

# Streulichtspektroskopie mit Hilfe von Photonendichtewellen

**I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n**

**zur**

**Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**vorgelegt von**

**Dipl.-Phys. Stefan Willmann**

**aus Düsseldorf**

**Druckerei Nowée GmbH, Düsseldorf**

**1999**

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. P. Hering  
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. D. Schmid

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Dezember 1999

**Kurzfassung der Dissertation**  
**"Streulichtspektroskopie mit Hilfe von Photonendichtewellen"**  
**von Dipl.-Phys. Stefan Willmann**  
**durchgeführt am Institut für Lasermedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**  
**(Prof. Dr. P. Hering)**

Ziel der Arbeit war es, ein nicht invasives Meßverfahren auf Basis der Zwei-Linien Absorptionsspektroskopie in der Frequenz-Domäne zu entwickeln, das eine *in vivo* Bestimmung der Sauerstoffsättigung im menschlichen Blut ermöglicht. Die Messung sollte in Reflexionsgeometrie bei solch kleinen Faserabständen (< 10 mm) erfolgen, daß ein entsprechender Applikator klein genug ist, um z. B. zur Überwachung der fetalen Sauerstoffsättigung *sub partu* (d. h. während der Geburt) eingesetzt werden zu können. Hierzu war es erforderlich, ein theoretisches Modell zu entwickeln, das die Photonenausbreitung in einer streuenden und absorbierenden Probe nahe der Lichtquelle beschreibt. Darüber hinaus sollte der Einfluß einer von Null verschiedenen Streuverzögerungszeit auf die Ausbreitung von Photonen in trüben Medien untersucht werden.

Das entwickelte Frequency-Domain Spektrometer bestand aus drei Laserdioden (678, 808 und 835 nm), die über den Steuerstrom mit Hilfe eines Netzwerkanalysators im Frequenzbereich von 300 kHz bis 1 GHz optisch moduliert werden konnten. Über eine Quelfaser wurde das modulierte Laserlicht in Kontakt mit einer streuenden Probe gebracht, in der sich daraufhin Photonendichtewellen ausbreiteten. Über eine Detektionsfaser wurde das von der Probe in einem bestimmten Abstand zurückgestreute Licht mittels einer Avalanche-Photodiode detektiert. Mit Hilfe des Netzwerkanalysators konnte die Phasenverschiebung und Dämpfung der Photonendichtewelle beim Durchgang durch das trübe Medium ermittelt werden. Diese Größen ließen wiederum unter Verwendung eines geeigneten theoretischen Modells Rückschlüsse auf die Absorptions- und Streueigenschaften der Probe zu.

Am häufigsten wurde in der Vergangenheit die Diffusionsapproximation der Strahlungstransporttheorie zur zeitabhängigen Beschreibung der Lichtausbreitung in trüben Medien eingesetzt. Dieses analytische Modell ist aber auf solche Fälle beschränkt, bei denen der Abstand zwischen der Quell- und der Detektionsfaser groß im Vergleich zur mittleren freien Transportweglänge des Mediums ist. Für typische biologische Gewebe im roten und nahen infraroten Spektralbereich sind daher Faserabstände größer als etwa 20 mm erforderlich. Um eine kompakte Meßgeometrie realisieren zu können, wurde das sog. *Mikroskopische Beer-Lambert Gesetz* herangezogen und derart modifiziert, daß es eine absolute Bestimmung des Absorptionskoeffizienten bei (mindestens) zwei Faserabständen durch Messung der relativen DC-Intensität und der Differenz der mittleren Flugzeiten der Photonen erlaubt. Im Gegensatz zur Diffusionsapproximation ist dieses Modell nicht auf große Faserabstände beschränkt. Zur Evaluierung des Verfahrens wurde eine Reihe von Untersuchungen mit Streuphantomen durchgeführt. Systematische Untersuchungen an Festkörperphantomen auf TiO<sub>2</sub>/Resin-Basis haben gezeigt, daß mit diesem Verfahren eine absolute Bestimmung des Absorptionskoeffizienten in einem trüben Medium bei Faserabständen kleiner als 10 mm möglich ist. Die optischen Eigenschaften dieser Phantome waren so gewählt, daß sie mit denen von fetaler Kopfhaut bei Sauerstoffsättigungen zwischen 0 % und 100 % vergleichbar waren. Die prinzipielle Eignung des entwickelten Verfahrens, die Sauerstoffsättigung im menschlichen Blut *in vivo* zu messen, wurde anhand von Experimenten gezeigt, bei denen die Sauerstoffzufuhr im Unterarm von gesunden Freiwilligen kurzzeitig durch Verschuß der Arterien und -venen mit Hilfe einer Blutdruckmanschette unterbunden wurde. Die gemessene Sauerstoffsättigung sank nach Okklusion der Gefäße erwartungsgemäß von etwa 94 % ± 2 % auf 85 % ± 2 %, ehe sie nach dem Öffnen der Blutdruckmanschette wieder auf den Ausgangswert anstieg.

Bislang wurde in der zeitabhängigen Strahlungstransporttheorie ein Streueignis als instantan betrachtet. Neuere Ergebnisse anderer Gruppen wiesen aber darauf hin, daß die elastische Streuung eines Photons eine endliche Zeit benötigt, die sog. Streuverzögerungszeit. Durch kombinierte *steady state* und Frequency-Domain Messungen der optischen Eigenschaften eines Mie-Streuphantoms konnte experimentell gezeigt werden, daß die Photonen tatsächlich pro Streueignis eine mittlere Zeitdauer zwischen 18 fs und 177 fs benötigen. Diese Resultate konnten mit den Vorhersagen eines theoretischen Modells zur Berechnung der Streuverzögerungszeit auf Basis rigoroser Mie-Theorie verglichen werden. In drei von vier Fällen stimmten die experimentell ermittelten Streuverzögerungszeiten im Rahmen der Meßunsicherheit mit den Werten des Mie-Modells überein. Die Abweichungen im vierten Fall sind wahrscheinlich auf eine unzureichende Kenntnis des Brechungsindex bei der vierten Wellenlänge (1064 nm) zurückzuführen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Grundlagen.</b>	<b>4</b>
2.1 Grundlagen der Lichtausbreitung in biologischem Gewebe.	4
2.2 Konventionelle Streulichtspektroskopie	9
2.2.1 Ulbrichtkugelspektrometer.	9
2.2.2 Goniophotometer	11
2.3 Zeitaufgelöste Streulichtspektroskopie.	12
2.4 Fetales Sauerstoffmonitoring <i>sub partu</i>	16
2.4.1 Zwei-Linien Absorptionsspektroskopie.	19
2.5 Anatomie und Optik der menschlichen Haut	22
<b>3. Theorie</b>	<b>26</b>
3.1 Mie-Theorie sphärischer Partikel	27
3.2 Zeitabhängige Strahlungstransporttheorie.	30
3.3 Diffusionsapproximation (DA).	31
3.3.1 Diffusionsapproximation in der Zeit-Domäne.	32
3.3.2 Diffusionsapproximation in der Frequenz-Domäne.	35
3.4 Monte-Carlo Simulationen (MCS)	40
3.4.1 "Frequency-Domain Short-Cut" Monte-Carlo Simulation.	41
3.5 Mikroskopisches Beer-Lambert-Gesetz (MBL) .	43
3.6 Einfluß der Streuverzögerungszeit auf die Ausbreitung von Photonen	46
3.6.1 Mikroskopische Theorien für sphärische Partikel	47
3.7 Zusammenfassung.	51
<b>4. Experimenteller Aufbau und Voruntersuchungen</b>	<b>52</b>
4.1 Aufbau des Frequency-Domain Verfahrens	53
4.1.1 Direkte Modulation von Laserdioden.	55
4.1.2 Lichtleitung und –applikation	59
4.1.3 Signaldetektion.	62
4.1.4 Datenakquisition.	64
4.1.5 Signal-Rausch-Verhältnis und Stabilität	64
4.2 Material und Methodik	69
4.2.1 Flüssige Streuphantome.	70
4.2.2 Feste Streuphantome auf TiO <sub>2</sub> /Resin-Basis.	71
4.2.3 Modifikationen für die online-Datenauswertung.	75
4.2.4 Versuchsprotokoll zur <i>in vivo</i> Messung.	77
4.2.5 Mie-Streuphantom aus Quarzkugeln in Resin	78
<b>5. Ergebnisse.</b>	<b>81</b>
5.1 Monte-Carlo Simulationen in Reflexionsgeometrie	81
5.1.1 Transmissionsvolumen und mittlere Eindringtiefe	81
5.1.2 Einfluß der Grenzflächenbeschaffenheit	84
5.2 Experimente mit flüssigen Streuphantomen	85
5.3 Experimente mit festen Streuphantomen.	89
5.3.1 Bestimmung des Brechungsindex von Resin	89
5.3.2 Voruntersuchungen zum Streuer- und Absorbergehalt	90
5.3.3 Festkörperphantome auf TiO <sub>2</sub> /Resin-Basis	92

---

5.4 Online Bestimmung der Sauerstoffsättigung <i>in vivo</i> .	100
5.4.1 Applikatorkalibrierung.	100
5.4.2 Einfluß der Hautanatomie.	101
5.5 Bestimmung der Streuverzögerungszeit von Mie-Streuern.	105
5.6 Grenzen der Methodik.	109
5.6.1 Anwendbarkeit des MBL.	109
5.6.2 Meßunsicherheit der Sauerstoffsättigung.	112
<b>6. Diskussion.</b>	<b>113</b>
6.1 Aufbau des Frequency-Domain Spektrometers.	113
6.2 Modelle zur Auswertung der Meßdaten	115
6.3 Streuende und absorbierende Phantommodelle.	117
6.4 Online Bestimmung der Sauerstoffsättigung <i>in vivo</i> .	120
6.5 Streuverzögerungszeit.	122
<b>7. Zusammenfassung und Ausblick.</b>	<b>125</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>128</b>
<b>A. Anhang.</b>	<b>139</b>
A.1 Eigene Veröffentlichungen.	139
A.2 Danksagung	140
Lebenslauf.	141

## Liste häufig verwendeter Symbole

Symbol	Beschreibung	Einheit
$\mu_a$	Absorptionskoeffizient	$\text{mm}^{-1}$
$\mu_s$	Streukoeffizient	$\text{mm}^{-1}$
$\mu_t = \mu_a + \mu_s$	totaler Schwächungskoeffizient	$\text{mm}^{-1}$
$P(\vartheta, \varphi)$	Phasenfunktion	$\text{sr}^{-1}$
$g = \langle \cos \vartheta \rangle$	Anisotropiefaktor, mittlerer Kosinus des Streuwinkels $\vartheta$	dimensionslos
$\mu_s' = (1-g) \mu_s$	reduzierter Streukoeffizient	$\text{mm}^{-1}$
$D = [3(\mu_a + \mu_s')]^{-1}$	optischer Diffusionskoeffizient	mm
$d\Omega = \sin \vartheta \, d\vartheta \, d\varphi$	Raumwinkelement	sr
$\underline{n}_j = n_j + i \kappa_j$	(komplexer) Brechungsindex des Mediums j	dimensionslos
$c_o$	Vakuumlichtgeschwindigkeit	$\text{mm ps}^{-1}$
$c_n = c_o / n$	Phasengeschwindigkeit im Medium mit dem (reellen) Brechungsindex n	$\text{mm ps}^{-1}$
$v_{\text{eff}}$	effektive Photonen-Transportgeschwindigkeit	$\text{mm ps}^{-1}$
f	Modulationsfrequenz	MHz
$\omega = 2\pi f$	Kreisfrequenz	$\text{s}^{-1}$
$\Delta\nu$	Bandbreite des Netzwerkanalysators	Hz
T	transmittierte Leistung (relativ oder absolut)	dB, dBm
M	Modulation der Photonendichtewelle	dimensionslos
$\Phi$	Phase der Photonendichtewelle	$^\circ$ , rad
$f_{\text{abs}}$	Volumenanteil des Absorbers	vol%
$f_{\text{sca}}$	Volumenanteil der streuenden Partikel	vol%
$\tau$	Streuverzögerungszeit	fs
$\bar{t} = (c_n \mu_s)^{-1}$	mittlere Flugzeit zwischen zwei Streueignissen	ps
$\langle t \rangle$	mittlere Flugzeit der Photonen von der Quelle zur Detektionsfaser	ps
$\langle k \rangle$	mittlere Anzahl an Streueignissen	dimensionslos
$I_{\text{DC}}$	zeitintegrierte Intensität	$\text{W mm}^{-2}$
NA	Numerische Apertur	dimensionslos
$S[\text{O}_2]$	Sauerstoffsättigung	%
THC	engl.: <i>Total Hemoglobin Content</i> , Gesamthämoglobingehalt	$\mu\text{mol l}^{-1}$
$\rho$	Abstand zwischen Quell- und Detektionsfaser	mm
R	Fresnel-Koeffizient oder Regressionskoeffizient	dimensionslos
$R(t)$	zeitliche Antwortfunktion (TPSF)	dimensionslos

## Liste häufig verwendeter Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
APD	Avalanche-Photodiode
CH1, CH2	Detektionskanäle des <i>in vivo</i> Applikators
CTG	Kardiotokographie
DA	Diffusionsapproximation
FBA	Fetale Blutanalyse
FD	engl.: <i>Frequency Domain</i> , Frequenz-Domäne
FDSC	engl.: <i>Frequency Domain Short-Cut</i> Algorithmus
FWHM	engl.: <i>Full Width at Half Maximum</i> , Halbwertsbreite
Hb	Hämoglobin
HbO <sub>2</sub>	Oxyhämoglobin
ISS	engl.: <i>Integrating Sphere System</i> , Ulbrichtkugelaufbau
Kap. 4.1.3	verweist auf das Kapitel 4.1.3
LD	Laserdiode
LWL	Lichtwellenleiter
MBL	Mikroskopisches Beer-Lambert-Gesetz
MCS	Monte-Carlo Simulation
NIR	engl.: <i>near infrared</i> , naher infraroter Spektralbereich
PDW	Photonendichtewelle
PTB	Physikalisch-Technische Bundesanstalt
Tab. 1.5	verweist auf Tabelle 1.5
TD	engl.: <i>Time Domain</i> , Zeit-Domäne
TPSF	engl.: <i>Temporal Point Spread Function</i> , zeitliche Antwortfunktion des trüben Mediums auf einen $\delta$ -Puls

## 1. Einleitung

Seit der Entwicklung der ersten Laser in den sechziger Jahren ist eine Vielzahl unterschiedlicher Lasertypen in der Forschung, Entwicklung und Anwendung unverzichtbar geworden. Dies gilt insbesondere für die Medizin. Dort wird der Laser in vielen Bereichen der Diagnostik und Therapie erfolgreich eingesetzt [7,99,122].

Grundvoraussetzung für einen erfolgreichen diagnostischen oder therapeutischen Einsatz des Lasers in der Medizin ist eine genaue Kenntnis der physikalischen Prozesse bei der Wechselwirkung des Laserlichts mit dem biologischen Gewebe. In der Vergangenheit sind verschiedene Modelle entwickelt worden, die auf unterschiedliche Weise versuchen, die Lichtausbreitung in trüben Medien zu beschreiben.

Je nach der Art und Leistungsdichte des Lasers lassen sich verschiedene Wirkungen im menschlichen Gewebe erzielen. Diese reichen von photochemischen Effekten bei geringen Leistungsdichten ( $< 1 \text{ W/cm}^2$ ) über thermische Laseranwendungen ( $< 1 \text{ MW/cm}^2$ ) bis hin zu Photoablation und -disruption bei Leistungsdichten oberhalb von etwa  $1 \text{ GW/cm}^2$ . Als Beispiel für ein thermisches Therapieverfahren sei z. B. die laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (*LITT*) erwähnt, die seit einigen Jahren zur minimal invasiven Behandlung bösartiger Tumore z. B. im Gehirn oder in der Leber eingesetzt wird [95]. Zu den wichtigsten ablativen Therapieverfahren zählen z. B. die refraktive Hornhautchirurgie [65], die Laserangioplastie [7] und das sog. *skin resurfacing* [79].

Neben zahlreichen therapeutischen Laserverfahren hat sich der Laser aber auch in der medizinischen Diagnostik etabliert [122]. Bei der optischen Biopsie wird der Laser spektroskopisch zur Differenzierung von gesundem und pathologisch verändertem Gewebe eingesetzt. Bei der optischen Tomographie wird aus der ortsabhängigen Schwächung eines Laserstrahls beim Durchgang durch Gewebe mit Hilfe geeigneter Rekonstruktions-Algorithmen ein bildgebendes Verfahren [15].

Ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet ist das online-Monitoring physiologischer Prozesse, die mit Veränderungen der optischen Eigenschaften von Gewebe einhergehen [15]. So ist beispielsweise das Absorptionsspektrum von menschlichem Blut im roten und nahen infraroten Spektralbereich vom Sauerstoffgehalt abhängig [112]. Diese Abhängigkeit kann zur online-Überwachung der Sauerstoffsättigung mittels NIR-Spektroskopie benutzt werden [1,67,81,97]. Insbesondere die Überwachung der fetalen Sauerstoffsättigung während der Geburt ist von großer Bedeutung, da eine  $\text{O}_2$ -Unterversorgung z. B. durch eine Nabelschnurverschlingung fatale Folgen für den Feten haben kann. Dieses Problem ist noch nicht zufriedenstellend gelöst. Es fehlt derzeit an einem online-Monitoringverfahren, das in der Lage ist, die fetale Sauerstoffsättigung *sub partu* (d. h. während der Geburt) absolut, online und zuverlässig zu bestimmen. Die bislang zur Verfügung stehenden Verfahren sind entweder nur semiquantitativ wie die fetale Pulsoxymetrie [67] oder basieren auf zeitaufgelöster Streulichtspektroskopie, die in der Regel auf vergleichsweise große Applikatoren angewiesen [25,32,38,39] und daher nur schlecht für die beengten anatomischen Verhältnisse *sub partu* geeignet ist [72,89].

**Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, ein zeitaufgelöstes Meßverfahren zur absoluten Bestimmung der Absorptionseigenschaften eines trüben Mediums zu entwickeln. Dieses Verfahren soll zu einer nicht invasiven online Bestimmung der Sauerstoffsättigung im menschlichen Blut *in vivo* eingesetzt werden. Die Messung soll bei kleinen Faserabständen ( $< 10$  mm) erfolgen, so daß ein entsprechender Applikator klein genug ist, um zur Überwachung der fetalen Sauerstoffsättigung *sub partu* eingesetzt werden zu können. Verschiedene theoretische Modelle sind hinsichtlich ihrer Eignung zur online Auswertung der Meßdaten bei solch kleinen Faserabständen zu testen und gegebenenfalls zu modifizieren. Das Spektrometer ist an flüssigen und soliden Streuphantomen mit definierten optischen Eigenschaften zu evaluieren und schließlich *in vivo* zu testen.**

Die zeitabhängige Beschreibung der Photonenausbreitung in einem streuenden und absorbierenden Medium ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und nicht frei von Widersprüchen [167]. So wurde in der Vergangenheit in den theoretischen Modellen zur Beschreibung der Lichtausbreitung in trüben Medien ein elastisches Streuereignis als instantan aufgefaßt. Neuere theoretische und experimentelle Untersuchungen weisen aber darauf hin [75], daß diese Annahme falsch ist. Von Elektronenstreuexperimenten ist z. B. bekannt, daß ein elastisches Streuereignis eine von Null verschiedene Zeit, die sog. *Wigner-* oder *Streuverzögerungszeit*  $\tau$  benötigt. Inwieweit ein solcher Streuverzögerungseffekt auch bei der Streuung von Photonen in einem trüben Medium, dessen optische Eigenschaften vergleichbar sind mit denen von typischen biologischen Geweben, einen meßbaren Einfluß hat, ist noch nicht geklärt und bedarf somit einer gesonderten Betrachtung..

**Es soll daher durch eine systematische Kombination von zeitaufgelöster und *steady state*-Streulichtspektroskopie anhand eines geeigneten Mie-Streuphantoms experimentell überprüft werden, ob ein elastisches Streuereignis eine meßbare Zeit benötigt. Das Ergebnis ist mit den Vorhersagen eines theoretischen Modells zur Berechnung der Streuverzögerungszeit auf Basis der Mie-Theorie zu vergleichen.**

Die Grundlagen der Wechselwirkung von Licht mit trüben Medien werden kurz in Kapitel 2 beschrieben und die zur Beschreibung der Lichtausbreitung erforderlichen Parameter vorgestellt. Anschließend werden die beiden gängigsten konventionellen Verfahren erläutert, die in der Vergangenheit zur experimentellen Bestimmung dieser Parameter herangezogen wurden. Es folgt ein kurzer Überblick über die zeitaufgelösten Verfahren, in dem auch die Vor- und Nachteile der beiden unterschiedlichen Zugänge (Zeit-Domäne oder Frequenz-Domäne ?) diskutiert werden. Anschließend wird eine Einführung in die klinische Problematik des fetalen Sauerstoffmonitorings *sub partu* gegeben.

Kapitel 3 behandelt die verschiedenen theoretischen Ansätze zur Beschreibung von Streuung und Absorption in trüben Medien. Die analytische Mie-Theorie erlaubt in ausgezeichneten Fällen eine exakte Beschreibung der Streu- und Absorptionseigenschaften. Die zeitabhängige Strahlungstransporttheorie und das gängigste Näherungsverfahren zur Lösung derselben, die Diffusionsapproximation, und

das stochastische Monte-Carlo Verfahren werden behandelt und ihre Grenzen erläutert. Schließlich wird ein neuer analytischer Ansatz, das sog. Mikroskopische Beer-Lambert Gesetz, vorgestellt und so modifiziert, daß er eine absolute Bestimmung des Absorptionskoeffizienten eines trüben Mediums erlaubt. Zum Schluß des Theorie-Kapitels werden der Einfluß einer von Null verschiedenen Streuverzögerungszeit auf die Photonenausbreitung in streuenden und absorbierenden Medien untersucht und verschiedene theoretische Modelle beschrieben, die eine Berechnung der Streuverzögerungszeit aus den mikroskopischen Eigenschaften des Streuers und seiner Umgebung ermöglichen.

Das Kapitel 4 beschreibt den Versuchsaufbau. Dieses Kapitel hat zum Ziel, eine optimale Konfiguration der experimentellen Parameter im Hinblick auf die *in vivo* Bestimmung der Sauerstoffsättigung zu ermitteln. Im zweiten Teil dieses Kapitels werden die Verfahren zur Herstellung geeigneter Streuphantome beschrieben, mit deren Hilfe das neue Meßverfahren evaluiert werden soll.

Im Kapitel 5 werden die Ergebnisse der systematischen Untersuchungen an den diversen flüssigen und festen Streuphantomen vorgestellt. Die prinzipielle Eignung des neu entwickelten Verfahrens zur online Bestimmung der Sauerstoffsättigung *in vivo* wird anhand eines Experimentes demonstriert, bei dem einer freiwilligen Versuchsperson kurzzeitig eine Verminderung der Durchblutung im Unterarm durch einen Verschuß der Armgefäße mit Hilfe einer Blutdruckmanschette zugefügt wird. Anschließend wird die Streuverzögerungszeit eines Mie-Streuphantoms experimentell bestimmt und das Ergebnis mit den theoretischen Vorhersagen verglichen.

Die Resultate werden in Kapitel 6 vergleichend zu den Arbeiten anderer Arbeitsgruppen diskutiert.

Zum Abschluß werden die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie noch einmal zusammengefaßt und ein Ausblick auf zukünftige Arbeiten gegeben.

## 2. Grundlagen

### 2.1 Grundlagen der Lichtausbreitung in biologischem Gewebe

Trifft ein Lichtstrahl auf ein trübes Medium (z. B. biologisches Gewebe), so wird ein Teil des einfallenden Lichtes an der Oberfläche reflektiert. Das Verhältnis von reflektierter zu einfallender Intensität  $I_r/I_o$  hängt vom Einfallswinkel  $\vartheta$ , dem relativen Brechungsindex  $n$  und vom Polarisationszustand des einfallenden Strahls ab (*Fresnel-Formeln*). Für den Reflexionsgrad für parallel ( $R_{\parallel}$ ) bzw. senkrecht ( $R_{\perp}$ ) zur Einfallsebene polarisiertes Licht gilt [6]:

$$\left. \begin{aligned} R_{\parallel} = (I_r / I_o)_{\parallel} &= \left[ \frac{n^2 \cos \vartheta - \sqrt{n^2 - \sin^2 \vartheta}}{n^2 \cos \vartheta + \sqrt{n^2 - \sin^2 \vartheta}} \right]^2 \\ R_{\perp} = (I_r / I_o)_{\perp} &= \left[ \frac{(\sqrt{n^2 - \sin^2 \vartheta} - \cos \vartheta)^2}{n^2 - 1} \right]^2 \end{aligned} \right\} \quad (2.1)$$

Die Photonen, die in das Gewebe eindringen, werden an der Grenzfläche entsprechend des Snellius'schen Gesetzes gebrochen.

Je nach Beschaffenheit der Probe wird ein mehr oder weniger großer Teil der Lichtintensität diffus reflektiert oder transmittiert. Das Verhältnis der diffus reflektierten bzw. transmittierten Intensität zur Ausgangsintensität bezeichnet man als *diffuse Reflexion*  $R_{\text{diff}}$  bzw. *diffuse Transmission*  $T_{\text{diff}}$ . Der Anteil des Lichtes, der die Probe in die Ausbreitungsrichtung verläßt, wird *kollimierte Transmission*  $T_{\text{coll}}$  genannt. Die Summe aus kollimierter und diffuser Transmission heißt *totale Transmission*  $T_{\text{tot}}$ . Die kollimierte Transmission beinhaltet insbesondere die Photonen, die die Probe ohne Wechselwirkung verlassen (sog. "ballistische" Photonen), aber auch solche, die nach mehreren Streuereignissen wieder zufällig in die ursprüngliche Richtung weiterlaufen (sog. *snake photons*, s. auch Abb. 2.8).

Innerhalb des trüben Mediums können die Photonen entweder gestreut oder absorbiert werden (s. Abb. 2.1). Die Wahrscheinlichkeit für ein Wechselwirkungsereignis wächst exponentiell mit dem Weg, den das Photon in der Probe zurücklegt. Als Maß für diese Wahrscheinlichkeit werden der *Streukoeffizient*  $\mu_s$  und der *Absorptionskoeffizient*  $\mu_a$  definiert. Sie haben die Dimension einer reziproken Länge, und ihr Kehrwert gibt an, nach welcher zurückgelegten Wegstrecke ein Lichtstrahl in seiner ursprünglichen Ausbreitungsrichtung aufgrund von Streu- bzw. Absorptionsprozessen auf den 1/e-ten Teil seiner Ausgangsintensität abgeschwächt worden ist.

Alternativ wird die Streuung und Absorption in biologischen Geweben häufig auch mit dimensionslosen Parametern beschrieben. Als *Albedo*  $a$  definiert man das Verhältnis des Streukoeffizienten zum *totalen Schwächungskoeffizienten*  $\mu_t = \mu_s + \mu_a$ :

$$a = \mu_s / (\mu_s + \mu_a) \quad (2.2)$$

Als *Optische Tiefe*  $\tau_{\text{opt}}^{1)}$  bezeichnet man das Produkt aus dem totalen Schwächungskoeffizienten  $\mu_t$  und der Dicke der Probe  $d$ :

$$\tau_{\text{opt}} = (\mu_s + \mu_a) d \quad (2.3)$$

Zur vollständigen Beschreibung der Lichtausbreitung ist eine weitere Größe notwendig, die im Falle eines Streueignisses die neue Flugrichtung des gestreuten Photons bestimmt. Diese Größe ist die *Phasenfunktion*  $P(\vec{s}, \vec{s}')$ , die die Wahrscheinlichkeit dafür angibt, daß ein Photon aus der Richtung  $\vec{s}$  kommend in die Richtung  $\vec{s}'$  gestreut wird. Häufig gibt man nur den mittleren Kosinus des Streuwinkels  $\vartheta$  an, der *Anisotropiefaktor* oder kurz *Anisotropie*  $g$  heißt und definiert ist durch:

$$g = \langle \cos\vartheta \rangle = \int_{4\pi} (\vec{s} \cdot \vec{s}') P(\vec{s}, \vec{s}') d\Omega \quad (2.4)$$

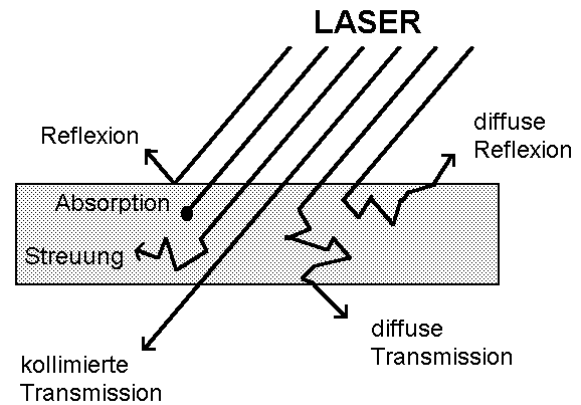
Dabei ist vorausgesetzt, daß die Phasenfunktion auf den Wert 1 normiert ist:

$$\int_{4\pi} P(\vec{s}, \vec{s}') d\Omega = 1 \quad (2.5)$$

Im Spezialfall isotroper Streuung ist die Phasenfunktion  $P_{\text{isotrop}}$  eine Konstante. Aus der Normierungsbedingung (2.5) folgt:

$$P_{\text{isotrop}} = \frac{1}{4\pi} \quad (2.6)$$

Die exakte Phasenfunktion biologischer Gewebe ist im allgemeinen unbekannt. In der Vergangenheit wurden eine Reihe unterschiedlicher Funktionen vorgeschlagen, um das Streuverhalten biologischer Proben zu beschreiben. Die am häufigsten verwendete Phasenfunktion ist die *Henye-Greenstein (HG-) Phasenfunktion*  $P_{\text{HG}}$ , die 1940 von den Astrophysikern Henye und Greenstein zur Beschreibung des Lichtdurchgangs durch die interstellare Atmosphäre vorgeschlagen wurde [53]. Die HG-Phasenfunktion ist



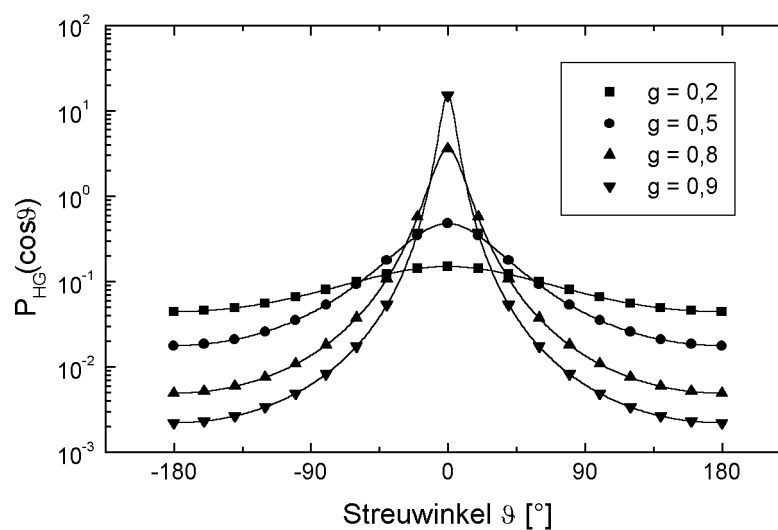
**Abb. 2.1:** Absorption und Streuung im Gewebe

<sup>1)</sup> Üblicherweise wird die optische Tiefe nur mit  $\tau$  notiert. Da in der vorliegenden Arbeit dieses Symbol aber für die Streuverzögerungszeit vorgesehen ist, wird für die optische Tiefe das Symbol  $\tau_{\text{opt}}$  verwendet.

azimuthal symmetrisch und hängt nur vom Kosinus des Streuwinkels  $\cos\vartheta = (\vec{s} \cdot \vec{s}')$  ab. Sie ist gegeben durch den Ausdruck:

$$P_{\text{HG}}(\cos\vartheta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1-g^2}{(1+g^2-2g\cos\vartheta)^{3/2}} \quad (2.7)$$

In Abb. 2.2 ist die HG-Phasenfunktion für verschiedene Anisotropiefaktoren dargestellt. Der Grund für die weite Verbreitung der HG-Phasenfunktion in der biomedizinischen Optik liegt wohl in ihrer mathematischen Einfachheit [45]. Ein strenger Nachweis für ihre Gültigkeit konnte aber bisher nur in ausgewählten Fällen bei einzelnen Wellenlängen erbracht werden [60].

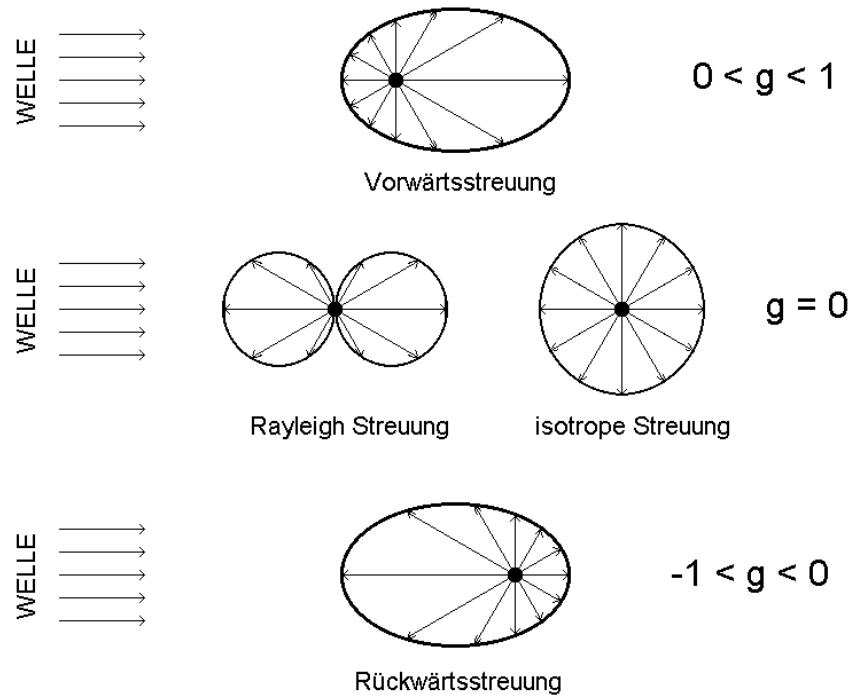


**Abb. 2.2:** Darstellung der HG-Phasenfunktion für verschiedene Anisotropien

In Sonderfällen, bei denen die Streuer z. B. eine einheitliche Form und Größe aufweisen wie bei den roten Blutkörperchen im Vollblut [163], ist gezeigt worden, daß die Henyey-Greenstein Phasenfunktion die Streulichtverteilung nur schlecht beschreibt. In solchen Fällen sind Mie-Phasenfunktionen oder mehrparametrische Phasenfunktionen wie z. B. die *Gegenbauer-Kernel* Funktion der HG-Phasenfunktion vorzuziehen [163].

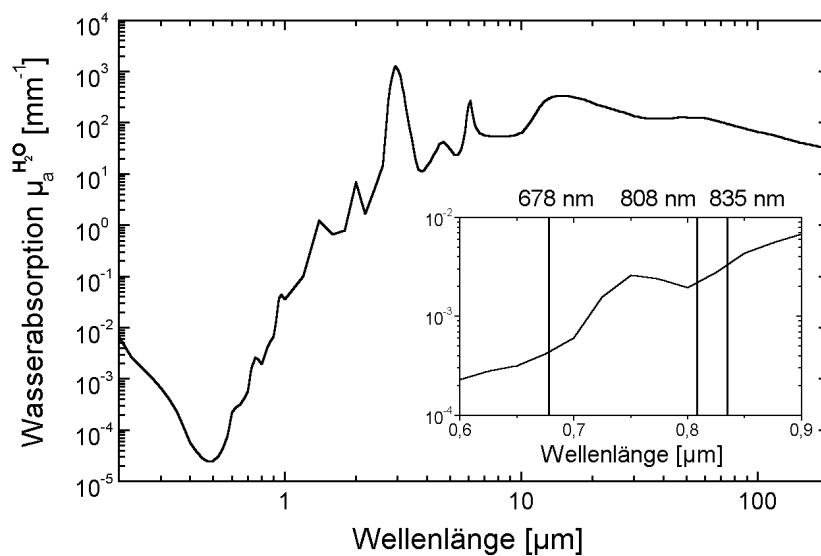
Die Anisotropie kann per Definition nur Werte zwischen  $-1$  und  $+1$  annehmen und beschreibt quasi die bevorzugte Streurichtung (Abb. 2.3). Im Falle  $g = +1$  bzw.  $g = -1$  werden die Photonen nur in die Vorwärts- bzw. Rückrichtung gestreut. Ein Anisotropiefaktor von  $g = 0$  wird häufig mit isotroper Streuung gleichgesetzt. Die isotrope Streuung ist aber nur ein Spezialfall, denn tatsächlich bedeutet  $g = 0$ , daß ein Photon mit gleicher Wahrscheinlichkeit in die vordere wie in die rückwärtige Hemisphäre gestreut wird (s. auch Abb. 2.3).

Die drei Parameter  $\mu_s$ ,  $\mu_a$  und  $g$  werden auch als *optische Konstanten* bezeichnet, obwohl sie im allgemeinen wellenlängenabhängig sind. Auf dieser Abhängigkeit beruhen die vielfältigen unterschiedlichen Wirkungen, die ein Laserstrahl auf biologisches Gewebe haben kann [7,99].



**Abb. 2.3:** Darstellung des Streuverhaltens für verschiedene Anisotropiefaktoren

Im sichtbaren und nahen infraroten Spektralbereich dominiert die Streuung in biologischen Geweben typischerweise um einen Faktor 10 bis 100 gegenüber der Absorption (d. h.  $a > 0,9$ ). Die Wasserabsorption (Abb. 2.4) ist hier gering und Chromophore wie das Hämoglobin sind die stärksten Absorber in diesem Wellenlängenbereich. Daher ist der Spektralbereich von ca. 600 nm bis 900 nm für eine Reihe medizinischer Fragestellungen wie z. B. das Sauerstoffmonitoring besonders interessant.



**Abb. 2.4:** Absorptionsspektrum von Wasser im sichtbaren und infraroten Spektralbereich nach Werten aus [47]. Der Spektralbereich zwischen 600 nm und 900 nm ist zusammen mit den Linien in dieser Arbeit verwendeten Laserdioden (678 nm, 808 nm und 835 nm) vergrößert dargestellt.

Hinsichtlich der Streucharakteristik unterscheidet man je nach Verhältnis der Wellenlänge zur Größe des streuenden Teilchens zwei Arten, die *Rayleigh-Streuung* und die *Mie-Streuung*. Rayleigh-Streuung tritt dann auf, wenn die charakteristische Ausdehnung des Streuers  $r$  klein ist im Vergleich zur Wellenlänge  $\lambda$  des Lichtes ( $r \ll \lambda$ ). Die einfallende Lichtwelle regt dann das streuende Teilchen (z.B. ein Molekül) zu Dipolschwingungen an. Die Intensität  $I$  der gestreuten Lichtwelle ist nach der klassischen Theorie der Dispersion abhängig vom Kosinusquadrat des Streuwinkels  $\vartheta$  sowie der vierten Potenz der Wellenlänge [10]:

$$I \sim \frac{1 + \cos^2 \vartheta}{\lambda^4} \quad (2.8)$$

Aufgrund dieser Wellenlängenabhängigkeit spielt die Rayleigh-Streuung besonders bei kurzwelliger (z. B. UV-) Strahlung eine Rolle. Ist die Ausdehnung der Streuer vergleichbar mit der Wellenlänge des Lichtes ( $r \approx \lambda$ ), so spricht man von Mie-Streuung. Charakteristisch für die Mie-Streuung ist, daß sie im allgemeinen vorwärtsgerichtet ist ( $g > 0$ ). Die Mie-Theorie sphärischer Partikel wird in Kap. 3.1 detailliert behandelt.

Biologische Gewebe bestehen aus einer Vielzahl verschiedener Strukturen mit unterschiedlichen Formen und Ausdehnungen. Entsprechend komplex ist auch die Wechselwirkung von Licht mit biologischen Proben. Streuung kann sowohl auf der zellulären als auch auf der subzellulären Ebene stattfinden. Sie ist abhängig von der Form, der Größe und dem Brechungsindex des Streuers und seiner Umgebung. Auch die Anordnung vieler Zellen untereinander kann einen Einfluß auf die Lichtausbreitung haben. So sind z. B. bei Muskelfasern Lichtleiteneffekte entlang der Faserbündel beobachtet worden [45]. Welche Zellstrukturen wie stark streuen ist im wesentlichen noch unbekannt. BEAUVOIT et al. [5] z. B. fanden, daß die Streueigenschaften von isolierten Mitochondrien vergleichbar waren mit denen von Lebergewebe und vermuteten daher, daß hauptsächlich diese Organellen für die Lichtstreuung in Leberzellen verantwortlich sind. Daneben existiert aber je nach Zelltyp noch eine Vielzahl weiterer Strukturen, die ebenfalls zur Streuung beitragen. Eine Zusammenstellung der wichtigsten Bestandteile einer menschlichen Zelle (im Hinblick auf die Streuung) ist in Tab. 2.1 gegeben.

Zellbestandteil	Ausdehnung (typisch)	Form (angenähert)
Membran	5 nm (Dicke)	eben
Cytoskelett	0,01 $\mu\text{m}$ ( $\emptyset$ )	zylindrisch
Ribosome	0,02 $\mu\text{m}$ ( $\emptyset$ )	sphärisch
Lyosome	0,4 $\mu\text{m}$ ( $\emptyset$ )	sphärisch
Mitochondrien	1 $\mu\text{m}$ ( $\emptyset$ )	zylindrisch
Golgi-Vesikel	1 $\mu\text{m}$ (Länge)	gefaltet
Endoplasmatisches Retikulum	3-5 $\mu\text{m}$ (Länge)	gefaltet
freie Proteine	5 nm ( $\emptyset$ )	sphärisch
Zellkern	7 $\mu\text{m}$ ( $\emptyset$ )	sphärisch

**Tab. 2.1** Typische Ausdehnung und Form der wichtigsten Bestandteile einer menschlichen Zelle (nach [13])

Die Tab. 2.1 unterstützt die Auffassung, daß bei der Wechselwirkung von Licht aus dem sichtbaren und nahen infraroten Spektralbereich mit biologischen Geweben die Mie-Streuung gegenüber der Rayleigh-Streuung dominiert. Dafür sprechen auch die Anisotropiefaktoren von biologischen Geweben, die typischerweise zwischen etwa 0,60 und 0,95 liegen [17,121].

Neben den hier beschriebenen Prozessen der elastischen Streuung und Absorption sind noch weitere Wechselwirkungsprozesse möglich wie z.B. inelastische Streuung (Raman-Streuung). Die absorbierte Energie kann außerdem in Form von Fluoreszenzstrahlung wieder abgegeben werden. Diese Prozesse sind für einige spezielle diagnostische Laserverfahren in der Medizin interessant, spielen aber für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Effekte keine Rolle und bleiben daher im folgenden unberücksichtigt.

Tabellen mit in der Literatur beschriebenen optischen Konstanten biologischer Proben findet man z. B. in den Übersichtsartikeln [17] und [121]. Es sei auch erwähnt, daß inzwischen erste Internet-Datenbanken zum Thema "Optische Konstanten biologischer Gewebe" verfügbar sind [112].

## **2.2 Konventionelle Streulichtspektroskopie**

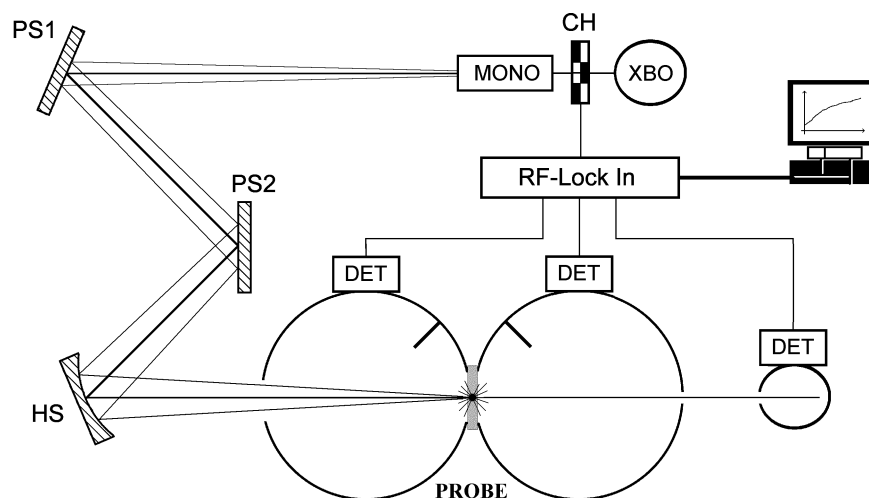
Die optischen Konstanten trüber Medien sind nicht direkt meßbar. Zu ihrer Bestimmung werden bei konventionellen Streulichtspektrometern das von der Probe diffus reflektierte und transmittierte Streulicht gemessen. Mit Hilfe eines geeigneten Modells zur Beschreibung der Lichtausbreitung in der Probe (vgl. Kap. 3) lassen sich aus diesen Meßwerten die optischen Konstanten mit Hilfe eines inversen Verfahrens bestimmen. Die wichtigsten Streulichtspektrometer, die seit einigen Jahren von verschiedenen Arbeitsgruppen eingesetzt werden, sind das Ulbrichtkugelspektrometer und das Goniophotometer, die im folgenden kurz näher erläutert werden sollen.

### **2.2.1 Ulbrichtkugelspektrometer**

Die Grundlagen der Ulbrichtkugelspektrometrie sind bereits zu Anfang dieses Jahrhunderts entwickelt worden [147]. Eine Ulbrichtkugel ist eine Hohlkugel, deren Innenwand mit einer hochreflektierenden, nichtabsorbierenden Schicht z. B. aus Bariumsulfat oder Spektral<sup>®</sup> beschichtet ist. An einer geeigneten Öffnung kann ein Detektor angebracht werden, der das von einer Probe diffus transmittierte oder reflektierte Streulicht räumlich integrierend erfaßt (Ulbrichtkugeln werden häufig auch als "Integrationskugeln" bezeichnet). In der Gewebespektroskopie werden seit einigen Jahren sowohl Einzelkugelaufbauten als auch Doppelkugelsysteme eingesetzt. Bei einem Einzelkugelaufbau wird die Probe einmal am vorderen Kugeleingang (zur Bestimmung von  $T_{\text{diff}}$  bzw.  $T_{\text{tot}}$ ) und einmal am hinteren Kugelausgang (zur Bestimmung von  $R_{\text{diff}}$ ) positioniert. Doppelkugelsysteme haben den Vorteil, daß die Reflexions- und Transmissionsmessungen prinzipiell gleichzeitig stattfinden können. Allerdings kommt es hier insbesondere bei optisch dünnen Proben zu einem Lichtaustausch zwischen den beiden Integrationskugeln, der die Meßwerte verfälscht und aufwendige Korrekturen erforderlich macht [166].

Zur Bestimmung der drei optischen Konstanten ( $\mu_a$ ,  $\mu_s$  und  $g$ ) ist noch ein weiterer Meßwert nötig. Dieser ist in der Regel die kollimierte Transmission  $T_{\text{coll}}$ . Ein Problem bei der Messung der kollimierten Transmission stellen die Photonen dar, die zwar innerhalb der Probe mehrmals gestreut werden, aber dann zufällig wieder in die Richtung des einfallenden Strahls weiterlaufen und vom Detektor registriert werden. Diese *snake* Photonen erhöhen das kollimierte Signal und führen so zu einer Unterschätzung der optischen Tiefe der Probe, die korrigiert werden muß [166]. Alternativ kann anstelle der kollimierten Transmission auch die winkelaufgelöste Streulichtverteilung mit Hilfe eines Goniophotometers [45] gemessen werden (s. Kap. 2.2.2).

Der in der vorliegenden Arbeit eingesetzte Ulbrichtkugelaufbau ist schematisch in Abb. 2.5 dargestellt. Als Lichtquelle dient hier eine Xenon-Kurzbogenlampe (XBO, Osram), deren Licht mittels eines Choppers moduliert wird, in Kombination mit einem Gittermonochromator (MONO, Amko). Das monochromatische Licht (spektrale Bandbreite  $< 10$  nm) wird mit Hilfe zweier Planspiegel (PS1 und PS2) und eines Hohlspiegels (HS) auf die Probe fokussiert. Das von der Probe diffus reflektierte bzw. transmittierte Licht wird mit Hilfe von Si-PIN-Dioden (DET) detektiert und mit einem nachfolgenden Lock-In Verstärker gemessen. Die erhaltenen Meßwerte können zur weiteren Verarbeitung von einem Computer erfaßt und gespeichert werden.



**Abb. 2.5:** Schematischer Aufbau eines Ulbrichtkugelspektrometers (Erläuterungen im Text)

Durch eine Öffnung in der Transmissionskugel kann die kollimierte Transmission gemessen werden. Dies geschieht mittels einer weiteren Ulbrichtkugel, deren Eingangsöffnung durch eine Blende so reduziert wird, daß nur ein Raumwinkel kleiner als  $10^{-3}$  sr von der Ulbrichtkugel erfaßt werden kann. Zur Messung der totalen Transmission wird die hintere Öffnung der Transmissionskugel mit einem Spektralon<sup>®</sup>-Standard verschlossen.

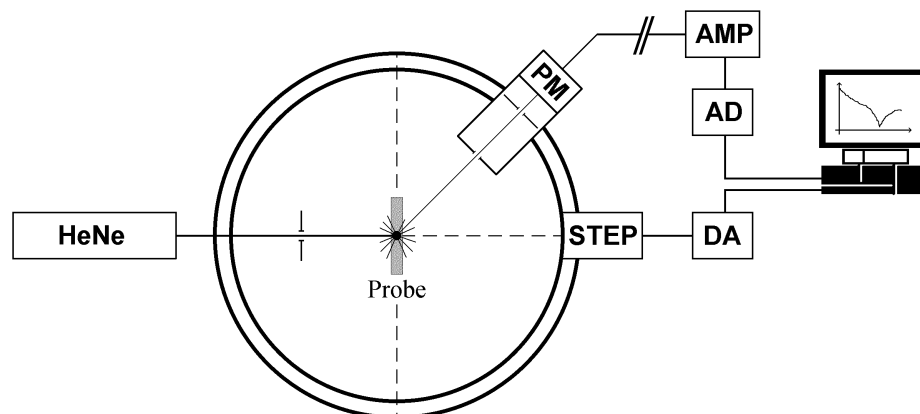
Obwohl der Doppelkugelaufbau prinzipiell eine simultane Messung von diffuser Reflexion und totaler Transmission zuläßt, wurden alle im Rahmen dieser Arbeit

vorgestellten Messungen im Einzelkugelmodus durchgeführt. Auf diese Weise konnte der oben erwähnte Lichtaustausch zwischen den Kugeln vermieden werden.

### 2.2.2 Goniophotometer

Ein Goniophotometer (Abb. 2.6) besteht aus einer kollimierten Lichtquelle (z. B. einem He-Ne-Laser), die durch eine Lochblende die Probe beleuchtet. Die Probe befindet sich dabei im Mittelpunkt des Goniometers. Ein Photomultiplier (PM) umläuft die feststehende Probe kreisförmig in der Einfallsebene des Lichtstrahls und registriert winkelaufgelöst das von der Probe reflektierte bzw. transmittierte Streulicht. Sein Signal wird verstärkt (AMP), digitalisiert (AD) und von einem Computer zur weiteren Verarbeitung gespeichert. Derselbe Computer übernimmt auch die Steuerung des Photomultipliers über einen DA-Wandler (DA) und einen Schrittmotor (STEP).

Zur Verminderung der Reflexionsverluste sowie zur Verkleinerung des Grenzwinkels der Totalreflexion an der Glas/Luft-Grenzfläche (*index matching*) kann die Probe in einem mit Wasser gefüllten Plexiglasbecken vermessen werden. Die mit dem Goniophotometer ermittelten Photonverteilungen lassen bei bekannter Proben-geometrie in Verbindung mit einer Monte-Carlo Simulation Rückschlüsse auf die Charakteristik der Einzelstreuungsprozesse und damit auf die Phasenfunktion und die Anisotropie der Streuer zu [45].



**Abb. 2.6:** Schematischer Aufbau eines Goniophotometers (Erläuterungen im Text)

Neben den hier behandelten etablierten Verfahren zur Bestimmung der optischen Eigenschaften biologischer Proben gibt es noch eine Reihe weiterer Techniken, die zur Bestimmung einer oder mehrerer optischer Konstanten eingesetzt werden, wie z. B. die Videoreflektometrie [155], die quantitative Mikrospektralphotometrie [158,159] sowie verschiedene optothermische und optoakustische [15] Verfahren.

Die Ulbrichtkugelspektrometrie hat aber derzeit unter allen Verfahren insbesondere in Kombination mit einem inversen Monte-Carlo Algorithmus (s. Kap. 3.4) den Stellenwert eines "Goldstandards". Dennoch ist eine standardisierte Messung der Streu- und Absorptionseigenschaften trüber Medien mit dieser Technik eine schwierige Aufgabe [45]. Besonders fehleranfällig ist dieses Verfahren bei der Bestimmung eines im Vergleich zum Streukoeffizienten sehr kleinen Absorptionskoeffizienten [166]. Der

eigentliche Nachteil der Ulbrichtkugelspektrometrie ist aber, daß diese Methode prinzipiell nur *in vitro* eingesetzt werden kann. Zur *in vivo* Bestimmung der optischen Eigenschaften biologischer Gewebe werden daher in den vergangenen Jahren zunehmend zeitaufgelöste Verfahren eingesetzt.

### 2.3 Zeitaufgelöste Streulichtspektroskopie

Um die optischen Konstanten von biologischen Geweben *in vivo* zu bestimmen, werden meist Lichtwellenleiter (LWL) zur Lichtapplikation und -detektion verwendet. Je nach Dicke der Probe werden die LWL entweder parallel in Reflexionsgeometrie (bei dicken Proben) oder kollinear in Transmissionsgeometrie (bei vergleichsweise dünnen Proben) angeordnet.

Bei der Streulichtspektroskopie in der Zeit-Domäne werden die Informationen über die Streu- und Absorptionseigenschaften der zu untersuchenden Probe aus der zeitlichen Aufweitung eines kurzen Lichtpulses (typisch  $< 10$  ps) gewonnen (Abb. 2.7). Aufgrund vielfacher Streuung können die Photonen verschiedene Wege mit unterschiedlich langen Laufzeiten durch das Medium zurücklegen. Die ballistischen Photonen weisen die kürzesten Laufzeiten auf, da sie das Medium ungestreut durchlaufen. Als nächste kommen solche Photonen am Detektor an, die nur schwach in einer Art Zickzack-Bewegung vom kürzest möglichen Weg abweichen und zufällig wieder in die ursprüngliche Ausbreitungsrichtung des einfallenden Lichtstrahls laufen. Diese sind die oben erwähnten *snake*-Photonen. Je nach optischer Dicke der Probe wird aber der überwiegende Teil der Photonen vielfach (einige 100 bis 1000 mal) gestreut ("diffusive Photonen", Abb. 2.8). Die Verteilung der unterschiedlichen Laufzeiten (die sog. *Temporal Point Spread Function TPSF*) kann nun für verschiedene Geometrien und Randbedingungen in Abhängigkeit der optischen Eigenschaften näherungsweise berechnet [2] oder mit numerischen Verfahren simuliert [85,165] werden (s. Kap. 3).

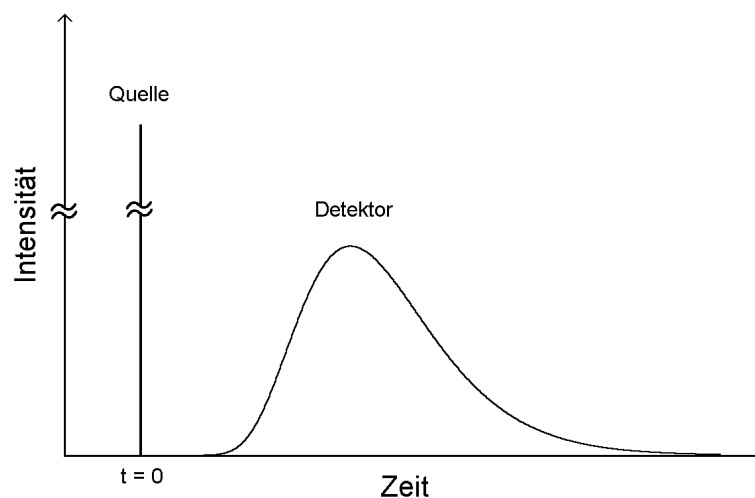
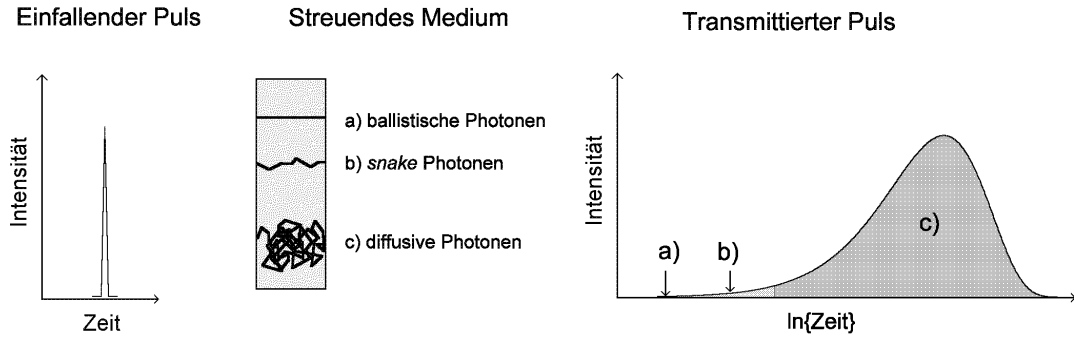


Abb. 2.7: Prinzip der Streulichtspektroskopie in der Zeit-Domäne.

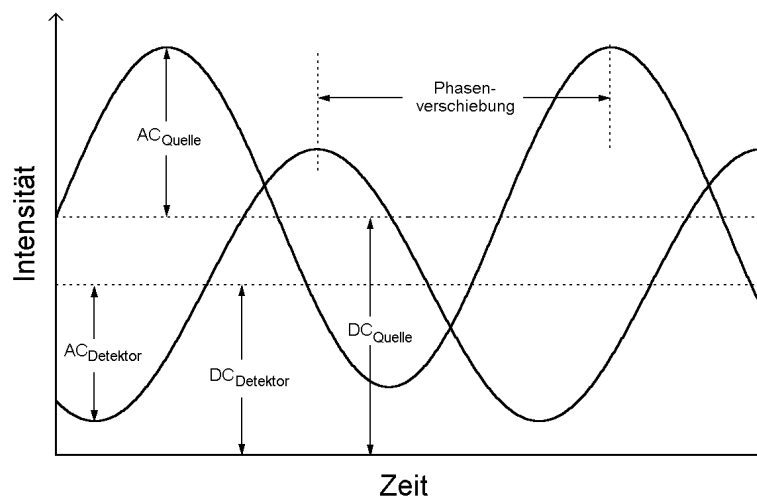


**Abb. 2.8** Unterscheidung von ballistischen, *snake* und diffusiven Photonen anhand der Flugzeit durch ein streuendes Medium.

Ein zur zeitaufgelösten Messung der TPSF äquivalenter Ansatz ist die Bestimmung der Modulation und Phase von Photonendichtewellen (PDW) in der Frequenz-Domäne. Dazu wird die Probe statt mit einem kurzen Puls mit hochfrequent (typisch 100 MHz bis 1 GHz) intensitätsmoduliertem Laserlicht bestrahlt. In dem trüben Medium breiten sich daraufhin Photonendichtewellen aus. Der Detektor registriert ein periodisches Signal der gleichen Frequenz, das gegenüber dem Signal der Quelle gedämpft und phasenverschoben ist (Abb. 2.9). Als Meßgröße dient die Modulation  $M$ , die definiert ist als (s. Abb. 2.9):

$$M = \frac{AC_{\text{Detektor}} / DC_{\text{Detektor}}}{AC_{\text{Quelle}} / DC_{\text{Quelle}}} \quad (2.9)$$

Es kann leicht gezeigt werden, daß eine Messung der Modulation und der Phase von Photonendichtewellen in einem entsprechenden Frequenzintervall die gleichen Informationen liefert wie die Messung der TPSF in der Zeit-Domäne. Beide Verfahren sind über eine Fourier-Transformation miteinander verknüpft (s. Kap. 3.3.1 und 3.3.2).



**Abb. 2.9:** Prinzip der Streulichtspektroskopie in der Frequenz-Domäne.

Zu Beginn der zeitaufgelösten Messungen der optischen Eigenschaften trüber Medien gegen Ende der 70er Jahre wurden meist gepulste Festkörper- oder Farbstofflaser als Lichtquellen in Kombination mit Streak-Kameras oder Microchannelplate-Photomultipliern als Detektoren verwendet. Seit Anfang der 90er Jahre wurden zunehmend amplitudenmodulierte Laserdioden (und sogar Leuchtdioden [38]) als Lichtquellen eingesetzt, die deutlich preisgünstiger sind als die Festkörper- und Farbstofflasersysteme. Der am häufigsten verwendete Detektortyp ist immer noch der Photomultiplier, der gegenüber Photodioden eine deutlich höhere Empfindlichkeit besitzt. Die hohe erforderliche Zeitauflösung schränkt allerdings die verwendbaren Röhren ein. In den letzten Jahren haben sich schnelle Avalanche-Photodioden (APD) als eine kostengünstige Alternative zu den Photomultipliern etabliert [15].

Tab. 2.2 zeigt eine Auswahl an Verfahren, die von verschiedenen Arbeitsgruppen in der Vergangenheit zur zeitaufgelösten Bestimmung der optischen Konstanten von trüben Medien eingesetzt wurden (ohne Anspruch auf Vollständigkeit).

