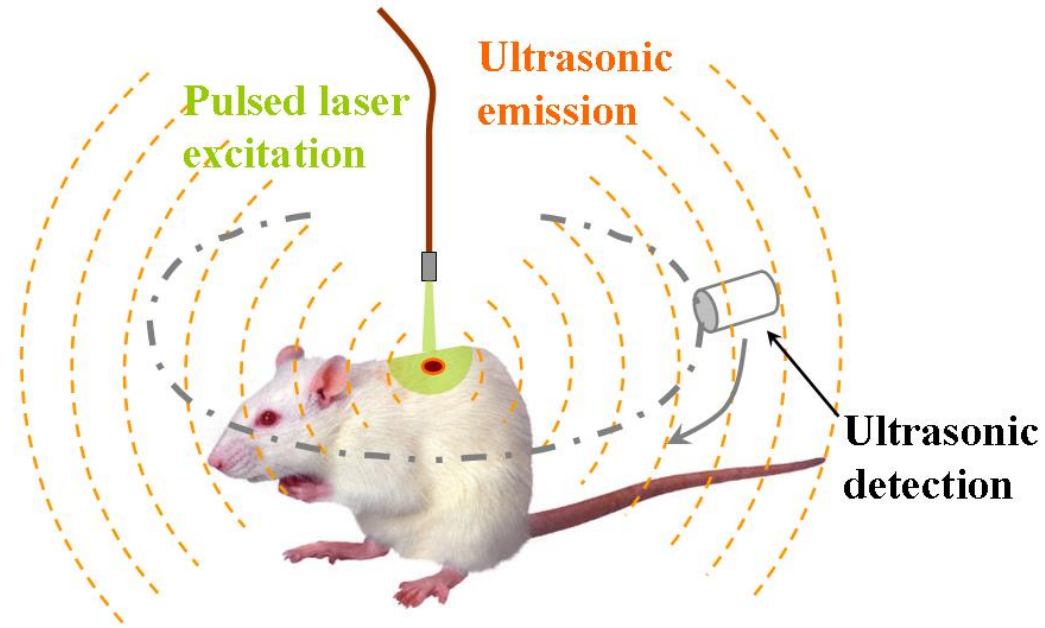
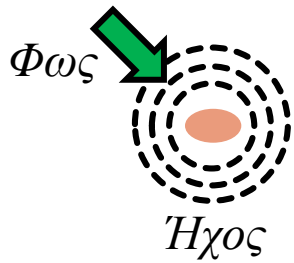


Φωτοακουστική τομογραφία





Το φωτοακουστικό ή οπτοακουστικό φαινόμενο είναι η παραγωγή **ακουστικών κυμάτων** έπειτα από την απορρόφηση **φωτός** σε ένα υλικό μέσο



Ο Alexander Graham Bell ήταν ο πρώτος που παρατήρησε το φωτοακουστικό φαινόμενο το **1880**

UPON THE PRODUCTION AND REPRODUCTION OF
SOUND BY LIGHT.

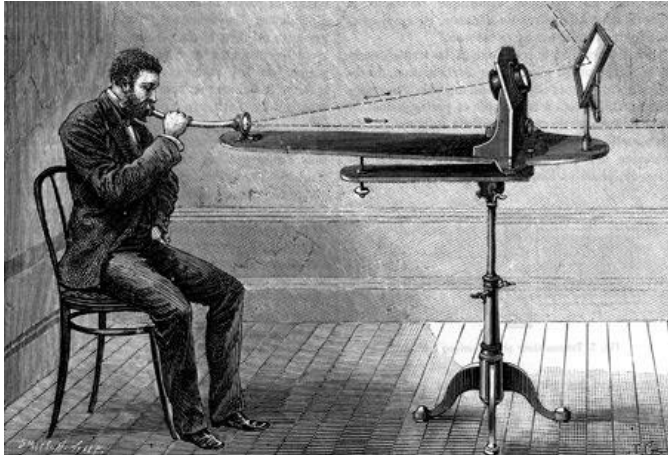
BY ALEXANDER GRAHAM BELL, PH.D.

(A Paper read before the American Association for the Advancement of Science, in
Boston, on the 27th August, 1880.)

Μια δέσμη ηλιακού φωτός διαμορφώνεται χρονικά μέσω ενός καθρέφτη που ταλαντώνεται ανάλογα με τη φωνή του ομιλητή

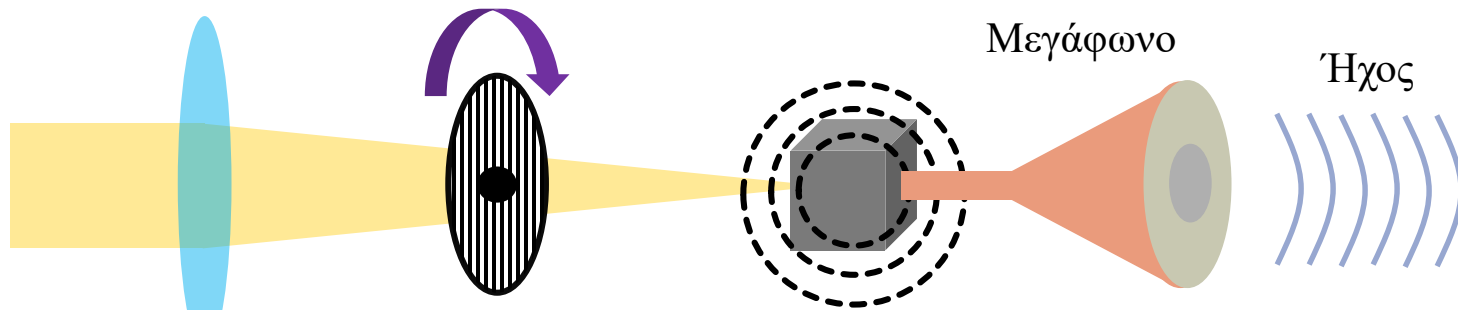
Το διαμορφωμένο φως εστιάζεται σε ένα κελί σεληνίου προκαλώντας μεταβολές στην ηλεκτρική του αντίσταση και άρα στο ρεύμα που το διαπερνά

Το κελί ενσωματώνεται σε ένα συμβατικό τηλεφωνικό κύκλωμα αναπαράγοντας τη φωνή



Φωτόφωνο – Ο πρόγονος του κινητού τηλεφώνου

Η ...τυχαία ανακάλυψη του φωτοακουστικού φαινομένου



Φακός

Περικυρτόμενος
διάτρητος δίσκος

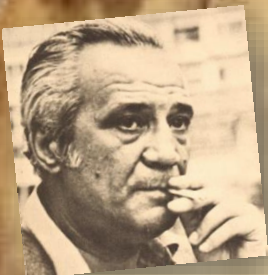
Κελί σεληνίου

Μεγάφωνο

Ήχος



Παλιά τεχνολογία
αναγεννημένη σε μια νέα
απεικονιστική τεχνική



Νίκος Καρούζος
1926 - 1990

Σήμερα μόλις το εννόησα πλήρως:

Όλα τραγουδούν στον πλανήτη

Τα τσιγάρα μου τα τρένα τα αυτοκίνητα
Η δασεία η φιλή η περισπωμένη
/να ξέρεις όμως:- άλλο πράμα του λόγου η μαστοριά
Κι άλλο η μαστορική της αγωνίας/

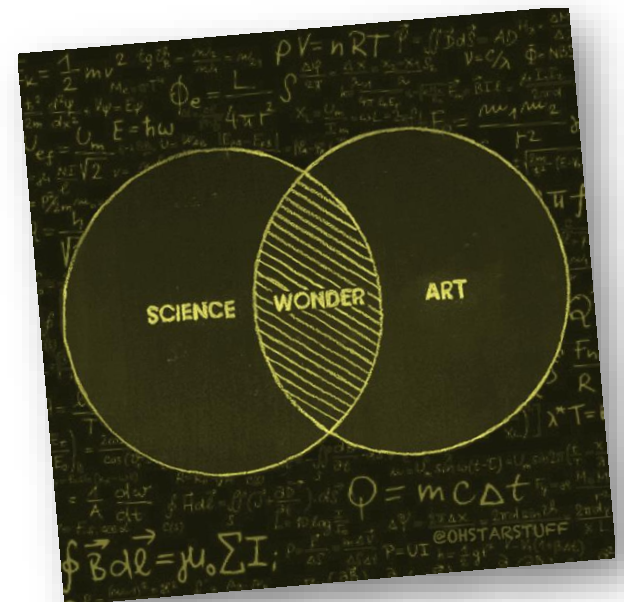
Όλα τραγουδούν στον πλανήτη

Λουλούδια πύραυλοι ασθενοφόρα κι αεροπλάνα
Γαϊδούρια μοτοποδήλατα ραδιόφωνα οι ψαλτάδες
Νευρώσεις παράνοιες οι βαρειές ψυχώσεις
Και των ανθρώπων αστραπών η πανουργία

Στου φωτός το θρόϊσμα

**Ο κακός όγκος η αρτηρίτιδα κ' η διπλή
πνευμονία**

Τα μωρά της αμυγδαλωτής κυρα-Βασίλαινας
Η αποτυχία η ευτυχία η επιτυχία η δυστυχία
Όλα τραγουδούν στον πλανήτη.



