

## 2. Grundlagen des Photonentransportes in stark streuenden Medien

Ziel dieser Arbeit ist es, durch die nicht-invasive Bestimmung der optischen Eigenschaften des Gehirns auf dessen Sauerstoffversorgung zu schließen. Biologisches Gewebe ist trübe. Bei den hier realisierten Abständen (mehrere Zentimeter) zwischen dem Injektions- und dem Detektionsort des Lichtes am trüben Medium ist es ausreichend, Photonen wie Teilchen zu behandeln. Diese stoßen elastisch mit den Bestandteilen des Gewebes (Streuung) oder geben ihre Energie an das Gewebe ab (Absorption).

Dieses Kapitel widmet sich den Methoden, mit denen bei einem gegebenen Medium und einer gegebenen Quellenordnung die Photonendichte im und die Photonenflussdichte aus dem Medium berechnet werden kann (Lösung des Vorwärtsproblems). In den hinteren Abschnitten dieses Kapitels wird der Stand der Literatur zum inversen Problem (Bestimmung der Verteilung der optischen Eigenschaften eines trüben Mediums aus optischen Messgrößen) für die spezielle Anwendung am Kopf des Erwachsenen zusammengefasst.

Um zu einer Lösung des Vorwärtsproblems zu gelangen, wird im ersten Abschnitt die Streuung und die Absorption von Photonen an einzelnen mikroskopischen Inhomogenitäten (Einzelstreuung) eingeführt. Um die Ausbreitung der Photonen in biologischem Gewebe zu beschreiben, welches charakteristische Abmessungen von mehreren Millimetern besitzt, ist der Übergang zur Vielfachstreuung notwendig. Prinzipiell geschieht dies über die Beschreibung durch die Boltzmann- Gleichung (lineare Transportgleichung). Diese ist un-

## 2. Photonentransport

handlich und kann für die Messsituation am Kopf, in die Diffusionsgleichung überführt werden<sup>1</sup>. Die Diffusionsgleichung ist für verschiedene homogene Medien lösbar<sup>2</sup>. Der Kopf wird in einer ersten Näherung durch ein semi-infinites Medium, d.h. durch ein durch eine Ebene abgeschlossenes, sonst unendlich ausgedehntes Medium beschrieben. Die Lösung der Diffusionsgleichung ist für diese Geometrie in Abschnitt 2.5 angegeben. Der Kopf wird besser durch ein Schichtsystem (Skalp, Schädel, Gehirn, etc.) modelliert [5]. Somit ist die Lösung der Diffusionsgleichung für das Zweischichtproblem wichtig und wird in diesem Kapitel ebenfalls angeführt. Die Lösung des Vorwärtsproblems für komplexere Geometrien, wie z.B. für mehrschichtige Systeme, die sich aus verschiedenen Kompartimenten mit unterschiedlichen optischen Eigenschaften zusammensetzen, ist nur numerisch möglich. Daher wurde in dieser Arbeit eine Monte-Carlo Simulation entwickelt, deren Grundlagen in Abschnitt 2.4 diskutiert werden.

### 2.1. Einzelstreuung und Absorption

Photonen werden an Inhomogenitäten des Brechungsindex gestreut. Die Winkelverteilung der gestreuten Photonen ist von der Form, der Größe (im Vergleich zur Wellenlänge der Photonen) der Inhomogenität und vom Unterschied des Brechungsindex zum umgebenden Medium abhängig<sup>3</sup>. Die Menge der gestreuten Photonen lässt sich über den Streuwirkungsquerschnitt  $\sigma_s$  beschreiben. Bei einer einfallenden Photonenflussdichte  $j_{ph}^{in}$  ist der gestreute Photonenfluss  $\sigma_s j_{ph}^{in}$ .

Die Winkelverteilung der gestreuten Photonen nennt man Phasenfunktion [7]. Betrachtet man die gemessene Phasenfunktion z.B. für weiße Blutkörperchen, so stellt man fest, dass das Licht die Zellen größtenteils geradlinig

---

<sup>1</sup>Die exakte Formulierung der Bedingungen finden sich in [1], [2] und [3]

<sup>2</sup>Eine Sammlung der Lösungen für verschiedene Geometrien (Quader, Zylinder, Kreisfläche etc.) befindet sich in [4].

<sup>3</sup>Hierbei handelt es sich um Interferenzphänomene, die durch das verwendete Teilchenbild nicht beschrieben werden können. Es wird sich allerdings zeigen, dass bei dem Übergang zur Vielfachstreuung die Betrachtung im Teilchenbild ausreicht. Die Lösungen des Streuproblems sind für einige Spezialfälle (z.B. der Mie-Streuung) in [6] ausführlich diskutiert.

## 2.2. Vielfachstreuung und Absorption

durchdringt. Nur ein geringer Lichtanteil wird unter verschiedenen Winkeln gestreut. Man spricht deswegen von einer starken Vorwärtsstreuung. Mit Streuexperimenten an biologischem Gewebe wird in [8, 9] festgestellt, dass bei Vernachlässigung der Absorption die gemessene Phasenfunktion adäquat durch die Henyey-Greenstein Phasenfunktion [10]

$$p(\theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{\frac{3}{2}}} \quad (2.1)$$

beschrieben wird. Hierbei ist  $g$  der Anisotropiefaktor mit einem Wert zwischen Null und Eins und  $\theta$  der Streuwinkel<sup>4</sup>.