Ein physikalischer Vorteil der Frequency-Domain gegenüber der Time-Domain Methode, der häufig nur wenig Beachtung findet, liegt in der Berücksichtigung der intrinsischen Pulsverbreiterung durch den Meßaufbau selber. Betrachtet man einen deltaförmigen Laserpuls in der Zeit-Domäne, so wird dieser bereits beim Durchgang durch dispersive Elemente im Meßaufbau (z. B. Linsen oder Multimode-LWL, s. Kap. 4.1.2) zeitlich aufgeweitet. Da zudem jeder reale Detektor nur eine endliche Bandbreite besitzt, mißt man auch ohne ein trübes Medium eine intrinsische Pulsverbreiterung, die eine charakteristische Gerätefunktion ist. Diese Funktion kann z. B. durch eine Referenzmessung ermittelt werden, bei der die Faserenden der Quell- und Detektionsfasern entweder in direkten Kontakt gebracht werden, oder - falls dies aufgrund der resultierenden hohen Intensitäten am Detektor unzulässig ist - die Photonen eine definierte Wegstrecke zurücklegen müssen. Läßt man nun die Photonen in der eigentlichen Messung durch das streuende Medium laufen, so ist das resultierende Detektorsignal  $D(t)$  gegeben durch eine Faltung der Pulsverbreiterung durch das trübe Medium  $R(t)$  mit der intrinsischen Pulsverbreiterung aus den Geräteeigenschaften  $I(t)$  (Abb. 2.10):

$$D(t) = I(t) \otimes R(t) := \int_{-\infty}^{\infty} I(t') R(t-t') dt' \quad (2.10)$$

Um aus dem gemessenen Signal  $D(t)$  an die eigentlich interessierende TPSF  $R(t)$  zu kommen, muß eine Dekonvolution der Funktion  $D(t)$  mit der Gerätefunktion  $I(t)$  durchgeführt werden. Dies geschieht am einfachsten in der Frequenz-Domäne unter Ausnutzung des Fourier'schen Faltungssatzes [12], der besagt, daß die Fouriertransformierte  $F$  des Faltungsproduktes (bis auf einen Faktor  $\sqrt{2\pi}$ ) gleich dem Produkt der Fouriertransformierten der beiden Funktionen ist:

$$\tilde{D}(f) := F [D(t)] = F [I(t) \otimes R(t)] \equiv \sqrt{2\pi} F [I(t)]_F [R(t)] =: \sqrt{2\pi} \tilde{I}(f) \tilde{R}(f) \quad (2.11)$$

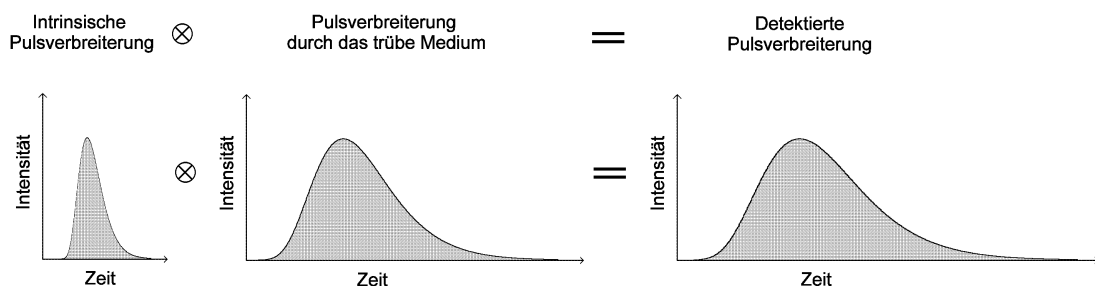
Arbeitsgruppe	Lichtquelle <sup>1)</sup>	Detektor <sup>2)</sup>	Meßart <sup>3)</sup>	Ref.	Jahr
SHIMIZU et al.	2x Nd:Glass ( $\lambda = 530$ nm) $\Delta t = 10$ ps, $I = 200$ MW/cm <sup>2</sup>	Streak-Cam.	Refl./TD	[133]	1979
LAKOWICZ et al.	Farbstofflaser $f \leq 4,5$ GHz	MCP-PMT	FD	[76]	1988
DELPY et al.	Farbstofflaser ( $\lambda = 783$ nm) $\Delta t = 6$ ps	Streak-Cam.	Trans./TD	[26]	1988
PATTERSON et al.	Farbstofflaser ( $\lambda = 760$ nm) $\Delta t = 6$ ps	MCP-PMT	TD/FD	[101]	1989
YOO et al.	Farbstofflaser ( $\lambda = 620$ nm) $\Delta t = 80$ fs	Streak-Cam.	Refl./TD	[170]	1990
MADSEN et al.	2x Nd:YAG ( $\lambda = 532$ nm) $\Delta t = 10$ ps, $J = 25$ nJ	MCP-PMT	Refl./TD	[85]	1992
SCHMITT et al.	Farbstofflaser ( $\lambda = 605$ nm) $\Delta t = 10$ ps, $P = 100$ mW	PMT	Trans./TD	[130]	1992
O'LEARY et al.	Laserdiode ( $\lambda = 816$ nm) $f = 200$ MHz	PMT	Trans./FD	[100]	1992
FISHKIN et al.	Laserdiode ( $\lambda = 816$ nm) $f \leq 120$ MHz	PMT	Refl./FD Trans./FD	[34]	1993
TROMBERG et al.	Ar-Ionen- / Farbstofflaser Pockelszelle, $f \leq 250$ MHz	PMT	Refl./FD	[142]	1993
MADSEN et al.	Laserdiode ( $\lambda = 670$ nm) $f \leq 800$ MHz, $P = 40$ mW	APD	Trans./FD	[86]	1994
FRANCESCHINI et al.	LEDs ( $\lambda = 550..900$ nm) $f \leq 150$ MHz, $P \leq 10$ mW	PMT	Refl./FD	[38]	1995
diese Arbeit	Laserdioden ( $\lambda = 678..835$ nm) $f \leq 1$ GHz, $P \leq 250$ mW	APD	Refl./FD		

<sup>1)</sup>  $\Delta t$ : Pulsdauer;  $f$ : Modulationsfrequenz;  $I$ : Intensität;  $P$ : mittlere Leistung;  $J$ : Pulsenergie

<sup>2)</sup> Streak-Cam.: Streak-Kamera; PMT: Photomultiplier;  
MCP-PMT: Microchannelplate-Photomultiplier; APD: Avalanche-Photodiode

<sup>3)</sup> Refl.: Reflexion; Trans.: Transmission; TD: Time-Domain; FD: Frequency-Domain

**Tab. 2.2:** Übersicht über die von verschiedenen Arbeitsgruppen in der Vergangenheit eingesetzten Verfahren zur zeitaufgelösten Bestimmung der optischen Konstanten von trüben Medien (ohne Anspruch auf Vollständigkeit).



**Abb. 2.10** Pulsverbreiterung in der Zeitdomäne: Das detektierte Signal ist eine Faltung der intrinsischen Pulsverbreiterung aus den Geräteeigenschaften und der eigentlichen Pulsverbreiterung durch das streuende Medium (TPSF).

Damit erhält man die gesuchte TPSF nach dem Durchgang der Photonen durch das trübe Medium:

$$R(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \mathcal{F}^{-1}[\tilde{D}(f) / \tilde{I}(f)] \quad (2.12)$$

Um in der Zeit-Domäne die intrinsische Pulsverbreiterung zu berücksichtigen, müssen also mehrere Fourier-Hin- und Rücktransformationen durchgeführt werden, die sehr rechenintensiv sind. Genau hier liegt der Vorteil bei einer Messung in der Frequenzdomäne: Nach der einmaligen Bestimmung der Gerätephase und Geräteantwortfunktion läßt sich die Pulsverbreiterung durch eine einfache Subtraktion bzw. Division berücksichtigen (s. auch Kap. 4.1). Die Frequency-Domain Methode ist also vorteilhaft, wenn eine online Auswertung der Meßdaten angestrebt wird - wie im Fall des fetalen Sauerstoffmonitorings *sub partu*.

#### 2.4 Fetales Sauerstoffmonitoring *sub partu*

Während des Geburtsvorganges können Komplikationen wie eine Torsion der Nabelschnur zu einer Unterversorgung des Feten mit Sauerstoff und einer nachfolgenden *Azidose*, d. h. einem Abfall des pH-Wertes im fetalen Blut, führen. Dieser Zustand ist für das Kind lebensgefährlich und stellt einen Grund dar, den Geburtsvorgang durch einen Kaiserschnitt (*Sectio*) zu beenden. Wird diese Indikation nicht oder zu spät gestellt, drohen dem Kind geistige Behinderungen, spastische Lähmungen oder Epilepsie [44]. Für den Geburtshelfer ist daher ein verlässliches Verfahren zur Erkennung einer drohenden Unterversorgung des Feten während des Geburtsvorganges von größter Bedeutung. Seit den 60er Jahren wird die *Kardiotokographie* (CTG) zur online-Überwachung der fetalen Herzrhythmickeit eingesetzt. Diese Methode beruht auf einer elektronischen Ableitung der Herzfrequenz in Kombination mit der Kontraktionstätigkeit der mütterlichen Gebärmutter. Nach Eröffnung der Fruchtblase kann zur besseren Ableitung der fetalen Herzfrequenz eine spezielle Elektrode an der Kopfschwarte des Feten plaziert werden [67]. In Deutschland wird sie routinemäßig bei über 95 % aller Krankenhausgeburten eingesetzt [67]. Leider weist diese Methode bei hoher Sensitivität nur eine geringe Spezifität bei pathologischen Veränderungen auf. Das bedeutet, daß ein CTG zwar fetales Wohlbefinden in den allermeisten Fällen (> 95 %) richtig vorhersagt, aber umgekehrt bei auffälligen Veränderungen des CTGs nicht unbedingt auf eine Gefährdung des Kindes geschlossen werden kann. Die Häufigkeit solcher "falsch positiver" Befunde wird in der Literatur mit ca. 40 - 50 % angegeben [67,71,114,119,128]. In der Vergangenheit führte daher die alleinige Anwendung der CTG-Überwachung zu einer unnötig großen Anzahl operativer Geburtsbeendigungen durch einen Kaiserschnitt. Es ist statistisch belegt, daß der Anteil an Kaiserschnittgeburten seit der Einführung des CTGs signifikant zugenommen hat [43,71,114].

Beim Verdacht auf eine mögliche Unterversorgung des Feten sollte daher zur zusätzlichen Abklärung eine fetale Blutanalyse (FBA) durchgeführt werden. Bei der FBA

wird fetales Blut aus einem Schnitt in der Kopfhaut gewonnen, das anschließend *in vitro* auf seinen Sauerstoffgehalt und pH-Wert hin untersucht wird. Die Kombination aus CTG und FBA konnte die Sectio-Häufigkeit und auch die Sterblichkeitsrate der Neugeborenen signifikant reduzieren [43,44]. Ein Nachteil der fetalen Blutanalyse liegt allerdings darin, daß dieses Verfahren kein online-Monitoring erlaubt. Vielmehr gibt sie nur einen Einzelwert zum Zeitpunkt der Blutentnahme wieder.

Die Pulsoxymetrie dagegen ist ein Meßverfahren, daß eine nicht invasive online-Bestimmung des Sauerstoffgehaltes im menschlichen Blut ermöglicht. Es basiert auf der unterschiedlichen Extinktion von Oxy- (HbO<sub>2</sub>) und Desoxyhämoglobin (Hb) im roten und nahen infraroten Spektralbereich (vgl. Abb. 2.11). Pulsoxymeter sind in zahlreichen verschiedenen Ausführungen z. B. zur Anwendung an der Fingerkuppe oder am Ohrläppchen kommerziell erhältlich [97]. Sie bestehen aus jeweils einer roten und einer nahinfraroten Leuchtdiode sowie einem Detektor, der aus der wellenlängenabhängigen Schwächung der Lichtintensität beim Durchgang durch die Probe die Sauerstoffsättigung pulssynchronisiert im arteriellen Blut ermittelt. Dabei wird in der Regel nur das Lambert-Beer'sche Gesetz bemüht, das in trüben Medien nur bedingt zur Beschreibung der Lichtausbreitung geeignet ist, da Streuprozesse unberücksichtigt bleiben. Zur Überwachung der fetalen Sauerstoffsättigung *sub partu* sind Pulsoxymeter entwickelt worden, die in Reflexionsgeometrie arbeiten, und an der Stirn oder der Wange des Feten plaziert werden können [97].

Damit solche Pulsoxymeter tatsächlich die absolute Sauerstoffsättigung im durchstrahlten Gewebe anzeigen, sind vorab aufwendige Kalibriermessungen durchzuführen. Während die arterielle Sauerstoffsättigung bei einem Erwachsenen in gut durchblutetem Gewebe normalerweise um 95 - 97 % liegt und kaum unter 75 % fällt [129], gelten beim Feten Werte zwischen 40 und 80 % als unkritisch. Erst wenn die Sauerstoffsättigung unter 40 % sinkt, ist eine Gefährdung nicht mehr auszuschließen [68,82]. Die Pulsoxymeter, die für fetale Bedingungen geeignet sind, erfordern also eine Kalibrierung über einen deutlich größeren Meßbereich, die nur schwer zu realisieren ist [115,172]. In der Literatur sind sechs Methoden beschrieben, die prinzipiell zur Kalibrierung eines Pulsoxymeters herangezogen werden können [69]:

- ***Kalibrierung anhand von Literaturkurven***

Der charakteristische Verlauf der Transmission als Funktion der Sauerstoffsättigung ist für zahlreiche Wellenlängen im roten und nahinfraroten Spektralbereich dokumentiert [35]. Er ist allerdings von der jeweiligen Meßposition (Finger, Ohrläppchen) und -bedingung abhängig. Eine Übertragung fremder Kalibriermessungen auf das eigene Pulsoxymeter ist also nicht ohne weiteres möglich [67].

- ***Experimentelle Kalibrierung an freiwilligen Personen***

Bei gesunden Freiwilligen kann durch Einatmung von Niedrig-O<sub>2</sub>-Gemischen die Sauerstoffsättigung bis auf ca. 85 % gesenkt werden. Unter strenger ärztlicher Kontrolle sind minimal Werte von ca. 70 % erreichbar. Arterielle Blutmessungen

dienen als Vergleichswerte, die in einem externen Spektrometer *in vitro* bestimmt werden. Eine Kalibrierung für Werte  $< 70\%$  ist an Erwachsenen (ohne Gefährdung deren Gesundheit) nicht möglich<sup>\*)</sup>. Selbst bei Patienten mit pulmonaler Insuffizienz (d. h. einer Lungenfunktionsstörung) liegt die Sauerstoffsättigung im Blut noch oberhalb von  $60\%$  [181].

- ***Experimentelle Kalibrierung an Neugeborenen mit verminderter  $S[O_2]$***   
Bei Feten und Neugeborenen können deutlich geringere Sauerstoffsättigungen auftreten als bei Erwachsenen (s. o.). Diesen Mangelzustand zur Kalibrierung von Pulsoxymetern auszunutzen, ist allerdings ethisch höchst fragwürdig [67]. Außerdem sind die zur Vergleichsmessung dienenden arteriellen Blutproben schwieriger zu erhalten als bei einem Erwachsenen.
- ***Experimentelle Kalibrierung im Tierversuch (z. B. an Schaf-Feten)***  
Hier können ebenfalls sehr niedrige Werte der Sauerstoffsättigung auftreten. Die Verwendbarkeit solcher Kalibriermessungen setzt allerdings voraus, daß die optischen Eigenschaften z. B. von Schafsblut und -gewebe vergleichbar sind mit denen von Menschen.
- ***Experimentelle Kalibrierung an Blutproben mit definierter Sauerstoffsättigung *in vitro****  
Bei dieser Methode werden mit Hilfe eines Tonometers, einer Pumpe und eines Blutreservoirs *in vitro* verschiedene Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxyd in Blut eingestellt, welches durch ein Kapillarsystem befördert wird. Dabei lassen sich zwar die vom Sauerstoffgehalt abhängigen Absorptionskoeffizienten variieren, dafür bleibt aber die *in vivo* vorliegende Gewebestreueung unberücksichtigt.
- ***Experimentelle Kalibrierung mit Hilfe von streuenden und absorbierenden Phantomen***  
Bei der Verwendung von Phantommaterialien ist durch geeignete Vergleichsmessungen sicherzustellen, daß diese sowohl hinsichtlich ihrer Streu- als auch Absorptionseigenschaften vergleichbar sind mit den unter realen, *in vivo* herrschenden Verhältnissen. Um verschiedene Werte für die Sauerstoffsättigung zu simulieren, sind verschiedene Absorberkonzentrationen erforderlich.

Prinzipiell ist auch eine Kombination der letzten beiden Punkte denkbar, bei der ein streuendes Phantom, das dem fetalen Kopf nachempfunden ist und über ein hohles Kapillarsystem verfügt, mit Blut definierter Sauerstoffsättigung durchspült wird. Die Anfertigung und Erprobung eines solchen dynamischen Phantommodells ist von KURTH et al. [73] und IMAI et al. [56] beschrieben worden. Der experimentelle Aufwand für dessen Herstellung ist aber erheblich, und der praktische Nutzen läßt sich auch mit Hilfe von Phantomen belegen, die anstelle von Blut einen anderen geeigneten Absorber beinhalten.

---

<sup>\*)</sup> Diese Methode wird am häufigsten eingesetzt. Aus diesem Grund ist die Genauigkeit kommerzieller Pulsoxymeter von den Herstellern oftmals nur für Sauerstoffsättigungs-Werte  $> 70\%$  spezifiziert.

Insgesamt ist die Pulsoxymetrie zur Überwachung der fetalen Sauerstoffsättigung unbefriedigend. Die zeitaufgelöste Streulichtspektroskopie kann hier Abhilfe leisten, da mit ihrer Hilfe durch die zusätzlichen Informationen über die Flugzeiten der Photonen die Streuung und die Absorption absolut und unabhängig voneinander bestimmt werden können (s. Kap. 3.). Da derzeit fast ausschließlich die Diffusionsapproximation der Strahlungstransporttheorie (Kap. 3.2) zur Auswertung der gemessenen Rohdaten verwendet wird, die für ihre Gültigkeit einen hinreichend großen Abstand des Detektors von der Quelle erfordert [57,59,171], sind die Applikatoren sehr voluminös (typisch einige  $10\text{ cm}^3$ ) und nicht für den Einsatz *sub partu* geeignet.

Es fehlt also bislang an einem Verfahren, das eine Absolutmessung des Sauerstoffgehaltes mit einem Applikator ermöglicht, dessen Abmessungen klein genug sind, um während des Geburtsvorganges am Feten plaziert werden zu können. Der Applikator soll aus Lichtwellenleitern aufgebaut werden, die an einer herkömmliche CTG-Kopfschwartenelektrode angebracht werden können, so daß eine Überwachung der Sauerstoffsättigung gleichzeitig und ohne weitere Eingriffe mit der konventionellen CTG-Überwachung zusammen durchgeführt werden kann.

Auf die physikalischen Grundlagen der Sauerstoffbestimmung im menschlichen Blut mittels Zwei-Linien Absorptionsspektroskopie soll im folgenden Kapitel näher eingegangen werden.

#### 2.4.1 Zwei-Linien Absorptionsspektroskopie

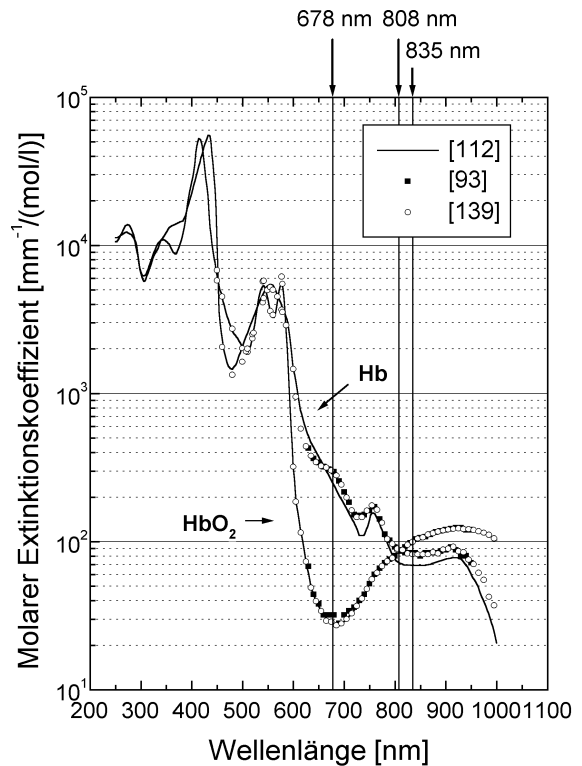
Abb. 2.11 zeigt das Extinktionsspektrum von Hämoglobin (Hb) und Oxyhämoglobin ( $\text{HbO}_2$ ). Im blauen bis grünen Spektralbereich weist Blut eine charakteristische Absorptionsbande bei 410 nm (*Soret*-Bande) sowie eine weitere Bande bei 525 nm auf. Die Extinktion ist hier nur schwach abhängig vom Oxygenierungsgrad des Blutes. Im roten und nahen infraroten Spektralbereich dagegen ( $\lambda > 600\text{ nm}$ ) unterscheiden sich die Spektren von  $\text{HbO}_2$  und Hb deutlich. Bei einer homogenen Verteilung der beiden Chromophore im untersuchten Volumen setzt sich der bei einer Wellenlänge  $\lambda$  gemessene Absorptionskoeffizient  $\mu_a(\lambda)$  zusammen aus den bekannten molaren Extinktionskoeffizienten  $\epsilon(\lambda)$  von Hämoglobin und Oxyhämoglobin und deren Konzentrationen  $[\text{Hb}]$  bzw.  $[\text{HbO}_2]$  sowie aus einer Untergrundabsorption  $\mu_a^{\text{BG}}(\lambda)^*$ :

$$\mu_a(\lambda) = \ln(10) * \left[ \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda) [\text{HbO}_2] + \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda) [\text{Hb}] \right] + \mu_a^{\text{BG}}(\lambda) \quad (2.13)$$

Der Faktor  $\ln(10)$  berücksichtigt dabei, daß der molare Extinktionskoeffizient über den dekadischen und nicht (wie der Absorptionskoeffizient) über den natürlichen Logarithmus definiert ist. Durch Messung des Absorptionskoeffizienten  $\mu_a$  bei (mindestens) zwei verschiedenen Wellenlängen  $\lambda_1$  und  $\lambda_2$  können die Konzentrationen der beiden Absorber bestimmt werden. Löst man das entstehende Gleichungssystem

---

<sup>\*)</sup> Unter dem Begriff *Untergrundabsorption* sind in der vorliegenden Arbeit sämtliche Beiträge anderer Absorber zusammengefaßt, die nicht von den Konzentrationen  $[\text{Hb}]$  und  $[\text{HbO}_2]$  abhängen.



**Abb. 2.11:** Molarer Extinktionskoeffizient von Hämoglobin (Hb) und Oxyhämoglobin (HbO<sub>2</sub>) im sichtbaren und nahen infraroten Spektralbereich. Die Linien repräsentieren die Daten von PRAHL (SAP) [112], die geschlossenen Symbole die von MOAVENI (MKM) [93] und die offenen Symbole basieren auf Werten von TAKATANI und GRAHAM (ST) [139]. Alle Werte sind der Referenz [112] entnommen. Zusätzlich sind die in dieser Arbeit verwendeten Laserdioden als Linien eingezeichnet.

$$y_i := [\mu_a(\lambda_i) - \mu_a^{\text{BG}}(\lambda_i)] / \ln(10) = \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_i) [\text{HbO}_2] + \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_i) [\text{Hb}] \quad (2.14)$$

(i = 1,2) nach den unbekanntem Konzentrationen auf, so ergibt sich:

$$\left. \begin{aligned} [\text{HbO}_2] &= \frac{\epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2) y_1 - \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1) y_2}{\text{DET}} \\ [\text{Hb}] &= \frac{\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1) y_2 - \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2) y_1}{\text{DET}} \end{aligned} \right\} \quad (2.15)$$

Dabei ist mit DET die Koeffizientendeterminante des Gleichungssystems bezeichnet:

$$\begin{aligned} \text{DET} &= \begin{vmatrix} \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1) & \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1) \\ \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2) & \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2) \end{vmatrix} \\ &= \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1) \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2) - \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2) \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1) \end{aligned} \quad (2.16)$$

Aus den Konzentrationen [Hb] und [HbO<sub>2</sub>] ergeben sich die zwei medizinisch wichtigen Größen:

- **Sauerstoffsättigung:** 
$$S[\text{O}_2] = \frac{[\text{HbO}_2]}{[\text{Hb}] + [\text{HbO}_2]} \times 100 \% \quad (2.17)$$

- **Gesamthämoglobingehalt** 
$$\text{THC} = [\text{Hb}] + [\text{HbO}_2] \quad (2.18)$$

:

(engl.: *Total Hemoglobin Content THC*)

Der Gesamthämoglobingehalt ist ein Maß für die Konzentration von Hämoglobin und Oxyhämoglobin im untersuchten Volumen. Er wird üblicherweise in  $\mu\text{mol/l}$  angegeben und hängt ab von der Hämoglobinkonzentration im Blut und dem Volumenanteil von Blut im durchstrahlten Volumen. Die Hämoglobinkonzentration im menschlichen Blut ist bei gesunden Menschen relativ konstant und beträgt bei Männern etwa 150 g/l, bei Frauen 140 g/l. Bei Feten liegt er im Mittel etwas darüber bei 190 g/l [129]. Der Blutanteil ist von Gewebe zu Gewebe unterschiedlich und liegt zwischen 1 % und maximal etwa 10 % [129]. Die Umrechnung von der Hämoglobinkonzentration und dem Blutanteil im durchstrahlten Gewebe auf den Gesamthämoglobingehalt erfolgt über die Molmasse von Hämoglobin (66500 g/mol):

$$\text{THC} = (\text{Hämoglobinkonzentration} \times \text{Blutanteil}) / (66500 \text{ g/mol}) \quad (2.19)$$

Die Wellenlängen sind im vorliegenden Fall so gewählt, daß eine nahe am isobestischen Punkt (d. h. an einem Punkt gleicher molarer Extinktion,  $\lambda = 808 \text{ nm}$ ), und jeweils eine Wellenlänge weiter im roten ( $\lambda = 678 \text{ nm}$ ) bzw. infraroten Spektralbereich ( $\lambda = 835 \text{ nm}$ ) liegt. Die größte Empfindlichkeit hinsichtlich einer Bestimmung der Sauerstoffsättigung ist bei 678 nm zu erwarten, da sich hier die molaren Extinktionskoeffizienten von  $\text{HbO}_2$  und Hb maximal unterscheiden (Tab. 2.3).

<b>Molarer Extinktionskoeffizient <math>\epsilon(\lambda)</math> bzw. <math>\mu_a(\text{H}_2\text{O})</math></b>	<b><math>\lambda_1 = 678 \text{ nm}</math></b>	<b><math>\lambda_2 = 808 \text{ nm}</math></b>	<b><math>\lambda_3 = 835 \text{ nm}</math></b>
Hämoglobin Hb [ $\text{mm}^{-1}/(\text{mol/l})$ ]	248,12	72,352	69,27
Oxyhämoglobin $\text{HbO}_2$ [ $\text{mm}^{-1}/(\text{mol/l})$ ]	27,92	85,60	99,64
Wasserabsorption $\mu_a(\text{H}_2\text{O})$ [ $\text{mm}^{-1}$ ]	0,0004	0,0022	0,0034

**Tab. 2.3:** Molarer Extinktionskoeffizient von Hämoglobin und Oxyhämoglobin [112] und Wasserabsorption [47] bei den verwendeten Wellenlängen.

Im Fall  $\mu_a^{\text{BG}}(\lambda_{1/2}) \ll \mu_a(\lambda_{1/2})$  hängt die in Gl. (2.17) definierte Sauerstoffsättigung nur vom Verhältnis  $\mu_a(\lambda_1)/\mu_a(\lambda_2)$  ab. Dann ist der experimentell ermittelte Wert für  $S[\text{O}_2]$  relativ unempfindlich gegenüber systematischen Unsicherheiten bei der Messung von  $\mu_a$ . Die Untergrundabsorption ist aber je nach untersuchtem Gewebetyp und Meßsituation verschieden. In erster Näherung liefert Wasser als Hauptbestandteil der menschlichen Zellen den größten Beitrag zur Untergrundabsorption. Bei kleinen Faserabständen, wie sie im Rahmen dieser Arbeit angestrebt werden, liefert möglicherweise die oberste Hautschicht (*Epidermis*), die je nach Hauttyp einen mehr oder weniger großen Anteil am stark absorbierenden *Melanin* enthält, einen nicht mehr zu vernachlässigbaren Beitrag

zur Untergrundabsorption. Es muß daher hinsichtlich eines *in vivo* Einsatzes des Frequency-Domain Spektrometers der Einfluß der Melanin-absorption auf die Meßwerte untersucht und gegebenenfalls berücksichtigt werden.

Aus diesem Grunde wird im folgenden Kapitel ein kurzer Überblick über die optischen Eigenschaften menschlicher Haut (insbesondere fetaler Kopfhaut) gegeben.

## 2.5 Anatomie und Optik der menschlichen Haut

Der anatomische Aufbau der menschlichen Haut ist schematisch in Abb. 2.12 (nach [127]) dargestellt. Die Haut läßt sich demnach grob in drei Bereiche untergliedern. Die oberste Hautschicht (*Epidermis*) ist je nach Körperregion etwa 40 µm (im Stirnbereich) bis maximal 1,5 mm (an den inneren Handflächen und den Fußsohlen) dick und ihrerseits in fünf Schichten unterteilt. Sie enthält unter anderem die Melanozyten (Pigmentzellen), die für die Farbe der Haut verantwortlich sind. Diese produzieren das Pigment Melanin, welches einfallende Lichtstrahlen vom UV bis in den infraroten Spektralbereich stark absorbiert. Das Melanin dient dem Organismus so als Schutz vor ultraviolettem Licht, das bei zu starker Einstrahlung einen Sonnenbrand und im Extremfall sogar den gefährlichen schwarzen Hautkrebs hervorrufen kann. Die mittlere Schicht (*Dermis*) besteht hauptsächlich aus Bindegewebe und ist zwischen 1 und 4 mm dick. Sie ist mit Nerven und einem feinen Geflecht von Blutgefäßen durchzogen. Unterhalb der Dermis schließt sich das Unterhautfettgewebe (*Subcutis*) an. In dieser Schicht befinden sich unter anderem die Haarwurzeln und Schweißdrüsen. Sie ist ebenfalls reich an Nerven und Gefäßen.

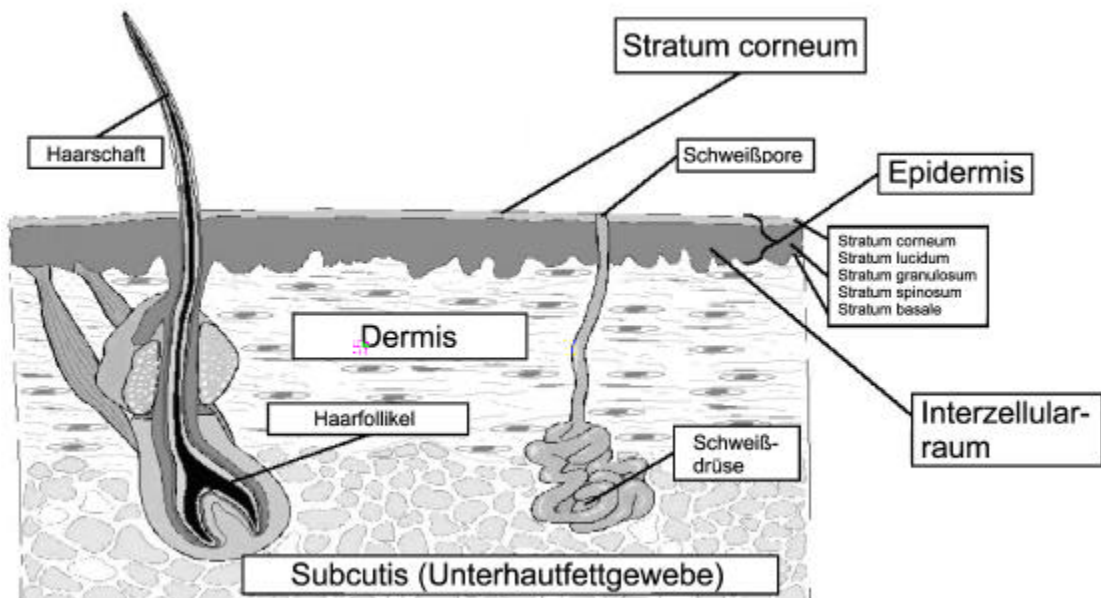
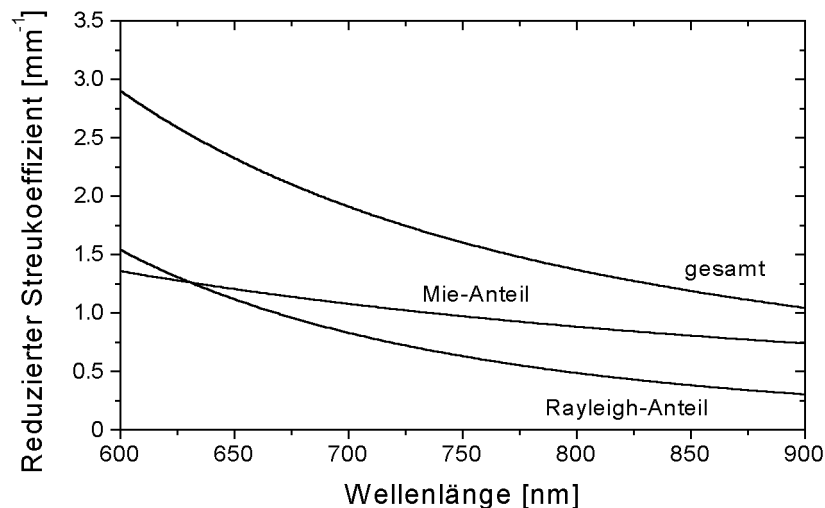


Abb. 2.12: Anatomischer Aufbau der menschlichen Haut (nach [127])

Die optischen Eigenschaften menschlicher Haut sind gut bekannt [63,64,124,125,150]. SAIDI [124] untersuchte die Streu- und Absorptionseigenschaften der Kopfhaut Neugeborener und fand, daß der Streukoeffizient beschrieben werden kann durch die Überlagerung eines Mie-Anteils, der der Streuung von Kollagenfasern (Durchmesser  $2,8 \pm 0,8 \mu\text{m}$ ) Rechnung trägt, und eines Rayleigh-Anteils ( $\sim \lambda^{-4}$ ), der auf die Streuung kleinerer Strukturen (Ausdehnung  $< 100 \text{ nm}$ ) zurückzuführen ist. Für den reduzierten Streukoeffizienten  $\mu_s(1-g)$  gab er die folgende Näherungsformel an [125]:

$$\mu_s'(\lambda) = \underbrace{[ (2 \cdot 10^4 \{\lambda\}^{-1,5}) ]}_{\text{Mie-Anteil}} + \underbrace{[ (2 \cdot 10^{11} \{\lambda\}^{-4}) ]}_{\text{Rayleigh-Anteil}} \text{ mm}^{-1} \quad (2.20)$$

Dabei ist für  $\{\lambda\}$  die Wellenlänge in nm einzusetzen. In Abb. 2.13 ist der reduzierte Streukoeffizient von neonataler Kopfhaut als Funktion der Wellenlänge dargestellt. Im roten und nahen infraroten Spektralbereich liegt  $\mu_s'$  in der Gegend von 1 bis 2  $\text{mm}^{-1}$ .



**Abb. 2.13:** Der reduzierte Streukoeffizient von neonataler Kopfhaut als Funktion der Wellenlänge setzt sich aus einem Mie- und einem Rayleigh-Anteil zusammen (Gl. (2.20), [125]).

Der Anisotropiefaktor von Haut wird in Ref. [124] mit etwa 0,70 bis 0,95 angegeben.

Bei den Absorptionseigenschaften muß zwischen den verschiedenen Hautschichten unterschieden werden. Der Absorptionskoeffizient der Epidermis  $\mu_a^{\text{Epidermis}}(\lambda)$  ist abhängig vom Melaningehalt  $f_{\text{Mel}}$  der untersuchten Hautstelle [64]. Er setzt sich aus der Untergrundabsorption von unpigmentierter Haut ("Vitiligo")  $\mu_a^{\text{Vitiligo}}(\lambda)$  sowie der charakteristischen Melaninabsorption  $\mu_a^{\text{Mel}}(\lambda)$  zusammen:

$$\mu_a^{\text{Epidermis}}(\lambda) = f_{\text{Mel}} \mu_a^{\text{Mel}}(\lambda) + (1 - f_{\text{Mel}}) \mu_a^{\text{Vitiligo}}(\lambda) \quad (2.21)$$

JACQUES [64] gab für die Untergrundabsorption von unpigmentierter Haut eine Näherungsformel für den sichtbaren und nahen infraroten Spektralbereich an:

$$\mu_a^{\text{Vitiligo}}(\lambda) = (0,0244 + 85,3 \exp\{-(\{\lambda\} - 154) / 66,2\}) \text{ mm}^{-1} \quad (2.22)$$

Dabei ist wiederum für  $\{\lambda\}$  die Wellenlänge in nm einzusetzen. Das Absorptionsspektrum von Melanin kann durch den folgenden Ausdruck approximiert werden [64] ( $\{\lambda\}$ : Wellenlänge in nm):

$$\mu_a^{\text{Mel}}(\lambda) = (6,6 \cdot 10^{10} \{\lambda\}^{-3,33}) \text{ mm}^{-1} \quad (2.23)$$

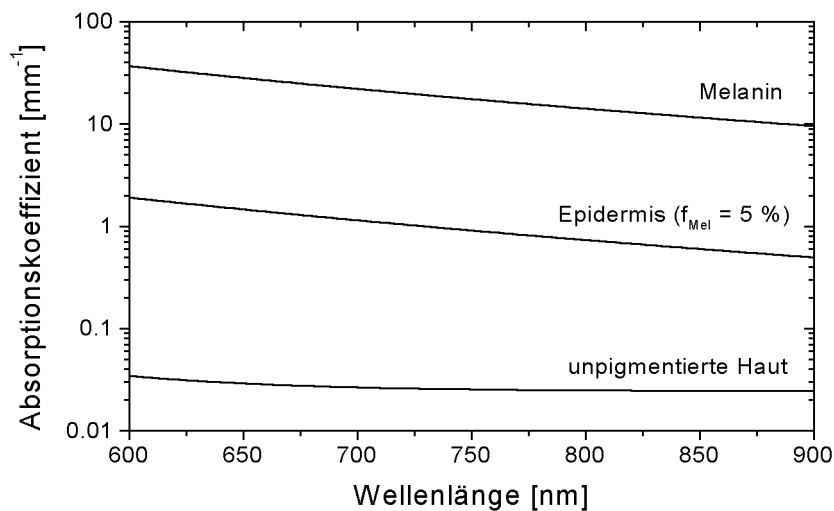
Der Melaningehalt  $f_{\text{Mel}}$  unterliegt sowohl inter- als auch intraindividuellen Schwankungen. Als grobe Richtlinie sind in der Literatur [63] die folgenden Näherungswerte für unterschiedliche Hauttypen angegeben (Tab. 2.4):

Hauttyp	$f_{\text{Mel}}$
hellhäutig	1,3 - 6,3 %
mäßig pigmentiert	11 - 16 %
stark pigmentiert	18 - 43 %

**Tab. 2.4:** Richtwerte für den Melaningehalt unterschiedlicher Hauttypen [63]

Diese Werte basieren auf Reflexionsmessungen im Wellenlängenbereich von 650 bis 800 nm unter der Annahme einer 60  $\mu\text{m}$  dicken Epidermisschicht [63].

In Abb. 2.14 sind die Absorptionsspektren von reinem Melanin, unpigmentierter Haut sowie von Epidermis mit einem Melaningehalt von 5 % dargestellt.



**Abb. 2.14:** Absorptionsspektren von Melanin, unpigmentierter Haut und Epidermis mit einem Melaningehalt von 5 % im roten und nahen infraroten Spektralbereich nach Gl. (2.21), (2.22) und (2.23) [63,64,125].

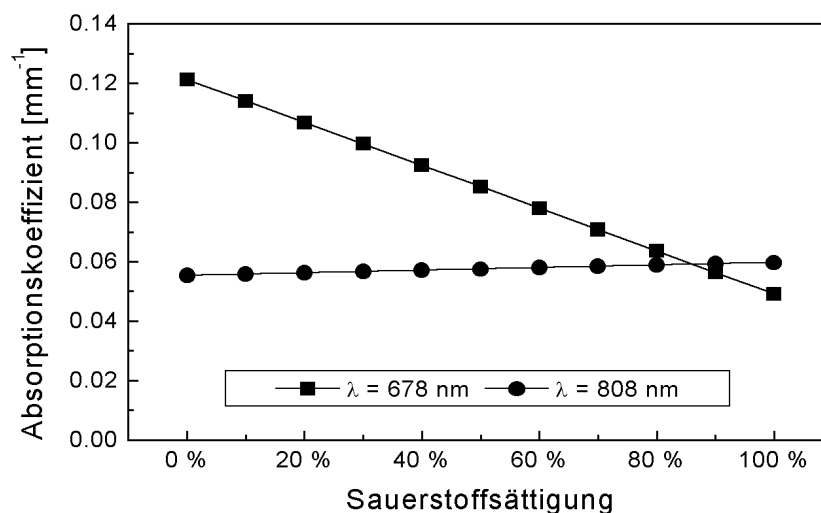
Für die Laserwellenlängen ergeben sich die folgenden Werte (Tab. 2.5):

Parameter	$\lambda = 678 \text{ nm}$	$\lambda = 808 \text{ nm}$	$\lambda = 835 \text{ nm}$
$\mu_a^{\text{Vitiligo}}$	$0,0275 \text{ mm}^{-1}$	$0,0248 \text{ mm}^{-1}$	$0,0247 \text{ mm}^{-1}$
$\mu_a^{\text{Epidermis}}$	$1,277 \text{ mm}^{-1}$	$0,712 \text{ mm}^{-1}$	$0,639 \text{ mm}^{-1}$

**Tab. 2.5:** Vitiligo- und Epidermisabsorption bei den Laserwellenlängen ( $f_{\text{Mel}} = 5 \%$ )

Obwohl die Epidermis nur wenige 10 bis 100  $\mu\text{m}$  dick ist, so kann sie doch je nach Hauttyp aufgrund der hohen Melaninabsorption einen erheblichen Beitrag zur Lichtschwächung leisten. Diese Randbedingung muß bei der Bestimmung der Sauerstoffsättigung und des Gesamthämoglobingehaltes berücksichtigt werden.

In Abb. 2.15 sind die unter typischen physiologischen Bedingungen zu erwartenden Absorptionskoeffizienten im fetalen Blut bei 678 und 808 nm als Funktion der Sauerstoffsättigung dargestellt. Die Hämoglobinkonzentration im fetalen Blut wurde mit 190 g/l angenommen und der Blutanteil in der fetalen Kopfhaut mit 5 % [129]. Nach Gl. (2.19) resultiert daraus ein Gesamthämoglobingehalt von  $\text{THC} \approx 143 \mu\text{mol/l}$ .



**Abb. 2.15:** Absorptionskoeffizienten bei 678 und 808 nm als Funktion der Sauerstoffsättigung im fetalen Blut bei einer Hämoglobinkonzentration von 190 g/l und einem Blutanteil von 5 % im durchstrahlten Gewebe. Für die Untergrundabsorption wurden die Absorptionskoeffizienten von unpigmentierter Haut angenommen (vgl. Tab. 2.5).

Wie Abb. 2.15 zeigt, liegen die zu erwartenden Absorptionskoeffizienten für 678 nm zwischen etwa  $0,04$  und  $0,12 \text{ mm}^{-1}$ . Nahe am isobestischen Punkt ist die Absorption praktisch unabhängig von der Sauerstoffsättigung. Für den gewählten physiologischen Hämoglobingehalt ergibt sich eine Absorption von etwa  $0,06 \text{ mm}^{-1}$  bei 808 nm.

Die Phantome, die zur Evaluierung des Verfahrens benutzt werden sollen, müssen also neben den für fetale Kopfhaut typischen reduzierten Streukoeffizienten von etwa 1 bis  $2 \text{ mm}^{-1}$  Absorptionskoeffizienten in diesem Bereich aufweisen.

### 3. Theorie

In diesem Kapitel werden die verschiedenen theoretischen Ansätze zur Beschreibung der Lichtausbreitung in trüben Medien vorgestellt.

Als erstes wird ein kurzer Einblick in die Mie-Theorie dielektrischer Kugeln gegeben (Kap. 3.1), die eine Berechnung der Streu- und Absorptionsquerschnitte sowie der Anisotropiefaktoren von dielektrischen, kugelförmigen Partikeln aus deren mikroskopischen Eigenschaften wie Teilchendurchmesser und Brechungsindex sowie dem Brechungsindex des umgebenden Mediums erlaubt.

In Kap. 3.2 wird die Strahlungstransporttheorie vorgestellt, die auf einer heuristischen Beschreibung des Energietransports durch ein streuendes und absorbierendes Medium beruht. Zur einfachen Behandlung der Strahlungstransportgleichung wird zumeist die Diffusionsapproximation (Kap. 3.3) herangezogen, deren analytische Lösungen für eine Reihe von Randbedingungen sowohl in der Zeit- als auch in der Frequenz-Domäne bekannt sind. Leider sind ihre Annahmen mit den im Rahmen dieser Arbeit angestrebten kleinen Faserabständen unvereinbar. Monte-Carlo Simulationen (Kap. 3.4) sind dagegen unabhängig von den speziellen Randbedingungen und Geometrien, sie benötigen aber als stochastische Verfahren eine lange Rechenzeit.

Ein relativ neuer Ansatz zur Beschreibung der zeitabhängigen Photonenausbreitung in trüben Medien ist das sog. mikroskopische Beer-Lambert Gesetz (Kap. 3.5), das prinzipiell auch zur Auswertung der Meßdaten bei kleinen Faserabständen geeignet ist. Dieser Ansatz muß zunächst modifiziert werden, damit er zur Bestimmung des absoluten Absorptionskoeffizienten eingesetzt werden kann.

Schließlich soll der Einfluß einer von Null verschiedenen Streuverzögerungszeit auf die Photonenausbreitung in streuenden und absorbierenden Medien quantitativ untersucht werden. Im Kapitel 3.6.1 werden daher einige unterschiedliche Modelle zur Berechnung der Streuverzögerungszeit auf Basis der geometrischen Optik sowie der rigorosen Mie-Theorie vorgestellt und ein Konzept entwickelt, wie der Effekt der finiten Dauer eines elastischen Streuprozesses mit den im Rahmen dieser Arbeit zur Verfügung stehenden Mitteln gemessen werden kann. Hier wird ebenfalls das modifizierte mikroskopische Beer-Lambert Gesetz angewendet.

### 3.1 Mie-Theorie sphärischer Partikel

Die Mie-Theorie ist eine seit Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts [92] bekannte analytische Theorie zur Beschreibung der Wechselwirkung von Licht mit streuenden Partikeln. Die Partikel können dabei dielektrischer oder metallischer Natur sein und verschiedene Formen (z. B. kugelförmig oder zylindrisch) aufweisen.

Ausgangspunkt der Betrachtungen von MIE [92] ist eine ebene elektromagnetische Welle, die sich in einem Medium mit dem Brechungsindex  $n_1$  ausbreitet. Weiterhin sollen sich in dem Medium kugelförmige, dielektrische Partikel einheitlicher Größe mit einem im allgemeinen komplexen Brechungsindex  $n_2$  befinden. Ausgehend von den Maxwell-Gleichungen für die elektrischen und magnetischen Feldkomponenten  $\vec{E}$  und  $\vec{D}$  bzw.  $\vec{B}$  und  $\vec{H}$  lassen sich daraus Differentialgleichungen für den Winkel- sowie den Radialanteil in Kugelkoordinaten aufstellen [10,92,149]. Für den Radialanteil zeigt sich, daß die Lösungen nur vom Verhältnis des Kugelumfangs zur Wellenlänge im jeweiligen Medium abhängen. Zur mathematischen Beschreibung werden die sog. *Mie-Parameter*  $\alpha$  und  $\beta$  definiert:

$$\alpha = \frac{2\pi r}{\lambda} = \frac{2\pi n_1 r}{\lambda_0} \quad \wedge \quad \beta = \frac{2\pi n_2 r}{\lambda_0} = m \alpha \quad (3.1)$$

$r$ :	Radius der Kugel
$\lambda_0$ :	Wellenlänge im Vakuum
$m = n_2 / n_1$ :	relativer Brechungsindex

Mit Hilfe der Übergangsbedingungen, die die Stetigkeit der Normalkomponenten von  $\vec{B}$  und  $\vec{D}$  sowie der Tangentialkomponenten von  $\vec{E}$  und  $\vec{H}$  an der Oberfläche der Kugel fordern, lassen sich die Wirkungsquerschnitte für die Streuung  $\sigma_{\text{sca}}$  und die Extinktion (Index "ext"), d.h. der Summe aus Streuung und Absorption ("abs"),  $\sigma_{\text{ext}} = \sigma_{\text{sca}} + \sigma_{\text{abs}}$  berechnen. In der Mie-Theorie gibt man anstelle des Wirkungsquerschnitts häufig den sog. *Effizienzfaktor*  $Q$  an, der das Verhältnis des Wirkungsquerschnitts zur geometrischen Schattenfläche  $\pi r^2$  des Teilchens ist. Für diese ergibt sich im Falle sphärischer Partikel ( $k \in \mathbb{N}$ ) [149]:

$$Q_{\text{sca}} = \frac{\sigma_{\text{sca}}}{\pi r^2} = \frac{2}{\alpha^2} \sum_{k=0}^{\infty} (2k+1) \left[ |a_k|^2 + |b_k|^2 \right] \quad (3.2)$$

$$Q_{\text{ext}} = \frac{\sigma_{\text{ext}}}{\pi r^2} = \frac{2}{\alpha^2} \sum_{k=0}^{\infty} (2k+1) \operatorname{Re}\{a_k + b_k\} \quad (3.3)$$

$$Q_{\text{abs}} = Q_{\text{ext}} - Q_{\text{sca}} \quad (3.4)$$

Dabei sind die Koeffizienten  $a_k$  und  $b_k$  gegeben durch

$$\left. \begin{aligned} a_k &= \frac{\psi_k(\alpha) \psi'_k(\beta) - m\psi_k(\beta) \psi'_k(\alpha)}{\zeta_k(\alpha) \psi'_k(\beta) - m\psi_k(\beta) \zeta'_k(\alpha)} \\ b_k &= \frac{m\psi_k(\alpha) \psi'_k(\beta) - \psi_k(\beta) \psi'_k(\alpha)}{m\zeta_k(\alpha) \psi'_k(\beta) - \psi_k(\beta) \zeta'_k(\alpha)} \end{aligned} \right\}, \quad (3.5)$$

wobei die Funktionen  $\psi_k(x)$  und  $\zeta_k(x)$  definiert sind über die Riccati-Besselfunktionen  $J_{k+1/2}(x)$  bzw. die Hankelfunktionen zweiter Art  $H_{k+1/2}(x)$  mit halbzahligem Indizes [149]:

$$\psi_k(x) = \sqrt{\frac{\pi x}{2}} J_{k+1/2}(x) \quad \wedge \quad \zeta_k(x) = \sqrt{\frac{\pi x}{2}} H_{k+1/2}(x) \quad (3.6)$$

Im Falle nicht absorbierender Teilchen ist der Brechungsindex  $n_2$  reell und es folgt  $Q_{\text{ext}} = Q_{\text{sca}}$ . Aus einer Betrachtung des Pointing-Vektors  $\vec{S} = \vec{E} \times \vec{H}$  lässt sich die Winkelverteilung der von der Kugel gestreuten Intensitäten in Abhängigkeit von der Polarisationsrichtung berechnen. Für die Anisotropie  $g$ , den mittleren Kosinus des Streuwinkels, folgt

$$g = \frac{4}{\alpha^2 Q_{\text{sca}}} \sum_{k=0}^{\infty} \left[ \frac{k(k+2)}{k+1} \text{Re}\{a_k a_{k+1}^* + b_k b_{k+1}^*\} + \frac{2k+1}{k(k+1)} \text{Re}\{a_k^* b_k\} \right] \quad (3.7)$$

Dabei steht (...) \* jeweils für das konjugiert Komplexe.

Bei bekannter Streudichte  $\rho_{\text{sca}}$  (definiert als Anzahl der streuenden Teilchen pro Volumeneinheit) lässt sich der Streukoeffizient der Probe einfach aus dem Effizienzfaktor  $Q_{\text{sca}}$  mittels der Beziehung

$$\mu_s = \rho_{\text{sca}} \sigma_{\text{sca}} = \rho_{\text{sca}} \pi r^2 Q_{\text{sca}} \quad (3.8)$$

bestimmen. Unter Verwendung des Volumenanteils der Streuer  $f_{\text{sca}} = \rho_{\text{sca}} \frac{4}{3} \pi r^3$  ergibt sich:

$$\mu_s = \frac{3}{4r} f_{\text{sca}} Q_{\text{sca}} \quad (3.9)$$

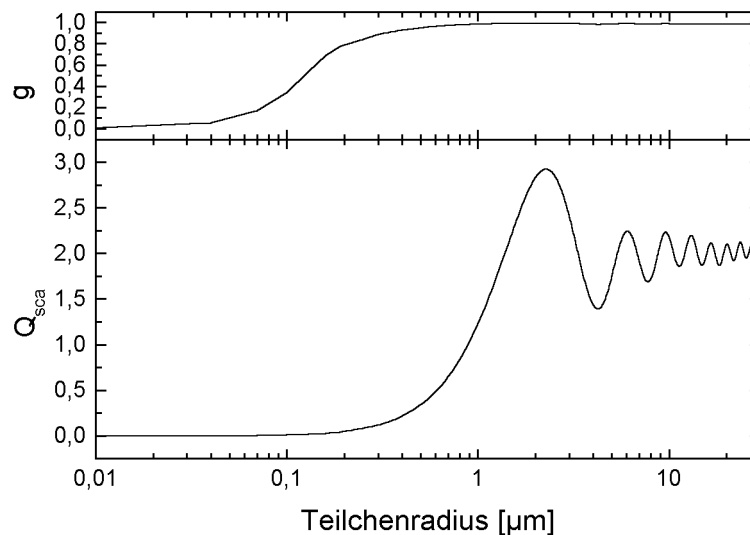
Zur Berechnung von Effizienzfaktoren, Anisotropien und Streulichtverteilungen nach der Mie-Theorie sind eine Reihe von Kalkulationsprogrammen erhältlich [36]. In dieser Arbeit wurden Standard-Miealgorithmen basierend auf der BHMIE-Routine [10] und dem Algorithmus von ZIIP und TEN BOSCH [180] eingesetzt.

In Abb. 3.1 ist beispielhaft der Effizienzfaktor für die Streuung sowie der Anisotropiefaktor von sphärischen, nichtabsorbierenden Quarzpartikeln ( $n_2 = 1,456$ ) in einer Resin-Matrix ( $n_1 = 1,552$ ) bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 678$  nm als Funktion des Teilchenradius dargestellt (vgl. auch Kap. 4.2.2). Im Bereich der Rayleigh-Streuung ( $r \ll \lambda$ ) ist die Anisotropie praktisch Null und die Streuung ist vergleichsweise schwach

( $Q_{\text{sca}} < 0,1$ ). Für Teilchenradien, die vergleichbar mit der Wellenlänge des Lichtes sind, steigen die Anisotropie und der Effizienzfaktor der Streuung an. Im Falle  $r \gg \lambda$  ist die Anisotropie nahezu konstant bei Werten um 0,98. Die Streueffizienz oszilliert um einen mittleren Wert von 2.

Bei Mie-Parametern  $\alpha > 1$  können abhängig vom relativen Brechungsindex auch sog. *Mie-Resonanzen* auftreten. Diese Resonanzen sind auf Interferenzen individueller Partialwellen im Innern und an der Oberfläche der Kugeln zurückzuführen. Sie spielen bei der Behandlung der Streuverzögerungszeit (s. Kap. 3.6) eine wichtige Rolle. Eine ausführliche physikalische Beschreibung dieses Phänomens ist z.B. in [46] zu finden.

Im Grenzfall  $\alpha \rightarrow \infty$  strebt die Streueffizienz gegen den Wert 2, d. h. der Wirkungsquerschnitt für die Streuung ist in diesem Fall doppelt so groß wie die geometrische Schattenfläche des streuenden Teilchens.



**Abb. 3.1:** Streueffizienz und Anisotropiefaktor von sphärischen, nichtabsorbierenden Quarzpartikeln ( $n_2 = 1,456$ ) in einer Resin-Matrix ( $n_1 = 1,552$ ) bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 678$  nm als Funktion des Teilchenradius.

Die analytische Mie-Theorie stößt leider bald an ihre Grenzen, z. B. wenn die Teilchenformen und -größen nicht einheitlich sind oder das Verhältnis der Brechungsindizes schwankt. Ist die genaue Zusammensetzung der streuenden Partikel in einer Probe unbekannt, was bei biologischen Geweben der Regelfall ist, so muß man auf gänzlich andere Ansätze zurückgreifen wie z.B. die Strahlungstransporttheorie.

### 3.2 Zeitabhängige Strahlungstransporttheorie

Die Grundidee der Strahlungstransporttheorie ist eine Beschreibung des Transports von Energie durch ein Medium, das streuende und absorbierende Teilchen enthält. Sie ist eine phänomenologische Theorie, die bisher nur für wenige Spezialfälle aus der rigorosen Maxwell-Theorie des Lichtes hergeleitet werden konnte (siehe z.B. [30]).

Die wichtigsten Voraussetzungen für ihre Gültigkeit sind

- Homogenität des betrachteten Mediums,
- Unabhängigkeit der Einzelstreuere untereinander und
- eine einheitliche, mittlere Streueigenschaften der Einzelstreuere.

In der hier beschriebenen, skalaren Form vernachlässigt die Strahlungstransporttheorie polarisationsabhängige Effekte sowie Beugungserscheinungen bei der Wechselwirkung der Photonen mit dem streuenden Medium. Eine Einbeziehung der Polarisation ist prinzipiell möglich, führt aber zu einem wesentlich höheren mathematischen Aufwand [58].

Die Grundgleichung der Strahlungstransporttheorie wurde im Jahr 1950 von dem indischen Physiker CHANDRASEKHAR [16] ursprünglich zur Beschreibung des Lichtdurchgangs durch die interstellare Atmosphäre aufgestellt. Sie beschreibt die zeitliche und räumliche Veränderung der Strahldichte  $L(\vec{r}, \vec{s}, t)$  an einer Stelle  $\vec{r}$  in Richtung eines Einheitsvektors  $\vec{s}$  beim Durchlaufen eines Mediums mit Streu- und Absorptionskoeffizienten  $\mu_s$  und  $\mu_a$ :

$$\left(\frac{1}{c_n} \frac{\partial}{\partial t} + \vec{s} \cdot \nabla\right) L(\vec{r}, \vec{s}, t) = -(\mu_a + \mu_s) L(\vec{r}, \vec{s}, t) + \mu_s \int_{4\pi} P(\vec{s}, \vec{s}') L(\vec{r}, \vec{s}', t) d\Omega' + Q(\vec{r}, \vec{s}, t) \quad (3.10)$$

$L(\vec{r}, \vec{s}, t)$ :	Strahldichte am Ort $\vec{r}$ zur Zeit $t$ [ $\text{W mm}^{-2} \text{sr}^{-1}$ ]
$\mu_a, \mu_s$ :	Absorptions- bzw. Streukoeffizient [ $\text{mm}^{-1}$ ]
$c_n = c_0 / n$ :	Lichtgeschwindigkeit im Medium mit der Brechzahl $n$
$\vec{s}, \vec{s}'$ :	Einheitsvektor in Ausbreitungs- bzw. Streurichtung
$P(\vec{s}, \vec{s}')$ :	Phasenfunktion [ $\text{sr}^{-1}$ ]
$d\Omega' = \sin\vartheta' d\vartheta' d\varphi'$ :	Raumwinkelement [ $\text{sr}$ ]
$S(\vec{r}, t)$ :	Energiedichte der Quelle [ $\text{W mm}^{-3}$ ]
$Q(\vec{r}, \vec{s}, t) = \partial S(\vec{r}, t) / \partial \Omega$	

Dabei beschreibt der erste Term auf der rechten Seite die Schwächung des Primärstrahls aufgrund von Streuung und Absorption und der zweite Term den Zuwachs an Intensität durch Licht, das aus anderen Raumrichtungen  $\Omega'$  wieder zurück in die betrachtete Ausbreitungsrichtung  $\vec{s}$  gestreut wird.

Im Spezialfall nichtstreuender Medien ( $\mu_s = 0$ ) reduziert sich die Strahlungstransportgleichung auf das bekannte *Lambert-Beer'sche-Gesetz*. Für  $\vec{s} = (1, 0, 0)$  folgt im zeitunabhängigen Fall ( $\partial/\partial t = 0$ ):

$$\frac{d}{dx} L(x) = -\mu_a L(x) \quad \Rightarrow \quad L(x) \sim \exp\{-\mu_a x\} \quad (3.11)$$

Im allgemeinen Fall ( $\mu_s \neq 0$ ) aber ist eine exakte Lösung der partiellen Integro-Differentialgleichung (3.10) für beliebige Geometrien und Randbedingungen bisher nicht beschrieben. Eine für biologische Gewebe häufig verwendete Näherung ist die Diffusionsapproximation, die im folgenden behandelt werden soll. Eine detaillierte Ableitung und Beschreibung ist z.B. in [40,45,57] zu finden.

### 3.3 Diffusionsapproximation (DA)

Zur mathematischen Behandlung wird die Strahldichte  $L(\vec{r}, \vec{s}, t)$  in einen diffusen Anteil  $L_{\text{diff}}$  und einen kollimierten Anteil  $L_{\text{coll}}$  aufgeteilt:

$$L(\vec{r}, \vec{s}, t) = L_{\text{diff}}(\vec{r}, \vec{s}, t) + L_{\text{coll}}(\vec{r}, \vec{s}, t) \quad (3.12)$$

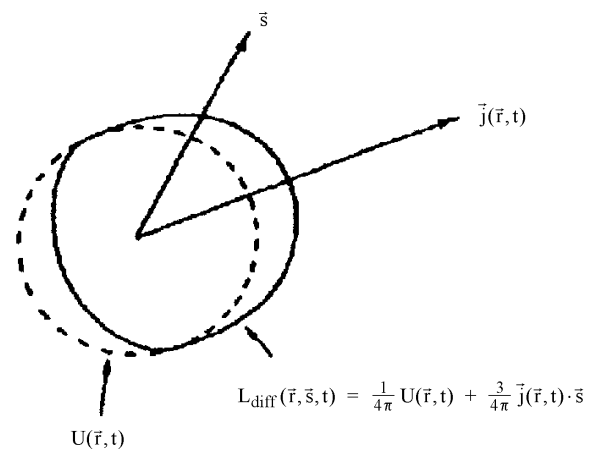
Der kollimierte Anteil beinhaltet nur das nicht gestreute Licht und gehorcht somit dem Lambert-Beerschen Gesetz (3.11). Die Photonen, die nach mehreren Streuereignissen wieder zufällig in die Richtung des Einfallstrahls laufen (*snake photons*), werden dabei vernachlässigt.

Der diffuse Anteil wird anschließend in eine Taylorreihe entwickelt, von der in der Diffusionsapproximation nur die ersten beiden Terme berücksichtigt werden:

$$L_{\text{diff}}(\vec{r}, \vec{s}, t) = \frac{1}{4\pi} U(\vec{r}, t) + \frac{3}{4\pi} \vec{j}(\vec{r}, t) \cdot \vec{s} \quad (3.13)$$

$$\left( \text{mit } U(\vec{r}, t) = \int_{4\pi} L(\vec{r}, \vec{s}, t) d\Omega \quad \text{und} \quad \vec{j}(\vec{r}, t) = \int_{4\pi} L(\vec{r}, \vec{s}, t) \cdot \vec{s} d\Omega \right)$$

Dabei repräsentiert der *diffuse Fluß*  $U(\vec{r}, t)$  den isotropen Anteil und der *diffuse Flußdichtevektor*  $\vec{j}(\vec{r}, t)$  den schwach gerichteten, anisotropen Anteil der diffusen Strahldichte (Abb. 3.2). Die Proportionalitätsfaktoren  $1/4\pi$  und  $3/4\pi$  folgen aus Normierungsgründen. Nach der Integration über den gesamten Raumwinkel reduziert sich die Strahlungstransportgleichung zu einer zeitabhängigen Diffusionsgleichung für den diffusen Fluß  $U(\vec{r}, t)$ :



**Abb. 3.2:** Darstellung der diffusen Strahldichte in der Diffusionsapproximation [57]

$$\left(\frac{1}{c_n} \frac{\partial}{\partial t} - D \nabla^2 + \mu_a\right) U(\vec{r}, t) = S(\vec{r}, t) \quad (3.14)$$

$$D = [3(\mu_a + (1-g)\mu_s)]^{-1}: \quad \text{Optischer Diffusionskoeffizient [mm]}$$

$$S(\vec{r}, t) = \int_{4\pi} Q(\vec{r}, \vec{s}, t) d\Omega: \quad \text{Energiedichte der Quelle [W mm}^{-3}\text{]}$$

An dieser Stelle wird eine wichtige Eigenschaft der Diffusionsapproximation deutlich: Zur Beschreibung der diffusen Lichtausbreitung sind nur noch zwei optische Konstanten erforderlich - der Absorptionskoeffizient  $\mu_a$  und der sogenannt *reduzierte Streukoeffizient*  $\mu_s' = \mu_s(1-g)$ . Physikalisch drückt dieser Parameter aus, daß starke vorwärtsgerichtete Streuung (z. B.  $\mu_s = 10 \text{ mm}^{-1}$  und  $g = 0,90$ , d. h.  $\mu_s' = 1 \text{ mm}^{-1}$ ) und schwache isotrope Streuung (z. B.  $\mu_s = 1 \text{ mm}^{-1}$  und  $g = 0$ , d. h. ebenfalls  $\mu_s' = 1 \text{ mm}^{-1}$ ) - obwohl sie sich im Einzelstreuprozess stark unterscheiden - nach hinreichend vielen Streueignissen identische diffuse Lichtverteilungen liefern. Genau hier liegt aber auch die Grenze ihrer Gültigkeit. Es ist leicht nachzuvollziehen, daß eine solche diffusive Photonenausbreitung erst in einigem Abstand von der Lichtquelle zu finden ist. In der Literatur sind eine Reihe von Untersuchungen veröffentlicht, die die Grenzen der Diffusionsapproximation beschreiben [40,57,171]. Ein notwendiges Kriterium für die Gültigkeit dieser Näherung ist auf jeden Fall, daß Lichtverteilungen nur in solchen Abständen betrachtet werden, die mindestens 10 Transportweglängen  $1/\mu_s'$  von der Quelle entfernt sind [171]. Für typische biologische Gewebe (z. B. auch die fetale Kopfhaut) ist  $\mu_s'$  in der Größenordnung von  $1 \text{ mm}^{-1}$ , so daß die Diffusionsapproximation auf jeden Fall ungeeignet ist, wenn Faserabstände  $< 10 \text{ mm}$  angestrebt werden, wie im vorliegenden Fall. Da aber die Diffusionsapproximation die am häufigsten verwendete Methode zur Auswertung zeitaufgelöster Streulichtmessungen ist und ihre Lösungen darüber hinaus zum Verständnis der Photonenausbreitung in trüben Medien einen großen Beitrag geleistet haben, sollen hier die Lösungen der Diffusionsgleichung (3.14) sowohl in der Zeit- als auch in der Frequenz-Domäne kurz diskutiert werden.