Είσοδος



Ακτινοβολία λέιζερ
(παλμική ή χρονικά
μεταβαλλόμενη)

Εξοδος



Υπερηχητικά κύματα
(τυπικές συχνότητες
1-150 MHz)

Αλληλεπίδραση



Προσομοίωση παραγωγής και
διάδοσης φωτοακουστικού κύματος

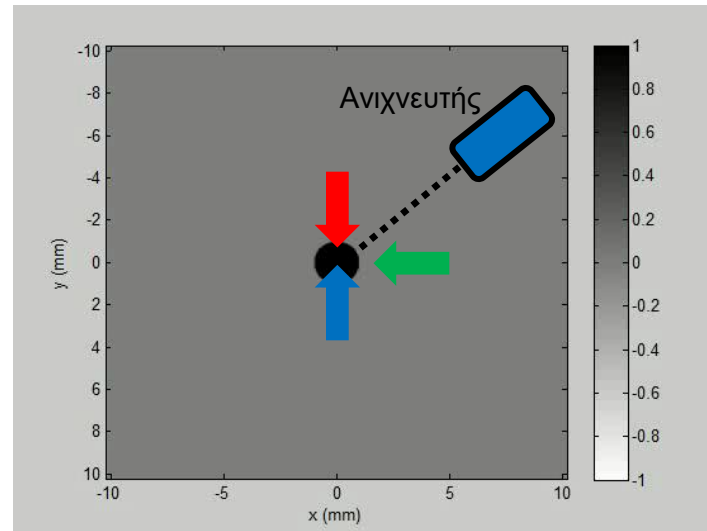
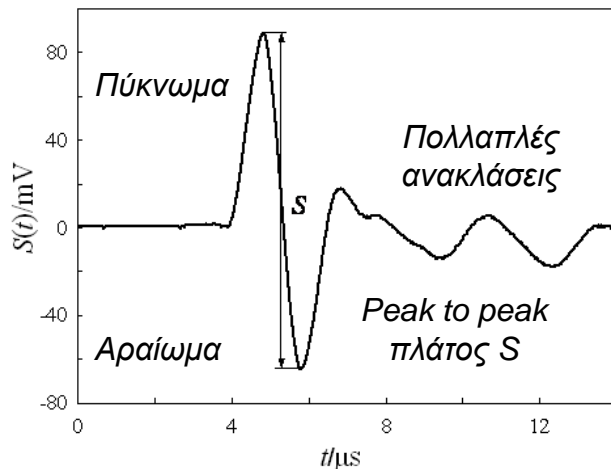
A. Συγκλίνον σφαιρικό
κύμα πίεσης

B. Αποκλίνον σφαιρικό κύμα
πίεσης

C. Αποκλίνον σφαιρικό κύμα
αραίωσης που προκύπτει από
το A. όταν αυτό περνάει από
το κέντρο του

Η απεικονιστική αντίθεση προέρχεται
από τις μεταβολές του **συντελεστή
απορρόφησης** ανάμεσα στα
διαφορετικά στοιχεία του ιστού

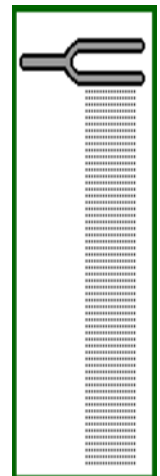
Προσομοίωση φωτοακουστικού σήματος
από σφαιρικό απορροφητή ($R = 1$ mm)



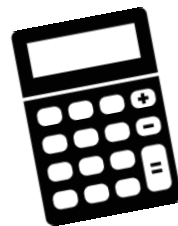
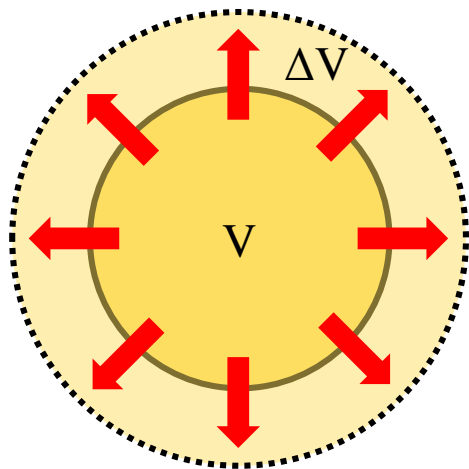
Πύκνωμα

Μηδενική
πίεση

Αραίωμα



Διαστολή όγκου



Για πολύ μικρές μεταβολές του όγκου $\Delta V \rightarrow 0$, προκύπτει ότι:

$$\Delta p = \frac{\beta}{\kappa} \Delta T$$

$$\frac{\beta}{\kappa} = \frac{4 * 10^{-4} K^{-1}}{5 * 10^{-10} Pa^{-1}} = 0.8 * \frac{10^6 Pa}{K}$$

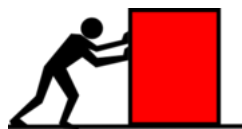
$$10^6 Pa = 10^4 mbars$$

$$\frac{\beta}{\kappa} = 0.8 * \frac{10^4 mbars}{10^3 mK} = 8 mbars/mK$$

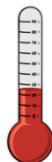
$$\text{---} = -\kappa \Delta p + \beta \Delta T$$



Ποσοστιαία μεταβολή όγκου



Μεταβολή πίεσης



Μεταβολή θερμοκρασίας

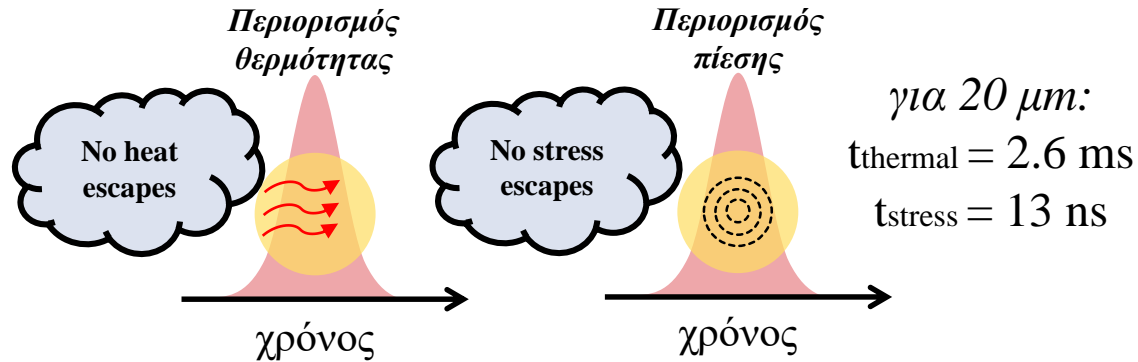
$$\kappa = -\frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial P} \right)_T$$

Ισόθερμη συμπίεστικότητα: Η ποσοστιαία μεταβολή όγκου ανά μονάδα πίεσης σε σταθερή θερμοκρασία. Τυπική τιμή ιστού: $\sim 5 \times 10^{-10} Pa^{-1}$

$$\beta = \frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial T} \right)_P$$

Συντελεστής θερμικής διαστολής όγκου: Η ποσοστιαία μεταβολή όγκου ανά μονάδα θερμοκρασίας σε σταθερή πίεση. Τυπική τιμή ιστού: $\sim 4 \times 10^{-4} K^{-1}$

Απαιτήσεις για αποδοτική παραγωγή σήματος



Η διαφυγή θερμότητας και πίεσης προς το περιβάλλον κατά τη χρονοδιάρκεια του παλμού διέγερσης πρέπει να είναι αμελητέα. Για το λόγο αυτό, οι παλμοί διέγερσης έχουν διάρκεια **μερικά ns**.

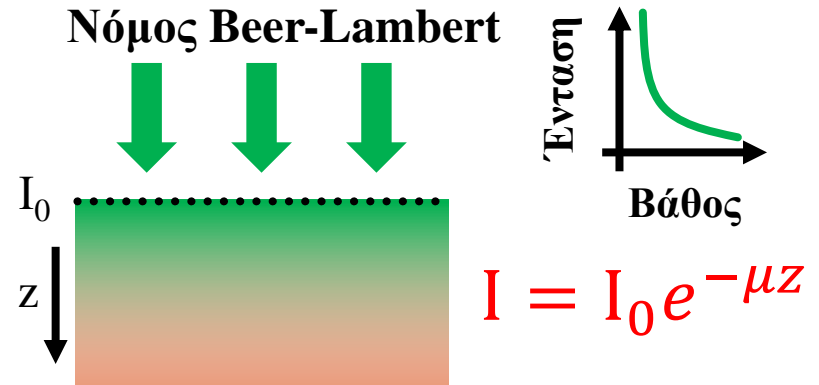
Νόμος της θερμομετρίας

Θερμότητα (J) Μάζα (kg)

$$Q = cm\Delta T$$

Ειδική θερμότητα (J/(kg*K)) Διαφορά θερμοκρασίας (K)

Νόμος Beer-Lambert

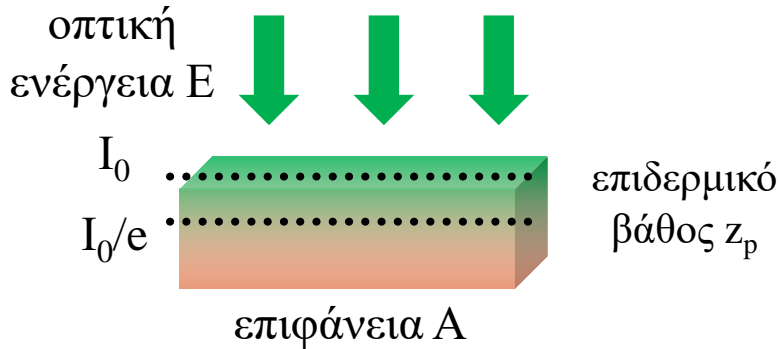


όπου μ ο συντελεστής απορρόφησης με μονάδες αντίστροφου μήκους (cm^{-1})

Σχέση μεταξύ θερμοκρασίας και ροής ενέργειας λέιζερ

Για βάθος ίσο με το αντίστροφο του συντελεστή απορρόφησης ($z_p = 1/\mu$) έχουμε:

$$I = I_0 e^{-\mu z_p} \rightarrow I = \frac{I_0}{e}$$



Όγκος κατανομής
 $V = Az_p$

Θερμότητα
 $Q = \eta E$
($\eta: 0-1$)



Για συνθήκες περιορισμού θερμότητας ισχύει:

Διαίρεση με όγκο V

$$Q = mc\Delta T \rightarrow \frac{Q}{V} = \rho c\Delta T$$

Αντικατάσταση Q, V

$$\frac{\eta E}{Az_p} = \rho c\Delta T$$

Ροή οπτικής ενέργειας $F = E/A$

$$\eta F \mu = \rho c\Delta T$$

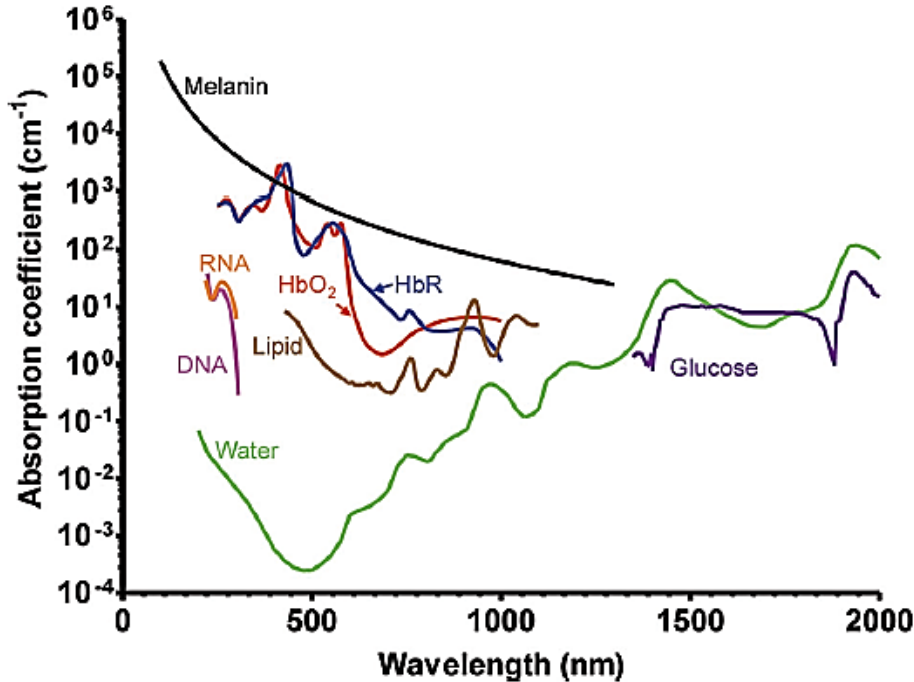
Επίλυση ως προς ΔT

$$\Delta T = \frac{\eta F \mu}{\rho c}$$



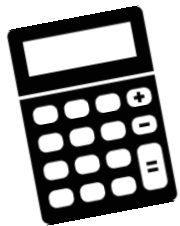
Ο συντελεστής μετατροπής οπτικής ενέργειας σε θερμική η παίρνει τιμές από 0 (μηδενική μετατροπή) έως 1 (πλήρης μετατροπή)

Ενδογενείς απορροφητές εντός του ιστού



Ειδική θερμότητα c		
Υλικά	J / kg·K	cal / gK
Αλουμίνιο	900	0,215
Άμμος	800	0,192
Άργυρος	233	0,056
Βολφράμιο	134	0,032
Γρανίτης	790	0,19
Γυαλί	837	0,200
Λάδι	1970	0,473
Μάρμαρο	860	0,21
Μόλυβδος	128	0,031
Νερό	4186	1
Ξύλο	1700	0,41
Οινόπνευμα	2400	0,58
Πετρέλαιο	2132	0,51
Σίδηρος	448	0,107
Υδράργυρος	140	0,033
Χαλκός	387	0,092
Χρυσός	129	0,03
Χώμα	920	0,22

Υπολογισμός τάξης μεγέθους ΔT και Δp



- $\eta = 1$
- $F = 10 \text{ mJ/cm}^2$
- $\mu = 10 \text{ cm}^{-1}$
- $\rho = 1 \text{ gr/cm}^3$
- $c = 4186 \text{ J/(kg}\cdot\text{K)}$



$$\Delta T = \frac{1 * 10 * 10}{1 * 4186} \approx 0.024K = 24 \text{ mK}$$

$$1 \text{ mK} \rightarrow 8 \text{ mbars}$$

$$24 \text{ mK} \rightarrow 192 \text{ mbars}$$

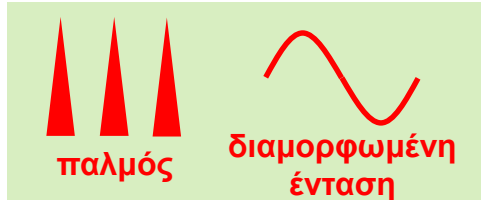
Ατμοσφαιρική πίεση

1013 mbar

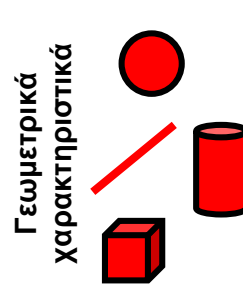
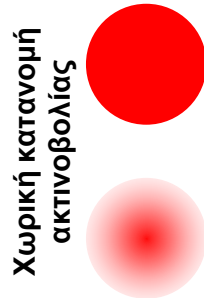
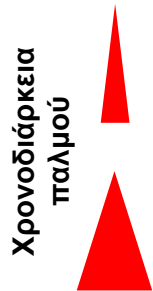
Η φωτοακουστική τομογραφία είναι **μη καταστρεπτική** μέθοδος εφόσον οι θερμοκρασίες και οι πιέσεις που αναπτύσσονται είναι πολύ μικρές ώστε να βλάψουν τον ιστό



Μόνο η θέρμανση μέσω χρονικά μεταβαλλόμενης πηγής λέιζερ παράγει φωτοακουστικά κύματα



Η παραγόμενη φωτοακουστική κυματομορφή θα εξαρτάται από τα χωροχρονικά χαρακτηριστικά της διέγερσης καθώς και το μέγεθος/γεωμετρία του απορροφητή



Το πλάτος S του παραγόμενου φωτοακουστικού κύματος είναι ανάλογο της ροής ενέργειας του λέιζερ F , του συντελεστή απορρόφησης μ , και εξαρτάται από τις θερμοδυναμικές σταθερές του μέσου (β , κ)

Τυπικά μεγέθη στη φωτοακουστική τομογραφία

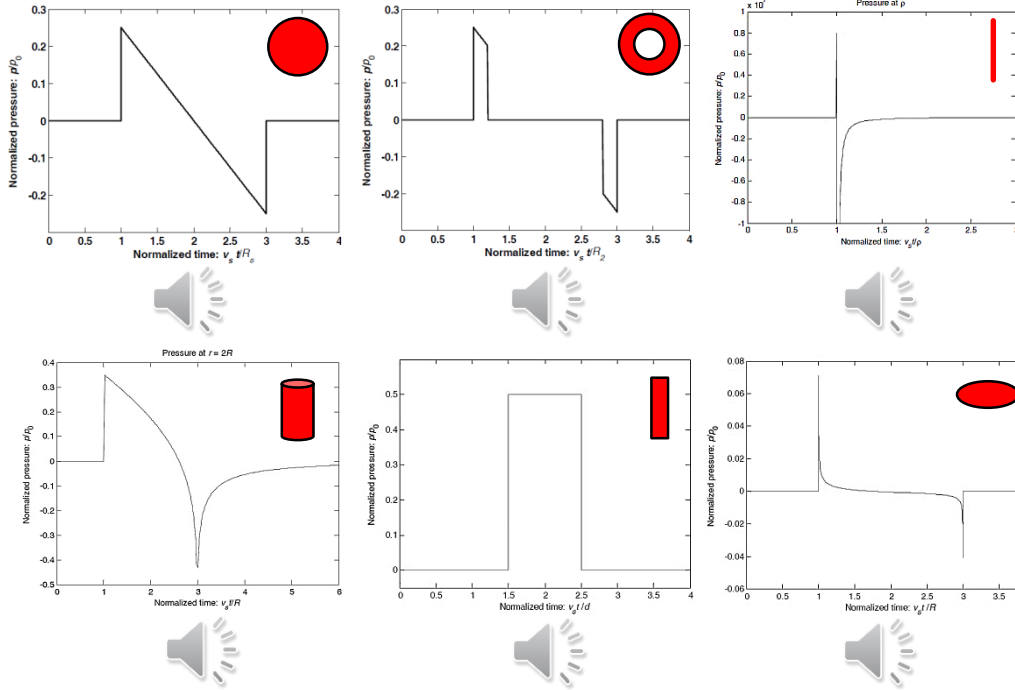
- Μήκος κύματος: 600-1100 nm
- Χρονοδιάρκεια παλμού: 5-10 ns
- Ρυθμός επανάληψης παλμού: 20 Hz
- Ροή ενέργειας: 20 mJ/cm²
- Αύξηση θερμοκρασίας: 25 mK
- Αύξηση πίεσης: 200 mbars
- Ακουστικές συχνότητες: 1-5 MHz
- Βάθος απεικόνισης: 50 mm



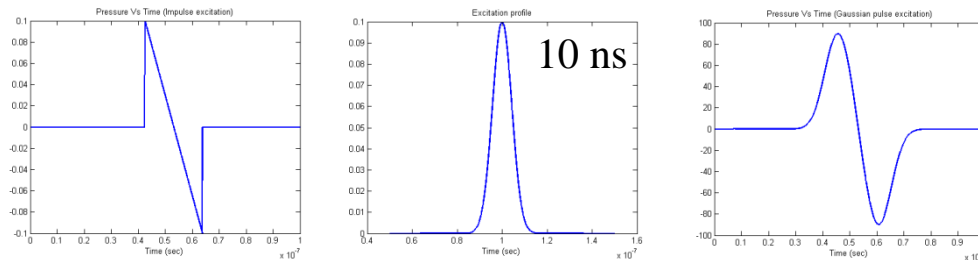
Φωτοακουστικά σήματα: The greatest hits

Μέγεθος απορροφητή

Γεωμετρία απορροφητή



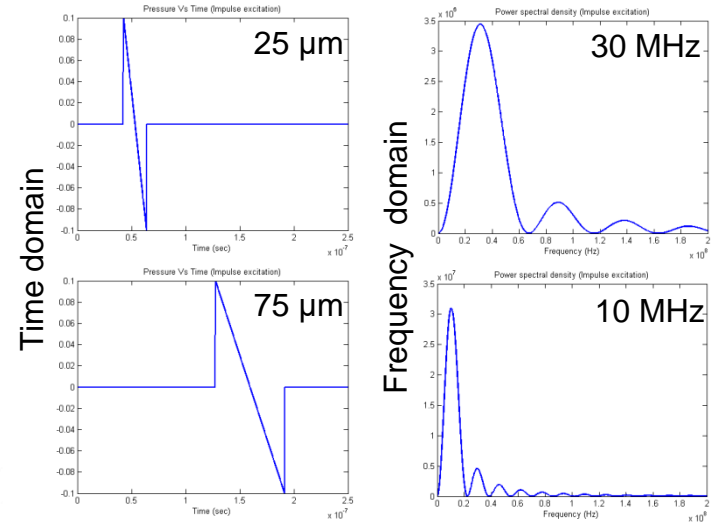
Χρονοδιάρκεια παλμού



Σήμα από πολύ στενό παλμό

Γκαουσιανός παλμός 10 ns

Τελικό σήμα



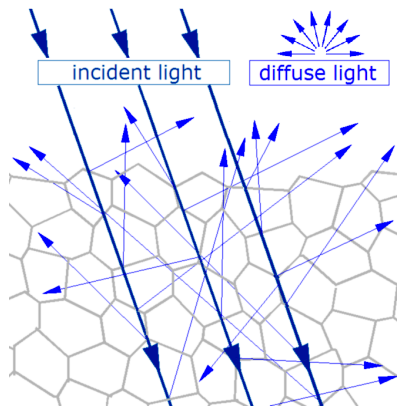
Συνοψίζοντας...

