



Modellbasierte Simulation und Kalibrierung eines multimodalen Systems aus OCT und Optoakustik zur nichtinvasi- ven, präoperativen Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen

Von der Fakultät für Mathematik und Physik
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktorin der Naturwissenschaften
Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation von
Jenny Lilli Ingrid Stritzel
geboren am 17.12.1987 in Grevesmühlen

2024

Referent:

Prof. Dr. Bernhard Roth

*Hannoversches Zentrum für optische Technologien
Leibniz Universität Hannover*

Korreferenten:

Prof. Dr. Dag Heinemann

*Hannoversches Zentrum für optische Technologien
Leibniz Universität Hannover*

Prof. Dr. Ing. Maik Rahlves

*Institut für Biomedizinische Optik
Universität zu Lübeck*

Tag der Promotion: 14.12.2023

*Da steh ich nun, ich armer Tor!
Und bin so klug als wie zuvor;
Heiße Magister, heiße Doktor gar
Und ziehe schon an die zehen Jahr
Herauf, herab und quer und krumm
Meine Schüler an der Nase herum –
Und sehe, daß wir nichts wissen können!*

- Johann Wolfgang von Goethe -

Gewidmet Ingrid Stritzel

Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation werden Methoden zur Kalibrierung von Optischen Kohärenztomographie (OCT)-Systemen und zur Simulation von Optoakustiksignalen präsentiert. Die Kernfrage hierbei ist, ob ein multimodales System aus OCT und Optoakustik für eine nichtinvasive, präoperative Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen geeignet ist und welche Bedingungen hierfür gegebenenfalls erfüllt werden müssen. Beim derzeitigen Stand der Technik wäre solch eine Modalität für die Melanomdiagnostik sehr bereichernd für die Dermatologie.

Neben der Definition eines malignen Melanoms werden die geläufigsten diagnostischen Verfahren in der Dermatologie erläutert. Das momentane Vorgehen bei der Melanomdiagnostik zeigt, dass hier sehr viel Potenzial für Verbesserungen ist, um zukünftig Diagnosen präoperativ vornehmen und unnötige operative Eingriffe verhindern zu können.

Es wird kurz das Projekt vorgestellt, in dem diese Arbeit entstanden ist. Außerdem werden die physikalischen Grundlagen erörtert, die für die Simulation und Kalibrierung des multimodalen Systems benötigt werden. Auf diesen Grundlagen bauen dann die in Kapitel 6 und 7 vorgestellten Methoden zur Kalibrierung des OCT sowie zur Simulation der optoakustischen Signale auf. Es wird der allgemeine Aufbau von OCT-Systemen sowie von zwei speziellen OCT-Geräten erklärt. Die dann vorgestellten Methoden zur geometrischen Kalibrierung und zur Brechungsindexkorrektur sind unerlässlich für eine Dickenbestimmung von Strukturen in OCT-Bildern.

In Kapitel 7 werden verschiedene Verfahren vorgestellt, die sich zur Simulation von optoakustischen Signalen eignen. Hier wird zum einen die Lösung des direkten Problems, also das Erzeugen von Optoakustiksignalen gezeigt sowie die Lösung des indirekten Problems, bei der Rückschluss auf das initiale Druckprofil geschlossen werden kann, wenn Optoakustiksignale vorliegen. Weiterhin werden Optoakustiksignale von simulierten Melanomen erzeugt und ausgewertet, was ebenfalls wichtig für die Beantwortung der Kernfrage ist.

Die Ergebnisse dieser Dissertation werden zum Schluss ausführlich erörtert und es wird ein Ausblick darauf gegeben, wie die Arbeit am multimodalen System weitergeht.

Schlagwörter: Optische Kohärenztomographie, Optoakustik, malignes Melanom, Kalibrierung, Simulation, nichtinvasiv, präoperativ, Diagnostik

Abstract

In this dissertation, methods for the calibration of optical coherence tomography (OCT) systems and for the simulation of optoacoustic signals are presented. The key question here is whether a multimodal system consisting of OCT and optoacoustics is suitable for noninvasive, preoperative thickness determination of skin lesions suspected of melanoma and what conditions, if any, must be met for this purpose. Given the current state of the art, such a modality for melanoma diagnosis would be very enriching for dermatology.

In addition to the definition of malignant melanoma, the most common diagnostic procedures in dermatology will be explained. The current approach to melanoma diagnostics shows that there is a lot of potential for improvement in order to be able to make diagnoses preoperatively in the future and to prevent unnecessary surgical interventions.

The project in which this work was developed is briefly presented. It also discusses the physical principles needed to simulate and calibrate the multimodal system. The methods presented in chapters 6 and 7 for calibrating the OCT and for simulating the optoacoustic signals then build on these fundamentals. The general setup of OCT systems as well as of two specific OCT devices is explained. The methods then presented for geometric calibration and refractive index correction are essential for the thickness determination of structures in OCT images.

In chapter 7 different methods are presented which are suitable for the simulation of optoacoustic signals. On the one hand, the solution of the direct problem, i.e. the creation of optoacoustic signals, is shown as well as the solution of the indirect problem, in which conclusions can be drawn about the initial pressure profile if optoacoustic signals are available. Furthermore, optoacoustic signals of simulated melanomas are generated and evaluated, which is also important for answering the key question.

The results of this dissertation are discussed in detail at the end and an outlook is given on how the work on the multimodal system will continue.

Keywords: Optical coherence tomography, optoacoustics, malignant melanoma, calibration, simulation, noninvasive, preoperative, diagnostic

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	III
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung	1
2. Das Maligne Melanom	7
3. Diagnostische Verfahren in der Dermatologie	21
3.1. Sequenzielle digitale Dermatoskopie	23
3.2. Ganzkörperfotografie	23
3.3. Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie	24
3.4. Elektrische Impedanzspektroskopie	27
3.5. Multispektralanalyse	30
3.6. Multiphotonen-Lasertomographie	34
3.7. Dermatofluoroskopie	39
3.8. Hochfrequenzultraschall	42
4. MeDiOO - Zielsetzung	49
5. Physikalische Grundlagen für die Simulation und Kalibrierung	53
5.1. Physikalische Eigenschaften von Licht	54
5.2. Physikalische Eigenschaften von Schall	60
5.3. Optische und akustische Eigenschaften von Gewebe	63
5.3.1. Absorption	65
5.3.2. Streuung	70
5.4. Strahlprofile von Lasern	74

6. Optische Kohärenztomographie	77
6.1. Aufbau eines OCT-Systems	78
6.1.1. Swept Source OCT - OCS1300SS	84
6.1.2. Spectral Domain OCT - TELESTO-II	85
6.2. OCT Kalibrierung	87
6.2.1. Geometrische Kalibrierung	87
6.2.2. Brechungsindexkorrektur	114
6.3. Diskussion	131
7. Optoakustik	135
7.1. Grundlagen der Simulation von optoakustischen Signalen	139
7.2. Optoakustische Wellengleichung	140
7.3. Optoakustisches Poisson-Integral	148
7.4. Optoakustisches Volterra-Integral	150
7.5. Lösung des direkten Problems	152
7.6. Lösung des inversen Problems	158
7.7. Eden Cluster - Simulation von Melanomwachstum	165
7.7.1. Optoakustiksignal basierend auf Volterra-Integral	171
7.7.2. Optoakustiksignal basierend auf Wellengleichung	177
7.8. Diskussion	187
8. Ergebnisdiskussion	191
9. Ausblick auf ein multimodales Melanomdiagnostiksystem	195
A. Anhang	199
Abbildungsverzeichnis	209
Tabellenverzeichnis	225
Literaturverzeichnis	227
Lebenslauf	247
Publikationsliste	249
Danksagung	253

Abkürzungsverzeichnis

ALM	Akrolentiginöses Melanom
a.u.	Arbitrary unit
BFL	Back focal length
BIK	Brechungsindexkorrektur
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CW	Continous Wave
EFL	Effective focal length
EIS	Elektrische Impedanzspektroskopie
FD-OCT	Frequency/Fourier Domain Optische Kohärenztomographie
FF	Fernfeld
FOV	Field-of-View
HF	Haarfollikel
HFUS	Hochfrequenzultraschall
HOT	Hannoversches Zentrum für Optische Technologien
I-BIK	Inverse Brechungsindexkorrektur
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
KLSM	Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie
LMM	Lentigo maligna Melanom

MeDiOO	Melanomdickenbestimmung mittels Optoakustik und Optischer Kohärenztomographie
MPT	Multiphotonen-Lasertomographie
MZB	Maximal zulässige Bestrahlung
NF	Nahfeld
NM	Noduläres Melanom
OA	Optoakustik
OCT	Optische Kohärenztomographie
OWL	Optische Weglänge
PMCF	Post-Market-Clinical-Follow
PMMA	Polymethylmethacrylat
PVA-H	Polyvinylalkohol-hydrogel
RMSE	Root Mean Squared Error
ROI	Region of Interest
SDD	Sequentielle digitale Dermatoskopie
SD-OCT	Spectral Domain Optische Kohärenztomographie
SHG	Second harmonic generation
SQP	Sequentielle Quadratische Programmierung
SSE	Sum of squared errors
SS-OCT	Swept Source Optische Kohärenztomographie
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
SVM	Support Vector Machine
TD-OCT	Time Domain Optische Kohärenztomographie
Tis	Melanoma in-situ
UV	Ultraviolett
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Kapitel 1

Einleitung

„Sie haben Krebs!“ – Diesen Satz hören in Deutschland immer mehr Menschen. Ungefähr jede zweite Frau und jeder zweite Mann erkrankt während ihres bzw. seines Lebens an Krebs. Im Jahr 2018 gab es in Deutschland knapp 497.900 Neuerkrankungen an Krebs und für das Jahr 2022 wurde ein weiterer Anstieg von circa 2,47% prognostiziert (siehe Abbildungen 1.1 und A.1 im Anhang, [1]). Diese bösartigen Neubildungen waren im Jahr 2020 mit 23,47% und einer Gesamtzahl von etwa 231.271 Verstorbenen die zweithäufigste Todesursache sowohl bei Männern als auch bei Frauen (Abbildungen A.1 und A.2, [2]). Insgesamt sind ungefähr gleich viele Frauen wie Männer gestorben, allerdings nehmen Männer mit 54,43% den größeren Anteil an den Krebstoten ein. In den Jahren 1990 bis 2020 ist der durch Krebs verursachte Anteil an allen Todesfällen um circa 12,7% gestiegen, während die häufigste Todesursache, die Herz-Kreislauferkrankungen, ungefähr um 27% gesunken sind [2, 3].

Frauen erkranken insgesamt zwar seltener an Krebs, dafür aber tendenziell früher in ihrem Leben. In den Tabellen im Anhang des Robert Koch-Instituts A.3 und A.4 kann man deutlich erkennen, dass Frauen unter 55 Jahren ein höheres Erkrankungsrisiko als gleichaltrige Männer aufweisen. Dies könnte man darauf zurückführen, dass Frauen tendenziell eher zu ärztlichen Vorsorge- und Krebsfrüherkennungsuntersuchungen gehen und dieser daher früher diagnostiziert wird [4, 5].

Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C00–C97 ohne C44

Inzidenz	2017		2018		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	236.000	265.200	232.700	265.200	235.900	274.300
rohe Neuerkrankungsrate ¹	563,5	650,5	554,1	648,2	557,8	664,9
standardisierte Neuerkrankungsrate ^{1,2}	348,9	427,2	342,9	422,3	340,3	417,0
mittleres Erkrankungsalter ³	69	70	69	70		
Mortalität	2017		2018		2019	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	104.077	122.603	104.791	124.274	105.682	124.560
rohe Sterberate ¹	248,5	300,7	249,5	303,8	251,1	303,8
standardisierte Sterberate ^{1,2}	123,0	181,4	122,3	180,7	121,3	177,1
mittleres Sterbealter ³	76	75	77	75	77	75
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	779.300	796.700	1.356.900	1.344.700	2.311.600	2.129.300
absolute Überlebensrate (2017–2018) ⁴	59	51	48	39		
relative Überlebensrate (2017–2018) ⁴	66	61	61	57		

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent

Abbildung 1.1.: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Zahlen des Krebsgeschehens der letzten Jahre in Deutschland aufgeteilt nach Frauen und Männern sowie eine Prognose für das Jahr 2022 (Robert Koch-Institut [1])

Aber was ist eigentlich Krebs? In der Medizin bezeichnet der Begriff Krebs alle bösartigen Gewebeneubildungen, also das unkontrollierte Wachstum von Zellen ins umliegende Gewebe (invasives Wachstum). Diese bösartigen Zellen können sich ebenfalls über das Blut- und Lymphsystem verbreiten und so neue Tochter Tumore an komplett unterschiedlichen Lokalisationen im Körper bilden, die sogenannten Metastasen. Krebs geht von verschiedenen Zellarten aus und kann sich in den unterschiedlichsten Organen des Körpers ausbilden. Die meisten Krebserkrankungen beginnen durch Veränderungen der inneren und äußeren Epithelien (Körperoberflächen). Es gibt aber auch andere Ausgangspunkte für die Krebsbildung, wie beispielsweise das blutbildende Knochenmark und die lymphatischen Gewebe (z.B. Lymphknoten oder Milz). Hier handelt es sich um den Ursprung der Leukämien und der Lymphome. Weiterhin gibt es bösartige Tumore, die ihren Ausgang in den Stützzellen des Nervensystems (Gliazellen) oder unter Pigment bildenden Zellen (Melanome) haben [1, 6].

Nur bei wenigen Tumorarten stehen Präventionsstrategien zur Verfügung, da bei vielen Krebserkrankungen die Ätiologie unerforscht ist. Dennoch könnten laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) weltweit circa 30% aller Krebsfälle durch Vorbeugung verhindert werden, da unter den besser erforschten Krebsarten einige zu finden sind, die viele Menschen betreffen. Zu den vermeidbaren

Risikofaktoren zählen beispielsweise das Rauchen oder der Alkoholkonsum, aber auch Übergewicht und Bewegungsmangel. Ebenfalls zählt der ultraviolette Anteil des Sonnenlichts (UV-Strahlung) zu den vermeidbaren Krebsrisikofaktoren, der einen starken Einfluss auf die Bildung von Melanomen (auch schwarzer Hautkrebs genannt) hat [1, 6, 7].

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (C44)

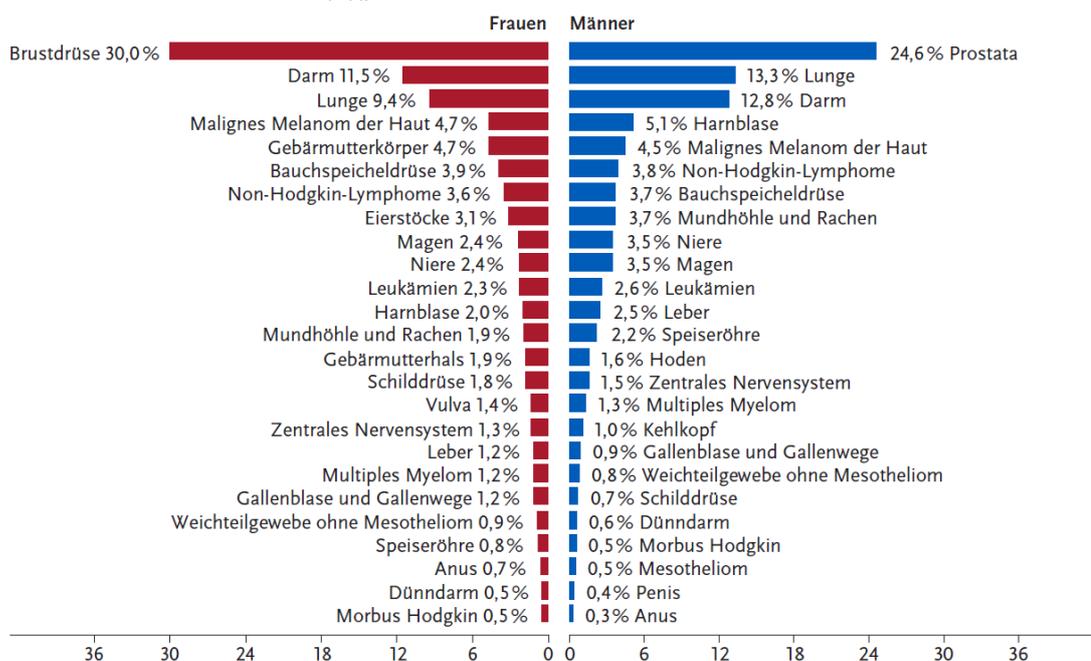


Abbildung 1.2.: Die häufigsten Lokalisationen von Tumoren bei allen Krebsneuerkrankungen (in %) in Deutschland 2018 aufgeteilt nach Männern und Frauen (Robert Koch-Institut [1])

Die Krebsformen unterscheiden sich nicht nur nach der Lokalisation und dem Ursprung, sondern auch stark von der Häufigkeit des Auftretens und den relativen Überlebensraten. Auf den ersten drei Plätzen sowohl bei den Krebsneuerkrankungen als auch bei den Krebssterbefällen stehen Prostatakrebs bei den Männern und Brustdrüsenkrebs bei den Frauen sowie Lungen- und Darmkrebs (Abbildungen 1.2 und 1.3). Die Neuerkrankungen an einem Malignen Melanom der Haut stehen bei den Männern auf Platz 5 und bei den Frauen sogar auf Platz 4. Die Sterbefälle, die dieser Krebsart zugeordnet werden, stehen dahingegen nur auf Platz 15 (Männer) und Platz 19 (Frauen). Das liegt daran, dass die relativen 5-/10-Jahres-Überlebensraten bei über 90% liegen (Tabelle A.5). Es erkranken also weitaus mehr Menschen an einem Melanom als dann im weiteren Verlauf daran sterben [1, 6, 7].

Dennoch sterben an dieser Krebsart noch weitaus mehr Menschen als es sein müssten. Daher wird kontinuierlich an einer verbesserten Diagnostik insbeson-

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2018

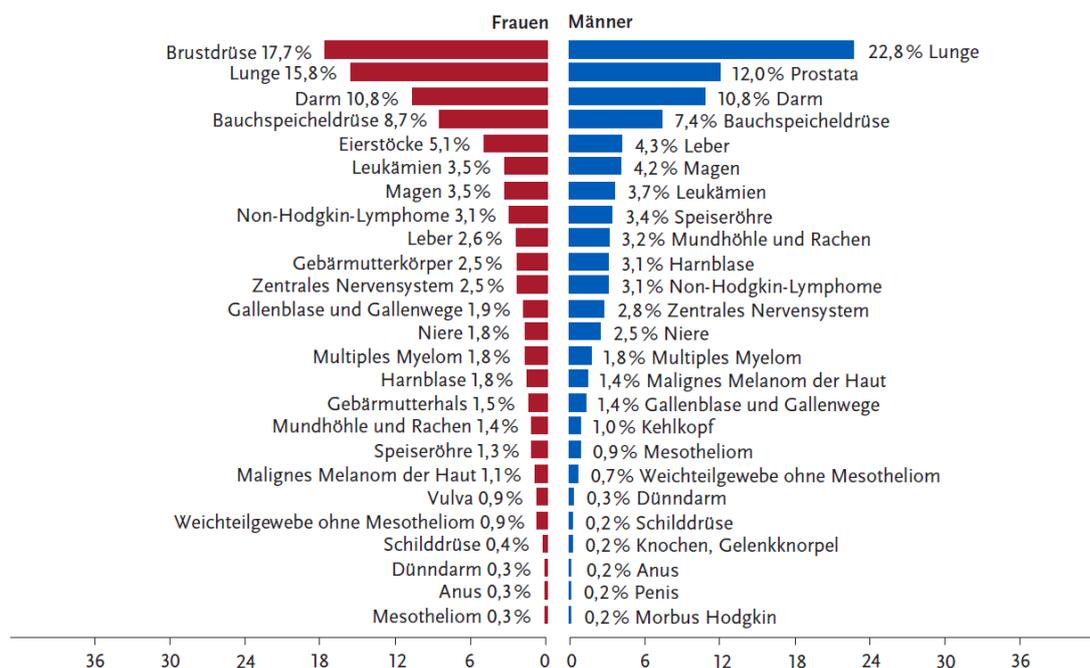


Abbildung 1.3.: Die häufigsten Lokalisationen von Tumoren bei allen Krebssterbefällen (in %) in Deutschland 2018 aufgeteilt nach Männern und Frauen (Robert Koch-Institut [1])

dere an der Früherkennung und der Steigerung des Therapieerfolges geforscht. Die hier vorliegende Arbeit knüpft an diese Thematik an und legt den Fokus eben auf dieses Maligne Melanom und dessen Diagnostik. Ein äußerst wichtiger Bestandteil dieses Themas ist die Dickenbestimmung des Melanoms bzw. der melanomverdächtigen Hautläsion. Diese Arbeit ist im Rahmen des, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten VIP-Projektes MeDiOO - „Melanomdickenbestimmung mittels Optoakustik und Optische Kohärenztomographie“ entstanden. Das Hauptziel dieses Projektes war ein aus drei Modalitäten bestehendes Gesamtsystem herzustellen. Neben den beiden eben schon genannten Modalitäten, Optoakustik und Optische Kohärenztomographie (OCT), sollte ebenfalls die Raman-spektroskopie zum Gesamtsystem hinzugefügt werden, um eine zusätzliche Komponente für die in vivo Melanomdiagnostik mit einzubringen. Die hier vorliegende Forschungsarbeit kann als Bindeglied zwischen den Modalitäten angesehen werden, da wichtige Aspekte für das multimodale System aus Optoakustik und der OCT betrachtet werden. Zum einen werden notwendige Kalibrierungen des OCT-Systems erarbeitet und zum anderen modellbasierte Simulationen von Optoakustiksignalen durchgeführt um die Machbarkeit von nichtinvasiven, präoperativen Dickenbestim-

mungen von melanomverdächtigen Hautläsionen zu beweisen.

Bezüglich des OCT-Systems gibt es mehrere Bildfehler, deren Ursprung im OCT-System selbst oder in der zu untersuchenden Probe zu finden sind. Diese Bildfehler müssen zwingend korrigiert werden, um eine adäquate Dickenbestimmung von Strukturen innerhalb der Bilder vornehmen zu können. Wie dies durchgeführt werden kann und welche Wichtigkeit diese Kalibrierung hat, wird in der hier vorgestellten Arbeit gezeigt.

Bezüglich der Optoakustik wird in dieser Forschungsarbeit die Simulation der optoakustischen Signale sowohl im Nah-, als auch im Fernfeld betrachtet und wie mit dessen Hilfe eine Dickenbestimmung von Malignen Melanomen durchgeführt werden kann. Des Weiteren wird beschrieben, wie anhand von vorliegenden optoakustischen Signalen die Absorptionsquelle rekonstruiert werden kann. Die Signalsimulationen sollten nicht nur an planaren Proben, sondern auch an realitätsnahen Krebs-Modellen gezeigt werden. Aus diesem Grund wurde ein Algorithmus zum Erstellen von Eden Clustern implementiert, die zur Modellierung von Krebswachstum benutzt werden können und eine Art simulierte, maligne Melanome darstellen. Diese Krebs-Modelle werden künstlich mit Laserlicht beleuchtet und die daraus resultierenden optoakustischen Signale simuliert. Das Wissen über die Form und die Interpretation der optoakustischen Signale von Malignen Melanomen legt den Grundstein für die spätere Registrierung der Signale bzw. Bilddaten beider Modalitäten.

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es zu zeigen, dass beide Bildgebungsmodalitäten für eine Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen durch in vivo Messungen an Patient*innen geeignet sind. Hierfür wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit neben der Definition des Malignen Melanoms sowie der, in der Dermatologie angewendeten, Verfahren zur Melanomdiagnostik auf die ausführlichere Beschreibung des Projektes MeDiOO eingegangen. Im folgenden Kapitel wird die Propagation des Lichts und des Schalls in Gewebe beschrieben. Wichtige Faktoren hierbei sind die optischen und akustischen Eigenschaften von Gewebe, auf die in Kapitel 5 ausführlich eingegangen wird.

Im darauffolgenden Kapitel wird die erste Bildgebungsmodalität, die OCT, betrachtet. Hier geht es neben dem allgemeinen Aufbau eines OCT-Systems auch um die Beschreibung von zwei ganz bestimmten Systemen, das Swept Source OCT OCS1300SS und das Spectral Domain OCT TELESTO-II, die für die Messungen in dieser Arbeit verwendet wurden. In der Literatur wird zwischen drei verschiedenen Arten von Bildverzeichnungen beim OCT unterschieden: die spektralen und die geometrischen Verzeichnungen sowie die, die durch Brechungsindexunterschiede innerhalb der Probe entstehen. In dieser Arbeit

werden ausschließlich die letzten beiden Bildverzeichnungen betrachtet und eine Möglichkeit der Korrektur dieser Bildfehler aufgezeigt, die zur Kalibrierung des OCT-Systems beitragen. Außerdem wird die Problematik der Brechungsindexkorrektur für den Fall behandelt, dass der Brechungsindex der zu untersuchenden Probe unbekannt ist. Unter bestimmten Voraussetzungen kann eine inverse Brechungsindexkorrektur vorgenommen werden, um den Brechungsindex der zu untersuchenden Probe zu bestimmen. Diese beiden Kalibrierungsverfahren sind essentiell wichtig, um eine Dickenbestimmung von untersuchten Objekten, wie beispielsweise eine melanomverdächtige Hautläsion durchführen zu können.

In Kapitel 7 geht es dann um die zweite Bildgebungsmodalität, die Optoakustik. Es wird beschrieben wie mittels verschiedener Simulationsansätze optoakustische Signale erzeugt werden können. Diese Signale werden sowohl im Nah-, als auch im Fernfeld betrachtet, ausgewertet und verglichen. Neben der direkten Simulation eines optoakustischen Signals mit Hilfe der vorliegenden Randbedingungen und des Wissens über das beleuchtete Gewebe, kann ebenfalls die Absorptionsquelle rekonstruiert werden, wenn ein optoakustisches Signal und weitere Informationen zu Grunde liegen. Weiterführend wird in dieser Arbeit das künstliche Tumorwachstum mittels Eden Clustern betrachtet. Jene künstlichen Tumore wurden ebenfalls künstlich beleuchtet um ein optoakustisches Signal zu erzeugen, wobei diese Signale eine Hilfestellung für die Auswertung der, in klinischen in vivo Messungen entstandenen, optoakustischen Signale liefern.

Dies alles sind Arbeiten, die für das Gesamtziel des gemeinsamen, kombinierten Gerätes wichtig sind, um das es in dem Projekt MeDiOO ging. Die Dickenbestimmung ist in der klinischen Diagnostik einer der wesentlichsten Bestandteile zur Bestimmung des Stadiums eines Malignen Melanoms. Allerdings wird diese Dickenbestimmung standardmäßig erst nach erfolgreicher Exzision (Herausschneiden) der verdächtigen Hautläsion durch eine histologische Begutachtung vorgenommen. Der bisherige Goldstandard soll durch neue Erkenntnisse und Technologien abgelöst bzw. ergänzt werden, die eine präoperative, nichtinvasive Dickenbestimmung ermöglichen.

Abschließend werden in dieser Arbeit alle Ergebnisse diskutiert und ein Ausblick auf das multimodale System sowie die weiteren Forschungsarbeiten zu dieser Thematik gegeben.

Kapitel 2

Das Maligne Melanom

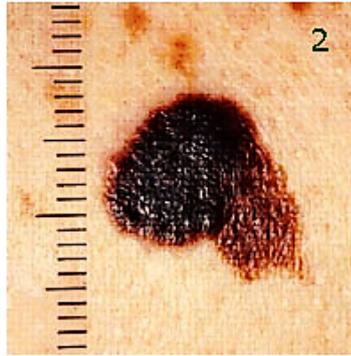
Das Maligne Melanom ist wegen seiner meist sehr dunklen Färbung auch als schwarzer Hautkrebs bekannt und ist der gefährlichste Hautkrebstyp überhaupt. Mehr als 90% aller Sterbefälle durch Hautkrebs gehen auf das Maligne Melanom zurück. Der Ursprung dieser Krebsart liegt in den farbgebenden Pigmentzellen der Haut, die unkontrolliert wachsen und so im schlimmsten Fall diesen bösartigen Tumor bilden können [6]. Neben der schwärzlichen Färbung gibt es aber auch Melanome, die bräunlich bis rot-bläulich, grau-weißlich oder gar komplett unpigmentiert erscheinen. Außerdem gibt es verschiedene Erscheinungsformen und Wachstumsmuster, nach denen klinisch vier Haupttypen des Malignen Melanoms unterschieden werden:

- (1) das Lentigo maligna Melanom (LMM),
- (2) das superfiziell spreitende Melanom (SSM),
- (3) das knotige/noduläre Melanom (NM) und
- (4) das akrolentiginöse Melanom (ALM).

Diese Formen können in allen Bereichen der menschlichen Haut, der behaarten Kopfhaut, den Schleimhäuten des Auges, des Mundes, der Genitalien sowie unter Fuß- und Fingernägeln vorkommen (siehe Abbildung 2.1, [7]). Es gibt



1
Knotiges Melanom; Quelle:
Klinik für Dermatologie und
dermatologische Allergologie,
Friedrich-Schiller-Universität
Jena



2
Oberflächlich spreitendes
Melanom; Quelle: Klinik für
Dermatologie und
dermatologische Allergologie,
Friedrich-Schiller-Universität
Jena



3
Melanom unter dem
Fingernagel; Quelle: Klinik für
Dermatologie und
dermatologische Allergologie,
Friedrich-Schiller-Universität
Jena



4
Oberflächlich spreitendes
Melanom; Quelle: Klinik für
Dermatologie und
dermatologische Allergologie,
Friedrich-Schiller-Universität
Jena

Abbildung 2.1.: Bilder verschiedener Formen des Malignen Melanoms, die sich an verschiedenen Körperstellen herausgebildet haben (Deutsche Krebsgesellschaft [8])

aber auch Organe, die ektodermalen Ursprungs sind wie beispielsweise die Hirnhäute oder die Galle, an denen sich ebenfalls Melanome ausbilden können.

Die vorherrschende Form des Malignen Melanoms ist das superfiziell (oberflächlich) spreitende Melanom (Typ (2)), welches eine sehr günstige Prognose zur vollständigen Heilung aufweist. Andere Tumortypen haben dagegen erheblich schlechtere Heilungschancen. Ein besonderes Augenmerk sollte man hier auf das vertikale Tumorzellwachstum (Tiefenwachstum) legen, da Melanome sehr schnell anderes Gewebe infiltrieren und so Tumorzellen ins Blut- und Lymphsystem gelangen können. Dies hat zur Folge, dass Maligne Melanome sehr schnell zur Metastasierung neigen, was für die hohe Mortalitätsrate bei Hautkrebs verantwortlich ist.

In Deutschland gab es 12.010 Männer und 10.880 Frauen, die im Jahr 2018 die Diagnose eines Malignen Melanoms gestellt bekamen, siehe Abbildung A.6 im Anhang [1]. Für das Jahr 2022 wurde ein Anstieg der Neuerkrankungen bei den Männern um 13,6% und bei den Frauen um 3,7% prognostiziert mit steigender Tendenz für die kommenden Jahre. Allgemein hat sich die Anzahl an Neuerkrankungen seit den 1970er Jahren bei beiden Geschlechtern mehr als verfünffacht, wogegen die Sterberaten jedoch nahezu stabil geblieben sind. Ab Juli 2008 gab es in Deutschland einen sprunghaften Anstieg (um 15 - 20%) an Neuerkrankungen nachdem die gesetzlichen Krankenkassen das Hautkrebs-Screening für alle Männer und Frauen ab 35 Jahren mit in die Kassenleistungen aufgenommen haben. Dies kann man auch sehr deutlich in den Statistiken der Krebsregisterdaten in Abbildung 2.2 sehen [6]. Ebenfalls gut daraus zu erkennen ist, dass die superfiziell spreitenden Melanome (blaue durchgezogene Linie) den größten Teil der Neuerkrankungen einnehmen.

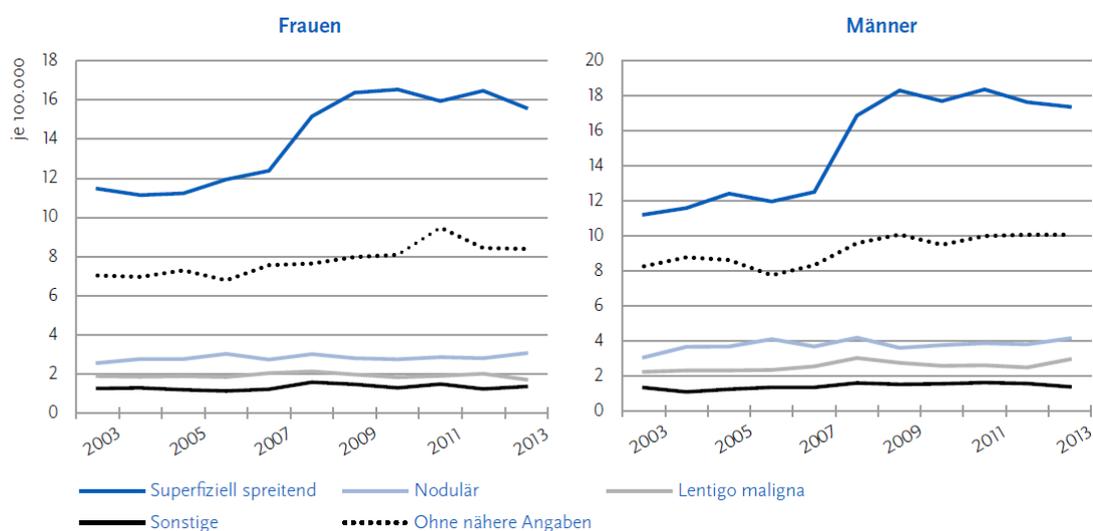


Abbildung 2.2.: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für die verschiedenen Tumortypen des Malignen Melanoms bei Männern und Frauen ab 35 Jahren von 2003 bis 2013 in Deutschland (Robert Koch-Institut [6]). Im Jahr 2008 ist ein sprunghafter Anstieg zu sehen.

Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen lag 2018 mit nur 62 Jahren deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter der Männer mit 68 Jahren (Abbildung A.6). Dies könnte man darauf zurückführen, dass Frauen in der Regel eher zu Vorsorgeuntersuchungen gehen als Männer [4, 5]. Außerdem würde dies auch erklären, warum Männer häufiger an einem Melanom versterben als Frauen. 2018 starben 1.766 Männer an den Folgen eines Melanoms und dagegen vergleichsweise nur 1.176 Frauen (Abbildung A.6). Generell ist es so, dass die Melanome bei den Frauen früher erkannt wurden und sie sich daher noch in

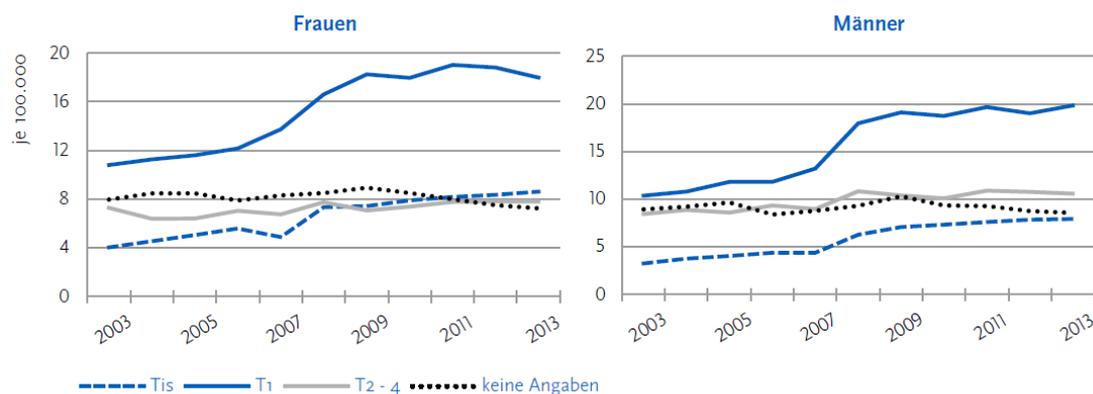


Abbildung 2.3.: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten des Malignen Melanoms inklusive der in-situ Melanome aufgeteilt auf die verschiedenen Tumorstadien sowie nach Geschlecht von 2003 bis 2013 in Deutschland (Robert Koch-Institut [6])

einem früheren Tumorstadium befunden haben. Rund zwei Drittel aller Melanome werden in einem solchen noch sehr frühen Tumorstadium (T1) entdeckt (Abbildung 2.3), bei dem die Heilungs- und Überlebenschancen bei nahezu 100% liegen. Die Anzahl an Diagnosen von Malignen Melanomen im Stadium T2 - T4 ist bei Frauen im Durchschnitt geringer als bei Männern. Die relativen 5-Jahres-Überlebenschancen liegen bei Frauen bei circa 95% und bei Männern bei 93% (Abbildung A.6). In der Abbildung 2.3 ist ebenfalls der sprunghafte Anstieg an Neuerkrankungen im Jahr 2008 zu erkennen und, dass hier insbesondere die Tumorstadien Tis (Melanoma in-situ) und T1 diagnostiziert wurden. Durch das Einführen des Hautkrebs-Screenings als Kassenleistung erhoffte man sich langfristig einen Rückgang der diagnostizierten fortgeschrittenen Tumorstadien. Dieser erwartete Rückgang konnte mittelfristig aber bisher noch nicht bestätigt werden [1, 6].

Aber wie wird überhaupt ein Malignes Melanom diagnostiziert? In der Regel begeben sich Patient*innen von selbst in dermatologische Behandlung, weil ihnen entweder ein Leberfleck „komisch“ vorkommt oder weil sie die Krebsvorsorgeuntersuchung wahrnehmen möchten. In Deutschland zahlen die Krankenkassen für alle Patient*innen ab 35 Jahren alle zwei Jahre ein Hautkrebs-Screening. Hierbei handelt es sich um eine Ganzkörperuntersuchung, bei der sich die Dermatolog*innen die gesamte Hautoberfläche und zusätzlich alle einsehbaren Schleimhäute des Patienten gründlich anschauen. Sollten die Dermatolog*innen eine Auffälligkeit bemerken, dann kann zusätzlich ein Dermatoskop (Auflichtmikroskop) zur Hilfe genommen werden, das es ermöglicht mehr Details der begutachteten Hautläsion zu erkennen. Um die Lichtreflexion an der Hautoberfläche zu minimieren wird ein Immersionsöl zwischen Haut

und Linse aufgetragen oder aber auch polarisiertes Licht verwendet. Klinische Studien konnten belegen, dass die diagnostische Genauigkeit der Dermatoskopie gegenüber der Inspektion mit dem bloßen Auge 15,6-mal höher ist [9]. Die Ärzt*innen achten bei der Untersuchung auf charakteristische Merkmale eines bösartigen Hauttumors und gehen nach der ABCDE-Regel vor.

Diese ABCDE-Regel richtet das Augenmerk auf verschiedene Charaktereigenschaften eines bösartigen Hauttumors. Das A steht für Asymmetrie des zu untersuchenden Pigmentmals. Es wird geschaut, ob das Mal eine klar definierte Form aufweist oder sehr unregelmäßig ist (siehe Abbildung 2.4). B steht für die Begrenzung und bedeutet, dass man ein besonderes Augenmerk auf die Ränder des Pigmentmals legen sollte. Sind die Ränder nicht klar definiert und grenzen



Abbildung 2.4.:

A wie Asymmetrie - Ein erster Hinweis auf die Malignität einer Hautläsion kann dessen Asymmetrie sein. Die Form der Läsion kann nicht klar definiert werden und ist sehr unregelmäßig.



Abbildung 2.5.:

B wie Begrenzung - Die Ränder von bösartigen Tumoren sind oft nicht klar definiert und grenzen sich nicht deutlich von der gesunden Haut ab. Außerdem wirken diese Ränder oft ausgefranzt und verwaschen.



Abbildung 2.6.:

C wie Colour - Die Farbe des Hautflecks kann ebenfalls ein wichtiger Hinweis auf ein bestehendes Melanom sein. Wenn das Mal aus mehreren unterschiedlichen (helleren und dunkleren) Farben besteht, dann sollte der Betroffene einen Arzt aufsuchen.



Abbildung 2.7.:

D wie Durchmesser - Ebenfalls kontrolliert werden sollten Pigmentmale, dessen Durchmesser an der breitesten Stelle größer als 5 mm beträgt oder eine Halbkugelform besitzen.

E wie Evolution - Hat sich ein Pigmentmal in den letzten drei Monaten verändert, dann sollte auch hier eine Abklärung erfolgen. [10]

sich nicht deutlich von der gesunden Haut ab, dann kann dies ein Hinweis auf eine bestehende Malignität sein (siehe Abbildung 2.5). Ein weiterer Hinweis kann die Farbe des Pigmentmals sein (C wie Colour, Abbildung 2.6). Melanome sind oft nicht gleichmäßig gefärbt, sondern weisen mehrere unterschiedliche (hellere und dunklere) Farben auf. Weiterhin kann der Durchmesser (D, Abbildung 2.7) auf einen bösartigen Tumor bzw. ein Malignes Melanom hinweisen. Beträgt der Durchmesser an der breitesten Stelle mehr als 5 mm oder ist das Pigmentmal sogar erhaben und hat ggf. eine Halbkugelform, dann sollte dieses Pigmentmal ebenfalls weitreichend untersucht werden. Der letzte Teil der Regel ist das E wie Evolution. Hier befragen die Ärzt*innen die Patient*innen wie sich das Pigmentmal in den letzten drei Monaten verändert hat. Gab es deutliche Veränderungen in Form, Begrenzung, Farbe oder Größe, dann könnte es sich um ein Malignes Melanom handeln.

Jeder kann und sollte selber nach der ABCDE-Regel vorgehen und seine Leberflecken im Auge behalten, um diese ggf. bei Auffälligkeiten abklären zu lassen. Dies gilt sowohl für Leberflecke, die sich neu ausgebildet haben, als auch für bestehende, die sich eventuell verändern. Hierbei ist zu beachten, dass nicht immer alle Teile der Regel zutreffen müssen [10].

Hat der/die Dermatologe/-in ein Pigmentmal sodann als hochgradig verdächtig eingestuft, dann wird es auf Grund dieses Verdachtes zeitnah chir-

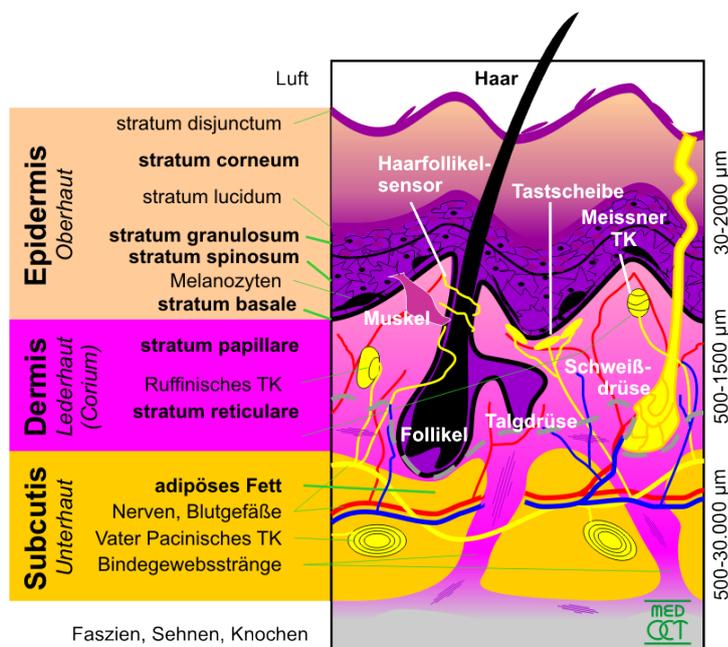


Abbildung 2.8.: Die Haut besteht aus mehreren Schichten, die jeweils nochmal in eigene Unterschichten aufgeteilt werden können. Hier ist dieser Aufbau schematisch dargestellt, der in der Tiefe bis zu den Faszien, Sehnen und Knochen reicht. [11]

urgisch entfernt (exziiert) und histopathologisch untersucht. Hierbei gelten die Beurteilung der Symmetrie des Tumors sowie die Beurteilung der lateralen Begrenzungen als besonders wichtige Kriterien [12]. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, dass der Tumor schon bei der Erstexzision vollständig entfernt wird um lokale Rezidive (Rückfälle) des Tumors zu vermeiden. Wenn man auch nur wenige Krebszellen übersieht, dann können sich diese weiter vermehren und großen Schaden anrichten. Daher wird immer mit einem Sicherheitsabstand gearbeitet, der von der Dicke des Tumors abhängt. Die Einstufung der Tumordicke erfolgt nach Breslow und besagt, dass bei einer Tumordicke von bis zu 2 mm ein lateraler Sicherheitsabstand von 1 cm und bei noch dickeren Tumoren ein Sicherheitsabstand von 2 cm eingehalten werden soll. In der Tiefe wird sogar empfohlen bis ins Fettgewebe hinunter zur Faszie zu exzidieren ([9], siehe hierfür auch Abbildung 2.8 den Aufbau der Haut). Das entnommene Gewebe wird spindelförmig (siehe Abbildung 2.9) herausgeschnitten, um die Wunde bestmöglich wieder vernähen zu können. Dennoch bleibt immer eine Narbe zurück (siehe Abbildung 2.10), die je nach Durchmesser des Pigmentmales und des zusätzlichen Sicherheitsabstandes ein enormes Ausmaß annehmen kann.



Abbildung 2.9.:

Bei bestehendem Verdacht auf Hautkrebs wird das verdächtige Pigmentmal zeitnah unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes chirurgisch entfernt. Das Exzisionsgebiet hat eine Spindelform, damit die Wunde im Anschluss wieder sauber vernäht werden kann. (Fotographie meines Leberfleckes aufgenommen während der präklinischen Studie innerhalb der Projektlaufzeit)



Abbildung 2.10.:

Nach der Exzision des verdächtigen Pigmentmals und nach dem Abheilen der Wunde bildet sich in aller Regel eine Narbe aus, die je nach Größe des Exzisionsgebietes mehr oder weniger stark ausgeprägt sein kann. (Fotografie derselben Stelle wie in Abbildung 2.9 mehrere Jahre nach Exzision)

Aus diesem Grund kann in besonderen Fällen auch eine Probebiopsie oder Teillexzision vorgenommen werden, wenn es sich beispielsweise um einen großflächigen Tumor im Gesicht oder in akraler Haut (z.B. Extremitäten oder Geschlechtsmerkmale) handelt, bei dem eine primäre, vollständige Exzision unter Umständen schwierig ist bzw. ein enormes Ausmaß annehmen würde.

Bei erwiesener Malignität muss der Tumor dennoch nachträglich vollständig entfernt werden, um das Infiltrieren der Krebszellen in anderes Gewebe zu verhindern.

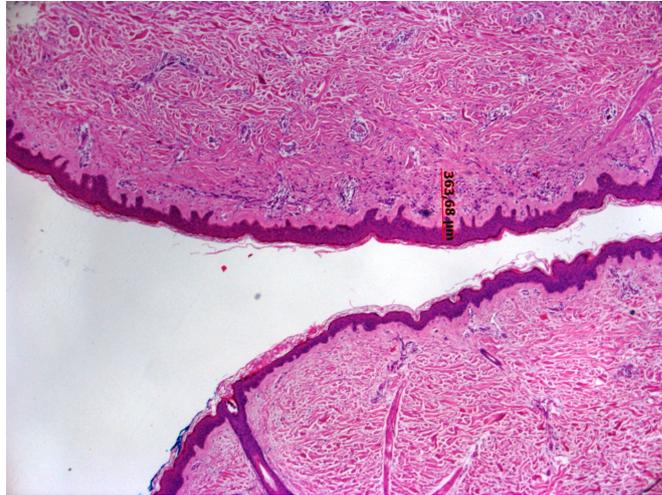


Abbildung 2.11.: Histologischer Schnitt eines exzidierten melanozytären dermalen Naevus meines linken Oberarms. Die Dicke des Naevus ($363,68 \mu\text{m}$) wurde im Bild gekennzeichnet. Exzision und histopathologische Untersuchung inklusive der Dickenbestimmung erfolgten in der Universitätsmedizin Rostock.

Nach der Exzision bzw. Biopsie wird das Probenmaterial im Labor aufbereitet. Im ersten Schritt muss die entnommene Probe entwässert werden, was in der Regel über Nacht in einem Automaten passiert. Danach wird die Probe in Formaldehyd fixiert und anschließend in flüssigem Paraffin eingelegt. Im Anschluss kann die Gewebeprobe in sehr dünne Schichten geschnitten und eingefärbt werden [13]. Ein Beispiel eines solchen Schnittes einer vollständigen Exzision ist in Abbildung 2.11 zu sehen. Die Patholog*innen können diese Schnitte nun unter einem Mikroskop histopathologisch untersuchen. Hierbei wird bei der vollständigen Exzision ein besonderes Augenmerk auf die Dicke des Tumors gelegt, da diese ein maßgebliches Kriterium für die Einstufung in die Tumorstadien ist. Der gesamte Prozess der histopathologischen Befundung dauert in der Regel 2 bis 3 Tage. Die Eingruppierung des exzidierten Primärtumors nach der TNM-Klassifikation [9] ist die essentiell wichtigste Grundlage für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen. Die TNM-Klassifikation bezieht die Tumordicke nach Breslow, eine vorhandene bzw. nicht vorhandene Ulzeration (durch Melanomwachstum unterbrochene Epidermis) und bei Tumoren, deren Dicke maximal 1 mm beträgt, auch die Mitoserate mit ein. Dabei bezieht sich die T-Klassifikation auf die Tumordicke nach Breslow (siehe Abbildung 2.12), die N-Klassifikation auf die Anzahl der regionären, metastatisch befallenen Lymphknoten (siehe Tabelle A.7) und die

T-Kategorie	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis	Melanoma in situ, keine Tumorinvasion	Tis
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar*
T1	< = 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Mitoserate < 1/mm ² # b: mit Ulzeration oder Mitoserate ≥ 1/mm ²
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

* Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor

Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt am HE-Schnitt.; Quelle: WHO Classifications of Tumours, Pathology & Genetics, Skin Tumors

Abbildung 2.12.: Übersicht der Stadien, in die der Primärtumor des Malignen Melanoms bei der diagnostischen Untersuchung eingeteilt wird. Das Melanoma in-situ ist oft in den Statistiken der Malignen Melanome nicht inbegriffen, da es sich hierbei um eine Vorstufe des Malignen Melanoms handelt. [9])

M-Klassifikation auf die Art der Fernmetastasen (siehe Tabelle A.8). In dieser Arbeit wird aber ausschließlich die T-Klassifikation nach der Tumordicke betrachtet, da hier erst einmal nur der Primärtumor interessant ist. Bei den anderen beiden Klassifikationen geht man in der Regel schon von dickeren Tumoren der Stadien T3 oder T4 aus, die umliegendes Gewebe infiltriert und metastasiert haben. Hier liegt das Augenmerk dann nicht mehr auf dem Primärtumor, sondern auf den Nah- und Fernmetastasen. Dass dünnere Tumore streuen und

Klinische Stadien	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Abbildung 2.13.: Übersicht der klinischen Tumorstadien, die sowohl die Tumordicke, die Anzahl der regionären, metastatisch befallenen Lymphknoten als auch die Art der Fernmetastasen berücksichtigt. [7])

Metastasen bilden ist ebenfalls möglich, wenn auch eher selten. Die klinische Einteilung der Tumorstadien beinhaltet die komplette TNM-Klassifikation wie in Abbildung 2.13 zu sehen.

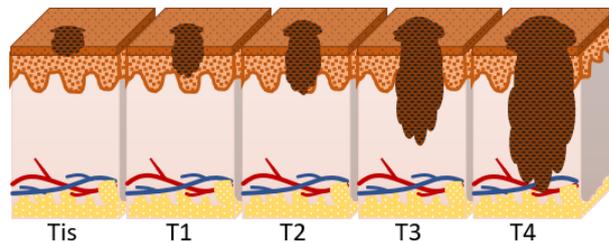


Abbildung 2.14.: Melanome der verschiedenen Tumorstadien (Tis bis T4) weisen unterschiedliche Tumordicken nach Breslow auf und infiltrieren unterschiedliche Gewebeschichten der Haut. (Bild adaptiert von [14])

In Abbildung 2.14 ist die Einteilung des Primärtumors in die T-Stadien gut zu erkennen. Das Melanoma in-situ (Tis) beschränkt sich ausschließlich auf die Epidermis und hat die Basalmembran noch nicht durchbrochen. Daher wird das Melanoma in-situ auch oft nur als Vorstufe eines Melanoms angesehen und wird in einigen Statistiken explizit ausgeklammert. Ein Melanom im Stadium T1 hat die Basalmembran mit einer Dicke nach Breslow von weniger als 1 mm bereits durchdrungen und infiltriert mit einzelnen Melanomzellen oder kleinen Nestern das Stratum papillare der Dermis (vergleiche auch Abbildung 2.8). Melanome im Stadium T2 dringen noch massiver ins Stratum papillare ein und erreichen mit einer Dicke von 1,01 mm - 2 mm die Grenzen des Stratum reticulare. Melanome mit einer Dicke zwischen 2,01 mm und 4 mm infiltrieren das Stratum reticulare der Dermis und sind dem Stadium T3 zuzuordnen. Alle Melanome, die dicker als 4 mm sind, werden dem Stadium T4 zugeordnet. Diese Melanome infiltrieren bereits das subcutane Fettgewebe der Unterhaut, wo sich die Nerven und Blutgefäße befinden [7, 9, 15]. Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung ist hier sehr hoch. Krebszellen gelangen in das Blut- oder Lymphsystem und dadurch weiter in andere Organe und Körperregionen, wie beispielsweise in Lunge, Leber oder Gehirn. Die Prognosen für Patienten mit einem Melanom verschlechtern sich mit zunehmendem Stadium. Das heißt, je dicker und gewebeinfiltrierender ein Tumor ist und je mehr Metastasen ausgebildet wurden, desto geringer sind die relativen 5-Jahres Überlebenschancen wie in Abbildung 2.15 zu sehen ist. Da es bei den Stadien III und IV noch mehrere Unterstadien gibt, verstehen sich die Werte in der Abbildung als reine Durchschnittswerte, sodass in sehr schweren Fällen mit vielen Fernmetastasen lediglich eine 5-Jahres Überlebenschance im einstelligen Prozentbereich ver-

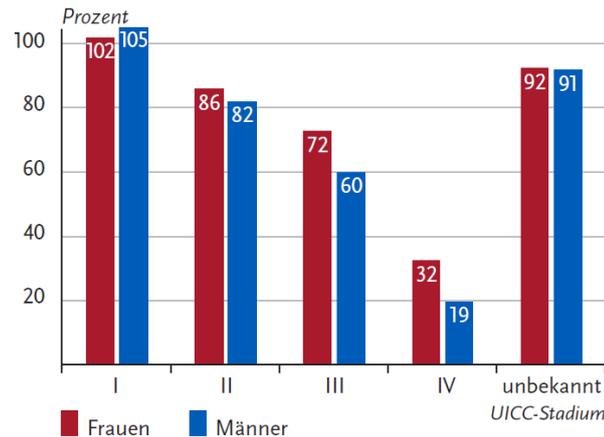


Abbildung 2.15.: Die relativen 5-Jahres Überlebenschancen sinken bei Frauen und Männern mit zunehmendem Tumorstadium, das heißt mit zunehmender Tumordicke und wachsender Anzahl Metastasen. [1]

bleibt.

Egal in welchem Stadium sich das diagnostizierte Melanom befindet, die ersten Schritte nach der Diagnose sind immer gleich. Als Erstes wird die Dicke des Melanoms angeschaut und beurteilt. Der Sicherheitsabstand der Nachexzision hängt primär von der Dicke des Melanoms ab, die immer vom Stratum Granulosum (vergleiche Abbildung 2.8) bis zur tiefsten Melanomzelle gemessen wird. Bei einer festgestellten Malignität wird in jedem Fall nachexzidiert. Bei einem Melanoma in-situ (Tis) hält man einen Sicherheitsabstand von 5 mm zu allen Seiten ein. Hat das Melanom eine Dicke von bis zu 2 mm, dann wird schon ein Sicherheitsabstand von 1 cm zu allen Seiten gewählt. Ist das Melanom gar dicker als 2 mm, dann beträgt der Sicherheitsabstand 2 cm zu allen Seiten. In die Tiefe wird immer bis zur Muskelfaszie exzidiert. Dieses Vorgehen soll sicherstellen, dass jegliche Krebszellen entfernt werden. Allerdings wird auch viel gesundes Gewebe entfernt, sodass es zu großen Wunden kommen kann. Außerdem kommt es fast immer zu einer Narbenbildung, die zusätzlich durch kosmetische Aspekte hat.

Handelt es sich um ein Melanom mit einer Dicke größer als 1 mm, dann wird in einer zweiten Sitzung ebenfalls der Sentinellymphknoten (auch Wächterlymphknoten genannt) entfernt. Das ist der Lymphknoten, der im Lymphsystem am dichtesten am bösartigen Tumor liegt. Sind bereits Krebszellen in das Lymphsystem gelangt, dann erreichen diese als erstes den Sentinellymphknoten und können dort Metastasen bilden und sich von dort weiter verbreiten. Auch bei Melanomen mit einer Dicke unter 1 mm kann es bestimmte Risikofaktoren geben, die eine Entfernung des Sentinellymphknotens nach sich ziehen. Dies kann zum einen eine histologisch nachgewiesene Mitoserate

von $\geq 1/\text{mm}^2$ oder der nachgewiesene Einbruch in Blut- oder Lymphgefäße sein. Der Sentinellymphknoten wird mittels einer Szintigraphie mit Zuhilfenahme eines Kontrastmittels ermittelt und anschließend operativ entfernt. Für diese Vorgehensweise hat man ein Zeitfenster von 6 Wochen nach der Primärexzision. Je nach Diagnose und Stadium des Melanoms können anschließend weitere Behandlungen nötig sein, wie beispielsweise eine komplette Lymphknotenausräumung oder eine adjuvante Behandlung mit Interferon (Chemotherapie) [7, 9].

Die Haut ist mit einer Fläche von 1,5 bis 2 m² das größte Organ des Menschen. Daher sollten wir unsere Haut besonders gut schützen. Das Maligne Melanom ist momentan die fünfthäufigste Krebserkrankung bei den deutschen Männern und Frauen. Mehr als 90% aller Sterbefälle durch Hautkrebs sind auf Maligne Melanome zurückzuführen. Die Ausbildung eines Melanoms wird durch verschiedene bekannte endogene und exogene Risikofaktoren begünstigt. Zu den wichtigsten endogenen Faktoren gehört der Hauttyp des Menschen. Es gibt insgesamt 6 verschiedene Hauttypen (Abbildung 2.16) von sehr hell bis dun-

Hauttyp	I	II	III	IV	V	VI
<i>Beschreibung</i>						
Natürliche Hautfarbe:	sehr hell	hell	hell bis hellbraun	hellbraun, oliv	dunkelbraun	dunkelbraun bis schwarz
Sommersprossen/Sonnenbrandflecken (Lentiginos):	sehr häufig	häufig	selten	keine	keine	keine
Natürliche Haarfarbe:	rötlich bis rötlich-blond	blond bis braun	dunkelblond bis braun	dunkelbraun	dunkelbraun bis schwarz	schwarz
Augenfarbe:	blau, grau	blau, grün, grau, braun	grau, braun	braun bis dunkelbraun	dunkelbraun	dunkelbraun
<i>Reaktion auf die Sonne</i>						
Sonnenbrand:	immer und schmerzhaft	fast immer, schmerzhaft	selten bis mäßig	selten	sehr selten	extrem selten
Bräunung:	keine	kaum bis mäßig	fortschreitend	schnell und tief	keine	keine
Erythemwirksame Schwellenbestrahlung:	200 Jm ²	250 Jm ²	350 Jm ²	450 Jm ²	800 Jm ²	> 1 000 Jm ²

Abbildung 2.16.: Die menschliche Haut lässt sich in 6 Hauttypen aufteilen, die von sehr hell bis sehr dunkel reichen. [7])

kelbraun/schwarz. Die Typen I, II und III haben Studien zufolge ein erhöhtes Risiko an einem Malignen Melanom zu erkranken, je heller die Haut, desto größer das Risiko. Die Anzahl der bereits vorhandenen Pigmentmale gehört hierbei ebenfalls zu den wichtigsten endogenen Risikofaktoren [7]. Dies spiegeln auch die Statistiken wider, die zeigen, dass die Anzahl an Neuerkrankungen an einem Malignen Melanom innerhalb der EU am größten in Skandinavien, den Niederlanden und Slowenien ist, während Inzidenz und Mortalität in den meisten südeuropäischen Ländern wie Griechenland, Portugal oder Spanien deutlich niedriger sind (siehe Abbildung 2.17, [1, 6]). Weltweit führt Ozeanien, gefolgt von Nordamerika und Europa die Liste mit den höchsten Inzidenz- und Sterberaten an, wogegen Erkrankungen in weiten Teilen Asiens und Afrikas eher selten sind.

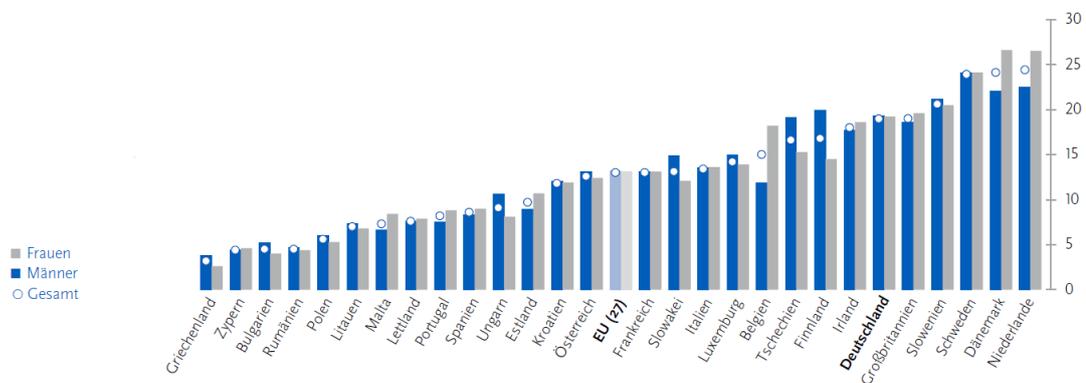


Abbildung 2.17.: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten des Malignen Melanoms der Haut je 100.000 Einwohner in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union im Jahre 2012, unterteilt nach Geschlecht. [6]

Ebenfalls sind Genmutationen denkbar, die das Risiko an einem Malignen Melanom zu erkranken unterschiedlich stark erhöhen. Hier treten dann Maligne Melanome gehäuft in derselben Familie auf. Aber auch ein bereits erkrankter Mensch hat ein erhöhtes Risiko im Laufe seines Lebens nochmals an einem Malignen Melanom zu erkranken.

Dies sind alles Faktoren, die man selber nicht beeinflussen kann. Zudem gibt es aber noch die exogenen Risikofaktoren, die man beeinflussen kann und die es in jedem Fall zu vermeiden gilt. Hierzu zählt in aller erster Linie die ultraviolette (UV-)Strahlung. Diese kann das Gewebe nachhaltig schädigen und die Ausbildung bösartiger Tumore begünstigen. Dies gilt nicht nur für die natürliche UV-Strahlung der Sonne, sondern auch für das künstliche Licht wie beispielsweise in einem Solarium. Ein Hauptgrund für den starken Anstieg der Inzidenzen in den letzten Jahrzehnten ist das veränderte Freizeit-

verhalten. Während die Anzahl der Arbeitsplätze unter freiem Himmel und damit die berufliche UV-Exposition eher abgenommen hat, haben sich die Outdoor-Aktivitäten im Sport- und Freizeitbereich deutlich verändert. Outdoor-Sportarten, wie das Skifahren sowie auch das Sonnenbaden unter der Nutzung von natürlichen und künstlichen UV-Lichtquellen erfreuen sich einer zunehmenden Beliebtheit. Auch haben die Urlaubsreisen in sonnige, äquatornahe Regionen wie die Balearen oder kanarischen Inseln stark zugenommen seit den 1960er Jahren. Diese, sogenannte intermittierende, Sonnenbelastung sowie auch vor allem die Sonnenexposition in der Jugend und Kindheit erhöhen das Risiko im Laufe des Lebens an einem Malignen Melanom zu erkranken enorm [1, 6]. Dabei kann aber gerade dieser Risikofaktor gezielt durch den bewussten Umgang mit UV-Strahlung deutlich reduziert werden, beispielsweise durch den Einsatz von Sonnencremes, geeigneter Kleidung oder andere Maßnahmen.

Vor allem begründet durch diesen drastischen Anstieg der Inzidenzen sucht die dermatologische Medizin intensiv nach neuen Verfahren zur Diagnostik und Früherkennung von Malignen Melanomen.

Kapitel 3

Diagnostische Verfahren in der Dermatologie

In den letzten Jahrzehnten hat sich im Bereich der Melanomdiagnostik einiges getan und etliche neue Verfahren wurden entwickelt. All diese Verfahren werden aber immer noch mit dem momentan eingesetzten Goldstandard verglichen, der Dermatoskopie plus anschließender Histopathologie. Der Goldstandard basiert in erster Linie auf einer sehr subjektiven Einschätzung der Dermatolog*innen, die stark abhängig von dem Kenntnisstand und der Erfahrung der behandelnden Dermatolog*innen ist. So schwankt die, durch die Histopathologie, gesicherte Diagnose eines Malignen Melanoms zwischen 7 und 20 exzidierten Pigmentmalen. Man sagt, dass circa 620 Hautkrebsscreenings durchgeführt werden müssen um ein Melanom zu finden [16]. Alles in allem bedeutet dies, dass es sich lediglich bei ungefähr 5 - 14% der exzidierten Pigmentmale um Melanome handelt (siehe Tabelle 3.1).

	Läsion unauffällig (keine Exzision)	Läsion auffällig (Exzision)
Kein Melanom	> 99%	≈ 86 - 95%
Melanom	< 1%	≈ 5 - 14%

Tabelle 3.1.: Bei 86 - 95% der durchgeführten Exzisionen wird kein Melanom diagnostiziert, sodass sehr oft unnötig gesundes Gewebe entfernt wird. Ein positiver Aspekt ist jedoch, dass eher selten Melanome übersehen werden (< 1%). Dadurch ergibt sich zwar eine sehr hohe Sensitivität, dafür aber eine relativ niedrige Spezifität. [16]

Bei einer vergleichbar hohen Sensitivität (Melanome werden als Melanome identifiziert) der Dermatoskopie, lässt die Spezifität (gesundes Gewebe wird als gesundes Gewebe identifiziert) leider deutlich zu wünschen übrig, sodass sehr viele Pigmentmale und damit sehr oft gesundes Gewebe unnötig entfernt werden. Aus diesem Grund kam der Wunsch nach anderen diagnostischen Verfahren auf, die eine objektivere Aussage über die Malignität geben können. Sie machen es sich nicht zwangsläufig zur Aufgabe den Goldstandard abzulösen, in erster Linie wollen sie den behandelnden Dermatolog*innen eine unterstützende Zusatzmeinung liefern. Allerdings hat es bisher keine Methode geschafft vollends zu überzeugen. In der *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms* [9], die regelmäßig von der Deutschen Krebsgesellschaft herausgebracht wird, wird auf einige dieser diagnostischen Verfahren eingegangen und auch ich möchte hier in den folgenden Unterkapiteln einige dieser Verfahren aufgreifen und beschreiben. Dies stellt lediglich einen Überblick über die etabliertesten Verfahren da. Da die Forschung hier rasant fortschreitet, können hier nicht alle Verfahren berücksichtigt werden.

3.1. Sequenzielle digitale Dermatoskopie

Eine Weiterentwicklung der Dermatoskopie ist die sequenzielle digitale Dermatoskopie (SDD), bei der das digitale Bildmaterial der pigmentierten Läsionen gespeichert und im weiteren Verlauf digital analysiert werden kann. Dies ermöglicht es Veränderungen an der pigmentierten Läsion über eine Zeit von drei Monaten oder länger zu beobachten und auszuwerten, was ein wichtiger Bestandteil der ABCDE-Regel ist. Hierdurch können sowohl morphologische, als auch farbliche Dynamiken aufgedeckt und protokolliert werden. Die Dermatolog*innen können dann entscheiden, ob eine Exzision erforderlich, oder ob eine längere Verlaufskontrolle sinnvoll ist. Die Effektivität dieser Methode konnte von Hänßle et al. [17, 18] nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde eine Verbesserung in der Früherkennung von malignen Melanomen im Vergleich zu der Standarddermatoskopie nachgewiesen. Auch Menzies et al. [19] haben in einer Studie die beiden Methoden miteinander verglichen. In Neuseeland und Australien wurden insgesamt 63 Allgemeinmediziner*innen auf die beiden Methoden geschult. Somit konnte gezeigt werden, dass die Dermatoskopie zu einer Reduktion der Exzisionsrate von 19,3% geführt hat. Die sequenzielle digitale Dermatoskopie konnte sogar eine Exzisionsreduktion von 70,6% erreichen. Allerdings wurden nicht alle Läsionen histologisch untersucht, sodass in dieser Studie ein Identifikationsbias bestand.

3.2. Ganzkörperfotografie

Ein ähnliches Verfahren wie die sequenzielle digitale Dermatoskopie ist die Ganzkörperfotografie, die hauptsächlich bei Risikopatient*innen mit vielen Pigmentmalen zum Einsatz kommt. Mit dieser Methode wird die gesamte Hautoberfläche systematisch fotografiert und die einzelnen Pigmentmale so begutachtet. Die Wiederholung der Ganzkörperfotografie kann ebenfalls einen Überblick über die zeitliche Veränderung der Pigmentmale liefern, da die evolutionäre Entwicklung, wie schon erwähnt, ein wichtiger Bestandteil der ABCDE-Regel ist.

3.3. Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie

Ein weiteres diagnostisches Verfahren, das es sich zur Aufgabe gemacht hat die Melanomdiagnostik zu verbessern und die Rate unnötiger Operationen zu verhindern, ist die konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie (KLSM). Hier wird die Hautoberfläche mittels eines Lasers im infraroten Wellenlängenbereich punktuell abgerastert und das reflektierte und zurückgestreute Licht detektiert.

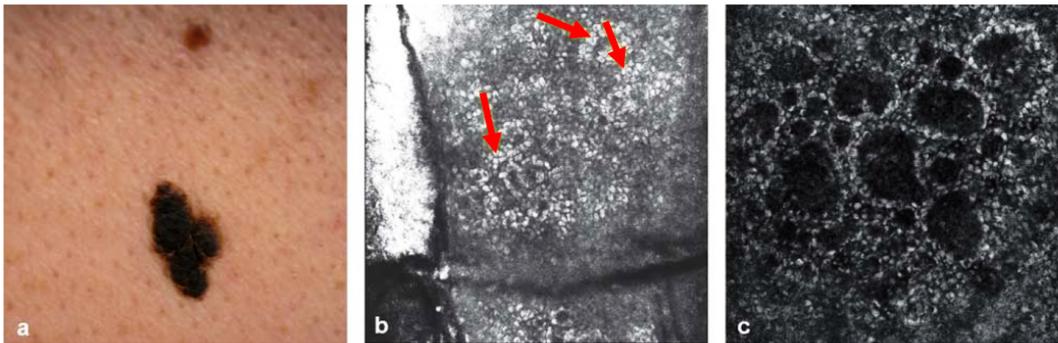


Abbildung 3.1.: Aufnahme eines benignen melanozytären Nävus mittels KLSM. Der Befund wurde histopathologisch gesichert.

a Foto der untersuchten Pigmentläsion am Rücken, die eine unregelmäßige Begrenzung und eine dunkle Pigmentierung aufweist.

b KLSM-Einzelbild ($500\ \mu\text{m} \times 500\ \mu\text{m}$) mit multiplen, kleinen refraktilen Zellen (rote Pfeile), die Melanozyten entsprechen und eine regelmäßige, sogenannte „Kopfsteinpflaster-Struktur“ bilden.

c An der Junctionszone (Übergangsbereich zwischen Epidermis und Dermis) zeigen sich die basal angeordneten Melanozyten in einer regelmäßigen Ringstruktur. [20]

Dies ermöglicht eine Beurteilung der Epidermis und der oberen Dermis bis in eine Tiefe von circa $250\ \mu\text{m}$, dabei kann eine laterale Auflösung von $1 - 2\ \mu\text{m}$, sowie eine axiale Auflösung von $3 - 5\ \mu\text{m}$ erreicht werden. Das heißt, ein Voxel ist in Länge und Breite $1 - 2\ \mu\text{m}$ und in der Tiefe $3 - 5\ \mu\text{m}$ groß. Durch diese hohe Auflösung kann mittels dieser Methode eine Dignitätsbestimmung, also ob es sich um einen benignen (gutartigen) oder malignen (bösartigen) Tumor handelt, stattfinden. Untersucht werden kann hierbei eine Fläche von circa $500\ \mu\text{m} \times 500\ \mu\text{m}$. Die Darstellung erfolgt typischerweise in Schwarz-Weiß-Bildern, die auf die verschiedenen Brechungsindizes n in der Haut zurückzuführen sind. Hell dargestellte Strukturen, wie das Melanin ($n = 1,7$) weisen einen höheren Brechungsindex auf als Strukturen, die im konfokalen Bild dunkel erscheinen, wie beispielsweise Keratin ($n = 1,5$), welches der Hauptbestandteil von Haaren ist [21].

Die nichtinvasive in vivo Methode erlaubt eine histomorphologische Diffe-

renzierung melanozytärer Hautläsionen [22]. Dadurch, dass einzelne Zellen aufgelöst werden können, wird eine Unterscheidung normaler Nävuszellnävi (gutartige Muttermale) von Basalzellkarzinomen, aktinischen Keratosen oder gar malignen Melanomen ermöglicht. Die Art der Zellstrukturen kann Aufschluss über die Dignität der untersuchten Läsionen geben. Benigne Tumore haben in der Regel regelmäßige Zellstrukturen, wie zum Beispiel bei dem melanozytären Nävus in Abbildung 3.1. Maligne Tumore haben dagegen eher unregelmäßige Zellstrukturen wie das nachgewiesene Lentigo maligna Melanom in Abbildung 3.2, welches atypische Melanozyten aufweist, die teils dendritische (verzweigte) und teils runde Morphologien aufweisen [20].

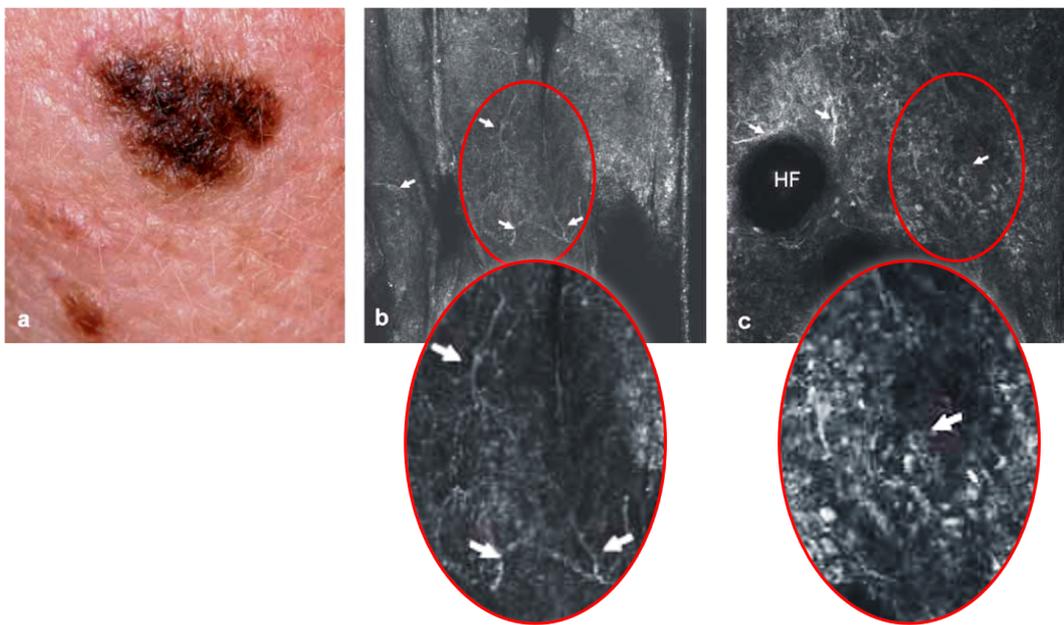


Abbildung 3.2.: Aufnahme eines Lentigo maligna Melanoms mittels KLSM. Der Befund wurde histopathologisch gesichert.

a Foto der untersuchten Läsion an der Wange, die eine unregelmäßige Begrenzung und eine bräunlich-schwärzliche Pigmentierung aufweist.

b KLSM-Einzelbild (500 µm x 500 µm) mit zahlreichen, dendritisch verzweigten Melanozyten in höheren Epidermislagen (weiße Pfeile).

c Strukturverlust der normalen Epidermisstruktur mit atypischen Melanozyten, die teils dendritische und teils runde Morphologie zeigen (weiße Pfeile) und die um die Haarfollikel (HF) herum angeordnet sind. [20]

In mehreren Studien und Metaanalysen (siehe [9]) konnte eine Sensitivität von 88,9% - 94,5% und eine Spezifität von 76% - 85,4% nachgewiesen werden. Das konfokale Laser-Scanning-Mikroskop kann sowohl für die Primärdiagnostik, als auch zur Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle genutzt werden. Ein großer Nachteil dieser Methode ist allerdings die hohe Zeitintensität bei einer vergleichbar sehr geringen Eindringtiefe, was auf die hohe Auflösung

zurückzuführen ist. Die geringe Eindringtiefe verhindert zudem in den meisten Fällen eine Tumordickenbestimmung.

Des Weiteren kosten Laser-Scanning-Mikroskope vergleichsweise sehr viel Geld und die Leistungen werden bisher nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Bisher handelt es sich hierbei um eine sogenannte IGeL-Leistung, eine individuelle Gesundheitsleistung, deren Kosten vom Patienten selbst übernommen werden muss, sodass dieses Verfahren in der Praxis eher selten zum Einsatz kommt. Aus diesem Grund lohnt sich die Anschaffung eines konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopes für die wenigsten dermatologischen Abteilungen. Außerdem erfordert die Interpretation der KLSM-Bilder ein speziell entwickeltes Trainingsprogramm für die Dermatolog*innen, das aufwändig und sehr zeitintensiv ist. Auch aus diesem Grund ist die Methode nicht für alle Dermatolog*innen geeignet.

3.4. Elektrische Impedanzspektroskopie

Es gibt aber auch weitere entwickelte Verfahren bzw. Geräte auf dem Markt, die eine verbesserte Melanomdiagnostik versprechen, jedoch bisher bei der Masse der Dermatolog*innen eher wenig Anklang finden. So vertreibt beispielsweise die Firma Scibase® das Gerät Nevisense, das auf der Methode der elektrischen Impedanzspektroskopie (EIS) beruht [23–25]. Hierbei werden nicht wahrnehmbare elektrische Signale mittels 5 Elektroden, die jeweils 45 Spikes besitzen, in die Haut eingebracht (siehe Abbildung 3.3). Die Spikes haben eine Länge von $150\ \mu\text{m}$ und sind auf einer quadratischen Fläche von $5\ \text{mm} \times 5\ \text{mm}$ verteilt. Detektiert wird der Gesamtwiderstand von insgesamt 10 Permutationen zwischen den 5 Elektroden, an denen sich ein wechselndes Potential aufbaut. Geliefert werden die Informationen aus 4 verschiedenen Gewebetiefen zwischen $0,1\ \text{mm}$ und $2\ \text{mm}$. Um diese 4 Tiefen zu erreichen werden insgesamt 35 Frequenzen der Wechselströme zwischen $1\ \text{kHz}$ und $2,5\ \text{MHz}$ benötigt [22].

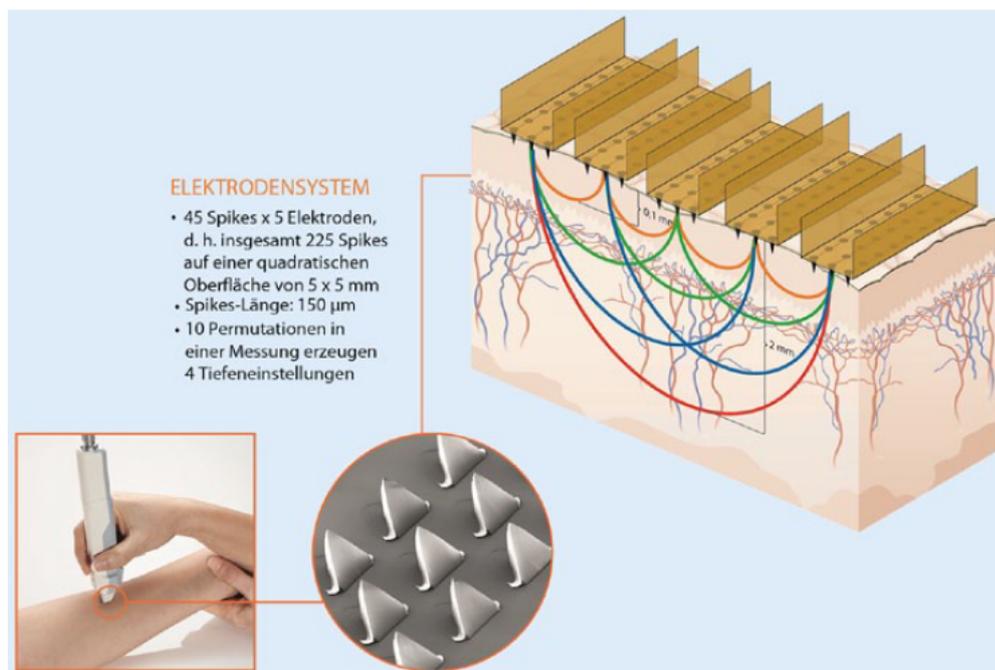


Abbildung 3.3.: Mittels 5 Elektroden, die jeweils 45 Spikes besitzen, werden nicht wahrnehmbare elektrische Signale in die Haut eingebracht. Detektiert werden die elektrischen Impedanzen von insgesamt 10 Permutationen, die Informationen aus 4 verschiedenen Tiefeneinstellungen liefern. [22], SciBase®

Gemessen wird die Leitfähigkeit und die Speicherfähigkeit von Elektrizität im untersuchten Hautareal. Die elektrischen Impedanzen von gesundem, normalem Gewebe unterscheidet sich von abnormalem, atypischem Gewebe, da

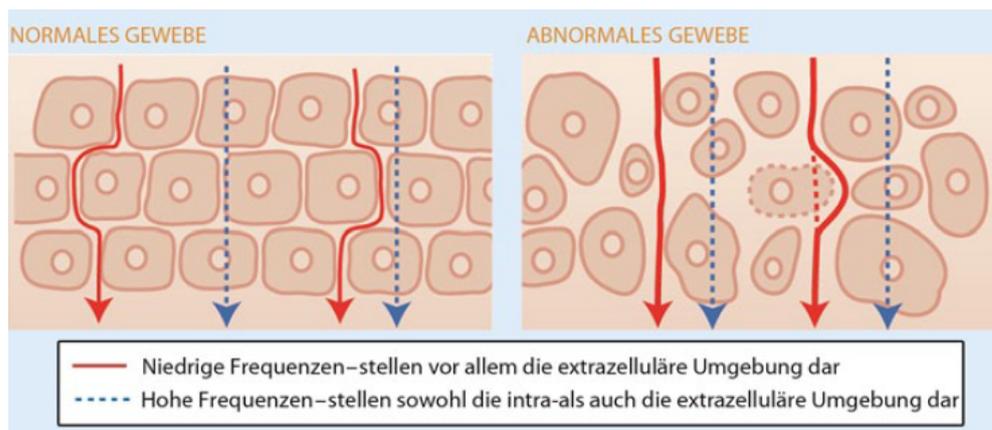


Abbildung 3.4.: Gesundes und abnormales Gewebe unterscheiden sich in der Fähigkeit Elektrizität zu leiten und zu speichern. Dies macht sich die elektrische Impedanzspektroskopie zu Nutze und kann mittels eines erweiterten Algorithmus eine Einschätzung über die Malignität des untersuchten Gewebes geben. [22], SciBase®

dieses sich in Zellstruktur, -größe, -ausrichtung, Dichte des Zellverbandes und der Beschaffenheit der Zellmembranen unterscheidet (siehe Abbildung 3.4).

Im Anschluss werden die Informationen in Spektren gespeichert, mit einem erweiterten Algorithmus ausgewertet und die Ergebnisse als Score ausgegeben. Dieser Score (auch EIS-Score genannt) gibt Aufschluss über die Malignität des untersuchten Pigmentmales. Malvey et al. [25] zeigen in ihrer Arbeit den EIS-Score gegenüber den Ergebnissen des histopathologischen Goldstandards in einem Box-Whisker-Plot (Abbildung 3.5). Melanozytäre Nävi bewegen sich in einem Scorebereich von 0 - 10, wobei der Median bei 4 liegt. Im selben Scorebereich befinden sich ebenfalls die dysplastischen Nävi, bei denen es sich ebenfalls um gutartige Muttermale handelt, die aber bereits atypische Merkmale und somit ein erhöhtes Risiko aufweisen sich später zu einem Melanom weiterzuentwickeln. Überschneidend dazu liegt das Melanoma in-situ mit einem Score von 1 - 10 und einem Median von 6. Das Melanom 1. Grades (T1) hat einen Score von 2 - 10 und einen Median von 7. Das bedeutet, dass sich diese beiden Melanomgrade nicht eindeutig von den benignen Nävi abgrenzen lassen. Die Melanome 2. Grades (T2) befinden sich in einem Score-Bereich von 5 - 10 mit einem Median von 8. Höhere Grade T3 und T4 liegen bei 8 und höher mit einem Median von 10, sodass sich diese über den Score eher abgrenzen lassen, sodass eine Entscheidung seitens der Malignität gewährleistet wird. Bei Melanomen ist eine Diagnose in einem möglichst frühen Stadium besonders wichtig, da sie anderenfalls bereits ein ausgeprägteres Tiefenwachstum und somit die Blut- und Lymphgefäße erreicht haben könnten. Sobald dies der Fall ist, kann es

schnell zur Ausbildung von Metastasen kommen, was eine drastische Senkung der Lebenserwartung zur Folge haben kann.

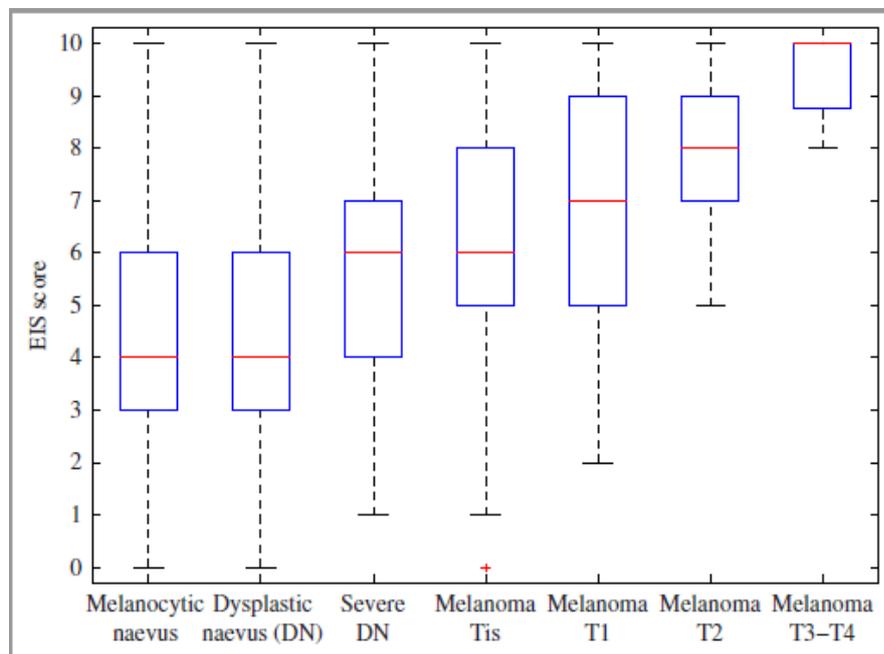


Abbildung 3.5.: Der Box-Whisker-Plot zeigt die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung gegenüber den dazugehörigen EIS-Scores. Die verschiedenen Melanomstadien lassen sich durch den EIS-Score nicht eindeutig von benignen Nävi unterscheiden, da sich der Score für benigne Tumore über den gesamten Bereich von 0 - 10 erstreckt. Es kann lediglich eine höhere Tendenz zur Malignität festgestellt werden, die mit einem größeren Score korreliert. [25]

Die Methode der elektrischen Impedanzspektroskopie wurde in einer internationalen multizentrischen Studie validiert, an denen insgesamt 22 Kliniken teilgenommen haben [9, 25]. Bei dieser Studie wurden 1943 Patienten mit 2416 Läsionen untersucht, von denen sich 265 als Melanome (112 in situ, 153 invasiv) herausstellten. Es konnte eine Sensitivität von 96,6% festgestellt werden, da man 256 von 265 vorhandene Melanome detektieren konnte. Die Spezifität lag allerdings nur bei 34,4%, das heißt, dass nur 34,4% der gesunden Hautläsionen tatsächlich als gesundes Gewebe erkannt wurde. Der positive prädiktive Wert (richtig positive dividiert durch die Summe aller richtig und falsch positiven) betrug 21,1% und der negativ prädiktive Wert (richtig negative dividiert durch die Summe aller richtig und falsch negativen) betrug 98,2% [25]. Dies bedeutet im weiteren Schluss also, dass etliche unnötige Exzisionen durchgeführt wurden, da es viele falsch positive Ergebnisse gab.

Dennoch kann die elektrische Impedanzspektroskopie eine unterstützende Diagnostikhilfe für Dermatolog*innen sein, da es sich um eine schnelle und leicht handhabbare Methode handelt, die bereits von einigen Ärzt*innen genutzt

wird. Die gesetzlichen Krankenkassen sind bisher nicht von dem Nutzen überzeugt, sodass diese die elektrische Impedanzspektroskopie noch nicht in ihre Leistungen aufgenommen haben. Die Patient*innen können dieses Verfahren jedoch ebenfalls als IGeL-Leistung in Anspruch nehmen.

3.5. Multispektralanalyse

Die Multispektralanalyse beruht, genau wie die Elektrische Impedanzspektroskopie auch, auf computergestützte Auswertelgorithmen, die zur erweiterten Diagnostik melanozytärer Hautveränderungen eingesetzt werden können. Die US amerikanische Firma MELA Sciences Inc entwickelte eigens für Dermatolog*innen das Medizintechnikgerät MelaFind® ([26], siehe Abbildung 3.6).