Ähnlich wie die Streuung über einen Streuquerschnitt, lässt sich die Absorption über den Absorptionsquerschnitt  $\sigma_a$  charakterisieren.

## 2.2. Vielfachstreuung und Absorption

Im biologischen Gewebe liegt die Weglänge zwischen zwei Einzelstreuereignissen in der Größenordnung von 0.1 mm. Dies bedeutet, dass bei den hier betrachteten Messgeometrien (Quell-Detektorabstand von einigen Zentimetern) die Photonen sehr häufig gestreut werden. Über den Mittelwert der freien Weglängen  $l_s$  der Photonen zwischen zwei Streuereignissen und dem Anisotropiefaktor  $g$  kann das Medium in seinen Streueigenschaften charakterisiert werden. Allerdings wird in der Literatur fast ausschließlich der Streukoeffizient  $\mu_s = \frac{1}{l_s}$  verwendet. Dieser ist mit dem Streuquerschnitt für den Fall des trüben Mediums verknüpft durch

$$\mu_s = \rho_s \sigma_s, \quad (2.2)$$

wobei  $\rho_s$  die Dichte der Streuer ist [12, 13].

Im Regime der Vielfachstreuung kann bereits nach einigen Einzelstößen die Information über die Einfallsrichtung der Photonen verloren gehen und die effektive Phasenfunktion wird isotrop. Es bietet sich demnach an über die

---

<sup>4</sup>Nur für sehr kleine Optodenabstände ( $\rho < 1$  mm) ist die Beschreibung durch die Henyey-Greenstein Phasenfunktion zu ungenau [11].

## 2. Photonentransport

einzelnen Streueignisse zu mitteln und einen *effektiven Streukoeffizienten*<sup>5</sup>

$$\mu'_s = \left(1 - \int_{4\pi} p(\theta) \cos(\theta) d\Omega\right) \mu_s = (1 - g) \mu_s \quad (2.3)$$

einzuführen.

Typische Werte für  $\mu'_s$  sind in Kapitel 5 angegeben. Eine analoge Beschreibung zu Gleichung 2.2 ergibt sich für den *Absorptionskoeffizienten*  $\mu_a = \rho_a \sigma_a$ . Die Ausbreitung des Lichtes in trüben Medien ist also durch zwei makroskopische Parameter  $\mu_a$  und  $\mu'_s$  bestimmt. Im sogenannten optischen Fenster (650–900nm s. Kapitel 5) ist der Absorptionskoeffizient  $\mu_a$  von menschlichem Gewebe zirka zwei Größenordnungen kleiner als der effektive Streukoeffizient  $\mu'_s \approx 1 \text{ mm}^{-1}$ .

## 2.3. Optische Messgrößen und ihr Rauschen

Bei der Reflexionsmessung<sup>6</sup> am Kopf wird ein zeitabhängiger Photonenfluss  $\vec{J}_{ph}^{in}(t)$  an einer Position  $\vec{r}_{in} = 0$  am Rand des Mediums eingekoppelt. Am Rand des Mediums ( $\vec{r}_{Rand}$ ) strömt eine Photonenflussdichte  $\vec{J}_{ph}^{out}(\vec{r}_{Rand}, t)$  aus dem Medium. Durch die Eintrittsseite einer Detektionsfaser, die den Rand berührt, strömt ein Photonenfluss mit dem Betrag  $J_{mess}(\vec{r}_{Det}, t) = |\vec{J}_{mess}(\vec{r}_{Det}, t)|$ , und wird von dem Detektor an dem anderen Ende der Faser registriert<sup>7</sup>. Die absolute Größe des registrierten Photonenflusses ist bestimmt durch die Detektionsfläche  $\Delta A$  (Faserquerschnittsfläche), der Apertur der Faser, der Quantenausbeute des Detektors und weiteren Faktoren. Das Produkt all dieser Faktoren kann über eine Kalibrationsmessung bestimmt werden. Eine Messung des absoluten Photonenflusses ist aufgrund des unbekanntenen Kopplungskoeffizienten ins Gewebe nicht sinnvoll.

<sup>5</sup>Die Bezeichnung effektiver Streukoeffizienten kommt daher, dass die Länge  $l'_s = \frac{1}{\mu'_s}$  die mittlere Weglänge beschreibt, die Photonen zurücklegen müssen, um eine effektive isotrope Streuung zu erfahren. Oft wird  $\mu'_s$  auch reduzierter Streukoeffizient genannt.

<sup>6</sup>Die Begriffe Transmission und Reflexion werden in der Literatur synonym für optische Messung am Rande eines Mediums verwendet.

<sup>7</sup>Für Messungen, bei denen sich die Detektionsfaser außerhalb des Mediums befindet, reicht diese einfache Betrachtung aus [14, 15]. Befindet sich die Empfangsfaser innerhalb des interessierenden Mediums, so ist das Messsignal (der Photonenfluss auf den Detektor) proportional zur Photonendichte im Medium [14].

