

Aus dem Institut für Biomedizinische Optik
vertreten in der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. phil. nat. Reginald Birngruber

Experimentelle und theoretische
Untersuchungen zur optoakustischen
Temperaturbestimmung während
Transpupillärer Thermotherapie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

– Aus der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät –

vorgelegt von

Jochen Kandulla

aus Lübeck

– 2009 –

1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Birngruber

2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Hibst

Tag der mündlichen Prüfung: 07.04.2010

zum Druck genehmigt, Lübeck den 17.04.2010

gez.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Medizinische Grundlagen	5
2.1 Anatomie des Auges	5
2.1.1 Dioptrischer Apparat.....	5
2.1.2 Fundus.....	7
2.2 Altersbedingte Makuladegeneration.....	9
2.3 Derzeitige Behandlungsmöglichkeiten.....	12
2.3.1 Transpupillare Thermotherapie (TTT).....	15
2.4 Temperaturbestimmung während Lasertherapien	18
3. Physikalische Grundlagen	20
3.1 Wirkung von Laserstrahlung auf biologisches Gewebe.....	20
3.2 Zeitabhängigkeit bei thermischer Gewebsschädigung	21
3.3 Optoakustische Druckentstehung	25
3.4 Ultraschallausbreitung	30
3.4.1 Abstrahlcharakteristik	30
3.4.2 Beugung	31
3.4.3 Geometrische Schalldämpfung	31
3.4.4 Frequenzabhängige Schalldämpfung	31
3.5 Schallenergieflussdichte	33
3.6 Temperaturbestimmung mittels Optoakustik	34
3.7 Piezoelektrischer Effekt.....	39
4. Modelle zu Temperatur- und Druckausbreitung.....	42
4.1 Modellierung von laserinduzierter Wärmeleitung im Gewebe	42
4.1.1 Geometrie der absorbierenden Schichten im Fundus	46
4.2 Modellierung laserinduzierter Druckentstehung	50
4.2.1 Bestimmung des Quellterms	54
4.2.2 Berücksichtigung der Schallwandlergeometrie	60
5. Material und Methoden	64
5.1 Vorbereitung von Patienten, Kaninchen und Proben	64
5.1.1 Gelatinepräparate	64
5.1.2 RPE-Explantate.....	64
5.1.3 Kaninchen (in-vivo).....	66
5.1.4 Patienten.....	66

5.2	Experimentalaufbau zur Bestimmung von T_0 und T_{\max}	67
5.3	Aufbau zur optoakustischen Temperaturbestimmung	69
5.4	Datenaufnahme und -verarbeitung	70
5.5	Spaltlampe	71
5.6	Laser	73
5.6.1	TTT-Behandlungseinheit	73
5.6.2	Farbstofflaser	74
5.6.3	Bogenlampengepumpter Nd:YLF Laser	75
5.6.4	Gepulste Laserdiode	77
5.7	Schallwandler	78
5.7.1	Nadelhydrophon	78
5.7.2	Kontaktgläser	79
5.8	Einspiegelung	82
6.	Ergebnisse und Diskussion der Modellierungen	85
6.1	Modellierung laserinduzierter Druckentstehung	85
6.1.1	Vergleich zu experimentell bestimmten Transienten	85
6.1.2	Einfluss der spektralen Schallabsorption	89
6.1.3	Einfluss des Objektabstands	95
6.1.4	Einfluss der Wellenlänge	96
6.1.5	Einfluss der Spotgröße	100
6.1.6	Einfluss der lateralen Verschiebung	106
6.1.7	Einfluss der Ringbreite des Schallwandlers	110
6.1.8	Einfluss des Innendurchmessers des Schallwandlers	115
6.1.9	Einfluss des Ringtransducerabstands	117
6.1.10	Optimierung von Ringschallwandlern	119
6.2	Diskussion der Modellrechnungen zur Druckentstehung	123
6.3	Analytische Temperaturberechnungen	125
6.3.1	Laterales und dorsales Temperaturprofil	125
6.3.2	Einfluss der Absorption	127
6.3.3	Einfluss der Perfusion	128
6.4	Diskussion der analytischen Temperaturberechnungen	131
7.	Experimentelle Ergebnisse	135
7.1	Quantifizierung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR)	135
7.2	Charakterisierung der Quelle	136
7.2.1	Einfluss des Objektabstandes	136
7.2.2	Einfluss der Pulsdauer	137
7.2.3	Einfluss von Messlaserspotgröße	140
7.2.4	Intraindividuelle Differenzen	141

7.3 Ex-vivo Temperaturbestimmung an Schweinebulbi	142
7.3.1 Bestimmung von T_0 und T_{\max}	142
7.3.2 Bestimmung der Messgenauigkeit ex-vivo.....	144
7.3.3 Einfluss der Absorption	148
7.3.4 Laterale Temperaturbestimmung.....	150
7.4 In-vivo Temperaturbestimmung an Kaninchenbulbi	152
7.4.1 Bestimmung von T_0 und T_{\max}	153
7.4.2 Bestimmung der Messgenauigkeit in-vivo	154
7.4.3 Einfluss der Bestrahlungsstärke.....	155
7.4.4 Einfluss der Aderhautdurchblutung	157
7.4.5 Retinale Schädigung	160
7.5 In-vivo Temperaturbestimmung an Patienten	164
8. Diskussion der Ergebnisse	171
9. Ausblick	189
10. Zusammenfassung	191
11. Literatur.....	195
Anhang A	206

Abkürzungszeichnis

<i>AMD</i>	Altersbedingte Makuladegeneration
<i>CNV</i>	Choroidale Neovaskularisation
<i>LDL</i>	low density lipoprotein
<i>NA</i>	Numerische Apertur
<i>OD</i>	Optische Dichte
<i>PDT</i>	Photodynamische Therapie
<i>PMMA</i>	Polymethylmethacrylat
<i>PVDF</i>	Polyvinylidenfluorid
<i>RPE</i>	Retinales Pigmentepithel
<i>SNR</i>	Signal-Rausch-Verhältnis
<i>TTT</i>	Transpupillare Thermotherapie
<i>VEGF</i>	Vascular Endothelial Growth Factor

Symbolverzeichnis

<i>A</i>		Absorption
<i>A_{Chor}</i>		Absorption Choroidea
<i>A_{RPE}</i>		Absorption RPE-Schicht
<i>A_{sc}</i>		stress confinement Koeffizient
<i>A_W</i>	m ²	Schallwandlerfläche
<i>B</i>	s ⁻¹	Frequenzfaktor
<i>C</i>		Konzentration
<i>C_M</i>		Molekülkonzentration
<i>C_p</i>	J kg ⁻¹ K ⁻¹	spezifische Wärmekapazität (isobar)
<i>C_v</i>	J kg ⁻¹ K ⁻¹	spezifische Wärmekapazität (isochor)
<i>D</i>	dB m ⁻¹	Dämpfungsmaß
<i>E₀</i>	J	Pulsenergie
<i>E_a</i>	J/mol	Aktivierungsenergie
<i>G</i>		Greensche Funktion
<i>H</i>	J/m ²	Bestrahlung
<i>H₀</i>	J/m ²	Bestrahlung für z = 0
<i>I</i>	W m ⁻²	Intensität, Bestrahlungsstärke
<i>I₀</i>	W m ⁻²	Intensität, Bestrahlungsstärke in Tiefe 0
<i>I_A</i>	J m ⁻²	Schallenergieflussdichte

$I_{A,att}$	$J m^{-2}$	I_A unter Berücksichtigung der Ultraschallabsorption
K	m^{-1}	spezifische Absorptionskonstante
N	s^{-1}	Normierungsfaktor Gausspuls
N_p		Normierungsfaktor
P_0	Pa	Druckänderung im Gewebe (Deltapuls)
P_L	Pa	Druckänderung im Gewebe (endlicher Puls)
P_L^{max}	Pa	maximale Druckänderung im Gewebe (endlicher Puls)
Q	m	Beobachtungspunkt
$Q(t)$	m^3/s	Volumenschnelle
Q_P	s^{-1}	Perfusionsrate
R	$8,314 J mol^{-1} K^{-1}$	allgemeine Gaskonstante
R_a	m	Außendurchmesser Ringtransducer
R_i	m	Innendurchmesser Ringtransducer
R_{Trans}	m	Radius Pintransducer
S	$W m^{-3}$	Energiedichte bzw. Quellterm
SNR_{dB}		Signal-Rausch-Verhältnis in dB
T	K	Temperatur
ΔT	K	Temperaturerhöhung
T_Δ	K	Temperaturerhöhung
T_0	K	Temperatur für $\Gamma = 0$
T_{max}	K	Temperatur für $\Gamma = max$
T_{ref}	K	Referenztemperatur (Körpertemperatur beim Menschen)
$U_{N_{eff}}$	V	Stärke des Nutzsignals
$U_{R_{eff}}$	V	Stärke des Rauschsignals
W	$J m^{-3}$	Energiedichte
a	m	Kantenlänge rechteckiger Laserspot
a_1	K^{-2}	Polynomialkoeffizient
a_2	K^{-1}	Polynomialkoeffizient
a_3		Polynomialkoeffizient
b	m	Ringbreite Ringtransducer
c	m/s	Schallgeschwindigkeit in Wasser
c_w	m/s	Schallgeschwindigkeit in Schallwandler
d	m	Durchmesser Laserspot
d_{TTT}	m	Durchmesser Laserspot Behandlungslaser

d_a	m	Absorberdicke
d_{Chor}	m	Dicke Choroidea
d_{RPE}	m	Dicke RPE-Schicht
d_{up}	m	Dicke unpigmentierte Schicht
d_W	m	Schallwandlerdicke
erf		Errorfunktion
f	s^{-1}	Frequenz
f_{max}	s^{-1}	Frequenzmaximum
f_{res}	s^{-1}	Resonanzfrequenz
$g(t)$	s^{-1}	zeitlicher Verlauf des Laserpulses
g_{ik}	$V\ m\ N^{-1}$	piezoelektrische Stoffkonstante
g_{33}	$V\ m\ N^{-1}$	piezoelektrische Stoffkonstante senkrecht zur Oberfläche
n_{H_2O}		Brechzahl von Wasser
n_{Luft}		Brechzahl von Luft
p	Pa	Druck
p_0	Pa	Druck in der Tiefe 0
p_{max}	Pa	Amplitude der Drucktransiente
$p_{max,att}$	Pa	p_{max} unter Berücksichtigung der Ultraschallabsorption
q	s^{-1}	Reaktionsrate
q	C	Ladung
\bar{q}	m	Ortsvariable Betrachter
q_r	m	radiale Entfernung Beobachtungspunkt – Quellterm
q_z	m	laterale Entfernung Beobachtungspunkt – Quellterm
\vec{r}	m	Ortsvariable Quellterm
r_0	m	Radius Laserspot
r_a	m	Außendurchmesser Ringtransducersegment
r_i	m	Innendurchmesser Ringtransducersegment
r_f	m	minimaler Fernfeldabstand
s	$Pa\ J^{-1}\ K^{-2}$	Proportionalitätsfaktor
t	s	Zeit
t_{ac}	s	akustische Relaxationszeit
t_{ret}	s	retardierte Zeit
\vec{v}	$m\ s^{-1}$	Schallschnelle
w	s	e^{-2} – Dauer Laserpuls
z	m	Tiefe

z_0	m	Dicke, 1. Absorptionsschicht
\varnothing	m	Faserdurchmesser
Γ		Grüneisenkoeffizient
Ψ	$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$	Geschwindigkeitspotential
Ψ_δ	m^2	Geschwindigkeitspotential für Delta-Funktion
Ω		Arrhenius-Zahl
α_V	m^{-1}	spektrale Absorptionskonstante
β	K^{-1}	Volumenausdehnungskoeffizient
δ		Diracsche Deltafunktion
ϑ	rad	Polarwinkel
ϑ_{max}	rad	maximaler Polarwinkel
ϑ_{min}	rad	minimaler Polarwinkel
η	N s m^{-2}	Viskositätskonstante
θ		Heaviside Sprungfunktion
κ	$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$	Wärmeleitzahl
κ_T	Pa^{-1}	isotherme Kompressibilität
λ	m	Wellenlänge
μ_a	m^{-1}	Absorptionskoeffizient
$\mu_{a,Chor}$	m^{-1}	Absorptionskoeffizient Chroidea
$\mu_{a,RPE}$	m^{-1}	Absorptionskoeffizient RPE-Schicht
π		Kreiszahl (3,14159)
ρ_0	kg m^{-3}	Dichte
τ	s	Pulsdauer Gausspuls (volle e^{-2} -Breite)
τ_{ac}		Verhältnis Pulsdauer/akustische Relaxationszeit
τ_a	s	thermische Relaxationszeit (axial)
τ_r	s	thermische Relaxationszeit (radial)
τ_R	s	Pulsdauer Rechteckpuls
φ	rad	Azimuthwinkel
φ_{min}	rad	minimaler Azimuthwinkel
φ_{max}	rad	maximaler Azimuthwinkel
ϕ	C m^{-2}	Flussdichte
χ	$\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$	Wärmeleitfähigkeit

1. Einleitung

Seit der Erfindung des Lasers in den 60er Jahren wird die gebündelte Strahlung für medizinische Anwendungen genutzt. So werden bis zum heutigen Tag unter anderem in der Ophthalmologie immer wieder neue Laserverfahren untersucht und etabliert, die eine Heilung von Krankheiten ermöglichen oder verbessern.

Eine neuartige Therapieform zur Behandlung der Altersbedingten Makuladegeneration (AMD) stellt die Transpupillare Thermotherapie (TTT) dar [1, 2]. Bei diesem retinalen Hyperthermieverfahren wird die Strahlung eines Diodenlasers ($\lambda = 810 \text{ nm}$) über einen Zeitraum von üblicherweise 60 s großflächig auf das erkrankte Areal am Augenhintergrund appliziert. Durch die Absorption der Strahlung wird eine lokale Temperaturerhöhung induziert, die idealerweise zu einer Regression der Neovaskularisationen führt und damit zu einer Stabilisierung oder sogar Verbesserung des Sehvermögens beiträgt [3-5]. Trotz der mitunter äußerst vielversprechenden Resultate der TTT bei der Behandlung der feuchten Form der AMD sind die genauen Wirkmechanismen dieser Therapieform bisher nur unzureichend erforscht [6, 7]. Außer Frage steht jedoch die retinale Temperaturerhöhung als ursächlicher Auslöser für die therapeutische Wirkung dieses Verfahrens.

Obwohl der Temperaturverlauf entscheidend für die therapeutische Wirksamkeit dieser Behandlung sein kann, lässt er sich nur schlecht prognostizieren. Der retinale Temperaturanstieg ist stark abhängig von individuell unterschiedlichen Faktoren wie Absorption des chorioretinalen Gewebes, Blutzirkulation sowie Transmission des dioptrischen Apparates. Da diese Einflüsse vor einer Behandlung nur quantitativ eingeschätzt werden können, kann der individuelle Temperaturanstieg unter gleichen Behandlungsparametern sehr unterschiedlich ausfallen. Die therapeutische Spanne reicht von einer Unterdosierung ohne therapeutischen Effekt bis zu einer Überdosierung, einhergehend mit einer Koagulation des bestrahlten Gewebes, aus der ein irreparabler Visusverlust resultieren kann [8].

Zur Erhöhung der Patientensicherheit und einer damit verbundenen Verbesserung dieses Verfahrens, ist es daher wünschenswert, die retinale Temperaturerhöhung nicht-invasiv in Echtzeit bestimmen zu können, um die Leistung des Behandlungslasers in einem weiteren Schritt individuell auf einen gewünschten Temperaturverlauf zu regeln. Alle herkömmlichen Verfahren wie thermoelektrische Bestimmung [9, 10], Injektion thermo-

sensitiver Farbstoffe [11, 12] oder Temperaturbestimmung mittels Magnetresonanztomographie [13] scheiden aufgrund ihrer Invasivität oder Impraktikabilität aus.

Im Rahmen dieser Dissertation soll daher untersucht werden, in wieweit sich optoakustische Methoden zur Bestimmung von retinalen Temperaturerhöhungen während TTT eignen. Dabei werden simultan zur Strahlung des Behandlungslasers Laserpulse mit Pulsdauern im Nanosekundenbereich auf das bestrahlte Areal appliziert. Aus der Absorption der Pulse resultiert ein zusätzlicher, geringfügiger und kurzzeitiger Temperaturanstieg, der eine thermoelastische Expansion des Gewebes hervorruft. Diese induziert die Emission einer Druckwelle, die mit Schallgeschwindigkeit durch das Auge propagiert und an der Hornhaut detektiert werden kann. Dabei ist die Amplitude der Druckwelle temperaturabhängig. Bei bekannter Abhängigkeit können mit Hilfe dieser indirekten Temperaturbestimmung somit Rückschlüsse auf die aktuell vorherrschende Temperatur am Fundus gewonnen werden.

Neben einer experimentellen Umsetzung des Verfahrens zur optoakustischen Temperaturbestimmung während TTT befasst sich die vorliegende Arbeit auch mit der mathematischen Modellierung von Druckentstehung und –propagation im Auge sowie einer Berechnung von Temperaturerhöhungen während retinaler Lasertherapien.

Im einzelnen umfassen die Ziele dieser Arbeit die folgenden Punkte:

I: Modellierung laserinduzierter Druckentstehung und –propagation im Auge:

Die Entstehung und Propagation von laserinduzierten Druckwellen wird durch verschiedene Gewebeparameter beeinflusst. So ist die Absorption des Fundus ein entscheidender Faktor bei der Entstehung der Druckwelle, während die spektrale Schalldämpfung einen Einfluss auf die Wellenausbreitung ausübt. In der Optoakustik wird die Amplitude und der zeitliche Verlauf der Druckwelle zusätzlich durch Laserparameter wie Pulsdauer und Spotgröße beeinflusst. Neben diesen Entstehungsmechanismen, ist für eine Detektion außerdem noch der Ort des Detektors sowie die Geometrie entscheidend.

Zur Quantifizierung dieser unterschiedlichen Einflüsse auf die Druckwelle soll ein mathematisches Modell entwickelt werden, das auf einer analytischen Lösung der photoakustischen Wellengleichung basiert. Die Ergebnisse dienen zum einen der Erlangung

eines generellen Verständnisses der physikalischen Vorgänge und zum anderen soll aufgrund der Resultate eine Optimierung der Transducergeometrie stattfinden, um eine Verbesserung bei der Detektion und damit eine Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses zu erzielen.

II: Modellierung der retinalen Temperaturerhöhung während TTT:

Die therapeutische Wirksamkeit der TTT basiert vor allen Dingen auf dem retinalen Temperaturverlauf während der Laserbestrahlung. Im Rahmen dieser Arbeit sollen daher theoretische Untersuchungen zum laserinduzierten Temperaturanstieg während Laserbestrahlung angestellt werden. Das hierzu verwendete mathematische Modell basiert auf einer analytischen Lösung der Thermodiffusionsgleichung und berücksichtigt die Absorption in zwei unterschiedlichen Schichten, Retinales Pigmentepithel (RPE) und Choroidea. Mit Hilfe der Temperaturberechnung soll der Einfluss der unterschiedlichen physiologischen und anatomischen Parameter wie retinale Absorption sowie Blutzirkulation quantifiziert werden. Zusätzlich findet eine Betrachtung der räumlichen Ausdehnung des erwärmten Areals statt. Die Berechnungen dienen in erster Linie einer generellen Diskussion der retinalen Temperaturerhöhung während TTT. Sie werden aber auch für einen Vergleich mit experimentell bestimmten Temperaturverläufen herangezogen.

III: Experimentelle Ergebnisse zur optoakustischen Temperaturbestimmung während TTT:

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist die experimentelle Umsetzung der optoakustischen Temperaturbestimmung während retinaler Laserbestrahlung. Dabei finden prinzipielle Untersuchungen an enukleierten Schweineaugen statt, da diese in Anatomie und Größe in guter Näherung denen von Menschen entsprechen und vergleichsweise einfach zugänglich sind. Zusätzlich werden in-vivo Experimente im Rahmen einer Tierstudie an Kaninchenaugen durchgeführt. Für beide Augenspezies muss für die Anwendbarkeit des Verfahrens die Temperaturabhängigkeit der detektierten Druckamplitude quantifiziert werden.

Der wohl entscheidendste Faktor für die Anwendbarkeit des untersuchten optoakustischen Verfahrens zur retinalen Temperaturbestimmung während Laserbestrahlung ist neben der Nicht-Invasivität vor allen Dingen die Genauigkeit dieser Messmethode. Die-

se soll in vergleichenden Messungen, sowohl ex-vivo als auch in-vivo, mit einem Thermoelement quantifiziert werden. Ein weiterer Untersuchungsgegenstand ist der Einfluss der individuellen chorioretinalen Absorption auf die Temperaturerhöhung, da dieser ein wichtiger Grund für die Notwendigkeit einer dosimetrischen Regulierung des Behandlungslasers ist. Ein weiterer Grund ist die Beeinflussung der Temperaturerhöhung durch die Blutzirkulation im Fundusgewebe. Diese darf bei Bestrahlungsdauern im Minutenbereich nicht vernachlässigt werden und wird anhand von Vergleichsmessungen pre und post mortem quantifiziert.

Das Schlüsselexperiment dieser Arbeit ist die klinische Umsetzung des untersuchten Verfahrens. Dadurch wird zum einen die Nicht-Invasivität bewiesen und zum anderen kann nur durch eine optoakustische Temperaturbestimmung am Menschen die Anwendbarkeit der Messmethode unter realistischen klinischen Bedingungen eingeschätzt werden.

2. Medizinische Grundlagen

In diesem einleitenden Kapitel werden die für das Verständnis der Arbeit notwendigen medizinischen Grundlagen erörtert. Hierzu wird zuerst die Anatomie des menschlichen Auges beschrieben. Anschließend werden verschiedene Krankheitsbilder der Makula aufgezeigt, wobei das Hauptaugenmerk auf die Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) gelegt wird. Das Kapitel schließt mit einer Darstellung der derzeitigen Therapiemöglichkeiten der AMD, unter besonderer Berücksichtigung der Transpupillaren Thermotherapie (TTT).

2.1 Anatomie des Auges

Dieser Abschnitt gibt Aufschluss über die wichtigsten anatomischen Grundlagen des menschlichen Auges. Der erste Teil behandelt den dioptrischen Apparat, anschließend folgt eine nähere Betrachtung zu Anatomie und Physiologie des Fundus.

2.1.1 Dioptrischer Apparat

Der menschliche Augapfel (Bulbus) besitzt eine annähernd kugelförmige Gestalt bei einem Durchmesser von ca. 23 mm. Mit Hilfe des dioptrischen Apparates, bestehend aus Hornhaut (Cornea), vorderer Augenkammer, akkomodierbarer Bikonvexlinse und Glaskörper werden sich im Gesichtsfeld befindliche Objekte auf den Augenhintergrund (Fundus) abgebildet. Das entstehende Bild ist dabei aufgrund der Konvexität der brechenden Medien verkleinert und umgekehrt zum Gegenstand. Der Linse vorgelagert befindet sich die Iris, mit deren Hilfe die Tiefenschärfe und Bestrahlungsstärke im Auge über den Pupillenreflex reguliert wird [14]. Eine schematische Darstellung des menschlichen Auges ist in Abb. 2.1 dargestellt.

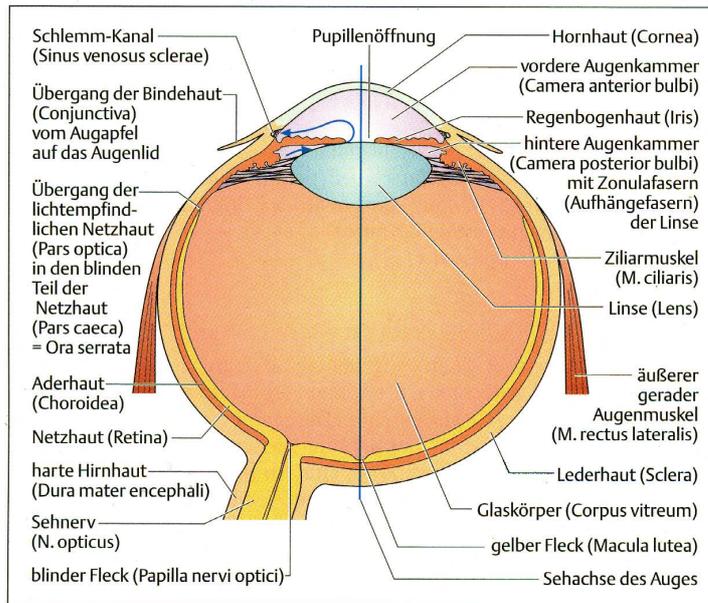


Abb. 2.1: Schematische Darstellung des menschlichen Auges nach [14].

Im gesunden Auge sind die einzelnen Medien des dioptrischen Apparates weitestgehend transparent für elektromagnetische Strahlung im sichtbaren Spektralbereich von 400 nm bis 850 nm. So gelangt rund 80 % der auf die Cornea einfallenden Strahlung auch auf die Netzhaut [15]. Die zugehörigen spektralen Kurven der totalen Transmission, gemessen an vorderer Augenkammer (1), Linse (2), Glaskörper (3) und Netzhaut (4) sind in Abb. 2.2(a) dargestellt. Bei Messung der direkten Transmission verringert sich der Anteil der transmittierten Strahlung vor allem im kurzwelligen, sichtbaren Spektralbereich aufgrund zunehmender Streuung. Die entsprechenden Kurven sind in Abb. 2.2(b) gezeigt.

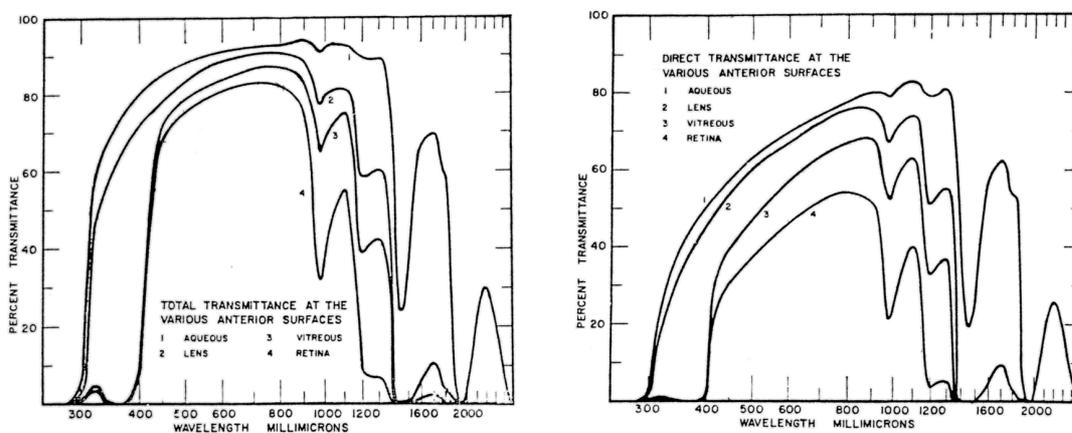


Abb. 2.2: Spektrale Transmissionskurven ((a): totale T.; (b): direkte T.) gemessen an vorderer Augenkammer (1), Linse (2), Glaskörper (3) und Netzhaut (4) (nach [15]).

Ein weiterer Effekt, der sich auf die Transmission des einfallenden Lichts auswirkt, ist die altersabhängige Trübung der okularen Medien, insbesondere die der Linse. Untersuchungen zeigen, dass die Absorption der okularen Medien exponentiell mit dem Alter zunimmt [16, 17]. So nimmt allein die Absorption der Linse im grünen Spektralbereich von ca. 9 % bei Neugeborenen bis auf ca. 45 % bei 80-jährigen zu [16]. Im ultravioletten Spektralbereich ist der Anstieg der Absorption sogar noch ausgeprägter [17]. Die individuell unterschiedliche Linsentrübung kann lediglich qualitativ bestimmt werden, so dass eine Berücksichtigung dieses Parameters zur Kalkulation der individuellen Bestrahlungsstärke bei retinalen Lasertherapien nur bedingt möglich ist.

2.1.2 Fundus

Mit Hilfe des dioptrischen Apparates werden im Gesichtsfeld befindliche Gegenstände auf den Fundus abgebildet. Das derart entstehende Bild wird über biochemische und elektrophysiologische Prozesse in eine für das Gehirn auswertbare visuelle Information umgewandelt. Die für diesen Prozess verantwortlichen Sinneszellen sind in der Netzhaut (Retina) enthalten. Diese gliedert sich in drei hintereinander geschaltete Neuronen. Die Erregungsleitung erfolgt dabei entgegen der Lichteinfallrichtung vom Photorezeptor (1. Neuron) über die Bipolar- (2. Neuron) und Ganglienzellen (3. Neuron) zum Gehirn. Ein histologischer Schnitt sowie eine schematische Zeichnung des anatomischen Aufbaus sind in Abb. 2.3 abgebildet.

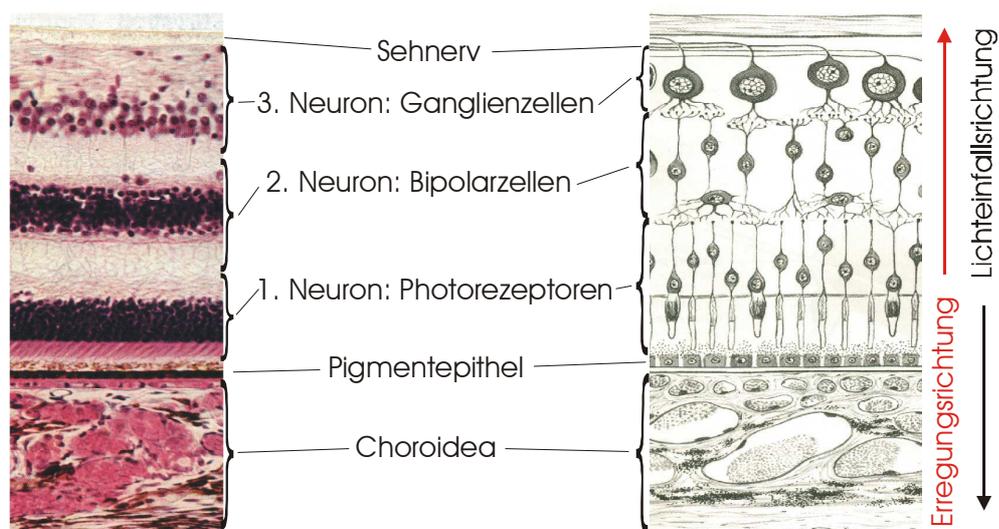


Abb. 2.3: Histologischer Schnitt (links, nach [18]) und schematische Zeichnung (rechts, nach [19]) eines Schnitts durch menschliche Retina und Choroidea.

Die Photorezeptoren bilden das erste Neuron. Sie setzen sich aus ca. 120 Millionen Stäbchen sowie 6 Millionen Zapfen zusammen. Die Stäbchen sind dabei vor allem in der Peripherie gelegen. Deren Aufgabe umfasst bei geringem Lichteinfall ein Hell-Dunkel-Sehen (skotopisches Sehen) und am Tage die Wahrnehmung von peripheren Bewegungen. Mit Hilfe der Zapfen ist in erster Linie ein Farbsehen (photopisches Sehen) sowie ein Sehen bei stärkerem Lichteinfall möglich. Eine erhöhte Ansammlung von Zapfen befindet sich in der Makula Lutea, der Stelle des schärfsten Sehens. Diese hat einen Durchmesser von ca. 5 mm und ist an dem Schnittpunkt der Sehachse des Auges mit der Netzhaut gelegen. Das Zentrum der Makula Lutea bildet die Fovea Centralis (Foveola) mit einem Durchmesser von ca. 100 μm . Diese Stelle besteht ausschließlich aus Zapfen. Bei einer Zapfendichte von ca. 180.000/mm² kann hier das höchste Auflösungsvermögen erzielt werden. Die Photorezeptoren werden untereinander durch Horizontalzellen und Amakrinzellen verschaltet, die wiederum mit Nachbarzellen über Zell-Zell-Kontakte in Verbindung stehen.

Das zweite Neuron bilden die Bipolarzellen, dessen Fortsätze mit den Ganglienzellen des dritten Neurons verbunden sind. Die Ganglienzellen sind die Ausgangsneurone der Netzhaut und leiten die visuelle Information über den optischen Nerv zum Gehirn weiter. In dorsaler Richtung wird die Netzhaut durch das ca. 10 μm dicke Retinale Pigmentepithel (RPE) begrenzt, in welches die Außensegmente der Photorezeptoren eingebettet sind. Das monozelluläre RPE regelt den Transport von Nährstoffen, Abbauprodukten, Flüssigkeit und Elektrolyten zwischen Retina und Blut. Außerdem phagozytiert es Abbauprodukte, die sich in den Photorezeptoraußensegmenten befinden.

Die Hauptchromophore des RPE bilden die Melanosomen, die hauptsächlich aus dem organischen Polymer Melanin bestehen. Sie sind leicht elliptisch geformt und besitzen beim Menschen einen Durchmesser von ca. 1 μm . In einer einzelnen RPE-Zelle sind ungefähr 100 Melanosomen oberhalb des Zellkernes eingelagert. Die Melanosomen sind vornehmlich im vorderen Bereich der RPE-Schicht konzentriert [20]. Sie absorbieren einen Großteil des auf den Fundus treffenden Lichtes. Dadurch werden Rückreflexionen zu den Photorezeptoren verhindert, was zu einer Erhöhung der Sehschärfe beiträgt. Im grünen Spektralbereich weist das RPE eine Absorption von ca. 50 – 60 % auf [21].

An das RPE angrenzend befindet sich die etwa 400 μm dicke Aderhaut (Choroidea) [22]. Dieses sehr gefäßreiche Gewebe dient der Versorgung der Photorezeptoren. Außerdem wird durch den hohen Blutstrom die Temperatur des Auges konstant gehalten. So kann Wärmeenergie, die beispielsweise bei photochemischen Prozessen entsteht, über den Blutstrom abtransportiert werden und die Temperatur des Augenhintergrundes dadurch reguliert werden. Die Aderhaut setzt sich aus drei Schichten zusammen. Als Abgrenzung zum RPE fungiert die Bruchsche Membran, die aus elastischen Fasern und Kollagen-Fasern besteht. Die nachfolgende Schicht (Choriokapillaris) bildet vor allem in der Netzhautmitte ein dichtes flächenhaftes Kapillarnetz, das für die Ernährung der äußeren Netzhautschichten sorgt [23]. Die dorsal angrenzende dritte Schicht (Lamina vasculosa) besteht vorrangig aus mittleren und großen Gefäßen.

Die äußere Hülle des Auges bildet die etwa 1 mm dicke Lederhaut (Sklera), die, bestehend aus sehr festem kollagenem Bindegewebe, die posteriore Fortsetzung der Cornea darstellt. Sie dient dem Schutz des Augeninneren und der Aufrechterhaltung des Augeninnendruckes [14]. Die Sklera ähnelt in ihrem Aufbau zwar der Hornhaut, sie ist aufgrund der unterschiedlichen Anordnung der Kollagenfasern jedoch undurchsichtig [24].

2.2 Altersbedingte Makuladegeneration

Krankhafte Veränderungen der Makula gehen oft mit einer Visusverschlechterung bis hin zur Erblindung einher. Dieses Kapitel beschreibt die Altersbedingte Makuladegeneration (AMD), da für diese Erkrankung ein photothermischer Therapieansatz existiert, der Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit ist.

Die AMD ist die häufigste Erblindungsursache bei Personen über 50 Jahren in der westlichen Welt [25]. Allein in den USA werden jährlich 155.000 neue Fälle diagnostiziert [26]. Die Verbreitung steigt mit zunehmenden Alter exponentiell an, so dass in der westlichen Welt bereits 2/3 der 90 Jährigen an AMD leiden [27]. Von diesem betroffenen Personenkreis erblinden mehr als 25 % auf mindestens einem Auge als Folge dieser Krankheit.

AMD ist vermutlich die Folge einer Überbelastung des RPE durch Alterungsprozesse [24]. Eine gesunde RPE-Zelle phagozytiert pro Tag etwa 200.000 Membranscheibchen der Rezeptorausglieder. Bei unvollständiger Phagozytose sammelt sich hyalines Material im Bereich der Bruchschens Membran an. Es entwickeln sich Drusen, welche eine Vorstufe der AMD darstellen [28]. Bei der AMD werden zwei Formen unterschieden. Am weitaus häufigsten tritt die trockene Form auf. Von dieser milderen Form sind ca. 85 % der Patienten betroffen. Bei der trockenen Form steht eine Atrophie des Pigmentepithels und der darüber liegenden Rezeptorschichten im Vordergrund [24]. Die Abnahme der Sehschärfe schreitet nur langsam fort.

Bei ca. 18 % der betroffenen Patienten geht die trockene AMD in die aggressivere feuchte (häufig auch exsudative oder neovaskuläre) AMD über. Hierbei führt ein progressives Wachstum weiterer, weicher Drusen zu Abhebung der angrenzenden Zellschichten mit anschließender Rissbildung des RPE und der Bruchschens Membran. Die Blut-Retina-Schranke wird zerstört und Flüssigkeit wird unter die Photorezeptoren exsudiert, wodurch diese ebenfalls angehoben werden (Abb. 2.4(a)). Im Fundusbild macht sich dieses durch eine grau-braune rund begrenzte Verwölbung im Zentrum der Netzhaut bemerkbar (Abb. 2.5(a)), in der entsprechenden Fluoreszeinangiographie ist deutlich die Füllung der Pigmentepithel-Blase mit Fluoreszein erkennbar (Abb. 2.5(b)).

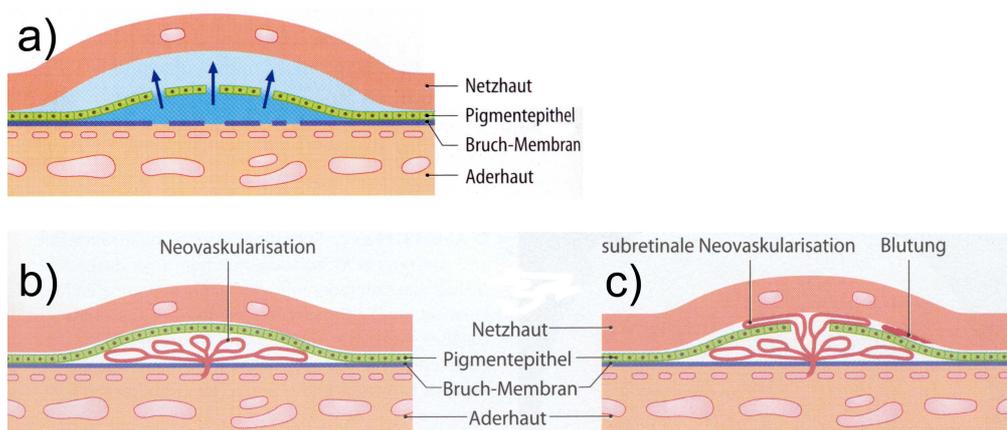


Abb. 2.4: Entstehung der AMD

- a) Eintritt von Flüssigkeit unter das Pigmentepithel**
b) Gefäßneubildung unter dem Pigmentepithel (okkulte CNV)
c) Neovaskularisationen brechen durch die Bruchschens Membran (klassische CNV)

Durch die entstandenen Löcher im Pigmentepithel und der Bruchschens Membran können Gefäßschlingen aus der Choriokapillaris unter das Pigmentepithel und unter die

sensorische Netzhaut wachsen (okkulte CNV, Abb. 2.4(b)) oder sogar das Pigmentepithel durchbrechen und in den subretinalen Raum wachsen (klassische CNV, Abb. 2.4(c)). Diese so genannten chorioidalen Neovaskularisationen (CNV) können die zentrale Netzhaut zerstören, woraus ein deutlicher Visusverlust resultiert. Im Fundusbild ist eine CNV durch eine leichte Hellfärbung des erkrankten Areals zu erkennen (Abb. 2.5(c)). In der zugehörigen Fluoreszeinangiographie sind deutlich die Gefäßschlingen zu erkennen (Abb. 2.5(d)).

Für den Patienten bedeutet dies schlimmstenfalls den totalen Verlust des zentralen Visus (Zentralskotom) innerhalb einiger Tage. Nur peripheres, zur räumlichen Orientierung ausreichendes Sehen, kann erhalten bleiben.

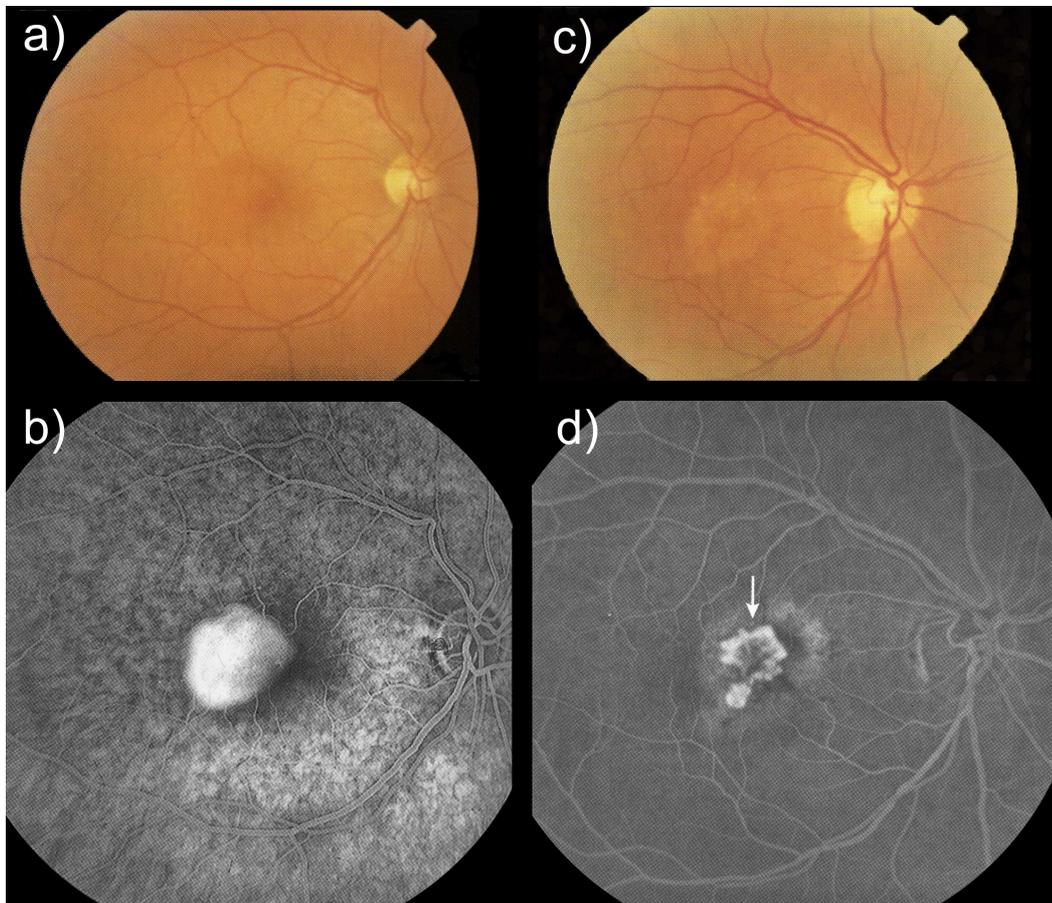


Abb. 2.5: a) Fundusbild: AMD mit Pigmentepithelabhebung
b) zugehörige Fluoreszeinangiographie
c) Fundusbild: Subretinale klassische CNV bei AMD
d) zugehörige Fluoreszeinangiographie. Der Pfeil markiert die Gefäßschlingen des durchgewachsenen Gefäßes.

2.3 Derzeitige Behandlungsmöglichkeiten

Dieses Kapitel zeigt die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten der exsudativen AMD auf. Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf die Transpupillare Thermotherapie als Untersuchungsgegenstand dieser Dissertation gelegt.

Prinzipiell sind die derzeitigen Therapiemöglichkeiten und –erfolge sehr stark von dem Stadium und dem Auftreten der AMD abhängig.

In Fällen in denen die chorioidale Neovaskularisation ausreichend weit von der Fovea entfernt ist ($> 200 \mu\text{m}$), können die Gefäßschlingen durch **Laserphotokoagulation** verödet werden. Dabei wird sichtbare Laserstrahlung über einen Zeitraum von wenigen hundert Millisekunden über eine Spaltlampe auf die Gefäßneubildung appliziert. Durch die Absorption der Strahlung kommt es bei entsprechend gewählten Behandlungsparametern zu einer lokalen Koagulation der Neovaskularisationen. Da die Koagulation ebenfalls die angrenzenden Photorezeptoren schädigt, ist diese Art der Therapie nur für extrafoveale Neovaskularisationen sinnvoll, so dass lediglich 15 % der exsudativen AMD-Patienten für eine derartige Therapie in Frage kommen [24]. Ein weiteres Problem stellt ein Fortschreiten der Krankheit an anderer Stelle dar. So wurde innerhalb von fünf Jahren nach Behandlung einer neovaskulären AMD mittels Photokoagulation in 78 % der Patienten ein erneutes, foveales Auftreten der Krankheit diagnostiziert [29]. Die Wahrscheinlichkeit, ein Fortschreiten der extrafovealen AMD zu unterbinden, steigt durch diese Behandlungsform um 40 % verglichen mit dem natürlichen Krankheitsverlauf [29, 30].

Ein weiterer therapeutischer Ansatz, der vorwiegend bei klassischer chorioidaler Neovaskularisation angewendet wird, ist die **Photodynamische Therapie (PDT)**. Diese Therapieform ist besonders geeignet, wenn die CNV unter der Fovea liegt und daher eine Photokoagulation nicht in Frage kommt. Bei der PDT wird der Farbstoff Verteporfin intravenös über 10 Minuten infundiert. Aufgrund der hohen Affinität zu LDL-Rezeptoren, die in CNV besonders häufig exprimiert werden, kommt es zu einer erhöhten Anreicherung des Farbstoffs in den Gefäßendothelien der CNV. Durch die anschließende Bestrahlung mit Laserlicht der Wellenlänge 689 nm werden photochemische Prozesse innerhalb der Farbstoffmoleküle und deren unmittelbarer Umgebung initiiert. Dabei

entstehen hochreaktive freie Radikale, insbesondere Singulett-Sauerstoff. Proteine, Lipide und Nukleinsäuren werden oxidiert. Durch eine Alteration der Endothelzellmembranen kann ein Zellschaden in den Neovaskularisationen hervorgerufen werden, der zur Thrombose der Gefäße führt [31, 32].

Die Rate einer schweren Visusverschlechterung wird durch PDT in etwa halbiert [24]. Ein großer Nachteil ist jedoch die häufig notwendige Wiederholung dieser Therapieform sowie die hohen Kosten. So sind in den ersten zwei Jahren durchschnittlich 5,6 Behandlungen notwendig [33], wobei allein die Kosten für den Farbstoff bei einmaliger Verabreichung bei zur Zeit ca. 1.200 € liegen [34].

Der derzeit vielversprechendste Therapieansatz ist die **medikamentöse Behandlung** der AMD. Dabei wird **Ranibizumab** (Lucentis[®]), ein humanisiertes, therapeutisches Antikörperfragment direkt in den Glaskörper des Patienten injiziert. Ranibizumab, das seit September 2006 in den USA und der Schweiz sowie seit Februar 2007 in Deutschland zur Behandlung von AMD zugelassen ist, wirkt als Antikörper gegen den Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), der für die Entstehung und das Wachstum einer CNV bei der neovaskulären AMD eine zentrale Rolle spielt [35]. Da die Wirkung des Antikörpers im Laufe der Zeit nachlässt, muss das Medikament ca. alle vier Wochen erneut intraokular injiziert werden, wodurch das Risiko von entzündlichen Infektionen im Innern des Auges stark ansteigt.

Ein weiterer Nachteil bei der Behandlung mit Ranibizumab liegt in den Kosten dieses Verfahrens. Der Preis für eine Dosis dieses Präparats beläuft sich auf ca. 1.700 € [26]. Nach derzeitigem Erkenntnisstand belaufen sich die Kosten für eine zweijährige Therapie damit auf mehr als 40.000 € allein für das Serum.

In einer zweijährigen Doppelblindstudie („MARINA“, *Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF-Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macula Degeneration*) konnte festgestellt werden, dass bei Gabe von Ranibizumab lediglich bei 5,5 % der Probanden mit exsudativer AMD eine starke Visusverschlechterung nach einem Jahr auftrat, verglichen mit 37,8 % der mit einem Placebo behandelten Patienten. Eine deutliche Verbesserung der Sehstärke trat bei bis zu 33,8 % auf, verglichen mit 5 % bei der Kontrollgruppe. Innerhalb der Studie trat bei 2,3 % der Patienten eine entzündliche Erkrankung des Augeninnern auf [36]. In einer weiteren Studie wurde

gezeigt, dass die medikamentöse Behandlung mit Ranibizumab eine deutliche Erhöhung der Heilungschancen gegenüber einer PDT-Therapie bietet [37].

Eine therapeutische Alternative bietet das im Februar 2004 für die Behandlung von Darmkrebs in den USA zugelassene Antikörperfragment **Bevacizumab** (Avastin®). Obwohl dieses Medikament für die intravenöse Injektion hergestellt wird, zeigt die intraokulare Verabreichung zur Behandlung von AMD vergleichbare Erfolge wie Ranibizumab [38, 39]. Ein wesentlicher Vorteil dieses Medikaments gegenüber Ranibizumab sind die vergleichsweise geringen Kosten von 15 €–45 € pro Injektion [26]. Derzeit ist dieses Medikament jedoch nicht für eine intraokulare Verabreichung zugelassen und daher nicht für eine kostengünstige Behandlung von AMD verfügbar. Da beide Präparate vom selben Hersteller stammen, ist außerdem davon auszugehen, dass keine Anstrengungen unternommen werden, um ein kostengünstigeres, im eigenen Haus entwickeltes Konkurrenzprodukt auf dem Markt zu platzieren [40].

In vereinzelten Fällen kann die exsudative AMD auch chirurgisch oder strahlentherapeutisch behandelt werden. Diese Behandlungsformen stellen jedoch keinen allgemein gültigen Ansatz dar, werden jedoch der Vollständigkeit halber ebenfalls aufgeführt:

Einen chirurgischen Ansatz zu Behandlung von exsudativer AMD stellt die **Makulachirurgie** dar. Dabei wird vom Glaskörper aus ein künstliches Netzhautloch angelegt und durch dieses die subretinale Neovaskularisationsmembran mit feinsten Instrumenten extrahiert. Am Ende wird das Loch durch Endolaserkoagulation und Gas-Tamponade verschlossen [24]. Allerdings birgt diese Art der Behandlung erhebliche Risiken und eine langfristige Stabilisierung der Sehschärfe konnte bislang auch nicht nachgewiesen werden [41, 42].

Ein weiterer chirurgischer Ansatz ist die **Makularotation**. Dabei wird die gesamte Netzhaut künstlich abgelöst und dann um ein bis zwei Millimeter verschoben, so dass eine intakte Stelle des Pigmentepithels auf der Fovea zu liegen kommt, während die CNV zur Peripherie rotiert wird. Anschließend wird die Retina durch Silikonöl-Tamponade wieder befestigt und die CNV durch Laserphotokoagulation zerstört. Die durch die Rotation entstehende Verdrehung des Augenbildes muss durch eine Augenmuskuloperation wieder ausgeglichen werden [43].

In verschiedenen Studien wurde untersucht, ob sich der Verlauf von CNV durch **Strahlentherapie** beeinflussen lässt [33]. Die Idee beruht auf der Tatsache, dass wucherndes Gewebe, wie beispielsweise Neovaskularisationen, im Gegensatz zu gesundem Gewebe viel anfälliger für radioaktive Strahlung ist und ein natürliches Fortschreiten der AMD durch Bestrahlung zumindest gehemmt werden kann. Bisher konnte aber in keiner Studie nachgewiesen werden, dass diese Art von Therapie einen signifikanten Nutzen bringt, so dass sie derzeit nicht über den Status einer begleitenden Therapie hinaus geht.

2.3.1 Transpupillare Thermotherapie (TTT)

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit der feuchten Form der AMD stellt die Transpupillare Thermotherapie (TTT) dar. Sie kann als schmerz- und komplikationsarmes, minimal-invasives Hyperthermieverfahren charakterisiert werden [7]. Bei der TTT wird die Strahlung eines Infrarotdiodenlasers (Wellenlänge $\lambda = 810$ nm) großflächig über ein Kontaktglas auf die erkrankten Areale appliziert. Die Absorption der Laserstrahlung bewirkt eine Temperaturerhöhung am Fundus, die sich in vielen Fällen positiv auf eine Stagnation oder sogar Regression der CNV auswirkt. Die retinale Spotgröße wird bei der TTT der Größe der Läsion derart angepasst, dass die CNV vollständig bestrahlt wird. Die Wahl der Laserleistung ist dabei einerseits abhängig von dem eingestellten Spotdurchmesser, aber auch von individuellen Faktoren wie Pigmentierung des Fundus und Transparenz der brechenden Medien. Die Expositionszeit beträgt typischerweise 60 s. Kommt es während dieser Zeit jedoch zu einer sichtbaren Alteration des retinalen Pigmentepithels, wird die Behandlung frühzeitig abgebrochen.

Der therapeutische Wirkmechanismus ist bisher nicht endgültig geklärt. In Studien konnte experimentell gezeigt werden, dass die Schwelle für sichtbare Laserläsionen an Affen bei Expositionszeiten von 100 s bei einer Temperaturerhöhung von mehr als 20 °C liegt [44]. Die berechnete retinale Temperaturerhöhung während einer typischen TTT Bestrahlung beträgt nach Reichel [8] maximal 10 °C. Allerdings führt die Behandlung bereits bei vergleichsweise geringen Temperaturerhöhungen von ca. 4 °C zu einem Hitzeschock mit der Ausschüttung von Hitzeschockproteinen [45]. Der induzierte Hitzeschock kann bereits zu Proteindenaturierung und Zerstörung der Plasmamembran mit anschließendem Zelltod führen. Bei derartiger letaler Hitzeeinwirkung spielen die Hitzeschockproteine eine bedeutende Rolle, indem sie die überlebenden Zellen gegen die

destruktive Einwirkung (Wärme) schützen [45-47]. Eine mögliche Erklärung für die Wirksamkeit der TTT zur Behandlung der AMD ist daher, dass eine transiente Erwärmung des Augenhintergrunds zu einer Zerstörung der stark proliferierenden CNV bei gleichzeitiger Erhaltung der gesunden Gewebszellen führt.

Andere Studien lassen vermuten, dass eine geringe Hyperthermie die Zielzellen durch induzierten Zelltod (Apoptose) zerstören [48-50].

Wiederum andere Wissenschaftler vermuten eine thermische Verödung der Neovaskularisationen aufgrund ihres geringen Gefäßdurchmessers [51].

Auch wenn der eigentliche Wirkmechanismus der TTT umstritten ist, steht eine transiente chorioretinale Temperaturerhöhung als Basis für den therapeutischen Effekt außer Frage. Die Höhe der laserinduzierten Temperaturerhöhung ist jedoch stark abhängig von individuellen Faktoren wie Pigmentierungsgrad des Augenhintergrundes, Transparenz der brechenden Medien und chorioretinale Gefäßdichte. Das Spektrum an individuellen Faktoren führt zu einer nicht vorhersagbaren Temperaturerhöhung. So kann unter gleichen Behandlungsparametern eine Unterdosierung ohne therapeutischen Effekt oder sogar eine Überdosierung resultieren, die eine irreversible Koagulation der Photorezeptoren hervorruft [8].

In mehreren Pilotstudien wurde die Effektivität der TTT zur Behandlung der feuchten Form der AMD unter Beweis gestellt [52]. Je nach Größe der Läsion wurden in diesen Studien retinale Spotdurchmesser zwischen 0,5 und 6 mm gewählt. Die applizierte Laserleistung war abhängig von der Größe des Laserspots und betrug zwischen 180 und 1490 mW. Aufgrund der Heterogenität der Studien ist ein objektiver Vergleich der Ergebnisse jedoch schwierig. Der allgemeine Konsens dieser Pilotstudien ist aber, dass durch die TTT die Wahrscheinlichkeit einer Stabilisierung oder sogar Verbesserung des Visus verglichen mit dem natürlichen Krankheitsverlauf stark erhöht wird. Eine Regression der CNV nach einer Beobachtungszeit von mindestens sechs Monaten konnte bei mehr als 75 % der Patienten festgestellt werden.

Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse wurde im Februar 2000 eine Multicenter-Studie zur Behandlung der okkulten CNV mittels TTT an 22 Kliniken gestartet. Ziel dieser Studie war eine objektive Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit dieser Methode. Bis April 2003 nahmen 303 Patienten an der Studie teil. Zwei Drittel von ihnen wurden einer TTT Behandlung unterzogen, während ein Drittel eine fingierte Be-

handlung erhielten, wobei weder der Patient, noch der behandelnde Arzt wussten um was für eine Behandlung es sich im individuellen Fall handelt (Doppelblindstudie). Die Behandlungsparameter waren ein retinaler Spotdurchmesser von 3 mm, eine Expositionszeit von 60 s bei einer Laserleistung nach Austritt der Strahlung aus der Spaltlampe von 800 mW. Die CNV Läsion durfte nicht größer als 3 mm im Durchmesser sein und der unkorrigierte Fernvisus musste zwischen 20/50 und 20/400, gemessen nach Snellen-Index, liegen. Eine zusätzliche Anforderung war ein minimales Alter der teilnehmenden Patienten von 50 Jahren [53].

Entgegen den hohen Erwartungen zeigen die Ergebnisse der Studie keine signifikante Visusverbesserung bei der Patientengruppe die einer TTT unterzogen wurden gegenüber der Gruppe, die eine fingierte Behandlung erhielt [54]. Bei der Untergruppe von Patienten (ca. 41 %), deren unkorrigierter Fernvisus zu Beginn der Therapie 20/100 oder weniger betrug, wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des Krankheitsverlaufs durch die TTT-Behandlung festgestellt. Nach 12 Monaten stieg die Sehkraft bei 23 % dieser Untergruppe um mindestens 1 Linie (nach Snellen), bei 14 % sogar um mindestens 3 Linien, verglichen mit 0 Patienten bei denen keine Lasertherapie stattfand. Nach 18 Monaten betrug die durchschnittliche Visusverschlechterung innerhalb dieser Untergruppe 2 Linien bei TTT-Behandlung, verglichen mit 4 Linien ohne Behandlung [55].

Diese Resultate zeigen, dass die TTT unter bestimmten Voraussetzungen eine therapeutisch wirksame Behandlungsmethode von exsudativer AMD sein kann. Die sehr heterogenen Ergebnisse der Studie zeigen jedoch, dass die Verwendung gleicher Behandlungsparameter zu sehr unterschiedlichen Resultaten führen können. Ein wichtiger Schritt hin zu einer objektiven Quantifizierung der therapeutischen Wirksamkeit wäre daher eine standardisierte Therapie, bei der z. B. die retinale Temperaturerhöhung unabhängig von individuellen Faktoren auf einen vorgegebenen Wert eingestellt werden kann. Hierzu könnte eine nicht-invasive Echtzeit-Temperaturbestimmung während der Lasertherapie dienen, um die Leistung des Behandlungslasers individuell für jeden Patienten regeln zu können.

2.4 Temperaturbestimmung während Lasertherapien

Da ein transienter Temperaturanstieg bei fast allen retinalen Lasertherapien der Ausgangspunkt für den erwarteten therapeutischen Effekt darstellt, ist eine Messung der Temperaturerhöhung Untersuchungsgegenstand mehrerer Forschungsarbeiten. Dieser Abschnitt soll daher einen Überblick über die derzeitigen Möglichkeiten zur Temperaturbestimmung während retinaler Lasertherapien geben.

Der einfachste Ansatz ist eine direkte Messung des Temperaturanstiegs mittels Thermoelement, das über eine Sklerotomie in das Auge eingebracht wird und zentral auf dem bestrahlten Areal positioniert wird [9]. Die Spitze des Thermoelements beträgt dabei teilweise nur $10\ \mu\text{m} - 50\ \mu\text{m}$ [10]. Auch wenn diese Art der Temperaturbestimmung verlässliche Daten liefert, ist sie aufgrund der Invasivität jedoch nicht für einen klinischen Einsatz geeignet.

Ein weiterer Ansatz ist die Bestimmung von retinalen Temperaturerhöhungen durch die Injektion thermosensitiver Liposome, die vor der Laserbestrahlung intravenös verabreicht werden können [11, 12]. Bei Überschreiten einer bestimmten Temperatur kommt es zur Fluoreszenz der angeregten Moleküle, die detektiert werden kann. Durch die Verwendung verschiedener Liposome ist eine Bestimmung unterschiedlicher Temperaturanstiege möglich. Auch wenn diese Art der Temperaturbestimmung als nicht-invasiv gilt, eignet sie sich nur mäßig für einen klinischen Einsatz, da über die Toxizität der eingesetzten Liposome bisher keine Langzeitstudien existieren [12]. Dieser Ansatz ist aber sicherlich von großem Interesse für grundlegende Untersuchungen im Rahmen von Tierstudien. Es muss allerdings beachtet werden, dass mit dieser Art der Temperaturbestimmung lediglich das Überschreiten eines Temperaturwerts festgestellt werden kann. Es ist nicht möglich einen Temperaturverlauf zu detektieren.

Ein weiterer nicht-invasiver Ansatz für die Bestimmung von retinalen Temperaturerhöhungen ist durch die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) gegeben [13]. Hierbei werden die temperaturabhängigen Phasenänderungen in der Protonenresonanzfrequenz gemessen. Mit diesem Verfahren kann eine Auflösung in dem für die TTT interessanten Temperaturbereich bis $\Delta T = 20\ \text{°C}$ von ca. $1\ \text{°C}$ bei einer räumlichen Auflösung von $0,25\ \text{mm}$ erzielt werden. Die größte Limitierung dieser Messmethode ist durch die äußerst aufwendige und dadurch kostenintensive Handhabung gegeben. Bei Verwendung eines MRT-Systems zur Temperaturbestimmung dürfen keine ferromagnetischen Mate-

rialien zum Einsatz kommen, wodurch ein Einsatz während retinaler Lasertherapien erheblich erschwert wird.

Die bei einer Temperaturbestimmung von Oberflächen häufig verwendete Messung der thermischen Strahlungsemission ist ebenfalls zur retinalen Temperaturbestimmung ungeeignet, da die emittierte Wellenlänge im Glaskörper absorbiert wird und daher nicht vor dem Auge detektiert werden kann.

3. Physikalische Grundlagen

In diesem Kapitel werden die für ein grundlegendes Verständnis dieser Arbeit wichtigsten physikalischen Grundlagen dargelegt. Im ersten Abschnitt wird die Wirkung von Laserstrahlung auf biologisches Gewebe, wie beispielsweise Fundusgewebe, erläutert. Es folgt ein Abschnitt über den Wirkmechanismus bei thermischer Gewebsschädigung. Die weiteren Abschnitte behandeln die optoakustische Druckentstehung sowie das Prinzip der Temperaturbestimmung mittels Optoakustik. Das Kapitel schließt mit einer Darstellung des zur Ultraschalldetektion ausgenutzten piezoelektrischen Effekts.

3.1 Wirkung von Laserstrahlung auf biologisches Gewebe

Bei der Bestrahlung von biologischem Gewebe mit Laserstrahlung werden je nach Expositionszeit, Leistungsdichte und Absorption unterschiedliche Prozesse initiiert. Die in den absorbierenden Strukturen deponierte Energie kann in Abhängigkeit dieser drei Faktoren photochemische, photothermische oder photomechanische Effekte hervorrufen [56]. Eine Übersicht der Wirkmechanismen in Abhängigkeit von Wechselwirkungsdauer und applizierter Intensität ist in Abb. 3.1 gegeben. Die photothermischen Effekte sind in dieser Darstellung noch einmal in Vaporisation und Koagulation, die photomechanischen Prozesse in Photodisruption und Photoablation unterteilt [57, 58].

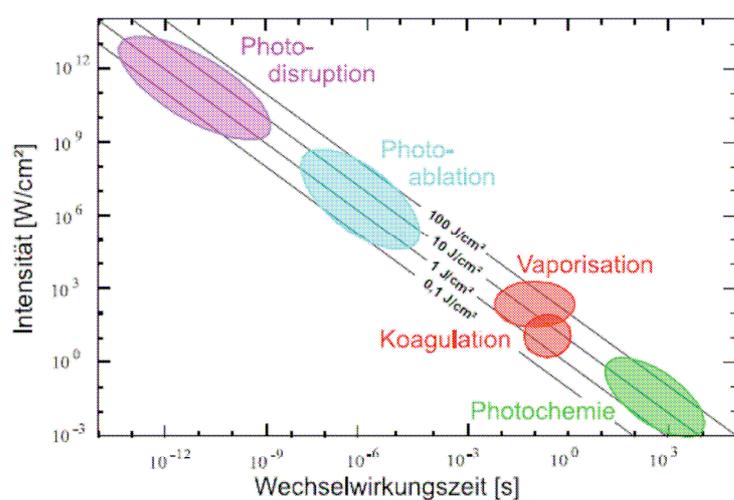


Abb. 3.1: Unterschiedliche Wirkmechanismen bei Laserbestrahlung von biologischem Gewebe in Abhängigkeit von Wechselwirkungsdauer und Intensität (nach [57, 58]).

Bei Bestrahlungsstärken bis 1 W/cm^2 sowie Expositionszeiten von mehreren Sekunden bis Stunden und insbesondere im blauen Spektralbereich können photochemische Reaktionen hervorgerufen werden, bei denen direkt biochemische Prozesse in der Zelle angeregt werden. Ein Beispiel aus der Ophthalmologie ist die PDT (siehe Abschnitt 2.3).

Bei photochemischen Reaktionen wird die durch Absorption der Laserstrahlung entstandene Wärmeenergie durch Konvektion aufgrund von retinaler Durchblutung verteilt, so dass es lokal zu keiner signifikanten Temperaturerhöhung während der Laserbestrahlung kommt [10].

Bei Verkürzung der Expositionszeit in den Millisekunden- bis Sekundenbereich und Erhöhung der Intensität in einen Bereich von 10 W/cm^2 bis 100 W/cm^2 kann die in Form von Laserstrahlung zugeführte Wärme oftmals nicht durch retinale und choroidale Konvektion abtransportiert werden. Die induzierte Wärme wird während der Bestrahlungszeit akkumuliert und lediglich durch Wärmediffusion lokal reduziert [10]. Es kommt zu einer signifikanten Temperaturerhöhung, teilweise einhergehend mit einer Koagulation des absorbierenden Gewebes. Der Grad des thermischen Effektes hängt dabei neben der Dauer der laserinduzierten Temperaturerhöhung vor allen Dingen von deren Höhe ab [59]. Die Zeit-Schädigungsabhängigkeit lässt sich dabei durch einen Arrheniusprozess beschreiben [60] (siehe Kapitel 3.2).

Bei einer weiteren Verkürzung der Expositionszeit und Intensitäten $> 10^5 \text{ W/cm}^2$ führen neben thermischen auch mechanische Effekte zu einer Schädigung des Gewebes. So konnte gezeigt werden, dass im Fall der Argonlaser-Netzhautkoagulation bei Expositionszeiten von einigen Millisekunden ein mechanischer Effekt in Form von Gewebserißungen stattfindet [61]. Bei weiterer Reduktion der Expositionszeit dominieren in zunehmendem Maße die photomechanischen Effekte. So werden bei Pulsdauern im Sub-Nanosekundenbereich und Intensitäten $> 10^9 \text{ W/cm}^2$ praktisch ausschließlich mechanische Effekte in den absorbierenden Strukturen hervorgerufen [59].

3.2 Zeitabhängigkeit bei thermischer Gewebsschädigung

Für die Stärke einer thermischen Gewebsschädigung ist neben der Dauer des Temperaturanstiegs insbesondere dessen Höhe entscheidend.

Ein thermischer Schaden in lebenden Zellen wird dabei hauptsächlich durch Proteindenaturierung induziert. Dieser Denaturierungsprozess kann als Ratenprozess beschrieben werden, bei dem die Reaktionsgeschwindigkeit temperaturabhängig ist [62]. Werden Moleküle vom Zustand A durch Energiezufuhr in einen aktivierten Zustand A^* gebracht, von dem sie wiederum in einen energetisch tiefer gelegenen Zustand gelangen können, kann dieses durch einen monomolekularen Ratenprozess beschrieben werden [60]:

$$\frac{dC_M(t)}{dt} = -q(T(t))C(t). \quad (3.1)$$

Dabei beschreibt $C_M(t)$ die Konzentration der Moleküle in dem Ausgangsstadium A , und $q(T(t))$ die temperatur- und dadurch zeitabhängige Reaktionsrate. Ausgehend von dieser Gleichung kann die thermische Schädigung in biologischem Gewebe über die Arrhenius-Gleichung quantifiziert werden [63]:

$$\Omega(t) = \ln \left(\frac{C_M(0)}{C_M(t)} \right) = B \int_0^t \exp \left(-\frac{E_a}{RT(t')} \right) dt'. \quad (3.2)$$

Dabei beschreibt $\Omega(t)$ einen dimensionslosen Koeffizienten, welcher den thermischen Schaden quantifiziert, B einen Frequenzfaktor, E_a die für die Proteindenaturierung benötigte Aktivierungsenergie, R die allgemeine Gaskonstante und $T(t)$ den zeitlichen Temperaturverlauf. In dieser Darstellung wird die Temperaturabhängigkeit von B nicht berücksichtigt, da diese vernachlässigbar gegenüber dem exponentiellen Einfluss der Temperatur bei der Integration ist [60].

Im Allgemeinen spricht man von thermischer Schädigung für $\Omega(t) > 1$, entsprechend einem Denaturierungsgrad in einem monomolekularen System von 63 %. Der Frequenzfaktor B und die Aktivierungsenergie E_a müssen empirisch bestimmt werden, beispielsweise durch das Auftreten eines minimal sichtbaren Schadens während einer retinalen Photokoagulation. Bei bekanntem B und E_a kann unter ansonsten gleich bleibenden äußeren Bedingungen das Fortschreiten der Denaturierung bei Änderung des Temperatur-Zeitverlaufs ermittelt werden.

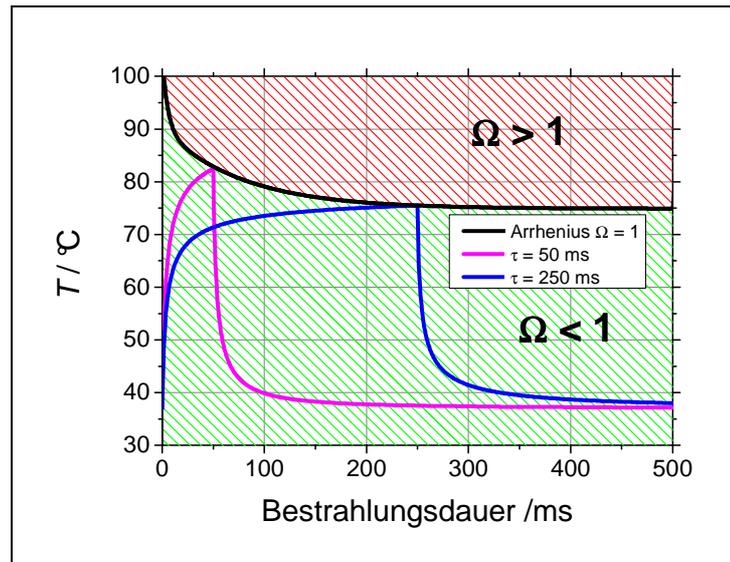


Abb. 3.2: Zusammenhang zwischen thermischer Schädigung und zeitlichem Temperaturverlauf bei retinaler Laserkoagulation.

In Abb. 3.2 ist exemplarisch die Zeitabhängigkeit bei thermischer Denaturierung von retinalem Gewebe gezeigt. Bei der Berechnung der Kurve wurde ein Frequenzfaktor von $B = 3 \cdot 10^{44} \text{ s}^{-1}$ und eine Aktivierungsenergie von $E_a = 290 \text{ kJ/mol}$ zugrunde gelegt [60]. In dem Diagramm symbolisiert die schwarze Kurve die Temperatur-Zeit Koordinate, für die eine grenzwertige thermische Schädigung des bestrahlten Gewebes auftritt ($\Omega = 1$). In dem Bereich unterhalb dieser Kurve (grün schraffiert) tritt kein oder nur ein geringer thermischer Schaden auf ($\Omega < 1$), oberhalb (rot schraffiert) eine starke Schädigung ($\Omega > 1$). Die magentafarbene und blaue Kurve stellen exemplarisch unterschiedliche zeitliche Temperaturverläufe dar, die den gleichen thermischen Schaden initiieren. Nach diesen Berechnungen bewirkt eine maximale Temperatur von $82,5^{\circ}\text{C}$ am Ende einer Bestrahlungszeit von 50 ms die gleiche Denaturierung wie eine maximale Temperatur von $75,5^{\circ}\text{C}$ nach 250 ms.

Die für den Denaturierungsprozess notwendige Aktivierungsenergie E_a kann je nach Art des Proteins stark differieren und reicht von 200 kJ mol^{-1} bis 800 kJ mol^{-1} [64]. Für eine thermische Schädigung bedeutet dies, dass je nach Art des Gewebes eine unterschiedliche Wärmemenge zugeführt werden muss. In Studien wurde die Schwellentemperatur für thermische Denaturierung von verschiedenen Gewebearten und Blutbestandteilen in Abhängigkeit der Laserpulsdauer berechnet [63]. Eine Übersicht über die Ergebnisse ist in Abb. 3.3 gezeigt. Bei der Berechnung wurde ein über die Bestrahlungsdauer konstantes Temperaturniveau zugrunde gelegt, die gerade bei Bestrahlungsdauern im Sekun-

denbereich auftretenden Diffusionsprozesse also vernachlässigt. Die Abszisse ist hierbei in logarithmischer Darstellung aufgetragen. Für einen besseren Vergleich sind zusätzlich die Ergebnisse der Berechnungen für eine retinale Schädigung nach Abb. 3.2 in rot in das Diagramm eingetragen.

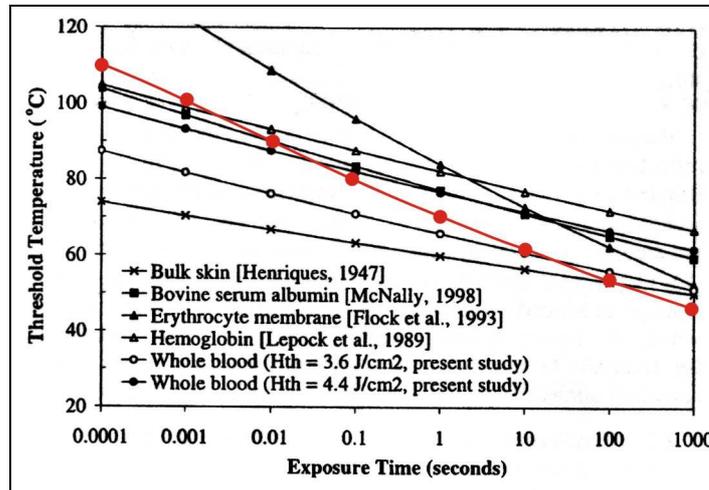


Abb. 3.3: Zeitabhängigkeit der Schwellentemperatur zur Denaturierung von biologischem Gewebe und Blutbestandteilen (nach [63]). Zusätzlich sind die nach [60] berechneten Werte für eine Schädigung der Retina in rot eingetragen.

Die Höhe der einzelnen Kurven spiegelt die unterschiedliche Aktivierungsenergie wider, die Steigung der Kurven wird vom Frequenzfaktor bestimmt.

In dieser logarithmischen Darstellung ist der näherungsweise lineare Zusammenhang zwischen Schwellentemperatur und Bestrahlungsdauer zu erkennen. Das bedeutet, bei Halbierung der Bestrahlungsdauer erhöht sich die für eine Denaturierung erforderliche Temperatur um einen nahezu konstanten Wert. So ist bei der Photokoagulation zur Erzeugung des gleichen thermischen Schadens und einer Halbierung der Bestrahlungsdauer ein lediglich um 2 °C erhöhter Temperaturanstieg notwendig [60]. Der Einfluss der Bestrahlungsdauer auf die thermische Denaturierung von biologischem Gewebe ist daher vor allem bei Bestrahlungsdauern im Sekundenbereich geringer als der Einfluss der Temperaturerhöhung. Nach den angestellten Berechnungen tritt bei Bestrahlungsdauern von 60 s, wie beispielsweise während der TTT, eine retinale Schädigung bei einer Temperatur von $T > 55,5$ °C auf.

3.3 Optoakustische Druckentstehung

Bei der laserinduzierten Druckentstehung können, abhängig von Pulsdauer, Bestrahlungsstärke und –fläche sowie Absorption und Ausdehnung des Gewebes, verschiedene Wirkmechanismen auftreten. Die Effekte sind Strahlungsdruck, Elektrostriktion, thermoelastische Druckentstehung sowie bei Ablation, rückstoßinduzierte Drucktransienten [65]. Bei den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Bestrahlungen von maximal 1 J/cm^2 , typischen Absorptionskoeffizienten von biologischem Gewebe ($> 10 \text{ cm}^{-1}$) und Pulsdauern im Nanosekunden- bis Mikrosekundenbereich überwiegen bei Weitem die thermoelastischen Effekte [66]. Da sich die verwendeten Bestrahlungsparameter deutlich im subablativen Bereich befinden, sind rückstoßinduzierte Effekte ebenfalls zu vernachlässigen.

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte der Umwandlung von Strahlungsenergie in Druck dargestellt. Dabei wird vorausgesetzt, dass durch die Umwandlung keine Phasenübergänge induziert werden.

Die Bestrahlungsstärke $H(z)$ von Laserstrahlung innerhalb eines homogen absorbierenden und nicht streuenden Mediums mit dem Absorptionskoeffizienten μ_a nimmt nach dem Lambert-Beerschen Gesetz exponentiell mit der Tiefe z ab:

$$H(z) = H_0 e^{-\mu_a z}. \quad (3.3)$$

Dabei bezeichnet H_0 die Bestrahlungsstärke auf der Oberfläche des Mediums.

