

Vol. 4, broj 9, rujan 2003.

# Ruđer

ISSN 1333-5693



TEHNOLOGIJA  
FOTODINAMIČKE TERAPIJE



## U ovom broju:

### M. Jurin:

O problemima "Ruđera"  
i sadržaju ovog broja . . . . .2

### A. Peršin:

Fotodinamička terapija . . . . .3

### M. Jurin:

Terry Fox Run . . . . .8

### Š. Lovrić:

Nagrada za najviše  
citirani rad . . . . .9

### N. Bilić:

Fizika čestica i svemir . . .11

### S. Lugomer:

Predstavljanje knjige  
K. Skale . . . . .12

**Na naslovnici:**  
detaljnije na str. 7.

## impresum:

Znanstveno glasilo  
**Instituta "Ruđer Bošković"**  
Bijenička c. 54, 10 002 Zagreb  
tel: +385 (0)1 4561 111,  
fax: 4560 084  
e-mail: [rudjer@rudjer.irb.hr](mailto:rudjer@rudjer.irb.hr)  
URL: <http://www.irb.hr>

Glavni urednik: *Mislav Jurin*  
Tehnički urednik: *Karolj Skala*

*Uredništvo:*  
*Dunja Čukman*  
*Koraljka Gall-Trošelj*  
*Kata Majerski*  
*Mladen Martinis*  
*Iva Melinščak-Zlodi*  
*Tyrtko Smital*  
*Jadranka Stojanovski*

Digitalna obrada i izvedba:  
*Institut Ruđer Bošković*  
*Grafički fakultet u Zagrebu*

ISSN 1333-5693  
UDK 061.6:5

Tisak: Kratis d.o.o.  
Izlazi mjesečno u nakladi od 600  
primjeraka uz financijsku potporu  
Instituta Ruđer Bošković

Gdje je Ruđer? Što je s našim glasilom? Kada će izaći? Jeste li još živi? Ovakva i slična pitanja postavljali su mi često tijekom proteklih nekoliko mjeseci. Očito je da smo se navikli na Ruđera! Gdje je zapelo?

Uredništvo Ruđera čine ljudi koji znadu i žele raditi, što su pokazali tijekom proteklih godina kada su mi dali sadržaj i formu koje su čitatelji prihvatili.

Osim ljudi, koji su sigurno najvažniji u radu Uredništva, za rad je potreban i prostor u kojem bi se odvijao rad. U samom početku, kasna jesen 2000. godine, imali smo prostor u kojem smo imali radne sastanke, te pripremali materijal za tisak te čuvali arhivu. Taj je prostor dodijeljen za smještaj NMR-a a Uredništvo se je uselilo u prostoriju u IV krilu, koju je do tada koristio dr. D. Vikić-Topić gdje smo nastavili rad, te i dalje i kontinuirano izlazili. I ovaj je prostor trebalo isprazniti radi smještaja nove vrijedne znanstvene opreme, pa je glavni urednik počeo službeno i neslužbeno tražiti novu destinaciju. Sretno izlaskom dr. Musića i dr. Ražema ispraznjen je prostor u podrumu VII. krila koji je ustupljen za rad Uredništva. Računali smo treća sreća i otpočeli s radom. Dobili smo i računalo pa je rad bio olakšan i centraliziran. Međutim, ni tu se Uredništvo nije dugo zadržalo. Prostoriju smo morali osloboditi od ljudi i stvari; ljudi su se razišli po svojim radilištima, a namještaj i sva arhiva smješteni su u prostoriju skloništa. Dio je tijekom poplave u tom prostoru oštećen ili uništen a dio arhive prebačen je u radnu sobu, površine oko 6 m<sup>2</sup>, koju koristi dr. M. Jurin. Uz računalo, knjige, papire i ostalo što koristi kao znanstvenik u prostor je utisnuta i operativna časopisa, te dio arhive. To je nužno rezultiralo smetnjama u normalnom poslovanju. Nekoliko pokušaja da se pronade prostor nužnog smještaja nisu dali rezultata. Postoji dosta obećanja, ali to je i onako dio naše sveukupne svakodnevnice.

Drugi, ne manje važan, problem bio je i određeni zastoj u dobivanju traženih priloga. Uredništvo je, naime, planiralo interesantne priloge za naše glasilo ali su, uz časne izuzetke, zakazali autori koji nisu realizirali svoja sigurna obećanja. Doradom predviđenih planova sadržaja naših budućih brojeva, uspjeli smo prikupiti i ažurirati priloge pa ćemo uskoro podastrijeti nove, zaostale odnosno preostale, brojeve našeg glasila.

Eto, ovo je na znanje pučanstvu!

U ovom broju za rujna, koji je trebao izaći koncem listopada, donosimo priloge naših znanstvenika o

zanimljivima akcijama i zbivanjima u našem institutu. Posebno zanimljivim smatram prilog dr. A. Peršina, fizičara i doajena naših laserskih istraživanja, o pristupima fotodinamičkoj terapiji bolesnika s tumorom. Temeljem interdisciplinarnе suradnje fizičara i medicinaru u našem institutu kroz proteklih dvadeset godina postavljan je projekt suradnje s kliničarima. Ovdje su prikazani način rada i prvi rezultati ovog rada. U rujnu je bilo i nekoliko događanja u koja je bio uključen Institut i ovdje je opis dvaju od njih. Dr. M. Jurin piše o akciji «Terry Fox Run» koju je organiziralo Veleposlanstvo Republike Kanade u suradnji s Hrvatskom ligom protiv raka. Radi se o prikupljanju sredstava za nabavku opreme potrebne za istraživanja tumorske problematike. Presentacija akcije bila je u Institutu jer će prikupljena sredstva biti upotrijebljena za opremu primjenjivu za istraživanja definirana projektom kojeg vodi dr. Jurin, a sama je akcija, trčanje i druženje u prirodi uz prigodne prodaje, održana na Jarunu. Nadalje, Dr. N. Bilić piše o devetoj po redu, konferenciji iz fizike čestica – Adriatic Meeting on Particle Physics. Održana je u rujnu ove godine u Dubrovniku. Na skupu je bilo preko stotinu učesnika, a uz problematiku čestica sada je po prvi puta obuhvaćena astročestična fizika i kozmologija. Nadam se da će osmjeh, možda i malo gorak, izazvati karikatura dr. M. Martinisa, inače novog člana Uredništva. O ovoj ćemo problematici, ako se naši planovi ostvare, pisati u jednom od narednih brojeva.