### 2.3. Optische Messgrößen und ihr Rauschen

Es gibt drei verschiedene experimentelle Realisierungen der Zeitabhängigkeit des eingekoppelten Photonenflusses  $J_{ph}^{in}(t)$ . Je nach Art der Realisierung spricht man von zeitaufgelösten Messungen, von Messungen in der Frequenzdomäne oder von cw-Messungen<sup>8</sup>. Die ersten beiden Methoden und ihre prinzipiellen Messgrößen werden im weiteren erklärt.

Für die *zeitaufgelösten Messungen* werden sehr kurze, Pulse mit Pulsbreiten zwischen 5 und 200 ps in das Medium eingekoppelt. Je nach ihrer Laufweglänge im Medium verlassen die Photonen nach unterschiedlichen Laufzeiten  $t$  das Medium<sup>9</sup>. Die Häufigkeit, mit der die verschiedenen Laufzeiten auftreten, werden durch die *Laufzeitverteilung*

$$N(t) \text{ in Photonen pro Messkanal}$$

dargestellt. Diese Verteilung ist die interessierende Größe dieser Arbeit. Ihre Messung ist indirekt mit der zeitkorrelierten Einzelphotonenzählung möglich. Bei dieser in Abschnitt 3.1.3 näher erläuterten Technik werden einzelne Photonen je nach Laufzeit in einem Zeitkanal  $[t_k, t_k + \Delta t]$  registriert und gezählt. Es entsteht eine Messkurve  $N_{mess,k} = N(t_k) \Delta t$ , die im folgenden die *gemessene Laufzeitverteilung* genannt wird und dimensionslos ist. Die zugehörige Funktion ist  $N_{mess}(t)$  und hat die Dimension Photonen pro Kanal.

Die gemessene Laufzeitverteilung  $N_{mess}(t)$  setzt sich zusammen aus der durch das trübe Medium charakterisierten *interessierenden* Laufzeitverteilung  $N(t)$  und der zeitlichen Apparatefunktion, welche das zeitliche Profil des Lasers, die Apparatefunktion des Detektors, der Faserbündel etc. beinhaltet. Der zeitliche Verlauf des pro Laserpuls einströmenden Photonenflusses wird über  $J_{puls}^{in}(t) = N_{tot}^{in} g_{laser}(t)$  beschrieben.  $N_{tot}^{in}$  ist die gesamte pro Laserpuls in das Medium eingekoppelte Photonenzahl. Der zeitliche Verlauf des Laserpulses

---

<sup>8</sup>cw= continuous wave, der eingestrahelte Photonenfluss ist zeitlich konstant

<sup>9</sup>Es sei auf die beiden unterschiedlichen, relevanten Zeitskalen in dieser Arbeit hingewiesen. Die Prozesse, die den Photonentransport betreffen sind mit der Lichtgeschwindigkeit verknüpft. Da die interessierende Länge im Bereich weniger Zentimeter liegt, ist die Skala der zugehörige Zeitvariable  $t$  im Piko- und Nanosekundenbereich. Die mit physiologischen Prozessen einhergehenden Änderungen der optischen Eigenschaften betreffen den Sekunden bis Stundenbereich. Die zugehörige Zeitvariable wird in dieser Arbeit  $T$  genannt.

## 2. Photonentransport

$g_{laser}$  ist normiert <sup>10</sup>. Vor oder nach einer Messung am Gewebe kann das Apparatprofil des gesamten Aufbaus gemessen werden. Hierzu wird das Licht der emittierenden Faser stark abgeschwächt und der Detektionsfaser direkt zugeführt. Das so ermittelte zeitliche Profil wird *Responsefunktion* oder zeitliche Apparatfunktion  $g_{resp}(t)$  genannt. Aufgrund der Linearität der Boltzmann-Gleichung gilt

$$N_{mes}(t) = N(t) \otimes g_{resp}(t). \quad (2.4)$$

Mit dem Zählprozess in den einzelnen Kanälen ist ein statistisches Rauschen verknüpft. Die Zahl der Photonen in den einzelnen Kanälen hat nach Poissonstatistik eine Standardabweichung von

$$\sigma_{N_k} = \sqrt{N_k}. \quad (2.5)$$

Diese wird auch *Photonenrauschen* genannt .

In Abbildung 2.1 ist eine am menschlichen Kopf gemessene Laufzeitverteilung mit der dazugehörigen zeitlichen Apparatfunktion dargestellt.

Aus der Laufzeitverteilung sind andere Größen ableitbar. Die gesamte detektierte Photonenzahl ergibt sich mit

$$N_{mess,tot} = \sum_k N_{mess,k}. \quad (2.6)$$

Das Rauschen von  $N_{mess,tot}$  ist durch  $\sigma_{N_{mess,tot}} = \sqrt{N_{mess,tot}}$  gegeben.