Unter der Annahme, dass während der Bestrahlungsdauer keine Wärme aus dem betrachteten Volumen durch Diffusionsprozesse gelangt (thermische Einschlussbedingung), ergibt sich die durch Absorption in dem Medium deponierte Energiedichte $W(z)$ zu [67]:

$$W(z) = \mu_a H_0 e^{-\mu_a z}. \quad (3.4)$$

Die thermische Einschlussbedingung wird dabei definiert durch die Zeit, für die der Wärmeabfluss zu keiner signifikanten Temperaturänderung innerhalb des Absorbervolumens beiträgt. Bei Betrachtung des radialen Wärmabflusses ergibt sich für die thermische Relaxationszeit τ_r bei Berücksichtigung eines zylindergeometrischen Temperaturprofils [68]:

$$\tau_r = \frac{r_0^2}{\kappa}. \quad (3.5)$$

Dabei beschreibt r_0 den Radius des Zylinders und κ die Wärmeleitfähigkeit.

Zur Berechnung des axialen Wärmeflusses wird eine in lateraler Richtung unendlich ausgedehnte Absorberschicht betrachtet. Die zugehörige thermische Relaxationszeit beträgt [56]:

$$\tau_a = \frac{1}{\kappa\mu_a^2}. \quad (3.6)$$

Der kleinere der beiden Werte für die Relaxationszeiten ist entscheidend für die Anwendbarkeit der mathematischen Näherung.

Die durch die Absorption der Strahlung induzierte Temperaturerhöhung $\Delta T(z)$ ist direkt proportional zu der Energiedichte:

$$\Delta T(z) = \frac{W(z)}{C_V \rho_0}. \quad (3.7)$$

In dieser Formel bezeichnet C_V die spezifische Wärmekapazität bei konstantem Volumen und ρ_0 die Dichte.

Die derart generierte Temperaturänderung bewirkt eine Druckänderung $P_0(z)$ innerhalb des Mediums. Aus dieser resultiert eine thermoelastische Ausdehnung des Gewebes, aus der die Emission einer Druckwelle folgt.

Die Druckänderung $P_0(z)$ innerhalb des Mediums ist u.a. abhängig von der Dauer des Laserpulses. Sie wird maximal bei Erfüllung der akustischen Einschlussbedingung, d. h. wenn die Pulsdauer τ kürzer als die akustische Transitzeit durch das bestrahlte Gewebe

t_{ac} ist. Diese ist gegeben durch $t_{ac} = \frac{1}{\mu_a c}$.

Bei Unterschreitung der akustischen Relaxationszeit ergibt sich für die Druckänderung:

$$P_0(z) = \frac{\beta}{\kappa_T} \Delta T(z), \quad (3.8)$$

Hierbei beschreibt β den Volumenausdehnungskoeffizienten und κ_T die isotherme Kompressibilität.

Einsetzen von Gleichungen (3.4) und (3.7) in Gleichung (3.8) ergibt [69]:

$$P_0(z) = \frac{\beta}{C_V \kappa_T \rho_0} W(z) = \Gamma \mu_a H_0 e^{-\mu_a z}. \quad (3.9)$$

Dabei wurde der dimensionslose, materialspezifische Grüneisenkoeffizient Γ verwendet. Der Grüneisenkoeffizient beschreibt die Änderung des Drucks mit der absorbierten Energie bei gleichbleibendem Volumen [70]:

$$\Gamma = \frac{\beta}{C_V \kappa_T \rho_0}. \quad (3.10)$$

Gleichung (3.9) beschreibt die thermoelastische Druckentstehung in einem homogen absorbierenden Gewebe unendlicher Ausdehnung für Laserpulse, deren Pulsdauern das thermische und akustische Einschlusskriterium erfüllen. Der laserinduzierte Druckanstieg ist proportional zur Bestrahlungsstärke H_0 und zum Grüneisenkoeffizienten Γ .

Um die Laserpulsdauer und -form in die Betrachtung einfließen zu lassen, muss der Druck P_0 mit dem normierten, zeitlichen Verlauf des Laserpulses $g(t)$ gefaltet werden [71]. Die Zeit t entspricht dabei dem Verhältnis von Absorbiertiefe z und Schallgeschwindigkeit c :

$$P_L(t) = g(t) \otimes P_0\left(t = \frac{z}{c}\right) = \int_{-\infty}^{\infty} g(t - \tau') P_0(\tau') d\tau'. \quad (3.11)$$

Für einen Rechteckpuls der Dauer τ_R mit $\int_0^{\tau_R} g(\tau') d\tau' = 1$ ergibt sich für $0 < t < \tau_R$:

$$P_L(t) = \int_0^t \frac{1}{\tau_R} P_0(\tau') d\tau' = \Gamma \mu_a H_0 \frac{1 - e^{-\mu_a c t}}{\mu_a c \tau_R}. \quad (3.12)$$

Für $t > \tau_R$ folgt:

$$P_L(t) = \int_{t-\tau_R}^t \frac{1}{\tau_R} P_0(\tau') d\tau' = \Gamma \mu_a H_0 e^{-\mu_a c t} \frac{e^{(\mu_a c \tau_R)} - 1}{\mu_a c \tau_R}. \quad (3.13)$$

Der Vergleich des induzierten Drucks zwischen unendlich kurzem Laserpuls (Delta-Anregung) und Puls mit endlicher Dauer, der dennoch die thermische Einschlussbedingung erfüllt, ist graphisch in Abb. 3.4 dargestellt.

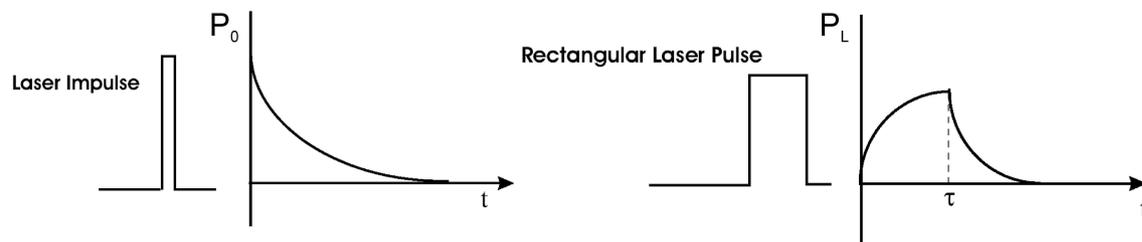


Abb. 3.4: Druck in einem absorbierenden Medium induziert durch Laserimpuls und Laserpuls mit Pulsdauer τ_R (nach [72]).

Der maximale Druckanstieg $P_L^{max}(t)$ bei Erfüllung der thermischen Einschlussbedingung wird bei Bestrahlung mit einem zeitlich rechteckigen Pulsverlauf am Ende des Laserpulses ($t = \tau_R$) erreicht. Für den Maximaldruck $P_L^{max}(t)$ ergibt sich dadurch nach Umstellung von Gleichung (3.12):

$$P_L^{max}(t) = \Gamma \mu_a H_0 A_{sc} \quad (3.14)$$

mit

$$A_{sc} = \frac{1 - e^{-\tau_{ac}}}{\tau_{ac}}$$

und

$$\tau_{ac} = \frac{\tau}{t_{ac}} = \mu_a c \tau.$$

Der Faktor A_{sc} bezeichnet dabei den stress confinement coefficient [71, 73], t_{ac} die akustische Transitzeit der Druckwelle durch das absorbierende Areal (akustische Relaxationszeit) und τ_{ac} das Verhältnis von Pulsdauer zu akustischer Relaxationszeit. Mit einem Anstieg der Pulsdauer verbreitert sich der zeitliche Verlauf des induzierten Drucks und die Amplitude nimmt proportional zu A_{sc} ab [72]. In Abb. 3.5 ist der Zusammenhang zwischen A_{sc} und τ_{ac} graphisch dargestellt. Für kleine τ_{ac} nimmt A_{sc} näherungsweise exponentiell mit τ_{ac} ab, mit wachsender Pulsdauer geht der Abfall von A_{sc} in eine hyperbolische Abnahme ($\sim 1/\tau_{ac}$) über. Aus dem Graphen wird außerdem deutlich, dass

der stress confinement factor für Laserpulse mit zeitlichem Rechteckprofil höher ist als für Laserpulse, die ein zeitliches Gaussprofil aufweisen [71].

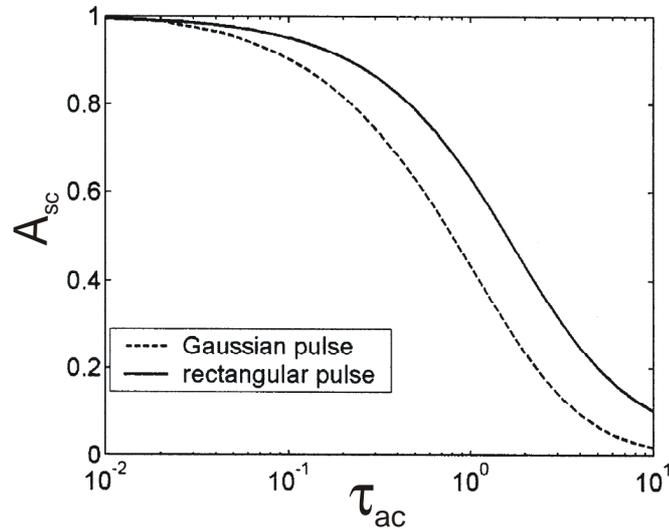


Abb. 3.5: Stress confinement factor A_{ac} in Abhängigkeit vom τ_{ac} , dem Verhältnis von Pulsdauer und akustischer Relaxationszeit (nach [71]).

Aus der derart generierten Druckerhöhung im Absorber wird die thermoelastische Ausdehnung des Gewebes induziert, aus der die Emission einer Druckwelle resultiert.

Sind die mit der Schallausbreitung verknüpften Druck- und Dichteschwankungen klein im Vergleich zum Ruhewert, erhält man aus den Erhaltungssätzen die lineare Wellengleichung:

$$\bar{\nabla}^2 p = \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2}. \quad (3.15)$$

Sie beschreibt die raum-zeitliche Änderung des Drucks p .

Für den Fall einer punktförmigen Schallquelle breitet sich der Druck in Kugelwellen aus. Die Lösung von Gleichung (3.15) ergibt sich zu [74]:

$$p(r, t) = \rho \frac{\dot{Q}(t - \frac{r}{c})}{4\pi r}. \quad (3.16)$$

Der Druck ist proportional zu \dot{Q} , der zeitlichen Ableitung der Volumenschnelle $Q(t)$. Die Volumenschnelle entspricht dem Volumen, das von der Quelle pro Zeiteinheit verdrängt bzw. eingesogen wird. Der Druck entspricht somit der Beschleunigung des betrachteten Volumenelementes.

Eine allgemeingültige theoretische Betrachtung zur Ausbreitung der Druckwelle findet in Abschnitt 4.2 statt.

3.4 Ultraschallausbreitung

Die optimale Detektion von Ultraschallwellen setzt einige Überlegungen bezüglich deren Ausbreitung in okularen Medien voraus. In den folgenden Abschnitten wird daher die Abstrahlcharakteristik, Beugung sowie die geometrische und frequenzabhängige Schalldämpfung behandelt.

3.4.1 Abstrahlcharakteristik

Die durch thermoelastische Expansion des Gewebes induzierte Ultraschallwelle lässt sich als Überlagerung von unendlich vielen sphärischen Wellenzügen beschreiben, die aus dem bestrahlten Volumen emittiert werden. Die Addition der einzelnen Wellen geschieht dabei nach dem Huygenschen Prinzip. Aus der Überlagerung resultiert im Zentrum des Spots die Aussendung einer ebenen Welle, mit wachsender radialer Entfernung zum Spotzentrum nähert sich die Form der emittierten Ultraschallwelle einer Kugelwelle.

Der Einfluss der ebenen Welle wird mit wachsendem axialem Abstand zur Schallquelle geringer. Bei Betrachtung des Wellenzuges im Fernfeld ist der ebene Wellencharakter nahezu vernachlässigbar. Dabei wird die Grenze zwischen Nah- und Fernfeld definiert durch [75]:

$$r_f = \frac{\pi d^2 f}{4c}. \quad (3.17)$$

Innerhalb des Nahfelds ($r < r_f$) führen Interferenzen zwischen den Kugelwellen, die von unterschiedlichen Volumenelementen der Schallquelle emittiert werden, zu einer starken ortsabhängigen Modulation der Schallwelle.

Eine realistische Abschätzung des Fernfeldabstands bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen ($d = 500 \mu\text{m}$, $f = 10 \text{ MHz}$, $c = 1485 \text{ m/s}$) ergibt $r_f > 1,3 \text{ mm}$. Der Durchmesser des Auges übersteigt diesen Wert um ein Vielfaches, die Detektion geschieht daher im Fernfeld.

3.4.2 Beugung

Die Überlagerung der im Spotzentrum ausgesandten Schallwelle mit den vom Rand ausgesandten Beugungswellen führt im Nahfeld zu einer Ortsabhängigkeit der Signalform und damit auch zu einer Ortsabhängigkeit des akustischen Spektrums. Neben diesem Beugungseffekt tritt zusätzlich eine Beugung an dem zur Schalldetektion verwendeten Hydrophon auf [76]. Auch hier kommt es zu einer Überlagerung der auftreffenden Wellenfronten, so dass die detektierte Signalform vom zeitlichen Druckverlauf im Freifeld mitunter stark abweicht.

3.4.3 Geometrische Schalldämpfung

Aufgrund der Energieerhaltung nimmt die Amplitude einer sich sphärisch ausbreitenden Schallwelle mit wachsendem Abstand r zum Emissionszentrum ab. Die geometrische Dämpfung führt dazu, dass die Druckamplitude proportional zu r^{-1} abnimmt, wie aus der Lösung der Wellengleichung für eine Punktquelle (Gleichung (3.16)) ersichtlich ist.

Besitzt die Schallwelle eine ebene Wellenfront, tritt keine geometrische Dämpfung auf.

Schallwellen, die sich sowohl aus sphärischen, als auch aus ebenen Wellenanteilen zusammensetzen, erfahren eine Dämpfung, deren Stärke vom Beitrag der sphärischen Welle abhängt. Bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Schallwellen handelt es sich in den meisten Fällen um derartige Wellen. Bei Betrachtung der Schallfeldentwicklung im Fernfeld kann jedoch in guter Näherung von einer sphärischen Wellenfront ausgegangen werden.

3.4.4 Frequenzabhängige Schalldämpfung

Neben der geometrischen Schalldämpfung muss bei der Betrachtung der Schallfeldentwicklung vor allen Dingen auch die frequenzabhängige Schalldämpfung berücksichtigt werden.

Propagiert eine Druckwelle durch ein fluides Medium, so wird ein Teil der akustischen Energie aufgrund der Viskosität des Mediums in Wärme umgewandelt, die Druckwelle wird daher gedämpft. Die entsprechende Absorptionskonstante α_v setzt sich zusammen aus Viskositätskonstante η , Dichte ρ_0 und Schallgeschwindigkeit c des Mediums sowie der Frequenz f der Schallwelle [75]:

$$\alpha_v = \frac{2\eta f^2}{3\rho_0 c^3}. \quad (3.18)$$

Bei hoch assoziierten Stoffen, wie beispielsweise Wasser, tritt neben dieser klassischen Schallabsorption noch eine weitere Form der Absorption auf. Diese wird durch so genannte „Strukturrelaxation“ hervorgerufen. Bei Wasser liegen aufgrund der vorherrschenden Polarität zwei verschiedene Ordnungszustände gleichzeitig vor. Mit den beiden Ordnungszuständen sind unterschiedliche Packungsdichten der Flüssigkeitsmoleküle verbunden. Eine von außen auf die Flüssigkeit einwirkende Druckänderung verschiebt das vorherrschende Gleichgewicht der Ordnungszustände, löst also einen Umbau der Flüssigkeitsstruktur aus. Dieser Umbau geschieht zwar schnell, aber dennoch mit endlicher Geschwindigkeit, so dass die Einstellung des Gleichgewichts der Zustandsänderung hinterherhinkt. Ein kleines Flüssigkeitsvolumen verhält sich daher wie eine Feder, aus der eine zusätzliche Dämpfung der Schallwelle folgt. Bei Wasser überwiegt der Einfluss dieser durch Strukturrelaxation hervorgerufenen Absorption die klassische Form um einen Faktor zwei bis drei. Auch hier steigt der Absorptionskoeffizient quadratisch mit der Frequenz der Druckwelle an. Die Amplitude der Druckwelle $p(x)$ nimmt exponentiell mit dem zurückgelegten Weg x und der Absorptionskonstanten α ab:

$$p(x) = p_0 e^{-\alpha x}. \quad (3.19)$$

Für Wasser beträgt die spektrale Absorptionskonstante $\frac{\alpha}{f^2} = 24 \cdot 10^{-15} \frac{s^2}{m}$ [75], das entspricht bei einer Frequenz $f = 1$ MHz einem Dämpfungsmaß von $D = 20 \cdot \alpha \log e = 0,002$ dB/cm [77, 78]. Basierend auf diesen Werten ist in Abb. 3.6 die spektrale Ultraschallabsorption für Wasser nach Durchlaufen von 1 cm Wegstrecke dargestellt.

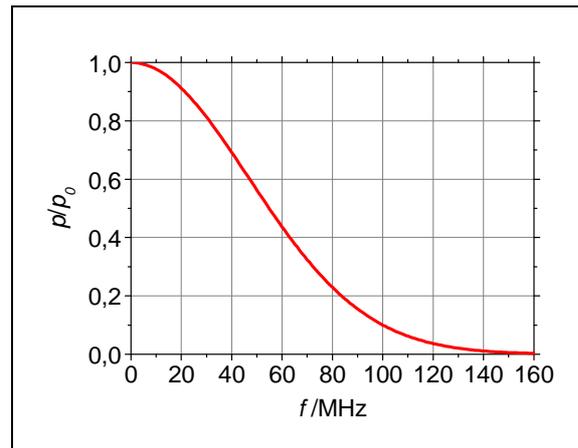


Abb. 3.6: Spektrale Absorption von Ultraschall in Wasser nach Durchlaufen einer Wegstrecke von 1 cm [78]

Da die akustischen Eigenschaften von okularen Medien vergleichbar mit denen von Wasser sind, wird zur Berücksichtigung der Ultraschallabsorption im Auge das spektrale Absorptionsverhalten von Wasser zugrunde gelegt.

3.5 Schallenergieflussdichte

Neben dem Schalldruck $p(t)$ ist eine weitere relevante Größe bei der Beschreibung von Schallwellen die Schallenergieflussdichte I_A . Bei fortlaufenden, transienten Schallsignalen beschreibt diese Größe die Gesamtenergie des Signals bezogen auf die durchströmte Fläche. Sie setzt sich zusammen aus Schalldruck $p(t)$, Schallgeschwindigkeit c sowie Dichte des Mediums ρ_0 [75]:

$$I_A = \frac{1}{\rho_0 \cdot c} \int_0^{\infty} p^2(t) dt . \quad (3.20)$$

In einigen der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Modellierungen wird neben der Amplitude der Drucktransiente p_{max} auch I_A berechnet, da diese Größe ebenfalls zur optoakustischen Temperaturbestimmung herangezogen werden kann. Die experimentellen Untersuchungen beziehen sich jedoch sämtlich auf eine Betrachtung von p_{max} . Weiterführende experimentelle Untersuchungen bzgl. der Detektion der Energieflussdichte werden Gegenstand nachfolgender Projekte sein.

3.6 Temperaturbestimmung mittels Optoakustik

Wie in Abschnitt 3.3 erläutert, führt die Absorption von Laserstrahlung zu einer Druckerhöhung im Gewebe. Aus dieser Druckerhöhung resultiert eine thermoelastische Ausdehnung des absorbierenden Mediums mit anschließender Emission einer bipolaren Druckwelle. Die Welle propagiert mit Schallgeschwindigkeit durch angrenzende feste oder flüssige Medien und kann mit einem geeigneten Sensor detektiert werden. Die Amplitude p_{max} der Druckwelle ist dabei proportional dem im Absorber erzeugten maximalen Druck $P_L^{max}(t)$ [79]:

$$p_{max} \sim P_L^{max} . \tag{3.21}$$

Unter der Annahme eines zeitlich konstanten Absorptionskoeffizienten sowie eines konstanten stress confinement Faktors, folgt für das Maximum der am Schallwandler detektierten akustischen Welle unter Berücksichtigung von Gleichung (3.14):

$$p_{max} \sim H_0 \Gamma . \tag{3.22}$$

Um von den am Schallwandler detektierten Drucktransienten Rückschlüsse auf die Temperatur des absorbierenden Gewebes ziehen zu können, wird die Temperaturabhängigkeit des Grüneisenkoeffizienten ausgenutzt ($\Gamma = I(T)$). Je wärmer das absorbierende Gewebe, desto größer ist die Amplitude des am Schallwandler detektierten Drucks, wie es anschaulich in Abb. 3.7 gezeigt ist.

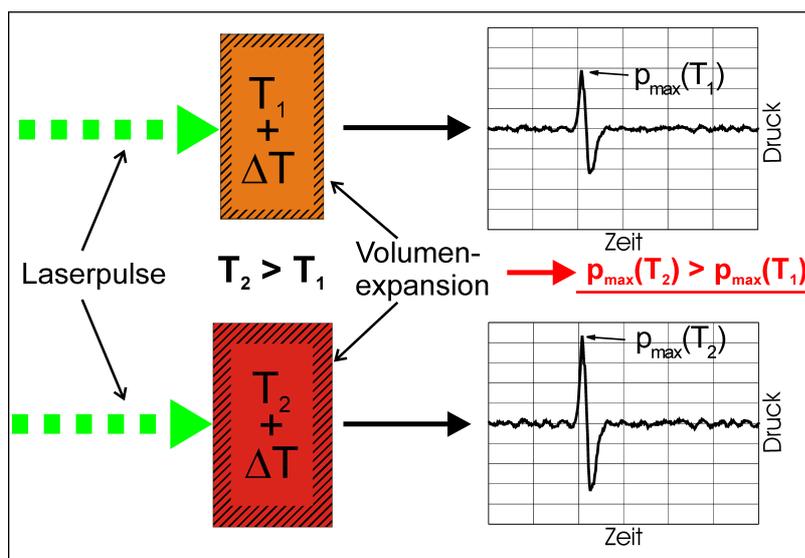


Abb. 3.7: Prinzip der optoakustischen Temperaturbestimmung.

Mit dieser Überlegung und unter der Annahme eines temperaturunabhängigen Absorptionskoeffizienten ergibt sich für das am Schallwandler detektierte Druckmaximum eine Proportionalität zum Grüneisenkoeffizienten des absorbierenden Gewebes:

$$p_{max}(T) \sim H_0 \Gamma(T) = \frac{E_0}{\pi r_0^2} \Gamma(T) \sim E_0 \Gamma(T), \quad (3.23)$$

mit E_0 = Pulsenergie und r_0 = Radius des Laserspots.

Bei bekannter Pulsenergie, bekannter Temperaturabhängigkeit des Grüneisenkoeffizienten und bekanntem Proportionalitätsfaktor kann nach Umformung von Gleichung (3.23) direkt von p_{max} auf die aktuell vorherrschende Temperatur des Absorbers rückgeschlossen werden.

Die Temperaturabhängigkeit des Grüneisenparameters beruht vor allem auf der Temperaturabhängigkeit des Volumenausdehnungskoeffizienten β . Der Grüneisenkoeffizient lässt sich analog zu Gleichung (3.10) auch schreiben als:

$$\Gamma(T) = \frac{\beta(T)c^2(T)}{C_p(T)}. \quad (3.24)$$

Dabei ist $C_p(T)$ die spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck. Alle Faktoren dieser Gleichung sind temperaturabhängig, allerdings ist die Abhängigkeit von c und C_p vernachlässigbar gegenüber der von β . Der Anstieg dieser Parameter für Wasser zwischen 37 °C und 50 °C beträgt 26,46 % für β , verglichen mit 1,24 % bzw. 0,05 % für c bzw. C_p [80].

Die Temperaturabhängigkeit des Grüneisenkoeffizienten von Wasser ist bekannt bis in den metastabilen Zustand von 300 °C [81] und ist in diversen Arbeiten experimentell bestätigt worden [82, 83]. In diesem Temperaturbereich stellt die Abhängigkeit in guter Näherung ein Polynom 4. Grades dar [67]. Bei Einschränkung des Temperaturbereiches auf maximal 100 °C können die höheren Ordnungen vernachlässigt werden, so dass die Abhängigkeit als quadratisches Polynom mit einer maximalen Abweichung von < 1 % genähert werden kann. In Abb. 3.8 ist die Temperaturabhängigkeit des Grüneisenkoeffizienten von Wasser dargestellt. Es handelt sich im Bereich von 0 °C bis 100 °C um eine streng monoton steigende Funktion. Da retinales Fundusgewebe zu 70 – 80 % aus Wasser besteht, liegt die Vermutung nahe, dass hier ein ähnlicher Zusammenhang besteht.

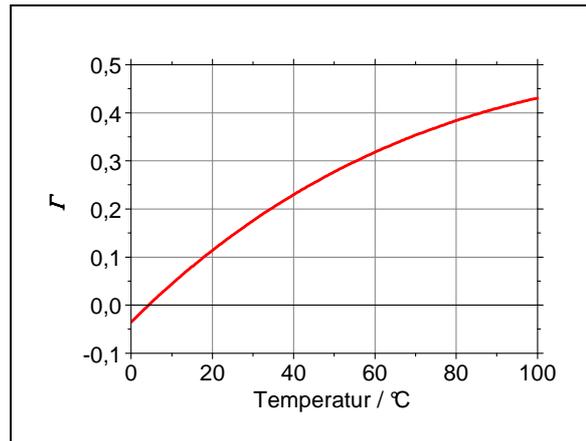


Abb. 3.8: Temperaturabhängigkeit des Grüneisenkoeffizienten Γ von Wasser (nach [67]).

Bei Näherung der Temperaturabhängigkeit als Polynom 2. Ordnung mit den Polynomkoeffizienten a_1 bis a_3 ergibt sich für den Grüneisenkoeffizienten:

$$\Gamma(T) = a_1 T^2 + a_2 T + a_3 \quad (3.25)$$

Durch Umstellung dieser Näherung ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$\Gamma(T) = a_1 \left[(T^2 - T_0^2) - 2T_{max}(T - T_0) \right], \quad (3.26)$$

mit

$$T_{max} = -\frac{a_2}{2a_1}$$

und

$$T_0 = -\frac{a_2}{2a_1} - \sqrt{\frac{a_2^2}{4a_1^2} - \frac{a_3}{a_1}}.$$

In dieser Form wurden die Polynomkoeffizienten durch die Parameter T_0 und T_{max} ausgedrückt. T_0 beschreibt dabei die Temperatur, für die der Volumenausdehnungskoeffizient $\beta(T)$ und dadurch $\Gamma(T=T_0) = 0$ ist. Bei Wasser entspricht $T_0 = 4 \text{ °C}$, der Temperatur, bei der Wasser die höchste Dichte aufweist [80]. T_{max} ist die Temperatur, bei der die quadratische Näherung von $\Gamma(T=T_{max})$ ein Maximum aufweist. Es muss jedoch beachtet werden, dass es sich bei der polynomischen Näherung von $\Gamma(T)$ lediglich um ein mathematisches Modell handelt. Für Wasser ergeben sich die Polynomkoeffizienten zu: $a_1 = -3,33 \cdot 10^{-5} \text{ °C}^{-2}$; $a_2 = 7,91 \cdot 10^{-3} \text{ °C}^{-1}$; $a_3 = -3,44 \cdot 10^{-2}$; $T_{max} = 119 \text{ °C}$.

Für die absorbierenden Schichten im Fundus müssen die materialspezifischen Parameter T_0 und T_{max} experimentell bestimmt werden, beispielsweise durch Messung von p_{max} für

verschiedene Temperaturen des Fundus und Anpassen eines Polynomfits 2. Ordnung mit den zu bestimmenden Anpassungsparametern T_0 und T_{max} .

Bei Annahme eines quadratischen Zusammenhangs zwischen Γ und der Temperatur T ergibt sich für die maximale Druckamplitude p_{max} nach Einsetzen von Gleichung (3.25) in Gleichung (3.23):

$$p_{max}(T) = sE_0 \left[(T^2 - T_0^2) - 2T_{max}(T - T_0) \right]. \quad (3.27)$$

In dieser Abhängigkeit beschreibt s einen für jede Bestrahlung individuellen Proportionalitätsfaktor. Er setzt sich zusammen aus dem Polynomkoeffizienten a_1 (Gleichung (3.26)), Absorptionskoeffizient μ_a (Gleichung (3.14)) sowie Radius des Laserspots r_0 (Gleichung (3.23)), aber auch aus der akustischen Übertragungsfunktion von der Quelle bis zum Detektor, der Schallwandlercharakteristik und der Signalverstärkung.

Bei bekannten Materialparametern T_0 und T_{max} für die absorbierenden Medien des Augenhintergrundes, kann die chorioretinale Temperaturerhöhung aus der Änderung von p_{max} nach Umstellung von Gleichung (3.27) bestimmt werden. Dafür muss der individuelle Proportionalitätsfaktor s einmalig vor jeder Messung bestimmt werden. Hierzu werden vor jeder Messung Probepulse mit bekannter Pulsenergie E_0 auf den Fundus appliziert und das Druckmaximum p_{max} bei bekannter Absorbtemperatur $T = T_{ref}$ detektiert. Bei in-vivo Messungen an Menschen entspricht T_{ref} der Körpertemperatur des Patienten. Durch Umstellen von Gleichung (3.27) ist s bestimmt:

$$s = \frac{p_{max}(T_{ref})}{E_0 \left[(T_{ref}^2 - T_0^2) - 2T_{max}(T_{ref} - T_0) \right]}. \quad (3.28)$$

Anschließend sind alle Parameter von Gleichung (3.27) bekannt und die laserinduzierte Temperaturerhöhung kann aus dem Anstieg von p_{max} und abermaligem Umstellen dieser Gleichung bestimmt werden.

$$T(p_{max}) = T_{max} - \sqrt{T_{max}^2 + \frac{p_{max}(T)}{sE_0} + T_0^2 - 2T_{max}T_0} \quad (3.29)$$

In dieser Gleichung werden die Puls-zu-Puls Schwankungen der Energie der Messlaserstrahlung durch Division des detektierten Maximaldrucks p_{max} durch die Pulsenergie E_0 rechnerisch korrigiert.

Die Temperaturabhängigkeit des laserinduzierten Druckmaximums p_{max} wurde für verschiedene Arten von biologischem Gewebe bereits experimentell bestätigt. So haben Esenaliev et al. in Untersuchungen zur optoakustischen Temperaturbestimmung während Hyperthermieverfahren gezeigt, dass sich das detektierte Druckmaximum mit der Temperatur ändert [83]. Die Messungen wurden an Leber und Herzmuskel eines Hundes mit Hilfe eines gepulsten Nd:YAG-Lasers ($\lambda = 1064$ nm) vorgenommen. Die Pulsenergie betrug < 15 mJ bei einem Spotdurchmesser von 20 mm. Der zugehörige Temperatur-Druck Zusammenhang für die Hundeleber ist in Abb. 3.9(a) dargestellt.

Schüle et al. haben vergleichbare Untersuchungen an Funduspräparaten von enukleierten Schweineaugen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abb. 3.9(b) gezeigt. Die verwendeten Bestrahlungsparameter sind $\lambda = 527$ nm und $E_0 = 10$ μ J bei einem Spotdurchmesser von 160 μ m.

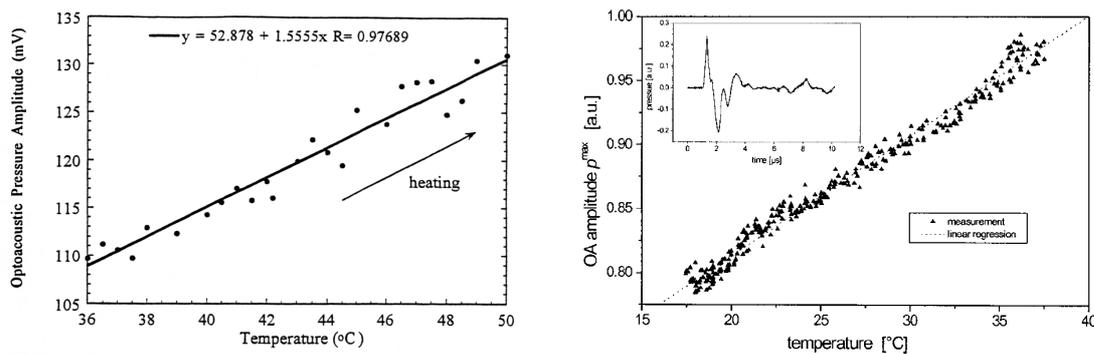


Abb. 3.9: Temperaturabhängigkeit von p_{max} für Hundeleber (a, nach [83]) und den Fundus von Schweineaugen (b, nach [84]).

Sowohl Esenaliev als auch Schüle beschreiben einen linearen Zusammenhang zwischen Temperatur des Gewebes und induziertem Druckmaximum. Der approximierte Anstieg beträgt dabei bei Normierung auf 37 °C ca. 1,40 %/°C Temperaturerhöhung für Hundeleber und 0,64 %/°C beim Herzmuskel [83] bzw. 1,12 %/°C für das Funduspräparat [84]. In weiteren Untersuchungen an Hundeleber wurde ein Anstieg von ca. 1,13 %/°C bestimmt [85].

3.7 Piezoelektrischer Effekt

Dem Detektionsmechanismus für die Druckmessungen in dieser Arbeit liegt der piezoelektrische Effekt zugrunde. Er beschreibt die Umsetzung von mechanischer Energie durch Druck- oder Zugspannung in elektrische Energie.

Ursache des piezoelektrischen Effekts ist eine Asymmetrie im Kristallaufbau des Detektormaterials. Beim piezoelektrischen Effekt werden durch eine mechanische Deformation des Materials wie beispielsweise ein Stauchen oder Dehnen die positiven Ionen derart gegenüber den negativ geladenen verschoben, dass in jeder Kristallzelle ein elektrisches Dipolmoment entsteht. Das heißt bei einem Kurzschluss der Elektroden auf den Oberflächen des Materials erzeugt die Polarisation eine Influenzladung in den Elektroden. In Abb. 3.10 ist die induzierte Ladungsverschiebung vereinfacht anhand eines Quarzkristalls gezeigt.

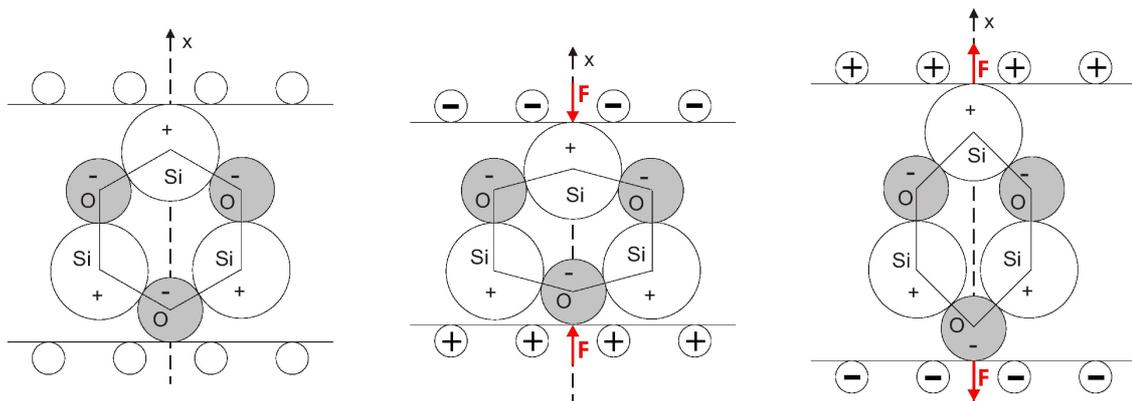


Abb. 3.10: Prinzip des piezoelektrischen Effekts am Beispiel des Quarzkristalls, nach [75].

Analog zur Entstehung von Ladungsverschiebungen durch Deformation kann umgekehrt bei Anlegen einer Spannung eine Dickenänderung im piezoelektrischen Material bewirkt werden (Elektrostriktion).

Viele Piezomaterialien weisen oberhalb der Curie-Temperatur ein hohes Maß an Symmetrie auf. Bei Unterschreitung dieser Temperatur wird das Kristallgitter derart verzerrt, dass sich positiv und negativ geladene Ionen gegeneinander verschieben. Dadurch bilden sich Domänen gleichsinniger Polarisation. Als einheitlich polarisierte Einkristalle weisen diese Stoffe einen starken piezoelektrischen Effekt auf. Die wichtigsten Vertreter sind Bariumtitanat (BaTiO_2), Bleizirkonattitanat ($\text{Pb}(\text{Zr},\text{Ti})\text{O}_3$), besser bekannt als PZT sowie Bleimetaniobat (PbNb_2O_6). Alle diese Stoffe lassen sich jedoch nur als Pul-

ver herstellen. Aus ihnen werden in Verbindung mit einem Bindemittel Keramiken hergestellt, die durch Pressen und Sintern in jede beliebige Form gebracht werden können. Aufgrund der uneinheitlichen Polarisierung der einzelnen Kristalle hebt sich deren Piezoelektrizität nach außen hin auf. Um die elektrischen Momente der einzelnen Kristalle gleich auszurichten, ist ein zusätzlicher Polarisationsvorgang nötig. Dabei wird das Material über die Curie-Temperatur erhitzt und anschließend unter Anlegen eines starken elektrischen Feldes (einige 10 kV/cm) abgekühlt. Analog zur remanenten Magnetisierung eines Dauermagneten bleibt die Polarisierung auch unterhalb der Curie-Temperatur erhalten.

Die Umwandlungseffizienz von mechanischer in elektrische Energie kann durch die piezoelektrische Stoffkonstante g_{ik} (in Matrixschreibweise) beschrieben werden, die den Zusammenhang zwischen auf das Material einwirkenden Druck $p(z,t)$ und induzierter elektrischer Flussdichte $\phi(z,t)$ in der Detektortiefe z beschreibt [86]. Bei Reduzierung auf den senkrecht zur Oberfläche einwirkenden Druck reduziert sich der Zusammenhang auf folgende Gleichung:

$$\phi(z,t) = g_{33} \cdot p(z,t) \quad (3.30)$$

Die durch die Flussdichte verschobene Ladung $q(t)$ ergibt sich durch eine Mittelung des Drucks über die Dicke d_w des Kristalls und Multiplikation mit der Wandlerfläche A_w .

$$q(t) = g_{33} \cdot A_w \frac{1}{d_w} \int_0^{d_w} p(z,t) dz = g_{33} \cdot A_w \cdot \bar{p}(t) . \quad (3.31)$$

Die verschobene Ladung ist also der Wandlerfläche sowie dem über die Dicke des Kristalls gemittelten Druck $\bar{p}(t)$ proportional. Das Ersatzschaltbild eines piezoelektrischen Ultraschallwandlers ist im Wesentlichen ein Kondensator. Die Eigenkapazität liegt dabei üblicherweise im Bereich von wenigen nF. Somit induziert die Ladungsverschiebung eine Spannung, die proportional zur Ladungsverschiebung und dadurch dem über die Kristalldicke gemittelten Druck ist.

Die Mittelung über die Kristalldicke ist außerdem ein entscheidender Faktor für die maximal detektierbare Frequenz eines Schallwandlers. Befindet sich zum Zeitpunkt t genau ein Wellenzug einer Sinuswelle in dem Volumen des Wandlers, löschen sich Druck- und Zuganteil der Welle bei der Mittelung aus. Unter Berücksichtigung der

Schallgeschwindigkeit im Wandler c_W ergibt sich für die obere detektierbare Grenzfrequenz f_{max} :

$$f_{max} = \frac{c_W}{d_W}. \quad (3.32)$$

Analog dazu wird die höchste Empfindlichkeit bei einer Detektordicke erzielt, bei der sich zum Zeitpunkt t genau ein halber Wellenzug einer Sinuswelle im Detektor befindet. Die zugehörige Frequenz stellt die Resonanzfrequenz f_{res} des Detektors dar:

$$f_{res} = \frac{f_{max}}{2} = \frac{c_W}{2d_W}. \quad (3.33)$$

Mit Hilfe der Geometrie des Schallwandlers wird also direkt Einfluss auf die spektrale Empfangscharakteristik genommen. Je dünner die Wandlerscheibe, desto höher die obere detektierbare Grenzfrequenz und damit die Bandbreite des Detektors, desto geringer aber auch die druckinduzierte Ladung und damit die Empfindlichkeit. Da das Produkt aus Empfindlichkeit und Bandbreite des Detektors konstant ist [87], muss die Dimensionierung des Schallwandlers auf das zu detektierende Signal abgestimmt sein.

Bei Detektion einer Druckwelle, deren Wellenfront nicht parallel zur Detektoroberfläche ist (z. B. Kugelwelle), muss neben der axialen Empfangscharakteristik zusätzlich die laterale Dimensionierung des Schallwandlers berücksichtigt werden. Bei der Berechnung der induzierten Ladung $q(t)$ muss daher neben der axialen Abhängigkeit z des Drucks p auch die radiale Komponente r berücksichtigt werden. Durch diese zusätzliche Integration über die Fläche des Schallwandlers mit Radius R_{Trans} folgt aus Gleichung (3.31):

$$q(t) = g_{33} \cdot \frac{2\pi}{d_W} \int_0^{R_{Trans}} r \int_0^{d_W} p(z, r, t) dr dz. \quad (3.34)$$

In diesem Fall ist die induzierte Ladung nicht mehr proportional zur Wandlerfläche. Bei falscher Dimensionierung des Schallwandlers kann eine Erhöhung der Fläche sogar eine Verringerung der induzierten Spannung bewirken.

4. Modelle zu Temperatur- und Druckausbreitung

Zur Diskussion der im Rahmen dieser Arbeit experimentell bestimmten retinalen Temperaturerhöhungen während Laserbestrahlung werden Vergleiche zu theoretisch ermittelten Daten gezogen. Das verwendete Modell basiert dabei auf einer Lösung der Thermodiffusionsgleichung und soll Inhalt dieses Kapitels sein.

Des Weiteren wird ein mathematisches Modell zur Berechnung der laserinduzierten Druckentstehung und –ausbreitung in Gewebe vorgestellt. Dieses Modell basiert auf einer Lösung der allgemeinen Wellengleichung und dient neben dem Vergleich mit den experimentell detektierten Drucktransienten auch einer Optimierung der Schallwandlergeometrie. Die Grundlagen des Modells werden im zweiten Teil dieses Kapitels dargestellt.

4.1 Modellierung von laserinduzierter Wärmeleitung im Gewebe

Wird Laserstrahlung auf einen Körper appliziert, führt die Absorption der Strahlung zu einer Temperaturerhöhung $T_{\Delta}(\vec{r}, t)$, die sich durch Wärmediffusion innerhalb des Körpers ausbreitet. Die Temperaturänderungen können dabei durch die Thermodiffusionsgleichung beschrieben werden [88]:

$$\frac{\partial T_{\Delta}(\vec{r}, t)}{\partial t} - \kappa \bar{\nabla}^2 T_{\Delta}(\vec{r}, t) = \frac{S(\vec{r}, t)}{\rho_0 C_p}. \quad (4.1)$$

Zur Lösung werden folgende Randbedingungen angenommen:

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} T_{\Delta}(\vec{r}, t) &= 0, \\ \lim_{|\vec{r}| \rightarrow \infty} T_{\Delta}(\vec{r}, t) &= 0. \end{aligned} \quad (4.2)$$

Hierbei ist $\kappa = \frac{\chi}{C_p \rho_0}$ die Wärmeleitzahl, die sich aus Wärmeleitfähigkeit χ , spezifischer Wärmekapazität C_p und Dichte ρ_0 zusammensetzt. Die linke Seite der Gleichung beschreibt die zeitliche und räumliche Temperaturänderung aufgrund von Diffusions-

prozessen. Auf der rechten Seite der Gleichung steht die durch die Laserstrahlung zugeführte Energie. Der Faktor $S(\vec{r}, t)$ gibt dabei die in dem Medium pro Zeit deponierte Energiedichte an.

Aufgrund der Blutzirkulation am Augenhintergrund und dem daraus resultierenden Wärmetransport müssen bei der Modellierung von Temperaturerhöhungen neben Diffusions- auch Konvektionsmechanismen betrachtet werden. Durch die Blutzirkulation wird bereits erwärmtes Blut gegen kälteres Blut ausgetauscht. Mathematisch lässt sich dieser Prozess durch die Annahme einer zusätzlichen Wärmesenke beschreiben. Dabei wird angenommen, dass Wärme mit einer konstanten Rate Q_p aus dem gesamten Volumen entfernt wird. Der Quellterm $S(\vec{r}, t)$ wird also um den Perfusionsterm $\rho_0 C_p Q_p T_\Delta$ verringert [10].

$$\frac{\partial T_\Delta(\vec{r}, t)}{\partial t} - \kappa \nabla^2 T_\Delta(\vec{r}, t) = \frac{S(\vec{r}, t)}{\rho_0 C_p} - Q_p T_\Delta \quad (4.3)$$

Die Gleichung kann mit Hilfe der Greenschen Funktion $G(\vec{r}, \vec{r}', t, t')$ analytisch gelöst werden [89, 90]:

$$T_\Delta(\vec{r}, t) = \int_0^t dt' \int_{-\infty}^{+\infty} d^3 r' G(\vec{r}, \vec{r}', t, t') S(\vec{r}', t') e^{-Q_p t'} . \quad (4.4)$$

Die zugehörigen Randbedingungen lauten:

$$\begin{aligned} \lim_{|\vec{r}| \rightarrow \infty} G(\vec{r}, \vec{r}', t, t') &= 0, \\ \lim_{t \rightarrow t'} G(\vec{r}, \vec{r}', t, t') &= 0 \quad \text{für } \vec{r} \neq \vec{r}' . \end{aligned} \quad (4.5)$$

Die Greensche Funktion ist dabei gegeben durch [90]:

$$G(\vec{r}, \vec{r}', t, t') = \frac{\theta(t-t') \exp\left(-\frac{|\vec{r}-\vec{r}'|}{4\kappa(t-t')}\right)}{8\rho_0 C_p [\pi\kappa(t-t')]^{3/2}} . \quad (4.6)$$

In dieser Formel beschreibt θ die Heaviside Sprungfunktion mit:

$$\theta(x) = \begin{cases} 0 & \text{für } x < 0, \\ 1 & \text{für } x \geq 0. \end{cases} \quad (4.7)$$

In Gleichung (4.6) bezeichnen die indizierten Variablen \vec{r}' und t' Ort und Zeit der Quelle, während die nicht indizierten Variablen Beobachtungspunkt und –zeit bezeichnen.

Bei bekanntem Quellterm $S(\vec{r}, t)$ und Einsetzen von Gleichung (4.6) in (4.4) kann die zeitliche und räumliche Temperaturerhöhung in einem absorbierenden Medium bestimmt werden. Der Wärmekonvektion durch Blutzirkulation wird dabei durch die Annahme einer globalen Wärmesenke Rechnung getragen.

Der Wärmequellterm $S(\vec{r}, t)$ ist abhängig von der räumlichen Dimensionierung des Laserspots sowie dem zeitlichen Verlauf der Bestrahlung. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die zur Erwärmung des Augenhintergrundes benutzte Laserstrahlung derart auf den Fundus appliziert, dass sich ein räumliches Rechteckprofil ausbildet. Der zeitliche Verlauf entspricht in guter Näherung einer Sprungfunktion. Um Gleichung (4.4) analytisch lösen zu können, musste hinsichtlich der Laserspotgeometrie eine Vereinfachung vorgenommen werden. Der runde Laserspot mit dem Radius r_0 wurde dabei durch einen rechteckigen Spot mit gleicher Fläche approximiert (Kantenlänge $2a = r_0\sqrt{\pi}$), wie in Abb. 4.1 graphisch gezeigt.

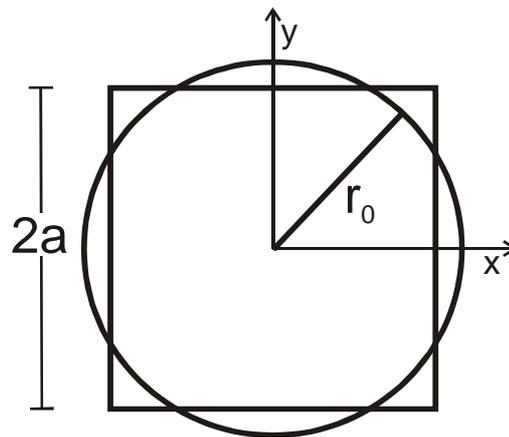


Abb. 4.1: Approximation eines rechteckigen an einen runden Laserspot bei gleich bleibender Fläche.

Für die Intensität der Strahlung $I(x, y, z, t)$ resultiert unter den genannten Annahmen:

$$I(x, y, z, t) = \begin{cases} I_0 e^{-\mu_a z} & \text{für } 0 \leq |x| \leq a, 0 \leq |y| \leq a, 0 \leq z \leq \infty \text{ und } 0 \leq t \leq \tau, \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (4.8)$$

Die während der Bestrahlungsdauer τ in dem Volumen mit der Schichtdicke d_a deponierte Energiedichte pro Zeiteinheit $S(x,y,z,t)$ ergibt sich aus der negativen räumlichen Ableitung der Intensität zu:

$$S(x, y, z, t) = \begin{cases} \mu_a I_0 e^{-\mu_a z} & \text{für } 0 \leq |x| \leq a, 0 \leq |y| \leq a, 0 \leq z \leq d_a \text{ und } 0 \leq t \leq \tau, \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (4.9)$$

Mit dem auf diese Weise definierten Quellterm $S(x,y,z,t)$ kann Gleichung (4.4) analytisch gelöst werden [62, 91]. Die räumliche Integration wird dabei unter Verwendung

der Errorfunktion $\text{erf}(x) = \frac{2}{\pi} \int_0^x e^{-\omega^2} d\omega$ durchgeführt [10]:

$$\begin{aligned} T_{\Delta}(\vec{r}, t) = & \frac{\mu_a I_0}{8\rho_0 C_p} \int_0^t dt' \theta(\tau + t' - t) \exp(-\mu_a z + \mu_a^2 \kappa t' - Q_p t') \\ & \times \left[\text{erf}\left(\frac{x-a}{2\sqrt{\kappa t'}}\right) - \text{erf}\left(\frac{x+a}{2\sqrt{\kappa t'}}\right) \right] \left[\text{erf}\left(\frac{y-a}{2\sqrt{\kappa t'}}\right) - \text{erf}\left(\frac{y+a}{2\sqrt{\kappa t'}}\right) \right] \\ & \times \left[\text{erf}\left(\frac{z}{2\sqrt{\kappa t'}} - \mu_a \sqrt{\kappa t'}\right) - \text{erf}\left(\frac{z-d}{2\sqrt{\kappa t'}} - \mu_a \sqrt{\kappa t'}\right) \right]. \end{aligned} \quad (4.10)$$

Diese Gleichung beschreibt den räumlichen und zeitlichen Verlauf einer durch Absorption von Laserstrahlung induzierten Temperaturänderung in einem unendlich ausgedehnten homogenen Absorber der Schichtdicke d . Der Laserspot wird durch ein Rechteckprofil der Kantenlänge $2a$ beschrieben; Wärmekonvektion wird durch die Annahme einer globalen Wärmesenke berücksichtigt.

In diesem Modell wird die Temperaturabhängigkeit der materialspezifischen Parameter μ_a , ρ_0 , C_p und κ vernachlässigt. Diese Vereinfachung ist gerechtfertigt, da die Änderung dieser Parameter in dem betrachteten Temperaturbereich von $T_{\Delta} < 30$ °C zu keiner signifikanten Abweichung der Temperaturerhöhung beiträgt.

Zur Berechnung von laserinduzierter Temperaturerhöhung in mehrschichtigen Absorbieren, wie beispielsweise Fundusgewebe, wird die Temperaturerhöhung für jede absorbierende Schicht getrennt bestimmt. Anschließend werden die einzelnen Temperaturerhöhungen unter Verwendung des Superpositionsprinzips addiert. Das Prinzip der Su-

perposition kann ausgenutzt werden, da es sich bei den Operatoren $\frac{\partial}{\partial t}$ und $\vec{\nabla}^2$ (Gleichung (4.1)) um lineare Rechenoperationen handelt. Für die Summe der einzelnen Temperaturerhöhungen $T_{\Delta_i}(\vec{r}, t)$ ergibt sich:

$$T_{\Delta_{ges}}(\vec{r}, t) = \sum_{i=1}^n T_{\Delta_i}(\vec{r}, t). \quad (4.11)$$

4.1.1 Geometrie der absorbierenden Schichten im Fundus

Wie aus Gleichung (4.10) ersichtlich wird, ist für eine analytische Temperaturberechnung die Dicke und Absorption der einzelnen Schichten entscheidend. Im Rahmen dieser Dissertation wird dabei ein Modell verwendet, das aus vier Schichten besteht: Retina, RPE, Choroidea und Sklera. Ein Schema der verwendeten Fundusgeometrie ist in Abb. 4.2 dargestellt. Die geringe Absorption der Retina wird bei der Temperaturberechnung vernachlässigt. Des Weiteren wird angenommen, dass die Laserstrahlung, welche die Sklera erreicht, aus dem betrachteten Volumen heraus gestreut wird, die Absorption in der Sklera daher auch vernachlässigt wird. Durch diese Annahmen reduziert sich die zu einer Temperaturerhöhung beitragende Fundusgeometrie auf ein Zwei-Schichten-Modell, bestehend aus Retinalem Pigmentepithel (RPE) und Choroidea. Zwischen diesen beiden Schichten befindet sich ein Bereich von geringer Melaninkonzentration (unpigmentierte Schicht), in dem die Absorption ebenfalls vernachlässigt wird (nach [20]).

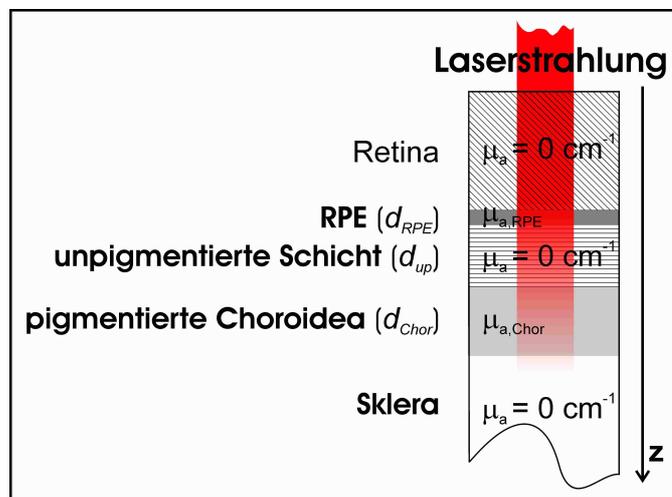


Abb. 4.2: Verwendete Fundusgeometrie zur analytischen Berechnung von laserinduzierten Temperaturerhöhungen.

Im Rahmen dieser Arbeit werden Temperaturberechnungen für drei unterschiedliche Fundusgeometrien durchgeführt. Für eine generelle Diskussion der verschiedenen Einflussparameter auf die retinale Temperaturerhöhung wird das Modell eines menschlichen Augenhintergrunds betrachtet. Um Vergleiche zu experimentell bestimmten Temperaturerhöhungen ziehen zu können, werden die Modelle von Kaninchen- und Schweinefundus herangezogen. Die drei Modelle unterscheiden sich in der Dicke der jeweiligen Schichten (d_{RPE} , d_{up} , bzw. d_{Chor}) sowie Absorption von RPE und Choroidea ($\mu_{a,RPE}$ bzw. $\mu_{a,Chor}$). Sämtliche Berechnungen beziehen sich auf die bei der Transpupillaren Thermotherapie standardmäßig verwendete Laserwellenlänge $\lambda = 810$ nm.

Aufgrund des hohen Wasseranteils von biologischem Gewebe (70 – 80 %), werden für die materialspezifischen Parameter Dichte, spezifische Wärmekapazität sowie Wärmeleitfähigkeit die Materialkonstanten für Wasser bei 37 °C zugrunde gelegt:

$$\rho_0 = 0,993 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}, \quad C_p = 4,179 \frac{\text{J}}{\text{gK}}, \quad \kappa = 1,51 \cdot 10^{-7} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}.$$

Bei den Berechnungen wird außerdem berücksichtigt, dass aufgrund von Absorption und Rückstreuung in den vorderen okularen Medien lediglich 82 % der applizierten Strahlung (Mensch und Schwein, siehe Abb. 2.2, [15]) bzw. 92 % beim Kaninchenauge [92, 93] den Fundus erreicht. Bei dieser Abschätzung wurde der Wert für die totale Transmission zugrunde gelegt, da bei retinalen Spotgrößen im Millimeterbereich ein Großteil der hauptsächlich vorwärts gestreuten Strahlung trotzdem innerhalb des Zielvolumens absorbiert wird.

Für einen Vergleich von berechneten mit experimentell bestimmten retinalen Temperaturerhöhungen bei in-vivo Messungen am Kaninchen muss der chorioidale Blutfluss berücksichtigt werden. Dabei kann die Perfusionsrate sehr hohe Differenzen aufweisen. Eine Übersicht über die Ergebnisse unterschiedlicher Arbeitsgruppen zur Bestimmung des chorioidalen Blutflusses in Kaninchenaugen ist in [10] aufgeführt. Die aufgrund dieser Ergebnisse berechnete Perfusionsrate Q_P für die Choroidea beträgt dabei Werte von $Q_P = 0,13 \text{ s}^{-1}$ [94] bis $Q_P = 0,6 \text{ s}^{-1}$ [95]. Die Perfusionsrate in der Choriokapillaris ist bei diesen Berechnungen noch einmal um einen Faktor 8 gegenüber diesen Werten erhöht [10].

Die Geometrie des menschlichen Fundus kann zwischen unterschiedlichen Augen sehr stark variieren, so dass eine einheitliche Typisierung nicht möglich ist [22]. Es ist daher schwierig, ein allgemein gültiges Modell zur Berechnung von retinalen Temperaturerhöhungen während Laserbehandlungen anzugeben. In Rahmen dieser Arbeit wird ein Modell verwendet, in dem die absorbierenden Melanosomen in dem vorderen Bereich der 10 μm dicken RPE-Schicht konzentriert sind [20]. Der Absorptionskoeffizient wird aus der experimentell bestimmten Absorption des RPE bei einer Wellenlänge von $\lambda = 810 \text{ nm}$ und der Schichtdicke $d_{RPE} = 6 \mu\text{m}$ bestimmt [96]. Bei der Modellierung der angrenzenden choroidalen Schicht wird keine Unterscheidung zwischen Bruchscher Membran, Choriokapillaris und Lamina vasculosa vorgenommen. Die Dicke beträgt $d_{Chor} = 400 \mu\text{m}$. Die als homogen angenommene Absorption setzt sich zusammen aus der Absorption des choroidalen Melanin sowie der Blutabsorption. Als Blutkonzentration wird ein Wert von 50 % angenommen [97]. Die für die Temperaturberechnungen verwendeten Schichtdicken und Absorptionskoeffizienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Aufgrund der nahezu identischen Größe des Schweineauges wird für diese Spezies dasselbe Schichtmodell wie beim Menschen verwendet. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Pigmentierung des Schweinefundus wird bei einer Berechnung der retinalen Temperaturerhöhung die Absorption der beiden Schichten jedoch derart angepasst, dass eine gute Übereinstimmung zu den experimentellen Ergebnissen existiert. Dabei wird ein konstantes Verhältnis von $\mu_{a,RPE}$ zu $\mu_{a,Chor}$ von 19,37 angenommen.

Beim Kaninchen hat das Pigmentepithel eine Dicke von ca. 10 μm . Auch hier sind die absorbierenden Melanosomen nur in einem kleinen Bereich konzentriert, so dass die in dem Modell angenommene Absorptionsschicht lediglich eine Dicke von $d_{RPE} = 4 \mu\text{m}$ besitzt [98]. Die angrenzende Choroidea ist ca. 61 μm dick, wobei die individuelle Pigmentverteilung eine sehr große Heterogenität aufweist. In dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Modell ist das choroidale Melanin auf das hintere Drittel der Choroidea konzentriert. Die absorbierende Schicht hat damit eine Dicke von $d_{Chor} = 20 \mu\text{m}$.

Zur Bestimmung der Absorptionskoeffizienten von RPE und Choroidea des Kaninchens für die Wellenlänge 810 nm wurde die in dem Wellenlängenbereich von 400 nm bis 700 nm bekannte Absorption extrapoliert [20, 96]. Bei der Extrapolation wurde vorausgesetzt, dass der jeweilige Absorptionskoeffizient in einem konstanten Verhältnis zum Absorptionskoeffizienten von menschlichem RPE steht, dessen spektrale Abhängigkeit

für den Wellenlängenbereich 400 nm bis 1100 nm bekannt ist [21]. Das konstante Verhältnis der einzelnen Koeffizienten wurde bei einer Wellenlänge von 650 nm bestimmt. Die auf diese Weise ermittelte spektrale Absorption ist für alle drei Schichten in Abb. 4.3 abgebildet.

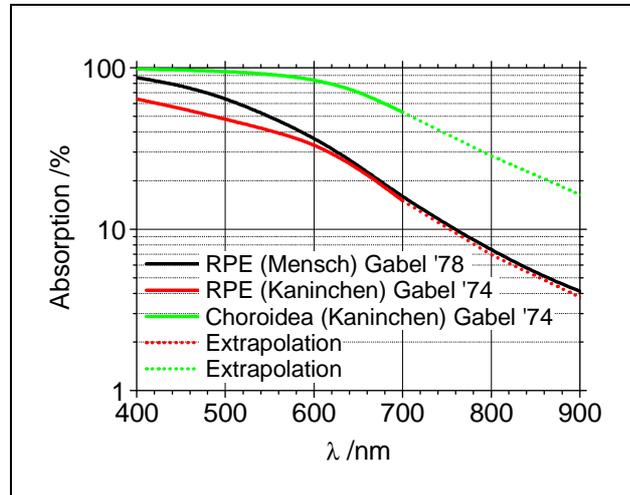


Abb. 4.3: Spektrale Absorption von menschlichem RPE sowie RPE und Choroidea vom Kaninchen, berechnet nach [20, 21, 96].

Basierend auf der derart ermittelten Absorption und unter Berücksichtigung der jeweiligen Schichtdicken ergeben sich folgende Materialparameter zur analytischen Berechnung von Temperaturerhöhungen (Tabelle 1). Für die Bestimmung des Absorptionskoeffizienten wurde das Lambert-Beersche Gesetz zugrunde gelegt:

$$\mu_a = \frac{\ln(1-A)}{d_a}. \quad (4.12)$$

	Mensch / Schwein	Kaninchen
d_{RPE} [μm]	6	4
d_{up} [μm]	4	47
d_{Chor} [μm]	400	20
A_{RPE} [%]	7,6	7,3
A_{Chor} [%]	23,8	28,7
A_{gesamt} [%]	29,6	33,9
$\mu_{a,RPE}$ [cm^{-1}]	131,7	189,5
$\mu_{a,Chor}$ [cm^{-1}]	6,8	169,1

Tabelle 1: Für die analytische Temperaturberechnung verwendete Werte für Schichtdicken d , Absorptionen A und Absorptionskoeffizienten μ_a von chorioretinalem Gewebe.

4.2 Modellierung laserinduzierter Druckentstehung

Wie in Abschnitt 3.6 beschrieben, kann die Absorption von Laserstrahlung zur Emission einer Druckwelle führen. In diesem Abschnitt soll ein mathematisches Modell vorgestellt werden, das die Simulation von laserinduzierten Drucktransienten im Auge erlaubt. Mit Hilfe des Modells sollen zum einen der Einfluss der Laser- und Bestrahlungsparameter wie Pulsdauer und Spotdurchmesser auf die Drucktransienten untersucht werden. Zum anderen soll eine rechnerische Optimierung der Schallwandlergeometrie vorgenommen werden, um eine bestmögliche Detektion der Drucktransienten zu gewährleisten. Die Berechnungen wurden mit Hilfe des Computeralgebrasystems *Mathematica*[®] implementiert.

Die Erhitzung einer Gewebeprobe bewirkt eine starke Druckzunahme, wenn sie schneller erfolgt als die thermoelastische Expansion des Gewebes. Bei ausbleibender Expansion ist die Dichte ρ konstant. In diesem Fall hängt die Änderung des Drucks dp unmittelbar von der induzierten Temperaturänderung dT ab: $dp = \left(\frac{\partial p}{\partial T} \right)_\rho dT$. In diesem

Zusammenhang lässt sich die positive Ableitung $\left(\frac{\partial p}{\partial T} \right)_\rho$ durch die isobare Expansion β und die isotherme Kompressibilität κ_T darstellen [99]:

$$dp = \frac{\beta}{\kappa_T} dT. \quad (4.13)$$

Der Zusammenhang zwischen induzierter Druckerhöhung dp und Bestrahlung $dH = I(t) dt$ ist durch die infinitesimale Darstellung von Gleichung (3.7), $dT = \left(\frac{\mu_a}{\rho_0 C_V} \right) dH$, gegeben. Nach Einsetzen des Grüneisenkoeffizienten (siehe Gleichung (3.10)) ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$dp = \mu_a \Gamma dH = \Gamma dW. \quad (4.14)$$

Diese Gleichung beschreibt die differentielle Druckzunahme in einem differentiellen Bestrahlungsintervall dH . Wenn die akustische Einschlussbedingung nicht erfüllt ist, darf bei der Beschreibung der Druckentwicklung über die Dauer der Laseranregung die thermoelastische Expansion des bestrahlten Gewebevolument nicht mehr vernachlässigt werden. Die mit der Volumenänderung einhergehenden Dichteänderungen bringen zum Ausdruck, dass sich die Druckerhöhungen der optischen Zone als Druckwelle ausbrei-

ten. Diese Druckentwicklung kann durch die photoakustische Wellengleichung beschrieben werden [69]. Da der photoakustische Quellterm den Charakter eines Potentials für die Bewegung der Flüssigkeitsteilchen hat, wird die Gleichung üblicherweise als Geschwindigkeitspotential $\Psi(\vec{q}, t)$ der Schallschnelle $\vec{v}(\vec{q}, t) = \vec{\nabla} \Psi(\vec{q}, t)$ angegeben. Mit einem Quellterm $S(\vec{r}, t)$, der die pro Zeit und Volumen deponierte Wärme angibt, lautet sie [69]:

$$\vec{\nabla}^2 \Psi(\vec{q}, t) - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \Psi(\vec{q}, t)}{\partial t^2} = \frac{\Gamma}{\rho_0 c^2} S(\vec{r}, t). \quad (4.15)$$

In dieser Gleichung beschreibt der Ortsvektor \vec{q} die Position des Betrachters, während \vec{r} die Ortsvariable des Quellterms darstellt.

Der Druck ergibt sich als zeitliche Ableitung des Potentials zu [88]:

$$p(\vec{q}, t) = -\rho_0 \frac{\partial \Psi(\vec{q}, t)}{\partial t}. \quad (4.16)$$

Bei der Lösungsbehandlung der photoakustischen Wellengleichung ist es wesentlich, einen dreidimensionalen Ansatz zu wählen, um Beugungseffekte bei der Schallausbreitung berücksichtigen zu können. Im Rahmen dieser Arbeit wird ein aus der Potentialtheorie bekanntes Lösungsintegral verwendet [100]:

$$\Psi(\vec{q}, t) = -\frac{1}{4\pi} \frac{\Gamma}{\rho_0 c^2} \int_{|\vec{q}-\vec{r}| \leq ct} \frac{S(\vec{r}, t_{ret})}{|\vec{q}-\vec{r}|} d^3 r. \quad (4.17)$$

In dieser Lösung ist die Größe t_{ret} um die Laufzeit der Schallwelle retardiert. Eine zum Zeitpunkt t_{ret} am Ort \vec{r} auftretende Druckänderung wird aufgrund der endlichen Schalllaufzeit am Ort \vec{q} zum Zeitpunkt t detektiert. Es gilt:

$$t_{ret} = t - \frac{|\vec{q}-\vec{r}|}{c}. \quad (4.18)$$

Die Integration findet über ein Kugelvolumen mit dem Radius $|\vec{q}-\vec{r}| \leq ct$ statt, da die am Ort \vec{q} zum Zeitpunkt t detektierte Welle aufgrund der Ausbreitungsgeschwindigkeit c aus einer maximalen Entfernung von ct stammen kann. Durch Erhöhung des betrachteten Zeitpunkts t vergrößert sich auch das Integrationsvolumen.

In der in Gleichung (4.17) dargestellten Form ist die photoakustische Wellengleichung zwar vollständig beschrieben, aufgrund ihrer Komplexität ist das Integral aber nur in Sonderfällen analytisch zu lösen [100]. Eine mögliche Vereinfachung ergibt sich durch Separation des Zeit- und Raumanteils des Quellterms in zwei unabhängige Funktionen:

$$S(\vec{r}, t) = W(\vec{r}) g(t). \quad (4.19)$$

Im Fall der Laseranregung beschreibt $g(t)$ den zeitlichen Verlauf des Laserpulses und $W(\vec{r})$ die Volumenenergiedichte, die in lateraler Richtung durch das räumliche Strahlprofil und in axialer Richtung durch das Absorptionsgesetz vorgegeben ist. Die Separation des Quellterms darf unter der Voraussetzung vorgenommen werden, dass die Wärmeleitung innerhalb der Laserpulsanregung vernachlässigbar ist (thermische Einschlussbedingung). Diese ist in Gleichung (3.5) für den radialen Wärmeabfluss und in Gleichung (3.6) für den axialen Wärmeabfluss definiert. Der kleinere der beiden Werte ist entscheidend für die Anwendbarkeit der mathematischen Näherung. Für eine untere Abschätzung mit $r_0 = 100 \mu\text{m}$ und Verwendung der Wärmeleitzahl von Wasser ($\kappa = 1,51 \cdot 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$) ergibt sich eine radiale thermische Relaxationszeit von $\tau_r \approx 68 \text{ ms}$. Eine untere Abschätzung der axialen thermischen Relaxationszeit ergibt bei Zugrundelegen eines Absorptionskoeffizienten von $\mu_a = 1500 \text{ cm}^{-1}$ einen Wert von $\tau_a \approx 300 \mu\text{s}$.

Bei Erfüllung der thermischen Einschlussbedingung wird unter Voraussetzung von Gleichung (4.19) zur Vereinfachung der Rechenoperation zunächst die Antwortfunktion $\Psi_\delta(\vec{q}, t')$ auf eine Impulsanregung $g(t') = \delta(t')$ bestimmt. Aufgrund der Linearität der photoakustischen Wellengleichung bezüglich $S(\vec{r}, t')$ beinhaltet die Impulsantwort $\Psi_\delta(\vec{q}, t')$ das vollständige Übertragungsverhalten des Systems im Frequenzraum. Das Geschwindigkeitspotential $\Psi(\vec{q}, t)$ für eine beliebige Anregung $g(t')$ kann durch eine Faltungsoperation mit der Impulsantwort $\Psi_\delta(\vec{q}, t')$ gewonnen werden [101]:

$$\Psi(\vec{q}, t) = [\Psi_\delta(\vec{q}, t') \otimes g(t')](t). \quad (4.20)$$

Im Folgenden soll zunächst die Impulsantwort $\Psi_\delta(\vec{q}, t')$ durch Einsetzen eines Impulsquellterms $S(\vec{r}, t') = W(\vec{r}) \cdot \delta(t')$ in das Lösungsintegral (4.17) bestimmt werden. Die

eigentliche Berechnung des Druckes $p(\vec{q}, t)$ geschieht anschließend durch Bestimmung von $\Psi(\vec{q}, t)$ nach Gleichung (4.20) und Anwendung von Gleichung (4.16):

$$\Psi_{\delta}(\vec{q}, t') = -\frac{1}{4\pi} \frac{\Gamma}{\rho_0 c^2} \int_{|\vec{q}-\vec{r}| \leq ct'} \frac{W(\vec{r}) \delta\left(t' - \frac{|\vec{q}-\vec{r}|}{c}\right)}{|\vec{q}-\vec{r}|} d^3 r. \quad (4.21)$$

Durch Ausnutzen der Skalierungseigenschaft der Delta-Distribution $\delta(bx) = \frac{\delta(x)}{|b|}$,

kann der Faktor $-1/c$ aus der Distribution gezogen werden. Des Weiteren wird eine Koordinatentransformation $\vec{r} \rightarrow \vec{r} + \vec{q}$ durchgeführt und $|\vec{r}| = r$ gesetzt:

$$\Psi_{\delta}(\vec{q}, t') = -\frac{1}{4\pi} \frac{\Gamma}{\rho_0 c^2} \int_{r \leq ct'} W(\vec{q} + \vec{r}) \frac{c \delta(r - ct')}{r} d^3 r. \quad (4.22)$$

Aufgrund der Eigenschaft der Delta-Distribution ist der Wert des Integrals null für $r \neq ct'$. Die Integration wird daher lediglich für $r = ct'$ und damit auf der Oberfläche einer Kugel mit Radius ct' durchgeführt. Dadurch reduziert sich die Berechnung auf eine zweidimensionale Integration, was zu einer erheblichen Verringerung des Rechenaufwands führt:

$$\Psi_{\delta}(\vec{q}, t') = -\frac{1}{4\pi} \frac{\Gamma}{\rho_0 c^2} \frac{1}{t'} \int W(\vec{q} + \vec{r}) \Big|_{r=ct'} d^2 r. \quad (4.23)$$

Durch das sphärische Integrationsgebiet ist zur Auswertung des Integrals ein Übergang zu Kugelkoordinaten zweckmäßig. Mit dem zugehörigen Oberflächenelement [102]:

$$d^2 r = r^2 \sin(\vartheta) d\varphi d\vartheta \quad (4.24)$$

sowie $r = ct'$ lässt sich Gleichung (4.23) umformen zu:

$$\Psi_{\delta}(\vec{q}, t') = -\frac{1}{4\pi} \frac{\Gamma}{\rho_0} t' \int_0^{\pi} \sin(\vartheta) \int_0^{2\pi} W(\vec{q} + \vec{r}) \Big|_{r=ct'} d\vartheta d\varphi. \quad (4.25)$$

Durch Ausdrücken des Quellterms $W(\vec{r})$ in sphärischen Koordinaten und Berücksichtigung der Transformationsgleichung kann $\Psi_{\delta}(\vec{q}, t')$ bestimmt werden.

4.2.1 Bestimmung des Quellterms

Zur Auswertung des Integrals in Gleichung (4.25) muss der Quellterm $W(\vec{q} + \vec{r})$ in Kugelkoordinaten ausgedrückt werden. Hierzu wird $W(\vec{r})$ zunächst in kartesischen Koordinaten dargestellt. Anschließend findet eine Translation um den Vektor \vec{q} sowie eine Koordinatentransformation in sphärische Koordinaten statt. Zur Veranschaulichung ist in Abb. 4.4 die Geometrie des Quellterms für zwei homogen absorbierende Schichten bei Bestrahlung mit einem räumlichen Rechteckprofil (Top-Hat) graphisch dargestellt.

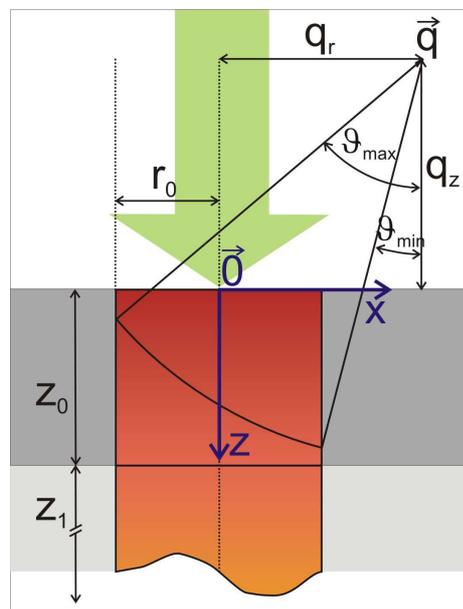


Abb. 4.4: Geometrie des durch Laserstrahlung erhitzten Volumens.

Für eine homogen absorbierende Schicht der Dicke z_0 beträgt der Quellterm $W(\vec{r})$ bei Bestrahlung mit einem räumlichen Top-Hat Profil mit dem Radius r_0 und der Bestrahlungsstärke H_0 nach Gleichung (3.4) in kartesischer Schreibweise:

$$W(\vec{r}) = W(x, y, z) = \begin{cases} \mu_a H_0 e^{-\mu_a z} & \text{für } 0 \leq z \leq z_0 \text{ und } \sqrt{x^2 + y^2} \leq r_0 \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (4.26)$$

Zur Umformung dieser Gleichung in Kugelkoordinaten werden die folgenden Transformationsgleichungen ausgenutzt:

$$\vec{q} + \vec{r} = \begin{pmatrix} r \sin(\vartheta) \cos(\varphi) + q_x \\ r \sin(\vartheta) \sin(\varphi) + q_y \\ r \cos(\vartheta) + q_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r \sin(\vartheta) \cos(\varphi) + q_r \\ r \sin(\vartheta) \sin(\varphi) \\ r \cos(\vartheta) + q_z \end{pmatrix}. \quad (4.27)$$

Aufgrund der Radialsymmetrie des Quellterms wird zusätzlich die Ausrichtung des Koordinatensystems so gelegt, dass ohne Einschränkung der Allgemeinheit gilt: $q_x = q_r$ und $q_y = 0$. Somit folgt aus Gleichung (4.26) für $W(\vec{q} + \vec{r})$ in Kugelkoordinaten:

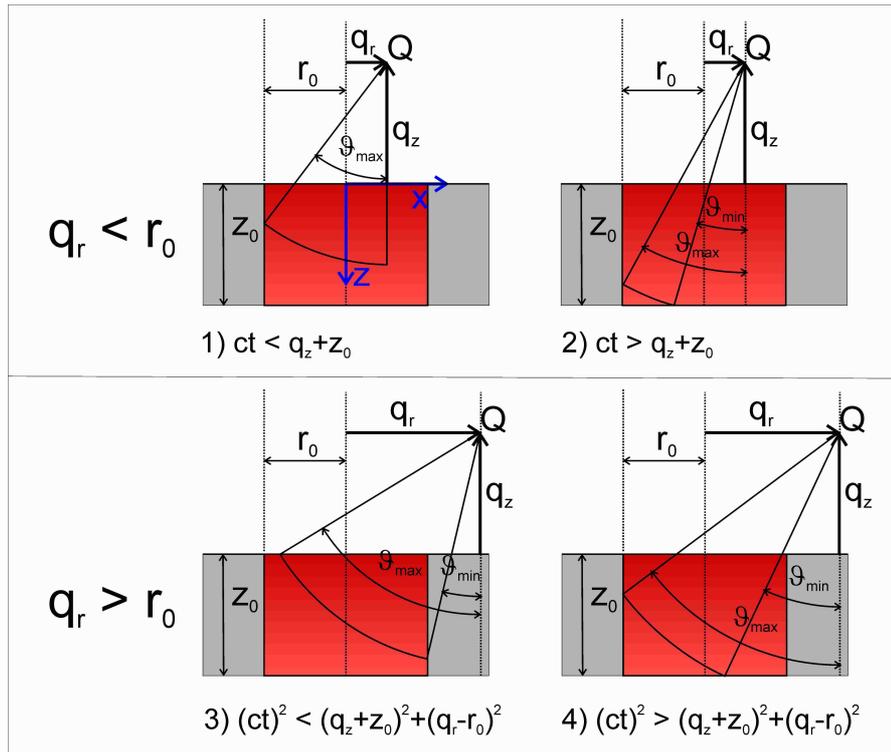
$$W(\vec{q} + \vec{r}) = \begin{cases} \mu_a H_0 e^{-\mu_a(r \cos(\vartheta) + q_z)} & \text{für } 0 \leq r \cos(\vartheta) + q_z \leq z_0 \\ \quad \text{und } \sqrt{r^2 \sin^2(\vartheta) + 2q_r r \sin(\vartheta) \cos(\varphi) + q_r^2} \leq r_0 & \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (4.28)$$

Bei dieser Umformung wurde folgender Zusammenhang ausgenutzt:

$$\begin{aligned} x^2 + y^2 &= \\ (q_r + r \sin(\vartheta) \cos(\varphi))^2 + (r \sin(\vartheta) \sin(\varphi))^2 &= \\ q_r^2 + 2q_r r \sin(\vartheta) \cos(\varphi) + r^2 \sin^2(\vartheta) \cos^2(\varphi) + r^2 \sin^2(\vartheta) \sin^2(\varphi) &= \\ r^2 \sin^2(\vartheta) + 2q_r r \sin(\vartheta) \cos(\varphi) + q_r^2. & \end{aligned} \quad (4.29)$$

Durch den in Gleichung (4.28) für ein räumliches Top-Hat Profil definierten Quellterm kann Gleichung (4.25) für diesen Fall vollständig berechnet werden. Zur Reduktion der Rechenzeit ist es jedoch zweckmäßig, die Integrationsgrenzen von ϑ und φ auf den Bereich einzuschränken, auf dem $W(\vec{q} + \vec{r}) \neq 0$ gilt.