### 3.3.1 Diffusionsapproximation in der Zeit-Domäne

Für einen kurzen Puls einer Punktlichtquelle ist die Quellfunktion gegeben durch:

$$S(\vec{r}, t) = I_0 \delta(\vec{r}) \delta(t) \quad (\text{o.B.d.A.: } I_0 = 1) \quad (3.15)$$

Damit erhält man die Green'sche Funktion der Diffusionsgleichung (3.14) für ein unendlich ausgedehntes Medium in der Zeitdomäne [101]:

$$U(\vec{r}, t) = \frac{c_n}{(4\pi D c_n)^{3/2}} t^{-3/2} \exp\left\{-\frac{r^2}{4D c_n t} - \mu_a c_n t\right\} \quad (3.16)$$

Für ein halbindefinites Medium wird das Randwertproblem häufig so formuliert, daß der diffuse Fluß an der Grenzfläche des Mediums ( $z = 0$ ) Null werden soll (sog. *Zero-Boundary Condition*, [9,50,101]):

$$U(\vec{r}, t)|_{z=0} = 0 \quad (3.17)$$

Nimmt man zunächst an, daß der einfallende Strahl eine isotrope Punktlichtquelle in einer Tiefe  $z = z_0 := [(1-g)\mu_s]^{-1}$  erzeugt [50,101,130], die genau einer mittleren Transportweglänge entspricht, so läßt sich diese Randbedingung durch Einführung einer "negativen Spiegelladung" bei  $z = -z_0$  erfüllen (Abb. 3.3). Der diffuse Fluß in einem semiindefiniten Medium läßt sich damit in Zylinderkoordinaten  $(\rho, z)$  schreiben als:

$$U(\rho, z, t) = \frac{c_n}{(4\pi Dc_n)^{3/2}} t^{-3/2} \exp\{-\mu_a c_n t\} \times \left[ \exp\left\{-\frac{(z - z_0)^2 + \rho^2}{4Dc_n t}\right\} - \exp\left\{-\frac{(z + z_0)^2 + \rho^2}{4Dc_n t}\right\} \right] \quad (3.18)$$

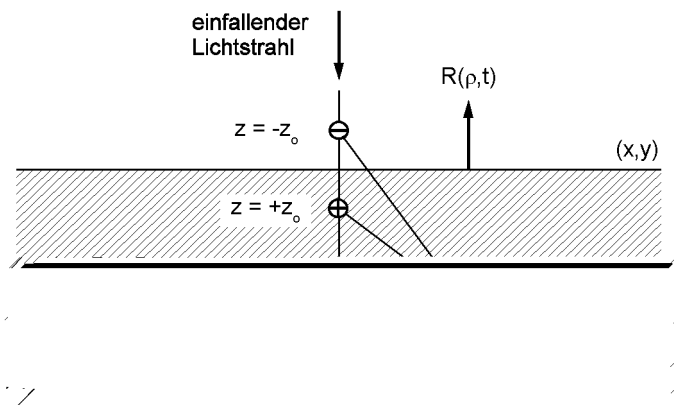
Physikalisch von Bedeutung ist die Anzahl an Photonen  $R(\rho, t)$ , die in einem Abstand  $\rho$  vom einfallenden Lichtstrahl entfernt je Flächeneinheit und Sekunde die Oberfläche  $z = 0$  erreichen. Diese folgen mit dem ersten Fick'schen Gesetz ( $\vec{j} = -D \nabla U$ )

$$R(\rho, t) = |\vec{j}(\rho, z = 0, t)| = |-D \nabla U(\rho, z = 0, t)| \quad (3.19)$$

zu [101]:

$$R(\rho, t) = \frac{z_0}{(4\pi Dc_n)^{3/2}} t^{-5/2} \exp\left\{-\frac{\rho^2 + z_0^2}{4Dc_n t} - \mu_a c_n t\right\} \quad (3.20)$$

**Abb. 3.3:** Geometrie zur Berechnung von  $R(\rho, t)$  für ein semiindefinites, homogenes Medium [101]. Der einfallende Lichtstrahl erzeugt eine isotrope Punktlichtquelle in einer Tiefe von  $z = z_0$ . Zur Erfüllung der Randbedingung (3.17) ist eine negative Bildquelle bei  $z = -z_0$  erforderlich (*Zero-Boundary Condition*).



Die Gleichung (3.20) kann direkt zur Auswertung zeitaufgelöster Messungen in Rückstreugeometrie herangezogen werden. Dazu wird ausgenutzt, daß die Abnahme von  $R(\rho, t)$  für große Zeiten nur noch vom Produkt  $(\mu_a c_n)$  abhängt:

$$\frac{d}{dt} \ln[R(\rho, t)] = \frac{5}{2t} + \frac{\rho^2 + z_0^2}{4Dc_n t} - \mu_a c_n \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} \ln[R(\rho, t)] = -\mu_a c_n \quad (3.21)$$

D. h. aus dem *falling tail* des zurückgestreuten Pulses kann (bei bekanntem Brechungsindex) der Absorptionskoeffizient bestimmt werden. Bei bekanntem  $\mu_a$  folgt weiterhin der reduzierte Streukoeffizient  $\mu_s'$  aus der Lage des Maximums  $t_{\max}$  der zurückgestreuten Intensität. Mit der Bedingung

$$\left. \frac{\partial}{\partial t} R(\rho, t) \right|_{t=t_{\max}} = 0 \quad (3.22)$$

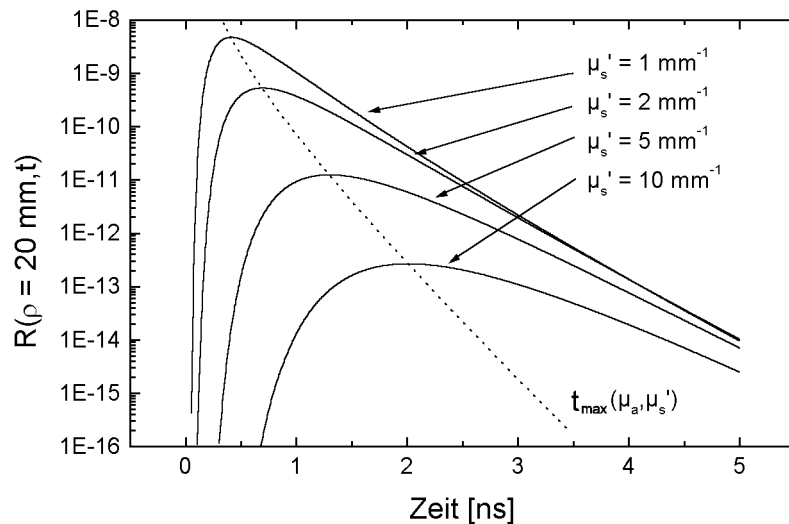
erhält man

$$t_{\max}(\mu_a, \mu_s') = \frac{5}{4\mu_a c_n} \left[ \sqrt{1 + 4\mu_a (\rho^2 + z_0^2) / 25D} - 1 \right] \quad (3.23)$$

und damit unter der Voraussetzung  $z_0^2 \ll \rho^2$  [101]:

$$\mu_s' = \frac{1}{3\rho^2} (4\mu_a c_n^2 t_{\max}^2 + 10c_n t_{\max}) - \mu_a \quad (3.24)$$

In Abb. 3.4 ist der zeitliche Verlauf der diffus reflektierten Photonen nach Gl. (3.20) für verschiedene optische Konstanten dargestellt.



**Abb. 3.4:** Zeitlicher Verlauf der diffusen Reflexion  $R(\rho, t)$  nach einem  $\delta$ -förmigen Puls zur Zeit  $t=0$  im Abstand von  $\rho=20 \text{ mm}$  für verschiedene reduzierte Streukoeffizienten nach Gl. (3.20) ( $\mu_a = 0,01 \text{ mm}^{-1}$ ,  $n = 1,4$ ). Die gestrichelte Linie zeigt die Lage des Maximums  $t_{\max}(\mu_a, \mu_s')$  von  $R(\rho, t)$  nach Gl. (3.23) an.

Eine weitere wichtige Größe, die zur Berechnung der optischen Eigenschaften herangezogen werden kann, ist die sog. *mittlere Flugzeit* der Photonen  $\langle t \rangle$ , die definiert ist als der Schwerpunkt der *TPSF*:

$$\langle t \rangle = \int_0^{\infty} t R(\rho, t) dt \Big/ \int_0^{\infty} R(\rho, t) dt \quad (3.25)$$

Für die semiinfinite Reflexionsgeometrie (Gl. (3.20)) ergibt sich der folgende Zusammenhang zwischen der mittleren Flugzeit und den optischen Eigenschaften des untersuchten Mediums [2]:

$$\langle t \rangle (\rho) = \frac{\rho^2}{2D c_n [1 + \sqrt{\frac{\mu_a}{D}} \rho]} \quad (3.26)$$

Mit Gleichung (3.26) ist also ein einfacher analytischer Zusammenhang zwischen der mittleren Flugzeit der Photonen als Funktion des Faserabstandes und den optischen Konstanten  $\mu_a$  und  $D(\mu_s')$  gegeben, der zur Bestimmung von  $\mu_a$  und  $\mu_s'$  herangezogen werden kann [2]. Die Gültigkeit dieser Beziehung ist allerdings wieder auf große Faserabstände  $\rho \gg \mu_s'$  beschränkt.

Abschließend sei bemerkt, daß neben der hier vorgestellten Behandlung des Randwertproblems noch eine Reihe weiterer Ansätze möglich sind. HASKELL et al. [50] haben beispielsweise die oben beschriebene Spiegelladungskonfiguration (*Zero-Boundary Condition*, Abb. 3.3) mit zwei weiteren Lösungen für die semiinfinite Geometrie verglichen (mit der *Partial-Current Boundary Condition* und der *Extrapolated-Boundary Condition*), die unter anderem der Fresnelreflexion an der Gewebe-Luft-Grenzfläche Rechnung tragen. Sie fanden, daß in einem Abstand von 20 mm die Unterschiede der optischen Konstanten bei Verwendung der verschiedenen Randbedingungen etwa 5 % betragen [50]. Für eine detaillierte Diskussion der verschiedenen Spiegelladungskonfigurationen und Randbedingungen sei auf Ref. [50] und [9] verwiesen.

### 3.3.2 Diffusionsapproximation in der Frequenz-Domäne

Die Fourier-Transformation der zeitabhängigen Diffusionsgleichung (3.14) liefert die Diffusionsgleichung in der Frequenz-Domäne:

$$\left[ -D\nabla^2 + (\mu_a + i\frac{\omega}{c_n}) \right] \tilde{U}(\vec{r}, \omega) = \tilde{S}(\vec{r}, \omega) \quad (3.27)$$

Dabei stehen die Funktionen  $\tilde{U}(\vec{r}, \omega)$  und  $\tilde{S}(\vec{r}, \omega)$  für die Fourier-Transformierten von  $U(\vec{r}, t)$  bzw.  $S(\vec{r}, t)$  und  $\omega = 2\pi f$ :

$$\tilde{U}(\vec{r}, \omega) := \int_{-\infty}^{\infty} U(\vec{r}, t) \exp\{-i\omega t\} dt \quad \wedge \quad \tilde{S}(\vec{r}, \omega) := \int_{-\infty}^{\infty} S(\vec{r}, t) \exp\{-i\omega t\} dt \quad (3.28)$$

Die Diffusionsgleichung in der Frequenz-Domäne (3.27) hat die Form der zeitunabhängigen, sog. *steady-state* Diffusionsgleichung ( $\partial/\partial t = 0$ ), wenn man  $\mu_a$  durch den

Ausdruck  $\mu_a + i\omega/c_n$  ersetzt. Damit lassen sich die Lösungen der Differentialgleichung (3.27) auf den zeitunabhängigen Fall zurückführen. Für die in (3.15) angegebene, deltaförmige Quellfunktion erhält man mit

$$\tilde{S}(\vec{r}, \omega) = \int_{-\infty}^{\infty} \delta(\vec{r} = 0) \delta(t = 0) \exp\{-i\omega t\} dt = \delta(\vec{r} = 0) \quad (3.29)$$

die allgemeine Lösung der Diffusionsgleichung für eine Punktlichtquelle in der Frequenz-Domäne zu:

$$\tilde{U}(\vec{r}, \omega) = \frac{1}{4\pi D r} \exp\left\{-\sqrt{\frac{\mu_a}{D} + i\frac{\omega}{D c_n}} r\right\} \quad (3.30)$$

Zerlegt man die komplexe Wellenzahl

$$\underline{k} = \sqrt{\frac{\mu_a}{D} + i\frac{\omega}{D c_n}} \quad (3.31)$$

in Real- und Imaginärteil  $\underline{k} = k_r + i k_i$ , so erhält man mit den Abkürzungen

$$a(\omega) = 4\sqrt{\left(\frac{\mu_a}{D}\right)^2 + \left(\frac{\omega}{D c_n}\right)^2} \quad \wedge \quad \theta(\omega) = \arctan\left(\frac{\omega}{\mu_a c_n}\right) \quad (3.32)$$

die Dispersionsrelationen von Photonendichtewellen (Abb. 3.5):

$$k_r(\omega) = a(\omega) \cos[\theta(\omega) / 2] \quad \wedge \quad k_i(\omega) = a(\omega) \sin[\theta(\omega) / 2] \quad (3.33)$$

Nach einigen trigonometrischen Umformungen lassen sich die Dispersionsrelationen mit (3.32) ausdrücken durch:

$$k_r(\omega) = \sqrt{\frac{\mu_a}{2D}} \sqrt{\sqrt{1 + \left(\frac{\omega}{\mu_a c_n}\right)^2} + 1} \quad \wedge \quad k_i(\omega) = \sqrt{\frac{\mu_a}{2D}} \sqrt{\sqrt{1 + \left(\frac{\omega}{\mu_a c_n}\right)^2} - 1} \quad (3.34)$$

Bei einer festen Frequenz  $\omega$  besteht eine Photonendichtewelle also aus einem sinusförmig modulierten Anteil ( $U_{AC}$ ), der einem mittleren Wert ( $U_{DC}$ ) überlagert ist:

$$U_{AC}(r, \omega, t) = \frac{1}{4\pi D r} \exp\{-[k_r(\omega) + i k_i(\omega)] r + i\omega t\} \quad (3.35)$$

$$U_{DC}(r) = U_{AC}(r, \omega = 0) = \frac{1}{4\pi D r} \exp\left\{-\sqrt{\frac{\mu_a}{D}} r\right\} \quad (3.36)$$

Für die Phase der Photonendichtewelle folgt:

$$\Phi(r, \omega) = k_i(\omega) r \quad (3.37)$$

Die Modulation  $M$  ist gegeben durch den Betrag des Verhältnisses  $U_{AC} / U_{DC}$  (vgl. Gl. (2.9)):

$$M(r, \omega) = |U_{AC} / U_{DC}| = \exp\left\{\sqrt{\frac{\mu_a}{D}} r - k_r(\omega) r\right\} \quad (3.38)$$

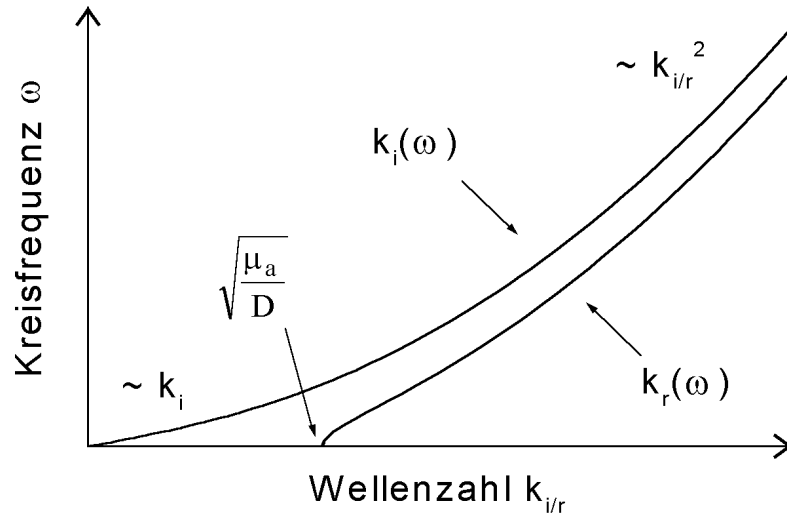


Abb. 3.5: Dispersionsrelation von Photonendichtewellen nach Gl. (3.33)

In einem halbumendlichen Medium muß analog zur Diffusionsapproximation in der Zeit-Domäne durch die Berücksichtigung der "Spiegelldungen" die Einhaltung der Randbedingung (3.17) gewährleistet sein.

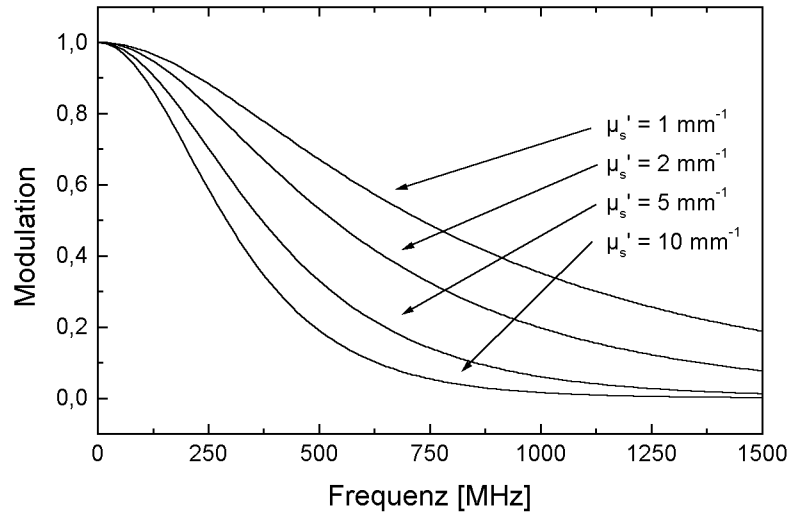
PATTERSON et al. [101,103] erhielten die Lösung der Diffusionsgleichung für ein semi-infinites Medium in der Frequenz-Domäne für die *Zero-Boundary Condition* (Abb. 3.3) durch eine direkte Fourier-Transformation der zeitabhängigen Reflexion  $R(\rho, t)$  nach Gl. (3.20). Für die Modulation  $M$  und die Phase  $\Phi$  erhielten sie die folgenden Ausdrücke:

$$M(\rho, \omega) = \frac{\sqrt{1 + a^2(\rho^2 + z_0^2) + 2a\sqrt{\rho^2 + z_0^2} \cos(\theta/2)}}{1 + \sqrt{\frac{\mu_a}{D}} \sqrt{\rho^2 + z_0^2}} \times \exp\left\{\sqrt{\frac{\mu_a}{D}} \sqrt{\rho^2 + z_0^2} - a\sqrt{\rho^2 + z_0^2} \cos(\theta/2)\right\} \quad (3.39)$$

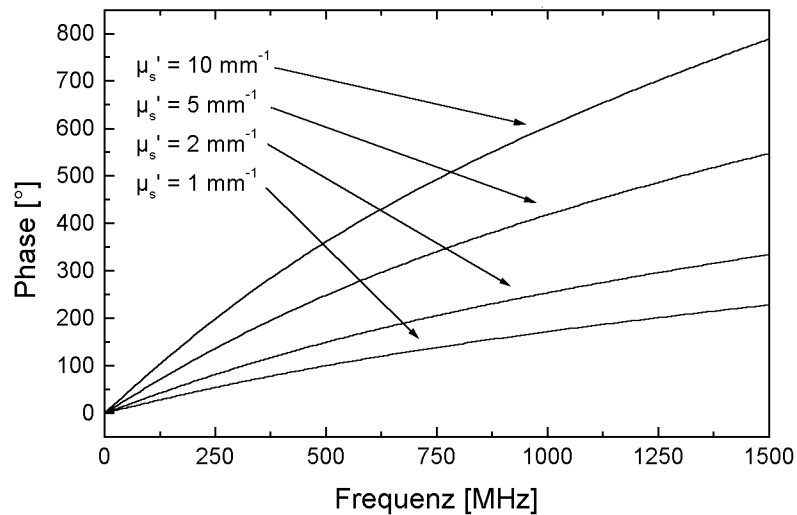
$$\Phi(\rho, \omega) = a\sqrt{\rho^2 + z_0^2} \sin(\theta/2) + \arctan\left(\frac{a\sqrt{\rho^2 + z_0^2} \sin(\theta/2)}{1 + \sqrt{\frac{\mu_a}{D}} \sqrt{\rho^2 + z_0^2}}\right) \quad (3.40)$$

Durch einen Fit experimenteller Daten von  $M(\rho, \omega)$  und  $\Phi(\rho, \omega)$  an die Gl. (3.39) bzw. (3.40) lassen sich der Absorptionskoeffizient und der reduzierte Streukoeffizient der untersuchten Proben ermitteln [14,31,33,59,74,76-78,86,103,138,164].

In Abb. 3.6 und 3.7 sind die Modulation und die Phase für verschiedene optische Eigenschaften (vgl. Abb. 3.4) als Funktion der Frequenz dargestellt.

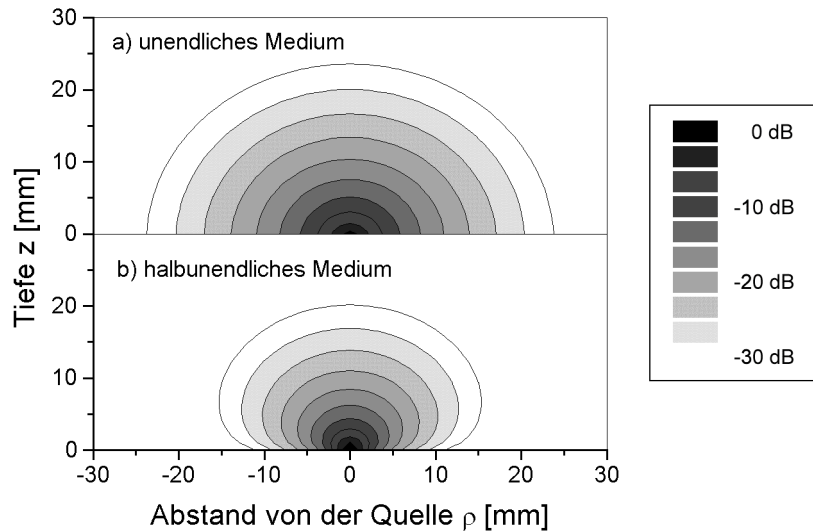


**Abb. 3.6:** Modulation in Abhängigkeit der Frequenz für verschiedene reduzierte Streukoeffizienten im Abstand von  $\rho=20$  mm nach Gl. 3.39. ( $\mu_a=0,01$  mm<sup>-1</sup>,  $n=1,4$ )



**Abb. 3.7:** Phase in Abhängigkeit der Frequenz für verschiedene reduzierte Streukoeffizienten im Abstand von  $\rho=20$  mm nach Gl. 3.40. ( $\mu_a=0,01$  mm<sup>-1</sup>,  $n=1,4$ )

Die Wahl der "richtigen" Randbedingung ist bei der Bestimmung der optischen Konstanten wieder von Bedeutung. Dies soll anhand der Abb. 3.8 verdeutlicht werden. Diese Abbildung vergleicht graustufencodiert die Dämpfung der Amplitude von Photonendichtewellen in einem unendlich ausgedehnten nach Gl. (3.38) mit der in einem semiinfiniten Medium nach Gl. (3.39).



**Abb. 3.8:** Einfluß der Randbedingungen auf die Amplitude von Photonendichtewellen:  
a) unendlich ausgedehntes Medium, b) halbbunendlich ausgedehntes Medium  
( $\mu_a = 0,01 \text{ mm}^{-1}$ ,  $\mu_s' = 1 \text{ mm}^{-1}$ ,  $n = 1,4$ ,  $f = 200 \text{ MHz}$ ).

Man erkennt, daß insbesondere in der Nähe der Quelle ( $\rho = 0$  und  $z = 0$ ) die Dämpfung der Photonendichtewellen im semiinfinite Fall größer ist als in einem unendlich ausgedehnten Medium. Wird dieser Einfluß vernachlässigt, so resultieren offenbar falsche Werte für die optischen Konstanten. Die Anfälligkeit gegenüber der exakten Einhaltung der experimentellen Randbedingungen ist eine große Schwäche des Diffusionsmodells [8,50,171].

Für Frequenzen, die klein gegenüber einer charakteristischen Grenzfrequenz  $\omega_0 = \mu_a c_n$  sind, lassen sich die Ausdrücke (3.39) und (3.40) entwickeln. Speziell für die Phase ergibt sich, daß sie in diesem Bereich linear mit der Frequenz ansteigt. Damit ist ein einfacher Ansatz zur Messung der in Gl. (3.25) definierten mittleren Flugzeit gegeben. Denn ARRIDGE et al. [2] haben gezeigt, daß die mittlere Flugzeit  $\langle t \rangle$  bei Kreisfrequenzen, die klein sind im Vergleich zu  $\omega_0$ , gegeben ist durch die Steigung der Phase als Funktion der Kreisfrequenz:

$$\langle t \rangle = \frac{\partial \Phi}{\partial \omega} = \frac{1}{2\pi} \frac{\partial \Phi}{\partial f} \quad (\text{falls } \omega \ll \omega_0) \quad (3.41)$$

Für typische biologische Gewebe liegt  $\mu_a$  in der Größenordnung von  $0,01 \text{ mm}^{-1}$  im sichtbaren und nahen infraroten Spektralbereich, so daß sich für die Grenzfrequenz  $f_0 = \omega_0/2\pi$  ein Wert von etwa 320 MHz ergibt (für  $c_n \approx 0,2 \text{ mm/ps}$ ). In der Praxis hat sich gezeigt [2,14], daß bis etwa 200 MHz keine Abweichungen vom linearen Zusammenhang der Phase und der Frequenz zu erwarten sind.

### 3.4 Monte-Carlo Simulationen (MCS)

Monte-Carlo Simulationen (MCS) wurden erstmals in den achtziger Jahren in der biomedizinischen Optik angewendet und gehören seither zu den wichtigsten Methoden zur Berechnung von Reflexions- und Transmissionsprofilen sowie von Photonverteilungen in biologischen Geweben. Der Ansatz dieses Verfahrens ist die Verfolgung einzelner Photonen auf ihren zufälligen Wegen durch das trübe Medium. Werden hinreichend viele solcher einzelnen Photonenpfade simuliert, so ergibt sich ein repräsentatives Bild der Photonenausbreitung. Die statistische Unsicherheit der Monte-Carlo Methode ist proportional zu  $1/\sqrt{N}$ , wobei N für die Anzahl der betrachteten Photonen steht. Theoretisch lassen sich daher die Photonverteilungen beliebig genau simulieren. In der Praxis aber sind der Genauigkeit durch die benötigten Rechenzeiten Grenzen gesetzt.

Eine MCS besteht aus drei Teilschritten, der

- Photonen-Generation an der Quelle, der
- Simulation des Weges durchs Gewebe (*random walk*) und der
- Detektion bestimmter Photonen an einem bestimmten Ort.

Bei der Photonengeneration wird eine vorgegebene Anzahl von Photonen an der Oberfläche der Probe mit der dem Experiment entsprechenden räumlichen und zeitlichen Winkelverteilung erzeugt. Innerhalb der Probe beginnt dann der eigentliche "*random walk*". Das Photon wandert dabei eine bestimmte Strecke  $\Delta s$  in das Gewebe hinein. Diese Schrittweite  $\Delta s$  kann entweder fest oder variabel sein [111]. Im Falle einer festen Schrittweite muß diese so gewählt sein, daß sie klein ist im Vergleich zur mittleren Eindringtiefe  $1/(\mu_a + \mu_s)$ . Dann ist die Wahrscheinlichkeit dafür, daß das Photon absorbiert wird, gegeben durch

$$P_a = 1 - \exp\{-\mu_a \Delta s\} \approx \mu_a \Delta s \quad , \quad (3.42)$$

und die Wahrscheinlichkeit dafür, daß das Photon gestreut wird entsprechend

$$P_s = 1 - \exp\{-\mu_s \Delta s\} \approx \mu_s \Delta s \quad . \quad (3.43)$$

Die Wahrscheinlichkeit, daß das Photon ohne Wechselwirkung weiterläuft, ist

$$P_o = 1 - (P_a + P_s) \quad . \quad (3.44)$$

Die Entscheidung, welches der drei Ereignisse stattgefunden hat, wird anhand einer gleichverteilten Zufallszahl  $\xi \in [0..1]$  entschieden. Ist  $\xi \leq P_a$ , so wird das Photon absorbiert und ein neues gestartet. Im Fall  $P_a < \xi \leq P_a + P_s$  wird das Photon gestreut, und falls  $\xi > P_a + P_s$  ist, läuft das Photon ohne Wechselwirkung weiter. Schneller ist die Methode der variablen Schrittweite, bei der das Photon direkt den Weg bis zur nächsten

Wechselwirkung zurücklegt. Die Schrittweite wird dabei über eine Zufallszahl  $\xi \in ]0..1]$  bestimmt gemäß [111]

$$\Delta s = -\frac{1}{\mu_a + \mu_s} \ln \xi \quad . \quad (3.45)$$

Anhand einer zweiten Zufallszahl  $\xi' \in [0..1]$  wird durch Vergleich mit der Albedo  $a$  entschieden, ob es sich bei der Wechselwirkung um ein Absorptions- oder ein Streueignis handelt:

$$\xi' \begin{cases} \leq a : \text{Photon wird gestreut} \\ > a : \text{Photon wird absorbiert} \end{cases} \quad (3.46)$$

Im Falle eines Streueignisses wird die Flugrichtung des Photons entsprechend der gewählten Phasenfunktion geändert und eine neue Schrittweite generiert. Dieser Prozeß wird so lange wiederholt, bis alle Photonen entweder absorbiert sind oder - je nach Geometrie und Ausdehnung der Probe - das Gewebe verlassen haben. Die Photonen, die die Probe so verlassen haben, daß sie für den Detektor "sichtbar" sind, werden gezählt. Je nach Problemstellung können z. B. die Flugzeiten der detektierten Photonen registriert oder (zur Berechnung der Transmissionsvolumina wie in Kap. 5.1.1) die einzelnen Trajektorien der detektierten Photonen gespeichert werden.

Der Vorteil des Monte-Carlo Verfahrens liegt darin, daß es praktisch keinerlei Beschränkungen hinsichtlich Geometrie der Probe, exakten Randbedingungen oder Anordnung der Lichtquelle und des Detektors unterliegt. Die experimentelle Konfiguration kann detailgetreu simuliert werden. Der Nachteil ist allerdings der zum Erreichen einer vernünftigen statistischen Genauigkeit erforderliche Zeitaufwand.

Ein gängiger Ansatz zur Berechnung der Modulation und der Phase von Photonendichtewellen mittels MCS ist die Simulation des Photonentransports in der Zeitdomäne und eine anschließende Fouriertransformation, um die Amplituden- und Phasenspektren zu erhalten. Dieser Ansatz erfordert aber eine genaue Kenntnis der "späten" zeitlichen Anteile in der Photonenfluß-Verteilung. Da die Signalbeiträge solcher "später" Photonen im Vergleich zur einfallenden Intensität aber verschwindend gering sind, ist dieser Ansatz sehr ineffizient. Um die Effizienz zu steigern sind Beschleunigungsverfahren erforderlich [109,141]. Ein solches Beschleunigungsverfahren ist z. B. das "Frequency-Domain Short-Cut"-Verfahren [165,168], dessen Grundzüge nun kurz erläutert werden sollen.

### **3.4.1 "Frequency-Domain Short-Cut" Monte-Carlo Simulation**

Die Grundidee der "Frequency-Domain Short-Cut"-Methode (FDSC) besteht darin, direkt die Meßgrößen (Modulation und Phase) in der Frequenzdomäne bei verschiedenen Modulationsfrequenzen zu berechnen [165,168]. Dazu wird ein Photonenpaket durch einen komplexen Vektor

$$\vec{\underline{Y}}(\vec{r}) = \{\underline{Y}_i(\vec{r})\} \quad , \quad i = 1, \dots, N_f \quad (3.47)$$

beschrieben, wobei  $\vec{r}$  den Ortsvektor und  $N_f$  die Anzahl der verwendeten Modulationsfrequenzen beschreibt. Die Modulation  $M^{(l)}$  und die Phase  $\Phi^{(l)}$  nach der  $l$ -ten Wechselwirkung sind definiert über:

$$\underline{Y}_i^{(l)} = M_i^{(l)} \exp\{i \Phi_i^{(l)}\} \quad (3.48)$$

Jede Wechselwirkung des Photons mit dem Medium wird nun beschrieben durch eine Multiplikation mit einer komplexen Wechselwirkungsfunktion:

$$\underline{Y}_i^{(l)} = \underline{Y}_i^{(l-1)} A^{(l)} \exp\{i 2\pi f_i t^{(l)}\} \quad (3.49)$$

Dabei beschreibt  $A^{(l)}$  die Dämpfung und  $t^{(l)}$  die Flugzeit am Ort der  $l$ -ten Wechselwirkung. Da diese beiden Größen nur von den optischen Konstanten abhängen, reduziert sich die Berechnung der Modulation und der Phase auf eine Berechnung des Produktes bzw. der Summe:

$$\prod_l A^{(l)} \quad \text{bzw.} \quad \sum_l t^{(l)} \quad (3.50)$$

Ein weiterer entscheidender Schritt, das Verfahren zu beschleunigen, liegt nun darin, an *jedem* Wechselwirkungsort  $\vec{r}^{(l)}$  abzuschätzen, mit welcher Wahrscheinlichkeit das gerade betrachtete Photon in den Detektor gelangen kann. Die Abschätzung dieser Wahrscheinlichkeit erfordert eine geometrische Berechnung des Raumwinkels, unter dem die sensitive Fläche des Detektors für das Photon vom momentanen Ort aus sichtbar ist, sowie eine Berechnung der Wahrscheinlichkeit, daß das Photon tatsächlich in diesen Raumwinkel gestreut wird und danach ohne weitere Wechselwirkung zum Detektor gelangt. Auch wenn im Einzelfall diese Wahrscheinlichkeiten sehr gering sind, so summieren sie sich doch für jeden Wechselwirkungsort zum Meßsignal auf. Im Gegensatz zum unbeschleunigten Monte-Carlo Verfahren wird somit bei jedem Photonen-schritt ein (wenn auch sehr kleiner) Beitrag zum Meßsignal geliefert.

Es konnte gezeigt werden, daß die *Frequency-Domain Short-Cut* Methode bis zu einem Faktor 100 weniger Rechenzeit benötigt als ein herkömmlicher unbeschleunigter Algorithmus [168]. Doch auf dem Weg zu einer Auswertung der FD-Meßdaten ist dies nur der erste Schritt, denn das FDSC-Verfahren in der oben beschriebenen Form kann nur bei bekannten optischen Eigenschaften des Mediums die Meßgrößen (Modulation und Phase) berechnen. Um umgekehrt aus den Meßgrößen die optischen Eigenschaften zu bestimmen, muß der FDSC-Algorithmus in einen Inversionsalgorithmus (z. B. vom *Levenberg-Marquardt* Typ [27]) implementiert werden, der die angenommenen optischen Eigenschaften so lange variiert, bis die berechneten Größen mit den gemessenen übereinstimmen (*Inverse Monte-Carlo Simulation*) [166].

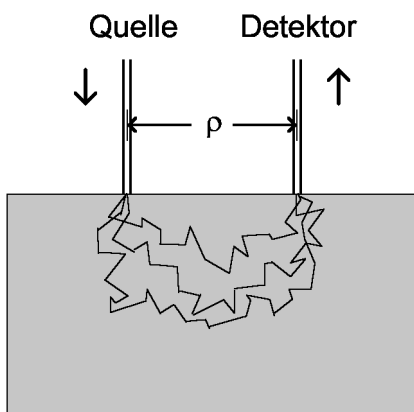
Trotz der ersten Erfolge bei der "vorwärts"-MCS ist eine inverse Auswertung der experimentellen Meßdaten mit diesem Verfahren derzeit noch nicht praktikabel. Die erforderlichen Rechenzeiten bei realistischen Problemen würden (bei Verwendung eines Standard Pentium PCs) mehrere Wochen betragen. Für die Zukunft ist geplant, einen inversen Monte-Carlo Algorithmus auf Basis der *Frequency-Domain Short-Cut* Methode zu entwickeln, der auf einem Parallelrechner lauffähig ist. Bis dahin bleiben analytische Näherungsverfahren die erste Wahl.

### 3.5 Mikroskopisches Beer-Lambert Gesetz (MBL)

Ein relativ neues, analytisches Verfahren zur Bestimmung des Absorptionskoeffizienten in einem trüben Medium ist das sog. *Mikroskopische Beer-Lambert Gesetz* [144,176].

Entlang eines beliebigen Pfades in dem streuenden Medium ist die Überlebenswahrscheinlichkeit eines Photons abhängig vom Absorptionskoeffizienten entlang des Pfades und der Länge des zurückgelegten Weges  $L = c_n t$ . Im Rahmen des MBL wird diese Überlebenswahrscheinlichkeit in zwei Faktoren separiert. Die zeitliche Antwortfunktion (*TPSF*)  $R(t)$  in einem homogenen trüben Medium auf einen  $\delta$ -Puls zur Zeit  $t = 0$  an einem beliebigen Ort ist gegeben durch den Ausdruck:

$$R(\mu_s, \mu_a, t) = s(\mu_s, t) \exp\{-\mu_a c_n t\} \quad (3.51)$$



**Abb. 3.9:** Anwendung des Lambert-Beer'schen Absorptionsgesetzes entlang eines beliebigen Pfades

Dabei beschreibt der Term  $s(\mu_s, t)$  die Wahrscheinlichkeit, daß gestreute Photonen den Detektor im verlustfreien Medium erreichen (im Fall  $\mu_a = 0$  ist  $s(\mu_s, t)$  identisch mit der TPSF). Durch diesen Ansatz werden also die Streueigenschaften von den Absorptionseigenschaften separiert. Da  $R(t)$  eine meßbare Größe ist, lassen sich auf diesem Wege Änderungen in der Absorption des Mediums bestimmen. Wichtig für das weitere Vorgehen ist das mikroskopische Beer-Lambert Gesetz in seiner zeitintegrierten Form (TI-MBL, *time-integrated microscopic Beer-Lambert law*). Bezeichnet man mit  $I_{DC}$  die zeitlich integrierte Intensität, so erhält man mit

$$I_{DC}(\mu_s, \mu_a) = \int_0^{\infty} R(\mu_s, \mu_a, t) dt \quad (3.52)$$

und

$$\frac{\partial}{\partial \mu_a} \ln\{R(t)\} = -c_n t \quad (3.53)$$

den Zusammenhang

$$\frac{\partial}{\partial \mu_a} \ln \{I_{DC}(\mu_s, \mu_a)\} = - \frac{c_n \mathcal{L} \{t s(\mu_s, t)\}}{\mathcal{L} \{s(\mu_s, t)\}} = -c_n \langle t \rangle, \quad (3.54)$$

wobei  $\mathcal{L}\{s(\mu_s, t)\}$  für die Laplace-Transformierte von  $s(\mu_s, t)$  und  $\langle t \rangle$  für die mittlere Flugzeit steht, die den Schwerpunkt der TPSF angibt [143,175]. Da die DC-Intensität und die mittlere Flugzeit zwei leicht meßbare Größen sind ( $\langle t \rangle$  insbesondere in der Frequenz-Domäne, vgl. Kap. 3.3.2), ist mit Gl. (3.54) ein einfacher analytischer Zusammenhang gegeben, mit dem Veränderungen in der Absorption  $\Delta \mu_a$  eines trüben Mediums bestimmt werden können. Die Gültigkeit dieser Beziehung ist für eine Reihe unterschiedlicher Situationen experimentell verifiziert worden [144,176,178]. Insbesondere deuten die Ergebnisse von TSUCHIYA und URAKAMI darauf hin, daß dieses Modell auch für kleine Faserabstände ( $5 \text{ mm} \leq \rho \leq 15 \text{ mm}$ ) geeignet ist [144].

Eine *absolute* Bestimmung des Absorptionskoeffizienten ist aber mit Gl. (3.54) nicht möglich. Dazu muß man zunächst beide Seiten von Gl. (3.54) von  $\mu_a' = 0$  bis zu einem Wert  $\mu_a' = \mu_a$  integrieren, um den folgenden Zusammenhang zu erhalten:

$$\ln \{I_{DC}(\mu_s, \mu_a)\} - \ln \{I_{DC}^{(\mu_a=0)}(\mu_s)\} = -\mu_a c_n \langle t \rangle \quad (3.55)$$

$$\Leftrightarrow I_{DC}(\mu_s, \mu_a) = I_{DC}^{(\mu_a=0)}(\mu_s) \exp\{-\mu_a c_n \langle t \rangle\} \quad (3.56)$$

Für die Integrationskonstante gilt nach Gl. (3.51) und (3.52):

$$I_{DC}^{(\mu_a=0)}(\mu_s) = \int_0^{\infty} s \, a = \int_0^{\infty} s$$

$$I_{\text{DC}}^{(\mu_a=0)} \sim \frac{1}{\langle t \rangle^{3/2}} \Rightarrow \left| \frac{\partial \ln\{I_{\text{DC}}^{(\mu_a=0)}\}}{\partial \langle t \rangle} \right| \sim \frac{1}{\langle t \rangle} \quad (3.59)$$

Im Vergleich zu der exponentiellen Abnahme bei der Anwesenheit von Absorbern kann näherungsweise

$$\left| \frac{\partial \ln\{I_{\text{DC}}^{(\mu_a=0)}\}}{\partial \langle t \rangle} \right| \ll \left| \frac{\partial \ln\{I_{\text{DC}}\}}{\partial \langle t \rangle} \right| \quad (3.60)$$

angenommen werden, so daß der Absorptionskoeffizient aus der Steigung der Auftragung des Logarithmus der DC-Intensität als Funktion der mittleren Flugzeit bei verschiedenen Faserabständen absolut berechnet werden kann:

$$\mu_a = -\frac{1}{c_n} \frac{\partial \ln\{I_{\text{DC}}\}}{\partial \langle t \rangle} \quad (3.61)$$

Die zeitintegrierte Intensität gehorcht also im wesentlichen dem Lambert-Beer'schen Gesetz, wenn man als Wegstrecke den mittleren vom Photonensemble zurückgelegten Weg  $c_n \langle t \rangle$  einsetzt. Die Gültigkeit der Annahme in Gl. (3.60) begrenzt die Anwendbarkeit dieses modifizierten Beer-Lambert Gesetzes. Bei zu kleinen Faserabständen ist die Änderung der DC-Intensität mit der mittleren Flugzeit der Photonen im Fall  $\mu_a = 0$  nicht mehr zu vernachlässigen. Auch im Grenzfall geringer Absorption ( $\mu_a \rightarrow 0$ ) sind Abweichungen vom linearen Verhalten des  $\ln\{I_{\text{DC}}\}$  als Funktion von  $\langle t \rangle$  nach Gl. (3.61) zu erwarten. Die Grenzen dieses theoretischen Modells für kleine Faserabstände und geringe Absorptionskoeffizienten müssen noch experimentell und mit Hilfe von Monte-Carlo Simulationen bestimmt werden.

Dennoch hat dieser neue theoretische Ansatz gegenüber dem konventionellen analytischen Modell der Diffusionsapproximation eine Reihe von Vorteilen. Er ist wie in [144,175-178] gezeigt unempfindlich bezüglich der Meßgeometrie (Transmission/Reflexion) und den exakten Randbedingungen. Die zeitintegrierte DC-Intensität ist einfach zu messen ebenso wie die mittlere Flugzeit der Photonen, die sich nach Gl. (3.41) aus der Steigung der Phase in Abhängigkeit der Modulationsfrequenz bei kleinen Frequenzen ( $f < 200$  MHz) ergibt. Ein Nachteil ist aber, daß mittels des MBL keine Aussagen über die Streueigenschaften ( $\mu_s, g$ ) des untersuchten Mediums gemacht werden können.

Im Rahmen dieser Arbeit wird das modifizierte zeitintegrierte mikroskopische Beer-Lambert Gesetz erstmals zur absoluten Bestimmung des Absorptionskoeffizienten eines streuenden und absorbierenden Mediums bei kleinen Faserabständen eingesetzt.

### 3.6 Einfluß der Streuverzögerungszeit auf die Ausbreitung von Photonen

In den letzten Jahren sind eine Reihe von Studien sowohl über statische als auch dynamische Vielfachstreuung in trüben Medien durchgeführt worden. Dabei ergaben sich immer wieder systematische Abweichungen zwischen den mit statischen (cw-) und zeitaufgelösten Verfahren bestimmten optischen Konstanten. Stets war der dynamisch bestimmte Absorptionskoeffizient kleiner als der aus einem statischen Vergleichsexperiment. Der reduzierte Streukoeffizient dagegen wurde bei zeitaufgelösten Messungen überschätzt [66,85,106,148]. Als mögliche Ursache für diese systematischen Abweichungen wurde in einem theoretischen Modell der Lichtausbreitung in trüben Medien von YAROSLAVSKY et al. [167] eine von Null verschiedene Zeitdauer für einen elastischen Streuprozess angenommen.

Es ist bekannt, daß ein elastischer Streuprozess insbesondere im Fall resonanter Streuung nicht als instantan zu betrachten ist [148]. WIGNER [156] zeigte als erster, daß im Rahmen der Quantenelektrodynamik die Ableitung der Phasenverschiebung nach der Energie  $\partial\Phi/\partial E$  eines gestreuten Wellenpaketes klassisch als Zeitdauer des elastischen Streuprozesses interpretiert werden kann. Diese sog. *Wigner-Zeit* oder *Streuverzögerungszeit*  $\tau$  spielt bei der Streuung von Elektronen und Neutronen eine wichtige Rolle. In der Vergangenheit gab es verschiedene Ansätze, die Resultate aus der Elektronenstreuung auf die elastische Streuung von Photonen zu übertragen [21,75,83,132,148,152,153]. Die wichtigste Konsequenz einer endlichen Streuverzögerungszeit ist die, daß sich die Photonen in einem stark streuenden Medium nicht mehr mit der Phasengeschwindigkeit  $c_n$  sondern mit einer *effektiven Transportgeschwindigkeit*  $v_{\text{eff}} < c_n$  ausbreiten [70,75,148]. Dies kann sehr einfach verstanden werden: Zwischen zwei aufeinanderfolgenden Streueignissen legt ein Photon im Mittel den Weg  $1/\mu_s$  zurück. Dafür benötigt es die Zeit  $\bar{t}=1/(c_n \mu_s)$ . Jedes Streueignis benötigt zusätzlich die Zeit  $\tau$ , so daß die effektive Transportgeschwindigkeit gegeben ist durch die Relation:

$$v_{\text{eff}} (\bar{t} + \tau) = c_n \bar{t} \quad \Leftrightarrow \quad v_{\text{eff}} = \frac{\bar{t}}{\bar{t} + \tau} c_n \quad (3.62)$$

Mit  $\bar{t}=1/(c_n \mu_s)$  folgt umgekehrt die Streuverzögerungszeit bei bekanntem Streukoeffizienten und Brechungsindex aus der effektiven Transportgeschwindigkeit [160]:

$$\tau = \frac{1}{c_n \mu_s} \left( \frac{c_n}{v_{\text{eff}}} - 1 \right) \quad (3.63)$$

Der Einfluß der Streuverzögerungszeit ist vernachlässigbar, wenn sie klein ist im Vergleich zur mittleren Flugzeit zwischen zwei Streueignissen ( $\tau \ll \bar{t}$ ). Dies ist in vielen trüben Medien (z. B. Wolken, Aerosolen [167]) der Fall. In biologischen Geweben aber ist  $\bar{t}$  typischerweise in der Größenordnung von einigen 100 fs und damit vergleichbar mit den zu erwartenden Streuverzögerungszeiten (s. Kap. 3.6.1).

In Tab. 3.1 sind einige in der Literatur berichtete systematische Abweichungen von cw- und zeitaufgelösten Messungen zusammengefaßt. Zusätzlich ist in der letzten Spalte der Wert für die Streuverzögerungszeit angegeben, der sich aus diesen Abweichungen ergibt.

Arbeitsgruppe	Probe	$\tau$	Ref.
VAN ALBADA et al.	TiO <sub>2</sub> -Partikel in Luft	92 fs	[148]
PINE et al.	0,5 $\mu\text{m}$ Polysterenekugeln in H <sub>2</sub> O	44 fs	[106]
MADSEN et al.	Intralipid + India Ink	214 fs	[85]
KIENLE et al.	2,5 $\mu\text{m}$ Polysterenekugeln in Silikon	54 – 146 fs	[66]

**Tab. 3.1:** Übersicht über einige in der Literatur beschriebene systematische Abweichungen zwischen cw- und zeitaufgelösten Messungen zur Bestimmung der optischen Konstanten trüber Medien. In der vorletzten Spalte ist jeweils die sich aus diesen Abweichungen ergebende Streuverzögerungszeit angegeben.

Im Prinzip sollte es möglich sein, den Streuverzögerungseffekt mit fs-auflösenden Techniken für einen einzelnen Streuprozess nachzuweisen. In stark streuenden Medien aber ist es einfacher, durch einen systematischen Vergleich von statischen und dynamischen Verfahren zur Messung der optischen Eigenschaften auf die Streuverzögerungszeit zu schließen [3,4,167]. Selbst eine im Einzelprozess sehr kleine Streuverzögerungszeit von einigen fs summiert sich bei Vielfachstreuung zu einem meßbaren Effekt auf.

VAN ALBADA et al. [148] haben als erste experimentell am Beispiel von stark streuenden TiO<sub>2</sub>-Partikeln in Luft (Volumenanteil 36 %) demonstriert, daß tatsächlich die effektive Transportgeschwindigkeit kleiner war als die Phasengeschwindigkeit in dem Medium. Es gibt aber bislang keine experimentellen Untersuchungen zum Einfluß der Streuverzögerungszeit in einem Medium, dessen optische Eigenschaften vergleichbar mit denen von biologischen Geweben im roten und nahen infraroten Spektralbereich sind. Um diesen Einfluß nachzuweisen, wurden die Messungen an einem Mie-Streuphotom der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) Berlin mit gut charakterisierten optischen Eigenschaften durchgeführt (s. Kap. 4.2.5 und Kap. 5.5).

In den vergangenen Jahren sind eine Reihe theoretischer Modelle entwickelt worden, um die effektive Transportgeschwindigkeit  $v_{\text{eff}}$  und damit die Streuverzögerungszeit  $\tau$  aus den mikroskopischen Eigenschaften der Streuer und ihrer Umgebung zu berechnen.

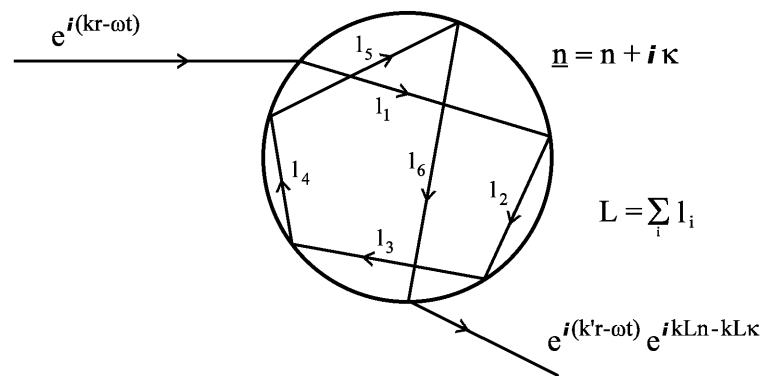
### 3.6.1 Mikroskopische Theorien für sphärische Partikel

#### Geometrisches Modell

Das einfachste dieser Modelle basiert auf elementaren Argumenten der geometrischen Optik und deutet die Streuverzögerungszeit als Laufzeit der Welle innerhalb des streuenden Partikels. Abhängig vom relativen Brechungsindex des Streuers und seiner Umgebung besteht eine mehr oder weniger große Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Welle erst nach mehrfacher interner Reflexion an den Innenwänden des Partikels gestreut wird (Abb. 3.10). Betrachtet man eine ebene Welle  $\exp\{\mathbf{i}(\mathbf{k}\mathbf{r}-\omega t)\}$ , die auf das streuende Teilchen (Brechungsindex  $\underline{n} = n + \mathbf{i}\kappa$ ) trifft, so läßt sich diese entlang eines beliebigen Pfades  $s$  innerhalb der Kugel beschreiben durch  $\exp\{\mathbf{i}(k\underline{n}s-\omega t)\}$ . Hat die Welle bis zum

Verlassen der Kugel insgesamt den Weg  $L$  zurückgelegt, so ist ihre Phase um  $\Delta\Phi = kLn$  bezüglich der einfallenden Welle verschoben, und ihre Amplitude ist um den Faktor  $\exp\{-kL\kappa\}$  gedämpft. Die Streuverzögerungszeit ergibt sich aus der Laufzeit  $\Delta t = \Delta\Phi/\omega$  innerhalb des Streuers zu  $\tau = L/c_n$  [75].

Obwohl dieser Ansatz bestenfalls für Streuer, die wesentlich größer als die Wellenlänge des Lichtes sind, plausibel ist, führt er doch zu einem interessanten Ergebnis: Im Grenzfall nichtabsorbierender Teilchen ( $\kappa \rightarrow 0$ ) folgt aus diesem Ansatz der exakte Ausdruck für die Wigner-Zeit [75,96,153]. Dies scheint zunächst überraschend zu sein, in der Literatur sind aber eine Reihe von Situationen beschrieben, in denen einfache geometrisch-optische Überlegungen im Einklang mit exakten Rechnungen basierend auf der Mie-Theorie stehen [42,55,110,146,154].



**Abb. 3.10:** Geometrisches Modell zur Beschreibung der Streuverzögerungszeit. Die einfallende Welle wird erst nach mehrfacher interner Reflexion von der Kugel gestreut. Die Streuverzögerungszeit ergibt sich aus der Laufzeit innerhalb des Streuers zu  $\tau = kLn/\omega = L/c_n$  [75].

### Energie-Modell

Ein weiterer – mit dem geometrischen Modell verwandter – Ansatz ist, die *scattering delay time* mit der Zeit zu assoziieren, die erforderlich ist, um Energie im Innern eines Streuers zu speichern. Während eines Streueignisses ist die Energiedichte innerhalb des Streuers gegenüber seiner Umgebung erhöht. BOTT und ZDUNKOWSKI [11] haben exakte analytische Formeln für die elektromagnetische Energie im Innern eines Streuers auf der Basis rigoroser Mie-Theorie für sphärische Partikel hergeleitet. Sie erhielten für die relative elektromagnetische Energiedichte  $W_{\text{rel}}(\lambda)$ , die definiert ist als die Energiedichte innerhalb des Streuers bezogen auf die Energiedichte des umgebenden Mediums, den Ausdruck [11]

$$W_{\text{rel}}(\lambda) = \frac{3}{4} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2n+1}{y^2 - y^{*2}} \left\{ \alpha_n \left[ \frac{A_n^*(y)}{y} - \frac{A_n(y)}{y^*} \right] + \beta_n \left[ \frac{A_n^*(y)}{y} - \frac{A_n(y)}{y^*} \right] \right\} \quad (3.64)$$

mit

$$A_n(y) = \psi'_n(y) / \psi_n(y),$$

$$\alpha_n = \frac{m^2 + m^{*2}}{2} [\text{md}_n \psi_n(y)] [\text{md}_n \psi_n(y)]^* + mm^* [\text{mc}_n \psi_n(y)] [\text{mc}_n \psi_n(y)]^*,$$

$$\beta_n = \frac{m^2 + m^{*2}}{2} [\text{mc}_n \psi_n(y)] [\text{mc}_n \psi_n(y)]^* + mm^* [\text{md}_n \psi_n(y)] [\text{md}_n \psi_n(y)]^*,$$

$$c_n = \frac{i}{\zeta_n(\alpha) \psi'_n(m\alpha) - m\psi_n(m\alpha) \zeta'_n(\alpha)} \text{ und}$$

$$d_n = \frac{i}{m\psi'_n(m\alpha) \zeta_n(\alpha) - \zeta'_n(\alpha) \psi_n(m\alpha)}.$$

Dabei ist  $m = m(\lambda)$  der relative komplexe Brechungsindex,  $y = m\alpha$  und  $\psi_n$  und  $\zeta_n$  sind die in Gl. (3.6) definierten Ricatti-Bessel- bzw. Hankelfunktionen. Die durch den Strich gekennzeichneten Ableitungen beziehen sich auf das jeweilige Argument  $\alpha$  bzw.  $m\alpha$ . Mit \* ist wieder die komplexe Konjugation bezeichnet.

Wie in [75] gezeigt wurde, hängt die Zeit, die zum Speichern dieser Energie in dem streuenden Partikel erforderlich ist, von der Streueffizienz  $Q_{\text{sca}}(\lambda) = \sigma_{\text{sca}}(\lambda)/\pi r^2$ , dem Radius  $r$  der Streuer und der Lichtgeschwindigkeit im umgebenden Medium  $c_n$  ab:

$$\tau(\lambda) = \frac{4}{3} \pi r^3 \frac{W_{\text{rel}}(\lambda)}{c_n \sigma_{\text{sca}}(\lambda)} = \frac{4r}{3c_n} \frac{W_{\text{rel}}(\lambda)}{Q_{\text{sca}}(\lambda)} \quad (3.65)$$

BOTT und ZDUNKOWSKI [11] fanden, daß die normierte elektromagnetische Energiedichte in der Nähe von Mie-Resonanzen Werte in der Größenordnung von 100 annehmen kann. Im Bereich dieser Mie-Resonanzen bilden sich stehende Wellen innerhalb des Streuers aus. Hier können sich demnach sehr große Werte für die Streuverzögerungszeit ergeben, da die normierte elektromagnetische Energiedichte um etwa zwei Größenordnungen ( $W_{\text{rel}} \approx 100$ ) stärker ansteigt als die Streueffizienz ( $Q_{\text{sca}} \approx 2 - 4$ ). Außerhalb der Mie-Resonanzen ist die relative Energiedichte immer noch größer als 2 [11], und die Streuverzögerungszeit ist proportional zu  $1/Q_{\text{sca}}$ . In diesem Fall ist  $\tau$  von der Größenordnung der Zeit, die das Photon braucht, um das sphärische Teilchen einmal zu durchqueren ( $2r/c_n$ ).

### ***Partialwellen-Ansatz***

CWILICH und FU [21] nahmen 1992 ausgehend von der Wigner'schen Herleitung einen Partialwellen-Ansatz für das gestreute Wellenpaket vor. Für skalare Wellen erhielten sie damit im Fall kleiner Volumenanteile  $f_{\text{sca}}$  (unter Vernachlässigung höherer Ordnungen von  $f_{\text{sca}}$ , sog. *low density limit*) einen Ausdruck für die über alle gestreuten Partialwellen gemittelte Streuverzögerungszeit. Sie konnten damit einen ein Jahr zuvor von VAN ALBADA et al. [148] eingeführten Korrekturterm für die effektive Transportgeschwindigkeit theoretisch begründen. Ausgangspunkt der Betrachtungen von VAN ALBADA

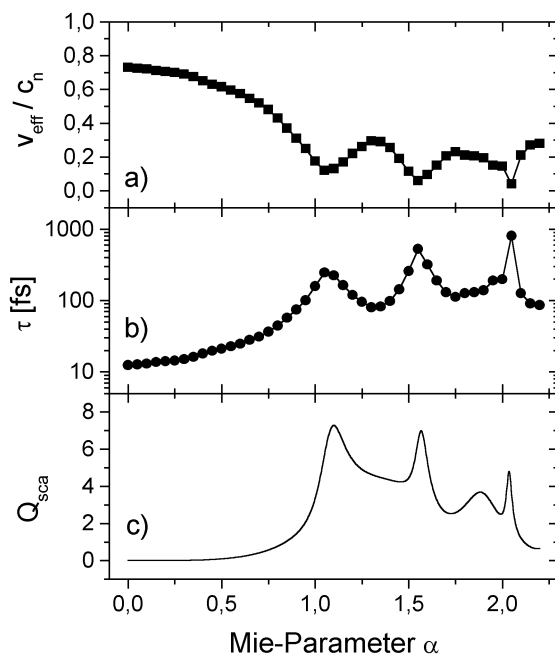
et al. war die Kontinuitätsgleichung für die Energiedichte und den Energiefluß des streuenden Partikels. Aus dieser berechneten sie die effektive Transportgeschwindigkeit und erhielten so einen Ausdruck für die Streuverzögerungszeit [148]:

$$\begin{aligned}\tau(x) &= \frac{3f_{\text{sca}}}{4\mu_s c_n} \sum_{n=1}^{\infty} (2n+1) \left( \frac{d\alpha_n}{dx} + \frac{d\beta_n}{dx} \right) \\ &= \frac{\pi r^3}{c_n \sigma_{\text{sca}}} \sum_{n=1}^{\infty} (2n+1) \left( \frac{d\alpha_n}{dx} + \frac{d\beta_n}{dx} \right)\end{aligned}\quad (3.66)$$

Dabei ist (um Verwechslungen mit den Mie-Koeffizienten  $\alpha_n$  auszuschließen) der Mie-Parameter (sonst  $\alpha$ ) mit  $x$  bezeichnet. Man beachte die formale Ähnlichkeit der Gl. (3.66) mit Gl. (3.54).

VAN ALBADA et al. [148] berechneten mit diesem Ansatz die effektive Transportgeschwindigkeit für  $f_{\text{sca}} = 36\%$   $\text{TiO}_2$ -Partikel ( $n_2 = 2,73$ ) in Luft ( $n_1 = 1,00$ ). Abb. 3.11 zeigt die erhaltenen Werte sowie die daraus berechnete Streuverzögerungszeit. Im Vergleich zu der ebenfalls dargestellten Streueffizienz wird deutlich, daß die Streuverzögerungszeit wiederum in der Nähe von Mie-Resonanzen besonders groß wird. Im Falle von  $\text{TiO}_2$ -Partikeln in Luft liegen diese bei etwa  $\alpha = 1,0$ ,  $\alpha = 1,6$  und  $\alpha = 2,1$ . Die *scattering delay time* ist in der Nähe dieser Resonanzen im Bereich einiger 100 fs bis maximal etwa 1 ps. Verantwortlich für diese ausgeprägten Streuverzögerungseffekte ist der große relative Brechungsindex von  $n_{2/1} = 2,73$ .

Die Gleichung 3.61 ist - wie oben erwähnt - streng nur für kleine Teilchendichten und skalare Wellen begründet. Dennoch ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung der Resultate dieses Modells mit denen des Energie-Modells [148]. Korrekturterme für höhere Ordnungen von  $f_{\text{vol}}$  sind noch nicht berechnet worden.



**Abb. 3.11:** a) Verhältnis der effektiven Transportgeschwindigkeit zur Phasengeschwindigkeit, b) Streuverzögerungszeit und c) Streueffizienz als Funktion des Mie-Parameters für 36 %  $\text{TiO}_2$ -Partikel ( $n = 2,73$ ) in Luft ( $n = 1,00$ ). Die Daten der Kurve a) sind Ref. [148] entnommen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein modifizierter Mie-Algorithmus (auf Basis der BHMIE-Routine [10]) eingesetzt, in den die Formeln des Energie-Modells [11] eingebunden waren. Dieser Algorithmus ermöglichte die Berechnung der Streuverzögerungszeit auf der Basis rigoroser Mie-Theorie aus den mikroskopischen Eigenschaften der streuenden Kugeln und des umgebenden Mediums in Abhängigkeit der Wellenlänge.

### 3.7 Zusammenfassung

In der Vergangenheit sind verschiedene Modelle zur Beschreibung der Photonen-ausbreitung in trüben Medien herangezogen worden. Die am häufigsten verwendete analytische Näherung ist die Diffusionsapproximation der Strahlungstransporttheorie. Sie erlaubt eine Bestimmung des Absorptions- und des reduzierten Streukoeffizienten durch Messungen der Antwortfunktion auf einen  $\delta$ -Puls in der Zeit- bzw. der Modulation und Phase von Photonendichtewellen in der Frequenz-Domäne für eine Reihe unterschiedlicher Geometrien und Randbedingungen [2]. Grundvoraussetzung für ihre Gültigkeit ist aber, daß die Photonen "hinreichend oft gestreut" werden [171]. In der Praxis bedeutet dies, daß die Abstände zwischen der Quell- und der Detektionsfaser einen Mindestabstand von etwa 20 mm haben müssen. Die Anwendbarkeit der Diffusionsapproximation muß daher für die in dieser Arbeit angestrebten kompakten Meßgeometrien mit Faserabständen kleiner als 10 mm als kritisch gelten.

Monte-Carlo Simulationen dagegen unterliegen keinerlei solcher Beschränkungen. Sie sind bei nahezu beliebigen Geometrien, Randbedingungen und Faserabständen einsetzbar. In Kombination mit einem inversen Verfahren stellen sie zur Auswertung der mit einem Ulbrichtkugelspektrometer gemessenen Daten die erste Wahl dar [166]. Die Simulation zeit- bzw. frequenz aufgelöster Messungen ist aber noch deutlich aufwendiger. Die für realistische Probleme erforderlichen Rechenzeiten sind trotz neu entwickelter Beschleunigungsverfahren wie der *Frequency-Domain Short-Cut* Methode noch zu groß.

