Lasers e Óptica Biomédica

Exame 4ºde junho de 2018
Duração: 2h 30 m

Exame (Grupo I + Grupo II); 2º Teste (Grupo II)

GRUPO I

- 1. [4] Considere o gráfico abaixo, mapeando os diferentes efeitos observados nas interações teciduais do laser, de acordo com a duração do pulso e a irradiância.
 - a. Rotule as caixas nas proximidades de cada círculo, de acordo com o tipo de interação observada.
 - b. Explique, de forma muito resumida, cada tipo de interação (considerando as interações térmicas como um todo).
 - c. Indique um exemplo de aplicação médica para cada caso.
 - d. Considerando a subclasse de interações térmicas, descreva os diferentes tipos de fenômenos que podem ocorrer em diferentes temperaturas.
 - e. Para cada caso (considerando as interações térmicas como um todo) indique um exemplo de laser e seus parâmetros (Energia, comprimento de onda, regime de tempo), necessários para observar o efeito correspondente.

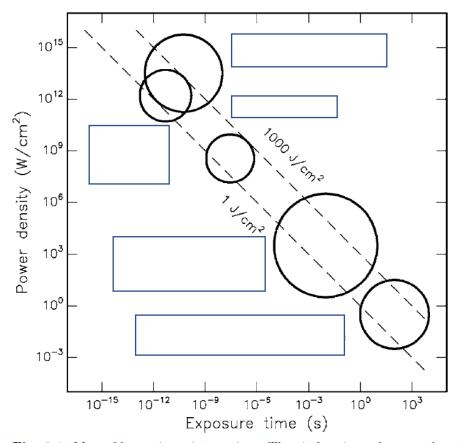
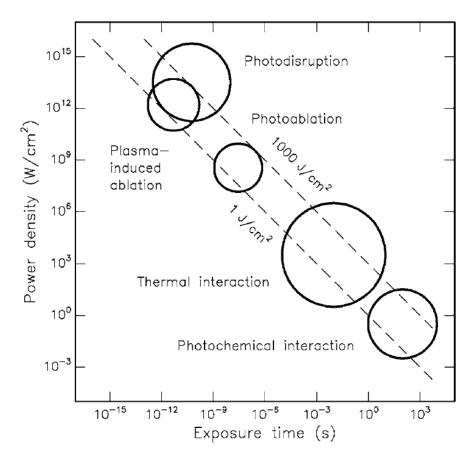


Fig. 3.1. Map of laser–tissue interactions. The circles give only a rough estimate of the associated laser parameters. Modified from Boulnois (1986)

1)

a)



b)Cada tipo de interação pode ser descrito da seguinte forma

- Interação Fotoquímica

Essas interações ocorrem sempre que o comprimento de onda da luz está em ressonância com transições eletrônicas moleculares, e pode ser absorvido, geralmente levando a molécula a um estado excitado onde pode sofrer reações disruptivas que podem transformá-la em uma espécie citotóxica. Geralmente é utilizado em terapia fotodinâmica, com corantes selecionados – (geralmente absorventes na região vermelha do espectro). Quando o UV é usado, ele ocorre com moléculas endógenas. Os tempos de exposição são relativamente longos e as energias relativamente baixas. C)por exemplo. Pode ser usado em PDT (terapia fotodinâmica)e) Laser HeNe, 632,8 nm, 5 mJ, CW

- Interações Térmicas

A interação térmica ocorre sempre que o calor é transferido aos tecidos por meio de absorção. Dependendo da temperatura elevada do tecido, vários fenômenos distintos podem ocorrer sob este rótulo. Ocorre para tempos de pulso maiores que o tempo de relaxamento térmico de 1 us, ou pulsos mais curtos com altas taxas de repetição e pode envolver potências de 1 a várias centenas de W/cm2. É mais expressivo com lasers que possuem comprimentos de onda coincidentes com a absorção de água (geralmente IR) ou outras moléculas endógenas (ex.

hemoglobina). C) Ex. Utilizado para coagulação ou corte por vaporização.