Bei Betrachtung einer Absorberschicht der Dicke z_0 müssen zur Bestimmung der unteren Integrationsgrenze ϑ_{min} vier mögliche Fälle unterschieden werden. Diese sind graphisch in Abb. 4.5 dargestellt und unterscheiden sich zum einen in der radialen Entfernung des Beobachtungspunkts Q relativ zum Spotradius r_0 und zum anderen in der Größe des Integrationsradius ct' relativ zu der Entfernung zwischen Beobachtungspunkt und Unterseite des Absorbers.


 Abb. 4.5: Bestimmung der unteren und oberen Integrationsgrenze von ϑ

Aus diesen Überlegungen ergibt sich für die untere Integrationsgrenze ϑ_{min} :

$$\vartheta_{min} = \begin{cases} 0 & \text{für } q_r \leq r_0 \text{ und } ct' < q_z + z_0 \\ \text{ArcCos}\left(\frac{q_z + z_0}{ct'}\right) & \text{für } q_r \leq r_0 \text{ und } ct' \geq q_z + z_0 \\ \text{ArcSin}\left(\frac{q_r - r_0}{ct'}\right) & \text{für } q_r > r_0 \text{ und } (ct')^2 \leq (q_r - r_0)^2 + (q_z + z_0)^2 \\ \text{ArcCos}\left(\frac{q_z + z_0}{ct'}\right) & \text{für } q_r > r_0 \text{ und } (ct')^2 > (q_r - r_0)^2 + (q_z + z_0)^2. \end{cases} \quad (4.30)$$

Für die Bestimmung des maximalen Wertes von ϑ ist entscheidend, ob bei gegebenem Integrationsradius ct' ein Schnittpunkt mit dem entfernteren Rand des Integrationsvolumens oder dessen Oberfläche existiert, wie in der unteren Hälfte von Abb. 4.5 gezeigt.

Als obere Integrationsgrenze für ϑ ergibt sich:

$$\vartheta_{max} = \begin{cases} \text{ArcCos}\left(\frac{q_z}{ct'}\right) & \text{für } (ct')^2 \leq (q_r + r_0)^2 + q_z^2 \\ \text{ArcSin}\left(\frac{q_r + r_0}{ct'}\right) & \text{für } (ct')^2 > (q_r + r_0)^2 + q_z^2. \end{cases} \quad (4.31)$$

Eine Eingrenzung der Integrationsgrenzen von φ kann ebenfalls mit Hilfe geometrischer Überlegungen vorgenommen werden. In Abb. 4.6 ist eine Aufsicht auf die absorbierende Schicht dargestellt. Der Laserspot mit Top-Hat-Profil ist in rot dargestellt.

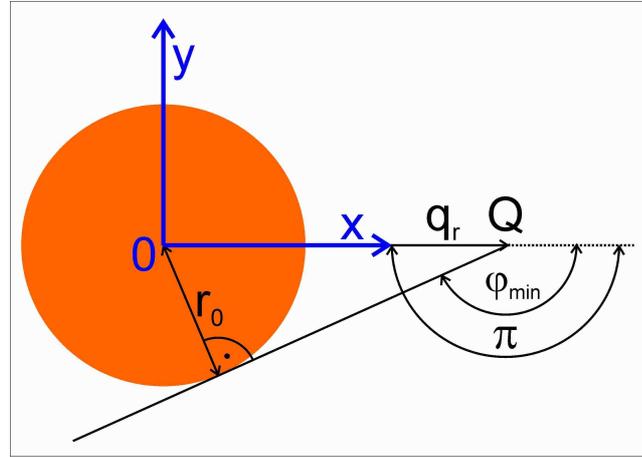


Abb. 4.6: Bestimmung der unteren Integrationsgrenze von φ .

Aufgrund der Achsensymmetrie nimmt das Integral in den Grenzen $[0, \pi]$ und $[\pi, 2\pi]$ den gleichen Wert an, wodurch die obere Grenze durch π festgelegt und das Integral mit dem Faktor zwei multipliziert wird. Die untere Integrationsgrenze φ_{min} beträgt den Wert null für $q_r < r_0$ und ist für $q_r \geq r_0$ durch die Tangente zwischen dem Beobachtungspunkt Q und dem Rand des Laserspot gegeben.

$$\varphi_{min} = \begin{cases} 0 & \text{für } q_r < r_0 \\ \pi - \text{ArcSin}\left(\frac{r_0}{q_r}\right) & \text{für } q_r \geq r_0. \end{cases} \quad (4.32)$$

Durch die angestellten Überlegungen vereinfacht sich Gleichung (4.25) bei Betrachtung eines räumlichen Top-Hat Laserprofils zu folgender Lösung für $\Psi_\delta(\vec{q}, t)$:

$$\Psi_\delta(\vec{q}, t') = -\frac{1}{2\pi} \frac{\Gamma}{\rho_0} t' \int_{\varphi_{min}}^{\varphi_{max}} \int_0^\pi W(\vec{q} + \vec{r}) \Big|_{r=ct'} \sin(\vartheta) d\vartheta d\varphi. \quad (4.33)$$

Aus diesem Zusammenhang kann unter Berücksichtigung von Gleichungen (4.20) und (4.16) der induzierte Druck für einen endlichen Laserpuls mit dem zeitlichen Verlauf $g(t')$ berechnet werden:

$$p(\vec{q}, t) = -\rho_0 \frac{\partial}{\partial t} [\Psi_\delta(\vec{q}, t') \otimes g(t')](t). \quad (4.34)$$

In fast allen Simulationen wird der Laserpuls durch einen zeitlichen Gausspuls angenähert, wie in Abb. 4.7(a) dargestellt. Die volle e^{-2} -Breite beträgt τ . Der Gausspuls ist

durch den Vorfaktor N derart normiert, dass gilt: $\int_{-\infty}^{\infty} g(t') dt' = 1$, so dass sich für den zeitlichen Verlauf ergibt:

$$g(t') = Ne^{-2\left(\frac{2t'}{\tau}\right)^2} = \frac{2\sqrt{\frac{2}{\pi}}}{\tau} e^{-2\left(\frac{2t'}{\tau}\right)^2}. \quad (4.35)$$

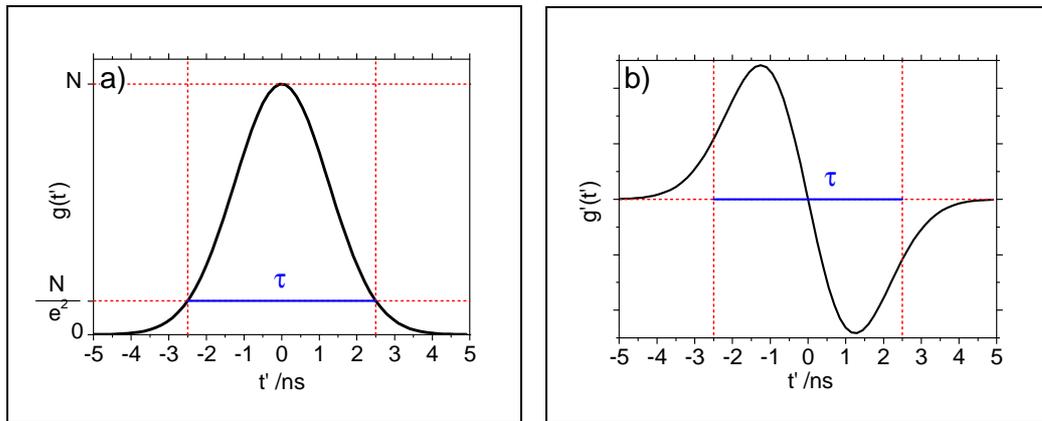


Abb. 4.7: a) Zeitlicher Verlauf $g(t')$ des Laserpulses und zugehörige Ableitung (b).

Aufgrund der Vertauschbarkeit der Ableitung bei der Faltung

$$\frac{\partial}{\partial t} [f(t') \otimes g(t')](t) = \left[\left(\frac{\partial}{\partial t'} f(t') \right) \otimes g(t') \right](t) = \left[f(t') \otimes \left(\frac{\partial}{\partial t'} g(t') \right) \right](t) \quad (4.36)$$

kann zur Berechnung von $p(\vec{q}, t)$ nach Gleichung (4.34) die zeitliche Ableitung auch für das zeitliche Profil des Laserpulses erfolgen, was zu einer Vereinfachung der Berechnung führt und dadurch zu einer Reduktion der Rechenzeit beiträgt.

Die zeitliche Ableitung $\frac{\partial}{\partial t'}$ des normierten Gausspulses $g(t')$ lautet:

$$\frac{\partial}{\partial t'} g(t') = -\frac{32\sqrt{\frac{2}{\pi}}}{\tau^3} t' e^{-2\left(\frac{2t'}{\tau}\right)^2} \quad (4.37)$$

und ist in Abb. 4.7(b) graphisch dargestellt.

Unter Ausnutzung der Assoziativität der Faltung folgt für den Druck $p(\vec{q}, t)$ bei Annahme eines zeitlichen Gaussprofils $g(t')$:

$$p(\bar{q}, t) = -\frac{16\Gamma}{\sqrt{\frac{\pi}{2}}\tau^3} \left[\left(t' \int_{\vartheta_{\min}}^{\vartheta_{\max}} \int_{\varphi_{\min}}^{\pi} W(\bar{q} + \bar{r}) \Big|_{r=ct'} \sin(\vartheta) d\vartheta d\varphi \right) \otimes \left(t' e^{-2\left(\frac{2t'}{\tau}\right)^2} \right) \right] (t). \quad (4.38)$$

Mit Hilfe von Gleichung (4.38) kann die laserinduzierte zeitliche Druckentwicklung $p(\bar{q}, t)$ am Ort \bar{q} berechnet werden. Der Laserpuls besitzt dabei ein zeitliches Gaussprofil mit der Pulsdauer τ . Der runde Laserspot hat ein räumliches Rechteck-Intensitätsprofil mit dem Radius r_0 .

Bei Annahme eines zeitlichen Rechteckpulses der Pulsdauer τ , wie dieser beispielsweise in der klinischen Anwendung eingesetzt wurde, wird der normierte, zeitliche Pulsverlauf $g(t')$ folgendermaßen beschrieben:

$$g(t') = \begin{cases} \frac{1}{\tau} & \text{für } -\frac{\tau}{2} \leq t' \leq \frac{\tau}{2} \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (4.39)$$

Die entsprechende Ableitung lautet:

$$\frac{\partial}{\partial t'} g(t') = \begin{cases} \frac{1}{\tau} & \text{für } t' = \frac{\tau}{2} \\ -\frac{1}{\tau} & \text{für } t' = -\frac{\tau}{2} \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (4.40)$$

Mit Hilfe dieser Überlegungen kann durch Einsetzen von Gleichung (4.40) in Gleichung (4.34) und unter Berücksichtigung der Assoziativität der Faltung (Gleichung (4.36)) auch die zeitliche Druckentwicklung $p(\bar{q}, t)$ bei Annahme eines zeitlichen Rechteckprofils berechnet werden.

Sämtliche Rechnungen wurden mit Hilfe des Computer-Algebrasystems *Mathematica*[®] durchgeführt. Die Berechnung der Integrale musste dabei aufgrund der Komplexität durch eine numerische Näherung erfolgen.

Zur Erweiterung des verwendeten Modells auf mehrere hintereinander liegende absorbierende Schichten, wie dieses am Augenhintergrund der Fall ist, werden die in den jeweiligen Schichten induzierten Drucktransienten $p_i(\vec{q}, t)$ zum Gesamtdruck $p_{ges}(\vec{q}, t)$ addiert:

$$p_{ges}(\vec{q}, t) = \sum_{i=1}^n p_i(\vec{q}, t). \quad (4.41)$$

4.2.2 Berücksichtigung der Schallwandlergeometrie

Die bisherige Bestimmung des Drucks $p(\vec{q}, t)$ erfolgte für einen infinitesimal kleinen Beobachtungspunkt Q . Da die Druckaufnehmer eine endliche Transducerfläche besitzen, muss für einen realistischen Vergleich mit experimentellen Ergebnissen zusätzlich über die Transducerfläche integriert werden. Da diese zusätzliche Integration einen erheblichen Rechenaufwand bedeutet, wird in dem hier verwendeten Modell die Aufnahme fläche des Transducers durch mehrere Teilflächen angenähert und der jeweilige Druck auf den Teilflächen berechnet. Anschließend findet eine Summation der auf diese Weise bestimmten Einzeldrücke statt.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Transducern handelt es sich um Ringschallwandler, durch dessen Mittenöffnung die Laserstrahlung auf den Augenhintergrund appliziert wird. Die Aufnahme der induzierten Schallwelle geschieht daher radialsymmetrisch zum Entstehungsort. Die Transducerfläche wird in n äquidistante Ringe mit Innendurchmesser r_{ij} und Außendurchmesser r_{aj} , mit $j = 1 \dots n$, unterteilt. Die Berechnung des jeweiligen Drucks geschieht in der Mitte des Rings in der lateralen Entfernung $\frac{r_{aj} + r_{ij}}{2}$; Die Fläche eines Rings, mit dem der jeweilige Druck gewichtet wird, beträgt $2\pi(r_{aj}^2 - r_{ij}^2)$. Eine graphische Veranschaulichung der Transducergeometrie ist in Abb. 4.8 dargestellt.

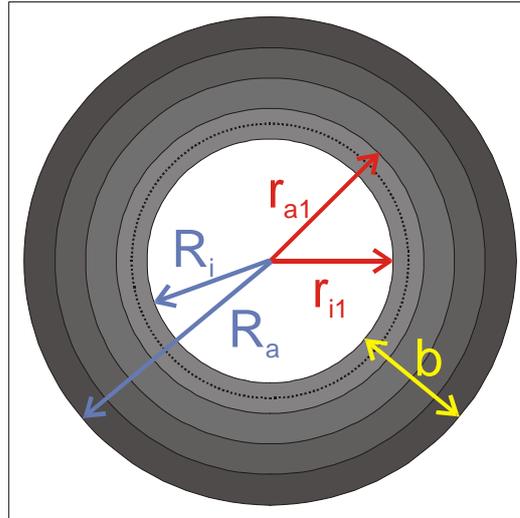


Abb. 4.8: Für die Berechnung verwendete Ringtransducergometrie.

Für den Druck, der an einem Ringtransducer der Breite b mit Innendurchmesser R_i und Außendurchmesser R_a im lateralen Abstand q_z detektiert wird, ergibt sich:

$$p(q_z, R_i, R_a, t) = 2\pi \sum_{j=1}^n p\left(q_z, \frac{r_{aj} + r_{ij}}{2}, t\right) (r_{aj}^2 - r_{ij}^2). \quad (4.42)$$

Pintransducer

Zur Berücksichtigung der Transducergometrie von Pintransducern ist neben der Wandlerfläche auch der Winkel entscheidend, unter dem der Schallwandler relativ zum Absorber angeordnet ist. Die geringsten Laufzeitunterschiede zwischen unterschiedlichen Punkten auf der Wandleroberfläche treten auf, wenn die Wandlerfläche parallel zu der Wellenfront ausgerichtet ist wie in Abb. 4.9 gezeigt. Bei dieser geometrischen Anordnung ist die axiale Entfernung zwischen dem Zentrum des runden Wandlers (Radius R_{Trans}) und dem Absorber durch $q_{z,Trans}$ gegeben. Die radiale Entfernung zur optischen Achse beträgt $q_{r,Trans}$. Da sich bei dieser Positionierung im Gegensatz zur radialsymmetrischen Ringtransducergometrie der Abstand q_z für jeden Punkt auf der Oberfläche unterscheidet, ist hier eine Summation über Teilflächen nicht ohne weiteres möglich. Zur Berücksichtigung der Pintransducergometrie wird daher der Druck $p(\vec{q}, t)$ für 17 Punkte auf der Transduceroberfläche berechnet und anschließend eine Summation über die einzelnen Druckverläufe durchgeführt. Die Anordnung der Punkte ist in Abb. 4.10 gezeigt.

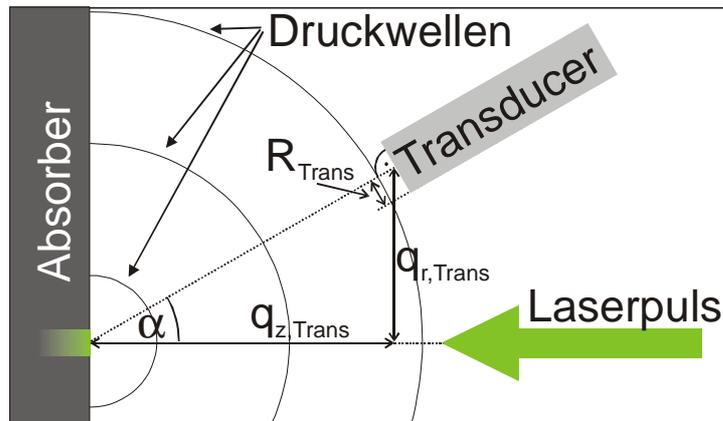


Abb. 4.9: Geometrische Anordnung eines Pintransducers relativ zum Absorber.

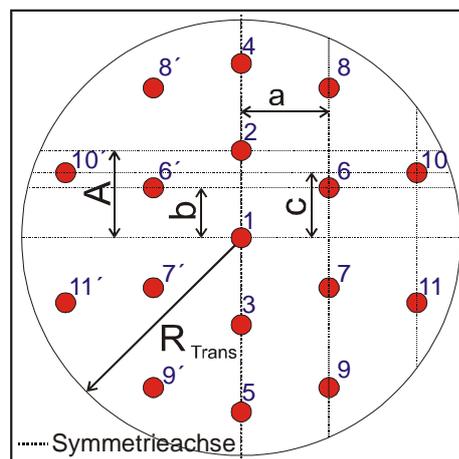


Abb. 4.10: Anordnung der zur Berücksichtigung einer Pintransducergeometrie herangezogenen 17 Beobachtungspunkte; $a = \frac{2}{5} R_{Trans}$, $b = \frac{\sqrt{21}}{20} R_{Trans}$, $c = \frac{3}{10} R_{Trans}$.

Der Transducer ist in horizontaler Richtung in 5 äquidistante Reihen mit jeweils 2, 4 oder 5 Beobachtungspunkten aufgeteilt. Die Punkte innerhalb einer Reihe sind in vertikaler Richtung ebenfalls äquidistant, wobei die Entfernung zum Rand des Transducers die Hälfte der Entfernung der Punkte untereinander beträgt. Aus Spiegelsymmetriegründen muss $p(\vec{q}, t)$ lediglich für drei der fünf Reihen berechnet werden, da $p(\vec{q}, t)$ an den zwei äußeren Reihen identisch auf beiden Seiten ist. Die vertikale Symmetrieachse verläuft zentral durch die Transduceroberfläche und ist in Abb. 4.10 eingezeichnet. Die Nummern der gespiegelten Punkte der äußeren zwei Reihen sind in dieser Ab-

bildung mit einem Strich indiziert. Der Druck an diesen Punkten wird lediglich einmal berechnet und anschließend mit einem Faktor zwei in der Kalkulation gewichtet.

Aus trigonometrischen Überlegungen ergeben sich für die 11 Beobachtungspunkte folgende Koordinaten in kartesischer Schreibweise:

Punkt	X	Y	Z
1	q_r	0	q_z
2, 3	$q_{r,Trans} \pm \frac{2}{5} R_{Trans} \cos \alpha$	0	$q_{z,Trans} \mp \frac{2}{5} R_{Trans} \sin \alpha$
4, 5	$q_{r,Trans} \pm \frac{4}{5} R_{Trans} \cos \alpha$	0	$q_{z,Trans} \mp \frac{4}{5} R_{Trans} \sin \alpha$
6, 7 6', 7'	$q_{r,Trans} \pm \frac{\sqrt{21}}{20} R_{Trans} \cos \alpha$	$\frac{2}{5} R_{Trans}$	$q_{z,Trans} \mp \frac{\sqrt{21}}{20} R_{Trans} \sin \alpha$
8, 9 8', 9'	$q_{r,Trans} \pm \frac{3\sqrt{21}}{20} R_{Trans} \cos \alpha$	$\frac{2}{5} R_{Trans}$	$q_{z,Trans} \mp \frac{3\sqrt{21}}{20} R_{Trans} \sin \alpha$
10, 11 10', 11'	$q_{r,Trans} \pm \frac{3}{10} R_{Trans} \cos \alpha$	$\frac{4}{5} R_{Trans}$	$q_{z,Trans} \mp \frac{3}{10} R_{Trans} \sin \alpha$

Tabelle 2: Kartesische Koordinaten der zur Berücksichtigung der Pintransducergeometrie herangezogenen Punkte.

Nach Durchführung einer Koordinatentransformation (nach Gleichung (4.43)) wird der Druck $p(\vec{q}, t)$ an den einzelnen Beobachtungspunkten berechnet.

$$p(\vec{q}, t) = p(q_z, q_r, t) = p(r \cos \theta, r \sin \theta, t)$$

$$\text{mit } r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} \text{ und } \theta = \arctan \left(\frac{\sqrt{x^2 + y^2}}{z} \right). \quad (4.43)$$

Durch die anschließende Summation der Einzeldrücke wird die Transducergeometrie und -position bei der Simulation des detektierten Drucks berücksichtigt. Um in nachfolgenden Untersuchungen einen Vergleich zu einer Detektion mittels Ringtransducer anstellen zu können, wird das Ergebnis des Pintransducers noch durch die Anzahl der Beobachtungspunkte (17) geteilt und mit der Transducerfläche multipliziert. Die Gewichtung der einzelnen zur Berechnung herangezogenen Beobachtungspunkte ist für alle Punkte gleich, so dass allen 17 Punkten eine identische anteilige Transducerfläche zugeordnet wird.

5. Material und Methoden

Das folgende Kapitel beschreibt die im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten Messaufbauten und Materialien. Dazu werden zuerst die Präparation der unterschiedlichen Proben sowie die Vorbereitung der Patienten erläutert. Anschließend findet eine Beschreibung des Messaufbaus zur Bestimmung der Materialkonstanten sowie des Experimentalaufbaus zur optoakustischen Temperaturbestimmung statt. Das Kapitel schließt mit einer genaueren Dokumentation von für diese Arbeit relevanten Komponenten wie Spalllampe, Laser und Ultraschallwandler.

5.1 Vorbereitung von Patienten, Kaninchen und Proben

5.1.1 Gelatinepräparate

Um einen Vergleich zwischen experimentell detektierten und simulierten Drucktransienten anstellen zu können, müssen die Materialparameter des Absorbers, insbesondere die Absorption, bekannt sein. Daher wurden für diese Messung Gelphantome mit definiertem Absorptionskoeffizienten hergestellt.

Hierzu wurde 53 g bidestilliertes Wasser mit 1 g Melanintinte (MelanInk[®], Vacaville, CA) angefärbt, mit 10 g Gelatinepulver (Merck) versetzt und aufgekocht. Durch das anschließende Erkalten der Flüssigkeit erhärtete das Gemisch und konnte in Scheiben geschnitten als Gelatinepräparat verwendet werden. Die Materialparameter c , C_p und β entsprechen dabei in guter Näherung denen von Wasser. Der Absorptionskoeffizient wird, wie in Abschnitt 6.1.1 beschrieben, mit Hilfe eines Absorptionsspektrometers bestimmt.

5.1.2 RPE-Explantate

Die ex-vivo Experimente zur Bestimmung der materialspezifischen Parameter T_0 und T_{max} fanden an RPE-Explantaten von enukleierten Schweine- und Kaninchenaugen statt. Die Schweineaugen wurden vom Schlachthof der „Norddeutschen Fleischzentrale Lübeck“ zur Verfügung gestellt und in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt. Die Experimente fanden in einem Zeitraum von maximal 7 Stunden post mortem statt. Auf-

grund von starken Pigmentierungsunterschieden wurde vor den Experimenten der Pigmentierungsgrad der Augen qualitativ durch Weißlichtabsorption ermittelt. Nur stark pigmentierte Augen wurden verwendet.

Bei den verwendeten Kaninchen handelt es sich um die Rasse „Chinchilla Bastard“. Für die ex-vivo Experimente wurden die Augen post mortem enukleiert und anschließend das RPE-Explantat wie im Folgenden beschrieben gewonnen.

Zur Dissektion eines RPE-Explantats aus Schweine- oder Kaninchenaugen, wird das Auge äquatorial geöffnet und mit Hilfe einer Operationsschere ein ca. 1 cm² großes Stück der Makula entfernt wie in Abb. 5.1 dokumentiert. Anschließend wird die Netzhaut durch vorsichtiges Abziehen entfernt, so dass das Präparat nur noch aus RPE, Bruchscher Membran und Choroidea besteht. Das so erhaltene Explantat wird in eine Halterung gespannt, in dessen Mitte sich ein Loch mit einem Durchmesser von ca. 8 mm befindet, durch welches das Explantat bestrahlt werden kann. Um ein Austrocknen der Probe zu verhindern, wird diese mit physiologischer Kochsalzlösung benetzt.

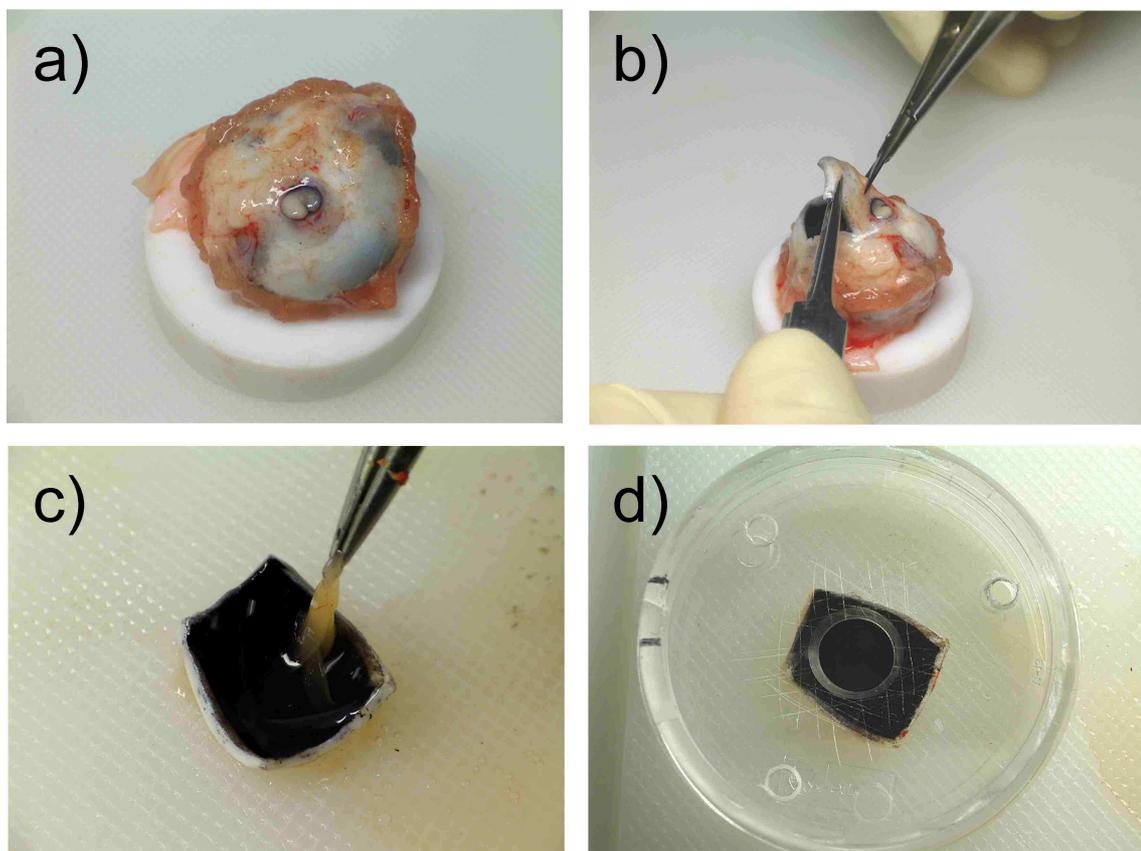


Abb. 5.1: Dissektion eines RPE Explantats aus einem Schweineauge.
a) Komplettes Auge; b) Entfernen eines ca. 1 cm² großen Präparats aus dem Fundus;
c) Ablösen der Netzhaut; d) Platzieren des Explantats in einer Halterung.

5.1.3 Kaninchen (in-vivo)

Die Experimente zur optoakustischen Temperaturbestimmung während retinaler Laserbestrahlung fanden entweder ex-vivo an ganzen enukleierten Schweineaugen oder in-vivo an Kaninchenaugen statt. Die in-vivo Versuche fanden dabei unter Beachtung der nationalen und europäischen Richtlinien (86/609/EEC) für die Behandlung von Tieren mit Genehmigung des Ministeriums für Umwelt, Naturschutz und Landwirtschaft des Landes Schleswig-Holsteins statt.

Das Kaninchen wurde direkt vor der Messung durch die intramuskuläre Injektion von Ketaminhydrochlorid und Xylazinhydrochlorid anästhesiert. Anschließend wurde es in eine Tierhalterung gelegt und vor der Spaltlampe positioniert. Die Cornea des Kaninchens wurde zusätzlich durch Benetzung des Auges mit Xylocaine Augentropfen betäubt. Außerdem wurde die Pupille mit Hilfe von Neosynephrine Augentropfen erweitert um einen bestmöglichen Einblick auf den Augenhintergrund zu ermöglichen. Zur Verbesserung der optischen und akustischen Anpassung des Kontaktglases an das Auge wurde Methocel[®]-Gel verwendet.

Nach Beendigung der Untersuchungen wurde der Tod durch intravenöse Injektion von T61 eingeleitet.

5.1.4 Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die optoakustische Temperaturbestimmung während retinaler Lasertherapien an einer Patientin durchgeführt. Die Behandlung fand im Zuge einer klinischen Prüfung nach § 20 MPG und Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität Kiel statt und wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Elsner an der Augenklinik Kiel durchgeführt.

Parallel zur standardmäßig durchgeführten TTT aufgrund von AMD im fortgeschrittenen Stadium sollte der retinale Temperaturanstieg optoakustisch bestimmt werden. Die Patientin wurde über das Ziel der Studie sowie mögliche Risiken aufgeklärt und gab ihre Einwilligung für das Verfahren. Die auf das Auge applizierte Leistung übersteigt die Maximal Zulässige Bestrahlung (MZB) nach DIN EN 60825-1 [103] um einen Faktor 9. Wie in Anhang A dokumentiert, bestand trotzdem keine zusätzliche Gefährdung für die Patientin.

Das betroffene Auge wurde ophthalmologisch untersucht und die Erkrankung mit Hilfe von Fluoreszenzangiographien dokumentiert.

Direkt vor der Behandlung wurde das Auge durch Benetzung mit Xylocaine Augentropfen betäubt und die Pupille mit Neosynephrine Augentropfen erweitert. Zusätzlich wurde Methocel[®]-Gel auf das Kontaktglas aufgetragen, um eine bessere Anpassung an das Auge zu ermöglichen. Die Patientin wurde anschließend vor der Spaltlampe positioniert und die Behandlung sowie die optoakustische Temperaturbestimmung durchgeführt.

In weiteren Kontrollen konnte der Krankheitsverlauf in regelmäßigen Abständen über einen Zeitraum von 2 Monaten dokumentiert werden.

5.2 Experimentalaufbau zur Bestimmung von T_0 und T_{max}

Zur Umrechnung der laserinduzierten Drucktransienten in Proben Temperaturen (siehe Abschnitt 3.6), müssen die materialspezifischen Parameter T_0 und T_{max} für die absorbierenden Schichten von Augenfundi bekannt sein. Die dafür notwendigen Kalibrierungsmessungen für Schweine- und Kaninchenfundi wurden mit Hilfe des in Abb. 5.2 dargestellten Experimentalaufbaus realisiert.

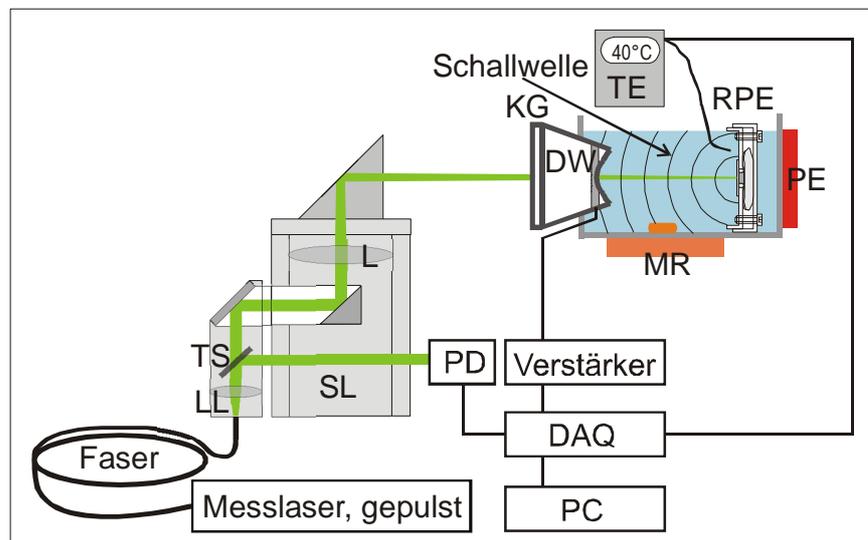


Abb. 5.2: Experimentalaufbau zur Bestimmung der Temperaturabhängigkeit von p_{max} für RPE-Explantate von Schweine- und Kaninchenaugen. LL: Laserlink; TS: teilreflektierender Spiegel; SL: Spaltlampe; L: Linse; KG: Kontaktglas; DW: Druckwandler; TE: Thermoelement; RPE: RPE-Explantat; PE: Peltierelement; MR: Magnetrührer; PD: Photodiode; DAQ: Datenaufnahme; PC: Computer.

Die Pulse eines Stickstofflaser gepumpten Farbstofflasers (LSI Laser Science, VSL337ND mit Coumarin500, $\lambda = 500$ nm, $E_0 \approx 5$ μ J, $\tau = 3,5$ ns, $f = 5$ Hz) werden in eine Multimodefaser (Ceram Optec, $\varnothing = 50$ μ m, NA = 0,11) gekoppelt, die über einen Laserlink (LL) mit einer Spaltlampe (SL, Zeiss, 30 SL/L) verbunden ist. Ca. 5 % der Strahlung wird über einen teilreflektierenden Spiegel (TS) ausgekoppelt und zur Pulsenergiebestimmung auf eine hochohmig abgeschlossene Photodiode (PD, FND100) gestrahlt.

Über die Optiken der Spaltlampe und eines ophthalmologischen Kontaktglases (KG) wird der weitaus größte Anteil der Strahlung auf die Oberfläche eines RPE-Explantats appliziert. Dabei handelt es sich bei dem resultierenden Laserspot um eine Abbildung des Faserendes, wodurch ein räumliches Rechteckprofil erzielt wird. Durch eine geeignete Wahl der Linsenkombination des Laserlinks können Vergrößerungen der Abbildung zwischen 1 und 20 eingestellt werden. In Experimenten konnte gezeigt werden, dass bei Verwendung einer Faser mit einem Durchmesser von 50 μ m, Laserspotdurchmesser auf der Probe zwischen 58 μ m und 1,17 mm erzielt werden [104, 105].

Das RPE-Explantat befindet sich in einer mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Küvette. Zur Bestimmung von T_0 und T_{max} ist es notwendig p_{max} für unterschiedliche Probertemperaturen derselben Probe zu bestimmen. Daher wird zu Beginn der Messung das RPE-Explantat in der Küvette positioniert und diese mit physiologischer Kochsalzlösung mit einer Temperatur von ca. 55 °C befüllt. Durch die anschließende Bestrahlung des Explantats kommt es zur Emission einer Druckwelle (siehe Abschnitt 3.3), die durch das wässrige Medium propagiert und mit einem in das Kontaktglas integrierten Druckwandler (DW, siehe Abschnitt 5.7.2) detektiert wird.

Mit Hilfe von an der Küvette befindlichen Peltierelementen (PE) wird die Temperatur der Kochsalzlösung und damit des Explantats innerhalb von 30 Minuten auf ca. 10 °C abgekühlt, während p_{max} durchgehend bestimmt wird. Die aktuelle vorherrschende Temperatur wird durch ein in der Nähe der Probe befindliches Thermoelement (TE, Rössel Messtechnik, Typ K) bestimmt. Zur Vermeidung von starken Temperaturgradienten innerhalb der Küvette wird die Kochsalzlösung mit Hilfe eines Magnetrührers (MR, Hanna, HI190M) permanent bewegt. Die für dieses Projekt konstruierte Messküvette wurde im Rahmen einer Diplomarbeit entwickelt und ausführlich charakterisiert [105].

Die Daten des Ultraschallwandlers und des Thermoelements werden wie in Abschnitt 5.4 beschrieben an einen Personalcomputer (PC) geleitet und softwaregestützt ausgewertet.

5.3 Aufbau zur optoakustischen Temperaturbestimmung

Zur optoakustischen Bestimmung der chorioretinalen Temperaturbestimmung während retinaler Lasertherapien wird ein Experimentalaufbau, wie in Abb. 5.3 schematisch dargestellt, verwendet. Je nach Untersuchungsgegenstand werden unterschiedliche Lasersysteme (Farbstofflaser, Nd:YLF-Laser, Laserdiode) als Messlaser eingesetzt, die in Abschnitt 0 - 5.6.4 näher betrachtet werden.

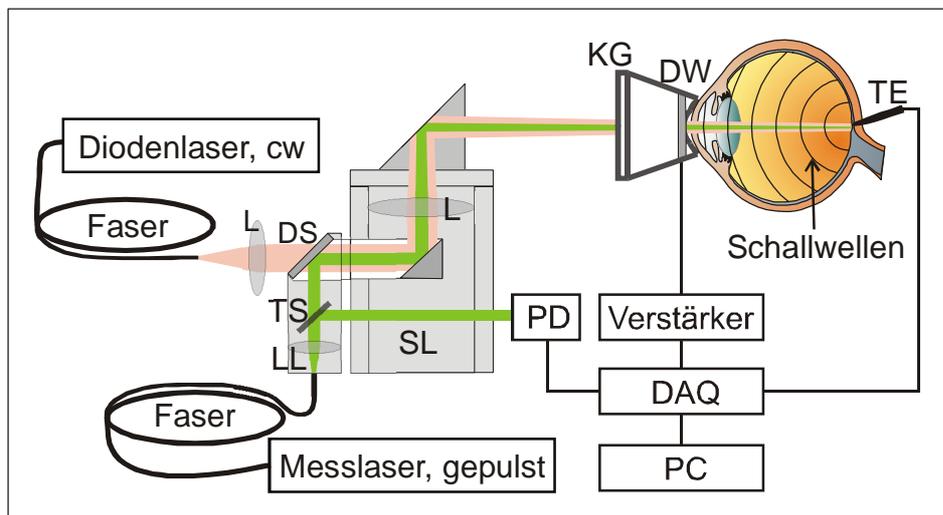


Abb. 5.3: Experimentalaufbau zur optoakustischen Temperaturbestimmung während retinaler Lasertherapien. *DS*: dichroitischer Spiegel; übrige Abkürzungen: siehe Abb. 5.2.

Die gepulste Laserstrahlung des Messlasers gelangt über eine Faser und Laserlink (*LL*) in den optischen Strahlengang einer Laserspaltlampe (*SL*, Zeiss, Visulas Argon, siehe Abschnitt 5.5). Zusätzlich wird die Strahlung eines cw-Diodenlasers ($\lambda = 810 \text{ nm}$) der in einer TTT-Behandlungseinheit (siehe Abschnitt 5.6.1) integriert ist, über eine weitere Faser in den gleichen Strahlengang gekoppelt. Die konzentrische Kopplung geschieht dabei mit Hilfe eines dichroitischen Spiegels (*DS*). Über das optische System der Spaltlampe und eines Kontaktglases (*KG*, siehe Abschnitt 5.7.2) werden die jeweiligen Faserenden auf den Augenhintergrund abgebildet. Durch die Abbildung bildet sich auf dem Augenhintergrund ein räumliches Rechteckprofil der konzentrischen Laserspots aus. Die beiden Spotdurchmesser können unabhängig voneinander von $50 \mu\text{m}$ bis 1 mm

(Messlaserspot) bzw. 0,5 mm bis 5,5 mm (cw-Laserspot) eingestellt werden. Zur Bestimmung der Laserpulsenergie des Messlasers wird ein geringer Teil der Strahlung über einen teilreflektierenden Spiegel (*TS*) auf eine hochohmig abgeschlossene Photodiode (*PD*, FND100) appliziert. Wie bereits im vorherigen Aufbau beschrieben, wird die laserinduzierte Druckwelle mit Hilfe eines in das Kontaktglas integrierten Druckwandlers (*DW*) detektiert. Zur Verifizierung der optoakustisch bestimmten Temperaturerhöhungen wird in einigen Experimenten ein Thermoelement (*TE*, Rössel Messtechnik, Typ T, Durchmesser 250 μm) transskleral in das Schweineauge eingeführt und unterhalb der RPE-Schicht im Zentrum des cw-Laserspots positioniert. Zur Überprüfung der Temperaturen während in-vivo Messungen an Kaninchenaugen wurde die Spitze des Thermoelements durch eine Sklerotomie auf die Netzhaut in das Zentrum des cw-Laserspots gebracht.

Die Daten des Ultraschallwandlers, der Photodiode und des Thermoelements werden wie im nächsten Abschnitt beschrieben mit Hilfe eines Personalcomputers (*PC*) ausgewertet und verarbeitet.

5.4 Datenaufnahme und –verarbeitung

Die rechnergestützte Aufnahme der Druckamplituden p_{max} ist für die Ermittlung der Materialparameter T_0 und T_{max} und die optoakustische Bestimmung von laserinduzierten Temperaturerhöhungen identisch. Lediglich die Auswertung der Daten unterscheidet sich.

Das elektrische Signal des Ultraschallwandlers wird mit Hilfe eines Ladungsverstärkers (Panametrics 5662, Bandbreite: 5 MHz) um 54 dB verstärkt und anschließend mit Hilfe einer 8 bit 2 Kanal-Oszilloskopkarte (National Instruments, NI 5112, Bandbreite: 100 MHz) digitalisiert. Auf dem zweiten Kanal wird die relative Pulsenergie der Messlaserstrahlung aus dem Maximum des Photodiodensignals ermittelt. Außerdem dient dieses Signal zur Triggerung der Messung. Die Echtzeitauswertung und –darstellung der Messsignale wird mit Hilfe der Software LabView[®]6.0i realisiert.

Um den Einfluss von Pulsenergieschwankungen des Messlasers auf die Drucktransienten zu minimieren, werden die detektierten Transienten auf die Energie des Laserpulses normiert. Des Weiteren werden zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses die Drucktransienten einer softwarebasierten Bandpassfilterung (Butterworth, 4. Ordnung,

50 kHz – 3 MHz) unterzogen. Anschließend wird die Amplitude des ersten Druckmaximums als p_{max} bestimmt.

Zur Bestimmung von T_0 und T_{max} wird jeder mittels Thermoelement gemessenen Temperatur ein Mittelwert aus 30 detektierten Druckamplituden (Detektionszeit 6 s) zugeordnet. Für diesen Zeitraum kann die Temperatur in guter Näherung als konstant angesehen werden. Dabei dient die Mittelwertbildung neben einer Erhöhung der Messgenauigkeit vor allem einer Abschätzung des Messfehlers durch Bestimmung der jeweiligen Standardabweichung. Im Laufe der Abkühlphase von ca. 30 Minuten werden auf diese Weise mindestens 100 Messwertepaare bestimmt und zu einer Kurve vereint.

Verglichen mit der Abkühlung des RPE-Explantats im Wasserbad ist die laserinduzierte Temperaturänderung als sehr schnell anzusehen. Sowohl die Datenaufnahme als auch -auswertung muss daher in Echtzeit erfolgen. Bei dieser Auswertung der Druckamplituden wird jeder einzelne detektierte Wert von p_{max} mit Hilfe des in Abschnitt 3.6 beschriebenen Verfahrens online in Temperaturdaten umgerechnet. Anschließend werden die auf diese Weise ermittelten Temperaturwerte einer digitalen Medianfilterung 5. Ordnung unterzogen, um den Einfluss von statistisch verteilten, nicht-leitungsgebundenen Störungen durch elektromagnetische Strahlung zu minimieren. Durch diese Art der Filterung kann die Darstellung der Temperaturdaten nur zeitversetzt stattfinden. Die zeitliche Verzögerung beträgt dabei den Grad des Filter dividiert durch die Repetitionsrate des Lasers, in diesem Fall also 1 s.

Die elektrischen Signale der Thermoelemente werden über ein „thermocouple input board“ (Measurement Computing PCI-DAS-TC) gemessen und in Temperaturdaten umgerechnet. Die Messung findet dabei parallel zur Messung der Drucktransienten mit einer Frequenz von 50 Hz und einer Messdauer von 1 s statt.

5.5 Spaltlampe

Die Spaltlampe ist ein ophthalmologisches Instrument zur Betrachtung der vorderen und hinteren Augenabschnitte. In ihrer einfachsten Form besteht sie aus einer Beleuchtungs- und einer Betrachtungseinheit. Beide haben einen konzentrischen Rotationsfrei-

heitsgrad, dessen vertikale Achse idealerweise in der Abbildungsebene beider Strahlengänge liegt.

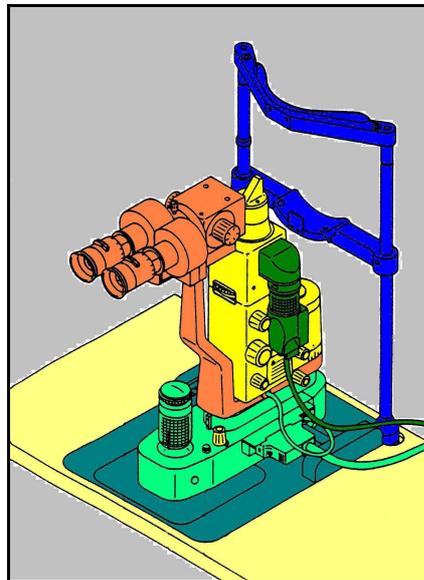


Abb. 5.4: Spaltlampe Visulas Argon (Zeiss): Beleuchtung (gelb), Laseradapter (dunkelgrün), Mikroskop (orange), Positionierer (hellgrün), Patientenkopfstütze (blau).

Bei der in dem Aufbau integrierten Spaltlampe (Abb. 5.4) wird die Beleuchtung durch eine Halogenlampe erzeugt und ist durch vorgeschaltete Potentiometer regelbar. Mittels eines rückwärtigen sphärischen Reflektors und einer Kondensorlinse im weiteren Verlauf des Strahlenganges wird das Licht in Richtung der Auskopplungsstelle gebündelt. Über weiterhin im Strahlengang vorhandene Farbfilter, Iris- und Spaltblenden kann der Strahl modifiziert werden. Nachfolgend wird die Illumination mit Hilfe eines bikonvexen Achromaten auf die Brennebene fokussiert und anschließend über ein 90°-Prisma in horizontale Richtung auf das zu beleuchtende Gebiet gelenkt. Die Fokusebene ist etwa 65 mm von der Austrittsfläche des Umlenkprismas entfernt.

Das genannte Umlenkprisma befindet sich in Nullstellung im Strahlengang zwischen den Objektiven des binokularen Betrachtungsmikroskops, wodurch dessen Gesichtsfeld nur unwesentlich eingeschränkt wird. Die Schärfenebene des Mikroskops stimmt mit der des Illuminationsstrahlenganges überein. Es ist mit Wechselobjektiven zur Variation der Vergrößerung zwischen 5fach und 30fach ausgestattet. Im rechten Okular werden durch einen Strahlteilerwürfel 50 % des Lichtes zur Seite ausgekoppelt. Hier besteht die Möglichkeit, eine externe CCD-Kamera zur Aufzeichnung des Behandlungsverlaufes anzuschließen.

Das gesamte Instrument befindet sich auf einem dreidimensional verschiebbaren Tisch, der in jeder beliebigen Stellung fixiert werden kann. Der Kopfhalter dient der Positionierung des vor dem Instrument sitzenden Patienten.

Die verwendete Spaltlampe verfügt außerdem über einen seitlich angeordneten Adapter zur Einkopplung von fasergeführter Laserstrahlung, da sie ursprünglich für die Anwendung der Laserkoagulation am Augenhintergrund konzipiert wurde. Bei Anschluss einer Faser mit Durchmesser 50 μm und numerischer Apertur $NA = 0,11$ ist es so möglich, in der o. g. Fokusebene stufenlos Laserspots von 50 bis 1000 μm Durchmesser abzubilden. Dies wird über ein Linsensystem und zwei 45° - Spiegel erreicht, die für $\lambda = 514 \text{ nm}$ (Argon) optimiert sind.

5.6 Laser

Im Rahmen dieser Arbeit wurden unterschiedliche gepulste Messlasersysteme sowie ein TTT-Behandlungslaser verwendet, die in diesem Abschnitt näher erläutert werden.

5.6.1 TTT-Behandlungseinheit

Kernstück der genutzten Behandlungseinheit (CeramOptec) für die TTT mit Steuerungs-Software CCS2000 ist ein NIR-Diodenlaser ($\lambda = 810 \text{ nm}$) zur Induzierung eines retinalen Temperaturanstiegs. Zusammen mit dem Ziellaser ($\lambda = 532 \text{ nm}$) befindet er sich im Gehäuse des Steuerrechners, mit dem der Arzt die Behandlungsparameter, insbesondere Bestrahlungsdurchmesser und -dauer, festlegt. Die Laserstrahlung wird in eine Multimodefaser gekoppelt, deren Ende mittels Linsensystem auf eine Irisblende abgebildet wird. Über einen Schrittmotor kann die Apertur der Blende geregelt werden, um eine Einstellung des Spotdurchmessers zu erzielen. Die Irisblende wird wiederum auf die Netzhaut abgebildet. Dort bildet sich ein räumliches Top-Hat-Profil des Laserspots aus.

Der TTT-Laser erzeugt eine maximale optische Leistung von $P = 3 \text{ W}$, von denen aufgrund interner Verluste trotz maximaler Öffnung der Irisblende lediglich 1,2 W ausgekoppelt werden können. Eine Regulierung der Laserleistung des TTT-Lasers kann durch Zugriff auf separate Programmbibliotheken vorgenommen werden. Es können Behandlungszeiten von 1 s bis 120 s und Spotdurchmesser von 0,5 mm bis 5,5 mm in 0,05 mm-

Schritten eingestellt werden. Die Behandlungseinheit verfügt weiterhin über eine Anschlussmöglichkeit für eine externe CCD-Kamera, deren Daten online auf die Bedienoberfläche des TTT-Programms übertragen werden. Ein Bild der TTT-Behandlungseinheit ist in Abb. 5.5(a) dargestellt.

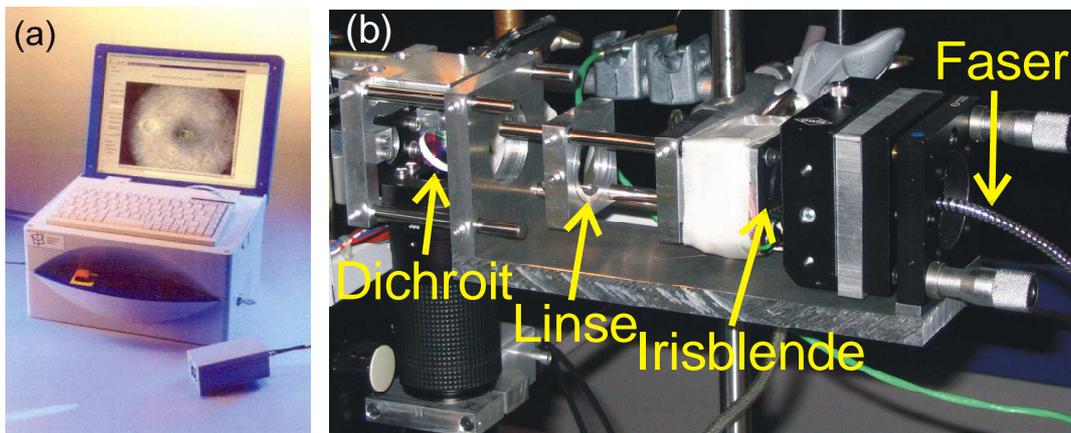


Abb. 5.5: (a): TTT-Behandlungseinheit mit Steuercomputer und Adapter; (b): Adapter zur Kopplung von Behandlungs- und Messlaserstrahlung.

Um eine optoakustische Temperaturbestimmung vornehmen zu können, müssen die Strahlungen von Mess- und Behandlungslaser konzentrisch zueinander auf den Augenhintergrund appliziert werden. Daher wurde die Spaltlampe derart modifiziert, dass die Strahlung des TTT-Lasers mittels dichroitischer Kopplung in den gleichen Strahlengang wie die Strahlung des Messlasers gebracht wurde. Dabei wurde sichergestellt, dass sich für beide Strahlungen ein räumliches Top-Hat-Profil in der Fokusebene der Spaltlampe ausbildet. Eine genaue Beschreibung der Modifikation findet sich in [106], ein Bild des Adapters ist in Abb. 5.5(b) dargestellt.

5.6.2 Farbstofflaser

In den meisten Experimenten wurde ein Stickstofflaser gepumpter Farbstofflaser (LSI Laser Science, VSL337ND) als Messlaser verwendet. Es wurden die in Methanol gelösten Farbstoffe Coumarin500 ($\lambda = 500$ nm) oder Coumarin480 ($\lambda = 480$ nm) eingesetzt.

Farbstofflaser basieren auf der optischen Anregung eines Fluoreszenzfarbstoffes mittels Pumplaserstrahlung. Je nach verwendetem Farbstoff besitzt das Emissionsspektrum eine spektrale Breite von 30 – 60 nm. Durch Verstellen eines im Resonator befindlichen

dispersiven Elements (Gitter oder Etalon) kann die Wellenlänge innerhalb des Emissionsspektrums eingestellt werden.

Der im Rahmen dieser Arbeit verwendete Laser besitzt eine Pulsdauer von 3,5 ns (e^{-2} -Breite). Ein entsprechendes Leistungsprofil, gemessen mit einer Photodiode (Antel Optronics, AR-S1, Anstiegszeit 90 ps) und Digitaloszilloskop (Le-Croy, Waverunner-2 LT374, Bandbreite 500 MHz) ist in Abb. 5.6 dargestellt.

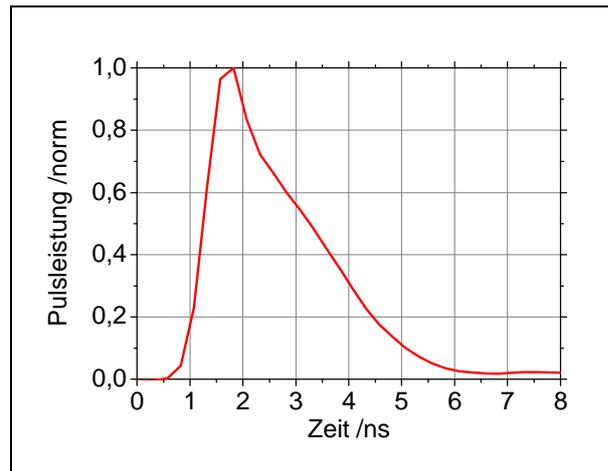


Abb. 5.6: Zeitlicher Verlauf eines mittels Farbstofflaser erzeugten Laserpulses.

5.6.3 Bogenlampengepumpter Nd:YLF Laser

Als Alternative zum Farbstofflaser wurde ein frequenzverdoppelter Nd:YLF-Laser (Quantronix, 527DP-H) verwendet, der an der Medizinisches Laserzentrum Lübeck GmbH mit einer elektro-optischen Güteschaltung modifiziert wurde. Der Aufbau ist schematisch in Abb. 5.7 zu sehen.

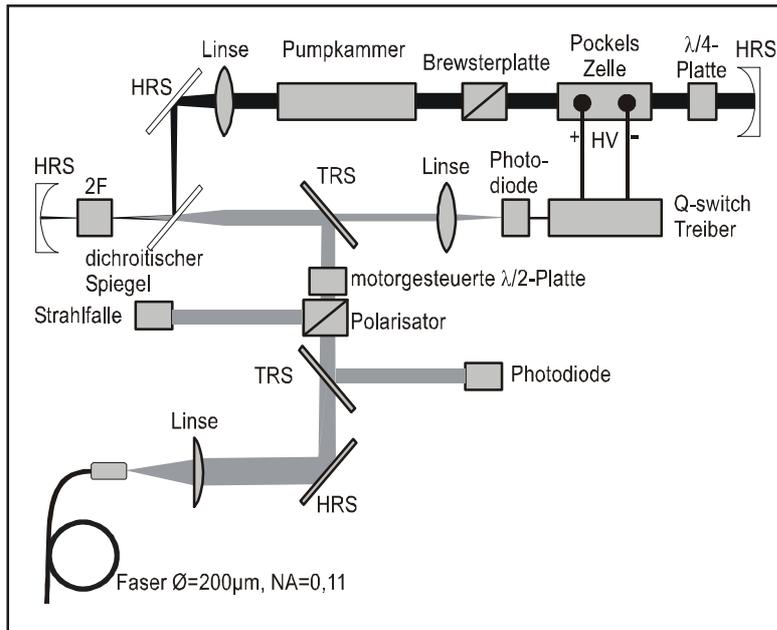


Abb. 5.7: Schematischer Aufbau des Nd:YLF-Lasers (Quantronix, 527DP-H); HRS: hochreflektierender Spiegel; TRS: teilreflektierender Spiegel; 2F: Frequenzverdopplung.

Als optische Pumpquelle dient eine kontinuierlich emittierende Bogenlampe. Die Frequenzverdopplung wird resonatorintern mit Hilfe eines LBO-Kristalls realisiert. Eine Pockelszelle wird zur Güteschaltung des Lasers genutzt. Diese wurde an der Medizinisches Laserzentrum Lübeck GmbH derart modifiziert, dass eine variable Spannung anliegt. Neben einer fest einstellbaren Spannungsrampe wird ein Teil der mittels Photodiode detektierten Lichtintensität zur elektronischen Regelung der Pockelszellenspannung rückgekoppelt [107]. Mit Hilfe dieser Regelung können die Laserpulse im Vergleich zur normalen Güteschaltung verlängert werden, indem die Resonatorgüte während des Pulses so nachgeregelt wird, dass sich die Resonatorverluste und Verstärkung im Medium ausgleichen. Bis zum Abbau der Besetzungsinversion im Lasermedium kann somit eine zeitlich nahezu konstante Laserleistung realisiert werden. Auf diese Weise können Pulsdauern zwischen ca. 200 ns und ca. 5 μs erreicht werden [108].

Die Laserpulsenergie kann mit Hilfe einer rotierbaren $\lambda/2$ -Platte, welche die Polarisationsebene der Strahlung dreht und eines nachgeschalteten polarisationsabhängigen Strahlteilers eingestellt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Pulsdauer von ca. 400 ns (e^{-2} -Breite) verwendet. Ein entsprechender zeitlicher Leistungsverlauf ist in Abb. 5.8 gezeigt.

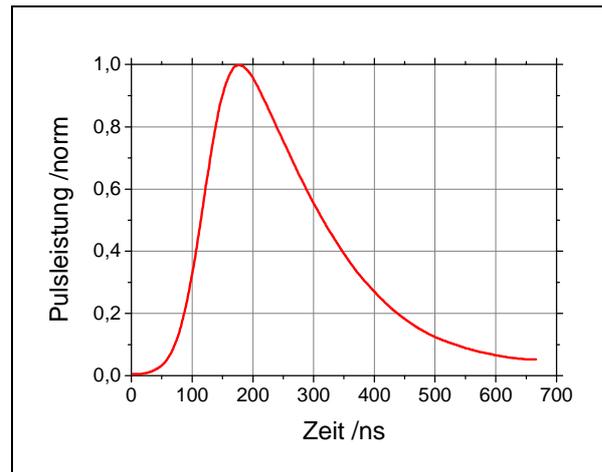


Abb. 5.8: Zeitlicher Verlauf eines mittels Nd:YLF-Lasers erzeugten Laserpulses.

5.6.4 Gepulste Laserdiode

Bei den klinischen Untersuchungen zur optoakustischen Temperaturbestimmung während TTT wurde eine gepulst betriebene Hochleistungslaserdiode (Laser Components, 905D3S3J08S, $P = 210$ W, $\lambda = 905$ nm) zur Erzeugung der Messlaserstrahlung verwendet. Die Strahlung wurde mit einer Effizienz von ca. 50 % in eine Multimodefaser ($\varnothing = 400$ μm , $NA = 0,22$) gekoppelt. Ein Foto ist in Abb. 5.9(b) dargestellt.

Die Wahl einer derartigen Laserquelle beruht auf zwei Gründen: Zum einen sollte durch die Wahl einer Wellenlänge im infraroten Spektralbereich eine unnötige Blendung des Patienten vermieden werden um ungewollte Augenbewegungen zu minimieren. Zum anderen wurden durch den Einsatz einer Laserdiode die Kosten des Messaufbaus drastisch reduziert, so dass die Möglichkeit einer eventuellen kommerziellen Nutzung des Systems erhöht wurde. Die Kosten einer derartigen Laserdiode betragen weniger als 10 % der Kosten eines Festkörperlaser mit vergleichbaren Spezifikationen.

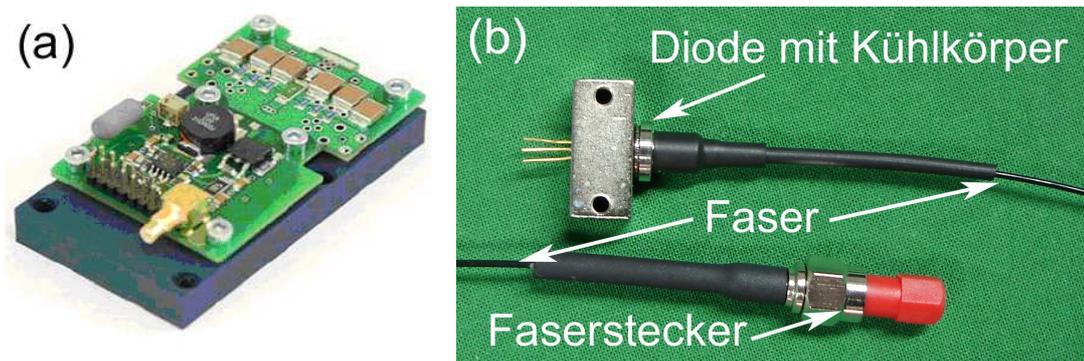


Abb. 5.9: (a): Diodentreiber; (b): Fasergekoppelte Hochleistungslaserdiode.

Mit Hilfe eines Diodentreibers (Picolas LDP-V 50100, Abb. 5.9(a)) und eines Pulsgenerators (S.M.V., PDG 204) kann die Pulsdauer, -form und Wiederholfrequenz eingestellt werden. Für die hier vorgestellten Untersuchungen wurde ein zeitliches Rechteckprofil von $\tau = 300$ ns bei einer Wiederholfrequenz von 100 Hz verwendet. Ein Graph des resultierenden Leistungsverlaufs ist in Abb. 5.10 gezeigt.

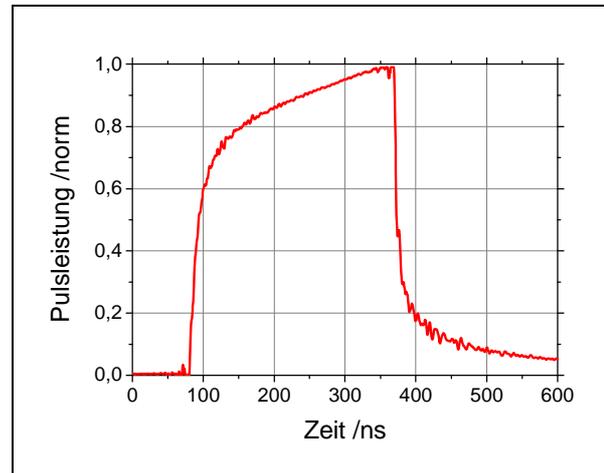


Abb. 5.10: Zeitlicher Verlauf eines mittels Hochleistungslaserdiode erzeugten Laserpulses.

5.7 Schallwandler

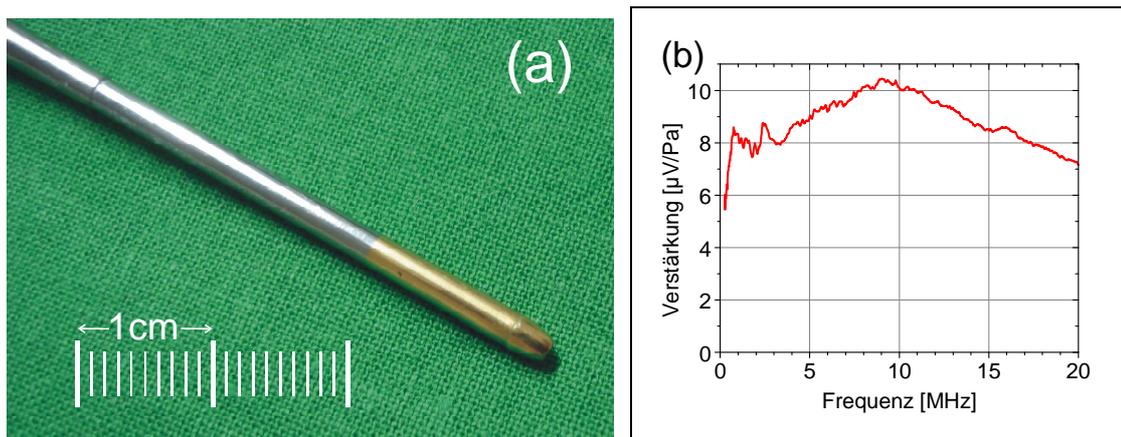
Zur Aufnahme der Ultraschallwellen wurden im Rahmen der Untersuchungen ein kalibriertes Nadelhydrophon sowie diverse in Kontaktgläser eingebettete Ringschallwandler verwendet, die im Folgenden näher beschrieben werden.

5.7.1 Nadelhydrophon

Wie in Abschnitt 3.7 beschrieben, beeinflusst die Form und Dimension eines Druckaufnehmers auch immer die Empfangscharakteristik des Hydrophons. Um eine möglichst realitätstreue Detektion von Ultraschallwellen zu ermöglichen, ist es daher erforderlich die Dimension des Piezomaterials zu minimieren und gleichzeitig eine möglichst konstante Verstärkung über einen großen Spektralbereich zu gewährleisten.

In dieser Arbeit wurde ein kalibriertes Nadelhydrophon (ONDA PZT-Z44-1500) verwendet. Der Durchmesser des runden Piezokristalls beträgt 1,5 mm. Ein Bild des Druckwandlers ist in Abb. 5.11(a) gezeigt. Die spektrale Verstärkung ist über einen

Bereich bis 20 MHz relativ konstant mit einem Maximum von $10,4 \mu\text{V}/\text{Pa}$ bei 9 MHz. Zu kleineren Frequenzen fällt die Verstärkung bis auf $5,4 \mu\text{V}/\text{Pa}$ bei 0,3 MHz ab, bei einer Frequenz von 20 MHz beträgt die Verstärkung $7,1 \mu\text{V}/\text{Pa}$. Der spektrale Verlauf der Verstärkung ist in Abb. 5.11(b) dargestellt. Bei der Kalibrierung des Hydrophons wurde ein Breitbandverstärker (ONDA AH-2010, 20 dB, Bandbreite 20 MHz) eingesetzt.



**Abb. 5.11: (a): Breitbandnadelhydrophon (ONDA PZT-Z44-1500)
(b): Spektrale Verstärkungskurve des Hydrophons.**

5.7.2 Kontaktgläser

Kontaktgläser werden in der Ophthalmologie standardmäßig zur Betrachtung des Augenhintergrundes sowie bei Laserbehandlungen eingesetzt. Sie werden auf die Hornhaut des Patienten aufgesetzt und kompensieren aufgrund ihres Aufbaus die Brechkraft des Auges, wodurch ein nahezu uneingeschränkter Blick auf den Fundus ermöglicht wird.

Um während der Laserbestrahlung von Augen optoakustische Signale detektieren zu können, wurden im Rahmen dieser Arbeit piezoelektrische Ringschallwandler entwickelt, die in derartige Kontaktgläser eingebettet wurden. Diese wurden sowohl ex-vivo, als auch in-vivo verwendet. Zur akustischen Adaption der Ringschallwandler wurde vor dem Aufsetzen des Kontaktglases ein Ultraschallgel auf die Vorderseite des Glases aufgetragen.

Die Verwendung einer Ringgeometrie erlaubt den Einsatz großer Wandlerflächen bei gleichzeitig minimaler Beeinträchtigung des Blickfeldes durch das Kontaktglas. Die verwendeten Ringtransducer besitzen einen Innendurchmesser von 12 mm und einen

Außendurchmesser von 19 mm. Die Resonanzfrequenz beträgt 1 MHz. Ein Bild eines derartigen Schallwandlers ist in Abb. 5.12 dargestellt.

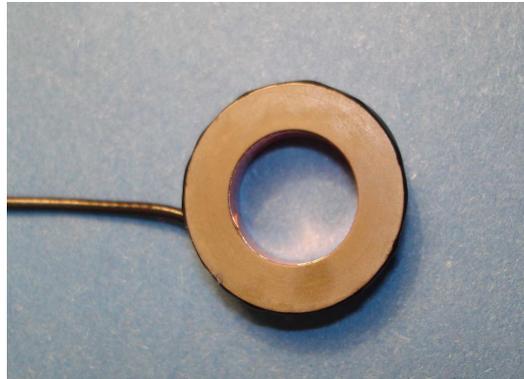


Abb. 5.12: Bild eines Ringschallwandlers.

Zur Anpassung der ebenen Transducerfläche an das Auge wird ein PMMA-Ring auf den Ring aufgeklebt, der auf der Vorderseite konkav geformt ist. Der Krümmungsradius von 12,75 mm entspricht dabei der Krümmung eines normalsichtigen Auges nach Gullstrand. Der PMMA-Ring wurde so dünn wie möglich konstruiert, um eine Absorption der Ultraschallwelle im Kunststoff zu minimieren. Dennoch muss ein derartiger Effekt aber gerade am Rand des Rings mit einer Dicke von mindestens 2,6 mm berücksichtigt werden.

In Abb. 5.13 ist die Abschwächung der Ultraschallwelle als Funktion der Frequenz beim Durchlaufen einer PMMA-Schicht der Dicke 1 cm gezeigt [109, 110]. Die Abnahme der Amplitude folgt dabei einem exponentiellen Zusammenhang.

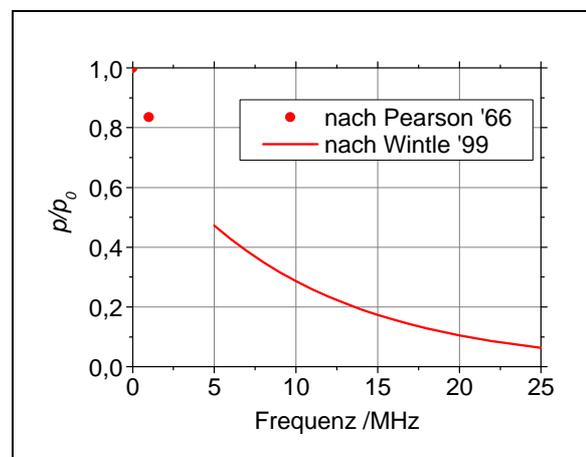


Abb. 5.13: Spektrale Abschwächung der Amplitude einer Ultraschallwelle durch Absorption in PMMA nach Durchlaufen einer Strecke von 1 cm (nach [109, 110]).

Die derart modifizierten Ringschallwandler wurden in drei unterschiedliche Kontaktgläser eingebaut, die in Abb. 5.14(a) – (c) abgebildet sind.

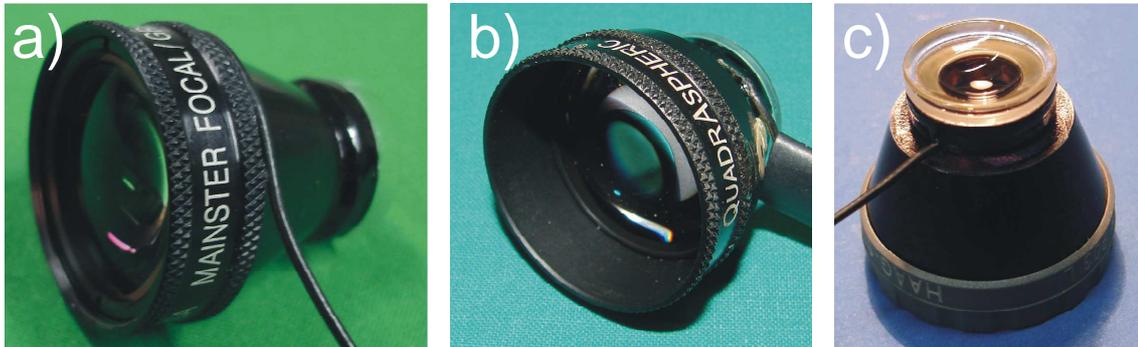


Abb. 5.14: In Kontaktgläser integrierte Ringschallwandler. (a): Mainster OMRA-S; (b): Volk QuadrAspheric; (c): Haag-Streit Laser-Lens 903L.

Das Kontaktglas *Mainster OMRA-S* („Standard“, Abb. 5.14(a)) besteht aus einer bikonvexen Linse, deren Brechkraft in etwa der eines normalsichtigen Auges entspricht. Die Linse ist in einem Hohlkegel gefasst, der am oberen, dünneren Ende mit dem Ringschallwandler und dem PMMA-Ring abschließt. Durch die Höhe des Kontaktglases ist eine Positionierung der Linse in einem definierten Abstand zum Auge gewährleistet. Durch die Linse kann eine Betrachtung des Augenhintergrundes erfolgen. Dabei ist das Bild umgekehrt und um einen Faktor 1,05 verkleinert. Bei der Applizierung von Laserstrahlung durch das Kontaktglas findet dementsprechend eine Vergrößerung des Spotdurchmessers um den Faktor 1,05 statt. Eine genauere Beschreibung des Kontaktglases findet sich in [111].

Ein vergleichbares Prinzip zur Betrachtung des Fundus wird bei dem Kontaktglas *Volk QuadrAspheric* (Abb. 5.14(b)) angewendet. Aufgrund der höheren Brechkraft der Linse beträgt die Vergrößerung des eingestrahnten Laserspots bei diesem Glas 2,0.

Im Gegensatz dazu handelt es sich beim *Haag-Streit Laser-Lens 309L* (Abb. 5.14(c)) um ein Kontaktglas, dessen Kegel aus PMMA-Vollmaterial besteht. Aufgrund des unterschiedlichen Abbildungsprinzips ist der Arbeitsabstand kleiner als bei den anderen Kontaktgläsern. Bei Verwendung eines derartigen Glases ist das Fundusbild nicht gedreht. Die Vergrößerung des Laserspots beträgt 1,1.

Sämtliche Angaben der Vergrößerungsfaktoren beziehen sich auf eine Verwendung der Kontaktgläser mit menschlichen Augen unter Berücksichtigung der Brechkraft der

menschlichen Linse. Bei Benutzung der Kontaktgläser bei der Applizierung von Laserstrahlung auf ein Objekt im Wasserbad, muss ein zusätzlicher Faktor berücksichtigt werden, da die Brechkraft der Linse in diesem Falle nicht zum Tragen kommt. Anhand von Experimenten konnte gezeigt werden, dass die resultierenden Spotdurchmesser bei einem derartigen Gebrauch um einen Faktor 1,17 gegenüber einer Verwendung an Augen erhöht sind [104, 105].

Bei Verwendung der Kontaktgläser an Kaninchenaugen ist die retinal applizierte Spotgröße um 33 % geringer als ein entsprechender Spot am Fundus eines Menschen oder Schweins [98, 112]. Der Grund hierfür liegt in der stärkeren Brechkraft eines Kaninchenauges verglichen mit der eines Menschen.

Bei der Berechnung der jeweiligen Spotgrößen werden die jeweiligen Korrekturfaktoren berücksichtigt.

