

Propagação da luz em meios turvos: aplicações em Medicina e Biologia

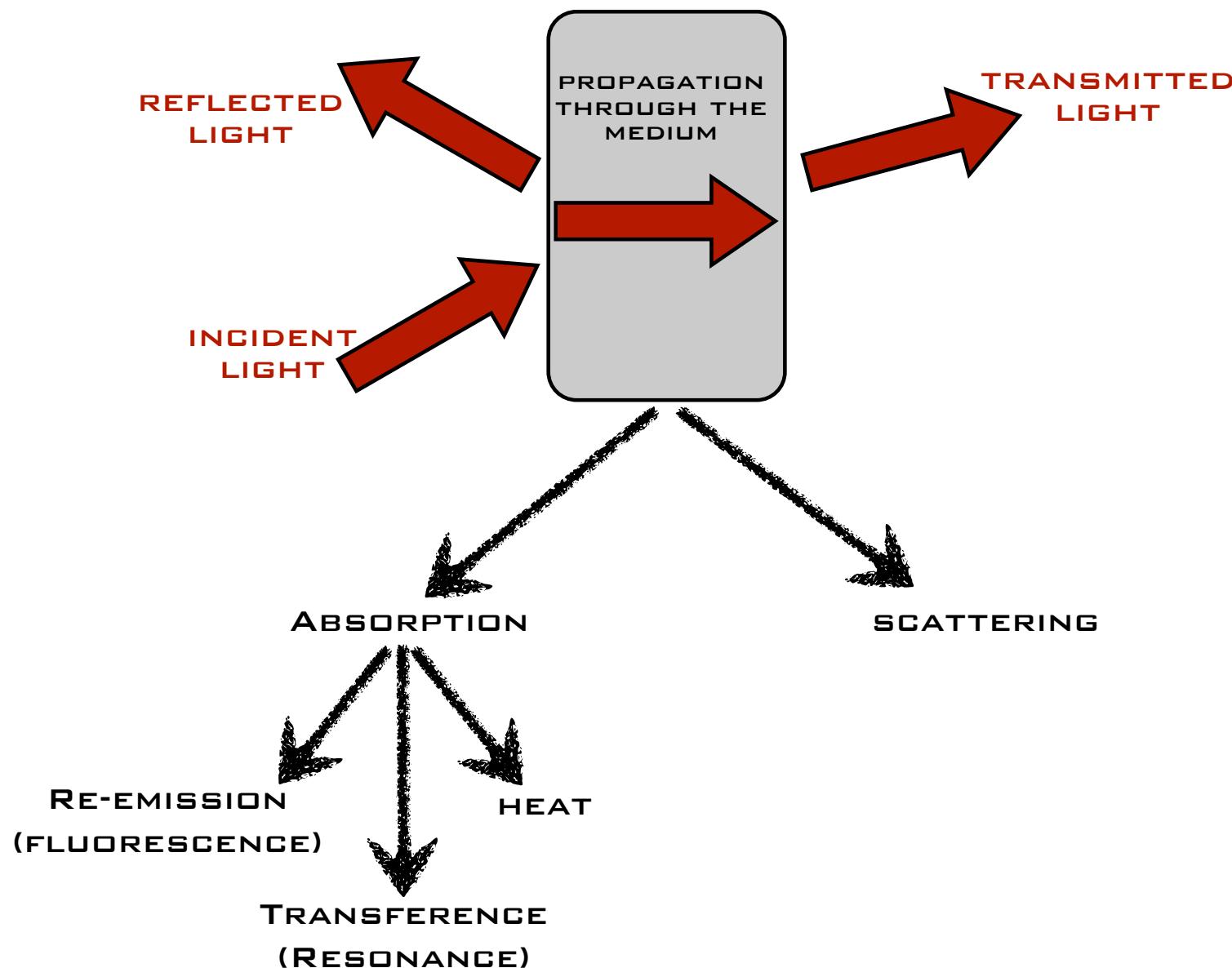
Rickson C. Mesquita

rickson@ifi.unicamp.br

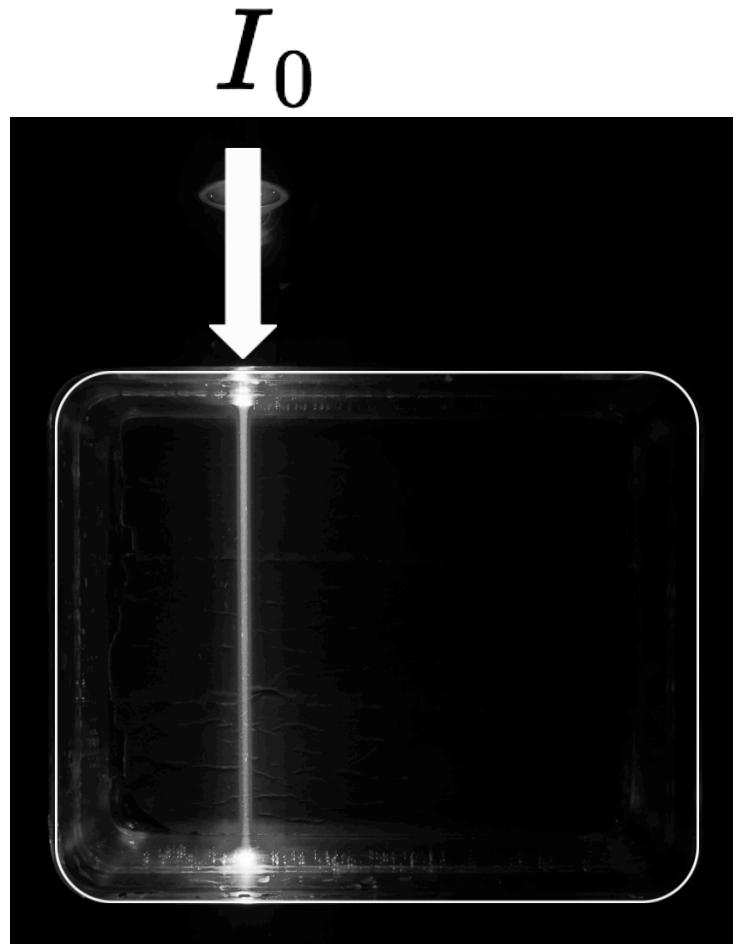
Grupo de Neurofísica
Departamento de Raios Cósmicos e Cronologia (DRCC)
Instituto de Física “Gleb Wataghin” (IFGW)
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Campinas, SP (Brasil)



Propagação da luz em meios materiais



Transporte de luz num meio absorvedor



$$I = I_0 e^{-\mu_a z}$$

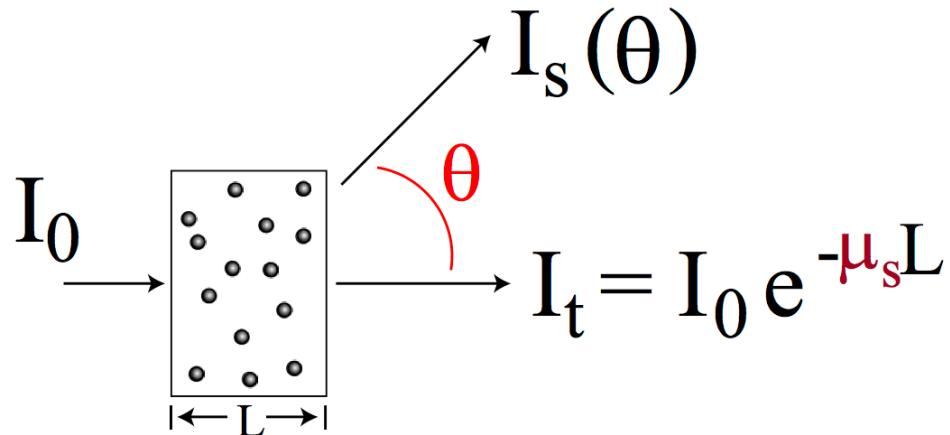
- Intensidade de luz é dada pela lei de Beer-Lambert
- Atenuação da luz está relacionada com a estrutura do meio

$$\mu_a(\lambda) = \sum_i \epsilon_i(\lambda) \cdot [i]$$

Coeficiente de extinção
do cromóforo i

Concentração do
cromóforo i

Espalhamento simples



Coeficiente de
espalhamento reduzido

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

- Espalhamento também atenua o feixe na direção de propagação

$$\mu_s(\lambda) = [\text{scatterer}] \sigma_s(\lambda)$$

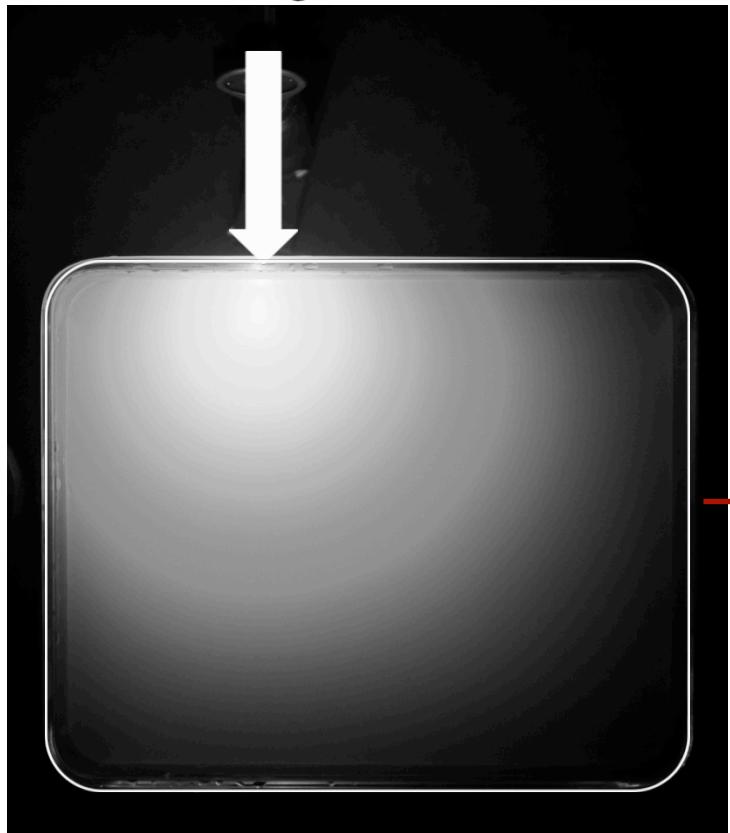
- Parte da luz é espalhada em outras direções

$$I_s(\theta) = \sigma_d(\theta) I_0$$

- Direcionalidade do espalhamento pode ser quantificada pelo fator de anisotropia

$$g = \langle \cos \theta \rangle = \frac{1}{\sigma_s} \int_{4\pi} \sigma_D(\theta) \cos \theta d\Omega$$