Lijepo je kad naši znanstvenici objave knjigu, odnosno dobiju vrijedno međunarodno priznanje. Tako dr. S. Lugomer piše o knjizi «Optoelektronički sustavi» autora dr. K. Skale koja daje inženjerski pristup i sintezi optoelektroničkih sustava s konkretnim iskustvom i razvojnim rezultatima, pa se može reći da koncepcijski i sadržajno proizlazi iz autorovog iskustva, te istraživačkog i razvojnog rada u ovom području. Nadalje, dvoje naših znanstvenika – dr. Š. Lovrić i dr. M. Lovrić dobili su vrijedno priznanje uredništva časopisa Electrochemistry Communications i nakladnika Elsevier za najviše citirani rad u periodu od dvije godine nakon objavljivanja. Uredništvo svima srdačno čestita!

Mislav Jurin

Glavni urednik

### Došli u Institut tijekom rujna 2003.

Hrvoje Abraham, dipl. inž. fizike,  
Krunoslav Juraić, dipl. inž. fizike,  
Brunislav Matasović, dipl. inž. kemije,  
Ivica Premužić, dr. med., Anđelo Samsarov,  
dipl. inž. fizike

### Otišli iz Instituta tijekom rujna 2003.

Katarina Zubak-Jakus

### Izbori u zvanja tijekom rujna 2003.

asistent: Sonja Merkaš, Matea Radačić-Aumiler

viši asistent: Tomislav Domazet-

Lošo, Andrea Gajović

viši znanstveni suradnik: Darko Orešković

### Diplomski radovi izrađeni u Institutu i obranjeni tijekom rujna 2003.

Tanja Grivičić: Korištenje brzih neutrona za određivanje elementalnog sustava materijala, voditelj V. Valković, obrana 29.09.2003.

Matilda Kruljac: Grafički prikaz prirodnog unosa voda i tvari u more Republike Hrvatske, voditelji K. Skala i B. Sekulić, obrana 19. 09. 2003.

Krešimir Kveštek: Grafički prikaz antropogenog unosa voda i tvari u more Republike Hrvatske, voditelji K. Skala i B. Sekulić, obrana 26. 09. 2003.



# OD LABORATORIJSKE ZNATIŽELJE DO KLINIČKE ZBILJE TEHNOLOŠKA OSNOVA ZA FOTODINAMIČKU TERAPIJU PRIMARNIH MALIGNIH OBOLJENJA



Fotodinamička terapija zasniva se na nakupljanju fotoaktivne tvari u stanicama tumora te učinku svjetla određene valne duljine koje navedenu tvar aktivira. Aktivacija uključuje stvaranje kratkoživućih radikala kisika i slobodnog kisika, što oštećuje stanične organele te makromolekule u stanicama, pa uslijedi propadanje stanica bilo procesom apoptoze ili nekroze. Nagomilavanje fotoagensa u tumorskim stanicama te osvjetljavanje tog područja ima za posljedicu selektivnu destrukciju malignih lezija. Zahvaljujući tome, fotodinamička terapija ne dovodi do općeg razaranja, tj. i tumorskih i normalnih stanica. Nadalje, fotodinamički proces može djelovati na lokalni krvotok reducirajući dotok krvi u tumor uzrokujući tako njegovu nekrozu. Zbog toga se fotodinamički proces može koristiti kao manje invazivna alternativa kirurškim pristupima.

Bez obzira na prednosti, primjena fotodinamičke terapije u kliničkoj praksi je u povojima i da bi postala rutinska klinička praksa potrebna su još brojna istraživanja.

Za izbor optimalnog protokola, pored fotoagensa bitni su svjetlosni izvori. Zbog toga je Zavod za laserska i atomska istraživanja (LAIR) podnio zahtjev za Program HITRA za financiranje istraživanja i razvoja svjetlosnih izvora za fotodinamičku terapiju.

Nakon godinu i pol dana rada na Programu hrvatskog inovaci-

## Početak rada

Razvijeni su prvi modeli uređaja, a projekt je potom proširen na njihovu predkliničku primjenu. Za navedenu primjenu je prethodno dobivena suglasnost Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske.

Intencija projekta HITRA je da se u istraživačko-razvojnom procesu iznjedre uređaji i postupci pogodni za komercijalnu primjenu. Pokušaj je to da se znanstvena politika direktno poveže s razvojnom politikom, odnosno da se znanost direktno veže s nacionalnim interesima. Navedeni projekt praktički vodi k uvođenju novog terapijskog postupka u kliničku praksu.

Dakle svrha navedenog projekata nije samo njegovo znanstveno-tehničko-tehnološko ostvarenje već prvenstveno njegova komercijalizacija, odnosno uvođenje u svakodnevnu primjenu. Komercijalno relevantan proizvod znači da ga prihvaćaju korisnici odnosno tržište. Ovaj zahtjev nameće potrebu korisničkog pristupa u razvoju, što znači realizaciju uređaja i protokola primjene zajedno s liječnicima iz klinike.

Istraživanja biomedicinskih učinaka lasera slabe snage otpočela su u Institutu «Ruđer Bošković» osamdesetih godina prošlog stoljeća suradnjom znanstvenika današnjeg Zavoda za molekularnu medicinu i Zavoda LAIR. Rezultati dobiveni na *in vitro* i na *in vivo* eksperimentalnim modelima bili su podloga



PIŠE: ANTUN PERŠIN



Slika 1. Velika tumorska nakupina (*mycosis fungoides*) na tjemenu bolesnika prije primjene fotodinamičke terapije.

jskog tehnološkog razvitka - HITRA unutar projekta "Izvori svjetlosti za fotodinamičku terapiju bolesnika s tumorom" uočavaju se prvi rezultati.

Temeljni izazov je primjena fotodinamičke terapije u bolesnika s *mycosis fungoides*, što je tumor perifernih limfocita T, koji se manifestira u koži, pa ga zovu i kutani limfom limfocita T (Slika 1). Ovo je prvi od pristupa rješavanju tumorske bolesti navedenom metodom jer su tu tumorske tvorbe dostupne primjeni fotodinamičke terapije.

Put do realizacije postavljenog cilja bio je, zbog kompleksnosti, postupan i zahtjevan.



Slika 2. Ivan Radman dr.med. kontrolira primjenu fotodinamičke terapije bolesnika s *mycosis fungoides* pomoću terapijskog iluminatora (630 nm, 50mW).

