



Politechnika Wrocławska

mgr inż. Iwona Hołowacz

**Konstruowanie światłowodowych aplikatorów żelowych do interstycjalnej termoterapii laserowej
i badanie ich właściwości**

Rozprawa doktorska

PROMOTOR

Prof. n. tech. dr hab. n. fiz. inż. lek. med. Halina Podbielska

Instytut Fizyki Politechniki Wrocławskiej
Wrocław 2006

Składam serdeczne podziękowania wszystkim osobom i instytucjom, które służyły mi pomocą w czasie realizacji niniejszej pracy.

*Pani Promotor Prof. Halinie Podbielskiej
bardzo dziękuję za motywację i wszechstronną pomoc.*

*Panu Prof. H.J. Eichlerowi i Koledze A. Woźniakowi z Instytutu Optyki
Uniwersytetu Technicznego w Berlinie
dziękuję za udostępnienie lasera Nd:YAG i możliwość przeprowadzenia badań
koagulacji, a Pani Ch. Scharfenroth za pomoc w przeprowadzeniu
eksperymentu.*

*Panu Prof. G. Müllerowi i Koledze K. Lieboldowi z Instytutu Fizyki Medycznej i
Medycyny Laserowej Uniwersytetu Medycznego w Berlinie
dziękuję za możliwość przeprowadzenia badań termowizyjnych.*

*Dr U. Bindingowi i Koledze i .G. Budnemu z Centrum Medycyny Laserowej
LMTB w Berlinie
bardzo dziękuję za umożliwienie przeprowadzenia badań koagulacji laserem
półprzewodnikowym.*

*Pani Prof. T. Banaś i Pani dr A. Marcinkowskiej z Katedry Biochemii AM we
Wrocławiu bardzo dziękuję za pomoc w badaniach cytotoksyczności materiałów
zol-żelowych.*

*Badania te możliwe były do wykonania dzięki grantowi KBN nr r T08A 019 22,
za co serdecznie dziękuję.*

Spis treści

1	STRESZCZENIE	3
2	WPROWADZENIE DO TERMOTERAPII.....	6
2.1	NISZCZĄCE DZIAŁANIE TEMPERATURY NA TKANKI	7
2.2	ODDZIAŁYWANIE LASERÓW NA TKANKĘ BIOLOGICZNĄ	8
2.2.1	<i>Właściwości optyczne tkanek.....</i>	<i>9</i>
2.2.2	<i>Właściwości termiczne tkanek.....</i>	<i>11</i>
3	INTERSTYCJALNA TERMOTERAPIA LASEROWA.....	14
3.1	ZARYS HISTORYCZNY INTERSTYCJALNEJ TERMOTERAPII LASEROWEJ LITT.....	14
3.2	ZASADA DZIAŁANIA LITT.....	14
3.3	APLIKATORY DO INTERSTYCJALNEJ TERMOTERAPII LASEROWEJ	16
3.4	APLIKATORY WYKORZYSTUJĄCE INNE RODZAJE ENERGII CIEPLNEJ DO ZNISZCZENIA CHOREJ TKANKI	23
4	KRZEMIONKOWE MATERIAŁY ZOL-ŻELOWE.....	29
4.1	WYTWARZANIE ZOL-ŻELI	29
4.2	ZASTOSOWANIA POKRYĆ ZOL-ŻELOWYCH	30
4.2.1	<i>Matryce zol-żelowe.....</i>	<i>30</i>
4.2.2	<i>Pokrycia</i>	<i>31</i>
5	CEL I ZAKRES PRACY	34
6	BADANIA WYBRANYCH WŁAŚCIWOŚCI FIZYCZNYCH MATERIAŁÓW ZOL-ŻELOWYCH.....	36
6.1	POMIAR LEPKOŚCI ZOLI	36
6.1.1	<i>Material badawczy.....</i>	<i>36</i>
6.1.2	<i>Metoda pomiaru.....</i>	<i>36</i>
6.1.3	<i>Wyniki.....</i>	<i>37</i>
6.2	POMIAR NAPIĘCIA POWIERZCHNIOWEGO MATERIAŁÓW ZOL-ŻELOWYCH.....	41
6.2.1	<i>Material.....</i>	<i>41</i>
6.2.2	<i>Metoda pomiaru.....</i>	<i>41</i>
6.2.3	<i>Wyniki.....</i>	<i>42</i>
6.3	POMIAR PRĘDKOŚCI ŻELOWANIA MATERIAŁÓW ZOL-ŻELOWYCH.....	43
6.3.1	<i>Material.....</i>	<i>44</i>
6.3.2	<i>Metoda pomiaru.....</i>	<i>44</i>
6.3.3	<i>Wyniki.....</i>	<i>44</i>
6.4	POMIAR TRANSMITANCJI ŚWIATŁA.....	48
6.4.1	<i>Material.....</i>	<i>48</i>
6.4.2	<i>Metoda pomiaru.....</i>	<i>48</i>
6.4.3	<i>Wyniki.....</i>	<i>48</i>
6.5	WSPÓŁCZYNNIK ZAŁAMANIA.....	53
6.5.1	<i>Material - zol.....</i>	<i>53</i>
6.5.2	<i>Metoda pomiaru.....</i>	<i>53</i>
6.5.3	<i>Wyniki pomiarów zoli.....</i>	<i>54</i>
6.5.4	<i>Material – warstwy zol-żelowe.....</i>	<i>54</i>
6.5.5	<i>Metoda spektrofotometryczna.....</i>	<i>55</i>
6.5.6	<i>Wyniki.....</i>	<i>55</i>
6.5.7	<i>Metoda odbiciowa.....</i>	<i>56</i>
6.5.8	<i>Wyniki.....</i>	<i>57</i>
6.6	POMIAR POROWATOŚCI MATERIAŁÓW ZOL-ŻELOWYCH	57

6.6.1	<i>Material</i>	58
6.6.2	<i>Metoda</i>	58
6.6.3	<i>Wyniki</i>	59
6.7	PODSUMOWANIE	61
7	APLIKATORY ZOL-ŻELOWE	63
7.1	WŁÓKNA ŚWIATŁOWODOWE	63
7.2	WYTWARZANIE APLIKATORÓW ZOL-ŻELOWYCH	66
7.2.1	<i>Material</i>	66
7.2.2	<i>Wyznaczanie grubości pokryw zol-żelowych</i>	67
7.2.3	<i>Wyniki</i>	68
7.3	BADANIE ROZKŁADU ŚWIATŁA NA WYJŚCIU APLIKATORÓW	69
7.3.1	<i>Badania rozkładu światła na wyjściu z aplikatorów</i>	69
7.3.2	<i>Badania powtarzalności wytwarzania aplikatorów</i>	76
7.3.3	<i>Badania natężenia światła na wyjściu z aplikatorów za pomocą kuli Ulbrichta</i>	80
7.4	BADANIA TERMOWIZYJNE ROZKŁADU TEMPERATURY NA WYJŚCIU Z APLIKATORÓW	84
7.5	BADANIE WŁAŚCIWOŚCI KOAGULACYJNYCH WYBRANYCH APLIKATORÓW	88
7.4.1	<i>Badania możliwości koagulacyjnych aplikatorów zol-żelowych</i>	88
7.4.2	<i>Interstycjalna koagulacja laserem Nd:YAG</i>	90
7.4.3	<i>Interstycjalna koagulacja laserem półprzewodnikowym</i>	93
7.6	PODSUMOWANIE	99
8	PODSUMOWANIE	101
	SPIS RYSUNKÓW	105
	BIBLIOGRAFIA.....	107
	SPIS ZAŁĄCZNIKÓW.....	116
	Załącznik 1. Badania cytotoksyczności materiałów zol-żelowych.....	117
	Załącznik 2. Wyniki pomiarów czasu opadania kulki w viskozymetrze Höpplera do wyznaczenia lepkości zoli.....	123
	Załącznik 3. Wyniki pomiarów napięcia powierzchniowego	125
	Załącznik 4.1. Wyniki pomiarów zmiany masy zol-żelu w czasie dla różnych R w probówkach o powierzchni parowania 7,07 cm ² (5 ml).....	127
	Załącznik 4.2. Wyniki pomiarów zmiany masy zol-żelu w czasie dla różnych R w probówkach o powierzchni parowania 7,07 cm ² (10 ml).....	130
	Załącznik 4.3. Wyniki pomiarów zmiany masy w czasie dla różnych R w naczynkach o powierzchni parowania 28,27cm ² (10ml).....	133
	Załącznik 5. Wyniki pomiarów współczynnika załamania zoli w czasie dla różnych współczynników R.....	135
	Załącznik 6. Zdjęcia aplikatorów zol-żelowych z pokryciem materiałem o współczynniku R=20 i długości 2cm.....	137
	Załącznik 7. Wyniki pomiarów wielkości obszarów koagulacji w zależności od czasu i mocy promieniowania.....	141
	Załącznik 8. Zdjęcia termowizyjne rozkładu temperatury na powierzchni jaja kurzego podczas koagulacji.	143
	Załącznik 9. Spis własnych publikacji.....	174

1 Streszczenie

Problemy biologii i medycyny stanowią wyzwanie dla fizyków, którzy muszą opracować nowe warianty metod badawczych lub przystosować już istniejące do nowych wymagań stawianych przez te dyscypliny. Zagadnienia medycyny laserowej na pewno stanowią takie wyzwanie. Pierwsze medyczne zastosowania lasera były ograniczone do oddziaływań powierzchniowych. Dopiero od lat 1980-tych zaczęto stosować światło lasera do głębszej penetracji tkanek. Wzajemne oddziaływanie pomiędzy promieniowaniem laserowym a tkanką biologiczną zależy od rodzaju tkanki, długości fali i mocy promieniowania oraz od metod aplikacji światła. Terapia laserowa wymaga odpowiednich systemów prowadzenia wiązki światła, aby zabieg był bezpieczny i mało inwazyjny. Wewnątrztkankowa terapia laserowa umożliwia przeprowadzenie minimalnie inwazyjnych zabiegów w zmianach chorobowych, które są trudnodostępne lub też z różnych powodów nieoperowalne innymi metodami.

Rozwój nowych narzędzi wspomagających działalność człowieka na różnych polach, związany jest z postępem w innych dziedzinach, w tym w fizyce, chemii i materiałoznawstwie. Bardzo często okazuje się, że nowe materiały rewolucjonizują tradycyjne sposoby wytwarzania i znajdują nowe obszary zastosowań. Przykładem tego jest coraz większe zainteresowanie technologiami i materiałami zol-żelowymi.

Niniejsza praca dotyczy możliwości zastosowania pokryć zol-żelowych do konstrukcji aplikatorów do interstycjalnej termoterapii laserowej.

We wstępie omówiono podstawowe pojęcia związane z oddziaływaniem światła na tkanki oraz właściwości optyczne i termiczne tkanek. Rozdział trzeci zawiera informacje na temat interstycjalnej termoterapii laserowej. Przedstawiono również możliwości i zastosowanie różnego rodzaju wytwarzanych na świecie aplikatorów.

W następnym rozdziale opisano krzemionkowe materiały zol-żelowe. Rozwój nauki w zakresie materiałoznawstwa dotyczy również wytwarzania różnych pokryć dla wielu aplikacji. Omówiono metody wytwarzania materiałów zol-żelowych oraz możliwości ich wykorzystania, ze szczególnym uwzględnieniem różnego rodzaju pokryć, powłok ochronnych o potencjalnym zastosowaniu w biomedycynie. Tezy i cel pracy zostały przedstawione w rozdziale piątym.

W dalszych rozdziałach omówiono wyniki badań właściwości optycznych i strukturalnych wytworzonych krzemionkowych materiałów zol-żelowych. W rozdziale szóstym przedstawiono wyniki pomiarów lepkości, napięcia powierzchniowego, prędkości żelowania, współczynnika załamania, transmitancji oraz porowatości wytworzonych materiałów. Przeba-

dano zole wytworzone z materiałów o różnym składzie, czyli o różnych współczynnikach R (stosunek liczby moli rozpuszczalnika do liczby moli prekursora).

W rozdziale siódmym omówiono sposoby wytwarzania zol-żelowych aplikatorów światłowodowych. Pokrycia zol-żelowe wytworzono zmodyfikowaną metodą zanurzeniową tzw. „reverse dip-coating” czyli „odwrotny dip-coating”, polegającą nie na wyciąganiu zanurzonego w zolu światłowodu, ale na kontrolowanym wypływie zolu z naczynia. Rozdział ten zawiera również wyniki badań rozkładu światła na wyjściu z aplikatorów. Przeprowadzono także pomiary profili natężenia światła na wyjściu za pomocą kuli Ulbrichta oraz oceniano rozkład temperatury w aplikatorach za pomocą termowizji. W pracy przedstawiono także wyniki badań in-vitro koagulacji tkanek przy zastosowaniu aplikatorów z pokryciem zol-żelowym o współczynniku $R=20$ i $R=32$. Oszacowano objętości skoagulowanej tkanki w zależności od rodzaju aplikatora, od mocy promieniowania laserowego i czasu naświetlania.

W pracy osiągnięto następujące cele:

1. Wykazano, że stosunek molowy prekursora i rozpuszczalnika, użytych do produkcji warstw zol-żelowych wpływa na właściwości fizyczne zoli, takie jak lepkość i napięcie powierzchniowe, tym samym wpływa na grubość warstwy zol-żelowej, wytwarzanej metodą zanurzeniową. To z kolei ma wpływ na właściwości optyczne: transmitancję i współczynnik załamania oraz właściwości strukturalne: porowatość.
2. Wykazano, że krzemionkowe materiały zol-żelowe mogą być wykorzystane do wytwarzania aplikatorów światłowodowych. Aplikatory zol-żelowe mogą być zastosowane do koagulacji tkanek w zabiegach interstycjalnej termoterapii laserowej. Na wielkość strefy koagulacji dla danych parametrów lasera i danej tkanki ma wpływ stosunek molowy prekursora i rozpuszczalnika oraz długość aplikatora.

Wyniki badań przeprowadzonych w ramach przygotowania niniejszej rozprawy zostały częściowo przedstawione w opublikowanych lub przyjętych do druku pracach i zgłoszeniu patentowym, a także prezentowane były na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych:

1. M. Lechna, I. Hołowacz, A. Ulatowska, H. Podbielska: Optical properties of sol-gel coating for fiberoptic sensors, *Surface and Coatings Technology*, vol. 151-152, pp.299-302, (2001).
2. I. Hołowacz, H. Podbielska, M. Lechna-Marczyńska: Zol-żelowy aplikator do interstycjalnej terapii laserowej, *Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna*, XII Konferencja Naukowa, Materiały IBIB PAN, 499-503, (2001).

3. H. Podbielska, I. Hołowacz, E. Rohde, G. Müller: Near infrared radiation in biomedical diagnosis and therapy, in Lasers-Doppler flowmetry and near infrared spectroscopy in medical diagnosis, Lecture Notes of the ICB Seminars, International Center of Biocybernetics and Biomedical Engineering, 100-107, (2003).
4. H. Podbielska, A. Ulatowska-Jarża, I. Hołowacz: Sol-gel applicators for medical light therapy, *Physica Medica*, Vol. XX, Supplement 1:43-45, (2004).
5. I. Hołowacz, A. Ulatowska-Jarża, H. Podbielska: Sol-gel coatings for interstitial fiber-optic laser applicators, *Surface and Coatings Technology*, vol. 180-181, 663-669, (2004).
6. I. Hołowacz, J. Bauer, H. Podbielska, A. Ulatowska-Jarża, Performance repeatability of fiberoptics applicators for laser therapy, *Proc. SPIE Vol. 5951*, p. 70-74, *Optical Fibers: Technology*; Jan Rayss, Brian Culshaw, Anna G. Mignani; Eds. (2005).
7. I. Hołowacz, A. Marcinkowska, H. Podbielska, J. Bauer, T. Banaś: Influence of sol-gel biomaterials on biological cells growth in vitro, *Engineering of Biomaterials*, No 47-53, 224-225, (2005)
8. J. Bauer, H. Podbielska, A. Ulatowska-Jarża, I. Hołowacz, G. Müller, J. Beuthan: Repeatability of sol-gel biocoatings on optical fibers examined by statistical pattern recognition methodology, *Engineering of Biomaterials*, No 47-53, 227-228, (2005)
9. H. Podbielska, I. Hołowacz: Możliwości kształtowania wiązek promieniowania laserowego do diagnostyki i terapii medycznej, *Współczesna optoelektronika w medycynie. XIX Krajowa Szkoła Optoelektroniki. Wykłady*. s. 319-324, (2005).
10. I. Hołowacz, A. Woźniak, A. Ulatowska-Jarża, H. Podbielska, H.J. Eichler, Interstycjalna koagulacja laserowa in vitro z zastosowaniem aplikatorów zol-żelowych, *Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna, XIV Konferencja Naukowa, Materiały IBIB PAN*, 616-620, (2005). *Praca otrzymała Wyróżnienie dla Młodego Badacza Polskiego Towarzystwa Inżynierii Biomedycznej*.
11. I. Hołowacz, U. Bindig, K. Liebold, H. Podbielska, A. Ulatowska-Jarża, G. Müller, E. E. Scheller: Termowizyjna ocena światłowodowych aplikatorów zol-żelowych do interstycjalnej termoterapii laserowej, *Acta Bio-Optica et Informatica Medica*, vol.11: 14-19, (2005).
12. I. Hołowacz, H. Podbielska, J. Bauer, A. Ulatowska-Jarża: Viscosity, surface tension and refractive index of TEOS based sol-gel materials depending on ethanol content, *Optica Applicata*, w druku
13. H. Podbielska, U. Bindig, A. Ulatowska-Jarża, I. Hołowacz, G. Müller, E.E. Scheller, Optical properties of sol-gel fiber optic applicators for laser interstitial therapy, *Laser Physics*, w druku.
14. H. Podbielska, I. Hołowacz, U. Bindig, A. Ulatowska-Jarża, G. Müller, E.E. Scheller, Interstitial coagulation in vitro with sol-gel applicators, *Medical Laser Application*, w druku.
15. I. Hołowacz, A. Ulatowska-Jarża, H. Podbielska, I. Garbaczewska: Examination of light distribution from sol-gel based applicators for interstitial laser therapy, *Proc. SPIE vol. 6158*, w druku.
16. Zgłoszenie patentowe: H. Podbielska, I. Hołowacz, Aplikator do naświetlań wewnętrznych i sposób wytwarzania aplikatora/Applicator for interstitial therapy, P 347 648

2 Wprowadzenie do termoterapii

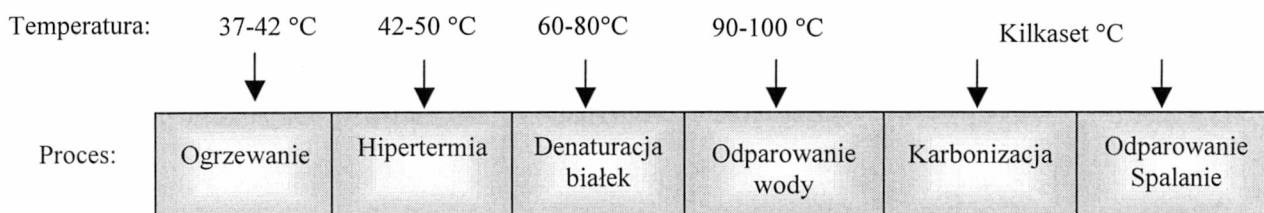
Co roku wzrasta liczba osób chorych na nowotwory. W medycynie znane są różne metody leczenia złośliwych, jak i łagodnych zmian nowotworowych m.in. usuwanie za pomocą skalpela chirurgicznego, chemioterapia, naświetlania promieniowaniem jonizującym, leczenie ciepłem lub najczęściej połączenie tych technik. Jednak często zabiegi te łączą się ze znacznymi objawami ubocznymi. Dlatego naukowcy poszukują metod minimalnie inwazyjnych. Zastosowanie ciepła w terapii nowotworowej było dobrze znane i używane w medycynie od bardzo dawna. Już kobiety w Egipcie stosowały rozgrzane żelazo do leczenia guzów piersi [1]. Poprzez dekady ciągle udoskonalano metody leczenia nowotworów, a rozwój techniki pozwolił na zminiaturyzowanie systemów biomedycznych. Dotyczy to również kontrolowanej destrukcji chorej tkanki w miejscach trudnodostępnych.

Poprzez dostarczenie energii (pochodzącej z różnych źródeł) do chorej tkanki następuje jej zniszczenie. Ważne jest, aby usunąć tylko zmiany chorobowe w minimalnie inwazyjny sposób, bez uszkodzania ważnych życiowych struktur. Istnieje wiele źródeł energii, za pomocą których można dostarczyć ciepło konieczne do wywołania martwicy tkanki: energia w formie zarówno fal radiowych (RF), jak i mikrofal, energia promieniowania laserowego, energia ultradźwięków.

W większości metod cieplnej destrukcji, energia jest dostarczana do tkanek za pomocą specjalnie ukształtowanego aplikatora. Duże porcje energii zwykle koncentrują się dookoła aplikatora i wymagają przewodnictwa cieplnego tkanki, aby od miejscowego źródła ciepłego przedostać się w głąb chorej tkanki. W przypadku fal radiowych ciepło jest produkowane przez siły jonowe otaczające elektrodę. Dla mikrofal aplikatorem jest ukształtowana elektroda działająca jak antena, która koncentruje energię dookoła aplikatora. W fotokoagulacji, poprzez włókna światłowodowe dostarczana jest energia laserowa. Aplikatory stanowią końcówkę włókna światłowodu, który przewodzi światło laserowe do tkanki, gdzie zaabsorbowana energia świetlna jest zamieniona na energię cieplną.

2.1 Niszczące działanie temperatury na tkanki

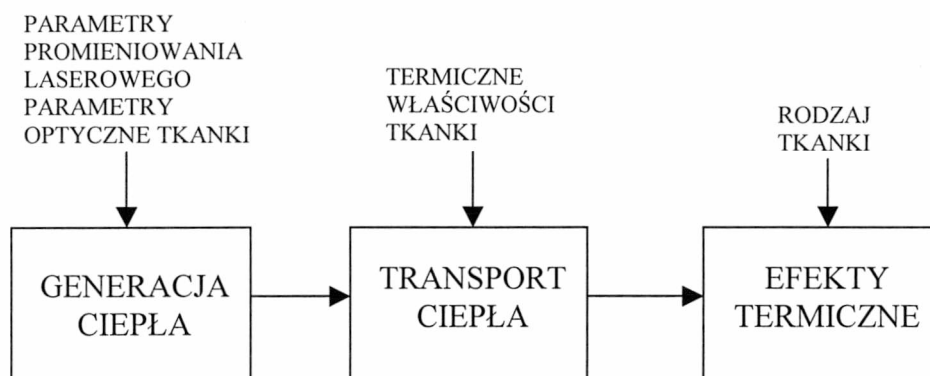
Dostarczenie do tkanek ciepła powoduje powstawanie różnych efektów cieplnych, które w zależności od temperatury mają wpływ na optyczne, chemiczne i mechaniczne właściwości tkanki (Rys. 1). Do temperatury 37°C nie obserwuje się żadnych makroskopowych zmian w tkance. Po podniesieniu temperatury o 5°C następuje fotobioaktywacja termiczna. Dalszy wzrost temperatury w zakresie 42-50°C powoduje trwałe zmiany w błonie komórkowej (hipertermia).



Rys. 1. Zmiany termiczne i optyczne podczas oddziaływania światła laserowego na tkankę [2].

Powyżej 50°C następuje redukcja aktywności enzymów oraz zmniejszenie ruchliwości komórek. W temperaturze 60°C zaczyna się denaturacja białek, co prowadzi do koagulacji tkanki i śmierci komórek. Między 60° a 80°C następuje uszkodzenie enzymów mitochondrialnych i kompleksów kwasu nukleinowego, co powoduje nieodwracalną koagulację białek (martwica tkanek). W temperaturze 100°C cząsteczki wody zaczynają parować. Temperatury wyższe niż 100°C prowadzą do odparowania, a jeszcze wyższe do zwęglenia tkanki [3].

Działanie energii laserowej zależy od optycznych właściwości tkanki, takich jak współczynnik absorpcji czy rozpraszania. W procesie kumulacji i transportu ciepła podstawowe znaczenie mają właściwości termiczne: pojemność, przewodność oraz dyfuzja cieplna. Na Rys. 2 przedstawiono schemat powstawania efektów termicznych w tkance po oddziaływaniu na nią światła lasera.



Rys. 2. Schemat powstawania efektów termicznych w tkance [3].

Na poziomie mikroskopowym efekty termiczne naświetlania tkanki są konsekwencją absorpcji promieniowania i objawiają się jako oscylacje lub rotacje molekuł, gdy zaabsorbowane jest promieniowanie z zakresu bliskiej podczerwieni, lub jako relaksacje bezpromieniiste, gdy nastąpiło przejście elektronowe (promieniowanie z zakresu UV albo widzialnego). Reakcja z cząsteczką przebiega dwustopniowo. Pierwszy etap to wzbudzenie molekuły, drugi to dezaktywacja w wyniku nieelastycznych zderzeń, co prowadzi dodatkowo do zwiększenia energii kinetycznej. Efektem zachodzących reakcji jest makroskopowy wzrost temperatury. Zaabsorbowane światło rozgrzewa tkankę, przy czym następuje lokalny wzrost temperatury i część ciepła dyfunduje zgodnie z gradientem temperatury do innych części tkanki [4].

2.2 Oddziaływanie laserów na tkankę biologiczną

Dzięki właściwościom światła laserowego, takim jak monochromatyczność, możliwość doboru długości fali, duży stopień spójności czasowej i przestrzennej, moc i czas trwania impulsu, można efektywnie wykorzystać je w oddziaływaniach z tkanką biologiczną. Efekty oddziaływania światła z materią ożywioną zależą ściśle od właściwości fizycznych i biologicznych naświetlanej tkanki [5]. Tkanka jest ośrodkiem anizotropowym strukturalnie i biochemicznie. Występowanie w jej składzie różnych związków chemicznych, różnorodnych struktur białkowych i lipidowych, wpływa na takie oddziaływania, jak: rozpraszanie, absorpcja, rozpraszanie czy załamanie światła [6]. Poznanie mechanizmów rozchodzenia się światła w tkance stanowi jeden z podstawowych warunków pozwalających na wykorzystanie laserów w medycynie.

2.2.1 Właściwości optyczne tkanek

Najważniejszymi właściwościami optycznymi tkanek są współczynniki odbicia, absorpcji i rozpraszania, określające całkowitą transmisję światła o danej długości fali.

Odbicie od powierzchni obserwuje się dla całego zakresu spektralnego długości fal. Powstaje na skutek różnych współczynników załamania ośrodków, w których biegnie światło. Ilość światła odbitego zależy od kąta padania promieniowania na tkankę. Odbicie jest scharakteryzowane poprzez relacje Fresnela, które wyrażają stosunek natężenia fali odbitej do natężenia fali padającej. Ponieważ natężenie światła jest proporcjonalne do kwadratu amplitudy, to współczynnik odbicia R_o można zapisać wzorem [7]:

$$R_o = (A_o / A_p)^2 \quad (2.1)$$

gdzie: A_o – amplituda fali odbitej, A_p – amplituda fali padającej.

Absorpcja powoduje zmniejszenie natężenia wiązki światła po przejściu przez dany ośrodek. Charakteryzuje się ją za pomocą współczynnika absorpcji μ_a [cm^{-1}]. W przypadku absorpcji stosuje się prawo Bougera – Lamberta, które opisuje osłabienie wiązki światła przechodzącej przez ośrodek pochłaniający. Jeżeli natężeniem wiązki padającej jest I_0 , to jego osłabienie $I(z)_\mu$ w odległości d jest równe [8]:

$$I(z)_\mu = I_0 \exp(-\mu_a \cdot d) \quad (2.2)$$

Absorpcja tkanek biologicznych jest zdeterminowana dużą zawartością cząsteczek wody oraz makromolekuł, takich jak białka i barwniki. Absorpcja w obszarze podczerwieni jest spowodowana głównie absorpcją wody. W zakresie długości fal 600 - 1300 nm dla większości tkanek miękkich μ_a wynosi 0,01 - 1 mm^{-1} [9,10].

Zjawisko rozpraszania światła w tkance zależy przede wszystkim od stosunku rozmiarów cząsteczek rozpraszających do długości fali światła padającego oraz od fizycznych właściwości centrów rozpraszających. Wartość natężenia światła rozproszonego przez warstwę o grubości d jest określona wzorem:

$$I(z)_s = I_0 \exp(-\mu_s \cdot d) \quad (2.4)$$

gdzie μ_s – współczynnik rozpraszania.

Dla centrów rozpraszających o wymiarach bliskich dziesiątej części długości fali, rozpraszanie jest relatywnie małe i izotropowe. Proces ten nazywa się rozpraszaniem Rayleigha, a natężenie promieniowania jest proporcjonalne do λ^{-4} . Rozpraszanie jest silniejsze i bardziej ukierunkowane, jeżeli cząsteczki mają wielkość porównywalną z długością fali podającego światła lub, gdy wymiary cząstek przekraczają długość fali. Natężenie światła zależy od kąta rozproszenia oraz rozmiarów cząstek rozpraszających. Nosi ono nazwę rozpraszania Mie. W tym wypadku natężenie światła jest proporcjonalne do λ^{-1} [7].

W tkankach występują wszystkie te procesy, przy czym przeważa rozpraszanie na większych strukturach. W zakresie fal widzialnych i bliskiej podczerwieni rozpraszanie ma miejsce częściej niż proces absorpcji, w związku z tym foton ulega najpierw wielokrotnemu rozproszeniu, zanim zostanie zaabsorbowany.

Innym parametrem opisującym rozpraszanie jest bezwymiarowy współczynnik anizotropii g , który przyjmuje wartość z zakresu od 0 do 1. Wyraża on średnie wartości cosinusa kąta rozpraszania. W układach biologicznych światło rozpraszane jest pod niewielkimi kątami ($5 - 45^\circ$). W większości tkanek miękkich $g = 0,9$, co odpowiada kątowi około 29° .

Funkcję fazową rozpraszania można interpretować jako prawdopodobieństwo (p) tego, że fala rozchodząca się w kierunku s zostanie rozproszona w kierunku s' . Zakładając, że centra rozpraszające rozłożone są losowo, funkcja fazowa zależy jedynie od kąta θ , czyli przyjmujemy, że: $p(s, s') = p(\theta)$. W większości tkanek światło rozpraszane jest pod stosunkowo niewielkim kątem, a zatem promieniowanie jest rozpraszane do przodu z niewielkimi odchyleniami od swego pierwotnego kierunku. Dla wielu tkanek funkcję fazową rozpraszania przybliża zależność [11]:

$$p(\theta) = \left(\frac{\mu_a}{\mu_a + \mu_s} \right) \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 + 2g \cdot \cos \gamma)^{3/2}}. \quad (2.5)$$

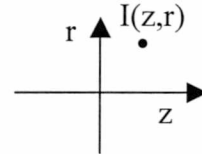
Głębokością penetracji nazywamy taką głębokość, na której natężenie światła spada do wartości 1/e wartości początkowej. Głębokość optycznej penetracji δ można wyznaczyć z zależności:

$$\delta = \frac{1}{\mu_{EFF}} = \frac{1}{\sqrt{3 \cdot \mu_a (\mu_a + \mu_s (1 - g))}} \quad (2.6)$$

gdzie μ_a i μ_s to odpowiednio liniowy współczynnik absorpcji i rozpraszania, a g współczynnikiem anizotropii rozpraszania, natomiast μ_{EFF} jest efektywnym współczynnikiem tłumienia [6].

2.2.2 Właściwości termiczne tkanek

Gromadzenie się ciepła w tkance jest spowodowane wyłącznie przez światło zaabsorbowane. Dla natężenia światła $I(r,z,t)$ w kierunku z i odległości r od osi rozchodzenia się promieniowania, w nierozpraszającym ośrodku, lokalne gromadzenie się ciepła $S(r,z,t)$ przypadające na jednostkę objętości w określonym czasie t , w warstwie o grubości Δz opisane jest wzorem [3]:



$$S(r,z,t) = \frac{I(r,z,t) - I(r,z + \Delta z,t)}{\Delta z} \quad [\text{W/cm}^3] \quad (2.7)$$

Dla $\Delta z \rightarrow 0$

$$S(r,z,t) = \frac{\partial I(r,z,t)}{\partial z} \quad (2.8)$$

Zatem gromadzenie ciepła w tkankach można wyrazić wzorem:

$$S(r,z,t) = \mu_a \cdot I(r,z,t) \quad (2.9)$$

Z powyższej zależności wynika, że akumulacja ciepła w naświetlanej tkance jest funkcją współczynnika absorpcji oraz lokalnego natężenia światła. Jeżeli nie następuje przemiana fazowa lub zmiana struktury tkanki, zamiana ciepła wewnątrz tkanki o dQ powoduje liniową zmianę temperatury o dT , co można wyrazić wzorem:

$$dQ = m \cdot c \cdot dT \quad [\text{kJ}] \quad (2.10)$$

gdzie:

m – masa tkanki

c – ciepło właściwe $[\text{kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}]$

Dla tkanek dobrym przybliżeniem ciepła właściwego jest zależność podana przez Takatę i współpracobników [12]:

$$c = \left(1,55 + 2,8 \cdot \frac{\rho_w}{\rho} \right) \left[\frac{kJ}{kg \cdot K} \right]$$

gdzie ρ oznacza masę właściwą badanej tkanki, a ρ_w masę właściwą wody.

W układach biologicznych powstają pewne straty ciepła wynikające z przewodnictwa, unoszenia oraz wypromieniowania. Jednym z przykładów unoszenia ciepła jest transport spowodowany przepływem krwi.

Promieniowanie termiczne jest opisane prawem Stefana - Boltzmanna, które mówi, że całkowita energia W emitowana w jednostce czasu, przez element powierzchni ciała doskonale czarnego jest proporcjonalna do temperatury T ciała w czwartej potęgze:

$$W = \sigma \cdot T^4 \quad (2.11)$$

gdzie σ - stała Boltzmanna równa $5,67 \cdot 10^{-8} \text{ J/(s} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{K}^4)$

Głównym mechanizmem, który odpowiada za transport ciepła do naświetlonych warstw tkanki jest przewodzenie. Przewodnictwo cieplne jest to przenoszenie energii, wywołane różnicą temperatur pomiędzy sąsiadującymi strukturami. Strumień ciepła j_Q jest proporcjonalny do gradientu temperatury ∇T i jest określony równaniem dyfuzyjnym:

$$j_Q = -k \cdot \nabla T \quad (2.12)$$

gdzie: k - współczynnik przewodnictwa cieplnego wg Takaty $\left(0,06 + 0,57 \frac{\rho_w}{\rho} \right) \left[\frac{W}{m \cdot K} \right]$ [12]

Dynamika zachowania się temperatury w większości tkanek może być wyrażona poprzez kombinację dwóch parametrów: k (współczynnik przewodnictwa cieplnego) oraz c (ciepło właściwe). Wielkość łącząca te parametry nazywa się stałą termiczną dyfuzji κ i jest zdefiniowana przez [3]:

$$\kappa = \frac{k}{\rho \cdot c} \left[\frac{m^2}{s} \right] \quad (2.13)$$

Przestrzenny zakres przenoszenia ciepła można wyznaczyć za pomocą głębokości penetracji termicznej z_{term} , która jest wielkością zależną od czasu i opisuje odległość, dla której temperatura zmniejsza się do wartości 1/e wartości maksymalnej.

$$z_{term}(t) = \sqrt{4 \cdot \kappa \cdot t} \quad (2.14)$$

gdzie: κ - stała termiczna dyfuzji,

t - czas

Dla termicznego zniszczenia tkanki istotne jest dobranie czasu trwania impulsu laserowego tak, aby zminimalizować zasięg strefy uszkodzenia zdrowej tkanki. Parametrem, który ma wpływ na czas naświetlania, jest tzw. czas relaksacji termicznej τ_{term} . Jest on wyznaczony przez porównanie stałej termicznej dyfuzji κ i głębokości penetracji optycznej δ :

$$\delta = \sqrt{4 \cdot \kappa \cdot \tau_{term}} \quad (2.15)$$

W sensie fizycznym parametr ten można interpretować jako podatność termiczną tkanki. Można więc przyjąć, że dla $\tau < \tau_{term}$ ciepło nie dyfunduje na odległość podaną przez wartość optycznej penetracji, dlatego zniszczenie termiczne naświetlanej tkanki jest minimalne; dla $\tau > \tau_{term}$ ciepło może dyfundować na wielokrotność odległości penetracji optycznej, tym samym zniszczenie obszaru otaczającego rejon naświetlania jest duże. Parametr ten zależy także od długości fali promieniowania [4].

3 Interstycjalna termoterapia laserowa

3.1 Zarys historyczny interstycjalnej termoterapii laserowej LITT

Początkowo laser w medycynie był używany wyłącznie do zabiegów na powierzchni skóry. Pierwszy zabieg z zastosowaniem włókna optycznego do transmisji promieniowania lasera Nd:YAG przeprowadził G. Naht [13]. Do wczesnych lat osiemdziesiątych były wykonywane jedynie zabiegi niekontaktowe, jednak doświadczenie pokazało, że najlepsza transmisja światła do tkanki następuje dopiero po zetknięciu końca włókna z tkanką. Jednak przy dużej gęstości mocy lasera następowała szybko karbonizacja przyległych tkanek, a także była niszczona końcówka włókna.

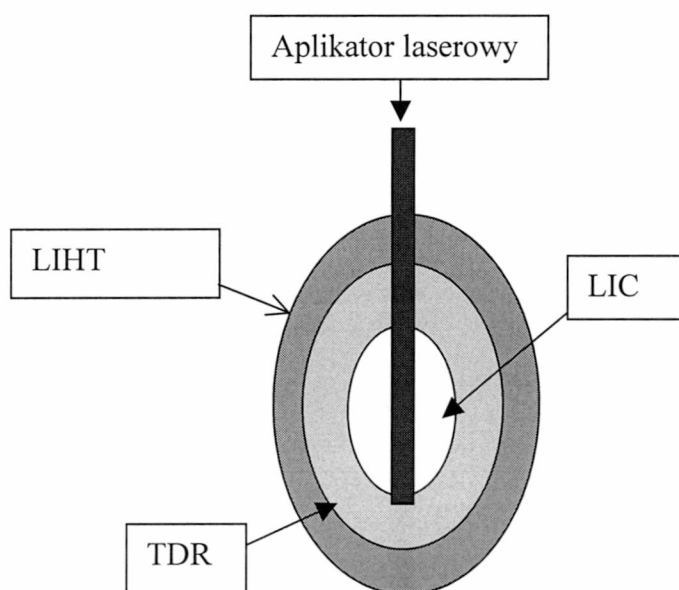
Interstycjalną termoterapię laserową zastosowano po raz pierwszy w neurochirurgii w 1983 roku, wprowadzając poprzez endoskop włókno światłowodowe do mózgu dziecka w celu usunięcia nowotworu [14]. W tym samym roku zespół Masters'a i Brown'a rozpoczął leczenie złośliwych guzów umiejscowionych w przewodzie pokarmowym, używając również włókna optycznego [15]. Wewnętrzna terapia laserowa została także zastosowana do leczenia wrodzonych zaburzeń układu krwionośnego [16]. Metodę tę wprowadzono też do leczenia rozległych wrodzonych zaburzeń naczyniowych, a także guzów podskórnych. Inne zastosowania kliniczne interstycjalnej termoterapii laserowej dotyczyły leczenia hipertrofii prostaty [17].

3.2 Zasada działania LITT

Interstycjalna terapia laserowa (LITT - **L**aser **I**nduced **T**hermo**t**herapy) jest to minimalnie inwazyjna metoda niszczenia wewnątrznarządowych zmian patologicznych, poprzez dostarczenie włóknem światłowodowym energii promieniowania laserowego do chorej tkanki. Koniec dalszy włókna optycznego może być wyposażony w specjalny aplikator.

Interstycjalna termoterapia laserowa obejmuje różne metody leczenia, takie jak indukowana laserowo hipertermia (LIHT – Laser Induced Hyperthermia) przy temperaturach od 42° do 47°C, termiczna reakcja dynamiczna (TDR – Thermic Dynamic Reaction) w zakresie temperatur pomiędzy 48° a 60°C oraz wysokotemperaturowe leczenie - laserowo indukowana koagulacja (LIC – Laser Induced Coagulation) dla temperatury powyżej 60°C. Zgodnie ze wskazaniem i lokalizacją chorej tkanki stosuje się terapię wewnętrzną lub przezskórną. Efekt destrukcji tkanki może być natychmiastowy (przy temperaturach powyżej 60°C) lub opóźniony w przypadku temperatur poniżej 60°C. Mechanizmem TDR jest apoptoza lub śmierć ko-

mórek z powodu zmian błony komórkowej. LIHT ma umiarkowany wpływ na tkanki, jednak w połączeniu z chemioterapią może zwiększyć skuteczność leczenia. Efekt temperaturowy zmniejsza się stopniowo od centrum padania promieniowania w kierunku obrzeża obszaru tkanki, w którym zostało zaabsorbowane światło lasera. Rozkład stref LITT przedstawiony jest na schemacie (Rys. 3) [16].



Rys. 3. Schemat zmian zachodzących w tkance przy zastosowaniu indukowanej laserowo koagulacji (LIC), dynamicznej reakcji termicznej (TDR), indukowanej laserowo hipertermii (LIHT) podczas zabiegu interstycjalnej termotetapii laserowej (LITT) [16].

Głębokość przenikania promieniowania zależy od długości fali wiązki laserowej oraz od rodzaju tkanki. Optymalną długością fali świetlnej do zabiegu LITT jest zakres fal bliskiej podczerwieni [18]. Tkanka biologiczna absorbuje w zakresie fal 600 - 1100 nm stosunkowo słabo, dlatego w tym zakresie promieniowania następuje penetracja tkanki biologicznej [19]. Głębokość przenikania światła obszaru bliskiej podczerwieni w ludzkiej tkance wynosi 1 – 2 cm, mimo to w wyniku przewodzenia ciepła w tkance osiąga się duże strefy koagulacji. W LITT znalazły zastosowanie lasery Nd:YAG (1064 nm), a także lasery półprzewodnikowe (800 - 980 nm). Dla typowych mocy wyjściowych 5 – 30 W czas ekspozycji wynosi do 25 minut [20].

Interstycjalną terapię laserową LITT stosuje się zarówno do leczenia nowotworów złośliwych, jak i łagodnych form pierwotnych i przerzutów do innych organów. Metoda LITT

jest wykorzystywana w leczeniu naczynek, zniekształceń naczyniowych [21,22], nowotworów w różnych organach [23,24], przerostu prostaty [25]. LITT może być stosowana w szczególności do leczenia trudnodostępnych guzów w głowie i obszarze szyi [26], raka wątroby i okrzężnicy [27,28]. Główną korzyścią tej techniki jest to, że potrzebne jest tylko minimalne nacięcie powłok ciała. Przebicie tkanki i zastosowanie lasera może być wykonane w miejscowym znieczuleniu, dlatego pacjenci z wysokim ryzykiem znieczulenia ogólnego mogą znaleźć w tej metodzie ratunek [29].

Najbardziej powszechnym i stosowanym zabiegiem LITT jest usuwanie guzów w wątrobie [30,31,32]. Zabiegi te przeprowadzane są z niewielką inwazyjnością i dają dobre rezultaty w przypadku małych, wcześniej wykrytych zmian. Przeprowadzono badania zastosowania terapii LITT w leczeniu nowotworów trzustki [35]. Obecnie zabieg ten jest wykonywany z powodzeniem w klinice na Uniwersytecie Johanna Wolfganga Goethe'go (we Frankfurcie nad Menem). Interstycjalna termoterapia laserowa znalazła również zastosowanie do usuwania zmian nowotworowych w piersiach [24,33,34]. Metoda LITT jest stosowana w leczeniu niezłośliwych guzów kości. Najlepsze efekty osiągnęto przy wielkości guza o średnicy nieprzekraczającej 2 cm [35]. W 1983 opisany został zabieg terapii nieoperowalnego guza mózgu [36]. Interstycjalna terapia laserowa jest także nową metodą w urologii do leczenia łagodnych przerostów prostaty (BPH - benign prostatic hyperplasia) [17]. Zastosowanie LITT przyniosło zadowalające efekty także w leczeniu zmian nowotworowych w płucach. Zabieg został przeprowadzony u osób, u których wykryto 1 lub 2 guzy pierwotne w płucach [37,23].

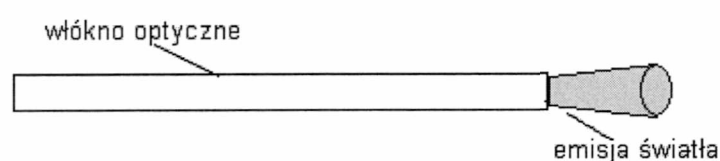
Wykorzystując możliwości koagulacyjne lasera Nd:YAG zastosowano go w endoskopowej i otwartej chirurgii [38]. Laser Nd:YAG jest standardowym systemem lasera dla LITT z powodu dużej głębokości przenikania i faktu, że światło tego lasera może być transmitowane przez światłowód do tkanki. Wywołane przez światło lasera uszkodzenie tkanki jest zależne od optycznych i cieplnych właściwości tkanki oraz parametrów systemu lasera. Lepiej zbadane parametry tkanki i optymalizacja parametrów lasera prowadzą do poprawy obszaru zniszczenia chorych tkanek.

3.3 Aplikatory do interstycjalnej termoterapii laserowej

Wiele zespołów na całym świecie pracuje nad stworzeniem różnych typów aplikatorów, a także systemów wspomagających przeprowadzanie zabiegów, aby zapobiegać zbyt obszernej karbonizacji i koagulacji zdrowych tkanek.

Pierwsze zabiegi interstycjalne wykonywano samymi światłowodami (o średnicy rdzenia 400 μm lub 600 μm), pozbawionymi płaszczu w końcowym odcinku. Aplikator taki ulegał jednak łatwo uszkodzeniu. Później końcówka światłowodu była poddawana chemicznej i mechanicznej obróbce, aby otrzymać matową i szorstką powierzchnię w celu uzyskania wymaganego profilu rozpraszania światła przez aplikator. Takie aplikatory miały długość aktywną poniżej 4 cm i powodowały koagulację tkanki o kształcie cylindrycznym. Inne grupy badawcze dodawały specjalny rozpraszający materiał do pokrywania włókien, aby zwiększyć sprawność i uzyskać odpowiedni rozkład promieniowania [39]. W najprostszych typach aplikatorów są stosowane włókna kwarcowe o średnicy rdzenia 600 μm , z których promieniowanie laserowe rozchodzi się pod kątem ok. 8-10°. Przy zastosowaniu włókna o cieńszym rdzeniu 400 μm można uzyskać większe rozbieżności wiązki promieniowania (do 20°).

Rysunek 4 przedstawia schemat aplikatora typu „bare fibre”. Tego typu włókna mogą być stosowane w leczeniu zmian naczyniowych. Małe rozmiary aplikatorów zmniejszają ryzyko wystąpienia komplikacji, jak np. krwawienie po nakłuciu [40]. Taki aplikator ma jednak wady, między innymi ulega zniszczeniu z powodu dużej gęstości mocy na końcówce włókna. Trudno jest uniknąć przegrzania układu, a co za tym idzie nie ma całkowitej kontroli nad destrukcją chorej tkanki [41, 42].

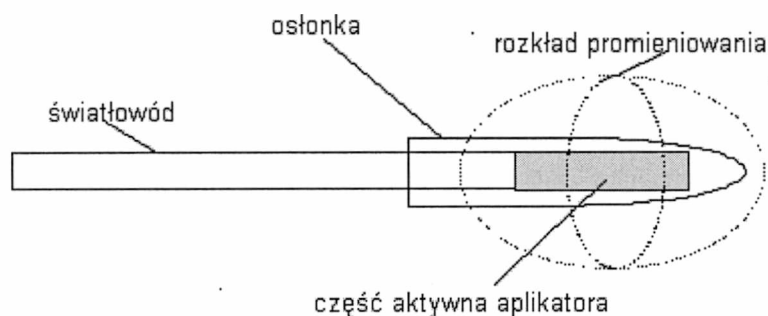


Rys. 4. Schemat aplikatora typu „bare fibre”

Odmianą grupę aplikatorów stanowią aplikatory dyfuzyjne, które emitują promieniowanie wokół odsłoniętego, odpowiednio wymodelowanego rdzenia, ale wymagają chłodzenia poprzez przepłukiwanie płynem fizjologicznym lub schłodzoną wodą. Przy zastosowaniu tych aplikatorów szybciej uzyskiwano koagulację określonego obszaru. Jednak system chłodzący powodował zwiększenie rozmiarów aplikatora, co ograniczało jego możliwości zastosowań [43].

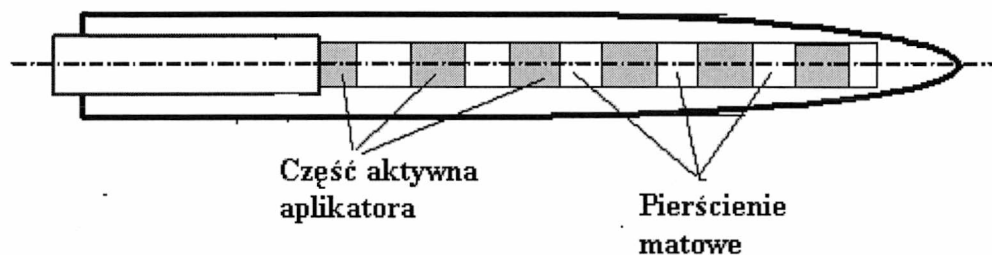
Cylindrycznie rozpraszający koniec włókna był zastosowany przez naukowców w Holandii. Włókno światłowodowe o średnicy 600 μm zostało pozbawione płaszcza polimerowego na długości 0,5 cm. Rdzeń został poddany obróbce chemicznej (zanurzony w kwasie fluorowym), następnie zmodyfikowany rdzeń został zanurzony w silnie rozpraszającej substancji Helioseal®. Po całkowitej obróbce powstał aplikator cylindrycznie rozpraszający o długości 0,5 cm i średnicy 1,3 mm. Tego typu aplikator był użyty w badaniach koagulacji tkanek rakowych w wątrobie szczurów. Przy zastosowaniu lasera Nd:YAG o mocy 2 W, po 2 minutach uzyskano obszar koagulacji o długości 11 mm. Przy zastosowaniu większych mocy lasera aplikator uległ zniszczeniu [44].

W Centrum Medycyny Laserowej w Berlinie skonstruowano aplikator dyfuzyjny. Aplikator ten zabezpieczony jest przed zniszczeniem ochronną powłoką szklaną lub teflonową. Z końcówki światłowodowej o średnicy rdzenia 400 μm usunięto osłonkę zewnętrzną i płaszcz na długości 20 lub 40 mm, po czym poddano ją obróbce mechanicznej lub chemicznej. Odpowiednio wymodelowana końcówka dalsza światłowodowa, zwana aktywną długością aplikatora emituje promieniowanie rozproszone (Rys. 5). Aplikator dyfuzyjnie rozpraszający pozwala na termiczne leczenie zmian do 3 cm średnicy, bez zwęglenia naświetlanej tkanki przy zastosowaniu promieniowania laserowego o mocy 20 W ($\lambda = 1064 \text{ nm}$) [45].



Rys. 5. Schemat aplikatora rozpraszającego [45].

Największy obszar koagulacji tkanki można osiągnąć przy zastosowaniu aplikatora skonstruowanego w Centrum Medycyny Laserowej w Berlinie typu „zebra” (Rys. 6). Jego długość aktywna wynosi 40 mm. Aplikator ten posiada rozmieszczone kolejno obszary aktywne, (z których emitowane jest światło) i pasywne (brak emisji), co zwiększa powierzchnię czynną aplikatora [51].



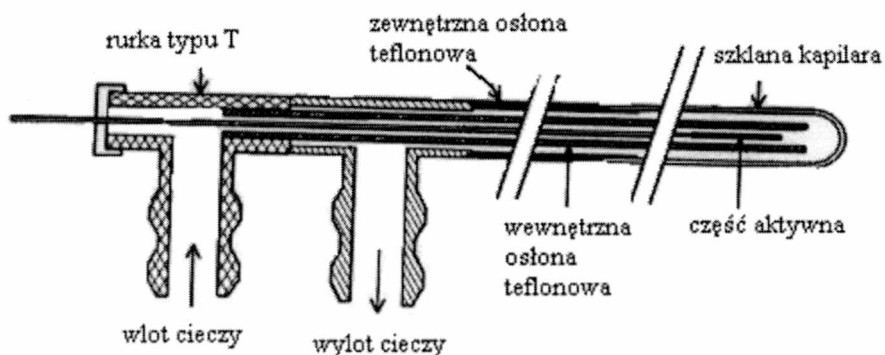
Rys. 6. Aplikator typu „zebra” [51].

Na Uniwersytecie w Londynie przeprowadzono badania z wykorzystaniem aplikatora cylindrycznie rozpraszającego. Aplikator był wykonany na włóknie światłowodowym o średnicy 1000 μm i miał długość aktywną 20 mm, był pokryty mikronowych rozmiarów rozpraszającymi cząsteczkami epoksydowymi. Koniec włókna pokryty był materiałem o wysokim współczynniku odbicia. Światło, które zostało odbite propagowało w tył przez rozpraszający środek, co powodowało wzmocnienie rozpraszania i ulepszało rozkład światła na wyjściu z aplikatora. Cały aplikator był w ochronnej elastycznej powłoce z teflonu [46].

Grupa fizyków ze Szwecji skonstruowała i przeprowadziła badania dwóch aplikatorów. Cylindryczny dyfuzor był wykonany poprzez zanurzenie 25 mm rdzenia światłowodu w kwasie fluorowodorowym. Końcówka włókna była mechanicznie polerowana przy użyciu drobnego papieru piaskowego, co spowodowało jej zmatowienie. Koniec aplikatora zabezpieczono szklanym cylindrem o średnicy 1,7 mm, który był przymocowany do plastikowej osłony światłowodu. Innym aplikatorem było wytapetowane włókno, które zabezpieczono stalową igłą medyczną. Koniec igły został zaciśnięty. Zewnętrzna średnica wynosiła 1,2 mm. Pokryty metalem koniec włókna był nieprzeźroczysty optycznie. W przeprowadzonych badaniach używano lasera Nd:YAG o mocach 5 W i 7 W przez 5, 10 i 20 minut. Aplikatory testowano na tkankach mięśniowych. Badania wykazały, że pokryty metalem aplikator wywołał elipsoidalny kształt koagulacji tkanki, lecz powodował również zwęglenie dookoła dalszego końca aplikatora. Aplikator dyfuzyjny ze szklaną osłonką również wywołał koagulację o kształcie elipsoidalnym i nie zaobserwowano żadnych oznak zwęglenia. Aplikator pokryty metalem koagulował większy obszar niż pokryty szkłem w tych samych warunkach doświadczalnych [47].

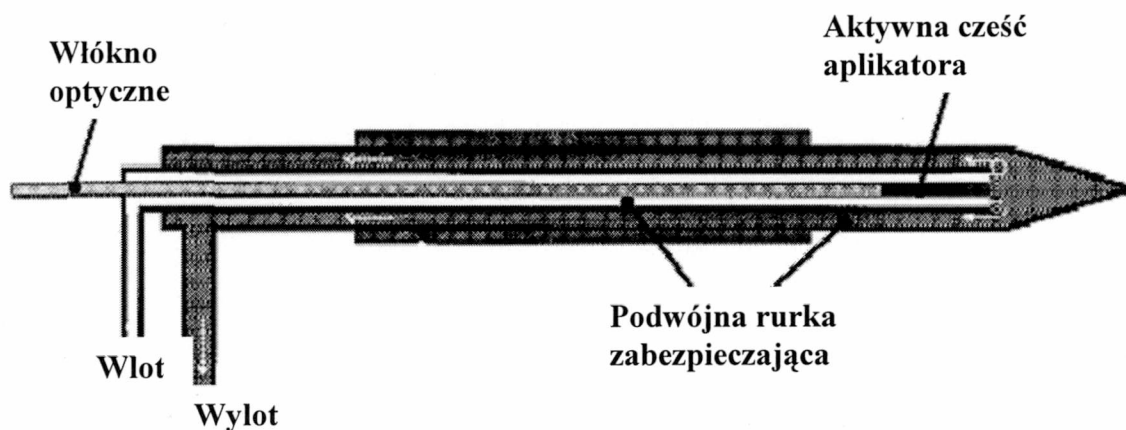
Ten sam zespół z Instytutu Technologii w Lund opracował również aplikator chłodzony wodą do leczenia łagodnego rozrostu prostaty. Włókno światłowodowe zostało pozbawione płaszcza na długości 20 mm i zanurzone w kwasie fluorowodorowym. Następnie rdzeń został pokryty dwuskładnikowym klejem zmieszany z niewielką ilością dwutlenku cyny.

Maksymalna średnica włókna wyniosła 0,55 mm. Całe włókno zostało zabezpieczone szklanym cylindrem na długości 6,5 cm, przyłączonym do powłoki teflonowej. Zewnętrzna średnica aplikatora wynosiła 4 mm. Na taki aplikator nałożono dwie plastikowe rurki typu T (wlot i wylot) umieszczone obok siebie, zapewniające przepływ wody do chłodzenia. Całość została pokryta teflonem na długości 20 cm. Wewnętrzna rurka teflonowa kończy się kilka milimetrów przed końcem zewnętrznej rurki, tworząc koncentryczny pierścień pomiędzy wewnętrznym teflonem a szklaną kapilarą (Rys. 7) [48].



Rys. 7. Aplikator chłodzony wodą [48].

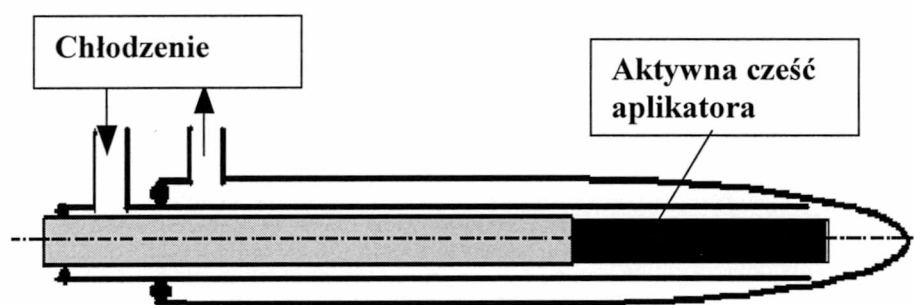
Innego typu aplikator chłodzony został zaprojektowany w Szpitalu Uniwersyteckim we Frankfurcie nad Menem w Niemczech. Na 400 μm krzemowe włókno założono ochronną szklaną kapilarę o średnicy 1,4 mm z tetraedrycznym zakończeniem. Rdzeń światłowodu został zeszlifowany na długości efektywnej 12 lub 15 mm (Rys. 8) [49].



Rys. 8. Aplikator chłodzony z systemem zabezpieczenia [49].

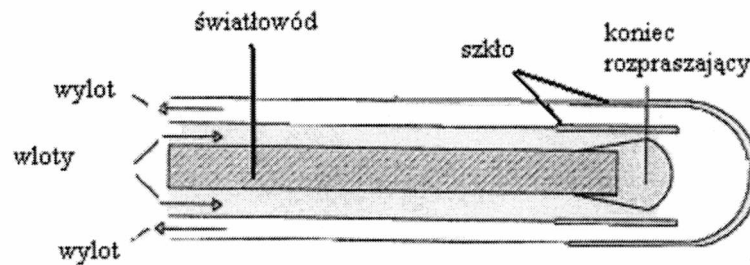
Do zastosowania tego typu aplikatora w badaniach klinicznych użyto zestawu firmy SOMATEX (Berlin, Niemcy) [50], składającego się z igły do wprowadzenia aplikatora, systemu zawierającego mandryn i specjalnego ochronnego kateteru, który jest zamknięty na końcu. Ochronny kateter zapobiega bezpośredniemu kontaktowi aplikatora z tkanką i uniemożliwia zniszczenie aplikatora. Aplikator był zastosowany w leczeniu złośliwych guzów wątroby. Przy użyciu lasera Nd:YAG o mocy 25 W i średnim czasie naświetlania 25 minut w 95% przypadków otrzymano całkowitą martwicę guza z 5 mm marginesem bezpieczeństwa.

W Centrum Medycyny Laserowej w Berlinie również zastosowano aplikator z aktywnym chłodzeniem, co umożliwiło użycie wysokich mocy lasera. Dzięki temu osiągnięto wzrost maksymalnej aplikowanej dawki promieniowania do około 12,5 W/cm aktywnej długości aplikatora, bez występowania zwęglenia tkanki [51]. Aplikator chłodzony przedstawiony jest na Rys. 9. Wewnętrzne chłodzenie realizowane jest poprzez omywanie aplikatora roztworem soli fizjologicznej lub wody. Zewnętrzna osłona aplikatora jest wykonana z twardego szkła, które nie zmienia rozkładu dystrybucji światła. Aktywna długość tego aplikatora wynosi 20 lub 40 mm, średnica rdzenia włókna 400 μm , średnica osłonki zewnętrznej 1,4 mm, maksymalna moc lasera, którą można zastosować przy chłodzeniu do 8°C, moc - 60 W [51].



Rys. 9. Aplikator chłodzony (LMTB – Niemcy) [51].

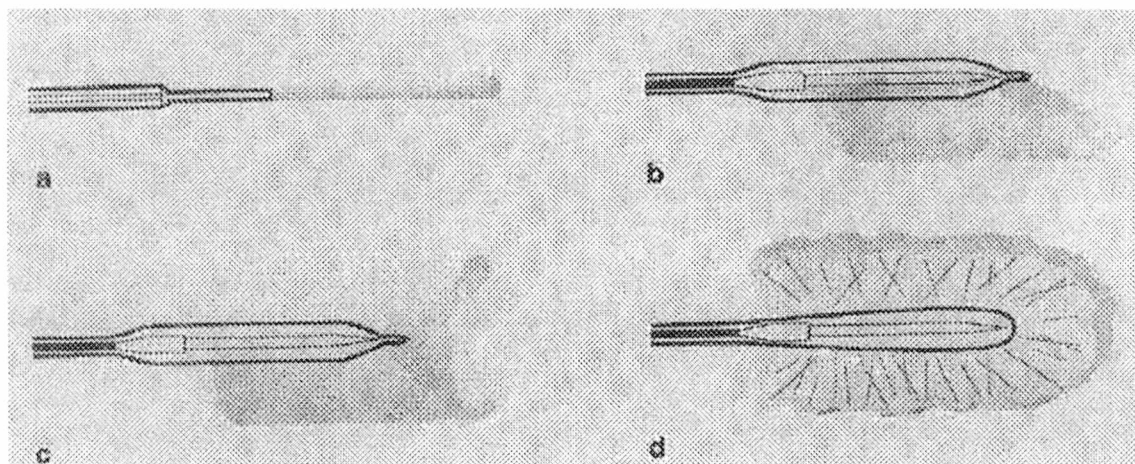
W tym samym ośrodku skonstruowano również aplikator chłodzony, który posiada część emitującą światło tylko na końcu włókna. Z takiego aplikatora emitowane jest światło w kształcie stożka. Aplikator ten na końcu jest zabezpieczony przezroczystą szklaną kapilarą, a na pozostałej długości jest nieprzezroczysty (Rys. 10) [52].



Rys. 10. Aplikator chłodzony (Krefeld – Niemcy) [⁵²].

Zaletą takich aplikatorów jest możliwość wywołania koagulacji chorej tkanki, przy jednoczesnym zredukowaniu maksymalnej temperatury. Jednakże duże zewnętrzne średnice aplikatorów chłodzonych ograniczają zakres ich zastosowań. Aplikatory chłodzone są głównie stosowane do niszczenia dużych zmian nowotworowych w wątrobie. Do destrukcji guzów mózgu nie używa się ich ze względu na duże rozmiary [⁵²].

W innym ośrodku naukowym w Marburgu (Niemcy) przeprowadzono badania czterech różnych aplikatorów. Przy użyciu lasera Nd:YAG (moc 5 W, czas naświetlania 300 s) badano kształt i rozmiar koagulacji tkanki (wątroby i śledziony świni). Doświadczenia były przeprowadzone za pomocą aplikatorów typu: nieosłonięte włókno (bare fibre), aplikator pierścieniowy, aplikator boczny (emisja promieniowania tylko z jednej strony włókna) i rozpraszający (Rys. 11). Wszystkie aplikatory zostały wykonane na włóknach o średnicy rdzenia 600 μm . Aplikator pierścieniowy, który charakteryzuje się pierścieniowym kształtem emisji promieniowania spowodował największy obszar koagulacji tkanki. Podobny efekt otrzymano stosując aplikator dyfuzyjny. Aplikator boczny wywołał asymetryczny obszar koagulacji, zgodnie z kierunkiem promieniowania. Aplikator nieosłonięty spowodował najmniejszą koagulację [⁵³].

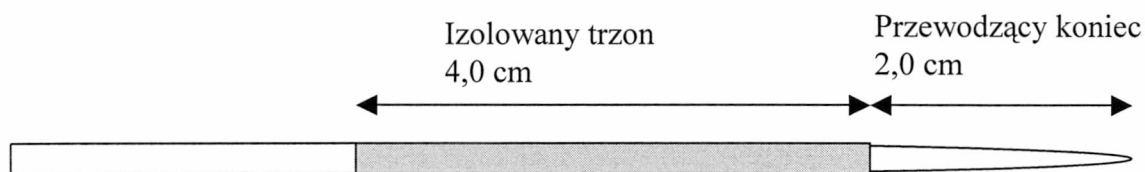


Rys. 11. Rozkład promieniowania z różnych typów aplikatorów do interstycjalnej termoterapii laserowej; (a) nieosłonięte włókno (bare fibre), (b) aplikator boczny, (c) aplikator pierścieniowy, (d) aplikator dyfuzyjny [⁵³].

3.4 Aplikatory wykorzystujące inne rodzaje energii cieplnej do zniszczenia chorej tkanki

Innym typem aplikatorów, używanych do wywołania wewnętrznej koagulacji chorych tkanek, są aplikatory wykorzystujące prąd o częstotliwości radiowej (RF) i mikrofalę. Najprostszy i najczęściej używany aplikator wykonany ze stopu metali jest w kształcie igły o długości 15 - 25 cm. Część aktywna ma długość 1 - 3 cm, bezpośrednio przekazuje z generatora do tkanki prąd zmienny o wysokiej częstotliwości (375-480 kHz) i mocy 50 - 150 W. W trakcie zabiegu aplikator jest chłodzony zewnątrz lub w obiegu zamkniętym zimnym roztworem soli fizjologicznej, część aktywna ogrzewa się do temperatury 90 - 105°C [⁵⁴].