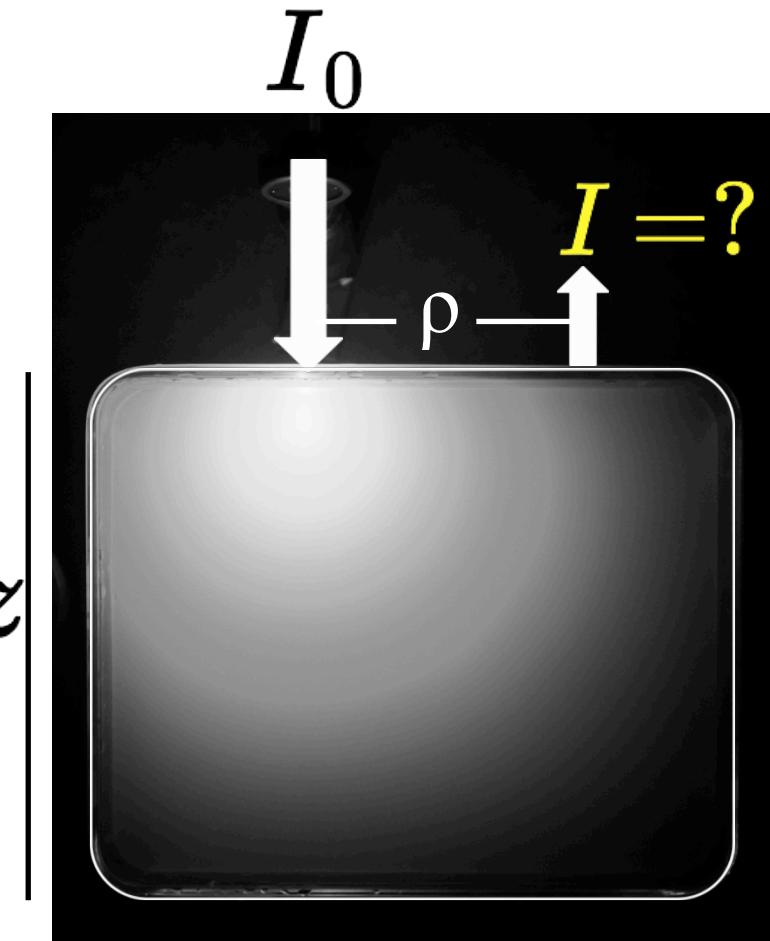
Espalhamento múltiplo: difusão da luz



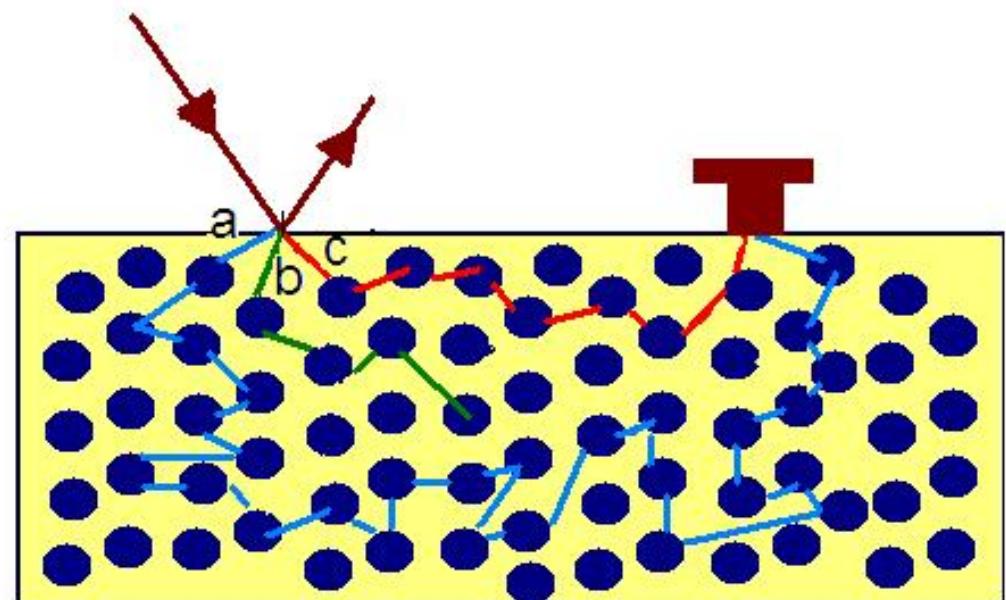
Meio denso ou turvo

$$\mu_a \ll \mu_s$$

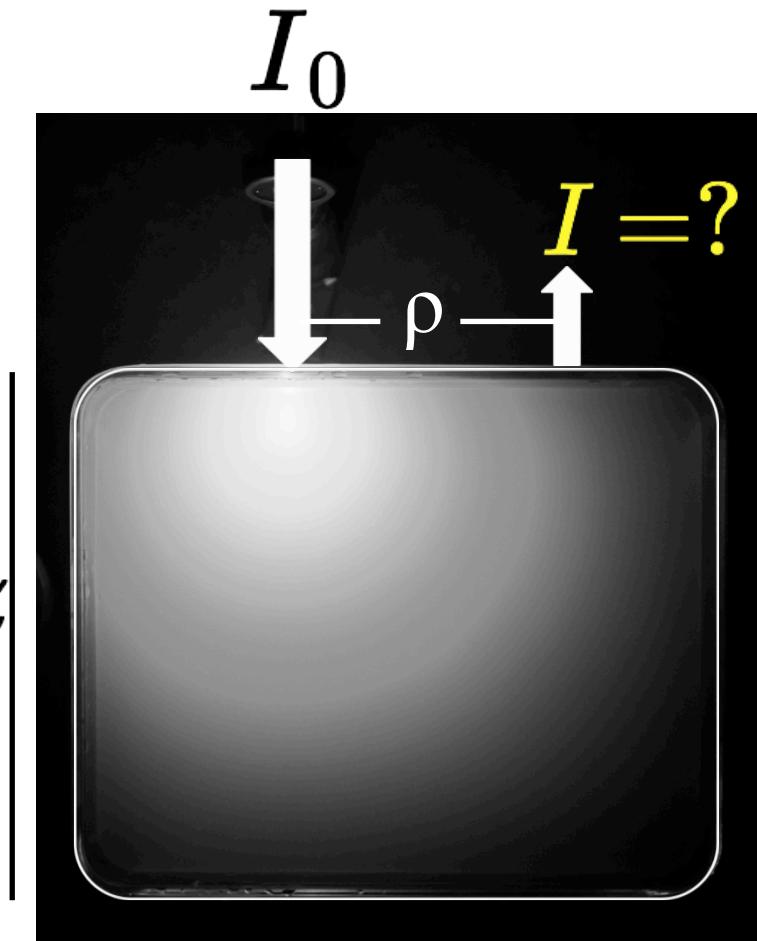
Espalhamento múltiplo: difusão da luz



(Limite contínuo do problema do caminho aleatório)



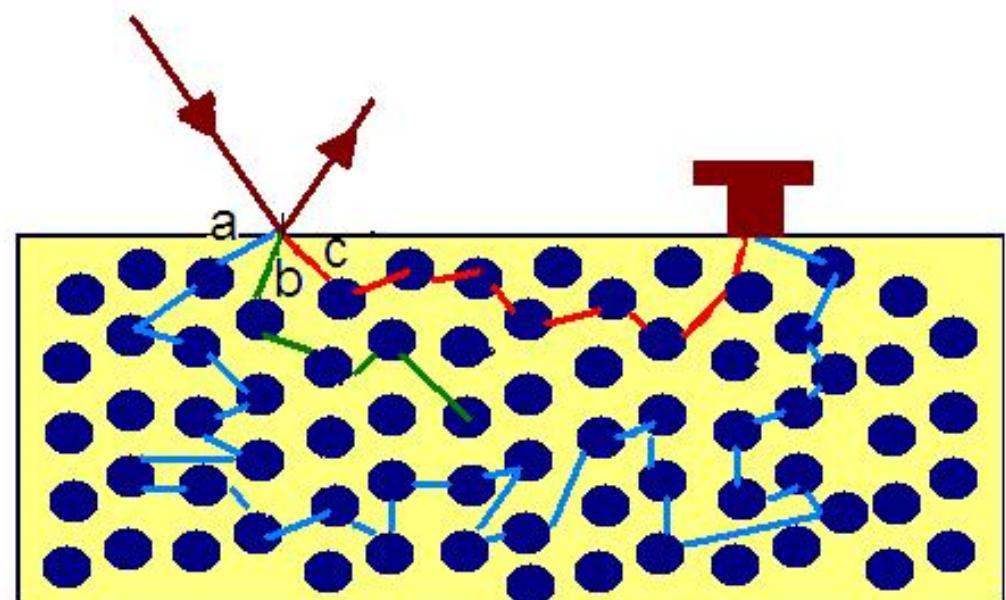
Espalhamento múltiplo: difusão da luz



Propagação da luz em meios turvos leva a um processo de difusão:

$$D \nabla^2 \Phi(\vec{r}, t) - v \mu_a \Phi(\vec{r}, t) + v S(\vec{r}, t) = \frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{\partial t}$$

$$D = \frac{v}{3(\mu_s' + \mu_a)}$$

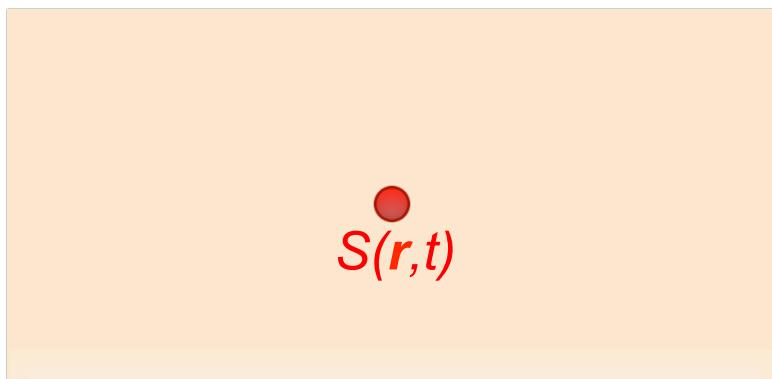


Espalhamento múltiplo: difusão da luz

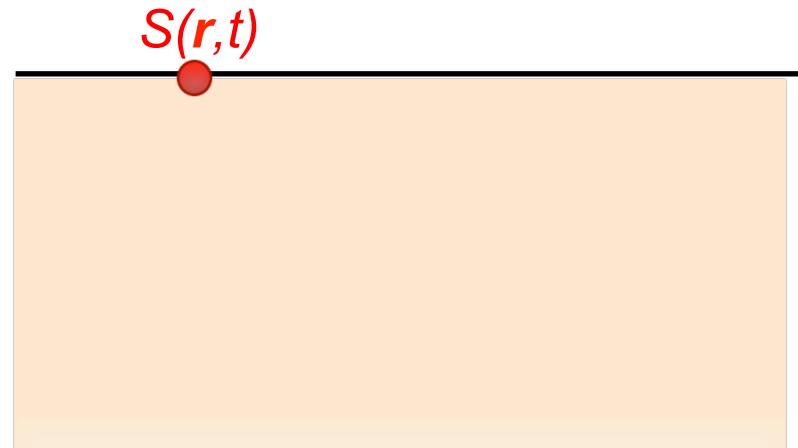
Dado um meio turvo, a fluênci/intensidade pode ser calculada a partir da equação de difusão e das condições de contorno

$$D\nabla^2\Phi(\vec{r}, t) - v\mu_a\Phi(\vec{r}, t) + vS(\vec{r}, t) = \frac{\partial\Phi(\vec{r}, t)}{\partial t}$$

Meio infinito, homogêneo



Meio semi-infinito, homogêneo



$$G_0(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s) = \frac{1}{4\pi|\mathbf{r} - \mathbf{r}_s|} \exp(-k|\mathbf{r} - \mathbf{r}_s|)$$

$$G_0([\rho, z], [\rho_s = 0, z_s = \ell_{tr}]) = \frac{1}{4\pi} \left[\frac{\exp(-kr_1)}{r_1} - \frac{\exp(-kr_b)}{r_b} \right]$$

Espalhamento múltiplo: difusão da luz

Dado um meio turvo, a fluênci/intensidade pode ser calculada a partir da equação de difusão e das condições de contorno

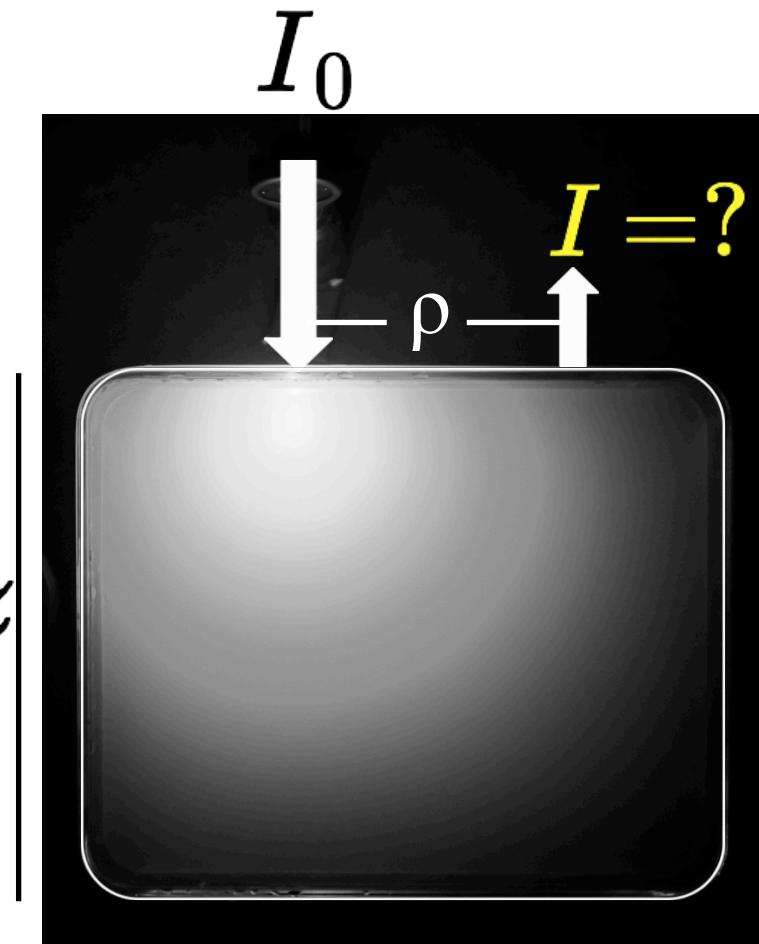
$$D\nabla^2\Phi(\vec{r}, t) - v\mu_a\Phi(\vec{r}, t) + vS(\vec{r}, t) = \frac{\partial\Phi(\vec{r}, t)}{\partial t}$$

Na prática, usa-se a intensidade de luz detectada e a solução da equação de difusão (com as condições de contorno do meio) para a determinação das propriedades ópticas do meio.

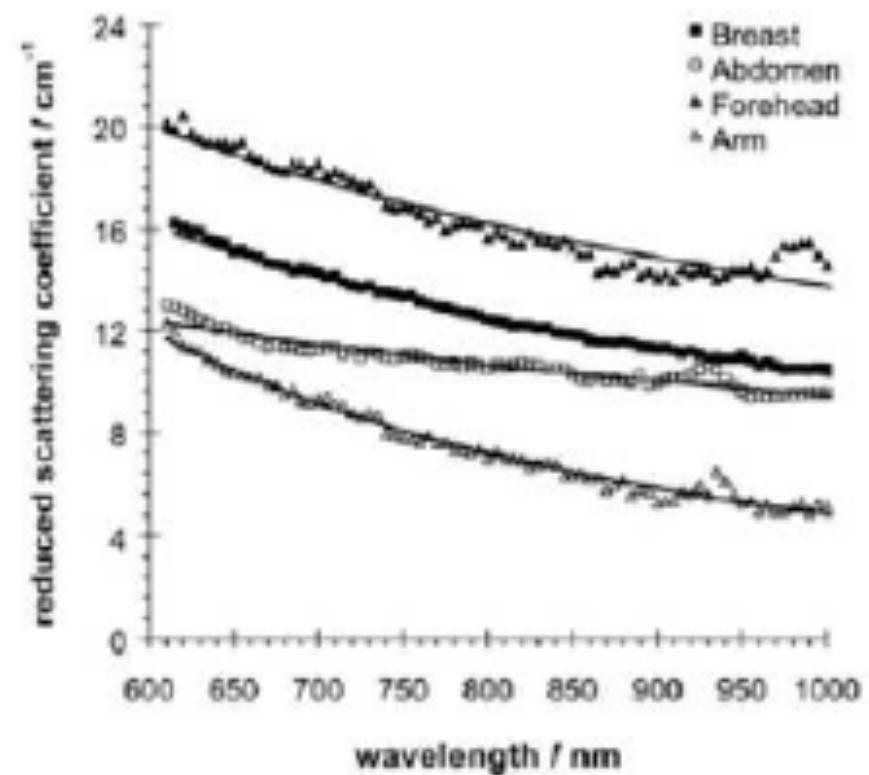
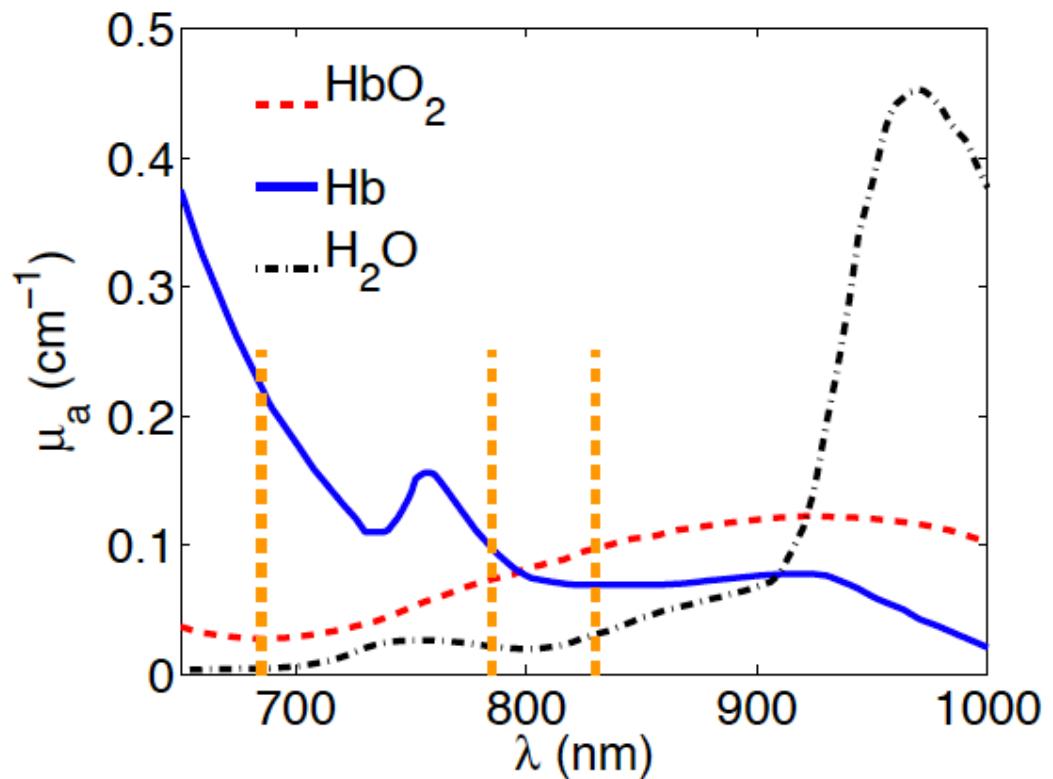
Espalhamento múltiplo: difusão da luz