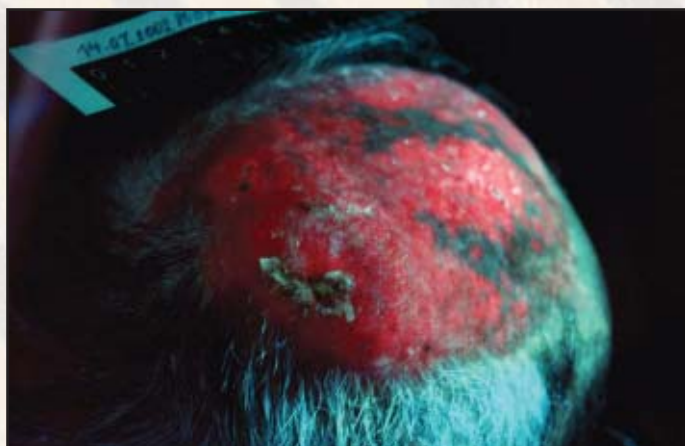
(nakon dobivanja odgovarajućih suglasnosti Povjerenstva za lijekove i Etičkog komiteta) primjeni u liječenju bolesnika s ranama koje teško zacjeljuju (*ulcus cruris*) u Dispanzeru za kožne i spolne bolesti Doma zdravlja Medveščak. Usporedo s navedenim pristupima znanstvenici navedenih zavoda u suradnji sa kolegama iz Zavoda za eksperimentalnu fiziku, te liječnicima današnje Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice»

pristupili su primjeni fotodinamičke terapije u kontroli rasta eksperimentalnih tumora. Uz primjenu fotosenzibilne tvari Photofrin II kao izvor svjetlosti korištena je lučna lampa uz primjenu specijalno izrađenog sistema filtera što su izradili znanstvenici Zavoda LAIR.

Iskustva stečena navedenim interdisciplinarnim pristupima bila su podloga navedenom projektu HITRA koji je dao novi poticaj razvoju fotodinamičke terapije u nas. Putem ovog projekta nastoji se doći do potrebne tehnološke platforme (tehnike, uređaja i postupaka) za kliničku uporabu što znači primjenu u



Slika 3. Bolesnik samostalno primjenjuje fotodinamičku terapiju na ruci pomoću terapijskog iluminatora, te na nosu primjenom specijalnog fiber optičkog nastavka.



Slika 4. Crvena fluorescencija na tjemenu bolesnika koje je prije 4 sata premazano s 5-ALA, te osvijetljeno Woodovom lampom.

liječenju bolesnika s tumorom.

Zbog toga se paralelno sa tehničkim rješenjima odvijala i kompleksna legislativna procedura, koja je dodatno bila složena jer se po prvi puta odvijala u Institutu.

Legislativni pristup odvija se u dva pravca. U prvom redu potrebno je zadovoljiti tehničko-tehnološku normativnu stranu. Zavod LAIR ima doduše iskustva u razvoju opreme za vojsku, poštujući pri tome tehničke propise za kakvoću i sigurnost takovih uređaja. Medicinski uređaji, međutim, moraju zadovoljiti i druge, još zahtjevnije, kriterije prije primjene u liječenju bolesnika.

Po dobivanju suglasnosti ravnatelja Kliničko-bolničkog centra Zagreb i ravnatelja Instituta. »Ruđer Bošković« slijedile su suglasnosti Etičkog povjerenstva Klinike, te Povjerenstva za lijekove. Potom su kod osiguravajućeg društva osigurani bolesnici koji će biti uvršteni u kliničku evaluaciju. Nakon

svoga navedenoga dobivena je konačno i suglasnost Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske.

Dakle, savladan je taj dio posla i zadovoljeni su zakonski kriteriji za provođenje kliničkih ispitivanja u suradnji s liječnicima Zavoda za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb - Rebro, pod vodstvom Ivana Radmana, dr.med. Dobivanje niza suglasnosti se odužilo, jer se, po prvi puta to tražilo za «domaću» terapijsku metodu.

Tako je, nakon duge, iscrpljujuće, procedure, Institut, u suradnji s KBC Zagreb - Rebro, otpočeo klinička ispitivanja metode fotodinamičke terapije temeljene na tehnološkoj platformi Zavoda LAIR.

### Klinički relevantne tehnologije za fotodinamičku terapiju

Klinički relevantne tehnologije odnose se na tri područja:

- energetske izvore,
- sustave za isporuku energije i
- dozimetriju isporučene odnosno primljene energije.

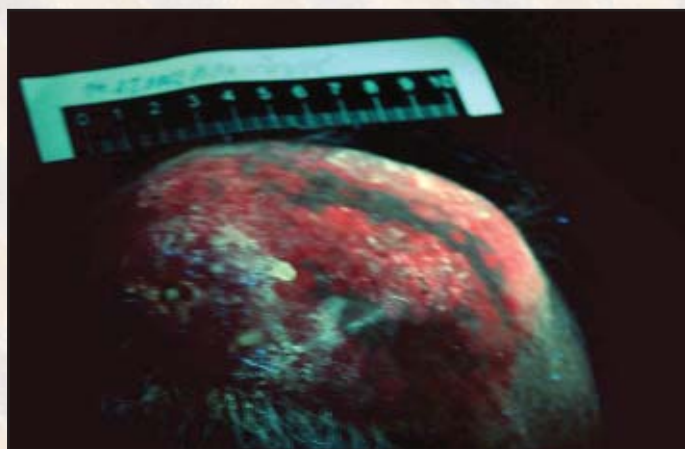
Savladavanje ovih tehnoloških područja uz dobro poznavanje kliničke prakse omogućuje stvaranje optimalnih protokola za primjenu fotodinamičke terapije.

### Energetski izvori

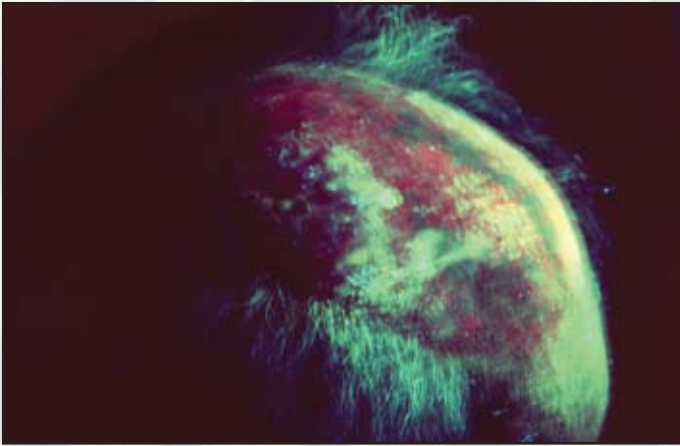
Princip fotodinamičke terapije zasniva se na više procesa:

- akumulacija fotoaktivnog agensa prvenstveno u tumorskim stanicama,
- foto pobuda agensa nakon primjene svjetlosti definirane valne duljine uz stvaranje slobodnih radikala kisika,
- selektivna destrukcija stanica u kojima se taj proces odvija.