e)Laser HoYAG, 2120 nm, 10 mJ, 1 ms

- Fotoablação

A fotoablação pode ser obtida com laser UV que excita as moléculas para um estado repulsivo. Quando um determinado limiar é ultrapassado, a repulsão mútua resulta na ablação do tecido, resultando num corte muito preciso. Geralmente envolve tempos de pulso na faixa de us a ns e densidades de potência relativamente altas (MW a GW/cm2). c)Usado para corte preciso da córnea.

e)Laser ArF, 193 nm, 100 mJ, 5 ns

- Ablação induzida por plasma

Ao atingir densidades de potência muito altas (superiores a GW/cm2), uma reação em cadeia de excitação eletrônica, colisão e ionização pode resultar na formação de plasma, que resulta na ablação do tecido. Geralmente é realizado com lasers Vis-IR, com tempos de pulso abaixo do regime ns (ps ou inferior). Neste regime de tempo, a difusão térmica para os tecidos circundantes é insignificante e o corte preciso pode ser alcançado.

c)por exemplo. Usado para remover tecidos (como manchas na pele)

e) Nd YLFlaser, 1053 nm, 500 -J, 250 fs

- Fotodisrupção

Ao usar lasers com tempos de pulso mais longos (vários ns) para atingir a formação de plasma, energias mais altas devem ser usadas para ultrapassar o limite necessário. Dessa forma, mais energia é transferida para o tecido, resultando na formação de ondas de choque e na formação de bolhas e jatos quando há líquidos envolvidos. Neste tipo de plasmas longos, pode ocorrer a blindagem do plasma, onde o próprio plasma absorve as caudas do pulso (blindagem do plasma).

c)Isto permite trabalhar em tecidos transparentes, como a córnea, sem arriscar qualquer transmissão para a retina.

e) Nd-YAGlaser, 1064 nm, 50 mJ, 10 ns

e)As subclasses de interações térmicas são:

A fotoestimulação - até 50°C, elevando ligeiramente a temperatura do tecido sem causar danos irreversíveis, demonstrou ter efeitos na circulação local e na vascularização, levando à cicatrização acelerada.

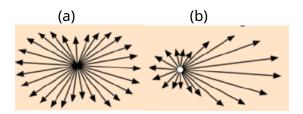
Coagulação – acima de 60°c surge a modificação química dos tecidos levando à necrose e coagulação.

Vaporização – 100°C, elevando a temperatura ao ponto de ebulição da água resulta em vaporização rápida, muitas vezes de forma explosiva, levando à ablação do tecido.

Carbonização – Acima de 100°C, o excesso de calor leva à carbonização dos tecidos

Derretimento – 200°C-300°C. Quando a temperatura atinge estes níveis, certos tipos de tecidos podem apresentar um comportamento semelhante ao derretimento.

- 2. [2] Descrever, indicando em quais situações físicas eles se tornam mais relevantes, os processos de espalhamento conhecidos como:
 - a. dispersão de Rayleigh
 - b. Espalhamento Mie
 - c. Considere as distribuições de espalhamento abaixo, indicando a qual tipo de espalhamento ela corresponde.
 - d. Que tipo de espalhamento predomina na maioria dos tecidos humanos?
 - e. Explique como as características de espalhamento são relevantes no cálculo das interações dos tecidos do laser.



- a) O espalhamento Rayleigh ocorre quando a radiação é espalhada por descontinuidades do índice de refração ou partículas menores que o comprimento de onda. É mais forte para comprimentos de onda mais curtos (proporcional a 1/-4). Por exemplo, no ar claro o efeito dominante é a dispersão de Rayleigh, nas moléculas de ar, levando a uma aparência de céu azul devido ao efeito maior na faixa azul do espectro.
- b) O espalhamento de Mie, por outro lado, ocorre quando partículas ou descontinuidades são maiores que o comprimento de onda. Tem uma menor dependência do comprimento de onda 1/-x, x~0,5. Levando a uma força de dispersão mais uniforme em todo o espectro. É por isso que as nuvens, cujas partículas são maiores que o comprimento de onda médio do espectro visível, parecem ser brancas.
- c) O espalhamento Rayleigh é geralmente isotrópico, como mostrado na figura (a), e o espalhamento Mie é predominantemente de propagação direta, como mostrado na figura b).
- d) Na maioria dos tecidos humanos, a dispersão é predominantemente de dispersão direta, tendo um componente mais forte de dispersão semelhante a Mie, mas geralmente tendo uma dependência de comprimento de onda mais alta.
- e) A dispersão influencia fortemente a propagação da radiação de alcance frontal e lateral no tecido.