Características da Propagação da luz em meios densos

- Luz pode ser detectada no mesmo plano de incidência
- Caminho percorrido no meio é **altamente não-linear**, e maior que o caminho percorrido se a propagação fosse retilínea
- Fotóns detectados a uma distância ρ penetram uma profundidade Δz que cresce monotonicamente com ρ



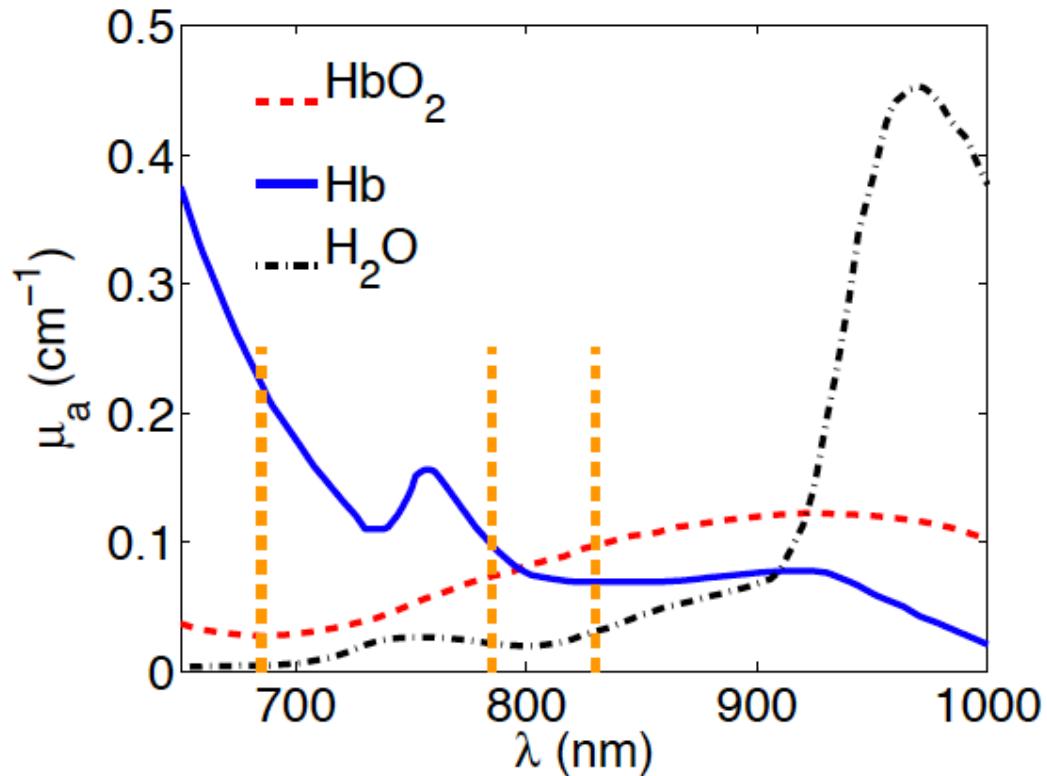
Aplicação ao tecido biológico



Durduran et al., Appl. Opt. (2007)

O Tecido biológico é um meio turvo na região do infravermelho próximo (NIR, ~ 700 - 900 nm) do espectro eletromagnético

Aplicação ao tecido biológico



$$\mu_a(\lambda) = [\text{HbO}] \epsilon_{\text{HbO}}(\lambda) + [\text{HbR}] \epsilon_{\text{HbR}}(\lambda)$$

- Solução da Eq. Difusão → determinação absorção/espalhamento
- 2 comprimentos de onda diferentes → solução da equação acima

Espectroscopia Óptica de Difusão (DOS/NIRS)

Informação Médica Relevante

Total Hemoglobin Concentration (Blood Volume)

$$THC = HbT = HbO_2 + Hb$$

Oxygen Saturation (S_tO_2)

$$S_tO_2 = \frac{HbO_2}{HbT}$$

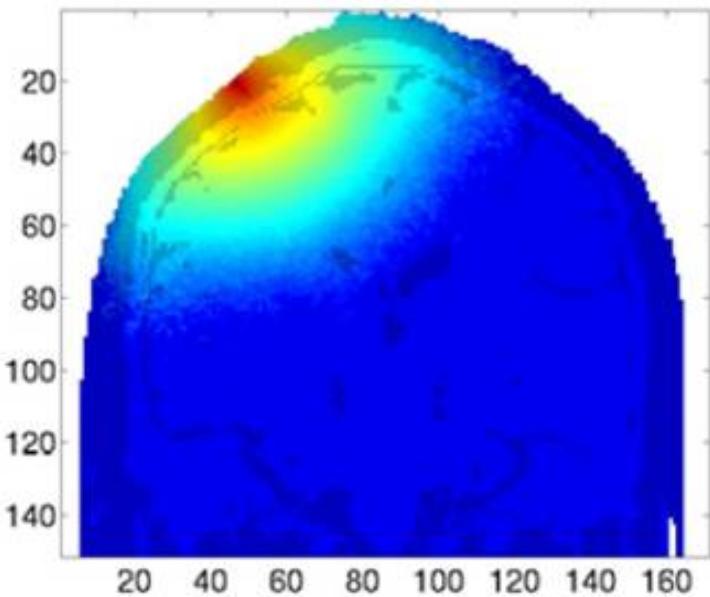
Oxygen Extraction Fraction (OEF)

$$OEF = \frac{Hb}{HbT}$$



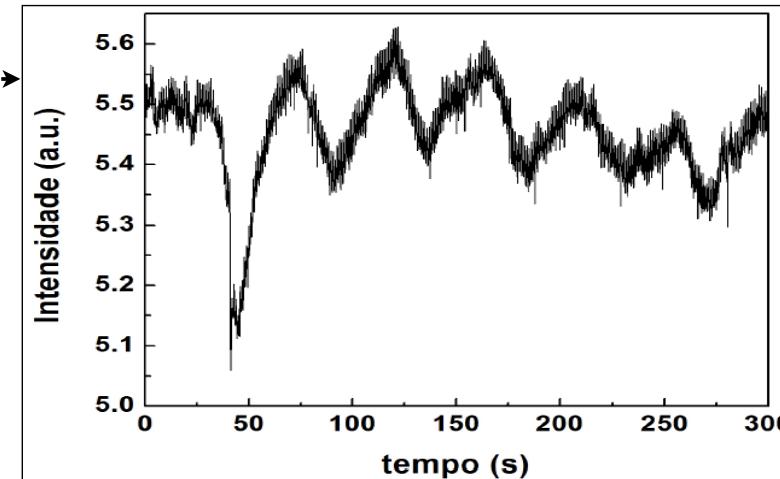
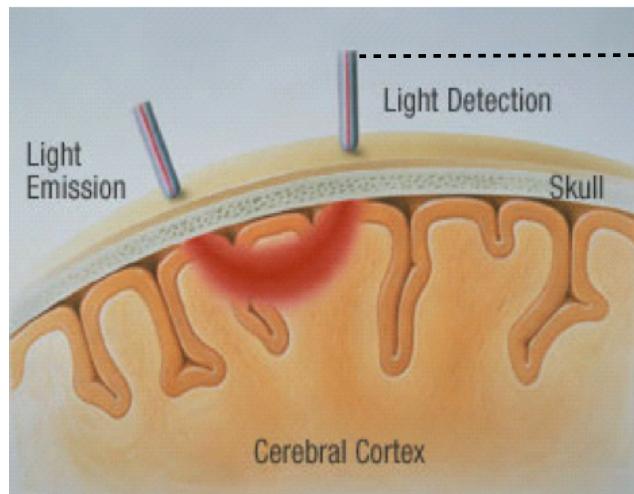
APLICAÇÕES EM NEUROCIÊNCIAS

Óptica de difusão em Neurociências



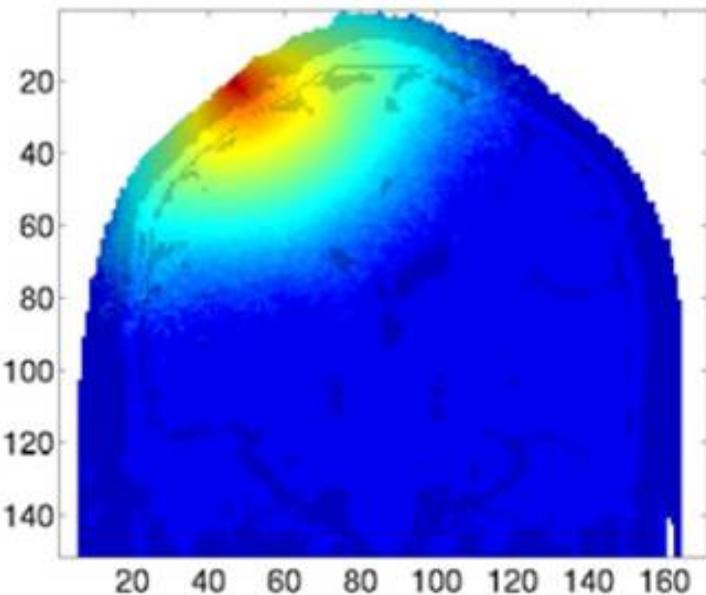
Cérebro:

- Luz penetra no couro cabeludo, e chega até o córtex
- Meio não-homogêneo, altamente estratificado → solução da equação de difusão?



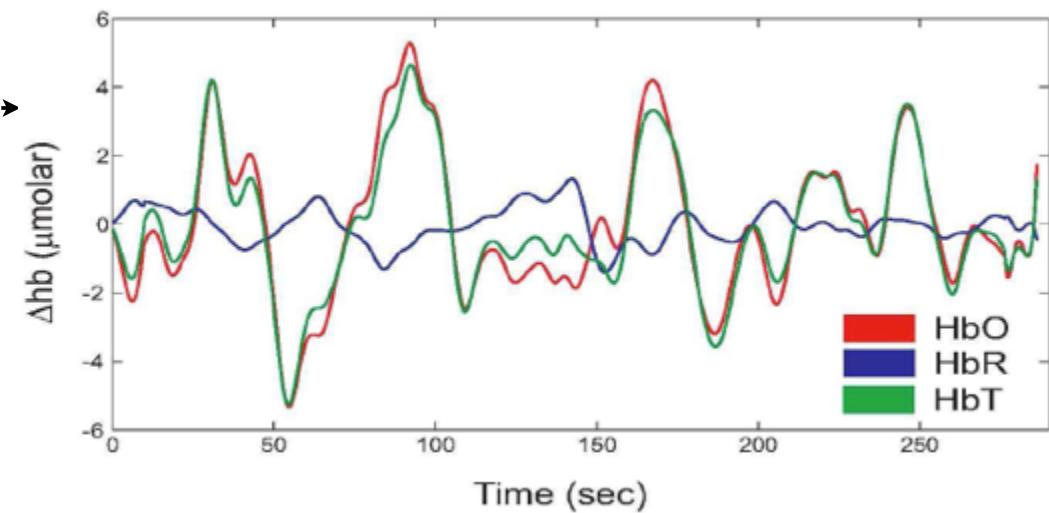
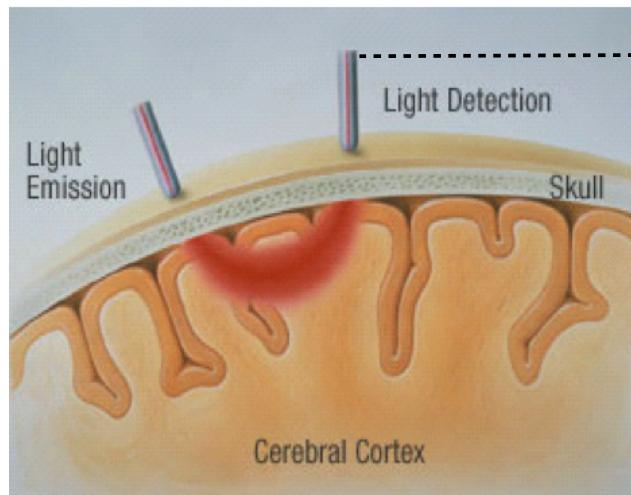
Mesquita et al., Tese de Doutorado (2009)

Óptica de difusão em Neurociências



Cérebro:

- Luz penetra no couro cabeludo, e chega até o córtex
- Meio não-homogêneo, altamente estratificado → solução da equação de difusão?