Za foto pobudu potrebno je izabrati svjetlost koja odgovara apsorpcionom pojasu fotoagensa. Protoporfirin IX, fotoagens primijenjen u istraživanjima koja su obuhvaćena ovim projektom, ima pet apsorpcionih vršaka količine apsorpcije svjetlosti raspoređenih od 350 do 650 nm. Iako je vršak apsorpcije najmanji za duljinu svjetlosti od 630 nm upravo je ona, zbog veće prodornosti u tkivo od svjetlosti kraćih valnih duljina, korištena



Slika 5. Desetak minuta od početka osvjetljavanja terapijskim iluminatorom (630 nm, 15 mW) ciljano na leziju ova lagano blijedi. Intenzitet fluorescencije provjeren je kratkotrajnim osvjetljavanjem s Woodovom lampom (405 nm)



Slika 6. Deset minuta kasnije izbljeđivanje je naglašenije

u provedenim istraživanjima.

Za pobudu nije potrebna koherentna svjetlost, što omogućuje primjenu konvencionalnih izvora. Naravno ovo pojeftinjuje opremu za fotodinamičku terapiju, što omogućuje da se ona uvede u kliničku praksu uz relativno mala ulaganja.

U ovoj fazi realizacije projekta korištene su matrice svjetlećih dioda (800 dioda u matrici) što omogućuje realizaciju izvora svjetlosti gustoće zračenja do  $100 \text{ mW/cm}^2$  na površini od  $25 \text{ cm}^2$ . U kasnijoj fazi razvoja korišteni su LED klasteri, bilo pojedinačni za male lezije odnosno klaster klastera za površine veće do  $100 \text{ cm}^2$ .

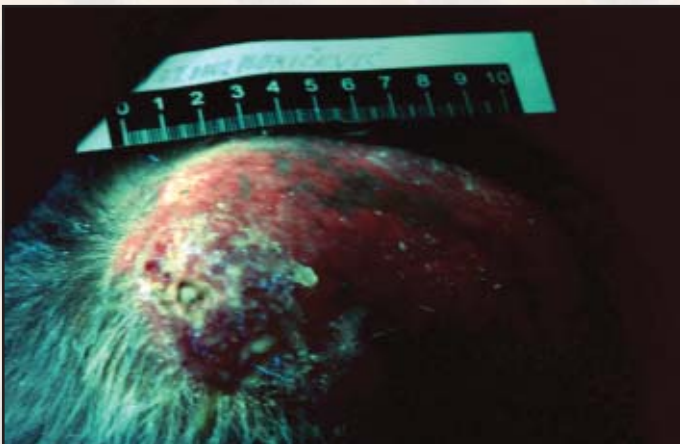
Do sada je Zavod LAIR razvio četiri tipa fotodinamičkih iluminatora:

- iluminator sa LED matricom i fiber optičkim nastavkom, gustoće optičke snage  $100 \text{ mW/cm}^2$  i površinom djelovanja  $1 \text{ cm}^2$
- iluminator sa LED matricom za vanjsku iluminaciju gustoće  $50 \text{ mW/cm}^2$  i površinom djelovanja  $50 \text{ cm}^2$
- iluminator sa LED klasterom gustoće  $50 \text{ mW}$  i površinom djelovanja  $12 \text{ cm}^2$ .

U razvoju je iluminator sa klasterom LED klastera intenziteta  $50 \text{ mW/cm}^2$  i površinom djelovanja  $100 \text{ cm}^2$ .

**Kao izvor svjetlosti za izazivanje fluorescencije koristili smo Woodovu lampu, a navedenim izborom iluminatora pokrili smo sadašnje potrebe u primjeni fotodinamičkog pristupa opisanim malignim lezijama u koži.**

Sustavi za isporuku energije



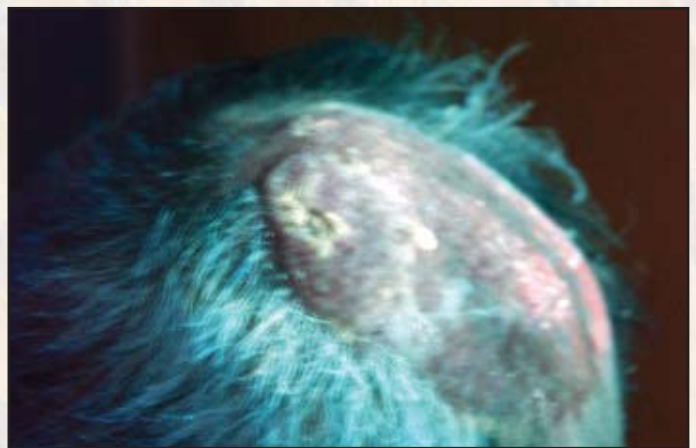
Slika 7. Jako naglašeno izbljeđivanje nakon još deset minuta

Ovi sustavi omogućuju osvjetljavanje tumora sa određenom uniformnošću i gustoćom zračenja. Projekt u ovoj fazi predviđa razvoj metoda za rješavanje lezija koje su locirane na površinama. Posvećena je pažnja konstrukciji izvora koji imaju uniformnost iluminacije unutar određenih standarda.

Tumorsku formacije na koži liječnik osvjetljava terapijskim iluminatorom (630 nm, 50 mW) uz praćenje učinaka (Slika 2). Neke od tumorskih tvorbi, primjenom fiber optičkog nastavka, osvjetljava i sam bolesnik, uz zaštitu očiju od svjetlosti (Slika 3).

Dozimetrija isporučene i primljene energije

Da bi se realizirala tehnološka platforma sa maksimalnim terapijskim učinkom potrebno je poznavati temeljne fotodinamičke mehanizme te njima prilagoditi adekvatnu instrumentaciju. To upućuje na potrebu točnog određivanja količine energije koja je predana tkivu, ali isto tako i energije koju su primile stanice. Ovo naravno ovisi o tipu korištenog fotoagensa. U ovom projektu razmatran je protoporfirin IX (PPIX) koji nastaje u metaboličkom toku 5-aminolevulinične kiseline (5-ALA). Ova se kiselina umiješa u kremu koja se nanosi na kožu gdje su tumorske formacije koje potom podvrgavamo fotodinamičkom postupku. U tom slučaju terapijska efikasnost fotodinamičkog postupka uključuje nekoliko međusobno povezanih procesa. Stvaranje fotoagensa PPIX ovisi o prolasku 5-ALA kroz površinski dio kože (*stratum corneum*), što smo poboljšavali primjenom dimetilsulfoksida koji je pospješivač penetracije. Nadalje, potrebno je uzeti u obzir efikasnost metaboličke pretvorbe 5-ALA u PPIX, što se odvija u staničnim mitohondrijima. Na efikasnost terapijskog procesa utječe dakako i selektivnost akumulacije 5-ALA u tumorskim stanicama. Tek sintetiziran PPIX spreman je za fotodinamički proces, pa osvjetljavanjem prelazi u pobuđeno stanje, stvara slobodne radikale, prvenstveno singularni kisik, što oštećuje stanicu. Kada oštećenje prijede određeni prag dolazi do smrti stanice.



