

**Entwicklung eines bildgebenden  
Verfahrens für die Darstellung  
biologischen Gewebes basierend auf  
laserinduziertem Ultraschall**

Vom Fachbereich Physik der Universität Hannover  
zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften  
– Dr. rer. nat. –

genehmigte Dissertation

von Dipl.-Phys. Uwe Oberheide  
geboren am 11. September 1972 in Hannover

Referent: Prof. Dr. WOLFGANG ERTMER

Korreferent: Prof. Dr. MICHAEL OESTREICH

Tag der Promotion: 11. Juli 2002

**Für meine Eltern**



# Zusammenfassung

Der medizinische Einsatz des Lasers hat für eine Vielzahl von Behandlungen den Status eines Routineeingriffs erlangt. Dies liegt an der hohen Selektivität für das zu behandelnde Gewebe und den damit verbundenen geringen Nebenwirkungen. Trotz dieser Vorteile besteht für einige Anwendungen noch immer ein deutliches Verbesserungspotential bezüglich einer präoperativen Lokalisationsdiagnostik des Zielgewebes und einer Beurteilung des Gewebezustandes während der Behandlung. Ein Beispiel für eine solche Therapie, bei der derzeit nur eine unzureichende Kontrollmöglichkeit während des Behandlungsprozesses vorliegt, ist die Laserzyklophotokoagulation als eine Behandlungsmöglichkeit des „Grünen Stars“. Das Zielgewebe der Behandlung ist der unterhalb der undurchsichtigen Sklera gelegene Ziliarkörper.

Ziel dieser Arbeit waren Untersuchungen zur Entwicklung eines bildgebenden Verfahrens, das eine präoperative Diagnostik ebenso wie eine Echtzeitkontrolle des Behandlungsprozesses ermöglicht. Dieses Verfahren basiert auf dem optoakustischen Effekt, bei dem transiente, thermoelastische Drücke durch Bestrahlung des Gewebes mit kurzen Laserpulsen im Nanosekunden-Bereich erzeugt werden. Durch die Absorption der Strahlung kommt es zu einer Erwärmung der absorbierenden Areale und damit einer thermoelastischen Expansion. Die Expansion generiert Drucktransienten mit Frequenzkomponenten bis zu 100 MHz. Die Detektion dieser Transienten erfolgt an der Geweboberfläche mit Hilfe breitbandiger, piezoelektrischer Druckaufnehmer. Aus dem detektierten, zeitlichen Verlauf des Drucksignals lassen sich Rückschlüsse auf die Lage von Substrukturen sowie auf ihre optischen und thermischen Eigenschaften ziehen.

Ausgehend von numerischen Modellierungen der bei der Bestrahlung des Gewebes entstehenden Druckverläufe konnte eine Detektorgeometrie eines einzelnen piezoelektrischen Detektors realisiert werden, die axiale Auflösungen von Gewebestrukturen im Bereich weniger 10  $\mu\text{m}$  ermöglicht. Die mit dem Detektor erstmals an Tieraugen durchgeführten Messungen erlaubten eine zweidimensionale Bildgebung der im Auge vorliegenden Schichtstrukturen des Ziliarkörpers. Die so generierten Graustufenbilder erlaubten im Vergleich mit den angefertigten histologischen Schnitten eine sehr gute Zuordnung der einzelnen Strukturen. Dabei waren 10  $\mu\text{m}$  dünne, pigmentierte Schichten bis zu einer Tiefe von 1,5 mm detektierbar. Grundlegende Erweiterungen für eine schnelle, im klinischen Alltag anwendbare Bildgebung wurden mit der Realisierung eines kompakten Zeilendetektors mit 8 Detektoren auf einer Länge von 1 cm zur Darstellung kompletter Schnittebenen durchgeführt.

Zusätzlich zur Lokalisierung des Ziliarkörpers konnte erstmals eine Echtzeitdetektion der Gewebsveränderungen während des Koagulationsvorganges mit der Methode der optoakustischen Tomographie erreicht werden. Dabei wurde der Therapielaser über das Detektionshandstück appliziert, so dass eine unmittelbare Vermessung des koagulierten Bereiches erfolgen konnte. Aus den detektierten optischen und thermischen Gewebsveränderungen kann somit die Ableitung einer Regelgröße für eine Echtzeit-Therapiekontrolle realisiert werden.

Damit wurden in dieser Arbeit die Voraussetzungen für den Aufbau eines klinischen Systems für die Therapieverbesserung der Zyklophotokoagulation bezüglich einer präoperativen Lokalisationsdiagnostik wie auch einer Echtzeitkontrolle geschaffen. Aufgrund des flexiblen apparativen Aufbaus ist darüber hinaus auch eine Anwendung für andere biologische Gewebe möglich.

**Schlagwörter:** laserinduzierte Drucktransienten, medizinische Bildgebung, Echtzeit-Therapiekontrolle

# Abstract

The medical use of lasers has become routine in numerous fields of treatment. This is due to the high selective treatment of distinct tissue types, and accordingly the reduction of side effects. In spite of these advantages, for a number of treatments there is still considerable room for improvement concerning pre-operative diagnostics regarding localization and observation of the changes in the target tissue during treatment. One example for therapy which presently has insufficient online control is laser cyclophotocoagulation, a treatment for glaucoma. The target tissue in this therapy, the ciliary body, is located beneath the non-transparent sclera of the eye.

The aim of this thesis was investigations for the development of an imaging technique, which allows pre-operative diagnostics as well as online control of the laser treatment. The method is based on the opto-acoustic effect, in which transient thermoelastic stress waves are generated by irradiation of the tissue with short laser pulses. Beam absorption leads to a slight increase in temperature, and therefore to thermo-elastic expansion. The stress transients generated by this expansion can have frequency components up to 100 MHz. For their detection, piezoelectric transducers with high bandwidth were placed on the surface of the sample. From the detected temporal pressure signals, conclusions the position of absorbing structures as well as their optical and thermal properties can be made.

Based on numerical modelling of the pressure profiles in irradiated biological tissue, the geometry of the piezo-electrical detector was optimized, making an axial resolution of a few 10  $\mu\text{m}$  possible. Measurements with this detector, performed for the first time on porcine eyes, allowed 2-D imaging of the structures of the ciliary body in situ. Comparison with the histological cross-section demonstrate a good correspondence between the greyscale images generated and the different layers of the eye. Up to a depth of 1.5 mm, pigmented layers of 10  $\mu\text{m}$  could be detected. As a further step towards a fast imaging device usable in clinical routine situations, a compact line-array detector was used, in order to display a complete cross-section.

In addition to localizing the ciliary body, real-time detection of the changes in the tissue during the process of coagulation was achieved using this technique of opto-acoustic tomography. A therapeutic laser beam was applied via the detection handpiece, allowing direct measurement of the coagulated area. The detected changes of the optical and thermal properties of the tissue serve as the basis for an automatic shut-down of the therapeutic laser.

In this thesis, the prerequisites for improved cyclophotocoagulation have been met: pre-operative localisation as well as on-line control. Furthermore, due to the flexible setup of the apparatus, a transfer of this method to other biological tissue is possible.

**keywords:** laser-induced stress transients, medical imaging, online therapy control

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Wechselwirkung von Licht und biologischem Gewebe</b>	<b>7</b>
2.1 Thermische Wechselwirkung von Licht und biologischem Gewebe . . .	8
2.2 Grundlagen der Lichtausbreitung in biologischem Gewebe . . . . .	11
2.2.1 Definition der Größen für die Lichtausbreitung . . . . .	12
2.2.2 Strahlungstransportgleichung und Diffusionsnäherung . . . . .	17
2.2.3 Monte Carlo Simulationen für verschiedene optische Gewe- beparameter . . . . .	21
<b>3 Entstehung und Ausbreitung optoakustischer Transienten</b>	<b>31</b>
3.1 Umwandlung absorbierter Lichtenergie in Druck . . . . .	32
3.2 Wellengleichung für die Ausbreitung optoakustischer Transienten und ihre Lösung . . . . .	34
3.3 Numerische Simulation entstehender Drucktransienten . . . . .	39
3.4 Signalverändernde Einflüsse . . . . .	42
3.4.1 Einfluss der Laserpulsdauer . . . . .	43
3.4.2 Nah- und Fernfeld . . . . .	46
3.5 Koagulationsbedingte Signalveränderungen . . . . .	49
3.5.1 Abhängigkeit der Drucktransiente von der Temperatur . . . . .	50
3.5.2 Abhängigkeit der Drucktransiente vom Wassergehalt des Ge- webes . . . . .	52
<b>4 Piezoelektrische Druckdetektion</b>	<b>55</b>
4.1 Piezoelektrischer Effekt . . . . .	55
4.2 Piezoelektrische Detektormaterialien . . . . .	58
4.3 Pyroelektrischer Effekt . . . . .	65

<b>5</b>	<b>Experimentelle Realisierung der optoakustischen Tomographie an biologischem Gewebe</b>	<b>71</b>
5.1	Messprinzip . . . . .	72
5.2	Lasersysteme . . . . .	75
5.3	Detektionseinheiten . . . . .	81
5.3.1	Einzeldetektoren . . . . .	81
5.3.2	Zeilendetektoren . . . . .	94
5.4	Probenmaterialien . . . . .	97
<b>6</b>	<b>Experimentelle Ergebnisse zur Bildgebung biologischen Gewebes</b>	<b>101</b>
6.1	Messungen an extrahierten Gewebeproben . . . . .	102
6.2	Lokalisation der Ziliarkörperregion an Schweineaugen . . . . .	105
6.3	Energieabhängigkeit der Lokalisation . . . . .	111
6.4	Wellenlängenabhängigkeit der Lokalisation . . . . .	115
6.5	Bildgebung mit Zeilendetektoren . . . . .	117
<b>7</b>	<b>Experimentelle Ergebnisse zur Echtzeit-Detektion der Koagulation</b>	<b>125</b>
7.1	Koagulationsabhängige Veränderungen des Ziliarkörpers . . . . .	126
7.2	Echtzeitmessungen der Signalveränderungen durch Koagulation . . . . .	129
7.2.1	Koagulation der Iris . . . . .	129
7.2.2	Messungen bei intraokulärer Koagulation . . . . .	131
7.2.3	Messungen bei extraokulärer Koagulation . . . . .	133
<b>8</b>	<b>Schlussfolgerungen und Ausblick</b>	<b>141</b>
<b>A</b>	<b>Liste der verwandten Symbole</b>	<b>153</b>
<b>B</b>	<b>Das Glaukom und seine Therapie durch Laserzyklophotokoagulation</b>	<b>159</b>
<b>C</b>	<b>Mie-Streuung</b>	<b>163</b>
<b>D</b>	<b>Bildgebende medizinische Verfahren</b>	<b>167</b>
<b>E</b>	<b>Liste der Veröffentlichungen †</b>	<b>171</b>
<b>F</b>	<b>Lebenslauf und Bildungsweg</b>	<b>173</b>



# Kapitel 1

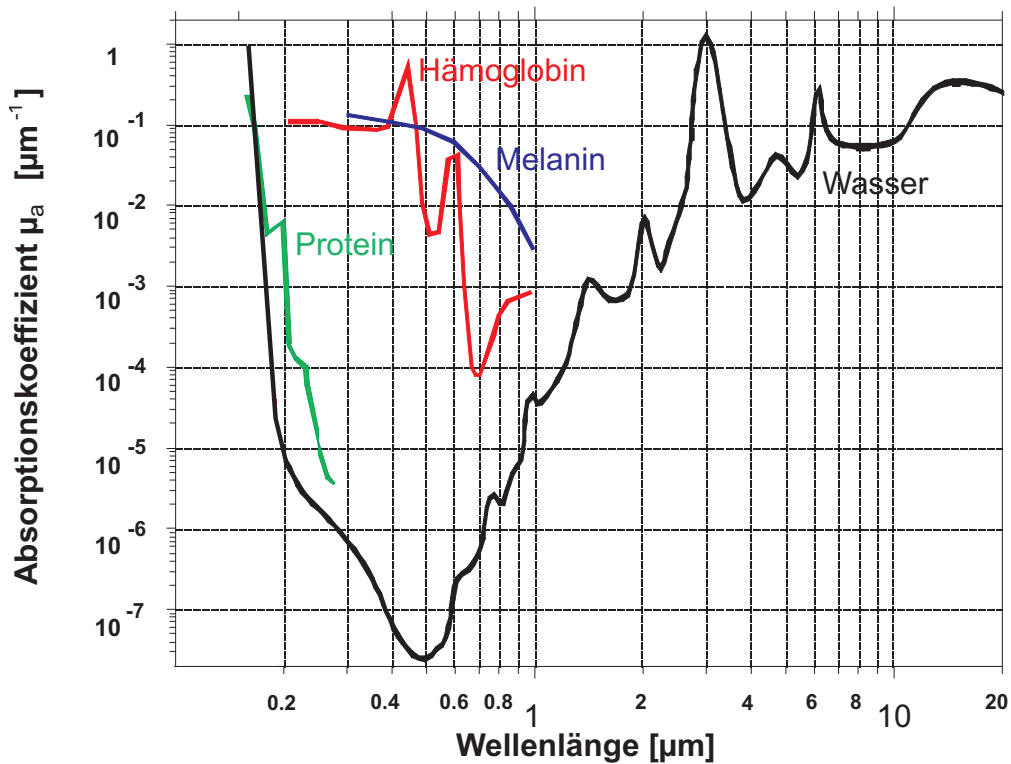
## Einleitung

Aus der heutigen, modernen Medizin sind bildgebende Verfahren nicht mehr wegzudenken. Ziel all dieser Verfahren ist eine tomographische Darstellung, also die Erstellung von Schnittbildern menschlichen Gewebes (griech. tomos = Schnitt, graph = Bild).

Die Geschichte der bildgebenden Verfahren begann 1895 mit der Entdeckung der Röntgenstrahlen durch Wilhelm Conrad Röntgen [Roe 95]. Damit konnte erstmals die Knochenstruktur nichtinvasiv sichtbar gemacht werden. Der Nachteil dieses Röntgen-Verfahrens ist die ionisierende Wirkung der Röntgenstrahlen, so dass diese in hoher Dosis zu einer Schädigung des Gewebes führen können.

Die seit den fünfziger Jahren des vorigen Jahrhunderts genutzte Ultraschallbildung weist diesen Nachteil nicht auf. Allerdings ist trotz des hohen Stellenwertes des Ultraschalls in der heutigen Diagnostik sein Anwendungsgebiet durch Auflösung und Kontrast beschränkt. Dies ist vor allem in der Tatsache begründet, dass die Ultraschallbildung lediglich sensitiv für Änderungen in mechanischen Eigenschaften wie Dichte und Schallgeschwindigkeit ist. Diese variieren für die verschiedenen Gewebearten jedoch nur um wenige Prozent, wodurch sich die Kontrastbegrenzung ergibt.

Bei bildgebenden Verfahren, die hingegen Unterschiede im Absorptionsverhalten von Licht nutzen, kann sich der optische Kontrast zwischen unterschiedlichem Gewebe um Größenordnungen unterscheiden. Dadurch können auch Gewebe differenziert werden, die sich in ihren mechanischen Eigenschaften nur sehr wenig unterscheiden, was einen deutlichen Vorteil zur Ultraschallbildung darstellt. Im Wellenlängenbereich von 600 - 1300 nm kann das Licht zudem sehr tief in stark

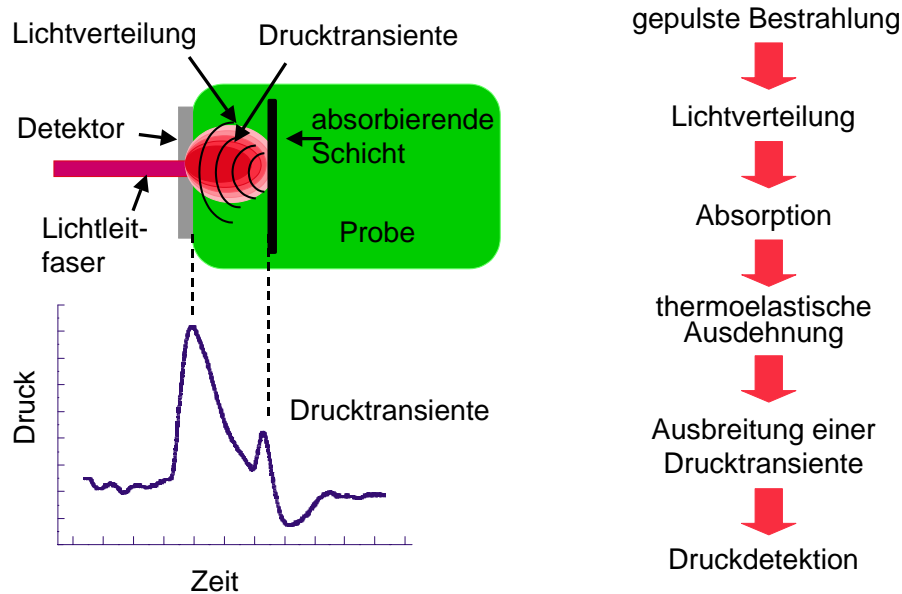


**Abbildung 1.1:** Absorption der vorherrschenden Gewebeschromophore in Abhängigkeit von der Wellenlänge nach [Lub 94].

wasserhaltiges Gewebe eindringen. Abb. 1.1 zeigt den Verlauf der Absorptionskoeffizienten für die wichtigsten Gewebeschromophore in Abhängigkeit von der Wellenlänge. Anwendungsgebiete für diese „optische Tomographie“ finden sich z.B. in der Tumorerkennung bei der Mammographie [Pog 97] oder der Detektion cerebraler Blutungen [Ost 99]. Aufgrund der starken Streuung von Licht in biologischem Gewebe ist das Auflösungsvermögen für große Tiefen jedoch sehr begrenzt.

Die in dieser Arbeit genutzte Methode der Optoakustik kombiniert die Vorteile von Ultraschall und optischer Tomographie. Für biologisches Gewebe wurde sie erstmals 1993 eingesetzt [Ora 93]. Detektiert wird hierbei eine Ultraschallwelle, die jedoch nicht von außen eingekoppelt und reflektiert wird, sondern vom Gewebe bzw. von Gewebestrukturen selbst erzeugt wird. Zur Initiierung dieser Ultraschallwelle wird die Absorption von eingestrahltm Licht ausgenutzt. Abb. 1.2 zeigt schematisch das Prinzip und die ablaufenden Prozesse bei der optoakustischen Bildgebung.

Das Gewebe wird mit einer gepulsten Lichtquelle bestrahlt. Gemäß den optischen Eigenschaften des Gewebes kommt es zu einer Lichtverteilung, die in den Bereichen, in denen das Licht absorbiert wird, zu einer thermoelastischen Expansion der

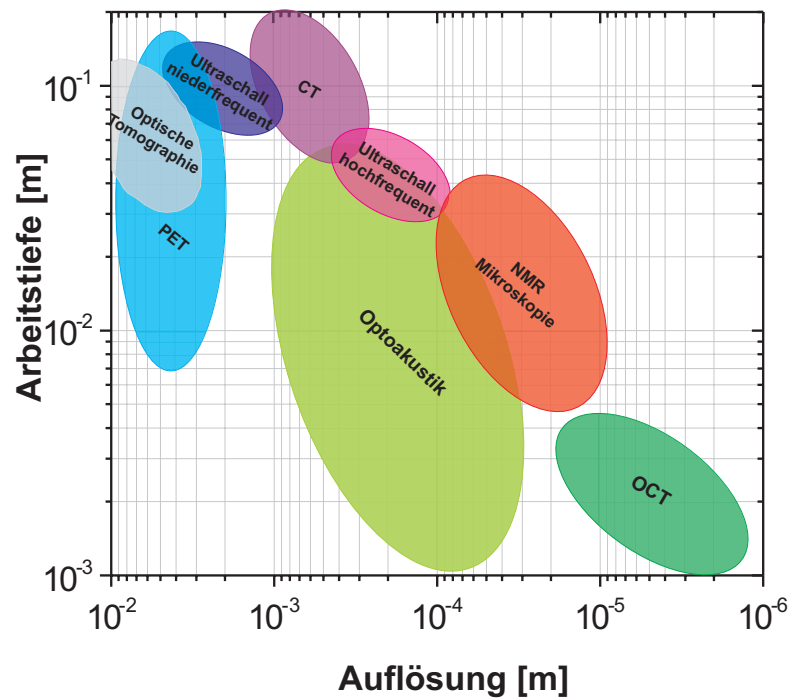


**Abbildung 1.2:** Schematische Darstellung und ablaufende Prozesse bei der optoakustischen Bildgebung.

Gewebestrukturen führt. Diese thermoelastische Expansion erzeugt eine Drucktransiente, die sich mit Schallgeschwindigkeit durch das Gewebe ausbreitet und an der Oberfläche detektiert werden kann. Für diese Detektion können verschieden geartete Druckdetektoren eingesetzt werden, etabliert haben sich optische [Pal 96b], [Bea 96] und piezoelektrische Detektoren [Kar 95], [Ora 00], [Loh 95]. Man erhält so ein zeitabhängiges Druckprofil, aus dessen Verlauf sich Aussagen über die im Gewebe liegenden Strukturen machen lassen.

Prinzipiell existieren zwei Möglichkeiten der Positionierung von Detektor und Bestrahlungsquelle. Zum einen der so genannte „Transmissionsmodus“, bei der Quelle und Detektor auf verschiedenen Seiten des Gewebes positioniert werden. Detektiert wird hier die durch das Gewebe durchlaufende Ultraschallwelle. Zum anderen der „Reflexionsmodus“, bei dem Quelle und Detektor auf der gleichen Seite des Gewebes positioniert sind. Abb. 1.2 zeigt diesen Modus.

Die prinzipielle Auflösung der optoakustischen Tomographie liegt deutlich höher als bei der optischen Tomographie und ist vergleichbar mit der von hochfrequentem Ultraschall. Abb. 1.3 zeigt die übliche Detektionstiefe derzeit eingesetzter bildgebender Verfahren in Abhängigkeit von ihrem Auflösungsvermögen. Eine Übersicht dieser bildgebenden Verfahren findet sich in Anhang D.



**Abbildung 1.3:** Typische Detektionstiefen verschiedener bildgebender Methoden in Abhängigkeit von ihrem Auflösungsvermögen. Die einzelnen Methoden werden in Anhang D erläutert.

Häufig wird für die Methode der optoakustischen Tomographie auch der Begriff „laserinduzierter Ultraschall“ verwendet. Für die Erzeugung der Ultraschalltransienten in der optoakustischen Bildgebung bietet sich der Laser aufgrund seiner folgenden Eigenschaften an. Dies sind neben der Erzeugung kurzer Pulse bis in den fs-Bereich vor allem die hohe Monochromasie und die geringe räumliche Divergenz. Durch die Monochromasie kann die sehr gezielte Absorption bestimmter Gewebeschromophore ausgenutzt werden, während die geringe Divergenz eine sehr gute Fasereinkopplung ermöglicht und somit die Strahlführung erleichtert.

Die Methode der optoakustischen Tomographie bietet neben der reinen Bildgebung auch die Möglichkeit, aus dem Signalverlauf die optischen Parameter des Gewebes zu bestimmen, so dass eine Therapieplanung erfolgen kann. Darüber hinaus können aufgrund der kurzen Messzeit von einigen Mikrosekunden die Änderungen der Gewebeparameter nahezu in Echtzeit verfolgt werden. Hierdurch ist die Möglichkeit eines Regelkreises für eine Echtzeit-Therapiekontrolle gegeben. Für diese Arbeit ist vor allem die so genannte transsklerale Laserzyklophotokoagulation

---

on zur Therapie des Glaukoms („Grüner Star“) von Interesse. Eine Beschreibung des Glaukoms und der Behandlungsformen findet sich in Anhang B. Eine präzise Behandlung erfordert dabei vor allem eine kontrollierte Steuerung der Laserparameter in Abhängigkeit von den Gewebeeigenschaften und -reaktionen bei der Behandlung. Während die Laserparameter wie z.B. Pulsenergie und -dauer oder Wellenlänge bekannt sind, ist dies für die Gewebeparameter und ihre Änderungen im Allgemeinen nicht der Fall. Insbesondere die Änderungen bei der Behandlung können sowohl optischer als auch mechanischer und thermischer Art sein.

Die für die Erzeugung der optoakustischen Drucktransiente wesentliche Lichtausbreitung in biologischem Gewebe wird in Kapitel 2 beschrieben. Die bei der Erzeugung und Ausbreitung ablaufenden, thermoakustischen Prozesse sind Gegenstand des dritten Kapitels. Die Detektion der Drucktransienten erfolgt in dieser Arbeit über piezoelektrische Detektoren. Daher werden in Kapitel 4 die bei der piezoelektrischen Detektion vorkommenden Effekte und Materialien beschrieben. Ausgehend hiervon werden anschließend in Kapitel 5 die für die optoakustische Tomographie am Auge verwandten Detektoren und Aufbauten beschrieben. Diese umfassen sowohl Aufbauten für tomographische Messungen als auch für die Detektion der Gewebsveränderungen während des Koagulationsprozesses. Die mit diesen Aufbauten erzielten Ergebnisse zur Bildgebung mit laserinduziertem Ultraschall finden sich in Kapitel 6, die Ergebnisse zur Echtzeit-Detektion der Veränderungen während des Koagulationsprozesses bei der Laserzyklophotokoagulation in Kapitel 7. Kapitel 8 beinhaltet schließlich eine Bewertung der Ergebnisse sowie einen Ausblick auf mögliche Weiterentwicklungen.



## Kapitel 2

# Wechselwirkung von Licht und biologischem Gewebe

Für einen gezielten Einsatz des Lasers in der Behandlung biologischen Gewebes ist eine genaue Kenntnis der Lichtausbreitung notwendig. Das Licht kann dabei verschiedene Prozesse initiieren, die bei den in dieser Arbeit interessanten Zeitskalen von Nanosekunden bis Sekunden vor allem auf einer Erwärmung des Gewebes beruhen. Aufgrund der geringen Intensitäten, die für die optoakustische Bildgebung ausreichend sind, werden dabei nur lineare Effekte berücksichtigt, da bereits geringe Temperaturänderungen ausreichend sind. Diese thermischen Effekte bei der Licht-Gewebe-Wechselwirkung werden im ersten Abschnitt dieses Kapitels beschrieben.

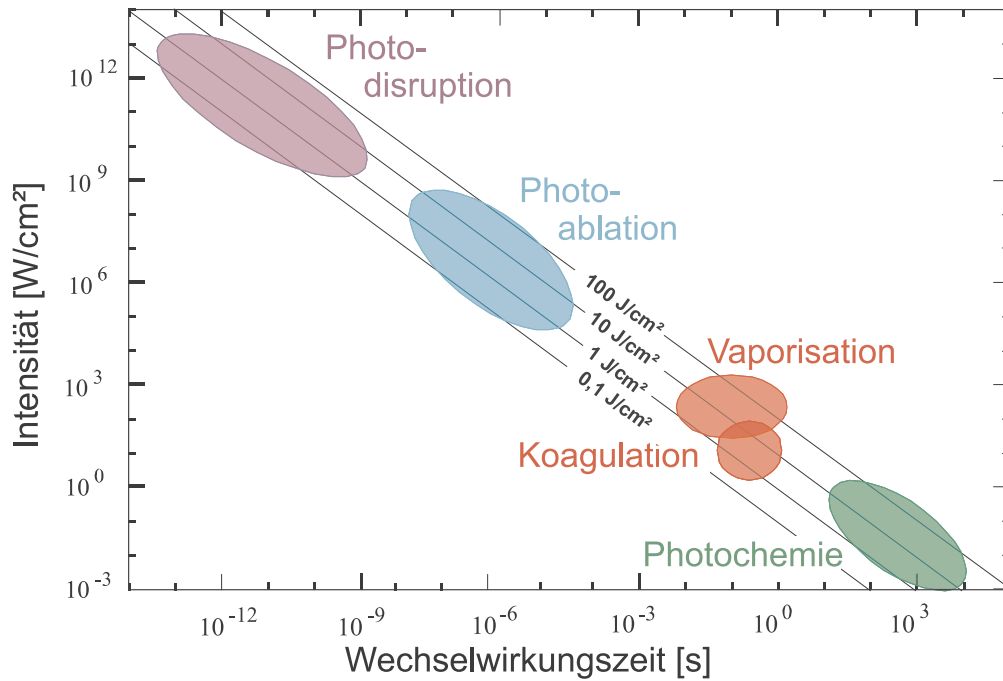
Für die Beschreibung der Lichtausbreitung im Gewebe erfolgt in Abschnitt 2.2 zuerst eine Definition der wichtigsten, für sie verantwortlichen Größen. Aus diesen lässt sich die Lichtausbreitung in Form einer Strahlungstransportgleichung einführen. Dabei kann aufgrund der in Gewebe charakteristischen starken Mehrfachstreuung eine Diffusionsgleichung bei einer Beschränkung auf Absorption und elastische Stöße hergeleitet werden. Da diese aber nur unter vereinfachten Annahmen lösbar ist, wird abschließend die Lichtausbreitung mit der numerischen Behandlung durch Monte Carlo-Simulationen beschrieben.

## 2.1 Thermische Wechselwirkung von Licht und biologischem Gewebe

In Abb. 2.1 sind die verschiedenen Möglichkeiten der Wechselwirkung zwischen Licht und biologischem Gewebe aufgeführt. Je nach verwandter Laserintensität und Wechselwirkungsdauer kann zwischen fünf verschiedenen Prozessen unterschieden werden. Im Bereich niedriger Leistungsdichten unterhalb von einem  $\text{W}/\text{cm}^2$  kann es bei längerer Wechselwirkungszeit von mehreren Sekunden bis hin zu mehreren Minuten zu photochemischen Reaktionen kommen, bei denen direkt biochemische Prozesse in der Zelle angeregt werden. Beispiele für medizinische Anwendungen in diesem Bereich sind die photodynamische Therapie (PDT) oder die Biostimulation. Bei der Koagulation mit Laserintensitäten zwischen  $10 \text{ W}/\text{cm}^2$  und  $1 \text{ kW}/\text{cm}^2$  und Wechselwirkungszeiten einiger Millisekunden bis Sekunden kommt es durch den vergleichsweise längeren Energieeintrag zu einer thermischen Schädigung des Gewebes. Diese Prozesse werden beispielsweise in der laserstitiellen Tumor-Therapie (LITT) oder der für diese Arbeit interessanten Laserzyklophotokoagulation zur Therapie des Glaukoms eingesetzt. Im ablativen Bereich mit Intensitäten von einigen  $\text{MW}/\text{cm}^2$  und Wechselwirkungszeiten von einigen Nanosekunden kommt es durch den schnellen Energieeintrag zu einem Abtrag des Gewebes durch Verdampfung bzw. Aufbrechen der Molekülbindungen. Dieser Wechselwirkungsprozess wird z.B. in der refraktiven Chirurgie oder der Angioplastie eingesetzt. In der optoakustischen Bildgebung werden ebenfalls Nanosekundenpulse zur Erzeugung der Drucktransienten genutzt, jedoch liegen die verwandten Intensitäten deutlich unterhalb des  $\text{MW}/\text{cm}^2$ -Bereiches. Aus diesem Grunde liegt bei der optoakustischen Tomographie kein Schädigungspotential vor. Bei sehr hohen Intensitäten von  $\text{TW}/\text{cm}^2$  innerhalb von Femto- bis Nanosekunden können photodisruptive Effekte erreicht werden, bei denen eine Ionisation des Gewebes und damit eine Plasmabildung erfolgt. Dieser Effekt wird als „optischer Durchbruch“ bezeichnet. Durch die notwendige hohe Fokussierung der Laserstrahlung ist das entstehende Plasma räumlich sehr stark begrenzt, so dass sich dieser Bereich der Wechselwirkung für mikrochirurgische Eingriffe wie z.B. für die Nachstaroperation oder die refraktive Chirurgie eignet [Hei 02].

Aufgrund der Bedeutung des Koagulationsprozesses für die in Kapitel 7 beschriebenen Echtzeitmessungen der Laserzyklophotokoagulation wird im Folgenden dieser Prozess ausführlicher betrachtet. In diesem Bereich der Wechselwirkung kommt es

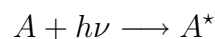




**Abbildung 2.1:** Einteilung der Wechselwirkungsmechanismen zwischen Licht und biologischem Gewebe in Abhängigkeit von Intensität und Wechselwirkungszeit nach [Bou 86].

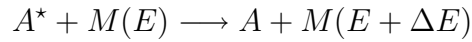
zu einer Erwärmung des Gewebes, die zu einer Denaturierung der Eiweiße bis hin zu einer Verdampfung derselben führen kann. Die für diese thermische Wirkung nutzbaren Wellenlängen reichen dabei vom Sichtbaren bis ins ferne Infrarot. Entscheidend sind hierbei vielmehr die in Abb. 1.1 gezeigten Absorptionseigenschaften der Zellbestandteile. Dies ist vor allem Wasser, das für die meisten Gewebearten 70-90% der Gewebestandteile ausmacht [Duc 90]. Im sichtbaren Spektralbereich kommen außerdem noch Hämoglobin und Melanin als Absorber hinzu. Auch im ultravioletten Spektralbereich zeigen diese Chromophore eine starke Absorption, jedoch sind die Prozesse hier aufgrund der hohen Photonenergie nicht thermisch.

Im sichtbaren und infraroten Wellenlängenbereich erfolgt die Umwandlung der Photonenenergie in Wärme in den folgenden Schritten: Die Absorption eines Photons mit der Energie  $h\nu$  durch ein Molekül im Grundzustand  $A$  führt zur Anregung eines Vibrations-Rotationsniveaus (im Infraroten) bzw. eines elektronischen Übergangs (im Sichtbaren).



Anschließend erfolgt die Relaxation durch einen elastischen Stoß mit einem Molekül  $M$  aus der Umgebung, das seine kinetische um einen Betrag  $\Delta E = h\nu - E_a$  erhöht.  $E_a$  beschreibt dabei die Energieverluste durch alternative Relaxations-

kanäle wie z.B. Strahlungsübergänge.



Wegen der großen Anzahl an Vibrationszuständen und den großen Stoßquerschnitten erfolgt dabei die Thermalisierung sehr schnell. So liegen z.B. für Wasser die Relaxationszeiten der Vibrationsniveaus unterhalb von Nanosekunden [Olm 97].

Die bei diesen Prozessen auftretenden Schädigungsmöglichkeiten thermischer Art hängen dabei exponentiell von der Temperatur und linear von der Wechselwirkungszeit ab [Pea 95]. Unterhalb einer Grenztemperatur ist die Schädigungsrate durchaus vernachlässigbar, nimmt darüber jedoch stark zu. Diese Grenztemperatur liegt für die meisten Humangewebe bei  $\sim 45$  °C, so dass eine Temperaturerhöhung  $\Delta T$  von einigen Grad gegenüber der Körpertemperatur für einige Sekunden ohne irreversible Schädigungen möglich ist. Oberhalb dieser Temperaturen treten derartige Schäden jedoch auf, die vor allem Schäden durch die thermische Deaktivierung von Enzymen und die Zerstörung von Zellmembranen umfassen [Pea 95]. Das Problem bei der Charakterisierung dieser Schädigungen besteht vor allem darin, dass biologisches Gewebe aus vielen, verschiedenartigen Zellen besteht, die unterschiedlich sensitiv auf Erwärmung reagieren, unterschiedliche Reparaturmöglichkeiten besitzen und unterschiedliche Beiträge zur Funktion des Gewebes oder Organs leisten.

So kann es auch Minuten oder Stunden nach der Erwärmung noch zu verzögerten Reaktionen des Gewebes auf diese nicht-lethalen Schädigungen kommen. Hier sind vor allem Ödeme und Hautrötungen wie z.B. beim Sonnenbrand zu nennen. Einen Überblick über die verschiedenen Schäden bei unterschiedlichen Temperaturen und Einwirkzeiten gibt Tab. 2.1.

Bei der Methode der optoakustischen Tomographie werden in dieser Arbeit Pulsdauern im Bereich von 8 bis 33 ns eingesetzt. Mit den verwandten Pulsenergien von bis zu 10 mJ und Repetitionsraten von 10 Hz sind hierbei Erwärmungen auf 60 °C und mehr nicht zu erwarten. Bei der Applikation mehrerer Pulse ist dabei zu berücksichtigen, dass die Zeit zwischen zwei Pulsen  $\tau_{\text{rep}}$  größer ist als die thermische Relaxationszeit des Gewebes  $\tau_{\text{therm}}$ . Diese thermische Relaxationszeit lässt sich dabei abschätzen zu [Bou 86]:

$$\tau_{\text{therm}} \simeq \frac{1}{4\kappa\mu_{\text{eff}}^2} = \frac{\rho c_W}{4\lambda_{\text{therm}}\mu_{\text{eff}}^2} \quad (2.1)$$

Dabei ist  $\mu_{\text{eff}}$  der effektive, optische Abschwächungskoeffizient, der in Abschnitt 2.2.1 definiert wird,  $\kappa$  die Wärmediffusionskonstante,  $\rho$  die Dichte,  $c_W$  die spezifische Wärmekapazität und  $\lambda_{\text{therm}}$  die Wärmeleitfähigkeit des Gewebes.

**Tabelle 2.1:** Überblick der verschiedenen thermischen Schädigungen in biologischem Gewebe nach [Pea 95].

Thermischer Schädigungsmechanismus	Temperaturbereich [°C]	Einwirkungszeit	Zellulärer Effekt
Akkumulation von reversiblen Schäden	40 – 45	h	teilweise reversible Zellschädigung: Inaktivierung von Enzymen durch Wärme
	~ 40+	min – h	Ödeme und Hautveränderungen
	43 – 45+	h	Zelltod: Deaktivierung von Enzymen
	45+	s – min	Denaturierung von Proteinen
	50 – 90	s – min	Kollagene werden durchsichtig
auf Wasserverdampfung beruhende Prozesse	~ 100	ns – s	explosionsartige Verdampfung
	100 – 200	ns – s	unmittelbare Schädigung des Gewebes (auch bei Nanosekunden) Gewebeablation

## 2.2 Grundlagen der Lichtausbreitung in biologischem Gewebe

In diesem Abschnitt werden zunächst die für die Lichtausbreitung in Gewebe wesentlichen Größen definiert. Sie entsprechen dabei der internationalen Norm für Strahlungsgrößen [Iso 80] und werden, wie in der Gewebeoptik üblich, in cgs-Einheiten angegeben. Da normalerweise für diese Größen englischsprachige Bezeichnungen benutzt werden, die z.T. nicht direkt übersetzt werden können, werden diese Bezeichnungen in Klammern mit angegeben. Ausführliche Beschreibungen der Lichtausbreitung in Gewebe finden sich in [Tuc 00] und [Wel 95]. Zur Vereinfachung werden in diesem Kapitel folgende Einschränkungen angenommen:

- Es findet keine Betrachtung expliziter Wechselwirkungszentren statt; d.h. die makroskopischen optischen Eigenschaften lassen das Gewebe innerhalb

gewisser Schichtdicken homogen erscheinen.

- Die Polarisation und Phase des Lichtes werden ignoriert, da sie wegen der starken Streuung biologischen Gewebes schnell zufällig werden und darüber hinaus für die bei der Optoakustik wichtigen Prozesse nur eine untergeordnete Rolle spielen.
- Die Betrachtung der Lichtausbreitung erfolgt zeitunabhängig; d.h. es wird eine instantane Entstehung der Lichtverteilung durch einen infinitesimal kurzen Laserpuls angenommen. Die Lichtgeschwindigkeit zur Ausbreitung im Gewebe wird nicht berücksichtigt.

Für die Beschreibung der Lichtausbreitung in Gewebe sowie die Bestimmung der hierfür maßgeblichen Parameter hat sich der Begriff „Gewebeoptik“ etabliert, der im Folgenden als Oberbegriff für diese Prozesse benutzt wird.

Um die wesentlichen Aufgaben der Gewebeoptik zu erfüllen, nämlich die Lichtenergie, die ein Gewebechromophor erreicht, zu bestimmen, sowie die Absorptions- und Streueigenschaften des Gewebes zu quantifizieren, wird aus diesen Größen in Abschnitt 2.2.2 eine Strahlungstransporttheorie definiert. Mit dieser lässt sich durch die anschließend beschriebene Diffusionstheorie eine analytische Darstellung der Lichtausbreitung erreichen.

### 2.2.1 Definition der Größen für die Lichtausbreitung

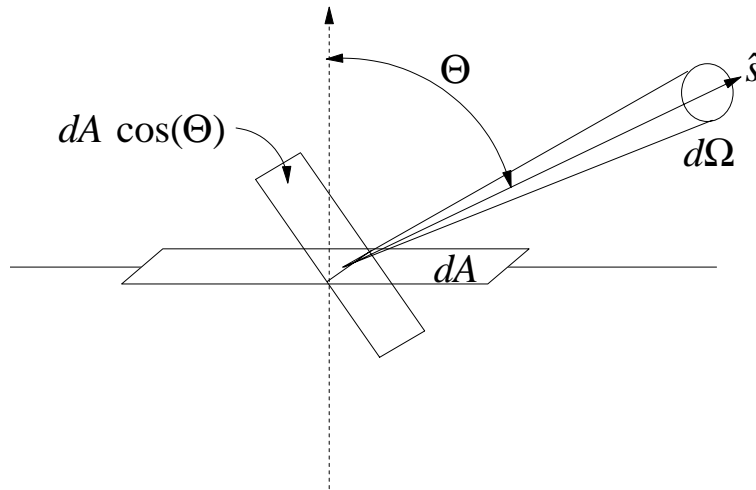
Der für die Lichtausbreitung wichtigste Parameter ist die *Strahldichte* (radiance)  $L$

$$L(\vec{r}, \hat{s}) = N(\vec{r}, \hat{s}) c h \nu \quad [\text{W m}^2 \text{sr}^{-1}]. \quad (2.2)$$

Sie beschreibt die Strahlungsleistung pro Einheitsraumwinkel in eine Richtung  $\hat{s}$  pro Einheitsfläche senkrecht zu  $\hat{s}$ . Abb. 2.2 zeigt die in dieser Definition auftretenden Richtungen und Flächen. Dabei sind  $c$  die Lichtgeschwindigkeit im Gewebe,  $h\nu$  die Energie des Photons und  $N(\vec{r}, \hat{s})$  die Anzahl der Photonen, die sich entlang  $\hat{s}$  durch eine infinitesimale Fläche  $dA$  in den infinitesimalen Raumwinkel  $d\Omega$  ausbreiten.

Die durch die Strahlung transportierte Energie  $E$  ist gleich der Photonenzahl multipliziert mit der Energie  $h\nu$  eines Photons. Daraus ergibt sich die pro Zeit in das Gewebe übertragene Leistung zu

$$\frac{dE(\vec{r}, \hat{s})}{dt} = N(\vec{r}, \hat{s}) dA d\Omega c h \nu \quad [\text{Js}^{-1} = \text{W}]. \quad (2.3)$$



**Abbildung 2.2:** Definition der auftretenden Größen für die Beschreibung der Strahldichte  $L$ .

Die gesamte Strahlungsleistung pro Fläche im Punkt  $\vec{r}$  wird durch die *Bestrahlungsstärke*  $\Phi$  (fluence rate) beschrieben, die sich durch Integration der Strahldichte über alle Raumwinkel ergibt.

$$\Phi(\vec{r}) = \int_{4\pi} d\Omega L(\vec{r}, \hat{s}) \quad [\text{Wcm}^{-2}]. \quad (2.4)$$

Der *Strahlungsfluss* (net flux)  $\vec{F}(\vec{r})$  verfügt über dieselbe Einheit wie die Bestrahlungsstärke, besitzt jedoch zusätzlich eine Richtungsabhängigkeit. D.h. der Strahlungsfluss beschreibt den Nettoenergiefluss durch eine Fläche senkrecht zur Ausbreitungsrichtung  $\hat{s}$ :

$$\vec{F}(\vec{r}) = \int_{4\pi} d\Omega L(\vec{r}, \hat{s}) \hat{s} \quad [\text{Wcm}^{-2}]. \quad (2.5)$$

Über dieselbe Einheit  $[\text{Wcm}^{-2}]$  verfügt auch die *Intensität* (irradiance), die die flächennormierte Strahlungsenergie pro Sekunde durch diese Fläche im Punkt  $\vec{r}$  definiert. Mit ihr wird die auf eine Probe eingestrahelte Lichtmenge beschrieben. Für eine allgemeine Photonenpropagation, die in jede Raumrichtung erfolgen kann, ist sie jedoch ungeeignet. Daher wird im folgenden von der Bestrahlungsstärke  $\Phi(\vec{r})$  als relevante Größe bei der Lichtausbreitung ausgegangen. Die gesamte im Gewebevolumen deponierte Energiedichte ergibt sich hiermit zu

$$W(\vec{r}) = \mu_a \int \int d\Omega dt L(\vec{r}, \hat{s}) = \mu_a \int dt \Phi(\vec{r}) = \mu_a E(\vec{r}) \quad [\text{Jcm}^{-3}]. \quad (2.6)$$

Hierbei sind  $E(\vec{r})$   $[\text{Jcm}^{-3}]$  die Flächenenergiedichte und  $\mu_a$  der Absorptionskoeffizient. Er ergibt sich aus den mikroskopischen Größen als Produkt des

Absorptionsquerschnitts  $\sigma_a$  [ $\text{cm}^2$ ] mit der Volumendichte  $N_a$  [ $\text{cm}^{-3}$ ] der Absorber [Ish 97]. Der Absorptionskoeffizient beschreibt somit die Abschwächung der Intensität pro Weglänge durch Absorption und somit die Menge der in Wärme umgesetzten Energie. Nach dem Lambert-Beer-Gesetz  $I(z) = I_0 e^{-\mu_a z}$  [Ber 70] gilt für ihn:

$$\mu_a = -\frac{\ln(I(z)/I_0)}{z} \quad [\text{cm}^{-1}] \quad (2.7)$$

mit  $I_0$  der Intensität bei  $z = 0$  und  $I(z)$  nach der Strecke  $z$ . Nachdem ein Photon absorbiert wurde, steht es für die weitere Lichtausbreitung nicht mehr zur Verfügung. Dies ist für die in Abschnitt 2.2.3 beschriebene Methode der Monte Carlo-Simulation von Bedeutung.

Analog zur Absorption wird die Streuung im Gewebe durch den Streukoeffizienten  $\mu_s$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] charakterisiert. Er gibt die mittlere Anzahl der Streueignisse pro Weglänge an und ergibt sich als Produkt des mikroskopischen Streuquerschnitts  $\sigma_s$  [ $\text{cm}^2$ ] und der Dichte der Streuzentren im Volumen  $N_s$  [ $\text{cm}^{-3}$ ] [Ish 97]. Mit diesen beiden Koeffizienten  $\mu_a$  und  $\mu_s$  ergibt sich die gesamte Abschwächung des Lichtes bei der Ausbreitung durch das Gewebe als *Extinktionskoeffizient* (total attenuation coefficient)  $\mu_t$  mit:

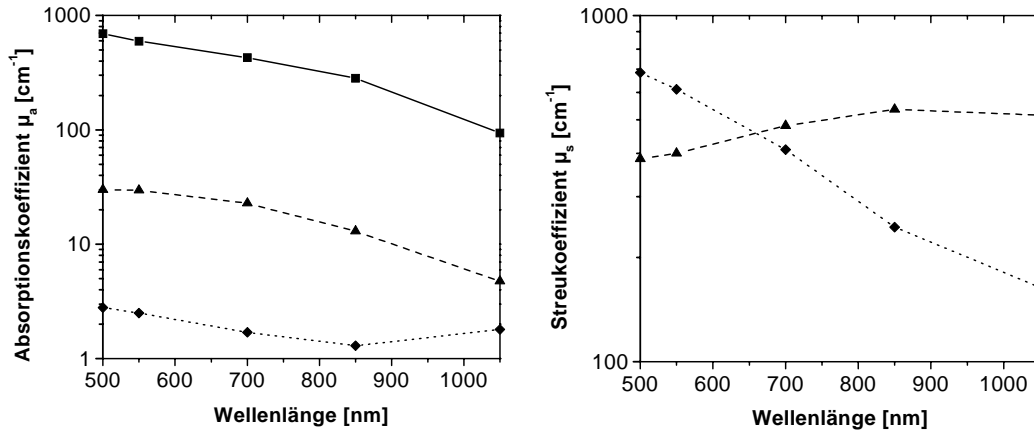
$$\mu_t = \mu_a + \mu_s \quad [\text{cm}^{-1}] \quad (2.8)$$

Mit ihm lässt sich die Wahrscheinlichkeit für Streuprozesse relativ zur Wahrscheinlichkeit für eine Wechselwirkung mit Hilfe der *Albedo*  $a$  darstellen:

$$a = \frac{\mu_s}{\mu_a + \mu_s} = \frac{\mu_s}{\mu_t} \quad (2.9)$$

In Abb. 2.3 sind die Absorptions- und Streukoeffizienten nach [Nem 98] für die verschiedenen Schichten von Kaninchenaugen für den in dieser Arbeit wesentlichen Wellenlängenbereich aufgeführt. Man erkennt deutlich die Abnahme der Streuung mit zunehmender Wellenlänge insbesondere für den Bereich der Sklera. Die Absorption hingegen wird wesentlich durch den Ziliarmuskel (ciliary muscle, cm) und das ziliare Pigmentepithel (ciliary pigmented epithelium, cpe) bestimmt. Diese optischen Parameter wurden auch für die Monte Carlo-Simulation in Abschnitt 2.2.3 verwandt.

Nach Abb. 1.1 liegen im Wellenlängenbereich von 650 - 1100 nm typische Werte für den Absorptionskoeffizienten  $\mu_a$  unterhalb  $10 \text{ cm}^{-1}$ . Die Werte für den Streukoeffizienten  $\mu_s$  liegen hingegen zwischen 100 und  $500 \text{ cm}^{-1}$ , also um mehr als eine Größenordnung darüber, wodurch sich für biologisches Gewebe Albedos nahe Eins



**Abbildung 2.3:** *Optische Eigenschaften der Ziliarkörperregion von Kaninchenaugen für verschiedene Wellenlängen (◇ Sklera, △ Ziliarmuskel, □ ziliäres Pigmentepithel ) nach [Nem 98].*

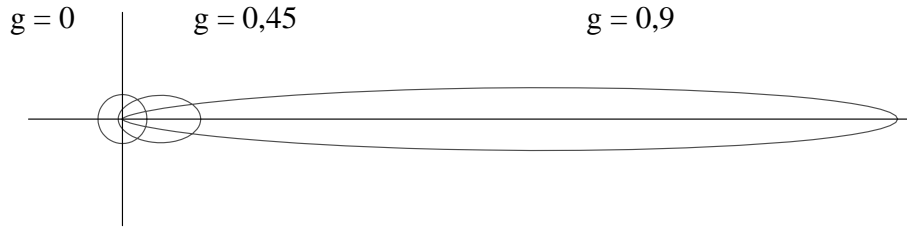
ergeben [Kei 93]. Da ein Photon nach dem Streuprozess jedoch i.A. dem Strahltransport weiter zur Verfügung steht, muss noch eine zusätzliche Beschreibung der Richtungsabhängigkeit des Streuprozesses erfolgen. Aufgrund der geringen Photonenenergie im sichtbaren und infraroten Spektralbereich wird von einer elastischen Streuung ausgegangen, so dass die Energie vor und nach dem Stoß identisch ist. Für die Beschreibung der Wahrscheinlichkeitsverteilung der gestreuten Photonen auf verschiedene Winkel wird die *Streuphasenfunktion* (scattering phase function)  $p(\hat{s}', \hat{s})$  genutzt. Sie beschreibt die Wahrscheinlichkeit für eine Streuung eines Photons aus der Richtung  $\hat{s}'$  in die Richtung  $\hat{s}$ . Hierbei ist eigentlich für jedes Einzelstreuereignis aufgrund der Größe und Form jedes Streuzentrums eine eigene Streuphasenfunktion zu berücksichtigen. Für eine makroskopische Beschreibung der Streucharakteristik bei einer großen Photonenzahl reicht jedoch die Betrachtung einer mittleren Streuphasenfunktion aus. In biologischem Gewebe ohne Vorzugsrichtung hängt diese im Wesentlichen nur vom polaren Streuwinkel  $\Theta$  zwischen  $\hat{s}'$  und  $\hat{s}$  ab. Eine azimutale Abhängigkeit kann vernachlässigt werden, so dass

$$p(\hat{s}', \hat{s}) = p(\hat{s}' \cdot \hat{s}) = p(\cos(\Theta)) \quad (2.10)$$

gilt. Wie für alle Wahrscheinlichkeiten muss auch die Integration der Phasenfunktion über alle Winkel Eins ergeben:

$$\int d\Omega p(\hat{s}', \hat{s}) = 1$$

Zur Beschreibung der Streucharakteristik durch eine analytische Funktion wird in



**Abbildung 2.4:** *Henyey-Greenstein-Phasenfunktion für verschiedene Werte des Anisotropiefaktors  $g$  mit  $g = 0; 0,45$  und  $0,9$ . Die Kurven für  $g = 0$  und  $g = 0,45$  sind für eine bessere Darstellung um den Faktor 6 bzw. 4 vergrößert.*

der Gewebeoptik häufig die Henyey-Greenstein-Phasenfunktion  $p_{HG}$  benutzt. Sie stammt ursprünglich aus der Astrophysik, wo sie zur Beschreibung der Lichtstreuung in interstellaren Nebeln verwandt wird [Hen 41]:

$$p_{HG} = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos(\Theta))^{3/2}} \quad (2.11)$$

Diese unterschiedliche räumliche Streucharakteristik ist für verschiedene Werte von  $g$  in Abb. 2.4 dargestellt. Die Variable  $g$  wird als *Anisotropiefaktor* (anisotropy coefficient) bezeichnet und ist als der mittlere Kosinus des Streuwinkels definiert:

$$g = \langle \cos(\Theta) \rangle = \int d\Omega \cos(\Theta) p(\cos(\Theta)) \quad (2.12)$$

Für  $g = 0$  führt die Henyey-Greenstein-Phasenfunktion mit  $p \equiv \frac{1}{4\pi}$  zu einer isotropen Verteilung. Zu beachten ist, dass  $g$  nur einen Mittelwert darstellt, so dass  $g = 0$  für andere Funktionen auch anisotrope Verteilungen, die in gleichem Maße Vorwärts- wie Rückwärtsstreuung aufweisen, ermöglicht. Für  $g < 0$  liegt eine dominante Rückwärtsstreuung vor, für  $g > 0$  eine dominante Vorwärtsstreuung. Dieser Fall einer überwiegend vorwärts gerichteten Streuung ist für biologisches Gewebe typisch. Die Streucharakteristik hängt dabei im Wesentlichen vom Verhältnis der Partikelgröße  $R$  zur Wellenlänge  $\lambda$  ab. Dabei lassen sich zwei Fälle unterscheiden [Boh 83], [Hul 57]:

- $R \ll \lambda$ : In diesem Fall spricht man von Rayleigh-Streuung; die Streuung erfolgt isotrop ohne eine Vorzugsrichtung. Der Streukoeffizient  $\mu_s$  ist umgekehrt proportional zur vierten Potenz der Wellenlänge.
- $R \geq \lambda$ : In diesem Fall liegt die so genannte Mie-Streuung vor [Bor 85], [Mie 08]. Sie weist eine starke Vorwärtsorientierung auf und ist üblicherweise



in biologischem Gewebe der vorherrschende Streuprozess. Die Mie-Streuung basiert auf der Lösung der Maxwell-Gleichungen unter Berücksichtigung des bestrahlten Gewebes. Ein kurzer Abriss zur Definition der Mie-Streuung ist in Anhang C dargestellt. Im Gegensatz zur Rayleigh-Streuung lässt sich für die Mie-Streuung keine systematische Wellenlängenabhängigkeit des Streukoeffizienten angeben.

Für die im folgenden Abschnitt beschriebene Diffusionstheorie ist die Effektivität der Streuung von großer Wichtigkeit. Sie lässt sich durch Kombination des Streukoeffizienten mit dem Anisotropiefaktor zum *reduzierten Streukoeffizienten* (reduced scattering coefficient)  $\mu'_s$

$$\mu'_s = \mu_s(1 - g) \quad [\text{cm}^{-1}] \quad (2.13)$$

beschreiben [Sta 95]. Für große Werte von  $g$ , also stark vorwärtsgerichtete Streuung, ist  $\mu'_s$  klein, d.h. die Effektivität der Streuung ist gering.

Aus diesem reduzierten Streukoeffizienten lassen sich zur Beschreibung der Lichtausbreitung nach der Diffusionstheorie noch der *Transportkoeffizient* (reduced attenuation coefficient)  $\mu_{tr}$

$$\mu_{tr} = \mu_a + \mu_s(1 - g) = \mu_a + \mu'_s \quad [\text{cm}^{-1}] \quad (2.14)$$

sowie der *effektive Abschwächungskoeffizient* (effective attenuation coefficient)  $\mu_{eff}$

$$\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu'_s)} \quad [\text{cm}^{-1}] \quad (2.15)$$

definieren [Sta 95].

### 2.2.2 Strahlungstransportgleichung und Diffusionsnäherung

Mit den im vorherigen Abschnitt eingeführten Größen lässt sich eine Strahlungstransportgleichung aufstellen. Sie beschreibt den Energietransfer in einem Medium im Teilchenbild unter Berücksichtigung von Absorptions- und elastischen Streuprozessen in Form einer Bilanzgleichung. Sie wurde ursprünglich zur Beschreibung der Ausbreitung von Neutronen in Festkörpern eingesetzt [Dav 57]. Unter Vernachlässigung der Welleneigenschaften, also einer reinen Betrachtung der Intensitäten, kann sie jedoch auch für die Beschreibung der Lichtausbreitung genutzt

werden. Ihre erste Verwendung für eine derartige Beschreibung fand sich in der Beschreibung der Lichtausbreitung in interstellaren Gasen [Cha 60]. Ausgangspunkt der Strahlungstransportgleichung ist die Änderung der Strahldichte  $L(\vec{r}, \hat{s}, t)$  in einem Volumen  $V$ . Diese Strahldichteänderung ist gegeben durch:

$$\begin{aligned} \frac{1}{c} \int_V dV \frac{\partial L(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} &= - \int_S dV \hat{s} \nabla L(\vec{r}, \hat{s}, t) - \int_V dV \mu_a L(\vec{r}, \hat{s}, t) \\ &\quad - \int_V dV \mu_s L(\vec{r}, \hat{s}, t) + \int_V \int_{4\pi} dV d\Omega \mu_s p(\hat{s}', \hat{s}) L(\vec{r}, \hat{s}, t) \\ &\quad + \int_V dV \varepsilon(\vec{r}, \hat{s}, t). \end{aligned} \quad (2.16)$$

Unter Vernachlässigung des Volumens führt dies zu einer, die zeitliche Änderung der Strahldichte beschreibenden Gleichung:

$$\begin{aligned} \frac{1}{c} \frac{\partial L(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} &= -\hat{s} \nabla L(\vec{r}, \hat{s}, t) - \mu_a L(\vec{r}, \hat{s}, t) - \mu_s L(\vec{r}, \hat{s}, t) \\ &\quad + \int_{4\pi} d\Omega \mu_s p(\hat{s}', \hat{s}) L(\vec{r}, \hat{s}, t) + \varepsilon(\vec{r}, \hat{s}, t). \end{aligned} \quad (2.17)$$

Die hierbei auftretenden Terme der rechten Seite beschreiben der Reihe nach:

- Verluste an Grenzflächen
- Verluste durch Absorption
- Verluste durch Streuung in eine andere als die Ausbreitungsrichtung
- Gewinne durch Streuung aus allen Richtungen in die Ausbreitungsrichtung
- Gewinne durch optische Quellterme wie z.B. Fluoreszenz oder Lichteinstrahlungen.

Die Differentialgleichung 2.17 lässt sich unter Annahme einer zeitlich konstanten Strahldichte vereinfachen. Diese Annahme ist gerechtfertigt, da die in dieser Arbeit verwandten Laserpulsdauern mit 8-33 ns lang sind gegenüber den typischen Zeitdauern, in denen sich das Licht im bestrahlten Gewebe ausbreitet. In 10 ns beträgt z.B. die vom Licht zurückgelegte Strecke 3 m. Auch bei einer typischen Anzahl von ungefähr 300 Streuprozessen, die innerhalb dieser 10 ns im Gewebe erfolgen, ist die zurückgelegte Strecke deutlich größer als die Abmessungen der biologischen Proben. Auch für den vorherrschenden Fall einer dominanten Streuung mit  $\mu_s \gg \mu_a$  ist eine Absorption für die meisten Verhältnisse von  $\mu_s$  und  $\mu_a$

innerhalb dieser Zeit wahrscheinlich. Somit kann die Lichtverteilung als ein instanter Prozess angenommen werden. Es ergibt sich folglich der Fall einer stationären Strahlungstransportgleichung:

$$\hat{s}\nabla L(\vec{r}, \hat{s}) = -\mu_t L + \mu_s \int_{4\pi} d\Omega p(\hat{s}', \hat{s}) L(\vec{r}, \hat{s}') + \varepsilon(\vec{r}, \hat{s}) \quad (2.18)$$

Unter diesen angenommenen Voraussetzungen bezüglich der optischen Eigenschaften und der Einschränkungen der Lichtausbreitung liefert die Strahlungstransportgleichung eine exakte Formulierung des Lichttransports. Eine ausführliche Beschreibung möglicher Lösungsmethoden findet sich in Case [Cas 67], Welch [Wel 95] und Schmitz [Sch 98]. Analytisch ist sie nur für Spezialfälle wie z.B. rein vorwärts gerichtete Streuung mit  $p(\hat{s}', \hat{s}) = \delta(1 - \hat{s}'\hat{s})$  lösbar. Für diese reine Vorwärtsstreuung entspricht die Lösung dem Lambert-Beer-Gesetz mit dem Extinktionskoeffizienten  $\mu_t$  im Exponenten.

Da die Strahlungstransportgleichung nur für Spezialfälle analytisch lösbar ist, erfolgt hier ihre Lösung entweder mit der numerischen Methode der Monte Carlo-Simulation, die in Abschnitt 2.2.3 beschrieben wird, oder unter Verwendung weiterer vereinfachender Annahmen. Ein solcher etablierter Ansatz für die Lösung ist die so genannte Diffusionstheorie. Die von ihr gelieferte Näherungslösung, die formal einer Diffusionsgleichung entspricht, ist die wichtigste analytische Beschreibung der Lichtausbreitung im Gewebe. Ausführliche Herleitungen der Diffusionstheorie finden sich bei Case [Cas 67], Star [Sta 95] und Schmitz [Sch 98]. Daher wird im Folgenden nur kurz auf mögliche Lösungswege eingegangen.