Do zniszczenia guzów wątroby w USA zastosowano jako aplikator RF elektrodę w postaci igły. Aplikator ma 6,0 cm długości i średnicę 0,15 cm. Koniec aplikatora na długości 2,0 cm jest nieizolowany i pozostała część (4,0 cm) pokryta jest cienkim materiałem izolacyjnym (Rys. 12) [⁵⁵].



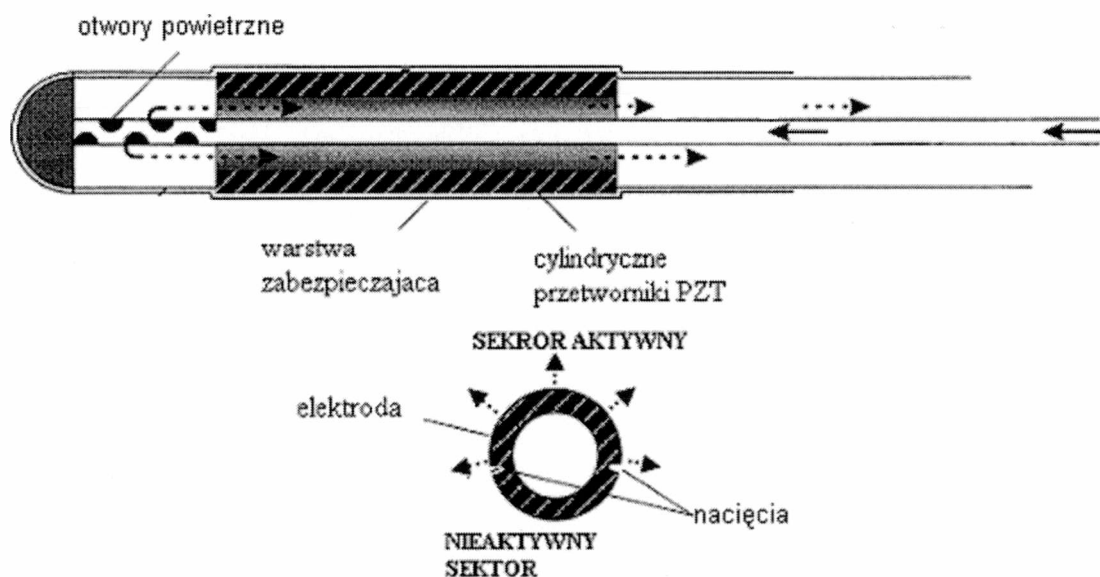
Rys. 12. Schemat aplikatora RF [55].

Zarówno dla mikrofali, jak i lasera, głębokość przenikania energii może być zmieniona przez zmianę częstotliwości źródła energii. Aplikatory ultradźwiękowe zawierające małe piezoelektryczne przetworniki mogą dostarczyć energię dźwięku, tak by ogrzać tkanki. Niestety, maksymalny rozmiar zniszczonej tkanki, przy zastosowaniu pojedynczych przetworników, nie był wystarczająco duży; dlatego potrzebne jest zastosowanie złożonych układów, aby zniszczyć większe obszary chorobowe [56].

Diederich i zespół zaprojektowali ultradźwiękowe aplikatory posiadające małe cylindryczne przetworniki (1,1–2,5 mm) w sprzężeniu bezpośrednim i z chłodzonym kateterem. W chłodzonym kateterze zaprojektowano układ przetwornika, który jest wstawiony w zamknięty koniec aplikatora. W sprzężeniu bezpośrednim skonstruowano układ przetworników, który może być umiejscowiony bezpośrednio w tkance i dlatego nie używa się już oddzielnego zewnętrznego kateteru do chłodzenia. Wyniki badań przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* wykazały, że aplikatory z przetwornikami są zdolne do wytwarzania kierunkowej akustycznej energii. Czas ogrzewania można kontrolować stosując aplikatory z wielokrotnością przetworników. Prowadzono badania nad aplikatorami ultradźwiękowymi, aby można było uzyskać wyższe temperatury wymagane do wewnętrznej koagulacji. Zastosowano przetworniki cylindryczne. Wykazano zdolność aplikatorów do regulacji temperatury i można było wywołać koagulację skierowaną kątowno. Chłodzenie wodą pozwoliło zwiększyć moc i zapobiegało szkodliwemu ogrzewaniu w nieaktywnym regionie przetwornika [57].

Naukowcy z USA zaprojektowali aplikator chłodzony powietrzem z układem o sprzężeniu bezpośrednim (Rys. 13). Aplikator był zbudowany z pojedynczego elementu piezoceramicznego (PZT 4), (średnica zewnętrzna – 2,2 mm, średnica wewnętrzna – 1,7 mm, długość – 10 mm). Zewnętrzna powierzchnia elektrody przetwornika była wycięta tak, by powstał określony elektrycznie (i akustycznie) „aktywny” kątowny wycinek 90°, 200°, 270° lub 360°. Każdy przetwornik był ustawiany osiowo między dwiema cienkimi ściankami rurki ze stali nierdzewnej tworzącymi zewnętrzny trzon aplikatora. Druga rurka przechodzi przez środek przetwornika i przymocowana jest do zewnętrznej rurki przy końcu aplikatora (zapobiegając

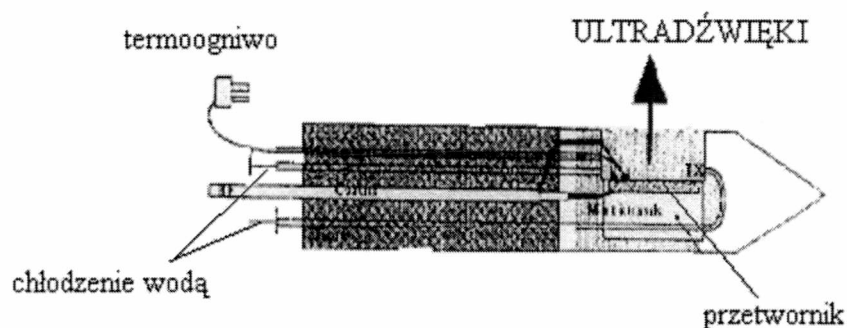
wypływowi powietrza). W wewnętrznej rurce wywiercono małe otworki (o średnicy 0,2 mm), by pozwolić na przepływ powietrza do pierścieniowych regionów pomiędzy wewnętrznymi i zewnętrznymi rurkami. Aplikator był szczelnie zamknięty cienkim poliestrem, który stanowił ochronę [57].



Rys. 13. Schemat aplikatora ultradźwiękowego chłodzonego powietrzem, rozpiętość kątowa aktywnego sektora wynosi 200° [57].

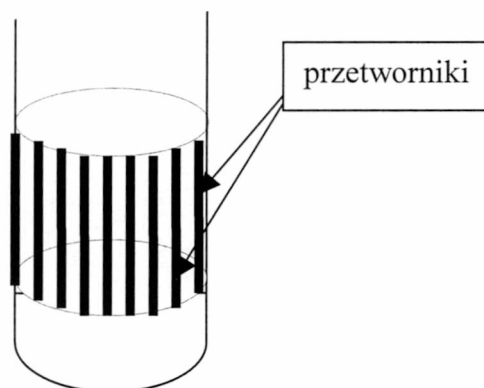
Chłodzenie powietrzem znacznie pomogło zwiększyć moc i ulepszyło cylindryczną i osiową kierunkowość rozchodzenia się ciepła bez niepotrzebnej koagulacji.

Inna grupą zajmującą się konstrukcją aplikatorów ultradźwiękowych są naukowcy z Francji. Głównym przedmiotem ich badań są aplikatory do koagulacji przerostu prostaty. Pierwszym aplikatorem przez nich skonstruowanym był aplikator z osłonką ze stali nierdzewnej o zewnętrznej średnicy 3,8 mm. Posiadał mosiężny stożkowy koniec, w którym była osadzona część aktywna złożona z piezoceramicznych przetworników typu P762 PZT o wielkości $3 \times 10 \text{ mm}^2$. W środku aplikatora przechodzą przewody elektryczne, rurki do chłodzenia wodą, termoogniwo połączone z powierzchnią przetwornika (Rys. 14) [58]. Temperatura w tkankach przy zastosowaniu tego aplikatora dochodziła do 85°C , przy czym zabieg był bezpieczny dla pacjentów.



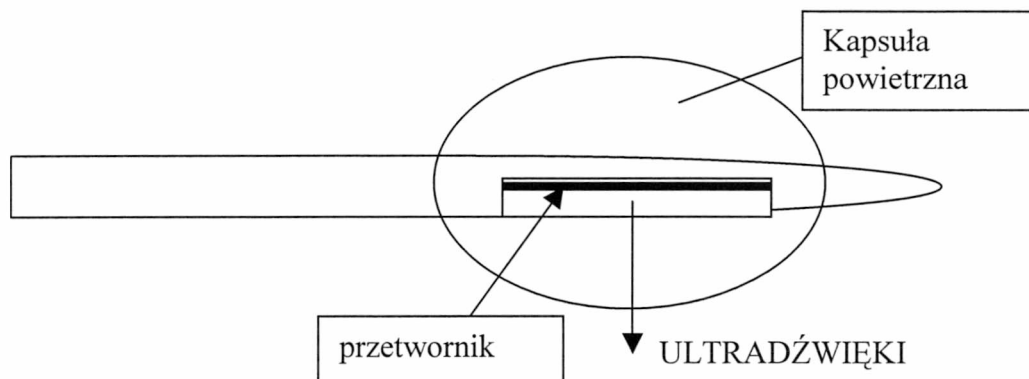
Rys. 14. Schemat aplikatora ultradźwiękowego (Lyon - Francja) [⁵⁸].

W 2000 roku przeprowadzono badania z wykorzystaniem aplikatora ultradźwiękowego, który posiadał część aktywną w postaci cylindrycznie ułożonych przetworników ze specjalnie wykrojonymi sektorami aktywnymi (Rys. 15) [⁵⁹]. Jednak przy takiej budowie aplikatora otrzymywano małe obszary koagulacji.



Rys. 15. Aplikator ultradźwiękowy z cylindrycznie rozmieszczonymi przetwornikami [⁵⁹].

Grupa francuska dążyła do skonstruowania aplikatora o małych rozmiarach, który miał być zastosowany do operacji w cewce moczowej. Zbudowany aplikator posiadał część aktywną umieszczoną w kapsule powietrznej, w której był przetwornik. Całkowita długość aplikatora wynosiła 50 mm. Koagulacja tkanki zachodziła tylko w kierunku, w którym była zwrócona część aktywna (Rys. 16) [⁶⁰].



Rys. 16. Aplikator ultradźwiękowy z kierunkowym rozchodzeniem się fal [60].

Zabiegi z wykorzystaniem różnego typu aplikatorów w celu zniszczenia chorych tkanek muszą przebiegać pod kontrolą. Najprostszą metoda jest bezpośrednia kontrola wzrostu temperatury przez badanie palpacyjne powierzchni skóry ponad leczonymi zmianami patologicznymi. Najlepszymi metodami monitorowania interstycjalnej termoterapii laserowej tkanek głęboko położonych jest obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego [61] i ultrasonografii [62]. Jest to niezbędne dla zapewnienia optymalnego ustawienia aplikatora, doboru mocy, czasu trwania zabiegu.

Zabiegi interstycjalnej termoterapii wymagają niezwykle precyzyjnej kontroli, nie tylko podczas samego zabiegu, ale także odpowiedniego planowania przedoperacyjnego. Kontrola polega m.in. na diagnostyce obrazowej (uwidocznienie struktur wewnętrznych celem ustalenia topografii patologii oraz monitorowanie zmian wywołanych wzrostem temperatury w tkankach). Wykorzystuje się tu techniki tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego lub obrazowania ultradźwiękowego. Innym zagadnieniem jest odpowiednia dozymetria, czyli dobór urządzenia (aplikatora) i parametrów zabiegów, tzn. czasu trwania zabiegów oraz mocy i częstotliwości zastosowanego promieniowania. Celem planowania zabiegu jest oszacowanie, jaką zmianę, czyli jak duży obszar koagulacji wywołamy, stosując dla danego urządzenia wybrane parametry energetyczne zabiegu. Wymaga to znajomości właściwości optycznych i termicznych tkanek, jednakże wyznaczenie tych parametrów wcale nie jest zagadnieniem trywialnym. Wiele grup badawczych zajmuje się takimi badaniami, a przedstawione dane doświadczalne różnią się między sobą, czasami nawet znacznie [63,64,65].

Innym zagadnieniem, równie skomplikowanym, jest analiza propagacji światła i rozchodzenia się ciepła w tkankach. Większość opracowań bazuje na metodzie Monte Carlo,

która jest wykorzystywana do symulacji trajektorii fotonów w tkance. Stanowi też podstawę wielu programów symulacyjnych (p. np. ^{66,67}).

W zespole Bio-Optyki Instytutu Fizyki Politechniki Wrocławskiej prowadzone są prace nad konstrukcją zol-żelowych aplikatorów do interstycjalnej termoterapii laserowej. Niektóre wyniki badań zostały opublikowane lub przyjęte do druku [^{68,69,70,71,72,73,74,75,76,77}].

4 Krzemionkowe materiały zol-żelowe

Zol-żełe krzemionkowe są to porowate materiały podobne do szkła wytwarzane w temperaturze pokojowej. Technologia zol-żelowa pozwala na wytwarzanie materiałów o różnorodnych kształtach i różnych właściwościach fizycznych i chemicznych. Dobór m.in. rodzaju i ilości składników budujących zol-żel, odpowiedniego pH i temperatury pozwala otrzymywać materiały o określonych parametrach optycznych i strukturalnych [78,79].

4.1 Wytwarzanie zol-żeli

Proces zol-żel, jak sama nazwa sugeruje, dotyczy przeobrażenia nieorganicznej sieci poprzez formowanie koloidalnej zawiesiny (zol) i żelowanie do formy polimeru w żelu. Materiał ten wytwarzany jest na drodze hydrolizy i polikondensacji. Zol-żełe uzyskuje się z roztworów alkoholowych alkoksyzwiązków, alkoholów typu $M(OR)_n$, gdzie M oznacza metal lub metaloid, a R (w grupie alkoholowej OR) to rodnik alkilowy. Rozpuszczalnikami alkoholów są zwykle etanol lub metanol. Często używanym alkoholem jest tetraetyloksysilan $Si(OC_2H_5)_4$ (TEOS). Proces tworzenia szkieł zol-żelowych przebiega w kilku etapach, pierwszym z nich jest zmieszanie prekursora, czyli alkoholu z rozpuszczalnikiem (np. alkoholem), potem następują reakcje hydrolizy (4.1) i kondensacji (4.2 lub 4.3). Reakcje te przyspiesza się za pomocą katalizatorów kwasowych (np. HCl) lub zasadowych (np. NaOH) [80].



Rezultatem hydrolizy jest powstanie grup silanolowych (Si-OH). W reakcji kondensacji grupy silanolowe przechodzą w formy siloksanowych polimerów



lub



Produktem ubocznym reakcji kondensacji może być woda lub alkohol etylowy.

Szybkość zachodzenia tych reakcji ma wpływ na kształt struktur polimerowych. Po reakcji hydrolizy i częściowej kondensacji otrzymujemy płynny zol, który w dalszym etapie

podlega procesowi sezonowania, podczas którego ma nadal miejsce polikondensacja. Zol traci płynność, tworząc przestrzenną sieć wiązań, obejmującą pierwotną objętość, co prowadzi do powstania żelu.

Ważnym parametrem wpływającym na właściwości zol-żeli jest stosunek liczby moli rozpuszczalnika do liczby moli prekursora, czyli tzw. współczynnik R [⁸⁰].

Materiały zol-żelowe znalazły różne zastosowania. Zol-żełe krzemionkowe są optycznie przezroczyste (powyżej 250nm), jest to materiał stabilny mechanicznie, chemicznie i termicznie. Jego największą zaletą jest wytwarzanie w temperaturze pokojowej i mało wymagających warunkach chemicznych. Zol-żełe posiadają dużą porowatość (ok. 30%) i dużą powierzchnię właściwą ($>300 \text{ cm}^2/\text{g}$) [⁸¹]. Materiały zol-żelowe są kompatybilne z wieloma organicznymi i nieorganicznymi odczynnikami, które mogą być zamykane w sieci porów. Materiały zol-żelowe mogą być formowane w postaci bloczków, filmów (pokrycia na różnych podłożach lub światłowodach), oraz w postaci proszków.

4.2 Zastosowania pokryć zol-żelowych

W ostatniej dekadzie prowadzone są intensywne badania nad zastosowaniem zol-żeli jako biomateriałów. Cienkie filmy i pokrycia zol-żelowe są najstarszym handlowym zastosowaniem technologii zol-żel. Pierwszy patent oparty na procesie zol-żel był opracowany przez Jenaer Glaswerk Schott & Gen. w 1939 i opisywał zastosowanie krzemowych filmów zol-żelowych wytwarzanych poprzez zanurzenie (dip-coating). Od lat sześćdziesiątych warstwy zol-żelowe były stosowane do produkcji pokryć lusterek wstecznych i warstw antyodbijających, a także w aplikacjach architektonicznych. Dzisiaj cienkie warstwy filmów zol-żelowych są używane w licznych zastosowaniach, takich jak: pokrycia ochronne i optyczne [^{82,83}], warstwy antykorozyjne [⁸⁴], czujniki, nieorganiczne membrany, filmy elektro-optyczne i optyczne [⁸⁵], warstwy elektrochromowe [⁸⁶], półprzewodnikowe warstwy antystatyczne, filmy nadprzewodzące [⁸⁷], warstwy wzmacniające [^{88,89,90}].

4.2.1 Matryce zol-żelowe

Innym obszarem zastosowań zol-żeli jest wykorzystanie ich jako matryc nośnych. Wykorzystując dużą porowatość materiału umieszcza się w porach zol-żelu molekuly, które mogą ten materiał opuścić. Jeżeli wielkość porów jest porównywalna z rozmiarami zamkniętych cząstek, to molekula ta nie opuści materiału, natomiast, jeżeli pory są większe następuje

powolna dyfuzja cząstek z materiału. Badania wykazały, że zol-żele są dobrymi matrycami różnego rodzaju substancji, np. sterydów [91], leków przeciwrakowych [92], antybiotyków [93], leków antyzakrzepowych [94], czynników wzrostu [95] i białek [96], oraz pestycydów i biocydów. Jedną z interesujących aplikacji materiałów zol-żelowych jest użycie ich do zmiany proleków na leki. W przeprowadzonych badaniach L-amino dekarboksylaza była zamknięta w zol-żelu, który był wszczepiony do mózgu szczura. Zamknięty w matrycy enzym był zastosowany do zamiany L-dopa w L-dopaminę, co stwarza szansę leczenia choroby Parkinsona [97].

Badania wykazały, że tempo uwalniania zamkniętych substancji jest związane z tempem rozkładu matrycy krzemionki [98]. Tempo uwalniania leku może być kontrolowane poprzez zmianę koncentracji zamkniętego czynnika albo przez manipulowanie starzeniem/wysuszaniem matrycy lub pH. Potencjalnie użyteczniejszą metodą jest wytworzenie "inteligentnych" zol-żeli, które mogą być tak zaprojektowane, by zmieniać wielkość porów poprzez zmianę czynników fizyczno-chemicznych, takich jak pH albo temperatura [92].

W materiale zol-żelowym można umieścić również żywe organizmy i całe komórki, co umożliwia kontrolowane zachowanie w nowym chemicznym otoczeniu i warunkach środowiska dla potrzeb manipulacji genetycznej i/lub biologicznego przetwarzania, komórki. Przeprowadzono już badania na zamkniętych w matrycach zol-żelowych komórkach roślin, bakteriiach *Pseudomonas* i trzustkowych wysepkach Langerhansa [99]. Materiały te mogą być nietoksyczne, co wykazały również badania przeprowadzone w ramach tej rozprawy (patrz Zał. 1).

4.2.2 Pokrycia

Właściwości powłok zol-żelowych stały się w ostatnich latach przedmiotem badań wielu grup naukowych. Zol-żele są stosowane w postaci filmów jako pokrycia bioaktywne. Przeprowadzono badania nad powinowactwem zol-żeli domieszkowanych związkami apatytu do naturalnych tkanek. Powstałe filmy zol-żelowe posiadały bardzo dobrą mikrostrukturę, dostosowany skład chemiczny, dobrą siłę przylegania, co powoduje, że są to materiały bioaktywne o wysokiej stabilności. Tego typu pokrycia mogą być zastosowane jako powłoka ochronna na metalowych implantach. Bioaktywny film apatytu na metalicznych wszczepach ma dobrą stabilność i nie reaguje podczas kontaktu z płynami ciała. Porowatość zwiększa wspólny obszar połączenia z naturalną kością, dobra siła przylegania powoduje mocne połączenie wszczepu z tkanką kostną [100]. Odpowiednia wielkość porów i preferowane wyrównanie

mezokanałów zol-żeli może powodować kształtowanie się uporządkowanego hydroksyapatytu i struktury kolagenu, co powoduje, że pokrycie ma dobre właściwości mechaniczne i doskonałą zdolność przylegania do kości [¹⁰¹]. Znaczną uwagę przykładają się do cechy implantów zwanej „bioactive fixation” (ang.), gdzie termin “bioactive fixation” definiuje się jako wzajemne połączenie implantu i tkanki poprzez utworzenie biologicznie aktywnej warstwy hydroksyapatytu na powierzchni implantu [¹⁰²]. Niezwykle ważną zaletą jest to, że bioaktywne połączenie implant - kość jest równie silne lub nawet silniejsze niż połączenie kość - kość już po 3-6 miesiącach. Tak duża siła połączenia tkanki miękkiej lub twardej z implantem wynika ze wzrostu in vivo gęstej (w skali nanometrowej) warstwy krystalicznych aglomeratów hydroksywęglanów, które wiążą włókna kolagenowe.

Infekcje bakteryjne spowodowane wszczepieniem implantów są poważnym zagrożeniem dla pacjenta, prowadzą do przedwczesnego usunięcia implantu, co jest z kolei kosztowne, powoduje uraz u pacjenta, a czasem nawet śmierć. Pod kątem zastosowań ortopedycznych badano zol-żełe uwalniające tlenek azotu (NO), stosując je jako pokrycia antybakteryjne na stali chirurgicznej [¹⁰³]. Efektywność działania antybakteryjnego tego rodzaju pokryć testowano przeciwko bakteriom *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* oraz *Staphylococcus epidermidis*. Oporność przylegania bakterii hodowanych w zawiesinie do pokryć uwalniających NO była testowana in vitro na czystej stali, na stali pokrytej zol-żelem oraz na stali pokrytej zol-żelem uwalniającym NO. Przyleganie bakterii do czystej stali i stali pokrytej zol-żelem było porównywalne. Natomiast przy zastosowaniu zol-żeli uwalniających NO powierzchnie stali były pokryte bakteriami w znacznie mniejszym stopniu, co udowodniono dla wszystkich przebadanych rodzajów bakterii oraz temperatur inkubacji.

Znane są również zastosowania zol-żeli jako materiałów bioceramicznych do rekonstrukcji tkanek i organów. Kontrolując porowatość zol-żeli zwiększano mechaniczną wytrzymałość. Bioaktywne szkło składało się z tlenków krzemu, wapnia i fosforu, co przyczynia się do szybszego wzrostu kości i redukuje prawdopodobieństwo infekcji [¹⁰⁴].

Jako materiał protetyczny badane są także zol-żełe domieszkowane związkami tytanu. Doświadczenia chemiczne, mechaniczne i biologiczne pokazały, że warstwy zol-żeli z Ca-TiO₃ wykazują dobre przyleganie i wysoką biokompatybilność [¹⁰⁵].

Aby poprawić biokompatybilność tytanu osadzano na podłożach tytanowych warstwy zol-żelowe hydroksyapatytowe oraz fluorohydroksyapatytowe [¹⁰⁶]. Otrzymane na tytanowych dyskach powłoki zol-żelowe o grubości około 5 µm były jednorodne. Tempo rozpuszczania opłaszczającej warstwy wzrastało wraz z zawartością fluoru w strukturze apatytu, co wskazuje na możliwość kształtowania rozpuszczalności przez dostosowanie składu mieszanek

hydroksyapatytu czystego i z domieszką fluoru. Aktywność fosfatazy zasadowej w komórkach (linia komórek podobnych do osteoblastów MG63 oraz linia komórkowa ludzkich komórek kostniakomięsaka) na próbkach pokrytych hydroksyapatytem i fluorohydroksyapatytem wykazuje znacznie wyższy poziom ekspresji w porównaniu do czystego tytanu. Potwierdza to zwiększona aktywność funkcjonowania komórek na podłożach pokrytych zol-żelem.

Opisano również dwa sposoby tworzenia cienkich, niepekających filmów fosforanu wapnia na porowatych powierzchniach podłoży Ti6Al4v stosowanych w implantologii [107]. Cienkie warstwy tworzone były na implantach w celu zwiększenia szybkości wzrostu kości. Filmy te przygotowywano albo z roztworów prekursorów nieorganicznych albo organicznych. Obie drogi prowadziły do uzyskania warstw hydroksyapatytu, które różniły się strukturą i stosunkiem zawartości wapnia do fosforu. Filmy utworzone z prekursorów nieorganicznych miały bardziej nieregularną teksturę (strukturę powierzchni) i były mniej gęste. Obie analizowane topografie opłaszczanych powierzchni wydają się być dobrymi układami modelowymi do przyszłych badań *in vivo*.

Asai i Kikuchi użyli złożonych warstw zol-żelowych jako pokrycia antyodbiciowego plastikowych soczewek [83]. Inną możliwością aplikacji jest pokrywanie zolem włókien światłowodowych do celów detekcyjnych [108]. W naszej grupie prowadzone są badania nad zol-żelami krzemionkowymi, które mogą być użyte do produkcji światłowodowych aplikatorów stosowanych do terapii laserowych [71,109].

5 Cel i zakres pracy

Przedstawiona powyżej analiza doniesień literaturowych na temat zastosowania materiałów zol-żelowych wskazuje, że materiały tego typu, wytwarzane w temperaturach pokojowych w stosunkowo niedrogi sposób, wzbudzają zainteresowanie bardzo wielu grup badawczych na całym świecie. Bardzo wiele opracowań poświęconych jest ich wytwarzaniu i różnym zastosowaniom, zarówno typowo technicznym, jak i w naukach biomedycznych czy w ochronie środowiska. Dobór odpowiednich warunków procesu wytwarzania materiałów zol-żelowych wpływa na ich właściwości fizyczne. W niektórych pracach podkreśla się, że kształt materiału wytworzonego w procesie zol-żel, zależy od stosunków ilościowych rozpuszczalnika i substratów (czyli wspomnianego już współczynnika R). Niewiele jest natomiast prac poświęconych zagadnieniom właściwości optycznych i ich zależności od składu substratów materiałów, użytych do produkcji zol-żeli.

W ostatnim okresie obserwujemy również rosnące zainteresowanie nowymi minimalnie lub całkowicie bezinwazyjnymi technikami terapeutycznymi czy diagnostycznymi, które są opracowywane przez interdyscyplinarne zespoły naukowe, złożone z inżynierów, lekarzy i fizyków. Takim typem nowej metody leczniczej jest interstycjalna termoterapia laserowa.

Niniejsza rozprawa poświęcona jest wytwarzaniu i badaniu właściwości fizycznych materiałów zol-żelowych pod kątem zastosowania ich do konstrukcji zol-żelowych aplikatorów światłowodowych do interstycjalnej termoterapii laserowej. Celem pracy było zbadanie właściwości fizycznych i optycznych zoli krzemionkowych, materiałów zol-żelowych oraz skonstruowanie światłowodowego aplikatora zol-żelowego i zastosowanie go w badaniach *in vitro*.

W pracy postawiono następujące tezy:

1. Stosunek molowy rozpuszczalnika i prekursora, użytych do produkcji warstw zol-żelowych wpływa na właściwości fizyczne zoli, takie jak lepkość i napięcie powierzchniowe, tym samym wpływa na grubość warstwy zol-żelowej, wytwarzanej metodą zanurzeniową.
2. Dzięki odpowiedniemu stosunkowi molowemu rozpuszczalnika i prekursora możemy kształtować właściwości transmisyjne warstw zol-żelowych, a tym samym wpływać na współczynnik załamania.

3. Krzemionkowe materiały zol-żelowe mogą być wykorzystane do wytwarzania aplikatorów światłowodowych. Rozkład światła na wyjściu aplikatora zależy od stosunku molowego rozpuszczalnika i prekursora, a także liczby nałożonych warstw zol-żelowych.
4. Aplikatory zol-żelowe mogą być zastosowane do koagulacji tkanek w zabiegach interstycjalnej termoterapii laserowej. Na wielkość strefy koagulacji dla danych parametrów lasera i danej tkanki ma wpływ stosunek molowy prekursora i rozpuszczalnika oraz długość aplikatora.

W celu zrealizowania założeń pracy, wykonano następujące zadania:

1. Wytwarzanie zoli krzemionkowych i badania ich lepkości, napięcia powierzchniowego i współczynnika załamania oraz określenie grubości warstw zol-żelowych wytwarzanych metodą zanurzeniową.
2. Opracowanie zmodyfikowanej metody zanurzeniowej (typu „odwrotny dip-coating”) i pokrywanie rdzeni światłowodowych materiałem zol-żelowym.
3. Badanie właściwości transmisyjnych warstw zol-żelowych na podłożu szklanym i wyznaczanie współczynnika załamania.
4. Badanie właściwości strukturalnych materiałów zol-żelowych metodą porozymetrii rтciowej.
5. Opracowanie sposobu wytwarzania zol-żelowych aplikatorów światłowodowych.
6. Badanie rozkładu światła na wyjściu aplikatorów w zależności od typu aplikatora:
 - a) wyznaczanie profilu natężenia światła na wyjściu za pomocą sfery Ulbricht’a,
 - b) rejestracja wiązki emitowanej z aplikatora za pomocą kamery CCD i ocena luminancji w obrazie,
 - c) ocena powtarzalności rozkładu światła na wyjściu aplikatorów.
7. Badania in vitro koagulacji tkanek:
 - a) ocena temperatury w aplikatorze w zależności od mocy promieniowania laserowego – badania termowizyjne
 - b) koagulacja laserem Nd:YAG 1064nm,
 - c) koagulacja laserem półprzewodnikowym 980nm,
 - d) wyznaczenie objętości skoagulowanej tkanki w zależności od typu aplikatora i parametrów naświetlania.

6 Badania wybranych właściwości fizycznych materiałów zol-żelowych

Przedmiotem badań były krzemionkowe materiały zol-żelowe. Wytworzono materiał o różnym stosunku molowym rozpuszczalnika (alkoholu) do prekursora (TEOS), czyli o różnym współczynniku R. Przeprowadzono badania lepkości, napięcia powierzchniowego, szybkości parowania i współczynnika załamania. Zmierzono transmitancję i zbadano porowatość zol-żeli.

6.1 Pomiar lepkości zoli

Ważnym parametrem przy tworzeniu pokryć zol-żelowych jest lepkość materiału, która jest zmienna w czasie. Według badań przeprowadzonych przez Honga i zespół lepkość zolu rośnie już po 20 minutach w temperaturze 30°C [110]. Lepkość ma wpływ na grubość wytwarzanej warstwy [111], co ma istotny wpływ na właściwości pokrycia.

6.1.1 Materiał badawczy

Do badań materiału na pokrycia aplikatorów zastosowano prekursor tetraetyloksysilan (tetraethylortosilicate 98% TEOS) produkowany przez firmę Aldrich o wzorze chemicznym $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$. Jako rozpuszczalnik zastosowano alkohol etylowy 96% produkcji POCh (Polskie Odczynniki Chemiczne S.A.). Reakcję hydrolizy katalizowano stężonym kwasem solnym HCl 36% (POCh), dodawano kolejno po 5μl do uzyskania pH = 2. Do zolu dodano środek powierzchniowo czynny Triton X-100 (Aldrich), na każde 10ml zolu dodano 20μl detergentu. Hydrolizę przeprowadzano mieszając składniki na mieszadło magnetycznym przez 8 godzin w temperaturze 22°C.

Badane materiały zol-żelowe podzielono na grupy, w zależności od ilości zastosowanego rozpuszczalnika w stosunku do ilości prekursora, czyli o różnym współczynniku R. Pomiar lepkości zoli przeprowadzono bezpośrednio po reakcji hydrolizy.

6.1.2 Metoda pomiaru

Lepkość – (tarcie wewnętrzne) – właściwość płynów (cieczy, gazów, plazmy), polegająca na występowaniu w nich naprężeń zależnych od szybkości odkształcenia. Ilościowo charakteryzuje te naprężenia współczynnik lepkości η , stanowiący współczynnik proporcjonal-

ności w podanym przez Newtona wzorze $\Delta F/\Delta S = \eta \Delta v/\Delta l$, wiążącym stosunek siły ΔF wzajemnego oddziaływania stycznego dwóch płaskich elementów równoległych warstw płynu do pola powierzchni ΔS każdego z nich ze stosunkiem różnicy prędkości Δv tych elementów do dzielącej ich odległości Δl . Jednostką współczynnika lepkości w układzie SI jest $N \cdot s/m^2$ ^[1].

Pomiar lepkości wykonano za pomocą wiskozymetru Höpplera typ BH 2. Metoda pomiaru polega na określeniu czasu, w jakim znormalizowana kulka opadnie na drodze pomiędzy kreskami znaczącymi (wyniki pomiarów czasu opadania kulki w zolu umieszczone są w Załączniku nr 2).

Współczynnik lepkości wyznaczono dla zoli o różnym współczynniku R. Do pomiarów użyto metalowej kulki o parametrach:

średnica ($2r$) = 15,804 mm

masa (m) = 4,9563 g

gęstość (ρ_k) = 2.398 g/cm³.

Badany roztwór umieszczono w szklanej rurce wiskozymetru i 10 razy zmierzono czas opadania kulki na drodze pomiędzy kreskami znaczącymi. Doświadczenie powtórzono dla wszystkich roztworów. Pomiar odbywał się w stałej temperaturze 20°C.

Następnie obliczono średni czas opadania kulki dla poszczególnych zoli i obliczono współczynnik lepkości, korzystając z wzoru ^[12]:

$$\eta = t K(\rho_k - \rho_c) \quad N \cdot s/m^2 \quad (6.1)$$

gdzie:

t – średni czas przebycia zadanej drogi

K – stała określająca warunki doświadczenia, $K = 0,008694 \text{ [cP} \cdot \text{cm}^3/\text{g} \cdot \text{s]} \Rightarrow [\text{m}^2/\text{s}^2 \cdot 10^{-6}]$

ρ_k – gęstość kulki

ρ_c – gęstość zolu

6.1.3 Wyniki

Gęstość zoli wyznaczono na podstawie pomiarów masy określonej objętości płynów (Tabela 1).

¹ Słownik fizyczny, Wiedza Powszechna, Warszawa 1984.

R	5	10	15	20	32	40	50
Średnia masa objętość 5ml [g]	4,2921 ±0,001	4,2183 ±0,001	4,1809 ±0,001	4,1405 ±0,001	4,1026 ±0,003	4,0809 ±0,001	4,0681 ±0,002
Średnia masa objętość 10ml [g]	8,5885 ±0,001	8,4261 ±0,001	8,3677 ±0,002	8,2789 ±0,002	8,2032 ±0,001	8,1578 ±0,001	8,1386 ±0,001
gęstość (objętość 5ml) [g/cm ³]	0,8584	0,8437	0,8362	0,8281	0,8205	0,8162	0,8136
gęstość (objętość 10ml) [g/cm ³]	0,8588	0,8421	0,8368	0,8279	0,8203	0,8158	0,8139
Gęstość średnia [g/cm ³] Odch. średnie	0,8586 ±0,0002	0,8428 ±0,0008	0,8365 ±0,0003	0,8280 ±0,0001	0,8204 ±0,0001	0,8159 ±0,0002	0,8137 ±0,0001

Tabela 1. Masa i gęstość materiałów zol-żelowych dla różnych współczynników *R*.

Gęstość zoli obliczono również teoretycznie na podstawie gęstości oraz masy molowej składników zolu dla różnych ilości zastosowanego rozpuszczalnika (czyli różnego współczynnika *R*). Liczbę moli *n* dla poszczególnych *R* obliczono na podstawie danych dostarczanych przez producentów rozpuszczalnika i prekursora oraz tablic fizykochemicznych. Przy obliczeniach wykorzystano wzór:

$$n = \rho V / M \quad (6.2)$$

gdzie: ρ - gęstość składnika w [g/ml]

$\rho_{\text{TEOS}} = 0,934 \text{ g/ml}$

$\rho_{\text{EtOH}} = 0,79 \text{ g/ml}$

M – masa molowa składnika w [g/mol]

$M_{\text{TEOS}} = 208 \text{ g/mol}$

$M_{\text{EtOH}} = 46 \text{ g/mol}$

V – objętość użytego składnika w [ml]

Przykładowe wyniki obliczeń objętości rozpuszczalnika (alkohol etylowy), potrzebne do uzyskania określonego współczynnika *R*, dla 5ml prekursora (TEOS) znajdują się w tabeli (Tabela 2).

Współczynnik R	5	10	15	20	32	40	50
Objętość alkoholu etylowego [ml]	6,5	13,1	19,6	26,2	39,2	52,3	65,4

Tabela 2. Współczynniki *R* i odpowiadające im objętości rozpuszczalnika dla 5ml TEOSu

Tabela 3 zawiera obliczone teoretyczne wartości gęstości zoli dla różnych współczynników R.

Współczynnik R	5	10	15	20	32	40	50
Gęstość teoretyczna [g/cm ³]	0,854	0,831	0,821	0,814	0,808	0,804	0,802

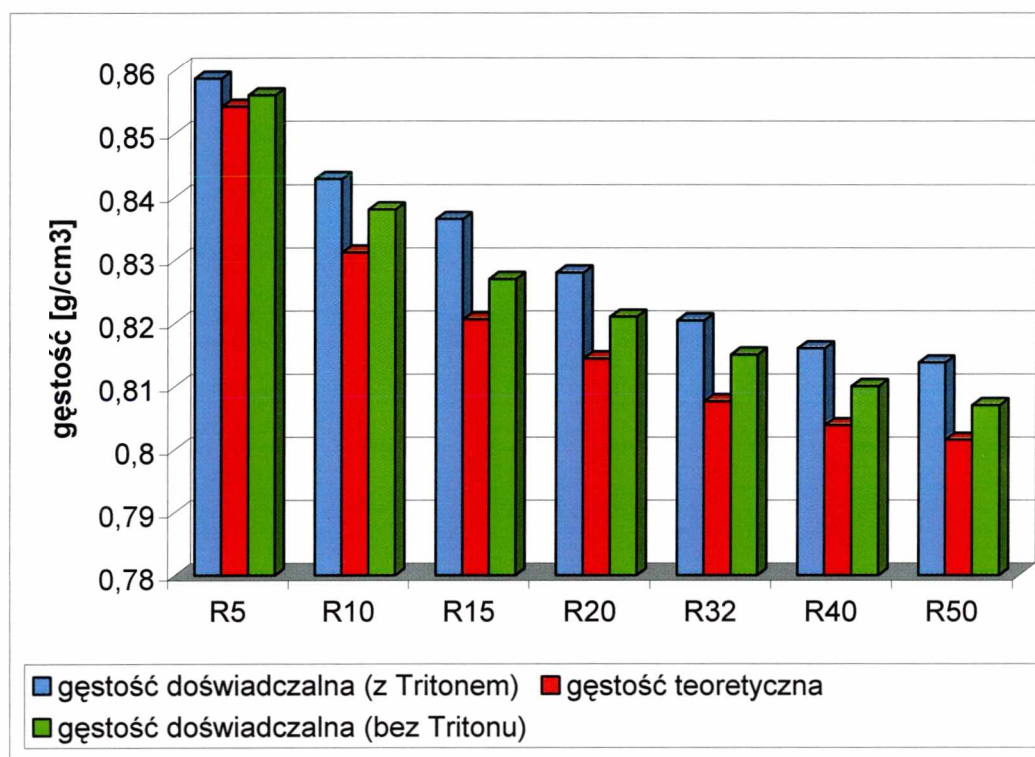
Tabela 3. Gęstość zoli obliczona teoretycznie dla różnych współczynników R

Dla gęstości obliczonej teoretycznie uzyskano mniejsze wartości niż w przypadku gęstości wyznaczonej doświadczalnie. W obliczeniach teoretycznych nie uwzględniono środka powierzchniowo czynnego Tritonu, który posiada dużą gęstość (1,07 g/ml). Dlatego wykonano dodatkowe badania i zważono próbki zolu (2 ml) bez dodania Tritonu i dla tych wartości obliczono gęstość (Tabela 4).

Współczynnik R	5	10	15	20	32	40	50
Masa [g]	1,712	1,676	1,654	1,642	1,630	1,620	1,614
(objętość 2 ml)	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001	±0,001
Gęstość [g/cm ³]	0,856	0,838	0,827	0,821	0,815	0,810	0,807
	±0,005	±0,004	±0,004	±0,005	±0,005	±0,005	±0,004

Tabela 4. Gęstość zoli (bez Tritonu) dla różnych współczynników R

Jak widać na poniższym wykresie (Rys. 17) został zachowany trend spadkowy wartości gęstości przy zwiększającej się wartości R. Wielkość obliczona teoretycznie jest niższa, ponieważ nie uwzględnia procesów chemicznych zachodzących w czasie, m.in. kondensacji.

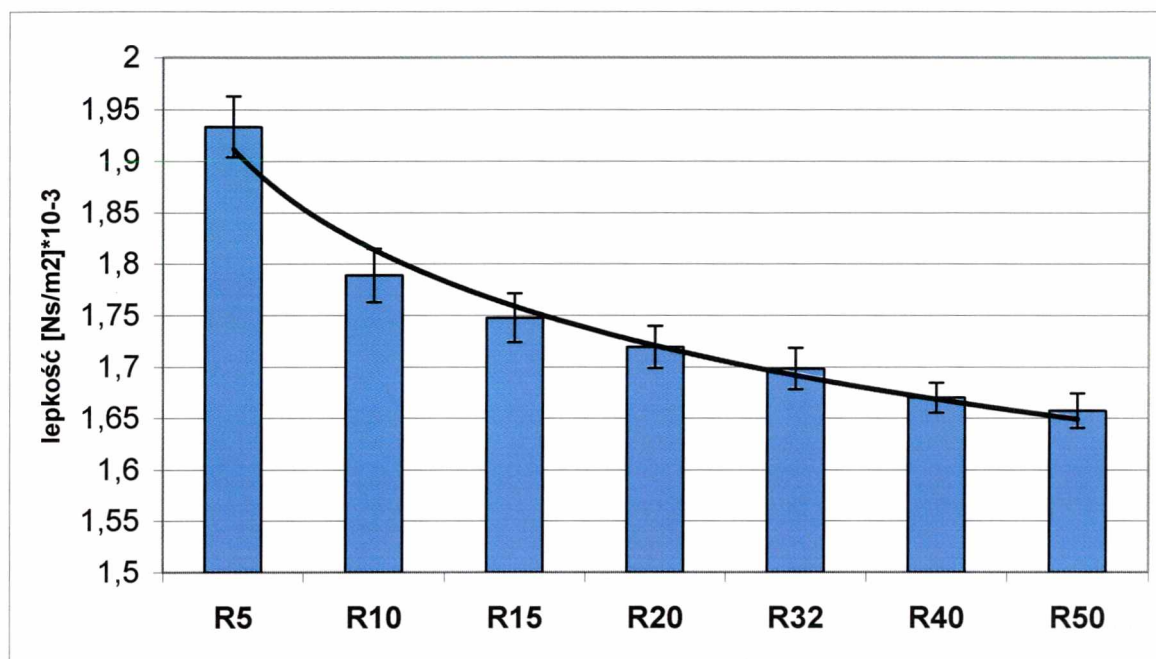


Rys. 17. Gęstości zoli dla różnych współczynników R .

Lepkość materiału jest istotnym parametrem przy wytwarzaniu pokryw zol-żelowych. W zależności od składu zolu możemy uzyskać materiał zol-żelowy o różnej lepkości, co ma wpływ na grubość warstwy nałożonej na światłowód. Wyniki pomiarów lepkości zol-żeli zamieszczono w tabeli (Tabela 5) i na wykresie (Rys. 18).

R	R5	R10	R15	R20	R32	R40	R50
η [N·s/m ²] 10 ⁻³	1,94 ±0,03	1,79 ±0,03	1,75 ±0,03	1,72 ±0,04	1,70 ±0,02	1,67 ±0,02	1,66 ±0,02

Tabela 5. Lepkość zoli wyznaczona doświadczalnie.



Rys. 18. *Lepkość zoli dla różnych współczynników R.*

Największą wartość lepkości zaobserwowano dla materiału o współczynniku $R=5$, najniższą zaś o współczynniku $R=50$. Wraz ze wzrostem ilości rozpuszczalnika maleje lepkość.

6.2 Pomiar napięcia powierzchniowego materiałów zol-żelowych

6.2.1 Materiał

Badania napięcia powierzchniowego przeprowadzono dla tych samych zoli, dla których zmierzono lepkość.

6.2.2 Metoda pomiaru

Na każdą cząsteczkę cieczy znajdującą się w głębi fazy ciekłej działają siły Van der Waalsa. Ponieważ siły te są identyczne dla wszystkich cząsteczek i działają we wszystkich kierunkach, nie powodują one żadnego różnicowania cząsteczek. Inaczej jest jednak w przypadku cząsteczek znajdujących się na granicy faz. Taką granicą jest np. powierzchnia cieczy, drugą fazą najczęściej jest powietrze lub ciało stałe. Tu siły działające na cząsteczki od strony cieczy są znacznie silniejsze niż ze strony powietrza. Na powierzchni pojawia się siła, zwana

napięciem powierzchniowym. Im silniejsze siły spójności fazy I i im słabsze oddziaływanie z fazą II, tym większa jest wartość napięcia powierzchniowego. Jeżeli powierzchnia cieczy jest ograniczona to napięcie powierzchniowe jest równe sile działającej na jednostkę długości obwodu i skierowanej prostopadle do powierzchni. Napięcie powierzchniowe cieczy można obniżyć, wprowadzając do niej substancje powierzchniowo czynne.

Napięcie powierzchniowe zmierzono metodą odrywania. Metoda ta polega na przyłożeniu pewnej siły, która potrzebna jest do oderwania metalowej płytki, która jest dobrze zwilżalna, od powierzchni cieczy. Związek pomiędzy siłą pochodzącą od napięcia powierzchniowego F_n , siłą odrywania F i ciężarem płytki Q przedstawia wzór:

$$F = F_n + Q \quad (6.3)$$

Napięcie powierzchniowe można obliczyć, znając działającą siłę F i długość l zanurzonej części płytki. W przypadku cieczy zwilżającej metal, na skutek działania sił adhezji, cząsteczki cieczy przylegają do metalu i kąt pomiędzy powierzchnią płytki i płaszczyzną styczną do powierzchni cieczy, jest w przybliżeniu równy zeru. Napięcie powierzchniowe σ można obliczyć ze wzoru:

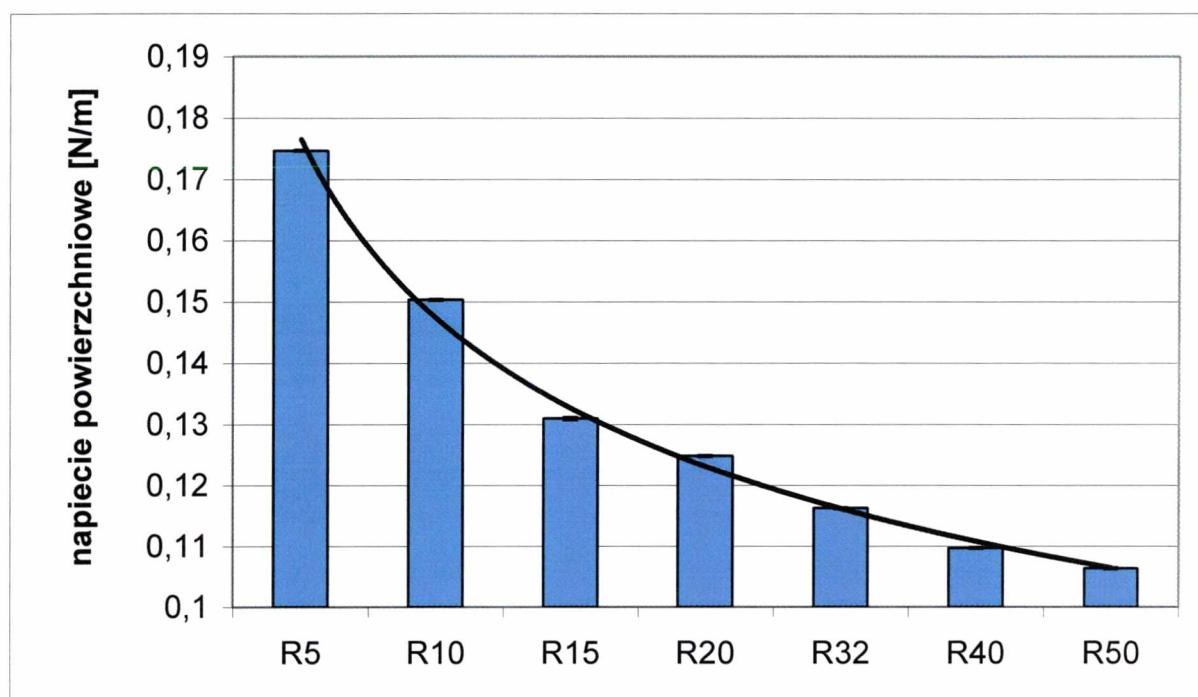
$$\sigma = \frac{F - Q}{2l} \quad [\text{N/m}] \quad (6.4)$$

6.2.3 Wyniki

Pomiary wykonano dla zoli o różnych współczynnikach R dla dwóch różnych płytek. Uzyskane wyniki pomiarów napięcia powierzchniowego przedstawia Tabela 6 i wykres (Rys. 19). Wyniki pomiarów zamieszczono w Załączniku nr 3.

R	R5	R10	R15	R20	R32	R40	R50
σ [N/m]	0,175	0,150	0,131	0,124	0,116	0,109	0,106
$\Delta \sigma$	$\pm 0,013$	$\pm 0,012$	$\pm 0,022$	$\pm 0,014$	$\pm 0,014$	$\pm 0,013$	$\pm 0,014$

Tabela 6. Napięcie powierzchniowe zoli.



Rys. 19. *Napięcie powierzchniowe zoli dla różnych współczynników R.*

Wartość napięcia powierzchniowego maleje wraz ze wzrostem współczynnika R.

6.3 Pomiar prędkości żelowania materiałów zol-żelowych

Materiały zol-żelowe są to substancje stałe otrzymywane w wyniku przejścia zolu w żel. Zolami nazywane są układy koloidalne, w których najczęściej występują dwie fazy. Jedną z faz to faza rozproszona, w której rozmiary cząstek są w granicach od 1 nm do 500 nm. Pod wpływem czynników zewnętrznych zole przechodzą w bezpostaciową formę żelu. Przejście zolu w żel może nastąpić np. poprzez odparowanie rozpuszczalnika, w naszym przypadku alkoholu. Cząstki fazy rozproszonej łączą się, tworząc nieregularną przestrzenną sieć.

Podczas przechowywania zolu w temperaturze pokojowej część rozpuszczalnika poprzez sieć porów usuwana jest na zewnątrz, towarzyszy temu skurcz materiału. W ostateczności otrzymujemy materiał zwany kserożelem (gr. kseros – suchy), którego wymiary zewnętrzne oraz masa są kilkakrotnie mniejsze niż początkowe wymiary i masa tzw. „mokrego” żelu [¹¹³].

6.3.1 Materiał

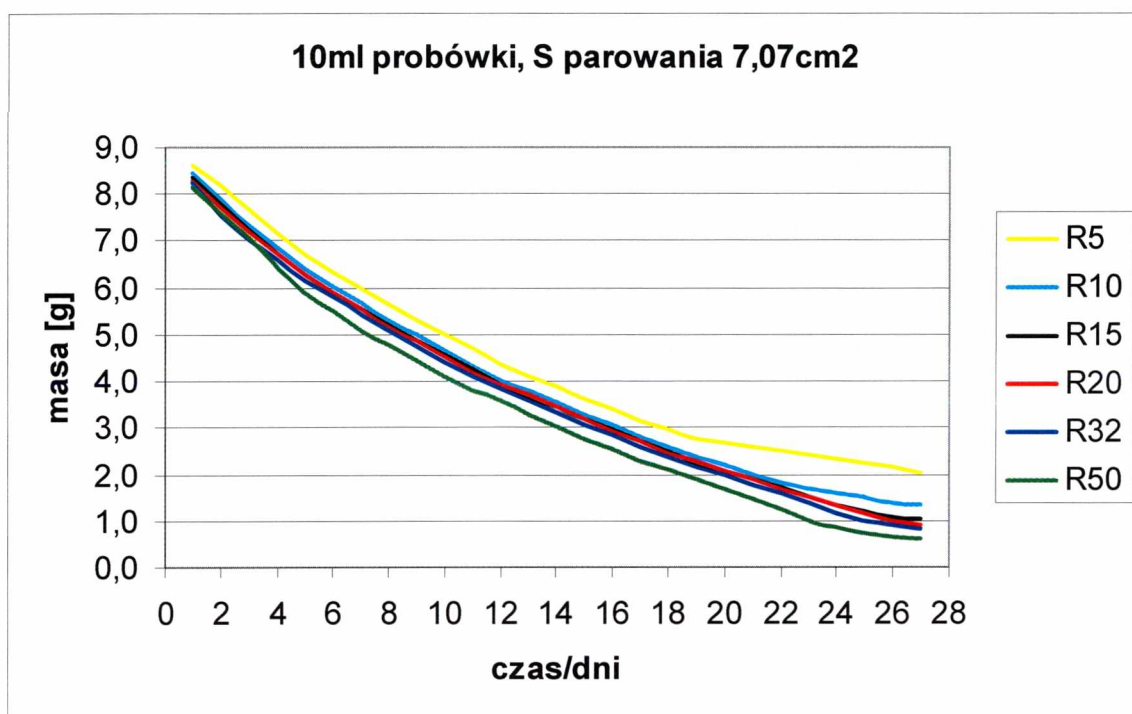
Pomiar prędkości parowania wykonano dla zoli wykonanych według przepisu opisanego w rozdziale 6.1.1. Otrzymany po hydrolizie płynny materiał tzw. zol został przelany do probówek (powierzchnia parowania $S = 7,07 \text{ cm}^2$) w ilościach 5 ml i 10 ml i do naczynek (powierzchnia parowania $S = 28,27 \text{ cm}^2$) po 10 ml.

6.3.2 Metoda pomiaru

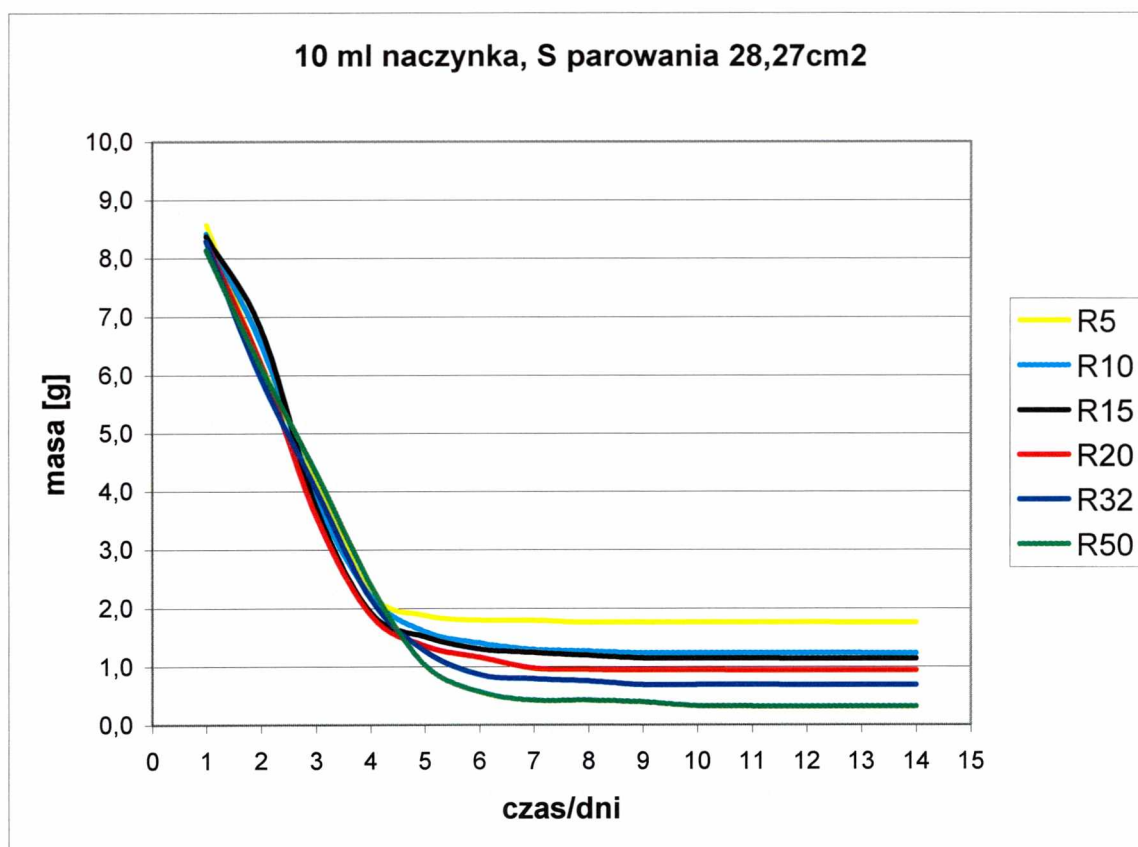
Przeprowadzono badania pomiaru czasu żelowania i powstawania kserożeli w zależności od współczynnika R, początkowej objętości zolu oraz powierzchni parowania. Wytworzone świeże hydrolizaty rozlano do naczynek laboratoryjnych (objętość 25 ml, powierzchnia parowania $S = 28,27 \text{ cm}^2$), oraz do probówek (objętość 10 ml, powierzchnia parowania $S = 7,07 \text{ cm}^2$). Dla każdego R przygotowano po trzy naczynka, do których nalano 10 ml zolu, po trzy probówki z 5 ml zolu i po trzy probówki z 10 ml zolu. W ten sposób dla każdego współczynnika R powstały trzy serie pomiarowe. Wszystkie próbki zważono i pozostawiono w temperaturze pokojowej (22°C). Próbkę ważono co 24 godziny, po takim czasie można było zaobserwować zmiany objętości zoli. Badania prowadzono do momentu powstania kserożeli w postaci bloczków. Wyniki pomiarów zmiany masy zol-żeli zamieszczono w załączniku nr 4.

6.3.3 Wyniki

Dla małej powierzchni parowania powstanie materiałów w postaci stałej nastąpiło po ok. 25 dniach. Najszybciej nastąpiło to dla materiału o $R=5$ (w 19-stym dniu) ponieważ materiał ten zawiera najmniej rozpuszczalnika. Najdłużej żelował materiał o współczynniku $R=50$, zawiera on najwięcej alkoholu, jego końcowa masa była najmniejsza (Rys. 20). Natomiast, w przypadku naczynek o większej powierzchni parowania (początkowa ilość płynnego zolu była taka sama – 10 ml), całkowita przemiana w kserożel nastąpiła już po pięciu dniach. Największy spadek masy zanotowano także dla materiału o największej zawartości alkoholu, czyli $R=50$ (Rys. 21).

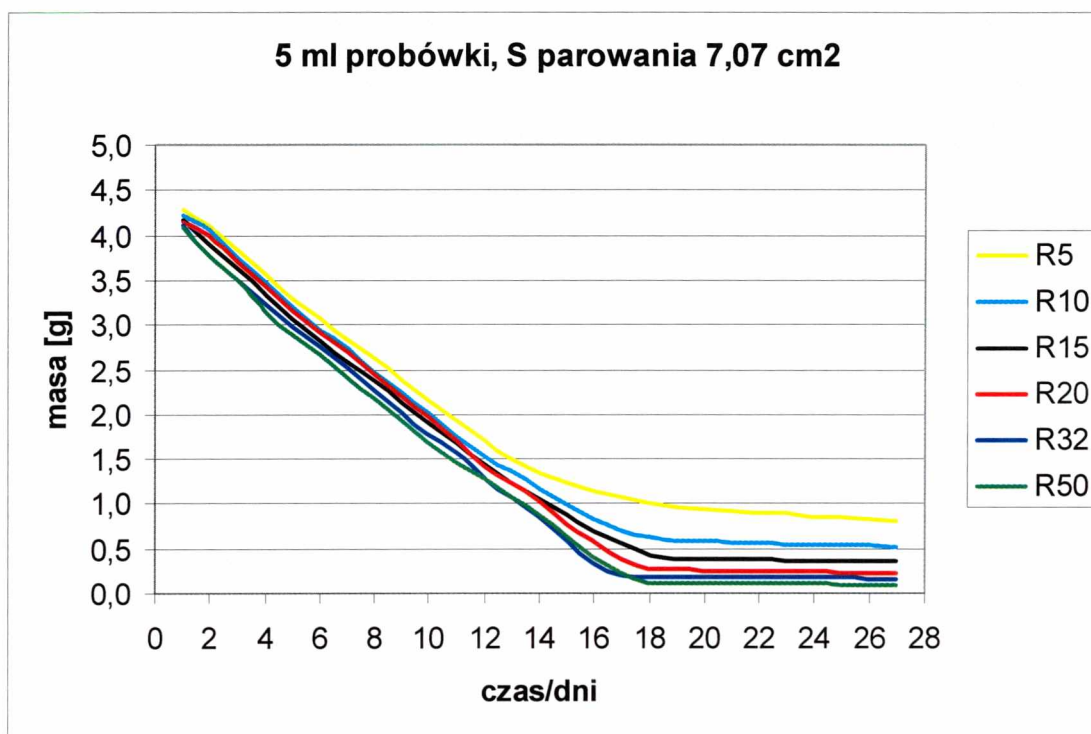


Rys. 20. Zmiana masy zol-żelu w czasie dla różnych R w probówkach o powierzchni parowania $7,07 \text{ cm}^2$ (10ml).



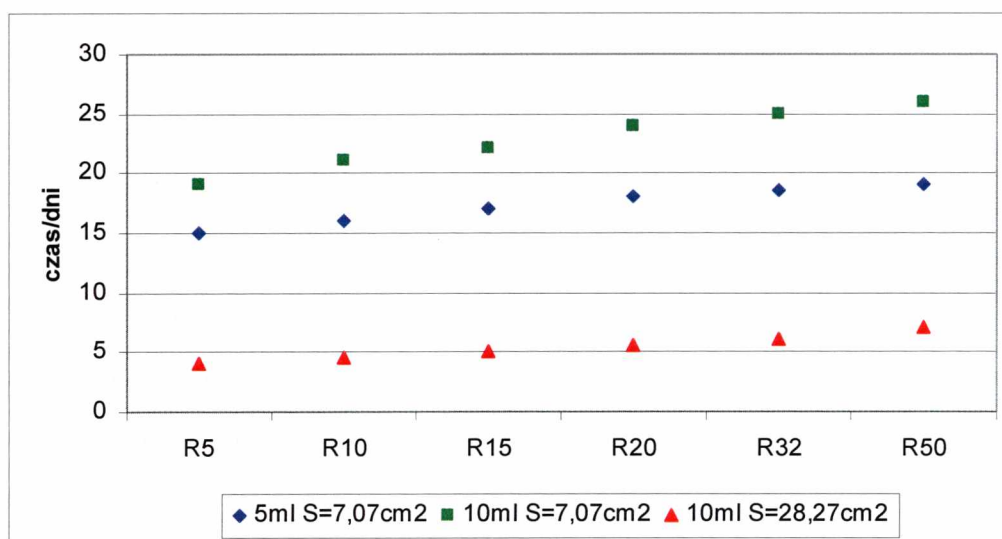
Rys. 21. Zmiana masy zol-żelu w czasie dla różnych R w naczynkach o powierzchni parowania $28,27 \text{ cm}^2$ (10ml).

Jeżeli w probówkach znajdowało się o połowę mniej materiału, czyli 5 ml, szklisty materiał powstał po 18 dniach. Masa końcowego produktu maleje wraz ze wzrostem R (Rys. 22).



Rys. 22. Zmiana masy zol-żelu w czasie dla różnych R w probówkach o powierzchni parowania 7,07 cm² (5ml).

Na wykresie (Rys. 23) przedstawiono zależność momentu zżelowania od powierzchni parowania i ilości zolu dla różnych współczynników R.



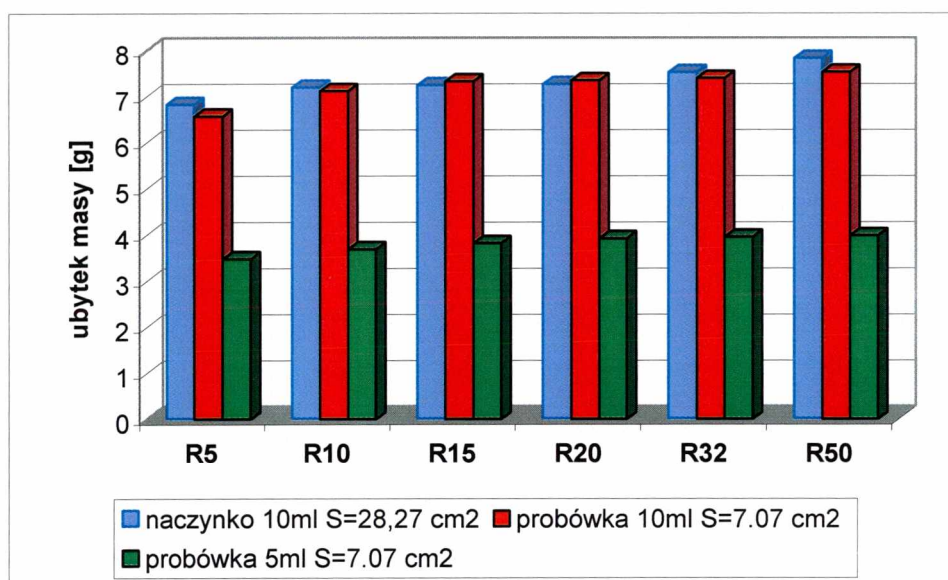
Rys. 23. Czas zżelowania w zależności od współczynnika R, powierzchni parowania i objętości zolu.