Slika 8. Potpuno izbljeđivanje nakon provedenog osvjetljavanja

Procesi time nisu iscrpljeni. Slobodni radikali djeluju i na PPIX stvarajući fotoprodukte.

Pobuđen svjetlošću od 405 nm PPIX fluorescira na 650 nm. Fotoprodukti fluoresciraju na 670 nm. Ova fluorescencija je osnova za dozimetriju. Praćenjem intenziteta fluorescencije za vrijeme fotodinamičkog postupka moguće je dobiti podatke o «izbjeljivanju» (smanjenju koncentracije) PPIX u stanicama. Kako je PPIX uglavnom lociran u tumorskim stanicama navedeno smanjenje zapravo daje podatak o nestajanju tih stanica. U

bolesnika je izvedeno više uzastopnih iluminacija. One se, u pravilu, provode dok god postoji ponovna pojava fluorescencije koja je zapravo mjera koncentracije PPIX u stanicama odnosno u tkivu.

Primjenom svjetlosti prikazan je proces izbjeljivanja, te ponovne pojave fluorescencije tijekom terapijske iluminacije. Slika 4 pokazuje fluorescenciju PPIX prije iluminacije kada je 5-ALA aplicirana četiri sata prije snimanja. Pobuda je ostvarena pomoću Woodove lampe u valnom području od 405 nm. Slika 5 pokazuje fluorescenciju nakon 5 minutne iluminacije izvorom 630nm gustoće zračenja od  $50\text{mW}/\text{cm}^2$  sa ukupno primljenom dozom od  $15\text{J}/\text{cm}^2$ .

Tijekom osvjetljavanja napravljene su fotografije u razmacima od po 10 minuta, pa se vidi postupno izbjeljivanje (Slike 6 i 7) do potpunog izbjeljivanja (Slika 8), što je nastalo nakon fotodinamičke iluminacije od 30 minuta, kada je terapijski postupak prestao.

Fluorescencija se javlja ponovno nakon 2 sata (Slika 9) i postaje sve intenzivnija (Slika 10), što je posljedica regeneracije PPIX, odnosno njegovog ponovnog nakupljanja u tumoru. Tada se može ponovno primijeniti fotodinamička iluminacija.

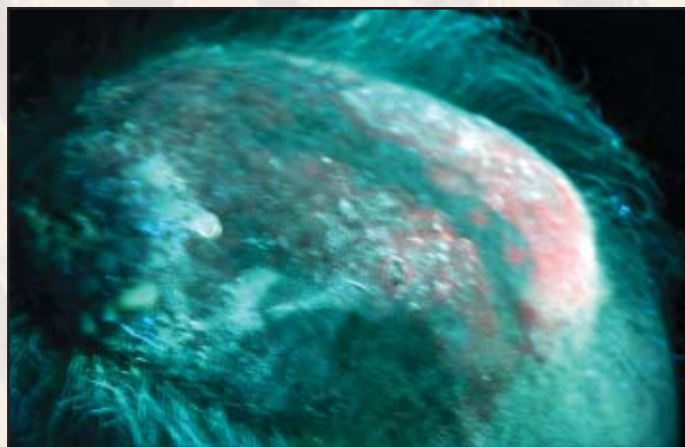
### **Optimalizacija terapijske metode fotodinamičke terapije - interaktivna, interinstitucijska i multidisciplinarna istraživanja.**

Procesi pobuđivanja PPIX, njegovo trošenje, stvaranje slobodnih radikala i fotoprodukata, te propadanje stanica su procesi koji su u međusobnoj ravnoteži. U čitavom tom skupu nelinearnih procesa možemo izvana utjecati na neke od njih. Tako primjenom određenih penetratora (koristili smo dimetilsulfoksid) možemo pospješiti prolaz 5-ALA kroz *stratum corneum* kože. Zatim, primjenom metaboličkih inhibitora moguće je ubrzati sintezu PPIX. Optimalizacija fizikalnih parametara odnosi se na odabir valne duljine svjetlosti kod koje su transmisija kroz tkivo i veličina apsorpcije optimalizirani.

Odabirom intenziteta svjetlosti možemo postići ravnotežu između potrošnje PPIX, dotoka kisika i opsega destrukcije



*Slika 9. Nakon dva sata ponovno počinje fluorescencija kože (i u njoj su tumorske stanice), ali je slaba u tumoru koji je primarno osvijetljen*



*Slika 10. Nakon šest sati porfirin se ponovno gomila u koži bolesnika pa se opaža jaka fluorescencija ali je nema u području primarne lezije, jer su tumorske mase eliminirane. Sada se terapijski iluminator može ponovno primijeniti, ali na ostale lezije u koži.*

tumorskih stanica. Pri tome intenzitet je odabran tako da ne dolazi do insuficijencije kisika, a da fotodinamički proces ima zadovoljavajuću brzinu destrukcije tumorskih stanica. Uz optimalan intenzitet potrebno je odrediti ukupnu ili frakcionu dozu tako da bude dovoljna za destrukciju populacije tumorskih stanica, ali ne prevelika da ne zahvati zdrave stanice.

Proces optimalizacije terapijske metode je dugotrajan, osjetljiv i skup. Sredstva određena za ovaj projekt jedva su dovoljna za razvoj instrumentacije. Projekt gotovo i nema smisla bez učešća liječnika sa klinike. Pomanjkanje sredstava u prvoj fazi projekta kompenzirano je upravo entuzijazmom suradnika sa klinike.

Optimalizacija terapijske metode znači definiranje parametara na koje možemo utjecati a to su prodornost, poticanje sinteze PPIX i odabir parametara iluminatora. Tu je i jedina mogućnost fizike fotodinamičkih procesa da utječe na terapijsku učinkovitost. Da bi se uobličila optimalna instrumentacija potrebno je, uz poznavanje procesa, reagirati na klinička iskustva. Ovo je utoliko zahtjevnije jer su temeljni procesi nelinearni i međusobno ovisni.

Razvijena tehnološka platforma omogućuje ispitati efikasnost površinske fotodinamičke terapije u kliničkoj praksi. Ona omogućuje da se razvijena instrumentacija komercijalizira.