Zum einen besteht die Möglichkeit, die Strahldichte  $L(\vec{r}, \hat{s})$  sowie die Streuphasenfunktion  $p(\hat{s}', \hat{s})$  nach Kugelflächenfunktionen  $Y_{lm}(\Theta, \varphi)$  zu entwickeln [Cas 67]. Setzt man diese in die Strahlungstransportgleichung 2.17 ein, erhält man ein System von Differentialgleichungen in  $Y_{lm}$ . Mit der bereits in Abschnitt 2.2.1 angenommenen Vereinfachung, dass die Streuphasenfunktion nicht vom Azimutwinkel  $\varphi$  abhängt, können die Kugelflächenfunktionen in Legendre-Polynome  $P_l(\cos(\Theta))$  entwickelt werden. Es entsteht eine Näherungsfunktion, die als P<sub>n</sub>-Approximation bezeichnet und nach ihrem Abbruchglied unterschieden wird. Die P<sub>0</sub>-Näherung liefert wegen  $P_0(\cos(\Theta)) = 1 = \text{const.}$  eine isotrope Winkelverteilung für die Lichtausbreitung. Bereits die P<sub>1</sub>-Näherung liefert für  $\mu_a \ll \mu_s$ , also den in den meisten Geweben vorliegenden Fall starker Streuung, eine gute Beschreibung der Lichtverteilung. Die Streucharakteristik ist hier von der Form  $P_1(\cos(\Theta)) = \cos(\Theta)$ . Aufgrund der starken Streuung besitzt das Licht im Medium nach wenigen mittleren freien Weglängen (mean free path,  $MFP = \frac{1}{\mu_a + \mu'_s}$ ) keinen gerichteten Anteil

mehr. Die Richtungsabhängigkeit der Strahlungstransportgleichung von der Photonenrichtung entfällt und die Differentialgleichung lässt sich für die Intensität aufstellen. Sie wird zu:

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla (D(\vec{r}) \nabla \Phi(\vec{r})) + \mu_a \Phi(\vec{r}) + \varepsilon. \quad (2.19)$$

$D$  ist hierbei die Diffusionskonstante

$$D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)} = \frac{1}{3(\mu_a + \mu_s(1 - g))}. \quad (2.20)$$

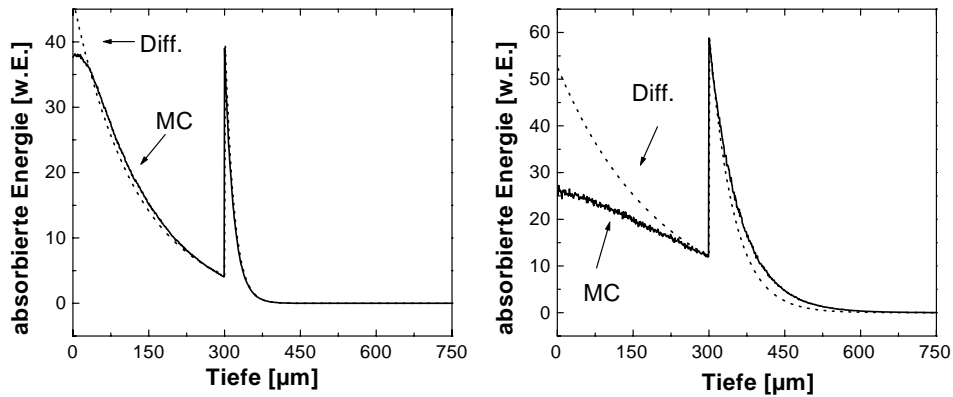
Analog zur Strahlungstransportgleichung erhält man für eine instantane Lichtverteilung eine stationäre Differentialgleichung

$$\nabla (D(\vec{r}) \nabla \Phi(\vec{r})) = -\mu_a \Phi(\vec{r}). \quad (2.21)$$

Die Lösung dieser Differentialgleichung ist wieder das Lambert-Beer-Gesetz mit dem effektiven Abschwächungskoeffizienten  $\mu_{eff}$  im Exponenten. Hierbei wird der Fall eines konstanten Quellterms  $\varepsilon$  angenommen. Über eine Faltung mit der Greenschen Funktion der Form  $\delta(\vec{r} - \vec{r}_0) \cdot \delta(t - t_0)$  als Lösung der Differentialgleichung ist auch eine Lösung für beliebige Quellterme  $\varepsilon$  möglich. Abweichungen der mit der Diffusionstheorie gewonnenen Lösungen von der sich einstellenden Lichtverteilung entstehen vor allem in der Nähe von den Einstrahlpunkten sowie bei Unstetigkeiten an Grenzflächen. Insbesondere wird hier eine auftretende Flussüberhöhung unterhalb der Oberfläche durch zurückgestreute Photonen nicht korrekt wiedergegeben. Diese Abweichungen lassen sich durch weitere Berücksichtigung der Randbedingungen, der Einstrahlgeometrie und der dielektrischen Eigenschaften des Mediums im Rahmen der Pn- $\delta$ -Eddington-Näherung verringern. Einen Überblick hierüber liefern Keijzer [Kei 93] und Welch [Wel 95].

Zu derselben Lösung der Strahlungstransportgleichung gelangt man auch durch Aufspaltung der Strahldichte in einen gestreuten und einen ungestreuten Anteil und ihre getrennte Betrachtung. Eine Beschreibung dieses Lösungsweges findet sich bei Schmitz [Sch 98] und Star [Sta 95].

In Abb. 2.5 ist ein Vergleich der Diffusionsnäherung und der exakten Lichtverteilung, wie sie mit Hilfe der im folgenden Abschnitt beschriebenen Monte Carlo Simulation berechnet wurde, für ein aus zwei Schichten bestehendes System dargestellt. Die verwandten optischen Parameter sind in der Abbildung angegeben. Man erkennt für ein Verhältnis  $\frac{\mu_a}{\mu'_s} \ll 1$  (linker Graph) eine sehr gute Übereinstimmung von Diffusionstheorie und Monte Carlo Simulation. Eine Ausnahme stellt die Lichtverteilung direkt unter der Oberfläche dar, die oben genannten Einschränkungen



**Abbildung 2.5:** Vergleich der Verteilungen der absorbierten Energiedichte in einem Doppelschichtsystem aus dem Ergebnis einer Monte Carlo-Simulation (s. Abschnitt 2.2.3) und der Diffusionstheorie nach [Loh 98]. Die Dicke der oberen Schicht beträgt jeweils  $300\ \mu\text{m}$ , die untere ist unendlich ausgedehnt. Die optischen Eigenschaften im linken Teilbild sind für die obere Schicht  $\mu_a = 10\ \text{cm}^{-1}$ ,  $\mu_s = 1000\ \text{cm}^{-1}$  und  $g = 0,8$ ; für die untere Schicht  $\mu_a = 100\ \text{cm}^{-1}$ ,  $\mu_s = 5000\ \text{cm}^{-1}$  und  $g = 0,8$ . Im rechten Teilbild sind die optischen Eigenschaften  $\mu_a = 20\ \text{cm}^{-1}$ ,  $\mu_s = 200\ \text{cm}^{-1}$  und  $g = 0,9$  für die obere Schicht;  $\mu_a = 100\ \text{cm}^{-1}$ ,  $\mu_s = 500\ \text{cm}^{-1}$  und  $g = 0,8$  für die untere Schicht.

der Diffusionstheorie unterworfen ist. Bei einem Verhältnis von  $\mu_a$  und  $\mu'_s$ , dass der Anforderung  $\frac{\mu_a}{\mu'_s} \ll 1$  nicht mehr genügt, stellen sich deutliche Abweichungen der Diffusionslösung von der eigentlichen Lichtverteilung ein. Dies ist im rechten Teilbild von Abb. 2.5 zu erkennen. Weitere Abschätzungen neben  $\frac{\mu_a}{\mu'_s} \ll 1$  für die Gültigkeit der Diffusionstheorie sind z.B.  $\frac{\mu_a}{\mu_s} \ll 1 - g^2$  [Wel 95] oder dass die Albedo  $a$  nahe Eins ist [Kei 93].

### 2.2.3 Monte Carlo Simulationen für verschiedene optische Gewebeparameter

Im Gegensatz zu der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Diffusionstheorie ist die Monte Carlo-Simulation ein numerisches Verfahren, dass sich als wirkungsvolles Instrument zur Beschreibung der Lichtverteilung in Gewebe erwiesen hat. Ausführliche Beschreibungen der Methode finden sich bei Keijzer [Kei 93], Wang [Wan 95] und Ostermeyer [Ost 99].

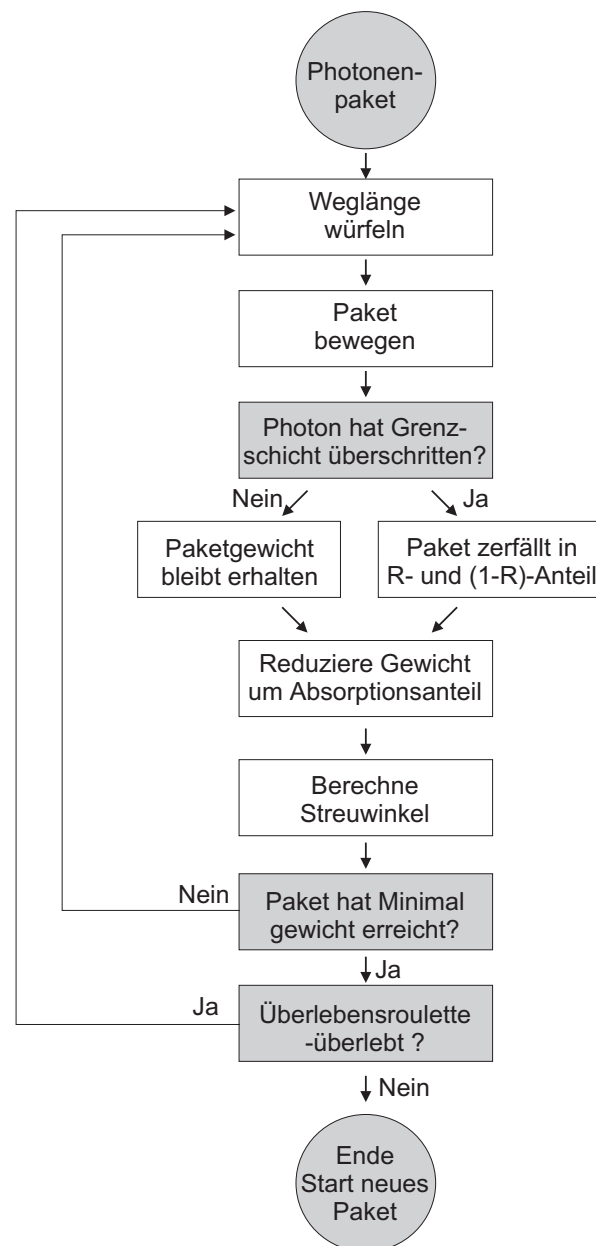
Bei diesem statistischen Verfahren wird die Bewegung von einzelnen Photonen mittels so genannter Photonenpakete simuliert. Die möglichen Wege werden dabei zufällig unter Annahme bestimmter Wechselwirkungswahrscheinlichkeiten für

Absorption, Streuung als auch Auftreffen auf Grenzschichten bestimmt. Die Ortsauflösung der Methode wird durch eine Diskretisierung des Volumens in kleine Volumenelemente so genannte Voxel erreicht. Die Anzahl der Absorptionsprozesse pro Voxel liefert dann eine orts aufgelöste Verteilung der absorbierten Energiedichte. Als Wechselwirkungsprozesse kommen drei Möglichkeiten in Betracht:

1. Das Photon wird absorbiert, steht also für weitere Prozesse nicht mehr zur Verfügung.
2. Das Photon wird in eine andere Richtung gestreut, die zufällig aus den vorgegebenen Gewebeeigenschaften bestimmt wird.
3. Das Photon wird weder absorbiert noch gestreut, setzt seinen Weg also geradlinig fort.

Abb. 2.6 zeigt den schematischen Ablauf einer solchen Monte Carlo-Simulation. Betrachtet werden hierbei Photonenpakete mit einem bestimmten Gewicht, d.h. einer bestimmten Anzahl an Photonen. Diese bewegen sich mit einer im Rahmen der optischen Eigenschaften zufällig bestimmten freien Weglänge vorwärts. Wird hierbei eine Unstetigkeitsstelle im Brechungsindex passiert, wird die Reflexions- bzw. Übergangswahrscheinlichkeit nach den Fresnelformeln ermittelt und das Paket zerfällt in einen reflektierten Anteil ( $R$ ) und einen transmittierten Anteil ( $1-R$ ). Bei einem Wechselwirkungsereignis reduziert sich das Gewicht entsprechend der Absorptionswahrscheinlichkeit  $\mu_a/\mu_t$  und die in dem Voxel gespeicherte absorbierte Energiedichte wird entsprechend erhöht. Der verbliebene Anteil des Photonenpakets wird gestreut, indem die Streuwinkel  $\Theta$  und  $\varphi$  simuliert werden und das Paket in das entsprechende Voxel bewegt wird. Diese Abläufe wiederholen sich, bis das Photonengewicht unter einen vorher festgelegten Wert  $\alpha$  gesunken ist. In diesem Fall bleibt das Paket mit der Wahrscheinlichkeit  $\alpha$  erhalten und kann sich weiter im Gewebe bewegen. Ansonsten wird es mit der Wahrscheinlichkeit  $(1 - \alpha)$  absorbiert und ein neues Photonenpaket gestartet. Sollte sich das Paket nicht weiter ausbreiten können, wird der restliche Anteil zu der absorbierten Energie des Voxels addiert. Die Monte Carlo-Simulation liefert folglich die absorbierte Volumenenergiedichte  $\frac{\Delta E(z)}{\Delta V} = \mu_a \Phi(z)$  im Gewebe.

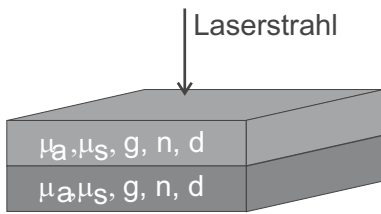
Der Vorteil der Monte Carlo-Simulation liegt in der Möglichkeit, komplexe Volumina wie z.B. Tumore oder Adern behandeln zu können, da jedem Voxel ein eigener Parametersatz optischer Eigenschaften zugewiesen werden kann. Darüber hinaus können unterschiedliche Einstrahlgeometrien und Randbedingungen mit



**Abbildung 2.6:** Prinzipieller Ablauf einer Monte Carlo-Simulation zur Beschreibung der Lichtausbreitung in Gewebe nach [Büs 99].

dieser Methode exakt im Rahmen der Strahlungstransportgleichung gelöst werden. Der Nachteil des Verfahrens ergibt sich aus dem rein statistischen Vorgehen der Methode. Um eine genaue Modellierung zu erhalten, ist eine große Anzahl von Photonen nötig, so dass sich lange Rechenzeiten ergeben.

Für die Monte Carlo-Simulationen in dieser Arbeit wurde das Computerprogramm „*Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues in standard C*“ aus [Wan 95] verwandt. Es berechnet die Lichtverteilung für den Fall einer monochromatischen,  $\delta$ -förmigen Einstrahlung auf das Gewebe. Diese Einstrahlung wird dabei als kontinuierlich angenommen. Aufgrund der Abschätzungen in Abschnitt 2.2.2 ist diese Annahme auch für die im Rahmen dieser Arbeit genutzte Beschreibung der Lichtausbreitung gerechtfertigt. Mit der Monte Carlo-Simulation können Lichtverteilungen in rotationssymmetrischen Schichtsystemen mit in x- und y-Richtung unendlich ausgedehnten Schichten der Dicke  $d$  berechnet werden. Das Modellsystem wird dabei beschrieben durch die optischen Parameter  $\mu_a$ ,  $\mu_s$ ,  $g$  und  $n$  jeder Schicht. Abb. 2.7 zeigt schematisch die zugrunde liegende Geometrie.



**Abbildung 2.7:** Geometrie der verwandten Monte Carlo-Simulation [Wan 95] mit der Auflistung der optischen Eigenschaften.

Die Monte Carlo-Simulation liefert als Ergebnis die Photonenaabsorptionswahrscheinlichkeit  $A(x, y, z)$ , die sich aus dem gespeicherten absorbierten Photonengewicht dividiert durch das Produkt aus radialer Schrittweite  $\Delta r$ , axialer Schrittweite  $\Delta z$  und Anzahl der Photonenpakete berechnet. Für nicht  $\delta$ -förmige Einstrahlung ist eine Korrektur um die tatsächlichen räumlichen Eigenschaften des einfallenden Strahls notwendig. Unter Berücksichtigung dieses Strahlprofils und der Berücksichtigung der Pulsenergie erhält man

die absorbierte Energiedichte im Gewebe. Sie berechnet sich als zweidimensionale Faltung aus der Absorptionswahrscheinlichkeit  $A(\vec{r})$  und dem Energieprofil  $S(\vec{r})$ :

$$E_{abs}(\vec{r}) = (A(\vec{r}) \otimes S(\vec{r})) \quad (2.22)$$

Das Energieprofil  $S(\vec{r})$  ist dabei definiert als das Produkt aus Laserpulsenergie  $S_L(\vec{r})$  und normiertem lateralem Strahlprofil  $f(\vec{r})$ . Damit ergibt sich die absorbierte Energiedichte zu

$$E_{abs}(\vec{r}) = \int dx' \int dy' S_L(x', y') f(x', y') A(x - x', y - y', z). \quad (2.23)$$



Wegen der Rotationssymmetrie von  $A(x, y, z)$  und  $f(x, y)$  wird dies zu

$$E_{abs}(\sqrt{x^2 + y^2}, z) = \int dx' \int dy' S_L(x', y') f(\sqrt{x'^2 - y'^2}) \otimes A(\sqrt{(x - x')^2 + (y - y')^2}, z). \quad (2.24)$$

Für den homogenen Absorber mit der Photonenabsorptionswahrscheinlichkeit  $A(x, y, z) = \delta(x)\delta(y)A(z)$  beträgt die absorbierte Energiedichte dann:

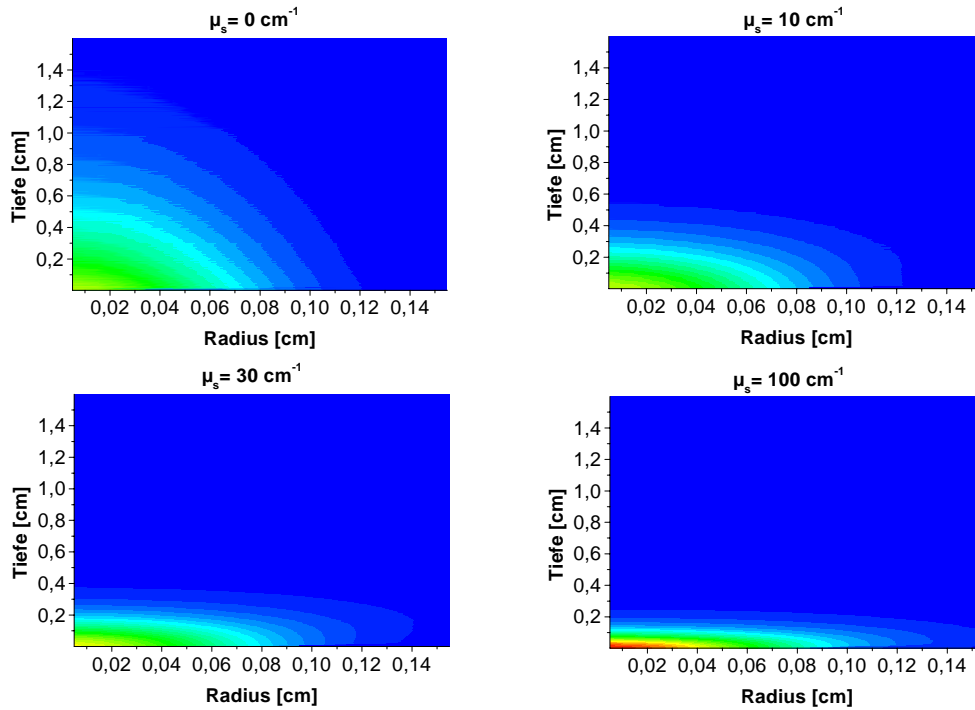
$$E_{abs}(\vec{r}) = S_L(\vec{r}) f(\vec{r}) A(z);$$

das Faltungsintegral geht also direkt in ein Produkt über.

Im Folgenden werden einige beispielhafte Ergebnisse solcher Monte Carlo-Simulationen zur Veranschaulichung gezeigt. In Abb. 2.8 sind die absorbierten Energiedichten bei konstantem Absorptionskoeffizienten  $\mu_a$  und variierender Streuung dargestellt. Der Absorptionskoeffizient beträgt  $1,8 \text{ cm}^{-1}$ , die Streukoeffizienten  $0, 10, 30$  und  $100 \text{ cm}^{-1}$ . Als Anisotropiefaktor  $g$  wurde ein für Gewebe typischer Wert von  $0,9$  gewählt. Für den einfallenden Strahl wurde eine Energie von  $5 \text{ mJ}$  bei einem gaußförmigen Profil mit einer  $1/e$ -Breite von  $0,75 \text{ mm}$  angenommen. In der Farbskala geben dabei blaue Farben eine niedrige absorbierte Energiedichte an, rote Farben eine hohe.

Man erkennt deutlich, dass mit zunehmender Streuung die effektive Eindringtiefe stark reduziert wird. Gleichzeitig nimmt die laterale Ausdehnung der Lichtverteilung zu. Diese beiden Effekte führen zu einer scheibenförmigen Verteilung der absorbierten Energiedichte bei starker Streuung. Darüber hinaus kommt es durch die erhöhte Anzahl von Streuprozessen in den oberen Gewebeschichten (dicht unterhalb der Oberfläche) zu einer Überhöhung der absorbierten Energiedichte. Dies ist in der verstärkten Rückstreuung sowie dem Brechungsindexsprung und der damit verbundenen Fresnelreflexion an der Probenoberfläche begründet. Diese Prozesse führen zu einer höheren Photonendichte und damit zu einer größeren Wahrscheinlichkeit für einen Absorptionsprozess. Es ist zu beachten, dass dieser Effekt von der Diffusionstheorie nicht berücksichtigt wird. Die Diffusionsnäherung wäre darüber hinaus nur für den Streukoeffizienten  $\mu_s = 100 \text{ cm}^{-1}$  einsetzbar, da nur hier die Bedingung  $\mu_a \ll \mu_s(1 - g)$  erfüllt ist.

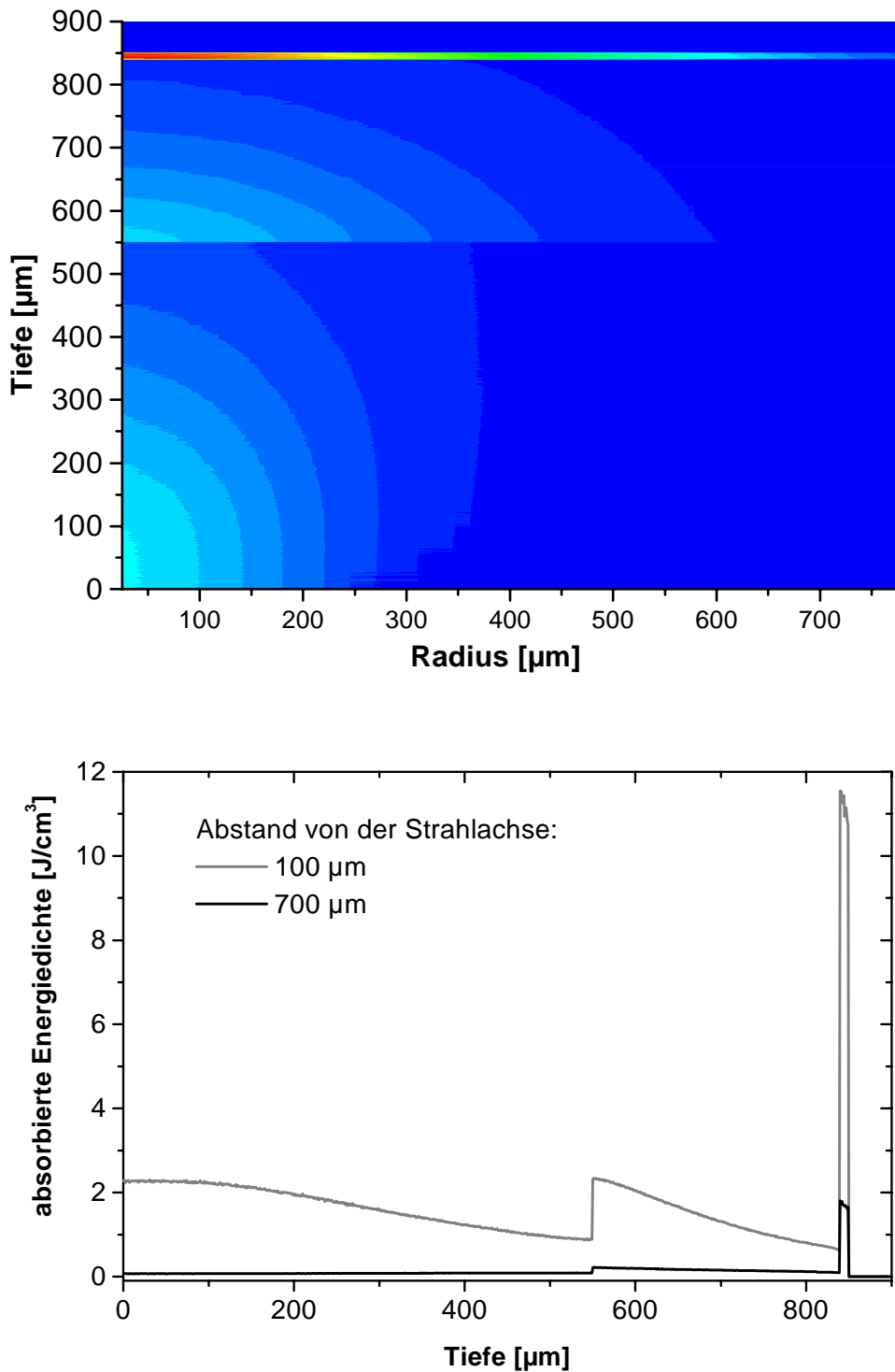
Die Abb. 2.9 und 2.10 zeigen Monte Carlo-Simulationen der absorbierten Energiedichten in biologischen Geweben. Ausgehend von diesen Ergebnissen werden in



**Abbildung 2.8:** MC Simulationen der absorbierten Energiedichte für verschiedene Streukoeffizienten  $\mu_s$  bei konstantem Absorptionskoeffizienten  $\mu_a = 1,8 \text{ cm}^{-1}$ . Die Streukoeffizienten betragen: 0; 10; 30 und 100  $\text{cm}^{-1}$  (von oben links nach unten rechts). Für die Simulationen wurde eine Bestrahlung eines gaußförmigen Strahlprofils mit einer  $1/e$ -Breite von 0,75 mm und einer Pulsenergie von 5 mJ angenommen. Rote Farbtöne charakterisieren in den Graphen eine hohe absorbierte Energiedichte, blaue Farbtöne eine niedrige absorbierte Energiedichte. Mit zunehmender Streuung erkennt man eine deutliche Verringerung der Eindringtiefe.

Abschnitt 3.3 optoakustische Signalverläufe berechnet, die eine Abschätzung der Methode der optoakustischen Tomographie erlauben.

Abb. 2.9 zeigt im Detail die absorbierte Energiedichte für den Ziliarkörperbereich eines Kaninchenauges. Die in der Monte Carlo-Simulation verwandten Größen für die optischen Eigenschaften bei 1050 nm sowie die Dicken der Schichten sind [Nem 98] entnommen und in Tab. 2.2 aufgeführt. Die verwandte Pulsenergie beträgt 10 mJ, die  $1/e$ -Breite des Gaußprofils 300  $\mu\text{m}$ . In der Verteilung der absorbierten Energiedichte können die einzelnen Schichten (Sklera, Ziliarmuskel und ziliäres Pigmentepithel) sehr gut getrennt werden. Die deutlich größte Energiedeposition findet dabei im ziliären Pigmentepithel statt.



**Abbildung 2.9:** Oben: Monte Carlo- Simulation der absorbierten Energiedichte in der Ziliarkörperregion eines Kaninchenauges. Die Gewebeparameter sind in Tab. 2.2 aufgeführt. Unten: Schnitte durch die Verteilung der absorbierten Energiedichte für verschiedene Abstände von der Strahlachse.

Im unteren Graphen von Abb. 2.9 sind senkrechte Schnitte durch die Verteilung auf der Strahlachse bzw. 700  $\mu\text{m}$  entfernt von dieser dargestellt. Auf der Strahlachse ist dabei in allen Schichten die deponierte Energiedichte deutlich größer als 700  $\mu\text{m}$  von ihr entfernt. Aufgrund der starken Streuung in der Sklera und dem Ziliarmuskel wird die Lichtverteilung in der Tiefe aber stark verbreitert, so dass auch im ziliären Pigmentepithel bei einem Abstand von 700  $\mu\text{m}$  von der Einstrahlachse noch eine deutliche Energiedeponierung erfolgen kann.

**Tabelle 2.2:** *Optische Eigenschaften der Ziliarkörperregion von Kaninchenaugen für eine Wellenlänge von 1050 nm und die Dicke der einzelnen Gewebeschichten nach [Nem 98].*

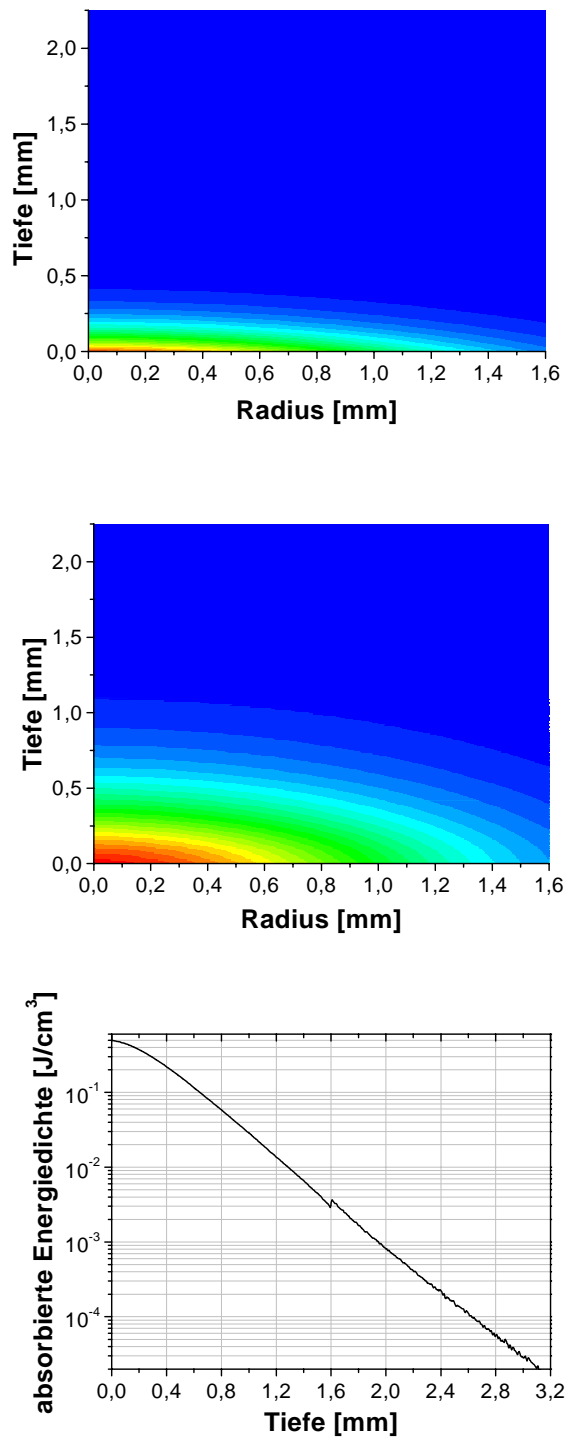
Gewebe	$\mu_a$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	$\mu_s$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	Dicke [ $\mu\text{m}$ ]
Sklera	1,80	164,0	550
Ziliarmuskel	4,75	516,1	290
ziliäres Pigmentepithel	94,00	0,0	10

Abb. 2.10 zeigt die Verteilung der absorbierten Energiedichte für ein Melanom bei zwei verschiedenen Wellenlängen. Angenommen wurde hierbei eine Dicke des Melanoms von 1,6 mm sowie eine Dicke der darunter liegenden Dermis von ebenfalls 1,6 mm. Die optischen Eigenschaften dieses Zweischichtsystems für die beiden Wellenlängen von 1064 und 1500 nm sind in Tab. 2.3 aufgeführt. Die 1/e-Breite des gaußförmigen Strahlprofils beträgt 1 mm, die Pulsenergie 3 mJ. Bei dermatologischen Untersuchungen besteht unter anderem ein Interesse an der Dickenbestimmung von Melanomen. Die Kenntnis dieser Dicke ist bei einer operativen Entfernung von großer Bedeutung.

**Tabelle 2.3:** *Optische Eigenschaften eines Systems aus Melanom und Dermis für Wellenlängen von 1064 nm und 1500 nm mit Absorptionskoeffizienten nach [Ber 89] und [Jac 02].*

Gewebe	Wellenlänge 1064 nm		Wellenlänge 1500 nm	
	$\mu_a$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	$\mu_s$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	$\mu_a$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	$\mu_s$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
Melanom	62,0	164	15	164
Dermis	6,5	50	20	50

In den Farbdarstellungen der absorbierten Energiedichte ist jeweils nur das Me-



**Abbildung 2.10:** Monte Carlo-Simulation der absorbierten Energiedichte in einem 1,6 mm dicken Melanom für eine Wellenlänge von 1064 nm (oben) und 1500 nm (Mitte) gemäß der optischen Parameter aus Tab. 2.3. Der untere Graph zeigt die absorbierte Energiedichte auf der Strahlachse für die Wellenlänge 1500 nm. Man kann den Beginn der unter dem Melanom liegenden Dermis als Anstieg in der absorbierten Energiedichte erkennen.

lanom als Absorber deutlich erkennbar. Die Dermis weist in dieser Darstellung eine konstante Verteilung auf. Der untere Graph in Abb. 2.10 zeigt die absorbierte Energiedichte auf der Strahlachse für die Wellenlänge 1500 nm. In der logarithmischen Darstellung erkennt man beim Übergang vom Melanom zur Dermis einen Sprung im Kurvenverlauf, so dass eine Unterscheidung prinzipiell möglich ist. In Abschnitt 3.3 wird dieser Fall im Rahmen der optoakustischen Tomographie näher betrachtet.

# Kapitel 3

## Entstehung und Ausbreitung optoakustischer Transienten

In diesem Kapitel erfolgt die Beschreibung der Druckentstehung und -ausbreitung im Gewebe beim optoakustischen Effekt. Hierbei kommt es zu einer Schallerzeugung durch Einwirken elektromagnetischer Strahlung auf Gewebe, indem eine direkte Umsetzung der Energien ineinander erfolgt.

Bezüglich der Nomenklatur sind die in der Literatur verwandten Begriffe „Optoakustik“ und „Photoakustik“ voneinander zu trennen. Bei der „Photoakustik“ werden die durch die Lichtabsorption generierten, akustischen Signale in einer die Probe umgebenden Gaszelle detektiert. Die Anregung erfolgt hierbei im Allgemeinen durch eine modulierte Lichtquelle, so dass Drucktransienten im Bereich bis 1 MHz auftreten. Die Methode der „Photoakustik“ wird z.B. zur Gasanalyse im infraroten Spektralbereich [Gus 92] oder zur Bestimmung der gasförmigen Emissionen von Insekten [Bij 96] verwandt.

Bei der „Optoakustik“ hingegen erfolgt eine Detektion der erzeugten Drucktransienten direkt an der Probe selbst. Dabei werden die Drucktransienten üblicherweise durch die Bestrahlung mit kurzen Laserpulsen im Bereich einiger Nanosekunden erzeugt. Die durch diese Pulse generierten Drucktransienten weisen Frequenzkomponenten einiger 10 MHz auf. Erste optoakustische Messungen mit piezoelektrischen Detektoren an Flüssigkeiten wurden bereits kurz nach Entwicklung des Lasers durchgeführt [Car 64]. Hieraus ableitend hat sich dieses Verfahren in der Technik bei der Strukturerkennung und Bestimmung von Materialfehlern in Festkörpern etabliert [Man 92], [Man 94]. In der Medizin werden Anwendungen des optoakustischen Effektes seit Ende der achtziger Jahre untersucht [Cro 87].

Ein ausführlicher Überblick über die historische Entwicklung findet sich bei Lohmann [Loh 98].

In dem folgenden Abschnitt erfolgt zuerst eine Beschreibung der Umsetzung von Lichtenergie in Druck durch den akustooptischen Effekt. Aus den hydrodynamischen Grundgleichungen wird anschließend in Abschnitt 3.2 eine Wellengleichung für die Ausbreitung der Drucktransienten hergeleitet und ihre Lösungsmöglichkeit beschrieben. Mit Hilfe dieser Lösung können numerische Modellierungen der Druckausbreitung in Gewebe erfolgen, die in Abschnitt 3.3 dargestellt werden. Bei der Entstehung und der Ausbreitung im Gewebe unterliegen die Drucktransienten verschiedenen Einflüssen, die zu Signalveränderungen führen können. Eine Beschreibung der möglichen Signalveränderungen erfolgt daher in Abschnitt 3.4. Abschließend werden in Abschnitt 3.5 die Einflüsse einer Koagulation des Gewebes auf das generierte Signal aufgezeigt.

### **3.1 Umwandlung absorbiertes Lichtenergie in Druck**

Bei der Umwandlung der absorbierten Lichtenergie in Druck treten verschiedene Wechselwirkungsmechanismen auf. Diese Effekte sind der Strahlungsdruck, die Elektrostriktion, die thermooptische Druckgenerierung sowie bei Auftreten von Ablationen rückstoßinduzierte Drucktransienten durch den Impulsübertrag der abladierten Partikel bzw. die Expansion des erzeugten Gases. Für typische Absorptionskoeffizienten biologischer Gewebe von mehr als  $1 \text{ cm}^{-1}$  und verwandte Pulsdauern von bis zu einigen 10 ns zur Generierung der Drucktransienten überwiegen die thermoelastischen Effekte. Diese sind deutlich größer als die Effekte der Striktion oder des Strahlungsdruckes [Loh 98]. Da im Rahmen dieser Arbeit für eine Bildgebung die Druckerzeugung immer im subablativen Bereich erfolgt, sind rückstoßinduzierte Drucktransienten nicht zu berücksichtigen. Aus diesen Gründen erfolgt ausschließlich eine Betrachtung der thermoelastischen Druckerzeugung. Eine ausführliche Darstellung der anderen Mechanismen findet sich bei Lohmann [Loh 98].

Im Folgenden werden kurz die einzelnen Schritte des thermoelastischen Umwandlungsprozesses von Lichtenergie in Druck beschrieben. Dabei wird von kleinen hervorgerufenen Änderungen ausgegangen, die insbesondere nicht zu einer Pha-



senänderung der Probe führen. Die Bestrahlung der absorbierenden Probe führt zur Deponierung einer absorbierten Energiedichte  $E_{abs}$ . Diese Energiedichte entspricht dabei einer Wärmezufuhr  $\Delta Q$  in der Probe mit dem Volumen  $V$ :

$$E_{abs} = \frac{\Delta Q}{V}$$

Diese zugeführte Wärmeenergie führt zu einer Temperaturerhöhung  $\Delta T$ :

$$\Delta T = \frac{\Delta Q}{c_V m}$$

Dabei ist  $m$  die Masse des erwärmten Bereichs und  $c_V$  die spezifische Wärmekapazität bei konstantem Volumen. Die generierte Temperaturerhöhung  $\Delta T$  erzeugt über den Volumenexpansionskoeffizienten  $\beta$  eine Volumenänderung  $\Delta V$  in der Probe:

$$\Delta V = \Delta T \beta V$$

Durch die Volumenänderung wird im umgebenden Medium eine Druckänderung  $p$  generiert:

$$p = \frac{\Delta V}{\kappa_T V}$$

Dabei ist  $\kappa_T$  die isotherme Kompressibilität des Mediums.

Mit einer instantanen Lichtverteilung, wie sie bereits in Abschnitt 2.2.2 angenommen wird, erhält man eine ebenfalls instantane Erwärmung der Probe. Ein infinitesimal kurzer Laserpuls mit einer Flächenenergiedichte  $E_0$  führt somit zu einer Druckänderung von [Gus 92]:

$$p_0(\vec{r}) = \frac{\beta V}{c_V \kappa_T m} E_{abs} = \Gamma E_{abs}(\vec{r}) = \Gamma \mu_a E_0 \quad (3.1)$$

Dabei ist der eingeführte, dimensionslose Koeffizient  $\Gamma$  der so genannte Grüneisen-Koeffizient, der die Effizienz der Umsetzung der absorbierten Energie in Druck beschreibt:

$$\Gamma = \frac{\beta V}{c_V \kappa_T m} = \frac{\beta}{c_V \kappa_T \rho} = \frac{\beta c_0^2}{c_p} \quad (3.2)$$

Hierbei wurde zum einen die Definition der Dichte  $\rho = m/V$  verwandt und anschließend eine Umformung zu einer Abhängigkeit von der Schallgeschwindigkeit  $c_0$  im Medium und der spezifischen Wärmekapazität bei konstantem Druck  $c_p$  durchgeführt. Typische Werte des Grüneisen-Koeffizienten für biologische Gewebe liegen im Bereich von 0,1 für stark wasserhaltige Gewebe bis 0,51 für Fettgewebe [Duc 90]. Der Grüneisen-Koeffizient ist aufgrund seiner Abhängigkeit von den temperaturabhängigen Größen  $\beta$ ,  $c_0$  und  $c_p$  ebenfalls temperaturabhängig. Dies ist für

die Signalveränderungen während eines Koagulationsprozesses wichtig und wird daher ausführlich in Abschnitt 3.5 betrachtet.

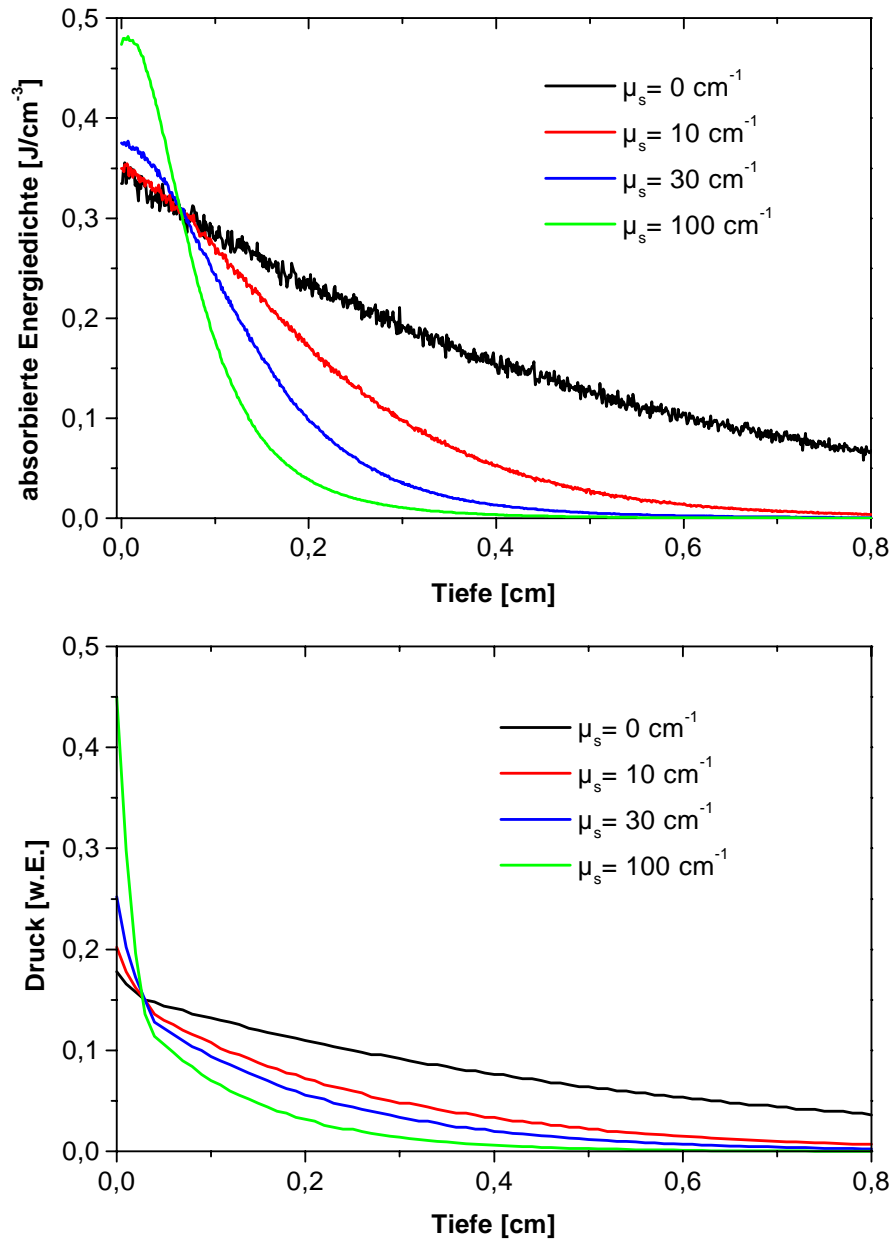
Aus Gl. 3.1 erkennt man, dass eine lineare thermoelastische Umwandlung der absorbierten Energie in Druck erfolgt. Für eine absorbierte Energiedichte von  $1 \text{ J/cm}^3$  entspricht der generierte Druck  $\Gamma \cdot 10 \text{ bar}$ . Eine absorbierte Energiedichte dieser Größe führt dabei in einer wässrigen Probe zu einer Erwärmung um  $\Delta T = 0,24 \text{ K}$  [Jac 01]. Die maximalen Amplituden thermoelastischer Drücke betragen  $280 \text{ bar}$  und liegen damit um Größenordnungen unterhalb der von rückstoß-induzierten Druckamplituden mit bis zu  $10 \text{ kbar}$  [Loh 98].

Wenn der Grüneisen-Koeffizient bekannt ist, ergibt die Verteilung der absorbierten Energiedichte exakt den erzeugten thermoelastischen Druck. Für einen homogenen Absorber mit einer absorbierten Energiedichte  $E_{abs} = \mu_a I_0 e^{-\mu_{eff}}$  nach Abschnitt 2.2.1 ergibt sich analog zur Lichtverteilung ein exponentielles Druckprofil. Dieses generierte Druckprofil beinhaltet dabei über die Amplitude den optischen Absorptionskoeffizienten  $\mu_a$  und über den exponentiellen Abfall den effektiven Abschwächungskoeffizienten  $\mu_{eff}$ . Bei bekannter eingestrahelter Intensität  $I_0$  ist somit eine Bestimmung der optischen Eigenschaften der Probe möglich. Dies gilt allerdings nur für das erzeugte Druckprofil zum Zeitpunkt Null. Die Beschreibung der Druckverteilung  $p(\vec{r}, t)$  an einem Ort  $\vec{r}$  für beliebige Zeiten  $t$  nach der Generierung erfolgt in Abschnitt 3.2.

Abb. 3.1 zeigt Schnitte durch die absorbierten Energiedichten aus Abb. 2.8 und die nach Gl. 3.1 generierten Druckverteilungen für die jeweiligen optischen Parameter. Der gewählte Grüneisen-Koeffizient beträgt  $0,1$  und ist damit mit dem von Wasser vergleichbar. Es ergibt sich im Fall des höchsten Streukoeffizienten und damit der größten deponierten Energiedichte an der Oberfläche ein maximaler Druck von  $0,5 \text{ bar}$ .

## 3.2 Wellengleichung für die Ausbreitung optoakustischer Transienten und ihre Lösung

Im vorherigen Abschnitt wurde die Erzeugung der anfänglichen räumlichen Druckverteilung  $p(\vec{r})$  beschrieben, die bei Verwendung hinreichend kurzer Laserpulse die Verteilung der absorbierten Energiedichte reproduziert. In diesem Abschnitt wird nun die Ausbreitung dieser Anfangsdruckverteilung als Ultraschallwelle untersucht.



**Abbildung 3.1:** Oben: Verteilungen der absorbierten Energiedichten für verschiedene Streukoeffizienten  $\mu_s$  aus Abb. 2.8 entlang der Einstrahlachse. Unten: Aus den Energiedichten generierte Druckverteilungen nach Gl 3.1. Als Grüneisen-Koeffizient wurde ein Wert von 0,1 gewählt. Somit ergeben sich maximale Amplituden von 0,5 bar.

Dabei ist vor allem die Form des Signals bei Erreichen des Detektors von Interesse. Für die Herleitung einer Wellengleichung wird auf hydrodynamische Grundgleichungen zurückgegriffen. Wegen des hohen Wassergehalts biologischer Weichgewebe von bis zu 90% [Duc 90] erfolgt die Beschreibung der Druckausbreitung in Gewebe über den Bewegungszustand einer Flüssigkeit. Festkörpereigenschaften durch die Gewebematrix bleiben hierbei unberücksichtigt. Dies ist insofern gerechtfertigt, als in Weichgewebe die Ausbreitung von Transversalwellen im Vergleich zu Longitudinalwellen stark überdämpft ist. Der akustische Absorptionskoeffizient für Transversalwellen liegt mit bis zu  $3 \cdot 10^4 \text{ cm}^{-1}$  für Frequenzen einiger MHz um mehrere Größenordnungen über dem Absorptionskoeffizienten für Longitudinalwellen mit Werten von weniger als  $0,1 \text{ cm}^{-1}$  [Fri 76]. Darüber hinaus beträgt auch die Schallgeschwindigkeit  $c_0$  für Transversalwellen mit einigen 10 m/s nur wenige Prozent des Wertes für Longitudinalwellen [Duc 90], [Fri 76]. Dies ist sehr gering im Vergleich zu üblichen Verhältnissen bei Festkörpern von 55-70 %.

Der Bewegungszustand einer Flüssigkeit lässt sich mit den Gleichungen der Hydrodynamik über fünf Größen beschreiben. Diese sind die drei Ortskomponenten der räumlichen Geschwindigkeitsverteilung  $\vec{v}(t)$  sowie zwei thermodynamische Größen wie z.B. der Druck  $p(\vec{r}, t)$  oder die Dichte  $\rho$  [Lan 78]. Betrachtet man eine ideale Flüssigkeit, so können dissipative Prozesse für die Energie wie z.B. Reibung oder Wärmeleitung vernachlässigt werden. Dies ist für die Betrachtung der Ausbreitung von Drucktransienten mit Frequenzkomponenten einiger MHz bei Zimmertemperatur zulässig [Loh 98]. Im Folgenden werden nun die notwendigen Gleichungen zur Beschreibung des Bewegungszustandes aufgeführt. Sie geben den Zusammenhang von (Gesamt-)Dichte  $\rho_{ges}$ , (Gesamt-)Druck  $p_{ges}$  und Schallschnelle  $\vec{v}$  wieder.

Die erste dieser Gleichungen ist die Kontinuitätsgleichung:

$$\nabla (\vec{v} \rho_{ges}) + \frac{\partial \rho_{ges}}{\partial t} = 0 \quad (3.3)$$

Sie beschreibt die Erhaltung der Masse. Die zweite Gleichung ist die Euler-Gleichung als verlustfreie Bewegungsgleichung für Flüssigkeiten:

$$\nabla p_{ges} + \rho_{ges} \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + \rho_{ges} (\vec{v} \nabla) \vec{v} = 0 \quad (3.4)$$

Sie beschreibt die Geschwindigkeitsänderung eines Teilchens bei Einwirken einer Kraft auf dieses. Bei einer idealen Flüssigkeit muss von einer Inkompressibilität ausgegangen werden. Daher erfolgt der Wärmeaustausch adiabatisch und es gilt

die adiabatische Zustandsgleichung:

$$p_{ges} = p_{ges}(\rho_{ges}) \quad (3.5)$$

Diese drei Gleichungen können durch eine Reihenentwicklung von Druck und Dichte unter Vernachlässigung Terme zweiter und höherer Ordnung linearisiert werden. Die Vernachlässigung höherer Ordnungen darf erfolgen, wenn geringe Schwingungsamplituden der Teilchen und geringe Temperaturerhöhungen vorliegen. Bei der Detektion der Druckwellen in einer Entfernung vom Ort der Druckentstehung, die in der Größenordnung der optischen Eindringtiefe liegt, können darüber hinaus im Fall subablativer Druckerzeugung akustische Nichtlinearitäten vernachlässigt werden [Bur 78], [Kar 77]. Diese Kriterien sind für die in dieser Arbeit durchgeführten Messungen erfüllt. Daher darf von einer kleinen Schallschnelle und kleinen Druckänderungen  $p$  bzw. Dichteänderungen  $\rho$  gegenüber dem Normaldruck  $p_n$  bzw. der Normaldichte  $\rho_n$  ausgegangen werden:

$$\frac{\rho}{\rho_n} \sim \frac{p}{p_n} \ll 1$$

In den Gleichungen 3.3-3.5 darf somit eine Ersetzung von  $p_{ges} = p_n + p$  und  $\rho_{ges} = \rho_n + \rho$  erfolgen. Man erhält hiermit die linearisierten Gleichungen:

$$\rho_n \nabla \vec{v} + \frac{\partial \rho}{\partial t} = 0 \quad (3.6)$$

$$\nabla p + \rho_n \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} = 0 \quad (3.7)$$

$$p = \left( \frac{\partial p}{\partial \rho} \right)_{\rho_n} \rho = A \frac{\rho}{\rho_n} \quad (3.8)$$

Der Term  $\rho_{ges}(\vec{v} \nabla) \vec{v}$  aus Gl. 3.4 kann für geringe Auslenkungen beim Übergang zu Gl. 3.7 vernachlässigt werden. In Gl. 3.8 wurde dabei das adiabatische Kompressionsmodul  $A = \rho(dp/d\rho)_N$  eingeführt. Diese Gleichung beschreibt die Entwicklung des Druckes um die ungestörte Dichte  $\rho_n$ . Einsetzen von Gl. 3.8 in Gl. 3.6 liefert:

$$\rho_n \left( \frac{\partial p}{\partial \rho} \right)_{\rho_n} \nabla \vec{v} + \frac{\partial p}{\partial t} = 0 \quad (3.9)$$

Da eine ideale Flüssigkeit wirbelfrei ist ( $\nabla \times \vec{v} = 0$ ), kann ein Geschwindigkeitspotential  $\Psi$  gemäß  $\vec{v} = \nabla \Psi$  eingeführt werden. Die linearisierte Euler-Gleichung 3.7 kann mit diesem Geschwindigkeitspotential umgeschrieben werden, so dass sich eine Abhängigkeit der Druckänderung  $p$  von diesem Geschwindigkeitspotential  $\Psi$  ergibt [Jac 01], [Pal 99]:

$$p = -\rho_n \frac{\partial \Psi}{\partial t} \quad (3.10)$$

Durch Einsetzen dieser Beziehung in Gl. 3.9 erhält man eine Wellengleichung für das Geschwindigkeitspotential:

$$\left(\frac{\partial p}{\partial \rho}\right)_{\rho_n} \Delta \Psi - \frac{\partial^2 \Psi}{\partial t^2} = \Delta \Psi - \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 \Psi}{\partial t^2} = 0 \quad (3.11)$$

Der in Gl. 3.11 auftretende Koeffizient  $c_0^2 = (\partial p / \partial \rho)$  kann dabei als Quadrat der Ausbreitungsgeschwindigkeit angesehen werden. Mit dieser Wellengleichung kann das raum-zeitliche Verhalten des Geschwindigkeitspotentials und über Gl. 3.10 auch des Druckes beschrieben werden. Der thermoelastische Anfangsdruck wird bei dieser homogenen Wellengleichung als Anfangsbedingung der Lösung eingebracht. Alternativ besteht die Möglichkeit, den thermoelastischen Anfangsdruck bereits in den Zustandsgleichungen zu berücksichtigen. In diesem Fall erhält man eine inhomogene Wellengleichung für den Druck  $p$ , welche die durch die Divergenz des Poynting-Vektors  $\vec{S}$  beschriebene deponierte Volumenenergiedichte als Quellterm enthält [Hil 99]:

$$\Delta p - \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} = \frac{\Gamma}{c_0^2} \frac{\partial}{\partial t} \nabla \vec{S} \quad (3.12)$$

Eine Lösung dieser inhomogenen Wellengleichung mit Hilfe des Konzeptes der Transferfunktionen findet sich bei Lohmann [Loh 98] und Gusev [Gus 92].

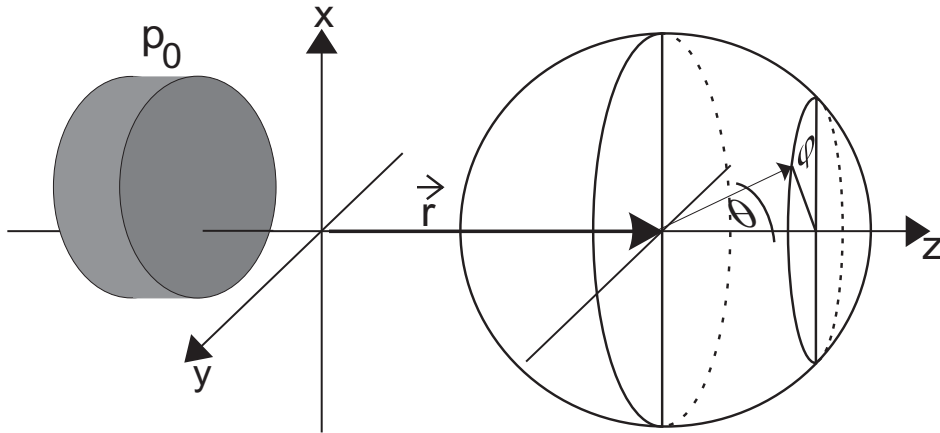
Für die Wellengleichung 3.11 ist unter Berücksichtigung der absorbierten Energiedichte  $E_{abs}$  des Anfangsdruckes eine Lösung gegeben durch [Pal 99], [Lan 78]:

$$\Psi(\vec{r}, t) = -\frac{t}{4\pi\rho} \frac{\beta c_0^2}{c_p} \int d\Omega E_{abs}(\vec{r}, t) \quad (3.13)$$

Mit Gl. 3.10 erhält man hieraus eine Gleichung, die das raum-zeitliche Verhalten der generierten Drucktransiente beschreibt:

$$\begin{aligned} p(\vec{r}, t) &= \frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{t}{4\pi} \int d\Omega p_0(\vec{r}, t) \right) \\ &= \frac{1}{4\pi} \frac{\partial}{\partial t} t \int d\Omega p_0(\vec{r} + c_0 t \vec{e}_r) + \frac{1}{4\pi} t \int d\Omega \frac{\partial p_0(\vec{r} + c_0 t \vec{e}_r)}{\partial t} \end{aligned} \quad (3.14)$$

Dabei ist  $\vec{r}$  der Ortsvektor zum Detektionsort und  $\vec{e}_r$  der Einheitsvektor in Kugelkoordinaten. Gl. 3.14 wird als *Poissongleichung* bezeichnet. Sie beschreibt die Druckänderung an einem Ort  $\vec{r}$  zu einer Zeit  $t$  durch die Werte der Anfangsdruckverteilung  $p_0$ , die sich auf einer Kugeloberfläche mit dem Radius  $c_0 t$  um  $\vec{r}$  befinden. Abb. 3.2 stellt diesen Zusammenhang schematisch dar. Zur Zeit  $t$  ist nur dann am Ort  $\vec{r}$  eine Druckänderung beobachtbar, wenn die Kugeloberfläche die Anfangsdruckverteilung  $p_0$  berührt oder schneidet. Nach dieser Zeit kann erst ein Druck aus der Entfernung  $c_0 t$  den Punkt  $\vec{r}$  erreichen.



**Abbildung 3.2:** Kugelgeometrie zur Beschreibung der Schallausbreitung mit Hilfe der Poisson-Gleichung aus [Hil 99]. Schneidet die Kugeloberfläche die Anfangsdruckverteilung  $p_0$ , so kann am Ort  $\vec{r}$  nach der Zeit  $t$  eine Druckänderung detektiert werden.

Gl. 3.14 liefert somit die räumliche Druckverteilung zu einem beliebigen Zeitpunkt  $t$ . Dabei ist die Kenntnis von zwei Anfangsbedingungen notwendig [Hoh 93], [Lan 78]. Die erste Anfangsbedingung ist die Druckverteilung  $p_0$  zum Zeitpunkt  $t = 0$  für die Voraussetzung einer instantanen Druckgenerierung. Die zweite Anfangsbedingung ist die zeitliche Ableitung  $\partial p_0 / \partial t$  dieser ursprünglichen Druckverteilung. Aufgrund einer instantanen Druckgenerierung ist  $\partial p_0 / \partial t = 0$  und somit vereinfacht sich Gl. 3.14 zu:

$$p(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi} \frac{\partial}{\partial t} t \int d\Omega p_0(\vec{r} + c_0 t \vec{e}_r) \quad (3.15)$$

Mit Hilfe von Gl. 3.15 werden in Abschnitt 3.3 numerische Simulationen entstehender Drucktransienten aus bekannten Lichtverteilungen und damit bekannten absorbierten Energiedichten vorgenommen.

### 3.3 Numerische Simulation entstehender Drucktransienten

Bei einer bekannten Anfangsdruckverteilung  $p_0$  kann mit Hilfe von Gl. 3.15 die Beschreibung der Druckausbreitung für eine beliebige Detektoranordnung erfolgen. Für eine Bestimmung der Anfangsdruckverteilung nach Gl. 3.1 ist die Kenntnis

der absorbierten Energiedichte  $E_{abs}$  erforderlich. Diese kann für bekannte optische Eigenschaften des Gewebes und bekannte Einstrahlparameter mit Hilfe der in Abschnitt 2.2.3 beschriebenen Monte Carlo-Simulation modelliert werden. Im Folgenden werden numerische Simulationen der Drucktransienten für die in Abschnitt 2.2.3 gezeigten absorbierten Energiedichten durchgeführt.

