

농도가 진한 매질에서 광증감제에 의한 광학적 파라미터측정에 관한 연구

김기준[†] · 이주엽

대진대학교 공과대학 화학공학과
(2011년 2월 20일 접수 ; 2011년 3월 15일 채택)

A Study on the Measurements of Optical Parameters in Photosensitizer by Light Scattering

Ki-Jun Kim[†] · Jou-Joub Lee

*Dept. of Chemical Engineering, Daejin University, Pochun 487-711, Korea
(Received February 20, 2011 ; Accepted March 15, 2011)*

Abstract : The study of wave propagation and scattering in biological media has become increasingly important in recent years. The propagation of light within tissues is an important problem that confronts the dosimetry of therapeutic laser delivery and the development of diagnostic spectroscopy. In the clinical application of photodynamic therapy(PDT) and in photobiology, the photon deposition within a tissue determines the spatial distribution of photochemical reactions. Scattered light is measured as a function of the distance (r) between the axis of the incident beam and the detection spot. Consequently, knowledge of the photosensitizer(Chlorophyll-a) function that characterizes a phantom is measured. To obtain the results of scattering coefficients(μ_s) of a turbid material from diffusion described by experimental approach. It was measured the energy fluency of photon radiation at the position of penetration depth. From fluorescence experimental method obtained the analytical expression for the scattered light as the values of $(I/I_0)_{\text{wavelength}}$ vs the distance between the center of the incident beam and optical fiber in terms of the condition of "in situ spectroscopy(optically thick)" and real time by fluorometric measurements. The result was compromised with transport of intensities though a random distribution of scatters.

Keywords : photodynamic therapy, scattering coefficient, photosensitizer, Chlorophyll-a, in situ spectroscopy.

1. 서론

광증감제(photosensitizer)를 종양세포에만 선

택적으로 전달하여 작용하게 함으로서 정상조직에는 영향을 미치지 않게 하려는 연구들이 많이 진행되고 있다[1]. 따라서 오랫동안 농도가 높은 물질계에서 산란, 흡수계수의 광학적, 물리적 의미가 불확실하였으나, 레이저 등의 강

[†]주저자 (E-mail : kjkim@daejin.ac.kr)

력한 광원의 발명과 반사에 대한 분석에서, 산란 횡단면(scattering cross section)과 흡수 횡단면(absorption cross section)에 의해 광학적 파라미터(optical parameters)의 해석이 가능하게 되었다[2]. Dougherty가 photodynamic therapy(PDT)로 인체에 생기는 많은 종양에 대해 새로운 치료 모델링을 제안하였으나, 지금까지 이 분야에 대한 연구는 주로 생의학 분야에서 활발히 진행되어 왔지만, 아직 초기 단계에 있다[3]. 따라서 이 분야에 대한 기초를 검토하여 의학 분야뿐만 아니라 여러 분야에서 활용이 크게 기대되는 laser-induced fluorescence(LIF) spectroscopy은 종양의 진단 및 치료에 효과적으로 이용되는 모델링을 세우는 데 있다. 산란 매질에서 빛 에너지 전과가 diagnostic spectroscopy의 발전과 therapeutic laser delivery의 dosimetry에서 PDT의 임상 실험과 photobiology 등의 여러 분야에 응용되고 있으나, 특히 살아 있는 조직에서 비파괴적 흡수 및 산란 성질의 측정은 광학적 특성을 결정하는 데 있어 가장 중요한 문제이다[4]. 따라서 투과된 빛의 정확한 량에 따라 조직에 전달된 빛 중 약간의 차이에 의해 효과적일 수도 있고, 비효과적일 수도 있으며, 치명적인 손상을 입게 되는 경우도 있다[5]. LIF spectroscopy에 있어서 real time과 동시에 in situ spectroscopy를 가능하게 해 주었으나 실제의 in situ 상황은 Beer의 법칙이 적용되지 않은 "optically thick"한 조건에 있다. 또 다른 어려움은 피부의 fluorescence spectroscopy와 같은 형광체(fluorophor)가 scattering media인 피부에 있는 경우이다. 이런 경우에 스펙트럼은 형광체, 흡수체(absorber) 및 산란체(scatterer)의 농도, 위치 및 광속(optical flux)에 따라 스펙트럼이 다르게 측정된다[6]. 이는 빛이 산란 매질에서 마치 확산하는 것처럼 움직이며, 흡수체에 의해 소멸되고, 그리고 형광체에 의해 생성되는 복잡한 과정을 거치기 때문이다. 따라서 본 연구는 빛의 경로에 따라 형광세기가 달라지는 현상을 분석할 수 있도록 광학적 파라미터에 대한 측정방법을 고안하고, 측정하여 이들에 대해 고찰하였다. 또한 본 연구는 광증감제의 농도 변화에 따른 fluorescence spectral lineshapes이 광증감제의 성질에 의해 빛을 흡수하여 산란할 수 있는 최적의 종양치료의 광학적 기하학에 대한 토대를 세우는 것이다. 또한 레이저와 광