Pri razvoju u suradnji sa liječnicima iz klinike u konkretnim kliničkim situacijama otvoreno je više pitanja koja zadiru u temeljne procese fotodinamičke terapije:

- da li izbjeljivanje PPIX može biti pouzdana mjera terapijskog učinka,
- u kojoj su mjeri fotoprodukti kancerotoksični te koliko se mogu iskoristiti u terapiji, dijagnostici i dozimetriji,
- da li produžena ili frakciona iluminacija napada direktno mitohondrije i u kojoj to mjeri utječe na terapijski učinak.

Sva ova pitanja zahtijevaju odgovor tehnologije, koja uključuje fiziku fotodinamičke terapije. Na taj način fizika otvara put medicinskim otkrićima baš kao što je nekad davno na Institutu «Ruđer Bošković» elektronika otvarala putove nuklearnoj fizici.

## AKTUALNA ZBIVANJA

O UMIROVLJENJU REIZABRANIH SAVJETNIKA INSTITUTA "RUĐERA BOŠKOVIĆ", NAKON NAVRŠENE 65. GODINE ŽIVOTA, INTENZIVNO SE RASPRAVLJA U SLUŽBENIM I NESLUŽBENIM KRUGOVIMA. U JEDNOM OD NAREDNIH BROJEVA RUĐERA DONIJET ĆEMO RELEVANTAN MATERIJAL O OVOJ PROBLEMATICI.



**Ruder**

TEHNOLOGIJA  
FOTODINAMIČKE TERAPIJE

**Na naslovnici:**

Temeljem interdisciplinarnе suradnje fizičara, tehničara i medicinara u našem Institutu postavljan je projekt suradnje s kliničarima. Na naslovnici je velika tumorska nakupina (mycosis fungoides) na tjemenu bolesnika prije primjene fotodinamičke terapije.

## OPREMA ZA ISTRAŽIVANJE RAKA U INSTITUTU "RUĐER BOŠKOVIĆ" NABAVLJENA AKCIJOM TERRY FOX RUN



I ove je godine veleposlanstvo Kanade, u

suradnji s Hrvatskom ligom protiv raka, organiziralo četvrti puta u Hrvatskoj akciju «Terry Fox Run». Cilj ove akcije je prikupljanje sredstava za istraživanja onkološke problematike. Kao i prije dvije godine tako je i ove godine Organizator prikupljena sredstva namijenio nabavci opreme koja će se koristiti u Zavodu za molekularnu medicinu Instituta «Ruđer Bošković». Prije dvije godine nabavljene su centrifuga s hlađenjem i analitička vaga za istraživanja obuhvaćena projektom dr. Boranića, a ove će se godine nabaviti inkubator i bio-hazard komora za sterilni rad, što je potrebno za istraživanja obuhvaćena projektom dr. Jurina.

Takve akcije organiziraju veleposlanstva Kanade širom svijeta, a povod ovim nastojanjima je velika želja pokojnog mladog kanadanina Terry Foxa, koji je obolio od malignog tumora kostiju. Nesretnom je mladiću 1977. godine, starom tada 18 godina, amputirana desna noga iznad koljena. On nije, međutim, klonio duhom nego se je odlučio boriti protiv zloćudne bolesti. S protezom i snažnom željom da pomogne sebi i drugima

odlučio je trčati kroz Kanadu. Htio je pokazati i dokazati da je i s protezom sposoban trčati. Nadalje, od samog je početka te

akcije počeo prikupljati financijska sredstva za «traženje spasonosnog lijeka». Trčanje je započeo 12. travnja 1980. godine iz najistočnije točke Kanade i dnevno je prelazio po 42 kilometra. Publicitet je rastao iz dana u dan i skupljalo se je i sve više i više sredstava. Trku kroz Kanadu ipak nije završio. Uslijed pogoršanja uz pojavu metastaza u plućima morao je prekinuti svoju plemenitu misiju nakon 143 dana i



Prigodna majica uz akciju Terry Fox run

pretrčanih 5.373 kilometra. Umro je sljedeće godine u 22. godini života – otišao

je tiho ali je njegovo nasljeđe tek tada otpočelo. Već iste, 1981. godine, održano je u mnogim dijelovima Kanade trčanje «Maraton nade» u kojem je sudjelovalo preko 300.000 ljudi a skupljeno je oko 3.5 milijuna dolara. Tada je ta manifestacija dobila ime «Terry Fox Run» koja je u Kanadi posta-

la tradicionalna a održava se sada na preko 5000 lokacija širom svijeta U Hrvatskoj je Veleposlanstvo Kanade u suradnji s Hrvatskom ligom protiv raka, te Hrvatskim Atletskim Savezom i Sportsko-rekreativnim centrom Jarun otpočelo s provođenjem ove plemenite akcije. Svake godine u subotu polovicom rujna organizira se prigodna manifestacija na Jarunu. Ove godine, u subotu 13. rujna, usprkos kišovitom vremenu, stotine ljudi pridružilo se akciji u kojoj je, osim trčanja u prirodi stazom dugačkom 7 kilometara, bila organizirana prigodna prodaja te druženje uz domjenak, glazbu i pjesmu. Organizatori kažu da je ovogodišnja manifestacija bila bolja od ranijih, pa se nadamo da će se ovakva «uzlaznost» i nastaviti. Prije ove manifestacije održana je 10. rujna, u Institutu prigodna Konferencija za tisak za novinare dnevnih listova te radija i televizije. Skupu su prisustvovali Njegova ekselencija D. A. Snider, veleposlanik Kanade, dr. A. Šerman, tajnik Hrvatske lige protiv raka, dr. S. Varga, pomoćnik Ministra zdravstva



Njegova ekselencija D.A. Snider govori o značenju akcije Terry Fox run





Dr. M. Jurin obrazlaže svoj projekt za kojeg je nabavljena oprema iz sredstava prikupljenih tijekom akcije Terry Fox run

Republike Hrvatske, predstavnici Jaruna i Atletskog saveza, te iz Instituta dr. S. Marčelja, ravnatelj, dr. K. Pavelić, predstojnik Zavoda za molekularnu medicinu i dr. M. Jurin, voditelj projekta, u kojem će se koristiti oprema koja će se nabaviti sredstvima prikupljenim tijekom akcije. Njegova ekscelencija D.A. Snider kratko je prikazao važnost akcije Terry Fox Run, te na njezinu proširenost diljem svijeta, a ostali su govornici ukazali na plemenitost ove akcije. Novinare je zanimalo o kojoj se opremi radi i u koje će se svrhe koristiti. U odgovoru je u glavnim crtama prikazana problematika koju će se istraživati korištenjem aparature čija je cijena nešto preko 100.000 kuna.