 Portanto, pode influenciar fortemente a profundidade de penetração e o volume irradiado, parâmetros muito importantes no cálculo dos efeitos da radiação laser nos tecidos.

- 3. [4]Considere a tabela abaixo mostrando lasers de diferentes comprimentos de onda e o correspondente coeficiente de absorção de água. Imagine que você tem um laser Ho:YAG capaz de fornecer 10 mJ por pulso, com um feixe com seção de 0,28 mm.2.
 - a. Especifique e faça um esquema de um sistema óptico capaz de expandir seu feixe para 1mm2.
 - b. Considerando uma taxa de repetição de 1 Hz, estime aproximadamente qual é o tempo de exposição necessário (suponha que toda a energia seja absorvida e T₀=37°C):
 - eu. Coagule um volume de tecido de 0,28 mm³
 - ii. Vaporize o mesmo volume de tecido.
 - c. Imagine que você deseja realizar uma cirurgia ablativa da córnea usando fotoablação induzida por plasma. Sabendo que o início da degradação óptica no tecido da córnea é de aproximadamente 2,31 x 1010C/cm2.
 - eu. Escolha um laser na tabela, adicione quaisquer componentes ópticos necessários e especifique os parâmetros de laser adequados.
 - ii. A retina estará em risco durante a realização do procedimento ablativo? Explique por quê.

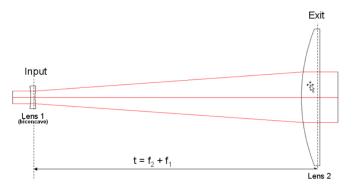
Table 3.3. Absorption coefficients α and absorptio at different wavelengths. Data calculated from Hale and Q

Wavelength (nm)	Laser type	$\alpha \; (\mathrm{cm}^{-1})$
193	ArF	0.1
248	KrF	0.018
308	XeCl	0.0058
351	XeF	0.0023
514	Argon ion	0.00029
633	He-Ne	0.0029
694	Ruby	0.0056
800	Diode	0.020
1053	Nd:YLF	0.57
1064	Nd:YAG	0.61
2120	Ho:YAG	36
2940	Er:YAG	12000
10600	CO_2	860

a) Para expandir o feixe de 0,28 mm2 para 1 mm2 precisamos de um fator de ampliação de

M=1/0,28=3,57

Isto pode ser conseguido usando um expansor de feixe construído com lentes de +100 mm e -28 mm, organizado da seguinte forma:



b) i) Para coagular o tecido temos que aquecer o volume irradiado até 60°C.

Então temos que aumentar sua temperatura em -T=60-37=23°C.

Por outro lado, para Ho:YAG, -=2120 nm e o coeficiente de absorção -=36 cm

Podemos estimar o volume irradiado considerando a absorção correspondente, e calculando a profundidade de penetração como Z=1/36. O que acontece para Ho:Yag Z = 0,28 mm.

Dessa forma, como nosso laser agora está expandido para ter um diâmetro de 1 mm₂seção transversal e tem profundidade de penetração de 0,28 mm, irradiamos precisamente um volume de 0,28 mm₃.

Supondo que 80% deste volume seja água, podemos estimar uma massa de água de

m=-H20. V.0,8=0,99318 [q/cm3] 0,00028 [cm3] x 0,8 =0,00022 qr

$$dQ = m c dT$$

Considerando

Vemos que para coagular a massa dada precisamos de dQ=21 mJ

Como o laser tem 10 mJ por pulso, precisamos de aproximadamente apenas dois pulsos para atingir a temperatura desejada. Como a taxa de repetição é de 1 Hz, ou seja, 1 pulso por segundo, precisamos e**tempo de exposição de 2 segundos**para atingir a temperatura desejada.

ii) para vaporizar o mesmo volume/massa, precisamos atingir 100°C, e fornecer o calor de vaporização necessário.