Das mikroskopische Beer-Lambert Gesetz (MBL) vereint jeweils die wichtigen Vorteile der beiden anderen Verfahren. Zum einen ist das MBL wie die Diffusionsapproximation ein analytisches Verfahren und damit sehr schnell. Zum anderen ist es aber auch für kompakte Meßgeometrien geeignet und unabhängig von der exakten Geometrie und den Randbedingungen [143,144,175-178]. In der modifizierten zeitintegrierten Form ist es in der Lage, durch Messung der experimentell leicht zugänglichen Größen (zeitintegrierte Intensität  $I_{DC}$  und mittlere Flugzeit  $\langle t \rangle$ ) bei (mindestens) zwei Faserabständen den Absorptionskoeffizienten eines trüben Mediums absolut zu bestimmen. Dafür muß auf eine simultane Bestimmung der Streueigenschaften verzichtet werden.

In dieser Arbeit wird erstmals das modifizierte zeitintegrierte mikroskopische Beer-Lambert Gesetz sowohl zur online Bestimmung der Sauerstoffsättigung *in vivo* als auch zur Untersuchung des Einflusses der Streuverzögerungszeit bei kleinen Faserabständen eingesetzt.

## 4. Experimenteller Aufbau und Voruntersuchungen

In diesem Kapitel wird zunächst der Aufbau des Frequency-Domain (FD-) Spektrometers beschrieben (Kap. 4.1). Die Funktionen der verwendeten Komponenten wurden einzeln getestet mit dem Ziel, die diversen Parameter zur Erzeugung und Detektion von Photonendichtewellen zu optimieren. Schließlich wurde das Signal-Rausch-Verhältnis sowie die Kurz- und Langzeitstabilität sowohl der reinen elektronischen als auch der Kombination von elektronischen und optischen Bauteilen untersucht.

Im zweiten Teil (Kap. 4.2) wurden die als Proben verwendeten Materialien, die Verfahren zur Herstellung von streuenden und absorbierenden Phantomen und die durchgeführten Messungen beschrieben. Erste Versuche zum Nachweis von Photonendichtewellen wurden an Flüssigphantomen durchgeführt. Nach einer Reihe von Voruntersuchungen wurden dann Festkörperphantome hergestellt, deren Streu- und Absorptionseigenschaften mit denen von fetaler Kopfhaut bei Sauerstoffsättigungen zwischen 0 % und 100 % vergleichbar sind. Anhand dieser Phantome wurden das Meßverfahren in Kombination mit dem neuen Auswerteverfahren evaluiert und die Grenzen der Methodik bestimmt.

Die Kapitel 4.2.3 und 4.2.4 schließlich beschreiben die notwendigen Modifikationen an der Meßapparatur und dem Applikator, die für eine online Auswertung der Meßdaten erforderlich sind, sowie das Protokoll des Experiments, mit dem die prinzipielle Eignung des neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung *in vivo* gezeigt wurde.

Darüber hinaus wurde experimentell der Einfluß der Streuverzögerungszeit auf die Photonenausbreitung in trüben Medien anhand eines Mie-Streuphantoms ermittelt und mit den theoretischen Vorhersagen des Energie-Modells (s. Kap. 3.6.1) verglichen. Zu diesem Zweck wurde auf ein Mie-Streuphantom zurückgegriffen, das von der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) Berlin hergestellt worden ist [137]. Die Besonderheiten dieses Phantoms werden in Kap. 4.2.5 erläutert.

#### 4.1 Aufbau des Frequency-Domain Verfahrens

Der Aufbau orientiert sich an dem erstmals von MADSEN et al. [86] beschriebenen Konzept der direkten Modulation von Laserdioden in Kombination mit Avalanche-Photodiendetektion. Die wesentlichen Komponenten des Aufbaus sind schematisch in Abb. 4.1 dargestellt.

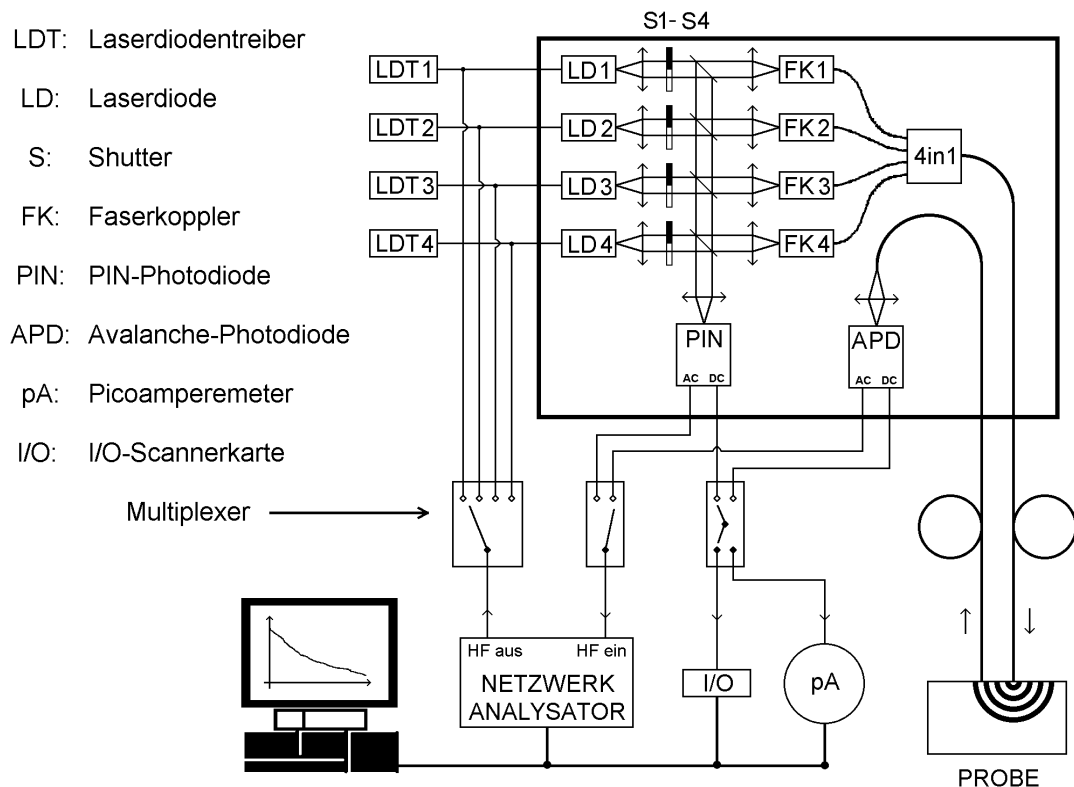
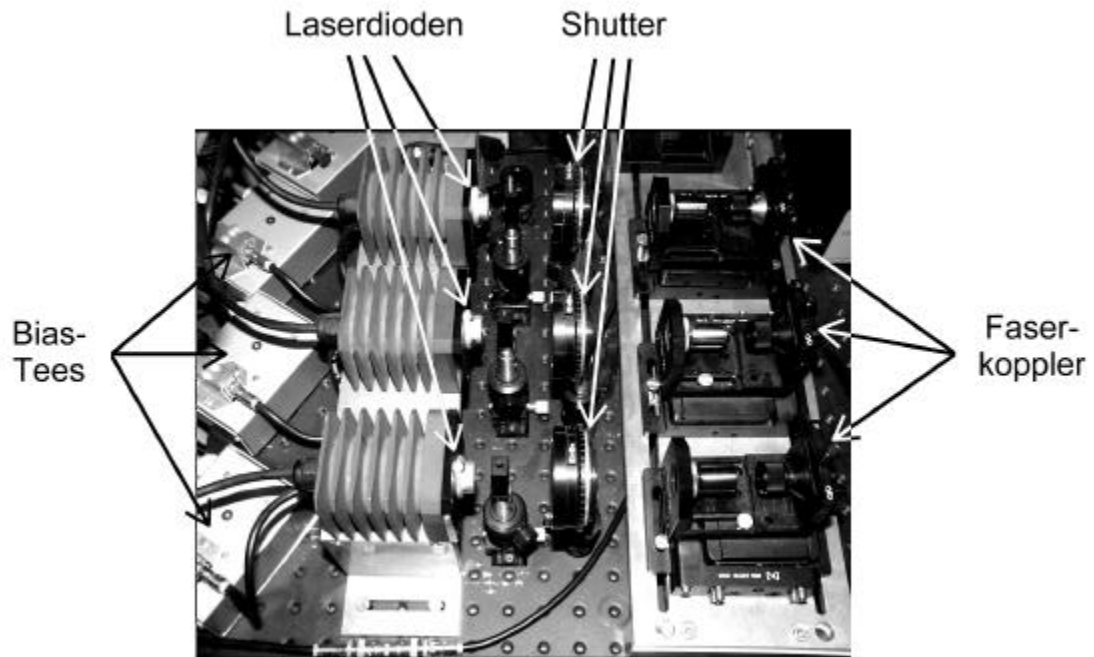


Abb. 4.1: Schematischer Aufbau des Frequency-Domain Meßplatzes

Als Signalgenerator dient ein Vektor-Netzwerkanalysator (HP 8712C, Hewlett Packard), der ein Sinussignal im Frequenzbereich von 300 kHz bis 1,3 GHz erzeugen kann. Sein Ausgangssignal wird über einen elektrischen HF-Multiplexer (Modell 7016, Keithley) dem DC-Strom einer von bis zu vier Laserdioden (LD1-LD4, SDL) überlagert. Der Gleichstrom wird jeweils von einem Laserdiodentreiber (LDT1-LDT4, SDL) geliefert, der auch die aktive thermoelektrische Kühlung der Laserdioden übernimmt. Die Überlagerung des HF-Signals geschieht mit Hilfe eines Bias-Tees (Model 5580, Picosecond Labs). Als Laserdioden kommen derzeit drei verschiedene Modelle zum Einsatz, deren individuelle Eigenschaften in Tab. 4.1 zusammengefaßt sind. Das von den Dioden emittierte Laserlicht wird zunächst mit einer antireflexvergüteten Hilfslinse parallelisiert. Im weiteren Strahlengang befinden sich je Laserdiode ein elektronisch steuerbarer Shutter (04 IES 001, Melles Griot) sowie optional ein Strahlteiler, der etwa 5 % der optischen Leistung auskoppeln und zur Überwachung der Stabilität des Systems auf einen Referenzdetektor (PIN) projizieren kann. Als Referenzdetektor dient eine schnelle Si-PIN-Photodiode (Modell 1601, New Focus), die über einen eingebauten Signalverstärker sowie getrennte Ausgänge für den AC- und DC-Anteil verfügt.



**Abb. 4.2:** Photo der optischen Komponenten des Versuchsaufbaus (Laserdioden, Shutter und Faserkoppler).

Laserdiode	LD1	LD2	LD3
Hersteller	Spectra Physics	Spectra Physics	Spectra Physics
Modell	SDL-7432-H1	SDL-2352-H1	SDL-5432-H1
Material	AlGaInP	GaAlAs	GaAlAs
Wellenlänge	678 nm	808 nm	835 nm
max. cw- Leistung $P_{\max}$	500 mW	500 mW	200 mW
max. DC-Strom $I_{\max}(P_{\max})$	911 mA	668 mA	221 mA
Laserschwelle $I_S$	500 mA	232 mA	25 mA

**Tab. 4.1:** Spezifikationen der verwendeten Laserdioden (Herstellerangaben)

Die übrigen 95 % des Signals werden über einen Faserkoppler (FK1-FK4, Newport) in einen Lichtwellenleiter eingekoppelt. Eine optionale 4-in-1-Faserweiche (4in1, BTO Bungert, Spezialanfertigung) überführt die vier Eingangsfasern (200  $\mu\text{m}$  Quarz-Quarz-LWL, NA = 0,22) in einen einzelnen 600  $\mu\text{m}$  Quarz-Quarz-Lichtwellenleiter (NA = 0,22). Diese Faserweiche erlaubt in Kombination mit dem HF-Multiplexer und den elektronischen Shuttern ein schnelles Hin- und Herschalten zwischen den verschiedenen modulierten Laserdioden bei nur einer einzelnen Quellfaser. Alternativ kann das Licht einer einzelnen Laserdioden direkt in die 600  $\mu\text{m}$ -Quellfaser eingekoppelt werden.

Das Ende der Quellfaser wird nun in Kontakt mit einer streuenden Probe gebracht, in der sich daraufhin Photonendichtewellen ausbreiten. Zur Detektion wird ein Teil der remittierten Photonen durch einen weiteren Lichtleiter, der sich in einem festen Abstand von der Quellfaser befindet, registriert und von einer Avalanche-Photodiode (APD, S90302C, EG&G Electrooptics) mit eingebautem Verstärker detektiert. Der AC-Anteil der Photodioden wird über einen zweiten Kanal des HF-Multiplexers selektiert und mit dem Eingangskanal des Netzwerkanalysators verbunden. Der DC-Anteil der Detektoren kann wahlweise über ein Picoamperemeter (pA, Modell 486, Keithley) oder über eine schnelle Multi-I/O-Scannerkarte (I/O, Typ, National Instruments) ausgelesen werden.

Die Steuerung des Netzwerkanalysators, des Multiplexers, der Shutter sowie die Meßdatenerfassung erfolgen mit Hilfe eines Personal Computers (Pentium, 133 MHz). Das Programm zur Steuerung des Netzwerkanalysators, des Multiplexers und der elektronischen Shutter wurde in LabView® (National Instruments) programmiert. Die Auswertung der gemessenen Rohdaten samt der Fehlerrechnung wurde ebenfalls online von dem Programm übernommen.

Im folgenden werden die einzelnen Komponenten des Aufbaus detailliert beschrieben.

#### 4.1.1 Direkte Modulation von Laserdioden

Zur Erzeugung von hochfrequent intensitätsmoduliertem Laserlicht sind verschiedene Verfahren möglich. Mittels externer Modulationsverfahren wie der akustooptischen oder der elektrooptischen Modulation können kollimierte Lichtbündel moduliert werden. Diese optischen Verfahren sind aber begrenzt auf eine maximale Frequenz von etwa 200 MHz und darüber hinaus justageanfällig [13]. Die direkte Modulation von Halbleiterlasern ist dagegen vergleichsweise simpel. Diese Technik wird seit einigen Jahren erfolgreich in der Nachrichtenübermittlung eingesetzt [80,104]. Inzwischen gibt es eine Vielzahl verschiedener Typen von Laserdioden, die den roten und nahen infraroten Spektralbereich fast kontinuierlich abdecken.

In diesem Kapitel soll kurz auf die Grundlagen der direkten Modulation von Laserdioden eingegangen werden.

Oberhalb der Laserschwelle  $I_s$  ist der Zusammenhang zwischen dem Laserdiodenstrom und der emittierten optischen Leistung einer Laserdiode linear. Überlagert man daher dem DC-Anteil  $I_0$  ein moduliertes elektrisches Signal der Amplitude  $\Delta I$ , so erhält man Laserlicht derselben Modulationsfrequenz mit der Amplitude  $\Delta P$  (Abb. 4.3).

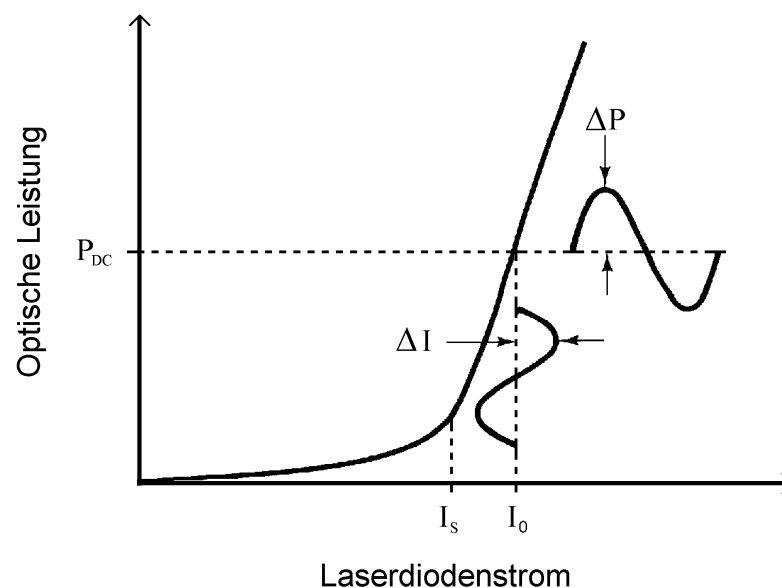


Abb. 4.3: Direkte Modulation von Laserdioden (nach [104])

Die Effektivität der Umwandlung von elektrischer in optische HF-Leistung (die sog. *modulation response*  $\Delta P/\Delta I$ ) ist von der Impedanz der Laserdiode abhängig. Diese soll anhand eines simplen Modells [104] diskutiert werden. Abb. 4.4 zeigt das vereinfachte Ersatzschaltbild eines typischen Halbleiterlasers, wie er in dieser Arbeit verwendet wurde. Es besteht aus einer parasitären Induktivität der Zuleitungen L, einem Ohmschen Kontaktwiderstand R und einer zu den Kontakten und dem pn-Übergang parallelen parasitären Kapazität C. Die (komplexe) Impedanz  $\underline{Z}(\omega)$  eines solchen Elements ist gegeben durch:

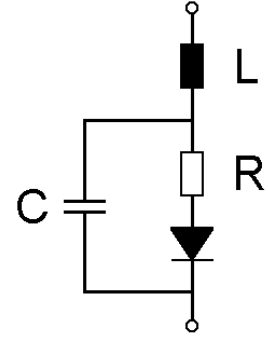


Abb. 4.4: Ersatzschaltbild [104] eines typischen Halbleiterlasers.

$$\underline{Z}(\omega) = \frac{R}{1+(RC\omega)^2} + i \left[ \omega L - \frac{R^2 C \omega}{1+(RC\omega)^2} \right] \quad (4.1)$$

Dabei steht  $i = \sqrt{-1}$  für die imaginäre Einheit. Wird nun an einen solchen Schwingkreis eine äußere Wechselspannung angelegt, so führt er erzwungene Schwingungen aus. Für nicht zu große Amplituden  $\Delta I$  folgt für die *modulation response* eines Halbleiterlasers eine Frequenzabhängigkeit gemäß [104]:

$$\frac{\Delta P}{\Delta I}(\omega) \sim \left| \frac{1}{\omega_0^2 - \omega^2 + i2\gamma\omega} \right| \quad (4.2)$$

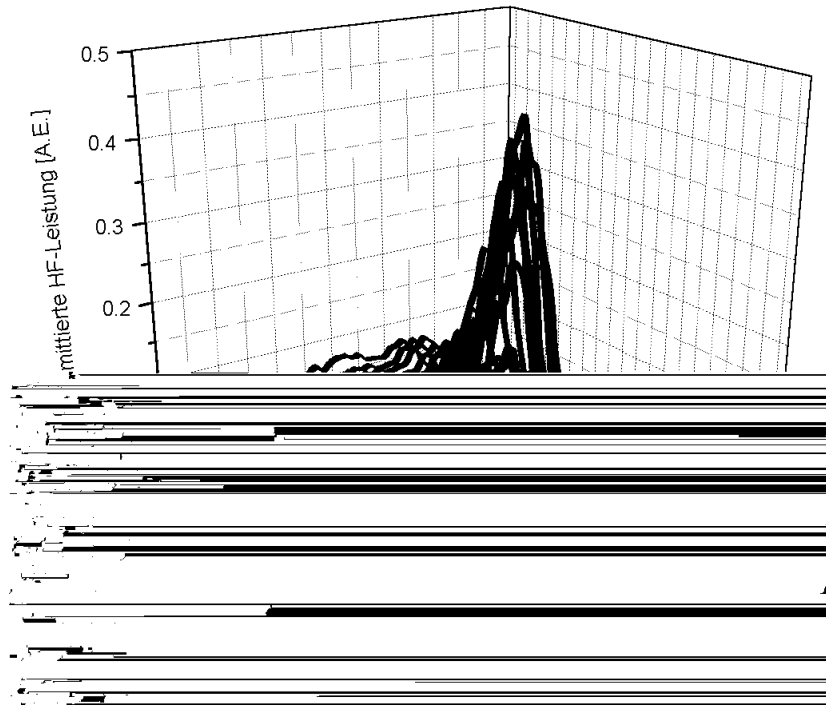
Dabei steht  $\omega_0 = 1/\sqrt{LC}$  für die Eigenfrequenz und  $\gamma = 1/(RC)$  für den Dämpfungsfaktor des Schwingkreises.  $\Delta P/\Delta I$  hat also die funktionale Form eines Tiefpassfilters zweiter Ordnung. Im Resonanzfalle wird die Amplitude der erzwungenen Schwingung maximal. Das Maximum der *modulation response* liegt bei der Frequenz [104]

$$f_{\max} = \omega_{\max}/2\pi = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\omega_0^2 - \gamma^2} \approx \omega_0/2\pi, \text{ falls } \gamma \ll \omega_0. \quad (4.3)$$

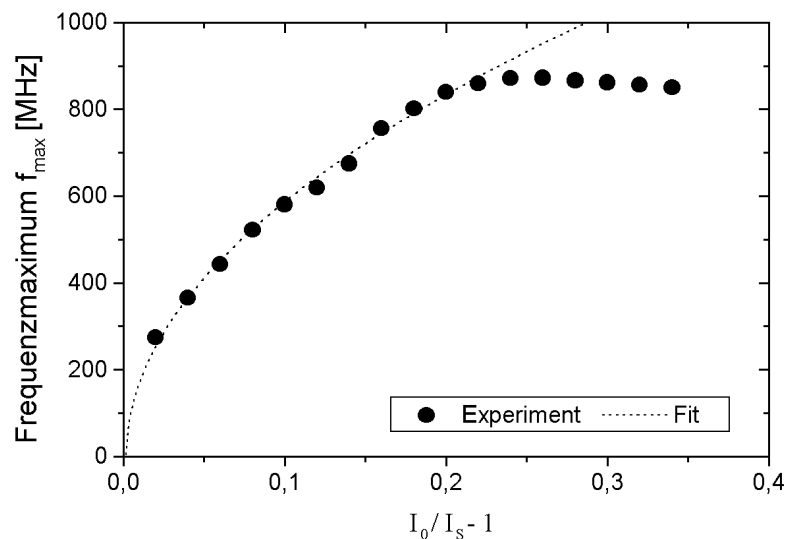
Aus der Bilanzierung der Ratengleichungen für die Produktion und die spontane Rekombination von Elektron-Loch-Paaren sowie der stimulierten Emission von Photonen in der pn-Grenzschicht lassen sich die Größen  $\omega_0$  und  $\gamma$  in Abhängigkeit von den Lebensdauern der Elektron-Loch-Paare und der Photonen berechnen [80,104]. Diese sind ihrerseits wiederum abhängig von charakteristischen Laserparametern wie Größe der Halbleiter-Cavity und Reflektivität der Resonatorspiegel. Aus den Betrachtungen in Ref. [80] folgt eine charakteristische Abhängigkeit der Resonanzfrequenz  $f_{\max}$  vom DC-Laserdiodenstrom  $I_0$  der Form:

$$f_{\max} \sim \sqrt{I_0/I_S - 1} \quad (4.4)$$

Dieser Zusammenhang konnte zur experimentellen Überprüfung der *modulation response* genutzt werden. Abb. 4.5 zeigt exemplarisch für die Laserdiode LD1 ( $\lambda = 678 \text{ nm}$ ) die gemessene modulierte optische Leistung als Funktion des DC-Laserdiodenstroms bei fester HF-Ausgangsleistung mit kleiner Amplitude ( $P_{\text{el}} = 0 \text{ dBm}$ ). In Abb. 4.6 ist die Resonanzfrequenz als Funktion des Ausdrucks  $I_0/I_S - 1$  aufgetragen.



**Abb. 4.5:** Abhängigkeit der transmittierten, optischen HF-Leistung vom Laserdiodenstrom  $I_0$  bei kleiner Modulationsamplitude ( $P_{\text{el}} = 0 \text{ dBm}$ , Laserdiode LD1)

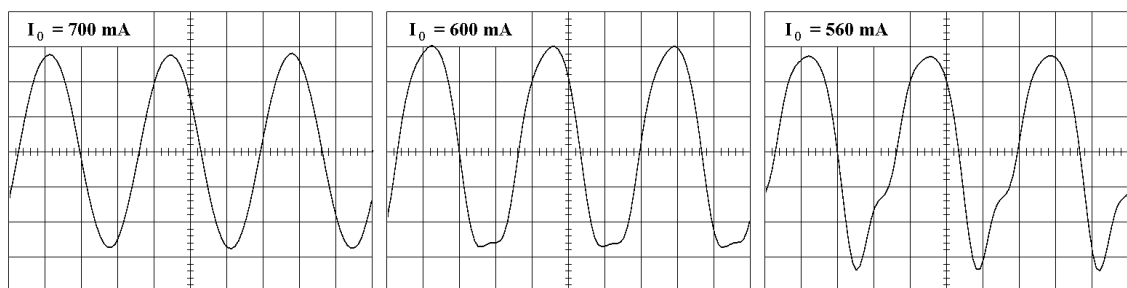


**Abb. 4.6:** Darstellung der Resonanzfrequenz als Funktion von  $I_0/I_S - 1$ . Die gestrichelte Kurve zeigt den besten Fit mit der theoretischen Kurve nach Gl. (4.4).

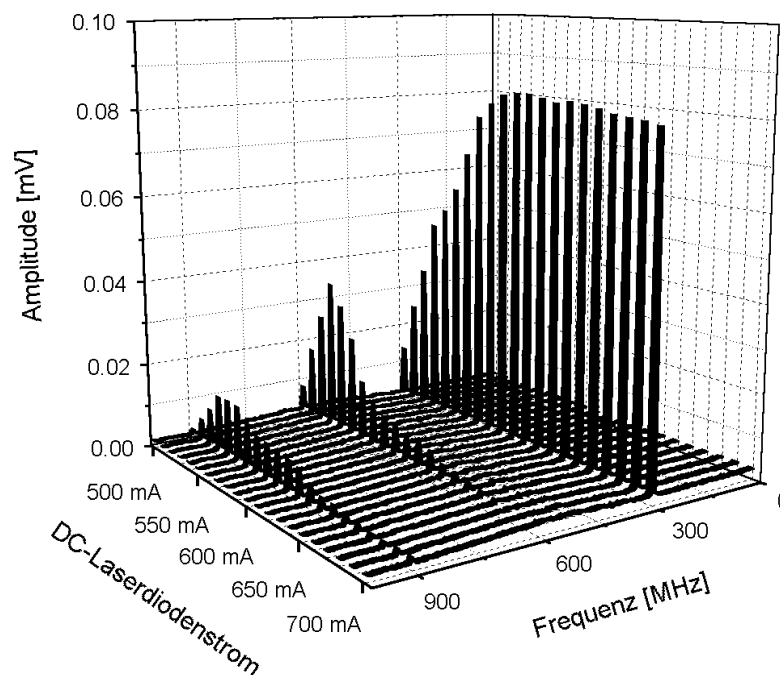
Wie Abb. 4.5 zu entnehmen ist, wies die transmittierte HF-Leistung Resonanzen auf. Die Lage und Amplitude der Resonanzen variierte mit dem DC-Laserdiodenstrom. Das

Frequenzmaximum zeigte bis zu einer Frequenz von 850 MHz die theoretisch vorhergesagte Abhängigkeit nach Gl. (4.4). Die Abweichung der gemessenen Werte vom theoretischen Verhalten (gestrichelte Linie) für Frequenzen oberhalb von 850 MHz ist wahrscheinlich auf die begrenzte Bandbreite der verwendeten Photodiode (Si-PIN 1601, New Focus) zurückzuführen.

Für große HF-Ausgangsleistungen ändert sich die Frequenzabhängigkeit von  $\Delta P/\Delta I$  qualitativ. Wird die Amplitude  $\Delta I$  vergleichbar mit der Differenz des DC-Stroms von der Laserschwelle ( $I_0 - I_S$ ), so kommt es aufgrund der Nichtlinearität der Dioden-kennlinie an der Laserschwelle zum Auftreten von Harmonischen im Frequenzspektrum und somit zu einer Verzerrung des Sinussignals. Abb. 4.7 zeigt beispielhaft die zunehmende Verzerrung des optischen Signals mit abnehmendem DC-Laserdiodenstrom bei fester HF-Ausgangsleistung ( $P_{el} = +25$  dBm). Das zugehörige Frequenzspektrum ist in Abb. 4.8 dargestellt.



**Abb. 4.7:** Zunehmende Verzerrung des optischen Signals mit abnehmendem DC-Strom bei fester HF-Ausgangsleistung ( $P_{el} = +25$  dBm,  $f = 300$  MHz, Laserschwelle  $I_S = 500$  mA,  $\Delta t = 1$  ns/div,  $\Delta x = 10$  mV/div, Laserdiode LD 1)



**Abb. 4.8:** Fourierspektrum des optischen Signals in Abhängigkeit vom DC-Laserdiodenstrom bei fester HF-Ausgangsleistung ( $P = +25$  dBm,  $f = 300$  MHz, Laserschwelle  $I_S = 500$  mA, Laserdiode LD 1)

Die Verzerrung des optischen Signals kann entweder durch eine Verringerung der HF-Ausgangsleistung oder durch ein Erhöhen des DC-Stroms vermieden werden. Eine Erhöhung des Arbeitspunktes  $I_0$  ist allerdings nicht unbegrenzt möglich. Um ein Übersteuern der Laserdioden auszuschließen, wurden die Arbeitspunkte  $I_0$  so gewählt, daß die Bedingung

$$I_0 \leq \frac{1}{2} (I_S + I_{\max}) \quad (4.5)$$

erfüllt war, wobei  $I_{\max}$  der jeweilige vom Hersteller angegebene Maximalwert für den Laserdiodenstrom ist (vgl. Tab. 4.1). Danach wurde für jede Laserdiode die maximale HF-Ausgangsleistung  $P_{\max}$  ermittelt, bei der im gesamten Frequenzbereich von 300 kHz bis 1,3 GHz die Verzerrung der Wellenform durch das Auftreten von Harmonischen vernachlässigbar war.

Die so erhaltenen Arbeitsparameter sind in Tab. 4.2 zusammengefaßt.

Parameter	LD 1	LD 2	LD 3
	$\lambda = 678 \text{ nm}$	$\lambda = 808 \text{ nm}$	$\lambda = 835 \text{ nm}$
Laserschwelle $I_S^{*)}$	500 mA	232 mA	25 mA
maximaler DC-Strom $I_{\max}^{*)}$	911 mA	668 mA	221 mA
Arbeitspunkt $I_0$	700 mA	450 mA	120 mA
max. HF-Ausgangsleistung $P_{\max}$	+ 16 dBm	+ 16 dBm	+ 10 dBm

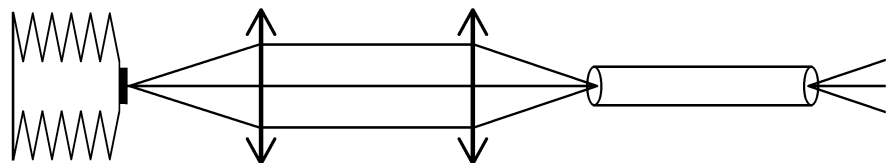
**Tab. 4.2:** Arbeitsparameter für die verwendeten Laserdioden (<sup>\*)</sup> Herstellerangaben, vgl. Tab. 4.1)

Aus dem Frequenzspektrum (Abb. 4.8) läßt sich darüber hinaus der Wirkungsgrad für die Umwandlung elektrischer in optische HF-Leistung und die Modulationstiefe abschätzen. Nimmt man an, daß der starke Anstieg der harmonischen Komponenten bei kleiner werdendem DC-Laserdiodenstrom auf den "Knick" in der Diodenkennlinie an der Laserschwelle ( $I_0 = I_S$ ) zurückzuführen ist, so kann man aus der Steigung der P-I-Kennlinie die Amplitude der optischen HF-Leistung  $\Delta P$  bestimmen. Im vorliegenden Fall folgt daraus für die von der Laserdiode emittierte optische HF-Leistung eine Amplitude von  $\Delta P \approx 18 \text{ dBm} = 63 \text{ mW}$ . Der Wirkungsgrad für die Umwandlung von elektrischer in optische HF-Leistung beträgt bei  $f = 300 \text{ MHz}$  also etwa  $\eta = \Delta P / P_{\text{el}} \approx 20 \%$  ( $P_{\text{el}} = +25 \text{ dBm} \approx 316 \text{ mW}$ ), die Modulationstiefe des Laserlichts ist am Arbeitspunkt ( $P_{\text{DC}} = 250 \text{ mW}$ ) etwa  $M = \Delta P / P_{\text{DC}} \approx 25 \%$ . Dieser Wert ist vergleichbar mit in der Literatur beschriebenen Modulationstiefen in diesem Frequenzbereich [108]. Mit zunehmender Frequenz sinken die Modulationstiefe und der Wirkungsgrad allerdings unter 1 % [108].

#### 4.1.2 Lichtleitung und -applikation

Im Hinblick auf einen späteren *in vivo* Einsatz soll das modulierte Laserlicht über einen Lichtwellenleiter (LWL) appliziert werden. Diese Technik ist wesentlich flexibler als Freistrah-Anordnungen [9]. Dafür müssen allerdings Leistungsverluste an der Einkopplung in Kauf genommen werden, die aufgrund des elliptischen Strahlprofils und der großen numerischen Apertur der verwendeten Laserdioden (z. B.  $NA_{\parallel} = 0,46$  und

$NA_{\perp} = 0,25$  für LD1) unvermeidlich sind. In Abb. 4.9 ist der Strahlengang bis zur Quellfaser schematisch dargestellt. Zusätzlich sind typische Werte für die transmittierte Leistung und die Verluste an den optischen Komponenten angegeben. Von der mittleren Ausgangsleistung (250 mW) werden etwa 220 mW durch die Hilfslinse parallelisiert. Die nachfolgende Faserkopplung, die ein Objektiv mit  $NA = 0,20$  enthält, weist etwa 41 % Verluste auf, so daß hinter dem Objektiv noch etwa 130 mW ankommen. Am distalen Ende des LWL treten typischerweise etwa 90 mW aus, so daß die Verluste direkt an der Faserkopplung mit 31 % angegeben werden können. Die Dämpfung der verwendeten Quarz-Quarz-LWL wird mit  $< 0,5$  dB/km für sichtbare und nahe infrarote Strahlung spezifiziert [Herstellerangaben], so daß Transmissionsverluste innerhalb der LWL vernachlässigbar sind. Darüber hinaus treten allenfalls noch Biegeverluste auf, falls der LWL stark gekrümmt werden sollte.



	<u>Laserdiode</u>	<u>Hilfslinse</u>	<u>Objektiv</u>	<u>Lichtwellenleiter</u>
NA (   / $\perp$ )	0,46 / 0,25	0,50	0,20	0,22
Mittlere Leistung	250 mW	220 mW	130 mW	90 mW
Verluste		12 %	41 %	31 % <b>gesamt: 64 %</b>

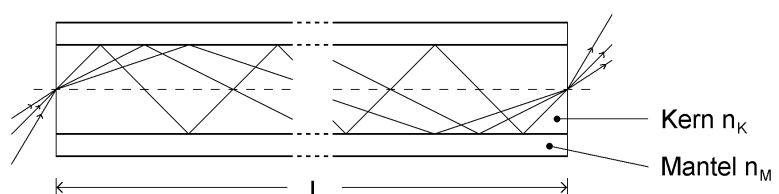
**Abb. 4.9:** Schematische Darstellung der Einkopplung in den Lichtwellenleiter:  
Typische Werte für die mittlere Leistung und Verluste (Laserdiode LD 1,  
 $\lambda = 678$  nm)

Neben den Verlusten an der Einkopplung ist bei der Verwendung von Multimode-Lichtwellenleitern die intermodale Dispersion zu beachten, die die maximal übertragbare Frequenz begrenzt. Die unterschiedlich langen Wege für die verschiedenen Ausbreitungsmoden entsprechen unterschiedlich langen Laufzeiten und führen damit zu einer zeitlichen Aufweitung des Signals. Für eine Stufenindex-Faser (Abb. 4.10) erhält man den maximalen Laufzeitunterschied  $\Delta t_{\max}$  verschiedener Moden aus einfachen geometrischen Überlegungen [51] zu:

$$\Delta t_{\max} = \frac{Ln_K}{c_o} \left( \frac{n_K}{n_M} - 1 \right) \quad (4.6)$$

Dabei sind  $n_K$  bzw.  $n_M$  die Brechungsindizes des Faserkerns bzw. -mantels,  $L$  die Länge der Faser und  $c_o$  die Vakuum-Lichtgeschwindigkeit.

**Abb. 4.10:** Intermodale Dispersion in einem Stufenprofil-Multimode-Lichtwellenleiter ([51])



Für die in dieser Arbeit verwendeten Quarz-Quarz-Fasern mit einer numerischen Apertur von  $NA = 0,2$  gilt näherungsweise  $n_K \approx 1,5$  und  $\Delta n = n_K - n_M \approx 0,01$ . In diesem Fall läßt sich der maximale Laufzeitunterschied mit Hilfe der Beziehung

$$NA = \sqrt{n_K^2 - n_M^2} \quad (4.7)$$

abschätzen durch:

$$\Delta t_{\max} \approx \frac{L}{3 c_0} NA^2 \quad (4.8)$$

Die zeitliche Signalaufweitung liegt demnach bei etwa 50 ps pro Meter LWL und ist zumindest für die unter Laborbedingungen eingesetzten Fasern (Länge ca. 1 - 2 m) vernachlässigbar. Für den klinischen Einsatz können aber unter Umständen deutlich längere Lichtwellenleiter (bis  $L \approx 10$  m) erforderlich werden. In diesem Fall liegt die Übertragungsbandbreite in der Größenordnung von 1 GHz und die intermodale Dispersion ist nicht mehr zu vernachlässigen. Gegebenenfalls müssen dann anstelle langer Multimode-LWL Bündel geeigneter Singlemode-Fasern verwendet werden.

In der Frequenz-Domäne führt der Laufzeitunterschied der verschiedenen Moden zu einer *intrinsic* Phasenverschiebung des Meßsignals gegenüber dem Eingangssignal.

Für die experimentelle Bestimmung der *absoluten* mittleren Flugzeit muß diese intrinsische Phasenverschiebung zwischen dem Eingangs- und Ausgangssignal des Aufbaus bestimmt werden. Dies geschieht mit Hilfe eines Spiegels, der anstelle der Probe in den Strahlengang gebracht wird. Befindet sich der Spiegel senkrecht zu den Fasern im Abstand  $d$ , so legen die Photonen einen definierten Weg von der Quell- zur Detektionsfaser (Abstand  $\rho$ ) zurück (Abb. 4.11). Die vom Netzwerkanalysator angezeigte Phase  $\Phi_m$  muß um die entsprechende Phasenverschiebung  $\Delta\Phi_{\text{korr}}$  korrigiert werden, um die intrinsische Gerätephase  $\Phi_0$  zu erhalten:

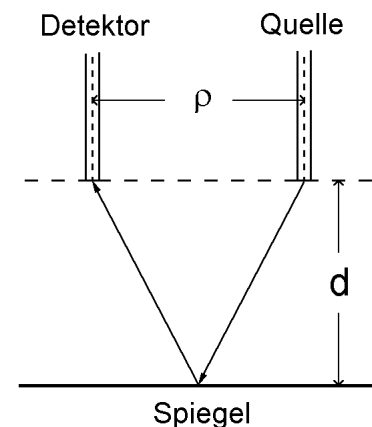


Abb. 4.11: Phasenkalibrierung

$$\Phi_0 = \Phi_m - \Delta\Phi_{\text{korr}} \quad (4.9)$$

Der Korrekturterm  $\Delta\Phi_{\text{korr}}$  bei der Frequenz  $f$  folgt aus einfachen geometrischen Überlegungen zu:

$$\Delta\Phi_{\text{korr}} = \frac{2\pi f}{c_0} \sqrt{\rho^2 + 4d^2} \quad (4.10)$$

Dabei ist  $\rho$  der Abstand zwischen den beiden Fasern und  $d$  der Abstand zwischen den Fasern und dem Spiegel. Je nach Meßsituation kann die Phasenkalibrierung auch in Transmission erfolgen. In diesem Fall vereinfacht sich der Ausdruck für den Korrekturterm  $\Delta\Phi_{\text{korrr}}$  zu

$$\Delta\Phi_{\text{korrr}} = \frac{2\pi f}{c_0} d \quad (4.11)$$

wobei  $d$  hier für den Abstand zwischen den beiden Fasern steht.

Ist lediglich die Kenntnis der Flugzeitdifferenz zwischen zwei verschiedenen Faserabständen erforderlich, so kann auf die oben beschriebene Bestimmung der Gerätephase verzichtet werden.

### 4.1.3 Signaldetektion

Bei der Wahl des optischen Detektors standen drei Alternativen zur Auswahl: Eine Si-PIN-Photodiode, eine Si-Avalanchephotodiode und ein rotempfindlicher Photomultiplier. Schnelle Photomultiplier wurden in der Vergangenheit am häufigsten von den verschiedenen Arbeitsgruppen eingesetzt (vgl. Tab. 2.2). Sie haben eine hohe Verstärkung von etwa  $10^5$  bis  $10^6$  und weisen bei Verwendung einer speziellen Photokathode (z. B. aus GaAs) eine hohe Empfindlichkeit im roten und nahen infraroten Spektralbereich auf [14]. Photomultiplier arbeiten in der Frequenz-Domäne meist nach dem Heterodyn-Verfahren, bei dem die zweite Dynode des Photomultipliers mit einer Frequenz  $f + \Delta f$  moduliert wird, die leicht gegenüber der Modulationsfrequenz  $f$  der Lichtquelle verstimmt ist. Die gesamte Amplituden- und Phaseninformation der PDW ist dann in der Differenzfrequenz  $\Delta f$  enthalten, die typischerweise im kHz-Bereich liegt. Das Signal bei der Frequenz  $\Delta f$  kann leicht mit niederfrequenter Lock-In-Technik verstärkt und gefiltert werden. Diese Methode ist gut zum Nachweis von Photonendichtewellen mit einer festen Modulationsfrequenz geeignet. Bei frequenz aufgelösten Messungen mit einem Netzwerkanalysator ist das kohärente Mischen der variablen Ausgangsfrequenz mit der Heterodyn-Frequenz  $\Delta f$  aber schwierig. Bei Faserabständen größer als etwa 20 mm sind Photomultiplier in der Gewebespektroskopie dennoch die erste Wahl [14].

Bei kleinen Faserabständen ( $\leq 10$  mm) reicht unter Umständen die (im Vergleich zu einem Photomultiplier) wesentlich geringere Empfindlichkeit von PIN-Dioden zur Detektion von Photonendichtewellen aus. PIN-Dioden haben den Vorteil, daß sie eine höhere Bandbreite (bis etwa 1 GHz) besitzen als Photomultiplier ( $< 500$  MHz). In dieser Arbeit wurde eine schnelle Si-PIN-Diode als Referenzdetektor eingesetzt. Bei den Voruntersuchungen zeigte sich, daß diese Diode zur Detektion von Meßsignalen nach dem Durchgang durch ein streuendes Medium nur für Faserabstände bis etwa 5 mm geeignet war.

Den besten Kompromiß zwischen einer hohen Bandbreite und einer großen Empfindlichkeit stellen Avalanche-Photodioden (APD) dar, die in den letzten Jahren

zunehmend zur Spektroskopie und Tomographie in der biomedizinischen Optik eingesetzt wurden [15,20,86,108].

Bei dem in diesem Aufbau als Signaldetektor verwendeten APD-Modul handelt es sich um eine Spezialanfertigung der Firmen Laser Components (Olching) und Femto (Berlin). Der verwendete Silizium-Chip (C30902S, EG&G Electrooptics) hat eine konstante Verstärkung (*Gain*) von  $G = 250$ , eine Bandbreite von 1 GHz (-5 dB) und eine rauschäquivalente Leistung von weniger als  $1 \text{ fW}/\sqrt{\text{Hz}}$ . Seine Quanteneffizienz beträgt im Wellenlängenbereich von 650 bis 850 nm zwischen 65 und 80 % (alle Werte sind Herstellerangaben bei 22°C). Der Gain der APD ist abhängig von der Temperatur sowie der am pn-Übergang angelegten Spannung, die von einem stabilisierten Netzteil zur Verfügung gestellt wird. Eine zweistufige Temperaturstabilisierung ist für die APD optional erhältlich. Es wurde aber zugunsten eines eingebauten *low-noise* Breitband-Signalverstärkers darauf verzichtet. Dafür verfügt das APD-Modul über eine interne Korrektur der Temperaturabhängigkeit des Verstärkungsfaktors.

Zusätzlich zum HF-Ausgang, der für Frequenzen ab 300 kHz ausgelegt ist, verfügt das APD-Modul über einen DC-Monitor-Ausgang ( $f = 0$  bis 1 kHz). Zur Bestimmung der mittleren DC-Leistung der Photonendichtewellen wurde allerdings in allen Messungen der Wert bei  $f = 300$  kHz herangezogen. Mit Hilfe der Diffusionsapproximation läßt sich abschätzen, daß die relativen Abweichungen der Intensität zwischen 0 und 300 kHz bei typischen Werten für  $\mu_a$ ,  $\mu_s$ ,  $g$  und  $\rho$  vernachlässigbar gering sind ( $< 10^{-3}$ ). Dafür hat der Meßwert bei  $f = 300$  kHz den Vorteil, daß er im Gegensatz zum Signal des DC-Ausgangs unabhängig von der Laborbeleuchtung und vom Tageslicht ist.

Bei der Auswertung der HF-Signale mit dem Netzwerkanalysator muß zwischen der *optischen* und der *elektrischen* Leistung unterschieden werden. Im Linearbetrieb erzeugt die APD einen Ausgangsstrom  $I_{\text{APD}}$ , der proportional zur einfallenden optischen Leistung  $P_{\text{opt}}$  ist:

$$I_{\text{APD}} = G S_{\text{APD}}(\lambda) P_{\text{opt}} \quad (4.12)$$

Dabei bezeichnet  $G$  den Verstärkungsfaktor und  $S_{\text{APD}}(\lambda)$  die wellenlängenabhängige Empfindlichkeit der APD. Das bei optisch modulierter Leistung resultierende elektrische HF-Signal wird vom internen Leistungsdetektor des Netzwerkanalysators detektiert. Da die elektrische HF-Leistung proportional zum Quadrat von  $I_{\text{APD}}$  und damit von  $P_{\text{opt}}$  ist, ist die vom Netzwerkanalysator gemessene (elektrische) Transmission doppelt so groß wie die optische Transmission  $T_{\text{opt}}$ .

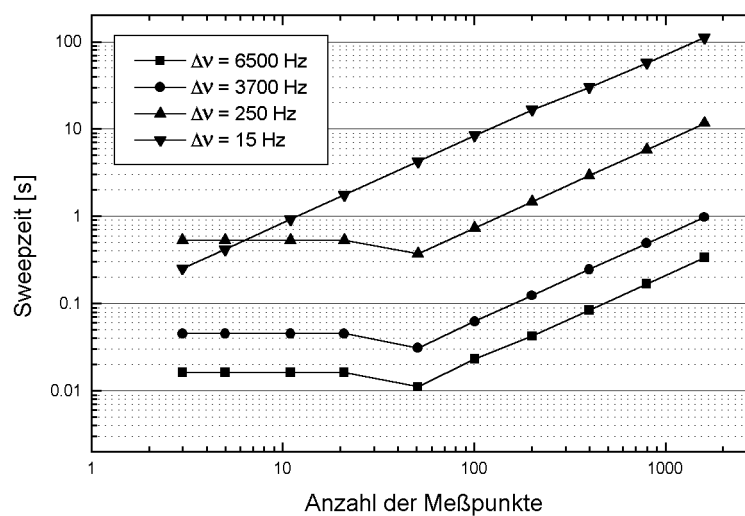
$$T_{\text{el}} = 10 \log\{P_{\text{el}} / P_{\text{o}}\} = 20 \log\{P_{\text{opt}} / P_{\text{o}}\} = 2 T_{\text{opt}} \quad (4.13)$$

In konkreten Zahlen bedeutet dies, daß sich das elektrische Signal am Netzwerkanalysator um 20 dB verringert, wenn man den Laserstrahl mit einem Filter der optischen Dichte  $\text{OD} = 1$  (d. h. einer Transmission von  $T_{\text{opt}} = -10$  dB) abschwächt.

#### 4.1.4 Datenakquisition

Ein weiterer wichtiger experimenteller Parameter hinsichtlich eines "online"-Monitorings ist die Akquisitionszeit, d. h. die Zeit, die für die Aufnahme eines Frequenzspektrums nötig ist. Sie bestimmt unter anderem die Zeitauflösung beim online-Monitoring der Sauerstoffsättigung. Die Akquisitionszeit hängt von der Anzahl der Frequenzpunkte, der Anzahl der Mittelungen und der Bandbreite des HF-Detektors des Netzwerkanalysators ab.

Der HP 8712C verfügt über HF-Detektoren mit verschiedenen Bandbreiten  $\Delta v$  (15, 250, 3700 und 6500 Hz). Die Anzahl der Frequenzpunkte  $N_f$  läßt sich stufenweise zwischen 3 und 1601 variieren. Die minimale Zeit, die der Netzwerkanalysator zum Abtasten der  $N_f$  Meßpunkte benötigt, ist die sog. "Sweepzeit". Sie ist eine charakteristische Gerätefunktion und in Abb. 4.12 als Funktion der Anzahl der Meßpunkte dargestellt.



**Abb. 4.12:** Sweepzeit des Netzwerkanalysators als Funktion der Anzahl der Meßpunkte für die verschiedenen Bandbreiten. Sie ist eine Geräteeigenschaft des Netzwerkanalysators

Es zeigt sich, daß bei Bandbreiten größer als 15 Hz die Sweepzeit bei 51 Meßpunkten minimal ist. Eine Messung der Amplitude und der Phase von Photonendichtewellen bei 51 Einzelfrequenzen ist für alle im Rahmen dieser Arbeit angedachten Probleme völlig ausreichend.

#### 4.1.5 Signal-Rausch-Verhältnis und Stabilität

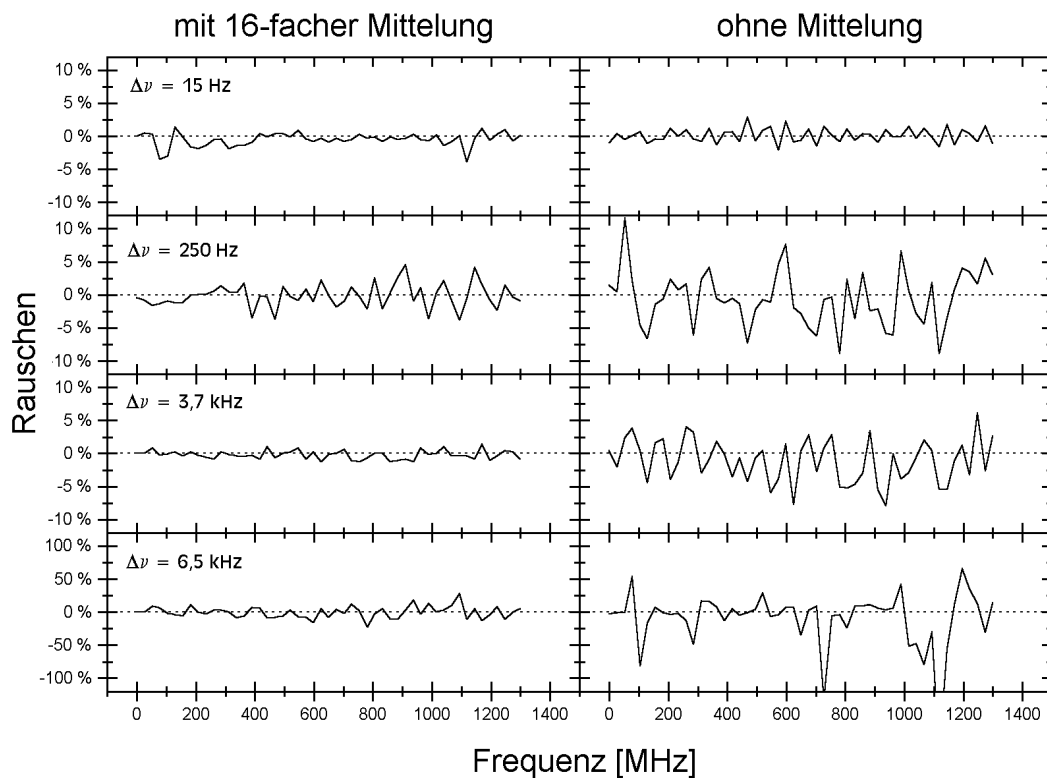
Im folgenden soll eine im Hinblick auf die Anforderungen eines späteren *in vivo* Einsatzes optimale Parameterkombination ermittelt werden, die den besten Kompromiß aus möglichst geringer Akquisitionszeit und möglichst gutem Signal-Rausch-Verhältnis darstellt. Zusätzlich soll die Kurz- und Langzeitstabilität des FD-Aufbaus ermittelt werden.

Für einen *in vivo* Einsatz sollte die Akquisitionszeit, die durch das Produkt aus der Sweepzeit und der Anzahl der Mittelungen gegeben ist, im Idealfall weniger als eine Sekunde betragen. Verglichen werden soll das Rauschverhalten des FD-Aufbaus in

Abhängigkeit der Bandbreite ohne Mittelung und mit 16-facher Mittelung der Meßwerte. In Tab. 4.3 sind die Akquisitionszeiten für die gewählten Einstellungen zusammengefaßt. Abb. 4.13 zeigt das relative Rauschen des Meßsignals in Abhängigkeit der Bandbreite mit und ohne 16-fache Mittelung der Meßwerte bei 51 Meßpunkten. In Abb. 4.14 ist das über alle Frequenzen gemittelte relative Rauschen ( $\langle \text{Rausch} \rangle_f$ ) dargestellt.

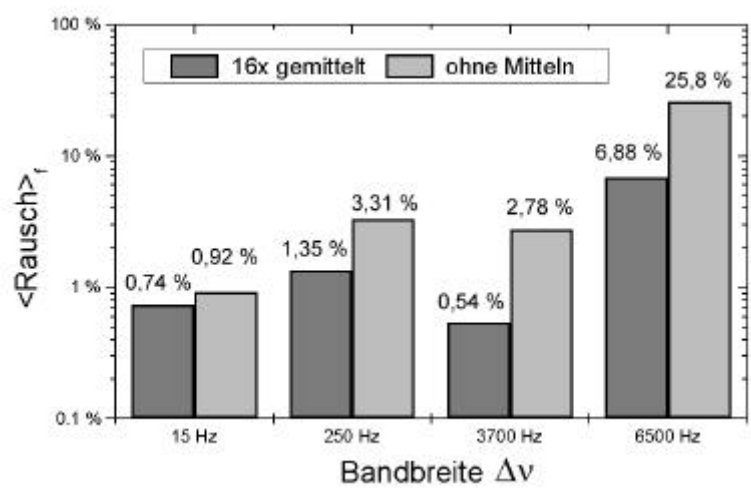
Bandbreite	Akquisitionszeit	
	ohne Mitteln	16-fache Mittelung
$\Delta\nu = 15 \text{ Hz}$	4,259 s	68,144 s
$\Delta\nu = 250 \text{ Hz}$	369 ms	5,904 s
$\Delta\nu = 3700 \text{ Hz}$	31 ms	496 ms
$\Delta\nu = 6500 \text{ Hz}$	11 ms	176 ms

**Tab. 4.3:** Akquisitionszeit für 51 Meßpunkte bei den verschiedenen Bandbreiten



**Abb. 4.13:** Relatives Rauschen der Amplitude in Abhängigkeit der Modulationsfrequenz für verschiedene Bandbreiten mit 16-facher Mittelung der Meßwerte (links) und ohne Mitteln (rechts). Man beachte, daß die y-Skala bei  $\Delta\nu = 6,5 \text{ kHz}$  um einen Faktor 10 vergrößert dargestellt ist.

Ein Vergleich der verschiedenen Konfigurationen zeigt, daß das Rauschen am geringsten ist bei  $\Delta\nu = 15 \text{ Hz}$  sowie bei  $\Delta\nu = 3700 \text{ Hz}$  und 16-facher Mittelung der Meßwerte. Die letztere Kombination erfüllt darüber hinaus die Forderung nach einer Akquisitionszeit von weniger als einer Sekunde bei 51 Meßpunkten (vgl. Tab. 4.3).

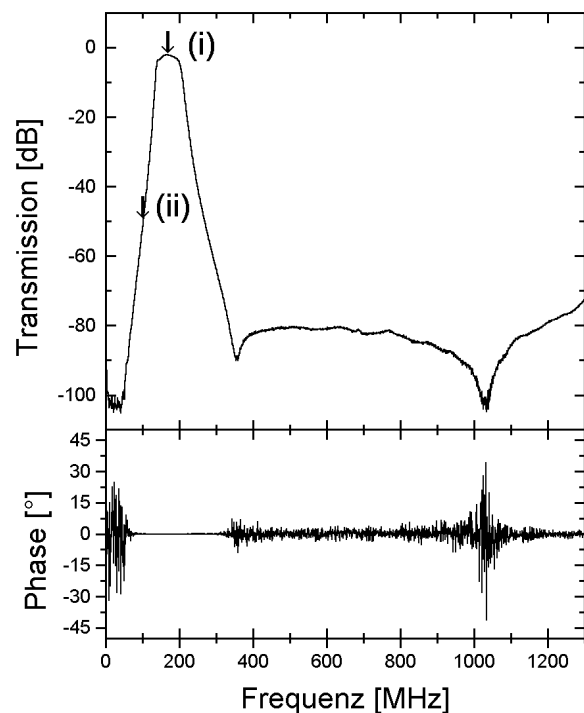


**Abb. 4.14:** Mittleres Rauschen in Abhängigkeit der Detektionsbandbreite mit und ohne Mittelung der Meßwerte.

Eine weitere wichtige Eigenschaft des FD-Aufbaus im Hinblick auf das online-Monitoring der Sauerstoffsättigung *sub partu* ist die Stabilität der Amplituden- und Phasendaten. Eine Überwachung des Fetten kann je nach Situation über einen kurzen Zeitraum von wenigen Minuten bis hin zu mehreren Stunden erforderlich sein.

Zur Bestimmung der Kurz- und Langzeitstabilität des Frequency-Domain Aufbaus wurde zunächst das reine Signal des Netzwerkanalysators gemessen. Dazu wurden mit Hilfe eines Bandpassfilters zwei Frequenzen mit unterschiedlicher Transmission ausgewählt und das Rauschen über einen kurzen Zeitraum (100 s) sowie einen langen Zeitraum (4 h) ermittelt.

In Abb. 4.15 ist der Frequenzgang des verwendeten Bandpassfilters (NBP-175) dargestellt. Die Messungen erfolgten zum einem in dessen Transmissionsmaximum bei  $f = 175$  MHz (i) und zum anderen bei  $f = 100$  MHz (ii). Zum Vergleich wurde das Signal nach optischer Modulation und Detektion bei identischen Netzwerkanalysator-Parametern bestimmt (iii).



**Abb. 4.15:** Frequenzgang des Bandpassfilters

Schließlich wurde wieder die Bandbreite des Netzwerkanalysators und die Anzahl der Mittelungen variiert (iv). Die gewählten Einstellungen sind in Tab. 4.4 zusammengefaßt.

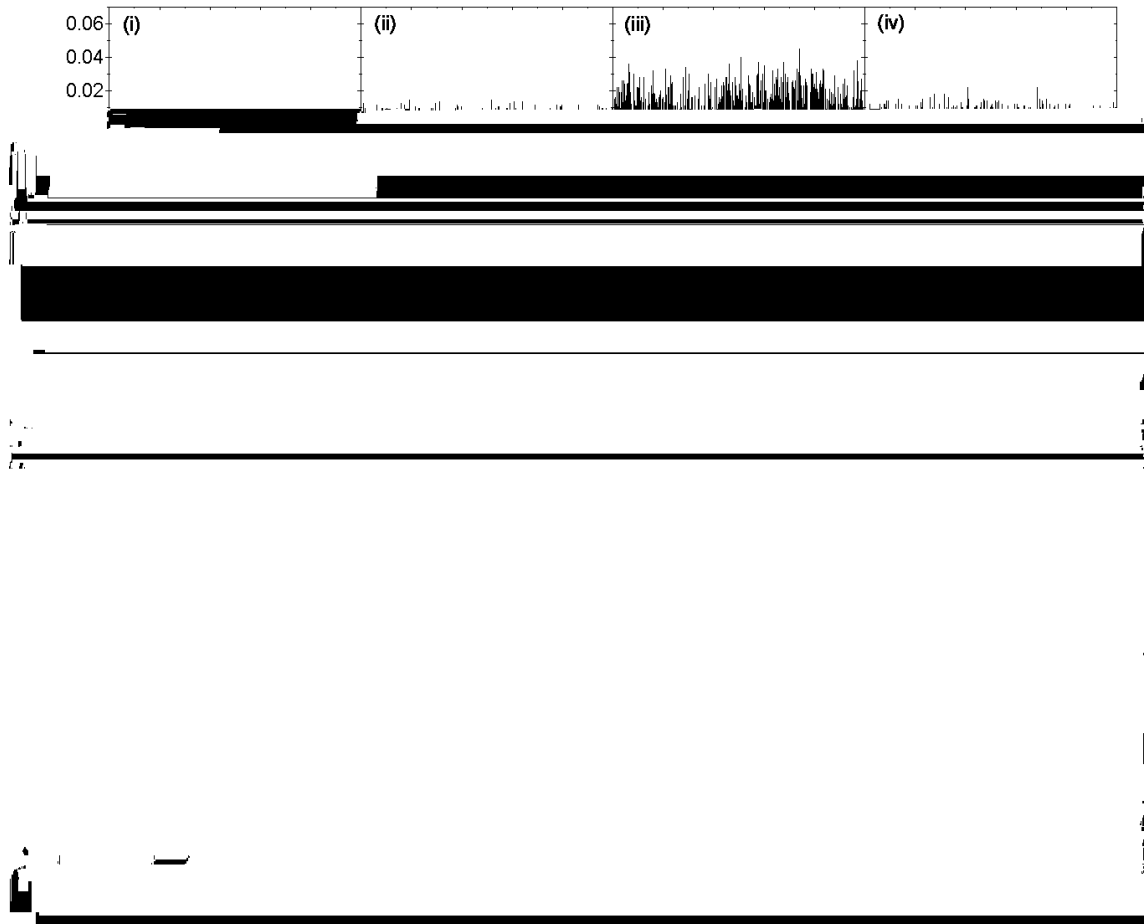
Signal	f	T(f)	$\Delta v$	Mitteln	P
(i) Bandpassfilter	175 MHz	-2 dB	15 Hz	0 ×	0 dBm
(ii) Bandpassfilter	100 MHz	-52 dB	15 Hz	0 ×	0 dBm
(iii) Laserdiode LD1	100 MHz	-52 dB	15 Hz	0 ×	0 dBm
(iv) Laserdiode LD1	100 MHz	-52 dB	3700 Hz	16 ×	0 dBm

**Tab. 4.4:** Einstellungen für die Untersuchungen der Kurz- und Langzeitstabilität des FD-Aufbaus (f: Modulationsfrequenz, T: Transmission,  $\Delta v$ : Bandbreite, P: Ausgangsleistung des Netzwerkanalysators).

Abb. 4.16 zeigt die Ergebnisse der Kurz- und Langzeituntersuchungen. Demnach beträgt das Rauschen der Amplitude des Netzwerkanalysators bei hoher Transmission (i) etwa 0,005 dB, das Rauschen der Phase etwa  $0,05^\circ$ . Bei einem um 50 dB schwächeren Signal (ii) ist sowohl das Rauschen der Amplitude wie das der Phase um einen Faktor zwei größer. Es liegt aber immer noch in einem akzeptablen Bereich (0,01 dB bzw.  $0,1^\circ$ ). Sowohl die Amplitude als auch die Phase des Vektornetzwerkanalysators sind über mehrere Stunden stabil. Bei optisch moduliertem und detektiertem Signal (iii) nimmt das Amplituden- und Phasenrauschen bei ansonsten unveränderten Parametern wiederum um einen Faktor zwei zu. Durch Wahl des anderen Detektors ( $\Delta v = 3700$  Hz) und 16-facher Mittelung der Meßwerte läßt sich das Rauschen aber effektiv verkleinern (s. o.) und zwar in etwa auf die Werte des reinen Netzwerkanalysators (ohne optische Modulation und Detektion).

Aus dem Phasenrauschen  $\Delta\Phi^{\text{Rausch}}$  läßt sich die minimale Zeitauflösung der Apparatur bei der Modulationsfrequenz f gemäß  $\Delta t = \Delta\Phi^{\text{Rausch}}/(2\pi f)$  bestimmen. Für  $\Delta\Phi^{\text{Rausch}} = 0,1^\circ$  bei  $f = 100$  MHz ergibt sich eine theoretisch erreichbare Zeitauflösung von  $\Delta t = 3$  ps für das Frequency-Domain Spektrometer.