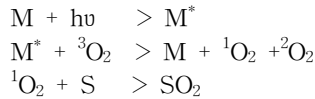
증감제와의 상호작용, 또한 광섬유를 이용한 빛의 전달 등을 연구하여 부작용을 최소화하고 치료효과를 높이는 것이다. 본 연구는 다음과 같은 특징을 고려하여 연구가 진척되어 왔다.

첫째 : 레이저를 이용하여 광증감제(photosensitizer)로 종양치료에 활용하는 것이다.

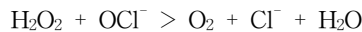
둘째 : 레이저를 열원으로 빛이 흡수체에 의해 흡수될 때 열로 변환되는 것을 이용하는 것이다. 마지막으로 레이저를 분광학으로 이용하여 세포 시료에 대한 빛의 산란과 형광 등으로 인한 스펙트럼을 관측함으로써 의학에서 조직의 상태를 진단하는 데 사용될 수 있다. Policard는 종양을 유발시킨 실험동물에 hematoporphyrin derivatives(HPD)를 투여한 후 종양 부위를 형광램프에 조사하여 적색 형광이 발생하는 현상을 관찰하였고[8], Winkelmann 및 Rasmussen Taxdall은 walker 256 carcinoma를 발생시킨 쥐에서 HPD 조직내 흡착된 농도를 조사하였으며, 종양 조직내의 HPD의 흡착농도는 정상 조직에서 보다 4배 가량 높은 것으로 보고하였다[9].

HPD는 혈액에서 추출된 heme으로부터 얻어지며 강력한 광증감제로서 광세포 독성을 지닌 것으로 HPD에 빛을 조사하면 특유한 형광이 발생되고, HPD가 종양세포에 선택적으로 축적된다[10]. 그러므로 HPD의 종양조직의 위치 확인과, 광세포 독성에 의해 종양을 치료하는 PDT 등에 관심이 매우 크다[11]. PDT는 외부에 발생된 종양뿐만 아니라 광섬유를 사용하여 내부장기에 발생된 종양의 치료에 이용되고 있고, 특히 눈, 방광, 피부 및 기관지 종양의 진단 및 치료에 임상적으로 이용되고 있다. 광활성 작용이란 산화될 수 있는 조건(oxidative condition: dye + light + oxygen)하에서 물질이 빛을 흡수하여 일중항 산소(singlet oxygen)를 발생하고 생물학적 분자와 생물학적 시스템을 변화시키거나, 파괴시키는 작용을 뜻한다. 광활성화 반응에서 발생한 일중항 산소는 종양세포를 파괴시킴으로 PDT의 결과를 얻어낼 수가 있다. 광증감제가 종양 세포의 조직에 흡착되고 생체내에서 자체 공급되는 산소가 광 에너지에 작용하면 우선 광증감제가 광에너지를 받아 들뜬상태로 되고, 들뜬상태의 광증감제에서 산소가 에너지를 공급받아 들뜬상태의 산소가 된다. 산소분자가 에너지를 받으면 다음의 세가지 분

자 상태가 되는데 singlet state($^1\Delta_g$, $^1\Sigma_g^+$)과 triplet state($^3\Sigma_g^-$)으로 구분이 된다. 일중항 산소의 메카니즘을 살펴보면 아래와 같다[12].