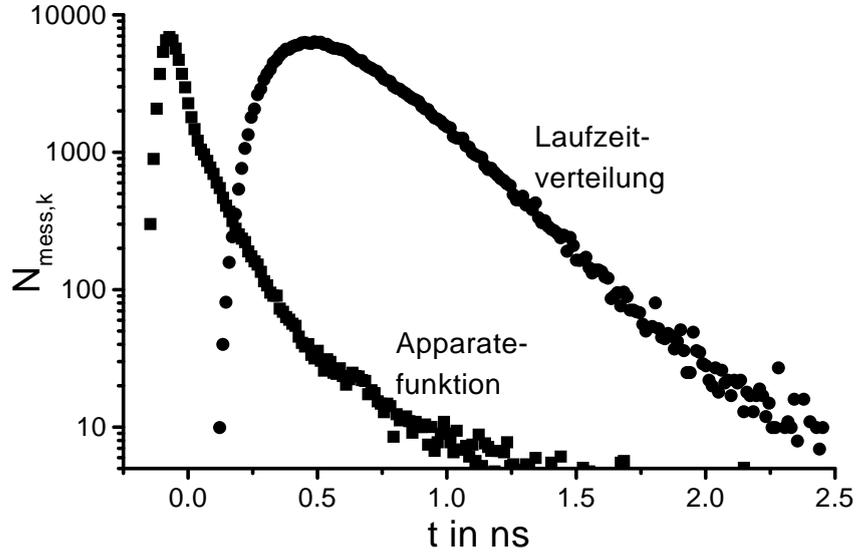
Im Rahmen der Arbeit ist die Variable

$$\Delta A = -\ln\left(\frac{N_{tot,1}}{N_{tot,0}}\right) \quad (2.7)$$

von Bedeutung, wobei die Indizes sich auf unterschiedliche optische Eigenschaften beziehen . Es gibt im deutschen Sprachgebrauch für  $A$  keine übliche Bezeichnung. In der englischen Literatur wird der Begriff 'Attenuation' oder 'optical density' verwendet, wobei hierfür auch oft der Zehnerlogarithmus verwendet wird. Im folgenden wird das in Gleichung (2.7) definierte  $A$  als *Attenuation* bezeichnet.

---

<sup>10</sup>Der gesamte in das Medium einströmende Photonfluss ergibt sich bei einem Laser mit der Repetitionsfrequenz  $f_{laser}$  zu  $J^{in} = N_{tot}^{in} f_{laser}$ .



**Abb. 2.1.:** Eine gemessene Laufzeitverteilung am menschlichen Kopf und die zugehörige Apparatefunktion (Titan-Saphir-Laser bei 805nm, 2s Messzeit, Mikrokanalplatten-Photomultiplier (MCP-PMT), Zählrate 100kHz).

Die mittlere Laufzeit der Photonen, das erste Moment der Laufzeitverteilung, berechnet sich zu

$$\langle t \rangle_N = \frac{\int_0^\infty t N(t) dt}{\int_0^\infty N(t) dt} = \langle t \rangle_{N_{mess}} - \langle t \rangle_{g_{resp}}. \quad (2.8)$$

Oft wird der Zeitnullpunkt so gewählt, dass  $\langle t \rangle_{g_{resp}} = 0$ . Bei der Betrachtung des Photonenrauschens aus Gleichung (2.5) erhält man für das Rauschen der mittleren Laufzeit

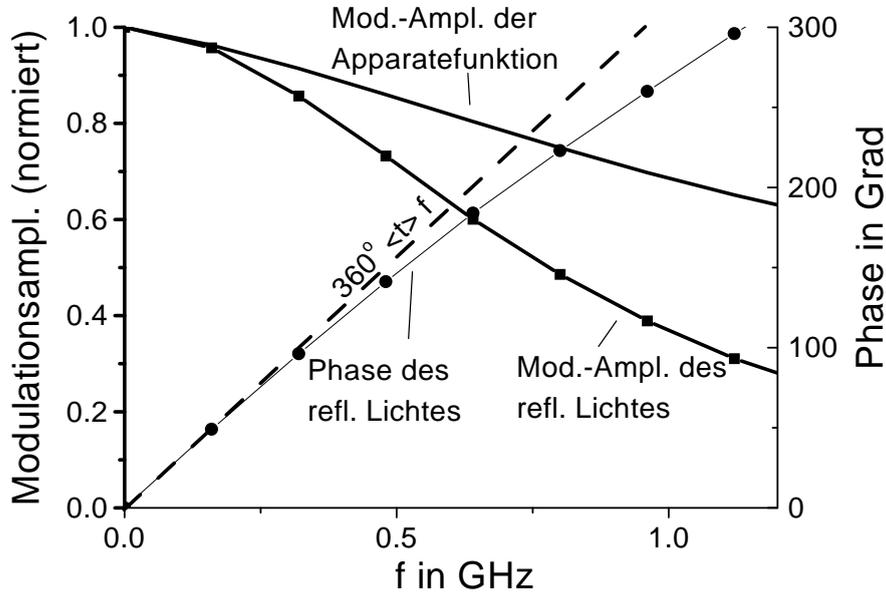
$$\sigma_{\langle t \rangle} = \frac{\sqrt{\langle t^2 \rangle - \langle t \rangle^2}}{\sqrt{N_{tot}}}, \quad (2.9)$$

wobei das zweite Moment über

$$\langle t^2 \rangle = \frac{\int_0^\infty t^2 N(t) dt}{\int_0^\infty N(t) dt} \quad (2.10)$$

## 2. Photonentransport

gegeben ist<sup>11</sup>.