Abbildung 3.6.: Das medizinische Gerät MelaFind® wird zur Melanomdiagnostik eingesetzt. [26]

Mit dem Verfahren der Multispektralanalyse können pigmentierte Hautläsionen mit einem Durchmesser von 2 mm bis 22 mm in weniger als einer Minute untersucht werden. Hierfür wird das Gewebe mit Laserlicht von 10 unterschiedlichen Wellenlängen zwischen 430 nm (blau) und 950 nm (nahinfrarot) bestrahlt (Abbildung 3.7) und das reflektierte und zurückgestreute Licht wird detektiert.

Dadurch können die Informationen auf der Oberfläche bis hin zu einer Tiefe von 2,5 mm gewonnen werden [22, 27].

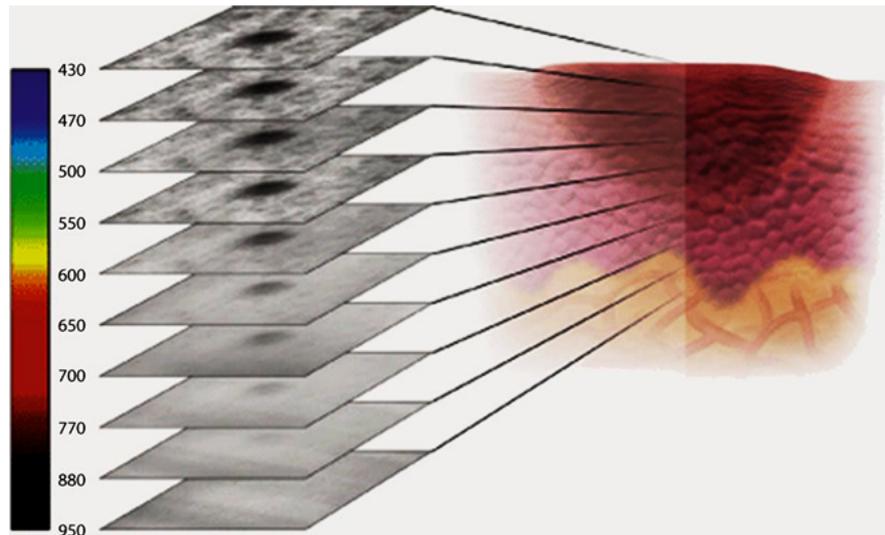


Abbildung 3.7.: Bei der Multispektralanalyse wird das Gewebe mit Laserlicht von 10 unterschiedlichen Wellenlängen bestrahlt. [26]

Die nichtinvasiven Messungen sind wie die Auswertungen vollautomatisiert. Das Handgerät wird auf die zu untersuchende Läsion aufgelegt, sodass Hautkontakt besteht. Die Haut wird vorher mit Isopropylalkohol abgerieben um den Brechungsindexunterschied zwischen Haut und Linse zu verkleinern. Jedes Bild besteht aus 1280×1024 Pixeln, wobei jeder Pixel eine Größe von $20 \mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$ besitzt [27]. Nach Aufnahme der Bilder durchlaufen diese verschiedene Analyse- und Auswertelgorithmen:

- (1) Kalibrierung,
- (2) Bildqualitätskontrolle,
- (3) Segmentierung,
- (4) Parameterbestimmung,
- (5) Klassifikation.

Bestandteil der Kalibrierung ist die Reduktion von Rauschen und Artefakten. Nachdem die Bilder kalibriert wurden, wird die Bildqualität beurteilt, das heißt es werden etwaige Bildprobleme wie z.B. zu kleine/große Läsionen, zu viele Haare im Untersuchungsbereich oder Bewegungsartefakte aufgezeigt. Ist die Bildqualität zu schlecht, dann werden die Anwender*innen je nach bestehendem Problem aufgefordert die Messung zu wiederholen. Eine Beurteilung

von zu kleinen bzw. zu großen Läsionen oder von Läsionen in zu behaarten oder schwer zugänglichen Regionen kann nicht gewährleistet werden. Bei ausreichend guter Bildqualität identifiziert der Segmentierungsalgorithmus die Bildpixel, die zu der pigmentierten Läsion gehören. Im Anschluss kann das detektierte Pigmentmal hinsichtlich der morphologischen Eigenschaften, wie Asymmetrien oder Zellstrukturen untersucht werden. Hieraus wird dann ein Score zwischen -20 und +20 berechnet, der die untersuchten Läsionen in „unauffällig“ bis „auffällig“ klassifiziert [28].

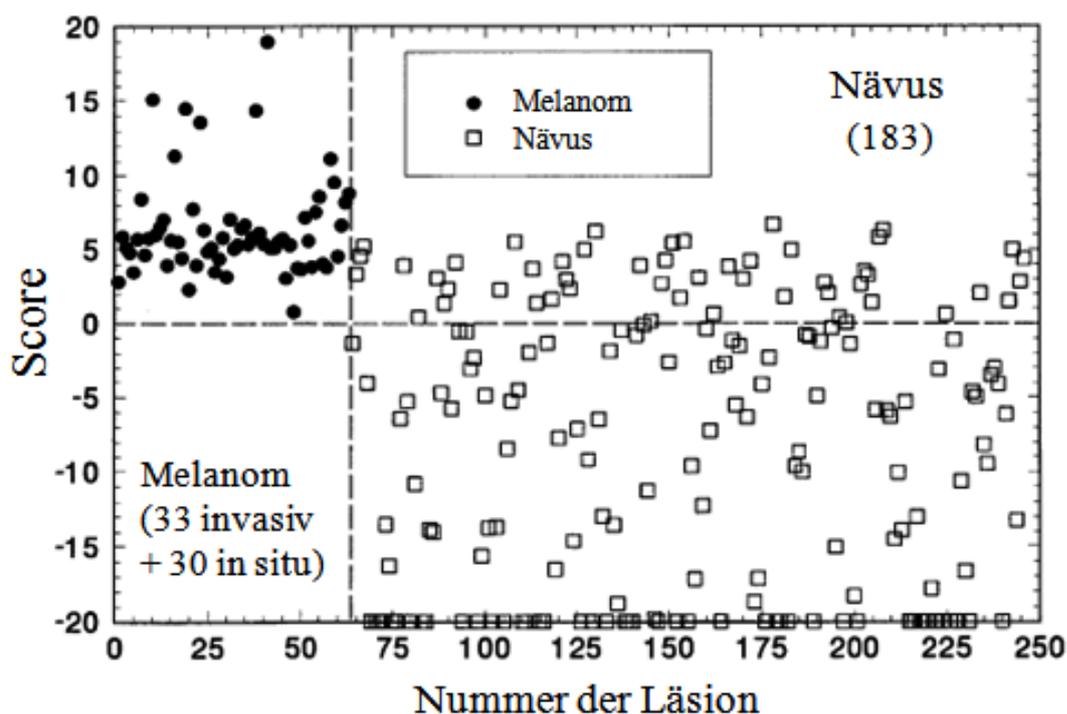


Abbildung 3.8.: Darstellung der Scores von 246 mit MelaFind untersuchten Hautläsionen. Es können die Melanome (Punkte) von den Nävi (Vierecke) unterschieden werden. [28]

In Abbildung 3.8 ist der Score von 246 Hautläsionen abgebildet, die mit dem MelaFind-System untersucht wurden. Alle Melanome (Punkte) besitzen einen positiven Score, während der Score der gutartigen Nävi (Vierecke) von -20 bis ca. +7 reicht. Der überlappende Bereich ist sehr groß, sodass die Spezifität sehr gering ausfällt. Zu beachten in dieser Abbildung ist, dass alle Melanome kleine Läsionsnummern besitzen und die gutartigen Nävi alle größere Läsionsnummern. Dadurch erscheint es noch besser als könne man beide Kategorien eindeutig voneinander unterscheiden, was in der Realität allerdings nicht der Fall ist. Der Scorebereich des handelsüblichen MelaFind ist kleiner und reicht von -5,25 bis +9,00. Der überlappende Bereich von Nävi und Melanomen wird

dadurch aber nicht schmaler, lediglich die Einteilung ist ein wenig anders [22, 27].

Monheit et al. [27] haben zwischen Januar 2007 und Juli 2008 eine größere Studie mit insgesamt 1.383 Patient*innen durchgeführt. Diese besaßen insgesamt 1.831 Läsionen, die untersucht werden sollten, von denen allerdings nicht alle in Frage kamen für die Untersuchung, da die Läsionen beispielsweise zu klein, die Bereiche zu behaart waren oder die Bildqualität aus anderen Gründen zu schlecht für eine Auswertung war. Es blieben 1.632 auswertbare Läsionen übrig. Die Ergebnisse wurden mit den histopathologischen Untersuchungsergebnissen verglichen. MelaFind konnte eine sehr gute Sensitivität von 98,4% erreichen, da 125 der vorgekommenen 127 Melanome als solche identifiziert werden konnten. Die Spezifität lag allerdings nur bei 9,9%, sodass die meisten gutartigen Nävi nicht als solche erkannt wurden. In der Praxis würde dies zu vielen unnötigen Exzisionen führen. Auch wenn aufgrund der Gefährlichkeit von Malignen Melanomen die Sensitivität des Verfahrens also, dass alle Melanome als solche identifiziert werden, am wichtigsten erscheint, sollte die Spezifität nicht außer Acht gelassen werden. Gesundes Gewebe sollte wenn möglich immer verschont bleiben.

Den meisten Dermatolog*innen fehlt noch eine Langzeitstudie um den Nutzen dieses diagnostischen Verfahrens anzuerkennen. Der Hersteller weist selber mit den Worten: „MelaFind® sollte nicht zur Bestätigung der klinischen Diagnose eines Melanoms herangezogen werden.“, darauf hin, dass das Gerät nur als Unterstützung des Dermatolog*innen dienen und nicht zur alleinigen Diagnose herangezogen werden darf [26].

3.6. Multiphotonen-Lasertomographie

Eine ganz andere Art von Diagnostik stellt die Multiphotonen-Lasertomographie (MPT) dar, bei der durch zwei oder mehrere langwellige Photonen mit geringer Energie und Frequenzverdopplung (second harmonic generation (SHG)) biogene Fluorophore angeregt werden. Dieses nichtinvasive Verfahren kann zelluläre sowie extrazelluläre Strukturen bis unter einem Mikrometer auflösen [9]. Die Fluorophore werden durch eine nichtsimultane stufenweise Absorption von Photonen über ein intermediäres energetisches Zwischenniveau mit Hilfe von nahinfrarotem Licht angeregt (siehe Abbildung 3.9, [29]).

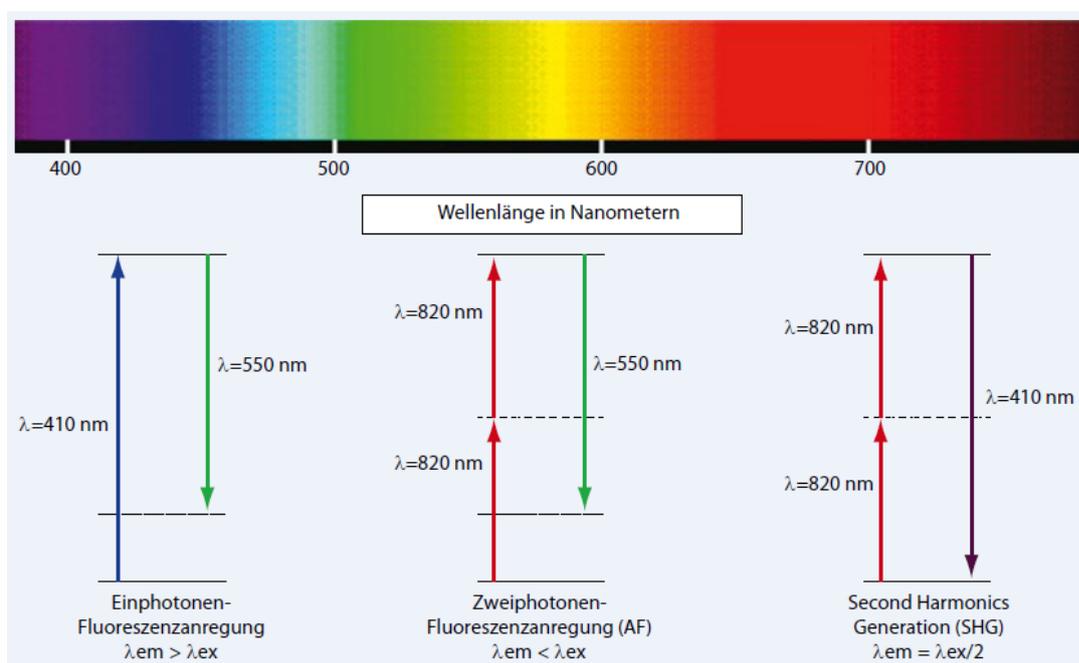


Abbildung 3.9.: Die Anregung von Fluorophoren kann ein- oder zweistufig erfolgen. Bei der MPT werden Photonen stufenweise über ein intermediäres energetisches Zwischenniveau (gestrichelte Linie, rechte Abbildung) absorbiert. Hierbei kommt es zu einer Frequenzverdopplung (second harmonic generation (SHG)). [29]

Die Energie der absorbierten Elektronen ist hierbei mindestens so hoch wie der Fluoreszenzanregungszustand. Die Wellenlänge der Anregungsstrahlung λ_{ex} ist doppelt so groß wie die der Emissionsstrahlung λ_{em} , sodass die Emissionsstrahlung deutlich energiereicher ($E \hat{=} \text{Energie}$) ist. Es gilt:

$$\lambda_{em} = \frac{\lambda_{ex}}{2} \quad \wedge \quad E \sim \frac{1}{\lambda}$$

Zur Auslösung der Frequenzverdopplung werden hohe Photonenflussdichten benötigt, die man entweder durch den Einsatz eines Dauerstrichlasers

(Continuous Wave (CW) Laser) mit konstant hoher Leistung oder durch einen Puls laser für sehr kurze Pulse mit hoher Leistung erreichen kann [30]. Bei der Wahl des eingesetzten Lasers muss insbesondere die maximal zulässige Bestrahlung (MZB) berücksichtigt werden, die als Grenzwert für eine ungefährliche Bestrahlung der Haut zu verstehen ist [31]. Die Bestimmung der exakten MZB-Werte ist kompliziert, da die Bestrahlung und damit die Schädigung des Gewebes von vielen unterschiedlichen Faktoren abhängt wie beispielsweise der Wellenlänge, Bestrahlungsdauer, Leistung oder Divergenz der Strahlung. Der MZB-Wert kann insbesondere mit einer niedrigen Bestrahlungsdauer bei vergleichsweise geringer Leistung unterschritten werden. Daher kommen bei der Multiphotonen-Lasertomographie hauptsächlich gepulste Laser zum Einsatz, die mit ihren ultrakurzen Pulsen von wenigen Femtosekunden eine geringe mittlere Gesamtenergie im Gewebe erzeugen [29]. Man kommt hier mit einer Laserleistung von wenigen Milliwatt aus, die zu keiner Schädigung des bestrahlten Gewebes führt. Das Gewebe wird durch die Bestrahlung erwärmt, kann jedoch in den Pulspausen immer wieder abkühlen.

Die Multiphotonen-Lasertomographie setzt die Kenntnis von den Anregungs-

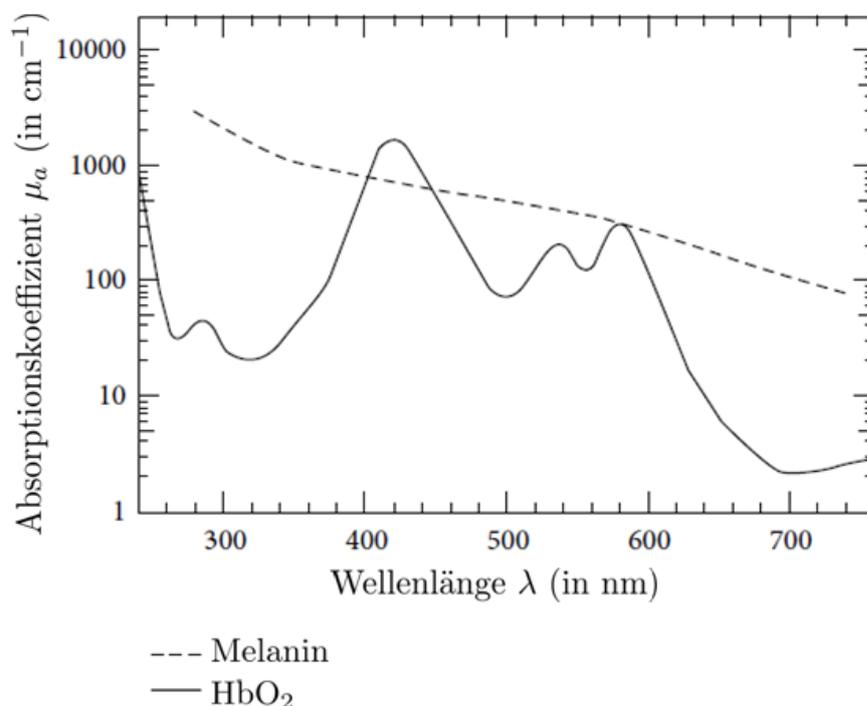


Abbildung 3.10.: Der Absorptionskoeffizient μ_a (in cm^{-1}) von Melanin in der Haut und Hämoglobin (HbO₂) im Blut wird in Abhängigkeit der Wellenlänge λ (in nm) aufgezeigt. Mit steigender Wellenlänge nimmt die Absorption von Melanin ab. Hämoglobin dagegen besitzt lokale Absorptionsspitzen bei 280 nm, 420 nm, 540 nm und 580 nm und hat überwiegend ein kleineres μ_a als Melanin. [32, 33]

eigenschaften der fluoreszierenden Biomoleküle und ihrer photophysikalischen sowie photochemischen Eigenschaften voraus [34]. Da sich die Fluoreszenzspektren der einzelnen Fluorophore überschneiden, muss man sich die Spektren über einen größeren Wellenlängenbereich anschauen. Auch in der menschlichen Haut sind fluoreszierende Biomoleküle vorhanden wie beispielsweise die Nicotinsäure-Derivate NADH und NADPH oder eben das Melanin, das unter anderem in hohen Konzentrationen in Malignen Melanomen vorliegt. Es können das rötlich gefärbte Phäomelanin und das braun-schwarze Eumelanin unterschieden werden, die in unterschiedlichen Mischverhältnissen in der Haut vorliegen und den Hauttyp des Menschen bestimmen. Melanin wird durch die Einwirkung verschiedener innerer und äußerer Reize stärker synthetisiert, was zur Neubildung bzw. Weiterentwicklung von Malignen Melanomen führen kann. Hierzu zählen beispielsweise physikalische Reize wie die UV-Strahlung, hormonelle Faktoren oder auch Entzündungsmediatoren. Im Gegensatz zu anderen endogenen Fluorophoren ist das Absorptionsspektrum von Melanin (siehe Abbildung 3.10, [32, 33]) ungewöhnlich breit gestreut vom nahen ultravioletten bis hin zum nahinfraroten Licht [35].

Neben den zumeist intrazellulären Fluorophoren gibt es auch extrazelluläre dermale Matrixproteine, die die Fähigkeit zur Frequenzverdopplung besitzen. Eines dieser Proteine ist das Kollagen [36]. Neben der Frequenzverdopplung setzen sich die von der Dermis emittierten Photonen ebenfalls aus Fluoreszenzeffekten zusammen.

Die Multiphotonen-Lasertomographie entwickelte sich aus der Multiphotonen-Mikroskopie, die 1997/98 durch Masters et. al [37, 38] beschrieben wurde und eine Tiefe von 200 μm erreichte. Jedoch waren die ersten Verfahren nicht für in vivo Messungen geeignet, was sich mit der MPT ändern sollte. Hieraus entwickelte sich unter anderem der Multiphotonentomograph DermaInspect[®] der Firma JenLab GmbH [29], in dessen Aufbau ein durchstimmbarer Laser mit Anregungswellenlängen zwischen 700 nm und 1.000 nm integriert ist. Dieser besitzt eine maximale Leistung von 1,2 W, wobei die Leistung für in vivo Messungen an der menschlichen Haut auf maximal 50 mW begrenzt sind.

Das System ermöglicht die Darstellung optischer Schnittbilder der Haut bzw. von Hautproben und erreicht hierbei eine subzelluläre Auflösung und einen hohen Kontrast. Das Schädigungspotenzial der Haut bei der Untersuchung liegt weit unter dem durch natürliches UV-Licht verursachten Gewebescha-den. Neben der optischen Darstellung ist die MPT ebenfalls in der Lage die Hauptbestandteile der Haut mittels Autofluoreszenz und SHG quantitativ zu erfassen, da sich die Emissionssignale der einzelnen Bestandteile voneinander

unterscheiden. Beispielsweise kann das Zusammensetzungsverhältnis von Kollagen und Elastin einen Hinweis auf die Hautalterung geben. Während die Haut in jungen Jahren zu über 90% aus Kollagen besteht, nimmt dieser Anteil im Laufe des Lebens immer weiter ab. Aber auch andere Hautveränderungen bestimmen die Zusammensetzung der Haut und können so durch die MPT detektiert werden.

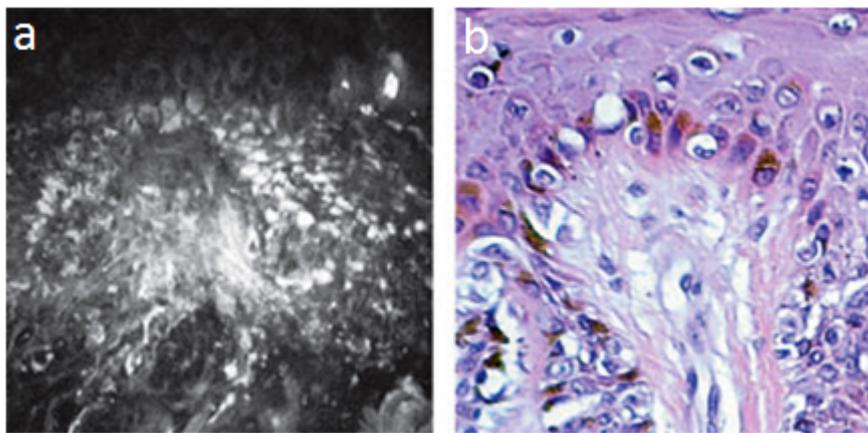


Abbildung 3.11.: Querschnitt eines melanozytären Nävus. Die MPT-Bilder (a) korrelieren gut mit den Bildern eines konventionellen Lichtmikroskopes (b), die während der histopathologischen Untersuchung aufgenommen wurden [39, 40].

Da die meisten malignen Hauttumore ihren Ursprung in der Epidermis bzw. in der papillären Dermis haben, sind sie sehr gut zugänglich für die Untersuchung mit der MPT, die eine Eindringtiefe von bis zu 200 μm erreichen kann. Dimitrow et al. [39, 40] konnten in ihren Forschungsarbeiten zeigen, dass die Schnittbilder der MPT vergleichbar mit denen, der histopathologischen Untersuchung unter dem Lichtmikroskop sind (siehe Abbildung 3.11). Dies bedeutet, dass man MPT-Bilder zur Diagnostik von malignen Melanomen und anderen tumorösen Hautveränderungen heranziehen kann. Hierfür haben die Forscher*innen Dimitrow et al., Kaatz und König Untersuchungen gemacht, in dem sie in einer Studie prospektiv 83 Hautläsionen sowohl ex vivo als auch in vivo multiphotonenlasertomographisch untersuchten und anschließend mit den histologischen Schnitten verglichen [29, 39, 40].

Die MPT-Aufnahmen der Hautläsionen zeigen verschieden helle und dunkle Strukturen, die auf die verschiedenen Fluoreszenzeigenschaften zurückzuführen sind. Auf dieser Grundlage der unterschiedlichen Fluoreszenzeigenschaften wurden innerhalb der Studie sechs Kriterien für die Differenzierung von melanozytären Nävi von malignen Melanomen herausgearbeitet. Abbildung 3.12 zeigt verschiedene MPT-Schnittaufnahmen eines malignen Melanoms verschiedener Tiefen. Es sind hellere Strukturen zu erkennen, die auf stärker

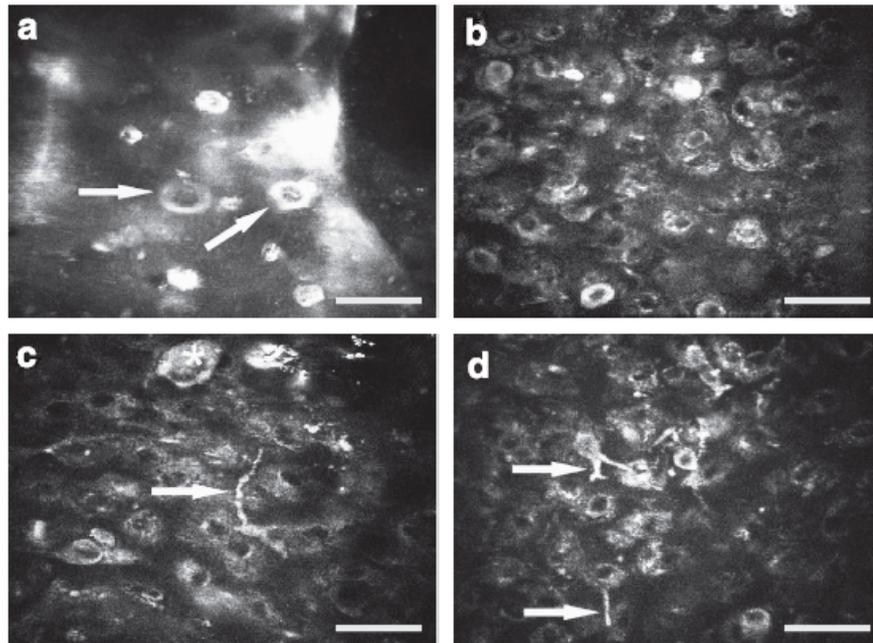


Abbildung 3.12.: Die Abbildungen zeigen MPT-Aufnahmen eines malignen Melanoms in verschiedenen Tiefen [40]. Deutlich zu erkennen sind stärker fluoreszierende Bereiche in allen Bildern (helle Stellen). In Bild a sind mehrere Melanozyten zu erkennen, während in den Bildern c und d dendritische Zellen der Grund für die helleren Strukturen sind.

fluoreszierende Substanzen im Gewebe hinweisen. Zu diesen Substanzen gehört beispielsweise auch das Melanin, sodass Melanozyten in der Haut gut abgrenzbar zu erkennen sind. In tieferen Schichten können dendritische Zellen ausgemacht werden, die neben den aufsteigenden Melanozyten zu den sechs Kriterien der Tumorerkennung gehören. Weitere Kriterien sind die großen interzellulären Distanzen sowie die ungeordnete, unruhige Gewebestruktur, pleomorphe (vielgestaltige) Zellen und schlecht abgrenzbare Keratinozytenzellen (hornbildende Zellen).

Zur Validierung der Methode wurden insgesamt vier Untersucher*innen unterschiedlichen Ausbildungsstandes auf diese Kriterien geschult, die daraufhin die MPT-Aufnahmen der Läsionen beurteilen und einstufen sollten. Diese erreichten eine Sensitivität zwischen 71% und 95% sowie eine Spezifität zwischen 69% und 97%. Durch die limitierte Eindringtiefe ins Gewebe dient die MPT zur In-vivo-Diagnostik insbesondere für dünne Läsionen im Bereich der Extremitäten, die leicht zugänglich sind. Tumore, die sich an weniger zugänglichen Stellen befinden bzw. stark verhornt sind oder in Regionen mit ausgeprägten Atemexkursionen liegen, können dagegen nur eingeschränkt beurteilt werden. Die weiteren Entwicklungen führen zwar zu Handheld-Lösungen, die die Untersuchungen von schwer zugänglichen Läsionen ermöglichen,

jedoch erweist sich die geringe Eindringtiefe weiterhin als ein limitierender Faktor.

Die Multiphotonen-Lasertomographie kann ebenfalls als unterstützende Diagnostikhilfe von Dermatolog*innen genutzt werden und bietet gerade hinsichtlich der Dignitätsbestimmung den Vorteil einer nicht invasiven Methodik zur Vermeidung unnötiger Exzisionen. Die Sensitivität und Spezifität hängen dabei allerdings vom Ausbildungsstand und der Schulung am Gerät ab. Eine Dickenbestimmung ist durch die MPT nicht möglich, sodass ein diagnostiziertes malignes Melanom erst durch die histopathologische Untersuchung in Stadien eingeteilt werden kann.

3.7. Dermatofluoroskopie

Ein weiteres auf Fluoreszenz basierendes Verfahren ist die Dermatofluoroskopie. Während die Multiphotonen-Lasertomographie auf dem Prinzip der second harmonic generation (SHG) beruht, wird bei der Dermatofluoroskopie die Zweiphotonen-Fluoreszenzanregung genutzt. Die Emissionsstrahlung λ_{em} ist hierbei kleiner als die Anregungswellenlänge λ_{ex} (siehe Kapitel 3.6: Abbildung 3.9). Aufeinander abgestimmte Nanosekunden-Photonenpulse regen bei 800 nm die Autofluoreszenz von Melanin an und unterdrücken weitestgehend die Fluoreszenz anderer Farbstoffe in der Haut. Dadurch wird die Melaninfluoreszenz messbar und diagnostisch auswertbar. So können maligne melanozytäre Tumore mit einer maximalen Fluoreszenzintensität von 640 nm nachgewiesen werden und unterscheiden sich von den benignen melanozytären Nävi, die eine maximale Fluoreszenzintensität von nur 590 nm aufweisen [41].

Die Firma Magosco GmbH aus Berlin entwickelte das Medizinprodukt DermaFC, mit dem man eine verdächtige Läsion Punkt für Punkt in 200 μm -Schritten abscannen kann [42]. Die einzelnen Messungen dauern je nach Größe der Läsion circa 10 min und es können alle verdächtigen Hautläsionen vermessen werden, die sich an, für den Messkopf, zugänglichen Stellen befinden, da dieser direkt auf die zu untersuchende Stelle aufgesetzt wird. In Abbildung 3.13 wurde beispielsweise eine melanomverdächtige Läsion auf der Kopfhaut eines Mannes vermessen. Bild c zeigt das Raster, das vom DermaFC abgescannt wurde. Die gemessenen Fluoreszenzspektren werden mittels eines Algorithmus analysiert und ein Score wird berechnet, der die Läsionen als Melanom bzw. Nicht-Melanom klassifiziert. Der Grenzwert wurde auf 28 festgesetzt. Bei allen



Abbildung 3.13.: Aufnahme eines frühinvasiven Lentigo maligna Melanoms auf der Kopfhaut eines Mannes. Die Messung mit dem Dermatofluoroskop von Magnosco ergab einen Score von 68, welcher deutlich im pathologischen Bereich liegt (Score > 28) und somit das Vorliegen eines Melanoms bestätigt. [41]

Läsionen mit einem Score > 28 wird eine Exzision empfohlen. Die Läsion in Abbildung 3.13 hat einen Score von 68 und es wurde nach Exzision ein frühinvasives Lentigo maligna Melanom diagnostiziert.

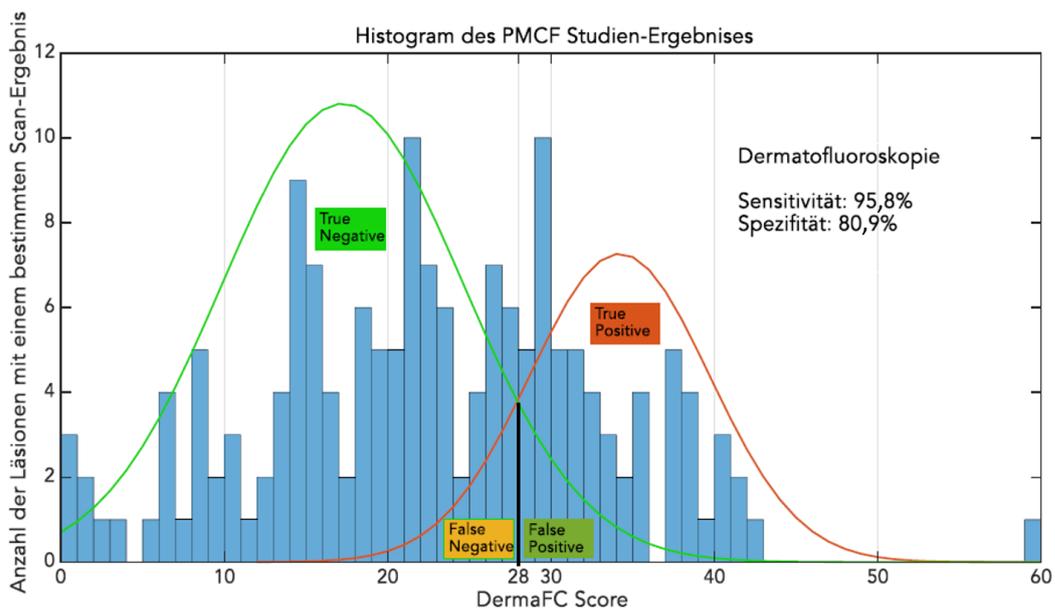


Abbildung 3.14.: Einteilung der 165 melanomverdächtigen Hautläsionen aus einer PMCF-Studie nach dem DermaFC Score. Ein Score über 28 stellt einen Hinweis auf ein Melanom dar, sodass eine vollständige Exzision der Läsion empfohlen wird. [43]

Das Verfahren der Dermatofluoroskopie wurde in mehreren Studien validiert. Bei einer prospektiven, multizentrischen Blindstudie (FLIMMA) wurden mit dem DermaFC insgesamt 476 pigmentierte Hautläsionen in vivo untersucht. Das Ergebnis war eine Sensitivität von 89,1% und eine Spezifität von 44,8% [42].

Als Vergleich diente der Goldstandard.

Um das Verfahren der Dermatofluoroskopie mit dem DermaFC zu verbessern wurde folgend eine Post-Market-Clinical-Follow-up-Studie (PMCF) durchgeführt, in der die Daten von 214 Histopräparaten aus der FLIMMA-Studie untersucht wurden. Diese Präparate wurden vorher bereits von zwei Dermatohistopathologen als Melanom bzw. Nicht-Melanom eingestuft. Aus 49 Proben wurde ein Trainingsdatensatz zur Erstellung eines Support Vector Machine (SVM)-Klassifikators generiert. Die restlichen 165 Proben dienten als Testsatz mit denen der Algorithmus jeweils einen Score generierte. Diese ermittelten Scores wurden in Abbildung 3.14 inklusive der Häufigkeit ihres Vorkommens aufgezeigt. Die Melanomgrenze wurde durch einen schwarzen Balken bei 28 gekennzeichnet. Zusätzlich zeigt eine grüne Kurve die, laut Histopathologie, diagnostizierten benignen Tumore bzw. die rote Kurve die diagnostizierten Melanome [43]. Unter den 165 Testproben waren 24 Melanome, von denen DermaFC 23 erkannte. Von den restlichen 141 Nicht-Melanomen erkannte das Verfahren 114 als Nicht-Melanom. Dies ergab eine Sensitivität von 95,8% und eine Spezifität von 80,9%.

Das Verfahren der Dermatofluoroskopie ist bisher nicht in der Lage andere maligne Hauttumore als das Maligne Melanom zu erkennen und auch eine Stadieneinteilung der Melanome ist mit diesem Verfahren nicht möglich. Dennoch kann es die Dermatolog*innen bei der Entscheidung unterstützen, ob es sich um ein Melanom handelt oder nicht.

3.8. Hochfrequenzultraschall

Die Entwicklung der Ultraschalldiagnostik (Sonographie) lässt sich bis ins Jahr 1880 zurückverfolgen, in dem die Gebrüder Curie den piezoelektrischen Effekt beschrieben [44, 45]. Mit der Umwandlung von mechanischer in elektrische Energie wurde bereits auf die Möglichkeit der Ultraschallerzeugung hingewiesen. Doch erst deutlich später wurde weiter an der Ultraschalldiagnostik geforscht. Besonders nach dem Untergang der Titanic 1912 gab es einen großen Entwicklungsschritt bei der Ultraschalltechnik, der das Echolot hervorbrachte. In der Zeit zwischen den beiden Weltkriegen wurde diese Technik ebenfalls für die zerstörungsfreie Materialprüfung und zum ersten Mal für medizinische Zwecke eingesetzt [46]. Die medizinischen Anwendungen reichen heutzutage von der schnellen Notfalldiagnostik bis hin zu der Differentialdiagnostik, zum Beispiel in der Tumordiagnostik [47].

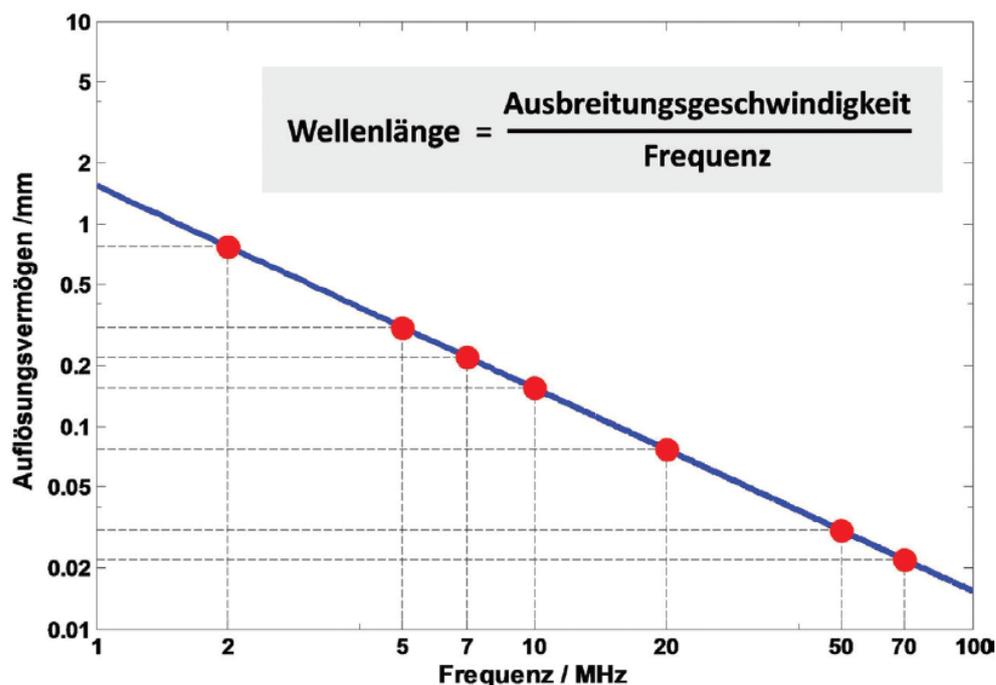


Abbildung 3.15.: Das theoretisch erreichbare axiale Auflösungsvermögen der Ultraschallgeräte verbessert sich mit steigender Frequenz, sodass auch die kleinsten Strukturen aufgelöst werden können. [48]

In der Dermatologie wird die Ultraschalltechnik seit Anfang der 80er Jahre insbesondere für die präoperative Tumordickenbestimmung maligner Melanome verwendet. Die Ultraschallwellen können unterschiedliche Frequenzbereiche besitzen und weisen alle charakteristischen Welleneigenschaften auf. Anfänglich wurden Geräte mit Schallfrequenzen zwischen 3 und 10 MHz einge-

setzt. Später gegen Ende der 80er Jahre kamen dann höherfrequenzere Geräte im Bereich ≥ 20 MHz zum Einsatz, die in der Lage waren kutane Veränderungen im Submillimeterbereich aufzulösen [49]. Im weiteren Entwicklungsverlauf kamen dann Geräte mit Ultraschallfrequenzen von bis zu 100 MHz hinzu, die ein noch besseres Auflösungsvermögen besitzen, da mit steigender Frequenz auch das Auflösungsvermögen zunimmt (siehe Abbildung 3.15). Im gleichen Zuge nimmt allerdings die Eindringtiefe ab, da mit der Ultraschallfrequenz ebenfalls die Absorption und Streuung im Gewebe zunimmt. Während ein 20 MHz Ultraschall noch circa 15 mm in die Haut eindringen kann, sind es bei 100 MHz lediglich noch circa 2 mm [48]. Je nachdem welches Einsatzgebiet betrachtet wird, muss man sich also entscheiden, ob man eine höhere Eindringtiefe oder ein besseres Auflösungsvermögen benötigt und hiernach die Ultraschallfrequenz wählen.

Die medizinischen Geräte besitzen einen Ultraschallwandler (Ultraschallkopf oder -sonde), der kurze Schallimpulse (Wellenzüge) periodisch in das Gewebe abgibt. Diese Schallwellen werden im Gewebe absorbiert, gestreut und reflektiert. Die für die Bilderzeugung relevanten Informationen werden den, am Ultraschallwandler wieder eintreffenden, Ultraschallwellen entnommen, in dem die Laufzeit, die Intensität und die Frequenz ausgewertet werden. Hieraus können dann 2D- bzw. 3D-Bilder erzeugt werden. Die axiale Bildkoordinate wird durch die räumlichen Abstände der Reflexionsebene zum Schallkopf bestimmt, Ursprung und Richtung des Schallstrahls bestimmen die laterale Bild-

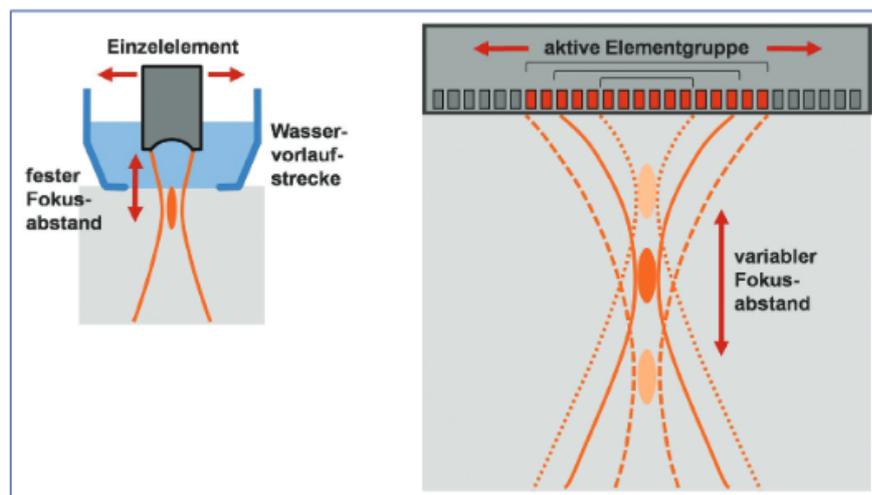


Abbildung 3.16.: Die linke Abbildung zeigt einen mechanisch bewegbaren Ultraschallkopf mit Einzelelement und Wasservorlaufstrecke. Rechts ist ein Ultraschallsystem mit elektronisch scannendem Arraywandler, der den Fokus in eine variable Tiefe verlegen kann, abgebildet. [48]

koordinat [48]. Der Ultraschallwandler wird in der Regel mechanisch über das Untersuchungsgebiet bewegt (Abbildung 3.16, links), wobei es aber auch Ultraschallsysteme gibt, die elektronisch angesteuert werden und in unterschiedliche Gewebetiefen fokussieren können (Abbildung 3.16, rechts). Für eine nahezu verlustfreie Übertragung des Ultraschalls vom Wandler auf das Gewebe wird ein wasserbasiertes Gel oder reines Wasser verwendet. Über eine Wasservorlaufstrecke, wie in Abbildung 3.16 (links) dargestellt, kann die optimale Position des Fokus festgelegt werden.

Wie schon in Kapitel 2 beschrieben, ist die vertikale Tumordicke nach Breslow bei einem Malignen Melanom einer der wichtigsten diagnostischen Parameter und bestimmt in hohem Maße die operative Erstexzision des Primärtumors und den weiteren Behandlungsplan. Aus diesem Grund wird die Ultraschalldiagnostik zur nichtinvasiven, präoperativen Dickenbestimmung und darüber hinaus zur Dignitätsbestimmung verwendet. Maligne Melanome stellen sich in Ultraschallbildern als echoarme oder sogar echoleere Raumforderungen dar, die sich scharf von dem umgebenden, echorreichen Gewebe abgrenzen lassen [48–50]. Allerdings lässt sich ein Melanom nicht von anderen malignen Hauttumoren unterscheiden, da diese sich in ähnlicher Weise im Ultraschallbild darstellen. Erschwerend kommt hinzu, dass sich auch andere Strukturen, wie beispielsweise Haarfollikel echoarm darstellen und somit nicht vom Tumor unterscheidbar sind. Aus diesen Gründen kann die Sonographie zwar einen Hinweis auf die Malignität geben, sie kann diese aber nicht eindeutig bestätigen.

Im Rahmen einer ersten Probandenstudie während der Projektlaufzeit von MeDiOO (vgl. Kapitel 4) wurden mehrere pigmentierte Hautläsionen von insgesamt 24 Patient*innen untersucht. Neben den, im Mittelpunkt stehenden, Verfahren (Optoakustik, OCT und Ramanspektroskopie) wurde ebenfalls ein Hochfrequenzultraschallgerät genutzt, um diese Hautläsionen zu untersuchen. Im Anschluss wurde eine Exzision sowie eine histopathologische Untersuchung durch klinisches Personal durchgeführt. Die beiden Bilder in Abbildung 3.17 zeigen zwei Ultraschallbilder von pigmentierten Hautläsionen, die mit einem 100 MHz-Hochfrequenzultraschallgerät aufgenommen wurden. Das frühinvasive superfiziell spreitende Melanom (Abbildung 3.17, oben) stellt sich im Ultraschallbild deutlich abgegrenzter von dem Umgebungsgewebe dar als der benigne melanozytäre Compoundnävus (Abbildung 3.17, unten). Für die endgültige Diagnose wurde eine histopathologische Untersuchung durchgeführt.

Neben der Dignitätsbestimmung erhofft man sich von der Ultraschalldiagnostik aber vor allem eine Dickenbestimmung des Tumors und insbesondere eine Dickenbestimmung beim Malignen Melanom. Zu diesem Thema wurden etliche

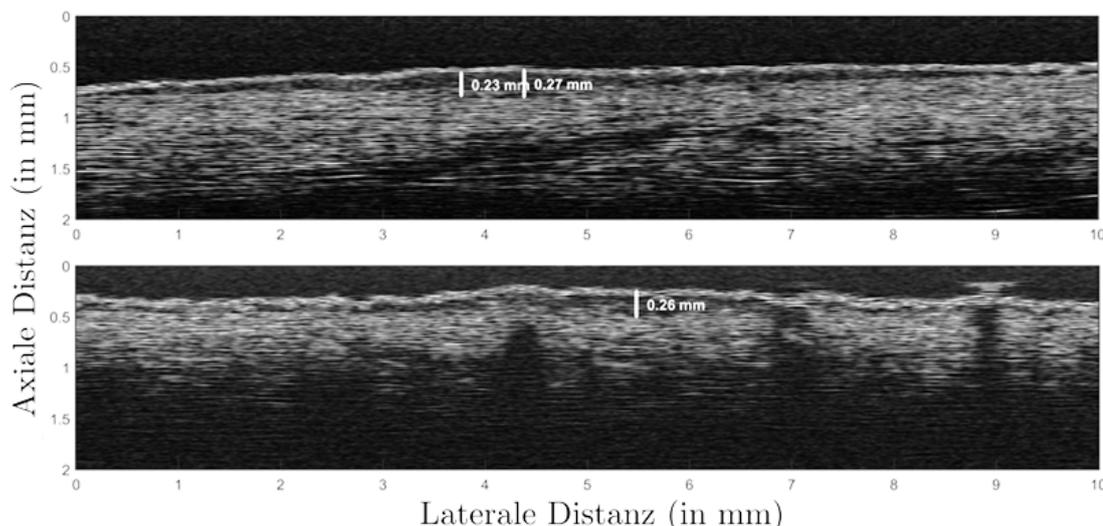


Abbildung 3.17.: In vivo Messungen eines 100 MHz-Ultraschallgeräts. Oben ist ein frühinvasives superfiziell spreitendes Melanom auf dem Unterarm eines Probanden zu sehen. Unten sieht man dagegen einen harmlosen benignen melanozytären Compoundnävus, der sich auf meinem Rücken befand. ¹

Studien durchgeführt und die, mit einem Ultraschallgerät, gemessenen Dicken mit denen aus den histopathologischen Untersuchungen verglichen [49, 51–54]. Um einen Vergleich beider Methoden zu ziehen wird der Korrelationskoeffizient r mit

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (3.1)$$

berechnet, wobei x_i, y_i mit $i = [1, \dots, n]$, $n \in \mathbb{N}$ jeweils die Messwerte und \bar{x}, \bar{y} die Mittelwerte beider Methoden darstellen. Hoffmann et al. [54] haben im Zuge ihrer Arbeit Anfang der 90er insgesamt 54 Melanome präoperativ mit einem 20 MHz-Ultraschallgerät untersucht und die Dicke der Melanome bestimmt. Die Ergebnisse wurden anschließend mit denen aus der Histopathologie ermittelten Dicken verglichen. Mit einem Koeffizienten von 0,938 besteht eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen. Diese Korrelation wird durch die zugehörige Regressionslinie (schwarz) in Abbildung 3.18 dargestellt. Darüber hinaus sind in diesem Diagramm die Tumordicken, die mit dem Ultraschallgerät bestimmt wurden gegenüber denen aufgetragen, die durch die Histopathologie gemessen wurden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Tumordicke der Melanome in einem Großteil der Fälle überschätzt wird. Gerade bei den dünneren Tumoren

¹Untersuchungen wurden durch die Mitglieder des MeDiOO-Teams (Arthur Varkentin und Elias Blumenröther) in den Räumen der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universitätsmedizin Rostock vorgenommen. Dort fand ebenfalls die Exzision und die histopathologische Untersuchung statt.

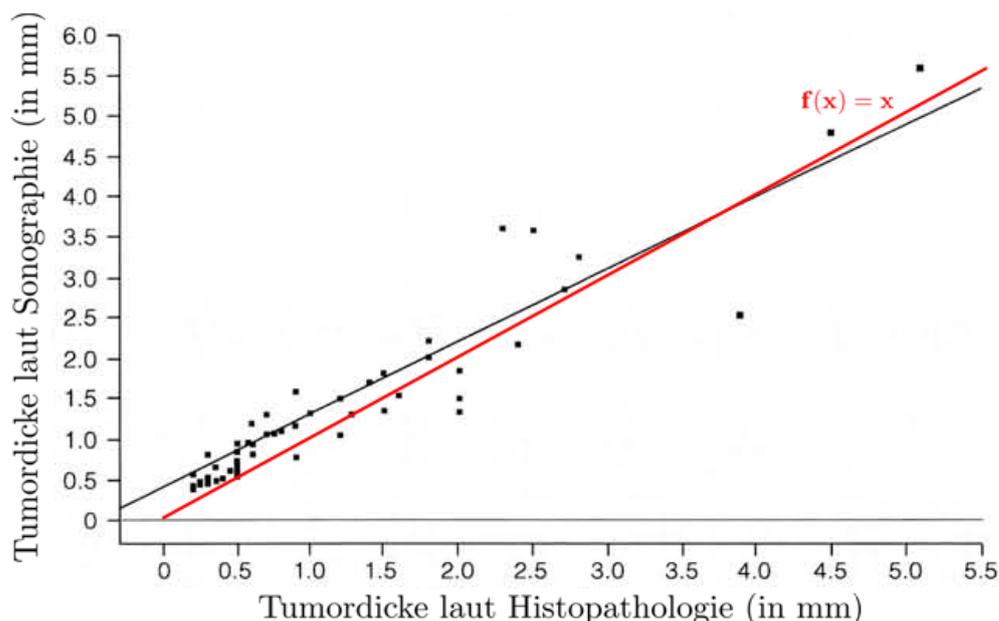


Abbildung 3.18.: Korrelation der Tumordicke gemessen mit einem 20 MHz-Ultraschallgerät gegenüber der Tumordicke, die mittels Histopathologie bestimmt wurde. Die Regressionslinie ($r = 0,938$) ist in schwarz und die Gerade $f(x) = x$ in rot dargestellt. Auffällig ist, dass die Sonographie die Tumordicke oft überschätzt. [54]

ist diese Abweichung oft relativ gering, sodass es doch zu einer guten Korrelation kommt. Zu diesen Abweichungen kann es zum einen durch andere echoarme Strukturen im Gewebe kommen, die dem Tumor zugeordnet werden, wie beispielsweise subtumorale Infiltrate [50]. Auf der anderen Seite gibt es die Schallgeschwindigkeit im Gewebe zu beachten, die man lediglich abschätzen kann und, die die optische, im Bild angezeigte, Dicke beeinflusst beziehungsweise verändert. Dadurch werden die Tumore im Ultraschallbild zumeist dicker dargestellt als sie tatsächlich sind.

Auch im Projekt MeDiOO wurde die Dickenbestimmung mittels Hochfrequenzultraschall untersucht und sowohl mit den Ergebnissen aus der Histopathologie, als auch mit den Tumordicken aus den OCT-Messungen verglichen. Für die Untersuchungen wurde ein 100 MHz-Ultraschallgerät verwendet. In der Arbeit von Varkentin et al. [55] wurden ähnliche Ergebnisse wie in der Arbeit von Hoffmann et al. [54] beschrieben. Bei der angewendeten Frequenz von 100 MHz wird die Dicke der dünneren Tumore bis circa 0,4 mm eher überschätzt und die Tumordicken darüber hinaus werden eher unterschätzt. Dies wird in Abbildung 3.19 gut ersichtlich, in der die Ergebnisse der Tumordickenbestimmung mittels Hochfrequenzultraschall als rote Kreise eingezeichnet sind.

Auch wenn es nicht möglich ist mit der Methode des Hochfrequenzultra-

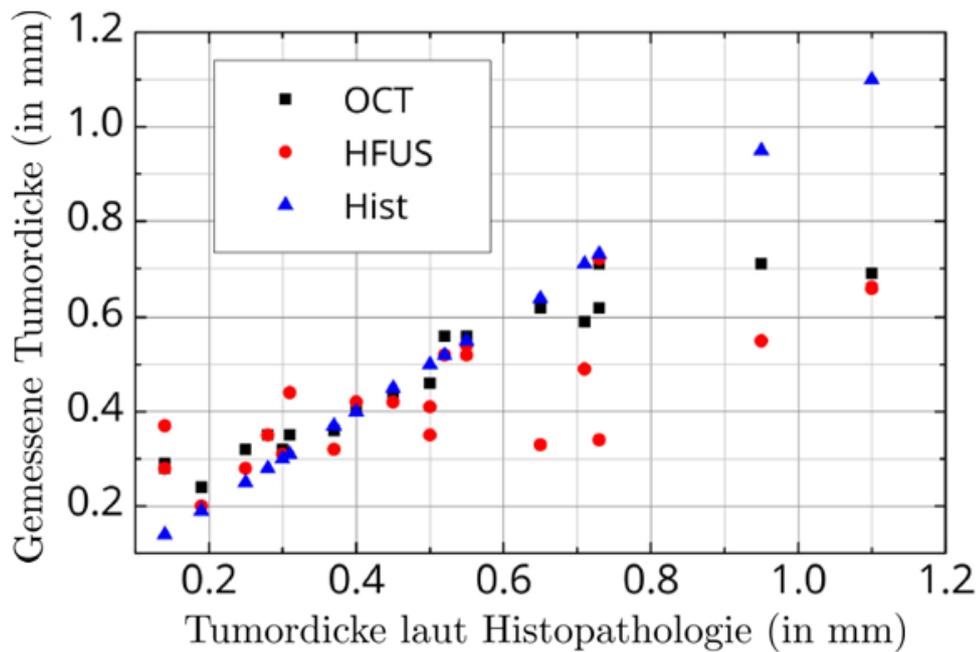


Abbildung 3.19.: Der Vergleich der Tumordickenbestimmung mittels Hochfrequenzultraschall (rote Kreise) bzw. OCT (schwarze Quadrate) gegenüber den Ergebnissen aus der Histopathologie. [55]

schalls eine exakte Dicke zu bestimmen, kann diese dennoch eine Bereicherung für die dermatologischen Untersuchungen sein. Die Ultraschalluntersuchung kann zusätzlich zur herkömmlichen Dermatoskopie eine weitere Einschätzung über eine vorliegende Malignität und zudem eine Abschätzung der Tumordicke liefern. Hierdurch könnten unnötige Exzisionen vermieden werden.

Kapitel 4

MeDiOO - Zielsetzung

Da bisher keine Methode in der Vergangenheit vollends überzeugt und sich durchgesetzt hat, geht die Suche nach einer leistungsfähigen Methode, die sowohl eine Dignitäts-, als auch eine Dickenbestimmung gewährleistet, weiter. Auch das Projekt MeDiOO - ‚Melanomdickenbestimmung mittels Optoakustik und Optischer Kohärenztomographie‘ hat sich dies zum Ziel gesetzt. Durchgeführt wurde das Projekt am Hannoverschen Zentrum für Optische Technologien (HOT), ein interdisziplinäres Forschungszentrum der Leibniz Universität Hannover [56].

Da rein sonographische Methoden dieses Ziel nicht zufriedenstellend erreichen konnten, sollten in MeDiOO mehrere optische Verfahren kombiniert werden. Neben den beiden Methoden, Optoakustik und Optischer Kohärenztomographie (OCT), wurde zudem eine Kombination mit der Ramanspektroskopie angestrebt. Die drei Methoden ergänzen sich hervorragend. OCT und Optoakustik beruhen auf verschiedenen Kontrastmechanismen, der Streuung bzw. der Absorption. Während bei der OCT das zurückgestreute Licht detektiert wird, handelt es sich bei der Optoakustik um keine rein optische Methode. Hierbei wird Licht ins Gewebe eingestrahlt, dort absorbiert und dadurch ein Ultraschallsignal induziert. Dieser Schall wird dann wiederum detektiert. Das bietet den Vorteil, dass tieferliegende Gewebe erreicht werden können, da der Schall wesentlich weniger abgeschwächt wird als das eingestrahlte Licht. Dadurch

wird es möglich die Dicke von Malignen Melanomen von mehreren Millimetern zu bestimmen. Bei der OCT ist dagegen nur eine Dickenbestimmung von bis zu 1,5 mm zu erwarten. Dafür hat die OCT einen weiteren Vorteil, sie erreicht ein vergleichbar gutes Auflösungsvermögen wie ein 100 MHz-Ultraschallgerät, sodass sie morphologische Strukturen auflösen und so eine Einschätzung über die Malignität geben kann. Beide Methoden sind durch in vivo Messungen in der Lage 2D- bzw. 3D-Bilder zu erzeugen.

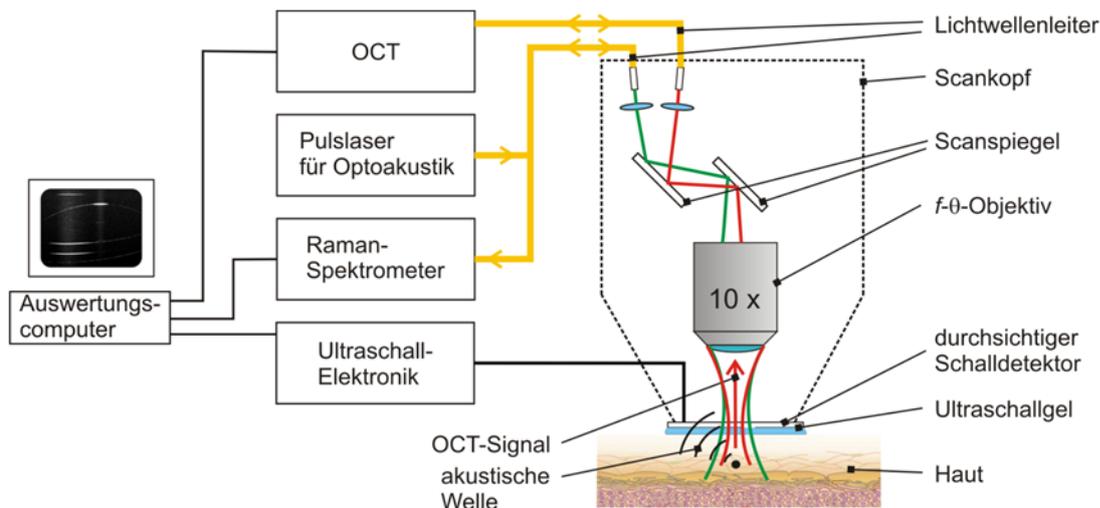


Abbildung 4.1.: Die schematische Skizze zeigt das geplante kombinierte, multimodale Messsystem, bestehend aus den drei optischen Verfahren, die in einem gemeinsamen Scankopf vereint sind. Der Scankopf wird auf die zu untersuchende Hautstelle aufgesetzt. [56]

Bei der Ramanspektroskopie handelt es sich ebenfalls um ein rein optisches Verfahren, welches die chemische Signatur von Gewebe mittels kurzer Lichtimpulse untersucht. Da sich die Spektren von gesundem und kanzerösem Gewebe voneinander unterscheiden, ist es mit dieser in vivo Messmethode möglich eine Dignitätsbestimmung durchzuführen.

Das Projekt wollte drei Zielspezifikationen erreichen:

- (1) Präoperative Dickenbestimmung einer melanomverdächtigen Läsion in den Abstufungen < 1 mm, < 2 mm und > 2 mm;
- (2) Hohe Auflösung von mindestens 0,05 mm bei Tumordicken bei Läsionen < 1 mm;
- (3) Multimodale, zweidimensionale Bildgebung mit Bestimmung der maximalen Dicke der Läsion.

Hier wurde sich auf die Dickenbestimmung konzentriert. Ein Informationsgewinn über die Dignität der untersuchten pigmentierten Hautläsion wurde

aber dennoch angestrebt, stand aber eher an zweiter Stelle des Projektes. Geplant wurde alle drei optischen Verfahren in einem Scankopf zu integrieren wie die schematische Skizze in Abbildung 4.1 zeigt. Hierfür wurde das Projekt in fünf Arbeitspakete unterteilt. Das erste Arbeitspaket umfasst alle Arbeiten am OCT-System, den Aufbau, die Kalibrierung, den Algorithmus zur Schichtdickenbestimmung, sowie experimentelle Messungen. Von der zweiten Methode, der Optoakustik, handelt das zweite Arbeitspaket. Hier geht es ebenfalls um den Aufbau der Modalität, der deutlich aufwendiger ist, da es bisher keine kommerziellen Optoakustikgeräte zu kaufen gibt und die Verwendung eines transparenten Schalldetektors geplant war. Neben der Auswertesoftware und der Optimierung der Messbedingungen gehört zu diesem Teilprojekt ebenfalls die Herstellung und Vermessung von Gewebephantomen. Mit deren Hilfe sollte die erste Dickenbestimmung validiert werden. Die Gewebephantome mussten so ausgelegt sein, dass man diese sowohl für OCT- als auch für Optoakustik-Messungen nutzen kann. Das dritte Arbeitspaket beinhaltet die Simulation von Licht und Schall im Gewebe, so sollten die Verfahren OCT und Optoakustik simuliert werden. Außerdem konnten so beide Methoden besser verstanden und deren Messbedingungen optimiert werden.

Die Untersuchungen und der Aufbau der Ramanspektroskopie sollte vorerst separat von den anderen beiden Modalitäten verlaufen, sodass im ersten Schritt vorerst OCT und Optoakustik kombiniert werden. Geplant war eine rein objektivbasierte Methode, mit der eine Spektrendatenbank aufgebaut werden kann. Der nächste Schritt beinhaltete dann die Methode im kombinierten System zu integrieren. Dies ist Teil des fünften Arbeitspaketes, zu dem außerdem die Validierung des kombinierten Systems gehört.

Alle drei Modalitäten waren am HOT bereits aus früheren Projekten bekannt, sodass dieses Wissen und ein Teil der Aufbauten genutzt werden konnte. Allein die Kombination aus Optoakustik und OCT in einem Messkopf stellt eine Sprunginnovation für die präoperative Tumordickenbestimmung beim Malignen Melanom dar [56]. Dies in weiterer Kombination mit der Ramanspektroskopie könnte die Diagnostik von Malignen Melanomen revolutionieren und wird von medizinischer Seite her sehr begrüßt [57]. Im weiteren Entwicklungsverlauf sind nicht nur Diagnostiken am Malignen Melanom, sondern auch an anderen Hautkrebsarten denkbar. Darüber hinaus werden ebenfalls andere Anwendungsmöglichkeiten, wie die Untersuchung des Eindringverhaltens und der Wirkung von, auf die Haut applizierten, Pharmaka oder Kosmetika ermöglicht.

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit werden die Ergebnisse der Bearbeitung

von Teilen des MeDiOO-Projektes aufgezeigt und beschrieben. Hierzu zählt das Arbeitspaket der Kalibrierung des OCT-Systems sowie die Simulation der Lichtausbreitung, der OCT und der Optoakustik. Es soll gezeigt werden, dass beide Modalitäten zur nichtinvasiven, präoperativen Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen eingesetzt werden können.

Kapitel 5

Physikalische Grundlagen für die Simulation und Kalibrierung

*Im Reiche des Wissens kommt anders als im physischen
der Schall immer früher an als das Licht.*

- Jean Paul -

In sehr vielen Bereichen werden Simulationen angewandt, um beispielsweise die Machbarkeit von Studien abzuschätzen und die experimentellen Arbeiten zu optimieren. So können Aufwand und Kosten von diesen Arbeiten geringer gehalten werden. Bei den Simulationen gilt es zu beachten, dass man diese so realitätsnah wie möglich gestaltet und verschiedene Durchführungsvarianten testet. Sie sind in der Regel deutlich einfacher zu modifizieren als die dazugehörigen realen Systeme. Daher sind sie inzwischen eine unverzichtbare Methode geworden.

Man unterscheidet im Grunde zwei Arten von Simulationen voneinander, die Vorwärtssimulation und die Rückwärtssimulation bzw. inverse Simulation. Bei der Vorwärtssimulation sind alle physikalischen und optischen Eigenschaften sowie weitere benötigte Parameter bekannt, sodass man daraus Messdaten simulieren kann. Mit der Änderung der Parameter, ändern sich auch die Messdaten bzw. Resultate, sodass herausgefunden werden kann, wie optimale Ergebnisse erzielt werden. Dadurch können die geeignetsten Apparaturen für den realen

Messaufbau angeschafft werden. Im Gegensatz dazu sind bei der inversen Simulation eben diese physikalischen und optischen Parameter nicht bekannt, da lediglich bereits erhobene Messdaten bzw. Messbilder vorliegen. Hier möchte man anhand der vorhandenen praktischen Ergebnisse Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden Parameter ziehen. Gerade wenn man Aufbauten hat, in denen sich kommerzielle Teile befinden, deren Eigenschaften man nicht näher kennt, können solche inversen Simulationen sehr hilfreich sein. Man spricht dort von sogenannten Blackbox-Modellen.

Im dritten Arbeitspaket von MeDiOO wurden ebenfalls Simulationen durchgeführt. Durch die Simulation von Licht im Gewebe können sowohl Kenntnisse über die OCT- als auch über die Optoakustik-Messungen gewonnen werden. Dies ist hilfreich zur Optimierung des Messaufbaus. Außerdem können die Auswertalgorithmen auf der Grundlage von Simulationsergebnissen optimiert und angepasst werden. Neben diesen Vorwärtssimulationen wurden ebenfalls inverse Simulationen im Projekt durchgeführt um beispielsweise die Absorptionsquelle bei den optoakustischen Messungen rekonstruieren zu können.

In diesem Kapitel werden die physikalischen Eigenschaften von Licht und Schall beschrieben und wie diese sich im Gewebe ausbreiten. Das Wissen und das Verständnis hierüber ist äußerst wichtig für die Durchführung der Simulationen. Hierbei spielen auch die optischen und akustischen Eigenschaften von Gewebe eine sehr wichtige Rolle sowie das Strahlprofil des Lasers, was hier ebenfalls betrachtet wird. Denn nur mit Implementierung der korrekten Parameter und Eigenschaften kann eine korrekte Simulation des Gesamtsystems erfolgen. Die expliziten Simulationen von Optoakustik- bzw. OCT-Messungen werden in den späteren Kapiteln 6 und 7 behandelt.

5.1. Physikalische Eigenschaften von Licht

Licht ist neben Wasser die Quelle allen Lebens. Überall und jeden Tag umgibt uns Licht. Daher ist es nicht verwunderlich, dass der Mensch bereits seit der Antike versucht dieses Phänomen besser verstehen zu können und seitdem verschiedene Erklärungsmodelle entstanden sind. Dass Licht sowohl Teilchen- als auch Welleneigenschaften besitzt, wurde Anfang des 20. Jahrhunderts erkannt, sodass es heutzutage viele detaillierte Modelle zur Beschreibung der Lichtausbreitung und für die Wechselwirkungen von Licht im Gewebe gibt [58].

Es gibt Phänomene des Lichts, die nur erklärt werden können, wenn man

Licht als Teilchen betrachtet, wie beispielsweise der Photoeffekt. Der Photoeffekt wurde bereits im 19. Jahrhundert entdeckt und beschreibt den Effekt, dass sich Elektronen aus Festkörpern herauslösen, nachdem diese Photonen (Lichtteilchen) von kurzwelligem Lichtstrahlen vollständig absorbiert haben. Wird die Energie eines Photons nur anteilig absorbiert, wird das Photon mit einer größeren Wellenlänge wieder emittiert und man spricht dann vom sogenannten Compton-Effekt. Die Energie eines Photons E_{photon} wird durch das Produkt aus der Frequenz f und des Planck'schen Wirkungsquantums h mit

$$E_{\text{photon}} = h \cdot f, \quad h = 6,62607040 \cdot 10^{-34} \text{ Js} \quad (5.1)$$

beschrieben [58]. Photonen besitzen einen exakt definierten Ort und Impuls. Diese sind zur selben Zeit messbar. Bei einer Lichtwelle verhält es sich anders, bei ihr gilt die Unschärfebeziehung, die besagt, dass entweder der Ort oder der Impuls bestimmt werden kann, aber nie zur selben Zeit [59, 60].

Auf der anderen Seite gibt es auch Phänomene, die nur durch Lichtwellen erklärt werden können, wie beispielsweise die Beugung oder die Interferenz [58, 60]. Als Beugung wird der Effekt bezeichnet, wenn Licht oder eine andere Welle auf ein Hindernis trifft, sich aber ebenfalls im Schattenbereich hinter diesem Hindernis ausbreitet. Hier kommt es dann zu Interferenzerscheinungen [61]. Die Wellen überlagern sich, sodass sie sich gegenseitig verstärken oder abschwächen.

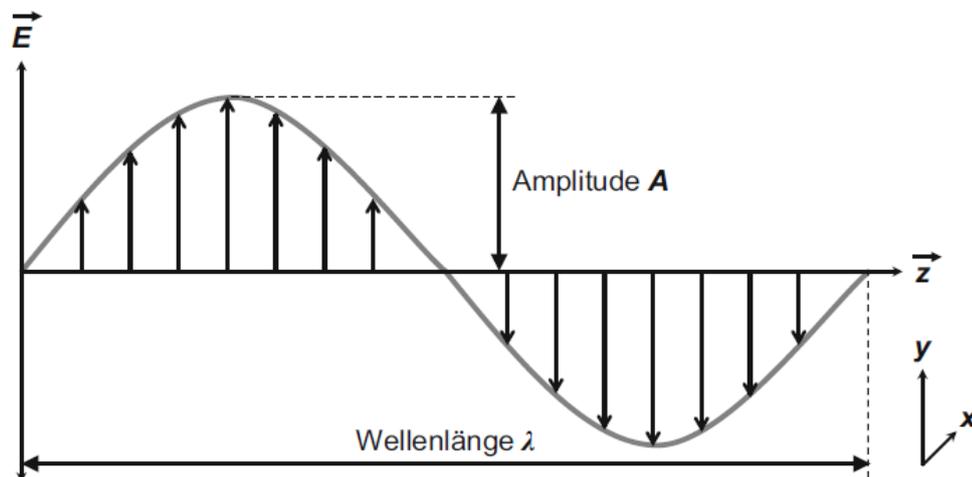


Abbildung 5.1.: Darstellung des elektrischen Feldes \vec{E} einer Lichtwelle mit der Ausbreitungsrichtung \vec{z} , der Amplitude A und der Wellenlänge λ als charakteristische Größen. [58]

Bei Lichtwellen handelt es sich um elektromagnetische Wellen, die sich transversal und sinusförmig ausbreiten. Das elektrische und das magnetische Feld stehen orthogonal aufeinander sowie transversal zur Ausbreitungsrichtung \vec{z} . In Abbildung 5.1 sind die Eigenschaften des elektrischen Feldes aufgezeigt, das in der Regel wesentlich größer ist als das magnetische Feld. Die Welle wird durch die charakteristischen Größen Wellenlänge λ und Amplitude A beschrieben. Eine Periode entspricht einem vollständigen Schwingungszyklus, dessen Länge der Wellenlänge entspricht. Der maximale Ausschlag der Schwingungsgröße wird durch die Amplitude der Welle angegeben. Die Lichtintensität verhält sich proportional zu dem Quadrat der Amplitude [58, 60].

Eine ebenfalls sehr wichtige charakteristische Größe ist die Lichtgeschwindigkeit c . Galileo Galilei war im 17. Jahrhundert einer der ersten, die versuchten die Lichtgeschwindigkeit zu bestimmen. Ein genauer Wert konnte aber erst im 20. Jahrhundert mit neueren Techniken gemessen werden. Der festgelegte Wert beträgt $299.792.458 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ und lässt sich durch die elektrische Feldkonstante ϵ_0 und die magnetische Feldkonstante μ_0 im Vakuum durch

$$c_0 = \frac{1}{\sqrt{\epsilon_0 \mu_0}} \quad (5.2)$$

berechnen [62]. In verschiedenen Medien breitet sich das Licht unterschiedlich schnell aus. Mit Hilfe der Lichtgeschwindigkeit und der Wellenlänge kann die Periodendauer T mit

$$T = \frac{1}{f} = \frac{\lambda}{c} \quad (5.3)$$

berechnet werden. Diese entspricht zeitlich der Wellenlänge λ und zugleich dem reziproken Wert der Frequenz f . Mit Hilfe der Wellenlänge kann zudem die Wellenzahl k

$$k = \frac{2\pi}{\lambda} \quad (5.4)$$

bestimmt werden. Die aktuelle Auslenkung der sinusförmigen Lichtwelle kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt t bzw. an jedem beliebigen Ort z anhand der Wellenzahl k und der Kreisfrequenz ω ,

$$\omega = 2\pi \cdot f \quad (5.5)$$

bestimmt werden [58]. Weitergehend lässt sich daraus der Phasenwinkel ϕ durch

$$\phi = k \cdot z - \omega \cdot t \quad (5.6)$$

berechnen, der eine wichtige Rolle bei der Interferenz spielt. Wenn sich zwei pha-

sengleiche Wellen mit $\phi_1 = \phi_2$ sowie gleicher Amplitude und Frequenz (siehe Abbildung 5.2, links) überlagern, dann kommt es zur Amplitudenverdopplung. Gilt $\phi_1 \neq \phi_2$, dann gibt es eine von Null verschiedene Phasenverschiebung $\Delta\phi > 0$ (Abbildung 5.2, rechts) und gilt gar $\phi_1 = \phi_2 + \pi$, dann kommt es zur kompletten Auslöschung der Wellen. Diese lassen sich durch die Gleichung

$$f_i(t) = A \sin(\omega t + \phi_i) \quad (5.7)$$

beschreiben.

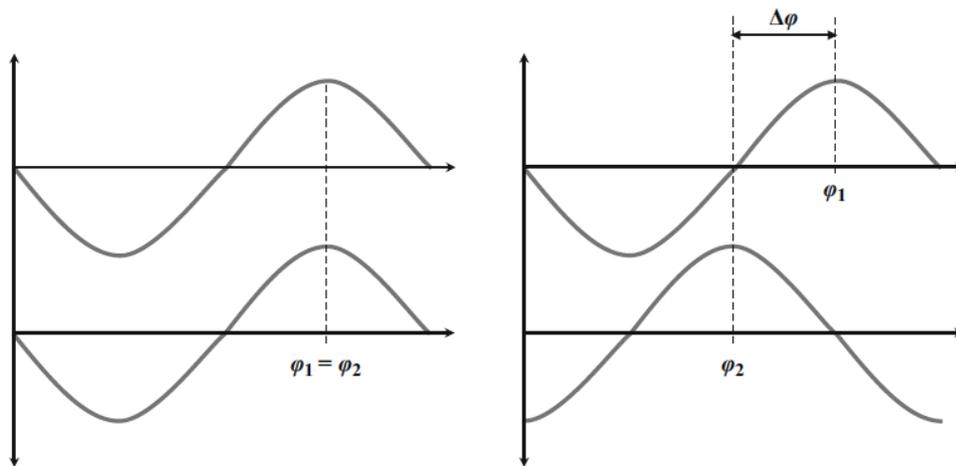


Abbildung 5.2.: Die Phasenverschiebung $\Delta\phi$ spielt eine wichtige Rolle bei der Interferenz. Zwei Wellen haben die gleichen Phasen, wenn $\phi_1 = \phi_2$ gilt und verschiedene Phasen bei $\phi_1 \neq \phi_2$. Dann ist $\Delta\phi \neq 0$. [58]

Die Fähigkeit Interferenzerscheinungen, wie weiter oben beschrieben, hervorzurufen, wird durch die sogenannte Kohärenz des Lichts beschrieben [58]. Diese ist abhängig von der Phasenverschiebung und lässt sich durch die beiden Größen Kohärenzzeit t_k und Kohärenzlänge l_k definieren. Die Kohärenzzeit lässt sich durch den Kehrwert der spektralen Frequenzbandbreite Δf mit

$$t_k = \frac{1}{\Delta f} \quad (5.8)$$

berechnen. Das Licht legt innerhalb der Kohärenzzeit in einem Medium, das den Brechungsindex n besitzt, die durch

$$l_k = \frac{t_k \cdot c}{n} \quad (5.9)$$

gegebene Kohärenzlänge zurück. Da Licht aus Laserquellen in der Regel annähernd monochromatisch (enthält nur eine Wellenlänge) ist und somit eine

geringe Frequenzbandbreite aufweist, können hier große Kohärenzlängen von zum Teil mehreren Metern nachgewiesen werden [58]. Die Kohärenzlänge ist insbesondere bei der OCT ein bedeutender Parameter.

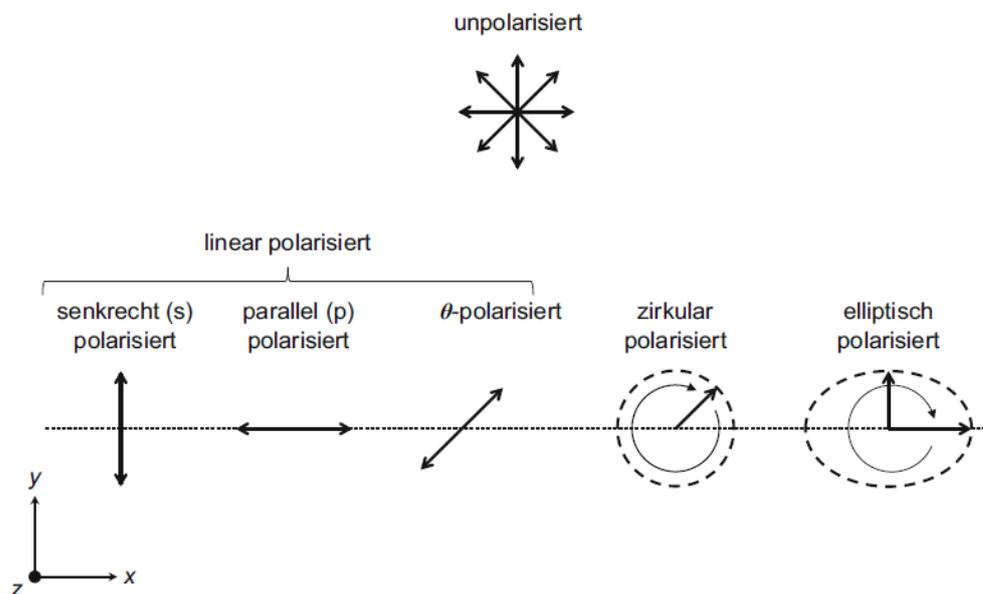


Abbildung 5.3.: Darstellung der verschiedenen Polarisationszustände des Lichts, die sich während der Ausbreitung einer Lichtwelle verändern können. [58]

Eine weitere Eigenschaft von Lichtwellen ist die Polarisation, die die Schwingungsrichtung des elektrischen Feldes beschreibt [58]. Sie wird durch den Amplitudenvektor \vec{E} und den Wellenvektor \vec{z} definiert. Das natürliche Licht der Sonne ist unpolarisiert, das heißt, dass alle möglichen Polarisationszustände auftreten. Abbildung 5.3 zeigt die verschiedenen Polarisationszustände, die im Licht zu finden sind. Dagegen können künstliche Lichtquellen eine einzige definierte Polarisation aufweisen, wie zum Beispiel Laserquellen. Man unterscheidet drei Arten von Polarisierungen, die lineare, die zirkular polarisierte und die elliptisch polarisierte Polarisation, siehe Abbildung 5.3. Linear polarisiertes Licht schwingt immer entlang einer festen Achse, die entweder senkrecht, parallel oder in einem Winkel θ zur Einfallsebene (Abbildung 5.3, gestrichelte Linie) liegen kann. Rotiert der Amplitudenvektor während der Ausbreitung der Lichtwelle um die z -Achse mit betragsmäßig gleichgroßer maximaler Auslenkung in x - und y -Richtung, dann spricht man von zirkular polarisiertem Licht. Hier ist die Winkelgeschwindigkeit konstant. Ist die maximale Auslenkung in x - und y -Richtung jedoch unterschiedlich groß, dann liegt eine elliptische Polarisation vor.

Das unpolarisierte, weiße Licht ist eine Mischung aller Farben mit äquivalenter Intensität. Das menschliche Auge kann lediglich einen sehr kleinen Anteil

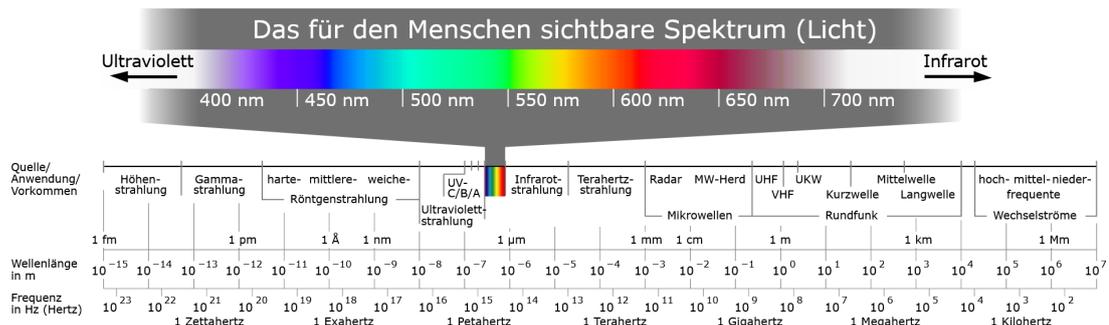


Abbildung 5.4.: Weißes Licht ist eine Mischung aller Farben mit äquivalenter Intensität und kann beispielsweise durch ein Prisma gebrochen und in die Farbanteile zerlegt werden. Menschen können das Lichtspektrum von circa 380 nm bis 780 nm wahrnehmen. [58, 62, 63]

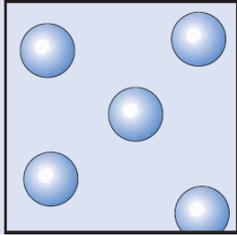
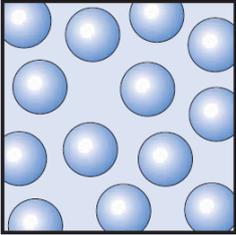
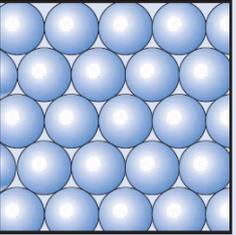
dieses Lichts wahrnehmen, was ungefähr den Wellenlängen von 380 nm bis 780 nm entspricht. Darüber hinaus ist das Lichtspektrum aber noch wesentlich größer und beinhaltet im sehr kleinen Wellenlängenbereich zum Beispiel die Röntgen- und UV-Strahlung sowie im großen Wellenlängenbereich die Infrarotstrahlung, die Mikro- und Rundfunkwellen (siehe Abbildung 5.4, [58, 62, 63]). Schon Isaac Newton brachte Ende des 17. Jahrhunderts den Beweis, dass sich das Sonnenlicht mittels eines Glasprismas in ein breites Spektrum zerlegen lässt [62]. Dies ist auf der Tatsache begründet, dass sich der Brechungswinkel in einem Glasprisma leicht mit der Wellenlänge ändert, sodass sich das gebrochene Lichtbündel räumlich in seine Komponenten aufspaltet. Diese Abhängigkeit der Brechzahl von der Wellenlänge wird Dispersion genannt.

Für die Umsetzung von Lichtsimulationen ist es sehr wichtig die Eigenschaften des Lichts zu verstehen. Außerdem begründen diese Eigenschaften zumeist die Aufbauten der optischen Messverfahren, die hier im weiteren Verlauf genauer betrachtet werden.

5.2. Physikalische Eigenschaften von Schall

Licht ist schneller als der Schall, was bedeutet, dass die Lichtgeschwindigkeit größer als die Schallgeschwindigkeit ist. Das klassischste Beispiel hierfür ist ein Gewitter, bei dem wir erst den Blitz (das Licht) und im Anschluss mehr oder weniger zeitverzögert den Donner (den Schall) wahrnehmen können. Je weiter das Gewitter entfernt ist, desto größer ist diese Zeitverzögerung.

Im Gegensatz zum Licht kann sich Schall aufgrund dessen Ausbreitungseigenschaften nicht im Vakuum ausbreiten, da für die Ausbreitung freie, schwingende Teilchen im Medium benötigt werden, die es im Vakuum nicht gibt. Die Schallgeschwindigkeit ist, so wie die Lichtgeschwindigkeit, abhängig von dem Medium, in dem er sich ausbreitet. Außerdem gibt es noch weitere Faktoren, die starken Einfluss auf die Schallgeschwindigkeit haben, wie der Druck, die Luftfeuchtigkeit oder die Temperatur. Wie man in Abbildung 5.5 gut sehen kann, nimmt die Schallgeschwindigkeit sowohl mit der Festigkeit des Mediums als auch mit der Temperatur zu. Dies liegt zum einen daran, dass in

Gewebe	Luft	Wasser	Muskel	Fett	Leber	Niere	Milz	Knochen
c (m/s)	331	1496	1568	1476	1570	1560	1565	3360
	Gas	Flüssigkeit			Festkörper			
								
	Luft	Weichteilgewebe			Knochen			

Stoff	$\vartheta/^\circ\text{C}$	$v/\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$
Luft trocken	-20	319
Luft trocken	0	331
Luft trocken	20	344
Luft trocken	100	387
Wasserdampf	130	450

Abbildung 5.5.: Die Schallgeschwindigkeit ist von der Beschaffenheit des Mediums, in dem sich der Schall ausbreitet sowie von den äußeren Bedingungen wie Temperatur, Druck und Luftfeuchtigkeit abhängig. Die Schallgeschwindigkeit steigt sowohl mit der Festigkeit des Mediums (oben, [64]) als auch mit der Temperatur (unten, [65]).

Festkörpern mehr Teilchen dichter beieinander liegen und sich zum anderen diese Teilchen bei höheren Temperaturen schneller bewegen [64, 65].

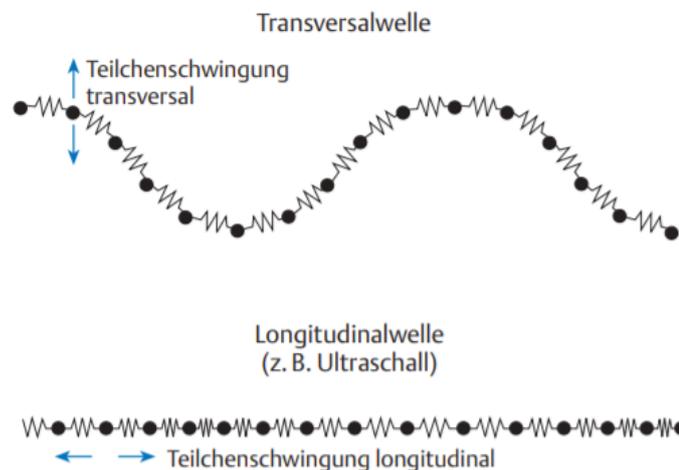


Abbildung 5.6.: Im Gegensatz zu den Lichtwellen, die sich transversal ausbreiten, handelt es sich bei Schallwellen um Longitudinalwellen. Hier schwingen die Teilchen parallel zur Ausbreitungsrichtung. [64]

Im Gegensatz zu Licht, das sich als Transversalwelle ausbreitet, breitet sich Schall in Form einer Longitudinalwelle aus (siehe Abbildung 5.6). Dies bedeutet, dass die Teilchen parallel zur Ausbreitungsrichtung schwingen. Aber genau wie die Lichtwellen werden auch die Schallwellen durch die Größen Amplitude A , Frequenz f und Wellenlänge λ charakterisiert. Bei einer Longitudinalwelle gibt es allerdings keine Auslenkung wie bei einer Transversalwelle, sodass die Amplitude durch den Druck bestimmt wird und dem Druckmaximum entspricht. Die Frequenz gibt wie gehabt die Anzahl der Schwingungen in Sekunden an und wird in der Einheit Hertz (Hz) angegeben. Die Wellenlänge gibt den Abstand zweier benachbarter Druckberge an. Auch hier gilt wieder die Gleichung 5.3 aus dem vorherigen Kapitel [64, 66].

Man unterscheidet Schall verschiedener Frequenzbereiche. Im Bereich von 0 Hz bis 16 Hz spricht man vom Infraschall, bei 16 Hz bis 16 kHz befindet sich der, für das menschliche Ohr, hörbare Schall und bei 20 kHz bis 10 GHz der Ultraschall sowie darüber hinaus bei bis zu 10^{12} Hz der Hyperschall [64, 65]. Bei der medizinischen Sonographie spielt die Wellenlänge λ der Ultraschallwelle eine große Rolle, mit der man die minimale Größe der gerade noch darstellbaren Strukturen im Gewebe abschätzen kann. Zu deren Berechnung benötigt man die Informationen über die Frequenz und die Schallgeschwindigkeit. Alle Strukturen, die kleiner als die beim Ultraschallgerät verwendete Wellenlänge sind, können im Bild nicht mehr sichtbar dargestellt werden. Die Detaillierbarkeit nimmt also mit steigender Wellenlänge bzw. mit geringerer Frequenz

ab. Höhere Frequenzen führen aber auch zu einer größeren Abschwächung des Schalls im Gewebe, sodass geringere Eindringtiefen erreicht werden können. Dagegen verhalten sich die Phasen bzw. Phasenverschiebungen sowie die damit zusammenhängenden Interferenzerscheinungen genau wie bei den Transversalwellen [64, 65]. Es kann sowohl zur Verdopplung als auch zur Auslöschung von Amplituden kommen.