Tabela 7 ilustruje początkowe i końcowe średnie masy dla poszczególnych serii oraz ubytek masy.

	R5	R10	R15	R20	R32	R50
Masa początkowa [g] Naczynko (10ml) $S=28,27\text{cm}^2$	8,57	8,41	8,37	8,28	8,19	8,13
Masa końcowa [g] Naczynko (10ml)/	1,76	1,23	1,14	0,93	0,68	0,31
Ubytek masy (masa początkowa-masa końcowa)	6,81	7,18	7,23	7,35	7,51	7,82
Masa początkowa [g] Probówka (10ml)	8,59	8,43	8,35	8,26	8,21	8,14
Masa końcowa [g] Probówka (10ml)	2,05	1,31	1,02	0,91	0,81	0,61
Ubytek masy (masa początkowa-masa końcowa)	6,57	7,12	7,33	7,35	7,4	7,53
Masa początkowa [g] Probówka (5ml)	4,29	4,21	4,18	4,14	4,10	4,07
Masa końcowa [g] Probówka (5ml)	0,81	0,52	0,36	0,22	0,15	0,09
Ubytek masy (masa początkowa-masa końcowa)	3,48	3,69	3,82	3,92	3,95	3,98

Tabela 7. Masa początkowa i końcowa oraz spadek masy materiałów żol-żelowych.

Zauważono, że dla wszystkich serii spadek masy zależy od ilości użytego rozpuszczalnika, im mniejszy współczynnik R tym więcej materiału pozostaje w formie boczka. Przy większej powierzchni parowania następuje szybsze odparowanie, lecz ubytek masy jest porównywalny (Rys. 24).



Rys. 24. Zależność ubytku masy od powierzchni parowania, ilości zolu i współczynnika R.

6.4 Pomiar transmitancji światła

6.4.1 Materiał

Do badań transmitancji światła wytworzono materiały zol-żelowe w formie warstw. Jako podłoże dla warstw zastosowano szkiełka podstawkowe używane do mikroskopowania, na które nakładano odpowiednią ilość zolu otrzymanego według metody opisanej w rozdziale 6.1.1. Przed naniesieniem materiału zol-żelowego na podłoża odpowiednio je przygotowano. Powierzchnia szkiełka była zmywana wodą destylowaną zawierającą detergent w celu usunięcia zanieczyszczeń. Następnie szkiełko było płukane alkoholem etylowym. Na przygotowane podłoża nanoszono otrzymany hydrolizat w postaci kropli około 0,05 ml, a następnie za pomocą szklanego pręta rozprowadzano go na podłożu. Próbkę pozostawiono w temperaturze pokojowej na około 1h. Później na część próbek naniesiono jeszcze jedną warstwę zol-żelu w ten sam sposób, jak pierwszą warstwę i również odczekano 1h, po czym na jedną partię podłoży naniesiono trzecią warstwę. W ten sposób powstało 6 próbek z jedną warstwą zol-żelu, 6 próbek z dwiema warstwami i 6 próbek z trzema warstwami. Grubość jednej warstwy zol-żelowej na podłożu szklanym zmierzona na mikroskopie interferencyjnym wynosiła $1\ \mu\text{m} \pm 0,1\ \mu\text{m}$.

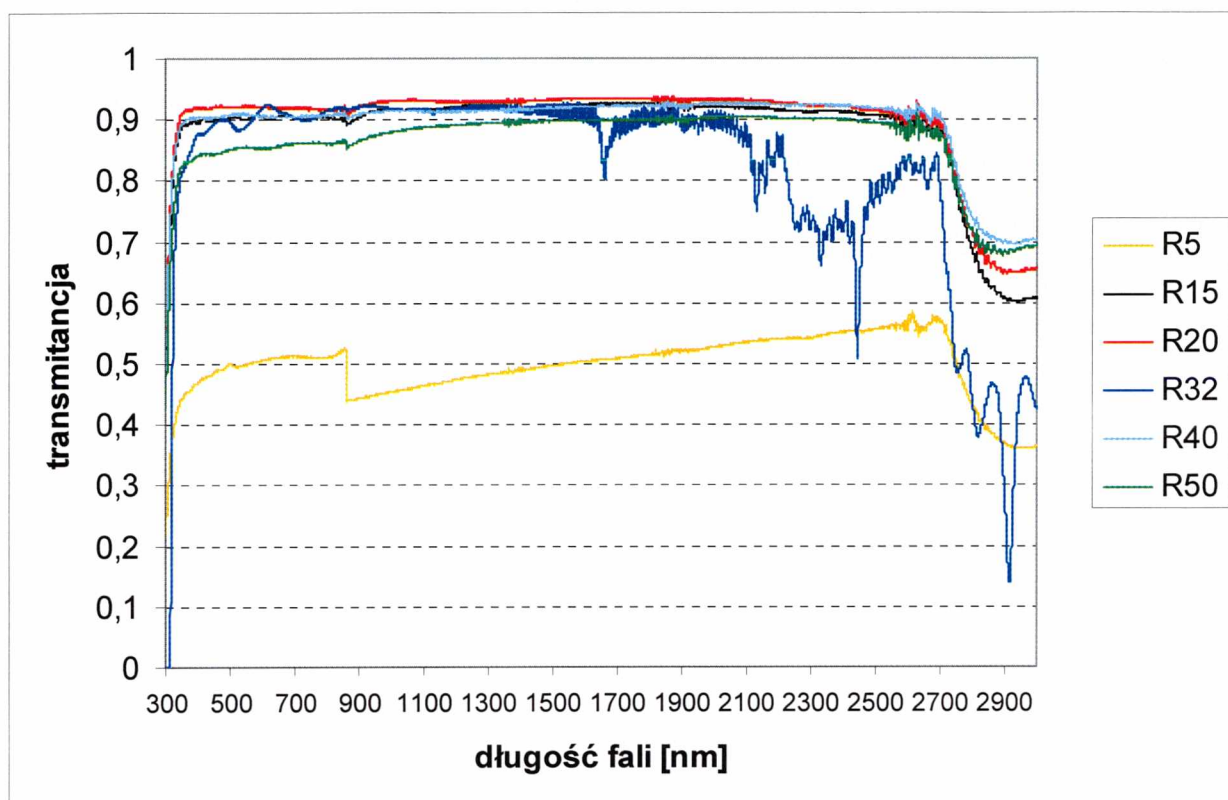
6.4.2 Metoda pomiaru

Pomiar transmitancji materiałów zol-żelowych przygotowanych w formie warstw na podłożach szklanych dokonano na spektrofotometrze Lambda 900 UV/VIS/NIR firmy Perkin Elmer w zakresie od 350 nm do 3000 nm.

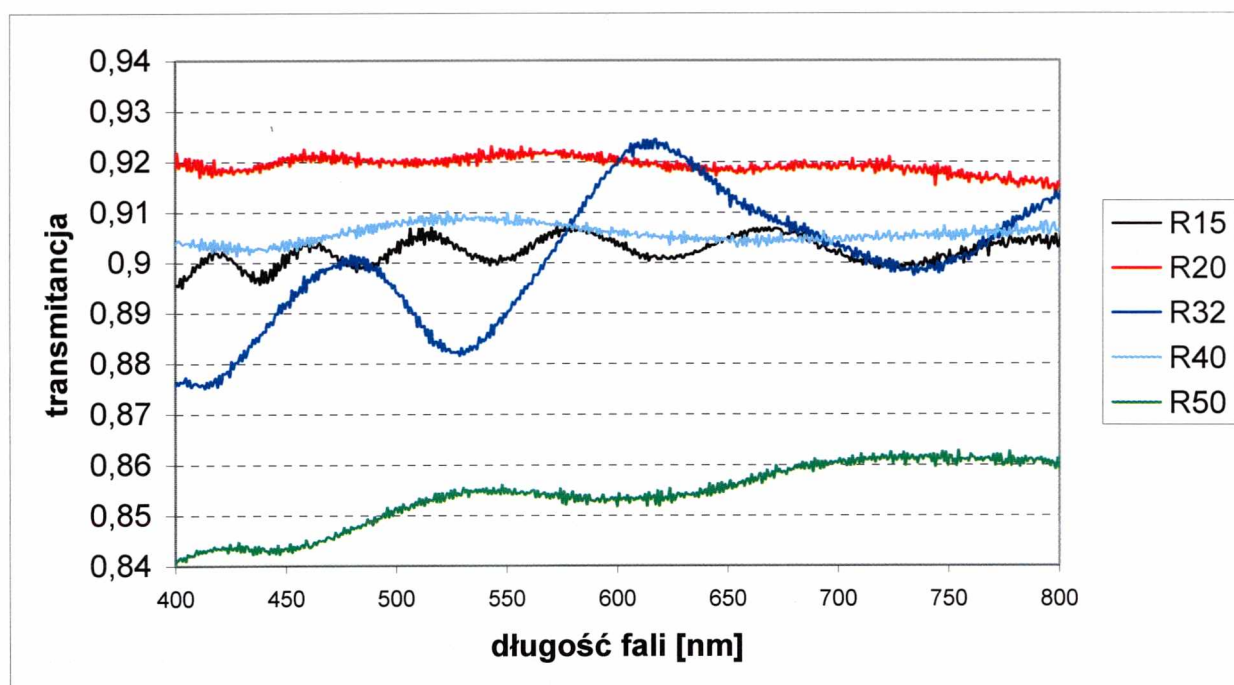
Badano wpływ współczynnika R i ilości warstw na właściwości transmisyjne materiałów zol-żelowych.

6.4.3 Wyniki

Przy jednej warstwie materiału najwyższą transmitancję wykazuje zol-żel o współczynniku $R=20$, w całym zakresie spektralnym transmitancja jest na stałym poziomie około 0,92. Najniższy poziom transmitancji ma zol-żel o współczynniku $R=5$ ok. 0,5 (Rys. 25). Przy zawężeniu wartości transmitancji widoczne są oscylacje dla wszystkich R (Rys. 26).

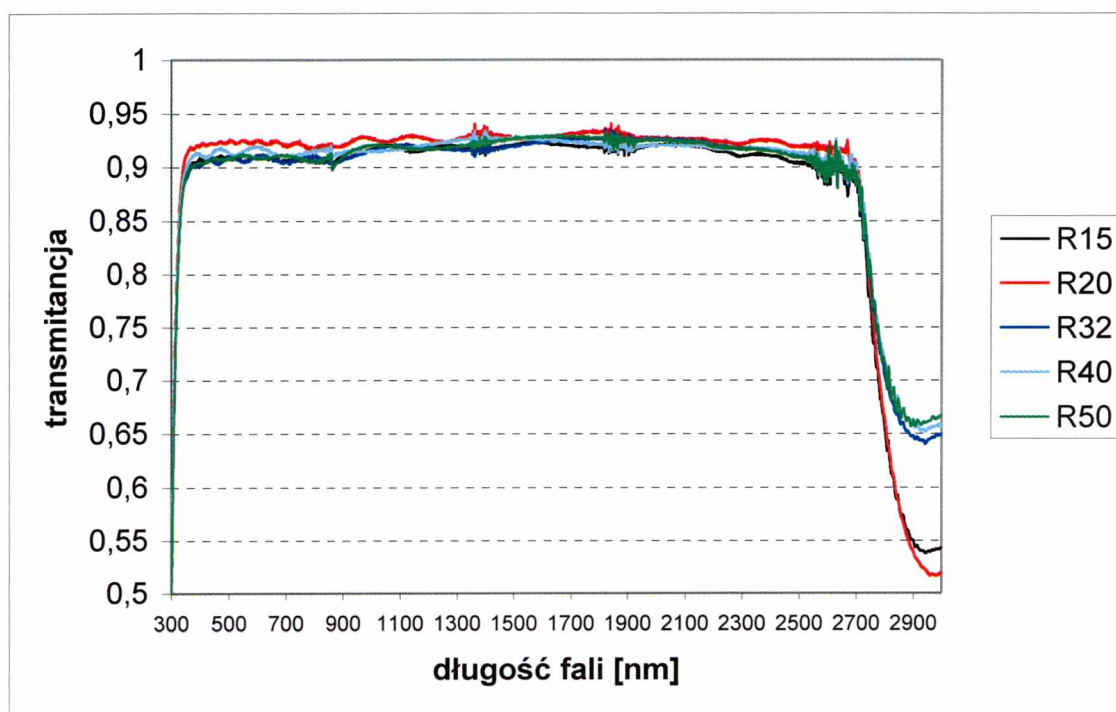


Rys. 25. Transmitancja dla różnych współczynników R . Jedna warstwa, zakres długości fali 300-2900nm.

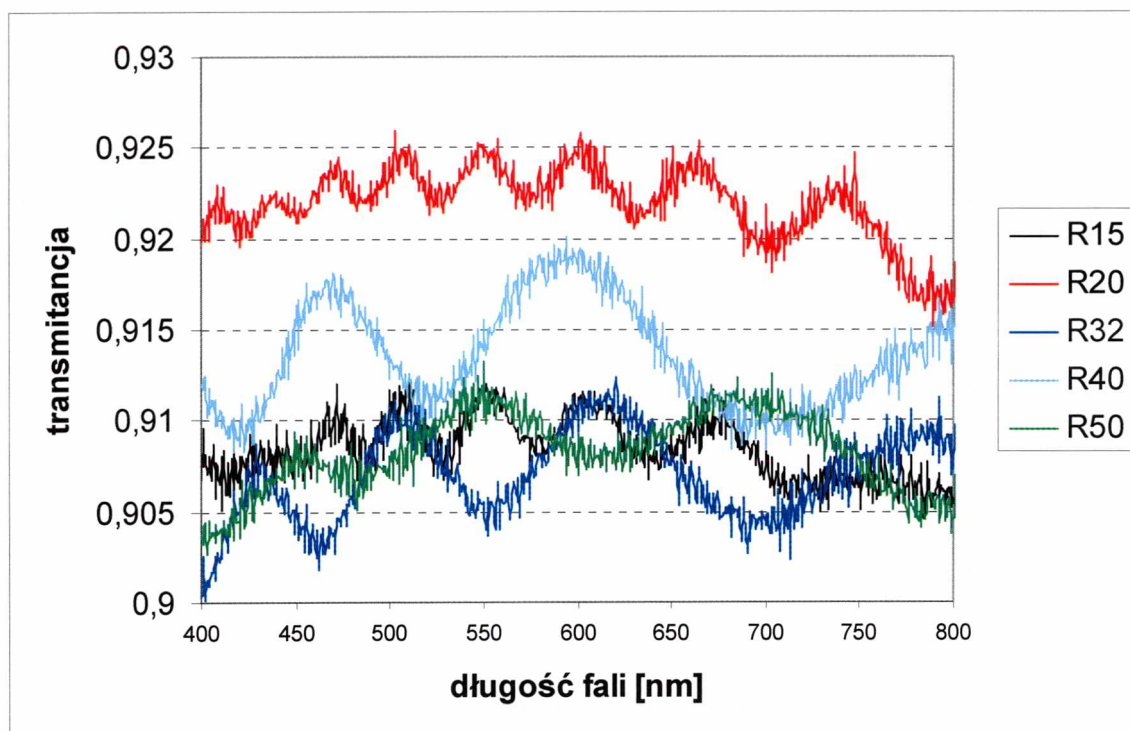


Rys. 26. Transmitancja dla różnych współczynników R . Jedna warstwa, zakres widzialny długości fali.

Rysunki (Rys. 27 i Rys. 28) przedstawiają krzywe transmitancji materiału zol-żelowego dwuwarstwowego. Dla wszystkich współczynników transmitancja jest na wysokim poziomie powyżej 0,9 w zakresie widzialnym.

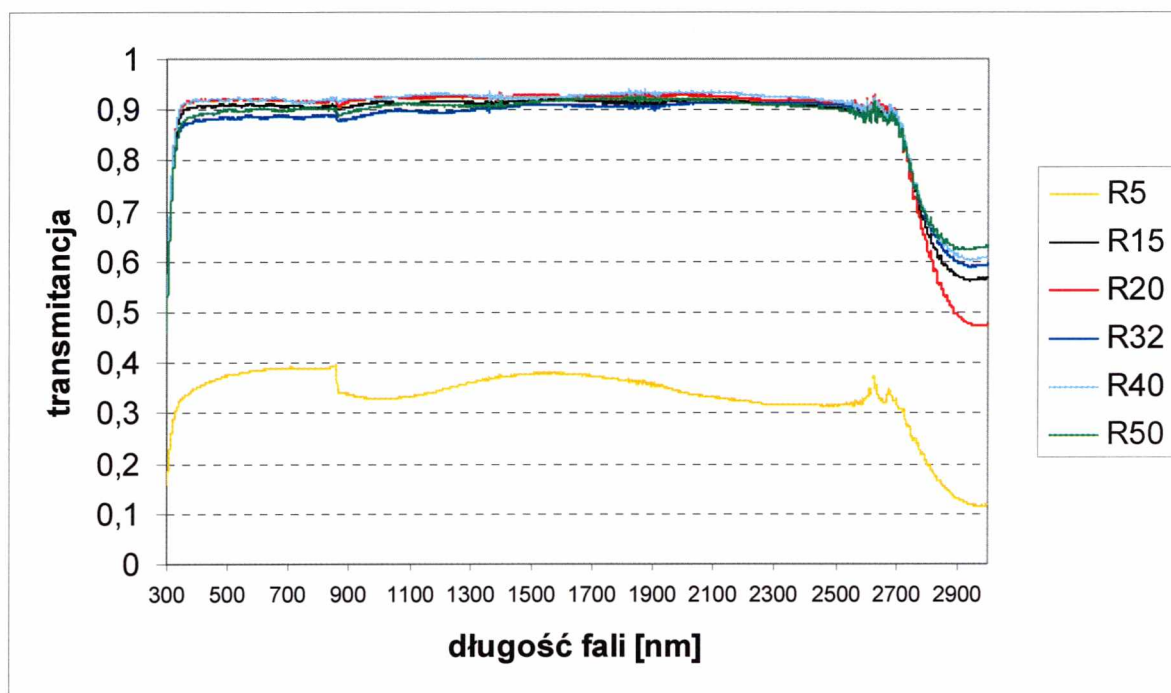


Rys. 27. Transmitancja dla różnych współczynników R . Dwie warstwy, zakres długości fali 300-2900nm.

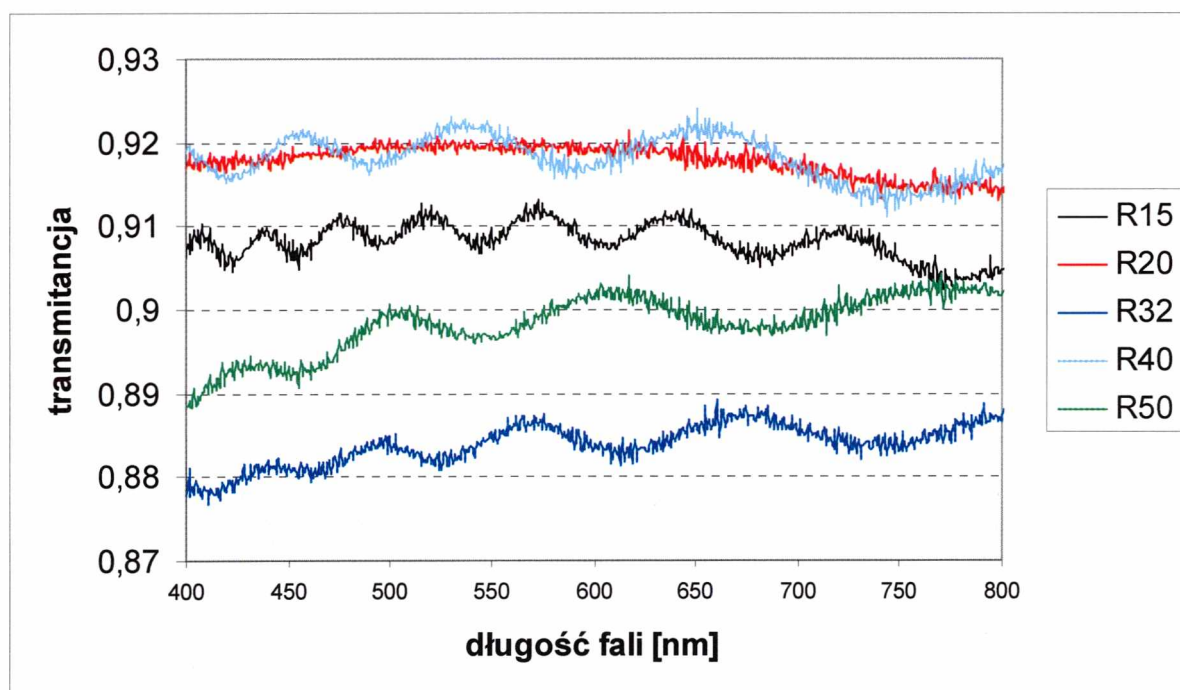


Rys. 28. Transmitancja dla różnych współczynników R . Dwie warstwy, zakres widzialny długości fali.

Krzywe na rysunkach (Rys. 29 i Rys. 30) obrazują wyniki pomiarów transmitancji dla próbek z trzema warstwami zol-żelu. Najniższa transmitancja występuje dla $R=5$ na poziomie około 0,4. Wartość transmitancji dla pozostałych materiałów jest na podobnym poziomie, najwyższa jest dla $R=20$ i $R=40$ około 0,92.

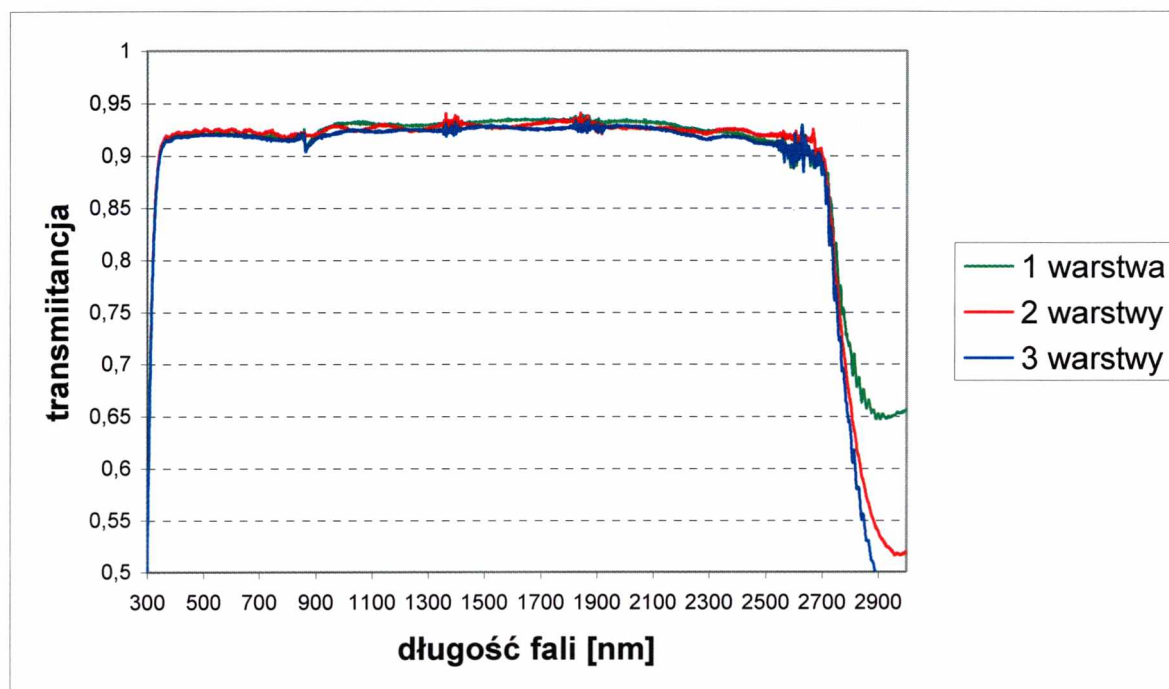


Rys. 29. Transmitancja dla różnych współczynników R . Trzy warstwy, zakres długości fali 300-2900nm



Rys. 30. Transmitancja dla różnych współczynników R . Trzy warstwy, zakres widzialny długości fali.

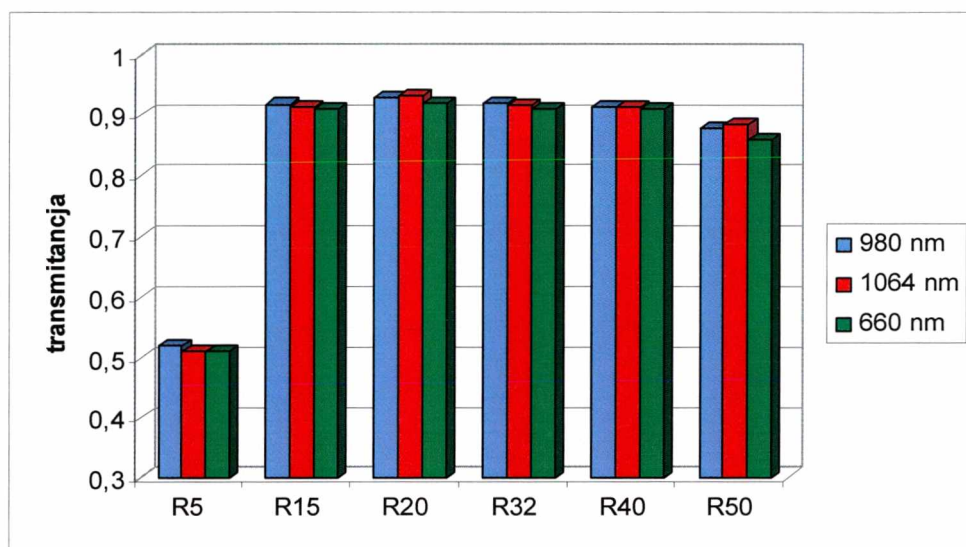
Przedstawione na rysunku (Rys. 31) krzywe transmitancji zol-żeli o współczynniku $R=20$ dowodzą, że ilość warstw ma niewielki wpływ na transmitancję.



Rys. 31. Transmitancja światła dla materiału o $R=20$, na podłożu szklanym, dla różnej ilości warstw, cały zakres długości fali.

Dla zobrazowania poziomów transmitancji dla różnych współczynników R , wykonano diagram (

Rys. 32), na którym przedstawiono wyniki pomiarów dla długości fali (980 nm, 1064 nm i 660 nm). Długości fal zostały dobrane ze względu na dalsze badania, w których były zastosowane źródła światła o takich parametrach. Nie widać znaczących różnic transmitancji dla różnych długości fal. Najwyższą transmitancję możemy zaobserwować dla materiału o współczynniku $R=20$.



Rys. 32. Wartości transmitancji dla różnych współczynników R dla długości fal 980 nm, 1064 nm i 660 nm.

6.5 Współczynnik załamania

Ważnym parametrem optycznym charakteryzującym materiały zol-żelowe jest współczynnik załamania światła. Wartość współczynnika zależy od porowatości materiału, a także od różnych domieszek np. dodatku dwutlenku tytanu [¹¹⁴]. Współczynnik załamania jest zależny od składu substratów, m. in. od współczynnika R oraz pH reakcji hydrolizy [¹¹⁵].

6.5.1 Materiał - zol

Do pomiaru współczynnika załamania wykorzystano zole wykonane według opisu z rozdziału 6.1.1. Zole przelano do probówek po 5 ml. Pomiary wykonywano co 24 h, pobierając z probówek po jednej kropli (10 μ l) zolu. Badania przeprowadzono do momentu zżelowania zoli.

6.5.2 Metoda pomiaru

Pomiary współczynnika załamania zoli wykonano na refraktometrze Abbego (codziennie o tej samej godzinie). Refraktometr Abbego działa na zasadzie całkowitego wewnętrznego odbicia. Składa się z dwóch pryzmatów o znanych i odpowiednio dobranych współczynnikach załamania. Pryzmaty przedzielone są wąską szczeliną, do której wprowadzana jest ba-

dana ciecz [¹¹⁶]. Kąt łamiący φ pryzmatu refraktometrycznego wynosi około 64° i obliczenie współczynnika załamania wykonuje się wg wzoru (6.5):

$$n = \sin \varphi \sqrt{n_0^2 - \sin^2 i_m} - \cos \varphi \sin i_m \quad (6.5)$$

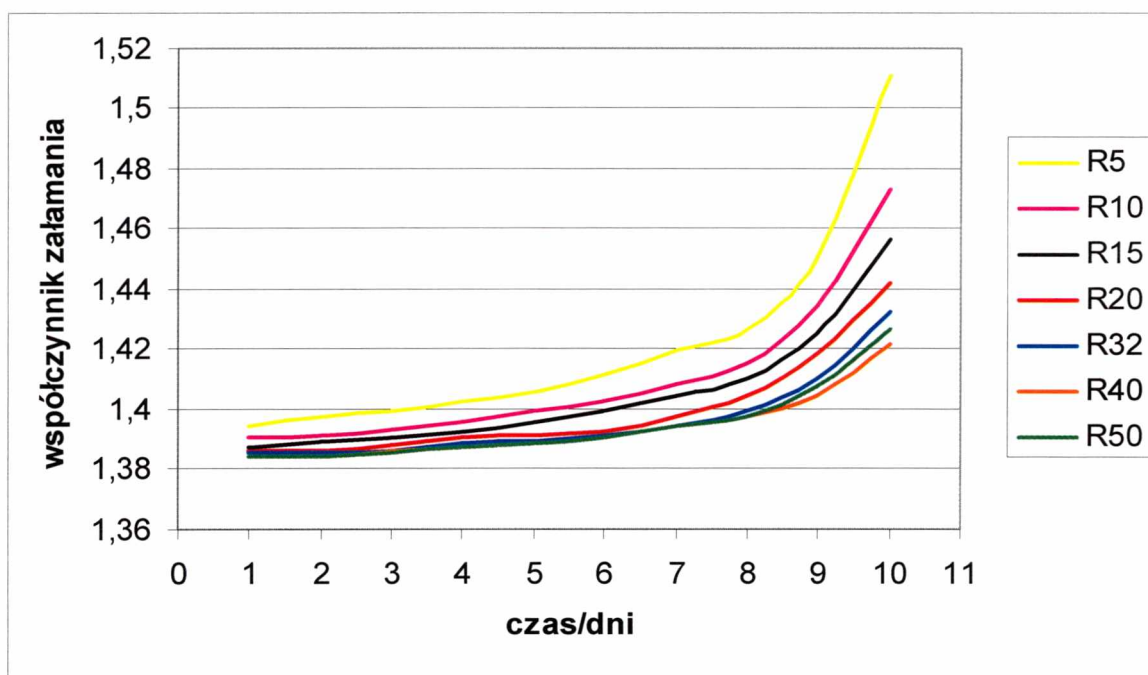
gdzie n_0 - współczynnik załamania szkła pryzmatu,

i_m - kąt pod jakim promienie światła wychodzą z pryzmatu.

Pomiary na refraktometrze przeprowadzono używając jako źródła promieniowania lampy sodowej o długości fali $\lambda = 569,3\text{nm}$.

6.5.3 Wyniki pomiarów zoli

Na wykresie (Rys. 33) przedstawiono zależność współczynnika załamania od czasu. Współczynnik załamania zmienia się w czasie, przy czym największy wzrost widoczny jest w chwili przechodzenia zolu w żel. Wyniki pomiarów zamieszczone są w Załączniku nr 5.



Rys. 33. Zależność współczynnika załamania zoli od czasu dla różnych współczynników R .

6.5.4 Materiał – warstwy zol-żelowe

Na podstawie pomiarów transmitancji jednej warstwy materiału zol-żelowego naniesionej na podłoże szklane wykonano obliczenia współczynnika załamania. Współczynnik załamania obliczono również na podstawie pomiarów odbiciowych [¹¹⁹].

6.5.5 Metoda spektrofotometryczna

Inną metodą wyznaczenia współczynnika załamania jest wykorzystanie metod spektrofotometrycznych. Pomiar transmitancji umożliwia obliczenie współczynnika załamania warstwy materiału nałożonej na podłoże szklane o znanym współczynniku załamania [117]. Jeżeli grubość optyczna warstwy jest większa od $\lambda/4$, zarówno wartość przepuszczalności T , jak i odbicia R_o osiągają swoje ekstremalne wartości dla określonej długości fali. Dla tych ekstremalnych wartości można określić współczynnik załamania badanej warstwy n_1 . Współczynnik załamania warstwy można obliczyć na podstawie wzoru [118]:

$$n_1 = \left[\frac{n_0 \cdot n_2 (1 + \sqrt{R_o})}{1 - \sqrt{R_o}} \right]^{1/2} \quad (6.6)$$

gdzie: n_0 – współczynnik załamania powietrza (1,0003)

n_2 - współczynnik załamania podłoża (szkło – 1,515)

Jeżeli założymy, że

$$T = 1 - R_o \quad (6.7)$$

to otrzymamy:

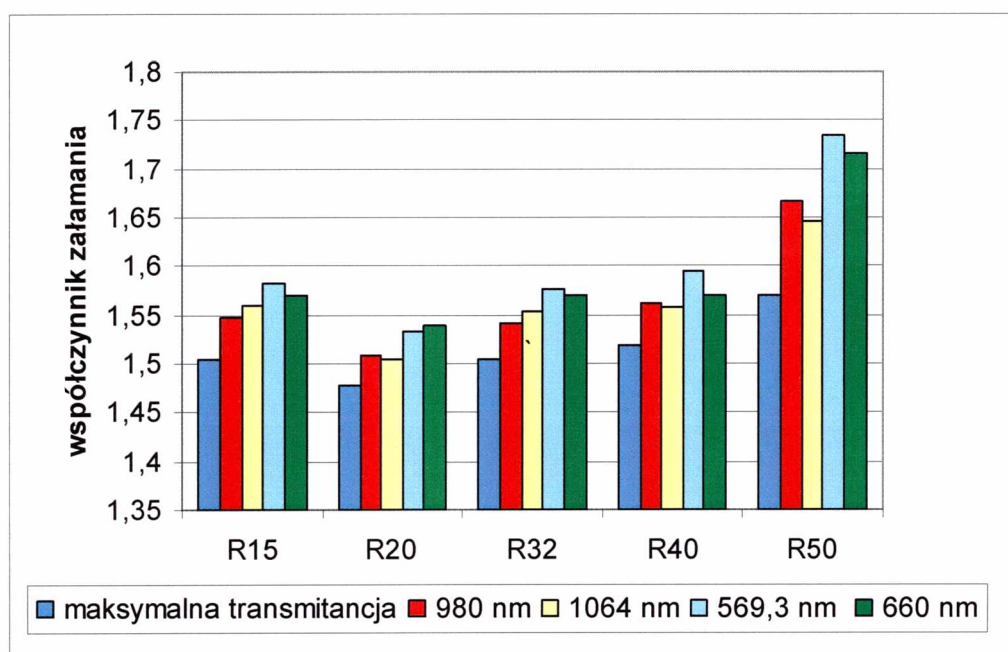
$$n_1 = \left[\frac{n_0 \cdot n_2 (1 + \sqrt{1 - T})}{1 - \sqrt{1 - T}} \right]^{1/2} \quad (6.8)$$

6.5.6 Wyniki

Tabela 8 przedstawia wyniki obliczeń współczynnika załamania na podstawie pomiarów transmitancji wybranych materiałów zol-żelowych. Dokładność metody zależy od dokładności zlokalizowania ekstremów transmitancji oraz od dokładności pomiarów spektrometrycznych. W tabeli umieszczono również wyniki pomiarów współczynnika załamania dla transmitancji przy określonej długości fali. Wartości długości fal przyjęto dla parametrów źródeł światła wykorzystanych w dalszych badaniach (980 nm, 1064 nm, 660 nm), jak również dla długości fali linii sodu (569,3 nm). Z pomiarów możemy stwierdzić, że najniższą wartość współczynnika załamania ma materiał o współczynniku $R=20$ (Rys. 34), który posiadał najwyższą transmitancję.

Współczynnik załamania / R	R15	R20	R32	R40	R50
Długość fali [nm]	$\lambda=526$	$\lambda=483$	$\lambda=623$	$\lambda=548$	$\lambda=751$
w maksimum transmitancji	1,5047	1,4781	1,5047	1,5183	1,5693
569,3 nm	1,5814	1,5338	1,5762	1,5954	1,7345
980 nm	1,5465	1,5082	1,5412	1,5615	1,6663
1064 nm	1,5594	1,5042	1,5534	1,5587	1,6436

Tabela 8. Wartości współczynnika załamania obliczone na podstawie pomiarów transmitancji.



Rys. 34. Współczynnik załamania zol-żelu dla różnych współczynników R (jedna warstwa).

6.5.7 Metoda odbiciowa

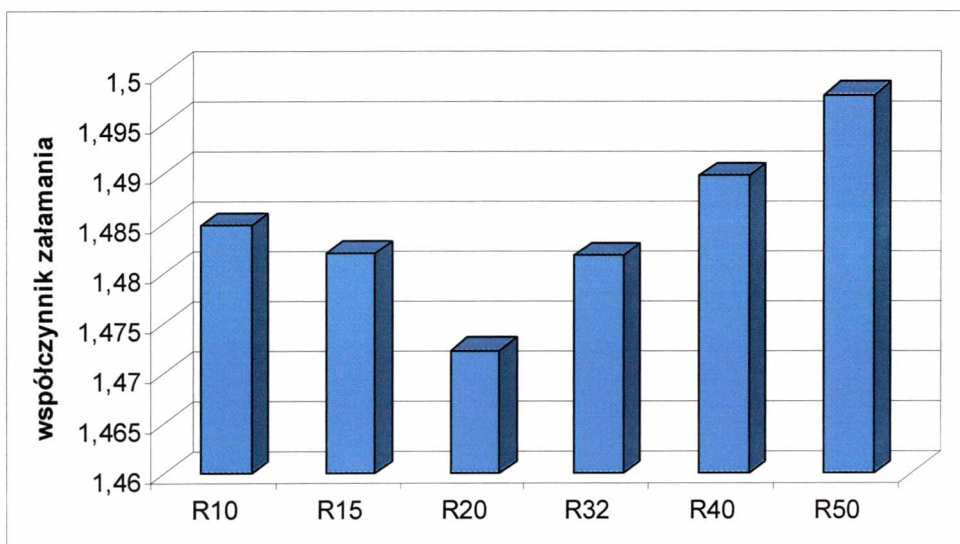
Współczynnik załamania zmierzono również dzięki uprzejmości firmy FILMETRICS, która produkuje oprzyrządowanie do pomiaru grubości warstw i współczynników załamania. Wyznaczenie tych parametrów optycznych odbywa się na podstawie pomiarów spektrofotometrycznych odbicia światła. Obliczenia bazują na zależnościach (6.9) i biorą pod uwagę inne dopasowujące parametry [119]:

$$R = \left| \frac{n-1}{n+1} \right|^2 \text{ i } n(\lambda) = A + \frac{B}{\lambda^2} + \frac{C}{\lambda^4}; \quad k(\lambda) = 0 \quad (6.9)$$

gdzie: k – współczynnik absorpcji
A, B, C – parametry dopasowujące.

6.5.8 Wyniki

Na wykresie (Rys. 35) przedstawiono średnie wartości współczynnika załamania w zależności od R.



Rys. 35. Współczynnik załamania materiałów zol-żelowych o różnym współczynniku R (jedna warstwa).

Można zauważyć, że najniższy współczynnik załamania ma materiał o $R=20$. Porównując pomiary współczynnika załamania warstw zol-żelowych można zauważyć taką samą zależność od współczynnika R. Najniższe wartości współczynnika załamania wykazuje materiał o współczynniku $R=20$, natomiast najwyższy współczynnik załamania zaobserwowano dla materiału $R=50$.

6.6 Pomiar porowatości materiałów zol-żelowych

Ważnym parametrem opisującym materiały zol-żelowe jest ich porowatość. Porowatość materiału definiuje się jako stosunek objętości porów do całkowitej objętości materiału. Jeżeli porowatość odnosi się do wszystkich porów w materiale, to jest to porowatość bezwzględna, natomiast, jeżeli bierzemy pod uwagę tylko pory otwarte, czyli takie, które mają kontakt z otoczeniem, mamy do czynienia z porowatością względną [120].

Rozmiar i liczba porów w materiałach zol-żelowych można kontrolować poprzez dobór warunków reakcji takich, jak np. pH, temperatura, współczynnik R [121]. Szybkość zachodzenia reakcji ma wpływ na kształt struktur polimerowych. Katalizator kwasowy przyspiesza reakcję hydrolizy, natomiast katalizator zasadowy sprzyja reakcji polikondensacji [122]. Przy zastosowaniu katalizatora zasadowego, czyli powolna hydroliza i szybka kondensacja powstają polimery o dużych, rozbudowanych i rozgałęzionych cząsteczkach, natomiast zastosowanie katalizatora kwasowego powoduje powstanie polimerów liniowych. Powstanie różnego rodzaju struktur ma wpływ na ich całkowitą porowatość, jak i rozmiar porów [123].

Ze względu na rozmiary porów materiały porowate możemy podzielić na trzy grupy:

- materiały mikroporowate, w których średnica porów jest mniejsza od 2 nm,
- materiały mezoporowate, w których średnica porów mieści się w granicach od 2 nm do 50 nm
- materiały makroporowate o największych porach, których średnica jest większa od 50 nm [124].

Zol-żełe krzemionkowe są materiałami porowatymi i posiadają w swojej strukturze różne rozmiary porów, od mikro do makroporów.

6.6.1 Materiał

Badania porowatości zol-żeli wykonano na materiale w postaci bloczków. Zol przygotowany według metody opisanej w rozdziale 6.1.1, umieszczono w probówkach (10ml). Otrzymano mokry żel, który następnie poddano sezonowaniu w temperaturze pokojowej przez 30 dni. Powstałe bloczki rozdrobniono i dla wszystkich współczynników R odważono taką samą ilość materiału (0,15 g).

6.6.2 Metoda

Badania struktury materiałów zol-żelowych wykonano za pomocą porozymetrii rtęciowej. Metoda ta opiera się na penetracji porów przez rtęć. Wraz ze wzrastającym ciśnieniem rtęci, dostaje się ona do coraz węższych przestrzeni. Metodą tą można określić wielkość porów, ich rozkład, powierzchnię właściwą i całkowitą powierzchnię. Objętość i rozmiar porów liczona jest na podstawie objętości rtęci, która została wprowadzona do ich wnętrza. Gdy cylindryczna pora o promieniu wewnętrznym r zostaje zanurzona w rtęci, ciśnienie rtęci P zоста-

je zrównoważone poprzez napięcie powierzchniowe σ . Zależność pomiędzy ciśnieniem a napięciem powierzchniowym można przedstawić wzorem:

$$P r = -2 \sigma \cos \theta \quad (6.10)$$

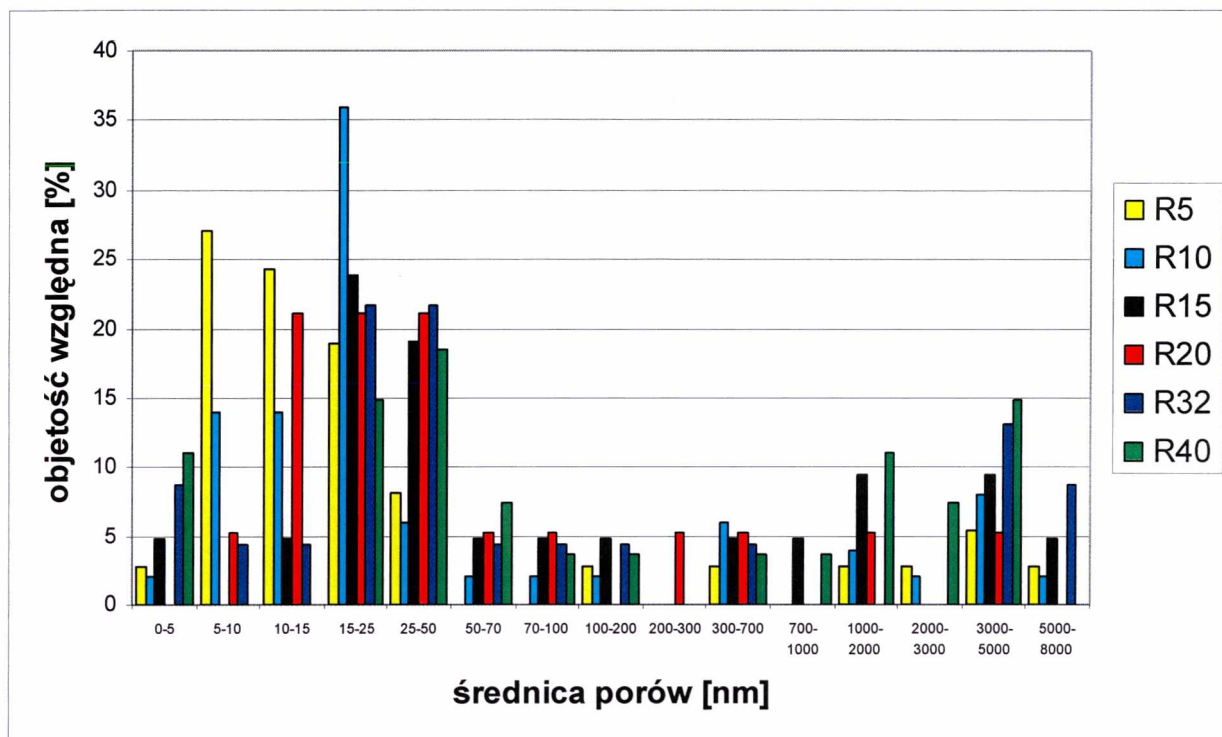
gdzie θ jest kątem zwilżania między rtęcią i materiałem [120].

6.6.3 Wyniki

Badania porowatości przeprowadzono dla materiałów zol-żelowych o różnych współczynnikach R. Tabela 9 przedstawia względny rozkład wielkości porów w materiale. Najwięcej we wszystkich zol-żelach jest mezoporów, których średnice wynoszą od 5 nm do 50 nm. Zol-żel o współczynniku R=5 posiada więcej małych porów, natomiast niewiele o dużych średnicach. Inaczej jest w przypadku materiału o współczynniku R=50, gdzie można zauważyć także bardzo duże pory od 3000 nm do 5000 nm. Rozkład wielkości porów w materiałach zol-żelowych przedstawia wykres (Rys. 36).

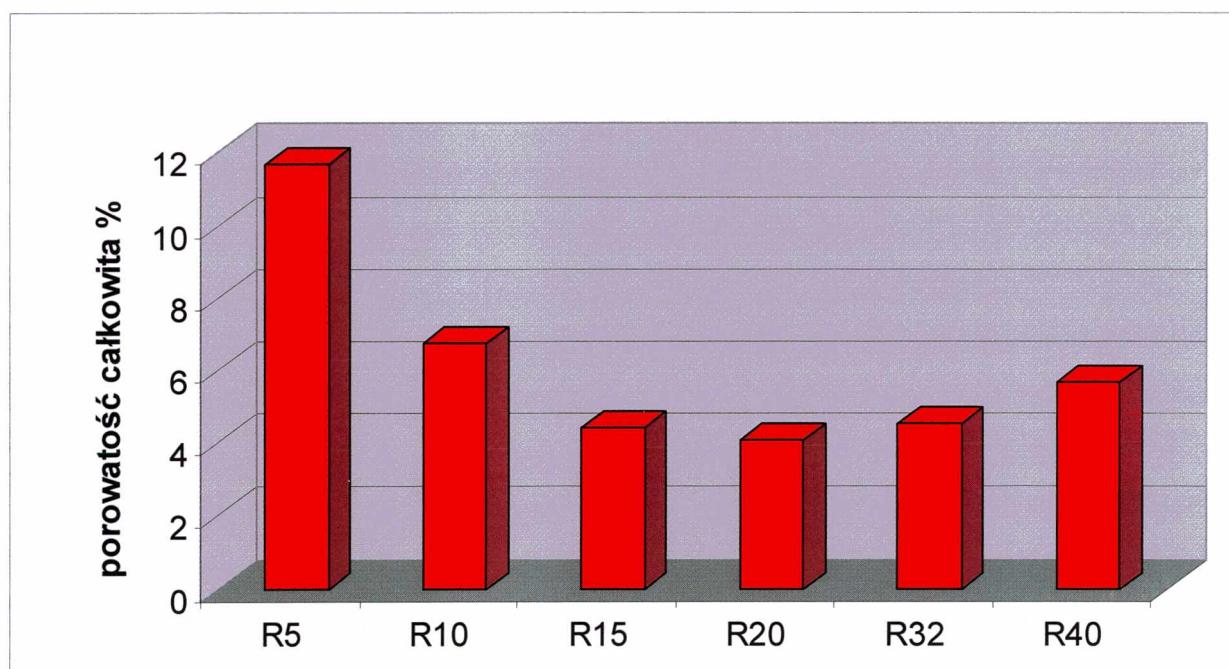
Rozmiar porów [nm]	R5	R10	R15	R20	R32	R50
0-5	2,7	2	4,76	0	8,7	11,11
5-10	27,03	14	0	5,26	4,35	0
10-15	24,32	14	4,76	21,05	4,35	0
15-25	18,92	36	23,81	21,05	21,74	14,81
25-50	8,11	6	19,05	21,05	21,74	18,52
50-70	0	2	4,76	5,26	4,35	7,41
70-100	0	2	4,76	5,26	4,35	3,7
100-200	2,7	2	4,76	0	4,35	3,7
200-300	0	0	0	5,26	0	0
300-700	2,7	6	4,76	5,26	4,35	3,7
700-1000	0	0	4,76	0	0	3,7
1000-2000	2,7	4	9,52	5,26	0	11,11
2000-3000	2,7	2	0	0	0	7,41
3000-5000	5,41	8	9,52	5,26	13,04	14,81
5000-8000	2,7	2	4,76	0	8,7	0

Tabela 9. Procentowa zawartość porów o różnych rozmiarach w materiałach zol-żelowych.



Rys. 36. Rozkład wielkości porów w materiałach zol-żelowych.

Na podstawie przeprowadzonych badań wyznaczono również całkowitą porowatość materiałów, co zobrazowano na wykresie (Rys. 37).



Rys. 37. Porowatość materiałów zol-żelowych dla różnych współczynników R.

Najbardziej porowatym materiałem jest zol-żel o współczynniku $R=5$, natomiast najmniejszą porowatość zaobserwowano dla materiału $R=20$.

6.7 Podsumowanie

Przeprowadzone badania pokazały, że właściwości fizyczne materiałów zol-żelowych zależą od współczynnika R . Pozwoliły wybrać zol-żel, który posiada najlepsze parametry do zastosowania go na pokrycie światłowodów.

Wyniki pomiarów lepkości zoli dowodzą, że lepkość materiału maleje wraz ze wzrostem ilości rozpuszczalnika i przyjmuje wartości od $1,94 \pm 0,03 \text{ [Ns/m}^2 \cdot 10^{-3}]$ dla $R=5$ do $1,66 \pm 0,02 \text{ [Ns/m}^2 \cdot 10^{-3}]$ dla $R=50$.

Taki sam trend spadkowy zaobserwowano przy pomiarach napięcia powierzchniowego. Wartość napięcia powierzchniowego maleje wraz ze wzrostem współczynnika R . Uzyskano wartości w przedziale od $0,175 \pm 0,013 \text{ [N/m]}$ ($R=5$) do $0,106 \pm 0,014 \text{ [N/m]}$ ($R=50$).

Prędkości żelowania wykazują zależność czasu żelowania od powierzchni parowania. Największy spadek masy dla różnych powierzchni parowania i różnej masy początkowej zaobserwowano dla materiału o największej zawartości alkoholu (rozpuszczalnika), czyli o współczynniku $R=50$. Zaobserwowano różne czasy przejścia zolu w żel dla różnych współczynników R , najszybciej przemiana ta nastąpiła dla materiału $R=5$.

Wyniki pomiarów transmitancji światła dowodzą, że materiały zol-żelowe cechują się wysoką przepuszczalnością optyczną. Zaobserwowano wpływ rodzaju materiału (współczynnika R) na poziom transmitancji. Najwyższe wartości uzyskano dla materiału o współczynniku $R=20$, zarówno dla jedno-, dwu-, jak i trójwarstwowego materiału. Natomiast najniższą transmitancję posiada zol-żel o współczynniku $R=5$.

Pomiar współczynnika załamania pokazał, że jego wartość zmienia się wraz ze zmianą współczynnika R . Wykazano, że współczynnik załamania rośnie w czasie wraz z przemianą zolu w żel. Najwyższe wartości uzyskano dla materiału o współczynniku $R=5$, najniższe dla $R=40$. Materiał zol-żelowy o współczynniku $R=20$ posiada najniższy współczynnik załamania, natomiast najwyższą wartość uzyskano dla materiału $R=50$. Porównując pomiary wykonane z krzywych transmitancji z wynikami wyznaczonymi za pomocą odbicia można zauważyć takie same zależności od współczynnika R .

Na podstawie badań porowatości wyznaczono procentową zawartość porów o różnych rozmiarach w materiałach zol-żelowych, oraz zmierzono całkowitą porowatość. Zaobserwowano, że wszystkie materiały posiadają najwięcej porów o średnicy w granicach od 5 nm do

50 nm co wskazywałoby na to, że są to materiały mezoporowate. Najniższą porowatość posiada materiał o współczynniku $R=20$ (4.04 %), najwyższą wartość zanotowano dla $R=5$ (11,69 %).

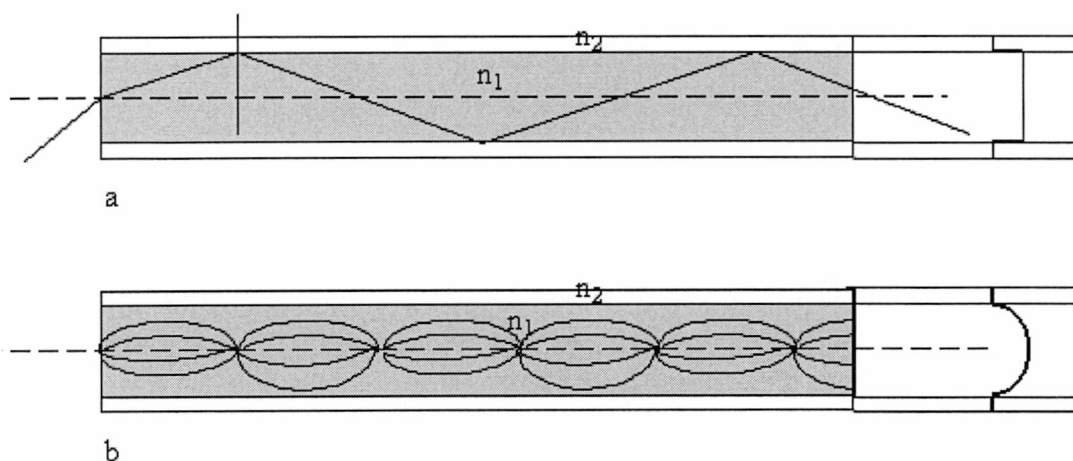
Analizując powyższe wyniki badań można zauważyć, że zol-żel o współczynniku $R=20$ posiada najwyższą transmitancję, najniższy współczynnik załamania i najmniejszą porowatość. Niektóre wyniki badań zaprezentowano w pracy przyjętej do druku [109].

7 Aplikatory zol-żelowe

7.1 Włókna światłowodowe

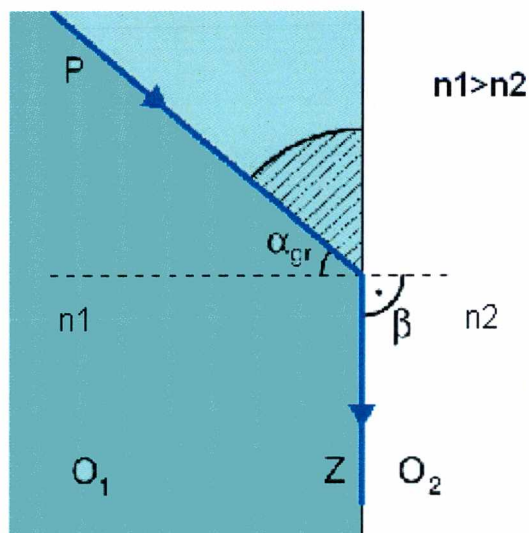
Włókna światłowodowe znajdują od wielu lat zastosowanie w telekomunikacji. Rozwój współczesnej technologii światłowodowej rozpoczął się w latach 50-tych, kiedy to prof. H. Hopkins i jego student N. Kapany zastosowali włókna światłowodowe do transmisji obrazów [125]. Rok 1954 można więc uznać za początek współczesnej endoskopii. Obecnie włókna optyczne znajdują rozliczne zastosowania m.in. w endoskopii, transmisji wysokich energii promieniowania laserowego (chirurgia, obróbka materiałów), transmisji sygnałów (telekomunikacja, czujniki światłowodowe).

Światłowody zbudowane są ze szkła lub z tworzywa sztucznego. Każdy światłowód posiada rdzeń o współczynniku załamania większym niż otaczający go płaszcz. Dodatkowo włókna światłowodowe wyposażone są w zewnętrzne osłonki zabezpieczające przed zniszczeniem. Istnieją dwa podstawowe typy włókien światłowodowych: wielomodowe i jednomodowe. Współczynnik załamania rdzenia może być stały na przekroju rdzenia; wyróżniamy wtedy światłowody jedno- lub wielomodowe skokowe (step-index). Współczynnik załamania może się zmieniać na przekroju rdzenia, przyjmując wartość maksymalną na osi i minimalną na granicy płaszcza i rdzenia. Mamy wtedy do czynienia ze światłowodem wielomodowym gradientowym (graded index) (Rys. 38). Istnieją również światłowody specjalne np. zachowujące polaryzację światłowody foniczne, które znajdują zastosowanie w różnego rodzaju pomiarach [126,127].



Rys. 38. Profil refrakcyjny światłowodu wielomodowego *a* - skokowego, *b* - gradientowego.

W światłowodach skokowych światło rozchodzi się na zasadzie całkowitego wewnętrznego odbicia. Zjawisko to występuje na granicy ośrodków O_1/O_2 o różnych współczynnikach załamania i polega na tym, że światło padające na granicę od strony ośrodka o wyższym współczynniku załamaniu O_1 pod kątem większym niż *kąt graniczny* α_{gr} ulega całkowitemu wewnętrznemu odbiciu (Rys. 39).



Rys. 39. Zjawisko całkowitego wewnętrznego odbicia, P - promień padający pod kątem α_{gr} , Z - promień załamany pod kątem $\beta=90^\circ$ (na podstawie [128]).

Ważnym parametrem charakterystyki światłowodu jest tzw. kąt dozwolony, czyli kąt akceptacji. Jest to taki kąt przestrzenny, w którym promienie padające na czoło światłowodu znajdującego się w ośrodku o współczynniku załamania n_0 są transmitowane w rdzeniu, odbijając się na granicy rdzenia i płaszczu pod kątem mniejszym od kąta granicznego. Kąt akceptacji można wyznaczyć ze wzoru:

$$\alpha_a = \arcsin[(n_1^2 - n_2^2)^{1/2}] / n_0 \quad (7.1)$$

gdzie: n_1 – współczynnik załamania rdzenia, n_2 – współczynnik załamania płaszczu, n_0 – współczynnik załamania ośrodka.

Znając kąt akceptacji, można wyznaczyć aperturę numeryczną N_a światłowodu:

$$N_a = n_0 \cdot \sin \alpha_a \quad (7.2)$$

Energia fali optycznej w światłowodzie transmituje się w postaci modów. Mod jest to monochromatyczna fala rozchodząca się wzdłuż falowodu z charakterystyczną dla siebie prędkością fazową. Całkowita liczba modów transmitowanych w światłowodzie może być obliczona ze wzoru:

$$N = V^2/2, \quad (7.3)$$

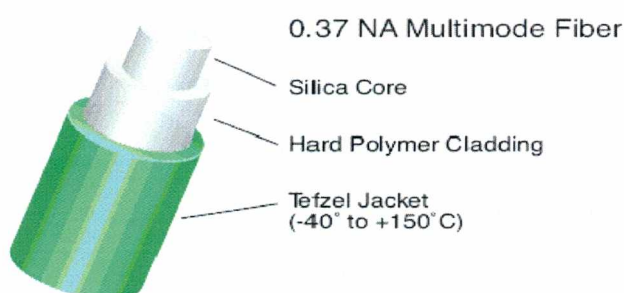
przy czym V określone jest następującym wyrażeniem:

$$V = 2\pi \frac{d}{\lambda} \sqrt{n_1^2 - n_2^2} \quad (7.4)$$

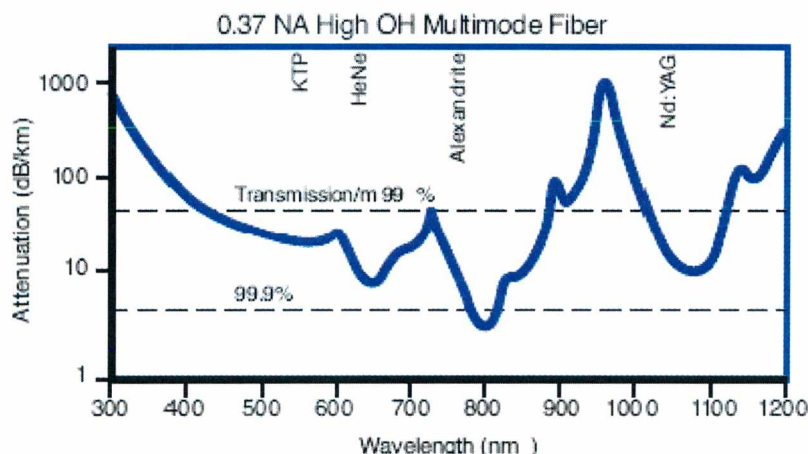
gdzie: d – promień rdzenia światłowodu, λ - długość fali, n_1 – współczynnik załamania rdzenia, n_2 – współczynnik załamania płaszczu światłowodu. Światłowod jest jednodomowy, jeżeli wartość częstotliwości znormalizowanej V jest mniejsza lub równa 2,405.

Innym parametrem opisującym włókna światłowodowe jest tłumienność. Określa ona spadek mocy prowadzonego sygnału na jednostkę długości. Podawana jest w dB/km. Tłumienie ma różne źródła: straty materiałowe, straty falowodowe (mikrozgięcia, makrozgięcia, absorpcja).

Włókna zastosowane w badaniach opisanych w pracy charakteryzują się następującymi parametrami: dużą aperturą numeryczną $N_a = 0,37 \pm 0,02$, współczynnikiem załamania rdzenia 1,4536, współczynnikiem załamania płaszczu 1,406, średnicą rdzenia $400 \pm 8 \mu\text{m}$, średnicą płaszczu $425 \pm 10 \mu\text{m}$. Schematycznie budowę tego światłowodu ilustruje Rys. 40, a na Rys. 41 pokazano tłumienność [129]. Włókna te wybrano ze względu na charakterystykę optyczną, możliwość pracy w wysokich temperaturach oraz biokompatybilność.



Rys. 40. Schemat budowy światłowodu zastosowanego w badaniach [129].



Rys. 41. Profil tłumienności światłowodu w zależności od długości fali [¹²⁹].

7.2 Wytwarzanie aplikatorów zol-żelowych

W projektowaniu aplikatora do interstycjalnej termoterapii laserowej ważne są właściwości promieniowania, jakie jest dostarczane do tkanki. Na te właściwości mają duży wpływ parametry aplikatora takie jak: średnica aplikatora i aktywna długość [⁶⁷].

W procesie projektowania aplikatora ważnym zagadnieniem jest przygotowanie włókna światłowodu i sposób połączenia światłowodu z materiałem zol-żelowym. Istotnym problemem jest usunięcie płaszczu (odpłaszczanie) włókna światłowodowego, które polega na fizycznym zdjęciu płaszczu w celu odkrycia rdzenia włókna optycznego. Usunięcie płaszczu powoduje zmianę właściwości propagacyjnych światłowodu. Na odsłonięty rdzeń można nakładać warstwy różnych materiałów zol-żelowych [¹³⁰]. Przy tworzeniu pokryć zol-żelowych utrzymanie odpowiednich warunków (temperatury i ciśnienia) pozwala kontrolować parowanie rozpuszczalnika, co prowadzi do procesu żelowania i kształtowania przezroczystego filmu [¹³¹].

7.2.1 Materiał

Aplikatory zol-żelowe wykonano na włóknach światłowodowych firmy Thorlabs TECS™ (Hard Clad Multimode Fiber). Usunięto płaszcz na odcinku światłowodu (1cm, 2cm i 3cm). Polegało to na fizycznym zdjęciu osłony, a następnie chemicznym ściągnięciu płaszczu za pomocą roztworu acetonu. Światłowód został umieszczony w acetonie na ok. 1h, a następnie za pomocą alkoholu etylowego mechanicznie oczyszczono rdzeń.