Para atingir 100°C (-T=100-37=63°C) precisamos de dQ=58 mJ

E o calor de vaporização é dado por

Pvapor=2257 KJ/Kg já que temos 0,00022 gr então: Qvapor=0,00022[gr] x 2257[J/gr]=497 mJ

Portanto, precisamos fornecer uma energia total de 58+497= 555 mJ

Como temos pulso por segundo fornecendo 10 mJ/s

Operíodo de exposição necessário é dado por t= 555/10 ~56 segundos

c) Para obter a ablação da córnea poderíamos usar um laser Nd:YAG pulsado ou Nd:YLF.

Para obter a decomposição a energia necessária dependerá se estamos no regime ps-fs ou no regime ns.

Como exemplo poderíamos usar um laser Nd:YAG com pulsos de 100 mJ, 10 ns, com feixe de saída de 4 mm de diâmetro e um parâmetro de qualidade de feixe em torno de M2=6.

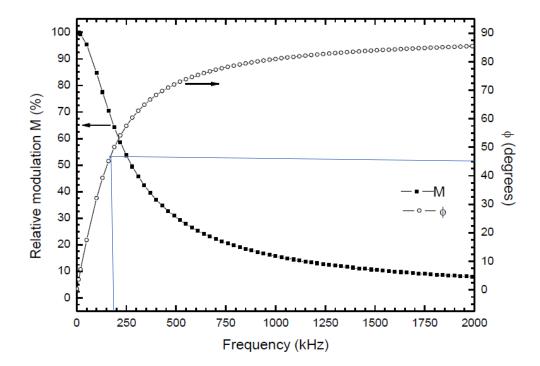
Usando uma lente de focagem de f=250 mm, por exemplo, isso nos permitiria subir acima do limite com uma configuração de energia do laser em E~50 mJ.

$$I_0 = \frac{\pi E_L D^2}{4\tau_L f^2 \lambda^2} \times \frac{1}{(M^2)^2} = \frac{I_0'}{(M^2)^2}$$

d) Com o laser operando no regime ns, a energia necessária para atingir a ruptura é considerável. Isso cria um plasma energético, que absorve a radiação laser recebida. Isso se chama blindagem de plasma e permite trabalhar com materiais transparentes, ao mesmo tempo que evita que o laser ultrapasse a região ablativa, evitando danos à retina.

GRUPO II

- 1. [4]Considere o gráfico a seguir, obtido ao excitar um determinado indicador fluorescente com um laser modulado em uma faixa de freguências, enquanto analisa sua resposta de emissão fluorescente.
 - a. Explique o significado e o comportamento dos parâmetros e M em função da frequência.
 - b. Considerando a resposta de cada parâmetro, estime a vida útil do fluoróforo.
 - c. Sabendo que a vida útil da fluorescência diminuirá à medida que a concentração de oxigênio aumenta eu. e imaginando que o gráfico abaixo foi obtido com 0% de oxigênio, redesenhe-o, para uma concentração de oxigênio muito maior (apenas estimativa qualitativa).
 - ii. Dê um exemplo de possíveis aplicações médicas usando este indicador fluorescente.



a) Quando um material fluorescente é excitado por uma fonte modulada senoidalmente, sua resposta fluorescente apresenta também um comportamento senoidal na mesma frequência, mas possuindo um atraso de fase relativo, e uma modulação de amplitude relativa, que depende da relação entre o tempo de vida do fluoróforo e a frequência de modulação.

Se a frequência de modulação for relativamente pequena, seu período será muito menor que o tempo de vida do fuoróforo. Desta forma, a resposta ao sinal modulado é relativamente rápida, apresentando atraso de fase nulo ou pequeno, e uma forte modulação de amplitude relativa.

À medida que a frequência aumenta, seu período começa a se aproximar do tempo de vida do fluoróforo, aumentando o atraso de fase e, devido à sobreposição de sucessivos decaimentos de emissão, diminuindo a amplitude de modulação.

Para frequências que excedem o inverso do tempo de vida 1/t, o atraso de fase tende a 90º e a modulação a zero.

b) Olhando o gráfico, vemos que, por exemplo, em f~180 Khz, -~45°. Considerando que

$$\tan \phi = \omega \tau$$

Obtemos -~tan (45°)/2-*180 =1/2- *180 ~880 ns.