Für die numerische Simulation kann dabei eine Vereinfachung aufgrund der vorliegenden Geometrie angenommen werden [Büs 99]. Die Rotationssymmetrie der Verteilung der absorbierten Energie erlaubt es, eine Anfangsdruckverteilung der Form  $p_0(\vec{R} + c_0 t \vec{e}_r)$  anzusetzen. Dabei ist  $\vec{R}$  der Vektor zum Detektionsort auf der Oberfläche der Probe, so dass nur eine Integration von 0 bis  $2\pi$  in Gl. 3.15 erfolgen muss. Hierdurch reduziert sich Gl. 3.15 zu:

$$p(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi} \frac{\partial}{\partial t} t \int_0^{2\pi} d\Omega p_0(\vec{R} + c_0 t \vec{e}_r) \quad (3.16)$$

Aufgrund der Symmetrie zur z-Achse kann eine zweidimensionale Ersetzung in sphärischen Koordinaten mit

$$\begin{pmatrix} x + c_0 t \sin(\Theta) \cos(\varphi) \\ y + c_0 t \sin(\Theta) \sin(\varphi) \\ z + c_0 t \cos(\varphi) \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} \sqrt{R^2 + c_0^2 t^2 \sin^2(\Theta) + 2Rc_0 t \sin(\Theta) \cos(\varphi)} \\ z + c_0 t \cos(\varphi) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} u \\ w \end{pmatrix} \quad (3.17)$$

erfolgen. Dies führt zu einer Poisson-Gleichung der Form [Büs 99]:

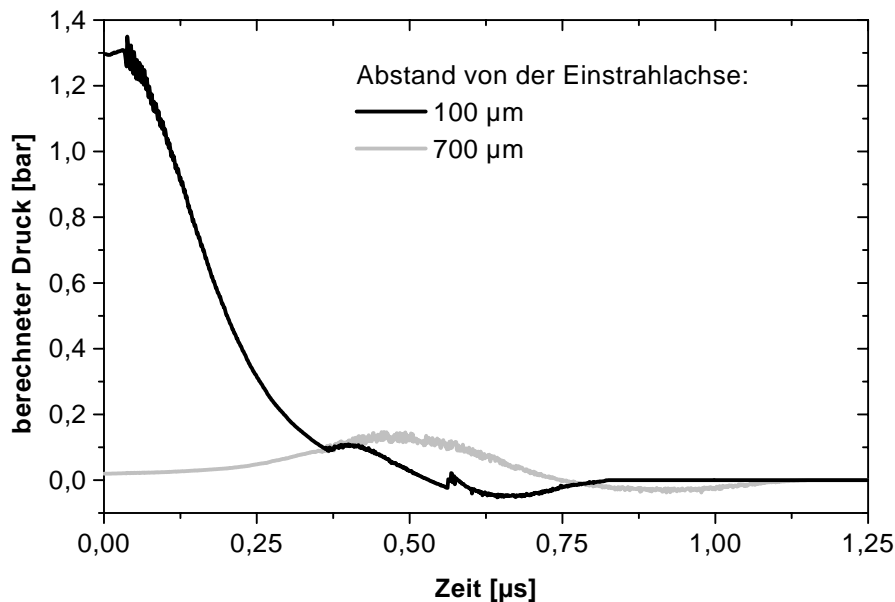
$$p(\vec{R}, t) = \frac{1}{4\pi} \int_0^{2\pi} d\varphi \int_{\pi/2}^{\pi} d\Theta \sin(\Theta) \left( p_0 + t \frac{\partial p_0(u, w)}{\partial u} \frac{\partial u}{\partial t} + t \frac{\partial p_0(u, w)}{\partial w} \frac{\partial w}{\partial t} \right), \quad (3.18)$$

die numerisch gelöst werden kann. Die untere Grenze des inneren Integrals ist dabei auf  $\pi/2$  gesetzt worden, da über der Probenoberfläche kein Druck vorliegt.

Abb. 3.3 zeigt die mit dieser Gleichung berechneten Drucktransienten aus der Verteilung der absorbierten Energiedichte in der Ziliarkörperregion eines Kaninchenauges nach Abb. 2.9. Dabei sind auch hier die zwei verschiedenen Abstände von der Einstrahlachse aus dem unteren Teilbild von Abb. 2.9 als Positionen des Detektors auf der Gewebeoberfläche gewählt. Man erkennt in den Modellierungen für einen Abstand von  $100 \mu\text{m}$  von der Einstrahlachse die drei Schichten Sklera, Ziliarmuskel und ziliäres Pigmentepithel als jeweiligen Anstieg im zeitlichen Verlauf des detektierbaren Druckes direkt nach Beginn bzw. nach  $0,3 \mu\text{s}$  und  $0,55 \mu\text{s}$ . Für den deutlich größeren Abstand von  $700 \mu\text{m}$  von der Einstrahlachse erhält man nur noch ein sehr verbreitertes Signal für die Bereiche des Ziliarmuskels und



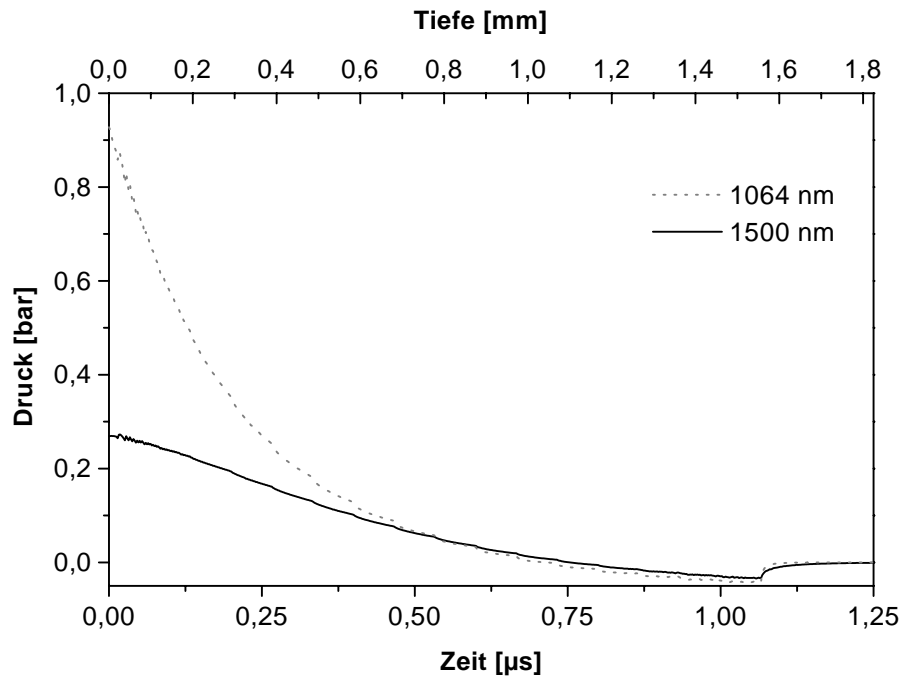
des ziliären Pigmentepithels. Es lassen sich bei diesem Abstand keine Aussagen über die Position der einzelnen Schichten machen, wie es bei den Verteilungen der absorbierten Energie noch möglich war. Dies wird durch die in Abschnitt 3.4 beschriebenen Veränderungen des Signals während der Ausbreitung hervorgerufen.



**Abbildung 3.3:** Simulation der Drucktransiente bei verschiedenen Abständen von der Bestrahlungsachse basierend auf der Verteilung der absorbierten Energiedichte aus Abb. 2.9.

Abb. 3.4 zeigt berechnete Drucktransienten für die absorbierten Energiedichten eines Melanoms aus Abb. 2.10 auf der Einstrahlachse. Die beiden Schichten, Melanom und Dermis, sind in den Drucksignalen für beide verwandten Wellenlängen durch den erneuten Anstieg der Signale nach  $1,05 \mu\text{s}$  zu erkennen. Dieser Anstieg ist dabei für beide Wellenlängen identisch. Aufgrund der stärkeren Absorption im Melanom für eine Wellenlänge von  $1064 \text{ nm}$  ist die maximale generierte Druckamplitude jedoch deutlich größer.

Die Simulationen in Abb. 3.3 und 3.4 zeigen, dass durch Lichtabsorption generierte Drucktransienten zur Lokalisation von Gewebestrukturen sehr gut geeignet sind.



**Abbildung 3.4:** Simulation der Drucktransienten für ein Melanom basierend auf den Verteilungen der absorbierten Energiedichte aus Abb. 2.10. Die untere Begrenzung des Melanoms ist für beide Wellenlängen erkennbar. Für 1500 nm Wellenlänge ist der gesamte entstehende Druck jedoch deutlich geringer.

### 3.4 Signalverändernde Einflüsse

In den bisherigen Betrachtungen wurden signalverändernde Einflüsse wie Energiedissipation während der Ausbreitung, Energiedissipation durch nicht-instantane Druckgenerierung, akustische Nichtlinearitäten des Mediums oder Diffraktion der Drucktransiente nicht berücksichtigt. Jedoch zeigt bereits die Simulation der Drucktransienten in Abb. 3.3, dass während der Ausbreitung deutliche Änderungen im Signalverlauf auftreten können.

Theoretische Untersuchungen von Gusev [Gus 92] haben gezeigt, dass ein dominanter Einfluss der Schalldissipation auf die optoakustische Transiente erst bei Frequenzen im Hyperschallbereich ab 10 GHz auftritt. Diese Frequenzen liegen deutlich außerhalb des in dieser Arbeit verwandten Frequenzbereiches. Daher ist kein die Signalform verändernder Einfluss durch Dämpfung der akustischen Transienten zu erwarten. Auch Signalveränderungen durch akustische Nichtlinearitäten des Mediums können vernachlässigt werden. So ändert sich z.B. die Schallgeschwindigkeit in Abhängigkeit des Druckes nur um wenige Promille für Drücke weniger bar, wie sie im Rahmen dieser Arbeit auftreten.

In den folgenden Abschnitten werden daher die relevanten, die Signalform verändernden Einflüsse betrachtet. Dies sind die Laserpulsdauer, die für eine instantane Druckgenerierung notwendig ist, sowie der Abstand zwischen Druckquelle und -detektor.

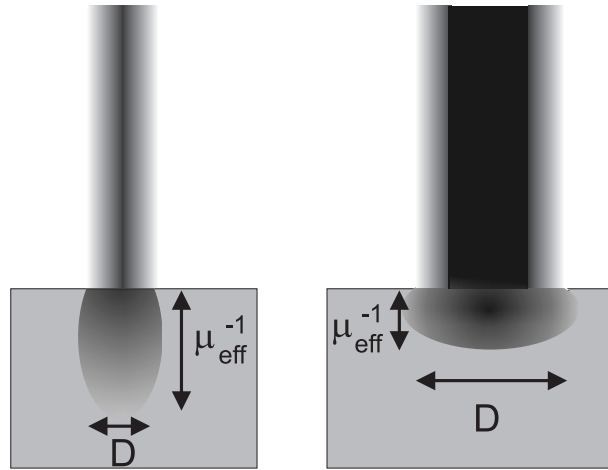
### 3.4.1 Einfluss der Laserpulsdauer

Für einen zeitlich deltaförmigen Laserpuls kann von einer instantanen Erwärmung des Gewebes bei der Absorption ausgegangen werden. Diese findet schneller statt als die einsetzende Druckausbreitung oder Wärmeleitung. Daher kann ein Energieverlust aus der optisch erwärmten Zone durch diese Prozesse ausgeschlossen werden. Bei einer zeitlich längeren Laserpulsdauer  $\tau_L$  findet entsprechend eine zeitliche Verlängerung der Erwärmung statt. Die Zeit, für die eine Vernachlässigung der Energieverluste durch einsetzende Wärmeleitung erlaubt ist, kann mit Hilfe der bereits in Gl. 2.1 aufgeführten thermischen Relaxationszeit  $\tau_{therm}$  abgeschätzt werden. Sie beschreibt die Zeit, bei der die Wärmediffusionslänge den Rand der optisch erwärmten Zone erreicht und somit die deponierte Wärme aus dem Volumen herausdiffundiert. Nach Abb. 3.5 existieren dabei zwei Möglichkeiten für die charakteristische Größe der optisch erwärmten Zone. Diese hängt von dem Strahldurchmesser  $D$  und der optischen Eindringtiefe  $\mu_{eff}^{-1}$  ab. Hierdurch ergeben sich für die thermische Relaxationszeit zwei Fälle:

$$\tau_{therm} = \begin{cases} \frac{1}{4\kappa\mu_{eff}} & \frac{1}{\mu_{eff}} < D \\ \frac{D^2}{4\kappa} & D < \frac{1}{\mu_{eff}} \end{cases} \quad (3.19)$$

Um einen Energieverlust durch Wärmediffusion ausschließen zu können, muss somit die Laserpulsdauer  $\tau_L$  kurz sein gegenüber der thermischen Relaxationszeit  $\tau_{therm}$ . Die Erfüllung dieses Kriteriums nennt man „thermal confinement“ (Wärmeeinschlussbedingung). Für die in dieser Arbeit vorliegenden Bestrahlungsdurchmesser von  $600 \mu\text{m}$  an der Oberfläche der Sklera und bedingt durch die Streuung von  $\sim 1,3 \text{ mm}$  im ziliären Pigmentepithel sowie einem typischen Absorptionskoeffizienten des Pigmentepithels von  $100 \text{ cm}^{-1}$  liegt der erste Fall ( $1/\mu_{eff} < D$ ) vor. Hiermit ergibt sich eine thermische Relaxationszeit von  $\sim 10 \text{ ms}$ , die durch die Laserpulsdauer zu unterschreiten ist.

Ebenso wie durch Wärmediffusion kann während der Bestrahlung ein Energieverlust durch die Ausbreitung akustischer Transienten erfolgen. Eine Vernachlässigung dieses Effektes kann erfolgen, wenn das so genannte „stress confinement“ (Druck-



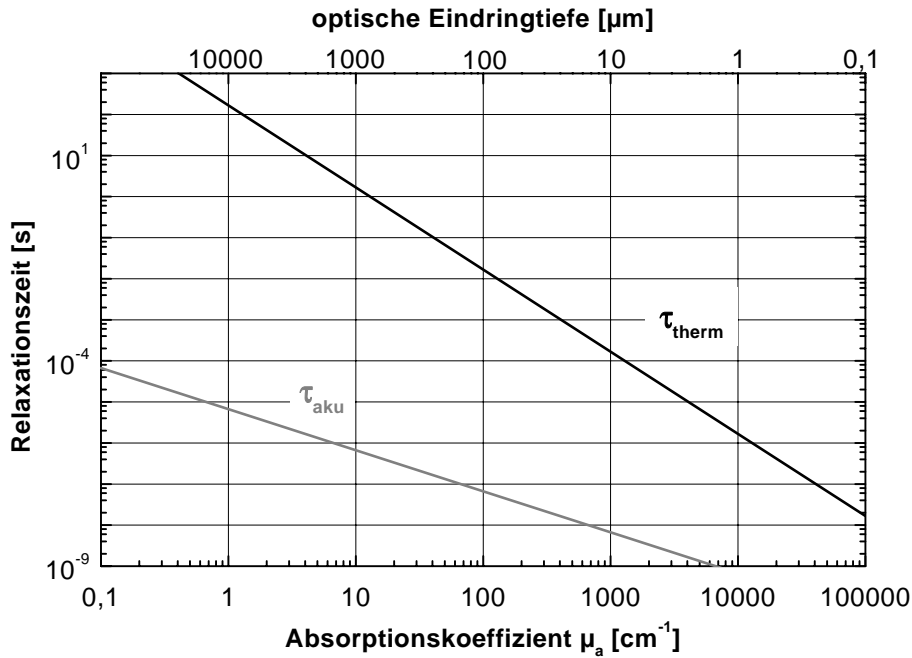
**Abbildung 3.5:** *Unterschiedliche, mögliche Bestrahlungsgeometrien in Abhängigkeit vom Strahldurchmesser  $D$  und der optischen Eindringtiefe  $\mu_{\text{eff}}^{-1}$ . Links: Der Strahldurchmesser ist klein gegenüber der optischen Eindringtiefe. Rechts: Die optische Eindringtiefe ist klein im Vergleich zum Strahldurchmesser.*

einschlussbedingung) erfüllt ist. Sie ist analog zum thermal confinement gegeben durch eine akustische Relaxationszeit  $\tau_{aku}$ , die größer sein muss als die Laserpulsdauer. Die akustische Relaxationszeit gibt die Zeit an, die die erzeugte Druckwelle benötigt, um die Strecke einer optischen Eindringtiefe zu durchqueren. Für sie ergeben sich die zwei Fälle:

$$\tau_{aku} = \begin{cases} \frac{1}{c_0 \mu_{\text{eff}}} & \frac{1}{\mu_{\text{eff}}} < D \\ \frac{D}{c_0} & D < \frac{1}{\mu_{\text{eff}}} \end{cases} \quad (3.20)$$

Für die oben betrachteten Parameter des Bestrahlungsdurchmessers und der optischen Eindringtiefe ergibt sich eine akustische Relaxationszeit von 66 ns.

Eine maximale Effizienz der Umsetzung der absorbierten Energie in Druck erhält man, wenn die Verluste durch entweichende thermische und akustische Energie während der Laserpulsdauer vernachlässigbar sind. Es müssen also sowohl stress confinement als auch thermal confinement erfüllt sein. In Abb. 3.6 sind für eine Abschätzung der erforderlichen Laserpulsdauern die akustischen und thermischen Relaxationszeiten in Abhängigkeit vom optischen Absorptionskoeffizienten aufgetragen. Man erkennt, dass die thermische Relaxationszeit um mehrere Größenordnungen über der akustischen Relaxationszeit liegt. Bei einer Erfüllung des stress confinements ist daher auch immer das thermal confinement erfüllt. Für die in dieser Arbeit typischen Absorptionskoeffizienten von bis zu  $150 \text{ cm}^{-1}$  ergibt sich



**Abbildung 3.6:** Thermische und akustische Relaxationszeiten zur Erfüllung von thermal und stress confinement in Abhängigkeit vom Absorptionskoeffizienten aus [Loh 98].

hieraus, dass Laserpulsdauern unterhalb 50 ns verwandt werden müssen. In diesem Fall kann von einer instantanen Druckgenerierung ausgegangen werden.

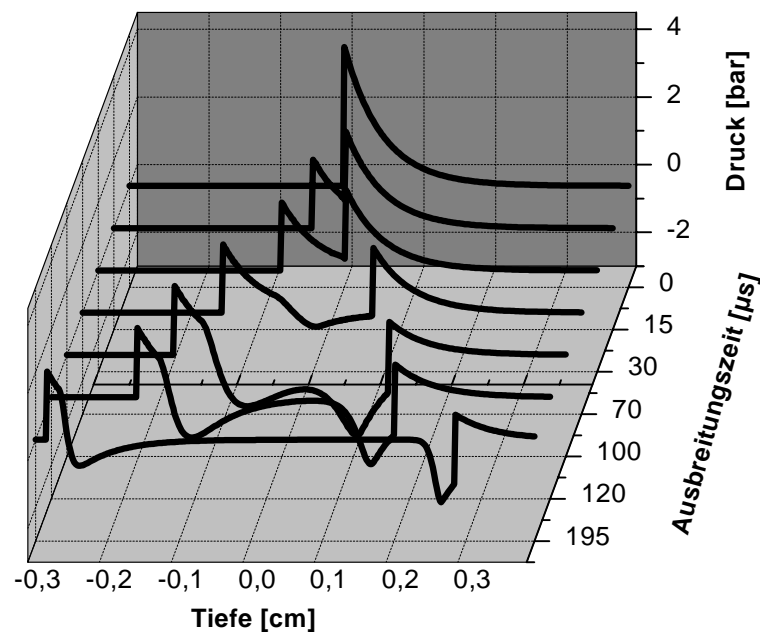
Die Abhängigkeit des erzeugten Drucksignals von der Pulsdauer findet sich auch bei der akustischen Wellenlänge  $\lambda_{aku}$  wieder. Unter Erfüllung des stress confinements beträgt sie das Doppelte der optischen Eindringtiefe, ansonsten das Doppelte der innerhalb der Laserpulsdauer zurückgelegten Wegstrecke [Sig 86]:

$$\lambda_{aku} = \begin{cases} \frac{2}{\mu_{eff}} & \tau_L < \tau_{aku} \\ 2c_0\tau_L & \tau_{aku} < \tau_L \end{cases} \quad (3.21)$$

Mit einem optischen, effektiven Abschwächungskoeffizienten von  $100 \text{ cm}^{-1}$  ergibt sich bei Einhaltung des stress confinements eine akustische Wellenlänge  $\lambda_{aku}$  von 0,2 mm. Mit einer Schallgeschwindigkeit  $c_0$  von 1500 m/s ergibt sich nach  $f = c_0/\lambda_{aku}$  eine obere Grenzfrequenz des akustischen Spektrums im Ultraschallbereich von 7,5 MHz.

### 3.4.2 Nah- und Fernfeld

Im Folgenden soll der Einfluss der räumlichen Ausbreitung der Anfangsdruckverteilung nach Gl. 3.15 auf die Signalform dargestellt werden. Abb. 3.7 zeigt die berechnete Ausbreitung einer typischen, laserinduzierten Druckverteilung zu verschiedenen Zeiten. Diese unterschiedlichen Ausbreitungszeiten entsprechen über die Schalllaufzeit unterschiedlichen Abständen des Detektionsortes von der Anfangsdruckverteilung. Die Anfangsdruckverteilung bei  $t = 0$  wurde mit einem homogenen Strahlprofil von 1 mm Breite mit einer Pulsenergie von 10 mJ unter Erfüllung des stress confinements in einem homogenen Absorber erzeugt. Der Absorptionskoeffizient beträgt  $19 \text{ cm}^{-1}$ . Als Schallgeschwindigkeit ist die Schallgeschwindigkeit von Wasser mit 1500 m/s gewählt.



**Abbildung 3.7:** Veränderungen der Form einer Drucktransiente während der zeitlichen Ausbreitung aus [Hil 99]. Der Absorptionskoeffizient beträgt  $19 \text{ cm}^{-1}$ . Zur Druckgenerierung wurde ein homogenes Strahlprofil mit 1 mm Durchmesser gewählt. Im Nahfeld bis  $0,66 \mu\text{s}$  finden keine Signalveränderungen statt. Im Fernfeld bei  $1,95 \mu\text{s}$  wird die zeitliche Ableitung der Anfangsdruckverteilung detektiert.

Für Zeiten, bei denen der Integrationsradius  $c_0 t$  in Gl. 3.15 kleiner ist als der Strahldurchmesser, erhält man eine Druckausbreitung, die der Druckausbreitung einer ebenen Welle entspricht. Dies trifft in Abb. 3.7 für Zeiten bis  $0,66 \mu\text{s}$  zu. Detektoren, die in einem Abstand bis zu 1 mm von der ursprünglichen Druck-

verteilung entfernt wären, würden dementsprechend ein Signal detektieren, dass keinem signalverändernden Einfluss während der Laufzeit unterlag. Dieser Detektionsbereich ist das akustische Nahfeld.

Für größere Zeiten, in der Abbildung von 0,7 bis 1,2  $\mu\text{s}$ , zeigt sich der Einfluss des Randes der Druckverteilung. Bei diesen größeren Abständen des Detektionsortes vom Ort der Druckentstehung tritt eine Überlagerung der Druckanteile ebener Wellen mit Anteilen, die am Rand der Druckverteilung entstehen, auf. Dies führt zu einer Veränderung der Signalform, die auch negative Anteile enthalten kann.

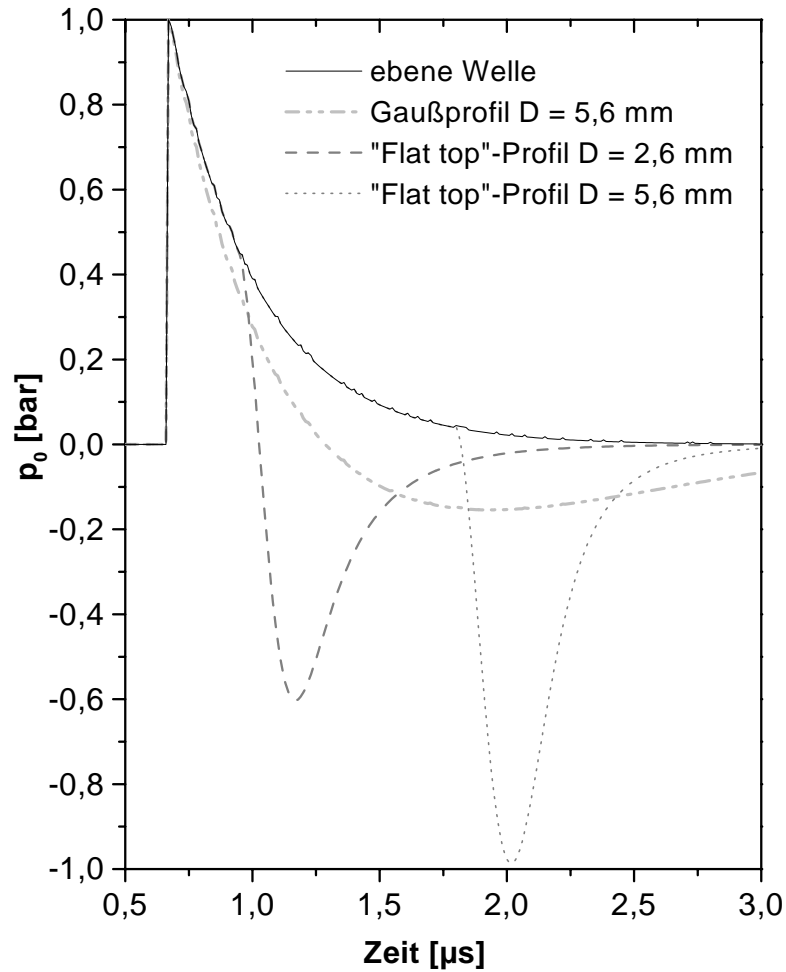
Für sehr große Zeiten (1,9  $\mu\text{s}$ ) geht das Signal in die zeitliche Ableitung der Anfangsdruckverteilung über. In diesem Fall findet eine Detektion im akustischen Fernfeld statt. Die Übergangsgrenze zum Fernfeld ist definiert als [Sig 86]:

$$z_F = \frac{D^2}{4\lambda_{aku}}. \quad (3.22)$$

Dies gilt unter der Voraussetzung, dass das stress confinement erfüllt ist und der Strahlradius  $D$  zur Erzeugung der Anfangsdruckverteilung größer ist als die akustische Wellenlänge  $\lambda_{aku}$ . Für die am Ziliarkörper des Auges detektierten Drucktransienten erfolgt eine Detektion durch die Sklera in einer Entfernung von 1-1,5 mm. Das Fernfeld für eine im ziliären Pigmentepithel generierte Drucktransiente mit einem bestrahlten Durchmesser von 1,3 mm und einer akustischen Wellenlänge von 0,2 mm beginnt erst in einer Entfernung von 2,1 mm. Daher findet eine Detektion weder im Nah- noch im Fernfeld statt.

In Abb. 3.8 ist der Einfluss des Strahlprofils auf das detektierte Signal dargestellt. Durch die unterschiedlichen Ausformungen des Randbereiches der generierten Anfangsdruckverteilung entstehen verschiedene Abweichungen von der Ausbreitung einer ebenen Welle. Die Druckgenerierung erfolgt in einem homogenen Absorber mit einem Absorptionskoeffizienten von  $19 \text{ cm}^{-1}$ . Der Detektor ist für alle Strahlprofile am selben Ort bei  $z = -0,1 \text{ cm}$  platziert. Aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit sind die Drucktransienten normiert.

Für ein homogenes „Flat-Top“-Profil erhält man ein Drucksignal, das einer ebenen Welle entspricht. Es zeigt einen Abfall gemäß der absorbierten Energiedichte nach dem Lambert-Beerschen-Gesetz. Bei schmalen Einstrahlungen eines solchen Profils, bei denen sich der Einfluss der Randbereiche bemerkbar macht, kommt es zu einem starken Signalabfall. Dieser entsteht, sobald die Kugeloberfläche, über die das Drucksignal nach Gl. 3.15 integriert wird, den Randbereich schneidet. Diese steil abfallenden Flanken des Strahlprofils führen im zeitlichen Drucksignal zu



**Abbildung 3.8:** Einfluss des räumlichen Laserstrahlprofils auf die detektierten Drucktransienten aus [Hil 99]. Die Detektion der Transienten findet für alle Strahlprofile am selben Ort statt. Durch den Einfluss der Randbereiche der erzeugten Anfangsdruckverteilungen kommt es zu Abweichungen vom Signal einer ebenen Welle. Der verwandte Absorptionskoeffizient beträgt  $19 \text{ cm}^{-1}$ , die Schallgeschwindigkeit  $1500 \text{ m/s}$ . Die Signale sind zur Vergleichbarkeit normiert.



negativen Signalamplituden. Das mit einem gaußförmigen Strahlprofil generierte Drucksignal weicht zu allen Zeiten von dem einer ebenen Welle ab. Bei der Detektion befindet man sich daher immer außerhalb des akustischen Nahfeldes.

Die Signaländerung während der Ausbreitung beim Übergang vom akustischen Nah- zum Fernfeld wird als Diffraktion bezeichnet. Aufgrund der starken Streuung von biologischem Gewebe ist üblicherweise bereits die Anfangsdruckverteilung stark verbreitert. Dies kann zusammen mit der Diffraktion des Signals dazu führen, dass zwei Schichten mit geringem Abstand nicht mehr axial aufgelöst detektierbar sind.

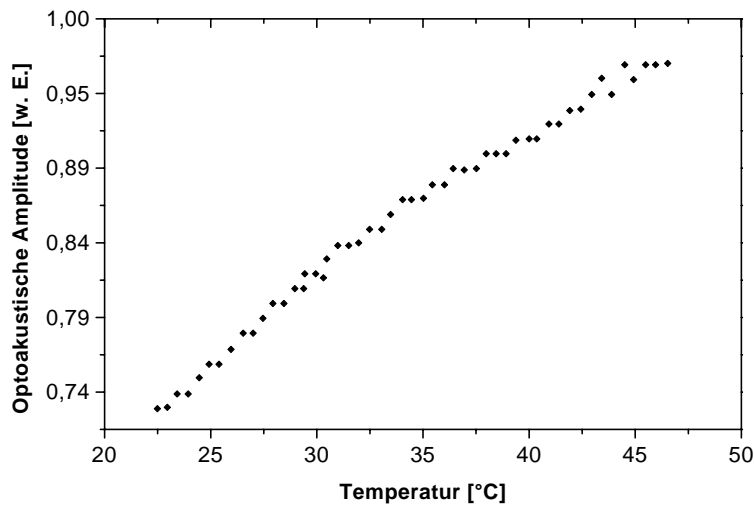
### 3.5 Koagulationsbedingte Signalveränderungen

In diesem Abschnitt werden die Signalveränderungen diskutiert, die sich aufgrund der Koagulation des Gewebes ergeben können. Diese beruhen dabei vor allem auf der Zunahme der Temperatur im Gewebe während des Koagulationsprozesses. Diese Temperaturzunahme führt nach Abschnitt 2.1 zu Gewebsveränderungen. Diese Änderungen können struktureller Art sein, indem sie z.B. den Wassergehalt des Gewebes verändern. Sie können aber auch Änderungen der optischen Eigenschaften hervorrufen.

Bei einer Änderung des Absorptionskoeffizienten  $\mu_a$  ändert sich neben der Amplitude der Drucktransiente nach Gl. 3.1 auch dessen Breite, da der Absorptionskoeffizient auch den effektiven Abschwächungskoeffizienten beeinflusst. Eine Änderung des Streukoeffizienten  $\mu_s$  führt hingegen über den effektiven Abschwächungskoeffizienten nur zu einer Veränderung der Breite des Signals. Diese Aussagen gelten jedoch nur, solange es sich um ein homogenes Gewebe handelt. Bei einer Zusammensetzung des Gewebes aus mehreren Schichten haben Veränderungen der optischen Eigenschaften Auswirkungen auf die Lichtverteilung in den unteren Schichten. Dabei können sich diese Effekte aufheben. Beispielsweise kann ein durch Koagulation ansteigender Streukoeffizient in einer oberen Schicht zu einer verringerten Strahlungsdichte in den unteren Schichten führen. Ein gleichzeitig ansteigender Absorptionskoeffizient in der unteren Schicht kann jedoch dazu führen, dass das detektierte Drucksignal unverändert bleibt.

### 3.5.1 Abhängigkeit der Drucktransiente von der Temperatur

Bei der Koagulation von Gewebe kann durch die erhebliche Temperaturerhöhung der thermische Expansionskoeffizient  $\beta$  nicht mehr als konstant angenommen werden. Da der thermische Expansionskoeffizient im Grüneisen-Koeffizienten  $\Gamma$  nach Gl. 3.2 enthalten ist, ändert sich hierdurch die Effizienz der Umsetzung der absorbierten Energie in Druck.



**Abbildung 3.9:** Anstieg der optoakustischen Signalamplitude mit der Temperatur aus [Lar 00]. Die Generierung der optoakustischen Transienten erfolgte in Kaninchenleber während der Erwärmung von 22 auf 47°C.

Mehrere Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit der optoakustischen Transienten an biologischem Gewebe haben einen Anstieg der optoakustischen Signalamplitude gezeigt [Lar 00], [Ese 99]. Die experimentellen Untersuchungen bisheriger Arbeiten beschränkten sich jedoch auf Temperaturerhöhungen bis 55 °C. Bei weiteren Temperaturerhöhungen ist jedoch ein noch größerer Einfluss vor allem auf die optischen Eigenschaften zu erwarten.

Abb. 3.9 zeigt den Anstieg der optoakustischen Amplitude in Abhängigkeit von der Temperatur. Die optoakustischen Transienten wurden während der Erwärmung von Kaninchenleber auf Temperaturen bis 47°C erzeugt. Beim Abkühlen ist der Effekt reversibel, die optoakustische Amplitude sinkt. Dies ist allerdings nur zutreffend, solange keine Gewebsdenaturierung eingesetzt hat, die zu einer vollständigen Änderung der optischen, thermischen und mechanischen Eigenschaften des Gewebes führen kann.

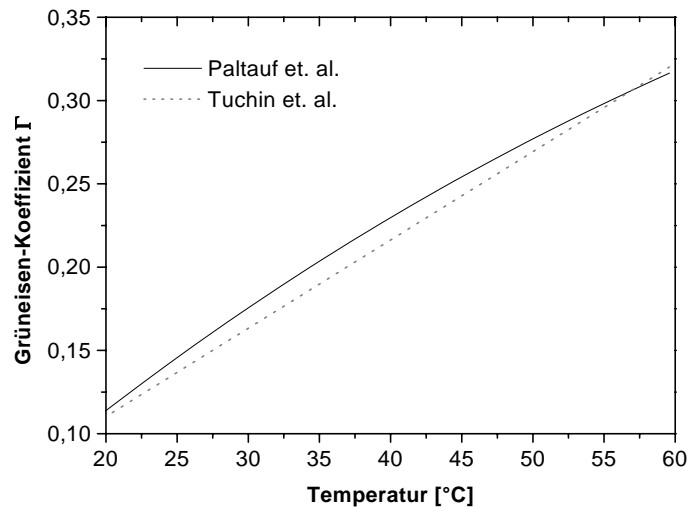
Nach Gl. 3.1 geht der Grüneisen-Koeffizient linear in die generierte optoakustische Signalamplitude ein. Daher lässt sich der Anstieg aus Abb. 3.9 vor allem auf die Änderung des Grüneisen-Koeffizienten zurückführen. Für die Änderung des Grüneisen-Koeffizienten existieren verschiedene empirische Darstellungen [Pal 96a], [Tuc 00]. Nach Paltauf [Pal 96a] lässt er sich für einen Temperaturbereich bis nahe 300 °C für Wasser darstellen durch:

$$\Gamma(T) = \Gamma_0 + \Gamma_1 T + \Gamma_2 T^2 + \Gamma_3 T^3 + \Gamma_4 T^4. \quad (3.23)$$

Hierbei sind die Konstanten  $\Gamma_n$  bestimmt als:

$$\begin{aligned} \Gamma_0 &= -3,52 \cdot 10^{-2}, & \Gamma_1 &= 8,38 \cdot 10^{-3} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}, & \Gamma_2 &= -4,91 \cdot 10^{-5} \text{ } ^\circ\text{C}^{-2} \\ \Gamma_3 &= 1,36 \cdot 10^{-7} \text{ } ^\circ\text{C}^{-3}, & \Gamma_4 &= -1,72 \cdot 10^{-10} \text{ } ^\circ\text{C}^{-4}. \end{aligned}$$

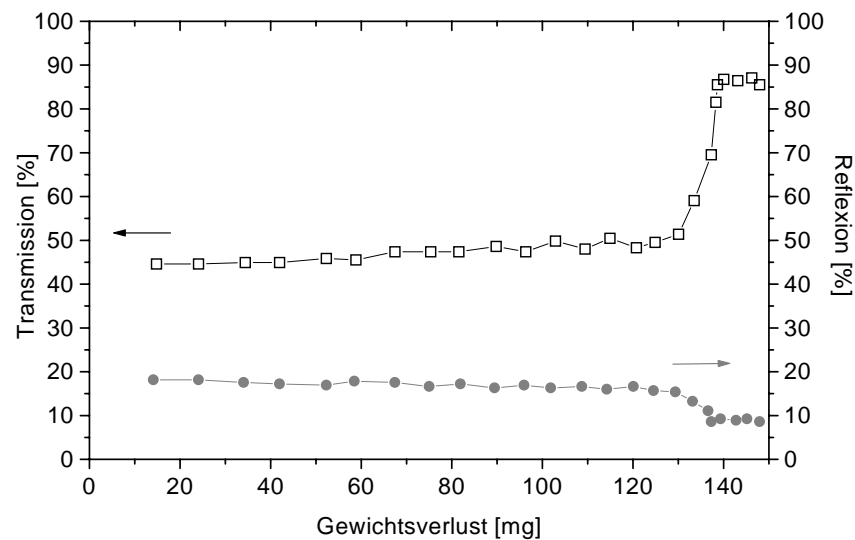
Abb. 3.10 stellt diesen Anstieg des Grüneisen-Koeffizienten für Wasser im Temperaturbereich von 20 bis 60 °C dar. Neben dem Verlauf nach Gl. 3.23 ist auch der Verlauf nach Tuchin [Tuc 00] eingezeichnet. Beide Darstellungen für den Anstieg des Grüneisen-Koeffizienten zeigen einen gleichmäßigen Anstieg in Abhängigkeit von der Temperatur.



**Abbildung 3.10:** Anstieg des Grüneisen-Koeffizienten für Wasser bei Temperaturerhöhung von 20 auf 60 Grad Celsius nach [Tuc 00] und [Pal 96a].

### 3.5.2 Abhängigkeit der Drucktransiente vom Wassergehalt des Gewebes

Bei der Einstrahlung großer Energiedichten während des Koagulationsprozesses ist mit einem Austrocknen der oberen Gewebsschichten zu rechnen. Hierdurch ist eine deutliche Änderung der optischen Eigenschaften zu erwarten. Die Untersuchungen von Chambettaz [Cha 92] an Rinderarterien lassen hierfür bereits Rückschlüsse zu. Abb. 3.11 zeigt die Änderungen der Transmission und Reflexion einer Rinderarterie bei 633 nm Wellenlänge in Abhängigkeit vom Gewichtsverlust bei Lagerung an Luft. Aufgrund der geringen eingestrahelten Leistung von 1,4 mW ist von keiner Erwärmung und damit Veränderung des Gewebes durch Koagulation auszugehen. Der Gewichtsverlust beruht auf der Austrocknung der Probe, also dem Verlust des im Gewebe vorhandenen Wassers. Ab einem Gewichtsverlust von  $\sim 130$  mg erfolgt ein nahezu instantaner Anstieg der Transmission und ein Sinken der Reflexion. Daher scheint die Dehydrierung des Gewebes deutliche Auswirkungen auf die optischen Eigenschaften insbesondere den Streukoeffizienten zu haben.



**Abbildung 3.11:** Reflexions- und Transmissionänderungen einer Rinderarterie durch Gewichtsverlust bei Lagerung an Luft nach [Cha 92]. Die Messungen erfolgten bei 633 nm Wellenlänge. Es ist bei Überschreiten eines Gewichtsverlustes von 130 mg eine deutliche Änderung in den optischen Eigenschaften erkennbar.

Ein ähnliches Verhalten mit erhöhter Transmission bei Dehydrierung durch osmotisch aktive Reagentien zeigen auch die Untersuchungen von Tuchin an Sklerapro-

ben [Bak 95], [Tuc 97]. Während der Koagulation auftretende Veränderungen der oberflächlichen Gewebsschichten durch Austrocknen lassen somit eine Änderung der Lichtverteilung und damit der Druckgenerierung auch in den tiefer liegenden Gewebsschichten erwarten.



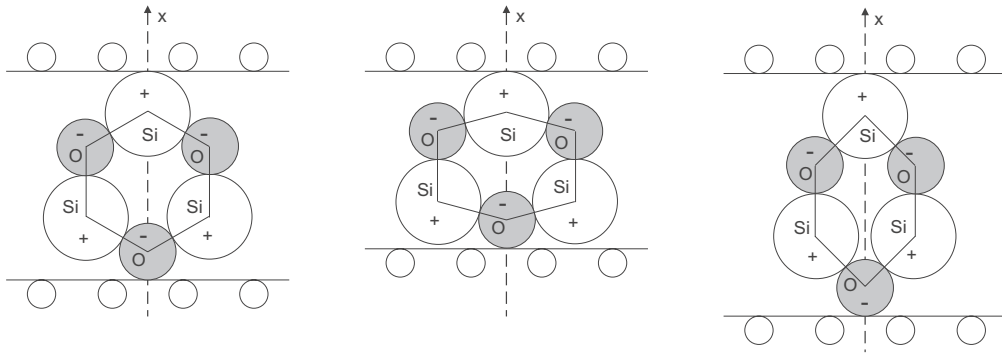
# Kapitel 4

## Piezelektrische Druckdetektion

Dem Detektionsmechanismus für die Druckmessungen in dieser Arbeit liegt der piezelektrische Effekt zugrunde. Er beschreibt die Umsetzung von mechanischer Energie durch Druck- oder Zugspannung in elektrische Energie. Die wesentlichen Grundlagen des piezelektrischen Effekts werden in Abschnitt 4.1 erläutert. Die für die Detektoren verwandte PVDF-Folie als drucksensitives Element sowie weitere piezelektrische Materialien werden vergleichend in Abschnitt 4.2 beschrieben. Aufgrund ihrer Struktur besitzen sämtliche piezelektrischen Materialien auch pyroelektrische Eigenschaften. Diese werden in Abschnitt 4.3 dargestellt und sind für die Detektorkonstruktion in Kapitel 5 von großer Bedeutung.

### 4.1 Piezelektrischer Effekt

Der piezelektrische Effekt wurde 1880 von J. und P. Curie an Quarz entdeckt [Cur 80]. Der praktische Einsatz erfolgte jedoch erst 1917 durch P. Langevin bei einem Sonargerät auf Quarzbasis [Lan 17]. Langevin beobachtete bei einigen kristallinen Materialien eine spontane Polarisierung entlang einer Kristallachse. Dieses ferroelektrische Verhalten war lange Zeit nur für Materialien wie Quarz oder Rochellesalz bekannt. Erst durch die Entdeckung von Bariumtitanat ( $\text{BaTiO}_3$ ) und Bleizirkonattitanat (PZT) 1947 konnten Anwendungen des piezelektrischen Effektes in der zerstörungsfreien Materialprüfung mit Ultraschall entwickelt werden. Dabei nutzte man die Entdeckung, dass diese Materialien bei Polung durch ein elektrisches Feld piezoaktiv werden. Der starke piezelektrische Effekt in Polyvinylidenfluorid (PVDF), das in dieser Arbeit verwandt wird, wurde erst 1969 von Kawai beobachtet [Kaw 69].



**Abbildung 4.1:** Prinzip des piezoelektrischen Effekts am Beispiel eines Quarzkristalls. Durch Druck bzw. Zug kommt es zu Ladungsverschiebungen im Kristall (Mitte bzw. rechts) nach [Kut 88].

Beim piezoelektrischen Effekt entsteht durch eine mechanische Deformation wie z.B. ein Stauchen oder Dehnen des Materials eine elektrische Polarisierung. D.h. bei einem Kurzschluss der Elektroden auf den Oberflächen des Materials erzeugt die Polarisierung eine Influenzladung in den Elektroden. Abb. 4.1 zeigt diese Verschiebung bei Einwirken von Druck oder Zug am Beispiel von Quarz. Die Ursache hierfür liegt in einer Asymmetrie der Materialstruktur, so dass elektrische Dipolmomente entstehen können. Analog zur Entstehung von Ladungen durch Deformation kann umgekehrt bei Anlegen einer Spannung an das piezoelektrische Material eine Änderung der Dicke erfolgen. Dieser Effekt ist als umgekehrter piezoelektrischer Effekt oder Elektrostriktion bekannt.

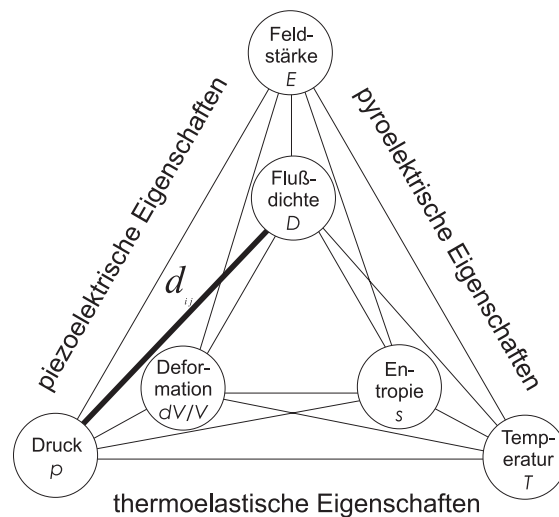
Die Umsetzung von mechanischer in elektrische Energie kann dabei über die piezoelektrische Ladungskonstante  $d$  als linearer Zusammenhang von mechanischer Spannung  $\sigma$  und erzeugter elektrischer Verschiebung  $\vec{D}$  beschrieben werden [Kut 88]:

$$\vec{D} = d\sigma + \epsilon\vec{E}. \quad (4.1)$$

Dabei ist  $\epsilon$  die Dielektrizitätskonstante des Materials und  $\vec{E}$  die elektrische Feldstärke. Allgemein ist der Wirkungsgrad der Umsetzung der Energien ineinander durch die vorliegenden dissipativen Effekte beschränkt. Dies sind für den Fall des piezoelektrischen Effektes pyroelektrische und thermoelastische Effekte, bei denen Wärme in elektrische Energie bzw. mechanische Deformation übergeht. Die pyroelektrischen Effekte werden eingehender in Abschnitt 4.3 beschrieben.

Diese drei Klassen von Kopplungseffekten - pyroelektrisch, piezoelektrisch und thermoelastisch - und ihre Verknüpfung durch Materialkonstanten sind im Heckmann-Diagramm in Abb. 4.2 dargestellt. In ihm sind an den äußeren Ecken die





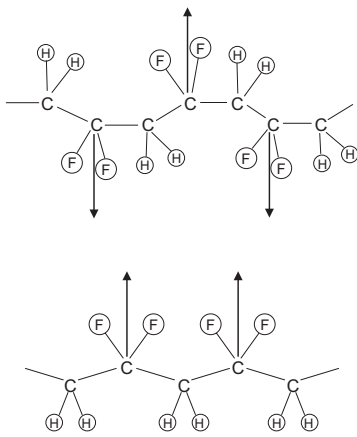
**Abbildung 4.2:** Heckmann-Diagramm zur Darstellung der Verknüpfung unterschiedlicher Materialkonstanten aus [Loh 98].

intensiven Zustandsgrößen Druck  $p$ , Temperatur  $T$  und Feldstärke  $\vec{E}$  dargestellt, die von der Teilchenzahl unabhängig sind. An den inneren Ecken stehen die von der Teilchenzahl abhängigen, extensiven Größen Deformation  $dV/V$ , Entropie  $s$  und Flussdichte bzw. Verschiebung  $\vec{D}$ . Die Verbindungslinien zwischen gleichgelegenen Ecken stellen dabei die Haupteffekte dar, zwischen nicht gleichgelegenen Ecken die Kopplungseffekte. Die Umsetzung zweier Größen bzw. Energieformen erfolgt über die Materialkonstanten. Für die Haupteffekte sind dies der Elastizitätsmodul  $E_{ij}$  für die mechanischen, die Dielektrizitätszahl  $\epsilon$  für die elektrischen und die spezifische Wärmekapazität  $C_W$  für die thermischen Größen. Für die Kopplungseffekte sind die Materialkonstanten der bereits in Kapitel 3 erwähnte Volumenexpansionskoeffizient  $\beta$  für den thermoelastischen Prozess sowie der pyroelektrische Ladungstensor  $k_{ij}$  und der piezoelektrische Ladungstensor  $d_{ij}$ . Dieser piezoelektrische Ladungstensor wird im Folgenden näher betrachtet.

Um die drei Komponenten des elektrischen Verschiebungsvektors  $\vec{D}$  mit den sechs Komponenten des Spannungstensors  $\sigma$  verknüpfen zu können, sind für den Ladungstensor  $d_{ij}$  18 Komponenten notwendig. Dabei gibt  $i$  die Richtung der erzeugten elektrischen Verschiebung an und  $j$  die Richtung des mechanischen Druckes. Da in dieser Arbeit praktisch nur der Fall einer Dickenänderung entlang der  $z$ -Achse relevant ist, wird im Folgenden nur von der Betrachtung der  $d_{33}$ -Komponente zur Charakterisierung der Materialeigenschaften ausgegangen. Diese Ladungskonstante liegt dabei üblicherweise im Bereich einiger pC/N, kann jedoch für wenige Materialien bis zu 1 nC/N erreichen [Whe 97]. Die für die Kopplung von elektrischer

Verschiebung und elektrischem Feld verantwortliche Dielektrizitätskonstante  $\epsilon$  ist ebenfalls materialabhängig und kann Werte zwischen 4,5 und 1700 für piezoelektrische Materialien erreichen [Ses 81]. Im folgenden Abschnitt erfolgt eine ausführliche Darstellung dieser Größen für PVDF und vergleichbare, für die optoakustische Tomographie einsetzbare Materialien.

## 4.2 Piezoelektrische Detektormaterialien



**Abbildung 4.3:** Struktur des piezoelektrischen Polymers PVDF. Oben:  $\alpha$ -Phase mit unterschiedlich ausgerichteten Dipolmomenten. Unten:  $\beta$ -Phase mit maximalem Dipolmoment pro Einheitszelle.

Polyvinylidenfluorid (PVDF) ist ein thermoplastisches, chemisch sehr beständiges Polymer aus einer sich wiederholenden Anordnung von  $(\text{CH}_2\text{-CF}_2)$ -Bausteinen. Aufgrund seiner semi-kristallinen Struktur kann es in zwei Phasen vorliegen: Der nicht polaren  $\alpha$ -Phase, die keine oder nur schwache Piezoaktivität zeigt, und der polaren  $\beta$ -Phase, die starke Piezoaktivität zeigt. Durch eine Polarisierung während des Herstellungsprozesses kann eine Orientierung in der  $\beta$ -Phase erfolgen. Dabei wird das Polymer oberhalb der Curie-Temperatur von 80 - 110 °C mechanisch um etwa das Fünffache gestreckt und in einem starken elektrischen Feld von bis zu 10 kV/cm polarisiert [Ses 81], [Kaw 69]. Hierdurch kommt es zu einer Ausrichtung der Fluor- und Wasserstoffatome und

einem maximalen Dipolmoment pro Einheitszelle. Es entsteht eine permanente elektrische Polarisierung von einigen  $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ . Der Effekt der Polarisierung hebt sich bei erneutem Überschreiten der Curie-Temperatur wieder auf. Abb. 4.3 zeigt die Struktur und die auftretenden Dipolmomente der beiden PVDF-Phasen. In Tab. 4.1 sind die wesentlichen Eigenschaften verschiedener piezoelektrischer Detektormaterialien im Vergleich zu der verwandten PVDF-Folie aufgeführt.

Aus den Größen in Tab. 4.1 lässt sich die Auswahl von PVDF als Detektormaterial für die in Kap. 5 beschriebenen Detektoren ableiten. Dabei ist eine wichtige Größe für die Auswahl des Detektormaterials die akustische Impedanz

$$Z_{ak} = \rho_0 c_0 \quad [\text{kg m}^{-2}\text{s}^{-1}]. \quad (4.2)$$

**Tabelle 4.1:** Materialeigenschaften der verwandten PVDF-Folie und verschiedener weiterer piezoelektrischer Materialien aus [Kut 88], [Sol 92] und [Ora 00].

Material	PVDF	Lithiumniobat	PZT	Quarz
Dichte $\rho$ [ $10^3$ kg/m <sup>3</sup> ]	1,78	4,70	7,75	2,65
Schallgeschwindigkeit $c_0$ [m/s]	2200	7320	4350	5700
piezoelektrische Konstante $d_{33}$ [pC/N]	$17,5 \pm 1,75$	9,2	374,0	2,3
$g_{33}$ [Vm/N]	$0,17 \pm 0,017$	0,23	0,025	0,058
relative Dielektrizitäts- zahl $\epsilon_r$	$11 \pm 1$	29	1700	4,6
Curie-Temperatur $T_C$ [ $^{\circ}C$ ]	110	1200	365	576
akustische Impedanz [ $10^6$ kg/(m <sup>2</sup> s)]	3,91	34,4	33,7	15,1

Durch die Wahl einer ähnlichen akustischen Impedanz wie der des zu untersuchenden Gewebes wird eine optimale Anpassung der Einkopplung der Ultraschalltransienten erreicht und somit Reflexionen an den Grenzflächen vermieden. Für PVDF beträgt die akustische Impedanz  $Z_{PVDF}$   $3,91 \cdot 10^6$  kg/(m<sup>2</sup>s). Damit liegt sie in der gleichen Größenordnung wie die von Weichgewebe ( $1,3$ - $1,6 \cdot 10^6$  kg/(m<sup>2</sup>s)) bzw. von Wasser ( $1,48 \cdot 10^6$  kg/(m<sup>2</sup>s)). Die akustischen Impedanzen der anderen piezoelektrischen Detektormaterialien liegen im Vergleich hierzu mit Werten von  $Z_{Li} = 34,4 \cdot 10^6$  kg/(m<sup>2</sup>s),  $Z_{PZT} = 33,7 \cdot 10^6$  kg/(m<sup>2</sup>s) und  $Z_{Quarz} = 15,1 \cdot 10^6$  kg/(m<sup>2</sup>s) um mindestens den Faktor 10 darüber, so dass eine nicht optimale akustische Ankopplung des Detektors an das Gewebe erfolgen würde.

Aus dem Verhältnis von Schallgeschwindigkeit  $c_0$  und Dicke des Elements  $l$  ergibt sich die obere detektierbare Grenzfrequenz  $f_{max}$ . Aufgrund der geringen Dicke der verwandten PVDF-Folie von nur  $9 \mu\text{m}$  ergibt sich nach [Ora 00] mit

$$f_{max} = 0,44 \frac{c_0}{l} \quad (4.3)$$

für die Verringerung der Amplitude auf -3 dB eine Grenzfrequenz von 108 MHz. Die Anstiegszeit der Folie ist definiert als die Zeit, innerhalb der die Transiente das Piezoelement durchquert. Mit einer Schallgeschwindigkeit von 2200 m/s für PVDF und einer Dicke von  $9 \mu\text{m}$  ergibt sich diese für die verwandte Folie zu 4,1 ns. Sie ist dabei ein Maß für die axiale Auflösung. Mit einer angenommenen Schallgeschwin-

digkeit von 1500 m/s im Gewebe ergibt sich mit obigem Wert der Anstiegszeit eine theoretische axiale Auflösung einer Schallquelle von  $6,15 \mu\text{m}$ . Prinzipiell erlauben piezoelektrische Materialien mit einer höheren Schallgeschwindigkeit dickere Detektorelemente bei vergleichbarer Auflösung. Aufgrund der kristallinen Strukturen von Lithiumniobat, PZT oder Quarz ist deren Herstellung mit Dicken um  $50 \mu\text{m}$  jedoch problematisch.

Ein weiterer Punkt für die Wahl von PVDF als Detektormaterial ist die hohe mechanische Belastbarkeit der Folien. Sie zeichnet sich vor allem durch eine hohe Flexibilität und Widerstandsfähigkeit mit einer lateralen Zerreißspannung von  $\sim 180 \text{ MPa}$  aus. Diese liegt somit in einer ähnlichen Größenordnung wie von Knochen oder Haaren und damit um einen Faktor 10 über der von biologischem Weichgewebe [Duc 90]. Dasselbe gilt für das Elastizitätsmodul in Dickenrichtung mit einem Wert von  $\sim 2000 \text{ MPa}$ , der noch einmal um eine Größenordnung höher liegt. Aufgrund dieser hohen Zerreißfestigkeit eignen sich PVDF-Folien hervorragend für einen Einsatz in der optoakustischen Tomographie.

Darüber hinaus kann mit den Größen aus Tab. 4.1 nach Oraevsky [Ora 00] auch die Kapazität des Piezoelements  $C_D$  abgeschätzt werden zu

$$C_D \geq 2,3 \frac{\epsilon_r \epsilon_0 A}{c_0} f_{max} = 1,12 \frac{\epsilon_r \epsilon_0 A}{l} \quad (4.4)$$

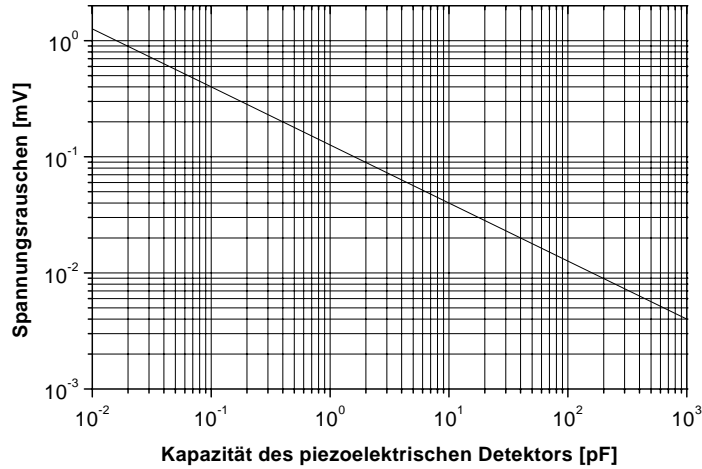
Dabei ist  $\epsilon_0$  die Dielektrizitätszahl im Vakuum und  $\epsilon_r$  die relative Dielektrizitätszahl. Für die in dieser Arbeit verwandte PVDF-Folie beträgt diese  $\epsilon_{r,PVDF} = 11 \pm 1$ . Hieraus ergibt sich für eine PVDF-Folie mit  $9 \mu\text{m}$  Dicke und  $1 \text{ mm}^2$  Fläche eine Kapazität von  $\sim 12 \text{ pF}$ . Mit dieser Kapazität kann auch der minimal detektierbare Druck für den Fall des später beschriebenen Leerlauf-Betriebes abgeschätzt werden zu

$$p_{min} = \frac{4,6 f_{max}}{g_{33} c_0} \sqrt{\frac{kT_0}{C_D}}. \quad (4.5)$$

Hierbei ist  $k$  die Boltzmann-Konstante und  $T_0$  die Temperatur des Piezoelementes. In Gl. 4.5 wirkt sich die mit  $2200 \text{ m/s}$  relativ geringe Schallgeschwindigkeit in PVDF nachteilig aus. Aufgrund der deutlich niedrigeren Schallgeschwindigkeit von PVDF gegenüber Lithiumniobat liegt der minimal detektierbare Druck bei gleicher Fläche und Grenzfrequenz um ungefähr den Faktor 3,6 höher.

Analog zu Gl. 4.5 lässt sich auch das Spannungsrauschen in Abhängigkeit von der Kapazität des Piezoelementes abschätzen zu [Ora 01]:

$$U_{noise} = 4,6 \sqrt{\frac{kT_0}{C_D}} \quad (4.6)$$



**Abbildung 4.4:** *Thermisches Spannungsrauschen in piezoelektrischer PVDF-Folie in Abhängigkeit von der Kapazität des Piezoelementes nach [Ora 01].*

Dieses für das Detektionssystem limitierende Rauschen ist in Abb. 4.4 in Abhängigkeit von der Kapazität dargestellt. Für typische Kapazitäten von 10 pF ergeben sich Spannungen von einigen 10  $\mu\text{V}$ .

Bei nicht leitend miteinander verbundenen Elektroden erfolgt keine dielektrische Verschiebung  $D$  und nach Gl. 4.1 folgt hierfür:

$$\epsilon E = -d_{33}\sigma \quad (4.7)$$

Für einen Plattenkondensator mit der Fläche  $A$  und der Kapazität  $C = \epsilon_0\epsilon_r A/l$  folgt hieraus für die an der Oberfläche induzierte Ladung  $Q$  wegen  $\epsilon E = -Q/A$ :

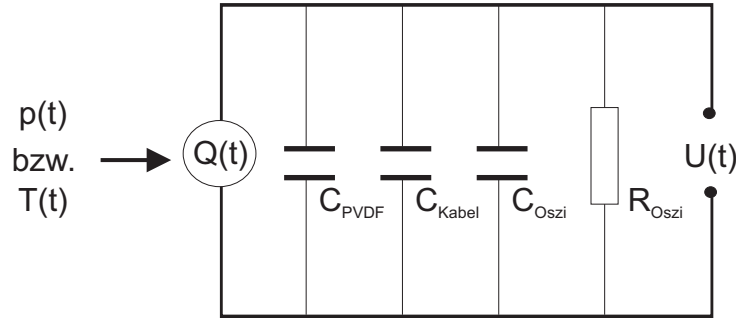
$$Q = d_{33}\sigma A \quad (4.8)$$

Im Falle einer Druckwelle, also einer sich zeitlich und räumlich schnell ändernden mechanischen Spannung, lässt sich die Ladung beschreiben durch

$$Q(t) = d_{33} \frac{A}{l} \int_0^l dz p(z, t) = d_{33} A \bar{p}(t) \quad (4.9)$$

mit  $\bar{p}(t)$  als mittlerem auftretenden Druck.