7.2.2 Wyznaczanie grubości pokryw zol-żelowych

Po usunięciu płaszcza rdzeń pokryto materiałem zol-żelowym. Do pokrywania światłowodów stosowana jest metoda „dip-coating”. Polega ona na zanurzeniu odcinka światłowodu w roztworze i wyciąganiu go z kontrolowaną prędkością w stałych warunkach temperatury i ciśnienia. W ten sposób możemy otrzymać jednorodne pokrycie o określonej grubości. Grubość warstwy zależy od prędkości wyciągania włókna oraz właściwości zolu (lepkości, gęstości i napięcia powierzchniowego). Jeżeli szybkość wyciągania jest dobrana tak, że system utrzymany jest w warunkach Newtonowskich, to grubość pokrycia może być obliczona na podstawie związku wyprowadzonego przez Landaua i Levicha [132]:

$$h = 0,94 * \frac{(\eta U)^{2/3}}{\gamma_{LV}^{1/6} (\rho g)^{1/2}} \quad (7.5)$$

gdzie: η - lepkość dynamiczna w Ns/m^2

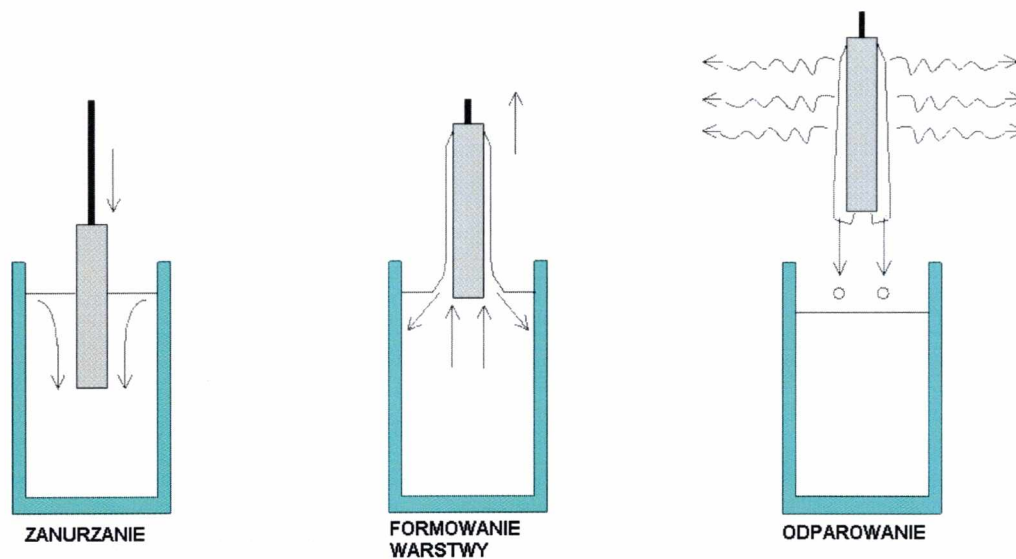
U – prędkość wypływu cieczy w m/s

ρ - gęstość zolu w kg/m^3

γ_{LV} – napięcie powierzchniowe w N/m

g – stała grawitacji w m/s^2

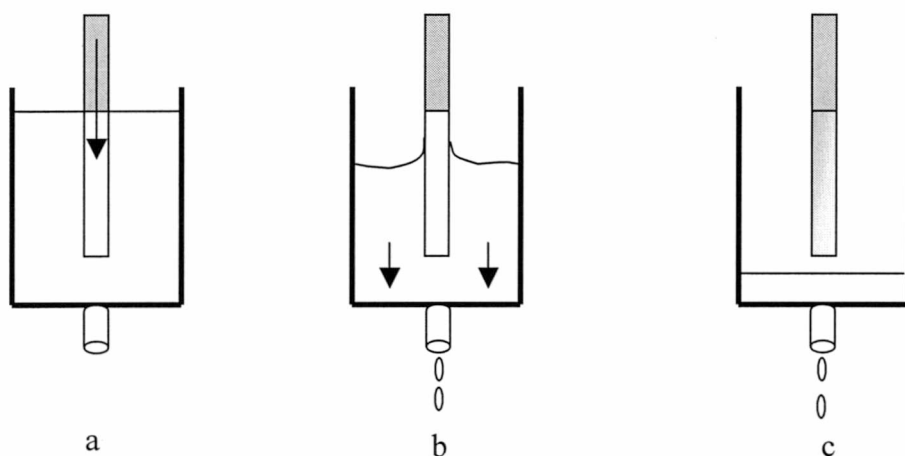
Schemat procesu dip-coating przedstawiony jest na rysunku (Rys. 42).



Rys. 42. Etapy nakładania warstw metoda dip-coating [133].

Do konstrukcji zol-żelowych aplikatorów zastosowano zmodernizowaną metodę „dip-coating”. W metodzie „odwrotny dip-coating” włókno światłowodu zostaje umieszczone w zolu. Poprzez otwór w dnie naczynia zostaje wypuszczany zol z ustaloną prędkością. Prędkość możemy kontrolować za pomocą różnych rozmiarów otworów w dnie naczynia.

Przygotowany światłowód włożono do cylindra o wymiarach (średnica $2r = 1,3$ cm i wysokość $h_n = 5$ cm), z otworem w dnie ($\phi = 0,7$ mm) wypełnionego zolem. Na rdzeniu światłowodu powstaje warstwa materiału tworząc nowy płaszcz (Rys. 43.). Grubość warstwy możemy obliczyć, stosując wzór Landaua i Levicha.



Rys. 43. Etapy nakładania filmów zol-żelowych na włókna światłowodowe metodą odwrotny „dip-coating”, (a) - zanurzanie, (b) - nakładanie, (c) - suszenie.

7.2.3 Wyniki

Kontrola składu zolu, procesów parowania rozpuszczalnika oraz prędkość wypływu pozwala na otrzymywanie pokryć światłowodowych o grubości w zakresie od $0,24 \mu\text{m}$ ($R=5$) do $0,32 \mu\text{m}$ ($R=50$). Tabela 10 zawiera wartości grubości jednej warstwy zol-żelu, naniesionej na światłowód metodą „odwrotny dip-coating”.

R	R5	R10	R15	R20	R32	R40	R50
Grubość warstwy h [μm]	0,241	0,250	0,268	0,281	0,314	0,316	0,317
	$\pm 0,001$	$\pm 0,001$	$\pm 0,002$	$\pm 0,002$	$\pm 0,001$	$\pm 0,001$	$\pm 0,001$

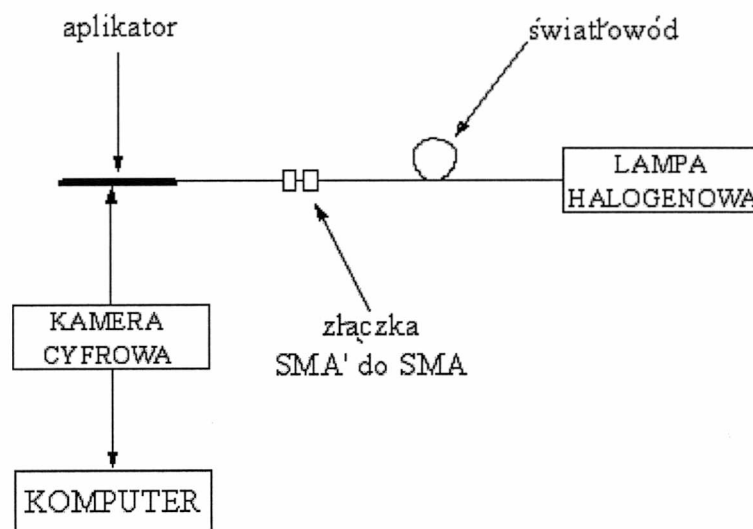
Tabela 10. Grubość warstw pokryć zol-żelowych na włóknach światłowodowych dla różnych współczynników R .

W pierwszej serii badań wykonano aplikatory o trzech różnych długościach z materiałów zol-żelowych o różnych współczynnikach R. Następnie, na podstawie oceny dystrybucji światła z aplikatorów, wybrano aplikator o najlepszych parametrach i przeprowadzono dalsze badania.

7.3 Badanie rozkładu światła na wyjściu aplikatorów

7.3.1 Badania rozkładu światła na wyjściu z aplikatorów

Celem badań była ocena dystrybucji światła na wyjściu z aplikatorów w zależności od długości aplikatora, współczynnika R i liczby nałożonych warstw. Włókna pokryto warstwami zol-żelu o różnych współczynnikach R (5, 10, 15, 20, 32, 40, 50), przy czym warstwy nakładano kolejno w odstępach czasowych wynoszących 15 minut. Wytworzono aplikatory o długości aktywnej 1cm, 2cm i 3cm. Do badań zbudowano układ, umożliwiający wykonanie zdjęć rozkładu promieniowania. Układ przedstawiony na rysunku (Rys. 44) składał się z następujących elementów: lampy halogenowej, złączki SMA - SMA (służącej do połączenia dwóch światłowodów, jednego stanowiącego część aplikatora i drugiego połączonego z lampą halogenową), badanego aplikatora, kamery cyfrowej oraz komputera.

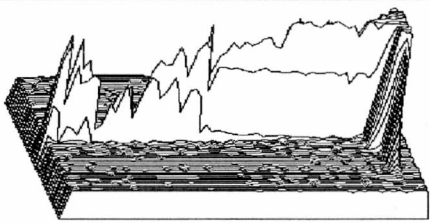
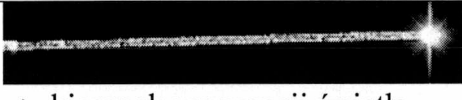
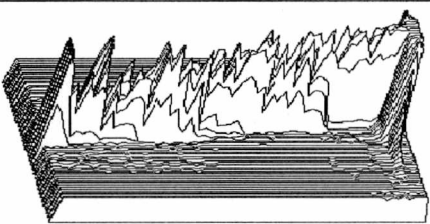
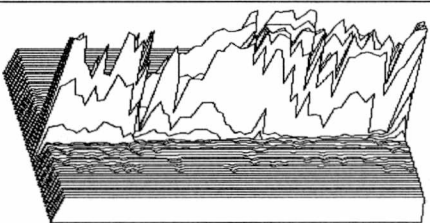
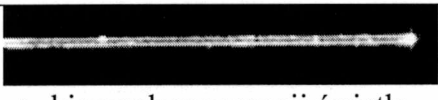
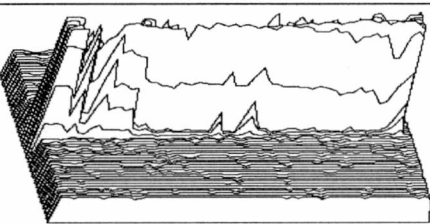
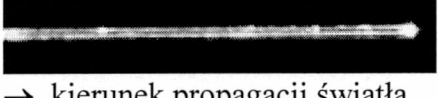
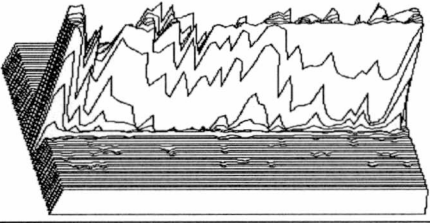
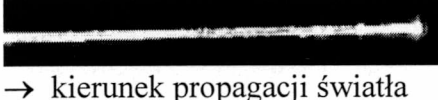
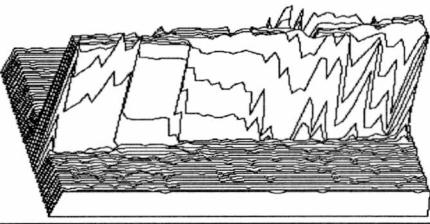
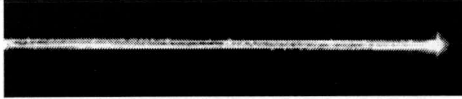
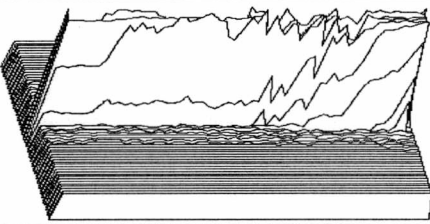


Rys. 44. Układ do pomiaru natężenia światła na wyjściu aplikatora.

Analizę zdjęć wykonano za pomocą programu „BioScan OPTIMAS”, wykorzystując funkcję programu o nazwie: „3D Luminance”.

Tabela 11 zawiera zdjęcia aplikatorów z pokryciem R=20 o długości 2cm w zależności od liczby warstw. Można zauważyć, że zwiększając liczbę warstw poprawia się rozkład

światła na wyjściu z aplikatora. Dla ośmiu warstw uzyskano równomierną dystrybucję na całej długości aplikatora.

1 warstwa	 → kierunek propagacji światła	
2 warstwy	 → kierunek propagacji światła	
3 warstwy	 → kierunek propagacji światła	
4 warstwy	 → kierunek propagacji światła	
5 warstw	 → kierunek propagacji światła	
6 warstw	 → kierunek propagacji światła	
7 warstw	 → kierunek propagacji światła	

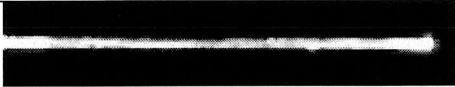
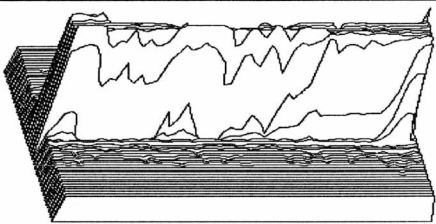
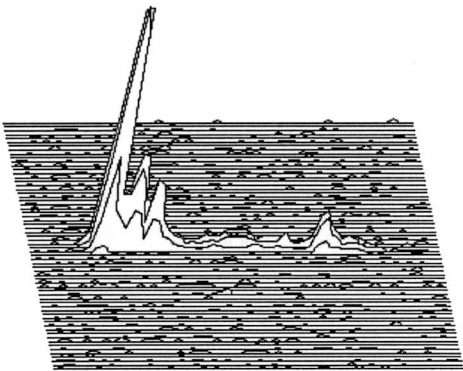
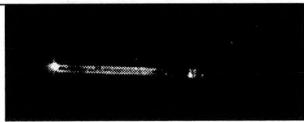
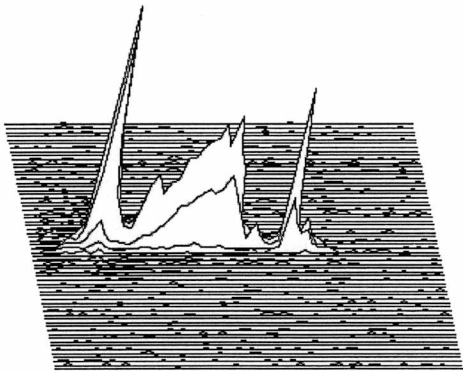
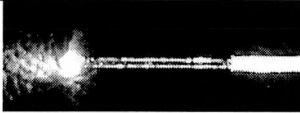
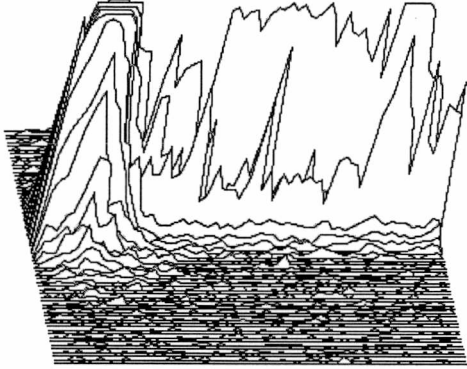
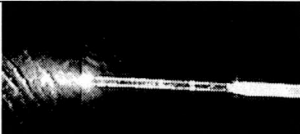
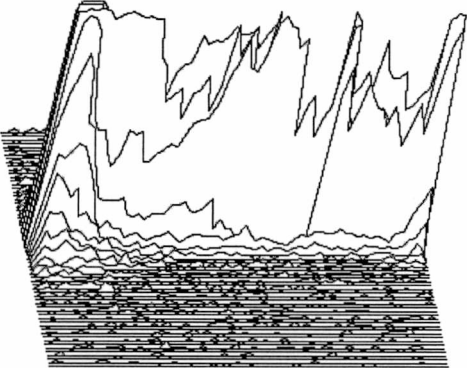
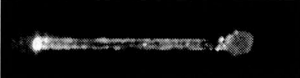
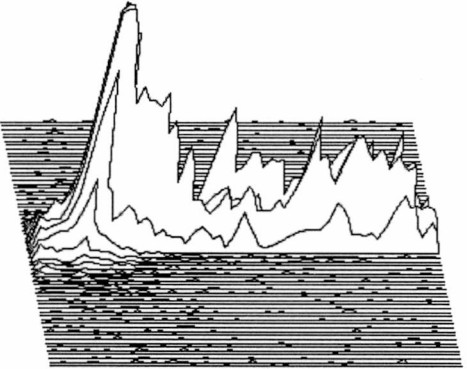
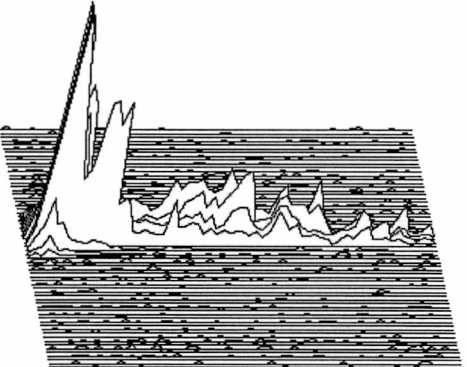
8 warstw	 → kierunek propagacji światła	
----------	--	--

Tabela 11. Zdjęcia aplikatorów o współczynniku R_{20} o długości 2cm i ich trójwymiarowa luminacja w zależności od ilości warstw materiału zol-żelowego.

Dalsze badania przeprowadzono dla aplikatorów pokrytych ośmioma warstwami materiału zol-żelowego. Tabela 12 ilustruje wyniki pomiarów aplikatorów o długości 1 cm, o różnym współczynniku R . W aplikatorach o współczynnikach $R=10, 15, 20, 32, 40$ emisja światła występuje na całej długości aplikatora. Najbardziej równomierny rozkład promieniowania mają aplikatory o $R=15$ i $R=20$. Dla pozostałych końcówka aplikatora emituje promieniowanie o natężeniu większym niż u nasady.

W przypadku aplikatorów o długości 1 cm najlepsze pokrycie stanowią materiały o współczynnikach $R=15$ i $R=20$.

Współczynnik R	Zdjęcie aplikatora ← kierunek propagacji światła	Wykres rozkładu natężenia światła wychodzącego z aplikatora
5		
10		

15		
20		
32		
40		

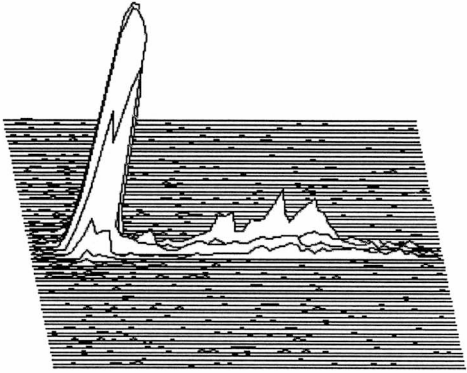
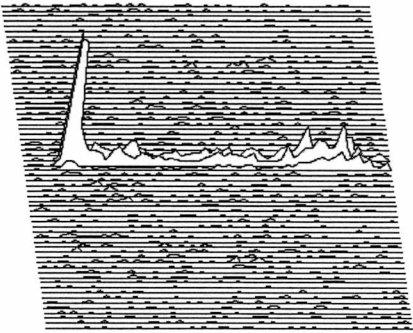
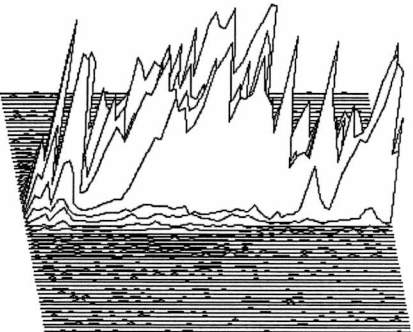
50		
----	---	--

Tabela 12. Zdjęcia aplikatorów o długości 1cm o różnych współczynnikach R i ich trójwymiarowa luminacja.

Kolejną grupę zdjęć aplikatorów zawiera Tabela 13. Są to aplikatory długości 2 cm i pokryte materiałem o współczynniku $R=5, 10, 15, 20, 32, 40, 50$. Z tej grupy aplikatorów najbardziej wyróżnia się aplikator o współczynniku $R=20$. Rozkład promieniowania światła jest najbardziej jednorodny. Światłowody pokryte materiałem o współczynniku $R=20$ mogą być zastosowane do interstycjalnej koagulacji, gdzie wymagany jest odpowiedni profil wiązki laserowej.

Współczynnik R	Zdjęcie aplikatora ← kierunek propagacji światła	Wykres rozkładu natężenia światła wychodzącego z aplikatora
5		
10		

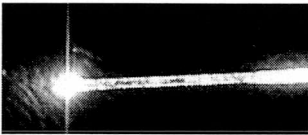
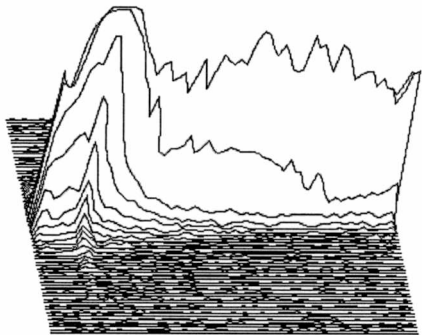
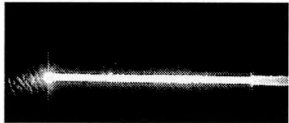
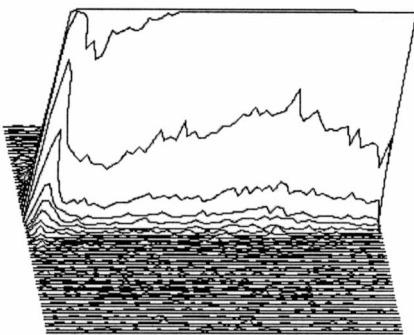
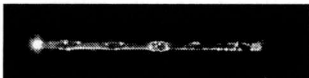
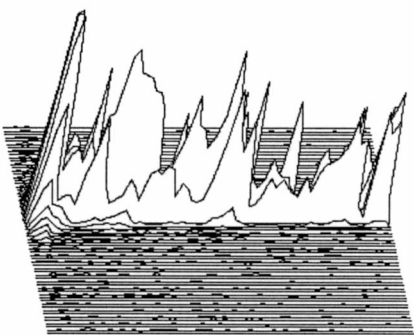
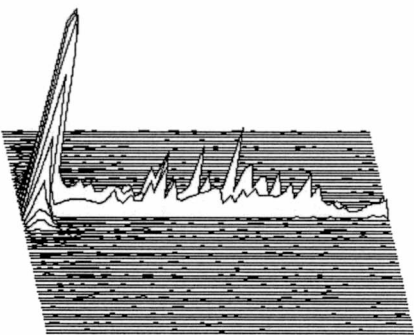
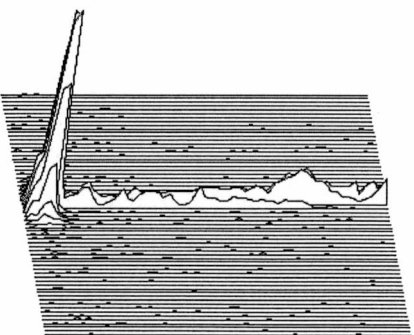
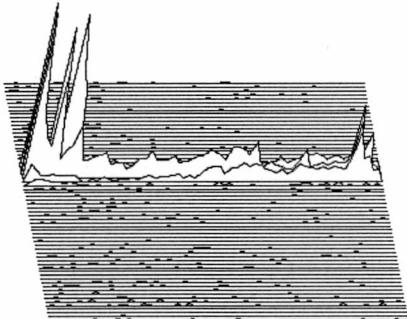
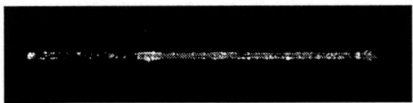
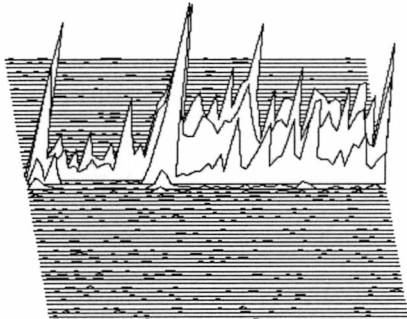
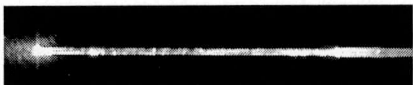
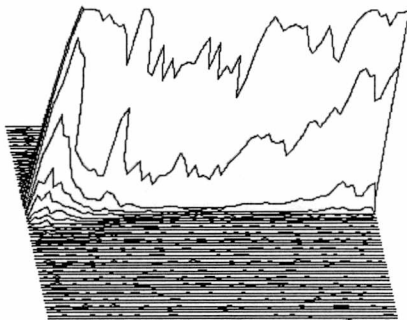
15		
20		
32		
40		
50		

Tabela 13. Zdjęcia aplikatorów o długości 2cm o różnych współczynnikach R i ich trójwymiarowa luminacja.

Tabela 14 zawiera wyniki badań aplikatorów o długości 3 cm i różnych współczynnikach R. Aplikatorami, emitującymi światło o największym natężeniu, są aplikatory R=15 i R=20. Aplikator o współczynniku R=32 posiada rozkład natężenia promieniowania bardziej równomierny niż dla długości 1cm. Z aplikatorów o współczynnikach R=5, 10, 40, 50 wychodzi niewielka ilość światła.

Współczynnik R	Zdjęcie aplikatora ← kierunek propagacji światła	Wykres rozkładu natężenia światła wychodzącego z aplikatora
5		
10		
15		

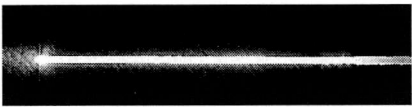
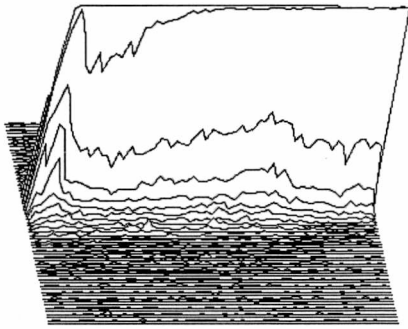
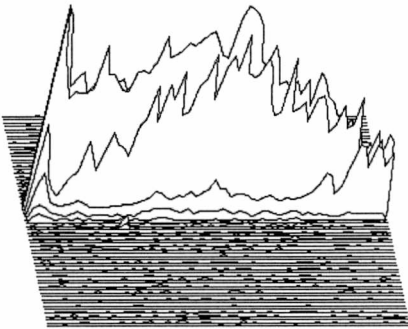
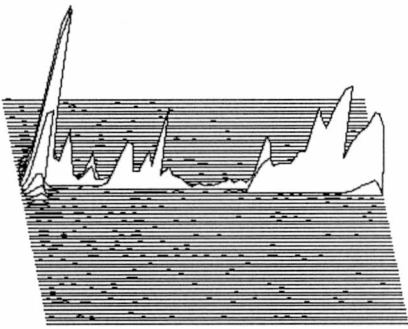
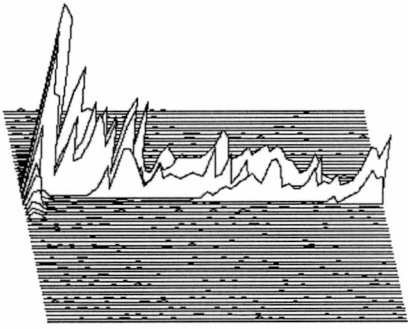
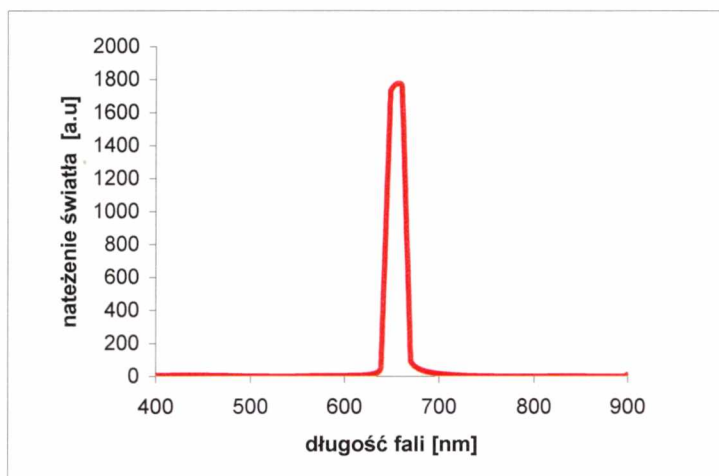
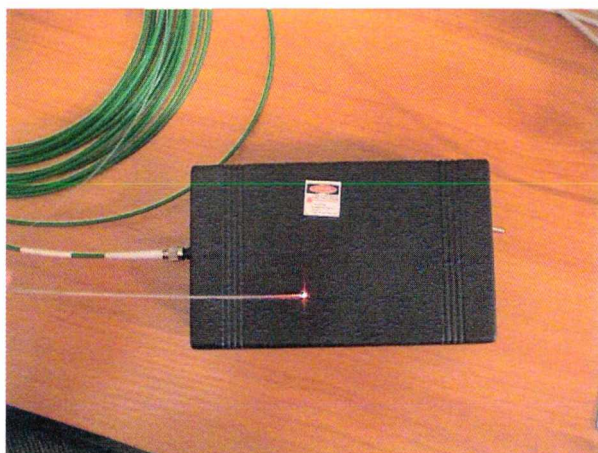
20		
32		
40		
50		

Tabela 14. Zdjęcia aplikatorów o długości 3cm o różnych współczynnikach R i ich trójwymiarowa luminacja.

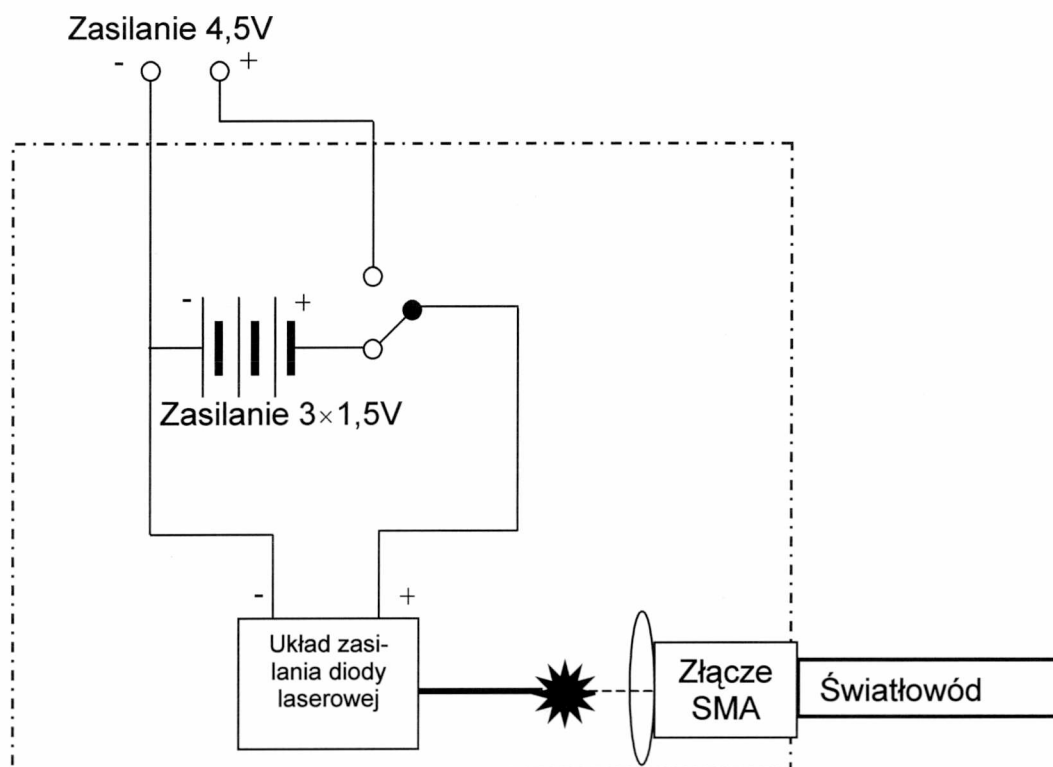
7.3.2 Badania powtarzalności wytwarzania aplikatorów

Następne badania przeprowadzono przy zastosowaniu innego źródła światła. W tym celu zbudowano układ z diodowym źródłem światła (długość fali 630-680 nm), maksymalna moc wyjściowa 1 mW (Rys. 45).



Rys. 45. Zdjęcie źródła światła wraz z dołączonym światłowodem oraz charakterystyka spektralna diody zastosowanej w układzie.

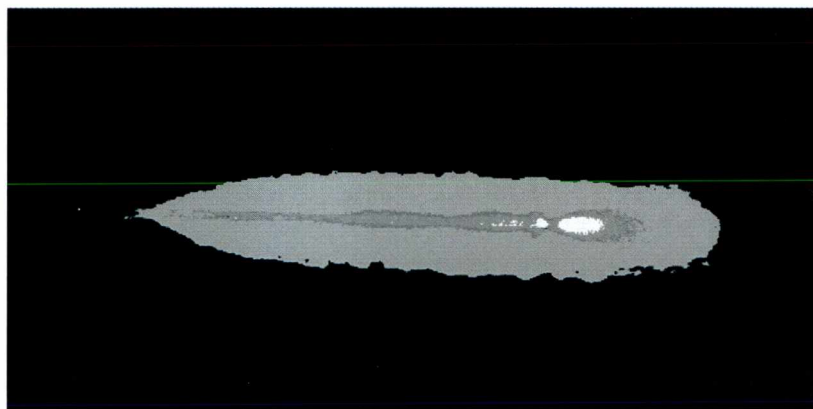
Układ jest zasilany poprzez zasilacz prądem stałym o napięciu 4,5 V lub trzema bateriami LR6 – 1,5 V. Światło z diody jest zogniskowane i wprowadzone do wyjścia z układu zakończonego złączem światłowodowym typu SMA, do którego dołączany jest światłowód z aplikatorem. Schemat układu źródła światła do pomiarów aplikatorów jest przedstawiony na rysunku (Rys. 46).



Rys. 46. Schemat układu źródła światła.

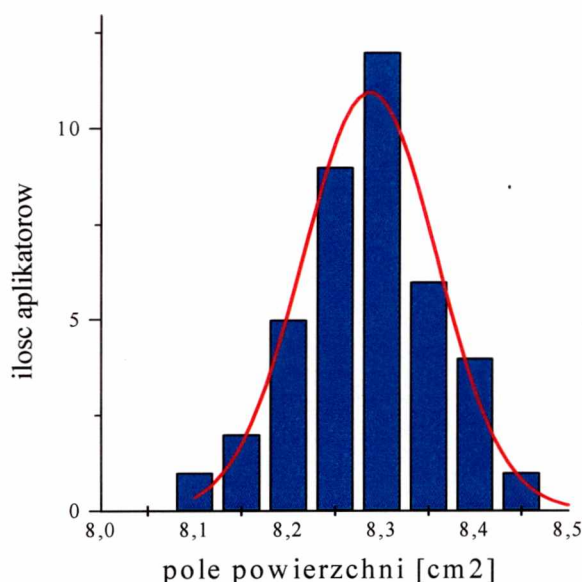
Z przeprowadzonej pierwszej serii pomiarów wybrano aplikator z pokryciem $R=20$ i zrobiono 40 aplikatorów o takiej samej długości (2 cm). Wykonano zdjęcia rozkładu natężenia światła na wyjściu z aplikatorów przy zastosowaniu źródła światła z diodą (załącznik nr 6), następnie oceniono powtarzalność ich wytwarzania.

Za pomocą oprogramowania BioScan Optimas otrzymane obrazy zamieniono na mapy bitowe o 256 odcieniach szarości (Rys. 47). Obraz tła przyjmował wartości od 0 do 143. Przyjęto, że obszar o stopniach szarości większych od 144 odpowiada rozkładowi natężenia światła emitowanego z aplikatora. Wykorzystując funkcję Area Morphometry obliczono powierzchnię tego obszaru.



Rys. 47. Zdjęcie światła emitowanego z aplikatora o współczynniku $R=20$ w skali szarości.

Powtarzalność wytworzonych aplikatorów oceniono za pomocą rozkładu normalnego. Dla dużych serii pomiarowych ($n>30$) przyjmuje się, że analizowana zmienna ma rozkład normalny [¹³⁴]. Rysunek 48 przedstawia rozkład uzyskanych wartości pola powierzchni natężenia światła na wyjściu z 40 aplikatorów.



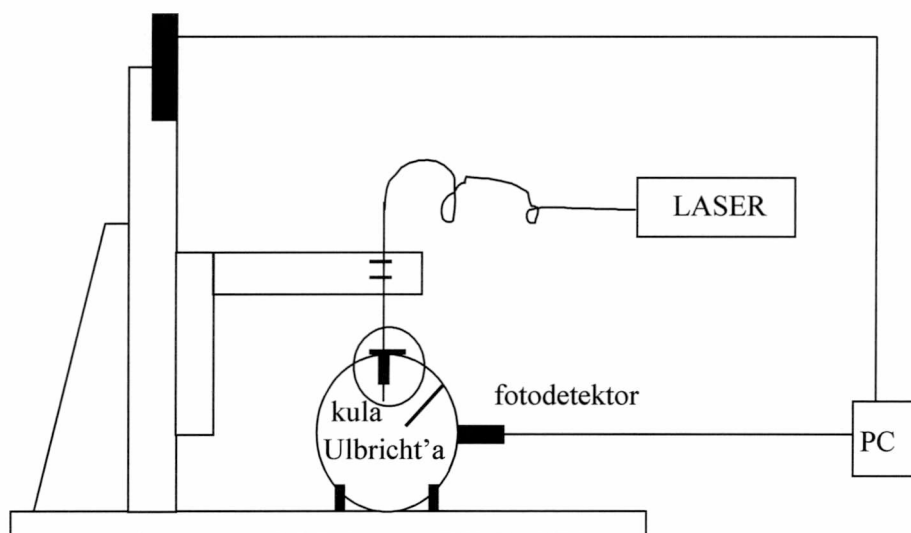
Rys. 48. Rozkład normalny pola powierzchni natężenia promieniowania 40 aplikatorów żelowych.

Średnia wielkość powierzchni wynosi $8,28 \pm 0,07 \text{ cm}^2$. Możemy obliczyć, jaki procent aplikatorów mieści się w przedziale (8,21 – 8,35). Trzydzieści dwa aplikatory posiadały wartość pola powierzchni emisji promieniowania, która mieści się w określonym przedziale. Stanowi to 80% wszystkich wytworzonych aplikatorów.

Powtarzalność wytwarzania aplikatorów badano również za pomocą liniowej analizy dyskryminacyjnej i wykazano, że powtarzalność jest na poziomie 92,14 % [¹³⁵].

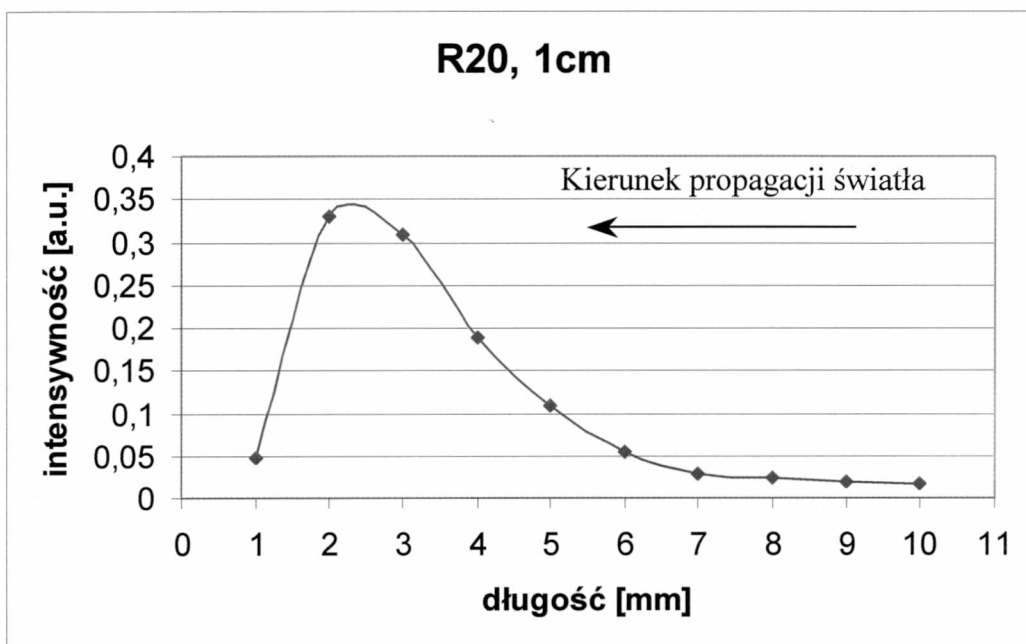
7.3.3 Badania natężenia światła na wyjściu z aplikatorów za pomocą kuli Ulbrichta

Badania rozkładu intensywności światła na wyjściu aplikatorów przeprowadzono również za pomocą kuli Ulbrichta. Układ pomiarowy dystrybucji promieniowania z aplikatora jest przedstawiony na rysunku (Rys. 49). Włókno światłowodowe z aplikatorem jest umieszczone w uchwycie na ruchomym ramieniu. Aplikator został umieszczony w szklanej kapilarze o średnicy 1,4 mm i długości 6 cm. Do włókna doprowadzone jest światło z lasera $\lambda=675$ nm. Aplikator przechodzi w krokowym (1 mm) ruchu przez otwór do kuli Ulbrichta. Natężenie promieniowania mierzone jest za pomocą fotodetektora. Profil natężenia promieniowania przedstawiony jest w formie graficznej.

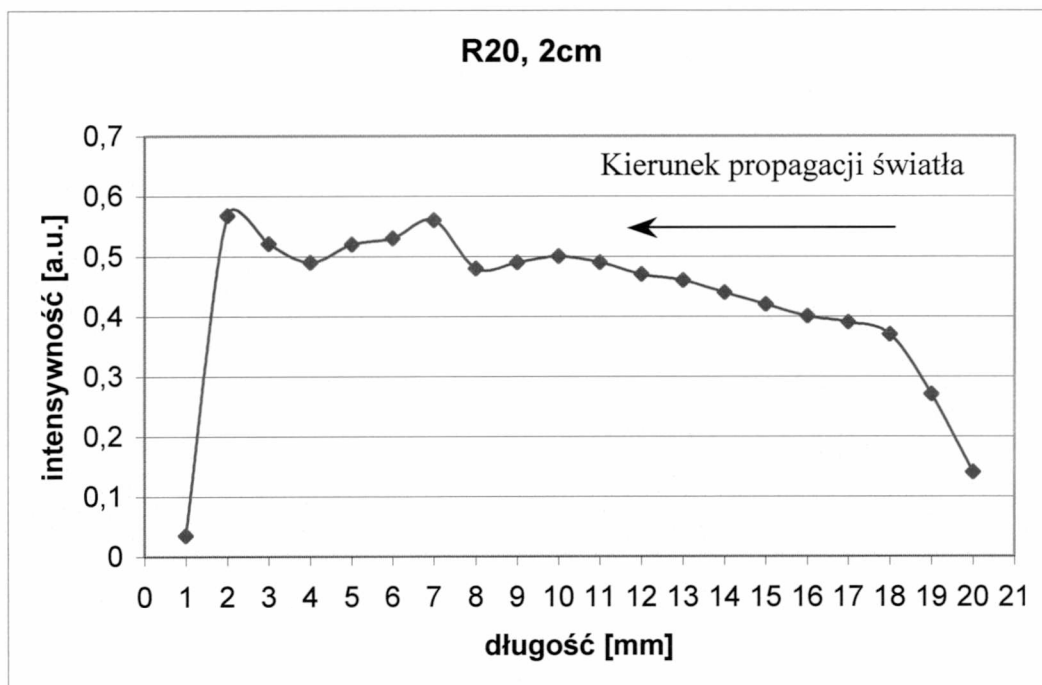


Rys. 49. Schemat układu do pomiaru intensywności promieniowania z aplikatorów z zastosowaniem kuli Ulbrichta.

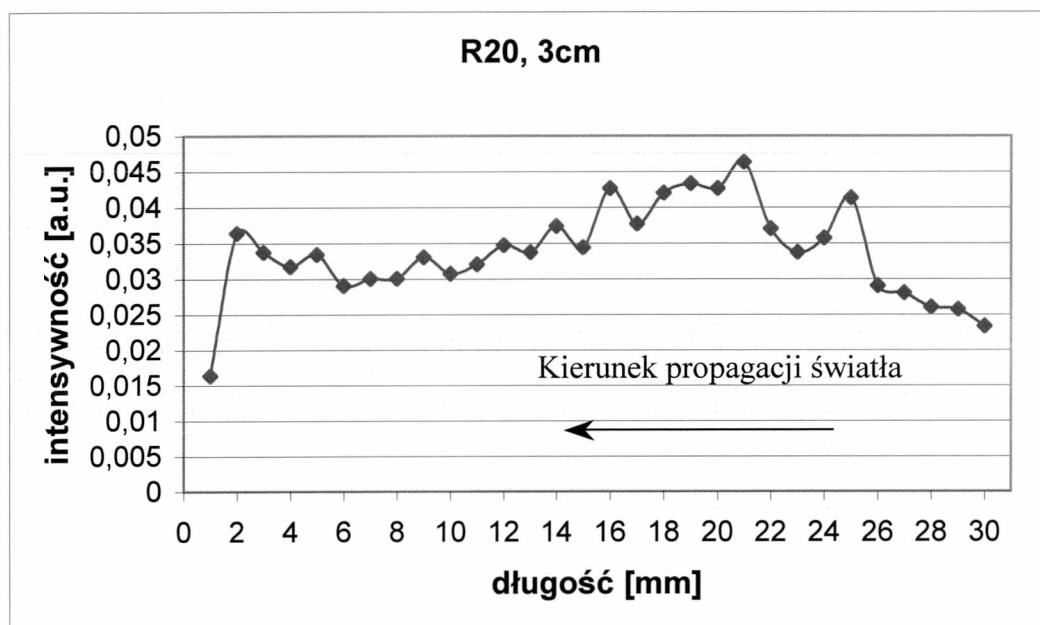
Wykonano pomiary dla 6 różnych aplikatorów. Włókna światłowodowe o długościach odkrytego rdzenia 1cm, 2cm i 3cm pokryto materiałami o współczynnikach $R=20$ i $R=32$. Dla każdego aplikatora przeprowadzono 5 pomiarów, średnie wartości przedstawiono na wykresach.



Rys. 50. Profil natężenia promieniowania światła na wyjściu z aplikatora z pokryciem żelowym $R=20$ i długości aktywnej 1cm.

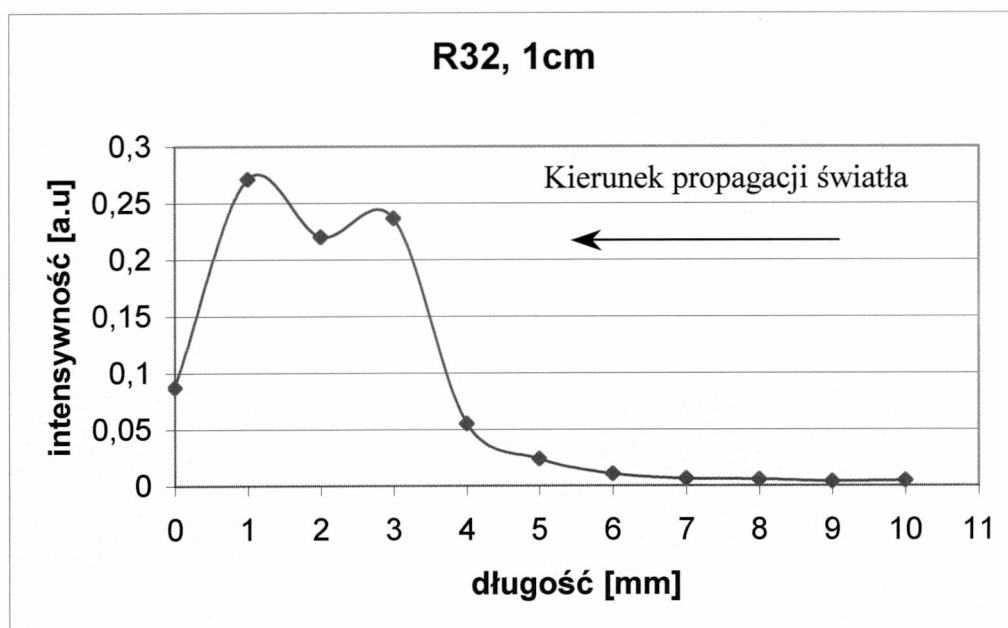


Rys. 51. Profil natężenia promieniowania światła na wyjściu z aplikatora z pokryciem żelowym $R=20$ i długości aktywnej 2cm.

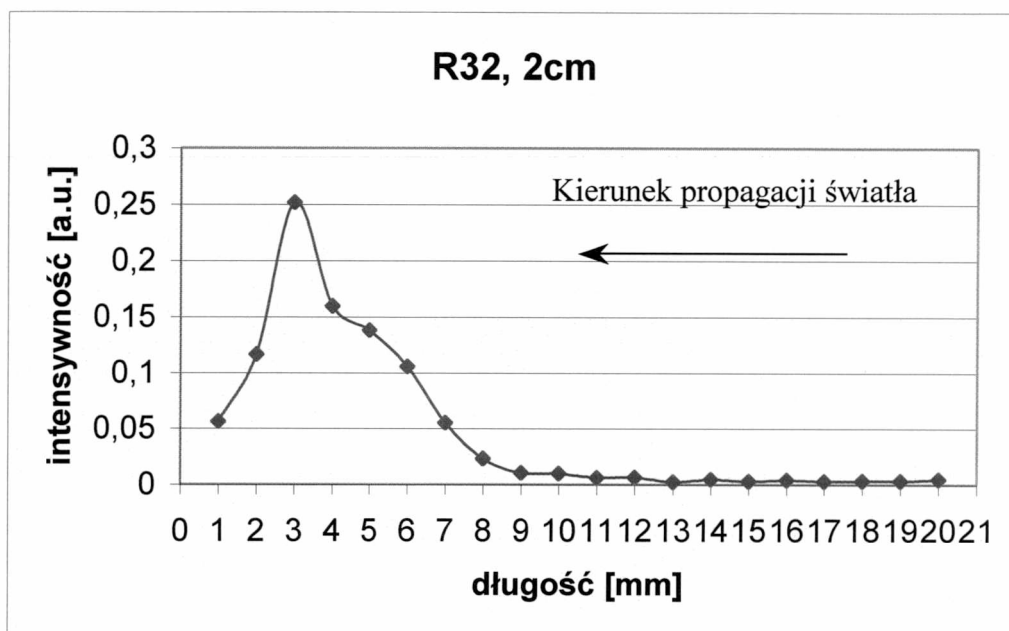


Rys. 52. Profil natężenia promieniowania światła na wyjściu z aplikatora z pokryciem zol-żelowym $R=20$ i długości aktywnej 3cm.

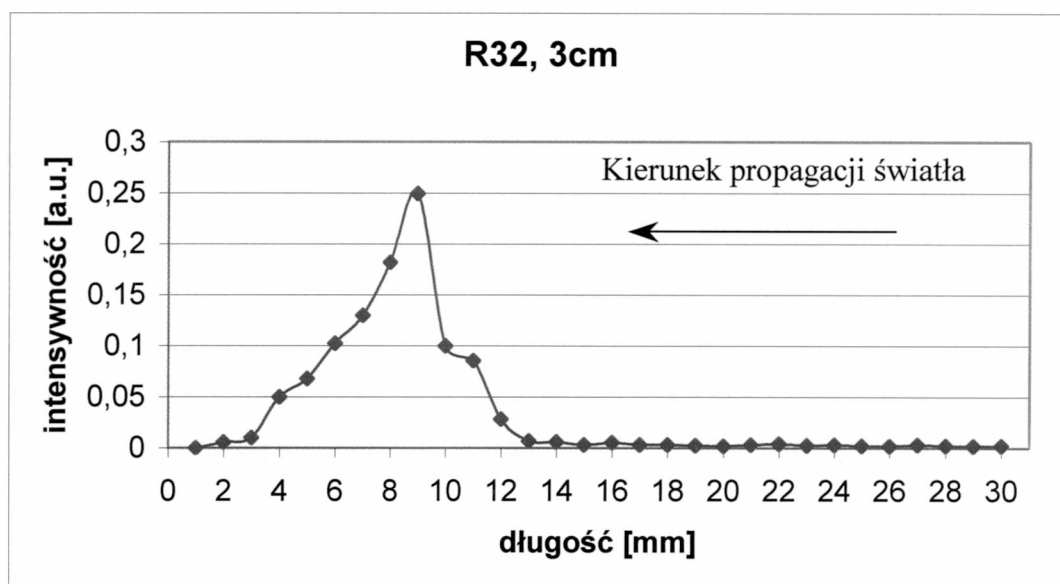
Aplikatory pokryte materiałem o współczynniku $R=20$ dla długości 1, 2 i 3 cm posiadają równomierny rozkład promieniowania. Jednak aplikator o długości 3 cm (Rys. 52) emituje światło o niższej intensywności. Dla aplikatora o długości 1cm intensywność promieniowania spada w połowie długości (Rys. 50). Najlepszy profil (najbardziej jednorodny) natężenia promieniowania posiada aplikator o długości 2cm (Rys. 51).



Rys. 53. Profil natężenia promieniowania światła na wyjściu z aplikatora z pokryciem zol-żelowym $R=32$ i długości aktywnej 1cm.



Rys. 54. Profil natężenia promieniowania światła na wyjściu z aplikatora z pokryciem żelowym $R=32$ i długości aktywnej 2cm.



Rys. 55. Profil natężenia promieniowania światła na wyjściu z aplikatora z pokryciem żelowym $R=32$ i długości aktywnej 3cm.

Aplikatory z pokryciem o współczynniku $R=32$ emitują promieniowanie tylko na połowie swojej długości aktywnej. Najwięcej światła wychodzi z aplikatora o długości 1cm (Rys. 53). Dla długości 2 cm (Rys. 54) i 3 cm (Rys. 55) rozkłady promieniowania są podobne.

Wszystkie aplikatory emitują w niewielkim procencie światło wprzód. Wartości emisji wprzód dla poszczególnych aplikatorów zawiera Tabela 15.

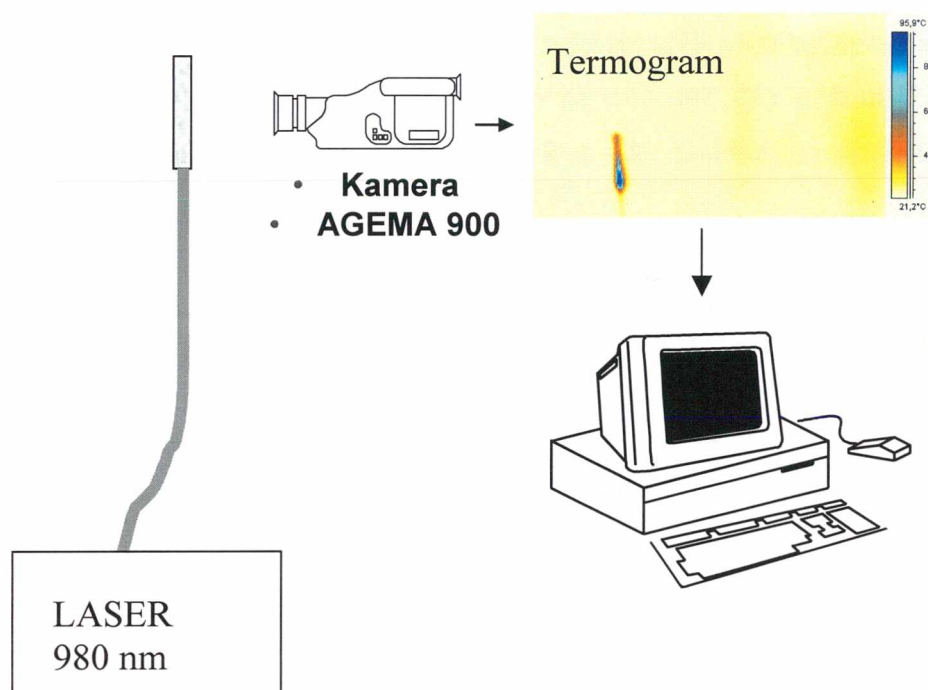
Aplikator	Emisja wprzód [%]
R 20 1cm	2,9
R 20 2cm	3,1
R 20 3cm	3,1
R 32 1cm	3,3
R 32 2m	3,4
R 32 3cm	3,3

Tabela 15. *Zależność procentowa emisji światła wprzód dla różnych aplikatorów.*

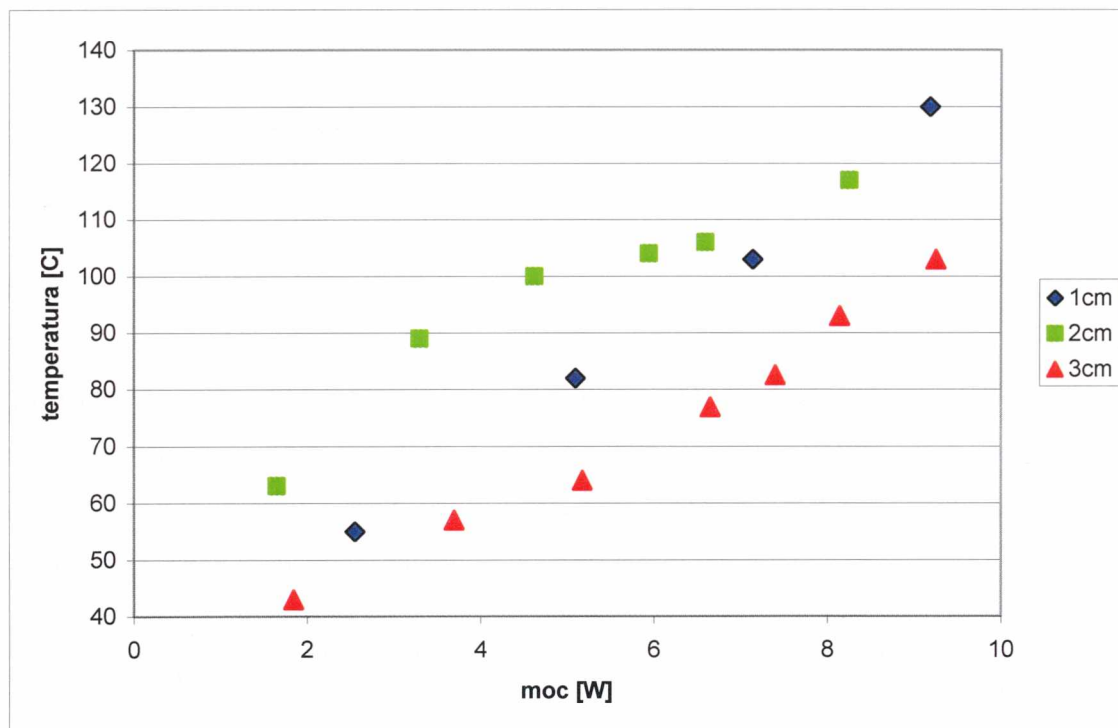
Aplikatory do interstycjalnej termoterapii laserowej nie powinny emitować wprzód więcej światła niż 10%, dlatego też wytworzone aplikatory zol-żelowe są bardzo dobre do takiego zastosowania.

7.4 Badania termowizyjne rozkładu temperatury na wyjściu z aplikatorów

Badania termowizyjne umożliwiają ocenę rozkładu temperatury na powierzchni ciała, posiadającego temperaturę wyższą niż temperatura zera bezwzględnego. Rozkład temperatury wizualizowany jest w tzw. pseudokolorach. Każda barwa na termogramie odpowiada pewnej temperaturze na powierzchni badanego ciała. Wykorzystuje się różne skale kolorystyczne, np. skala *iron* wysokie temperatury przedstawia w kolorach żółtym i białym, a niskie w niebieskim i czarnym. Przedstawiona na Rys. 56 skala *midgrey* wykorzystuje odwrotne oznaczenia, rezerwując barwę szarą dla temperatur ze środka skali. W pracy wykorzystano kamerę termowizyjną AGEMA 900 do badania rozkładu temperatury w aplikatorze w zależności od długości aplikatora i mocy wyjściowej lasera. Zastosowano chirurgiczny laser półprzewodnikowy Ceralas D o długości fali 980 nm firmy CeramOptec i mocy maksymalnej 25 W. Układ eksperymentalny przedstawiono schematycznie na Rys. 56. Aplikator umieszczono w powietrzu w odległości 1m od kamery. Rejestrowano rozkład promieniowania cieplnego w aplikatorze dla różnych mocy wyjściowych lasera. Na zarejestrowanych termogramach oceniano maksymalną temperaturę dla danej mocy lasera (Rys. 57).



Rys. 56. Układ do rejestracji rozkładów temperatury w aplikatorach.

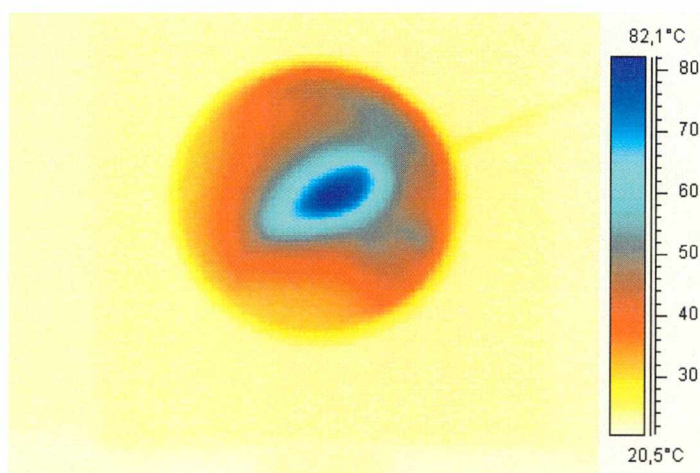


Rys. 57. Zależność maksymalnej temperatury od mocy promieniowania i długości aplikatora.

Przed przystąpieniem do badań termowizyjnych dokonano kalibracji, tzn. zmierzono moc na wyjściu aplikatorów dla różnych mocy wyjściowych promieniowania lasera. Współczynnik atenuacji (osłabienia mocy na wyjściu z aplikatora w stosunku do mocy lasera) zale-

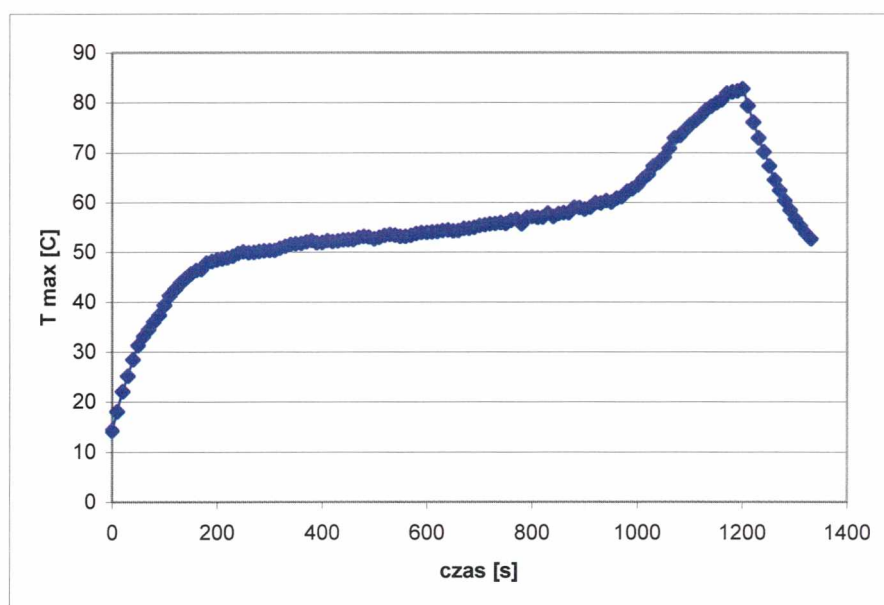
długości aktywnej aplikatora (1, 2, 3cm) wynosiły odpowiednio: 8,73 W/cm, 4,75 W/cm, 2,75 W/cm.

Za pomocą kamery termowizyjnej śledzono również rozkład temperatury na powierzchni jaja kurzego podczas koagulacji aplikatorem zol-żelowym. Przykładowy termogram zilustrowany jest na Rys. 59. Zdjęcia termowizyjne rozkładu temperatury na powierzchni białka jaja kurzego przedstawiono w załączniku nr 8.



Rys. 59. Rozkład temperatury na powierzchni białka w 18 minucie naświetlania. Skala „mid-grey odwrócony”.

Obserwację termowizyjną prowadzono celem zbadania zmian rozkładu temperatury na powierzchni w zależności od czasu koagulacji (dostarczonej do białka energii). Na Rys. 60 przedstawiono zależność osiągniętej maksymalnej temperatury od czasu naświetlania.



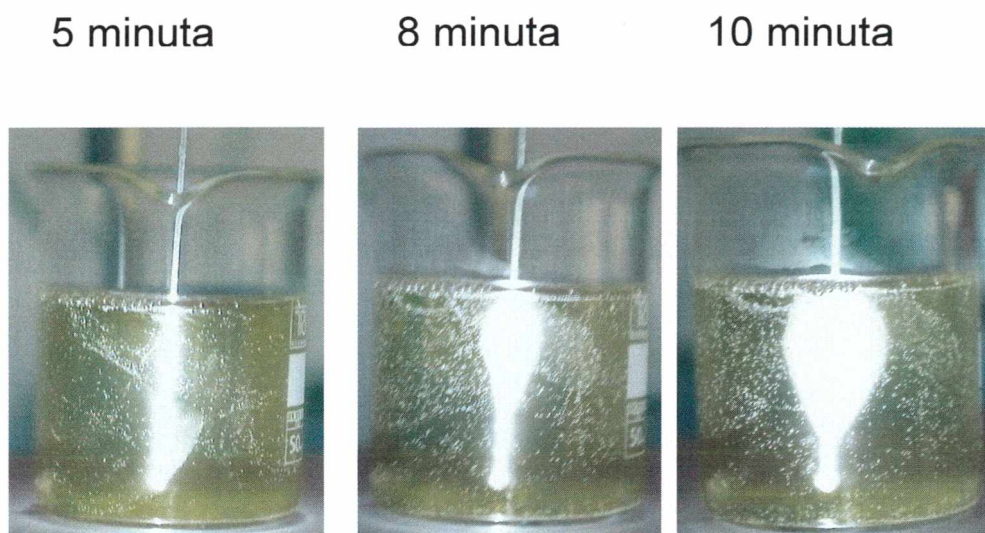
Rys. 60. Maksymalna temperatura na powierzchni w zależności od czasu koagulacji.

Jak widać, w pierwszych minutach notujemy szybki wzrost temperatury do ok. 50°C, po czym przez kilkanaście minut przyrost temperatury jest niewielki. Od ok. 17 minuty notujemy nowy szybki przyrost temperatury maksymalnej. Wyniki przeprowadzonych eksperymentów zostały częściowo opublikowane [76].