Anders als bei einer Transversalwelle gibt es bei einer Longitudinalwelle keine Polarisationssebene und somit keine Polarisation [66]. Schallwellen können ganz unterschiedlich erzeugt werden. In der medizinischen Anwendung des Ultraschalls wird insbesondere der piezoelektrische Effekt zur Erzeugung genutzt. Hierfür wird eine elektrische Spannung an einen Kristall oder auch eine Keramik angelegt, wodurch sich die darin befindlichen Ionen des Kristallgitters gegeneinander verschieben bzw. verformen. Handelt es sich bei der angelegten Spannung um eine Wechselspannung, dann kommt es zu einer periodischen Verformung und gleichzeitig zur Entstehung von Schallwellen. Da sich dieser Effekt auch umkehren lässt, also Schallwellen können ebenso die Kristalle zum Schwingen bringen, sodass elektrische Spannung entsteht, dienen diese piezoelektrischen Stoffe sowohl als Ultraschallsender als auch als -empfänger. Damit sich die Ultraschallwelle weiter ausbreiten kann, muss der Schallsender an das zu untersuchende Medium angrenzen. Zur besseren Schallübertragung auf dieses andere Medium bzw. Gewebe werden für gewöhnlich handelsübliche Ultraschall-Gele benutzt [64, 66].

5.3. Optische und akustische Eigenschaften von Gewebe

Um Simulationen von Licht bzw. Schall im Gewebe durchführen zu können, muss man an erster Stelle die optischen und akustischen Eigenschaften des Gewebes kennen und verstehen. Es handelt sich hierbei um temperaturabhängige Gewebeeigenschaften. Die Lichtstrahlen können genauso wie Schallwellen durch das Gewebe transmittiert, an Grenzflächen reflektiert, gebeugt und gebrochen sowie durch Gewebeteilchen absorbiert und gestreut werden. Bei den zwei dominierendsten Wechselwirkungen handelt es sich um die Streuung und die Absorption. Weitere Effekte wie Reflexion, Brechung und Beugung können auf die Streuung zurückgeführt werden [61, 62, 67].

Wird Gewebe von einer Seite bestrahlt und an die andere Seite ein Detektor angelegt, dann wird man feststellen, dass die anfängliche Intensität der Strahlung I_0 (hier steht Strahlung als Synonym sowohl für Licht als auch für Schall) größer ist als die detektierte Strahlung I . Ein Teil der Strahlung wird auf dem Weg zum Detektor mit einem Koeffizienten μ_t (totale Abschwächung) abgeschwächt. Dieser setzt sich aus dem Streukoeffizienten μ_s und dem Absorptionskoeffizienten μ_a zusammen und stellt die Summe $\mu_t = \mu_s + \mu_a$ beider Koeffizienten dar, die abhängig von der Wellenlänge sind [32].

Wird der Strahl nicht an der Grenzfläche reflektiert, dann lässt sich die Transmission T durch die Gleichung

$$T = e^{-\mu_t d} \quad (5.10)$$

in Abhängigkeit der Dicke d des Gewebes beschreiben. Es ist ebenfalls möglich die momentane Intensität in einer bestimmten Tiefe z in Abhängigkeit der Ausgangsintensität I_0 mit der Gleichung

$$I(z) = I_0 e^{-\mu_t z} = I_0 e^{-\mu_a z} + I_0 e^{-\mu_s z} \quad (5.11)$$

zu berechnen. Hierbei handelt es sich um das Lambert-Beer'sche-Gesetz, mit dem zum einen die totale Abschwächung und zum anderen auch getrennt die Absorption bzw. Streuung beschrieben werden kann [32, 68].

Sowohl der Absorptionskoeffizient als auch der Streukoeffizient sind abhängig von der jeweiligen Wellenlänge bzw. Frequenz der Strahlung. Abbildung 5.7 zeigt eine allgemeine Übersicht über die Eindringtiefe von Schall ins menschliche Gewebe. Je nach gewünschtem Anwendungsgebiet muss der

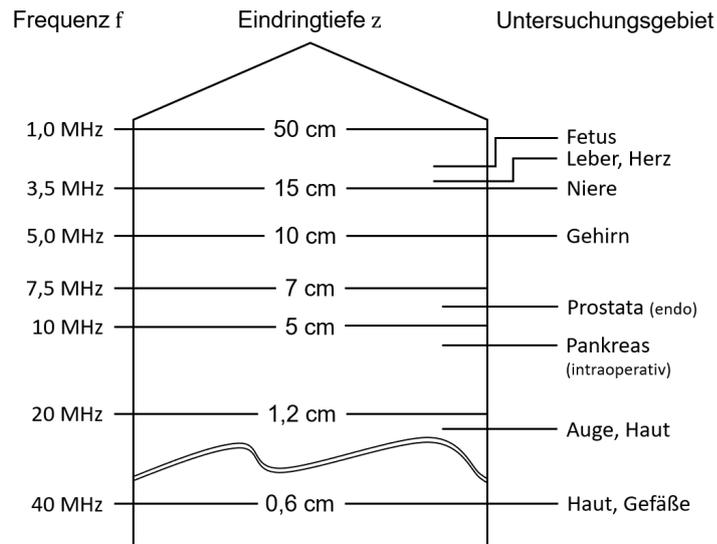


Abbildung 5.7.: Eindringtiefe des Schalls in Gewebe in Abhängigkeit der Frequenz. Je kleiner die Frequenz ist, desto weiter kann der Schall ins Gewebe eindringen. Bild adaptiert von [69]

passende Schallkopf mit der entsprechenden Frequenz gewählt werden. Für tiefere Schalls, wie beispielsweise bei der Fetusuntersuchung, muss eine relativ geringe Frequenz von ca. 1 MHz gewählt werden, während zum Schallen der Haut höhere Frequenzen von 20 MHz aufwärts genutzt werden. Je nachdem welche Hautschicht man sich primär anschauen möchte, können auch Frequenzen bis zu 100 MHz gewählt werden.

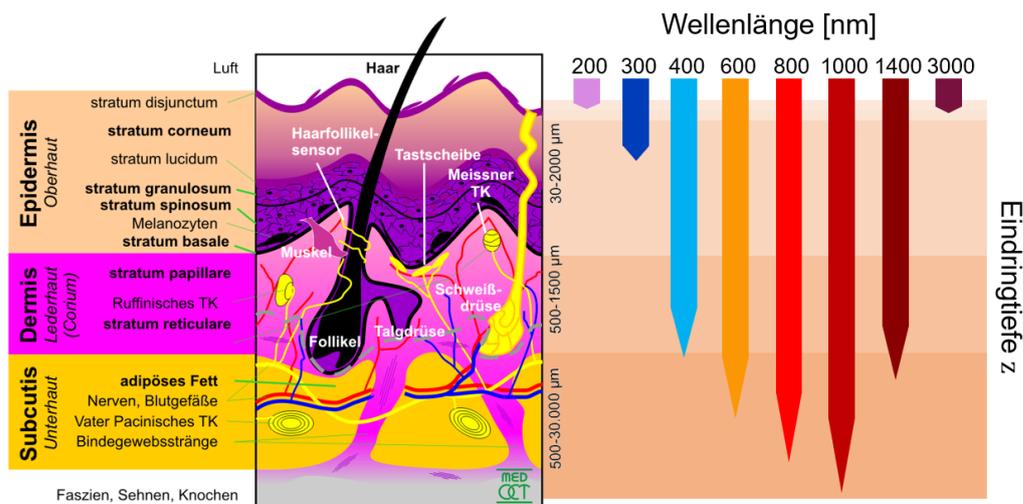


Abbildung 5.8.: Eindringtiefe des Lichts in Haut in Abhängigkeit der Wellenlänge. Bei ca. 1.000 nm dringt das Licht am weitesten in das Gewebe ein. Bild adaptiert von [11, 70]

Bei der Eindringtiefe von Licht verhält es sich nicht ganz so linear wie eben beschrieben. In Abbildung 5.8 ist die Eindringtiefe des Lichts in die menschliche Haut in Abhängigkeit der Wellenlänge des Lichts aufgezeigt. Mit steigender Wellenlänge vergrößert sich die Eindringtiefe bis sie bei ca. 1.000 nm das Maximum erreicht. Das heißt, dass das Licht bei dieser Wellenlänge am wenigsten gestreut und absorbiert wird, die Haut hier also den kleinsten Streu- und Absorptionskoeffizienten aufweist. Darüber hinaus nimmt die Eindringtiefe mit steigender Wellenlänge wieder ab.

5.3.1. Absorption

Bei der Absorption nehmen die Teilchen im Gewebe, die einen bestimmten Absorptionskoeffizienten μ_a besitzen die eingestrahlte Energie teilweise oder sogar komplett auf (siehe Abbildung 5.9). Der Absorptionskoeffizient μ_a wird oft in einem Absorptionsspektrum über verschiedene Wellenlängen dargestellt wie in Abbildung 5.10 [68].

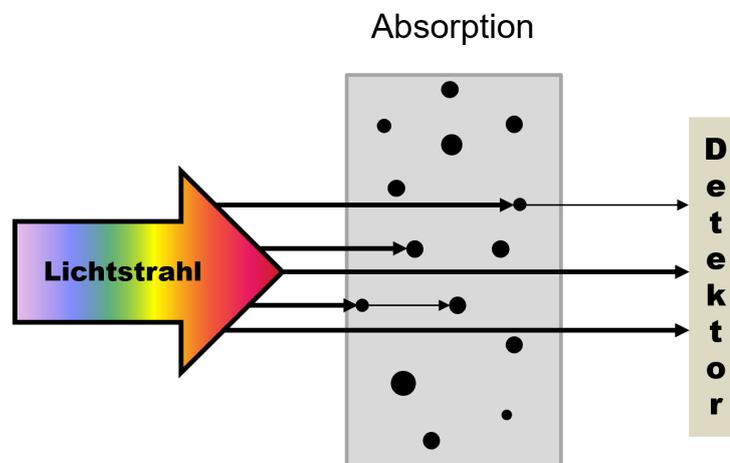


Abbildung 5.9.: Teilchen im Gewebe können Lichtstrahlen, oder auch Schallwellen, komplett oder teilweise absorbieren. Ein Detektor kann dann nur noch eine geringere Menge der ursprünglichen Lichtstrahlung bzw. Schallwelle registrieren.

Handelt es sich hierbei um eingestrahlte Lichtstrahlen, dann kann es bei der Absorption zudem zum sogenannten optoakustischen Effekt kommen (siehe Abbildung 5.11). Die Gewebeteilchen, die die Lichtstrahlen absorbiert haben, erwärmen sich und es kommt zu einer thermischen Ausdehnung in dessen Folge eine akustische Welle induziert wird, die sich wiederum im Gewebe ausdehnt

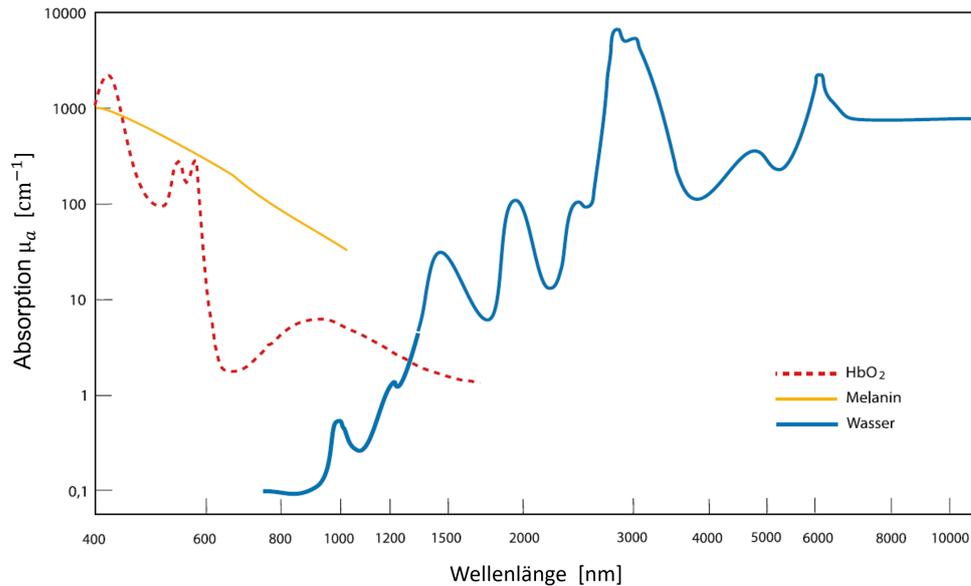


Abbildung 5.10.: Absorptionskoeffizient μ_a von Hämoglobin (HbO_2), Melanin und Wasser im Wellenlängenbereich von 400 nm bis 10.000 nm. [68]

und detektiert werden kann. Für eine möglichst verlustarme Detektion wird der Detektor im direkten Kontakt zum Gewebe angelegt. In der Praxis verwendet man zudem ein Ultraschallgel oder Wasser um die Luft zwischen Gewebe und Haut zu minimieren und eine bessere Schallübertragung zu gewährleisten.

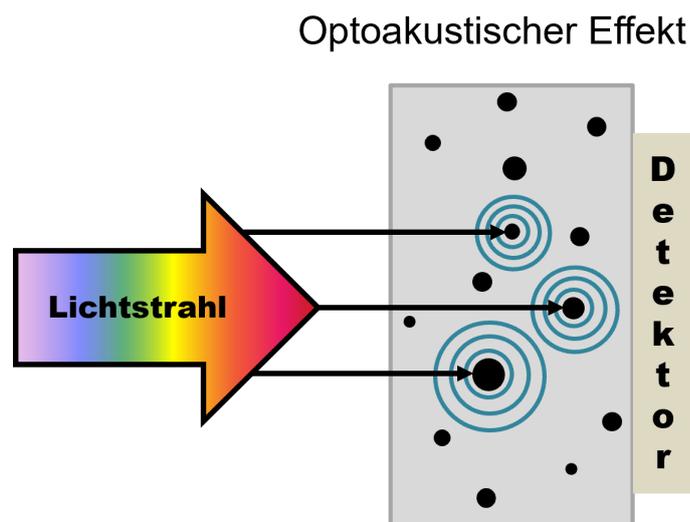


Abbildung 5.11.: Absorbieren die Teilchen eines Gewebes Lichtstrahlen, so erwärmen sich diese, dehnen sich aus und induzieren so einen detektierbaren Schall.

Mit der Entdeckung des optoakustischen Effektes ergaben sich eine Vielzahl an Anwendungsmöglichkeiten, wie beispielsweise optoakustische Untersuchungen in der Medizin. In Kapitel 7 wird dieses Themenfeld noch einmal genauer beleuchtet.

Je nachdem welche Wellenlänge das eingestrahlte Licht besitzt, wird dieses Licht durch unterschiedliche Bestandteile der menschlichen Haut absorbiert. Ultraviolettes Licht wird beispielsweise bevorzugt von Proteinen und anderen organischen Molekülen absorbiert, wogegen Hämoglobin und Melanin hauptsächlich das sichtbare Licht absorbieren [71]. Dies kann und muss man bei den medizinischen Anwendungen berücksichtigen. Sollen jetzt beispielsweise die Malignen Melanome untersucht werden, die viel Melanin enthalten, dann müssen sich die Laserstrahlen zur Untersuchung im sichtbaren Wellenlängenbereich befinden.

Temperatur	Auswirkungen im Gewebe
37°C	Keine irreversiblen Gewebeschäden
45°C	Denaturierung von Enzymen, Ödembildung, Membranauflockerung
60°C	Proteindenaturierung, Koagulation, Nekrose
80°C	Kollagen-denaturierung, Membrandefekte
100°C	Siedepunkt von Wasser, Austrocknung des Gewebes
150°C	Karbonisierung
300°C	Verdampfung, Vergasung

Tabelle 5.1.: Die Erwärmung des Gewebes menschlicher oder auch tierischer Organismen resultiert in Abhängigkeit der erreichten Temperatur in unterschiedliche Auswirkungen. Ab 60°C ist die kritische Temperatur erreicht, ab der mit irreversiblen Schäden zu rechnen ist. [71–73]

Da mit der Absorption auch immer ein Teil der Energie in thermische Energie umgewandelt wird, erwärmt sich das Gewebe sowohl bei der Licht- als auch bei der Schallabsorption. Mit der Temperaturerhöhung ändern sich wiederum die optischen und akustischen Gewebeeigenschaften. Außerdem kommt es zu Auswirkungen im Gewebe (siehe Tabelle 5.1 und Abbildung 5.12), die von reversiblen Auswirkungen, wie einfacher Erwärmung über Ödembildung bis hin zu irreversiblen Schäden wie Nekrosen, Austrocknung oder Verdampfung des Gewebes reichen. Ab 60°C spricht man von einer kritischen Temperatur, bei der es zur Denaturierung von Proteinen, zur Koagulation und zu Nekrosen kommt. Allerdings darf man in diesem Zusammenhang nicht nur die Temperatur alleine betrachten, sondern muss sich auch den Faktor Zeit anschauen, wie

lange die entsprechende Temperatur im Gewebe vorherrscht. So kann es schon bei Temperaturen über 40°C , die mehrere Stunden anhalten, zu irreversiblen Gewebeschäden kommen [72, 73]. Aus diesem Grund muss bei der Bestrahlung von Gewebe auf die Maximal zulässige Bestrahlung (MZB) geachtet werden, die die Bestrahlung von der Intensität und Dauer auf ein Maß begrenzt, bei dem es zu keinen irreversiblen Gewebeschädigungen kommt. Bei der Berechnung der MZB muss neben der Intensität und Dauer der Strahlung auch die Wellenlänge beachtet werden. Viele Hersteller von Lasergeräten geben die MZB-Werte mit an. Ansonsten kann die Vorgehensweise bei der Berechnung beispielsweise bei Tozer et al. [74] oder auch im „Leitfaden für Laserschutzbeauftragte“ von Schneeweiss et al. [71] nachgelesen werden. Zusätzlich befindet sich im Anhang dieser Arbeit eine Tabelle (A.1) mit Beispielen der MZB.

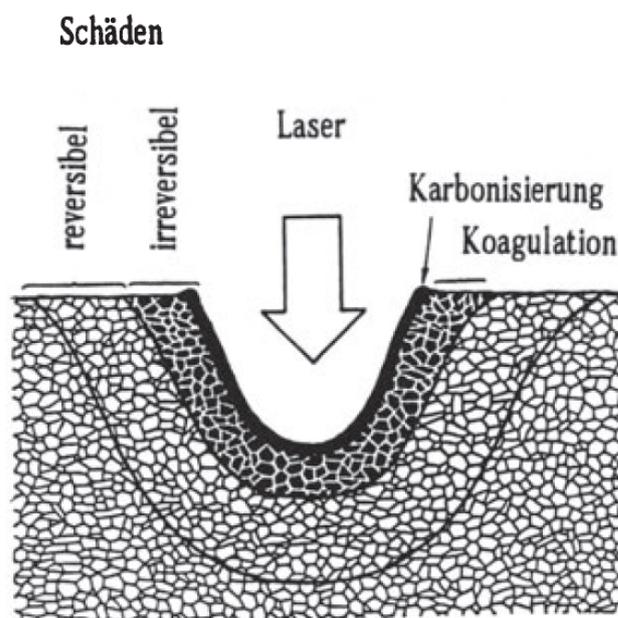


Abbildung 5.12.: Diese Abbildung veranschaulicht noch einmal die Auswirkungen auf das Gewebe bei der Erwärmung der Haut durch Strahlungseinwirkung. Bei zu starker bzw. zu langer Erwärmung kommt es zu irreversiblen Hautschädigungen [72].

Die Medizin kann sich diese Auswirkungen auf das Gewebe aber auch zunutze machen zum Beispiel im Kampf gegen Krebszellen. Bei der Hyperthermiebehandlung wird das Tumorgewebe über eine längere Zeit (z.B. eine Stunde bei $43,5^{\circ}\text{C}$) mit einem Laser bestrahlt. Hierbei kommt es zur Denaturierung der Tumorzellen [73]. Wird dagegen nur kurz bestrahlt, aber mit einer hohen Intensität, dann kommt es zur Karbonisierung der oberen Hautschicht und zu weiteren Gewebeschädigungen in der Tiefe wie es in Abbildung 5.12 aufgezeigt

wird [72, 73]. Wird ein Gewebe gar mit sehr kurzen Laserpulsen im Nanosekundenbereich und sehr hohen Bestrahlungsstärken von 10^8 W/cm^2 bestrahlt, verdampft das Gewebe schlagartig. Die Strahlung wird so stark absorbiert, dass sie nur wenige Mikrometer ins Gewebe eindringen kann und es zu keiner weiteren Wärmeleitung kommt. Diese Photoablation kommt zum Beispiel bei der refraktiven Hirnhautchirurgie zum Einsatz [71]. In Abbildung 5.13 sind die thermischen Auswirkungen auf das Gewebe in Abhängigkeit der Bestrahlungsdauer und der Bestrahlungsstärke dargestellt. Bewegt man sich bei der Anwendung von Lasern in dem Bereich unter der unteren schwarzen Linie, dann kommt es zu keinerlei negativen Auswirkungen auf das biologische Gewebe.

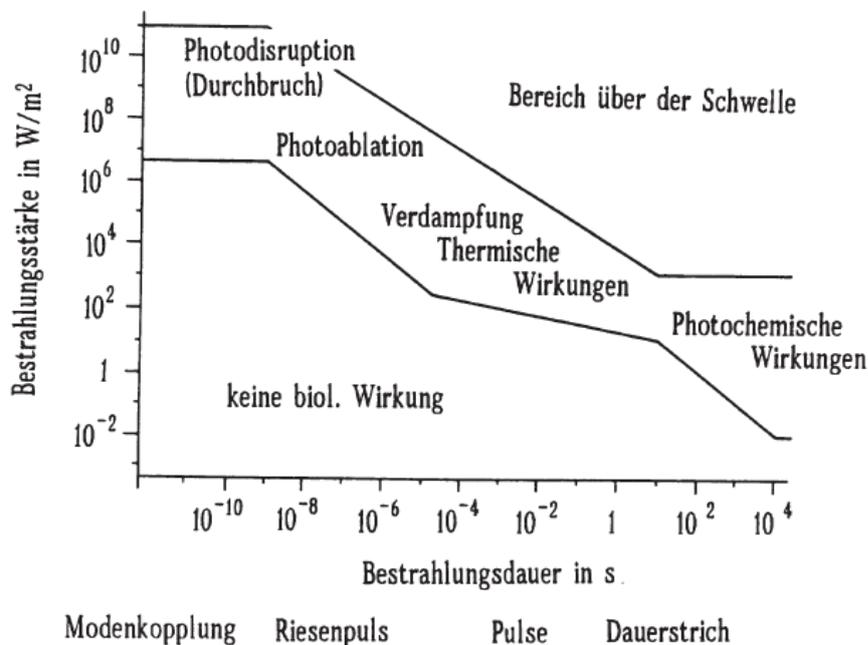


Abbildung 5.13.: Je nachdem wie hoch die Bestrahlungsstärke ist und wie lang diese Bestrahlung dauert, kann es zu irreversiblen Gewebeschädigungen kommen [72].

Neben den thermischen Auswirkungen gibt es noch die fotochemischen Auswirkungen auf das biologische Gewebe. Hierbei kann es durch die Absorption der Lichtphotonen und damit der Energiezufuhr in die biologischen Moleküle zur Veränderung von Strukturen kommen, wie beispielsweise zum Aufbrechen der DNA. Dieses Phänomen wird hauptsächlich durch Licht im ultravioletten Wellenlängenbereich und weniger durch sichtbares Licht ausgelöst. Werden DNA-Stränge in der menschlichen Haut gebrochen, dann werden körpereigene Zellreparaturmechanismen aktiviert. Können die Schäden nicht repariert werden, weil die Haut zu stark beschädigt ist, dann sterben die betroffenen

Hautzellen ab und werden durch eine nachschiebende Gewebeschicht ersetzt. Leider funktioniert dieser Mechanismus nicht immer fehlerfrei, sodass es dazu kommen kann, dass durch die Reparatur Zellen entarten und Hautkrebs entsteht. Aus diesem Grund gilt es die Haut gut vor der UV-Strahlung zu schützen, zum Beispiel durch das Auftragen von Sonnencremes oder dem Tragen von UV-undurchlässiger Kleidung. Der MZB-Wert für fotochemische Schäden durch UV-Strahlung ist etwa 10.000-mal kleiner als der Grenzwert für thermische Schäden im sichtbaren Wellenlängenbereich, da sich jede UV-Strahlenexposition, egal ob natürlichen oder künstlichen Ursprungs, im Gewebe aufaddiert. Dies ist vor allem so gefährlich, da eine Schädigung schon auftreten kann, bevor eine Rötung sichtbar ist. Dadurch kann das Erbgut der Zellen unbemerkt geschädigt werden [71]. Im Anhang ist eine zusätzliche Übersicht (A.9) über mögliche wellenlängenabhängige Schädigungen an Augen und Haut zu finden, sollte die MZB nicht eingehalten werden.

5.3.2. Streuung

Die zweite dominierende Wechselwirkung, die Streuung, lässt sich ebenfalls durch das Lambert-Beer'sche-Gesetz beschreiben. Sie wird durch den heterogenen Aufbau des Gewebes verursacht. In der Haut beispielsweise gibt es verschiedene zelluläre Bestandteile, Kollagenfasern, Haarfollikel, Drüsen und Blutgefäße, die inhomogen in der Haut verteilt sind [68].

Eine wichtige Größe im Zusammenhang mit der Streuung ist der Brechungsindex n . Jedes Medium besitzt einen eigenen spezifischen Brechungsindex und es gibt sowohl einen optischen Brechungsindex n_o als auch einen akustischen n_a . Der optische Brechungsindex definiert sich durch das Verhältnis der Lichtgeschwindigkeit im Vakuum c zur Lichtgeschwindigkeit c_n im Medium mit

$$n_o = \frac{c}{c_n} \quad (5.12)$$

und beträgt zum Beispiel für die Luft 1,0003 und für Wasser 1,33 [62, 67]. Da es im Vakuum keine Schallausbreitung gibt, definiert sich der akustische Brechungsindex durch das Verhältnis der Schallgeschwindigkeit des zuführenden Mediums c_1 und des aufnehmenden Mediums c_2 mit

$$n_a = \frac{c_1}{c_2} \quad (5.13)$$

und ist somit nicht nur von einem Medium abhängig [66, 75]. Auch innerhalb eines Medium kann sich der Brechungsindex durch inhomogen verteilte Bestandteile, wie im Beispiel der Haut, ändern und so die Streuung der Strahlung beeinflussen.

Tritt nun Strahlung von einem Medium in ein anderes ein, dann wird ein Teil der Strahlung an der Grenzfläche reflektiert und der andere Teil wird an eben dieser Grenzfläche gebrochen und dringt weiter in das aufnehmende Medium ein. Das Reflexionsgesetz besagt, dass der Einfallswinkel α gleich dem Ausfallswinkel α' (siehe Abbildung 5.14) ist. Gilt $n_0 < n_1$, so wird der Strahl zum Einfallslot nach dem Snelliusschen Brechungsgesetz

$$n_1 \sin \beta = n_2 \sin \theta \quad (5.14)$$

hin gebrochen und im Umkehrschluss wird dieser vom Lot weg gebrochen bei $n_1 > n_2$, wie man ebenfalls in der Abbildung 5.14 sehen kann [62, 66, 67].

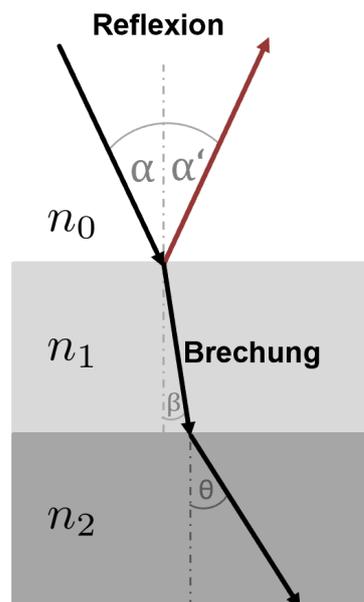


Abbildung 5.14.: Treffen Licht- bzw. Schallwellen auf eine Grenzfläche, dann können diese reflektiert und/oder gebrochen werden. Je nachdem welchen Brechungsindex die einzelnen Material-/Gewebeschichten besitzen, ändert sich die Brechung nach dem Snelliusschen Brechungsgesetz. Die Reflexion wird durch das Reflexionsgesetz beschrieben.

Der Reflexionsgrad R gibt das Ausmaß der Reflexion an und kann bei senkrechtem Strahlungseinfall mit den Brechungsindizes beider Medien durch

$$R = \frac{(n_0 - n_1)^2}{(n_0 + n_1)^2} \quad (5.15)$$

berechnet werden [68]. Die nicht reflektierte Strahlung I wird dann durch $I = R \cdot I_0$ angegeben. Da der Brechungsindex von Haut ungefähr im Bereich von 1,37 und 1,55 liegt, reflektiert die Haut bei senkrechtem Strahlungseinfall circa 4% der Strahlung. Generell bestimmt der Einfallswinkel das Verhältnis von Reflexion und Brechung [73]. Sobald der Einfallswinkel nicht mehr senkrecht ist, nimmt die Reflexion zu, was bedeutet, dass medizinische Strahlungsapplikationen möglichst senkrecht und nicht schräg zur Hautoberfläche erfolgen sollten [68].

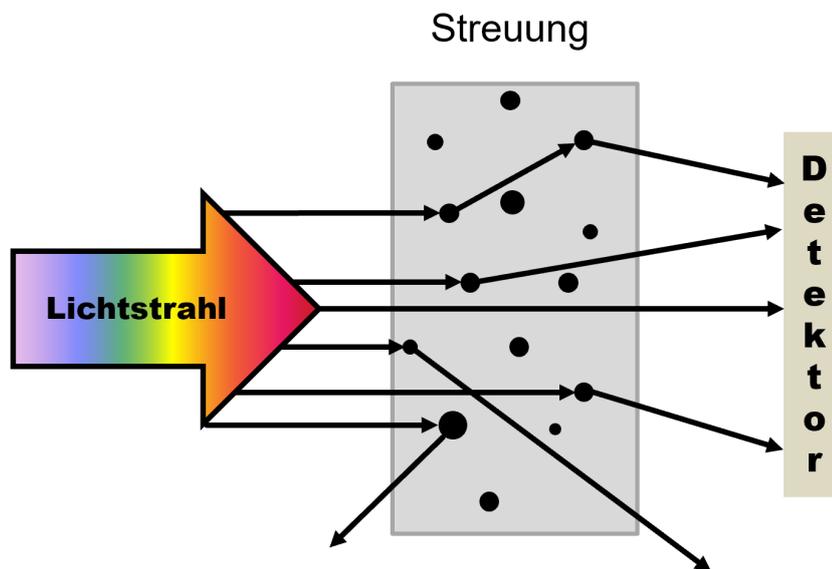


Abbildung 5.15.: Lichtstrahlen, sowie Schallwellen, können an Gewebeteilchen in alle denkbare Richtungen gestreut werden. Dies hat zur Folge, dass ein Teil der Strahlung bzw. Schallwellen am Detektor vorbeigehen und nicht detektiert werden können.

Die restliche Strahlung, die nicht reflektiert wird, dringt weiter in das Gewebe ein und kann dort weiterführend absorbiert oder gestreut werden. Streuung bedeutet, dass die Strahlung einfach oder mehrfach von ihrer ursprünglichen Ausbreitungsrichtung abgelenkt wird (siehe Abbildung 5.15). In der Haut spielt die Streuung insbesondere im Wellenlängenbereich von 300 nm bis 1.000 nm eine dominierende Rolle (siehe Abbildung 5.16, [76]), sodass es hier insbesondere zur Mehrfachstreuung kommt. In der Haut kommt es bei der Streuung zumeist

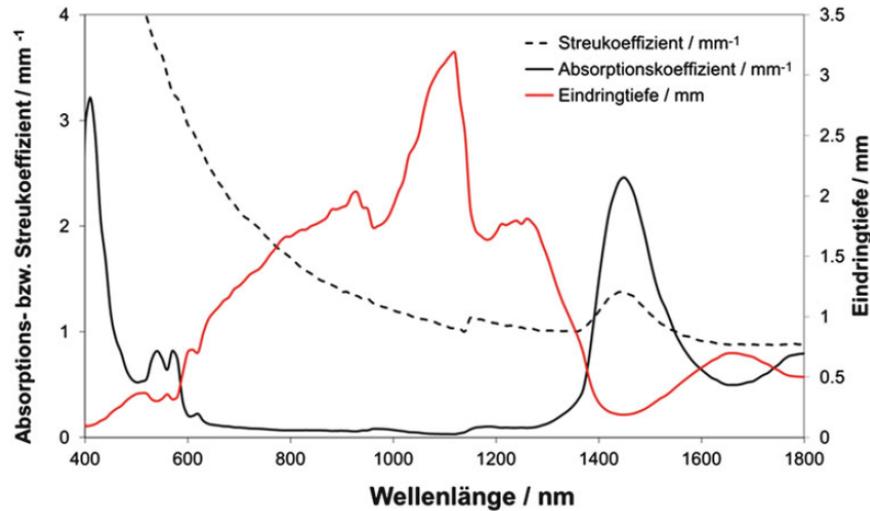


Abbildung 5.16.: Eindringtiefe von Licht in die menschliche Haut in Abhängigkeit der Wellenlänge sowie der Veränderung des Absorptions- und Streukoeffizienten [76].

zu keiner Frequenzänderung, man spricht hier von einer elastischen Streuung. Die Art und das Ausmaß der Streuung hängt also von der Wellenlänge ab. Weiterhin hängt sie ebenfalls von der Verteilung und der Größe der Streupartikel im Gewebe ab. Zwischen 1.000 nm und 1.200 nm erreicht das Licht die größte Eindringtiefe wie man an der roten Linie in Abbildung 5.16 deutlich erkennen kann.

In der Haut spielen insbesondere zwei verschiedene Formen der elastischen Streuung eine Rolle, die Rayleigh- und die Mie-Streuung. Je nachdem auf welche Streupartikelgröße die Strahlung trifft, kommt eine andere Form der Streuung zum Tragen. Die Rayleigh-Streuung kommt insbesondere bei kleineren Streuzentren vor. Der Schwächungskoeffizient h kann für die Rayleigh-Streuung durch

$$h \approx \frac{1}{N\lambda^4} \quad (5.16)$$

mit der Anzahl der Streuzentren N und der Wellenlänge λ beschrieben werden. Dies bedeutet, dass im sichtbaren Wellenlängenbereich beispielsweise das blaue Licht, was eine kleinere Wellenlängen aufweist, stärker gestreut wird als das rote. Allerdings gilt dies nur für kleine Streupartikel, die mindestens Faktor 10 kleiner als die Wellenlänge sind. Bei verwendetem grünem Licht mit $\lambda \approx 500$ nm dürfen die Streupartikel also maximal 50 nm groß sein. Dies trifft beispielsweise auf Keratinreste, kleine Zellorganellen, Proteine oder zum Teil auch auf Melaninpartikel im Hautgewebe zu [66, 68]. Die Mie-Streuung dagegen kommt bei größeren Streuzentren zum Tragen, die gleich groß oder etwas größer als die Wellenlänge sind. Auch für die Mie-Streuung kann der

Schwächungskoeffizient h in einer Gleichung mit

$$h = \frac{1}{\sqrt{\lambda}} \quad (5.17)$$

beschrieben werden. In der Haut handelt es sich bei besagten Streuzentren beispielsweise um Zellen, Kollagenfasern oder auch Haarfollikel, die eine Größe im Mikrometerbereich aufweisen [68]. Sind die Streuzentren noch größer, also deutlich größer als die Wellenlänge, dann kommt es zur Beugung an diesen. Da sich im inhomogenen Gewebe der Haut kleinere und größere Streuzentren nebeneinander befinden, können die verschiedenen Streuungsarten gleichzeitig auftreten. So geschieht es, dass sich die Strahlung ungleichmäßig im Gewebe verteilt und lokal entweder abgeschwächt oder sogar verstärkt wird. Vor allem unter der Hautoberfläche kommt es oft zu Strahlungsverstärkungen, wobei die Hauptausbreitungsrichtung weiterhin in die Tiefe des Gewebes zeigt und die Abschwächung durch das Lambert-Beer'sche-Gesetz (Gleichung 5.11) beschrieben wird [77]. Da unterschiedliche Hautzusammensetzungen auch unterschiedlich starke Streuevents auslösen, kommt es in der medizinischen Lasertherapie immer wieder zu unterschiedlichen Ergebnissen [68, 78].

5.4. Strahlprofile von Lasern

Neben den bereits betrachteten physikalischen Grundlagen, die für die Simulation von Licht und Schall in Gewebe benötigt werden, müssen an dieser Stelle zusätzlich die Profile von Laserstrahlen betrachtet werden. Das Strahlprofil, also der Querschnitt des Laserstrahls, beeinflusst maßgeblich das Absorptionsprofil im bestrahlten Medium und unterscheidet sich je nach Typ des Lasers [71]. Welches Strahlprofil genutzt werden sollte, hängt ganz von der Verwendung des Lasers ab. Hier sind insbesondere zwei Arten von Strahlprofilen nennenswert.

Das wohl häufigste Strahlprofil ist das Gaußprofil, das einer Glockenkurve ähnelt. In Abbildung 5.17 ist die Glockenkurve im eindimensionalen Raum sehr gut zu erkennen. Hierfür wurde der Schnitt mittig bei $y = 0,5 \text{ mm} \wedge x \in [0 \text{ mm}, 1 \text{ mm}]$ genommen, der den Intensitätsverlauf in x -Richtung zeigt. Zusätzlich ist hier das Strahlprofil ebenfalls im zweidimensionalen Raum in der x - y -Ebene abgebildet. Das Strahlprofil ist symmetrisch, sodass die Glockenkurve im eindimensionalen Schnitt für $y = 0,5 \text{ mm} \wedge x \in [0 \text{ mm}, 1 \text{ mm}]$ identisch zu der Kurve bei $x = 0,5 \text{ mm} \wedge y \in [0 \text{ mm}, 1 \text{ mm}]$ ist. Die Intensität wurde

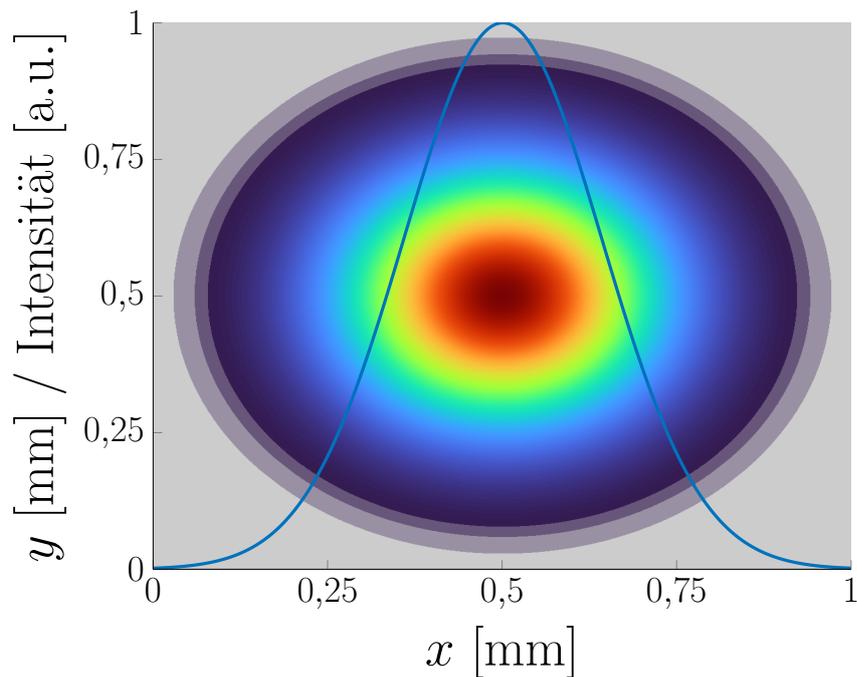


Abbildung 5.17.: Gaußprofil dargestellt als 2D Plot in der x - y -Ebene sowie als 1D Plot bei $y = 0,5$ mm und der Intensität auf der y -Achse.

normalisiert und wird in einer relativen, willkürlichen Einheit (a.u.) angegeben. Die Intensität ist gleichzusetzen mit der Bestrahlungsstärke [67, 71].

Das gaußsche Strahlprofil kann durch die Gleichung

$$\forall x, y \in \mathbb{R} \text{ (in mm)} : SP_{\text{gau\ss}}(x, y) = e^{-\frac{r^2}{b^2}}, \text{ mit } r^2 = x^2 + y^2 \quad (5.18)$$

generiert werden, wobei der Parameter b (in mm) die Breite der Glockenkurve beeinflusst [67, 71]. Im Beispiel in Abbildung 5.17 ist $b = 0,2$ mm.

Das zweite erwähnenswerte Strahlprofil ist das sogenannte Flat-Top-Profil, das auch Top-Hat-Profil genannt wird. Dieses Strahlprofil hat neben einem gaußschen Anteil zusätzlich einen flachen Anteil beim höchsten Intensitätsniveau. Durch die Gleichung

$$SP(x, y) = e^{-\frac{(r-a)^2}{b^2}}, \text{ mit } r = \sqrt{x^2 + y^2} \quad (5.19)$$

kann ein Flat-Top-Profil generiert werden. Die Breite des gaußschen Anteils wird durch den Parameter b (in mm) bestimmt, während a (in mm) den flachen Anteil prägt [79, 80]. Ist also $a = 0$ mm, dann erhält man wieder ein reines Gaußprofil. Das resultierende Ergebnis eines Flat-Top-Profils mit $a > 0$ mm ist in Abbildung 5.18 zu sehen. Erneut ist hier sowohl die eindimensionale als auch

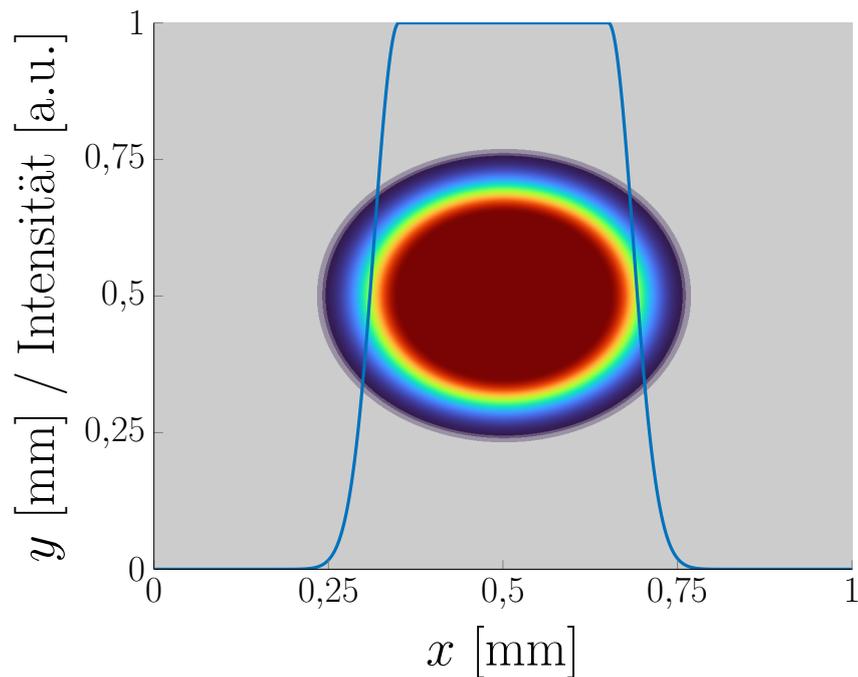


Abbildung 5.18.: Flat-Top-Strahlprofil dargestellt als 2D Plot in der x - y -Ebene sowie als 1D Plot bei $y = 0,5$ mm und der Intensität auf der y -Achse.

die zweidimensionale Darstellung des Strahlprofils abgebildet. Der 1D Plot zeigt die Intensitätskurve bei $y = 0,5$ mm $\wedge x \in [0$ mm, 1 mm] und ist identisch zu der Kurve bei $x = 0,5$ mm $\wedge y \in [0$ mm, 1 mm]. Somit ist das Flat-Top-Profil ebenfalls symmetrisch im zweidimensionalen Raum in der x - y -Ebene. In diesem Beispiel beträgt $a = 0,15$ mm und $b = 0,05$ mm. Das flache Plateau hat eine Breite von $2a$, also in diesem Fall 0,3 mm.

Ein Laserstrahl mit einem Flat-Top-Profil hat mit seinem flachen Anteil einen entscheidenden Vorteil gegenüber einem reinen Gaußprofil. Mit dem variablen Intensitätsplateau ist es möglich ein größeres Gebiet homogen, also mit gleichbleibender Intensität, zu beleuchten. Dies hat insbesondere für medizinische Anwendungen eine große Bedeutung, da gleichmäßigere Absorptionsprofile als mit einem reinen Gaußstrahl erzeugt werden können [79, 80].

Kapitel 6

Optische Kohärenztomographie

Denn was dieser Äther ist, weiß ich nicht.

- Isaac Newton -

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist noch ein relativ junges bildgebendes Verfahren, das in den 1990er Jahren entwickelt wurde [81]. Seitdem gibt es immer mehr Anwendungen des OCT im medizinischen Bereich, wie beispielsweise in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, in der Kardiologie und Angiologie oder in der Dermatologie. Als Routineverfahren konnte sich diese bildgebende Methode bisher aber lediglich in der Ophthalmologie zur Darstellung des vorderen Augensegments sowie des Augenhintergrundes etablieren [81–84]. In anderen Bereichen wird das OCT-Verfahren als IGeL-Leistung angeboten, die die Patient*innen in Rücksprache mit den behandelnden Ärzt*innen in Anspruch nehmen können. In der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde haben Studien zeigen können, dass mittels OCT gewonnene Verdachtsdiagnosen verschiedener Kehlkopfveränderungen dem herkömmlichen Verfahren signifikant überlegen waren [83]. Auch im Herzkatheterlabor erweist sich das OCT-Verfahren als sehr vielversprechend zur Kontrolle nach Stentimplantationen oder zur Visualisierung von Plaquesablagerungen mit Hilfe eines endoskopischen Aufbaus [84–86].

In der Dermatologie gab es in der Vergangenheit sowohl Studien zur Untersuchung von entzündlichen Hautkrankheiten als auch zur Diagnostik von Hauttumoren [81, 87]. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der OCT um ein nichtinvasives in vivo Verfahren handelt, kann dieses zur Verlaufskontrolle und zur Quantifizierung von Therapieeffekten genutzt werden. An dieser Stelle knüpft diese Dissertation an und zeigt, dass die OCT ebenfalls zur nichtinvasiven, präoperativen Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen genutzt werden kann. Hierfür wird im nächsten Kapitel zuerst der Aufbau und die Funktionsweise der OCT erklärt. Denn mit dem Verständnis der Funktionsweise der OCT, folgt die Erkenntnis, dass die in den aufgenommenen Bildern dargestellten Strukturen nicht exakt übereinstimmen mit den realen Objektstrukturen, was wiederum einer effektiven Dickenbestimmung im Wege steht. In den darauffolgenden Kapiteln wird daher gezeigt, wie man eben diese Bildverzerrungen korrigieren kann, um dennoch eine realitätsgetreue Dickenbestimmung gewährleisten zu können.

6.1. Aufbau eines OCT-Systems

Im Grunde ähnelt die OCT der Sonographie, nur, dass anstatt Schallwellen Lichtwellen verwendet werden, um das zu untersuchende Gewebe zu bestrahlen. Detektiert wird dann das reflektierte und zurückgestreute Licht. Je größer die Intensität ist, desto heller erscheinen die Bildpunkte im OCT-Bild. Hierbei handelt es sich um ein interferometrisches Verfahren, welches auf dem Prinzip der Weißlichtinterferometrie beruht [88]. Der typische Aufbau eines Interferometers lässt sich sehr gut am Beispiel eines Michelson-Interferometers beschreiben, dessen Aufbau in Abbildung 6.1 zu sehen ist. Der deutsch-amerikanische Physiker Albert Abraham Michelson entwickelte das Michelson-Interferometer, um im Jahr 1881 den sogenannten Lichtäther zu untersuchen, dessen Schwingungen für die Wärme- und Lichterscheinungen des Lichtes verantwortlich sein sollten [67, 89]. In der damaligen Theorie sollte die Lichtgeschwindigkeit von der Relativgeschwindigkeit der Lichtquelle zu dem Lichtäther abhängen [67]. Im Jahr 1887 verfeinerte Michelson den Versuch nochmals zusammen mit dem amerikanischen Chemiker Edward Williams Morley. Jedoch ließen die Ergebnisse dieser Versuche darauf hindeuten, dass die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Lichtes komplett unabhängig vom jeweiligen Bezugssystem ist. Diese Erkenntnis legte den Grundstein für Albert Einsteins spätere Relativitätstheorie [67, 89].

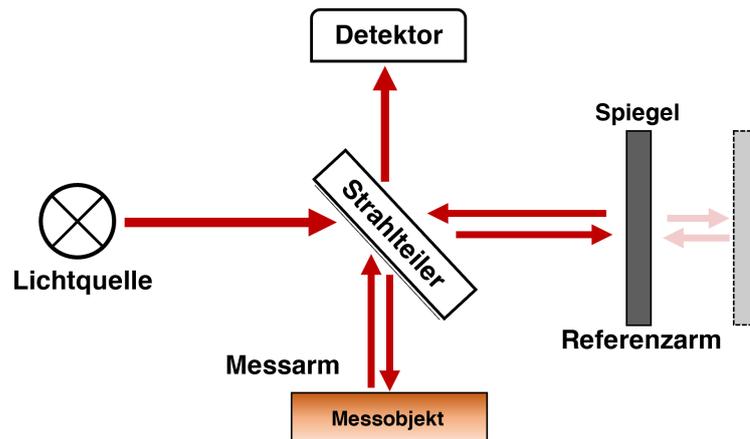


Abbildung 6.1.: Aufbau eines einfachen Michelson-Interferometers mit einem teildurchlässigen Spiegel als Strahlteiler im Mittelpunkt, der die eingehenden Lichtwellen in zwei Teilwellen aufspaltet. Das zurückgestrahlte Licht wird mit einem Detektor gemessen.

Das Michelson-Interferometer baut sich durch eine Lichtquelle auf einer Seite und durch einen Detektor auf der angrenzenden linken bzw. rechten Seite auf, wie in Abbildung 6.1 zu sehen. Im Mittelpunkt des Aufbaus befindet sich ein Strahlteiler, der die eingehenden Lichtwellen in zwei Teilwellen aufspaltet. Bei dem Strahlteiler handelt es sich zumeist um einen halb- oder teildurchlässigen Spiegel, der das Licht auf zwei verschiedenen optischen Wegen passieren lässt. Ein Teil des Lichtes wird transmittiert (Referenzstrahl) und von einem, auf dem Referenzarm befindlichen, verstellbaren Spiegel reflektiert. Der andere Teil des Lichtes wird am Strahlteiler reflektiert und erreicht über den Messarm das zu vermessende Objekt. Der Detektor registriert das vom Messobjekt reflektierte und zurückgestreute Licht (Detektorstrahl) [67, 89].

Ein OCT-System ist im wesentlichen genau so aufgebaut wie eben beschrieben. Bei der Lichtquelle handelt es sich beim OCT-System um kurzkohärentes Licht, bei dem der optische Wellenlängenunterschied unwesentlich ist und geometrisch ausgeglichen werden kann. Damit ein scannendes System entsteht, befinden sich im Messarm zusätzlich zwei galvanische Spiegel, einer für die x -Richtung und einer für die y -Richtung, die das systematische Abscannen des Messobjektes ermöglichen, siehe Abbildung 6.2. Das zusätzliche Objektiv ermöglicht eine Einstellung des Field-of-Views (Sichtfelds) sowie das Fokussieren des Lichtstrahles in tieferen Ebenen des Messobjektes. Beim einfachen Michelson-Interferometer befindet sich der Fokus ausschließlich auf der Objektsoberfläche [90, 91]. Als Detektor wird ein Photodetektor gewählt, wie beispielsweise eine CCD (charge-coupled device) Kamera. Im Detektorarm wird

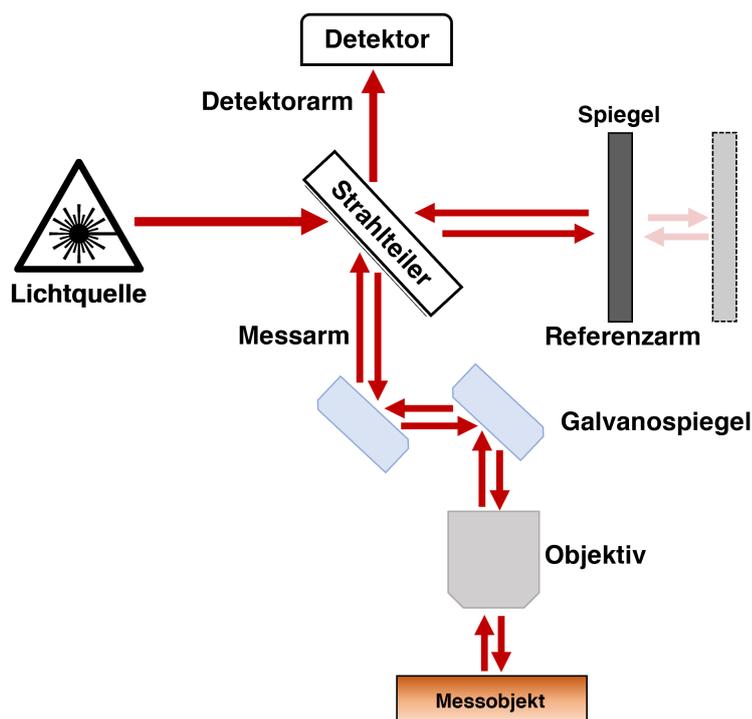


Abbildung 6.2.: Schema des Aufbaus eines OCT-Systems mit einer kurzkohärenten Lichtquelle. Zum vorherigen Aufbau des Michelson-Interferometers kommen am Messarm noch zwei zusätzliche Galvanospiegel und ein Objektiv zum Einsatz zum Abscannen des Messobjektes.

der Messstrahl, der vom Messobjekt reflektiert bzw. zurückgestreut wird mit dem Referenzstrahl überlagert, der wiederum von dem Spiegel im Referenzarm reflektiert wird. Der Referenzspiegel, z.B. ein Retroreflektor, kann entlang des Referenzarmes hin und her verschoben werden, wodurch das Detektorsignal periodisch verändert wird. Haben beide Arme, Detektor- und Referenzarm, dieselbe Länge, dann kommt es zum Interferieren beider Lichtstrahlen. Es tritt keine Interferenz auf, wenn die Kohärenzlänge kleiner als die Weglängendifferenz ist. Der Detektor zeichnet das Interferenzsignal auf, welches im Anschluss ausgewertet wird [91]. Hierbei ist zu beachten, dass die optische Weglänge und nicht die geometrische Weglänge von Objekten gemessen wird. Die optische Weglänge ist die Multiplikation aus geometrischer Weglänge und des Brechungsindex des Mediums (Kapitel 5.3.2, [66, 75], sowie Gleichung (6.35)).

In Abbildung 6.3 sind verschiedene Darstellungsbeispiele von OCT-Bildern zu sehen. So wie in Abbildung 6.3 a) und b) wird das OCT-Bild direkt in der Software des OCT-Systems abgebildet. In a) ist das eigentliche OCT-Bild inklusive der Härchen auf der Hautoberfläche des Arms zu sehen. In b) ist das dazugehörige Kamerabild zu sehen, das dem Nutzer die Lokalisation des Field-of-Views

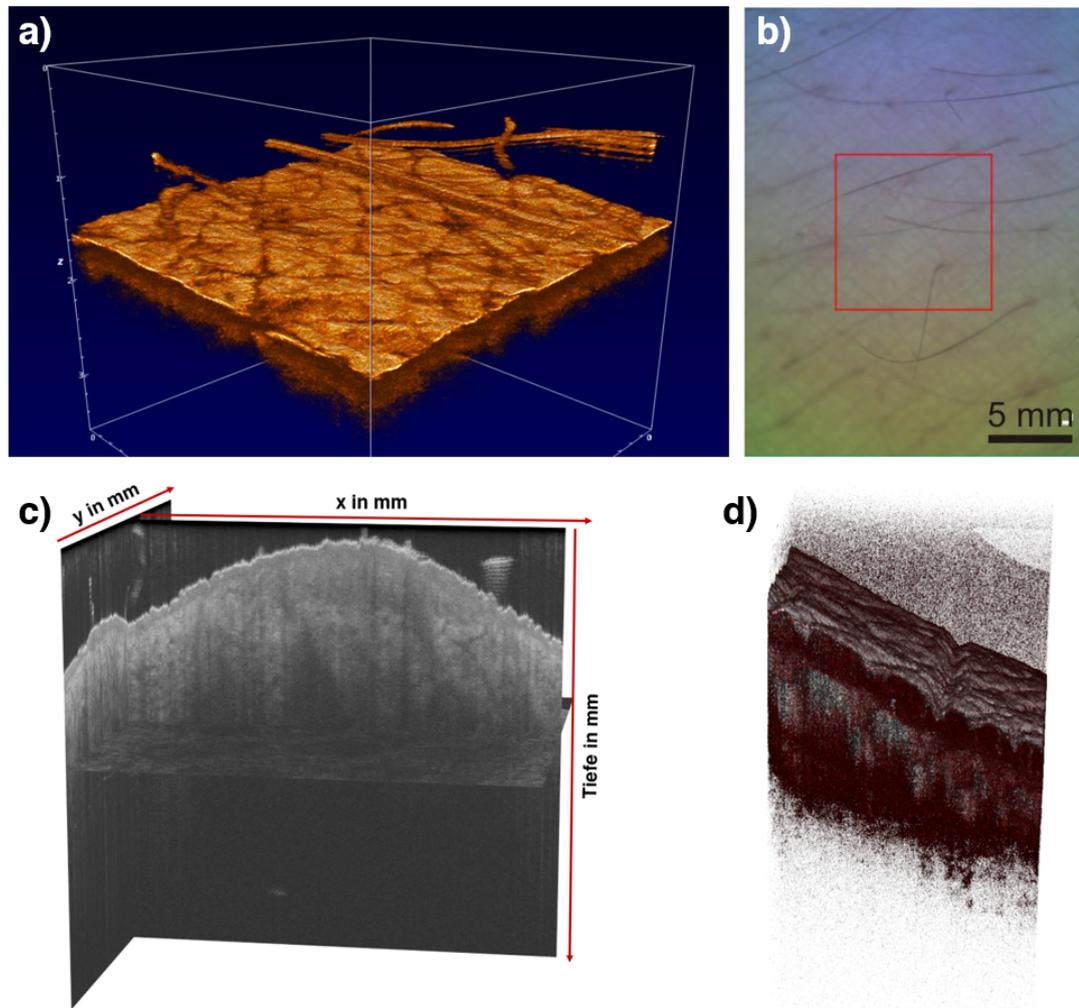


Abbildung 6.3.: Hier sind Beispiele von OCT-Bildern in unterschiedlichen Darstellungen gezeigt. Abbildung b) ist die Kameraaufnahme des OCT-Systems, die das Field-of-View ausweist und in diesem Falle zu Abbildung a) gehört. Die Abbildungen c) und d) zeigen die Darstellung eines OCT-Bildes in Matlab, einmal eine Schnittebenenansicht und einmal eine gerenderte Volumendarstellung.

(hier $10\text{ mm} \times 10\text{ mm}$) auf der Probenoberfläche erleichtert. Im OCT-System werden beide Bilder simultan und in Echtzeit angezeigt. Die gewünschte Aufnahme kann so live und in Echtzeit optimiert werden. Gespeichert wird dann erst das Endergebnis nach dem Betätigen eines Aufnahme-Buttons innerhalb der Systemsoftware.

Auf den Abbildungen 6.3 c) und d) sind zwei OCT-Bilder in Matlab dargestellt zu sehen. Das Bild c) zeigt eine Darstellung, in der alle drei Schnittebenen betrachtet werden können. So kann man sich systematisch die einzelnen Schichten des gesamten 3D-Bildes anschauen. Dagegen handelt es sich bei Abbildung d) um eine ganzheitliche, gerenderte 3D-Darstellung. Hier lässt sich

besonders gut die Probenoberfläche darstellen. Mit geeigneten Schwellwerten für die Intensitätswerte lassen sich verschiedene Strukturen gesondert hervorheben. In der Regel ist die Auflösung der OCT-Systeme nicht hoch genug um zelluläre Strukturen darstellen zu können [81]. Inzwischen gibt es aber auch OCT-Systeme, die in der Lage sind zelluläre Strukturen aufzulösen [92].

Es gibt verschiedene Arten von OCT-Systemen. Generell unterscheidet man die zwei großen Kategorien der Time Domain (TD-OCT) und der Frequency Domain OCT-Systeme (FD-OCT, auch Fourier Domain OCT genannt). Die TD-OCT-Technologie wird auch als 1. Generation bezeichnet [93–95]. Diese Systeme können bis zu 8.000 A-Scans in der Sekunde (≈ 2 kHz) aufnehmen und besitzen einen mechanischen verstellbaren Referenzspiegel zur Veränderung der Referenzarmlänge für die Tiefenscans. Aufgrund dieser recht geringen Bildaufnahmegeschwindigkeit sind in vivo Aufnahmen mit diesem System eher schwierig, da es schnell zu Bewegungsartefakten kommt. Dies wurde zum Anlass genommen nach neuen Technologien zu forschen. So wurde die 2. Generation von OCT-Systemen entwickelt, die FD-OCT-Systeme, die eine deutlich höhere Scangeschwindigkeit aufweisen. Das Erfassen der Interferenzspektrogramme kann auf zwei verschiedene Arten erfolgen, sodass sich die FD-OCT-Systeme in zwei weitere OCT-Systeme unterteilen. Die Spectral Domain OCT-Systeme (SD-OCT) erfassen die Interferenzspektrogramme mittels einer breitbandigen Lichtquelle und eines Hochgeschwindigkeitsspektrometers [93, 96, 97]. Dagegen arbeiten die Swept Source OCT-Systeme (SS-OCT) mit einem wellenlängengesteuerten Laser und einem Ultrahochgeschwindigkeits-Photodetektor [93, 98, 99]. Da diese FD-OCT-Systeme gegenüber den TD-OCT-Systemen deutliche Vorteile aufweisen und eine Abtastrate von bis zu 40 kHz erreichen, wurden diese seit 2002 immer mehr zu den dominierenden OCT-Systemen, wie beispielsweise in der retinalen Bildgebung [93, 100]. Diese neu erreichte Scangeschwindigkeit ermöglicht nun eine adäquate 3D-Visualisierung mit reduziertem Artefaktpotential, was ganz neue Möglichkeiten in der Bildgebung bietet. Zusätzlich zu der neuen 3D-Bildgebung wurden mehrere neuartige Bildverarbeitungsalgorithmen entwickelt, die beispielsweise eine Darstellung des Blutflusses und der Mikrovaskulatur ermöglichen [93, 101–103].

Obwohl die 2. Generation der OCT-Systeme schon sehr viele Verbesserungen und neue Anwendungen mit sich brachte, wurde dennoch immer weiter an noch schnelleren Systemen mit besseren Auflösungen gearbeitet. So entwickelte sich eine ultraschnelle 3. Generation von OCT-Systemen, die noch einmal deutlich höhere Abtastraten von mehreren 100 kHz erreichen können. Heutzutage gibt es bereits MHz- und High-Resolution-OCT-Systeme [93, 104, 105],

deren Anwendungs- und Einsatzgebiete sich enorm erweitert haben. Dabei ist zu beachten, dass nicht jedes OCT-System für jede Anwendung geeignet ist. Im Folgenden möchte ich zwei spezielle OCT-Systeme vorstellen, die hier benutzt wurden um OCT-Bilder zu generieren, an denen die selbst entwickelten Algorithmen getestet wurden. Beide hier vorgestellten Systeme sind FD-OCT-Systeme von Thorlabs.

6.1.1. Swept Source OCT - OCS1300SS

Bei dem Swept Source OCT-System OCS1300SS handelt es sich um ein OCT-Gerät von Thorlabs [106]. Inzwischen gibt es hier neuere Modelle, die dieses ersetzt haben. Alle hier angegebenen gerätespezifischen Angaben wurden dem Produktkatalog von Thorlabs und der Bedienungsanleitung entnommen, die unter der Thorlabswebseite [106] abrufbar sind.

Das OCS1300SS-System gehört zu den OCT-Geräten der 2. Generation mit einer Scanrate von 16 kHz, was bedeutet, dass 16.000 A-Scans pro Sekunde aufgenommen werden können. Als Lichtquelle wird ein gepulster Laser mit einer zentralen Wellenlänge von 1325 nm im nahinfraroten Spektrum, einer Bandbreite von 100 nm und einer Kohärenzlänge von 6 mm verwendet. In Abbildung 6.4 ist eine schematische Zeichnung des Systemaufbaus zu sehen. Die Referenz und die Probe befinden sich auf zwei unterschiedlichen Armen. Durch diesen Aufbau kommt es zu keiner nennenswerten Verschlechterung der Sensitivität in zunehmenden Probentiefen, was einen Vorteil gegenüber den SD-OCT-Systemen darstellt, deren Sensitivität mit zunehmender Tiefe abnimmt.

Etlche weitere Eigenschaften sind zusätzlich abhängig von dem verwendeten Objektiv im System, das man einfach austauschen kann. Hier möchte ich insbesondere die beiden Thorlabs Objektive LSM03 und LSM04 erwähnen [107], mit denen die Experimente in dieser Arbeit durchgeführt wurden. Innerhalb der Objektive befinden sich spezielle f - θ -Linsen, die ein gleichmäßiges Abscannen der Probe mit einem Laserstrahl gewährleisten, der stets senkrecht zur Arbeitsebene verläuft. Die Objektive unterscheiden sich in der Arbeitsdistanz,

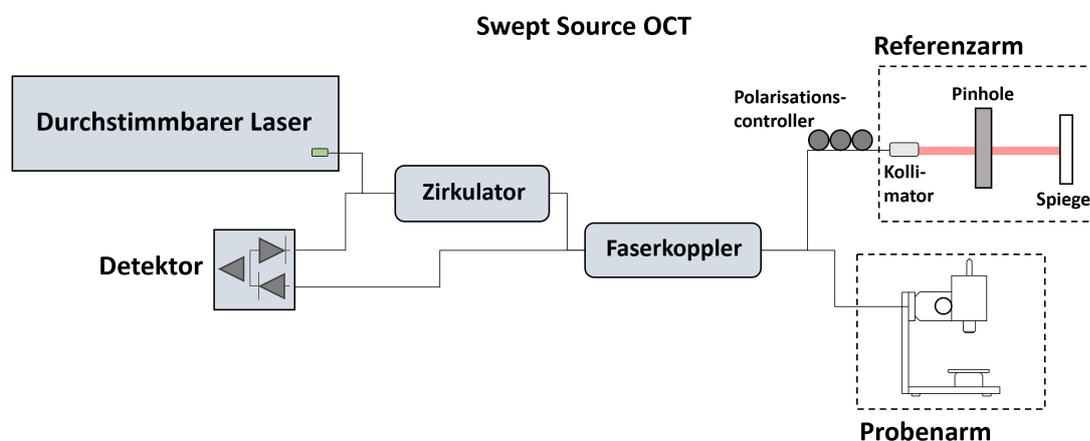


Abbildung 6.4.: Schematischer Aufbau des Swept Source OCT-Systems OCS1300SS von Thorlabs (frei nach [106]).

Fokusslänge und damit auch im maximalen Field-of-View. Beispielsweise deckt das Objektiv LSM03 einen Bereich von $9,4 \text{ mm} \times 9,4 \text{ mm}$ ab, während das Objektiv LSM04 einen größeren Bereich von $14,1 \text{ mm} \times 14,1 \text{ mm}$ abdeckt. Dabei können maximal 512 Pixel pro A-Scan mit einer Tiefenauflösung (axiale Auflösung) von bis zu $12 \text{ }\mu\text{m}$ in Luft aufgenommen werden. In anderen Medien, die sich von Luft unterscheiden, nimmt die erreichbare Auflösung ab. In lateraler Richtung kann eine Auflösung von bis zu $25 \text{ }\mu\text{m}$ erreicht werden. Es kann bis in eine maximale Tiefe von 3 mm gemessen werden, wobei diese erreichbare Tiefe abnimmt je stärker das zu untersuchende Medium reflektiert, streut oder absorbiert. Bei Messungen an menschlicher Haut können beispielsweise nur deutlich geringere Tiefen unter 2 mm vermessen werden [106, 107].

6.1.2. Spectral Domain OCT - TELESTO-II

Das Spectral Domain OCT-System TELESTO-II ist ebenfalls ein OCT-Gerät von Thorlabs [108]. Neue Technologien werden so rasant entwickelt, dass OCT-Modelle in der Regel nur wenige Jahre verfügbar sind und dann von einem Nachfolgermodell abgelöst werden.

Anders als beim SS-OCT befinden sich im Aufbau dieses SD-OCT-Systems keine mechanisch beweglichen Teile und wie man in Abbildung 6.5 erkennen kann, befinden sich Probe und Referenz auf demselben Arm. Als Laserquelle wird bei diesem System eine Breitbandlaserquelle mit einer zentralen Wel-

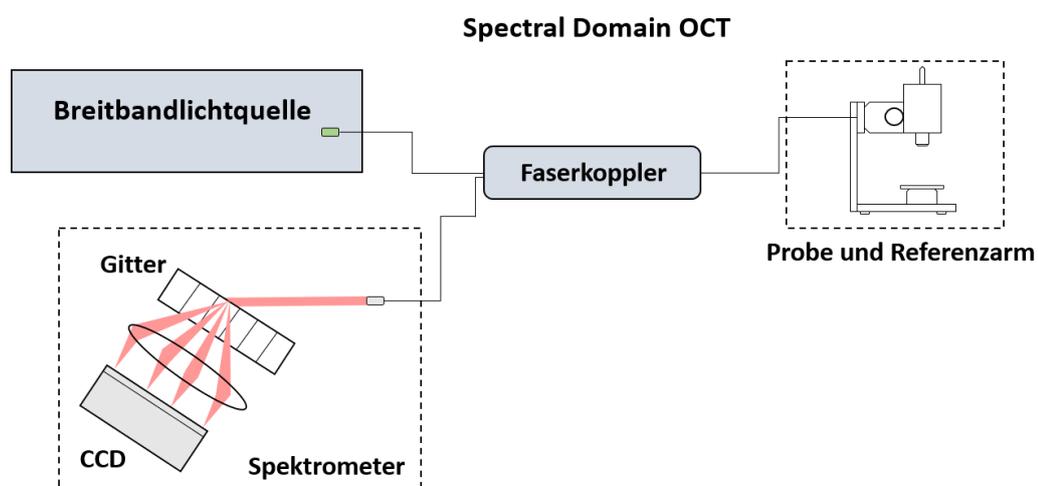


Abbildung 6.5.: Schematischer Aufbau des Spectral Domain OCT-Systems TELESTO-II (frei nach [108]).

lenlänge von 1.300 nm und einer Bandbreite von ± 100 nm eingesetzt.

Mit einer deutlich höheren Abtastrate von bis zu 76 kHz gehört der TELESTO-II schon zu der späteren 2. Generation von OCT-Systemen. Damit kann dieses System in einer Sekunde bis zu 4,75-Mal so viele A-Scans aufnehmen wie das OCS1300SS-System. Die maximale Pixelanzahl pro A-Scan beträgt 1024. Die eingesetzten Objektive LSM03 und LSM04 bleiben dieselben und damit auch dieselben Field-of-Views. Der TELESTO-II kann je nach Medium bis in eine Tiefe von 3,5 mm messen, wobei dies in der Regel nur in Luft erreicht werden kann, wenn das Licht weder reflektiert noch gestreut oder absorbiert wird. In Wasser beispielsweise kann nur noch eine Maximaltiefe von circa 2,6 mm erreicht werden. In noch stärker streuenden Medien wie Haut sind es dann lediglich noch weniger als 2 mm. Auch die Bildauflösung ist vom Medium abhängig. Die axiale Auflösung in Luft beträgt zum Beispiel $5,5 \mu\text{m}$ und in Wasser $4,2 \mu\text{m}$.

In Abbildung 6.6 ist das TELESTO-II-System zu sehen, das am Hannoverschen Zentrum für Optische Technologien an der Leibniz Universität Hannover steht und für die Forschungsmessungen dieser Arbeit benutzt wurde.

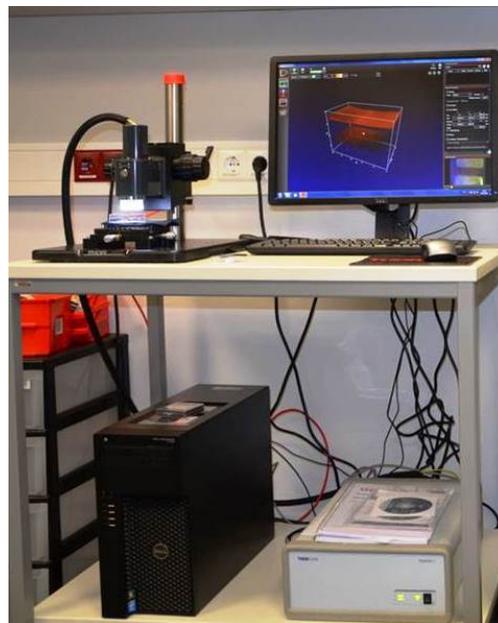


Abbildung 6.6.: Bild des am Hannoverschen Zentrum für Optische Technologien aufgebauten TELESTO-II OCT-Systems.

6.2. OCT Kalibrierung

In Bezug auf das OCT werden in der Literatur drei verschiedene Arten von Bildfehlern beschrieben, die einen Einfluss auf die Qualität und auch die Aussagekraft der Bilder haben [109–112]. Zum einen gibt es die spektralen Bildfehler, auf die in dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird. Zum anderen gibt es die geometrischen Verzeichnungen sowie die Bildfehler, die durch Brechungsindexunterschiede innerhalb der untersuchten Probe hervorgebracht werden. Diese unterschiedlichen Bildfehler verursachen unter anderem, dass die optische Dicke der untersuchten Probe nicht mit der realen Dicke übereinstimmt und, dass eigentlich planare Oberflächen bzw. Strukturen in den OCT-Bildern eben nicht planar, sondern gewölbt erscheinen. Will man nun exakte Aussagen treffen, wie beispielsweise die Bestimmung der Dicke von Strukturen, dann müssen zu allererst diese Verzeichnungen korrigiert werden.

6.2.1. Geometrische Kalibrierung

Geometrische Verzeichnungen können ein Fehlerausmaß von mehreren hundert Mikrometern aufweisen und werden durch nichttelezentrische optische Strahlen verursacht, die eine fehlerhafte Tiefeninformation aufweisen. Telezentrische Strahlen treffen normalerweise achsenparallel und parallel zueinander sowie senkrecht auf die Probenoberfläche auf. Die Auslöser für nichttelezentrische Strahlen sind im Scankopf des OCT-Systems zu finden. Einerseits spielt die Architektur des Scansystems eine Rolle und andererseits beeinflussen die Position und die Ausrichtung der Linse bzw. des Objektivs in Relation zu den beiden Scanspiegeln und dem Scanner die geometrischen Verzeichnungen. Die, in der Realität, planaren Strukturen erscheinen hierdurch im OCT-Bild gewölbt, wobei die Art der Wölbung von der Konfiguration der Scanspiegel und den Linseneigenschaften abhängen. Vor allem wird die optische Weglänge beeinflusst, sodass diese nicht mehr mit der Realität übereinstimmt und für inkorrekte Strukturerscheinungen im OCT-Bild sorgt [109, 110, 113–115]. Möchte man korrekte Längen- und Dickenbestimmungen an der Probe vornehmen, dann muss vorher eine Korrektur der optischen Weglänge durchgeführt werden, wie sie hier im weiteren Verlauf beschrieben wird. Solch eine Kalibrierung des OCT-Systems ist immer dann sinnvoll, wenn beispielsweise die Linse bzw. das Objektiv im System ausgetauscht wurde oder es aus anderen Gründen zu Veränderungen

im Scankopfaufbau kam.

Für die hier beschriebene Kalibrierung wurde ein kombinierter Ansatz aus theoretischem und experimentellem Wissen gewählt. Die Theorie liefert das Wissen über den Aufbau des OCT-Scankopfes, welcher der Ursprung der geometrischen Verzeichnungen ist. Außerdem können mit Hilfe der Theorie die Informationen über die Transformationsarten und die Transformationsparameter bereitgestellt werden, die dann wiederum mit Hilfe der Experimente berechnet werden können.

Ursprung der geometrischen Verzeichnungen

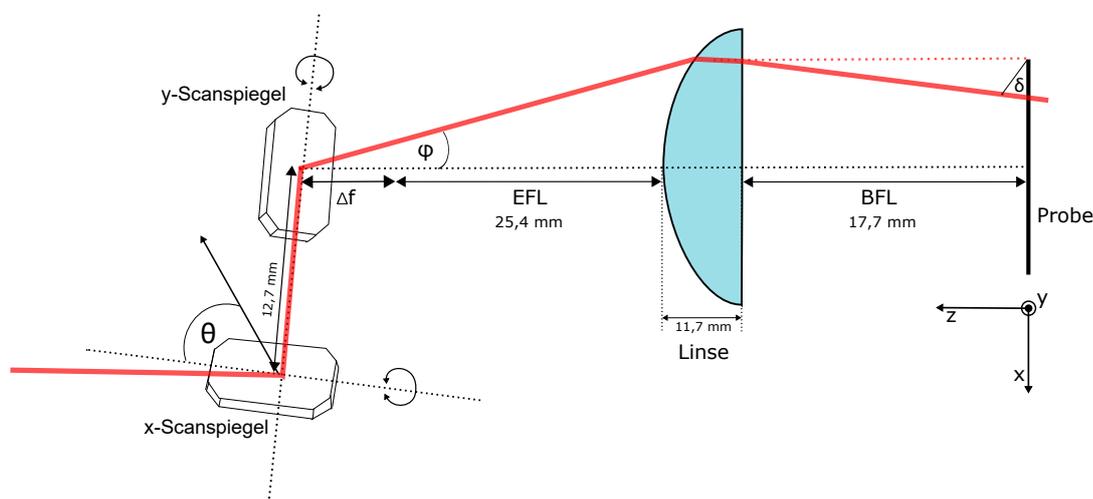


Abbildung 6.7.: Zeichnung des Strahlverlaufs innerhalb des OCT-Scankopfes. Der Ablenkwinkel θ befindet sich am x -Scanspiegel und der Ablenkwinkel ϕ am y -Scanspiegel. Der Offset δ ist am Strahleingang auf der Probe zu finden. In diesem Aufbau wurde eine plankonvexe Linse verwendet. Die gestrichelte rote Linie stellt den eigentlichen telezentrischen Strahl dar.

Die Ausrichtung der Scanspiegel in x - bzw. y -Richtung zueinander sowie die Position und Entfernung zur Linse spielen hier eine Rolle ebenso wie der Abstand der Linse zur Probe. Die Entfernung zwischen Scanspiegeln und Linse wird als effektive Brennweite (effective focal length (EFL)) bezeichnet. Der Abstand zwischen Linse und Probe wird durch die Scheitelbrennweite (back focal length (BFL)) definiert. Abbildung 6.7 zeigt den systematischen Aufbau eines solchen OCT-Scankopfes. Eine sehr entscheidende Rolle spielt insbesondere auch die Art der Linse bzw. des Objektivs. Die Linse bestimmt maßgeblich die Art und die Ausprägung der Wölbungen im Bild. Hier in der Abbildung ist eine einfache plankonvexe Linse mit einer Dicke von 11,7 mm zu sehen, so wie sie

sich auch in einem der hier verwendeten Versuchsaufbauten befand. Sobald all diese Komponenten nicht optimal zueinander ausgerichtet sind, kommt es zur Entstehung von geometrischen Verzerrungen in den OCT-Bildern.

Im Aufbau finden sich drei nichtlineare Größen, die einen wesentlichen Einfluss auf die geometrische Verzerrung haben und zur Korrektur dieser Verzerrungen benötigt werden. Hierbei handelt es sich um die beiden Ablenkwinkel θ und ϕ , die sich am x - bzw. y -Scanspiegel finden lassen sowie den Offset bzw. Tiefenversatz δ , der sich am Strahleingang auf der Probe befindet. In den aufgenommenen OCT-Bilddaten finden sich diese drei Größen ebenfalls wieder. Jeder A-Scan wird durch eine inkorrekte Ausbreitungsrichtung und Phase geprägt. In der Abbildung 6.8 sind diese Größen in den Bilddaten eingezeichnet. Dargestellt wurde ein OCT-Volumenausschnitt der 3D-Referenzstruktur, die als Hilfsmittel zur Kalibrierung herangezogen wurde. Ritter et al. [111] beschrieben bereits 2007 in ihrer Arbeit eine Strategie zur landmarkenbasierten Kalibrierung mit Hilfe einer Referenzstruktur. Diese Strategie wurde allerdings nicht für ein OCT-System, sondern für Rastersondenmikroskope und Laser Scanning Mikroskope entwickelt. Die hier verwendete 3D-Referenzstruktur basiert auf der Arbeit von Jesús Díaz-Díaz und Maik Rahlves [113], die diese zusammen mit dem Institut für Mikroproduktionstechnik der Leibniz Universität Hannover entwickelt haben.

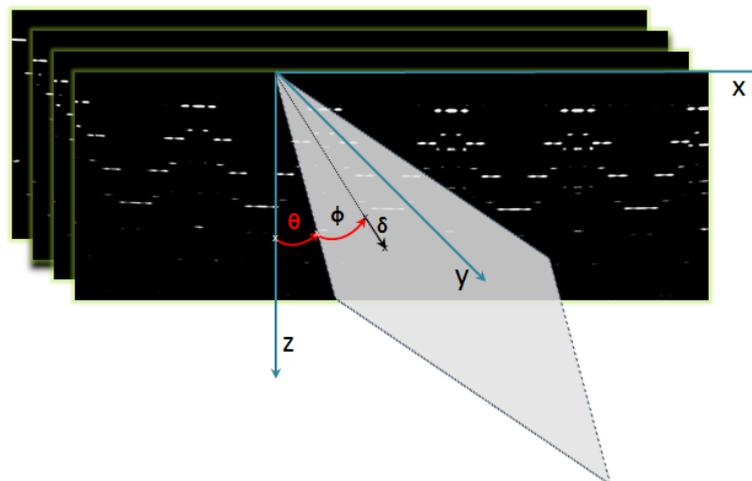


Abbildung 6.8.: Darstellung der drei nichtlinearen Transformationsgrößen, der beiden Ablenkwinkel θ und ϕ sowie des Offset δ am Beispiel eines OCT-Volumenausschnittes der 3D-Referenzstruktur. [114, 115]

3D-Referenzstruktur

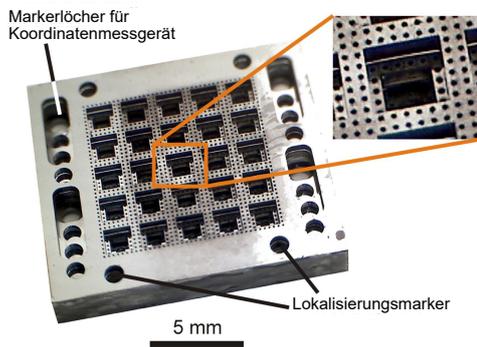
Eine Referenzstruktur muss eine wohldefinierte geometrische Form besitzen und einfach zu detektieren sein mit dem Gerät, das kalibriert werden soll. Die 3D-Referenzstruktur wurde zunächst auf ein spezielles OCT-System (OCS1300SS von Thorlabs) angepasst, kann aber auch für andere OCT-Systeme verwendet werden, sofern die auftretenden Verzeichnungen ebenfalls auf einen nichttelezentrischen Strahlverlauf zurückzuführen sind. Unter Verwendung einer f - θ -Linse sollte die Referenzstruktur einen großen Bereich des Sichtfeldes (Field-of-View (FOV)) eben dieser Linse abdecken und eine Gesamtgröße von $10 \text{ mm} \times 10 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$ besitzen. Geometrische Verzeichnungen entfalten ihr volles Ausmaß bei der Verwendung des größtmöglichen Field-of-Views [114, 115].

Die Referenzstruktur besteht aus insgesamt vier Siliziumschichten, welche bei einer Wellenlänge von 1.300 nm einen Brechungsindex von $3,5$ aufweisen. Die vier Siliziumschichten wurden so bearbeitet, dass 5×5 inverse Pyramidenstrukturen entstanden sind. Jede der vier Schichten hat eine Dicke von $500 \mu\text{m} \pm 25 \mu\text{m}$, sodass die gesamte Referenzstruktur auf eine Gesamtdicke von circa 2 mm kommt. Da Silizium eine sehr hohe Reflektivität aufweist, wurde eine zusätzliche Schicht Siliziumoxid mit einer Dicke von circa 100 nm auf der Oberfläche aufgebracht, um die Reflektivität deutlich zu reduzieren auf nunmehr 3% . Darüber hinaus wurden in alle vier Schichten röhrenförmige Löcher mit einem Durchmesser von $100 \mu\text{m}$ eingebracht, die bei der Kalibrierung als Landmarken dienen. Diese 40×40 Landmarken sind über alle vier Ebenen äquidistant mit einem Abstand von $500 \mu\text{m}$ zueinander verteilt. Der Durchmesser der Landmarken wurde so gewählt, dass er ein 10-faches des Durchmessers der Strahltaile ω_0 entspricht bei Nutzung der f - θ -Linse LSM03 von Thorlabs. Nimmt man einen gaußförmigen Scanstrahl an, dann beträgt die Spotgröße mit $2 \cdot \omega_0$ $25 \mu\text{m}$ für die LSM03 und $35 \mu\text{m}$ für die LSM04. Des Weiteren beträgt die Rayleighlänge, die sich durch

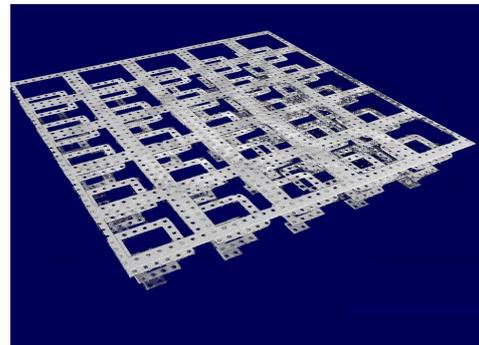
$$z_R = \frac{n \cdot \pi \cdot \omega_0^2}{\lambda_0} \quad (6.1)$$

mit der Vakuumwellenlänge λ_0 und Brechungsindex n berechnen lässt, $z_R = 374,7 \mu\text{m}$ bzw. $z_R = 524,6 \mu\text{m}$ [114, 115]. Weiter wird angenommen, dass der Strahlfokus in der mittleren Ebene der Referenzstruktur, also in circa 1 mm Tiefe liegt und damit die größte laterale Spotgröße des Scanstrahls bei $71,2 \mu\text{m}$ bzw. $75,3 \mu\text{m}$ liegt. Das Institut für Mikroproduktionstechnik der Leibniz Universität Hannover hat die Methode des Reaktiven Ionentiefenätzens (Bosch Prozess)

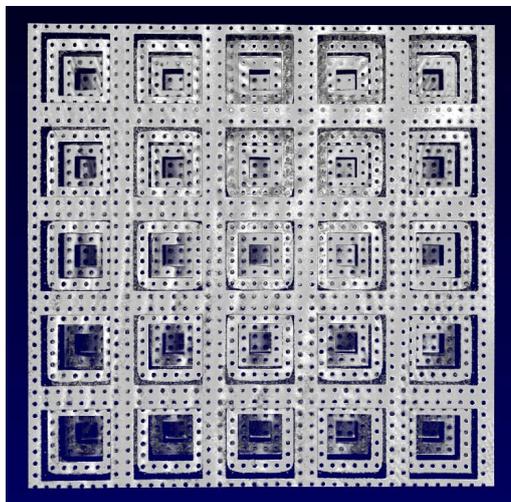
benutzt um diese Referenzstruktur aus vier Standardsiliziumwafern herzustellen. In Abbildung 6.9 ist links oben eine Fotografie der 3D-Referenzstruktur zu sehen, die zeigt, dass es neben den inversen Pyramidenstrukturen am Rand auch noch weitere Markierungen gibt. Hierbei handelt es sich zum einen um vier Lokalisierungsmarker, die sich auf gegenüberliegenden Seiten befinden und zum anderen um Markerlöcher für das Koordinatenmessgerät. Mit Hilfe des Koordinatenmessgerätes konnten die exakten Positionen der Landmarken bestimmt werden.



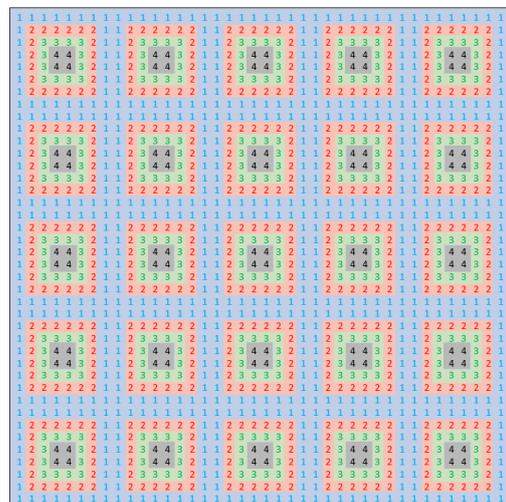
(a) Fotografie der Referenzstruktur mit den Markerlöchern



(b) OCT-Aufnahme der Referenzstruktur von schräg oben



(c) OCT-Aufnahme der Referenzstruktur mit der Sicht zentral von oben



(d) Systemskizze der Referenzstruktur, die Zahlen 1-4 kennzeichnen die vier Ebenen

Abbildung 6.9.: Die Landmarken auf der Referenzstruktur befinden sich auf 5×5 inversen Pyramidenstrukturen mit vier Ebenen. Dies kann in OCT-Aufnahmen gut sichtbar dargestellt werden. [114]

Neben der Fotografie sind rechts oben und links unten zusätzlich zwei Bilder der Referenzstruktur zu sehen, die mit dem OCT aufgenommen wurden, einmal

eine Schrägansicht und einmal eine Draufsicht. Diese beiden verschiedenen Ansichten zeigen noch einmal deutlich die 5×5 inversen Pyramidenstrukturen und die, auf diesen verteilten 1.600 Landmarken. In der schematischen Darstellung rechts unten sind die Landmarkenpositionen verdeutlicht aufgezeigt. Die Landmarken auf der obersten Ebene wurden mit einer blauen Eins gekennzeichnet, die auf der zweiten Ebene mit einer roten Zwei, auf der dritten Ebene mit einer grünen Drei und die ganz unten auf der vierten und letzten Ebene mit einer schwarzen Vier [114, 115].