- ✓ Διαφορετικές γεωμετρίες απορροφητών οδηγούν σε διαφορετικές κυματομορφές
- ✓ Μεγάλες χρονοδιάρκειες παλμού «ανοίγουν» την απόκριση στο χρόνο μειώνοντας τη χωρική ανάλυση
- ✓ Μικρότερα μεγέθη απορροφητών οδηγούν σε υψηλότερες ακουστικές συχνότητες

	Δf	Primary contrast	Δz	δz	δx
	Hz		mm	μm	μm
Photoacoustic microscopy	50 M	Optical absorption	3	15	45
Photoacoustic tomography	5 M	Optical absorption	50	700	700
Confocal microscopy		Fluorescence, scattering	0.2	3-20	0.3-3
Two-photon microscopy		Fluorescence	0.5-1.0	1-10	0.3-3
Optical coherence tomography	300 T	Optical scattering	1-2	0.5-10	1-10
Scanning Laser Acoustic Microscopy	300 M	Ultrasonic scattering	1-2	20	20
Acoustic microscopy	50 M	Ultrasonic scattering	20	20-100	80-160
Ultrasonography	5 M	Ultrasonic scattering	60	300	300

Συγκριτικά με την οπτική μικροσκοπία...

Ξεπερνά τους περιορισμούς στο βάθος απεικόνισης

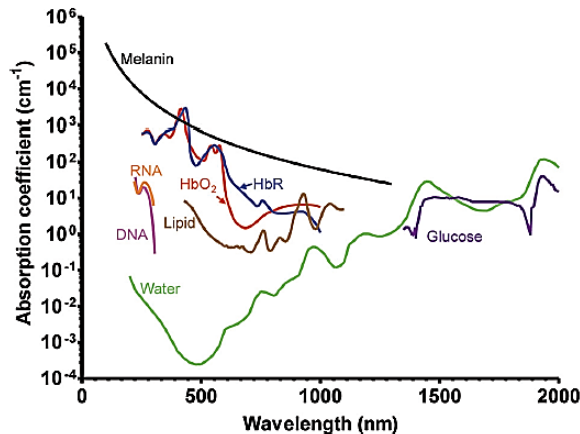


Συντελεστές σκέδασης

- NIR φως (700 nm): 10 mm^{-1}
- Υπέρηχος (~5 MHz): 0.03 mm^{-1}

Συγκριτικά με την υπερηχογραφία...

Ευαισθησία οπτικής απορρόφησης



Σημαντικό για μελέτες

- Μεταβολικών διαδικασιών
- Ανάπτυξης όγκων

Συγκριτικά με τεχνικές τομογραφίας διάχυτου φωτός (DOT)

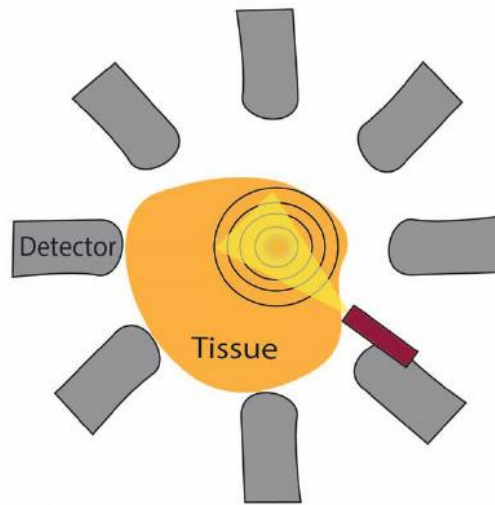
Υψηλή χωρική ανάλυση



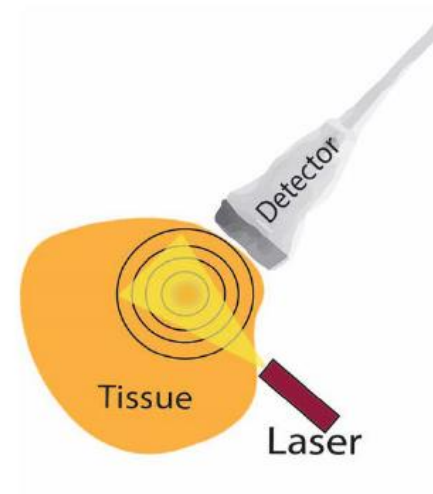
Τυπικές αναλύσεις

- DOT ~5 mm
- PAT ~0.5 mm

Είδη τομογραφικών συστημάτων



Ανίχνευση μέσω κυκλικής
συστοιχίας στατικών
πιεζοηλεκτρικών στοιχείων

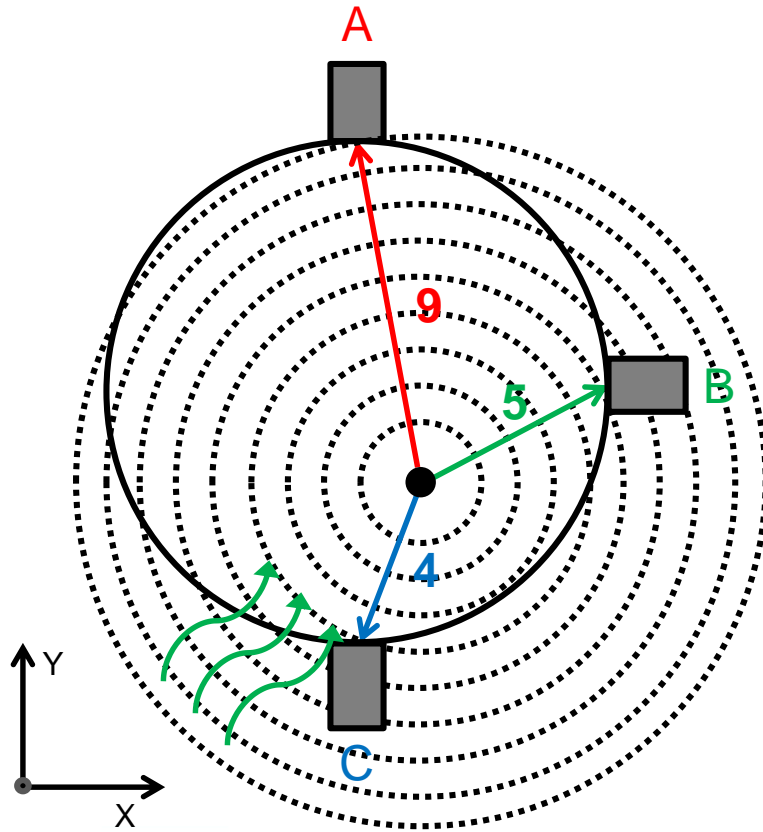


Ανίχνευση μέσω συμβατικής
κεφαλής υπερήχων

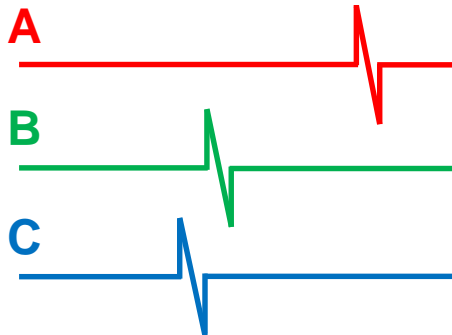


Η πρώτη προσέγγιση είναι παρόμοια με τη λειτουργία του X-Ray CT, ενώ η δεύτερη με εκείνη του κλασσικού υπερηχογράφου με τη διαφορά ότι τα ακουστικά κύματα παράγονται μέσω λέιζερ