들뜬상태의 광증감제가 산소 분자로서 충돌과 소광(quenching)에 의한 에너지 전달의 메카니즘은 Fig. 1과 같다. PDT에서 광증감제가 광에너지를 받아 일중항 산소가 생성되어서 종양조직을 파괴하는 작용이 세포 독성능(cyto-toxicity)이다[13]. Khan과 Kasha[14]가 다음 반응식에 대하여 일중항 산소는 20 °C, 1 atm에서 생성되고 전자적으로 들뜬 일중항 산소의 red chemiluminescence 방출 스펙트럼에 대한 O-O 밴드를 해석하여 그 존재를 규명하였다.



이것은 과산화수소와 sodium hypochlorite의 수용액 반응에 의해 일중항 산소분자의 화학적 활성도를 이용한 PDT에 대한 연구이다.

또한 광활성화 작용에 소요되는 빛의 파장 선택은 광활성 인자, 즉 감광제의 흡수 스펙트럼으로부터 결정할 수 있으며, 가시광선 범주에서 빛의 파장이 길수록 조직내의 투과력이 증가한다[15]. 빛을 이용한 종양 치료는 광증감제의 양과 종양이 있는 위치(localization)에서 빛의 분배에 따른 크기, 파장, 조명 범위 및 시간 등을 고려한 에너지 흐름 유속(energy fluence rate)를 정확히 주입시키는 것에 따라 크게 좌우된다. 흡광 계수(absorption coefficient)가 작을수록 광산란이 많아지며 산란된 빛과 광활성을 갖는 물질의 반응성이 증가된다. 반면 흡광계수가 클수록 산란보다는 빛의 흡수가 많이 일어나므로 광활성을 갖는 물질의 반응성은 줄어든다. 광자의 입사에너지 흐름, I_0 와 실험 모형을 통과한 광자의 방사 에너지, I 로부터 거리에 대하여 측정한 결과 감소 계수(attenuation coefficient)를 얻음으로 광학적 영향을 얻을 수 있다. (I/I_0) wavelength를 광원으로부터 광섬유까지 거리에 대하여 측정하면 광학 특성을 측정하기 어려운 실험 모형, 즉

생체의 같은 부위로 세포수가 다름에도 불구하고 형광 정도를 측정할 수 있다. 광학적 투과 깊이인 $Y=1/\mu_t$ 로부터 광원-광섬유 간의 거리 변화에 따른 투과 깊이의 위치에서 광자의 영향을 알 수 있다[14]. 광증감제인 hematoporphyrin derivatives(HPD)은 in vitro 및 in vivo에서 정상조직에 비해 종양조직에서 더 많은 양이 축적되고 빛을 조사하면 형광을 발생하여 광활성화 작용에 의한 세포독성을 나타내는 것으로 알려지고 있다. 식물의 광합성에 관여하는 chlorophyll 유도체들은 네 개의 피롤 고리를 갖는 포르피린 유도체(porphyrin derivatives, PPD) 물질이며 광활성화 작용을 한다. 식물의 엽록소에 함유된 포르피린 유도체 물질은 chlorophyll, 클로로린, methylpheophorbide, pheophytin, ethioporphin, bacteriochlorophyll 등의 혼합물로 알려지고 있다[15]. PPD 농도가 증가함에 따라 형광세기도 증가함을 확인할 수 있었다