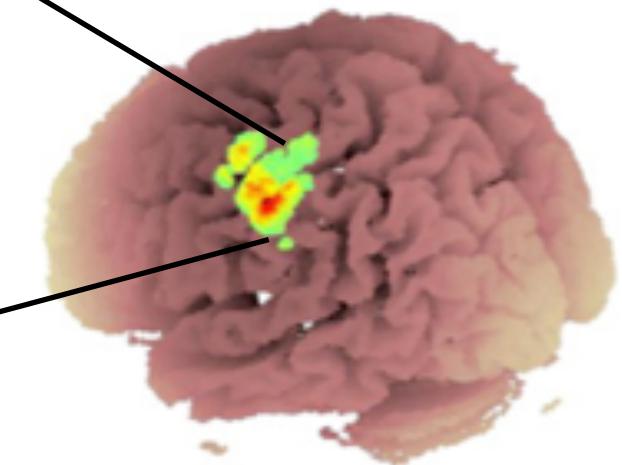
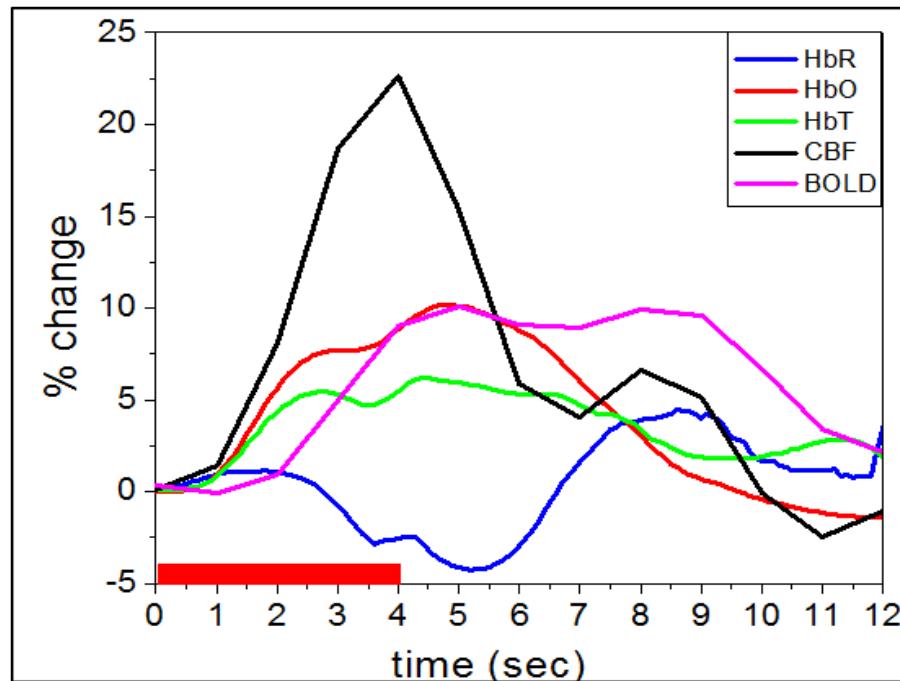
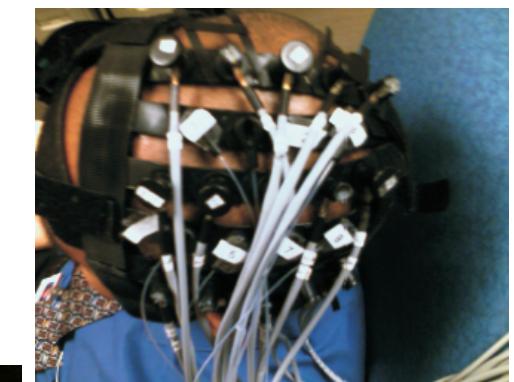


Mesquita et al., Tese de Doutorado (2009)

Resposta cerebral à ativação funcional

Estimulação somatosensorial

Atividade cerebral induz variações hemodinâmicas locais (acoplamento neurovascular)



Mesquita et al., HBM (2008)

Custo et al., Neuroimage (2010)

Resposta cerebral à ativação funcional

Caracterização de diferentes sistemas funcionais corticais é uma área de estudo ativa em Neurociências



P.S.: as glândulas que capacitam para trocar o óleo do carro e ficar quieta durante jogos de futebol só são ativadas pelo brilho de diamantes ou pelo anúncio de liquidações.



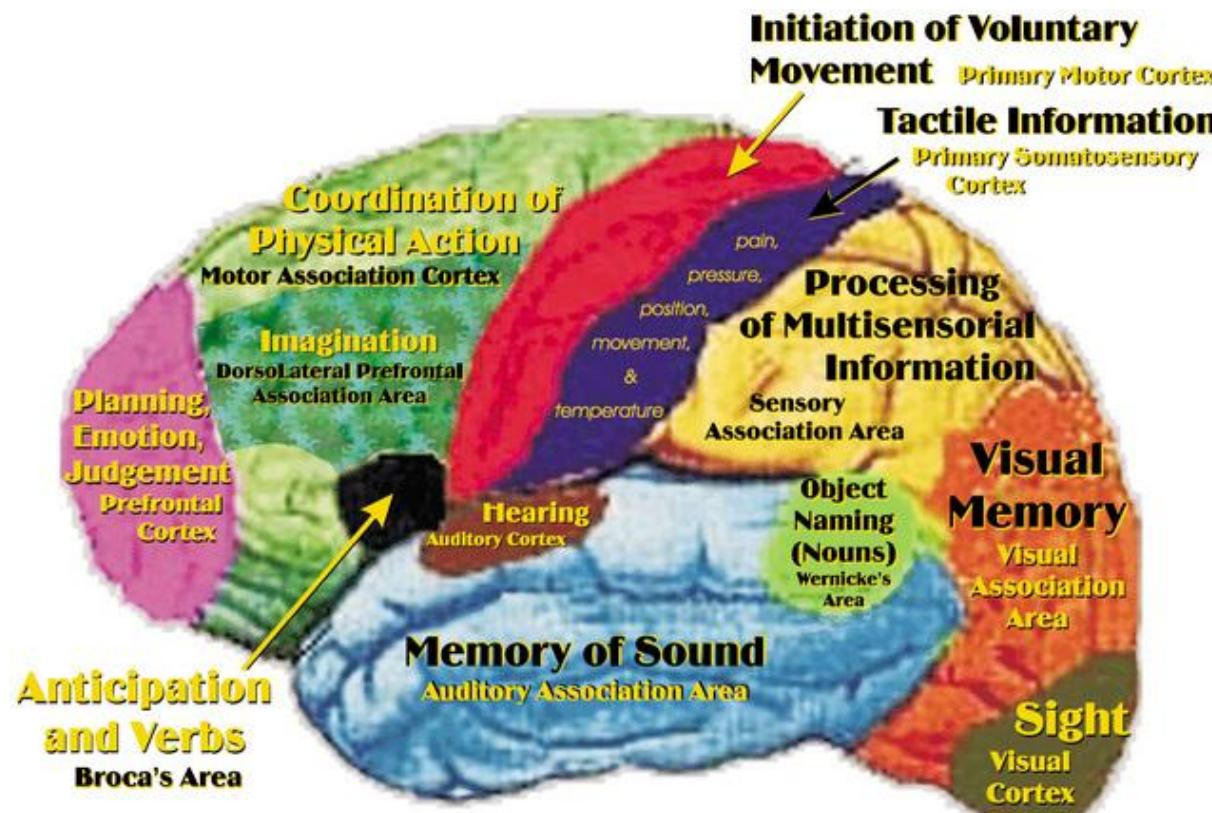
P.S.: o esboço da glândula responsável por ouvir o choro dos bebês à noite não foi encontrada, pq é muito pequena e atrofiada. Melhor vista ao microscópio eletrônico.

Resposta cerebral à ativação funcional



Caracterização de diferentes sistemas funcionais corticais é uma área de estudo ativa em Neurociências

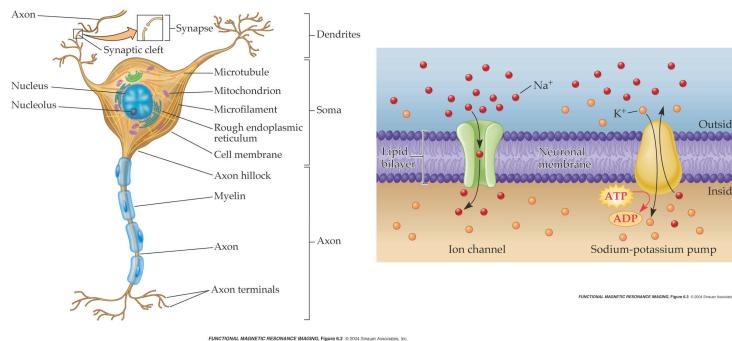
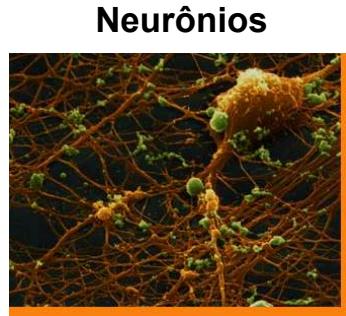
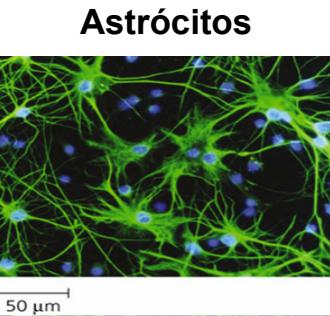
Controle da região cerebral pode induzir a atividade periférica (e.g., movimento da mão através da estimulação cerebral)



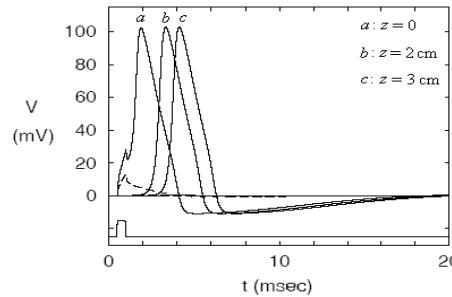
Resposta cerebral à ativação funcional

Modelos de ativação funcional cerebral

Nível celular



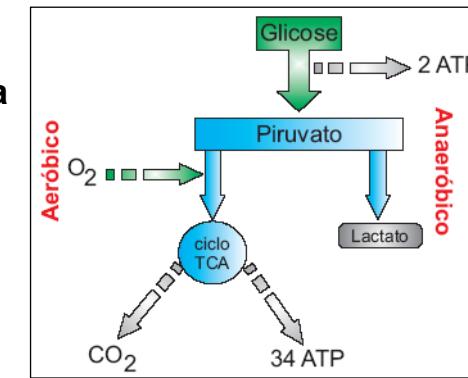
Atividade Neuronal gera potencial de ação



Resposta Metabólica

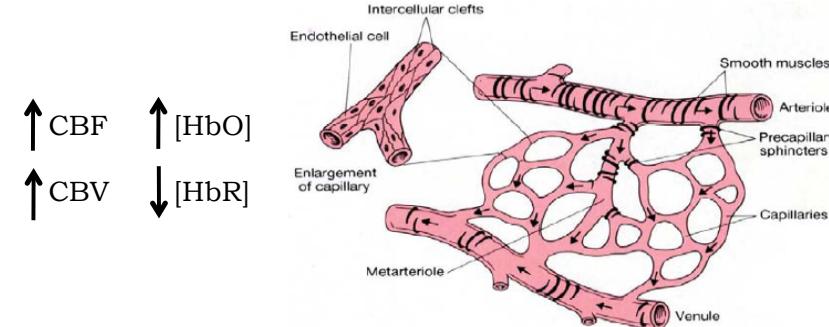
Retorno ao potencial estacionário demanda energia (ATP)

$$\begin{matrix} \uparrow & \\ \text{CMRO}_2 & \\ \uparrow & \\ \text{CMRGlu} & \end{matrix}$$



Resposta Vascular

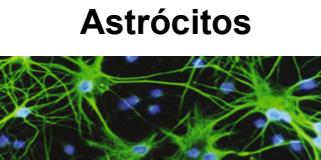
Metabólitos são trazidos até o tecido neuronal através da corrente sanguínea



Resposta cerebral à ativação funcional

Modelos de ativação funcional cerebral

Nível celular

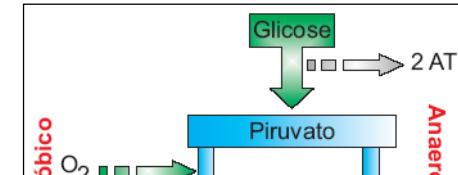


Estímulo externo (sensorial, motor, cognitivo, etc.)



Resposta Metabólica

Retorno ao potencial estacionário demanda energia (ATP)



Atividade sináptica (potencial ação)



Consumo de ATP

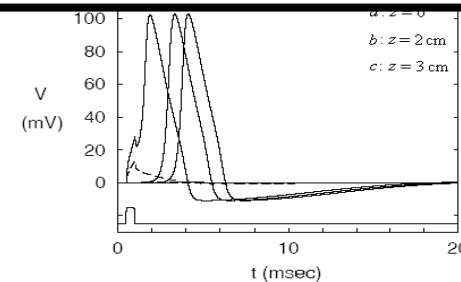
Metabolismo

- + consumo glicose
- + produção lactato
- + consumo oxigênio

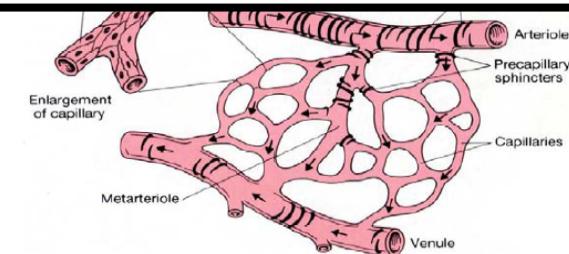
Hemodinâmica

- + CBF, + vel. sangue
- + CBV, + [HbO]
- OEF, - [HbR]