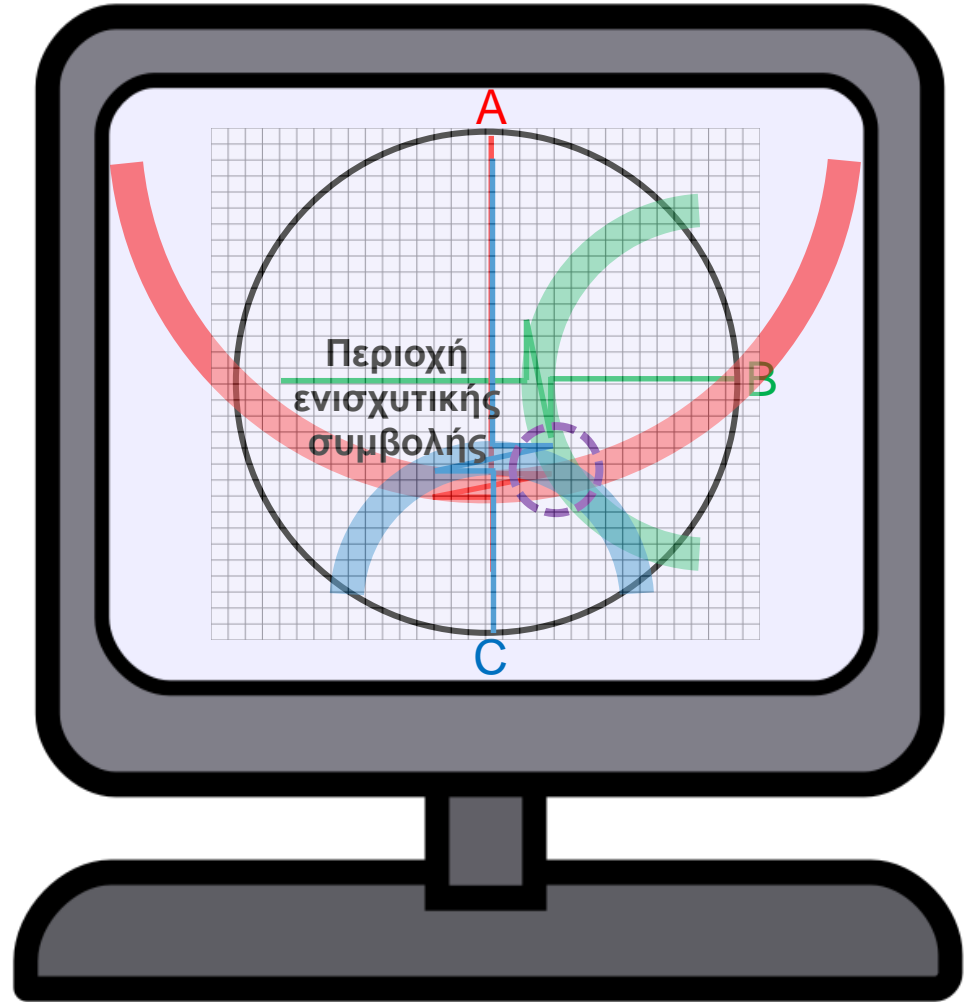
Κυκλική διάταξη ανίχνευσης



Καταγραφή σήματος
στο πεδίο του χρόνου

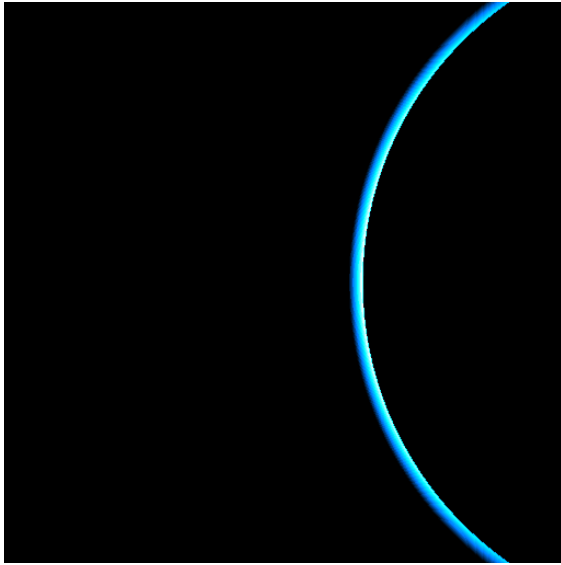


Ανακατασκευή back-projection



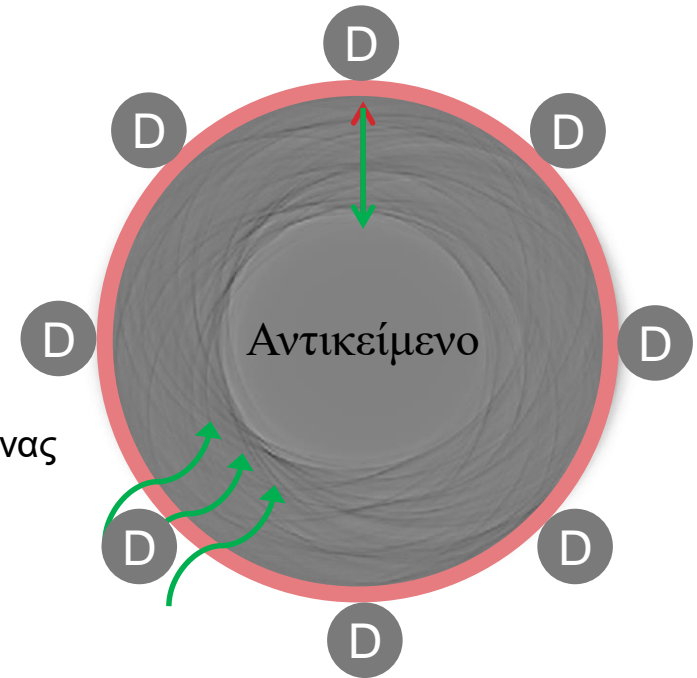
Ο αλγόριθμος back-projection απλά προβάλλει κάθε σήμα **πίσω στο χρόνο** μέσω σφαιρικών τόξων τα οποία έχουν κέντρο τη θέση του κάθε ανιχνευτή

Σταδιακή ανακατασκευή back-projection μέσω αυξανόμενου αριθμού ανίχνευτών (2-90)

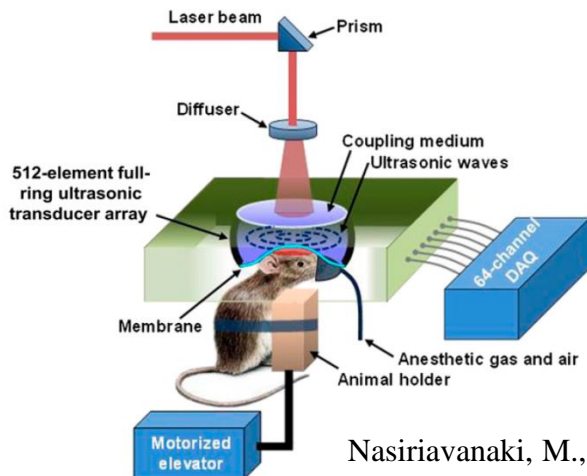


- ✓ Ακτινοβόληση ιστού
- ✓ Παραγωγή φωτοακουστικού φαινομένου
- ✓ Διάδοση κύματος πίεσης
- ✓ Ανίχνευση μέσω πιεζοηλεκτρικής συστοιχίας
- ✓ Ανακατασκευή εικόνας