2. 실험

인체의 세포조직은 지질이 주성분으로 산란체이고, 흡수체(melanin, hemoglobin)가 함유되어 있으며, 항암제가 대부분 형광물질이기 때문에 형광체로 HPD와 PPD를 Sigma Co.에서 G.R.급을 구입하여 실험하였고, 황산, 초산, 아세트산나트륨 및 dimethylfuran(DMF)를 사용하였다. 실험은 single line mode의 argon ion 레이저(Coherent Co., Innova70)을 사용하여 파장 514.5 nm, 형광은 520 부터 900 nm 사이에서 측정하였다. 레이저 빔을 형광체인 광증감제 Chlorophyll-a가 들어갈 수 있도록 시료에 조사하였으며, 광섬유(직경 4mm)를 사용하여 측정된 빛을 모아서 광전 증배관(photomultiplier)으로 검출하며, 광자 계수기로 광자 세기를 측정하였다. 또한 연속파(continuous wave, CW)인 argon 이온 레이저와 dye laser(Coherent Co., CR-599)를 동시에 병행하여 펄핑하였고, 염료는 Rhodamine 6G를 사용하였다. 산란된 빛은 광섬유를 통하여 파장에 따른 분산이 선형현상으로 온도에 의해 변화가 거의 없고, 원하는 빛만 검출기에 도달할 수 있도록 중성 밀도 필터(Esco Co., density 1.97)를 지나 단색화 장치(monochromator)(SPEX, model No. 1870, 초점

거리 50cm, 1800개 groove/mm)에 입사하는데, 단색화 장치의 파장은 측미계(SPEX, model No.1872)로 작동하며, 단색화 장치에 연결된 광전 증배관(Products for Research Co., model No. RCA 31034A)의 열적 노이즈를 줄이기 위해 수냉식과 DC 전원 공급장치(Product for Research Co., model No. TE104RF)를 이용하여 -20℃로 유지하였다. 또한 디지털 광도계(SPEX, DPC-2), single photon amplifier discriminator(SPEX, model No. 453), 광자 계수기(Stanford Research Co., SR400)와 컴퓨터를 이용하여 측정하였다. 데이터 획득 보드(data acquisition board, National Instrument Lad-PC) 등을 연결한 컴퓨터 계간 시스템(computer interface system)을 구성하였으며, 형광체의 농도를 변화시켜 가면서 매질의 형광세기를 광원의 중심에서 검출기까지의 거리를 고정시켜 실험하였다. 레이저 광원에서 검출기인 광섬유까지의 측정 위치를 정확히 조절할 수 있는 측미계가 부착된 Newport Co. 제품인 XYZ 스테인레스 스틸 multi axis stage(model No. M-TSX-1A)를 이용하여 phantom통 위에서 정확히 LIF에 따른 형광세기를 조사하였다. 최근에 농도가 진한 매질에서 빛의 분포는 빛을 광자인 입자로 간주하고 이들의 transport 이론에 의해 설명한다. Ishimaru는 농도가 진한 매질에서 빛전개의 확산이론(diffusion theory)에 의한 transport 식을 다음과 같이 나타냈다[3].

$$(s \cdot \nabla_r)L(r,s) = -\rho\sigma_t L(r,s) + \frac{\rho\sigma_t}{4\pi} \int_{4\pi} p(s,s')L(r,s')d\omega' \quad \dots\dots\dots (1)$$

윗 식에서 L(r,s)는 단위 벡터에 의한 방향에서 위치 r의 radiance(W m⁻² sr⁻¹ Hz⁻¹)이고, ρ는 단위 부피당 산란 입자의 수(mm⁻³)를 나타내며, σ_s는 한 개 입자의 산란 횡단면적(mm²), σ_a는 한 개 입자의 흡수 횡단면적(mm²)를 뜻하고, 감소계수 σ_t(= σ_s + σ_a)는 전체 횡단면적(mm²)를 나타내며, ω₀(=σ_s / σ_t)는 한 개 입자의 albedo이고, p(s,s')는 s'방향에서 s(sr⁻¹)으로 산란되는 광자 흐름(photon flux)의 상함수(phase function)를 의미한다.