Die gesamte elektronische Konfiguration der zur Detektion benutzten Anordnung besteht aus dem piezoelektrischen Drucksensor und einem Oszilloskop sowie einem Koaxialkabel zur Verbindung dieser beiden Elemente. Der Einfluss dieser Anordnung ist bei der Umsetzung der Ladung  $Q$  in ein Spannungssignal zu berücksichtigen. Hierfür werden die Elemente als Parallelschaltung von Einzelkapazitäten gemäß Abb. 4.5 betrachtet.



**Abbildung 4.5:** Ersatzschaltbild des Detektionssystems mit den Kapazitäten für den Detektor, die Kabel und das Oszilloskop. Als Ladungsquelle fungiert das piezoelektrische Detektorelement.

Die piezoelektrische PVDF-Folie wirkt hier neben ihrer Funktion als Ladungsquelle wegen des Überlapps der Elektroden auch als Kondensator mit einer flächenabhängigen Kapazität  $C_{Fdie}$  von typischerweise einigen pF. Das Koaxialkabel weist eine längenabhängige Kapazität  $C_{Kabel}$  von 1000 pF/m auf. Die Kapazität  $C_{Oszi}$  des Oszilloskop beträgt 20 pF, wobei zwischen Eingangswiderständen von 50  $\Omega$  und 1 M $\Omega$  gewählt werden kann.

Die Gesamtkapazität des Detektorsystems  $C_D$  beträgt dann  $C_D = C_{PVDF} + C_{Kabel} + C_{Oszi}$ . Am Oszilloskopeingang erzeugt die Ladungsverschiebung somit eine abfallende Spannung  $U(t)$ , die von der Signalfrequenz  $\omega$  abhängt [Loh 98]

$$U(t) = \frac{R_{Oszi}}{\sqrt{1 + \omega^2 R_{Oszi}^2 C_D^2}} I(t). \quad (4.10)$$

Der Vergleich des Eingangswiderstandes  $R_{Oszi}$  mit der kapazitiven Impedanz  $1/\omega C_D$  liefert zwei Spezialfälle für besonders große bzw. kleine Eingangswiderstände:

- Bei einem sehr kleinen Eingangswiderstand des Oszilloskops ist dieser Eingangswiderstand  $R_{Oszi}$  deutlich kleiner als die kapazitive Impedanz des Systems:  $R_{Oszi} \ll 1/\omega C_D$ . Dadurch erfolgt die Rekombination der Ladungsverschiebung deutlich schneller als der Durchlauf der Drucktransiente. Die detektierte Spannung beträgt

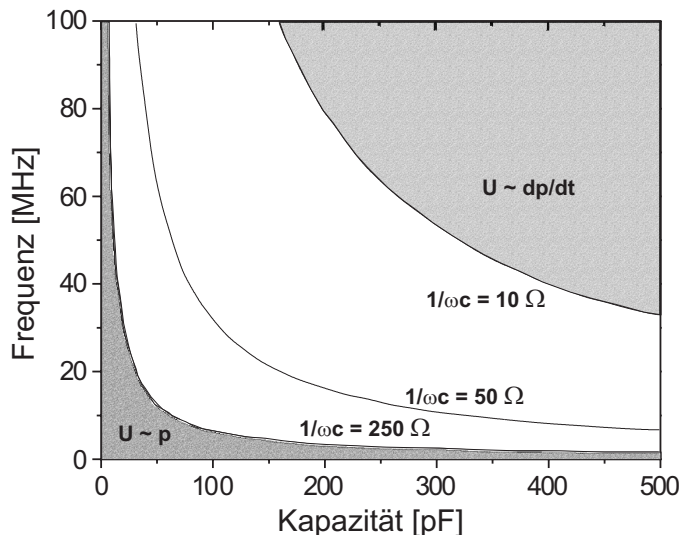
$$U(t) = R_{Oszi} \frac{dQ(t)}{dt} = R_{Oszi} d_{33} A \frac{d\bar{p}(t)}{dt}. \quad (4.11)$$

Damit ist in diesem Fall die detektierte Spannung direkt proportional zur zeitlichen Änderung des Druckes.

- Bei einem Eingangswiderstand des Oszilloskops von  $1\text{ M}\Omega$  ist der Eingangswiderstand deutlich größer als die kapazitive Impedanz des Gesamtsystems  $R_{\text{Osz}} \gg 1/\omega C_D$ . In diesem Fall besitzt die Impedanz  $Z$  einen rein kapazitiven Charakter. Die Spannung beträgt somit

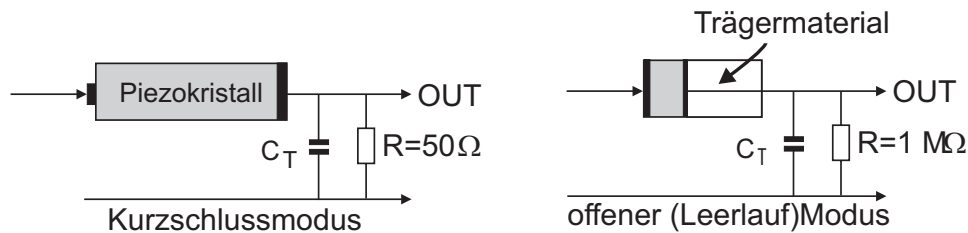
$$U(t) = \frac{1}{C_D}Q(t) = \frac{1}{C_D}d_{33}A\bar{p}(t) \quad (4.12)$$

und ist damit direkt proportional zum mittleren Druck  $\bar{p}$ . Sie ist für hohe Frequenzen nahezu linear. Hierbei kommt es allerdings auf die Betrachtung der Impedanzunterschiede an, da diese zu unerwünschten Vielfachreflexionen führen können. Reflexionen aufgrund der Fehlanpassung der elektrischen Impedanzen treten vor allem bei der Verwendung längerer Kabel auf. Dabei überlagern sich Signal und Reflexion, so dass das Signal verzerrt wird. Für eine Grenzfrequenz von 250 MHz sollte deshalb eine Kabellänge von 20 cm nicht überschritten werden, um Reflexionen zu vermeiden [Loh 98]. Alternativ können sehr lange Kabel mit einem Eingangswiderstand von  $50\ \Omega$  oder ein vorgeschalteter Transimpedanzwandler verwendet werden.



**Abbildung 4.6:** Grenzbereiche der Frequenzübertragung in Abhängigkeit von der Kapazität des Piezoelements für verschiedene Eingangswiderstände nach [Loh 98].

In Abb. 4.6 ist die Frequenz des detektierten Signals in Abhängigkeit von der Kapazität des Piezoelements aufgetragen. Die Isolinien konstanter Impedanz  $Z$  für drei verschiedene Widerstände von 10, 50 und 250  $\Omega$  sind dabei repräsentativ dargestellt. Darüber hinaus sind die Bereiche, in denen eine direkte Abhängigkeit der detektierten Spannung vom Druck bzw. von der Ableitung des Druckes gelten, eingetragen. Für einen Eingangswiderstand von 50  $\Omega$  ist keiner dieser Fälle erfüllt. Bei der Bewertung des optimalen Eingangswiderstandes ist ein Vergleich des zeitlichen Verlaufs der Drucktransiente mit dem Verlauf des Laserpulses notwendig. Bei Laserpulsdauern von 10 - 100 ns ergeben sich im Frequenzspektrum vor allem Frequenzen im Bereich von 10 - 100 MHz. Im Falle eines Eingangswiderstandes von 50  $\Omega$  lässt sich mit obigen Größen für die Kapazitäten eine Zeitkonstante  $1/R_{Osci}C_D$  von 60 MHz berechnen. Diese liegt in der Größenordnung des Laserpulses, so dass obige Einschätzung mit  $R_{Osci} \ll \frac{1}{\omega C_D}$  nicht erfüllt ist. Im Gegensatz hierzu liegt die Zeitkonstante für einen Eingangswiderstand von 1 M $\Omega$  bei 3 kHz, also im Bereich obiger Bedingung. Für die Detektorconstruction im folgenden Kapitel bedeutet dies, dass entweder eine Messung am hochohmigen Eingang mit kurzen Kabeln oder am niederohmigen Eingang mittels eines Transimpedanzwandlers erfolgen muss.



**Abbildung 4.7:** Mögliche Betriebsmodi piezoelektrischer Detektoren nach [Ora 00]. Im Kurzschlussbetrieb (links) wird die Druckwelle an der hinteren Fläche des Detektors mit einem Phasensprung von  $180^\circ$  reflektiert. Durch das akustisch angepasste Trägermaterial (backing) beim Leerlaufbetrieb (rechts) werden diese Reflexionen beim Durchlauf der Druckwelle durch den Detektor vermieden.

Für die Betrachtung des detektierten Signals sind dabei zwei prinzipielle Beschaltungen des piezoelektrischen Elements möglich [Ora 00]. Diese sind in Abb. 4.7 dargestellt. Zum einen ist dies der Kurzschlussbetrieb (short circuit mode). Bei ihm wird ein relativ dickes Piezoelement verwendet, wodurch nach Gl. 4.3 die Bandbreite und damit die axiale Auflösung beschränkt ist. Durch die Dicke des Piezoelements erfahren tiefe Frequenzen eine verstärkte Diffraktion, so dass sich



eine zusätzliche Signalverzerrung ergeben kann. Außerdem wird die Kapazität des Gesamtsystems nahezu auf die Kapazität des nachfolgenden Systems aus Leitungen und Oszilloskop reduziert. In diesem Fall muss ein Eingangswiderstand von  $50 \Omega$  gewählt werden. Anders sieht dies im Fall des lastfreien Betriebs aus (open circuit mode), der im rechten Teilbild von Abb. 4.7 dargestellt ist. Bei ihm ist die Dicke des Piezoelements kleiner als die Wellenlänge der Grenzfrequenz. Dies führt für große Bandbreiten einiger hundert MHz zu Detektoren mit wenigen  $\mu\text{m}$  Dicke. Wichtig bei dieser Art von Detektor ist eine Dämpfung der Resonanzen hoher Frequenzkomponenten innerhalb des Piezoelements durch ein akustisch angepasstes Trägermaterial. Hierdurch erfährt die Schallwelle an der Grenzfläche keine Reflexion, sondern wird ungestört transmittiert. Insgesamt führt eine akustische Anpassung zu einer Glättung des Frequenzganges und einer Verbesserung der Linearität des Detektors. Der große Vorteil des lastfreien Betriebes ist, dass er gegenüber dem Kurzschlussbetrieb eine 50fach höhere Empfindlichkeit aufweist [Ora 00]. Dies beruht auf der längeren Ladungserhaltung im piezoelektrischen Detektor, da über einen Eingangswiderstand am Oszilloskop von  $1 \text{ M}\Omega$  gemessen wird. Für ein Detektorelement aus piezoelektrischer PVDF-Folie bietet sich als Trägermaterial ein Block aus unpolarisiertem PVDF an, der über dieselben mechanischen Eigenschaften verfügt.

### 4.3 Pyroelektrischer Effekt

Wie bereits zu Beginn des Kapitels erwähnt, besitzen piezoelektrischen Materialien auch pyroelektrische Eigenschaften. Dies bedeutet, dass bei Temperaturänderungen Ladungsverschiebungen an den Oberflächen erfolgen. Es entsteht eine spontane Polarisation  $\vec{P}_{spo} = \vec{D}$  mit der dielektrischen Verschiebung  $\vec{D}$ . Die so entstehende Ladung  $Q$  ist darin definiert durch  $Q = \oint dA \vec{D}$ .

Eine Wärmezufuhr, die die Temperatur  $T$  um den Betrag  $\Delta T$  erhöht, führt zu einer Änderung der spontanen Polarisation. Diese Änderung  $dP_{spo}$  lässt sich in eine wärmeabhängige Komponente und eine thermoelastische Komponente aufteilen [Hän 96]:

$$dP_{spo} = \left( \frac{\partial P_{spo}}{\partial p} \right)_T dp + \left( \frac{\partial P_{spo}}{\partial T} \right)_p dT. \quad (4.13)$$

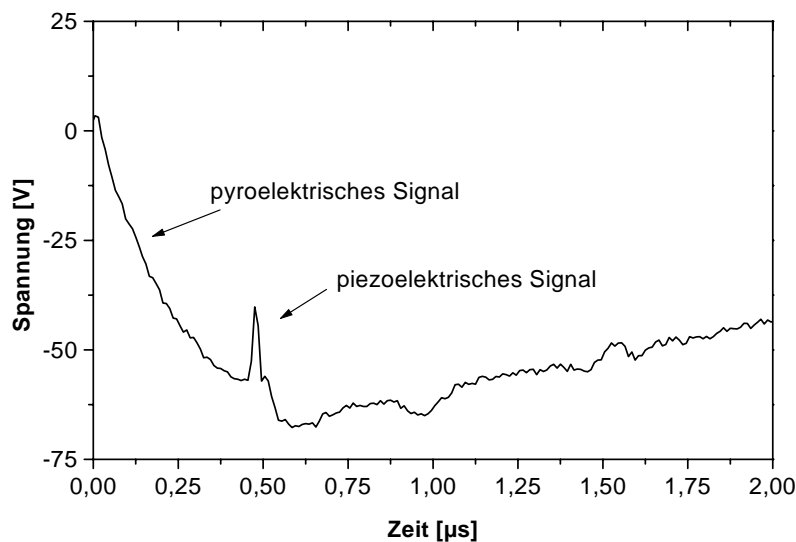
Der rein pyroelektrische Anteil, bei dem  $dp = 0$  gilt, ist somit

$$dP_{spo} = \left( \frac{\partial P_{spo}}{\partial T} \right)_p dT = k_p dT. \quad (4.14)$$

$k_p$  ist hierbei der pyroelektrische Koeffizient, der für das verwandte PVDF  $-27 \pm 6,75 \mu\text{C}/\text{m}^2\text{K}$  beträgt [Sol 92]. Auch die pyroelektrischen Eigenschaften gehen wie die piezoelektrischen Eigenschaften oberhalb der Curie-Temperatur verloren. Das Material zeigt in diesem Fall ein paraelektrisches Verhalten mit statistisch verteilten Dipolen. Mit Gl. 4.14 lässt sich die an den Elektroden abgegriffene Spannung nach [Hän 96] berechnen zu

$$U = \frac{\Delta P_{spo} l}{\epsilon_0 \epsilon_r} = \frac{k_p}{\epsilon_{PVDF}} l \Delta T \quad (4.15)$$

Für die verwandte PVDF-Folie ergibt sich hieraus für eine Temperaturerhöhung  $\Delta T = 1\text{K}$  mit der Permeabilität  $\epsilon_{PVDF} = \epsilon_0 \epsilon_r = 98 \text{ pC}/(\text{Vm})$  eine Spannungsänderung von 2,5 V.

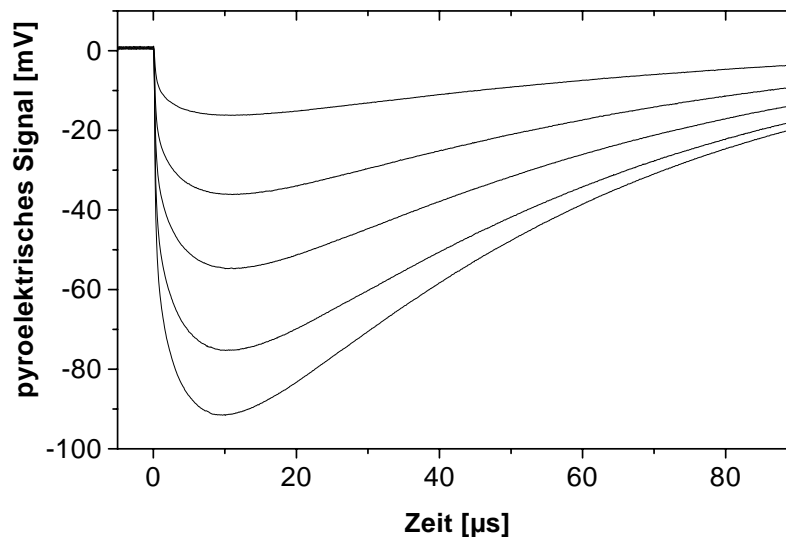


**Abbildung 4.8:** Detektiertes Signal an extrahierter Schweinesklera mit lichtabsorbierender Schicht. Das pyroelektrische Signal hat eine deutlich größere Amplitude als das piezoelektrische Signal, wobei pyroelektrische und piezoelektrische Signalanteile unterschiedliche Vorzeichen aufweisen. Die Zeitdauern für diese beiden Komponenten liegen auf unterschiedlichen Zeitskalen mit einigen 10  $\mu\text{s}$  für den pyroelektrischen Anteil und einigen 100 ns für den piezoelektrischen Anteil.

In Abb. 4.8 sind sowohl pyro- als auch piezoelektrisches Signal, wie sie bei der optoakustischen Messung im Reflexionsmodus an extrahierter Schweinesklera auftreten, dargestellt. Man erkennt deutlich die größere Amplitude und die längere Signaldauer des pyroelektrischen Signals, das bis zu einigen 10  $\mu\text{s}$  andauern kann. Vorteilhaft wirkt sich bei der Überlagerung der pyro- und piezoelektrischen Signalanteile aus, dass sie über unterschiedliche Vorzeichen verfügen und sich die kur-

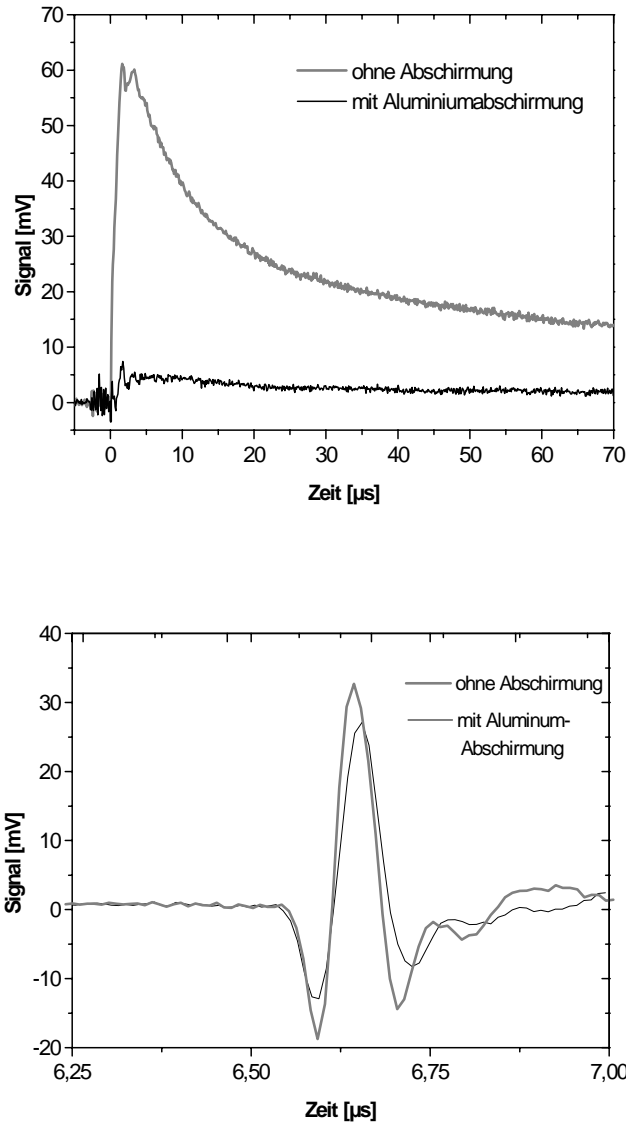
ze, piezoelektrische Signalkomponente deutlich vom pyroelektrischen Untergrund abhebt. Aufgrund des probenspezifischen pyroelektrischen Signalverlaufs ist allerdings keine absolute Bestimmung der Signalhöhe des piezoelektrischen Signals möglich. Eine quantitative Signalanalyse der optischen Eigenschaften kann daher aus solchen Signalverläufen nicht erfolgen.

In Abb. 4.9 sind die pyroelektrischen Signale für verschiedene Streukoeffizienten dargestellt. Man erkennt qualitativ, dass mit zunehmender Streuung die Signalamplitude zunimmt. Allerdings existiert keine quantitative Beschreibung, so dass für eine Auswertung der optoakustischen Signale eine Reduktion des pyroelektrischen Untergrundes erfolgen muss.



**Abbildung 4.9:** *Abhängigkeit des pyroelektrischen Signals von den optischen Streueigenschaften der Probe für einen Detektor im Reflexionsbetrieb. Mit zunehmender Streuung steigt die Amplitude des Signals an. Die Streukoeffizienten betragen von oben nach unten: 10, 40, 70, 100 und 150  $\text{cm}^{-1}$ .*

Eine wesentliche Aufgabe bei der Detektorkonstruktion in Kapitel 5 ist demzufolge die Abschirmung der piezoelektrischen PVDF-Folie von rückgestreuten Photonen. Hierfür wird auf die PVDF-Folie eine zusätzliche, elektrisch isolierte Aluminiumschicht mit 5  $\mu\text{m}$  Dicke aufgebracht. Abb. 4.10 zeigt im oberen Teilbild die pyroelektrischen Signale bei der Bestrahlung von Schweinesklera mit 33 ns-Pulsen bei einer Wellenlänge von 1052 nm und einer Pulsenergie von 2,5 mJ. Man erkennt eine deutliche Reduktion des pyroelektrischen Signals durch diese zusätzliche Schicht. Im unteren Teilbild ist der Einfluss der zusätzlichen Aluminiumschicht auf das pie-



**Abbildung 4.10:** Oben: Abschirmung des pyroelektrischen Signals durch eine zusätzliche, reflektierende Schicht für das zurückgestreute Licht. Die zusätzlich aufgebrachte Schicht führt zu einer deutlichen Reduktion des pyroelektrischen Signals.

Unten: Abschwächung der akustischen Transmission eines Pachometerpulses durch die zusätzlich aufgebrachte Schicht. Durch die Schicht kommt es zu keiner Signalverzerrung, lediglich die Amplitude wird für alle Frequenzen um 20% abgeschwächt.

zoelektrische Signal dargestellt. Detektiert wird der Ultraschallpuls eines Pachometers mit einer Zentralfrequenz von 15 MHz. Durch die Aluminumschicht kommt es zu keiner Signalverzerrung oder Veränderung der Bandbreite des Detektors. Es ist lediglich die Amplitude über den gesamten Frequenzbereich um 20% reduziert. Aus diesem Grund ist kein signalverzerrender Einfluss bei den optoakustischen Messungen in den Kapiteln 6 und 7 zu berücksichtigen.



## Kapitel 5

# Experimentelle Realisierung der optoakustischen Tomographie an biologischem Gewebe

In diesem Kapitel werden die experimentellen Aufbauten, die für die Messungen in den Kapiteln 6 und 7 eingesetzt wurden, beschrieben. Die Aufbauten und ihre Komponenten wurden unter den speziellen Anforderungen einer ophthalmologischen Bildgebung und Echtzeittherapiekontrolle der Laserzyklophotokoagulation entwickelt. Trotz dieser apparativen Anpassung sind sie prinzipiell auch für die Bildgebung an anderen biologischen Geweben wie z.B. Haut geeignet. Insgesamt werden dabei an die Detektionseinheit vor allem hohe Anforderungen bezüglich der Bandbreite und der Empfindlichkeit gestellt, da diese das Auflösungsvermögen in erheblichem Maße beeinflussen. Für einen medizinischen Einsatz *in vivo* ist bei der Detektionsgeometrie zu beachten, dass die Bestrahlung der Probe zur Generierung der akustischen Transienten und deren Detektion auf der gleichen Seite des Gewebes erfolgen müssen. Darüber hinaus ist insbesondere für Anwendungen am Auge aufgrund der begrenzten Zugänglichkeit eine kompakte Detektionseinheit erforderlich.

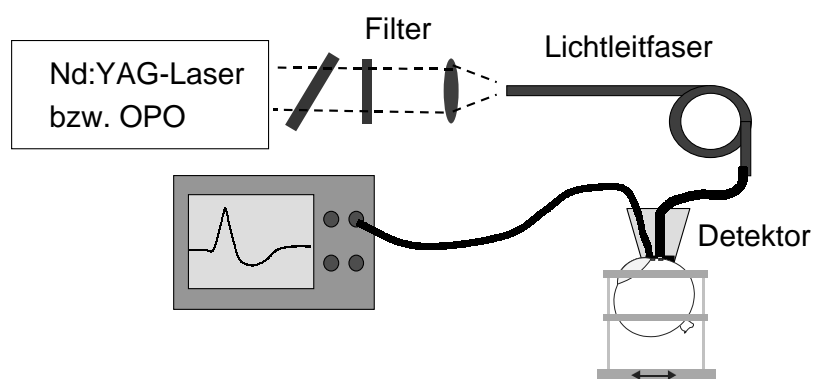
Eine Komponente des Systems stellt der eingesetzte Laser dar. So führen höhere Energiedichten gemäß den Betrachtungen in Kapitel 3 zur Generierung von Drucktransienten mit deutlich höheren Amplituden, so dass eine geringere Empfindlichkeit des Detektors ausgeglichen werden kann. Durch eine kürzere Laserpulsdauer kann auch eine bessere Interpretation der Signale möglich sein, da so das „stress confinement“ besser erfüllt ist. Dabei ist jedoch zu beachten, dass nach Abb. 2.1 die

beiden Parameter bezüglich der Zerstörungsfreiheit der Methode der optoakustischen Tomographie gewissen Beschränkungen unterworfen sind. Das Lasersystem ist demzufolge nicht der zentrale Punkt für die Erfüllung oben genannter Forderungen des Messaufbaus. Aus diesem Grund hat der zentrale Aspekt auf der Entwicklung geeigneter Detektoren mit hoher Ortsauflösung und Empfindlichkeit zu liegen.

In Abschnitt 5.1 wird der allgemeine Aufbau und das Messprinzip erläutert. Anschließend wird in den folgenden Abschnitten auf die einzelnen Komponenten näher eingegangen. Abschnitt 5.2 widmet sich den verwandten Lasersystemen, bevor in Abschnitt 5.3 die verschiedenen verwandten Detektorgeometrien auf Basis piezoelektrischer PVDF-Folien ausführlich beschrieben und charakterisiert werden. Abschließend werden in Abschnitt 5.4 kurz die wesentlichen strukturellen Merkmale von Kaninchen- und Schweineaugen als verwandtem Probenmaterial vorgestellt.

## 5.1 Messprinzip

Für die experimentellen Aufbauten zur optoakustischen Bildgebung existieren prinzipiell zwei unterschiedliche Möglichkeiten zur Anordnung von Bestrahlungsquelle und Detektor in Relation zum untersuchenden Gewebe. Zum einen der so genannte Transmissionsmodus, bei dem die Bestrahlungsquelle und der Detektor auf verschiedenen Seiten der Probe angeordnet sind. Wegen der schlechten beidseitigen Zugänglichkeit der meisten Gewebearten ist dieser Fall für die me-



**Abbildung 5.1:** Allgemeiner Messaufbau für die optoakustische Bildgebung am Auge bestehend aus Lasersystem, Lichtleiter, Detektor und Oszilloskop.

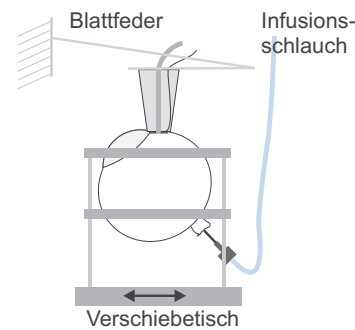


dizinische Bildgebung im Allgemeinen jedoch ungeeignet. Auch für die wenigen Einsatzmöglichkeiten, bei denen dieser Nachteil nicht gegeben ist, kommt es durch die dann vorliegende große Ausdehnung des Gewebes von mehreren Zentimetern zu einer Abschwächung und einem starken diffraktiven Einfluss auf die akustischen Transienten. Alternativ existiert der klinisch relevantere Fall des so genannten Reflexionsmodus, der in dieser Arbeit eingesetzt wird. Da bei diesem Aufbau Bestrahlung und Detektion von der gleichen Seite her erfolgen, ist er für Anwendungen *in vivo* sehr gut geeignet. Darüber hinaus ist diese Anordnung von der Tiefenausdehnung des Gewebes unterhalb der Zielregion unabhängig.

Der allgemeine Messaufbau ist in Abb. 5.1 dargestellt. Die einzelnen Komponenten werden im Folgenden kurz beschrieben. Zur Bestrahlung der Probe wird ein im nahinfraroten Spektralbereich emittierendes, gepulstes Lasersystem mit Pulsdauern einiger Nanosekunden eingesetzt. Die verwandten Laser, zum einen ein gütegeschalteter Nd:YAG-Laser (Eigenbau), zum anderen ein kommerzieller optischer parametrischer Oszillator (GWU OPO C1064-150), werden in Abschnitt 5.2 beschrieben. Die vom Laser emittierte Strahlung wird in eine Quarz-Quarz-Lichtleitfaser (Spectran HCP M0600T) eingekoppelt, deren distales Ende in das Detektorhandstück mündet. Dieser Detektorkopf mit einem

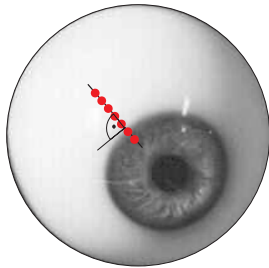
piezoelektrischen Element, das direkt auf die zu untersuchende Probe aufgesetzt wird, ist Gegenstand einer ausführlichen Betrachtung in Abschnitt 5.3. Durch eine direkte Umkopplung der Lichtleitfaser am Detektorhandstück mittels Standard-SMA-Steckern ist ein einfacher Wechsel des Lasers bzw. des Detektorkopfes zwischen den Messreihen möglich. Die detektierten Drucktransienten werden mit einem Speicheroszilloskop (Tektronix TDS 540D) aufgezeichnet und für eine weitere Auswertung gespeichert. Die Triggerung erfolgt über eine Avalanche-Photodiode (Hamamatsu APD-Module C5658) mit einer Anstiegszeit unter 500 ps, die das diffus reflektierte Streulicht an der Fasereinkopplung detektiert.

Die als Proben genutzten Kaninchen- und Schweineaugen werden in einer Halterung fixiert, in der sie in einer Richtung relativ zum Detektor bewegt werden können. Der prinzipielle Aufbau dieser Halterung ist in Abb. 5.2 dargestellt. Das



**Abbildung 5.2:** Schematischer Aufbau der Halterung zur Augenfixierung und für die Erhaltung eines konstanten Augeninnendruckes nach [Bru 00].

System ermöglicht so Messungen über eine Strecke bis zu 10 mm. Dabei wird jedoch nicht der Detektor definiert verfahren, sondern die Probe. In dem in der Halterung fixierten Auge kann darüber hinaus über eine durch den Sehnerv eingeführte physiologische Kochsalzinfusion ein konstanter, klinisch üblicher Augeninnendruck von 21 mmHg eingestellt werden. Der Detektor ist oberhalb der Probe mittels einer Blattfeder aufgehängt, um eine definierte Anpresskraft des Detektors von 1,5 N zu gewährleisten. Durch das Anpressen des Detektors kommt es zu einer leichten Abplattung der Augenoberfläche, so dass der Detektor immer plan auf der Oberfläche aufliegt.

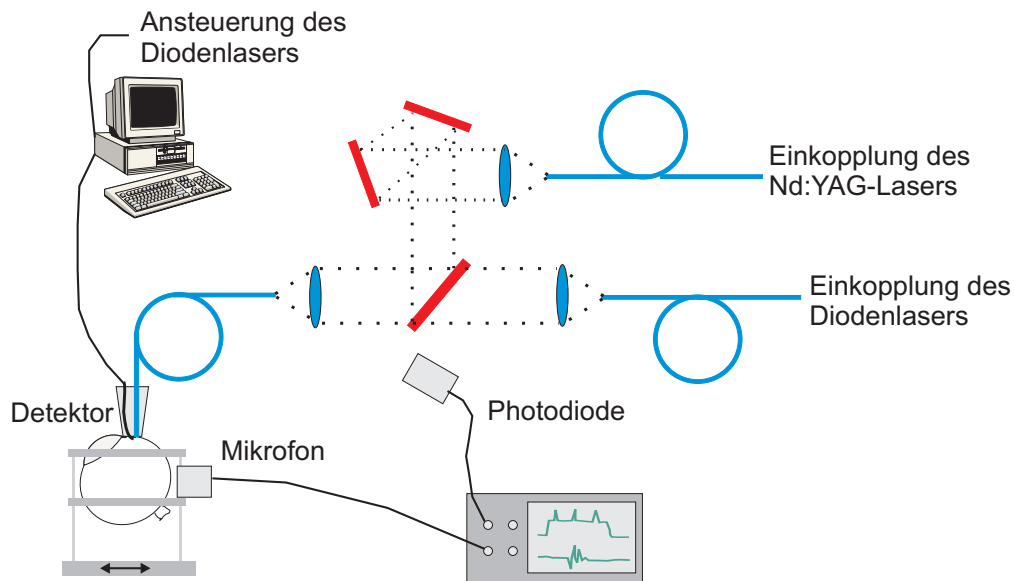


**Abbildung 5.3:** *Anordnung der radiär verlaufenden Messpunkte (●) zur 2D-Bildgebung am Auge aus [Bru 00].*

Der Verlauf der bildgebenden Messungen am Auge ist schematisch in Abb. 5.3 dargestellt. Die Verschiebung in definierten Schritten erfolgt in radiärer Richtung zum Übergang der Hornhaut zur Sklera, da für eine zweidimensionale Tomographie diese Schnittebene wichtiger ist als die Ebene senkrecht dazu. Die Messungen mit diesem Aufbau werden in Kapitel 6 beschrieben.

Der Aufbau für die Echtzeitmessungen des Koagulationsprozesses ist in Abb. 5.4 gezeigt. Er entspricht in den wesentlichen Teilen dem bereits beschriebenen Aufbau. Er ist lediglich um einige Komponenten erweitert. Zusätzlich zu dem gepulsten Nd:YAG-Lasersystem wird ein fasergekoppelter, kontinuierlich emittierender Diodenlaser (SDL FD 25-4200) für die Koagulation des Ziliarkörpers eingesetzt. Die von beiden Lasern emittierten Strahlungen werden über dichroitische Spiegel in die gleiche Faser, die zum Detektorkopf führt, eingekoppelt. Hierdurch erfolgt die Messung direkt an der Position, an der auch der Koagulationsprozess durchgeführt wird. Über eine Photodiode kann eine zeitliche Korrelation der Nd:YAG-Pulse zu Beginn der Koagulation durch den Diodenlaser erfolgen. Mit dem am Auge platzierten Mikrofon kann darüber hinaus der Zeitpunkt einer eventuell auftretenden, akustisch wahrnehmbaren Gewebszerreißung, eines so genannten „Pop-Effektes“, in Relation zum Koagulationsbeginn bestimmt werden.

Aufgrund der großen Anzahl an Messungen während des maximal zweisekündigen Koagulationsprozesses ist eine Abspeicherung der Daten mit dem oben aufgeführten Oszilloskop nicht möglich. Aus diesem Grund kommt eine 8-bit Transientenrekorderkarte (Fast Comtec TR200/400) für einen PC zum Einsatz. Die Ansteuerung der Karte erfolgt über ein mit LabView 4.1 erstelltes Programm.



**Abbildung 5.4:** Schematische Darstellung des apparativen Aufbaus für die optoakustischen Echtzeitmessungen des Koagulationsprozesses. Der Koagulationsherd wird durch den Diodenlaser generiert. Gleichzeitig werden durch die Nd:YAG-Pulse Druckwellen für die optoakustische Messung induziert.

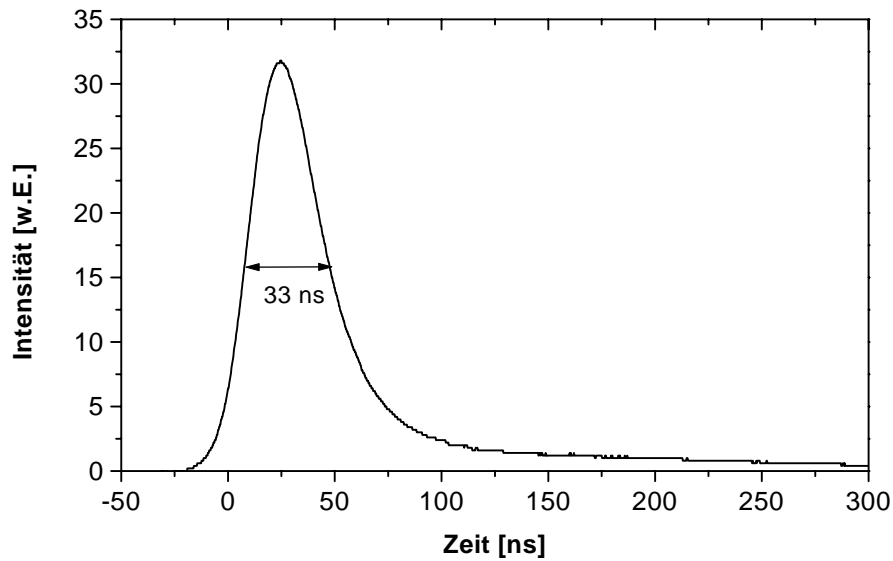
## 5.2 Lasersysteme

Für die Untersuchungen in den Kapiteln 6 und 7 wurden verschiedene Lasersysteme eingesetzt, die im Folgenden beschrieben werden. Diese unterteilen sich in zwei gepulste Systeme (Neodym-basierte Festkörperlaser sowie einen optischen parametrischen Oszillator) für die Erzeugung der Drucktransienten und einen kontinuierlich emittierenden Diodenlaser für die Generierung von Koagulationsherden.

### Neodym-basierte Festkörperlaser

Für die Erzeugung der Drucktransienten ist zur Erfüllung des „stress confinements“ ein gepulstes System mit Pulsdauern unterhalb 50 ns notwendig. Aufgrund der optischen Eigenschaften für die Ziliarkörperregion nach Nemati [Nem 98] und Vogel [Vog 91] bietet sich für eine optimale Druckerzeugung im ziliären Pigmentepithel eine Wellenlänge im nahinfraroten Spektralbereich an. Hier besitzt nach Abb. 2.3 die Sklera eine hohe Transmission und das Pigmentepithel eine starke Absorption.

Einer, der für diese Arbeit gewählten Lasertypen ist ein auf Neodym als laseraktivem Element basierender Festkörperlaser. Der Laseraufbau mit Pumpkammer, Resonator und resonatorinternem Güteschalter wurde dabei am Laser Zentrum



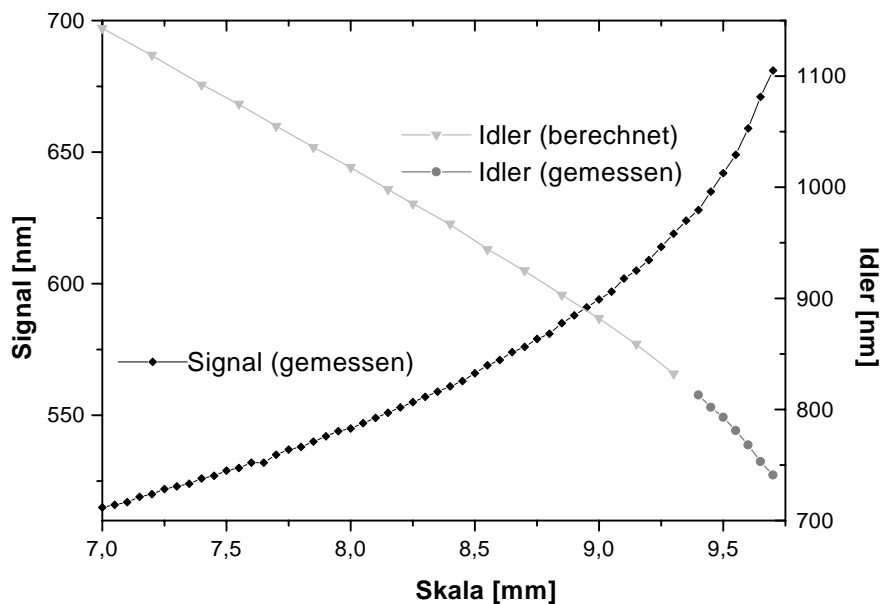
**Abbildung 5.5:** Zeitliches Intensitätsprofil der Emission des gütegeschalteten Nd:YAG-Lasers. Die Halbwertsbreite des Pulses liegt bei 33 ns.

Hannover realisiert. Aufgrund eines defekten Laserkristalls wurde während der Versuche von einem Nd:YLF-Kristall zu einem Nd:YAG-Kristall gewechselt. Die Laserpulsdauer und -energie waren hiervon nicht betroffen. Lediglich die Emissionswellenlänge änderte sich von 1052 nm für Nd:YLF zu 1064 nm für Nd:YAG. Wegen der marginalen Änderungen der optischen Eigenschaften des Auges innerhalb dieses 12 nm Intervalls ist diese Differenz für die Bewertung der Messungen jedoch unerheblich. Die erreichbaren Pulsenergien liegen bei bis zu 70 mJ im gütegeschalteten Betrieb, wobei jedoch nur maximal 20 mJ am probenseitigen Faserende zur Verfügung stehen, da sonst ihre Zerstörschwelle überschritten wäre.

Zur Güteschaltung wird ein resonatorinterner Güteschalter (Laserforum FQD-24) nach dem Prinzip der unterdrückten Totalreflexion (frustrated total internal reflection, FTIR) eingesetzt. Die Funktionsweise des Güteschalters wird ausführlich in [Hoe 97] beschrieben. Die typische, mit dem Güteschalter erreichte Pulsdauer liegt bei einer Halbwertsbreite von 33 ns. Das zeitliche, nicht gaußförmige Intensitätsprofil ist in Abb. 5.5 dargestellt. Das System erwies sich Betrieb als äußerst stabil und störunanfällig, so dass es für den Großteil der Messungen in den Kapiteln 6 und 7 eingesetzt wurde.

## Optischer parametrischer Oszillator (OPO)

Als weiteres System stand für wellenlängenabhängige Messungen ein kommerzieller, durchstimmbarer optischer parametrischer Oszillator (GWU OPO-C 1064/150) zur Verfügung. Das OPO-System besteht aus einer Pumpquelle sowie dem eigentlichen OPO-Kristall in einem eigenen Resonator. Als Pumpquelle wird ein gütegeschalteter Nd:YAG-Laser eingesetzt, dessen Ausgangspuls in einem KDP-Kristall frequenzverdoppelt wird. In einem zweiten KDP-Kristall findet anschließend eine Summenfrequenzmischung der so entstandenen Strahlung mit 532 nm Wellenlänge und der Grundwelle statt, so dass die dritte Harmonische mit einer Wellenlänge von 355 nm entsteht. Diese dient als Pumpstrahlung für den eigentlichen optischen parametrischen Oszillator mit einem BBO-Kristall. Die Pumppulse haben eine Pulsdauer von 9 ns und eine Pulsenergie bis zu 180 mJ bei einer Repetitionsrate von 10 Hz.

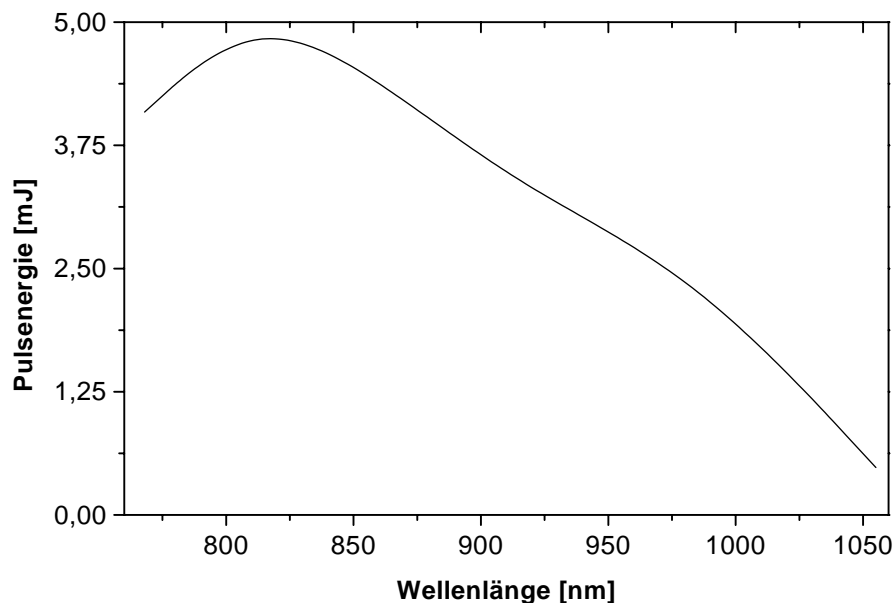


**Abbildung 5.6:** Durchstimmbereich des verwendeten OPOs für die Signal- und Idlerwelle (z.T. gerechnet) in Abhängigkeit vom Verkippungswinkel des Kristalls (angegeben in Skalenteilen der Mikrometerschraube).

Das System ist durch ein Verkippen des BBO-Kristalls über einen breiten Spektralbereich durchstimmbar. Abb. 5.6 zeigt die Wellenlänge von Signal- und Idlerwelle in Abhängigkeit von der Verkippung des Kristalls. Für die Messungen in den Kapiteln 6 und 7 wurde dabei nur die Idlerwelle mit Wellenlängen zwischen 750 und

1000 nm verwandt. Prinzipiell ist das System durch Einsatz verschiedener Spiegelsätze aber über den Wellenlängenbereich von 410 bis 2500 nm durchstimmbare. Analog zur Änderung der Wellenlänge ändert sich auch der Wellenvektor  $\vec{k}$  und damit die Ausbreitungsrichtung der beiden Ausgangsstrahlen. Somit ist eine spektrale Trennung von Signal- und Idlerwelle alternativ zur Verwendung von Kantenfiltern auch über eine längere Strecke durch die unterschiedlichen Ausbreitungsrichtungen und die damit verbundene räumliche Trennung möglich.

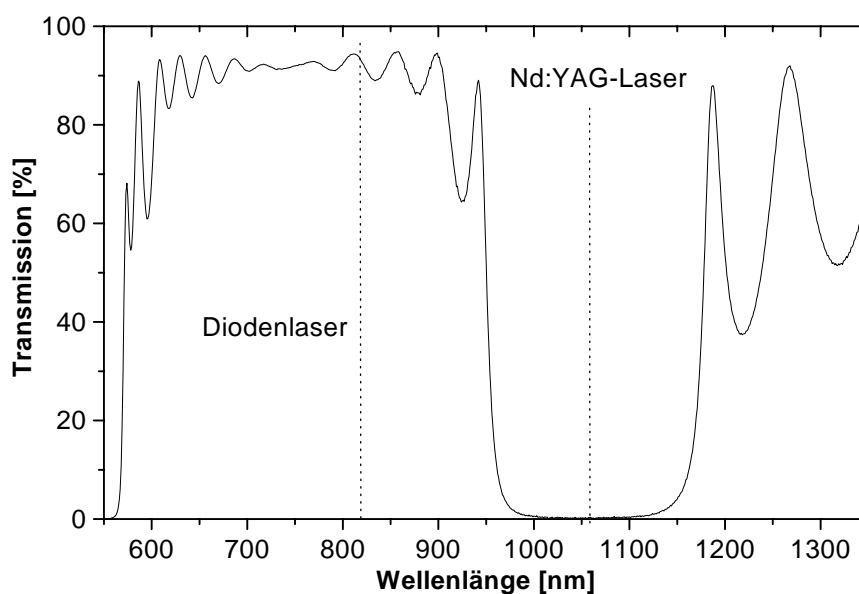
Die Pulsenergie für die Summe aus Signal- und Idlerwelle beträgt bis zu 25 mJ, so dass sich eine Gesamteffizienz von 14 % ergibt. Der verwandte Anteil der Idlerwelle hieran beträgt maximal 10 mJ. Die Pulsenergie am distalen Ende der Lichtleitfaser ist in Abb. 5.7 in Abhängigkeit von der Wellenlänge dargestellt. Für den langwelligen Spektralbereich ab 1000 nm nimmt sie stark ab, so dass für diesen Wellenlängenbereich das bereits beschriebene Nd:YLF-System eingesetzt wurde. Die Pulsdauer der Ausgangspulse beträgt 8 ns, d.h. durch die nichtlinearen Prozesse im BBO-Kristall findet eine leichte Verkürzung der Pulsdauer der Pumppulse statt.



**Abbildung 5.7:** Pulsenergie des OPOs in Abhängigkeit von der Wellenlänge nach Austritt aus dem Detektorkopf.

## Diodenlaser

Für die Erzeugung von Koagulationsherden wurde ein fasergekoppelter Diodenlaser (SDL FD 4200-25) eingesetzt. Die emittierte Strahlung besitzt eine spektrale Breite von  $\sim 30$  nm bei einer Zentralwellenlänge von 810 nm. Die Emission kann in Zeitschritten von 0,1 s bis hin zum kontinuierlichen Betrieb erfolgen. Die in der Arbeit gewählten Zeitdauern entsprechen den typischen klinischen Parametern für die Zyklphotokoagulation mit ein bis zwei Sekunden. Die Ansteuerung des Ein- und Ausschaltens kann dabei ebenso wie die Regelung der emittierten Leistung über den PC mittels LabView erfolgen. Prinzipiell sind Leistungen bis 20 W möglich, jedoch wurden auch hier nur klinisch relevante Leistungen von einem bis drei Watt appliziert.



**Abbildung 5.8:** Spektrale Transmissionskurve der dichroitischen Spiegel zur simultanen Einkopplung von Dioden- und Nd:YAG-Laseremission in die zum Detektorhandstück führende Lichtleitfaser.

Zur Realisierung der Echtzeitmessungen des Koagulationsvorganges in Kapitel 7 ist eine simultane Einkopplung der vom Diodenlaser und vom Nd:YAG-Laser emittierten Strahlung in dieselbe Faser erforderlich. Hierfür wurde ein System aus drei dichroitischen Spiegeln nach Abb. 5.4 eingesetzt. Die Spiegel weisen eine hohe Transmission für eine Wellenlänge von 810 nm und hohe Reflektivität für eine Wellenlänge von 1064 nm auf. Die spektrale Transmission der Spiegel ist in

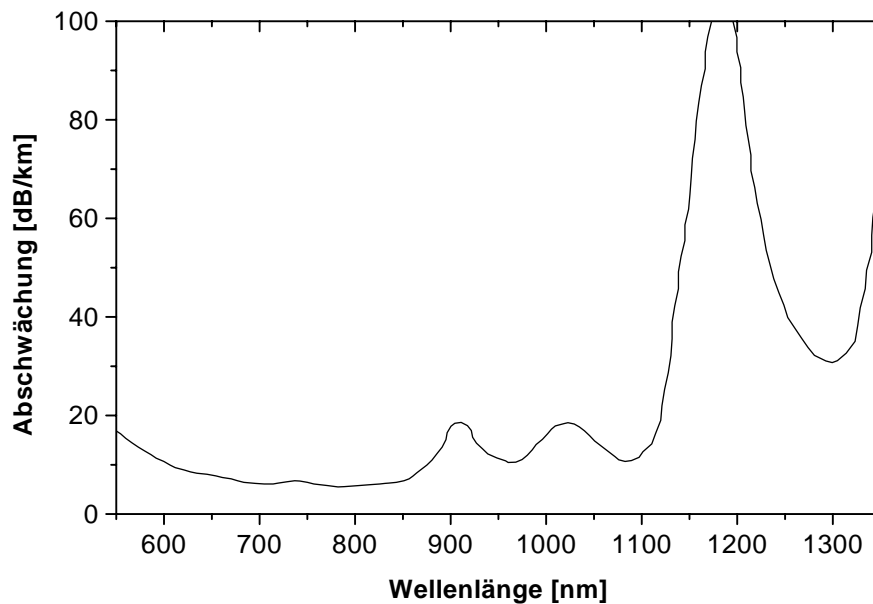
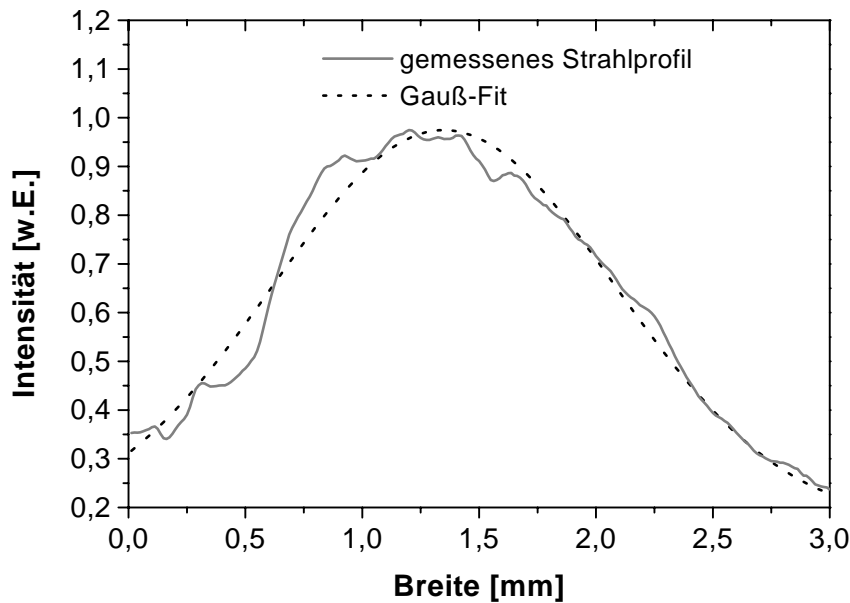


Abbildung 5.9: Spektrale Abschwächung der verwandten Lichtleitfasern aus [Spe 00].

Abb. 5.8 dargestellt. Über diese Spiegel wurde durch ein Linsensystem eine 1:1-Abbildung der an den Diodenlaser gekoppelten Faserendfläche sowie der an das Nd:YAG-System angekoppelten Faserendfläche auf die Fasereinkopplung des Detektorhandstücks realisiert.

Die verwandten Fasern (Spectran HCP-M600T) bestehen aus einem Quarzkern mit  $600 \mu\text{m}$  Durchmesser, umgeben von einem Quarz-Cladding mit  $630 \mu\text{m}$  Durchmesser. Ihre spektrale Transmission ist in Abb. 5.9 gezeigt. Die Verluste im für die Experimente genutzten, nahinfraroten Spektralbereich liegen zwischen  $10 \text{ dB/km}$  bei  $800 \text{ nm}$  Wellenlänge und  $20 \text{ dB/km}$  bei  $1064 \text{ nm}$  [Spe 00]. Das Strahlprofil nach Austritt aus der Lichtleitfaser weist dabei eine gaußförmige Verteilung auf [Büs 99]. Ein Querschnitt durch ein solches Strahlprofil ist in Abb. 5.10 für einen Abstand von  $4,3 \text{ mm}$  von der Faserendfläche dargestellt. In diesem Fall beträgt die  $1/e$ -Breite  $1,46 \text{ mm}$ . Für die numerischen Simulationen der Lichtverteilungen in Abschnitt 2.2.3 wurde daher ebenfalls von gaußförmigen Strahlprofilen ausgegangen. Die numerische Apertur der Faser beträgt  $0,22$ .





**Abbildung 5.10:** Gaußförmige Intensitätsverteilung des Strahlprofils nach Austritt aus der Lichtleitfaser [Büs 99]. Die  $1/e$ -Breite beträgt 1,46 mm bei einem Abstand der Faserendfläche von 4,3 mm.

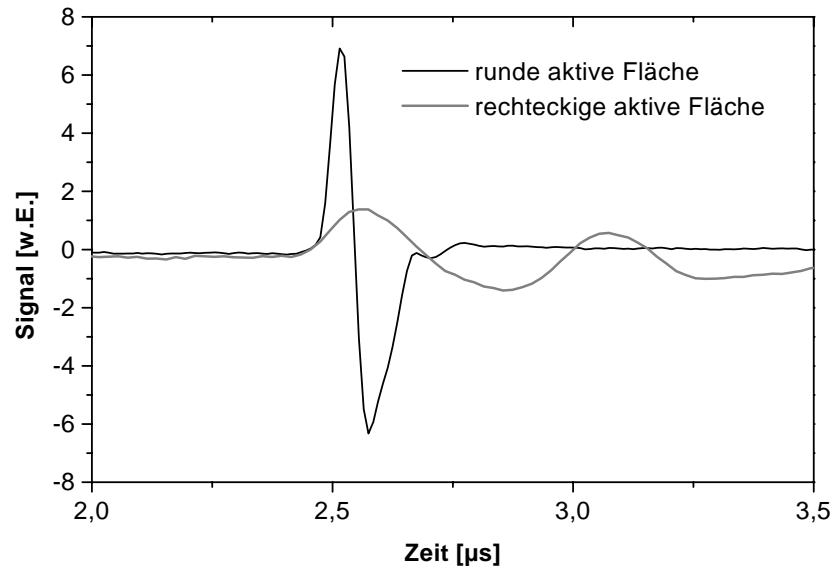
## 5.3 Detektionseinheiten

Wie bereits erwähnt, stellt der piezoelektrische Detektor den wichtigsten Bestandteil des Systems zur optoakustischen Tomographie dar. Im Folgenden werden daher die verschiedenen, in dieser Arbeit verwandten Detektionseinheiten vorgestellt und charakterisiert. Diese Detektionseinheiten lassen sich dabei grob in Einzeldetektoren, die in Abschnitt 5.3.1 beschrieben werden, und Zeilendetektoren, die Gegenstand von Abschnitt 5.3.2 sind, klassifizieren. Gemeinsamkeit dieser Detektoren ist das sensitive piezoelektrische Detektormaterial aus  $9\ \mu\text{m}$  dünner PVDF-Folie sowie die Form der drucksensitiven Fläche.

### 5.3.1 Einzeldetektoren

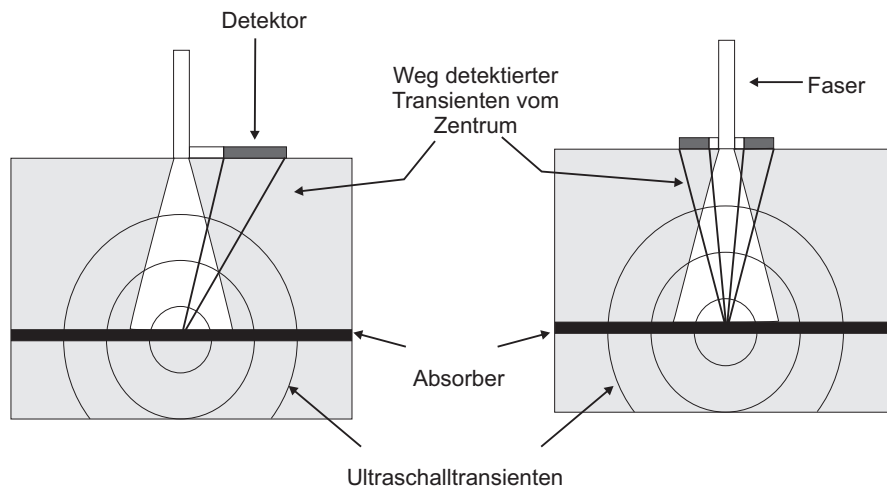
Für das erreichbare Auflösungsvermögen stellt die Detektorgeometrie, d.h. die Anordnung der aktiven Fläche zum Lichtleiter, einen entscheidenden Faktor dar. Nach Kapitel 3 treten die geringsten Signalverzerrungen bei einer direkten Detektion auf der Einstrahlachse auf. Wegen der nicht vorhandenen Transparenz der piezoelektrischen PVDF-Folie ist eine solche Anordnung für die in dieser Arbeit verwandten

Detektoren nicht möglich. Darüber hinaus würde bei einer Anordnung des Detektors auf der Einstrahlachse ein sehr hoher pyroelektrischer Signaluntergrund erzeugt. Aus diesen Gründen muss die Detektionsfläche seitlich versetzt von der Lichtleitfaser platziert werden. Nach Abb. 3.3 in Abschnitt 3.3 sollte dabei der Abstand möglichst klein gehalten werden, um Signalverzerrungen durch die Signallaufzeit gering zu halten.



**Abbildung 5.11:** Auf gleiche Flächen normierte Signalverläufe für eine ringförmige und eine rechteckige Detektorfläche. Als Probe diente ein absorbierender Film unter einer 4 mm dicken Gelatineschicht. Die ringförmige Detektorgeometrie zeigt eine deutlich höhere Empfindlichkeit bei geringeren Signalverzerrungen.

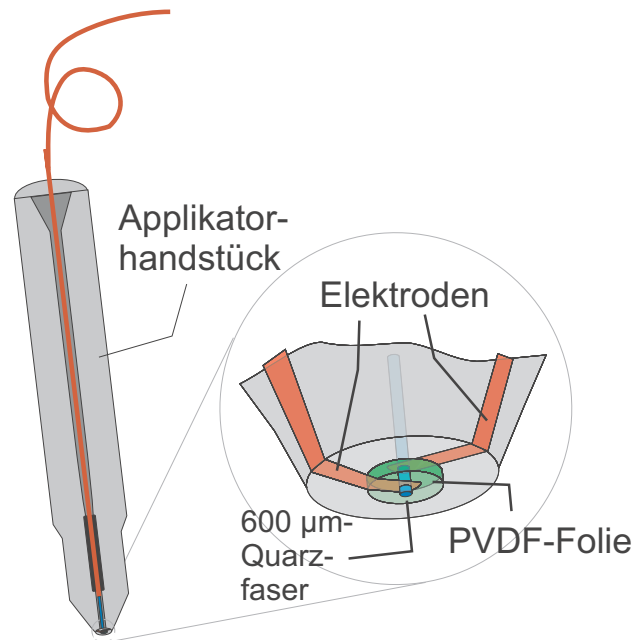
Für die Detektoren in dieser Arbeit wurden daher den Lichtleiter ringförmig umgebende Detektorflächen gewählt. Der Vorteil dieser ringförmigen Detektoren gegenüber einer rechteckigen, neben dem Lichtleiter angeordneten Detektorfläche ist aus den Signalverläufen in Abb. 5.11 ersichtlich. Als Probe für diese Messungen dient eine 4 mm dicke Gelatineschicht mit einer absorbierenden Folienschicht auf der Unterseite. In den auf gleich große Flächen normierten Signalverläufen erkennt man zum einen eine deutlich höhere Amplitude und damit eine höhere Empfindlichkeit für den ringförmigen Detektor. Andererseits ist eine deutliche Signalverbreiterung für die mit der rechteckigen Detektorgeometrie gemessenen Drucktransiente zu sehen. Aus dieser Verbreiterung ergibt sich eine schlechtere zeitliche Auflösung und damit ein geringeres axiales Auflösungsvermögen.