Problematischer als das Rauschen scheint zunächst die mäßige Langzeitstabilität des modulierten Signals zu sein. Über mehrere Stunden betrachtet zeigte sich eine ausgeprägte, unsystematische Drift in der Phase um etwa  $0,7^\circ$  und der Amplitude um etwa 0,1 dB, die wahrscheinlich auf Temperaturschwankungen während des Meßzeitraums beruht. Da die Laserdioden über eine thermoelektrische Kühlung verfügen, sind vermutlich Schwankungen in der APD für diese Drift verantwortlich. Aus technischen Gründen mußte bei der Anfertigung des Detektormoduls zugunsten eines eingebauten Signalverstärkers auf eine thermische Stabilisierung der APD verzichtet werden. Die Langzeitdrift in der Phase wirkt sich aber nicht auf die durchzuführenden Messungen aus, wenn nur die Differenz der Flugzeiten zwischen verschiedenen Abständen ermittelt werden soll.



**Abb. 4.16:** Kurz- und Langzeitstabilität des Frequency-Domain Aufbaus. Die gewählten Einstellungen für die Fälle (i) bis (iv) sind Tab. 4.4 zu entnehmen.

Desweiteren zeigt Abb. 4.16 Sprünge in der Amplitude um  $+0,2$  dB (iii) bzw.  $-0,4$  dB (iv). Ursache für diese Sprünge war, daß die Lichtwellenleiter bei diesen Messungen unter leichter Spannung in Kontakt mit einer streuenden Probe gebracht worden waren. Durch geringfügige Erschütterungen konnte die relative Position der Quell- und Detektionsfaser leicht verschoben werden, was sich in dem beobachteten Amplitudenverhalten äußerte. Die Phase bleibt von einer solch kleinen Verschiebung unberührt, da der weit überwiegende Teil der Laufstrecke der Photonen durch das stark streuende Medium zurückgelegt wurde. Um die Sprünge in der Amplitude zu vermeiden, sollte sorgsam auf einen konstanten optischen Kontakt zwischen den Quell- und Detektionsfasern und der untersuchten Probe geachtet werden. Gegebenenfalls sollte durch Verwendung eines Immersionsmediums für einen besseren optischen Kontakt gesorgt werden. Insbesondere im Hinblick auf einen Einsatz *sub partu* stellt sich hier ein Problem dar (Bewegungsartefakte [41]), das noch weiterer Klärung bedarf.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß bei 51 Meßpunkten eine Bandbreite von 3700 Hz in Kombination mit 16-facher Mittelung der Meßwerte die optimale Parameterkombination hinsichtlich eines maximalen Signal-Rausch-Verhältnisses und einer minimaler Akquisitionszeit (396 ms) darstellt. Die theoretisch erreichbare Zeitauflösung der Apparatur beträgt dann etwa  $\pm 3$  ps. Diese oben ermittelten Einstellungen wurden bei allen vorgestellten Messungen beibehalten.

## 4.2 Material und Methodik

Die Herstellung von trüben Medien mit definierten optischen Eigenschaften ist eine schwierige Aufgabe und Gegenstand aktueller Forschung [113,123,137,158]. Prinzipiell unterscheidet man flüssige und feste Streuphantome. Flüssige Streuphantome bestehen meist aus Intralipid [9,37,123,151], einer Fettemulsion zur intravenösen Infusion, oder herkömmlicher Milch [131,166] in verschiedenen Verdünnungen. Als Absorber werden z. B. Methylorange [45], Methylenblau [45] oder schwarze Tinte [9,123,158] zugefügt. Solche Flüssigphantome sind relativ leicht herstellbar. Sie haben aber den Nachteil, daß ihre optischen Eigenschaften nur während eines kurzen Zeitraumes (etwa 1 Tag) stabil sind. Außerdem variieren die Streu- und Absorptionseigenschaften von Intralipid und Milch je nach Art der Herstellung und Behandlung, so daß ein Referenzverfahren zur Bestimmung der optischen Eigenschaften ("Goldstandard") erforderlich ist, wenn ein neues Verfahren mit Hilfe solcher Phantome evaluiert werden soll. In der Vergangenheit wurden auch flüssige Streuphantome aus sphärischen Polysterenepartikeln ("*Latex*") in Wasser hergestellt [9,45,158]. Diese erlauben die Berechnung des Streukoeffizienten und des Anisotropiefaktors aus der Teilchengröße und dem Brechungsindex von Polystyrene und Wasser auf Basis der Mie-Theorie. Allerdings neigen diese Latexpartikel aufgrund ihrer im Vergleich zu Wasser größeren Dichte zur Sedimentation und zur Aggregation [158].

Feste Streuphantome dagegen sind unanfällig gegen Sedimentation und Aggregation der streuenden Partikel. Ihre optischen Eigenschaften sind über einen langen Zeitraum stabil und reproduzierbar. Als Ausgangsmaterial für solche Festkörperphantome hat sich ein farbloses, transparentes Epoxydharz (*Resin*) bewährt [73,113,137], das zunächst flüssig ist und nach Zugabe eines Katalysators aushärtet. Diesem Epoxydharz werden als Streuer entweder TiO<sub>2</sub>-Partikel [73] oder sphärische Quarzpartikel [137] zugegeben. Bei der Verwendung von Quarzkugeln können die Streueffizienz und die Anisotropie bei bekanntem Teilchendurchmesser und Brechungsindex - wie im Fall der sphärischen Latexpartikel - analytisch berechnet werden. Sphärische Quarzpartikel mit einer nahezu einheitlichen Größenverteilung in der Größenordnung von einigen 100 nm bis wenigen  $\mu\text{m}$  sind aber schwierig herzustellen und entsprechend teuer. Im Gegensatz dazu sind TiO<sub>2</sub>-Partikel relativ preiswert. Dafür ist zum einen die Größenverteilung nicht so genau bekannt wie die von Quarzkugeln, zum anderen sind die TiO<sub>2</sub>-Partikel nicht sphärisch. Sie sind daher nur bedingt zur quantitativen Auswertung im Rahmen der Mie-Theorie

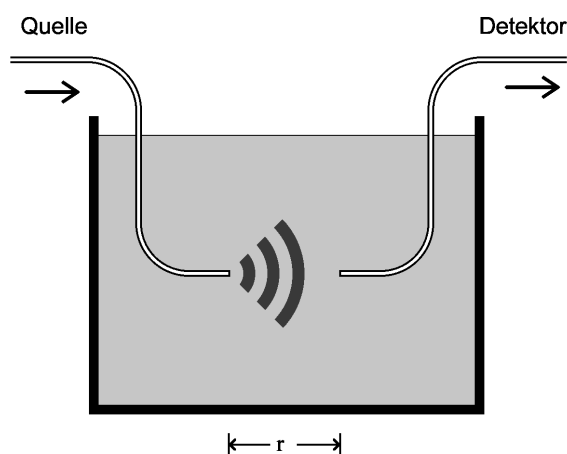
geeignet<sup>\*)</sup>. TiO<sub>2</sub>-Partikel wurden als Streuer für die Serie von Phantomen gewählt, deren optische Eigenschaften mit denen von fetaler Kopfhaut bei verschiedenen Werten der Sauerstoffsättigung vergleichbar sein sollen (Kap. 4.2.2). Da wie oben erwähnt eine exakte analytische Berechnung des Streukoeffizienten schwierig ist, müssen ebenfalls Vergleichsmessungen mit einem Standardverfahren zur Bestimmung der optischen Eigenschaften erfolgen. Als "Goldstandard" wird hier die Ulbrichtkugeltechnik sowie ein kommerzielles Absorptionsspektrometer eingesetzt.

#### 4.2.1 Flüssige Streuphantome

In der vorliegenden Arbeit wurden erste Tests zur Erzeugung und Detektion von Photonendichtewellen an flüssigen Streuphantomen auf Basis herkömmlicher Milch durchgeführt.

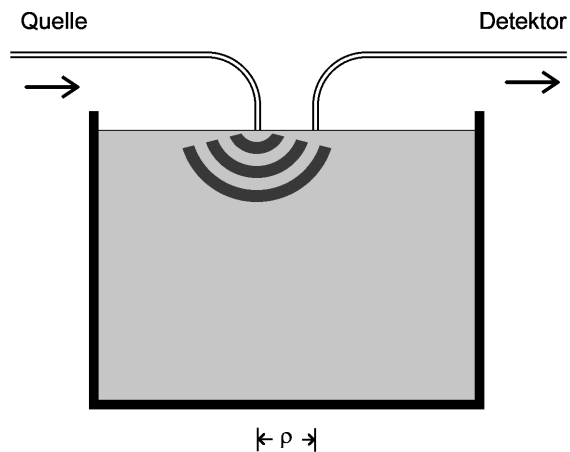
Erste Tests zum Nachweis von Photonendichtewellen erfolgten in einer infiniten Transmissionsgeometrie (Abb. 4.17). Dazu wurde eine geschwärzte Plexiglaswanne (30 × 24 × 8 cm<sup>3</sup>) mit fünf Litern homogenisierter Milch (Fettgehalt 3,5 %) gefüllt. Die Quell- und die Detektionsfaser waren kollinear in der Mitte des Gefäßes angeordnet. Der Faserabstand wurde zwischen 5 und 55 mm variiert. Aus der Steigung der gemessenen Amplituden- und Phasendaten als Funktion des Faserabstandes konnten der Real- und der Imaginärteil der Dispersionsrelation nach Gl. (3.37) bzw. (3.38) bestimmt werden. Die gemessene Dispersionsrelation der Photonendichtewellen konnte dann mit den theoretischen Vorhersagen der Diffusionsapproximation verglichen werden. Der aus der Diffusionsapproximation resultierende Absorptionskoeffizient wurde anschließend mit dem nach dem MBL berechneten Wert für  $\mu_a$  verglichen.

In einem weiteren Experiment wurden drei Liter verdünnte Kondensmilch (Fettgehalt 18 %, 1:100 in destilliertem Wasser) in Reflexionsgeometrie untersucht (Abb. 4.18).



**Abb. 4.17:** Schematische Anordnung der Quell- und Detektionsfaser für die Transmissionsmessung in infiniten Geometrie. Als Gefäß diente eine geschwärzte Plexiglaswanne (30 × 24 × 8 cm<sup>3</sup>).

<sup>\*)</sup> Häufig geben die Hersteller von TiO<sub>2</sub>-Partikeln, die z. B. zum Weißen von Wandfarbe oder Kunststoff verwendet werden, einen "effektiven Durchmesser" [28] an, der wenigstens eine Abschätzung des Streuquerschnitts und des Anisotropiefaktors dieser Pigmente erlaubt.



**Abb. 4.18:** Schematische Anordnung der Quell- und Detektionsfaser für die Reflexionsmessung in semiinfiniter Geometrie. Als Gefäß diente ein schwarzer Tonzylinder ( $\varnothing = \text{Höhe} = 17 \text{ cm}$ ).

Zum Nachweis der Abhängigkeit von  $\ln\{I_{DC}\}$  als Funktion der mittleren Flugzeit  $\langle t \rangle$  vom Absorptionskoeffizienten des Mediums wurde das Streuphantom bei vier verschiedenen Faserabständen vor und nach Zugabe einer geringen Menge ( $100 \mu\text{l}$ ) stark absorbierender schwarzer Stempelfarbe (Pelikan 4K, ohne Öl [158]) vermessen. Die Faserabstände betragen dabei 3, 5, 7 und 9 mm.

#### 4.2.2 Feste Streuphantome auf $\text{TiO}_2/\text{Resin}$ -Basis

Um das Frequency-Domain Meßverfahren systematisch auf seine Anwendbarkeit zur Bestimmung der fetalen Sauerstoffsättigung im Blut hin zu evaluieren, sollte eine Serie von Festkörperphantomen auf Resin/ $\text{TiO}_2$ -Basis mit variablem Absorbergehalt hergestellt werden, deren optische Eigenschaften vergleichbar sind mit den unter realen Bedingungen zu erwartenden optischen Eigenschaften von fetaler Kopfhaut (vgl. Kap. 2.5).

Als Basismaterial für die Herstellung der Festkörperphantome diente ein farbloses, transparentes Polyesterharz (*Resin*, Norpol 340-500, Jotun Chemicals, England, [116]). Dieses Harz, das eine geringe Menge Kobalt ( $< 1 \%$ ) als Beschleuniger enthielt, härtete nach Zugabe von etwa  $1 \%$  eines Peroxids (Methylethylketonperoxid, Reichhold, Hamburg, [117]) innerhalb von 24 Stunden vollständig aus.

Als Absorber wurde ein spezieller Infrarot-Farbstoff (Zeneca Colours, ProJet 900 NP, Manchester, England) verwendet. Laut Herstellerangaben weist dieser Farbstoff eine breite Absorptionsbande im nahen infraroten Spektralbereich auf, deren Maximum bei etwa 900 nm liegt (Halbwertsbreite  $\Delta\lambda_{\text{FWHM}} \approx 250$  nm, s. Abb. 4.19). Dabei ist aber zu beachten, daß bei dieser Messung Trichlormethan ( $\text{CHCl}_3$ ) als Lösungsmittel verwendet wurde. Die genaue Lage und Breite der Absorptionsbande ist vom Lösungsmittel abhängig und kann sich daher in den Festkörperphantomen von den Angaben des Herstellers unterscheiden.

Zunächst wurden 10 mg des Farbstoffs mit 10 ml reinem Ethanol gemischt. Das Gemisch wurde für etwa 15 Minuten in ein Ultraschallbad gegeben, um etwaige Farbstoffcluster aufzubrechen. Die resultierende tiefschwarze Lösung diente als Ausgangslösung für die weitere Verdünnung.

Bei den  $\text{TiO}_2$ -Partikeln, die als Streuer verwendet wurden, handelte es sich um eine spezielle Sorte zur Weiss-Pigmentierung (Ti-Pure<sup>®</sup> Rutile R-960, DuPont). Die Partikel wiesen einen mittleren effektiven Durchmesser von 350 nm auf [28]. Sie wurden ebenfalls in Ethanol gelöst (Ausgangslösung: 800 mg  $\text{TiO}_2$  in 20 ml Ethanol) und für 15 Minuten im Ultraschallbad behandelt. Alle folgenden Angaben zum Absorber- bzw. Streuergehalt sind in Volumeneinheiten bezüglich dieser Ausgangslösungen gemacht.

Nach Zugabe sämtlicher Komponenten und anschließendem gründlichen Verrühren wurden von allen angesetzten Mischungen jeweils zwei dünne Phantome zur Vergleichsmessung mit dem Ulbrichtkugelspektrometer hergestellt. Dazu wurden einige Tropfen des Gemischs zwischen zwei Glasobjektträger gegeben. Zwei Stege mit definierter Dicke ( $d = 1,0$  mm) dienten dabei als Abstandshalter. Nach vollständiger Aushärtung entstanden so solide Phantome, die nach langsamer Erwärmung im Wasserbad von den Objektträgern gelöst werden konnten. Die genauen Schichtdicken der einzelnen Phantome wurden anschließend mit einer Mikrometerschraube bestimmt.

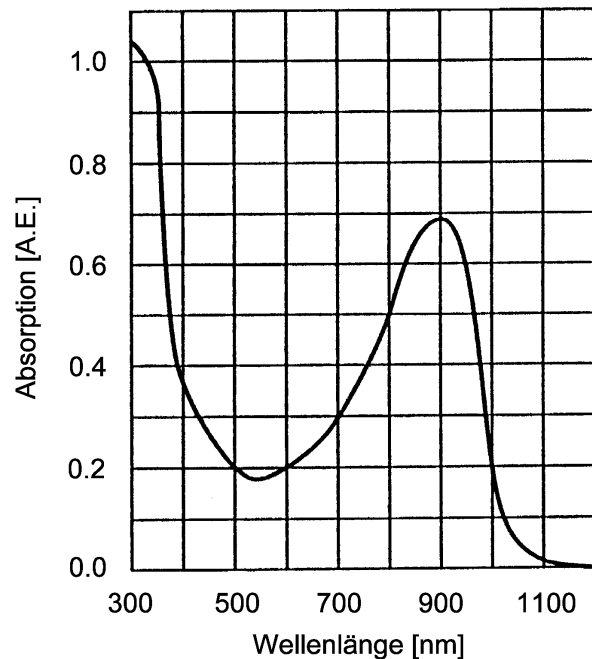


Abb. 4.19: Absorptionsspektrum des Infrarot-Absorbers Zeneca ProJet 900 in  $\text{CHCl}_3$  [174]

Von jeder Mischung wurden ca. 60 ml in zylindrischen Plastikbechern ausgehärtet. Einige Tage nach dem Aushärten wurden die Phantome auf einer Drehbank abgeschliffen und anschließend poliert. Die so behandelten Festkörperphantome wiesen plane, diffus reflektierende Oberflächen auf. Ihre Durchmesser betragen ca. 49 mm bei einer Höhe von ca. 32 mm. Abb. 4.20 zeigt ein Photo der Serie von Festkörperphantomen, bei denen der Anteil an Absorbern zwischen 0,0 % (FK1) und 3,1 % (FK6) variiert wurde (vgl. Tab. 5.3).

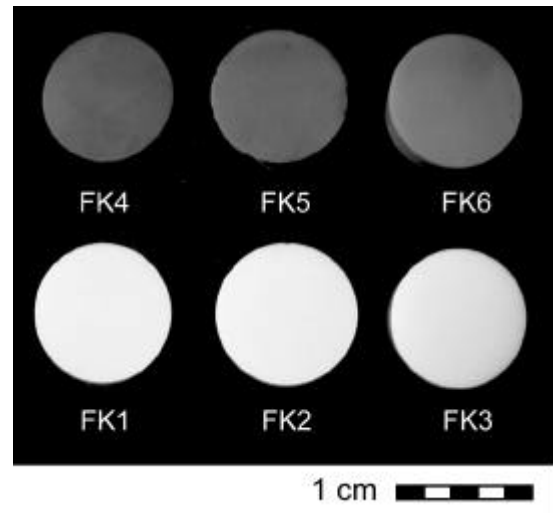


Abb. 4.20: Festkörperphantome FK1 - FK6

Zur absoluten Bestimmung des Absorptionskoeffizienten nach Gl. (3.61) ist die Kenntnis der Phasengeschwindigkeit  $c_n(\lambda) = c_0/n(\lambda)$  in dem trüben Medium erforderlich. Da der Brechungsindex des Resins aber von den Herstellern nicht spezifiziert war, mußte er experimentell ermittelt werden. Dazu wurden mit Hilfe eines kommerziellen VIS-IR-Spektrometers (Lambda 19, Perkin Elmer), das mit einer zusätzlichen goniometrischen Einheit ausgestattet war (Abb. 4.21), winkelaufgelöste Reflexionsmessungen einer puren Resinprobe mit linear p-polarisiertem Licht im Wellenlängenbereich von 400 nm bis 1200 nm (Auflösung 10 nm) und im Winkelintervall von  $15^\circ$  bis  $75^\circ$  (Auflösung  $2,5^\circ$ ) durchgeführt. Durch einen Fit der gemessenen Reflexionsprofile an die entsprechende Fresnel-Formel nach Gl. (2.1) ließ sich der Brechungsindex von Resin bestimmen [45,90].

Mit der Kenntnis des Brechungsindex des Basismaterials konnten mit Hilfe des bekannten Brechungsindex von  $\text{TiO}_2$  (s. Abb. 4.22) [29] mie-theoretisch unter Verwendung des vom Hersteller spezifizierten "effektiven Durchmessers" der  $\text{TiO}_2$ -Partikel die Streueffizienz, die Anisotropie sowie die Streuverzögerungszeit nach dem Energie-Modell für die angefertigten Festkörperphantome abgeschätzt werden.

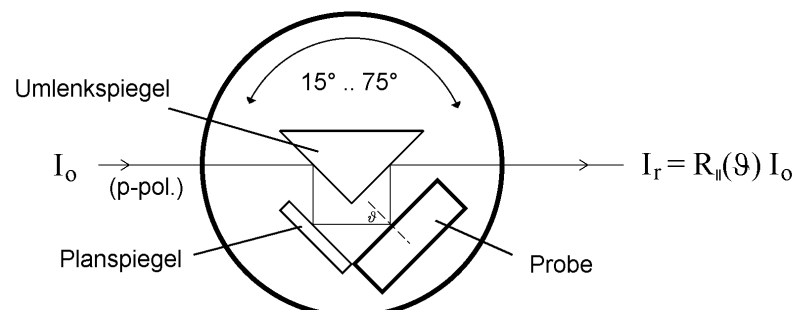
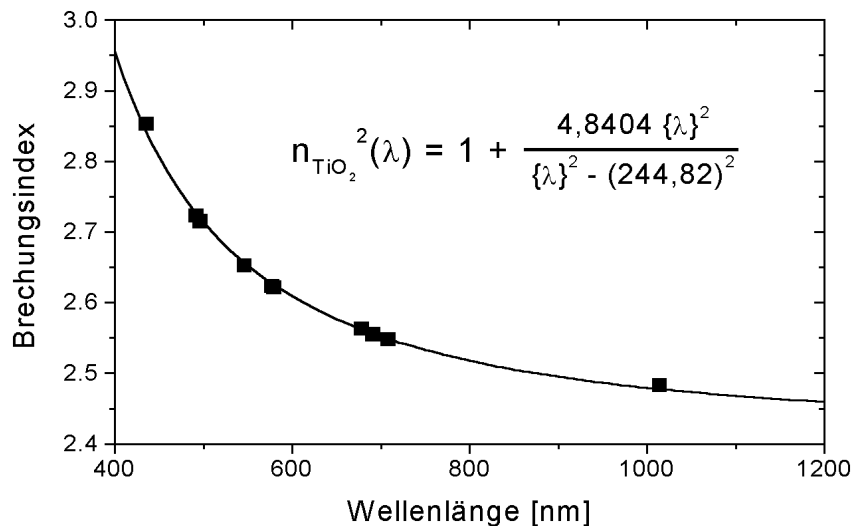


Abb. 4.21: Schematische Darstellung der goniometrischen Einheit des Perkin-Elmer-Spektrometers zur winkelaufgelösten Messung der Fresnel-Reflexion.



**Abb. 4.22:** Brechungsindex von  $\text{TiO}_2$  nach Werten aus [29]. Die durchgezogene Linie zeigt einen zweiparametrischen Sellmaier-Fit an diese Meßwerte ( $\{\lambda\}$ : Wellenlänge in nm)

Um eine Serie von Phantomen zu erhalten, deren optische Eigenschaften denen von fetaler Kopfhaut bei Sauerstoffsättigungen zwischen 0 und 100 % entsprechen, mußten zunächst die Volumenanteile an  $\text{TiO}_2$ -Partikeln und Absorber ermittelt werden, die einen reduzierten Streukoeffizienten von etwa  $1 \text{ mm}^{-1}$  und einen Absorptionskoeffizienten zwischen etwa  $0,04$  und  $0,12 \text{ mm}^{-1}$  bei  $678 \text{ nm}$  ergaben (vgl. Kap. 2.5). Dazu wurde eine Serie von dünnen Phantomen angefertigt ( $d = 1 \text{ mm}$ ), bei denen der Streuergehalt zwischen  $15$  und  $240 \text{ mg TiO}_2$  variiert wurde. Diese Mengen entsprachen Volumenanteile zwischen ca.  $0,78$  und  $12,56 \text{ vol\%}$ . Die reduzierten Streukoeffizienten dieser Phantome wurden mit Hilfe der Ulbrichtkugeltechnik aus sieben Einzelmessungen bestimmt. Anschließend wurde das Absorptionsspektrum einer Probe von Resin mit zugefügtem Absorber mittels des Absorptionsspektrometers (Lambda 19, Perkin Elmer) bestimmt. Aus dieser Messung konnte der relative Anteil an Absorber berechnet werden, der den Resinphantomen zugegeben werden muß, um die gewünschten Absorptionskoeffizienten bei  $678 \text{ nm}$  zu erhalten.

Zusätzlich zu den Festkörperphantomen mit variablem Absorbergehalt wurde eine Serie von reinen Streuphantomen (ohne Zugabe von Absorbern) hergestellt, die einen variablen Gehalt an  $\text{TiO}_2$ -Partikeln aufwiesen. Anhand dieser Phantome sollte experimentell überprüft werden, ob das MBL tatsächlich in der Lage ist, den Absorptionskoeffizienten einer streuenden Probe unabhängig von deren Streueigenschaften zu bestimmen.

Alle Messungen der Festkörperphantome mit dem FD-Verfahren wurden in Reflexionsgeometrie durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde ein Abstandshalter aus Plexiglas angefertigt, der eine reproduzierbare Positionierung der Quell- und der Detektionsfasern bei Abständen zwischen  $3$  und  $9 \text{ mm}$  in  $1 \text{ mm}$ -Schritten ermöglichte. Die Quellfaser wurde dabei von Hand umgesteckt, um die verschiedenen Faserabstände zu erhalten. Vor jeder Messung wurde das Dunkelsignal der APD, das von jedem Meßwert abgezogen wurde, sowie die Gerätephase nach Kap. 4.1.2 bestimmt.

### 4.2.3 Modifikationen für die online-Datenauswertung

Für das online-Monitoring *in vivo* waren einige zusätzliche Modifikationen des Meßaufbaus erforderlich. Aus Gründen der Meßzeit sollte zunächst versucht werden, die Messung des Absorptionskoeffizienten bei nur zwei Faserabständen ( $\rho = 5$  bzw.  $7$  mm) und zwei Wellenlängen ( $\lambda = 678$  bzw.  $808$  nm) durchzuführen. Dazu sollten je zwei Quell- und Detektionsfasern eingesetzt werden. Das Umschalten zwischen den beiden Quellfasern übernahmen die in Kap. 4.1 erwähnten elektronisch gesteuerten Shutter.

Das Umschalten zwischen den Detektionskanälen erfolgte mit Hilfe eines optischen 2in1-"oder" Schalters. Dieser bestand aus einer Kombination eines zweikanaligen Schiebeschalters (Abb. 4.23) mit einer 2in1-Faserweiche. Der Schalter (Eigenanfertigung) bestand aus zwei SMA-Verbindungen, die wahlweise durch einen dünnen Schieber aus eloxiertem Aluminium unterbrochen werden konnten.

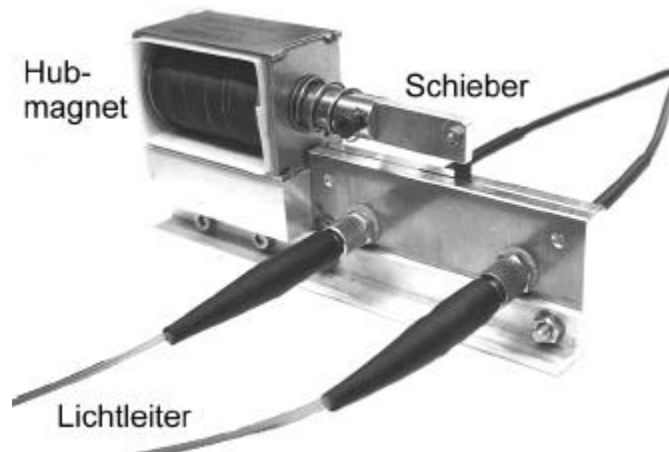


Abb. 4.23: Optischer 2in1-"oder"-Schalter

Dieser Schieber war mit einem Hubmagneten verbunden, der nach Anlegen einer Gleichspannung von  $24$  V den Schalter in Position 1 brachte (CH1 geöffnet, s. Abb. 4.24). Im unbestromten Zustand zog eine Rückholfeder den Schalter in die Position 2 (CH2 geöffnet) zurück. Die Schaltspannung wurde von einem herkömmlichen Netzteil bereitgestellt und konnte über ein  $5$  V TTL-Signal vom Multiplexer und eine Transistorschaltung computergesteuert an den Hubmagneten angelegt werden.

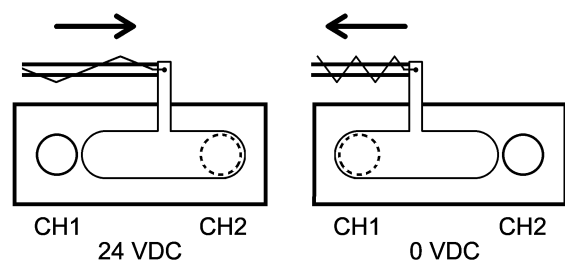
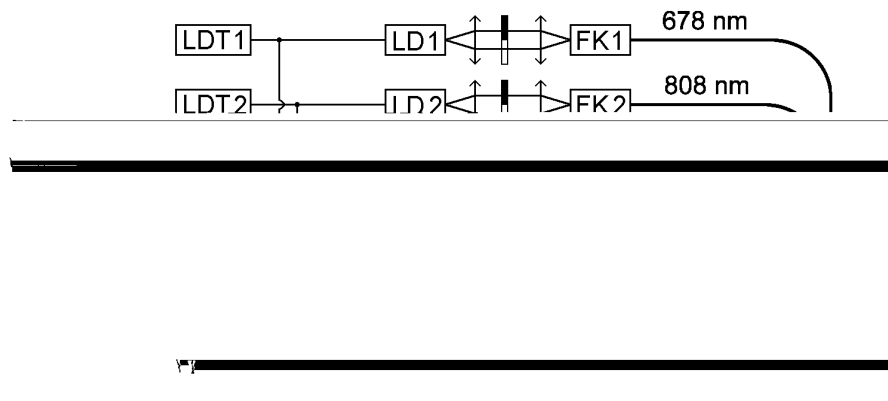


Abb. 4.24: Schaltzustände des optischen "oder" Schalters bei angelegter Spannung (links, CH1 offen) und im unbestromten Zustand (rechts, CH2 offen).

Die 2in1-Faserweiche überführte die beiden  $600$   $\mu\text{m}$ -Detektionsfasern in eine einzelne Quarzfaser mit  $1,5$  mm Kerndurchmesser, deren poliertes Ende mit Hilfe eines antireflexvergüteten Objektivs auf die sensitive Fläche der APD abgebildet wurde. Dieser optische 2in1-"oder" Schalter erlaubte das sukzessive Auslesen der beiden Detektionskanäle bei nur einer APD.

Bei der Auswertung der DC-Intensität und der Phase mußte allerdings berücksichtigt werden, daß sowohl die Amplitude wie auch die Phase durch dieses Bauteil verändert werden können. So können z. B. die SMA-Verbindungen der beiden Kanäle unterschiedliche Kopplungsverluste aufweisen. Ebenso mußte davon ausgegangen werden, daß die beiden Detektions-LWL nicht exakt gleich lang sind und daher eine

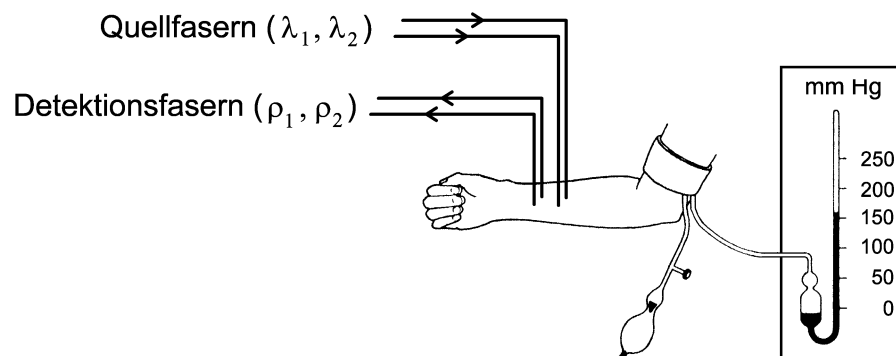
Differenz in der Phase aufweisen konnten. Beide Probleme würden, wenn sie unkorrigiert blieben, zu einer Über- oder Unterschätzung des Absorptionskoeffizienten führen. Daher mußte diesem Verhalten des Schalters durch Einführung zweier Konstanten  $K_1$  und  $K_2$  Rechnung getragen werden. Die Konstante  $K_1$  berücksichtigte dabei den Unterschied in der Kopplungseffizienz der beiden Detektionskanäle.  $K_2$  wurde so gewählt, daß diese Größe direkt der Flugzeitdifferenz zwischen den Kanälen CH1 und CH2 entsprach. Da die Kanäle bezüglich der beiden Quellfasern den kleineren mit dem größeren Faserabstand vertauschen, mußten die Kalibrierkonstanten im einen Fall addiert



**Abb. 4.26:** Schematische Darstellung des modifizierten Versuchsaufbaus zur Messung der Sauerstoffsättigung *in vivo*.

#### 4.2.4 Versuchsprotokoll zur *in vivo* Messung

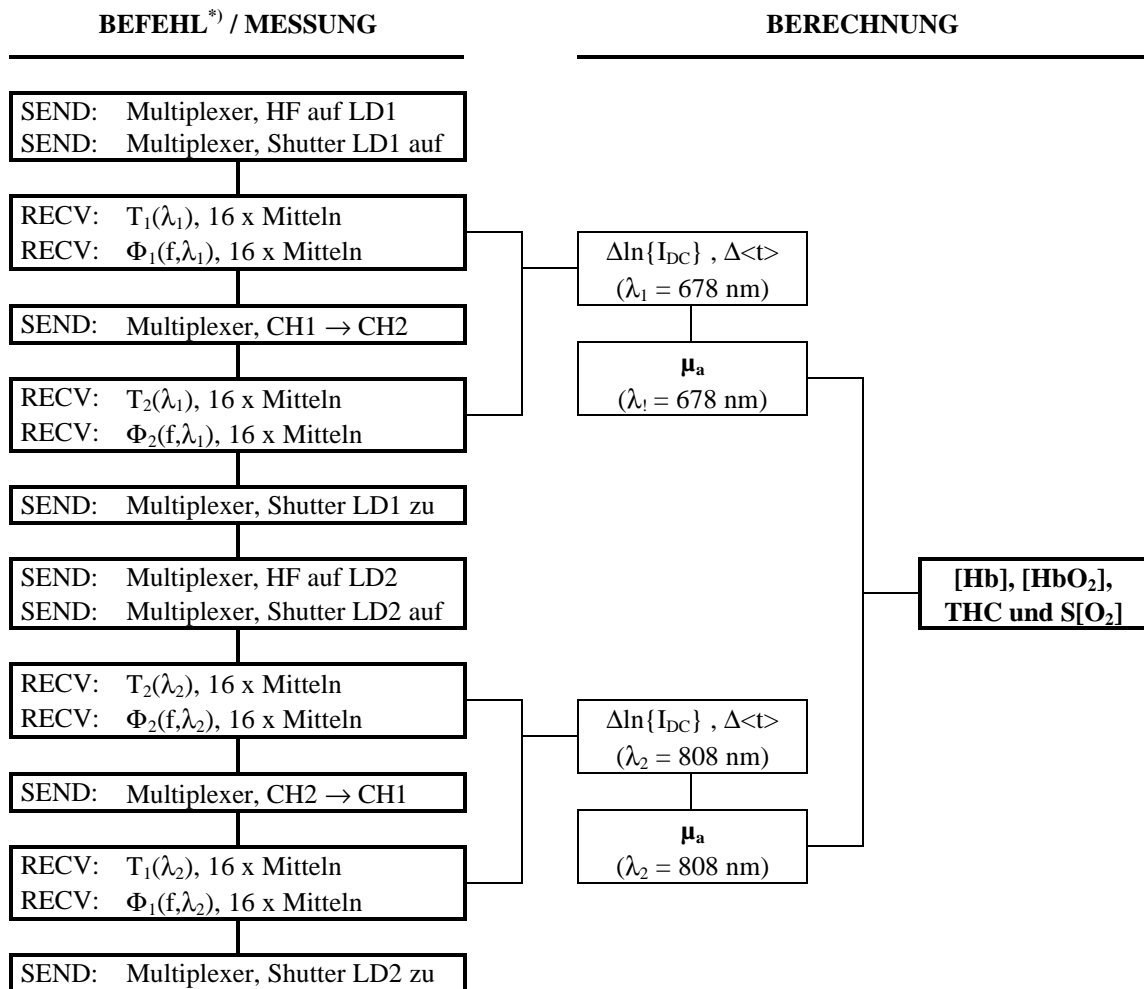
Ein gängiges Verfahren zur *in vivo* Demonstration von Veränderungen in der Sauerstoffsättigung ( $S[O_2]$ ) besteht darin, den zeitlichen Verlauf von  $S[O_2]$  an einer Stelle des Unterarms vor, während und nach Okklusion der Armgefäße mittels einer Blutdruckmanschette zu bestimmen (Abb. 4.27) [25,32,38]. Wird die Blutdruckmanschette auf einen Wert oberhalb des systolischen Druckes aufgepumpt, dann ist sowohl der venöse Blutabfluß als auch der arterielle Blutzufuß in diesem Arm unterbunden. Die Sauerstoffsättigung nimmt daraufhin im Gewebe ab.



**Abb. 4.27:** Anordnung der Quell- und Detektionsfasern zur Messung der Sauerstoffsättigung *in vivo* vor, während und nach Okklusion der Armvenen und -arterien durch eine Blutdruckmanschette.

Der Ablauf einer Einzelmessung (d. h. die Aufnahme eines einzelnen Meßpunktes für die Sauerstoffsättigung und den Gesamthämoglobingehalt) ist als Flußdiagramm in Abb. 4.28 dargestellt. Das mehrfache Wechseln zwischen den beiden Quell- und Detektionsfasern und das Auslesen der Meßkurven des Netzwerkanalysators samt Berechnung der beiden Größen und ihrer Meßunsicherheiten nahm insgesamt pro

Einzelmessung etwa 21 Sekunden in Anspruch. Für die *in vivo* Experimente wurde eine Zeitauflösung von  $\Delta t = 30$  s gewählt.



<sup>\*)</sup> SEND: sende; RECV: empfangen

**Abb. 4.28:** Flußdiagramm zur Aufnahme eines Einzelwertes für den Gesamthämoglobingehalt und die Sauerstoffsättigung. Die Aufnahme eines Einzelwertes dauerte ca. 21 Sekunden.

#### 4.2.5 Mie-Streuphantom aus Quarzkugeln in Resin

Neben den in Kap. 4.2.2 beschriebenen selbst angefertigten Festkörperphantomen konnte auf ein Mie-Streuphantom bestehend aus Quarzkugeln in Resin zurückgegriffen werden ( $144 \times 79 \times 26$  mm<sup>3</sup>). Dieses Phantom war von der PTB (Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Dr. Sukowski) Berlin hergestellt worden. Das Basismaterial für die Herstellung dieser Festkörperphantome war wiederum ein farbloses, transparentes Polyesterharz desselben Herstellers (Resin, Norpol 34-50, Jotun Chemicals, England). Diesmal waren dem Resin monodisperse Quarzkugeln definierter Größe als Streuer beigefügt.

Systematische Untersuchungen von SUKOWSKI et al. [137] an wässrigen Lösungen dieser Quarzkugeln ergaben einen Wert von  $r = 255$  nm für deren Radius. Dieser Wert stimmte sehr gut mit dem vom Hersteller (Merck, Darmstadt) angegebenen Radius von

( $250 \pm 25$ ) nm überein [137] und wurde für die nachfolgenden Berechnungen des Effizienzfaktors für die Streuung  $Q_{\text{sca}}$  und des Anisotropiefaktors  $g$  mit Hilfe der Mie-Theorie übernommen. Der Brechungsindex des Basismaterials war ebenfalls von SUKOWSKI et al. bei vier verschiedenen Wellenlängen im sichtbaren Bereich zwischen 500 und 700 nm bestimmt worden. Aus einem *least square fit* einer zweiparametrischen Sellmeier-Gleichung an diese Meßwerte erhielten sie [137]:

$$n^2(\lambda) = 1 + \frac{1,34885 \{\lambda\}^2}{\{\lambda\}^2 - (0,14124)^2} \quad (4.15)$$

Dabei ist für  $\{\lambda\}$  die Wellenlänge in  $\mu\text{m}$  einzusetzen. Für die Berechnung des Brechungsindex der Streuer wurde die von MALITSON [88] angegebene Sellmeier-Approximation für Quarz benutzt:

$$n^2(\lambda) = 1 + \frac{0,6961663 \{\lambda\}^2}{\{\lambda\}^2 - (0,0684043)^2} + \frac{0,4079426 \{\lambda\}^2}{\{\lambda\}^2 - (0,1162414)^2} + \frac{0,8974794 \{\lambda\}^2}{\{\lambda\}^2 - (9,896161)^2} \quad (4.16)$$

Hier ist ebenfalls für  $\{\lambda\}$  die Wellenlänge in  $\mu\text{m}$  einzusetzen. Die optischen Eigenschaften dieses Festkörperphantoms waren also von den Herstellern [137] sehr gut charakterisiert.

Um den Streu- sowie den Absorptionskoeffizienten  $c_w$  mit dem Ulbrichtkugelspektrometer zu ermitteln, wurde zunächst aus dem Mie-Streuphantom mit Hilfe einer Diamantsäge eine  $500 \mu\text{m}$  dicke Scheibe hergestellt. Die Dicke dieses Phantoms war so gewählt, daß die zu erwartenden Werte für die diffuse Reflexion und die totale Transmission im Bereich der maximalen Empfindlichkeit des Ulbrichtkugelspektrometers lagen [45]. Da der Anisotropiefaktor für dieses Phantom analytisch berechnet werden konnte, reichte eine Messung von  $R_{\text{diff}}$  und  $T_{\text{tot}}$  zur Bestimmung des Streu- und Absorptionskoeffizienten mittels der inversen MCS [166] aus. Anschließend wurde das Mie-Streuphantom mit dem FD-Spektrometer bei verschiedenen Faserabständen zwischen 3 und 9 mm vermessen.

Nach Kap. 3.6 läßt sich eine von Null verschiedene Streuverzögerungszeit berücksichtigen, indem man die Phasengeschwindigkeit als Ausbreitungsgeschwindigkeit der Photonen durch die effektive Transportgeschwindigkeit ersetzt. Auf das mikroskopische Beer-Lambert Gesetz angewendet ergibt sich daraus ein einfacher Zusammenhang zwischen  $v_{\text{eff}}$  und den Meßgrößen  $I_{\text{DC}}$  und  $\langle t \rangle$  (vgl. Gl. (3.61)):

$$v_{\text{eff}} = - \frac{1}{\mu_a} \frac{\partial \ln\{I_{\text{DC}}\}}{\partial \langle t \rangle} \quad (4.17)$$

Da der Absorptions- und der Streukoeffizient aus der cw-Messung bekannt waren, konnte  $v_{\text{eff}}$  und damit die Streuverzögerungszeit  $\tau$  nach Gl. (3.63) experimentell aus den

Flugzeiten und den DC-Intensitäten bei verschiedenen Faserabständen bestimmt werden. Die experimentell erhaltenen Werte für  $\tau$  wurden mit den theoretischen Werten des Energie-Modells verglichen.

Zusätzlich zu den Wellenlängen der drei Laserdioden wurde die Streuverzögerungszeit nach demselben Prinzip bei der Wellenlänge des Nd:YAG-Lasers (1064 nm) bestimmt. Dazu wurde die zeitintegrierte DC-Intensität sowie die mittlere Flugzeit der Photonen bei verschiedenen Faserabständen mit einem weiteren FD-Aufbau bestimmt. Dieser Aufbau basiert auf der elektrooptischen Modulation eines 800 mW cw-Nd:YAG-Lasers und hochfrequenter Lock-In-Detektion (SR 488, Stanford Research). Die Details dieses Aufbaus sind an anderer Stelle detailliert beschrieben worden [140].

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Monte-Carlo Simulationen in Reflexionsgeometrie

Die Kenntnis des Volumens, das die Photonen in der Reflexionsgeometrie durchlaufen, ist von großer Bedeutung, da die aus den Meßwerten bestimmten optischen Konstanten Mittelwerte über den durchlaufenen Bereich darstellen. Die mittlere Eindringtiefe der Photonendichtewellen ist abhängig vom Abstand der Quell- und Detektionsfaser. Sie muß so gewählt werden, daß sie größer als die typische Dicke der Epidermis ist, da erst die darunterliegende Hautschicht (Dermis) durchblutet ist.

Zur Untersuchung und Charakterisierung des von den Photonen auf ihrem Weg von der Quell- zur Detektionsfaser durchlaufenen Volumens wurde eine Reihe von Monte-Carlo Simulationen mit einem unbeschleunigten Algorithmus [157,158] durchgeführt.

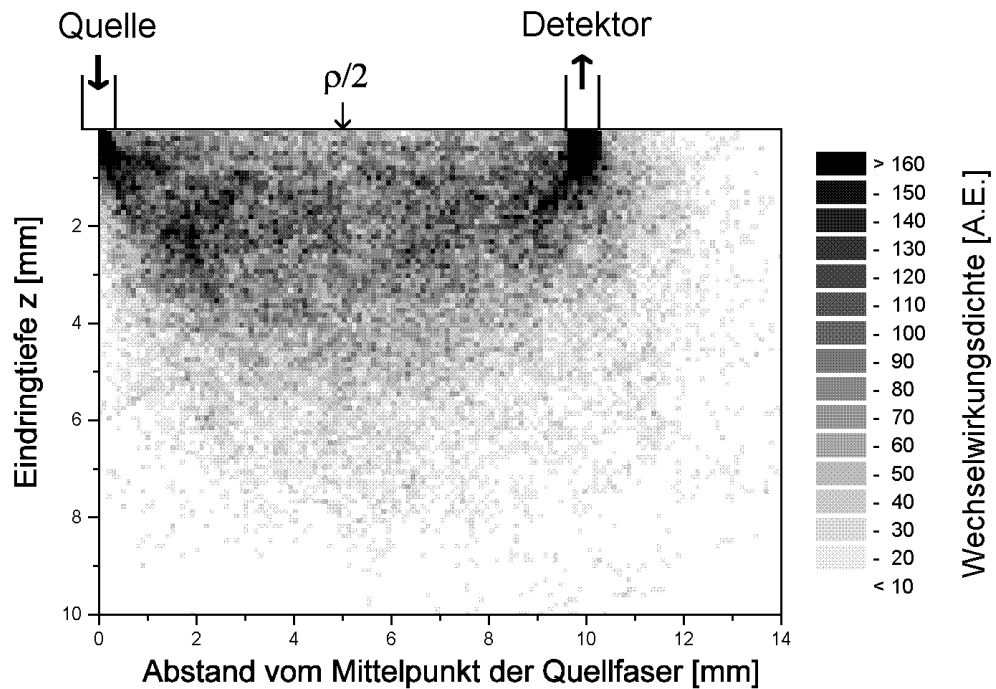
#### 5.1.1 Transmissionsvolumen und mittlere Eindringtiefe

Das von den in der Reflexionsanordnung detektierten Photonen durchlaufene Volumen wird aufgrund seiner charakteristischen Form als *Photonenbanane* [9] bezeichnet (vgl. Abb. 5.1). Solche Photonenbananen wurden anhand von MCS für ein homogenes, halbunendliches Modellmedium untersucht. Als optische Konstanten dieses Mediums wurden die für neonatale Kopfhaut im roten bis nahen infraroten Spektralbereich typischen Werte  $\mu_a = 0,01 \text{ mm}^{-1}$ ,  $\mu_s = 10 \text{ mm}^{-1}$ ,  $g = 0,9$  und  $n = 1,4$  angenommen [64,125] (vgl. Kap. 2.5). Mit der MCS wurden die Wechselwirkungsichte innerhalb des Mediums von jeweils 1000 Photonen sowie die Anzahl der Streuereignisse bis zur Detektion für Faserabstände von 1 bis 10 mm bestimmt. Dazu wurden die Trajektorien derjenige Photonen, die nach ihrem *random walk* durch das Medium den Detektor erreichten, ausgewertet und die Wechselwirkungsorte in einer  $(\rho, z)$ -Dichtematrix gespeichert. Die numerische Apertur beider Fasern wurde entsprechend den experimentellen Randbedingungen auf 0,2 und der Kerndurchmesser auf  $600 \mu\text{m}$  festgesetzt. Abb. 5.1 zeigt beispielhaft die graustufencodierte Wechselwirkungsichte der von der Detektionsfaser im Abstand von 10 mm erfaßten Photonen.

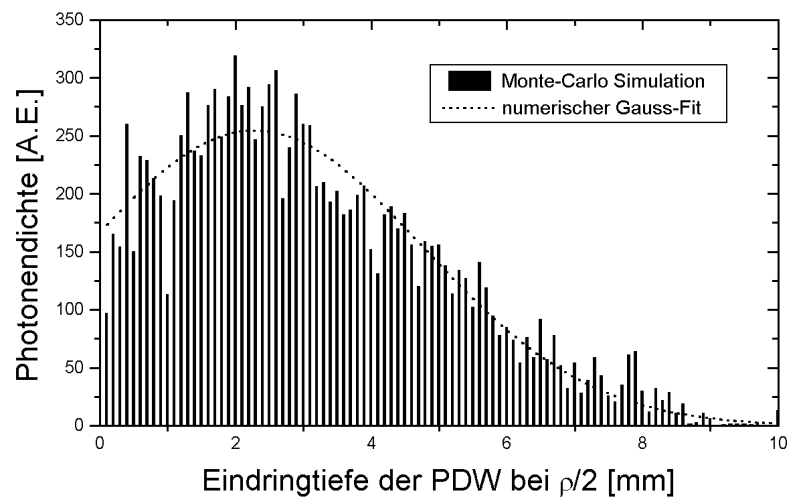
Als Maß für die mittlere Eindringtiefe der Photonendichtewelle in das Medium  $\langle z \rangle$  wurde der Schwerpunkt der Photonenverteilung in axialer Richtung bei der Hälfte des Faserabstandes  $(\rho/2)$  bestimmt. Dazu wurde die simulierte Photonendichte an eine Gauss-Verteilung angefitet (Abb. 5.2). In Abb. 5.3 ist die so definierte Eindringtiefe der PDW als Funktion des Faserabstandes aufgetragen. Die Zahl der Streuereignisse, die ein Photon im Mittel bis zum Erreichen der Detektionsfaser durchlaufen hat, ist in Abb. 5.4 dargestellt.

Die Simulationen ergaben, daß die mittlere Eindringtiefe im betrachteten Bereich linear mit dem Faserabstand ansteigt (Korrelationskoeffizient  $R = 0,9888$ ). Für die gewählten optischen Eigenschaften war die mittlere Eindringtiefe kleiner als der halbe Abstand zwischen der Quell- und der Detektionsfaser. Im Mittel wurden die Photonen bis zur Detektion zwischen 25 ( $\rho = 1 \text{ mm}$ ) und etwa 400 ( $\rho = 10 \text{ mm}$ ) mal gestreut.

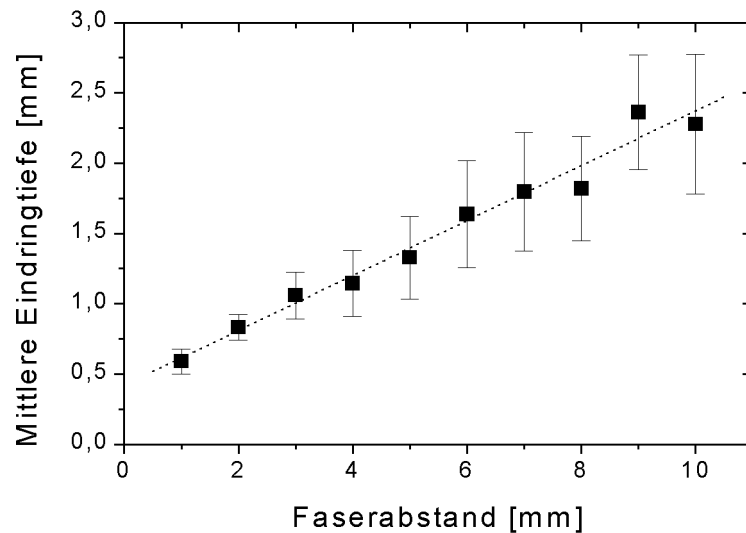
Um eine mittlere Eindringtiefe in Haut von 1 mm sicher zu erreichen, sollte der Faserabstand mindestens 5 mm betragen.



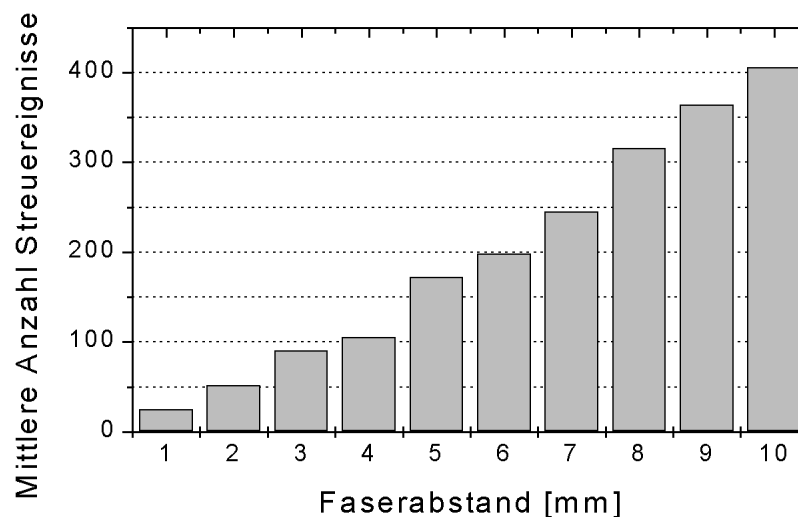
**Abb. 5.1:** Graustufencodierte Wechselwirkungsichte detektierter Photonen für ein homogenes, semiinfinite Medium mit den optischen Konstanten  $\mu_a = 0,01 \text{ mm}^{-1}$ ,  $\mu_s = 10 \text{ mm}^{-1}$ ,  $g = 0,9$  und  $n = 1,4$  bei einem Faserabstand von  $\rho = 10 \text{ mm}$ .



**Abb. 5.2:** Photonendichte als Funktion der Eindringtiefe der PDW bei der Hälfte des Abstandes zwischen der Quell- und der Detektionsfaser ( $\rho = 10 \text{ mm}$ ). Der Schwerpunkt dieser Verteilung  $\langle z \rangle$  ist ein Maß für die mittlere Eindringtiefe der PDW.



**Abb. 5.3:** Mittlere Eindringtiefe der PDW als Funktion des Faserabstandes. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler der angefitzten Gauss-Verteilung. Die gestrichelte Linie zeigt eine lineare Regression durch die simulierten Werte ( $R = 0,9888$ ).



**Abb. 5.4:** Mittlere Anzahl an Streuereignissen der detektierten Photonen als Funktion des Faserabstandes.

Die Form des Detektionsvolumens skaliert bei konstanter Albedo und konstantem Anisotropiefaktor mit dem Produkt  $\mu_t \rho$  und dadurch mit  $\mu_s \rho$  im Fall  $\mu_a \ll \mu_s$ . D. h. das Detektionsvolumen behält in stark streuenden Medien seine Form, wenn man beim doppelten Streukoeffizienten den Faserabstand halbiert (solange der Faserabstand groß ist im Vergleich zur mittleren freien Transportweglänge  $1/\mu_s$ ).

Eine Erhöhung des Absorptionskoeffizienten verringert hauptsächlich die relative Häufigkeit "später" Photonen, also solcher, die einen vergleichsweise langen Weg durch das Medium zurücklegen. Der Schwerpunkt der Photonenverteilung verschiebt sich bei einer Erhöhung des Absorptionskoeffizienten und ansonsten unveränderten Bedingungen daher zu geringeren mittleren Eindringtiefen. Ein kleinerer Absorptionskoeffizient erhöht den relativen Anteil an Photonen mit längeren zurückgelegten Wegstrecken und

entsprechend längeren Laufzeiten [140]. In der Frequenz-Domäne ist eine Verkürzung der mittleren Photonenlaufzeit mit einer Abnahme der Phasenverschiebung verbunden. Veränderungen des Anisotropiefaktors sind nur in der unmittelbaren Umgebung der Quellfaser sichtbar. Für Abstände  $\rho$ , die groß sind im Vergleich zur mittleren freien Transportweglänge, sind die Photonen hinreichend oft gestreut, so daß die Ausbreitung des Photonenensembles diffusiv wird und nur noch vom reduzierten Streukoeffizienten  $\mu_s'$  abhängt [57] (vgl. Kap. 3.3).

### ***5.1.2 Einfluß der Grenzflächenbeschaffenheit***

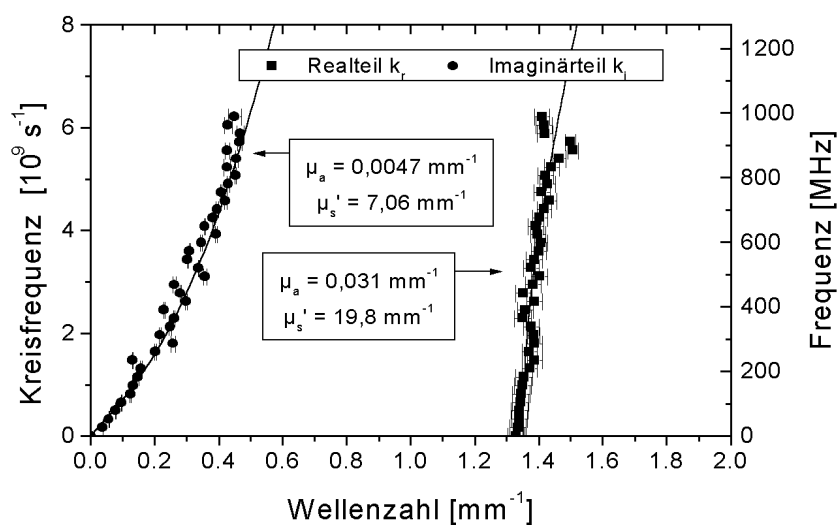
Auch die Beschaffenheit der Grenzfläche zwischen dem streuenden und dem umgebenden Medium hat einen Einfluß auf die Trajektorien der Photonen innerhalb der Probe. In der MCS wurden Fresnel-Reflexionen für einen Gewebe-Luft Übergang ( $n_{\text{rel}} = 1,4/1,0$ ) angenommen. Ist die Grenzfläche dagegen ein idealer Spiegel (Fresnel-Koeffizient  $R \equiv 1$ ), so werden alle Photonen an der Grenzfläche intern reflektiert und der relative Anteil an Photonen mit kurzen Laufzeiten erhöht sich. An einer perfekt absorbierenden Grenzfläche finden dagegen keine Reflexionen statt, und der relative Anteil an "frühen" Photonen verringert sich.

Dieser Einfluß der Grenzflächenbeschaffenheit wurde experimentell nachvollzogen. Dazu wurden die Phasenverschiebungen von Photonendichtewellen beim Durchlaufen eines streuenden Phantoms mit zwei verschiedenen Faserhaltern verglichen. Ein Faserhalter bestand aus poliertem Messing, das eine hohe Reflektivität bei der verwendeten Laserwellenlänge ( $\lambda$

**Abb. 5.5:** Phasenverschiebung der PDW als Funktion der Frequenz bei reflektierender (geschlossene Symbole) und absorbierender (offene Symbole) Grenzfläche für zwei verschiedene Faserabstände ( $\rho = 3$  bzw. 5 mm, Probe: Mie-Streuphantom,  $\lambda = 678$  nm).

## 5.2 Experimente mit flüssigen Streuphantomen

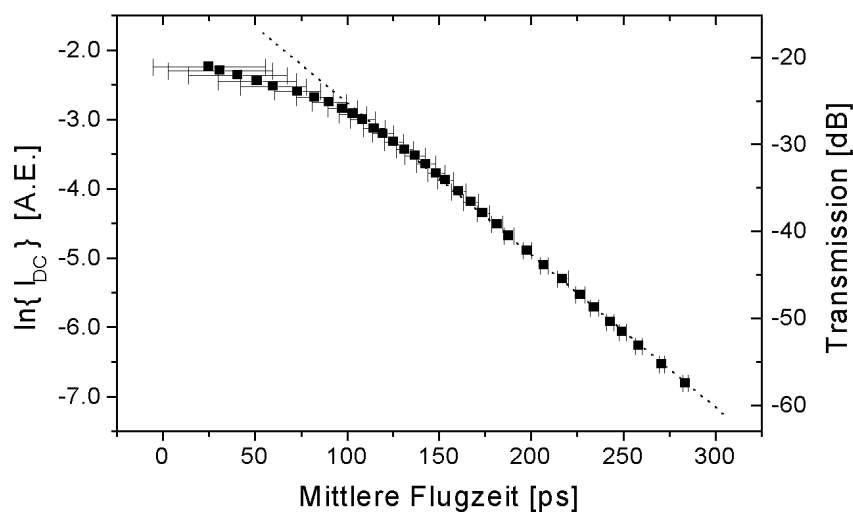
Zum ersten experimentellen Nachweis von Photonendichtewellen wurde in dieser Arbeit ein streuendes Flüssigphantom aus 3,5%-iger Milch verwendet. In Abb. 5.6 ist die in infiniten Transmissionsgeometrie gemessene Dispersionsrelation der Photonendichtewellen in 3,5 %-iger Milch dargestellt. Die  $k_r(\omega)$  bzw.  $k_i(\omega)$  wurden aus einer linearen Regression der Amplituden- bzw. Phasendaten als Funktion des Faserabstandes nach Gl. (3.34) erhalten. Bei dieser Auswertung wurden nur Faserabstände größer als 15 mm berücksichtigt, da die Photodiode bei kleineren Abständen gesättigt wurde.



**Abb. 5.6:** Dispersionsrelationen von Photonendichtewellen in Milch (Fettgehalt 3,5 %) bestimmt durch Transmissionsmessungen in infiniten Geometrie und Fit mit den theoretischen Kurven nach der Diffusionsapproximation (Gl. (3.34) für  $k_r(\omega)$  und  $k_i(\omega)$ ,  $\lambda = 678$  nm).

Bei diesen Faserabständen sollte ein Vergleich der gemessenen Dispersionsrelation mit den theoretischen Vorhersagen auf Basis der Diffusionsapproximation möglich sein. Die durchgezogenen Linien repräsentieren einen besten *least square fit* der gemessenen Werte für  $k_r(\omega)$  bzw.  $k_i(\omega)$  an die Gleichungen der Diffusionsapproximation (3.34). Für den Brechungsindex von Milch wurde dabei ein Wert von  $n = 1,36$  angenommen [166]. Ein Vergleich der resultierenden Fit-Parameter ( $\mu_a = 0,031 \text{ mm}^{-1}$  und  $\mu_s' = 19,8 \text{ mm}^{-1}$  für  $k_r(\omega)$  sowie  $\mu_a = 0,0047 \text{ mm}^{-1}$  und  $\mu_s' = 7,06 \text{ mm}^{-1}$  für  $k_i(\omega)$ ) zeigte aber, daß eine quantitative Beschreibung der Lichtausbreitung in diesem Medium mit Hilfe der Diffusionsapproximation nicht möglich war. Ursache für die Inkonsistenz der gefitteten optischen Konstanten war die Abweichung der realen von der theoretisch angenommenen infiniten Meßgeometrie. Die Größe des verwendeten Gefäßes reichte offenbar nicht aus, um störende Einflüsse von den Gefäßwänden und der Milch-Luft-Grenzfläche bei den Messungen auszuschließen. Im Vergleich zu Literaturwerten für 3,5 %-ige Milch (vgl. Tab. 5.2) waren die Werte für den Absorptionskoeffizienten etwa ein bis zwei Größenordnungen zu niedrig, der reduzierte Streukoeffizient dagegen war um einen Faktor zwei bis zehn zu groß. Zusätzlich zu der oben erwähnten Abweichung der realen von der idealen Meßgeometrie sind hier noch Schwankungen innerhalb verschiedener Milchsorten sowie die Wellenlängenabhängigkeit des reduzierten Streu- und des Absorptionskoeffizienten zu berücksichtigen.

Abb. 5.7 zeigt die logarithmierte DC-Intensität bzw. die Transmission als Funktion der mittleren Flugzeit der Photonen für dasselbe Phantom. Aus der Steigung des linearen Abfalls von  $\ln\{I_{DC}\}$  für Flugzeiten größer als 120 ps (entspricht Faserabständen größer als 15 mm) ließ sich der Absorptionskoeffizient der Probe nach dem mikroskopischen Beer-Lambert-Gesetz berechnen. Für einen Brechungsindex von 1,36 [166] ergab sich ein Wert von  $\mu_a = (0,0733 \pm 0,0004) \text{ mm}^{-1}$ . Dieser Wert stimmte sehr gut mit Literaturwerten des Absorptionskoeffizienten von 3,5 %-iger Milch im nahen infraroten Spektralbereich überein [131,166] (Tab. 5.2).



**Abb. 5.7:** Logarithmus der DC-Intensität bzw. DC-Transmission als Funktion der mittleren Flugzeit von unverdünnter Milch (Fettgehalt 3,5 %) gemessen in Transmissionsgeometrie ( $\lambda = 678 \text{ nm}$ ).