Προσομοιωμένη ανακατασκευή αγγείων

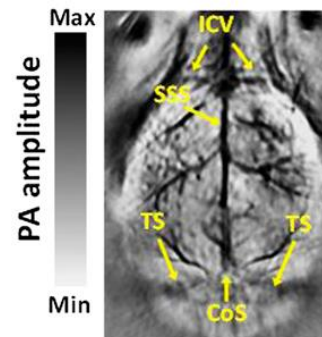


Τυπικό προκλινικό σύστημα φωτοακουστικής τομογραφίας

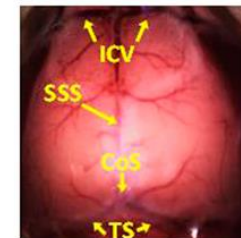


Nasiriavanaki, M., et al. PNAS, 2014

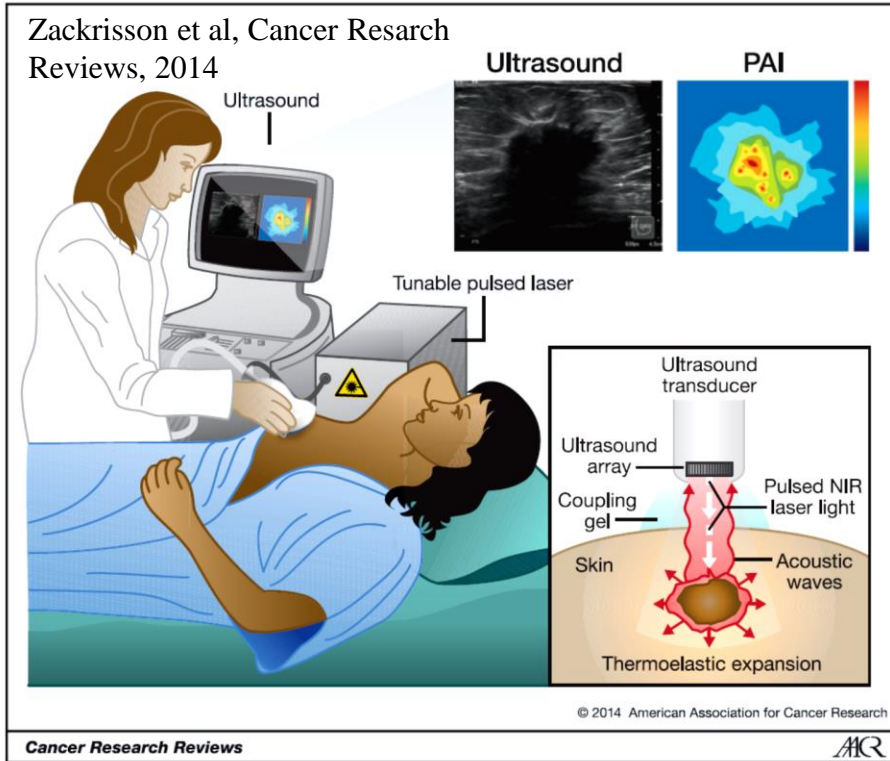
Αγγειακό σύστημα εγκεφάλου ποντικού



3 mm



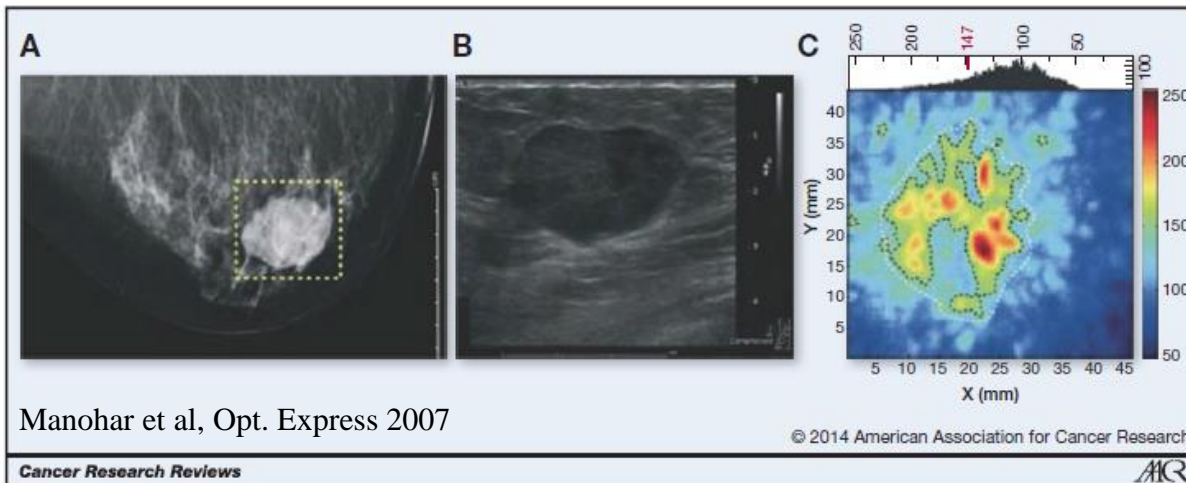
Φωτοακουστική μαστογραφία



X-Ray CT

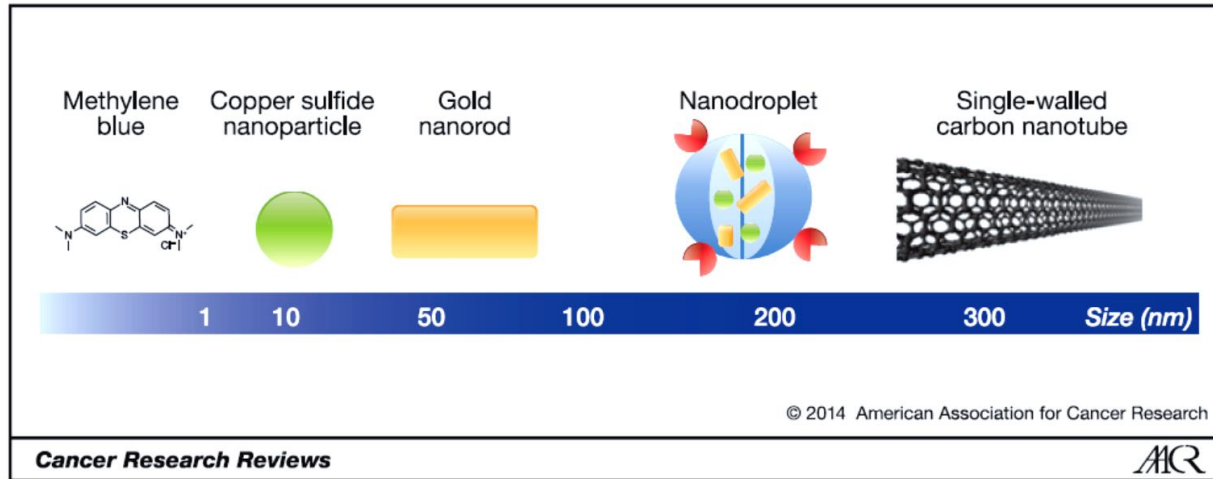
Ultrasound

Photoacoustic

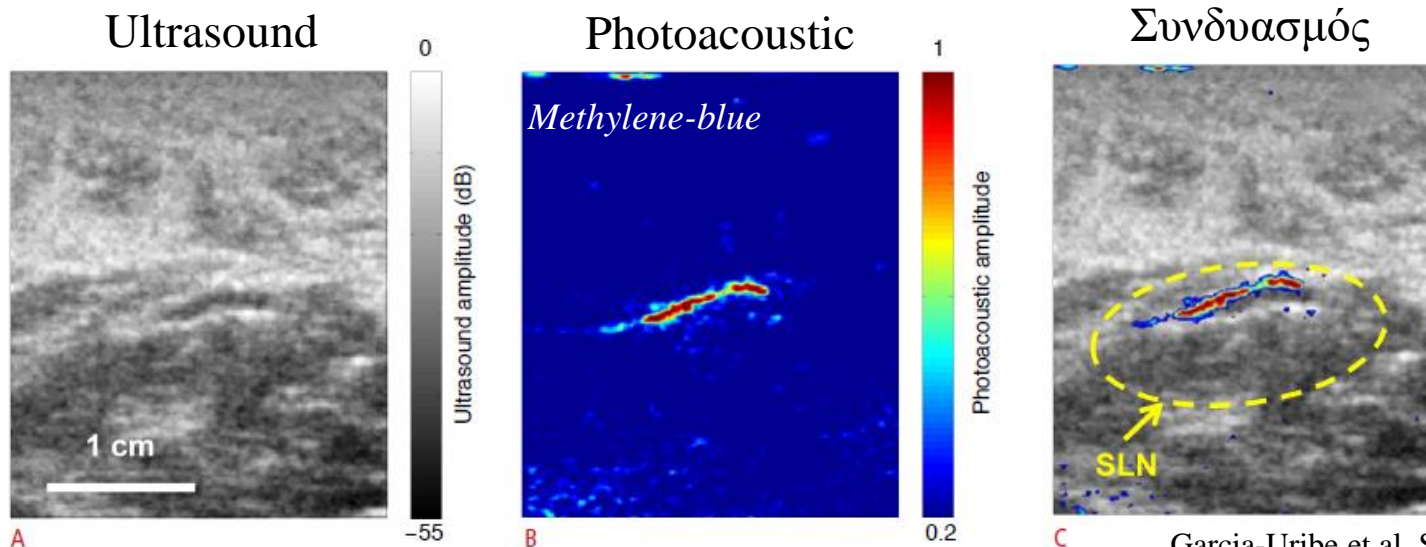


Manohar et al, Opt. Express 2007

Εξωγενείς παράγοντες απεικονιστικής αντίθεσης για εφαρμογές φωτοακουστικής τομογραφίας



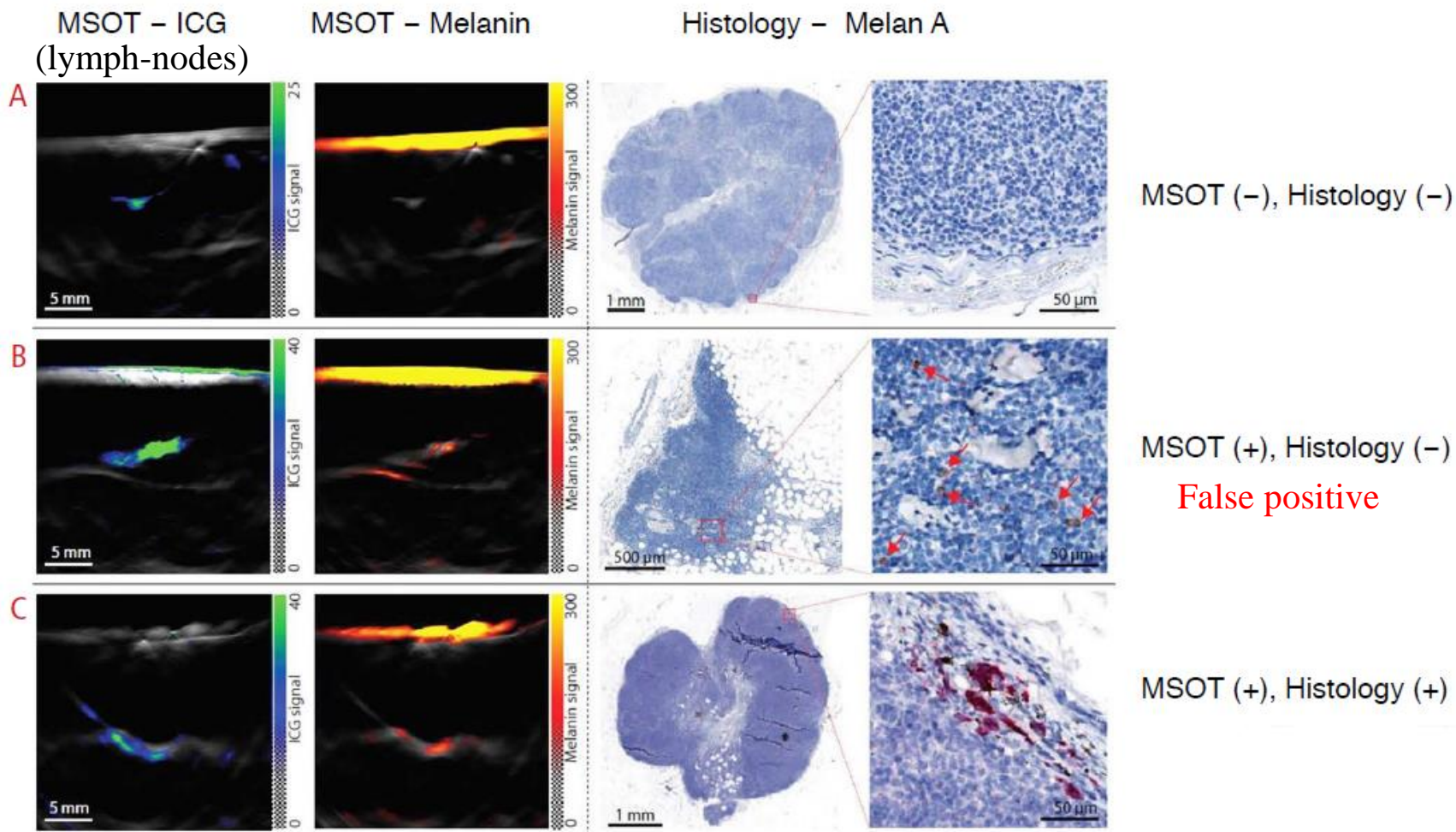
Λεμφαδένας σε ασθενή με καρκίνο του μαστού