In Abbildung 6.10 sind außerdem noch zusätzlich mikroskopische Bilder zu sehen, die im Detail die röhrenförmigen Aussparungen im Material zeigen. Diese Löcher können leicht von der benachbarten Umgebung unterschieden werden, sodass sich diese sehr gut detektieren und die genauen Positionen bestimmen lassen. Dadurch sind diese Löcher als Landmarken prädestiniert und die 3D-Referenzstruktur ist somit gut als Kalibrierstandard geeignet.

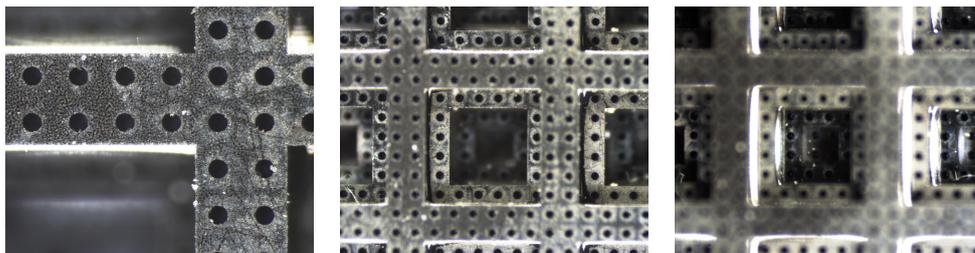


Abbildung 6.10.: Mikroskopische Bilder der röhrenförmigen Löcher auf dem Kalibrierstandard mit einem Durchmesser von $100 \mu\text{m}$. Diese Löcher können leicht vom umliegenden Material unterschieden werden und stellen daher optimale Landmarken dar. [114, 115]

Landmarkenbasierte Registrierung

Die 3D-Referenzstruktur wurde mit einem Koordinatenmessgerät mit Hilfe der Lokalisationsmarker vermessen, um so die exakten Positionen aller 1.600 Landmarken genauestens zu bestimmen. Durch die Vermessung der Mittelpunkte der einzelnen kreisförmigen Markerlöcher sowie der vertikalen Position jeder einzelnen Siliziumschicht konnten etwaige Fehlausrichtungen der Schichten zueinander mit einer Genauigkeit von $1 \mu\text{m}$ quantifiziert werden. Diese gemessenen Fehlausrichtungen werden während des Kalibrierprozesses mit korrigiert. Insgesamt ergibt sich für die Referenzstruktur eine Gesamtgenauigkeit von ebenfalls $1 \mu\text{m}$, was ungefähr eine Größenordnung kleiner ist als die laterale Auflösung des OCT-Systems. Die gemessenen Landmarkenpositionen wurden

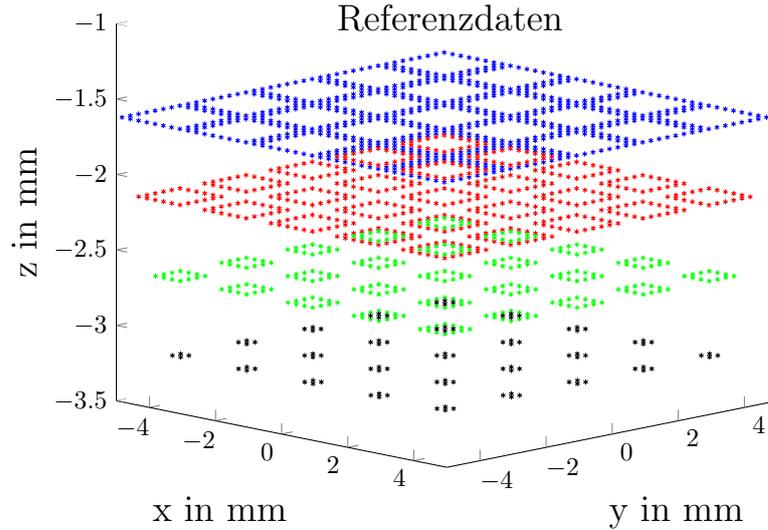


Abbildung 6.11.: Darstellung aller 1.600 detektierten Modelllandmarken der 3D-Referenzstruktur in verschiedenen Farben entsprechend der vier Ebenen. Alle Landmarken haben einen Abstand von $500 \mu\text{m}$ zueinander. [114, 115]

im Referenzdatensatz $\mathbf{x}_R = (x_R, y_R, z_R) \in \mathbf{X}_R \in \mathbb{R}^{1600 \times 3}$, zu sehen in Abbildung 6.11, festgehalten.

Um die Messdaten $\mathbf{x}_M = (x_M, y_M, z_M) \in \mathbf{X}_M \in \mathbb{R}^{1600 \times 3}$ bestmöglich an die Referenzdaten anzunähern, wird eine landmarkenbasierte Registrierung verwendet und ein Optimierungsproblem oder genauer, ein Minimierungsproblem gelöst. Dies geschieht mit der Hilfe der Komposition von linearen (T_{lin}) und nichtlinearen (T_{nicht}) Transformationen, sodass

$$\mathbf{x}_M \in \mathbf{X}_M \in \mathbb{R}^{1600 \times 3}, f_T : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3, f_T(\mathbf{x}) = (T_{lin} \circ T_{nicht}) \cdot \mathbf{x}, \quad (6.2)$$

gilt. Dabei wird die Menge der gemessenen Landmarken \mathbf{X}_M durch die Hintereinanderausführung der Transformationen auf die Menge der kalibrierten Landmarken \mathbf{X}_K mit

$$f_T : \mathbf{x}_M \mapsto \mathbf{x}_K, \mathbf{x}_M = (x_M, y_M, z_M) \in \mathbf{X}_M, \mathbf{x}_K = (x_K, y_K, z_K) \in \mathbf{X}_K \quad (6.3)$$

abgebildet. Der lineare Teil der Transformationen f_T besteht aus der Translation, der Rotation, der Skalierung und der Scherung. Abbildung 6.12 zeigt die Wirkungsweise dieser linearen Transformationen und deren Hintereinanderausführung. Die Koordinatensysteme entsprechen dem ursprünglichen, untransformierten Koordinatensystem. Die Translation wurde hier nicht mit abgebildet, verursacht aber eine einfache räumliche Verschiebung in eine beliebige Richtung zusätzlich zu den restlichen Transformationen.

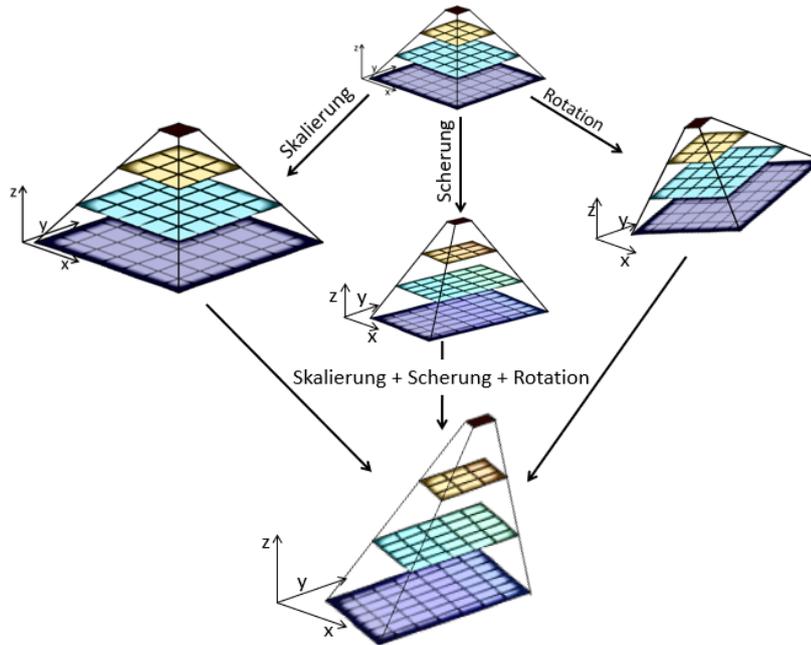


Abbildung 6.12.: Einfaches Modell einer Pyramidenstruktur, das einzeln sowie zur selben Zeit mittels der drei linearen Transformationen Skalierung, Scherung und Rotation transformiert wurde. [114]

Die Translation wird durch den Translationsvektor \mathbf{t} ,

$$\mathbf{t} = \begin{pmatrix} t_x \\ t_y \\ t_z \end{pmatrix}, f_t = \mathbf{x} + \mathbf{t} \quad (6.4)$$

repräsentiert und besteht aus den drei Parametern t_x , t_y und t_z , die die räumliche Verschiebung in alle drei Richtungen angeben. Die Ausprägung der Translation wird von der Ausrichtung der 3D-Referenzstruktur im OCT bestimmt. Die Translationsparameter gehören genau wie die Rotationsparameter zu den linear extrinsischen Parametern und bestimmen somit die Lage der Messdaten im Vergleich zu den Referenzdaten. Im Falle der Rotation ist für jeden Vektor $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3$ eine Abbildung $f_R : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ mit $f_R(\mathbf{x}) = R \cdot \mathbf{x}$ definiert. Die Rotationsmatrix R lässt sich durch die drei Eulerwinkel α , β und γ und ihren dazugehörigen Matrizen charakterisieren [116]. Die Drehung um die x -Achse wird als Rollen (engl. roll) bezeichnet und wird durch die Matrix

$$L = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \alpha & \sin \alpha \\ 0 & -\sin \alpha & \cos \alpha \end{pmatrix} \quad (6.5)$$

definiert. Die Rotation um die y -Achse wird als Nicken (engl. pitch) mit der Matrix

$$P = \begin{pmatrix} \cos \beta & 0 & -\sin \beta \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin \beta & 0 & \cos \beta \end{pmatrix}, \quad (6.6)$$

angegeben. Als Gieren (engl. yaw) bezeichnet man die Rotation um die z -Achse, was sich mit der Matrix

$$Y = \begin{pmatrix} \cos \gamma & \sin \gamma & 0 \\ -\sin \gamma & \cos \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (6.7)$$

beschreiben lässt. Diese drei Matrizen bilden zusammengesetzt die Gesamtrotaionsmatrix R durch

$$\begin{aligned} R &= Y(\gamma) \cdot P(\beta) \cdot L(\alpha) \\ &= \begin{pmatrix} \cos \beta \cos \gamma & \cos \alpha \sin \gamma + \cos \gamma \sin \alpha \sin \beta & \sin \alpha \sin \gamma - \cos \alpha \cos \gamma \sin \beta \\ -\cos \beta \sin \gamma & \cos \alpha \cos \gamma - \sin \alpha \sin \beta \sin \gamma & \cos \gamma \sin \alpha + \cos \alpha \sin \beta \sin \gamma \\ \sin \beta & -\cos \beta \sin \alpha & \cos \alpha \cos \beta \end{pmatrix}, \end{aligned}$$

mit den drei unbekanntem Winkeln α , β und γ . Somit kommt man mit der Translation und Rotation zusammen auf insgesamt 6 linear extrinsische Parameter.

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der Skalierung und Scherung um intrinsische Vorgänge, die nicht von äußerlichen Positionen, sondern von der internen Geometrie des Scansystems im OCT-Kopf abhängen. Die Skalierung der Messdaten wird zum einen von den unkalibrierten Scanschrittweiten der Scanspiegel in x - und y -Richtung und zum anderen von einer fehlerhaften Tiefenbestimmung in z -Richtung verursacht. Auch die Skalierung kann mit Hilfe von drei Parametern c_x , c_y und c_z sowie einer zugehörigen Matrix mit der Form

$$C = \begin{pmatrix} c_x & 0 & 0 \\ 0 & c_y & 0 \\ 0 & 0 & c_z \end{pmatrix}, \quad (6.8)$$

beschrieben werden. Hieraus ergibt sich die Abbildung $f_C : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ für jeden Vektor $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3$ mit $f_C(\mathbf{x}) = C \cdot \mathbf{x}$.

Scherung wird durch die fehlende Orthogonalität im Scanprozess hervorgerufen, da die beiden Scanspiegel nicht senkrecht zueinander sowie zur OCT-Linse ausgerichtet sind. Die drei Scherparameter s_{xy} , s_{xz} und s_{yz} sind für die Scherung in den drei verschiedenen Ebenen verantwortlich. Die zugehörige Schermatrix

und -funktion können durch

$$S = \begin{pmatrix} 1 & s_{xy} & s_{xz} \\ 0 & 1 & s_{yz} \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, f_S(\mathbf{x}) = S \cdot \mathbf{x} \quad (6.9)$$

beschrieben werden. Es gibt ebenfalls insgesamt 6 linear intrinsische Parameter und folglich insgesamt 12 lineare Transformationsparameter.

Die geometrischen Verzeichnungen werden allerdings nicht alleine von den linearen Transformationen, sondern ebenfalls von nichtlinearen Transformationen geprägt. Diese drei nichtlinearen Transformationen, die zwei Fehlerwinkel θ und ϕ sowie der Tiefenversatz δ , finden sich ebenfalls im Aufbau des OCT-Scankopfes wieder und wurden bereits weiter oben durch die Abbildung 6.7 eingeführt. Der Fehlerwinkel θ beschreibt die entstandene Abweichung des Strahlenverlaufs vom idealen telezentrischen Strahlenverlauf in x -Richtung. Der Fehlerwinkel ϕ beschreibt denselben Sachverhalt in y -Richtung. Im Gegensatz zu den linearen Transformationen variieren die Parameter der nichtlinearen Transformationen hinsichtlich des zu betrachtenden Field-of-Views des OCTs. Aus diesem Grund müssen für alle Datenpaare $(x, y) \in \mathbf{X}_{M,x} \times \mathbf{X}_{M,y} \subset \mathbb{R}^2$ drei stetig differenzierbare Abbildungen $\mathbf{X}_{M,x} \times \mathbf{X}_{M,y} \rightarrow \mathbb{R}^2$ berechnet werden. Für die Abbildungen wird jeweils ein Polynom 2. Grades angenommen mit

$$\begin{aligned} \theta(x, y) &= p_{\theta,1} + p_{\theta,2}x + p_{\theta,3}y + p_{\theta,4}x^2 + p_{\theta,5}xy + p_{\theta,6}y^2, \\ \phi(x, y) &= p_{\phi,1} + p_{\phi,2}x + p_{\phi,3}y + p_{\phi,4}x^2 + p_{\phi,5}xy + p_{\phi,6}y^2, \\ \delta(x, y) &= p_{\delta,1} + p_{\delta,2}x + p_{\delta,3}y + p_{\delta,4}x^2 + p_{\delta,5}xy + p_{\delta,6}y^2, \end{aligned} \quad (6.10)$$

wobei es sich bei $\mathbf{p}_\theta = (p_{\theta,1}, \dots, p_{\theta,6})$, $\mathbf{p}_\phi = (p_{\phi,1}, \dots, p_{\phi,6})$ und $\mathbf{p}_\delta = (p_{\delta,1}, \dots, p_{\delta,6})$ um Konstanten handelt. Dies ergibt eine Gesamtanzahl von 18 nichtlinearen intrinsischen Parametern. Diese drei Polynome müssen für jeden A-Scan im Hinblick auf ein lokales Koordinatensystem gelöst werden, wobei $(x, y, 0)$ die Referenzebene definiert.

Abbildung 6.13 zeigt noch einmal eine genaue Übersicht aller Transformationsparameter bestehend aus 12 linearen und 18 nichtlinearen Parametern, die zur Kalibrierung der geometrischen Verzeichnungen benötigt werden. Diese 30 unbekanntem Transformationsparameter stecken in der Komposition aller vorgestellten Transformationen, die mit

$$f_T(\mathbf{x}) = (f_{R,t} \circ f_{\text{nicht}} \circ f_C \circ f_S)(\mathbf{x}) \quad (6.11)$$

beschrieben wird. Dabei definiert $f_{R,t} = R \cdot \mathbf{x} + \mathbf{t}$ die zusammengefasste Rotation und Translation sowie f_{nicht} die Funktion aller nichtlinearen Transformationen.

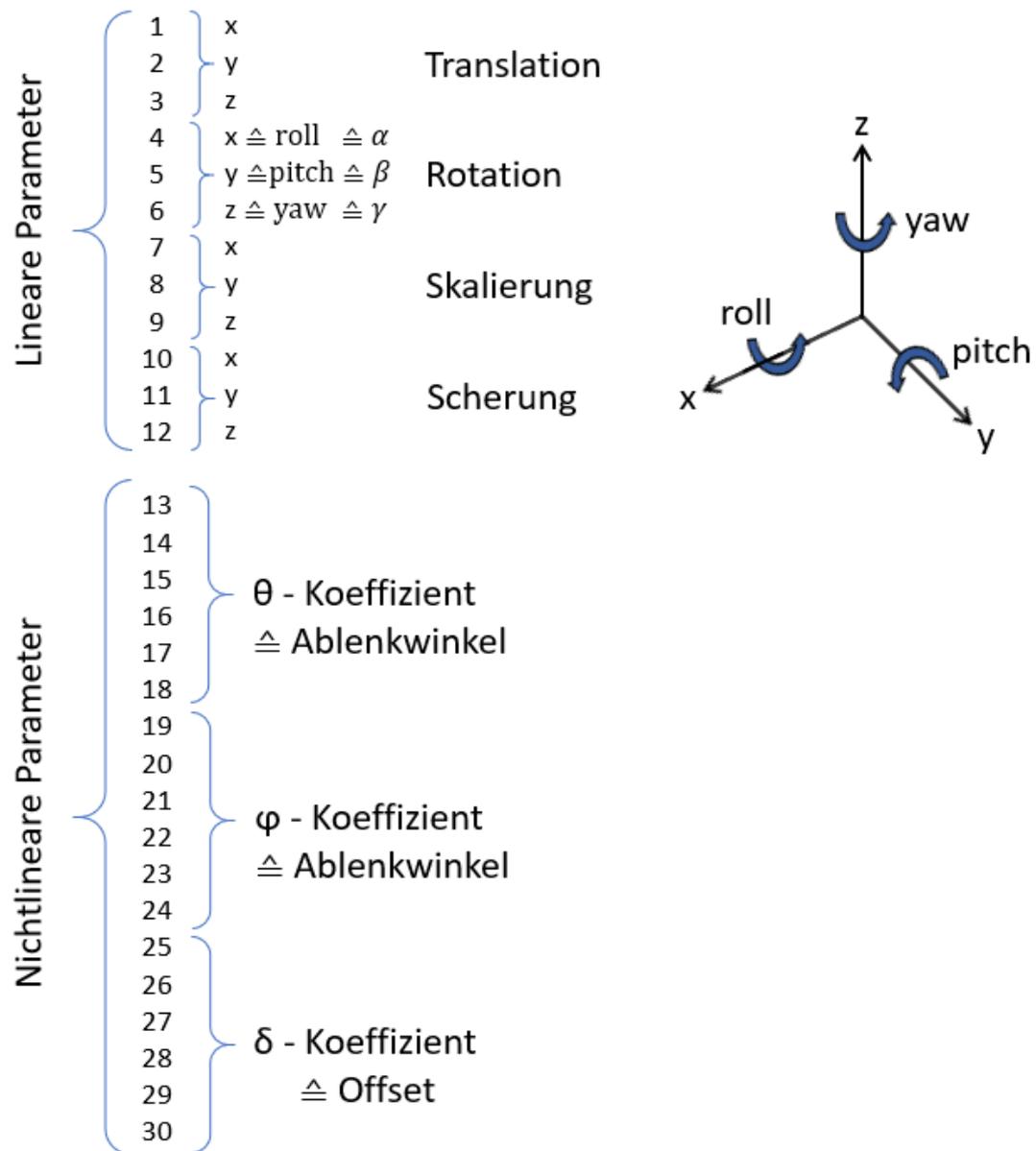


Abbildung 6.13.: Übersicht der 30 Transformationsparameter und deren Zuordnung zu den einzelnen Transformationsarten. Neben den 12 linearen Parametern gibt es 18 nichtlineare Parameter, die die Ablenkwinkel (θ, φ) und den Offset δ enthalten.

Das Verfahren der Kalibrierung von geometrischen Verzeichnungen kann im Grunde auf die Hintereinanderausführung von fünf Punkten zusammengefasst werden:

1. Einlesen der OCT-Messdaten der 3D-Referenzstruktur
2. Initialisieren und detektieren der Landmarken
3. Laden der Referenzdaten für die Kalibrierung
4. Hauptteil der Kalibrierung mit Berechnung der optimalen Transformationsparameter
5. Generieren der kalibrierten Daten mit Hilfe der berechneten Transformationsparameter

Zu beachten ist, dass bei der Aufnahme der OCT-Messdaten die interne Kalibrierung ausgeschaltet ist, die sich in der kommerziellen OCT-Software befindet. Nachdem die Messdaten aufgenommen wurden, werden diese so in die Kalibriersoftware eingelesen, dass eine Draufsicht, ähnlich wie in Abbildung 6.9 links unten zu sehen ist, angezeigt. Zur Kalibrierung wird die präzise Position aller 1.600 Landmarken benötigt. Die Landmarkendetektion könnte manuell oder voll automatisiert vonstattengehen. Aufgrund der Vielzahl von Landmarken wäre eine manuelle Detektion langwierig, mühselig und zudem auch noch sehr fehleranfällig. Automatisierte Detektionen sind in der Regel akkurater und führen zu kleineren Fehlern und somit zu kleineren Standardabweichungen, sind jedoch sehr aufwändig in der Implementierung. Für die hier beschriebene Kalibrierung wurde eine hybride Form der Detektion gewählt. Es werden die vier Landmarken an den Ecken der obersten Ebene manuell detektiert, beginnend mit der Landmarke links unten und dann weiter entgegen des Uhrzeigersinns. Aufgrund des Vorwissens über die 3D-Referenzstruktur und die darauf befindlichen Landmarken wird ein vordefiniertes Netz aus 40 Landmarken pro Reihe und Spalte sowie mit einem Abstand von $500 \mu\text{m}$ zwischen den jeweiligen Landmarkennachbarn virtuell generiert und zwischen die vier manuell detektierten Eckpunkte gelegt, wie in Abbildung 6.14 zu sehen. Im Anschluss berechnet ein Algorithmus basierend auf einem Template Matching Verfahren (übersetzt: Vorlagenabgleich) mit Kreuzkorrelation die bestmöglichen Landmarkenpositionen. Als Template wird das vorherige erzeugte Netz der Landmarken verwendet, deren Positionen schon sehr ähnlich zu den realen Positionen im Bild sind. Dieses wird ebenfalls in ein Graubild umgewandelt und mit

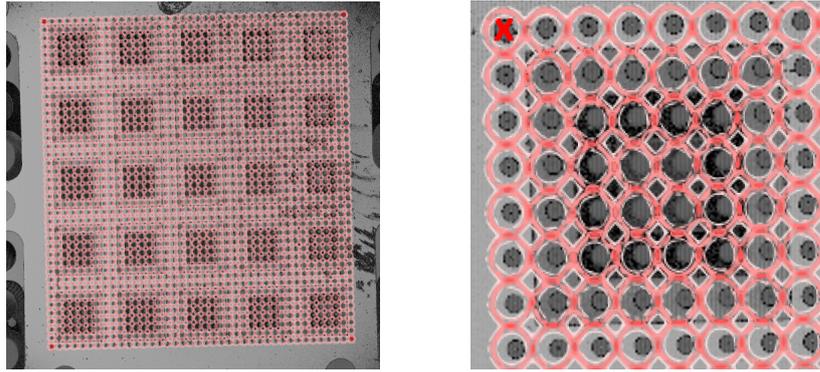


Abbildung 6.14.: Die vier Landmarken an den äußersten Ecken werden manuell markiert und danach wird ein vordefiniertes Netz mit allen 1.600 Landmarken zwischen diese markierten Punkte gelegt. Links ist das gesamte Template-Netz zu sehen und rechts der Ausschnitt der Pyramide links oben. Mittels Template Matching müssen die Landmarkenpositionen noch optimiert werden.

dem Graubild abgeglichen, das bei der OCT-Aufnahme der Referenzstruktur entstand. Eine Kreuzkorrelation nach der Vorschrift

$$(f \otimes g) = \int f(y)g(x + y)dy \quad (6.12)$$

kann aufzeigen an welchen Stellen sich die beiden Bilder mehr ähneln und an welchen weniger. Je höher das Ergebnis der Kreuzkorrelation ist, desto mehr stimmen beide Bilder miteinander überein. Das Verfahren des Template Matching vergleicht die zwei Bilder koordinatenweise miteinander und berechnet einen Distanzwert $d(\mathbf{x}, \mathbf{y})$ mit

$$d(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - y_i)^2 = \frac{1}{N} \|\mathbf{x} - \mathbf{y}\|_2^2 \quad (6.13)$$

beziehungsweise den Kehrwert $s(\mathbf{x}, \mathbf{y})$ mit

$$s(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \frac{1}{1 + d(\mathbf{x}, \mathbf{y})}. \quad (6.14)$$

Je kleiner der Distanzwert $d(\mathbf{x}, \mathbf{y})$ ist, desto größer ist das Ähnlichkeitsmaß $s(\mathbf{x}, \mathbf{y})$. Gesucht ist der Minimalwert für $d(\mathbf{x}, \mathbf{y})$ bzw. der Maximalwert für $s(\mathbf{x}, \mathbf{y})$ um das Template bestmöglich an das OCT-Bild anzunähern [117, 118]. Dadurch ist es möglich die Landmarken im aufgenommenen OCT-Bild so akkurat wie möglich zu detektieren. Die Messdaten in Abbildung 6.16 und Abbildung 6.19 zeigen das Ergebnis einer solchen Landmarkendetektion. Es ist deutlich zu erkennen, dass die vier Ebenen nicht planar sind wie es bei der realen Referenz-

struktur der Fall ist, sondern gebogen. Die Art der Wölbungen ist primär von der verwendeten Linse abhängig.

Im Anschluss an die Landmarkendetektion wird das Minimierungsproblem

$$\begin{aligned} p &= \min_{\mathbf{p}^* \in \mathcal{P}} \{SSE_{\mathbf{p}^*}(X_M, X_R)\} \\ &= \min_{\mathbf{p}^* \in \mathcal{P}} \left\{ \mathcal{F} := \sum_{i \in \mathcal{I}} \| f_T(\mathbf{x}_{M,i}, \mathbf{p}^*) - \mathbf{x}_{R,i} \|_2^2 \right\} \end{aligned} \quad (6.15)$$

gelöst, in dem die Residuenquadratsumme (sum of squared errors (SSE)) in jedem Iterationsschritt i verringert wird, bis hin zu einem Minimum. Hierbei wird der Vektor

$$\mathbf{p}^* = (\alpha, \beta, \gamma, t_x, t_y, t_z, c_x, c_y, c_z, s_{xy}, s_{xz}, s_{yz}, \mathbf{p}_\theta, \mathbf{p}_\phi, \mathbf{p}_\delta) \quad (6.16)$$

mit allen Transformationsparametern berechnet, die zu einer bestmöglichen Abbildung der Referenzdaten X_R führen. Ist die Funktion linear abhängig von den Parametern, dann ist die Pseudoinverse (Moore-Penrose-Inverse) eine analytische Lösung des Problems. Aufgrund der hier vorliegenden hochgradigen Nichtlinearität und der hohen Anzahl an unbekanntem Transformationsparametern, wird ein anspruchsvoller Optimierungsalgorithmus benötigt. Aus diesem Grund wird hier das Verfahren der Sequentiellen Quadratischen Programmierung (Sequential Quadratic Programming (SQP)) genutzt um das Minimierungsproblem aus Gleichung 6.15 zu lösen [119].

Beim SQP wird das Minimierungsproblem gelöst, in dem es in viele kleinere quadratische Teilprobleme aufgespalten wird, die dann mit Hilfe der Lagrange-Funktion gelöst werden. Linear beschränkte Lagrange-Methoden sind effektiv, wenn die Nebenbedingungen ebenfalls linear sind, während die SQP-Methode ihre Stärke darin besitzt Probleme mit deutlicher Nichtlinearität zu lösen. In jedem Iterationsschritt k wird das Minimierungsproblem

$$\min_{\mathbf{p}^* \in \mathcal{P}} \left\{ \frac{1}{2} \mathbf{p}^{*T} \nabla_{\mathbf{x}\mathbf{x}}^2 \mathcal{L}_k(\mathbf{x}_k, \lambda_k) \mathbf{p}^* + \nabla f_{T,k}^T \mathbf{p}^* + f_{T,k} \right\} \quad (6.17)$$

mit der Lagrange-Funktion

$$\mathcal{L}(\mathbf{x}, \lambda) = f_T(\mathbf{x}) - \lambda^T g(\mathbf{x}) \quad (6.18)$$

sowie den Nebenbedingungen

$$\begin{aligned} \min f_T(\mathbf{x}) \\ g(\mathbf{x}) = 0 \end{aligned} \quad (6.19)$$

und der Karush-Kuhn-Tucker-Bedingung (KKT-Bedingung)

$$\begin{aligned} \nabla \mathcal{L}(\mathbf{x}, \lambda) = \nabla f_T(\mathbf{x}) - [\nabla g(\mathbf{x})^T \lambda] = 0 \\ g(\mathbf{x}) = 0 \end{aligned} \quad (6.20)$$

gelöst. Die zweite Ableitung, also die Hessematrix $\nabla_{\mathbf{xx}}^2 \mathcal{L}(\mathbf{x}, \lambda)$ ist positiv definit, sodass $\mathbf{p}^{*T} \nabla_{\mathbf{xx}}^2 \mathcal{L}(\mathbf{x}, \lambda) \mathbf{p}^* > 0$ für alle $\mathbf{p}^* \neq 0$ gilt [119].

Experimente und Auswertung

Díaz Díaz et al. [113] konnte zeigen, dass die hier beschriebene Kalibrierung mit Berechnung von 30 Transformationsparametern den, durch geometrische Verzeichnungen entstandenen Fehler, um mehr als eine Größenordnung reduzieren konnte. Hierbei wurde das oben beschriebene Swept Source OCT-System von Thorlabs (OCS1300SS) genutzt. Jene Arbeit wurde als Basis genommen, um zu zeigen, dass diese Kalibrierung auch auf andere Systeme sowie verschiedene Linsen übertragbar ist. In dieser Arbeit wurde für die weiterführenden Experimente ebenfalls ein OCT-System von Thorlabs genutzt. Hierbei handelt es sich um ein Spectral Domain OCT (TELESTO-II) mit einer Wellenlänge von $1.300 \text{ nm} \pm 85 \text{ nm}$ im nahinfraroten Bereich. Das maximale Field-of-View beträgt $10 \text{ mm} \times 10 \text{ mm} \times 3,5 \text{ mm}$ bei einer lateralen Auflösung von $13 \text{ } \mu\text{m}$ und einer axialen Auflösung von $5,5 \text{ } \mu\text{m}$. Das OCT-System beinhaltet eine vorinstallierte Messsoftware, die eine integrierte Kalibrierung besitzt, die ausgeschaltet werden kann. Zum Testen wie gut diese Kalibrierung der Software funktioniert, wurde eine planare Oberfläche mit dem OCT vermessen, wobei die Software vorher ausgeschaltet wurde. Bei Verwendung der f- θ -Linse LSM03 von Thorlabs zeigt sich der geometrische Fehler als eine Art Sattelfunktion (Abbildung 6.15, links), bei der die Oberfläche in x-z-Ebene eine konvexe Krümmung, in x-y-Ebene allerdings eine konkave Krümmung aufweist. Der Fehler ist besonders stark in z-Richtung ausgeprägt und wird hier einheitslos dargestellt. Die z-Achse wurde extra so skaliert, dass der Fehler mit der Sattelfunktion gut erkennbar ist. Wiederholt man nun diese Messung mit eingeschalteter Kalibriersoftware, dann kann man die jeweiligen geometrischen Fehler miteinander vergleichen. Auch die korrigierten Daten (Abbildung 6.15, rechts) weisen immer noch einen Fehler

in derselben Größenordnung auf, wie die unkorrigierten Daten. Wenn man mit sehr kleinen Strukturen arbeiten möchte, dann ist diese Kalibrierkorrektur unzureichend, da der Fehler sich faktisch gar nicht verkleinert hat.

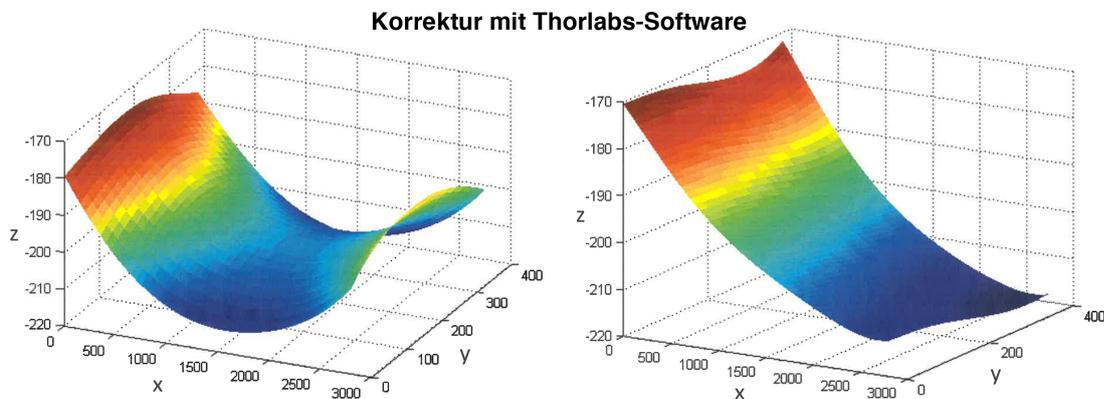


Abbildung 6.15.: Die unkorrigierten Daten (links) wurden mit ausgeschalteter Kalibrierung in der Software aufgenommen und zeigen eine deutlich erkennbare Krümmung der eigentlich planaren Oberfläche. Die Achsen sind einheitslos und die z-Achse wurde so skaliert, dass die Auswirkungen der geometrischen Verzerrungen besser sichtbar sind. Rechts sind die, durch die Thorlabs-Software korrigierten Daten, deren Fehler sich immer noch in derselben Größenordnung befindet.

Hier soll im weiteren Verlauf die Überlegenheit der hier vorgestellten Kalibriermethode gegenüber der Standardsoftware gezeigt werden. Hierfür wurden Messungen mit demselben OCT-System (TELESTO-II) mit zwei verschiedenen Linsen vorgenommen, die f - θ -Linse LSM03 von Thorlabs zum einen und eine einfache plankonvexe Linse zum anderen. Es wurde jeweils die 3D-Referenzstruktur mit ausgeschalteter Kalibriersoftware vermessen. Die plankonvexe Linse besitzt eine Brennweite von 35 mm und eine freie Apertur von 2,54 mm. Das FOV der plankonvexen Linse ist deutlich kleiner als beispielsweise bei der f - θ -Linse LSM03, daher wurden mit dieser Linse lediglich 2×2 inverse Pyramidenstrukturen vermessen. Die Kalibriermethode kann hierauf flexibel reagieren und ganz normal angewandt werden. Die Referenzdaten aus Abbildung 6.11 werden hierfür ebenfalls auf die 2×2 inversen Pyramidenstrukturen angepasst. Es muss lediglich beachtet werden, dass genau dieselben Pyramidenstrukturen vermessen werden, die man auch für die Referenzdaten verwendet.

Die plankonvexe Linse verursacht im OCT-Bild eine konvexe geometrische Verzerrung der planaren 3D-Referenzstruktur sowohl in x - z -Richtung als auch in y - z -Richtung, wie es in Abbildung 6.16 auf der linken Seite zu sehen ist. Der absolute Fehler zwischen den Landmarken bei den Messdaten und den

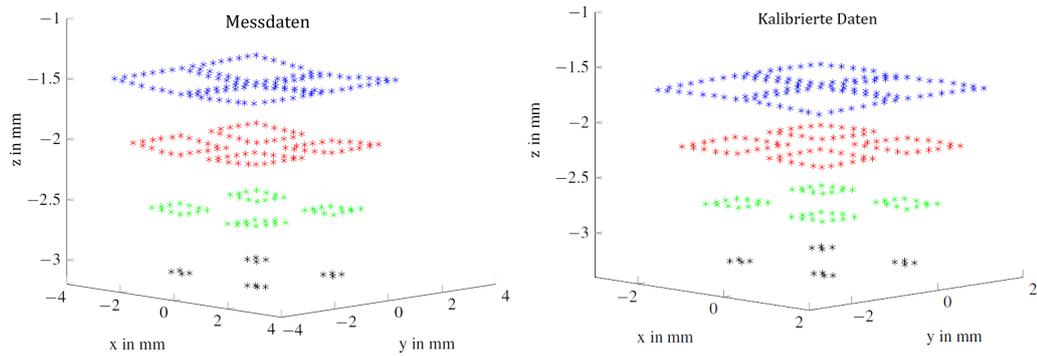


Abbildung 6.16.: Darstellung der unkorrigierten Daten einer OCT-Messung von 2×2 Pyramidenstrukturen des Kalibrierstandards (links). Es wurde eine plan-konvexe Linse verwendet. Rechts sind die, mittels Transformationen, korrigierten Daten zu sehen. [114]

korrespondierenden Landmarken bei den Referenzdaten ist ziemlich groß und beträgt in x -Richtung im Maximum $790,2913 \mu\text{m}$. In y -Richtung ist das Maximum des absoluten Fehlers sogar noch größer und beträgt $974,1603 \mu\text{m}$. Auch in z -Richtung ist der absolute Fehler mit einem Maximum von $199,4204 \mu\text{m}$ nicht vernachlässigbar. Das kleine FOV und die besonders großen Fehler in x - und y -Richtung stehen in einem direkten Zusammenhang zueinander. Wendet man nun den Kalibrieralgorithmus an, dann entstehen die kalibrierten Daten, wie sie in Abbildung 6.16 auf der rechten Seite zu sehen sind. Optisch wirkt das Ergebnis etwas übersteuert, sodass es nun eine ganz leichte konkave Krümmung in x - und y -Richtung gibt. Aber dennoch spricht die sehr deutliche Reduktion des absoluten Fehlers für den Erfolg der Methode. In Abbildung 6.17 ist der absolute Fehler zwischen den unkorrigierten und den Referenzdaten in rot in allen drei Ebenen dargestellt. Gerade in x - und y -Richtung variiert die Größe des Fehlers enorm von wenigen Mikrometern bis zu dem jeweiligen Maximum wie zuvor genannt. In z -Richtung gibt es eine deutlich kleinere Varianz im Bereich von circa $125 \mu\text{m}$ bis zum Maximum. Die blauen Datenpunkte in derselben Abbildung zeigen den absoluten Fehler zwischen den kalibrierten Daten und den Referenzdaten. Schon auf dem ersten Blick sieht man eine deutliche Reduktion des Fehlers. In x -Richtung beträgt der maximale absolute Fehler nun mehr nur noch $65,6486 \mu\text{m}$, in y -Richtung $85,6258 \mu\text{m}$ und in z -Richtung $22,6689 \mu\text{m}$. Dies bedeutet, dass der maximale absolute Fehler in den drei Richtungen nur noch 8,31% (x), 8,79% (y) und 11,37% (z) des ursprünglichen Fehlers beträgt. Noch deutlicher sieht man die Fehlerreduktion am mittleren Fehler und an der Standardabweichung. Alle drei Fehlertypen sind in Tabelle 6.1 gesammelt dargestellt. Der mittlere Fehler kann durch die Kalibrierung auf 4,04% ($16,7870 \mu\text{m}$) in x -Richtung, 5,93% ($25,6089 \mu\text{m}$) in y -Richtung und 4,69% ($7,0082 \mu\text{m}$) in

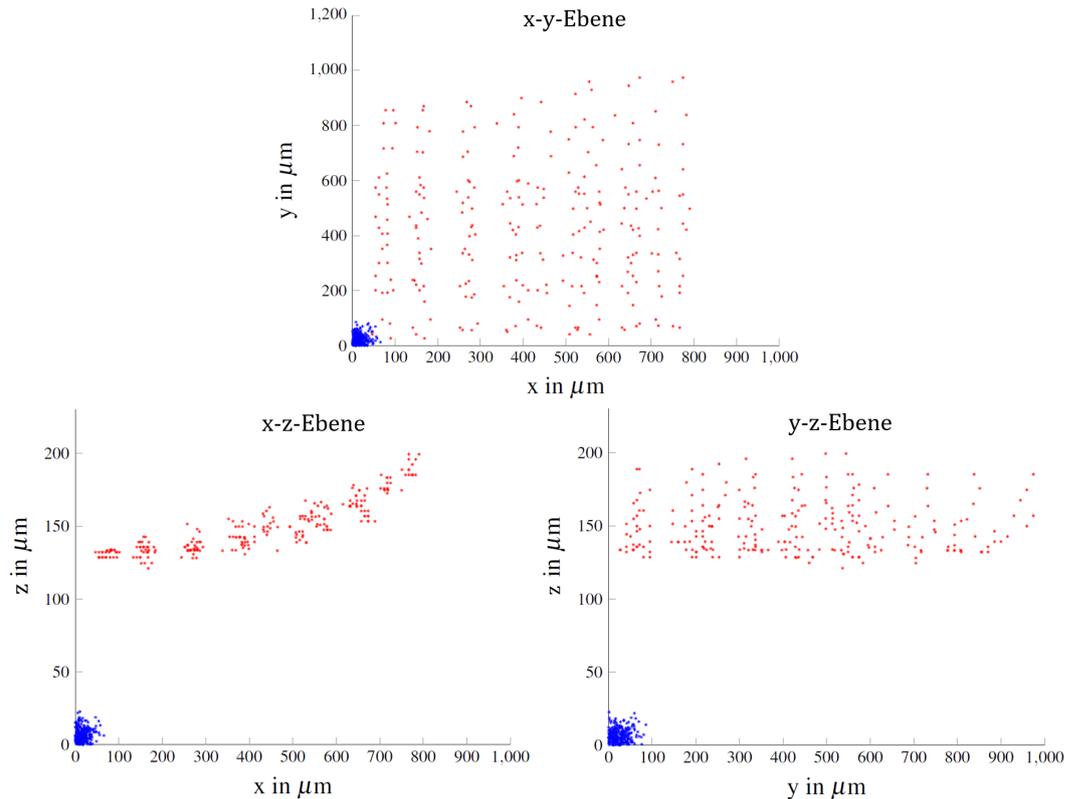


Abbildung 6.17.: Absoluter Fehler zwischen den unkalibrierten Messdaten und den Referenzdaten in rot sowie zwischen den kalibrierten und den Referenzdaten in blau. In allen drei Ebenen ist eine deutliche Fehlerreduktion nach der Kalibrierung zu erkennen. Es wurden die Daten aus Abbildung 6.16 benutzt. [114]

z-Richtung reduziert werden. Die Standardabweichung zwischen Mess- und Referenzdaten lässt sich durch

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (f_T(\mathbf{x}_M, \mathbf{p}^*) - \mathbf{x}_R)^2} \quad (6.21)$$

berechnen. Durch die Kalibrierung der Messdaten sinkt die Standardabweichung

	x-Richtung		y-Richtung		z-Richtung	
	Unkorrigiert	kalibriert	Unkorrigiert	kalibriert	Unkorrigiert	kalibriert
Maximaler absoluter Fehler	790,2913 μm	65,6486 μm	974,1603 μm	85,6258 μm	199,4204 μm	22,6689 μm
Mittlerer Fehler	415,2944 μm	16,7870 μm	431,9592 μm	25,6089 μm	149,3373 μm	7,0082 μm
Standardabweichung	222,9965 μm	12,8813 μm	245,3183 μm	18,1283 μm	17,8421 μm	4,7127 μm

Tabelle 6.1.: Übersicht der verschiedenen Fehler der unkorrigierten, mit einer plankonvexen Linse gemessenen, und der kalibrierten Daten im Vergleich zu den Referenzdaten.

chung in x -Richtung von $222,9965 \mu\text{m}$ auf $12,8813 \mu\text{m}$, was einen Anteil von $5,78\%$ des ursprünglichen Fehlers entspricht. In y -Richtung konnte die Standardabweichung des Fehlers von $245,3183 \mu\text{m}$ auf $7,39\%$, was $18,1283 \mu\text{m}$ entspricht, reduziert werden. Auf lediglich $26,41\%$ reduziert sich die Standardabweichung in z -Richtung von $17,8421 \mu\text{m}$ auf $4,7127 \mu\text{m}$, wobei diese bereits im unkalierten Zustand nicht sehr groß ist. Bei Verwendung einer plankonvexen Linse kann zusammenfassend gesagt werden, dass eine enorme Fehlerreduktion beobachtet werden kann, bei der der durchschnittliche Fehler um mehr als eine Größenordnung reduziert werden konnte. Der Fehler in x - y -Richtung wird hauptsächlich durch einen verbleibenden Fehler bei der Landmarkenerkennung verursacht. Er hängt stark von der Bildqualität der gemessenen OCT-Daten ab, die ebenfalls durch das Scanobjektiv beeinflusst wird.

Der Mittelwert und die Standardabweichung des Fehlers sind eine bessere Wahl um eine Fehlerreduktion adäquat anzuzeigen, da der maximale absolute Fehler sehr anfällig gegenüber Ausreißern ist, wie man im nächsten Beispiel bei den Messungen mit der f - θ -Linse LSM03 sehr gut sehen kann. Im Aufbau des OCT-Systems wurde lediglich die plankonvexe Linse gegen die f - θ -Linse ausgetauscht, der Rest ist identisch. Das FOV ist bei der f - θ -Linse $10 \text{ mm} \times 10 \text{ mm} \times 3,5 \text{ mm}$ groß und deckt somit die volle Größe der Referenzstruktur mit allen 5×5 inversen Pyramidenstrukturen ab. Die laterale Auflösung beträgt $13 \mu\text{m}$ sowie die axiale Auflösung $5,5 \mu\text{m}$. In Abbildung 6.18 ist die Referenzstruktur im OCT-Bild in x - z -Richtung (links) und in x - y -Richtung (rechts) zu sehen.

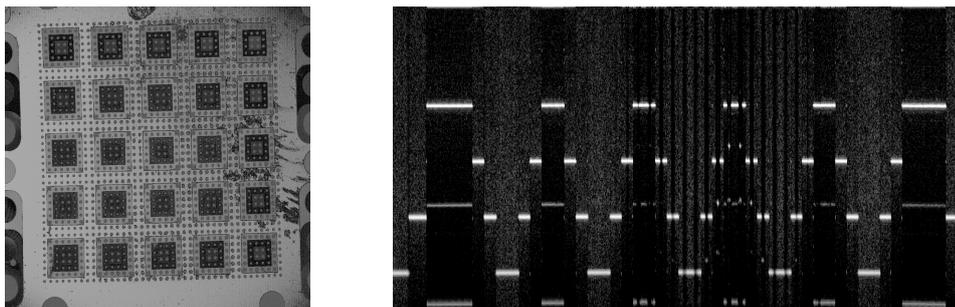


Abbildung 6.18.: OCT-Bilder der 3D-Referenzstruktur in x - z -Richtung (links) sowie in x - y -Richtung (rechts).

Anders als bei den Messdaten mit der plankonvexen Linse, weisen in diesem Fall die Messdaten unterschiedliche Krümmungen in x - z - und y - z -Richtung auf, wie in Abbildung 6.19 zu sehen ist. Während es sich in x - z -Richtung um eine konvexe Krümmung handelt, ist der Fehler in y - z -Richtung eine konkave Krümmung, sodass eine Art Sattelfunktion entsteht. Diese zieht sich durch alle

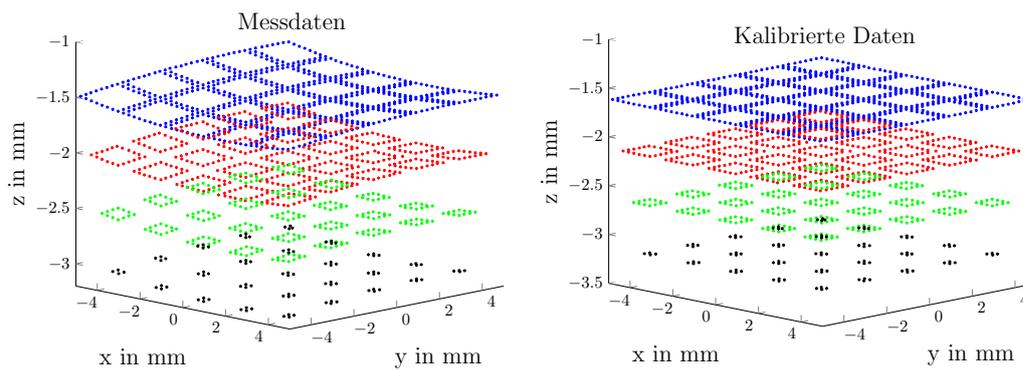


Abbildung 6.19.: Die Messdaten auf der linken Seite wurden mit einer konventionellen OCT-Linse (LSM03) aufgenommen. Nach der Kalibrierung sind die Daten wieder nahezu plan und sehen den Referenzdaten aus Abbildung 6.11 optisch sehr ähnlich, sodass sie kaum noch voneinander zu unterscheiden sind. [114, 115]

vier Ebenen durch. Der größte Fehler ist in z -Richtung zu finden mit einem maximalen Absolutwert von $246,8386 \mu\text{m}$. Dadurch, dass die Bildqualität dieser OCT-Bilder deutlich besser ist, fällt der Detektionsfehler der Landmarken in der x - y -Ebene deutlich geringer aus, sodass der maximale absolute Fehler in x -Richtung nur $77,8452 \mu\text{m}$ und in y -Richtung $93,5118 \mu\text{m}$ beträgt. Beim Versuch in einem OCT-Bild die Dicke einer Struktur zu bestimmen, kann gerade der große Fehler in z -Richtung stark ins Gewicht fallen. Aus diesem Grund wäre es wünschenswert den Fehler so gut wie möglich zu reduzieren. In Abbildung 6.19 sind auf der rechten Seite die Daten nach der Kalibrierung zu sehen. Die Datenpunkte erscheinen wieder vollends planar, so wie auch die Referenzstruktur in der Realität planar ist. In Tabelle 6.2 sind analog zu dem vorherigen 2×2 Beispiel ebenfalls die drei Fehlertypen (maximaler absoluter Fehler, mittlerer Fehler und die Standardabweichung) aufgezeigt. In Abbildung 6.20 wurde der absolute Fehler zwischen den Referenzdaten und den unkalibrierten Daten (rot) sowie den kalibrierten Daten (blau) noch einmal grafisch dargestellt.

	x-Richtung		y-Richtung		z-Richtung	
	Unkorrigiert	kalibriert	Unkorrigiert	kalibriert	Unkorrigiert	kalibriert
Maximaler absoluter Fehler	77,8452 μm	53,3297 μm	93,5118 μm	95,3380 μm	246,8386 μm	8,3173 μm
Mittlerer Fehler	17,0313 μm	5,9459 μm	21,3460 μm	8,4043 μm	111,5808 μm	1,2220 μm
Standardabweichung	8,4926 μm	6,4821 μm	17,1854 μm	7,4993 μm	53,7528 μm	0,9183 μm

Tabelle 6.2.: Übersicht der verschiedenen Fehler der unkorrigierten, mit einer f - θ -Linse (LSM03) gemessenen, und der kalibrierten Daten im Vergleich zu den Referenzdaten.

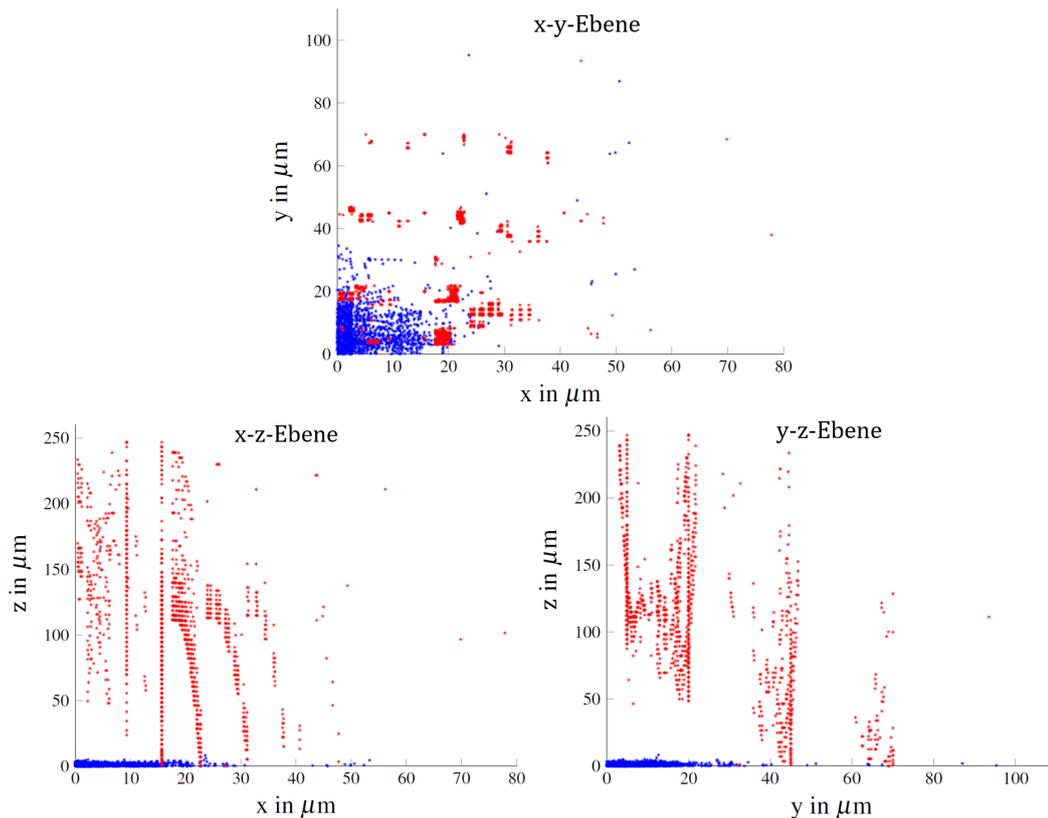


Abbildung 6.20.: Absoluter Fehler zwischen den Messdaten und den Referenzdaten (rot) sowie zwischen den kalibrierten Daten und den Referenzdaten (blau) wird in allen drei Ebenen. Es wurden die Daten aus Abbildung 6.19 verwendet. Es ist zu erkennen, dass der Fehler nach der Kalibrierung deutlich reduziert wurde. [114, 115]

Die grafische Darstellung teilt sich abermals in drei Bilder auf, die jeweils die absoluten Fehler in den drei Ebenen darstellen. Es fallen insbesondere zwei Dinge schnell auf. Zum einen, dass der Fehler in z -Richtung in den unkali-brierten Daten deutlich größer ist als in den beiden anderen Richtungen und, dass die Fehlerstreuung in allen drei Ebenen ebenfalls sehr groß ist. Man kann vor allem etliche Ausreißer finden, die nicht nur in den unkalibrierten Daten, sondern auch in den kalibrierten Daten vorkommen. Aus diesem Grund lässt sich der mittlere Fehler in Kombination mit der Standardabweichung am besten vergleichen, da dieser deutlich weniger anfällig auf den Einfluss von Ausreißern reagiert. Wird lediglich der maximale absolute Fehler verglichen, dann scheint der Fehler in y -Richtung sogar noch um $1,8271 \mu\text{m}$ anzusteigen. Dass es sich hierbei lediglich um einen Ausreißer handelt, sieht man am mittleren Fehler und der Standardabweichung, die in y -Richtung eine deutliche Fehlerreduktion von $21,3460 \mu\text{m} \pm 17,1854 \mu\text{m}$ auf $8,4043 \mu\text{m} \pm 7,4993 \mu\text{m}$ zeigt. Auch in x -Richtung kann der Fehler auf ein ähnliches Maß von $17,0313 \mu\text{m} \pm 8,4926 \mu\text{m}$

auf $5,9459 \mu\text{m} \pm 6,4821 \mu\text{m}$ reduziert werden. Die stärkste Fehlerreduktion findet in z-Richtung statt, in der der Fehler von $111,5808 \mu\text{m} \pm 53,7528 \mu\text{m}$ auf $1,2220 \mu\text{m} \pm 0,9183 \mu\text{m}$ reduziert wird. Das bedeutet, dass hier der verbliebene mittlere Fehler in z-Richtung nur noch 1,095% des ursprünglichen Fehlers und die Standardabweichung zudem auch nur noch 1,71% des ursprünglichen Wertes beträgt. Hier konnte der Fehler sogar um nahezu zwei Größenordnungen reduziert werden. Die kalibrierten Messdaten lassen nun auch eine realitätsnahe Dickenbestimmung von Strukturen zu, insbesondere da nun der laterale und axiale Fehler unterhalb der jeweiligen Auflösung liegen. Dies entspricht der optischen Wahrnehmung der kalibrierten Messdaten, die absolut planar erscheinen und mit bloßem Auge nicht mehr von den Referenzdaten unterschieden werden können.

Es konnte an dieser Stelle nicht nur eine klare Fehlerreduktion in allen Ebenen gezeigt werden, sondern darüber hinaus auch, dass der ursprünglich implementierte Kalibrieralgorithmus auf andere OCT-Systeme übertragbar ist. Er ist nicht nur für das Swept Source OCT (OCS1300SS) in Kombination mit einer f- θ -Linse wirksam, sondern auch für ein Spectral Domain OCT (TELESTO-II) und darüber hinaus ebenso in Kombination mit einfacheren, fehlerbehafteteren Linsen, wie die plankonvexe Linse. Die Übertragbarkeit ist ebenfalls auf alle weiteren OCT-Systeme gewährleistet, sofern die geometrischen Verzeichnungen auf dieselbe Ursache der nichttelezentrischen optischen Strahlen zurückzuführen sind. Die 3D-Referenzstruktur erweist sich hier als sehr nützliches Tool zur Vereinfachung der Durchführung einer Standardkalibrierung.

Weitere Betrachtung der Transformationsparameter

Zum Schluss sollen noch einmal die 30 Transformationsparameter aus Abbildung 6.13 genauer beleuchtet werden. Diese unterscheiden sich bei jeder Messung in Abhängigkeit des OCT-Systems bzw. des Scankopf-Aufbaus. Die Ausrichtung der beiden Scanspiegel und des Objektivs zueinander sowie die Art des Objektivs sind hier maßgeblich beteiligt an der Entstehung der nichttelezentrischen optischen Strahlen.

Die Wirkweisen der 4 linearen Transformationen mit jeweils 3 Parametern kann man sich, wie in Abbildung 6.12 dargestellt, relativ einfach vorstellen im Gegensatz zu den 3 nichtlinearen Transformationen mit jeweils 6 Parametern, die uns eher abstrakt zu sein scheinen. Die nichtlinearen Transformationsparameter, jeweils 6 Parameter für θ , ϕ und δ , müssen für jeden A-Scan, wie in Gleichung 6.10 beschrieben, neu berechnet werden. θ , ϕ und δ können über

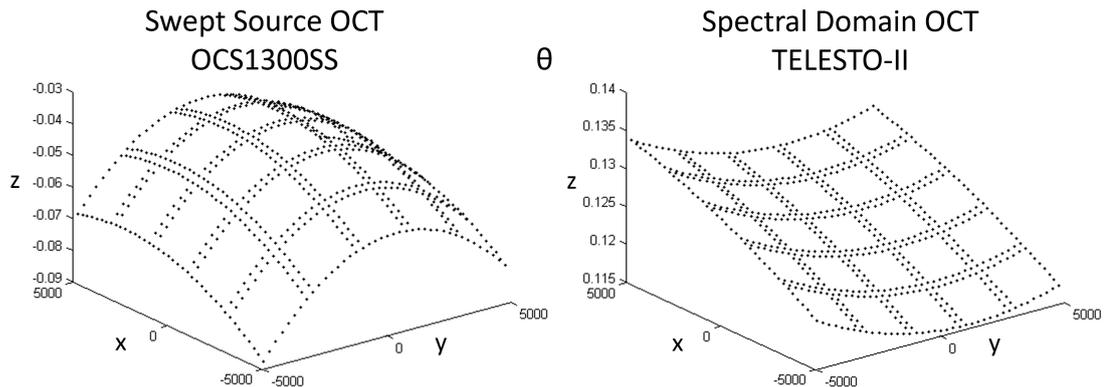


Abbildung 6.21.: Der Fehlerwinkel θ beschreibt die entstandene Abweichung des Strahlenverlaufs vom idealen telezentrischen Strahl in x -Richtung. Dargestellt sind hier die Werte für $\theta(x, y)$ für das Swept Source OCT (OCS1300SS) für eine spezielle Scankopf-Konfiguration auf der linken Seite und für eine andere Konfiguration mit dem Spectral Domain OCT (TELESTO-II) auf der rechten Seite.

die x - y -Ebene stark variieren. In Abbildung 6.21 ist beispielsweise der Fehlerwinkel $\theta(x, y)$ aufgezeigt für zwei verschiedene OCT-Aufbauten, wobei sich ebenfalls die verwendeten Linsen voneinander unterscheiden. Der Fehlerwinkel θ beschreibt die entstandene Abweichung des Strahlenverlaufs vom idealen telezentrischen Strahl in x -Richtung und unterscheidet sich in beiden Aufbauten enorm voneinander.

Das gleiche kann bei den beiden anderen nichtlinearen Transformationen beobachtet werden. Der Fehlerwinkel ϕ beschreibt die entstandene Abweichung des Strahlenverlaufs vom idealen telezentrischen Strahl in y -Richtung und ist für dieselben OCT-Aufbauten wie aus Abbildung 6.21 in Abbildung 6.22 auf-

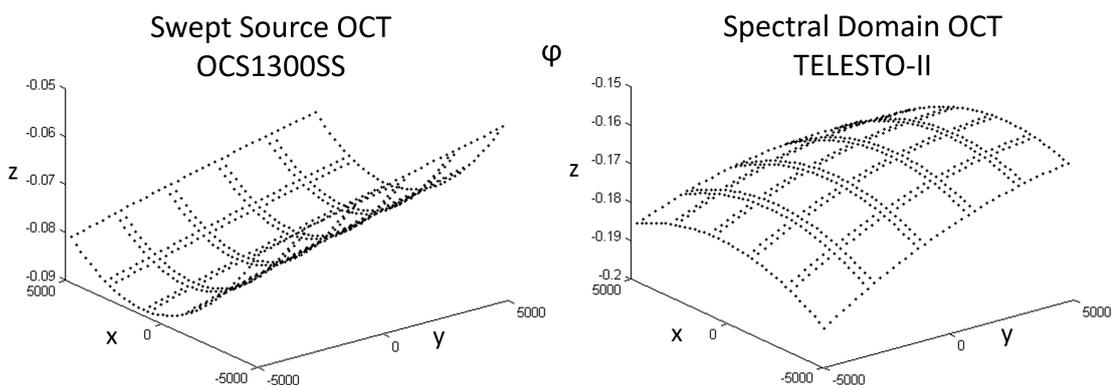


Abbildung 6.22.: Der Fehlerwinkel ϕ beschreibt die entstandene Abweichung des Strahlenverlaufs vom idealen telezentrischen Strahl in y -Richtung. Dargestellt sind hier die Werte für $\phi(x, y)$ für das Swept Source OCT (OCS1300SS) für eine spezielle Scankopf-Konfiguration auf der linken Seite und für eine andere Konfiguration mit dem Spectral Domain OCT (TELESTO-II) auf der rechten Seite.

gezeigt. Auch hier ergibt sich für $\phi(x, y)$ im Aufbau des Swept Source OCTs ein komplett anderes Bild als bei dem Spectral Domain OCT. Dasselbe kann ebenfalls bei dem Tiefenversatz $\delta(x, y)$ in Abbildung 6.23 beobachtet werden.

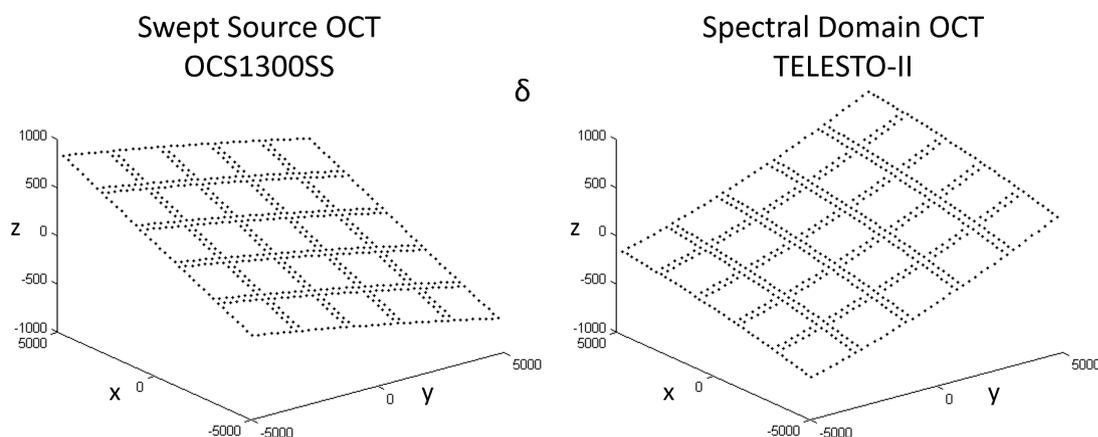


Abbildung 6.23.: Der Tiefenversatz δ findet sich direkt am Strahleingang auf der Probe und bedingt in erster Linie den Fehler in z-Richtung. Wie bei den beiden Abbildungen zuvor wird hier $\delta(x, y)$ für die zwei verschiedenen OCT-Konfigurationen dargestellt.

Dies bedeutet also, dass die Kalibrierung bei jeglicher Änderung im OCT-Aufbau erneut kalibriert werden muss. Da stellt sich die Frage, ob wirklich alle 30 Transformationsparameter einen signifikanten Beitrag zur Problemminimierung beitragen oder ob einige Transformationsparameter außer Acht gelassen werden könnten. Dies hätte wiederum eine positive Auswirkung auf die Laufzeit und die Rechenintensität des Kalibriervorganges. Um herauszufinden welche Transformationsparameter den kleinsten Einfluss auf die Minimierung des Problems bzw. des SSE aus Gleichung 6.15 haben, wurde derselbe OCT-Aufbau mit der f - θ -Linse LSM03 aus Abbildung 6.19 und Tabelle 6.2 genommen und untersucht. Nach dem Motto „Trial and Error“ („Versuch und Irrtum“) wurden verschiedene Kombinationen aus den Transformationsparametern untersucht. Im Verlauf der Untersuchungen zeichneten sich aber Variablen ab, die essentiell für die Fehlerreduktion waren und welche, die es nicht waren, sodass man hiermit systematisch weiterarbeiten konnte.

Beim Vergleichen der Ergebnisse wurde abermals der mittlere Fehler herangezogen, aber auch der Wert für den SSE und die optische Einschätzung der unkalibrierten Daten. Es konnte hier eine Lösung gefunden werden, die mit weniger Transformationsparametern erzeugt werden konnte und die zudem einen geringeren SSE aufweist.

Als Maßgabe sollte bei der Reduktion der Transformationsparameter ein mitt-

Anzahl Parameter (Parameternummern)	x-Richtung	y-Richtung	z-Richtung
30 Parameter (1 - 30)	5,9459 μm	8,4043 μm	1,2220 μm
27 Parameter (1 - 6, 10 - 30)	23,0073 μm	54,6239 μm	11,4008 μm
27 Parameter (1 - 9, 13 - 30)	54,3503 μm	9,3490 μm	334,0437 μm
25 Parameter (1- 13, 19 - 30)	43,7 μm	32,8 μm	1622,1 μm
25 Parameter (1 - 19, 25 - 30)	5,9479 μm	14,1841 μm	1,2205 μm
20 Parameter (1 - 13, 19, 25 - 30)	9,8186 μm	14,2466 μm	1,2241 μm
27 Parameter (1 - 27)	6,0368 μm	8,3776 μm	23,3632 μm
20 Parameter (1 - 13, 19, 25 - 27)	9,8778 μm	14,2494 μm	23,3196 μm
19 Parameter (4 - 13, 19 - 21, 25 - 30)	9,6208 μm	13,2642 μm	1,1990 μm
18 Parameter (4 - 13, 19 - 20, 25 - 30)	9,5975 μm	12,7596 μm	1,1971 μm
17 Parameter (4 - 13, 19, 25 - 30)	9,5859 μm	10,0031 μm	1,1872 μm

Tabelle 6.3.: Mittlere Fehler nach der Kalibrierung bei Verwendung von allen 30 Parametern bzw. nur einer gewissen Teilmenge dieser. Durch Weglassen bestimmter Transformationsparameter konnte ausgemacht werden, welche Parameter den größten Einfluss auf den Erfolg der Kalibrierung haben und welche ggf. vernachlässigt werden können. Die Parameternummern entsprechen den Nummern aus Abbildung 6.13.

lerer Fehler erreicht werden, der in allen Dimensionen unterhalb der Auflösung des OCT-Aufbaus liegt. Die axiale Auflösung des Aufbaus beträgt $5 \mu\text{m}$ und die laterale Auflösung $13 \mu\text{m}$. In Tabelle 6.3 ist der mittlere Fehler in allen drei Dimensionen unter Benutzung einer verschiedenen Anzahl an Transformationsparametern aufgezeigt. Die angegebenen Parameternummern entsprechen den Nummern der Transformationsparametern in Abbildung 6.13. In der ersten Zeile der Tabelle sind die Vergleichswerte bei der Kalibrierung mit allen 30 Parametern aufgezeigt. Der SSE im unkalibrierten Zustand der Messdaten beträgt $6052,1271 \mu\text{m}$. Dieser Fehler kann mittels Kalibrierung unter Verwendung aller 30 Transformationsparameter auf einen Wert von $543,7622 \mu\text{m}$ reduziert werden. In der zweiten Zeile, wurde beispielsweise die Skalierung weggelassen.

Hier konnte die Kalibrierung zwar ebenfalls im Vergleich zu den unkalibrierten Daten eine deutliche Fehlerreduktion in z -Richtung erreichen, allerdings vergrößert sich der mittlere Fehler in x - und y -Richtung beträchtlich. Die dritte Zeile zeigt eine Kalibrierung ohne Scherung. Hier kann insbesondere eine deutliche Reduktion des mittleren Fehlers in y -Richtung wahrgenommen werden. Diese Kalibrierergebnisse sind aber alles andere als optimal. Die weiteren Zeilen der Tabelle zeigen weitere Kalibrierlösungen unter Verwendung verschiedener Parameteranzahlen und Parameternummern. Das beste Ergebnis konnte hier unter Verwendung von 17 Parametern erreicht werden. Die Translation wurde weggelassen, aber die anderen drei linearen Transformationen (Rotation, Skalierung und Scherung) wurden beibehalten. Bei den nichtlinearen Transformationen wurde auf die linearen und quadratischen Komponenten von θ und ϕ verzichtet, sodass diese lediglich durch den konstanten Anteil für alle Paare von (x, y) repräsentiert werden. Dagegen wurden für δ alle 6 Parameter beibehalten, um den Tiefenversatz in z -Richtung bestmöglich zu korrigieren und weiterhin eine ideale Dickenbestimmung gewährleisten zu können. In Abbildung 6.24 ist nochmal eine Übersicht der 17 Parameter und deren Zuordnung zu den einzelnen Transformationsarten zu sehen.

Dies repräsentiert auch der mittlere Fehler der kalibrierten Daten in z -Richtung, der geringer ausfällt als bei der Verwendung von allen 30 Parametern. In x - und y -Richtung fällt der mittlere Fehler zwar etwas größer aus, liegt aber immer noch unterhalb der lateralen Auflösung. Zu bemerken ist allerdings, dass der Gesamtfehler nochmals reduziert werden konnte mit einem SSE der kalibrierten Daten in Höhe von $538,2525 \mu\text{m}$. Dies beruht auf der Tatsache, dass zwar der mittlere Fehler in x - und y -Richtung größer ausfällt, nicht jedoch der maximale absolute Fehler. Dieser konnte unter Verwendung der reduzierten Parameternummern auf einen Wert von $33,776 \mu\text{m}$ in x -Richtung, auf $46,7994 \mu\text{m}$ in y -Richtung und auf $7,8641 \mu\text{m}$ in z -Richtung reduziert werden. Vergleicht man diese Werte mit denen in Tabelle 6.2, dann kann eine signifikante Verbesserung in allen drei Dimensionen festgestellt werden. Es wurden also auch deutlich die Fehler der Ausreißer reduziert, was den geringeren SSE-Wert trotz größerem mittleren Fehler in zwei Dimensionen erklärt. Optisch können auch hier die kalibrierten Daten nicht von den Referenzdaten unterschieden werden.

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass die ursprüngliche Kalibrieremethode durchaus noch Potenzial für Verbesserungen aufweist, aber in jedem Fall bessere Ergebnisse liefert als die in der Thorlabs-Software integrierte Kalibrierung. Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Transformationsparameter von 30 auf 17 reduziert werden konnte, wobei der Gesamtfehler der kalibrierten

Daten nochmals reduziert werden konnte und die mittleren Fehler in allen drei Dimensionen weiterhin unterhalb der OCT-Auflösung liegen. Dies geht zudem einher mit einer Reduktion des Rechenaufwandes, da beispielsweise für θ und ϕ nur noch ein konstanter Wert und kein quadratisches Polynom mehr angenommen wird. Insbesondere ist der Fehler in z -Richtung weiterhin so gering, dass eine adäquate Dickenbestimmung von Strukturen im OCT-Bild vorgenommen werden kann. Damit stellt die geometrische Kalibrierung eine äußerst wichtige Voraussetzung für die Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Läsionen dar.

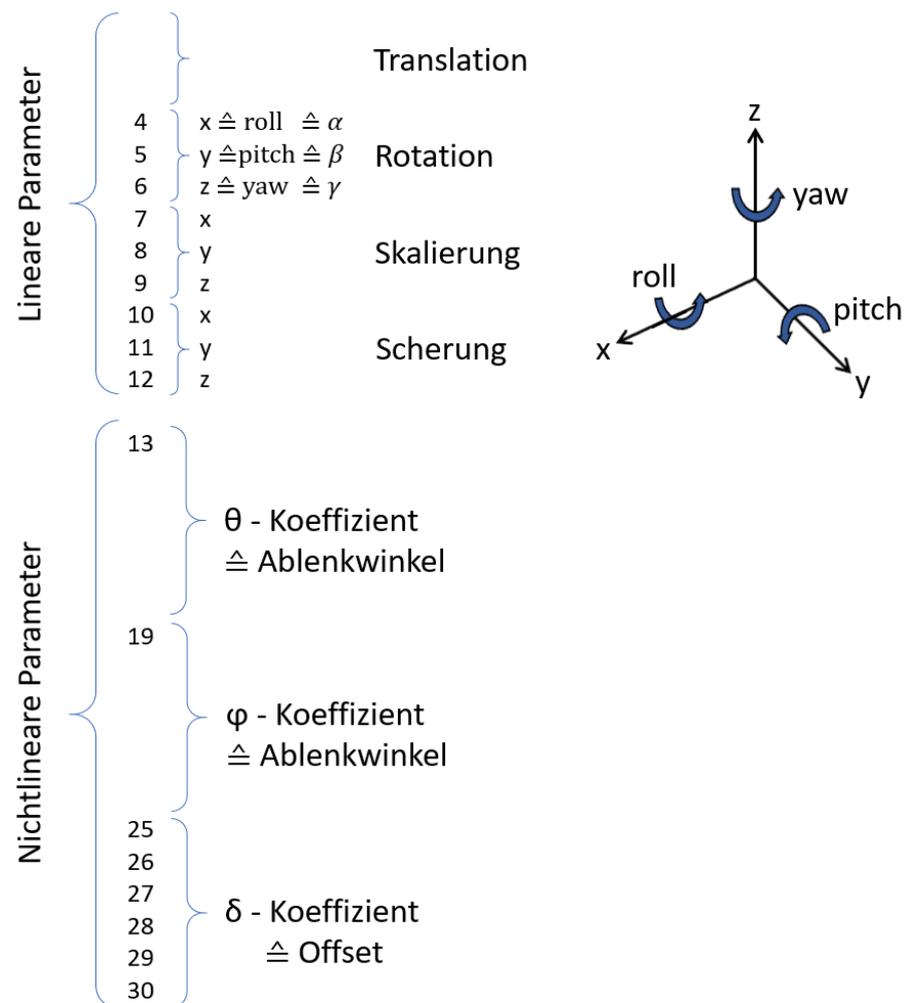


Abbildung 6.24.: Übersicht der reduzierten 17 Transformationsparameter und deren Zuordnung zu den einzelnen Transformationsarten. Neben den nur noch 9 linearen Parametern gibt es 8 nichtlineare Parameter, die die Ablenkwinkel (θ, ϕ) und den Offset δ enthalten.

6.2.2. Brechungsindexkorrektur

Brechungsindexunterschiede im Gewebe oder in anderen Medien sind einer von drei in der Literatur beschriebenen Gründen wodurch Verzerrungen in OCT-Bildern entstehen können. Diese Bildfehler sind zwingend korrekturbedürftig, wenn man exakte Aussagen über bestimmte Eigenschaften im Bild treffen will, wie zum Beispiel die Bestimmung der Dicke von Strukturen.

Grundlagen der Brechungsindexkorrektur

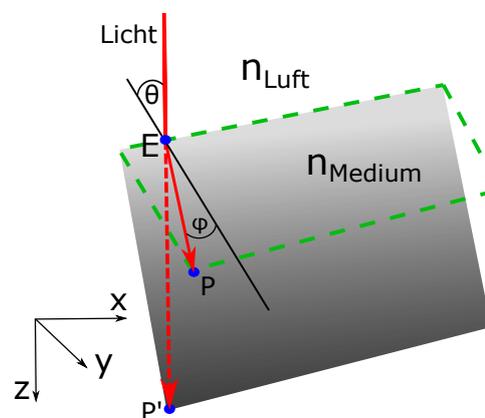


Abbildung 6.25.: Das Licht fällt mit einem Einfallswinkel θ auf ein Medium mit einem, von Luft unterschiedlichen Brechungsindex. Die gestrichelte grüne Linie stellt die korrekte Geometrie des Mediums dar, während im OCT-Bild eine verzerrte Geometrie (grau) dargestellt wird. Der eigentlich korrekte Punkt P wird durch den Einfluss des Brechungsindex n_{Medium} als P' abgebildet.

Die Eigenschaften der Lichtausbreitung wurden bereits in Kapitel 5 beschrieben und insbesondere auch die Ausbreitung im biologischen Gewebe in Kapitel 5.3 beleuchtet. Wesentlich beeinflusst wird die Lichtausbreitung von den Absorptionskoeffizienten (siehe Kapitel 5.3.1), den Streueigenschaften und der Brechungsindexverteilung im Gewebe (siehe Kapitel 5.3.2) [120]. Dies bewirkt, dass 3D-Aufnahmen einer Probe mit dem OCT von der tatsächlichen Geometrie der Probe im Inneren abweichen, da es zu Lichtbrechungen an Grenzflächen und zu optischen Verzerrungen aufgrund der Brechungsindexgrenzen kommt [121]. In Abbildung 6.25 ist dieser Sachverhalt sehr gut dargestellt. Das Licht (roter Strahl) fällt mit einem Einfallswinkel θ auf die Oberfläche eines Mediums. Hierbei transmittiert das Licht erst durch Luft mit einem Brechungsindex von 1,0003. Beim Treffen auf die Oberfläche des Mediums (Punkt E) mit einem Brechungsindex von $n_{Medium} > n_{Luft}$ wird ein Teil des Lichts reflektiert und der andere

Teil wird nach dem Snelliusschen Brechungsgesetz aus Gleichung 5.14 mit dem Winkel φ gebrochen. Nun kommt allerdings noch die Verzerrung durch den Brechungsindexunterschied hinzu, sodass der korrekte Bildpunkt P nicht mehr auf der grünen gestrichelten Linie, die zur korrekten Geometrie des Mediums gehört, abgebildet wird. Stattdessen wird der Bildpunkt P auf P' abgebildet, der auf einer geraden Weiterführung des Lichtstrahles (rot gestrichelte Linie) liegt. Der entstehende Bildpunkt P' ist bei einer deutlich tieferen optischen Dicke zu finden als der korrekte Punkt P . Die optische Weglänge, also die Strecke $\overline{EP'}$ ergibt sich durch die Multiplikation der originalen Strecke \overline{EP} und des Brechungsindex n_{Medium} mit der Eikonal-Funktion $\overline{EP'} = n_{Medium} \cdot \overline{EP}$ oder allgemein geschrieben als

$$\Delta S(\mathbf{r}) = n(\mathbf{r})\hat{s}, \quad \mathbf{r} = (x, y, z) \quad (6.22)$$

mit der Wellenfront S einer Welle (Licht), die sich innerhalb des Interessenbereichs ausbreitet. \hat{s} bezeichnet die Vektornormale auf der Wellenfront S , \mathbf{r} sind die kartesischen Koordinaten und $n(\mathbf{r})$ ist die Brechungsindexverteilung innerhalb des Interessenbereichs [122].

Eine Brechungsindexkorrektur kann auf zwei Arten durchgeführt werden, zum einen direkt und zum anderen indirekt (invers). Bei der direkten Brechungsindexkorrektur ist der Brechungsindex bereits bekannt und die Korrektur kann mit bekanntem Einfallswinkel für jeden Bildpunkt mittels des Snelliusschen Brechungsgesetzes und der Eikonal-Funktion zur Berechnung der optischen Weglänge durchgeführt werden. Das Problem ist allerdings, dass der Brechungsindex gerade bei biologischem Gewebe nicht bekannt ist und sich die optischen Eigenschaften des Gewebes über die Zeit ändern können. So verändern sich die optischen Eigenschaften und somit auch der Brechungsindex von biologischem Gewebe beispielsweise durch Austrocknung. Dies ist insbesondere nach einer Gewebeexzision der Fall.

Bekanntes Verfahren der Brechungsindexkorrektur

Aus diesem Grund muss man eine andere Alternative zum klassischen direkten Verfahren finden. Eine Möglichkeit wäre es im ersten Schritt den Brechungsindex des Gewebes zu bestimmen und dann wiederum eine direkte Brechungsindexkorrektur durchzuführen. Zu den etablierten Verfahren der Brechungsindexbestimmung gehören die Messungen mit dem Refraktometer. Hierbei wird ein Lichtstrahl in einem Medium gebrochen und der entsprechende Ablenkungswinkel gemessen, mit dem dann wiederum der Brechungsindex

mittels Snelliusschem Brechungsgesetz bestimmt werden kann [121]. Mit dem Refraktometer ist man zwar in der Lage hochgenaue Brechungsindexmessungen vorzunehmen, jedoch nur punktuell. Mit diesem Verfahren kann man keine volumetrischen Brechungsindexinformationen gewinnen.

Überschreitet die Dicke der Probe wenige Mikrometer nicht, dann kann eine Ellipsometrie eine sehr genaue Brechungsindexmessung sowohl für einschichtige als auch für mehrschichtige Proben liefern. Hier wird in der Regel mit linear oder zirkular polarisiertem Licht in die Probe gestrahlt und dann die Änderung des Polarisationszustandes nach der Reflexion bzw. Transmission des Lichtes vermessen. Dies wird zusammen mit weiteren Informationen in eine Linienformanalyse gegeben zur Bestimmung des Brechungsindex und von weiteren Probeneigenschaften. Ein großer Nachteil jedoch ist, dass dieses Verfahren planparallele Probengrenzen sowie ein komplexes mathematisches Modell der Lichtausbreitung im Gewebe zur Berechnung erfordert. Aus diesem Grund ist die Ellipsometrie zwar für dünne Probenfilme, aber nicht für dickeres biologisches Gewebe geeignet [123].

Zur Durchführung einer Brechungsindexbestimmung im biologischen Gewebe wurden in den letzten Jahren verschiedene Techniken auf Basis des OCTs entwickelt. Es wurde in der Literatur bereits über Methoden zur ex vivo als auch zur in vivo Messung berichtet [124, 125]. Ein Ansatz beispielsweise, der einfach zu implementieren ist, basiert auf dem Vergleich der Differenz zwischen der optischen Weglänge des OCT-Objektstrahls im Medium zu der geometrischen Weglänge in Luft. Die Differenz kann bestimmt werden, indem die Probe entlang der optischen Weglänge mittels eines angetriebenen Translationstisches verschoben wird. Vergleicht man nun die optische Tiefe eines bestimmten Merkmales bzw. Objektes innerhalb der Probe mit der Bewegung eben dieses Merkmales bzw. Objektes, dann lässt sich daraus der Brechungsindex berechnen. Mit diesem Ansatz lässt sich der Brechungsindex verschiedener Hauptkomponenten wie beispielsweise des Stratum corneums oder der Dermis mit einer Genauigkeit von 10^{-2} bestimmen [124]. Allerdings ist der Einsatz eines angetriebenen Translationstisches nicht in jedem Fall möglich, gerade bei in vivo Messungen an verschiedenen Körperregionen.

Eine alternative Methode hierzu misst die optische Weglänge innerhalb der Probe, deren Schichten planparallele Grenzen aufweisen unter Verwendung verschiedener Einfallswinkel des OCT-Objektstrahles. Dies ermöglicht die Berechnung der tatsächlichen Probendicke sowie des Brechungsindex innerhalb der Probe [125]. Allerdings sind die planparallelen Probenbegrenzungen essentiell erforderlich, sodass sich die praktische Anwendung dieser Methode

auf ex vivo und homogene Proben beschränkt. Biologisches Gewebe weist in der Regel leider keine planparallelen Begrenzungen auf.

Beschreibung der neuartigen, inversen Brechungsindexkorrektur

Wie die vorangegangenen Methoden zeigen, gibt es noch kein passendes Verfahren zur Brechungsindexkorrektur, das bei in vivo OCT-Aufnahmen von biologischem Gewebe angewandt werden kann. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit ein neuer Ansatz für eine inverse Brechungsindexkorrektur (I-BIK) vorgestellt, der das Potenzial besitzt OCT-Bilder von Proben mit inhomogenen Brechungsindexprofilen zu korrigieren ohne den Brechungsindex zu kennen. Dieser kann aber während des Verfahrens berechnet werden. Im Vergleich zu anderen I-BIK-Methoden erfordert diese Methode keine zusätzlichen beweglichen Teile im OCT-Setup wie Translationstische oder Goniometer, was einen enormen Vorteil für die Anwendbarkeit im klinischen Umfeld darstellt. Beispiele für Einsatzfelder wären die Verbesserung der OCT-Bildgebung während robotergestützte Chirurgie für Cochlea-Implantate [126] oder auch in der Dermatologie zur Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen.

Bisherige I-BIK-Methoden waren stets darauf fokussiert die Brechungsindexkorrektur mit einem wohlbekanntem oder eigens berechneten Brechungsindexprofil durchzuführen [109, 112]. Im hier beschriebenen Ansatz wird der Objektstrahl des OCT durch das zu untersuchende Medium verfolgt, um den Einfluss des Brechungsindex auf den OCT-C-Scan zu verstehen. Mit dem Wissen über den Strahlenverlauf und der Eikonal-Funktion aus Gleichung 6.22 können im Anschluss Bildkorrekturtechniken angewandt und ein Brechungsindexprofil $n(\mathbf{r})$ berechnet werden, für das das virtuell sichtbare OCT-Bild optimal mit der realen Strukturgeometrie des Mediums übereinstimmt. Hierbei handelt es sich um ein nichttriviales Variationsproblem für beliebige $n(\mathbf{r})$. Selbst bei stark streuenden Medien, wie Knochen wird davon ausgegangen, dass eine gute Schätzung des Brechungsindexprofils vorliegt, wenn ein homogenes und isotropes Verhalten über das gesamte zu untersuchende Medium angenommen wird. Nimmt man zusätzlich nicht-kontinuierliche Brechungsindexvariationen an, so reduziert sich die Berechnung der Lichtwechselwirkungen an den Brechungsindexgrenzen auf die Anwendung des Snelliusschen Gesetzes aus Gleichung 5.14. Konkret für den Übergang von Luft ins Medium gilt dann

$$n_{Luft} \cdot \sin(\theta) = n_{Medium} \cdot \sin(\varphi), \quad (6.23)$$

wobei die beiden Winkel θ und φ gemäß der Abbildung 6.25 definiert sind. Zusätzlich muss dann nur noch die optische Weglänge des Lichtstrahls im Inneren des Mediums mit dem Brechungsindex n_{Medium} skaliert werden, um die tatsächliche geometrische Weglänge innerhalb der Probe zu erhalten.

Wichtig für die Anwendung, der hier vorgestellten Methode, ist die Ableitbarkeit des Brechwinkels φ aus dem OCT-Bild. Hierfür wird eine Struktur innerhalb des zu untersuchenden Mediums benötigt, die senkrecht zur Oberfläche eben dieses Mediums verläuft. Aus diesem Grund wurde zum ersten Testen ein homogenes, isotropes Medium mit einfacher Geometrie gewählt, in dessen flacher Oberfläche sich ein zylindrisches Loch mit einer Symmetrieachse senkrecht zu eben dieser Oberfläche befindet. Als Material wurde eine 2 mm dicke Polymethylmethacrylat (PMMA)-Folie (Evonik Industries), ein im Spektralbereich um 1300 nm transparenter Kunststoff, gewählt und ein zylindrisches Loch von 1 mm Durchmesser hineingefräst. Hierfür wurde eine fünfschichtige Ultrapräzisionsfräsmaschine (Kugler Micromaster 5x) verwendet [127]. Im Allgemeinen können aber auch weniger komplexe Fräsmaschinen zur Probenherstellung genutzt werden. Um sicherzustellen, dass das zylindrische Loch nach dem Fräsen senkrecht zur Oberfläche der Probe steht, wurde die genaue Position mit einem internen Renishaw-Sensor der Fräsmaschine gemessen und durch zwei Nick- und Gierachsen korrigiert. PMMA weist in dem verwendeten Spektralbereich so gut wie keine Volumenstreuung, aber dafür einen homogenen, isotropen Brechungsindex auf.