Die verwendeten Kontaktgläser sind für Behandlungslaserwellenlängen zwischen 450 nm und 650 nm entspiegelt. Bei einer Wellenlänge von $\lambda = 810$ nm, wie sie im Rahmen dieser Arbeit eingesetzt wird, darf die Reflektion an den Grenzflächen jedoch nicht vernachlässigt werden. Sie beträgt 6 % beim Mainster Kontaktglas, 5 % für das Volk-Glas und 2,8 % beim Kontaktglas von Haag-Streit. Diese Werte werden bei der Bestimmung der retinalen Bestrahlungsstärke berücksichtigt.

5.8 Einspiegelung

Um eine optimale optoakustische Temperaturbestimmung zu gewährleisten, ist es erforderlich, die Position des Messlaserspots relativ zum Transducerring über den gesamten Zeitraum der Messung konstant zu halten. So bewirkt bereits eine laterale Verschiebung des Messlaserspots um 0,7 mm eine Abnahme des detektierten Druckmaximums um 25 % [106]. Bei ex-vivo Versuchen und in-vivo Untersuchungen an narkotisierten Kaninchen wird durch eine Fixierung des Kontaktglases auf dem Auge eine derartige Verkippung oder Verschiebung minimiert. Während einer Laserbehandlung an Patienten muss es jedoch in der Hand gehalten werden, um eventuelle Augenbewegungen ausgleichen zu können. Dadurch können sowohl vom Arzt, als auch vom Patienten Be-

wegungen ausgehen, welche die Position des Messlaserspots relativ zum Transducer-ring verändern und somit zu einer fehlerhaften Temperaturbestimmung führen.

Zur Minimierung dieses Einflusses wurde für die klinische Prüfung ein Adapter entwickelt, der fest mit dem Kontaktglas (*Mainster OMRA-S*) verbunden ist, und über den die Messlaserstrahlung zentral durch das Kontaktglas gestrahlt wird. Die Zulassung des Medizinprodukts für eine klinische Prüfung basiert auf Richtlinie 93-42 EWG Anhang 8. Der Hersteller ist die Medizinisches Laserzentrum Lübeck GmbH.

Bei Bewegungen des Kontaktglases wandert die Position des Messlaserspots daher mit. In Versuchen konnte gezeigt werden, dass dies bei Messungen bei denen das Kontaktglas in der Hand gehalten wurde zu einer Verbesserung der Messgenauigkeit geführt hat. So wurde bei einer Verkipfung des Kontaktglases um 7° und Verwendung der Einspiegelung eine Änderung des Druckmaximums von 6 % gemessen. Ohne Zuhilfenahme der Einspiegelung beträgt die Änderung bei identischer Verkipfung 83 % [111].

In Abb. 5.15(a) ist eine mit SolidWorks[®] angefertigte Zeichnung der Einspiegelung abgebildet. Innerhalb des Adapters befindliche Komponenten sind gestrichelt dargestellt. Abb. 5.15(a) und (c) zeigen eine 3D-Ansicht sowie ein Foto der Einspiegelung.

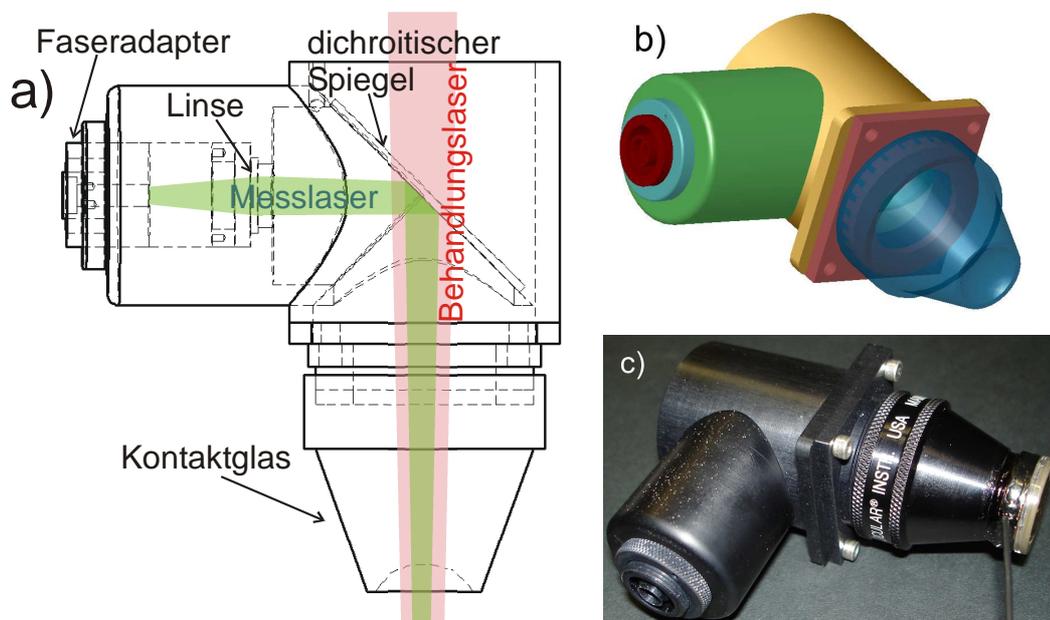


Abb. 5.15: (a): Schematische Darstellung der bei den klinischen Untersuchungen eingesetzten Einspiegelung; (b): 3D-Ansicht; (c): Foto.

Die Messlaserstrahlung wird über eine optische Multimodefaser zum Adapter geleitet und mit Hilfe eines dichroitischen Spiegels mit der Strahlung des Behandlungslasers zusammen gekoppelt. Zusätzlich ist in den Strahlengang ein Achromat integriert, mit dessen Hilfe das Faserende auf den Fundus abgebildet wird. Dadurch wird die Ausbildung eines räumlichen Top-Hat-Profiles des Messlaserspots erreicht. Bei Verwendung einer Faser mit einem Durchmesser von 400 μm bei einer numerischen Apertur von 0,22 beträgt der retinale Spotdurchmesser 0,8 mm.

6. Ergebnisse und Diskussion der Modellierungen

Dieses Kapitel behandelt die Ergebnisse der in Kapitel 4.1 und 4.2 vorgestellten mathematischen Modelle zur Berechnung von laserinduzierter Temperaturerhöhung und Druckentstehung. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die vorgestellten Resultate innerhalb eines jeden Abschnitts diskutiert.

6.1 Modellierung laserinduzierter Druckentstehung

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Druckberechnungen behandelt. Zur Verifizierung des mathematischen Modells wird zunächst ein Vergleich zu experimentell bestimmten Drucktransienten gezogen. Anschließend wird der Einfluss verschiedener Bestrahlungs- und Gewebeparameter auf die optoakustische Druckentstehung quantifiziert. In weiteren Berechnungen wird zusätzlich die Schallwandlergeometrie berücksichtigt um den Einfluss auf die Druckdetektion zu untersuchen und anhand der Ergebnisse eine Optimierung der Ultraschallwandler vornehmen zu können.

Die bei der Simulation angenommenen Parameter sind in den jeweiligen Bildunterschriften angegeben. Zur besseren Übersicht sind die berechneten Datenpunkte in den Diagrammen durch eine Linie verbunden. Diese dient lediglich der Führung der Augen.

6.1.1 Vergleich zu experimentell bestimmten Transienten

Zur Verifizierung des verwendeten Modells zur Berechnung laserinduzierter Drucktransienten wird ein Vergleich zwischen experimentell bestimmten und berechneten Druckverläufen vorgenommen. Die experimentellen Untersuchungen fanden an eingefärbten Gelatinepräparaten statt, die, wie in Abschnitt 5.1.1 beschrieben, hergestellt wurden.

Bei der Berechnung der Drucktransienten ist neben der Position des Druckwandlers vor allen Dingen auch die Absorption des Gelatinepräparats entscheidend. Zur Bestimmung des Absorptionskoeffizienten wurden Lösungen aus bidestilliertem Wasser und Melanintinte mit Konzentrationen zwischen $C = 0,13 \%$ und $C = 1,20 \%$ gemischt, in eine Glasküvette der Dicke 1 cm gefüllt und die Lichtabsorption mit Hilfe eines Spektrometers bestimmt. Als Referenz diente eine mit bidestilliertem Wasser befüllte Küvette. In

Abb. 6.1(a) ist die optische Dichte (OD) der Lösungen in Abhängigkeit der Wellenlänge aufgetragen. Die Absorption der Lösungen nimmt mit steigender Wellenlänge ab. Unabhängig von der Konzentration der Lösung beträgt die OD bei einer Wellenlänge von $\lambda = 750 \text{ nm}$ lediglich 27,5 % der OD bei $\lambda = 450 \text{ nm}$.

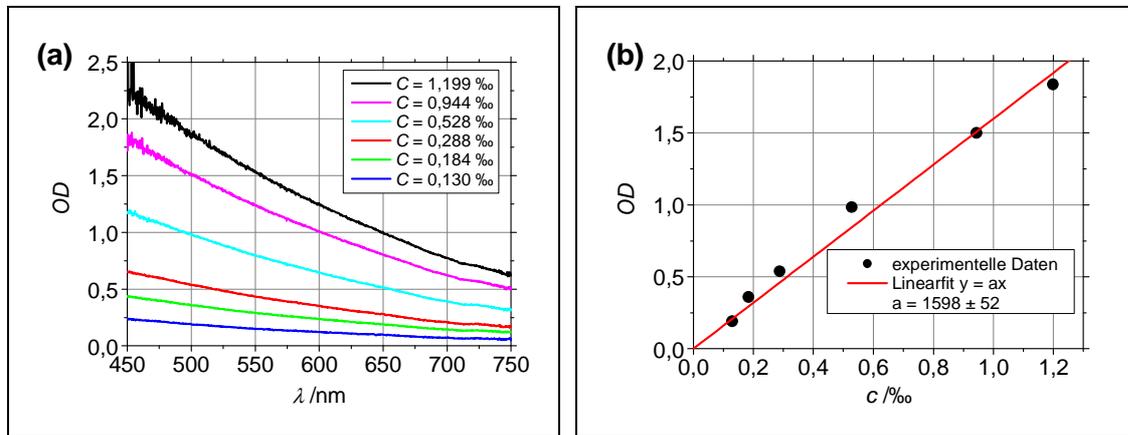


Abb. 6.1: (a) Spektrale Absorption von Melanintintelösungen unterschiedlicher Konzentration; (b): Optische Dichte in Abhängigkeit der Melanintinkonzentration bei einer Wellenlänge von $\lambda = 500 \text{ nm}$.

Nach dem Lambert-Beerschen Gesetz ist die optische Dichte direkt proportional zur Konzentration der Lösung. In Abb. 6.1(b) ist daher die OD in Abhängigkeit der Konzentration der Lösungen für $\lambda = 500 \text{ nm}$ aufgetragen und eine Gerade angepasst worden. Die Steigung gibt das Verhältnis von optischer Dichte zu Konzentration an und beträgt $OD_{500\text{nm}}/C = (1598 \pm 52)$. Aus diesem Verhältnis kann bei bekannter Konzentration C der Lösung der Absorptionskoeffizient μ_a bestimmt werden. Aus dem Lambert-Beersche Absorptionsgesetz ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$I(\lambda) = I_0 e^{-\mu_a(\lambda)d_a} = I_0 \cdot 10^{-OD(\lambda)}. \quad (4.44)$$

Der Absorptionskoeffizient μ_a ist als Produkt aus Konzentration einer Lösung und spezifischer Absorptionskonstante $K(\lambda)$ definiert:

$$\mu_a(\lambda) = C \cdot K(\lambda). \quad (4.45)$$

Nach Umstellung von Gleichungen (4.44) und (4.45) ergibt sich für den Absorptionskoeffizienten:

$$\mu_a(\lambda) = \frac{OD(\lambda)}{C} \ln 10 \frac{1}{d_a} \quad (4.46)$$

Unter Berücksichtigung der Küvettendicke $d_a = 1$ cm sowie dem experimentell ermittelten Wert für $OD_{500nm}/C = (1598 \pm 52)$ ergibt sich für den Absorptionskoeffizienten bei $\lambda = 500$ nm: $\mu_a = C \cdot (3680 \pm 120) \text{ cm}^{-1}$. Aus diesen Überlegungen resultiert für das verwendete Gelphantom (siehe Abschnitt 5.1.1) mit einer Melanintinkonzentration von $C = 15,9$ ‰ ein Absorptionskoeffizient von $\mu_a = (58,5 \pm 1,9) \text{ cm}^{-1}$. Der Mittelwert wurde bei der Simulation der Drucktransienten zugrunde gelegt.

Das Gelatinepräparat wurde in einer mit bidestilliertem Wasser gefüllten Quarzglasküvette positioniert und mit Laserpulsen des Farbstofflasers mit $E_0 = 9 \mu\text{J}$ bestrahlt. Mit Hilfe der Spaltlampenvergrößerung konnten die Durchmesser des Top-Hat-Laserspotprofils zwischen $150 \mu\text{m}$ und 3 mm eingestellt werden. Aufgrund des Brechungsindexunterschieds zwischen Wasser und Luft sind die erzeugten Spotdurchmesser um einen Faktor $\frac{n_{H_2O}}{n_{Luft}} = 1,33$ kleiner als die an der Spaltlampenvergrößerung eingestellten Werte. Dieser Korrekturfaktor wurde beim Vergleich zu den Druckberechnungen berücksichtigt.

Die Aufnahme der induzierten Drucktransienten erfolgte mit einem kalibrierten Nadelhydrophon (ONDA PZT-Z44-1500, Abschnitt 5.7.1), dessen Signal nach Breitbandverstärkung (Olympus 5676, 40 dB, 20 MHz Bandbreite) auf einem digitalen Speicheroszilloskop (Le-Croy, Waverunner-2 LT374, Bandbreite 500 MHz) dargestellt wurde. Die laterale Entfernung des Transducers von der optischen Achse betrug $q_{r,Trans} = 5$ mm. Aus der Laufzeit der Ultraschallwelle konnte unter Berücksichtigung der Schallgeschwindigkeit die axiale Entfernung zu $q_{z,Trans} = 9,8$ mm errechnet werden. Der Winkel zwischen Gelatinepräparat und Transduceroberfläche wurde so gewählt, dass die Amplitude des Transienten maximal wird, wodurch eine Positionierung der Oberfläche parallel zur Druckwellenfront gewährleistet wurde. Zur Optimierung des Signal-Rausch-Verhältnisses fand für jeden detektierten Druckverlauf eine Mittelung aus 1000 Drucktransienten statt. Die experimentellen Ergebnisse im Vergleich mit simulierten Druckverläufen sind in Abb. 6.2(a) – (c) für Spotdurchmesser von $150 \mu\text{m}$, $300 \mu\text{m}$ und $600 \mu\text{m}$ dargestellt. Die Berechnung geschah mit Hilfe von Gleichung (4.38) unter Berücksichtigung der Transducergeometrie (Gleichung (4.43) und Tabelle 2). Neben den im Text erwähnten Werten für $q_{r,Trans}$ und $q_{z,Trans}$ wurde der Radius des Transducers von $R_{Trans} = 750 \mu\text{m}$ und der experimentell ermittelte Absorptionskoeffizient von $\mu_a = 58,5 \text{ cm}^{-1}$ zugrunde gelegt.

Durch Verwendung eines kalibrierten Nadelhydrophons mit bekannter Verstärkung konnte das detektierte Spannungssignal in absolute Druckwerte umgerechnet werden. Dabei wurde für jedes Signal das Frequenzmaximum des Druckverlaufs bestimmt und der entsprechende Umrechnungsfaktor für diesen Wert aus Abb. 5.11(b) ermittelt. Zusätzlich wurde die Signalverstärkung durch den Ladungsverstärker berücksichtigt.

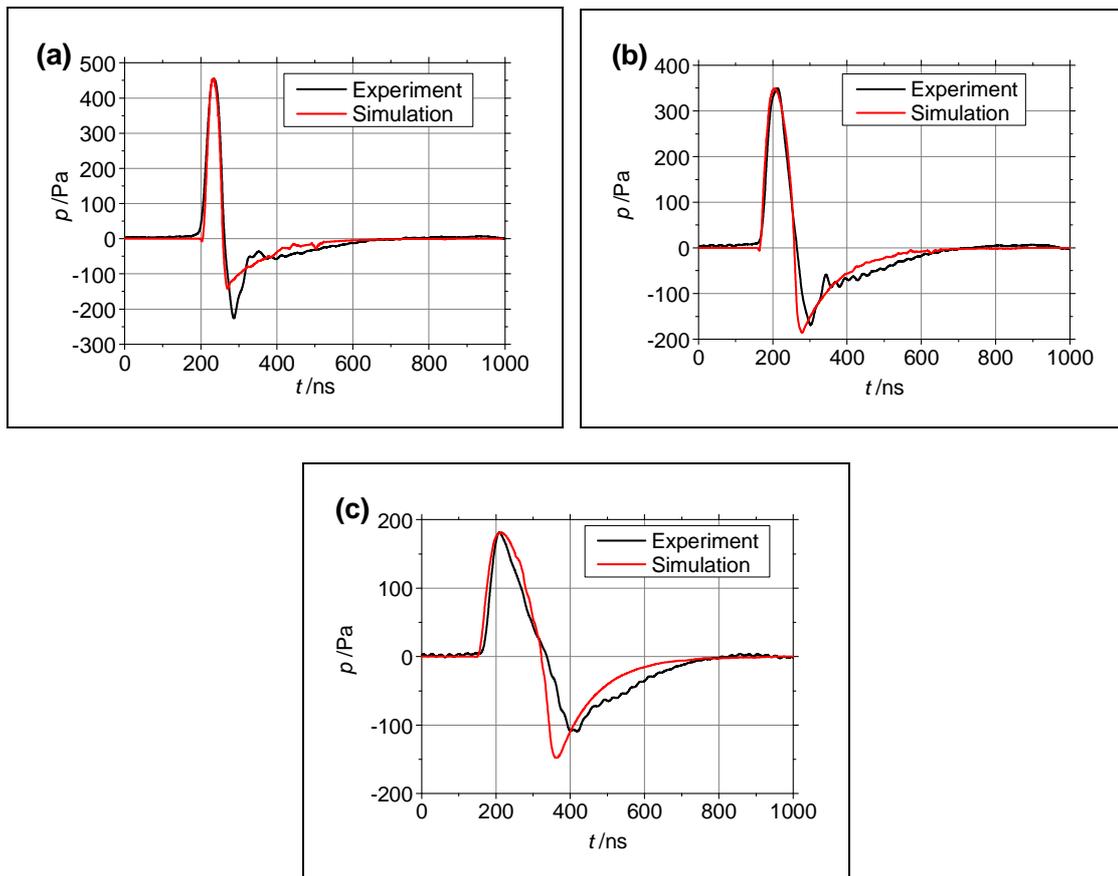


Abb. 6.2: Vergleich zwischen experimentell ermittelten und simulierten Druckverläufen bei Spotdurchmessern von 150 μm (a), 300 μm (b) und 600 μm (c). ($R_{\text{Trans}} = 750 \mu\text{m}$, $\mu_a = 58,5 \text{ cm}^{-1}$, $q_{z,\text{Trans}} = 9,8 \text{ mm}$ und $q_{r,\text{Trans}} = 5,0 \text{ mm}$)

Die Übereinstimmung zwischen berechneten und gemessenen Drucktransienten ist sehr gut. Bei einem Spotdurchmesser von 150 μm ist der Zuganteil der experimentell bestimmten Druckwelle ausgeprägter als der zugehörige simulierte Druckverlauf. Bei einem Spotdurchmesser von 300 μm stimmt die Amplitude der Zugwelle zwar sehr gut zwischen den beiden Kurven überein, dafür ist das detektierte Signal etwas länger als das berechnete und weist daher eine niedrigere Frequenz auf. Dieser Effekt ist bei einem Spotdurchmesser von 600 μm noch ausgeprägter. Bei diesen Kurvenverläufen ist zudem noch die Zugwelle des gemessenen Signals kleiner als die des simulierten Druckverlaufs.

Vor dem Hintergrund der fehlerbehafteten Bestimmung des Absorptionskoeffizienten und vor allen Dingen der schwierigen Positionierung des Pintransducers, konnte anhand dieser Ergebnisse aber die Eignung des verwendeten Modells zur Simulation von laser-induzierten Drucktransienten gezeigt werden. Die Unterschiede rühren vor allen Dingen von der schwierigen Positionierung des Nadelhydrophons, parallel zur emittierten Druckwellenfront. Bei einer Verkippung der Detektorfläche kommt es zu erhöhten Laufzeitunterschieden der Druckwelle zwischen Zentrum und Rand des Detektors, was zu einer zeitlichen Verbreiterung des detektierten Signals führt, wie es auch in den Diagrammen zu sehen ist.

Ein weiterer Fehlereinfluss ist die ungenaue Bestimmung des Absorptionskoeffizienten des Gelatinetargets mit einer Standardabweichung von $\pm 3,2\%$. Die vergleichsweise kurze Dauer der simulierten Druckverläufe lässt auf eine tendenziell zu hohe Annahme des Absorptionskoeffizienten schließen.

Des Weiteren resultiert aus der Approximation der Detektorfläche ($A_W = 1,77 \text{ mm}^2$) durch 17 Beobachtungspunkte eine zusätzliche Unsicherheit. Dieser Fehlereinfluss ist jedoch als vernachlässigbar gegenüber den anderen Fehlerquellen einzustufen.

6.1.2 Einfluss der spektralen Schallabsorption

Wie in Kapitel 3.4.4 beschrieben, kommt es bei der Propagation der Druckwelle durch das Auge zur frequenzabhängigen Dämpfung. Dieser Effekt ist Gegenstand der folgenden Untersuchungen.

In einer ersten Berechnung soll der Einfluss der spektralen Schalldämpfung auf Frequenzmaximum und Energie der Druckwelle quantifiziert werden. Hierzu wurde der Druckverlauf auf der Strahlachse ($q_r = 0$) in dem Abstand der Cornea ($q_z = 23 \text{ mm}$) für unterschiedliche Anregungspulsdauern τ berechnet. Der Spotdurchmesser d beträgt $500 \mu\text{m}$ bei einem Absorptionskoeffizienten von $\mu_a = 500 \text{ cm}^{-1}$. In Abb. 6.3(a) und (b) sind exemplarisch die normierten Druckverläufe (blaue Kurven) für Anregungspulsdauern von $\tau = 2 \text{ ns}$ (Abb. 6.3(a)) und $\tau = 10 \text{ ns}$ (Abb. 6.3(b)) gezeigt. Die Laserpulse besitzen ein zeitliches Gaussprofil.

Von den derart simulierten Druckverläufen wurden mittels FFT (Fast Fourier Transform) die Frequenzspektren ermittelt und mit dem spektralen Verlauf der Ultraschallab-

sorption (Abb. 3.6) für eine Wegstrecke von 23 mm multipliziert. Die entsprechenden normierten Frequenzspektren sind in Abb. 6.3(c) und (d) unter Berücksichtigung (rote Kurven) und bei Vernachlässigung der Ultraschallabsorption (blaue Kurven) für Anregungspulsdauern von $\tau = 2$ ns und $\tau = 10$ ns dargestellt.

Aus den durch Ultraschallabsorption beeinflussten Frequenzverläufen wurden die Drucktransienten mittels inverser FFT berechnet. Dabei wurde eine Änderung der Phase aufgrund von Dispersionseffekten vernachlässigt. Die resultierenden Druckverläufe sind in Abb. 6.3(a) und (b) als rote Kurven dargestellt.

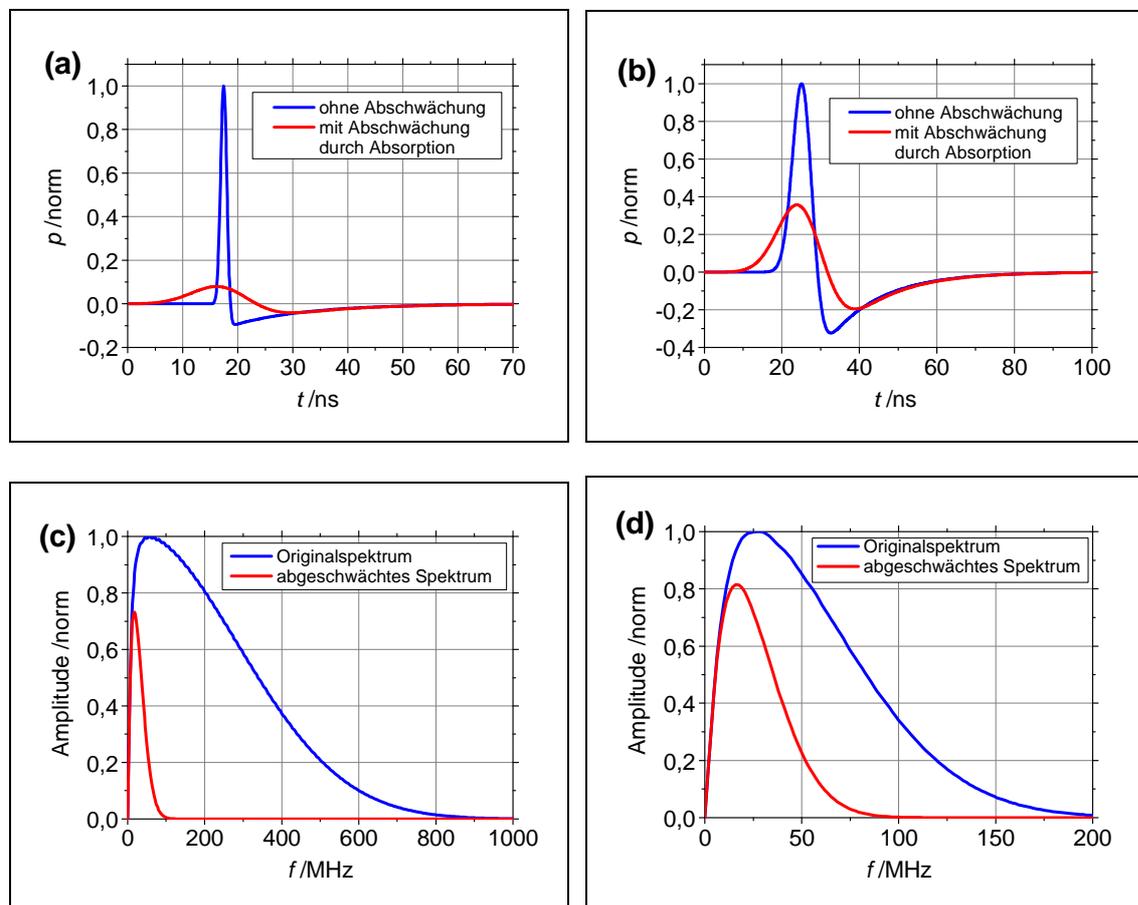


Abb. 6.3: Einfluss der Ultraschallabsorption auf das laserinduzierte Drucksignal.
 (a) und (b): Simulierter Druckverlauf bei Anregung mit Laserpuls der Dauer $\tau = 2$ ns (a) bzw. $\tau = 10$ ns (b); (c) und (d): Resultierende Frequenzspektren ((c): $\tau = 2$ ns, (d): $\tau = 10$ ns). Die blauen Kurven stellen die Verläufe unter Vernachlässigung der (b) Schallabsorption dar, bei den roten Kurven wurde diese berücksichtigt.
 ($q_r = 0$; $q_z = 23$ mm; $\mu_a = 500$ cm⁻¹; $d = 500$ μ m)

Die Frequenzanalyse (Abb. 6.3(c) und (d)) offenbart, dass das Spektrum für $\tau = 2$ ns deutlich höhere Frequenzen aufweist als dasjenige für $\tau = 10$ ns. Bei Vernachlässigung der spektralen Schalldämpfung beträgt das Frequenzmaximum für die kürzere Pulsdauer 57 MHz bei einer Halbwertsbreite von 332 MHz, die entsprechenden Werte für $\tau = 10$ ns sind 27 MHz bei einer Halbwertsbreite von 78 MHz.

Die spektrale Ultraschallabsorption bewirkt eine Tiefpassfilterung des Signals. So beträgt das Frequenzmaximum bei einer Anregungspulsdauer von $\tau = 2$ ns und Berücksichtigung der Absorption lediglich 18 MHz bei einer Halbwertsbreite von 39 MHz. Für $\tau = 10$ ns betragen die resultierenden Werte 16 MHz für das Frequenzmaximum und eine Halbwertsbreite von 35 MHz. Der Effekt der Frequenzverschiebung aufgrund von spektraler Ultraschallabsorption ist in Abb. 6.4 graphisch dargestellt. Das Diagramm zeigt das Maximum f_{max} des Frequenzspektrums in Abhängigkeit der Anregungspulsdauer τ . Die blaue Kurve spiegelt den Zusammenhang bei Vernachlässigung der Ultraschallabsorption wider, bei der roten Kurve wurde die spektrale Dämpfung berücksichtigt.

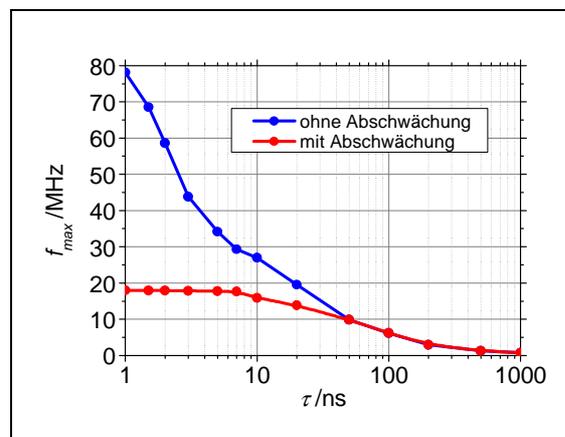


Abb. 6.4: Einfluss der spektralen Schalldämpfung auf das Maximum des Frequenzspektrums in Abhängigkeit der Anregungspulsdauer τ . ($q_r = 0$; $q_z = 23$ mm; $\mu_a = 500$ cm⁻¹; $d = 500$ μ m)

Bei Vernachlässigung der Ultraschallabsorption nimmt das Maximum der berechneten Frequenzspektren mit zunehmender Anregungspulsdauer ab. Für $\tau = 1$ ns ergibt sich ein Wert von $f_{max} = 78$ MHz, für $\tau = 1$ μ s beträgt das Frequenzmaximum weniger als 1 MHz.

Bis zu einer Pulsdauer von ca. 50 ns ist der Wert von f_{max} des gedämpften Spektrums kleiner als f_{max} des Originalspektrums. Für $\tau > 50$ ns ist der Verlauf der beiden Kurven

gleich, der Einfluss der Ultraschallabsorption auf das Maximum des Frequenzspektrums also vernachlässigbar.

Bei Anregungspulsdauern von $\tau < 7$ ns weisen die induzierten Drucktransienten so hohe Frequenzen auf, dass der Verlauf des abgeschwächten Spektrums sehr stark durch die spektrale Ultraschallabsorption geprägt ist. Das resultierende Frequenzmaximum ist in diesem Bereich konstant mit $f_{max} = 18$ MHz.

Neben einer Frequenzverschiebung bewirkt die Absorption der Schallwelle vor allen Dingen eine Verringerung der Schallenergie. Zur Quantifizierung dieses Effekts wurde die Schallenergieflussdichte nach Kapitel 3.5 sowohl unter Berücksichtigung als auch bei Vernachlässigung der Ultraschallabsorption für unterschiedliche Anregungspulsdauern bestimmt. In Abb. 6.5(a) ist die normierte Energieflussdichte I_A als Funktion der Pulsdauer in doppeltlogarithmischer Auftragung dargestellt. Die blaue Kurve gibt den Zusammenhang bei Vernachlässigung der spektralen Schalldämpfung wider, bei der roten Kurve wurde diese Abschwächung berücksichtigt. In Abb. 6.5(b) ist das Verhältnis der beiden Kurven $I_{A,att}/I_A$ in Abhängigkeit der Anregungspulsdauer aufgetragen.

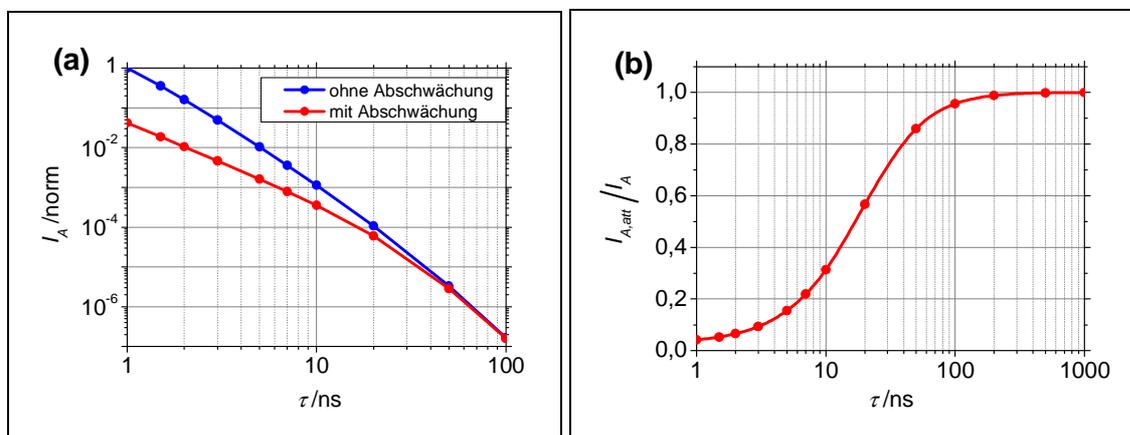


Abb. 6.5: (a): Schallenergieflussdichte I_A der induzierten Drucktransiente in Abhängigkeit der Anregungspulsdauer τ mit (rote Kurve) und ohne (blaue Kurve) Berücksichtigung der spektralen Schalldämpfung. (b): Verhältnis von abgeschwächter Energieflussdichte $I_{A,att}$ zu I_A in Abhängigkeit von τ ($q_r = 0$; $q_z = 23$ mm; $\mu_a = 500$ cm⁻¹; $d = 500$ μ m)

Dem Graphen in Abb. 6.5(a) ist zu entnehmen, dass die Energieflussdichte mit steigender Anregungspulsdauer um mehrere Größenordnungen abfällt. Dieser Effekt beruht in erster Linie auf einer Abnahme der maximalen Druckamplitude bei steigender Anregungspulsdauer, wie in Abb. 3.5 gezeigt. Da die Energieflussdichte proportional dem

Quadrat des Schalldrucks ist (siehe Formel(3.20)), ist der Einfluss der Anregungspulsdauer auf die Energieflussdichte noch stärker.

Diese Abnahme fällt bei Berücksichtigung der Ultraschallabsorption geringer aus. Mit wachsendem τ verringert sich der Einfluss der Ultraschallabsorption, was sich in einer asymptotischen Näherung der beiden Kurvenverläufe ausdrückt.

Dieser Effekt wird noch deutlicher in Abb. 6.5(b). Während bei einer Anregungspulsdauer von $\tau = 1$ ns das Verhältnis der durch Ultraschallabsorption verringerten Energieflussdichte $I_{A,att}$ zur ursprünglich vorhandenen Energieflussdichte I_A noch unter 5 % liegt, also mehr als 95 % der Energie in den vorderen okularen Medien absorbiert wird, beträgt der Anteil für $\tau = 50$ ns weniger als 15 %. Die Hälfte der ursprünglich vorhandenen Energieflussdichte gelangt für $\tau = 16,9$ ns noch an die Cornea.

Da zur Temperaturbestimmung mittels Optoakustik das Druckmaximum an der Cornea detektiert wird, soll in einer weiteren Berechnung untersucht werden, wie sich die Dauer des Anregungspulses auf das detektierbare Druckmaximum in einem Abstand von $q_z = 23$ mm auswirkt. In analoger Darstellung zu den Energieflussdichten (Abb. 6.5), ist in Abb. 6.6(a) das Maximum $p_{max} = \max(p(\vec{q}, t))$ gemäß Formel (4.38) in Abhängigkeit der Anregungspulsdauer für den abgeschwächten Druckverlauf (rote Kurve) und den Druckverlauf ohne Berücksichtigung der Schallabsorption (blaue Kurve) dargestellt. Abb. 6.6(b) zeigt den Quotienten aus $p_{max,att}$ des abgeschwächten Signals und p_{max} des Originaldruckverlaufes über τ .

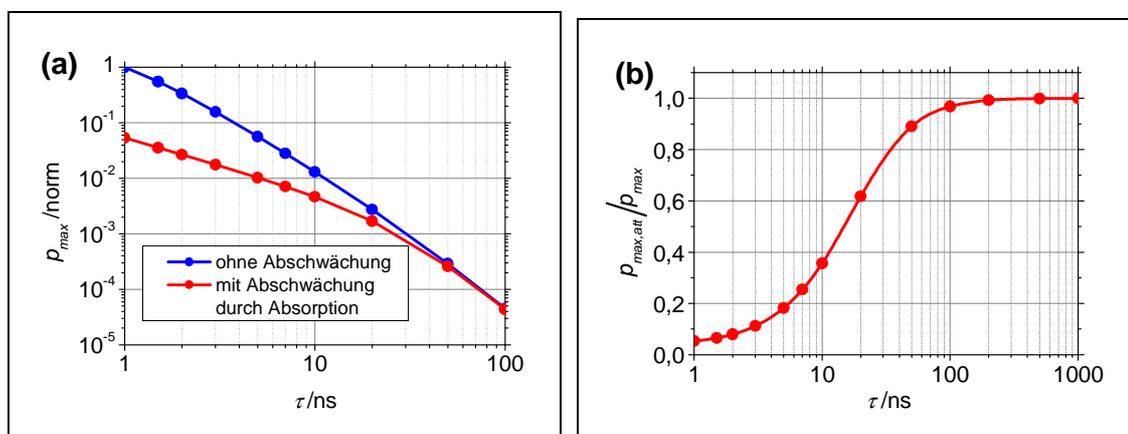


Abb. 6.6: (a): Maximum der induzierten Drucktransiente in Abhängigkeit der Anregungspulsdauer τ mit (rote Kurve) und ohne (blaue Kurve) Berücksichtigung der spektralen Schalldämpfung. (b): Verhältnis von $p_{max,att}$ des abgeschwächten Signals und p_{max} über τ . ($q_r = 0$; $q_z = 23$ mm; $\mu_a = 500$ cm $^{-1}$; $d = 500$ μ m)

Vergleichbar mit der Verringerung der Energieflussdichte ist auch eine Abnahme des Druckmaximums mit der Anregungspulsdauer zu erkennen. Beim Originalsignal bewirkt eine Verlängerung der Pulsdauer von 1 ns auf 1,6 ns einen Abfall des Druckmaximums auf 50 %, beim abgeschwächten Drucksignal findet dieser Abfall erst nach einer Verdoppelung der Pulsdauer auf 2 ns statt.

Der Quotient $p_{max,att}/p_{max}$ nimmt mit Erhöhung der Anregungspulsdauer zu. Während $p_{max,att}$ bei $\tau = 1$ ns lediglich 5,4 % des nicht durch Abschwächung beeinflussten Druckmaximums beträgt, sind es bei $\tau = 50$ ns bereits 89,0 %. Ab einer Anregungspulsdauer von ca. 100 ns ist der Einfluss der Ultraschallabsorption auf die Druckamplitude zu vernachlässigen.

Die vorgestellten Berechnungen zum Einfluss der Schallabsorption auf die laserinduzierten Drucktransienten quantifizieren die Tiefpassfilterung der Signale bei Durchlaufen des Glaskörpers. Dabei beträgt das resultierende Frequenzmaximum für alle berechneten Pulsdauern maximal 18 MHz bei einer Halbwertsbreite von 39 MHz. Bei der Dimensionierung von Ultraschallwandlern sollte die spektrale Empfangscharakteristik auf die Frequenzspektren angepasst werden, um eine optimale Detektion des Signals zu gewährleisten. Dabei ist jedoch zu beachten, dass bei der Simulation lediglich ein Beobachtungspunkt infinitesimaler Größe betrachtet wurde, der zudem auf der optischen Achse gelegen ist. Bei Betrachtung von Detektorflächen endlicher Dimension verschieben sich die Frequenzspektren zu kleineren Frequenzen.

Trotz der verstärkten Abschwächung der Drucksignale bei kurzen Pulsdauern steigt sowohl die Energieflussdichte als auch das Druckmaximum mit sinkenden Pulsdauern um mehrere Größenordnungen an. Zur Optimierung der Druckamplitude bei der optoakustischen Temperaturbestimmung sollte die Pulsdauer daher so kurz wie möglich gewählt werden. Dabei sind für einen klinischen Einsatz der Methode allerdings die maximalen Bestrahlungswerte (MZW) nach DIN EN 60825-1 [103] zu beachten. Diese sind für Pulsdauern zwischen 1 ns und 18 μ s konstant, so dass sich in diesem Bereich eine möglichst kurze Pulsdauer empfiehlt. Für $\tau < 1$ ns verringert sich die maximal zulässige Bestrahlung mit $\tau^{0,75}$ [103]. In diesem Bereich führt eine Verringerung der Pulsdauer zwar zu einer höheren Effizienz bei der Umwandlung der Pulsenergie Schallenergie, gleichzeitig verringert sich aber die maximal zulässige Bestrahlung. Daher muss für jeden Fall eine individuelle Betrachtung der optimalen Pulsdauer stattfinden. Bei Be-

strahlung von Fundusgewebe, bei dem die Retina eine Schichtdicke von ca. $6 \mu\text{m}$ besitzt, beträgt die bestmögliche Pulsdauer 1 ns , da die Nachteile in der Verringerung der MZB bei weiterer Reduzierung von τ überwiegen.

6.1.3 Einfluss des Objektabstands

Die Untersuchungen zur optoakustischen Temperaturbestimmung während retinaler Lasertherapien fanden sowohl an Schweine- als auch an Kaninchenaugen statt. Aufgrund des Größenunterschieds der Augen soll in einer weiteren Berechnung untersucht werden, wie sich die Ultraschallabsorption bei verschiedenen Anregungspulsdauern und unterschiedlichen Abständen zum Absorber auswirkt. Daher wurden die zeitlichen Druckverläufe auf der Strahlachse ($q_r = 0$) für unterschiedliche Abstände zum Absorber und unterschiedliche Pulsdauern berechnet. Der Absorptionskoeffizient beträgt $\mu_a = 500 \text{ cm}^{-1}$. Um auch bei kleinen Detektorabständen sicherzustellen, dass sich der Detektionspunkt im Fernfeld befindet, wurde bei der Simulation ein Spotdurchmesser von $25 \mu\text{m}$ angenommen. Zur Quantifizierung des Einflusses der Ultraschallabsorption wurde $p_{\text{max,att}}$ des abgeschwächten Signals auf das p_{max} des nicht abgeschwächten Signals normiert. Die Ergebnisse für Anregungspulsdauern von 1 , 10 und 50 ns sind in Abb. 6.7 gezeigt.

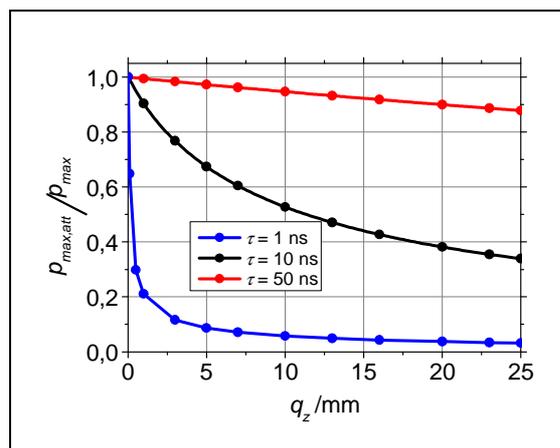


Abb. 6.7: Verhältnis von $p_{\text{max,att}}$ des abgeschwächten Drucksignals zu p_{max} in Abhängigkeit des Detektorabstands q_z . ($q_r = 0$; $\mu_a = 500 \text{ cm}^{-1}$; $d = 25 \mu\text{m}$)

Auch aus diesen Graphen wird deutlich, dass die Ultraschallabsorption mit zunehmender Pulsdauer an Einfluss verliert. Bei einer Anregungspulsdauer von 1 ns fällt $p_{\text{max,att}}$ innerhalb von $1,2 \text{ mm}$ auf unter 20% von p_{max} des nicht Originalsignals ab, nach 4 mm sinkt $p_{\text{max,att}}$ aufgrund der Absorption bereits auf 10% . Nach 10 mm Weglänge, was

dem Durchmesser eines Kaninchenauges entspricht, können lediglich 5,7 % des Druckmaximums detektiert werden, nach 23 mm (Durchmesser eines Schweineauges) nur noch 3,4 %. Dieser Wert weicht etwas von dem in Abb. 6.6 genannten Wert (5,4 %) ab, da sich die zugrunde gelegten Spottedurchmesser und damit die Frequenzspektren der generierten Signale unterscheiden.

Bei einer Pulsdauer von $\tau = 10$ ns ist der Einfluss der Ultraschallabsorption auf p_{max} bereits deutlich geringer. Nach 10 mm wurde p_{max} um 47,3 % abgeschwächt, nach 23 mm um 64,5 %. Bei einer Anregungspulslänge von $\tau = 50$ ns ist der Einfluss der spektralen Schalldämpfung fast gänzlich zu vernachlässigen. Nach 10 mm beträgt die Abschwächung 5,3 %, nach 23 mm 11,4 %.

Im akustischen Fernfeld nimmt die Druckamplitude aufgrund der Energieerhaltung hyperbolisch mit der Entfernung zur Quelle ab (geometrische Schalldämpfung). Bei zusätzlicher Berücksichtigung der Ultraschallabsorption wird die Abnahme noch verstärkt. Aufgrund der geometrischen Schalldämpfung beträgt die Druckamplitude an der Cornea eines Schweineauges ($q_z = 23$ mm) nur 43,5 % des p_{max} an der Cornea eines Kaninchenauges ($q_z = 10$ mm). Wird zusätzlich der Einfluss der Schallabsorption berücksichtigt, beträgt p_{max} nach 23 mm nur noch 25,9 % des Wertes bei $q_z = 10$ mm bei Bestrahlung mit einer Pulsdauer von 1 ns. Bei längeren Pulsdauern erhöht sich dieser Wert auf 29,3 % ($\tau = 10$ ns) bzw. 40,7 % ($\tau = 50$ ns).

Bei der optoakustischen Temperaturbestimmung während Lasertherapien ist der minimale Detektorabstand durch den Durchmesser des Auges vorgegeben. Eine Reduzierung dieses Abstands zur Verstärkung des Drucksignals ist daher ausgeschlossen. Die Ergebnisse dieser Simulation zeigen jedoch, dass der Druckwandler so nah wie möglich am Auge platziert werden sollte und möglichst kein zusätzliches schalldämpfendes Material zwischen Cornea und Druckwandler aufgebracht werden darf.

6.1.4 Einfluss der Wellenlänge

Wie in Abb. 4.3 gezeigt, ist die Absorption in retinalem Gewebe stark von der Wellenlänge der applizierten Laserstrahlung abhängig. Da die Absorption der Laserstrahlung

einen großen Einfluss auf die optoakustische Druckentstehung hat, ist für eine Optimierung des Verfahrens eine geeignete Wahl der Laserquelle notwendig.

In diesem Abschnitt wird daher der Einfluss des Absorptionskoeffizienten auf die optoakustische Druckentstehung untersucht. Dazu werden laserinduzierte Drucktransienten auf der Strahlachse ($q_r = 0$) in einer Entfernung von $q_z = 23$ mm bei variierenden Absorptionskoeffizienten und für unterschiedliche Anregungspulsdauern τ berechnet. Der Spotdurchmesser beträgt $500 \mu\text{m}$. In Abb. 6.8 sind exemplarisch die normierten zeitlichen Druckverläufe für $\tau = 1, 10, 50$ und 100 ns bei einem Absorptionskoeffizienten von $\mu_a = 100 \text{ cm}^{-1}$ (Abb. 6.8(a)) bzw. $\mu_a = 1000 \text{ cm}^{-1}$ (Abb. 6.8(b)) gezeigt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden sämtliche Druckverläufe auf p_{max} bei einer Anregungspulsdauer von 1 ns normiert. Zum Vergleich der Relativwerte sind die jeweiligen Normierungsfaktoren N_p in Tabelle 3 angegeben.

Die optische Eindringtiefe, bei dem die Bestrahlungsstärke auf e^{-1} abgefallen ist beträgt $1/\mu_a = 100 \mu\text{m}$ bzw. $10 \mu\text{m}$. Die entsprechende akustische Relaxationszeit ist $t_{ac} = \frac{1}{\mu_a c} = 67$ ns bzw. $6,7$ ns. Die spektrale Schalldämpfung wurde bei diesen Simulationen nicht berücksichtigt.

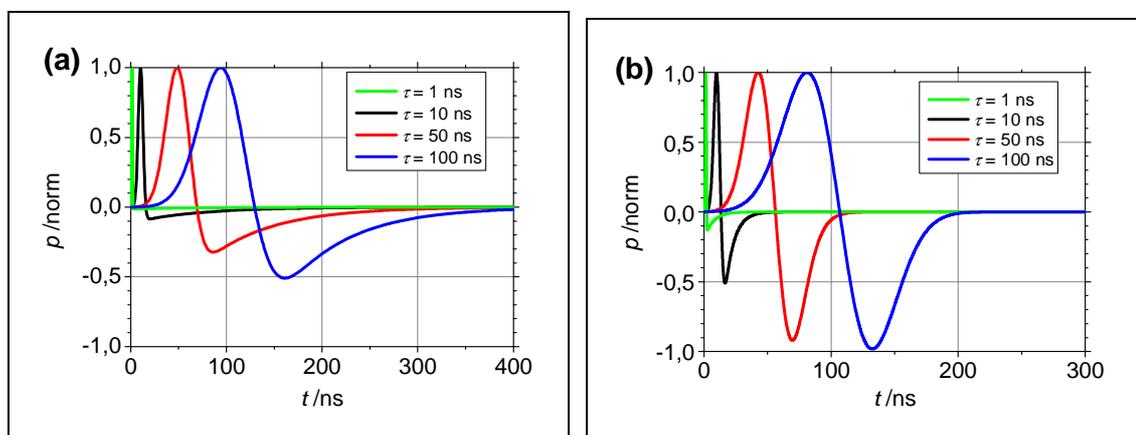


Abb. 6.8: Normierte Drucktransienten für unterschiedliche Anregungspulsdauern τ bei $\mu_a = 100 \text{ cm}^{-1}$ (a) bzw. $\mu_a = 1000 \text{ cm}^{-1}$ (b). ($q_r = 0$; $q_z = 23$ mm, $d = 500 \mu\text{m}$)

	$\tau = 1$ ns	$\tau = 10$ ns	$\tau = 50$ ns	$\tau = 100$ ns
Abb. 6.8(a)	$N_p = 9,4$	$N_p = 630$	$N_p = 18.491$	$N_p = 88.542$
Abb. 6.8(b)	$N_p = 1$	$N_p = 89$	$N_p = 5.372$	$N_p = 38.662$

Tabelle 3: In Abb. 6.8 verwendete Normierungsfaktoren N_p .

Bei den normierten Graphen in Abb. 6.8(a) ist neben der im vorigen Abschnitt behandelten Verbreiterung des Drucksignals bei wachsender Pulslänge zu erkennen, dass sich der Zuganteil des Signals im Verhältnis zum Druckanteil erhöht. Das Minimum des Drucksignals bei $\mu_a = 100 \text{ cm}^{-1}$ beträgt 1,5 %; 8,4 %; 32,2 % und 50,9 % bezogen auf das Druckmaximum bei einer Anregungspulsdauer von 1 ns, 10 ns, 50 ns bzw. 100 ns. Bei Erhöhung des Absorptionskoeffizienten auf $\mu_a = 1000 \text{ cm}^{-1}$ (Abb. 6.8(b)) beträgt das Verhältnis bei entsprechenden Pulsdauern 12,9 %; 51,0 %; 92,0 % bzw. 98,2 %, es tritt also eine signifikante Erhöhung des Zuganteils verglichen mit den Signalen der geringeren Absorption auf. Ein Vergleich der Signalverläufe mit der Ableitung des Anregungspulses (Abb. 4.7(b)) offenbart außerdem, dass sich das berechnete Drucksignal mit zunehmender Pulsdauer der Ableitung des Anregungspulses annähert.

Für eine bessere Quantifizierung des Einflusses des Absorptionskoeffizienten auf das Drucksignal, wurde in Abb. 6.9 das Druckmaximum in Abhängigkeit von μ_a für verschiedene Pulsdauern aufgetragen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die jeweiligen Druckmaxima auf einen Absorptionskoeffizienten von 2000 cm^{-1} normiert. Die jeweilig verwendeten Faktoren N_p sind in Tabelle 4 angegeben.

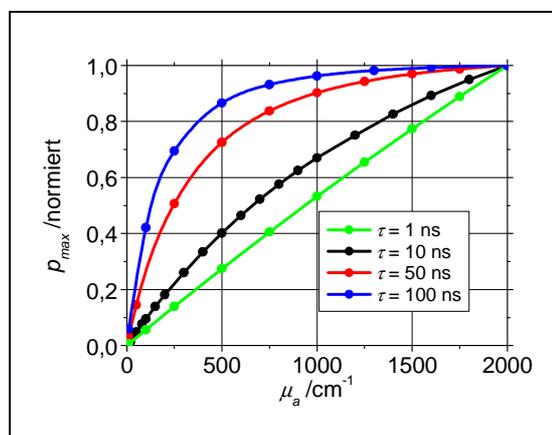


Abb. 6.9: Druckmaximum in Abhängigkeit des Absorptionskoeffizienten für verschiedene Anregungspulsdauern. p_{max} ist für $\mu_a = 2000 \text{ cm}^{-1}$ normiert. ($q_r = 0$; $q_z = 23 \text{ mm}$, $d = 500 \text{ }\mu\text{m}$)

	$\tau = 1 \text{ ns}$	$\tau = 10 \text{ ns}$	$\tau = 50 \text{ ns}$	$\tau = 100 \text{ ns}$
Abb. 6.9	$N_p = 1$	$N_p = 112$	$N_p = 9.087$	$N_p = 69.898$

Tabelle 4: In Abb. 6.9 verwendete Normierungsfaktoren N_p .

Die Druckmaxima steigen für alle Pulsdauern mit wachsendem μ_a monoton an, jedoch unterscheiden sich die Kurvenverläufe. Bei einer Pulsdauer von $\tau = 1$ ns besteht ein linearer Zusammenhang zwischen Absorptionskoeffizient und induziertem Druckmaximum, die Steigung ist also konstant. Bei längeren Pulsdauern verringert sich die Steigung der Kurve mit wachsendem μ_a . Dieser Effekt ist umso ausgeprägter, je größer τ wird.

Die simulierten Druckverläufe zur Untersuchung des Einflusses der Wellenlänge auf die Drucktransienten zeigen einen Anstieg des Zuganteils bei Erhöhung der Pulsdauer und des Absorptionskoeffizienten. So ist das berechnete Signal für $\tau = 100$ ns und $\mu_a = 1000 \text{ cm}^{-1}$ nahezu punktsymmetrisch zum Nulldurchgang des Druckverlaufs. Die Höhe des Zuganteils ist ein Maß für die Umwandlungseffizienz von Wärme in akustische Energie der Druckwelle. Je kleiner das Verhältnis von Pulsdauer zu akustischer Transitzeit der Druckwelle durch das bestrahlte Gewebe ist, desto effizienter ist die Umwandlung. Bei Erfüllung der akustischen Einschlussbedingung ($\tau < \frac{1}{\mu_a c}$) steigt p_{max} linear mit μ_a an. Im ersten Diagramm (Abb. 6.8(a)) ist die Bedingung für $\tau < 67$ ns erfüllt, im zweiten Diagramm (Abb. 6.8(b)) nur noch für $\tau < 6,7$ ns. Entsprechend ist in Abb. 6.9 ein linearer Anstieg von p_{max} mit μ_a für $\tau = 10$ ns; 50 ns und 100 ns nur für kleine Absorptionskoeffizienten zu erkennen. Lediglich für $\tau = 1$ ns steigt p_{max} linear mit μ_a für den gesamten betrachteten Bereich an, da die akustische Einschlussbedingung für alle Absorptionskoeffizienten erfüllt ist.

Für eine Optimierung der Signalstärke, gleichbedeutend mit einer effizienten Umwandlung von Wärme in akustische Energie, sollte das Verhältnis von Pulsdauer zu akustischer Transitzeit minimiert werden. Neben einer Verkürzung der Pulsdauer sollte die Laserwellenlänge daher so gewählt werden, dass die Absorption maximal ist. Für die optoakustische Temperaturbestimmung ist dieses gleichbedeutend mit einer möglichst kurzen Wellenlänge (siehe Abb. 4.3). Dabei muss jedoch darauf geachtet werden, dass die Strahlung nicht bereits im vorderen Augenabschnitt absorbiert wird (siehe Abb. 2.2). Die Wahl einer Wellenlänge im grünen Spektralbereich ist daher als guter Kompromiss zu werten.

6.1.5 Einfluss der Spotgröße

In einer weiteren Drucksimulation soll der Einfluss des Spotdurchmessers auf das Druckmaximum untersucht werden. Nach dem Huygensschen Prinzip überlagern sich bei ausgedehnten Quellen die einzelnen Wellenzüge zu einer Gesamtwelle. Dabei kann es aufgrund von Laufzeitunterschieden zwischen dem Zentrum und dem Rand der Quelle zum Beobachtungspunkt zu Additionseffekten kommen, die zu einer negativen Interferenz am Beobachtungspunkt führen. Im Falle der optoakustischen Druckdetektion äußert sich das in einer Verringerung von p_{max} .

Die Berechnungen wurden unter Annahme einer konstanten Pulsenergie für unterschiedliche Spotdurchmesser durchgeführt. Der Beobachtungspunkt wurde auf der Strahlachse ($q_r = 0$) in einem Abstand von $q_z = 23$ mm gewählt. In einer ersten Simulation wurden Anregungspulsdauern zwischen 10 ns und 100 ns bei einem konstanten Absorptionskoeffizienten von $\mu_a = 500$ cm⁻¹ betrachtet. Die entsprechenden Druckmaxima in Abhängigkeit des Spotdurchmessers sind in Abb. 6.10(a) graphisch dargestellt. Zum besseren Vergleich der Kurven wurden die Kurvenverläufe auf das jeweilige Maximum normiert. Die entsprechenden Normierungsfaktoren N_p sind abhängig von der Anregungspulsdauer und sind in Tabelle 5 angegeben.

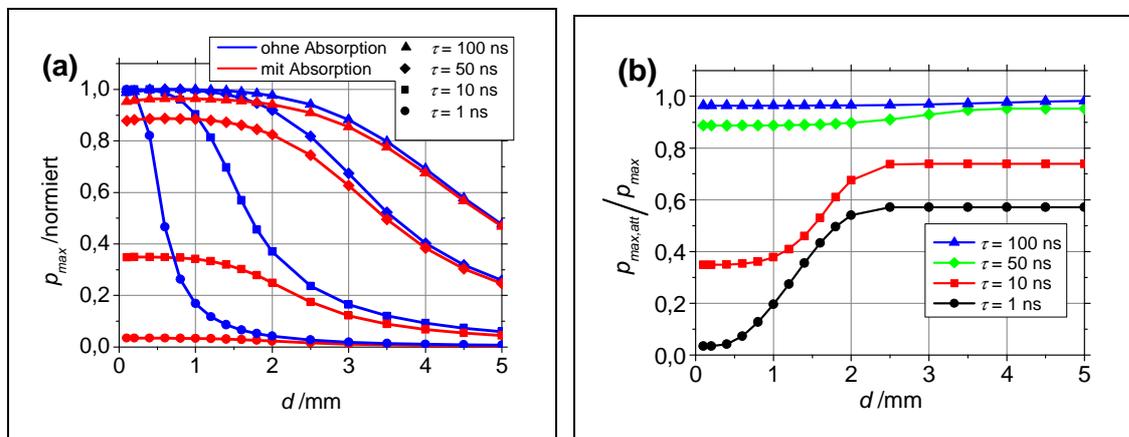


Abb. 6.10: (a): Druckmaximum p_{max} in Abhängigkeit des Spotdurchmessers d für unterschiedliche Pulsdauern. (b): Verhältnis von $p_{max,att}$ des abgeschwächten Drucksignals zu p_{max} in Abhängigkeit von d . ($q_r = 0$; $q_z = 23$ mm; $\mu_a = 500$ cm⁻¹)

	$\tau = 1$ ns	$\tau = 10$ ns	$\tau = 50$ ns	$\tau = 100$ ns
Abb. 6.10(a)	$N_p = 1$	$N_p = 77$	$N_p = 3.450$	$N_p = 22.220$
Abb. 6.14(a)	$N_p = 1$	$N_p = 77$	$N_p = 3.450$	$N_p = 22.220$

Tabelle 5: In Abb. 6.10(a) und Abb. 6.14(a) verwendete Normierungsfaktoren N_p .

Bei den vier in Abb. 6.10(a) dargestellten Kurven sinkt p_{max} mit zunehmendem Spotdurchmesser, wobei sich der Wert von p_{max} bis zu einem bestimmten Wert von d auf einem maximalen Niveau befindet. Der Abfall von p_{max} tritt umso eher ein, je kleiner die Anregungspulsdauer ist. Bei einer Pulsdauer von 1 ns ist ein Abfall um 10 % bei einem Spotdurchmesser von 0,3 mm zu sehen, bei $\tau = 10$ ns beträgt das entsprechende $d = 1,0$ mm, für $\tau = 50$ ns ist eine derartige Abnahme bei $d = 2,1$ mm zu beobachten und für $\tau = 100$ ns bei $d = 2,8$ mm. Bei einem Spotdurchmesser von $d = 5$ mm ist der Wert von p_{max} bereits auf 0,7 %; 5,9 %; 25,8 % bzw. 47,6 % bei einer Anregungspulsdauer von 1 ns; 10 ns; 50 ns bzw. 100 ns abgesunken.

Der Kurvenverlauf der berechneten Druckmaxima bei Berücksichtigung der spektralen Schalldämpfung zeigt ein ähnliches Verhalten. Mit wachsendem Spotdurchmesser nimmt $p_{max,att}$ ab. Der Abfall von $p_{max,att}$ auf 90 % des Maximalwertes tritt jedoch bei größeren Spotdurchmessern als beim nicht abgeschwächten Signal ein. Die entsprechenden Werte lauten $d = 1,4$ mm; 1,5 mm; 2,1 mm und 2,9 mm bei $\tau = 1$ ns; 10 ns; 50 ns und 100 ns.

Mit steigendem Spotdurchmesser nähern sich die Kurvenverläufe von $p_{max,att}$ und p_{max} an, was auf einen geringer werdenden Einfluss der spektralen Schalldämpfung auf p_{max} schließen lässt. Zur besseren Visualisierung dieses Effekts ist in Abb. 6.10(b) der Quotient aus abgeschwächter Druckamplitude $p_{max,att}$ und Originalamplitude p_{max} über d dargestellt. Der Quotient steigt mit wachsendem Spotdurchmesser bis auf einen nahezu konstanten Wert an, der für $\tau = 1$ ns und $\tau = 10$ ns für $d > 2,5$ mm erreicht wird und für $\tau = 50$ ns und $\tau = 100$ ns ab $d = 4$ mm eintritt. Die Höhe des konstanten Niveaus ist abhängig von der Anregungspulsdauer. Für $\tau = 1$ ns beträgt die abgeschwächte Druckamplitude maximal 57,1 % von p_{max} des Originaldruckverlaufs, für $\tau = 10$ ns beträgt dieser Wert 73,7 % und für $\tau = 50$ ns bzw. $\tau = 100$ ns lautet er 95,2 % bzw. 98,0 %.

In einer vergleichbaren Berechnung wurde bei konstanter Pulsdauer ($\tau = 10$ ns) der Absorptionskoeffizient variiert und der Einfluss des Spotdurchmessers auf p_{max} untersucht. In Analogie zur vorherigen Simulation sind die Ergebnisse in Abb. 6.11 aufgetragen. Die Kurvenverläufe wurden auf p_{max} bei einem Absorptionskoeffizienten von $\mu_a = 1500 \text{ cm}^{-1}$ normiert. Die jeweiligen Normierungsfaktoren N_p sind in Tabelle 6 angegeben.

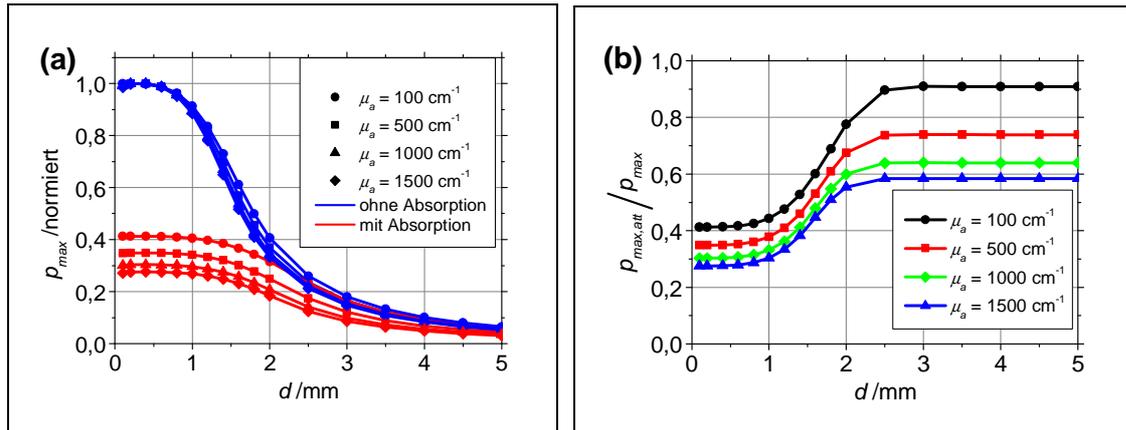


Abb. 6.11: (a): Druckmaximum p_{max} in Abhängigkeit des Spotdurchmessers d für unterschiedliche Absorptionskoeffizienten. (b): Verhältnis von $p_{max,att}$ des abgeschwächten Drucksignals zu p_{max} in Abhängigkeit von d . ($q_r = 0$; $q_z = 23 \text{ mm}$; $\tau = 10 \text{ ns}$)

	$\mu_a = 100 \text{ cm}^{-1}$	$\mu_a = 500 \text{ cm}^{-1}$	$\mu_a = 1000 \text{ cm}^{-1}$	$\mu_a = 1500 \text{ cm}^{-1}$
Abb. 6.11(a) Abb. 6.15(a)	$N_p = 9,08$	$N_p = 2,15$	$N_p = 1,28$	$N_p = 1$

Tabelle 6: In Abb. 6.11(a) und Abb. 6.15(a) verwendete Normierungsfaktoren N_p .

Bei den in Abb. 6.11(a) gezeigten Kurven der nicht abgeschwächten Druckmaxima ist nur ein geringer Unterschied der beiden Kurvenverläufe zu erkennen. Bei den zugehörigen Druckamplituden des abgeschwächten Signals ist dagegen deutlich zu erkennen, dass $p_{max,att}$ mit steigendem Absorptionskoeffizienten abnimmt. Dieser Verlauf spiegelt sich auch in dem Verhältnis von $p_{max,att}$ zu p_{max} (Abb. 6.11(b)) wider. Bei allen Kurvenverläufen wird ein konstantes Plateau ab einem Spotdurchmesser von $d > 2,5 \text{ mm}$ erreicht, dessen Höhe mit steigendem μ_a sinkt. Die entsprechenden Werte für $\mu_a = 100 \text{ cm}^{-1}$; $\mu_a = 500 \text{ cm}^{-1}$; $\mu_a = 1000 \text{ cm}^{-1}$ und $\mu_a = 1500 \text{ cm}^{-1}$ lauten 90,9 %; 73,7 %; 64,0 % und 58,4 %.

Die durchgeführten Berechnungen zum Einfluss der Spotgröße auf die induzierten Drucktransienten bei konstanter Pulsenergie belegen eine Abnahme des Druckmaximums mit steigendem Spotdurchmesser. Der Grund für diesen Effekt ist zum einen der vermehrte Einfluss von Interferenzen der Druckwelle mit wachsendem d und zum anderen die Abnahme der Bestrahlungsstärke bei Vergrößerung der Fläche.

Die einzelnen Wellenanteile der über das gesamte bestrahlte Volumen emittierten Welle überlagern sich nach dem Huygenschen Prinzip. Es kommt daher zu Interferenzeffekten zwischen den einzelnen Regionen der Quelle. Diese sind umso ausgeprägter, je größer

die Laufzeitunterschiede zwischen den einzelnen Wellenzügen sind. Bei einer Positionierung des Beobachtungspunktes auf der optischen Achse, tritt der größte Laufzeitunterschied zwischen Schallquelle und Beobachtungspunkt zwischen Rand und Zentrum des Spots auf wie in Abb. 6.12 schematisch gezeigt.

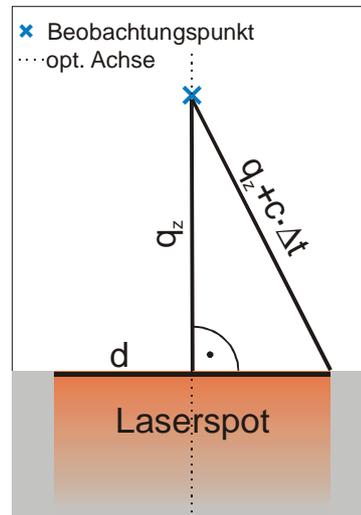


Abb. 6.12: Schematische Darstellung der Messsituation bei Positionierung des Beobachtungspunktes auf der optischen Achse.

Die kürzeste Entfernung beträgt dabei q_z und die weiteste Distanz ist durch $\sqrt{q_z^2 + \left(\frac{d}{2}\right)^2}$ gegeben. Aus dieser Überlegung resultiert für den maximalen Laufzeitunterschied:

$$\Delta t = \frac{1}{c} \left(\sqrt{q_z^2 + \left(\frac{d}{2}\right)^2} - q_z \right).$$

Für $d \rightarrow 0$ folgt $\Delta t \rightarrow 0$, die Quelle entspricht einem Monopol. Mit wachsendem d steigt Δt an. Die Addition des zentral emittierten Wellenzugs mit dem um Δt verzögerten Wellenzug führt dabei zu einer negativen Interferenz, einhergehend mit einer Abnahme von p_{max} . Bei weiterer Vergrößerung des Spotdurchmessers wird Δt so groß, dass die Druckanteile der zentral und am Rand emittierten Wellenanteile zeitlich so weit auseinander liegen, dass sie nicht mehr konstruktiv interferieren können. Die Druckamplitude sinkt ab diesem Spotdurchmesser proportional zur abnehmenden Bestra-

$$\text{lungsstärke} \left(p_{max} \sim \frac{1}{d^2} \right).$$

Basierend auf diesen Überlegungen wurde das Druckmaximum in Abhängigkeit des Spotdurchmessers als Addition zweier Druckwellen berechnet, die zeitlich um Δt ge-

geneinander versetzt sind. Die Druckwellen wurden dabei als Sin^2 -Burstfunktion genähert mit:

$$p(t) = \begin{cases} \sin(t)^2 & \text{für } 0 \leq t \leq \pi \\ -\sin(t)^2 & \text{für } \pi < t \leq 2\pi. \end{cases}$$

Zusätzlich wurde die Frequenz des auf diese Weise generierten Signals derart an die Dauer des Anregungspulses angepasst, dass eine bestmögliche Übereinstimmung zwischen Druckanteil und Anregungspuls besteht. Die Frequenz des simulierten Drucks skaliert dabei umgekehrt proportional mit der Dauer des Anregungspulses. Für große Δt , bei denen keine konstruktive Interferenz der Druckanteile der Wellenzüge auftritt, wurde ein Abfall des Druckmaximums proportional zur Abnahme der Bestrahlungsstärke angenommen. In Abb. 6.13 ist ein Vergleich zwischen analytisch berechneten und aus geometrischen Überlegungen bestimmten Druckmaxima in Abhängigkeit des Spotdurchmessers für verschiedene Anregungspulsdauern τ aufgetragen.

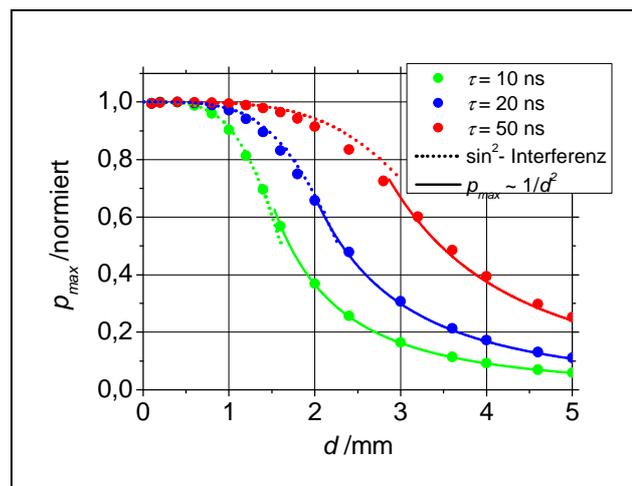


Abb. 6.13: Vergleich zwischen analytisch berechneten (Punkte) und durch geometrische Überlegungen bestimmten Druckmaxima (durchgezogene bzw. gestrichelte Linien) in Abhängigkeit des Spotdurchmessers d .

Die auf zwei unterschiedliche Arten bestimmten Druckmaxima weisen eine sehr gute Übereinstimmung auf und stützen die Vermutung der zunehmenden Interferenzeffekte mit wachsendem Spotdurchmesser. Die Unterschiede rühren in erster Linie aus den unzureichend angenäherten Druckverläufen sowie einer Reduzierung des Problems auf einen zweidimensionalen Fall. Der Umfang eines Laserspots nimmt proportional zum Durchmesser zu. Dadurch erhöht sich der prozentuale Anteil der am Rand des Spots generierten Druckwellenzüge ebenfalls mit d . Bei der Addition eines zentral emittierten

Wellenzuges mit einem am Rand des Spots induzierten Wellenzuges muss diese Gewichtung berücksichtigt werden.

Vor dem Hintergrund dieser Einschränkungen wurde durch die geometrische Betrachtung der Interferenzeffekte eine gute Übereinstimmung zu den analytischen Berechnungen erzielt.

Die vergleichsweise geringe Abnahme der Druckmaxima bei langen Pulsdauern im Vergleich zu kurzen τ basiert auf der niedrigeren Frequenz der induzierten Druckwellen. Die vergleichsweise niedrige Frequenz der induzierten Druckmaxima ist auch der Grund, weshalb die Abschwächung der Druckwellen durch Ultraschallabsorption bei langen Pulsdauern deutlich geringer ausfällt.

Der Einfluss der Absorptionskoeffizienten auf die Druckabnahme bei unterschiedlichen Spotdurchmessern fällt deutlich geringer aus als der Einfluss der Pulsdauer. Die Frequenz der induzierten Drucktransienten wird durch die Anregungspulsdauer, die laterale Dimension des bestrahlten Areals sowie die optische Eindringtiefe bestimmt. Bei der zugrunde gelegten Pulsdauer von $\tau = 10$ ns dominiert dieser Einfluss die Frequenz des Signals gegenüber der optischen Eindringtiefe bei weitem, so dass kein großer Effekt bei Erhöhung des Absorptionskoeffizienten zu beobachten ist.

Tendenziell ist jedoch auch bei dieser Simulation zu sehen, dass eine Erhöhung von μ_a und damit höhere Frequenzen beim induzierten Drucksignal einen stärkeren Abfall von p_{max} mit steigendem d hervorrufen.

Bei Betrachten des Verhältnisses von $p_{max,att}$ und p_{max} ist ein Anstieg mit wachsendem Spotdurchmesser zu erkennen. Dieses basiert auf der sinkenden Frequenz des Drucksignals bei Erhöhung der lateralen Dimension des Spots. Ab einem bestimmten Durchmesser, der abhängig von der Anregungspulsdauer ist, bleibt das Verhältnis konstant. Ab diesem Durchmesser bewirkt eine weitere Erhöhung von d lediglich vermehrte Interferenzeffekte ohne die Mittenfrequenz zu minimieren. Die Absorption der Druckwelle pendelt sich daher auf ein konstantes Maß ein.

Neben dem beobachteten Effekt ist ein Anstieg der Ultraschallabsorption sowohl mit sinkender Anregungspulsdauer, als auch mit steigendem Absorptionskoeffizienten zu

erkennen. Dieses Phänomen basiert auf der höheren Frequenz der induzierten Druckwelle bei $\tau \rightarrow 0$ bzw. $\mu_a \rightarrow \infty$ und der Tiefpassfilterung der Ultraschallabsorption.

Diese Simulationen zeigen, dass für eine Optimierung der Signalstärke der retinale Spotdurchmesser so klein wie möglich dimensioniert werden muss, um unerwünschte Interferenzeffekte zu minimieren. Dabei ist jedoch zu beachten, dass mit Verringerung des Spotdurchmessers die Bestrahlungsstärke quadratisch ansteigt, was zu einem kurzzeitigen Temperatur- und Druckanstieg führt, aus dem ungewollte thermische oder sogar mechanische Effekte resultieren können. Insbesondere vor dem Hintergrund einer klinischen Anwendung des Verfahrens muss beachtet werden, dass die maximal zulässige Bestrahlung (MZB) nach DIN EN 60825-1 [103] nicht überschritten werden darf.

6.1.6 Einfluss der lateralen Verschiebung

Bei allen bisherigen Überlegungen wurde der Beobachtungspunkt auf die Strahlachse ($q_r = 0$) gesetzt. In einer weiteren Simulation soll untersucht werden, wie ein laterales Entfernen des Beobachtungspunktes aus der Strahlachse das detektierte Drucksignal beeinflusst.

Hierzu wurden in einer ersten Simulation Druckverläufe in einer Entfernung von $q_z = 23$ mm bei unterschiedlichen Anregungspulsdauern simuliert. Der Spotdurchmesser wurde auf $d = 500$ μm festgelegt, als Absorptionskoeffizient wurde $\mu_a = 500$ cm^{-1} gewählt. Die Graphen in Abb. 6.14(a) zeigen das berechnete Druckmaximum in Abhängigkeit des lateralen Abstands zur Strahlachse q_r . Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse, wurden die Kurven für die jeweiligen Anregungspulsdauern auf p_{max} bei einer Anregungspulsdauer von $\tau = 1$ ns normiert. Die Normierungsfaktoren sind in Tabelle 5 angegeben. Das Diagramm zeigt sowohl die Druckmaxima bei Vernachlässigung der spektralen Schalldämpfung (blaue Kurve) als auch p_{max} bei Berücksichtigung dieser Absorption (rote Kurve). Das Verhältnis dieser beiden Werte ist in Abb. 6.14(b) ebenfalls in Abhängigkeit von q_r aufgetragen.