7.5 Badanie właściwości koagulacyjnych wybranych aplikatorów

7.4.1 Badania możliwości koagulacyjnych aplikatorów zol-żelowych

Przeprowadzono badania zdolności koagulacyjnych aplikatorów zol-żelowych. Do badań wybrano aplikator o długości aktywnej 3cm i współczynnika $R=20$. Aplikator umieszczono w pozycji pionowej w naczyniu z 35 ml białka jaja kurzego. Zastosowano laser Ceralas D. Jest to laser z układem półprzewodnikowym GaAlAs, który emituje wiązkę światła o długości 980 nm, może pracować w trybie ciągłym i impulsowym, chłodzony powietrzem. Do badań stosowano promieniowanie o mocy 20 W przez 20 minut. Na Rys. 61 zilustrowano osiągnięte strefy koagulacji w 3, 5 i 8 minucie naświetlania. Rysunek 62 obrazuje skoagulowane białko po 20 minutach. W tym doświadczeniu osiągnięto obszar koagulacji o objętości 11 cm³.



Rys. 61. *Skoagulowane białko w zależności od czasu naświetlania.*



Rys. 62. *Skoagulowana objętość po 20 minutach działania lasera o mocy 20W. Widok z zewnątrz (po lewej) i po przekrojeniu (po prawej).*

Następnie przeprowadzono analogiczny eksperyment, umieszczając aplikator w naczyniu ze 100ml białka jaja kurzego o temp. 15°C, w pozycji poziomej na głębokości 1cm pod powierzchnią. Zastosowano te same parametry koagulacji (20 W, 20 minut). Na Rys. 63 przedstawiono obszar koagulacji w 10, 13 i 20 minucie naświetlania.



10 minuta



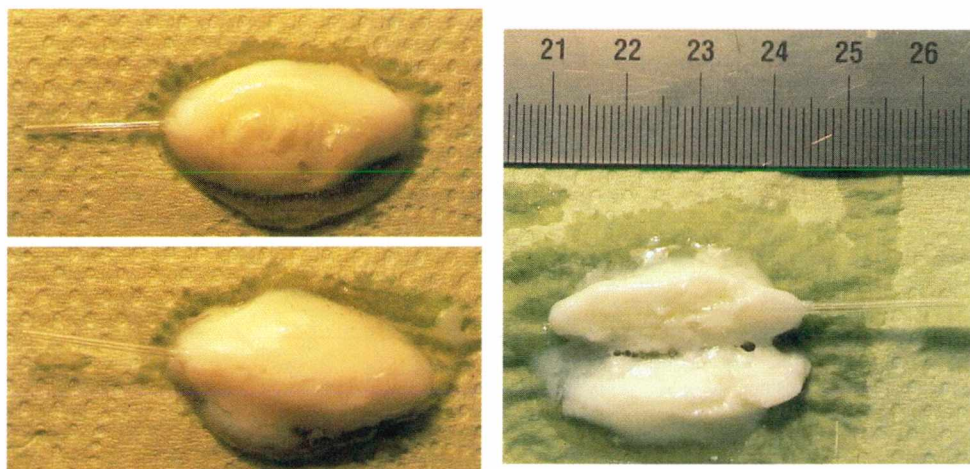
13 minuta



20 minuta

Rys. 63. *Obszar koagulacji w zależności od czasu ekspozycji. Aplikator umieszczony poziomo.*

Ostateczny wynik koagulacji przedstawiono na Rys. 64. W tym przypadku zaobserwowano, że obszar koagulacji nie odpowiada elipsoidzie obrotowej, a raczej ma kształt spłaszczony. Spłaszczenie występuje równoległe do powierzchni białka. Jest to spowodowane szybszym chłodzeniem koagulowanego obszaru. Całkowita skoagulowana objętość wynosiła w tym przypadku 5 cm³.

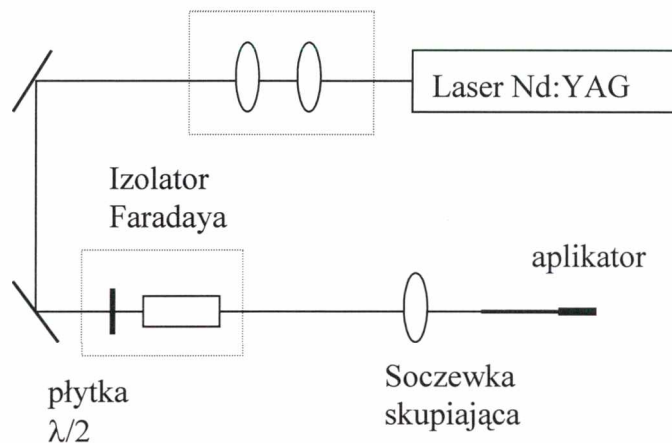


Rys. 64. *Skoagulowane białko. Aplikator w pozycji poziomej. Po lewej stronie widok z zewnątrz (u góry powierzchnia bliższa powierzchni białka). Po prawej skoagulowany obszar po przecięciu.*

Badania koagulacji laserowej wykazały, że objętość skoagulowanego obszaru zależy od czasu ekspozycji. Pokazano również, że na tę objętość ma wpływ pozycja aplikatora. Aplikator umieszczony poziomo (i blisko) w stosunku do powierzchni białka w naczyniu, z powodu szybszego chłodzenia, prowadził do uzyskania mniejszego obszaru koagulacji w porównaniu z aplikatorem umieszczonym pionowo w naczyniu.

7.4.2 Interstycjalna koagulacja laserem Nd:YAG

W badaniach wykorzystano układ optyczny, którego źródłem promieniowania był laser Nd:YAG (długość fali 1064 nm, średnia moc wyjściowa 2,5 W, długość impulsu 24 ns) (Rys. 65). Wiązka światła laserowego została poszerzona poprzez zastosowanie układu soczewek i doprowadzona do płytki półfalowej połączonej z izolatorem optycznym Faradaya, którego zadaniem jest tłumienie wszelkiego rodzaju odbić. Następnie wiązka promieniowania zostaje zogniskowana na wejściu włókna za pomocą soczewki. Światłowód o długości 20 cm z końcówką zol-żelową, został zamocowany na statywie, a aplikator wprowadzono do tkanki wątroby wieprzowej. Maksymalna moc promieniowania, na wyjściu aplikatora wynosiła 0,70 W, laser pracował w trybie impulsowym 1 ms impuls i 4 ms przerwa. Czas naświetlania, po jakim zaobserwowano zmiany w tkance wynosił 30 minut.



Rys. 65. Układ pomiarowy do koagulacji tkanki.

Tabela 17 zawiera wyniki badań na tkankach wątroby oraz przybliżone wartości skoagulowanej objętości tkanki. Objętość koagulacji obliczono na podstawie pomiarów zniszczonych obszarów tkanki. Po rozcięciu tkanki zmierzono długość, szerokość i głębokość skoagulowanych obszarów. Zniszczone strefy tkanek były charakterystyczne i można było je opisać elipsoidą [¹³⁶].

Aplikator	Zdjęcie skoagulowanej tkanki	Obszar koagulacji [cm ³]
R 20 1cm		0,73

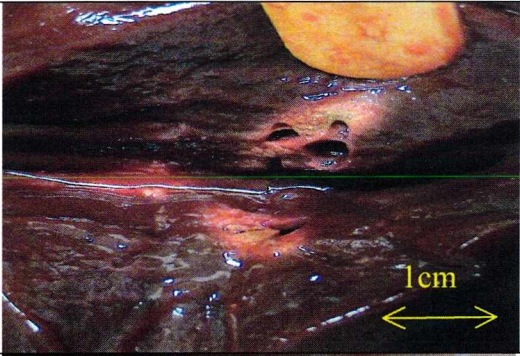
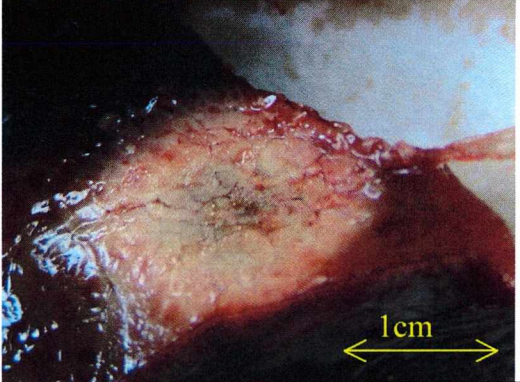
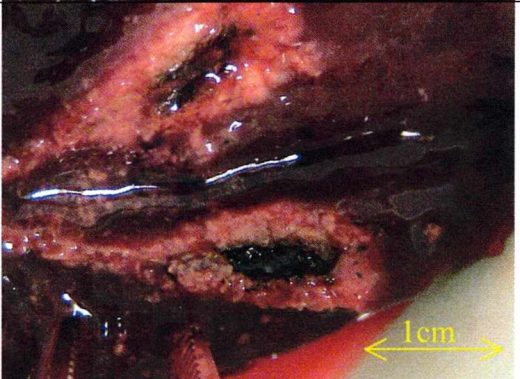
R 32 1cm		0,22
R 20 3cm		1,77
R 32 3cm		0,55

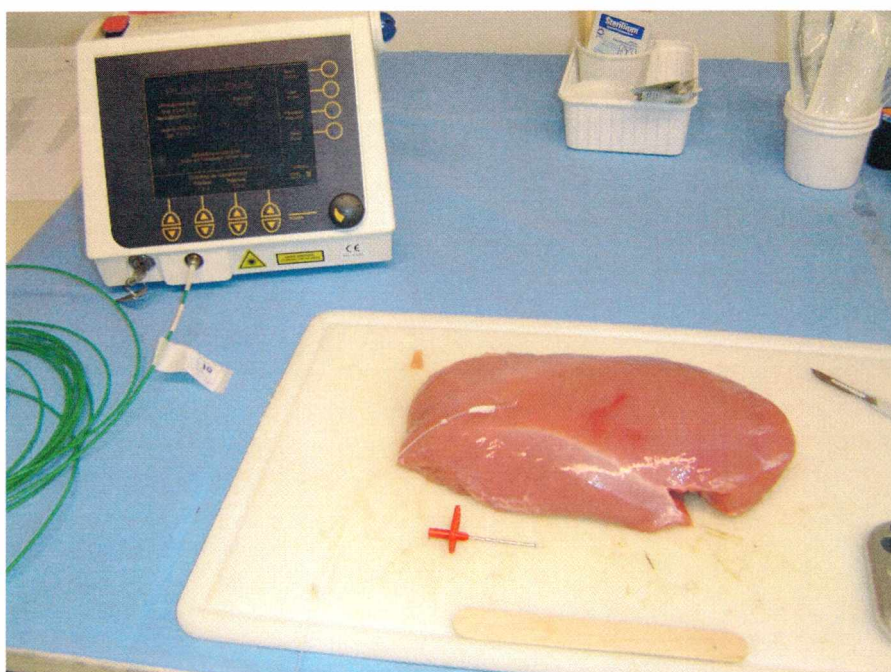
Tabela 17. Zdjęcia skoagulowanych tkanek (wątroby) w zależności od rodzaju aplikatora.

Jak widać na powyższych zdjęciach przy zastosowaniu aplikatorów z pokryciem żelowym o współczynniku $R=20$ otrzymano większe i jednolite obszary koagulacji. Natomiast aplikatory z pokryciem o współczynniku $R=32$ powodują częściową karbonizację tkanek przy zastosowaniu tych samych parametrów promieniowania. Rozkład natężenia światła na wyjściu aplikatorów również był bardziej równomierny dla aplikatorów z pokryciem o współczynniku $R=20$. Przy aplikatorach o współczynniku $R=32$ większość światła wychodziła do przodu, a tylko niewielka część rozchodziła się na boki aplikatora. Taki nierównomierny rozkład może prowadzić w określonych obszarach do zwęglenia tkanki, a w innych nie będą widoczne żadne zmiany. Wyniki badań częściowo opublikowano [73].

7.4.3 Interstycjalna koagulacja laserem półprzewodnikowym

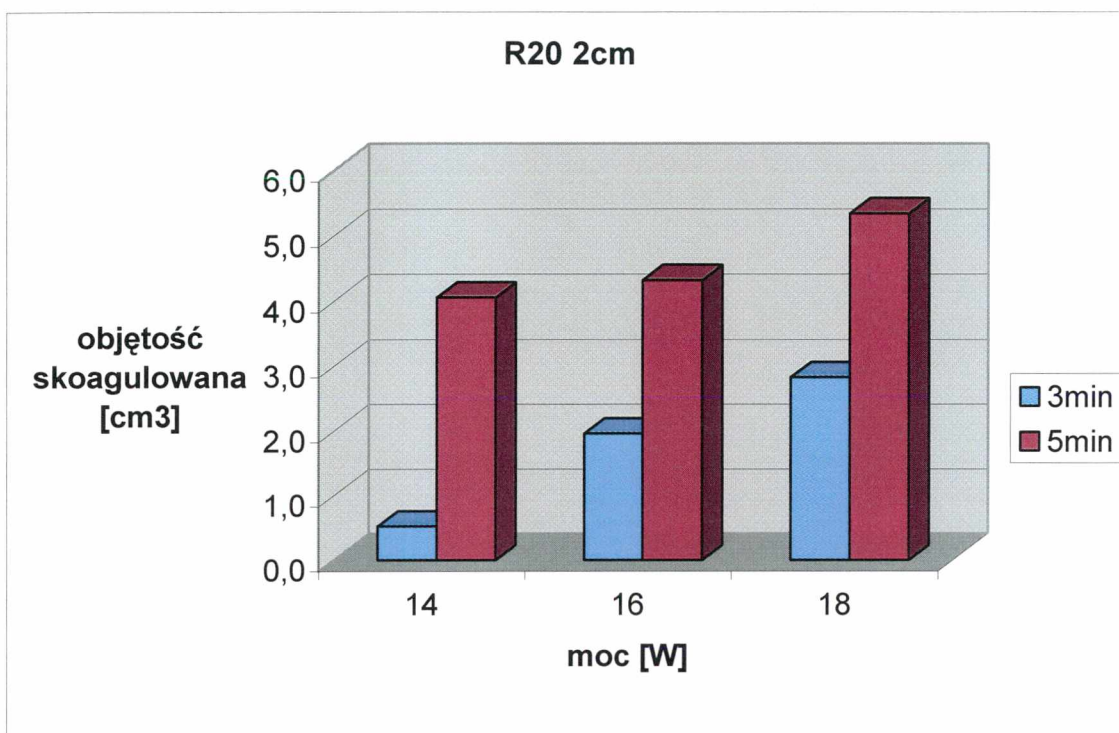
Do dalszych badań koagulacji tkanek wykonano aplikator z pokryciem zol-żelowym o współczynniku $R=20$ i o długościach 2cm i 3cm. W badaniach zastosowano laser Ceralas D 980 nm.

Wielkość skoagulowanej tkanki była mierzona w zależności od aplikatora, mocy lasera, czasu naświetlania oraz trybu pracy lasera. Badania przeprowadzono na tkance mięśniowej piersi indyczej (Rys. 66). Wyniki pomiarów wielkości obszarów koagulacji zamieszczono w załączniku nr 7.



Rys. 66. Zdjęcie stanowiska badawczego do koagulacji.

Wykres (Rys. 67) przedstawia zależność wielkości skoagulowanej tkanki od mocy i czasu dla aplikatora o długości 2 cm, $R=20$, tryb pracy lasera ciągły.



Rys. 67. Objętość skoagulowanej tkanki w zależności od mocy i czasu promieniowania dla aplikatora R20 (2cm).

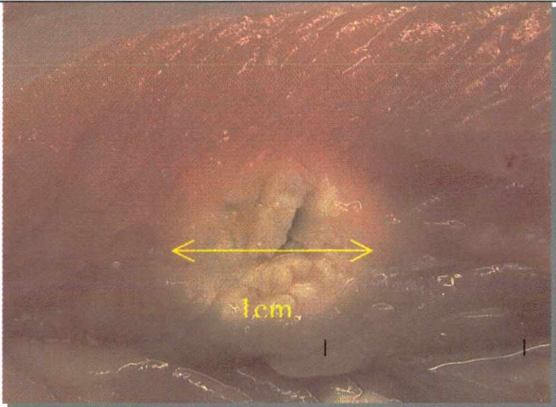
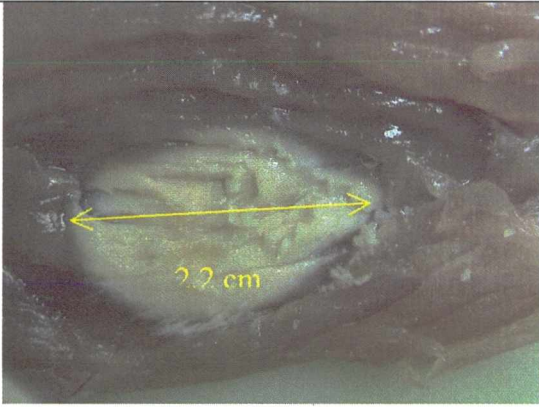
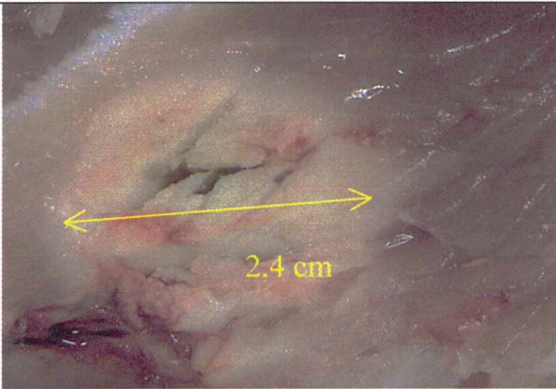
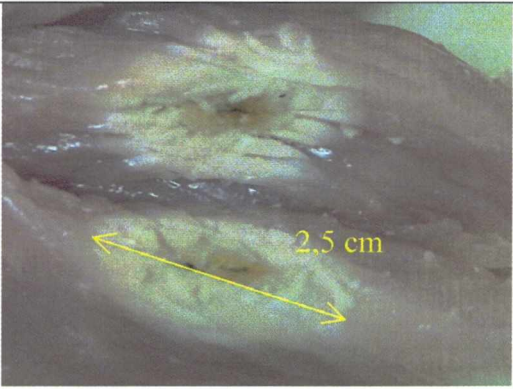
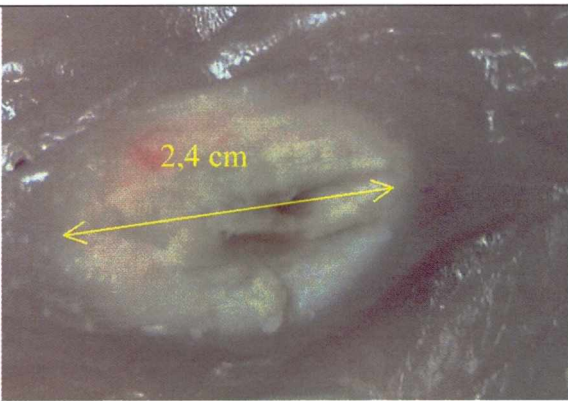
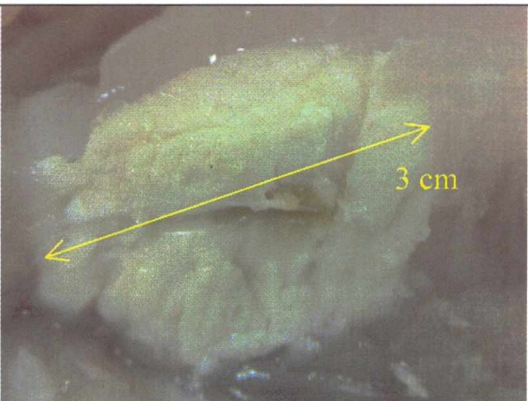
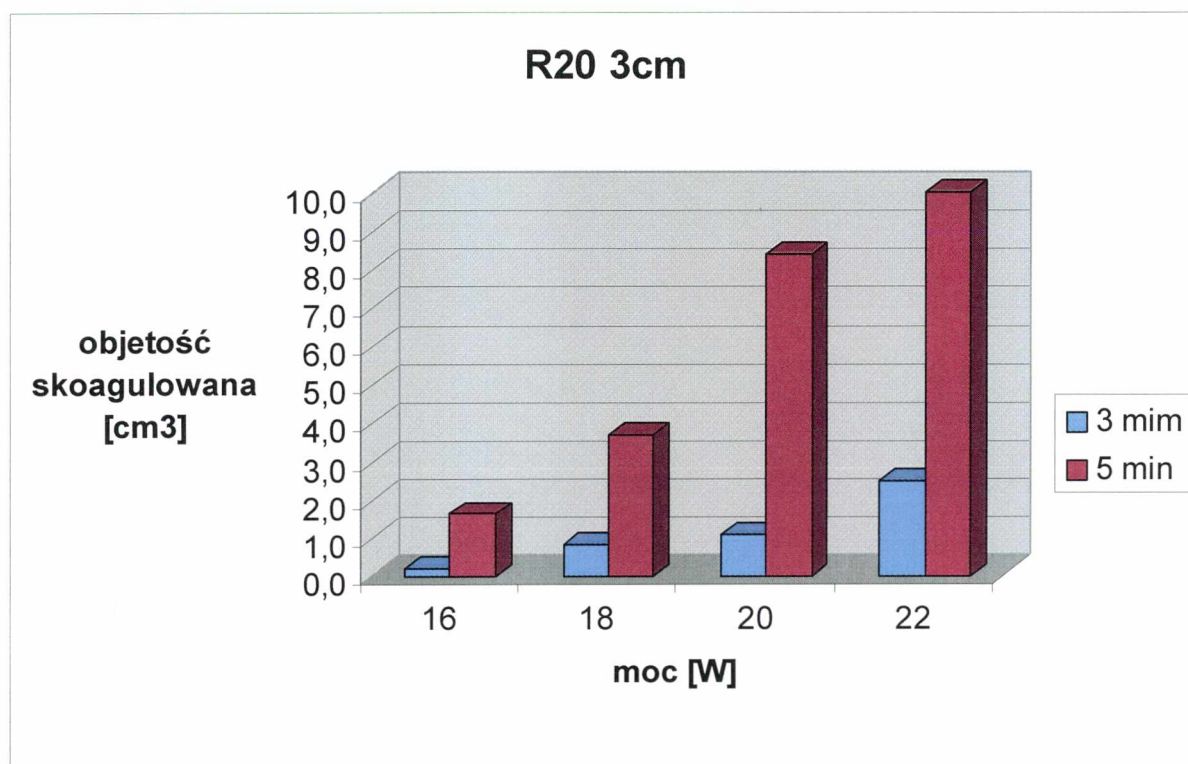
Moc [W]	3min	5min
14 W		
	Skoagulowana objętość: 0,52 cm ³	Skoagulowana objętość: 4,05 cm ³
16 W		
	Skoagulowana objętość: 1,96 cm ³	Skoagulowana objętość: 4,32 cm ³
18 W		
	Skoagulowana objętość: 2,83 cm ³	Skoagulowana objętość: 5,34 cm ³

Tabela 18. Zdjęcia skoagulowanych tkanek w zależności od czasu i mocy promieniowania dla aplikatora R20 (2cm).

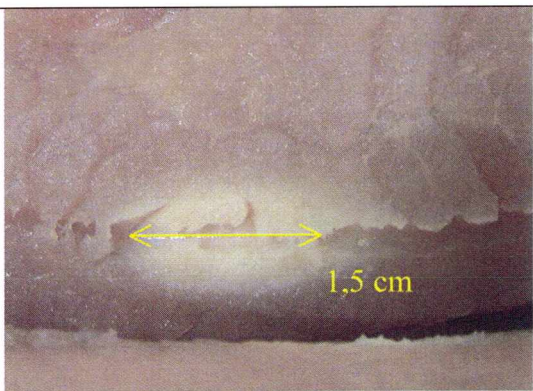
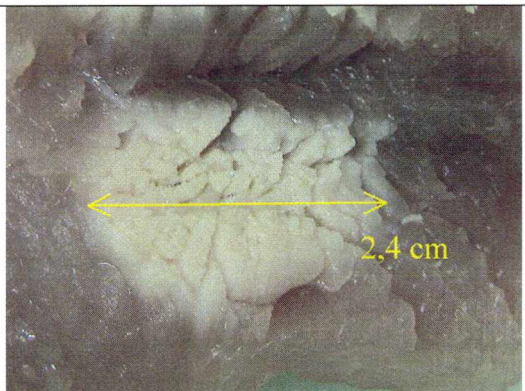
Na wielkość strefy koagulacji ma wpływ moc lasera i czas naświetlania. Przy zastosowaniu większych mocy lasera powstają niepożądane strefy karbonizacji. Lepiej zastosować jest dłuższy czas promieniowania i mniejszą moc lasera (Tabela 18).

Takie same badania wykonano dla aplikatora o długości 3 cm z pokryciem o współczynniku $R=20$. W tym przypadku trzeba było zastosować wyższe moce lasera, aby wywołać podobne zmiany w tkance.



Rys. 68. Objętość skoagulowanej tkanki w zależności od mocy i czasu promieniowania dla aplikatora R20 (3cm).

Tabela 19 zawiera zdjęcia zniszczonych tkanek z zastosowaniem aplikatora $R=20$, 3 cm dla różnych mocy i czasów naświetlania. Przy mocy 22 W i dla czasu 5 minut aplikator został zniszczony, a tkanka uległa karbonizacji. W porównaniu z aplikatorem o długości 2 cm, potrzebna była wyższa moc do uzyskania takiej samej objętości skoagulowanej tkanki.

Moc W	3min	5min
16		
	Skoagulowana objętość: 0,19 cm ³	Skoagulowana objętość: 1,63 cm ³

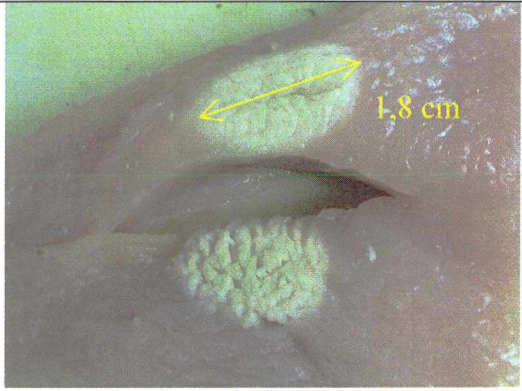
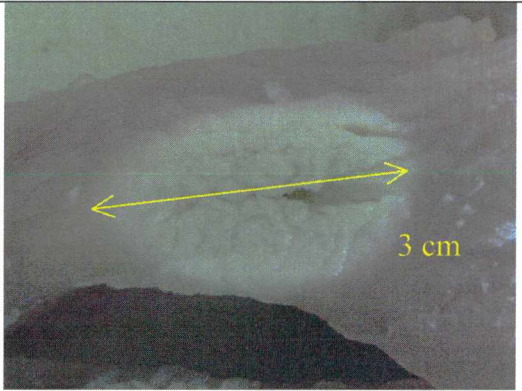
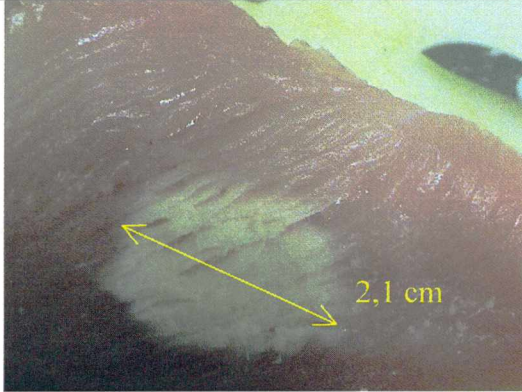
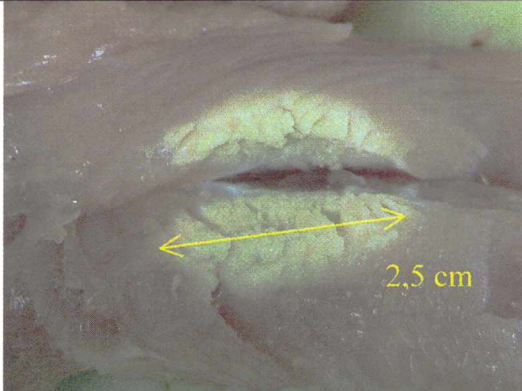
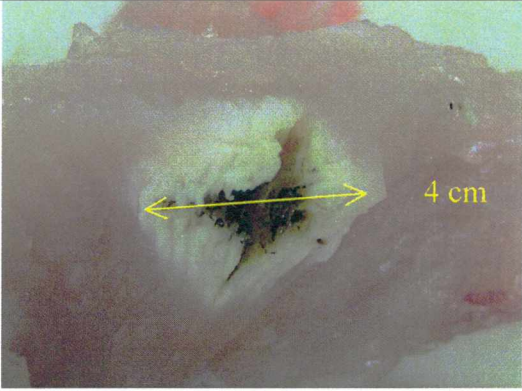
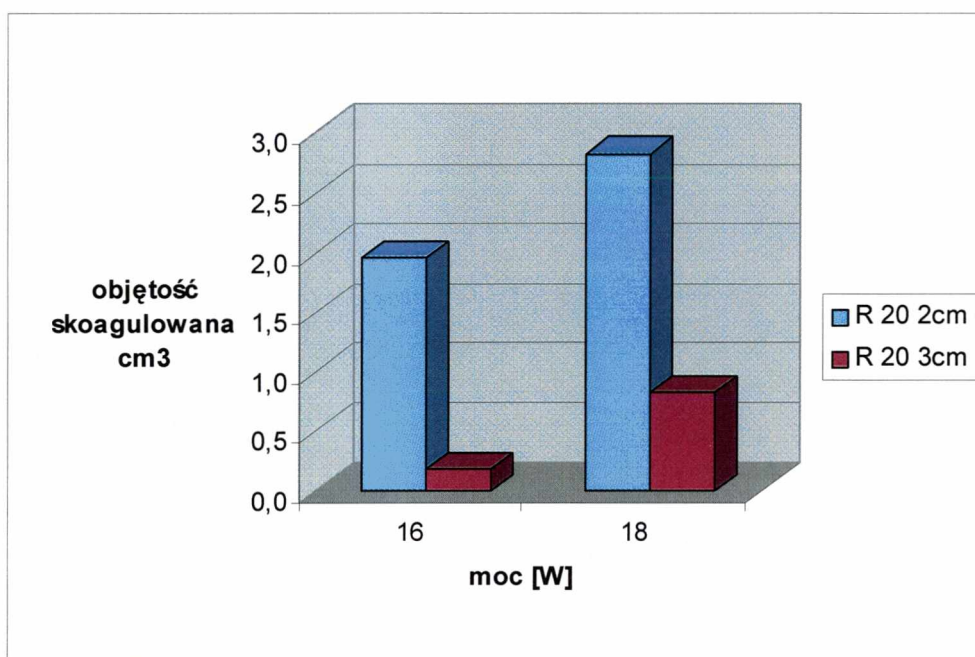
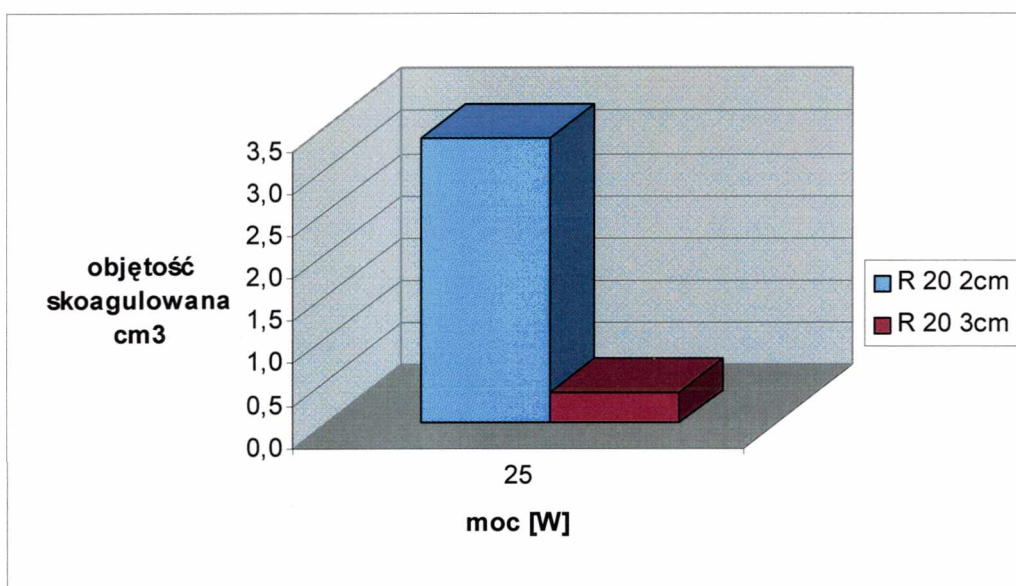
18		
	Skoagulowana objętość: 0,83 cm ³	Skoagulowana objętość: 3,68 cm ³
20		
	Skoagulowana objętość: 1,09 cm ³	Skoagulowana objętość: 8,38 cm ³
22		
	Skoagulowana objętość: 2,49 cm ³	Skoagulowana objętość: 10,14 cm ³

Tabela 19. Zdjęcia skoagulowanych tkanek w zależności od czasu i mocy promieniowania dla aplikatora R20 (3cm).



Rys. 69. Objętość skoagulowanej tkanki w zależności od mocy i zastosowanego aplikatora, czas naświetlania 3 minuty.

Przeprowadzono także doświadczenia przy impulsowym trybie pracy lasera (1s impuls, 1s przerwa). Aby wywołać efekty termiczne w tkance potrzebna była moc 25 W. Po 5 minutach ekspozycji lasera przy użyciu aplikatora $R=20$ o długości 2 cm obszar skoagulowanej tkanki wynosił $3,36 \text{ cm}^3$. Natomiast stosując aplikator $R=20$ o długości 3 cm, przy tych samych parametrach promieniowania skoagulowany obszar wynosił $0,37 \text{ cm}^3$ (Rys. 70).



Rys. 70. Wpływ zastosowanego aplikatora na objętość skoagulowanej tkanki dla czasu naświetlania 5 minut w trybie impulsowym pracy lasera

7.6 Podsumowanie

Do konstrukcji zol-żelowych aplikatorów światłowodowych zastosowano metodę „odwrotny dip-coating”. Oszacowano grubość jednej warstwy zol-żelu, naniesionej na światłowod, w zależności od współczynnika R. Grubość wzrasta wraz ze wzrostem R (minimalna jest dla $R=5$ wynosi $0,241\ \mu\text{m}$, maksymalna dla $R=50$ wynosi $0,317\ \mu\text{m}$).

Badania rozkładu natężenia światła emitowanego z aplikatorów dowiodły, że aplikator z pokryciem zol-żelowym o współczynniku $R=20$ daje najbardziej jednorodny rozkład promieniowania. Pokazano również, że pokrycia ośmiowarstwowe mają najlepsze parametry rozkładu natężenia promieniowania. Badania powtarzalności wytwarzania aplikatorów wykazały wysoką powtarzalność (80%).

Przeprowadzono również badania profili natężenia promieniowania dla wybranych aplikatorów na kuli Ulbrichta. Pomiary te pokazały, że ze wszystkich aplikatorów niewielka ilość światła (ok. 3-5 %) wychodzi wprzód, dlatego możemy zastosować je jako aplikatory do interstycjalnej termoterapii. Najlepszym aplikatorem okazał się aplikator z pokryciem o współczynniku $R=20$ o długości aktywnej 2cm.

Badania właściwości koagulacyjnych wybranych aplikatorów przeprowadzono przy zastosowaniu lasera Nd:YAG (1064 nm) i lasera półprzewodnikowego (980 nm).

Przy zastosowaniu tych samych parametrów promieniowania, używając lasera Nd:YAG wykorzystując aplikatory z pokryciem zol-żelowym o współczynniku $R=20$ otrzymano większe i jednolite obszary koagulacji. Natomiast aplikatory z pokryciem o współczynniku $R=32$ spowodowały częściową karbonizację tkanki.

Wykorzystując laser półprzewodnikowy pokazano zależność wielkości skoagulowanej tkanki od mocy i czasu ekspozycji dla aplikatora z pokryciem $R=20$ i długościach aktywnych 2 cm i 3 cm. Dla aplikatora o długości 2 cm zastosowano moce 14 W, 16 W i 18 W oraz czasy 3 i 5 minut. Otrzymano wielkości skoagulowanych tkanek w zakresie od $0,52\ \text{cm}^3$ do $5,34\ \text{cm}^3$, nie zaobserwowano karbonizacji. Dla aplikatora o długości 3cm otrzymano objętości skoagulowanej tkanki w zakresie od $0,19\ \text{cm}^3$ do $10,14\ \text{cm}^3$. Przy zastosowaniu mocy 22 W po 5 minutach tkanka uległa karbonizacji.

Przeprowadzono również badania termowizyjne i oceniono temperaturę aplikatora w zależności od mocy zastosowanego promieniowania. Zaobserwowano, że aplikatory dłuższe mogą przenosić wyższe moce. Badania termowizyjne pozwoliły wyznaczyć maksymalną temperaturę w aplikatorze w zależności od mocy lasera. Okazało się, że aplikator 1cm osiągnął maksymalną temperaturę 130°C , przy czym uległ karbonizacji. Aplikatory dłuższe mogły przenosić wyższe moce do 25 W, przy czym maksymalne gęstości mocy na 1 cm długości

aktywnej aplikatorów (1, 2, 3 cm) wynosiły odpowiednio: 8,73 W/cm, 4,75 W/cm, 2,75 W/cm.

Niektóre wyniki badań opisane w tym rozdziale przedstawiono również w opublikowanych lub przyjętych do druku pracach [^{74,75}].

8 Podsumowanie

W nauce bardzo często się zdarza, że jakieś już odkryte zjawisko czy wynalazek musi dość długo czekać na zainteresowanie badaczy. Ponad 160 lat temu Ebelmen [¹³⁷] zaobserwował, że możliwe jest otrzymanie szkłopodobnych substancji z płynnych prekursorów. Dopiero w latach 70.tych i 80.tych ubiegłego stulecia zwrócono ponownie uwagę na ten na proces, kiedy to z nieorganicznych żeli otrzymywano ciała szkliste w procesie przejścia koloidalnej zawiesiny (zolu) w żel, bez stosowania temperatur witrifikacji [⁸⁰]. Szybko okazało się, że potencjalne aplikacje tego typu materiałów mogą być bardzo szerokie, szczególnie, że możliwe jest otrzymywanie w ten sposób materiałów hybrydowych organiczno-nieorganicznych (p. prekursorskie prace Schmidt'a [¹³⁸] and Wilkes'a [¹³⁹]). Dzisiaj technologie i materiały zol-żelowe są przedmiotem intensywnych badań wielu zespołów naukowych, związanych z fizyką, chemią, materiałoznawstwem, biomateriałami i inżynierią biomedyczną. Bardzo często są to zespoły interdyscyplinarne, a wiele rozwiązań zostało skomercjalizowanych.

Również intensywnie rozwijają się metody lecznicze i terapeutyczne, związane z tzw. minimalnie inwazyjną medycyną (minimal invasive medicine). Do takich metod niewątpliwie należy interstycjalna termoterapia laserowa. Niniejsza praca proponuje nowy sposób konstrukcji aplikatorów światłowodowych do tej terapii, poprzez wykorzystanie możliwości pokrywania rdzeni światłowodowych zolami. W celu wyboru najlepszego materiału przeprowadzono badania właściwości strukturalnych i optycznych materiałów zol-żelowych.

Badania te pokazały, że właściwości fizyczne materiałów zol-żelowych zależą od współczynnika R. Zmierzono lepkość, napięcie powierzchniowe, współczynniki załamania, transmitancje i czas parowania różnych materiałów (o różnym współczynniku R). Wyznaczono również porowatość metodą porozymetrii rtęciowej. Wykazano, że lepkość materiału maleje wraz ze wzrostem ilości rozpuszczalnika i przyjmuje wartości od $1,94 \pm 0,03$ [Ns/m² * 10⁻³] dla R=5 do $1,66 \pm 0,02$ [Ns/m² * 10⁻³] dla R=50.

Taki sam trend spadkowy zaobserwowano przy pomiarach napięcia powierzchniowego. Wartość napięcia powierzchniowego maleje wraz ze wzrostem współczynnika R. Uzyskano wartości w przedziale od $0,175 \pm 0,013$ [N/m] (R=5) do $0,106 \pm 0,014$ [N/m] (R=50).

Prędkości żelowania wykazują zależność czasu żelowania od powierzchni parowania. Największy spadek masy dla różnych powierzchni parowania i różnej masy początkowej zaobserwowano dla materiału o największej zawartości alkoholu (rozpuszczalnika), czyli o współczynniku R=50. Zaobserwowano różne czasy przejścia zolu w żel dla różnych współczynników R, najszybciej przemiana ta nastąpiła dla materiału R=5.

Wyniki pomiarów transmitancji światła dowiodły, że materiały zol-żelowe cechują się wysoką przepuszczalnością optyczną. Zaobserwowano wpływ rodzaju materiału (współczynnika R) na poziom transmitancji. Najwyższe wartości uzyskano dla materiału o współczynniku $R=20$, zarówno dla jedno-, dwu-, jak i trójwarstwowego materiału. Natomiast najniższą transmitancję posiada zol-żel o współczynniku $R=5$.

Pomiar współczynnika załamania pokazał, że jego wartość również zależy od współczynnika R . Wykazano, że współczynnik załamania rośnie w czasie wraz z przemianą zolu w żel. Najwyższe wartości uzyskano dla materiału o współczynniku $R=5$, najniższe dla $R=40$. Materiał zol-żelowy o współczynniku $R=20$ posiada najniższy współczynnik załamania, natomiast najwyższą wartość uzyskano dla materiału $R=50$. Porównując pomiary wykonane z krzywych transmitancji z wynikami wyznaczonymi za pomocą odbicia można zauważyć takie same zależności od współczynnika R .

Na podstawie badań porowatości wyznaczono procentową zawartość porów o różnych rozmiarach w materiałach zol-żelowych, oraz zmierzono całkowitą porowatość. Zaobserwowano, że wszystkie materiały posiadają najwięcej porów o średnicy w granicach od 5 nm do 50 nm co wskazywałoby na to, że są to materiały mezoporowate. Najniższą porowatość posiada materiał o współczynniku $R=20$ (4,04%), największą wartość zanotowano dla $R=5$ (11,69%).

Analizując powyższe wyniki badań można zauważyć, że materiał zol-żelowy o współczynniku $R=20$ posiada najwyższą transmitancję, najniższy współczynnik załamania i najmniejszą porowatość.

Drugim nurtem badań była konstrukcja aplikatorów. Do konstrukcji zol-żelowych aplikatorów zastosowano zmodyfikowaną metodę tzw. „odwrotny dip-coating”. Oszacowano grubość warstwy zol-żelu, naniesionej na światłowód, dla różnych współczynników R . Zauważono, że warstwy są grubsze dla wyższych R (minimalna jest dla $R=5$ wynosi 0,241 μm , maksymalna dla $R=50$ równa jest 0,317 μm).

Badania rozkładu natężenia promieniowania emitowanego z aplikatorów dowiodły, że aplikator z pokryciem zol-żelowym o współczynniku $R=20$ daje najbardziej jednorodny rozkład, przy czym najlepsze rezultaty obserwowane są dla pokrycia ośmiowarstwowego.

Badania powtarzalności wytwarzania aplikatorów wykazały wysoką powtarzalność (80%). Oceniano tutaj rozkład natężenia promieniowania (kształt wiązki).

Przeprowadzono również badania profili natężenia promieniowania dla wybranych aplikatorów na kuli Ulbrichta. Pomiary te pokazały, że ze wszystkich aplikatorów niewielka

ilość światła (ok. 3-5%) wychodzi wprzód. Najlepszym aplikatorem okazał się aplikator z pokryciem o współczynniku $R=20$ o długości aktywnej 2cm.

Badania właściwości koagulacyjnych wybranych aplikatorów przeprowadzono przy zastosowaniu lasera Nd:YAG (1064 nm) i lasera półprzewodnikowego (980 nm).

Przy zastosowaniu tych samych parametrów promieniowania używając lasera Nd:YAG, wykorzystując aplikatory z pokryciem zol-żelowym o współczynniku $R=20$ otrzymano większe i jednolite obszary koagulacji. Natomiast aplikatory z pokryciem o współczynniku $R=32$ spowodowały częściową karbonizację tkanki. Wykorzystując laser półprzewodnikowy, pokazano zależność wielkości skoagulowanej tkanki od mocy i czasu dla aplikatora z pokryciem $R=20$ i długościach aktywnych 2 cm i 3 cm.

Dla aplikatora o długości 2 cm zastosowano moce 14 W, 16 W i 18 W oraz czasy ekspozycji 3 i 5 minut. Otrzymano wielkości skoagulowanych tkanek w zakresie od $0,52 \text{ cm}^3$ do $5,34 \text{ cm}^3$, nie zaobserwowano karbonizacji. Dla aplikatora o długości 3 cm ze względu na mniejsze natężenie promieniowania na wyjściu, zastosowano wyższe moce lasera od 16 W do 22 W. Otrzymano objętości skoagulowanej tkanki w zakresie od $0,19 \text{ cm}^3$ do $10,14 \text{ cm}^3$. Przy zastosowaniu mocy 22 W i czasu 5 minut tkanka uległa karbonizacji.

Ciekawym zagadnieniem jest ocena temperatury aplikatora w zależności od mocy zastosowanego promieniowania laserowego. W tym celu przeprowadzono badania termowizyjne aplikatorów w powietrzu. Aplikatory dłuższe mogą przenosić wyższe moce, przy czym gęstości mocy, dla których osiągnięto maksymalną temperaturę dla danego aplikatora na 1cm długości aktywnej wynosiły 8,73, 4,75, 2,75 W/cm, odpowiednio dla aplikatorów 1, 2 i 3cm. Zbadano również zmiany rozkładu temperatury w czasie podczas koagulacji białka jaja kurzego. Zaobserwowano, że wysoki skok temperatury występuje w pierwszych minutach naświetlania, po czym temperatura jest prawie stała. Po kilkunastu minutach obserwujemy kolejny przyrost temperatury.

Narzędzia medyczne stosowane w terapii i mające kontakt z ludzkim ciałem powinny być obojętne i nietoksyczne. Dlatego też przeprowadzono badania nad wpływem materiałów zol-żelowych wykonanych na bazie TEOSu na układy komórkowe. Próbowano odpowiedzieć na pytanie, czy cytotoksyczność zależy od rodzaju materiału (współczynnika R). Test przeżywalności komórek wykazał brak istotnego wpływu obecności zol-żeli na proliferację i żywotność komórek. Najlepszą zgodność testu uzyskano dla materiału o współczynniku $R=20$. Wyniki tych badań zostały zaprezentowane w załączniku nr 1.

W niniejszej rozprawie udało się wykazać, że możliwe jest skonstruowanie aplikatorów zol-żelowych i aplikatory takie nadają się do koagulacji wewnątrznarządowej. Badania te

mają aspekt praktyczny, gdyż otrzymane wyniki pokazują, że można konstruować dość tanie narzędzia do zaawansowanych technologicznie terapii medycznych.

Spis rysunków

Rys. 1. Zmiany termiczne i optyczne podczas oddziaływania światła laserowego na tkankę [J].....	7
Rys. 2. Schemat powstawania efektów termicznych w tkance [J].....	8
Rys. 3. Schemat zmian zachodzących w tkance przy zastosowaniu indukowanej laserowo koagulacji (LIC), dynamicznej reakcji termicznej (TDR), indukowanej laserowo hipertermii (LIHT) podczas zabiegu interstycjalnej termotetapii laserowej (LITT) [16].....	15
Rys. 4. Schemat aplikatora typu „bare fibre”.....	17
Rys. 5. Schemat aplikatora rozpraszającego [46].....	18
Rys. 6. Aplikator typu „zebra” [52].....	19
Rys. 7. Aplikator chłodzony wodą [49].....	20
Rys. 8. Aplikator chłodzony z systemem zabezpieczenia [50].....	20
Rys. 9. Aplikator chłodzony (LMTB – Niemcy) [52].....	21
Rys. 10. Aplikator chłodzony (Krefeld – Niemcy) [53].....	22
Rys. 11. Rozkład promieniowania z różnych typów aplikatorów do interstycjalnej termoterapii laserowej; (a) nieosłonięte włókno (bare fibre), (b) aplikator boczny, (c) aplikator pierścieniowy, (d) aplikator dyfuzyjny [54].....	23
Rys. 12. Schemat aplikatora RF [56].....	24
Rys. 13. Schemat aplikatora ultradźwiękowego chłodzonego powietrzem, rozpiętość kątowa aktywnego sektora wynosi 200° [58].....	25
Rys. 14. Schemat aplikatora ultradźwiękowego (Lyon - Francja) [59].....	26
Rys. 15. Aplikator ultradźwiękowy z cylindrycznie rozmieszczonymi przetwornikami [60].....	26
Rys. 16. Aplikator ultradźwiękowy z kierunkowym rozchodzeniem się fal [61].....	27
Rys. 17. Gęstości zoli dla różnych współczynników R.....	40
Rys. 18. Lepkość zoli dla różnych współczynników R.....	41
Rys. 19. Napięcie powierzchniowe zoli dla różnych współczynników R.....	43
Rys. 20. Zmiana masy zol-żelu w czasie dla różnych R w próbkach o powierzchni parowania $7,07 \text{ cm}^2$ (10ml).....	45
Rys. 21. Zmiana masy zol-żelu w czasie dla różnych R w naczynkach o powierzchni parowania $28,27 \text{ cm}^2$ (10ml).....	45
Rys. 22. Zmiana masy zol-żelu w czasie dla różnych R w próbkach o powierzchni parowania $7,07 \text{ cm}^2$ (5ml).....	46
Rys. 23. Czas żelowania w zależności od współczynnika R, powierzchni parowania i objętości zolu.....	46
Rys. 24. Zależność ubytku masy od powierzchni parowania, ilości zolu i współczynnika R.....	47
Rys. 25. Transmitancja dla różnych współczynników R. Jedna warstwa, zakres długości fali 300-2900nm.....	49
Rys. 26. Transmitancja dla różnych współczynników R. Jedna warstwa, zakres widzialny długości fali.....	49
Rys. 27. Transmitancja dla różnych współczynników R. Dwie warstwy, zakres długości fali 300-2900nm.....	50
Rys. 28. Transmitancja dla różnych współczynników R. Dwie warstwy, zakres widzialny długości fali.....	50
Rys. 29. Transmitancja dla różnych współczynników R. Trzy warstwy, zakres długości fali 300-2900nm.....	51
Rys. 30. Transmitancja dla różnych współczynników R. Trzy warstwy, zakres widzialny długości fali.....	51
Rys. 31. Transmitancja światła dla materiału o $R=20$, na podłożu szklanym, dla różnej ilości warstw, cały zakres długości fali.....	52
Rys. 32. Wartości transmitancji dla różnych współczynników R dla długości fal 980 nm, 1064 nm i 660 nm.....	53
Rys. 33. Zależność współczynnika załamania zoli od czasu dla różnych współczynników R.....	54
Rys. 34. Współczynnik załamania zol-żelu dla różnych współczynników R (jedna warstwa).....	56
Rys. 35. Współczynnik załamania materiałów zol-żelowych o różnym współczynniku R (jedna warstwa).....	57
Rys. 36. Rozkład wielkości porów w materiałach zol-żelowych.....	60
Rys. 37. Porowatość materiałów zol-żelowych dla różnych współczynników R.....	60
Rys. 38. Profil refrakcyjny światłowodu wielomodowego a - skokowego, b - gradientowego.....	63
Rys. 39. Zjawisko całkowitego wewnętrznego odbicia, P - promień padający pod kątem α_{gr} , Z - promień załamany pod kątem $\beta=90^\circ$	64
Rys. 40. Schemat budowy światłowodu zastosowanego w badaniach [129].....	65
Rys. 41. Profil tłumienności światłowodu w zależności od długości fali [129].....	66
Rys. 42. Etapy nakładania warstw metoda dip-coating [J].....	67
Rys. 43. Etapy nakładania filmów zol-żelowych na włókna światłowodowe metodą odwrotny „dip-coating”, (a) - zanurzanie, (b) - nakładanie, (c) - suszenie.....	68
Rys. 44. Układ do pomiaru natężenia światła na wyjściu aplikatora.....	69
Rys. 45. Zdjęcie źródła światła wraz z dołączonym światłowodem oraz charakterystyka spektralna diody zastosowanej w układzie.....	77
Rys. 46. Schemat układu źródła światła.....	78
Rys. 47. Zdjęcie światła emitowanego z aplikatora o współczynniku $R=20$ w skali szarości.....	79

Rys. 48. Rozkład normalny pola powierzchni natężenia promieniowania 40 aplikatorów zol-żelowych.....	79
Rys. 49. Schemat układu do pomiaru intensywności promieniowania z aplikatorów z zastosowaniem kuli Ulbrichta.	80
Rys. 50. Profil natężenia promieniowania światła na wyjściu z aplikatora z pokryciem zol-żelowym $R=20$ i długości aktywnej 1cm.	81
Rys. 51. Profil natężenia promieniowania światła na wyjściu z aplikatora z pokryciem zol-żelowym $R=20$ i długości aktywnej 2cm.	81
Rys. 52. Profil natężenia promieniowania światła na wyjściu z aplikatora z pokryciem zol-żelowym $R=20$ i długości aktywnej 3cm.	82
Rys. 53. Profil natężenia promieniowania światła na wyjściu z aplikatora z pokryciem zol-żelowym $R=32$ i długości aktywnej 1cm.	82
Rys. 54. Profil natężenia promieniowania światła na wyjściu z aplikatora z pokryciem zol-żelowym $R=32$ i długości aktywnej 2cm.	83
Rys. 55. Profil natężenia promieniowania światła na wyjściu z aplikatora z pokryciem zol-żelowym $R=32$ i długości aktywnej 3cm.	83
Rys. 56. Układ do rejestracji rozkładów temperatury w aplikatorach.	85
Rys. 57. Zależność maksymalnej temperatury od mocy promieniowania i długości aplikatora.....	85
Rys. 58. Zależność mocy wyjściowej z aplikatora od mocy wejściowej z lasera.	86
Rys. 59. Rozkład temperatury na powierzchni białka w 18 minucie naświetlania. Skala „midgrey odwrócony”. ..	87
Rys. 60. Maksymalna temperatura na powierzchni w zależności od czasu koagulacji.	87
Rys. 61. Skoagulowane białko w zależności od czasu naświetlania.	88
Rys. 62. Skoagulowana objętość po 20 minutach działania lasera o mocy 20W. Widok z zewnątrz (po lewej) i po przekrojeniu (po prawej).	89
Rys. 63. Obszar koagulacji w zależności od czasu ekspozycji. Aplikator umieszczony poziomo.	89
Rys. 64. Skoagulowane białko. Aplikator w pozycji poziomej. Po lewej stronie widok z zewnątrz (u góry powierzchnia bliższa powierzchni białka). Po prawej skoagulowany obszar po przecięciu.	90
Rys. 65. Układ pomiarowy do koagulacji tkanki.	91
Rys. 66. Zdjęcie stanowiska badawczego do koagulacji.	93
Rys. 67. Objętość skoagulowanej tkanki w zależności od mocy i czasu promieniowania dla aplikatora R20 (2cm).	94
Rys. 68. Objętość skoagulowanej tkanki w zależności od mocy i czasu promieniowania dla aplikatora R20 (3cm).	96
Rys. 69. Objętość skoagulowanej tkanki w zależności od mocy i zastosowanego aplikatora, czas naświetlania 3 minuty.....	98
Rys. 70. Wpływ zastosowanego aplikatora na objętość skoagulowanej tkanki dla czasu naświetlania 5 minut w trybie impulsowym pracy lasera.....	98

Bibliografia

- [1] Mika T.: Fizykoterapia, PZWL, Warszawa (1986).
- [2] Helfmann J.: Thermal effects, Applied Laser Medicine ed. Berliner H-P, Muller G., Springer Verlag, Chapter I-3, s. 112-117, (2003).
- [3] Podbielska H.: Metody optyczne w fizyce środowiska, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław (1996).
- [4] Niemz M.H.: Laser-Tissue Interactions, Fundamentals and Applications, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg (1996).
- [5] Iizuka M., Vitkin I., Kolios M., Sherar M.: The effects of dynamic optical properties during interstitial laser photocoagulation, Physics in Medicine and Biology, 45: 1335-1357 (2000).
- [6] Bednarkiewicz A., Stręk W.: Oddziaływanie światła laserowego z tkanką, Diagnostyka i terapia fotodynamiczna. Pod redakcją: Podbielska H., Sieroń A., Stręk W, s.33-88, Urban & Partner, Wrocław (2004).
- [7] Mobley J., Vo-Dinh T.: Optical properties of tissue, Biomedical Photonics, Pod redakcją Vo-Dinh T., CRC Press, I(2): 1-75 (2003)
- [8] Roggan A., Bindig U., Wasche W., Zgoda F.: Properties of biological tissues, Applied Laser Medicine ed. Berliner H-P, Muller G., Chapter I-3.1, s. 73-99, (2003).
- [9] Liebert A., Maniewski R.: Badania właściwości optycznych tkanek, Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna 2000. Tom 2 Biopomiary. Pod redakcją: Torbicz W., Filipczyński L., Maniewski R., Nałęcz M., Stolarski E., Polska Akademia Nauk, Akademicka Oficyna Wyd. EXIT, s. 795-800, Warszawa (2001).
- [10] Nilsson A., Stureson Ch., Liu D., Andersson-Engels S.: Changes in spectral shape of tissue optical properties in conjunction with laser-induced thermotherapy, Applied Optics, 37 (7): 1256-1267 (1998).
- [11] Jacques S.L.: The role of skin optics in diagnostic and therapeutic uses of lasers, Lasers in Dermatology, Springer Verlag, p. 1-21,(1990).
- [12] Takata A.N., Zaneveld L., Richter W.: Laser-induced thermal damage in skin, Aerospace Medicine, Rep. SAM-TR-77-38, (1977).
- [13] Nacht G., Gorisch W., Kiefhaber P.: First laser endoscopy via a fiber optic transmission system, Endoscopy, 5, 2028, (1973).
- [14] Ascher P.W.: Application of the laser in neurosurgery, Laser. Surg. Med. 2: 91-97 (1983).
- [15] Bown S.G.: Phototherapy of tumors, World J. Surg. 7: 700-709, (1983).
- [16] Philipp C.M., Berlien H.-P.: Laser-Induced Thermotherapy (LITT), Basics, Applied Laser Medicine ed. Berliner H-P, Müller G., Chapter II-5, s. 235-249, (2003).
- [17] Glenn S., Gerber M.D.: Lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia, Urology, 45 (2): 193-1999 (1995).

-
- [18] Vogl T., Mack M., Straub R., Zangos S., Woitaschek D., Eichler K., Engelmann K.: Thermische Ablation von Lebermetastasen. Aktueller Stand und Perspektiven., *Der Radiologe*, 41: 49–55 (2001).
- [19] Berlien H. P., Müller G.: *Angewandte Lasermedizin. Lehrbuch und Handbuch für Praxis und Klinik.*, Ecomed Verlag (1999).
- [20] Klingengerg M., Bohris C., Niemz M.H., Bille J.F., Kurek R. Wallwiener D.: Multifibre Application in Laser-Induced Interstitial Thermotherapy under On-Line MR Control, *Laser Med Sci.*, 15:6-14, (2000).
- [21] Verhey J.F, Mohammed Y., Ludwig A., Giese K.: Implementation of a practical model for light and heat distribution using laser-induced thermotherapy near to large vessel, *Physics in Medicine and Biology*, 48: 3595-3610, (2003).
- [22] Derkacz A., Biały D., Protasiewicz M., Pawlik E., Abramski K., Grobelny A., Pałasz Z., Nowosad H.: Photosimulation of coronary arteries with low power laserradiation: preliminary results for a new metod in invasive cardiology therapy, *Med. Sci. Monit.*, 9 (7): 335-339 (2003).
- [23] Hosten N., Stier A., Weigel C., Kirisch M., Puls R., Nerger U., Jahn D., Stroszczyński C., Heidecke CD., Speck U.: Laser-induced thermotherapy (LITT) of lung metastases: description of a miniaturized applicator, optimization, and initial treatment of patients, *Rofo. Fortschr. Geb. Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 175 (3): 393-400 (2003).
- [24] Dowlat K., Bloom K.: Experimental and clinical experience in interstitial laser therapy of early breast cancers, *LaserNews.net* (2002), strona internetowa: www.lasernews.net.
- [25] Issa M., Townsend M., Jiminez K., Miller L., Anastasia K.: A new technique of interprostatic fiber placement to minimize thermal injury to prostatic urothelium during indigo interstitial laser thermal therapy, *Urology*, 51: 105-110 (1998).
- [26] Feyh J., Gutmann R., Leunig A., Jager L., Reiser M., Castro D., Kastenbauer E.: MRI-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) of head and neck tumor: progress with a new method, *J. Clin. Laser Med. Surg.*, 14(6): 361-366 (1996)
- [27] Eyrych GK., Bruder E., Hilker P., Dubno B., Quick HH., Patak M.A. et al.: Temperature mapping of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) in lymphangiomias of the head and neck, *Lasers Surg Med.*, 26:467–476, (2000).
- [28] Philipp C., Berlien H-P., Waldschmidt I., Ten years of laser treatment of congenital vascular disorders: technical techniques and results. *Proc SPIE* 2327:44–53, (1994).
- [29] Vogl T.J., Muller P.K., Mack M.G., Straub R., Engelmann K. Neuhaus P.: Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol.*, 9: 675–684 (1999).
- [30] Muralidharan V., Malcontenti –Wilson C., Christophi C., Interstitial laser hyperthermia for colorectal liver metastases: the effect of thermal sensitization and the use of a cylindrical diffuser tip on tumor necrosis, *Clin. Laser Med Surg.*, 20 (4): 180-196 (2002).
- [31] Goldberg S., Gazelle G., Mueller P.: Thermal ablation therapy for malignancy: a unified approach to underlying principles. Techniques and diagnostic imaging guidance, *American Journal of Rentgenology*, 174: 323-331 (2000).
- [32] Vogl T., Mack M., Straub R., Eichler K., Engelmann K., Zangos S., Woitaschek D.: MR guided laser-induced thermotherapy (LITT) of malignant liver and soft tissue tumours, *Medical Laser Application*, 16: 91-102 (2001).

-
- [33] Dowlathshahi K., Dieschbourg J., Bloom K.: Laser therapy of breast cancer with 3-year follow-up, *The Breast Journal*, 10 (3): 240-243 (2004).
- [34] Minhaj A., Mann F., Milne P., Denham D., Salas N., Damgaard-Iversen K., Parel J., Robinson D.: Laser interstitial thermotherapy (LITT) monitoring using high-resolution digital mammography: theory and experimental studies, *Phys., Med. Biol.*, 47 (16): 2987-99 (2002).
- [35] Rademaker G.: Nichtinvasives Temperaturmonitoring mit der Magnetresonanztomographie bei medizinischen Thermotherapien mit fokussiertem Ultraschall oder Laser, *Praca Doktorska, Ruprecht –Karls –Universität, Heidelberg* (8.05.2002).
- [36] Ascher P.W.: Absolute indications for the CO₂ and the Neodym-YAG laser: use in neurosurgery, *Fortschr Med.*, 101(22): 1033-6 (1983).
- [37] Hosten N., Stier A., Weigel C., Kirsch M., Nerger U., Puls, R., Jahn, D., Stroszczyński C., Heidecke C.D., Speck U.: Laser-induced thermotherapy (LITT) of lung metastases: description of a miniaturized applicator, optimization, and initial treatment of patients, *Fortschr. Röntgenst.*, 175: 393-400 (2003).
- [38] Philipp C, Rohde E, Berlien H-P.: Nd:YAG laser procedures in tumor treatment, *Semin. Surg. Oncol.*, 11:290–298 (1995).
- [39] Knappe W., Roggan A., Glotz M., Müller M., Ritz J-P., German C-T., Müller G.: New flexible Applicators for Laser-Induced Thermotherapy, *Med. Laser Appl.* 16:73-80, (2001).
- [40] Bitter P. JR., Mullholland R.S.: Report of a new technique for enhanced non-invasive skin rejuvenation using a dual mode pulsed light and radio – frequency energy source: selective radiothermolysis, *J. Cosm. Dermatol.*, 1: 142-145 (2002).
- [41] Amin Z., Harries S.A., Lees W.R., Bown S.G.: Interstitial tumor photocoagulation, *End. Surg.*, 1:224-229 (1993).
- [42] Heisterkamp J., van Hillegersberg R., Sinofsky E., Ijzermans JN., Heat-resistant cylindrical diffuser for interstitial laser coagulation: comparison with the bare-tip fiber in a porcine liver model, *Laser Surg. Med.*, 20 (3): 304-309 (1997).
- [43] Germer C.T., Albrecht D., Isbert C., Ritz J., Roggan A., Buhr H. J.: Diffusing fibre tip for the minimally invasive treatment of liver tumours by interstitial laser coagulation (ILC): an experimental ex vivo study, *Laser in Medical Science*, 14 (1): 32-39 (1999).
- [44] Hillegersberg R.: Cylindrical diffusing fiber-tip for Interstitial Laser Coagulation, *Laser Induced Interstitial Thermotherapy pod redakcją Müller G., Roggan A., część IV*, 195-211, (1995).
- [45] Krasicka-Rohde E., Roggan A., Müller G., Podbielska H.: Interstycjalna termoterapia laserowa, *Acta Bio-Optica et Informatica Medica*, Vol.6, 1-2: 51-58 (2000).
- [46] Ripley P.M., Mills T.N. and Brookes J.A.S.: Measurement of the Emission Profiles of Cylindrical Light Diffusers Using a Video Technique, *Lasers Med Sci*, 14:67–72, (1999).
- [47] Stureson Ch.: Interstitial Laser-Induced Thermotherapy: Influence of Carbonization on Lesion Size, *Laser in Surgery and Medicine*, 22:51-57, (1998)
- [48] Stureson C., Andersson-Engels S.: Tissue temperature control using a water-cooled applicator: Implications for transurethral laser-induced thermotherapy of benign prostatic hyperplasia.: *Med. Phys.* Vol. 24, No.3, 461-470, (1997).
- [49] Vogl T., Eichler K., Straub R., Engelmann K., Zangos S., Woitaschek D., Böttger M., Mack M.: Laser-induced thermotherapy of malignant liver tumors: general principals, equip-

ment(s), procedure(s) – side effects, complications and results, *European Journal of Ultrasound* 13 117–127, (2001).