**Abbildung 5.12:** Schematische Darstellung der Ausbreitung der Drucktransienten für rechteckige und ringförmige Detektorstrukturen aus [Jan 00].

Desweiteren liegt für eine solche rechteckige Fläche eine asymmetrische Detektionsgeometrie vor. Dies ist in Abb. 5.12 gezeigt. Es ergibt sich bei gleicher Detektionsfläche eine größere mittlere Entfernung von der Einstrahlachse, was sich, wie bereits erwähnt, nachteilig auf das detektierte Signal auswirkt. Auch für den Fall einer ringförmigen Detektorfläche ergibt sich im Vergleich zu einem punktförmigen Detektor auf der Einstrahlachse ein verbreitertes Signal. Dies liegt zum einen an den schräg auftreffenden Drucktransienten aus oberflächennahen Schichten, durch die Scherkräfte auftreten. Diese Scherkräfte erzeugen durch die nun nicht mehr verschwindenden Außerdiagonalelemente  $d_{ij}$  des piezoelektrischen Spannungstensors eine zusätzliche Polarisation. Zum anderen führt auch hier das verzögerte Eintreffen der Drucktransienten in den einzelnen Teilbereichen des Detektors und der Umstand, dass die gemessene Druckamplitude dem über die Fläche gemittelten Signal entspricht, zu einer Verbreiterung des Signals.

Unter der Voraussetzung, dass der Abstand des Erregerzentrums bekannt ist, lässt sich die ursprüngliche Transiente aus dem gemessenen Signal rekonstruieren [Loh 98]. Hierfür muss eine zweiseitige Faltung einer auf der Einstrahlachse erzeugten Transiente mit einer zeitlichen Rechteckfunktion erfolgen. Die Dauer dieser Rechteckfunktion entspricht dabei der Differenz der Laufzeiten zum innersten und äußersten Rand der Kreisringfläche. Eine genaue Position des Erregerzentrums ist in den an Augen durchgeführten Messungen jedoch nicht bekannt. Dies liegt zum einen an der unbekanntem Tiefe des absorbierenden Pigmentepithels, zum anderen an der nur begrenzt vorhersagbaren lateralen Ausdehnung der Lichtverteilung in

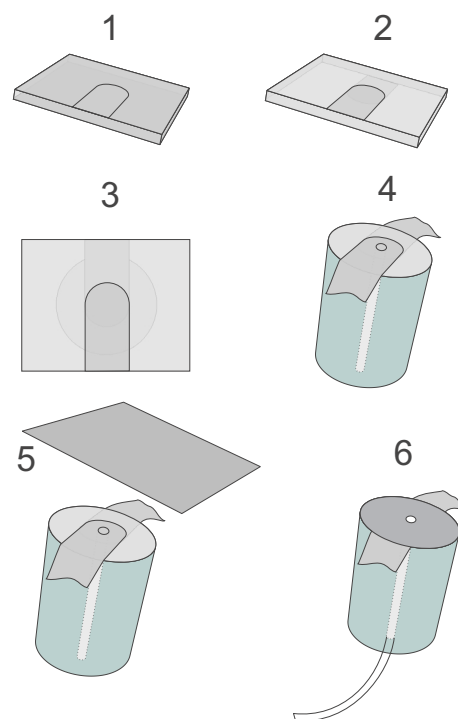


**Abbildung 5.13:** Schematische Darstellung des Detektorhandstücks mit einem einzelnen drucksensitiven Element nach [Lub 00]. Die aktive Fläche ergibt sich aus dem ringförmigen Überlapp der Elektroden auf beiden Seiten der PVDF-Folie. Im Zentrum der ringförmigen Struktur ist die Lichtleitfaser angeordnet. Die dargestellten Details sind zur Verdeutlichung nicht maßstabsgerecht eingezeichnet.

den unterhalb der Sklera liegenden Schichten. Daher ist mit den verwandten Detektoren nur eine Klassifizierung der Art und des Zustandes des Gewebes möglich. Eine genaue Bestimmung der optischen Eigenschaften, wie sie mit der Methode der optoakustischen Tomographie im Transmissionsmodus prinzipiell mit einer Abweichung weniger Prozent erfolgen kann [Loh 98], ist derzeit nicht möglich. Sie ist im Rahmen der geplanten klinischen Anwendung aber auch nicht erforderlich.

Für die tomographischen Messungen zur Lokalisation des Ziliarkörpers in Kapitel 6 wurde ein Detektorhandstück realisiert, dessen schematischer Aufbau in Abb. 5.13 dargestellt ist. Dieses Detektorhandstück besitzt eine ringförmige, den Lichtleiter umgebende aktive Fläche, die durch den Überlapp der Elektroden entsteht. Die verwandte PVDF-Folie ist auf beiden Seiten mit einer 100 nm dünnen Aluminiumschicht bedampft, aus der nahezu beliebige Elektrodenstrukturen hergestellt werden können. In diesem Fall haben die Elektroden eine Breite von  $900\ \mu\text{m}$  und einen inneren Ringdurchmesser des Überlapps von  $700\ \mu\text{m}$ . Die PVDF-Folie befindet sich zur akustischen Anpassung und mechanischen Stabilisierung auf einem unpolarisierten PVDF-Körper als Trägermaterial. Die Lichtleitfaser mit  $600\ \mu\text{m}$

Kerndurchmesser ist dermaßen in dieses Trägermaterial integriert, dass sie sich zentral in der ringförmigen Detektorfläche befindet und ihre Endfläche ungefähr  $200\ \mu\text{m}$  aus der Oberfläche hervorragt. Durch diese leicht prominente Faserendfläche wird ein geringfügig höherer Anpressdruck in der Bestrahlungszone erzeugt. Dies führt durch die damit verbundene Kompression zu einer erhöhten Transmission der Sklera. Ein weiterer wesentlicher Aspekt der leicht hervorstehenden Faserendfläche ist die Verringerung der Möglichkeiten für die direkte Einkopplung gestreuter Photonen in den Detektor und damit eine Verringerung pyroelektrischer Signalanteile.

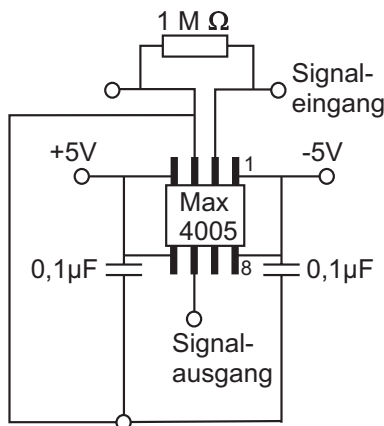


**Abbildung 5.14:** *Prinzipische Skizze der Abläufe bei der Herstellung der ringförmigen Detektorstrukturen:*

*1) Vorstrukturierung der Elektroden 2) Freilassen der Elektroden 3) Fixierung der Folie auf dem Trägermaterial 4) Erzeugung einer zentralen Bohrung für die Lichtleitfaser 5) Aufbringen einer Aluminiumschicht zur Reduktion der pyroelektrischen Signalkomponenten 6) Einkleben der Faser in die Bohrung*

Im Folgenden wird kurz der Herstellungsprozess eines solchen Detektors skizziert. Die einzelnen Abläufe sind schematisch in Abb. 5.14 dargestellt. Die Numerierungen der einzelnen Teilschritte entsprechen dabei denen in der Abbildung. Zuerst ist eine Präparation der gewünschten Elektrodenform, die durch ihren Überlapp die sensitive Fläche bilden, durch selektives Entfernen der Aluminiumschicht erforder-

derlich. Hierzu werden die Umriss der Elektroden mit fokussierten fs-Laserpulsen auf beiden Seiten der Folie vorstrukturiert (1). Anschließend werden sie unter mikroskopischer Kontrolle mit 50%iger Natronlauge von Hand freigeätzt (2). Die so mit der gewünschten Elektrodenform erstellte PVDF-Folie wird mit verdünntem Epoxidharz auf dem Trägermaterial fixiert (3). Durch das Zentrum des ringförmigen Überlapps wird mit Hilfe eines ArF-Excimerlasers bzw. eines FemtosekundenLasers eine Bohrung für die Aufnahme der Lichtleitfaser erzeugt (4). Zur Abschirmung des Detektorelements von rückgestreuten Photonen und somit zur Verringerung der pyroelektrischen Signalanteile nach Abschnitt 4.3 wird isoliert von den Elektroden eine zusätzliche, 5  $\mu\text{m}$  dicke Aluminiumschicht aufgebracht (5). Der letzte Schritt ist schließlich das Einkleben des Lichtleiters in die Bohrung (6).



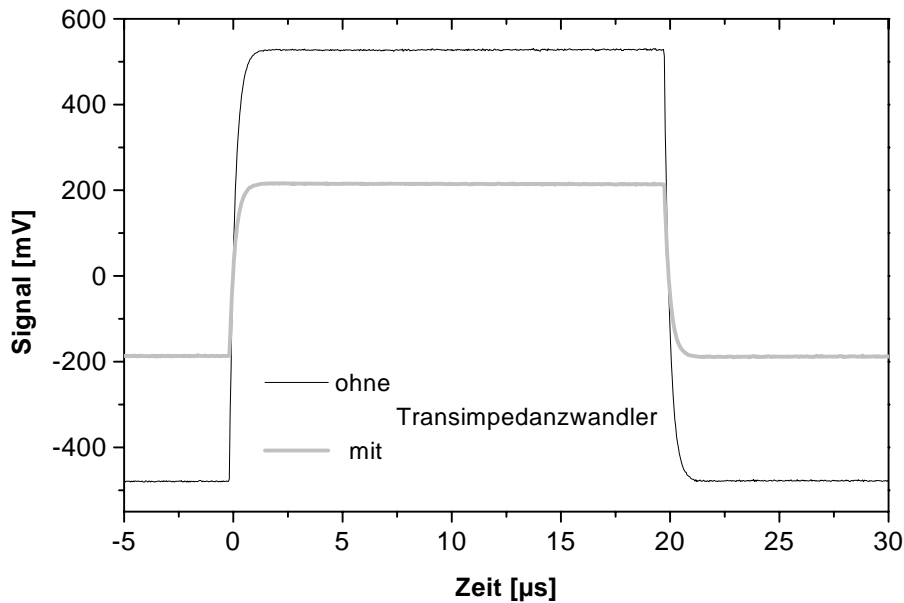
**Abbildung 5.15:** Schaltbild der verwandten Transimpedanzwandler-schaltung.

Wie bereits in Abschnitt 4.2 beschrieben wurde, existieren die Möglichkeiten der Detektion mit einem Eingangswiderstand des Oszilloskops von 1 M $\Omega$  und Kabellängen unter 25 cm sowie einem Eingangswiderstand von 50  $\Omega$  und langen Kabeln. Für die Verwendung größerer Kabellängen ist zur Vermeidung von Signalverzerrungen daher eine Anpassung des hochohmigen Detektors an den Eingangswiderstand von 50  $\Omega$  notwendig. Hierfür wird die in Abb. 5.15 gezeigte Transimpedanzwandlerschaltung eingesetzt. Der hier verwandte Videoverstärkerbaustein (Maxxim MAX4005CSA) wandelt dabei nur auf 75  $\Omega$ ,

besitzt aber die Vorteile einer sehr großen Bandbreite von 950 MHz und einer Beschaltung, die mit wenigen Bauteilen auskommt. Daher lässt sich der Aufbau sehr kompakt mit kurzen Signalleitungen im Handstück realisieren.

Nachteilig wirkt sich bei der Verwendung des Transimpedanzwandlers die Verringerung der Signalamplitude aus. Abb. 5.16 zeigt eine Testmessung der Schaltung mit einem Rechteckpuls eines Funktionsgenerators. Gegenüber dem ursprünglichen Rechteckpuls erkennt man bei Einsatz des Transimpedanzwandlers die deutliche Reduktion der Signalamplitude. Auch aus dem Vergleich piezoelektrisch detektierter Signale einer gepulst betriebenen Ultraschallquelle mit und ohne Transimpedanzwandler wird die deutliche Verringerung der Signalamplitude ersichtlich. Die

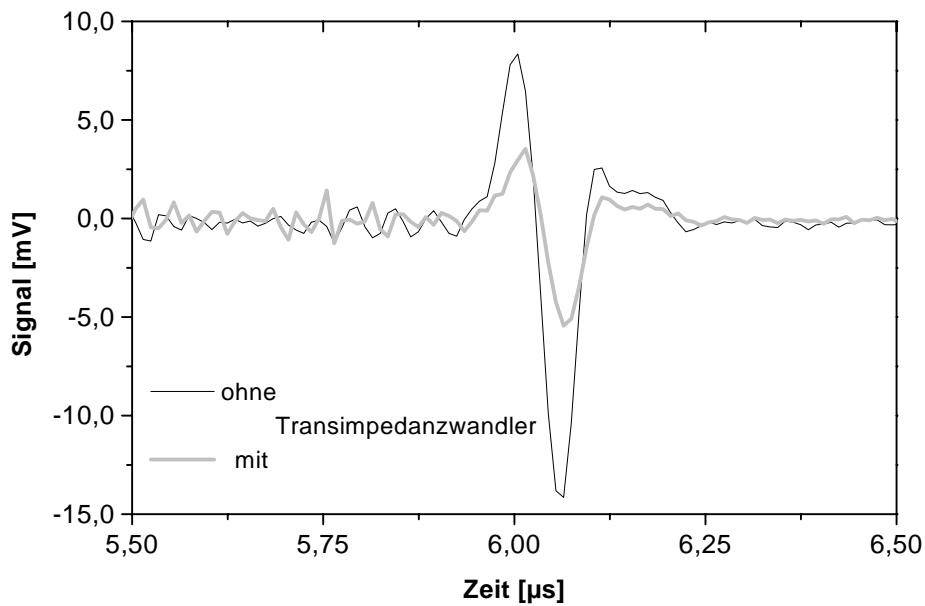
Signalform ist jedoch keiner Veränderung unterworfen. Diese Messungen sind in Abb. 5.17 dargestellt.



**Abbildung 5.16:** Signalveränderungen eines Rechteckpulses durch die Transimpedanzwandlerschaltung. Man erkennt die deutliche Verringerung der Signalamplitude.

Das gesamte Handstück mit integrierter Transimpedanzwandlerschaltung ist in den Fotos in Abb. 5.18 zu sehen. Die Vergrößerung im rechten Teilbild zeigt die Detektorspitze mit der Lichtleitfaser im Zentrum. Die aktive Detektorfläche ist wegen der zusätzlichen Aluminiumbeschichtung nicht erkennbar. Die in Abb. 5.18 erkennbaren Anschlüsse sind für die Spannungsversorgung des Transimpedanzwandlers, die Signalleitung und den Lichtleiter.

Für die Echtzeitmessungen des Koagulationsprozesses in Kapitel 7 erfolgt die Aufnahme der gemessenen Signale mit einer Transientenrekorderkarte (Fast Comtec TR 200/400). Eine solche rechnergestützte Messwerterfassung ist notwendig, da bei einer Wiederholrate der Signale von mehr als einem Hz die Speicherung der einzelnen Signale mit dem vorher verwandten Oszilloskop nicht möglich ist. Die Transientenrekorderkarte ist ein Zwei-Kanal-System mit einer maximalen Abtastfrequenz von 200 MHz pro Kanal. Dieser fünf Nanosekunden zeitlicher Abstand zwischen zwei aufgenommenen Punkten ist ausreichend bei Drucktransienten einiger 100 ns Breite, wie sie in dieser Arbeit typischerweise vorliegen. Die Messwerterfassung unter LabView 4.1 ermöglicht dabei auch bei Wiederholraten von mehr als

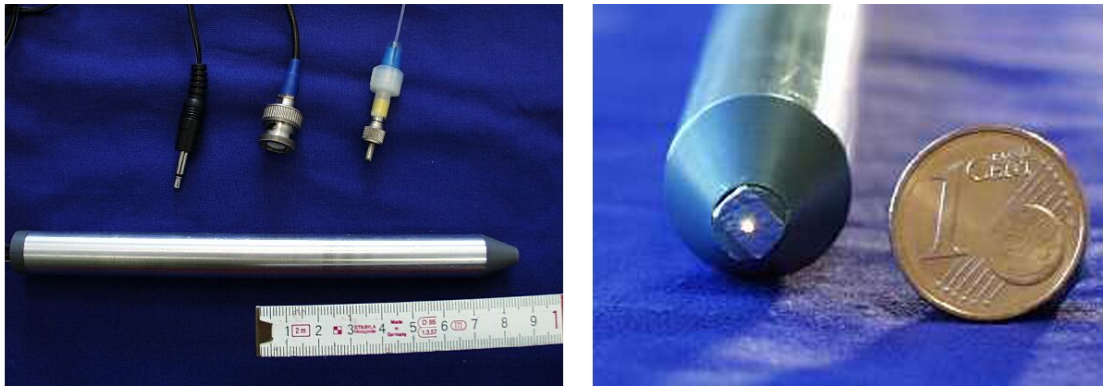


**Abbildung 5.17:** Mit und ohne Transimpedanzwandler detektierte Signale einer gepulsten Ultraschallquelle. Auch hier ist eine deutliche Reduktion der Signalamplitude erkennbar. Der Signalverlauf bleibt jedoch unverändert.

10 Hz eine Abspeicherung jedes einzelnen Signals. Bei den Echtzeitmessungen ist aufgrund typischer Signalamplituden von ungefähr 10 mV und der Beschränkung der 8-Bit-Transientenrekorderkarte auf 256 Werte in jedem der möglichen Messbereiche von  $\pm 0,2$  V,  $\pm 0,5$  V oder  $\pm 1$  V eine Verstärkung der Signale notwendig. Hierfür wird ein breitbandiger Spannungsverstärker (Femto DRP-VA 200) mit einer wählbaren Verstärkung zwischen 10 und 60 dB bei einer Bandbreite von 200 MHz eingesetzt.

Der Test des gesamten Verstärkungssystems, bestehend aus Transimpedanzwandler und Spannungsverstärker, ist in Abb. 5.19 dargestellt. Gemessen wurde hier, wie bereits in Abb. 5.16, die Veränderung des Rechtecksignals eines Funktionsgenerators. Das Eingangssignal ist im oberen Teilbild von Abb. 5.19 zu sehen. Das mittlere Teilbild zeigt das Signal nach dem Verstärkersystem. Man erkennt neben dem deutlichen Rauschen ein Überschwingen in der Nähe des Anstiegsbereiches. Dies hängt mit der begrenzten Bandbreite des Verstärkers zusammen [Ros 92]. Nach Mittelung über fünf Signale im unteren Teilbild, ist der Rauschanteil deutlich reduziert. Das Überschwingen des Signals ist hingegen noch vorhanden, da es sich um einen systembedingten Anteil handelt. Die Gesamtverstärkung des Systems





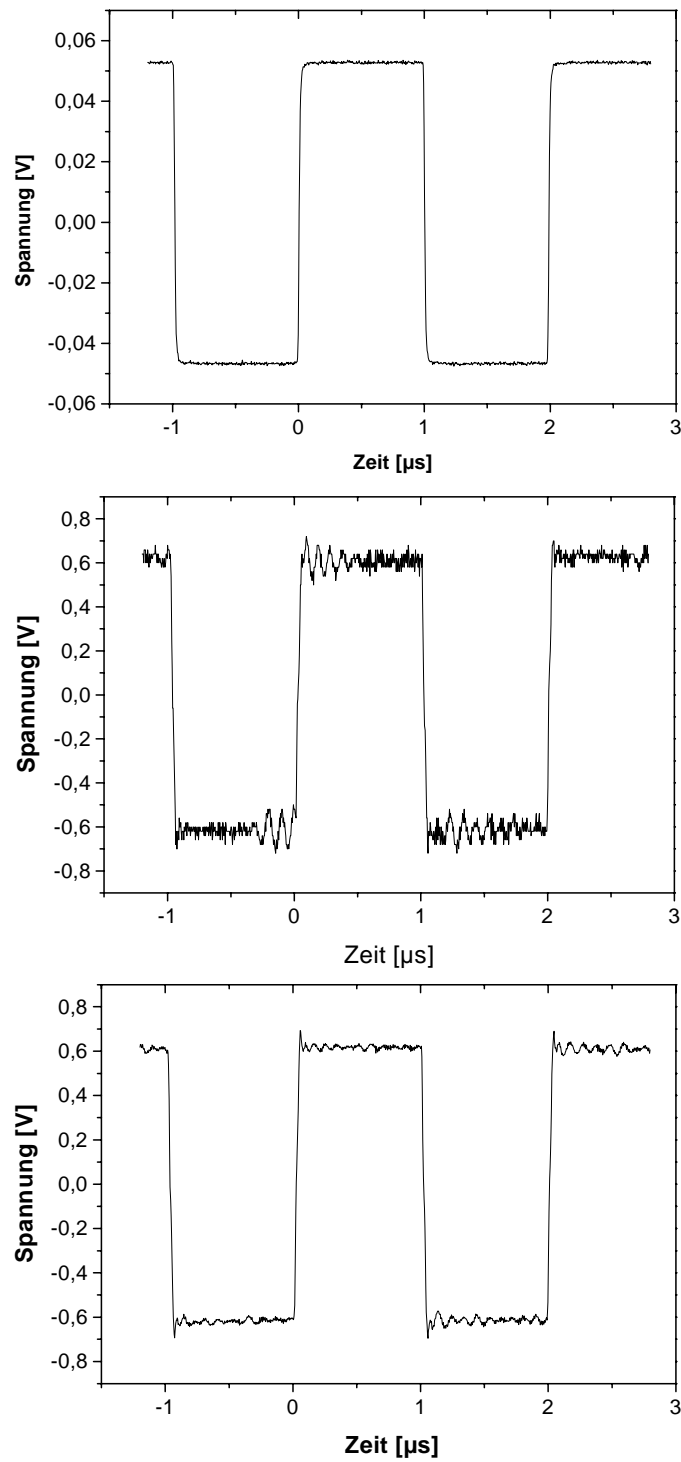
**Abbildung 5.18:** *Detektionshandstück mit individuellem, ringförmigen Detektor. Das Handstück enthält auch die Transimpedanzwandlerschaltung. Die Anschlüsse im linken Bild sind für die Spannungsversorgung, die Signalleitung und den Lichtleiter (v.l.n.r.). In der Vergrößerung im rechten Foto ist der von der Detektorfläche umgebene Lichtleiter in der Detektorspitze zu erkennen.*

liegt in diesem Fall bei einem Faktor von 12,5 für eine am Verstärker eingestellte Verstärkung von 40 dB.

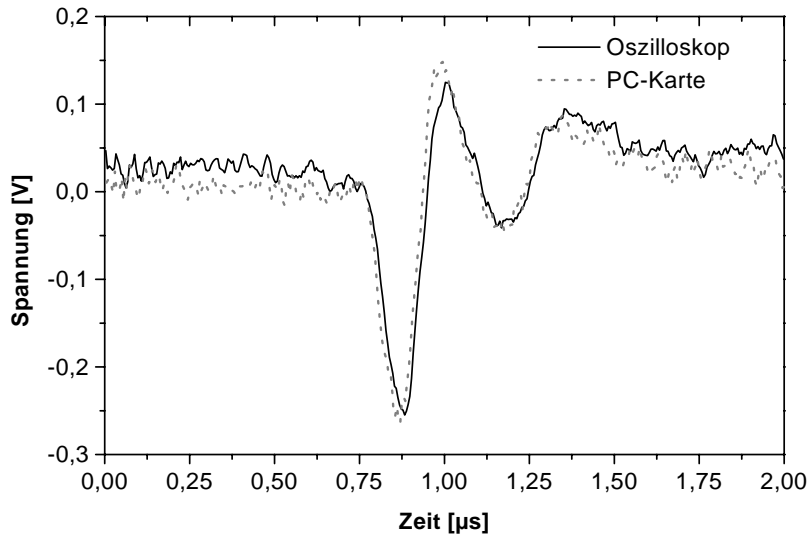
In Abb. 5.20 ist die synchrone Erfassung einer Drucktransiente mit dem Oszilloskop und der Transientenrekorderkarte zum Vergleich der beiden Messwerterfassungssysteme dargestellt. Als Modellsubstanz wurde eine 1,5 mm dicke Gelatineschicht mit einer absorbierenden Schicht auf der Rückseite eingesetzt. Die Messwerterfassung erfolgte dabei nach dem Verstärkersystem mit gleicher Abtastrate und gleichem Triggerlevel an Oszilloskop und Transientenrekorderkarte. Der Vergleich zeigt eine sehr gute Übereinstimmung bezüglich der Amplitude und dem Verlauf der Signale. Daher kann die rechnergestützte Messwerterfassung ohne Einschränkungen eingesetzt werden.

### Kalibration des Detektors

Für eine Umrechnung der gemessenen Spannungsverläufe in Druckwerte muss eine Kalibration der Detektoren mit bekannten Druckamplituden erfolgen. Eine solche Kalibration ist jedoch nur relevant, wenn für die Anwendung die Bestimmung absoluter Druckwerte notwendig ist. Es existieren verschiedene Möglichkeiten für die Kalibration, die auf der Detektion der Ladungsverschiebung bei Eintreffen von Drucksignalen bekannter Amplituden und der anschließenden Bestimmung des Proportionalitätsfaktors beruhen. Diese Möglichkeiten werden im Folgenden erläutert.



**Abbildung 5.19:** *Veränderungen eines Rechtecksignals durch das System aus Transimpedanzwandler und Spannungsverstärker aus [Jan 00]. Die Verstärkung liegt bei einem Faktor von 12,5. Oben: Ausgangssignal des Funktionsgenerators Mitte: Signal nach dem Verstärkersystem. Unten: Signal nach dem Verstärkersystem über fünf Messungen gemittelt. Man erkennt eine Reduktion des Rauschens verglichen mit dem mittleren Bild. Beide Messungen zeigen jedoch ein deutliches Überschwingen in der Nähe des Anstiegs.*



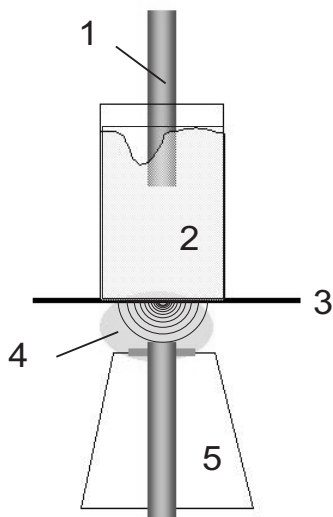
**Abbildung 5.20:** Zeitgleiche Erfassung einer Drucktransiente mit dem Oszilloskop und der Transientenrekorderkarte. Das Signal wurde in einer 1,5 mm dicken Gelatineprobe mit absorbierender Schicht erzeugt. Die Signale zeigen eine sehr gute Übereinstimmung bezüglich der Amplitude und des Signalverlaufs.

Eine einfache Methode besteht in der Detektion der Ultraschallwellen, die von einem Pachometer emittiert werden. Üblicherweise kommen solche Geräte in der Augenheilkunde zur echographischen Bestimmung der Hornhautdicke zum Einsatz. In dieser Arbeit wurde ein derartiges Gerät (Teknar Inc. Ophthasonic) für Funktionstests wie in Abb. 5.17 und grobe Kalibrationen eingesetzt. Es erzeugt an einem Ultraschallkopf mit 2 mm Durchmesser Drucktransienten bei einer Zentralfrequenz von 15 MHz. Eine Messung mit einem kommerziellen, kalibrierten Nadelhydrophon (Force Inst. MHA9-6), welches ebenfalls mit einer 9  $\mu\text{m}$  dünnen PVDF-Folie arbeitet, liefert für die maximale Amplitude der erzeugten Transienten Werte von 10,8 bar. Da das Pachometer nur in einem begrenzten Frequenzbereich arbeitet, wurde diese Art der Kalibration nur für einen schnellen und leicht durchführbaren Test der Funktionstüchtigkeit der Detektoren eingesetzt.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der direkten Nutzung des optoakustischen Effektes. Über die Bestrahlung einer Probe mit bekanntem Absorptionskoeffizienten  $\mu_a$  kann eine Drucktransiente definierter Amplitude induziert werden. Bei einer definierten eingestrahelten Energiedichte  $E_0$  und unter Einhaltung des „stress confinements“ gilt dann für den maximalen generierten Druck  $p_0$  nach Kapitel 3

$$p_0 = \Gamma \mu_a E_0.$$

Da für wasserbasierte Proben auch der Grüneisen-Koeffizient  $\Gamma$  bekannt ist, ist eine direkte Bestimmung des Proportionalitätsfaktors aus der Amplitude des gemessenen Spannungsverlaufs und dem berechenbaren, initialen Druck möglich. Nachteilig wirken sich hier vor allem die Unsicherheiten bezüglich der eingehenden Größen  $\mu_a$ ,  $\Gamma$  und  $E_0$  aus, die zu größeren Abweichungen führen können. Der Vorteil besteht in der Erzeugung einer Drucktransiente durch kurze Laserpulse. Daher liegen ihre Frequenzkomponenten in demselben Bereich, wie sie in den späteren Messungen auftreten. Eine Frequenzabhängigkeit der gemessenen Signale kann daher vernachlässigt werden.



**Abbildung 5.21:** Schematischer Aufbau zur Kalibration der Detektoren mit Hilfe des optoakustischen Effekts aus [Bru 00]. Die Beschreibung der nummerierten Komponenten erfolgt im Text.

Aufgrund der Vor- und Nachteile obiger Methoden wurde für die Kalibration der Detektoren eine Kombination beider Möglichkeiten gewählt. Über den optoakustischen Effekt wird eine Drucktransiente generiert, die sowohl mit dem zu Eichenden Detektor als auch mit dem Nadelhydrophon als Referenz vermessen wird. Der Vorteil dieses Messprinzips liegt darin, dass eine breitbandige Drucktransiente erzeugt wird, die Kalibration selbst aber von den probenspezifischen Eigenschaften unabhängig ist.

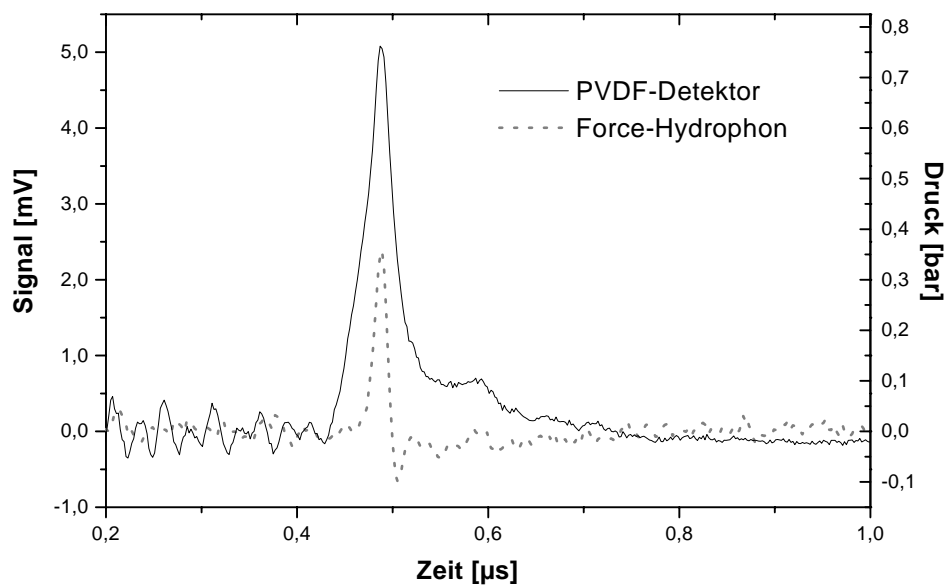
Der für diese Kalibration verwandte Aufbau ist in Abb. 5.21 dargestellt. Er besteht aus einem Lichtleiter (1), über den eine stark streuende Probe (2) bestehend aus Ultraschallgel und Intralipid-20 bestrahlt wird. Ultraschallgel wird in der klinischen Ultraschalldiagnostik zum Anpassen der akustischen Impedanzen von Gewebe und Ultraschallkopf benutzt.

Intralipid-20 ist eine 20%ige Sojabohnenöl-Emulsion (Pharmacia & Upjohn), die zur intravenösen Ernährung eingesetzt wird. In der Gewebeoptik wird sie oft wegen ihrer sehr gut bekannten optischen Eigenschaften als Modellsubstanz für eine starke Streuung verwandt [Sta 91], [Obe 98]. Durch die starke Streuung in dieser Probe kommt es zu einer homogenen Ausleuchtung der stark absorbierenden Folie (3) auf der Unterseite. Die Detektion der induzierten Drucktransiente erfolgt nach einer 500  $\mu\text{m}$  langen Laufstrecke in Ultraschallgel (4) mit dem zu kalibrierenden

Detektor (5) oder dem Referenzhydrophon. Durch die homogene Ausleuchtung und den relativ großen Abstand kann von der Annahme ausgegangen werden, dass am Detektor ebene Wellenfronten eintreffen. Dies macht eine Positionierung der Detektoren in der horizontalen Ebene unkritisch.

Abb. 5.22 zeigt gemessene zeitliche Verläufe für Drucktransienten, die mit einer Pulsenergie von 4 mJ des Nd:YAG-Lasers erzeugt wurden. Mit der bekannten Empfindlichkeit des Referenzhydrophons von 3,16 mV/bar kann die Amplitude der generierten Drucktransiente zu 0,75 bar bestimmt werden. Ausgehend von dieser Amplitude ergibt sich für den zu kalibrierenden Detektor eine Empfindlichkeit von 6,6 mV/bar. Typische Empfindlichkeiten der in dieser Arbeit hergestellten Detektoren liegen im Bereich von 3-7 mV/bar.

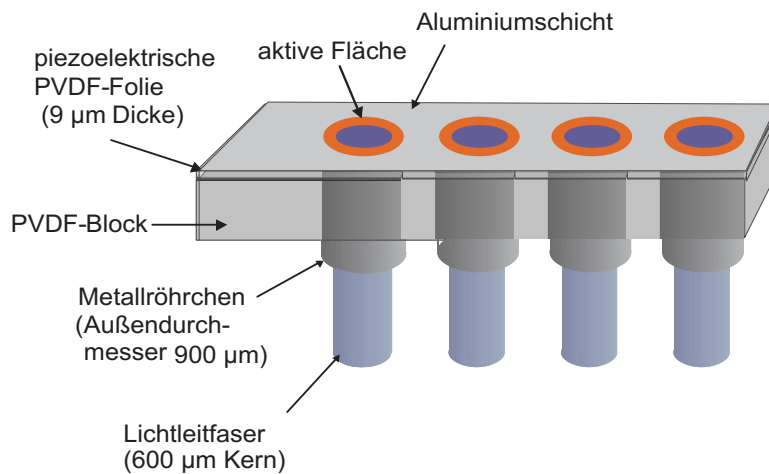
Die maximal auftretenden Druckamplituden der Messungen in dieser Arbeit betragen bis zu 3 bar und liegen somit in einem das Gewebe nicht schädigenden Bereich. Da die gemessenen Spannungsverläufe bereits alle Informationen für eine Lokalisation und Unterscheidung der Gewebestrukturen enthalten, wird in den Kapitel 6 und 7 auf eine Umrechnung in die jeweiligen Werte für den Druck verzichtet.



**Abbildung 5.22:** Mit dem Referenzhydrophon und dem zu kalibrierenden Detektor aufgenommene zeitliche Verläufe von Drucktransienten. Die Drucktransienten wurden mit 4 mJ Pulsenergie in dem in Abb. 5.21 gezeigten Aufbau generiert. Für den zu eichenden Detektor ergibt sich eine Empfindlichkeit von 6,6 mV/bar.

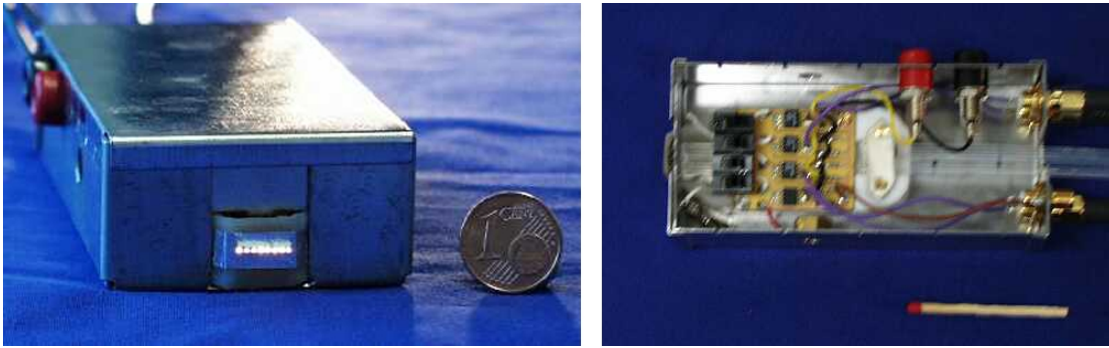
### 5.3.2 Zeilendetektoren

Für eine einfache und schnelle tomographische Darstellung analog eines Ultraschall-B-Scans ist die Detektion auf einer Linie ohne ein Verfahren des Detektors notwendig. Hierfür muss eine Erweiterung des Einzeldetektors auf einen Zeilendetektor mit mehreren linear angeordneten Detektoren erfolgen. Eine Anordnung mehrerer Detektoren nach Abb. 5.13 nebeneinander ist prinzipiell möglich. Ihr stehen lediglich fertigungstechnische Schwierigkeiten entgegen, die vor allem eine reproduzierbare Herstellung sowie das selektive Entfernen der Aluminiumschichten zwischen benachbarten Detektoren mit geringen Abständen umfassen.



**Abbildung 5.23:** Prinzipieller Aufbau des Zeilendetektors mit seinen einzelnen Komponenten. Die aktive, ringförmige Fläche ist farbig markiert. Sie ergibt sich aus dem Überlapp des Metallröhrchens und der Aluminiumschicht.

Aus diesem Grund wurde ein anderer Ansatz zur Realisierung eines Zeilendetektors, bei dem keine Detektorstrukturen geätzt werden müssen, gewählt. Die Geometrie entspricht dabei in groben Zügen der von Pilatou [Pil 01]. Der dort beschriebene Detektor ist jedoch größer und als Einzeldetektor konzipiert. Der prinzipielle Aufbau des in dieser Arbeit verwandten Zeilendetektors ist in Abb. 5.23 skizziert. Jeder einzelne Detektor innerhalb dieser Zeile besteht aus einem Stahlröhrchen mit 900 µm Außendurchmesser und 650 µm Innendurchmesser, die in einen Block aus nicht polarisiertem PVDF als Trägermaterial fixiert sind. Auf diesen Block ist die bereits für die Einzeldetektoren verwandte PVDF-Folie mit 9 µm Dicke als sensibles Element geklebt. Im Unterschied zu den Einzeldetektoren besitzt sie hier jedoch nur auf der frei zugänglichen Seite eine durchgängige Aluminiumbeschichtung. Die Detektorfläche bildet sich somit durch den ringförmigen Überlapp der



**Abbildung 5.24:** Fotos des Zeilendetektors mit acht Detektoren. Links: Detektorspitze mit acht auf einer Linie angeordneten Detektoren. Rechts: In das Detektionshandstück integrierte Transimpedanzwandler.

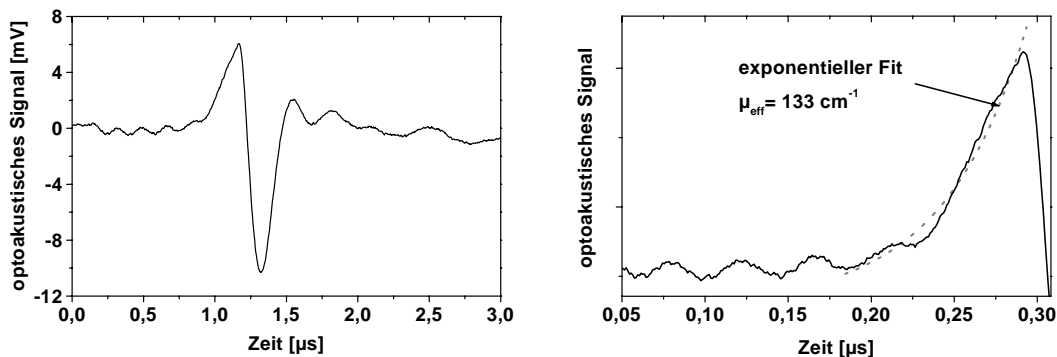
Aluminiumschicht und des Metallröhrchens. Die Aluminiumschicht ist dabei für alle Detektoren dieselbe Elektrode. Aus diesem Grund ist sie als Masseelektrode zu verwenden. Der Innendurchmesser der Metallröhrchen ist so gewählt, dass eine Durchführung der Lichtleiter zur Bestrahlung der Probe nach dem Durchbohren der PVDF-Folie problemlos möglich ist.

Da die Metallröhrchen senkrecht von der Oberfläche wegführen, ist eine problemlose Kontaktierung ohne Überkreuzungen benachbarter Elektroden möglich. Daher lässt sich der Zeilendetektor prinzipiell auch auf eine Ebene erweitern, ohne dass es zu Einschränkungen aufgrund des Elektrodenverlaufs kommt. Auch andere, beliebige Anordnungen der Detektoren sind mit diesem Prinzip realisierbar. Die in dieser Arbeit realisierten Zeilendetektoren umfassen vier, sechs und acht Detektoren auf einer Linie. Die Gesamtlänge des Zeilendetektors mit acht Detektoren beträgt dabei nur einen Zentimeter, so dass eine Applikation im Ziliarkörperbereich des Auges möglich ist. Für eine höhere laterale Auflösung ist prinzipiell auch eine Verkleinerung der Faser- und Detektorendurchmesser bei gleichzeitiger Erhöhung ihrer Anzahl möglich. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass mit abnehmender Detektorfläche auch die Empfindlichkeit bezüglich der zu messenden Drucktransienten sinkt. Daher ist in diesem Fall ein Kompromiss zwischen lateraler Auflösung und Empfindlichkeit zu finden.

Abb. 5.24 zeigt Fotos des kompletten Zeilendetektors mit acht Detektoren. Das Gehäuse beinhaltet dabei neben dem Zeilendetektor zusätzlich die benötigten Transimpedanzwandler für die Signalweiterleitung. Im linken Foto in Abb. 5.24 ist die Detektorspitze dargestellt. Man erkennt deutlich die acht Lichtleiter, die auf einer Linie angeordnet sind. Das rechte Foto zeigt die im Gehäuse unterge-

brachten Transimpedanzwandler.

Das Signal einer Kalibrationsmessung für einen der acht Detektoren ist in Abb. 5.25 gezeigt. Die Kalibration erfolgte dabei über einen homogenen Absorber mit bekanntem Absorptionskoeffizienten, der im Transmissionsmodus vermessen wurde. Als Absorber wurde eine verdünnte Tuschelösung mit einem Absorptionskoeffizienten von  $120 \text{ cm}^{-1}$  verwandt. Die bestrahlte Fläche hatte einen Durchmesser von 2,8 mm, die Energie betrug 3,4 mJ. Mit der Annahme des Grüneisen-Koeffizienten von Wasser mit einem Wert von 0,11 lässt sich der maximal auftretende Druck zu 12,5 bar berechnen. Aufgrund des berechneten generierten Druckes kann die Empfindlichkeit dieses Elementes bestimmt werden zu 0,48 mV/bar. Im Vergleich zu den Empfindlichkeiten der Einzeldetektoren erkennt man, dass die Empfindlichkeit der Elemente des Zeilendetektors deutlich niedriger ausfällt. Im rechten Teilbild von Abb. 5.25 ist noch einmal die ansteigende Flanke des Signals mit einem exponentiellen Fit dargestellt. Aus dem Exponenten lässt sich der effektive Abschwächungskoeffizient des Absorbers zu  $133 \text{ cm}^{-1}$  bestimmen. Dies stimmt mit dem vorausgesetzten Wert von  $120 \text{ cm}^{-1}$  gut überein. Erste Messungen mit dieser Detektorbauform an einfachen geometrischen Anordnungen, die das Potential des Zeilendetektors zeigen, sind Gegenstand von Abschnitt 6.5.



**Abbildung 5.25:** Links: Kalibration eines Elements des Zeilendetektors durch Vermessung eines homogenen Absorbers ( $\mu_a = 120 \text{ cm}^{-1}$ ) in Transmission. Die bestrahlte Fläche hatte eine Durchmesser von 2,8 mm, die Energie betrug 3,4 mJ. Es ergibt sich eine Empfindlichkeit des Detektors von 0,48 mV/bar. Rechts: Exponentieller Fit der ansteigenden Flanke des Signals zur Bestimmung des effektiven Abschwächungskoeffizienten  $\mu_{eff}$ .

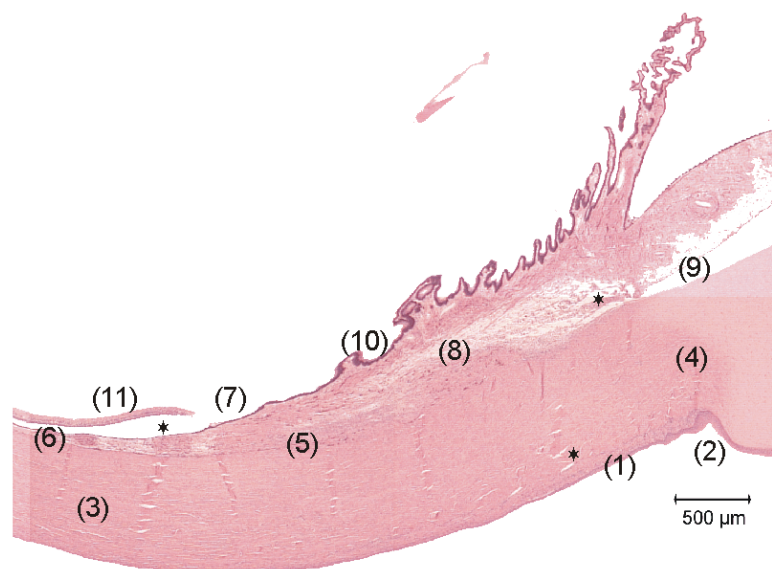


## 5.4 Probenmaterialien

In diesem Abschnitt erfolgt die Beschreibung der verwandten Proben. Dabei wird vor allem auf den morphologischen Aufbau der Schichtstruktur der verwandten Augen von Hausschwein und Kaninchen (3-Farben-Schecken-Rexe) eingegangen. Eine ausführliche Beschreibung findet sich in [Fin 79].

Die für die Messungen verwandten Bulbi wurden direkt post mortem unter möglichst vollständigem Erhalt der Bindehaut entnommen, bis zur Messung bei 4°C gekühlt und mit physiologischer (0,9%) Kochsalzlösung befeuchtet aufbewahrt. Die Messungen fanden dabei zur Vermeidung von Gewebsveränderungen in der Regel innerhalb der ersten fünf Stunden nach Entnahme statt. Bei den Schweineaugen wurde darauf geachtet, nur Augen mit zirkulär dunkler Iris zu verwenden, um eine ausreichende intraokulare Pigmentierung zu gewährleisten.

In Abb. 5.26 ist eine histologische Aufarbeitung der Ziliarkörperregion eines Hausschweins abgebildet. In diesem histologischen Schnitt ist der Schichtaufbau dieser Region gut zu erkennen. Die äußerste Schicht ist die Bindehaut (1), die am Limbus (2) in die Epithelschicht der Hornhaut übergeht. Durch das Andrücken des Detektors während der Messungen wird die Bindehaut stark komprimiert, so dass ihre optischen Eigenschaften für die Lichtausbreitung vernachlässigt werden können.

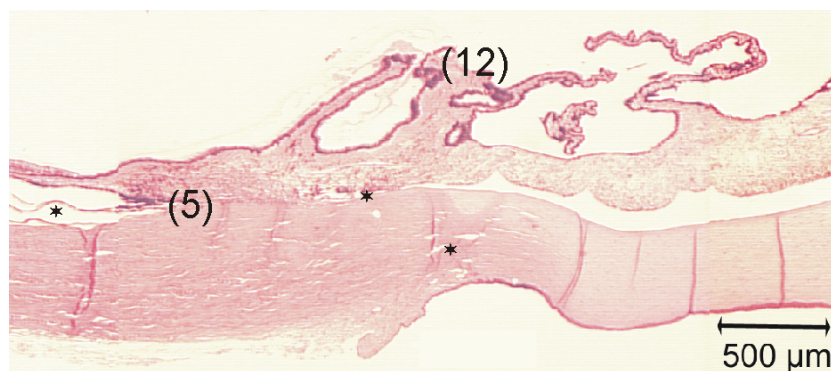


**Abbildung 5.26:** Histologischer Schnitt der Ziliarkörperregion eines Hausschweins mit HE-Färbung aus [Bru 00]. Die Nummerierung wird im Text wieder aufgegriffen, die mit \* gekennzeichneten Bereiche zeigen präparationsbedingte Artefakte.

Unterhalb der Bindehaut befindet sich die weiße Sklera bzw. Lederhaut (3). Sie besteht aus Kollagenfasern mit unterschiedlichen Fibrillendurchmessern und weist eine positionsabhängig schwankende Dicke auf. In der Limbusregion beträgt sie ca. 0,4-0,6 mm, während sich die Sklera in der Ziliarkörperregion auf 0,8-0,9 mm verdickt. Im vorderen Augenabschnitt geht sie als Sklerasporn (4) in die Hornhaut über.

Die lamina fusca (5) ist eine unterhalb der Sklera befindliche, dünne, pigmentierte Schicht. Sie geht aus der stark pigmentierten Aderhaut (6) hervor. Beim Übergang zum Ziliarkörper (8), der so genannten pars plana (7), weist die Aderhaut eine Dicke von ungefähr 50  $\mu\text{m}$  auf. Der Ziliarkörper selbst ist wenig pigmentiert, aber dafür stark durchblutet. Seine innere Oberfläche ist durch eine starke Faltenbildung deutlich vergrößert. Der Ziliarkörper geht im Bereich des Kammerwinkels (9) in die Regenbogenhaut (Iris) über.

Die innere Pigmentschicht des Auges, das retinale Pigmentepithel (rpe, 11) ist im Bereich des Ziliarkörpers durch die dort vorliegende höhere Schichtdicke dunkler ausgeprägt. Dieses stark pigmentierte ziliäre Pigmentepithel (cpe, 10) ist für die Produktion des Kammerwassers verantwortlich und damit das Zielgewebe bei der Laserzyklophotokoagulation. Insgesamt weist die Morphologie des Schweineauges eine hohe Übereinstimmung mit der menschlicher Augen auf. Daher sind sie für Messungen zur Lokalisation des Ziliarkörpers sehr gut geeignet.



**Abbildung 5.27:** *Histologischer Schnitt der Ziliarkörperregion eines Hauskaninchens mit HE-Färbung aus [Bru 00]. Die mit \* gekennzeichneten Gebiete sind präparationsbedingte Artefakte.*

Abb. 5.27 zeigt analog eine histologische Aufarbeitung der Ziliarkörperregion eines Kaninchenauges. Der Aufbau ist im Vergleich zum Schweineauge in geringem Umfang anders. Insbesondere sind die Schichtdicken nur ungefähr halb so groß. Darüber hinaus ist die Pigmentierung der lamina fusca (5) deutlich stärker aus-

geprägt. Der Beginn des Ziliarkörpers liegt weiter hinten, dafür reicht die Zottenbildung bis auf die Rückseite der Iris. Aufgrund der optischen Eigenschaften nach Abschnitt 2.2.1 stellen Kaninchenaugen sehr gut geeignete Proben für die Echtzeitmessungen des Koagulationsprozesses in Kapitel 7 dar.

### **Probenpräparation**

Für erste charakterisierende Messungen wurden extrahierte Limbuspräparate verwendet. Hierfür wurden jeweils vor den Messungen ca.  $1 \times 1 \text{ cm}^2$  große Stücke aus dem Übergang Hornhaut-Sklera herauspräpariert. Der Anteil der Sklera war dabei mit einer Länge von ca. 8 mm deutlich größer als der Hornhautanteil. Der Glaskörper wurde weitestgehend entfernt und durch Ultraschallgel ersetzt.

Die Lokalisations- und Koagulationsmessungen mit histologischer Aufarbeitung erfolgten an vollständigen Augäpfeln. Sie wurden in einer Halterung nach Abb. 5.2 fixiert und die Oberfläche durch regelmäßige Benetzung mit physiologischer Kochsalzlösung vor dem Austrocknen bewahrt. Am Start- und Endpunkt der Messungen wurden limbusparallel chirurgische Fäden in die oberflächennahe Sklera bzw. Hornhaut als Markierungen eingenäht. Die Augen wurden in einer Fixationslösung (3% Paraformaldehyd, 0,25% Glutaraldehyd) bis zur histologischen Aufarbeitung gelagert. Diese Gewebsschnitte wurden mit einer Dicke von  $2 \mu\text{m}$  parallel zur Messstrecke angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin (HE) eingefärbt.

Für charakterisierende Messungen der Detektoren wurden darüber hinaus Gewebephantome auf Gelatinebasis eingesetzt. Durch den variablen Wasseranteil können die thermischen und akustischen Eigenschaften biologischer Weichgewebe sehr gut simuliert werden. Die optischen Streueigenschaften können durch die Beimischung von Intralipid-20 über einen großen Bereich variiert werden [Obe 98]. Zur Erzeugung absorbierender Strukturen kamen entweder schwarze Folien mit hoher Absorption ( $> 200 \text{ cm}^{-1}$ ) und beliebiger Geometrie oder verdünnte Zeichentusche (Rotring TT17), deren Absorptionskoeffizient sehr gut bekannt ist [Obe 98], zum Einsatz.



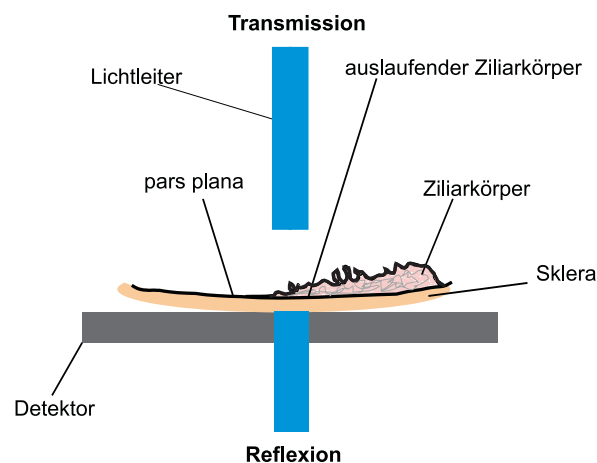
# Kapitel 6

## Experimentelle Ergebnisse zur Bildgebung biologischen Gewebes

In diesem Kapitel werden die durchgeführten Messungen mit der Zielsetzung einer Lokalisation des Ziliarkörpers, der sich unterhalb der stark streuenden Sklera befindet, beschrieben. Für eine klinische Anwendung einer solchen Bildgebung ist dabei die Detektion der Drucktransienten im Reflexionsmodus notwendig. Daher widmet sich der erste Abschnitt einer Untersuchung der Möglichkeit zur Detektion an biologischem Gewebe generierter Drucktransienten in diesem Betriebsmodus. Ausgehend von diesen Ergebnissen werden in Abschnitt 6.2 die realisierten Messungen zur Detektion des Ziliarkörpers ex vivo an intakten Schweinebulbi beschrieben und mit feingeweblichen Aufarbeitungen der Proben verglichen. Aufgrund der Energieabhängigkeit der generierten Drucktransienten werden in Abschnitt 6.3 die Untersuchungen der minimalen, für einen ausreichenden Kontrast notwendigen Pulsenergie sowie des möglichen Schädigungspotentials der applizierten Laserpulse erläutert. Aufgrund der wellenlängenabhängigen optischen Eigenschaften biologischer Gewebe und der mit diesen einhergehenden Einflüssen auf die generierten Drucktransienten erfolgt in Abschnitt 6.4 eine Beschreibung der optoakustischen Bildgebung des Ziliarkörpers für verschiedene Wellenlängen des nahinfraroten Spektralbereiches. Den Abschluss dieses Kapitels bilden in Abschnitt 6.5 erste, die Möglichkeiten des Zeilendetektors charakterisierende Messungen an Modellsustanzen für biologisches Gewebe.

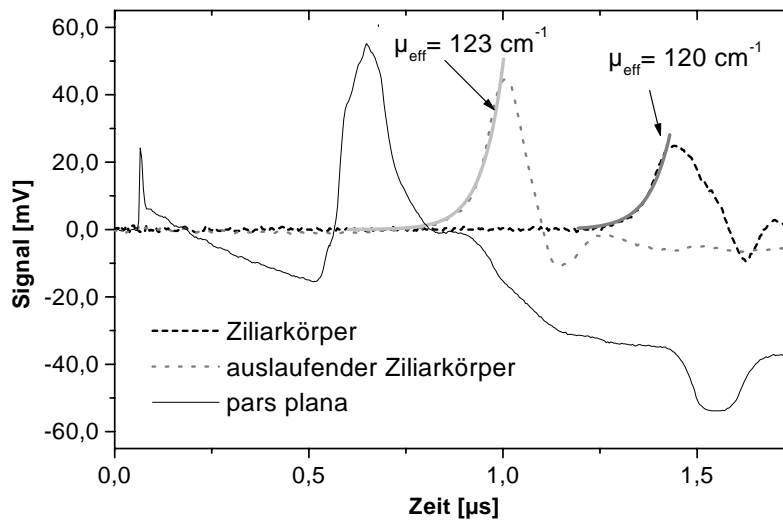
## 6.1 Messungen an extrahierten Gewebeproben

Das Ziel der in diesem Abschnitt beschriebenen Messungen ist der Nachweis, dass der Reflexionsmodus für eine Bildgebung der Ziliarkörperregion geeignet ist. Hierfür wurden vergleichende Messungen von Transmissions- und Reflexionsmodus an extrahierten Gewebeproben von Schweineaugen durchgeführt. Abb. 6.1 zeigt schematisch den hierfür verwandten Aufbau. Er besteht aus dem in Abschnitt 5.3.1 beschriebenen Detektor mit integrierter Lichtleitfaser sowie einem zusätzlichen Lichtleiter, der exakt über dem Detektorlichtleiter positioniert ist. Mit Ausnahme der durch die Gewebestreuung hervorgerufenen Änderung der Lichtausbreitung kann so eine identische Bestrahlung der Gewebeproben im Transmissionsmodus durch den oberen Lichtleiter bzw. im Reflexionsmodus durch den detektorinternen Lichtleiter erfolgen. Die präparierten Limbustrepanate werden gemäß Abb. 6.1 mit der Skleraseite auf dem Detektor platziert. Durch Verschieben der Probe ist eine Messung in verschiedenen morphologischen Bereichen der Probe möglich.



**Abbildung 6.1:** Schematische Skizze des Aufbaus für den Vergleich von Transmissions- und Reflexionsmodus der optoakustischen Bildgebung nach [Jan 00]. Die Darstellung ist nicht maßstabsgetreu.

Abb. 6.2 zeigt derartige Messungen an verschiedenen Stellen der Probe. Dies sind die Bereiche der pars plana, des Ziliarkörpers sowie der Übergangsbereich dieser Gebiete. Die Messungen erfolgten bei einer Wellenlänge von 813 nm mit einer Pulsenenergie von 6 mJ. Dabei findet die Druckgenerierung im ziliären Pigmentepithel bzw. für den pars plana-Bereich im retinalen Pigmentepithel statt. Aufgrund der im Ziliarkörperbereich deutlich dicker ausgeprägten Sklera ist die Laufzeit der generierten Transienten deutlich länger als für die anderen generierten Positionen.

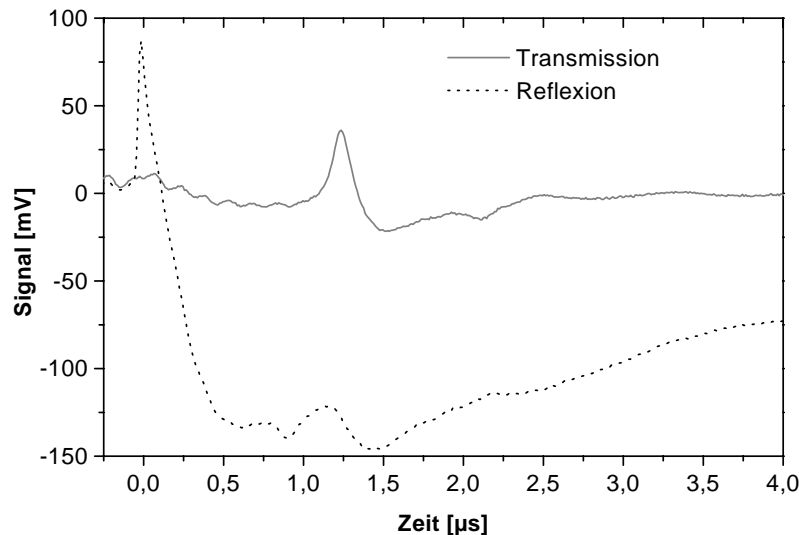


**Abbildung 6.2:** Optoakustische Bestimmung der Position des Pigmentepithels an drei verschiedenen Positionen in Transmission bei einer Wellenlänge von 813 nm. Durch die Laufzeit der akustischen Transienten ist eine Korrelation mit der Entfernung der pigmentierten Schicht vom Detektor möglich. Für den Bereich des Ziliarkörpers ist eine Bestimmung des effektiven Abschwächungskoeffizienten des ziliären Pigmentepithels durch exponentielle Fits an die Transmissionsmessungen möglich. Es ergeben sich Werte von 120 bzw. 123  $\text{cm}^{-1}$ .

Mit abnehmender Skleradicke in Richtung pars plana nimmt auch die Laufzeit ab, so dass die Transienten zu einem früheren Zeitpunkt detektiert werden können. Aus der Laufzeit lässt sich mit der Annahme einer Schallgeschwindigkeit von 1500 m/s die Dicke der Sklera und des Ziliarkörpers bereits sehr gut abschätzen. Neben der erhöhten Laufzeit führt die höhere Skleradicke auch zu einer Verringerung der Signalamplitude durch die Abschwächung während der Ausbreitung sowie einer Verbreiterung des Signals durch die größeren diffraktiven Einflüsse.