Imaging agent	Type	Size	Absorption wavelength, nm	Evaluation	Applications
Small-molecule dyes					
ICG ^a	Fluorescent dye	<2 nm	800	Rat model	Brain imaging (angiography), lymph node imaging
Evans blue ^a	Fluorescent dye	<2 nm	550	Mouse and rat model	Imaging microvasculature and lymph nodes
IRDye800CW (ICG derivative)	Fluorescent dye	<2 nm	774	Mouse model	Brain tumor imaging, integrin targeting
Alexa Fluor750	Fluorescent dye	<2 nm	752	<i>In vitro</i>	Cancer imaging, HER2 targeting
Methylene blue ^a	Fluorescent dye	<2 nm	677	Rat model	Lymph node imaging
MMPSense 680	Fluorescent dye	<2 nm	620; 680	Human endarterectomy specimens	Imaging vulnerability of atherosclerotic plaques, activated by MMPs
NIR caspase-9 probe	Fluorescent dye	<2 nm	640	Mouse model	Monitoring cancer cell apoptosis
BHQ3	Quencher	<2 nm	672	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> in mice	Cancer imaging, thyroid tumors, activated by MMPs
QXL680	Quencher	<2 nm	680	<i>In vitro</i>	Cancer imaging, activated by MMPs
Nanoparticles — nonplasmonic					
SWNT conjugated with targeting peptide	Graphene cylinders	1–2 by 50–300 nm	690	Mouse model	Cancer imaging, integrin targeting
SWNT conjugated with ICG and/or QSY and targeting peptide	Graphene cylinders	1–2 by 50–300 nm	780	Mouse model	Cancer imaging, integrin targeting
SWNT conjugated with ICG	Graphene cylinders	1–2 by 50–300 nm	820	Rat model	Lymph node imaging
Perfluorocarbon nanoparticles loaded with NIR dyes	Fluorescent dyes encapsulated in perfluorocarbon particles	210–230 nm	790	Rat model	Imaging lymph nodes
ICG-embedded PEBBLES	Fluorescent dye encapsulated in ormosil spheres	100 nm	790	Mouse model	Cancer imaging, HER2 targeting

Imaging agent	Type	Size	Absorption wavelength, nm	Evaluation	Applications
ICG encapsulated in virus-mimicking nanoconstructs	Fluorescent dye encapsulated in protein shell, purified from virus	30 nm	760–820	Phantoms	PAI
Quantum dots	Fluorescent	2–10 nm	640	<i>In vitro</i>	PAI
Copper sulfide nanoparticles	Copper sulfide spheres	11 nm	1,064	Mouse and rat model	Brain and lymph node imaging
Nanoparticles — plasmonic					
Gold nanocages	Silver cubes coated with a layer of gold	40 nm	800	Mouse and rat model	Brain imaging (angiography), melanoma imaging
Gold nanoshells	Spherical particles with silica core and gold shell	100–200 nm	800	Mouse and rat model	Cancer imaging, colon and brain cancer, integrin targeting
Gold nanorods	Solid gold rice-shaped particles	10 by 40–60 nm	650–1,100	Mouse model	Cancer imaging, HER2 and EGFR targeting
Silica-coated gold nanorods	Solid gold rods coated with silica layer	60–70 by 80–90 nm	665	Mouse model	Mesenchymal stem cell imaging
Gold nanospheres	Solid gold spheres	20–50 nm	520–530	Mouse model	Cancer imaging
Hollow gold nanospheres	Spheres with hollow core and gold shell	50 nm	800	Mouse model	Brain vasculature and tumor imaging, melanoma targeting
Gold nanobeacons	Liposomes containing plasmonic nanoparticles	100–200 nm	520–1,100	Mouse model	Cancer imaging, integrin targeting, lymph node imaging
Gold nanoclusters	4-nm gold spheres connected with biodegradable polymer	50–100 nm	700–900	Phantoms	Imaging with high clearance
SWNT with gold coating	Gold-coated grapheme cylinders	11 by 100 nm	850	Mouse model	Imaging lymphatic vessels

Απεικόνιση λεμφαδένων με φορητό πολυφασματικό σύστημα φωτοακουστικής τομογραφίας σε ασθενείς με μελάνωμα

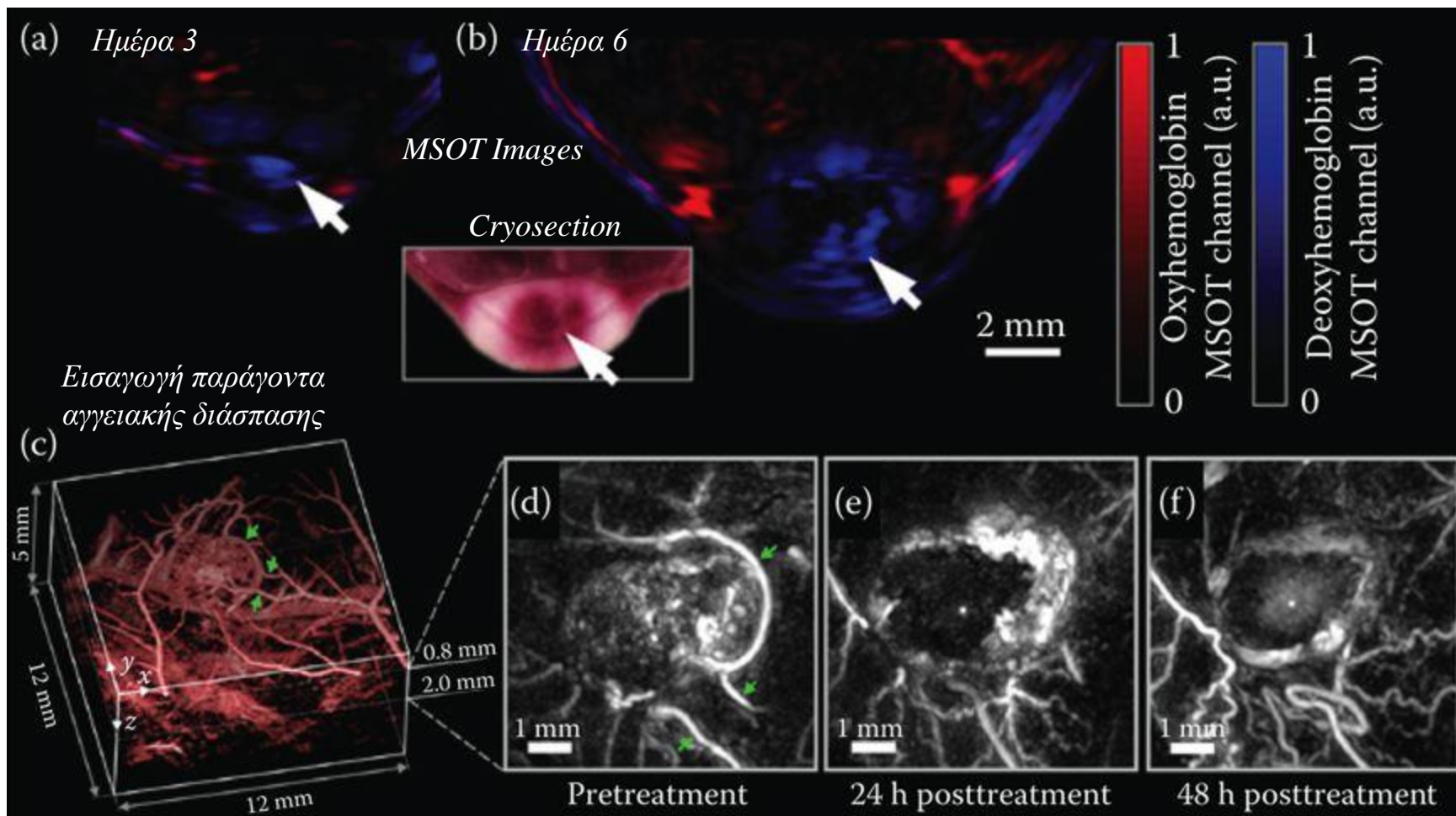


Stoffels et al, Sci Transl Med, 2015



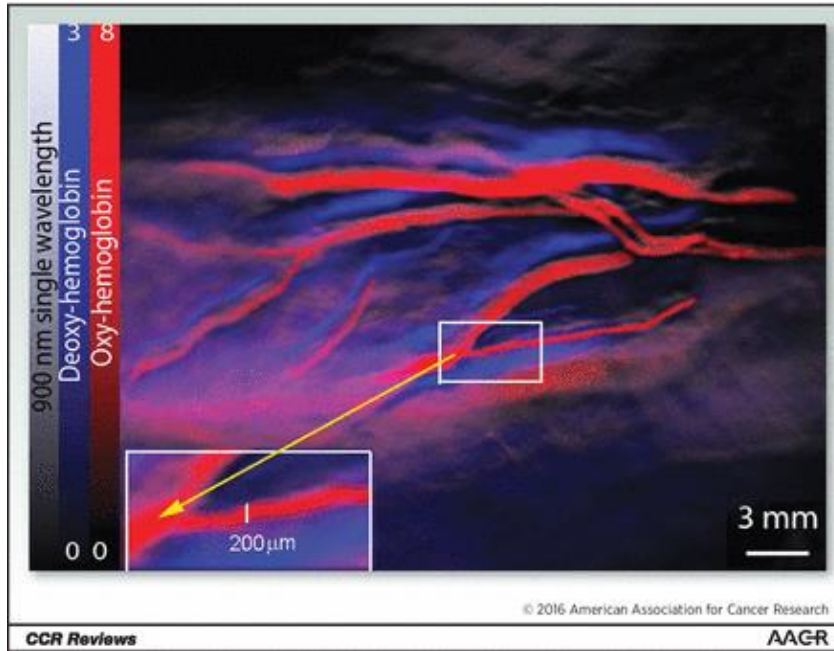
Η ταυτόχρονη συγκέντρωση ICG και
μελανίνης στους λεμφαδένες υποδηλώνει
μετάσταση του μελανώματος

Απεικόνιση καρκινικών όγκων μέσω φωτοακουστικής τομογραφίας σε ποντίκια

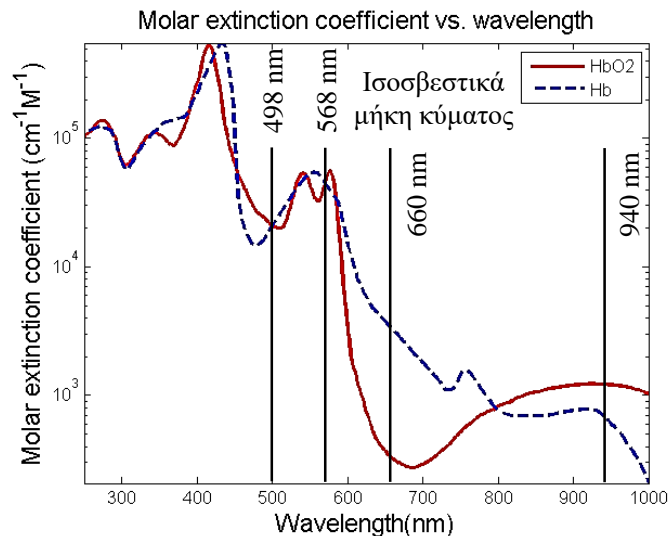


Herzog et al., Radiology, 2012; Laufer et al, J Biomed Opt, 2012

Κατανομή οξυγονωμένης και μη οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης



McNally et al, Clinical Cancer Research, 2016



Γραμμικός φασματικός διαχωρισμός

Η φωτεινότητα του κάθε στοιχείου P της εικόνας για ένα μήκος κύματος ακτινοβολίας λ θα εξαρτάται από:

- Τη σχετική συγκέντρωση οξυγονωμένης και μη οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης C
- Το molar extinction coefficient για κάθε απορροφητή $\epsilon(\lambda)$
- Την τοπική ένταση διέγερσης $I(\lambda)$

$$P(\lambda) = C_{\text{oxy}} * \epsilon_{\text{oxy}}(\lambda) * I(\lambda) + C_{\text{deoxy}} * \epsilon_{\text{deoxy}}(\lambda) * I(\lambda)$$



Σύστημα δύο εξισώσεων για μήκη κύματος λ_1, λ_2

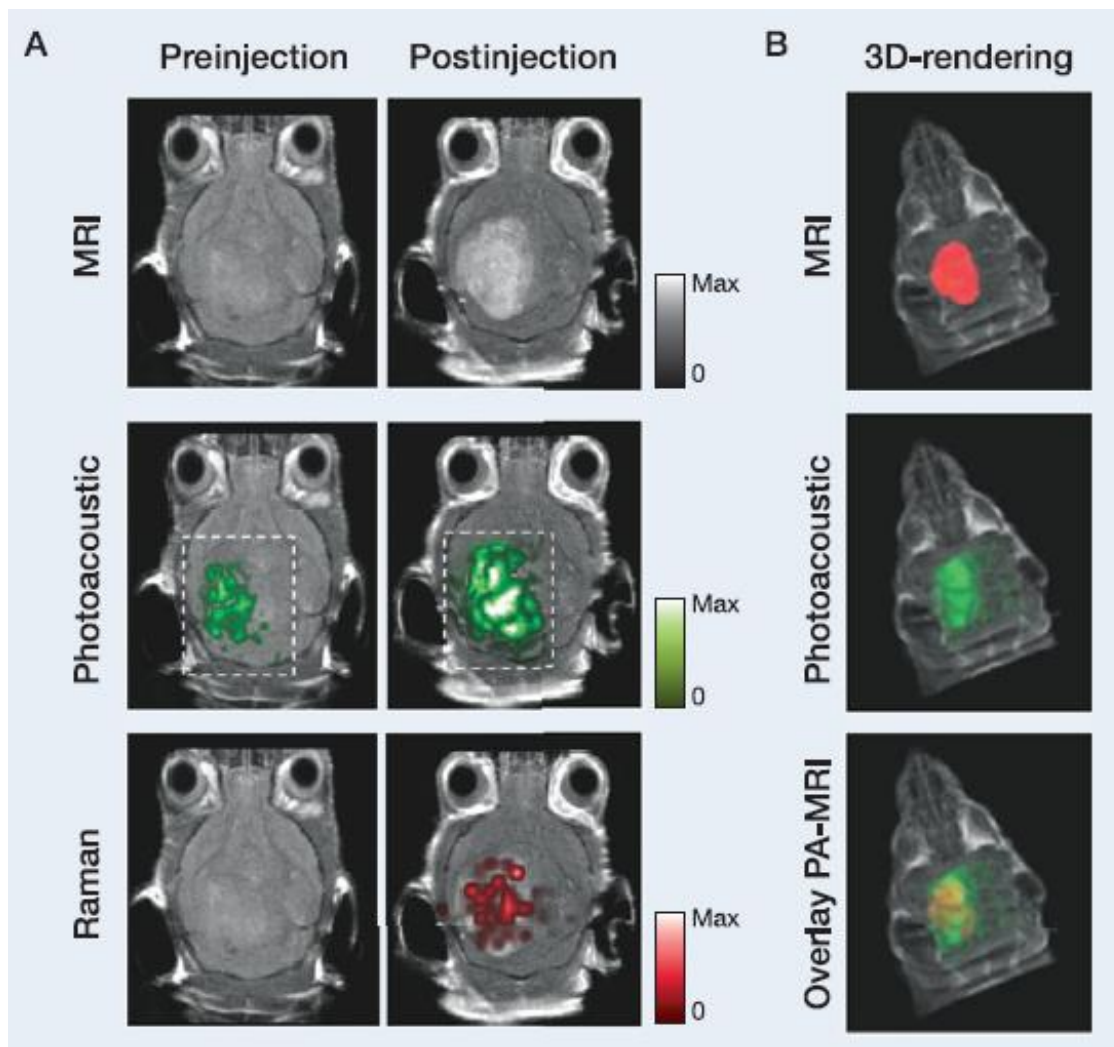


Επίλυση για C_{oxy} και C_{deoxy}



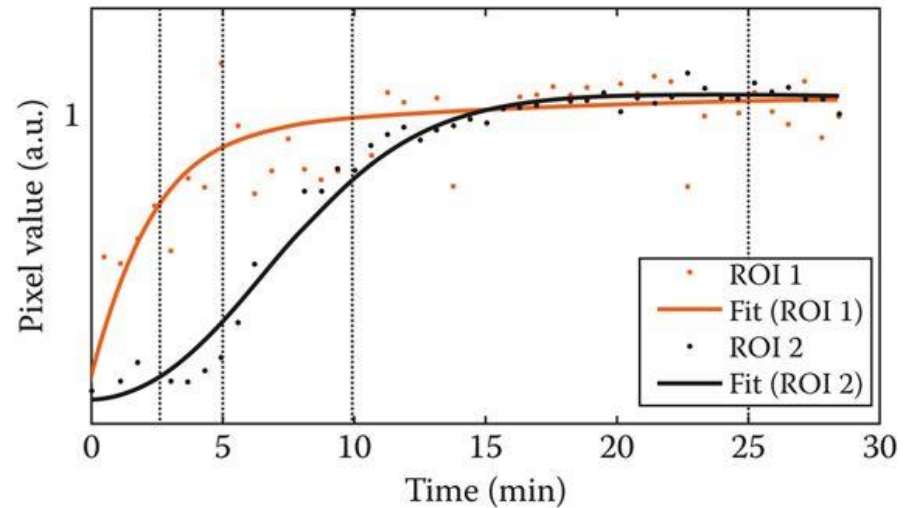
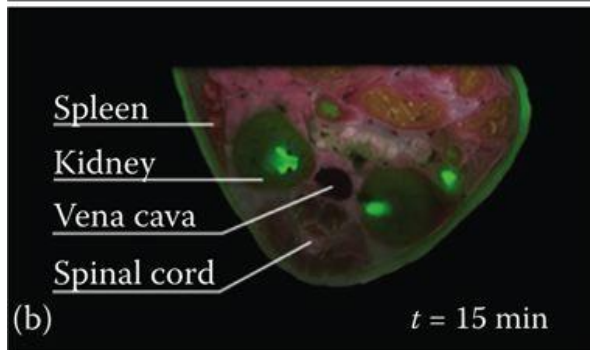
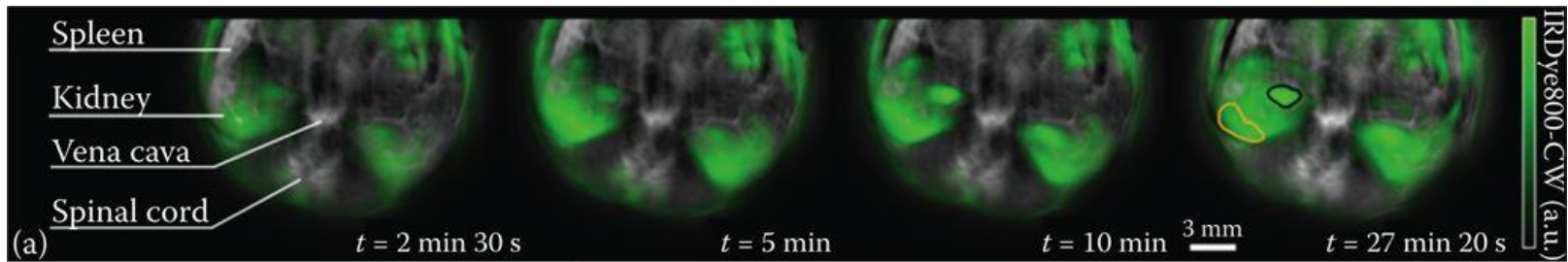
Παραγωγή διαχωρισμένης εικόνας

Ιn-vivo απεικόνιση καρκινικών όγκων στον εγκέφαλο ποντικών μέσω νανοσωματιδίων πολυτροπικής αντίθεσης



Kircher et al, Nat Methods, 2012

In-vivo απεικόνιση φιλτραρίσματος των νεφρών μέσω πολυφασματικής φωτοακουστικής τομογραφίας σε ποντίκια



Αιμοσφαιρίνη

IRDye800-CW

Taruttis et al., PLoS One, 2012

- Φιλτράρισμα του παράγοντα στο νεφρικό φλοιό
- Απέκκριση του παράγοντα προς τον ουρητήρα

Ποια ερωτήματα πρέπει να μπορούμε να απαντάμε;

Υβριδικό φορητό σύστημα
Ultrasound – PAT για κλινική χρήση



- Τί είναι το φωτοακουστικό φαινόμενο;
- Πώς συνδέεται η φωτοακουστική πίεση με τις παραμέτρους του απορροφητή και του λέιζερ;
- Ποιοι είναι οι ενδογενείς απορροφητές στους ιστούς;
- Τί εξωγενείς παράγοντες αντίθεσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ποια πληροφορία μπορούν να δώσουν;
- Πώς λειτουργούν τα φωτοακουστικά τομογραφικά συστήματα;
- Πώς επιτυγχάνεται η ανακατασκευή των φωτοακουστικών εικόνων;
- Τί είδους βιολογική πληροφορία μπορεί να δώσει η φωτοακουστική τομογραφία;