Atividade Neuronal gera potencial de ação



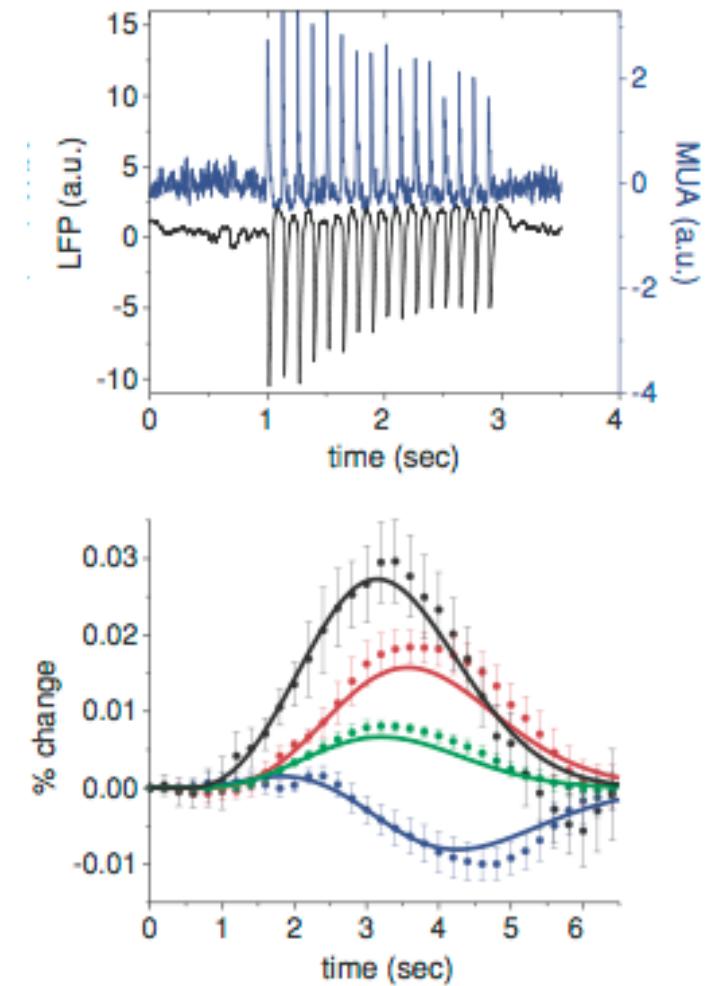
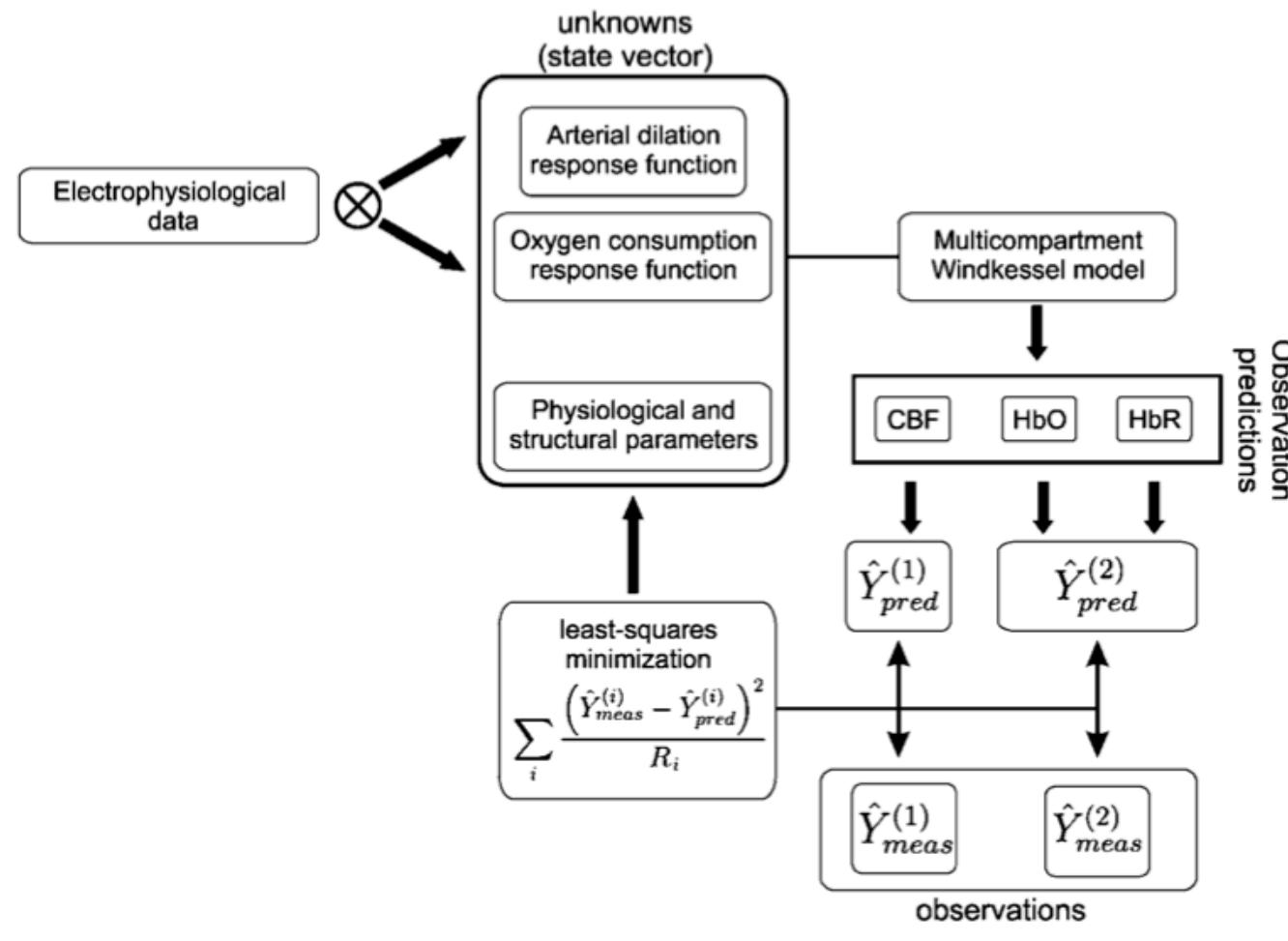
\uparrow CBF
 \uparrow CBV
 \uparrow [HbO]
 \downarrow [HbR]



Resposta cerebral à ativação funcional

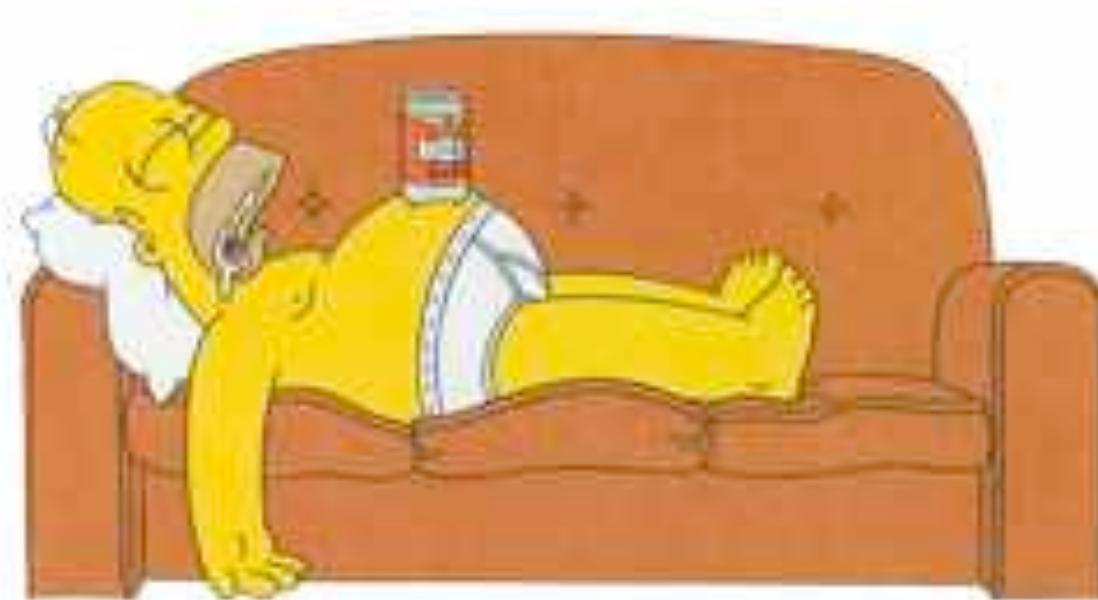
Modelos de ativação funcional cerebral

Mesquita et al., Phys. Med. Biol. (2009)



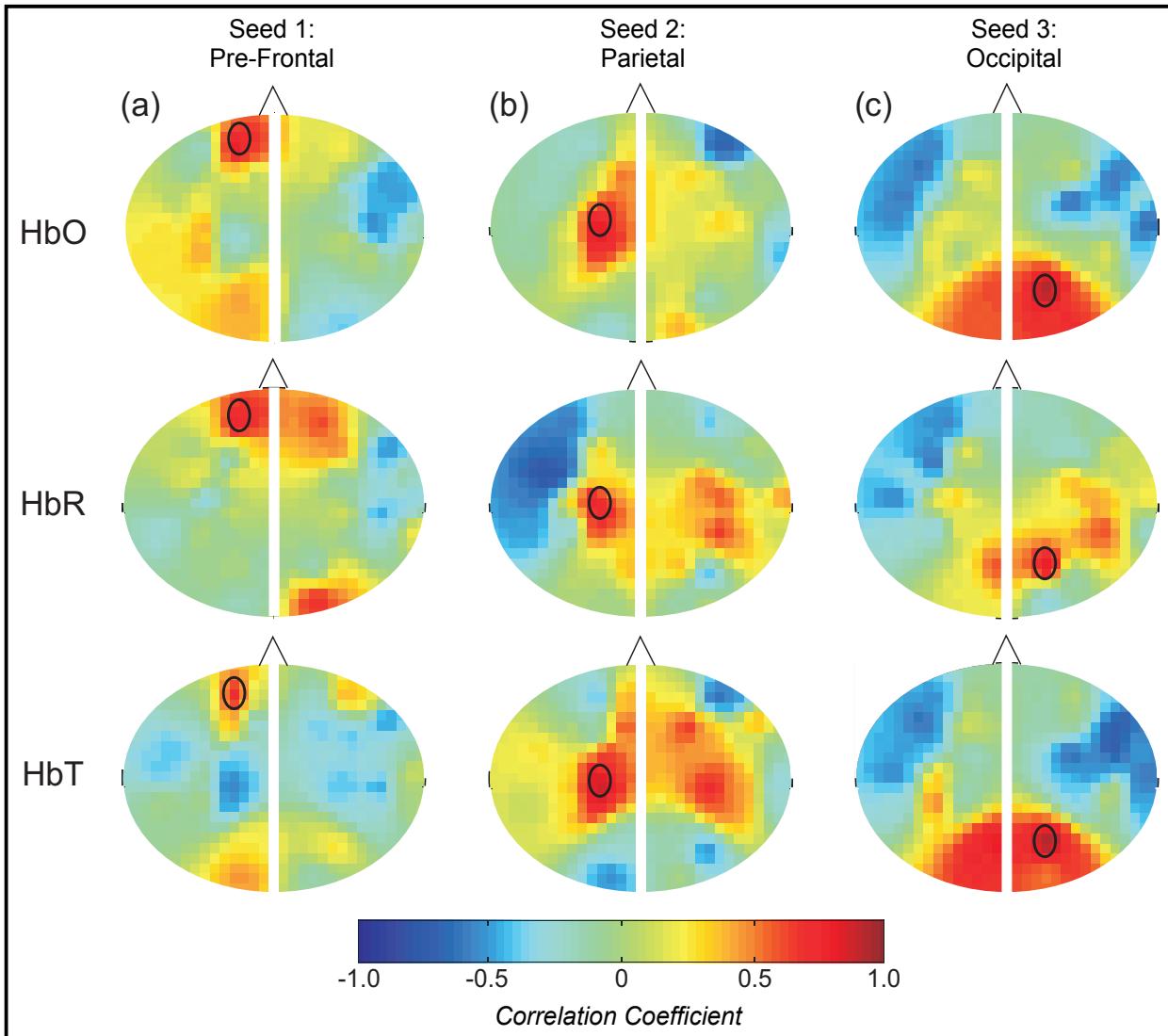
Flutuações no estado basal

E no estado “a toa”, o que acontece no cérebro quando nada acontece?

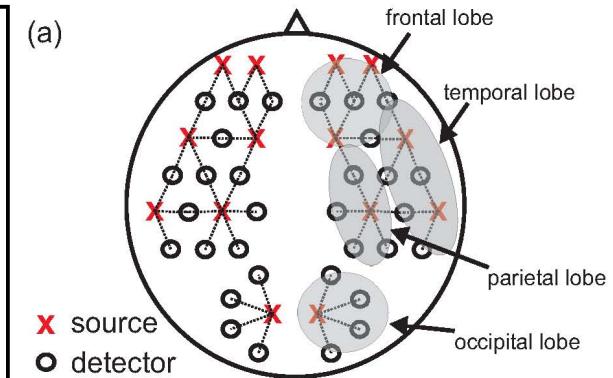


Flutuações no estado basal

Indivíduo Sadio



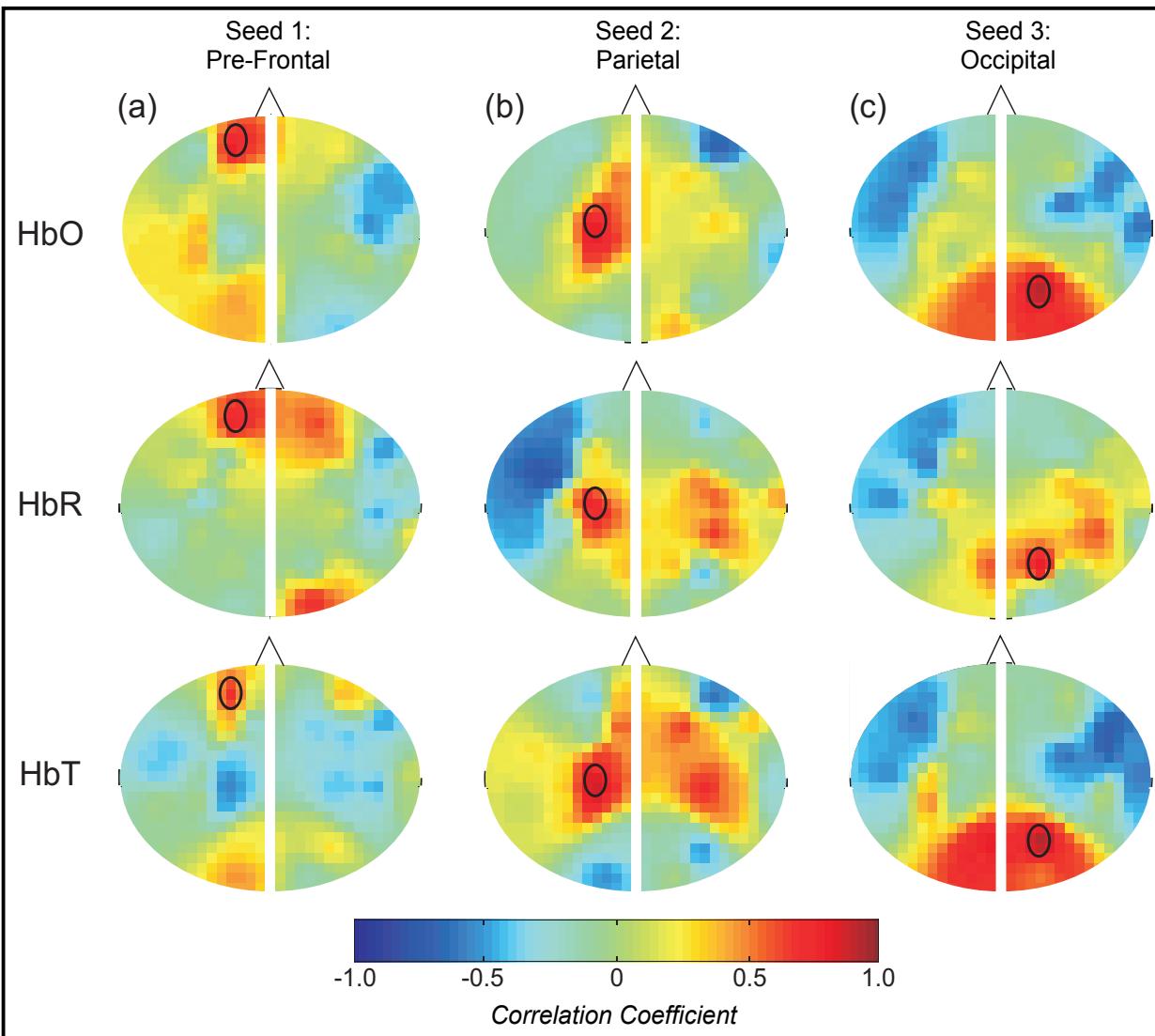
Mesquita et al., Biomed. Opt. Express (2010)



Diferentes regiões do cérebro estão conectadas (conectividade vascular)

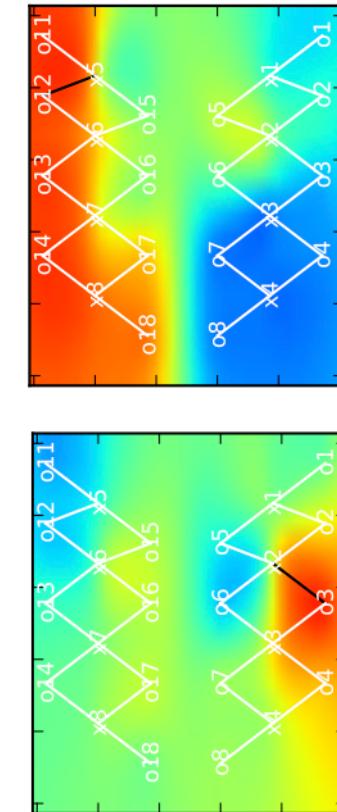
Flutuações no estado basal

Indivíduo Sadio



Mesquita et al., Biomed. Opt. Express (2010)