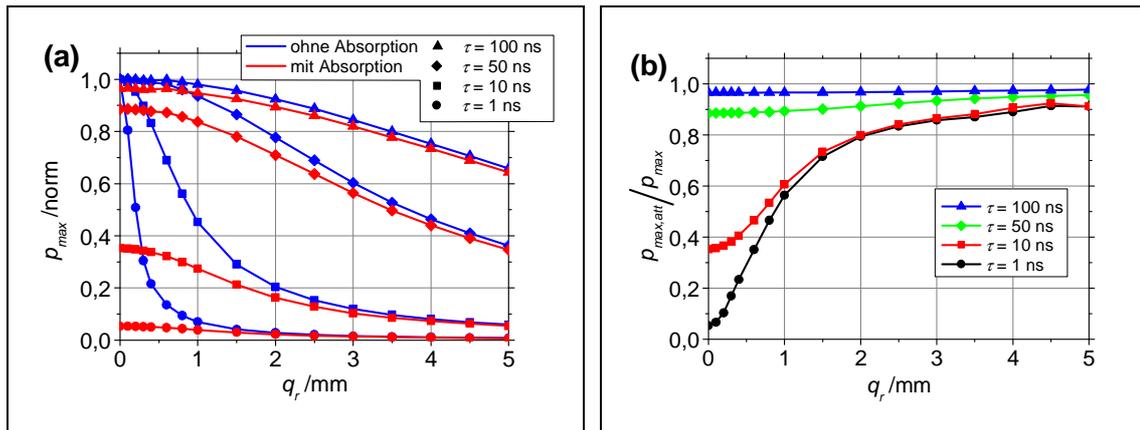


Abb. 6.14: (a): Druckmaximum p_{max} in Abhängigkeit des Abstands zur Strahlachse q_r für unterschiedliche Anregungspulsdauern τ . (b): Verhältnis von $p_{max,att}$ des abgeschwächten Drucksignals zu p_{max} in Abhängigkeit von q_r für unterschiedliche τ ($q_z = 23$ mm; $d = 500$ μm ; $\mu_a = 500\text{cm}^{-1}$)

In Abb. 6.14(a) ist zu erkennen, dass die Werte von p_{max} mit steigendem Abstand zur Strahlachse abnehmen. Diese Abnahme geschieht umso schneller, je kleiner die Anregungspulsdauer τ ist. Ohne Berücksichtigung der Ultraschallabsorption fällt p_{max} auf 80 % des Maximalwerts ab bei Verschiebung des Beobachtungspunktes um $q_r = 100$ μm bei $\tau = 1$ ns, $q_r = 437$ μm bei $\tau = 10$ ns; $q_r = 1858$ μm bei $\tau = 50$ ns und $q_r = 3486$ μm bei $\tau = 100$ ns. Wird die Schallabsorption berücksichtigt, erhöhen sich die entsprechenden Abstände auf $q_r = 858$ μm ($\tau = 1$ ns), $q_r = 950$ μm ($\tau = 10$ ns), $q_r = 2000$ μm ($\tau = 50$ ns) bzw. $q_r = 3518$ μm ($\tau = 100$ ns). Mit steigendem Abstand zur Strahlachse verringert sich der Einfluss der Schallabsorption, so dass sich die beiden Kurven asymptotisch nähern. Dieser Effekt ist noch eindeutiger in Abb. 6.14(b) dargestellt. Mit wachsendem q_r nähert sich das Verhältnis $p_{max,att}/p_{max}$ dem Wert eins.

Bei einer Pulsdauer von $\tau = 100$ ns ist die Schallabsorption bei allen lateralen Abständen vernachlässigbar, da p_{max} um weniger als 4 % abnimmt. Eine Abschwächung von p_{max} um maximal 10 % tritt für Pulsdauern von $\tau = 50$ ns; $\tau = 10$ ns bzw. $\tau = 1$ ns ab einer lateralen Distanz von $q_r > 1,5$ mm; $q_r > 4,0$ mm bzw. $q_r > 4,2$ mm auf. Bei einem Abstand von 5 mm beträgt die Abnahme von p_{max} 2,2 % bei $\tau = 100$ ns, 4,3 % bei $\tau = 50$ ns und 8,8 % bei $\tau = 10$ ns und $\tau = 1$ ns.

In einer zweiten Berechnung wurde der Absorptionskoeffizient μ_a bei konstanter Pulsdauer $\tau = 10$ ns variiert und p_{max} in Abhängigkeit von q_r bestimmt. Die übrigen Parameter entsprechen den vorher genannten. Analog zu der vorherigen Simulation sind die Ergebnisse in Abb. 6.15 graphisch dargestellt. Die einzelnen Kurvenverläufe wurden

auf p_{max} bei einem Absorptionskoeffizienten von $\mu_a = 1500 \text{ cm}^{-1}$ normiert. Die Normierungsfaktoren sind in Tabelle 6 angegeben.

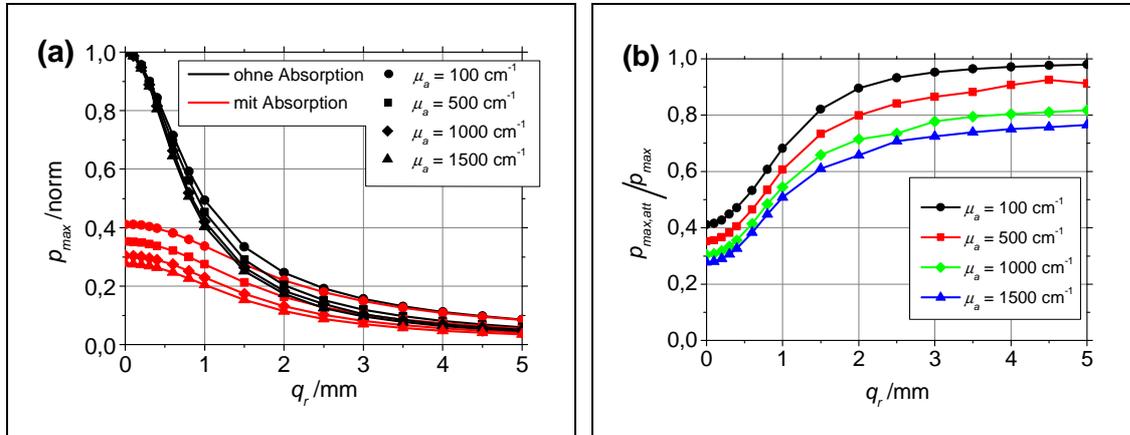


Abb. 6.15: (a): Druckmaximum p_{max} in Abhängigkeit des Abstands zur Strahlachse q_r für unterschiedliche Absorptionskoeffizienten μ_a . (b): Verhältnis von $p_{max,att}$ des abgeschwächten Drucksignals zu p_{max} in Abhängigkeit von q_r für unterschiedliche μ_a . ($q_z = 23 \text{ mm}$; $d = 500 \text{ }\mu\text{m}$; $\tau = 10 \text{ ns}$)

Der Kurvenverlauf der in Abb. 6.15(a) dargestellten Graphen weist starke Ähnlichkeit mit den entsprechenden Kurven aus Abb. 6.14(a) auf. Auch hier fällt das Druckmaximum mit zunehmendem Abstand zur Strahlachse ab. Allerdings unterscheiden sich die für die verschiedenen Absorptionskoeffizienten berechneten Kurven nicht so stark voneinander, wie dieses bei den Kurven unterschiedlicher Pulsdauer der Fall war. Dennoch ist bei der ermittelten Kurve für $\mu_a = 1500 \text{ cm}^{-1}$ der Abfall am stärksten. Ohne Berücksichtigung der Ultraschallabsorption fällt p_{max} auf 80 % des Maximalwerts ab bei Verschiebung des Beobachtungspunktes um $q_r = 410 \text{ }\mu\text{m}$ für $\mu_a = 1500 \text{ cm}^{-1}$; $q_r = 421 \text{ }\mu\text{m}$ bei $\mu_a = 1000 \text{ cm}^{-1}$; $q_r = 446 \text{ }\mu\text{m}$ bei $\mu_a = 500 \text{ cm}^{-1}$ und $q_r = 471 \text{ }\mu\text{m}$ bei $\mu_a = 100 \text{ cm}^{-1}$. Bei Berücksichtigung der Schallabsorption erhöhen sich die entsprechenden Abstände auf $q_r = 849 \text{ }\mu\text{m}$, $q_r = 872 \text{ }\mu\text{m}$, $q_r = 942 \text{ }\mu\text{m}$ und $q_r = 1057 \text{ }\mu\text{m}$. Die Werte von $p_{max,att}$ und p_{max} nähern sich mit steigendem Abstand an. Das Verhältnis dieser beiden Werte ist in Abb. 6.15(b) in Abhängigkeit von q_r aufgetragen. Mit zunehmendem Abstand steigt das Verhältnis $p_{max,att}/p_{max}$, wobei deutlich wird, dass die durch Ultraschallabsorption hervorgerufene Abschwächung des Druckmaximums stärker bei hohen Absorptionskoeffizienten ist. Mehr als 80 % von p_{max} können ab einer lateralen Entfernung von $q_r > 1,4 \text{ mm}$ für $\mu_a = 100 \text{ cm}^{-1}$ detektiert werden. Für $\mu_a = 500 \text{ cm}^{-1}$ beträgt die Entfernung $q_r > 2,0 \text{ mm}$, der entsprechende Wert für $\mu_a = 1000 \text{ cm}^{-1}$ lautet $q_r > 3,8 \text{ mm}$. Bei

einem Absorptionskoeffizienten von $\mu_a = 1500 \text{ cm}^{-1}$ ist die Reduktion des Druckmaximums innerhalb des betrachteten Bereichs von $q_r \leq 5 \text{ mm}$ immer größer als 20 %. Bei einer Entfernung von $q_r = 5 \text{ mm}$ beträgt sie 23,5 %.

Die Ergebnisse der Simulationen bzgl. einer lateralen Verschiebung des Beobachtungspunkts zeigen einen ähnlichen Effekt wie die Vergrößerung des Spotdurchmessers auf die induzierten Drucktransienten. Bei Betrachtung von Abständen $q_r > d/2$ wird der maximale Laufzeitunterschied Δt durch die Entfernungsdifferenz zwischen Beobachtungspunkt und linkem bzw. rechtem Rand des Laserspots vorgegeben, wie schematisch in Abb. 6.16 gezeigt.

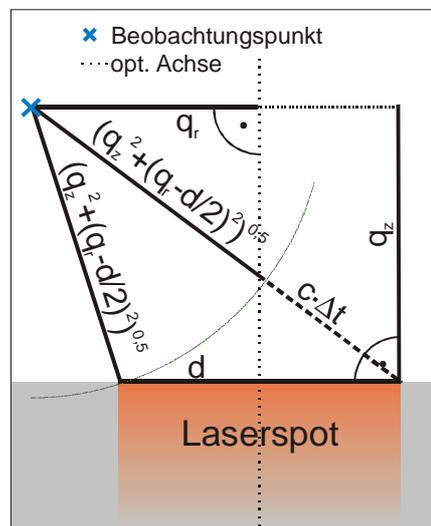


Abb. 6.16: Schematische Darstellung der Messsituation bei Positionierung des Beobachtungspunktes mit einer lateralen Entfernung zum Laserspot von $q_r > d/2$.

Aus diesen geometrischen Überlegungen ergibt sich ein maximaler Laufzeitunterschied Δt von:

$$\Delta t = \frac{1}{c} \left(\sqrt{\left(q_r + \frac{d}{2}\right)^2 + q_z^2} - \sqrt{\left(q_r - \frac{d}{2}\right)^2 + q_z^2} \right).$$

Der Laufzeitunterschied und damit die Interferenzeffekte steigen mit wachsendem q_r an, woraus ein Abfall des Druckmaximums resultiert. Analog zu den Überlegungen bei steigendem Spotdurchmesser ist dieser Effekt bei hohen Frequenzen des Drucksignals und daher bei kurzen Anregungspulsdauern bzw. hohen Absorptionskoeffizienten stärker ausgeprägt.

Ebenso ist bei der Abschwächung des Druckmaximums durch Ultraschallabsorption zu erkennen, dass die Absorption mit steigendem Abstand zur optischen Achse an Bedeutung verliert, da die Frequenz des induzierten Drucksignals abnimmt. Der Einfluss nimmt zusätzlich mit steigender Pulsdauer und sinkendem Absorptionskoeffizienten ab.

Diese Simulation zeigt, dass eine Optimierung der Signalstärke mit einer Detektion der Druckwelle möglichst nah an der optischen Achse einhergeht. Auch hier werden dadurch auftretende Interferenzeffekte minimiert.

6.1.7 Einfluss der Ringbreite des Schallwandlers

In den bisherigen Druckberechnungen wurde der Schallwandler idealisiert als Punkt angenommen. In der Praxis besitzen Schallwandler jedoch eine endliche Dimension, dessen Ausmaße häufig die Dimension der Ultraschallquelle übertreffen. In diesem Abschnitt soll in den Druckberechnungen daher die Geometrie des Schallwandlers berücksichtigt werden, wie dieses in Abschnitt 4.2.2 erläutert wurde.

Bei den im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Experimenten wurden zur Detektion des Drucksignals Ringschallwandler verwendet, durch deren Mittenöffnung die Laserstrahlung zentral auf den Augenhintergrund appliziert wurde. Um dem Arzt eine ausreichende Sicht auf den Augenhintergrund durch das modifizierte Kontaktglas zu ermöglichen, darf die Mittenöffnung des Ringschallwandlers dabei einen Durchmesser von 10 mm nicht unterschreiten. In den folgenden Simulationen wird daher ein Innenradius R_i von 5 mm zugrunde gelegt.

In einer ersten Berechnung soll der Einfluss der Ringschallwandlerbreite $b = R_a - R_i$ auf das detektierte Druckmaximum sowie die Schallenergie untersucht werden. Eine Vergrößerung der Detektorfläche erhöht zwar die detektierte Signalstärke (siehe Abschnitt 3.7), sie kann aber auch zu Interferenzeffekten führen, die sich negativ auf die Detektion des Drucksignals auswirken (siehe Abschnitt 3.4.2).

Für die Simulation wurde ein Laserspotdurchmesser von 500 μm sowie ein Absorptionskoeffizient von $\mu_a = 500 \text{ cm}^{-1}$ zugrunde gelegt. Der Transducerabstand beträgt $q_z = 23 \text{ mm}$. Da der Einfluss der Ultraschallabsorption bei einem lateralen Abstand zur Strahlachse von mindestens 5 mm nahezu vernachlässigbar ist (siehe Abschnitt 6.1.6) wird dieser Effekt in den Berechnungen nicht berücksichtigt. Die Drucksimulationen wurden für verschiedene Pulsdauern τ durchgeführt.

In Abb. 6.17(a) sind die ermittelten Druckmaxima in Abhängigkeit der Breite des Ringschallwandlers b für drei unterschiedliche Anregungspulsdauern τ aufgetragen. Abb. 6.17(b) zeigt die zugehörige Energieflussdichte I_A . In beiden Diagrammen sind die Kurvenverläufe auf den maximalen Wert für eine Anregungspulsdauer von $\tau = 10$ ns normiert worden. Die entsprechenden Normierungsfaktoren N_p sind in Tabelle 7 angegeben. In Abb. 6.17(c) sind exemplarisch die Frequenzspektren für vier verschiedene Ringbreiten bei einer Anregungspulsdauer von $\tau = 10$ ns dargestellt.

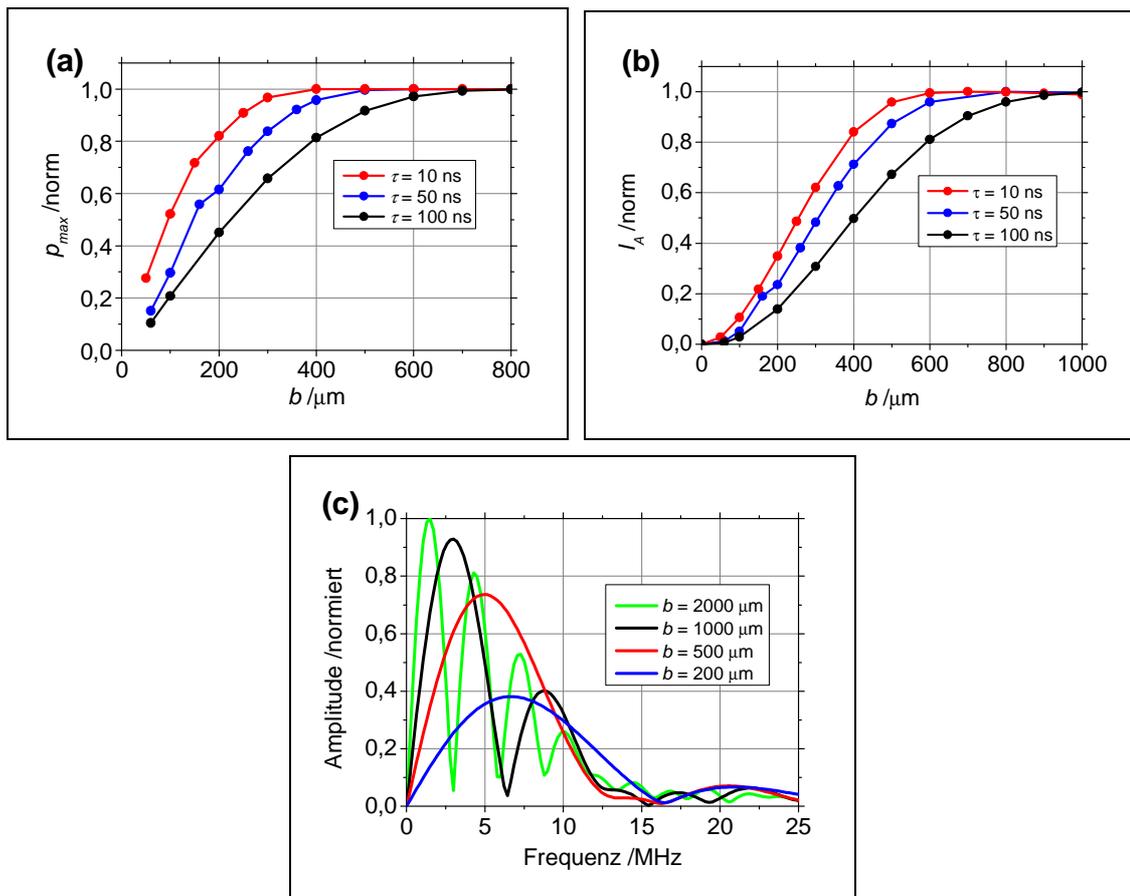


Abb. 6.17: Normiertes Druckmaximum (a) und zugehörige Energieflussdichte (b) in Abhängigkeit der Ringbreite b des Schallwandlers für unterschiedliche Pulsdauern τ . (c) Exemplarische Frequenzspektren für $\tau = 10$ ns und verschiedene Ringbreiten b . ($q_z = 23$ mm; $R_i = 5$ mm; $\mu_a = 500$ cm⁻¹; $d = 500$ μ m)

	$\tau = 10$ ns	$\tau = 50$ ns	$\tau = 100$ ns
Abb. 6.17(a)	$N_p = 1$	$N_p = 5,4$	$N_p = 13,6$
Abb. 6.17(b)	$N_p = 1$	$N_p = 27,9$	$N_p = 141,2$

Tabelle 7: In Abb. 6.17(a) und (b) verwendete Normierungsfaktoren N_p .

In Abb. 6.17(a) ist zu erkennen, dass das Druckmaximum für alle drei untersuchten Anregungspulsdauern mit der Ringbreite des Transducers und damit der Detektorfläche bis

auf ein maximales Niveau ansteigt. Die Ringbreite, ab der dieses Niveau erreicht wird, ist abhängig von τ . Je länger die Pulsdauer, desto größer ist die Ringbreite, bei der p_{max} maximal ist. Bei einer Pulsdauer von $\tau = 10$ ns wird das maximale Niveau bei $b > 400$ μm erreicht, bei $\tau = 50$ ns ist das zugehörige $b > 500$ μm und bei $\tau = 100$ ns wird p_{max} ab einer Ringbreite von $b > 800$ μm maximal.

Die zugehörigen Schallenergieflussdichten (Abb. 6.17(b)) zeigen einen vergleichbaren Verlauf wie die Druckmaxima. Auch hier nähern sich die berechneten Energieflussdichten mit steigender Ringdicke einem maximalen Niveau. Dieses wird jedoch bei größeren Ringbreiten erreicht als das maximale Niveau von p_{max} . Bei einer Pulsdauer von $\tau = 10$ ns wird eine maximale Energieflussdichte ab einer Ringdicke von $b > 700$ μm erzielt, bei $\tau = 50$ ns ist das zugehörige $b > 800$ μm und bei $\tau = 100$ ns entsprechend $b > 1000$ μm .

Die in (Abb. 6.17(c)) exemplarisch gezeigten Frequenzspektren für $\tau = 10$ ns bei unterschiedlichen Ringbreiten zeigen, dass sich der Frequenzverlauf mit steigender Detektorfläche zu kleineren Frequenzen verschiebt. Für eine Breite von $b = 200$ μm liegt das Frequenzmaximum bei 6,7 MHz, für $b = 500$ μm bei $f_{max} = 5,1$ MHz, für $b = 1000$ μm bei $f_{max} = 3,0$ MHz und für $b = 2000$ μm bei $f = 1,4$ MHz. Neben einer Frequenzverschiebung bei größeren Ringbreiten kommt es außerdem zur Ausbildung von Nebenmaxima und -minima, deren Anzahl mit zunehmender Ringbreite ansteigt. Derartig inhomogene Frequenzverläufe sind ein Indiz für vermehrt auftretende Interferenzeffekte.

In einer vergleichbaren Simulation wurde der Einfluss der Ringschallwandlerbreite auf p_{max} sowie die Energieflussdichte bei unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten untersucht. Die Pulsdauer beträgt $\tau = 10$ ns, die anderen Parameter entsprechen denen aus der vorherigen Berechnung.

In Abb. 6.18 sind die Ergebnisse dieser Simulation graphisch aufgetragen. Abb. 6.18(a) zeigt das Druckmaximum in Abhängigkeit von der Breite des Ringschallwandlers, in Abb. 6.18(b) ist die Abhängigkeit der normierten Schallenergieflussdichte gezeigt. In beiden Diagrammen sind die Kurvenverläufe auf den maximalen Wert bei einem Absorptionskoeffizienten von $\mu_a = 1000$ cm^{-1} normiert worden. Die jeweiligen Normierungskonstanten N_p sind in Tabelle 8 angegeben.

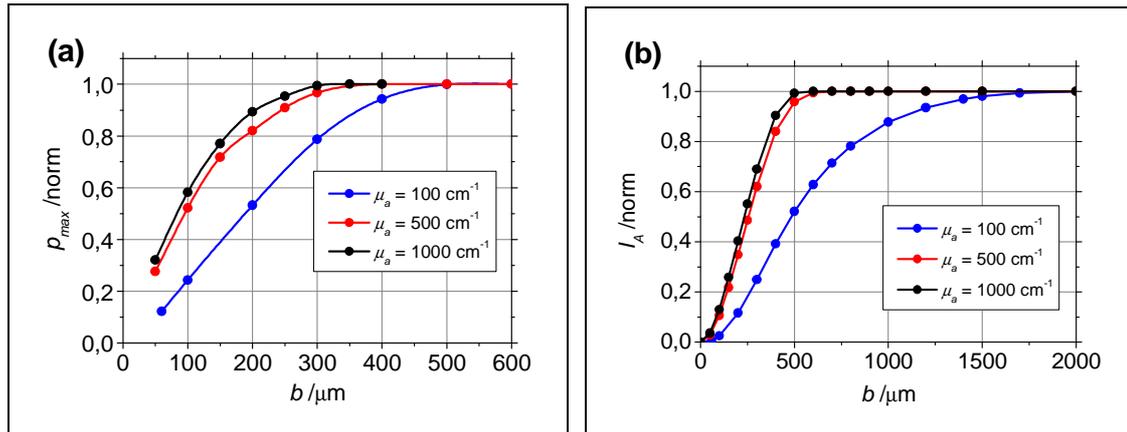


Abb. 6.18: Normiertes Druckmaximum p_{max} (a) und zugehörige Energieflussdichte I_A (b) in Abhängigkeit der Ringbreite b des Schallwandlers für unterschiedliche μ_a . ($q_z = 23 \text{ mm}$; $R_i = 5 \text{ mm}$; $\mu_a = 500 \text{ cm}^{-1}$; $\tau = 10 \text{ ns}$; $d = 500 \mu\text{m}$)

	$\mu_a = 100 \text{ cm}^{-1}$	$\mu_a = 500 \text{ cm}^{-1}$	$\mu_a = 1000 \text{ cm}^{-1}$
Abb. 6.18(a)	$N_p = 1,99$	$N_p = 1,07$	$N_p = 1$
Abb. 6.18(b)	$N_p = 2,22$	$N_p = 1,08$	$N_p = 1$

Tabelle 8: In Abb. 6.18(a) und (b) verwendete Normierungsfaktoren N_p .

Wie bei der vorherigen Simulation nähert sich das Druckmaximum bzw. die Energieflussdichte mit steigender Detektorfläche einem Maximalwert. Die zum Erreichen des maximalen Niveaus notwendige Ringbreite steigt dabei mit kleiner werdendem Absorptionskoeffizienten. Für p_{max} wird das maximale Niveau ab $b = 300 \mu\text{m}$; $400 \mu\text{m}$ und $500 \mu\text{m}$ für einen Absorptionskoeffizienten von $\mu_a = 1000 \text{ cm}^{-1}$; 500 cm^{-1} und 100 cm^{-1} erreicht. Die entsprechenden Ringbreiten zum Erreichen der maximalen Energieflussdichte sind $b = 600 \mu\text{m}$; $700 \mu\text{m}$ und $2000 \mu\text{m}$.

Wie in den dargestellten Berechnungen gezeigt, führt die Vergrößerung der Transducerfläche zu einer Maximierung des detektierten Drucksignals. Aufgrund von Laufzeitunterschieden zwischen der Schallquelle und inneren bzw. äußeren Segmenten des Schallwandlers kommt es jedoch verstärkt zu Interferenzeffekten bei Vergrößerung der Ringbreite b , so dass sich sowohl das detektierte Druckmaximum, als auch die Energieflussdichte einem Maximum nähern. Ab einer gewissen Ringbreite kommt es zur negativen Interferenz zwischen zwei Wellenzügen, die am inneren und äußeren Rand des Ringtransducers detektiert werden. Dabei interferiert der Zuganteil des zeitlich eher eintreffenden Wellenzuges (inner Rand) mit dem Druckanteil des später (äußerer Rand) ankommenden Drucksignals. Da es sich bei der Druckwelle um eine Burstfunktion han-

delt, kann jedoch niemals der Druckanteil des an den inneren Segmenten detektierten Signals durch negative Interferenz geschwächt werden, weswegen sich bei einer weiteren Verbreiterung des Schallwandlerrings auch ein Maximum einstellt.

Die zugehörigen Frequenzspektren weisen einen glatten Frequenzverlauf auf für Ringbreiten, bei denen der Laufzeitunterschied zwischen den Rändern vernachlässigbar ist. Nach dem Erreichen des maximalen Plateaus kommt es zu einer Verteilung der akustischen Energie auf mehrere Nebenmaxima, welches für eine praktische Umsetzung der Transducergeometrie von Nachteil ist. Mit der Ringbreite wird, analog zu der Ringdicke (Gleichung (3.33)), die laterale Resonanzfrequenz des Schallwandlers festgelegt. Für eine hohe Umwandlungseffizienz von akustischer in elektrische Energie, ist es notwendig, die Resonanzfrequenz auf die Frequenz des Drucksignals abzustimmen. Eine möglichst gute Anpassung der beiden Frequenzspektren setzt jedoch voraus, dass die akustische Energie möglichst homogen in einem schmalen Frequenzband vorhanden ist. Zur Optimierung der Druckwandlergeometrie ist es daher sinnvoll, die Ringbreite so zu wählen, dass das maximale Plateau erreicht wird, störende Interferenzeffekte jedoch durch Wahl von möglichst kleinen Ringbreiten minimiert werden. Je länger die Pulsdauer ist, desto größer kann auch die Breite des Ringschallwandlers gewählt werden, da die Frequenz der emittierten Druckwelle geringer ist, als bei kurzen Pulsdauern, die Interferenzeffekte daher erst bei größeren Flächen zum Tragen kommen.

Analog zu der Verkürzung der Pulsdauer bewirkt auch eine Vergrößerung des Absorptionskoeffizienten eine Erhöhung der Frequenz der Druckwelle. Das maximale Plateau des detektierbaren Druckmaximums wird daher bei kleinen Absorptionskoeffizienten bei größeren Ringbreiten erreicht als bei hohen Absorptionen.

Zusätzlich zu den hier beschriebenen Effekten bewirkt auch der gewählte Spotdurchmesser eine Beeinflussung der Signalfrequenzen und muss daher ebenfalls mit in die Berechnung einbezogen werden.

Neben einer geeigneten Dimensionierung der Ringbreite muss insbesondere auch die Dicke des Schallwandlers nach Gleichung (3.33) auf den Frequenzverlauf des Drucksignals abgestimmt werden. Dieses kann entweder durch eine Anpassung des Frequenzverlaufs durch eine geeignete Wahl der Resonanzfrequenz geschehen oder durch die Verwendung sehr dünner Schallwandler (beispielsweise PVDF-Folien) realisiert werden. PVDF-Folien können Dicken $< 10 \mu\text{m}$ aufweisen und sind daher sehr breitbandig. Die unerwünschten Interferenzeffekte innerhalb des Transducers können durch derart

dünne Detektoren minimiert werden. Allerdings geht eine Verbreiterung der spektralen Empfangscharakteristik auch immer mit einer Reduktion der Sensitivität einher [87]. Die besten Resultate bei der Detektion von laserinduzierten Druckwellen sind daher bei einer Anpassung von Transducerbreite und -dicke auf den gewünschten Frequenzbereich zu erwarten.

6.1.8 Einfluss des Innendurchmessers des Schallwandlers

Wie bereits oben erwähnt, darf der Innendurchmesser des Ringschallwandlers einen Wert von $2R_i = 10$ mm nicht unterschreiten, um eine ausreichende Sicht auf den Augenhintergrund zu gewährleisten. Trotzdem wäre es für einige Anwendungen wünschenswert einen größeren Ringdurchmesser zu haben, um einen besseren Blick auf die Peripherie des Fundus zu ermöglichen. Daher soll in der folgenden Simulation quantifiziert werden, inwieweit eine Erhöhung des Innendurchmessers das detektierte Druckmaximum beeinflusst. Die Berechnung wurde für einen Spotdurchmesser von $500 \mu\text{m}$ bei einem Absorptionskoeffizienten von 500 cm^{-1} angestellt. Der Abstand beträgt 23 mm, die Breite des Ringschallwandlers wurde so gewählt, dass sich das berechnete Druckmaximum innerhalb des oben erwähnten maximalen Plateaus befindet. Bei der Simulation wurden Anregungspulsdauern zwischen 10 ns und 100 ns herangezogen.

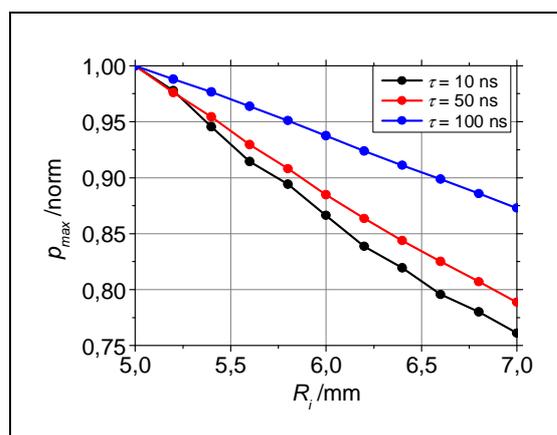


Abb. 6.19: Druckmaximum in Abhängigkeit des Innenradius des Ringschallwandlers für unterschiedliche Anregungspulsdauern τ ($q_z = 23$ mm; $\mu_a = 500 \text{ cm}^{-1}$; $d = 500 \mu\text{m}$)

	$\tau = 10$ ns	$\tau = 50$ ns	$\tau = 100$ ns
Abb. 6.19	$N_p = 1$	$N_p = 5,4$	$N_p = 13,8$

Tabelle 9: In Abb. 6.19 verwendete Normierungsfaktoren N_p .

Die Ergebnisse sind in Abb. 6.19 graphisch dargestellt. Die Kurvenverläufe wurden auf den maximalen Wert bei einer Anregungspulsdauer von $\tau = 10$ ns normiert worden. Die verwendeten Normierungskonstanten N_p sind in Tabelle 9 angegeben.

Für alle drei Anregungspulsdauern ist ein Abfall des Druckmaximums bei Erhöhung des Innenradius R_i zu erkennen. Je kleiner die Pulsdauer ist, desto stärker ist der beobachtete Abfall. Innerhalb des betrachteten Bereichs von 5 mm bis 7 mm nimmt p_{max} nahezu linear mit dem Innenradius ab. Die mittlere prozentuale Abnahme bei einer Pulsdauer von $\tau = 10$ ns, 50 ns und 100 ns beträgt dabei 12,2 %/mm, 10,6 %/mm und 6,4 %/mm.

Wie bereits für Punktdetektoren diskutiert, bewirkt eine laterale Entfernung des Beobachtungspunkts eine Verringerung des Druckmaximums. Ein ähnlicher Effekt stellt sich bei der Vergrößerung des Innendurchmessers des Ringtransducers dar. Auch hier bewirkt die laterale Entfernung zur optischen Achse eine Vergrößerung des Laufzeitunterschieds zwischen den Rändern des Spots und dem Schallwandler. Diese äußert sich in verstärkten Interferenzeffekten, einhergehend mit einer Abnahme des Druckmaximums. Ein weiterer Grund, der jedoch als vergleichsweise gering einzustufen ist, ist die Abnahme des Drucksignals durch geometrische Dämpfung bei der Vergrößerung des Abstands zwischen Schallquelle und Detektor.

Die Verringerung des Druckmaximums ist in dem betrachteten Bereich annähernd linear, aus Gründen der Energieerhaltung wird sich p_{max} jedoch asymptotisch dem Wert null nähern bei Erhöhung des Innenradius.

Der Abfall von p_{max} mit R_i geschieht umso schneller, je kleiner τ ist. Auch in diesem Fall führen höhere Frequenzanteile des Drucksignals, basierend auf kürzeren Anregungspulsdauern, zu stärkeren Interferenzeffekten.

Eine Optimierung der Ringschallwandler geht mit einer Verringerung des Innendurchmessers einher. Allerdings wird dadurch auch die Sicht des Arztes auf den Augenhintergrund beeinträchtigt, so dass aus anwendungsorientierter Sicht ein Durchmesser von mindestens 10 mm eingehalten werden muss.

6.1.9 Einfluss des Ringtransducerabstands

In einer weiteren Simulation wurde untersucht, wie sich der Abstand zwischen Ringschallwandler und bestrahltem Objekt auf die Detektion der induzierten Druckwelle auswirkt. Dazu wurde der Objektabstand q_z bei festem Innenradius $R_i = 5$ mm zu unterschiedlichen Außenradien R_a variiert. Die weiteren Parameter lauten $d = 500$ μm , $\tau = 10$ ns sowie $\mu_a = 500$ cm^{-1} . In einer zweiten Berechnung wurde bei fester Ringbreite des Schallwandlers ($b = 1$ mm) der Absorptionskoeffizient variiert und bei konstantem d , τ und μ_a der Einfluss des Objektabstands auf das Druckmaximum bestimmt. Die jeweiligen Ergebnisse sind graphisch in Abb. 6.20 dargestellt. Zum besseren Vergleich sind sämtliche Kurven auf das höchste p_{max} (Abb. 6.20 (b), schwarze Kurve) normiert.

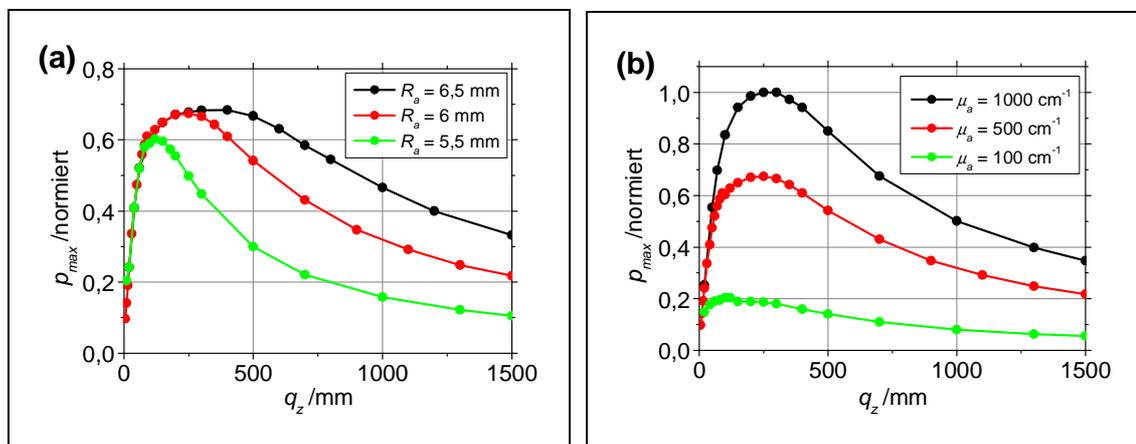


Abb. 6.20: Druckmaximum in Abhängigkeit des Objektabstands q_z für unterschiedliche Außenradien R_a (a) bzw. Absorptionskoeffizienten μ_a (b). ($R_i = 5$ mm; $d = 500$ μm ; $\tau = 10$ ns; $\mu_a = 500$ cm^{-1} (nur a); $R_a = 6$ mm (nur b))

Bei allen sechs Kurven steigt p_{max} mit wachsendem Objektabstand bis zu einem Maximum an und fällt anschließend hyperbolisch ab. Bei kleinen Abständen q_z sind die Kurven dabei identisch. Die Höhe des Maximums und der zugehörige Abstand sind sowohl von der Breite des Ringschallwandlers als auch vom Absorptionskoeffizienten abhängig. Je größer der Außendurchmesser des Transducers, desto höher das Druckmaximum und desto größer das zugehörige q_z . Bei einer Ringbreite von $b = 0,5$ mm tritt das Maximum bei einem Objektabstand von $q_z = 116$ mm auf. Bei Verdoppelung der Ringbreite ist das entsprechende $q_z = 246$ mm und bei $b = 1,5$ mm beträgt $q_z = 390$ mm.

Der Abstand, ab dem q_z maximal wird, steigt außerdem mit dem Absorptionskoeffizienten. Für $\mu_a = 100$ cm^{-1} beträgt $q_z(p_{max} = \text{max})$ ca. 107 mm, der entsprechende Wert für $\mu_a = 500$ cm^{-1} ist $q_z = 246$ mm und für $\mu_a = 500$ cm^{-1} lautet er $q_z = 303$ mm.

Wie in Abschnitt 3.4.2 beschrieben, kann die detektierte Signalform aufgrund von Überlagerungseffekten auf dem Schallwandler mitunter stark von dem zeitlichen Druckverlauf im Freifeld abweichen. So existiert neben dem Fernfeld der Schallquelle (siehe Abschnitt 3.4.1) auch eine Entfernung, ab der die detektorseitigen Beugungseffekte vernachlässigbar sind. Diese Entfernung ist, analog zum Fernfeld der Schallquelle, abhängig von der Dimension des Detektors sowie der Frequenz der Schallwelle.

Die angestellten Berechnungen zum Einfluss des axialen Ringtransducerabstands auf das detektierte Druckmaximum für verschiedene Detektorflächen sowie unterschiedliche Absorptionskoeffizienten belegen diese Überlegungen.

Mit Erhöhung der axialen Entfernung steigt p_{max} bis auf ein Maximum an und fällt anschließend hyperbolisch ab. Der Anstieg basiert dabei auf zwei Effekten. Zum einen wird der Laufzeitunterschied der Schallwelle zu dem inneren und äußeren Rand des Detektors bei Erhöhung des Abstands geringer. Dadurch wird der Einfluss der detektorseitigen Beugungseffekte geringer, die Schallquelle nähert sich dem Fernfeld des Detektors. Mit wachsender Entfernung kann der Aufnehmer daher zunehmend als Punktdetektor betrachtet werden, bei dem Interferenzen vernachlässigt werden können.

Ein zweiter Effekt beruht auf der Abstrahlcharakteristik der Schallquelle. Durch die Überlagerung unendlich vieler Kugelwellen die innerhalb des bestrahlten Volumens emittiert werden, ist die resultierende Schallwelle verstärkt um die optische Achse gebündelt, wie es auch in Abschnitt 6.1.6 gezeigt wurde. Durch die Entfernung des Ringschallwandlers von der Schallquelle verringert sich der Winkel zwischen optischer Achse und Detektor. Die Detektion geschieht daher stärker innerhalb der gerichteten Schallwelle.

Durch die Vergrößerung des Detektorabstands wird jedoch auch der Einfluss der geometrischen Schalldämpfung verstärkt (siehe Abschnitt 3.4.3). Der Abstand, bei dem p_{max} ein Maximum erreicht ist dadurch gekennzeichnet, dass sich ein Gleichgewicht zwischen diesen drei Effekten einstellt.

Bei weiterer Erhöhung von q_z überwiegt die geometrische Schalldämpfung und es kommt zum hyperbolischen Abfall des Druckmaximums.

Wie gezeigt nimmt der Abstand, an dem p_{max} maximal wird, nahezu linear mit der Ringbreite b zu. Bei der Dimensionierung des Ringschallwandlers sollten diese Überlegungen berücksichtigt werden, um eine optimale Druckaufnahme zu gewährleisten.

Dabei ist es auch bei dieser Betrachtung erforderlich, die Breite des Ringschallwandlers so zu wählen, dass Überlagerungen minimiert werden. Auch wenn Abb. 6.20 suggeriert, dass ein breiterer Ring keine Nachteile gegenüber schmalen Ringen aufweist, muss bedacht werden, dass bei der Berechnung der Kurven die spektrale Empfangscharakteristik der Schallwandler nicht berücksichtigt wurde. In der Realität sollten Transducergeometrien vermieden werden, in denen Überlagerungen der Schallwelle zu einer negativen Interferenz führen.

Ein ähnlicher Kurvenverlauf zeigt sich bei Veränderung des Absorptionskoeffizienten. Je höher μ_a , desto größer ist die Entfernung bei der p_{max} maximal wird. Auch in diesem Fall geht dieser Effekt mit einer Vergrößerung des Fernfeldabstands des Detektors einher. Je größer μ_a , desto höher ist die Frequenz der generierten Druckwelle und analog zu Gleichung (3.17) erhöht sich damit der Abstand des Fernfeldes.

6.1.10 Optimierung von Ringschallwandlern

Basierend auf den vorherigen Berechnungen soll eine Optimierung der Ringschallwandler zur optoakustischen Temperaturbestimmung während retinaler Lasertherapien für zwei unterschiedliche Messsituationen stattfinden.

Bei einem klinischen Einsatz des Systems wird als Laserquelle eine fasergekoppelte Hochleistungslaserdiode verwendet (siehe Abschnitt 5.6.4). Die Laserpulse der Wellenlänge $\lambda = 905$ nm weisen ein zeitliches Rechteckprofil mit einer Pulsdauer von $\tau_R = 200$ ns auf. Bei der Modellierung der Drucktransienten wurde eine Fundusgeometrie zugrunde gelegt, die aus zwei absorbierenden Schichten (RPE und Choroidea) besteht (siehe Abb. 4.2 und Tabelle 1). Die Absorptionskoeffizienten bei der verwendeten Wellenlänge betragen $\mu_{a,RPE} = 100$ cm⁻¹ und $\mu_{a,Chor} = 5$ cm⁻¹. Die weiteren Parameter sind ein Spotdurchmesser von $d = 800$ µm, ein Transducerabstand von $q_z = 23$ mm sowie ein Innenradius des Schallwandlerrings von $R_i = 5$ mm.

In Abb. 6.21(a) sind die berechneten Drucktransienten für unterschiedliche Ringbreiten b dargestellt. Abb. 6.21(b) zeigt die zugehörigen Druckmaxima in Abhängigkeit der Ringbreite des zugrunde gelegten Schallwandlers.

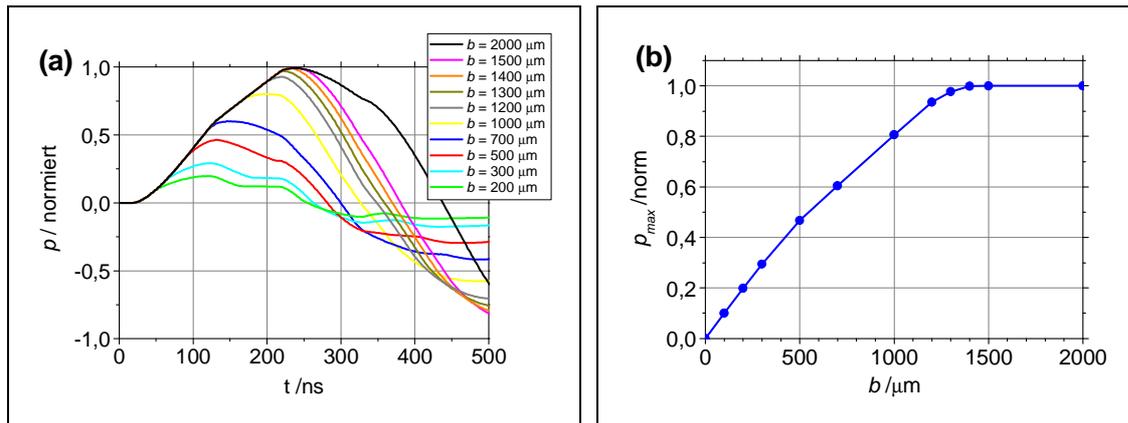


Abb. 6.21: (a) Berechnete Druckverläufe bei Annahme von zwei Absorptionsschichten bei einer Wellenlänge von $\lambda = 905$ nm und Detektion mit Ringschallwandlern unterschiedlicher Ringbreite b . (b) Zugehörige Druckmaxima in Abhängigkeit der Ringbreite des Schallwandlers. ($q_z = 23$ mm; $R_i = 5$ mm; $\tau_R = 200$ ns (Rechteckpuls); $d = 800$ μm ; $d_{RPE} = 6$ μm ; $\mu_{a,RPE} = 100$ cm^{-1} ; $d_{Chor} = 400$ μm ; $\mu_{a,Chor} = 5$ cm^{-1})

Die Form der simulierten Druckverläufe ändert sich bei Vergrößerung der Transducerfläche. So ist bei einer Ringbreite von 200 μm ca. 40 ns nach Erreichen des Druckmaximums die Ausbildung eines nahezu konstanten Druckniveaus zu erkennen, das nach ca. 60 ns abfällt. Die Ausbildung eines derartigen Plateaus verringert sich mit zunehmender Ringbreite. Für $b > 1$ mm gleichen die berechneten Druckverläufe denen bei Annahme von lediglich einer Absorptionsschicht. Bei einer Ringbreite von 2 mm wird erneut eine Änderung des Druckverlaufs sichtbar.

Neben dieser Veränderung des Druckverlaufs ist vor allem eine zeitliche Verbreiterung sowie eine Erhöhung der Verläufe mit zunehmender Schallwandlerfläche zu erkennen. Diese Erhöhung von p_{max} ist anschaulicher in Abb. 6.21(b) gezeigt. Bis zu einer Ringbreite von 1000 μm steigt das Druckmaximum nahezu linear an mit einer durchschnittlichen Steigung von 8,1 b.E./mm. Anschließend nähert sich p_{max} einem Maximum, das ab einer Ringbreite von 1,4 mm erreicht ist. Ein Vergleich zu dem Graphen in Abb. 6.21(a) zeigt, dass sich bei weiterer Vergrößerung der Transducerfläche zwar die Breite des Signals, nicht aber dessen Höhe ändert.

Eine mögliche weitere klinische Anwendung der entwickelten Methode stellt die optoakustischen Temperaturbestimmung während retinaler Photokoagulation der Netzhaut dar [113]. Dabei werden optoakustische Signale mit repetierender Strahlung zweier Messlaser mit unterschiedlicher Wellenlänge erzeugt, beispielsweise der Grundwellenlänge und der frequenzverdoppelten Wellenlänge eines gütegeschalteten Nd:YAG-

Lasers. Die entsprechenden Absorptionskoeffizienten von RPE-Schicht und Choroidea lauten $\mu_{a,RPE} = 100 \text{ cm}^{-1}$ und $\mu_{a,Chor} = 5 \text{ cm}^{-1}$ bei $\lambda = 1064 \text{ nm}$ sowie $\mu_{a,RPE} = 1350 \text{ cm}^{-1}$ und $\mu_{a,Chor} = 120 \text{ cm}^{-1}$ bei $\lambda = 532 \text{ nm}$. Bei der Simulation der Druckverläufe wird ein Gausspuls der Dauer 10 ns sowie ein Spotdurchmesser von $d = 400 \text{ }\mu\text{m}$ zugrunde gelegt, die anderen Parameter entsprechen denen der vorherigen Simulation.

In Abb. 6.22(a) sind die berechneten Druckmaxima in Abhängigkeit der Ringbreite des Schallwandlers bei Normierung auf den bei $\lambda = 532$ erzielten Maximaldruck gezeigt; Abb. 6.22(b) zeigt die gleichen Daten bei Normierung auf das jeweilig höchste p_{max} der beiden Kurven.

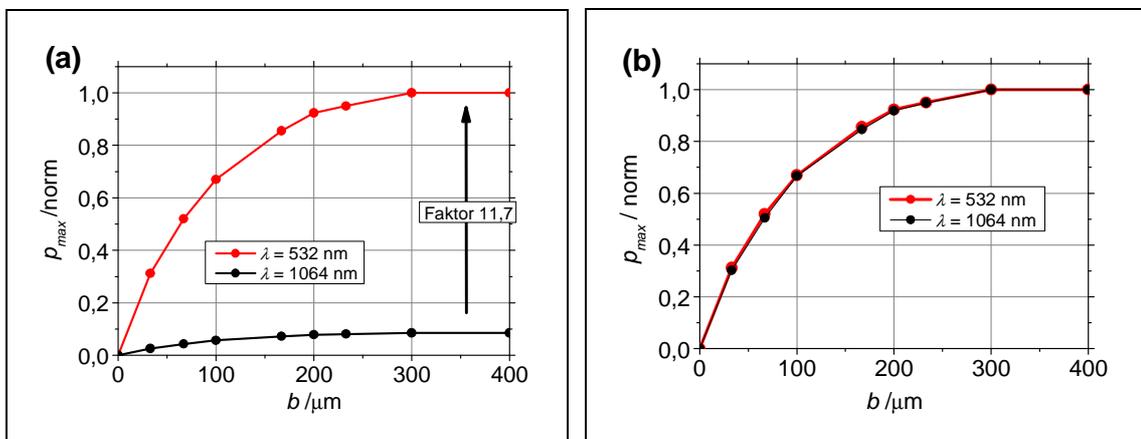


Abb. 6.22: Berechnete Druckmaxima bei Annahme von zwei Absorptionsschichten bei einer Wellenlänge von $\lambda = 532 \text{ nm}$ bzw. $\lambda = 1064 \text{ nm}$ und Detektion mit Ringschallwandlern unterschiedlicher Ringbreite b . (a): Normierung auf $\lambda = 532 \text{ nm}$; (b): Normierung auf die jeweilige Wellenlänge. ($q_z = 23 \text{ mm}$; $R_i = 5 \text{ mm}$; $d = 400 \text{ }\mu\text{m}$; $\tau = 10 \text{ ns}$; $d_{RPE} = 6 \text{ }\mu\text{m}$; $\mu_{a,RPE}(\lambda = 532 \text{ nm}) = 1350 \text{ cm}^{-1}$; $\mu_{a,RPE}(\lambda = 1064 \text{ nm}) = 100 \text{ cm}^{-1}$ $d_{Chor} = 400 \text{ }\mu\text{m}$; $\mu_{a,Chor}(\lambda = 532 \text{ nm}) = 120 \text{ cm}^{-1}$; $\mu_{a,Chor}(\lambda = 1064 \text{ nm}) = 5 \text{ cm}^{-1}$)

Wie in den vorherigen Simulationen steigt das detektierte Druckmaximum bei Vergrößerung der Schallwandlerfläche an. Sowohl bei einer Wellenlänge von $\lambda = 1064 \text{ nm}$, als auch bei $\lambda = 532 \text{ nm}$ wird das Maximum der Kurve ab einer Ringbreite von $b = 300 \text{ }\mu\text{m}$ erreicht. Allerdings beträgt das berechnete p_{max} bei Annahme einer Wellenlänge von $\lambda = 1064 \text{ nm}$ lediglich 8,5 % des Wertes bei Zugrundelegen einer Wellenlänge von $\lambda = 532 \text{ nm}$. Abgesehen von diesem konstanten Faktor ist der Verlauf der beiden Kurven identisch, wie in Abb. 6.22(b) anschaulich dargestellt.

An den berechneten Drucksignalen bei Zugrundelegung eines zeitlichen Rechteckpulses der Dauer $\tau_R = 200 \text{ ns}$ und Berücksichtigung einer zweischichtigen Absorbergeometrie

ist zu erkennen, dass die räumliche Auflösung des Druckverlaufs mit wachsender Ringbreite abnimmt. Bei Ringbreiten $b < 500 \mu\text{m}$ ist deutlich der Einfluss der beiden Schichten auf das Drucksignal zu erkennen. So resultiert der erste Druckanstieg aus der Absorption der Strahlung in der RPE-Schicht mit thermoelastischer Expansion, während der weitere Verlauf des Drucksignals aus der Expansion der Choroidea hervorgeht. Eine weitere Vergrößerung der Ringbreite sorgt für eine Verschmierung des Signals. Dadurch können die einzelnen Schichten zeitlich nicht mehr voneinander unterschieden werden. Dennoch nimmt das detektierte Druckmaximum aufgrund der Vergrößerung der Detektorfläche weiterhin zu.

Eine Verbreiterung des Ringes über einen Wert von 1,4 mm hinaus hat lediglich die Verstärkung von detektorseitigen Interferenzeffekten zur Folge. Eine weitere Erhöhung des Druckmaximums findet nicht statt. Für die hier beschriebene Messsituation sollte dieser Wert für die Ringbreite daher auch möglichst nicht überschritten werden.

Durch die Detektordicke d_W wird nach Gleichung (3.32) und (3.33) obere Grenzfrequenz f_{max} und Resonanzfrequenz f_{res} des Detektors bestimmt. Zur bestmöglichen Detektion des Drucksignals muss d_W so gewählt werden, dass die Resonanzfrequenz auf die Ringbreite b und die Frequenz des detektierten Signals abgestimmt ist. Wie in Abb. 6.21(a) angedeutet beträgt die Periode des Drucktransienten bei Detektion mittels Detektor der Ringbreite $b = 1,4 \text{ mm}$ ca. 740 ns ($f \approx 1,35 \text{ MHz}$). Bei einer für Piezomaterialien üblichen Schallgeschwindigkeit von $c_W = 4350 \text{ m/s}$ [75] ergibt sich für diese Messsituation eine optimale Transducerdicke von $d_W = 1,6 \text{ mm}$.

In einer zweiten Anwendung sollte die Ringbreite bei Verwendung von zwei unterschiedlichen Wellenlängen (1064 nm und 532 nm) optimiert werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass das Druckmaximum für die kürzere Wellenlänge deutlich größer ist, als für die längere Wellenlänge. Der Grund ist die höhere Absorption des Fundusgewebes im sichtbaren Spektralbereich. Nach Gleichung (4.28) geht μ_a in die Berechnung des Quellterms und dadurch in die Expansion des Gewebes ein.

Bei Vernachlässigung des Faktors zwischen den Druckmaxima der beiden Wellenlängen, zeigt sich jedoch ein identischer Verlauf der beiden Kurven, der ab einer Ringbreite von $b > 300 \mu\text{m}$ maximal wird. Dieses Ergebnis scheint nicht vereinbar zu sein mit

den in Abschnitt 6.1.7 gezeigten Resultaten, die eine Erhöhung der Ringbreite bei kleineren Absorptionskoeffizienten für eine optimale Detektion offenbarten.

Im Gegensatz dazu wird bei der gewählten Fundusstruktur die Eindringtiefe der Strahlung jedoch nicht durch die optische Eindringtiefe ($1/\mu_a$), sondern durch die Dicke der RPE-Schicht in Höhe von $6\ \mu\text{m}$ vorgegeben. Bei einer Schichtdicke, welche die optische Eindringtiefe unterschreitet, ist diese entscheidend für die Frequenz der induzierten Druckwelle. Die resultierenden Frequenzspektren sind daher für beide Wellenlängen vergleichbar, so dass die Interferenzeffekte auch identisch sind. Die tiefer liegende Choroidea hat bei diesem Modell keinen Einfluss auf das detektierte Druckmaximum, da die Druckwelle, die aus dieser Schicht emittiert wird, später eintrifft und daher nicht konstruktiv mit der in der RPE-Schicht generierten Druckwelle interferieren kann.

Für die hier betrachtete Messsituation ist eine optimale Wahl einer Ringbreite also durch die Dicke der ersten absorbierenden Schicht gegeben. Sie beträgt $300\ \mu\text{m}$. Analog zu den Betrachtungen zur Dimensionierung der Transducerdicke für die vorherige Messsituation bei $\lambda = 905\ \text{nm}$, ergibt sich hier eine optimale Dicke von $b_W = 350\ \mu\text{m}$.

6.2 Diskussion der Modellrechnungen zur Druckentstehung

Neben der innerhalb der einzelnen Unterabschnitte durchgeführten Diskussion der Ergebnisse soll in diesem Abschnitt eine darüber hinausgehende Diskussion der Modellrechnung stattfinden.

Insgesamt eignet sich das verwendete Rechenmodell, um ein generelles Verständnis der physikalischen Vorgänge bei der laserinduzierten Druckentstehung und anschließenden -propagation zu erlangen. Mit Hilfe des Modells konnten die Einflüsse unterschiedlicher Gewebe- und Bestrahlungsparameter auf die Amplitude der generierten Drucksignale quantifiziert werden. Zusätzlich wurde die Dimension des Ringschallwandlers mit in die Simulation einbezogen.

Die größte Limitierung dieses analytischen Ansatzes ist durch die Beschränkung auf eine radialsymmetrische, zweidimensionale Detektorgeometrie gegeben. Dadurch werden Effekte vernachlässigt, die aus einer lateralen Verschiebung des Detektors relativ zum Laserspot herrühren, wie sie in der Praxis auftreten können. Zusätzlich ist für eine

realistischere Dimensionierung des Detektors eine Berücksichtigung der räumlichen Ausdehnung notwendig. Da diese beiden Annahmen nur schwer in einer analytischen Lösung berücksichtigt werden können, ist für eine weitreichendere Untersuchung zur Druckwellendetektion die Implementierung einer numerischen Simulation notwendig. Ein derartiger Ansatz ist Gegenstand weiterer Untersuchungen [114, 115].

Eine weitere Vereinfachung, die in dem verwendeten Rechenmodell zur Berechnung optimaler Detektordimensionen angenommen wurde, ist die Reduzierung der absorbierenden Fundusschichten auf ein Zwei-Schichten Modell, bei dem die Absorptionskoeffizienten innerhalb einer Schicht konstant sind. In der Realität sind die Übergänge der Absorptionskoeffizienten der beiden Schichten allerdings nicht so sprunghaft, wie in dem Modell angenommen. Für derartige Simulationsrechnungen ist eine Verbesserung des Modells, beispielsweise mit einer Zwischenschicht, in der eine lineare Abnahme des Absorptionskoeffizienten stattfindet, notwendig.

Eine weitere Limitierung des gewählten Rechenmodells ist durch die Vernachlässigung von Wärmeleitung während der Bestrahlungsdauer gegeben. Wie in Abschnitt 4.2 abgeschätzt, darf bei Berücksichtigung der Fundusgeometrie die Anregungspulsdauer daher einen Wert von ca. 300 μs nicht übersteigen. Bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Bestrahlungsparametern ist diese Bedingung hinreichend erfüllt. Für eine Erweiterung auf Pulsdauern, welche die thermische Relaxationszeit überschreiten, darf eine Separation des Zeit- und Raumanteils des Quellterms (Gleichung (4.19)) nicht vorgenommen werden, wodurch sich eine analytische Lösung der photoakustischen Wellengleichung erschwert. Auch in diesem Fall kann eine Erweiterung des Rechenmodells durch eine numerische Lösung dieser Gleichung erfolgen.

Zusammenfassend ist das verwendete analytische Modell ausreichend für eine generelle Untersuchung verschiedener biologischer und geometrischer Einflüsse auf die Generierung von laserinduzierten Druckwellen. Für einen besseren Vergleich mit den experimentellen Voraussetzungen, ist jedoch die Implementierung eines numerischen Rechenmodells notwendig.

6.3 Analytische Temperaturberechnungen

Um den Einfluss der einzelnen Gewebe- und Bestrahlungsparameter auf die retinale Temperaturerhöhung während Lasertherapien besser quantifizieren zu können, werden analytische Temperaturberechnungen angestellt. Das zugrunde liegende mathematische Modell sowie das verwendete Absorptionsmodell des menschlichen Augenhintergrundes für eine Wellenlänge von $\lambda = 810$ nm sind in Abschnitt 4.1 beschrieben worden. Das als quadratisch angenommene Top-Hat Laserspotprofil besitzt eine Kantenlänge von $2a = 2,66$ mm, welches dem gleichen Flächeninhalt bei Zugrundelegung eines runden Spotdurchmessers von 3 mm entspricht. Als applizierte Leistung wird ein typischerweise bei der TTT verwendeter Wert von 800 mW angenommen. Davon erreicht aufgrund der Lichtabsorption in den vorderen okularen Medien lediglich 82 % den Augenhintergrund und kann dort zu einer Temperaturerhöhung beitragen. Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen ergibt sich eine retinale Bestrahlungsstärke von $9,28 \text{ W/cm}^2$. Die Bestrahlungsdauer beträgt 60 s.

6.3.1 Laterales und dorsales Temperaturprofil

In einer ersten analytischen Simulation soll der Temperaturanstieg während TTT für unterschiedliche Tiefen des menschlichen Augenhintergrundes berechnet werden. Unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.1.1 dargelegten Modells des menschlichen Fundus beträgt die Gesamtabsorption 29,6 %. Der nach Gleichungen (4.10) und (4.11) berechnete Temperaturanstieg ΔT nach einer Bestrahlungszeit von 60 s in Abhängigkeit von Gewebetiefe z und lateraler Entfernung zum Spotmittelpunkt x ist graphisch in Abb. 6.23 als farbcodiertes Isothermendiagramm gezeigt. Zum einfacheren Verständnis der Gewebeschichten wurde auf der rechten Seite die Struktur des Fundus eingezeichnet. Zur Verdeutlichung der Laserspotdimension wurde außerdem das bestrahlte Gewebevolumen horizontal schraffiert dargestellt. Abb. 6.24(a) und (b) zeigen den retinalen Temperaturanstieg als horizontalen bzw. vertikalen Schnitt durch den Mittelpunkt des Laserspots bzw. die Oberfläche der RPE-Schicht.

Der berechnete Temperaturanstieg nach einer Bestrahlungszeit von 60 s beträgt $25,1$ °C im Zentrum des Spots auf der RPE-Schicht. Der höchste Temperaturanstieg von $25,7$ °C tritt in einer Tiefe von ca. $130 \mu\text{m}$ in der Choroidea auf. Aufgrund von Wärmeleitung nimmt die Temperatur im Glaskörper annähernd linear mit einem mittleren Gradienten

von $1,2\text{ }^{\circ}\text{C}/100\text{ }\mu\text{m}$ ab. Das laterale Temperaturprofil am Ende der Bestrahlung zeigt, dass ΔT mit wachsender Entfernung zum Spotmittelpunkt abnimmt. Am Rand des Laserspots ist die berechnete Temperaturerhöhung 35,3 % geringer als im Zentrum.

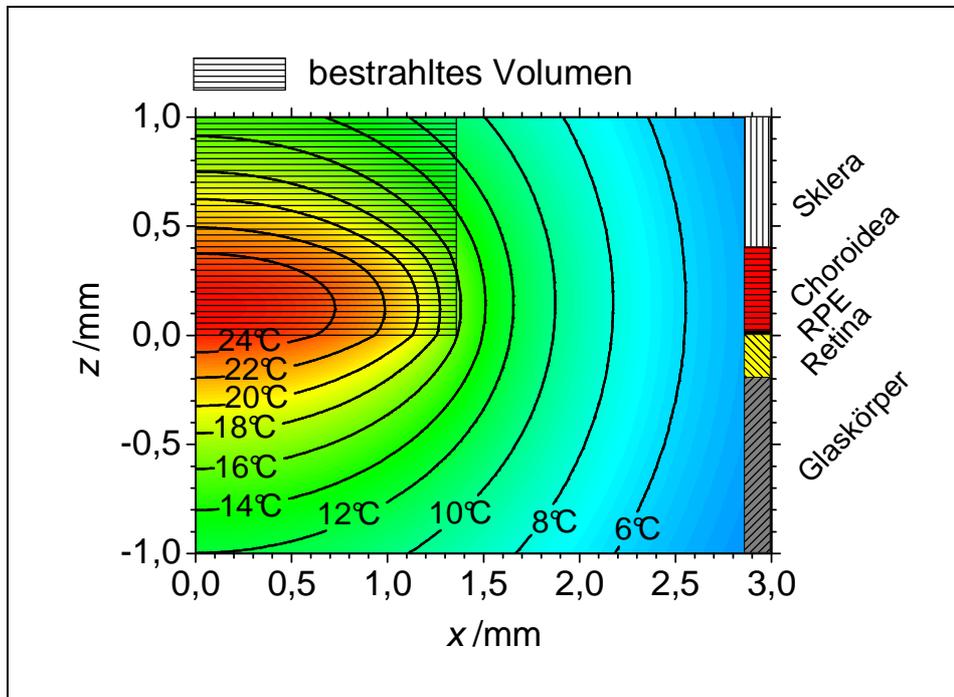


Abb. 6.23: Berechnete Temperaturerhöhung in Abhängigkeit von lateraler Entfernung zum Spotmittelpunkt x und Gewebetiefe z nach 60 s Bestrahlungszeit.

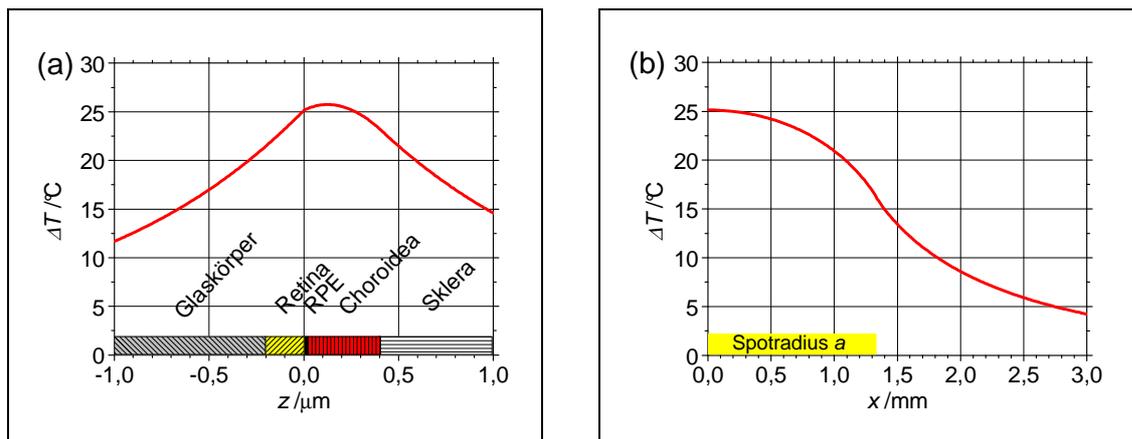


Abb. 6.24: Berechnetes dorsales (a) und laterales (b) Temperaturprofil nach 60 s Bestrahlungszeit.

6.3.2 Einfluss der Absorption

Ein wichtiger Faktor bei der chorioretinalen Temperaturerhöhung während TTT ist die individuelle Pigmentierung des Augenhintergrundes. Diese äußert sich in unterschiedlich starker Absorption des Fundusgewebes. Um diesen Einfluss besser quantifizieren zu können, wird die retinale Temperaturerhöhung während TTT für unterschiedliche Absorptionskoeffizienten von RPE und Choroidea berechnet. Neben den in Abschnitt 4.1.1 angegebenen Absorptionskoeffizienten werden um 25 % erhöhte ($\mu_{a,RPE} = 164,6 \text{ cm}^{-1}$; $\mu_{a,Chor} = 8,5 \text{ cm}^{-1}$) sowie um 25 % verringerte Werte ($\mu_{a,RPE} = 98,8 \text{ cm}^{-1}$; $\mu_{a,Chor} = 5,1 \text{ cm}^{-1}$) zugrunde gelegt. Die Gesamtaborption des Fundusgewebes beträgt dadurch 35,5 % bei erhöhter und 23,1 % bei verringerter Pigmentierung. Der Temperaturanstieg an der Retina im Zentrum des Laserspots ($x = y = z = 0$) in Abhängigkeit der Bestrahlungszeit t ist in Abb. 6.25 dargestellt.

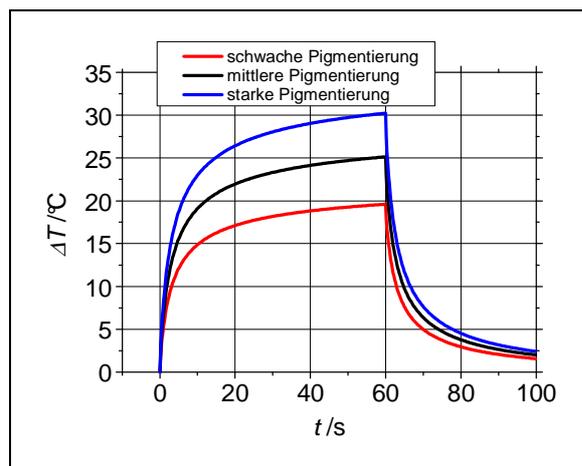


Abb. 6.25: Einfluss unterschiedlicher Pigmentierungsgrade auf die retinale Temperaturerhöhung während Laserbestrahlung.

Schwache Pigmentierung: $\mu_{a,RPE} = 98,8 \text{ cm}^{-1}$; $\mu_{a,Chor} = 5,1 \text{ cm}^{-1}$;

Mittlere Pigmentierung: $\mu_{a,RPE} = 131,7 \text{ cm}^{-1}$; $\mu_{a,Chor} = 6,8 \text{ cm}^{-1}$;

Starke Pigmentierung: $\mu_{a,RPE} = 164,6 \text{ cm}^{-1}$; $\mu_{a,Chor} = 8,5 \text{ cm}^{-1}$.

Der Verlauf der drei Kurven ist mit Ausnahme eines konstanten Faktors nahezu identisch.

Der am Ende der Bestrahlung berechnete Temperaturanstieg beträgt beim stark pigmentierten Gewebe $30,2 \text{ }^\circ\text{C}$ und beim schwach pigmentierten Gewebe $19,6 \text{ }^\circ\text{C}$ und ist damit 20,3 % höher bzw. 22 % niedriger als beim normal pigmentierten Gewebe.

6.3.3 Einfluss der Perfusion

In einer weiteren Simulation sollte der Einfluss der chorioidalen Blutzirkulation und damit der Perfusion auf die retinale Temperaturerhöhung während TTT untersucht werden. Die zeitlichen Verläufe der Temperaturanstiege für Perfuionsraten bis $Q_P = 0,3 \text{ s}^{-1}$ sind in Abb. 6.26(a) aufgetragen. Dabei bedeutet eine Perfuionsrate von beispielsweise $Q_P = 0,3 \text{ s}^{-1}$, dass an jeder Stelle des betrachteten Volumens pro Sekunde 30% der induzierten Wärme aus dem Volumen entfernt wird. Während die Temperatur bei Vernachlässigung der Perfusion bis zum Ende der Bestrahlung ansteigt, erreicht der Temperaturanstieg bei Berücksichtigung der Perfusion ein konstantes Niveau während der Bestrahlung. In diesem thermischen Gleichgewicht entspricht die durch Laserstrahlung zugeführte Energie genau der Wärmeenergie, die durch Wärmeleitung und Blutfluss das betrachtete Areal verlässt. Je höher die Perfuionsrate, desto eher wird das thermische Gleichgewicht erreicht und desto geringer ist der Temperaturanstieg.

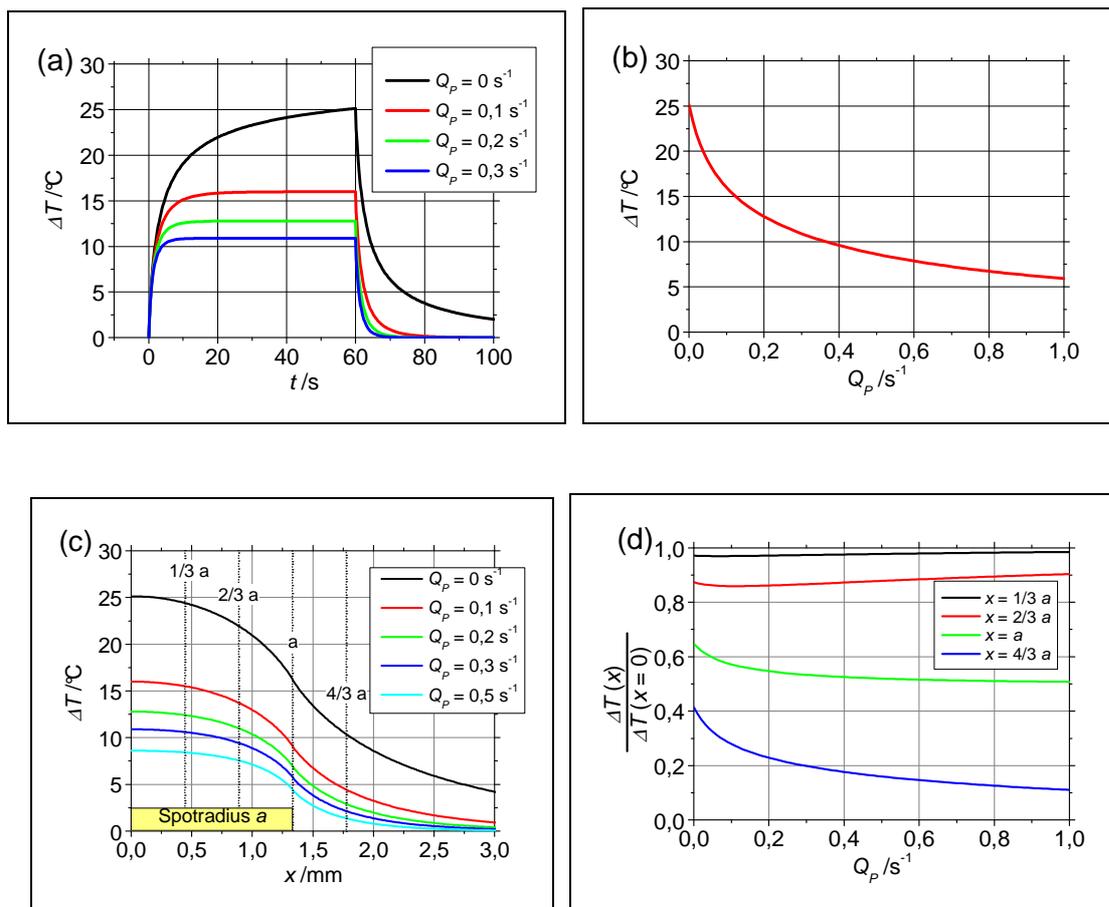


Abb. 6.26: Einfluss der Perfuionsrate Q_P auf die retinale Temperaturerhöhung während Laserbestrahlung. (a) ΔT in Abhängigkeit der Bestrahlungszeit t für unterschiedliche Q_P ; (b) ΔT in Abhängigkeit von Q_P nach $t = 60 \text{ s}$; (c) ΔT in Abhängigkeit der Entfernung zum Spotmittelpunkt x für unterschiedliche Perfuionsraten Q_P ; (d) Verhältnis von ΔT in der radialen Entfernung x und ΔT im Spotmittelpunkt ($x = 0$) in Abhängigkeit von Q_P .

In Abb. 6.26(b) ist die Temperaturzunahme nach 60 s in Abhängigkeit der Perfusionsrate aufgetragen. Erwartungsgemäß sinkt der Temperaturanstieg mit steigender Perfusion, wobei der Gradient dieses Abfalls mit steigender Perfusionsrate kleiner wird. Während der Abfall bei Perfusionsraten bis $0,01 \text{ s}^{-1}$ noch mehr als 150 °C/s^{-1} beträgt, ist dieser Wert bei $Q_P = 0,1 \text{ s}^{-1}$ bereits auf $45,1 \text{ °C/s}^{-1}$ abgesunken und beträgt für $Q_P = 1 \text{ s}^{-1}$ nur noch $3,5 \text{ °C/s}^{-1}$. Bei $Q_P = 0,13 \text{ s}^{-1}$, wie in [94] angegeben, ist der maximale Temperaturanstieg 41,1 % geringer als ohne Perfusion, für $Q_P = 0,6 \text{ s}^{-1}$ [95] beträgt dieser Abfall 68,7 %.

In einer weiteren Simulation wurde das laterale Temperaturprofil für unterschiedliche Perfusionsraten Q_P berechnet. Die zugehörigen Temperaturerhöhungen nach 60 s Bestrahlungszeit in Abhängigkeit der Entfernung zum Spotmittelpunkt x sind in Abb. 6.26(c) gezeigt. Neben der bereits angesprochenen Verringerung der Temperaturerhöhung mit steigender Perfusion ist zu sehen, dass ΔT innerhalb des Bestrahlungsspots konstanter wird, wobei der Temperaturgradient am Rand des bestrahlten Areals mit wachsendem Q_P ansteigt. Um diesen Effekt zu verdeutlichen ist in Abb. 6.26(d) das Verhältnis vom Temperaturanstieg an dezentralen Punkten zum ΔT im Spotmittelpunkt ($x = 0$) in Abhängigkeit der Perfusionsrate aufgetragen. Die betrachteten Entfernungen sind der Rand des Laserspots ($x = a$) sowie zwei Punkte innerhalb des Spots ($x = a/3$, bzw. $x = 2/3 a$) und ein Punkt außerhalb des bestrahlten Areals ($x = 4/3 a$).