Bei dieser Methode zur Brechungsindexkorrektur wird die Tatsache ausgenutzt, dass sich bei einem OCT-C-Scan ein stark verzerrtes Bild in der Tiefe zeigt, wenn die Probe so geneigt ist, dass sich der Lichteinfallswinkel θ (siehe Abbildung 6.26) deutlich von 0° unterscheidet. Die im OCT-Bild sichtbare Geometrie soll so korrigiert werden, dass die tatsächliche Geometrie wiederhergestellt wird. Hierbei kann im selben Schritt der Brechungsindex ermittelt werden. Die Probe wird unter dem OCT mit einem Neigungswinkel γ zwischen der Oberflächennormalen der Probe und der optischen Achse der OCT-Linse positioniert. γ ist in diesem Beispiel etwa 15° . Der OCT-Objektstrahl fällt entlang der z-Achse von oben auf die Probe. Wenn der Strahl auf die Luft-PMMA-Grenze trifft, wird er durch den Einfluss des Brechungsindexunterschieds gebrochen und weicht von seinem ursprünglichen telezentrischen Weg ab. Die linke Flanke des zylindrischen Lochs wird realitätsnah entsprechend der tatsächlichen Position dargestellt, da der Lichtstrahl durch das Loch ungehindert auf diese Flanke treffen kann, wie in Abbildung 6.26 zu sehen ist. Die rechte Flanke des Lochs hingegen wird fehlerhaft im Scan dargestellt, da der OCT-Strahl hier zuerst

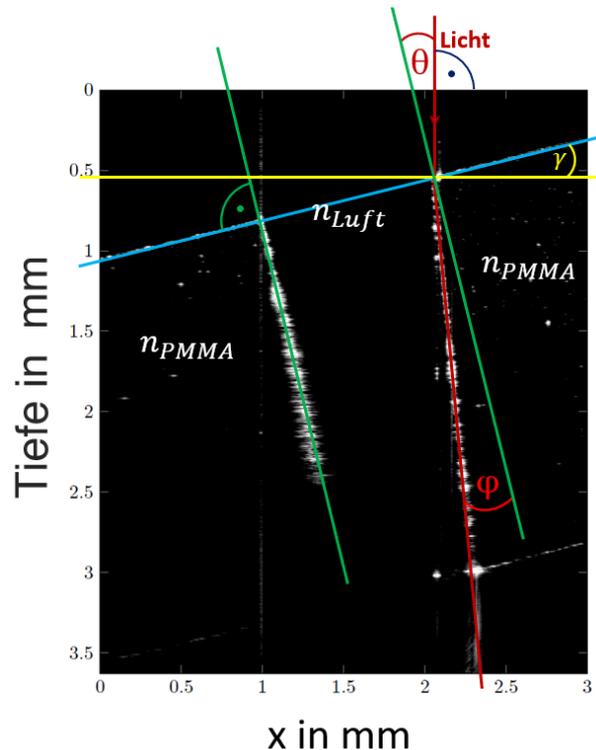


Abbildung 6.26.: Die grünen Linien repräsentieren die Oberfläche des PMMA sowie die Wände des dazu rechtwinkligen Bohrloches. Im OCT-Bild liegt die rechte Wand allerdings nicht mehr im rechten Winkel vor, sondern auf der roten Geraden. Der Einfallswinkel θ findet sich zwischen dem senkrecht einfallenden Licht und der Senkrechten zur PMMA-Oberfläche. Der Winkel φ wird benötigt um das OCT-Bild zu korrigieren.

durch das PMMA transmittieren muss, um auf die rechte Flanke zu treffen. Der Winkel φ aus Abbildung 6.26 müsste in der Realität eigentlich 0° entsprechen, weicht hier aber deutlich davon ab und ist eindeutig größer als 0° . Das bedeutet, kann man diesen Winkel φ bestimmen, dann kann man auch die OCT-Scans korrigieren.

Neben dem PMMA wurde noch eine weitere Probe untersucht, der Schädelknochen eines Schweines (ex vivo), um die allgemeine Anwendbarkeit des I-BIK-Algorithmus in Streumedienn und hartem biologischem Gewebe zu demonstrieren. Nach der Resektion des Knochenstückes aus dem Schweineschädel wurde die Probe in einem Gefrierschrank bei einer Temperatur von -40°C aufbewahrt. Des Weiteren wurde auch hier in die Probe ein zylindrisches Loch senkrecht zur Oberfläche auf dieselbe Weise mit der Ultrapräzisionsfräse hineingefräst wie bei der PMMA-Probe. Lediglich der Durchmesser des Loches wurde, mit 0,1 mm Größe, kleiner gewählt als in der ersten Probe. Das Knochenstück besitzt zwei planparallele Oberflächen und ist 5 mm breit sowie 5 mm lang und 1 mm dick. Die Dicke wurde bestimmt, in dem ein Messschieber an 20



Abbildung 6.27.: Schema zur Übersicht des Ablaufes der I-BIK-Methode.

verschiedenen Stellen angesetzt und die Dicke abgelesen wurde. Dies ergab eine Dicke von $d = 0,99 \text{ mm} \pm 0,01 \text{ mm}$.

Im Weiteren werden jeweils beide Beispielproben verwendet um die I-BIK-Methode zu testen. In Abbildung 6.27 ist eine Übersicht über die einzelnen Schritte der I-BIK-Methode zu sehen. Im ersten Schritt wird eine Kantendetektion durchgeführt, die im Folgenden ausführlich beschrieben wird.

Kantendetektion

Für die hier beschriebene I-BIK-Methode werden volumetrische OCT-Messungen (C-Scans) sowohl an der PMMA-Probe als auch an der Schädelknochenprobe vom Schwein mit einem Spectral Domain OCT von Thorlabs (TELESTO-II) mit einer telezentrischen f - θ -Linse (LSM03) bei einer zentralen Wellenlänge von 1.300 nm und einem Wellenlängenbereich von 100 nm durchgeführt. Anschließend muss die obere Luft-Proben-Grenze auf der Probenoberfläche sowie die Ecken an den zylindrischen Löchern detektiert werden. Hierfür wird ein Algorithmus basierend auf der Canny-Kantendetektion angewendet [128]. Die Canny-Detektion ist ein wohldefiniertes Verfahren und bereits in Matlab in der Methode `edge()` vorimplementiert. Da die Canny-Kantendetektion zu den beliebtesten Kantenerkennungsverfahren gehört, gibt es sie in einer Vielzahl spezialisierter Versionen. Jedoch folgen alle Varianten denselben vier grundlegenden Schritten:

1. **Schritt:** Bildglättung mit Gauß-Filter
2. **Schritt:** Berechnung von Betrag und Ausrichtung des Gradientenvektors mittels Finite-Differenzen-Methode für die partielle Ableitung
3. **Schritt:** Unterdrückung von Nichtmaxima
4. **Schritt:** Verwendung eines doppelten Schwellwertalgorithmus

Zunächst wird das OCT-Bild $X(i, j)$ mit einem Gaußfilter $G(i, j, \sigma)$ gefaltet, sodass ein geglättetes Bild $Y(i, j)$ mit

$$Y(i, j) = X(i, j) * G(i, j) \quad (6.24)$$

entsteht. Bei einem Gaußfilter handelt es sich um einen kantenerhaltenden Tiefpassfilter mit der Standardabweichung σ zur Steuerung des Glättungsgrades. Im zweiten Schritt wird der Gradient des geglätteten Bildes $Y(i, j)$ zur Berechnung des Betrags und der Ausrichtung des Gradientenvektors mit Hilfe der Finiten-Differenzen-Methode für die horizontalen und vertikalen partiellen Ableitungen $P(i, j)$ und $Q(i, j)$ verwendet. Diese beiden Richtungsableitungen können mit

$$P(i, j) \approx \frac{Y(i, j+1) - Y(i, j) + Y(i+1, j+1) - Y(i+1, j)}{2} \quad (6.25)$$

und

$$Q(i, j) \approx \frac{Y(i, j) - Y(i+1, j) + Y(i, j+1) - Y(i+1, j+1)}{2} \quad (6.26)$$

berechnet werden. Mit Hilfe dieser beiden Richtungsableitungen können wiederum der Betrag $M(i, j)$ des Gradientenvektors mit

$$M(i, j) = \sqrt{P(i, j)^2 + Q(i, j)^2} \quad (6.27)$$

sowie die Ausrichtung $\alpha(i, j)$ des Gradientenvektors mit

$$\alpha(i, j) = \tan^{-1} \left(\frac{Q(i, j)}{P(i, j)} \right) \quad (6.28)$$

berechnet werden. Anschließend folgt dann die Unterdrückung von Nichtmaxima, das heißt, dass Schwellwerte für den Gradientenwert festgelegt werden, um potenzielle Kantenpixel zu finden. Dies ergibt sich aus der Definition der Kanten, denn bei der Canny-Methode wird ein Kantenpunkt als ein Punkt definiert, dessen Gradientengröße ein lokales Maximum in der Richtung des Gradienten identifiziert. Das Ergebnis daraus ist ein Bild $N(i, j)$, dessen Werte 0 sind, außer an den lokalen Maximalpunkten. Jedoch gibt es an dieser Stelle oft noch viele falsche Kantenfragmente im Bild, die entweder durch verrauschte Pixel oder durch kantenähnliche Fragmente im Bild verursacht werden, die allerdings keine echten Kanten sind. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle weitere Schwellwerte auf das Bild $N(i, j)$ angewendet und alle Werte unterhalb des Schwellwertes werden ebenfalls auf 0 gesetzt. Die richtige Wahl der Schwellwer-

te ist hierbei essentiell und von großer Bedeutung. Wählt man die Schwellwerte zu klein, dann bleiben viele falsche Kanten im Bild erhalten. Wählt man die Schwellwerte zu groß, dann werden Teile der echten Kanten eliminiert [128].

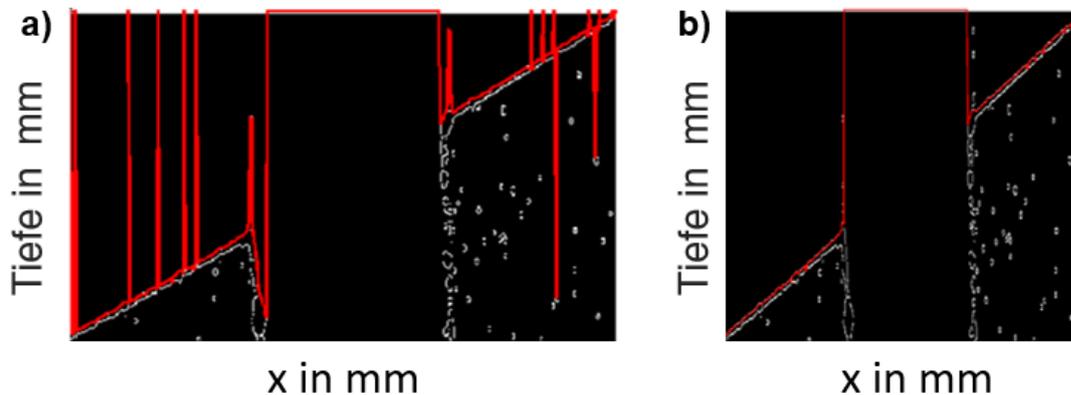


Abbildung 6.28.: Nach Anwendung der Canny-Kantendetektion zeigt sich in Abbildung a) noch keine korrekte Detektion der Oberflächenkante der PMMA-Probe. Erst nach weiteren Anpassungen durch das Wissen, dass es sich, bis auf das gefräste Loch, um eine geschlossene Kante handelt, zeigt sich in Abbildung b) eine korrekt detektierte Kante.

Darüber hinaus kann aber auch anderes Vorwissen verwendet werden, um falsche Kantenfragmente aus dem Bild zu eliminieren und die Probenoberfläche korrekt zu detektieren. So wissen wir beispielsweise, dass es sich bei der Probenoberfläche um die Kante handelt, auf die das Licht als erstes trifft. In Abbildung 6.28 a) wurde in jedem A-Scan der PMMA-Probe, also in jeder Spalte des B-Scans, der von 0 abweichende Pixel rot markiert, der sich am weitesten oben befindet. Ist im A-Scan kein Pixel von 0 verschieden, dann befindet sich hier das gefräste Loch. In diesem Bild ist allerdings eindeutig zu sehen, dass die PMMA-Oberfläche noch nicht korrekt abgebildet werden kann. Zum einen befinden sich immer noch etliche falsche Kantenfragmente im Bild und zum anderen wurden an manchen Stellen echte Kantenpixel nicht behalten, sodass sich der detektierte Pixel innerhalb der PMMA-Probe anstatt auf der Oberfläche befindet. An dieser Stelle wurden die Schwellwerte nicht erneut angepasst, sondern es wurde anderes Wissen zur Korrektur herangezogen. Und zwar wissen wir aufgrund der Probenbeschaffenheit des PMMA, dass es sich, bis auf das ausgefräste Loch um eine sehr ebene und geschlossene Oberfläche handelt. Dieses Wissen wird nun an dieser Stelle genutzt, um die noch störenden inkorrekten Kantenfragmente zu eliminieren und die Kante im Falle von fehlenden Kantenpixeln wieder komplett zu vervollständigen. Hierfür schaut man sich bei jedem detektierten Pixel ebenso die Nachbarnpixel an. Gehören die Nachbarnpixel zu der Kante, dann müssen dies die betrachteten Pixel ebenfalls

tun. Eine Ausnahme stellt das ausgefräste Loch dar. Hier wird nach einer größeren Anzahl detektierter Pixel geschaut, die zusammenhängend am obersten Bildrand fernab der Probenoberfläche liegen. Das Ergebnis dieser Korrektur kann in Abbildung 6.28 b) begutachtet werden. Hier konnten erfolgreich alle Fehler korrigiert werden. Sowohl die Probenoberfläche als auch das gefräste Loch werden nun korrekt dargestellt durch die rote Linie.

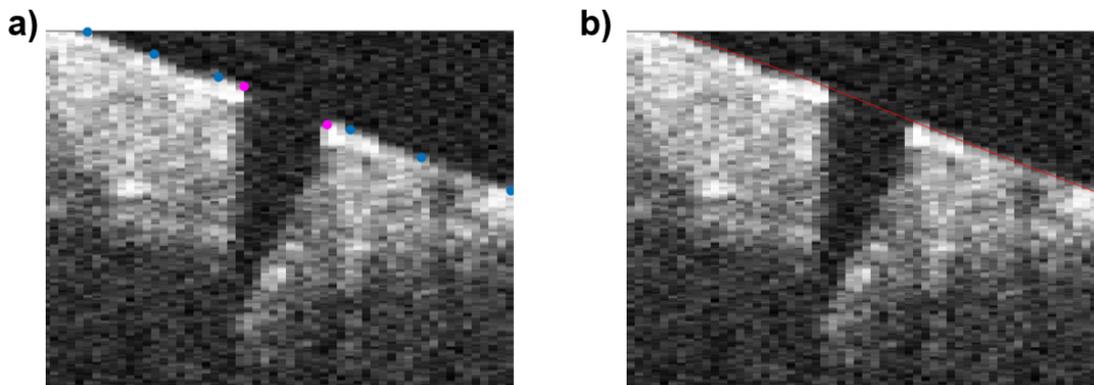


Abbildung 6.29.: Alternative Kantendetektion mittels manueller Punktesetzung. Es wurden in diesem Beispiel sechs Punkte auf die Kante und zwei zusätzliche Punkte an die Lochecken gesetzt (siehe a)). Durch Verbinden der gesetzten Punkte erhält man angenähert die Probenoberfläche (siehe b)).

Aufgrund des deutlich größeren Rauschens in den OCT-Bildern des Schweineschädelknochens liefert die Canny-Kantendetektion deutlich schlechtere Ergebnisse bei diesem zweiten Beispiel. Daher wurde nach einer alternativen Methode geschaut. Die einfachste Variante an dieser Stelle war es die Probenoberfläche halbautomatisiert zu detektieren. Hierfür wird eine Anzahl an Punkten festgesetzt, die manuell auf die Probenoberfläche gesetzt werden. Zusätzlich hierzu werden zwei Punkte genau an den Ecken des ausgefrästen Loches gesetzt. In Abbildung 6.29 ist dieses Vorgehen zu sehen. Es wurden im Bild a) sechs Punkte (blau) auf die Probenoberfläche des Schweineschädelknochens gesetzt und anschließend zwei Punkte (magenta) an den beiden Ecken des gefrästen Loches ergänzt. Mittels linearer Interpolation werden dann die blauen Punkte wie in Abbildung 6.29 miteinander verbunden und so wie hier als rote Linie dargestellt. Diese halb automatische Methode ist eine sehr gute Ergänzung für die voll automatisierte Canny-Kantendetektion, da sie gerade bei den verrauschten Bildern immer noch zuverlässige Ergebnisse liefern kann.

Außer der Kante der Probenoberfläche werden noch die Innenkanten des Fräsloches benötigt. Diese Detektion könnte man ebenfalls mit Hilfe des eben vorgestellten semiautomatisierten Verfahrens durchführen. Eine andere Variante alle benötigten Kanten zu finden, ist die Nutzung der Hough Transformation.

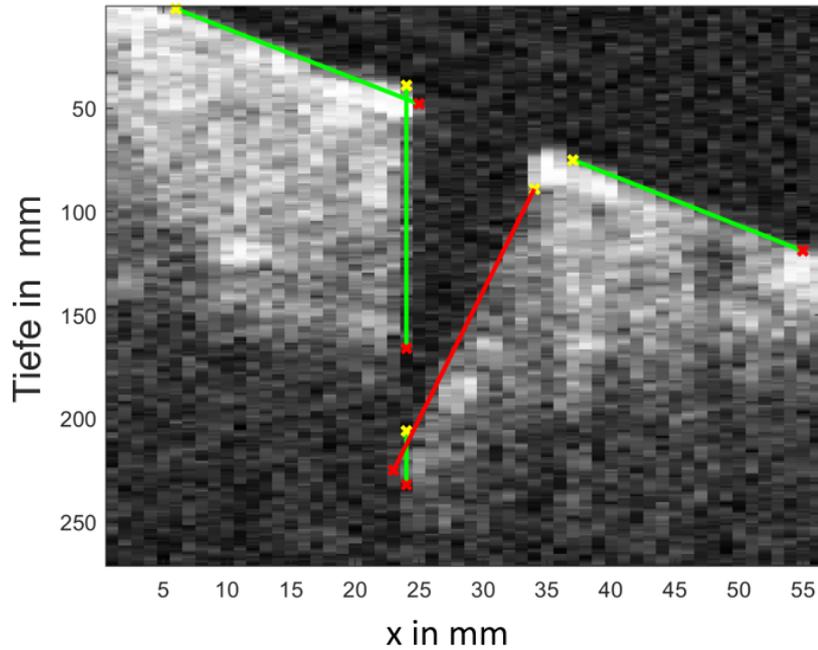


Abbildung 6.30.: Kantendetektion mit Hilfe der Hough Transformation, welche eine zusätzliche Detektion der Lochkanten ermöglicht.

Die Hough Transformation wurde erstmals im Jahr 1962 als Methode zur Erkennung komplexer Punktmuster in binären Bilddaten eingeführt [129, 130]. Sie erreicht dies durch die Bestimmung spezifischer Parameterwerte, die diese Muster charakterisieren. Strukturen mit einer räumlichen Ausdehnung werden so transformiert, dass sie räumlich kompakte Merkmale in einem Bereich möglicher Parameterwerte bilden. Die Hough Transformation wandelt ein schwieriges globales Erkennungsproblem im Bildraum in ein einfacher zu lösendes lokales Peak-Detektionsproblem in einem Parameterraum (auch Hough-Raum genannt) um. Die wichtigste Idee der Methode ist die Identifizierung von Gruppen kollinear Punkte in einem Bild. Eine Menge von Bildpunkten (P_x, P_y) , die auf einer Geraden liegen, also kollinear sind, kann durch eine Beziehung f_P definiert werden, die durch

$$f_P = P_y - aP_x - b = 0 \quad (6.29)$$

beschrieben wird. Die Parameter a als Anstieg und b als y -Achsenabschnitt charakterisieren hierbei die Gerade. Bei der Gleichung 6.29 handelt es sich um eine Zuordnung der Menge aller Parameterpaarungen (a, b) auf die Menge der Bildpunkte (P_x, P_y) . Bildpunkte, die im Bildraum kollinear sind, schneiden sich alle in einem gemeinsamen Punkt im Parameterraum, und die Koordinaten dieses Parameterpunktes charakterisieren die gerade Linie, die die Bildpunkte verbindet. Die Hough Transformation identifiziert diese Schnittpunkte im Pa-

rameterraum, wobei es sich um eine lokale Operation handelt, die wesentlich simpler als die Erkennung ausgedehnter Punktmuster im Bildraum ist [130]. Jedoch eignen sich die Parameter (a, b) teilweise nur bedingt, daher nimmt man den Normalenvektor der Geraden

$$\hat{\mathbf{n}} = \begin{pmatrix} -\sin \alpha \\ \cos \alpha \end{pmatrix} \quad (6.30)$$

zur Hilfe, wobei sich der Winkel α zwischen der Normalen und der x -Achse befindet [131]. Die Parametergleichung

$$d = -P_x \sin \alpha + P_y \cos \alpha \quad (6.31)$$

berechnet den Abstand d zwischen dem Koordinatenursprung $(0, 0)$ und dem Schnittpunkt der Geraden mit der Normalen. Hier wird die Menge aller Parameterpaarungen (d, α) der Menge der Bildpunkte (P_x, P_y) zugeordnet. Mit Gleichung 6.31 werden also für alle Punkte auf Kanten im Bild die entsprechenden Kurven im Hough-Raum eingezeichnet [131]. Dies macht man sich zu Nutzen um die benötigten Kanten, wie in Abbildung 6.30 zu sehen, zu finden.

Bestimmung der Geradenanstiege

Da es sich bei der Probenoberfläche um eine ebene Fläche handelt, kann diese im B-Scan durch eine lineare Funktion $f(x) = ax + b$ beschrieben werden. Zur Aufstellung dieser linearen Funktion werden zwei beliebige Punkte $A(x_A, y_A)$ und $B(x_B, y_B)$ auf eben dieser Probenoberfläche benötigt, durch die die rote Linie aus Abbildung 6.28 b) verläuft und die nicht innerhalb des ausgefrästen Loches liegen. Der Anstieg a der linearen Funktion kann durch die Formel $a = \frac{y_B - y_A}{x_B - x_A}$ berechnet werden. Der y -Achsenabschnitt b berechnet sich durch $b = y_A - a \cdot x_A$ bzw. $b = y_B - a \cdot x_B$, sodass die Probenoberfläche im OCT-B-Scan durch die Funktion

$$f(x) = y_A + \frac{y_B - y_A}{x_B - x_A}(x - x_A) \quad (6.32)$$

beschrieben werden kann. Des Weiteren werden die beiden Eckpunkte $L(x_L, y_L)$ und $R(x_R, y_R)$ des ausgefrästen Loches benötigt, die man ebenfalls bereits durch die Kantendetektion gewonnen hat. Nun werden zusätzlich noch die beiden Geraden benötigt, die auf der linken bzw. rechten Lochkante liegen und durch die Punkte L bzw. R verlaufen. Mit Hilfe der Hough Transformation wurden diese Kanten bereits, wie in Abbildung 6.30 zu sehen, detektiert. Zur Berechnung der Geradengleichungen $l(x) = cx + d$ für die linke Kante und $r(x) = vx + w$ für

die rechte Kante werden abermals zwei Punkte auf eben diesen Kanten benötigt. Im Grunde reichen uns zur Berechnung des Winkels φ aber alleine die beiden Anstiege c und v .

Der Anstieg c der linken Geraden ist in diesem Beispiel leicht zu berechnen, da diese Gerade senkrecht zur Probenoberfläche verläuft, dessen Geradengleichung zuvor schon bestimmt wurde. Der Anstieg c ist somit die negative Reziproke des Anstieges a , also gilt $c = -\frac{1}{a}$. Hierbei handelt es sich um diejenige Lochkante, die nicht durch den brechungsindexinduzierten Bildfehler verschoben wurde, sondern wie in der realen Probe immer noch senkrecht zur Oberfläche sichtbar ist.

Der Anstieg v der anderen Kante, die durch den brechungsindexbedingten Bildfehler nicht mehr senkrecht auf der Oberfläche steht, wird mit zwei Punkten auf der detektierten Kante mit Hilfe der Formel aus Gleichung 6.32 berechnet.

Winkelberechnung

Im 3. Schritt der I-BIK-Methode kann nun der Winkel φ berechnet werden. Hierfür werden eben diese beiden Geradenanstiege benötigt. Die beiden Geraden schneiden sich, da diese durch die Verzerrung nicht mehr parallel zueinander verlaufen. Der Winkel φ befindet sich zwischen diesen beiden Geraden und kann durch den Tangens mit Hilfe beider Anstiege mit der Gleichung

$$\varphi = \tan^{-1} \left| \frac{v - c}{1 + v \cdot c} \right| \quad (6.33)$$

berechnet werden. Hierbei handelt es sich um den Brechungswinkel, der angibt wie weit die gebrochene, verfälschte Kante von der Originalkante abweicht.

Bestimmung des Brechungsindex

Mit der Kenntnis über den Winkel φ , kann im nächsten Schritt der Brechungsindex des Mediums berechnet werden. Hierfür wird die Gleichung des Snelliusschen Brechungsgesetzes aus Gleichung 6.23 umgestellt und verwendet:

$$n_{Medium} = \frac{n_{Luft} \cdot \sin \theta}{\sin \varphi}. \quad (6.34)$$

Auf diese Weise wird sowohl der Brechungsindex der PMMA-Probe als auch der, von der Schädelknochenprobe berechnet. So ergibt sich mit der I-BIK-Methode ein Brechungsindex für PMMA von $1,48 \pm 0,04$. Dieser Wert deckt sich äußerst gut mit den Werten aus der Literatur mit 1,476 [132] und 1,488 [133]. Um zusätzlich einen vergleichbaren Referenzwert für den Brechungsindex zu erhalten,

wurde die PMMA-Probe mit einem Brechungsindex-Profilometer (Rinck Elektronik) ebenfalls bei einer Wellenlänge von 1300 nm mit dem Ergebnis $1,484 \pm 0,004$ charakterisiert. Alle Werte wurden nochmal in der Tabelle 6.4 zusammengefasst. Der Referenzwert und der, mit der I-BIK-Methode berechnete Brechungsindexwert, die beide an ein und derselben PMMA-Probe bestimmt wurden, stimmen ziemlich exakt überein. Dies ist ein Beweis dafür, dass die I-BIK-Methode sehr gut funktioniert. Um dies noch weiter zu verifizieren wurde das Verfahren zusätzlich an einer biologischen Probe, der Schädelknochenprobe überprüft, die deutlich inhomogener als das PMMA ist.

Probenmaterial	n gemessen (I-BIK)	n Referenz	n Literatur
Polymethylmethacrylat (PMMA)	$1,48 \pm 0,04$	$1,484 \pm 0,004$	1,476 [132] 1,488 [133]
Schädelknochen vom Schwein	$1,52 \pm 0,04$	$1,51 \pm 0,03$	1,555 - 1,564 [134]

Tabelle 6.4.: Vergleich des, mit der I-BIK-Methode gemessenen, Brechungsindexes mit dem Brechungsindex aus der Referenzmessung sowie aus der Literatur.

Für die Schädelknochenprobe wurde ebenfalls aus den OCT-Bildern heraus der Brechungswinkel φ mit Gleichung 6.33 bestimmt und hiermit anschließend mit Gleichung 6.34 der Brechungsindex des Mediums berechnet. So ergab sich für den untersuchten Schädelknochen ein Brechungsindex von $n = 1,52 \pm 0,04$. Die gefundenen Werte in der Literatur liegen teilweise recht weit auseinander. Hier möchte ich nur die aufführen, die am dichtesten an dem berechneten Wert liegen mit 1,555 - 1,564 [134]. Da der Brechungsindex von biologischem Gewebe sehr individuell sein kann und vom Grad der Dehydratation abhängt, können die Werte hier etwas weiter auseinanderdriften. Daher wurde auch hier eine Referenzmessung des Brechungsindexes der Knochenprobe vorgenommen. Hierfür wurde die Probe zunächst mit einem OCT, in diesem Fall, wie zuvor auch, mit einem Spectral Domain OCT von Thorlabs (TELESTO-II) mit einer telezentrischen f - θ -Linse (LSM03) bei einer zentralen Wellenlänge von 1.300 nm und einem Wellenlängenbereich von 100 nm vermessen. Dadurch, dass das Knochenstück so gewählt wurde, dass es zwei planparallele Oberflächen aufweist, ergibt sich auch im OCT-Bild ein gleichmäßiger Abstand zwischen beiden Grenzflächen. Dies ist in Abbildung 6.31 a) sehr deutlich zu sehen. Mittels eines Medianfilters wurden beide Grenzflächen identifiziert. Die obere Grenzfläche wurde hier auf einem B-Scan mit roten Kreuzen gekennzeichnet und die untere Grenzfläche mit blauen Kreisen. Hierdurch kann die optische Weglänge

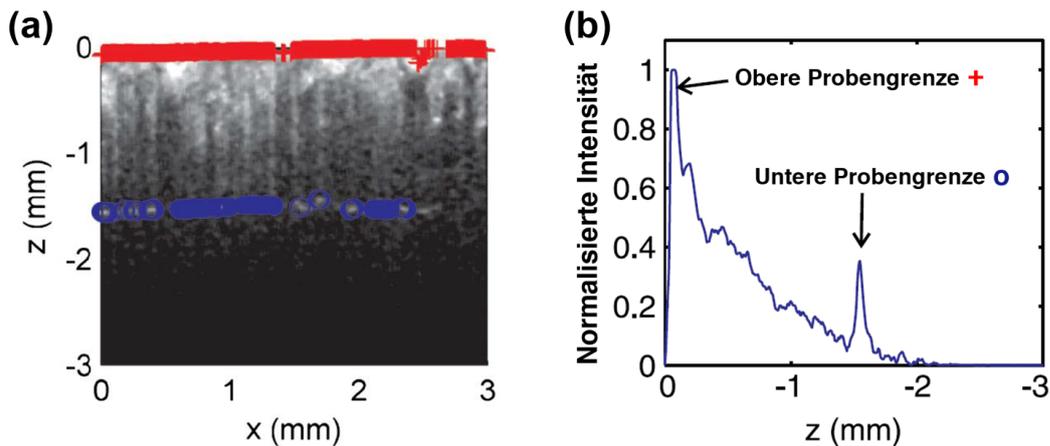


Abbildung 6.31.: a) OCT-B-Scan des Schweineschädelknochens, bei dem die obere Probengrenze mit roten Kreuzen und die untere Probengrenze mit blauen Kreisen markiert wurde. b) Auf dem rechten Bild ist ein A-Scan abgebildet. Die beiden Probengrenzen erkennt man hier an den lokalen Maxima, die mittels eines schwellwertbasierten Algorithmus detektiert werden, sodass die optische Weglänge und damit der Brechungsindex bestimmt werden kann. [127]

(OWL) des OCT-Strahls bestimmt werden, indem man aus den A-Scans (siehe Abbildung 6.31 b)) mittels eines schwellwertbasierten Algorithmus die Position der beiden Grenzen berechnet. In der Abbildung sind beide Grenzen sehr gut als Piek zu erkennen und der Abstand dieser beiden Maxima ergibt wiederum die optische Weglänge. Zur besseren Validierung wurden zur Berechnung 10 verschiedene A-Scans hinzugezogen. Der durchschnittliche Brechungsindex n der Probe kann nun mit Hilfe der Eikonal-Funktion durch Division der realen Probendicke d durch die optische Weglänge OWL mit $n = OWL/d$ berechnet werden und ergibt einen Wert von $n = 1,51 \pm 0,03$. Auch diese Werte sind nochmal in der Tabelle 6.4 dargestellt [127].

Bildfehlerkorrektur

Im letzten Schritt der I-BIK-Methode kann nun der Bildfehler korrigiert werden. Dies wurde auch wieder für beide Proben durchgeführt, für die PMMA- und die Schweineschädelknochen-Probe. Die Vermessung der Proben wurde wie bereits beschrieben mit dem TELESTO-II durchgeführt. Die Proben wurden um einen Winkel von circa 15° geneigt, sodass das Licht nicht mehr senkrecht auf die Probenoberfläche auftrifft. Hierdurch entsteht eine brechungsindexinduzierte Bildverzerrung, die optisch sehr gut im Bild zu erkennen ist. Die Kante des gefrästen Loches, die nach oben geneigt ist, wird im Bild nicht mehr korrekt, sondern verzerrt dargestellt. Des Weiteren ist auch die optische Dicke größer als die reale Dicke der jeweiligen Probe.

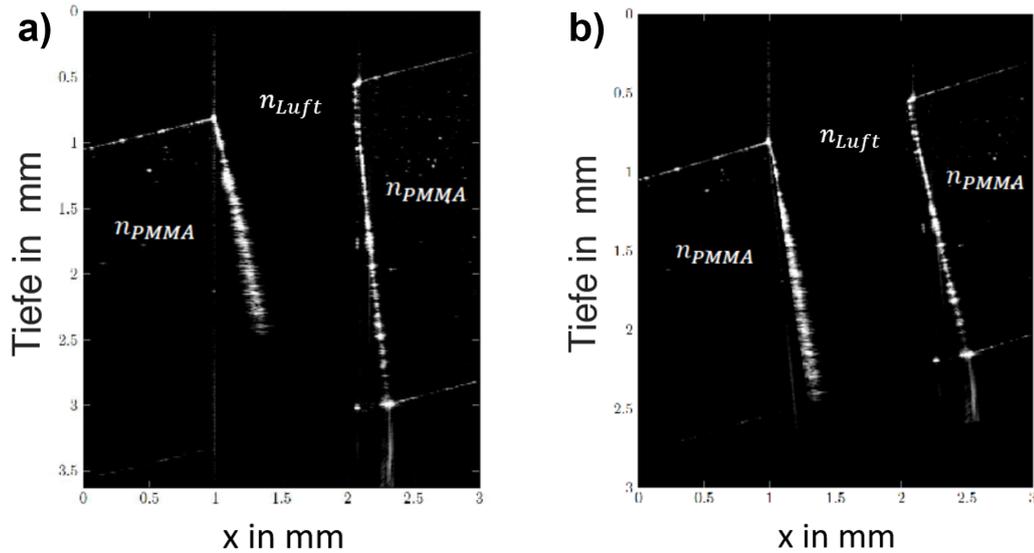


Abbildung 6.32.: Das OCT-Bild der PMMA-Probe mit dem gefrästen Loch weist einen signifikanten Bildfehler auf, der deutlich an den nicht mehr parallel verlaufenden Lochkanten zu erkennen ist (links, a)). Diesen gilt es zu korrigieren. Das Korrekturergebnis nach der I-BIK-Methode ist rechts in Bild b) zu sehen.

Im Falle der PMMA-Probe wurde die linke Seite nach unten und die rechte Seite nach oben geneigt bei der OCT-Messung, siehe Abbildung 6.32 a). Die rechte Kante des gefrästen Loches wird im Bild nicht mehr korrekt dargestellt. Mit Hilfe der I-BIK-Methode, mit den zuvor beschriebenen Schritten konnte das Bild korrigiert werden, siehe Abbildung 6.32 b). Hierfür wurde die rechte Seite des PMMA-Blocks, also alles rechts von dem gefrästen Loch, um den Winkel φ nach rechts rotiert (also sämtliche Bildpixel). Zudem wurde die optische Dicke OWL der gesamten Probe mit der Formel

$$d = \frac{OWL}{n} \quad (6.35)$$

korrigiert und zurück in die reale Dicke d überführt. Dabei bleibt die Probenoberfläche unberührt und am selbigen Platz. Nach der Korrektur stellt die PMMA-Probe im OCT-Bild ein Abbild der Wirklichkeit dar. Um die Bildverzerrung im gesamten C-Scan mit der I-BIK-Methode zu korrigieren, korrigiert man sukzessiv jeden einzelnen B-Scan.

Mit der zweiten Probe, dem Schädelknochenstück eines Schweines wird ganz genauso verfahren wie mit der ersten Probe. Die Abbildung 6.33 zeigt auf der linken Seite eine Vergleichsmessung mit dem OCT ohne Neigung des Probenstücks zur Verdeutlichung der Struktur dieser Probe. Auch in diesem Bild weicht die optische Dicke bereits von der realen Dicke ab. Jedoch wird das

gefräste Loch wie in der Realität dargestellt. Die Probenoberfläche erscheint besonders hell, da diese das meiste Licht reflektiert.

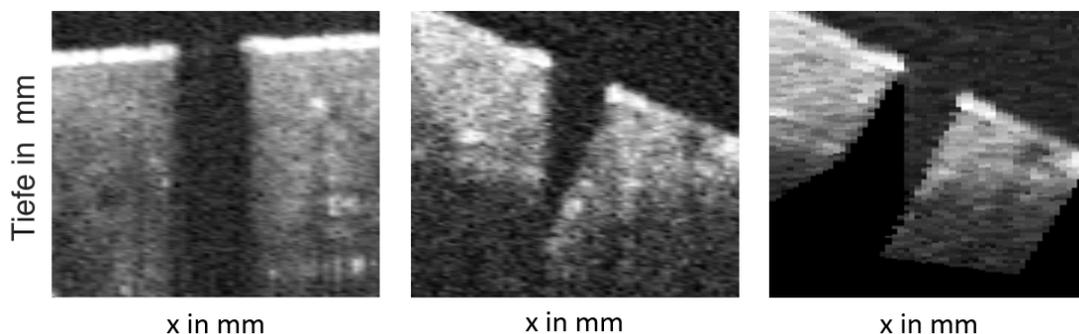


Abbildung 6.33.: Die linke Aufnahme zeigt die unverkippte Struktur des Schweineschädelknochens. Wird die Probe geneigt vermessen, sodass das Licht nicht mehr senkrecht auf die Probenoberfläche trifft, entsteht eine Bildverzerrung wie in der Mitte zu sehen. Diese wurde im rechten Bild mit Hilfe der I-BIK-Methode wieder korrigiert.

Nun wird die Probe ebenfalls um circa 15° geneigt. Dieses Mal mit der linken Seite nach oben und der rechten Seite nach unten, sodass hier die linke Lochkante verzerrt dargestellt wird, siehe Abbildung 6.33, Mitte. Durch die Neigung absorbiert die Probenoberfläche weniger Licht und erscheint nicht so hell wie im linken Bild. Auch hier wird mit Hilfe der I-BIK-Methode der Brechungswinkel berechnet, um so sukzessiv alle B-Scans zu korrigieren. Im rechten Bild von Abbildung 6.33 ist die entsprechende Korrektur eines B-Scans korrespondierend zum Bild in der Mitte zu sehen. Die Probenoberfläche bleibt wieder an Ort und Stelle. Alle Bildpunkte, die sich links vom gefrästen Loch befinden, werden um den Winkel φ nach links rotiert. Die gesamte Probe unterhalb der Probenoberfläche wird mit Hilfe der Formel aus Gleichung 6.35 so korrigiert, dass die reale Dicke im Bild wiederhergestellt wird. An den schwarzen Stellen im Bild, sind die Pixelwerte nun Null, da an diesen Stellen entweder keine Probe, sondern nur Luft zu finden ist, wie innerhalb des gefrästen Lochs oder es an dieser Stelle keine Pixelinformation gibt. Aufgrund der umfangreichen Reflektion, Absorption, Streuung und Brechung des Lichts im biologischen Gewebe ist die Eindringtiefe der OCT-Messung auf circa 2 mm (maximal) beschränkt.

Es konnte hier gezeigt werden, dass die entwickelte I-BIK-Methode sowohl den unbekanntem Brechungsindex einer Probe bestimmen als auch gleichzeitig die Bildverzerrung in der OCT-Messung korrigieren kann. Hierfür sind keinerlei umständliche Hilfsmittel nötig. Es muss lediglich eine bekannte Neigung der zu untersuchenden Probe sichergestellt werden, da man die Kenntnis über diesen Winkel für die Methode benötigt. Dies kann relativ einfach durch eine Plattform

mit bekannter Neigung umgesetzt werden, auf die dann die Probe platziert wird. Das gefräste Loch ist an sich nicht zwingend erforderlich, wenn es in der zu untersuchenden Probe andere eindeutige Strukturen zu finden gibt, die sich am idealsten so wie die gefrästen Löcher verhalten und zur Probenoberfläche verlaufen. So ist es denkbar, dass man sich beispielsweise bei Hautproben die Schweißdrüsenkanäle anschaut, die senkrecht zur Probenoberfläche verlaufen und diese für die I-BIK-Methode heranzieht. Die Machbarkeit dessen wurde allerdings nicht in dieser Arbeit überprüft. Dennoch ist diese Methode sehr vielversprechend, da es in der Literatur bisher nichts vergleichbares gibt.

6.3. Diskussion

In der Medizin werden zur Diagnostik bevorzugt nichtinvasive Verfahren eingesetzt, die möglichst unkompliziert und schnell durchgeführt werden können. Mit Hilfe von in vivo Bildgebungsverfahren erhofft man sich einen Überblick über das zu untersuchende Gewebe zu verschaffen. Neben der Beschaffenheit der Gewebestrukturen spielt auch immer deren Größe eine wichtige Rolle in der klinischen Beurteilung. Die Optische Kohärenztomographie fand in den letzten Jahren immer mehr klinische Einsatzgebiete, da sie ein solches wenig zeitintensives, in vivo Bildgebungsverfahren ist. Aufgrund der Arbeitsweise dieser optischen Bildgebung, bei der das zurückgestreute Licht eines Laserstrahls detektiert wird, kommt es zu unterschiedlichen Bildverzerrungen. Diese Bildverzerrungen haben einen Einfluss auf das dargestellte Bild des Gewebes und verfälschen sowohl dessen Lage als auch deren Eigenschaften. Insbesondere entspricht die optische Dicke nicht der realen Dicke. Aus diesem Grund müssen diese Bildverzerrungen zwingend korrigiert werden, damit eine adäquate klinische Beurteilung mittels OCT-Verfahren vorgenommen werden kann. Das Ziel dieser Arbeit war es zu zeigen, dass sowohl die geometrischen als auch die brechungsindexinduzierten Bildverzerrungen so korrigiert werden können, sodass eine nichtinvasive, präoperative Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen mittels OCT-Bildgebung durchführbar ist.

Dieses Ziel konnte suffizient erreicht werden. Zum einen konnte gezeigt werden, dass das Verfahren zur Korrektur von geometrischen Bildverzerrungen übertragbar auf alle OCT-Systeme ist, wenn es sich um dieselbe Fehlerursache, die Nichttelezentrie der optischen Strahlen, handelt. Der Fehler konnte in allen drei Dimensionen um mehr als eine Größenordnung reduziert werden, sodass

der verbliebene Fehler kleiner ist als die laterale bzw. die axiale Auflösung. Weiterhin konnte das ursprüngliche Korrekturverfahren, das sich auf 30 Transformationsparameter stützt, so modifiziert werden, dass es nunmehr mit lediglich 17 unbekanntem Transformationsparametern auskommt ohne, dass der Fehler signifikant ansteigt. Ein Fehler unterhalb der Auflösung bedeutet, dass der Fehler in den Bilddaten nicht mehr sichtbar ist. Dies ermöglicht die Durchführung einer einwandfreien klinischen Beurteilung von Gewebestrukturen, wie zum Beispiel die präoperative Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen, die ein wichtiger Bestandteil der Malignitätsdiagnostik darstellt.

Der Vergleich zu dem bereits in der Software des OCT-Systems existierenden Korrekturalgorithmus hat gezeigt, dass die hier vorgestellte Methode zur Bildkorrektur deutlich besser funktioniert und den Fehler zufriedenstellender reduziert. Während sich der Fehler in die Tiefe bei Benutzung der integrierten Software im Gesamten faktisch nicht reduziert, kann durch die hier dargestellte Methode eine Fehlerreduktion um mehr als eine Größenordnung erreicht werden.

Zum anderen wurde in dieser Arbeit ein Verfahren zur Korrektur von Brechungsindexinduzierten Verzerrungen vorgestellt. Mit Hilfe dieses Verfahrens können nicht nur die Fehler in den Bilddaten korrigiert werden, sondern auch zusätzlich der Brechungsindex des zu untersuchenden Gewebes berechnet werden. In der Theorie könnte der Brechungsindex des Gewebes einen weiteren Hinweis auf dessen Malignität geben. Dies ist aber eine reine Hypothese, die in dieser Arbeit nicht weiter betrachtet wurde.

Da für das Verfahren keine zusätzlichen Hilfsmittel, wie beispielsweise ein Translationstisch benötigt werden, leidet die Handhabbarkeit der Optischen Kohärenztomographie nicht. Es bleibt ein schnelles und unkompliziertes Bildgebungsverfahren, das in vivo angewendet werden kann. Der wichtigste Aspekt für die präoperative Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen ist die korrekte Darstellung der optischen Dicke in den OCT-Bildern. Genau diese wichtige Korrektur wird durch das hier vorgestellte Verfahren gewährleistet. Im selben Zuge wurde der Brechungsindex für die beiden vermessenen Beispielstrukturen berechnet. Der, mit dieser Methode berechnete, Brechungsindex deckt sich mit dem Brechungsindex aus der Literatur sowie mit dem aus den Referenzmessungen. Dies ist ein hinreichendes Anzeichen für die erfolgreiche und korrekte Korrektur der Bilddaten inklusive der optischen Dicke der zu untersuchenden Struktur. In dieser Arbeit wurden keine Tests an in vivo Messungen von biologischem Gewebe gemacht, jedoch wurde ausführlich betrachtet und erklärt, dass die hier durchgeführten Experimente auch auf in vivo

Messungen übertragbar sind.

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass das Ziel der Korrektur von Bildverzerrungen in OCT-Bildern für die Durchführung einer nichtinvasiven, präoperativen Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen in dieser präklinischen Studie in vollem Umfang erreicht werden konnte. Ausblickend sollten diese Verfahren für die weitere Bestätigung des Erfolges in einer klinischen Studie an in vivo Messungen von melanomverdächtigen Hautläsionen getestet werden.

Kapitel 7

Optoakustik

Nichts ist älter als die Medizin von gestern.

- Gerhard Kocher -

Die Optoakustik, oder auch Photoakustik genannt, beschreibt den Effekt der Ausbreitung einer Schallwelle im Medium, nachdem dieses absorbierende Medium zuvor optisch beleuchtet wurde. Beide Begriffe stellen Synonyme füreinander dar und werden in der Literatur gleichermaßen für diese Technik verwendet [135, 136].

Der optoakustische Effekt wurde bereits im 19. Jahrhundert entdeckt und 1880 von Alexander Graham Bell beschrieben. Er machte die Beobachtung, dass ein hörbares Geräusch entsteht, nachdem ein optisch absorbierendes Material dem Sonnenlicht ausgesetzt war [137]. Mit dieser Erkenntnis ergaben sich eine Vielzahl an Anwendungsmöglichkeiten, wie beispielsweise optoakustische Untersuchungen in der Medizin. Das noch gegenwärtige Interesse an der Optoakustik wurde aber erst 1971 durch die Forschung von Kreuzer [138, 139] begründet. Kreuzer detektierte in seiner Arbeit Absorptionsspektren kleiner Proben, sowie geringer Gasmengen mittels laserinduzierter Optoakustik.

Insbesondere im Bereich der Spektroskopie von stark streuenden und dicken Proben hat der optoakustische Effekt weite Verbreitung gefunden [140]. Hierbei wurden ursprünglich periodische Temperaturschwankungen in einem

absorbierenden Medium durch die Bestrahlung mit einer zeitlich modulierten Lichtquelle erzeugt. Die hierdurch entstehende thermische Ausdehnung trägt zur Entstehung einer akustischen Welle bei, die mit einem empfindlichen Sensor/Detektor, wie beispielsweise einem Mikrofon, detektiert werden kann (Abbildung 7.1). Nach Auswertung der aufgenommenen Amplitude und Phase der emittierten Schallwelle können Rückschlüsse auf die Eigenschaften der Probe geschlossen werden.

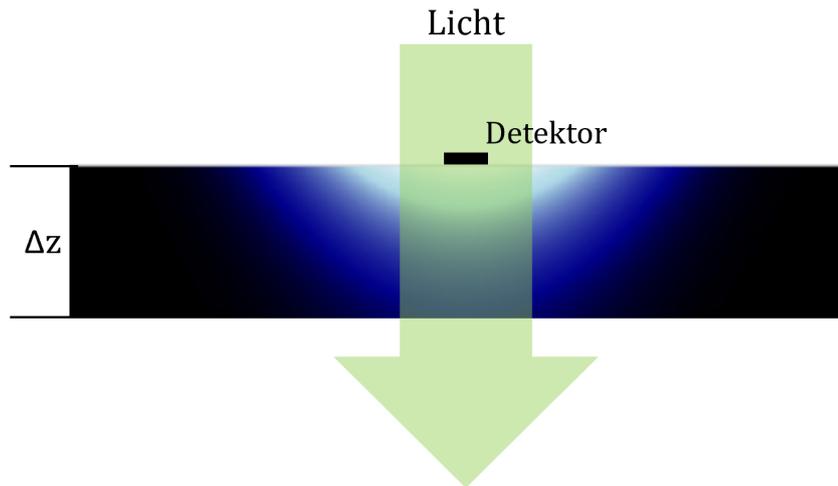


Abbildung 7.1.: Eine Probe mit der Dicke Δz wird mit einem Laser (hier grün) bestrahlt. Durch Absorption des Lichts und einer darauffolgenden thermischen Ausdehnung in der Probe entsteht eine akustische Welle, die sich innerhalb der Probe ausbreitet. Der Detektor an der Probenoberfläche detektiert das akustische Signal.

In der heutigen optoakustischen Spektroskopie und Bildgebung werden insbesondere kurze Lichtpulse von gütegeschalteten Lasern verwendet, um einzelne Schallimpulse zu erzeugen. Hierbei handelt es sich um eine besondere Laseranordnung mit zeitlich veränderbarem Resonatorverlust durch Unterbrechung des Strahlengangs innerhalb des Laserresonators, wodurch hochenergetische Laserpulse mit niedrigen Pulsbreiten erzeugt werden [141, 142]. Zur Detektion dieser Signale werden breitbandige Sensoren verwendet, die sich an der Probenoberfläche befinden und neben der Amplitude auch den zeitlichen Verlauf des Impulses aufzeichnen [143, 144]. Wichtig ist hier die Beachtung zweier Bedingungen [145]:

- (i) **„thermal confinement“**: Die verwendete Pulsdauer muss signifikant kleiner sein als die thermische Relaxationszeit des absorbierenden Mediums.
- (ii) **„stress confinement“**: Die mechanische Reaktion, also die thermische Aus-

dehnung des bestrahlten Mediums, muss langsamer vonstattengehen als die Einlagerung der Strahlungsenergie.

Das heißt, die Pulsdauer muss wesentlich kleiner sein als die Ausbreitungszeit der akustischen Welle im Medium. Hierfür werden Pulsdauern im Nanosekundenbereich benötigt, die dann durch eine Deltafunktion approximiert werden können. Die Erfüllung dieser ‚stress confinement‘ - Bedingung hat zur Folge, dass der erzeugte Druck im erwärmten Probenvolumen ein Maximum erreicht, aber dennoch andererseits nach Beendigung des Laserpulses die Druckverteilung und die Verteilung der Absorptionsenergie proportional zueinander sind. Hieraus folgt eine ausschließliche Abhängigkeit der emittierten Druckwelle von der Verteilung der Absorptionsenergie im Medium, das heißt, sie ist unabhängig vom genauen zeitlichen Verlauf des eingestrahlt Laserpulses. Aus diesem Grund lassen sich Informationen über optische Eigenschaften der Probe aus der Energieverteilung ableiten, die wiederum aus dem zeitlichen Verlauf des gemessenen Druckprofils rekonstruiert werden kann. Während es bei der optoakustischen Spektroskopie um die Gewinnung von wellenabhängigen optischen Konstanten geht, sollen bei der optoakustischen Bildgebung in erster Linie die optischen Strukturen der untersuchten Probe detektiert werden. Zur Erreichung dieser Ziele werden zum einen konventionelle Ultraschallmethoden, aber auf der anderen Seite auch weitere Rekonstruktionsmethoden verwendet, die zur Gewinnung des optoakustischen Signals dienen. Diese sind ähnlich den Methoden in der Computertomographie, wie beispielsweise die Radontransformation. Sie kommen insbesondere bei der sogenannten optoakustischen Tomographie zum Einsatz [145, 146].

Optoakustische Methoden haben gerade auch in der medizinischen Anwendung und Diagnostik mehrere Vorteile gegenüber den herkömmlichen, rein optischen Verfahren, zu denen auch das OCT (Kapitel 6) gehört. Da biologisches Gewebe sehr starke Streueigenschaften besitzt, ist es bei in vivo Messungen für die rein optische Spektroskopie sehr schwierig tiefere Ebenen zu erreichen. Das Licht wird in den oberen Ebenen so stark gestreut, dass aus den tiefer liegenden Schichten kein zurückgestreutes oder reflektiertes Licht mehr detektiert werden kann. Hier haben optoakustische Verfahren den Vorteil, dass zwar Licht eingestrahlt, dieses aber nicht detektiert wird. Deswegen besteht grundsätzlich die Möglichkeit Signale aus tiefer liegendem Gewebe zu gewinnen, da im Gegensatz zum Licht die erzeugten Schallwellen nur vernachlässigbar gering gestreut werden, sodass die Informationen der tieferen Schichten an die Oberfläche zum Detektor getragen werden können.

Anders als beispielsweise das Röntgen oder die Computertomographie

sind optoakustische Verfahren im Grunde harmlos bei Beachtung der maximal zulässigen Bestrahlung (MZB), da sich die verwendete Strahlung in der Regel im sichtbaren (380 nm - 780 nm) oder auch im nahinfraroten (> 780 nm) Spektralbereich befindet. Auch die Belastung durch etwaige Erwärmung des untersuchten Gewebes, sowie der entstehenden Druckwelle kann durch besonders sensible Sensoren zur Signaldetektion minimiert werden.

Ein weiterer Vorteil der Optoakustik sind die Kontrasteigenschaften, die sich von denen der herkömmlichen bildgebenden Verfahren unterscheiden. Biologisches Gewebe weist verschiedene Strukturen mit unterschiedlichen optischen Absorptionseigenschaften auf, was sich in den Kontrasteigenschaften in den optoakustischen Bildern wiederfinden lässt. Durch dieses Verhalten erhofft man sich beispielsweise den Nachweis neugebildeter Blutgefäße in Tumoren, beziehungsweise die genauere Detektion der Tumorgrenzen [147, 148], die durch andere Verfahren unzureichend dargestellt werden können. Die vorliegende Arbeit setzt sich speziell mit der Detektion der unteren Grenze von oberflächennahen Tumoren auseinander. Insbesondere soll es um die Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen gehen [149].

Die folgenden Abschnitte dieses Kapitels werden an die Thematik der Tumordickenbestimmung mittels Optoakustik heranführen und mit Hilfe von Simulationen die theoretische Machbarkeit zeigen. Wie auch bei anderen Anwendungen ist hier der Zusammenhang zwischen der Verteilung der optischen Eigenschaften und der absorbierten Laserenergie, sowie dem zeitlichen Verlauf des detektierten Druckprofils eine grundlegende Herausforderung. Weiterhin wird beleuchtet, wie man aus dem gemessenen Druckprofil die optischen Informationen der jeweiligen Probe sowie das anfängliche Absorptionsprofil rekonstruieren kann. Um dies praxisnaher zu gestalten, werden künstliche Tumore, sogenannte Eden Cluster, erzeugt, beleuchtet und im Anschluss deren Druckprofile mit einem Detektor gemessen.

7.1. Grundlagen der Simulation von optoakustischen Signalen

Es gibt verschiedene Mechanismen zur Erzeugung optoakustischer Signale, aber nur der thermoelastische Effekt hat sich als wirklich effizient herausgestellt. Dieser ist für die Charakterisierung absorbierender Materialien bei weitem am besten geeignet. Ein weiterer Mechanismus wäre beispielsweise der Lichtdruck, der allerdings viel ineffizienter ist und somit nicht mehr in Frage kommt [135, 150].

Die im vorherigen Abschnitt beschriebene ‚stress confinement‘-Bedingung kann durch die Formel

$$t_p \ll \frac{\Delta z}{c} \quad (7.1)$$

dargestellt werden, wenn ein Volumen mit der charakteristischen Dicke Δz mit einem Laserpuls der Dauer t_p bestrahlt wird und c die Schallgeschwindigkeit innerhalb des Mediums beschreibt. Ist dieses Medium optisch homogen und rein absorbierender Natur, dann kann Δz als reziproker Wert des Absorptionskoeffizienten μ_a definiert werden, $\Delta z = 1/\mu_a$. Sollte das Medium nicht rein absorbierend, sondern zudem auch streuend sein, dann tritt an die Stelle des μ_a der effektive Abschwächungskoeffizient μ_{eff} , der eine Kombination aus dem Absorptions- und dem Streukoeffizienten darstellt. Es wird die Annahme getroffen, dass die gesamte Energie des Laserpulses innerhalb einer unendlich kurzen Zeit im Material deponiert wird (‚thermal confinement‘), sodass dieser Vorgang durch einen Deltapuls beschrieben werden kann. Die Lösung kann dann später mit dem tatsächlichen zeitlichen Verlauf des Laserpulses gefaltet werden. Die hierbei entstandene Verteilung der Energiedichte im absorbierenden Material wird durch $W(\mathbf{r})$ (in $[J/m^3]$) beschrieben, wobei \mathbf{r} den Ortsvektor angibt. Aus der Energieverteilung kann wiederum auf den thermoelastischen Druck p mit

$$p_0(\mathbf{r}) = \frac{\beta c^2}{C_p} W(\mathbf{r}) = \Gamma W(\mathbf{r}) \quad (7.2)$$

geschlossen werden, wobei β der thermische Ausdehnungskoeffizient und C_p die spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck ist. Diese beiden Koeffizienten werden zumeist zusammen mit der Schallgeschwindigkeit c in einem dimensionslosen Parameter, dem Grüneisenparameter Γ , zusammengefasst. Effektiv definiert Γ den Teil der absorbierten Wärme, der in mechanischen Druck umgewandelt wird. Dies wiederum beschreibt die Entstehung des Anfangsdruckprofils p_0 , welches sich im Folgenden als Schallwelle weiter im

Medium ausbreitet und direkt nach Einstrahlung des Laserpulses entsteht. In den folgenden Kapiteln werden drei verschiedene Arten der Erzeugung von optoakustischen Signalen beschrieben sowie theoretische Experimente durchgeführt.

7.2. Optoakustische Wellengleichung

Der Physiker James Clark Maxwell stellte in den 1860er Jahren die nach ihm benannten Maxwell'schen Gleichungen auf, mit denen sich die Ausbreitung einer Lichtwelle im Vakuum beschreiben lässt [58]. Es gibt vier Maxwell'sche Gleichungen:

$$\text{I } \nabla \times \vec{D} = \rho,$$

mit elektrischer Flussdichte \vec{D} und elektrischer Ladungsdichte ρ ,

$$\text{II } \nabla \times \vec{B} = \mathbf{0},$$

mit der magnetischen Flussdichte \vec{B} ,

$$\text{III } \nabla \times \vec{E} + \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} = \mathbf{0},$$

mit der elektrischen Feldstärke \vec{E} ,

$$\text{IV } \nabla \times \vec{H} - \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} = \vec{j},$$

mit der magnetischen Feldstärke \vec{H} und der elektrischen Stromdichte \vec{j} .

Die erste Maxwell'sche Gleichung entspricht dem Gauß'schen Gesetz für elektrische Felder $\nabla \times \vec{E} = \frac{\rho}{\epsilon_0}$ und besagt, dass die Quellen elektrischer Felder durch elektrische Ladungen dargestellt werden können. Die zweite Maxwell'sche Gleichung bezieht sich auf das Gauß'sche Gesetz für magnetische Felder. Hier heißt es, dass das Feld der magnetischen Flussdichte \vec{B} quellenfrei ist, es also keine magnetischen Ladungen gibt. Die Änderung von \vec{B} geht immer mit der Ausbildung eines elektrischen Wirbelfeldes einher, was in der dritten Maxwell'schen Gleichung formalisiert wurde und dem Faraday'schen Induktionsgesetz entspricht. Analog zu diesem Induktionsgesetz gibt es das Ampèresche Gesetz, bezogen auf den Magnetismus. Dieses wird in der vierten Maxwell'schen Gleichung beschrieben, die besagt, dass elektrische Ströme ein Magnetfeld sowie einen Maxwell'schen Verschiebungsstrom $\frac{\partial \vec{D}}{\partial t}$ erzeugen [58,

151, 152].

Aus allen vier Maxwell'schen Gleichungen kann nun die Wellengleichung für eine ebene elektromagnetische Welle im Vakuum mit

$$\nabla^2 \vec{E} = \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 \vec{E}}{\partial t^2} \quad \text{bzw.} \quad \nabla^2 \vec{H} = \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 \vec{H}}{\partial t^2}, \quad (7.3)$$

aufgestellt werden, wobei die Maxwell'sche Beziehung aus Gleichung 5.2 mit der Lichtgeschwindigkeit $c_0 = 299.792.458 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ gilt [58, 62].

Da wir hier keine Wellen im Vakuum, sondern in biologischem Gewebe betrachten wollen, muss die Gleichung 7.3 noch entsprechend erweitert werden. Hierfür werden die in Kapitel 7.1 beschriebenen Bedingungen, die ‚stress confinement‘ und die ‚thermal confinement‘ angenommen, sodass der Laserpuls durch eine zeitabhängige δ -Funktion $\delta(t)$ dargestellt werden kann. Mit Hilfe der im vorherigen Abschnitt angegebenen Gleichung 7.2 für das anfängliche Druckprofil $p_0(\mathbf{r})$ kann die optoakustische Wellengleichung in Materie abgeleitet werden:

$$\left[\partial_t^2 - c^2 \nabla^2 \right] p(\mathbf{r}, t) = \partial_t \Gamma W(\mathbf{r}) \delta(t) = \partial_t p_0(\mathbf{r}) \delta(t). \quad (7.4)$$

Zeitliche Änderungen des lokalen photothermischen Wärmeabsorptionsfeldes $\Gamma W(\mathbf{r}) \delta(t)$ lösen Druckwellen $p(\mathbf{r}, t)$ aus, die durch das Medium propagieren und das optoakustische Signal darstellen [153].

Da das Gewebe selbst Wellen erzeugt, breiten sich diese inhomogen aus, sodass die inhomogene Wellengleichung

$$\frac{\partial^2 p(\mathbf{r}, t)}{\partial t^2} = c^2 \left(\frac{\partial^2 p(\mathbf{r}, t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 p(\mathbf{r}, t)}{\partial y^2} \right) \quad (7.5)$$

mit $\mathbf{r} = (x, y) \in \mathbb{R}^2$ und der Anfangsbedingung

$$p(\mathbf{r}, 0) = p_0(\mathbf{r}) \quad (7.6)$$

ihre Anwendung findet [154]. Hierbei besitzt das mit einem Laserstrahl bestrahlte Gewebe ein anfängliches Absorptionsprofil $A \in \mathbb{R}^{N_x \times N_y}$, das abhängig von der Form, Intensität und Dauer des Strahls sowie der Einstrahlposition und des Absorptionskoeffizienten μ_a im Medium ist. Abbildung 7.2 a) zeigt zum Beispiel ein Absorptionsprofil eines 3 mm dicken Gewebes, dessen Oberfläche in einer Tiefe von 5 mm beginnt und sich über die gesamte x - und y -Breite erstreckt. Der Einfachheit und Übersichtlichkeit halber wird diese Struktur

hier nur im Zweidimensionalen dargestellt, wobei sie in x - und y -Richtung identisch ist. Des Weiteren wurde das Gewebe mit einem Laserstrahl bestrahlt, dessen Strahl einem Flat-Top-Profil entspricht. Dieses Strahlprofil ist in den beiden Abbildungen 7.2 b) und c) aufgezeigt, einmal im Zweidimensionalen und einmal im Eindimensionalen. Gerade im Eindimensionalen zeichnet sich das Flat-Top-Profil gut ab, dessen Intensität auf 1 normiert wurde. Da diese Größe somit relativ zu betrachten ist, wird hier auf die Einheiten für die Intensität und später für den Druck verzichtet. Das Gewebe absorbiert das Laserlicht mit der Wellenlänge 532 nm mit einem Absorptionskoeffizienten $\mu_a = 1,6 \text{ mm}^{-1}$ [155], was dem Wert für die menschliche, pigmentierte Epidermis entspricht. Die anfängliche Absorptionsmatrix induziert den anfänglichen Druck p_0 , der als Startpunkt der wandernden Druckwelle anzusehen ist, die sich mit einer Schallgeschwindigkeit c von $1.645 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ [156] durchs Gewebe bewegt.

Die Wellenschrittweiten in x - bzw. y -Richtung sind durch $\Delta_x = \frac{1}{N_x}$ und

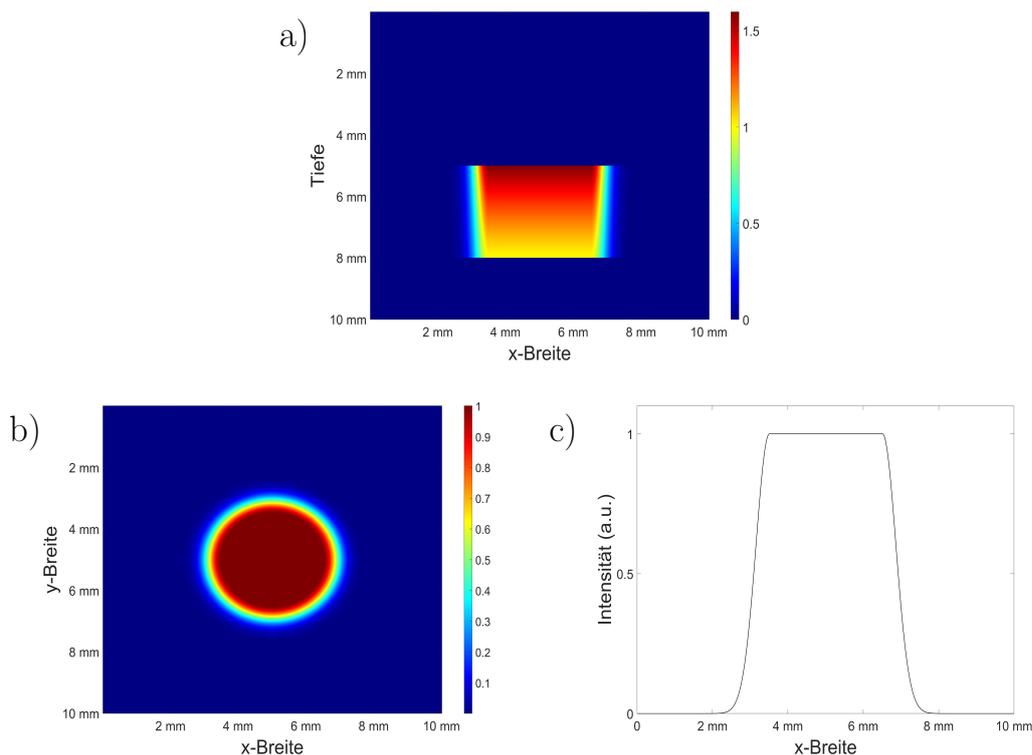


Abbildung 7.2.: a) Absorptionsprofil eines homogenen Gewebes mit konstantem Absorptionskoeffizienten und einer Dicke von 3 mm. Mit zunehmender Tiefe nimmt die Intensität des absorbierten Lichtes ab. b) Flat-Top-Strahlprofil im 2D-Querschnitt, mit dem das Gewebe von oben bestrahlt wurde. c) Zusätzliche eindimensionale Darstellung des Strahlprofils, in der das typische Flat-Top-Profil besser erkennbar ist.

$\Delta_y = \frac{1}{N_y}$ gegeben. Die Zeitschrittweite beträgt $\Delta_t = \frac{1}{N_t}$ mit N_t als Zeitparameter. Die Schallwellen werden mit Hilfe von Punktdetektoren detektiert, die quasi überall im Raum liegen können. Es ergibt allerdings Sinn, dass sich diese auf bzw. oberhalb der Oberfläche des Mediums befinden. Dies ist genau der Fall, wenn man melanomverdächtige Hautläsionen untersuchen möchte. Hier würde der Schalldetektor auf der zu untersuchenden Hautoberfläche liegen. In unserem Beispiel wird ein Punktdetektor in der x - und y -Breite mittig auf Höhe der Gewebeoberfläche bei einer Tiefe von 5 mm positioniert.

Mit Hilfe dieser Wellen- und Zeitschrittweiten sowie der Schallgeschwindigkeit c lassen sich die sogenannten Courant-Parameter

$$C_x = c^2 \frac{\Delta_t^2}{\Delta_x^2} \quad \text{und} \quad (7.7)$$

$$C_y = c^2 \frac{\Delta_t^2}{\Delta_y^2}$$

in x - und y -Richtung definieren. Hier gilt es zusätzlich die Nebenbedingungen $C_x < 1$ und $C_y < 1$ zu beachten. Weiterhin kann der Faltungsoperator D mit Hilfe dieser beiden Parameter als

$$D = \begin{pmatrix} 0 & \frac{C_y}{2} & 0 \\ \frac{C_x}{2} & -2\frac{C_x - C_y}{2} & \frac{C_x}{2} \\ 0 & \frac{C_y}{2} & 0 \end{pmatrix} \quad (7.8)$$

definiert werden.

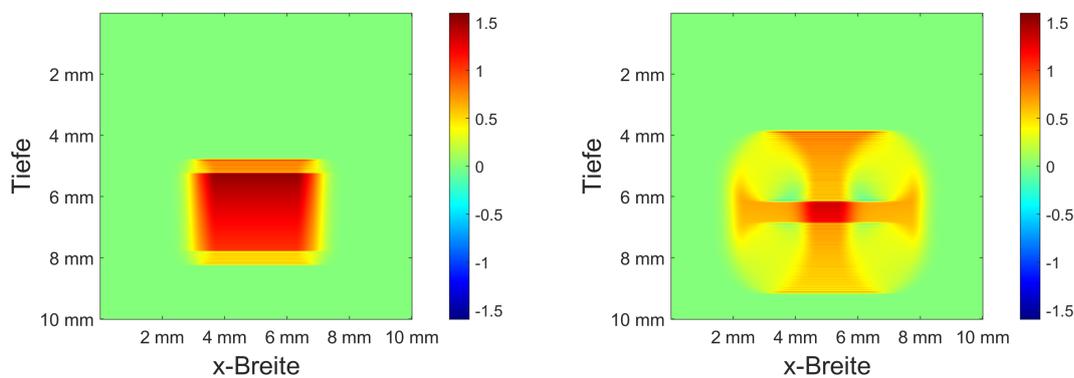
Es wird eine gespiegelte Randbedingung angenommen, sodass $p(\mathbf{r}, t + \Delta_t) = -p(\mathbf{r}, t - \Delta_t)$ gilt. Die Absorptionsmatrix A erweitert sich somit, sodass die erweiterte Absorptionsmatrix inklusive der Randbedingungen durch

$$A_0 = \begin{pmatrix} A(1,1) & A(1,:) & A(1,end) \\ A(:,1) & A & A(:,end) \\ A(end,1) & A(end,:) & A(end,end) \end{pmatrix} \quad (7.9)$$

gegeben ist. Die Lösung der Wellengleichung für $t = 0$ entspricht der Absorptionsmatrix aus Abbildung 7.2 (oben). Die Lösung für $t = 1$ berechnet sich durch

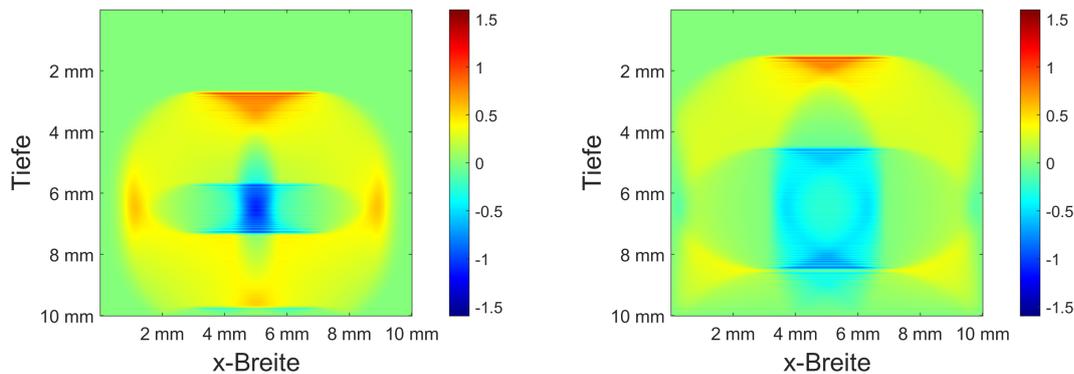
$$p(\mathbf{r}, 1) = A_1 = A_0 + D * A \quad (7.10)$$

und ist der Lösung zum Zeitpunkt $t = 0$ noch sehr ähnlich, sodass an dieser Stelle darauf verzichtet wird die entsprechende Abbildung hier zusätzlich zu zeigen. In Abbildung 7.3 sind aber vier Zeitschritte zu den Zeitpunkten $t = 100$, $t = 500$, $t = 1000$ und $t = 1500$ dargestellt. Das Fortschreiten der Druckwelle ausgehend von dem Absorptionsprofil des Gewebes mit den Eigenschaften der menschlichen, pigmentierten Epidermis ist hier eindrücklich zu beobachten. Die Druckwelle breitet sich im dreidimensionalen Raum aus, wobei hier lediglich eine 2D-Ansicht gezeigt wird. In diesem Beispiel verhält sich die Wellenausbreitung in x -Richtung äquivalent zu der in y -Richtung. Jeder Zeitschritt $t > 1$ wird



(a) $t = 100$: Die Druckwelle breitet sich dreidimensional in alle Richtungen aus.

(b) $t = 500$: Die Wellenausbreitung schreitet immer weiter fort. Die Wellen überlagern sich dabei gegenseitig.



(c) $t = 1000$: Die Wellenberge sind rot gekennzeichnet, während die Wellentäler blau sind. Die Wellen können sich gegenseitig verstärken oder auch auslöschen.

(d) $t = 1500$: Erreichen die Wellen die „Außenwände“ bei 0 mm bzw. 10 mm, dann werden die Wellen dort reflektiert.

Abbildung 7.3.: Darstellung von vier verschiedenen Zeitschritten ($t = 100, 500, 1000, 1500$), die die Ausbreitung der Druckwelle im Gewebe und innerhalb einer definierten Box zeigen. Die Ausbreitung findet dreidimensional statt, wird hier aber nur zweidimensional dargestellt.

berechnet mit

$$p(\mathbf{r}, t + 1) = A_{t+1} = 2A_t - A_{t-1} + D * A_t(2 : \text{end}-1, 2 : \text{end}-1), \quad (7.11)$$

wobei $A_t(2 : \text{end}-1, 2 : \text{end}-1)$ die Welle zum Zeitpunkt t ohne die Randbedingungen darstellt. Erreicht die Welle die Ränder der Box in der simuliert wird bei $r_x = 0$ mm bzw. $r_x = 10$ mm, dann wird die Welle hier reflektiert, sodass sie sich wieder in die entgegengesetzte Richtung bewegt.

In Abbildung 7.3 (a) sieht man wie sich die Druckwelle in alle Richtungen ausgehend vom anfänglichen Absorptionsprofil ausbreitet. Zu beachten ist, dass die Darstellungen nicht den kompletten dreidimensionalen Raum, sondern lediglich einen mittleren zweidimensionalen Schnitt zeigen. Diese Ausbreitung schreitet immer weiter fort (siehe Abbildung 7.3 (b)). Hierbei können sich Wellen gegenseitig überlagern. Wellenberge sind rot dargestellt, während Wellentäler blau sind. In Abbildung 7.3 (c) sind an den Rändern Wellenberge und in der Mitte Wellentäler zu sehen. Die Wellen können sich gegenseitig verstärken oder auch auslöschen. In Abbildung 7.3 (d) haben die Wellen an der linken, rechten und unteren Seite der Simulationsbox die „Außenwände“ dieser erreicht und wurden reflektiert. Hierbei geht keine Energie verloren und die Wellenberge bzw. -täler kehren sich bei der Reflexion um. Allerdings wurde die

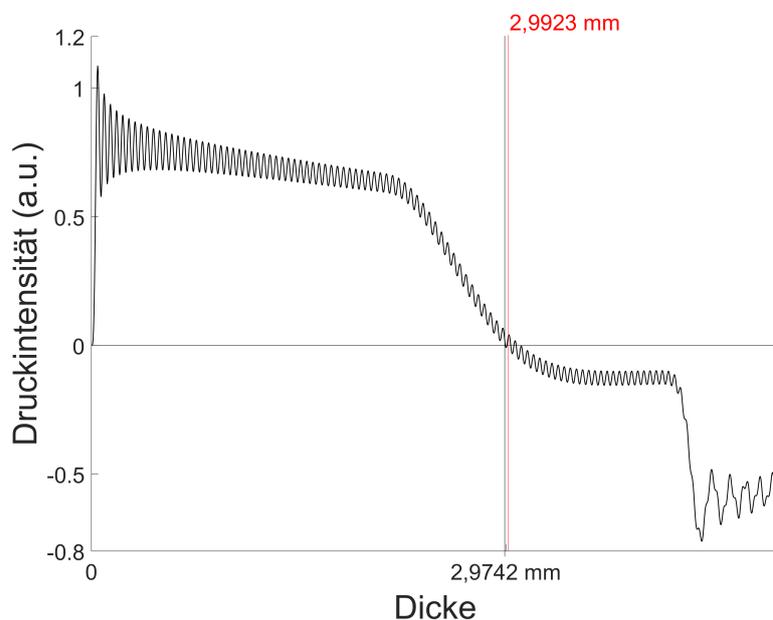


Abbildung 7.4.: Aufzeichnung eines Punktdetektors, der direkt auf der Oberfläche des zu untersuchenden Gewebes liegt. Anhand des detektierten Druckprofils kann Rückschluss auf die Dicke der Gewebeschicht geschlossen werden. Die Dicke kann zwischen den beiden Nulldurchläufen der Druckintensität abgelesen werden.

Simulationsbox so groß gewählt, dass die Reflexionen keinen Einfluss auf die generierten Optoakustiksignale besitzen.

Soll nun ein Druckprofil an einem bestimmten Ort innerhalb dieser Simulationsbox betrachtet werden, wird an diese Stelle ein Punktdetektor gesetzt. Dieser misst die Intensität der durchlaufenden Druckwelle über den definierten Simulationszeitraum. Hierbei handelt es sich um ein eindimensionales Signal (Druckprofil). Zur Bestimmung der Dicke von melanomverdächtigen Hautläsionen würde ein Punktdetektor mittig auf dieser Läsion positioniert werden. Ausgehend von dem hier definierten Beispiel wird der Detektor daher mittig bei $r_x = r_y = 5$ mm in einer Tiefe von 5 mm positioniert, was der Oberfläche der simulierten pigmentierten Epidermis entspricht. Das von diesem Detektor detektierte Druckprofil ist in Abbildung 7.4 zu sehen. Gleich zu Beginn ist ein starker Intensitätsanstieg zu verzeichnen. An der Probenoberfläche wird das meiste Licht absorbiert und somit auch die stärkste Druckwelle induziert. Diese Druckwelle der Oberfläche passiert als erstes den Punktdetektor. Somit ist der Anfang der untersuchten Struktur bekannt. Nun folgen die weiteren Druckwellen aus den tieferen Gewebeschichten, solange bis die Druckintensität wieder auf 0 abfällt. Dieser Zeitpunkt zeigt das Ende der untersuchten Struktur an. In Abbildung 7.4 wurde dieses Ereignis durch eine schwarze Senkrechte gekennzeichnet und ergibt eine Probendicke von 2,9742 mm. Die reale Dicke beträgt 3 mm. Eine Erklärung für die Differenz der gemessenen zur realen Dicke ist, dass die Druckintensität relativ stark oszilliert und hier der erste Schnittpunkt mit der x -Achse genommen wurde. Wird der Mittelwert zwischen der ersten positiven Welle, die die x -Achse schneidet und der darauffolgenden Welle genommen, so beträgt die Dicke 2,9923 mm. Dies wurde in der Abbildung mit der roten Senkrechten gekennzeichnet. Diese Dicke deckt sich sehr gut mit der realen Dicke der Probe.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass eine nichtinvasive, präoperative Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen möglich ist, wenn die Ausbreitung eines durch Lichtabsorption induzierten Druckes detektiert wird. Hierfür scheint ein Punktdetektor an der Oberfläche der Hautläsion geeignet zu sein, der das Druckprofil über eine definierte Zeit aufnimmt. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass es sich bei dieser Simulation und der Lösung der Wellengleichung um nahezu optimale Bedingungen handelt, die in der Realität nicht vorkommen, sodass mit Messfehlern zu rechnen ist. Die menschliche Haut stellt sich eher als ein inhomogenes Gewebe mit nicht klar abgegrenzten Rändern dar. Des Weiteren ist auch ein Melanom in der Regel keine klar abzugrenzende Struktur innerhalb der Epidermis bzw.

Dermis. Eine generelle Anwendbarkeit der beschriebenen Vorgehensweise ist aber durchaus gegeben und kann durch weiterführende Simulationen in den nachfolgenden Kapiteln nochmals bekräftigt werden.

7.3. Optoakustisches Poisson-Integral

Die optoakustische Signalerzeugung in biologischem Gewebe besteht in der Lösung der inhomogenen Wellengleichung aus Gleichung 7.5, was als direktes Problem bezeichnet wird. Neben der iterativen Lösung der Wellengleichung aus Kapitel 7.2, die sehr rechenintensiv ist, gibt es noch weitere Ansätze die Wellengleichung zu lösen.

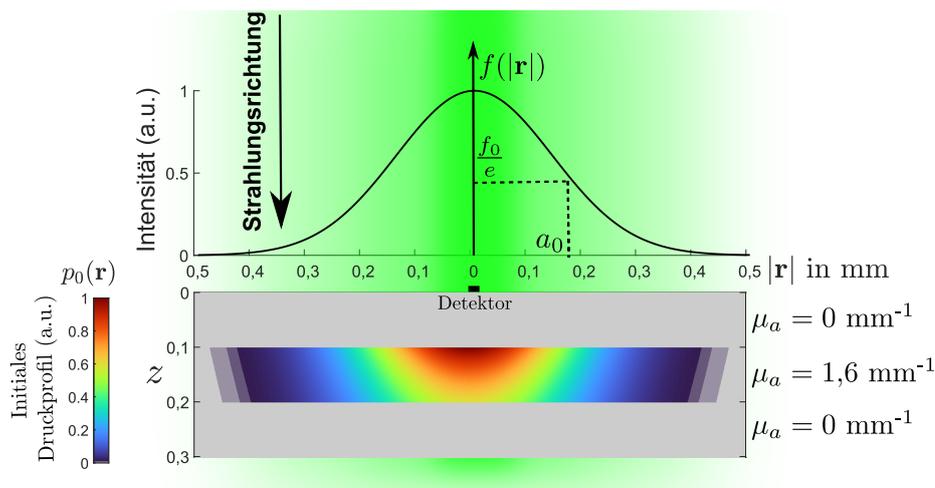


Abbildung 7.5.: Optoakustik-Aufbau mit aufgezeigtem gaußschen Strahlprofil im grünen Spektralbereich und zugehöriger Absorptionsmatrix einer 1 mm dicken Probe. Ein Detektor D befindet sich mit einem Abstand z_D über der Probe. [157]

Es wird ein nicht streuendes, nur absorbierendes Gewebe angenommen, das aus einer oder mehreren planparallelen Schichten besteht. Die akustischen Eigenschaften sind konstant innerhalb des gesamten Gewebes, während die optischen Eigenschaften lediglich innerhalb der jeweiligen planparallelen Schicht konstant sind und schichtübergreifend variieren können. Dies wird durch den tiefenabhängigen Absorptionskoeffizienten $\mu_a(\mathbf{r}) \equiv \mu_a(z)$ charakterisiert, wie in Abbildung 7.5 zu sehen. Hier ist ein dreischichtiges Gewebe zu sehen, dessen mittlere Schicht einen Absorptionskoeffizienten von $\mu_a = 1,6 \text{ mm}^{-1}$ hat, während die anderen beiden Schichten gar nicht absorbieren. An der Oberfläche liegt ein Detektor, der in einer Sensorfolie eingebettet ist und die Schallwellen detektiert, die nach der Bestrahlung mit grünem Licht mit einem gaußschen Laserprofil induziert werden. In der mittleren Schicht ist das Absorptionsprofil nach der Bestrahlung zu sehen.

Eine analytische Lösung, die den Druck $p(\mathbf{r}, t)$ in Anlehnung an die Glei-

chung 7.4 berechnet, ist das optoakustische Poisson-Integral mit

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{4\pi c} \partial_t \int_V \frac{p_0(\hat{\mathbf{r}})}{|\mathbf{r} - \hat{\mathbf{r}}|} \delta(|\mathbf{r} - \hat{\mathbf{r}}| - ct) d\hat{\mathbf{r}}, \quad (7.12)$$

wobei V das Quellvolumen darstellt. Darüber hinaus gilt für das Anfangsdruckprofil $p_0(\mathbf{r}) = 0$. Hierbei schränkt $\delta(\cdot)$ die Integration auf eine zeitabhängige Fläche ein, die bei \mathbf{r} zentriert ist und durch $|\mathbf{r} - \hat{\mathbf{r}}| = ct$ radial begrenzt wird [145, 157–159]. Die Implementierung des optoakustischen Poisson-Integrals ermöglicht, obwohl sie auf einen ausschließlich z -abhängigen Absorptionskoeffizienten beschränkt ist, die effiziente Berechnung von Optoakustiksignalen, die aus allgemeinen Strahlungsquellenprofilen mit axialer Symmetrie an beliebigen Detektionspunkten $\mathbf{r}_D = (\rho_D, z_D)$ resultieren. Dabei bezeichnet z_D die axiale Koordinate des Detektionspunktes im Bezugssystem, in dem die nächstgelegene absorbierende Schicht bei $z = 0$ liegt (siehe Abbildung 7.5), und ρ_D die Abweichung des Detektionspunktes von der Symmetrieachse des Strahlprofils ist. Da hier nur die Berechnung der Optoakustiksignale entlang der Strahlachse ($\rho_D = 0$) von Interesse ist, kann das in Blumenröther et al. [160] beschriebene Verfahren bis zu einem gewissen Grad vereinfacht werden. Da die Ansicht des Strahlungsquellenprofils auf der Achse im Bezugssystem des Detektionspunktes unabhängig vom Azimutwinkel ist, also $f_D(\rho) = f_0 e^{(\rho^2/a_0^2)}$ gilt, kann die entsprechende Integration in einer zylindrischen polaren Darstellung von Gleichung 7.12 explizit durchgeführt werden. Das führt zu dem vereinfachten Ausdruck

$$p_D(t) = \frac{\Gamma}{2c} \partial_t \int_\rho \int_z \rho \frac{f_D(\rho) g_D(z)}{\sqrt{\rho^2 + z^2}} \delta(\sqrt{\rho^2 + z^2} - ct) d\rho dz. \quad (7.13)$$

Zu beachten ist, dass in der obigen Gleichung der Abstand z in Bezug auf den Detektionspunkt D zu messen ist, wobei sich die nächstgelegene absorbierende Schicht bei $z = |z_D|$ befindet. Ferner kann die δ -Verteilung als Indikatorfunktion interpretiert werden, die die Werte des Integranden entsprechend der Ausbreitungszeit der jeweiligen Druckwellen einteilt. Daraus ergibt sich bereits ein recht effizientes numerisches Schema zur Berechnung des Optoakustiksignals $p_D(t)$ am Detektionspunkt, da die beiden Integrationen in einer diskretisierten Umgebung mit $\rho_i = i\Delta\rho, i \in (0, 1, \dots, N\rho)$, und $\Delta\rho = \frac{\rho_{max}}{N\rho}$ sowie $z_i = |z_D| + i\Delta z, i \in (0, 1, \dots, Nz)$, und $\Delta z = \frac{z_{max} - |z_D|}{Nz}$, mit einer Zeitkomplexität der Ordnung $O(N_\rho Nz)$ durchgeführt werden. Da hier nur die allgemeine Form des Optoakustiksignals von Interesse ist, wird der

Wert der Konstanten in Gleichung 7.13 für die numerischen Experimente auf $\frac{\Gamma}{c} \equiv \frac{2}{f_0}$ gesetzt. Um schließlich die endliche Dicke Δw der Sensorfolie in einem praktischen Versuchsaufbau zu imitieren, gewähren wir die Möglichkeit, den Mittelwert von $p_D(t)$ am Detektorpunkt über ein Zeitintervall $\Delta t = \frac{\Delta w}{c}$ zu mitteln.

Das numerische Experiment zur Lösung des optoakustischen Poisson-Integrals folgt in Kapitel 7.6 bei den Experimenten zum Lösen des inversen Problems des Volterra Integrals. Hier ist es von Vorteil, wenn die Lösung des direkten Problems nicht ebenfalls auf dem Volterra Integral basiert, sodass hier die optoakustischen Signale mittels Poisson-Integral generiert werden.

7.4. Optoakustisches Volterra-Integral

Es gibt neben der Lösung der Wellengleichung und des Poisson-Integrals noch weitere Möglichkeiten das direkte Problem zu lösen und damit optoakustische Signale zu erzeugen. Darüber hinaus ist neben dem direkten Problem auch das inverse Problem von Bedeutung. Beim inversen Problem wird mit Hilfe von gegebenen optoakustischen Signalen das initiale Druckprofil sowie die zugrunde liegende Lichtquelle rekonstruiert. Hier wird die Rekonstruktion der internen Materialparameter des untersuchten Gewebes angestrebt, was eine unmittelbare Relevanz für medizinische Anwendungen hat, wie beispielsweise bei der nichtinvasiven Bestimmung des Metastasierungsstatus von Sentinellymphknoten bei Melanomen, die auf der photoakustischen Tomographie beruhen [161, 162]. Hier ist allerdings zu beachten, dass bei diesen Ansätzen für eine Rekonstruktion eine Vielzahl von optoakustischen Signalen benötigt wird. Im Gegensatz dazu wird hier ein alternativer Ansatz vorgestellt, der auf einem einzigen optoakustischen Signal, einer sogenannten „Single-Shot“-Messung beruht.

Der hier vorgestellte Ansatz fokussiert sich auf das direkte und inverse Problem in der paraxialen Approximation an die vollständige optoakustische Wellengleichung [146, 150]. Hierbei wird auf eine numerische Behandlung einer linearen eindimensionalen Integralgleichung verwiesen, die die Beugungstransformation von Signalen für ein On-axis-Setting erfasst und eine effiziente Lösung des direkten und inversen Optoakustikproblems ermöglicht. Insbesondere ermöglicht dieser 1D-Ansatz eine approximierete, aber hocheffiziente Rekonstruktion des ursprünglichen Druckprofils für das gesamte optoakusti-

sche 3D-Problem aus den gegebenen optoakustischen Signalen.

Es wird hier derselbe Gewebeaufbau wie in Abbildung 7.5 beschrieben angenommen. Das initiale Druckprofil wird beschrieben durch

$$p_0(\mathbf{r}) = f(\mathbf{r}_\perp)g(z) \quad (7.14)$$

mit dem Strahlprofil $f(\mathbf{r}_\perp)$ und der Absorptionsfunktion

$$g(z) = \mu_a(z)e^{-\int_0^z \mu_a(z')dz'}, \quad (7.15)$$

die dem Lambert-Beer'schen-Gesetz folgt. Außerdem handelt es sich bei dem Strahlprofil um ein achsensymmetrisches Gaußprofil mit

$$f(\mathbf{r}_\perp) = f_0 e^{-\frac{|\mathbf{r}_\perp|^2}{a_0^2}}, \quad (7.16)$$

wobei f_0 die einfallende Strahlenexposition auf der Strahlachse $|\mathbf{r}_\perp| = 0$ darstellt und a_0 den $1/e$ Schwellwert der Strahlintensität definiert.