In Abb. 6.2 sind darüber hinaus für die ansteigenden Flanken der Signalverläufe vom Ziliarkörper und auslaufenden Ziliarkörper exponentielle Fits eingetragen. Aus dem Exponenten dieser Kurven lässt sich nach Kap. 3 der effektive Abschwächungskoeffizient  $\mu_{\text{eff}}$  des Gewebes bestimmen. Die auf diesem Wege bestimmten Werte von 120 bzw. 123  $\text{cm}^{-1}$  stimmen sehr gut miteinander überein. Die Abweichung zu dem in Abb. 2.3 angegebenen Wert für das ziliäre Pigmentepithel um den Faktor 3 lässt sich zum einen damit erklären, dass die Absorption der Pigmentschichten von Schweinen deutlich niedriger ausfällt. Darüber hinaus wird über die exponentiellen Kurven der effektive Abschwächungskoeffizient  $\mu_{\text{eff}}$

bestimmt und nicht der Absorptionskoeffizient  $\mu_a$ . Des Weiteren erfolgt in den Messungen die Druckgenerierung nicht nur im ziliären Pigmentepithel, sondern zum Teil auch im Ziliarmuskel, dessen Absorptionskoeffizient bei dieser Wellenlänge jedoch um eine Größenordnung niedriger liegt. Daher wird in obiger Messung ein Wert bestimmt, der sich aus denen für das ziliäre Pigmentepithel und den Ziliarmuskel zusammensetzt. Für die Messung im Bereich der pars plana kann keine Bestimmung des Abschwächungskoeffizienten erfolgen, da ein deutlicher pyroelektrischer Signaluntergrund vorliegt. Dieser liegt allerdings nur im pars plana-Bereich vor, da bei den anderen Messungen die Absorption über größere Schichtdicken erfolgt und somit die Photonenzahl, die den Detektor erreicht, gering ist. Insgesamt lässt sich aus den veränderten Laufzeiten der optoakustischen Transienten eine Tiefenbestimmung der absorbierenden Schichten durchführen.



**Abbildung 6.3:** Bestimmung der Position des ziliären Pigmentepithels eines Ziliarkörper-Trepanats in Transmission und Reflexion bei einer Wellenlänge von 1052 nm. Für die Detektion in Transmission betrug die eingestrahlte Pulsenergie 6 mJ, in Reflexion 9 mJ. Die im ziliären Pigmentepithel generierten Drucktransienten erreichen nach gleichen Laufzeiten von  $0,8 \mu\text{s}$  den Detektor.

Abb. 6.3 zeigt vergleichende Messungen aus dem Ziliarkörperbereich im Transmissions- und Reflexionsmodus. Aufgrund der starken Streuung in der Sklera ist für eine Druckgenerierung im ziliären Pigmentepithel beim Reflexionsbetrieb eine deutlich höhere Laserpulsenergie von 9 mJ erforderlich. Aus diesem Grund wurde für diese und die folgenden Messungen zur Lokalisation ein Nd:YLF-Laser mit einer Wellenlänge von 1052 nm eingesetzt. Im Transmissionsmodus wurde



weiterhin eine Pulsenergie von 6 mJ verwandt, um eine Ablation des Gewebes zu vermeiden.

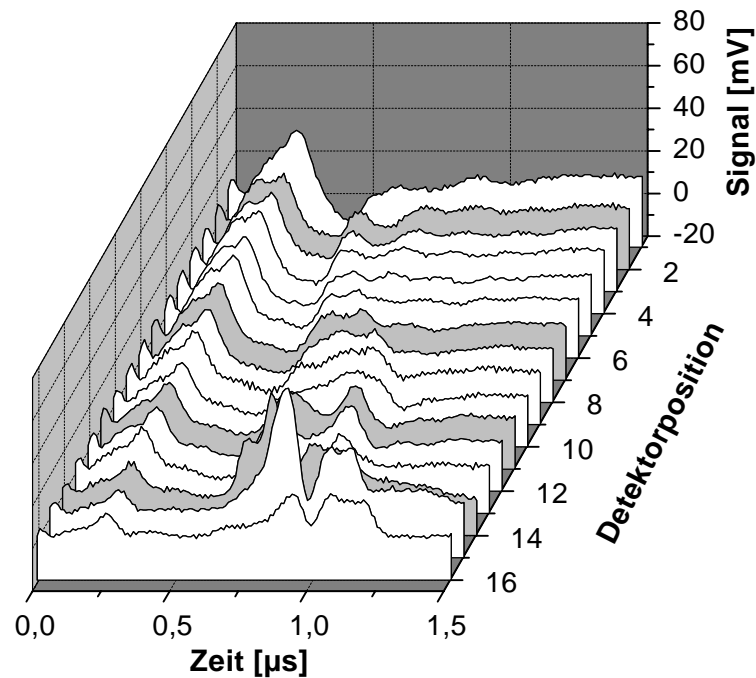
Man erkennt in den Signalverläufen nach einer Zeit von  $0,8 \mu\text{s}$  einen übereinstimmenden Signalanstieg der im ziliären Pigmentepithel generierten Drucktransienten. Wegen der starken Streuung der Sklera sowie einer zusätzlichen Absorption in der Lamina fusca ist die Amplitude im Reflexionsmodus trotz einer höheren Laserpulsenergie deutlich geringer. Darüber hinaus führt die Streuung in der Sklera zu einem stark ausgeprägten pyroelektrischen Signaluntergrund. In den Folgemessungen wird dieses pyroelektrische Signal durch eine Abschirmung des Detektors nach Abschnitt 4.3 reduziert.

In dem Signalverlauf der Messung in Reflexion ist nach ca.  $0,6 \mu\text{s}$  noch ein weiterer, deutlich geringerer Signalanstieg erkennbar. Dieser Anstieg beruht auf der Absorption in der schwächer pigmentierten Lamina fusca. In der Transmissionsmessung verhindert die starke Absorption des ziliären Pigmentepithels eine für die Druckgenerierung ausreichende Energiedichte in dieser Schicht. Daher ist die Lamina fusca nur im Reflexionsmodus erkennbar und liefert ein weiteres Kriterium für die Lokalisation des Ziliarkörpers. Die Messung in Abb. 6.3 zeigt, dass es bei einer Einstrahlung von der Skleraseite aus möglich ist, eine für die Druckgenerierung ausreichende Energiedichte im ziliären Pigmentepithel zu erreichen. Der Reflexionsmodus ist somit für eine Lokalisation des Ziliarkörpers geeignet.

## 6.2 Lokalisation der Ziliarkörperregion an Schweineaugen

Für eine Darstellung der Position des kompletten Ziliarkörpers an unversehrten Augen ist ein Bewegen des Detektors über die gesamte Zielregion notwendig. Um eine solche Darstellung zu erreichen, wurden daher Drucktransienten in einem Abstand von  $500 \mu\text{m}$  über die gesamte Limbusregion aufgenommen. Die Augen waren dabei gemäß Abb. 5.2 fixiert.

Abb. 6.4 zeigt exemplarisch die Signalverläufe von 16 Messungen an einem Schweineauge. Für die Erzeugung der Drucktransienten wurden Laserpulse mit einer Pulsenergie von 10 mJ bei einer Wellenlänge von 1052 nm appliziert. Dabei wurden die gemessenen Signalverläufe zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses über 10 Pulse gemittelt. Die erste Messung fand im pars plana-Bereich statt, die letzte



**Abbildung 6.4:** Signalverläufe der Drucktransienten aus der Ziliarkörperregion eines Schweineauges. Die Detektorpositionen haben einen Abstand von  $500 \mu\text{m}$ . Position 1 befindet sich im Bereich des retinalen Pigmentepithels, Position 16 im Bereich des Überganges von der Sklera zur Hornhaut. Die verwandte Pulsenergie beträgt  $10 \text{ mJ}$  bei einer Wellenlänge von  $1052 \text{ nm}$ . Auf die grau unterlegten Signalverläufe wird im Text explizit eingegangen.

im Bereich der beginnenden Hornhaut. Im Folgenden werden einige charakteristische Kurven näher erläutert.

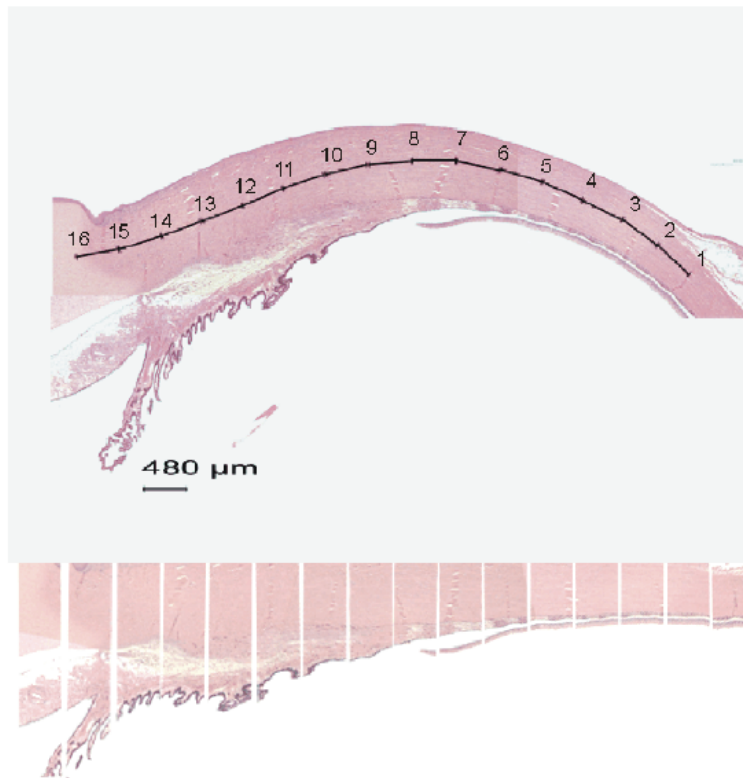
Die erste Detektorposition ist ca.  $7 \text{ mm}$  vom Limbus entfernt. An diesem Punkt wurde ein schwarzer Faden für eine spätere Orientierung in den histologischen Schnitten eingenäht. Im Signalverlauf erkennt man ein Maximum nach  $0,25 \mu\text{s}$ . Die Druckgenerierung erfolgt hier in der Sklera und an dem schwarzen Faden. Aufgrund der hohen Absorption des Fadens ist die Energiedichte im retinalen Pigmentepithel für eine Druckerzeugung nicht ausreichend. Der zweite Messpunkt liegt  $500 \mu\text{m}$  näher zum Limbus. Man erkennt ebenfalls ein breites Signal aus dem Sklerabereich. Zusätzlich existiert ein Signalanstieg nach  $0,45 \mu\text{s}$ . Dieses Signal beruht auf einer Druckgenerierung im retinalen Pigmentepithel. Wegen der zunehmenden Skleradicke ist bei dem Signalverlauf am siebten Messpunkt eine zeitliche Verzögerung des Signalanstiegs dieser Signalkomponenten aus dem retinalen Pigmentepithel auf  $0,53 \mu\text{s}$  erkennbar. Außerdem ist das Signal hier verbreitert, was in einer Aufweitung der pigmentierten Aderhaut und einer morphologischen Auf-

lockerung dieses Bereiches begründet ist.

Die elfte Detektorposition liegt im Bereich des zu lokalisierenden Ziliarkörpers. Aufgrund der hohen Absorption in der Lamina fusca und vor allem dem ziliären Pigmentepithel sind hier zwei deutliche Signalmaxima nach  $0,57 \mu\text{s}$  und  $0,83 \mu\text{s}$  ausgeprägt. Bei der vierzehnten Messung ist das in der Sklera generierte Drucksignal wegen der erhöhten Transmission durch die beginnende Hornhaut bereits deutlich reduziert. Durch den dünner werdenden Sklerasporn in diesem Gebiet nimmt der Anteil der Hornhaut weiter zu, so dass auch bei den folgenden Messpunkten geringere Streuung und Absorption vorliegen. Aus diesem Grund ist eine höhere Energiedichte in den tiefer liegenden Schichten möglich, was die Generierung von Drucktransienten mit großen Amplituden zur Folge hat. Die Signale aus diesem Gebiet der Iriswurzel sind dabei wegen der morphologischen Änderungen durch die Abplattung während der Messung nicht mehr direkt korrelierbar.

Abb. 6.5 zeigt im oberen Bild einen histologischen Schnitt der gemessenen Region für die Zuordnung der unterschiedlichen Signalverläufe an die vorliegende Morphologie. Ausgehend von den eingenähten Markierungen sind die Messpunkte eingezeichnet. Aufgrund einer mit 4% angenommenen, fixationsbedingten Schrumpfung des Gewebes ist der Abstand der Messpunkte auf  $480 \mu\text{m}$  reduziert. Da wegen des Anpressdruckes während der Messung die natürliche Krümmung des Gebietes aufgehoben ist, muss für einen Vergleich eine geometrische Korrektur erfolgen. Hierzu ist die Histologie in  $480 \mu\text{m}$  breite Segmente um die Messpunkte unterteilt, die auf einer Geraden neu angeordnet werden. Das Ergebnis dieser Korrektur ist im unteren Bild in Abb. 6.5 zu sehen.

Für eine zweidimensionale Darstellung der Schnittebene sind die Signalverläufe aus Abb. 6.4 in ein Graustufenbild, wie es auch bei anderen bildgebenden Verfahren verwandt wird, umgewandelt worden. Dieses Graustufenbild ermöglicht einen Vergleich bezüglich des Verlaufs der absorbierenden Schichten mit der histologischen Aufarbeitung. Abb. 6.6 zeigt dieses Graustufenbild zusammen mit dem korrespondierenden histologischen Schnitt. In diesem Bild ist die Zeit, die über die Schallgeschwindigkeit  $c_0$  im Gewebe mit der Tiefe korreliert, über die Detektorposition aufgetragen. Die Amplitudenwerte der einzelnen Signalverläufe sind in Graustufen kodiert. Dabei entsprechen weiße bzw. helle Bereiche einer hohen Amplitude und damit einer hohen Absorption im Gewebe, während dunkle Bereiche Gebieten mit niedriger, zum Teil auch negativer Amplitude entsprechen. Diese geringen Amplituden lassen sich auf niedrige Absorption des Lichts bzw. diffraktive Einflüsse auf

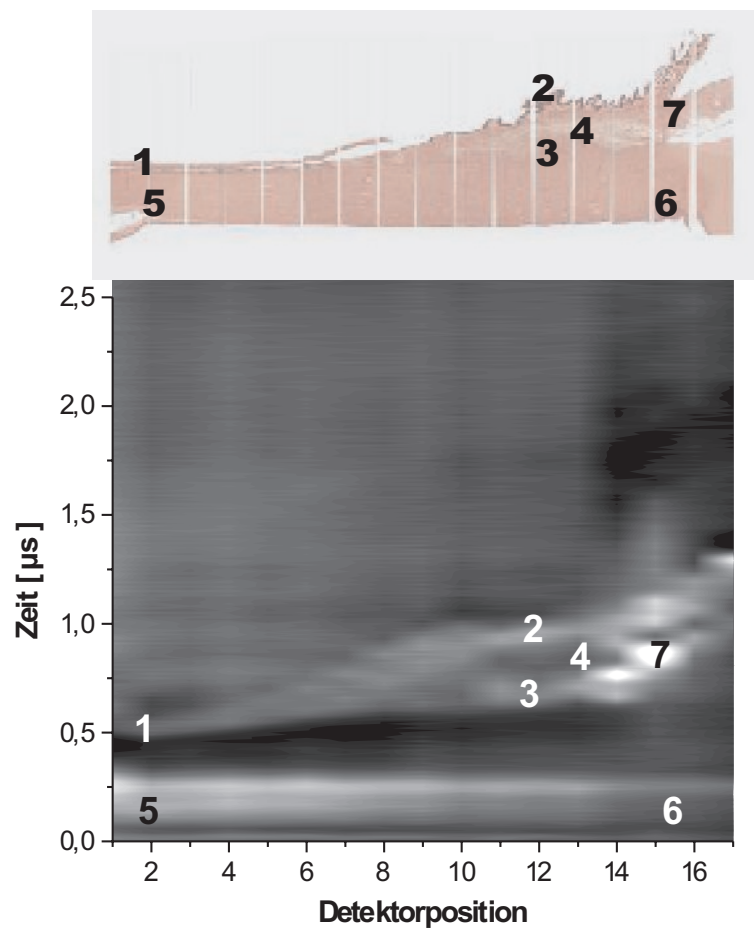


**Abbildung 6.5:** *Oben: Histologischer Schnitt der in Abb. 6.4 vermessenen Ziliarkörperregion. Die eingezeichneten Detektorpositionen haben einen Abstand von  $480\ \mu\text{m}$ , da von einer 4%igen Schrumpfung des Gewebes beim Fixationsprozess ausgegangen wird. Unten: Korrektur des Krümmungsradius zur Vergleichbarkeit des histologischen Schnitts mit den detektierten Drucktransienten aus [Bru 00].*

die Drucktransienten zurückführen.

Der Verlauf des retinalen Pigmentepithels lässt sich im Graustufenbild als hellgraues Band (1) erkennen, das bei der zweiten Detektorposition in einer  $0,53\ \mu\text{s}$  entsprechenden Tiefe beginnt. In Richtung des Ziliarkörpers (4) teilt es sich in Lamina fusca (2) und ziliäres Pigmentepithel (3) auf. Gleichzeitig liegen diese Signalmaxima aufgrund der zunehmenden Skleradicke bei späteren Zeiten. In Richtung der Hornhaut (6) erfolgt eine deutliche Reduktion des Signals aus der Sklera (5) aufgrund der bereits erwähnten reduzierten Streuung und zunehmenden Transparenz. Hierdurch sind im Bereich der Iris (7) deutlich höhere Energiedichten möglich, die zur Generierung hoher Druckamplituden führen.

Insgesamt zeigt sich bezüglich des qualitativen Verlaufs, vor allem von retinalem und ziliärem Pigmentepithel sowie der Lamina fusca, eine sehr gute Korrelation mit



**Abbildung 6.6:** Aus den Drucktransienten in Abb. 6.4 generiertes Graustufenbild der Ziliarkörperregion. Hohe Amplituden entsprechen hellen Bereichen, niedrige Amplituden dunklen Bereichen. Zum Vergleich ist der korrelierende histologische Schnitt mit dargestellt. Auf die nummerierten Bereiche wird im Text eingegangen.

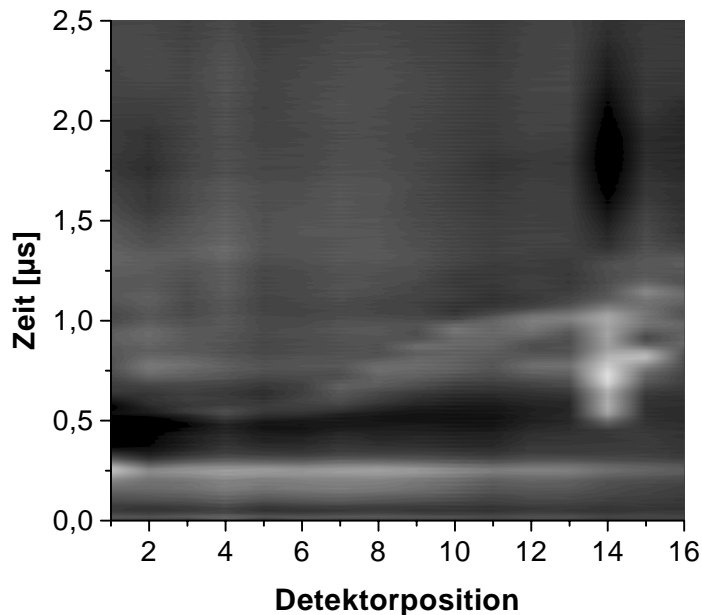
der histologischen Aufarbeitung. Ein exakter Vergleich ist jedoch nicht möglich, da bezüglich des histologischen Schnitts mehrere unbekannte Parameter vorliegen [Bru 00]:

- Die fixationsbedingte Schrumpfung ist nicht genau bekannt, so dass ein typischer Wert von 4% angenommen wird.
- Die Kompression der Schichten durch das Anpressen des Detektors kann zu einer leichten Änderung der morphologischen Struktur führen.
- Bei der Anfertigung der Schnitte kann es zu einer Abweichung der Schnitt-richtung von der Messstrecke kommen.

- Durch die Fixierung und das mechanische Schneiden bei der Aufarbeitung sind gewebändernde Artefakte nicht zu vermeiden.

Neben dem Vergleich durch die histologische Aufarbeitung ist eine Zuordnung der einzelnen Strukturen daher auch durch Vorexperimente, wie sie in Abschnitt 6.1 beschrieben wurden, möglich.

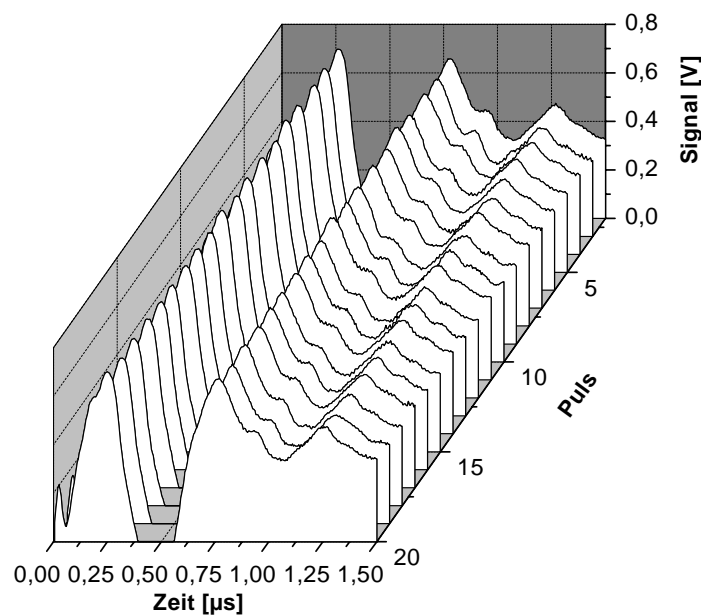
Abb. 6.7 zeigt ein weiteres, äquivalent generiertes Graustufenbild eines anderen Auges. Der prinzipielle Verlauf der absorbierenden Schichten entspricht denen in Abb. 6.6. Aufgrund der leicht unterschiedlichen morphologischen Struktur ergeben sich lediglich marginale Unterschiede bezüglich der Tiefe der zu lokalisierenden Schichten. Darüber hinaus erkennt man hier ebenfalls die probenspezifischen, unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten. Bei gleicher eingestrahelter Pulsenergie ergeben sich in den Abb. 6.6 und 6.7 unterschiedliche Kontrastverhältnisse. Insgesamt stellt die optoakustische Tomographie aber ein geeignetes Verfahren zur Lokalisation des Ziliarkörpers dar.



**Abbildung 6.7:** Analog zu Abb. 6.6 erzeugtes Graustufenbild der Ziliarkörperregion eines weiteren Schweineauges. Die verwandten Parameter entsprechen den vorherigen Messungen. Es zeigen sich leichte Differenzen im Verlauf der absorbierenden Schichten sowie der Amplituden dieser Strukturen.

### 6.3 Energieabhängigkeit der Lokalisation

Obwohl in den histologischen Schnitten kein Hinweis auf eine Gewebsschädigung bei Applikation von Laserpulsen mit Energien von 10 mJ erkennbar ist, sind zusätzliche Untersuchungen für die Bestrahlung mit hohen Pulsenergien notwendig. Bei auftretenden Veränderungen im Gewebe sollten diese als zeitliche Änderungen in den optoakustischen Signalverläufen auftreten. In Abb. 6.8 ist die Echtzeitdetektion von 19 Drucktransienten aus dem Ziliarkörperbereich eines Schweineauges dargestellt. Diese Drucktransienten wurden mit einer Wiederholrate des Nd:YAG-Lasers von 10 Hz erzeugt. Die Pulsenergie liegt dabei mit 19 mJ deutlich höher als bei den Messungen zur Lokalisation des Ziliarkörpers in den Abb. 6.6 und 6.7. Da bei dieser Messung keine Mittelung über mehrere Signale möglich war, wurde eine Verringerung des Rauschens nach der Messung über eine Mittelung von fünf benachbarten Messpunkten erreicht. Hierdurch verringert sich die zeitliche Auflösung von 5 ns auf 25 ns. Diese Verringerung ist aufgrund der Breite der Strukturen im Ziliarkörperbereich jedoch vernachlässigbar.



**Abbildung 6.8:** Mit 19 mJ Pulsenergie generierte Drucktransienten aus der Ziliarkörperregion eines Schweineauges. Die Wiederholrate des Nd:YAG-Lasers betrug 10 Hz. Der Verlauf der Transienten ist bis auf leichte Veränderungen der Amplitude, die auf Schwankungen der Laserpulsenergie beruhen, identisch.

Die detektierten Signale in Abb. 6.8 zeigen keine Änderungen bezüglich des Signalverlaufs. Es treten lediglich kleine Änderungen der maximalen Amplitude auf,

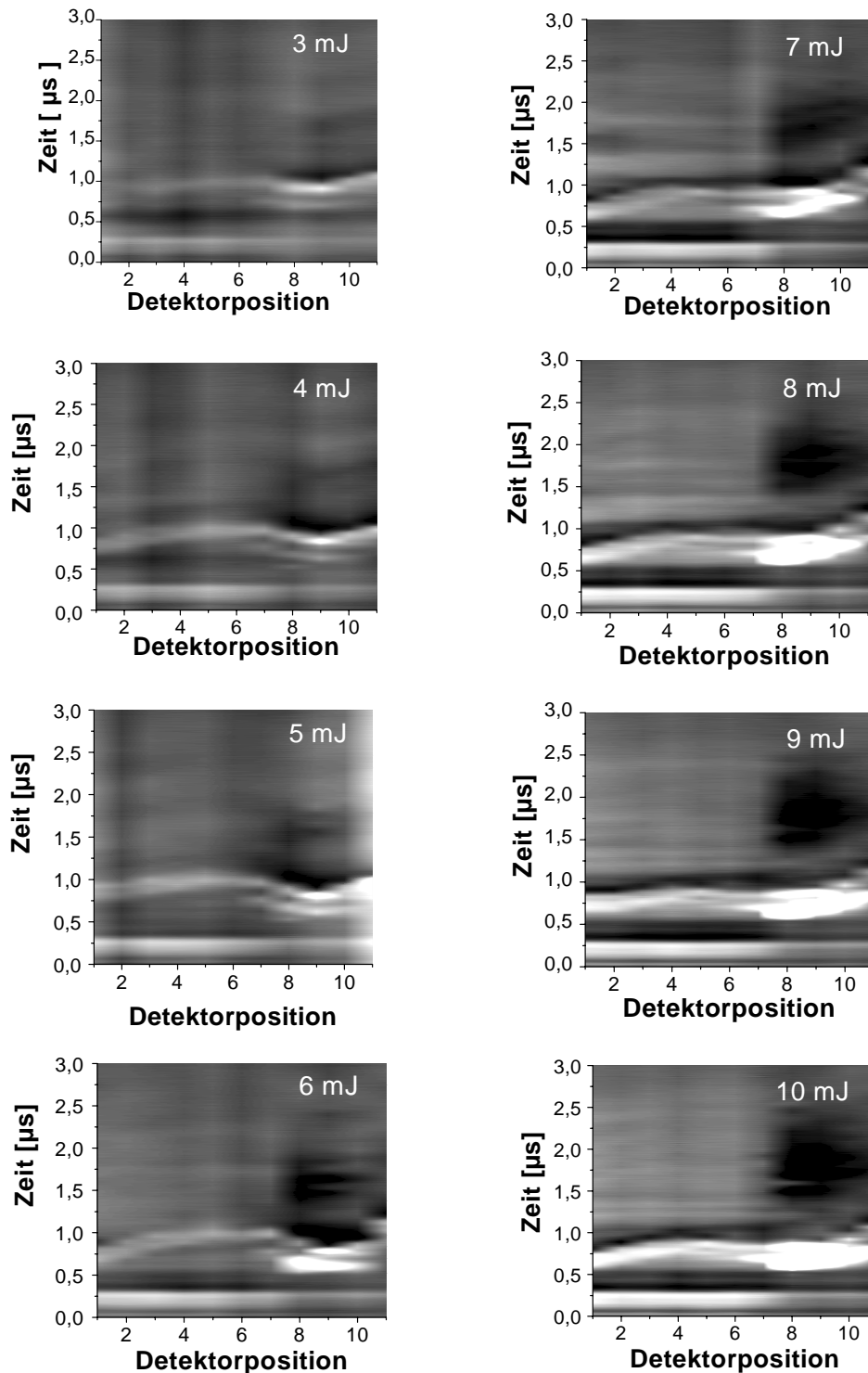
die sich auf Schwankungen der Laserpulsenergie zurückführen lassen. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass durch die bei der optoakustischen Tomographie verwandten Laserpulsenergien keine Gewebsveränderungen auftreten.

Ein weiteres Kriterium für die zu applizierende Pulsenergie ist neben dem Schädigungspotential das Signal-Rausch-Verhältnis bzw. der hierdurch erreichbare Kontrast in der Bildgebung. In Abb. 6.9 sind Messungen entsprechend der Lokalisation des Ziliarkörpers nach Abb. 6.6 für die Ziliarkörperregion eines Schweineauges dargestellt. Dabei wurde die Messstrecke mehrfach durchfahren und die Energie von 3 mJ in Schritten von 1 mJ auf 10 mJ erhöht. Die hieraus generierten Graustufenbilder in Abb. 6.9 sind für die Bestimmung des optimalen Energiebereiches gleich skaliert. Bei geringen Pulsenergien von 3 bis 5 mJ ist die Energiedeposition für eine Generierung von Drucktransienten in der Lamina fusca nicht ausreichend. Man erkennt für diese Pulsenergien nur ein deutliches Signal vom ziliären Pigmentepithel. Ab einer Pulsenergie von 6 mJ sind die zwei den Ziliarkörper umgebenden Schichten bereits deutlich erkennbar. Ab 8 mJ Pulsenergie findet ein deutlicher Anstieg des in der Sklera erzeugten Signals statt. Darüber hinaus sind die im vorderen Bereich des Ziliarkörpers sowie im Übergang zur Iriswurzel generierten Signale deutlich übersteuert. Aus den Messungen in Abb. 6.9 lässt sich eine Pulsenergie von 6 - 7 mJ als optimal für eine Bildgebung abschätzen. Aus den Signalen, die mit mehr als 7 mJ generiert werden, lassen sich keine zusätzlichen Informationen gewinnen. Aufgrund der hohen Schwankung der optischen Eigenschaften biologischen Gewebes ist die optimale Laserpulsenergie für die optoakustische Tomographie jedoch nicht genau spezifizierbar, sondern nur innerhalb gewisser Grenzen abschätzbar.

Dies lässt sich durch die Messungen in Abb. 6.10 belegen. Die in dieser Abbildung dargestellten Signalverläufe stammen aus dem Ziliarkörperbereich eines Schweineauges. Die Pulsenergie wurde wie bei den vorangegangenen Messungen in 1 mJ-Schritten von 3 mJ auf 19 mJ erhöht. Die detektierten Signale sind dabei ebenfalls über 10 Pulse gemittelt. In dieser Messreihe sind ebenfalls bis 5 mJ Pulsenergie keine Drucktransienten von den beiden den Ziliarkörper umgebenden pigmentierten Schichten detektierbar. Eine Erhöhung der Pulsenergie führt zunächst zu einer Zunahme des in der Sklera generierten Signals.

Bei einer Pulsenergie von 6 mJ sind zwei lokale Maxima bei  $0,6 \mu\text{s}$  und  $0,75 \mu\text{s}$  erkennbar, die der Lamina fusca und dem ziliären Pigmentepithel zugeordnet werden können. Eine weitere Erhöhung der Pulsenergie führt vor allem zu einem deutlichen

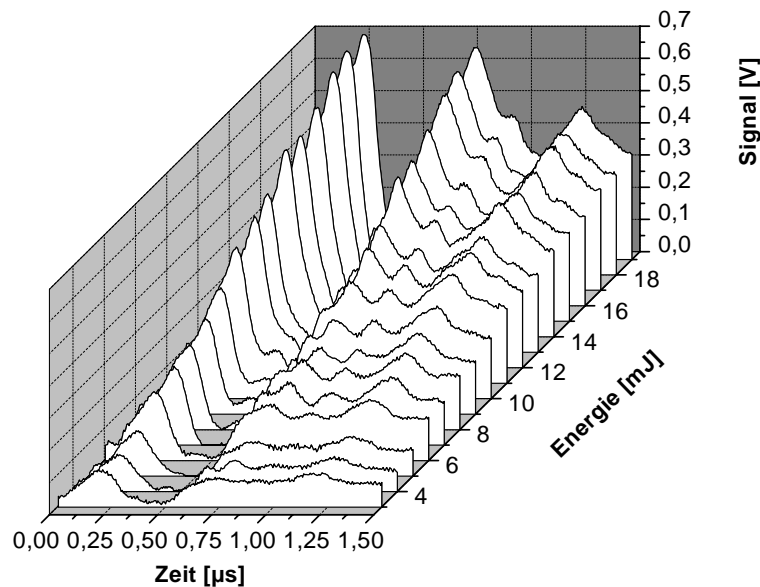




**Abbildung 6.9:** Graustufenbilder aus der Ziliarkörperregion eines Schweineauges für verschiedene Pulsenergien von 3 mJ bis 10 mJ bei einer Wellenlänge von 1064 nm. Die Laserpulsenergie wurde in Schritten von 1 mJ erhöht. Die Bilder weisen die gleiche Skalierung auf. Ein optimaler Kontrast zur Bestimmung des Verlaufs der pigmentierten Schichten ergibt sich bei Pulsenergien von 6 bis 7 mJ.

Anstieg der in der Lamina fusca generierten Drucksignale im Vergleich zu denen aus dem ziliären Pigmentepithel. Darüber hinaus tritt eine Verbreiterung der in der Lamina fusca erzeugten Signale auf. Hierdurch ist das ziliäre Pigmentepithel für hohe Pulsenergien ab 17 mJ nur noch als Schulter in dem breiten Signal der Lamina fusca zu erkennen. Dies führt zu einer deutlich erschwerten Lokalisation der beiden Schichten.

Auch bei den Messungen in Abb. 6.10 ist der Ziliarkörper durch die ihn umgebenden Schichten ab einer Pulsenergie von 6 mJ lokalisierbar. Aufgrund einer anderen Pigmentierung der Schichten ist jedoch anders als in Abb. 6.9 ein gutes Kontrastverhältnis bis zu Pulsenergien von 12 mJ gegeben. Für medizinische Anwendungen ist die Pulsenergie allerdings so gering wie möglich zu halten, um Gewebsschädigungen zu vermeiden.



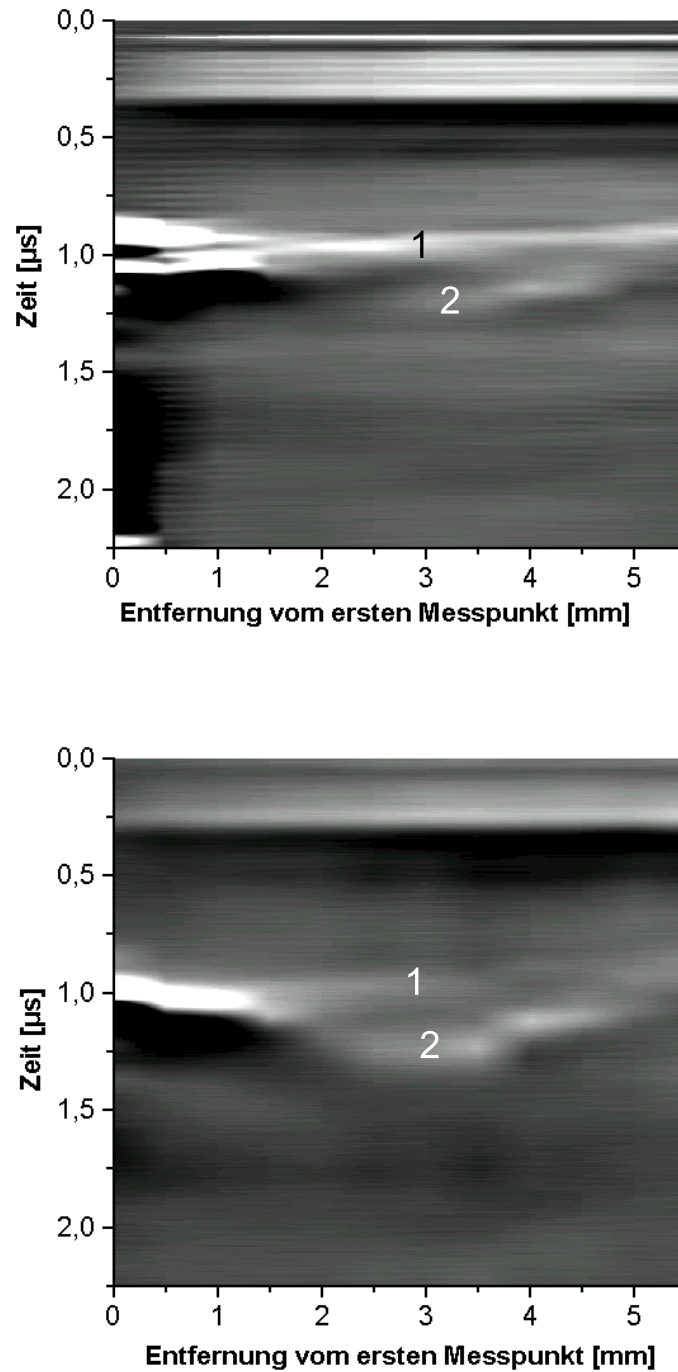
**Abbildung 6.10:** Signalverläufe der Drucktransienten aus der Ziliarkörperregion eines Schweineauges für verschiedene applizierte Pulsenergien von 3 bis 19 mJ aus [Jan 00]. Die eingestrahlte Wellenlänge betrug 1064 nm. Die Signale sind über 10 Pulse gemittelt. Die Lamina fusca bei 0,6 µs und das ziliäre Pigmentepithel bei 0,75 µs sind bei Pulsenergien von 6 bis 12 mJ deutlich zu trennen.

## 6.4 Wellenlängenabhängigkeit der Lokalisation

Wie bereits in Abb. 1.1 dargestellt, sind die optischen Eigenschaften biologischen Gewebes in hohem Maße von der Wellenlänge abhängig. Für den Ziliarkörperbereich von Kaninchen sind die Absorptions- und Streueigenschaften der verschiedenen Schichten nach [Nem 98] in Abb. 2.3 gezeigt. Diese Werte sind dabei nur als Orientierungspunkte zu verstehen. Aufgrund unterschiedlicher Pigmentierungen und morphologischer Differenzen können sich große Abweichungen ergeben. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Strukturen nicht getrennt, sondern als gesamter Ziliarkörper untersucht werden. Im Folgenden soll daher der Einfluss der Wellenlänge für die optoakustische Bildgebung bezüglich des Kontrastes betrachtet werden. Aufgrund der erreichbaren Eindringtiefe wird hierbei nur der nahinfrarote Spektralbereich berücksichtigt.

Abb. 6.11 zeigt zwei Graustufenbilder der Ziliarkörperregion von Schweineaugen. Für diese Messungen wurden dabei zwei verschiedene Wellenlängen im nahinfraroten Spektralbereich eingesetzt. Das obere Bild wurde bei einer Wellenlänge von 813 nm generiert, das untere bei 1064 nm. Durch die direkte Umkopplung der Lichtleitfaser am Detektorhandstück konnte ein Wechsel der Wellenlänge erfolgen, ohne den Detektor zu bewegen. Daher liegen die jeweils 12 Messpunkte an identischen Stellen. Die Signale sind dabei für jede Detektorposition über 10 Pulse gemittelt. Wegen der begrenzten Ausgangsenergie des optischen parametrischen Oszillators wurde die Laserpulsenergie für beide Messreihen auf 6 mJ reduziert. Hierdurch ist der Kontrast verglichen mit den Abb. 6.6 und 6.7 deutlich geringer. Mit diesen Messungen können so die Veränderungen in den Signalen auf den Einfluss der Wellenlänge zurückgeführt werden.

Bei einer Wellenlänge von 813 nm findet in der Sklera aufgrund des deutlich höheren Streukoeffizienten und der damit verbundenen größeren Aufenthalts- und Absorptionswahrscheinlichkeit der Photonen eine stärkere Druckgenerierung statt als bei 1064 nm Wellenlänge. Auch die pigmentierte Lamina fusca (1) ist wegen des höheren Absorptionskoeffizienten bei 813 nm von ihrem Verlauf her deutlich besser erkennbar. Durch die hohe Absorption in der Lamina fusca ist die Energiedichte in den darunter liegenden Schichten, vor allem dem ziliären Pigmentepithel, stark verringert. Daher können nur geringe Drucktransienten in diesen Schichten generiert werden. Der Verlauf des ziliären Pigmentepithels (2) ist deshalb nur schwach ausgeprägt.



**Abbildung 6.11:** Graustufenbilder der Ziliarkörperregion eines Schweineauges für zwei verschiedene Wellenlängen im nahinfraroten Spektralbereich. Die Laserpulsenergie beider Messungen beträgt 5 mJ.

Oben: Bei einer Wellenlänge von 813 nm ist die Lamina fusca (1) deutlich besser erkennbar als das ziliäre Pigmentepithel (2).

Unten: Für eine Wellenlänge von 1064 nm ist das Signal des ziliären Pigmentepithels (2) ausgeprägter, jedoch lässt sich auch der Verlauf der Lamina fusca (1) erkennen.

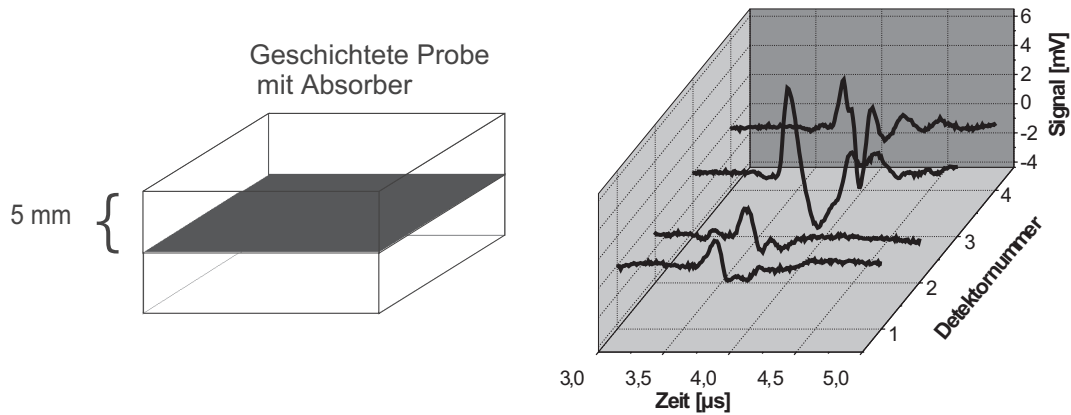
Im Gegensatz hierzu ist bei einer Wellenlänge von 1064 nm der Verlauf des ziliären Pigmentepithels sehr gut erkennbar. Dies beruht auf der deutlich geringeren Absorption der Lamina fusca bei dieser Wellenlänge. Aus diesem Grund ist die Lamina fusca die vom Kontrast her schwächer ausgeprägte Schicht. Wegen des mit zunehmender Wellenlänge sinkenden Streukoeffizienten der Sklera sind die Energiedichten in den tieferen Schichten jedoch insgesamt höher, so dass sich der Verlauf der beiden pigmentierten Schichten besser erkennen lässt. Die reduzierte Streuung in der Sklera führt in dieser Schicht zur Generierung geringerer Drucktransienten, wie in dem Graustufenbild erkennbar ist.

Insgesamt lassen die Messungen für die Detektion der Pigmentschichten die Aussage zu, dass der nahinfrarote Spektralbereich für die Lokalisation des Ziliarkörpers geeignet ist. Für eine Lokalisation des ziliären Pigmentepithels erscheint dabei eine Wellenlänge von 1064 nm aufgrund der geringeren Absorption in den vorgelagerten Schichten besser geeignet. Jedoch ist auch bei 813 nm eine Detektion dieser Schicht möglich. Da der Verlauf des ziliären Pigmentepithels beim Übergang vom retinalen Pigmentepithel zum Ziliarkörper einer deutlich größeren Varianz bezüglich der Tiefe unterworfen ist, sollte zur Vermeidung hoher Pulsenergien eine Detektion mit einer Wellenlänge von 1064 nm erfolgen. Die Wahl der Wellenlänge wird allerdings erheblich von den Präferenzen der Ophthalmochirurgen und der zur Koagulation des Ziliarkörpers verwandten Wellenlänge abhängen.

## 6.5 Bildgebung mit Zeilendetektoren

Für eine einfachere Bildgebung ist die Darstellung ganzer Schnittebenen ohne ein Bewegen des Detektors notwendig. Aus diesem Grund werden im Folgenden die ersten Messungen mit dem in Abschnitt 5.3.2 entwickelten Zeilendetektor vorgestellt, die dessen Potential zeigen. Die Detektoren wurden dabei nacheinander angesteuert und die jeweils in diesem Detektor befindliche Lichtleitfaser zur Bestrahlung verwandt.

In Abb. 6.12 sind die detektierten Signale eines Zeilendetektors mit vier Detektoren in einem Abstand von 2 mm von einem Gewebephantom dargestellt. Die Probe bestand aus Gelatine mit zusätzlich eingebrachten Streuzentren und einer stark absorbierenden Schicht in einer Tiefe von 5 mm. In den gemessenen Signalen erkennt man an den maximalen Amplituden, dass die einzelnen Detektoren deutlich unterschiedliche Empfindlichkeiten aufweisen. Darüber hinaus sind an den

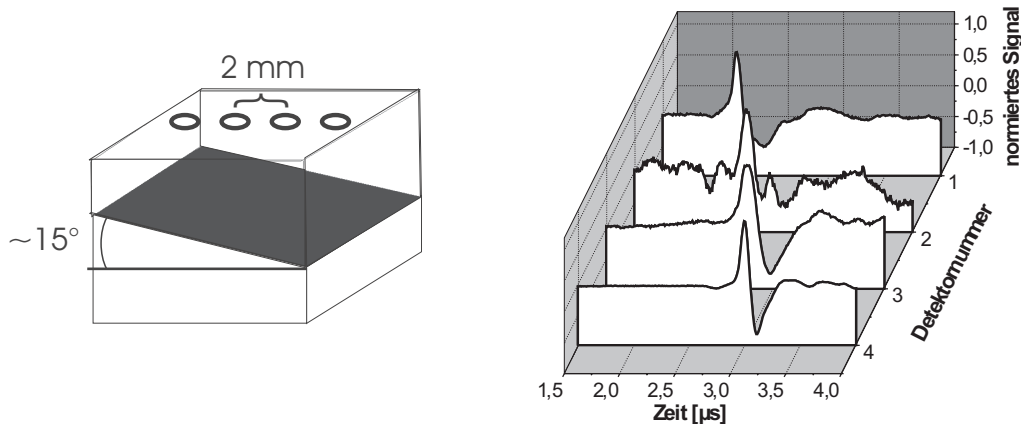


**Abbildung 6.12:** Links: Schematische Darstellung der Probe mit einer absorbierenden Schicht in einer Tiefe von 5 mm parallel zur Oberfläche. Rechts: Detektierte Drucktransienten aus dieser absorbierenden Schicht. Die Zeiten, zu denen die Signalmaxima erreicht werden, stimmen überein. Daher kann auch bei der Detektion von einer parallel zur Oberfläche verlaufenden Schicht ausgegangen werden.

verschiedenen negativen Signalverläufen unterschiedliche diffraktionelle Einflüsse und Reflexionen der Signale erkennbar. Das zeitliche Eintreffen der Signalmaxima stimmt jedoch für alle Detektoren überein. Aus den Maxima kann daher auf eine parallel zur Oberfläche liegende absorbierende Schicht geschlossen werden.

In Abb. 6.13 sind die mit dem selben Zeilendetektor gemessenen Drucktransienten einer schräg verlaufenden Absorberschicht dargestellt. Die absorbierende Schicht war dabei um 15 Grad gegenüber der Oberfläche geneigt. Da für die Detektion der Änderung der Tiefe nur die zeitliche Differenz des Eintreffens der Signalmaxima entscheidend ist, sind die Signalverläufe in Abb. 6.13 auf maximale Amplitude normiert. Aus dem zeitlichen Versatz kann über die Schallgeschwindigkeit in der Probe die Tiefe bestimmt werden. Mit dem bekannten Abstand benachbarter Detektoren von 2 mm ist somit eine Bestimmung des Winkels möglich. Für die Schallgeschwindigkeit in Gelatine wird aufgrund der Konsistenz ein gegenüber Wasser erhöhter Wert von 1600 m/s angenommen. Hiermit ergibt sich ein mittlerer Winkel von 13 Grad, der um 13% von dem tatsächlichen Winkel abweicht. Die Übereinstimmung ist trotz der Unsicherheiten bezüglich der Schallgeschwindigkeit bereits sehr gut.

Neben der Tiefenbestimmung von Strukturen ermöglicht das Bewegen eines Zeilendetektors über die Oberfläche der Probe auch eine mehrdimensionale Darstellung der Form der Strukturen. Erste Messungen hierzu wurden an Gelatineproben mit

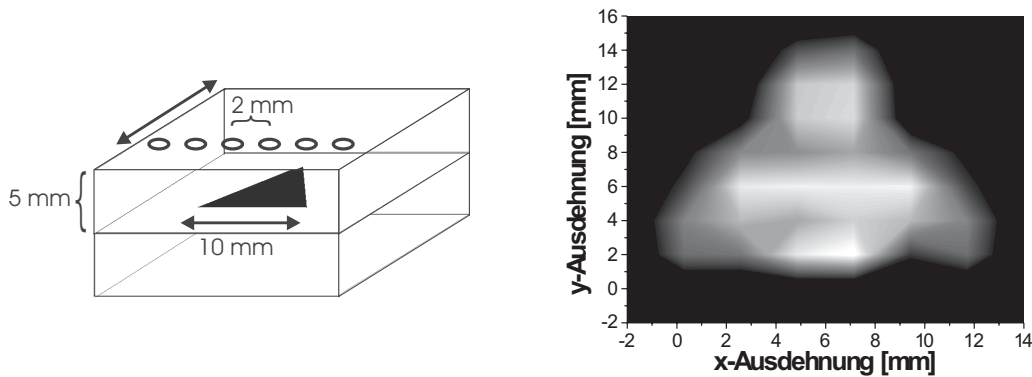


**Abbildung 6.13:** Links: Schematische Darstellung der Probe mit einer absorbierenden Schicht, die unter 15 Grad geneigt verläuft. Zusätzlich sind die Positionen der einzelnen Detektoren des Zeilendetektors eingezeichnet. Rechts: Detektierte, auf maximale Amplitude normierte Drucktransienten dieser Probe. Aus den Laufzeitdifferenzen kann über die Schallgeschwindigkeit und die Abstände der Detektoren eine Bestimmung des Winkels erfolgen. Dieser stimmt mit 13 Grad gut mit dem Ausgangswert überein.

einer eingebetteten, dreieckigen Absorberschicht durchgeführt. Das Dreieck hat eine Breite und Höhe von 10 mm und befindet sich in einer Ebene parallel zur Oberfläche gemäß der Anordnung in Abb. 6.14. Der Zeilendetektor bestand bei dieser Messung aus sechs Detektoren mit einem Abstand von 2 mm. Dieser Zeilendetektor wurde in y-Richtung in Schrittweiten von 2 mm verfahren und dabei jeweils eine Schnittebene detektiert.

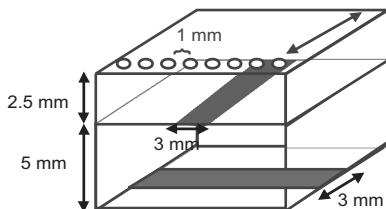
Aus den auf diese Weise gemessenen 48 Drucktransienten wurde ein Graustufenbild gewonnen, das in Abb. 6.14 dargestellt ist. Dieses Graustufenbild entspricht einem Schnitt in der Ebene, in der sich die absorbierende Struktur befand. Die Werte der einzelnen Bereiche entsprechen somit den maximalen Amplituden in dieser Tiefe. Aufgrund der großen lateralen Bereiche von  $2 \times 2 \text{ mm}^2$  für jeden detektierten Punkt ist das Graustufenbild im Bereich der Kanten sehr unscharf. Darüber hinaus sind die unterschiedlichen Empfindlichkeiten der einzelnen Detektoren in diesem Bild nicht korrigiert. Trotzdem lassen sich bereits so die Form und die Ausmaße des Dreiecks erkennen.

Hierauf aufbauend fand eine Erweiterung auf absorbierende Strukturen in mehreren Ebenen nach der Anordnung in Abb. 6.15 statt. Die Gelatineprobe enthielt zwei absorbierende Streifen mit einer Breite von jeweils 3 mm in Tiefen von 2,5 und 7,5 mm. Für die Detektion der optoakustischen Transienten wurde der in



**Abbildung 6.14:** Links: Schematische Darstellung der Probe mit absorbierender, dreieckiger Struktur in einer Tiefe von 5 mm. Neben den Abmessungen ist die Verfahrungsrichtung des Zeilendetektors eingezeichnet. Rechts: Graustufenbild aus der Ebene mit maximaler Signalamplitude. Aufgrund der großen Abstände der einzelnen Messpunkte von 2 mm ist der Randbereich der dreieckigen Struktur unscharf.

Abb. 5.24 gezeigte Zeilendetektor mit 8 Detektoren in einem Abstand von 1 mm eingesetzt. Der Zeilendetektor wurde über eine Strecke von 13 mm über die Probe verfahren. Die Schrittweite betrug 1 mm. Hierdurch wurde die Probe an der Oberfläche in 1 mm<sup>2</sup> große Segmente aufgeteilt, deren Drucktransienten in Graustufen dargestellt werden können.



**Abbildung 6.15:** Schematische Darstellung der Probe mit absorbierenden Streifen in unterschiedlichen Tiefen.

Abb. 6.16 zeigt zwei Graustufenbilder, die vertikale Schnitte durch die Probe darstellen. Die unterschiedlichen Empfindlichkeiten der einzelnen Detektoren sind in diesen Darstellungen nicht korrigiert, so dass sich leicht unterschiedliche Helligkeiten in den Bereichen ergeben. Das obere Bild ist dabei ein Schnitt entlang der oberen absorbierenden Struktur. Man erkennt in diesem Bild in einer Tiefe von 2,5 mm einen durchgehenden hellen Streifen. Dieser Streifen charakterisiert die Lage des oberen Absorbers.

In einer Tiefe von 7 mm erkennt man einen knapp 3 mm breiten, hellen Bereich in der Mitte der Probe. Dies ist der Querschnitt des unteren Absorbers.

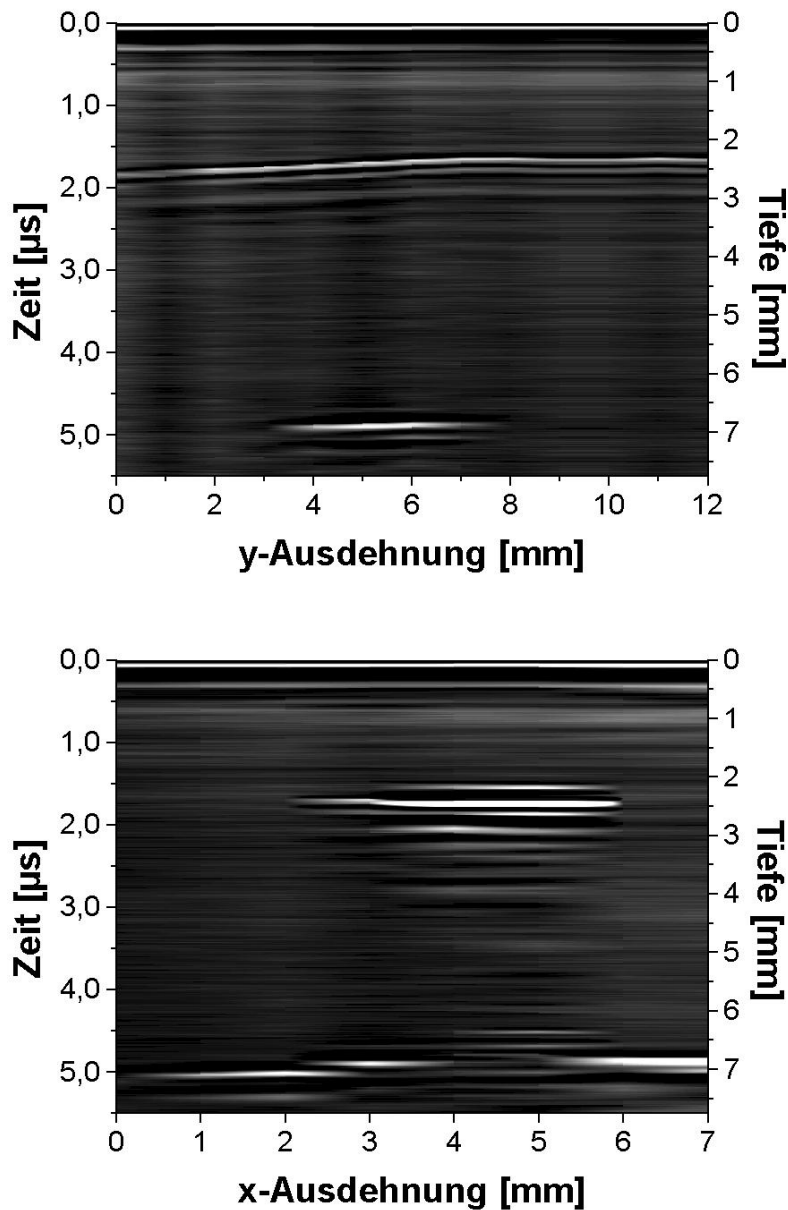
Im unteren Bild von Abb. 6.16 ist das Schnittbild der anderen Achse dargestellt. Man erkennt hier in der Tiefe von 2,5 mm ebenfalls den 3 mm breiten Querschnitt



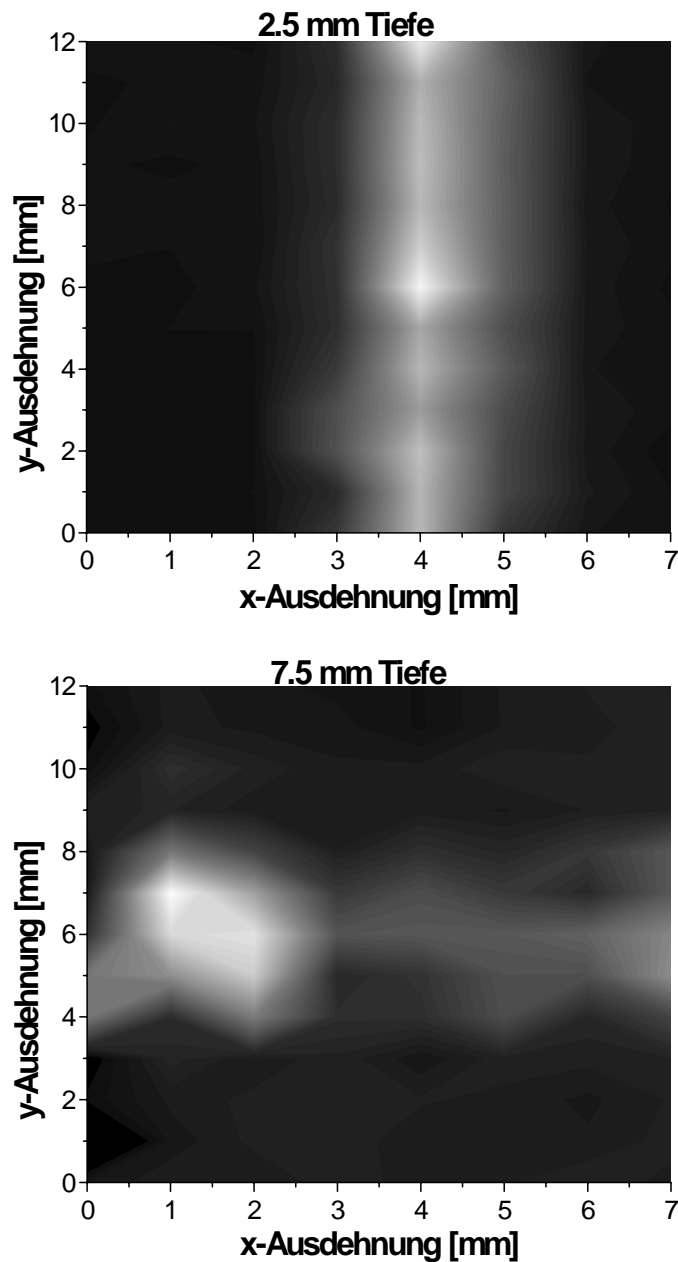
des oberen Absorbers. Aufgrund der Absorption in dieser oberen Schicht ist die Energiedichte in der Schicht darunter deutlich geringer. Daher ist bei einer Tiefe von 7 mm keine durchgängige absorbierende Schicht erkennbar, sondern eine in der Mitte unterbrochene. Im oberen Bild ist die Schicht erkennbar, da hier die Detektorposition am Rand der oberen Struktur lag. Deshalb konnte durch die in der Probe vorhandene Streuung eine Energiedeponierung auch in den unteren Probenbereichen erfolgen.

In Abb. 6.17 sind Graustufenbilder von horizontalen Schnitten durch die Probe dargestellt. Das obere Bild entspricht einem Schnitt in 2,5 mm Tiefe, das untere in 7,5 mm Tiefe. Auch in diesen Bildern können die Verläufe der beiden absorbierenden Streifen sehr gut erkannt werden. Dabei ist auch hier für die untere Schicht aufgrund der geringeren Energiedichte direkt unterhalb des ersten Absorbers eine Verringerung der Amplitude erkennbar.