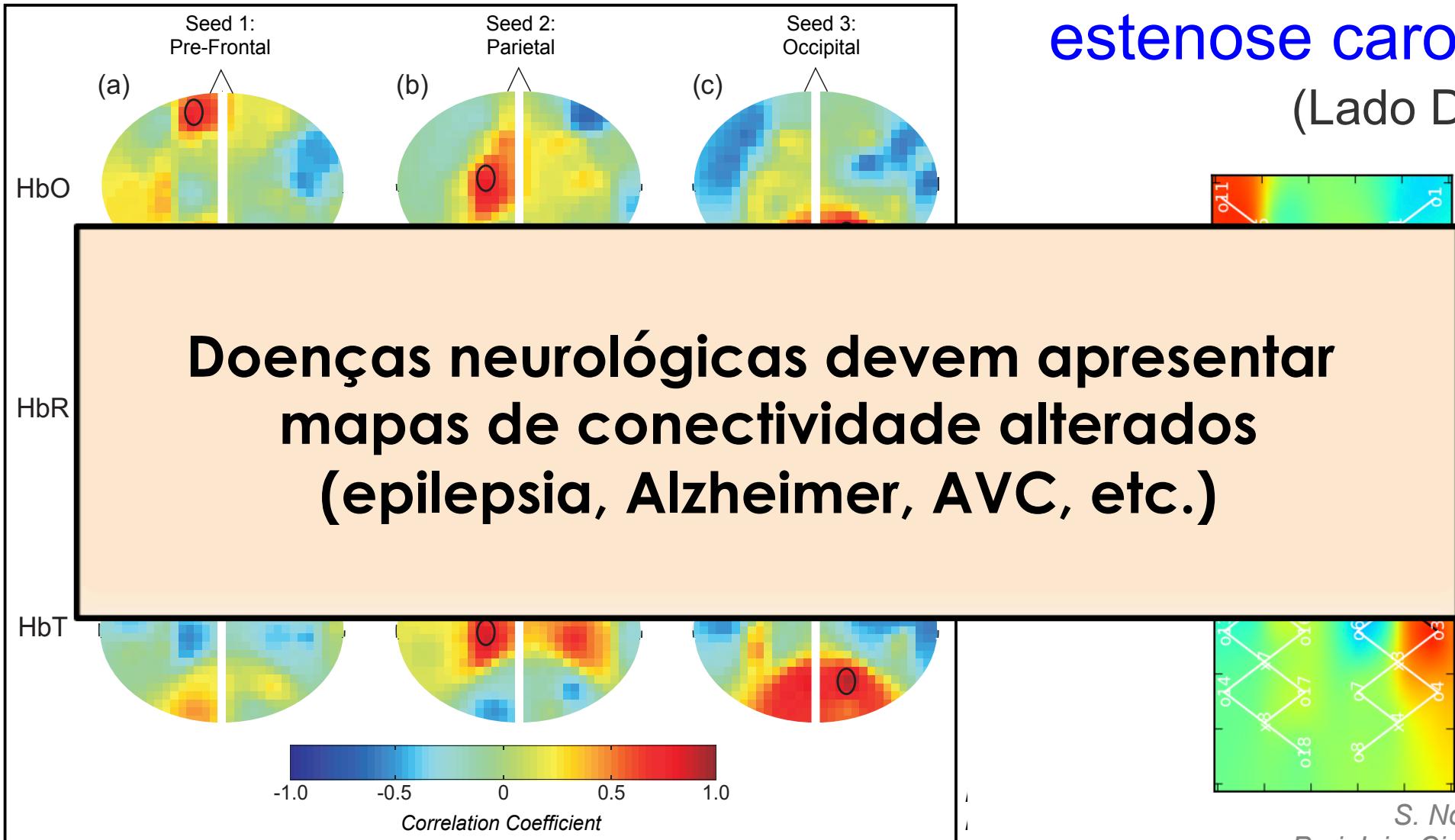
Indivíduo com estenose carotídea (Lado Direito)



S. Novi,
Proj. Inic. Cient.

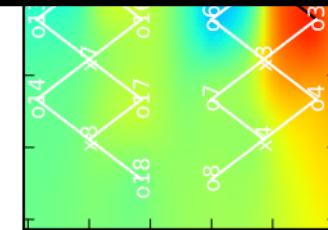
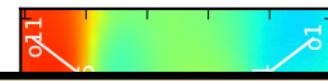
Flutuações no estado basal

Indivíduo Sadio



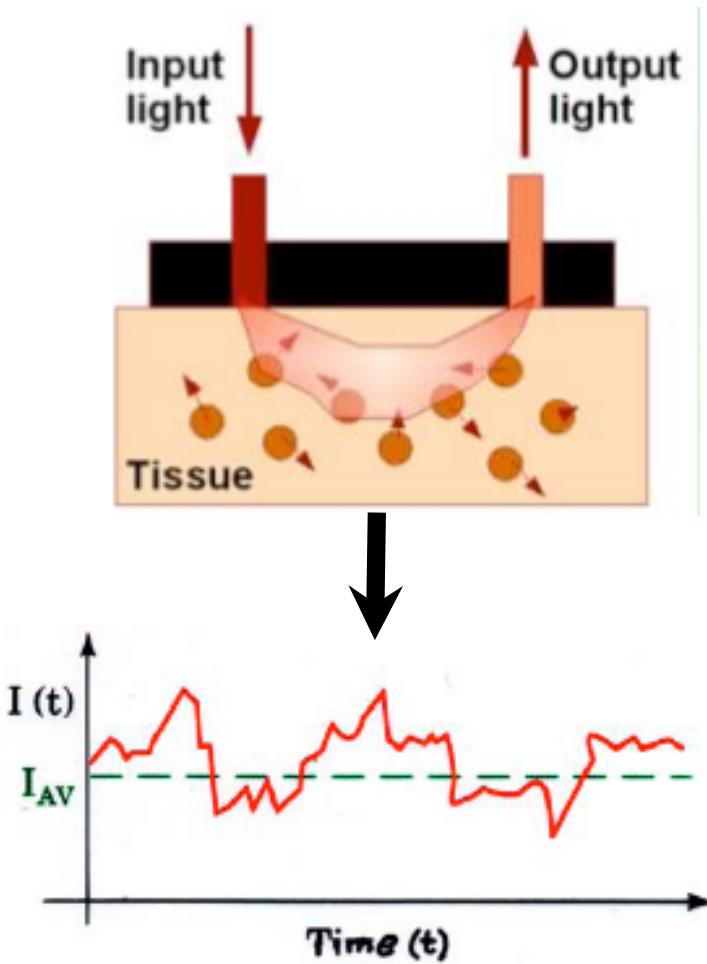
Mesquita et al., Biomed. Opt. Express (2010)

Indivíduo com estenose carotídea (Lado Direito)

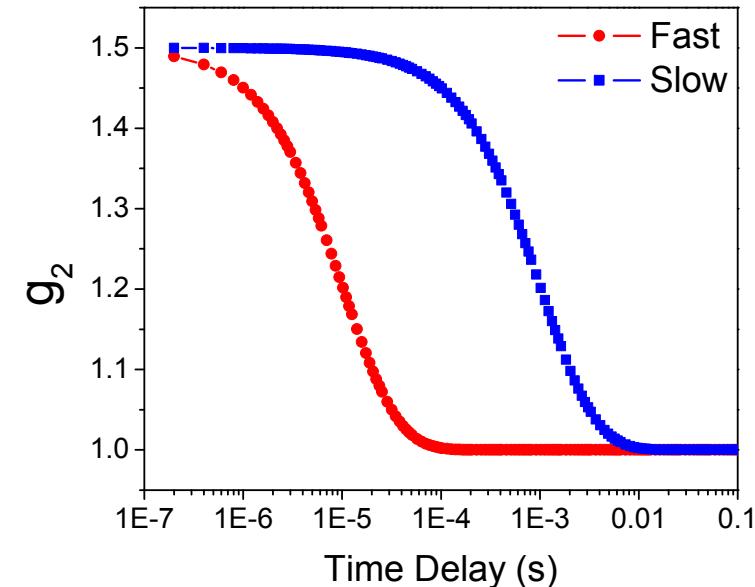


S. Novi,
Proj. Inic. Cient.

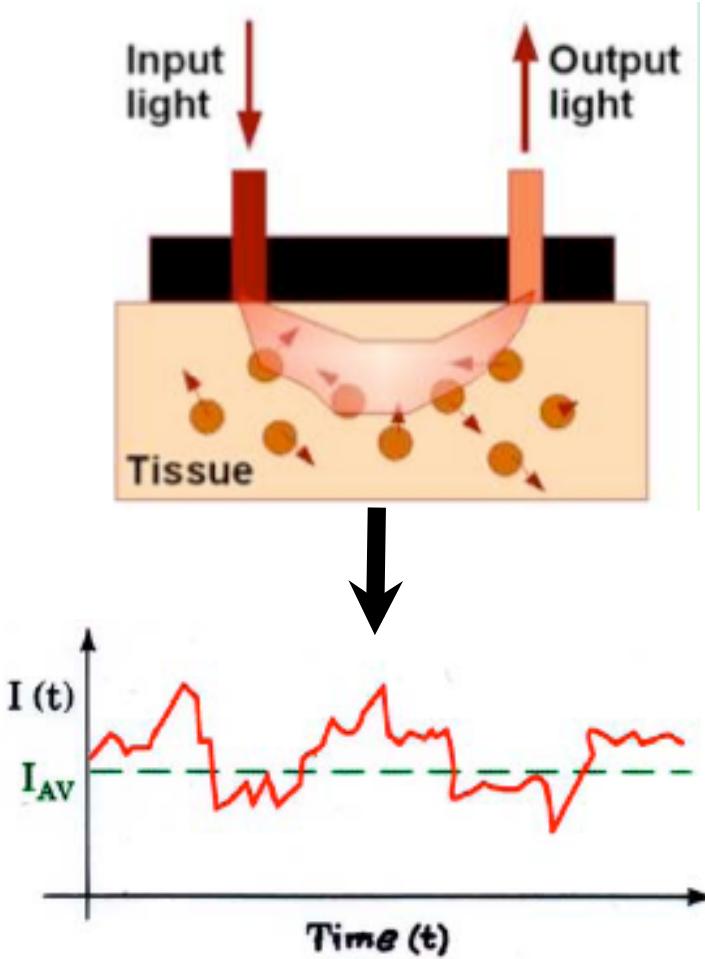
Propriedades dinâmicas de meios turvos



- Movimento das moléculas espalhadoras causam flutuação na intensidade detectada
- Flutuações podem ser quantificadas através da função de autocorrelação temporal (g_2)



Propriedades dinâmicas de meios turvos



Função de autocorrelação temporal para o campo elétrico obedece uma equação de difusão

$$\nabla \cdot (D(r) \nabla G_1(r, \tau)) - v \left(\mu_a(r) + \frac{\alpha}{3} \mu'_s k_0^2 \langle \Delta r^2(\tau) \rangle \right) G_1(r, \tau) = v S(r, t)$$

Boas et al., PRL (1995)

Livre caminho médio das moléculas espalhadoras
(no tecido, células do glóbulo vermelho)



Medida da função de autocorrelação do meio fornece estimativa do fluxo de sangue no tecido



Espectroscopia de Correlação de Difusão (DCS)

Informação Médica Relevante

Total Hemoglobin Concentration (Blood Volume)

$$THC = HbT = HbO_2 + Hb$$

Oxygen Saturation (S_tO_2)

$$S_tO_2 = \frac{HbO_2}{HbT}$$

Oxygen Extraction Fraction (OEF)

$$OEF = \frac{Hb}{HbT}$$

Relative changes in Blood Flow (BF)

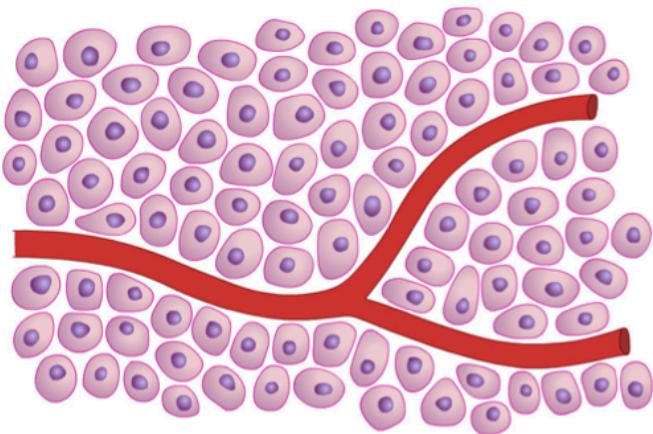
$$rBF = \frac{\alpha < \Delta r^2 >}{\alpha < \Delta r^2 >|_0}$$



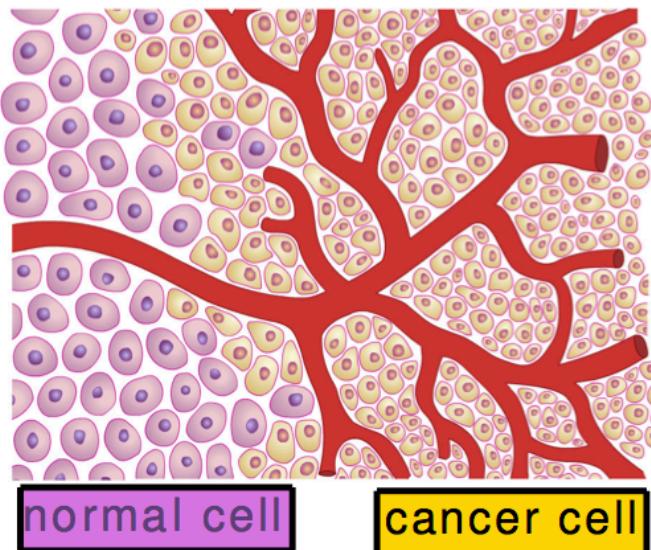
APLICAÇÕES AO ESTUDO DO CÂNCER

Processo de Angiogênese

Normal



Cancerous



Angiogênese

Criação de vasos sanguíneos para “alimentar” proliferação das células



- Aumento de fluxo sanguíneo
- Controle de angiogênese é feito por genes reguladores
- DCS pode investigar o papel de genes na angiogênese