Unter Berücksichtigung der eben genannten Gegebenheiten kann gezeigt werden, dass die Beugungstransformation der laserangeregten Druckprofile in der paraxialen Approximation von Gleichung 7.4 an einem Detektorpunkt \mathbf{r}_D entlang der Strahlachse, das heißt $p_D(\tau) \equiv p(\mathbf{r}_D, t)|_{(\mathbf{r}_\perp=0, \tau=t+z_D/c)}$ durch die Volterra-Integralgleichung zweiter Art

$$p_D(\tau) = p_0(\tau) - \int_{-\infty}^{\tau} \mathcal{K}(t, \tau) p_0(t) dt \quad (7.17)$$

mit $p_0(\tau) \equiv p(\mathbf{r})|_{(\mathbf{r}_\perp=0, \tau=t+z_D/c)}$ beschrieben werden kann [146, 150]. Hier wird es weiter als optoakustisches Volterra-Integral bezeichnet. Der zweite Term der Gleichung, der sogenannte Volterra-Operator beschreibt die Beugungstransformation, die das Optoakustiksignal durchläuft. Hier wird die Ausbreitung der akustischen Spannungswellen entlang der Strahlachse mit einem gaußschen Strahlprofil durch einen Volterra-Kern vom Faltungstyp $\mathcal{K}(\tau, t) = \mathcal{K}(\tau - t)$ beschrieben [146], wobei

$$\mathcal{K}(\tau - t) = \omega_D e^{-\omega_D(\tau-t)}. \quad (7.18)$$

Hierbei beschreibt ω_D eine charakteristische optoakustische Frequenz mit $\omega_D = 2c \frac{|z_D|}{a_0^2}$, die sich auf die beiden „äußeren“ optoakustischen Längenskalen bezieht, die gegeben sind durch (i) den Abstand $|z_D|$ zwischen Detektions-

punkt und der absorbierenden Schicht und (ii) die transversale charakteristische Längenskala a_0 des Strahlprofils. Die Abhängigkeit der Beugungstransformation von den Frequenzen ω_D und $\omega_a = \mu_a c$, wobei die letztere die charakteristische Frequenz des optoakustischen Signalspektrums bezeichnet, wird in der Literatur ausführlich beschrieben, siehe zum Beispiel Karabutov et al. [146]. Man beachte, dass die Frequenz ω_D in Abhängigkeit von z_D und a_0 entweder ab- oder zunimmt, wodurch das akustische Nahfeld (NF) und Fernfeld (FF) durch den Wert des zugehörigen dimensionslosen Beugungsparameters

$$D = \frac{\omega_D}{\omega_a} = \frac{2|z_D|}{\mu_a a_0^2} \quad (7.19)$$

in den Bereichen $D < 1$ (NF) bzw. $D > 1$ (FF) definiert wird. Weiterhin ist zu bedenken, dass das Volterra-Integral aus Gleichung 7.17 nicht nur die Lösung des optoakustischen Vorwärtsproblems ermöglicht, also die Berechnung des Druckprofils $p(z_D, \tau)$ bei gegebenem $p_0(\tau)$ und $\mathcal{K}(\tau, t)$, sondern auch die Lösung des inversen optoakustischen Problems, also die Rekonstruktion des initialen Drucks $p_0(\tau)$ bei gegebenem Druckprofil $p(z_D, \tau)$ und Volterra-Kernel $\mathcal{K}(\tau, t)$. In den nächsten beiden Kapiteln werden eben diese Lösungen des Vorwärts- und Rückwärtsproblems betrachtet.

7.5. Lösung des direkten Problems

Bezüglich des Lösungsprozesses des direkten Optoakustikproblems, d.h. die Berechnung von $p_D(\tau)$ für eine gegebene Verteilung des initialen akustischen Drucks $p_0(\tau)$ wird hier eine modellangepasste Lösung vorgestellt, die auf einer Vorwärtslösung des OA-Volterra-Integrals (Gleichung 7.17) basiert. Während es Standardverfahren für die numerische (Vorwärts-)Lösung von Volterra-Integralgleichungen zweiter Art gibt, z. B. basierend auf einer Approximation des Beugungsterms in Gleichung 7.17 in Form einer Trapezregel [163] (oder anderen Quadraturregeln [164]), kann in dieser Arbeit der Ansatz für einen allgemeinen Kernel $\mathcal{K}(\tau, t)$ vereinfacht werden, indem die spezielle Form des optoakustischen Druckwellenpropagators genutzt wird. Da letzterer vom Typ der Faltung ist, kann Gleichung 7.17 durch Memoisierung für $p_D(\tau)$ gelöst werden. Die Memoisierung ist ein Verfahren zur Beschleunigung von Computerprogrammen durch Zwischenspeichern von Rückgabewerten, damit diese nicht wiederholt berechnet werden müssen [165]. Der Beugungsterm lässt sich

damit durch

$$\begin{aligned}
 I_i &= \int_{\tau_0}^{\tau_i} \mathcal{K}(\tau_i - t') p_0(t') dt' \\
 &= \left[\mathcal{K}_{i,0} p_{0,0} + 2 \sum_{j=1}^{i-1} \mathcal{K}_{i,j} p_{0,j} + \mathcal{K}_{i,i} p_{0,i} \right] \frac{\Delta t}{2} \\
 &= I_{i-1} e^{-\omega_D \Delta t} + \frac{\omega_D \Delta t}{2} \left[p_{0,i-1} e^{-\omega_D \Delta t} + p_{0,i} \right]
 \end{aligned} \tag{7.20}$$

mit Kernel $\mathcal{K}(\tau_i - \tau_j) \equiv \mathcal{K}_{i,j}$ und Initialdruck $p_0(\tau_i) \equiv p_{0,i}$ annähern. Dies gilt in einer diskretisierten Umgebung mit $t_i = i\Delta t$, $i \in (0, 1, \dots, N)$ und $\Delta t = t_{max}/N$, sodass $\tau_i = t_i + z_D/c$ gilt, unter Zuhilfenahme von $\mathcal{K}_{i,i} = \omega_D$ und $\mathcal{K}_{i+2,i} = \mathcal{K}_{i+1,i} e^{-\omega_D \Delta t}$, woraus sich eine Rekursionsrelation ergibt. Für den Grenzwert $N \rightarrow \infty$ ist die obige Gleichung 7.20 für die trapezförmige Approximation exakt. Folglich kann das optoakustische Signal $p_{D,i} \equiv p_D(\tau_i)$ durch einfaches Fortschreiten in der Zeit t erhalten werden durch

$$p_{D,i} = p_{0,i} - I_i, \quad i \in (0, 1, \dots, N), \tag{7.21}$$

beginnend mit $p_{D,0} = p_{0,0}$ und $I_0 = 0$.

Zu beachten ist, dass die Annahme eines diskretisierten Standardschemas für die Berechnung von $p_D(\tau)$, das für einen allgemeinen Kernel $\mathcal{K}(\tau, t)$ [163] entwickelt wurde, zu einem Algorithmus führt, der eine Laufzeit von $O(N^2)$ hat, da das vollständige Integral aufgrund der sich ändernden oberen Schranke bei jedem Zeitschritt neu berechnet werden muss. Dies würde keine große Verbesserung gegenüber des Lösens des optoakustischen Poisson-Integrals aus Kapitel 7.3 als Löser der vollständigen Wellengleichung bedeuten, da $N \approx N_z$ gilt. Da der Propagator der optoakustischen Druckwelle jedoch vom Typ einer Faltung ist und in jedem Zeitschritt in ein Produkt von Exponentialfaktoren zerlegt werden kann, resultiert hieraus ein hocheffizienter, maßgeschneiderter Vorwärtslöser mit der Zeitkomplexität $O(N)$ [157]. Die hierzu durchgeführten numerischen Experimente verwenden Simulationsparameter, die sich an den realen Praxisparametern für bestehende Gewebephantome auf der Basis von Polyvinylalkohol-hydrogel (PVA-H) orientieren. Diese Gewebephantome wurden am Hannoverschen Zentrum für Optische Technologien hergestellt und für praktische Optoakustik-Experimente genutzt [160]. Sie bestehen aus einer melanindotierten Absorberschicht, die in zwei klaren PVA-H-Schichten eingebettet ist, ähnlich dem Aufbau in Abbildung 7.5. Es wird angenommen, dass die beiden PVA-H-Schichten nicht absorbierend sind, während die melan-

indotierte Schicht einen Absorptionskoeffizienten von $\mu_a = 1,6 \text{ mm}^{-1}$ aufweist. Obwohl das Profil der Strahlungsquelle in einer solchen experimentellen Umgebung üblicherweise als Flat-Top-Typ angenommen wird [166–168] wird hier ein effektives gaußsches Strahlprofil mit einem Radius von $a_0 = 1 \text{ mm}$ angenommen. Dieser anregende Lichtstrahl trifft auf die absorbierende Schicht bei $z = 0 \text{ mm}$ und verlässt sie bei $z = \Delta z$. Das resultierende akustische Signal wird für einen Feldpunkt berechnet, der sich entlang der Strahlachse an der Position $z = z_D < 0$ befindet (wie in Abbildung 7.5).

Als erstes wird das optoakustische Volterra-Integral aus Gleichung 7.17 in Abhängigkeit verschiedener Beugungsparameter D (Gleichung 7.19) untersucht. Es werden verschiedene Werte für den Detektorabstand z_D angenommen, so dass eine beugungsbedingte Signalveränderung zu verzeichnen ist. Gilt $D < 1$, dann handelt es sich um ein Signal im Nahfeld (NF) und bei einem Beugungsparameter $D > 1$ um ein Signal im Fernfeld (FF). In der Literatur wird dies ebenfalls in mehreren Publikationen untersucht [150, 169, 170]. In Abbildung 7.6 wird das Optoakustiksignal $p(\tau)$ gezeigt, wie es sich bei verschiedenen Parametern D verhält. In einer diskreten Umgebung mit $z_i = z_{min} + i\Delta z$, $i \in (1, \dots, N)$ und $z = \frac{z_{max}-z_{min}}{N}$ werden die Parameter für dieses numerische Beispiel wie folgt gewählt: $z_{min} = 0 \text{ mm}$, $z_{max} = 1 \text{ mm}$, $N = 300$ sowie $\tau_i = z_i$. Das schwarz dargestellte Signal in Abbildung 7.6 zeigt den Initialdruck p_0 , der unter Verwendung der Gleichungen 7.14 und 7.15, also nach dem Lambert-Beer'schen-Gesetz für reine Absorber erhalten wird. Auf der Höhe von $z = 0 \text{ mm}$ herrscht der höchste Druck, da sich hier die absorbierende Gewebeoberfläche der Probe befindet. Da die Dicke der Probe 1 mm beträgt, fällt genau dort der Druck schlagartig

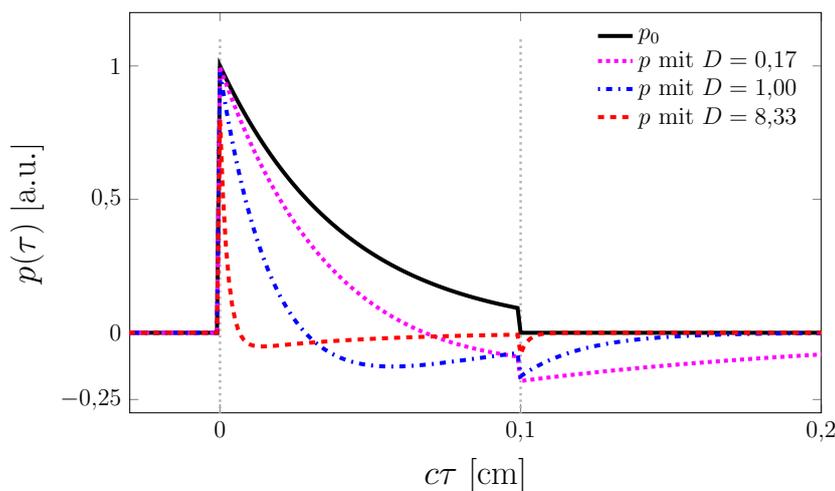


Abbildung 7.6.: Zum Initialdruck p_0 gehörende Optoakustiksignale $p(\tau)$ der direkten Lösung des Volterra-Integrals in Abhängigkeit des Parameters D . [157]

auf 0 ab, da das absorbierende Gewebe hier endet. Dazwischen fällt der Druck exponentiell ab. Im Nahfeld mit hier $D = 0,17$ zeichnet sich im Optoakustiksignal genau das gleiche Bild ab, nur etwas nach unten versetzt. Dies bedeutet, dass mittels Optoakustiksignal die Dicke der Probe bestimmt werden kann. Für steigende Werte für D rückt das Signal immer weiter ins Fernfeld und verändert sich. Der erste Druckanstieg bei $z = 0$ mm wandelt sich immer mehr in einen spitzen Peak um, sodass der Druck hier deutlich schneller abfällt. An der unteren Probenkante befindet sich ebenfalls ein Peak, hier allerdings im negativen Bereich. Die Strecke zwischen beiden Peaks legt wieder die Dicke der Probe fest. Mit zunehmendem D verschiebt sich der vordere Peakwert des optoakustischen Fernfeldsignals $p(\tau)$ immer weiter in Richtung des Wendepunktes der Vorderkante von $p_0(\tau)$.

In einem Fernfeld-Setup (FF), bei dem der Abstand zwischen dem Detektionspunkt D und den absorbierenden Schichten groß ist, d.h. $z_D \rightarrow \infty$, sowie die Breite des Profils der Strahlungsquelle im Gegensatz dazu schmal genug ist, gilt für den Beugungsparameter $D \gg 1$. Dies wird auch als Fraunhofer-Zone [169] bezeichnet und ist wichtig für verschiedene approximative optoakustische Bildgebungsverfahren [170, 171]. Das Optoakustiksignal $p_{D,FF}(\tau)$ mit dem ursprünglichen initialen Druckprofil $p_0(\tau)$ lässt sich durch

$$p_{D,FF}(\tau) = \frac{1}{\omega_D} \frac{d}{d\tau} p_0(\tau) \quad (7.22)$$

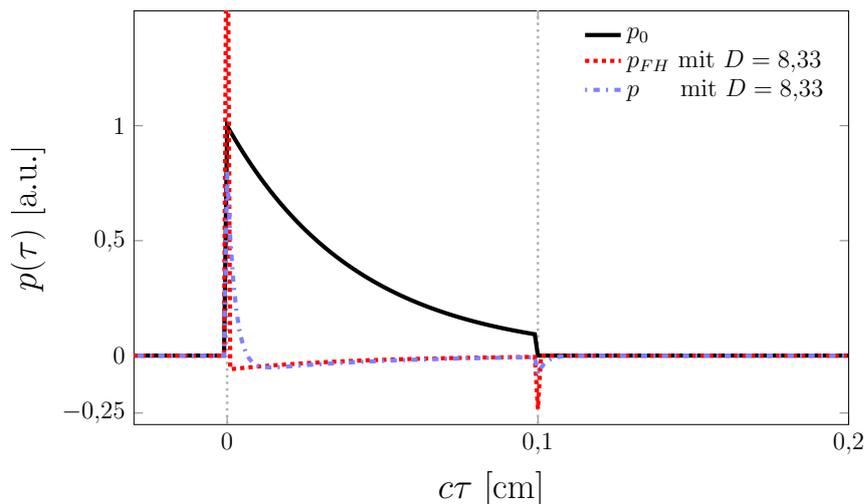


Abbildung 7.7.: Zum Initialdruck p_0 gehörendes optoakustisches Fernfeldsignal p (rot) und dessen Annäherung durch den Fraunhofer-Signalschätzer p_{FH} bei $D = 8,33$. [157]

berechnen [146, 168]. Bei der Fernfeld-Approximation kann also das anfängliche Druckprofil $p_{0,FF}(\tau)$ durch numerische Quadratur unter Verwendung der obigen Gleichung erhalten werden [157].

Wie in Abbildung 7.7 zu sehen ist, sieht die Fraunhofer-Näherung nach Gleichung 7.22 bei $D = 8,33$ dem, mit dem Volterra-Integral hergestellten, Optoakustiksignal schon sehr ähnlich und wird mit zunehmendem $|z_D| \rightarrow \infty$ immer ähnlicher. Es besteht jedoch immer noch ein geringer Unterschied zwischen dem Fraunhofer-Signalschätzer $p_{FF}(\tau)$ und der genauen Signalform $p(\tau)$ für die echte Verteilung der Anfangsspannung.

Da bei realen Messungen in biologischem Gewebe die Grenzen der absorbierenden Schichten in aller Regel nicht scharf begrenzt sind wie im vorherigen Beispiel, wird nun das gleiche anfängliche Absorptionsprofil mit einem Gaußfilter geglättet, wie in Abbildung 7.8 in schwarz zu sehen ist. Nun gibt es keinen scharfen Anstieg genau bei $z = 0$ mm mehr sowie keinen klaren Abfall des Drucks bei 1 mm. Diese Kanten sind nun durch den Gaußfilter verwischt, sodass sich nun die Wendepunkte bei $z = 0$ mm bzw. $z = 1$ mm befinden.

Abermals wird nun mittels Volterra-Integral für drei verschiedene Werte für D ein optoakustisches Signal erzeugt. Auch diese Signale sind deutlich geglätteter als in dem Beispiel ohne gefiltertes Absorptionsprofil. Die Signale im Nahfeld (hier mit $D = 0,17$) sehen dem ursprünglichen Absorptionsprofil wieder sehr ähnlich. Mit steigendem D verschiebt sich das Signal wieder ins Fernfeld. Ebenfalls verschieben sich die Peaks. Bei dem Fernfeldsignal bei $D = 8,33$ liegt nicht mehr der Wendepunkt auf $z = 0$ mm bzw. $z = 1$ mm, sondern das Peak-Maximum. Der hintere Peak ist durch die Filterung zwar stark

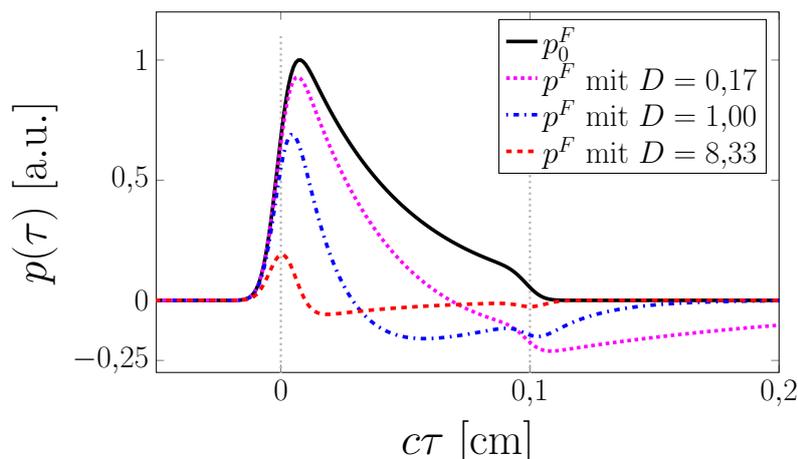


Abbildung 7.8.: Das initiale Absorptionsprofil p_0 (schwarz) wurde mit einem Gaußfilter geglättet. Die erzeugten Optoakustiksignale zeigen sich folglich ebenfalls als geglättete Signale im Nah- und Fernfeld. [157]

geglättet worden, aber immer noch eindeutig zu erkennen und zu bestimmen. Daher ist es weiterhin möglich die Dicke der Absorptionsschicht zu ermitteln.

Zudem wird nochmal die Fraunhofer-Annäherung des optoakustischen Signales im Fernfeld bei $D = 8,33$ betrachtet. In Abbildung 7.9 ist abermals das gaußgefilterte Absorptionsprofil in schwarz zu sehen, dessen ursprüngliche klare Kanten nun unscharf sind. Das mit dem Volterra-Integral erzeugte optoakustische Signal (rot) und die Fraunhofer-Annäherung (blau) sind hier fast deckungsgleich und ähneln sich nochmal mehr als in dem ungefilterten Beispiel. Beide Peaks in den Signalen sind zwar stark geglättet, aber dennoch weiterhin bestimmbar.

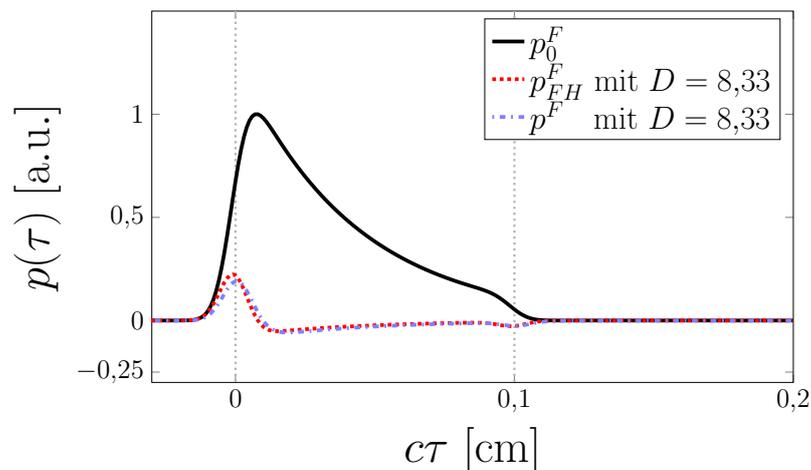


Abbildung 7.9.: Das initiale Absorptionsprofil p_0 (schwarz) wurde mit einem Gaußfilter geglättet. Das erzeugte Fernfeldsignal sowie dessen Fraunhofer-Annäherung zeigen sich ebenfalls als deutlich geglättete optoakustische Signale, die sich aber nochmal mehr ähneln. [157]

Es kann davon ausgegangen werden, dass das gefilterte Beispiel mit seiner Unschärfe eher der Realität entspricht, sodass sich die optoakustischen Signale im Fernfeld deutlich besser zur Dickenbestimmung der Probe als die Nahfeldsignale eignen, da das Maximum des Peaks besser zu bestimmen ist als der Wendepunkt. Es muss nur darauf geachtet werden, dass die Messung weit genug im Fernfeld und nicht mehr in einem Zwischenstadium zwischen Nah- und Fernfeld durchgeführt wird. Dies kann sehr gut durch einen großen Detektorabstand zur Probe gesteuert werden.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass sich optoakustische Signale mit Hilfe des optoakustischen Volterra-Integrals sowohl im Nah-, als auch im Fernfeld sehr gut generieren lassen. Der Detektorabstand zur Probe lässt sich individuell und stufenlos einstellen und an den praktischen Versuchsaufbau anpassen.

7.6. Lösung des inversen Problems

Die optoakustische Volterra-Gleichung kann sowohl für die Berechnung von $p_D(\tau)$ als auch für die Rekonstruktion des initialen Druckprofils $p_0(\tau)$ verwendet werden. In Bezug auf den Ansatz der Rekursionsbeziehung, der den Beugungsterm in Gleichung 7.17 im Zeitschritt i durch Memoisierung (siehe Gleichung 7.20) liefert, ist der eigentliche Inversionsschritt nur geringfügig aufwändiger als die zuvor vorgestellte Vorwärtslösung. Konkret bedeutet dies, dass die inverse Lösung in Form von der optoakustischen Volterra-Integralgleichung berechnet werden kann, in dem die Werte von $p_{D,i}$ und I_i für jeden Zeitschritt gemäß der Vorschrift

$$p_{0,i} = \alpha \left[p_{D,i} + \left(I_{i-1} + \frac{\omega_D \Delta t}{2} p_{0,i-1} \right) e^{-\omega_D \Delta t} \right] \quad (7.23)$$

$$I_i = I_{i-1} e^{-\omega_D \Delta t} + \frac{\omega_D \Delta t}{2} \left[p_{0,i-1} e^{-\omega_D \Delta t} + p_{0,i} \right]$$

ausgehend von $p_{0,0} = p_{D,0}$, $I_0 = 0$, und $\alpha = [1 - \frac{\omega_D \Delta t}{2}]^{-1}$ aktualisiert werden. Somit beträgt der numerische Aufwand des auf dem Volterra-Integral basierenden inversen Löfers ebenfalls nur $O(N)$.

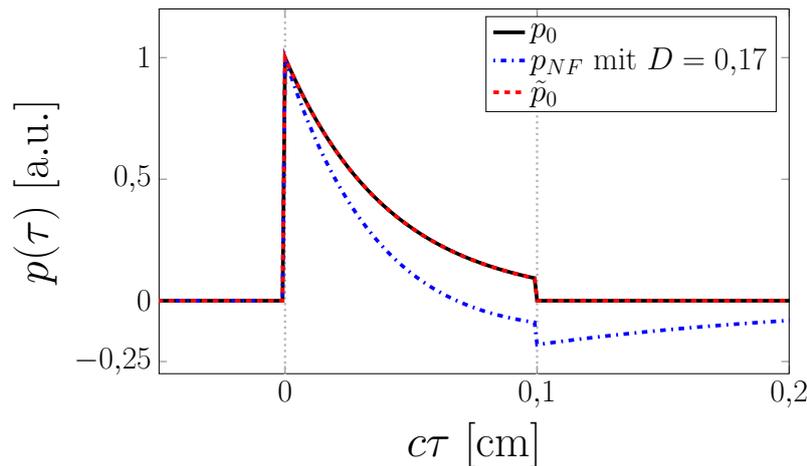


Abbildung 7.10.: Der originale Initialdruck p_0 (schwarz) wurde mit Hilfe des optoakustischen Nahfeldsignals p_{NF} (blau, $D = 0,17$) durch das Lösen des inversen Problems mittels Volterra-Integral wiederhergestellt und ist in rot als \tilde{p}_0 dargestellt. Das Optoakustiksignal p_{NF} wurde hier ebenfalls mit dem Volterra-Integral hergestellt. [157]

Die hier vorgestellten numerischen Experimente basieren auf demselben experimentellen Aufbau wie in Kapitel 7.5 und sollen die Machbarkeit einer Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen zeigen. Im ersten Schritt wird wieder ein initiales Druckprofil auf Grundlage eines auf ein absorbierendes Medium gerichteten Gaußstrahl generiert und normalisiert. Mit dem in Gleichung 7.17 beschriebenen Volterra-Integral wird ein im Nahfeld befindliches optoakustisches Signal mit $D = 0,17$ generiert, das mit einem Detektor bei $z_D = -0,2$ mm aufgenommen wird. Sowohl das initiale Druckprofil p_0 als auch das Optoakustiksignal p_{NF} sind in Abbildung 7.10 dargestellt. Ebenfalls dort zu sehen ist die Rekonstruktion des initialen Drucks \tilde{p}_0 aus dem Optoakustiksignal mit Hilfe des inversen Volterra-Integrals aus Gleichung 7.23 als rote gestrichelte Linie. Diese ist absolut kongruent zum originalen Initialdruckprofil p_0 , das als schwarze Linie im Plot zu sehen ist. Dies ist nicht überraschend, da sowohl zum Lösen des Vorwärtsproblems als auch des inversen Problems derselbe auf dem Volterra-Integral basierende Löser verwendet wurde. Allerdings konnte so gezeigt werden, dass der Löser aus Gleichung 7.23 genau das den an ihn gestellten Erwartungen entspricht.

Das gleiche Experiment wurde noch einmal im Fernfeld durchgeführt mit einem Detektor, der sich in einem Abstand von $z_D = -10$ mm über dem absorbierenden Medium befindet. Dies entspricht einem Beugungsparameter von $D = 8,33$. Der originale Initialdruck p_0 ist in Abbildung 7.11 wieder in schwarz dargestellt. Die mit dem Volterra-Integral erzeugte Vorwärtslösung, also das

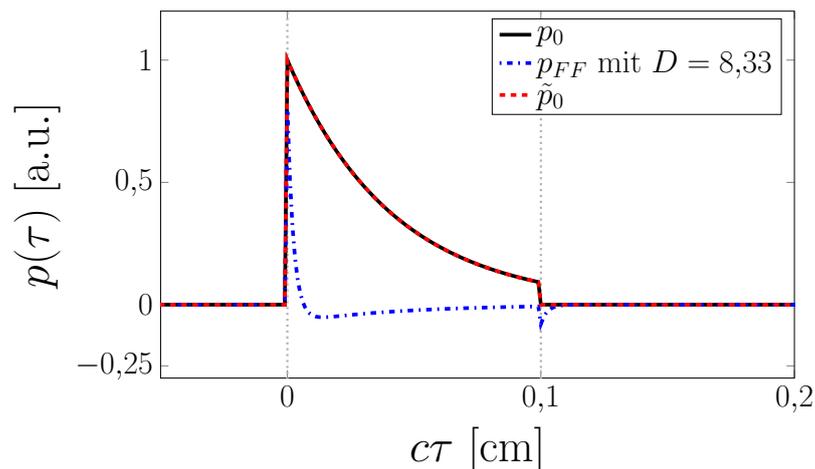


Abbildung 7.11.: Der originale Initialdruck p_0 (schwarz) wurde mit Hilfe des optoakustischen Fernfeldsignals p_{FF} (blau, $D = 8,33$) durch das Lösen des inversen Problems mittels Volterra-Integral wiederhergestellt und ist als \tilde{p}_0 (rot) dargestellt. Das Optoakustiksignal p_{FF} wurde hier ebenfalls mit dem Volterra-Integral hergestellt. [157]

optoakustische Fernfeldsignal p_{FF} ist in blau abgebildet und weist abermals die beiden Peaks zum Beginn und zum Ende der absorbierenden Schicht auf. Auch hier wird der Initialdruck rekonstruiert und als rote gestrichelte Linie dargestellt. Das erzeugte Druckprofil \tilde{p}_0 ist ebenfalls kongruent zum originalen Initialdruck p_0 . Es kann also die Aussage getroffen werden, dass das inverse Problem sowohl im Nah-, als auch im Fernfeld mit einem Volterra-Integral als Löser gelöst werden kann.

Das optoakustische Fernfeldsignal kann nun wieder durch eine Fraunhofer-Approximation mit demselben Beugungsparameter $D = 8,33$ angenähert werden. Der identische originale Initialdruck p_0 und das dazugehörige optoakustische Fraunhofer-Signal p_{FH} sind in Abbildung 7.12 dargestellt. Die beiden Peaks des Optoakustiksignals sind noch einmal deutlicher (mit größeren Amplituden) ausgeprägt als bei dem einfachen Fernfeldsignal aus Abbildung 7.11. Der rekonstruierte Initialdruck \tilde{p}_0 (rote gestrichelte Linie) ist abermals kongruent zu dem ursprünglichen p_0 . Zusätzlich wird der ursprüngliche Initialdruck mit einem Gaußfilter gefiltert, da dies eher den realen praktischen Experimenten entspricht. Hier wird p_0^F dargestellt als blaue durchgezogene Linie. Das hieraus entstehende optoakustische Fraunhofer-Signal p_{FH}^F liegt ebenfalls in abgeschwächter Form vor (blaue gestrichelt Linie). Nichtsdestotrotz kann auch das gefilterte initiale Druckprofil wieder exakt rekonstruiert werden und wird in der Abbildung als rote gestrichelpunktete Linie dargestellt.

Es konnte gezeigt werden, dass generell diese Art von inversen Problemen

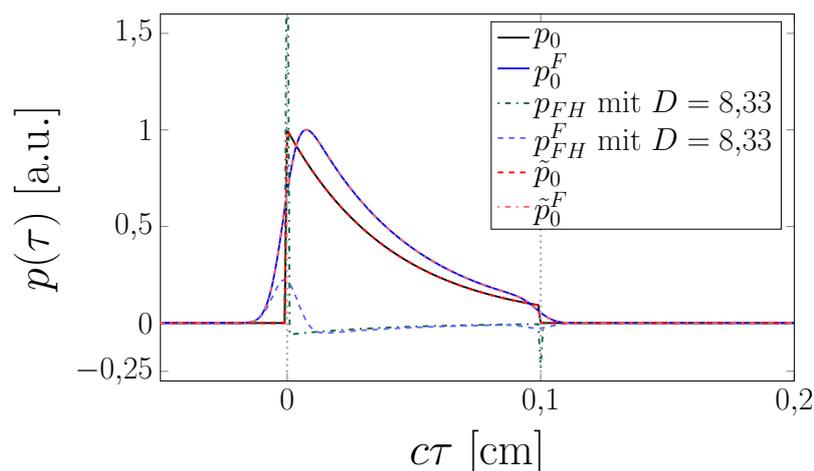


Abbildung 7.12.: Originaler Initialdruck, einmal ungefiltert (p_0 , schwarz), einmal gefiltert (p_0^F , blau). Sowohl p_0 als auch p_0^F werden jeweils durch das Lösen des inversen Problems mit den daraus erzeugten Fraunhofer-Annäherungen im Fernfeld (p_{FH} ungefiltert und p_{FH}^F gefiltert) wiederhergestellt und liefern \tilde{p}_0 bzw. \tilde{p}_0^F als Ergebnis.

mit dem Volterra-Integral gelöst und damit verbunden die initialen Druckprofile rekonstruiert werden können. Im nächsten numerischen Experiment wird noch einen Schritt weitergegangen und die optoakustischen Signale mit einem anderen Verfahren generiert, dem Poisson-Integral aus Kapitel 7.3. Der zugrundeliegende Initialdruck p_0 bleibt zu den vorherigen Experimenten identisch und ist ungefiltert, wie in Abbildung 7.13 (schwarze Linie) zu sehen. Das optoakustische Signal wird wieder im Fernfeld bei $z_D = -10$ mm generiert und wird als blaue gepunktstrichelte Linie p_{PF} dargestellt. Das mit dem Poisson-Integral erzeugte Signal unterscheidet sich merklich von dem mit dem Volterra-Integral erzeugten Signal aus Abbildung 7.11 (blaue gepunktstrichelte Linie). Die beiden Peaks sind deutlich breiter und es liegen nicht die Peak-Maxima auf den Anfangs- und Endpunkten der absorbierenden Schicht, sondern die Wendepunkte. Wird nun hieraus das zugrundeliegende Initialdruckprofil rekonstruiert, so ist dies nicht mehr kongruent zu dem originalen Initialdruckprofil. Die rot gestrichelte Linie \tilde{p}_0 schmiegt sich aber sehr nahe an das originale Initialdruckprofil heran. Die beiden Steigungen an Ober- und Unterseite der absorbierenden Schicht sind weniger steil als beim Original, sodass auch hier die Wendepunkte bei $c\tau = 0$ mm und $c\tau = 1$ mm liegen. Dies kann auf den zeitlichen Mittelwert über ein Zeitintervall $\Delta t = 0,05$ mm/c zurückgeführt werden, der verwendet wird, um die endliche Ausdehnung eines Detektors in einer experimentellen Umgebung zu imitieren [160]. Eine ausreichend präzise Abschätzung der Dicke der absorbierenden Schicht ist aber immer noch möglich.

Des Weiteren wurde das eben vorgestellte numerische Experiment noch

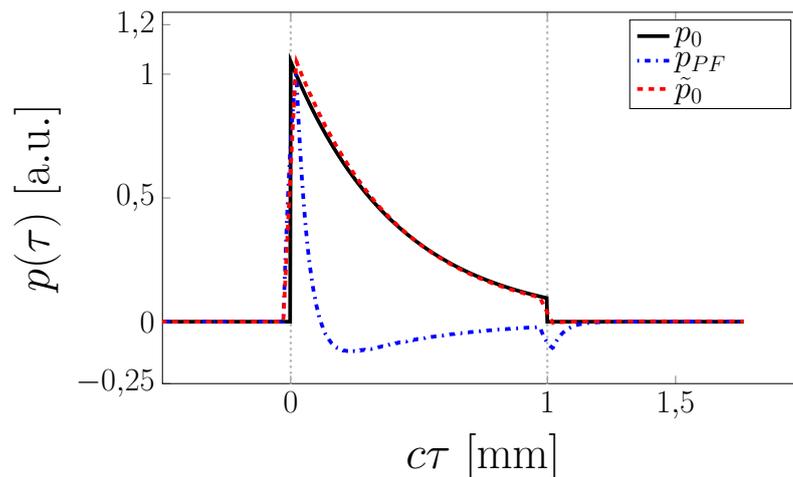


Abbildung 7.13.: Hier wurde aus dem originalen Initialdruck p_0 (schwarz) mittels Poisson-Integral ein optoakustisches Fernfeldsignal p_{PF} (blau) generiert. Durch das Lösen des inversen Problems auf Basis des Volterra-Integrals kann der initiale Druck \tilde{p}_0 (rot) wiederhergestellt werden.

einmal wiederholt mit hinzugefügtem gaußschen weißem Rauschen mit einem Signal-zu-Rausch-Verhältnis von 5 auf dem optoakustischen Fernfeldsignal. Dieses wurde abermals mit dem Poisson-Integral generiert. Auch in praktischen Experimenten befindet sich immer ein gewisses Rauschen auf den Optoakustiksignalen. Nichtsdestotrotz ist es auch hier möglich mit dem Volterra-Integral das inverse Problem adäquat zu lösen. In Abbildung 7.14 ist zu sehen, dass sich die Rekonstruktion des Initialdrucks \tilde{p}_0 erneut gut mit dem originalen Initialdruck p_0 deckt, allerdings ebenfalls deutlich verrauscht ist. Dennoch ist auch hier wieder eine Abschätzung der Dicke der absorbierenden Schicht möglich.

Um die Grenzen dieser paraxialen Annäherung auszuloten wurde der Detektorabstand $|z_D|$ sukzessiv erhöht von $z_D = -0,5$ mm bis -20 mm und das dazugehörige optoakustische Signal mittels Poisson-Integral generiert. Im Anschluss wird mit Hilfe des Volterra-Integrals das inverse Problem gelöst und damit der Initialdruck rekonstruiert. Daraufhin werden diese rekonstruierten Initialdrücke \tilde{p}_0 mit den Originalen p_0 verglichen. Hierfür müssen im ersten Schritt beide Signalamplituden aufeinander angepasst werden, wobei zunächst das anfängliche Spannungsprofil so normalisiert wird, sodass $\int p_0(\tau)d\tau \equiv 1$ gilt. Anschließend wird die Amplitude von $\tilde{p}_0(\tau)$ so angepasst, dass die Residualquadratsumme

$$RRS(\Delta\tau) = \sum_i^{|\Delta\tau|} (p_0(\tau_i) - \tilde{p}_0(\tau_i))^2 \quad (7.24)$$

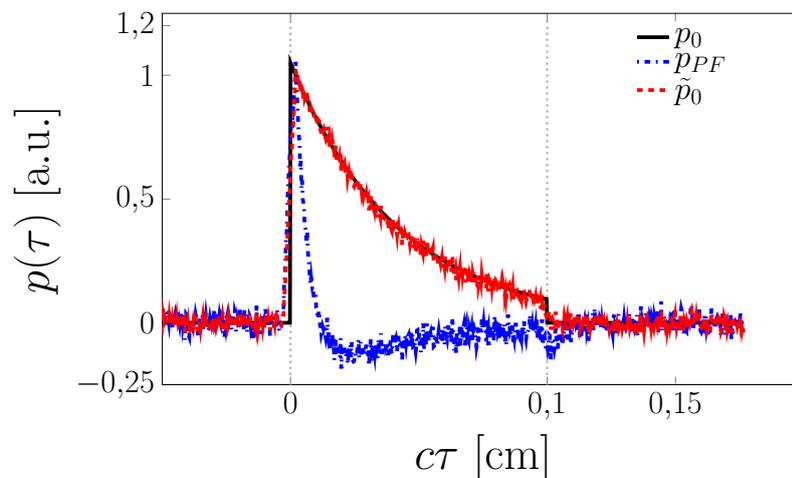


Abbildung 7.14.: Wiederholung des Experiments aus Abbildung 7.13 unter Hinzufügen von Rauschen zum Signal p_{PF} (blau). [157]

innerhalb des Intervalls $\Delta\tau = [\tau_- : \tau_+]$ mit $|\Delta\tau|$ Abtastpunkten minimiert wird. Daraufhin wird der Root Mean Squared Error (RMSE) als Funktion des Detektor-zu-Schicht-Abstands $|z_D|$ mit

$$RMSE(\Delta\tau) = \sqrt{MSE(\Delta\tau)} = \sqrt{\frac{1}{|\Delta\tau|} \sum_i^{|\Delta\tau|} (p_0(\tau_i) - \tilde{p}_0(\tau_i))^2} \quad (7.25)$$

berechnet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7.15 zu sehen. Aus der Abbildung geht hervor, dass der RMSE für das Intervall $\Delta z \equiv c\Delta\tau = [-0,2 \text{ mm} : 1,2 \text{ mm}]$, welches den Bereich der Signlränder einschließt, bereits bei Werten größer als $-z_D \approx 2 \text{ mm}$ gegen einen endlichen Wert > 1 konvergiert. Dieser endliche Wert charakterisiert die Signalanpassung an den Rändern. Wird im Gegensatz dazu das Intervall eingengt, um den Bereich der Signlränder auszuschließen, wie es bei den drei Intervallen $\Delta z = [0,2 \text{ mm} : 0,8 \text{ mm}]$, $\Delta z = [0,3 \text{ mm} : 0,7 \text{ mm}]$ und $\Delta z = [0,4 \text{ mm} : 0,6 \text{ mm}]$ der Fall ist, dann nimmt der RMSE proportional mit $|z_D|^{-1,5}$ ab bis ein Grenzwert bei $z_D \approx -16 \text{ mm}$ erreicht wird. Dieser Grenzwert lässt sich ausschließlich auf die Gitterbreite zurückführen, die zur Diskretisierung der z -Achse verwendet wurde. Hier wurde eine Gitterbreite von $dz = 2,5 \mu\text{m}$ verwendet. Dies bedeutet, dass bei dem momentanen Aufbau des Experimentes bei einem Wert von ungefähr $-z_D = 16 \text{ mm}$ der rekonstruierte Initialdruck \tilde{p}_0 den kleinsten Fehler (RMSE) besitzt und somit am genauesten den originalen Initialdruck p_0 repräsentiert. Wird eine kleinere Gitterbreite dz

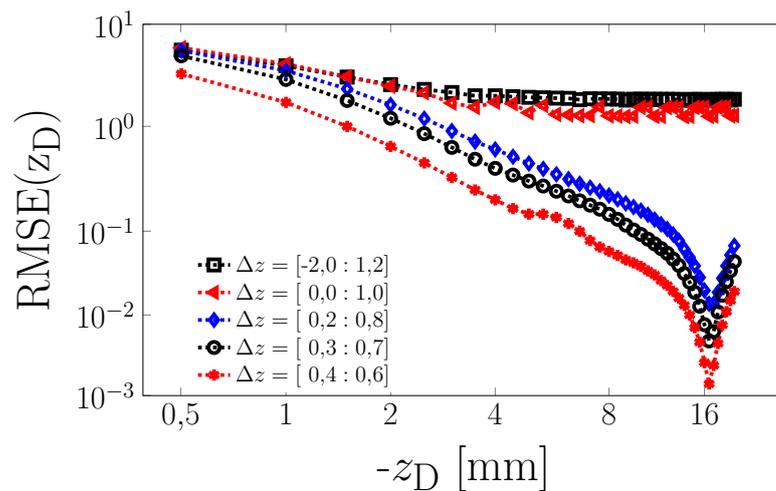


Abbildung 7.15.: Dargestellt ist der Root Mean Squared Error (RMSE) zwischen dem originalen Initialdruck p_0 und dem wiederhergestellten Initialdruck \tilde{p}_0 für kleiner werdende Intervalle $\Delta z \equiv [c\tau_- : c\tau_+]$ entlang der z - bzw. $c\tau$ -Achse. Hierfür wurde p_0 im Vorverarbeitungsschritt normalisiert und \tilde{p}_0 amplitudenangepasst. [157]

gewählt, dann verschiebt sich der Grenzwert zu größeren Werten von $|z_D|$, sodass die präzisesten Rekonstruktionen für \tilde{p}_0 noch weiter im Fernfeld liegen.

Hier kann abschließend gesagt werden, dass eine Rekonstruktion des initialen Druckprofils mit dem Lösen des inversen Problems mit Hilfe des Volterra-Integrals möglich ist. Optoakustiksignale aus dem Fernfeldbereich sollten bevorzugt herangezogen werden, da die Rekonstruktionen hier präziser sind und kleinere Fehler aufweisen. Auch wenn es an dieser Stelle nicht möglich war die Rekonstruktion auf praktisch erzeugten Optoakustiksignalen zu testen, so wurde diese dennoch auf „fremderzeugten“ optoakustischen Signalen evaluiert, die nicht auf Grundlage des Volterra-Intergrals, sondern mit dem Poisson-Integral generiert wurden. Zudem wurde versucht mit Filtern und zusätzlichem Rauschen die erschwerten Bedingungen der praktischen Signale nachzustellen. Der rekonstruierte Initialdruck bietet darüber hinaus die Möglichkeit aus dem zugrundeliegenden Absorptionsprofil Eigenschaften des untersuchten Mediums herzuleiten.

7.7. Eden Cluster - Simulation von Melanomwachstum

Ein Ziel dieser Arbeit war es zu zeigen, dass sich die Dicke von melanomverdächtigen Hautläsionen nichtinvasiv und präoperativ mittels Optoakustik bestimmen lässt. In den vorherigen Kapiteln konnte bereits gezeigt werden, dass man mit Hilfe von optoakustischen Signalen die Dicke von absorbierenden Medien mit planparallelen Schichten bestimmen kann. Allerdings handelt es sich bei einer melanomverdächtigen Läsion in der Regel nicht um eine planparallele Schicht. Melanome wachsen eher unregelmäßig mit meist nicht klar definierten Rändern (siehe Kapitel 2). Daher soll in diesem Kapitel gezeigt werden, dass auch die Dicke von Objekten gemessen werden kann, die eher unregelmäßig im Medium gewachsen sind. Für diesen Zweck wird hier ein stochastisches Wachstumsmodell vorgestellt, das das Wachstum von Zellen simuliert. Dieses Modell wurde 1961 von Eden zur Erklärung der Vermehrung von Tumoren entwickelt und wird daher Eden-Modell genannt [172].

Dieses Zellwachstum kann sowohl im zweidimensionalen als auch im dreidimensionalen Raum stattfinden. In dieser Arbeit betrachten wir dreidimensionale Eden Cluster, die unter der Oberfläche eines Mediums wachsen und unterschiedliche Formen annehmen. Ausgehend von einem Saatpunkt S_0 , der variabel gesetzt wird, wächst ein Zellcluster jeden Iterationsschritt um

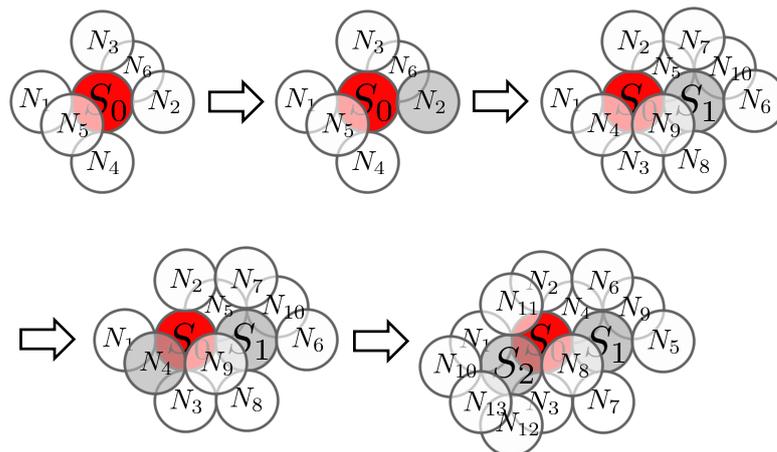


Abbildung 7.16.: Ausgehend von einem Saatpunkt S_0 werden die ersten Nachbarn N_1, \dots, N_6 , in allen drei Dimensionen liegend, bestimmt, aus denen der zweite Saatpunkt S_1 ausgewählt wird. Anschließend wird die neue Nachbarschaft N_1, \dots, N_{10} bestimmt und der Vorgang wiederholt sich solange bis ein Abbruchkriterium erreicht wurde.

einen weiteren Saatpunkt. In jedem Iterationsschritt $i \in (1, \dots, i_{max})$ werden alle direkten Nachbarn $N_1, \dots, N_n \subset N$ der bestehenden Saatpunkte bestimmt, wie in Abbildung 7.16 zu sehen. Mit einer Wahrscheinlichkeit von $1/|N|$ wird einer dieser Nachbarn ausgewählt, zur Menge der Saatpunkte hinzugefügt und zeitgleich aus der Menge der Nachbarn entfernt. Dieses Vorgehen wird i_{max} -Mal ausgeführt bis ein Abbruchkriterium erreicht wird. Die Abbruchkriterien können verschiedenen Definitionen folgen, um den Eden Clustern bestimmte Eigenschaften zu verleihen. In den Experimenten dieser Arbeit werden drei verschiedene Abbruchkriterien genutzt:

- (I) Erreichen einer maximalen Breite $x_{max} \vee y_{max}$ bzw. $x_{max} \wedge y_{max}$.
- (II) Erreichen einer maximalen Dicke z_{max} .
- (III) $|S| \equiv S_{max}$: Erreichen einer maximalen Anzahl an Saatpunkten.

Die Abbruchkriterien können untereinander kombiniert oder auch alle gleichzeitig verwendet werden.

Im Folgenden werden drei verschiedene Strukturen von Eden Clustern vorgestellt, ein flacher und ein runder Eden Cluster sowie eine Struktur aus multiplen Eden Clustern. Diese Eden Cluster sollen ein gewachsenes Melanom simulieren, das sich innerhalb der menschlichen Haut befindet.

Flacher Eden Cluster

Als erstes wurde ein Eden Cluster wachsen gelassen, der eine flache, langgezogene Struktur besitzt und direkt unter der Oberfläche der Haut sitzt. Dieser sollte zumindest noch einen Teil mit zwei planparallelen Schichten aufweisen. Der Saatpunkt S_0 lag bei (2,5 mm, 2,5 mm, 0 mm) und es wurden die Abbruchkriterien (I) und (II) gewählt. Von hier aus wuchs der Eden Cluster bis zu einer Breite von $x_{max} = 3$ mm und $y_{max} = 1$ mm sowie einer Tiefe von $z_{max} = 1$ mm. Es wurde erst gestoppt, sobald alle Kriterien erfüllt waren. Da das Wachstum in x -Richtung länger brauchte als in die anderen beiden Richtungen, entstand in der Mitte ein Bereich, in dem die Dicke in z -Richtung konstant bei 1 mm liegt. In Abbildung 7.17 ist der flache Eden Cluster in allen drei Ebenen sowie in der 3D-Ansicht dargestellt. Die x - z - und y - z -Ebene ist jeweils in der Mitte bei $y = 2,5$ mm bzw. $x = 2,5$ mm zu sehen, während die x - y -Ebene

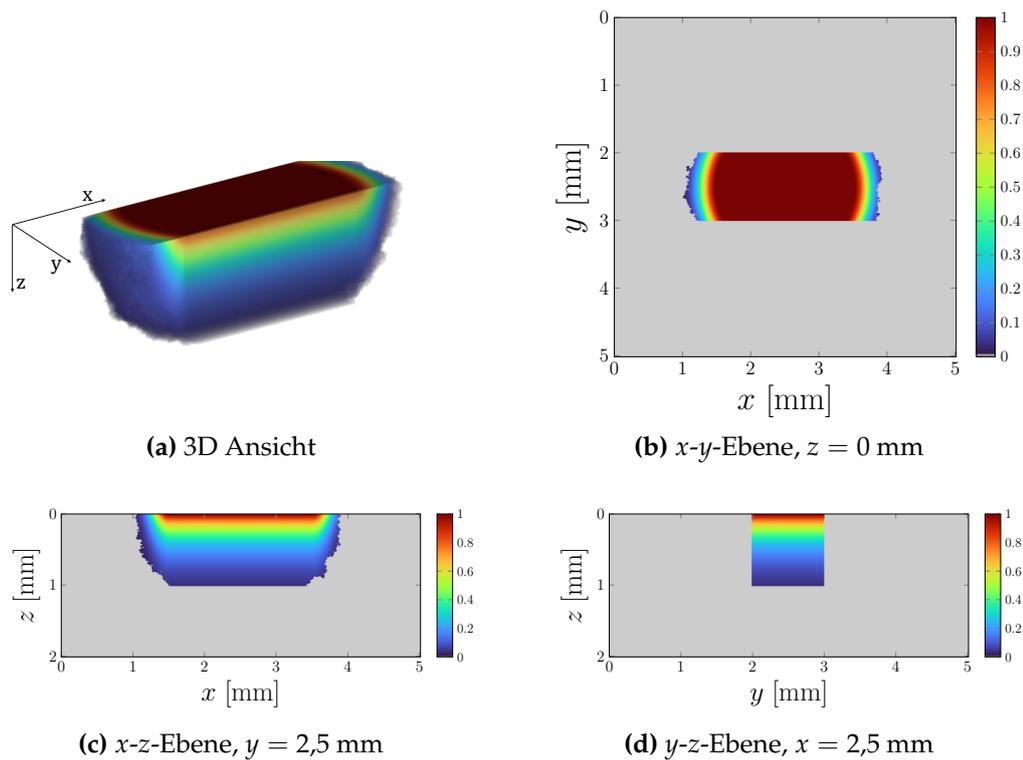


Abbildung 7.17.: Flacher Eden Cluster mit 1 mm Dicke und einer Breite von $3 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$. Das Wachstum wurde in allen drei Richtungen beschränkt.

an der Oberfläche bei $z = 0 \text{ mm}$ dargestellt ist. Der Eden Cluster wurde mit einem Lichtstrahl der Wellenlänge 532 nm beleuchtet, der ein Flat-Top-Profil ($a = 1 \text{ mm}$, $b = 0,25 \text{ mm}$) besitzt. Allen Saatpunkten des Eden Clusters wurde ein Absorptionskoeffizient von $1,6 \text{ mm}^{-1}$ zugewiesen, was dem Absorptionskoeffizienten von menschlicher, pigmentierter Haut entspricht [155]. Die Absorption des restlichen Gewebes wird hier vernachlässigt und als $\mu_a = 0 \text{ mm}^{-1}$ angenommen. Das hier gezeigte Absorptionsprofil ist auch zeitgleich das initiale Druckprofil für die optoakustische Welle und wurde auf 1 (in a.u.) normiert. In den roten Bereichen wird sehr viel Licht absorbiert, was mit zunehmender Tiefe abnimmt.

Ebenfalls gut zu sehen ist, dass es neben dem planparallelen Teil auch einen abgerundeten, eher ausgefranzten Teil an den Rändern gibt. Hier kann es auch mal kleinere oder größere Einstülpungen und Ausbuchtungen sowie Löcher geben. Jeder Eden Cluster hat eine individuelle Struktur. Selbst wenn man wieder exakt dieselben Abbruchkriterien mit demselben Saatpunkt wählt, wird der neue Eden Cluster diesem hier zwar sehr ähnlich, aber nicht identisch sein.

Runder Eden Cluster

Der zweite gewachsene Eden Cluster hat eine eher runde Struktur und befindet sich ebenfalls direkt unter der Oberfläche der Haut. Hier wurde als Abbruchkriterium lediglich die Dicke, aber nicht die Breite beschränkt. Der Eden Cluster ist so lange gewachsen, bis er an der dicksten Stelle $z_{max} = 1$ mm erreicht hat. Der Saatpunkt S_0 lag auch wieder bei $(2,5 \text{ mm}, 2,5 \text{ mm}, 0 \text{ mm})$. Von hier aus ist der Eden Cluster relativ gleichmäßig in alle Richtungen gewachsen. Die dickste Stelle mit einer Dicke von 1 mm liegt relativ in der Mitte bei $x = 2,34 \text{ mm}$ und $y = 2,45 \text{ mm}$. Die Dicke direkt in der Mitte bei $x = y = 2,5 \text{ mm}$ beträgt dagegen $0,98 \text{ mm}$.

Auch der runde Eden Cluster besitzt einen Absorptionskoeffizienten von $\mu_a = 1,6 \text{ mm}^{-1}$ und wurde mit dem gleichen Lichtstrahl wie zuvor beleuchtet bei $\lambda = 532 \text{ nm}$ und einem Flat-Top-Profil mit $a = 1 \text{ mm}$ und $b = 0,25 \text{ mm}$. In Abbildung 7.18 ist die 3D-Ansicht des runden Eden Clusters sowie die Ansichten in allen drei Ebenen zu sehen. Die x - y -Ebene ist wieder an der Oberfläche bei $z = 0 \text{ mm}$ dargestellt, während die x - z - und y - z -Ebene in der Mitte bei $y = 2,5 \text{ mm}$ bzw. $x = 2,5 \text{ mm}$ abgebildet werden. Das Absorptionsprofil, also das initiale Druckprofil wurde auf 1 normiert, wobei die stark absorbierenden

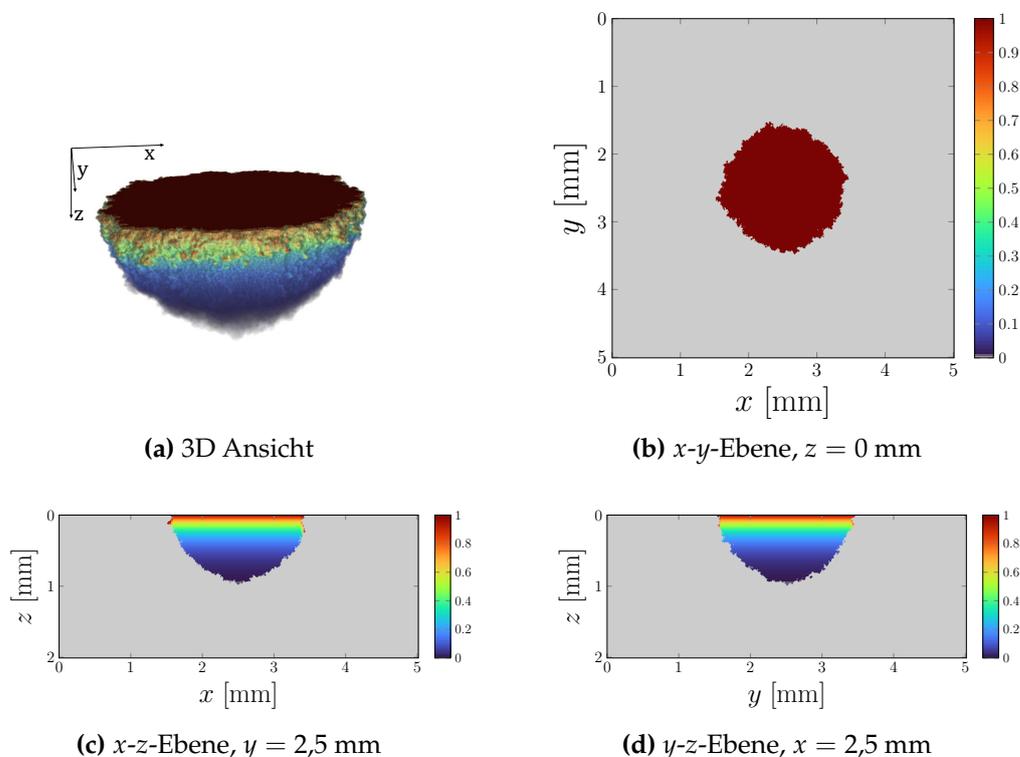


Abbildung 7.18.: Runder Eden Cluster mit 1 mm Dicke. Das Wachstum wurde lediglich in z -Richtung beschränkt.

Bereiche rot und die nur noch schwach absorbierenden Bereiche blau dargestellt sind. In Abbildung 7.18 (b) ist zu sehen, dass die Oberfläche des Eden Cluster einheitlich rot ist und das Licht hier gleichmäßig stark absorbiert wird. Der Durchmesser des Strahls ist breiter als der Eden Cluster selbst, sodass die Oberfläche daher homogen beleuchtet wird. In den Abbildungen ist ebenfalls zu erkennen, dass die Ränder des Eden Clusters nicht klar definiert und eher ausgefranst mit Ein- und Ausstülpungen sind. Dieser Eden Cluster ist zwar sehr gleichmäßig in alle Richtungen gewachsen, allerdings keineswegs komplett symmetrisch.

Multiple Eden Cluster

Bei der dritten Struktur von Eden Clustern handelt es sich um eine andere Art Struktur als zuvor betrachtet. Hier sind gleich drei Eden Cluster gewachsen, die sich dieses Mal nicht direkt an der Oberfläche, sondern in verschiedenen Tiefen in der Haut befinden. In diesem Fall sind die Eden Cluster solange gewachsen bis eine maximale Anzahl an Saatpunkten erreicht wurde. Die Startsaatpunkte lagen an unterschiedlichen Stellen. Beim 1. Cluster lag der Startsaatpunkt bei (1,5 mm, 2,5 mm, 1 mm) und das Wachstum stoppte bei 193.000 Saatpunkten, der

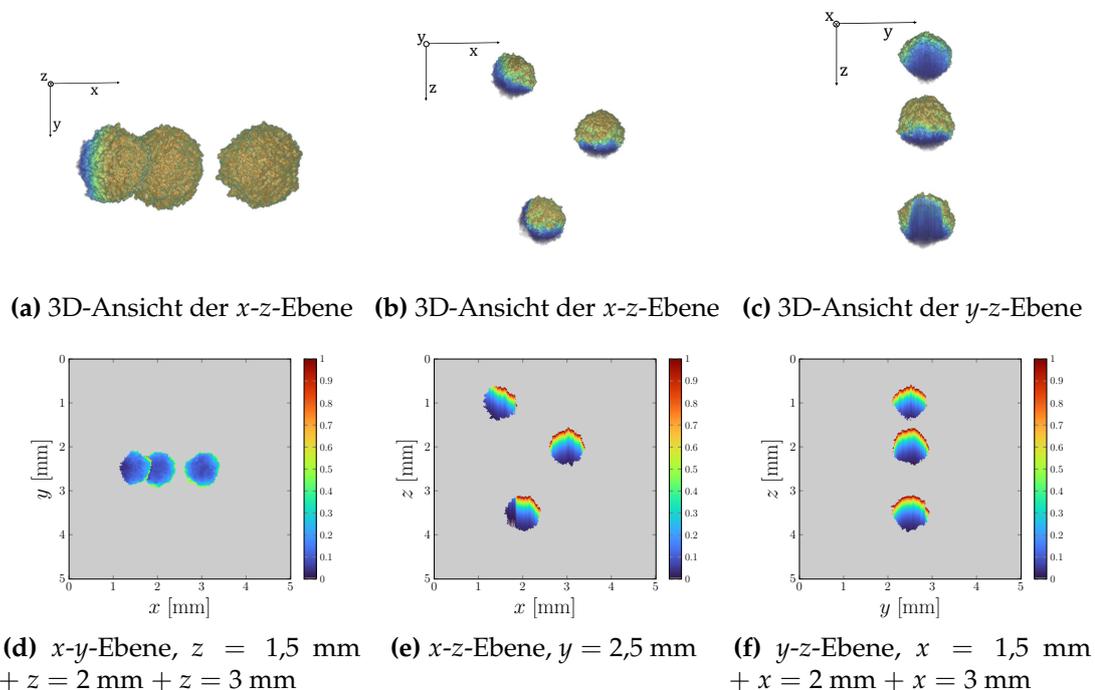


Abbildung 7.19.: Multiple Eden Cluster in kugelförmiger Gestalt in verschiedenen Tiefen. Das Wachstum wurde durch eine maximale Anzahl an Saatpunkten beschränkt.

2. Cluster startete bei (3 mm, 2,5 mm, 2 mm) und stoppte bei $|S| = 250.000$ und der 3. Cluster wuchs vom Punkt (2 mm, 2,5 mm, 3,5 mm) aus bis $|S| = 250.000$ erreicht wurden. In Abbildung 7.19 sind die Positionen dieser drei Eden Cluster zu sehen, die wieder mit dem gleichen Lichtstrahl, wie zuvor eingesetzt, beleuchtet wurden. Die Saatpunkte besitzen den Absorptionskoeffizienten $\mu_a = 1,6 \text{ mm}^{-1}$. Bei den Abbildungen 7.19 (a)-(c) handelt es sich um die 3D-Ansicht in allen drei Ebenen. Zudem sind bei (d)-(f) die 2D-Ansichten in allen drei Ebenen in der Art dargestellt, dass jeweils die Mitte der drei Eden Cluster abgebildet wurde. Hierfür mussten in der x - y - sowie y - z -Ebene jeweils drei verschiedene Schichten gleichzeitig bzw. aufaddiert abgebildet werden. Durch die Anordnung der Eden Cluster in verschiedenen Tiefen und verschiedenen Positionen auf der x -Achse liegt ein Teil des 3. Eden Clusters direkt unterhalb und somit im Schatten des 1. Eden Clusters. Hierdurch erreicht nur noch ein sehr abgeschwächtes Licht den linken Teil des 3. Clusters, was man an der dunkel blauen Färbung sehen kann, die für eine deutlich geringere Absorption steht, während der rechte Teil des Clusters deutlich mehr Licht absorbieren kann.

Die drei Eden Cluster weisen ähnliche kugelförmige Gestalten mit unterschiedlichen Größen in allen drei Dimensionen auf. Hierbei sind die größten Durchmesser der Cluster nicht eindeutig in der Mitte der jeweiligen Dimension

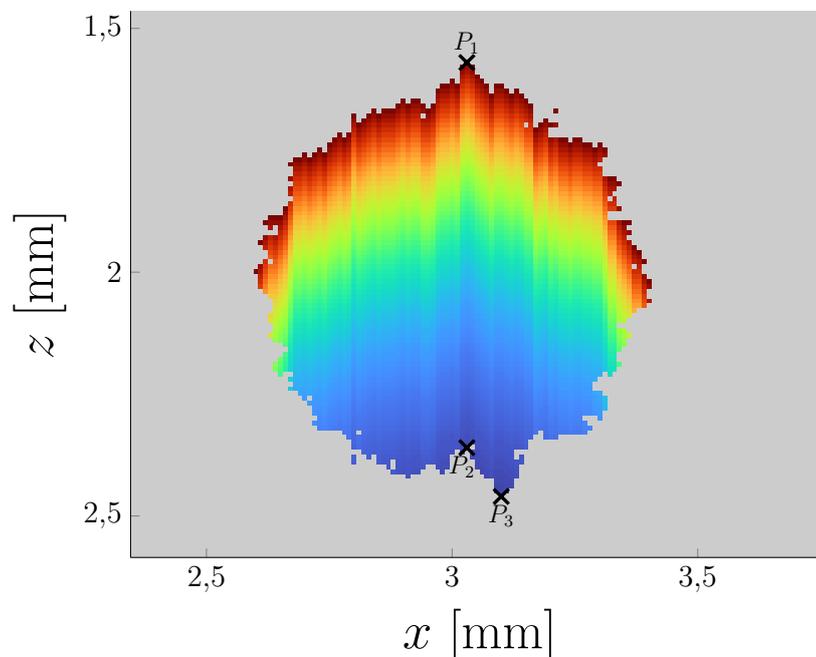


Abbildung 7.20.: Großaufnahme vom 2. Cluster, in dem man sieht, dass die dickste Stelle nicht eindeutig durch die Mitte verläuft.

zu finden. Abbildung 7.20 zeigt dies am Beispiel der x - z -Ebene ($y = 2,5$ mm) des 2. Eden Clusters. Der Punkt, der sich am weitesten oben am Eden Cluster liegt, ist P_1 , der sich bei $x = 3,03$ mm befindet und somit nicht exakt in der Mitte liegt, aber sehr nah dran. Betrachtet man nun die hierzu verlaufende senkrechte Dicke, landet man bei Punkt P_2 und einer Dicke von $\overline{P_1P_2} = 0,79$ mm. Nun ist es aber leicht erkennbar, dass P_2 nicht der Punkt ist, der am tiefsten auf dem Eden Cluster sitzt. Dies ist der Punkt P_3 . Bei der Strecke $\overline{P_2P_3} = 0,8927$ mm handelt es sich um die größte Dicke, wenn gleich diese nicht exakt parallel zur z -Achse verläuft.

Eden Cluster	x_{Mitte}	x_{max}	y_{Mitte}	y_{max}	z_{Mitte}	z_{max}
1. Cluster	0,69 mm	0,80 mm	0,75 mm	0,82 mm	0,77 mm	0,82 mm
2. Cluster	0,80 mm	0,88 mm	0,79 mm	0,89 mm	0,77 mm	0,89 mm
3. Cluster	0,79 mm	0,85 mm	0,81 mm	0,88 mm	0,78 mm	0,89 mm

Tabelle 7.1.: Angaben zu der Größe in allen drei Dimensionen des jeweiligen Eden Cluster. Es handelt sich hierbei um approximierte Werte.

Genauso verhält es sich auch mit den Dicken in den anderen Dimensionen und Clustern. Tabelle 7.1 zeigt die Größen der drei Eden Cluster in allen drei Dimensionen, was zeigt, dass die Cluster relativ homogen in alle Richtungen gewachsen sind. Die Größen wurden grafisch aus den Abbildungen 7.19 abgelesen, einmal genau in der Mitte und einmal an der dicksten Stelle. Für die Bestimmung eines Sicherheitsabstandes bei der Exzisionsbiopsie wird aber insbesondere die Dicke in z -Richtung benötigt. Da die Ränder der Eden Cluster nicht klar definiert sind und sie viele Ein- und Ausstülpungen sowie Löcher besitzen, wird die Bestimmung der maximalen Größe der Cluster in den jeweiligen Dicke erschwert.

7.7.1. Optoakustiksignal basierend auf Volterra-Integral

Die ebend vorgestellten Eden Cluster wurden bereits beleuchtet, sodass das initiale Druckprofil $p_0(\mathbf{r})$ bereits vorliegt. Nun sollen die jeweiligen optoakustischen Signale generiert werden. Dies kann wie in den Kapiteln 7.2 bis 7.4 auf verschiedene Weise umgesetzt werden. In diesem Abschnitt sollen die optoakustischen Signale wie in Kapitel 7.4 mittels Volterra-Integral generiert und

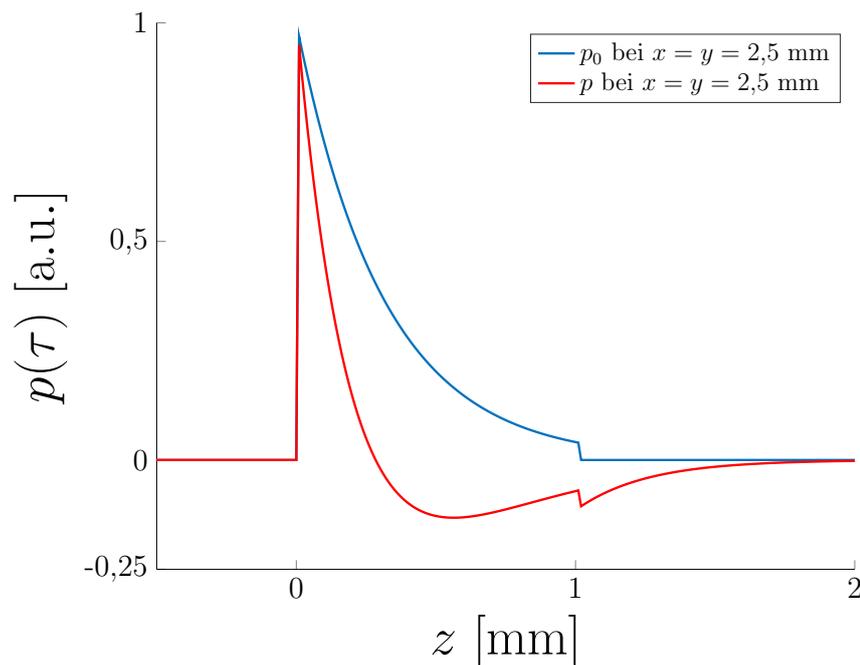


Abbildung 7.21.: Initialer Druck p_0 und Optoakustiksignal p des Mittelpunktes des flachen Eden Clusters generiert mit dem Volterra-Integral.

anschließend bezüglich der Dicke der Eden Cluster ausgewertet werden.

Beim Volterra-Integral handelt es sich lediglich um einen 1D-Ansatz, sodass die Dicke einer melanomverdächtigen Hautläsion lediglich an einer bestimmten Stelle bestimmt werden kann. Abbildung 7.21 zeigt das initiale Druckprofil p_0 (blau) aus der Mitte des flachen Eden Clusters aus Abbildung 7.18 für alle z bei $x = y = 2,5$ mm. Da der Eden Cluster, also das simulierte Melanom, direkt unter der Oberfläche der Haut liegt, steigt der Druck bei $z = 0$ mm steil bis zu seinem Maximum an und sinkt mit zunehmender Tiefe z wieder bis er bei $z = 1$ mm wieder steil auf Null abfällt.

Außerdem ist in der Abbildung 7.21 zu dem Initialdruck das zugehörige optoakustische Signal $p(\tau)$ (rot) basierend auf dem Volterra-Integral zu sehen. Dieses steigt ebenfalls bei $z = 0$ mm stark an, sodass hier ein Peak entsteht und fällt danach aber deutlich schneller wieder ab als das initiale Druckprofil. Bei $z = 1$ mm gibt es auch bei dem Optoakustiksignal einen rapiden Abfall des Drucks, sodass hier ebenfalls ein kleinerer Peak entsteht. Das hier gezeigte optoakustische Signal liegt mit einem Beugungsparameter von $D = 2,5$ im Fernfeld, wobei sich der Detektor in 2 mm Entfernung oberhalb der melanomverdächtigen Hautläsion befindet und sich der Schall im Gewebe mit einer Geschwindigkeit von $1.645 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ bewegt. Die Dicke des Eden Clusters erstreckt sich im Signal von Peak zu Peak und beträgt für den flachen Eden Cluster 1 mm.

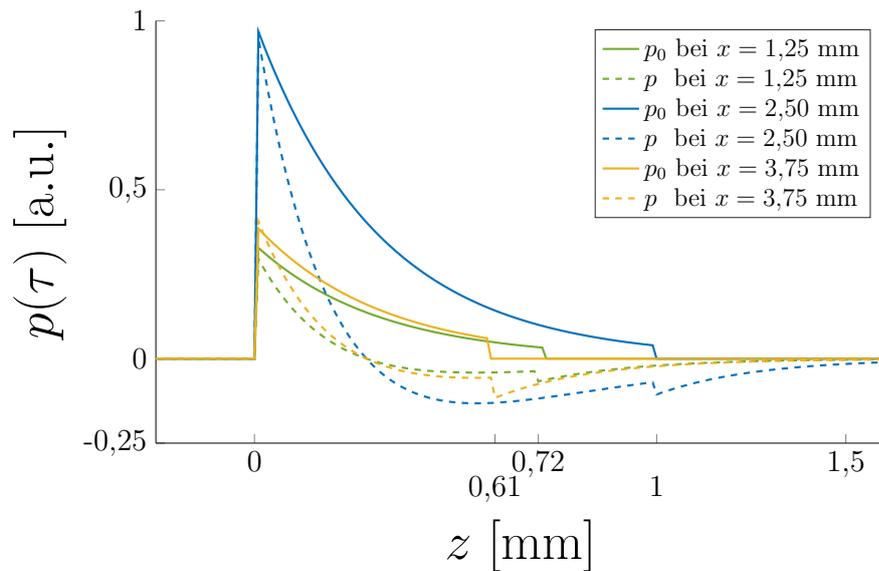


Abbildung 7.22.: Initialer Druck p_0 und Optoakustiksignal $p(\tau)$ an drei verschiedenen Stellen des flachen Eden Clusters generiert mit dem Volterra-Integral bei konstantem $y = 2,5$ mm.

Nun kennt man die Dicke dieses simulierten Melanoms allerdings nur an einer einzigen Stelle. Da der Sicherheitsabstand bei einer Exzision von der maximalen Tumordicke abhängt, reicht die Dickenbestimmung an einer einzigen Stelle der melanomverdächtigen Hautläsion nicht aus. Es muss sichergestellt werden, dass es sich hierbei um das Maximum handelt. Da es sich beim Volterra-Integral lediglich um ein 1D-Verfahren handelt, ist es nicht möglich den gesamten Tumor auf einmal zu betrachten. Dieser kann aber sukzessiv abgerastert werden, in dem für jede Stelle (x, y) das tiefenabhängige optoakustische Signal aus dem Initialdruck generiert wird. Würde man den gesamten in Abbildung 7.18 (b) dargestellten Bereich von $0 \text{ mm} \leq (x, y) \leq 5 \text{ mm}$ betrachten, dann müssten 250.000 Optoakustiksignale generiert werden, um den gesamten Bereich zu untersuchen und die maximale Dicke z_{max} zu finden. Hieraus ergibt sich ein Optimierungsproblem bzw. ein Maximierungsproblem der Art

$$\forall (x, y) \in [ROI_{min}, ROI_{max}] : \max_z \{z_{Peak2} - z_{Peak1}\} \quad (7.26)$$

innerhalb einer zu betrachtenden Region (Region of Interest) $[ROI_{min}, ROI_{max}]$.

In Abbildung 7.22 sind lediglich drei dieser Signale zusammen mit den initialen Drücken abgebildet. Zum einen ist wieder das Signal aus der Mitte bei $x = y = 2,5$ mm (blau) zu sehen. Zum anderen werden ebenfalls zwei Signale aus dem Randbereich des Eden Clusters dargestellt, bei denen die Dicke kleiner ist mit $0,72$ mm bei $x = 1,25$ mm \wedge $y = 2,5$ mm (grün) und mit $0,61$ mm

bei $x = 3,75 \text{ mm} \wedge y = 2,5 \text{ mm}$ (gelb). Die Dicke an der jeweiligen Stelle kann einfach durch den Abstand zwischen den beiden Peaks bestimmt werden. Liest man die Dicken an diesen Stellen grafisch in Abbildung 7.17 ab, so sind diese identisch zu den aus den Optoakustiksignalen bestimmten Dicken. Im Gesamten ergibt sich für den flachen Eden Cluster eine maximale Dicke von $z_{max} = 1 \text{ mm}$.

Nach demselben Konzept und mit denselben Parametern im Fernfeld wurden die optoakustischen Signale des runden Eden Clusters mit dem Volterra-Integral generiert. In Abbildung 7.23 sind drei initiale Druckprofile p_0 mit den zugehörigen Optoakustiksignalen p an drei verschiedenen Stellen zu sehen. Das blaue gestrichelte Signal wurde mittig vom simulierten Melanom bei $x = y = 2,5 \text{ mm}$ generiert. Hier würde man am ehesten die dickste Stelle des Tumors erwarten. An dieser Stelle beträgt die Dicke $0,98 \text{ mm}$. Die beiden weiteren untersuchten Stellen befinden sich weiter am Rand an den Positionen $x = 2 \text{ mm} \wedge y = 2,5 \text{ mm}$ (grün) und $x = 3 \text{ mm} \wedge y = 2,5 \text{ mm}$ (gelb). Hier betragen die ermittelten Dicken $0,73 \text{ mm}$ (grün) und $0,76 \text{ mm}$ (gelb), die auch hier grafisch in Abbildung 7.18 bestätigt werden können. Die maximale Dicke z_{max} wurde hier allerdings nicht mit abgebildet, konnte aber dennoch mittels abrastern der gesamten Region of Interest mit einem Wert von $z_{max} = 1 \text{ mm}$ ermittelt werden an der Position $x = 2,34 \text{ mm}$ und $y = 2,45 \text{ mm}$.

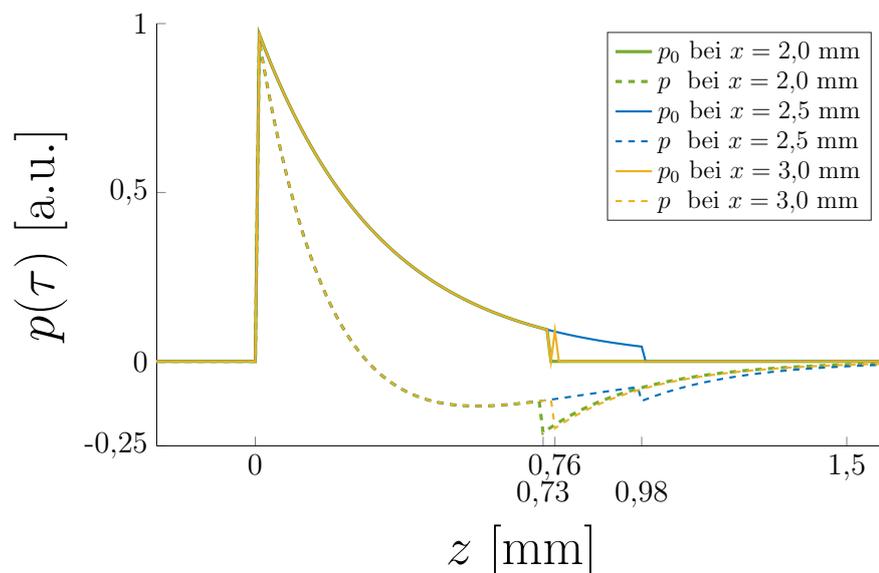


Abbildung 7.23.: Initiale Druckprofile p_0 und zugehörige Optoakustiksignale $p(\tau)$ an drei verschiedenen Stellen des runden Eden Clusters bei konstantem $y = 2,5 \text{ mm}$.

Bei den multiplen Eden Clustern werden drei Melaninnester (größere Ansammlung von Melanin) innerhalb der Haut, etwas tiefer unter der Hautoberfläche, an unterschiedlichen Stellen simuliert. Die mit dem Volterra-Integral generierten Optoakustiksignale liegen im Fernfeld mit den zuvor beschriebenen Parametern. Im ersten Schritt wurde die Mitte der jeweiligen Eden Cluster untersucht und hierfür die optoakustischen Signale bei konstantem $y = 2,5$ mm an den Positionen $x = 1,5$ mm (gelb), $x = 2$ mm (grün) und $x = 3$ mm (blau) generiert. Diese Signale sind in Abbildung 7.24 zusammen mit dem jeweils zugehörigen Initialdruck zu sehen. Ebenfalls ist der Initialdruck in der Mitte der Region of Interest bei $x = y = 2,5$ mm als rote gestrichelte Linie abgebildet. Wie zu sehen ist, beträgt der Initialdruck an dieser Stelle konstant $p_0(\tau) = 0$, da sich hier in der Tiefe kein Eden Cluster befindet. Dadurch ergibt sich an dieser Position ebenfalls ein optoakustisches Signal, das konstant $p(\tau) = 0$ ist. Des Weiteren wurden mit den Optoakustiksignalen der Eden Cluster folgende Dicken in der Mitte bestimmt:

1. Cluster: $z_{Mitte} = 0,77$ mm, bei $x = 1,5$ mm \wedge $y = 2,5$ mm
2. Cluster: $z_{Mitte} = 0,77$ mm, bei $x = 3,0$ mm \wedge $y = 2,5$ mm
3. Cluster: $z_{Mitte} = 0,78$ mm, bei $x = 2,0$ mm \wedge $y = 2,5$ mm

Diese Dicken decken sich mit den in Tabelle 7.1 dargestellten Dicken, die aus der Darstellung der beleuchteten Eden Cluster in Abbildung 7.19 abgelesen

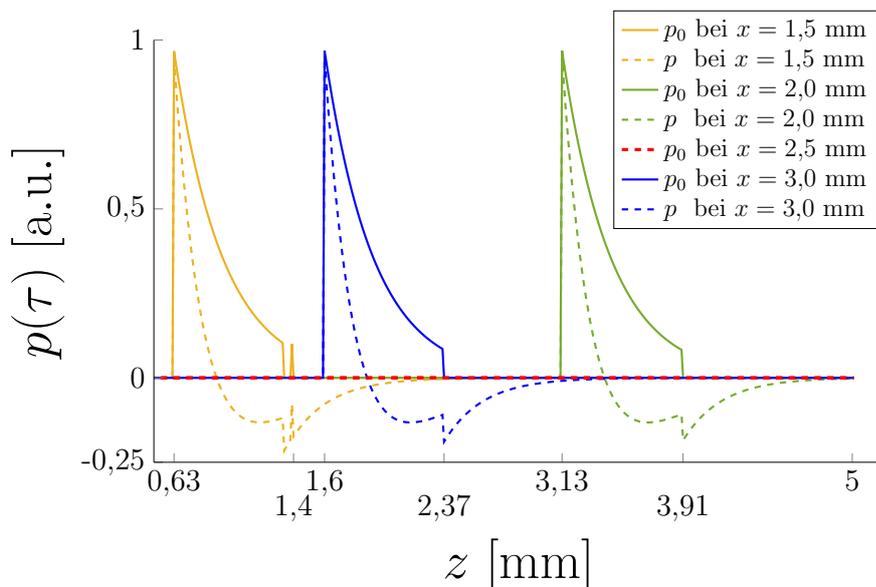


Abbildung 7.24.: Optoakustiksignale der multiplen Eden Cluster generiert mit dem Volterra-Integral sowie deren dazugehörige initiale Druckprofile. $y = 2,5$ mm ist konstant.

wurden. In Abbildung 7.24 ist beim gelben Initialdruck und Optoakustiksignal des 1. Eden Clusters ein zusätzlicher Peak am Ende des Signals zu sehen. Dies weist auf eine Unebenheit an dieser Stelle des Eden Clusters hin. Das Signal fällt komplett auf Null ab und steigt dann noch einmal sprunghaft, aber nur sehr kurz an und fällt dann sofort wieder ab. Hier hat der Eden Cluster eine kleine Unterbrechung, in der kein Licht absorbiert und somit keine optoakustische Welle abgegeben wurde. Dennoch muss die Dicke bis zu diesem zweiten Peak gemessen werden, da es sich bei einem echten malignen Tumor ebenso um kanzeröses Gewebe handeln würde, was vollständig entfernt werden muss.

Die Dicken in der Mitte der Eden Cluster spiegeln allerdings noch nicht die maximalen Dicken wider. Diese können nur durch Abrastern der gesamten Region of Interest gefunden werden. Einige der hierbei erzeugten optoakustischen Signale sind in Abbildung 7.25 dargestellt. Alle Signale befinden sich im Fernfeld und sind mit gestrichelten Linien gekennzeichnet, während die zugehörigen Initialdruckprofile dieselbe Farbe mit durchgezogener Linie aufweisen. Auch hier sind an einigen Stellen Extrapeaks zu sehen, die auf Unebenheiten in den Eden Clustern hindeuten, aber auf jeden Fall mit zu diesen gezählt werden müssen.

Die in Abbildung 7.25 betrachteten Signale wurden so gewählt, dass die Positionen in x -Richtung über die drei Eden Cluster verteilt wurden. In der Mitte der Region of Interest bei $x = y = 2,5$ mm ist wieder das Null-Signal zu sehen sowohl im Initialdruck als auch im optoakustischen Signal. Hier

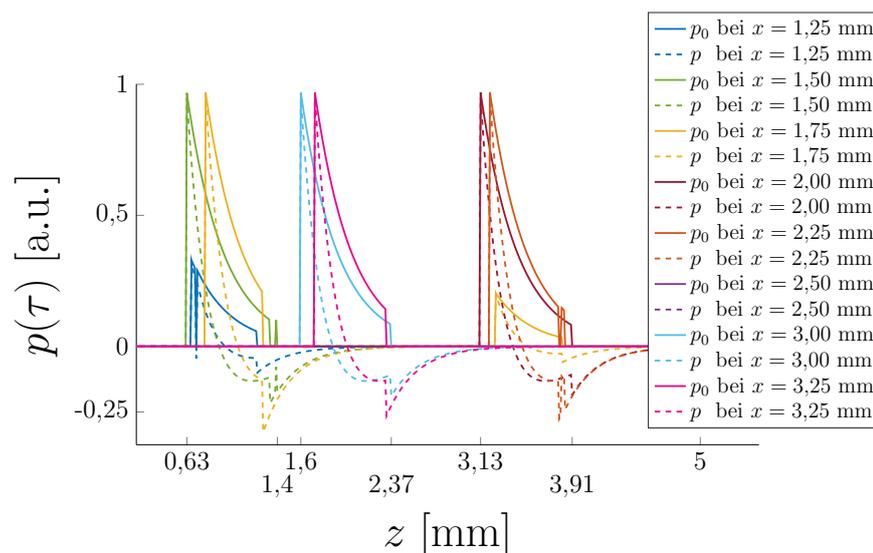


Abbildung 7.25.: An unterschiedlichen Positionen generierte Optoakustiksignale der multiplen Eden Cluster zusammen mit den zugehörigen initialen Druckprofilen. Hierbei ist $y = 2,5$ mm konstant.

Eden Cluster	x-Position	Dicke z
1. Cluster	1,25 mm	0,56 mm
	1,50 mm	0,77 mm
	1,75 mm	0,49 mm
2. Cluster	3,00 mm	0,77 mm
	3,25 mm	0,61 mm
3. Cluster	1,75 mm	0,57 mm
	2,00 mm	0,78 mm
	2,25 mm	0,65 mm
	2,50 mm	0 mm

Tabelle 7.2.: Dicke der jeweiligen Eden Cluster an unterschiedlichen Positionen von x , wobei die Position in y -Ausrichtung konstant ist bei $y = 2,5$ mm.

befindet sich kein Eden Cluster in z -Ausrichtung. In Tabelle 7.2 sind alle Signalpositionen zusammen mit den dort gemessenen Clusterdicken aufgelistet. In y -Ausrichtung bleibt die Position wieder konstant bei $y = 2,5$ mm, sodass an dieser Stelle nur die x -Positionen verändert werden. Außerdem entsprechen diese Dicken wieder exakt den Dicken, die man aus den Abbildungen 7.19 grafisch ablesen kann.

Eine Besonderheit ist hier der Initialdruck mit dem zugehörigen Optoakustiksignal bei $x = 1,75$ mm. Denn hier liegen zwei Cluster (1. und 3. Eden Cluster) in z -Richtung direkt über- bzw. untereinander, sodass an dieser Stelle sowohl die Dicke des 1. als auch des 3. Clusters bestimmt werden kann. Beide Cluster werden relativ weit am Rand getroffen, sodass hier eine deutlich geringere Dicke mit 0,49 mm für den 1. Cluster und 0,57 mm für den 3. Cluster gemessen wurde, was geringer als die Maximaldicke ist.

7.7.2. Optoakustiksignal basierend auf Wellengleichung

Das zweite Verfahren, das angewandt wurde um optoakustische Signale für das Beispiel der Eden Cluster zu generieren ist die optoakustische Wellengleichung und wurde in Kapitel 7.2 vorgestellt. Anders als bei dem Volterra-Integral kann die optoakustische Wellengleichung in 2D oder sogar 3D angewendet werden. Hierdurch wird das generierte Optoakustiksignal realitätsnaher, da die Schallausbreitung im Raum mit ihren Überlagerungen ebenfalls betrachtet werden. Im Folgenden werden die 2D-Signale der verschiedenen Eden Cluster an der Position $y = 2,5$ mm gezeigt und besprochen. Die Schallgeschwindigkeit beträgt

hier ebenfalls $1.645 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ für die Ausbreitung des Schalls innerhalb des Gewebes. Der Punktdetektor befindet sich in einem Abstand von 1 mm oberhalb des Eden Clusters sowie an 101 Positionen zwischen $2 \text{ mm} \leq x \leq 3 \text{ mm}$.