**Abb. 2.2.:** Die Fouriertransformation der Laufzeitverteilung und der Apparatfunktion aus Abb. 2.1 führt zu einer frequenzabhängigen Modulation und Phase. Es ist zu erkennen, dass unterhalb 200 MHz die Phase gut durch eine lineare Beziehung zur mittleren Laufzeit (Gl. (2.12)) erklärt wird.

Die Betrachtung in der Frequenzdomäne geschieht, nachdem die Laufzeitverteilung fouriertransformiert wird  $\tilde{N}(f) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)}} \int N(t) \exp(-i2\pi ft) dt$ . Die experimentelle Realisierung sieht so aus, dass der einströmende Photonenfluss durch eine Sinusfunktion moduliert  $J^{in}(t) = J_0^{in}(1 + M^{in} \sin(2\pi ft))$  wird. Hierbei ist  $M$  der Modulationsgrad und  $f$  die Modulationsfrequenz. Am Detektionsort wird ein Fluß

$$J(t) = J_0^{mess}(1 + M^{mess} \sin(2\pi ft + \phi^{mess})) \quad (2.11)$$

bestimmt. Dieser Fluss ist über den Modulationsgrad  $M^{mess}$ , die Phase  $\phi^{mess}$  und den Gesamtfluss  $J_0^{mess}$  bei gegebener Frequenz  $f$  vollständig beschrieben.

<sup>11</sup>Es sind weitere, höhere Momente der Verteilung berechenbar. In [16] wird gezeigt, wie diese an einer beliebigen Geometrie mit einer Finite-Elemente Methode berechnet werden können. In diesem Ansatz wird versucht, die wesentlichen Charakteristika der Laufzeitverteilung über einige ihrer Momente zu beschreiben.

Aus diesem Grund geben Messplätze in der Frequenzdomäne nur Größen aus, die zu diesen drei Variablen proportional sind.

Abbildung 2.2 zeigt die Modulationsamplitude  $|\tilde{N}(f)|$  und die Phase  $\phi = \arg(\tilde{N}(f))$  der fouriertransformierten Laufzeitverteilung. Es wird deutlich, dass bei einer Messung am Kopf die Phase für kleine Frequenzen  $f$  gut durch eine lineare Beziehung mit der mittleren Photonenlaufzeit

$$\phi = \langle t \rangle_N 360^\circ f \quad (2.12)$$

verknüpft ist. Diese Beziehung gilt für die optischen Eigenschaften von Gewebe in dem für die Nahinfrarotspektroskopie interessierenden Wellenlängenbereich für Frequenzen unter 200MHz [4].

## 2.4. Photonentransport modelliert durch eine Monte-Carlo Simulation

Mit einer Monte-Carlo Simulation (MC) können für einzelne Photonen die Trajektorien in einem trüben Medium berechnet werden. Durch das Akkumulieren von vielen Photonen kann das Vorwärtsproblem für ein inhomogenes Medium gelöst werden. Dieses setzt sich aus  $j_{max}$  Gebiete mit homogenen optischen Eigenschaften (Kompartimente) zusammen. Die stochastische Natur des Streuprozesses wird durch eine Menge von Zufallszahlen simuliert. Für die Umsetzung der Zufallszahlen in die Photontrajektorie existieren verschiedene Realisierungsmöglichkeiten [17]. Zwei Arten der Simulation, eine analoge MC (AMC) und eine Varianzreduktions-MC (VRMC), werden hier dargestellt<sup>12</sup>.

In beiden Simulationsvarianten wird die Bewegungsrichtung des Photons nach dem letzten Streueignis auf dieselbe Weise ermittelt. Es befindet sich das  $i$ -te Photon an der Stelle  $\vec{r}$  im Medium. Die Elemente der Menge der Zufallszahlen sind durch  $\psi_k \in (0, 1]$  gegeben. Unter der Annahme von isotroper

---

<sup>12</sup>Es gibt eine ausgeweitete Literatur zur Berechnung des Photonentransportes mit MC-Simulationen. Die Gleichungen in diesem Abschnitt sind für die AMC aus [17, 18] und für die VRMC aus [19, 5, 20, 21] entnommen.

## 2. Photonentransport

Streuung werden mit zwei Zufallszahlen die Polarkoordinaten

$$\phi = 2\pi\psi_1 \quad (2.13)$$

$$\theta = \arccos(2\psi_2 - 1) \quad (2.14)$$

eines neuen Bewegungsrichtungsvektors  $\vec{e}_r$  bestimmt <sup>13</sup>.

Bei der ACM-Simulation wird die Weglänge  $L$  des Photons bis zum nächsten Stoß oder bis zur Absorption mit

$$L = -\ln(\psi_3) \frac{1}{\mu'_s + \mu_a} \quad (2.15)$$

berechnet. Die neue Position des Photons ist durch  $\vec{r}_{neu} = \vec{r} + L\vec{e}_r$  gegeben. An dieser Position ist die Wahrscheinlichkeit für einen weiteren Streuvorgang  $\frac{\mu'_s}{\mu'_s + \mu_a}$  und für die Absorption  $\frac{\mu_a}{\mu'_s + \mu_a}$ . Dies wird durch eine weitere Zufallszahl berücksichtigt. Falls

