrente attesa, al variare della tensione emessa dalla DAQ.	65
4.2	Andamento del laser (sull'oscilloscopio) dopo la correzione del duty cycle per mezzo delle <i>Look-up Table</i> con differenti valori di potenza P , frequenza f , duty cycle $D.C.$ e lunghezza d'onda λ	67
4.3	Geometria del modello teorico 2D su COMSOL.	68
4.4	Modello 2D di propagazione di un fascio laser con potenza ottica di 2 W in un piano $x - y$	70
4.5	Propagazione del calore su un modello 2D di fegato umano <i>ex-vivo</i> soggetto all'irradiazione di un laser continuo (2 W, 180 s).	70
4.6	Propagazione del calore su un modello 2D di fegato umano <i>ex-vivo</i> soggetto all'irradiazione di un laser pulsato (2-4 W, 360-180 s, 10 Hz, 50%).	71
4.7	Strumenti di alimentazione e misura (Alimentatore, Micron Optics, Luna, Termocamera).	74
4.8	Set-up di misura comprensivo dei campioni <i>ex-vivo</i> e di tutta la strumentazione utilizzata.	74
4.9	Posizione delle fibre sul fegato bovino.	75
4.10	Temperature massime rivelate dal Micron Optics e dal Luna durante la prima prova (2 W, CW, 180 s, fibra che emette solo in punta).	78
4.11	Profili di temperatura rivelati dal Micron Optics prima del sollevamento delle fette di fegato, nella prima prova (2 W, CW, 180 s, fibra che emette solo in punta).	79
4.12	Profili di temperatura rivelati dal Luna prima del sollevamento delle fette di fegato, nella prima prova (2 W, CW, 180 s, fibra che emette solo in punta).	79
4.13	Profili di temperatura rivelati dalla Termocamera prima del sollevamento delle fette di fegato, nella prima prova (2 W, CW, 180 s, fibra che emette solo in punta).	80
4.14	Immagine della termocamera subito dopo l'apertura dei campioni epatici, nella prima prova (2 W, CW, 180 s, fibra che emette solo in punta).	80
4.15	Zona di ablazione della fetta epatica inferiore, nella prima prova (2 W, CW, 180 s, fibra che emette solo in punta).	81
4.16	Immagine della termocamera prima di essere ritagliata e ruotata, subito dopo l'apertura dei campioni epatici, nella prima prova (2 W, CW, 180 s, fibra che emette solo in punta).	81

4.17 Profili di temperatura rivelati dal Micron Optics prima del sollevamento delle fette di fegato, nella seconda prova (3,5 W, CW, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).	82
4.18 Profili di temperatura rivelati dal Luna prima del sollevamento delle fette di fegato, nella seconda prova (3,5 W, CW, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).	83
4.19 Profili di temperatura rivelati dalla Termocamera prima del sollevamento delle fette di fegato, nella seconda prova (3,5 W, CW, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).	83
4.20 Immagine della termocamera subito dopo l'apertura dei campioni epatici, nella seconda prova (3,5 W, CW, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).	84
4.21 Profili di temperatura rivelati dal Micron Optics prima del sollevamento delle fette di fegato, nella terza prova (7 W, PW, 10 Hz, 50%, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).	84
4.22 Profili di temperatura rivelati dal Luna prima del sollevamento delle fette di fegato, nella terza prova (7 W, PW, 10 Hz, 50%, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).	85
4.23 Profili di temperatura rivelati dalla Termocamera prima del sollevamento delle fette di fegato, nella terza prova (7 W, PW, 10 Hz, 50%, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).	85
4.24 Immagine della termocamera subito dopo l'apertura dei campioni epatici, nella terza prova (7 W, PW, 10 Hz, 50%, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).	86
4.25 Zona di ablazione della fetta epatica inferiore, nella terza prova (7 W, PW, 10 Hz, 50%, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).	86
4.26 Immagine della termocamera subito dopo l'apertura dei campioni epatici, nella quarta prova (3 W, CW, 180 s, fibra danneggiata con emissione distribuita).	87