Der in einer radialen Entfernung von $x = a/3$ berechnete Temperaturanstieg beträgt ohne Perfusion 97,1 % der im Zentrum betrachteten Temperaturzunahme. Das Verhältnis sinkt auf ein Minimum von 96,9 % bei $Q_P = 0,07 \text{ s}^{-1}$ und steigt für höhere Perfusionsraten bis auf 98,5 % beim maximal betrachteten $Q_P = 1 \text{ s}^{-1}$ an. Unabhängig von der Höhe der Perfusion ist die laserinduzierte Temperaturzunahme bis zu einer lateralen Entfernung von $1/3$ des Spotradius also nahezu homogen mit einem maximalen Abfall von 3,1 %.

Das Verhältnis von Temperaturerhöhung in einer radialen Entfernung von $x = 2/3 a$ zum zentralen Temperaturanstieg sinkt von 87,4 % ohne Perfusion bis auf 85,9 % bei $Q_P = 0,11 \text{ s}^{-1}$. Anschließend findet ein Anstieg mit der Perfusionsrate bis auf 90,4 % statt. In dieser Entfernung zum Spotmittelpunkt ist die Temperaturzunahme bis zu 14,1 % geringer als der zentrale Temperaturanstieg.

Im Gegensatz zu den bisher betrachteten Punkten innerhalb des Laserspots, weist das Verhältnis von dezentraler zu zentraler Temperaturerhöhung bei Entfernungen von $x \geq a$

ein Maximum für $Q_p = 0$ auf. Dieses beträgt 64,8 % für $x = a$ und 41,4 % für $x = 4/3 a$. Mit steigender Perfusionsrate sinkt das Verhältnis bis auf ein Minimum am Ende des betrachteten Bereichs in Höhe von 50,7 % ($x = a$) bzw. 11,1 % ($x = 4/3 a$).

Um allgemein gültige Aussagen über das Verhältnis von dezentraler zu zentraler Temperaturerhöhung bei unterschiedlicher Perfusionsrate anstellen zu können, ist eine Grenzwertbetrachtung notwendig. Für laterale Entfernungen innerhalb des Spots ($x < a$), auf dem Rand des Laserspots ($x = a$) sowie außerhalb des bestrahlten Areal ($x > a$) lauten die Grenzwerte:

$$\lim_{Q_p \rightarrow \infty} \left(\frac{\Delta T(x)}{\Delta T(x=0)} \right) = \begin{cases} 1 & \text{für } x < a \\ 0,5 & \text{für } x = a \\ 0 & \text{für } x > a. \end{cases}$$

Diese Betrachtung impliziert, dass sich das laterale Temperaturprofil mit steigender Perfusion einem räumlichen Top-Hat-Profil also dem räumlichen Profil des Laserspots nähert.

6.4 Diskussion der analytischen Temperaturberechnungen

Da der therapeutische Effekt vieler ophthalmologischer Lasertherapien durch einen Temperaturanstieg hervorgerufen wird, wurden viele mathematische Modelle zur Berechnung des Temperaturanstiegs entwickelt. Dabei wurden insbesondere Simulationen des Temperaturanstiegs während der Photokoagulation der Netzhaut mit Bestrahlungszeiten bis zu 300 ms durchgeführt [10, 60, 97, 116]. Die Ergebnisse dieser Rechnungen können jedoch nur unzureichend auf Bestrahlungszeiten im Minutenbereich übertragen werden, da bei derartigen Lasertherapien der konvektive Einfluss der chorioidalen Blutzirkulation nicht vernachlässigt werden kann.

Die im Rahmen dieser Arbeit gezeigten Berechnungen dienen dem Erlangen eines generellen Verständnisses der Vorgänge bei der laserinduzierten Temperaturerhöhung. Zusätzlich findet eine allgemeine Untersuchung der unterschiedlichen Einflüsse von Gewebe- und Bestrahlungsparametern sowie individueller physiologischer Eigenschaften auf die Temperaturerhöhung statt. Der individuelle Temperaturanstieg und zeitliche Verlauf wird vor allen Dingen durch die Absorption der einzelnen Schichten und deren

Dicke bestimmt sowie, bei langen Bestrahlungsdauern, durch die Blutzirkulation. Der jeweilige Einfluss soll im Folgenden diskutiert werden.

Wie in Abschnitt 6.3.1 gezeigt, nimmt der Temperaturanstieg bei Bestrahlungszeiten von 60 s mit *der radialen Entfernung vom Spotzentrum* ab. Bei einer Behandlung ist es daher notwendig, den Spottedurchmesser so zu wählen, dass über dem gesamten erkrankten Bereich eine therapeutisch wirksame Temperaturerhöhung stattfindet. Dabei ist jedoch zu beachten, dass der Unterschied zwischen dem induzierten Temperaturanstieg im Zentrum und dem Rand des Spots zu einer zentralen Koagulation des Gewebes führen kann, ohne einen therapeutischen Effekt in den äußeren Bereichen hervorzurufen. Zur Ausbildung eines homogenen Temperaturanstiegs über das gesamte bestrahlte Areal ist es daher notwendig, die räumliche Laserintensität derart zu modulieren, dass diese mit wachsendem Abstand zum Spotzentrum zunimmt, beispielsweise durch ein Ring- oder Torusprofil.

Die Simulationen bezüglich des *dorsalen Temperaturprofils* nach einer Bestrahlungsdauer von 60 s zeigen, dass der Temperaturanstieg innerhalb der absorbierenden Schichten nahezu konstant ist. Dieser Effekt ist auf die Wärmeleitung sowie die lange Bestrahlungsdauer zurückzuführen.

Die lange Bestrahlungsdauer ist auch der Hauptgrund weshalb die Gesamtabsorption des Fundus eine größere Bedeutung für den retinalen Temperaturanstieg besitzen, als die individuelle Absorption der einzelnen Schichten (Abschnitt 6.3.2). Durch Konduktion verteilt sich die induzierte Wärme über alle Fundusschichten. Je länger die Bestrahlungsdauer, desto geringer ist der Einfluss von Absorption und Dicke der einzelnen Schichten. Die prozentuale Veränderung des Temperaturanstiegs bei Erhöhung bzw. Erniedrigung entspricht daher genau der prozentualen Veränderung der zugrunde gelegten Gesamtabsorption des Fundus.

Bei kürzeren Bestrahlungsdauern, wie beispielsweise bei der Photokoagulation mit $\tau = 100$ ms, kann die Absorption der einzelnen Schichten viel stärker zu einer dorsal unterschiedlichen Temperaturerhöhung beitragen, da die betrachtete Zeitspanne nicht ausreicht, um die induzierte Wärme durch Konduktion homogen über alle Schichten zu verteilen.

Während die *chorioidale Perfusion* bei der retinalen Photokoagulation nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf den Temperaturanstieg hat [117], konnte der Einfluss bei der TTT deutlich gezeigt werden (Abschnitt 6.3.3). Bereits bei einer verhältnismäßig geringen Perfusionsrate von $0,1 \text{ s}^{-1}$ ist der Temperaturanstieg am Ende der Bestrahlung 36,3 % geringer als ohne Perfusion. Dieser Effekt kann gravierende Folgen für das Gelingen einer TTT haben, da Bereiche mit einem hohen Temperaturanstieg innerhalb des bestrahlten Areals auftreten können, in denen die lokale Blutzirkulation verringert ist. Auf der anderen Seite kann eine lokal erhöhte Perfusion, beispielsweise oberhalb von Hauptgefäßen, zu einem deutlich schwächeren Temperaturanstieg als in den umliegenden Bereichen führen.

Die Simulationen, die den Einfluss auf das laterale Temperaturprofil (Abb. 6.26(c)) sowie das Verhältnis von $\Delta T(x)$ und $\Delta T(x=0)$ (Abb. 6.26(d)) behandeln, zeigen, dass der Temperaturgradient am Rand des Spots mit steigender Perfusionsrate zunimmt. Dieses führt zu einer Mittelung des Temperaturanstiegs innerhalb des bestrahlten Bereichs mit einem zunehmend stärkeren Abfall am Rand des Spots. Dadurch ist in perfundiertem Gewebe die induzierte Erwärmung stärker innerhalb des bestrahlten Areals lokalisiert, auch wenn der maximale Temperaturanstieg geringer ausfällt.

Die individuelle Blutzirkulation ist auch abhängig von dem jeweiligen intraokularen Druck [118], welcher durch den mechanischen Anpressdruck des Kontaktglases auf die Cornea beeinflusst werden kann [119]. Durch eine Regulierung des intraokularen Drucks kann daher indirekt Einfluss auf den Temperaturanstieg während TTT genommen werden. Erste Untersuchungen zu diesem Thema finden derzeit statt [120, 121].

Insgesamt eignet sich das verwendete Rechenmodell für ein generelles Verständnis der physikalischen Vorgänge der laserinduzierten Temperaturerhöhung während TTT. Ebenso konnten grundlegende Erkenntnisse zu den Einflüssen von unterschiedlichen Gewebe- und Bestrahlungsparametern auf den räumlichen und zeitlichen Temperaturverlauf gewonnen werden.

Die größte Limitierung dieser analytischen Simulation ist dabei durch die Annahme einer globalen Wärmesenke zur Beschreibung der chorioidalen Blutzirkulation gegeben, da die menschliche Anatomie stark von dieser Vereinfachung abweicht.

Um die Perfusion auf die durchbluteten Schichten zu beschränken, kann die Wärme-gleichung nicht mehr analytisch gelöst werden. Mit einem derartigen Modell können jedoch realistischere Perfusionsraten angenommen werden. Für die Berechnung nahezu identischer Temperaturverläufe ergibt sich bei Beschränkung der Perfusion auf Choroidea und Choriocapillaris eine Erhöhung der Perfusionsrate um den Faktor 3,2 (Choroidea) bzw. 26 (Choriocapillaris) [122].

Zusätzlich wird durch die Annahme einer konstanten Perfusionsrate die Situation während einer retinalen Lasertherapie nur unzureichend wiedergespiegelt, da das Blut beim Durchqueren des bestrahlten Bereichs auch eine Temperaturerhöhung erfährt und anschließend nur noch vermindert zu einer Abkühlung beitragen kann.

Bei der Betrachtung von Temperaturerhöhungen im Zentrum des Laserspots hat die Annahme eines rechteckigen Laserspots anstatt eines runden Spotprofils nur einen sehr geringen Einfluss auf die Modulierung, da sich der am Rand des Spots induzierte Temperaturanstieg nur sehr gering auf den zentralen Temperaturverlauf auswirkt [122].

Bei der Annahme von großen Laserspots, wie dieses bei der TTT der Fall ist, ist die Vernachlässigung der Streuung gerechtfertigt, da der weitaus größte Teil der gestreuten Strahlung ohnehin innerhalb des bestrahlten Volumens absorbiert wird. Dieses gilt insbesondere, wenn die Temperaturerhöhung im Zentrum des Laserspots berechnet wird.

Ebenso kann bei derart langen Bestrahlungszeiten der Einfluss von Gewebeinhomogenitäten, wie beispielsweise Melanosomen innerhalb der RPE-Schicht, vernachlässigt werden, da die Wärmeleitung zu einer nahezu konstanten dorsalen Temperaturerhöhung über die Bestrahlungsdauer führt.

Solange die individuelle Morphologie und Pathologie des Fundus nur unzureichend quantifiziert werden können, sind Simulationsrechnungen dienlich, um generell den retinalen Temperaturverlauf zu beschreiben. Um realistischere Annahmen bezüglich der individuellen Blutzirkulation und Spotgeometrie machen zu können, kann diese Berechnung jedoch nur numerisch erfolgen.

Zur Erlangung eines generellen Verständnisses der physikalischen Vorgänge während Lasertherapien und um Vergleiche zu den experimentellen Ergebnissen dieser Arbeit ziehen zu können, ist das verwendete Modell allerdings ausreichend.

7. Experimentelle Ergebnisse

Nachdem in dem vorherigen Kapitel eine theoretische Betrachtung von optoakustischer Druckentstehung und –propagation sowie retinaler Temperaturerhöhung während TTT stattfand, befasst sich das folgende Kapitel mit den experimentellen Ergebnissen. Hierzu wird zuerst das für die Messgenauigkeit entscheidende Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) quantifiziert. Anschließend wird die Quelle der Druckentstehung hinsichtlich unterschiedlicher Bestrahlungsparameter und intraindividuelle Einflüsse charakterisiert. Daraufhin werden Experimente zur optoakustischen Temperaturbestimmung während TTT an enukleierten Schweineaugen vorgestellt. Die Anwendbarkeit und Nicht-Invasivität des entwickelten Verfahrens wird anschließend anhand von in-vivo Experimenten an Kaninchen gezeigt. Das Kapitel schließt mit der Anwendung des optoakustischen Verfahrens während TTT an einer Patientin.

7.1 Quantifizierung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR)

Ein entscheidender Faktor bei der Bewertung der Eignung dieser Messmethode ist die Messgenauigkeit. Diese wird maßgeblich durch das Signal-Rausch-Verhältnis bestimmt.

Zur Quantifizierung des SNR wurde ein enukleiertes Schweineauge mit Pulsen des Farbstofflasers (siehe Abschnitt 5.6.2, $\lambda = 480$ nm, $E_0 = 10$ μ J) durch ein Kontaktglas (Mainster OMRA-S) bestrahlt und die induzierten Drucktransienten mittels integriertem Ringtransducer (Spezifikationen siehe Abschnitt 5.7.2) detektiert. Während der gesamten Messdauer wurden die Positionen von Auge und Kontaktglas nicht verändert. Zur Bestimmung der Signalthöhe wurden 20 Drucktransienten detektiert und aus deren Amplituden ein Mittelwert gebildet. Dieser Wert beschreibt die Höhe des Nutzsignals $U_{N_{eff}}$. Anschließend wurde 20 mal nacheinander das reine Rauschsignal detektiert und gemittelt. Von diesem Rauschsignal wurde die Standardabweichung errechnet. Dieser Wert beschreibt den Rauschanteil des Signals $U_{R_{eff}}$.

Das Signal-Rausch-Verhältnis ist definiert als der zwanzigfache Logarithmus des Verhältnisses dieser beiden Werte:

$$SNR_{dB} = 20 \cdot \log \frac{U_{N_{eff}}}{U_{R_{eff}}} . \quad (4.47)$$

Für den in dieser Arbeit verwendeten Messaufbau ergibt sich bei Mittelung von 20 Drucktransienten ein SNR von 39,3 dB. Das heißt der Nutzanteil des Signals übersteigt den Rauschanteil um den Faktor 92.

7.2 Charakterisierung der Quelle

In diesem Abschnitt wird die Quelle der Druckentstehung charakterisiert. Dazu werden zuerst experimentelle Untersuchungen zum Einfluss des Objektabstandes auf das detektierte Druckmaximum vorgestellt. Anschließend wird der Einfluss von unterschiedlichen Bestrahlungsparametern wie Pulslänge und Laserspotdurchmesser auf die induzierten Drucktransienten quantifiziert. Der Abschnitt schließt mit einer Bestimmung der intraindividuellen Absorptionsunterschiede des Fundus und deren Einfluss auf die Generierung von Druckwellen.

7.2.1 Einfluss des Objektabstandes

Wie in Abschnitt 6.1.9 anhand von Simulationen gezeigt, existiert für die verwendeten Ringtransducer ein Abstand zum bestrahlten Objekt, bei dem die Detektion der induzierten Drucktransienten optimal ist. Zur experimentellen Überprüfung dieses Effekts wurde ein Absorber aus schwarz gefärbtem Polypropylen in einer wassergefüllten Küvette mit Pulsen eines frequenzverdoppelten Nd:YLF-Lasers (siehe Abschnitt 5.6.3, $E_0 = 13 \mu\text{J}$, $\tau = 400 \text{ ns}$) durch ein Kontaktglas (Mainster OMRA-S) bestrahlt und die induzierten Drucktransienten mittels integriertem Ringtransducer (Spezifikationen siehe Abschnitt 5.7.2) detektiert. Zwischen den einzelnen Messungen des Druckmaximums wurde die Distanz zwischen Ringtransducer und Objekt variiert, wobei nach jeder Einstellung des Objektabstandes die Position der Spaltlampe derart angepasst wurde, dass das Faserende auf dem Objekt abgebildet wurde, sich daher ein Top-Hat-Profil des Laserspots ausbildet. Zusätzlich wurde die laterale Lage der Laserspots so eingestellt, dass

die detektierte Druckamplitude maximal ist. Dadurch konnte gewährleistet werden, dass die Druckwelle auf der Achse des Ringtransducers emittiert wird, welches zu einer Reduktion von Interferenzen bei der Detektion führt.

Der exakte Abstand des Objekts konnte für die einzelnen Messungen aus den Schalllaufzeiten und unter Berücksichtigung der Transducergeometrie berechnet werden. Aufgrund der Abbildung des Faserendes bei unterschiedlichen Objektabständen konnte bei dieser Messung jedoch keine einheitliche Spotgröße erzielt werden, da diese nach der Abbildungsgleichung mit steigendem Objektabstand ebenfalls zunimmt.

In Abb. 7.1 ist das normierte Druckmaximum p_{max} in Abhängigkeit des Objektabstands q_z für zwei unterschiedliche Einstellungen der Spaltlampenvergrößerung aufgetragen. Bei einem Abstand von 23 mm betragen die Spotdurchmesser 328 μm bzw. 656 μm .

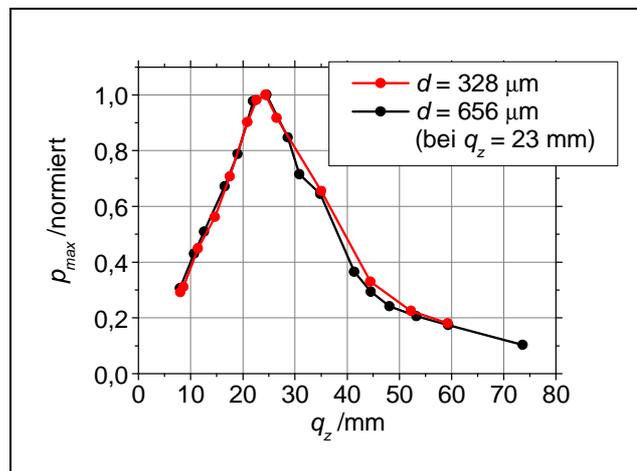


Abb. 7.1: Detektiertes Druckmaximum p_{max} in Abhängigkeit des Objektabstands q_z bei Messung mit einem Ringtransducer.

Beide Kurven weisen einen vergleichbaren Verlauf auf. Für einen Abstand von 24 mm konnte die stärkste Druckamplitude detektiert werden. Sowohl zu höheren als auch zu niedrigeren Abständen fällt p_{max} ab. Der Verlauf zu kleineren Objektdistanzen folgt dabei einem nahezu linearen Abfall mit 0,046 b.E./mm, zu großen Abständen nähert sich der Verlauf einem hyperbolischen Abfall.

7.2.2 Einfluss der Pulsdauer

Das folgende Experiment dient zur Untersuchung der Abhängigkeit des Druckmaximums von der Pulsdauer. Der theoretische Zusammenhang wurde in Abschnitt 3.3 behandelt. Zur Induktion von Drucktransienten wurde ein diodengepumpter, frequenzverdoppelter Nd:YLF-Laser ($\lambda = 527 \text{ nm}$) eingesetzt, dessen Pulsdauer von 400 ns bis

2,1 μs variiert wurde. Eine ausführliche Beschreibung des verwendeten Lasersystems findet in [123] statt.

Bei dieser Messung wurde ein Block aus schwarz gefärbtem Polypropylen in der Küvette positioniert und mit Laserpulsen unterschiedlicher Pulsdauer aber konstanter Pulsenergie durch ein Kontaktglas (Haag-Streit Laser-Lens 903L) bestrahlt. Die Detektion der derart induzierten Drucktransienten geschah mit Hilfe des in das Kontaktglas integrierten Ringschallwandlers (Spezifikationen siehe Abschnitt 5.7.2). Zum Einstellen der gewünschten Pulsdauer wurde der zeitliche Verlauf der Laserpulse mit einer Photodiode (FND 100) detektiert und auf einem Oszilloskop dargestellt. Anschließend wurde die applizierte Laserstrahlung mittels $\lambda/2$ -Platte und Polarisator so variiert, dass die Pulsenergie E_0 bei unterschiedlichen Pulsdauern konstant blieb. Der Laser wurde bei einer Wiederholrate von 10 Hz betrieben, der Spotdurchmesser betrug 585 μm .

Die Messung wurde für Pulsenergien von $E_0 = 102 \mu\text{J}$, $152 \mu\text{J}$ und $202 \mu\text{J}$ mit Laserpulsdauern zwischen 0,4 μs und 2,1 μs (FWHM) durchgeführt. In Abb. 7.2(a) sind die Ergebnisse der Messung dargestellt. Das Diagramm zeigt das detektierte Druckmaximum p_{max} in Abhängigkeit der Laserpulsdauer. Aufgrund des unsymmetrischen Verlaufs wurden diese als volle Breite des halben Maximalwertes (FWHM) aus dem Signal der Photodiode bestimmt. Drei exemplarische zeitliche Verläufe der Laserpulse sind in Abb. 7.2(b) für Pulsdauern von $\tau_{FWHM} = 0,6 \mu\text{s}$; $1,4 \mu\text{s}$ und $2,1 \mu\text{s}$ gezeigt.

Das detektierte Druckmaximum p_{max} wird geringer mit steigender Laserpulsdauer. Die Verläufe der mit unterschiedlichen Pulsenergien ermittelten Messkurven sind, abgesehen von einem konstanten Faktor, annähernd gleich.

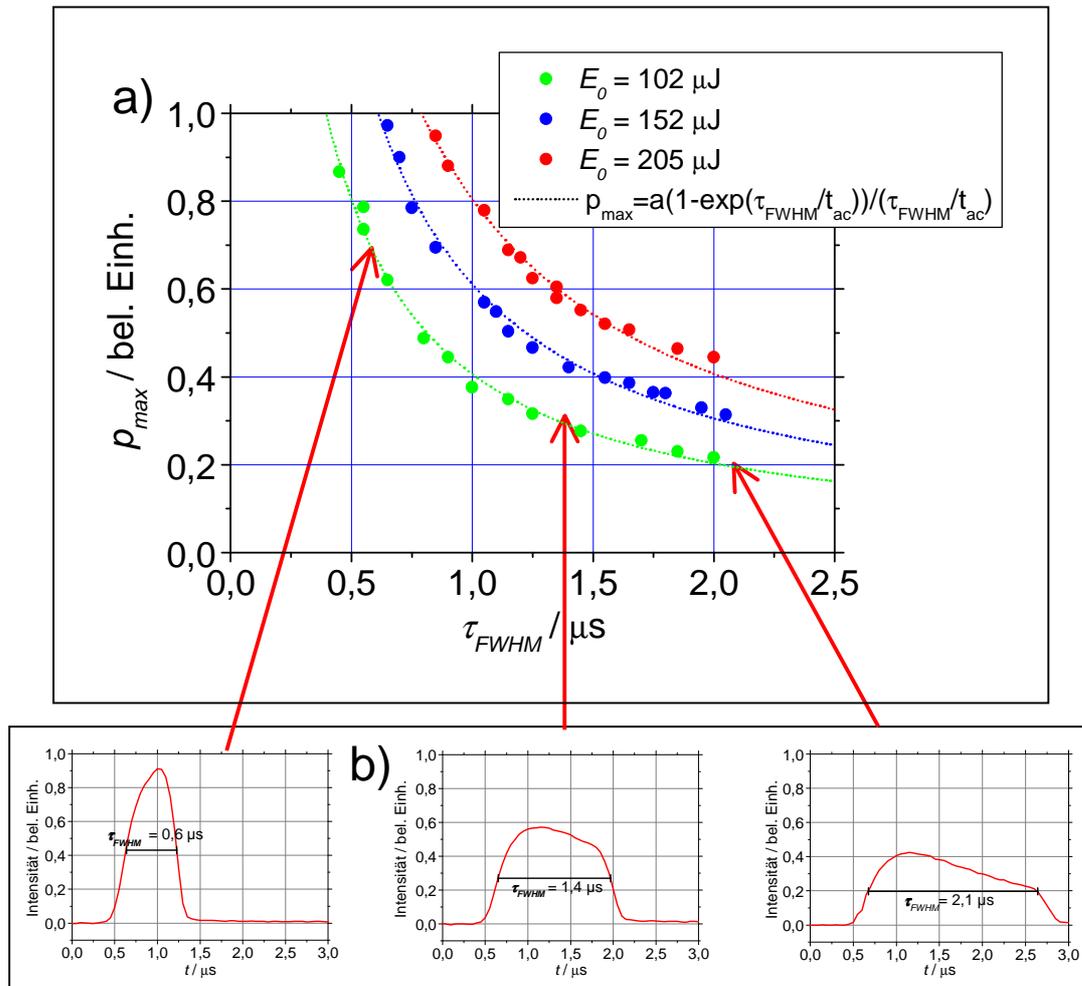


Abb. 7.2: (a) Detektiertes Druckmaximum p_{max} in Abhängigkeit der Laserpulsdauer τ_{FWHM} bei unterschiedlichen Pulsenergien E_0 . (b) Zugehörige zeitliche Verläufe der Laserpulse.

Für einen Vergleich mit dem nach Gleichung (3.14) erwarteten Kurvenverlauf wurde an die experimentellen Daten eine Kurve mit folgendem Zusammenhang angepasst:

$$p_{max} = a \frac{1 - e^{-\frac{\tau_{FWHM}}{t_{ac}}}}{\frac{\tau_{FWHM}}{t_{ac}}}. \text{ Der Fitparameter } a \text{ fasst dabei das Produkt } \Gamma \mu_a H_0 \text{ zusammen. Die-}$$

ser Parameter muss linear mit der applizierten Pulsenergie steigen. Die zweite unbekannte Größe ist die akustische Transitzeit t_{ac} . Diese ist für alle drei Messreihen konstant. Zur Bestimmung der unbekanntenen Größen wurden zuerst für die drei Messreihen a und t_{ac} derart variiert, dass die mittlere quadratische Abweichung der Kurve von den experimentell bestimmten Punkten minimal wird. Auf diese Weise konnte ein mittlerer Wert von $t_{ac} = 100 \text{ ns}$ ermittelt werden. Diese Größe wurde anschließend als konstant für die drei Messreihen angenommen und a variiert, bis eine optimale Übereinstimmung zwischen Kurve und Messpunkten bestand. Die entsprechenden Werte für Pulsenergien

von $E_0 = 102 \mu\text{J}$, $152 \mu\text{J}$ und $205 \mu\text{J}$ lauten $a = 4,05$; $6,11$ und $8,07$. Das Verhältnis von E_0 zu a ist dabei nahezu konstant mit einer maximalen Abweichung von 2 %.

7.2.3 Einfluss von Messlaserspotgröße

In diesem Experiment wurde der Einfluss der Messlaserspotgröße auf das induzierte Druckmaximum bei gleich bleibender Pulsenergie untersucht. Hierzu wurde belichtetes Photopapier als Absorber in der Küvette im Abstand von 23 mm positioniert und durch ein Kontaktglas (*Volk QuadrAspheric*) mit Pulsen des Farbstofflasers ($\lambda = 470 \text{ nm}$) bestrahlt und die induzierten Drucktransienten detektiert. Zwischen den Messungen wurde die Vergrößerung des abgebildeten Faserendes durch Einstellen am Pankrad der Spaltlampe zwischen dem Faktor 1 und 20 variiert. Aufgrund der Vergrößerung durch das Kontaktglas sowie der Messung innerhalb einer Küvette ergaben sich dadurch Spotdurchmesser auf dem Target zwischen $117 \mu\text{m}$ und $2340 \mu\text{m}$ (siehe Abschnitt 5.7.2). Die Ergebnisse der Messung sind in Abb. 7.3 dargestellt. Jeder experimentell bestimmte Messpunkt stellt eine Mittelung aus 50 direkt aufeinanderfolgenden Messungen dar. Die Standardabweichung ist geringer als der Durchmesser der aufgetragenen Messpunkte, so dass auf die Darstellung von Fehlerbalken verzichtet werden musste.

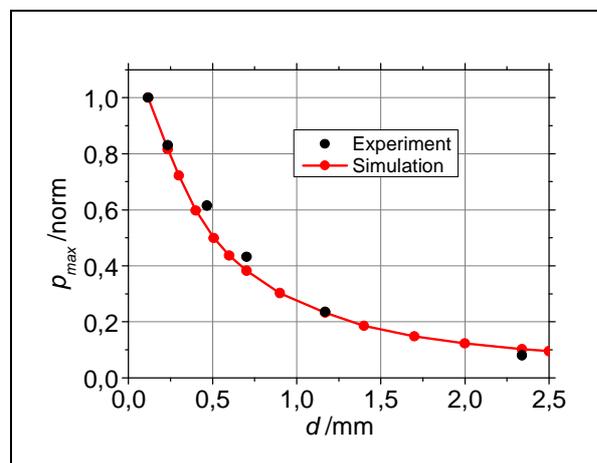


Abb. 7.3: Mit Hilfe eines Ringschallwandlers detektierte Druckamplituden in Abhängigkeit des Laserspotdurchmessers und zugehörige berechnete Druckmaxima.

Die experimentell ermittelten Punkte wurden unter Berücksichtigung des Transducers und der Spotdurchmesser gemäß Gleichungen (4.38) und (4.42) simuliert. Diese Daten sind ebenfalls als Vergleich in Abb. 7.3 aufgetragen. Sowohl bei den gemessenen, als

auch den berechneten Druckmaxima sinkt p_{max} mit wachsendem Spotdurchmesser. Die maximale Abweichung beträgt 12 %.

7.2.4 Intraindividuelle Differenzen

Wie in Abschnitt 3.3 beschrieben, ist das laserinduzierte Druckmaximum p_{max} abhängig vom Absorptionskoeffizienten der bestrahlten Probe. Aufgrund von Pigmentierungsunterschieden innerhalb desselben Fundusgewebes kann es daher zu unterschiedlich stark ausgeprägten Drucktransienten bei Änderung des Bestrahlungsareals kommen. Zur Quantifizierung dieses Einflusses wurde ein RPE-Explantat in die Küvette (siehe Abb. 5.2) gespannt und durch ein Kontaktglas (*Volk QuadAspheric*) mit Messlaserpulsen des Farbstofflasers ($\lambda = 500$ nm) unter einem Spotdurchmesser von $350 \mu\text{m}$ bestrahlt. Die Detektion der laserinduzierten Druckwellen fand mit Hilfe des in das Kontaktglas integrierten Ringtransducers statt. Der Abstand zwischen RPE-Explantat und Ringtransducer betrug 23 mm. Nach Aufnahme von 30 Drucksignalen und Mittelwertbildung der Amplituden wurde die Probe um $\Delta x = 500 \mu\text{m}$ mittels Präzisionspositionierung lateral verschoben um erneut 30 Transienten zu detektieren. Nach mehrmaligem Wiederholen dieses Ablaufs konnte auf diese Weise der Einfluss der individuellen Gewebeunterschiede auf die Amplitude der laserinduzierten Drucktransienten für 6 RPE-Explantate über eine Distanz von $4 - 5$ mm ermittelt werden. Die Ergebnisse sind in Abb. 7.4 dargestellt.

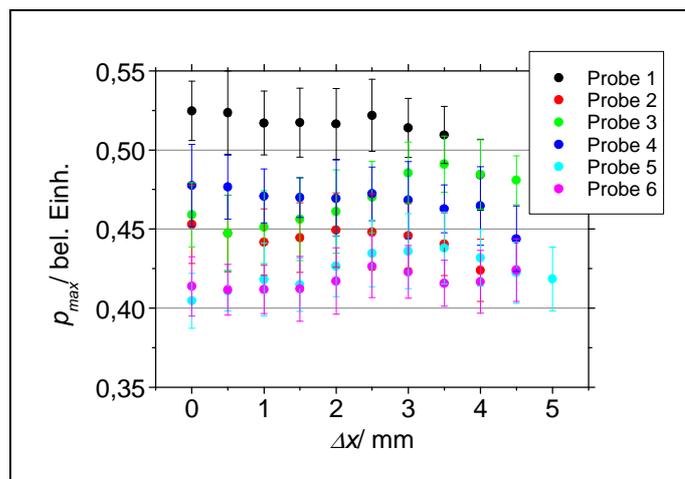


Abb. 7.4: Amplitude des laserinduzierten Drucks in Abhängigkeit des Orts der Bestrahlung gemessen an 6 RPE-Explantaten von Schweinefundi.

Die über alle Proben gemittelte Standardabweichung des Druckmaximums beträgt 4,53 % bei einer maximalen Standardabweichung von 5,78 %. Innerhalb einer Probe variiert der Mittelwert der Druckamplitude um maximal 8,87 % (Probe 3). Der maximale Unterschied in der Druckamplitude zwischen zwei benachbarten Messarealen in Höhe von 4,94 %/500 μm wurde bei Probe 1 ermittelt.

7.3 Ex-vivo Temperaturbestimmung an Schweinebulbi

In diesem Abschnitt sollen experimentelle Ergebnisse der optoakustischen Temperaturbestimmung vorgestellt werden, die an enukleierten Schweinebulbi gewonnen wurden. Zuerst werden die für eine Umrechnung der detektierten Druckmaxima in Temperaturdaten notwendigen Gewebeparameter T_0 und T_{max} bestimmt. Anschließend findet ein Vergleich der optoakustisch ermittelten Temperaturanstiege mit Messungen mittels Thermoelement bei verschiedenen Bestrahlungsstärken statt. In weiteren Versuchen wird der Einfluss der chorioretinalen Absorption quantifiziert. Der Abschnitt schließt mit der optoakustischen Bestimmung eines lateralen Temperaturprofils während Laserbestrahlung.

7.3.1 Bestimmung von T_0 und T_{max}

Bei der optoakustischen Temperaturbestimmung muss für eine Umrechnung der laserinduzierten Druckmaxima in Temperaturdaten die Temperaturabhängigkeit des Grüneisenparameters bekannt sein. Wie in Abschnitt 3.6 erläutert, kann die Temperaturabhängigkeit näherungsweise durch die Gewebeparameter T_0 und T_{max} beschrieben werden. Deren Bestimmung wurde mit Hilfe des in Abschnitt 5.2 skizzierten Aufbaus realisiert.

Nach der Positionierung des RPE-Explantats wurde die Küvette vorsichtig mit physiologischer Kochsalzlösung mit einer Temperatur von ca. 55 °C befüllt. Dabei musste darauf geachtet werden, dass sich keine RPE Zellen vom Explantat ablösen. Durch den Temperaturunterschied zwischen Küvette und Kochsalzlösung wurde die Flüssigkeit während des Einfüllvorgangs um ca. 3 °C heruntergekühlt. Der Abstand der Spaltlampe zum RPE-Explantat wurde dann so eingestellt, dass die Oberfläche durch das Okular und Kontaktglas scharf abgebildet wurde, wodurch eine Positionierung des Explantats in der Abbildungsebene der Spaltlampe erreicht wurde. Zusätzlich wurde die Spaltlam-

pe lateral so positioniert, dass die austretende Laserstrahlung mittig durch das Kontaktglas auf das Zentrum des RPE-Explantats appliziert wird. Die Probe wurde anschließend mit Laserpulsen des Farbstofflasers ($\lambda = 500$ nm) bestrahlt und die induzierten Druckverläufe mit dem im Kontaktglas (*Haag-Streit Laser-Lens 903L*) eingebetteten Ringschallwandler detektiert. Der applizierte Spotdurchmesser betrug dabei $350 \mu\text{m}$ bei einer Pulsenergie von ca. $5 \mu\text{J}$. Innerhalb von ungefähr 30 Minuten wurde die Kochsalzlösung bis auf ca. 20°C abgekühlt. In der Zeit wurden ca. 100 Messpunkte aufgenommen, jeder Messpunkt beschreibt dabei den Mittelwert aus 30 Druckmaxima bei gleicher Proben temperatur. Zur Kompensation von Puls-zu-Puls-Schwankungen des Lasers wurde jedes detektierte Druckmaximum nach Gleichung (3.29) auf die jeweils applizierte Pulsenergie normiert. Auf diese Weise wurde für jedes RPE-Explantat eine Punkteschar bestehend aus ca. 100 Messpunkten in einem Temperaturbereich von ca. 20°C bis 50°C ermittelt. An jede dieser Kurvenverläufe wurde in Anlehnung an Gleichung (3.25) ein Polynom zweiter Ordnung gefittet, die einzelnen Kurven auf 37°C normiert und gemittelt.

In Abb. 7.5 ist das derart gemittelte Druckmaximum in Abhängigkeit der Proben temperatur für 12 RPE-Explantate von enukleierten Schweineaugen aufgetragen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der einzelnen Kurven in diesem Diagramm verzichtet. Die 30 dargestellten Messpunkte zeigen die Mittelwerte zu den entsprechenden Temperaturen. Zwischen 20°C und 50°C beträgt die Standardabweichung für alle Punkte maximal 3 %. Neben der Messkurve wurde zusätzlich ein exemplarisches Druckverlauf in Abb. 7.5 dargestellt. Die nach der ersten Schwingungsperiode auftretenden Signale stammen von Reflexionen innerhalb des Transducers. Die Amplitude der ersten Schwingung (im Diagramm indiziert mit p_{max}) wurde für die Auswertung verwendet.

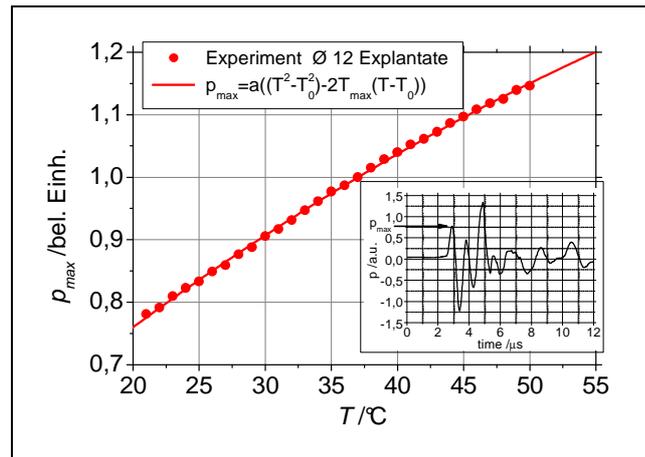


Abb. 7.5: Gemessene Druckamplituden p_{max} in Abhängigkeit der RPE Temperatur T , gemittelt über 12 Proben und auf 37 °C normiert. Unten rechts: Typischer zeitlicher Druckverlauf bei Detektion mit Ringschallwandler.

Zur Bestimmung von T_0 und T_{max} ist nach Gleichung (3.27) ein Polynom 2. Ordnung an die gemittelten Messdaten gefittet worden. Für die Fitparameter wurden mittlere Werte von $T_0 = (-20,5 \pm 1,1)$ °C und $T_{max} = (114,4 \pm 7,8)$ °C bestimmt. Die Messunsicherheit wurde dabei aus dem Standardfehler des Kurvenfits ermittelt. Zwischen 37 °C und 50 °C steigt das Druckmaximum um 15,1 % an.

7.3.2 Bestimmung der Messgenauigkeit ex-vivo

Mit Hilfe der so bestimmten mittleren Werte von T_0 und T_{max} wurde mit dem in Abschnitt 5.3 erläuterten Versuchsaufbau die Temperaturerhöhung während Laserbestrahlung eines Schweinefundus bestimmt. Ein Foto des Aufbaus ist in Abb. 7.6 gezeigt.

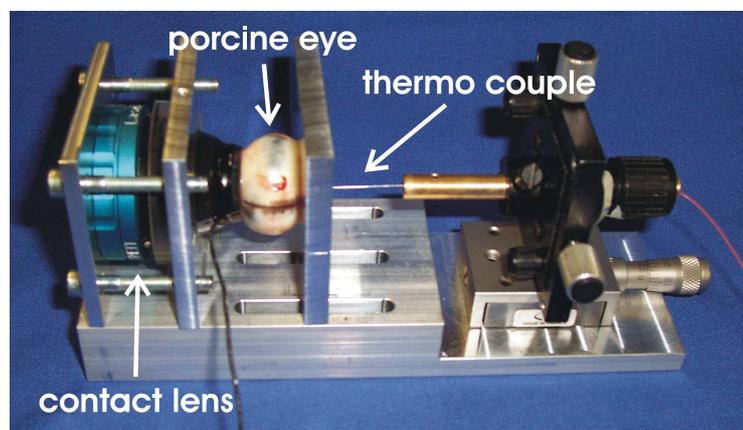


Abb. 7.6: Experimentalaufbau zur optoakustischen und thermoelektrischen Bestimmung von Temperaturerhöhungen während retinaler Laserbestrahlungen von Schweinebulbi.

Die applizierte Pulsenergie des Messlasers (Farbstofflasers, $\lambda = 500 \text{ nm}$) war $5 \mu\text{J}$ bei einem Spotdurchmesser von $300 \mu\text{m}$ und einer Repetitionsrate von 20 Hz . Der retinale Spotdurchmesser des TTT-Lasers betrug 2 mm . Unter Berücksichtigung von 6% Lichtreflexion am Kontaktglas (*Mainster OMRA-S*) und 18% Lichtabsorption im Glaskörper ergeben sich für die retinale Bestrahlungsstärke Werte zwischen $1,01 \text{ W/cm}^2$ und $3,36 \text{ W/cm}^2$.

Wie in Abschnitt 6.3.1 anhand von Simulationen gezeigt, bewirkt die Absorption der Strahlung eine großvolumige Temperaturerhöhung über den bestrahlten Bereich hinaus mit einem maximalen Anstieg im Zentrum des Spots. Durch die Positionierung des Messlaserspots im Zentrum der Temperaturerhöhung und Wahl eines mit $300 \mu\text{m}$ Durchmesser deutlich kleineren Messareals, wird daher in guter Näherung der maximale Temperaturanstieg bestimmt. Bei einem Spotdurchmesser dieser Dimension beträgt der Unterschied zwischen zentraler (maximaler) Temperaturerhöhung und ΔT am Rand des Spots lediglich $0,3 \%$ (nach Abb. 6.24(b)).

Die für die Umrechnung der Druckmaxima in Temperaturerhöhung benötigte, individuelle Übertragungskonstante s (nach Gleichung (3.28)) wurde vor der Messung durch Applizieren von 20 Messpulsen und Detektion sowie Mittelung der zugehörigen Druckmaxima ermittelt. Für einen Vergleich der optoakustisch bestimmten Temperaturänderungen mit einer thermoelektrischen Messung wurde ein Thermoelement subretinal im Zentrum des bestrahlten Volumens positioniert. Ein Temperaturanstieg am Thermoelement aufgrund von direkt absorbierter Laserstrahlung kann dabei nahezu vernachlässigt werden. Messungen bei Bestrahlungsstärken von 5 W/cm^2 ergaben bei frontaler Bestrahlung des Thermoelements in einem Wasserbad einen maximalen Temperaturanstieg von $1 \text{ }^\circ\text{C}$ [106].

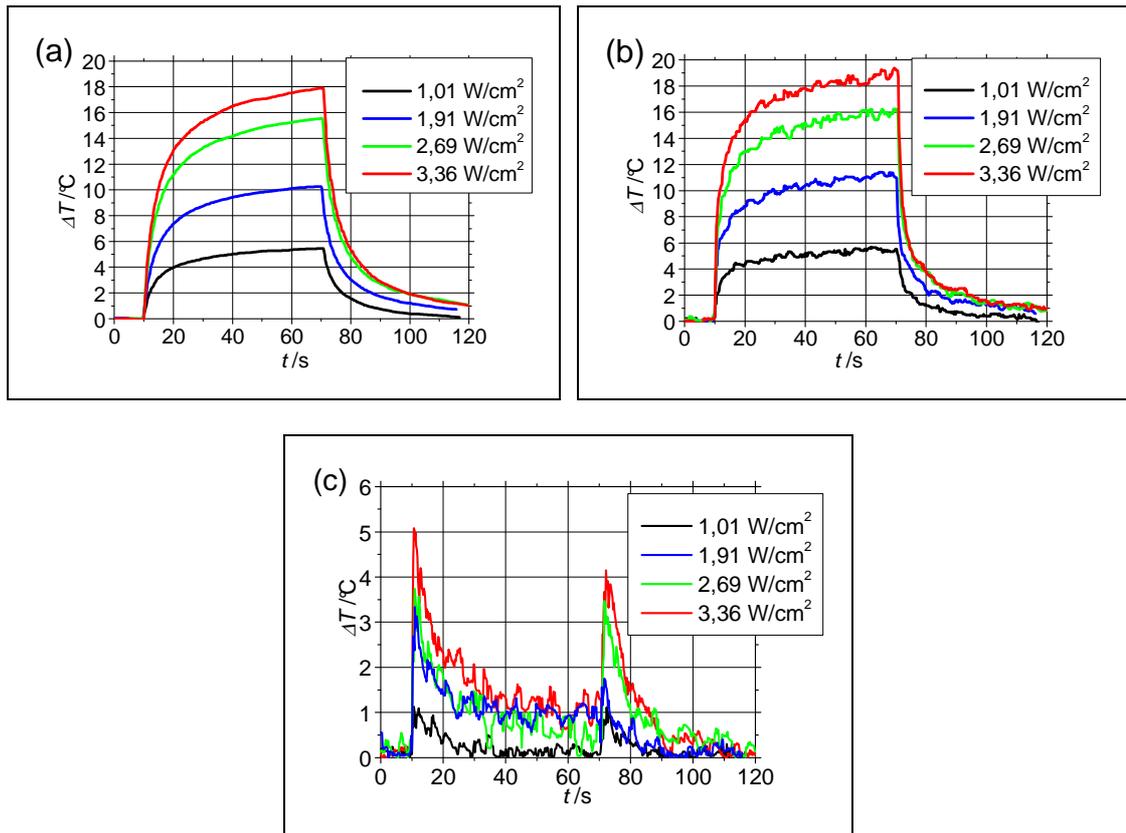


Abb. 7.7: Temperaturanstieg während Laserbestrahlung eines Schweinefundus. (a) Thermoelektrische Messung; (b) Optoakustische Bestimmung; (c) Differenz der beiden Bestimmungsmethoden.

Um intraindividuelle Absorptionsunterschiede ausschließen zu können, wurde weder die Position der Laserspots, noch die Lage des Thermoelements zwischen den einzelnen Messungen variiert. Der Temperaturanstieg über der Zeit ist in Abb. 7.7(a) für die Messung mittels Thermoelement und in Abb. 7.7(b) für die optoakustische Bestimmung aufgetragen. Die Differenz der beiden Graphen ist in Abb. 7.7(c) gezeigt.

Der TTT-Laser wurde 10 s nach Beginn der Messung für 60 s eingeschaltet. Direkt nach dem Einschalten erwärmt sich das bestrahlte Volumen am Augenhintergrund bis zu einem Maximum am Ende der Bestrahlung. Eine Weißfärbung des RPE-Explantats konnte während der Messung nicht festgestellt werden. Die maximalen Temperaturanstiege in Abhängigkeit von Bestrahlungsstärke I sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Spalte (b) gibt die Werte der thermoelektrischen Messung (TE) an, Spalte (c) die entsprechenden Werte der optoakustischen Bestimmung (OA). Für alle Bestrahlungen liegen die Werte der optoakustischen Bestimmung etwas höher als die mittels Thermoelement gemessenen. Die mittlere Temperaturzunahme pro W/cm² nach 60 s beträgt

$(5,76 \pm 0,31) \frac{^{\circ}\text{C}}{\text{W}/\text{cm}^2}$ bei Bestimmung mittels Optoakustik und $(5,49 \pm 0,22) \frac{^{\circ}\text{C}}{\text{W}/\text{cm}^2}$ bei thermoelektrischer Messung. Die Differenz des Temperaturmaximums bei Bestimmung mit den unterschiedlichen Techniken ist in Tabelle 10(d) als Absolutwert angegeben. Die folgende Spalte enthält die prozentuale Differenz bezogen auf die thermoelektrische Messung. Die höchste absolute Abweichung beträgt $1,2^{\circ}\text{C}$ bei einer Bestrahlungsstärke von $3,36 \text{ W}/\text{cm}^2$, die maximale prozentuale Differenz in Höhe von $8,6\%$ wurde für $I = 1,91 \text{ W}/\text{cm}^2$ gemessen.

(a) I [W/cm^2]	(b) $\Delta T_{\text{max TE}}$ [$^{\circ}\text{C}$]	(c) $\Delta T_{\text{max OA}}$ [$^{\circ}\text{C}$]	(d) $\Delta T_{\text{max Diff}}$ [$^{\circ}\text{C}$]	(e) $\Delta T_{\text{max Diff}}$ [%]	(f) max Diff [$^{\circ}\text{C}$]	(g) $\bar{\Delta T}$ [$^{\circ}\text{C}$]
1,01	5,4	5,4	0	0	1,1	0,3
1,91	10,5	11,4	0,9	8,6	3,1	1,2
2,69	15,6	16,2	0,6	3,8	3,7	1,1
3,36	17,9	19,1	1,2	6,7	5,1	1,7

Tabelle 10: Maximale Temperaturanstiege bei unterschiedlichen Bestrahlungsstärken, gemessen an Schweinefundi bei Messung mit Thermoelement und optoakustischer Bestimmung sowie Differenz der beiden Techniken.

Wie in Abb. 7.7(c) gezeigt, variiert die Temperaturdifferenz mit der Bestrahlungszeit. Die höchste Abweichung tritt am Anfang und direkt nach Ende der Bestrahlung auf. Diese maximalen Differenzen sind in Spalte (f) angegeben. Spalte (g) zeigt die über die Bestrahlungszeit gemittelte Temperaturdifferenz.

Die maximale Abweichung steigt mit der Bestrahlungsstärke an. Die stärkste Differenz in Höhe von $5,1^{\circ}\text{C}$ wurde bei einer Bestrahlungsstärke von $3,36 \text{ W}/\text{cm}^2$ beobachtet. Die höchste mittlere Abweichung von $1,7^{\circ}\text{C}$ trat ebenfalls bei dieser Bestrahlung auf.

7.3.3 Einfluss der Absorption

Um den Einfluss der Absorption auf die individuelle Temperaturerhöhung während Laserbestrahlung zu demonstrieren, wurde der Temperaturanstieg an drei Schweinefundus mit unterschiedlich starker Pigmentierung unter gleichen Bestrahlungsparametern bestimmt. Die Einteilung des Pigmentierungsgrads geschah vor der Messung durch eine qualitative Begutachtung der Pigmentierungsdichte. Der Spotdurchmesser des TTT-Lasers betrug 1,5 mm, die retinale Bestrahlungsstärke $3,36 \text{ W/cm}^2$. Da eine einheitliche Positionierung des Thermoelements bei den unterschiedlichen Augen nicht gewährleistet werden konnte, wurde auf eine thermoelektrische Parallelmessung verzichtet. Die Ergebnisse der Temperaturbestimmung für drei Augen mit unterschiedlichem Pigmentierungsgrad sind in Abb. 7.8 dargestellt. Es ist ein deutlicher Unterschied in der jeweiligen Höhe der Temperaturverläufe zu erkennen.

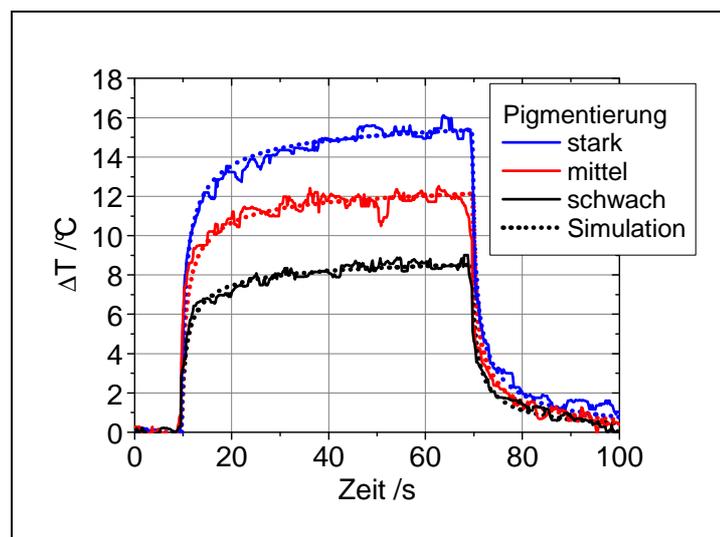


Abb. 7.8: Temperaturanstieg bei unterschiedlichem Pigmentierungsgrad der Fundi.
($d_{TTT} = 1,5 \text{ mm}$; $I = 3,36 \text{ W/cm}^2$)

Beim schwach pigmentierten Auge beträgt der maximale Temperaturanstieg am Ende der Bestrahlung $8,5 \text{ °C}$, bei einer mittleren Pigmentierung $12,1 \text{ °C}$ und beim stark pigmentierten Fundus wird ein Temperaturanstieg von $15,4 \text{ °C}$ erzielt. Diese Temperaturzunahme übersteigt den Wert der unter gleichen Bestrahlungsparametern beim schwach pigmentierten Auge erreicht wurde um 81 %.

Unter Berücksichtigung der retinalen Bestrahlungsstärke und des Spotdurchmessers, wurden simulierte Temperaturverläufe an die experimentell bestimmten Temperaturerhöhungen angefügt. Der unterschiedlichen Pigmentierung der drei Fundi wurde dabei

durch Annahme von angepassten Absorptionskoeffizienten von RPE-Schicht und Choroidea Rechnung getragen. Bei der Anpassung wurde ein konstantes Verhältnis der Absorptionskoeffizienten dieser Schichten von $\mu_{a,RPE}/\mu_{a,Chor} = 19,37$ (nach Tabelle 1) vorausgesetzt.

Die auf diese Weise berechneten Temperaturerhöhungen sind ebenfalls in Abb. 7.8 eingezeichnet. Die zugehörigen Absorptionskoeffizientenpaare sowie die Absorptionen der beiden zugrunde gelegten Schichten sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

	schwache Pigmentierung	mittlere Pigmentierung	starke Pigmentierung
$\mu_{a,RPE} [\text{cm}^{-1}]$	296,7	528,7	941,2
$\mu_{a,Chor} [\text{cm}^{-1}]$	15,3	27,3	48,6
$A_{RPE} [\%]$	16,3	27,2	43,1
$A_{Chor} [\%]$	45,8	66,4	85,7
$A_{gesamt} [\%]$	54,6	75,5	91,9

Tabelle 11: Für die Simulation der Temperaturerhöhung verwendete Absorptionsparameter für RPE-Schicht und Choroidea bei schwacher, mittlerer und starker Pigmentierung des Schweinefundus. Für die Anpassung wurde ein konstantes Verhältnis von $\mu_{a,RPE}/\mu_{a,Chor} = 19,37$ zugrunde gelegt.

Diese Werte sind deutlich höher als die für menschliches Fundusgewebe verwendeten Parameter (siehe Tabelle 1). Selbst die ermittelte Absorption des schwach pigmentierten Schweineauges übersteigt die Absorption des menschlichen Fundus um einen Faktor 1,8. Beim stark pigmentierten Fundus beträgt dieser Faktor sogar 3,1. Die Erhöhung der Absorptionskoeffizienten zur Anpassung der simulierten Druckverläufe fällt noch stärker aus. Die in den Rechnungen verwendeten Absorptionskoeffizienten des stark pigmentierten Fundus übersteigen den entsprechenden Wert von menschlichem Gewebe um einen Faktor 7,1.

7.3.4 Laterale Temperaturbestimmung

Ein weiteres Ziel der Untersuchungen an Schweinefundi war die Messung eines lateralen Temperaturprofils.

Dazu wurde ein Funduspräparat 23 mal nacheinander durch ein Kontaktglas (*Mainster OMRA-S*) bestrahlt und die induzierte Temperaturerhöhung sowohl optoakustisch mit Hilfe des integrierten Ultraschallwandlers als auch thermoelektrisch bestimmt. Zwischen den einzelnen Messungen wurde die Position des TTT-Laserspots um $105\ \mu\text{m}$ lateral gegenüber der Position des Messlaserspots und des Thermoelements verschoben. Auf diese Weise konnte die Temperaturänderung an unterschiedlichen Orten des Bestrahlungsareals bestimmt werden. Für dieses Experiment wurden Funduspräparate anstatt ganzer Augen verwendet. Die Bestrahlungsstärke nach Korrektur der Kontaktglasreflexion und Wasserabsorption betrug $3,74\ \text{W}/\text{cm}^2$ bei einem Spotdurchmesser von $1,5\ \text{mm}$. Die Pulsenergie des Messlasers war $5\ \mu\text{J}$, appliziert auf einen Spot mit einem Durchmesser von $350\ \mu\text{m}$.

Die einzelnen Messreihen wurden zu einer Matrix vereint und in einer farbcodierten Isothermendarstellung aufgetragen. In Abb. 7.9(a) ist die thermoelektrisch bestimmte Temperaturerhöhung in Abhängigkeit der Entfernung zum Spotmittelpunkt Δx und der Zeit t aufgetragen, die entsprechende optoakustische Bestimmung ist in Abb. 7.9(b) dargestellt. Auf der rechten Seite der Diagramme ist die Dimension des Bestrahlungslaserspots eingezeichnet.

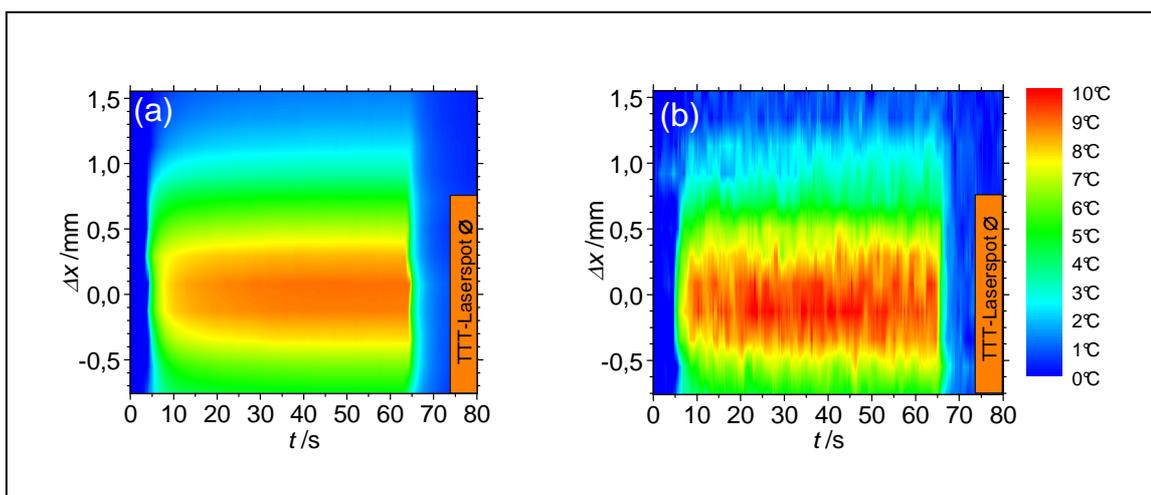


Abb. 7.9: Laterales und zeitliches Temperaturprofil während Laserbestrahlung eines Funduspräparats. (a) Thermoelektrische Messung; (b) Optoakustische Bestimmung.

In dieser Isothermendarstellung ist neben der guten Übereinstimmung zwischen Messung mittels Thermoelement und optoakustischer Bestimmung zu erkennen, dass sich am Funduspräparat ein räumliches Temperaturprofil ausbildet, das an den Seiten des Bestrahlungsspots abnimmt. Die zeitliche Entwicklung des Temperaturprofils nähert sich mit steigender Bestrahlungsdauer einem annähernd konstantem Niveau.

Für eine anschaulichere Darstellung ist in Abb. 7.10 der zeitliche Temperaturverlauf für $\Delta x = 0$ mm (Abb. 7.10(a)) und ein räumlicher Schnitt nach einer Bestrahlungszeit von 55 s (Abb. 7.10(b)) aufgetragen. Die Dimension des verwendeten TTT-Laserspots wurde ebenfalls eingezeichnet. An die experimentell bestimmten Kurven wurde unter Berücksichtigung der Bestrahlungsstärke und des Spotdurchmessers ein simulierter Temperaturverlauf angepasst.

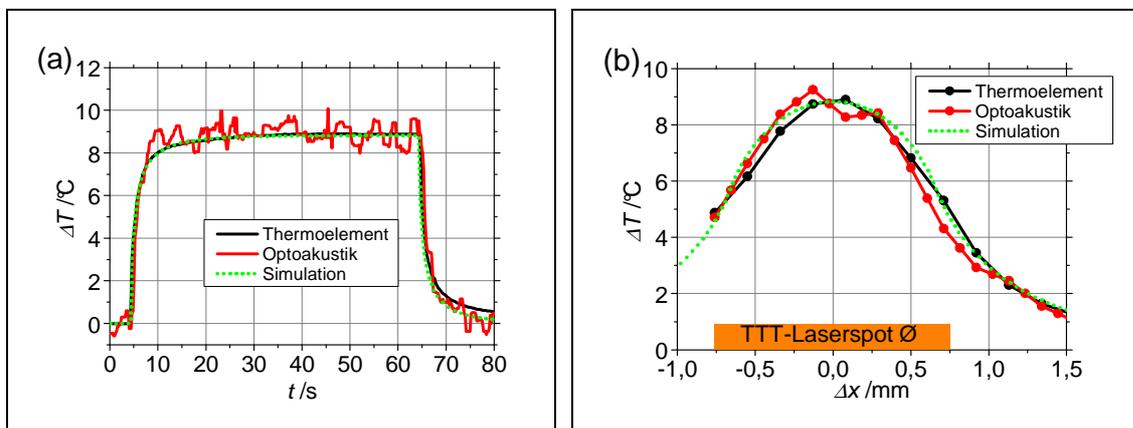


Abb. 7.10: Zeitlicher Temperaturverlauf im Spotzentrum (a) und laterales Temperaturprofil nach $\tau_{TTT} = 55$ s (b) bei Laserbestrahlung eines Funduspräparats. Es sind thermoelektrische Messung, optoakustische Bestimmung sowie eine angepasste Temperatursimulation eingetragen.

Sowohl beim zeitlichen als auch beim räumlichen Temperaturprofil ist die gute Übereinstimmung zwischen optoakustischer Bestimmung und thermoelektrischer Messung zu erkennen. Die maximalen Abweichungen in Höhe von ca. 1 $^\circ\text{C}$ sind nur temporär und sind vor allen Dingen die messtechnisch bedingten Ungenauigkeiten bei der Optoakustik zurückzuführen.

Der zeitliche Temperaturverlauf zeigt, dass sich der Temperaturanstieg beim Fundusgewebe einem annähernd konstantem Niveau von $\Delta T = 9$ $^\circ\text{C}$ nähert. Dieser Effekt ist bei ganzen Augen innerhalb der Bestrahlungsdauer nicht zu beobachten (Abb. 7.7) und ist vermutlich auf das Ausbilden von Konvektionsströmen bei einer Platzierung des Explantats im Wasserbad zurückzuführen.

Bei der Simulation der Temperaturerhöhung wurde diese Wärmekonvektion durch die Annahme einer globalen Wärmesenke berücksichtigt, wie in Abschnitt 4.1 für Wärmekonvektion aufgrund von Blutzirkulation erläutert. Weiterhin wurde bei der Simulation ein konstantes Verhältnis der Absorptionen in Choroidea und RPE-Schicht von $\mu_{a,RPE}/\mu_{a,Chor} = 19,37$ angenommen. Eine bestmögliche Übereinstimmung zwischen experimentell bestimmtem und simuliertem Temperaturverlauf konnte bei Annahme von $\mu_{RPE} = 350,0 \text{ cm}^{-1}$ und $\mu_{Chor} = 18,1 \text{ cm}^{-1}$ sowie einer globalen Perfusionsrate von $Q_P = 0,06 \text{ s}^{-1}$ erzielt werden. Die entsprechenden Absorptionen sind $A_{RPE} = 18,9 \%$ und $A_{Chor} = 51,5 \%$.

Das laterale Temperaturprofil nach einer Bestrahlungszeit von 55 s zeigt einen maximalen Anstieg im Zentrum des Laserspots mit einer Temperaturerhöhung von ca. $9 \text{ }^\circ\text{C}$. Zum Rand des Bestrahlungsspots mit $\Delta x = \pm 0,75 \text{ mm}$ nimmt die thermoelektrisch gemessene und simulierte Temperaturzunahme bis auf einen Wert von $\Delta T = 4,7 \text{ }^\circ\text{C}$ ab. Die optoakustisch bestimmte Temperaturerhöhung am gleichen Ort beträgt ca. $4 \text{ }^\circ\text{C}$. Diese Abweichung ist auch auf die sehr schwierige Positionierung des Thermoelements im Zentrum des bestrahlten Volumens zurückzuführen. Bereits eine Verschiebung der optoakustisch und thermoelektrisch bestimmten Kurven um $\Delta x = 100 \text{ }\mu\text{m}$ würde eine deutlich bessere Übereinstimmung der Verläufe mit sich bringen.

7.4 In-vivo Temperaturbestimmung an Kaninchenbulbi

Dieser Abschnitt behandelt die experimentellen Ergebnisse der optoakustischen Temperaturbestimmung, die in-vivo an Kaninchenaugen gewonnen wurden. Alle Experimente am lebenden Tier sowie die vorherige Anästhesie der Kaninchen wurden durch Dr. Hanno Elsner, Augenklinik Kiel durchgeführt. Die Versuche fanden unter Beachtung der nationalen und europäischen Richtlinien (86/609/EEC) für die Behandlung von Tieren mit Genehmigung des Ministeriums für Umwelt, Naturschutz und Landwirtschaft des Landes Schleswig-Holsteins statt.

Das Kapitel beginnt mit der Bestimmung der Gewebeparameter T_0 und T_{max} . Zur Verifizierung der Messmethode findet anschließend ein Vergleich zu einer thermoelektrischen Messung statt. In weiteren Experimenten wird der Einfluss der Bestrahlungsstärke und

der retinalen Perfusion untersucht. Der Abschnitt schließt mit der Detektion einer retinalen Schädigung mittels optoakustischer Temperaturbestimmung.

7.4.1 Bestimmung von T_0 und T_{max}

Analog zur Bestimmung der Gewebeparameter T_0 und T_{max} für Schweinebulbi (Abschnitt 7.3.1), fand diese Untersuchung zusätzlich an vier enukleierten Augen von zwei Kaninchen statt. Einzelheiten zu dem genauen Messvorgang sind dort zu finden. Die verwendete Pulsenergie des Farbstofflasers ($\lambda = 500$ nm) betrug $10 \mu\text{J}$ bei einem Spotdurchmesser von $350 \mu\text{m}$. Die Versuche fanden unter Verwendung des Goldmann-Kontaktglases statt. Das detektierte Druckmaximum in Abhängigkeit der RPE-Proben-temperatur ist in Abb. 7.11 dargestellt. Der Graph zeigt die auf 37°C normierten, experimentell bestimmten Daten der vier Augen. Zur Ermittlung der Gewebeparameter T_0 und T_{max} wurden die vier Kurvenverläufe der Einzelmessungen gemittelt und anschließend an den mittleren Kurvenverlauf ein Polynom 2. Ordnung nach Gleichung (3.27) angefügt. Die resultierende Kurve ist ebenfalls in Abb. 7.11 eingetragen.

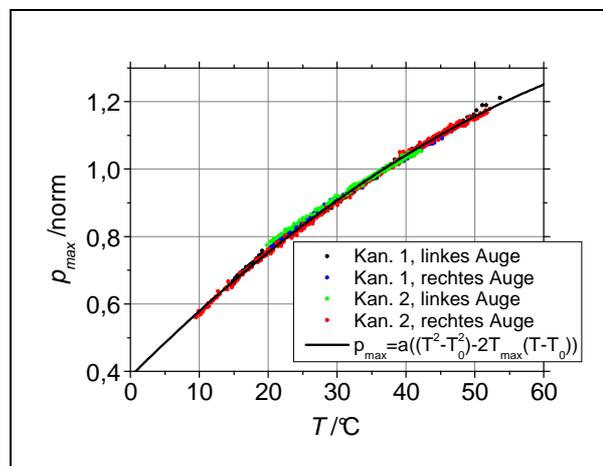


Abb. 7.11: Auf 37°C normierte Druckamplituden p_{max} in Abhängigkeit der Temperatur T gemessen an 4 Kaninchenfundus-Explantaten sowie Parabelfit des Mittelwertes.

Die auf diese Weise bestimmten Werte lauten $T_0 = (-17,4 \pm 0,3)^\circ\text{C}$ und $T_{max} = (102,9 \pm 2,2)^\circ\text{C}$. Sie unterscheiden sich nur geringfügig von den entsprechenden Parametern für Fundusgewebe von Schweinen (Abschnitt 7.3.1).

7.4.2 Bestimmung der Messgenauigkeit in-vivo

Zur Überprüfung der optoakustisch bestimmten Temperaturanstiege an Kaninchenfundi wurde die retinale Temperaturzunahme zusätzlich mit Hilfe eines Thermoelements gemessen. Ein Foto des Experimentalaufbaus ist in Abb. 7.12 gezeigt.

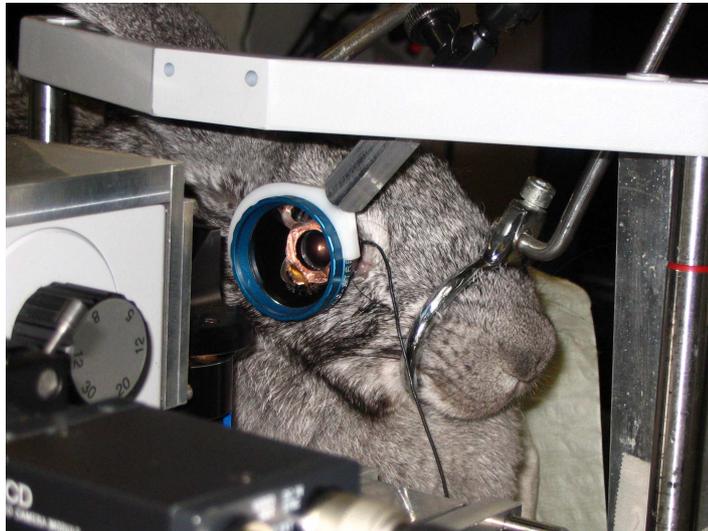


Abb. 7.12: Foto des Experimentalaufbaus zur optoakustischen Temperaturbestimmung während retinaler Laserbestrahlungen in-vivo an Kaninchenaugen.

Das Thermoelement wurde per Sklerotomie nahe der Pars plana in den Glaskörper eingeführt und die Spitze des Thermoelements im Zentrum des Laserspots mit der Netzhaut in Kontakt gebracht wie im Fundusbild in Abb. 7.13(a) gezeigt. Während der Laserbestrahlung wurde das Thermoelement handgehalten.

Bei dem Experiment wurde ein retinaler Spottdurchmesser von 2 mm bei einer Laserleistung von 129 mW eingestellt. Für die retinale Bestrahlungsstärke ergibt sich nach Berücksichtigung von Reflexionen am Haag-Streit Kontaktglas (2,8 %) sowie der Absorption im Glaskörper (8 %) ein Wert von $3,59 \text{ W/cm}^2$. Die Pulsenergie des Messlasers betrug $6,3 \mu\text{J}$ bei einem retinalen Spottdurchmesser von $200 \mu\text{m}$.

Für den Vergleich wurden nacheinander fünf Bestrahlungen durchgeführt ohne die Laserparameter oder die Position des Laserspots im Auge zu verändern. Bei drei dieser Messungen fand eine optoakustische Temperaturbestimmung statt, bei den anderen beiden wurde der Temperaturanstieg thermoelektrisch gemessen. Die entsprechenden Kurven sind in Abb. 7.13(b) dargestellt. Eine Sichtkontrolle nach Beendigung der Versuchsreihe ergab, dass die Retina durch die mechanische Einwirkung des Thermoelements nicht sichtbar geschädigt wurde, was die Ergebnisse der Messungen hätte beein-

flussen können. Ebenso wurden während der Experimente keine retinalen Blutungen beobachtet.

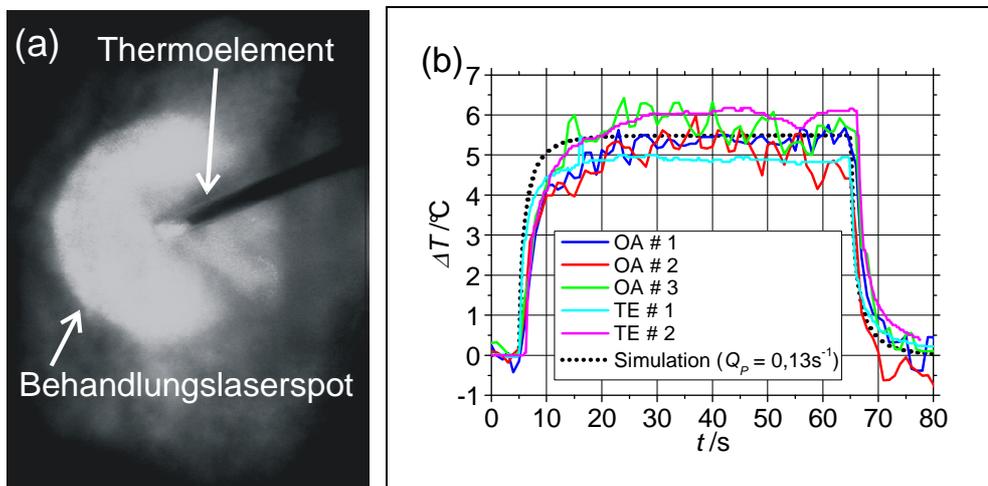


Abb. 7.13 (a): Foto eines Kaninchenfundus mit zentral im Behandlungslaserspot positioniertem Thermoelement. (b): Optoakustisch (OA) und thermoelektrisch (TE) bestimmte Temperaturverläufe während Laserbestrahlung und simulierter Temperaturanstieg.

Wie bereits in den Temperaturberechnungen gezeigt, kommt es aufgrund der Perfusion zur Ausbildung eines konstanten Temperaturplateaus innerhalb der Bestrahlungsdauer von 60 s. Bei dieser Messung wurde das Plateau ca. 20 s nach Beginn der Bestrahlung erreicht. Der Wert dieser Gleichgewichtstemperatur beträgt bei thermoelektrischer Messung zwischen 4,9 °C und 6,2 °C. Die entsprechenden Temperaturanstiege der drei optoakustischen Bestimmungen liegen weitestgehend innerhalb dieser Spanne.

Für einen Vergleich mit analytischen Berechnungen, wurde ein simulierter Temperaturverlauf an die Messdaten gefittet. Die zugrunde gelegte Fundusgeometrie sowie die Absorptionskoeffizienten sind in Abschnitt 4.1.1 beschrieben. Die beste Übereinstimmung zum gemittelten experimentell bestimmten Temperaturanstieg in Höhe von 5,5 °C wurde bei Annahme einer globalen Perfusionsrate von $Q_p = 0,13\text{s}^{-1}$ erzielt.

7.4.3 Einfluss der Bestrahlungsstärke

Zur Überprüfung, ob der lineare Zusammenhang zwischen applizierter Laserleistung und retinalem Temperaturanstieg auch bei perfundiertem Gewebe gültig ist, wurde ein Kaninchenfundus viermal nacheinander bestrahlt und die Temperaturerhöhung optoakustisch bestimmt. Um intraindividuelle Absorptions- und Perfusionsunterschiede ausschließen zu können, wurde der Bestrahlungs- und Detektionsort zwischen den einzel-

nen Messungen nicht verändert. Die retinale Bestrahlungsstärke betrug zwischen $2,51 \text{ W/cm}^2$ und $4,49 \text{ W/cm}^2$ bei einem Spotdurchmesser von 2 mm. Die Parameter des Messlasers entsprechen denen des vorherigen Experiments.

Der optoakustisch bestimmte Temperaturanstieg über der Bestrahlungszeit der vier Messungen ist in Abb. 7.14(a) dargestellt. Abb. 7.14(b) zeigt den entsprechenden Temperaturverlauf bei Normierung der Kurven auf eine Bestrahlungsstärke von 1 W/cm^2 .

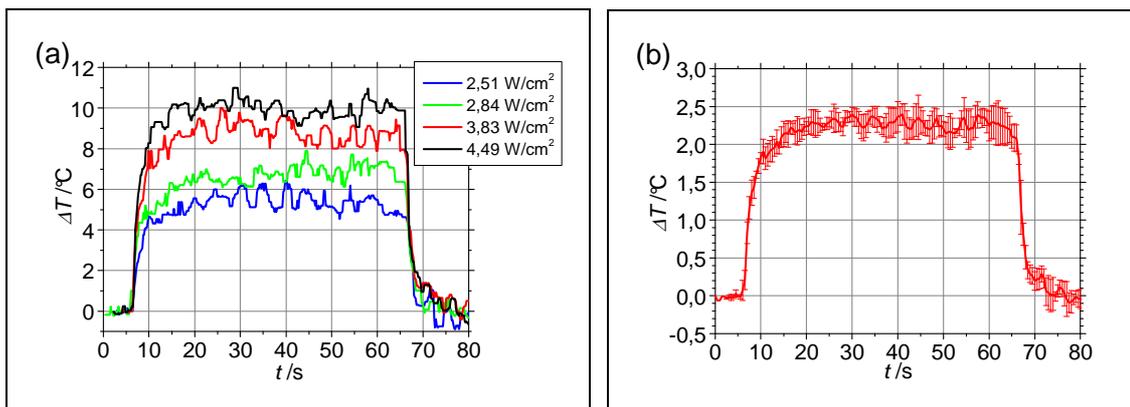


Abb. 7.14: (a): Laserinduzierter Temperaturanstieg am Kaninchenfundus bei unterschiedlicher Bestrahlungsstärke. (b): Auf 1 W/cm^2 normierte Temperaturerhöhung.

Sämtliche Temperaturverläufe weisen einen vergleichbaren Anstieg auf ein konstantes Niveau auf, das ca. 20 s nach Einschalten des Behandlungslasers erreicht wird. Die Höhe des Plateaus ist jedoch abhängig von der eingestrahlten Leistung.