[50] Strona producenta aplikatorów: www.somatex.com

[51] Roggan A., Albrecht D., Berlien H.-P., Beuthan J., Fuchs B., Germer C., Mesecke-von Rheinbaben, Rygiel R., Schröder S.: Müller G.: Application equipment for intraoperative laser-induced interstitial thermotherapy (LITT), *Laser Induced Thermotherapy*, 224-248, Pod redakcją: Müller, G., Roggan, A.: Laser Medizin Zentrum, Berlin (1995).

[52] Schwarzmaier H-J., Eicmeyer F., Fiedler V., Ulrich F.: Basic Principles of Laser Induced Interstitial Thermotherapy in Brain Tumors, *Med. Laser Appl.*, 17:147-158. (2002).

[53] Lippert B.M., Teymoortash A., Folz B.J., Werner J.A.: Coagulation and temperature distribution in Nd:YAG interstitial laser thermotherapy: an in vivo animal study, *Laser Med Sci.* 18: 19-24. (2003).

[54] Decadt B., Siriwardena A.: Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review, *The Lancet Oncology*, 5: 550-560, (2004).

[55] Chang I., Nguyen U.: Thermal modeling of lesion growth with radiofrequency ablation devices, *BioMedical Engineering OnLine*, 3:27 (2004), strona internetowa: www.biomedical-engineering-online.com.

[56] Cline H., Hynynen K., Watkins R., et al.: Focused US system for MR imaging-guided tumor ablation, *Radiology*, 194:3:731-737, (1995).

[57] Deardorff D., Diederich C.: Angular directivity of thermal coagulation using air-cooled direct-coupled interstitial ultrasound applicators, *Ultrasound in Med. & Biol.*, 25(4): 609–622, (1999).

[58] Lafon C., Chapelon J., Prat F., Gorry F., Margonari J., Theillere Y., Cathigonal D.: Design and preliminary results of an ultrasound applicator for interstitial thermal coagulation., *Ultrasound in Med. & Biol.*, 24 (1): 113-122, (1998).

[59] Lafon C., Chapelon J., Prat F., Gorry F., Margonari J., Theillere Y., Cathigonal D.: The feasibility of constructing a cylindrical array with a plane rotating beam for interstitial thermal surgery, *Ultrasonics*, 37: 615-621, (2000).

[60] Lafon C., Koszek L., Chesnais S., Theillere Y., Cathigonal D.: Feasibility of transurethral ultrasound applicator for coagulation in prostate., *Ultrasound in Med. & Biol.*, 30 (1):113-122, (2004).

[61] Muacevic A., Peller M., Ruprecht L., Berg D., Fend L., Sroka R., Reulen H. J., Reiser M., Tonn J. Ch and Kreth F. W.: Image guided interstitial laser thermotherapy: a canine model evaluated by magnetic resonance imaging and quantitative autoradiography, *Acta Neurochirurgica*, Vol 147: 2, 175 - 186 (2005).

[62] Døssing H., Bennedbæk F. N. and Hegedüs L.: Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules – a randomised study, *European Journal of Endocrinology*, Vol 152: 3, 341-345 (2005).

[63] Giering K., Minet O., Lamprecht I., Müller G.: Review of thermal properties of biological tissues, *Laser Induced Interstitial Thermotherapy* pod redakcją Müller G., Roggan A, (1995).

[64] Roggan A.: Dosimetrie thermischer Laseranwendungen in der Medizin, *Fortschritte in der Lasermedizin*, 16, Ecomed (1997).

[65] Stein Th.: Untersuchungen zur Dosimetrie der hochfrequenzstrominduzierten interstitiellen Thermotheapie in bipolarer Technik, Fortschritte in der Lasermedizin 22, Ecomed (2000).

[66] Littmann A., a Schenk A., Preim B., Roggan A., Lehmann K., Ritz J, Germer Ch-T., Peitgen H-O.: Kombination von Bildanalyse und physikalischer Simulation für die Planung von Behandlungen maligner Lebertumoren mittels laserinduzierter Thermotheapie <http://www.isg.cs.uni-magdeburg.de/cv/pub/files/BVM2003LITTPlanung.pdf>

[67] LITCIT: Therapy planning system for thermal laser applications, instrukcja obsługi programu, wersja 1.4, Laser- und Medizin-Technologie GmbH, Berlin.

[68] Podbielska H, Hołowacz I., Rohde E., Müller G.: Near infrared radiation in biomedical diagnosis and therapy, in Lasers-Doppler flowmetry and near infrared spectroscopy in medical diagnosis, Lecture Notes of the ICB Seminars, International Center of Biocybernetics and Biomedical Engineering, 100-107, (2003)

[69] Podbielska H., Hołowacz I.: Możliwości kształtowania wiązek promieniowania laserowego do diagnostyki i terapii medycznej. W Współczesna optoelektronika w medycynie. XIX Krajowa Szkoła Optoelektroniki. Wykłady. s. 319-324, (2005).

[70] Hołowacz I., Podbielska H., Lechna-Marczyńska M.: Zol-żelowy aplikator do interstycjalnej terapii laserowej, Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna, XII Konferencja Naukowa, Materiały IBIB PAN, 499-503, (2001).

[71] Podbielska H., Ulatowska-Jarża A., Hołowacz I.: Sol-gel applicators for medical light therapy, Physica Medica, Vol. XX, Supplement 1:43-45, (2004).

[72] Hołowacz I., Ulatowska-Jarża A., Podbielska H.: Sol-gel coatings for interstitial fiberoptic laser applicators, Surface and Coatings Technology, vol. 180-181, 663-669, (2004).

[73] Hołowacz I., Woźniak A., Ulatowska-Jarża A., Podbielska H., Eichler H.J., Interstycjalna koagulacja laserowa in vitro z zastosowaniem aplikatorów zol-żelowych, Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna, XIV Konferencja Naukowa, Materiały IBIB PAN, 616-620, (2005).

[74] Podbielska H., Bindig U., Ulatowska-Jarża A., Hołowacz I., Müller G., Scheller E.E., Optical properties of sol-gel fiber optic applicators for laser interstitial therapy, Laser Physics, w druku.

[75] Podbielska H., Hołowacz I., Bindig U., Ulatowska-Jarża A., Müller G., Scheller E.E., Interstitial coagulation in vitro with sol-gel applicators, Medical Laser Application, w druku.

[76] Hołowacz I., Bindig U., Liebold K., Podbielska H., Ulatowska-Jarża A., Müller G., Scheller E. E.: Termowizyjna ocena światłowodowych aplikatorów zol-żelowych do interstycjalnej termoterapii laserowej, Acta Bio-Optica et Informatica Medica, vol.11: 14-19, (2005).

[77] Hołowacz I., Ulatowska-Jarża A., Podbielska H., Garbaczewska I.: Examination of light distribution from sol-gel based applicators for interstitial laser therapy, Proc. SPIE vol. 6158, w druku.

[78] Hofacker S., Mechtel M., Mager M., Kraus H.: Sol-gel: a new tool for coatings chemistry, Progress in Organic Coatings, 45: 159-164 (2002).

[79] Que W., Sun Z., Zhou Y., Lam Y.L., Cheng S.D., Chan Y.C., Kam C.H.: Preparation of hard optical coatings based on an organic inorganic composite by sol-gel method, Materials Letters, 42: 326-330 (2000).

[80] Brinker C.J., Scherer G.W.: Sol-Gel Science, Academic Press, San Diego, Ca, 1999.

-
- [81] Lin J., Brown Ch.: Sol-gel glass as a matrix for chemical and biochemical sensing, *Trends in Analytical Chemistry*, 16 (4): 200-211 (1997).
- [82] Soutar A., Fokkink B., Xianting Z., Nee T., Wu L.: Sol-gel anti-reflective coatings, SIMTech Technical Report (PT/01/002/ST) (2001).
- [83] Chen D.: Anti-reflection (AR) coatings made by sol-gel processes: A review, *Solar Energy Materials & Solar Cells*, 68: 313-336 (2001).
- [84] Voevodin N., Balbyshev V., Khobaib M., Donley M.: Nanostructured coatings approach for corrosion protection, *Progress in Organic Coatings*, 47: 416-423 (2003).
- [85] Gutmann E., Levin A., Pommrich I., Meyer D.: Preparation of aluminosilicate crystalline coatings from sol-gel derived alumina films deposited on silicon/silica substrates, *Cryst. Res. Technol.* 40, (1/2): 114-124 (2005).
- [86] Vroon Z., Spee C.: Sol-gel coatings on large area glass sheets for electrochromic devices, *Journal of Non-Crystalline Solids*, 218:189-195 (1997).
- [87] Puetz J., Chalvet F.N., Aegerter M.A.: Wet chemical deposition of transparent conducting coatings in glass tubes, *Thin Solid Films*, 442: 53-59 (2003).
- [88] Nikolic L., Radonjic L.: Effect of the silica sol-gel coatings on the properties of glass substrate, *Ceramics International*, 24:547-552 (1998).
- [89] Uhlmann D., Teowee G.: Sol-gel science and technology: current state and future prospects, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 13: 153-162 (1998).
- [90] Rosiak J., Yoshii F.: Hydrogels and their medical applications, *Nuclear Instruments and Method in Physics Research B*, 151: 56-64 (1999).
- [91] Siemińska L., Ferguson M., Zerda T.W. and Cough E.: Diffusion of steroids in porous sol-gel glass: application in slow drug delivery, *J. Sol-Gel Sci. Techn.*, 8: 1105-1109 (1997).
- [92] Kortesus P., Ahola M., Kangas M., Yli-Urpo A., Kiesvaara J., Marvola M.: In vitro release of dexmedetomidine from silica xerogel monoliths: effect of sol-gel synthesis parameters, *Int. J. Pharm.*, 221(1-2):107-14 (2001).
- [93] Aughenbaugh W., Radin S., Ducheyne P.: Silica sol-gel for the controlled release of antibiotics. II. The effect of synthesis parameters on the *in vitro* release kinetics of vancomycin, *Journal of Biomedical Materials Research* 57(3): 321-326 (2001).
- [94] Ahola M.S., Sailynoja E.S., Raitavuo M.H., Vaahtio M.M., Salonen J.I., Yli-Urpo A.U.: In vitro release of heparin from silica xerogels, *Biomaterials* 22 (15): 2163-2170 (2001).
- [95] Nicoll S., Radin S., Santos E., Tuan R., Ducheyne P.: In vitro release kinetics of biologically active transforming growth factor- β 1 from a novel porous glass carrier, *Biomaterials* 18: 853-859 (1997).
- [96] Santos E., Radin S., Ducheyne P.: Sol-gel derived carrier for the controlled release of proteins *Biomaterials* 20: 1695-1700 (1999).
- [97] Babich W., Bonavia G., Zubieta J.: US Patent PCT/US00/03754 (2000).
- [98] Ahola M., Kortesus P., Kangasniemi I., Kiesvaara J., Yli-Urpo A.: Silica xerogel carrier material for controlled release of toremifene citrate, *Int. J. Pharm.* 195: 219-227 (2000).
- [99] Hench L.: Sol-gel materials for bioceramic applications, *Current Opinion in Solid State & Materials Science*, 2: 604-610 (1997).

-
- [100] Weng W., Zhang S., Cheng K., Qu H., Du P., Shen G.: Sol-gel preparation of bioactive apatite films, *Surface and Coatings Technology* 167: 292–296 (2003).
- [101] Gomez-Vega J.M., Iyoshi M., Kim K.Y., Hozumi A., Sugimura H., Takaia O.: Spin coated mesoporous silica coatings for medical applications, *Thin Solid Films* 398–399: 615–620 (2001).
- [102] Hench L.L.: The challenge of orthopaedic materials, *Current Orthopaedics* 14, 7-14, (2000).
- [103] Nablo B., Rothrock A., Schoenfish M.: Nitric oxide-releasing sol-gels as antibacterial coatings for orthopedic implants, *Biomaterials* 26: 917-924, (2005).
- [104] Na Li, Qing Jie, Sumin Zhu, Ruoding Wang: A new route to prepare macroporous bio-active sol-gel glasses with high mechanical strength, *Materials Letters* 58: 2747– 2750 (2004).
- [105] Mansoa M., Langleth M., Martinez-Duarta J.M.: Testing sol-gel CaTiO_3 coatings for biocompatible applications, *Materials Science and Engineering C* 23: 447–450 (2003).
- [106] Kim H-W., Kim H-E., Knowles J.C.: Fluor- hydroxyapatite sol-gel coating on titanium substrate for hard tissue implants, *Biomaterials* 25, 3351-3358, (2004).
- [107] Gan L., Pilliar R.: Calcium phosphate sol-gel-derived thin films on porous-surfaced implants for enhanced osteoconductivity. Part I: Synthesis and characterization, *Biomaterials* 25, 5303-5312, (2004).
- [108] Lechna-Marczyńska M., Hołowacz I., Ulatowska A., Podbielska H.: Optical properties of sol-gel coatings for fiberoptic sensors, *Surface & Coatings Technology*, 151-152: 299-302 (2002).
- [109] I. Hołowacz, H. Podbielska, J. Bauer, A. Ulatowska-Jarża: Viscosity, surface tension and refractive index of TEOS based sol-gel materials depending on ethanol content, *Optica Applicata*, w druku.
- [110] Hong J-K., Kim H-R., Park H-H.: The effect of sol viscosity on the sol-gel derived low density SiO_2 xerogel film for intermetal dielectric application, *Thin Solid Films*, 332: 449-454 (1998).
- [111] Horowitz F., Michels A.F.: Optical Viscometry of Spinning Sol Coatings, *Journal of Sol-Gel Science and Technology* 13: 707–712 (1998).
- [112] Ćwiczenia laboratoryjne z fizyki: Wyznaczanie współczynnika lepkości cieczy na podstawie prawa Stokesa, A. Sycińska, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej (1997).
- [113] Klein L. C. (ed.): *Sol-Gel Optics: Processing and Applications*, Kluwer Academic Publishers, Boston (1994).
- [114] Flaim T., Wang Y., Mercado R.: High refractive index polymer coatings for optoelectronics applications, *SPIE Proceedings of Optical systems Design* nr 5250: 423-434 (2004).
- [115] Guangming W., Jue W., Jun S., Tianhe Y., Qinyuan Z., Bin Z., Zhongsheng D., Bin F, Dongping Z., Fengshan Z.: A novel route to control refractive index of sol-gel derived nanoporous silica film used as broadband antireflective coatings, *Materials Science and Engineering*, B78: 135-139 (2000).
- [116] Rheims J., Köser J., Wriedt T.: Refractive-index measurements in the near-IR using an Abbe refractometer, *Meas. Sci. Technol*, 8: 601-605 (1997).

-
- [117] Holtslag A., Scholte P.: Optical measurement of the refractive index, layer thickness, and volume changes of thin films, *Applied Optics*, 28 (23): 5095-5104 (1989).
- [118] Ćwiczenia laboratoryjne z fizyki cienkich warstw, Wyznaczanie współczynnika załamania warstw dielektrycznych: praca zbiorowa pod red. C. Wesołowskiej. Wrocław, Wydawnictwo Politechniki Wrocławskiej, 97-108 (1975).
- [119] Strona internetowa firmy FILMETRICS: <http://www.filmetrics.com>
- [120] Ishizaki K., Komarnei S., Nanko M., Porous Materials, Kluwer Academic Publishers, London, 204-210 (1998).
- [121] Fujii T., Yano T., Nakamura k., Miyawaki O.: The sol-gel preparation and characterization of nanoporous silica membrane with controlled pore size, *Journal of Membrane Science* 187:171-180 (2001).
- [122] Kłonkowski A.M: Od roztworu przez zol i żel do szkła, *Wiadomości Chemiczne*, 47: 497-517 (1993).
- [123] Klotz M., Ayrat A., Guizard C., Cot L.: Tailoring of the porosity in sol-gel derived silica thin layers, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 20 (8):879-884 (1999).
- [124] Schaefer D. W.: Engineered Porous Materials, *MRS Bull.*, 19 (4): 14-17 (1994).
- [125] Katzir A.: Laser and optical fibers in medicine, Academic Press Inc. (1993).
- [126] Szpulak M., Martynkien T., Olszewski J., Urbańczyk W., Nasilowski T., Kotyński R., Berghmans F.: Sensitivity of highly birefringent photonic bandgap fibers to temperature and strain: Proceedings of SPIE. Buges, Belgium, 23-27 May 2005. Bellingham, Wash., SPIE The International Society for Optical Engineering 2005, s. 355-358.
- [127] Martynkien T., Szpulak M., Kieryk M., Statkiewicz G., Olszewski J., Urbańczyk W., Wójcik J., Mergo P., Makara M., Nasilowski T., Berghmans F., Thienpont H.: Temperature sensitivity in birefringent photonic crystal fiber with triple defect: Proceedings of SPIE. Bruges, Belgium, 23-27 May 2005. Bellingham, Wash., SPIE The International Society for Optical Engineering 2005 s. 912-915.
- [128] Marciniak M: Łączność światłowodowa, Wydawnictwa komunikacji i Łączności, Warszawa (1998).
- [129] Strona internetowa producenta: www.thorlabs.com.
- [130] Hołowacz I., Ulatowska-Jarża A., Podbielska H.: Sol-gel coatings for interstitial fiber-optic laser applicators, *Surface and Coatings Technology*, 180-181: 663-669 (2004).
- [131] Brinker C. J., Hurd A. J., Ward K. J.: *Ultrastructure Processing of Advanced Ceramics*, eds. J. D. Mackenzie and D. R. Ulrich, Wiley, 223 New York (1988).
- [132] Landau L. D., Levich B. G., Dragging of a liquid by a moving plate, *Acta Physicochim. U.R.S.S.*, 17: 42-54 (1942).
- [133] Schmidt H., Mennig M.: Wet Coating Technologies for Glass, Informacje ze strony internetowej: The Sol-Gel Gateway: www.solgel.com/articles/Nov00/mennig.htm
- [134] Poprawski R., Salejda W.: Podstawy rachunku błędów i opracowania wyników, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław (1996).
- [135] Bauer J., Podbielska H., Ulatowska-Jarża A., Hołowacz I., Muller G., Beuthan J.: Repeatability of sol-gel biocoatings on optical fibers examined by statistical pattern recognition methodology, *Engineering of Biomaterials*, No 47-53, 227-228, (2005)

-
- [136] Jiang S., Zhang X.: Effects of dynamic changes of tissue properties during laser interstitial thermotherapy (LITT), *Laser in Medical Science* vol. 19: 4, 197-203 (2005).
- [137] Ebelmen J.J, Untersuchungen uber die Verbindung der Borsaeure und Kieselsaeure mit Aether, *Ann. Chim. Phys., Ser. 3*: 57, 319-55 (1846).
- [138] Schmidt H., J.: New Type of Non-Crystalline Solids Between Inorganic and Organic Materials, *Non-Cryst. Solids* 73, 681, (1985).
- [139] Huang H., Orler B. and Wilkes G. L., Ceramers: Hybrid Materials Incorporating Polymeric/Oligomeric Species with Inorganic Glasses by a Sol Gel Process. 2. Effect of Acid Content on the Final Properties, *Polym. Bull.*, 14, 557-564, (1985).

Spis załączników

Załącznik 1. Badania cytotoksyczności materiałów zol-żelowych

Załącznik 2. Wyniki pomiarów czasu opadania kulki w wiskozymetrze Höpplera do wyznaczenia lepkości zoli

Załącznik 3. Wyniki pomiarów napięcia powierzchniowego

Załącznik 4.1. Wyniki pomiarów zmiany masy zol-żelu w czasie dla różnych R w probówkach o powierzchni parowania $7,07 \text{ cm}^2$ (5 ml)

Załącznik 4.2. Wyniki pomiarów zmiany masy zol-żelu w czasie dla różnych R w probówkach o powierzchni parowania $7,07 \text{ cm}^2$ (10 ml)

Załącznik 4.3. Wyniki pomiarów zmiany masy w czasie dla różnych R w naczynkach o powierzchni parowania $28,27 \text{ cm}^2$ (10ml)

Załącznik 5. Wyniki pomiarów współczynnika załamania zoli w czasie dla różnych współczynników R

Załącznik 6. Zdjęcia aplikatorów zol-żelowych z pokryciem materiałem o współczynniku $R=20$ i długości 2cm

Załącznik 7. Wyniki pomiarów wielkości obszarów koagulacji w zależności od czasu i mocy promieniowania

Załącznik 8. Zdjęcia termowizyjne rozkładu temperatury na powierzchni jaja kurzego podczas koagulacji

Załącznik 9. Spis własnych publikacji

Załącznik nr 1

Badania cytotoksyczności materiałów zol-żelowych

Materiał badawczy

Hydrolizaty do produkcji zol-żeli przygotowano z prekursora tetraetoksylanu $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ (98%) TEOSu. Rozpuszczalnikiem był alkohol etylowy 96%. Reakcję hydrolizy katalizowano stężonym kwasem solnym HCl 36%. Dodawano kolejno po 5 μl do uzyskania pH 2. Do hydrolizatu dodano środek powierzchniowo czynny Triton X-100 (Aldrich), na każde 10ml hydrolizatu dodano 20 μl detergentu. Hydrolizę przeprowadzano mieszając składniki na mieszadle magnetycznym przez 8 godzin w temperaturze 22°C. Do badań wytworzono materiały o współczynniku $R = 5, 10, 15, 20, 32, 40, 50$.

Badanie wpływu materiałów zol-żelowych na komórki linii Jurkat i A549

Przygotowanie podłoży

Przygotowano dwie serie płytek hodowlanych z okrągłymi dołkami firmy Nunclon Company, na które naniesiono różne warstwy zol-żeli. W pierwszej serii (**A**) na dno dołków naniesiono po 10 μl hydrolizatu zol-żelowego. W drugiej serii (**B**), do dołków hodowlanych wkroplono 15 μl hydrolizatu, następnie po 5 min, gdy pierwsza warstwa już była sucha, naniesiono kolejne 15 μl hydrolizatu, w ten sposób na dnie dołka powstały dwie warstwy. Dla serii A i B wykonano po dwie próbki serii A i B, przy czym jedną (każdy rodzaj materiału) po zżelowaniu przemyto płytami hodowlanymi (odpowiednimi dla danej linii komórkowej) przed naniesieniem komórek, natomiast drugą pozostawiono nieprzemytą.

Materiał biologiczny

Badania przeprowadzono na komórkach nowotworowych ludzkich linii limfoblastycznej (Lymphoma) chłoniaka T komórkowego – JURKAT rosnących w toni medium oraz linii epitelialnej raka płuc (Lung carcinoma) – A549 przylegających w hodowli do podłoża.

Dla linii JURKAT używano medium RPMI-1640 (R8758) firmy Sigma z dodatkiem 10% FBS (Fetal Bovine Serum) firmy Cambrax. Dla linii A549 zastosowano medium MEM (Minimum Essential Medium Eagle M2279) firmy Sigma z dodatkiem glutaminy 0,292 g/1L i 10% FBS.

Komórki do doświadczeń pobrano z butelek hodowlanych, hodowla komórek znajdowała się w II fazie logarytmicznej wzrostu. Do dołków hodowlanych z warstwami zol-żeli naniesiono

po 1 ml zawiesiny komórek w odpowiednim medium. Kontrole stanowiły analogiczne hodowle, założone w dołkach nie pokrytych materiałem. Płytki umieszczono w inkubatorze w temperaturze 37°C w atmosferze 5% CO₂ na 48 godzin.

Wyniki

Komórki linii JURKAT hodowane na pojedynczych warstwach zol-żelowych wszystkich rodzajów wyglądały w mikroskopie prawidłowo, po przeliczeniu nie wykazano istotnych różnic ilościowych, komórki mnożyły się.

Komórki linii A549 rosnące w postaci monowarstwy przykleiły się do podłoża zol-żelowych, nie było możliwe ich odklejenie i wiarygodne policzenie. Jednak wygląd utworzonych monowarstw, oglądanych pod mikroskopem, nie wskazywał na różnice ilościowe, w zależności od rodzaju zol-żeli. Wygląd komórek był prawidłowy, obserwacja ta wskazuje na brak istotnych toksycznych wpływów warstw zol-żelowych na komórki.

Warstwy zol-żeli serii B uległy znacznym deformacjom uniemożliwiając zebranie komórek linii JURKAT i linii A549 do dokładnych badań ilościowych. Mikroskopowa ocena komórek wskazywała jednak na brak wpływów toksycznych zol-żeli na komórki, nie zaobserwowano martwych komórek.

Cytotoksyczność badano używając testu TOX-1 firmy Sigma, w którym dehydrogenazy mitochondrialne, tylko dla komórek z aktywnymi metabolicznie mitochondriami, powodują przekształcenie żółtego barwnika MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) w nierozpuszczalne w wodzie niebieskofioletowe formazany, które po rozpuszczeniu w mieszaninie 10% TritonX-100/0,1N HCl/ izopropanol oznaczono za pomocą spektrofotometru ($\lambda=570\text{nm}$) [^{1,2}].

Tabela nr 1 przedstawia wartości absorpcji dla $\lambda=570\text{nm}$ dla różnych zol-żeli.

Próbka	Seria A, warstwa nie przemywana medium	Seria A, warstwa przemywana medium
Zol-żel R=5	0,296	0,285
Zol-żel R=10	0,272	0,295
Zol-żel R=15	0,267	0,272
Zol-żel R=20	0,331	0,331
Zol-żel R=32	0,265	0,266

Zol-żel R=40	0,331	0,329
Zol-żel R=50	0,329	0,293
kontrola	0,330	0,327

Tabela 1. Wartości absorpcji dla $\lambda=570\text{nm}$ dla różnych materiałów zol-żelowych

Wyniki badań porównano z absorpcją próbek kontrolnych, gdzie taka sama ilość komórek jak w testowanym materiale, nie była poddawana działaniu badanych czynników. Test przeżywalności komórek linii JURKAT na warstwach zol-żelowych, wykazał brak istotnego wpływu obecności zol-żeli na proliferację i żywotność komórek. Nie wykazano również wpływu przemysławania warstw zol-żeli przed naniesieniem komórek na ich żywotność. Najlepszą zgodność testu uzyskano dla materiału o współczynniku $R=20$.

Wykonano również badania nad apoptozą komórek metodą kometową. Metoda kometowa pozwala wykryć dwuniciowe pęknięcia DNA (powstałe w wyniku programowanego przez komórkę działania jej własnych endonukleaz) w pojedynczych komórkach. Fragmenty DNA obdarzone ładunkiem ujemnym wędrują w polu elektrycznym do bieguna dodatniego, dając charakterystyczny obraz komety z zaznaczonym ogonem i głową. W przypadku jądra apoptotycznego małe fragmenty DNA zostają podczas elektroforezy przesunięte z głowy (miejsce pierwotnej lokalizacji jądra) do ogona w 90%. Głowa komety jest niewielka, słabo zaznaczona i wyraźnie oddzielona od ogona. Jądra z nieuszkodzonym DNA wykazują brak lub minimalną migrację, dając obraz samej wyraźnie zaznaczonej głowy lub niekiedy bardzo słabo zaznaczonego niewielkiego ogona. Taki obraz uznaje się za charakterystyczny dla komórek wykazujących brak uszkodzeń. Komórki martwicze, w których degradacja DNA przebiegała w sposób przypadkowy, a fragmenty nici są różnej długości, dają obraz głowy z nieoddzielonym od niej ogonem jednokowej szerokości [3].

Zastosowano pięciostopniowy system rozpoznawania uszkodzeń w/g Shingo Yassuhara [4], gdzie:

Komórka nieuszkodzona O

O – jądro normalnej wielkości (głowa), brak ogona, 100% DNA w głowie.

Uszkodzenie pośrednie P (nie zidentyfikowane tzn. nekroza lub zapoczątkowana, ale nie rozwinięta apoptoza)

1 – jądro normalnej wielkości (głowa), krótki ogon mniejszy od głowy, ponad 75% DNA w głowie,

2 - jądro normalnej wielkości (głowa), ogon 1-2 x długości głowy, 50-75% DNA w głowie, ogon nie oddzielony od głowy.

Komórka apoptyczna A

3 – jądro (głowa) mniejsze niż w **0, 1, 2**, ogon 2-3 x długości głowy, 25-50% DNA w głowie,

4 – jądro (głowa) mniejsze niż 1/2 normalnego jądra, długi ogon, dłuższy niż 3 x głowa, mniej niż 25% DNA w głowie.

Tabela nr 2. zawiera wyniki badań cytotoksycznych metodą kometową komórek linii JURKAT na cienkich warstwach zol-żeli.

Próbka	Seria A, warstwa nie przemywana medium			Seria A, warstwa przemywana medium		
	A%	P%	O%	A%	P%	O%
Zol-żel R=5	0	8	92	1	6	93
Zol-żel R=10	6	13	81	9	11	80
Zol-żel R=15	2	15	83	3	5	92
Zol-żel R=20	0	0	100	3	0	97
Zol-żel R=32	10	21	69	6	19	75
Zol-żel R=40	11	46	43	0	10	90
Zol-żel R=50	0	20	80	0	20	80
kontrola	0	6	94	0	6	94

Tabela 2. Wyniki badań cytotoksycznych metodą kometową.

W badaniach nie wykazano istotnego wpływu zol-żeli na komórki linii JURKAT w kierowaniu ich na drogę apoptozy lub uszkodzenia niezidentyfikowanego. Nie wykazano również wpływu przemywania materiału przed naniesieniem na niego komórek (oprócz zol-żelu o współczynniku R=40). Najmniejszy wpływ na skłonność komórek do śmiertelnych uszkodzeń na drodze apoptozy czy uszkodzeń niezidentyfikowanych miał materiał o współczynniku R=20. Zaobserwowano również, że materiał o tym współczynniku, niezależnie od grubości warstwy pozostawał przezroczysty w trakcie oddziaływania z medium hodowlanym i komórkami, nie wpływał

na przejrzystość komórek, pozostał całkowicie obojętny biologicznie względem komórek linii JURKAT.

Otrzymane wyniki świadczą o tym, że materiał zol-żelowy nie wykazuje właściwości cytotoksycznych. Wyniki przeprowadzonych badań zostały częściowo opublikowane [5].

[1] Carmichael J., et al.: Evaluation of tetrazolium-based, semi-automated colorimetric assay: assessment of chemosensitivity testing, *Cancer Res.*, 47: 936-942 (1987)

[2] Denizot F., Lang R.: Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability, *J. Immunol. Meth.*, 89: 271 (1986)

[3] Olive P.L., Frazer G., Banath J.P.: Radiation-induced apoptosis measured in TK6 human B lymphoblast cells using the comet assay, *Rad. Res.*, 136: 130-136 (1993)

[4] Shingo Yasuhara, et al.: Comparision of comet assay, electron microscopy and flow cytometry for detection of apoptosis, *J. Histochemistry and Cytochemistry*, 51: 873-885 (2003)

[5] Hołowacz I., Marcinkowska A., Podbielska H., Bauer J., Banaś T: Influence of sol-gel biomaterials on biological cells growth in vitro, *Engineering of Biomaterials*, No 47-53, 224-225, (2005).

Załącznik 2

**Wyznaczanie lepkości zoli – wyniki pomiarów czasu opadania
kulki w wiskozymetrze Höpplera**

Załącznik 2

	R5	R10	R15	R20	R32	R40	R50
czas opadania kulki [s]	144,77	131,82	127,48	125,78	122,5	121,04	120,58
	143,96	132,47	127,89	125,91	123,56	121,15	119,52
	144,35	131,65	127,97	125,77	123,68	121,21	120,65
	144,48	132,36	128,29	125,69	122,69	121,26	119,41
	144,64	132,53	128,62	125,55	123,7	121,28	119,62
	144,61	132,44	128,96	125,77	123,3	121,34	119,91
	144,54	131,93	128,7	125,68	123,8	121,24	119,61
	144,86	132,07	128,52	125,38	124,08	121,25	120,07
	144,62	132,35	128,33	125,47	123,34	121,34	119,78
	144,76	132,13	128,84	125,83	123,89	121,38	120,12
t średnie [s]	144,56	132,18	128,36	125,68	123,45	121,25	119,93
odchylenie średnie	0,18	0,26	0,37	0,13	0,40	0,07	0,34
Lepkość [N* s/m ²]	1,94 ± 0,03	1,79 ± 0,03	1,75 ± 0,03	1,72 ± 0,04	1,70 ± 0,02	1,69 ± 0,02	1,66 ± 0,02

Załącznik 3

Wyniki pomiarów napięcia powierzchniowego

Załącznik 3

A płytka 1 ($Q = 0,0057 \text{ N}$, $l = 2,49 \text{ cm}$)

R5 F[mG]	R5 F[N]	R10 F[mG]	R10 F[N]	R15 F[mG]	R15 F[N]	R20 F[mG]	R20 F[N]	R32 F[mG]	R32 F[N]	R40 F[mG]	R40 F[N]	R50 F [mG]	R50 F[N]
724	0,00710	699	0,00686	680	0,00667	675	0,00662	670	0,00657	661	0,00648	656	0,00643
724	0,00710	698	0,00685	672	0,00659	676	0,00663	670	0,00657	658	0,00645	658	0,00645
725	0,00711	698	0,00685	689	0,00676	678	0,00665	668	0,00655	659	0,00646	656	0,00643
726	0,00712	698	0,00685	682	0,00669	676	0,00663	666	0,00653	662	0,00649	656	0,00643
730	0,00716	698	0,00685	682	0,00669	678	0,00665	670	0,00657	660	0,00647	658	0,00645
730	0,00716	696	0,00683	690	0,00677	675	0,00662	668	0,00655	661	0,00648	660	0,00647
725	0,00711	699	0,00686	686	0,00673	674	0,00661	668	0,00655	659	0,00646	654	0,00641
728	0,00714	698	0,00685	684	0,00671	678	0,00665	668	0,00655	658	0,00645	656	0,00643
726	0,00712	696	0,00683	684	0,00671	674	0,00661	666	0,00653	659	0,00646	658	0,00645
724	0,00710	698	0,00685	682	0,00669	674	0,00661	670	0,00657	660	0,00647	656	0,00643
726,2	0,00712	697,8	0,00684	683,1	0,00670	675,8	0,00663	668,4	0,00655	659,7	0,00647	656,8	0,00644
2,3	0,00005	1,0	0,00002	5,0	0,00010	1,7	0,00003	1,6	0,00003	1,3	0,00003	1,7	0,00003

B płytka 2 ($Q = 0,0031 \text{ N}$, $l = 2,41 \text{ cm}$)

R5 F[mG]	R5 F[N]	R10 F[mG]	R10 F[N]	R15 F[mG]	R15 F[N]	R20 F[mG]	R20 F[N]	R32 F[mG]	R32 F[N]	R40 F[mG]	R40 F[N]	R50 F [mG]	R50 F[N]
455	0,00446	450	0,00441	420	0,00412	426	0,00418	420	0,00412	415	0,00407	410	0,00402
448	0,00439	444	0,00435	422	0,00414	422	0,00414	420	0,00412	416	0,00408	412	0,00404
448	0,00439	440	0,00432	426	0,00418	422	0,00414	416	0,00408	414	0,00406	412	0,00404
460	0,00451	446	0,00437	430	0,00422	424	0,00416	418	0,00410	416	0,00408	412	0,00404
455	0,00446	440	0,00432	424	0,00416	422	0,00414	418	0,00410	415	0,00407	410	0,00402
462	0,00453	444	0,00435	428	0,00420	424	0,00416	416	0,00408	417	0,00409	414	0,00406
462	0,00453	446	0,00437	430	0,00422	426	0,00418	414	0,00406	415	0,00407	412	0,00404
455	0,00446	442	0,00433	426	0,00418	426	0,00418	420	0,00412	415	0,00407	412	0,00404
455	0,00446	444	0,00435	432	0,00424	424	0,00416	414	0,00406	414	0,00406	418	0,00410
462	0,00453	446	0,00437	430	0,00422	424	0,00416	416	0,00408	415	0,00407	414	0,00406
456,2	0,00447	444,2	0,00436	426,8	0,00419	424	0,00416	417,2	0,00409	415,2	0,00407	412,6	0,00405
5,3	0,00005	3,0	0,00003	3,9	0,00004	1,6	0,00002	2,3	0,00002	0,9	0,00001	2,3	0,00002

Załącznik 4.1

**Wyniki pomiarów zmiany masy zol-żelu w czasie dla różnych R w
probówkach o powierzchni parowania $7,07\text{ cm}^2$ (5 ml)**

Załącznik nr 4.1

R/dzień	1		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
5	4,29220	4,11339	3,84448	3,56151	3,30393	3,06147	2,82700	2,61349	2,37228	2,15357	1,93620	1,69510	1,50477
5	4,29206	4,11354	3,84487	3,56166	3,30312	3,06107	2,82715	2,61326	2,37200	2,15347	1,93689	1,69597	1,50423
5	4,29216	4,11371	3,84461	3,56193	3,30398	3,06150	2,82735	2,61302	2,37288	2,15316	1,93642	1,69522	1,50405
średnia	4,29214	4,11355	3,84465	3,56170	3,30368	3,06135	2,82717	2,61326	2,37239	2,15340	1,93650	1,69543	1,50435
odch. śr.	0,00005	0,00011	0,00014	0,00015	0,00037	0,00018	0,00012	0,00016	0,00033	0,00016	0,00026	0,00036	0,00028
10	4,21810	4,05400	3,74622	3,46420	3,20232	2,93873	2,73037	2,47410	2,24248	2,01145	1,75631	1,52719	1,35841
10	4,21860	4,05478	3,74626	3,46467	3,20268	2,93850	2,73079	2,47464	2,24288	2,01133	1,75605	1,52787	1,35856
10	4,21830	4,05425	3,74663	3,46454	3,20277	2,93858	2,73021	2,47427	2,24268	2,01158	1,75666	1,52764	1,35814
średnia	4,21833	4,05434	3,74637	3,46447	3,20259	2,93860	2,73046	2,47434	2,24268	2,01145	1,75634	1,52757	1,35837
odch. śr.	0,00018	0,00029	0,00017	0,00018	0,00018	0,00008	0,00022	0,00020	0,00013	0,00008	0,00021	0,00025	0,00015
15	4,18120	3,90232	3,62900	3,33741	3,06844	2,82453	2,57771	2,36811	2,13503	1,90186	1,67777	1,42772	1,22449
15	4,18064	3,90987	3,62695	3,33798	3,06841	2,82497	2,57733	2,36898	2,11483	1,90284	1,67958	1,42027	1,22798
15	4,18089	3,90247	3,62856	3,33741	3,06894	2,82468	2,57774	2,36879	2,12749	1,90478	1,67742	1,42821	1,22463
średnia	4,18091	3,90489	3,62817	3,33760	3,06860	2,82473	2,57759	2,36863	2,12578	1,90316	1,67826	1,42540	1,22570
odch. śr.	0,00019	0,00332	0,00081	0,00025	0,00023	0,00016	0,00018	0,00035	0,00730	0,00108	0,00088	0,00342	0,00152
20	4,14416	4,00117	3,69336	3,42063	3,16060	2,92306	2,69818	2,44779	2,20733	1,97434	1,71715	1,40482	1,23169
20	4,14350	4,00062	3,69298	3,42136	3,16598	2,92294	2,69979	2,44643	2,20548	1,97253	1,71442	1,40267	1,23441
20	4,14054	4,00254	3,69282	3,42270	3,16354	2,92356	2,69840	2,44364	2,20298	1,97290	1,71156	1,40187	1,23315
średnia	4,14273	4,00144	3,69305	3,42156	3,16337	2,92319	2,69879	2,44595	2,20526	1,97326	1,71438	1,40312	1,23308
odch. śr.	0,00146	0,00073	0,00020	0,00076	0,00185	0,00025	0,00067	0,00154	0,00152	0,00072	0,00188	0,00113	0,00093
32	4,09954	3,77628	3,48901	3,23583	2,98933	2,75859	2,50306	2,26810	2,02673	1,76018	1,56659	1,27574	1,07523
32	4,10469	3,77152	3,48490	3,23172	2,98479	2,75438	2,50262	2,26436	2,02807	1,76712	1,56390	1,27222	1,07648
32	4,10854	3,77457	3,48782	3,23412	2,98847	2,75793	2,50241	2,26705	2,02900	1,76902	1,56050	1,27416	1,07907
średnia	4,10426	3,77412	3,48724	3,23389	2,98753	2,75697	2,50270	2,26650	2,02793	1,76544	1,56366	1,27404	1,07693
odch. śr.	0,00314	0,00174	0,00156	0,00145	0,00183	0,00172	0,00024	0,00143	0,00080	0,00351	0,00211	0,00121	0,00143
50	4,07654	3,76456	3,49532	3,14094	2,89342	2,66051	2,40898	2,17076	1,93088	1,67242	1,45461	1,28865	1,08966
50	4,07994	3,76966	3,49491	3,14133	2,89121	2,66323	2,40654	2,17324	1,93501	1,67161	1,45779	1,28684	1,08066
50	4,07579	3,76156	3,49468	3,14472	2,89058	2,66265	2,40504	2,17005	1,93267	1,67452	1,45026	1,28958	1,08470
średnia	4,07742	3,76526	3,49497	3,14233	2,89174	2,66213	2,40685	2,17135	1,93285	1,67285	1,45422	1,28836	1,08501
odch. śr.	0,00168	0,00293	0,00023	0,00159	0,00112	0,00108	0,00142	0,00126	0,00144	0,00111	0,00264	0,00101	0,00310

14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1,35346	1,23310	1,15221	1,07273	1,01145	0,96215	0,94003	0,92454	0,90074	0,88701	0,86030	0,84420	0,82401	0,81044
1,35396	1,23302	1,15285	1,07296	1,01148	0,96262	0,94050	0,92448	0,90099	0,88712	0,86006	0,84432	0,82472	0,81004
1,35360	1,23360	1,15234	1,07207	1,01175	0,96278	0,94030	0,92452	0,90057	0,88788	0,86017	0,84460	0,82467	0,81372
1,35367	1,23324	1,15247	1,07259	1,01156	0,96252	0,94028	0,92451	0,90077	0,88734	0,86018	0,84437	0,82447	0,81140
0,00019	0,00024	0,00026	0,00034	0,00013	0,00024	0,00016	0,00002	0,00015	0,00036	0,00008	0,00015	0,00030	0,00155
1,16240	0,98555	0,83580	0,69249	0,61868	0,58406	0,57485	0,56273	0,55841	0,54833	0,54259	0,53974	0,53604	0,52611
1,16207	0,98512	0,83577	0,69297	0,61878	0,58488	0,57460	0,56209	0,55836	0,54811	0,54210	0,53952	0,53692	0,52129
1,16252	0,98523	0,83546	0,69254	0,61854	0,58479	0,57449	0,56228	0,55864	0,54872	0,54212	0,53903	0,53664	0,52247
1,16233	0,98530	0,83568	0,69267	0,61867	0,58458	0,57465	0,56236	0,55847	0,54839	0,54227	0,53943	0,53653	0,52329
0,00017	0,00017	0,00014	0,00020	0,00008	0,00034	0,00014	0,00024	0,00011	0,00022	0,00021	0,00027	0,00033	0,00188
1,06288	0,87240	0,69425	0,56684	0,42723	0,38450	0,37182	0,37651	0,37282	0,36803	0,36778	0,36440	0,36442	0,36170
1,06705	0,87767	0,69102	0,56322	0,42872	0,38095	0,37396	0,37016	0,37729	0,36994	0,36734	0,36426	0,36304	0,36286
1,06358	0,87212	0,69562	0,56473	0,42008	0,38894	0,37532	0,37102	0,37154	0,36752	0,36406	0,36384	0,36246	0,36213
1,06450	0,87406	0,69363	0,56493	0,42534	0,38480	0,37370	0,37256	0,37388	0,36850	0,36639	0,36417	0,36331	0,36223
0,00170	0,00240	0,00174	0,00127	0,00351	0,00276	0,00125	0,00263	0,00227	0,00096	0,00156	0,00022	0,00074	0,00042
1,03775	0,76728	0,58580	0,37354	0,27589	0,26256	0,25984	0,25478	0,24854	0,24851	0,23684	0,23014	0,22981	0,22412
1,03748	0,76858	0,58523	0,37684	0,27589	0,26256	0,25547	0,25489	0,24547	0,24585	0,23478	0,23145	0,22650	0,22510
1,03788	0,76872	0,58254	0,37489	0,27256	0,26458	0,25457	0,25624	0,24599	0,24004	0,23680	0,23260	0,22647	0,22447
1,03770	0,76819	0,58452	0,37509	0,27478	0,26323	0,25663	0,25530	0,24667	0,24480	0,23614	0,23140	0,22759	0,22456
0,00015	0,00061	0,00132	0,00117	0,00148	0,00090	0,00214	0,00062	0,00125	0,00317	0,00091	0,00084	0,00148	0,00036
0,86223	0,58689	0,33584	0,19213	0,18974	0,18598	0,18124	0,18024	0,17894	0,17265	0,17126	0,16859	0,15897	0,15246
0,86351	0,58457	0,33570	0,19247	0,18957	0,18457	0,18235	0,18036	0,17958	0,17658	0,17564	0,16842	0,15935	0,15484
0,86156	0,58947	0,33145	0,19125	0,18657	0,18547	0,18324	0,18037	0,17956	0,17425	0,17235	0,16847	0,15846	0,15587
0,86243	0,58698	0,33433	0,19195	0,18863	0,18534	0,18228	0,18032	0,17936	0,17449	0,17308	0,16849	0,15893	0,15439
0,00072	0,00166	0,00192	0,00047	0,00137	0,00051	0,00069	0,00005	0,00028	0,00139	0,00170	0,00006	0,00031	0,00129
0,87822	0,63183	0,40637	0,22533	0,10957	0,10847	0,10741	0,10458	0,10289	0,10247	0,10321	0,09987	0,09847	0,09157
0,87219	0,63876	0,40694	0,22811	0,10956	0,10745	0,10674	0,10356	0,10267	0,10158	0,10045	0,09895	0,09470	0,09570
0,87896	0,63548	0,40554	0,22022	0,10897	0,10741	0,10658	0,10245	0,10256	0,10154	0,10025	0,09870	0,09547	0,09000
0,87646	0,63536	0,40628	0,22455	0,10937	0,10778	0,10691	0,10353	0,10271	0,10186	0,10130	0,09917	0,09621	0,09242
0,00284	0,00235	0,00050	0,00289	0,00026	0,00046	0,00033	0,00072	0,00012	0,00040	0,00127	0,00046	0,00150	0,00218

Załącznik 4.2

Wyniki pomiarów zmiany masy zol-żelu w czasie dla różnych R w probówkach o powierzchni parowania $7,07\text{ cm}^2$ (10 ml)

Załącznik 4.2

R/dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
5	8,59614	8,18059	7,65304	7,14859	6,72223	6,33527	5,97973	5,65839	5,30866	4,99705	4,68806	4,34987	4,0825
5	8,59869	8,18376	7,65208	7,1515	6,72536	6,33885	5,98326	5,66195	5,31187	5,00041	4,69112	4,35342	4,08553
5	8,59802	8,18295	7,65274	7,15008	6,72485	6,33802	5,98126	5,66	5,30986	4,99892	4,69004	4,35158	4,08432
średnia	8,59762	8,18243	7,65262	7,15006	6,72415	6,33738	5,98142	5,66011	5,31013	4,99879	4,68974	4,35162	4,08412
odch. śr.	0,00098	0,00123	0,00036	0,00098	0,00128	0,00141	0,00123	0,00122	0,00116	0,00116	0,00112	0,00120	0,00108
10	8,43262	7,87997	7,31554	6,83745	6,41062	6,03944	5,67301	5,3168	4,98771	4,6647	4,31292	4,02958	3,80738
10	8,43551	7,87392	7,31503	6,83007	6,41407	6,03447	5,67064	5,31784	4,98089	4,6697	4,31871	4,02526	3,80339
10	8,43462	7,87421	7,31125	6,83244	6,41358	6,03478	5,67989	5,31124	4,98336	4,66005	4,31001	4,02157	3,80104
średnia	8,43425	7,87603	7,31394	6,83332	6,41276	6,03623	5,67451	5,31529	4,98399	4,66482	4,31388	4,02547	3,80394
odch. śr.	0,00109	0,00262	0,00179	0,00275	0,00142	0,00214	0,00358	0,00270	0,00248	0,00326	0,00322	0,00274	0,00230
15	8,35065	7,77721	7,22403	6,72812	6,29243	5,90556	5,55325	5,23106	4,88334	4,57466	4,2781	3,93101	3,66105
15	8,35285	7,77796	7,22109	6,72517	6,29962	5,90571	5,55083	5,23128	4,88336	4,57478	4,27861	3,93533	3,66383
15	8,35048	7,77005	7,22956	6,72012	6,29406	5,90896	5,5524	5,23372	4,88685	4,57736	4,27081	3,93528	3,66573
średnia	8,35133	7,77507	7,22489	6,72447	6,29537	5,90674	5,55216	5,23202	4,88452	4,57560	4,27584	3,93387	3,66354
odch. śr.	0,00102	0,00335	0,00311	0,00290	0,00283	0,00148	0,00089	0,00113	0,00156	0,00117	0,00335	0,00191	0,00166
20	8,26181	7,70767	7,17262	6,70129	6,27686	5,88853	5,57649	5,18912	4,87142	4,53791	4,17334	3,91112	3,69501
20	8,26488	7,7092	7,1741	6,70231	6,2761	5,88985	5,57275	5,18028	4,87658	4,53606	4,17622	3,9158	3,6947
20	8,26584	7,70265	7,17025	6,70482	6,27658	5,88459	5,57125	5,18549	4,87065	4,53874	4,17459	3,91506	3,69551
średnia	8,26418	7,70651	7,17232	6,70281	6,27651	5,88766	5,57350	5,18496	4,87288	4,53757	4,17472	3,91399	3,69507
odch. śr.	0,00158	0,00257	0,00138	0,00134	0,00028	0,00204	0,00200	0,00312	0,00246	0,00101	0,00100	0,00192	0,00029
32	8,21426	7,55927	7,03981	6,58274	6,17187	5,81122	5,43577	5,08209	4,75484	4,38247	4,09438	3,85034	3,58404
32	8,21065	7,55409	7,03391	6,58032	6,17471	5,81408	5,43719	5,08321	4,7574	4,38006	4,09761	3,85431	3,58964
32	8,2124	7,55782	7,03985	6,58124	6,17621	5,8163	5,43048	5,08623	4,75147	4,38198	4,09126	3,85612	3,58204
średnia	8,21244	7,55706	7,03786	6,58143	6,17426	5,81387	5,43448	5,08384	4,75457	4,38150	4,09442	3,85359	3,58524
odch. śr.	0,00122	0,00198	0,00263	0,00087	0,00160	0,00176	0,00267	0,00159	0,00207	0,00096	0,00213	0,00217	0,00293
50	8,14224	7,58024	7,08655	6,42048	5,89607	5,50833	5,0958	4,77039	4,45402	4,09012	3,7983	3,55508	3,27839
50	8,14233	7,58403	7,0809	6,42145	5,89555	5,50167	5,09657	4,77282	4,45244	4,09462	3,79918	3,55208	3,27312
50	8,14145	7,5847	7,08126	6,4258	5,89425	5,50422	5,09748	4,77541	4,4502	4,09147	3,7958	3,5512	3,27486
średnia	8,14201	7,58299	7,08290	6,42258	5,89529	5,50474	5,09662	4,77287	4,45222	4,09207	3,79776	3,55279	3,27546
odch. śr.	0,00037	0,00183	0,00243	0,00215	0,00069	0,00239	0,00058	0,00169	0,00135	0,00170	0,00131	0,00153	0,00196

14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
3,87028	3,62262	3,38666	3,16176	2,95035	2,7373	2,6543	2,57631	2,50125	2,43471	2,31877	2,22663	2,134502	2,02289
3,87408	3,62615	3,39048	3,16552	2,95385	2,73933	2,65887	2,57719	2,49599	2,42394	2,3104	2,22547	2,13612	2,02513
3,87345	3,62547	3,38893	3,16397	2,95274	2,73745	2,65628	2,57699	2,49872	2,42581	2,31463	2,22489	2,13748	2,02684
3,87260	3,62475	3,38869	3,16375	2,95231	2,73803	2,65648	2,57683	2,49865	2,42815	2,31460	2,22566	2,13603	2,02495
0,00155	0,00142	0,00135	0,00133	0,00131	0,00087	0,00159	0,00035	0,00178	0,00437	0,00280	0,00064	0,00102	0,00138
3,54459	3,27328	3,04133	2,81482	2,56421	2,37724	2,19166	1,99847	1,81628	1,69689	1,58715	1,49885	1,39869	1,31312
3,54247	3,27777	3,04494	2,81724	2,56596	2,37837	2,19122	1,9971	1,8122	1,69792	1,5888	1,49775	1,39727	1,31648
3,54056	3,27694	3,04023	2,81846	2,56689	2,37957	2,1912	1,999	1,81005	1,69864	1,58988	1,49807	1,39706	1,31254
3,54254	3,27600	3,04217	2,81684	2,56569	2,37839	2,19136	1,99819	1,81284	1,69782	1,58861	1,49822	1,39767	1,31405
0,00137	0,00181	0,00185	0,00135	0,00098	0,00078	0,00020	0,00073	0,00229	0,00062	0,00097	0,00042	0,00068	0,00162
3,44826	3,20537	2,95246	2,72722	2,50424	2,25856	2,07763	1,88732	1,70572	1,52365	1,35624	1,21248	1,09832	1,02225
3,46082	3,20731	2,9542	2,72993	2,50896	2,25425	2,07396	1,88353	1,70321	1,52264	1,35509	1,21891	1,09056	1,02547
3,45209	3,2	2,95628	2,72884	2,50458	2,25748	2,07268	1,88892	1,70056	1,52145	1,35478	1,21586	1,0989	1,02347
3,45372	3,20423	2,95431	2,72866	2,50593	2,25676	2,07476	1,88659	1,70316	1,52258	1,35537	1,21575	1,09593	1,02373
0,00473	0,00282	0,00131	0,00096	0,00202	0,00168	0,00192	0,00204	0,00174	0,00075	0,00058	0,00218	0,00358	0,00116
3,4355	3,17562	2,92605	2,69875	2,43844	2,28079	2,0815	1,88347	1,66466	1,50528	1,33848	1,15202	1,00259	0,91234
3,43057	3,17818	2,92632	2,69663	2,43378	2,28493	2,08504	1,88673	1,667	1,50594	1,33756	1,1538	1,00315	0,91248
3,43623	3,17244	2,9284	2,69001	2,43236	2,28477	2,08546	1,88651	1,66078	1,50026	1,33121	1,15473	1,00524	0,91458
3,43410	3,17541	2,92692	2,69513	2,43486	2,28350	2,08400	1,88557	1,66415	1,50383	1,33575	1,15352	1,00366	0,91313
0,00235	0,00198	0,00098	0,00341	0,00239	0,00180	0,00167	0,00140	0,00224	0,00238	0,00303	0,00100	0,00105	0,00096
3,31236	3,06753	2,82815	2,57423	2,37673	2,1667	1,96022	1,7725	1,5872	1,38451	1,18247	1,00296	0,90387	0,81125
3,31672	3,06463	2,82652	2,57426	2,37742	2,16746	1,96137	1,77409	1,58403	1,38304	1,18131	1,00247	0,90547	0,81425
3,31785	3,06602	2,82654	2,57386	2,37603	2,16674	1,9614	1,77452	1,58348	1,38356	1,18351	1,00256	0,90248	0,81241
3,31564	3,06606	2,82707	2,57412	2,37673	2,16697	1,96100	1,77370	1,58490	1,38370	1,18243	1,00266	0,90394	0,81264
0,00219	0,00098	0,00072	0,00017	0,00046	0,00033	0,00052	0,00080	0,00153	0,00054	0,00075	0,00020	0,00102	0,00108
3,02244	2,77771	2,52604	2,28141	2,09236	1,89436	1,68744	1,45293	1,23946	0,98903	0,8623	0,71091	0,64385	0,61154
3,02434	2,7751	2,52567	2,2804	2,09322	1,89008	1,68806	1,45429	1,23869	0,98025	0,86271	0,7132	0,64257	0,61265
3,0247	2,77245	2,52864	2,28066	2,09652	1,89521	1,68523	1,45894	1,23547	0,98548	0,86547	0,71184	0,64258	0,61478
3,02383	2,77509	2,52678	2,28082	2,09403	1,89322	1,68691	1,45539	1,23787	0,98492	0,86349	0,71198	0,64300	0,61299
0,00092	0,00176	0,00124	0,00039	0,00166	0,00209	0,00112	0,00237	0,00160	0,00311	0,00132	0,00081	0,00057	0,00119

Załącznik 4.3

Wyniki pomiarów zmiany masy w czasie dla różnych R w naczynkach o powierzchni parowania $28,27\text{cm}^2$ (10ml)

Załącznik 4.3.

R/dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
5	8,57384	6,21184	4,21361	2,26565	1,88005	1,8025	1,79804	1,76676	1,7695	1,76285	1,761819	1,761081	1,76054	1,76042
5	8,57115	6,21046	4,21246	2,26055	1,88501	1,80321	1,79482	1,76032	1,76256	1,76677	1,76446	1,76232	1,76154	1,76123
5	8,57423	6,21145	4,21089	2,26268	1,88994	1,80722	1,79364	1,76789	1,76235	1,762	1,76104	1,76098	1,76075	1,76052
średnia	8,57307	6,21125	4,21232	2,26296	1,88500	1,80431	1,79550	1,76499	1,76480	1,76387	1,76244	1,76146	1,76094	1,76072
odch śr	0,00128	0,00053	0,00095	0,00179	0,00330	0,00194	0,00169	0,00311	0,00313	0,00193	0,00135	0,00057	0,00040	0,00034
10	8,41876	6,55125	3,90357	2,21352	1,60098	1,41335	1,29456	1,26514	1,23944	1,23854	1,23743	1,23523	1,23423	1,23278
10	8,4084	6,55023	3,90145	2,21899	1,60439	1,41381	1,29943	1,26907	1,23847	1,23745	1,23628	1,23489	1,23268	1,23105
10	8,41547	6,55254	3,90124	2,21735	1,60265	1,41564	1,29705	1,26783	1,23903	1,23856	1,23762	1,23694	1,23486	1,23253
średnia	8,41421	6,55134	3,90209	2,21662	1,60267	1,41427	1,29701	1,26735	1,23898	1,23818	1,23711	1,23569	1,23392	1,23212
odch śr	0,00387	0,00080	0,00099	0,00207	0,00114	0,00092	0,00164	0,00147	0,00034	0,00049	0,00055	0,00084	0,00083	0,00071
15	8,37610	6,79568	3,72137	1,93396	1,52323	1,31254	1,25124	1,20565	1,15847	1,14856	1,14727	1,14523	1,14457	1,14256
15	8,37154	6,79696	3,72840	1,93737	1,52079	1,31568	1,25684	1,20658	1,15762	1,14756	1,14658	1,14475	1,14326	1,14126
15	8,37452	6,79685	3,72725	1,93568	1,52003	1,31582	1,25478	1,20354	1,15238	1,14856	1,14567	1,14325	1,14248	1,14058
średnia	8,37405	6,79650	3,72567	1,93567	1,52135	1,31468	1,25429	1,20526	1,15616	1,14823	1,14651	1,14441	1,14344	1,14147
odch śr	0,00168	0,00054	0,00287	0,00114	0,00125	0,00143	0,00203	0,00114	0,00252	0,00044	0,00056	0,00077	0,00076	0,00073
20	8,28620	6,19820	3,58368	1,89524	1,35940	1,16470	0,97260	0,95214	0,93985	0,93745	0,93589	0,93325	0,93215	0,93145
20	8,28861	6,19931	3,58641	1,89081	1,35847	1,16894	0,97264	0,95327	0,93856	0,93712	0,93541	0,93358	0,93268	0,93173
20	8,28574	6,17542	3,58301	1,89207	1,35862	1,16890	0,97563	0,95328	0,93847	0,93726	0,93523	0,93347	0,93245	0,93162
średnia	8,28685	6,19098	3,58437	1,89271	1,35883	1,16751	0,97362	0,95290	0,93896	0,93728	0,93551	0,93343	0,93243	0,93160
odch śr	0,00117	0,01037	0,00136	0,00169	0,00038	0,00188	0,00134	0,00050	0,00059	0,00012	0,00025	0,00012	0,00019	0,00010
32	8,28338	5,95110	4,03013	2,16618	1,27365	0,86520	0,79310	0,75612	0,68925	0,68754	0,68523	0,68365	0,68248	0,68068
32	8,28469	5,95171	4,03775	2,16598	1,27459	0,86241	0,79254	0,75238	0,68965	0,68723	0,68512	0,68324	0,68256	0,68104
32	8,28356	5,95045	4,03587	2,16061	1,27459	0,86452	0,79547	0,75154	0,68974	0,68741	0,68502	0,68312	0,68324	0,68111
średnia	8,28388	5,95109	4,03458	2,16426	1,27428	0,86404	0,79370	0,75335	0,68955	0,68739	0,68512	0,68334	0,68276	0,68094
odch śr	0,00054	0,00042	0,00297	0,00243	0,00042	0,00109	0,00118	0,00185	0,00020	0,00011	0,00007	0,00021	0,00032	0,00018
50	8,13508	6,14048	4,32151	2,40953	1,03798	0,56381	0,42441	0,42192	0,39945	0,32740	0,31867	0,31546	0,31354	0,31125
50	8,13041	6,14050	4,32704	2,40758	1,03331	0,56373	0,42184	0,42005	0,39487	0,32272	0,31985	0,31523	0,31298	0,31168
50	8,13254	6,14143	4,32045	2,40892	1,03256	0,56568	0,42751	0,42514	0,39215	0,32003	0,31756	0,31621	0,31345	0,31175
średnia	8,13268	6,14080	4,32300	2,40868	1,03462	0,56441	0,42459	0,42237	0,39549	0,32338	0,31869	0,31563	0,31332	0,31156
odch śr	0,00160	0,00042	0,00269	0,00073	0,00224	0,00085	0,00195	0,00185	0,00264	0,00268	0,00077	0,00038	0,00023	0,00021

Załącznik 5

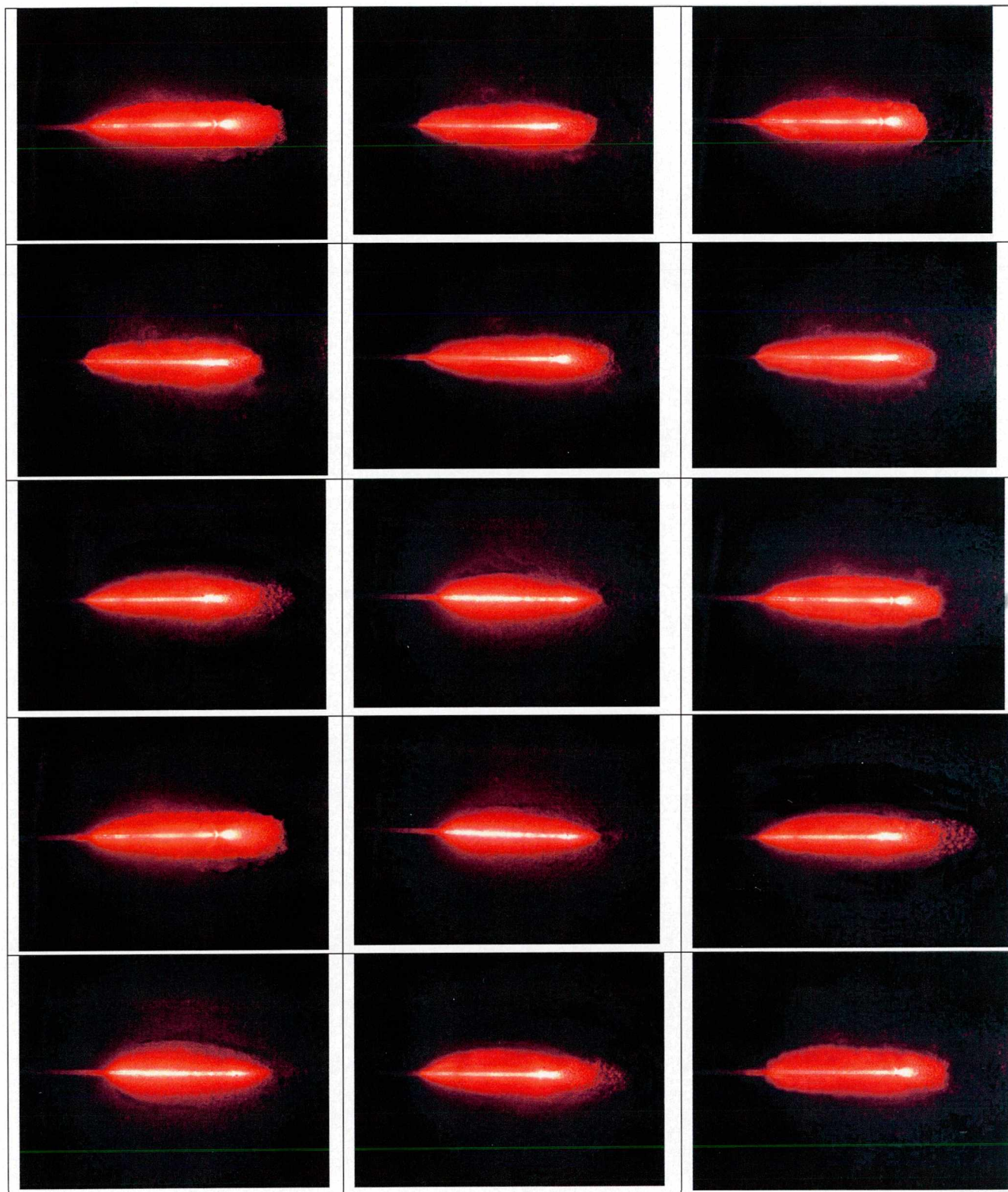
**Wyniki pomiarów współczynnika załamania zoli w czasie dla
różnych współczynników R**

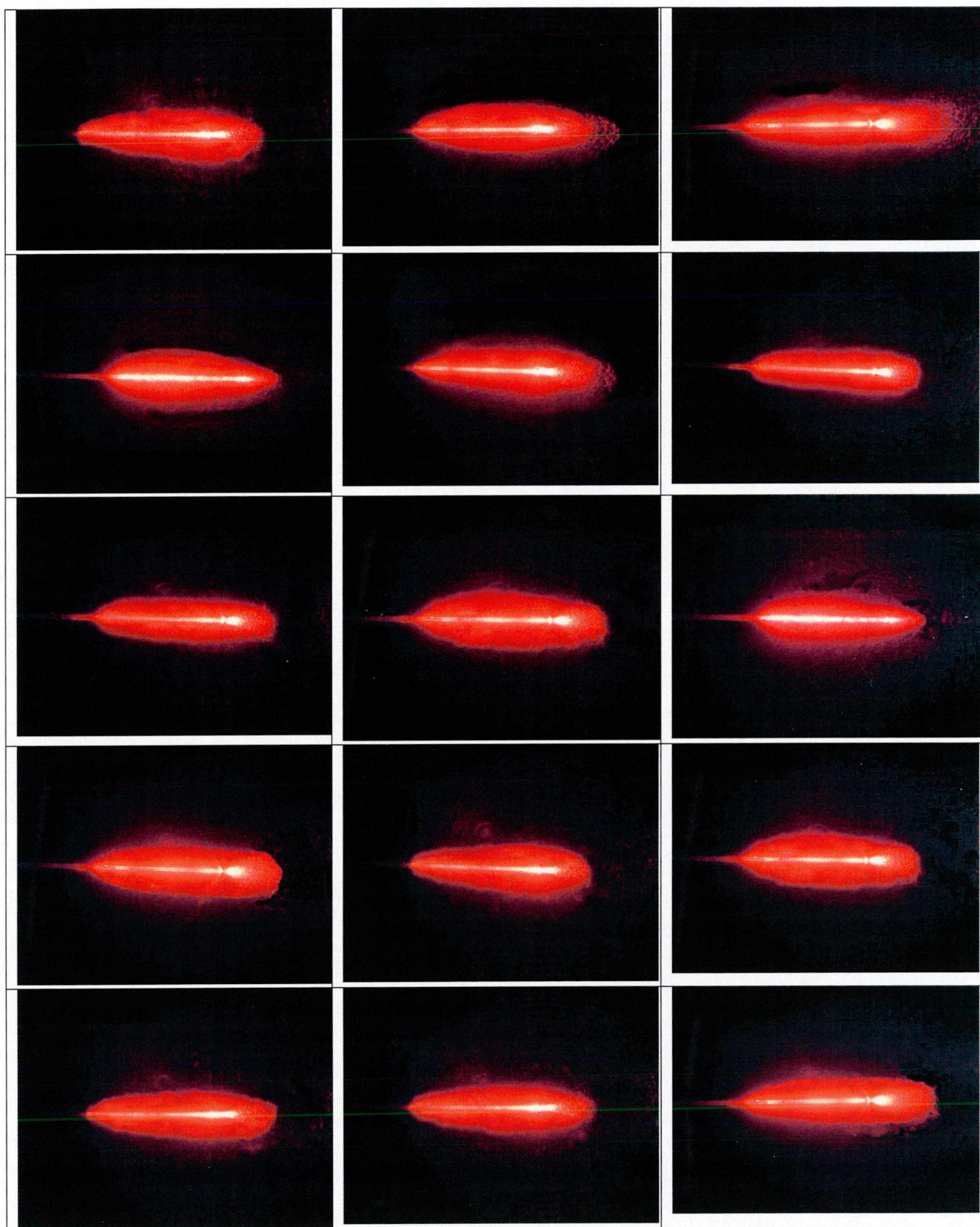
Załącznik 5.