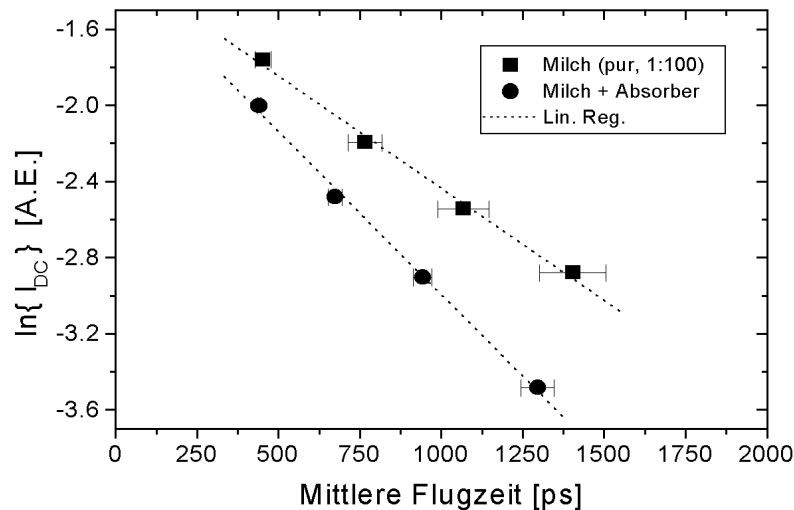
Die Auftragung der DC-Intensität als Funktion der mittleren Flugzeit hat gegenüber einer Auftragung gegen den Faserabstand den Vorteil, daß sich eine absolute Unsicherheit von  $\rho$  nicht auf die Auswertung auswirkt. Bei der Bestimmung der Dispersionsrelation wurden die gemessenen Rohdaten (DC-Transmission und Phase) in Abhängigkeit des Faserabstandes betrachtet, um  $k_r(\omega)$  bzw.  $k_i(\omega)$  zu erhalten. Die experimentell erhaltenen Meßpunkte streuen daher mehr oder weniger um die berechneten Kurven, da die Angabe des genauen Faserabstandes in dem trüben Medium mit einem Fehler behaftet ist. Im Vergleich dazu ist die Auftragung der Meßpunkte als Funktion der mittleren Flugzeit sehr "glatt", da der genaue Faserabstand bei den Betrachtungen nach dem mikroskopischen Beer-Lambert-Gesetz keine Rolle spielt. Dies kann bei einigen Anwendungen, bei denen der exakte Faserabstand nur unzulänglich bekannt ist, von Vorteil sein.

Weiterhin ist in Abb. 5.7 zu sehen, daß oberhalb von etwa  $-30$  dB die DC-Intensität nicht mehr linear mit abnehmender Flugzeit anstieg. Grund hierfür war die Sättigung des Photodetektors. Zusammen mit der Dunkelcharakteristik ließ sich daraus der dynamische Bereich ermitteln, in dem eine Messung der Amplitude bzw. Phase von Photonendichtewellen mit dieser Apparatur möglich ist. Die Dunkelcharakteristik ist vom Dunkelstrom der APD sowie der Modulationsfrequenz und den gewählten Einstellungen am Netzwerkanalysator abhängig. Bei einer Detektionsbandbreite von  $3,7$  kHz beträgt das Dunkelsignal (bei eingeschaltetem, aber abgedunkelten Detektor) zwischen  $300$  kHz und  $20$  MHz etwa  $-80$  dB, im Frequenzbereich von  $20$  MHz bis  $100$  MHz etwa  $-120$  dB und bei Frequenzen oberhalb von  $100$  MHz zwischen  $-70$  und  $-90$  dB. Berücksichtigt man weiterhin, daß die elektrisch vom Netzwerkanalysator detektierte HF-Leistung proportional zum Quadrat der optischen HF-Leistung ist (s. Gl. (4.13)), so ergaben sich daraus die folgenden Werte für den dynamischen Bereich der Meßapparatur:

Frequenz	Dynamischer Bereich (optisch)
300 kHz – 20 MHz	25 dB
20 MHz – 100 MHz	45 dB
100 MHz – 1,3 GHz	20 –30 dB

**Tab. 5.1:** Dynamischer Bereich des Frequency-Domain Spektrometers in verschiedenen Frequenzbereichen. Der dynamische Bereich ist nach unten begrenzt durch die Charakteristik des Dunkelsignals und nach oben durch die Nichtlinearität des Photodetektors bei Sättigung.

Nach den Versuchen in infiniter Transmissionsgeometrie wurde 1:100 verdünnte Kondensmilch (Fettgehalt 18 %) in semiinfiniter Reflexionsgeometrie bei vier verschiedenen Faserabständen ( $\rho = 3, 5, 7$  und  $9$  mm) vor und nach Zugabe einer geringen Menge absorbierender Stempelfarbe untersucht. Abb. 5.8 zeigt die gemessenen Werte für  $\ln\{I_{DC}\}$  in Abhängigkeit von  $\langle t \rangle$  vor und nach Zugabe des Absorbers.



**Abb. 5.8:** Logarithmus der DC-Intensität als Funktion der mittleren Flugzeit für verdünnte Kondensmilch (Fettgehalt 18 %, 1:100 in Wasser verdünnt) pur und nach Zugabe von 100  $\mu\text{l}$  schwarzer Stempelfarbe als Absorber ( $\lambda = 678 \text{ nm}$ ).

In beiden Fällen ergab sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem Logarithmus der DC-Intensität und der mittleren Flugzeit. Nach Zugabe des Absorbers verringerten sich bei gleichem Faserabstand sowohl die DC-Intensität als auch die mittlere Flugzeit der Photonen. Bei einem Brechungsindex von  $n = 1,33$  (für Wasser) ergab sich nach Gl. (3.61) für die streuende Lösung ohne Absorber ein Wert von  $\mu_a = 0,0039 \text{ mm}^{-1}$ , nach Zugabe der schwarzen Stempelfarbe ein Wert von  $\mu_a = 0,0057 \text{ mm}^{-1}$ . In beiden Fällen betrug der absolute Standardfehler der Bestimmung von  $\mu_a$ , der sich aus der Unsicherheit der Steigung der Regressionsgeraden ergab, etwa  $0,0002 \text{ mm}^{-1}$ . In Tab. 5.2 sind die mit den verschiedenen Verfahren bestimmten optischen Eigenschaften der Flüssigphantome zusammen mit Literaturwerten bei 830 nm und 860 nm zusammengefasst.

Probe	$\lambda$	$\mu_a [\text{mm}^{-1}]$	$\mu_s' [\text{mm}^{-1}]$	Methode <sup>*)</sup>	Ref.
Milch (3,5 %)	678 nm	$0,0047 \pm 0,0003$	$7,06 \pm 1,04$	FD + DA(i)	-/-
Milch (3,5 %)	678 nm	$0,031 \pm 0,002$	$19,8 \pm 1,1$	FD + DA(r)	-/-
Milch (3,5 %)	678 nm	$0,0733 \pm 0,0004$	---	FD + MBL	-/-
Kondensmilch (18 %, 1:100 verd.)	678 nm	$0,0039 \pm 0,0002$	---	FD + MBL	-/-
Milch (3,5 %)	830 nm	$0,090 \pm 0,010$	$3,01 \pm 0,17$	ISS + MCS	[131]
Milch (3,5 %)	860 nm	$0,069 \dots 0,093$	$2,42 \dots 3,03$	ISS + MCS	[166]

<sup>\*)</sup> FD: *Frequenz-Domäne*, DA: *Diffusionsapproximation* (i: Imaginärteil, r: Realteil), MBL: *Mikroskopisches Beer-Lambert Gesetz*, ISS: *Ulbrichtkugelaufbau*, MCS: *Monte-Carlo Simulation*

**Tab. 5.2:** Optische Eigenschaften von Milch bestimmt mit dem FD-Aufbau auf Basis der Diffusionsapproximation und des mikroskopischen Beer-Lambert Gesetzes und Vergleich mit Literaturwerten.

Abschließend läßt sich festhalten, daß die experimentell ermittelte Dispersionsrelation von Photonendichtewellen qualitativ mit den theoretischen Vorhersagen der Diffusionsapproximation übereinstimmte. Eine quantitative Bestimmung der Absorptions- und Streueigenschaften mit der Diffusionsapproximation war aber unmöglich. Dagegen zeigte

eine Auswertung der Meßwerte nach dem modifizierten mikroskopischen Beer-Lambert Gesetz die erwarteten Abhängigkeiten des Logarithmus der DC-Intensität von der mittleren Flugzeit der Photonen. Die resultierenden Absorptionskoeffizienten stimmten sehr gut mit Literaturwerten für 3,5 %-ige Milch überein.

### 5.3 Experimente mit festen Streuphantomen

#### 5.3.1 Bestimmung des Brechungsindex von Resin

Die Bestimmung des Brechungsindex von Resin erfolgte über den Brewsterwinkel  $\alpha_{BR}$  durch winkelaufgelöste Reflexionsmessungen mit parallel zur Resinoberfläche polarisiertem Licht im Bereich von 400 nm bis 1200 nm (spektrale Auflösung 10 nm). Die erhaltenen Reflexionsprofile (s. Abb. 5.9) zeigen, daß die verwendete Polarisationsfolie nur bis zu einer Wellenlänge von 860 nm einsetzbar war. Oberhalb von 860 nm nahm der Anteil an senkrecht polarisiertem Licht kontinuierlich zu, so daß das Minimum um den Brewsterwinkel herum undeutlich wurde.

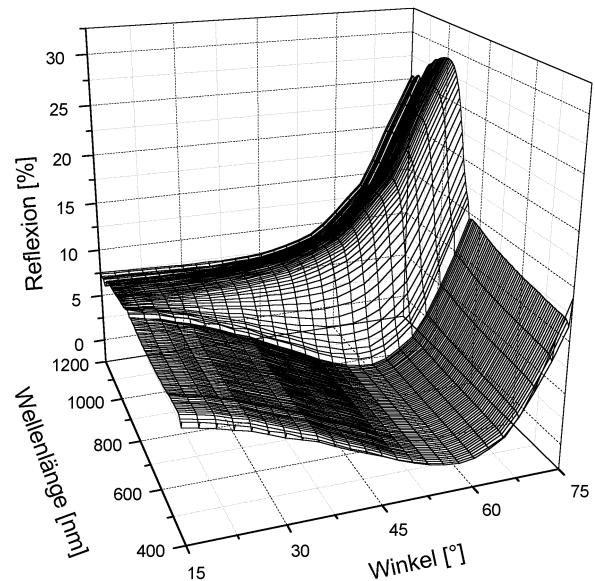


Abb. 5.9: Fresnel-Reflexion an der Resin-Oberfläche

Zur Auswertung wurden nur die Meßwerte mit einer ausgeprägten Minimumstruktur bis 860 nm herangezogen. Die Abb. 5.10 zeigt die resultierende Wellenlängenabhängigkeit des Brechungsindex von Resin.

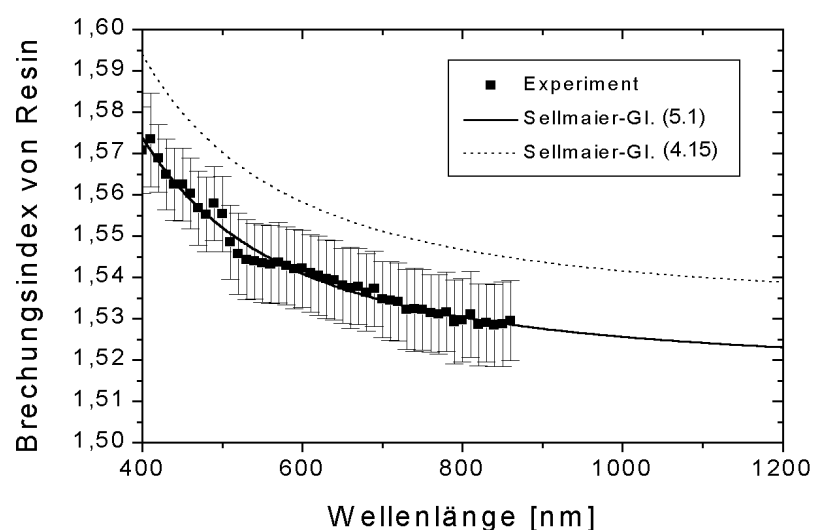


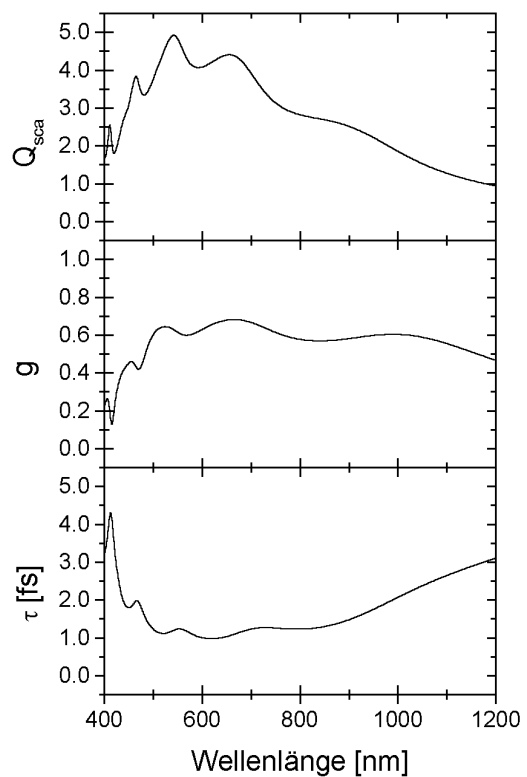
Abb. 5.10: Brechungsindex von Resin: Experimentelle Werte (Symbole) samt Meßunsicherheit und Sellmaier-Approximation nach Gl. (5.1) (durchgezogene Linie). Die gestrichelte Linie zeigt zum Vergleich die von der PTB für eine Resinprobe desselben Herstellers angegebene Sellmaier-Approximation nach Gl. (4.15) [137].

Der Brechungsindex nahm bei der Resinproben von etwa 1,57 im blauen bis auf 1,53 im nahen infraroten Spektralbereich ab. Im Vergleich zu dem Resin, das zur Herstellung des Mie-Streuphantoms von der PTB verwendet worden war, war der Brechungsindex im gesamten untersuchten Bereich um etwa 0,02 kleiner. Diese Abweichung ist auf die leicht unterschiedliche Zusammensetzung der beiden individuellen Resinproben zurückzuführen.

Aus den experimentellen Daten wurde durch einen *least square fit* eine zweiparametrische Sellmaier-Approximation ermittelt:

$$n^2(\lambda) = 1 + \frac{1,3025 \{\lambda\}^2}{\{\lambda\}^2 - (0,13748)^2} \quad (\{\lambda\} \text{ in } \mu\text{m}) \quad (5.1)$$

Mittels des experimentell bestimmten Brechungsindex von Resin und des bekannten Brechungsindex von  $\text{TiO}_2$  (s. Abb. 4.22) ließen sich der Effizienzfaktor der Streuung  $Q_{\text{sca}}$  sowie die Anisotropie  $g$  und die Streuverzögerungszeit  $\tau$  für Partikel mit einem effektiven Durchmesser von 350 nm in Abhängigkeit der Wellenlänge abschätzen. Abb. 5.11 zeigt die aus der Mie-Theorie für sphärische Partikel erhaltenen Werte. Aufgrund des relativ großen relativen Brechungsindex zwischen 1,9 und 1,6 im sichtbaren und nahen infraroten Spektralbereich ergab sich eine große Streueffizienz für die  $\text{TiO}_2$ -Teilchen zwischen etwa 2 und 5. Daraus resultierten aber relativ geringe Streuverzögerungszeiten von weniger als 5 fs, die im Bereich außerhalb von Mie-Resonanzen umgekehrt proportional zum Effizienzfaktor der Streuung sind (s. Gl. (3.65)). Für Versuche zur Bestimmung der Streuverzögerungszeit waren die Phantome auf  $\text{TiO}_2$ -Basis daher nicht geeignet.



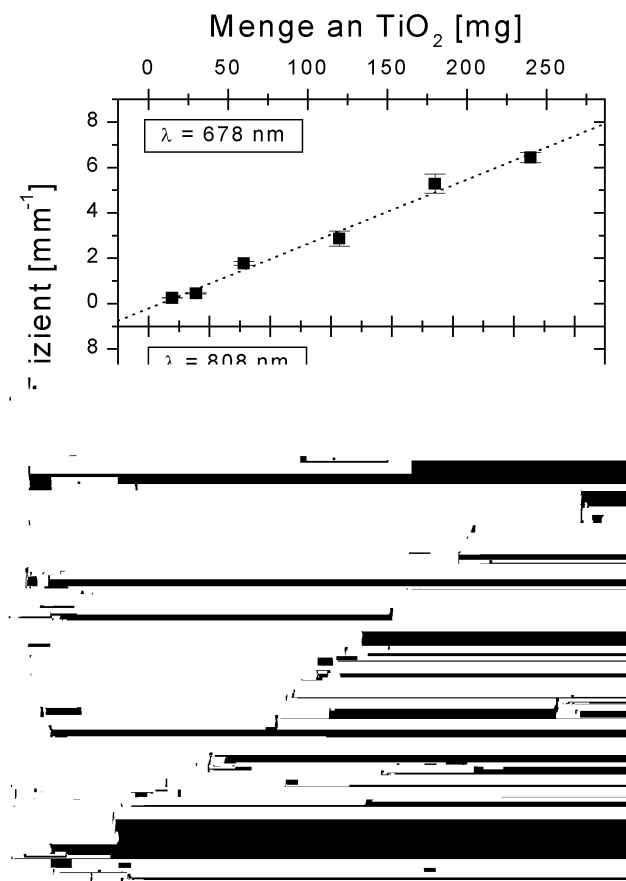
**Abb. 5.11:** Streueffizienz, Anisotropie und Streuverzögerungszeit für  $\text{TiO}_2$ -Partikel in Resin ( $2r = 350$  nm).

### 5.3.2 Voruntersuchungen zum Streuer- und Absorbergehalt

Die Evaluierung und Bestimmung der Grenzen der Meßmethode sollte mit solchen Festkörperphantomen durchgeführt werden, deren Streu- und Absorptionseigenschaften mit denen von fetaler Kopfhaut bei verschiedenen Werten für die Sauerstoffsättigung vergleichbar sind (vgl. Kap. 2.5).

In Abb. 5.12 ist der mit dem Ulbrichtkugelspektrometer bestimmte reduzierte Streukoeffizient in Abhängigkeit des Volumenanteils an  $\text{TiO}_2$  für die drei Laserwellenlängen dargestellt. In allen drei Fällen stieg  $\mu_s'$  linear mit der Menge an zugefügten Streupartikeln an. Die resultierenden Streukoeffizienten variierten zwischen etwa  $0,4$  und  $6 \text{ mm}^{-1}$ .

Um einen reduzierten Streukoeffizienten von etwa  $1$  bis  $2 \text{ mm}^{-1}$  zu erhalten, sollte der Volumenanteil an Streuern demnach bei etwa  $3 \%$  liegen. Dies entspricht einer Menge von  $60 \text{ mg TiO}_2$  pro Phantom. Aus den Messungen mit dem Absorptionsspektrometer ergab sich analog, daß der Volumenanteil an Absorbieren zwischen etwa  $0$  und  $3 \%$  liegen sollte, um bei einer Wellenlänge von  $678 \text{ nm}$  Absorptionskoeffizienten zwischen  $0,04$  und  $0,12 \text{ mm}^{-1}$  zu erhalten. Entsprechend dieser Vorgaben wurde eine Serie von Festkörperphantomen mit einer festen Streuerkonzentration, bei denen die Menge an zugefügter Absorberlösung zwischen  $0$  und  $3 \%$  variiert wurde (Serie FK1-FK6, vgl. Tab. 5.3), angefertigt. Zusätzlich wurde eine weitere Serie ohne Zugabe von Absorbieren angefertigt, bei der der Gehalt an Streuern zwischen  $15$  und  $240 \text{ mg}$  variierte (FK7-FK12, vgl. Tab. 5.4).



**Abb. 5.12:** Reduzierter Streukoeffizient der Festkörperphantome auf  $\text{TiO}_2/\text{Resin}$ -Basis in Abhängigkeit des Streugehalts bestimmt mit dem Ulbrichtkugelspektrometer.

<b>Festkörperphantom</b>	<b>FK1</b>	<b>FK2</b>	<b>FK3</b>	<b>FK4</b>	<b>FK5</b>	<b>FK6</b>
Volumen Resin	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml
Menge an TiO <sub>2</sub>	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
Volumen Härter	1000 µl	1000 µl	1000 µl	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Volumen Absorber	0 µl	400 µl	800 µl	1200 µl	1600 µl	2000 µl
Volumenanteil Absorber f <sub>abs</sub> [vol%]	0,00	0,64	1,26	1,88	2,50	3,10

**Tab. 5.3:** Zusammensetzung der Festkörperphantome FK1-FK6 mit variablem Gehalt an Absorbieren und festem Streugehalt.

<b>Festkörperphantom</b>	<b>FK7</b>	<b>FK8</b>	<b>FK9</b>	<b>FK10</b>	<b>FK11</b>	<b>FK12</b>
Volumen Resin	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml
Menge an TiO <sub>2</sub>	15 mg	30 mg	60 mg	120 mg	180 mg	240 mg
Volumen Härter	1000 µl	1000 µl	1000 µl	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Volumenanteil Streuer f <sub>sca</sub> [vol%]	0,78	1,57	3,14	6,28	9,42	12,56

**Tab. 5.4:** Zusammensetzung der Festkörperphantome FK7-FK12 mit variablem Gehalt an Streuern (ohne Zugabe von Absorbieren).

### 5.3.3 Festkörperphantome auf TiO<sub>2</sub>/Resin-Basis

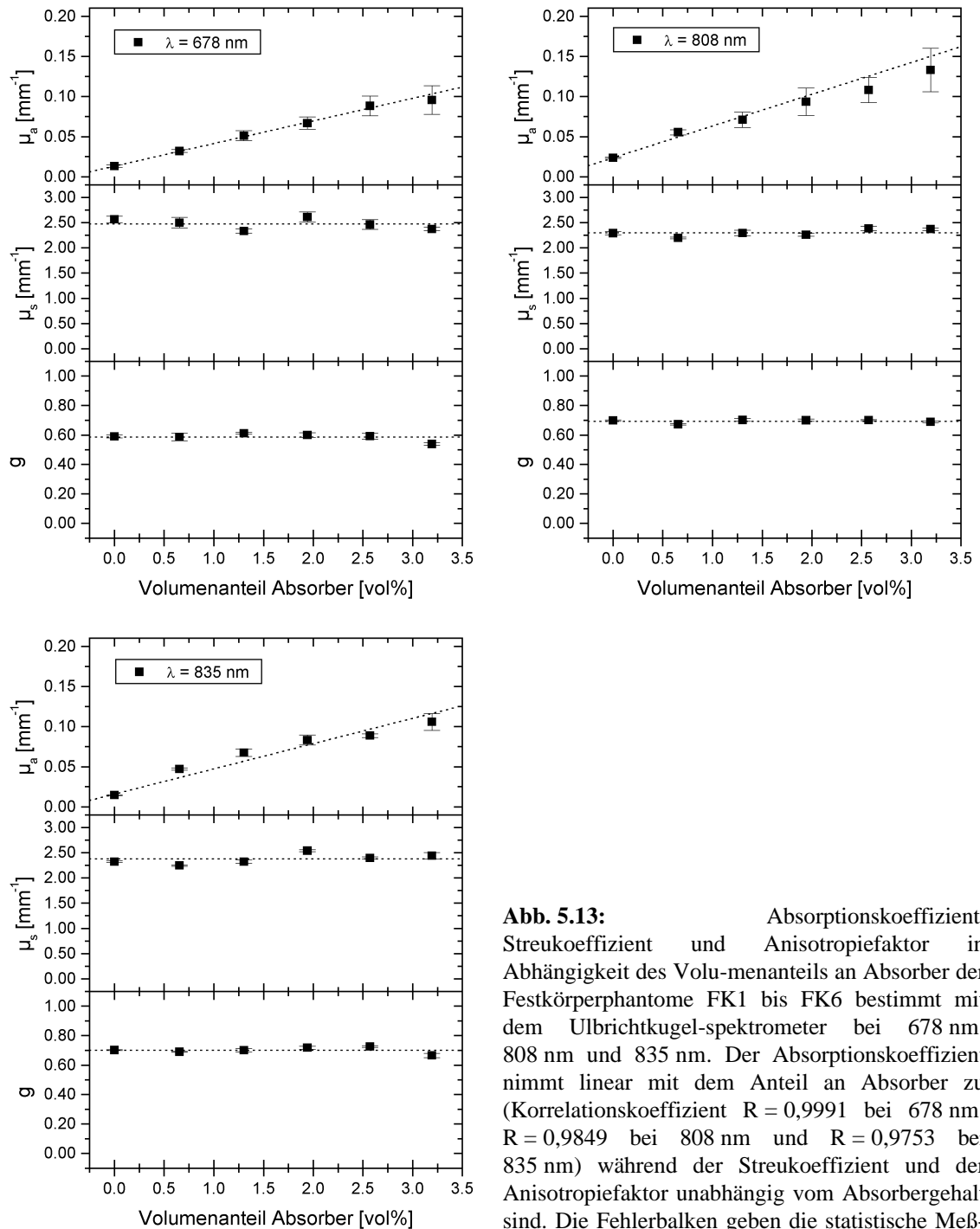
Die Ergebnisse der Messungen der Festkörperphantom-Serie mit variablem Absorbergehalt (FK1 bis FK6) mit dem Ulbrichtkugelspektrometer sind in Abb. 5.13 dargestellt.

Die Messungen ergaben, daß der Absorptionskoeffizient linear mit dem Volumenanteil an Absorbieren zunahm, während der Streukoeffizient und der Anisotropiefaktor unabhängig vom Absorbergehalt waren. Damit ist gezeigt worden, daß es sich bei den TiO<sub>2</sub>-Partikeln um reine Streuer handelt. Ebenso kann davon ausgegangen werden, daß die Zugabe von Absorbieren keinen Einfluß auf die Streueigenschaften der jeweiligen Probe hat.

Aus der Steigung der Auftragung von  $\mu_a$  gegen  $f_{abs}$  ließ sich der *relative Absorptionskoeffizient*  $\Delta\mu_a/\Delta f_{abs}$  als Maß für die Absorption pro Volumeneinheit an zugefügtem Absorber berechnen. Die Achsenabschnitte konnten als Untergrundabsorption  $\mu_a^{BG}$  des Resins interpretiert werden.

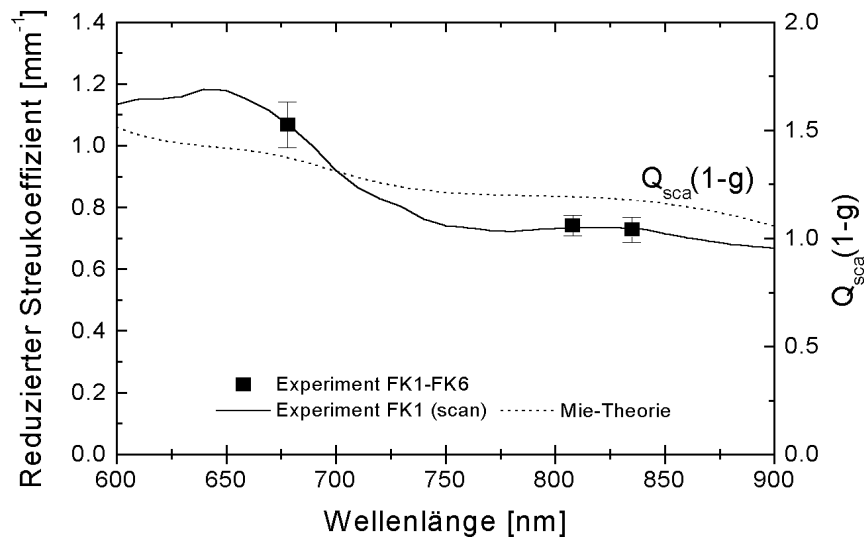
Um die analytische Berechenbarkeit der Streueigenschaften der TiO<sub>2</sub>-Partikel mit Hilfe der Mie-Theorie zu prüfen, wurde in der Abb. 5.14 die experimentell ermittelte Wellenlängenabhängigkeit des reduzierten Streukoeffizienten mit Berechnungen der reduzierten Streueffizienz  $Q_{sca}(1-g)$  nach der Mie-Theorie verglichen.

Der Vergleich zeigte, daß die berechnete Kurve das tatsächliche Streuverhalten der TiO<sub>2</sub>-Partikel nur unzureichend beschreibt. Wie in Kap. 4.2 erwähnt, ist der von den Herstellern angegebene "effektive Durchmesser" nur eine mittlere Näherung für die tatsächliche Form und Größe der individuellen Pigment-Partikel.



**Abb. 5.13:** Absorptionskoeffizient, Streukoeffizient und Anisotropiefaktor in Abhängigkeit des Volumenanteils an Absorber der Festkörperphantome FK1 bis FK6 bestimmt mit dem Ulbrichtkugel-spektrometer bei 678 nm, 808 nm und 835 nm. Der Absorptionskoeffizient nimmt linear mit dem Anteil an Absorber zu (Korrelationskoeffizient  $R = 0,9991$  bei 678 nm,  $R = 0,9849$  bei 808 nm und  $R = 0,9753$  bei 835 nm) während der Streukoeffizient und der Anisotropiefaktor unabhängig vom Absorbergehalt sind. Die Fehlerbalken geben die statistische Meßunsicherheit von sieben Einzelmessungen an.

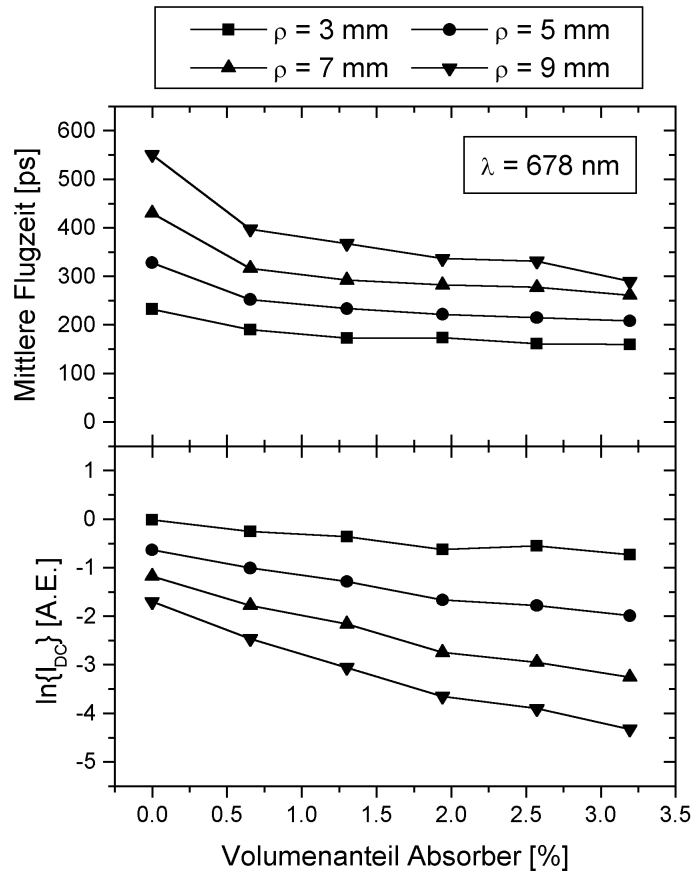
Der reduzierte Streukoeffizient der Festkörperphantome FK1-FK6 lag also im interessierenden Wellenlängenbereich zwischen etwa  $0,8$  und  $1,1 \text{ mm}^{-1}$  und war damit vergleichbar mit dem reduzierten Streukoeffizient von fetaler Kopfhaut im roten und nahen infraroten Spektralbereich (vgl. Kap. 2.5).



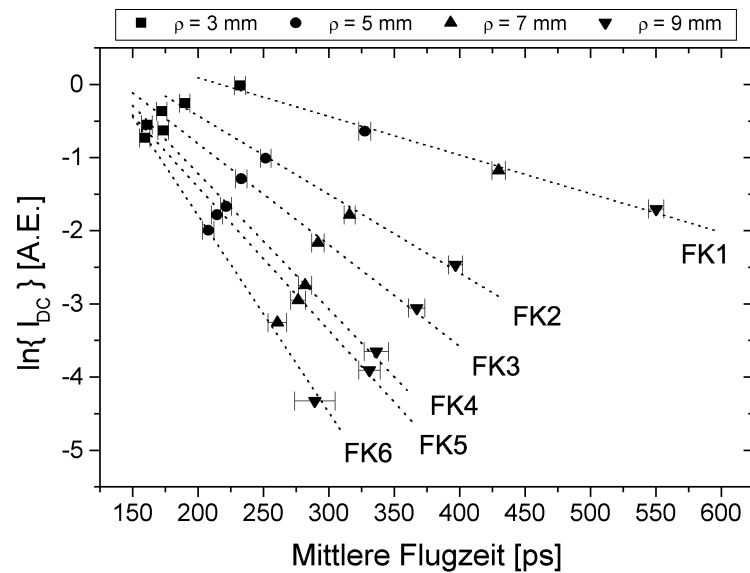
**Abb. 5.14:** Reduzierter Streukoeffizient der Festkörperphantome FK1-FK6 bestimmt mit dem Ulbrichtkugelspektrometer. Die Symbole repräsentieren den Mittelwert und Standardfehler der Phantome FK1-FK6, die durchgezogene Linie zeigt eine Einzelmessung der Probe FK1. Zusätzlich ist als gestrichelte Linie die nach der Mie-Theorie berechnete Wellenlängenabhängigkeit der reduzierten Streueffizienz  $Q_{sca}(1-g)$  eingezeichnet.

Anschließend wurden die Absorptionskoeffizienten dieser Festkörperphantome mit dem FD-Verfahren ermittelt. In Abb. 5.15 sind zunächst die gemessenen Rohdaten ( $\langle t \rangle$  und  $\ln\{I_{DC}\}$  bei verschiedenen Faserabständen) als Funktion des Absorbergehaltes für  $\lambda = 678$  nm dargestellt. Abb. 5.16 zeigt den Logarithmus der DC-Intensität als Funktion der mittleren Flugzeit für die Festkörperphantome FK1 bis FK6.

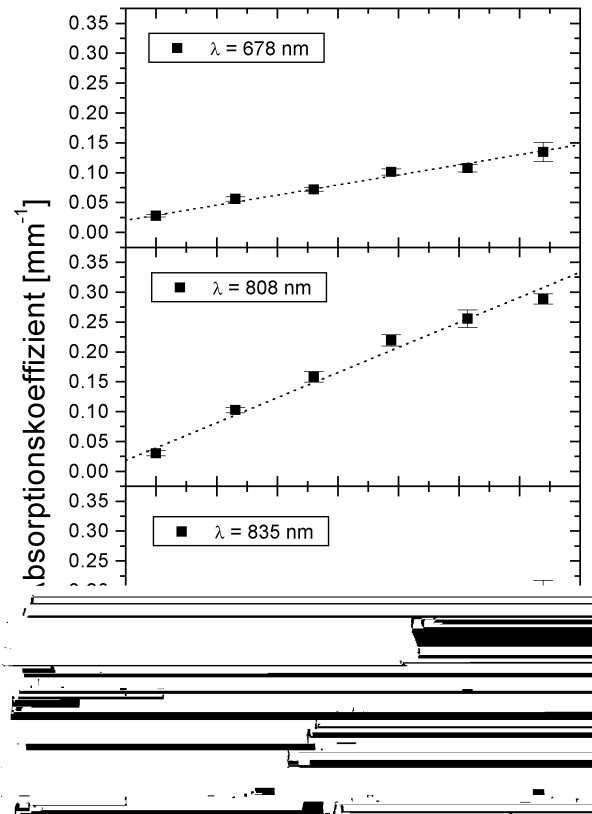
Die mittleren Flugzeiten lagen bei  $\lambda = 678$  nm zwischen 150 und 550 ps. Bei einer Ausbreitungsgeschwindigkeit von etwa 0,2 mm/ps in dem Phantommedium legten die Photonen im Mittel zwischen 30 und 110 mm von der Quell- bis zur Detektionsfaser zurück. Die mittleren Flugzeiten nahmen erwartungsgemäß mit zunehmendem Faserabstand zu und mit zunehmendem Absorbergehalt ab. Auch die zeitintegrierte DC-Intensität sank mit dem Gehalt an Absorbern. Die Auftragung der gemessenen logarithmierten DC-Intensitäten als Funktion der mittleren Flugzeiten ergab für jedes Phantom einen linearen Zusammenhang. Aus den Steigungen der Regressionsgeraden konnten die absoluten Absorptionskoeffizienten nach Gl. (3.61) samt deren Meßunsicherheiten ermittelt werden. Abb. 5.17 zeigt die Resultate bei den drei Laserwellenlängen.



**Abb. 5.15:** Mittlere Flugzeit und Logarithmus der DC-Intensität bei verschiedenen Faserabständen in Abhängigkeit des Volumenanteils an Absorber bei 678 nm.



**Abb. 5.16:** Auftragung des Logarithmus der DC-Intensität bei verschiedenen Faserabständen als Funktion der mittleren Flugzeit bei 678 nm.



**Abb. 5.17:** Absorptionskoeffizient in Abhängigkeit des Volumenanteils an Absorber der Festkörperphantome FK1 bis FK6 bestimmt mit dem FD-Spektrometer bei 678 nm, 808 nm und 835 nm. Der Absorptionskoeffizient nimmt linear mit dem Anteil an Absorber zu (Korrelationskoeffizient  $R = 0,9929$  bei 678 nm,  $R = 0,9917$  bei 808 nm und  $R = 0,9885$  bei 835 nm).

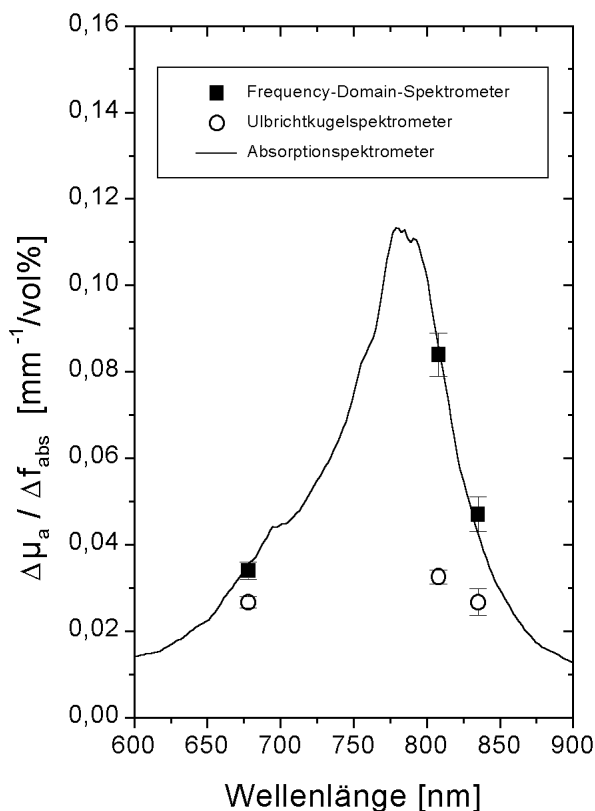
In allen drei Fällen stieg der mit dem FD-Verfahren gemessene Absorptionskoeffizient linear mit dem Volumenanteil an Absorbieren an. Zum Vergleich mit den aus der Ulbrichtkugelmessung erhaltenen Werten wurde wiederum der relative Absorptionskoeffizient aus der Steigung sowie die Untergrundabsorption des Resins aus dem Achsenabschnitt der Ausgleichsgeraden berechnet.

In Tab. 5.5 sind die mit den verschiedenen Verfahren bestimmten optischen Konstanten der Festkörperphantome FK1 bis FK6 zusammengefaßt.

$\lambda$ [nm]	Ulbrichtkugelspektrometer				FD-Spektrometer	
	$\mu_s$ [mm <sup>-1</sup> ]	g	$\Delta\mu_a/\Delta f_{\text{abs}}$ [mm <sup>-1</sup> /vol%]	$\mu_a^{\text{BG}}$ [mm <sup>-1</sup> ]	$\Delta\mu_a/\Delta f_{\text{abs}}$ [mm <sup>-1</sup> /vol%]	$\mu_a^{\text{BG}}$ [mm <sup>-1</sup> ]
678	$2,47 \pm 0,04$	$0,585 \pm 0,010$	$0,028 \pm 0,001$	$0,013 \pm 0,001$	$0,034 \pm 0,002$	$0,028 \pm 0,002$
808	$2,30 \pm 0,03$	$0,693 \pm 0,012$	$0,034 \pm 0,003$	$0,024 \pm 0,001$	$0,084 \pm 0,005$	$0,039 \pm 0,007$
835	$2,37 \pm 0,04$	$0,699 \pm 0,021$	$0,031 \pm 0,004$	$0,016 \pm 0,002$	$0,047 \pm 0,004$	$0,044 \pm 0,004$

**Tab. 5.5:** Übersicht über die optischen Konstanten der Festkörperphantome FK1-FK6 auf TiO<sub>2</sub>/Resin-Basis bestimmt mit dem Ulbrichtkugelspektrometer und Vergleich mit den relativen Absorptionskoeffizienten und der Untergrundabsorption aus dem FD-Spektrometer.

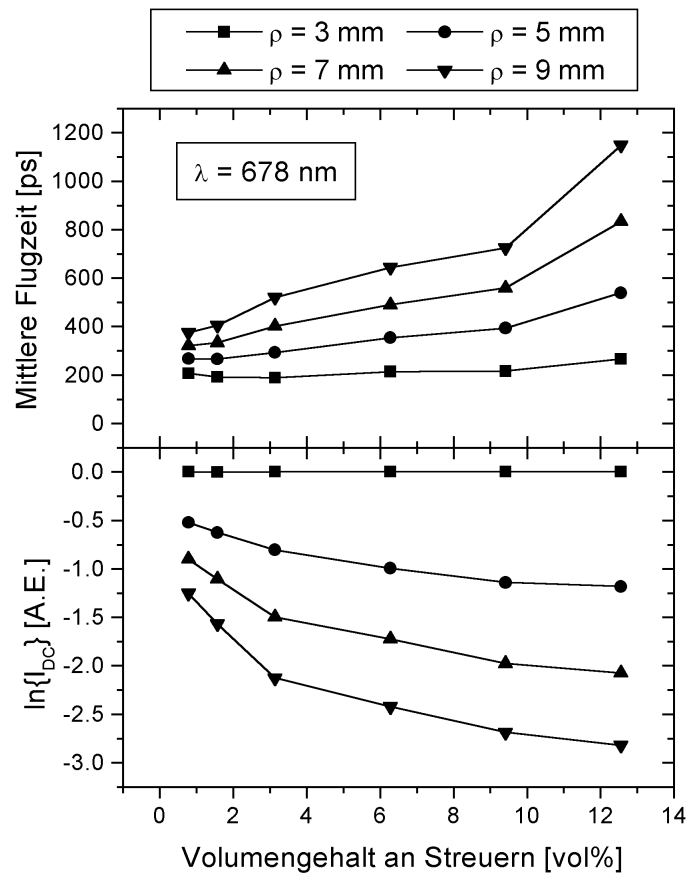
Der Vergleich der mit dem Ulbrichtkugel- und dem FD-Spektrometer gemessenen Absorptionskoeffizienten zeigte, daß die cw erhaltenen Werte systematisch kleiner waren als die aus den zeitaufgelösten Messungen. Als ein weiteres unabhängiges Meßverfahren wurde das Absorptionsspektrum einer rein absorbierenden Probe aus Resin und IR-Farbstoff (ohne Zugabe von  $\text{TiO}_2$ ) mit dem Absorptionsspektrometer (Perkin Elmer) bestimmt. Anhand der resultierenden Kurve konnte eindeutig gezeigt werden, daß die Messung des Absorptionskoeffizienten mit dem Ulbrichtkugel-spektrometer mit einem systematischen Fehler behaftet war (Abb. 5.18). Als Ursache für die beobachteten Abweichungen können Unsicherheiten bei der Berechnung der seitlichen Verluste in Betracht gezogen werden, die insbesondere bei dicken Proben ( $> 500 \mu\text{m}$ ) zu einer Unterschätzung des Absorptionskoeffizienten führen können [166].



**Abb. 5.18:** Vergleich der mit dem FD-Spektrometer und dem Ulbrichtkugelspektrometer gemessenen relativen Absorptionskoeffizienten der Proben FK1 bis FK6 (Symbole) mit dem Spektrum einer rein absorbierenden Probe aus Resin und IR-Absorber, das mit dem Absorptionsspektrometer (Perkin Elmer) bestimmt wurde (Linie). Es zeigt sich eine hervorragende Übereinstimmung der Ergebnisse der FD-Messungen mit der reinen Absorptionsmessung.

Neben der Serie von Festkörperphantomen mit variablem Absorbergehalt wurde eine Reihe von Phantomen hergestellt, bei denen der Gehalt an  $\text{TiO}_2$ -Partikeln variiert wurde (FK7-FK12, vgl. Tab. 5.4). Anhand dieser Phantome sollte experimentell verifiziert werden, daß die absolute Bestimmung des Absorptionskoeffizienten unabhängig vom Gehalt der Streuer ist.

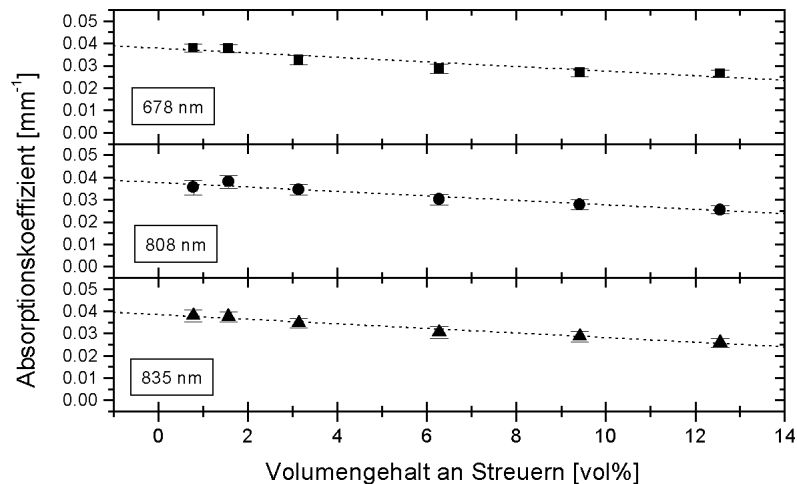
Abb. 5.19 zeigt wieder die bei einer Wellenlänge von 678 nm erhaltenen Rohdaten ( $\langle t \rangle$  und  $\ln\{I_{DC}\}$ ) für verschiedene Faserabstände als Funktion des Streuergehalts.



**Abb. 5.19:** Mittlere Flugzeit und auf den kleinsten Faserabstand normierter Logarithmus der DC-Intensität bei verschiedenen Faserabständen in Abhängigkeit des Volumenanteils an Streuern bei 678 nm.

Auffällig an dieser Messung war, daß die mittlere Flugzeit beim kleinsten Faserabstand ( $\rho = 3$  mm) nahezu unabhängig vom Streugehalt war. Erst bei Faserabständen  $\geq 5$  mm nahm die mittlere Flugzeit mit steigendem Streukoeffizienten zu. Dieses experimentelle Ergebnis ist in Einklang mit Literaturberichten [94], die auf der Basis von Monte-Carlo Simulationen dieses Verhalten bei kleinen Faserabständen vorhergesagt haben.

Die resultierenden Absorptionskoeffizienten der Phantome FK7-FK12 sind in Abb. 5.20 dargestellt. Überraschend zeigte sich, daß der absolute Absorptionskoeffizient zwar schwach aber dennoch bei allen drei Wellenlängen deutlich erkennbar mit dem Gehalt an  $\text{TiO}_2$ -Partikeln abnahm. Die Regressionsgeraden lieferten in allen drei Fällen eine Abnahme der Absorption von etwa  $\Delta\mu_a/\Delta f_{\text{sca}} = -0,001 \text{ mm}^{-1}/\text{vol}\%$ .



**Abb. 5.20:** Absorptionskoeffizient in Abhängigkeit des Volumenanteils an Streuern der Festkörperphantome FK7 bis FK12 bestimmt mit dem FD-Spektrometer bei 678 nm, 808 nm und 835 nm. Der Absorptionskoeffizient nimmt schwach mit dem Gehalt an streuenden Partikeln ab (Korrelationskoeffizient  $R = 0,9461$  bei 678 nm,  $R = 0,9760$  bei 808 nm und  $R = 0,9907$  bei 835 nm). Bei allen drei Wellenlängen gilt etwa  $\Delta\mu_a/\Delta f_{sca} = -0,001 \text{ mm}^{-1}/\text{vol}\%$ .

Dieses Verhalten ist durch die vergleichsweise große Untergrundabsorption des Resins von etwa  $0,04 \text{ mm}^{-1}$  im roten und nahen infraroten Spektralbereich zu erklären. Mit zunehmendem Volumenanteil an  $\text{TiO}_2$ -Partikeln, die eine im Vergleich zum reinen Resin vernachlässigbare Absorption besitzen, sank daher der mittlere, mit dem FD-Verfahren gemessene Absorptionskoeffizient der Streuphantome. Die Abnahme des Absorptionskoeffizienten mit steigendem Gehalt an  $\text{TiO}_2$ -Partikeln konnte in einem separaten FD-Experiment bei der Wellenlänge 1064 nm bestätigt werden [140].

Mit dem Ulbrichtkugelspektrometer konnte diese Abhängigkeit nicht nachgewiesen werden, da insbesondere die Streuphantome mit einem Streuergehalt von mehr als 3 % optisch so dicht waren, daß eine Bestimmung des Absorptionskoeffizienten nicht möglich war. Für diese Phantome war die Rauschgrenze des Detektors für die kollimierte Transmission erreicht.

Zusammenfassend haben die Versuche mit den selbstangefertigten Festkörperphantomen auf  $\text{TiO}_2$ /Resin-Basis gezeigt, daß das entwickelte Frequency-Domain Verfahren eine absolute Messung des Absorptionskoeffizienten streuender Medien bei Faserabständen kleiner als 10 mm erlaubt. Es konnte gezeigt werden, daß der modifizierte Ansatz des mikroskopischen Beer-Lambert Gesetzes in der Lage ist, die Streueigenschaften von den Absorptionseigenschaften zu trennen. Damit ist erstmals ein Verfahren beschrieben, das eine absolute Bestimmung des Absorptionskoeffizienten eines trüben Mediums mittels zeitaufgelöster Streulichtspektroskopie in der Frequenz-Domäne bei kleinen Faserabständen ermöglicht.

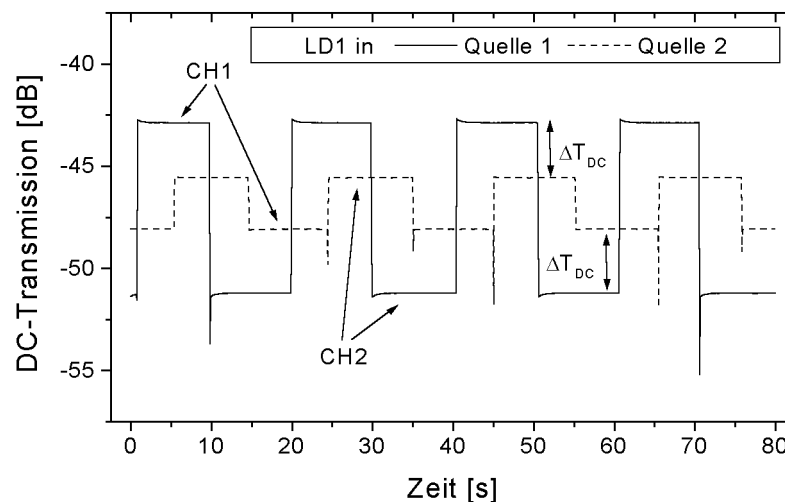
Im folgenden werden nun die nach den Modifizierungen zur online-Auswertung erhaltenen Ergebnisse der ersten *in vivo* Tests zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung im menschlichen Blut unter Berücksichtigung der Hautanatomie gezeigt.

## 5.4 Online Bestimmung der Sauerstoffsättigung *in vivo*

### 5.4.1 Applikatorkalibrierung

In Kap. 4.2.3 ist der Aufbau eines optischen 2in1-"oder"-Schalters beschrieben worden, mit dessen Hilfe wahlweise eine der beiden Detektionsfasern auf die APD abgebildet werden kann. Da dieses Bauteil die Amplitude und Phase der Photonendichtewellen beeinflussen kann, mußten die in Gl. (4.14) definierten Kalibrierkonstanten vorab bestimmt werden.

In Abb. 5.21 ist das Ergebnis einer in Reflexionsgeometrie mit Hilfe eines Streuphantoms durchgeführten Kalibriermessung für den optischen 2in1-"oder" Schalter dargestellt. Die durchgezogene Linie zeigt die DC-Transmission der Laserdiode LD1. Mit Hilfe des Schalters wurde alle 10 Sekunden zwischen den Detektionskanälen CH1 und CH2 hin- und hergeschaltet. Anschließend wurden die Quellfasern vertauscht und die Messung wiederholt (gestrichelte Linie). Es zeigte sich, daß das am Kanal CH2 ausgelesene Signal konstant um einen Betrag  $\Delta T_{DC}$  niedriger lag als das entsprechende Signal des Kanals CH1.



**Abb. 5.21:** Kalibriermessung zur Bestimmung der Konstanten  $K_1$  durch Vertauschung des Quellkanals. Die DC-Transmission ist am Detektionskanal CH2 systematisch um den Betrag  $\Delta T_{DC}$  niedriger als das entsprechende Signal am Kanal CH1.

Eine statistische Auswertung dieser Kalibriermessung ergab einen Wert von  $\Delta T_{DC} = (2,93 \pm 0,02)$  dB, d. h. der Detektionskanal CH2 wies um ca. 30 % größere Kopplungsverluste auf als der Kanal CH1. Die Kalibrierkonstante  $K_1$  folgte aus  $\Delta T_{DC}$  gemäß  $K_1 = \ln(10) \Delta T_{DC} / 20$  zu

$$K_1 = 0,337 \pm 0,002. \quad (5.2)$$

Die Kalibrierkonstante  $K_2$  wurde als Flugzeitdifferenz zwischen den beiden Detektionskanälen durch Vertauschung der Quellfasern zu

$$K_2 = (36,1 \pm 2,7) \text{ ps} \quad (5.3)$$

ermittelt. Daneben zeigte die Abb. 5.21, daß das Meßsignal unmittelbar nach einem Umschaltvorgang "Überschwinger" über den Mittelwert hinaus aufwies, die vom Schaltvorgang selber herrühren. Aus diesem Grunde wurde vom Umschalten bis zum Auslesen der Meßwerte eine Verzögerung von einer Sekunde einprogrammiert.

Wiederholtes Messen von  $K_1$  und  $K_2$  zeigte, daß diese beiden Größen konstant waren, solange die SMA-Verbindungen am optischen Schalter nicht gelöst bzw. die Detektionsfasern nicht verändert wurden (z. B. durch *cleaven* des distalen Endes). Die Kalibriermessung mußte daher (im Hinblick auf einen klinischen Einsatz dieses Verfahrens) nicht unmittelbar vor der eigentlichen Messung der Sauerstoffsättigung erfolgen, sondern sie konnte einmalig vorab für die jeweilige Kombination von optischem 2in1-"oder"-Schalter und Applikator durchgeführt werden.

#### 5.4.2 Einfluß der Hautanatomie

Der mit dem FD-Verfahren gemessene Absorptionskoeffizient stellt einen Mittelwert über das Transmissionsvolumen dar (vgl. Kap. 4.1). Um den Einfluß der dünnen, aber unter Umständen stark absorbierenden Epidermis zu ermitteln, mußte zunächst der Anteil des Absorptionskoeffizienten abgeschätzt werden, der aus Wechselwirkungsprozessen in dieser Schicht resultiert. Dazu wurden aus den in Kap. 5.1.1 simulierten Photonenbahnen der integrale Wechselwirkungsanteil aus der oberen Schicht in Abhängigkeit des Abstandes zwischen der Quell- und der Detektionsfaser bestimmt (Abb. 5.23). Die Dicke der Epidermis wurde mit  $60\ \mu\text{m}$  angenommen [64].

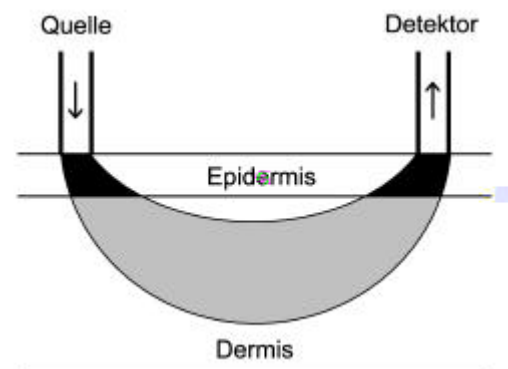


Abb. 5.22: Bestimmung des Wechselwirkungsanteils der Epidermis durch MCS

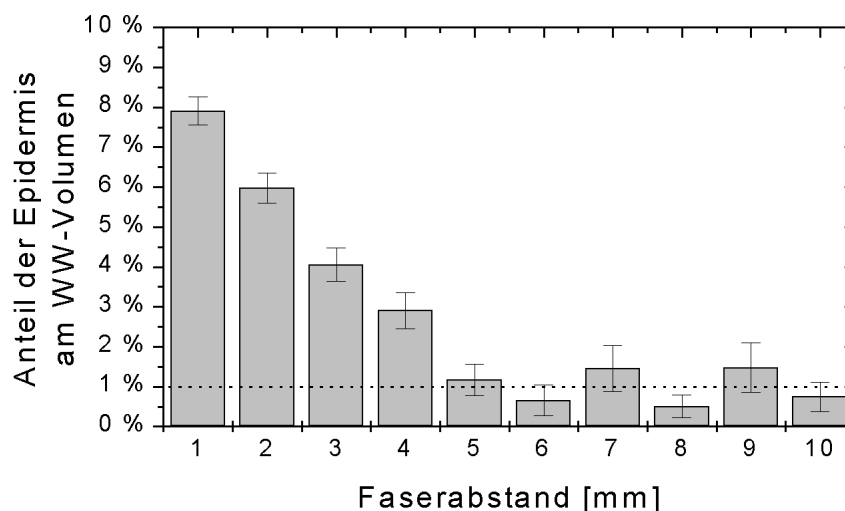


Abb. 5.23 Anteil einer  $60\ \mu\text{m}$  dicken Epidermisschicht am Wechselwirkungsvolumen in Reflexionsgeometrie bestimmt mittels Monte-Carlo Simulationen (Mittelwert und Standardabweichung).

Wie Abb. 5.23 zu entnehmen ist, ergab sich für diesen Anteil bei kleinen Faserabständen maximal ein Wert von etwa 8 %. Er nahm mit zunehmendem Faserabstand ab und betrug bei  $\rho = 5$  bis 10 mm etwa 1 %. Der überwiegende Anteil am gemessenen Absorptionskoeffizienten stammt daher aus der Dermis. Da aber der Absorptionskoeffizient in der Epidermis aufgrund der starken Melaninabsorption insbesondere bei dunkelhäutigen Hauttypen wesentlich größer ist als der Absorptionskoeffizient in der Dermis (vgl. Abb. 2.14), muß dieser Beitrag berücksichtigt werden.

Zur Auswertung des gemessenen Absorptionskoeffizienten wurde  $\mu_a(\lambda)$  wie folgt angesetzt:

$$\mu_a(\lambda) = 0,01 \mu_a^{\text{Epidermis}}(\lambda) + 0,99 \mu_a^{\text{Dermis}}(\lambda) \quad (5.4)$$

Der Absorptionskoeffizient der Dermis setzt sich zusammen aus der Untergrundabsorption von unpigmentierter Haut (Gl. (2.22)) sowie der Blutabsorption, die von den Konzentrationen  $[\text{HbO}_2]$  und  $[\text{Hb}]$  abhängt (vgl. Gl. (2.13)):

$$\mu_a^{\text{Dermis}}(\lambda) = \mu_a^{\text{Vitiligo}}(\lambda) + \ln 10 \cdot (\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda) [\text{HbO}_2] + \varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda) [\text{Hb}]) \quad (5.5)$$

Damit ergaben sich die in Gl. (2.14) definierten  $y_i$  ( $i = 1,2$ ) unter Berücksichtigung der Schichtstruktur der Haut zu:

$$\begin{aligned} y_i(\lambda_i) &= \frac{1}{\ln 10} [\mu_a^{\text{Dermis}}(\lambda_i) - \mu_a^{\text{Vitiligo}}(\lambda_i)] \\ &= \frac{1}{\ln 10} \left[ \frac{\mu_a(\lambda_i) - 0,01 \mu_a^{\text{Epidermis}}(\lambda_i)}{0,99} - \mu_a^{\text{Vitiligo}}(\lambda_i) \right] \end{aligned} \quad (5.6)$$

Die absolute Meßunsicherheit des experimentell aus Gl. (4.14) bestimmten Absorptionskoeffizienten  $u_{\mu_a}$  setzte sich nach dem Gauß'schen-Fehlerfortpflanzungsgesetz aus vier Beiträgen zusammen:

$$u_{\mu_a} = \sqrt{\sum_{j=1}^4 \left( \frac{\partial \mu_a}{\partial x_j} u_{x_j} \right)^2} \quad \text{mit } x_j \in \{\Delta \ln(I_{\text{DC}}), \Delta < t >, K_1, K_2\} \quad (5.7)$$

Damit folgten die Meßunsicherheiten für die Konzentrationen von Hämoglobin und Oxyhämoglobin mit  $u_{y_{1/2}} = u_{\mu_a}(\lambda_{1/2}) / [0,99 \ln(10)]$  zu:

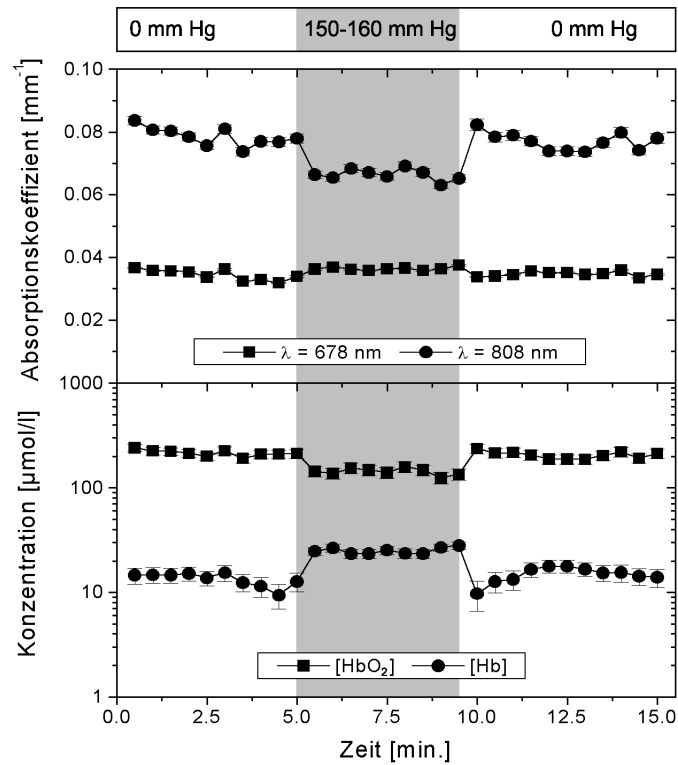
$$\left. \begin{aligned} u_{[\text{Hb}]} &= \sqrt{\left(\frac{\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1)}{\text{DET}} u_{y2}\right)^2 + \left(\frac{\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2)}{\text{DET}} u_{y1}\right)^2} \\ u_{[\text{HbO}_2]} &= \sqrt{\left(\frac{\varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1)}{\text{DET}} u_{y2}\right)^2 + \left(\frac{\varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2)}{\text{DET}} u_{y1}\right)^2} \end{aligned} \right\} \quad (5.8)$$

Mit DET ist hierbei die in Gl. (2.16) definierte Koeffizientendeterminante bezeichnet.