Bei Normierung der Temperaturverläufe auf eine Bestrahlungsstärke von 1 W/cm^2 zeigt sich, dass der mittlere Temperaturanstieg des Plateaus $(2,27 \pm 0,16) \frac{\text{°C}}{\text{W/cm}^2}$ beträgt. Die

Messunsicherheit ergibt sich dabei aus dem Mittelwert der Standardabweichung aller Messwerte während der Bestrahlungszeit.

7.4.4 Einfluss der Aderhautdurchblutung

Wie in Abschnitt 6.3.3 theoretisch gezeigt, kann die Blutzirkulation am Augenhintergrund einen signifikanten Einfluss auf den Temperaturanstieg während retinaler Lasertherapien haben. Zur experimentellen Quantifizierung dieses Effekts wurde der retinale Temperaturanstieg bei Laserbestrahlung nacheinander in-vivo und anschließend, zur

Unterbindung der Blutzirkulation, post mortem bestimmt. Zwischen den einzelnen Messungen wurde dabei sichergestellt, dass sich die Position des Kaninchens sowie der Laserspots nicht ändert, um den Einfluss von individuellen Absorptionsunterschieden auf die Temperaturzunahme während der Bestrahlung zu unterbinden.

Diese Untersuchung wurde an vier Kaninchenaugen durchgeführt. Bei sämtlichen Versuchen betrug der retinale Spotdurchmesser des Behandlungslasers 2 mm. Nach Berücksichtigung der Lichtabsorption im Glaskörper (8 %) sowie der Kontaktglasreflexion (2,8 %) lagen die verwendeten Bestrahlungsstärken zwischen $3,44 \text{ W/cm}^2$ und $4,05 \text{ W/cm}^2$. Zur Minimierung der Messunsicherheit wurde versucht, jede Messung mehrmals zu wiederholen, was aufgrund von leichten Bewegungen des Kaninchens jedoch nicht immer gelungen ist. Die Temperaturerhöhungen über der Bestrahlungszeit für die vier untersuchten Kaninchenaugen sind in Abb. 7.15(a-d) dargestellt. Die roten und magentafarbenen Kurven geben den experimentell bestimmten Temperaturverlauf der post mortem Messung wider, die blauen und grünen Kurven den pre mortem bestimmten Temperaturanstieg.

Davon abweichend wurden in Abb. 7.15(b) die jeweiligen Temperaturanstiege aufgrund mehrerer Einzelmessungen als mittlere Anstiege mit zugehörigen Standardabweichungen aufgetragen. Bei der in Abb. 7.15(c) dargestellten post mortem Messung konnte aufgrund von Instabilitäten im Messaufbau der Temperaturanstieg lediglich für 22,6 s nach Einschalten des Behandlungslasers bestimmt werden. Zusätzlich zu in Abb. 7.15(d) dargestellten Temperaturverläufe der pre und post mortem Messungen, zeigt das Diagramm eine Messung, bei der dem Kaninchen 7 s nach Beginn der Laserbestrahlung T61 injiziert wurde, wodurch die Blutzirkulation kurze Zeit später unterbunden wurde. Der entsprechende Temperaturverlauf ist orange dargestellt.

Zur besseren Übersicht sind die verwendeten Bestrahlungsstärken und die maximal ermittelten Temperaturanstiege pre und post mortem in Tabelle 12 (Zeile 1-3) für alle vier Kaninchen zusammengefasst. Bei der Bestimmung der maximalen Temperaturanstiege wurden die Kurven einer Tiefpassfilterung unterzogen, so dass Abweichungen aufgrund von Messunsicherheiten nicht betrachtet wurden.

Zur Bestimmung der jeweiligen Perfusionsrate wurden berechnete Temperaturverläufe an die experimentell bestimmten Kurven angepasst. Dabei wurde der post mortem ermittelte Temperaturanstieg verwendet, um die Absorptionskoeffizienten von RPE-Schicht und Choroidea, $\mu_{a,RPE}$ und $\mu_{a,Chor}$ zu ermitteln. Hierbei wurde ein konstantes

Verhältnis der Absorptionskoeffizienten von $\mu_{a,RPE}/\mu_{a,Chor} = 1,12$ (siehe Tabelle 1) zugrunde gelegt. Unter Berücksichtigung der so bestimmten Absorptionskoeffizienten konnte die bei der Simulation verwendete Perfusionsrate nach Gleichung (4.10) derart angepasst werden, dass der experimentell ermittelte und berechnete Temperaturverlauf eine möglichst gute Übereinstimmung aufweist. Die Temperaturkurven sind ebenfalls in den Diagrammen eingezeichnet, die zugrunde gelegten Absorptionskoeffizienten und Perfusionsraten sind in Tabelle 12 (Zeilen 4-6) eingetragen.

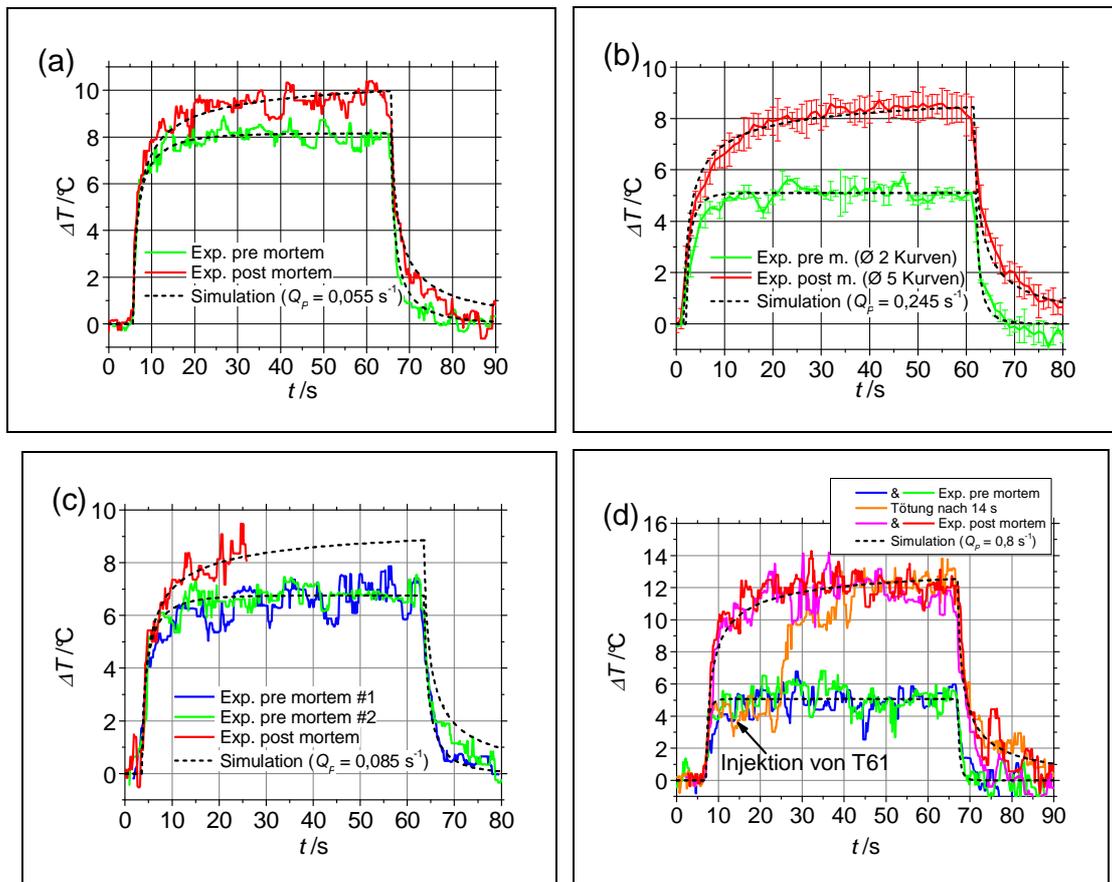


Abb. 7.15: Einfluss von chorioidaler Blutzirkulation auf die Temperaturerhöhung während Laserbestrahlung. (a) – (d): Vergleich von pre und post mortem Messungen an vier verschiedenen Kaninchen.

Bei allen Messungen ist zu erkennen, dass die Gewebetemperatur bei fehlender Perfusion einen Anstieg bis zum Ende der Bestrahlung erfährt, während sich der Temperaturanstieg bei durchblutetem Gewebe einem konstantem Niveau nähert. Sämtliche Messungen weisen post mortem einen stärkeren Temperaturanstieg als pre mortem auf. Die in Abb. 7.15(d) dargestellte Messung zeigt deutlich, dass wenige Sekunden nach der Injektion von T61 und der damit verbundenen Tötung des Kaninchens, die Gewebetem-

peratur auf ein höheres Niveau ansteigt. Die Höhe dieses Niveaus konnte in den zwei anschließenden post mortem Messungen bestätigt werden.

Auch wenn für alle Messungen ein stärkerer Temperaturanstieg post mortem auftritt, ist die Höhe des Unterschieds zur pre mortem Messung individuell stark unterschiedlich. Der geringste Unterschied ist bei Kaninchen a) zu verzeichnen, bei dem die maximale Temperaturzunahme pre mortem 81,4 % des post mortem bestimmten Temperaturanstiegs ausmacht. Die daraus berechnete Perfusionsrate beträgt $0,055 \text{ s}^{-1}$. Ein deutlich größerer Unterschied im Temperaturverlauf zwischen Lebend- und Todmessung konnte bei Kaninchen d) nachgewiesen werden. Hier beträgt die maximale Temperaturzunahme pre mortem lediglich 40,3 % des post mortem ermittelten Temperaturanstiegs. Die daraus resultierende Perfusionsrate in Höhe von $0,8 \text{ s}^{-1}$ ist somit 14,5 mal höher als die von Kaninchen a). Die für die anderen Messungen berechneten Perfusionsraten betragen $0,245 \text{ s}^{-1}$ und $0,085 \text{ s}^{-1}$.

	Kan. (a)	Kan. (b)	Kan. (c)	Kan. (d)
$I \text{ [W/cm}^2\text{]}$	3,44	3,99	3,64	4,05
$\Delta T_{max} \text{ pre m. [}^\circ\text{C]}$	8,16	5,10	6,76	5,06
$\Delta T_{max} \text{ post m. [}^\circ\text{C]}$	9,97	8,46	8,85	12,55
$\mu_{a,RPE} \text{ [cm}^{-1}\text{]}$	252,1	169,8	202,1	274,6
$\mu_{a,Chor} \text{ [cm}^{-1}\text{]}$	225,0	151,5	180,3	245,0
$Q_P \text{ [s}^{-1}\text{]}$	0,055	0,245	0,085	0,8

Tabelle 12: Bestrahlungsstärke I , maximale Temperaturanstiege pre und post mortem sowie zur Simulation der Temperaturerhöhung herangezogene Absorptionskoeffizienten und Perfusionsraten.

7.4.5 Retinale Schädigung

Für das folgende Experiment wurde ein narkotisiertes Kaninchen vor der Spaltlampe positioniert und das Kontaktglas auf ein Auge des Tiers aufgesetzt. Für eine spätere Lokalisation der behandelten Areale auf Fundusbildern wurden kleine Orientierungskoagulationen in äquidistanten Abständen auf dem Augenhintergrund gesetzt. Dazu wurde

die Strahlung eines Diodenlasers über ein indirektes Ophthalmoskop auf die Netzhaut des Kaninchens appliziert. Anschließend fand die Laserbestrahlung des Auges an fünf unterschiedlichen Arealen mit Bestrahlungsstärken zwischen $3,10 \text{ W/cm}^2$ und $3,96 \text{ W/cm}^2$ bei einem retinalen Spotdurchmesser von 2 mm statt. Abb. 7.16(a) zeigt ein Weißlichtfundusbild nach der Laserbestrahlung. Die kleinen weißen Punkte sind die Orientierungsläsionen des Diodenlasers, die weißen Kreise markieren die fünf bestrahlten Areale, die chronologisch durchnummeriert wurden. Die zugehörigen optoakustisch bestimmten Temperaturerhöhungen über der Bestrahlungszeit sind in Abb. 7.16(b) aufgetragen.

An den Bestrahlungsspot 1, 2, 4 und 5 mit Bestrahlungsstärken zwischen $3,10 \text{ W/cm}^2$ und $3,77 \text{ W/cm}^2$ bildet sich nach ca. 10 s ein annähernd konstantes Temperaturplateau mit Temperaturerhöhungen zwischen $6,4 \text{ }^\circ\text{C}$ und $9,7 \text{ }^\circ\text{C}$ aus. Im Gegensatz zu den ex-vivo Ergebnissen stehen diese Temperaturanstiege in keinem linearen Zusammenhang zur applizierten Leistung, was auf individuelle Variationen der Pigmentierung und Perfusion am Kaninchenfundus rückschließen lässt. Bei Bestrahlungspot 3 mit $I = 3,96 \text{ W/cm}^2$ wurde eine starke Temperaturerhöhung von mehr als $20 \text{ }^\circ\text{C}$ hervorgerufen, obwohl die applizierte Leistung lediglich 5,8 % höher als bei Spot 5 war. Bei dieser Bestrahlung trat eine großflächige retinale Weißfärbung auf, die bei einer klinischen Anwendung unter allen Umständen zu vermeiden ist, da sie mit einer irreparablen Koagulation der Retina einhergeht. Der Zeitpunkt, an dem die Läsion für den Arzt sichtbar wurde, ist als Pfeil in Abb. 7.16(b) markiert.

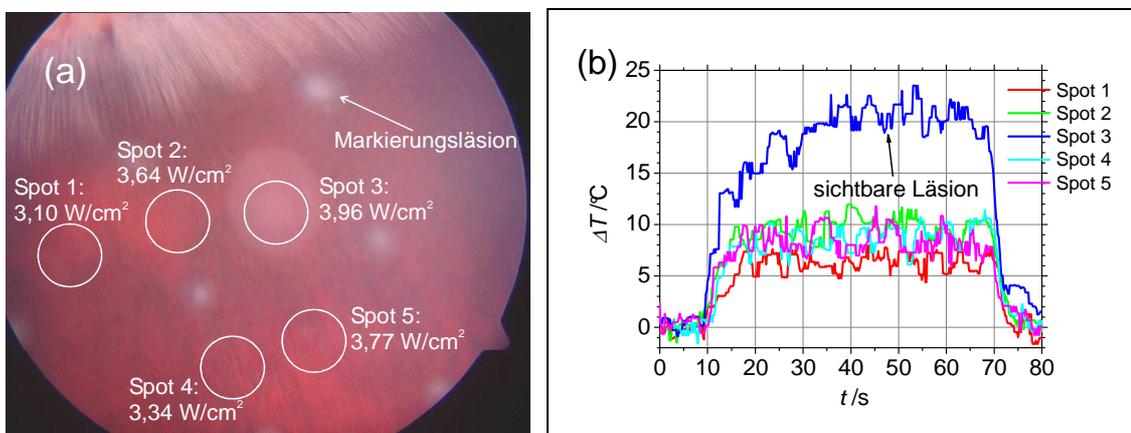


Abb. 7.16: (a) Weißlichtfundusbild eines Kaninchenauges nach Laserbestrahlung. Die Kreise markieren die bestrahlten Areale, der Pfeil zeigt exemplarisch eine Markierungsläsion. (b) Zugehörige Temperaturanstiege (in-vivo). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt, an dem die Läsion für den Arzt sichtbar wurde.

Zur Beurteilung des durch die Laserbestrahlung zugefügten Schadens wurden ca. 30 Minuten nach Beendigung der Versuche Fluoreszenzangiographien des bestrahlten Kaninchenfundus angefertigt. In Abb. 7.17(a) und (b) sind die entsprechenden Bilder der Frühphase, 15 s nach Injektion des Farbstoffes sowie der Spätphase, 639 s nach intravenöser Gabe von Fluoreszein gezeigt. Die Orientierungsläsionen äußern sich in der Frühphase durch dunkle Flecke, in der Spätphase sind die Läsionen durch eine deutliche Weißfärbung zu erkennen. Anhand dieser Läsionen konnte eine Zuordnung der bestrahlten Areale vorgenommen werden. Diese sind als orangene Kreise in den jeweiligen Angiographien gekennzeichnet.

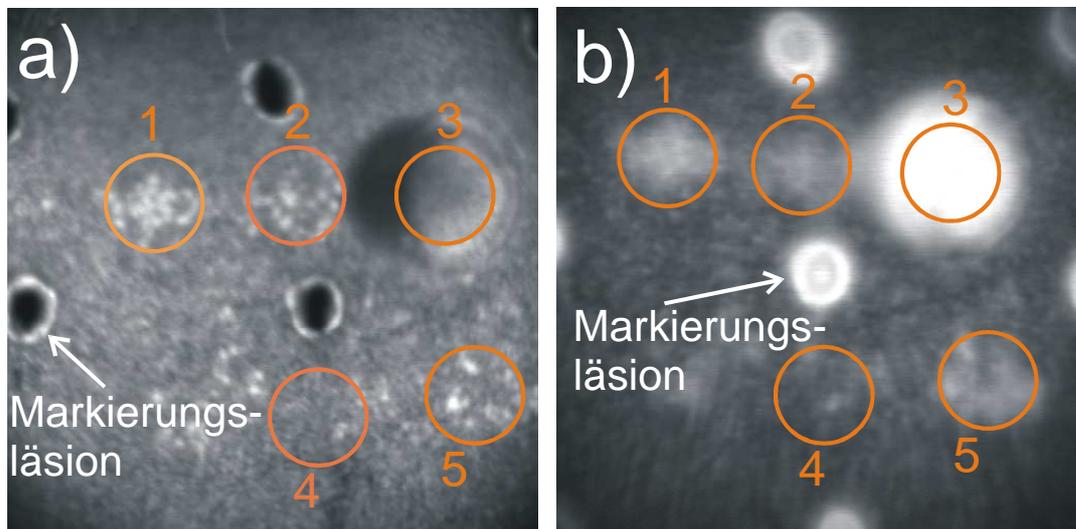


Abb. 7.17: Angiographien des Kaninchenfundus 15 s (a) bzw. 639 s (b) nach Injektion von Fluoreszein. Die orangefarbenen Kreise markieren die bestrahlten Areale.

In der Frühphase der Angiographie ist eine deutliche Schädigung der Netzhaut und des Pigmentepithels bei Spot 3 zu erkennen, die auf eine Zerstörung der Bruchschens Membran hindeutet. Die anderen Bestrahlungsareale weisen eine leicht erhöhte Fluoreszenz gegenüber dem nicht behandelten Gewebe auf. Dieses ist besonders deutlich bei Spot 1 auszumachen. In der Spätphase wird dieser Effekt noch deutlicher. Die starke Fluoreszenz bei Spot 3 offenbart eine Leckage, die aus einer totalen Zerstörung der Blut-Retina Schranke resultiert. Diese Läsion ist nicht reversibel.

Im Gegensatz dazu zeigt die in den anderen Bestrahlungsarealen zu erkennende, leicht erhöhte Fluoreszenz eine partielle Zerstörung der Blut-Retina Schranke an, die vermutlich durch Regenerationsprozesse erneuert werden kann.

Zur Quantifizierung des Läsionsgrads wurde der Fluoreszenzgrad der bestrahlten Areale untersucht. Hierzu wurden mit Hilfe der Bildbearbeitungssoftware *Adobe Photoshop*[®] für die markierten Bereiche der Spätphasenangiographie Graustufenhistogramme erstellt und der Mittelwert sowie die Standardabweichung des Grauwertes bestimmt. Je stärker die Fluoreszenz in dem untersuchten Bereich, desto höher die zugehörige Graustufe und desto ausgeprägter die Zerstörung der Blut-Retina-Schranke.

In Abb. 7.18 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Graustufenhistogramme in Abhängigkeit der retinalen Temperaturerhöhung aufgetragen. Als ΔT wurde die nahezu konstante Temperaturerhöhung des nach wenigen Sekunden Bestrahlungszeit eingestellten Plateaus gewählt. Für einen Vergleich mit dem zugehörigen Fundusbild (Abb. 7.16(a)) und den entsprechenden Angiographien (Abb. 7.17) sind die Nummern der Bestrahlungen an den jeweiligen Messpunkten markiert. Oben links im Diagramm wurde exemplarisch ein Graustufenhistogramm eingefügt, eine Skala der Graustufenwerte ist rechts vom Diagramm abgebildet.

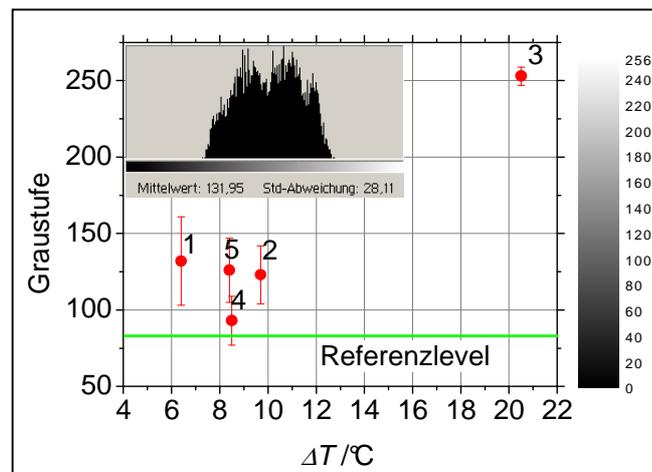


Abb. 7.18: Mittlere Graustufenwerte der in der Fluoreszenzangiographie (Abb. 7.17(b)) markierten, bestrahlten Bereiche in Abhängigkeit des erzielten Temperaturanstiegs und exemplarische Darstellung eines zur Auswertung herangezogenen Graustufenhistogramms (Läsion 1).

Zur Beurteilung der Fluoreszenz muss die natürliche Untergrundhelligkeit des Angiographiebildes berücksichtigt werden. Der zugehörige Graustufenwert wurde an einem nicht bestrahlten Bereich zu 83 bestimmt und ist als Referenzlevel im Diagramm eingetragen. Die mittleren Graustufen der bestrahlten Areale betragen für die Spots 1, 2, 4 und 5 zwischen 93 und 132, wobei die Graustufen für die Spots 1, 2 und 5 mit Werten zwischen 123 und 132 innerhalb der Standardabweichung auf einem Niveau liegen,

während der Wert, der für Spot 4 bestimmt wurde, lediglich geringfügig über dem Referenzlevel liegt. Die irreversible Läsion, die bei Bestrahlung 3 erzielt wurde, weist einen mittleren Graustufenwert von 253 auf und hebt sich somit stark von den anderen Spots ab.

Ein Anstieg der Fluoreszenz und damit der retinalen Schädigung mit der laserinduzierten Temperaturerhöhung kann innerhalb der Standardabweichung nicht nachgewiesen werden. Bei Vernachlässigung von Spot 3 wird die stärkste Fluoreszenz bei einem Temperaturanstieg von $\Delta T = 6,4 \text{ }^\circ\text{C}$ erzielt, es folgt $\Delta T = 8,4 \text{ }^\circ\text{C}$ und $\Delta T = 9,7 \text{ }^\circ\text{C}$.

In einem vergleichbaren Experiment wurde ein weiteres Kaninchenauge an drei unterschiedlichen Arealen mit Bestrahlungsstärken von $2,73 \text{ W/cm}^2$, $5,33 \text{ W/cm}^2$ und $8,29 \text{ W/cm}^2$ bei einem Spotdurchmesser von 2 mm bestrahlt. Auch in diesem Experiment trat bei der höchsten applizierten Leistung eine sichtbare Weißfärbung während der Bestrahlung auf. Die optoakustisch bestimmten Temperaturverläufe sind in Abb. 7.19 dargestellt. Der Zeitpunkt, zu dem die Läsion sichtbar wurde, ist markiert.

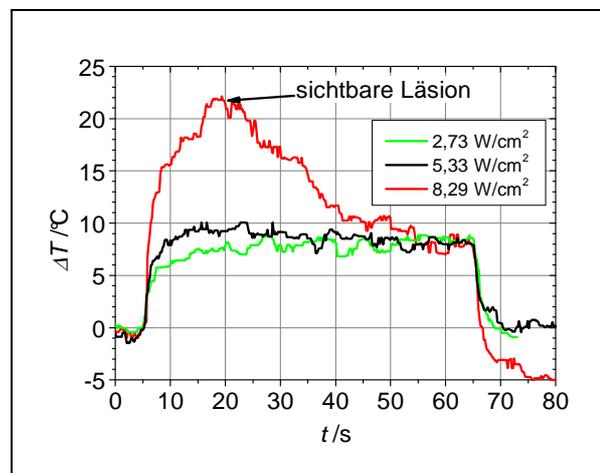


Abb. 7.19: Temperaturanstiege während Laserbestrahlung eines Kaninchenfundus (in-vivo). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt, an dem die Läsion sichtbar wurde.

Bei Bestrahlungsstärken von $2,73 \text{ W/cm}^2$ und $5,33 \text{ W/cm}^2$ werden retinale Temperaturerhöhungen von $7,8 \text{ }^\circ\text{C}$ und $8,9 \text{ }^\circ\text{C}$ induziert. Durch individuelle Absorptions- und Perforationsunterschiede bedeutet eine Erhöhung der applizierten Leistung um 95,2 % also lediglich eine Temperaturzunahme um 14,1 %. Bei erneuter Erhöhung der Laserleistung tritt bei einer Temperaturzunahme von $21,9 \text{ }^\circ\text{C}$ ca. 15 s nach Beginn der Bestrahlung eine Weißfärbung des bestrahlten Gewebes auf. Im Gegensatz zu der vorherigen Unter-

suchung bewirkt die Gewebekoagulation bei diesem Experiment eine Abnahme des optoakustischen Signals und damit eine scheinbare Temperaturabnahme

7.5 In-vivo Temperaturbestimmung an Patienten

Aufgrund der aussichtsreichen Ergebnisse der in-vivo Messungen an Kaninchen, wurde die optoakustische Temperaturbestimmung während TTT auch im klinischen Einsatz angewendet. Die klinische Prüfung fand mit Genehmigung der Ethikkommission der Universität Kiel statt.

Laut Diagnose des behandelnden Arztes Dr. Elsner litt die Patientin an exsudativer AMD mit ausgeprägter aktiver CNV und Pigmentepithelabhebung im linken Auge. Eine Fluoreszenzangiographie (Frühphase) des betroffenen Areals ist in Abb. 7.20 gezeigt. Trotz medikamentöser Behandlung konnte ein Fortschreiten der Krankheit nicht unterbunden werden. Aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung entschied sich die Patientin für eine Behandlung mittels TTT.

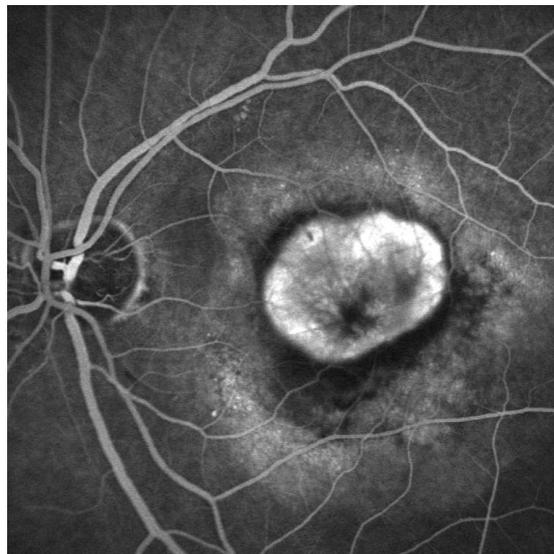


Abb. 7.20: Fluoreszenzangiographie des erkrankten Auges, 51 s nach Injektion von Fluoreszein. Die Aufnahme wurde unmittelbar vor der TTT-Behandlung angefertigt.

Basierend auf den Erfahrungen der vorausgegangenen Untersuchungen an Schweine- und Kaninchenbulbi wurde zur optoakustischen Temperaturbestimmung während der TTT-Behandlung ein Adapter für einen klinischen Einsatz dieses Messverfahrens entwickelt. Über den Adapter wird die Messlaserstrahlung durch das fest mit dem Adapter verbundene Kontaktglas auf den Augenhintergrund appliziert, wie Abschnitt 5.8 be-

schrieben. Dieser Schritt war vor allen Dingen deshalb notwendig, weil ungewollte Bewegungen des Arztes oder der Patientin die Detektion des Druckmaximums ansonsten erheblich beeinflussen und zu einer unzureichenden Temperaturbestimmung führen (siehe Abschnitt 5.8). Durch die direkte Kopplung der Messlaserstrahlung mit dem Kontaktglas ändert sich die retinale Position des Messlaserspots bei Bewegungen des Kontaktglases. Um die maximale Temperaturzunahme während der Lasertherapie bestimmen zu können, ist es daher notwendig den Messlaserspot im Zentrum des Behandlungslaserspots zu positionieren. Bei Augenbewegungen muss dann die Lage des Behandlungslaserspots durch eine Nachregelung der Spaltlampeposition vorgenommen werden und die zentrale Positionierung des Messlaserspots durch eine leichte Verkipfung des Kontaktglases erfolgen.

Neben der direkten Kopplung der Messlaserstrahlung mit dem Kontaktglas wurde für die Strahlquelle eine Laserwellenlänge im infraroten Bereich ($\lambda = 905 \text{ nm}$) gewählt, um eine zusätzlich Blendung der Patienten ausschließen zu können (siehe Abschnitt 5.6.4). Die auf die Hornhaut applizierte Pulsenergie betrug $15 \mu\text{J}$ bei einer Pulsdauer des zeitlichen Rechteckprofils von $\tau_R = 300 \text{ ns}$. Die Wiederholfrequenz der Pulse wurde zu 100 Hz gewählt, um die Ausbildung einer Untergrundtemperatur aufgrund der Messlaserstrahlung zu unterbinden.

Über das Linsensystem der Einspiegelung wird das Faserende der fasergekoppelten Hochleistungslaserdiode derart auf den Augenhintergrund abgebildet, dass sich ein Spotdurchmesser von $0,8 \text{ mm}$ mit einem räumlichen Top-Hat-Profil ausbildet.

Die TTT-Behandlung wurde bei einer Laserleistung von 800 mW (gemessen hinter der Spaltlampe), einem retinalen Spotdurchmesser von 3 mm und einer Expositionszeit von 60 s durchgeführt. Diese Parameter entsprechen Werten, die typischerweise bei einer derartigen Therapie eingesetzt werden [1].

In einer ersten Untersuchung wurde bestimmt, inwieweit sich ungewollte Bewegungen des Arztes und der Patientin auf die Bestimmung der retinalen Temperatur auswirken. Hierzu wurde über einen Zeitraum von 37 s die Temperatur am Augenhintergrund optoakustisch bestimmt ohne dabei eine Laserbehandlung durchzuführen, also ohne die retinale Temperatur zu erhöhen. Das Ergebnis der Messung ist in Abb. 7.21 dargestellt. Zur Glättung wurden die Rohdaten einer Medianfilterung der Ordnung 100 unterzogen.

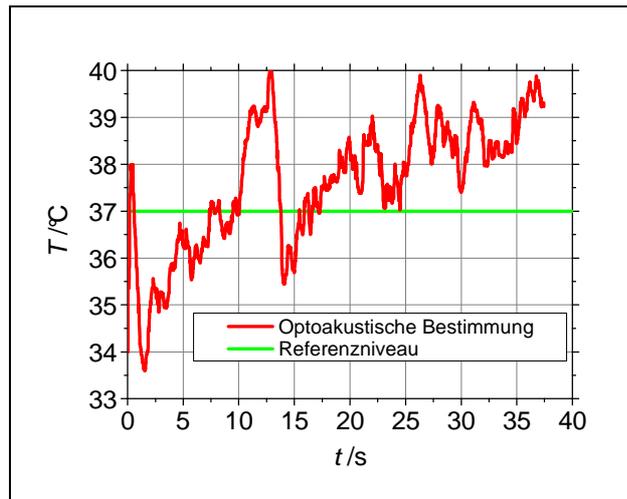


Abb. 7.21: Optoakustische Temperaturbestimmung an einem Patientenauge ohne Laserbehandlung.

Obwohl die Temperatur des Auges über dem gesamten Messzeitraum der Körpertemperatur von 37 °C entspricht, suggeriert die Bestimmung mittels Optoakustik Temperaturen zwischen $33,6\text{ °C}$ und $40,0\text{ °C}$. Der Mittelwert der optoakustischen Bestimmung beträgt $36,62\text{ °C}$ mit einer Standardabweichung von $1,36\text{ °C}$. Diese Schwankungen sind jedoch nicht statistisch um den Referenzwert von 37 °C verteilt, sondern weisen eine tendenzielle Zunahme mit der Messdauer von durchschnittlich $0,093\text{ °C/s}$ auf.

Für die anschließende Behandlung wurde sowohl die Behandlungs- als auch die Messlaserstrahlung auf das Zentrum der CNV appliziert. Nach der Bestimmung des Normierungsfaktors s durch Detektion von 200 induzierten Druckwellen wurde die Behandlung $11,6\text{ s}$ nach Beginn der optoakustischen Temperaturbestimmung eingeleitet. Die Behandlungszeit betrug 60 s . Während dieser Zeit wurde keine sichtbare Veränderung des bestrahlten Augenhintergrunds festgestellt.

Die ermittelte Temperaturerhöhung über der Behandlungszeit ist in Abb. 7.22 aufgetragen. Bei der Umrechnung der detektierten Druckmaxima in Temperaturerhöhungen wurden die Gewebeparameter T_0 und T_{max} von Fundusgewebe des Schweins zugrunde gelegt, da diese Daten für menschliches Gewebe nicht vorliegen. Die Darstellung der Temperaturerhöhung wurde so skaliert, dass ΔT zu Beginn der Behandlung dem Wert null entspricht.

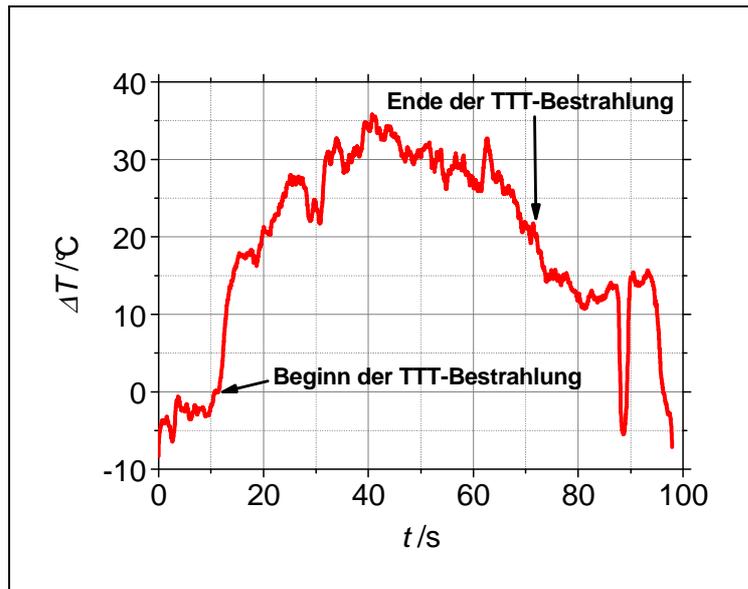


Abb. 7.22: Optoakustisch bestimmter Temperaturanstieg während TTT an einem Patientenauge. Beginn und Ende der Behandlung sind eingetragen.
 ($E_0 = 15 \mu\text{J}$; $d = 800 \mu\text{m}$; $\tau_R = 300 \text{ ns}$)

Aufgrund der nachträglich vorgenommenen Skalierung ist die scheinbare Temperatur zu Beginn der optoakustischen Messung ($t = 0 \text{ s}$) geringer als die Körpertemperatur. Mit Beginn der Bestrahlung ($t = 11,6 \text{ s}$) steigt die retinale Temperatur um bis zu $35 \text{ }^\circ\text{C}$ ($t = 40 \text{ s}$). Am Ende der Behandlung wurde lediglich ein Abfall der Temperatur um ca. $10 \text{ }^\circ\text{C}$ festgestellt. Außerdem suggeriert die optoakustische Temperaturbestimmung, dass die retinale Temperatur nach der Behandlung ca. $15 \text{ }^\circ\text{C}$ höher ist, als vor der Laserbestrahlung.

Der inhomogene Verlauf des optoakustisch bestimmten Temperaturanstiegs deutet darauf hin, dass dieser nicht den tatsächlich induzierten Temperaturverlauf widerspiegelt. Diese Annahme ist insbesondere dadurch gerechtfertigt, dass die Temperatur des Augenhintergrundes im Anschluss an die Behandlung nicht auf die Ausgangstemperatur zurückgeht. Die unzureichende Temperaturbestimmung ist vermutlich auf ungewollte Bewegungen des Patientenauges sowie des Kontaktglases während der Messung zurückzuführen.

Eine Betrachtung des Temperaturverlaufs unmittelbar nach Beginn der Behandlung ($t = 11,6 \text{ s}$), zeigt jedoch, dass der optoakustisch bestimmte Temperaturanstieg in den ersten 7 s durchaus mit entsprechenden Ergebnissen aus Tierexperimenten und Simulationen vergleichbar ist. Ein entsprechend angepasster Ausschnitt des Temperaturverlaufs ist in Abb. 7.23 dargestellt.

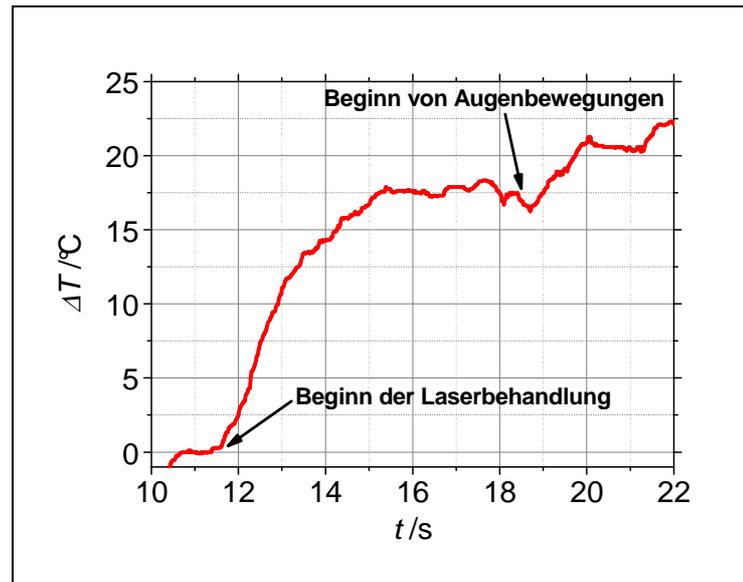


Abb. 7.23: Optoakustisch bestimmter Temperaturanstieg während TTT an einem Patientenauge. Zeitlicher Ausschnitt der ersten 10 s nach Beginn der Behandlung.

Innerhalb von 3,8 s nach Beginn der TTT-Behandlung ist ein Anstieg der Fundustemperatur um $\Delta T = 17,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu verzeichnen. Dieses Temperaturniveau ist innerhalb der folgenden 3,2 s nahezu konstant mit lediglich geringfügigen Schwankungen im Bereich von maximal $0,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($t = 17,7\text{ s}$). Im weiteren Verlauf suggeriert der Temperaturverlauf jedoch einen weiteren Temperaturanstieg, der nicht auf die Laserbestrahlung zurückzuführen ist. Bis zu diesem Zeitpunkt scheint mit Hilfe der optoakustischen Temperaturbestimmung jedoch eine Bestimmung der induzierten Temperaturzunahme während TTT gelungen zu sein.

Trotz der durchgeführten Laserbehandlung konnte bei der Patientin keine Regression der Neovaskularisationen oder eine Verbesserung des Visus festgestellt werden. In den Nachuntersuchungen zeigte sich in den Fundusbildern ein Fortschreiten der CNV. Die entsprechenden Fluoreszenzangiographien sind in Abb. 7.24 gezeigt. Die beiden oberen Bilder (Abb. 7.24(a) und (b)) wurden 6 Tage nach der TTT-Behandlung aufgenommen, die unteren Bilder (Abb. 7.24(c) und (d)) nach einem Zeitraum von 60 Tagen. Die linke Seite zeigt die Frühphase der Fluoreszenzangiographie, auf der rechten Seite sind entsprechende Bilder der Spätphase dargestellt. Insbesondere in Abb. 7.24(c) ist eine Vergrößerung des erkrankten Areals sowie eine deutliche Pigmentepithelabhebung zu erkennen.

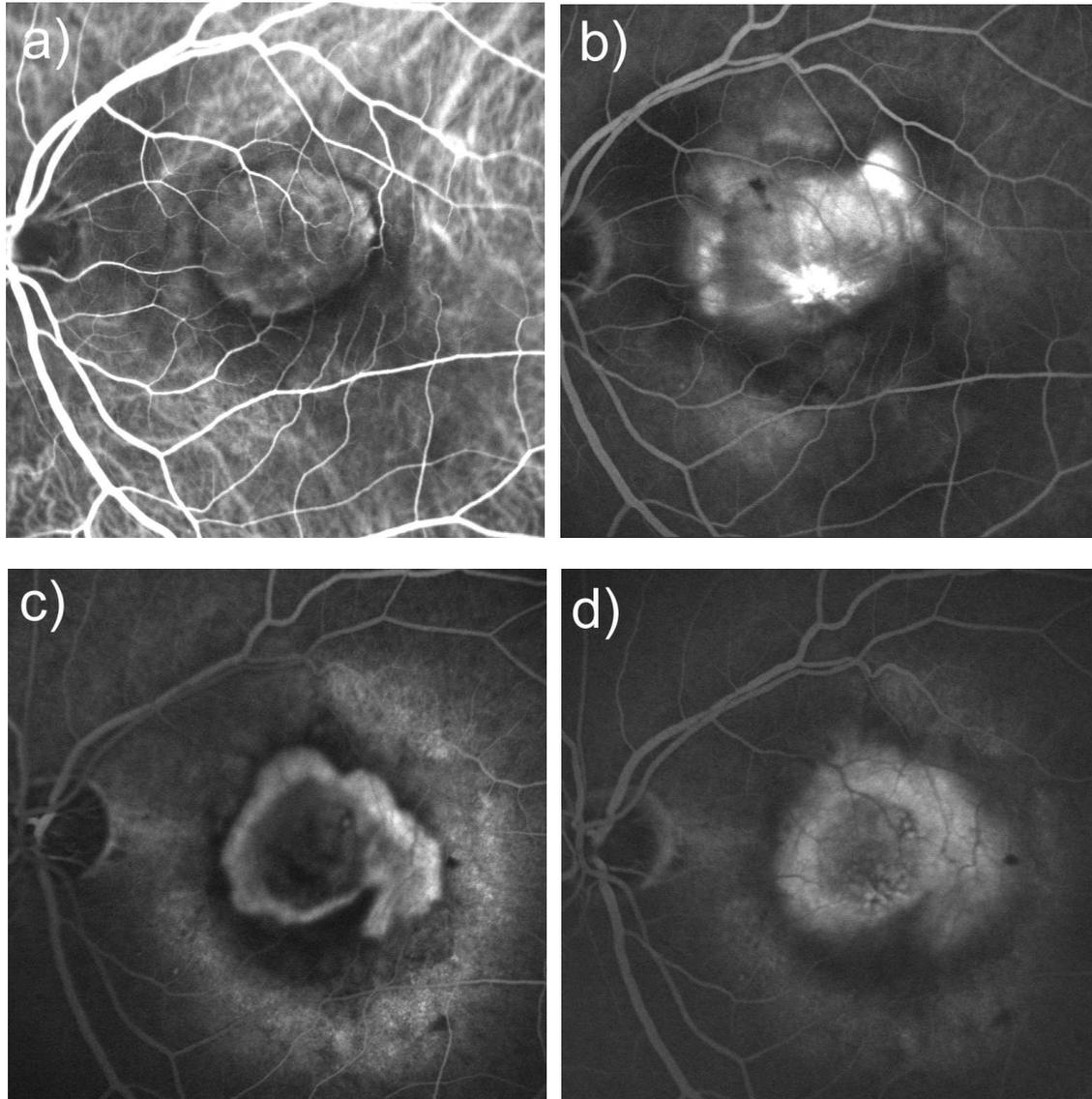


Abb. 7.24: Fluoreszenzangiographien des erkrankten Areals nach der TTT-Behandlung.

- a) 6 Tage nach TTT, 48 s nach Injektion von Fluoreszein;
- b) 6 Tage nach TTT, 302 s nach Injektion von Fluoreszein;
- c) 60 Tage nach TTT, 47 s nach Injektion von Fluoreszein;
- d) 60 Tage nach TTT, 306 s nach Injektion von Fluoreszein.

8. Diskussion der Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die in dieser Arbeit vorgestellten Erkenntnisse kritisch beleuchtet. Dazu werden die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen insbesondere vor dem Hintergrund einer klinischen Nutzung des optoakustischen Verfahrens zur nicht-invasiven Temperaturbestimmung während retinaler Lasertherapien diskutiert. In die Diskussion fließen teilweise die Ergebnisse der theoretischen Betrachtungen zur Temperaturerhöhung sowie Druckgenerierung und -detektion ein.

Wie jede experimentelle Messung, unterliegt auch die Druckdetektion mittels Ultraschallwandler einer Messungenauigkeit. Diese wird am ehesten durch das **Signal-Rausch-Verhältnis (SNR)** beschrieben. Das SNR ist ein Maß für die technische Qualität eines Nutzsignals, das von einem Rauschsignal überlagert ist und bestimmt für ein bestehendes Messsystem die maximal mögliche Messgenauigkeit. Zur Erhöhung des SNR und damit der Messgenauigkeit kann entweder der Rauschpegel des Messsignals reduziert oder die Stärke des Nutzsignals erhöht werden.

Die im Rahmen dieser Arbeit mittels Optoakustik bestimmten Temperaturverläufe weisen allesamt lokale Fluktuationen auf. Diese sind unter anderem auf das messtechnisch bedingte SNR zurückzuführen. Die Hauptquelle für den Rauschanteil des Messsignals ist der Schallwandler, dessen Verkabelung als Antenne fungiert und somit weißes Rauschen verursacht. Weitere Faktoren sind das Verstärkerrauschen selbst sowie das Digitalisierungsrauschen der Datenerfassungskarte. In Untersuchungen an einem enukleierten Schweineauge (Abschnitt 7.1) konnte unter optimalen Bedingungen ein SNR von 39,3 dB bei der Detektion von Druckmaxima quantifiziert werden. Dieser Wert gilt als maximal mögliches SNR unter Laborbedingungen.

In Abschnitt 7.2.1 wird experimentell der **Einfluss des Objektabstands auf das detektierte Druckmaximum** untersucht. Die Tendenz des dargestellten Verlaufs wurde in Abschnitt 6.1.9 bereits theoretisch anhand von Simulationsrechnungen gezeigt und diskutiert. Bei diesen Rechnungen wird allerdings eine einheitliche Spotgröße für alle Objektabstände q_z vorausgesetzt. Im Gegensatz dazu wird bei den experimentellen Untersuchungen durch die Variation des Objektabstandes bei gleichzeitiger Abbildung des

Faserendes auf die Objektoberfläche die Spotgröße verändert. Nach dem Abbildungsgesetz der Optik $\left(\frac{B}{G} = \frac{b}{g}\right)$ ändert sich der Durchmesser des abgebildeten Faserendes mit dem Verhältnis aus Bildweite b und Gegenstandsweite g . Bei dem vorliegenden optischen System entspricht der Objektabstand q_z der Bildweite. Die Gegenstandsweite entspricht der Entfernung zwischen Kontaktglas und dem Zwischenbild des Faserendes, das über das Linsensystem der Spaltlampe in den Raum zwischen Spaltlampe und Kontaktglas abgebildet wird. Bei Vergrößerung des Objektabstands muss g verringert werden, um eine Abbildung des Faserendes zu erreichen. Das führt zu einer Vergrößerung der resultierenden Spotgröße und dadurch zu einer Verringerung der Bestrahlungsstärke. Dieser Effekt wiederum bewirkt nach Gleichung (3.23) eine Reduzierung der Druckamplitude.

Die vorliegenden Ergebnisse zum Einfluss des Objektabstands setzen sich daher aus fünf verschiedenen Effekten zusammen. Der Anstieg der detektierten Druckamplitude mit steigender Entfernung ist zum einen, wie bereits für die berechneten Ergebnisse (Abschnitt 6.1.3) diskutiert, auf die Abnahme der Interferenzen der Druckwelle auf dem Detektor und damit der Näherung des Fernfeldes des Druckwandlers, zurückzuführen. Zum anderen geschieht die Detektion der Druckwelle mit Ansteigen des Objektabstands stärker im Zentrum der um die optische Achse gerichteten Welle. Die drei Hauptfaktoren, die zu einer Abschwächung der detektierten Druckamplitude beitragen, sind zum einen die geometrische Schalldämpfung und zum anderen die spektrale Abschwächung der Schallwelle, die mit wachsender Entfernung ebenfalls an Bedeutung gewinnt. Der dritte Punkt ist die bereits diskutierte Abnahme der Bestrahlungsstärke bei Vergrößerung des Objektabstands.

Bis zu der Entfernung bei der p_{max} maximal wird, überwiegen die beiden ersten Effekte. Bei einem Objektabstand von $q_z = 24$ mm heben sich die unterschiedlichen Effekte auf und bei weiterer Erhöhung von q_z sind die drei zuletzt aufgeführten Einflüsse dominierend.

Ein signifikanter Unterschied der bei verschiedenen Spotgrößen gemessenen Druckverläufe ist nicht auszumachen. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die jeweiligen Kurven auf das Maximum normiert wurden, so dass lediglich die Kurvenverläufe nahezu identisch sind. Dieses Ergebnis zeigt, dass die besprochenen Effekte, die zu einer Zu-

bzw. Abnahme der detektierten Druckmaxima führen, innerhalb des untersuchten Bereichs, unabhängig von der Bestrahlungsfläche sind.

Ein quantitativer Vergleich mit den simulierten Daten (Abschnitt 6.1.9) ist nicht möglich, da bei den Berechnungen weder die Dicke des Kontaktglases, noch die spektrale Schallabsorption durch den PMMA-Aufsatz berücksichtigt werden kann. So führt die durch die Dicke begrenzte Bandbreite des Druckwandlers zu einer Selektion der verstärkten Frequenzen, was enorme Auswirkungen auf die detektierte Druckamplitude hat. Neben dieser Problematik ist die Berücksichtigung der spektralen Schalldämpfung im PMMA-Aufsatz (siehe Abschnitt 5.7.2) mit analytischen Methoden nicht möglich, da die Dicke des Aufsatzes mit der radialen Entfernung zunimmt und dementsprechend der Einfluss der Dämpfung in den äußeren Flächensegmenten des Schallwandlers an Bedeutung gewinnt.

Derartige Berücksichtigungen übersteigen die Möglichkeiten des im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Rechenmodells und erfordern voraussichtlich eine rein numerische Lösung der Wellengleichung. Ein solcher Ansatz wurde in anschließenden Arbeiten zu dieser Thematik implementiert [115].

Die experimentellen Untersuchungen zum *Einfluss der Pulsdauer auf das detektierte Druckmaximum* (Abschnitt 7.2.2) bestätigen in sehr guter Näherung den theoretisch zu erwartenden Zusammenhang (Abb. 3.5). Das Verhältnis der applizierten Pulsenergien zu dem jeweiligen Fitparameter a ist innerhalb der Messgenauigkeit als konstant anzusehen und stützt daher die Richtigkeit der Messungen und der Interpretation. Die an die experimentellen Daten angepassten Kurven ergeben eine akustische Transitzeit von $\tau_{ac} = 100$ ns. Bei Annahme einer Schallgeschwindigkeit von 3200 m/s für den verwendeten Kunststoff ergibt sich eine optische Eindringtiefe von $\frac{1}{\mu_a} = 3200 \frac{m}{s} \cdot 100 ns = 320 \mu m$. Für den Absorptionskoeffizienten ergibt sich daraus ein Wert von ca. 31 cm^{-1} . Da weder die optischen, noch die akustischen Eigenschaften des verwendeten Absorbers bekannt sind, ist eine Überprüfung dieses Wertes nicht möglich.

In Abschnitt 7.2.3 wird der *Einfluss der Messlaserspotgröße auf die detektierte Druckamplitude* untersucht. Dabei ist der Abfall von p_{max} in erster Linie auf eine Ab-

nahme der Bestrahlungsstärke mit zunehmendem Spotdurchmesser zurückzuführen. Die unter Berücksichtigung der Transducergeometrie durchgeführten Simulationen gemäß Abb. 7.3 bestätigen in guter Näherung die experimentell bestimmten Daten. Die Unterschiede resultieren vor allen Dingen auf die Vernachlässigung der Transducerdicke und damit der spektralen Empfangscharakteristik bei den Berechnungen. Aber auch aus der Nichtberücksichtigung des PMMA-Aufsatzes bei den simulierten Daten resultiert ein Fehlereinfluss. So kann die spektrale Schalldämpfung innerhalb dieser Kunststoffschicht, gerade in den äußeren, dickeren Bereichen, zu einer Abschwächung und Frequenzverschiebung des Drucksignals führen. Dieser Effekt ist bei kleinen Spotdurchmessern, einhergehend mit hohen Frequenzanteilen der emittierten Schallwelle, am ausgeprägtesten.

Zur Maximierung der Signalstärke sollte der Spotdurchmesser so klein wie möglich gewählt werden. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die erhöhte Bestrahlungsstärke weder ungewollte mechanische Effekte innerhalb des bestrahlten Volumens hervorruft, noch zu der Ausbildung eines unerwünschten Temperaturanstiegs führt. Für eine klinische Anwendung des Verfahrens muss die Bestrahlungsstärke nach DIN EN 60825-1 [103] derart angepasst werden, dass keine zusätzliche Gefährdung für den Patienten auftritt.

In Abschnitt 7.2.4 wird der *Einfluss der intraindividuellen Differenzen* auf das detektierte Druckmaximum quantifiziert. Dieser Effekt ist wichtig für eine klinische Anwendung des Verfahrens, da sich der bestrahlte Bereich während einer TTT durch Augenbewegungen ändern kann, woraus eine Veränderung des detektierten Druckmaximums resultieren kann, die nicht aus einer Temperaturänderung herrührt. Derartige Bewegungen können daher zu einer unzureichenden Bestimmung des Temperaturanstieges führen.

Die Variation von p_{max} an unterschiedlichen Stellen des Fundusgewebes ist vor allen Dingen auf Unterschiede in der Absorption und dadurch der Pigmentierung zurückzuführen. Der Pigmentierungsgrad ist in der Makula maximal und insbesondere in den Bereichen der Hauptgefäße geringer. Bei krankhaften Veränderungen der Retina können diese Unterschiede deutlich ausgeprägter sein, so dass der beobachtete Effekt bei Patientenbehandlungen vermutlich um ein Vielfaches stärker ausfallen kann.

Die gemessene Druckänderung in Höhe von maximal 4,9 % bei einer Verschiebung des Gewebes um 500 μm entspricht in etwa einer scheinbaren Temperaturänderung von 4,2 $^{\circ}\text{C}/500 \mu\text{m}$. Gerade unter der Annahme, dass krankhaftes Gewebe noch stärkeren Absorptionsunterschieden unterworfen sein kann, muss für eine optoakustische Bestimmung der Temperaturerhöhung eine exakte Positionierung des Messlaserspots während des gesamten Zeitraums der Lasertherapie gewährleistet sein und Augenbewegungen möglichst reduziert werden.

Die *Temperaturabhängigkeit des Grüneisenparameters* weist einen streng monotonen Anstieg innerhalb des betrachteten Temperaturbereichs auf (siehe Abschnitt 7.3.1). Zwischen 37 $^{\circ}\text{C}$ und 50 $^{\circ}\text{C}$ steigt das Druckmaximum um 15,1 % an. Dieser Anstieg ist vergleichbar mit Ergebnissen, die Schüle et al. in entsprechenden Experimenten erzielt haben, welche bei Applizieren von Laserpulsen der Wellenlänge 527 nm und einer Pulsdauer von 1,7 μs einen Anstieg des Grüneisenparameters von 14,6 % beobachtet haben [84]. Der entsprechende Anstieg des Grüneisenparameters für Wasser ist mit 30 % ungefähr doppelt so hoch wie beim untersuchten Fundusgewebe [67].

Die Standardabweichung der über 12 Proben gemittelten Kurve in Höhe von maximal 3 % kann zu Fehlern bei der Umrechnung des Druckmaximums in Temperaturdaten führen. Durch die Normierung des Druckmaximums auf die bekannte Absorbiertemperatur zu Beginn einer jeden Messung, ist der Einfluss der Unsicherheit bei der Umrechnung als gering einzustufen für Temperaturen, die sich nur wenig von der ursprünglichen Temperatur unterscheiden. Je größer jedoch der Temperaturanstieg, desto stärker ist der Einfluss des individuell unterschiedlichen Umrechnungsfaktors.

In bisherigen Arbeiten zur optoakustischen Temperaturbestimmung wurde eine direkte Proportionalität zwischen detektiertem Druckmaximum und Probertemperatur angenommen [124]. Die Abweichung zwischen diesem und dem verwendeten Modell, dem ein quadratischer Zusammenhang zugrunde liegt, steigt mit der Temperaturzunahme des Absorbers. Bei einer Ausgangstemperatur von 37 $^{\circ}\text{C}$ und einer Temperaturerhöhung von 10 $^{\circ}\text{C}$ resultiert ein Anstieg des detektierten Druckmaximums von 11,2 % bei Annahme eines linearen und 11,9 % bei Zugrundelegung eines quadratischen Zusammenhangs. Die entsprechenden Werte für $\Delta T = 20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ lauten 22,4 % (linear) sowie 22,1 % (quadratisch). Bei den betrachteten Temperaturanstiegen liegen die resultierenden Erhöhungen des Druckanstiegs sehr nah beieinander, der Einfluss des quadratischen

Terms ist also nahezu vernachlässigbar. Bei einer weiteren Erhöhung des Temperaturanstiegs auf $\Delta T = 50 \text{ }^\circ\text{C}$ ergeben die nach den beiden Modellen berechneten Erhöhungen des Druckmaximums einen Anstieg um 56,0 % (linear) bzw. 42,9 % (quadratisch). Bei derartig hohen Abweichungen von der Ausgangstemperatur ist der Einfluss des quadratischen Terms nicht mehr vernachlässigbar. Eine Berechnung der Temperaturerhöhung bei Benutzung eines linearen Zusammenhangs zwischen Druckmaximum und Absorbiertemperatur resultiert bei großen Temperaturunterschieden also in einer zu niedrigen Temperaturerhöhung. Bei Temperaturunterschieden von $\Delta T < 20 \text{ }^\circ\text{C}$, wie sie typischerweise während TTT auftreten, ist der Einfluss des quadratischen Polynomkoeffizienten allerdings vernachlässigbar.

Ein genereller *Vergleich zwischen optoakustisch und thermoelektrisch bestimmter Temperaturerhöhung an Schweineaugen* (Abschnitt 7.3.2) offenbart eine sehr gute Übereinstimmung zwischen diesen beiden Bestimmungsmethoden. Ein geringer Unterschied zwischen optoakustischer und thermoelektrischer Bestimmung geht mit einer guten Messgenauigkeit der nicht-invasiven Temperaturbestimmung während retinaler Lasertherapien einher. Diese ist eine Grundvoraussetzung zur klinischen Anwendung des entwickelten Verfahrens. Für alle durchgeführten Messungen ist die Standardabweichung der thermoelektrischen Temperaturbestimmung um mindestens einen Faktor 10 geringer, als die der optoakustischen Bestimmung. Sie kann daher also vernachlässigt werden und wird im Rahmen der Diskussion als Referenzwert angesehen.

Der Unterschied der beiden Bestimmungsmethoden ändert sich über dem Zeitraum der Messung und ist am Ende der Bestrahlung deutlich geringer als nach dem Einschalten des TTT-Lasers. Außerdem ist der Temperaturgradient der optoakustischen Bestimmung am Anfang der Bestrahlung deutlich größer als der entsprechende Gradient der thermoelektrischen Messung. Diese beiden Beobachtungen lassen darauf schließen, dass das Thermoelement zu tief im Fundusgewebe positioniert wurde, woraus ein verspäteter Temperaturanstieg resultiert. Zusätzlich wird mittels Thermoelement (Durchmesser $250 \text{ }\mu\text{m}$) eine über die Oberfläche des Elements gemittelte Temperatur des angrenzenden Gewebes gemessen. Zu Beginn der Bestrahlung existiert ein Temperaturunterschied zwischen den einzelnen Gewebetiefen, so dass die mittels Thermoelement gemessene Temperatur geringer als die maximale Temperatur auf der Oberfläche des bestrahlten Areals ist. Mit wachsender Bestrahlungsdauer wird der dorsale Temperatur-

gradient geringer, da das gesamte Gewebe aufgrund der Wärmeleitung erwärmt wird und nur noch marginale Temperaturunterschiede zwischen den einzelnen Schichten existieren. Die entsprechenden Berechnungen (Abschnitt 6.3.1) zeigen am Ende der Bestrahlungsdauer innerhalb von 250 μm Absorbiertiefe einen maximalen Temperaturunterschied von 1,6 $^{\circ}\text{C}$ bei einer Temperaturerhöhung von 25,7 $^{\circ}\text{C}$ (Abb. 6.24(a)).

Der Unterschied zwischen optoakustischer und thermoelektrischer Temperaturbestimmung weist neben einer zeitlichen Abhängigkeit auch eine Zunahme mit der Bestrahlung bzw. des dadurch induzierten Temperaturanstiegs auf. Dieser Effekt ist vor allen Dingen auf die bereits diskutierte Unsicherheit bei der Umrechnung der Druckmaxima in Temperaturdaten zurückzuführen. Je höher der Temperaturanstieg, desto stärker wirkt sich die Messungenauigkeit der Gewebeparameter T_0 und T_{max} auf die Berechnung der absoluten Temperaturwerte aus.

Die Untersuchungen zum *Einfluss der individuellen chorioretinalen Absorption auf die Temperaturerhöhung* (Abschnitt 7.3.3) zeigt eindrucksvoll weshalb eine Dosimetriekontrolle während Lasertherapien notwendig ist. Trotz Verwendung gleicher Bestrahlungsparameter beträgt die maximal induzierte Temperaturerhöhung zwischen 8,5 $^{\circ}\text{C}$ und 15,4 $^{\circ}\text{C}$. Bei einer Laserbehandlung am Patienten könnte dieser individuelle Unterschied entscheidend sein für den therapeutischen Nutzen des Verfahrens. Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf menschliche Fundi ist allerdings nur bedingt möglich, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die stark unterschiedliche Haltung von Mastschweinen einen Einfluss auf den Pigmentierungsgrad haben kann. Bei Menschen ist die individuelle Pigmentierung möglicherweise nicht so stark unterschiedlich. Die berechneten Temperaturverläufe weisen eine sehr gute Übereinstimmung mit den experimentell ermittelten Temperaturanstiegen auf. Die dabei angenommenen Absorptionskoeffizienten übersteigen die von menschlichem Gewebe teilweise erheblich (Faktor 7,1). Um an Menschen einen vergleichbaren Temperaturanstieg hervorzurufen, ist daher eine deutlich höhere Leistung des Behandlungslasers nötig.

Die *Bestimmung des lateralen Temperaturprofils* (Abschnitt 7.3.4) weist erneut eine sehr gute Übereinstimmung zwischen optoakustischer und thermoelektrischer Bestimmung auf. Die Abweichungen sind vor allen Dingen auf das Signalrauschen der

optoakustischen Bestimmung sowie der komplizierten Positionierung des Thermoelements im Zentrum des Behandlungslaserspots zurückzuführen. Bereits eine Verschiebung der räumlichen Temperaturverläufe um $\Delta x = 100 \mu\text{m}$ würde in einem nahezu identischen Verlauf der beiden Kurven resultieren. Eine derartige Genauigkeit bei der Positionierung des Thermoelements konnte mit dem verwendeten Aufbau nicht erzielt werden.

Der zeitliche Temperaturverlauf nähert sich mit der Bestrahlungsdauer einem annähernd konstantem Niveau. Dieser Effekt ist vermutlich auf induzierte Konvektionsströme vor dem Explantat zurückzuführen. Bei Bestrahlung des Funduspräparats wird das angrenzende Wasservolumen durch Wärmeleitung ebenfalls erwärmt. Aufgrund der geringen Viskosität des Wassers führen die dadurch auftretenden Temperaturdifferenzen innerhalb des Volumens zur Ausbildung von Konvektionsströmen. Erhitztes Wasser steigt auf, kälteres Wasser strömt nach und sorgt dadurch für eine Abkühlung des Funduspräparats. Da die mittlere Viskosität eines Glaskörpers gegenüber der von Wasser um den Faktor 2,2 erhöht ist [125, 126], wird dieser Effekt bei ganzen Augen nicht beobachtet. Hinzu kommt noch, dass bei ganzen Augen die RPE-Schicht durch die Retina, in der keine Konvektionsströme auftreten können, vom Glaskörper getrennt ist. Beim Funduspräparat grenzt die Wasserschicht direkt an das RPE. Die Annahme einer Wärmesenke zur Simulation der Temperaturerhöhung ist daher gerechtfertigt und weist eine sehr gute Übereinstimmung mit den experimentell bestimmten Temperaturverläufen auf. Verglichen mit den im vorigen Abschnitt 7.3.3 ermittelten Absorptionen der Fundi, deuten die hier zugrunde gelegten Absorptionskoeffizienten ($\mu_{RPE} = 350,0 \text{ cm}^{-1}$; $\mu_{Chor} = 18,1 \text{ cm}^{-1}$) auf eine relativ schwache Pigmentierung des Fundus hin.

Die Abnahme des Temperaturanstiegs mit der radialen Entfernung zum Spotmittelpunkt konnte bereits in Simulationen gezeigt werden (Abschnitt 6.3.1) und erfährt durch die hier durchgeführten Versuche eine experimentelle Bestätigung. Dabei spiegelt die analytische Temperaturberechnung die experimentell bestimmten Resultate sehr gut wider. Der Temperaturanstieg am Rand des Spots beträgt ca. 52 % der maximalen Temperaturerhöhung. Wie bereits für die Modellierungen diskutiert, muss dieser Effekt bei der Wahl der Spotgröße berücksichtigt werden, um über dem gesamten Bereich einen therapeutisch wirksamen Temperaturanstieg zu erzielen ohne eine zentrale Koagulation des Gewebes hervorzurufen.

Die Bestimmung der *Temperaturabhängigkeit des Maximums der laserinduzierten Druckwellen für Kaninchenfundus* (Abschnitt 7.4.1) zeigt einen vergleichbaren Verlauf wie die analogen Messungen an Schweinefundus (Abschnitt 7.3.1). Dementsprechend unterscheiden sich die aus den gemittelten Messungen berechneten Werte für T_0 und T_{max} nur um 3,1 °C bzw. 11,5 °C. Bezogen auf eine Referenztemperatur von 37 °C entspricht dieses einer Abweichung von 5,7 % (T_0) bzw. 8,2 % (T_{max}). Diese Abweichungen können sowohl aus individuellen Gewebeunterschieden der untersuchten Augen resultieren, als auch auf generelle Unterschiede zwischen den Fundusgeweben der beiden Spezies zurückgeführt werden. Für eine eindeutigere Quantifizierung des Einflusses müssen die Gewebeparameter für eine größere Anzahl von Augen bestimmt werden.

Im Vergleich zu den Messungen an Schweineaugen wurde bei dieser Untersuchung die Temperatur des RPE-Explantats bis auf 10 °C abgekühlt. Trotz des daraus resultierenden größeren Messbereichs weist der angepasste Parabelfit eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Daten auf. Dieses Resultat unterstreicht noch einmal die berechtigte Annahme eines quadratischen Zusammenhangs zwischen Proben temperatur und Druckmaximum.

Der *Vergleich zwischen optoakustischer und thermoelektrischer Temperaturbestimmung an einem Kaninchenfundus* (Abschnitt 7.4.2) weist, wie schon der Vergleich an Schweineaugen, eine gute Übereinstimmung auf. Die drei mittels Optoakustik bestimmten Temperaturverläufe liegen innerhalb der beiden Temperaturverläufe, die mittels Thermoelement gemessen wurden. Da das Thermoelement während der Bestrahlung in der Hand gehalten wurde, war eine exakte Positionierung im Zentrum des Spots sowie direkt auf der Retina nur schwer möglich, ohne eine mechanische Schädigung des Gewebes oder retinale Blutungen hervorzurufen. Auch wenn die direkte Absorption der Laserstrahlung durch das Thermoelement nahezu vernachlässigbar ist [106], bewirkt das Einbringen des Messfühlers aus derselben Richtung der Laserstrahlung eine Veränderung des induzierten Temperaturprofils durch Schattenbildung aufgrund von Rückstreuungseffekten.

Verglichen mit den ex-vivo Experimenten an Schweineaugen sind die Fluktuationen der optoakustisch bestimmten Temperaturverläufe stärker. Der Hauptgrund ist ein schlechteres SNR aufgrund einer geringeren Nutzsignalstärke bei der Detektion von laserindu-

zierten Druckwellen. Dieses basiert vor allen Dingen darauf, dass sich die Schallquelle im Nahfeld des Detektors befindet. Dadurch kommt es zu Interferenzeffekten, so dass die Druckwellen mit dem Ringschallwandler nicht optimal detektiert werden können. Wie in Abschnitt 7.2.1 gezeigt, ist für den verwendeten Ringschallwandler eine optimale Detektion bei einer Entfernung von $q_z = 24$ mm gegeben. Der Durchmesser eines Kaninchenauges (ca. 10 mm) unterschreitet diesen Wert deutlich.

Ein weiterer Grund betrifft die akustische Adaption des Kontaktglases an das Auge. Diese ist schlechter bei Verwendung an Kaninchenaugen als an Schweineaugen. Die Konkavität des Kontaktglases ist an die Krümmung der menschlichen Cornea angepasst. Während die Hornhautkrümmung von Schweinen in guter Näherung der von menschlichen Augen entspricht, weicht diese bei Kaninchenaugen aufgrund des kleineren Durchmessers deutlich davon ab. Dadurch kann die akustische Adaption nur unzureichend hergestellt werden, so dass es zu einer erhöhten Schalldämpfung kommen kann.

Bei Annahme einer globalen Perfusionsrate von $0,13 \text{ s}^{-1}$ weist der berechnete Temperaturverlauf eine gute Übereinstimmung mit den gemittelten experimentellen Daten auf. Bei der Annahme einer globalen Perfusionsrate, wie diese in dem verwendeten analytischen Modell berücksichtigt wird, handelt es sich jedoch um eine obere Abschätzung. Bei einer realistischen Berücksichtigung der Anatomie von Kaninchen muss die Wärmesenke lokal auf einen begrenzten chorioretinalen Bereich reduziert werden. Die ermittelte globale Perfusionsrate ist daher kleiner, als entsprechende Werte, die sich auf chorioidale Blutzirkulation beziehen.

Mit Hilfe eines entsprechenden numerischen Modells, welches eine lokale Perfusion in der Choriocapillaris mit einer Schichtdicke von $25 \mu\text{m}$ sowie eine um den Faktor 8 reduzierte Perfusion innerhalb der angrenzenden Choroidea mit einer Dicke von $175 \mu\text{m}$ berücksichtigt, können vergleichende Berechnungen angestellt werden [122]. Dabei führt ein Vergleich zwischen lokaler und globaler Perfusion zu einer Erhöhung der globalen Perfusionsrate um den Faktor 26 für die Choriocapillaris sowie eine Erhöhung um den Faktor 3,2 für die Choroidea [122]. Unter diesen Voraussetzungen scheint eine globale Perfusionsrate von $0,13 \text{ s}^{-1}$, wie sie für diese Untersuchung zugrunde liegt, sehr gut vereinbar mit Daten anderer Arbeitsgruppen, die in [10] zusammengefasst sind.

Der *Einfluss der Bestrahlungsstärke auf die chorioretinale Temperaturzunahme während Laserbestrahlung von Kaninchenaugen* bestätigt den linearen Zusammenhang zwischen applizierter Strahlungsleistung und Temperaturanstieg. Der auf die Bestrahlungsstärke normierte Temperaturanstieg in Höhe von $(2,27 \pm 0,16) \frac{^{\circ}\text{C}}{\text{W}/\text{cm}^2}$ beträgt dabei lediglich 39,4 % des an enukleierten Schweineaugen bestimmten Anstiegs (Abschnitt 7.3.2). Dieser Unterschied ist zum einen auf die geringere Absorption von Kaninchenfundus verglichen mit Schweinefundus zurückzuführen. Zum anderen trägt die chorioidale Blutzirkulation bei in-vivo Messungen zu einer signifikanten Verringerung des Temperaturanstiegs bei.

Der *Einfluss der Aderhautdurchblutung auf die chorioretinale Temperaturerhöhung während Laserbestrahlung* wird experimentell in Abschnitt 7.4.4 quantifiziert.

Die Aderhautdurchblutung erfüllt neben der Versorgung der Photorezeptoren noch die Aufgabe der Temperaturregulierung der Retina. In den allermeisten Fällen wird über den chorioidalen Blutfluss der Wärmeverlust, der durch Wärmeleitungsprozesse innerhalb des Glaskörpers stattfindet, kompensiert. Dabei agiert arterielles Blut als Wärmequelle [127, 128]. Wird der Fundus jedoch bestrahlt, kann sich das Gewebe durch Absorptionsprozesse über die Temperatur des Blutes hinaus erwärmen. In diesem Fall sorgt das nachströmende, kältere Blut für eine Abkühlung des Gewebes [127, 128]. Zusätzlich existiert ein zentral gesteuerter Reflexmechanismus, der für eine Erhöhung des chorioidalen Blutflusses bei Laserbestrahlung des Fundus sorgt [129]. Eine derartige Erhöhung der Perfusionsrate konnte bei Katzen [130], Affen [131] und Menschen [132] nachgewiesen werden. Bei Affen wurde eine Erhöhung der Blutflussrate um einen Faktor von ca. 2 beobachtet [131], bei Menschen kann diese Erhöhung noch höher ausfallen [129].

Der Vergleich der chorioretinalen Temperaturanstiege während Laserbestrahlung von Kaninchenfundus pre und post mortem zeigt deutlich den Kühleffekt der Blutzirkulation. So ist der post mortem bestimmte Temperaturanstieg zwischen 23 % und 148 % gegenüber der pre mortem Messung erhöht. Durch mehrmaliges Wiederholen der optoakustischen Bestimmung konnte zusätzlich die Richtigkeit der Temperaturbestimmung verifiziert werden. Bei einer Messung wurde das Tier während der Bestrahlung getötet, woraufhin die Fundustemperatur aufgrund der fehlenden Perfusion unmittelbar anstieg.

Auch dieser zusätzliche Temperaturanstieg konnte durch nachfolgende Messungen untermauert werden. Der beobachtete Effekt steht im Gegensatz zu den Ergebnissen einer anderen Forschergruppe, die in vergleichbaren Experimenten pre und post mortem sowie Messung mittels Thermoelement keinen signifikanten Einfluss der Aderhautdurchblutung auf die chorioretinale Temperaturerhöhung während TTT festgestellt haben [9].

Die an die experimentellen Daten angepassten Temperaturberechnungen weisen globale Perfusionsraten zwischen $0,055 \text{ s}^{-1}$ und $0,8 \text{ s}^{-1}$ auf. Dabei sind die globalen Perfusionsraten bis zu $0,245 \text{ s}^{-1}$ vereinbar mit Daten anderer Arbeitsgruppen [10]. Der Wert von $Q_P = 0,8 \text{ s}^{-1}$ ist allerdings höher als der höchste für die Choriokapillaris angegebene Wert ($Q_P = 0,6 \text{ s}^{-1}$) [10]. Dieses Resultat lässt vermuten, dass der bei Menschen, Katzen und Affen festgestellte Anstieg des Blutflusses bei Laserbestrahlung auch bei Kaninchen auftritt. Zusätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Temperaturbestimmung an unterschiedlich stark perfundiertem Gewebe stattgefunden hat. So kann es oberhalb der Hauptgefäße zu einem stärker ausgeprägten Kühleffekt durch die Blutzirkulation kommen, als an schwach durchblutetem Gewebe.

Insgesamt zeigt der Einfluss der Aderhautdurchblutung auf die Temperaturerhöhung während Laserbestrahlung die Notwendigkeit einer dosimetrischen Steuerung derartiger Therapien. Die individuelle Perfusion kann vor einer Bestrahlung nicht durch den Arzt quantifiziert werden, so dass die jeweilige Temperaturerhöhung nur unzureichend prognostiziert werden kann. Bei der optoakustischen Detektion des Temperaturanstiegs muss zudem darauf geachtet werden, den Messlaserspot nicht auf den Hauptgefäßen zu positionieren, da der Temperaturanstieg auf schwächer perfundiertem Gewebe deutlich stärker ausfallen kann und somit eine Koagulation auf derartigem Gewebe eher zu erwarten ist. Ein solcher Effekt wurde auch bei der Bestimmung der Schädigungsschwellen während retinaler Photokoagulation an lebenden und toten Kaninchen festgestellt [133].

Im letzten Experiment an Kaninchen kann der *Einfluss von intraindividuellen Faktoren* wie Absorption und Perfusion auf den chorioretinalen Temperaturanstieg beobachtet werden (Abschnitt 7.4.5). Im Gegensatz zu dem Experiment, in dem das Bestrahlungsareal unverändert blieb (Abschnitt 7.4.3), steigen die Temperaturverläufe bei Bestrahlung unterschiedlicher Areale nicht linear mit der applizierten Leistung. Die individuellen Faktoren, die ausschlaggebend für den jeweiligen Temperaturanstieg sind,

können vor der Bestrahlung nicht quantifiziert werden, da die jeweiligen Areale bei Betrachtung unter Weißlicht vergleichbar aussehen, ohne Merkmale für den Pigmentierungsgrad oder die individuelle Perfusion.

Der Temperaturverlauf der bei Spot 3 beobachtet werden kann, weist Parallelen zu Verläufen auf, die *ex-vivo* gemessen wurden. Das deutet darauf hin, dass die Perfusion in diesem bestrahlten Areal nur sehr gering war, woraus der starke Temperaturanstieg resultierte, der sich in einer Koagulation des Gewebes äußerte. Der optoakustische Temperaturanstieg in Höhe von ca. 21 °C ist dabei vergleichbar mit Ergebnissen von Ip et al., die eine Nekrose von retinalem Gewebe bei einer Temperaturanstieg von ca. 23 °C innerhalb von 0,5 s bis 1 s beobachtet haben [6]. Ein Vergleich mit den durchgeführten Rechnungen zur Zeitabhängigkeit der thermischen Gewebsschädigungen (Abschnitt 3.2) ergibt unter Berücksichtigung der dort angegebenen Parameter und einer Zeit von 40 s (Aufreten der Weißfärbung) einen Temperaturanstieg von 20,0 °C als Schwellwert für eine Schädigung des Gewebes. Auch dieser Wert spiegelt in guter Näherung das experimentelle Ergebnis wider.