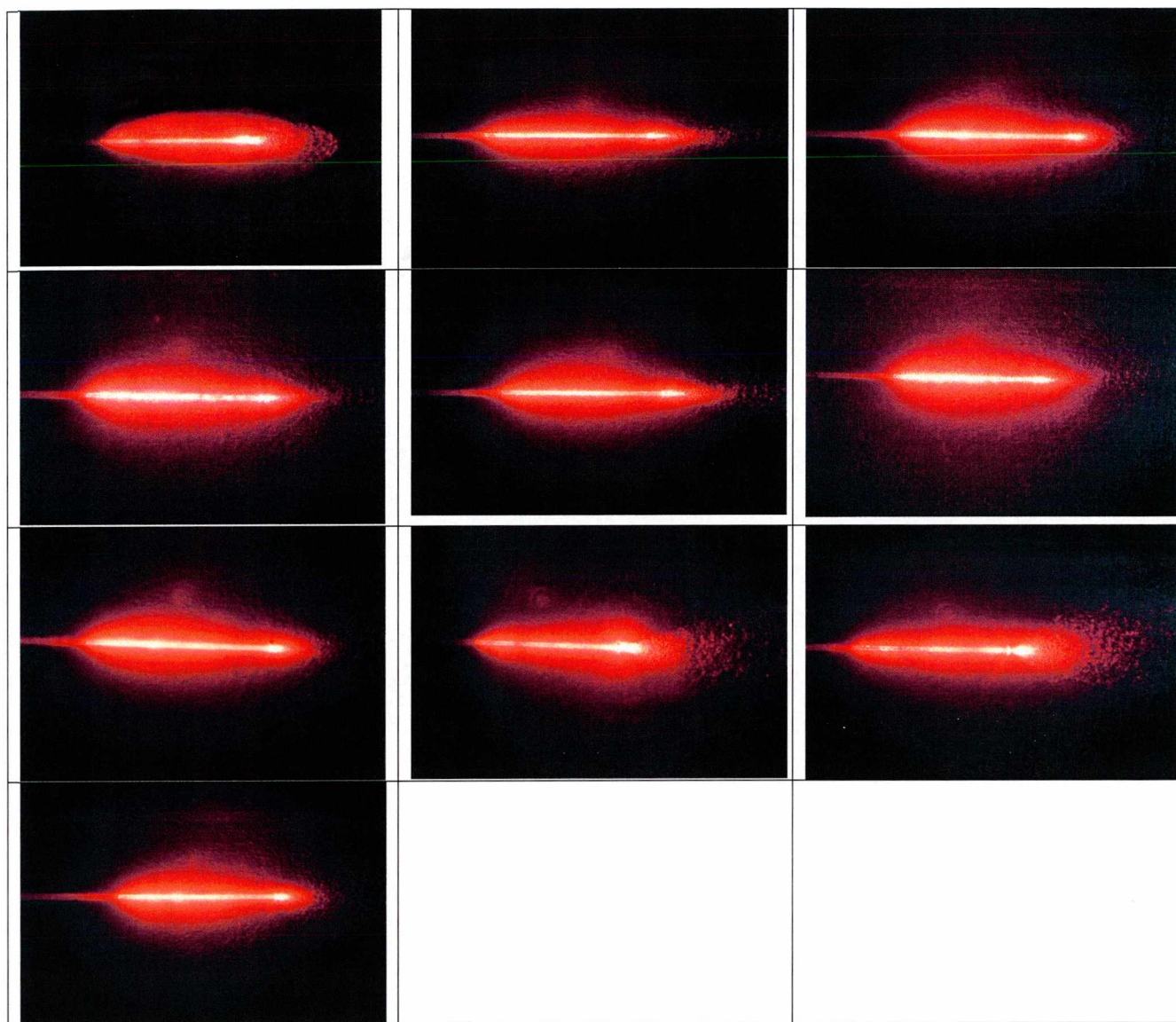
R/dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
R5	1,3944	1,3974	1,3995	1,4024	1,4054	1,4114	1,4195	1,4265	1,4506	1,5109
R10	1,3903	1,3914	1,3933	1,3954	1,3993	1,4024	1,4084	1,4155	1,4346	1,4727
R15	1,3873	1,3894	1,3903	1,3924	1,3953	1,3994	1,4044	1,4105	1,4253	1,4567
R20	1,3863	1,3863	1,3878	1,3904	1,3914	1,3924	1,3974	1,4045	1,4185	1,4416
R32	1,3853	1,3853	1,3863	1,3883	1,3893	1,3913	1,3944	1,3994	1,4104	1,4325
R40	1,3843	1,3843	1,3863	1,3874	1,3883	1,3904	1,3943	1,3973	1,4044	1,4215
R50	1,3843	1,3843	1,3853	1,3873	1,3883	1,3903	1,3943	1,3974	1,4074	1,4265

Załącznik 6

Zdjęcia rozkładu promieniowania z aplikatorów zol-żelowych z pokryciem materiałem o współczynniku $R=20$ i długości 2cm







Załącznik 7

**Wyniki pomiarów wielkości obszarów koagulacji w zależności od
czasu i mocy promieniowania**

Załącznik 7.

R	długość [mm]	moc [W]	czas [s]	a [cm]	b [cm]	c [cm]	objętość [cm3]
Pierś indyczna							
20	30	16	180	1,5	0,6	0,4	0,19
20	30	18	180	1,8	1,1	0,8	0,83
20	30	20	180	2,1	1,1	0,9	1,09
20	30	22	180	2,5	1,9	1,0	2,49
20	30	16	300	2,4	1,3	1,0	1,63
20	30	18	300	3,0	1,8	1,3	3,68
20	30	20	300	4,0	2,0	2,0	8,38
20	30	22	300	4,0	2,2	2,2	10,14
20	20	14	180	1,0	1,0	1,0	0,52
20	20	16	180	2,4	1,3	1,2	1,96
20	20	18	180	2,4	1,5	1,5	2,83
20	20	14	300	2,2	1,6	2,2	4,05
20	20	16	300	2,5	2,2	1,5	4,32
20	20	18	300	3,0	2,0	1,7	5,34

wątroba

20	10	0,70	30 minut	1,4	1,1	0,9	0,73
20	30	0,70	30 minut	2,0	1,3	1,3	1,77
32	10	0,70	30 minut	1,2	0,7	0,5	0,22
32	30	0,70	30 minut	2,0	1,3	0,8	0,55

a – długość obszaru koagulacji

b – szerokość obszaru koagulacji

c – głębokość obszaru koagulacji

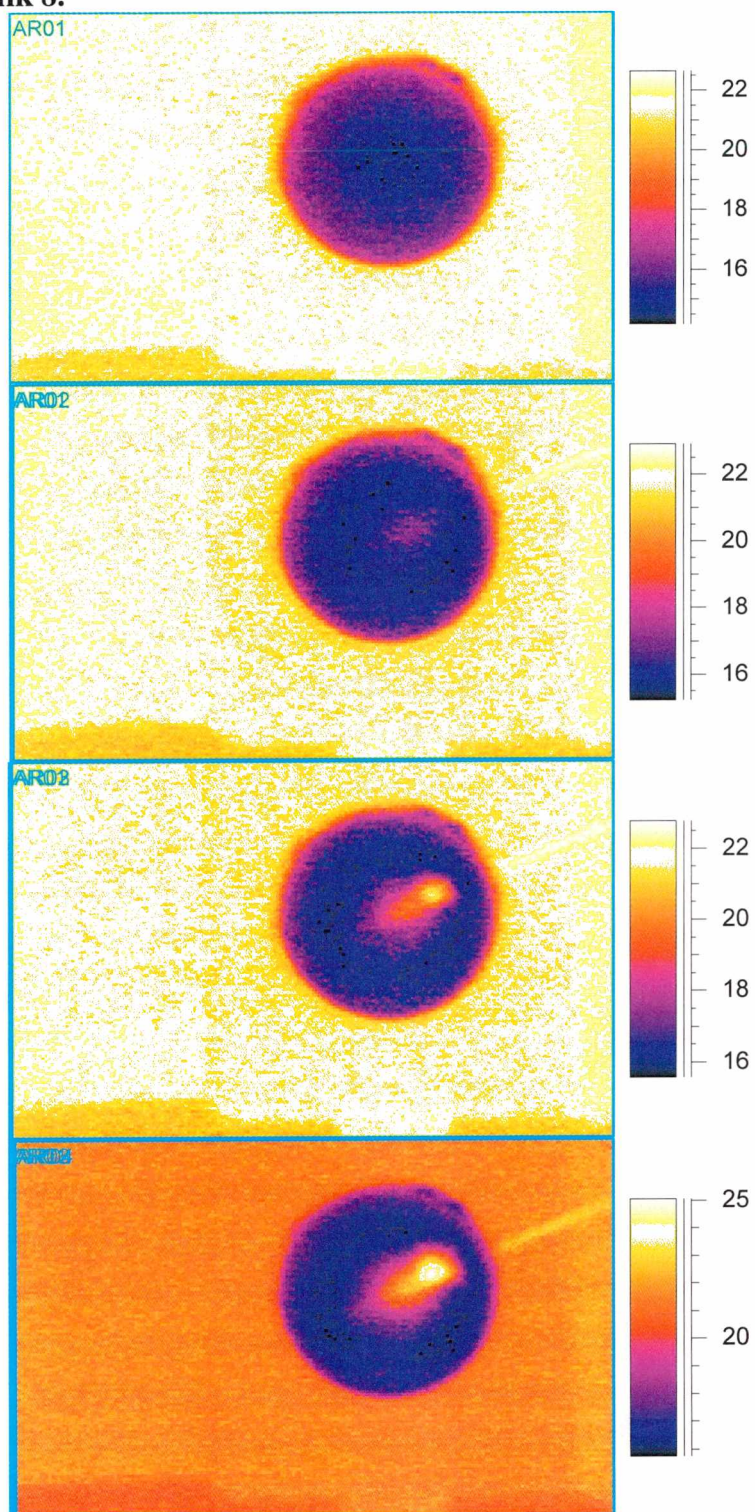
$$V = \frac{4}{3} \pi \cdot \frac{a}{2} \cdot \frac{b}{2} \cdot \frac{c}{2}$$

Załącznik nr 8

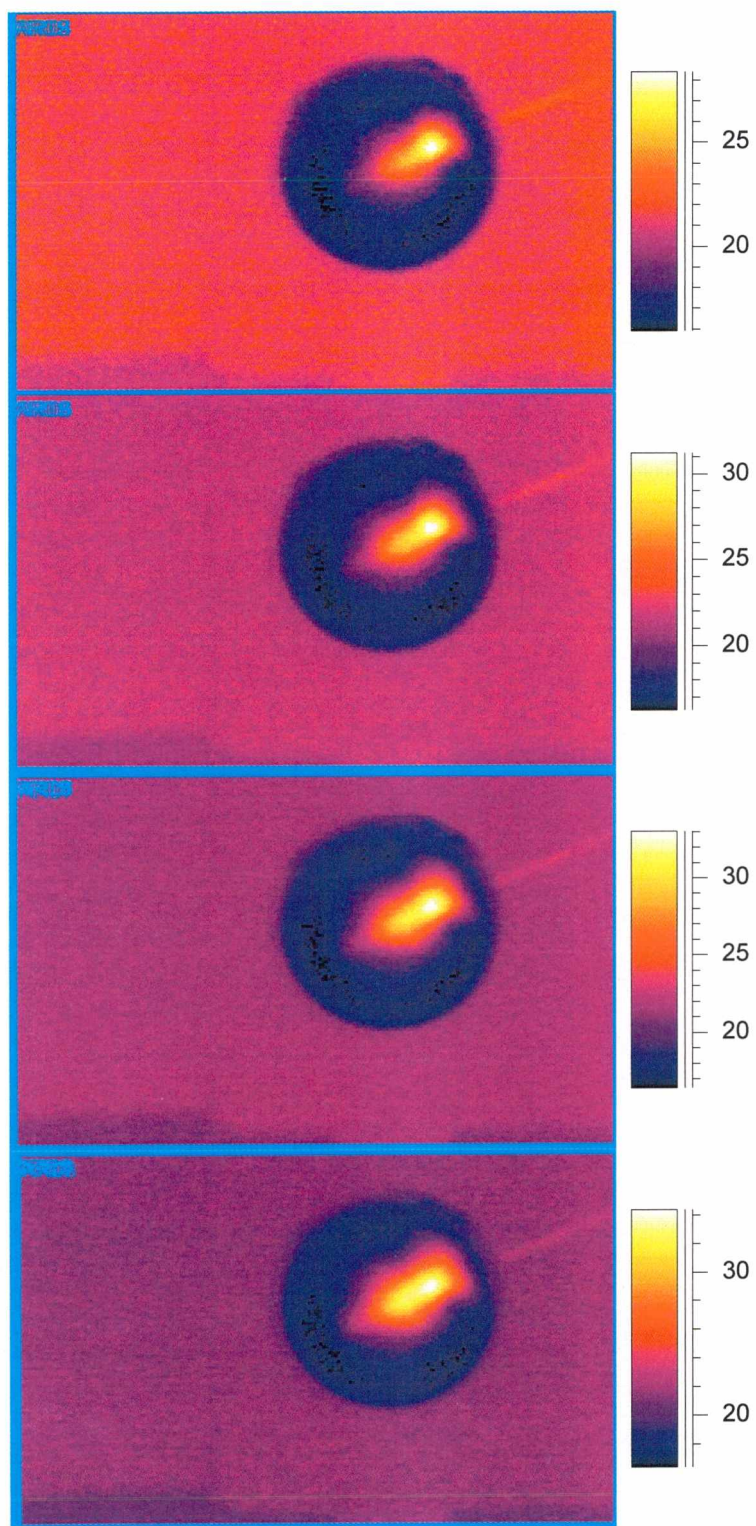
Zdjęcia termowizyjne rozkładu temperatury na powierzchni białka jaja kurzego

Białko jaja kurzego o objętości 100 cm^3 znajdowało się w naczyniu o średnicy 5,5 cm. Temperatura początkowa wynosiła 14°C . Zdjęcia rejestrowano co 10 sek. od momentu włączenia lasera półprzewodnikowego 980nm. Ekspozycja na promieniowanie wynosiła 20 min. Kolorystyczna skala temperaturowa ***iron*** znajduje się po prawej stronie zdjęć.

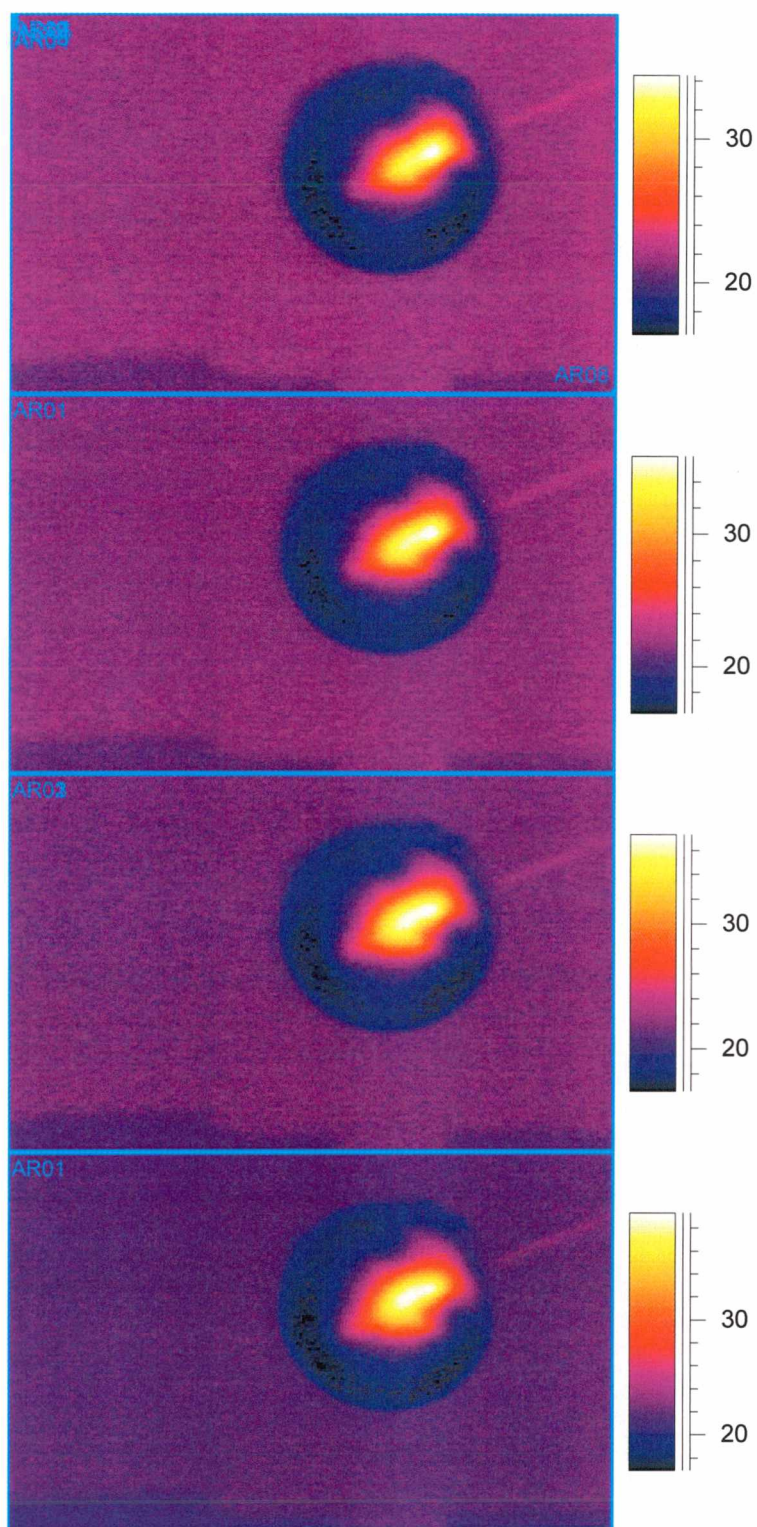
Załącznik 8.



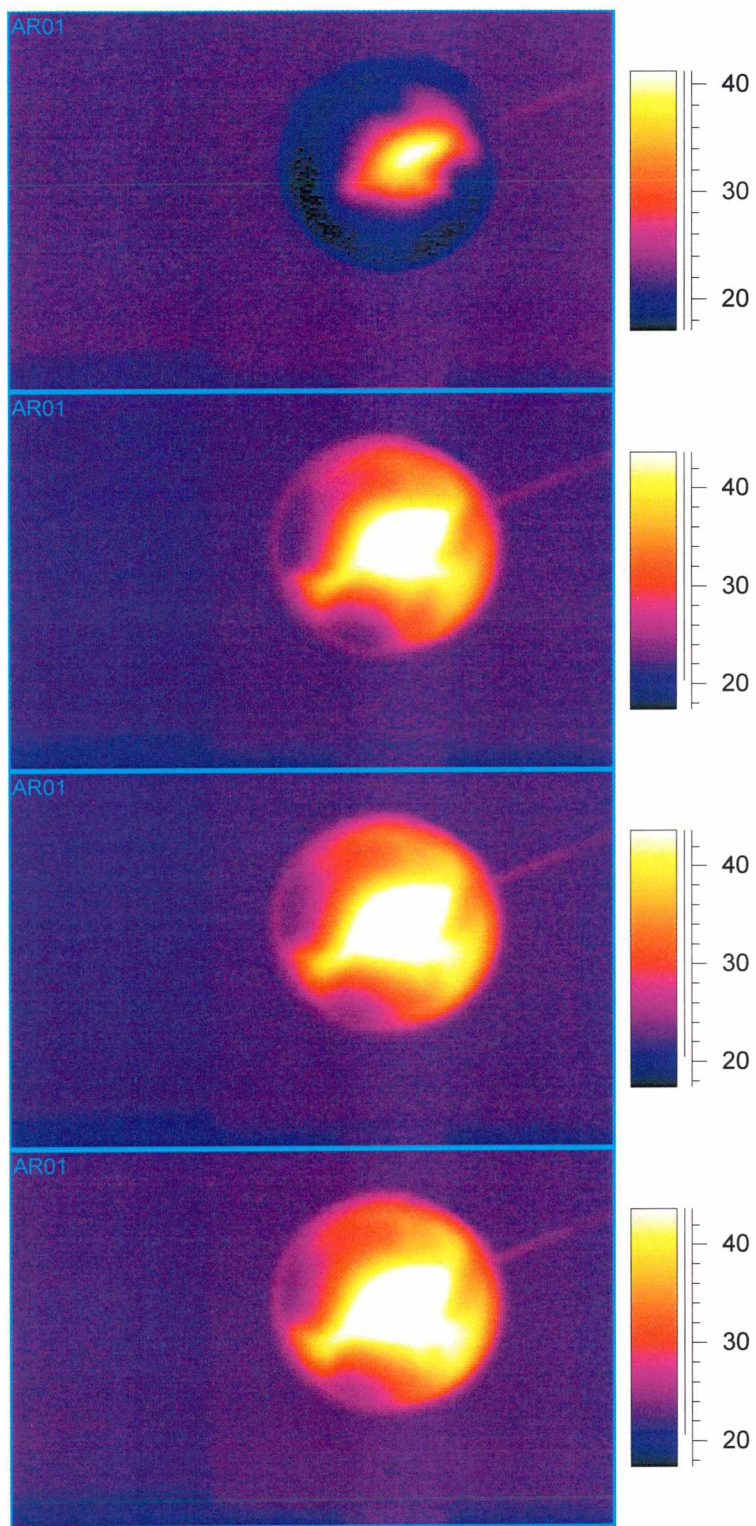
Rozkład temperatury w 10, 20, 30 i 40 sekundzie od włączenia lasera.



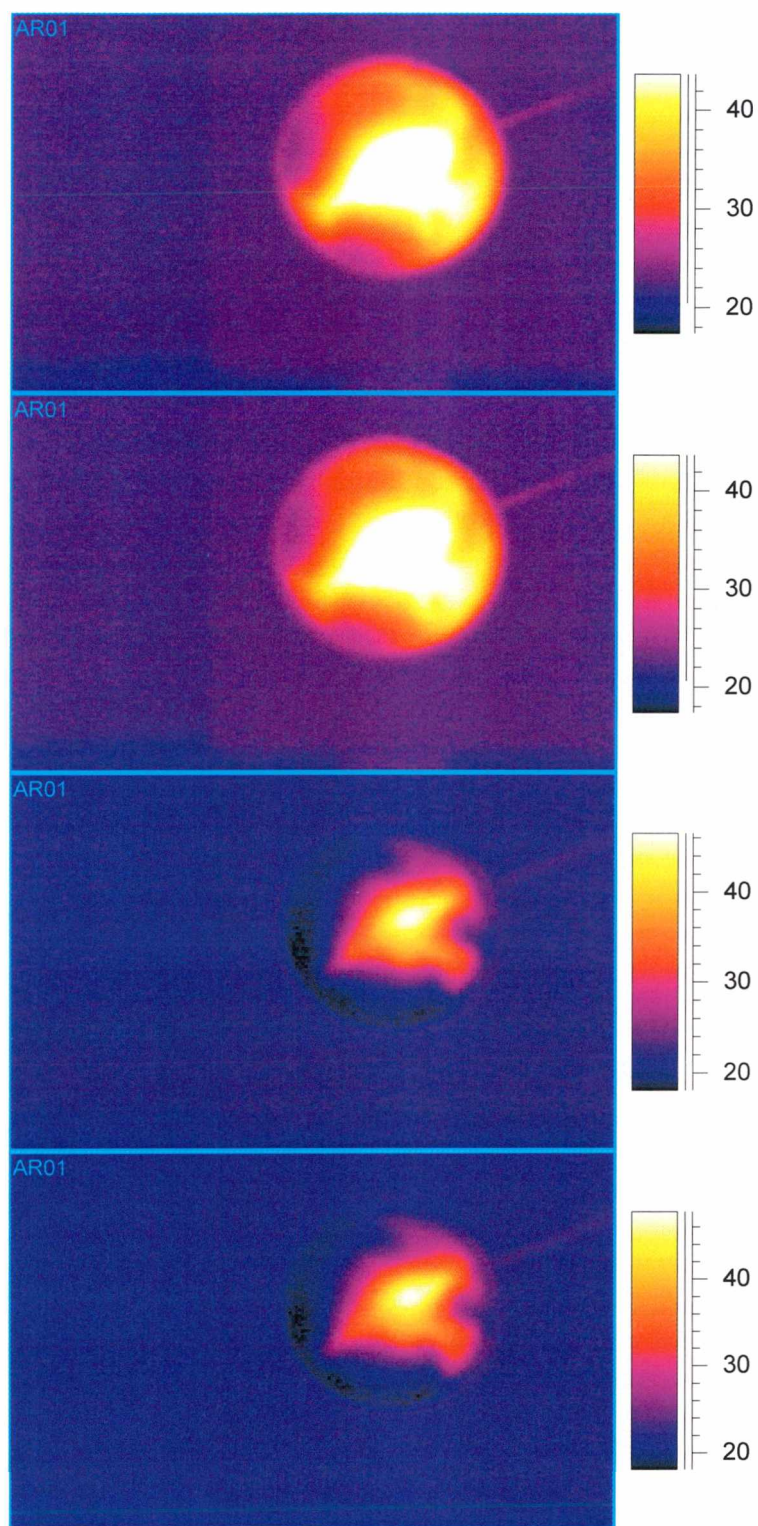
Rozkład temperatury w 50 sekundzie, 1 minucie, 1 minucie i 10 sekundzie, 1 minucie i 20 sekundzie 20 od włączenia lasera.



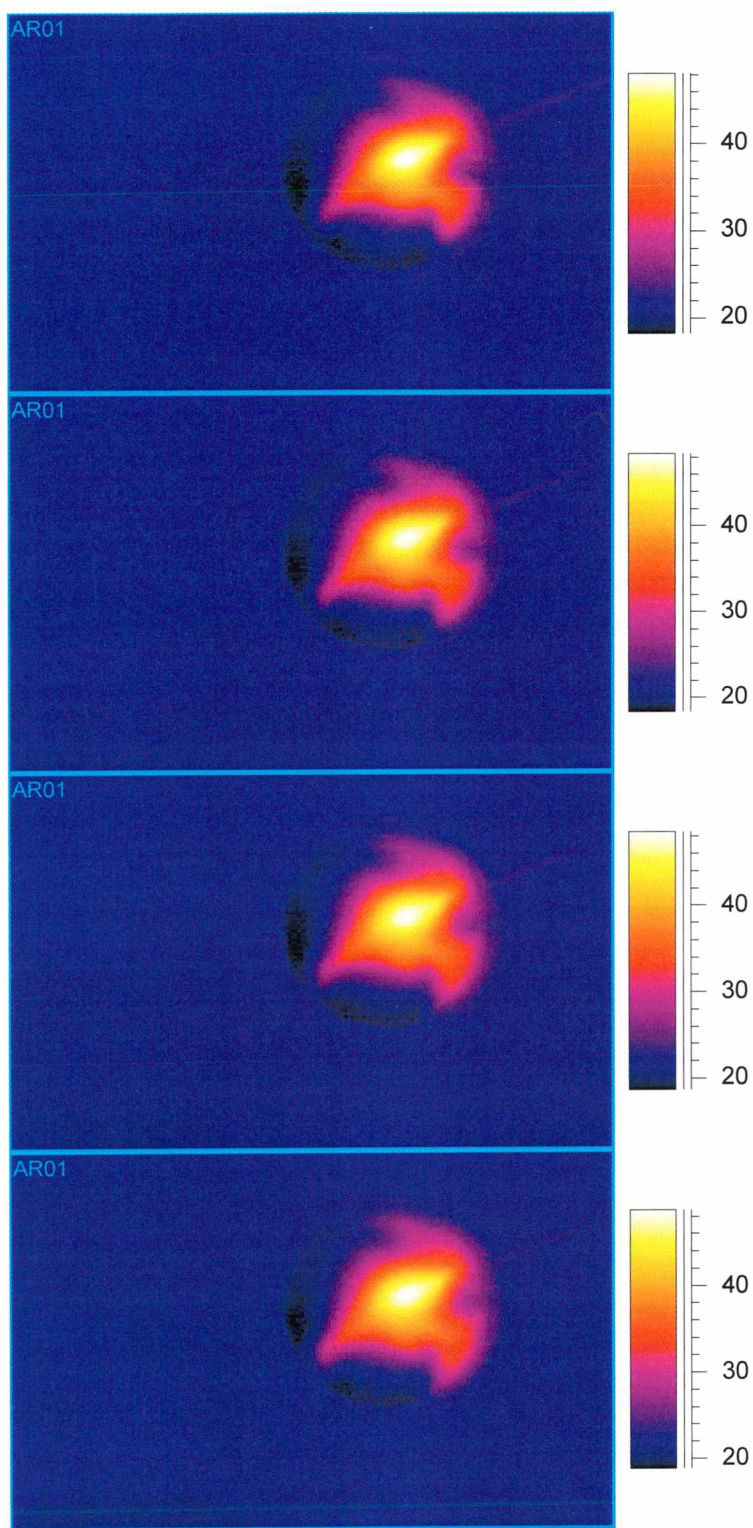
Rozkład temperatury w 1 minucie i 30 sekundzie, 1 minucie i 40 sekundzie, 1 minucie i 50 sekundzie, 2 minucie od włączenia lasera.



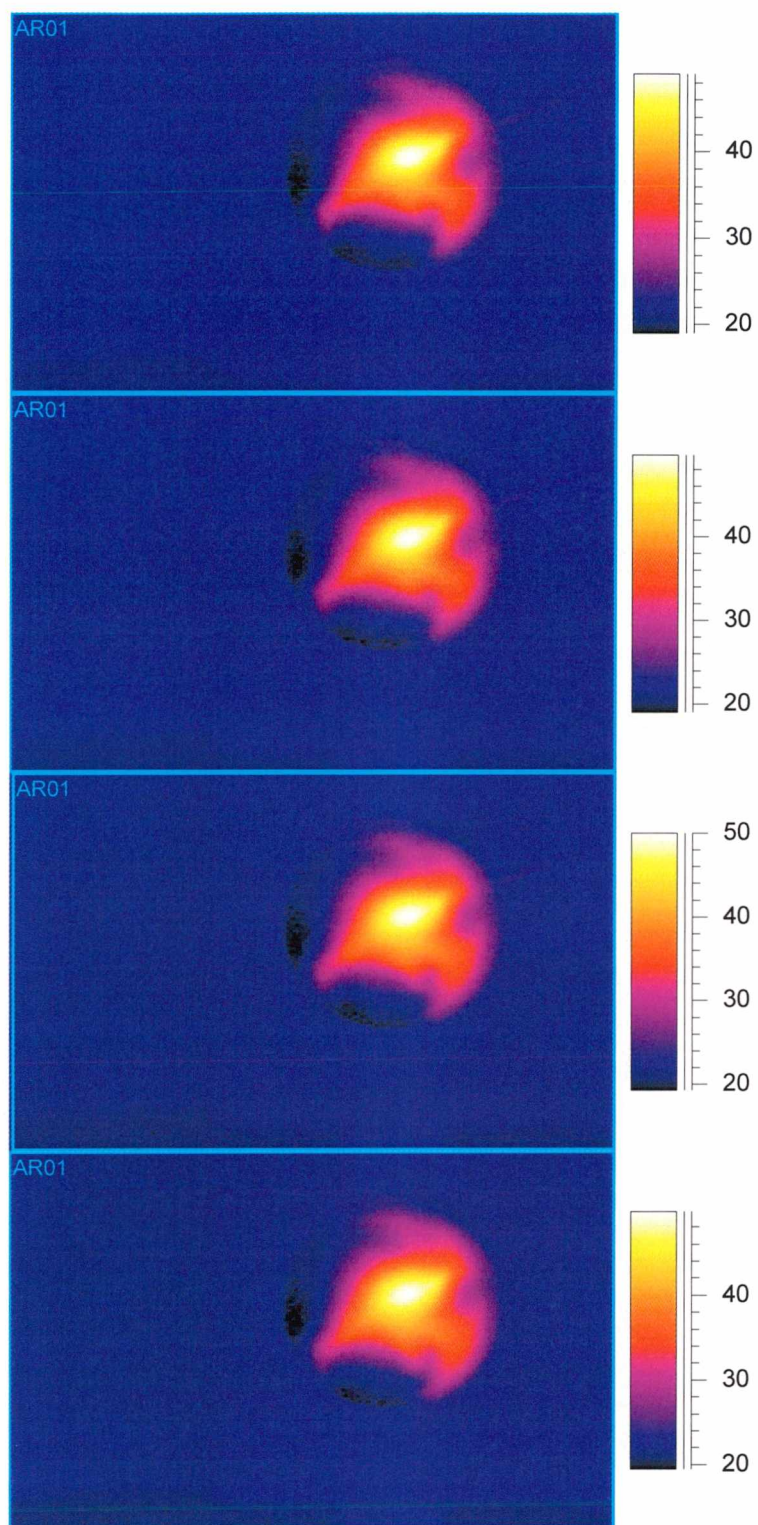
Rozkład temperatury w 2 minucie i 10 sekundzie, 2 minucie i 20 sekundzie, 2 minucie i 30 sekundzie, 2 minucie i 40 sekundzie od włączenia lasera.



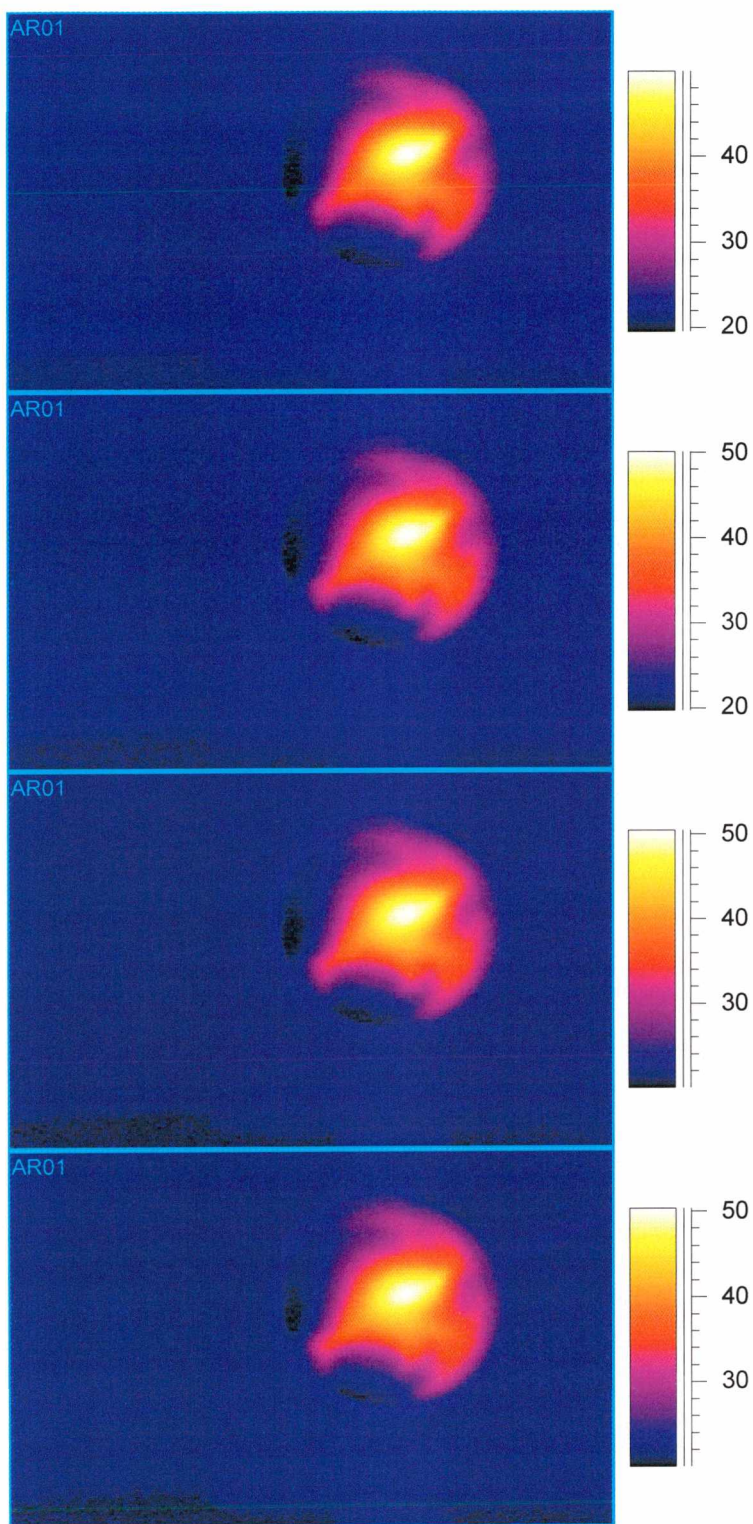
Rozkład temperatury w 2 minucie i 50 sekundzie, 3 minucie, 3minucie i 10 sekundzie, 3 minucie i 20 sekundzie od włączenia lasera.



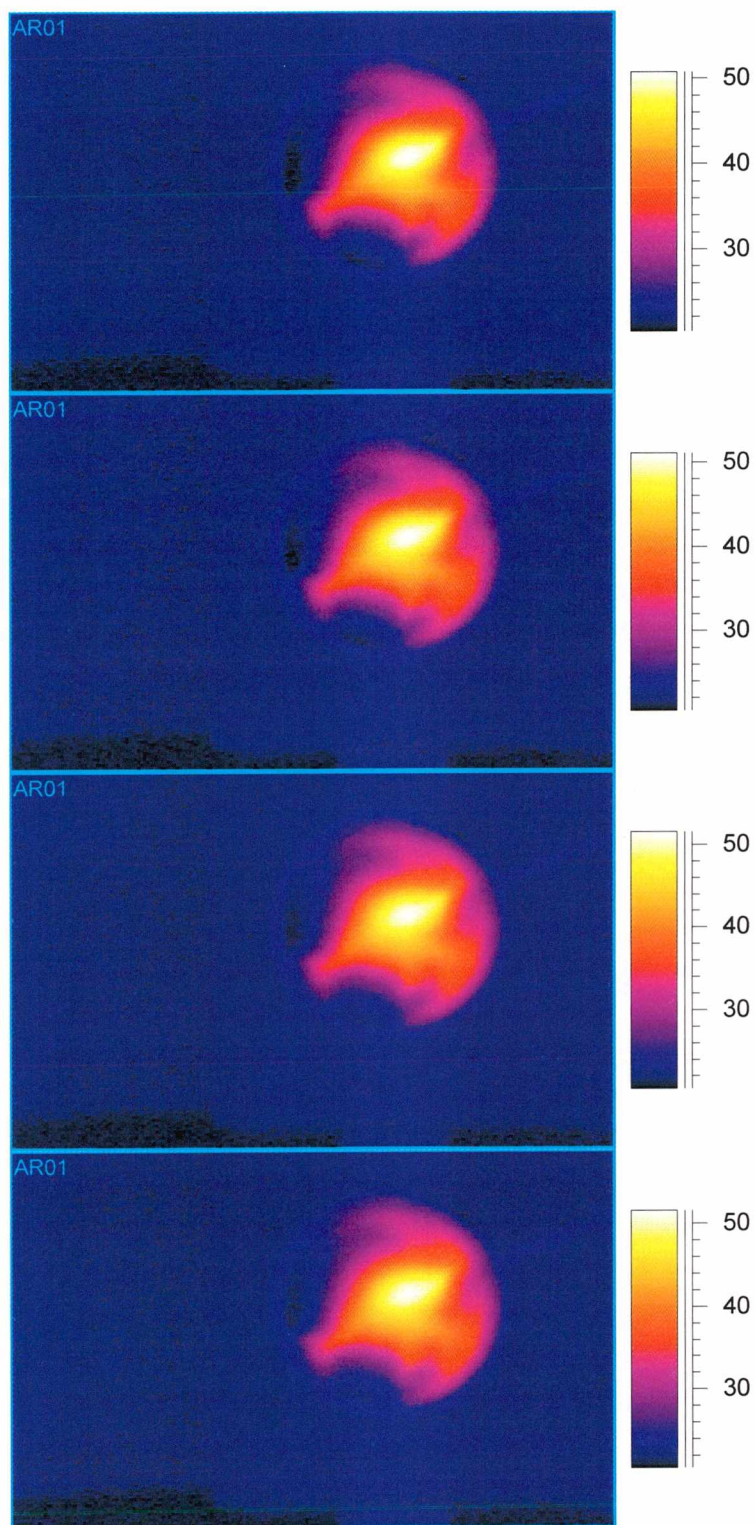
Rozkład temperatury w 3minucie i 30 sekundzie, 3 minucie i 40 sekundzie, 3 minucie i 50 sekundzie, 4 minucie od włączenia lasera.



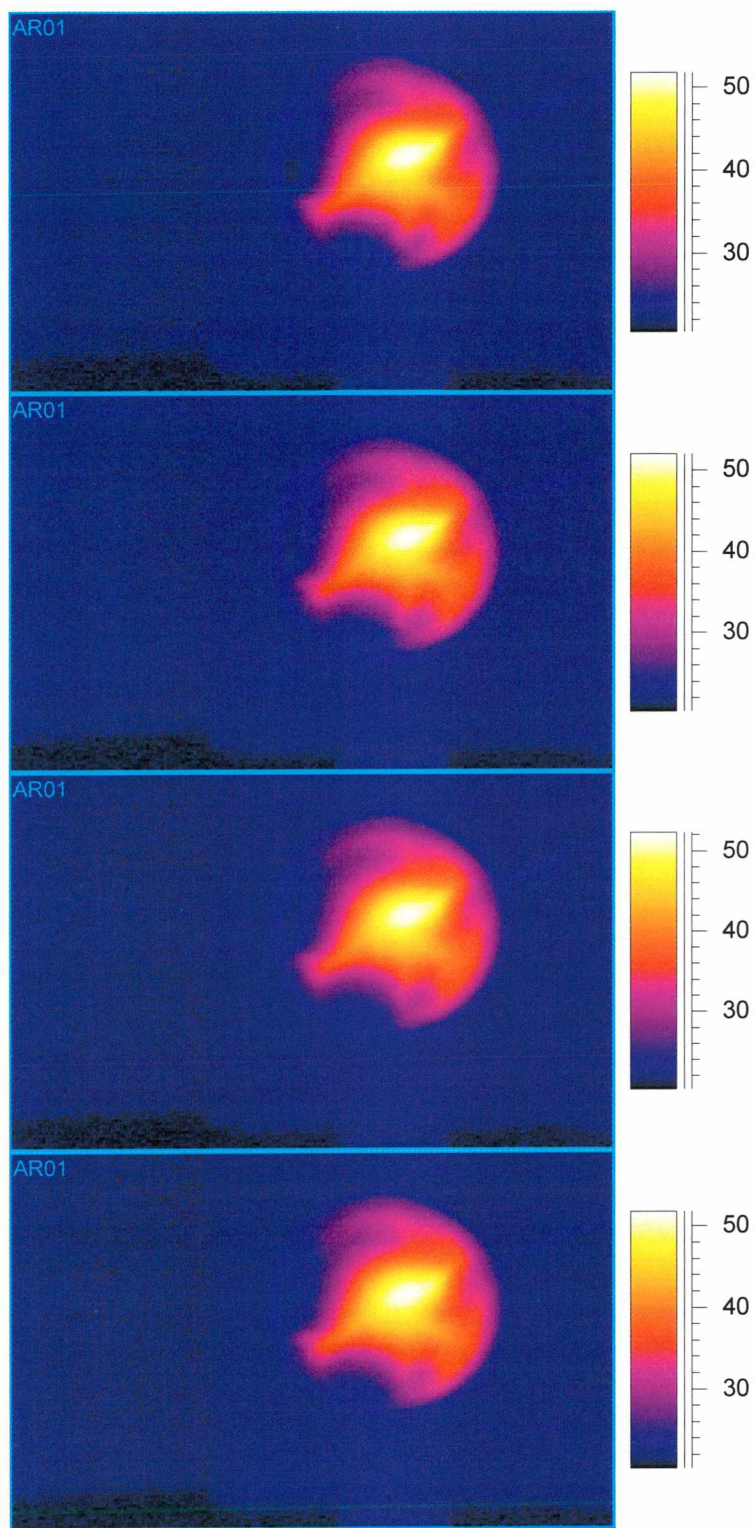
Rozkład temperatury w 4minucie i 10 sekundzie, 4 minucie i 20 sekundzie, 4 minucie i 30 sekundzie, 4 minucie i 40 sekundzie od włączenia lasera.



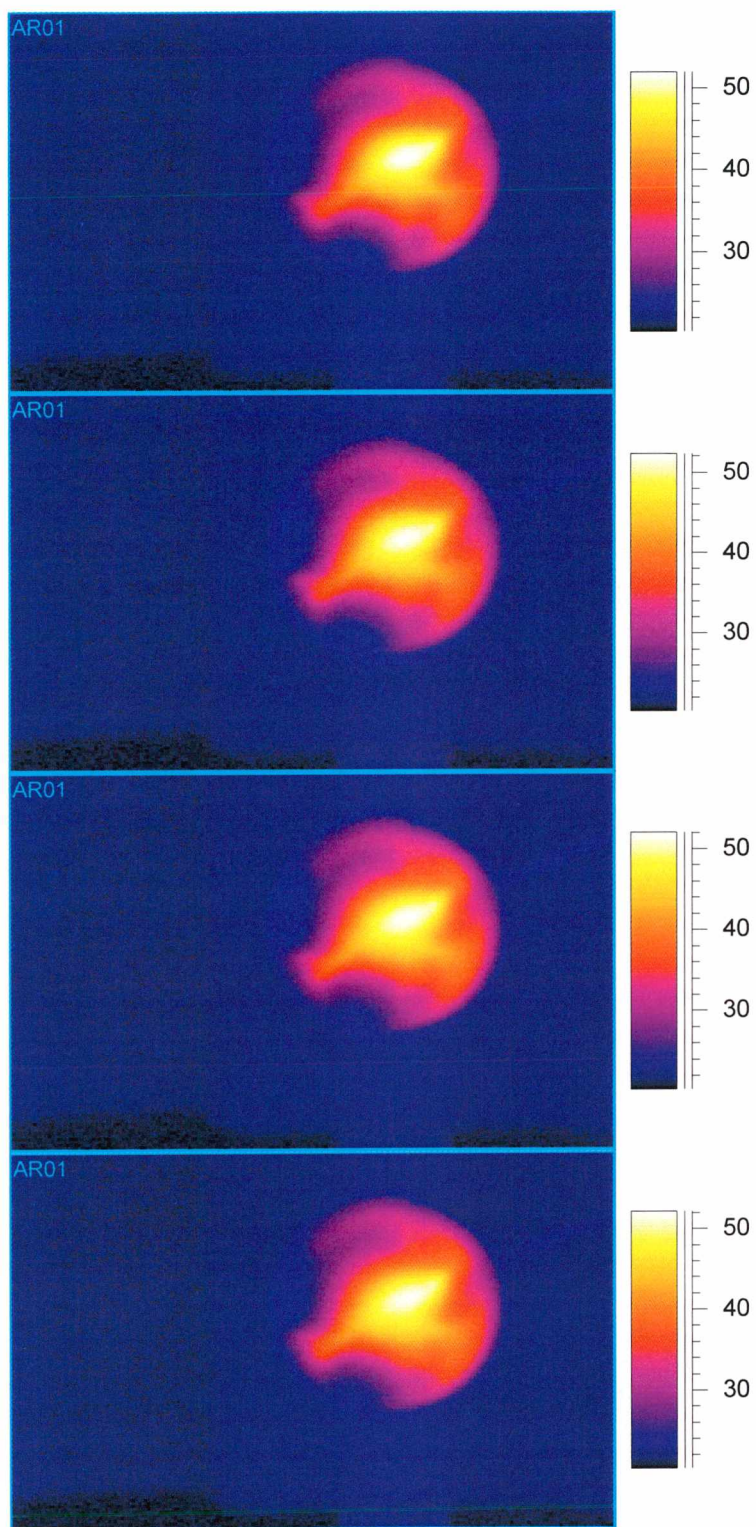
Rozkład temperatury w 4 minucie i 50 sekundzie, 5 minucie, 5 minucie i 10 sekundzie, 5 minucie i 20 sekundzie od włączenia lasera.



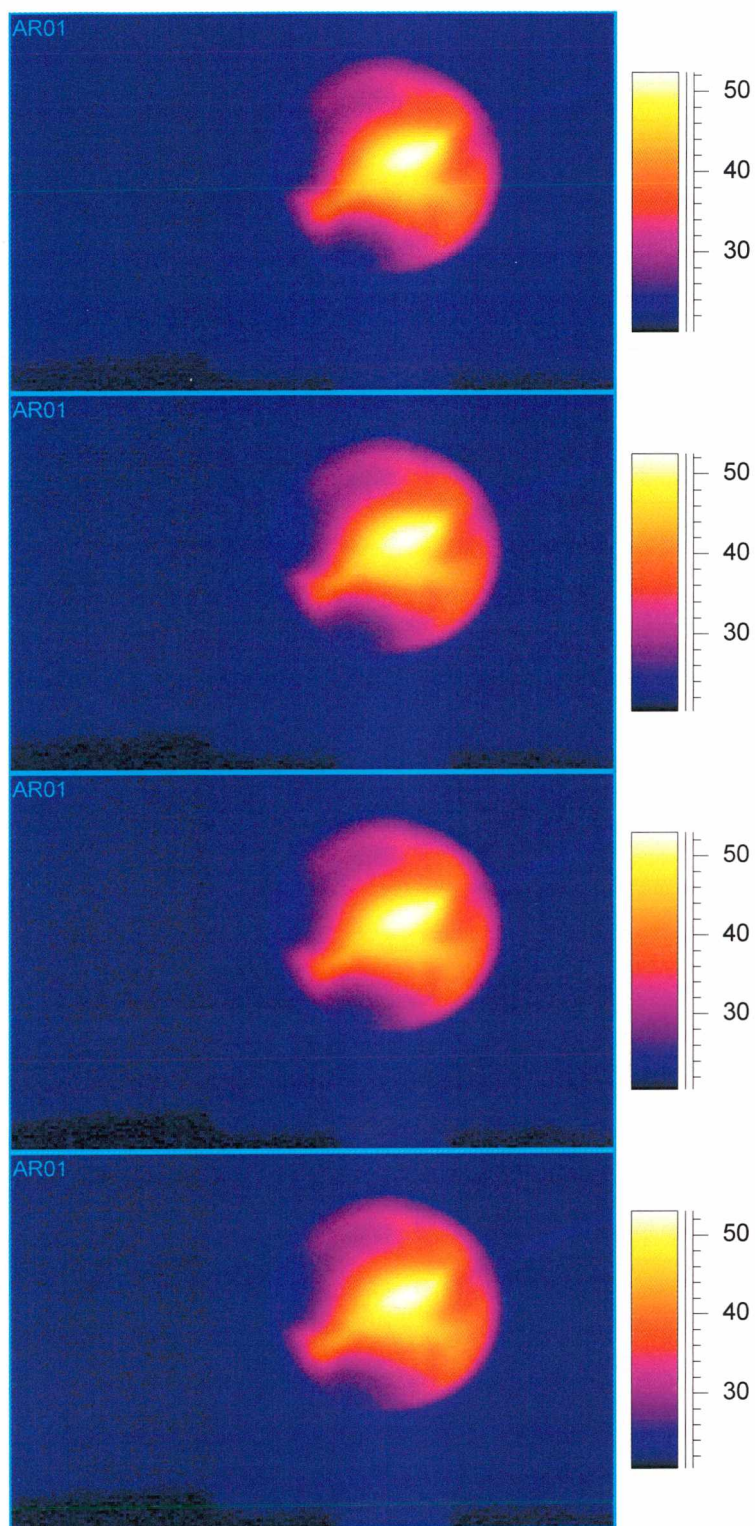
Rozkład temperatury w 5 minucie i 30 sekundzie, 5 minucie i 40 sekundzie, 5 minucie i 50 sekundzie, 6 minucie od włączenia lasera.



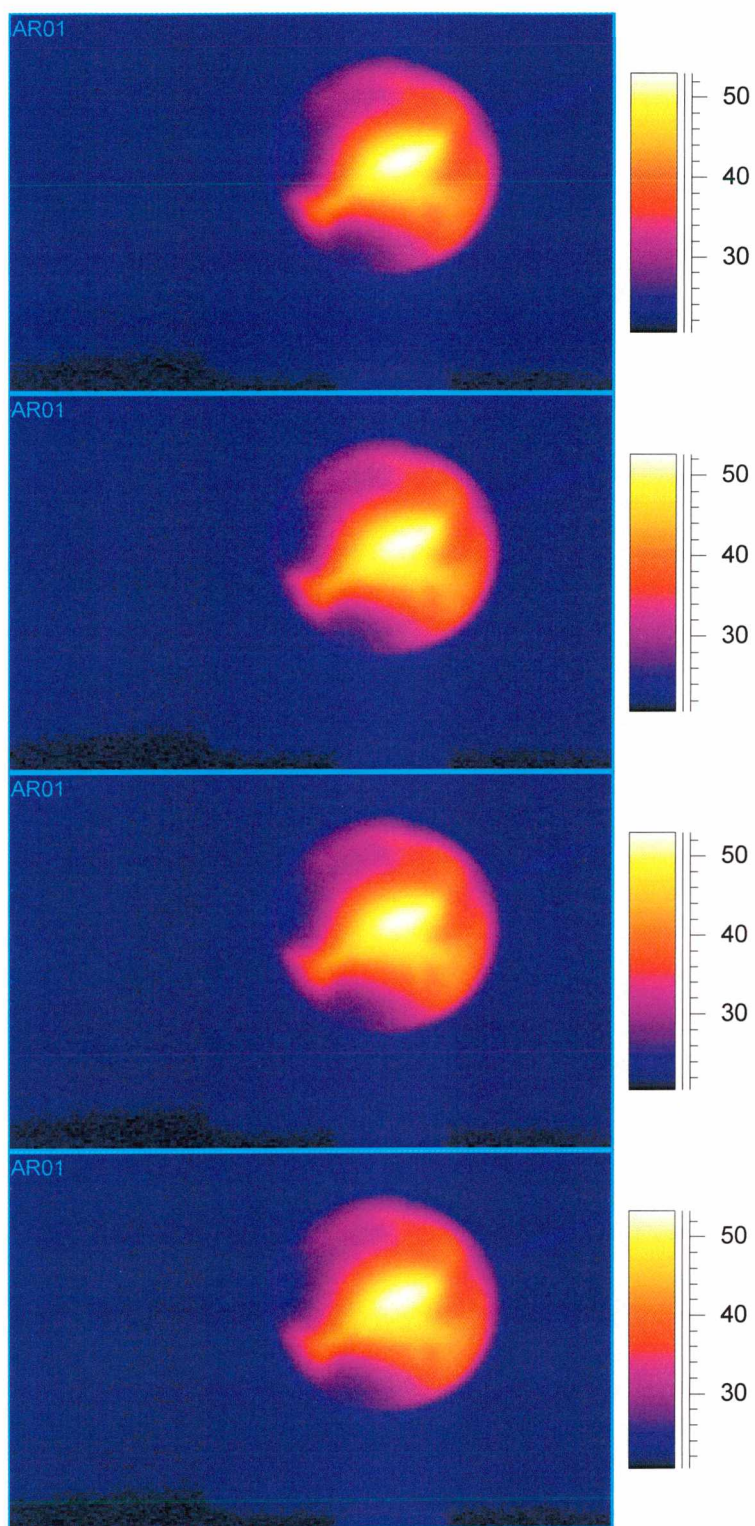
Rozkład temperatury w 6 minucie i 10 sekundzie, 6 minucie i 20 sekundzie, 6 minucie i 30 sekundzie, 6 minucie i 40 sekundzie od włączenia lasera.



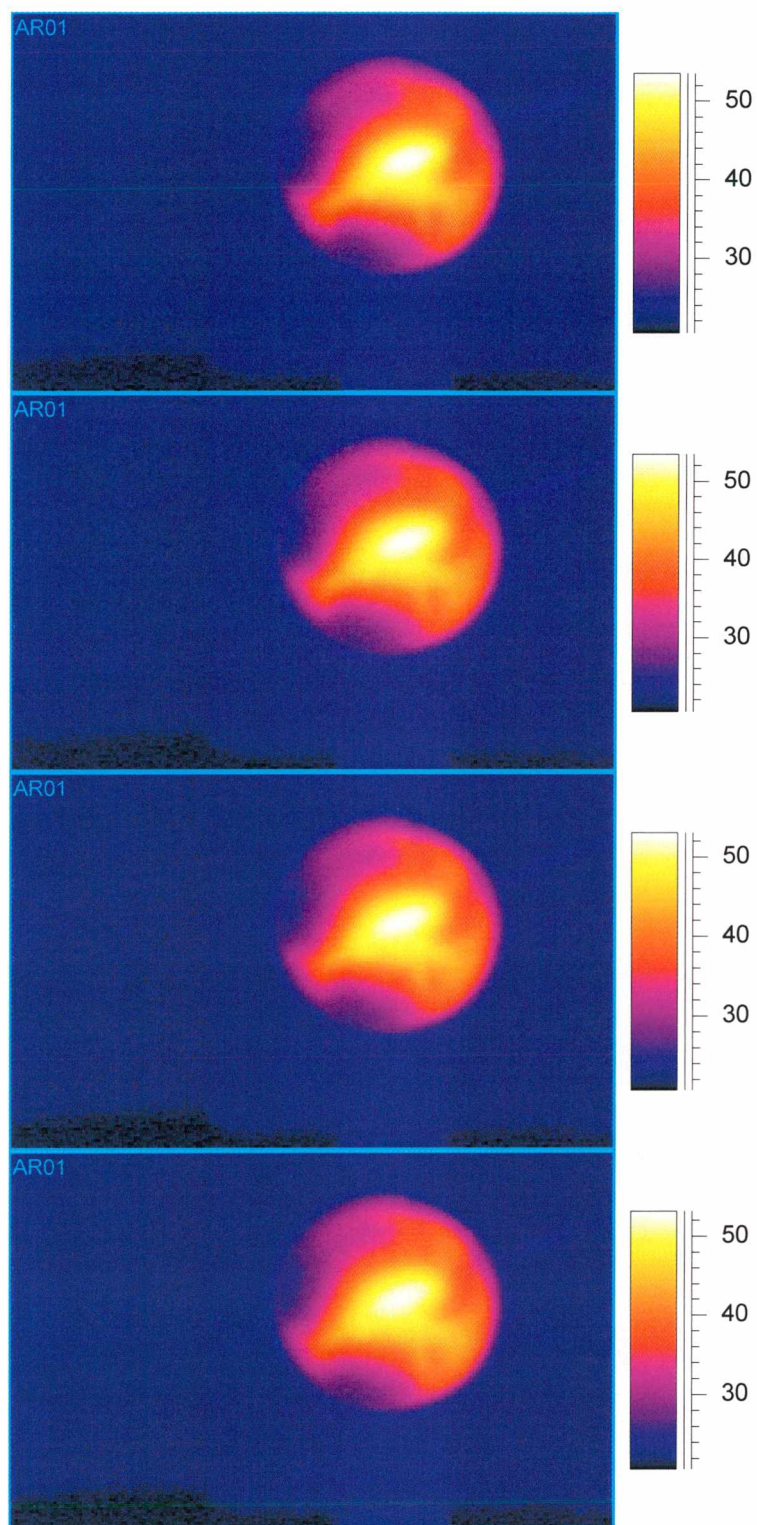
Rozkład temperatury w 6 minucie i 50 sekundzie, 7 minucie, 7 minucie i 10 sekundzie, 7 minucie i 20 sekundzie od włączenia lasera.



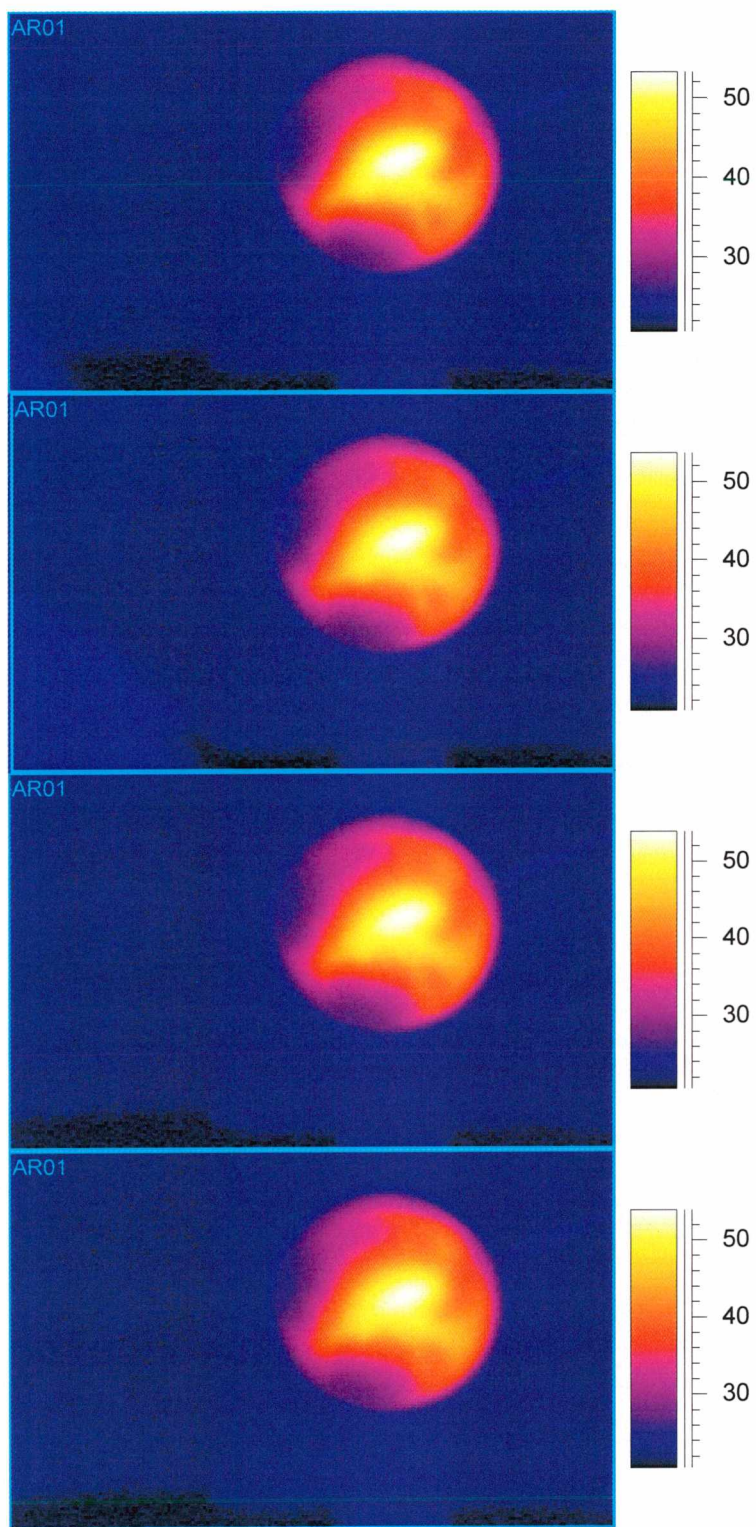
Rozkład temperatury w 7 minucie i 30 sekundzie, 7 minucie i 40 sekundzie, 7 minucie i 50 sekundzie, 8 minucie od włączenia lasera.