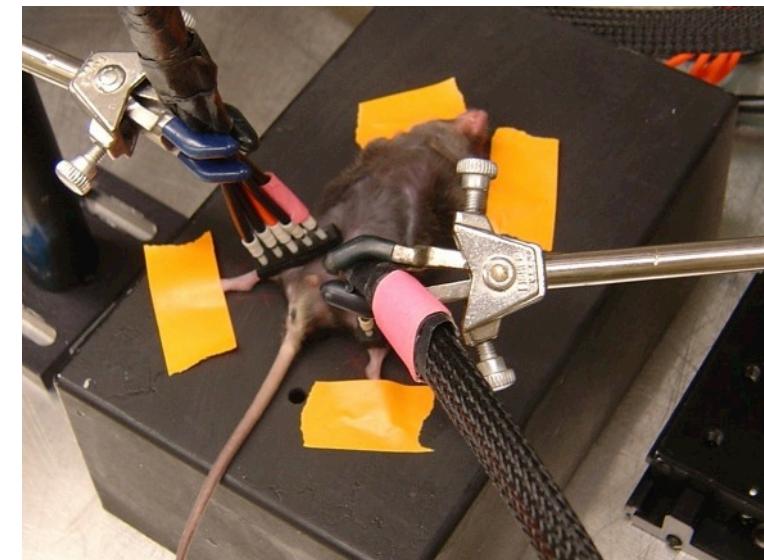
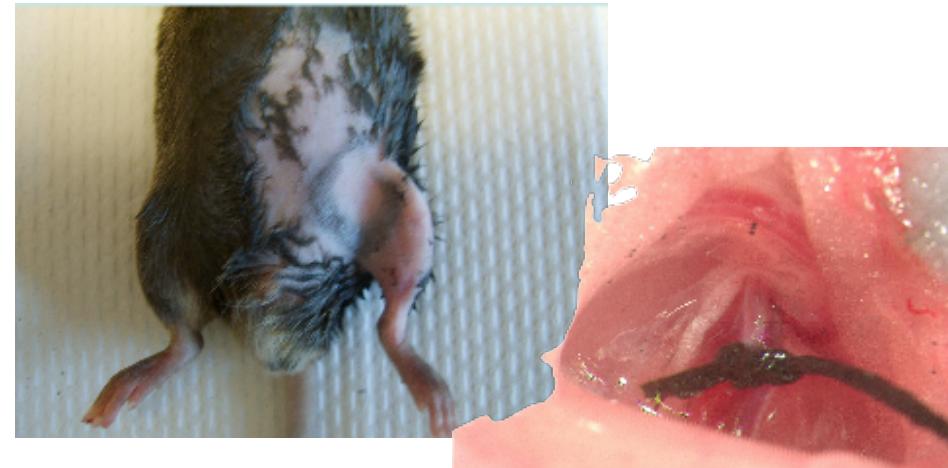
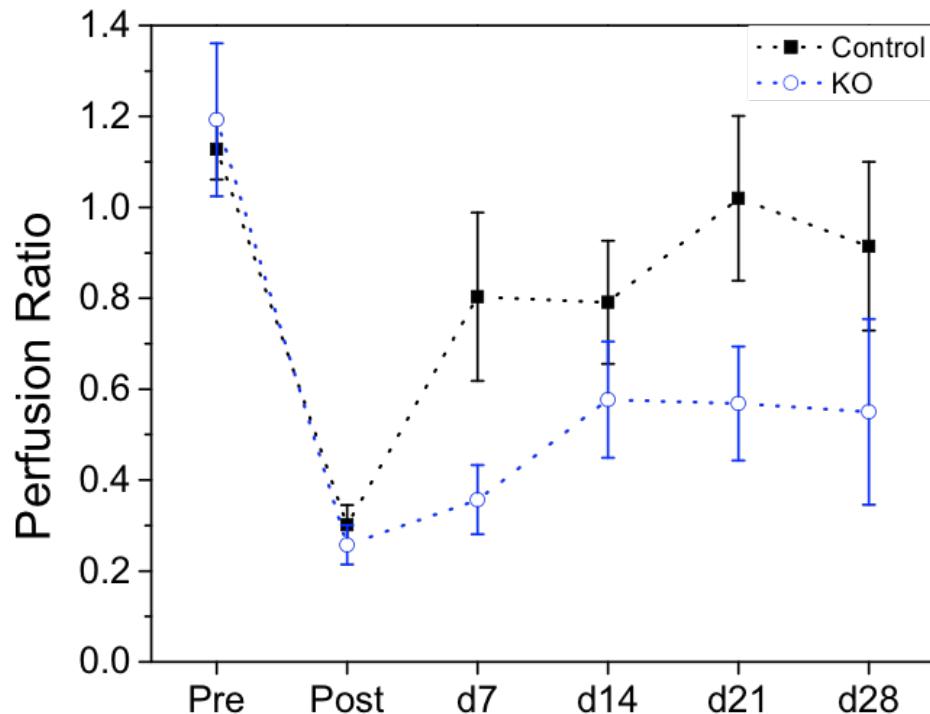
Processo de Angiogênese

Modelo animal para angiogênese: ligamento artéria femoral

Dimensões do animal:

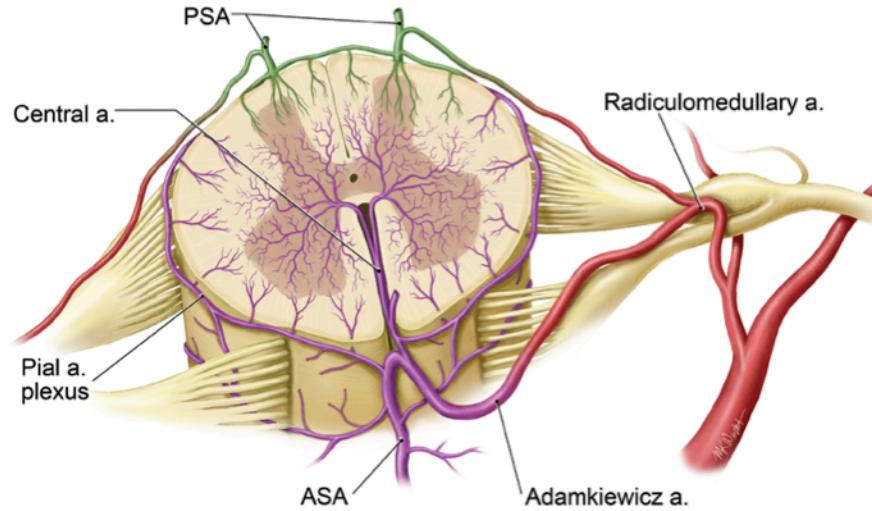
*Equação de Difusão ainda é
uma aproximação válida?*

Mesquita et al., Biomed. Opt. Express (2010)



APLICAÇÕES CLÍNICAS

Medula espinhal



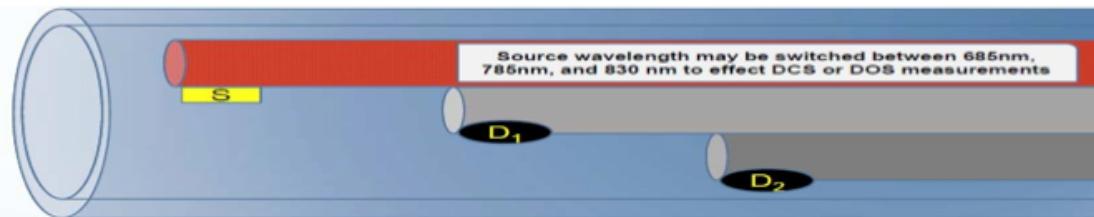
- ~ 42% das cirurgias espinhais nos EUA levam à paraplegia devido aos acidentes isquêmicos de longo prazo
- NÃO há nenhum método consistente para detectar isquemia durante a cirurgia

Óptica de difusão pode monitorar isquemia na corda espinhal?

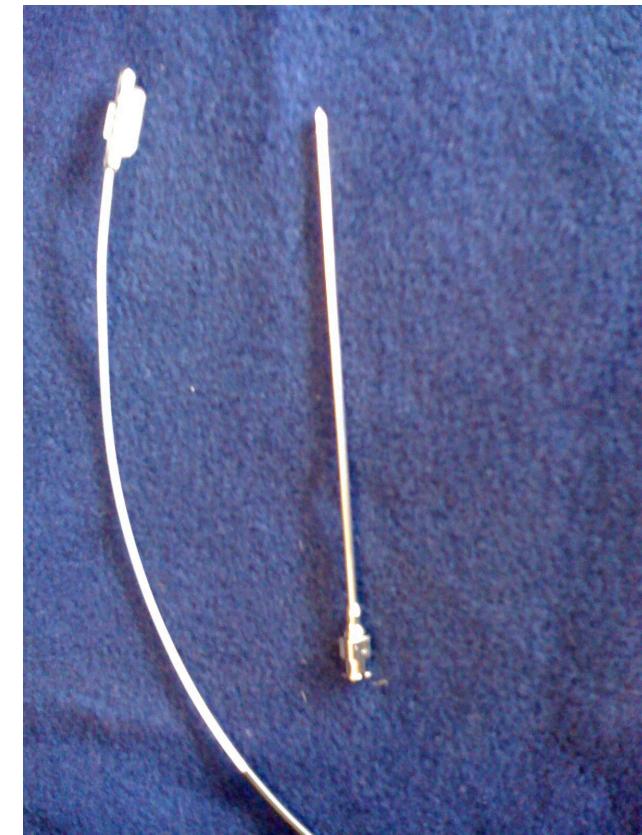
Medula espinhal

Óptica de difusão pode monitorar isquemia na corda espinhal?

- Arranjo óptico biocompatível para colocação na medula espinhal
- Monitoramento hemodinâmico da corda espinhal durante a cirurgia



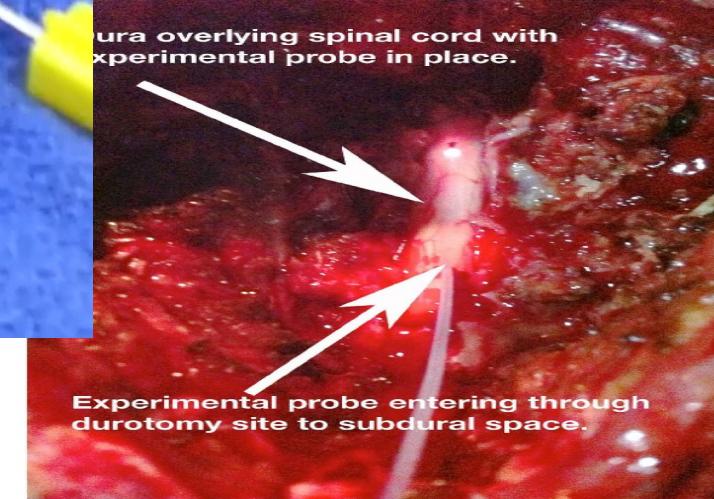
Mesquita, Yodh & Floyd, US Patent Office, 61/570,349 (Dec 2011)



Corda espinhal

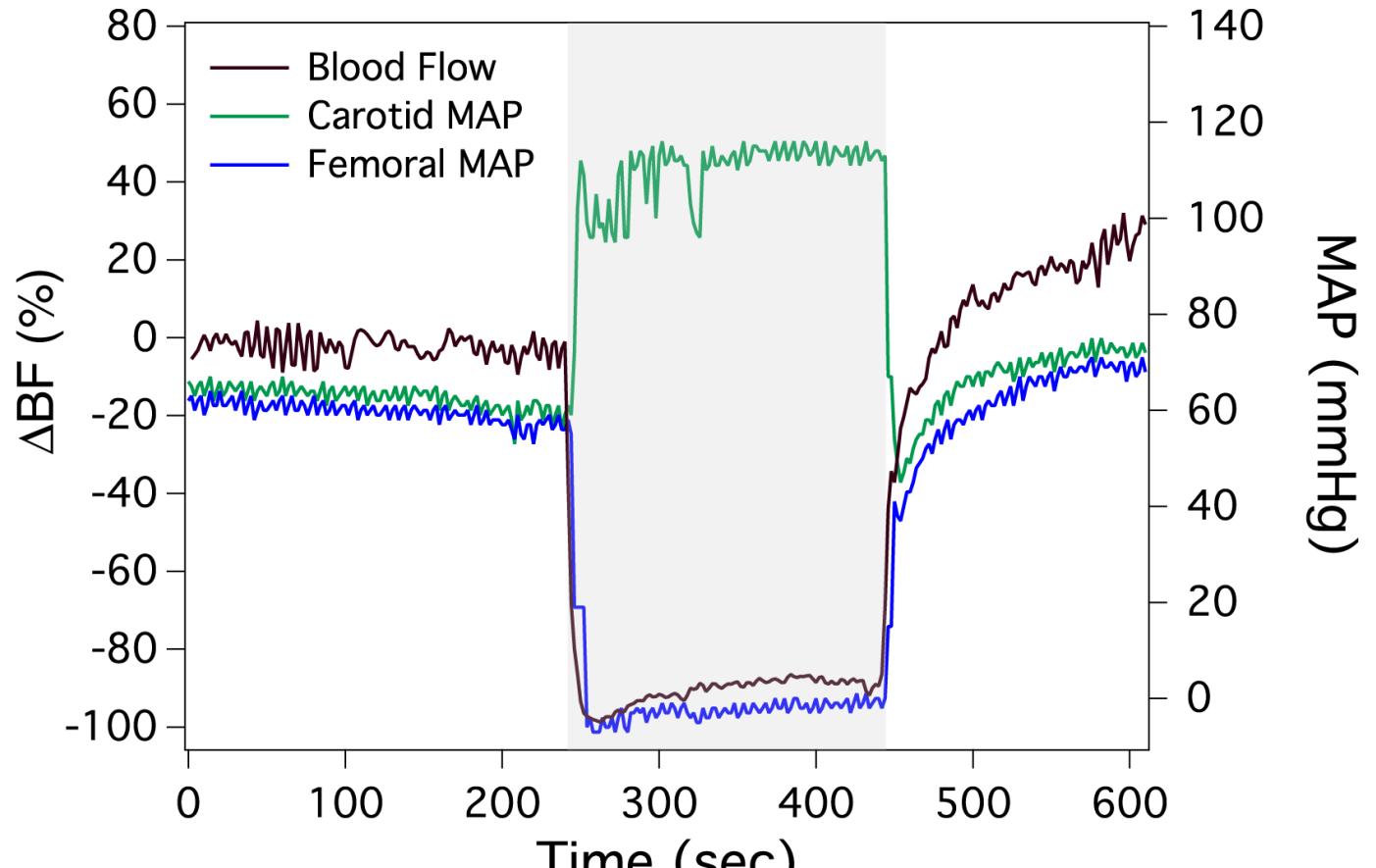
Óptica de difusão pode monitorar isquemia na corda espinhal?