Die sichtbare Weißfärbung geht mit einer irreparablen Schädigung der Retina einher. Diese ist während einer TTT unter allen Umständen zu vermeiden. Bei vorhandener Dosimetriekontrolle hätte der Arzt in einer Laserbehandlung am Patienten aufgrund des starken Temperaturanstiegs frühzeitig die Behandlung abbrechen oder die Leistung des Behandlungslasers mindern können, um eine derart ausgeprägte Koagulation zu unterbinden.

Die Schwere der retinalen Schädigung ist besonders deutlich in den Fluoreszenzangiographien zu erkennen. Dabei wird der über das bestrahlte Areal gemittelte Graustufenwert zur Quantifizierung der retinalen Schädigung herangezogen. Der Wert der irreparablen Schädigung (Spot 3) hebt sich dabei deutlich von den anderen Werten ab. Aber auch die mittleren Graustufenwerte der vier unterschwellig durchgeführten Laserbestrahlungen liegen über dem Referenzniveau.

Die geringste Fluoreszenz wird bei Spot 4 beobachtet, dessen mittlerer Graustufenwert lediglich 12 % oberhalb des Referenzniveaus angesiedelt ist. Bei dieser Bestrahlung kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Positionierung des Laserspots nicht auf dem markierten Bereich, sondern ein wenig versetzt zu diesem Areal stattgefunden hat. Die beiden Fluoreszenzangiographien (Abb. 7.17) weisen eine erhöhte Fluoreszenz links von dem markierten Bereich auf, die eigentlich auf eine unterschwellige retinale Schä-

digung hinweist, die möglicherweise aus einer Laserbestrahlung resultiert. Eine Verifizierung dieser Vermutung ist allerdings nicht möglich, da die Angaben zu Spotpositionen auf Aussagen des Arztes beruhen und nicht bildlich festgehalten wurden.

Ein Anstieg des Graustufenwerts mit der optoakustisch bestimmten Temperaturzunahme konnte innerhalb der Messgenauigkeit für die unterschwelligten Bestrahlungen nicht festgestellt werden. In weiteren Untersuchungen muss daher geklärt werden, ob der individuelle Temperaturanstieg überhaupt einen direkten Einfluss auf den Wirkmechanismus der TTT hat bzw. inwieweit der Fluoreszenzgrad der Angiographien mit dem Temperaturanstieg und/oder dem therapeutischen Nutzen der Laserbestrahlung gekoppelt ist. Insgesamt konnten durch diese Versuche angiographisch sichtbare Läsionen in Verbindung zu einem optoakustisch bestimmten Temperaturanstieg gebracht werden.

In einer weiteren Versuchsreihe konnte eine retinale Weißfärbung nach einer Bestrahlungszeit von ca. 15 s bei einem Temperaturanstieg von ca. 22 °C beobachtet werden (Abb. 7.19). Auch dieses Wertepaar ist in guter Übereinstimmung mit dem entsprechenden Temperaturanstieg für $\Omega = 1$, $\Delta T = 23,1$ °C. Nach dem Eintreten der Weißfärbung kommt zu einer Abnahme des optoakustischen Signals und dadurch zu einer scheinbaren Temperaturabnahme. Dass es sich dabei jedoch nur um eine scheinbare Temperaturverringerung handeln kann, ist insbesondere daran zu erkennen, dass das Temperaturniveau nach der Bestrahlung geringer als vor der Bestrahlung ist. Der Abfall des detektierten Druckmaximums ist vermutlich auf eine Veränderung der optischen Gewebeeigenschaften bei Koagulation zurückzuführen. So nimmt durch den Denaturierungsprozess die Absorption des Gewebes ab bei gleichzeitiger Erhöhung der Streuung [134, 135]. Aus der Verringerung des Absorptionskoeffizienten resultiert nach Gleichung (3.9) eine Abnahme des Druckmaximums. Gleichzeitig führt die Erhöhung des Streukoeffizienten zu einer Vergrößerung des Absorptionsvolumens [136]. Diese beiden Effekte äußern sich in einer Verringerung des detektierten Druckmaximums, aus dem anschließend eine fehlerbehaftete Berechnung der Temperaturerhöhung folgt. Durch die Veränderung der Gewebeparameter bei Koagulation ist der ermittelte Zusammenhang zwischen Druckmaximum und Gewebetemperatur nicht mehr gültig. Eine optoakustische Temperaturbestimmung ist für den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Zeitbereich von Sekunden bis Minuten daher lediglich bis zum Einsetzen der Denaturierung möglich.

Ein signifikanter Abfall des Druckmaximums bei Auftreten der Weißfärbung konnte im vorherigen Experiment (siehe Abb. 7.16(b)) nicht beobachtet werden. Vermutlich waren in diesem Fall die Veränderungen der Gewebeeigenschaften geringer oder die totale Abschwächung, die sich aus Streu- und Absorptionskoeffizient zusammensetzt [137], ist annähernd gleich geblieben.

In Abschnitt 7.5 wird erstmalig die *optoakustische Temperaturbestimmung während TTT an einem Patienten* vorgestellt. Für einen klinischen Einsatz wurde zum einen der Messaufbau modifiziert, um den Einfluss von Bewegungen auf die Detektion der Drucktransienten zu optimieren (siehe Kapitel 5.8). Zum anderen wurden die verwendeten laser- und Bestrahlungsparameter auf eine Wellenlänge von $\lambda = 905$ nm sowie einen retinalen Durchmesser von $800 \mu\text{m}$ geändert. Dadurch stellte der Messlaser keine zusätzliche Gefährdung für den Patienten dar und konnte für die klinische Prüfung eingesetzt werden. Zusätzlich wurde die Wiederholfrequenz des Messlasers von 5 Hz auf 100 Hz erhöht, wodurch die zur Signalfilterung herangezogene Anzahl an Messpunkten bei gleich bleibender Detektionszeit um einen Faktor 20 erhöht wurde. Da das SNR proportional zur Wurzel der gemittelten Ereignisse ist [72], konnte durch die Erhöhung der Repetitionsrate eine Verbesserung des SNR um den Faktor 4,5 erzielt werden.

Durch die Wahl einer Laserwellenlänge im infraroten Wellenlängenbereich wurde die Amplitude der Druckwelle aufgrund der geringeren Absorption jedoch erheblich reduziert. Außerdem bewirkte die Erhöhung des retinalen Spotdurchmessers eine Verringerung der Bestrahlungsstärke, wodurch ebenfalls eine Abnahme der Signalstärke des Drucksignals resultierte.

Insgesamt ist das durch die Modifikationen erzielte SNR geringer als bei vergleichbaren Messungen an Schweineaugen, wodurch die optoakustisch bestimmten Temperaturverläufe stärkeren systembedingten Messunsicherheiten unterliegen. Aufgrund von Absorptionsunterschieden zwischen humanen Fundi verglichen mit denen von Schweineaugen, ist ein quantitativer Vergleich allerdings nicht möglich.

Die Messungen zeigen, dass mit dem derzeitigen Aufbau keine ausreichende Temperaturbestimmung über die gesamte Behandlungsdauer garantiert werden kann. So zeigt bereits die Messung bei gleich bleibender retinaler Temperatur eine Abweichung der

optoakustischen Temperaturbestimmung von der Körpertemperatur von bis zu 3,4 °C innerhalb des betrachteten Zeitraums von 37 s. Diese Abweichung ist vermutlich auf Bewegungen des Kontaktglases und des Patientenauges zurückzuführen. Aus den Kontaktglasbewegungen resultiert, trotz der verwendeten Einspiegelung, eine veränderte Detektion der Druckwelle. Diese kann zu Abweichungen im detektierten Druckmaximum führen, aus denen eine fehlerhafte Umrechnung resultiert, die zu scheinbaren Temperaturerhöhungen oder –erniedrigungen führt. Bewegungen des Patientenauges gehen mit einer Änderung des bestrahlten Bereichs einher. Aus dieser kann aufgrund von Pigmentierungsunterschieden (siehe Abschnitt 7.2.4) eine Änderung des detektierten Druckmaximums folgen. Während an Schweineaugen eine maximale Abweichung von 4,9 % über eine Strecke von 500 µm beobachtet wurde, kann dieser Effekt bei krankhaften Augen aufgrund der Heterogenität des absorbierenden Gewebes noch erheblicher sein. Bei der hier durchgeführten Untersuchung liegt die Vermutung nahe, dass der tendenzielle Anstieg des Druckmaximums bzw. der scheinbaren Temperatur in Höhe von 0,093 °C/s aus einer langsamen aber kontinuierlichen Bewegung des Kontaktglases resultiert, während die starken Fluktuationen aus schnellen, aber vorübergehenden Augenbewegungen hervorgehen.

Bei der optoakustischen Temperaturbestimmung während TTT sind die Messungenauigkeiten noch ausgeprägter. Bei einem scheinbaren Temperaturanstieg von bis zu 35 °C kann davon ausgegangen werden, dass dieser nicht den eigentlichen Temperaturverlauf widerspiegelt. Diese These wird dadurch gestützt, dass durch die Behandlung keine sichtbare Weißfärbung des Fundus hervorgerufen wurde, was bei einem derartigen Temperaturanstieg zu erwarten ist. Vermutlich basieren diese gravierenden Abweichungen, wie schon bei der Temperaturbestimmung ohne Laserbehandlung, auf Bewegungen des Kontaktglases sowie des Auges. Allerdings wirken sich die dadurch hervorgerufenen Änderungen bei der Detektion von p_{max} noch erheblicher auf die unzureichende Umrechnung in Temperaturdaten aus. Bei höheren Temperaturen, wie beispielsweise während der Bestrahlung, resultiert aus einem Δp_{max} ein größerer Temperaturunterschied, als bei vergleichbaren Druckamplitudenänderungen bei kleineren Temperaturen. Dieser Effekt beruht auf dem quadratischen Zusammenhang zwischen p_{max} und T . So bewirkt eine Erhöhung von p_{max} um 0,05 b.E. (Abb. 7.5) bei einer Temperatur von 37 °C eine scheinbare Temperaturzunahme um $\Delta T = 4,0$ °C, während die gleiche Druckzunahme bei einer Temperatur von 50 °C bereits einen scheinbaren Temperaturunterschied von 5,1 °C ausmacht.

Trotz der unzureichenden Temperaturbestimmung über die gesamte Behandlungsdauer, ist es jedoch erstmalig gelungen, über einen Zeitraum von 7 s den retinalen Temperaturanstieg während TTT optoakustisch zu bestimmen. Der beobachtete Temperaturverlauf innerhalb dieses Zeitbereichs weist eine gute Übereinstimmung mit den aus den in-vivo Messungen an Kaninchen erwarteten Verläufen auf. Allerdings wurden zur Berechnung der Temperaturanstiege die Gewebeparameter T_0 und T_{max} von Schweinefundi zugrunde gelegt. Aufgrund der geringen Unterschiede zwischen diesen Gewebeparametern für Fundusgewebe von Schweinen und Kaninchen, liegt die Vermutung nahe, dass diese Werte auch für humanes Fundusgewebe näherungsweise gleich sind. Diese Vermutung muss jedoch in weiteren Versuchen überprüft werden.

Bei der Patientin wurde eine Leistung von 800 mW auf das Auge appliziert (gemessen hinter der Spaltlampe). Dieser Wert ist vier mal höher als entsprechende Leistungen, die in Kaninchenaugen eingebracht wurden. Dieser Unterschied deckt sich mit Werten, die in vergleichenden Messungen von Gabel und Birngruber [138, 139] bei der Bestimmung von Schwellenwerten bei der retinalen Laserphotokoagulation beobachtet wurden. Der Grund für diese starke Diskrepanz ist zum einen die unterschiedliche Brechkraft dieser beiden Augenspezies, die zu einer Verringerung des retinalen Spotdurchmessers an Kaninchenfundi um den Faktor 0,66 führt [98]. Daraus resultiert eine Erhöhung der Bestrahlungsstärke um den Faktor 2,3. Zum anderen bewirkt die schwächere Absorption des humanen Fundus eine geringere Temperaturzunahme. Ein dritter Punkt ist, dass die Transmission der Strahlung durch die vorderen Augenpartien bei Kaninchen, aufgrund der kleineren Größe, höher ist als beim Menschen.

Trotz der durchgeführten TTT blieb der erhoffte therapeutische Nutzen der Laserbehandlung aus, wie die in Nachuntersuchungen angefertigten Fluoreszenzangiographien zeigen. Da der Wirkmechanismus der TTT bis zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht geklärt ist, können auch keine definitiven Aussagen getroffen werden, ob der induzierte Temperaturanstieg nicht ausreichend war, oder inwiefern dieser überhaupt mit dem therapeutischen Nutzen der Behandlung korreliert werden kann. Für eine tiefere Analyse müssen im Rahmen von klinischen Studien weitergehende Untersuchungen durchgeführt werden mit dem Ziel eine Verbindung zwischen retinalem Temperaturverlauf und therapeutischen Ausgang der Behandlung herstellen zu können.

9. Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine nicht-invasive Temperaturbestimmung während retinaler Lasertherapien mittels optoakustischer Methode möglich ist. Allerdings stellen die Bewegungen des Arztes und des Patienten während eines klinischen Einsatzes des Verfahrens ein Problem bei verhältnismäßig langen Behandlungsdauern wie bei der TTT dar. Bei kürzeren Bestrahlungsdauern, wie bei der Laserphotokoagulation (LPK) sollte der Einfluss von Bewegungen dementsprechend geringer ausfallen oder sogar vernachlässigbar sein. Bei der LPK werden Leistungen von 50 - 500 mW für 100 - 500 ms auf Spotdurchmessern von typischerweise 100 - 400 μm appliziert. Ziel der Bestrahlung ist eine schwache Denaturierung der Netzhaut, die dann den therapeutischen Zweck initiiert. Auch bei dieser Therapie ist eine temperaturbezogene Dosimetrie sinnvoll, da eine zu ausgeprägte Denaturierung zur Ausbildung unnötig großer Läsionen führt und zusätzlich mit Schmerzen verbunden ist [140, 141].

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit soll daher im Rahmen eines Folgeprojekts die nicht-invasive online Bestimmung von Temperaturerhöhungen während der Laserphotokoagulation der Netzhaut untersucht werden. Dieses Projekt ist 2006 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit dem „Innovationspreis zur Förderung der Medizintechnik“ ausgezeichnet worden. In ersten Untersuchungen konnte bereits die prinzipielle Eignung der optoakustischen Methode unter Beweis gestellt werden [113, 142, 143]. Versuche an enukleierten Schweineaugen zeigen weiterhin, dass sich die optoakustische Methode zur frühzeitigen Detektion des Einsetzens des Koagulationsprozesses eignet [144]. Erste in-vivo Experimente an Kaninchenaugen belegen die Eignung dieser Messmethode zur Dosierung der Herdgröße bei Laserphotokoagulation der Netzhaut [145].

Ein Vergleich der retinalen Temperaturerhöhung pre und post mortem (Abschnitt 7.4.4) hat gezeigt, dass der kühlende Effekt der Aderhautdurchblutung während retinaler Laserbehandlungen nicht vernachlässigt werden darf. Durch Erhöhung des intraokularen Drucks, beispielsweise durch Verstärkung des Anpressdrucks des Kontaktglases, kann Einfluss auf die chorioidale Blutzirkulation genommen werden [119]. Dadurch ist eine indirekte Beeinflussung der Temperaturerhöhung während retinaler Lasertherapien

möglich. Zur genaueren Untersuchung dieses Effektes finden derzeit Untersuchungen statt, in denen die Temperaturerhöhung während TTT in Abhängigkeit des intraokularen Drucks an Kaninchenaugen evaluiert wird [120, 121, 146].

Mit Hilfe der analytischen Berechnungen zur Druckentstehung, -propagation und -detektion konnte für eine gegebene Messsituation eine Optimierung der Schallwandlergeometrie vorgenommen werden. Aufgrund des erheblichen Rechenaufwands kann mit Hilfe dieses analytischen Rechenmodells jedoch lediglich die Simulation radial-symmetrischer Detektoren vorgenommen werden. Außerdem können akustische Grenzflächen, insbesondere der Übergang zwischen Cornea und PMMA-Aufsatz des Transducers nicht mit in die Simulationen einbezogen werden. Für eine realistischere Berücksichtigung der experimentellen Parameter und zur Betrachtung einer beliebigen Detektorgeometrie muss die Berechnung mit numerischen Methoden erfolgen. Ein derartiges Modell wird derzeit untersucht. Die ersten Ergebnisse zeigen dabei vielversprechende Ansätze [114, 115].

10. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein optoakustisches Verfahren zur nicht-invasiven Temperaturbestimmung während Transpupillarer Thermotheapie entwickelt. Die experimentellen Untersuchungen fanden dabei ex-vivo an Schweineaugen und in-vivo an Kaninchen statt. Zusätzlich wurde eine medizinische Eignung des Verfahrens im Rahmen einer klinischen Prüfung an einer Patientin evaluiert. Die Ergebnisse konnten anhand von analytischen Simulationen des chorioretinalen Temperaturanstiegs verifiziert werden. Des Weiteren wurde ein mathematisches Modell zur Berechnung von laserinduzierter Druckentstehung und -propagation im Auge entwickelt, mit dessen Hilfe eine Optimierung der Transducergeometrie evaluiert wurde.

Die Anwendbarkeit des implementierten Modells zur Simulation laserinduzierter Druckentstehung wurde durch eine sehr gute Übereinstimmung mit experimentellen Ergebnissen verifiziert. Die Ergebnisse der Modellierungen offenbaren zudem die starke Abhängigkeit der Druckamplitude von den unterschiedlichen Gewebe- und Laserparametern. Zusätzlich wird der Einfluss der Transducergeometrie auf die Detektion der Druckwelle aufgezeigt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Pulsdauer, trotz verstärkter Schalldämpfung, so kurz wie möglich gewählt werden sollte, um eine möglichst hohe Umwandlungseffizienz in akustische Energie zu erreichen. Dabei sind für einen klinischen Einsatz der Methode allerdings die zugelassenen maximalen Bestrahlungswerte nach DIN EN 60825-1 [103] zu beachten. Diese sind auch entscheidend bei der Wahl des Spotdurchmessers. Je kleiner die Spotgröße, desto höher die Druckamplitude, desto größer allerdings auch die Bestrahlungsstärke und dadurch die Gefahr einer ungewollten Schädigung.

Ein weiterer Parameter, auf den bei der Optimierung des Verfahrens Einfluss genommen werden kann, ist die Wellenlänge des Messlasers. Diese sollte eine möglichst hohe Absorption im chorioretinalen Gewebe aufweisen bei gleichzeitig guter Transmission durch den dioptrischen Apparat. Für die optoakustische Temperaturbestimmung während TTT eignet sich daher eine Wellenlänge im grünen Spektralbereich.

Neben diesen allgemeinen Betrachtungen konnte der Einfluss der Transducergeometrie sowie des Detektionsortes auf die Aufnahme der Schallwelle quantifiziert werden. So

wird durch eine Vergrößerung der Detektorfläche zwar ein größerer Anteil der Druckwelle detektiert. Gleichzeitig resultiert daraus aber auch eine Art Tiefpassfilterung des Signals, da sich die hohen Frequenzanteile am Detektionsort negativ überlagern. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Breite des Schallwandlerrings auf die Frequenz des Drucksignals abgestimmt sein sollte. Zusätzlich sollte die Detektion so nah wie möglich an der optischen Achse erfolgen, da die Abstrahlung der laserinduzierten Schallwelle gerichtet ist und hier maximal ist.

In analytischen Temperaturberechnungen wurde der Einfluss der chorioretinalen Absorption sowie der Blutzirkulation auf die Temperaturerhöhung während retinaler Laserbestrahlung quantifiziert. Zusätzlich fand die Berechnung der räumlichen Temperaturverteilung nach einer Bestrahlungsdauer von 60 s statt.

Bei derartig langen Bestrahlungszeiten kann der Einfluss von Heterogenitäten, wie sie im Fundusgewebe vorkommen, nahezu vernachlässigt werden, da in diesem Zeitbereich der Einfluss der Wärmeleitung für eine nahezu homogene Temperaturverteilung in den absorbierenden Schichten des Fundus sorgt. In lateraler Richtung zeigt sich, dass die Temperaturerhöhung an den Rändern des Bestrahlungsspot ca. 35 % geringer als im Zentrum ist.

In einer weiteren Berechnung hat sich gezeigt, dass für Bestrahlungsdauern im Minutenbereich die Gesamtabsorption des Fundusgewebes deutlich entscheidender für die Temperaturerhöhung ist, als die Absorption der einzelnen Schichten. Auch dieser Effekt ist eng mit Wärmeleitungsprozessen verknüpft.

Ein weiterer Effekt, der die retinale Temperaturerhöhung beeinflusst, ist die Blutzirkulation im Fundusgewebe. Neben einer Abnahme des Temperaturanstiegs mit steigender Perfusionsrate konnte die Ausbildung eines homogeneren Temperaturprofils über den Laserspot anhand von Berechnungen gezeigt werden.

In den experimentellen Ergebnissen zur Charakterisierung der Schallquelle konnte der bereits anhand von Simulationen prognostizierte Zusammenhang zwischen detektierter Druckamplitude und Abstand des Ringschallwandlers zum Absorber gezeigt werden. In einer weiteren Untersuchung wurde die Abnahme des detektierten Druckmaximums mit steigender Pulsdauer bzw. wachsender Spotgröße gezeigt. Auch diese Ergebnisse wei-

sen eine sehr gute Übereinstimmung zu den berechneten Daten auf. Ein weiterer Untersuchungsgegenstand war der Einfluss der intraindividuellen Absorption der RPE-Proben auf das Druckmaximum. Dabei zeigt ein Abfall von ca. 5 % bei einer Verschiebung des Objekts um 500 μm , dass derartige lokale Unterschiede einen enormen Einfluss auf die Anwendbarkeit dieser Messmethode haben können.

Zur Umrechnung der Druckmaxima in Temperaturdaten wurde die Temperaturabhängigkeit der laserinduzierten Drucktransienten für Fundusgewebe vom Schwein und Kaninchen bestimmt. Diese zeigen einen vergleichbaren Zusammenhang. Ebenfalls an beiden Spezies wurden neben der optoakustischen Bestimmung simultane Temperaturmessungen mittels Thermoelement durchgeführt. Diese zeigen sowohl ex-vivo an Schweineaugen als auch in-vivo an Kaninchen eine gute Übereinstimmung und unterstreichen dadurch das Potential dieses Verfahrens zur dosimetrischen Steuerung von retinalen Lasertherapien. Die Notwendigkeit einer solchen Steuerung wurde anhand von Temperaturbestimmungen an drei Schweinebulbi aufgezeigt. Unter gleichen Bestrahlungsparametern wurde hier ein Temperaturunterschied von 6,9 °C zwischen zwei Augen beobachtet. Das entspricht einem Anstieg von 81 %. In einer weiteren Messung an Schweineaugen konnte das laterale Temperaturprofil während TTT experimentell bestimmt werden. Das Ergebnis weist eine gute Übereinstimmung zu den analytischen Temperaturrechnungen auf.

Einen enormen Einfluss auf die individuelle Temperaturerhöhung während TTT nimmt die Blutzirkulation innerhalb des Fundusgewebes ein. Dieser Effekt konnte anhand von vergleichenden Messungen pre und post mortem quantifiziert werden. Dabei war der Einfluss individuell sehr unterschiedlich. Während bei einem Kaninchen nach dem Tod ein um den Faktor 1,2 erhöhter Temperaturanstieg festgestellt wurde, betrug dieser Faktor bei einem anderen Tier den Wert 2,3.

In einer weiteren Untersuchung an einem Kaninchen wurde noch einmal der enorme Einfluss von individuellen Gewebefaktoren auf die retinale Temperaturerhöhung aufgezeigt. Obwohl die applizierte Laserleistung zwischen zwei aufeinander folgenden Bestrahlungen an unterschiedlichen Fundusarealen nur geringfügig erhöht wurde, verdoppelte sich der resultierende Temperaturanstieg. Durch die starke und lang andauernde Temperaturerhöhung kam es zu einer Koagulation des Gewebes. Der optoakustisch bestimmte Temperaturverlauf zeigte dabei bereits 30 s vor dem Auftreten der Weißfärbung eine sehr starke Temperaturzunahme an. Diese Zeitspanne hätte in einer Patien-

tenbehandlung genutzt werden können, um die Leistung des Behandlungslasers zu mindern oder die Behandlung frühzeitig abubrechen, um eine irreversible Schädigung des Sehvermögens zu vermeiden. Sowohl in diesem, als auch in einem vergleichbaren Experiment konnten die Zeitpunkte der Proteindenaturierung mit Hilfe von berechneten Schädigungsschwellen nach Arrhenius verifiziert werden.

Als Schlüsselexperiment diente die Anwendung des untersuchten Verfahrens während einer Patientenbehandlung. Hierzu wurden einige Veränderungen am Messaufbau vorgenommen, um eine Zulassung des Geräts für eine klinische Prüfung nach Richtlinie 93/42/EWG Anhang 8 [147] zu erhalten. Trotz dieser Modifikationen waren die Bewegungen des Arztes bzw. der Patientin so enorm, dass nicht über die gesamte Behandlungsdauer verlässliche Temperaturdaten ermittelt werden konnten. Dennoch wurde erstmals der chorioretinale Temperaturanstieg während TTT nicht-invasiv und in Echtzeit über eine Dauer von 7 s bestimmt.

Zusammenfassend wurde im Rahmen dieser Arbeit ein optoakustisches Verfahren zur Temperaturbestimmung während TTT entwickelt und quantifiziert. Für einen klinischen Einsatz der Methode sind noch Modifikationen bezüglich einer Stabilisierung der Druckwellendetektion notwendig.

Darüber hinaus wurde ein analytisches Modell zur Berechnung von Druckentstehung und -propagation entwickelt, aufgrund dessen eine Optimierung der Detektorgeometrie durchgeführt werden konnte. Mit Hilfe eines weiteren analytischen Modells wurde die retinale Temperaturerhöhung während TTT berechnet. Die Ergebnisse der theoretischen Betrachtungen spiegeln in beiden Fällen die experimentellen Ergebnisse sehr gut wider.

11. Literatur

- [1] M. A. Mainster und E. Reichel: *Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: long- pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock proteins*. *Ophthalmic Surg Lasers*, **31**: 359-373. (2000)
- [2] R. S. Newsom, J. C. McAlister, M. Saeed und J. D. McHugh: *Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation*. *Br J Ophthalmol*, **85**: 173-178. (2001)
- [3] R. M. Ahuja, J. D. Benner, J. C. Schwartz, J. W. Butler und S. M. Steidl: *Efficacy of transpupillary thermotherapy (TTT) in the treatment of occult subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*. *Semin Ophthalmol*, **16**: 81-85 (2001)
- [4] A. V. Fuchs, A. J. Mueller, M. Grueterich und M. W. Ulbig: *Transpupillary thermotherapy (TTT) in circumscribed choroidal hemangioma*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **240**: 7-11 (2002)
- [5] C. H. Park, J. S. Duker, M. A. Mainster, C. A. Puliafito und E. Reichel: *Transpupillary thermotherapy (TTT) of occult choroidal neovascularization: a retrospective, noncomparative case series of fifty-seven eyes*. *Semin Ophthalmol*, **16**: 66-69 (2001)
- [6] M. Ip, A. Kroll und E. Reichel: *Transpupillary Thermotherapy*. *Semin Ophthalmol*, **14**: 11-18. (1999)
- [7] A. Haas, B. Feigl und M. Weger: *Transpupilläre Thermotherapie bei exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration*. *Der Ophthalmologe*, **100**: 111-114 (2003)
- [8] E. Reichel, A. M. Berrocal, M. Ip, A. J. Kroll, V. Desai, J. S. Duker und C. A. Puliafito: *Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, **106**: 1908-1914 (1999)
- [9] M. S. Ibarra, J. Hsu, N. Mirza, I. H. Wu, G. S. Ying, M. A. Mainster und M. J. Tolentino: *Retinal temperature increase during transpupillary thermotherapy: effects of pigmentation, subretinal blood, and choroidal blood flow*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **45**: 3678-3682 (2004)
- [10] R. Birngruber, *Choroidal Circulation and Heat Convection at the Fundus of the Eye*, in *Laser Applications in Medicine and Biology*, Editor: M. L. Wolbarsht, 1991, Plenum Press: New York. S. 277-361.
- [11] S. Miura, H. Nishiwaki, Y. Ieki, Y. Hirata, Y. Honda, Y. Sugino und Y. Okazaki: *Chorioretinal temperature monitoring during transpupillary thermotherapy for choroidal neovascularisation*. *Br J Ophthalmol*, **89**: 475-479 (2005)

-
- [12] S. Miura, H. Nishiwaki, Y. Ieki, Y. Hirata, J. Kiryu und Y. Honda: *Noninvasive Technique for Monitoring Chorioretinal Temperature during Transpupillary Thermotherapy, with a Thermosensitive Liposome*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, **44**: 2716-2721 (2003)
- [13] S. M. Maswadi, S. J. Dodd, J.-H. Gao und R. D. Glickman: *Temperature mapping of laser-induced hyperthermia in an ocular phantom using magnetic resonance thermography*. Journal of Biomedical Optics, **9**: 711-718 (2004)
- [14] A. Faller, "Der Körper des Menschen - Einführung in Bau und Funktion. 13. überarbeitete Auflage". Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1999.
- [15] E. Boettner und J. R. Wolter: *Transmission of the ocular media*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, **1**: 776-783 (1962)
- [16] R. A. Weale: *Age and the transmittance of the human crystalline lens*. J Physiol, **395**: 577-587 (1988)
- [17] K. H. Ruddock: *The effect of age upon colour vision. II. Changes with age in light transmission of the ocular media*. Vision Res, **5**: 47-58 (1965)
- [18] W. Kühnel, "Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie". 9. Auflage, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, 1995.
- [19] M. Sachsenweger, "Augenheilkunde". Hippokrates-Verlag: Stuttgart, 1994.
- [20] V. P. Gabel, *Die Lichtabsorption am Augenhintergrund*, Dissertation, Ludwig Maximilians-Universität: München (1974)
- [21] V. P. Gabel, R. Birngruber und F. Hillenkamp, *Visible and near infrared light absorption in pigment epithelium and choroid*, in *XXIII Concilium Ophthalmologicum*, Editor: K. Shimuzu, 1978, Elsevier: Kyoto. S. 658-662.
- [22] B. Lorenz, *Quantifizierung von laserinduzierten Aderhauteffekten in Abhängigkeit von der Wellenlänge und unter besonderer Berücksichtigung der Aderhautgeometrie*, Habilitation, Ludwig-Maximilians-Universität: München (1988)
- [23] A. Nover, "Der Augenhintergrund - Untersuchungstechnik und typische Befunde". Schattauer Verlag: Stuttgart & New York, 1980.
- [24] F. Grehn, "Augenheilkunde". 29. Auflage, Springer-Verlag: Heidelberg, 2006.
- [25] N. M. Bressler, S. B. Bressler und S. L. Fine: *Age-related macular degeneration*. Survey of Ophthalmology, **32**: 375-413 (1988)
- [26] R. Steinbrook: *The price of sight--ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration*. New England Journal of Medicine, **355**: 1409-1412 (2006)
- [27] L. M. Weih, M. R. VanNewkirk, C. A. McCarty und H. R. Taylor: *Age-specific causes of bilateral visual impairment*. Archives of Ophthalmology, **118**: 264-269 (2000)

-
- [28] R. W. Young: *Pathophysiology of age-related macular degeneration*. Survey of Ophthalmology, **31**: 291-306 (1987)
- [29] *Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials*. Macular Photocoagulation Study Group. Archives of Ophthalmology, **112**: 500-509 (1994)
- [30] *Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials*. Macular Photocoagulation Study Group. Archives of Ophthalmology, **109**: 1109-1114 (1991)
- [31] U. Schmidt-Erfurth, T. Hasan, E. Gragoudas, N. Michaud, T. J. Flotte und R. Birngruber: *Vascular Targeting in Photodynamic Occlusion of Subretinal Vessels*. Ophthalmology, **101**: 1953-1961 (1994)
- [32] U. Schmidt-Erfurth: *Photodynamische Therapie - eine schonende Alternative zur Behandlung der exsudativen Makuladegeneration*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, **213**: 11 - 15 (1998)
- [33] G. W. Bylisma und R. H. Guymer: *Treatment of age-related macular degeneration*. Clinical & Experimental Optometry, **88**: 322-334 (2005)
- [34] C. Hopley, G. Salkeld und P. Mitchell: *Cost utility of photodynamic therapy for predominantly classic neovascular age related macular degeneration*. British Journal of Ophthalmology, **88**: 982-987 (2004)
- [35] N. Ferrara, L. Damico, N. Shams, H. Lowman und R. Kim: *Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration*. Retina, **26**: 859-870 (2006)
- [36] P. J. Rosenfeld, D. M. Brown, J. S. Heier, D. S. Boyer, P. K. Kaiser, C. Y. Chung und R. Y. Kim: *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*. New England Journal of Medicine, **355**: 1419-1431 (2006)
- [37] D. M. Brown, P. K. Kaiser, M. Michels, G. Soubrane, J. S. Heier, R. Y. Kim, J. P. Sy und S. Schneider: *Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration*. New England Journal of Medicine, **355**: 1432-1444 (2006)
- [38] R. L. Avery, D. J. Pieramici, M. D. Rabena, A. A. Castellarin, M. A. Nasir und M. J. Giust: *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration*. Ophthalmology, **113**: 363-372 e365 (2006)
- [39] M. S. Ladewig, F. Ziemssen, G. Jaissle, H. M. Helb, H. P. Scholl, N. Eter, K. U. Bartz-Schmidt und F. G. Holz: *Intravitreales Bevacizumab bei der neovaskularen altersabhängigen Makuladegeneration*. Der Ophthalmologe, **103**: 463-470 (2006)
- [40] K. U. Bartz-Schmidt und F. G. Holz: *Einführung zum Thema: Bevacizumab-Therapie im "Off-label use" bei der neovaskularen altersabhängigen Makuladegeneration*. Der Ophthalmologe, **103**: 461-462 (2006)

- [41] B. S. Hawkins, N. M. Bressler, P. H. Miskala, S. B. Bressler, N. M. Holekamp, M. J. Marsh, M. Redford, S. D. Schwartz, P. Sternberg, Jr., M. A. Thomas und D. J. Wilson: *Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 11*. *Ophthalmology*, **111**: 1967-1980 (2004)
- [42] N. M. Bressler, S. B. Bressler, A. L. Childs, J. A. Haller, B. S. Hawkins, H. Lewis, M. W. MacCumber, M. J. Marsh, M. Redford, P. Sternberg, Jr., M. A. Thomas und G. A. Williams: *Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13*. *Ophthalmology*, **111**: 1993-2006 (2004)
- [43] C. Eckardt, U. Eckardt und H. G. Conrad: *Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration*. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **237**: 313-325 (1999)
- [44] L. A. Priebe, C. P. Cain und A. J. Welch: *Temperature rise required for production of minimal lesions in the Macaca mulatta retina*. *American Journal of Ophthalmology*, **79**: 405-413 (1975)
- [45] M. Jäättelä: *Heat shock proteins as cellular lifeguards*. *Annals of Medicine*, **31**: 261-271 (1999)
- [46] I. J. Benjamin und D. R. McMillan: *Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease*. *Circulation Research*, **83**: 117-132 (1998)
- [47] D. R. McMillan, X. Xiao, L. Shao, K. Graves und I. J. Benjamin: *Targeted disruption of heat shock transcription factor 1 abolishes thermotolerance and protection against heat-inducible apoptosis*. *Journal of Biological Chemistry*, **273**: 7523-7528 (1998)
- [48] R. Chapman: *New therapeutic technique for treatment of uterine leiomyomas using laser-induced interstitial thermotherapy (LITT) by a minimally invasive method*. *Lasers in Surgery and Medicine*, **22**: 171-178 (1998)
- [49] J. T. Beranek: *Induction of apoptosis by laser: a new therapeutic modality*. *Lasers in Surgery and Medicine*, **23**: 65 (1998)
- [50] J. T. Beranek: *Why do channels remain patent after transmural laser revascularization?* *Annals of Thoracic Surgery*, **65**: 1200 (1998)
- [51] M. A. Mainster: *Light and macular degeneration: a biophysical and clinical perspective*. *Eye*, **1 (Pt 2)**: 304-310 (1987)
- [52] Iridex: *Pressemitteilung: Transpupillary Thermotherapy (TTT) Photocoagulation for Choroidal Neovascular Membranes - Summaries of Published and Presented Studies with ≥ 6 Months Follow-Up Using the IRIS Medical 810 nm OcuLight SL/SLx Photocoagulators*: <http://www.iridex.com/ophthalmology/ttt4cnv.html>

-
- [53] Iridex: *Pressemitteilung: TTT4CNV Clinical Trial - Trial Overview*: <http://www.iridex.com/ophthalmology/ttt4cnv.html>
- [54] E. Reichel, D. C. Musch, B. A. Blodi, M. A. Mainster und TTT4CNV Study Group: *Results From the TTT4CNV Clinical Trial*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **46**: 2311 (2005)
- [55] Iridex: *Pressemitteilung: TTT4CNV Clinical Trial - Highlights as Presented by Elias Reichel, M. D. at The Association for Research in Vision and Ophthalmology Meeting May 2005*: <http://www.iridex.com/ophthalmology/ttt4cnv.html>
- [56] S. L. Jacques: *Laser Tissue Interactions - Photochemical, Photothermal, and Photomechanical*. *Surgical Clinics of North America*, **72**: 531-558 (1992)
- [57] J. L. Boulnois: *Photophysical processes in recent medical laser developments: a review*. *Lasers in Medical Science*, **1**: 47 - 66 (1986)
- [58] U. Oberheide, *Entwicklung eines bildgebenden Verfahrens für die Darstellung biologischen Gewebes basierend auf lasernduziertem Ultraschall*, Dissertation, Universität Hannover: Hannover (2002)
- [59] R. Birngruber, *Wechselwirkung zwischen Laser und Gewebe - Einführung*, in *Laser in der Ophthalmologie*, Editor: J. Wollensak, 1988, Ferdinand Enke Verlag: Stuttgart. S. 31 - 35.
- [60] R. Birngruber, F. Hillenkamp und V. P. Gabel: *Theoretical Investigations of Laser Thermal Retinal Injury*. *Health Physics*, **48**: 781-796 (1985)
- [61] R. Birngruber, V. P. Gabel und F. Hillenkamp: *Fundus reflectometry: a step towards optimization of the retina photocoagulation*. *Modern Problems in Ophthalmology*, **18**: 383-390 (1977)
- [62] R. Birngruber, *Thermal Modeling in Biological Tissues*, in *Lasers in Biology and Medicine*, Editoren: F. Hillenkamp, R. Pratesi und C. A. Sacchi, 1980, Plenum Publishing Corporation: New York. S. 77 - 97.
- [63] T. J. Pfefer, B. Choi, G. Vargas, K. M. McNally und A. J. Welch: *Pulsed laser-induced thermal damage in whole blood*. *Journal of Biomechanical Engineering*, **122**: 196-202 (2000)
- [64] S. Glasstone, K. J. Laidler und J. Eyring, "The Theory of Rate Processes". McGraw - Hill: New York, 1941.
- [65] S. Lohmann, *Optoakustische Tomographie mit laserinduziertem Ultraschall in der medizinischen Diagnostik*, Dissertation, Universität: Hannover (1998)
- [66] S. F. Cleary, *Laser Pulses and the Generation of Acoustic Transients in Biological Material*, in *Laser Applications in Medicine and Biology*, Editor: M. L. Wolbarsht, 1977, Plenum Press: New York & London. S. 175 - 219.

-
- [67] G. Paltauf und H. Schmidt Kloiber: *Microcavity dynamics during laser-induced spallation of liquids and gels*. Applied Physics A - Materials Science & Processing, **62**: 303-311 (1996)
- [68] H. S. Carslaw und J. C. Jaeger, "Conduction of Heat in Solids". Clarendon Press: Oxford, 1959.
- [69] V. E. Gusev und A. A. Karabutov, "Laser Optoacoustics". American Institute of Physics: New York, 1993.
- [70] A. Vogel und V. Venugopalan: *Mechanism of Pulsed Laser Ablation of Biological Tissues*. Chemical Reviews, **103**: 577-644 (2003)
- [71] G. Paltauf und P. E. Dyer: *Photomechanical Processes and Effects in Ablation*. Chemical Reviews, **103**: 487-518 (2003)
- [72] T. J. Allen, B. T. Cox und P. C. Beard: *Generating photoacoustic signals using high-peak power pulsed laser diodes*. Proc. SPIE, **5696**: (2005)
- [73] R. S. Dingus und R. J. Scammon: *Grüneisen-stress induced ablation of biological tissue*. Proc. SPIE, **1427**: (1991)
- [74] K. Nahen, *Akustische Online-Kontrolle der Infrarot-Photoablation biologischer Gewebe*, Medizinische Universität zu Lübeck: Lübeck (2001)
- [75] H. Kuttruff, "Physik und Technik des Ultraschalls". S. 415, Hirzel: Stuttgart, 1988.
- [76] E. Meyer und E. Neumann, "Physikalische und Technische Akustik". Vieweg: Braunschweig, 1979.
- [77] H. Kuttruff: *Ultraschall - Anwendungen in der medizinischen Diagnostik*. Krankenhauspharmazie, **4**: 107 - 113 (1989)
- [78] P. N. T. Wells: *Ultrasonic Imaging of the Human Body*. Reports on Progress in Physics, **62**: 671 - 722 (1999)
- [79] L. M. Lyamshev und K. A. Naugol'nykh: *Sound Generation by Thermal Sources*. Soviet Physics - Acoustics, **22**: 354 - 355 (1976)
- [80] D. R. Lide, "Handbook of Chemistry and Physics". Vol. 76, CRC Press: 1995.
- [81] V. P. Skripov, E. N. Sinitsyn, P. A. Pavlov, G. V. Ermakov, G. N. Muratov, N. V. Bulanov und V. G. Baidakov, "Thermophysical properties of liquids in the metastable (superheated) state". Gordon and Breach Science Publishers: New York, 1988.
- [82] R. Meier, J. Arnesson und M. W. Sigrist: *Temperature-Dependence of Laser-Induced Acoustic-Signals in Water*. Helvetica Physica Acta, **57**: 262-264 (1984)
- [83] R. O. Esenaliev, A. A. Oraevsky, K. V. Larin, I. V. Larina und M. Motamedi: *Real-time optoacoustic monitoring of temperature in tissues*. Proc. SPIE, **3601**: 268-275 (1999)

-
- [84] G. Schüle, G. Hüttmann, C. Framme, J. Roider und R. Brinkmann: *Noninvasive optoacoustic temperature determination at the fundus of the eye during laser irradiation*. Journal of Biomedical Optics, **9**: 173 - 179 (2004)
- [85] K. Larin, I. Larina, M. Motamedi und R. Esenaliev: *Monitoring of temperature distribution in tissues with optoacoustic technique in real time*. Proc. SPIE, **3916**: 311 - 321 (2000)
- [86] R. Millner, "Ultraschalltechnik - Grundlagen und Anwendungen". VEB Fachbuchverlag: Leipzig, 1987.
- [87] A. Oraevsky und A. Karabutov: *Ultimate Sensitivity of Time-Resolved Opto-Acoustic Detection*. Proc. SPIE, **3916**: 228-239 (2000)
- [88] L. D. Landau und E. M. Lifschitz, "Hydrodynamik". Lehrbuch der Theoretischen Physik, Vol. 6, Akademie Verlag: Berlin, 1991.
- [89] J. Roider und R. Birngruber, *Solution of the heat conduction equation*, in *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*, Editoren: A. J. Welch und M. J. C. v. Gemert, 1995, Plenum Press: New York. S. 385-409.
- [90] D. E. Freund und D. H. Sliney: *Dependence of Retinal Model Temperature Calculations on Beam Shape and Absorption Coefficients*. Lasers in the Life Sciences, **8**: 229 - 247 (1999)
- [91] D. E. Freund, R. L. McCally, R. A. Farrell und D. H. Sliney: *A Theoretical Comparison of Retinal Temperature Changes Resulting from Exposure to Rectangular and Gaussian Beams*. Lasers in the Life Sciences, **7**: 71 - 89 (1996)
- [92] H. Wiesinger, F. H. Schmidt, R. C. Williams, C. O. Tiller, R. S. Ruffin, D. Guerry, 3rd und W. T. Ham, Jr.: *The transmission of light; through the ocular media of the rabbit eye*. American Journal of Ophthalmology, **42**: 907-910 (1956)
- [93] W. J. Geeraets, R. C. Williams, G. Chan, W. T. Ham, Jr., D. Guerry, 3rd und F. H. Schmidt: *The loss of light energy in retina and choroid*. Archives of Ophthalmology, **64**: 606-615 (1960)
- [94] D. M. O'Day, M. B. Fish, S. B. Aronson, A. Coon und M. Pollycove: *Ocular blood flow measurement by nuclide labeled microspheres*. Arch Ophthalmol, **86**: 205-209 (1971)
- [95] A. Bill: *Quantitative determination of uveal blood flow in rabbits*. Acta Physiologica Scandinavica, **55**: 101-110 (1962)
- [96] V. P. Gabel, R. Birngruber, F. Hillenkamp, I. H. L. Wallow und W. Schmolke, *Über die Lichtabsorption am Augenhintergrund*, in *73. Zusammenkunft der Deutschen Ophthalm. Gesellschaft*, 1973, J. F. Bergmann: München. S. 362-367.
- [97] A. Vogel und R. Birngruber: *Temperature profiles in human retina and choroid during laser coagulation with different wavelengths ranging from 514 to 810nm*. Lasers and Light in Ophthalmology, **5**: 9-16 (1992)

-
- [98] R. Birngruber, *Experimentelle und theoretische Untersuchungen zur thermischen Schädigung des Augenhintergrundes durch Laserstrahlung*, Dissertation, Johann Wolfgang Goethe Universität: Frankfurt (1979)
- [99] W. Greiner, L. Neise und H. Stoecker, "Thermodynamics and statistical mechanics (Classical theoretical physics)". Springer: Berlin, 1994.
- [100] W. Nolting, "Elektrodynamik". Grundkurs: Theoretische Physik, Zimmermann-Neufang: Ulmen, 1993.
- [101] V. M. Ristic, *Radiation and Diffraction of Acoustic Waves, Planar Radiators, and Acoustic Lenses*, in *Principles of Acoustic Devices*, 1983, John Wiley and Sons: New York. S. 194 - 341.
- [102] S. Großmann, "Mathematischer Einführungskurs für die Physik". Teubner: Stuttgart, 1991.
- [103] "DIN EN 60825-1 Sicherheit von Laser-Einrichtungen, Teil 1: Klassifizierung von Anlagen, Anforderungen und Benutzerrichtlinien". VDE-Verlag: Berlin, 2003.
- [104] C. Hartert, *Messgenauigkeit eines optoakustischen Echtzeit-Verfahrens zur Temperaturbestimmung bei Lasertherapien am Augenhintergrund*, Diplom, Westsächsische Hochschule Zwickau (FH): Zwickau (2005)
- [105] C. Möller, *Entwicklung, Aufbau und Charakterisierung eines Messplatzes zur optoakustischen, nicht-invasiven Temperaturbestimmung am Augenhintergrund*, Diplom, Fachhochschule Lübeck: Lübeck (2004)
- [106] M. Hilmes, *Entwicklung und Validierung einer Messanordnung zur Echtzeitbestimmung von Temperaturerhöhungen bei Lasertherapien am Augenhintergrund*, Diplom, Westsächsische Hochschule Zwickau (FH): Zwickau (2005)
- [107] H. Graemer, *Entwicklung einer Hochspannungsregelung im 10ns-Bereich zur Formung von Laserpulsen mittels elektrooptischer Modulation der Resonatorgüte*, Diplomarbeit, Fachhochschule Lübeck: Lübeck (2002)
- [108] R. Brinkmann, N. Koop, M. Özdemir, C. Alt, G. Schüle, C. P. Lin und R. Birngruber: *Targeting of the Retinal Pigment Epithelium (RPE) by Means of a Rapidly Scanned Continuous Wave (CW) Laser Beam*. *Lasers in Surgery and Medicine*, **32**: 252 - 264 (2003)
- [109] H. J. Wintle: *Kramers-Kronig Analysis of Polymer Acoustic Data*. *Journal of Applied Physics*, **85**: 44 - 48 (1999)
- [110] J. M. Pearson, "A Theory of Waves". Allyn and Bacon: Boston, 1966.
- [111] K. Herrmann, *Hochleistungslaserdioden zur Echtzeit-Temperaturbestimmung bei Laserbehandlungen der Netzhaut*, Diplomarbeit, Westsächsische Hochschule Zwickau (FH): Zwickau (2006)

- [112] R. Birngruber, E. Drechsel, F. Hillenkamp und V. P. Gabel: *Minimal spot size on the retina formed by the optical system of the eye*. *Int Ophthalmol*, **1**: 175-178 (1979)
- [113] J. Stalljohann, B. Weber, J. Kandulla, K. Herrmann und R. Brinkmann. *Nicht-invasive Echtzeit-Temperaturbestimmung während der Photokoagulation der Netzhaut*. in *1. Dresdner Medizintechnik-Symposium - Innovation durch Einheit von Therapie und Monitoring*. 2006. Dresden: TUD Press.
- [114] H. Ruppertshofen, *Numerische Modellierung laserinduzierter Druckentstehung im Gewebe*, Bachelorarbeit, Fachhochschule Lübeck: Lübeck (2006)
- [115] T. Fründt, *Modellierung laserinduzierter Druckentstehung im Gewebe*, Bachelorarbeit, Universität zu Lübeck: Lübeck (2007)
- [116] C. P. Cain und A. J. Welch: *Measured and predicted laser-induced temperature rises in the rabbit fundus*. *Invest Ophthalmol*, **13**: 60-70 (1974)
- [117] W. Weinberg, R. Birngruber, V. P. Gabel und H. Kain, *Influence of Choroidal Blood Flow in Retinal Laser Coagulation*, in *Laser Surgery- Proceedings of the 3rd Internat. Congress for Laser Surgery Part II*, Editoren: I. Kaplan und P. W. Asher, 1980: Tel Aviv. S. 242-243.
- [118] A. Alm und A. Bill: *Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (Macaca irus): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues*. *Exp Eye Res*, **15**: 15-29 (1973)
- [119] G. Meyer-Schwickerath, "Light Coagulation". C. V. Mosby: St. Louis, 1960.
- [120] K. Herrmann, J. Kandulla, J. Stalljohann, H. Elsner, C. Flöhr, G. Apiou und R. Brinkmann. *Experimentelle Untersuchungen zum Einfluss des Augeninnendruckes auf die Temperaturerhöhung am Augenhintergrund bei retinalen Laserbestrahlungen*. in *1. Dresdner Medizintechnik-Symposium - Innovation durch Einheit von Therapie und Monitoring*. 2006. Dresden: TUD Press.
- [121] K. Herrmann, C. Flöhr, J. Stalljohann, G. Apiou-Sbirlea, J. Kandulla, R. Birngruber und R. Brinkmann: *Influence of Choroidal Perfusion on Retinal Temperature Increase During Retinal Laser Treatments*. *Proc. SPIE*, **6632**: (2007)
- [122] J. Sandeau, G. Caillibotte, J. Kandulla, R. Birngruber und G. Apiou-Sbirlea: *Modelling of Conductive and Convective Heat Transfers in Retinal Laser Treatments*. *Proc. SPIE*, **6138**: 289 - 297 (2006)
- [123] D. Kracht, *Diodengepumptes Festkörperlasersystem zur Erzeugung gütegeschalteter Mikrosekunden Laserpulse im grünen Spektralbereich*, Dissertation, Universität zu Lübeck: Lübeck (2003)
- [124] G. Schüle, *Mechanismen und On-line Dosimetrie bei selektiver RPE Therapie*, Dissertation, Medizinische Universität zu Lübeck: Lübeck (2002)

- [125] J. C. Locke und W. R. Morton: *Further studies of the viscosity of aspirated human vitreous fluid: with special reference to its use in retinal detachment surgery*. Transactions of the American Ophthalmological Society, **63**: 129-145 (1965)
- [126] O. Schmut und H. Hofmann: *Viscositätsmessungen von Rinderglaskörperhomogenat zur Untersuchung der Molekülveränderungen der Hyaluronsäure durch Ascorbinsäure*. Albrecht Von Graefes Archiv für Klinische und Experimentelle Ophthalmologie, **191**: 307-314 (1974)
- [127] L. M. Parver, C. R. Auker und D. O. Carpenter: *The stabilizing effect of the choroidal circulation on the temperature environment of the macula*. Retina, **2**: 117-120 (1982)
- [128] L. M. Parver, C. Auker und D. O. Carpenter: *Choroidal blood flow as a heat dissipating mechanism in the macula*. Am J Ophthalmol, **89**: 641-646 (1980)
- [129] L. M. Parver: *Temperature modulating action of choroidal blood flow*. Eye, **5 (Pt 2)**: 181-185 (1991)
- [130] C. R. Auker, L. M. Parver, T. Doyle und D. O. Carpenter: *Choroidal blood flow. I. Ocular tissue temperature as a measure of flow*. Arch Ophthalmol, **100**: 1323-1326 (1982)
- [131] L. M. Parver, C. R. Auker, D. O. Carpenter und T. Doyle: *Choroidal blood flow II. Reflexive control in the monkey*. Arch Ophthalmol, **100**: 1327-1330 (1982)
- [132] L. M. Parver, C. R. Auker und D. O. Carpenter: *Choroidal blood flow. III. Reflexive control in human eyes*. Arch Ophthalmol, **101**: 1604-1606 (1983)
- [133] W. J. Geeraets, R. C. Williams, W. T. Ham, Jr. und D. Guerry, 3rd: *Rate of blood flow and its effect on chorioretinal burns. Preliminary report*. Arch Ophthalmol, **68**: 58-61 (1962)
- [134] J. P. Ritz, A. Roggan, C. T. Germer, C. Isbert, G. Muller und H. J. Buhr: *Continuous changes in the optical properties of liver tissue during laser-induced interstitial thermotherapy*. Lasers Surg Med, **28**: 307-312 (2001)
- [135] J. W. Pickering, P. Posthumus und M. J. van Gemert: *Continuous measurement of the heat-induced changes in the optical properties (at 1,064 nm) of rat liver*. Lasers Surg Med, **15**: 200-205 (1994)
- [136] R. Birngruber, W. Weinberg, V. P. Gabel und F. Hillenkamp. *Fundusreflektometrie, thermische Modellrechnungen und Temperaturmessungen als Hilfsmittel zur Optimierung der Bestrahlungsparameter bei der Photokoagulation der Netzhaut*. in Ber. Dtsch. Ophthalmol. Ges. 1979: J. F. Bergmann, München.
- [137] M. R. Jerath, C. M. Gardner, H. G. Rylander, 3rd und A. J. Welch: *Dynamic optical property changes: implications for reflectance feedback control of photocoagulation*. J Photochem Photobiol B, **16**: 113-126 (1992)
- [138] V. P. Gabel und R. Birngruber: *Laser Threshold Experiments in Rabbits and Human Volunteers*. Ophthalmic Research, **12**: 157-158 (1980)

-
- [139] V. P. Gabel und R. Birngruber: *A comparative study of threshold laser lesions in the retinae of human volunteers and rabbits*. Health Phys, **40**: 238-240 (1981)
- [140] W. C. Wu, K. H. Hsu, T. L. Chen, Y. S. Hwang, K. K. Lin, L. M. Li, C. P. Shih und C. C. Lai: *Interventions for relieving pain associated with panretinal photocoagulation: a prospective randomized trial*. Eye, **20**: 712-719 (2006)
- [141] D. Vaideanu, P. Taylor, P. McAndrew, A. Hildreth, J. P. Deady und D. H. Steel: *Double masked randomised controlled trial to assess the effectiveness of paracetamol in reducing pain in panretinal photocoagulation*. Br J Ophthalmol, **90**: 713-717 (2006)
- [142] K. Schlott, J. Stalljohann, B. Weber, J. Kandulla, K. Herrmann, R. Birngruber und R. Brinkmann: *Optoacoustic Online Temperature Determination during Retinal Laser Photocoagulation*. Proc. SPIE, **6632**: (2007)
- [143] R. Brinkmann, J. Stalljohann, B. Weber, K. Schlott, J. Kandulla und R. Birngruber: *Retinal Temperature Determination during Laser Photocoagulation*. Proc. SPIE, **6632**: (2007)
- [144] K. Schlott, J. Langejürgen, M. Bever, S. Koinzer, R. Birngruber und R. Brinkmann: *Time Resolved Detection of Tissue Denaturation during Retinal Photocoagulation*. Proc. SPIE, **7373**: 73730E (2009)
- [145] J. Langejürgen, K. Schlott, M. Bever, K. Hausmann, S. Koinzer, L. Ptaszynski, J. Roider, R. Birngruber und R. Brinkmann: *Dependence of Optoacoustic Transients on Exciting Laser Parameters for Real-time Monitoring of Retinal Photocoagulation*. Proc. SPIE, **7373**: 73730K (2009)
- [146] K. Schlott, *Optoakustische Temperaturbestimmung zur schonenden Koagulation der Netzhaut*, Diplomarbeit, Universität Hamburg: Hamburg (2007)
- [147] "Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 7.8.2002 (BGBl. I S. 3146), zuletzt geändert durch Artikel 109 der 8. Zuständigkeitsanpassungsverordnung vom 25.11.2003 (BGBl. I S. 2304, 2316)".
- [148] D. Sliney und M. Wolbarsht, "Safety with Lasers and Other Optical Sources - A Comprehensive Handbook". Plenum Press: New York, 1980.
- [149] C. Framme, G. Schuele, J. Roider, R. Birngruber und R. Brinkmann: *Influence of pulse duration and pulse number in selective RPE laser treatment*. Lasers Surg Med, **34**: 206-215 (2004)
- [150] B. Lorenz, R. Birngruber und A. Vogel: *Quantifizierung der Wellenlangenabhängigkeit laserinduzierter Aderhauteffekte*. Fortschr Ophthalmol, **86**: 644-654 (1989)

Anhang A

Berechnung der Maximal zulässigen Bestrahlung (MZB) des Medizinproduktes „Lasersystem zur optoakustischen Temperaturbestimmung während retinaler Lasertherapien“ nach DIN EN 60825-1

Die nachfolgend ausgeführten Berechnungen basieren auf den normativen Aussagen der deutschen Fassung der DIN EN 60825-1: 1994 + A1: 2002 + A2: 2001, „Sicherheit von Lasereinrichtungen, Teil 1: Klassifizierung von Anlagen, Anforderungen und Benutzer-richtlinien“ [103].

Die Messlaserstrahlung dient der Erzeugung temperaturabhängiger Drucktransienten zur nicht-invasiven Temperaturbestimmung am Augenhintergrund. Die Strahlung wird durch ein Kontaktglas und zugehöriger Optik auf den Augenhintergrund appliziert. Bei normalsichtigen Personen beträgt der retinale Spotdurchmesser 850 μm .

Der Messlaser (Laserdiode: Laser Components 905D3J08, Wellenlänge $\lambda = 905 \text{ nm}$, Pulsdauer $1 \text{ ns} < \tau < 200 \text{ ns}$, Pulsenergie $E_{\text{max}} < 20 \mu\text{J}$) wird bei einer maximalen Wiederholrate von 100 Hz betrieben.

Zur Bestimmung der MZB-Werte sind drei Kriterien zu untersuchen (Abschnitt 13.3, S. 52), wobei das restriktivste anzuwenden ist.

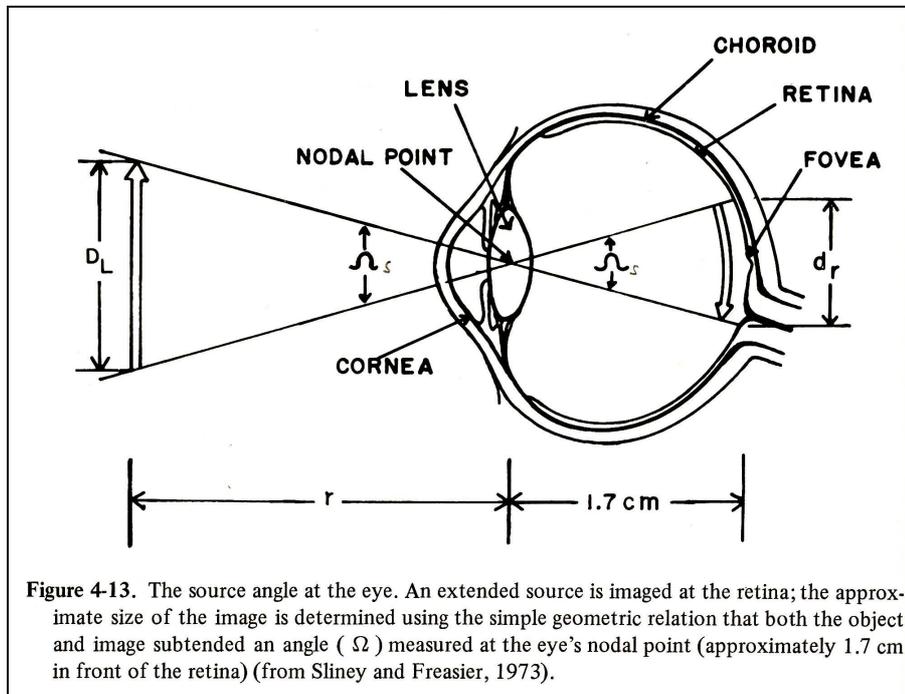
Kriterium a) Jeder Laserpuls muss den MZB-Wert eines Einzelpulses einhalten. Nach Tab. 6 (S. 55) beträgt die MZB für Laserpulse $10^{-9} \text{ s} \leq \tau \leq 18^{-6} \text{ s}$ und $700 \text{ nm} \leq \lambda \leq 1050 \text{ nm}$:

$$MZB_{a)\text{Einzelpuls}} = 5 \cdot 10^{-3} \cdot C_4 \cdot C_6 \frac{J}{m^2} = 5 \cdot 10^{-3} \cdot 2,57 \cdot 33,3 \frac{J}{m^2} = 428,3 \frac{mJ}{m^2}.$$

Der Korrekturfaktor C_4 wurde nach den Anmerkungen zu den Tabellen 1 bis 4 (S. 42) zu $10^{0,002(905\text{nm}-700\text{nm})} = 2,57$ bestimmt. Die Konstante C_6 stellt einen Korrekturfaktor für ausgedehnte Quellen dar und beinhaltet den Eintrittswinkel α des Laserstrahls.

Aus dem retinalen Spotdurchmesser kann nach Sliney & Wolbarsht auf die Ausdehnung einer scheinbaren Laserquelle und damit den Eintrittswinkel α rückgeschlossen werden. Bei einem retinalen Spotdurchmesser von $850\ \mu\text{m}$ berechnet sich der Eintrittswinkel zu $\alpha = \frac{850\ \mu\text{m}}{17\text{mm}} = 50\text{mrad}$ (siehe folgende Abbildung, entnommen aus [148]).

$$\alpha = \frac{850\ \mu\text{m}}{17\text{mm}} = 50\text{mrad}$$



Nach Anm. 2 (S. 42) beträgt der Korrekturfaktor C_6 demnach

$$C_6 = \frac{\alpha}{\alpha_{\min}} = \frac{50\text{mrad}}{1,5\text{mrad}} = 33,3.$$

Kriterium b) Die mittlere Bestrahlungsstärke der über die Dauer T applizierten Pulsfolge darf den MZB-Wert eines Einzelpulses der Dauer T nicht überschreiten. Die maximale Behandlungsdauer und damit maximale Anwendungsdauer für die optoakustische Temperaturüberwachung beträgt $T = 300\ \text{s}$. Für einen Langzeitpuls der Dauer T muss eine thermische Gefährdung der Netzhaut berücksichtigt werden.

Hierfür gilt unter der Annahme $T = 300\ \text{s}$ und $\alpha = 50\ \text{mrad}$:

$$MZB_{T=300\text{s}} = 18 \cdot C_4 \cdot C_6 \cdot C_7 \cdot T_2^{-0,25} \frac{W}{m^2} = 18 \cdot 2,57 \cdot 33,3 \cdot 1 \cdot 31^{-0,25} \frac{W}{m^2} = 652,8 \frac{W}{m^2} = 652,8 \frac{J}{m^2 \cdot s}$$

$$MZB_{b)Einzelpuls} = \frac{652,8 \frac{J}{m^2 \cdot s}}{100\text{Hz}} = 6528 \frac{mJ}{m^2}.$$

Der Korrekturfaktor C_7 beträgt 1. Die Zeit T_2 wurde nach Anm. 2 (S. 42) für $\alpha = 50$ mrad zu $T_2 = 10 \cdot 10^{(\alpha - \alpha_{\min})/98,5} \text{ s} = 10 \cdot 10^{(50-1,5)/98,5} \text{ s} = 31 \text{ s}$ bestimmt.

Kriterium c) Die MZB für eine Impulsfolge reduziert sich mit der Zahl der in einer bestimmten Zeitbasis T applizierten Pulse um den Faktor $N^{-1/4}$. Die maximale Zeitbasis für die Anwendung des Kriteriums ist gleich dem Parameter T_2 , der den Wert 31 s annimmt. In 31 s werden bei 100 Hz Wiederholrate 3100 Pulse appliziert. Wenn für die Einzelpulse nach Kriterium a) eine MZB von $428,3 \text{ mJ/m}^2$ gilt, so berechnet sie sich für die Impulsfolge zu:

$$MZB_{c)Einzelpuls} = MZB_{Impulsfolge} = \frac{MZB_{a)Einzelpuls}}{\sqrt[4]{N}} = \frac{428,3 \frac{\text{mJ}}{\text{m}^2}}{\sqrt[4]{3100}} = 57,4 \frac{\text{mJ}}{\text{m}^2}.$$

Vergleich der Kriterien a), b) und c):

$$\text{a) } MZB_{a)Einzelpuls} = 428,3 \frac{\text{mJ}}{\text{m}^2}$$

$$\text{b) } MZB_{b)Einzelpuls} = 6528 \frac{\text{mJ}}{\text{m}^2}$$

$$\text{c) } MZB_{c)Einzelpuls} = 57,4 \frac{\text{mJ}}{\text{m}^2}$$

Das restriktivste Kriterium ist Kriterium c), welches die Maximal Zulässige Bestrahlung auf $MZB_{Einzelpuls} = 57,4 \frac{\text{mJ}}{\text{m}^2}$ beschränkt.

Mit der Umrechnung $MZB = H_{\max} = \frac{E_{\max}}{A}$, $\Leftrightarrow E_{\max} = H_{\max} \cdot A$ kann auf die maximal zulässige Pulsenergie E_{\max} des Messlasers geschlossen werden.

Bei einem Pupillendurchmesser von 7 mm ($A = 38,484 \text{ mm}^2$) beträgt die maximal zulässige Pulsenergie $E_{\max} = 2,2 \text{ } \mu\text{J}$.

Die verwendete maximale Pulsenergie von $20 \text{ } \mu\text{J}$ liegt um einen Faktor 9 höher als die MZB.

Additive Effekte

Der Behandlungslaser bewirkt eine therapeutisch erwünschte thermische Wirkung am Augenhintergrund. Eine Berechnung von MZB-Werten für diesen Laser erscheint deshalb nicht sinnvoll. Aus dem gleichen Grund können additive Effekte mit dem Messlaser nicht betrachtet werden.

Begründung für eine zulässige Überschreitung der MZB nach DIN EN 60825-1

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch des Messlasers beträgt die maximale Laserpulsenergie, bei der eine Schädigung des Auges nach der gesetzlichen Norm [103] ausgeschlossen werden kann, $2,2 \mu\text{J}$. Die für die klinische Prüfung benötigte Pulsenergie in Höhe von maximal $20 \mu\text{J}$ bei einer Wiederholrate von 100 Hz und einer Behandlungsdauer von 100 s überschreitet diesen Wert damit um den Faktor 9, wobei die Überschreitung vor allen Dingen auf die repetierende Strahlung des Messlasers zurückzuführen ist.

Die Applikation von Einzelpulsen einer Pulsenergie von $20 \mu\text{J}$ überschreitet die MZB lediglich um den Faktor 1,2.

Die über die Anwendungsdauer gemittelte Leistung unterschreitet die MZB um einen Faktor 12, trägt also zu keiner signifikanten Temperaturerhöhung des Augenhintergrundes bei.

Auch die Überschreitung der MZB durch die repetierende Strahlung führt zu keinem erhöhten Behandlungsrisiko für den Patienten. Untersuchungen zu Schädigungsschwellen an Kaninchenaugen mit Laserstrahlung der Wellenlänge $\lambda = 527 \text{ nm}$ und vergleichbarer Pulsdauer ($\tau = 200 \text{ ns}$) ergaben bei Applikation von 100 Pulsen mit einer Wiederholrate von 100 Hz eine angiographisch bestimmte Schädigungsschwelle von $\text{ED}_{50} = 42 \text{ mJ/cm}^2$ [149].

Die retinale Bestrahlungsstärke bei diesem Projektvorhaben beträgt maximal $3,5 \text{ mJ/cm}^2$ und somit lediglich $8,4 \%$ der experimentell an Kaninchenaugen unter vergleichbaren Behandlungsparametern bestimmten Schädigungsschwellen. Zusätzlich ist die Wellenlänge des verwendeten Messlasers ($\lambda = 905 \text{ nm}$) höher als in den Untersuchungen von Framme et al. [149], wodurch aufgrund der geringeren Absorption im retinalen Pigmentepithel eine höhere Schädigungsschwelle zu erwarten ist [150]. Ferner zu

berücksichtigen ist außerdem die Vergleichbarkeit von Schädigungsschwellen an Kaninchenfundi und menschlichen Augen. Gabel et al. haben gezeigt, dass die Schädigungsschwellen bei retinalen Laserbehandlungen bei Menschen um einen Faktor vier höher liegen als bei vergleichbaren tierexperimentellen Untersuchungen [138, 139]. Unter den genannten Voraussetzungen liegt die retinale Bestrahlungsstärke für dieses Projektvorhaben um einen Faktor >40 unterhalb der erwarteten ED_{50} Schädigungsschwellen. Eine von der Messlaserstrahlung resultierende Schädigung der Netzhaut kann daher ausgeschlossen werden.

Insbesondere sollte die diagnostische Bestrahlung vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass durch den Therapielaser ein therapeutisch wirksamer thermischer Effekt am Augenhintergrund hervorgerufen werden soll. Die eigentliche Therapielaserstrahlung überschreitet die MZB bereits um einen Faktor 29. Diese Überschreitung ist durch die Dauerstrichstrahlung rein thermischer Natur. Die vergleichsweise geringfügige Überschreitung der MZB durch den Messlaser ist unter den vorliegenden Voraussetzungen als vernachlässigbar einzustufen:

Die über die Anwendungsdauer gemittelte Leistung des Messlasers beträgt lediglich 3 % der durch den Therapielaser applizierten Leistung. Daher kann auch die von der Messlaserstrahlung initiierte Untergrundtemperatur als vernachlässigbar gegenüber den gewünschten thermischen Effekten der Therapielaserstrahlung betrachtet werden.

Zusammenfassend kann daher, trotz der Überschreitung der maximal zulässigen Bestrahlung nach *DIN EN 60825-1*, ein zusätzliches, von der Messlaserstrahlung ausgehendes, Risiko für den Patienten ausgeschlossen werden.

Publikationsliste

Erstautor

1. J. Kandulla und R. Brinkmann, "Non invasive real-time temperature determination during laser treatments at the retina" *Photonik International*, (2008).
2. J. Kandulla und R. Brinkmann, "Nicht-invasive Echtzeit-Temperaturbestimmung während Laserbehandlungen an der Netzhaut des Auges" *Photonik*, (2007).
3. J. Kandulla, H. Elsner, R. Birngruber und R. Brinkmann, "Non-Invasive Optoacoustic Online Retinal Temperature Determination During CW-Laser Irradiation," *Journal of Biomedical Optics* **11**(4), 041111 (2006).
4. J. Kandulla, H. Elsner, J. Sandeau, R. Birngruber und R. Brinkmann, "Non-invasive optoacoustic temperature determination during retinal cw-laser treatments," *Proc. SPIE* **6138**, 336 - 343 (2006).
5. J. Kandulla, H. Elsner, M. Hilmes, C. Hartert und R. Brinkmann, "Optoacoustic temperature determination at the fundus of the eye during Transpupillary Thermotherapy," *Proc. SPIE* **5688**, 208-214 (2005).
6. J. Kandulla, B. Kemper, S. Knoche und G. von Bally, "Two-wavelength method for endoscopic shape measurement by spatial phase-shifting speckle-interferometry," *Appl Opt* **43**(29), 5429-37 (2004).

Koautor:

1. K. Herrmann, J. Kandulla, J. Stalljohann, H. Elsner, C. Flöhr, G. Apiou, R. Brinkmann, „Experimentelle Untersuchungen zum Einfluss des Augeninnendruckes auf die Temperaturerhöhung am Augenhintergrund bei retinalen Laserbestrahlungen,“ 1. Dresdner Medizintechnik-Symposium - Innovation durch Einheit von Therapie und Monitoring, R. Poll, J. Füssel, Eds., pp. 141 – 146, TUD Press, Dresden (2006).
2. B. Kemper, J. Kandulla, D. Dirksen und G. v. Bally, "Optimization of spatial phase shifting in endoscopic electronic speckle pattern interefrometry," *Opt. Comm.* **217**, 151-160 (2003).
3. B. Kemper, J. Kandulla, S. Knoche und G. v. Bally, "Shape Measurement by Endoscopic Electronic-Speckle-Pattern Interferometry with a Two-Wavelength Method," *Proc. SPIE* **4933**, 129 - 134 (2003).
4. B. Kemper, S. Knoche, J. Kandulla und G. v. Bally, "Compact Endoscopic Electronic-Speckle-Pattern Interferometer for Analysis of Displacements und Movements in Technical and Biological Cavities," *VDI-Berichte* **1694**, 55 - 60 (2002).

5. B. Kemper, J. Kandulla, S. Knoche, D. Dirksen und G. v. Bally, "Endoscopic electronic-speckle-pattern interferometry - application to non-destructive quality control in industry and medicine," *Optical Measurement Systems for Industrial Inspection II: Application in Industrial Design*, W. Osten, W. P. O. Jüptner, M. Kujawinska, Eds.; pp. 168 - 175, SPIE **4398** (2001).
6. B. Kemper, D. Dirksen, J. Kandulla und G. v. Bally, "Quantitative determination of out-of-plane displacements by endoscopic electronic-speckle-pattern interferometry," *Opt. Comm.* **194**, 75-82 (2001).
7. B. Kemper, S. Knoche, J. Kandulla, D. Dirksen, G. Wernicke und G. v. Bally, "Spatial phase shifting (SPS) endoscopic electronic-speckle-pattern interferometry - optimization and application on technical and biological specimen," 4th International Workshop on Automatic Processing of Fringe Patterns (Fringe 2001), pp. 619 - 626, Elsevier, Paris (2001).
8. S. Knoche, B. Kemper, J. Kandulla, W. Avenhaus und G. v. Bally, *Investigations on Automated Fringe Analysis in Endoscopic Electronic Speckle Pattern Interferometry and Applications on Biological Objects*, Springer, Heidelberg (in print).
9. J. Sandeau, J. Kandulla, H. Elsner, R. Brinkmann, G. Apiou-Sbirlea und R. Birngruber, "Numerical Modelling of Conductive and Convective Heat Transfers in Retinal Laser Applications," *Journal of Biophotonics* **1**(1), 43 – 52 (2008).
10. J. Sandeau, G. Caillibotte, J. Kandulla, R. Birngruber und G. Apiou-Sbirlea, "Modelling of Conductive and Convective Heat Transfers in Retinal Laser Treatments," *Proc. SPIE* **6138**, 289 - 297 (2006).
11. J. Stalljohann, B. Weber, J. Kandulla, K. Herrmann und R. Brinkmann, „Nicht-invasive Echtzeit-Temperaturbestimmung während der Photokoagulation der Netzhaut,“ 1. Dresdner Medizintechnik-Symposium - Innovation durch Einheit von Therapie und Monitoring, R. Poll, J. Füssel, Eds., pp. 141 – 146, TUD Press, Dresden (2006).

Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. phil. nat. Birngruber für die Ermöglichung dieser Dissertation. Mit seiner langjährigen Erfahrung auf dem Gebiet der retinalen Lasertherapien war er immer ein guter Ansprechpartner um die Ergebnisse meiner Arbeit kritisch zu hinterfragen und zu diskutieren.

Weiterer Dank gebührt Dr. rer. nat. Ralf Brinkmann für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe. Als Betreuer dieser Arbeit fand er in den vergangenen Jahren stets Zeit für hilfreiche Anregungen und wissenschaftliche Diskussionen, die zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen. Die Teilnahme an Konferenzen und die Zusammenarbeit mit internationalen Industriepartnern habe ich als große Herausforderung und Bereicherung für meine Arbeit empfunden.

Ich danke allen Mitarbeitern der Medizinischen Laserzentrum Lübeck GmbH und des Instituts für Biomedizinische Optik für ihre Unterstützung, zahlreiche nützliche Diskussionen sowie für die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Ein besonderer Dank gilt der gesamten Arbeitsgruppe, insbesondere Dr. rer. nat. Jörg Neumann, Dipl.-Ing. Jens Stalljohann, Dipl.-Ing. Katharina Hausmann, Dipl.-Ing. Dirk Theisen-Kunde und Dipl.-Ing. Veit Danicke. Die gute Zusammenarbeit innerhalb der Gruppe hat maßgeblich zu einer angenehmen und fruchtbaren Arbeitsatmosphäre beigetragen.

Für die Unterstützung bei der Tierstudie und für Hilfe bei medizinischen Fragestellungen möchte ich mich herzlich bei Dr. med. Hanno Elsner und Dr. med. Christian Flöhr bedanken.

Mein größter Dank gebührt jedoch meiner Freundin Anne Konrad, die insbesondere beim zeitintensiven Feinschliff dieser Arbeit viele Entbehrungen hinnehmen musste.

Diese Arbeit wurde zusätzlich durch finanzielle Mittel der Firma IRIDEX Corp. (Mountain View, CA, USA) und des BMBF unterstützt.