- ci) Como o tempo de vida diminui com o aumento da concentração de oxigênio, para altas concentrações o tempo de vida será menor, desta forma a resposta do fluoróforo à excitação modulada será mais rápida. Desta forma a fase apresentará um aumento mais lento com a frequência, portanto o ponto de transição onde a fase e a modulação experimentam uma mudança mais rápida ocorrerá em frequências mais altas.
- cii) Como o sinal fluorescente depende do conteúdo de oxigenação, o fluoróforo poderia ser aplicado para determinar o nível de oxigenação dos tecidos e, portanto, permitir a discriminação de tecidos saudáveis e cancerosos, que normalmente apresentam diferentes níveis de oxigenação.
- 1. [4] Considere a absorção de água em torno do comprimento de onda de 3 m.
 - a. Em cada número de onda ele aparecerá quando observado em um espectrômetro infravermelho?
 - b. Se você usar a excitação Raman com um laser de 785 nm, em qual número de onda a transição de Stokes aparecerá? E quanto à transição Anti-Stokes? Explicar.
 - c. Explique a relação entre os sinais observados em um espectrômetro IR e um espectrômetro Raman.
 - d. Dê um exemplo, explicando como funciona, de uma aplicação médica da espectroscopia Raman.
 - a) Considerando o comprimento de onda de 3000 nm, o número de onda correspondente é dado por $\sigma[in\ cm^{-1}] = \frac{10^7}{\lambda\,[in\ nm]}$

Então -=107/3000 =3333,3(3) centímetros-1

b) Ao usar um laser para excitar sinais Raman, o número de onda observado será relativo ao comprimento de onda central do laser, em comprimento de onda mais alto para transições de Stokes e em comprimento de onda mais baixo para transições de Anti Stokes, conforme dado por:

$$\Delta \begin{bmatrix} -1 \end{bmatrix} = (\frac{1}{1} - \frac{1}{2}) 107[]$$

Portanto temos

-ex=107/785=12739 centímetros-1

E

-alimenta=12739 - 3333,3(3) = 9405 centímetros.1 -anti-estágios= 12739 + 3333,3(3) = 16072 cm-1 Correspondente a

- c) Quando um laser intenso interage com as moléculas de um determinado material, os fótons espalhados ganharão ou perderão energia, em quantidades discretas dadas pelas transições vibracionais do material. Estas, por sua vez, também correspondem às absorções IR do mesmo material.
- e) Dado que os sinais Raman podem identificar moléculas, através das suas correspondentes transições vibracionais, podem ser utilizados em qualquer aplicação onde o reconhecimento molecular, ou seja, o reconhecimento químico, seja necessário.

 Na microscopia Raman, por exemplo, as culturas celulares podem ser caracterizadas em sua distribuição química interna. Isto pode indicar células saudáveis e doentes, ou permitir a compreensão dos mecanismos celulares internos. O sinal Raman também demonstrou permitir a discriminação de células saudáveis e cancerosas no câncer de pele, por exemplo.
- 2. [2]Considere o fenômeno do aprisionamento óptico.
 - a. Explique brevemente como funciona.
 - b. Imagine que você tem uma fibra óptica com microlentes e saída de feixe gaussiana.
 - eu. Descreva o que pode acontecer ao irradiar um glóbulo vermelho com um comprimento de onda de laser de 980 nm. Ii E com laser de 550 nm?
 - c. Como a captura óptica e o Raman poderiam ser usados juntos em uma aplicação médica?
 - a) Cada fóton carrega um momento que pode ser transferido para partículas materiais durante a interação. Em particular, isto resulta em fotões incidentes que exercem uma força de dispersão sobre as partículas que as empurra para longe da fonte de fotões. Para partículas transparentes no comprimento de onda da iluminação, o fóton entra e sai das partículas. Ao sair, exercem uma força para trás. Quando um gradiente de campo está presente, isso pode resultar em forças de espalhamento e gradiente apontando em direções opostas e, em certas situações, elas podem se cancelar, resultando em força resultante zero e ponto de equilíbrio onde as partículas podem ser aprisionadas. Se a fonte de fótons se mover, o ponto de equilíbrio se moverá e as partículas também se moverão. Portanto, uma fonte de fótons com um feixe forte e focado pode atuar com uma pinça óptica.
 - b) Uma fonte de fótons focada, como uma fibra com lente, possui um gradiente ao longo do eixo óptico e um gradiente na direção transversal, mostrando uma intensidade máxima ao longo do eixo óptico. Portanto, ao iluminar uma partícula, isso resulta em forças que empurram ou puxam a partícula em direção ao máximo ao longo dos gradientes, ou seja, para o eixo óptico e para a vizinhança do foco das microlentes.
 Isto acontecerá fortemente em 980, onde a maioria das células é quase transparente. Em 550 nm, onde a hemoglobina tem uma forte absorção, a força de espalhamento predominará e também os fótons serão mais provavelmente absorvidos. Isso resultará no aquecimento da partícula e afastando-a da fonte de fótons.
 - c) Capturar células individuais ou conjuntos de células, permitir a sua estabilização ao microscópio. Isto poderia ser usado, por exemplo, para permitir maior exposição e tempo de integração para detecção de sinais Raman, permitindo a análise química das atividades metabólicas celulares. Essas ferramentas podem ser usadas para estudos diagnósticos ou metabólicos das células.