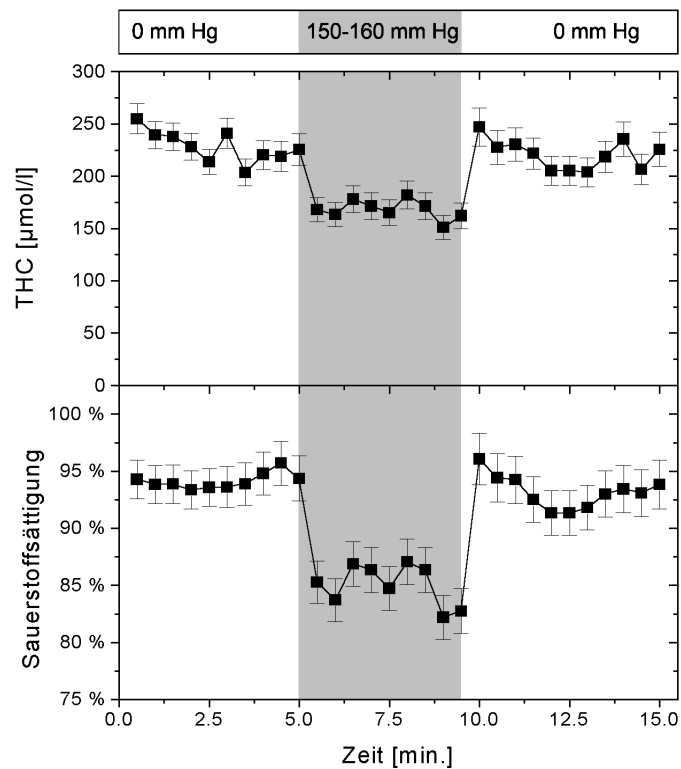
Um eine Veränderung in der Sauerstoffsättigung *in vivo* und *online* zu messen, wurde der Applikator (Abb. 4.25) bei zwei gesunden freiwilligen Versuchspersonen in Kontakt mit einer unbehaarten Hautstelle an der Innenseite des Unterarmes gebracht. Die Versuchspersonen befanden sich dabei ruhend in einer sitzenden Position. Beide Versuchspersonen wiesen einen im Normalbereich liegenden Blutdruck von 130 zu 80 mm Hg (Versuchsperson A) bzw. 120 zu 80 mm Hg (Versuchsperson B) auf. Nach eigener Einschätzung waren beide Versuchspersonen dem Hauttyp "hellhäutig" zuzuordnen. Für den Melaningehalt wurde daher für die Berechnung des Absorptionskoeffizienten der Epidermis nach Gl. (2.21)  $f_{\text{Mel}} = 5\%$  angenommen (vgl. Tab. 2.4). Zunächst wurden für fünf Minuten die Sauerstoffsättigung und der Gesamthämoglobingehalt gemessen. Danach wurde in möglichst kurzer Zeit (ca. 6 bis 8 s) die Blutdruckmanschette auf einen Wert zwischen 150 und 160 mm Hg (ca. 20 bis 21 kPa) aufgepumpt und für weitere fünf Minuten auf diesem Niveau gehalten. Anschließend wurde das Ventil der Manschette geöffnet und die Sauerstoffsättigung sowie der Gesamthämoglobingehalt für weitere fünf Minuten verfolgt.

In Abb. 5.24 sind die *in vivo* erhaltenen Absorptionskoeffizienten bei den beiden verwendeten Wellenlängen sowie die daraus berechneten Konzentrationen von Hämoglobin und Oxyhämoglobin (samt deren experimentellen Meßunsicherheiten) dargestellt. Die Abnahme von  $\mu_a$  bei 808 nm während des Verschlusses der Armgefäße deutet darauf hin, daß sich der Gesamthämoglobingehalt im untersuchten Volumen verringerte. Der Absorptionskoeffizient bei 678 nm blieb dagegen praktisch unverändert, so daß sich insgesamt der Anteil an sauerstoffreichem Blut verringerte. Abb. 5.25 zeigt die aus den berechneten Konzentrationen von Hämoglobin und Oxyhämoglobin folgenden Werte für den Gesamthämoglobingehalt und die Sauerstoffsättigung im untersuchten Volumen.

Im Ruhezustand ergab sich vor dem Aufpumpen der Blutdruckmanschette bei der Versuchsperson A eine nahezu konstante Sauerstoffsättigung von etwa 94 %, die innerhalb der ersten 30 Sekunden nach Okklusion der Armgefäße auf etwa 85 – 87 % herabsank. Der Gesamthämoglobingehalt im untersuchten Volumen sank ebenfalls unmittelbar nach dem Verschluß der Armgefäße von 220 – 230  $\mu\text{mol/l}$  auf etwa 180  $\mu\text{mol/l}$  ab. Nach dem Öffnen der Blutdruckmanschette zeigte sich in der Sauerstoffsättigung zunächst ein starker Anstieg auf 97 %, ehe sich nach weiteren drei Minuten der ursprüngliche Wert von 94 % wieder einstellte. Auch der Gesamthämoglobingehalt stieg wieder auf das ursprüngliche Niveau von 220  $\mu\text{mol/l}$  an.

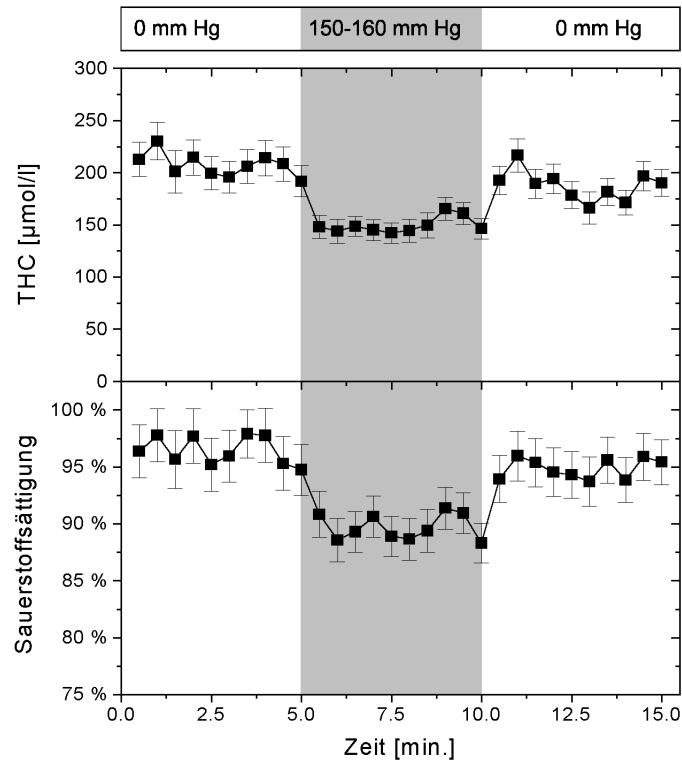


**Abb. 5.24:** Absorptionskoeffizient bei 678 nm und 808 nm sowie Konzentration von Oxyhämoglobin und Hämoglobin vor, während und nach Okklusion der Armgefäße mit Hilfe einer Blutdruckmanschette bei Versuchsperson A. Die Fehlerbalken repräsentieren die experimentelle Meßunsicherheit.



**Abb. 5.25:** Gesamthämoglobingehalt und Sauerstoffsättigung vor, während und nach Okklusion der Armgefäße mit Hilfe einer Blutdruckmanschette (Versuchsperson A).

Dieses Verhalten konnte bei dem zweiten gesunden Freiwilligen qualitativ bestätigt werden. Es ergaben sich lediglich geringfügige interindividuelle Unterschiede, die bei der Sauerstoffsättigung im Rahmen von 2 bis 5 % und beim Gesamthämoglobingehalt bei etwa 30  $\mu\text{mol/l}$  lagen. In Abb. 5.26 sind die Ergebnisse des Experiments bei der zweiten Versuchsperson (B) dargestellt.



**Abb. 5.26:** Gesamthämoglobingehalt und Sauerstoffsättigung vor, während und nach Okklusion der Armgefäße mit Hilfe einer Blutdruckmanschette (Versuchsperson B).

### 5.5 Bestimmung der Streuverzögerungszeit von Mie-Streuern

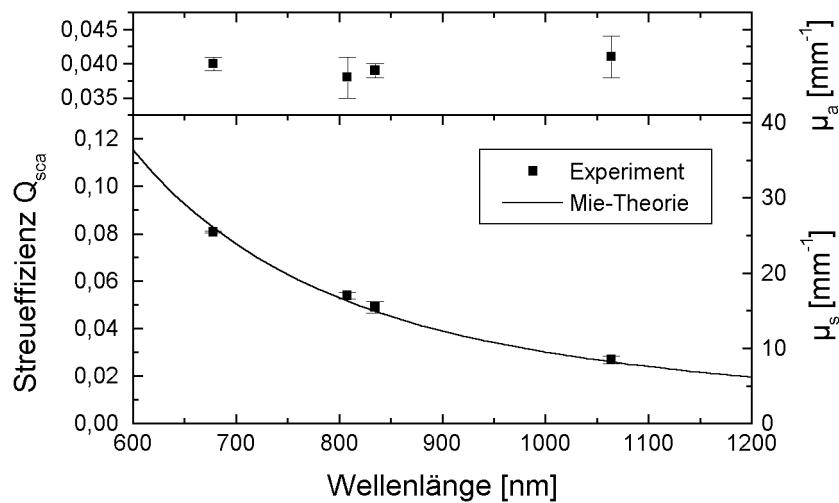
Mit Hilfe der von den Herstellern des Mie-Streuphantoms angegebenen Werten für die Brechungsindizes des Resins und der Quarzkugeln sowie deren Radius ( $r = 255 \text{ nm}$ ) konnten die Streueffizienz und die Anisotropie dieses trüben Mediums analytisch berechnet werden. Die Ergebnisse der Mie-Kalkulationen für die betrachteten Wellenlängen sind in Tab. 5.6 zusammengefaßt.

$\lambda$ [nm]	$n_1$ (Resin) <sup>1)</sup>	$n_2$ (Quarz) <sub>2)</sub>	$Q_{\text{sca}}$	$g$	$\alpha = 2\pi r n_1 / \lambda$
678	1,5524	1,4558	0,0826	0,8434	3,67
808	1,5464	1,4532	0,0516	0,8039	3,07
835	1,5455	1,4527	0,0473	0,7966	2,97
1064	1,5405	1,4496	0,0260	0,6958	2,32

<sup>1)</sup> nach Sellmeier-Gleichung (4.15) <sup>2)</sup> nach Sellmeier-Gleichung (4.16)

**Tab. 5.6:** Optische Eigenschaften des Mie-Streuphantoms berechnet aus der Mie-Theorie ( $r = 255 \text{ nm}$ ).

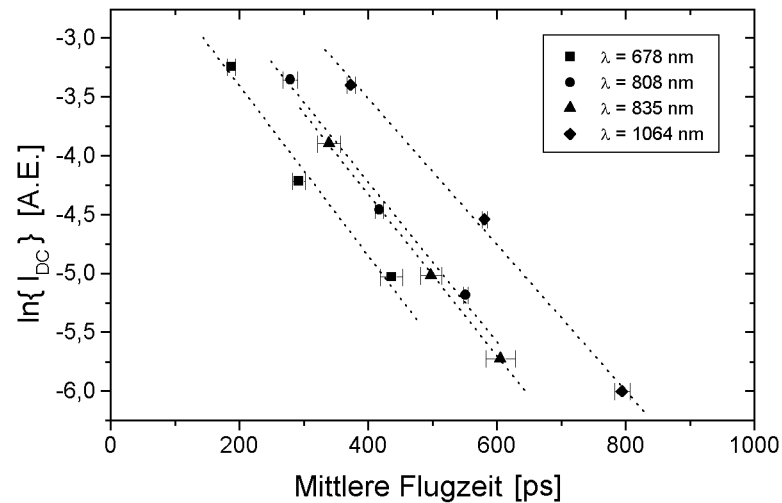
Abb. 5.27 zeigt die Wellenlängenabhängigkeit des aus den Ulbrichtkugelmessungen bestimmten Absorptions- und Streukoeffizienten des Mie-Streuphantoms sowie die aus der Mie-Theorie folgende Wellenlängenabhängigkeit der Streueffizienz.



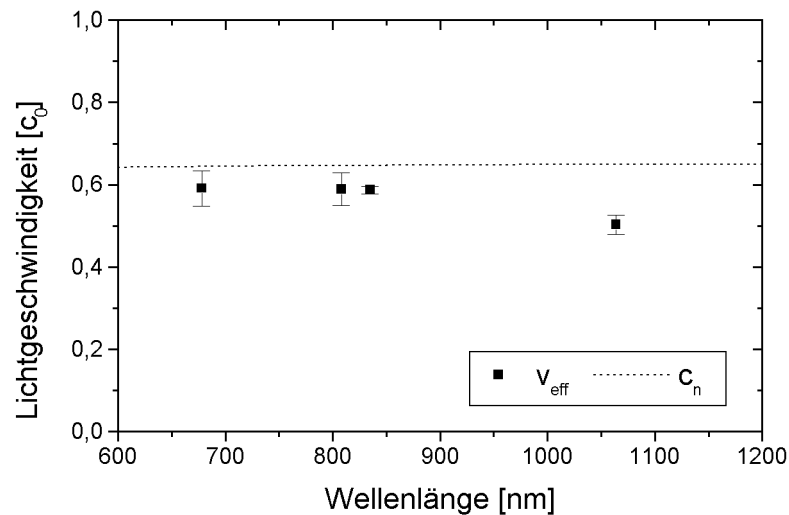
**Abb. 5.27:** Ergebnisse der cw-Messungen des Absorptions- und Streukoeffizienten mit dem Ulbrichtkugelspektrometer und Vergleich mit der Streueffizienz nach der Mie-Theorie [160]. Die Fehlerbalken repräsentieren die statistische Meßunsicherheit aus sieben Einzelmessungen.

Der gemessene Streukoeffizient nahm mit zunehmender Wellenlänge von etwa  $25,5 \text{ mm}^{-1}$  bei 678 nm bis  $8,5 \text{ mm}^{-1}$  bei 1064 nm ab. Die Wellenlängenabhängigkeit des Streukoeffizienten stimmte hervorragend mit der mie-theoretisch berechneten Wellenlängenabhängigkeit der Streueffizienz überein. Aus einem Fit der Meßdaten an die theoretische Kurve konnte der Volumenanteil an Streuern  $f_{\text{sca}}$  nach Gl. (3.9) bestimmt werden zu  $f_{\text{sca}} = 11 \%$ . Der gemessene Absorptionskoeffizient lag im Bereich von  $0,04 \text{ mm}^{-1}$  und zeigte keine systematische Wellenlängenabhängigkeit.

Die Ergebnisse der FD-Messungen des Mie-Streuphantoms sind in Abb. 5.28 gezeigt. Die gemessenen Flugzeiten variierten zwischen 189 und 795 ps bei Faserabständen zwischen 3 und 9 mm. Für alle untersuchten Wellenlängen ergab sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem Logarithmus der DC-Intensität und der mittleren Flugzeit bei verschiedenen Faserabständen ( $R > 0,98$ ). Aus den Steigungen konnten mittels der aus den cw-Messungen bekannten Absorptionskoeffizienten die effektiven Transportgeschwindigkeiten  $v_{\text{eff}}$  nach Gl. (4.17) ermittelt werden. Die resultierenden effektiven Transportgeschwindigkeiten sind in Abb. 5.29 im Vergleich zur Phasengeschwindigkeit  $c_n(\lambda)$  des Mie-Streuphantoms dargestellt.

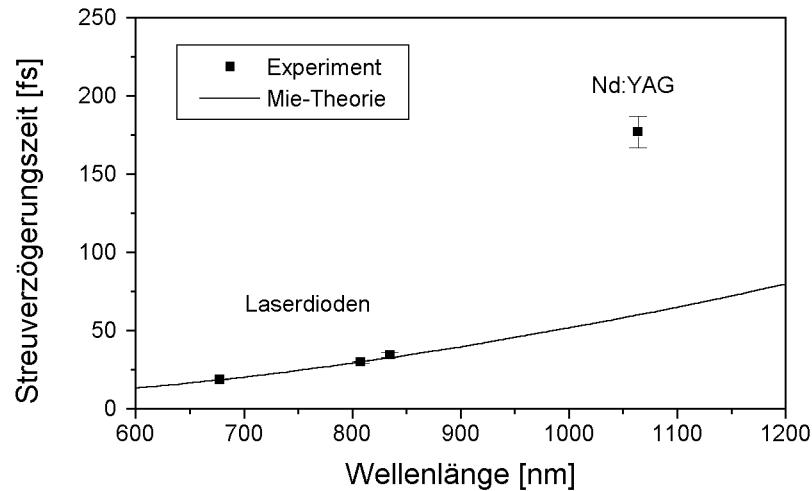


**Abb. 5.28:** Logarithmus der DC-Intensität bei verschiedenen Faserabständen als Funktion der mittleren Flugzeit.



**Abb. 5.29:** Vergleich der experimentell ermittelten effektiven Transportgeschwindigkeit  $v_{\text{eff}}$  des Mie-Streuphantoms mit der Phasengeschwindigkeit  $c_n(\lambda) = c_0/n(\lambda)$  [160].

Abb. 5.29 zeigt deutlich, daß die effektive Transportgeschwindigkeit systematisch kleiner war als die Phasengeschwindigkeit in dem trüben Medium. Aus dem Verhältnis dieser beiden Geschwindigkeiten konnte weiterhin mit Gl. (3.63) unter Verwendung des aus den Ulbrichtkugelmessungen bekannten Streukoeffizienten die Streuverzögerungszeit bestimmt werden. Die resultierenden Streuverzögerungszeiten sowie die theoretisch berechnete Kurve für  $\tau(\lambda)$  nach dem Energie-Modell sind in Abb. 5.30 dargestellt.



**Abb. 5.30:** Vergleich der experimentell ermittelten Streuverzögerungszeit mit der nach dem Energie-Modell berechneten [160].

Die resultierenden Streuverzögerungszeiten nahmen mit steigender Wellenlänge zu und betragen zwischen 18,5 und 176,8 fs. Bei den Laserdioden-Wellenlängen stimmten die gemessenen Werte im Rahmen der experimentellen Meßunsicherheiten mit den aus der Mie-Theorie berechneten Werten für die Streuverzögerungszeit überein. Der Meßwert bei 1064 nm dagegen war um etwa einen Faktor 3 höher als theoretisch erwartet. In Tab. 5.7 sind die Ergebnisse der Ulbrichtkugelmessungen sowie die Streuverzögerungszeiten tabellarisch zusammengefaßt.

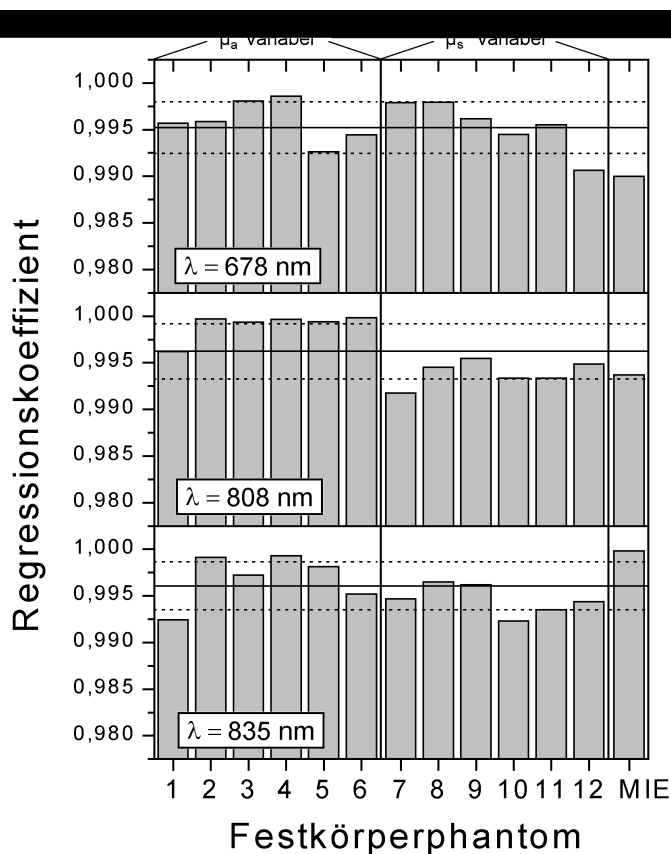
$\lambda$ [nm]	Ulbrichtkugelspektrometer				Streuverzögerungszeit	
	$R_{\text{diff}}$ [%]	$T_{\text{tot}}$ [%]	$\mu_s$ [mm <sup>-1</sup> ]	$\mu_a$ [mm <sup>-1</sup> ]	Experiment [fs]	Mie-Theorie [fs]
678	39,9 ± 0,2	44,3 ± 0,1	25,5 ± 0,1	0,040 ± 0,001	18,5 ± 0,1	18,4
808	37,7 ± 0,8	47,8 ± 0,3	17,0 ± 0,4	0,038 ± 0,003	29,7 ± 0,7	29,9
835	37,0 ± 0,3	47,8 ± 0,3	15,5 ± 0,8	0,039 ± 0,001	34,3 ± 1,8	32,5
1064	33,0 ± 0,1	53,6 ± 0,1	8,5 ± 0,5	0,041 ± 0,003	176,8 ± 10,0	59,9

**Tab. 5.7:** Übersicht über die mit dem Ulbrichtkugelspektrometer bestimmten optischen Konstanten des Mie-Streuphantoms und Vergleich der experimentell ermittelten Streuverzögerungszeit mit der nach der Mie-Theorie berechneten.

## 5.6 Grenzen der Methodik

### 5.6.1 Anwendbarkeit des MBL

Nach Kap. 3.5 ist die Anwendbarkeit des modifizierten MBL begrenzt. Bei der Auswertung der Meßdaten nach Gl. (3.61) ( $\ln\{I_{DC}\}$  als Funktion von  $\langle t \rangle$  bei verschiedenen Faserabständen) wurde die Abhängigkeit der zeitintegrierten Intensität von der mittleren Flugzeit ohne Anwesenheit von Absorbern vernachlässigt (Gl. (3.60)). Nach der Diffusionsapproximation liefert die DC-Intensität im verlustfreien Fall einen Beitrag zur Gesamtschwächung, der proportional zu  $\langle t \rangle^{-3/2}$  ist (Gl. (3.59)), und damit zu einer Abweichung vom linearen Zusammenhang von  $\ln\{I_{DC}\}$  und  $\langle t \rangle$  führt. Als Maß für die Linearität dieses Zusammenhangs sind in Abb. 5.31 die Regressionskoeffizienten für alle untersuchten Festkörperphantome dargestellt. Alle linearen Regressionskoeffizienten lagen zwischen 0,9900 und 0,9998 (Tab. 5.8). Wie Abb. 5.31 zeigt, konnte keine systematische Abhängigkeit der erhaltenen Regressionskoeffizienten vom Absorber- oder Streuergehalt beobachtet werden. Diese Tatsache rechtfertigt die in Gl. (3.60) gemachte Näherung für alle im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Festkörperphantome und Faserabstände.

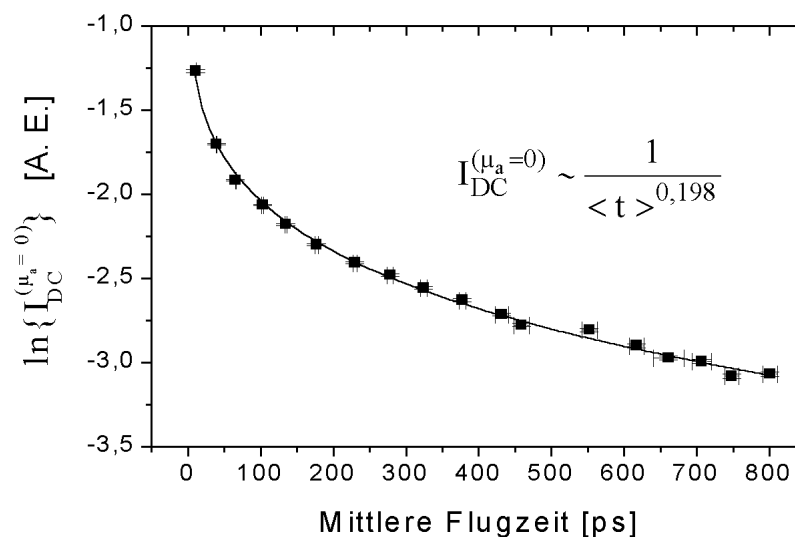


**Abb. 5.31:** Regressionskoeffizienten der Festkörperphantome FK1 bis FK12 sowie des Mie-Streuphantoms als Maß für die Linearität der Abhängigkeit des  $\ln\{I_{DC}\}$  von  $\langle t \rangle$  bei vier verschiedenen Faserabständen ( $\rho = 3, 5, 7$  und  $9$  mm). Die durchgezogenen Linien repräsentieren die Mittelwerte, die gestrichelten Linien die Standardabweichung von R bei den drei Wellenlängen (vgl. Tab. 5.8).

Regressionskoeffizient	678 nm	808 nm	835 nm
Mittelwert	0,9952	0,9962	0,9961
Standardabweichung	0,0028	0,0030	0,0026
Minimum	0,9900	0,9917	0,9924
Maximum	0,9986	0,9998	0,9998

**Tab. 5.8:** Übersicht über Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum der linearen Regressionskoeffizienten für die Abhängigkeit des  $\ln\{I_{DC}\}$  von  $\langle t \rangle$  für alle untersuchten Festkörperphantome bei den drei Wellenlängen.

Um den kleinsten mittels des modifizierten Beer-Lambert Gesetzes bestimmbaren Absorptionskoeffizienten zu ermitteln, wurde mit Hilfe des vorwärts *Short-Cut* Monte-Carlo Algorithmusses die zeitintegrierte Intensität in Abhängigkeit der mittleren Flugzeit der Photonen für ein verlustfreies, also nicht absorbierendes Medium bei kleinen Abständen ( $\rho < 15$  mm) bestimmt. Der Streukoeffizient war bei dieser Simulation  $10 \text{ mm}^{-1}$ , die Anisotropie betrug 0,9, und der Brechungsindex des Mediums wurde mit 1,4 angenommen. Die resultierende Abhängigkeit der DC-Intensität ( $\mu_a = 0$ ) als Funktion der mittleren Flugzeit der Photonen ist in Abb. 5.32 dargestellt.

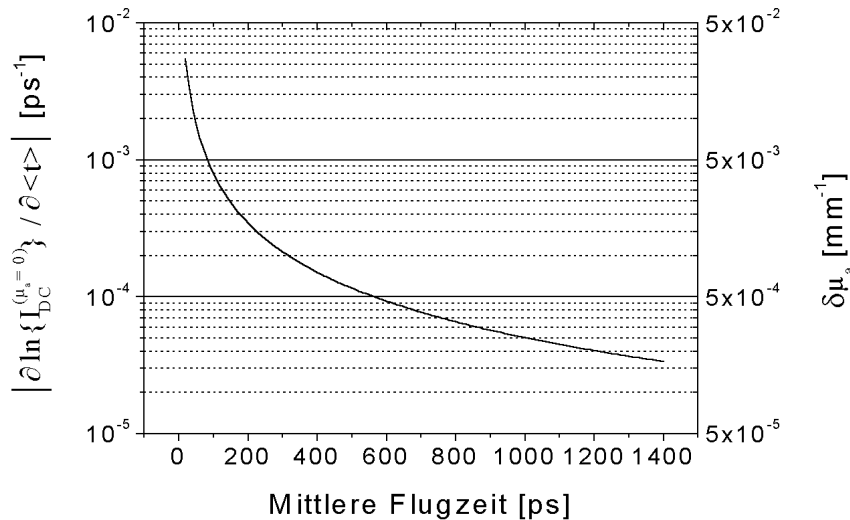


**Abb. 5.32:** Logarithmus der DC-Intensität für ein nicht absorbierendes Medium ( $\mu_s = 10 \text{ mm}^{-1}$ ,  $g = 0,9$  und  $n = 1,4$ ) als Funktion der mittleren Flugzeit bestimmt mit dem Frequency-Domain Short-Cut Monte-Carlo Algorithmus. Die durchgezogene Linie zeigt einen Fit an die simulierten Daten.

Die für ein verlustfreies Medium simulierten Werte waren im Bereich der kleinen Faserabstände proportional zu  $\langle t \rangle^{-0,198}$ . Damit war die Zeitabhängigkeit noch schwächer als nach der Diffusionsapproximation für große Faserabstände ( $\langle t \rangle^{-3/2}$ , vgl. Gl. (3.59)). Bei der Auswertung der Meßdaten wurde nach Gl. (3.60) angenommen, daß die Ableitung der Kurve in Abb. 5.32 einen vernachlässigbaren Beitrag zur Schwächung der DC-Intensität im Vergleich zu einem absorbierenden Medium liefert. Diese Annahme kann nicht mehr aufrecht erhalten werden, wenn der Absorptionskoeffizient des Mediums von der Größenordnung

$$\delta\mu_a = \frac{1}{c_n} \left| \frac{\partial \ln\{I_{DC}^{(\mu_a=0)}\}}{\partial \langle t \rangle} \right| \quad (5.9)$$

ist. Diese Größe ist daher ein Maß für den minimalen Absorptionskoeffizienten, der mit dem modifizierten MBL noch meßbar ist. In Abb. 5.33 ist der Betrag von  $\partial \ln\{I_{DC}^{(\mu_a=0)}\} / \partial \langle t \rangle$  und der daraus resultierende minimale Absorptionskoeffizient  $\delta\mu_a$  für einen Wert von  $c_n \approx 0,2 \text{ mm/ps}$  dargestellt.



**Abb. 5.33:** Einfluß der Abhängigkeit der zeitintegrierten DC-Intensität von der mittleren Flugzeit der Photonen für ein nichtabsorbierendes Medium ( $\mu_a = 0$ ). Auf der rechten y-Achse ist der aus dieser Abhängigkeit resultierende minimale Absorptionskoeffizient  $\delta\mu_a$  dargestellt, der nach dem modifizierten MBL berechnet werden kann.

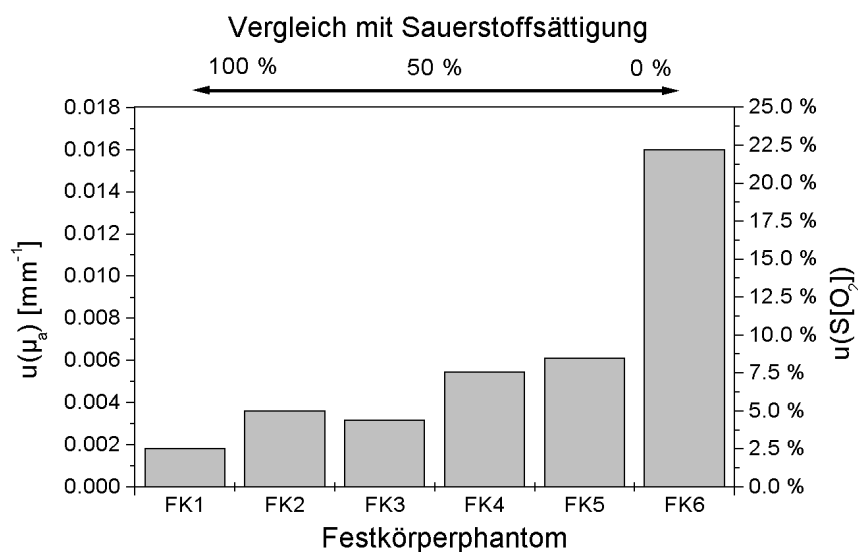
Im Grenzfall  $\langle t \rangle \rightarrow 0$  (d. h.  $\rho \rightarrow 0$ ) liegt  $\delta\mu_a$  in der Größenordnung  $0,01 \text{ mm}^{-1}$  und ist damit vergleichbar mit der Untergrundabsorption von unpigmentierter Kopfhaut im roten und nahen infraroten Spektralbereich (vgl. Tab. 2.5). Mit zunehmender mittlerer Flugzeit nimmt  $\delta\mu_a$  ab. Bei Faserabständen größer als  $3 \text{ mm}$  ( $\langle t \rangle > 300 \text{ ps}$ ) ist  $\delta\mu_a$  kleiner als etwa  $5 \times 10^{-4} \text{ mm}^{-1}$ .

Diese Simulation hat ebenfalls gezeigt, daß die in Gl. (3.60) gemachte Näherung für die im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Absorptionskoeffizienten und Faserabstände gerechtfertigt war. Die Schwächung der DC-Intensität mit zunehmendem Faserabstand aufgrund der Streuung ist gegenüber der Schwächung aufgrund von Absorptionsereignissen zu vernachlässigen.

Das modifizierte Beer-Lambert Gesetz ist demnach in der hier beschriebenen Form nicht mehr anwendbar, wenn Absorptionskoeffizienten in der Größenordnung von  $5 \times 10^{-4} \text{ mm}^{-1}$  bestimmt werden sollen. Ebenso gelangt die Methode an ihre Grenzen, wenn noch kleinere Faserabstände (zwischen  $1$  und  $2 \text{ mm}$ ) angestrebt werden. In beiden Fällen müssen die Streueigenschaften des Mediums (z. B. durch MCS) berücksichtigt werden.

### 5.6.2 Meßunsicherheit der Sauerstoffsättigung

Für die klinische Fragestellung des fetalen Sauerstoffmonitorings ist die absolute Meßunsicherheit der Sauerstoffsättigung, die mit dem neuen Verfahren zu erwarten ist, von Bedeutung. Bei einem konstantem Gesamthämoglobingehalt hängt die Genauigkeit der Bestimmung der Sauerstoffsättigung nur von der experimentellen Meßunsicherheit des Absorptionskoeffizienten bei 678 nm ab. Aus den bei einer Einzelmessung der Festkörperphantome FK1 bis FK6 erhaltenen Meßunsicherheiten (Fehlerbalken in Abb. 5.17) ließ sich daher die Meßunsicherheit der Sauerstoffsättigung ( $u_{S[O_2]}$ ) abschätzen. Sie betrug bei hohen Werten für  $S[O_2]$  ( $\approx 90 - 100\%$ ) etwa 2,5 %, bei mittleren Werten (zwischen etwa 50 und 90 %) 5 %, bei niedrigen Sauerstoffsättigungen (zwischen 10 und 50 %) etwa 8 % und bei praktisch verschwindender Sauerstoffsättigung etwa 22 % (Abb. 5.34).



**Abb. 5.34:** Absolute experimentelle Meßunsicherheit des Absorptionskoeffizienten bei 678 nm  $u(\mu_a)$  und daraus resultierende absolute Meßunsicherheit der Sauerstoffsättigung  $u(S[O_2])$  bei einem fetalen Hämoglobingehalt von 190 g/l und einem Blutvolumen von 5 %.

Da der Absorptionskoeffizient bei 678 nm mit abnehmender Sauerstoffsättigung größer wird (vgl. Abb. 2.11), nimmt auch die Signalintensität ab und die Meßunsicherheit wird größer. Durch den Einsatz einer Laserdiode mit größerer mittlerer Leistung ließe sich diese Meßunsicherheit bei geringen Sauerstoffsättigungen noch reduzieren.

Die Grenze für  $S[O_2]$ , ab der eine Gefährdung des Feten nicht mehr auszuschließen ist, wird in der Literatur nicht einheitlich angegeben. Sie variiert zwischen 30 und 40 % [67]. In diesem Bereich beträgt die absolute Genauigkeit dieser Methode etwa 8 % und ist damit ausreichend, um eine Aussage über die Gefährdung des Feten zu treffen.

## 6. Diskussion

Die Bestimmung der optischen Eigenschaften von biologischen Geweben *in vivo* ist von großem Interesse für eine Vielzahl von diagnostischen und therapeutischen Laseranwendungen in der Medizin [7,99,122]. Zeitaufgelöste Verfahren bieten im Gegensatz zu den konventionellen cw-Verfahren die Möglichkeit, z. B. in Reflexionsgeometrie über eine Quell- und eine Detektorfaser menschliches Gewebe *in vivo* nicht- oder minimal invasiv zu untersuchen. Die Informationen über die Streu- und Absorptionseigenschaften der Probe können aus der zeitlichen Aufweitung und Schwächung eines kurzen Laserpulses (typisch  $< 10$  ps) nach dem Durchgang durch das trübe Medium gewonnen werden. Alternativ kann auch die Modulation und Phasenverschiebung von Photonendichtewellen in der Frequenz-Domäne gemessen werden. Dieser Ansatz ist zu bevorzugen, da der experimentelle Aufbau in der Regel preisgünstiger und weniger störanfällig ist, da z. B. eine Berücksichtigung der intrinsischen Pulsaufweitung durch den Meßaufbau selber wesentlich einfacher ist als in der Zeit-Domäne.

In der Vergangenheit wurde am häufigsten die Diffusionsapproximation der Strahlungstransporttheorie als Modell zur Auswertung der Meßdaten verwendet. Da diese Näherung erst in einigem Abstand von der Photonenquelle gültig ist (typisch 20 mm), sind die erforderlichen Applikatoren groß ( $> 10$  cm<sup>3</sup>) und daher nicht für endoskopische oder minimal invasive Anwendungen geeignet. Bislang gab es kein Verfahren, das eine absolute Bestimmung der Absorptionseigenschaften eines trüben Mediums mit Hilfe von Photonendichtewellen bei kleinen Faserabständen ( $< 10$  mm) ermöglicht.

### 6.1 Aufbau des Frequency-Domain Spektrometers

Das entwickelte Frequency-Domain Spektrometer ähnelte in einigen Punkten dem von MADSEN et al. [86] beschriebenen Aufbau (vgl. Tab. 2.2). Die Autoren kombinierten die direkte Modulation einer einzelnen Laserdiode ( $\lambda = 670$  nm) über einen Netzwerkanalysator mit Avalanche-Photodiodendetektion (New Focus APD 1651). Mit diesem Aufbau konnten sie - begrenzt durch die Bandbreite der Avalanche-Photodiode - verlässliche Phaseninformationen bis 800 MHz erhalten. Amplitudeninformationen gingen in ihre Auswertung nicht mit ein. Im vorliegenden Aufbau wurden drei direkt modulierte Laserdioden als Lichtquellen verwendet, die ebenfalls über einen Vektornetzwerkanalysator angesteuert wurden. Zur Detektion wurde ein eigenes, speziell entwickeltes Avalanche-Photodiodenmodul eingesetzt, das über einen eingebauten Verstärker verfügte. Die Kombination von Netzwerkanalysator, Lichtquellen und Detektor erlaubte die Erzeugung und den Nachweis von Photonendichtewellen bis zu einer oberen Frequenz von maximal 1 GHz. Bei höheren Frequenzen nahm sowohl die *modulation response* der Laserdioden als auch die Empfindlichkeit des Avalanche-Photodiodenmoduls stark ab. Diese Maximalfrequenz

liegt etwa um 200 MHz über der von MADSEN et al. erzielten und einen Faktor 3 höher als die Frequenzen, die mit elektrooptischer Modulation erzeugt werden können [14]. Die Modulationstiefe betrug bei einer Frequenz von 300 MHz etwa 25 %, der Wirkungsgrad für die Umwandlung elektrischer in optische HF-Leistung etwa 20 %. Diese Werte lagen im Bereich der von anderen Gruppen berichteten Werte [14,108]. Höhere Wirkungsgrade ließen sich z. B. durch den Einbau einer geeigneten Induktivität und eines ohmschen Widerstandes in Serie mit der Laserdiode durch Anpassung der Impedanz dieses Bauteils an die 50  $\Omega$ -Impedanz des HF-Generators erzielen [86]. Durch ein solches LR-Glied ließe sich zwar die Lage und die Amplitude des Frequenzmaximums beeinflussen, die Abnahme der Modulationstiefe und des Wirkungsgrades für Frequenzen oberhalb der Resonanzfrequenz bliebe davon aber unberührt. Von einem Versuch, die Impedanzen der Laserdioden an die des HF-Generators anzupassen, wurde daher abgesehen.

Gegenüber den häufig verwendeten Photomultipliern [14] ist die Avalanche-Photodiode besser für Messungen mit variabler Frequenz geeignet. Dafür ist ihre Empfindlichkeit geringer als die eines Photomultipliers, was aber im Rahmen dieser Arbeit aufgrund der relativ geringen Faserabstände von untergeordneter Bedeutung ist..

Da die APD nicht über eine Temperaturstabilisierung verfügte, konnten Langzeitdriften in der Phase beobachtet werden, die sich störend auf die absolute Bestimmung der mittleren Flugzeit der Photonen auswirken können. Bei der absoluten Bestimmung des Absorptionskoeffizienten auf Basis des mikroskopischen Beer-Lambert Gesetzes wirkt sich eine Verschiebung der Gerätephase aber nicht aus, da hier nur die Differenzen der Flugzeit bei verschiedenen Faserabständen in die Auswertung eingehen. Weiterhin zeigten die Langzeitmessungen, daß die Amplituden sehr empfindlich auf geringe Veränderungen des optischen Kontaktes der Lichtleiter mit der Probenoberfläche reagierten. Bei der Entwicklung eines Applikators für den klinischen Einsatz ist darauf zu achten, daß auch unter den schwierigen Bedingungen *sub partu* ein stabiler Kontakt zwischen den Optoden und der fetalen Kopfhaut gewährleistet ist. Dieses Problem ist allerdings nicht auf das neue Verfahren beschränkt. Auch bei der fetalen Pulsoxymetrie stellen Bewegungsartefakte und mangelhafter optischer Kontakt ein Problem dar, das bekannt und Gegenstand aktueller Studien ist [67,84].

Unter realistischen Meßbedingungen (Tab. 4.4) war mit diesem FD-Aufbau eine Messung der Amplitude mit einer Genauigkeit von ca. 0,01 dB möglich. Das Rauschen der Phase war typischerweise kleiner als  $0,1^\circ$  bei 100 MHz. Damit lag die theoretisch erreichbare Zeitauflösung des FD-Spektrometers bei etwa  $\pm 3$  ps. Der optische dynamische Bereich des FD-Spektrometers betrug abhängig von der Modulationsfrequenz zwischen 20 und 45 dB (Tab. 5.1). Am größten war der dynamische Bereich im für das MBL interessanten Bereich kleiner Frequenzen (20 bis 100 MHz). Er war nach oben begrenzt durch die Nichtlinearität bei Sättigung und nach unten durch den Dunkelstrom des APD-Receiver.

## 6.2 Modelle zur Auswertung der Meßdaten

Zur Auswertung der Phasen- und Amplitudendaten wurden verschiedene Modelle hinsichtlich ihrer Eignung verglichen. Am häufigsten wurde in der Vergangenheit die Diffusionsapproximation der Strahlungstransportgleichung eingesetzt [2,8,23,66,76-78,86,101-103,164]. Die Anwendung dieses analytischen Verfahrens ist allerdings auf solche Fälle beschränkt, bei denen der Abstand zwischen den Optoden groß ist gegenüber der mittleren freien Transportweglänge des betrachteten Mediums ( $\rho \gg 1/\mu_s'$ , typischerweise gilt  $\rho \geq 20$  mm). Die Diffusionsapproximation ist daher ungeeignet, wenn eine kompakte Meßgeometrie mit Faserabständen  $\rho < 10$  mm angestrebt wird. Desweiteren existieren analytische Lösungen der zeitabhängigen Diffusionsgleichung nur für bestimmte definierte Meßgeometrien und Randbedingungen [2].

Monte-Carlo Simulationen haben sich insbesondere als inverse Verfahren in Kombination mit der Ulbrichtkugelspektrometrie in den vergangenen Jahren bewährt [105,120,166]. Sie unterliegen im Prinzip keinerlei Beschränkungen hinsichtlich Geometrie der Probe, Randbedingungen oder Faserabstand, dafür sind aber die zur Erlangung einer vernünftigen statistischen Unsicherheit benötigten Rechenzeiten sehr lang (im Extremfall mehrere Wochen auf einem Pentium-PC). Insbesondere bei der Bestimmung der *temporal point spread function* (TPSF) sind sehr große Photonenzahlen notwendig, da nur ein Bruchteil der betrachteten Photonen (ca.  $10^{-5}$  -  $10^{-8}$ ) zum detektierten Signal beiträgt. Die meiste Zeit rechnet ein solcher Algorithmus also quasi umsonst. Um die Effizienz der MCS zu steigern, sind Beschleunigungsverfahren notwendig. Ein solches von YAROSLAVSKY et al. [165,168] entwickeltes Verfahren z. B. schätzt bei jedem Photonschritt innerhalb der Probe ab, mit welcher Wahrscheinlichkeit das gerade betrachtete Photon noch in den Detektor gelangen kann (sog. *short-cut* Algorithmus). Auf diese Weise wird bei jedem Einzelschritt ein (wenn auch geringer) Beitrag zum interessierenden Signal geleistet. Es konnte gezeigt werden, daß die *short-cut* MCS bei gleicher Aufgabenstellung etwa zwei Größenordnungen weniger Rechenzeit benötigte als ein herkömmlicher, unbeschleunigter Monte-Carlo Algorithmus [168]. Dennoch konnte im Rahmen dieser Arbeit kein brauchbares inverses Monte-Carlo Verfahren zur Auswertung der FD-Meßwerte realisiert werden. Selbst mit der *short-cut* Simulation ist an einen online-Einsatz allenfalls unter Verwendung paralleler Computeralgorithmen zu denken. Bis zur Realisierung dieses Konzeptes bleibt die analytische Auswertung der experimentellen Daten auf Basis des zeitintegrierten mikroskopischen Beer-Lambert Gesetzes die erste Wahl.

Das mikroskopische Beer-Lambert Gesetz stellt eine konsequente Anwendung des bekannten Prinzips der exponentiellen Schwächung von Licht beim Durchgang durch ein absorbierendes Medium entlang eines beliebigen Pfades dar. Der Einfluß der Streuung wird in diesem Modell von der Absorption separiert. In der Vergangenheit wurde dieses Prinzip in seiner zeitintegrierten Form eingesetzt, um durch Messungen der DC-Intensität und der mittleren Flugzeit eines Photonenensembles auf Änderungen der Absorption eines trüben Mediums zu schließen. TSUCHIYA und URAKAMI [143,144] sowie ZHANG et al. [175-178] konnten zeigen, daß dieser Ansatz - im Gegensatz zur Diffusionsapproximation - unabhängig von den Randbedingungen und der speziellen

Geometrie der Probe ist. Darüber hinaus wiesen Vergleiche von MBL und MCS Daten darauf hin, daß das MBL auch bei Faserabständen zwischen 5 und 15 mm gültig ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das zeitintegrierte Mikroskopische Beer-Lambert Gesetz derart modifiziert, daß es zu einer absolute Bestimmung des Absorptionskoeffizienten bei zwei oder mehreren Faserabständen eingesetzt werden konnte. Dabei wurde ausgenutzt, daß die Steigung der Auftragung von  $\ln\{I_{DC}\}$  gegen die mittlere Flugzeit  $\langle t \rangle$  bei verschiedenen Faserabständen durch das Produkt des Absorptionskoeffizienten und der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Photonen im betreffenden Medium gegeben ist (vgl. Gl. (3.61)).

Auch in einem ideal verlustfreien trüben Medium ( $\mu_a = 0$ ) variiert die DC-Intensität aufgrund der Streuung mit dem von den Photonen zurückgelegten Weg und damit mit der mittleren Flugzeit. Diese Abhängigkeit ist aber nur schwach im Vergleich zu der exponentiell anwachsenden Wahrscheinlichkeit, daß die Photonen im Fall  $\mu_a > 0$  mit zunehmender Flugzeit absorbiert werden. Im Rahmen der Diffusionsapproximation läßt sich für Faserabstände, die groß sind im Vergleich zur mittleren freien Transportweglänge des Mediums, abschätzen, daß die DC-Intensität in einem nicht absorbierenden semiinfiniten Medium mit  $\langle t \rangle^{-3/2}$  abnimmt. Für kleine Faserabstände ( $\rho < 15$  mm) konnte mit Hilfe von Monte-Carlo Simulationen gezeigt werden, daß diese Abhängigkeit mit  $\langle t \rangle^{-0.198}$  noch schwächer ist. Erst bei Faserabständen zwischen 1 und 2 mm ist der Anteil der DC-Schwächung aufgrund von Streuung nicht mehr vernachlässigbar. Für Abstände zwischen 3 und 15 mm liegt der kleinste Absorptionskoeffizient, der sich demnach mit dieser neuen Methode absolut bestimmen läßt, in der Größenordnung von  $10^{-4} \text{ mm}^{-1}$ . Er ist damit um mehr als zwei Größenordnungen kleiner als die typischen Absorptionskoeffizienten von biologischen Geweben im roten und nahen infraroten Spektralbereich [17,121]. Bereits die Untergrundabsorption von unpigmentierter Haut beträgt in diesem Wellenlängenbereich etwa  $0,02 \text{ mm}^{-1}$  (vgl. Gl. (2.22) bzw. Abb. 2.14). Bei keiner der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Messungen konnte eine systematische Abweichung von der in Gl. (3.61) vorhergesagten linearen Abhängigkeit des  $\ln\{I_{DC}\}$  von  $\langle t \rangle$  beobachtet werden. Die linearen Regressionskoeffizienten für diese Auftragungen lagen bei allen Festkörperphantomen und Wellenlängen zwischen 0,9900 und 0,9998 (vgl. Tab. 5.8).

Ein wichtiger Vorteil dieser Methode gegenüber Messungen bei nur einem Faserabstand und Auswertung nach der Diffusionsapproximation liegt darin, daß zur absoluten Bestimmung des Absorptionskoeffizienten nur die Kenntnis der Phasendifferenz zwischen den verschiedenen Detektionsfasern erforderlich ist. Die intrinsische Phasenverschiebung, die sich aus den unterschiedlichen Lichtpfaden innerhalb der Apparatur und der Lichtwellenleiter ergibt, muß dabei nicht vorab bestimmt werden. Darüber hinaus sind die Meßgrößen (zeitintegrierte DC-Intensität und mittlere Flugzeit der Photonen) besonders in der Frequenz-Domäne leicht zugänglich. Anstelle des DC-Wertes der Intensität ( $f = 0$  MHz) wurde im Rahmen dieser Arbeit der Meßwert bei der kleinsten mit dem Netzwerkanalysator meßbaren Frequenz verwendet ( $f = 300$  kHz). Dadurch war die Bestimmung von  $I_{DC}$  unabhängig von der Laborbeleuchtung und dem Tageslicht. Dieser Vorteil überwog die geringen relativen Abweichungen zwischen den Intensitäten bei 0 und 300 kHz ( $< 10^{-3}$ ) bei weitem. Die mittleren Flugzeiten folgten aus

der Steigung des linearen Anteils der Phase als Funktion der Kreisfrequenz [2]. Zur experimentellen Bestimmung von  $\langle t \rangle$  reichte in allen vorgestellten Fällen eine Messung der Phase bis  $f = 200$  MHz völlig aus. Dieser Frequenzbereich ist auch noch mit elektrooptischer Modulation und direkter Lock-In Detektion zugänglich [140]. Somit sind mit dem modifizierten MBL auch spektroskopische Anwendungen z. B. im blauen oder UV-Spektralbereich denkbar, für die keine geeigneten direkt modulierbaren Laserdioden zur Verfügung stehen.

Das mikroskopische Beer-Lambert Gesetz vereint also die jeweiligen Vorteile der beiden herkömmlichen Verfahren. Als analytisches Modell ist es online-geeignet wie die Diffusionsapproximation. Außerdem ist es – wie das Monte-Carlo Verfahren – auch für relativ geringe Faserabstände ( $2 \text{ mm} < \rho < 10 \text{ mm}$ ) anwendbar und unabhängig von der exakten Geometrie und den Randbedingungen der Probe. Dafür muß aber auf eine Bestimmung der Streueigenschaften verzichtet werden. Für medizinische Fragestellungen ist dies allerdings nicht problematisch, da die physiologisch interessanten Prozesse in der Regel mit Veränderungen der Absorptionseigenschaften des Gewebes einhergehen. Dies ist auch beim online-Monitoring der Sauerstoffsättigung *in vivo* der Fall.

### 6.3 Streuende und absorbierende Phantommodelle

Um das neue Verfahren experimentell zu evaluieren, wurden eine Reihe von Messungen mit streuenden und absorbierenden Phantomen durchgeführt.

Der erste Test der Meßapparatur wurde anhand von Flüssigphantomen auf Basis herkömmlicher Milch in verschiedenen Konzentrationen durchgeführt. Zunächst wurde die Dispersionsrelation der PDW in Milch mit einem Fettgehalt von 3,5 % in infiniten Transmissionsgeometrie im Frequenzbereich von 300 kHz bis 1 GHz bestimmt ( $\lambda = 678 \text{ nm}$ ). Die experimentell ermittelte Abhängigkeit des Real- und des Imaginärteils der Kreisfrequenz von der Wellenzahl stimmte qualitativ mit den theoretischen Vorhersagen nach der Diffusionsapproximation überein. Ein *least square fit* der Meßdaten an die theoretischen Kurven für  $k_r(\omega)$  und  $k_i(\omega)$  ergab jedoch inkonsistente Werte für die optischen Konstanten ( $\mu_a$  und  $\mu_s'$ ) des Mediums. Im Vergleich zu Literaturwerten [131,166] waren die Absorptionskoeffizienten um einen Faktor 3 bis 15 zu niedrig. Die reduzierten Streukoeffizienten dagegen waren um das drei- bis siebenfache größer als in der Literatur berichtet. Ursachen für diese Abweichungen sind in der Abweichung der realen Meßgeometrie von der idealen infiniten Geometrie zu suchen. Die Größe des verwendeten Gefäßes ( $30 \times 24 \times 8 \text{ cm}^3$ ) war offenbar nicht ausreichend, um als "infinite" zu gelten. Reflexionen von der Milch-Luft-Grenzfläche sowie Einflüsse der Gefäßwände blieben bei der Auswertung unberücksichtigt. Dagegen ergab eine Bestimmung des Absorptionskoeffizienten dieses Phantommediums auf Basis des modifizierten MBL einen Wert für  $\mu_a$  von  $0,0733 \text{ mm}^{-1}$ , der sehr gut mit den Literaturdaten übereinstimmte ( $0,090 \text{ mm}^{-1}$  [131] bzw.  $0,069 \text{ mm}^{-1}$  [166], vgl. Tab. 5.2). Dies ist eine weitere experimentelle Bestätigung dafür, daß das MBL - im Gegensatz zur Diffusionsapproximation - tatsächlich unempfindlich gegenüber den exakten Randbedingungen des Experimentes ist.

Ein weiteres Flüssigphantom wurde aus 18 %-iger Kondensmilch und destilliertem Wasser (Verdünnung 1:100) hergestellt. In semiinfiniter Reflexionsgeometrie wurde dessen Absorptionskoeffizient vor und nach Zugabe einer geringen Menge absorbierender schwarzer Stempelfarbe mit dem MBL bestimmt. Wie zu erwarten war, nahmen sowohl die DC-Intensitäten als auch die mittleren Flugzeiten der Photonen bei gleichen Faserabständen nach Zugabe des Absorbers ab. Der resultierende Absorptionskoeffizient war nach Zugabe der schwarzen Stempelfarbe um  $0,0018 \text{ mm}^{-1}$  größer als bei der puren Milch (experimentelle Meßunsicherheit  $0,0002 \text{ mm}^{-1}$ ). Im Vergleich zu der konventionellen Ulbrichtkugelspektroskopie ist die Empfindlichkeit des FD-Verfahrens hinsichtlich der Absorption damit um mehr als eine Größenordnung überlegen [45]. Dies ist leicht zu verstehen, wenn man berücksichtigt, daß die Photonen in der Reflexionsgeometrie einen im Vergleich zur Küvettendicke in der Ulbrichtkugelspektroskopie etwa 100 mal größeren Weg zurücklegen.

Die systematische Evaluierung des FD-Verfahrens im Hinblick auf seine Eignung zur Bestimmung der fetalen Sauerstoffsättigung wurde an Festkörperphantomen auf  $\text{TiO}_2$ /Resin-Basis durchgeführt. Solche Festkörperphantome haben gegenüber Flüssigphantomen den Vorteil, daß sie über einen wesentlich längeren Zeitraum (mehrere Monate bis Jahre) stabil sind und reproduzierbare optische Eigenschaften aufweisen. Der Gehalt an streuenden  $\text{TiO}_2$ -Partikeln wurde so gewählt, daß die resultierenden reduzierten Streukoeffizienten vergleichbar waren mit den in der Literatur beschriebenen Werten von  $\mu_s'$  für fetale Kopfhaut im roten bis nahen infraroten Spektralbereich (ca.  $1 \text{ mm}^{-1}$ ) [124,125]. Den Streuphantomen wurde ein spezieller Infrarotfarbstoff in verschiedenen Mengen derart zugefügt, daß die bei  $678 \text{ nm}$  resultierenden Absorptionskoeffizienten den physiologischen Bedingungen im fetalen Blut zwischen 0 % und 100 % Sauerstoffsättigung entsprachen (Serie FK1 bis FK6, Tab. 5.3). Zu jedem Mischungsverhältnis wurde sowohl ein voluminöses, zylindrisches Phantom (Durchmesser ca.  $49 \text{ mm}$ , Höhe ca.  $32 \text{ mm}$ ) als auch ein dünnes Phantom von  $1 \text{ mm}$  Dicke zur Vergleichsmessung mit dem Ulbrichtkugelspektrometer hergestellt. Die Messungen mit dem Ulbrichtkugelspektrometer ergaben bei den Phantomen mit variablem Absorbergehalt für alle drei Laserdioden-Wellenlängen einen linearen Zusammenhang zwischen dem gemessenen Absorptionskoeffizienten und dem Volumenanteil des Absorbers ( $R \geq 0,975$ ). Der Streukoeffizient und der Anisotropiefaktor waren unabhängig vom Absorbergehalt. Damit ist gezeigt worden, daß es sich bei dem verwendeten Absorber um einen *reinen* Absorber handelte. Die FD-Messung und nachfolgende Auswertung mittels des MBL ergab ebenfalls einen linearen Anstieg der Absorptionskoeffizienten mit dem Absorbergehalt ( $R \geq 0,988$ ). Der Vergleich der relativen Absorptionskoeffizienten  $\Delta\mu_a/\Delta f_{\text{abs}}$  sowie der Untergrundabsorption des Resins  $\mu_a^{\text{BG}}$  der beiden Verfahren zeigte jedoch, daß die cw erhaltenen Werte systematisch kleiner waren als die mit dem FD-Verfahren bestimmten (Tab. 5.5). Durch einen Vergleich der relativen Absorptionskoeffizienten mit dem Absorptionsspektrum einer rein absorbierenden Probe aus Resin und dem IR-Farbstoff, das mit einem kommerziellen Absorptionsspektrometer bestimmt wurde, konnte eindeutig gezeigt werden, daß die Ulbrichtkugelmessung des Absorptionskoeffizienten

mit einem systematischen Fehler behaftet war. Die Ursache für die Unterschätzung der Absorption bei der cw Messung ist wahrscheinlich auf eine Überschätzung der seitlichen Verluste bei der inversen Monte-Carlo Simulation zurückzuführen. In der Vergangenheit wurde die Absorption bei Ulbrichtkugelmessungen eher überschätzt, da die inversen Auswertalgorithmen solche Photonen vernachlässigten, die weder in der Transmissions- noch in der Reflexionskugel endeten, sondern seitlich aus dem Probenvolumen austraten [105]. Diese *side losses* wurden dann fälschlicherweise der Absorption zugerechnet. Der im Rahmen dieser Arbeit verwendete inverse Monte-Carlo Algorithmus (*Magic Light V3.12*) ist prinzipiell in der Lage, solche seitlichen Verluste zu berücksichtigen. Mit zunehmender Probendicke (bis 500  $\mu\text{m}$ ) wird die Abschätzung der *side losses* aber ungenau, wie Untersuchungen von YAROSLAVSKY et al. [166] zeigten. Bei den  $\text{TiO}_2$ /Resin-Proben betrug die Probendicke 1 mm und lag damit noch um einen Faktor zwei über den in Ref. [166] untersuchten.

Darüber hinaus zeigte das Absorptionsspektrum der Resin/IR-Farbstoff-Probe, daß die genaue Lage und die Halbwertsbreite des Absorptionsmaximums von den Angaben des Herstellers abwichen. Gegenüber den Herstellerangaben (vgl. Abb. 4.19) war das Maximum der Absorption in Resin um 120 nm zu kleineren Wellenlängen verschoben. Die Halbwertsbreite (*FWHM*) war etwa 150 nm kleiner als spezifiziert. Dies ist dadurch zu erklären, daß die Angaben des Hersteller auf einer Messung beruhten, in der Trichlormethan ( $\text{CHCl}_3$ ) als Lösungsmittel verwendet wurde.

Zusätzlich zu den Festkörperphantomen mit variablem Gehalt an Absorbern wurde eine Serie von Phantomen mit variablem Streugehalt untersucht (FK7 bis FK12, vgl. Tab. 5.4). Bei der experimentellen Bestimmung der mittleren Flugzeiten zeigte sich, daß  $\langle t \rangle$  beim kleinsten untersuchten Faserabstand ( $\rho = 3 \text{ mm}$ ) nahezu unabhängig vom Gehalt der streuenden Partikel war. Erst bei Faserabständen  $\geq 5 \text{ mm}$  konnte eine deutliche Zunahme der mittleren Flugzeit mit dem Volumenanteil an Streuern beobachtet werden. Dieses Ergebnis bestätigte theoretische Vorhersagen von MOURANT et al. [94] auf Basis von Monte-Carlo Simulationen, nach denen die mittleren von den Photonen zurückgelegten Weglängen bei kleinen Faserabständen (etwa 1,7 mm) keine Abhängigkeit vom Streukoeffizienten aufweisen. Die Autoren erklären diese Unabhängigkeit folgendermaßen [94]: Für große Faserabstände nimmt die mittlere Flugzeit mit steigendem Streukoeffizienten zu. Bei kleinen Faserabständen aber müssen insbesondere bei hoher Anisotropie viele Streueignisse stattfinden, damit die Photonen den Detektor in Rückstreugeometrie erreichen. Bei kleinen Faserabständen nimmt die mittlere Flugzeit mit zunehmendem Streukoeffizienten also ab. Folglich muß es einen Übergangsbereich zwischen den beiden Regimen geben, in dem die mittlere Flugzeit praktisch unabhängig von der Streuerkonzentration ist.

Die für die Festkörperphantome FK7 bis FK13 erhaltenen Absorptionskoeffizienten nahmen bei allen drei Wellenlängen mit zunehmendem Gehalt an  $\text{TiO}_2$ -Partikeln mit etwa  $-0,001 \text{ mm}^{-1}/\text{vol}\%$  ( $R > 0,946$ ) ab (Abb. 5.20). Der Grund für diese schwache Abnahme lag darin, daß die Untergrundabsorption des Basismaterials mit etwa  $0,04 \text{ mm}^{-1}$  im Vergleich zur vernachlässigbar geringen Absorption von  $\text{TiO}_2$  relativ hoch ist. Mit zunehmendem Volumenanteil von  $\text{TiO}_2$  sank daher der mittlere Absorptionskoeffizient

der Proben. Untersuchungen mit ähnlichen Phantomen bei einer Wellenlänge von 1064 nm zeigten ebenfalls eine schwache Abnahme des Absorptionskoeffizienten mit steigendem Gehalt an TiO<sub>2</sub>-Partikeln [140].

Insgesamt konnte durch die systematischen Untersuchungen an den Festkörperphantomen mit variablem Gehalt an Absorber bzw. Streupartikeln gezeigt werden, daß das hier entwickelte Frequency-Domain Meßverfahren in Kombination mit dem modifizierten zeitintegrierten Mikroskopischen Beer-Lambert Gesetz in der Lage ist, absolute Absorptionsmessungen bei solch kleinen Faserabständen durchzuführen, bei denen die Diffusionsapproximation als herkömmliches Verfahren zur online Auswertung der Meßsignale versagt [171].

#### **6.4 Online Bestimmung der Sauerstoffsättigung *in vivo***

Für die Faserabstände, die bei den *in vivo* Messungen eingesetzt wurden ( $\rho = 5$  bzw. 7 mm), wurde anhand von Monte-Carlo Simulationen gezeigt, daß die mittlere Eindringtiefe in menschlicher Haut zwischen etwa 1,2 und 1,7 mm liegt. Folglich kann bei diesen Faserabständen nur die Sauerstoffsättigung in der mittleren Hautschicht, der Dermis, bestimmt werden. Dies ist jedoch nicht als Nachteil anzusehen, da sich mit der derzeitigen Standardmethode zur Bestimmung der fetalen Sauerstoffsättigung (der fetalen Blutanalyse, FBA) ebenfalls nur der Sauerstoffgehalt einer Blutprobe aus der fetalen Kopfhaut bestimmen läßt. Desweiteren ließ sich mittels der MCS abschätzen, daß der Anteil der Epidermis am gemessenen Absorptionskoeffizienten für die gewählten Faserabstände bei etwa 1 % liegt. Insbesondere bei dunkelhäutigen Hauttypen mit hohem Melaningehalt ist der aus der Melaninabsorption der Epidermis resultierende Beitrag zur Untergrundabsorption nicht mehr vernachlässigbar. Das hier entwickelte Verfahren ist in der Lage, die Abhängigkeit der Melaninabsorption in der Epidermis für verschiedene Hauttypen zu berücksichtigen. Bereits seit einigen Jahren wird intensiv versucht, der Schichtstruktur der Haut bei der Berechnung der Sauerstoffsättigung Rechnung zu tragen [39,161,162]. Die Berücksichtigung der Melaninabsorption in der Epidermis ist ein wichtiger Vorteil gegenüber konventionellen Pulsoxymetern, die in der Regel unterschiedlichen Hauttypen keinerlei Rechnung tragen können. So berichteten z. B. D'ANTONA et al. über schwerwiegende Probleme bei der Überwachung von afrokaribischen Feten mit konventioneller Nahinfrarot-Spektroskopie aufgrund deren dunkler Hautfarbe [22].