식 (1)의 오른쪽의 첫 번째 항은 산란과 흡수에 의해 방사(radiance) 감소를 나타내고, 마지

막 항은 모든 방향에서 산란되는 에너지에 의한 방사 증가를 나타낸다. 경계조건에 의해 상함수를 규격화하면,

$$\frac{1}{4\pi} \int_{4\pi} p(s,s')d\omega' = \omega_0 \quad \dots\dots\dots (2)$$

로 나타나고, 여기서 dω'는 고체각(solid angle, sr)의 요소이며, μ(= s·s')는 단위 벡터 s와 s'사이 각도로 부터 산란각의 cosine를 의미하고, 상함수는 다음 식으로 주어진다.

$$p(\mu) = \omega_0 (1-g^2) (1+g^2-2g\mu)^{-3} \quad \dots\dots\dots (3)$$

(3)식은 Mie scattering을 고려한 상함수로 Henyey-Greenstein이 유도한 식이고, μ와 ω₀의 함수이며, 물리적으로 산란 입자가 무질서하게 방향성을 갖는다. 여기서, 산란의 비등방성(anisotropy)에서 산란각의 평균 cosine은 g로 서술되는데, g가 1일 때 전방향으로 진행된 피크이고 g = 0에서는 등방성(isotropy), g = -1일 때는 반사되어 역방향으로 진행된 피크의 산란상태를 의미한다. Transport 방정식으로 부터 산란 계수와 흡수계수는 다음 식으로 유도하여 계산할 수 있다[4].

$$I(r) = I_0(r)\exp(-\mu_t d) \text{ or } \mu_t = -(\ln I/I_0) / d \quad \dots\dots\dots (4)$$

윗 식에서 감소 계수는 μ_t = μ_a + μ_s 이고, d는 거리를 의미한다.

3. 결과 및 고찰

광증감제인 PPD의 광학적 파라미터를 결정하기 위해 PPD의 농도 변화에 따라 형광의 양을 측정하였으며, 개량된 흡수체 측정기술(added absorber technique[6]를 사용하여 전체 감소 계수; μ_t(= ρσ_t)를 측정하였다. μ_s를 계산하기 위해서는 다음과 같다.

$$I = I_0 \exp(-\mu_s \cdot c \cdot d) \quad \dots\dots\dots (5)$$

여기에서 c는 농도를 뜻하고, d는 cuvette의 직

경, I 는 반사 irradiance(W/m^2)이고, I_0 는 입사 irradiance를 뜻한다. 그러므로 산란 계수인 μ_s 는 다음과 같이 나타낸다.

$$\mu_s = \frac{1}{d} \cdot \frac{\partial \ln(I/I_0)}{\partial C} \dots\dots\dots (6)$$

Fig. 1은 NMR 스펙트럼에서 $\delta=2.0\sim 4.0$ ppm 사이의 강한 흡수피크가 나타나는데 알킬기의 수소에 의한 성분으로 나타났으며, 포르피린 구조와 같이 네 개의 피를을 주성분으로 구성되어 나타난 결과로 볼 수 있다. 이것은 PPD가 염의 형태로 구성됨에 따라 장과장 이동을 한다[8, 9]. 광증감제인 PPD는 짝이온 전자(conjugate ion electron)들에 의해 상호작용을 나타내고 PPD와 산소이온이 반응하여 crown ether 형태가 형성됨에 따라 스펙트럼 밴드변화가 생긴다고 본다.

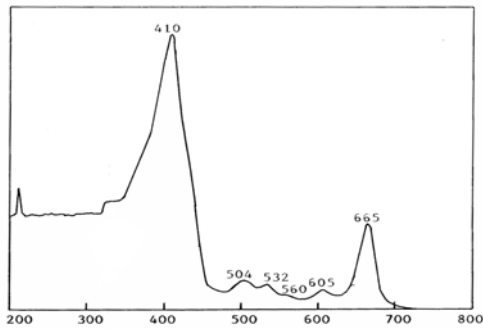


Fig. 1. NMR spectrum of PPD.

Fig. 2는 argon ion레이저로 형광세기를 측정 한 것이며 광원과 검출기인 광섬유와의 거리를 1 cm로 고정해 놓고 PPD의 농도변화에 대한 photon fluence rate를 측정 한 값들로서 10번을 실험하여 평균한 값들이다.