Die mit der optoakustischen Wellengleichung erzeugten Optoakustiksignale des flachen Eden Clusters sind in Abbildung 7.26 dargestellt. Hierbei stellen die Drücke $p_{2\text{mm}}$ bis $p_{3\text{mm}}$ eine Auswahl von 11 Optoakustiksignalen an den Detektoren bei $x = (2 \text{ mm}; 2,1 \text{ mm}; 2,2 \text{ mm}; 2,3 \text{ mm}; 2,4 \text{ mm}; 2,5 \text{ mm}; 2,6 \text{ mm}; 2,7 \text{ mm}; 2,8 \text{ mm}; 2,9 \text{ mm}; 3 \text{ mm})$ dar und wurden in verschiedenen Farben in der Abbildung dargestellt. Zudem ist in schwarz der Durchschnitt aller 101 Signale als \bar{p} zu sehen sowie in rot das geglättete Durchschnittssignal \bar{p}_s . Geglättet wurde mit der „loess“-Methode von Matlab, die eine lokale Regression unter Verwendung gewichteter linearer Kleinstquadrate und eines Polynommodells zweiten Grades mit einem Spannparameter von 0,1 auf die Signale anwendet. Es ist zu sehen, dass alle Detektorsignale zuerst identisch sind und sich exakt überlagern. Erst ab einer Tiefe von 0,5 mm bis 0,6 mm weichen die Signale leicht voneinander ab, sind aber immer noch recht homogen. Die Signale steigen anfangs steil an, was auf den Beginn des Eden Clusters hinweist. Jedoch ist dieser Anstieg nicht so steil wie bei den Signalen basierend auf den Volterra-Integralen aus dem vorherigen Kapitel. Auch ist der Abfall am unteren Rand des Eden Clusters hier

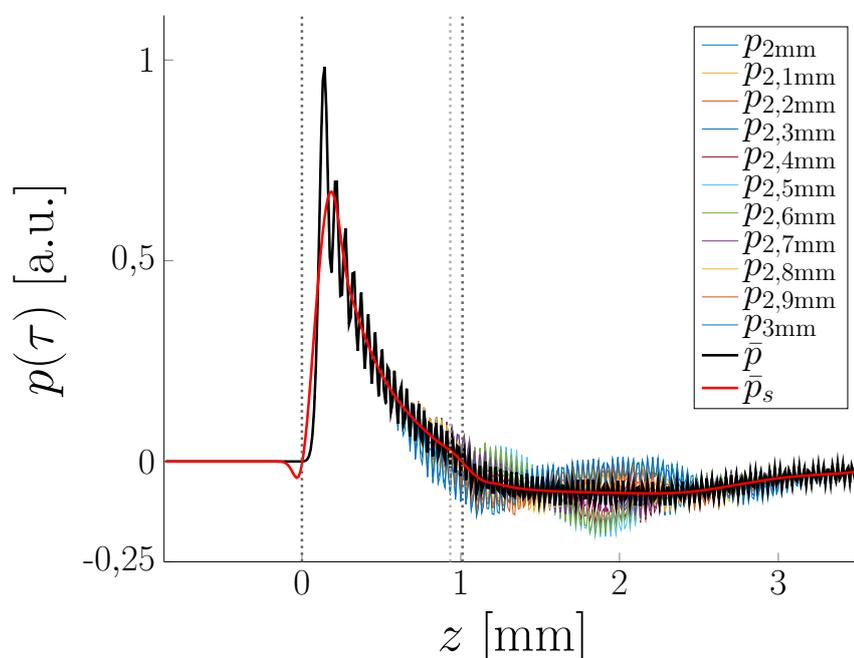


Abbildung 7.26.: Optoakustiksignale des flachen Eden Clusters an verschiedenen Detektorpositionen sowie der Durchschnitt dieser Signale \bar{p} in schwarz und das geglättete Durchschnittssignal \bar{p}_s in rot.

nicht mehr so stark. Die Dicke des Eden Clusters beläuft sich auf den Bereich zwischen dem ersten Anstieg und dem folgenden Schnittpunkt mit der x -Achse bei $p(\tau) = 0$. Betrachtet man dies für das schwarze Durchschnittssignal \bar{p} , so ergibt sich ein Wert für die maximale Dicke von 0,9322 mm (hellgrau gestrichelte Linie). Die echte Dicke von 1 mm wird damit unterschätzt. Ein Grund hierfür ist, dass das Optoakustiksignal durch die überlagernden Schallwellen stark alternierend ist und deswegen der erste Nulldurchgang die reale Dicke des Eden Clusters nicht ausreichend repräsentieren kann. Daher wurde das Signal geglättet, um dieses Alternieren zu unterdrücken. Das geglättete Signal \bar{p}_s besitzt die Dicke von 1,0089 mm (dunkelgrau gestrichelte Linie), was der realen Dicke deutlich besser und sehr exakt entspricht.

Der runde Eden Cluster besitzt im Gegensatz zu dem flachen gar keinen planparallelen Abschnitt mehr. Dadurch, dass der Rand hier nochmal unebener ist, wird erwartet, dass sich die einzelnen Schallwellen stärker überlagern und gegenseitig beeinflussen. Das Setup und die Einstellungen sind wie im vorherigen Experiment. In Abbildung 7.27 sind die optoakustischen Signale des runden Eden Clusters zu sehen, die mittels optoakustischer Wellengleichung an den Punktdetektoren p_i mit $i = (2 \text{ mm}, \dots, 3 \text{ mm})$ generiert wurden. Wie erwartet ist zu sehen, dass sich die einzelnen Signale der verschiedenen Detektorpositionen

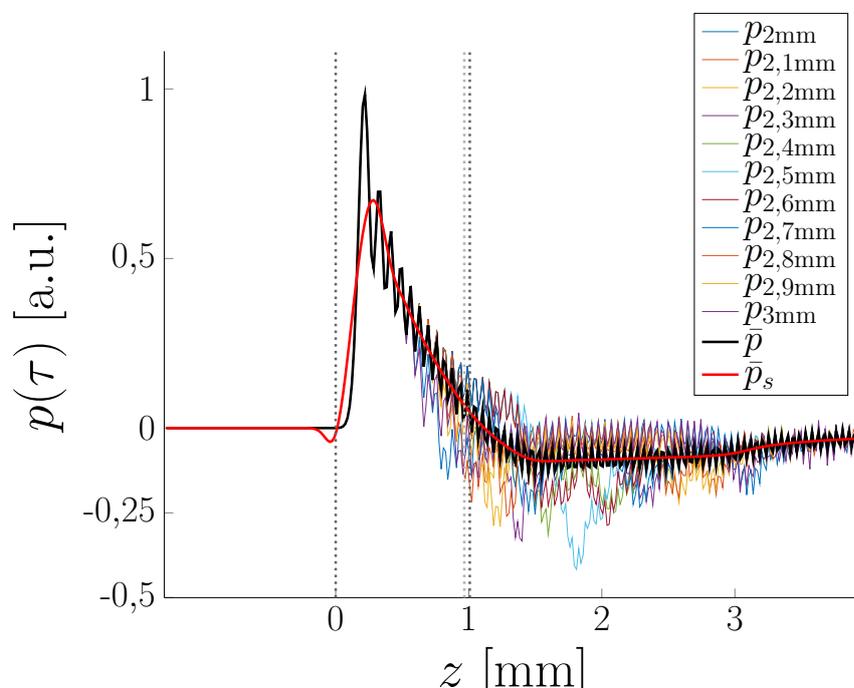


Abbildung 7.27.: Optoakustiksignale des runden Eden Clusters an verschiedenen Detektorpositionen sowie der Durchschnitt dieser Signale \bar{p} in schwarz und das geglättete Durchschnittssignal \bar{p}_s in rot.

stärker unterscheiden als bei dem flachen Eden Cluster und sich weniger stark überlagern. Dies gilt aber wieder nur für den hinteren Bereich. Im vorderen Bereich, wo der Eden Cluster beginnt, steigt das Optoakustiksignal stark an und bis zu einer Tiefe von ca. 0,5 mm sind die Signale homogen und überlagern sich exakt. Über die Tiefe von ca. 0,5 mm hinaus sind die Optoakustiksignale heterogener und weichen stärker voneinander ab. Gemeinsam haben alle Signale, dass sie stark alternierend verlaufen, genau wie das Durchschnittssignal \bar{p} auch. Die hier gemessenen Dicken liegen bei 0,9854 mm (hellgrau gestrichelte Linie) für das schwarze Signal \bar{p} und bei 1,0034 mm (dunkelgrau gestrichelte Linie) für das rote geglättete Signal \bar{p}_s . Die Dicke wird hier leicht überschätzt, da es sich hier lediglich um eine optoakustische Wellengleichung in 2D handelt und der Eden Cluster im betrachteten B-Scan bei $y = 2,5$ mm eine Dicke von 0,98 mm aufweist.

Für die multiplen Eden Cluster wurden mit gleichen gegebenen Parametern ebenfalls die Optoakustiksignale durch die optoakustische Wellengleichung bestimmt. Bisher waren die Detektoren innerhalb eines Bereichs von 1 mm mittig über dem Eden Cluster positioniert bei $x = (2 \text{ mm}, \dots, 3 \text{ mm})$, $y = 2,5$ mm sowie $z = -1$ mm. In dem Beispiel mit den multiplen Eden Clustern bleiben die

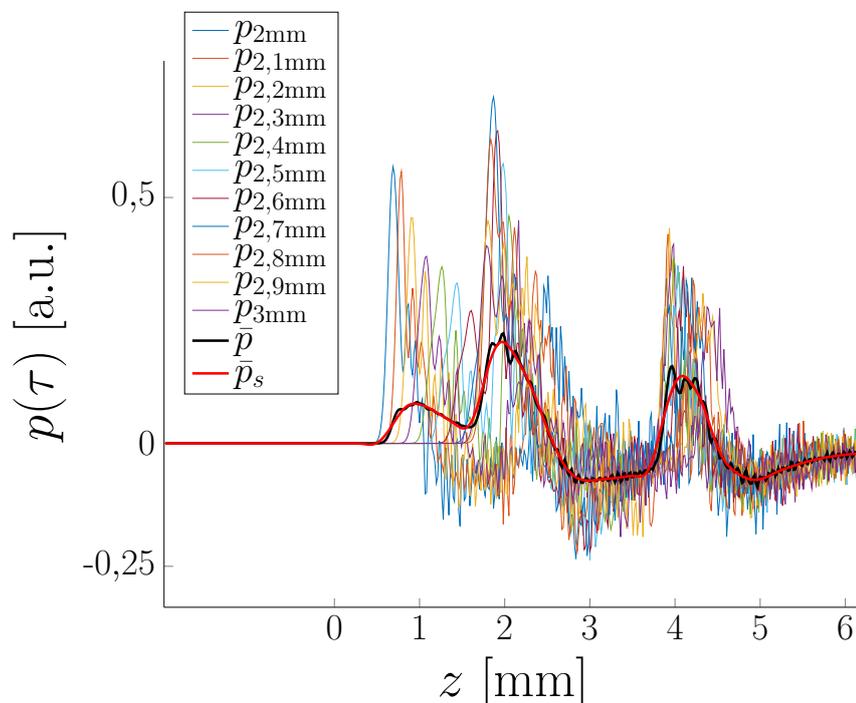


Abbildung 7.28.: Optoakustiksignale der multiplen Eden Cluster an verschiedenen Detektorpositionen sowie der Durchschnitt dieser Signale \bar{p} in schwarz und das geglättete Durchschnittssignal \bar{p}_s in rot.

Detektorpositionen genau so erhalten. In diesem Fall befinden sie sich aber nicht mehr mittig über den Eden Clustern, sondern in der Mitte des Field-of-View.

In Abbildung 7.28 sind die Resultate dieser generierten Optoakustiksignale mittels Wellengleichung zu sehen. Die Signale an den verschiedenen Detektorpositionen weichen deutlich voneinander ab. Außerdem beeinflussen sich die Signale der unterschiedlichen Eden Cluster sehr stark. Gerade die Signale des 1. und 2. Eden Clusters gehen derart ineinander über, dass man weder das Ende des 1. Clusters noch den Anfang des 2. Clusters eindeutig identifizieren kann. In derselben Abbildung ist ebenfalls das Durchschnittssignal \bar{p} abgebildet, wenngleich dieses aufgrund der hohen Variabilität der einzelnen Signale wenig repräsentativ ist. Hier lässt sich zwar der Beginn des 2. Eden Clusters ausmachen, jedoch nicht das Ende des 1. Eden Clusters. Aus diesem Grund ist eine Bestimmung der Dicke insbesondere des 1. Clusters nicht möglich.

Infolgedessen müssen an dieser Stelle die drei Eden Cluster getrennt voneinander untersucht werden, um mehr über das gemeinsame Signal aller Eden Cluster zu erfahren und die Dicken bestimmen zu können. Betrachtet wird hierbei nur eine Detektorposition direkt in der Mitte des Field-of-View bei $x = y = 2,5$ mm sowie $z = -1$ mm. Zu sehen sind die einzelnen Signale und der Vergleich mit dem gemeinsamen Signal aller drei Eden Cluster in

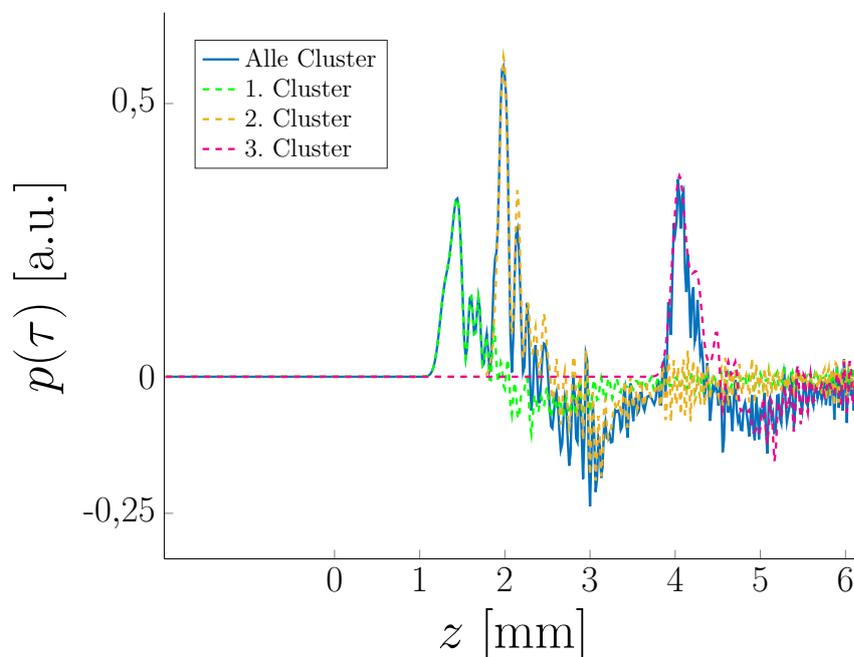


Abbildung 7.29.: Das gemeinsame Optoakustiksignal aller drei Eden Cluster (blau) wird hier den Signalen der einzelnen Eden Cluster gegenübergestellt. Der Detektor liegt mittig im Field-of-View bei $x = y = 2,5$ mm sowie $z = -1$ mm.

Abbildung 7.29. Zu der Tatsache, dass sich die einzelnen Signale gegenseitig überlagern, kommt noch hinzu, dass die Signale recht stark alternierend sind. Nun ist es aber möglich die Nulldurchgänge der einzelnen Signale, bei denen sich Anfangs- und Endpunkt der Eden Cluster befinden mit dem gemeinsamen Signal (blau) zu vergleichen. In Abbildung 7.30 sind die gleichen Signale noch einmal geglättet abgebildet, da die Alternität in den Signalen doch recht störend ist. Hier ist besser zu sehen, dass das blaue Signal aller Eden Cluster zu Beginn des 1. Eden Clusters stark ansteigt, beim wieder Abflachen den Nulldurchgang allerdings nicht erreicht, sondern wieder steil ansteigt. Genau hier an dieser Stelle bildet sich ein lokales Minimum aus, bei dem der 2. Eden Cluster beginnt. Von dort aus steigt das Signal wieder steil an. Das Ende des 1. Eden Clusters ist allerdings nicht so leicht zu erkennen und in dem geglätteten Signal aus Abbildung 7.30 ist dies gar nicht zu sehen. In dem ungeglätteten Signal in Abbildung 7.29 kann man in der Mitte des Anstiegs des Signals nach besagtem Minimum eine Unebenheit entdecken. Vergleicht man die Position dieser Unebenheit mit dem Einzelsignal des 1. Eden Clusters, dann sieht man, dass genau dort der 1. Eden Cluster endet. Schaut man sich nun die Dicken der drei Eden Cluster an, dann ergibt sich für den 1. Eden Cluster eine Dicke von 0,7551 mm, für den 2. Eden Cluster 0,8110 mm und für den 3. Cluster 0,7880 mm. Die exakten Werte stehen in Tabelle 7.1. Es ist zu erkennen, dass die maximalen

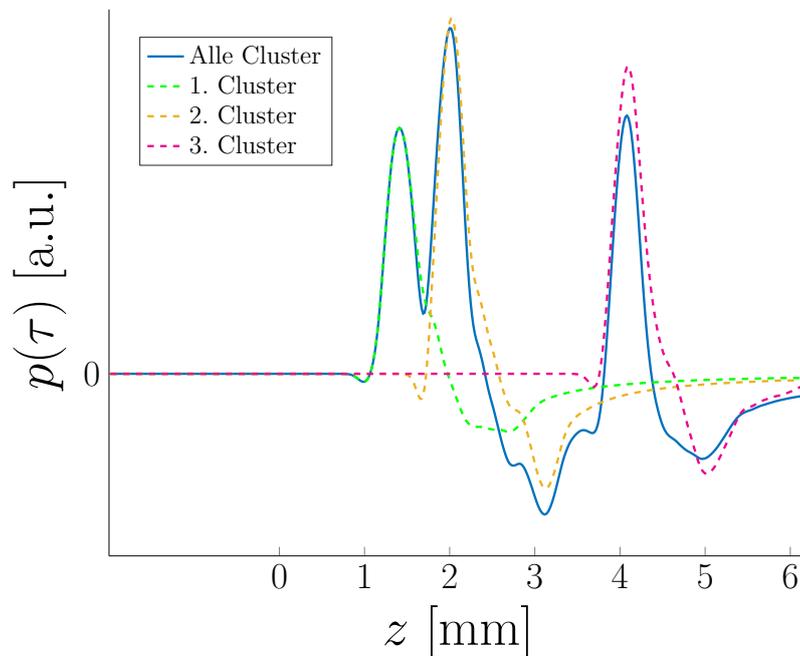


Abbildung 7.30.: Ergebnisse wie in Abbildung 7.29, nur dass die Ergebnisse Signale mit der „loess“-Methode geglättet wurden.

Dicken der Cluster unterschätzt werden, die Abweichung zu den Dicken in der Mitte des Clusters stimmen mit den berechneten Dicken jedoch besser überein.

Versetzt man die Detektoren direkt mittig über die jeweiligen Eden Cluster, dann unterscheiden sich die optoakustischen Signale wesentlich von denen, die mit dem Detektor mittig des Field-of-View aufgenommen wurden. In Abbildung 7.31 sind alle eben genannten Einzelsignale für die drei Eden Cluster abgebildet. Die Signale mittig über den jeweiligen Clustern sind in gestrichelten Linien und die zugehörigen Signale bei $x = y = 2,5$ mm in durchgezogenen Linien derselben Farbe dargestellt. Dieselben Signale sind noch einmal in Abbildung 7.32 zu sehen, hier allerdings ungefiltert und wieder stark alternierend. Die Dicke der Eden Cluster kann sowohl aus den geglätteten als auch aus den ungeglätteten Einzelsignalen berechnet werden. Hierfür wird wieder der Abstand der ersten beiden Nulldurchgänge des jeweiligen Signals bestimmt. Es wurden nicht nur die einzelnen Detektoren, sondern wieder Detektorarrays verwendet mit einem Durchmesser von 1 mm um den Mittelpunkt. Ziel ist es die maximale Dicke des gesamten Eden Clusters herauszufinden.

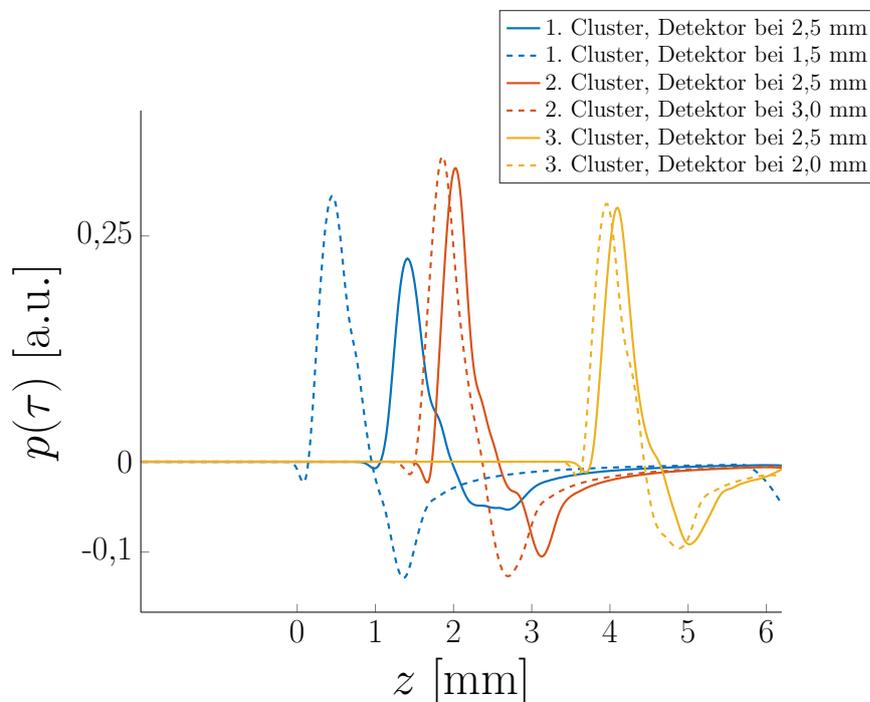


Abbildung 7.31.: Vergleich der geglätteten optoakustischen Signale der einzelnen Eden Cluster an der Detektorposition mittig im Field-of-View zu den jeweiligen Detektorpositionen mittig oberhalb des entsprechenden Eden Clusters.

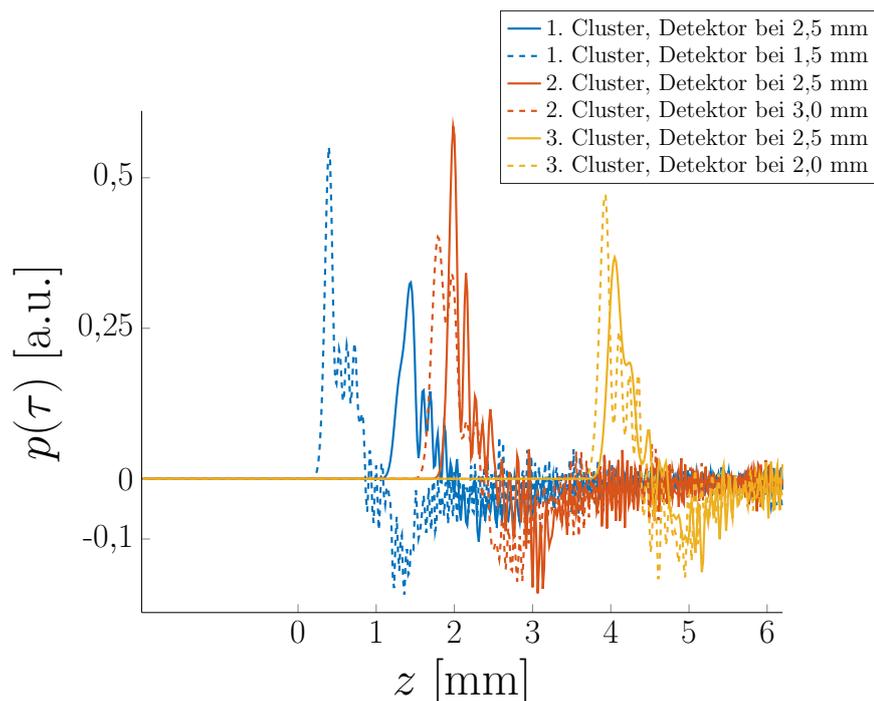


Abbildung 7.32.: Vergleich der ungeglätteten optoakustischen Signale der einzelnen Eden Cluster an der Detektorposition mittig im Field-of-View zu den jeweiligen Detektorpositionen mittig oberhalb des entsprechenden Eden Clusters.

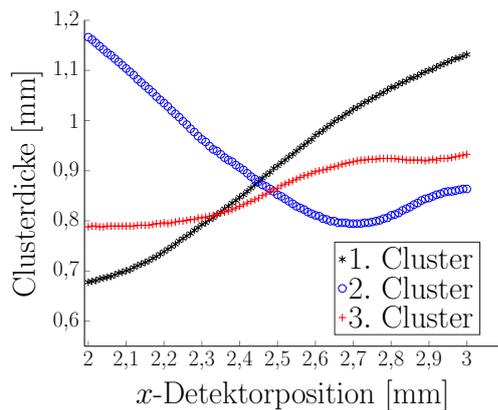
	1. Cluster	2. Cluster	3. Cluster
Referenz z_{Mitte}	0,77 mm	0,77 mm	0,78 mm
Referenz z_{max}	0,82 mm	0,89 mm	0,89 mm
$z_{2,5 \text{ mm}}$ ungeglättet	0,7551 mm	0,8110 mm	0,7880 mm
$z_{2,5 \text{ mm}}$ geglättet	0,9146 mm	0,8554 mm	0,8702 mm
$z_{\text{mittig Cluster}}$ ungeglättet	0,7732 mm	0,8389 mm	0,7732 mm
$z_{\text{mittig Cluster}}$ geglättet	0,8061 mm	0,8554 mm	0,7732 mm
Mittelwert $z_{2-3 \text{ mm}}$ geglättet	0,9048 mm	0,9141 mm	0,8605 mm
Abweichung von z_{max}	+9,37 %	+2,64 %	-3,31 %
Median $z_{2-3 \text{ mm}}$ geglättet	0,9097 mm	0,8636 mm	0,8653 mm
Abweichung von z_{max}	+9,86 %	-2,97 %	-2,78 %
Mittelwert $z_{\text{mittig Cluster} \pm 0,5}$ geglättet	0,8692 mm	0,8419 mm	0,8161 mm
Abweichung von z_{max}	+5,66 %	-5,40 %	-8,30 %
Median $z_{\text{mittig Cluster} \pm 0,5}$ geglättet	0,8110 mm	0,8521 mm	0,8044 mm
Abweichung von z_{max}	-1,10 %	-4,26 %	-9,62 %

Tabelle 7.3.: Dicke der jeweiligen Eden Cluster an unterschiedlichen Positionen von x , wobei die Position in y -Ausrichtung konstant ist bei $y = 2,5 \text{ mm}$. Vergleich von der realen Dicke (Referenz) und den berechneten Dicken.

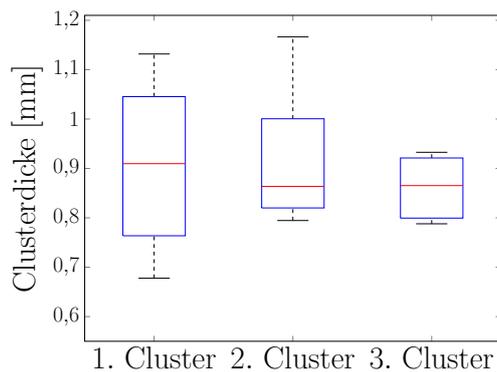
Die Ergebnisse der Dickenbestimmungen sind in Tabelle 7.3 aufgeführt. Hier werden neben den berechneten Werten ebenfalls die Referenzwerte für die Dicke in der Mitte und die Maximaldicke gezeigt. Außerdem wurden alle Dicken für das gesamte Detektorarray mittig des Field-of-View sowie mittig der jeweiligen Eden Cluster bestimmt und hieraus der Mittelwert sowie der Median gebildet. Diese Werte wurden mit den Referenzwerten verglichen und eine Abweichung in Prozent zu der maximalen Dicke der Cluster berechnet. Alle Abweichungen liegen unter 10 %. Betrachtet man die Detektorpositionen bei $x = 2 \text{ mm}, \dots, 3 \text{ mm}$, dann findet man die größten Abweichungen von der maximalen Dicke beim 1. Eden Cluster. Befinden sich die Detektorpositionen allerdings mittig vom jeweiligen Eden Cluster, dann gibt es beim 3. Eden Cluster die größten Abweichungen.

Zusätzlich zu den Werten in der Tabelle ist in den Abbildungen 7.33 (a) und (c) die Verteilung der berechneten Clusterdicken zur Detektorposition in x -Richtung zu sehen, einmal für die Detektorpositionen in der Mitte des Field-of-View und einmal für die Positionen mittig über den jeweiligen Eden Clustern. Gerade für den 2. und 3. Eden Cluster sind die Kurven mit den Dicken deutlich flacher wenn sich die Detektoren mittig über den Clustern befinden. Bei dem 1. Eden Cluster hat eine Umkehr der Steigung stattgefunden. Während bei den Detektoren mittig im FOV die Dicken von links ($x = 2 \text{ mm}$) nach rechts ($x = 3 \text{ mm}$) steigen, fallen sie bei den Detektoren mittig des Clusters von links ($x = 1 \text{ mm}$) nach rechts ($x = 2 \text{ mm}$) ab.

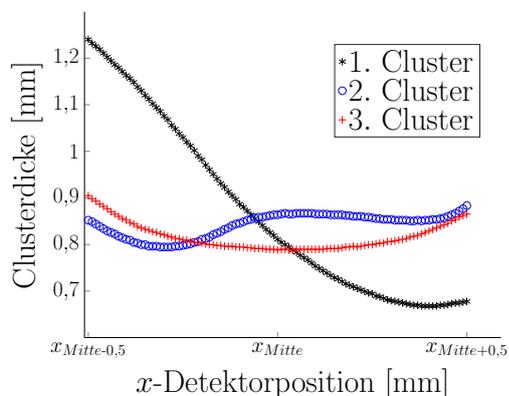
In den Abbildungen 7.33 (b) und (d) sind die zugehörigen Box-Whisker-Plots zu sehen, mit dem Median als rote Querlinie. Innerhalb der Box befinden sich 50% der Daten, die sich zwischen dem 25%-Quartil und dem 75%-Quartil befinden. Das bedeutet, dass 25% bzw. 75% der Werte kleiner als diese Grenzen sind. Beim 1. Eden Cluster verändert sich die Spannweite des Plots nur leicht und wird sogar etwas größer, wenn die Detektoren mittig des Eden Clusters liegen. Der Median dagegen ist deutlich abgesunken von zuvor 0,9097 mm auf 0,8110 mm. Zuvor hat der Median die Dicke um 9,86% überschätzt, wobei er bei den neuen Detektorpositionen mittig des Clusters die Dicke nun mit -1,10% unterschätzt. Bei den anderen beiden Eden Clustern ist es etwas anders, zwar wird der Median auch hier kleiner, wenn man die Detektoren aus der Mitte des FOV in die Mitte der Cluster versetzt, allerdings nicht so stark wie bei dem 1. Eden Cluster. Vor allem die Spannweiten der Plots des 2. und 3. Eden Clusters haben sich stark verringert, was deutlich zu sehen ist. Allerdings ist dies nicht damit gleichzusetzen, dass die Dicke auch genauer bestimmt wird. Befinden sich die Detektorpositionen in der Mitte oberhalb der jeweiligen Eden



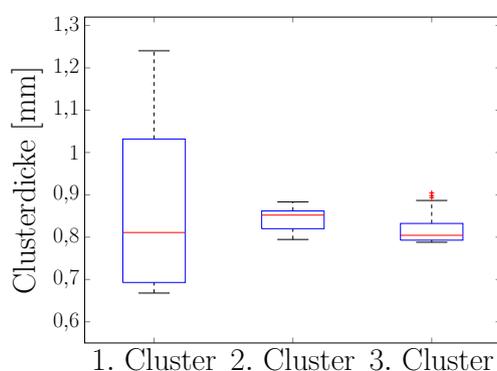
(a) x -Detektorposition befinden sich mittig des FOV



(b) Boxplot der Clusterdicken zugehörig zu (a)



(c) x -Detektorpositionen befinden sich mittig der jeweiligen Eden Cluster



(d) Boxplot der Clusterdicken zugehörig zu (c)

Abbildung 7.33.: Vergleich der verschiedenen Dicken der drei Eden Cluster, einmal in Bezug zur Detektorposition und einmal als Boxplot, der mitunter den Median und die Streuung der Dicken aufzeigt. Detektorpositionen liegen bei unterschiedlichen x -Werten sowie $y = 2,5$ mm.

Cluster, dann sind die Abweichungen von der realen Maximaldicke sowohl beim Mittelwert als auch beim Median größer als wenn die Detektoren mittig oben im FOV liegen. Im nächsten Abschnitt wird ausführlich diskutiert, was aus den hier gewonnenen Erkenntnissen abgeleitet werden kann.

7.8. Diskussion

In Kapitel 7 wurden neben den Grundlagen der optoakustischen Simulation (Kapitel 7.1) drei Varianten zum Generieren von optoakustischen Signalen (Kapitel 7.2 - 7.4) vorgestellt. Die Optoakustiksignale werden beim Lösen des direkten Problems in Kapitel 7.5 sowohl im Nah- als auch im Fernfeld berechnet, mit dessen Hilfe die Dicke des zugrundeliegenden Mediums bestimmt werden kann. Außerdem wurde zudem gezeigt, dass mit Hilfe der Lösung des inversen Problems (Kapitel 7.6) Rückschluss auf das initiale Druckprofil des Mediums geschlossen werden kann, wenn ein optoakustisches Signal zugrunde liegt. Hieraus könnten im weiteren Schritt beispielsweise die Absorptionseigenschaften des untersuchten Mediums bestimmt werden. Zu guter Letzt wurden in Kapitel 7.7 die Erkenntnisse zum Generieren von Optoakustiksignalen sowie der Bestimmung der Dicke des zugrundeliegenden Mediums bei dem praxisnahen Beispiel der simulierten Melanome (Eden Clustern) angewandt. Neben den Grundlagen der Eden Cluster wurden drei unterschiedlich gewachsene Eden Cluster vorgestellt, die Melanome simulieren sollen. Diese wurden mit einem grünen Laser bestrahlt und anschließend wurden die zugehörigen optoakustischen Signale mit dem Volterra-Integral sowie mit der optoakustischen Wellengleichung generiert. Für all diese simulierten Melanome wurde die Dicke bestimmt und mit den realen Dicken verglichen. Alle Erkenntnisse aus Kapitel 7 werden hier im Folgenden ausführlich diskutiert.

In dieser Arbeit geht es unter anderem um die Feststellung, ob die Dicke von melanomverdächtigen Hautläsionen nichtinvasiv und präoperativ mittels Optoakustik bestimmt werden kann. Da innerhalb des Projektes MeDiOO lediglich optoakustische 1D-Signale aufgenommen wurden, wurden die Simulationen ebenfalls auf diesen Aufbau angepasst. Es wurde versucht den Aufbau und die vorliegenden Eigenschaften so gut wie möglich abzubilden.

Es konnte gezeigt werden, dass man mit Optoakustiksignalen ziemlich exakt die Dicke von Medien mit planparallelen Schichten bestimmen kann. Dies war sowohl im Nah- als auch im Fernfeld möglich. Selbst wenn das Signal durch einen Filter unschärfer gemacht wurde, ist dennoch eine sehr genaue Bestimmung der Dicke möglich. Zudem konnten aus vorliegenden Optoakustiksignalen die initialen Druckprofile berechnet werden. Dies funktionierte auch mit Hinzufügen von Rauschen zu den Optoakustiksignalen immer noch sehr gut. Hierbei sollten bevorzugt Optoakustiksignale aus dem Fernfeldbereich herangezogen werden, da diese präzisere Rekonstruktionen ermöglichen und kleinere Fehler aufweisen.

Mit diesen Erkenntnissen wurde ebenfalls die Dickenbestimmung bei den simulierten Melanomen durchgeführt, zum einen mit dem Volterra-Integral und zum anderen mit der optoakustischen Wellengleichung. Die verschiedenen Eden Cluster weisen unterschiedliche Formen auf. Mit dem Volterra-Integral ist es möglich die Dicken dieser unterschiedlich gewachsenen Eden Cluster sehr genau zu bestimmen. Da es sich beim Volterra-Integral aber nur um einen 1D-Ansatz handelt, ist es nicht sehr realitätsnah. Dennoch konnten aus diesen Experimenten einige Erkenntnisse gewonnen werden, da das erzeugte optoakustische Signal in der Reinform genau so aussieht wie dargestellt. Allerdings wird dieses in der Praxis durch viele Einflussfaktoren verzerrt und verändert, wie beispielsweise durch Rauschen oder Signalüberlagerungen. Dagegen sind die Optoakustiksignale, die mittels optoakustischer Wellengleichung erzeugt werden, weitaus realitätsnaher als die Experimente mit dem Volterra-Integral. Diese Ergebnisse werden im Weiteren genauer besprochen.

Während der flache Eden Cluster noch eine gewisse planparallele Schicht aufweist, besitzen der runde und die multiplen Eden Cluster gänzlich unklar definierte, ausgefrante Ränder. Auch bei dem flachen Eden Cluster ist eine exakte Bestimmung der Dicke durch den planparallelen Anteil sehr gut und einfach möglich. Der Fehler liegt hierbei beim geglätteten Signal bei unter +1%. Maligne Melanome haben allerdings mit aller Wahrscheinlichkeit nach keinen planparallelen Anteil. Daher wurden noch weitere Formen von Eden Clustern getestet.

Beim runden Eden Cluster gestaltet sich die Dickenbestimmung aufgrund der ausschließlich ausgefranten Ränder etwas schwieriger. Hier liegt der Fehler der Abweichung beim uneglätteten Signal bei unter +1% und beim geglätteten Signal bei circa +2,33%. An der expliziten Stelle, an der hier die Dicke (real 0,98 mm) gemessen wurde, wurde diese damit leicht überschätzt. Die maximale Gesamtdicke des Eden Clusters mit 1 mm wird hiermit aber ebenfalls ziemlich exakt abgedeckt. So wie der runde Eden Cluster ausgebildet ist, so würde man sich am ehesten die Gestalt eines klassischen malignen Melanoms vorstellen, wobei die Oberfläche wahrscheinlich zusätzlich erhaben und nicht eben wäre. Dies sollte einer ebenso exakten Dickenbestimmung aber nicht im Wege stehen.

Des Weiteren wird geschaut wie sich die Dickenbestimmung bei einer weiteren Eden Cluster Struktur verhält. Anders als zuvor befindet sich diese Struktur nicht an der Oberfläche, also an der Hautoberfläche, sondern unter der Haut und besteht aus drei unterschiedlichen, kugelförmigen Clustern. Hierbei handelt es sich nicht um eine gewöhnliche Gestalt eines malignen Melanoms, könnte aber tieferliegende Melaninnester darstellen, die eine Vorstufe von malignen

Melanomen sein können. Die genaue Dickenbestimmung gestaltet sich bei diesen Strukturen etwas schwieriger. Gerade, wenn sich die Signale von mehreren Clustern überlagern, wird es schwer die einzelnen Dicken zu bestimmen. Aber auch hier ist die Abweichung der bestimmten zur realen Dicke immer kleiner als $\pm 10\%$. Zu beachten ist allerdings, dass die Dicken hier eher unter- als überschätzt werden. Generell ist eine leichte Überschätzung der Dicken besser als eine Unterschätzung, da man bei einer Exzision auf keinen Fall malignes Gewebe übersehen und zurücklassen darf. Es müssen immer jegliche malignen Zellen entfernt werden. Daher wird in der Praxis, wie in Kapitel 2 beschrieben, ein sehr großzügiger Sicherheitsabstand bei der Exzision eingehalten. Es wird empfohlen in der Tiefe bis ins Fettgewebe hinunter zur Faszie zu exzidieren ([9], siehe hierfür auch Abbildung 2.8, den Aufbau der Haut), was je nach Körperstelle eine unterschiedliche Tiefe von wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern bedeuten kann. Es wäre von sehr großer Bedeutung, wenn man diesen Sicherheitsabstand auf ein Mindestmaß minimieren und so gesundes Gewebe verschonen könnte.

In der Praxis ist es eher so, dass man nicht die Dicke der drei einzelnen Melaninnester bestimmen würde, sondern die Gesamteindringtiefe ins Gewebe, also die Zelle, die sich am tiefsten unter der Haut befindet. Bis zu dieser tiefsten Stelle müsste exzidiert werden, um jegliches malignes Gewebe zu entfernen. Die Experimente zeigen, dass bei mehreren Melaninnestern, deren optoakustische Signale sich überlagern, zwar nicht die exakte Dicke der einzelnen Nester bestimmt werden kann, jedoch ist die Gesamteindringtiefe in jedem Fall bestimmbar. Im Falle dieser multiplen Eden Cluster sei allerdings zu beachten, dass es sich hierbei eher noch nicht um maligne Melanome, sondern lediglich um eine Vorstufe derer handelt. Melaninnester unter der Haut sind nicht per se gefährlich. Es besteht lediglich die Möglichkeit, dass diese entarten und sich zu malignen Melanomen entwickeln. Dadurch, dass sich diese Melaninnester ausschließlich innerhalb der Haut befinden, zeigt sich an der Hautoberfläche noch keine pigmentierte Hautläsion und dadurch wiederum kein Verdacht auf ein malignes Melanom und keine Notwendigkeit der Exzision. Nichtsdestotrotz könnte die Erkenntnis, dass man auch die Dicke bzw. Eindringtiefe dieser Melaninnester mit einer Genauigkeit von $\pm 10\%$ bestimmen kann, zukünftig wichtig sein, auch wenn die genaue Tragweite dessen momentan noch nicht benannt werden kann. Sollten Melaninnester entdeckt werden, könnte deren Eindringtiefe und Gesamtdicke über einen zeitlichen Verlauf beobachtet werden.

Viel wichtiger ist der Fall des runden Eden Clusters und dessen Dickenbe-

stimmung, da dieser eher einem realen malignen Melanom entspricht. In diesem simulierten Beispiel konnte die Dicke sehr exakt mit einem sehr kleinen Fehler zur realen Dicke von +2,33% bestimmt werden. Es muss beachtet werden, dass in der Realität noch weitere Störfaktoren bei der exakten Dickenbestimmung auftreten, wie beispielsweise Streuung sowie weitere absorbierende Partikel in der Haut, die ebenfalls optoakustische Wellen ausstrahlen und die Signale der Melanome überlagern. Dies würde weiteres Rauschen in die Signale bringen. Aber dennoch wird angenommen, dass weiterhin eine relativ exakte Bestimmung der Dicke möglich ist. Selbst wenn die Abweichung 10%, 20% oder sogar 50% betragen sollte, könnte man dennoch einen neuen Sicherheitsabstand annehmen, der signifikant kleiner ist als der bisherige in der Praxis durchgeführte. Hierdurch würde gesundes Gewebe geschont werden und Wunden sowie spätere Narben wären kleiner. Dies könnte zu einer schnelleren Wundheilung und zu geringeren Komplikationen führen. Außerdem spielen ebenfalls kosmetische Gründe eine Rolle, da tiefere Schnitte ins Gewebe auch nach der Heilung stärker zu sehen sind als flachere Exzisionen.

Zusammengefasst kann angenommen werden, dass die Dicke von melanomverdächtigen Hautläsionen mittels Optoakustik nichtinvasiv und präoperativ bestimmt werden kann. Es wird uneingeschränkt angenommen, dass die hier durchgeführten Experimente in die Praxis übertragen werden können. Hierdurch könnte der momentan in der Praxis eingesetzte Sicherheitsabstand für die Exzision von melanomverdächtigen Hautläsionen aus den *S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms* [9] signifikant verkleinert und gänzlich neu definiert werden.

Kapitel 8

Ergebnisdiskussion

In diesem Kapitel soll noch einmal das Gesamtergebnis dieser Arbeit erläutert und diskutiert werden. In den Kapiteln 6.3 und 7.8 wurden bereits einzeln die Ergebnisse der beiden Kapitel erörtert, sollen hier aber noch einmal zusammengefasst und in Einklang gebracht werden, um die Kernfrage dieser Arbeit zu beantworten. Die Kernfrage dieser Arbeit ist: „Ist ein multimodales System aus OCT und Optoakustik für eine nichtinvasive, präoperative Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen geeignet?“ Die klare Antwort lautet: „Ja!“ Es ist möglich die Dicke von melanomverdächtigen Hautläsionen mittels OCT und Optoakustik zu bestimmen. Hierbei gibt es allerdings einiges zu beachten.

Im Falle der OCT müssen die Bilder nach der Aufnahme zusätzlich im sogenannten Postprocessing nachverarbeitet werden, um aus der angezeigten optischen Dicke die reale Dicke bestimmen zu können. Hierfür müssen zwei Arten von Kalibrierungen durchgeführt werden, die geometrische Kalibrierung und die Brechungsindexkorrektur. Wobei die geometrische Kalibrierung in zwei Schritten erfolgen muss. Im ersten Schritt wird mit der Scankopfkonfiguration, die für die präoperativen Messungen der melanomverdächtigen Hautläsionen verwendet wird, das in dieser Arbeit vorgestellte Kalibrierstandard vermessen. Dies muss nur dann wiederholt werden, wenn sich etwas an der Scankopfkonfiguration ändert, wie beispielsweise die Verwendung eines anderen Objektivs.

Ansonsten kann die so ermittelte Transformationsmatrix beibehalten und im Postprocessing dafür verwendet werden die aufgenommenen OCT-Bilder zu korrigieren, damit eine Dickenbestimmung von Strukturen ermöglicht wird.

Zum anderen muss eine Brechungsindexkorrektur vorgenommen werden. In dieser Arbeit wurde eine Methode vorgestellt, die nicht nur die Korrektur vornimmt, sondern in einem vorherigen Schritt zusätzlich den Brechungsindex des Gewebes berechnet. Bisher gibt es hier die Einschränkung, dass diese Methode noch nicht für in vivo Messungen getestet wurde. Jedoch gibt es keinen Anlass dafür, dass dies nicht funktionieren sollte. Der berechnete Brechungsindex könnte zudem Aufschluss über das Vorliegen einer Malignität geben, wozu es momentan aber noch unzureichende Studien gibt. Erste in vitro Messungen wurden zum Beispiel von Shirkavand et al. [173] vorgenommen, die einen signifikanten Unterschied zwischen dem Brechungsindex von Melanomzellen und von nichtkanzerösen Zellen aufweisen. Wichtig für die Dickenbestimmung ist aber in erster Linie die Korrektur von optischer zur realen Dicke, die von dem Brechungsindex abhängt. Die reale Dicke erhält man, wenn man die optische Dicke, also die, die im OCT-Bild zu sehen ist, durch den Brechungsindex dividiert.

Nach diesen Korrekturen ist eine ziemlich genaue Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen möglich. Je nach OCT-System variiert die maximale Eindringtiefe und beträgt beispielsweise für den hier verwendeten TELESTO-II von Thorlabs weniger als 2 mm. Sowohl der verbliebene Fehler bei der geometrischen Kalibrierung, als auch bei der Brechungsindexkorrektur ist sehr gering. Der Fehler bei der geometrischen Kalibrierung liegt sogar unterhalb der axialen Auflösung. Bei der Brechungsindexkorrektur kann der verbliebene Fehler etwas mehr variieren. In dieser Arbeit wich der berechnete Brechungsindex beim Schädelknochen eines Schweines um circa 0,01 vom Referenzwert ab. Auf einer Eindringtiefe von 2 mm würde dies eine Fehlerabweichung von ungefähr $8,71 \mu\text{m}$ bedeuten, wobei der Fehler mit kleiner werdender Eindringtiefe sinkt und bei einer Eindringtiefe von beispielsweise 1 mm nur noch die Hälfte beträgt. Bei einer Auflösung von $5,5 \mu\text{m}$ (in Luft) ist auch dieser Fehler sehr gering und liegt bei einer Eindringtiefe von weniger als 1,26 mm unterhalb dieser Auflösung.

Da es sich bei der OCT um ein rein optisches Verfahren handelt, ist sie in der Eindringtiefe bei stark streuendem Gewebe sehr eingeschränkt. Aus diesem Grund ist eine Kombination mit der Optoakustik angedacht, die nicht das zurückgestreute Licht, sondern die nach Bestrahlung entstehenden Schallwellen detektiert und so auch tiefer liegende Gewebeschichten erreichen kann. In dieser Arbeit wurden Simulationen generiert, die versuchten den realen Optoakustik-

aufbau bestmöglich zu rekonstruieren. Ebenfalls wurden Melanome simuliert, die dann im Hinblick auf die Dicke untersucht wurden. Bei rundlichen Melanomen, die sich direkt unter der Hautoberfläche befinden, ergab sich ein sehr kleiner Fehler von ungefähr 0,55% (0,0054 mm Abweichung).

Allerdings gibt es auch bei den Optoakustiksimulationen einige Dinge zu berücksichtigen. Zum einen wurden in dieser Arbeit lediglich eindimensionale optoakustische Signale untersucht, bei denen die Dicke von melanomverdächtigen Hautläsionen lediglich punktuell bestimmt werden kann. Dies entsprach dem im Projekt real vorliegendem Optoakustikaufbau. Ein Abrastern der kompletten Hautläsion ist allerdings möglich, um die globale Maximaldicke zu ermitteln. Zum anderen konnten die hier simulierten Optoakustiksignale nicht mit real gemessenen Signalen verglichen werden, was in Folgearbeiten noch gemacht werden muss, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu verifizieren. Des Weiteren wäre eine zwei- bzw. dreidimensionale Bildgebung erstrebenswert, dann könnten die Bilder der OCT- und Optoakustikmessung übereinander registriert werden, um noch mehr Informationen und eine genauere Dicke bestimmen zu können.

Die Simulationen dieser Arbeit beschränken sich auf ein rein absorbierendes Medium. Zu beachten ist, dass die menschliche Haut ebenfalls Licht reflektiert und in alle Richtungen streut. Dies sind, wie auch weitere absorbierende Strukturen in der Haut, weitere Störfaktoren in den optoakustischen Signalen. Die Intension hier war die generelle Machbarkeit von Dickenbestimmungen von melanomverdächtigen Hautläsionen zu zeigen, was vollumfänglich gelungen ist. Außerdem wurde Wissen über die Form der optoakustischen Signale gesammelt, das wiederum in späteren experimentellen Messungen angewendet werden kann. Auch wenn die experimentellen Messungen deutlich mehr Störungen aufweisen sollten, kann die hier ermittelte Form des Optoakustiksignals mittels Ähnlichkeitsmaß in den Messdaten gesucht werden, da die grundsätzliche Form erhalten bleiben sollte. Dies hilft wiederum die reale Dicke in den Messdaten besser bestimmen zu können. Es muss darauf geachtet werden, dass insbesondere die unterste Begrenzung der melanomverdächtigen Hautläsion noch genug Laserlicht abbekommt, um dieses zu absorbieren, damit die unterste Kante bzw. die maximale Eindringtiefe bestimmt werden kann. Dies könnte insbesondere besser sichergestellt werden, wenn die melanomverdächtige Hautläsion nicht senkrecht von oben, sondern schräg von der Seite beleuchtet wird, da das umgebende gesunde Gewebe das Licht signifikant weniger absorbiert und das Licht so tiefer ins Gewebe eindringen kann. Welche Auswirkungen dies auf die Form des optoakustischen Signals hat, müsste in zukünftigen Experimenten überprüft

werden, die man aber genau wie in dieser Arbeit beschrieben anlegen kann. Prinzipiell sollte aber die Form des Signals mit steilem Anstieg am Anfang und steilem Abfall am unteren Ende der Läsion beibehalten bleiben.

Abschließend kann gesagt werden, dass eine Dickenbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen mit beiden bildgebenden Verfahren möglich ist. Zudem ergänzen und unterstützen sich die OCT und die Optoakustik sehr gut gegenseitig, sodass ein präziseres Ergebnis ermöglicht wird. Betrachtet man die bestehenden diagnostischen Verfahren in der Dermatologie aus Kapitel 3, die zur Melanomdiagnostik eingesetzt werden, könnte sich der hier vorgestellte Ansatz eines multimodalen Systems aus OCT und Optoakustik ebenfalls wie diese Verfahren etablieren. Dies erfordert allerdings noch weitere Forschungs- und Entwicklungsarbeiten sowie eine größer angelegte klinische Studie, da an dieser Stelle noch keine Aussage über die Sensitivität und Spezifität gemacht werden kann.

Kapitel 9

Ausblick auf ein multimodales Melanomdiagnostiksystem

Diese Arbeit ist im Rahmen des Projektes MeDiOO entstanden. Zusätzlich zu den beiden bildgebenden Verfahren OCT und Optoakustik, sollte die Ramanspektroskopie mit ins multimodale System aufgenommen werden. Anders als mit OCT und Optoakustik, kann die Ramanspektroskopie nicht die Dicke der melanomverdächtigen Hautläsion bestimmen, aber dafür Aufschluss über dessen Dignität geben. Daher ist die Ramanspektroskopie kein Bestandteil dieser Arbeit. Hier gab es bereits erste präklinische Tests in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universitätsmedizin Rostock mit den einzelnen Verfahren. Die Anzahl an untersuchten Hautläsionen war recht klein und nur zwei Verdachtsfälle stellten sich tatsächlich als Melanome heraus. Des Weiteren konnte aus verschiedenen Gründen nicht immer mit allen drei Modalitäten gemessen werden. Gerade bei der Optoakustik gab es noch etliche Probleme in der Handhabung des Systems und die Patient*innen mussten umständlich mit Draht und Alufolie geerdet werden, um die Störsignale zu minimieren. Dennoch konnte man auch aus diesen Messungen einiges an Wissen gewinnen. Zusammen mit dem Wissen aus dieser Arbeit sollte die Entwicklung des multimodalen Systems weitergehen, was momentan am Hannoverschen Zentrum für Optische Technologien in einem Folgeprojekt umgesetzt wird. Hierfür wurden die Systeme noch einmal neu durchdacht, wie beispielsweise die Beleuchtung bei

der Optoakustik, die nun schräg seitlich zur melanomverdächtigen Hautläsion verläuft. Allgemein hat sich die Art der Messweise bei dem Optoakustikaufbau verändert. Das Prinzip Erste Ergebnisse wurden hier bereits publiziert [174, 175]. Im Verlauf des Folgeprojektes werden ebenfalls weitere präklinische Messungen in der Klinik vorgenommen, um die neuen Systemkonfigurationen zu testen.

Da das Folgeprojekt noch läuft, sind hier durchaus noch mehr Ergebnisse zu erwarten, die das multimodale System betreffen. Für eine abschließende Beurteilung von Sensitivität und Spezifität des multimodalen Systems müsste in der Zukunft aber eine größer angelegte Studie durchgeführt werden. Um das Verfahren erfolgreich in dermatologischen Praxen platzieren zu können, muss zudem eine Zertifizierung nach der neuen Medizinprodukteverordnung (MDR) erfolgen. Im Rahmen von MeDiOO wurde bereits eine Umfrage unter Dermatolog*innen aus ganz Deutschland durchgeführt und von 11 Personen eine Rückmeldung erhalten, die den Fragebogen zum multimodalen System ausgefüllt haben. 11 von 11 Dermatolog*innen sehen einen Bedarf für ein Gerät zur nichtinvasiven, präoperativen Dicken- und Dignitätsbestimmung von melanomverdächtigen Hautläsionen. Sie gaben an, dass sie im Durchschnitt mehr als 10 Pigmentmale pro Woche zwecks Dignitätsbestimmung exzidieren bzw. exzidieren lassen. Weiterhin gaben sie an, dass sie im Durchschnitt einen Anschaffungspreis von ungefähr 120.000€ für solch ein System für gerechtfertigt halten und die Anschaffungskosten durch die Abrechnung von IGeL-Leistungen durchaus wieder erwirtschaftet werden können. Alle Befragten würden sich solch ein Gerät anschaffen.

Es zeigt sich also, dass die Nachfrage nach einem multimodalen System, das sowohl eine Dicken-, als auch eine Dignitätsbestimmung durchführen kann, sehr hoch ist. Auch wenn die Anzahl der Befragten recht klein ist, ist das Ergebnis doch sehr eindeutig. Es gibt kein vergleichbares Gerät auf dem Markt, da diese entweder nur die Dicke oder nur die Dignität bestimmen können. Außerdem hat sich hier neben dem Goldstandard, der Dermatoskopie, noch kein System vollends durchsetzen können. Die wenigstens dermatologischen Praxen bieten hier bisher Alternativen an. Umso wichtiger ist es, dass die Forschung in diesem Bereich weiter vorangetrieben wird.

*Am Ende wird alles gut.
Wenn es nicht gut wird, ist es noch nicht das Ende.
- Oscar Wilde -*

Anhang **A**

Anhang

Geschätzte Anzahl der Krebsneuerkrankungen und Anzahl der Krebssterbefälle in Deutschland 2018

Quelle für Krebssterbefälle: Amtliche Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden

Lokalisation	ICD-10	Anzahl der Neuerkrankungen		Neuerkrankungsrate ¹		Anzahl der Sterbefälle		Sterberate ¹	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Mundhöhle und Rachen	C00–C14	4.490	9.820	6,8	17,2	1.442	3.970	1,9	6,6
Speiseröhre	C15	1.840	5.710	2,4	9,3	1.358	4.278	1,6	6,8
Magen	C16	5.560	9.200	6,8	14,3	3.674	5.187	4,1	7,7
Dünndarm	C17	1.160	1.520	1,7	2,5	346	407	0,4	0,6
Darm	C18–C20	26.710	33.920	32,7	52,1	11.008	13.240	11,3	18,9
Anus	C21	1.530	800	2,4	1,4	336	221	0,4	0,4
Leber	C22	2.820	6.690	3,5	10,3	2.689	5.301	3,0	7,7
Gallenblase und Gallenwege	C23, C24	2.700	2.380	3,0	3,5	2.017	1.706	2,1	2,4
Bauchspeicheldrüse	C25	9.160	9.860	10,8	15,1	9.143	9.189	9,9	13,5
Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen, Mittelohr	C30, C31	460	660	0,7	1,1	72	134	0,1	0,2
Kehlkopf	C32	540	2.770	0,8	4,6	203	1.201	0,3	1,8
Lunge	C33, C34	21.930	35.290	31,5	55,3	16.514	28.365	22,0	42,8
Knochen, Gelenkknorpel	C40, C41	360	500	0,7	1,1	184	268	0,3	0,5
Malignes Melanom der Haut	C43	10.880	12.010	18,9	20,2	1.176	1.766	1,4	2,6
Nicht-melanotischer Hautkrebs	C44	94.200	105.230	122,4	152,2	430	536	0,3	0,7
Mesotheliom	C45	340	1.290	0,4	1,8	269	1.092	0,3	1,4
Weichteilgewebe ohne Mesotheliom	C46–C49	2.160	2.140	3,4	3,8	943	913	1,3	1,5
Brustdrüse	C50	69.900	720	112,6	1,1	18.591	195	22,8	0,3
Vulva	C51	3.270		4,4		957		1,0	
Vagina	C52	470		0,6		186		0,2	
Gebärmutterhals	C53	4.320		8,6		1.612		2,6	
Gebärmutterkörper	C54, C55	10.860		15,9		2.631		3,0	
Eierstöcke	C56	7.300		10,7		5.326		6,6	
Penis	C60		1.010		1,5		217		0,3
Prostata	C61		65.200		99,1		14.963		19,2
Hoden	C62		4.160		10,4		178		0,4
Niere	C64	5.480	9.350	7,6	15,4	1.931	3.108	1,9	4,5
Nierenbecken, Ureter	C65, C66	790	1.310	0,9	1,9	113	170	0,1	0,2
Harnblase	C67	4.770	13.500	5,5	19,7	1.840	3.862	1,7	5,1
Auge	C69	230	290	0,4	0,6	134	131	0,2	0,2
Zentrales Nervensystem	C70–C72	3.130	4.100	5,4	7,8	2.615	3.441	3,9	5,9
Schilddrüse	C73	4.270	1.930	9,1	3,9	390	300	0,4	0,4
ohne Angabe der Lokalisation	C80	5.020	4.700	5,5	7,0	5.424	5.462	5,7	7,9
Morbus Hodgkin	C81	1.100	1.440	2,5	3,2	124	197	0,1	0,3
Non-Hodgkin-Lymphome	C82–C88	8.280	10.190	11,4	16,6	3.220	3.835	3,2	5,2
Multiples Myelom	C90	2.810	3.540	3,5	5,4	1.881	2.299	1,9	3,2
Leukämien	C91–C95	5.310	6.870	7,6	11,5	3.682	4.588	3,9	6,5
übrige Lokalisationen		2.750	2.310	3,8	3,8	2.760	4.090	2,9	5,7
Krebs gesamt	C00–C97	326.920	370.390	465,2	574,5	105.221	124.810	122,6	181,4
Krebs gesamt ²	C00–C97 o. C44	232.720	265.170	342,9	422,3	104.791	124.274	122,3	180,7

¹ altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung² ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (C44)

Abbildung A.1.: Geschätzte Anzahl der Krebsneuerkrankungen und die Erkrankungsrate in Deutschland 2018 aufgeteilt nach Frauen und Männern (Robert Koch-Institut [1])

ICD10	Geschlecht, Sachverhalt											
	insgesamt				Männlich				Weiblich			
	Sterbefälle je 100.000 Einwohner ^{AV}	Sterbefälle je 100.000 Einwohner ^{AV}	Sterbefälle je 100.000 Einwohner (altersstandardisiert) ^{AV}	Sterbefälle je 100.000 Einwohner ^{AV}	Sterbefälle je 100.000 Einwohner ^{AV}	Sterbefälle je 100.000 Einwohner (altersstandardisiert) ^{AV}	Sterbefälle je 100.000 Einwohner ^{AV}	Sterbefälle je 100.000 Einwohner ^{AV}	Sterbefälle je 100.000 Einwohner (altersstandardisiert) ^{AV}	Sterbefälle je 100.000 Einwohner ^{AV}	Sterbefälle je 100.000 Einwohner (altersstandardisiert) ^{AV}	Sterbefälle je 100.000 Einwohner (altersstandardisiert) ^{AV}
⊕ Alle Krankheiten und Folgen äußerer Ursachen	985.572	1.185,1	1.015,1	492.797	1.201,0	978,8	492.775	1.169,7	1.023,3			
⊕ A00-B99 Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	15.085	18,1	15,5	7.362	17,9	14,4	7.723	18,3	16,1			
⊕ C00-D48 Neubildungen	239.552	288,1	260,0	129.916	316,6	273,2	109.636	260,2	240,4			
⊕ C00-C97 Bösartige Neubildungen	231.271	278,1	251,5	125.891	306,8	265,5	105.380	250,1	231,5			
⊕ D00-D09 In-situ-Neubildungen	17	0,0	8	8	0,0	0,0	9	0,0	0,0			
⊕ D10-D36 Gutartige Neubildungen	835	1,0	0,9	354	0,9	0,7	481	1,1	1,0			
⊕ D37-D48 Neubildungen unsicherer oder unbekannter Verhaltens	7.429	8,9	7,5	3.663	8,9	7,0	3.766	8,9	7,9			
⊕ D50-D90 Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems	4.391	5,3	4,5	1.978	4,8	3,8	2.413	5,7	5,0			
⊕ E00-E80 Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	36.628	44,0	37,2	16.651	40,6	32,6	19.977	47,4	41,2			
⊕ F00-F99 Psychische und Verhaltensstörungen	59.613	71,7	57,8	22.692	55,3	41,5	36.921	87,6	73,9			
⊕ G00-H99 Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane	35.430	42,6	36,7	17.864	43,5	35,2	17.566	41,7	37,1			
⊕ I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems	338.001	406,4	335,4	157.556	384,0	297,0	180.445	428,3	366,1			
⊕ J00-J99 Krankheiten des Atmungssystems	61.348	73,8	64,0	33.905	82,6	67,0	27.443	65,1	58,2			
⊕ K00-K99 Krankheiten des Verdauungssystems	42.507	51,1	45,3	22.667	55,2	48,0	19.840	47,1	42,3			
⊕ L00-L99 Krankheiten der Haut und der Unterhaut	1.721	2,1	1,7	705	1,7	1,4	1.016	2,4	2,1			
⊕ M00-M99 Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	5.713	6,9	5,6	2.233	5,4	4,4	3.480	8,3	7,2			
⊕ N00-N99 Krankheiten des Urogenitalsystems	25.390	30,5	25,0	11.537	28,1	20,7	13.853	32,9	28,3			
⊕ O00-O99 Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett	X	X	X	X	X	X	X	0,1	0,1			
⊕ P00-P99 Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben	1.351	1,6	1,5	737	1,8	1,6	614	1,5	1,3			
⊕ Q00-Q99 Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien	2.030	2,4	2,3	1.054	2,6	2,4	976	2,3	2,2			
⊕ R00-R99 Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die andernorts nicht klassifiziert sind	35.229	42,4	38,2	20.419	49,8	44,5	14.810	35,2	31,7			
⊕ S00-T99 Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	41.794	50,3	44,5	24.579	59,9	51,5	17.215	40,9	35,3			
⊕ U00-U88 Schlussnummern für besondere Zwecke	39.761	47,8	39,8	20.942	51,0	39,4	18.819	44,7	38,6			

Abbildung A.2.: Häufigste Todesursachen bei Frauen, Männern und insgesamt im Jahr 2020 in Deutschland (Statistisches Bundesamt [2])

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C00–C97 ohne C44, Deutschland 2017–2018
je 100.000

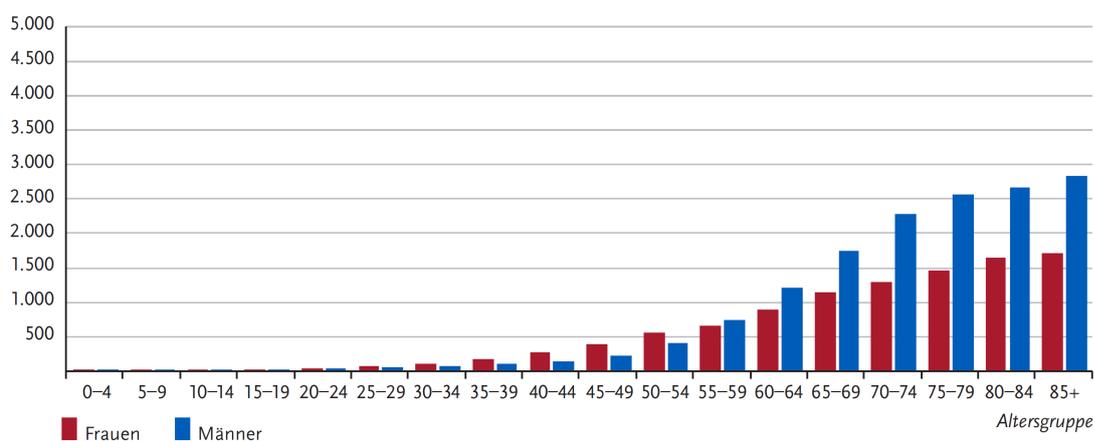


Abbildung A.3.: Übersicht der altersspezifischen Erkrankungsraten nach Geschlecht in Deutschland 2017 - 2018 (Robert Koch-Institut [1])

Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C00–C97 ohne C44, Datenbasis 2018

Frauen im Alter von	Erkrankungsrisiko				Sterberisiko			
	in den nächsten 10 Jahren		jemals		in den nächsten 10 Jahren		jemals	
35 Jahren	2,2 %	(1 von 45)	41,8 %	(1 von 2)	0,3 %	(1 von 330)	19,9 %	(1 von 5)
45 Jahren	4,8 %	(1 von 21)	40,6 %	(1 von 2)	0,9 %	(1 von 110)	19,7 %	(1 von 5)
55 Jahren	8,2 %	(1 von 12)	38,0 %	(1 von 3)	2,5 %	(1 von 40)	19,1 %	(1 von 5)
65 Jahren	12,8 %	(1 von 8)	33,4 %	(1 von 3)	4,9 %	(1 von 21)	17,5 %	(1 von 6)
75 Jahren	16,2 %	(1 von 6)	25,7 %	(1 von 4)	7,8 %	(1 von 13)	14,4 %	(1 von 7)
Lebenszeitrisiko			42,3 %	(1 von 2)			19,8 %	(1 von 5)
Männer im Alter von	Erkrankungsrisiko				Sterberisiko			
	in den nächsten 10 Jahren		jemals		in den nächsten 10 Jahren		jemals	
35 Jahren	1,2 %	(1 von 85)	49,3 %	(1 von 2)	0,2 %	(1 von 460)	24,7 %	(1 von 4)
45 Jahren	3,3 %	(1 von 30)	49,2 %	(1 von 2)	1,0 %	(1 von 110)	24,8 %	(1 von 4)
55 Jahren	9,7 %	(1 von 10)	48,7 %	(1 von 2)	3,4 %	(1 von 30)	24,7 %	(1 von 4)
65 Jahren	20,0 %	(1 von 5)	46,2 %	(1 von 2)	7,4 %	(1 von 13)	23,6 %	(1 von 4)
75 Jahren	26,7 %	(1 von 4)	38,7 %	(1 von 3)	12,0 %	(1 von 8)	20,4 %	(1 von 5)
Lebenszeitrisiko			49,3 %	(1 von 2)			24,5 %	(1 von 4)

Abbildung A.4.: Anzahl der Krebserkrankungen und -sterbefälle gestaffelt nach Alter und Geschlecht in Deutschland 2018 (Robert Koch-Institut [1])

Vergleich der relativen 5-/10-Jahres-Überlebensraten nach Lokalisation und Geschlecht, Deutschland 2017–2018 (Periodenanalyse)

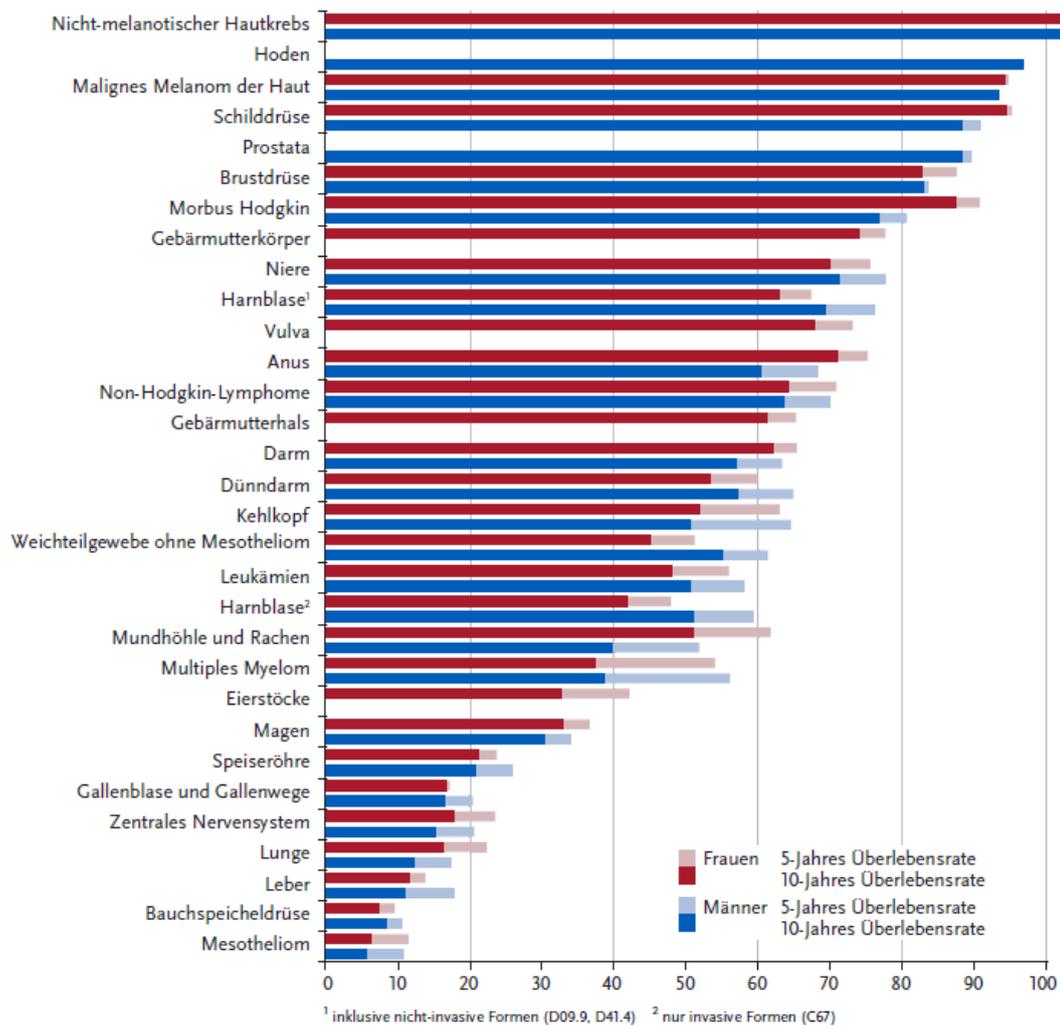


Abbildung A.5.: Die relativen 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten in Deutschland 2017 - 2018 aufgeteilt der Lokalisation des Tumors sowie nach Männern und Frauen (Robert Koch-Institut [1])

Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C43

Inzidenz	2017		2018		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	11.220	12.120	10.880	12.010	11.300	13.900
rohe Neuerkrankungsrate ¹	26,8	29,7	25,9	29,4	26,8	33,6
standardisierte Neuerkrankungsrate ^{1, 2}	19,5	20,5	18,9	20,2	18,8	22,0
mittleres Erkrankungsalter ³	62	69	62	68		
Mortalität	2017		2018		2019	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	1.242	1.593	1.176	1.766	1.232	1.789
rohe Sterberate ¹	3,0	3,9	2,8	4,3	2,9	4,4
standardisierte Sterberate ^{1, 2}	1,6	2,4	1,4	2,6	1,4	2,6
mittleres Sterbealter ³	75	75	76	75	78	75
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	49.200	49.400	90.800	86.200	158.300	134.200
absolute Überlebensrate (2017–2018) ⁴	86 (79–88)	79 (73–81)	77 (69–79)	66 (59–68)		
relative Überlebensrate (2017–2018) ⁴	95 (87–96)	93 (88–96)	94 (86–97)	93 (86–96)		

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Abbildung A.6.: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen des Malignen Melanoms in Deutschland der Jahre 2017 - 2018 und eine Prognose für das Jahr 2022 (Robert Koch-Institut [1])

N Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult) ⁺ b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2-3 LK	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n) ⁺ b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) <i>ohne</i> regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	≥ 4 LK, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-transit-Metastasen <i>mit</i> regionärer Lymphknotenbeteiligung	

+ Der Nachweis einer Mikrometastasierung ist in der neuen AJCC-Klassifikation jetzt auch das Auffinden einer einzelnen Zelle, die immunhistochemisch positiv reagiert. Diese Fälle sollten extra gekennzeichnet werden.

Abbildung A.7.: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim Malignen Melanom (AJCC 2009) [9]

M Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Laktatdehydrogenase (LDH)	Normal Erhöht

Abbildung A.8.: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim Malignen Melanom (AJCC 2009) [9]

Lasertyp	Wellenlänge (nm)	Expositionsdauer (s)	E_{MZB} (W/m^2)
He-Ne-Laser	633	100	10
Nd:YAG-Laser	1064	100	50
Stickstofflaser	337	30.000	0.33
CO ₂ -Laser	10.600	100	1000
Diodenlaser	805	100	50
Argon-Ionen-Laer	488	100	5.7
Ho:YAG-Laser	2100	100	1000
Er:YAG-Laser	2940	100	1000

Tabelle A.1.: Angabe der Maximal zulässigen Bestrahlung E_{MZB} in W/m^2 für verschiedene Lasertypen mit entsprechender Wellenlänge in nm und Expositionsdauer in Sekunden s. [71]

Wellenlängen (nm)	Spektralbereich, Wirkung	Schädigung der Augen	Schädigung der Haut
100–280	Ultraviolett UV-C Fotochemische Wirkung	Horn- und Bindehautentzündung	Hautrötungen, Gewebsveränderungen, Hautkrebs
280–315	Ultraviolett UV-B Fotochemische Wirkung	Horn- und Bindehautentzündung, Linsentrübung (Katarakt)	Verstärkte Pigmentierung, Sonnenbrand, Hautalterung, Gewebsveränderungen, Hautkrebs
315–400	Ultraviolett UV-A Fotochemische Wirkung	Linsentrübung (Katarakt)	Verstärkte Bräunung, Hautalterung, Hautkrebs, Verbrennung
400–700	Sichtbar VIS Thermische Wirkung	Schädigung der Netzhaut (bei längerer Bestrahlung: fotochemische Schädigung)	Verbrennungen, fotosensible Reaktionen
700–1400	Infrarot IR-A Thermische Wirkung	Schädigung der Netzhaut, Linsentrübung (Katarakt)	Verbrennungen
1400–3000	Infrarot IR-B Thermische Wirkung	Schädigung der Hornhaut Linsentrübung (Katarakt)	Verbrennungen
>3000	Infrarot IR-C Thermische Wirkung	Schädigung der Hornhaut	Verbrennungen

Abbildung A.9.: Übersicht der zu erwartenden Schädigungen an Auge oder Haut bei Überschreiten der Maximal zulässigen Bestrahlung in Abhängigkeit der Wellenlänge [71]

Abbildungsverzeichnis

1.1.	Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Zahlen des Krebsgeschehens der letzten Jahre in Deutschland aufgeteilt nach Frauen und Männern sowie eine Prognose für das Jahr 2022 (Robert Koch-Institut [1])	2
1.2.	Die häufigsten Lokalisationen von Tumoren bei allen Krebsneuerkrankungen (in %) in Deutschland 2018 aufgeteilt nach Männern und Frauen (Robert Koch-Institut [1])	3
1.3.	Die häufigsten Lokalisationen von Tumoren bei allen Krebssterbefällen (in %) in Deutschland 2018 aufgeteilt nach Männern und Frauen (Robert Koch-Institut [1])	4
2.1.	Bilder verschiedener Formen des Malignen Melanoms, die sich an verschiedenen Körperstellen herausgebildet haben (Deutsche Krebsgesellschaft [8])	8
2.2.	Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für die verschiedenen Tumortypen des Malignen Melanoms bei Männern und Frauen ab 35 Jahren von 2003 bis 2013 in Deutschland (Robert Koch-Institut [6]). Im Jahr 2008 ist ein sprunghafter Anstieg zu sehen.	9
2.3.	Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten des Malignen Melanoms inklusive der in-situ Melanome aufgeteilt auf die verschiedenen Tumorstadien sowie nach Geschlecht von 2003 bis 2013 in Deutschland (Robert Koch-Institut [6])	10
2.4.	A wie Asymmetrie - Ein erster Hinweis auf die Malignität einer Hautläsion kann dessen Asymmetrie sein. Die Form der Läsion kann nicht klar definiert werden und ist sehr unregelmäßig.	11

- 2.5. **B wie Begrenzung** - Die Ränder von bösartigen Tumoren sind oft nicht klar definiert und grenzen sich nicht deutlich von der gesunden Haut ab. Außerdem wirken diese Ränder oft ausgefranst und verwaschen. 11
- 2.6. **C wie Colour** - Die Farbe des Hautflecks kann ebenfalls ein wichtiger Hinweis auf ein bestehendes Melanom sein. Wenn das Mal aus mehreren unterschiedlichen (helleren und dunkleren) Farben besteht, dann sollte der Betroffene einen Arzt aufsuchen. 11
- 2.7. **D wie Durchmesser** - Ebenfalls kontrolliert werden sollten Pigmentmale, dessen Durchmesser an der breitesten Stelle größer als 5 mm beträgt oder eine Halbkugelform besitzen. [1ex] **E wie Evolution** - Hat sich ein Pigmentmal in den letzten drei Monaten verändert, dann sollte auch hier eine Abklärung erfolgen. [10] . . . 11
- 2.8. Die Haut besteht aus mehreren Schichten, die jeweils nochmal in eigene Unterschichten aufgeteilt werden können. Hier ist dieser Aufbau schematisch dargestellt, der in der Tiefe bis zu den Faszien, Sehnen und Knochen reicht. [11] 12
- 2.9. Bei bestehendem Verdacht auf Hautkrebs wird das verdächtige Pigmentmal zeitnah unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes chirurgisch entfernt. Das Exzisionsgebiet hat eine Spindelform, damit die Wunde im Anschluss wieder sauber vernäht werden kann. (Fotografie meines Leberfleckes aufgenommen während der präklinischen Studie innerhalb der Projektlaufzeit) 13
- 2.10. Nach der Exzision des verdächtigen Pigmentmals und nach dem Abheilen der Wunde bildet sich in aller Regel eine Narbe aus, die je nach Größe des Exzisionsgebietes mehr oder weniger stark ausgeprägt sein kann. (Fotografie derselben Stelle wie in Abbildung 2.9 mehrere Jahre nach Exzision) 13
- 2.11. Histologischer Schnitt eines exzidierten melanozytären dermalen Naevus meines linken Oberarms. Die Dicke des Naevus (363,68 μm) wurde im Bild gekennzeichnet. Exzision und histopathologische Untersuchung inklusive der Dickenbestimmung erfolgten in der Universitätsmedizin Rostock. 14

- 2.12. Übersicht der Stadien, in die der Primärtumor des Malignen Melanoms bei der diagnostischen Untersuchung eingeteilt wird. Das Melanoma in-situ ist oft in den Statistiken der Malignen Melanome nicht inbegriffen, da es sich hierbei um eine Vorstufe des Malignen Melanoms handelt. [9]) 15
- 2.13. Übersicht der klinischen Tumorstadien, die sowohl die Tumordicke, die Anzahl der regionären, metastatisch befallenen Lymphknoten als auch die Art der Fernmetastasen berücksichtigt. [7]) . 15
- 2.14. Melanome der verschiedenen Tumorstadien (Tis bis T4) weisen unterschiedliche Tumordicken nach Breslow auf und infiltrieren unterschiedliche Gewebeschichten der Haut. (Bild adaptiert von [14]) 16
- 2.15. Die relativen 5-Jahres Überlebenschancen sinken bei Frauen und Männern mit zunehmendem Tumorstadium, das heißt mit zunehmender Tumordicke und wachsender Anzahl Metastasen. [1] 17
- 2.16. Die menschliche Haut lässt sich in 6 Hauttypen aufteilen, die von sehr hell bis sehr dunkel reichen. [7]) 18
- 2.17. Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten des Malignen Melanoms der Haut je 100.000 Einwohner in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union im Jahre 2012, unterteilt nach Geschlecht. [6] 19
- 3.1. Aufnahme eines benignen melanozytären Nävus mittels KLSM. Der Befund wurde histopathologisch gesichert. **a** Foto der untersuchten Pigmentläsion am Rücken, die eine unregelmäßige Begrenzung und eine dunkle Pigmentierung aufweist. **b** KLSM-Einzelbild (500 μm x 500 μm) mit multiplen, kleinen refraktilen Zellen (rote Pfeile), die Melanozyten entsprechen und eine regelmäßige, sogenannte „Kopfsteinpflaster-Struktur“ bilden. **c** An der Junktionszone (Übergangsbereich zwischen Epidermis und Dermis) zeigen sich die basal angeordneten Melanozyten in einer regelmäßigen Ringstruktur. [20] 24

- 3.2. Aufnahme eines Lentigo maligna Melanoms mittels KLSM. Der Befund wurde histopathologisch gesichert. **a** Foto der untersuchten Läsion an der Wange, die eine unregelmäßige Begrenzung und eine bräunlich-schwärzliche Pigmentierung aufweist. **b** KLSM-Einzelbild ($500\ \mu\text{m} \times 500\ \mu\text{m}$) mit zahlreichen, dendritisch verzweigten Melanozyten in höheren Epidermislagen (weiße Pfeile). **c** Strukturverlust der normalen Epidermisstruktur mit atypischen Melanozyten, die teils dendritische und teils runde Morphologie zeigen (weiße Pfeile) und die um die Haarfollikel (HF) herum angeordnet sind. [20] 25
- 3.3. Mittels 5 Elektroden, die jeweils 45 Spikes besitzen, werden nicht wahrnehmbare elektrische Signale in die Haut eingebracht. Detektiert werden die elektrischen Impedanzen von insgesamt 10 Permutationen, die Informationen aus 4 verschiedenen Tiefeneinstellungen liefern. [22], SciBase® 27
- 3.4. Gesundes und abnormales Gewebe unterscheiden sich in der Fähigkeit Elektrizität zu leiten und zu speichern. Dies macht sich die elektrische Impedanzspektroskopie zu Nutze und kann mittels eines erweiterten Algorithmus eine Einschätzung über die Malignität des untersuchten Gewebes geben. [22], SciBase® 28
- 3.5. Der Box-Whisker-Plot zeigt die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung gegenüber den dazugehörigen EIS-Scores. Die verschiedenen Melanomstadien lassen sich durch den EIS-Score nicht eindeutig von benignen Nävi unterscheiden, da sich der Score für benigne Tumore über den gesamten Bereich von 0 - 10 erstreckt. Es kann lediglich eine höhere Tendenz zur Malignität festgestellt werden, die mit einem größeren Score korreliert. [25] 29
- 3.6. Das medizinische Gerät MelaFind® wird zur Melanomdiagnostik eingesetzt. [26] 30
- 3.7. Bei der Multispektralanalyse wird das Gewebe mit Laserlicht von 10 unterschiedlichen Wellenlängen bestrahlt. [26] 31
- 3.8. Darstellung der Scores von 246 mit MelaFind untersuchten Hautläsionen. Es können die Melanome (Punkte) von den Nävi (Vierecke) unterschieden werden. [28] 32

- 3.9. Die Anregung von Fluorophoren kann ein- oder zweistufig erfolgen. Bei der MPT werden Photonen stufenweise über ein intermediäres energetisches Zwischenniveau (gestrichelte Linie, rechte Abbildung) absorbiert. Hierbei kommt es zu einer Frequenzverdopplung (second harmonic generation (SHG)). [29] 34
- 3.10. Der Absorptionskoeffizient μ_a (in cm^{-1}) von Melanin in der Haut und Hämoglobin (HbO_2) im Blut wird in Abhängigkeit der Wellenlänge λ (in nm) aufgezeigt. Mit steigender Wellenlänge nimmt die Absorption von Melanin ab. Hämoglobin dagegen besitzt lokale Absorptionsspitzen bei 280 nm, 420 nm, 540 nm und 580 nm und hat überwiegend ein kleineres μ_a als Melanin. [32, 33] . . . 35
- 3.11. Querschnitt eines melanozytären Nävus. Die MPT-Bilder (a) korrelieren gut mit den Bildern eines konventionellen Lichtmikroskopes (b), die während der histopathologischen Untersuchung aufgenommen wurden [39, 40]. 37
- 3.12. Die Abbildungen zeigen MPT-Aufnahmen eines malignen Melanoms in verschiedenen Tiefen [40]. Deutlich zu erkennen sind stärker fluoreszierende Bereiche in allen Bildern (helle Stellen). In Bild **a** sind mehrere Melanozyten zu erkennen, während in den Bildern **c** und **d** dendritische Zellen der Grund für die helleren Strukturen sind. 38
- 3.13. Aufnahme eines frühinvasiven Lentigo maligna Melanoms auf der Kopfhaut eines Mannes. Die Messung mit dem Dermatofluoroskop von Magosco ergab einen Score von 68, welcher deutlich im pathologischen Bereich liegt (Score > 28) und somit das Vorliegen eines Melanoms bestätigt. [41] 40
- 3.14. Einteilung der 165 melanomverdächtigen Hautläsionen aus einer PMCF-Studie nach dem DermaFC Score. Ein Score über 28 stellt einen Hinweis auf ein Melanom dar, sodass eine vollständige Exzision der Läsion empfohlen wird. [43] 40
- 3.15. Das theoretisch erreichbare axiale Auflösungsvermögen der Ultraschallgeräte verbessert sich mit steigender Frequenz, sodass auch die kleinsten Strukturen aufgelöst werden können. [48] . . . 42
- 3.16. Die linke Abbildung zeigt einen mechanisch bewegbaren Ultraschallkopf mit Einzelelement und Wasservorlaufstrecke. Rechts ist ein Ultraschallsystem mit elektronisch scannendem Arraywandler, der den Fokus in eine variable Tiefe verlegen kann, abgebildet. [48] 43

- 3.17. In vivo Messungen eines 100 MHz-Ultraschallgeräts. Oben ist ein frühinvasives superfiziell spreitendes Melanom auf dem Unterarm eines Probanden zu sehen. Unten sieht man dagegen einen harmlosen benignen melanozytären Compoundnävus, der sich auf meinem Rücken befand. ¹ 45
- 3.18. Korrelation der Tumordicke gemessen mit einem 20 MHz-Ultraschallgerät gegenüber der Tumordicke, die mittels Histopathologie bestimmt wurde. Die Regressionslinie ($r = 0,938$) ist in schwarz und die Gerade $f(x) = x$ in rot dargestellt. Auffällig ist, dass die Sonographie die Tumordicke oft überschätzt. [54] . . . 46
- 3.19. Der Vergleich der Tumordickenbestimmung mittels Hochfrequenzultraschall (rote Kreise) bzw. OCT (schwarze Quadrate) gegenüber den Ergebnissen aus der Histopathologie. [55] 47
- 4.1. Die schematische Skizze zeigt das geplante kombinierte, multimodale Messsystem, bestehend aus den drei optischen Verfahren, die in einem gemeinsamen Scankopf vereint sind. Der Scankopf wird auf die zu untersuchende Hautstelle aufgesetzt. [56] 50
- 5.1. Darstellung des elektrischen Feldes E einer Lichtwelle mit der Ausbreitungsrichtung z , der Amplitude A und der Wellenlänge λ als charakteristische Größen. [58] 55
- 5.2. Die Phasenverschiebung $\Delta\phi$ spielt eine wichtige Rolle bei der Interferenz. Zwei Wellen haben die gleichen Phasen, wenn $\phi_1 = \phi_2$ gilt und verschiedene Phasen bei $\phi_1 \neq \phi_2$. Dann ist $\Delta\phi \neq 0$. [58] 57
- 5.3. Darstellung der verschiedenen Polarisationszustände des Lichts, die sich während der Ausbreitung einer Lichtwelle verändern können. [58] 58
- 5.4. Weißes Licht ist eine Mischung aller Farben mit äquivalenter Intensität und kann beispielsweise durch ein Prisma gebrochen und in die Farbanteile zerlegt werden. Menschen können das Lichtspektrum von circa 380 nm bis 780 nm wahrnehmen. [58, 62, 63] 59
- 5.5. Die Schallgeschwindigkeit ist von der Beschaffenheit des Mediums, in dem sich der Schall ausbreitet sowie von den äußeren Bedingungen wie Temperatur, Druck und Luftfeuchtigkeit abhängig. Die Schallgeschwindigkeit steigt sowohl mit der Festigkeit des Mediums (oben, [64]) als auch mit der Temperatur (unten, [65]). 60