Formulário

Propriedades físicas da Água a 37°C

n = 1,330

--0,99318g/cm3

Calor específico

$$C = 4,175 \text{ KJ/(Kg.K)}$$

$$dQ = m c dT$$

Calor da vaporização

Pvapor=2257KJ/Kg

Propriedades Físicas dos Tecidos Biológicos a 37°C

Calor específico

$$c \approx \left(1,55 + 2,8 \frac{\rho_w}{\rho}\right) (kJ \, kg^{-1} \, K^{-1})$$

 $k \approx \left(0,06 + 0,57 \frac{\rho_w}{\rho}\right) (W \, m^{-1} \, K^{-1})$
 $\mathbf{k} \approx \frac{k}{\rho c} \, (m^2 \, s^{-1}), \ \mathbf{k} = 1.4 \times 10^{-7} \, m^2/s$

Condutividade térmica

Constante de difusão térmica

Vigas Gaussianas

$$I(r, z) = I_0 \left(\frac{w_0}{w(z)}\right)^2 \exp\left(-\frac{2r^2}{w(z)^2}\right)$$

$$2z_0 = \frac{2\pi n w_0^2}{\lambda}$$

$$w(z)^2 = w_0^2 \left[1 + \left(\frac{z}{z_0} \right)^2 \right]$$

$$2w_0 = \frac{4\lambda}{\pi} \frac{f}{D} = 1.27\lambda f_{/\#}$$

$$I_0 = \frac{\pi E_L D^2}{4\tau_L f^2 \lambda^2} \times \frac{1}{(M^2)^2} = \frac{I_0'}{(M^2)^2}$$

Formação de imagem

 $M = f_2/f_1 = R_2/R_1 = h_2/h_1$

Absorção e dispersão

$$I(z) = I(0) \exp \left[-\mu_a z\right]$$

$$\mu_s' = \left(1 - g\right) \mu_s$$

$$L_{eff} = \frac{1}{k} = \frac{1}{\sqrt{3\alpha\alpha_t'}}$$

$$\alpha_{eff} = \frac{1}{L_{eff}} = \sqrt{3\alpha\alpha_t'}$$

Fluorescência

Rendimento quântico de fluorescência:

$$\Phi = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}}$$

Vida útil da fluorescência:

EU-t--EU\texp--
$$\frac{t}{r}$$
 - $au_0 = \frac{1}{k_r^S + k_{nr}^S}$

Espectroscopia no domínio da frequência

$$\tan \phi = \omega \tau$$

$$M = \frac{B/A}{b/a} = \frac{1}{\sqrt{1 + \omega^2 \tau^2}}$$

Raman

Número da onda

$$\sigma[in\ cm^{-1}] = \frac{10^7}{\lambda \left[in\ nm\right]}$$

Número de onda relativo

$$\Delta \begin{bmatrix} -1 \end{bmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{1} & \frac{1}{2} \end{pmatrix} 107 \begin{bmatrix} 1 \end{bmatrix}$$

Captura óptica (Força agindo em um dipolo)

$$f_i^d \ = \ \frac{1}{4} \epsilon_0 \left(\epsilon - 1\right) \nabla_i \mid E \mid^2$$