또한 PPD의 농도가 감소함에 따라 피크가 낮게 검출된 것은 광학적 파라미터 중에서 감소 계수 μ_s 는 29.063, 14.943, 10.358, 7.946, 6.500, 5.579, 4.902, 4.339, 3.923, 3.649 cm^{-1} 순으로 점점 작은 값으로 측정되었다. 이는 Beer 법칙에서 벗어난 결과로서 광증감제의 농도가 진할수록 산란 입자의 증가나 충돌에 의해 에너지 흐름이 증가한 것으로 사료된다. 그리고 광증감제인 PPD 농도가 증가함에 따라 측정된 광학적 파라미터들이 큰 값으로 나타난 것

으로 볼 때, 세포 분열이 왕성한 종양세포에 광증감제의 흡착이 잘 되며 항균작용도 증가한다고 사료된다. Fig. 3은 argon ion레이저로 HPD와 PPD의 형광세기를 측정 한 것이며 광원과 검출기인 광섬유와의 거리를 고정해 놓고 photon fluence rate를 측정 한 값들로서 HPD가 산란이 많이 발생하여 PPD보다 형광세기가 큰 값으로 측정되었다.

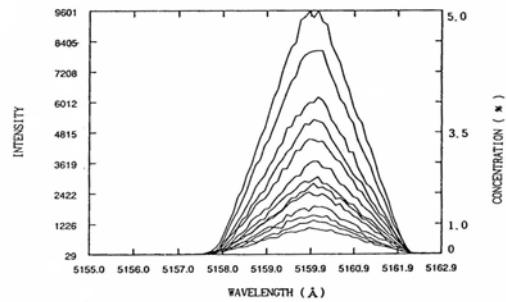


Fig. 2. Fluorescence spectra of phantom of PPD with different concentrations (mol/l) (a) 10×10^{-3} , (b) 9×10^{-3} , (c) 8×10^{-3} , (d) 7×10^{-3} , (e) 6×10^{-3} , (f) 5×10^{-3} , (g) 4×10^{-3} , (h) 3×10^{-3} , (i) 2×10^{-3} , (j) 1×10^{-3} .

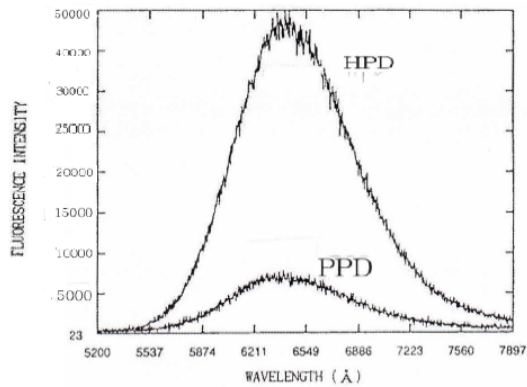


Fig. 3. Fluorescence Intensity of HPD and PPD as a function of scattering by LIF.

따라서 각각의 스펙트럼에서 농도가 증가함에 따라 산란에 의해 축방향(on-axis)세기가 증가하고 full width half maximum(FWHM)은 감소하여 피크모양이 날카로운 모양을 나타냈

Table 1. Measured Mean Values of Optical Parameters in Scattered Media of PPD at 514.5nm Wavelength.

species (medium, mol/L)	I	$\mu_t(\text{cm}^{-1})$	Y(cm)	Distant(cm)
10 X 10 ⁻³	9.610	29.063	0.003	1.00
9 X 10 ⁻³	8.030	14.943	0.067	1.00
8 X 10 ⁻³	6.206	10.358	0.097	1.00
7 X 10 ⁻³	5.316	7.946	0.126	1.00
6 X 10 ⁻³	4.554	6.500	0.154	1.00
5 X 10 ⁻³	3.683	5.576	0.179	1.00
4 X 10 ⁻³	3.071	4.902	0.204	1.00
3 X 10 ⁻³	2.814	4.339	0.230	1.00
2 X 10 ⁻³	2.473	3.923	0.255	1.00
1 X 10 ⁻³	1.915	3.649	0.274	1.00

다. 이들에 대한 광학적 파라미터들은 Table 1과 같다.