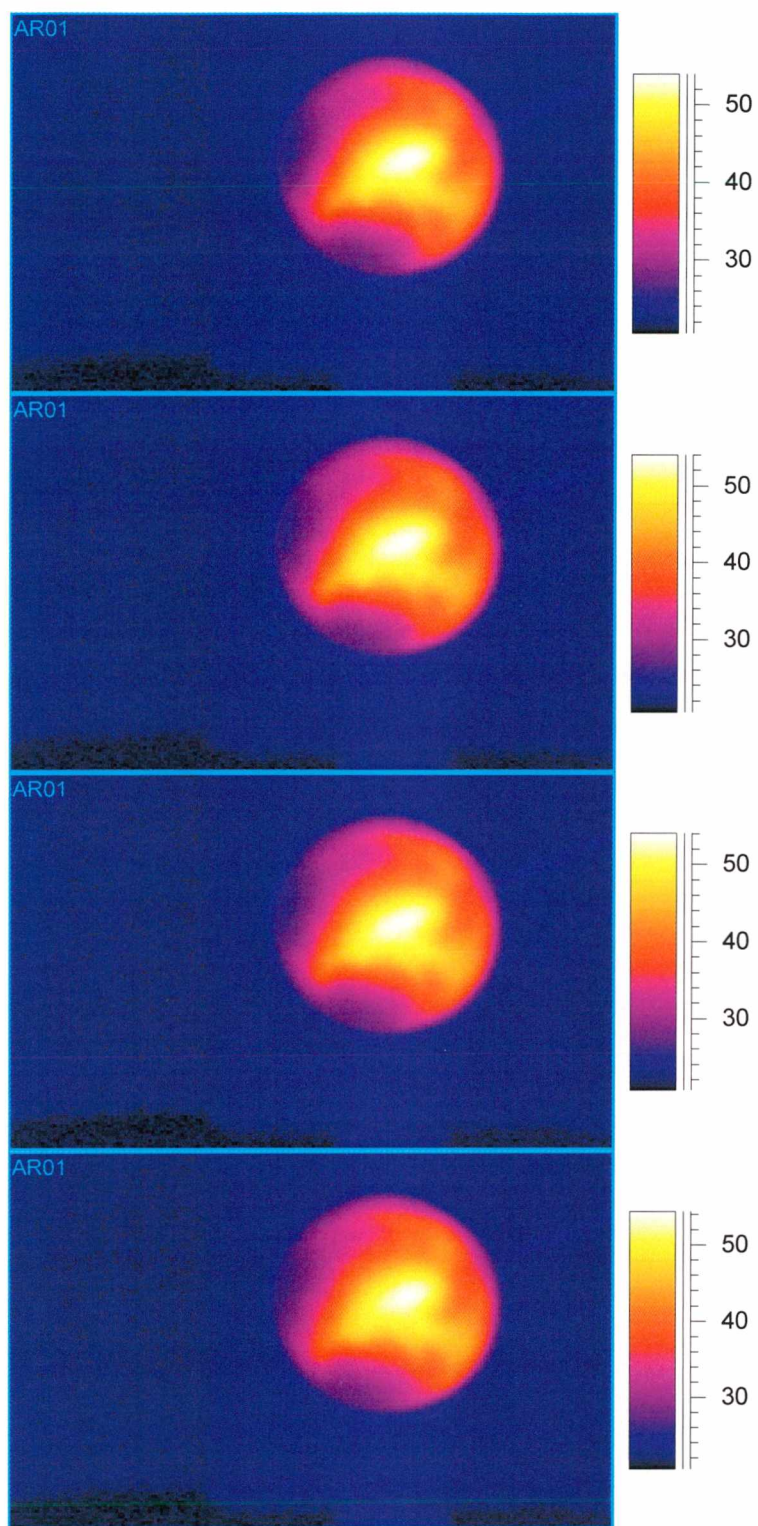
Rozkład temperatury w 8 minucie i 10 sekundzie, 8 minucie i 20 sekundzie, 8 minucie i 30 sekundzie, 8 minucie i 40 sekundzie od włączenia lasera.



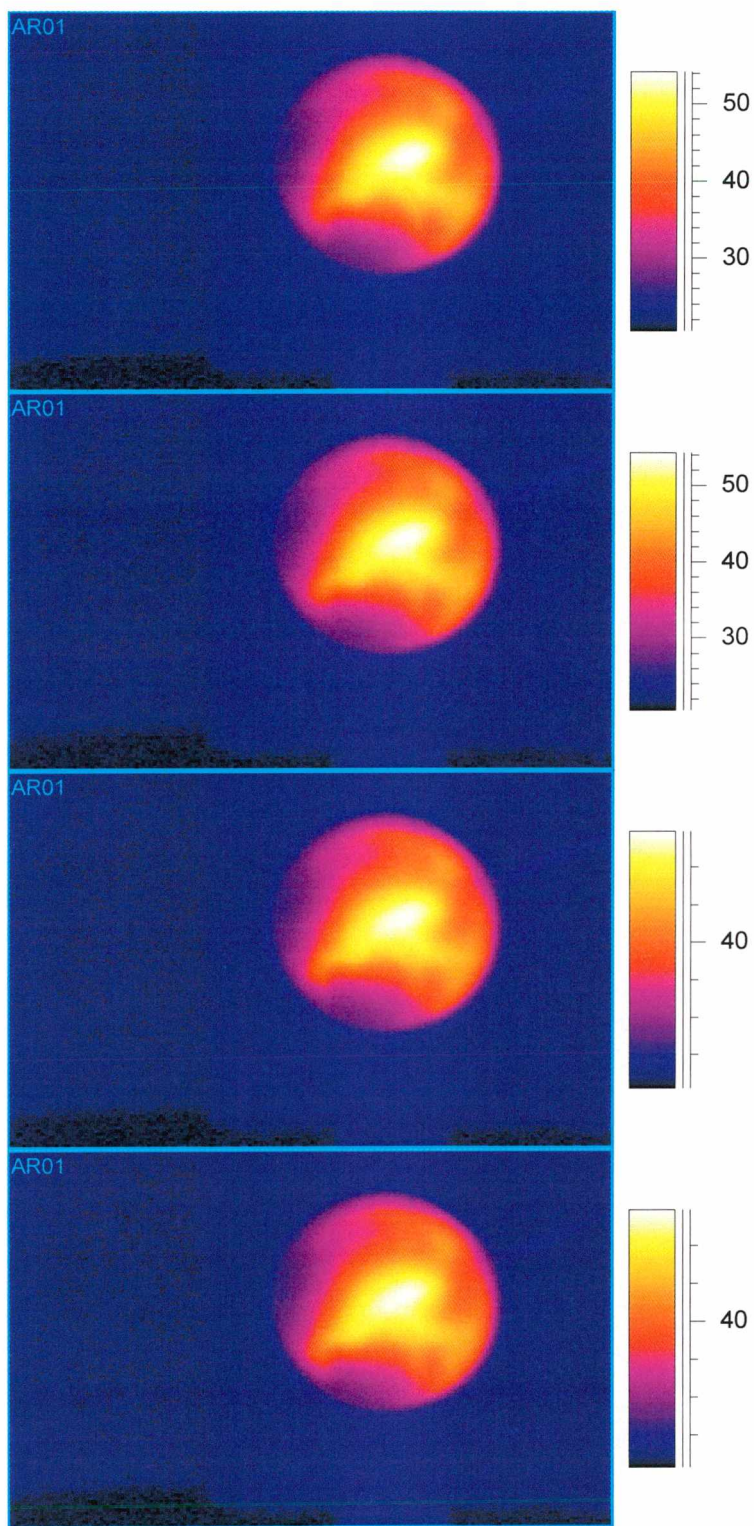
Rozkład temperatury w 8 minucie i 50 sekundzie, 9 minucie, 9 minucie i 10 sekundzie, 9 minucie i 20 sekundzie od włączenia lasera.



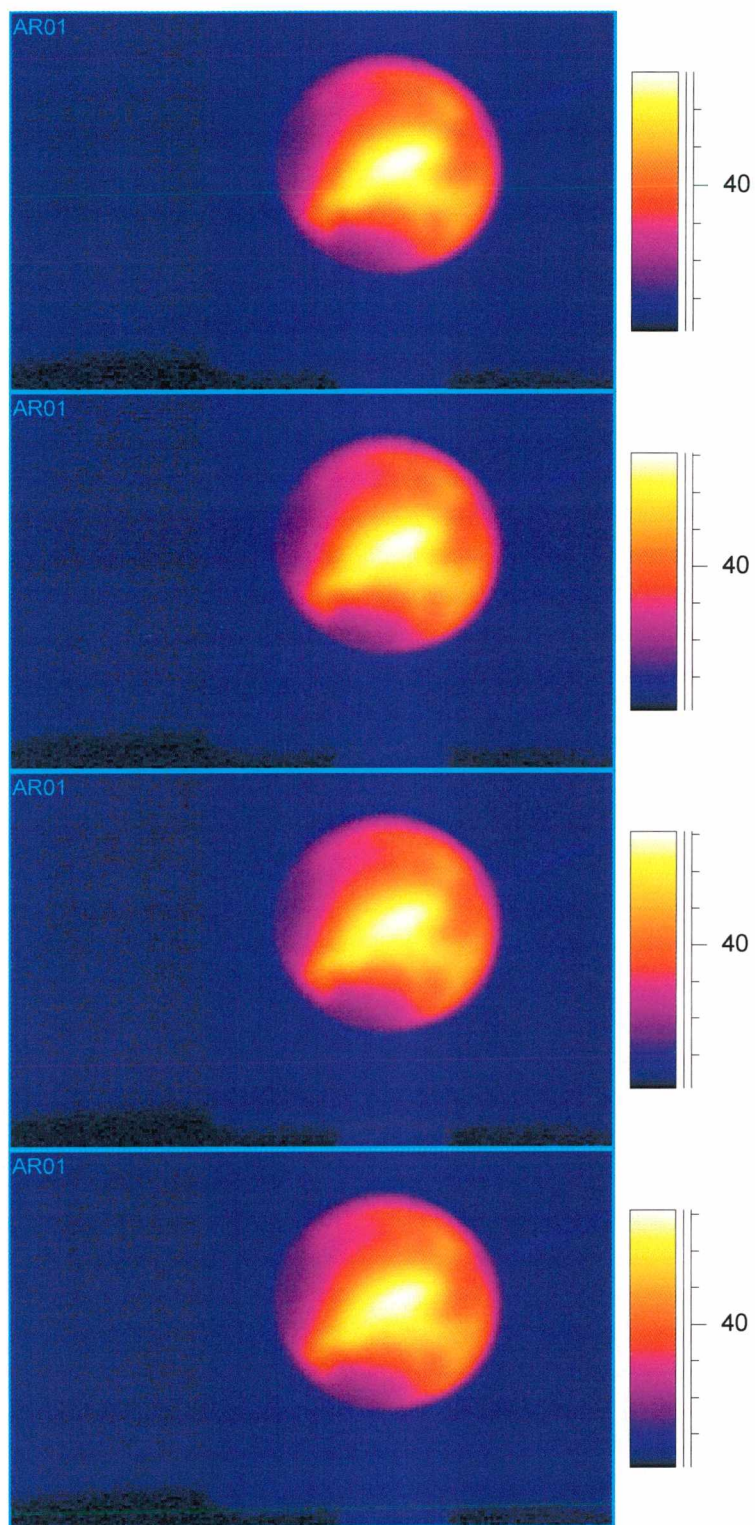
Rozkład temperatury w 9 minucie i 30 sekundzie, 9 minucie i 40 sekundzie, 9 minucie i 50 sekundzie i 10 minucie od włączenia lasera.



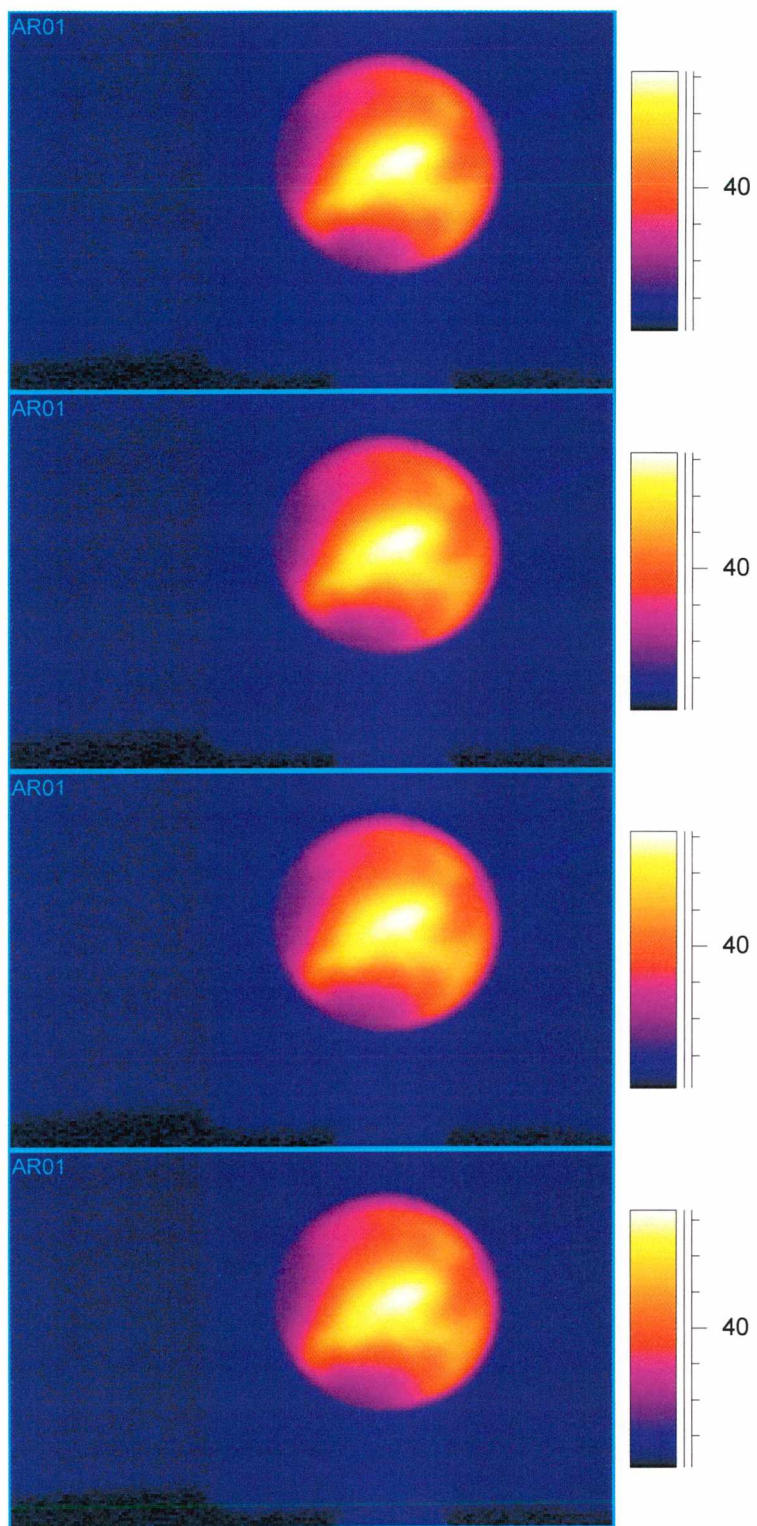
Rozkład temperatury w 10 minucie i 10 sekundzie, 10 minucie i 20 sekundzie, 10 minucie i 30 sekundzie i 10 minucie i 40 sekundzie od włączenia lasera.



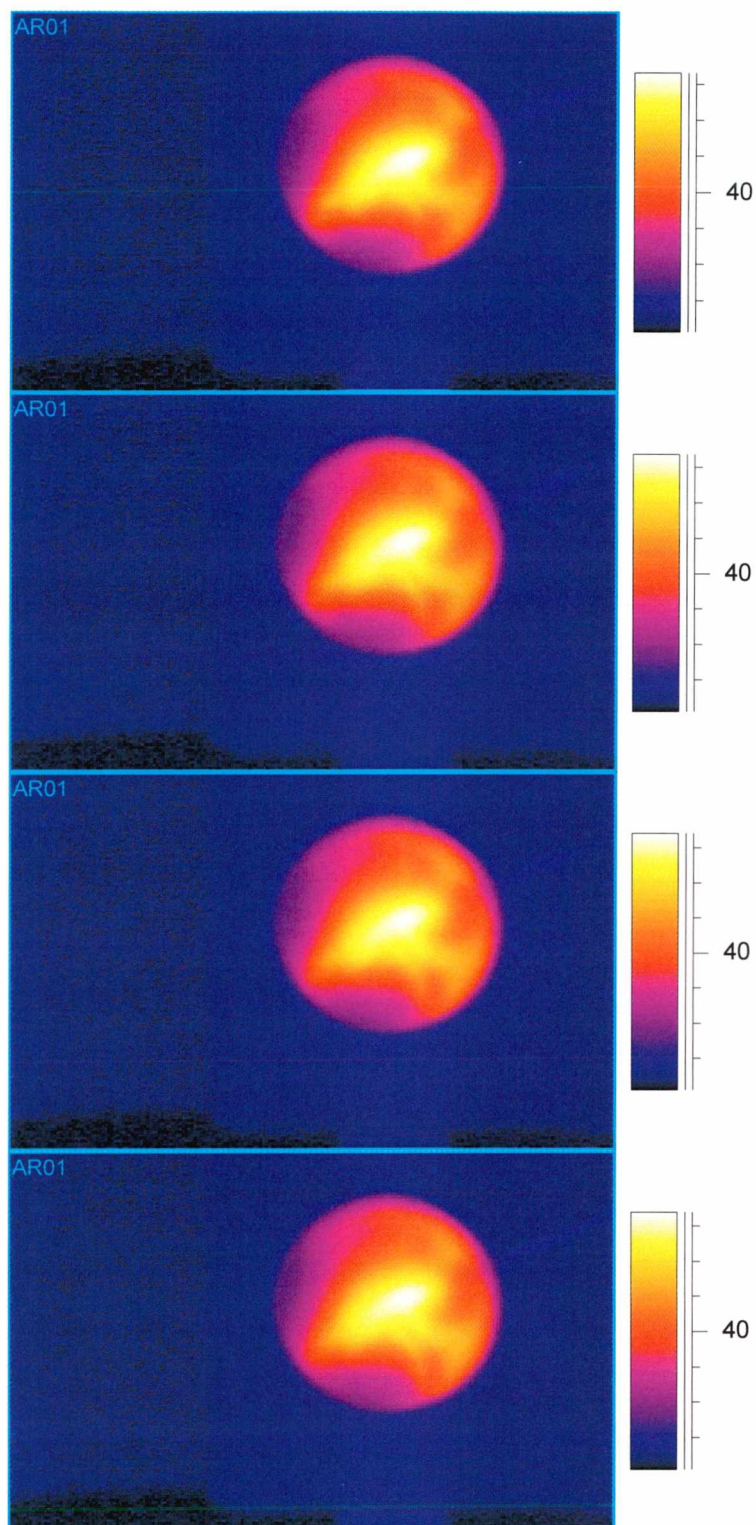
Rozkład temperatury w 10 minucie i 50 sekundzie, 11 minucie, 11 minucie i 10 sekundzie i 11 minucie i 20 sekundzie od włączenia lasera.



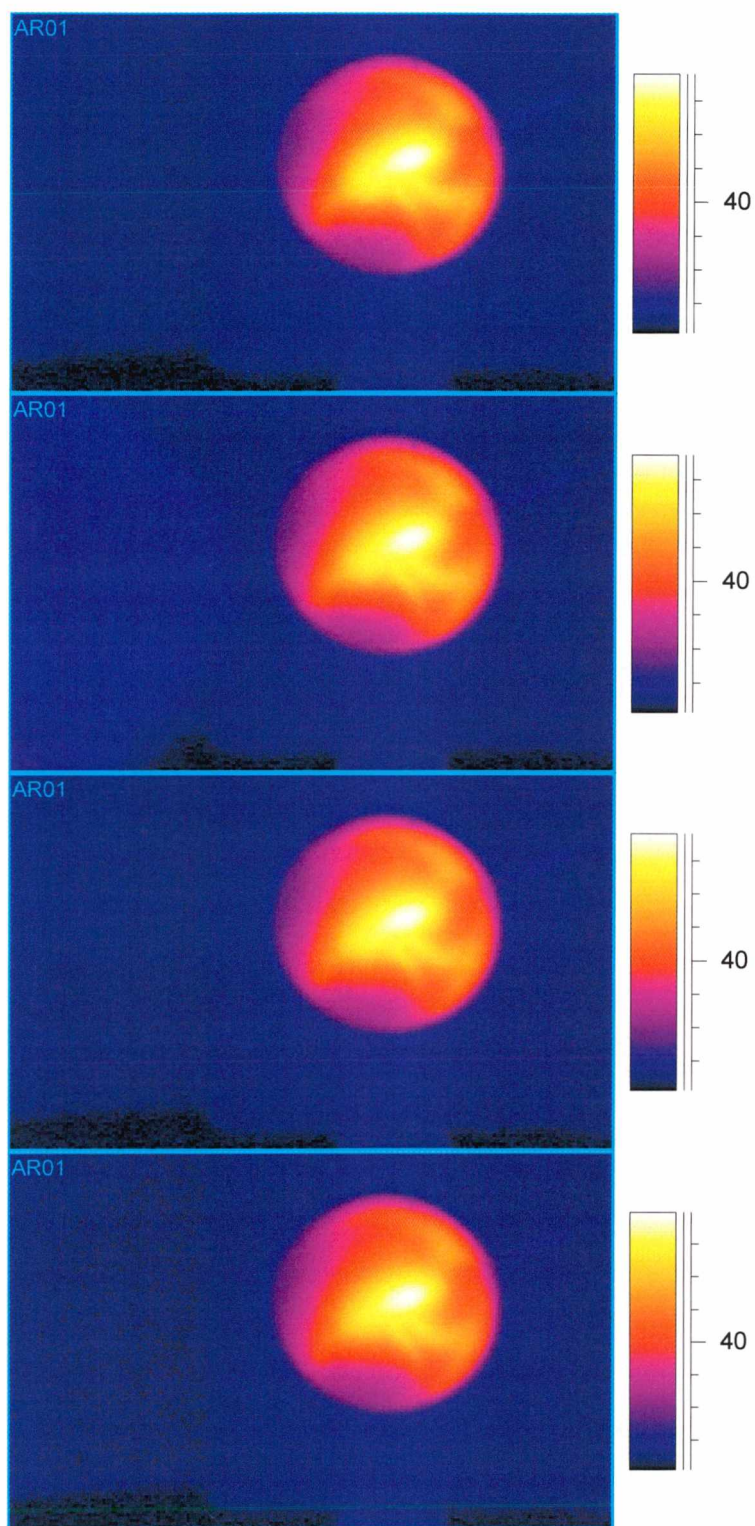
Rozkład temperatury w 11 minucie i 30 sekundzie, 11 minucie i 40 sekundzie i 11 minucie i 50 sekundzie, 12 minucie od włączenia lasera.



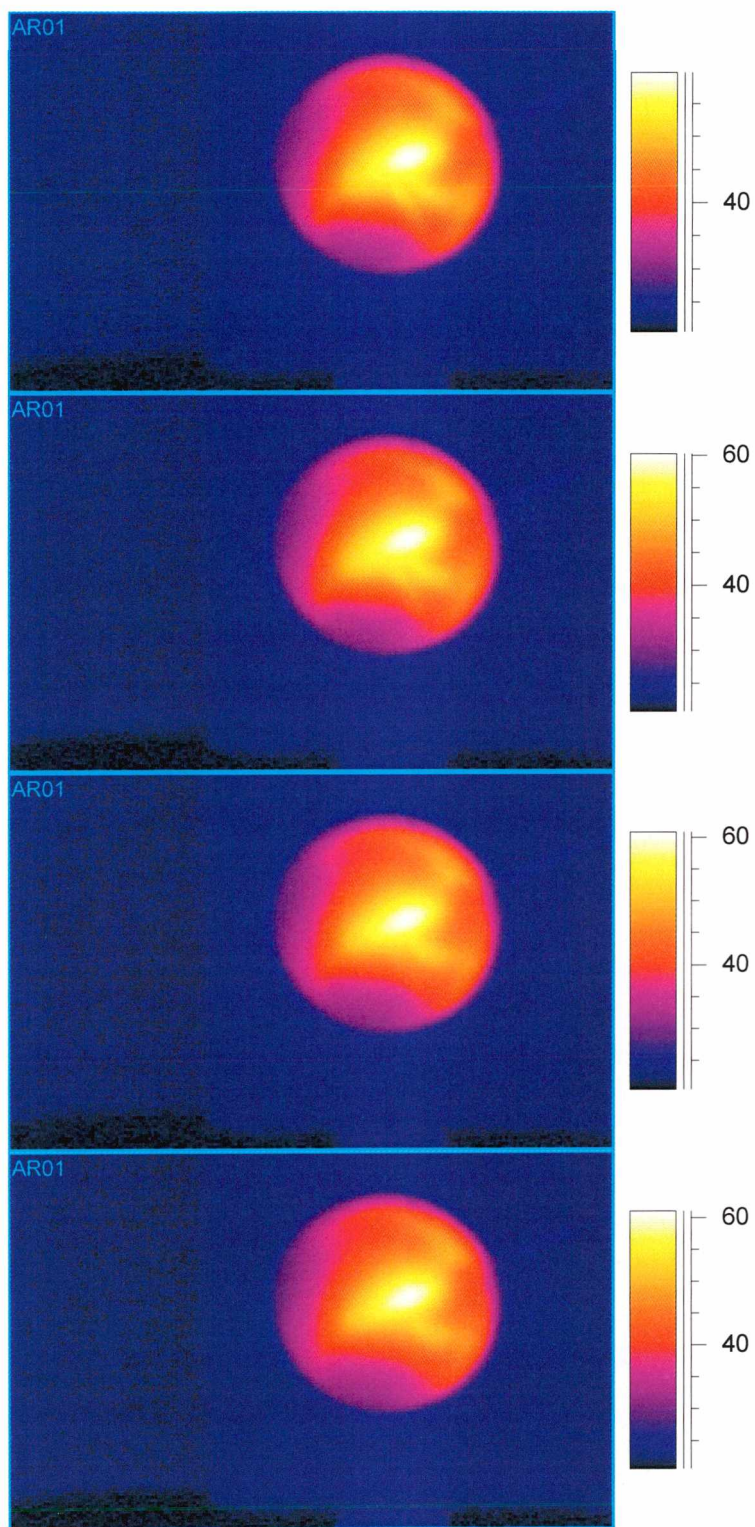
Rozkład temperatury w 12 minucie i 10 sekundzie, 12 minucie i 20 sekundzie i 12 minucie i 30 sekundzie, 12 minucie i 40 sekundzie od włączenia lasera.



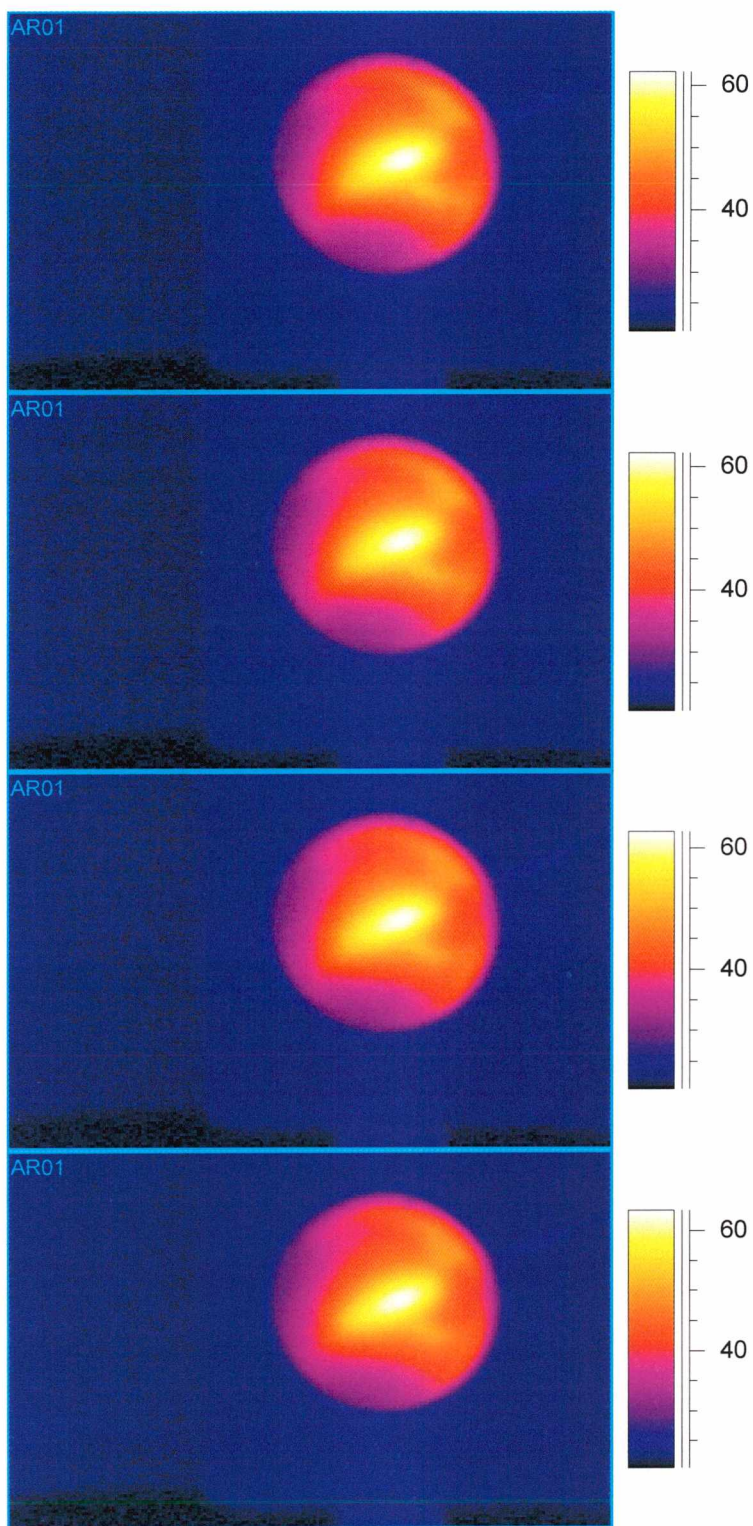
Rozkład temperatury w 12 minucie i 50 sekundzie, 13 minucie, 13 minucie i 10 sekundzie, 13 minucie i 20 sekundzie od włączenia lasera.



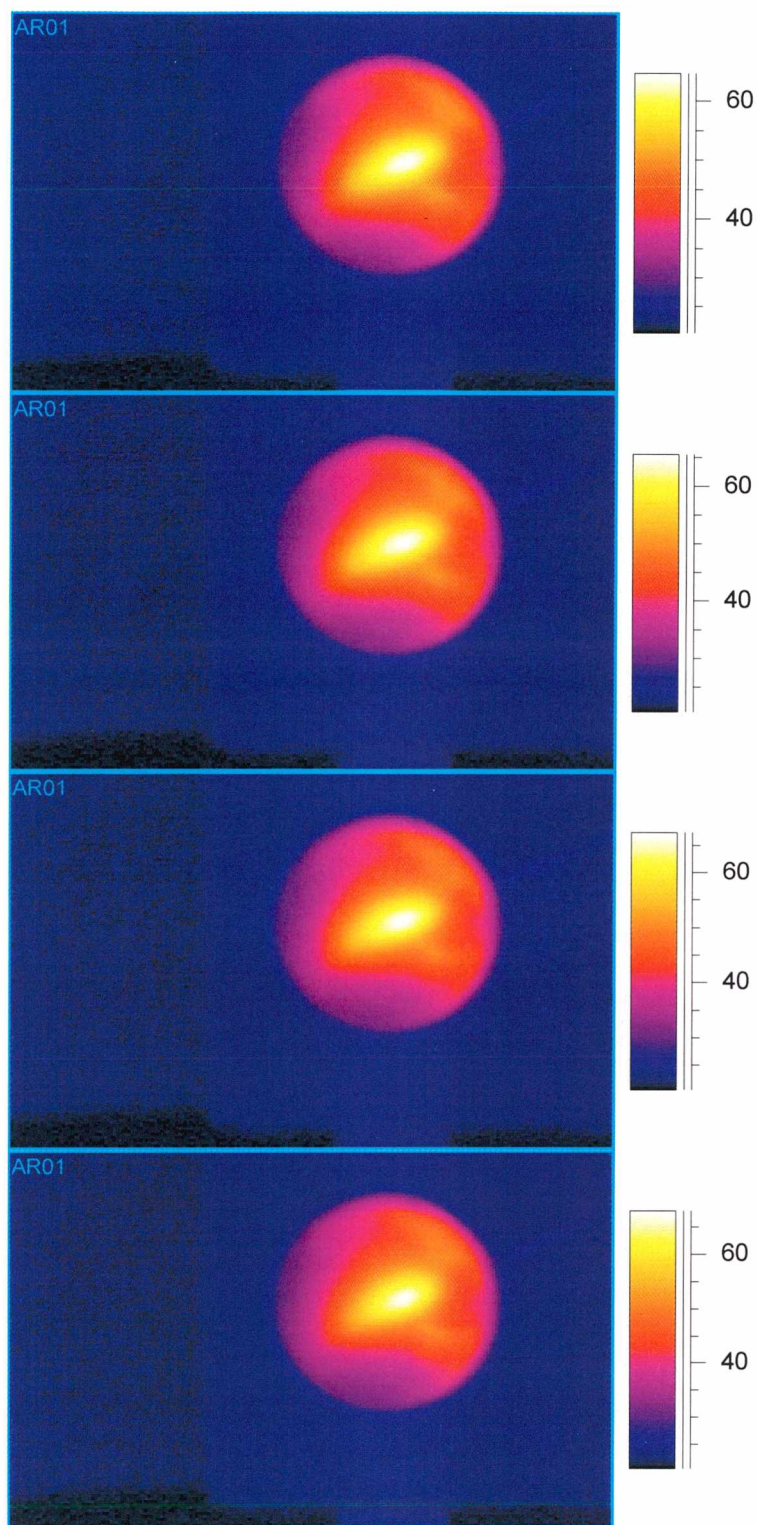
Rozkład temperatury w 13 minucie i 30 sekundzie, 13 minucie i 40 sekundzie, 13 minucie i 50 sekundzie, 14 minucie od włączenia lasera.



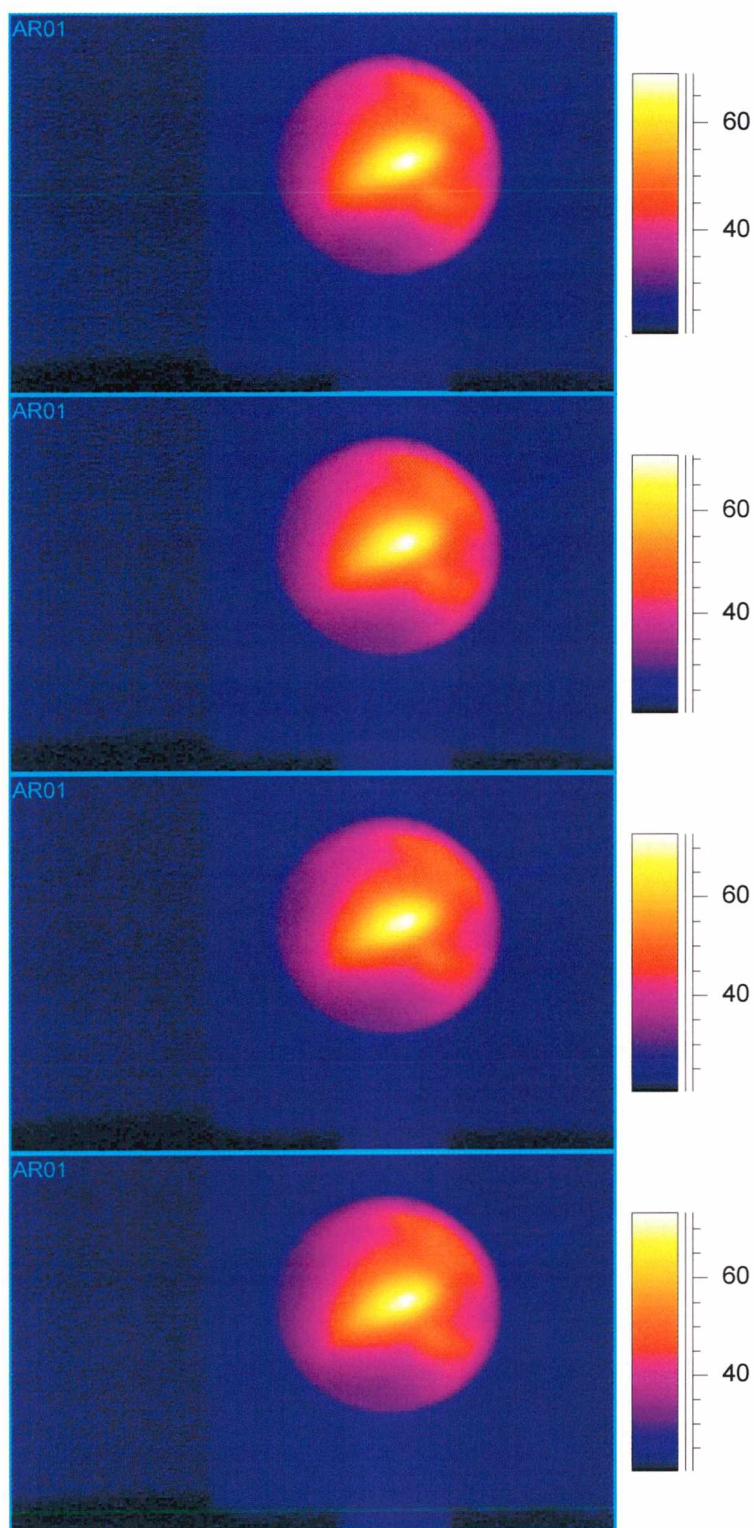
Rozkład temperatury w 14 minucie i 10 sekundzie, 14 minucie i 20 sekundzie, 14 minucie i 30 sekundzie, 14 minucie i 40 sekundzie od włączenia lasera.



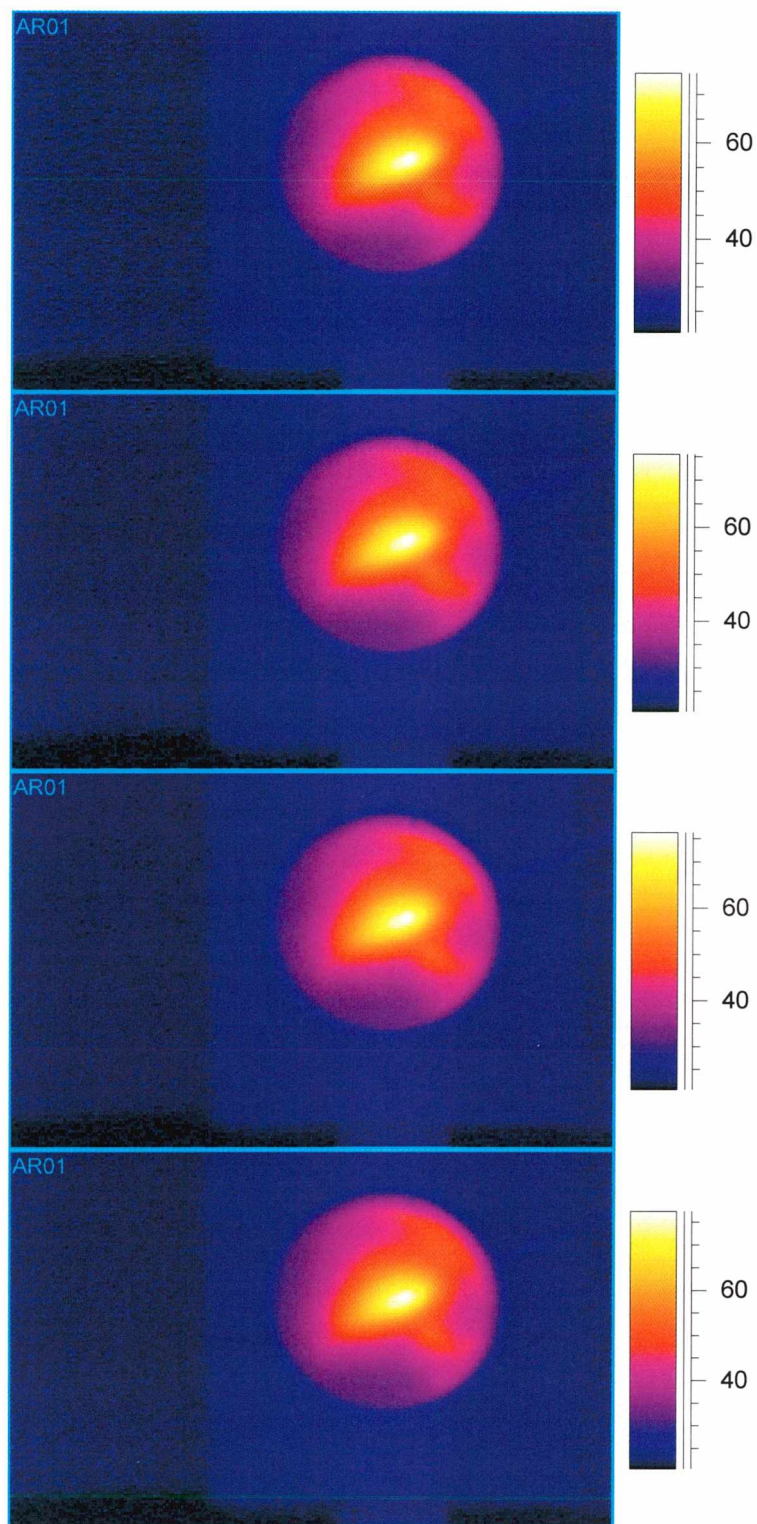
Rozkład temperatury w 14 minucie i 50 sekundzie, 15 minucie, 15 minucie i 10 sekundzie, 15 minucie i 20 sekundzie od włączenia lasera.



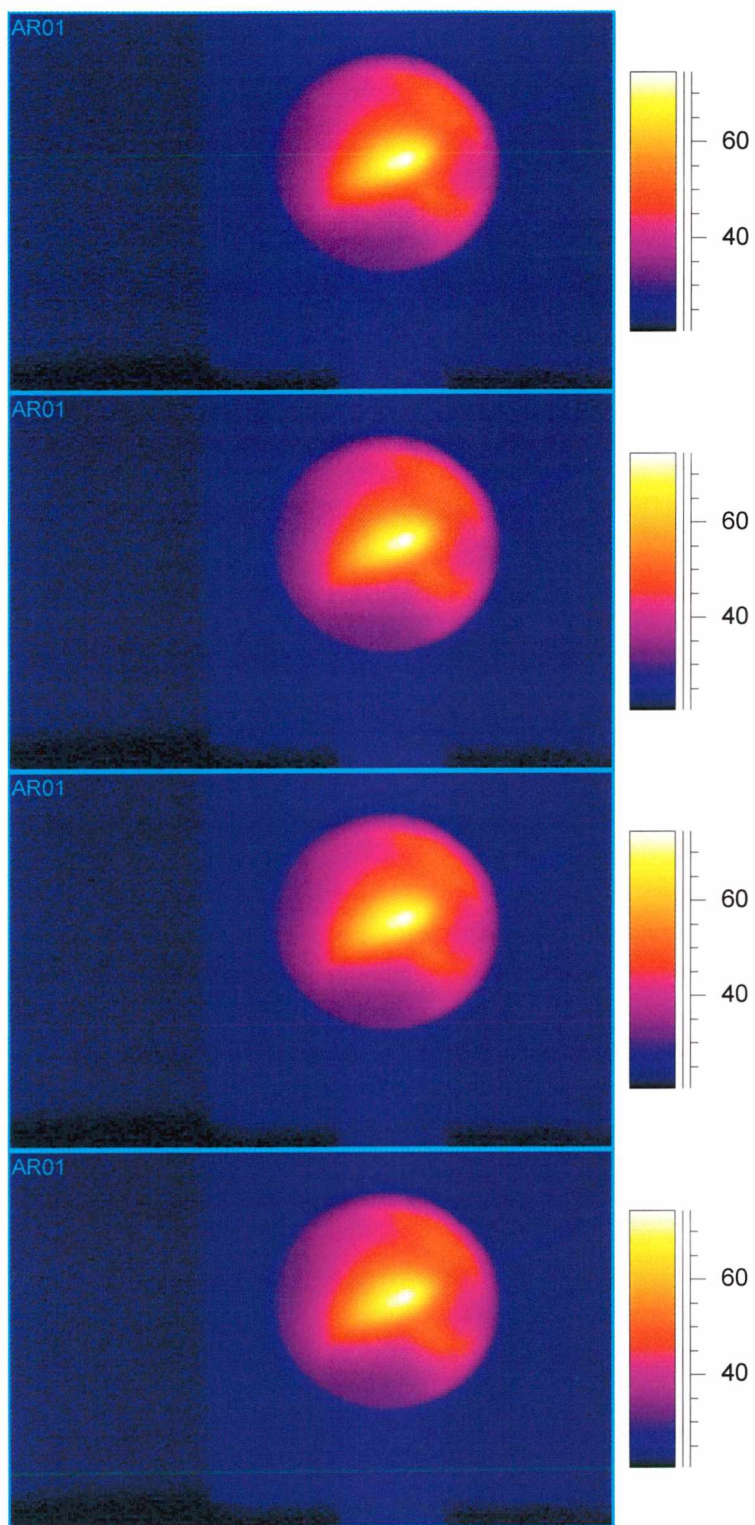
Rozkład temperatury w 15 minucie i 30 sekundzie, 15 minucie i 40 sekundzie, 15 minucie i 50 sekundzie, 16 minucie od włączenia lasera.



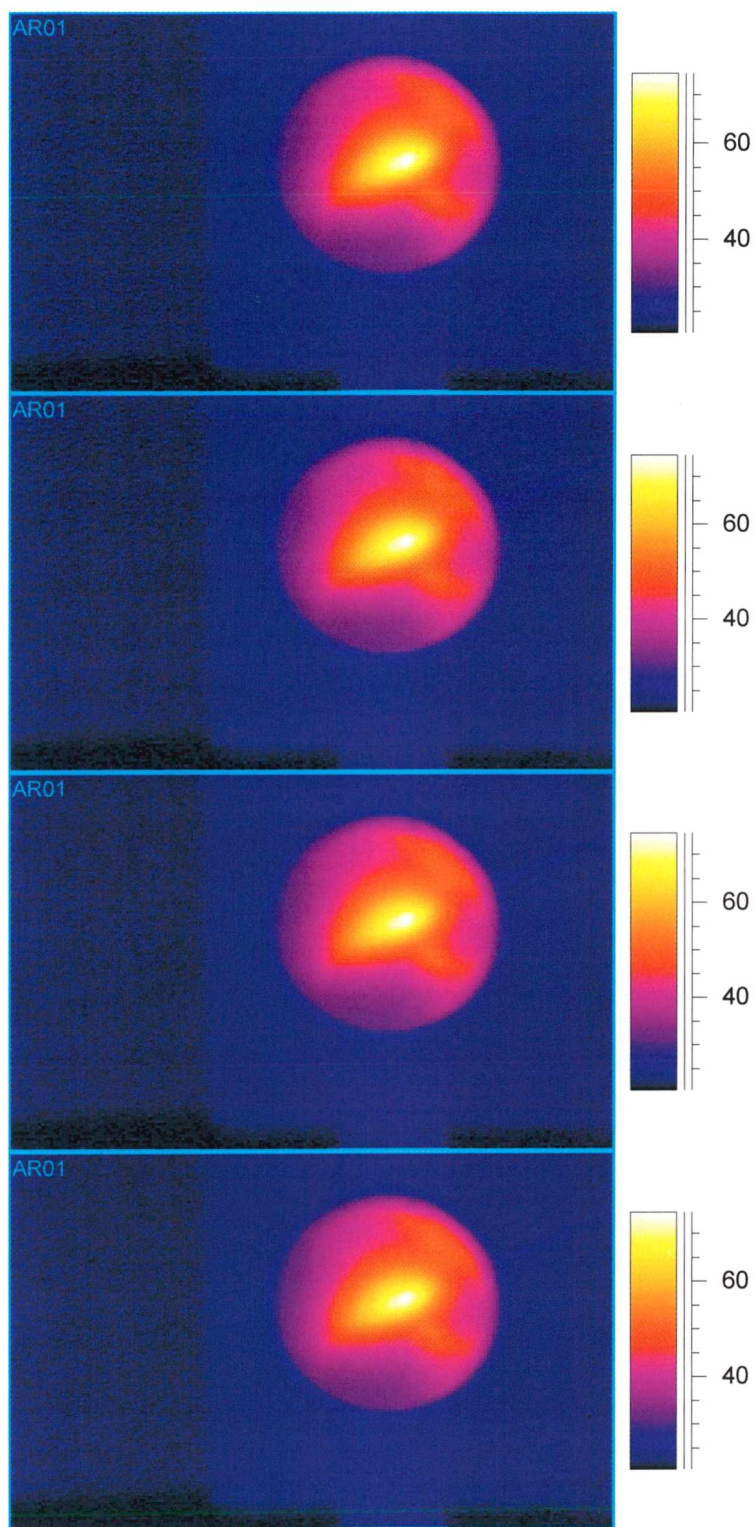
Rozkład temperatury w 16 minucie i 10 sekundzie, 16 minucie i 20 sekundzie, 16 minucie i 30 sekundzie, 16 minucie i 40 sekundzie od włączenia lasera.



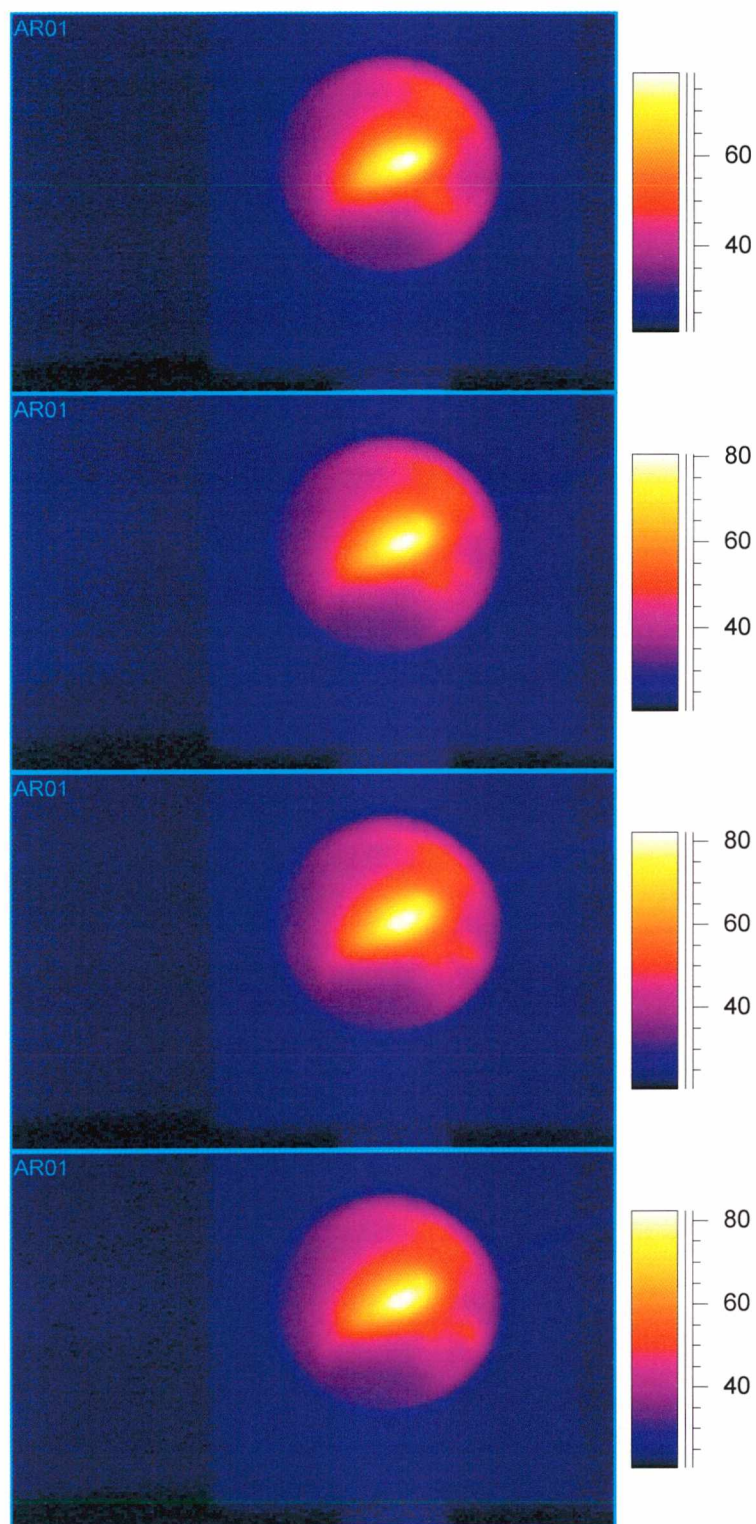
Rozkład temperatury w 16 minucie i 50 sekundzie, 17 minucie, 17 minucie i 10 sekundzie, 17 minucie i 20 sekundzie od włączenia lasera.



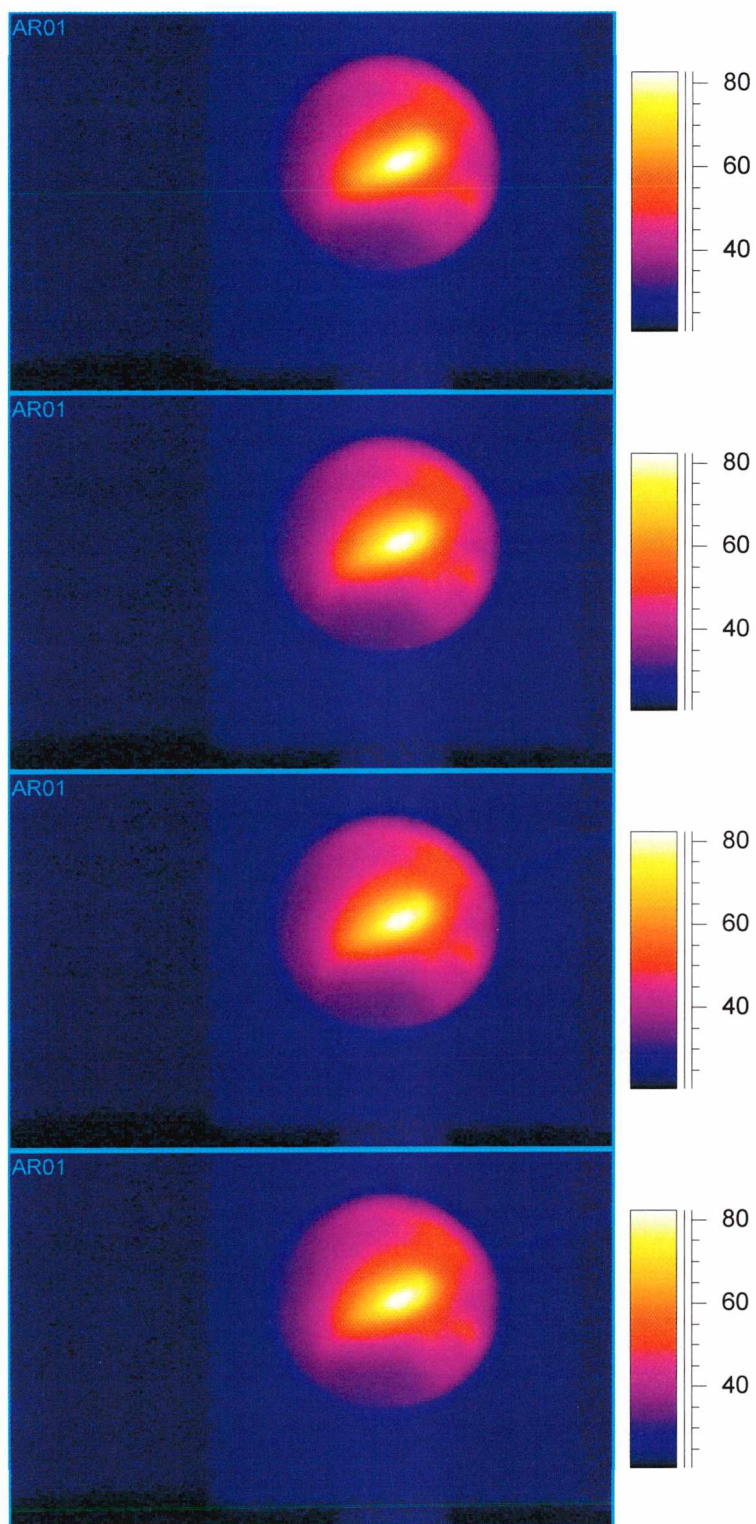
Rozkład temperatury w 17 minucie i 30 sekundzie, 17 minucie i 40 sekundzie, 17 minucie i 50 sekundzie 18 minucie od włączenia lasera.



Rozkład temperatury w 18 minucie i 10 sekundzie, 18 minucie i 20 sekundzie, 18 minucie i 30 sekundzie 18 minucie i 40 sekundzie od włączenia lasera.



Rozkład temperatury w 18 minucie i 50 sekundzie, 19 minucie, 19 minucie i 10 sekundzie 19 minucie i 20 sekundzie od włączenia lasera.



Rozkład temperatury w 19 minucie i 30 sekundzie, 19 minucie i 40 sekundzie 19 minucie i 50 sekundzie, 20 minucie od włączenia lasera.

Załącznik nr 9

Spis własnych publikacji

Artykuły w czasopismach z Listy Filadelfijskiej

1. M. Lechna, **I. Hołowacz**, A. Ulatowska, H. Podbielska: Optical properties of sol-gel coating for fiberoptic sensors, *Surface and Coatings Technology*, vol.151-152, pp.299-302, (2001).
2. **I. Hołowacz**, A. Ulatowska-Jarża, H. Podbielska: Sol-gel coatings for interstitial fiberoptic laser applicators, *Surf. Coat. Technol.* vol. 180-181 s. 663-669, (2004).
3. H. Podbielska, A. Ulatowska-Jarża, **I. Hołowacz**: Sol-gel applicators for medical light therapy, *Physica Medica*, Vol. XX, Supplement 1:43-45, (2004).
4. A. Ulatowska-Jarża, U. Bindig, H. Podbielska, **I. Hołowacz**, W. Stręk, G. Müller, H.J. Eichler: Spectroscopic properties of chlorophyll based photosensitive dye entrapped in sol-gel fiberoptic applicators, *Materials Science*, 23:111-122, (2005).
5. **I. Hołowacz**, H. Podbielska, J. Bauer, A. Ulatowska-Jarża: Viscosity, surface tension and refractive index of TEOS based sol-gel materials depending on ethanol content, *Optica Applicata* (2005) in print
6. H. Podbielska, U. Bindig, A. Ulatowska-Jarża, **I. Hołowacz**, G. Müller, E.E. Scheller, Optical properties of sol-gel fiber optic applicators for laser interstitial therapy, *Laser Physics*, w druku.

Inne czasopisma angielskojęzyczne recenzowane

7. **I. Hołowacz**, A. Marcinkowska, H. Podbielska, J. Bauer, T. Banaś: Influence of sol-gel biomaterials on biological cells growth in vitro, *Engineering of Biomaterials*, 47-53, 224-225, (2005).
8. J. Bauer, H. Podbielska, A. Ulatowska-Jarża, **I. Hołowacz**, G. Müller, J. Beuthan: Repeatability of sol-gel biocoatings on optical fibers examined by statistical pattern recognition methodology, *Engineering of Biomaterials*, 47-53, 227-228, (2005).
9. H. Podbielska, **I. Hołowacz**, U. Bindig, A. Ulatowska-Jarża, G. Müller, E. E. Scheller: Interstitial laser coagulation in vitro with sol-gel applicators, wysłane do *Medical Laser Application*.

Publikacje w czasopismach krajowych

10. **I. Hołowacz**, H. Podbielska, P. Hurnik, W. Mielczarek, J. Zdziarski: Komputerowa akwizycja i obróbka obrazów termowizyjnych w ocenie skutków oddziaływania niskich temperatur/Computer aided acquisition and thermal image processing for evaluation of the influence of low temperatures, *Acta Bio-Optica et Informatica Medica*, vol.6, 35-46, (2000).

11. **I. Hołowacz**, U. Bindig, Karsten Liebold, H. Podbielska, A. Ulatowska-Jarża, G. Müller, E. E. Scheller: Termowizyjna ocena światłowodowych aplikatorów zol-żelowych do interstycjalnej termoterapii laserowej, *Acta Bio-Optica et Informatica Medica*, vol.11: 14-19 (2005).

Artykuły w Proceedings konferencji międzynarodowych

12. J. Kobel, **I. Hołowacz**, H. Podbielska: "Thermal imaging for face recognition in optical security systems", *Optical Sensors for Safety, Health and Security*, 25-27 October, Proc. SPIE, vol.4535, s.154-159, (2000).
13. M. Lechna-Marczyńska, H. Podbielska, A. Ulatowska-Jarża, **I. Hołowacz**, D. Andrzejewski: Sol-gel optics for biomeasurements, *Proc. SPIE on Biophotonics Instrumentation and Analysis*, vol. 4597, 75-80, (2001).
14. A. Ulatowska-Jarża, H. Podbielska, **I. Hołowacz**, M. Lechna-Marczyńska, M. Szymonowicz, J. Staniszevska-Kuś, D. Paluch: Examination of the haemolytic activity of sol-gel biomaterials, *Proc. SPIE on Biophotonics Instrumentation and Analysis*, vol. 4597, 75-80, (2001).
15. **I. Hołowacz**, J. Kobel, H. Podbielska: Influence of certain screening masks on human face in far infrared spectral region, in *Contemporary Quantum and Wave Optics*, Proc. SPIE vol. 4356, 408-415, (2001).
16. H. Podbielska, **I. Hołowacz**, E. Rohde, G. Müller: Near infrared radiation in biomedical diagnosis and therapy, in *Lasers-Doppler flowmetry and near infrared spectroscopy in medical diagnosis*, Lecture Notes of the ICB Seminars, International Center of Biocybernetics and Biomedical Engineering, 100-107, (2003).
17. **I. Hołowacz**, J. Bauer, H. Podbielska, A. Ulatowska-Jarża, Performance repeatability of fiberoptics applicators for laser therapy, *Proc. SPIE Vol. 5951*, p. 70-74, *Optical Fibers: Technology*; Jan Rayss, Brian Culshaw, Anna G. Mignani; Eds. (2005).
18. **I. Hołowacz**, A. Ulatowska-Jarża, H. Podbielska, I. Garbaczewska: Examination of light distribution from sol-gel based applicators for interstitial laser therapy, *Proc. SPIE vol. 6158*, w druku.

Publikacje w materiałach konferencji krajowych

19. **I. Hołowacz**, H. Podbielska, M. Lechna-Marczyńska: Zol-żelowy aplikator do interstycjalnej terapii laserowej, *Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna*, XII Konferencja Naukowa, Materiały IBIB PAN, 499-503, (2001).
20. **I. Hołowacz**, J. Bauer, A. Ulatowska-Jarża, H. Podbielska: Statystyczne rozpoznawanie obrazów do oceny pokryć zol-żelowych światłowodowych aplikatorów do interstycjalnej terapii laserowej/ Statistical pattern recognition method for evaluation of sol-gel coatings of fiberoptic applicators for interstitial laser therapy, *Materiały IX Konferencji Światłowodowy i ich Zastosowania*, TOM II, 936-941, (2003).

21. H. Podbielska, **I. Hołowacz**: Możliwości kształtowania wiązek promieniowania laserowego do diagnostyki i terapii medycznej. W Współczesna optoelektronika w medycynie. XIX Krajowa Szkoła Optoelektroniki. Wykłady. s. 319-324, (2005).
22. **I. Hołowacz**, A. Woźniak, A. Ulatowska-Jarża, H. Podbielska, H.J. Eichler, Interstycjalna koagulacja laserowa in vitro z zastosowaniem aplikatorów zol-żelowych, Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna, XIV Konferencja Naukowa, Materiały IBIB PAN, 616-620, (2005).

Rozdziały w książkach zagranicznych

23. H. Podbielska, A. Ulatowska-Jarża, M. Lechna-Marczyńska, **I. Hołowacz**, D. Andrzejewski, Application of optical and optoelectrical sol-gel based sensors for biomonitoring, in Optoelectronics Application in Medicine and Environmental Protection, ed. Trziszka et al., 75-86, ECOMED, Landsberg, (2002).

Rozdziały w książkach krajowych

24. J.Kobel, **I. Hołowacz**, H. Podbielska, Pomiary biometryczne, rozdział do książki "Biopomiary" pod red. L. Filipczyński, R. Maniewski, M. Nałęcz, W. Torbic, 951-966, (2001).
25. **I. Hołowacz**, H. Podbielska, P. Hurnik, W. Mielczarek, J. Zdziarski, Komputerowa akwizycja i obróbka obrazów termowizyjnych w ocenie skutków oddziaływania niskich temperatur/Computer aided acquisition and thermal image processing for evaluation of the influence of low temperatures, w Krioterapia miejscowa I ogólnoustrojowa, Zdzisław Zagrobelny (Red.). Urban&Partner, 69-84, (2003).
26. H. Podbielska, J. Kobel, **I. Hołowacz**, P. Hurnik, W. Mielczarek, J. Zdziarski: Analiza obrazów termowizyjnych w wybranych zastosowaniach medycznych i biometrycznych. W: Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna 2000. Pod red. Macieja Nałęcza. T. 8. Obrazowanie biomedyczne. Red. Leszek Chmielewski, Juliusz Lech Kulikowski, Antoni Nowakowski. Warszawa: Exit s. 517-532, (2003).

Zgłoszenia patentowe

27. H. Podbielska, **I. Hołowacz**, Aplikator do naświetlań wewnętrznych i sposób wytwarzania aplikatora/Applicator for interstitial therapy, P 347 648