$$\psi_4 < \frac{\mu_a}{\mu'_s}, \quad (2.16)$$

wird das Photon absorbiert, andernfalls wird ein neuer Schritt in der Trajektorie berechnet. Die verschiedenen Weglängen des  $i$ -ten Photons im  $j$ -ten Kompartiment addieren sich zu einer Gesamtlänge  $l_{ij}$  (Pfadlänge) auf. Die gesamte Flugzeit des  $i$ -ten Photons errechnet sich zu  $t_i = \sum_j \frac{l_{ij}}{c_j}$ , wobei  $c_j$  die Lichtgeschwindigkeit im  $j$ -ten Kompartiment ist. Verlässt das Photon an einer Detektionsposition  $\vec{r}_{Det}$  das Gewebe, wird es, falls der Austrittswinkel kleiner dem gewählten Öffnungswinkel der Faser ist, im  $k$ -ten Zeitintervall  $t_k < t_i \leq t_k + \Delta t$  registriert. Durch das Akkumulieren von Photonen in den entsprechenden Zeitkanälen wird eine Laufzeitverteilung erzeugt. Die Standardabweichung der Photonenzahl in den einzelnen Zeitkanälen (das Rauschen) einer mit AMC errechneten Laufzeitverteilung ist durch (2.5) gegeben. In Rahmen dieser Arbeit wurde ein Quellcode für eine VRMC-Simulation entwickelt. Diese besitzt den Vorteil, dass bei derselben injizierten Photonenzahl das Rauschen geringer ist als bei der AMC-Simulation. Der Nachteil besteht darin, dass bisher kein analytischer Ausdruck für das Rauschen der Laufzeitverteilung existiert.

---

<sup>13</sup>Diese Gleichungen gelten nur für eine isotrope Winkelverteilung. Für andere Winkelverteilungen, wie z.B. in (2.1), findet man die Ausdrücke für  $\theta$  und  $\phi$  in [22].

## 2.4. Monte-Carlo Simulation

Bei der VRMC-Simulation wird die Absorption nicht über einen stochastischen Prozess, sondern über das Lambert-Bouguersche Gesetz berücksichtigt. Nach jedem Streuvorgang wird die Weglänge bis zum nächsten Streuvorgang mit

$$L = -\ln(\psi_3) \frac{1}{\mu'_s} \quad (2.17)$$

berechnet.

Die Teilchen, deren Trajektorie berechnet wird, bezeichnet man als Photonbündel. Für jedes Photonbündel wird eine Überlebenswahrscheinlichkeit mit

$$W_i = W_{0,i} \exp\left(-\sum_j l_{ij} \mu_{a,j}\right) \quad (2.18)$$

eingeführt. Hierbei ist  $l_{ij}$  die Pfadlänge des  $i$ -ten Photons im  $j$ -ten Kompartiment mit dem Absorptionskoeffizienten  $\mu_{a,j}$ .  $W_{0,i}$  ist die Überlebenswahrscheinlichkeit des Photonbündels, die sich für den Fall  $\mu_a = 0$  ergibt. Durch Reflexion an Flächen mit höherem Brechungsindex verringert sich dieser Wert.

Durch Aufsummieren aller Photonbündel in Zeitkanälen erhält man die *Laufzeitverteilung*

$$N_k = \sum_i' \exp\left(-\sum_j \mu_{a,j} l_{ij}\right). \quad (2.19)$$

Der Strich an der Summe weist darauf hin, dass die Summe nur über die Photonbündel ausgeführt wird, die im  $k$ -ten Zeitintervall den Detektor erreichen<sup>14</sup>. Die MC-Simulationen werden in der Regel für ein inhomogenes Medium ausgeführt. Findet beim Wechsel zu einer neuen Photonposition ein Übergang von einem Kompartiment mit dem reduzierten Streukoeffizienten

---

<sup>14</sup> $N_k$  ist gleichwertig einer Laufzeitverteilung, die mit einer zeitaufgelösten Einzelphotonenzählung bestimmt wurde. Der einzige Unterschied ist, dass im Gegensatz zur gemessenen Laufzeitverteilung (2.19) keine ganzzahligen Werte liefert, da die Absorption nicht als statistischer Prozess berücksichtigt wird.

## 2. Photonentransport

$\mu'_{s,1}$  zu einem Kompartiment mit  $\mu'_{s,2}$  statt, so muss in der Simulation die Weglänge im zweiten Kompartiment  $L_2$  zu

$$L_2^\dagger = L_2 \frac{\mu'_{s,1}}{\mu'_{s,2}} \quad (2.20)$$

korrigiert werden [23].

Die hier skizzierte MC-Simulation bietet die Möglichkeit, beliebige Geometrie zu berücksichtigen. In Abschnitt 9.4 wird die detaillierte Umsetzung der verwendeten Simulation beschrieben. Eine typische Berechnung der Laufzeitverteilung des semi-infiniten Mediums bei einem Optodenabstand von  $\rho = 30$  mm dauert mehrere Tage. Die Lösung des Inversen Problems mit einer MC-Simulation ist demnach nicht möglich. In Kapitel 4 wird sich zeigen, dass die Ergebnisse der MC-Simulation trotzdem zur Datenanalyse nutzbar sind. Vorerst werden die im Rahmen der Diffusionsnäherung gefundenen analytischen Lösungen beschrieben, mit denen die Bestimmung von optischen Eigenschaften über eine Fitroutine möglich ist.