Table 1에서 PPD 농도가 감소할수록 형광세기가 감소되었으며, 감소 계수 값도 낮은 값으로 나타났고, penetration depth는 증가함을 알 수 있었다. 이는 농도가 진해짐에 따라 전자의 평균 자유경로(free path)가 감소됨에 따라 형광이 증가한 결과로 나타남을 알 수 있었다.

4. 결론

매질의 농도가 증가함에 따라 투광도는 감소하나, 광학적으로 농도가 진하여 Beer법칙으로부터 오차가 증가하고, 반면 산란에서 광증감제인 PPD 농도가 증가함에 따라 형광세기가 증가하였다. 또한 형광체의 형광 스펙트럼의 선모양과 광학적 파라미터들을 분석한 결과 산란 계수인 μ_s 값에 의해 영향을 받아 형광분배(fluorescence distribution)는 지수적 붕괴(exponential decay)의 정도에 따라 빠르게 나타났다. PPD는 조직 세포내로 투과력이 좋고, 자연계에서 대량으로 얻을 수 있으며, 광증감 효과가 우수한 것으로 알려져 있다. 따라서 본 연구에서 LIF에 의한 광증감제인 HPD와 PPD의 광학적 파라미터를 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. HPD가 농도가 진한 매질에서 산란이 많

이 발생하여 PPD보다 형광세기가 크게 나타났다.

2. PPD 농도가 증가함에 따라 형광세기가 증가하였다.
3. PPD 농도가 증가함에 따라 산란세기, μ_s 가 증가하였다.
4. PPD 농도가 진해짐에 따라 감쇠 계수, μ_t 가 큰 값으로 증가하였다.
5. PPD 농도가 진해짐에 따라 침투깊이가 감소하였다.

참고문헌

1. K. J. Kim and K. C. Sung, A Study on Spectra of Laser Induced Fluorescence in Phantom, *J. of Korean Oil Chemist' Soc.*, **16**(4), 329 (1999).
2. K. J. Kim and K. C. Sung, Monte Carlo Simulation on Light Distribution in Turbid Material, *J. of Korean Oil Chemists Soc.*, **15**(4), 11 (1998).
3. K. J. Kim and K. C. Sung, Studies on Measurements of Optical Parameters in Turbid Material by Light Scattering, *J. of Korean Oil Chemists Soc.*, **12**(2), 151 (1995).
4. S. L. Jacques and S. A. Prahl, Modeling

- Optical and Thermal Distribution in Tissue During Laser Irradiation, *Laser in Surgery and Medicine* **6**, 494 (1987).
5. B. C. Wilson, Y. D. Park, Y. Hefetz, M. S. Patterson, S. J. Madsen and S. L. Jacques, The Potential of Timeresolved Reflectance Measurements for the Noninvasive Determination of Tissue Optical Properties, in *Thermal and Optical Interactions with Biological and Related Composite Materials*, M. J. Berry and G. M. Harpole, eds., Proc. S. P. I. E., p. 97, (1989).
 6. S. L. Jacques, C. A. Alter, and S. A. Prahl, Angular Dependence of HeNe Laser Light Scattering by Human Dermis, *Laser in the Life Science*, **1**(4), 309 (1987).
 7. R. R. Alfano, G. C. Tang, A. Pradhan, W. Ran, S. J. Daniel, and E. Opher, Fluorescence Spectro from Cancerone and Normal Human Breast and Lung Tissues, *IEEE J. Quan. Elec. QE*, **23**(10), 1806 (1987).
 8. R. W. Henderson, G. S. Christie, P. S. Clenzy, and J. Lineham, Haematoporphyrin Diacetate: A Probe to Distinguish Malignant from Normal Tissue by Selective Fluorescence, *Br. J. Exp. Path.* **61**, 345 (1980).
 9. L. O. Poicard, C. J. Gomer, and A. E. Profio, Laser-Induced Hyperthermia of Ocular Tumors, *Appl. Opt.*, **28**(12), 2318 (1989).