Insgesamt ist mit dem realisierten Konzept eines Zeilendetektors eine Möglichkeit zur schnellen Erstellung von Schnittbildern der Proben möglich. Durch ein Verfahren auf der Oberfläche können dabei auch lateral ausgedehnte Strukturen dargestellt werden. Die laterale Auflösung ist durch den Detektorabstand gegeben. Die axiale Auflösung hingegen hängt nur vom zeitlichen Auflösungsvermögen der PVDF-Folie und der Laserpulsdauer ab. Die absorbierenden Strukturen in diesem Abschnitt hatten eine Dicke von nur 20  $\mu\text{m}$  und konnten aufgrund ihrer hohen Absorption sehr gut detektiert werden.



**Abbildung 6.16:** Graustufendarstellung der in einer geschichteten Probe generierten Drucktransienten. Die Probengeometrie ist in Abb. 6.15 dargestellt. Oben: Graustufenbild eines seitlichen Schnitts durch den oberen absorbierenden Streifen. Man erkennt den oberen Absorber als durchgehenden hellen Streifen in einer Tiefe von 2,5 mm. Der untere Absorber ist quer hierzu als 3 mm breiter Streifen in einer Tiefe von 7 mm erkennbar. Unten: Graustufenbild für die Ebene senkrecht zum oberen Bild. Hier ist der obere Absorber als 3 mm breiter Streifen erkennbar. Aufgrund der niedrigeren Energiedichte unterhalb dieses Absorbers ist der untere Absorber nicht als durchgehender Streifen ausgeprägt, sondern in der Mitte unterbrochen.



**Abbildung 6.17:** Graustufenendarstellung der in einer geschichteten Probe generierten Drucktransienten. Die Probengeometrie ist in Abb. 6.15 dargestellt. Oben: Graustufenbild aus der Ebene des oberen absorbierenden Schicht. Der absorbierende Streifen ist deutlich erkennbar. Unten: Graustufenbild aus der unteren absorbierenden Ebene. Der in dieser Ebene liegende, absorbierende Streifen ist schlechter zu erkennen. Aufgrund der Absorption in der oberen Schicht ist die Energiedichte zur Generierung der Drucktransienten im mittleren Bereich des Streifens deutlich geringer. Darüber hinaus weisen die Detektoren am rechten Bildrand eine niedrigere Empfindlichkeit auf.



# Kapitel 7

## Experimentelle Ergebnisse zur Echtzeit-Detektion der Koagulation

In diesem Kapitel werden die experimentellen Ergebnisse zur Detektion von Zustandsänderungen während des Koagulationsprozesses des Ziliarkörpers dargestellt. Auftretende Änderungen der optischen Eigenschaften sollten sich dabei aufgrund der Betrachtungen in Kap. 3 in dem Verlauf der detektierten optoakustischen Transienten widerspiegeln. Ziel der Untersuchungen muss es daher sein, aus den Signalverläufen ein Abbruchkriterium herzuleiten. Mit diesem kann dann kurz vor einer Überdosierung bei der Zyklphotokoagulation eine Unterbrechung der Behandlung durch eine Rückkopplung zum therapeutischen Lasersystem erfolgen.

Für die Generierung der Koagulationsherde im Ziliarkörper wird der in Abschnitt 5.2 beschriebene Diodenlaser mit einer emittierten Wellenlänge von 810 nm eingesetzt. Die optoakustischen Drucktransienten werden mit dem bereits im vorherigen Kapitel verwandten Nd:YAG-Laser induziert. Je nach verwandtem Probenmaterial und Messaufbau variieren Pulsenergie und Wiederholfrequenz des Nd:YAG-Lasers sowie die durch den Diodenlaser applizierte Leistung. Die zugehörigen Werte sind jeweils bei den einzelnen Messungen angegeben.

## 7.1 Koagulationsabhängige Veränderungen des Ziliarkörpers

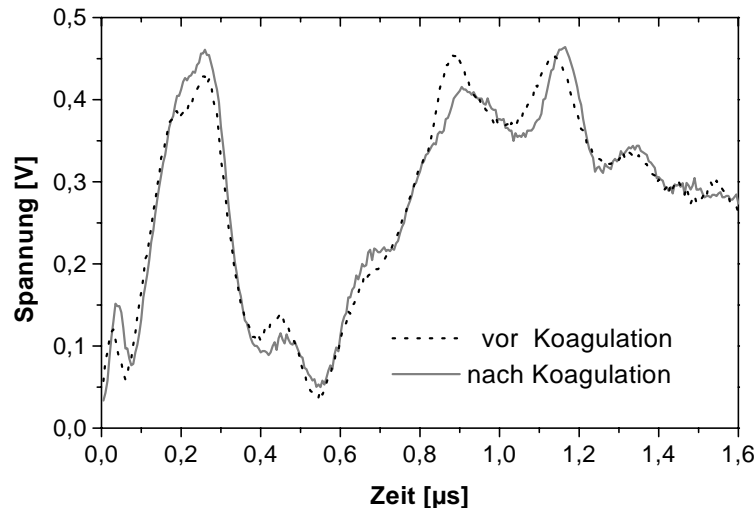
Der Ausgangspunkt für die Detektion unterschiedlicher optoakustischer Transienten während des Koagulationsprozesses ist die Veränderung der optischen Eigenschaften durch die Gewebsdenaturierung. Diese Veränderungen der optischen Eigenschaften wurden bereits von mehreren Arbeitsgruppen untersucht [Jay 93], [Rog 95], [Ese 99], wobei bereits im qualitativen Verhalten voneinander abweichende Ergebnisse publiziert wurden. So werden neben konstant bleibendem Absorptionskoeffizienten auch geringfügig steigende oder sinkende Werte gemessen.

Prinzipiell führt die Koagulation pigmentierter Gewebe zu einer Weißfärbung des koagulierten Bereiches. Hieraus ist die Annahme berechtigt, dass die Streuung im Gewebe zunimmt. Ein steigender Streukoeffizient führt nach Gl. 2.15 zu einem Anstieg des effektiven Abschwächungskoeffizienten  $\mu_{eff}$ . Dieser ist nach Kap. 3 für die Flanke des detektierten Drucksignals verantwortlich und sollte somit zu einer zeitlichen Verbreiterung des Drucksignals führen. Melanin, als das für die Absorption hauptsächlich verantwortliche Pigment, ist sehr resistent bezüglich Veränderungen bei Hitzeeinwirkung [Bra 91]. Daher sind keine starken Änderungen der Absorptionseigenschaften zu erwarten. Eine solche Konstanz des Absorptionskoeffizienten findet sich auch in [Rog 95].

Da nach Abschnitt 3.5 die optoakustischen Drucktransienten während des Koagulationsprozesses weiteren, sich überlagernden Prozessen unterworfen sind, wurden zuerst optoakustische Messungen vor und nach der Koagulation des Ziliarkörpers durchgeführt. Anhand dieser Messungen kann das Verhalten der optischen Parameter während der Koagulation abgeschätzt werden. Um einen Einfluss der im Gewebe deponierten Wärme auf das Drucksignal zu vermeiden, wurden zwischen dem Koagulationsprozess und der anschließenden Messung einige 10 Sekunden gewartet. Hierdurch konnte die gesamte deponierte Wärme aus dem Ziliarkörpergebiet herausdiffundieren.

Abb. 7.1 zeigt gemessene Drucktransienten aus der Ziliarkörperregion eines Schweineauges vor und nach der Koagulation. Zur Erzeugung eines Koagulationsherdes wurde eine Leistung von 1 W für 3 Sekunden appliziert. Die optoakustischen Transienten wurden mit einer Pulsenergie von 7 mJ erzeugt. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurde über 5 Messungen gemittelt.

In den Signalen aus der Bindehaut und der Sklera nach ungefähr 0,07 bzw. 0,2  $\mu\text{s}$

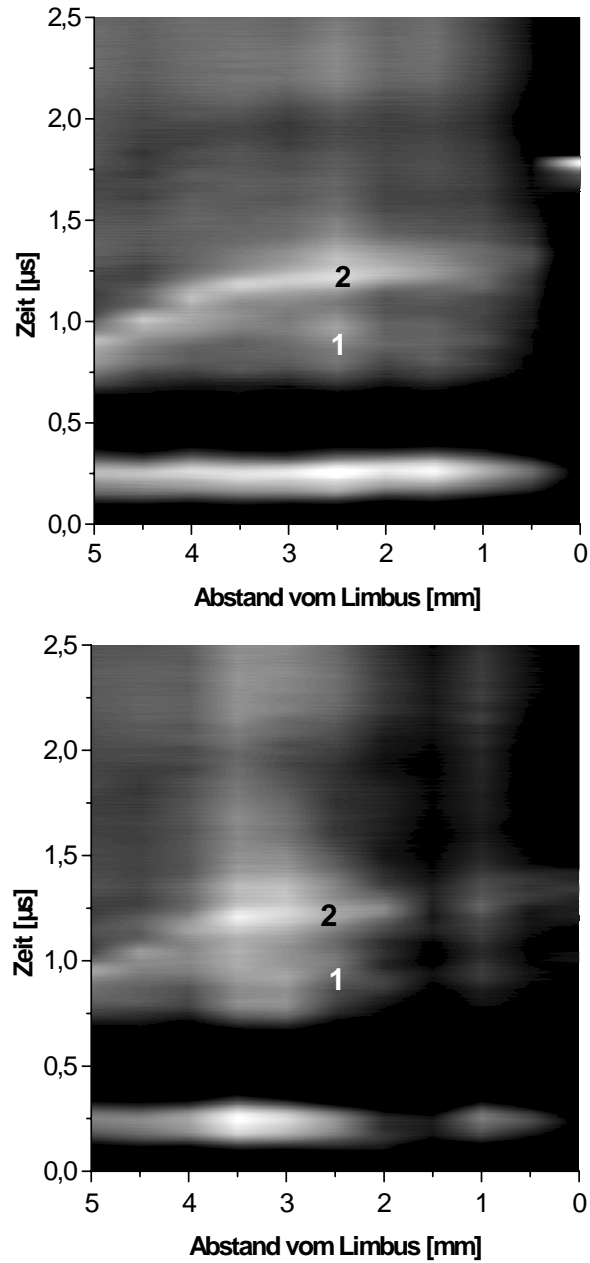


**Abbildung 7.1:** *Optoakustische Messungen der Ziliarkörperregion eines Schweineauges vor und nach Koagulation mit 1 W über 3 s aus [Jan 00]. Die Signalamplituden aus Sklera und ziliärem Pigmentepithel steigen leicht an. Die Signalamplitude des in der Lamina fusca generierten Drucksignals sinkt nach der Koagulation deutlich.*

erkennt man einen leichten Anstieg der Amplitude. Durch die Erwärmung der Sklera sollte eine Dehydrierung erfolgen, die nach Abb. 3.11 und den Arbeiten von Tuchin [Bak 95], [Tuc 97] zu einer gesteigerten Transmission und damit geringeren Amplitude führt. Eine steigende Amplitude lässt sich in diesem Zusammenhang nur durch eine weitere Zunahme der Streuung erklären, die durch Koagulation auch eines Teils der Sklera erzeugt wird.

Das Signal aus der Lamina fusca nach  $0,9 \mu\text{s}$  wird im Gegensatz zum Signal aus der Sklera deutlich reduziert und verbreitert. Dies beruht, wie bereits erwähnt, auf einer koagulationsbedingten Zunahme der Streuung sowie einer möglicherweise vorliegenden Änderung der Absorption. Im ziliären Pigmentepithel ist ein schwach ausgeprägter Anstieg der Signalamplitude erkennbar. Durch die erhöhten Streueigenschaften und eventuelle Absorptionsverringerungen in den vorgelagerten Schichten bleibt die Energiedichte im ziliären Pigmentepithel nahezu konstant. Daher ergeben sich entsprechend nur geringe Änderungen der Amplitude.

In Abb. 7.2 sind analog der in Abschnitt 6.2 beschriebenen Vorgehensweise generierte Graustufenbilder der Ziliarkörperregion eines Schweineauges vor und nach der Koagulation dargestellt. Nach der optoakustischen Messung mit einer Pulsenergie von 10 mJ wurde die vom Diodenlaser emittierte Strahlung in die Lichtleitfaser eingekoppelt. Das Handstück wurde 1,5 mm vom Limbus entfernt positioniert und



**Abbildung 7.2:** Aus optoakustischen Drucktransienten generierte Graustufenbilder der Ziliarkörperregion eines Schweineauges. Oben: Graustufenbild vor der Koagulation. Die Lamina fusca (1) und das ziliäre Pigmentepithel (2) sind gut zu erkennen. Unten: Nach der Koagulation mit 1 W über 5 Sekunden generiertes Graustufenbild. Die Koagulation fand durch die Sklera bei einer Entfernung von 1,5 mm vom Limbus statt. Man erkennt die deutliche Verringerung der Amplitude in allen Schichten an dieser Position.



die Ziliarkörperregion für 5 Sekunden mit einer Leistung von 1 W koaguliert. Anschließend wurden Drucktransienten für ein zweites Graustufenbild bei identischen Detektorpositionen aufgenommen.

Im unteren Bild nach der Koagulation erkennt man 1,5 mm vom Limbus entfernt eine deutliche Reduktion der Amplitude. Diese macht sich als dunkler Streifen im Graustufenbild bemerkbar. Die übrigen Bereiche der Ziliarkörperregion sind hingegen nahezu unverändert. Eine Verbreiterung der Signale durch eine erhöhte Streuung ist nicht erkennbar. Die Abnahme der Amplituden aus dem ziliären Pigmentepithel (2) und der Lamina fusca (1) liefert nach diesen Messungen eine Aussage über den Gewebszustand.

## 7.2 Echtzeitmessungen der Signalveränderungen durch Koagulation

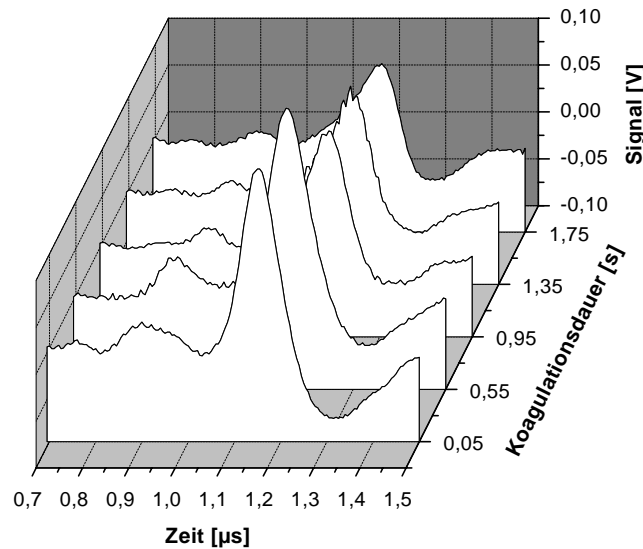
In diesem Abschnitt werden Echtzeitmessungen der optoakustischen Transienten während des Koagulationsprozesses vorgestellt. Sie dienen zur Untersuchung des zeitlichen Verlaufs der im vorherigen Abschnitt gezeigten Änderungen der Eigenschaften des Gewebes. Dabei werden zuerst Messungen bei der Koagulation der dem Ziliarkörper sehr ähnlichen Iris vorgestellt, bevor eine Ausweitung der Messungen auf den Ziliarkörper selbst erfolgt. Für den Ziliarkörper liefern Messungen mit einer Koagulation über einen ins Auge eingebrachten Lichtleiter erste Anhaltspunkte. Ausgehend hiervon wird schließlich der klinisch relevante Fall einer Koagulation und Messung der hervorgerufenen Änderungen bei einer Bestrahlung durch die Sklera dargestellt.

### 7.2.1 Koagulation der Iris

Sowohl die Iris als auch der Ziliarkörper bestehen aus Muskelgewebe, das auf der Rückfläche pigmentiert ist. Aufgrund des vergleichbaren morphologischen Aufbaus von der Iris und dem Ziliarkörper ist für die Koagulation der Iris ein ähnliches Verhalten bezüglich der Änderungen induzierter Drucktransienten zu erwarten. Erste Echtzeitmessungen der Drucktransientenänderungen wurden im Bereich der Iris wegen ihrer exponierten Position im Auge vorgenommen. Der Vorteil dieser Position besteht darin, dass für die Generierung eines Koagulationsherdes eine Bestrahlung durch die transparente Hornhaut und die flüssigkeitsgefüllte vordere

Augenkammer erfolgen kann. Durch die im nahinfraroten Spektralbereich äußerst geringe Absorption dieses Bereiches findet eine Erwärmung und Koagulation daher nur in der Iris statt. Die detektierten optoakustischen Signale geben somit lediglich die Änderungen bei der Koagulation des pigmentierten Muskelgewebes wieder.

In Abb. 7.3 sind exemplarisch Drucktransienten dargestellt, die während des Koagulationsprozesses der Iris eines Schweineauges aufgenommen wurden. Der zeitliche Verlauf dieser in der Iris generierten Transienten ähnelt denen aus dem Ziliarkörper. Man erkennt ein Signalmaximum bei Eintritt in den Muskel nach  $0,9 \mu\text{s}$  und ein zweites Maximum aus der Pigmentschicht auf der Rückseite nach  $1,15 \mu\text{s}$ . Bis  $0,55 \text{ s}$  nach Beginn der Koagulation steigt die Amplitude des Signals aus der Pigmentschicht an. Im weiteren Verlauf des Koagulationsprozesses kommt es zu einem signifikanten Abfall der Amplitude. Das Verhalten entspricht somit im Endeffekt den Ergebnissen aus Abschnitt 7.1.



**Abbildung 7.3:** Exemplarische Echtzeitmessungen der Koagulation der Iris eines Schweineauges. Die gemessenen Drucktransienten wurden mit einer Wiederholrate von 10 Hz bei einer Laserpulsenergie von 5 mJ des Nd:YAG-Lasers generiert. Die Iris wurde mit einer Leistung von 0,5 W für 2 Sekunden koaguliert. Man erkennt den Anstieg der Amplitude zu Beginn des Koagulationsvorganges. Im weiteren Verlauf der Koagulation kommt es zu einem deutlichen Abfall der Signalamplitude.

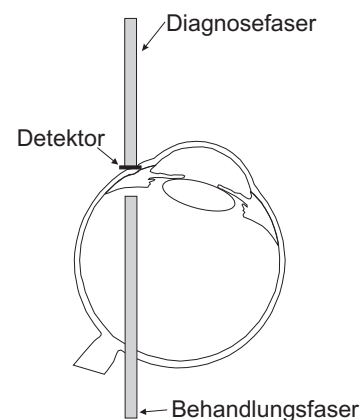
Die bei der Koagulation erzeugten Schädigungen des Gewebes beruhen nach Tab. 2.1 auf der Erwärmung des Gewebes durch die hohen eingestrahelten Energiedichten. Dieser damit verbundene Temperaturanstieg führt nach Abschnitt 3.5 zu einem Anstieg des Grüneisen-Koeffizienten  $\Gamma$ , der maßgeblich ist für die Effizienz

der Umwandlung von Lichtenergie in Druck. Als Konsequenz steigt mit zunehmender Temperatur auch die Amplitude des optoakustischen Signals. Dies kann zu Beginn des Koagulationsprozesses in den gemessenen Drucktransienten in Abb. 7.3 beobachtet werden. Die insgesamt komplexe Veränderung des Signals beruht auf der Überlagerung zweier konkurrierender Prozesse. Zum einen ist dies der Signalanstieg durch die Temperaturerhöhung, zum anderen die Signalabnahme durch die Änderungen der optischen Eigenschaften. Die Dominanz einer dieser Prozesse ist stark abhängig vom Pigmentierungsgrad. Jedoch prägt sich bei andauernder Koagulation immer eine sinkende Amplitude der generierten Drucktransienten aus.

### 7.2.2 Messungen bei intraokulärer Koagulation

In diesem Abschnitt erfolgt eine Kombination der Messungen aus Abschnitt 7.1 und Abschnitt 7.2.1. Hiermit werden die Echtzeitmessungen der Koagulation der Iris mit den Messungen vor und nach Koagulation des Ziliarkörpers zu Echtzeitmessungen der Signalveränderungen während der Koagulation des Ziliarkörpers verknüpft.

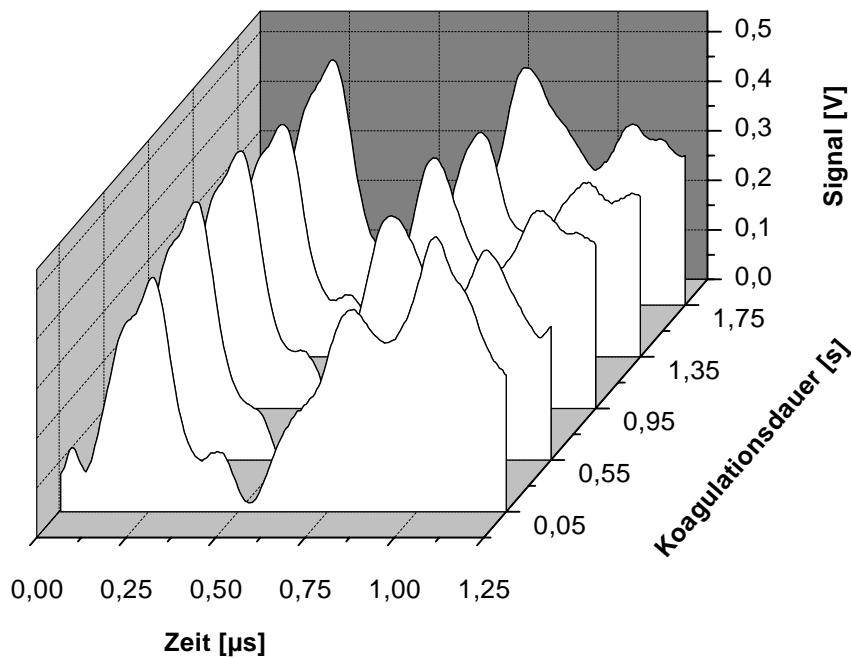
Bei der Applikation der Laseremission des Diodenlasers treten Leistungsdichten bis zu  $1 \text{ kW/cm}^2$  auf. Durch die starke Rückstreuung aus der Sklera gelangt ein Teil hiervon direkt auf den Detektor. Dabei ist die Absorption des zur Fixierung der PVDF-Folie verwendeten Epoxyharzes bei direkter Bestrahlung nicht vernachlässigbar. Eine Bestrahlung führt weniger zur Generierung eines pyroelektrischen Signals, sondern vielmehr zu einer direkten Zerstörung der Elektroden. Zur Vermeidung einer Schädigung des Detektors erfolgen die Messungen daher zunächst mit dem Aufbau in Abb. 7.4. Der Detektor wird auf dem fixierten Auge in der Nähe des Limbus platziert. Die Lichtleitfaser im Detektorhandstück wird für die Applikation der Laserpulse zur Druckgenerierung genutzt, so dass eine Messung im Reflexionsbetrieb erfolgt.



**Abbildung 7.4:** Anordnung der Lichtleitfasern für die Echtzeitmessungen der Koagulation aus [Jan 00]. Die Lichtleiter des Detektors sowie der zur Applikation der koagulierenden Laserstrahlung sind auf einer Achse angeordnet. Die Applikation der Strahlung zur Koagulation erfolgt intraokulär.

Zur Koagulation wird ein zweiter Lichtleiter durch eine Perforation der Sklera in der Nähe des Sehnervs in den Glaskörperraum eingeführt. Dabei sind dieser Lichtleiter und der Detektor auf einer Achse angeordnet. Ihr Abstand voneinander beträgt ungefähr 3 mm. Durch diesen Aufbau erfolgt die Bestrahlung zur Koagulation direkt im Zielgewebe. Das Licht wird dabei nahezu vollständig im ziliären Pigmentepithel absorbiert, so dass die Veränderungen der Sklera nur marginal aufgrund der Erwärmung durch Wärmediffusion sind. Die Signale aus dem Ziliarkörper selbst unterliegen hingegen weiter den Einflüssen aus Erwärmung und Änderung der optischen Eigenschaften.

Abb. 7.5 zeigt einige der während einer mehrsekündigen Koagulationsphase in der Ziliarkörperregion eines Schweineauges generierten Drucktransienten. Für die Koagulation wurde dabei eine Leistung von 0,5 W eingestrahlt. Die Pulsenergie des Nd:YAG-Lasers zur Druckgenerierung betrug 10 mJ bei einer Wiederholrate von 5 Hz.



**Abbildung 7.5:** Im Reflexionsmodus aufgenommene Echtzeitmessungen der Koagulation des Ziliarkörpers eines Schweineauges. Die Koagulation erfolgte dabei intraokulär. Die Pulsenergie zur Induzierung der Drucktransienten betrug 10 mJ bei einer Wiederholrate von 5 Hz. Zur Koagulation wurde eine Leistung von 0,5 W eingestrahlt. Man erkennt den direkt mit Koagulationsbeginn einsetzenden Abfall der Signalamplitude im ziliären Pigmentepithel durch die Änderungen der optischen Eigenschaften. Die Signalamplituden aus Sklera bei 0,2 µs und Lamina fusca bei 0,75 µs steigen zunächst aufgrund der höheren Temperatur an.

Mit zunehmender Koagulationsdauer kommt es analog zu den vorherigen Messungen zu einem ausgeprägten Abfall der Signalamplitude aus dem ziliären Pigmentepithel nach  $1 \mu\text{s}$ . Die Wärmediffusion in den gesamten Ziliarkörper führt hier jedoch zu einer Erhöhung der Temperatur. Hierdurch werden in dieser Region Drucktransienten mit steigender Amplitude generiert. Nach einer Koagulationsdauer von  $1,35 \text{ s}$  ist jedoch auch im Ziliarkörperbereich ein Abfall der Signalamplitude erkennbar. Dies hängt mit der Gewebsdenaturierung bei längerer Erwärmung über  $55^\circ\text{C}$  zusammen. Die Sklera zeigt ein ähnliches Verhalten im Signalverlauf wie der Ziliarkörper, jedoch ist aufgrund der geringeren Temperatur dieses Verhalten nicht so ausgeprägt. Somit bestätigen diese Messungen insgesamt die Ergebnisse der vorherigen Abschnitte.

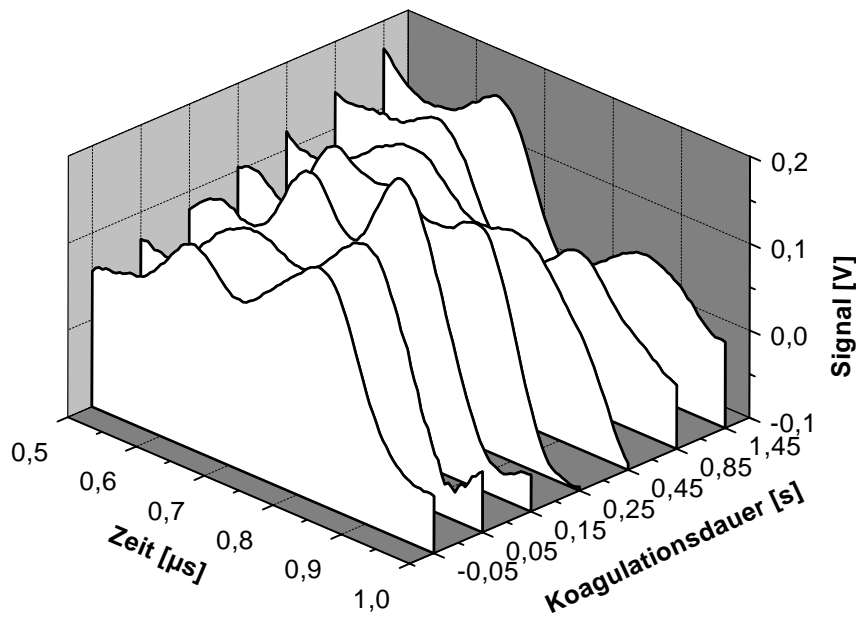
### 7.2.3 Messungen bei extraokulärer Koagulation

In diesem Abschnitt erfolgen die Messungen der Änderungen des Koagulationszustandes, wie sie für eine klinische Anwendung erforderlich sind. Ziel ist es, aus diesen Signaländerungen die Regelgrößen für eine Therapiekontrolle der Laserzyklophotokoagulation ableiten zu können. Mit dieser Therapiekontrolle könnten dann Überdosierungen, die sich als Gewebszerreißen bemerkbar machen, vermieden werden. Diese Gewebszerreißen sind auch akustisch als so genannter „Pop-Effekt“ wahrnehmbar.

Bei den folgenden Messungen wurde der in Abb. 5.4 bereits gezeigte apparative Aufbau verwandt, bei dem die emittierten Strahlungen von Dioden- und Nd:YAG-Laser in die Lichtleitfaser des Detektorhandstücks eingekoppelt werden. Hierdurch erfolgt die optoakustische Signalgenerierung direkt an der Position, die auch koaguliert wird.

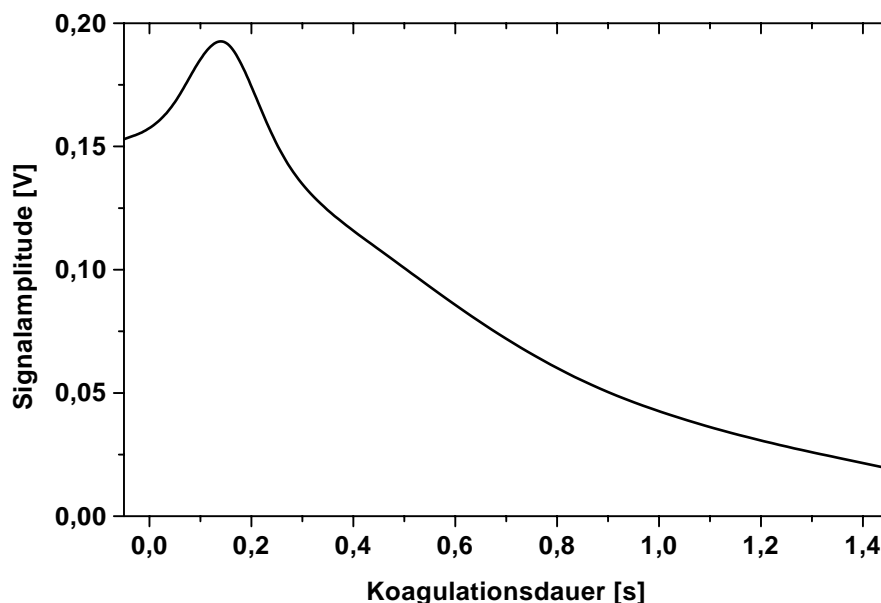
In Abb. 7.6 sind exemplarisch sechs von 20 während eines Koagulationsprozesses in Echtzeit aufgenommenen Drucktransienten dargestellt. Die Drucktransienten stammen aus der Ziliarkörperregion eines Kaninchenauges, das für zwei Sekunden mit einer Leistung von  $2 \text{ W}$  koaguliert wurde. Zur Erzeugung der Drucktransienten wurden gleichzeitig Pulsenergien von  $7 \text{ mJ}$  mit einer Wiederholrate von  $10 \text{ Hz}$  appliziert. Der Beginn der Koagulation liegt durch das Einschalten des Diodenlasers beim Zeitpunkt Null. Der erste Messpunkt entspricht somit einer Messung vor Beginn der Koagulation. Diese Messung gibt den ursprünglichen Zustand des Gewebes wieder. Da nach den Ergebnissen der vorherigen Abschnitte vor allem

die Änderungen in der Lamina fusca und dem ziliären Pigmentepithel charakteristische Signaländerungen zeigen, sind die in Abb. 7.6 dargestellten Messungen auf die Signalmaxima aus diesen Schichten nach  $0,6 \mu\text{s}$  und  $0,8 \mu\text{s}$  beschränkt.



**Abbildung 7.6:** *Optoakustische Echtzeitmessungen der Koagulation des Ziliarkörpers eines Kaninchenauges. Der Ziliarkörper wurde mit einer Leistung des Diodenlasers von 2 W für 2 Sekunden koaguliert. Die optoakustischen Messungen erfolgten mit einer Pulsenergie des Nd:YAG-Lasers von 7 mJ und einer Wiederholrate von 10 Hz. Dargestellt sind nur die für die Änderungen charakteristischen Bereiche der Lamina fusca bei  $0,6 \mu\text{s}$  und des ziliären Pigmentepithels nach  $0,8 \mu\text{s}$ . Man erkennt deutlich den Anstieg der Signalamplitude des ziliären Pigmentepithels zu Beginn der Koagulation und die Verringerung bei länger andauernder Koagulation.*

Man erkennt deutlich den ausgeprägten Anstieg der Amplitude der im ziliären Pigmentepithel generierten Drucktransienten durch die Erwärmung dieser Schicht. Dieser Anstieg ist bei den in der Lamina fusca erzeugten Signalen geringer ausgeprägt. Dies kommt durch den deutlich geringeren Wärmeeintrag in dieser pigmentierten Schicht und auch dem Ziliarmuskel nach Abb. B.3 in Anhang B wegen des geringeren Absorptionskoeffizienten in der Lamina fusca zustande. Nach  $0,15 \text{ s}$  setzt im ziliären Pigmentepithel,  $0,1 \text{ s}$  später auch in der Lamina fusca die Verringerung der Signalamplituden ein. Dieses Verhalten entspricht den Ergebnissen der vorherigen Abschnitte. Dabei ist die Veränderung im ziliären Pigmentepithel, das vor Beginn der Koagulation den deutlich höheren Absorptionskoeffizienten aufwies, deutlich ausgeprägter. Die optischen Eigenschaften ändern sich in dieser



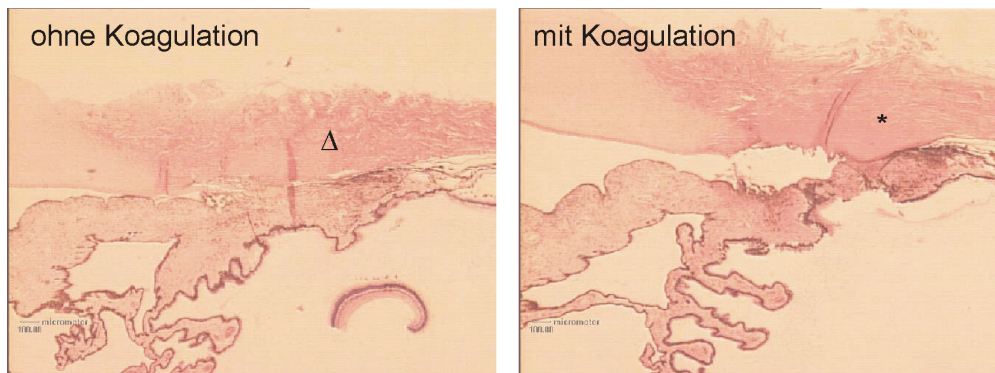
**Abbildung 7.7:** Zeitabhängiger Verlauf der optoakustischen Amplitude des im ziliären Pigmentepithel generierten Signals aus den Messungen in Abb. 7.6. Der kurzzeitige Anstieg und der lange, stark ausgeprägte Abfall der Amplitude sind deutlich erkennbar.

Schicht deutlich stärker. Dies ist auch in den Bildern einer Zyklphotokoagulation in Anhang B zu sehen.

Abb. 7.7 zeigt noch einmal den zeitlichen Verlauf der Signalamplitude aus dem ziliären Pigmentepithel aus Abb. 7.6. Man erkennt hier sehr klar den temperaturbedingten Anstieg der Amplitude. Der anschließende starke Abfall der optoakustischen Amplitude ist in dieser Darstellung deutlicher zu erkennen als in Abb. 7.6.

Abb. 7.8 zeigt zwei histologische Schnitte aus der Ziliarkörperregion des verwandten Kaninchenauges. Der linke Schnitt stammt aus der Ziliarkörperregion ( $\Delta$ ) außerhalb der koagulierten Region. Im Vergleich hierzu weist der koagulierte Bereich im rechten Teilbild in der mikroskopischen Darstellung eine geringere Strukturierung auf. Der Ziliarkörperbereich (\*) zeigt hier eine deutlich kompaktere Struktur durch eine Denaturierung der Muskelfasern. Die histologischen Schnitte zeigen keine Anzeichen einer Überdosierung. Eine Gewebszerreißung trat nicht auf.

Für die Bewertung eines geeigneten Abbruchkriteriums der Koagulation aus den optoakustischen Signalen ist eine Untersuchung der Signalveränderungen bei Überdosierungen notwendig. Aus diesem Grund wurden in den folgenden Messungen gezielt Überdosierungen mit Gewebszerreißungen herbeigeführt. Da für die Ziliar-



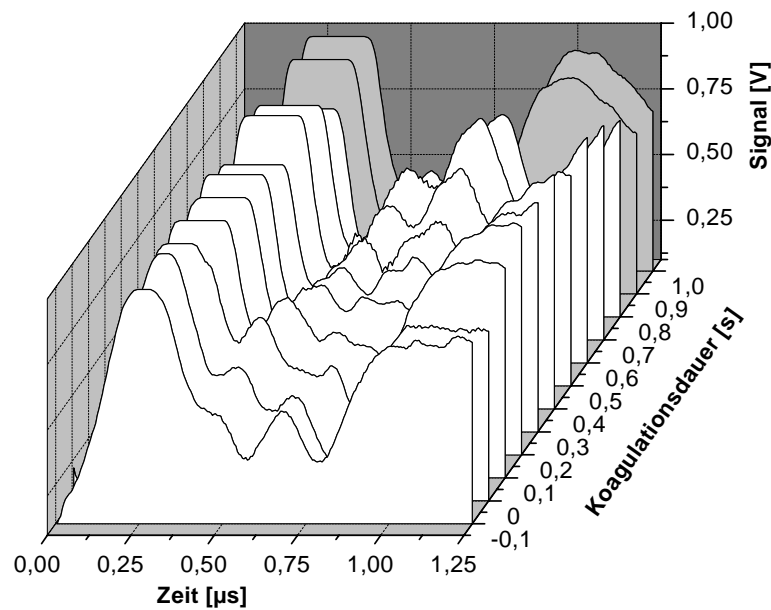
**Abbildung 7.8:** *Histologische Schnitte der Ziliarkörperregion des in Abb. 7.6 vermesenen Kaninchenauges außerhalb (links) und innerhalb (rechts) des Koagulationsherdes. Der Ziliarmuskel ( $\Delta$ ) zeigt im Bereich des Koagulationsherdes eine kompaktere Struktur (\*). Es traten keine Gewebszerreiungen durch die Koagulation auf.*

körperregion von Schweineaugen hierfür Leistungen von 10 - 15 W über eine Zeit von 5 Sekunden appliziert werden müssen, waren diese aufgrund apparativer Beschränkungen durch den Diodenlaser und die Umkopplungen als Probenmaterial ungeeignet. Daher wurden nur Kaninchenaugen für diese Untersuchungen verwandt, bei denen Leistungen von maximal 3 W für eine Überdosierung ausreichend sind.

Abb. 7.9 zeigt die optoakustischen Transienten, die während eines solchen Koagulationsvorgangs mit Überdosierung aufgenommen wurden. Die Koagulation mit einer Leistung von 2 W führte während der Koagulationsdauer von 2 Sekunden zu einer deutlich hörbaren Gewebszerreißung im Bereich des Ziliarkörpers. Die erste Drucktransiente stellt wieder eine Messung der Ziliarkörperregion vor Beginn der Koagulation dar. Im Kurvenverlauf entsprechen die Maxima nach einer Laufzeit von  $0,25 \mu\text{s}$  den Signalen aus der Sklera, nach  $0,4 \mu\text{s}$  aus der Lamina fusca und nach  $0,6 \mu\text{s}$  aus dem ziliären Pigmentepithel. Während des gesamten Koagulationsprozesses steigt das Signalmaximum aus der Sklera aufgrund des Temperaturanstiegs stark an, so dass es nach einer Koagulationsdauer von 0,1 s den mit der Transientenrekorderkarte darstellbaren Bereich überschreitet.

Die im ziliären Pigmentepithel generierten Amplituden zeigen nach einem kurzen Anstieg zu Beginn der Koagulation einen leichten Abfall. In den Signalen aus der Lamina fusca setzt dieser Abfall der Amplitude erst nach 0,2 s ein. Durch eine anzunehmende Dehydrierung der Sklera aufgrund der vorliegenden Temperatur kommt es zu einem Anstieg der Transmission der Sklera. Dies führt zu einem erneuten Anstieg der in der Lamina fusca und dem ziliären Pigmentepithel ge-

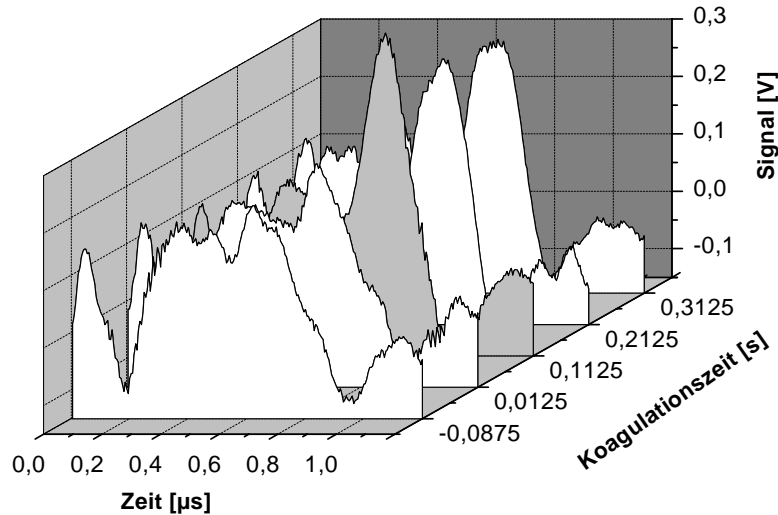




**Abbildung 7.9:** *Optoakustische Echtzeitmessungen der Koagulation des Ziliarkörpers eines Kaninchenauges. Nach 0,8 s der Koagulation mit einer Leistung von 2 W ist eine Gewebszerreißung in den optoakustischen Signalen erkennbar. Der Verlauf der im Folgenden generierten Signale (grau) ist aufgrund der veränderten morphologischen Struktur deutlich abweichend.*

nerierten Signalamplituden nach einer Koagulationsdauer von 0,4 s. Im weiteren Verlauf steigt die Amplitude des im ziliären Pigmentepithel generierten Signals auf das Doppelte an, bis sich nach einer Koagulationsdauer von 0,8 s eine Gewebszerreißung ergibt. Aufgrund der hiermit verbundenen morphologischen Änderung in der Struktur liegt in den grau unterlegten Folgemessungen ein deutlich veränderter Signalverlauf vor.

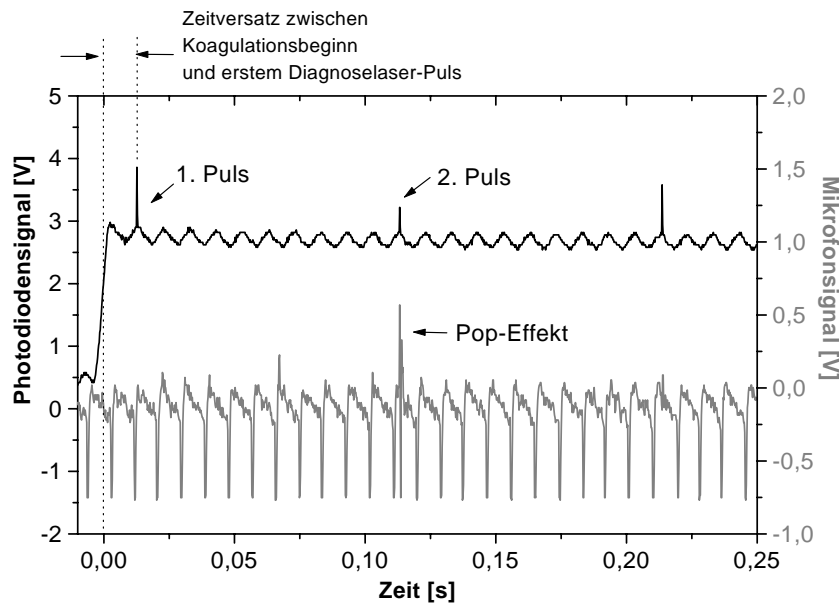
Für eine genaue Korrelation des Zeitpunktes der Gewebszerreißung mit den eingestrahelten Pulsen zur Generierung der Drucktransienten wurden die in Abb. 5.4 dargestellte Photodiode und das an der Halterung fixierte Mikrofon eingesetzt. Eine solche Korrelation des Zeitpunktes ist insbesondere wichtig, da der Nd:YAG-Laser auf eine Wiederholrate von 10 Hz beschränkt ist, die Gewebszerreißung also auch zwischen zwei Pulsen liegen kann. Die Photodiode detektiert durch an der Fasereinkopplung gestreutes Licht den Zeitpunkt der Koagulation durch einen vom Diodenlaser generierten Untergrund. Auf diesem Untergrund sind die Pulse des Nd:YAG-Lasers als deltaförmige Maxima erkennbar. Das Mikrofon dient zur Erfassung der akustisch wahrnehmbaren Gewebszerreißung, die somit über den Signalverlauf der Photodiode zeitlich zum Beginn der Koagulation korreliert werden kann.



**Abbildung 7.10:** *Optoakustische Echtzeitmessungen der Koagulation der Ziliarkörperregion eines Kanichenauges mit einer Leistung von 2,5 W. Bereits mit dem zweiten Laserpuls zur Generierung optoakustischer Transienten tritt eine Gewebszerreißung auf. Die Laserpulsenergie betrug 6 mJ. Die Amplitude des im ziliären Pigmentepithel generierten Signals ist um fast einen Faktor 3 größer.*

Abb. 7.10 zeigt die optoakustischen Transienten eines mit diesem Aufbau gemessenen Koagulationsprozesses. Dabei wurde der Ziliarkörper des Kaninchenauges mit einer Leistung von 2,5 W koaguliert. Bei dieser Messung trat die Gewebszerreißung bereits sehr früh nach 0,1 s auf. Die Gewebszerreißung zeigt sich im grau unterlegten Signalverlauf als sehr ausgeprägtes Signalmaximum mit mehr als doppelter Amplitude im Vergleich zu der Ausgangsmessung vor Koagulationsbeginn. Die anschließend generierten Drucksignale zeigen wieder einen veränderten Verlauf aufgrund der veränderten Struktur der Ziliarkörperregion.

In Abb. 7.11 sind die korrelierenden Signale der Photodiode und des Mikrofons dargestellt. Der obere Signalverlauf zeigt das Signal der Photodiode mit den Pulsen des Nd:YAG-Lasers als Spikes. Aufgrund der Ansteuerung der Transientenrekorderkarte kommt es zu einem Zeitversatz zwischen dem Beginn der Koagulation und dem ersten Laserpuls des Nd:YAG-Lasers. Dieser Zeitversatz ist dabei für jede Messung unterschiedlich und auf die softwaremäßige Ansteuerung der PC-Schnittstellen zurückzuführen. Der untere Signalverlauf stellt das Signal des Mikrofons dar. Der Gewebszerreißung („Pop-Effekt“) ist als deutlich aus dem Hintergrund rauschen hervortretendes Signal erkennbar. Man erkennt, dass die Gewebs-



**Abbildung 7.11:** Signale der in Abb. 5.4 gezeigten Photodiode und des Mikrofons zur zeitlichen Korrelation der Gewebszerreißung mit dem Koagulationsbeginn. Man erkennt das zeitgleiche Auftreten der Gewebszerreißung („Pop-Effekt“) mit dem zweiten Puls des Nd:YAG-Lasers zur Induzierung optoakustischer Transienten.

zerreiung zeitgleich mit dem zweiten Puls des Nd:YAG-Lasers auftrat. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass durch die Pulsenergie von 7 mJ ein zusätzlicher Energieeintrag erfolgte, der ausreichend war, um die für eine Ablation notwendige Energiedichte im Gewebe zu berschreiten.

Eingehendere Untersuchungen zur Quantifizierung des zeitlichen Verhaltens waren nur eingeschränkt möglich, da die im Folgenden verwandten Proben entweder keine Gewebszerreißung zeigten oder wie bei den Messungen in Abb. 7.10 die Gewebszerreißung bereits innerhalb der ersten 0,2 s des Koagulationsprozesses erfolgte. Dies war auch durch die kleinstmglichsten Variationen der Koagulationsleistungen in Schritten von 0,1 W nicht vermeidbar. Alle Messungen zeigten jedoch den selben signifikanten Signalanstieg der optoakustischen Amplitude um einen Faktor 2 oder darüber. Aus diesen Messungen ergeben sich daher zwei Möglichkeiten für einen Regelmechanismus. Zum einen bei Vorliegen einer deutlich schnelleren Messwerterfassung und -auswertung eine Regelung auf die maximale Amplitude. Das Abbruchkriterium der Koagulation wäre in diesem Fall der Anstieg der Amplitude auf einen Wert, der deutlich unter dem Faktor 2 liegt. Zum anderen besteht die Möglichkeit einer gepulsten Koagulation, bei der der Koagulationslaser im Bereich einiger 10 bis 100 ms ein- und ausgeschaltet wird und zwischen den

Koagulationspulsen eine optoakustische Messung erfolgt, die Aussagen über den Gewebszustand liefert.

# Kapitel 8

## Schlussfolgerungen und Ausblick

In dieser Arbeit wurde ein bildgebendes System für den medizinischen Einsatz entwickelt. Dabei kann neben der reinen Bildgebung auch die Veränderung der optischen und thermischen Eigenschaften des Gewebes in Echtzeit detektiert werden. Eine mögliche Anwendung eines solchen bildgebenden und therapieüberwachenden Systems bietet die Behandlung des Glaukoms mittels der Methode der Laserzyklophotokoagulation. Bei ihr wird durch Erwärmung mit einem kontinuierlich im nahinfraroten emittierenden Laser der Ziliarkörper des Auges partiell zerstört. Aufgrund der ausgeprägten Positionsabhängigkeit der Applikation und der im Gewebe rasch ablaufenden Koagulationsprozesse im Bereich einiger 100 ms ist bisher eine patientenspezifische Dosierung der Laserstrahlung bei dieser Behandlungsform nicht möglich. Das realisierte Diagnosesystem stellt somit eine echte Verbesserung in der Therapie des Glaukoms dar. Dies liegt vor allem an der ermöglichten Lokalisierung des Ziliarkörpers mit axialen Auflösungen von wenigen 10  $\mu\text{m}$  und lateralen Auflösungen, die durch die Abmessungen des Detektors bestimmt sind.

Das Verfahren zeichnet sich durch die geringen benötigten Pulsenergien einiger Millijoule bei Pulsdauern im Nanosekundenbereich, sowie durch seinen zerstörungsfreien und nichtinvasiven Charakter aus. Die generierten Drucktransienten besitzen Amplituden im Bereich weniger bar. Sie liegen damit weit unterhalb der Schädigungsgrenze biologischer Gewebe. Die optoakustische Tomographie zeichnet sich dabei vor allem durch ihren relativ einfachen, wenige Komponenten umfassenden Aufbau aus. Eine spätere Implementierung in klinische Systeme ist somit einfach realisierbar.

Der aufgrund von numerischen Modellierungen optimierte, piezoelektrische Detektor erfüllt hervorragend die Ansprüche eines empfindlichen, kompakten Systems

mit einem Außendurchmesser von nur 0,9 mm. Mit diesem Detektor konnte eine hochauflösende Bildgebung der Ziliarkörperregion von Schweineaugen durchgeführt werden. Zur Visualisierung der Messergebnisse wurden dabei Graustufenbilder erzeugt, die in ihrer Art der Bildgebung mit Ultraschall entsprechen. Diese Graustufenbilder konnten bezüglich der Zuordnung der einzelnen Gewebstrukturen sehr gut mit den angefertigten histologischen Aufarbeitungen korreliert werden. Für eine klinisch anwendbare, präoperative Diagnostik wurde hierauf aufbauend ein Zeilendetektor mit 8 Detektoren auf einer Länge von 1 cm zur Darstellung ganzer Schnittebenen realisiert. Die ersten, charakterisierenden Messungen zur Bildgebung an ausgedehnten Strukturen erlauben die Annahme, dass sich die Methode der optoakustischen Tomographie hierdurch weiter für den klinischen Einsatz empfehlen kann. Insbesondere ist durch ein Verfahren des Detektors auf der Gewebeoberfläche eine dreidimensionale Bildgebung möglich. Des Weiteren ermöglicht die Konzeptionierung des Detektors eine prinzipielle Erweiterung auf beliebig angeordnete Detektorgeometrien, wodurch eine optimale Anpassung für die Bildgebung an anderen biologischen Geweben möglich ist. Durch die kompakte Bauform des Detektors ist darüber hinaus auch der Einsatz in der endoskopischen Bildgebung denkbar.

Aufgrund der großen Eindringtiefe nahinfraroter Strahlung in biologisches Gewebe bietet sich dieser Spektralbereich für eine Bildgebung an. Für die Bildgebung der Ziliarkörperregion ist aufgrund der Pigmentierung von Lamina fusca und ziliärem Pigmentepithel besonders der Einsatz von Nd:YAG-Lasern geeignet, da diese beiden Schichten in den Graustufenbildern besonders kontraststark erscheinen.

Die realisierte, schnelle Messwerterfassung mit einer Signalaufnahme im Abstand von 100 ms erlaubte eine direkte Detektion der Gewebsveränderungen während des Koagulationsprozesses in Echtzeit. Diese Detektion liefert somit die Grundlage für einen aktiven Kontrollmechanismus zur Überwachung des Gewebezustands und einer Steuerung des therapeutischen Lasers. Dieses gilt prinzipiell für alle biologischen Gewebe. Im Bereich der Ziliarkörperkoagulation zeigt sich vor allem ein Anstieg der Signalamplitude zu Beginn des Koagulationsprozesses durch den generierten Temperaturanstieg. Dieser Prozess konkurriert im Folgenden mit Signalverringerungen durch Änderung der optischen Eigenschaften aufgrund der Gewebsdenaturierung. Zur Vermeidung von Überdosierungen, die zu einer Gewebszerreißung führen, ist somit auf die mit der Gewebetemperatur korrelierende, ansteigende Signalamplitude zu regeln.

In Folgearbeiten ist vor allem die Implementierung eines solchen Regelkreises in ein klinisches System für in vivo-Studien erforderlich. Darüber hinaus werden sich anschließende Arbeiten mit der weiteren Verbesserung der Bildgebung zu beschäftigen haben. Dies umfasst neben einer Erhöhung der lateralen Auflösung des Zeilendetektors durch Verwendung einer höheren Anzahl von Detektoren mit kleinerem Durchmesser auch die weitere Beschleunigung der Datenerfassung durch ein Multiplexen der Lichtleitfaser-Detektor-Kombinationen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, die Qualität der generierten Graustufenbilder durch geeignete Rückprojektionsalgorithmen, wie sie auch in der Computertomographie eingesetzt werden, zu steigern.

Neben den in dieser Arbeit realisierten Anwendungen der optoakustischen Tomographie am Auge ist die Methode auch für andere biologische Gewebe wie die Lokalisation von Feuermalen in der Dermatologie oder die Tumorerkennung in der Onkologie [Kar 01] anwendbar. Auch für die biophysikalische Grundlagenforschung bietet sich ein Einsatz der optoakustischen Tomographie z.B. für die Bestimmung von Wirkungsprozessen und Schädigungspotentialen von Strahlung im ultravioletten Spektralbereich an [Kre 02].