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die prinzipielle Eignung dieses Verfahrens, Änderungen in der Sauerstoffsättigung *in vivo* zu bestimmen, anhand einer S[O<sub>2</sub>] Messung am Unterarm bei zwei freiwilligen, gesunden Versuchspersonen vor, während und nach Okklusion der Armgefäße mit einer Blutdruckmanschette nachgewiesen. Dazu wurde ein selbstentwickelter Applikator-Prototyp bestehend aus zwei Quell- und zwei Detektionsfasern verwendet (vgl. Abb. 4.25 und 4.26). Eine konventionelle CTG-Kopfschwartenelektrode kann technisch ohne Probleme um vier Lichtwellenleiter ergänzt werden, so daß die gewählte Applikatorgeometrie auch auf das fetale Sauerstoffmonitoring *sub partu* übertragbar ist.

Da beide Versuchspersonen hellhäutige Hauttypen waren, wurde für den Melaningehalt der Epidermis in beiden Fällen ein Wert von 5 % angenommen. Nach dem Verschluss der Armgefäße sank der Gesamthämoglobingehalt im untersuchten Probenvolumen bei der ersten Versuchsperson von 220 bis 230  $\mu\text{mol/l}$  auf etwa 180  $\mu\text{mol/l}$  ab. Diese Abnahme ist vermutlich auf eine Kontraktion der Arterien zurückzuführen. Diese bedingt eine Abnahme des Blutvolumens im Bereich der Dermis und senkt damit den THC. Die Sauerstoffsättigung sank nach Aufpumpen der Manschette bei der ersten Versuchsperson innerhalb weniger Sekunden von ca. 94 %  $\pm$  2 % auf etwa 85 %  $\pm$  2 % ab. Nach Öffnen des Ventils stieg die Sauerstoffsättigung sprunghaft auf etwa 97 % an, ehe sich nach weiteren zwei bis drei Minuten der Ausgangswert von 94 % wieder einstellte. Dieser starke Anstieg nach dem Öffnen der Manschette auf einen Wert, der oberhalb des Ausgangswertes liegt, ist eine normale physiologische Reaktion auf die kurzzeitige Unterversorgung (*Vasodilatation*). Diese Reaktion ist bei einer Reihe vergleichbarer Experimente beobachtet worden [32,38,48,49,98,173].

Sowohl die Abnahme im Gesamthämoglobingehalt als auch die absoluten Werte für die Sauerstoffsättigung deuten darauf hin, daß im untersuchten Probenvolumen überwiegend arterielles Blut vorlag. Es ist bekannt, daß der Anteil von arteriellem und venösem Blut in der Haut mit der Tiefe variiert. NEWTON et al. [98] beispielsweise verglichen spektroskopisch ermittelte  $S[\text{O}_2]$ -Werte zweier unterschiedlicher (qualitativer) Verfahren mit verschiedenen Eindringtiefen. Bei der sog. *Micro-lightguide* Spektrometrie betrug die Eindringtiefe etwa 200  $\mu\text{m}$ , bei der *Macro-lightguide* Spektrometrie lag sie zwischen 1,0 und 1,2 mm [98]. Die Resultate der *Micro-lightguide* Technik ließen den Schluß zu, daß in einer Tiefe von 200  $\mu\text{m}$  hauptsächlich venöses Blut vorlag, wohingegen die *Makro-lightguide* Technik bis in die tieferliegenden Gebiete reichte, in der sich überwiegend arterielle Kapillaren befinden [98]. Bei der Bestimmung der Sauerstoffsättigung im Muskel liegen die Meßwerte in der Regel zwischen den physiologischen Werten für arterielles und venöses Blut [32,38,39].

Die Eindringtiefe des FD-Verfahrens entspricht derjenigen der *Makro-lightguide* Technik. Insofern befindet sich die Tatsache, daß hier die arterielle Sauerstoffsättigung ermittelt wurde, im Einklang mit den Messungen von NEWTON et al. [98].

Neben den absoluten Werten für die Sauerstoffsättigung variieren auch die in der Literatur berichteten Zeitkonstanten für die Abnahme von  $S[\text{O}_2]$  unmittelbar nach dem Aufpumpen der Blutdruckmanschette je nach der Tiefe, in der die Messungen stattfanden. Bei den Messungen von NEWTON et al. [98] und HARRISON et al. [48,49] in Haut sank die Sauerstoffsättigung innerhalb der ersten 30 Sekunden nach Okklusion ab. Bei der Bestimmung der Sauerstoffsättigung im Unterarmmuskel betrug die Abklingzeiten zwischen 2 und 4 Minuten [32]. In der vorliegenden Arbeit war die Abklingzeit kleiner als die Zeitauflösung des Experiments ( $\Delta t = 30 \text{ s}$ ) und entsprach damit eher den in [48,49,98] berichteten Werten für menschliche Haut.

Das *in vivo* Experiment wurde bei einer weiteren freiwilligen Versuchsperson wiederholt. Die Ergebnisse der ersten Versuchsperson konnten dabei qualitativ reproduziert werden. Lediglich die absoluten Werte unterschieden sich um etwa 30  $\mu\text{mol/l}$  beim Gesamthämoglobingehalt und etwa 2 bis 5 % bei der Sauerstoffsättigung. Diese Werte

liegen im Bereich der physiologischen interindividuellen Varianz [32]. Bereits bei ein und demselben Individuum kann die Sauerstoffsättigung und der Gesamthämoglobingehalt je nach Ort der Messung um einige Prozent schwanken [18].

Die Zeitauflösung betrug bei den *in vivo* Experimenten 30 Sekunden. Sie war begrenzt durch die Akquisitionszeit des Netzwerkanalysators sowie die Schaltzeiten der optischen Schalter, insbesondere des selbstangefertigten optischen 2in1-"oder" Schalters, der die zwei Detektionsfasern wahlweise in einen einzelnen Lichtleiter überführte. Falls es die medizinische Anwendung erfordern sollte, so kann die Zeitauflösung dieses Verfahrens mit erhöhtem experimentellen Aufwand (z. B. durch Verwendung mehrerer APDs) noch deutlich reduziert werden. Für das fetale Sauerstoffmonitoring *sub partu* ist eine Zeitauflösung von 30 s aber (insbesondere im Vergleich zu der fetalen Blutanalyse) als völlig ausreichend zu bezeichnen.

### 6.5 Streuverzögerungszeit

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war, den Einfluß einer von Null verschiedenen Streuverzögerungszeit auf die Bestimmung optischer Konstanten trüber Medien zu untersuchen. Die sog. *scattering delay time* wird derzeit als mögliche Ursache diskutiert, weshalb die optischen Konstanten, die mit zeitaufgelösten Verfahren bestimmt werden, von denen aus *steady-state* Messungen abweichen können (siehe [167] und Referenzen darin). Bereits 1955 wurde von WIGNER [156] gezeigt, daß die Streuung eines Wellenpaketes eine endliche Zeit  $\tau$  benötigt (die sog. *Wigner-Zeit*). Experimentell wurde dies z. B. bei der Streuung von Elektronen und Neutronen verifiziert. Bei der Wechselwirkung von Photonen mit Materie konnten erstmals LAGENDIJK et al. nachweisen, daß sich die Photonen in einer stark streuenden Probe bestehend aus 36 %  $\text{TiO}_2$ -Partikeln in Luft mit einer effektiven Transportgeschwindigkeit  $v_{\text{eff}}$  bewegten, die kleiner war als die Phasengeschwindigkeit  $c_n$  im betreffenden Medium [75]. Ob die endliche Zeitdauer eines elastischen Streuprozesses allerdings auch bei der Wechselwirkung von Licht mit trüben Medien, die vergleichbare optische Eigenschaften wie biologische Gewebe haben, eine Rolle spielt, war bislang ungeklärt.

Um dies zu untersuchen, stand ein Mie-Streuphantom bestehend aus Quarzkugeln in Resin zur Verfügung, das von der PTB Berlin angefertigt worden war [137]. Dieses Phantom ( $144 \times 79 \times 26 \text{ mm}^3$ ) war von den Herstellern gut charakterisiert. Durch winkelaufgelöste Streulichtmessungen von Proben mit unterschiedlichen Konzentrationen der Quarzpartikel in Wasser wurde deren Radius zu  $r = 255 \text{ nm}$  bestimmt. Mit Hilfe der Mie-Theorie konnten die Streueffizienz, Anisotropie sowie die Streuverzögerungszeit nach dem Energie-Modell [11] dieses Streuphantoms berechnet werden. Zur experimentellen Bestimmung des Streu- und Absorptionskoeffizienten dieses Phantoms mit dem Ulbrichtkugelspektrometer wurde feinmechanisch eine  $500 \mu\text{m}$  dünne Scheibe hergestellt. Da die Anisotropiefaktoren des Mie-Streuphantoms vorab aus den Mie-Berechnungen bekannt waren, konnte auf die Messung der kollimierten Transmission verzichtet werden. Da die Bestimmung von  $T_{\text{coll}}$  mit der größten Unsicherheit behaftet ist, verringerte sich dadurch die experimentelle Unsicherheit der

*steady-state*-Messung und der nachfolgenden inversen Bestimmung von  $\mu_s$  und  $\mu_a$  erheblich. Die diffuse Reflexion und die totale Transmission wurden bei den drei Laserdioden-Wellenlängen und zusätzlich bei der Wellenlänge des Nd:YAG-Lasers (1064 nm) bestimmt. Die Wellenlängenabhängigkeit der resultierenden Streukoeffizienten stimmte sehr gut mit der aus der Mie-Theorie berechneten Wellenlängenabhängigkeit der Streueffizienz überein. Aus einem Fit der experimentellen Daten an die theoretische Kurve wurde der Volumenanteil der Quarzpartikel zu 11 % bestimmt. Dieser Wert ist in vernünftiger Übereinstimmung mit den von den Herstellern angegebenen "üblicherweise 12,5 %" [137]<sup>\*)</sup>. Die resultierenden Absorptionskoeffizienten betragen etwa  $0,04 \text{ mm}^{-1}$  und zeigten keine systematische Wellenlängenabhängigkeit.

Durch eine Kombination dieser cw bestimmten optischen Konstanten mit dem FD-Verfahren konnten die effektive Transportgeschwindigkeit und die Streuverzögerungszeit des Mie-Phantoms bestimmt werden. Es zeigte sich, daß die effektive Transportgeschwindigkeit systematisch kleiner war als die Phasengeschwindigkeit im umgebenden Medium. Die resultierenden Streuverzögerungszeiten betragen zwischen 18,5 fs bei 678 nm und 176,8 fs bei 1064 nm (Tab. 5.7).

Im Falle der Laserdioden ergab sich eine hervorragende Übereinstimmung im Rahmen der experimentellen Meßunsicherheiten der gemessenen Werte für die Streuverzögerungszeit mit den theoretisch nach dem Energie-Modell berechneten Werten. Bei 1064 nm dagegen war der experimentell ermittelte Wert um einen Faktor 3 höher als theoretisch erwartet. Diese Abweichung ist sehr wahrscheinlich auf die ungenaue Kenntnis des Brechungsindex des Basismaterials bei 1064 nm zurückzuführen [160]. Die Sellmaier-Formel, die von den Herstellern des Phantoms angegeben war (Gl. (4.15)), basierte auf vier gemessenen Werten für  $n(\lambda)$  im Wellenlängenbereich zwischen 500 und 700 nm. In diesem Bereich ist davon auszugehen, daß die erhaltene Näherungsformel die Wellenlängenabhängigkeit des Brechungsindex gut beschreibt. Bei der theoretischen Berechnung der Streuverzögerungszeit wurde diese Formel aber weit über 700 nm hinaus interpoliert. Im nahen infraroten Spektralbereich waren daher Abweichungen nicht auszuschließen. Die theoretischen Werte nach dem Energie-Modell hängen sehr stark vom Verhältnis der Brechungsindizes der Streuer und ihrer Umgebung ab. Ein nur um etwa 2 % kleinerer Wert für den Brechungsindex von Resin bei 1064 nm (1,51 statt 1,54) würde nach dem Energie-Modell zu einer Streuverzögerungszeit von 177 fs führen, wie sie experimentell ermittelt wurde. Die Tatsache, daß auch der gemessene Mittelwert für  $\tau$  bei 835 nm oberhalb der theoretischen Kurve lag (vgl. Tab. 5.7), kann als weiterer Hinweis für die zunehmende Ungenauigkeit der Kenntnis von  $n(\lambda)$  des Resins bei Wellenlängen größer als 700 nm gewertet werden. Ein endgültiger Beweis für diese Vermutung wäre aber nur durch eine experimentelle Bestimmung des Brechungsindex einer reinen Resinprobe des von der PTB verwendeten Typs im nahen infraroten Spektralbereich zu erbringen. Leider existiert keine solche Probe (nach Angaben der Hersteller). Auch die experimentelle Bestimmung des Brechungsindex einer anderen Resinprobe desselben Herstellers

---

<sup>\*)</sup> Der exakte Volumenanteil des uns zur Verfügung gestellten Mie-Phantoms war leider nicht dokumentiert.

konnte keinen endgültigen Aufschluß geben (vgl. Abb. 5.10), ob Gl. (4.16) bis 1064 nm interpoliert werden darf oder nicht. Sie zeigte lediglich, daß die Brechungsindizes von verschiedenen Sorten des Polyesterharzes nicht miteinander vergleichbar sind.

Die systematischen Untersuchungen anhand des Mie-Streuphantoms haben erstmals für ein trübes Medium, dessen optische Eigenschaften vergleichbar waren mit denen von typischen biologischen Geweben [17,121], gezeigt, daß die Streuverzögerungszeit einen meßbaren Einfluß auf die zeitabhängige Ausbreitung von Photonen in trüben Medien hat. Inwieweit dieser Effekt auch bei der Wechselwirkung von Photonen mit biologischen Geweben von Bedeutung ist, kann im Moment noch nicht abschließend beurteilt werden. Dazu sind weitere experimentelle Untersuchungen zur Bestimmung der Streuverzögerungszeit von biologischen Proben erforderlich. Der in dieser Arbeit entwickelte Ansatz ist mit Einschränkungen auch auf biologische Gewebe übertragbar. Da hier sowohl eine dünne Probe für die cw-Messungen als auch eine voluminöse Probe zur zeitaufgelösten Messung erforderlich sind, muß die zu untersuchende Probe sehr homogen sein (wie z. B. Lebergewebe).

Bei der Bestimmung der Sauerstoffsättigung in menschlichem Blut blieb ein möglicher Streuverzögerungseffekt unberücksichtigt. Da die Sauerstoffsättigung aber (bei Vernachlässigung der Untergrundabsorption) nur vom Verhältnis der Absorptionskoeffizienten bei den beiden Wellenlängen abhängt, ist sie unempfindlich gegenüber diesem Effekt, solange sich die Streuverzögerungszeiten bei den beiden Wellenlängen nicht deutlich unterscheiden.

## 7. Zusammenfassung und Ausblick

### *Zusammenfassung*

Das Ziel der Arbeit war es, ein nicht invasives Meßverfahren auf Basis der Zwei-Linien Absorptionsspektroskopie in der Frequenz-Domäne zu entwickeln, das eine *in vivo* Bestimmung der Sauerstoffsättigung im menschlichen Blut ermöglicht. Die Messung sollte in Reflexionsgeometrie bei kleinen Faserabständen ( $< 10$  mm) erfolgen, damit ein entsprechender Applikator klein genug ist, um z. B. zur Überwachung der fetalen Sauerstoffsättigung *sub partu* (d. h. während der Geburt) eingesetzt werden zu können. Dazu war die Entwicklung eines theoretischen Modells erforderlich, das die Photonenausbreitung in streuenden und absorbierenden Proben nahe der Quelle beschreibt. Darüber hinaus sollte der Einfluß einer von Null verschiedenen Streuverzögerungszeit auf die Beschreibung der Photonenausbreitung in trüben Medien untersucht werden.

Das entwickelte Frequency-Domain Spektrometer verwendete drei Laserdioden (678, 808 und 835 nm) als Lichtquellen, die über den Steuerstrom mit Hilfe eines Netzwerkanalysators im Frequenzbereich von 300 kHz bis 1 GHz optisch moduliert werden konnten. Über eine Quelfaser wurde das modulierte Laserlicht in Kontakt mit einer streuenden Probe gebracht, in der sich daraufhin Photonendichtewellen ausbreiteten. Über eine Detektionsfaser wurde das von der Probe in einem Abstand  $\rho$  zurückgestreute Licht mittels einer Avalanche-Photodiode detektiert. Mit Hilfe des Netzwerkanalysators konnten die Phasenverschiebung und Dämpfung der Photonendichtewelle beim Durchgang durch das trübe Medium ermittelt werden. Diese Größen ließen wiederum unter Verwendung eines geeigneten theoretischen Modells Rückschlüsse auf die Absorptions- und Streueigenschaften der Probe zu.

Am häufigsten wurde in der Vergangenheit die Diffusionsapproximation der Strahlungstransporttheorie zur zeitabhängigen Beschreibung der Lichtausbreitung in trüben Medien eingesetzt. Dieses analytische Modell ist aber auf solche Fälle beschränkt, bei denen der Abstand zwischen der Quell- und der Detektionsfaser groß im Vergleich zur mittleren freien Transportweglänge des Mediums ist. Für typische biologische Gewebe im roten und nahen infraroten Spektralbereich sind daher Faserabstände größer als etwa 20 mm erforderlich. Um eine kompakte Meßgeometrie realisieren zu können, wurde das mikroskopische Beer-Lambert Gesetz herangezogen und derart modifiziert, daß es eine absolute Bestimmung des Absorptionskoeffizienten durch Messung der relativen DC-Intensität und der Differenz der mittleren Flugzeiten der Photonen bei (mindestens) zwei Faserabständen erlaubt. Im Gegensatz zur Diffusionsapproximation ist dieses Modell nicht auf große Faserabstände beschränkt. Zur Evaluierung des Verfahrens wurde eine Reihe von Untersuchungen mit Streuphantomen durchgeführt.

Systematische Untersuchungen an Festkörperphantomen auf  $\text{TiO}_2$ /Resin-Basis haben gezeigt, daß mit diesem Verfahren eine absolute Bestimmung des

Absorptionskoeffizienten in einem trüben Medium bei Faserabständen kleiner als 10 mm möglich ist. Die optischen Eigenschaften dieser Phantome waren so gewählt, daß sie mit denen von fetaler Kopfhaut bei Sauerstoffsättigungen zwischen 0 und 100 % vergleichbar waren. Die prinzipielle Eignung des entwickelten Verfahrens, die Sauerstoffsättigung im menschlichen Blut *in vivo* zu messen, wurde anhand von Experimenten gezeigt, bei denen die Sauerstoffzufuhr im Unterarm von gesunden Freiwilligen kurzzeitig durch Verschuß der Arterien und -venen mit Hilfe einer Blutdruckmanschette unterbunden wurde. Die gemessene Sauerstoffsättigung sank nach Okklusion der Gefäße von etwa  $94 \% \pm 2 \%$  auf  $85 \% \pm 2 \%$ , ehe sie nach dem Öffnen der Blutdruckmanschette wieder auf den Ausgangswert anstieg.

Der Beweis, daß das neue Verfahren tatsächlich in der Lage ist, fetale Sauerstoffsättigungen *sub partu* online zu bestimmen, kann erst im Rahmen klinischer Studien erbracht werden. Dabei können unter realistischen Bedingungen Probleme wie Bewegungsartefakte und mangelnder optischer Kontakt auftreten, die im Rahmen dieser Arbeit nicht behandelt wurden. Diese Probleme sind allerdings schon aus der Pulsoxymetrie bekannt und Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten [67].

Bislang wurde in der zeitabhängigen Strahlungstransporttheorie ein Streueignis als instantan betrachtet. Neuere Ergebnisse anderer Gruppen wiesen aber darauf hin, daß die elastische Streuung eines Photons eine endliche Zeit benötigt, die sog. Streuverzögerungszeit  $\tau$ . Durch kombinierte *steady state* und Frequency-Domain Messungen der optischen Eigenschaften eines Mie-Streuphantoms konnte experimentell gezeigt werden, daß die Photonen tatsächlich pro Streueignis eine mittlere Zeitdauer zwischen 18,5 fs und 176,8 fs benötigen. Diese Resultate konnten mit den Vorhersagen eines theoretischen Modells zur Berechnung der Streuverzögerungszeit auf Basis rigoroser Mie-Theorie verglichen werden. In drei von vier Fällen stimmten die experimentell ermittelten Streuverzögerungszeiten im Rahmen der Meßunsicherheit mit den Werten des Mie-Modells überein. Die Abweichungen im vierten Fall sind wahrscheinlich auf eine unzureichende Kenntnis des Brechungsindex bei der vierten Wellenlänge (1064 nm) zurückzuführen.

Die systematischen Untersuchungen des Mie-Streuphantoms haben erstmals gezeigt, daß die Streuverzögerungszeit einen meßbaren Einfluß auf die zeitabhängige Ausbreitung der Photonen in einem trüben Medium hat, dessen optische Eigenschaften vergleichbar sind mit denen von biologischen Geweben im roten und nahen infraroten Spektralbereich. In Zukunft sollte ein elastisches Streueignis nicht mehr a priori als instantan betrachtet werden. Um den Einfluß der Streuverzögerung auf die Beschreibung der Lichtausbreitung in biologischen Geweben abschätzen zu können, sind grundlegende Untersuchungen zur Bestimmung der Streuverzögerungszeiten biologischer Proben erforderlich.

### **Ausblick**

Über das fetale Sauerstoffmonitoring *sub partu* hinaus sind eine Reihe weiterer medizinischer Anwendungen denkbar, bei denen eine Bestimmung des Absorptionskoeffizienten *in vivo* bei kleinen Faserabständen von Interesse ist. Hierzu zählen z. B. die optische Biopsie [15], d. h. die Unterscheidung zwischen gesundem und pathologisch verändertem Gewebe, oder die online-Therapiekontrolle bei der laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT) [140]. Auch eine nichtinvasive Bestimmung der Zuckerkonzentration [87,118] oder des pH-Wertes [134,179] im menschlichen Blut ist bei Verwendung einer geeigneter Wellenlänge denkbar. Darüber hinaus ist das Meßverfahren auch auf weitere Fragestellungen außerhalb der Medizin anwendbar, z. B. auf eine nicht invasive Material- und Qualitätsprüfung an streuenden Proben wie Kunststoffen oder trüben Flüssigkeiten.

Auf dem Gebiet der Monte-Carlo Verfahren sind weitere Entwicklungen insbesondere bei den Beschleunigungsalgorithmen wie der *short-cut* Methode zu erwarten, die in Zukunft unter Verwendung schneller Hardware möglicherweise zur online-Auswertung der experimentellen Meßdaten herangezogen werden können. Dadurch ließe sich prinzipiell auch der Streukoeffizient der untersuchten Probe ermitteln, der für eine Reihe anderer Anwendungen von Interesse ist (z. B. für die LITT-Therapiekontrolle [140]).

Bezüglich des Einflusses der Streuverzögerungszeit sind weitere Grundlagenuntersuchungen zu deren Bestimmung z. B. mit fs-auflösenden Verfahren wünschenswert. Damit könnten in Zukunft ein weiterer wichtiger Beitrag zum Verständnis der Lichtausbreitung in trüben Medien geliefert werden und Abweichungen zwischen den zeitaufgelösten und *steady state* Methoden in der Streulichtspektroskopie ausgeräumt werden.

## 8. Literaturverzeichnis

- [1] Aldrich C. J., D'Antona D., Spencer J. A. D., Delpy D. T., Osmund E., Reynolds R., Wyatt J. S.: "Fetal heart rate changes and cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy during the first stage of labour" *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **64**, 189-195 (1996)
- [2] Arridge S. R., Cope M., Delpy D. T.: "The theoretical basis for the determination of optical pathlengths in tissue: temporal and frequency analysis" *Phys. Med. Biol.* **37**, 1531-1560 (1992)
- [3] Barabanenkov Y. N., Barabanenkov M. Y.: "Radiative transfer theory with time delay for the effect of pulse entrapping in a resonant medium: general transfer equation and point-like scatter model" *Waves Random Media* **7**, 607-633 (1997)
- [4] Barabanenkov Y. N., Barabanenkov M. Y., Winebrenner D. P.: "Effect of pulse entrapping on diffuse reflection from a resonant medium: exact solution to the scalar albedo problem" *Waves Random Media* **8**, 451-463 (1998)
- [5] Beauvoit B., Kitai T., Chance B.: "Contribution of the Mitochondrial Compartment to the Optical Properties of the Rat Liver: A Theoretical and Practical Approach" *Biophys. J.* **67**, 2501-2510 (1994), S. 466 ff
- [6] Bergmann, Schäfer: *Lehrbuch der Experimentalphysik III - Optik*, 9. Auflage, de Gruyter Verlag, Berlin, New York (1993), S. 467 ff
- [7] Berlien H. P., Müller G.: *Angewandte Lasermedizin - Handbuch für Praxis und Klinik*, ecomed Verlagsgesellschaft mbH, Landsberg (1992), Kap. 1
- [8] Berndt K. W., Gryczinski I., Lakowicz J. R.: "A 4-GHz Frequency-Domain Fluorometer with Internal Microchannel Plate Photomultiplier Cross-Correlation" *Anal. Biochem.* **192**, 131-137 (1991)
- [9] Bocher Th.: *Untersuchungen zur Nutzung von Photonen-Dichtewellen für die Bestimmung der optischen Parameter in stark streuenden Medien*, Dissertation, Freie Universität Berlin (1997)
- [10] Bohren C., Huffmann D.: *Absorption and Scattering of Light by Small Particles*, John Wiley & Sons, New York, Chister, Brisbane, Toronto, Singapore (1983)
- [11] Bott A., Zdunkowski W.: "Electromagnetic energy within dielectric spheres" *J. Opt. Soc. Am. A* **4**, 1361-1365 (1987)
- [12] Bronstein I. N., Semendjajew K. A.: *Taschenbuch der Mathematik*, Verlag Harri Deutsch, Thun, Frankfurt/Main (1989)
- [13] Cerussi A. E.: *Quantitative Frequency-Domain Fluorescence Spectroscopy in tissues and tissue-like media*, PhD Dissertation, Univ. of Illinois at Urbana-Champaign (1999)
- [14] Chance B., Cope M., Gratton E., Ramanujam N., Tromberg B.: "Phase measurements of light absorption and scatter in human tissue" *Rev. Sci. Instrum.* **69**, 3457-3481 (1998)
- [15] Chance B., Alfano R., Tromberg B. J. (Hrsg.): *Optical Tomography and Spectroscopy of Tissues III*, SPIE Vol. 3597, Bellingham, Washington (1999)

- [16] Chandrasekhar S.: *Radiative Transfer*, Oxford Univ. Press, London, New York (1950)
- [17] Cheong W.-F., Prah S. A., Welsh A. J.: "A Review of the Optical Properties of Biological Tissues" *IEEE J. Quant. Elect.* **26**, 2166-2185 (1990)
- [18] Clark D. J., Essex T. J. H., Cater B.: "Skin oxygen saturation imager" *Adv. Exp. Med. Biol.* **428**, 573-577 (1997)
- [19] Cova S. D., Lacaita A. L., Zappa F., Lovati P. G.: "Avalanche photodiodes for near-infrared photon counting" *Proc. SPIE* **2388**, 56-66 (1995)
- [20] Cubeddu R., Pifferi A., Taroni P., Torricelli A., Valentini G.: "A compact time-resolved reflectance system for dual-wavelength multichannel assessment of tissue absorption and scattering" *Proc. SPIE* **3597**, 450-455 (1999)
- [21] Cwilich G., Fu Y.: "Scattering delay and renormalization of the wave-diffusing constant" *Phys. Rev. B* **46**, 12015-12018 (1992)
- [22] D'Antona D., Aldrich C. J., O'Brien P., Lawrence S., Delpy D. T., Wyatt J. S.: "Recent advances in fetal near infrared spectroscopy" *J. Biomed. Opt.* **2**, 15-21 (1997)
- [23] Das B. B., Liu F., Alfano R. R.: "Time-resolved fluorescence and photon migration studies in biomedical and model random media" *Rep. Prog. Phys.* **60**, 227-292 (1997)
- [24] Dautet H., Deschamps P., Dion B., MacGregor A. D., MacSween D., Webb P. P.: "Photon counting techniques with silicon avalanche photodiodes" *Appl. Opt.* **32**, 3894-3900 (1993)
- [25] De Blasi R. A., Fantini S., Franceschini M. A., Ferrari M., Gratton E.: "Cerebral and Muscle Oxygen Saturation Measurement by a Frequency-Domain Near-Infrared Spectrometer" *Med. Biol. Eng. Comput.* **33**, 228-230 (1995)
- [26] Delpy D. T., Cope M., van der Zee P., Arridge S., Wray S., Wyatt J.: "Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement" *Phys. Med. Biol.* **33**, 1433-1442 (1988)
- [27] Dennis J. E. Jr., Schnabel R. B.: *Numerical Methods for Unconstrained Optimization and Nonlinear Equations*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ (1983)
- [28] DuPont: *White Pigments TiPure<sup>®</sup> Rutile R-960 Product Specification*, DuPont, Mechelen, Belgien (1997)
- [29] DuPont: *TiPure<sup>®</sup> Titanium Dioxide*  
<http://www.dupont.com/tipure/> (1998)
- [30] Fante R. L.: "Relationship between radiative-transport theory and Maxwell's equations in dielectric media" *J. Opt. Soc. Am.* **71**, 460-468 (1981)
- [31] Fantini S., Franceschini M. A., Gratton E.: "Semi-infinite-geometry boundary problem for light migration in highly scattering media: a frequency-domain study in the diffusion approximation" *J. Opt. Soc. Am. A* **11**, 2128-2138 (1994)
- [32] Fantini S., Franceschini M. A., Maier J. S., Walker S. A., Barbieri B., Gratton E.: "Frequency-domain multichannel optical detector for noninvasive tissue spectroscopy and oxymetry" *Opt. Eng.* **34**, 32-42 (1995)

- [33] Fishkin J., Gratton E., van de Ven M. J., Mantulin W. M.: "Diffusion of intensity modulated near-infrared light in turbid media" *Proc. SPIE* **1431**, 122-135 (1991)
- [34] Fishkin J., Gratton E.: "Propagation of photon-density waves in strongly scattering media containing an absorbing semi-infinite plane bounded by a straight edge" *J. Opt. Soc. Am. A* **10**, 127-140 (1993)
- [35] Flaig M., Rall G., Mainz S., Knitza R., Edrich T.: "Experimental in vitro calibration of a pulse oximeter at low saturations" 117-121 in [67] (1994)
- [36] Flatau P.: *SCATTERLIB: Light Scattering Codes Library*  
<http://atol.ucsd.edu/~pflatau/index.html> (1998)
- [37] Flock S. T., Jacques S. L., Wilson B. C., Star W. M., van Gemert M. J. C.: "Optical properties of Intralipid: A Phantom Medium for Light Propagation Studies" *Lasers Surg. Med.* **12**, 510-519 (1992)
- [38] Franceschini M. A., Fantini S., Gratton E.: "LEDs in frequency domain spectroscopy of tissues" *Proc. SPIE* **2135**, 300-306 (1994)
- [39] Franceschini M. A., Gratton E., Hueber D., Fantini S.: "Near-Infrared Absorption and Scattering Spectra of Tissues in vivo" *Proc. SPIE* **3597**, 526-531 (1999)
- [40] Furutsu K.: "Diffusion equation derived from space-time transport equation," *J. Opt. Soc. Am.* **70**, 360-366 (1980)
- [41] Gardosi J.: "Artifacts in fetal pulse oximetry" 39-44 in [67] (1994)
- [42] Glantsching W. J., Chen S.-H.: "Light scattering from water droplets in the geometrical optics approximation" *Appl. Opt.* **20**, 2499-2509 (1981)
- [43] Goeschen K.: "Kombinierte Geburtsüberwachung: Mütterliche und Kindliche Ergebnisse" *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **196**, 103-105 (1992)
- [44] Goeschen K.: "Asphyxie unter der Geburt – Probleme und Lösungsmöglichkeiten" 21-30 in [67] (1994)
- [45] Goldbach, Th.: *Grundlegende Untersuchungen zur Bestimmung der optischen Eigenschaften biologischer Gewebe*, Dissertation Univ. Düsseldorf, Cuvillier Verlag Göttingen (1997)
- [46] Guimaraes L. G., Nussenzweig H. M.: "Theory of Mie resonances and ripple fluctuations," *Opt. Comm.* **89**, 363-369 (1992)
- [47] Hale G. M., Querry M. R.: "Optical Constants of Water in the 200 nm to 200  $\mu$ m Wavelength Region," *Appl. Opt.* **12**, 555-563 (1973)
- [48] Harrison D. K., Evans S. D., Abbot N. C., Beck J.S., McCollum P.T.: "Spectrophotometric measurements of haemoglobin saturation and concentration in skin during the tuberculin reaction in normal human subjects" *Clin. Phys. Physiol. Meas.* **13**, 349-63 (1992)
- [49] Harrison D.K., Abbot N.C., Beck J.S., McCollum P.T.: "Laser Doppler perfusion imaging compared with light-guide laser Doppler flowmetry, dynamic thermographic imaging and tissue spectrophotometry for investigating blood flow in human skin" *Adv. Exp. Med. Biol.* **345**, 853-859 (1994)

- [50] Haskell R. C., Svaasand L. O., Tsay T. T., Feng T. C., McAdams M. S., Tromberg B. J.: "Boundary conditions for the diffusion equation in radiative transfer" *J. Opt. Soc. Am. A* **11**, 2727-2741 (1994)
- [51] Hecht E.: *Optik*, 2. Auflage, Addison-Wesley Verlag, Bonn (1992), S. 179 ff
- [52] Heilweil E. J., Hochstrasser R. M.: "Nonlinear spectroscopy and picosecond transient grating study of colloidal gold" *J. Chem. Phys.* **82**, 4762-4770 (1985)
- [53] Henyey L. G., Greenstein J. L.: "Diffuse Radiation in the Galaxy" *Astrophys. J.* **93**, 70-83 (1941)
- [54] Horecker B. L.: "The absorption spectra of hemoglobin and its derivatives in the visible and near-infrared regions" *J. Biol. Chem.* **148**, 173-183 (1943)
- [55] Hovenac E. A.: "Calculation of far-field scattering from nonspherical particles using a geometrical optics approach" *Appl. Opt.* **30**, 4739-4746 (1991)
- [56] Imai D., Tanaka K., Tanikawa-Takahashi Y., Tsunazawa Y., Kawamura H., Yamada Y.: "Realistic dynamic brain phantom and time resolved measurement" *Proc. SPIE* **3597**, 108-117 (1999)
- [57] Ishimaru A.: *Wave propagation and scattering in random media*, 2 Volumes, Academic Press, New York, San Francisco (1978), S. 175 ff
- [58] Ishimaru A., Yeh C. W.: "Matrix representations of the vector radiative-transfer theory for randomly distributed nonspherical particles" *J. Opt. Soc. Am* **1**, 359-364 (1984)
- [59] ISS Model 96208: Two-Channel Non-invasive Frequency Domain Tissue Oximeter, *Instrument Specifications*, ISS Inc., Champaign (1999)
- [60] Jacques S. L.: "Angular dependence of HeNe laser light scattering by human dermis" *Lasers in Life Sciences* **1**, 309-333 (1987)
- [61] Jacques S. L.: "Time resolved propagation of ultrashort laser pulses within turbid tissues" *Appl. Opt.* **28**, 2223-2229 (1989)
- [62] Jacques S. L.: "Principles of phase-resolved optical measurements" *Proc. SPIE* **1525**, 143-153 (1991)
- [63] Jacques S. L., McAuliffe D. J.: "The melanosome: threshold temperature for explosive vaporization and internal absorption coefficient during pulsed laser irradiation" *Photochem. Photobiol.* **53**, 769-75 (1991)
- [64] Jacques S. L.: *Skin Optics*, Oregon Medical Laser Center, <http://omlc.ogi.edu/news/jan98/skinoptics.html> (1998)
- [65] Karlin, D. B.: *Lasers in ophthalmic surgery*, Blackwell Science, Cambridge, Mass. USA (1995)
- [66] Kienle A., Glanzmann Th., Wagnières G., van den Bergh H.: "Investigation of two-layered turbid media with time-resolved reflectance" *Appl. Opt.* **37**, 6852-6862 (1998)
- [67] Knitza R (Hrsg.): *Hypoxische Gefährdung des Fetus sub partu - Klinik und neue Überwachungsverfahren*, Steinkopff Verlag, Darmstadt (1994)
- [68] Knitza R.: "Erfahrungen und Ergebnisse mit der Oxykardiotokographie" 211-218 in [67] (1994)

- [69] König V., Huch R., Huch A.: "Wie kann ein Pulsoxymeter kalibriert werden ?" 111-116 in [67] (1994)
- [70] Kop R. H. J., de Vries P., Sprik R., Lagendijk A.: "Observation of anomalous transport of strongly multiple scattered light in thin disordered slabs" *Phys. Rev. Lett.* **79**, 4369-4372 (1997)
- [71] Kühnert M., Halberstadt E.: "Der Stellenwert der fetalen Pulsoxymetrie bei pathologischem Kardiotokogramm (CTG)" 195-202 in [67] (1994)
- [72] Kumar G., Schmitt J. M.: "Optimal probe geometry for near-infrared spectroscopy of biological tissue" *Appl. Opt.* **36**, 2286-2293 (1997)
- [73] Kurth C. D., Liu H., Thayer W. S., Chance B.: "A dynamic phantom brain model for near-infrared spectroscopy" *Phys. Med. Biol.* **40**, 2079-2092 (1995)
- [74] Kurth C. D., Thayer W. S.: "A multiwavelength frequency-domain near-infrared cerebral oximeter" *Phys. Med. Biol.* **44**, 727-740 (1999)
- [75] Lagendijk A., van Tiggelen B. A.: "Resonant multiple scattering of light" *Physics Reports* **270**, 143-216 (1996)
- [76] Lakowicz J. R., Laczko G., Gryczynski I., Szmajda H., Wiczk W.: "Gigahertz Frequency-Domain Fluorometry: Resolution of Complex Decays, Picosecond Processes and Future Developments" *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **2**, 295-311 (1988)
- [77] Lakowicz J. R., Berndt K. W., Johnson M. L.: "Photon migration in scattering media and tissue" *Proc. SPIE* **1204**, 468-480 (1990)
- [78] Lakowicz J. R., Berndt K. W.: "Frequency-domain measurements of photon migration in tissues" *Chem. Phys. Lett.* **166**, 246-252 (1990)
- [79] Landthaler M.: *Lasertherapie in der Dermatologie: Atlas und Lehrbuch*, Springer Verlag, Berlin (1999)
- [80] Lau K. Y., Yariv A.: "Ultra-High Speed Semiconductor Lasers" *IEEE J. Quantum Electron.* **QE-21**, 121-138 (1985)
- [81] LEA Medizintechnik: *Der ABTISPEC - ein Gewebephotometer zur nicht invasiven Bestimmung der Sauerstoffversorgung von durchbluteten Geweben*, Produktspezifikation, LEA Medizintechnik GmbH, Gießen (1999)
- [82] Leenders K. L., Perani D., Lammertsma A. A.: "Cerebral blood flow, blood volume and oxygene utilization" *Brain* **113**, 27-47 (1990)
- [83] Livdan D., Lisyanski A. A.: "Diffusion of classical waves in random media with microstructure resonances" *J. Opt. Soc. Am. A* **13**, 844-850 (1996)
- [84] Macnab A. J., Gagnon R. E., Gagnon F. A.: "Unresolved instrumentation problems following clinical trials using near infrared spectroscopy" *J. Biomed. Opt.* **3**, 386-390 (1998)
- [85] Madsen S. J., Wilson B. C., Patterson M. S., Park Y. D., Jacques S. L., Hefetz Y.: "Experimental tests of a simple diffusion model for the estimation of scattering and absorption coefficients of turbid media from time-resolved diffuse reflectance measurements" *Appl. Opt.* **31**, 3509-3517 (1992)

- [86] Madsen S. J., Anderson E. R., Haskell R. C., Tromberg B. J.: "Portable, high-bandwidth frequency-domain photon migration instrument for tissue spectroscopy" *Opt. Lett.* **19**, 1934-1937 (1994)
- [87] Maier J. S., Walker S. A., Fantini S., Franceschini M. A., Gratton E.: "Possible correlation between blood glucose concentration and the reduced scattering coefficient of tissues in the near infrared" *Opt. Lett.* **19**, 2062-2064 (1994)
- [88] Malitson I. H.: "Interspecimen comparison of the refractive index of fused silica" *J. Opt. Soc. Am.* **55**, 1205-1209 (1965)
- [89] Mannheimer P. D., Fein M. E., Casciani J. R.: "Physio-optical considerations in the design of fetal pulse oximetry sensors" *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **72** Suppl. 1, 9-19 (1997)
- [90] Meister J.: *Flüssigkeitslichtleiter für gepulste Hochleistungslasersysteme im infraroten Spektralbereich*, Dissertation Univ. Düsseldorf (1998)
- [91] Middleton A. A., Fisher D. S.: "Discrete scatterers and autocorrelations of multiply scattered light" *Phys. Rev. B* **43**, 5934-5938 (1991)
- [92] Mie G.: "Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloider Metallösungen" *Ann. Phys.* **IV**, 377-445 (1908)
- [93] Moaveni M. K.: *A Multiple Scattering Field Theory Applied to Whole Blood*, PhD Dissertation, Univ. of Washington (1970)
- [94] Mourant J. R., Bigio I. J., Jack D. A., Johnson T. M., Miller H. D.: "Measuring absorption coefficients in small volumes of highly scattering media: source-detector separations for which path lengths do not depend on scattering properties" *Appl. Opt.* **36**, 5655-5661 (1997)
- [95] Müller G., Roggan A.: *Laser-induced interstitial Thermotherapy*, SPIE-Press, Bellingham (1995)
- [96] Muga J. G., Brouard S., Sala R.: "Equivalence between tunneling times based on (a) absorption probabilities, (b) the Larmor clock, and (c) scattering projectors" *J. Phys. Condens. Matter* **4**, 579-592 (1992)
- [97] Nellcor: *Fetal Oxygen Saturation Monitoring System*  
[http://nellcorpb.com/product/fetal/fetal\\_oxygen.html](http://nellcorpb.com/product/fetal/fetal_oxygen.html)
- [98] Newton D. J., Harrison D. K., Delaney C. J., Swanson-Beck J., McCollum P. T.: "Comparison of macro- and micro-lightguide spectrophotometric measurements of microvascular haemoglobin oxygenation in the tuberculin reaction in normal human skin" *Physiol. Meas.* **15**, 115-128 (1994)
- [99] Niemz M. H.: *Laser-Tissue Interactions - Fundamentals and Applications*, Springer-Verlag Berlin (1996)
- [100] O'Leary M. A., Boas D. A., Chance B., Yodh A. G.: "Refraction of Diffuse Photon Density Waves" *Phys. Rev. Lett.* **69**, 2658-2661 (1992)
- [101] Patterson M. S., Chance B., Wilson B. C.: "Time resolved reflectance and transmittance for the noninvasive measurement of tissue optical properties" *Appl. Opt.* **28**, 2331-2336 (1989)

- [102] Patterson M. S., Moulton J. D., Wilson B. C., Chance B.: "Applications of time-resolved light scattering measurements to photodynamic therapy dosimetry" *Proc. SPIE* **1203**, 62-75 (1990)
- [103] Patterson M. S., Moulton J. D., Wilson B. C., Berndt K. W., Lakowicz J. R.: "Frequency-domain reflectance for the determination of the scattering and absorption properties of tissues" *Appl. Opt.* **30**, 4474-4476 (1991)
- [104] Paoli T. L., Ripper J. E.: "Direct Modulation of Semiconductor Lasers" *Proc. IEEE* **58**, 1457-1465 (1970)
- [105] Pickering J. W., Prahl S. A., van Wieringen N., Beek J. F., Sterenborg H. J. C. M., van Gemert M. J. C.: "Double integrating sphere system for measuring the optical properties of tissue" *Appl. Opt.* **32**, 399-410 (1993)
- [106] Pine D. J., Weitz D. A., Chaikin P. M., Herbolzheimer E.: "Diffusing-Wave Spectroscopy" *Phys. Rev. Lett.* **60**, 1134-1137 (1988)
- [107] Pine D. J., Weitz D. A., Zhu J. X., Herbolzheimer E.: "Diffusing-Wave Spectroscopy: dynamic light scattering in the multiple scattering limit" *J. Phys. France* **51**, 2101-2127 (1990)
- [108] Pogue B. W., Testorf M., McBride T., Osterberg U., Paulson K.: "Instrumentation and design of a frequency-domain diffuse optical tomography imager for breast cancer detection" *Optics Express* **1**, 391-403 (1997)
- [109] Poole L. R., Venable D. D., Campbell J. W.: "Semianalytic Monte Carlo radiative transfer model for oceanographic lidar systems" *Appl. Opt.* **20**, 3653-3656 (1981)
- [110] Potter D. J., Cline M. P.: "Massively parallel computational methods in light scattering by small particles" *Appl. Opt.* **32**, 686-692 (1990)
- [111] Prahl S. A.: *Light Transport in Tissue*, PhD Thesis, Univ. of Texas, USA (1988)
- [112] Prahl S. A.: *Optical Absorption of Hemoglobin*, Oregon Medical Laser Center, <http://ee.ogi.edu/omlc/spectra/hemoglobin/index.html> (1999)
- [113] Prahl S. A.: *Optical Resin Phantoms*, Oregon Medical Laser Center, <http://ee.ogi.edu/omlc/science/phantom.html> (1999)
- [114] Prentice A., Lind T.: "Fetal heart rate monitoring during labor – too frequent intervention, too little benefit?" *Lancet* **2(8572)**, 1375-1377 (1987)
- [115] Rall G., Mainz S.: "Basic principles and general problems of pulse oximetry at low oxygen saturations" 31-37 in [67] (1994)
- [116] Reichhold: *Technisches Merkblatt Norpol 340-500*, Reichhold GmbH Hamburg (1998)
- [117] Reichhold: *Technisches Merkblatt Norpol Peroxid Nr. 1*, Reichhold GmbH Hamburg (1998)
- [118] Robinson M. R., Eaton R. P., Haaland D. M., Koepp G. W., Thomas E. V., Stallard B. R., Robinson P. L.: "Noninvasive Glucose Monitoring in Diabetic Patients: A Preliminary Evaluation" *Clin. Chem.* **38**, 1618-1622 (1992)
- [119] Roemer V. M., Kieback D. G., Bühler K.: "Zur Frage der fetalen Überwachung *sub partu* in der BRD" *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **46**, 427-431 (1986)

- [120] Roggan A., Minet O., Schröder C., Müller G. J.: "Determination of optical tissue properties with double integrating sphere technique and Monte Carlo simulations" *Proc. SPIE* **2100**, 42-56 (1994)
- [121] Roggan A., Doerschel K., Minet O., Wolff D., Müller G. J.: "The optical properties of biological tissue in the near infrared wavelength range – review and measurements" *Proc. SPIE* **IS 13**, 1-35 (1995)
- [122] Roggan A., Beuthan J., Schröder S., Müller G.: "Diagnostik und Therapie mit dem Laser" *Physikal. Bl.* **55**, 25-30 (1999)
- [123] Royston D. D., Poston R. S., Prahl S. A.: "Optical Properties of Scattering and Absorbing Materials used in the Development of Optical Phantoms at 1064 nm" *J. Biomed. Opt.* **1**, 110-116 (1996)
- [124] Saidi I. S.: *Transcutaneous optical measurement of hyperbilirubinemia in neonates*, PhD Thesis, Rice University, Houston, USA (1992)
- [125] Saidi I. S., Jacques S. L., Tittel K. F.: "Mie and Rayleigh modeling of visible-light scattering in neonatal skin" *Appl. Opt.* **34**, 7410-7418 (1995)
- [126] Saling E., Brandt-Niebelschütz S.: "Zuverlässigkeit der kombinierten Intensivüberwachung des Feten *sub partu*" 5-12 in [67] (1994)
- [127] Schiebler T. H., Peiper U., Schneider F.: *Histologie*, 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin (1986), S. 370 ff
- [128] Schlamp K., Knitza R., Mainz S., Rall G., Schäffer I., Pahl C., Hillemanns P.: "Oxykardiotokographie (OCTG) – Ein Vergleich auffälliger Kardiotokographie-Muster mit den durch fetale Pulsoxymetrie gemessenen Sauerstoffsättigungswerten" 157-162 in [67] (1994)
- [129] Schmidt R. F., Thews G. (Hrsg.): *Einführung in die Physiologie des Menschen*, Springer Verlag, Berlin (1976), S. 487 ff
- [130] Schmitt J. M., Knüttel A., Knutson J. R.: "Interference of diffusive light waves" *J. Opt. Soc. Am. A* **9**, 1832-1843 (1992)
- [131] Schwarzmaier, H.-J., Goldbach Th., Yaroslavsky I. V., Ulrich F., Bettag M., Kahn Th., Kaufmann R.: "Optical Changes of porcine brain tissue after thermal coagulation" *Proc. SPIE* **2391**, 451-457 (1995)
- [132] Shifrin K. S., Zolotov I. G.: "Nonstationary scattering of electromagnetic pulses by spherical particles" *Appl. Opt.* **34**, 552-558 (1995)
- [133] Shimizu K., Ishimaru A., Reynolds L., Bruckner A. P.: "Backscattering of a picosecond pulse from densely distributed scatterers" *Appl. Opt.* **18**, 3484-3488 (1979)
- [134] Soller B. R., Micheels R. H., Coen J., Parikh B., Chu L., Hsi C.: "Feasibility of noninvasive measurement of tissue pH using near-infrared reflectance spectroscopy" *J. Clinical Monitoring* **12**, 387-395 (1996)
- [135] Stibbe D. T., Tennyson J.: "TIMEDEL: A program for the detection and parameterization of resonances using the time-delay matrix" *Comput. Phys. Commun.* **114**, 236-242 (1998)
- [136] Strickler S. J., Berg R. A.: "Relationship between Absorption Intensity and Fluorescence Lifetime of Molecules" *J. Chem. Phys.* **37**, 814-822 (1962)

- [137] Sukowski U., Schubert F., Grosenick D., Rinneberg H.: "Preparation of solid phantoms with defined scattering and absorption properties for optical tomography" *Phys. Med. Biol.* **41**, 1823-1844 (1996)
- [138] Svaasand L. O., Tromberg B. J., Haskell R. C., Tsay T. T., Berns M. W.: "Tissue characterization and imaging using photon density waves" *Opt. Eng.* **32**, 258-266 (1993)
- [139] Takatani S., Graham M. D.: "Theoretical analysis of diffuse reflectance from a two-layer tissue model" *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **26**, 656-664 (1987)
- [140] Terenji A.: Dissertation, Univ. Düsseldorf, in Vorbereitung (1999)
- [141] Tinet E., Avriillier S., Tualle J. M.: "Fast semianalytical Monte Carlo simulation for time-resolved light propagation in turbid media" *J. Opt. Soc. Am. A* **13**, 1903-1915 (1996)
- [142] Tromberg B. J., Svaasand L. O., Tsay T. T., Haskell R. C.: "Properties of photon density waves in multiple-scattering media" *Appl. Opt.* **32**, 607-616 (1993)
- [143] Tsuchiya Y., Urakami T.: "Photon migration model for turbid biological medium having various shapes" *Jpn. J. Appl. Phys.* **34**, 79-81 (1995)
- [144] Tsuchiya Y., Urakami T.: "Quantitation of absorbing substances in turbid media such as human tissue based on the microscopic Beer-Lambert law" *Opt. Comm.* **144**, 269-280 (1997)
- [145] Toublanc D.: "Henyeey-Greenstein and Mie phase functions in Monte Carlo radiative transfer computations" *Appl. Opt.* **35**, 3270-3274 (1996)
- [146] Twomey S.: "Influence of internal scattering on the optical properties of particles and drops in the near infrared" *Appl. Opt.* **26**, 1342-1347 (1987)
- [147] Ulbricht R.: "Die Bestimmung der mittleren räumlichen Lichtintensität durch nur eine Messung" *Electrotech. Z.* **21**, 595-597 (1900)
- [148] Van Albada M. P., van Tiggelen B. A., Lagendijk A., Tip A.: "Speed of Propagation of Classical Waves in Strongly Scattering Media" *Phys. Rev. Lett.* **66**, 3132-3135 (1991)
- [149] Van de Hulst H. C.: *Multiple Light Scattering Volume 2*, Academic Press, New York, London, Toronto, Sydney, San Francisco (1980)
- [150] Van Gemert M. J. C., Jacques S. L., Sterenborg H. J. C. M., Star W. M.: "Skin Optics" *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **36**, 1146-1154 (1989)
- [151] Van Staveren H. J., Moes C. J. M., van Marle J., Prahl S. A., van Gemert M. J. C.: "Light scattering in Intralipid-10% in the wavelength range of 400-1100 nm" *Appl. Opt.* **30**, 4507-4514 (1991)
- [152] Van Tiggelen B. A., Lagendijk A., van Albada M. P., Tip A.: "Speed of light in random media" *Phys. Rev. B* **45**, 12233-12243 (1992)
- [153] Van Tiggelen B. A., Tip A., Lagendijk A.: "Dwell times for light and electrons" *J. Phys. A* **26**, 1731-1744 (1993)
- [154] Velesco N., Kaiser Th., Schweiger G.: "Computation of the internal field of a large spherical particle by the use of the geometrical-optics approximation" *Appl. Opt.* **36**, 8724-8728 (1997)

- [155] Wang L., Jacques S. L.: "Use of a laser beam with an oblique angle of incidence to measure the reduced scattering coefficient of turbid medium" *Appl. Opt.* **34**, 2362-2366 (1995)
- [156] Wigner E. P.: "Lower limit for the energy derivative of the scattering phase shift" *Phys. Rev.* **98**, 145-148 (1955)
- [157] Willmann S.: *Bestimmung optischer Konstanten zur Beschreibung der Laserlicht-Gewebe Wechselwirkung*, Diplomarbeit, Univ. Düsseldorf (1996)
- [158] Willmann S., Schwarzmaier H.-J., Terenji A., Yaroslavsky I. V., Hering P.: "Quantitative Microspectrophotometry in turbid media" *Appl. Opt.* **38**, 4904-4913 (1999)
- [159] Willmann S., Terenji A., Yaroslavsky I. V., Kahn Th., Hering P., Schwarzmaier H.-J.: "Determination of the optical properties of a human brain tumor using a new microspectrophotometric technique" *Proc. SPIE* **3598**, 233-239 (1999)
- [160] Willmann S., Terenji A., Busse H., Yaroslavsky I. V., Yaroslavsky A. N., Schwarzmaier H.-J., Hering P.: "Scattering Delay Time of Mie-scatterers determined from steady-state and time-resolved optical spectroscopy" *J. Opt. Soc. Am. A* (im Druck 1999)
- [161] Yamamoto K., Niwayama M., Lin L., Shiga T., Kudo N., Takahashi M.: "Accurate NIRS measurement of muscle oxygenation by correcting the influence of a subcutaneous fat layer" *Proc. SPIE* **3194**, 166-173 (1997)
- [162] Yamamoto K., Niwayama M., Lin L., Shiga T., Kudo N., Takahashi M.: "Near-infrared muscle oximeter that can correct the influence of a subcutaneous fat layer" *Proc. SPIE* **3257**, 146-155 (1998)
- [163] Yaroslavsky A. N., Yaroslavsky I. V., Goldbach Th., Schwarzmaier H.-J.: "Influence of the scattering phase function approximation on the optical properties of blood determined from the integrating sphere measurements" *J. Biomed. Opt.* **4**, 47-53 (1999)
- [164] Yaroslavsky I. V., Tuchin V. V.: "Frequency domain measurements of tissue optical parameters: A theoretical analysis" *Proc. SPIE* **1981**, 101-107 (1992)
- [165] Yaroslavsky I. V., Yaroslavsky A. N., Schwarzmaier H.-J., Akchurin G. G., Tuchin V. V.: "New approach to Monte Carlo simulation of photon transport in the frequency-domain" *Proc. SPIE* **2626**, 45-54 (1995)
- [166] Yaroslavsky I. V., Yaroslavsky A. N., Goldbach Th., Schwarzmaier H.-J.: "Inverse hybrid technique for determining the optical properties of turbid media from integrating-sphere measurements" *Appl. Opt.* **35**, 6797-6809 (1996)
- [167] Yaroslavsky I. V., Yaroslavsky A. N., Tuchin V. V., Schwarzmaier H.-J.: "Effect of the scattering delay on time-dependent photon migration in turbid media" *Appl. Opt.* **36**, 6529-6538 (1997)
- [168] Yaroslavsky I. V., Terenji A., Willmann S., Yaroslavsky A. N., Busse H., Schwarzmaier H.-J.: "Small-Volume Tissue Spectroscopy using Photon-Density Waves: Apparatus and Technique" *Proc. SPIE* **3597**, 465-473 (1999)
- [169] Yodh A., Chance B.: "Spectroscopy and Imaging with Diffusing Light" *Physics Today* 34-40 (1995)

- [170] Yoo K. M., Alfano R. R.: "Determination of the scattering and absorption lengths from the temporal profile of a backscattered pulse" *Opt. Lett.* **15**, 276-278 (1990)
- [171] Yoo K. M., Liu F., Alfano R. R.: "When does the diffusion approximation fail to describe photon transport in random media ?" *Phys. Rev. Lett.* **64**, 2647-2650 (1990)
- [172] Yount J. E.: "Practical aspects of calibrating fetal pulse oximetry" 45-81 in [67] (1994)
- [173] Yoxall C. W., Weindling A. M.: "Measurement of venous oxyhaemoglobin saturation in the adult human forearm by near infrared spectroscopy with venous occlusion" *Med. Biol. Eng. Comput.* **35**, 331-336 (1997)
- [174] Zeneca Colours: *Pro-Jet 900 NP Technical Information*, Zeneca Colours, Manchester, UK (1998)
- [175] Zhang H., Miwa M., Urakami T., Yamashita Y., Tsuchiya Y.: "Simple subtraction method for determining the mean path length traveled by photons in turbid media" *Jpn. J. Appl. Phys.* **37**, 700-704 (1998)
- [176] Zhang H., Miwa M., Yamashita Y., Tsuchiya Y.: "Quantitation of absorbers in turbid media using time-integrated spectroscopy based on microscopic Beer-Lambert law" *Jpn. J. Appl. Phys.* **37**, 2724-2727 (1998)
- [177] Zhang H., Tsuchiya Y., Urakami T., Miwa M., Yamashita Y.: "Time integrated spectroscopy of turbid media based on the microscopic Beer-Lambert law: consideration of the wavelength dependence of scattering properties" *Opt. Comm.* **153**, 314-322 (1998)
- [178] Zhang H., Urakami T., Tsuchiya Y., Lu Z., Hiruma T.: "Time integrated spectroscopy of turbid media based on the microscopic Beer-Lambert law: application to small phantoms having different boundary conditions" *J. Biomed. Opt.* **4**, 183-190 (1999)
- [179] Zhang S., Soller B. R.: "In-vivo determination of myocardial pH during regional ischemia using near infrared spectroscopy" *Proc. SPIE* **3257**, 110-117 (1998)
- [180] Zijp J. R., Ten Bosch J. J.: "Pascal program to perform Mie calculations" *Opt. Eng.* **32**, 1691-1695 (1993)
- [181] Zimmermann I., Erler S., Knitza R., Rall G., Mainz S.: "Erste Erfahrungen bei der Kalibrierung eines zur Anwendung am Feten geeigneten Reflexionspuls-oxymeters an pulmonal insuffizienten Patienten" 123-126 in [67] (1994)

## A. Anhang

### A.1 Eigene Veröffentlichungen

- S. Willmann, A. Terenji, H. Busse, I. V. Yaroslavsky, A. N. Yaroslavsky, H.-J. Schwarzmaier, P. Hering: "Scattering Delay Time of Mie-scatterers determined from steady-state and time-resolved optical spectroscopy" *J. Opt. Soc. Am. A* (im Druck 1999)
- S. Willmann, A. Terenji, I. V. Yaroslavsky, Th. Kahn, P. Hering, H.-J. Schwarzmaier: "Determination of the optical properties of a human brain tumor using a new microspectrophotometric technique" *Proc. SPIE* **3598**, 233-239 (1999)
- I. V. Yaroslavsky, A. Terenji, S. Willmann, A. N. Yaroslavsky, H. Busse, H.-J. Schwarzmaier: "Small-Volume Tissue Spectroscopy using Photon-Density Waves: Apparatus and Technique" *Proc. SPIE* **3597**, 465-473 (1999)
- S. Willmann, H.-J. Schwarzmaier, A. Terenji, I. V. Yaroslavsky, P. Hering: "Quantitative Microspectrophotometry in turbid media" *Appl. Opt.* **38**, 4904-4913 (1999)
- S. Willmann, A. Terenji, H. Busse, H.-J. Schwarzmaier, P. Hering: "Bestimmung optischer Konstanten von trüben Medien mit Hilfe von Photonendichtewellen I: Theoretische Grundlagen und Anwendungsmöglichkeiten" *Verhandl. DPG (VI)* **34**, 378 (1999)
- A. Terenji, S. Willmann, H. Busse, H.-J. Schwarzmaier, P. Hering: "Bestimmung optischer Konstanten von trüben Medien mit Hilfe von Photonendichtewellen II: Experimentelle Realisierung und Datenauswertung" *Verhandl. DPG (VI)* **34**, 378 (1999)
- H.-J. Schwarzmaier, Th. Kahn, T. Harth, A. Terenji, S. Willmann, V. Fiedler: "Temperature monitoring for cooled LITT applicators using a specially designed magnetic resonance sequence" *Proc. SPIE* **3245**, 92-97 (1998)
- A. N. Yaroslavsky, A. Terenji, S. Willmann, I. V. Yaroslavsky, H.-J. Schwarzmaier: "Changes in the optical properties of laser-coagulated and thermally coagulated bovine myocardium" *Proc. SPIE* **3254**, 361-365 (1998)
- A. Terenji, S. Willmann, H.-J. Schwarzmaier, P. Hering: "Gekühlte Applikatoren für die Laserinduzierte Interstitielle Thermoerapie" *Verhandl. DPG (VI)* **33**, 179 (1998)
- S. Willmann, A. Terenji, H.-J. Schwarzmaier, P. Hering: "Mikrospektralphotometrische Bestimmung optischer Konstanten zur Beschreibung der Laser-Gewebe Wechselwirkung" *Verhandl. DPG (VI)* **33**, 174-175 (1998)

## *A.2 Danksagung*

An dieser Stelle möchte ich allen Mitarbeitern des Instituts für Lasermedizin für die hervorragende Arbeitsatmosphäre und das freundschaftliche Miteinander während der vergangenen Jahre danken.

Mein besonderer Dank gilt dem Leiter des Instituts Herrn Prof. Dr. P. Hering, der die Arbeit betreut hat und in allen Belangen stets ein bereitwilliger Ansprechpartner war, sowie Herrn Prof. Dr. D. Schmid vom Institut für Physik der kondensierten Materie, der sich zur Übernahme des Koreferats bereiterklärt hat. Herrn PD Dr. H.-J. Schwarzmaier, der diese interdisziplinäre Arbeit mitbetreut hat, danke ich für die Anregungen und Ideen, die zum Gelingen beigetragen haben.

Ebenso möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, die während der gesamten oder eines Teils der Zeit an dem Projekt mitgearbeitet haben, für die wissenschaftliche Unterstützung und ständige Diskussionsbereitschaft bedanken: Dipl.-Phys. Albert Terenji, Dipl.-Phys. Jens Osterholz, Dr. Ilya Yaroslavsky, Dr. Anna Yaroslavsky, Dr. Harald Busse und Dr. Thomas Goldbach.

Herrn Dipl.-Ing. Achim Rood danke ich für seine Hilfe bei der Modifizierung der Laserdiodenansteuerungen und Herrn B. Münstermann, dem Leiter der technischen Werkstatt, und seinem Team für die stets prompte und erstklassige Herstellung diverser optischer und mechanischer Bauteile. Herrn Dr. Jörg Meister sei für die Unterstützung bei den Absorptions- und Reflexionsmessungen mit dem Perkin-Elmer Spektrometer gedankt.

Herrn Dr. Sukowski von der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin danke ich für die Bereitstellung diverser Mie-Streuphantome. Den Firmen Reichhold, Hamburg, Dupont, Mechelen/Belgien, und Zeneca Colors, Hamburg, gilt mein Dank für die großzügige Überlassung kostenloser Proben von Resin, Titandioxid bzw. Infrarot-Farbstoff.

Diese Arbeit wurde erstellt im Rahmen des Teilprojektes "Standardisierte Bestimmung optischer Konstanten" des Forschungsverbundes "Online Stoffwechselmonitoring und Gewebedifferenzierung", das vom Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie gefördert wurde (Förderkennzeichen BMBF 13N7067/2).

Last but not least möchte ich meiner Frau Christiane und meinen Eltern danken, die mich während meines Studiums und während der Arbeiten an dieser Dissertation immer nach vereinten Kräften unterstützt haben.