5.6. Im Gegensatz zu den Lichtwellen, die sich transversal ausbreiten, handelt es sich bei Schallwellen um Longitudinalwellen. Hier schwingen die Teilchen parallel zur Ausbreitungsrichtung. [64]	61
5.7. Eindringtiefe des Schalls in Gewebe in Abhängigkeit der Frequenz. Je kleiner die Frequenz ist, desto weiter kann der Schall ins Gewebe eindringen. Bild adaptiert von [69]	64
5.8. Eindringtiefe des Lichts in Haut in Abhängigkeit der Wellenlänge. Bei ca. 1.000 nm dringt das Licht am weitesten in das Gewebe ein. Bild adaptiert von [11, 70]	64
5.9. Teilchen im Gewebe können Lichtstrahlen, oder auch Schallwellen, komplett oder teilweise absorbieren. Ein Detektor kann dann nur noch eine geringere Menge der ursprünglichen Lichtstrahlung bzw. Schallwelle registrieren.	65
5.10. Absorptionskoeffizient μ_a von Hämoglobin (HbO_2), Melanin und Wasser im Wellenlängenbereich von 400 nm bis 10.000 nm. [68]	66
5.11. Absorbieren die Teilchen eines Gewebes Lichtstrahlen, so erwärmen sich diese, dehnen sich aus und induzieren so einen detektierbaren Schall.	66
5.12. Diese Abbildung veranschaulicht noch einmal die Auswirkungen auf das Gewebe bei der Erwärmung der Haut durch Strahlungseinwirkung. Bei zu starker bzw. zu langer Erwärmung kommt es zu irreversiblen Hautschädigungen [72].	68
5.13. Je nachdem wie hoch die Bestrahlungsstärke ist und wie lang diese Bestrahlung dauert, kann es zu irreversiblen Gewebeschädigungen kommen [72].	69
5.14. Treffen Licht- bzw. Schallwellen auf eine Grenzfläche, dann können diese reflektiert und/oder gebrochen werden. Je nachdem welchen Brechungsindex die einzelnen Material-/Gewebeschichten besitzen, ändert sich die Brechung nach dem Snelliusschen Brechungsgesetz. Die Reflexion wird durch das Reflexionsgesetz beschrieben.	71
5.15. Lichtstrahlen, sowie Schallwellen, können an Gewebeteilchen in alle denkbare Richtungen gestreut werden. Dies hat zur Folge, dass ein Teil der Strahlung bzw. Schallwellen am Detektor vorbeigehen und nicht detektiert werden können.	72
5.16. Eindringtiefe von Licht in die menschliche Haut in Abhängigkeit der Wellenlänge sowie der Veränderung des Absorptions- und Streukoeffizienten [76].	73

- 5.17. Gaußprofil dargestellt als 2D Plot in der x - y -Ebene sowie als 1D Plot bei $y = 0,5$ mm und der Intensität auf der y -Achse. 75
- 5.18. Flat-Top-Strahlprofil dargestellt als 2D Plot in der x - y -Ebene sowie als 1D Plot bei $y = 0,5$ mm und der Intensität auf der y -Achse. 76
- 6.1. Aufbau eines einfachen Michelson-Interferometers mit einem teildurchlässigen Spiegel als Strahlteiler im Mittelpunkt, der die eingehenden Lichtwellen in zwei Teilwellen aufspaltet. Das zurückgestrahlte Licht wird mit einem Detektor gemessen. 79
- 6.2. Schema des Aufbaus eines OCT-Systems mit einer kurzkohärenten Lichtquelle. Zum vorherigen Aufbau des Michelson-Interferometers kommen am Messarm noch zwei zusätzliche Galvanospiegel und ein Objektiv zum Einsatz zum Abscannen des Messobjektes. 80
- 6.3. Hier sind Beispiele von OCT-Bildern in unterschiedlichen Darstellungen gezeigt. Abbildung b) ist die Kameraaufnahme des OCT-Systems, die das Field-of-View ausweist und in diesem Falle zu Abbildung a) gehört. Die Abbildungen c) und d) zeigen die Darstellung eines OCT-Bildes in Matlab, einmal eine Schnittebendarstellung und einmal eine gerenderte Volumendarstellung. 81
- 6.4. Schematischer Aufbau des Swept Source OCT-Systems OCS1300SS von Thorlabs (frei nach [106]). 84
- 6.5. Schematischer Aufbau des Spectral Domain OCT-Systems TELESTO-II (frei nach [108]). 85
- 6.6. Bild des am Hannoverschen Zentrum für Optische Technologien aufgebauten TELESTO-II OCT-Systems. 86
- 6.7. Zeichnung des Strahlverlaufs innerhalb des OCT-Scankopfes. Der Ablenkwinkel θ befindet sich am x -Scanspiegel und der Ablenkwinkel ϕ am y -Scanspiegel. Der Offset δ ist am Strahleingang auf der Probe zu finden. In diesem Aufbau wurde eine plankonvexe Linse verwendet. Die gestrichelte rote Linie stellt den eigentlichen telezentrischen Strahl dar. 88
- 6.8. Darstellung der drei nichtlinearen Transformationsgrößen, der beiden Ablenkwinkel θ und ϕ sowie des Offset δ am Beispiel eines OCT-Volumenausschnittes der 3D-Referenzstruktur. [114, 115] 89
- 6.9. Die Landmarken auf der Referenzstruktur befinden sich auf 5×5 inversen Pyramidenstrukturen mit vier Ebenen. Dies kann in OCT-Aufnahmen gut sichtbar dargestellt werden. [114] 91

- 6.10. Mikroskopische Bilder der röhrenförmigen Löcher auf dem Kalibrierstandard mit einem Durchmesser von $100 \mu\text{m}$. Diese Löcher können leicht vom umliegenden Material unterschieden werden und stellen daher optimale Landmarken dar. [114, 115] 92
- 6.11. Darstellung aller 1.600 detektierten Modelllandmarken der 3D-Referenzstruktur in verschiedenen Farben entsprechend der vier Ebenen. Alle Landmarken haben einen Abstand von $500 \mu\text{m}$ zueinander. [114, 115] 93
- 6.12. Einfaches Modell einer Pyramidenstruktur, das einzeln sowie zur selben Zeit mittels der drei linearen Transformationen Skalierung, Scherung und Rotation transformiert wurde. [114] 94
- 6.13. Übersicht der 30 Transformationsparameter und deren Zuordnung zu den einzelnen Transformationsarten. Neben den 12 linearen Parametern gibt es 18 nichtlineare Parameter, die die Ablenkwinkel (θ, ϕ) und den Offset δ enthalten. 97
- 6.14. Die vier Landmarken an den äußersten Ecken werden manuell markiert und danach wird ein vordefiniertes Netz mit allen 1.600 Landmarken zwischen diese markierten Punkte gelegt. Links ist das gesamte Template-Netz zu sehen und rechts der Ausschnitt der Pyramide links oben. Mittels Template Matching müssen die Landmarkenpositionen noch optimiert werden. 99
- 6.15. Die unkorrigierten Daten (links) wurden mit ausgeschalteter Kalibrierung in der Software aufgenommen und zeigen eine deutlich erkennbare Krümmung der eigentlich planaren Oberfläche. Die Achsen sind einheitslos und die z-Achse wurde so skaliert, dass die Auswirkungen der geometrischen Verzeichnungen besser sichtbar sind. Rechts sind die, durch die Thorlabs-Software korrigierten Daten, deren Fehler sich immer noch in derselben Größenordnung befindet. 102
- 6.16. Darstellung der unkorrigierten Daten einer OCT-Messung von 2×2 Pyramidenstrukturen des Kalibrierstandards (links). Es wurde eine plankonvexe Linse verwendet. Rechts sind die, mittels Transformationen, korrigierten Daten zu sehen. [114] 103
- 6.17. Absoluter Fehler zwischen den unkalibrierten Messdaten und den Referenzdaten in rot sowie zwischen den kalibrierten und den Referenzdaten in blau. In allen drei Ebenen ist eine deutliche Fehlerreduktion nach der Kalibrierung zu erkennen. Es wurden die Daten aus Abbildung 6.16 benutzt. [114] 104

- 6.18. OCT-Bilder der 3D-Referenzstruktur in x - z -Richtung (links) sowie in x - y -Richtung (rechts). 105
- 6.19. Die Messdaten auf der linken Seite wurden mit einer konventionellen OCT-Linse (LSM03) aufgenommen. Nach der Kalibrierung sind die Daten wieder nahezu plan und sehen den Referenzdaten aus Abbildung 6.11 optisch sehr ähnlich, sodass sie kaum noch voneinander zu unterscheiden sind. [114, 115] 106
- 6.20. Absoluter Fehler zwischen den Messdaten und den Referenzdaten (rot) sowie zwischen den kalibrierten Daten und den Referenzdaten (blau) wird in allen drei Ebenen. Es wurden die Daten aus Abbildung 6.19 verwendet. Es ist zu erkennen, dass der Fehler nach der Kalibrierung deutlich reduziert wurde. [114, 115] 107
- 6.21. Der Fehlerwinkel θ beschreibt die entstandene Abweichung des Strahlenverlaufs vom idealen telezentrischen Strahl in x -Richtung. Dargestellt sind hier die Werte für $\theta(x, y)$ für das Swept Source OCT (OCS1300SS) für eine spezielle Scankopf-Konfiguration auf der linken Seite und für eine andere Konfiguration mit dem Spectral Domain OCT (TELESTO-II) auf der rechten Seite. 109
- 6.22. Der Fehlerwinkel ϕ beschreibt die entstandene Abweichung des Strahlenverlaufs vom idealen telezentrischen Strahl in y -Richtung. Dargestellt sind hier die Werte für $\phi(x, y)$ für das Swept Source OCT (OCS1300SS) für eine spezielle Scankopf-Konfiguration auf der linken Seite und für eine andere Konfiguration mit dem Spectral Domain OCT (TELESTO-II) auf der rechten Seite. 109
- 6.23. Der Tiefenversatz δ findet sich direkt am Strahleingang auf der Probe und bedingt in erster Linie den Fehler in z -Richtung. Wie bei den beiden Abbildungen zuvor wird hier $\delta(x, y)$ für die zwei verschiedenen OCT-Konfigurationen dargestellt. 110
- 6.24. Übersicht der reduzierten 17 Transformationsparameter und deren Zuordnung zu den einzelnen Transformationsarten. Neben den nur noch 9 linearen Parametern gibt es 8 nichtlineare Parameter, die die Ablenkwinkel (θ, ϕ) und den Offset δ enthalten. . . 113

- 6.25. Das Licht fällt mit einem Einfallswinkel θ auf ein Medium mit einem, von Luft unterschiedlichen Brechungsindex. Die gestrichelte grüne Linie stellt die korrekte Geometrie des Mediums dar, während im OCT-Bild eine verzerrte Geometrie (grau) dargestellt wird. Der eigentlich korrekte Punkt P wird durch den Einfluss des Brechungsindex n_{Medium} als P' abgebildet. 114
- 6.26. Die grünen Linien repräsentieren die Oberfläche des PMMA sowie die Wände des dazu rechtwinkligen Bohrloches. Im OCT-Bild liegt die rechte Wand allerdings nicht mehr im rechten Winkel vor, sondern auf der roten Geraden. Der Einfallswinkel θ findet sich zwischen dem senkrecht einfallenden Licht und der Senkrechten zur PMMA-Oberfläche. Der Winkel φ wird benötigt um das OCT-Bild zu korrigieren. 119
- 6.27. Schema zur Übersicht des Ablaufes der I-BIK-Methode. 120
- 6.28. Nach Anwendung der Canny-Kantendetektion zeigt sich in Abbildung a) noch keine korrekte Detektion der Oberflächenkante der PMMA-Probe. Erst nach weiteren Anpassungen durch das Wissen, dass es sich, bis auf das gefräste Loch, um eine geschlossene Kante handelt, zeigt sich in Abbildung b) eine korrekt detektierte Kante. 122
- 6.29. Alternative Kantendetektion mittels manueller Punktesetzung. Es wurden in diesem Beispiel sechs Punkte auf die Kante und zwei zusätzliche Punkte an die Lochecken gesetzt (siehe a)). Durch Verbinden der gesetzten Punkte erhält man angenähert die Probenoberfläche (siehe b)). 123
- 6.30. Kantendetektion mit Hilfe der Hough Transformation, welche eine zusätzliche Detektion der Lochkanten ermöglicht. 124
- 6.31. a) OCT-B-Scan des Schweineschädelknochens, bei dem die obere Probengrenze mit roten Kreuzen und die untere Probengrenze mit blauen Kreisen markiert wurde. b) Auf dem rechten Bild ist ein A-Scan abgebildet. Die beiden Probengrenzen erkennt man hier an den lokalen Maxima, die mittels eines schwellwertbasierten Algorithmus detektiert werden, sodass die optische Weglänge und damit der Brechungsindex bestimmt werden kann. [127] . . . 128

- 6.32. Das OCT-Bild der PMMA-Probe mit dem gefrästen Loch weist einen signifikanten Bildfehler auf, der deutlich an den nicht mehr parallel verlaufenden Lochkanten zu erkennen ist (links, a)). Diesen gilt es zu korrigieren. Das Korrekturergebnis nach der I-BIK-Methode ist rechts in Bild b) zu sehen. 129
- 6.33. Die linke Aufnahme zeigt die unverkippte Struktur des Schweineschädelknochens. Wird die Probe geneigt vermessen, sodass das Licht nicht mehr senkrecht auf die Probenoberfläche trifft, entsteht eine Bildverzerrung wie in der Mitte zu sehen. Diese wurde im rechten Bild mit Hilfe der I-BIK-Methode wieder korrigiert. . . 130
- 7.1. Eine Probe mit der Dicke Δz wird mit einem Laser (hier grün) bestrahlt. Durch Absorption des Lichts und einer darauffolgenden thermischen Ausdehnung in der Probe entsteht eine akustische Welle, die sich innerhalb der Probe ausbreitet. Der Detektor an der Probenoberfläche detektiert das akustische Signal. 136
- 7.2. a) Absorptionsprofil eines homogenen Gewebes mit konstantem Absorptionskoeffizienten und einer Dicke von 3 mm. Mit zunehmender Tiefe nimmt die Intensität des absorbierten Lichtes ab. b) Flat-Top-Strahlprofil im 2D-Querschnitt, mit dem das Gewebe von oben bestrahlt wurde. c) Zusätzliche eindimensionale Darstellung des Strahlprofils, in der das typische Flat-Top-Profil besser erkennbar ist. 142
- 7.3. Darstellung von vier verschiedenen Zeitschritten ($t = 100, 500, 1000, 1500$), die die Ausbreitung der Druckwelle im Gewebe und innerhalb einer definierten Box zeigen. Die Ausbreitung findet dreidimensional statt, wird hier aber nur zweidimensional dargestellt. . . . 144
- 7.4. Aufzeichnung eines Punktdetektors, der direkt auf der Oberfläche des zu untersuchenden Gewebes liegt. Anhand des detektierten Druckprofils kann Rückschluss auf die Dicke der Gewebeschicht geschlossen werden. Die Dicke kann zwischen den beiden Nulldurchläufen der Druckintensität abgelesen werden. 145
- 7.5. Optoakustik-Aufbau mit aufgezeigtem gaußschen Strahlprofil im grünen Spektralbereich und zugehöriger Absorptionsmatrix einer 1 mm dicken Probe. Ein Detektor D befindet sich mit einem Abstand z_D über der Probe. [157] 148
- 7.6. Zum Initialdruck p_0 gehörende Optoakustiksignale $p(\tau)$ der direkten Lösung des Volterra-Integrals in Abhängigkeit des Parameters D . [157] 154

- 7.7. Zum Initialdruck p_0 gehörendes optoakustisches Fernfeldsignal p (rot) und dessen Annäherung durch den Fraunhofer-Signalschätzer p_{FH} bei $D = 8,33$. [157] 155
- 7.8. Das initiale Absorptionsprofil p_0 (schwarz) wurde mit einem Gaußfilter geglättet. Die erzeugten Optoakustiksignale zeigen sich folglich ebenfalls als geglättete Signale im Nah- und Fernfeld. [157] 156
- 7.9. Das initiale Absorptionsprofil p_0 (schwarz) wurde mit einem Gaußfilter geglättet. Das erzeugte Fernfeldsignal sowie dessen Fraunhofer-Annäherung zeigen sich ebenfalls als deutlich geglättete optoakustische Signale, die sich aber nochmal mehr ähneln. [157] 157
- 7.10. Der originale Initialdruck p_0 (schwarz) wurde mit Hilfe des optoakustischen Nahfeldsignals p_{NF} (blau, $D = 0,17$) durch das Lösen des inversen Problems mittels Volterra-Integral wiederhergestellt und ist in rot als \tilde{p}_0 dargestellt. Das Optoakustiksignal p_{NF} wurde hier ebenfalls mit dem Volterra-Integral hergestellt. [157] 158
- 7.11. Der originale Initialdruck p_0 (schwarz) wurde mit Hilfe des optoakustischen Fernfeldsignals p_{FF} (blau, $D = 8,33$) durch das Lösen des inversen Problems mittels Volterra-Integral wiederhergestellt und ist als \tilde{p}_0 (rot) dargestellt. Das Optoakustiksignal p_{FF} wurde hier ebenfalls mit dem Volterra-Integral hergestellt. [157] . 159
- 7.12. Originaler Initialdruck, einmal ungefiltert (p_0 , schwarz), einmal gefiltert (p_0^F , blau). Sowohl p_0 als auch p_0^F werden jeweils durch das Lösen des inversen Problems mit den daraus erzeugten Fraunhofer-Annäherungen im Fernfeld (p_{FH} ungefiltert und p_{FH}^F gefiltert) wiederhergestellt und liefern \tilde{p}_0 bzw. \tilde{p}_0^F als Ergebnis. . 160
- 7.13. Hier wurde aus dem originalen Initialdruck p_0 (schwarz) mittels Poisson-Integral ein optoakustisches Fernfeldsignal p_{PF} (blau) generiert. Durch das Lösen des inversen Problems auf Basis des Volterra-Integrals kann der initiale Druck \tilde{p}_0 (rot) wiederhergestellt werden. 161
- 7.14. Wiederholung des Experiments aus Abbildung 7.13 unter Hinzufügen von Rauschen zum Signal p_{PF} (blau). [157] 162

- 7.15. Dargestellt ist der Root Mean Squared Error (RMSE) zwischen dem originalen Initialdruck p_0 und dem wiederhergestellten Initialdruck \tilde{p}_0 für kleiner werdende Intervalle $\Delta z \equiv [c\tau : c\tau_+]$ entlang der z - bzw. $c\tau$ -Achse. Hierfür wurde p_0 im Vorverarbeitungsschritt normalisiert und \tilde{p}_0 amplitudenangepasst. [157] . . . 163
- 7.16. Ausgehend von einem Saatpunkt S_0 werden die ersten Nachbarn N_1, \dots, N_6 , in allen drei Dimensionen liegend, bestimmt, aus denen der zweite Saatpunkt S_1 ausgewählt wird. Anschließend wird die neue Nachbarschaft N_1, \dots, N_{10} bestimmt und der Vorgang wiederholt sich solange bis ein Abbruchkriterium erreicht wurde. 165
- 7.17. Flacher Eden Cluster mit 1 mm Dicke und einer Breite von $3 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$. Das Wachstum wurde in allen drei Richtungen beschränkt. 167
- 7.18. Runder Eden Cluster mit 1 mm Dicke. Das Wachstum wurde lediglich in z -Richtung beschränkt. 168
- 7.19. Multiple Eden Cluster in kugelförmiger Gestalt in verschiedenen Tiefen. Das Wachstum wurde durch eine maximale Anzahl an Saatpunkten beschränkt. 169
- 7.20. Großaufnahme vom 2. Cluster, in dem man sieht, dass die dickste Stelle nicht eindeutig durch die Mitte verläuft. 170
- 7.21. Initialer Druck p_0 und Optoakustiksignal p des Mittelpunktes des flachen Eden Clusters generiert mit dem Volterra-Integral. . . 172
- 7.22. Initialer Druck p_0 und Optoakustiksignal $p(\tau)$ an drei verschiedenen Stellen des flachen Eden Clusters generiert mit dem Volterra-Integral bei konstantem $y = 2,5 \text{ mm}$ 173
- 7.23. Initiale Druckprofile p_0 und zugehörige Optoakustiksignale $p(\tau)$ an drei verschiedenen Stellen des runden Eden Clusters bei konstantem $y = 2,5 \text{ mm}$ 174
- 7.24. Optoakustiksignale der multiplen Eden Cluster generiert mit dem Volterra-Integral sowie deren dazugehörige initiale Druckprofile. $y = 2,5 \text{ mm}$ ist konstant. 175
- 7.25. An unterschiedlichen Positionen generierte Optoakustiksignale der multiplen Eden Cluster zusammen mit den zugehörigen initialen Druckprofilen. Hierbei ist $y = 2,5 \text{ mm}$ konstant. 176
- 7.26. Optoakustiksignale des flachen Eden Clusters an verschiedenen Detektorpositionen sowie der Durchschnitt dieser Signale \bar{p} in schwarz und das geglättete Durchschnittssignal \bar{p}_s in rot. 178

- 7.27. Optoakustiksignale des runden Eden Clusters an verschiedenen Detektorpositionen sowie der Durchschnitt dieser Signale \bar{p} in schwarz und das geglättete Durchschnittssignal \bar{p}_s in rot. 179
- 7.28. Optoakustiksignale der multiplen Eden Cluster an verschiedenen Detektorpositionen sowie der Durchschnitt dieser Signale \bar{p} in schwarz und das geglättete Durchschnittssignal \bar{p}_s in rot. 180
- 7.29. Das gemeinsame Optoakustiksignal aller drei Eden Cluster (blau) wird hier den Signalen der einzelnen Eden Cluster gegenübergestellt. Der Detektor liegt mittig im Field-of-View bei $x = y = 2,5$ mm sowie $z = -1$ mm. 181
- 7.30. Ergebnisse wie in Abbildung 7.29, nur dass die Ergebnisse Signale mit der „loess“-Methode geglättet wurden. 182
- 7.31. Vergleich der geglätteten optoakustischen Signale der einzelnen Eden Cluster an der Detektorposition mittig im Field-of-View zu den jeweiligen Detektorpositionen mittig oberhalb des entsprechenden Eden Clusters. 183
- 7.32. Vergleich der ungeglätteten optoakustischen Signale der einzelnen Eden Cluster an der Detektorposition mittig im Field-of-View zu den jeweiligen Detektorpositionen mittig oberhalb des entsprechenden Eden Clusters. 184
- 7.33. Vergleich der verschiedenen Dicken der drei Eden Cluster, einmal in Bezug zur Detektorposition und einmal als Boxplot, der mitunter den Median und die Streuung der Dicken aufzeigt. Detektorpositionen liegen bei unterschiedlichen x -Werten sowie $y = 2,5$ mm. 186
- A.1. Geschätzte Anzahl der Krebsneuerkrankungen und die Erkrankungsrate in Deutschland 2018 aufgeteilt nach Frauen und Männern (Robert Koch-Institut [1]) 200
- A.2. Häufigste Todesursachen bei Frauen, Männern und insgesamt im Jahr 2020 in Deutschland (Statistisches Bundesamt [2]) 201
- A.3. Übersicht der altersspezifischen Erkrankungsraten nach Geschlecht in Deutschland 2017 - 2018 (Robert Koch-Institut [1]) . . 202
- A.4. Anzahl der Krebserkrankungen und -sterbefälle gestaffelt nach Alter und Geschlecht in Deutschland 2018 (Robert Koch-Institut [1]) 202
- A.5. Die relativen 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten in Deutschland 2017 - 2018 aufgeteilt der Lokalisation des Tumors sowie nach Männern und Frauen (Robert Koch-Institut [1]) 203

A.6. Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen des Malignen Melanoms in Deutschland der Jahre 2017 - 2018 und eine Prognose für das Jahr 2022 (Robert Koch-Institut [1]) . . .	204
A.7. N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim Malignen Melanom (AJCC 2009) [9]	205
A.8. M-Klassifikation der Fernmetastasen beim Malignen Melanom (AJCC 2009) [9]	205
A.9. Übersicht der zu erwartenden Schädigungen an Auge oder Haut bei Überschreiten der Maximal zulässigen Bestrahlung in Abhängigkeit der Wellenlänge [71]	207

Tabellenverzeichnis

3.1. Bei 86 - 95% der durchgeführten Exzisionen wird kein Melanom diagnostiziert, sodass sehr oft unnötig gesundes Gewebe entfernt wird. Ein positiver Aspekt ist jedoch, dass eher selten Melanome übersehen werden ($< 1\%$). Dadurch ergibt sich zwar eine sehr hohe Sensitivität, dafür aber eine relativ niedrige Spezifität. [16]	22
5.1. Die Erwärmung des Gewebes menschlicher oder auch tierischer Organismen resultiert in Abhängigkeit der erreichten Temperatur in unterschiedliche Auswirkungen. Ab 60°C ist die kritische Temperatur erreicht, ab der mit irreversiblen Schäden zu rechnen ist. [71–73]	67
6.1. Übersicht der verschiedenen Fehler der unkorrigierten, mit einer plankonvexen Linse gemessenen, und der kalibrierten Daten im Vergleich zu den Referenzdaten.	104
6.2. Übersicht der verschiedenen Fehler der unkorrigierten, mit einer f - θ -Linse (LSM03) gemessenen, und der kalibrierten Daten im Vergleich zu den Referenzdaten.	106
6.3. Mittlere Fehler nach der Kalibrierung bei Verwendung von allen 30 Parametern bzw. nur einer gewissen Teilmenge dieser. Durch Weglassen bestimmter Transformationsparameter konnte gemacht werden, welche Parameter den größten Einfluss auf den Erfolg der Kalibrierung haben und welche ggf. vernachlässigt werden können. Die Parameternummern entsprechen den Nummern aus Abbildung 6.13.	111

6.4. Vergleich des, mit der I-BIK-Methode gemessenen, Brechungsindex mit dem Brechungsindex aus der Referenzmessung sowie aus der Literatur.	127
7.1. Angaben zu der Größe in allen drei Dimensionen des jeweiligen Eden Cluster. Es handelt sich hierbei um approximierte Werte. . .	171
7.2. Dicke der jeweiligen Eden Cluster an unterschiedlichen Positionen von x , wobei die Position in y -Ausrichtung konstant ist bei $y = 2,5$ mm.	177
7.3. Dicke der jeweiligen Eden Cluster an unterschiedlichen Positionen von x , wobei die Position in y -Ausrichtung konstant ist bei $y = 2,5$ mm. Vergleich von der realen Dicke (Referenz) und den berechneten Dicken.	184
A.1. Angabe der Maximal zulässigen Bestrahlung E_{MZB} in W/m^2 für verschiedene Lasertypen mit entsprechender Wellenlänge in nm und Expositionsdauer in Sekunden s. [71]	206

Literaturverzeichnis

- [1] Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J et al. *Krebs in Deutschland für 2017/2018, Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.* Techn. Ber. 13. Robert-Koch-Institut, 2021. DOI: 10.25646/8353 (siehe S. 1–4, 9, 10, 17, 19, 20, 202–204).
- [2] Statistisches Bundesamt (Destatis) – Zentraler Auskunftsdienst. *Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung.* 2021. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_hierlevel?p_uid=gast&p_aid=19903399&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=6&p_ansnr=14415621&p_version=5&p_dim=D.946&p_dw=14490&p_direction=drill (siehe S. 1, 201).
- [3] Statistisches Bundesamt (Destatis) – Zentraler Auskunftsdienst. *Sterbefälle, Sterbeziffern je 100000 Einwohner (altersstandardisiert) (ab 1980). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, Todesursachen laut 'Europäischer Kurzliste', Art der Standardisierung.* 2021. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=74000525&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=8&p_ansnr=99561316&p_version=3&D.000=3&D.001=3&D.002=3&D.003=1&D.004=3&D.954=2&D.011=3&D.100=1 (siehe S. 1).
- [4] Kaufmännische Krankenkasse. *Arztbesuche: Männer drücken sich häufiger. Bundesweit 94 Prozent der Frauen nehmen ambulante Versorgung in Anspruch.* Pressemitteilung. Dez. 2018. URL: <https://www.kkh.de/presse/presse-meldungen/arztbesuche-maenner-druecken-sich-haeufiger> (siehe S. 1, 9).

- [5] ärzteZeitung. *Nur jeder vierte Mann geht zur Früherkennung. Studie der TK.* 2018. URL: <https://www.aerztezeitung.de/Politik/Nur-jeder-vierte-Mann-geht-zur-Fruherkennung-231633.html> (siehe S. 1, 9).
- [6] Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A et al. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.* Techn. Ber. Robert-Koch-Institut, 2016. DOI: 10.17886/rkipubl-2016-014 (siehe S. 2, 3, 7, 9, 10, 19, 20).
- [7] Deutsche Krebsgesellschaft e.V. „S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs“. In: *Deutsche Krebsgesellschaft e. V. 2.1* (Sep. 2021), S. 423 (siehe S. 3, 7, 15, 16, 18, 19).
- [8] Deutsche Krebsgesellschaft. *Malignes Melanom: schwarzer Hautkrebs.* Letzter Zugriff: 06.09.2023. 2021. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs.html> (siehe S. 8).
- [9] Deutsche Krebsgesellschaft e.V. „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. In: *Deutsche Krebsgesellschaft e. V. 3.3* (Juli 2020), S. 281 (siehe S. 11, 13–16, 18, 22, 25, 29, 34, 189, 190, 205).
- [10] Deutsche Krebsgesellschaft. *Vorbeugung und Früherkennung von Hautkrebs.* Letzter Zugriff: 06.09.2023. 2021. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/frueherkennung.html> (siehe S. 11, 12).
- [11] biomedical Technology, Medoct-Group at The Centre of and Physics, Medical University Vienna. *Schematics of external human skin depicting its inner structure.* File:HautAufbau.png. Letzter Zugriff: 06.09.2023. 2005. URL: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HautAufbau.png> (siehe S. 12, 64).
- [12] Tronnier M, Garbe C, Bröcker EB, Stadler R, Steinkraus V et al. „Standards der histopathologischen Diagnose maligner Melanome. Empfehlungen der Arbeitsgruppe des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft“. In: *Hautarzt* 48 (10) (1997), S. 720–9. ISSN: 0017-8470, 1432-1173 (siehe S. 13).
- [13] *Histologie. Die Untersuchung des Gewebes.* Letzter Zugriff: 06.09.2023. 2023. URL: <https://krank.de/behandlung/histologie> (siehe S. 14).
- [14] *Stadieneinteilung beim malignen Melanom.* Letzter Zugriff: 06.09.2023. 2023. URL: <https://www.malignes-melanom.com/stadien> (siehe S. 16).

- [15] Clark Jr WH, Elder DE, Guerry 4th D, Braitman LE, Trock BJ et al. „Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression“. en. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 81 (24) (Dez. 1989), S. 1893–1904. ISSN: 0027-8874. DOI: 10.1093/jnci/81.24.1893 (siehe S. 16).
- [16] Waldmann A, Nolte S, Weinstock MA, Breitbart EW, Eisemann N et al. „Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany—an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening“. en. In: *Br. J. Cancer* 106 (5) (Feb. 2012), S. 970–974. ISSN: 0007-0920, 1532-1827. DOI: 10.1038/bjc.2012.22 (siehe S. 21, 22).
- [17] Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms KM, Bertsch HP et al. „Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma“. en. In: *J. Invest. Dermatol.* 126 (5) (Mai 2006), S. 980–985. ISSN: 0022-202X. DOI: 10.1038/sj.jid.5700119 (siehe S. 23).
- [18] Haenssle HA, Mograby N, Ngassa A, Buhl T, Emmert S et al. „Association of Patient Risk Factors and Frequency of Nevus-Associated Cutaneous Melanomas“. en. In: *JAMA Dermatol.* 152 (3) (März 2016), S. 291–298. ISSN: 2168-6068, 2168-6084. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.3775 (siehe S. 23).
- [19] Menzies SW, Emery J, Staples M, Davies S, McAvoy B et al. „Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial“. en. In: *Br. J. Dermatol.* 161 (6) (Dez. 2009), S. 1270–1277. ISSN: 0007-0963, 1365-2133. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09374.x (siehe S. 23).
- [20] Ulrich M. „Noninvasive Diagnostik von Hauttumoren mittels in-vivo konfokaler Laserscanmikroskopie“. In: *Dtsch. Z. Onkol.* 43 (03) (Sep. 2011), S. 100–104. ISSN: 1617-5891, 1439-0930. DOI: 10.1055/s-0030-1257670 (siehe S. 24, 25).
- [21] Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, Webb RH und Anderson RR. „In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast“. en. In: *J. Invest. Dermatol.* 104 (6) (Juni 1995), S. 946–952. ISSN: 0022-202X. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12606215 (siehe S. 24).

- [22] Kellner C und Reinhold U. „Moderne Diagnoseverfahren in der Dermatonekologie“. In: *Pathologe* 36 (2015), S. 11–25. ISSN: 0172-8113, 1432-1963 (siehe S. 25, 27, 28, 31, 33).
- [23] Fink C und Haenssle HA. „Non-invasive tools for the diagnosis of cutaneous melanoma“. en. In: *Skin Res. Technol.* 23 (3) (Aug. 2017), S. 261–271. ISSN: 0909-752X, 1600-0846. DOI: 10.1111/srt.12350 (siehe S. 27).
- [24] Glickman YA, Filo O, David M, Yayon A, Topaz M et al. „Electrical impedance scanning: a new approach to skin cancer diagnosis“. en. In: *Skin Res. Technol.* 9 (3) (Aug. 2003), S. 262–268. ISSN: 0909-752X. DOI: 10.1034/j.1600-0846.2003.00022.x (siehe S. 27).
- [25] Malvehy J, Hauschild A, Curiel-Lewandrowski C, Mohr P, Hofmann-Wellenhof R et al. „Clinical performance of the Nevisense system in cutaneous melanoma detection: an international, multicentre, prospective and blinded clinical trial on efficacy and safety“. en. In: *Br. J. Dermatol.* 171 (5) (Nov. 2014), S. 1099–1107. ISSN: 0007-0963, 1365-2133. DOI: 10.1111/bjd.13121 (siehe S. 27–29).
- [26] Kreusch J, Schmid-Wendtner M, Hinz T, Ulrich M, Braunmühl T v. et al. *Nichtinvasive physikalische Diagnostik in der Dermatologie*. Hrsg. von J Welzel und E Sattler. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016 (siehe S. 30, 31, 33).
- [27] Monheit G, Cognetta AB, Ferris L, Rabinovitz H, Gross K et al. „The performance of MelaFind: a prospective multicenter study“. en. In: *Arch. Dermatol.* 147 (2) (Feb. 2011), S. 188–194. ISSN: 0003-987X, 1538-3652. DOI: 10.1001/archdermatol.2010.302 (siehe S. 31, 33).
- [28] Elbaum M, Kopf AW, Rabinovitz HS, Langley RG, Kamino H et al. „Automatic differentiation of melanoma from melanocytic nevi with multispectral digital dermoscopy: a feasibility study“. en. In: *J. Am. Acad. Dermatol.* 44 (2) (Feb. 2001), S. 207–218. ISSN: 0190-9622. DOI: 10.1067/mjd.2001.110395 (siehe S. 32).
- [29] Kaatz M und König K. „Multiphotonenmikroskopie und In-vivo-Multiphotonentomographie in der dermatologischen Bildgebung“. In: *Hautarzt* 61 (2010), S. 397–409. ISSN: 0017-8470, 1432-1173 (siehe S. 34–37).
- [30] Goepfert-Mayer M. „Über Elementarakte mit zwei Quantensprüngen“. In: *Ann. Phys.* 9 (1931), S. 273–294. ISSN: 0003-3804, 1521-3889 (siehe S. 35).

- [31] Eichler J. „Maximal zulässige Bestrahlung (MZB)“. In: *Laser und Strahlenschutz*. Hrsg. von J Eichler. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag, 1992, S. 125–154. ISBN: 9783322839404. DOI: 10.1007 / 978-3-322-83940-4_6 (siehe S. 35).
- [32] Gabriela M. „Mathematical methods in biomedical optics“. en. In: *ISRN Biomed. Eng.* 2013 (Dez. 2013), S. 1–8. ISSN: 2314-6346. DOI: 10.1155/2013/464293 (siehe S. 35, 36, 63).
- [33] Niemz M. „Laser-Tissue Interactions“. In: *Springer Fundamentals and Applications* (2007) (siehe S. 35, 36).
- [34] König K. „Robert Feulgen Prize Lecture. Laser tweezers and multiphoton microscopes in life sciences“. en. In: *Histochem. Cell Biol.* 114 (2) (Aug. 2000), S. 79–92. ISSN: 0948-6143, 1432-119X. DOI: 10.1007/s004180000179 (siehe S. 36).
- [35] Teuchner K, Freyer W, Leupold D, Volkmer A, Birch DJ et al. „Femto-second two-photon excited fluorescence of melanin“. en. In: *Photochem. Photobiol.* 70 (2) (Aug. 1999), S. 146–151. ISSN: 0031-8655 (siehe S. 36).
- [36] Zoumi A, Yeh A und Tromberg BJ. „Imaging cells and extracellular matrix in vivo by using second-harmonic generation and two-photon excited fluorescence“. en. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99 (17) (Aug. 2002), S. 11014–11019. ISSN: 0027-8424. DOI: 10.1073 / pnas.172368799 (siehe S. 36).
- [37] Masters BR, So PT und Gratton E. „Multiphoton excitation fluorescence microscopy and spectroscopy of in vivo human skin“. en. In: *Biophys. J.* 72 (6) (Juni 1997), S. 2405–2412. ISSN: 0006-3495. DOI: 10.1016/S0006-3495(97)78886-6 (siehe S. 36).
- [38] Masters B, So P und Gratton E. „Multiphoton excitation microscopy of in vivo human skin: Functional and morphological optical biopsy based on three-dimensional imaging, lifetime measurements and fluorescence spectroscopy“. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 838 (1998), S. 58–67. ISSN: 0077-8923 (siehe S. 36).
- [39] Dimitrow E, Riemann I, Ehlers A, Koehler MJ, Norgauer J et al. „Spectral fluorescence lifetime detection and selective melanin imaging by multiphoton laser tomography for melanoma diagnosis“. In: *Exp. Dermatol.* 18 (2009), S. 509–515. ISSN: 0906-6705, 1600-0625 (siehe S. 37).

- [40] Dimitrow E, Ziemer M, Koehler MJ, Norgauer J, König K et al. „Sensitivity and specificity of multiphoton laser tomography for in vivo and ex vivo diagnosis of malignant melanoma“. en. In: *J. Invest. Dermatol.* 129 (7) (Juli 2009), S. 1752–1758. ISSN: 0022-202X, 1523-1747. DOI: 10.1038/jid.2008.439 (siehe S. 37, 38).
- [41] Fink C und Haenssle HA. „Strategien zur nichtinvasiven Diagnostik des Melanoms“. In: *Hautarzt* 67 (2016), S. 519–528. ISSN: 0017-8470, 1432-1173 (siehe S. 39, 40).
- [42] Szyk Ł, Hillen U, Scharlach C, Kauer F und Garbe C. „Diagnostic Performance of a Support Vector Machine for Dermatofluoroscopic Melanoma Recognition: The Results of the Retrospective Clinical Study on 214 Pigmented Skin Lesions“. en. In: *Diagnostics (Basel)* 9 (3) (Aug. 2019). ISSN: 2075-4418. DOI: 10.3390/diagnostics9030103 (siehe S. 39, 40).
- [43] Szyk L und Scharlach C. „Die diagnostische Genauigkeit der Melanom-Frühdiagnostik in-vivo mittels Dermatofluoroskopie. Die Ergebnisse einer PMCF-Studie an 214 verdächtigen melanozytären Läsionen.“ In: *ePoster Session presented at 28. Deutscher Hautkrebskongress: ADO.* 2018. URL: https://docs.wixstatic.com/ugd/82b43d_8ef92a484bc546e293f94a643dd948e2.pdf (siehe S. 40, 41).
- [44] Curie J und Curie P. „Développement par compression de l'électricité polaire dans les cristaux hémihédres à faces inclinées“. In: *Bulletin de Minéralogie* 3-4 (1880), S. 90–93. DOI: 10.3406/BULMI.1880.1564. URL: https://www.persee.fr/doc/bulmi_0150-9640_1880_num_3_4_1564 (siehe S. 42).
- [45] Martin RM. „Piezoelectricity“. In: *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* 5 (1971), S. 1607–1613 (siehe S. 42).
- [46] Kratochwil A. „Geschichte der Ultraschalldiagnostik“. In: *Ultraschall Med.* 2 (03) (März 1981), S. 108–113. ISSN: 0172-4614, 1438-8782. DOI: 10.1055/s-2007-1010056 (siehe S. 42).
- [47] Jenderka KV. „Ausbreitung von Ultraschall im Gewebe und Verfahren der Ultraschallbildgebung“. de. In: *Radiologe* 53 (12) (Dez. 2013), S. 1137–1150. ISSN: 0033-832X, 1432-2102. DOI: 10.1007/s00117-013-2567-5 (siehe S. 42).
- [48] Ulrich J, Schwürzer-Voit M, Jenderka KV und Voit C. „Sonographic diagnostics in dermatology“. en. In: *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 12 (12) (Dez.

- 2014), 1083–98, quiz 1099. ISSN: 1610-0379, 1610-0387. DOI: 10.1111/ddg.12525 (siehe S. 42–44).
- [49] Ulrich J, Petereit S und Gollnick H. „Präoperative sonographische Melanomdiagnostik – Vergleich von 7,5- und 20-MHz-Sonographie“. de. In: *Ultraschall Med.* 20 (5) (Okt. 1999), S. 197–200. ISSN: 0172-4614, 1438-8782. DOI: 10.1055/s-1999-8908 (siehe S. 43–45).
- [50] Voit C und Schoengen A. „Hochauflösende Sonografie, Lymphknoten-sonografie und sonografisch orientierte Feinnadelaspirationszytologie zur Diagnostik von Melanommetastasen“. In: Hrsg. von Garbe, Hauschild, Kaufmann, Landthaler und Szeimies. Thieme, 2010. Bildgebende Diagnostik des Primärtumors, S. 322–324. ISBN: 978-3-13-142171-5 (siehe S. 44, 46).
- [51] Hoffmann K, Happe M, Schüller S, Stücker M, Wiesner M et al. „Stellenwert der 20-MHz-Sonographie des malignen Melanoms und pigmentierter Läsionen in der Routinediagnostik“. In: *Ultraschall in der Medizin* 20 (1999), S. 104–109. ISSN: 0172-4614, 1438-8782 (siehe S. 45).
- [52] Freitag G, Munk A und Hoffmann K. „Vergleich zweier Messmethoden mit einem Goldstandard am Beispiel der 20-MHz-Sonographie und der klinischen Palpation zur Dickenbestimmung von pigmentierten Tumoren der Haut“. de. In: *Ultraschall Med.* 24 (3) (Juni 2003), S. 184–189. ISSN: 0172-4614. DOI: 10.1055/s-2003-40064 (siehe S. 45).
- [53] Hinz T, Ehler LK, Voth H, Fortmeier I, Hoeller T et al. „Assessment of tumor thickness in melanocytic skin lesions: comparison of optical coherence tomography, 20-MHz ultrasound and histopathology“. en. In: *Dermatology* 223 (2) (Okt. 2011), S. 161–168. ISSN: 1018-8665, 1421-9832. DOI: 10.1159/000332845 (siehe S. 45).
- [54] Hoffmann K, Jung J, Gammal Sel und Altmeyer P. „Malignant melanoma in 20-MHz B scan sonography“. en. In: *Dermatology* 185 (1) (1992), S. 49–55. ISSN: 1018-8665. DOI: 10.1159/000247403 (siehe S. 45, 46).
- [55] Varkentin A, Mazurenka M, Blumenröther E, Meinhardt-Wollweber M, Rahlves M et al. „Comparative study of presurgical skin infiltration depth measurements of melanocytic lesions with OCT and high frequency ultrasound“. en. In: *J. Biophotonics* 10 (6-7) (Juni 2017), S. 854–861. ISSN: 1864-063X, 1864-0648. DOI: 10.1002/jbio.201600139 (siehe S. 46, 47).

- [56] Morgner U, Roth B, Rahlves M und Wollweber M. *Melanomdickenbestimmung mittels Optoakustik und OCT*. Projektantrag, BMBF finanziert, FKZ 03V0826. Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, 2012 (siehe S. 49–51).
- [57] Gambichler T, Jaedicke V und Terras S. „Optical coherence tomography in dermatology: technical and clinical aspects“. en. In: *Arch. Dermatol. Res.* 303 (7) (Sep. 2011), S. 457–473. ISSN: 0340-3696, 1432-069X. DOI: 10.1007/s00403-011-1152-x (siehe S. 51).
- [58] Gerhard C. „Eigenschaften des Lichts“. In: *Tutorium Optik: Ein verständlicher Überblick für Physiker, Ingenieure und Techniker*. Hrsg. von C Gerhard. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016, S. 1–26. ISBN: 9783662485750. DOI: 10.1007/978-3-662-48575-0_1 (siehe S. 54–59, 140, 141).
- [59] Otter G und Honecker R. „Die Grundlagen der modernen Physik: Der Welle - Teilchen Dualismus“. In: *Atome – Moleküle – Kerne*. Vieweg + Teubner Verlag, 1993, S. 9–45. DOI: 10.1007/978-3-322-94764-2_1 (siehe S. 55).
- [60] Zinth W und Zinth U. *Optik: Lichtstrahlen - Wellen - Photonen*. de. 5. Aufl. Berlin, München, Boston: De Gruyter, 2018. ISBN: 9783110495010 (siehe S. 55, 56).
- [61] Schäfer JP. „Implementierung und Anwendung analytischer und numerischer Verfahren zur Lösung der Maxwellgleichungen für die Untersuchung der Lichtausbreitung in biologischem Gewebe“. Dissertation. Ulm: Universität Ulm, 2011. DOI: 10.18725/OPARU-1914 (siehe S. 55, 63).
- [62] Tipler PA und Mosca G. „Eigenschaften des Lichts“. In: *Physik: für Wissenschaftler und Ingenieure*. Hrsg. von PA Tipler, G Mosca und J Wagner. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015, S. 1007–1039. ISBN: 9783642541667. DOI: 10.1007/978-3-642-54166-7_28 (siehe S. 56, 59, 63, 70, 71, 141).
- [63] Frank H, Phrood und Anony. *Electromagnetic Wave Spectrum*. File:Electromagnetic spectrum -de c.svg. Letzter Zugriff: 06.09.2023. 2008. URL: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3726606> (siehe S. 59).
- [64] Delorme S und Debus J. *Sonographie: 105 Tabellen*. de. Stuttgart: Thieme, 2005. ISBN: 9783131369529 (siehe S. 60–62).

- [65] Figura LO. „Akustische Eigenschaften“. In: *Lebensmittelphysik: Physikalische Kenngrößen - Messung und Anwendung*. Berlin New York: Springer, 2004. Kap. 12, S. 355–356. ISBN: 9783540349907 (siehe S. 60–62).
- [66] Stuart H und Klages G. *Kurzes Lehrbuch der Physik*. Wiesbaden: Fourier Verlag, 2003. ISBN: 3932412206 (siehe S. 61, 62, 71, 73, 80).
- [67] Meschede D. *Optik, Licht und Laser*. de. 3. Aufl. Wiesbaden: Vieweg+Teubner, Sep. 2008. ISBN: 9783835101432 (siehe S. 63, 70, 71, 75, 78, 79).
- [68] Landthaler M und Hohenleutner U. *Lasertherapie in der Dermatologie*. Springer Berlin Heidelberg, 2006. DOI: 10.1007/3-540-30092-9 (siehe S. 63, 65, 66, 70, 72–74).
- [69] Department für Physik der FAU Erlangen-Nürnberg. *Ultraschall (Sonographie)*. 2018. URL: <https://www.physik.nat.fau.de/files/2018/06/Ultraschall-Sonographie.pdf> (siehe S. 64).
- [70] Drevs J. „7. Maßnahmen zur Linderung von Begleiterscheinungen“. de. In: *Integrative Onkologie*. De Gruyter, Dez. 2019, S. 97–102. ISBN: 9783110497106. DOI: 10.1515/9783110497106-007 (siehe S. 64).
- [71] Schneeweiss C, Eichler J und Brose M. *Leitfaden für Laserschutzbeauftragte*. Springer Berlin Heidelberg, 2017. DOI: 10.1007/978-3-662-53523-3 (siehe S. 67–70, 74, 75, 206, 207).
- [72] Eichler J. *Laser und Strahlenschutz*. Vieweg+Teubner Verlag, 1992. DOI: 10.1007/978-3-322-83940-4_6 (siehe S. 67–69).
- [73] Ohnesorge B. „Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie für Tiermediziner : 14 Tabellen“. In: Hrsg. von O Dietz. Stuttgart: Enke, 2004. Laser-Anwendung in der Veterinärmedizin. ISBN: 383041000X (siehe S. 67–69, 72).
- [74] Tozer BA. „The calculation of maximum permissible exposure levels for laser radiation“. In: *J. Phys. E* 12 (10) (Okt. 1979), S. 922–922. ISSN: 0022-3735, 2051-5685. DOI: 10.1088/0022-3735/12/10/008 (siehe S. 68).
- [75] Lerch R, Sessler G und Wolf D. *Technische Akustik: Grundlagen und Anwendungen*. de. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, Aug. 2009. ISBN: 9783540498339 (siehe S. 71, 80).
- [76] Helfmann J, Gersonde I und Netz U. „Biomedizinische Optik (Biophotonik)“. In: *Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung*. Hrsg. von R Kramme. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016, S. 1–17. ISBN: 9783662455388. DOI: 10.1007/978-3-662-45538-8_14-1 (siehe S. 72, 73).

- [77] Van Gemert MJC, Jacques SL, Sterenborg HJCM und Star WM. „Skin optics“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 36 (12) (Dez. 1989), S. 1146–1154. ISSN: 1558-2531. DOI: 10.1109/10.42108 (siehe S. 74).
- [78] Ackermann G, Hartmann M, Scherer K, Lang EW, Hohenleutner U et al. „Correlations between light penetration into skin and the therapeutic outcome following laser therapy of port-wine stains“. en. In: *Lasers Med. Sci.* 17 (2) (2002), S. 70–78. ISSN: 0268-8921. DOI: 10.1007/s101030200013 (siehe S. 74).
- [79] Li Y. „Light beams with flat-topped profiles“. en. In: *Opt. Lett.* 27 (12) (Juni 2002), S. 1007–1009. ISSN: 0146-9592. DOI: 10.1364/ol.27.001007 (siehe S. 75, 76).
- [80] Homburg O und Mitra T. „Gaussian-to-top-hat beam shaping: an overview of parameters, methods, and applications“. en. In: *Laser Resonators, Microresonators, and Beam Control XIV*. Hrsg. von AV Kudryashov, AH Paxton und VS Ilchenko. Bd. 8236. SPIE, Feb. 2012, S. 62–70. DOI: 10.1117/12.907914 (siehe S. 75, 76).
- [81] Welzel J. „Optische Kohärenztomographie“. de. In: *Hautarzt* 61 (5) (Mai 2010), S. 416–420. ISSN: 0017-8470, 1432-1173. DOI: 10.1007/s00105-009-1879-x (siehe S. 77, 78, 82).
- [82] Schaudig U. „Optische Kohärenztomographie: Stellenwert einer neuen Methode bei der Abklärung unklarer Kehlkopfveränderungen“. de. In: *Ophthalmologe* 98 (1) (Jan. 2001), S. 26–34. ISSN: 0941-293X. DOI: 10.1007/s003470170196 (siehe S. 77).
- [83] Kraft M, Glanz H, Gerlach S von, Wisweh H, Lubatschowski H et al. „[Optical coherence tomography : significance of a new method for assessing unclear laryngeal pathologies]“. de. In: *HNO* 58 (5) (Mai 2010), S. 472–479. ISSN: 0017-6192, 1433-0458. DOI: 10.1007/s00106-008-1873-0 (siehe S. 77).
- [84] Bouma BE und Tearney GJ. „Clinical imaging with optical coherence tomography“. en. In: *Acad. Radiol.* 9 (8) (Aug. 2002), S. 942–953. ISSN: 1076-6332. DOI: 10.1016/s1076-6332(03)80465-8 (siehe S. 77).
- [85] Yaqoob Z, Wu J, McDowell EJ, Heng X und Yang C. „Methods and application areas of endoscopic optical coherence tomography“. en. In: *J. Biomed. Opt.* 11 (6) (2006), S. 063001. ISSN: 1083-3668. DOI: 10.1117/1.2400214 (siehe S. 77).

- [86] Kim J, Kim S, Song JW, Kim HJ, Lee MW et al. „Flexible endoscopic micro-optical coherence tomography for three-dimensional imaging of the arterial microstructure“. en. In: *Sci. Rep.* 10 (1) (Juni 2020), S. 9248. ISSN: 2045-2322. DOI: 10.1038/s41598-020-65742-2 (siehe S. 77).
- [87] Ha L und Hundt JE. „Optische Kohärenztomographie für die schnelle Bildgebung, Beurteilung und Überwachung entzündlicher Autoimmunerkrankungen der Haut am Krankenbett?“ de. In: *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 18 (9) (Sep. 2020), S. 937–942. ISSN: 1610-0379, 1610-0387. DOI: 10.1111/ddg.14266_g (siehe S. 78).
- [88] Riedel J. „Leitfaden zur optischen 3D-Messtechnik“. de. In: Hrsg. von M Sackewitz. FRAUNHOFER VERLAG, 2014. Weißlichtinterferometrie, S. 42–44. ISBN: 978-3-8396-0761-9 (siehe S. 78).
- [89] Michelson AA und Laue M v. „Die Relativbewegung der Erde gegen den Lichtäther“. In: *Naturwissenschaften* 19 (38) (Sep. 1931), S. 779–784. ISSN: 0028-1042, 1432-1904. DOI: 10.1007/BF01528662 (siehe S. 78, 79).
- [90] Brunner H, Strohm J, Montagna A und Steiner R. „Optische Kohärenztomographie zur Gewebdiagnostik in der Dermatologie“. de. In: *tm - Technisches Messen* 63 (JG) (Dez. 1996), S. 247–253. ISSN: 2196-7113. DOI: 10.1524/teme.1996.63.jg.247 (siehe S. 79).
- [91] Hellmuth T. „Optische Kohärenztomographie in der Ophthalmoskopie“. de. In: *tm – Technisches Messen* 63 (JG) (Dez. 1996), S. 241–246. ISSN: 2196-7113. DOI: 10.1524/teme.1996.63.jg.241 (siehe S. 79, 80).
- [92] Schuh S, Ruini C, Sattler E und Welzel J. „Konfokale Line-Field-OCT“. de. In: *Hautarzt* 72 (12) (Dez. 2021), S. 1039–1047. ISSN: 0017-8470, 1432-1173. DOI: 10.1007/s00105-021-04900-7 (siehe S. 82).
- [93] An L, Li P, Shen TT und Wang R. „High speed spectral domain optical coherence tomography for retinal imaging at 500,000 A-lines per second“. en. In: *Biomed. Opt. Express* 2 (10) (Okt. 2011), S. 2770–2783. ISSN: 2156-7085. DOI: 10.1364/BOE.2.002770 (siehe S. 82).
- [94] Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, Kamp G und Sattmann H. „In vivo optical coherence tomography“. en. In: *Am. J. Ophthalmol.* 116 (1) (Juli 1993), S. 113–114. ISSN: 0002-9394. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)71762-3 (siehe S. 82).

- [95] Drexler W, Liu M, Kumar A, Kamali T, Unterhuber A et al. „Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality“. en. In: *J. Biomed. Opt.* 19 (7) (2014), S. 071412. ISSN: 1083-3668, 1560-2281. DOI: 10.1117/1.JBO.19.7.071412 (siehe S. 82).
- [96] Fercher AF, Hitzenberger CK, Kamp G und El-Zaiat SY. „Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry“. In: *Opt. Commun.* 117 (1) (Mai 1995), S. 43–48. ISSN: 0030-4018. DOI: 10.1016/0030-4018(95)00119-S (siehe S. 82).
- [97] Häusler G und Lindner MW. „‘Coherence radar’ and ‘spectral radar’ – new tools for dermatological diagnosis“. en. In: *J. Biomed. Opt.* 3 (1) (Jan. 1998), S. 21–31. ISSN: 1083-3668, 1560-2281. DOI: 10.1117/1.429899 (siehe S. 82).
- [98] Chinn SR, Swanson EA und Fujimoto JG. „Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source“. en. In: *Opt. Lett.* 22 (5) (März 1997), S. 340–342. ISSN: 0146-9592. DOI: 10.1364/ol.22.000340 (siehe S. 82).
- [99] Haberland U, Jansen P, Blazek V und Schmitt HJ. „Optical coherence tomography of scattering media using frequency-modulated continuous-wave techniques with tunable near-infrared laser“. In: *SPIE Proceedings*. Hrsg. von VV Tuchin, H Podbielska und B Ovrzyn. SPIE, Mai 1997. DOI: 10.1117/12.274318 (siehe S. 82).
- [100] Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T und Fercher AF. „In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography“. en. In: *J. Biomed. Opt.* 7 (3) (Juli 2002), S. 457–463. ISSN: 1083-3668. DOI: 10.1117/1.1482379 (siehe S. 82).
- [101] Bachmann AH, Villiger ML, Blatter C, Lasser T und Leitgeb RA. „Resonant Doppler flow imaging and optical vivisection of retinal blood vessels“. en. In: *Opt. Express* 15 (2) (Jan. 2007), S. 408–422. ISSN: 1094-4087. DOI: 10.1364/oe.15.000408 (siehe S. 82).
- [102] An L und Wang RK. „In vivo volumetric imaging of vascular perfusion within human retina and choroids with optical micro-angiography“. en. In: *Opt. Express* 16 (15) (Juli 2008), S. 11438–11452. ISSN: 1094-4087. DOI: 10.1364/oe.16.011438 (siehe S. 82).
- [103] Fingler J, Zawadzki RJ, Werner JS, Schwartz D und Fraser SE. „Volumetric microvascular imaging of human retina using optical coherence tomography with a novel motion contrast technique“. en. In: *Opt. Express* 17 (24)

- (Nov. 2009), S. 22190–22200. ISSN: 1094-4087. DOI: 10.1364/OE.17.022190 (siehe S. 82).
- [104] Wieser W, Biedermann BR, Klein T, Eigenwillig CM und Huber R. „Multi-megahertz OCT: High quality 3D imaging at 20 million A-scans and 4.5 GVoxels per second“. en. In: *Opt. Express* 18 (14) (Juli 2010), S. 14685–14704. ISSN: 1094-4087. DOI: 10.1364/OE.18.014685 (siehe S. 82).
- [105] Ge X, Chen S, Chen S und Liu L. „High Resolution Optical Coherence Tomography“. In: *J. Lightwave Technol.* 39 (12) (Juni 2021), S. 3824–3835. ISSN: 0733-8724, 1558-2213. DOI: 10.1109/JLT.2021.3061606 (siehe S. 82).
- [106] Thorlabs. *OCS1300SS - Optical Coherence System, 1300 nm, Swept Source*. Letzter Zugriff: 06.09.2023. 2015. URL: <https://www.thorlabs.com/thorproduct.cfm?partnumber=OCS1300SS&pn=OCS1300SS> (siehe S. 84, 85).
- [107] *Scan Lenses for Laser Scanning Microscopy*. Letzter Zugriff: 06.09.2023. 2023. URL: https://www.thorlabs.com/newgrouppage9.cfm?objectgroup_id=2910&pn=LSM04 (siehe S. 84, 85).
- [108] Thorlabs. *TELESTO-II - Spectral Domain OCT Imaging System, 1300 nm, 76 kHz*. Letzter Zugriff: 06.09.2023. 2018. URL: <https://www.thorlabs.com/thorproduct.cfm?partnumber=TELESTO-II&pn=TELESTO-II> (siehe S. 85).
- [109] Ortiz S, Siedlecki D, Grulkowski I, Remon L, Pascual D et al. „Optical distortion correction in optical coherence tomography for quantitative ocular anterior segment by three-dimensional imaging“. en. In: *Opt. Express* 18 (3) (Feb. 2010), S. 2782–2796. ISSN: 1094-4087. DOI: 10.1364/OE.18.002782 (siehe S. 87, 117).
- [110] Ortiz S, Siedlecki D, Remon L und Marcos S. „Optical coherence tomography for quantitative surface topography“. en. In: *Appl. Opt.* 48 (35) (Dez. 2009), S. 6708–6715. ISSN: 0003-6935. DOI: 10.1364/AO.48.006708 (siehe S. 87).
- [111] Ritter M, Dziomba T, Kranzmann A und Koenders L. „A landmark-based 3D calibration strategy for SPM“. en. In: *Meas. Sci. Technol.* 18 (2) (Jan. 2007), S. 404. ISSN: 0957-0233. DOI: 10.1088/0957-0233/18/2/S12 (siehe S. 87, 89).

- [112] Westphal V, Rollins A, Radhakrishnan S und Izatt J. „Correction of geometric and refractive image distortions in optical coherence tomography applying Fermat’s principle“. en. In: *Opt. Express* 10 (9) (Mai 2002), S. 397–404. ISSN: 1094-4087. DOI: 10.1364/oe.10.000397 (siehe S. 87, 117).
- [113] Díaz Díaz J, Rahlves M, Majdani O, Reithmeier E und Ortmaier T. „A one step vs. a multi step geometric calibration of an optical coherence tomography“. en. In: *Design and Quality for Biomedical Technologies VI*. Hrsg. von R Raghavachari und R Liang. Bd. 8573. SPIE, März 2013, S. 65–76. DOI: 10.1117/12.2005264 (siehe S. 87, 89, 101).
- [114] Díaz Díaz J, **Stritzel, J**, Rahlves M, Majdani O, Reithmeier E et al. „One step geometrical calibration method for optical coherence tomography“. In: *J. Opt.* (2015) (siehe S. 87, 89–94, 103, 104, 106, 107).
- [115] **Stritzel, J**, Díaz Díaz J, Rahlves M, Majdani O, Ortmaier T et al. „Korrektur geometrischer Verzeichnungen zur Kalibrierung von optischen Kohärenztomographiesystemen“. In: *Bildverarbeitung für die Medizin 2015*. Hrsg. von H Handels, TM Deserno, HP Meinzer und T Tolxdorff. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015, S. 233–238. DOI: 10.1007/978-3-662-46224-9_41 (siehe S. 87, 89, 90, 92, 93, 106, 107).
- [116] *Euler Angles*. Letzter Zugriff: 06.09.2023. Feb. 2022. URL: <https://mathworld.wolfram.com/EulerAngles.html> (siehe S. 94).
- [117] Brunelli R. *Template Matching Techniques in Computer Vision: Theory and Practice*. en. Wiley, Apr. 2009. ISBN: 9780470517062 (siehe S. 99).
- [118] Sarvaiya JN, Patnaik S und Bombaywala S. „Image Registration by Template Matching Using Normalized Cross-Correlation“. In: *2009 International Conference on Advances in Computing, Control, and Telecommunication Technologies*. IEEE, Dez. 2009, S. 819–822. DOI: 10.1109/ACT.2009.207 (siehe S. 99).
- [119] Nocedal J und Wright SJ. *Numerical Optimization*. Springer New York, 2006. DOI: 10.1007/978-0-387-40065-5 (siehe S. 100, 101).
- [120] Vo-Dinh T. *Biomedical Photonics Handbook: Biomedical Diagnostics*. en. CRC Press, Juli 2014, S. 889. ISBN: 9781420085150 (siehe S. 114).
- [121] Born M, Wolf E, Bhatia AB, Clemmow PC, Gabor D et al. *Principles of Optics: Electromagnetic Theory of Propagation, Interference and Diffraction of Light*. 7. Aufl. Cambridge University Press, Okt. 1999. ISBN: 9781139644181. DOI: 10.1017/CBO9781139644181 (siehe S. 114, 116).

- [122] Rubinstein J und Wolansky G. „Eikonal Functions: Old and New“. In: *A Celebration of Mathematical Modeling: The Joseph B. Keller Anniversary Volume*. Hrsg. von D Givoli, MJ Grote und GC Papanicolaou. Dordrecht: Springer Netherlands, 2004, S. 181–198. ISBN: 9789401704274. DOI: 10.1007/978-94-017-0427-4.10 (siehe S. 115).
- [123] Charmet JC und Gennes PG de. „Ellipsometric formulas for an inhomogeneous layer with arbitrary refractive-index profile“. In: *J. Opt. Soc. Am.* 73 (12) (Dez. 1983), S. 1777. ISSN: 0030-3941. DOI: 10.1364/josa.73.001777 (siehe S. 116).
- [124] Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF, Bouma BE, Hee MR et al. „Determination of the refractive index of highly scattering human tissue by optical coherence tomography“. en. In: *Opt. Lett.* 20 (21) (Nov. 1995), S. 2258. ISSN: 0146-9592. DOI: 10.1364/ol.20.002258 (siehe S. 116).
- [125] Tomlins PH, Woolliams P, Hart C, Beaumont A und Tedaldi M. „Optical coherence refractometry“. In: *Opt. Lett.* 33 (19) (Sep. 2008), S. 2272. ISSN: 0146-9592. DOI: 10.1364/ol.33.002272 (siehe S. 116).
- [126] Majdani O, Rau TS, Baron S, Eilers H, Baier C et al. „A robot-guided minimally invasive approach for cochlear implant surgery: preliminary results of a temporal bone study“. en. In: *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 4 (5) (Sep. 2009), S. 475–486. ISSN: 1861-6410, 1861-6429. DOI: 10.1007/s11548-009-0360-8 (siehe S. 117).
- [127] **Stritzel, J**, Rahlves M und Roth B. „Refractive-index measurement and inverse correction using optical coherence tomography“. en. In: *Opt. Lett.* 40 (23) (Dez. 2015), S. 5558–5561. ISSN: 0146-9592, 1539-4794. DOI: 10.1364/OL.40.005558 (siehe S. 118, 128).
- [128] Najarian K und Splinter R. *Biomedical Signal and Image Processing*. CRC Press, Apr. 2016. DOI: 10.1201/b11978 (siehe S. 120, 122).
- [129] Hough PVC. „Method and means for recognizing complex patterns“. 3069654A. Dez. 1962 (siehe S. 124).
- [130] Illingworth J und Kittler J. „A survey of the hough transform“. In: *Computer Vision, Graphics, and Image Processing* 44 (1) (Okt. 1988), S. 87–116. DOI: 10.1016/s0734-189x(88)80033-1 (siehe S. 124, 125).
- [131] Brummer ME. „Hough transform detection of the longitudinal fissure in tomographic head images“. en. In: *IEEE Trans. Med. Imaging* 10 (1) (1991), S. 74–81. ISSN: 0278-0062. DOI: 10.1109/42.75613 (siehe S. 125).

- [132] McIntosh KR, Lau G, Cotsell JN, Hanton K, Bätzner DL et al. „Increase in external quantum efficiency of encapsulated silicon solar cells from a luminescent down-shifting layer“. In: *Prog. Photovoltaics Res. Appl.* 17 (3) (Mai 2009), S. 191–197. DOI: 10.1002/pip.867 (siehe S. 126, 127).
- [133] Tsui CC, Wei HC, Chang WF und Su GDJ. „Design and fabrication of a mid-wavelength infrared Fresnel lens via liquid poly(methyl methacrylate)“. In: *J. Micromech. Microeng.* 22 (4) (März 2012), S. 045010. ISSN: 0960-1317. DOI: 10.1088/0960-1317/22/4/045010 (siehe S. 126, 127).
- [134] Robinson RA. „An electron-microscopic study of the crystalline inorganic component of bone and its relationship to the organic matrix“. en. In: *J. Bone Joint Surg. Am.* 34-A (2) (Apr. 1952), 389–435, passim. ISSN: 0021-9355. DOI: 10.2106/00004623-195234020-00013 (siehe S. 127).
- [135] Paltauf G und Schmidt-Kloiber H. „Optoakustische Spektroskopie und Bildgebung“. In: *Z. Med. Phys.* 12 (1) (2002), S. 35–42. ISSN: 0939-3889, 1876-4436. DOI: 10.1016/s0939-3889(15)70542-8 (siehe S. 135, 139).
- [136] Tam AC. „Applications of photoacoustic sensing techniques“. en. In: *Rev. Mod. Phys.* 58 (2) (Apr. 1986), S. 381–431. ISSN: 0034-6861, 1539-0756. DOI: 10.1103/revmodphys.58.381 (siehe S. 135).
- [137] Bell AG. „Upon the production and reproduction of sound by light“. en. In: *J. Soc. Telegr. Eng.* 9 (34) (1880), S. 404–426. ISSN: 2050-2621, 2054-0698. DOI: 10.1049/jste-1.1880.0046 (siehe S. 135).
- [138] Kreuzer LB. „Ultralow gas concentration infrared absorption spectroscopy“. en. In: *J. Appl. Phys.* 42 (7) (Juni 1971), S. 2934–2943. ISSN: 0021-8979, 1089-7550. DOI: 10.1063/1.1660651 (siehe S. 135).
- [139] Kreuzer LB, Kenyon ND und Patel CK. „Air pollution: sensitive detection of ten pollutant gases by carbon monoxide and carbon dioxide lasers“. en. In: *Science* 177 (4046) (Juli 1972), S. 347–349. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.177.4046.347 (siehe S. 135).
- [140] Rosencrwaig A. *Photoacoustics and photoacoustic spectroscopy*. New York: Wiley, 1980 (siehe S. 135).
- [141] Barth R, Bärwolf A, Bauch L, Beck HG, Bergner J et al. *Lexikon der Optik: gütegeschalteter Laser*. de. Hrsg. von H Paul. Heidelberg, 1999. URL: <https://www.spektrum.de/lexikon/optik/guetegeschalteter-laser/1248> (siehe S. 136).

- [142] Tarra L, Deutschmann-Olek A, Stummer V, Flöry T, Baltuska A et al. „Modellierung und Regelung aktiv gütegeschalteter Laser: Ein Überblick über stochastische und dynamische Effekte sowie die resultierende Regelungsaufgabe“. de. In: *at - Automatisierungstechnik* 70 (8) (Aug. 2022), S. 682–691. ISSN: 2196-677X. DOI: 10.1515/auto-2022-0069 (siehe S. 136).
- [143] Oraevsky AA, Jacques SL und Tittel FK. „Measurement of tissue optical properties by time-resolved detection of laser-induced transient stress“. en. In: *Appl. Opt.* 36 (1) (Jan. 1997), S. 402–415. ISSN: 0003-6935, 1559-128X. DOI: 10.1364/ao.36.000402 (siehe S. 136).
- [144] Paltauf G, Schmidt-Kloiber H und Guss H. „Light distribution measurement in absorbing materials by optical detection of laser-induced stress waves“. In: *Appl. Phys. Lett.* 69 (1996), S. 1526–1528. ISSN: 0003-6951, 1077-3118 (siehe S. 136).
- [145] Kruger RA, Liu P, Fang YR und Appledorn CR. „Photoacoustic ultrasound (PAUS)–reconstruction tomography“. en. In: *Med. Phys.* 22 (10) (Okt. 1995), S. 1605–1609. ISSN: 0094-2405. DOI: 10.1118/1.597429 (siehe S. 136, 137, 149).
- [146] Karabutov A, Podymova NB und Letokhov VS. „Timeresolved laser optoacoustic tomography of inhomogeneous media“. In: *Appl. Phys. B* 63 (1996), S. 545–563. ISSN: 0946-2171, 1432-0649 (siehe S. 137, 150–152, 156).
- [147] Andreev VG, Karabutov AA, Solomatin SV, Savateeva EV, Aleinikov V et al. „Optoacoustic tomography of breast cancer with arc-array transducer“. en. In: *Biomedical Optoacoustics*. Hrsg. von AA Oraevsky. Bd. 3916. SPIE, Mai 2000, S. 36–47. DOI: 10.1117/12.386339 (siehe S. 138).
- [148] Kruger RA, Kise WL, Miller KD, Reynolds HE, Reinicke DR et al. „Thermoacoustic CT: Imaging principles“. In: *Biomedical Optoacoustics*. Hrsg. von AA Oraevsky. Bd. Proc. SPIE 3916. 2000, S. 150–159 (siehe S. 138).
- [149] Mazurenka M, Varkentin A, Blumenröther E, **Stritzel, J**, Otte M et al. „Towards all-optical melanoma depth determination“. In: *The European Conference on Lasers and Electro-Optics 2015*. Optical Society of America, 2015 (siehe S. 138).
- [150] Gusev VE und Karabutov AA. *Laser Optoacoustics*. New York: American Institute of Physics, 1993 (siehe S. 139, 150, 151, 154).
- [151] Nolting W. *Grundkurs Theoretische Physik 3: Elektrodynamik*. de. Springer, Aug. 2001, S. 501. ISBN: 9783540205098 (siehe S. 140).

- [152] Paul S und Paul R. *Grundlagen der Elektrotechnik und Elektronik 2: Elektromagnetische Felder und ihre Anwendungen*. de. Springer-Verlag, Apr. 2012. ISBN: 9783642241574 (siehe S. 141).
- [153] Herrerías-Azcué F, González-Vega A, Torres-Arenas J und Gutiérrez-Juárez G. „Solution for the Photoacoustic Wave Equation with a Single Spatial Degree of Freedom, Beer’s Law Absorption of Radiation and Mechanical Barriers“. In: *Mod. Phys. Lett. B* 27 (18) (Juli 2013), S. 1350135. ISSN: 0217-9849. DOI: 10.1142/S0217984913501352 (siehe S. 141).
- [154] Burg K, Haf H, Wille F und Meister A. „Die Wellengleichung“. In: *Partielle Differentialgleichungen und funktionalanalytische Grundlagen: Höhere Mathematik für Ingenieure, Naturwissenschaftler und Mathematiker*. Hrsg. von K Burg, H Haf, F Wille und A Meister. Wiesbaden: Vieweg+Teubner, 2009, S. 303–325. ISBN: 9783834895899. DOI: 10.1007/978-3-8348-9589-9_7 (siehe S. 141).
- [155] Jacques SL. „Coupling 3D Monte Carlo light transport in optically heterogeneous tissues to photoacoustic signal generation“. en. In: *Photoacoustics* 2 (4) (Dez. 2014), S. 137–142. ISSN: 2213-5979. DOI: 10.1016/j.pacs.2014.09.001 (siehe S. 142, 167).
- [156] Moran CM, Bush NL und Bamber JC. „Ultrasonic propagation properties of excised human skin“. en. In: *Ultrasound Med. Biol.* 21 (9) (1995), S. 1177–1190. ISSN: 0301-5629. DOI: 10.1016/0301-5629(95)00049-6 (siehe S. 142).
- [157] **Stritzel, J**, Melchert O, Wollweber M und Roth B. „Effective one-dimensional approach to the source reconstruction problem of three-dimensional inverse optoacoustics“. en. In: *Phys Rev E* 96 (3-1) (Sep. 2017), S. 033308. ISSN: 2470-0053, 2470-0045. DOI: 10.1103/PhysRevE.96.033308 (siehe S. 148, 149, 153–159, 162, 163).
- [158] Wang LV. *Photoacoustic imaging and spectroscopy (Optical Science and Engineering)*. CRC Press, 2009 (siehe S. 149).
- [159] Landau LD und Lifshitz EM. *Fluid Mechanics*. 2. Aufl. Pergamin, 1987 (siehe S. 149).
- [160] Blumenröther E, Melchert O, Wollweber M und Roth B. „Detection, numerical simulation and approximate inversion of optoacoustic signals generated in multi-layered PVA hydrogel based tissue phantoms“. en. In: *Photoacoustics* 4 (4) (Dez. 2016), S. 125–132. ISSN: 2213-5979. DOI: 10.1016/j.pacs.2016.10.002 (siehe S. 149, 153, 161).

- [161] Stoffels I, Morscher S, Helfrich I, Hillen U, Leyh J et al. „Metastatic status of sentinel lymph nodes in melanoma determined noninvasively with multispectral optoacoustic imaging“. en. In: *Sci. Transl. Med.* 7 (317) (Dez. 2015), 317ra199. ISSN: 1946-6234, 1946-6242. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad1278 (siehe S. 150).
- [162] Stoffels I, Morscher S, Helfrich I, Hillen U, Leyh J et al. „Erratum for the Research Article: ‘Metastatic status of sentinel lymph nodes in melanoma determined noninvasively with multispectral optoacoustic imaging’ by I. Stoffels, S. Morscher, I. Helfrich, U. Hillen, J. Lehy, N. C. Burton, T. C. P. Sardella, J. Claussen, T. D. Poeppel, H. S. Bachmann, A. Roesch, K. Griewank, D. Schadendorf, M. Gunzer, J. Klode“. en. In: *Sci. Transl. Med.* 7 (319) (Dez. 2015), 319er8. ISSN: 1946-6234, 1946-6242. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf0948 (siehe S. 150).
- [163] Press WH, Flannery BP, Teukolsky SA und Vetterling WT. *Numerical Recipes in FORTRAN 77, Volume 1: The Art of Scientific Computing*. en. Cambridge University Press, Sep. 1992, S. 992. ISBN: 9780521430647 (siehe S. 152, 153).
- [164] Hazewinkel M. *Encyclopaedia of Mathematics*. en. Bd. 4. Springer Science & Business Media, 1989, S. 525. ISBN: 9781556080036 (siehe S. 152).
- [165] Michie D. „“Memo“ Functions and Machine Learning“. en. In: *Nature* 218 (5136) (Apr. 1968), S. 19–22. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/218019a0 (siehe S. 152).
- [166] Paltauf G und Schmidt-Kloiber H. „Measurement of laser-induced acoustic waves with a calibrated optical transducer“. en. In: *J. Appl. Phys.* 82 (4) (Aug. 1997), S. 1525–1531. ISSN: 0021-8979, 1089-7550. DOI: 10.1063/1.365953 (siehe S. 154).
- [167] Paltauf G, Schmidt-Kloiber H und Frenz M. „Photoacoustic waves excited in liquids by fiber-transmitted laser pulses“. en. In: *J. Acoust. Soc. Am.* 104 (2) (Aug. 1998), S. 890–897. ISSN: 0001-4966, 1520-8524. DOI: 10.1121/1.423334 (siehe S. 154).
- [168] Paltauf G und Schmidt-Kloiber H. „Pulsed optoacoustic characterization of layered media“. en. In: *J. Appl. Phys.* 88 (3) (Aug. 2000), S. 1624–1631. ISSN: 0021-8979, 1089-7550. DOI: 10.1063/1.373863 (siehe S. 154, 156).
- [169] Sigrist MW. „Laser generation of acoustic waves in liquids and gases“. en. In: *J. Appl. Phys.* 60 (7) (Okt. 1986), R83–R122. ISSN: 0021-8979, 1089-7550. DOI: 10.1063/1.337089 (siehe S. 154, 155).

- [170] Burgholzer P, Matt GJ, Haltmeier M und Paltauf G. „Exact and approximate imaging methods for photoacoustic tomography using an arbitrary detection surface“. en. In: *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.* 75 (4 Pt 2) (Apr. 2007), S. 046706. ISSN: 1539-3755. DOI: 10.1103/PhysRevE.75.046706 (siehe S. 154, 155).
- [171] Mitsuhashi K, Wang K und Anastasio MA. „Investigation of the far-field approximation for modeling a transducer’s spatial impulse response in photoacoustic computed tomography“. en. In: *Photoacoustics* 2 (1) (März 2014), S. 21–32. ISSN: 2213-5979. DOI: 10.1016/j.pacs.2013.11.001 (siehe S. 155).
- [172] Gouyet JF. „PHYSICS AND FRACTAL STRUCTURES“. In: Laboratoire de Physique de la Matière Condensée, Ecole Polytechnique, 1995. Chapter 4 – Growth Models, S. 157–182. URL: <http://www.jfgouyet.fr/fractal/fractauk.html> (siehe S. 165).
- [173] Shirkavand A, Farivar S, Mohajerani E, Ataie-Fashtami L und Ghazimoradi MH. „Non-invasive Reflectance Spectroscopy for Normal and Cancerous Skin Cells Refractive Index Determination: An In Vitro Study“. In: *Lasers in Surgery and Medicine* 51 (8) (Mai 2019), S. 742–750. DOI: 10.1002/lsm.23095 (siehe S. 192).
- [174] Kukk AF, Wu D, Gaffal E, Panzer R, Emmert S et al. „Multimodal system for optical biopsy of melanoma with integrated ultrasound, optical coherence tomography and Raman spectroscopy“. In: *Journal of Biophotonics* 15 (10) (Juli 2022). DOI: 10.1002/jbio.202200129 (siehe S. 196).
- [175] Wu D, Kukk AF und Roth B. „Detection of melanin influence on skin samples based on Raman spectroscopy and optical coherence tomography dual-modal approach“. In: *Journal of Biophotonics* 16 (8) (Mai 2023). DOI: 10.1002/jbio.202300080 (siehe S. 196).

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Jenny Stritzel
Geburtstag: 17.12.1987
Geburtsort: Grevesmühlen

Studium und Ausbildung

10/2013 - heute **Promotion**
Hannoversches Zentrum für Optische Technologien
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

07/2012 - 06/2013 **Master of Science**
Computational Life Science
Universität zu Lübeck

09/2007 - 06/2012 **Bachelor of Science**
Mathematik in Medizin und Lebenswissenschaften
Universität zu Lübeck

07/2007 **Abitur**
Gymnasium am Tannenber
Grevesmühlen

Beruflicher Werdegang

03/2020 - heute **Wissenschaftliche Mitarbeiterin**
Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik
Medizinische Hochschule Hannover

10/2018 - 02/2020 **Leiterin der Softwareentwicklung**
Narcoscience GmbH
Hannover

08/2017 - 08/2018 **Elternzeit**

10/2013 - 12/2017 **Wissenschaftliche Mitarbeiterin**
Hannoversches Zentrum für Optische Technologien
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

07/2013 - 08/2013 **Produktions-/Verpackungshelferin**
MPN Medizin Produkte Neustadt GmbH

Publikationsliste

2012

Bachelorarbeit:

Image Deblurring mit Regularisierung

2013

A. Mang, J. Stritzel, A. Toma, S. Becker, T. A. Schütz, T. M. Buzug:

Personalisierte Modellierung der Progression primärer Hirntumoren als Optimierungsproblem mit Differentialgleichungsnebenbedingung.

Springer-Verlag, Bildverarbeitung für die Medizin 2013: S. 57-62

Masterarbeit:

Modellindividualisierung als Optimierungsproblem mit Differentialgleichungsnebenbedingung

2015

J. Díaz Díaz, J. Stritzel, M. Rahlves, O. Majdani, E. Reithmeier, T. Ortmaier, B. Roth:

One step geometrical calibration method for optical coherence tomography,

J. Opt. 18, 015301 DOI: 10.1088/2040-8978/18/1/015301

J. Stritzel, J. Díaz Díaz, M. Rahlves, O. Majdani, T. Ortmaier, E. Reithmeier, B. Roth:

Korrektur geometrischer Verzeichnungen zur Kalibrierung von optischen Kohärenztomographiesystemen.

Springer-Verlag, Bildverarbeitung für die Medizin 2015: S. 233-238

J. Stritzel, M. Rahlves, B. Roth:

Refractive-index measurements and inverse correction using OCT,

Opt. Lett. 40(23), 5558-5561, DOI: 10.1364/OL.40.005558

M. Mazurenka, A. Varkentin, E. Blumenroether, J. Stritzel, M. Otte, M. Rahlves, M. Meinhardt-Wollweber, B. Roth:

Towards all-optical melanoma depth determination,

CLEO/EQEC Europe, Munich, Germany, 21-25 June

2016

M. Rahlves, A. Varkentin, J. Stritzel, E. Blumenröther, M. Mazurenka, M. Wollweber, B. Roth:

Towards multimodal detection of melanoma thickness based on optical coherence tomography and optoacoustics,

Proc. SPIE 9701 (Photonics West 2016, BIOS, San Francisco, USA), Multimodal Biomedical Imaging XI, 97010F (7 March 2016)

DOI: 10.1117/12.2213132

O. Melchert, J. Stritzel, M. Rahlves, M. Wollweber, and B. Roth:

Diffraction rewind: inversion of signals to initial stress profiles using the 3D optoacoustic Volterra integral,

Proceedings of the International Conference on Applied Optics and Photonics 2016 (German Society of Applied Optics DGAO and International Commission for Optics ICO) and 117th Annual Meeting of the German Society of Applied Optics DGAO, Hannover, Germany

O. Melchert, J. Stritzel, M. Wollweber, M. Rahlves, and B. Roth:

The 3D inverse optoacoustic source problem on the beam axis,

DPG Frühjahrstagung (Spring Meeting) 2016 of the Section AMOP (SAMOP), Hannover

2017

J. Stritzel, O. Melchert, M. Wollweber, and B. Roth:

Effective one-dimensional approach to the source reconstruction problem of three-dimensional inverse optoacoustics,

Phys. Rev. E 96 (2017) 033308 DOI: 10.1103/PhysRevE.96.033308

M. Rahlves, M. Mazurenka, A. Varkentin, E. Blumenroether, J. Stritzel, U.

Morgner, M. Meinhardt-Wollweber, S. Schäd-Trcka, S. Emmert, B. Roth:

Towards a multimodal device for clinical in-vivo skin cancer depth measurements,

CLEO®/Europe-EQEC 2017

2021

Best Paper Award – Medical Informatics Europe (MIE) 2021

J. Stritzel, D. Wolff, K.-H. Wolf, T. Weller, T. Lenarz, A. Büchner, M. Marschollek:
**Image Processing of Conventional Computer Tomography Images for
Segmentation of the Human Cochlea**, IOS Press, Studies in Health Technology
and Informatics, Volume 281: Public Health and Informatics, p. 73-77,
DOI: 10.3233/SHTI210123, MIE 2021

2023

A. Schulz, J. Stritzel, D. Wolff:

**A Python Tool for Setting and Exporting Landmarks in Conventional CT
Data**,

AICPM Konferenz, 14. - 15.09.2023, Hannover

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. Bernhard Roth, dass er mir quasi alle Zeit der Welt gelassen hat diese Arbeit zu beenden. Manchmal kommt das Leben eben dazwischen und du hattest viel Verständnis dafür. Auch hattest du viele gute Ratschläge für mich, die ich immer noch sehr schätze.

Meinen Kollegen aus dem coolsten (und lautesten) Büro der Welt danke ich ebenfalls. Ihr hattet immer ein offenes Ohr für Fragen und habt bestmöglich versucht diese zu beantworten, auch wenn ihr darüber hinaus manchmal eure eigenen Arbeiten vergessen habt. Da schaue ich auch keinen Arthur an ;-).

Darüber hinaus haben mir Arthur Varkentin, Martin Höhl und Sebastian Schlangen auch abseits der Arbeit sehr geholfen. Danke für eure Unterstützung und dass ihr mir auch heute noch helft, wenn ich eure Hilfe benötige!

Besonders danken möchte ich in diesem Rahmen auch Ann Britt Petermann, die mir in einer schwierigen Zeit sehr geholfen hat und ein offenes Ohr für mich hatte!

Maik Rahlves möchte ich sehr für seine damalige Betreuung danken als ich noch grün hinter den Ohren war. Du hast mir sehr unter die Arme gegriffen, dir immer Zeit genommen und mich beim Schreiben der ersten Publikationen begleitet. Du hast mich sehr positiv geprägt.

Danken möchte ich auch meiner Kollegin Ute von Jan, die mich öfter mal mit Essen versorgt hat, wenn die Nächte wieder sehr lang wurden. Außerdem hat sie sich immer die Zeit genommen mir bei meinen Latex-Problemen zu helfen, auch wenn es mal länger dauerte. Das ordentliche Literaturverzeichnis habe ich ebenfalls ihren Tricks und Kniffen zu verdanken.

Für die vielen konstruktiven Diss-Treffen, bei denen man sich auch mal ordentlich Luft machen konnte, aber danach immer motivierter rausging, möchte ich insbesondere Birgit Saalfeld und Lena Elgert danken.

Aber auch anderen Kolleg*innen wie Marcel Mast, Marie Cathrine Pickert, Christina Demmer und Mareike Joseph möchte ich insbesondere für die moralische und emotionale Unterstützung danken.

Der größte Dank gebührt aber meinem Ehemann Tobias Stritzel, der immer versucht hat mir so viele Freiräume wie möglich zu verschaffen und an sehr vielen Abenden unseren Sohn Kieran Blue alleine betreut hat, damit ich an dieser Arbeit schreiben kann. Du hast immer an mich geglaubt und hast mir immer die Hoffnung gegeben, dass ich diese Doktorarbeit jemals beenden werde. Auch wenn der Weg hierhin hart und beschwerlich war. Kieran hat für

sein Alter immer ausgesprochen viel Verständnis und Geduld bewiesen. Ich liebe euch über alles! :-*

Auch unserer Nachbarin Nicky möchte ich von Herzen danken, dass sie uns sehr viel bei den Umbauarbeiten unseres Hauses unterstützt und vor allem mich damit sehr entlastet hat. Du bist ein wundervoller Mensch und eine richtig gute Seele!

Meinen Eltern möchte ich danken für jegliche Unterstützung in der Vergangenheit, die es mir erst ermöglicht hat zu studieren und meinen weiteren Weg zu verfolgen.

Meinem Bruder Ronny Vorwerk möchte ich dafür danken, dass er immer für mich da ist, wenn ich ihn brauche. Das weiß ich wirklich sehr zu schätzen!

Meiner Oma, Renate Dittmer, möchte ich ebenfalls danken für ihre ruhige und verständnisvolle Art. Du hast mich nie gestresst, auch wenn es mal wieder zu knapp wurde dich zu besuchen. Ich denke gerne an die tolle Kindheitszeit und die vielen Abenteuer bei dir zurück.

Widmen möchte ich diese Arbeit meiner Oma, Ingrid Stritzel. Du hast mir so viel beigebracht und mich so viel gelehrt. In vielen Dingen bist und bleibst du mein Vorbild. Ich trage mit Stolz deinen Namen und dich immer in meinem Herzen!



Danke, Oma!

“Es ist das Ende der Welt”, sagte die Raupe.

“Es ist erst der Anfang”, sagte der Schmetterling!