Elenco delle tabelle

2.1	Effetti della temperatura sui tessuti biologici.	19
2.2	Principali applicazioni dei laser in medicina.	25
2.3	Parametri di alcuni laser utilizzati in letteratura (Parte 1).	26
2.4	Parametri di alcuni laser utilizzati in letteratura (Parte 2).	27
2.5	Specifiche e applicazioni di alcuni dispositivi per Ablazione Laser in commercio (Parte 1).	31
2.6	Specifiche e applicazioni di alcuni dispositivi per Ablazione Laser in commercio (Parte 2).	32
2.7	Elenco dei principali requisiti necessari per ogni classe laser (esclusa la Classe 1C).	36
3.1	Numerazione e configurazione dei pin del <i>Power Connector</i> del modulo laser.	38
3.2	Numerazione e configurazione dei pin del <i>Signal Connector</i> del modulo laser.	39
3.3	Valori di potenza ottica massima, corrente di soglia, tensione di lavoro massima e corrente di lavoro massima per le lunghezze d'onda infrarosse del modulo laser.	40
3.4	Numerazione e configurazione dei pin del driver.	42
3.5	Collegamento di tutti i pin del dispositivo (Parte 1).	46
3.6	Collegamento di tutti i pin del dispositivo (Parte 1).	47
4.1	Parametri in ingresso e in uscita del driver, nel caso di $\lambda = 915$ nm. . .	65
4.2	Parametri in ingresso e in uscita del driver, nel caso di $\lambda = 1470$ nm. .	66
4.3	Parametri in ingresso e in uscita del driver, nel caso di $\lambda = 915$ nm. . .	67
4.4	Parametri in ingresso e in uscita del driver, nel caso di $\lambda = 1470$ nm. .	68
4.5	Elenco dei parametri utilizzati durante le quattro prove di ablazione laser su campioni epatici <i>ex-vivo</i>	77
4.6	Elenco dei parametri utilizzati durante le quattro prove di ablazione laser su campioni epatici <i>ex-vivo</i>	88

Bibliografia

- [1] G. Treccani *et al.*, *Enciclopedia Italiana di scienze, lettere ed arti*. Roma, 1994.
- [2] N. Galanakis, E. Kehagias, N. Matthaiou, D. Samonakis, and D. Tsetis, “Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency or microwave ablation for hepatocellular carcinoma: a review,” *Hepatic oncology*, vol. 5, no. 2, p. HEP07, 2018.
- [3] B. I. Carr, “Hepatocellular carcinoma: current management and future trends,” *Gastroenterology*, vol. 127, no. 5, pp. S218–S224, 2004.
- [4] J. Qian, G.-S. Feng, and T. Vogl, “Combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma,” *World journal of gastroenterology*, vol. 9, no. 9, p. 1885, 2003.
- [5] A. Forner, A. J. Hessheimer, M. I. Real, and J. Bruix, “Treatment of hepatocellular carcinoma,” *Critical reviews in oncology/hematology*, vol. 60, no. 2, pp. 89–98, 2006.
- [6] C. Brace, “Thermal tumor ablation in clinical use,” *IEEE pulse*, vol. 2, no. 5, pp. 28–38, 2011.
- [7] C. Hildebrandt, C. Raschner, and K. Ammer, “An overview of recent application of medical infrared thermography in sports medicine in austria,” *Sensors*, vol. 10, no. 5, pp. 4700–4715, 2010.
- [8] D. F. Saldanha, V. L. Khatani, T. C. Carrillo, F. Y. Yap, J. T. Bui, M. G. Knuttinen, C. A. Owens, and R. C. Gaba, “Current tumor ablation technologies: basic science and device review,” in *Seminars in interventional radiology*, vol. 27, no. 03. © Thieme Medical Publishers, 2010, pp. 247–254.
- [9] M. Ahmed, L. Solbiati, C. L. Brace, D. J. Breen, M. R. Callstrom, J. W. Charboneau, M.-H. Chen, B. I. Choi, T. De Baère, G. D. Dodd III *et al.*, “Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria—a 10-year update,” *Radiology*, vol. 273, no. 1, pp. 241–260, 2014.