Kako je u ovogodišnjoj akciji skupljeno dovoljno sredstava koja su uplaćena za zatraženu opremu, ona bi uskoro trebala stići u Institut.



Novinari dnevnog tiska, radija i televizije prate izlaganja na skupu

PIŠE: ŠEBOJKA KOMORSKI-LOVRIĆ

## DR. SC. ŠEBOJKA KOMORSKI-LOVRIĆ I DR.SC. MILIVOJ LOVRIĆ NAGRADA NAKLADNIKA ELSEVIER ZA NAJVIŠE CITIRANI RAD

Uredništvo časopisa Electrochemistry Communications i nakladnik Elsevier ustanovili su nagradu za znanstveni rad koji je najčešće citiran u periodu od dvije godine po objavljivanju. Nagrada se sastoji od diplome i preplate na časopis. Ove godine su nagradu dobili **Fritz Scholz, Šebojka Komorski-Lovrić i Milivoj Lovrić** za rad pod naslovom "A new access to Gibbs ener-

gies of transfer of ions across liquid/liquid interfaces and a new method to study electrochemical processes at well-defined three-phase junctions" koji je objavljen 2000. godine na stranicama 112. do 118. U radu je opisan novi postupak za mjerenje slobodne energije prijenosa iona preko granice dvaju otapala koja se ne miješaju. Inovacija se sastoji u korištenju troelektrodnog sustava





ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Electrochemistry Communications 5 (2003) v

[www.elsevier.com/locate/elecom](http://www.elsevier.com/locate/elecom)

## Electrochemistry Communications Award 2003

It is with great pleasure that we announce the winner of the second Electrochemistry Communications Award for the best cited paper in the year 2000:

Professor Fritz Scholz, E.-M.-Arndt-Universität Greifswald, for his paper "A new access to Gibbs energies of transfer of ions across liquid | liquid interfaces and a new method to study electrochemical processes at well-defined three-phase junctions". His co-authors were Dr. Šebojka Komorsky-Lovrić and Dr. Milivoj Lovrić.

The Electrochemistry Communications Award has been initiated in acknowledgement of high quality papers and is awarded on a regular basis. It comprises a certificate and a printed subscription to the journal, and was presented to Professor Scholz at Electrochem 2003. The full-text of the awarded paper is freely accessible to everyone via the journal's homepage at <http://www.elsevier.com/locate/elecom>

We would like to congratulate Professor Scholz and his co-authors with winning this award.

The Publisher



ELSEVIER

[www.elsevier.nl/locate/elecom](http://www.elsevier.nl/locate/elecom)

Electrochemistry Communications 2 (2000) 112–118

## A new access to Gibbs energies of transfer of ions across liquid | liquid interfaces and a new method to study electrochemical processes at well-defined three-phase junctions

F. Scholz<sup>a,\*</sup>, Š. Komorsky-Lovrić<sup>b</sup>, M. Lovrić<sup>b</sup><sup>a</sup> Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Institut für Chemie und Biochemie, Soldmannstraße 23, D-17489 Greifswald, Germany<sup>b</sup> Ruder Bošković Institute, Zagreb, Croatia

Received 16 November 1999; received in revised form 23 November 1999; accepted 23 November 1999

### Abstract

Droplets of polar and nonpolar aprotic solvents containing dissolved electroactive species can be easily attached to paraffin-impregnated graphite electrodes. When the electrode with the attached droplet is introduced into an aqueous electrolyte solution, the electrochemical reactions of the dissolved species can be elegantly studied. Provided the droplet does not contain a dissolved electrolyte, the electrochemical reaction will be confined to the very edge of the three-phase junction droplet | graphite | aqueous electrolyte. When a neutral species is oxidised, two pathways are possible: the oxidised species can remain in the droplet and anions will be transferred from the aqueous solution to the organic solvent, or the oxidised species may leave the droplet and enter the aqueous solution. Depending on the nature of the dissolved species, the nature of the organic solvent, the presence or absence of appropriate anions and cations in the two liquid phases, very different reaction pathways are possible. The new approach allows studies of ion transfer between immiscible solvents to be performed with a three-electrode potentiostat. Electrochemical determinations of the Gibbs energy of ion transfer between aqueous and nonpolar nonaqueous liquids are possible, whereas conventional ion transfer studies require the presence of a dissociated electrolyte in the organic phase. The new method considerably widens the spectrum of accessible ions. ©2000 Elsevier Science S.A. All rights reserved.

**Keywords:** Liquid | liquid interfaces; Gibbs energy of transfer; Graphite electrode; Ion transfer

# 9<sup>TH</sup> ADRIATIC MEETING: FIZIKA ČESTICA I SVEMIR

Od 4. do 13. rujna ove godine održana je u Dubrovniku deveta po redu konferencija iz fizike čestica koju organiziraju zagrebački fizičari s IRBa i PMFa i koja nosi tradicionalni naziv *Adriatic Meeting on Particle Physics*. U organizaciji su također sudjelovali univerzitet Ludwig-Maximilian i institut Max Planck u Münchenu, te sveučilište u Splitu. Konferenciju su organizirali **Josip Trampetić, Julius Wess** i **Dubravko Tadić** kao predsjednici (*chairmani*) te **Ivan Andrić, Zeljko Antunović, Neven Bilić, Davor Horvatić, Larisa Jonke, Lutz Möler, Hrvoje Nikolić, Silvio Pallua** i **Hrvoje Štefančić** kao članovi organizacijskog odbora. Na konferenciji je sudjelovalo preko stotinu učesnika s oko četrdeset pozvanih predavanja i dvadesetak kratkih seminara.

Ova godina je posebna po tome što je jubilara i po tome što je u naslov konferencije pored čestica ušao i Svemir. Prva konferencija pod imenom *Adriatic Meeting* u organizaciji IRBa održana je u Rovinju prije trideset godina. Idejni začetnik i prvi *chairman* konferencije bio je **Nikola Zovko**, prvi znanstveni tajnik **Mladen Martinis** a u organizaciji su sudjelovali još i **Petar Colić** i **Silvio Pallua**. *Adriatic Meeting* zamišljena je kao kombinacija škole i konferencije i trebala je biti nadopuna i pro-



PIŠE: NEVEN BILIĆ

tuteža u tadašnjoj Jugoslaviji jedinoj redovitoj seriji ljetnih škola iz fizike čestica, poznatoj pod imenom *Ex Herceg Novi summer school* započetoj 1961 u organizaciji grupe teorijskih fizičara iz Zagreba pod vodstvom **Branimira Jakšića** i nastavljenoj u organizaciji univerziteta u Novom Sadu i Beogradu.