# Literaturverzeichnis

- [Aka 95] Akashi N, Kushibiki J, Chubachi N, Dunn F;  
*Acoustic properties of selected bovine tissues in the frequency range 20-200 MHz;*  
J. Acoust. Soc. Am. 98 (6), 3035-3039 (1995)
- [Axe 92] Axenfeld T, Pau H;  
*Lehrbuch der Augenheilkunde;*  
Gustav Fischer Stuttgart, Jena, New York (1992)
- [Bak 95] Bakutkin VV, Maksimova IL, Semyonova TN, Tuchin VV, Kon IL;  
*Controlling optical properties of sclera;*  
SPIE 2393, 137-141 (1995)
- [Bea 96] Beard P, Mills T;  
*Extrinsic optical-fiber ultrasound sensor using a thin polymer film as a low-finesse Fabry-Perot interferometer;*  
Applied Optics 35 (4), 663-675 (1996)
- [Ber 70] Bergmann-Schäfer;  
*Lehrbuch der Experimentalphysik, Bd. 3 Optik;*  
de Gruyter (1970)
- [Ber 89] Berlien HP, Müller G;  
*Angewandte Lasermedizin: Lehr- und Handbuch für Klinik und Praxis;*  
ecomed-Verlag, (1989)
- [Bij 96] Bijnen FGC, Harren FJM, Hackstein JHP, Reuss J;  
*Intracavity CO laser photoacoustic trace gas detection: cyclic CH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O and CO<sub>2</sub> emission by cockroaches and scarab beetles;*  
Appl. Opt. 35 (27), 5357-5368 (1996)
- [Boh 83] Bohren CF, Huffman DR;  
*Absorption and scattering of light by small particles;*  
John Wiley & sons, New York (1983)
- [Bor 85] Born M, Wolf E;  
*Principles of optics;*  
Pergamon Press, Oxford, 6. Aufl. (1985)
- [Bou 86] Boulnois JL;  
*Photophysical processes in recent medical laser developments: a review;*  
Las. Med. Sci. 1, 47-66 (1986)
- [Bra 91] Brancato R, Leoni G, Trabucchi G, Cappellini A;  
*Histopathology of continuous wave Neodymium:Yttrium Aluminum Garnet and diode laser contact transscleral lesions in rabbit ciliary body ;*  
Investigative Ophthalmology and Visual Science 32 (5), (1991)
- [Bru 00] Bruder IA;  
*Transsklerale Detektion des Ziliarkörpers mittels laserinduzierter optoakustischer Drucktransienten in vitro;*

- Studienarbeit „Biomedizinische Technik“, Universität Hannover (2000), unveröffentlicht
- [Bur 78] Burmistrova LV, Karabutov AA, Portnyagin A, Rudenko O, Cherepetskaya E;  
*Method of transfer functions in problems of thermo-optical sound generation*;  
Sov. Phys. Acoust. 24 (5), 369 (1978)
- [Büs 99] Büsching A;  
*Optoakustische Gewebsdifferenzierung zur Optimierung der Laserzyklophoto-  
koagulation*  
Diplomarbeit, Universität Hannover (1999), unveröffentlicht
- [Car 64] Carome E, Clark NA, Moeller CE;  
*Generation of acoustic signals in liquids by ruby laser-induced thermal stress  
transients*;  
Appl. Phys. Lett. 4 (6), 95-97 (1964)
- [Cas 67] Case KM, Zweifel PF;  
*Linear transport theory*;  
Addison-Wesley, Reading, MA (1967)
- [Cha 60] Chandrasekhar S;  
*Radiative transfer*;  
Dover, New York (1960)
- [Cha 92] Chambettaz F, Marquis-Weible F, Salathè RP;  
*Effect of dehydration on optical properties of tissue*;  
SPIE 1646, 383 (1992)
- [Cro 87] Cross FW, Al-Dhahir RA, Dyer PE, MacRobert AJ;  
*Time resolved photo-acoustic studies of vascular tissue ablation at three laser  
wavelengths*;  
Appl Phys Lett 50, 1019-1021 (1987)
- [Cur 80] Curie J, Curie P;  
*Developpement par compression de lelectricité polaire dans les cristaux he-  
miedres a faces inclinées*;  
Bulletin de la Societé Mineralogique de France 3, 90-93 (1880)
- [Dav 57] Davison B;  
*Neutron transport theory*;  
Clarendon Press, Oxford (1957)
- [Duc 90] Duck FA;  
*Physical properties of tissue*;  
Academic Press, London (1990)
- [Ese 99] Esenaliev RO, Oraevsky A, Larina I, Larin K, Motamedi M;  
*Optical properties of normal and coagulated tissues: measurements using com-  
bination of optoacoustic and diffuse reflectance techniques*;  
SPIE 3726, 560-566 (1999)
- [Fli 94] Fliessbach T;  
*Elektrodynamik*;  
B.I. Wissenschaftsverlag, (1994)
- [Fin 79] Fine BS, Yanoff M;  
*The cornea and the sclera. 141 in: Ocular Histology: a text and atlas*;  
Medical Department, Harper & Row, New York (1979)
- [Fra 91] Francois J, Hollwich F;  
*Augenheilkunde in Klinik und Praxis*;  
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1991)

- [Fri 76] Frizzell LA, Carstensen EL, Dyro JF;  
*Shear properties of mammalian tissues at low megahertz frequencies;*  
J. Ac. Soc. Am. 60, 1409-1411 (1976)
- [Glo 94] Gloor B, Fankhauser F;  
*Glaukomchirurgie im Detail;*  
Enke Verlag, Stuttgart,(1994)
- [Gra 92] Gramer E, Kampik A;  
*Pharmakotherapie am Auge;*  
Springer, Berlin, (1992)
- [Hän 96] Hänsel H, Neumann W;  
*Physik Bd. 4: Moleküle und Festkörper;*  
Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg (1996)
- [Gus 92] Gusev V, Karabutov A;  
*Laser optoacoustics*  
AIP Press (1992)
- [Hei 02] Heisterkamp A, Ripken T, Mamom T, Drommer W, Welling H, Ertmer W,  
Lubatschowski H;  
*Nonlinear side effects of fs pulses inside corneal tissue during photodisruption;*  
Appl. Phys. B 74, 419-425 (2002)
- [Hen 41] Henyey LG, Greenstein JL;  
*Diffusion radiation in the galaxy;*  
Astroph. J., 70-83 (1941)
- [Hil 99] Hiller S;  
*Optische Detektion und numerische Simulation optoakustischer Transienten;*  
Diplomarbeit, Universität Hannover (1999), unveröffentlicht
- [Hoe 97] Högele A;  
*Entwicklung gepulster Erbium-Laser bei 2,70 – 2,94  $\mu\text{m}$  für Anwendungen in der Lasermedizin;*  
Dissertation, Institut für Quantenoptik, Universität Hannover (1997)
- [Hoh 93] Hohnerkamp J, Römer H;  
Klassische theoretische Physik;  
Springer, Berlin (1993)
- [Hul 57] van den Hulst HC;  
*Light scattering by small particles;*  
John Wiley & sons; New York (1957)
- [Ish 97] Ishimaru A;  
*Wave propagation and scattering in random media;*  
Oxford university press, (1997)
- [Iso 80] International Organisation for Standardization;  
*Quantities and units of light and related electromagnetic radiations;*  
International Standard ISO 31/6, 2. Aufl. (1980)
- [Jac 01] Jacques SL, Paltauf G;  
*Modeling pressure waves generated by pulsed laser irradiation of irregularly shaped absorbing objects within media;*  
SPIE Vol. 4256, 90-100 (2001)
- [Jac 02] Jacques SL;  
*Optical properties of melanin;*  
<http://omlc.ogi.edu/spectra/melanin> (2002)

- [Jan 00] Jansen B;  
*Optoakustische Tomographie zur Optimierung der Zyklophotokoagulation*;  
Diplomarbeit, Universität Hannover (2000), unveröffentlicht
- [Jay 93] Jaywant S, Wilson B, Patterson M, Lilge L, Flotte T, Woolsey J, McCulloch C;  
*Temperature dependent changes in the optical absorption and scattering spectra of tissues: correlation with ultrastructure*;  
SPIE 1882, 218-229 (1993)
- [Kan 96] Kanski JJ;  
*Glaukom*;  
in: Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, (1996)
- [Kar 77] Karabutov AA, Lapshin EA, Panasenko GP, Rudenko OV;  
*Nonlinear effects in the excitation of sound by laser radiation*;  
Proc. Ninth All-Union Acoustics Conf., Sec. Ch, Moskau, 29 (1977)
- [Kar 95] Karabutov AA, Podymova NB, Letokhov VS;  
*Time-resolved optoacoustic measurement of absorption of light by inhomogeneous media*;  
Appl. Opt. 34 (9), 1484 (1995)
- [Kar 01] Karabutov AA, Andreev VG, Bell B, Fleming RD, Gatalica Z, Motamedi M, Savateeva EV, Singh H, Solomatin SV, Thomsen SL, Henrichs PM, Oraevsky AA;  
*Optoacoustic images of early cancer in forward and backward mode*;  
SPIE 4434, 13-27 (2001)
- [Kaw 69] Kawai H;  
*The piezoelectricity of polyvinylidene fluoride*;  
Jpn. J. Appl. Phys. 8, 975-976 (1969)
- [Kei 93] Keijzer M;  
*Light transport of medical laser treatments*;  
Dissertation, Universität Delft (1993)
- [Kre 02] Krebs R, Meinhardt M, Oberheide U, Lubatschowski H, Anders A  
*Investigations of optical properties of human skin in the UV*;  
SPIE 4618, (2002) im Druck
- [Kri 93] Kriegelstein GK;  
*Erblindung durch Glaukom*;  
Ophthalmologie 90, 554-556 (1993)
- [Kut 88] Kutruff H;  
*Physik und Technik des Ultraschalls*;  
S. Hirzel Verlag, Stuttgart (1988)
- [Lan 17] Langevin P;  
*Französisches Patent Nr. 505,703 (eingereicht 17. September, 1917; erteilt 5. August 1920)*
- [Lan 78] Landau LD; Lifschitz EM;  
*Lehrbuch der theoretischen Physik, Band VI*;  
Akademie-Verlag Berlin (1978)
- [Lar 00] Larin K, Larina I, Motamedi M, Esenaliev RO;  
*Monitoring of temperature distribution in tissues with optoacoustic techniques in real time*;  
SPIE 3916, 311-321 (2000)

- [Loh 95] Lohmann S, Olmes A, Lubatschowski H, Frenz M, Ertmer W;  
*Charakterisierung laserinduzierter Drucksignale unter Verwendung piezoelektrischer Folien*;  
Lasermedizin 11, 111 (1995)
- [Loh 98] Lohmann S;  
*Optoakustische Tomographie mit laserinduziertem Ultraschall in der medizinischen Diagnostik*;  
Dissertation, Institut für Quantenoptik, Universität Hannover (1998)
- [Lub 94] Lubatschowski H;  
*Untersuchungen zur Photoablation biologischer Gewebe*;  
Dissertation, Institut für Angewandte Physik, Universität Bonn (1994)
- [Lub 00] Lubatschowski H, Oberheide U, Bruder I, Bsching A, Lohmann S, Welling H, Ertmer W;  
*Optoakustische Gewebisdifferenzierung in der medizinischen Diagnostik und Therapie*;  
LaserOpto 4,26-34 (2000)
- [Man 92] Mandelis A;  
*Progress in photothermal and photoacoustic science and technology: Vol. 1 Principles and perspectives of photothermal and photoacoustic phenomena*;  
Elsevier, (1992)
- [Man 94] Mandelis A;  
*Progress in photothermal and photoacoustic science and technology: Vol. 2 Non-destructive evaluation*;  
Prentice Hall (1994)
- [Mie 08] Mie G;  
*Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloidaler Metallösungen*;  
Ann. d. Phys. 25 (3), 377-445 (1908)
- [Mül 93] Müller GJ;  
*Medical optical tomography: functional imaging and monitoring*;  
SPIE Press, Bellingham, Washington (1993)
- [Nem 98] Nemati B, Dunn A, Welch AJ, Rylander HG;  
*Optical model for light distribution during transscleral cyclophotocoagulation*;  
Appl. Opt. 37 (4), 764-771 (1998)
- [Obe 98] Oberheide U;  
*Untersuchungen zur Gewebedifferenzierung mittels gepulster photothermischer Radiometrie* ;  
Diplomarbeit, Institut für Quantenoptik, Universität Hannover (1998), unveröffentlicht
- [Obe 00] Oberheide U, Jansen B, Bruder I, Lubatschowski H, Welling H, Ertmer W  
*Optoacoustical tissue differentiation for on-line therapy control*;  
SPIE 4161, 37-45 (2000)
- [Olm 97] Olmes A;  
*Modellierung der IR-Photoablation biologischer Weichgewebe*;  
Dissertation, Universität Hannover (1997)
- [Ora 93] Oraevsky AA, Jacques SL, Tittel FK;  
*Determination of tissue optical properties by time-resolved detection of laser-induced stress waves*;  
SPIE 1882, 86-101 (1993)
- [Ora 00] Oraevsky AA, Karabutov AA;  
*Ultimate sensitivity of time-resolved opto-acoustic detection* ;  
SPIE 3916, 228-239 (2000)

- [Ora 01] Oraevsky AA, Karabutov AA, Solomatin SV, Savateeva EV, Andreev VG, Gatalica Z, Singh H, Fleming RD;  
*Laser optoacoustic imaging of breast cancer in vivo*;  
SPIE 4256, 6-15 (2001)
- [Ost 99] Ostermeyer M;  
*Light transport in inhomogeneous scattering media: perturbation theory and biomedical application*;  
Dissertation; Institut für Quantenoptik, Universität Hannover (1999)
- [Pal 96a] Paltauf G, Schmidt-Kloiber H;  
*Microcavity dynamics during laser-induced spallation of liquids and gels*;  
Appl. phys. lett. 69 (11), 1526-1528 (1996)
- [Pal 96b] Paltauf G, Schmidt-Kloiber H, Guss H;  
*Light distribution measurements in absorbing materials by optical detection of laser-induced stress waves*;  
Appl. phys. A 62, 303 -311 (1996)
- [Pal 99] Paltauf G, Schmidt-Kloiber H;  
*Photoacoustic cavitation in spherical and cylindrical absorbers*;  
Appl. Phys. A 68, 525-531 (1999)
- [Pea 95] Pearce J, Thomson S;  
*Rate process analysis of thermal damage* ;  
in: Optical-thermal response of laser-irradiated tissue, Welch AJ, van Gemert MJC (Eds.), Plenum Press 131, New York (1995)
- [Pil 01] Pilatou MC, Kolkman RGM, Hondebrink E, Bolt RA, de Mul FFM;  
*Photoacoustic imaging of blood perfusion in tissue and phantoms*;  
SPIE 4256, 28-33 (2001)
- [Pog 97] Pogue BW, Testorf M, McBride T, Österberg U, Paulsen K;  
*Instrumentation and design of a frequency-domain diffuse optical tomography imager for breast cancer detection*  
Opt. Express 1 (13), 391-403 (1997)
- [Reb 99] Rebolleda G, Munoz FJ, Murube J;  
*Audible pops during cyclodiode procedures*;  
J. Glaucoma 8, 177-183 (1999)
- [Roe 95] Röntgen WC  
*Über eine neue Art von Strahlen*  
Sitzungsberichte der Physikalisch -Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg (1895)  
und *On a new kind of rays*  
Nature 53,274-6 (1896)
- [Rog 95] Roggan A, Albrecht H, Dörschel K, Minet O, Müller G;  
*Experimental set-up and Monte-Carlo model for the determination of optical tissue properties in the wavelength range 330-1100 nm*;  
SPIE 2323, 21-37 (1995)
- [Ros 92] Rost, A;  
*Grundlagen der Elektronik*;  
Akademie Verlag, Berlin (1992)
- [Sch 91] Schuman JS, Noecker RJ, Puliafito CA, Jacobsen JJ, Shepps GJ;  
*Energy levels and probe placement in contact transscleral semiconductor diode laser cyclophotocoagulation in human cadaver eyes*;  
Arch. Ophthalmol. 1091, 1534-1538 (1991)

- [Sch 98] Schmitz C;  
*Spektroskopische und strukturelle Untersuchungen gewebeähnlicher Substanzen mit der gepulsten photothermischen Radiometrie*;  
Dissertation, Institut für Quantenoptik, Universität Hannover (1998)
- [Sch 99] Schmitt JM;  
*Optical coherence tomography (OCT): a review*;  
IEEE Quant. Elec. 5 (4), 1205-1215 (1999)
- [Ses 81] Sessler GM;  
*Piezoelectricity in polyvinylidene fluoride*; J. Ac. Soc. Am. 70 (6), 1596-1608 (1981)
- [Sig 86] Sigrist MW;  
*Laser generation of acoustic waves in liquids and gases*;  
J. Appl. Phys. 60 (7), 83-121 (1986)
- [Sol 92] Solef;  
*PVDF-films and sheets*;  
Solvay Polymere GmbH (1992)
- [Spe 00] Spectran  
Produktinformation HCP-Lichtleitfasern (2000)
- [Sta 00] Stachs O;  
*persönliche Mitteilung*;  
Universitäts-Augenklinik Rostock (2000)
- [Sta 95] Star WM;  
*Diffusion theory of light transport*;  
in: Optical-thermal response of laser-irradiated tissue; Welch AJ, van Gemert MJC (Hrsg.); Plenum Press 131, (1995)
- [Sta 91] van Staveren HJ, Moes CJM, van Marle J, Prahl SA, van Gemert MJC;  
*Light scattering in Intralipid-10% in the wavelength range of 400-1100 nm*;  
Appl. Opt. 30 (31), 4507-4514 (1991)
- [Tuc 97] Tuchin VV, Maksimova IL, Kochubey VI, Kon IL, Mavlyutov AH, Mishin AA, Tuchin SV, Zimnyakov DA;  
*Optical and osmotic properties of human sclera*;  
SPIE 2979, 658-675 (1997)
- [Tuc 00] Tuchin V;  
*Tissue optics: Light scattering methods and instruments for medical diagnosis*;  
SPIE Press, Bellingham, Washington (2000)
- [Vog 91] Vogel A, Dlugos C, Nuffer R, Birngruber R;  
*Optical properties of human sclera and their consequences for transscleral laser applications*;  
Lasers Surg. Med. 11; 331-340 (1991)
- [Wan 95] Wang L, Jacques SL;  
*Monte carlo modeling of light transport in multi-layered tissues in standard c*;  
Technical report, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center (1995)  
Quellcode: <http://ee.ogi.edu/omlc/science/mc/index.html> (1998)
- [Wel 95] Welch AJ, van Gemert MJC, Star W, Wilson BC;  
*Definitions and overview of tissue optics*;  
in: Optical-thermal response of laser-irradiated tissue; Welch AJ, van Gemert MJC (Hrsg.); Plenum Press 131, (1995)
- [Whe 97] Whetton C;  
New Scientist 2109, 26 (1997)





# Anhang A

## Liste der verwandten Symbole

Im Folgenden werden die wichtigsten verwandten Symbole mit ihrer Bedeutung und den physikalischen Einheiten aufgeführt. Die Reihenfolge der Symbole entspricht im Wesentlichen dem Erscheinen in der Arbeit. Die mehrfache Verwendung einzelner Formelzeichen ließ sich nicht immer vermeiden. Die Größen sollten sich jedoch im Allgemeinen durch ihre funktionale Abhängigkeit unterscheiden lassen und sich die Bedeutung aus dem Zusammenhang ergeben.

### Kapitel 2 Wechselwirkung von Licht und biologischem Gewebe

Symbol	Größe	Einheit
$\vec{r}$	Ortsvektor	[m]
$E(\vec{r}, \hat{s})$	Strahlungsenergie	[J]
$\nu$	Frequenz	[Hz]
$h$	Plancksches Wirkungsquantum	$6,62 \cdot 10^{-34} \text{ J s}$
$\tau_{rep}$	Zeit zwischen zwei Pulsen	[s]
$\tau_{therm}$	thermische Relaxationszeit	[s]
$\rho$	spezifische Dichte	$[\text{kg m}^{-3}]$
$c_W$	spez. Wärmekapazität	$[\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}]$
$\kappa$	Wärmediffusionskonstante	$[\text{m}^2 \text{s}^{-1}]$
$\mu_{eff}$	Abschwächungskoeffizient	$[\text{m}^{-1}]$
$L(\vec{r}, \hat{s})$	Strahldichte	$[\text{W m}^{-2} \text{sr}^{-1}]$
$N(\vec{r}, \hat{s})$	Photonenfluß	$[\text{m}^{-2} \text{sr}^{-1}]$
$c$	Lichtgeschwindigkeit im Gewebe	$[\text{m s}^{-1}]$
$\hat{s}$	Richtungsvektor	–

Symbol	Größe	Einheit
$dA$	Flächenelement	$[\text{m}^2]$
$d\omega$	Raumwinkelelement	$[\text{sr}]$
$t$	Zeit	$[\text{s}]$
$\Phi(\vec{r})$	Bestrahlungsstärke	$[\text{W m}^{-2}]$
$\vec{F}(\vec{r})$	Strahlungsflußvektor	$[\text{W m}^{-2}]$
$W(\vec{r})$	Energiedichte	$[\text{J m}^{-3}]$
$\mu_a$	Absorptionskoeffizient	$[\text{m}^{-1}]$
$I(\vec{r})$	Intensität	$[\text{W m}^{-2}]$
$\mu_s$	Streukoeffizient	$[\text{m}^{-1}]$
$\sigma_s$	Streuquerschnitt	$[\text{m}^2]$
$N_s$	Streuzentrendichte	$[\text{m}^{-3}]$
$\mu_t = \mu_a + \mu_s$	Exinktionskoeffizient	$[\text{m}^{-1}]$
$a = \mu_s / \mu_t$	Albedo	–
$p(\hat{s}', \hat{s})$	Streuphasenfunktion	$[\text{sr}^{-1}]$
$\Theta$	polarer Winkel	$[\text{°}]$
$\varphi$	azimutaler Winkel	$[\text{°}]$
$g$	Anisotropiefaktor	–
$R$	Partikelgröße	$[\text{m}]$
$\lambda$	Wellenlänge	$[\text{m}]$
$\mu'_s = \mu_s(1 - g)$	reduzierter Streukoeffizient	$[\text{m}^{-1}]$
$\mu_{tr} = \mu_a + \mu'_s$	Transportkoeffizient	$[\text{m}^{-1}]$
$\mu_{eff} = 1/\sqrt{3\mu_a\mu_{tr}}$	Abschwächungskoeffizient	$[\text{m}^{-1}]$
$dV$	Volumenelement	$[\text{m}^3]$
$\epsilon(\vec{r}, \hat{s}, t)$	optischer Quellterm	$[\text{W m}^{-3}\text{sr}^{-1}]$
$Y_{lm}(\Theta, \varphi)$	Kugelflächenfunktionen	–
$P_l(\cos(\Theta))$	Legendre-Polynome	–
$\text{MFP} = 1/\mu_{tr}$	mittlere freie Weglänge	$[\text{m}]$
$D = 1/(3\mu_{tr})$	Diffusionskonstante	$[\text{m}]$
$A(x, y, z)$	Photonenabsorptionswahrscheinlichkeit	–
$n$	optischer Brechungsindex	–
$\Delta r$	radiale Schrittweite	$[\text{m}]$
$\Delta z$	axiale Schrittweite	$[\text{m}]$
$E_{abs}$	absorbierte Energiedichte	$[\text{J m}^{-3}]$
$S(\vec{r})$	Energieprofil	$[\text{J m}^{-3}]$
$S_L$	Laserpulsenergie	$[\text{J}]$
$f(\vec{r})$	Strahlprofil	$[\text{m}^{-3}]$

### Kapitel 3 Entstehung und Ausbreitung optoakustischer Transienten

Symbol	Größe	Einheit
$Q$	Wärmemenge	[J]
$V$	Volumen	[m <sup>3</sup> ]
$T$	Temperatur	[K]
$m$	Masse	[kg]
$c_V$	spez. Wärmekapazität (konst. Volumen)	[J kg <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]
$\beta$	therm. Volumenexpansionskoeffizient	[K <sup>-1</sup> ]
$p$	Druckänderung	[Pa]
$\kappa_T$	isotherm. Kompressibilität	[Pa <sup>-1</sup> ]
$E_0$	Flächenenergiedichte	[J m <sup>-2</sup> ]
$p_0(\vec{r})$	Anfangsdruckverteilung	[Pa]
$\Gamma$	Grüneisen-Koeffizient	–
$c_0$	Schallgeschwindigkeit im Medium	[m s <sup>-1</sup> ]
$c_p$	spez. Wärmekapazität (konst. Druck)	[J kg <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]
$\vec{v}$	Schallschnelle	[m s <sup>-1</sup> ]
$\rho_{ges} = \rho + \rho_n$	Gesamtdichte	[kg m <sup>-3</sup> ]
$\rho$	Dichteänderung	[kg m <sup>-3</sup> ]
$\rho_n$	Normaldichte	[kg m <sup>-3</sup> ]
$p_{ges} = p + p_n$	Gesamtdruck	[Pa]
$p_n$	Normaldruck	[Pa]
$A$	adiabatischer Kompressionsmodul	[Pa]
$\Psi$	Geschwindigkeitspotential	[m <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> ]
$\vec{S}$	Poyntingscher Energiestromdichtevektor	[W m <sup>-2</sup> ]
$\vec{e}_r$	Einheitsvektor in Kugelkoordinaten	–
$\vec{R}$	Ortsvektor zum Detektionsort	[m]
$D$	Strahldurchmesser	[m]
$\mu_{eff}^{-1}$	optische Eindringtiefe	[m]
$\tau_L$	Laserpulsdauer	[s]
$\tau_{aku}$	akustische Relaxationszeit	[s]
$\lambda_{aku}$	akustische Wellenlänge	[m]
$f$	Frequenz der akustischen Welle	[Hz]
$z_F$	Übergangsgrenze zum akustischen Fernfeld	[m]

## Kapitel 4 Piezoelektrische Druckdetektion

Symbol	Größe	Einheit
$d$	piezoelektrische Ladungskonstante	$[\text{C N}^{-1}]$
$\sigma$	mech. Spannung	$[\text{Pa}]$
$\vec{D}$	elektrische Verschiebung	$[\text{As m}^{-2}]$
$\epsilon = \epsilon_0 \epsilon_r$	Dielektrizitätskonstante	$[\text{As V}^{-1} \text{m}^{-1}]$
$\vec{E}$	elektrische Feldstärke	$[\text{V m}^{-1}]$
$s$	Entropie	$[\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}]$
$k_{ij}$	Komponente des pyroelektrischen Ladungstensors	$[\text{C m}^{-2} \text{K}^{-1}]$
$d_{ij}$	Komponente des piezoelektrischen Ladungstensors	$[\text{C N}^{-1}]$
$Z_{ak}$	akustische Impedanz	$[\text{kg m}^{-2} \text{s}^{-1}]$
$l$	Dicke des piezoelektrischen Elements	$[\text{m}]$
$f_{max}$	Grenzfrequenz des Detektors	$[\text{Hz}]$
$C_D$	Kapazität des Detektors	$[\text{F}]$
$\epsilon_0$	elektrische Feldkonstante	$8,85 \cdot 10^{-12} \text{ As V}^{-1} \text{m}^{-1}$
$\epsilon_r$	relative Dielektrizitätszahl	–
$A$	Detektorfläche	$[\text{m}^2]$
$p_{min}$	minimal detektierbarer Druck	$[\text{Pa}]$
$g_{ij}$	Komponente des piezoelektrischen Ladungstensors	$[\text{Vm N}^{-1}]$
$k$	Boltzmann-Konstante	$1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$
$T_0$	Temperatur des Piezoelements	$[\text{K}]$
$U_{noise}$	Spannungsrauschen	$[\text{V}]$
$C$	Kapazität eines Kondensator	$[\text{F}]$
$Q(t)$	Ladung	$[\text{C}]$
$\bar{p}(t)$	über die Dicke gemittelter Druck	$[\text{Pa}]$
$U(t)$	Spannung	$[\text{V}]$
$\omega$	Signalfrequenz	$[\text{Hz}]$
$R_{Osz}$	Eingangswiderstand des Oszilloskops	$[\Omega]$
$\vec{P}_{spo}$	spontane Polarisierung	$[\text{As m}^{-2}]$
$k_p$	pyroelektrischer Koeffizient	$[\text{As m}^{-2} \text{K}^{-1}]$

## Anhang C Mie-Streuung

Symbol	Größe	Einheit
$\vec{B}$	magnetische Induktion	[Vs m <sup>-2</sup> ]
$\mu_0$	magnetische Feldkonstante	$1,26 \cdot 10^{-6}$ Vs A <sup>-1</sup> m <sup>-1</sup>
$c_v$	Vakuumlichtgeschwindigkeit	$3 \cdot 10^8$ m s <sup>-1</sup>
$k$	Wellenzahl	[m <sup>-1</sup> ]
$a$	Partikelradius	[m]
$h_n$	spärische Bessel-Funktionen	–
$a_n$	Mie-Koeffizient	–
$b_n$	Mie-Koeffizient	–
$J_{n+1/2}$	Bessel-Funktionen	–
$N_{n+1/2}$	Neumann-Funktionen	–
$H_{n+1/2}$	Hankel-Funktionen	–
$Q_{sca}$	normierter Streuquerschnitt	–



## Anhang B

# Das Glaukom und seine Therapie durch Laserzyklophotokoagulation

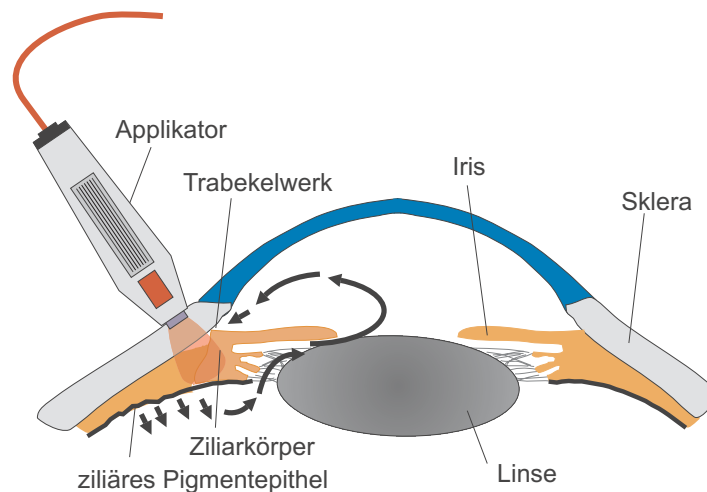
Das Glaukom, auch unter der Bezeichnung „Grüner Star“ bekannt, stellt in den westlichen Industrienationen die häufigste Ursache für Sehbehinderungen bis hin zur Erblindung dar [Kri 93]. Betroffen sind von dieser Erkrankung ca. 1-2% der über 40jährigen Bevölkerung [Axe 92]. Die WHO geht davon aus, dass das Glaukom im 21. Jahrhundert für ungefähr 20% aller Erblindungen weltweit verantwortlich sein wird.

Das Glaukom geht in den meisten Fällen mit einer pathologischen Erhöhung des Augeninnendruckes einher. Die Höhe des als krankhaft anzusehenden Augeninnendruckes ist dabei individuell verschieden. Die durch den erhöhten Augeninnendruck hervorgerufenen Schädigungen des Sehnervs durch Degeneration der Nervenfasern im Bereich des Sehnervenkopfes führen im Allgemeinen zu Gesichtsfeldausfällen. Diese funktionellen Ausfälle machen sich dabei klinisch erst im Laufe von Jahren bis Jahrzehnten bemerkbar. Abb. B.1 stellt schematisch einen solchen Gesichtsfeldverlust bei einem fortgeschrittenen Glaukom dar.



**Abbildung B.1:** Links: Blickfeld eines gesunden Auges. Rechts: Einschränkung des Gesichtsfeldes beim fortgeschrittenen Glaukom.

Die Entstehungsmechanismen des Glaukoms sind ausführlich von Kanski [Kan 96] dargestellt. Generell lässt sich jedoch sagen, dass ein Missverhältnis zwischen der Sekretion und dem Abfluss des Kammerwassers als eine der häufigsten Ursachen angesehen wird. Die Sekretion des Kammerwassers erfolgt dabei im ziliären Pigmentepithel, der Pigmentschicht des Ziliarkörpers. Der Kammerwasserfluss erfolgt von hier aus durch die hintere Augenkammer zwischen Iris und Linse hindurch in die vordere Augenkammer. Nach dem Umspülen der Hornhautrückfläche wird es im Kammerwinkel durch das Trabekelwerk und den Schlemmschen Kanal wieder in den Blutgefäßen resorbiert. Die Pfeile in Abb B.2 stellen diesen Kammerwasserfluss dar. Ursachen für eine mögliche Störung des Gleichgewichts von Zu- und Abfluss des Kammerwassers können z.B. ein zu enger Kammerwinkel, eine Verstopfung des Trabekelwerks durch wucherndes Gewebe oder eine zu große Augenlinse sein [Fra 91].



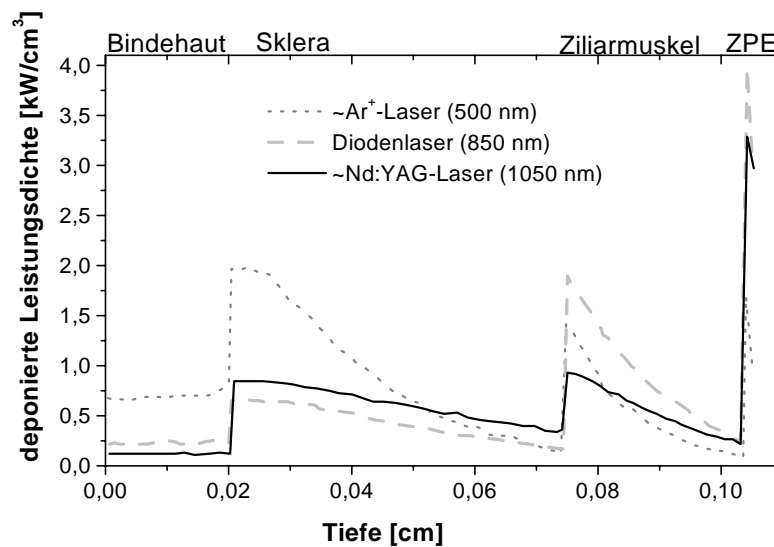
**Abbildung B.2:** Schematische Darstellung des vorderen Augenabschnittes mit dem Verlauf des Kammerwasserflusses vom ziliären Pigmentepithel zum Trabekelwerk. Zur Verringerung des Augeninnendruckes wird als eine Möglichkeit die Therapieform der Laserzyklophotokoagulation angewandt, bei der der Ziliarkörper durch die Sklera koaguliert wird.

Die Therapien des Glaukoms beschränken sich daher in den meisten Fällen auf augeninnendrucksenkende Maßnahmen. Dabei kann zwischen medikamentösen und chirurgischen Behandlungen unterschieden werden. Im Allgemeinen erfolgt zuerst eine medikamentöse Therapie durch Gabe abflusserhöhender Miotika oder die Kammerwasserproduktion senkende Betablocker [Gra 92]. Sollten diese medikamentösen Behandlungen keinen Erfolg vorweisen, erfolgen chirurgische Eingriffe. Diese eröffnen entweder neue Abflusswege z.B. durch Erweiterung des Trabekelwerkes oder wirken sekretionshemmend z.B. durch zyklodestruktive Verfahren. Im Folgenden soll nur auf eines dieser zyklodestruktiven Verfahren, die Laserzyklophotokoagulation, eingegangen werden. Ein Überblick über weitere



chirurgische Eingriffe inklusive ihrer möglichen Nebenwirkungen findet sich in [Glo 94] und [Bru 00].

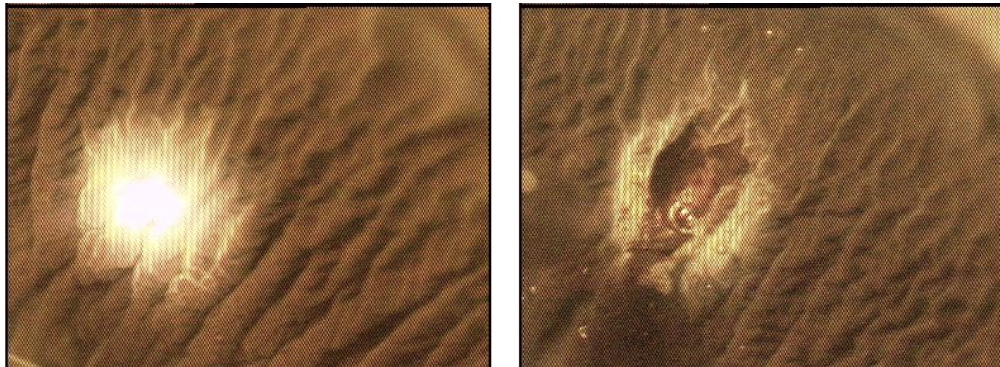
Das Prinzip der Laserzyklophotokoagulation ist in Abb. B.2 gezeigt. Bei ihr wird das ziliäre Pigmentepithel als Ort der Kammerwasserproduktion durch die Sklera und den Ziliarmuskel mit nahinfrarotem Licht eines Dioden- oder Nd:YAG-Lasers bestrahlt. Hierzu wird eine Lichtleitfaser, durch die die Applikation des Lichts erfolgt, 1-2 mm entfernt vom Limbus, dem Übergang der Hornhaut zur Sklera, aufgesetzt. Dabei wird die bereits hohe Transparenz der Sklera durch die leichte Kompression weiter erhöht. Die hohe Absorption im ziliären Pigmentepithel führt zu einer starken Wärmedeposition nach Abb. B.3 im Gewebe. Aufgrund der optischen Eigenschaften der vorliegenden Gewebearten ist hierbei die deponierte Leistungsdichte im ziliären Pigmentepithel für typische Diodenlaserwellenlängen um 850 nm am größten. Durch die Erwärmung kommt es zu einer Koagulation der Gewebestandteile. Die Denaturierung des ziliären Pigmentepithels sowie des Ziliarmuskels führt dabei zu einer Verringerung der Kammerwasserproduktion. Die Zahl der so generierten Koagulationsherde ist maßgeblich für die drucksenkende Wirkung [Glo 94]. Üblicherweise werden ca. 20 Herde in äquidistanten Abständen gesetzt. Typische Behandlungen erfolgen dabei bei eingestrahelten Leistungen um 2 W, die für einige Sekunden appliziert werden.



**Abbildung B.3:** Berechnete deponierte Leistungsdichten in den einzelnen Gewebeschichten der Ziliarkörperregion bei der Laserzyklophotokoagulation nach [Nem 98]. Für die therapeutische Anwendung sind hiernach  $\text{Ar}^+$ -Laser aufgrund der bereits in der Bindehaut und Sklera eingebrachten hohen Leistungsdichten und der damit verbundenen thermischen Schäden nicht geeignet. Aus klinischen Studien ergeben sich für keinen der beiden anderen Lasertypen (Dioden- und Nd:YAG-Laser) deutliche Vorteile im Therapieverlauf.

Mögliche Nebenwirkungen der Laserzyklophotokoagulation treten vor allem durch eine schlechte Lokalisierung des Ziliarkörpers und die stark patientenabhängige Pigmentierung auf. Durch eine falsche Lokalisierung des individuell verschieden zwischen 0,5 und 2,5 mm vom Limbus entfernten Ziliarkörpers kann es zu einer Behandlung an einer falschen Position kommen. Eine Methode zur präzisen Lokalisation des Ziliarkörpers kann somit den Therapieerfolg der Laserzyklophotokoagulation verbessern. Durch die Varianz der Pigmentierung müssen die Dauer der Therapie und die verwandte Leistung individuell angepasst werden. Derzeit existiert jedoch keine Methode zur präoperativen Bestimmung dieser Parameter.

Durch eine zu hohe eingestrahlte Leistung kann es zu einer Disruption der Epithelschicht kommen [Sch 91]. Diese Gewebszerreißung wird für einen Großteil der Nebenwirkungen der Methode der Laserzyklophotokoagulation verantwortlich gemacht [Reb 99]. Abb. B.4 zeigt Aufnahmen eines Koagulationsherdes im ziliären Pigmentepithel. Dabei zeigt das linke Bild eine korrekte Dosierung, das rechte Bild eine Überdosierung. Bei dieser Überdosierung ist die Gewebszerreißung deutlich erkennbar. Zur Vermeidung solcher Überdosierungen ist daher eine Therapiekontrolle in Echtzeit erforderlich.



**Abbildung B.4:** *Im ziliären Pigmentepithel generierte Koagulationsherde nach [Sta 00]. Links: Entstandener Koagulationsherd bei richtiger Dosierung der eingestrahnten Laserleistung. Rechts: Gewebszerreißung im Koagulationsherd durch Überdosierung der eingestrahnten Leistung.*

# Anhang C

## Mie-Streuung

In diesem Anhang soll kurz die elektrodynamische Beschreibung der Lichtausbreitung in dielektrischen Medien dargestellt werden. Diese Beschreibung ist die Voraussetzung für die Betrachtung von Streuvorgängen, wie sie im Rahmen der Mie-Theorie [Mie 08] auftreten. Die Grundlagen zu ihrer Beschreibung entstammen der Elektrodynamik [Fli 94]. Die hieraus abgeleiteten Folgerungen für die Mie-Theorie entsprechen den Ableitungen von den Hulst's [Hul 57]. Analoge Darstellungen für die Modellierung von Streueigenschaften finden sich auch bei Bohren [Boh 83] und Born [Bor 85].

Die Maxwell-Gleichungen für ein homogenes isotropes Medium lauten:

$$\nabla \vec{E} = 0 \quad \nabla \times \vec{E} = -\dot{\vec{B}} \quad \nabla \vec{B} = 0 \quad \nabla \times \vec{B} = \epsilon_r \epsilon_0 \mu_0 \dot{\vec{E}} \quad (\text{C.1})$$

$\vec{B}$  ist hierbei die magnetische Induktion,  $\vec{E}$  das elektrische Feld,  $\epsilon_0$  die elektrische Feldkonstante,  $\epsilon_r$  die relative Dielektrizitätszahl und  $\mu_0$  die magnetische Feldkonstante. Dieses System aus vier linearen, partiellen, homogenen Differentialgleichungen erster Ordnung für  $\vec{E}$  und  $\vec{B}$  läßt sich entkoppeln. Man erhält eine homogene Wellengleichung für eine skalare Funktion  $\Psi(\vec{r}, t)$ :

$$\Delta \Psi(\vec{r}, t) - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2} \Psi(\vec{r}, t) = 0 \quad (\text{C.2})$$

Die hierin auftretende Konstante  $c = 1/\sqrt{\epsilon_r \epsilon_0 \mu_0} = c_V/\sqrt{\epsilon_r} = c_V/n$  gibt dabei die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Lichts im Medium an. Diese ist um den Faktor  $n$ , den Brechungsindex, gegenüber der Vakuumlichtgeschwindigkeit  $c_V$  verringert. Eine spezielle Lösung von Gl. C.2 ergibt sich für ebene Wellen mit Ausbreitung in  $z$ -Richtung durch

$$\vec{E} = (E_x \vec{e}_x + E_y \vec{e}_y) e^{i(kz - \omega t)} \quad \vec{B} = \frac{1}{c} (B_y \vec{e}_x + B_x \vec{e}_y) e^{i(kz - \omega t)}. \quad (\text{C.3})$$

In dieser Lösung ist  $k = 2\pi\lambda^{-1}$  die Wellenzahl und  $\omega$  die Kreisfrequenz der Welle.

Mit Hilfe der Mie-Theorie [Mie 08] kann auch die Lichtstreuung in einem optisch inhomogenen Medium aus verschiedenen Dielektrika beschrieben werden. Im Folgenden seien

die Dielektrika Sphären mit Radius  $a$  und Brechungsindex  $n_1$ . Diese Sphären befinden sich in einem Medium mit Brechungsindex  $n_2$ . Es wird von der Annahme einer einfallenden ebenen Welle nach Gl. C.3 ausgegangen. Für die theoretische Beschreibung ist eine Betrachtung der Felder beim Übergang vom Medium in die Sphären notwendig. Als Randbedingungen sind die Stetigkeiten der Tangential- und Normalkomponenten der Felder an der Oberfläche zu erfüllen. Nach [Hul 57] läßt sich dann die Lösung von Gl. C.2 für die einzelnen Teilbereiche der einfallenden Welle, der Welle in der Sphäre und der gestreuten Welle in Kugelflächenfunktionen  $Y_m^l$  ausdrücken. Für die gestreute Welle ist die Lösung von der Form:

$$\left. \begin{array}{l} u(\vec{r}, t) \\ v(\vec{r}, t) \end{array} \right\} = e^{i\omega t} \sum_{n=1}^{\infty} \left\{ \begin{array}{l} -a_n \cos(\Phi) \\ -b_n \sin(\Phi) \end{array} \right\} \frac{2n+1}{n(n+1)} (-i)^n P_n(\cos(\Theta)) h_n(kr) \quad (\text{C.4})$$

mit  $P_{ln}$  den Legendre-Polynomen,  $h_n$  den sphärischen Bessel-Funktionen und  $a_n, b_n$  den so genannten Mie-Koeffizienten. Mit den Bessel-Funktionen  $J_{n+1/2}(z)$ , den Neumann-Funktionen  $N_{n+1/2}(z)$  und den Hankel-Funktionen  $H_{n+1/2}(z)$

$$\begin{aligned} \Psi_n(z) &= \sqrt{\frac{\pi z}{2}} J_{n+1/2}(z) \\ \chi_n(z) &= -\sqrt{\frac{\pi z}{2}} N_{n+1/2}(z) \\ \zeta_n(z) &= \Psi_n(z) + i\chi_n(z) = \sqrt{\frac{\pi z}{2}} H_{n+1/2}(z) \end{aligned} \quad (\text{C.5})$$

können die Mie-Koeffizienten berechnet werden. Sie bestimmen sich hiermit zu [Hul 57]

$$\begin{aligned} a_n &= \frac{\Psi'_n(y)\Psi_n(x) - m\Psi_n(y)\Psi'_n(x)}{\Psi'_n(y)\zeta_n(x) - m\Psi_n(y)\zeta'_n(x)} \\ b_n &= \frac{m\Psi'_n(y)\Psi_n(x) - \Psi_n(y)\Psi'_n(x)}{m\Psi'_n(y)\zeta_n(x) - \Psi_n(y)\zeta'_n(x)}. \end{aligned} \quad (\text{C.6})$$

Die Argumente der Funktionen sind dabei

$$x = ka = \frac{2\pi a}{\lambda} \quad \text{und} \quad y = \frac{n_1}{n_2} ka = mx. \quad (\text{C.7})$$

Der wichtige Parameter  $x$  gibt das Verhältnis von Umfang der Sphäre zur Wellenlänge an.

Mit Gl. C.6 ergibt sich der normierte Streuquerschnitt  $Q_{sca}$  (mikroskopischer Streuquerschnitt pro Fläche)

$$Q_{sca} = \frac{2}{x^2} \sum_{n=1}^{\infty} (2n+1) (|a_n^2| + |b_n^2|). \quad (\text{C.8})$$

Hieraus erhält man den Anisotropiefaktor  $g$  aus Abschnitt 2.2.1 mit

$$g = \frac{4}{x^2 Q_{sca}} \sum_{n=1}^{\infty} \left[ \frac{n(n+2)}{n+1} \Re(a_n a_{n+1} + b_n b_{n+1}) + \frac{2n+1}{n(n+1)} \Re(a_n b_n) \right]. \quad (\text{C.9})$$

Für kleine Streuzentren  $x \ll 1$  befindet man sich im Bereich der Rayleigh-Streuung. Man erhält eine Abstrahlung einzelner Dipole, die symmetrisch in Vorwärts- und Rückwärtsrichtung ist. Für große Streuzentren  $x \gg 1$  erhält man den Grenzfall der geometrischen Optik. Der Begriff der Mie-Streuung wird üblicherweise für den Fall  $x \sim 1$  benutzt, obwohl die Mie-Theorie alle drei Fälle beschreibt.



# Anhang D

## Bildgebende medizinische Verfahren

### Röntgen-Computertomographie (CT)

Die Röntgen-Computertomographie ist ein etabliertes Verfahren zur Aufnahme von Schnittbildern aus dem Körperinneren. Die Bildgebung erfolgt dabei über ein Durchstrahlen des Körpers mit Röntgenstrahlung einiger Angström Wellenlänge und der Messung der transmittierten Intensität durch einen Film oder eine Detektionseinheit. Die unterschiedliche Absorption der einzelnen Gewebetypen liefert dabei ein Schattenbild aus Graustufen. Die unterschiedliche Helligkeit in diesem Bild gibt ein Maß für die optische Gewebedichte bezüglich der Röntgenstrahlung an.

Im Gegensatz zur konventionellen Röntgenbildgebung werden bei der Röntgen-Computertomographie der Detektor und die Strahlungsquelle entgegengesetzt zueinander bewegt. Dadurch werden die in einer gewählten Tiefe liegenden Punkte immer auf der gleichen Stelle abgebildet. Zu dieser Ebene höher oder tiefer gelegene Punkte werden hingegen auf verschiedene Stellen abgebildet. Hierdurch ergibt sich ein sehr hoher Kontrast für die gewählte Tiefenebene im Vergleich zur Umgebung.

Das typische räumliche Auflösungsvermögen dieser Methode liegt im Millimeter-Bereich. Nachteilig wirkt sich bei dem Verfahren der Röntgen-Computertomographie aus, dass zur Bildgebung ionisierende Strahlung verwandt wird, die kanzerogene Wirkungen aufweisen kann.

### Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Das nuklearmedizinische Verfahren der Positronen-Emissions-Tomographie dient zur dreidimensionalen Darstellung von Stoffwechselfvorgängen im menschlichen Körper. Damit bietet es sich insbesondere für die Darstellung von Tumoren, die über einen erhöhten Stoffwechsel verfügen, an. Bei diesem Verfahren werden mit positronenstrahlenden Nukliden (z.B.  $O^{15}$ ,  $N^{13}$  oder  $C^{11}$ ) markierte Substanzen, so genannte „Tracer“, in den Körper injiziert. Diese werden durch die Stoffwechselfvorgänge in das Gewebe eingebunden.

Bei einem Kernzerfall und der damit verbundenen Positronen-Emission der Nuklide kommt es durch Annihilation mit einem Elektron des umgebenden Gewebes zur Erzeugung von zwei  $\gamma$ -Quanten. Diese  $\gamma$ -Quanten werden aufgrund der Impulserhaltung in entgegengesetzte Richtungen emittiert. Über ringförmig angeordnete Detektoren können beide Quanten gemessen und daraus die Schnittebene, auf der der Zerfall stattfand, rekonstruiert werden. Die bei der Bildgebung erreichbare Auflösung des Verfahrens liegt dabei im Millimeter-Bereich.

Durch den Einsatz radioaktiver Präparate entsteht eine Strahlenbelastung für den menschlichen Organismus. Diese ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Nuklide jedoch als gering anzusehen. Allerdings wirkt sich die kurze Halbwertszeit auch insofern nachteilig für den Einsatz des Verfahrens aus, da die zu injizierenden Tracer jeweils individuell kurz vor der Behandlung in einem Zyklotron hergestellt werden müssen.

### Kernspintomographie (Nuclear Magnetic Resonance, NMR)

Die Kernspintomographie ist ein Verfahren, mit dem vor allem der Wassergehalt innerer Organe und innerer Gewebe sichtbar gemacht wird, um daraus Aufschlüsse über Erkrankungen zu gewinnen. Bei diesem Verfahren erfolgt eine Detektion von Atomkernen mit ungerader Protonen- oder Neutronenzahl. Dies ist vor allem Wasserstoff, da in Weichgeweben bis zu 90% Wasser enthalten sein kann [Duc 90]. Durch den nicht verschwindenden Eigendrehimpuls besitzen diese Atomkerne ein permanentes kernmagnetisches Moment. In einem Magnetfeld einiger Tesla kommt es daher zu einer Ausrichtung der Kernspins entlang der Magnetfeldachse. Die kernmagnetischen Momente präzessieren dabei mit der Larmorfrequenz  $\omega_L$  um diese Magnetfeldachse. Bei einer Abschaltung des Magnetfeldes relaxieren die magnetischen Momente und es kommt zur Emission hochfrequenter elektromagnetischer Wellen. Durch eine zusätzliche zum permanenten Magnetfeld aufgeprägte hochfrequente Modulation können resonante Effekte angeregt werden.

Durch die Detektion dieser Resonanzemission kann die Zahl der Atomkerne und damit z.B. die Wasserverteilung im Gewebe bestimmt werden. Aus der Überlagerung mehrerer Detektorpositionen können so Schnittbilder des Gewebes angefertigt werden. Die



Auflösung liegt bei diesem Verfahren in allen Raumrichtungen im Submillimeterbereich. Allerdings ist das Verfahren aufgrund der zu erzeugenden starken Magnetfelder, der aufwändigen Detektion und der komplexen Bildrekonstruktion sehr kostenintensiv.

## Ultraschall-Bildgebung

Die Bildgebung mittels Ultraschall basiert auf der Detektion reflektierter transienter Schallimpulse mit Frequenzkomponenten einiger MHz. Dabei werden die von einem piezoelektrischen Ultraschallwandler emittierten Transienten an Grenzflächen mit Unstetigkeiten der akustischen Impedanz reflektiert. Unter Berücksichtigung der Schallgeschwindigkeit  $c_0$  des Gewebes kann über die detektierte Laufzeit der reflektierten Transiente die Lage der Grenzfläche bestimmt werden. Nachteilig wirkt sich dabei aus, dass keine Darstellung ausgewählter Schichten möglich ist, sondern nur der Gesamtheit aller Impedanzsprünge. Bei einer alleinigen Bestimmung des zeitlichen Druckverlaufs spricht man von der so genannten „A-Bild-Methode“ (Amplitude-Scan). Durch ein laterales Bewegen des Wandlers oder den Einsatz mehrerer Wandler kann ein Schnittbild erzeugt werden. In diesem Fall spricht man von einem „B-Bild“ (Brightness-Scan).

Bei verwandten Frequenzen von einigen 10 MHz können Auflösungen im Bereich um  $100 \mu\text{m}$  erreicht werden. Die mögliche Arbeitstiefe ist dabei jedoch durch die hohe akustische Dämpfung für derartige Frequenzen auf wenige Millimeter bis Zentimeter beschränkt [Aka 95]. Aufgrund dieser hohen Dämpfung sowie der bei einigen Gewebsübergängen vorliegenden geringen Impedanzsprünge ist das Verfahren nicht für alle Organe anwendbar.

## Optische Tomographie (OT)

Bei der Methode der optischen Tomographie handelt es sich prinzipiell um eine Durchleuchtung der Gewebestrukturen mit Licht des roten bis nahinfraroten Spektralbereiches. Aufgrund der starken Wellenlängenabhängigkeit der optischen Eigenschaften biologischen Gewebes nach Abb. 1.1 ergaben sich deutliche Verbesserungen dieser Methode durch die Entwicklung des Lasers. Hiermit besteht die Möglichkeit einer wellenlängenspezifischen Bestrahlung mit hoher Photonenzahl.

Bei der Anwendung der optischen Tomographie existieren zwei unterschiedliche Methoden [Mül 93], [Tuc 00]. Zum einen die zeitaufgelöste (time domain) Messung, bei der eine Bestrahlung des Gewebes mit Pikosekundenpulsen erfolgt. Hier erfolgt eine Detektion der nicht bzw. nur wenig gestreuten Photonen. Die optischen Eigenschaften des durchstrahlten Gewebes können hieraus dann über die Rekonstruktion des Weges einzelner Photonen bestimmt werden.

Zum anderen die amplitudenmodulierte (frequency domain) Messung. Bei ihr erfolgt eine Modulation der Bestrahlung mit Frequenzen einiger 100 MHz. Durch diese Modulation bilden sich im Gewebe Photonendichtewellen aus. Über einen phasenempfindlichen Nachweis können auch hieraus die optischen Eigenschaften des Gewebes bestimmt werden.

Die möglichen Detektionstiefen sind bei der optischen Tomographie auf Gewebedicken einiger Zentimeter beschränkt. Die Auflösung liegt dabei im Bereich um 5 mm. Ein wesentliches Gebiet für diese Bildgebung ist aufgrund der genannten Beschränkungen vor allem die Mammographie [Pog 97].

### **Optische Kohärenztomographie (OCT)**

Bei der optischen Kohärenztomographie handelt es sich um ein interferometrisches Verfahren. Wichtig für eine hohe Auflösung ist dabei vor allem eine kurze Kohärenzlänge der verwandten Lichtquelle von einigen 10  $\mu\text{m}$  [Sch 99]. Aus diesem Grund werden vor allem im nahinfraroten Spektralbereich emittierende Laserdioden, Superlumineszenzdioden oder Femtosekundenlaser eingesetzt.

Der Aufbau entspricht im Wesentlichen einem Michelson-Interferometer und ist meist auf Faserbasis realisiert. Im Referenzarm befindet sich ein beweglicher Spiegel, im zweiten Arm das zu vermessende Objekt. Eine Rückstreuung aus einer Gewebeschicht in der Probe liefert am Detektor nur dann eine konstruktive Interferenz, wenn beide Armlängen im Rahmen der Kohärenzlänge übereinstimmen. Dabei können objektseitig Rückstreuungen von der Oberfläche sowie Grenzflächen innerhalb des Gewebes auftreten. Durch ein Bewegen des Spiegels im Referenzarm kann die Detektionstiefe innerhalb des Objektes verfahren werden. Durch ein laterales Abrastern der Probe können auf diese Weise Schnittbilder erzeugt werden.

Die optische Kohärenztomographie liefert sehr hohe Auflösungen bis in den Mikrometerbereich. Jedoch ist die mögliche Detektionstiefe durch die notwendige optische Zugänglichkeit auf transparente Medien wie die Hornhaut des Auges oder oberflächennahe Schichten mit wenigen Millimetern Dicke beschränkt [Sch 99].

# Anhang E

## Liste der Veröffentlichungen †

Frese R, Oberheide U, van Stokkum I, van Grondelle R, Foidl M, Oelze J, van Amerongen H;

*The organization of bacteriochlorophyll c in chlorosomes from chloroflexus aurantiacus and the structural role of carotenoids and protein;*

Photosynthesis Research 54(2), 115-126 (1997)

Schmitz C, Oberheide U, Lohmann S, Lubatschowski H, Ertmer W;

*Pulsed photothermal radiometry investigations of absorbing and scattering media;*

SPIE 3195, 94-101 (1997)

Oberheide U, Büsching A, Bruder I, Lubatschowski H, Welling H, Ertmer W;

*Optoacoustic tomography as a diagnostic tool for transscleral laser cyclophotocoagulation;*

SPIE 3908, 60-68 (2000)

Lubatschowski H, Oberheide U, Bruder I, Büsching A, Lohmann S, Welling H, Ertmer W;

*Optoakustische Gewebsdifferenzierung in der medizinischen Diagnostik und Therapie;*

LaserOpto 4, 26-34 (2000)

Oberheide U, Jansen B, Bruder I, Lubatschowski H, Welling H, Ertmer W;

*Optoacoustical tissue differentiation for on-line therapy control;*

SPIE 4161, 37-45 (2000)

---

†Ein Teil der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse wurde aus Prioritätsgründen bereits vorveröffentlicht und ist in der Liste der Veröffentlichungen enthalten

Schmitz C, Oberheide U, Lohmann S, Lubatschowski H, Ertmer W;  
*Pulsed photothermal radiometry as a method for investigating blood vessel-like structures;*  
Journal of Biomedical Optics 6 (2), 214-223 (2001)

Bruder I, Büsching A, Oberheide U, Lubatschowski H, Welling H, Ertmer W;  
*Optoakustische Gewebsdifferenzierung zur Optimierung von Laserzyklophotokoagulation;*  
Ophthalmologie 98, 258-264 (2001)

Oberheide U, Jansen B, Bruder I, Lubatschowski H, Welling H, Ertmer W;  
*Optoacoustic online control for laser cyclophotocoagulation;*  
SPIE 4256, 53-60 (2001)

Oberheide U, Jansen B, Bruder I, Lubatschowski H, Welling H, Ertmer W;  
*Optoacoustic imaging for ophthalmology;*  
SPIE 4434, 1-7 (2001)

Oberheide U, Lee C, Krebs R, Welling H, Ertmer W, Lubatschowski H;  
*Therapy monitoring of laser cyclophotocoagulation;*  
SPIE 4611, 48-53 (2002)

Oberheide U, Lee C, Krebs R, Welling H, Ertmer W, Lubatschowski H;  
*Two-dimensional detection of optoacoustic stress transients;*  
SPIE 4618, 99-105 (2002)

Krebs R, Meinhardt M, Oberheide U, Lubatschowski H, Anders A;  
*Investigations of optical properties of human skin in the UV;*  
SPIE 4618, 22-30 (2002)

Oberheide U, Bruder I, Welling H, Ertmer W, Lubatschowski H;  
*Optoacoustic imaging for optimization of laser cyclophotocoagulation;*  
Journal of Biomedical Optics, zur Veröffentlichung angenommen

Oberheide U, Lee C, Krebs R, Welling H, Ertmer W, Lubatschowski H;  
*Therapy monitoring of laser cyclophotocoagulation by laser induced ultrasound;*  
Journal of Laser physics, zur Veröffentlichung eingereicht

# Anhang F

## Lebenslauf und Bildungsweg

### Persönliche Daten:

Name: Uwe Oberheide  
Geburtsdatum: 11. September 1972  
Geburtsort: Hannover  
Eltern: Willi Oberheide  
Ingrid Oberheide geb. Heckmann  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig

### Ausbildung:

Schulbildung	06/1992	Abitur am Gymnasium Sarstedt
Hochschulstudium	10/1992 - 08/1998	Physikstudium, Universität Hannover
	02/1996 - 07/1996	Physikstudium, Vrije Universiteit Amsterdam
	06/1997 - 06/1998	Diplomarbeit, Institut für Quantenoptik, Universität Hannover und Laser Zentrum Hannover e.V.
	08/1998	Diplom in Physik
Promotion	01/1999 - 07/2002	Promotionsstudium Physik, Universität Hannover
	01/1999 - 07/2002	Laser Zentrum Hannover e.V.

### Beruflicher Werdegang:

01/1999 - 07/2002	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Laser Zentrum Hannover e.V.
-------------------	--



# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die auf verschiedenste Art zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater *Prof. Dr. Wolfgang Ertmer* für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit in seiner Arbeitsgruppe. Seine kritischen Fragen und kreativen Denkansätze waren immer wertvoller Ansporn.

Bei *Prof. Dr. Michael Oestreich* möchte ich mich für die bereitwillige Übernahme des Korreferates und des Prüfungsbeisitzes bedanken.

Ein großer Dank gilt Herrn *Prof. Dr. Herbert Welling* für die Schaffung der hervorragenden Arbeitsmöglichkeiten am Laser Zentrum Hannover e.V. und die sehr gute Zusammenarbeit mit dem Institut für Quantenoptik, von der ich profitieren durfte.

Ohne die vielfältigen Anregungen von *PD Dr. Holger Lubatschowski* und sein Vertrauen in die Leistungen seiner Mitarbeiter wären viele Aspekte dieser Arbeit sicherlich unberücksichtigt geblieben. Sein Optimismus und die von ihm geschaffene Arbeitsatmosphäre tragen in hohem Maße zur Leistungsfähigkeit der Arbeitsgruppe Lasermedizin bei.

Ein besonderer Dank gebührt den Diplomanden und Studienarbeitern, die durch ihre Mitarbeit an den Experimenten maßgeblich zu den Erfolgen beigetragen haben. Ohne ihr sorgfältiges Arbeiten und ihre kreativen Vorschläge wären viele Experimente nicht möglich gewesen.

*Stefan Hiller* leistete insbesondere auf dem Gebiet der Beschreibung des raum-zeitlichen Verhaltens der Drucktransienten wertvolle Arbeit, die *Arne Büsching* weiter ausbaute und ihre Auswirkungen auf die Detektorgeometrie untersuchte. *Birte Jansen* verhalf den Messungen während der Koagulation zum entscheidenden Durchbruch. Selbiges gilt für *Christoph Lee* bei der Realisierung des Zeilendetektors, nicht allein aufgrund seiner „ruhigen Hand“.

Während seiner zweijährigen Arbeit auf dem Forschungsgebiet der Optoakustik habe ich *Dr. med. Ingo Bruder* und die Zusammenarbeit mit ihm sehr zu schätzen gelernt. Durch sein medizinisches Hintergrundwissen und seine zielgerichtete Vorgehensweise wurden die ersten zweidimensionalen Lokalisationsmessungen des Ziliarkörpers erst ermöglicht. Ich glaube, dass wir uns in dieser Zeit hervorragend ergänzt haben.

*Tammo Ripken* möchte ich für die zum Teil über Nacht erarbeiteten Verbesserungsvorschläge meiner Satzkonstruktionen danken. Außerdem hat er einen nicht unerheblichen Anteil an der Konstruktion optimalen „Stativmaterials“, das sicherlich auch in Zukunft noch sehr viel Verwendung in den „life sciences“ bei Koagulationsprozessen finden wird.

*Alexander Heisterkamp* hat durch die Strukturierung der PVDF-Folie mit fs-Pulsen die ringförmigen Detektoren erst ermöglicht. Darüber hinaus hat es sich immer von Vorteil erwiesen, mit ihm zusammen auf eine Tagung zu fahren, da er erstaunliche Rahmenprogramme wie einen nächtlichen Flug über das Silicon Valley organisieren konnte.

*Sebastian Bartel* war bei allen physikalischen Fragen, vor allem zur Lichtausbreitung in Gewebe, immer ein hilfreicher Ansprechpartner. Einige der in unserem Büro ersonnenen Ideen zur Qualitätskontrolle werden hoffentlich noch einmal zu Ende entwickelt.

Dem gesamten *Club MED* mit *Oliver Busche, Holger Ernst, Astrid Kuales, Gero Maatz,*

*Nadia Mascharka, Conny Massow, Nicole Mommsen, Wiebke Müller, Milan Poudel, Yuri Sinelnik, Kristian Werelius, Fabian Will* und *Dr. Carsten Ziolek* sei für die jahrelange, hervorragende Arbeitsatmosphäre gedankt, bei der man sich stets auf die anderen verlassen konnte und hilfreiche Unterstützung fand.

Ohne den von *Dr. Stefan Lohmann* und *Dr. Christoph Schmitz* entworfenen Antrag wäre eine Förderung der Arbeiten durch das BMBF nicht möglich gewesen. Bereits während meiner Diplomarbeit konnte ich darüber hinaus von ihren Erfahrungen auf vielerlei Gebiet profitieren.

Stellvertretend für die Abteilung Entwicklung des LZH möchte ich *Dr. Carsten Fallnich* danken. Es war in dieser Abteilung jederzeit jemand für Fragen der Laserphysik und Optik erreichbar. Insbesondere im Bereich der Lasermesstechnik habe ich *Dr.-Ing. Jürgen Czarske* als kompetenten Ansprechpartner zu schätzen gelernt. *PD Dr. Gerhard Birkl, Dr. Ernst Rasel, Martin Zinner* und *Jochen Keupp* sei stellvertretend für die Arbeitsgruppe am Institut für Quantenoptik gedankt.

*Ronald Krebs, Merve Meinhardt* und *Prof. Dr. Angelika Anders* vom Institut für Biophysik haben vor allem in den letzten 2 Jahren neue Impulse für die optoakustische Spektroskopie im Rahmen der UV-Veränderungen geliefert. Ich hoffe, dass dieses von ihnen gezeigte Engagement in Zukunft weiter unterstützt wird.

*Dipl.-Ing. Dietrich Hagner* von der Medizinischen Hochschule Hannover möchte ich für die Entwicklung der Transimpedanzwandlerschaltung und viele hilfreiche Anregungen danken.

*Frau Franke, Frau Rohn* sowie *Prof. Dr. vet. W. Drommer* von der Tierärztlichen Hochschule Hannover sei für die Anfertigung der histologischen Schnitte gedankt. *Dr. vet. Vieg* und den Mitarbeitern des Fleischzentrums Gleidingen sowie *Herrn Willi Fricke* haben wir das biologische Probenmaterial für die Untersuchungen zu verdanken.

Die Sekretariate des IQ und des LZH mit *Frau Faber, Frau Griese, Frau Krämer, Frau Back, Frau Grunert, Frau Stieper* und *Frau Wasse* haben mir die Arbeit vielfach erleichtert, indem sie Organisatorisches erledigten.

Die hervorragenden Werkstätten unter der Leitung von *Herrn Heidekrüger* und *Herrn Kujawa* haben meinen Dank für die Anfertigung unzähliger Kleinteile verdient.

*Julia Sulies* hat die undankbare Aufgabe übernommen, meine traditionistisch geprägte Orthographie auf den derzeit aktuellen Stand zu bringen.

Ohne meine Freunde *Steffen Paprotta, Barbara Kutscher* und *Tobias Wietler* hätte die Zeit des Studiums und das Drumherum sicher nicht so viel Spaß gemacht.

Von *Christian Sturm, Tobias Keyl, Peer Burdack, Hartmut Holländer, Tammo Ripken, Sebastian Bartel* und *Holger Ernst* habe ich beim „Diplomacy“-Spielen viel für's Leben gelernt, nämlich Toleranz, Kompromissbereitschaft und dass man prinzipiell niemandem trauen sollte.

Nicht zuletzt möchte ich *meiner Mutter und meinem Bruder* dafür danken, dass sie jederzeit für mich da waren und mich unterstützt haben.

Danke!