## 2.5. Photonentransport in Diffusionsnäherung

Ziel dieses Abschnittes ist es, die analytische Beschreibung der Lichtausbreitung in, zumeist homogenen, Medien mit Hilfe der Diffusionsgleichung darzulegen. Die Diffusionsgleichung ist eine partielle Differentialgleichung für die Photonendichte  $n_{ph}$  und kann aus der Boltzmann-Gleichung hergeleitet werden [1, 2, 3, 24]. Die Herleitung fordert unter anderem die Annahme, dass die Streuung nur wenig anisotrop ist und  $\mu_a \ll \mu'_s$ . Die Diffusionsgleichung schreibt sich für den Photonentransport zu

$$\left( \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} - D \nabla^2 + \mu_a \right) n_{ph}(\vec{r}, t) = \frac{S_0}{c}. \quad (2.21)$$

Da eine gemessene absolute Photonenflussdichte zumeist nicht vorliegt, wird die Quellstärke oft  $S_0 = 1 \text{ m}^{-3}\text{s}^{-1}$  gesetzt. Im Falle eines homogenen Mediums ist der Diffusionskoeffizient  $D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)}$  und der Absorptionskoeffizient

## 2.5. Photonentransport in Diffusionsnäherung

$\mu_a$  unabhängig vom Ort im Medium  $\vec{r}$ <sup>15</sup>. Lösungen der Diffusionsgleichung (2.21) können in diesem Fall stets als Produkt von  $\exp(-\mu_a ct)$  und der Lösung der Gleichung mit verschwindender Absorption ( $\mu_a = 0$ ) geschrieben werden [4].

### 2.5.1. Infinites homogenes Medium

Das infinite homogene Medium ist ein in alle Raumrichtungen unendlich ausgedehntes trübes Medium. Die Quell- und die Detektionsfaser befinden sich im Medium mit einem Abstand  $\rho = |\vec{r} - \vec{r}_0|$  zueinander. Für einen räumlichen und zeitlichen Deltaimpuls des Photonенflusses  $S(\vec{r}, t) = N_0 \delta(\vec{r}) \delta(t - t_0)$ <sup>16</sup> ist die Lösung der Diffusionsgleichung (2.21) [27]

$$n_{ph}(\vec{r}, t) = N_0 (4\pi Dct)^{-\frac{3}{2}} \exp\left(-\frac{\rho^2}{4Dct} - \mu_a ct\right). \quad (2.22)$$

Es gibt keine Möglichkeit, die Lösung für das infinite Medium für eine nicht-invasive Messmethode zu nutzen. Trotzdem ist diese Lösung von großer Bedeutung, da sie die Grundlage für die Herleitung der Lösung für andere Messgeometrien ist.

### 2.5.2. Semi-infiniten homogenen Mediums und seine Randbedingungen

Das *semi*-infinite homogene Medium ist in einer Raumrichtung durch eine Grenzfläche abgeschlossen. In diesem Abschnitt wird der Fall behandelt, bei dem Quell- und Detektionsfaser in einem Abstand  $\rho$  voneinander direkt an diese Grenzfläche angebracht sind. Es liegt somit ein erstes, sehr grobes Modell für die Messsituation am Kopf vor<sup>17</sup>.

---

<sup>15</sup>Es ist in der Literatur strittig, ob  $D$  vom Absorptionskoeffizienten abhängig ist [25] [26]. Die Diffusionsgleichung ist nur gültig für den Fall  $\mu_a \ll \mu'_s$  und in den hier interessierenden Fällen beträgt der Absorptionskoeffizient maximal wenige Prozent des Streukoeffizienten, so dass diese Diskussion für die Berechnungen in dieser Arbeit nicht wesentlich ist.

<sup>16</sup> $N_0$  ist die Anzahl der Photonen pro Laserpuls

<sup>17</sup>Tatsächlich ist dieses einfache Modell die Grundlage aller bisher publizierten Auswertungen von in vivo Messungen am menschlichen Kopf, die die Bestimmung der optischen Eigenschaften zum Ziel haben.

## 2. Photonentransport

Für die Lösung der Diffusionsgleichung muss eine Randbedingung an der Grenzfläche ( $z = 0$ ) definiert werden, wobei  $\vec{e}_z$  in das Medium zeigt. In einer sehr häufig zitierten Arbeit [27] wird die Diffusionsgleichung mit einer Methode, ähnlich der Methode der Spiegelladungen aus der Elektrostatik, für die Bedingungen gelöst, dass

1. die Quelle in einer effektiven Tiefe  $z_0 = \frac{1}{\mu'_s}$  isotrop strahlt ( $S_0 = N_0\delta(0, 0, z_0)\delta(t - t_0)$ ) und
2. die Photonendichte an der Grenzfläche durch  $n_{ph}(z=0, t) = 0$  gegeben ist. Diese Form der Randbedingung wird 'zero boundary condition' (ZBC) genannt. Sie ist die mathematisch am einfachsten zu handhabende Randbedingung<sup>18</sup>.