- [10] R. Lencioni, D. Cioni, J. Lera, E. Rocchi, C. Della Pina, and L. Crocetti, “Radiofrequency ablation: Principles and techniques,” in *Focal Liver Lesions*. Springer, 2005, pp. 307–315.
- [11] L. Crocetti, T. De Baere, and R. Lencioni, “Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours,” *Cardiovascular and interventional radiology*, vol. 33, no. 1, pp. 11–17, 2010.
- [12] C. J. Simon, D. E. Dupuy, and W. W. Mayo-Smith, “Microwave ablation: principles and applications,” *Radiographics*, vol. 25, no. suppl_1, pp. S69–S83, 2005.
- [13] S. Mihcin and A. Melzer, “Principles of focused ultrasound,” *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, vol. 27, no. 1, pp. 41–50, 2018.
- [14] R. J. van den Bijgaart, D. C. Eikelenboom, M. Hoogenboom, J. J. Fütterer, M. H. den Brok, and G. J. Adema, “Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies,” *Cancer Immunology, Immunotherapy*, vol. 66, no. 2, pp. 247–258, 2017.
- [15] S. Shiina, K. Sato, R. Tateishi, M. Shimizu, H. Ohama, T. Hatanaka, M. Takawa, H. Nagamatsu, and Y. Imai, “Percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: comparison of various ablation techniques and surgery,” *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 2018, 2018.
- [16] P. Tombesi, F. Di Vece, S. Sartori *et al.*, “Radiofrequency, microwave, and laser ablation of liver tumors: time to move toward a tailored ablation technique?” *Hepatoma Res*, vol. 1, no. 2, pp. 52–57, 2015.
- [17] M. Nikfarjam and C. Christophi, “Interstitial laser thermotherapy for liver tumours,” *British journal of surgery*, vol. 90, no. 9, pp. 1033–1047, 2003.
- [18] P. Tombesi, F. Di Vece, and S. Sartori, “Resection vs thermal ablation of small hepatocellular carcinoma: What’s the first choice?” *World journal of radiology*, vol. 5, no. 1, p. 1, 2013.
- [19] A. Giorgio, L. Tarantino, G. De Stefano, N. Farella, O. Catalano, B. Cusati, L. Del Viscovo, A. Alaia, and E. Caturelli, “Interstitial laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumors: results in 104 treated patients,” *European journal of ultrasound*, vol. 11, no. 3, pp. 181–188, 2000.
- [20] G. Francica, G. Iodice, M. Delle Cave, R. Sarrantonio, G. Lapicciarella, V. Molese, D. Smeraldo, F. Scarano, and F. De Marino, “Factors predicting complete necrosis rate after ultrasound-guided percutaneous laser thermoablation of small hepatocellular carcinoma tumors in cirrhotic patients: a multivariate analysis,” *Acta Radiologica*, vol. 48, no. 5, pp. 514–519, 2007.

- [21] L. Vella, *Enciclopedia medica italiana. Aggiornamento della seconda edizione: Isoenzimi-Ozono*. UTET, 1992, vol. 3.
- [22] B. Azadgoli and R. Y. Baker, “Laser applications in surgery,” *Annals of translational medicine*, vol. 4, no. 23, 2016.
- [23] M. I. Mishchenko, L. D. Travis, and A. A. Lacis, *Scattering, absorption, and emission of light by small particles*. Cambridge university press, 2002.
- [24] S. L. Jacques, “Optical properties of biological tissues: a review,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 58, no. 11, p. R37, 2013.
- [25] E. B. Podgoršak *et al.*, “Radiation physics for medical physicists,” 2006.
- [26] A. Vogel and V. Venugopalan, “Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues,” *Chemical reviews*, vol. 103, no. 2, pp. 577–644, 2003.
- [27] Wikipedia, “Spettro elettromagnetico,” [Online], https://it.wikipedia.org/wiki/Spettro_elettromagnetico, [Accessed Mar. 16, 2020].
- [28] R. Gassino, J. Pogliano, G. Perrone, and A. Vallan, “Temperature distribution mapping using an fbg-equipped probe for solid tumor laser ablation,” in *2018 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA)*. IEEE, 2018, pp. 1–6.
- [29] H.-W. Huang and T.-L. Horng, “Bioheat transfer and thermal heating for tumor treatment,” in *Heat Transfer and Fluid Flow in Biological Processes*. Elsevier, 2015, pp. 1–42.
- [30] N. S. Nishioka, Y. Domankevitz, T. J. Flotte, and R. R. Anderson, “Ablation of rabbit liver, stomach, and colon with a pulsed holmium laser,” *Gastroenterology*, vol. 96, no. 2, pp. 831–837, 1989.
- [31] K. Mitra and S. Miller, “Short pulse laser based thermal therapy,” in *Short Pulse Laser Systems for Biomedical Applications*. Springer, 2017, pp. 23–39.
- [32] M. Ganguly, S. Miller, and K. Mitra, “Model development and experimental validation for analyzing initial transients of irradiation of tissues during thermal therapy using short pulse lasers,” *Lasers in surgery and medicine*, vol. 47, no. 9, pp. 711–722, 2015.
- [33] M. A. Churgin, L. He, J. I. Murray, and C. Fang-Yen, “Efficient single-cell transgene induction in *Caenorhabditis elegans* using a pulsed infrared laser,” *G3: Genes, Genomes, Genetics*, vol. 3, no. 10, pp. 1827–1832, 2013.