Colocação percutânea do arranjo num modelo de ovelha

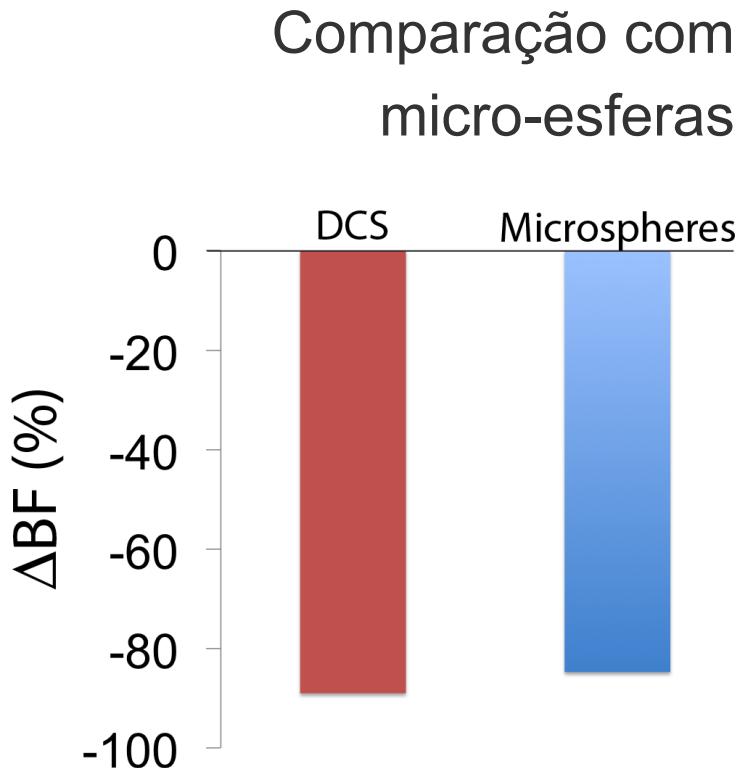


Corda espinhal

Induzindo isquemia com intervenção mecânica

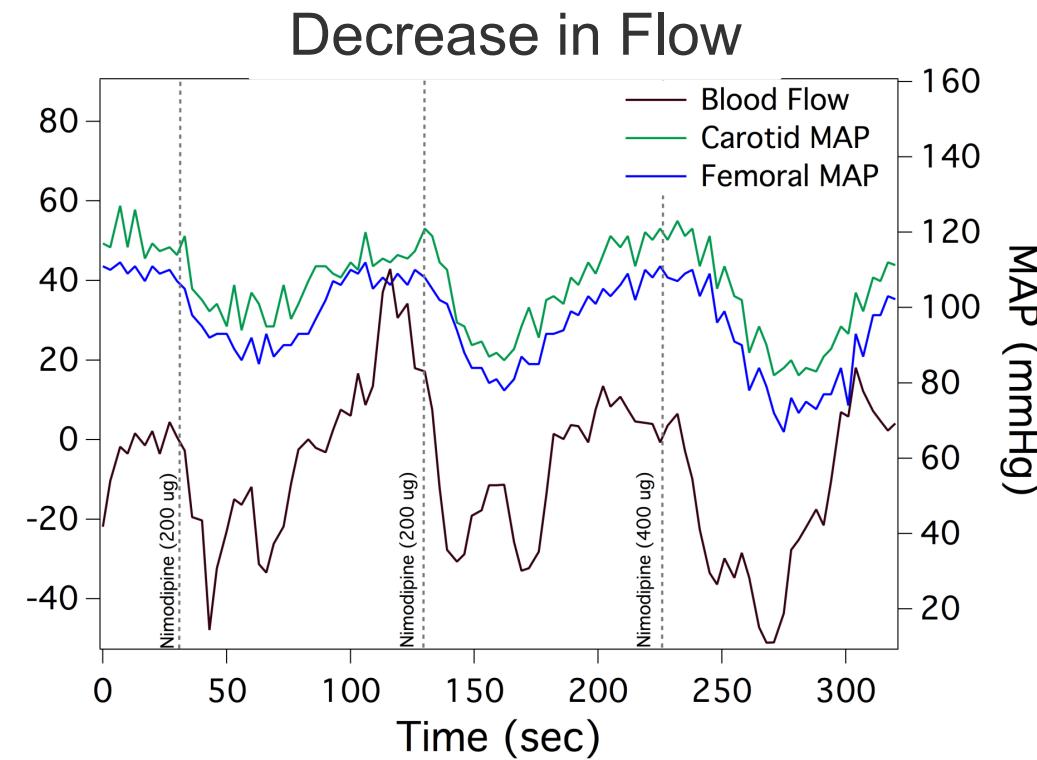
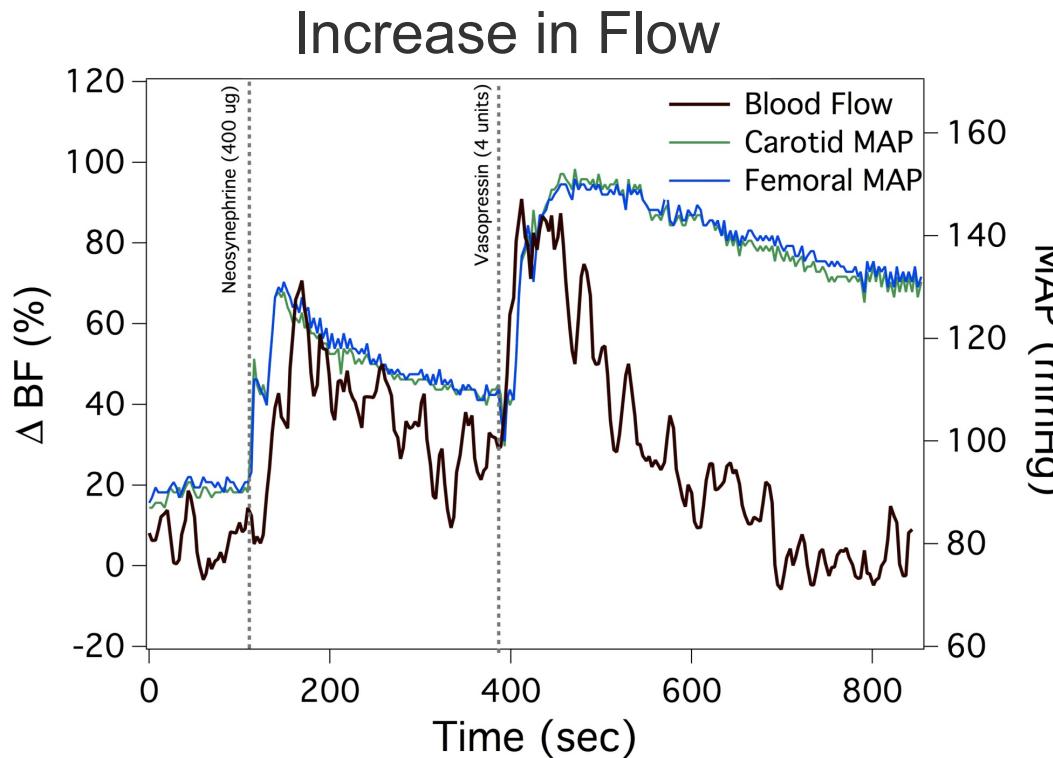


Comparação com
micro-esferas



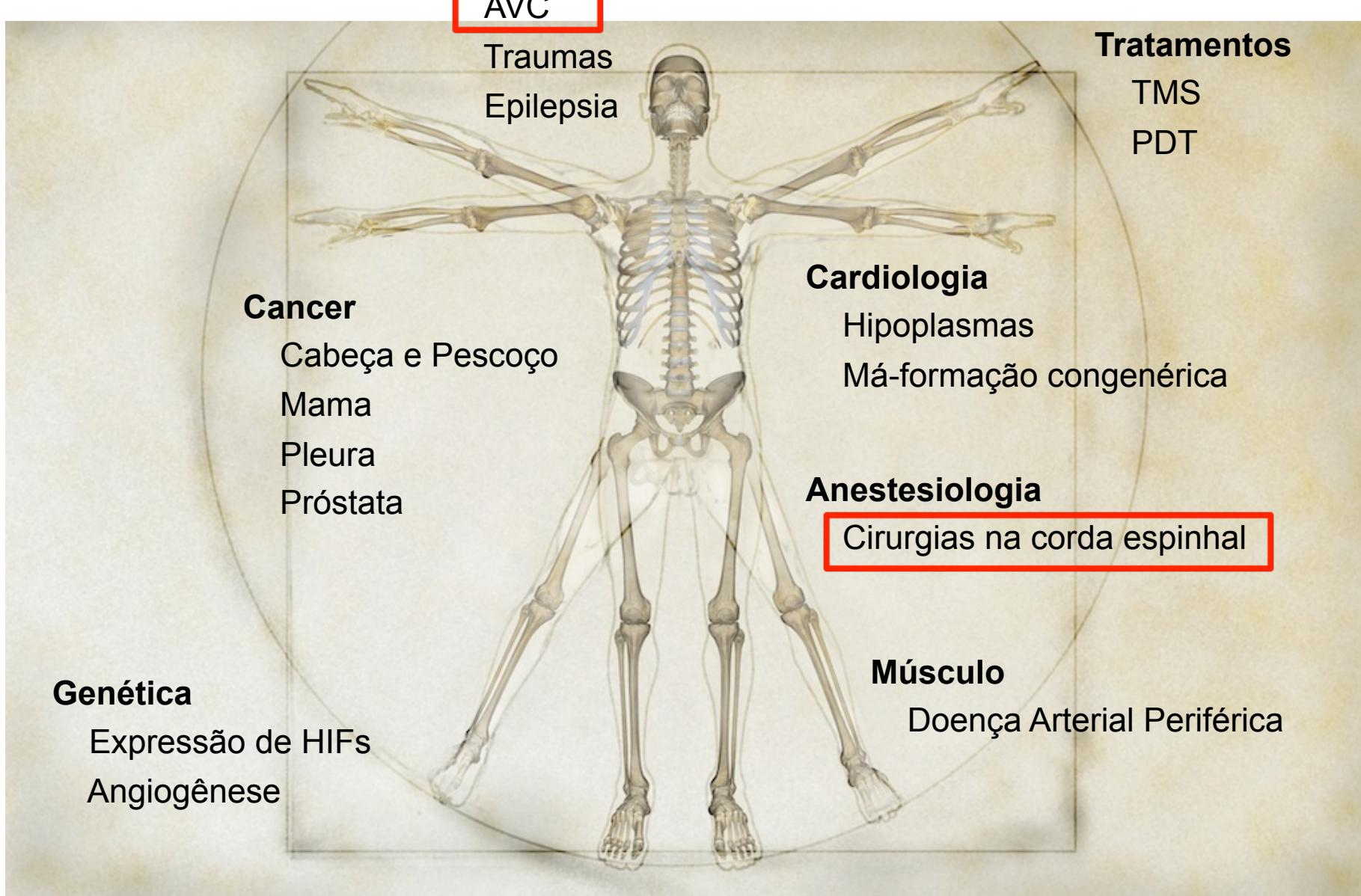
Corda espinhal

Induzindo variações de fluxo com intervenções farmacológicas



DCS pode monitorar variações farmacológicas em tempo real, é reproduzível e robusta à autoreregulação espinhal

Aplicações Clínicas

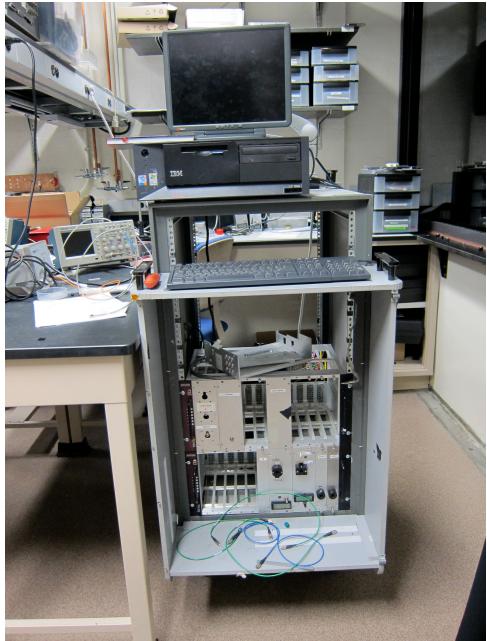


TECNOLOGIA

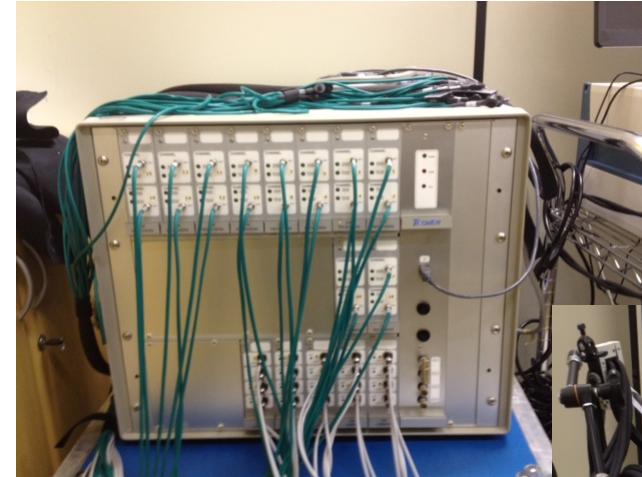
Métodos experimentais em óptica de difusão

Instrumentation: towards portability, dynamic range, easy of use

2005



2010



2012



Conclusões



from: *Minority Report*

- Óptica de difusão ainda não pode controlar o pensamento cerebral...
- Quantificação das propriedades ópticas do tecido podem levar ao melhor entendimento da fisiologia humana (e suas patologias)
- Problemas não resolvidos na área médica podem levar ao desenvolvimento científico e tecnológico da propagação da luz em meios turvos

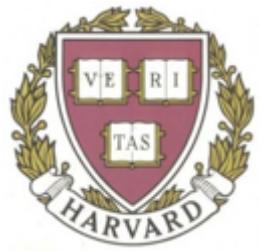


Conclusões



from: *Minority Report*

- Muitos problemas a resolver!
 - Separação das fontes de sinal:
 - sinal cerebral vs. extra-cerebral
 - diferentes artérias da medula espinhal
 - Influência dos fatores fisiológicos (pressão sanguínea, batimento cardíaco) no sinal óptico
 - Melhores aproximações para geometrias sem solução analítica
 - Etc, etc, etc...



**David
Boas**



**Maria Angela
Franceschini**



Harsha
Radhakrishnan



Meryem
Yucel



Juliette
Selb



MASSACHUSETTS
GENERAL HOSPITAL



Stefan
Carp



Lana
Krusnikova



Qian-Qian
Fang



Christy
Wanyo



Penn
UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA



**Arjun
Yodh**



**Joel
Greenberg**



**John
Detre**



Scott
Kasner



UNICAMP



**Jorge
Nicola**



**Ester
Nicola**



**Roberto
Covolan**



Fernando
Cendes



Li Li
Min



Gabriela
Castellano



Rodrigo
Forti



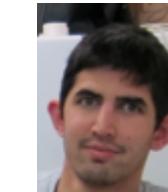
Renato
Rodrigues



Carlos
Alessandro



Wagner
Avelar



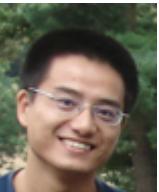
Patrick
Vora



David
Minkoff



Erin
Buckley



Jiaming
Liang



Malavika
Chandra



Regine
Choe



David
Busch



Sophie
Chung

Laboratório de Óptica Biomédica

Grupo de Neurofísica

DRCC/IFGW/Unicamp