Od tada je održano 9 konferencija *Adriatic Meeting* u razmacima od oko 3 godine s nešto dužim prekidom između šeste (1989) i sedme (1994) uslijed ratnih zbivanja. U međuvremenu se i profil konferencije postepeno mijenjao tako da je *Adriatic Meeting* postajao sve više konferencija a sve manje škola. Među pozvanim predavačima sudjelovala su vrlo poznata imena, spomenimo neke: **Gerald 't'Hooft, David Gross, Holger Nielsen, Michael**

**Creutz, Julius Wess, Roman Jackiw.**

Na ovogodišnjoj konferenciji dominirale su četiri teme: neutrinska fizika, strune, membrane i nekomutativne teorije polja, astročestična fizika i kozmologija, standardni model – teorija i eksperiment. Diskutirani su nedavni prodori u fizici čestica: eksperimentalno otkriće mase neutrina, SNO-eksperiment i rješenje zagonetke solarnog neutrina, efekti (za sada neobservabilni) nekomutirajućih koordinata i ekstra dimenzija. Također su u mnogim izlaganjima dotaknuti najvažniji nerješeni problemi u astrofizici i kozmologiji: problem kozmološke konstante, tamna materija te gravitacijski kolaps i crne rupe i tijesna veza za neriješene probleme fizike čestica:

nesrazmjer za oko sto redova veličine energije vakuuma koju daje teorija polja s vrijednošću koju favorizira standardni kozmološki model, eksperimentalno odsustvo supersimetričnih čestica, entropija crnih rupa te kvantna gravitacija i odstupanje od Lorentzove simetrije.

Na kraju spomenimo da je glavni sponzor konferencije bio Volkswagen Stiftung. Ostali sponzori su Ministarstvo znanosti i tehnologije i Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti.

NA OVOGODIŠNJOJ KONFERENCIJI DOMINIRALE  
SU ČETIRI TEME: NEUTRINSKA FIZIKA,  
STRUNE, MEMBRANE I NEKOMUTATIVNE TEORIJE  
POLJA, ASTROČESTIČNA FIZIKA I KOZMOLOGIJA,  
STANDARDNI MODEL – TEORIJA I  
EKSPERIMENT.

# PREDSTAVLJANJE NOVOG SVEUČILIŠNOG UDŽBENIKA



AUTOR :  
PROF. DR. KAROLJ SKALA

IZDAVAČ:  
DMZUH, ZAGREB, 2003.  
(231 STRANA, 196 SLIKA).  
ISBN 953-6564-07-6

PIŠE STJEPAN LUGOMER

Kao jedan od recenzenata knjige «Optoelektronički sustavi», autora dr. Karolja Skale, zamoljen sam da dadem prikaz ovog sveučilišnog udžbenika na hrvatskom jeziku. Knjiga je tijesno povezana s iskustvom i radom autora na Institutu «Ruđer Bošković», što zahtijeva da se ukratko spomene povijest razvoja optoelektronike kao tematskog područja na Institutu. Optoelektronička tehnologija počela se razvijati s prof. Markovićem koji je 1970. g. utemeljio Odjel za Laserska i atomska istraživanja, u kojem je i sagrađen prvi laser u bivšoj državi. Nakon gradnje prvog lasera, vrlo brzo su se počeli razvijati laserski sustavi i njihova primjena u Odjelu za Laserska istraživanja i razvoj pod vodstvom dr. A. Peršina. U tom Odjelu IRBa, točnije u njegovom «Laboratoriju za elektroniku» pod vodstvom dr. Skale, autora ove knjige, razvijali su se optoelektronički sustavi s mikroprocesorskom kontrolom. Treba spomenuti da cijelo ovo ra-

zoblje koincidira s veoma snažnim razvojem lasera i optoelektronike u svijetu koje je do danas rezultiralo velikim brojem otkrića kao i Nobelovih nagrada. Tijekom vremena, Laboratorij se izdvaja iz prijašnjeg ustroja i od 1994. g. djeluje pod nazivom «Laboratorij za optoelektroniku i hipermedijske sustave», a danas je ustrojbeno jedinica Centra za informatiku i računarstvo IRBa, kojeg vodi dr. Skala. Konsekventno s profilom istraživačkih i razvojnih aktivnosti u navedenom Laboratoriju, knjiga dr. Skale daje inženjerski pristup u sintezi optoelektroničkih sustava s konkretnim iskustvom i razvojnim rezultatima. Može se dakle, reći da ova knjiga konceptijski i sadržajno proizlazi iz njegovog iskustva, te istraživačkog i razvojnog rada u ovom području. Neosporno je da danas, optoelektronika zauzima izuzetno mjesto u tehničkim znanostima kao i svakodnevnoj praktičnoj primjeni. Poluvodički laser

je tu nesumnjivo generička tehnološka komponenta koja osigurava širokopojasni prijenos informacija putem optičkih vlakana, od multimedijских komunikacija do suvremenih računalnih mreža. Na drugoj strani, periferalne jedinice od vizuelnih sučelja do laserskih printera i masovne optičke pohrane podataka, osiguravaju široku lepezu za primjenu optoelektroničkih sustava. Knjiga sustavno izlaže ovo kompleksno tehničko područje: polazeći od temeljnih pojmova elektromagnetskog vala, pojma koherencije zračenja, uvjeta lasiranja... i prelazi na osnove inženjerske optike, fotodetekcije, pa do optoelektroničkih sustava i načina njihova funkcioniranja, uz brojne ilustracije. Autor ukazuje na komplementarnost informacijsko računalnih tehnologija s optoelektroničkim sustavima, ne samo za današnja vizualna sučelja (displeji, monitori, itd.), već i za tro-

dimenzionalne (3D) vizualne tehnike sutrašnjice. Knjiga je začeta kao mrežni web elektronički udžbenik i bila je objavljena 1996. među prvim web udžbenicima koji su bili mrežno dostupni u Republici Hrvatskoj. Sada, nakon mrežnog «sazrijevanja» izašla je i u tiskanom obliku kao vrijedan sveučilišni udžbenik, namijenjen studentima tehničkih fakulteta i zacijelo će popuniti manjak studentskih udžbenika iz navedenog područja na hrvatskom jeziku. Na kraju, istakao bih još jedan, ne manje važan aspekt pojave ove knjige. Proizlazeći iz rada autora na Institutu, ona ujedno sažima jedan dio aktivnosti samog Instituta i prezentira ga javnosti. Tehnički aspekt Fotonike koji je u njoj zastupljen, komplementaran je aspektu temeljnih istraživanja ftoničkih interakcija s materijom također prisutnih na IRBu: uzeti zajedno, oba aspekta trasiraju put - prvi u nove primjene, a drugi u proučavanje novih fenomena.