- [34] H. Z. Alagha and M. Gülsoy, “Photothermal ablation of liver tissue with 1940-nm thulium fiber laser: an ex vivo study on lamb liver,” *Journal of biomedical optics*, vol. 21, no. 1, p. 015007, 2016.
- [35] B. Choi and A. J. Welch, “Analysis of thermal relaxation during laser irradiation of tissue,” *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, vol. 29, no. 4, pp. 351–359, 2001.
- [36] C. M. Pacella and G. Mauri, “History of laser ablation,” in *Image-guided Laser Ablation*. Springer, 2020, pp. 1–5.
- [37] E. Schena, P. Saccomandi, and Y. Fong, “Laser ablation for cancer: past, present and future,” *Journal of functional biomaterials*, vol. 8, no. 2, p. 19, 2017.
- [38] S. Sartori, F. Di Vece, F. Ermili, and P. Tombesi, “Laser ablation of liver tumors: An ancillary technique, or an alternative to radiofrequency and microwave?” *World journal of radiology*, vol. 9, no. 3, p. 91, 2017.
- [39] S. Sartori, F. Di Vece, L. Bianchi, and P. Tombesi, “Percutaneous laser thermal ablation in a patient with 22 liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumours: A case report,” *HEPATOLOGY*, 2018.
- [40] C. Zerweck, E. von Hodenberg, M. Knittel, T. Zeller, and T. Schwarz, “Endovenous laser ablation of varicose perforating veins with the 1470-nm diode laser using the radial fibre slim,” *Phlebology*, vol. 29, no. 1, pp. 30–36, 2014.
- [41] M. Leopardi, A. Salerno, A. Dante, V. Cofini, S. Necozone, and M. Ventura, “Endovenous laser ablation with 1,470-nm diode with tumescence anesthesia and saphenofemoral ligation: Propensity score match comparison,” *Annals of vascular surgery*, vol. 58, pp. 302–308, 2019.
- [42] K. Li, F. Nicoli, W. J. Xi, Z. Zhang, C. Cui, A. Al-Mousawi, A. Balzani, Y. Tong, and Y. Zhang, “The 1470 nm diode laser with an intralesional fiber device: a proposed solution for the treatment of inflamed and infected keloids,” *Burns & trauma*, vol. 7, no. 1, pp. s41 038–019, 2019.
- [43] M. Seitz, R. Ruzsat, T. Bayer, D. Tilki, A. Bachmann, C. Stief, R. Sroka, and O. Reich, “Ex vivo and in vivo investigations of the novel 1,470 nm diode laser for potential treatment of benign prostatic enlargement,” *Lasers in medical science*, vol. 24, no. 3, p. 419, 2009.
- [44] J. T. Hashmi, Y.-Y. Huang, S. K. Sharma, D. B. Kurup, L. De Taboada, J. D. Carroll, and M. R. Hamblin, “Effect of pulsing in low-level light therapy,” *Lasers in surgery and medicine*, vol. 42, no. 6, pp. 450–466, 2010.

- [45] K. Ahrar, A. Gowda, S. Javadi, A. Borne, M. Fox, R. McNichols, J. U. Ahrar, C. Stephens, and R. J. Stafford, “Preclinical assessment of a 980-nm diode laser ablation system in a large animal tumor model,” *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 21, no. 4, pp. 555–561, 2010.
- [46] R. Gassino, Y. Liu, M. Konstantaki, A. Vallan, S. Pissadakis, and G. Perrone, “A fiber optic probe for tumor laser ablation with integrated temperature measurement capability,” *Journal of Lightwave Technology*, vol. 35, no. 16, pp. 3447–3454, 2016.
- [47] E. Shaydakov, E. Ilyukhin, and D. Rosukhovskiy, “Blood absorption during 970 and 1470 nm laser radiation in vitro,” *Int Angiol*, vol. 34, no. 1, 2015.
- [48] L. A. Coldren, S. W. Corzine, and M. L. Mashanovitch, *Diode lasers and photonic integrated circuits*. John Wiley & Sons, 2012, vol. 218.
- [49] IEC 60825-1:2017, “Safety of laser products-part 1: Equipment classification and requirements.”
- [50] ISO 11553-1:2008, “Safety of laser products-part 1: Equipment classification and requirements.”
- [51] IEC 60825-4:2006, “Safety of laser products-part 4: Laser guards.”
- [52] Regolamento (UE) 2017/745, “Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio.”
- [53] Laserpoint, “PLUS 2: Power & Energy Meter,” [Online], https://www.laserpoint.eu/en/product/59_PLUS-2-Power--Energy-Meter, [Accessed Mar. 16, 2020].
- [54] IEC 61140:2016, “Protection against electric shock—common aspects for installation and equipment.”
- [55] P. Saccomandi, E. Schena, M. A. Caponero, F. M. Di Matteo, M. Martino, M. Pandolfi, and S. Silvestri, “Theoretical analysis and experimental evaluation of laser-induced interstitial thermotherapy in ex vivo porcine pancreas,” *IEEE Transactions on biomedical engineering*, vol. 59, no. 10, pp. 2958–2964, 2012.
- [56] A. Beccaria, “Studio teorico e sperimentale del comportamento termo-ottico di tessuti biologici per il trattamento di tumori mediante ablazione laser,” Tesi di Laurea Magistrale, Politecnico di Torino, 2018/2019, G. Perrone, A. Vallan.