Die Bedingung  $n_{ph}(z=0, t) = 0$  wird dadurch erfüllt, dass an die gespiegelte Position  $(0, 0, -z_0)$  eine Photonensenke mit den selben Eigenschaften wie die der Photonenquelle, nur mit umgekehrten Vorzeichen, gelegt wird. Man erhält einen Ausdruck für die Photonendichte. Um den Photonfluss am Rand des Mediums im Abstand  $\rho$  von der Quelle zu erhalten, wird das Fick'sche Gesetz angewendet

$$j(\rho, z = 0, t) = -cD \frac{\partial n_{ph}(\rho, z, t)}{\partial z} \Big|_{z=0} \quad (2.23)$$

Man erhält nach dem beschriebene Konzept einen Ausdruck für den Betrag der Photonflussdichte

$$j(\rho, z=0, t) = N_0 (4\pi Dc)^{-\frac{3}{2}} z_0 (t - t_0)^{-\frac{5}{2}} \exp(-\mu_a c(t - t_0)) \exp\left(-\frac{\rho^2 + z_0^2}{4Dc(t - t_0)}\right). \quad (2.24)$$

---

<sup>18</sup>In vielen Arbeiten werden andere, das jeweils vorliegende Problem exakter beschreibende Randbedingungen (partial-current-boundary-condition und extrapolated-boundary-condition) verwendet. Insbesondere bei Brechungsindexunterschieden zwischen dem interessierenden Medium und der Umgebung ist die ZBC zu vereinfacht. In [28] ist die Theorie der verschiedenen Randbedingungen ausführlich aufbereitet.

In [29] wird untersucht, welche Fehler bei der Bestimmung der optischen Eigenschaften durch die Verwendung der ZBC entstehen. Hierin wird festgestellt, dass  $\mu_a$  durch die Verwendung der ZBC um maximal 2% falsch bestimmt wird.

## 2.5. Photonentransport in Diffusionsnäherung

Unter Berücksichtigung der kleinen Detektionsfläche  $\Delta A$  ist dies der Ausdruck für ein vom Optodenabstand  $\rho$  abhängiges, räumliches Profil der Laufzeitverteilung  $N(t, \rho) = j(t, \rho)\Delta A$ . Dieses besitzt die Eigenschaft

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\partial}{\partial t} \ln(j/\text{mm}^{-2}\text{s}^{-1}) = -\mu_a c. \quad (2.25)$$

Aus den Gleichungen 2.24, 2.8 und 2.6 können die Profile für die mittlere Laufzeit [4]

$$\langle t \rangle(\rho) = \frac{1}{2c} \frac{(z_0^2 + \rho^2)}{D + \sqrt{\rho^2 + z_0^2} \sqrt{\mu_a D}} \quad (2.26)$$

und die das Medium pro Laserpuls und Flächeneinheit verlassende Photonenzahl

$$N_{tot}(\rho) = \frac{N_0 z_0}{2\pi} (\rho^2 + z_0^2)^{-\frac{3}{2}} \left( 1 + \sqrt{\frac{(z_0^2 + \rho^2)\mu_a}{D}} \right) \exp\left(-\sqrt{\frac{(z_0^2 + \rho^2)\mu_a}{D}}\right) \quad (2.27)$$

berechnet werden.

### 2.5.3. Bestimmung der optischen Eigenschaften des semi-infiniten Mediums

Bisher wurde in diesem Kapitel das Vorwärtsproblem diskutiert, also die Frage, wie sich bei gegebenen optischen Eigenschaften die räumlichen und zeitlichen Verteilungen der Photonenflussdichte berechnen lassen.

Im folgenden wird für das homogene semi-infinite Medium ein Teil der publizierten Methoden zusammengefasst, mit denen das inverse Problem gelöst wurde. Hierzu werden eine oder mehrere der Gleichungen (2.24) bis (2.27) mit den zugehörigen Messgeometrien und Apparaturen verwendet, um die optischen Eigenschaften des semi-infiniten Mediums zu bestimmen. Die Gleichungen (2.24), (2.26) und (2.27) sind nichtlinear in den optischen Eigenschaften, insofern müssen nichtlineare Fitroutinen verwendet werden, in denen ein Maß für den Unterschied zwischen der Messkurve  $X_{mess,k}$  und der berechneten Kurve  $X_{theo,k}$  durch eine Variation der optischen Eigenschaften minimiert

## 2. Photonentransport

wird. Dieses Maß ist

$$\chi^2 = \frac{1}{k_{max} + 1 - f} \sum_{k=1}^{k_{max}} \frac{(X_{mess,k} - X_{theo,k})^2}{\sigma_k^2}. \quad (2.28)$$

Hierbei entspricht  $X_{mess,k}$  der Messgröße an verschiedenen Orten  $\vec{r}_k$  oder zu verschiedenen Zeitpunkten  $t_k$ .  $X_{theo,k}$  ist die berechnete Kurve mit den  $f$  interessierenden Fitparametern (z.B. die optischen Eigenschaften). Ist  $X_{mess,k}$  eine Laufzeitverteilung, ergibt sich der Fehler der Messgröße  $\sigma_k$  durch Gleichung (2.5)<sup>19</sup>. Die gewichteten Residuen  $R$  ergeben sich als Vergleich zwischen Theorie und Experiment durch

$$R_k = \frac{(X_{mess,k} - X_{theo,k})}{\sigma_k}. \quad (2.29)$$

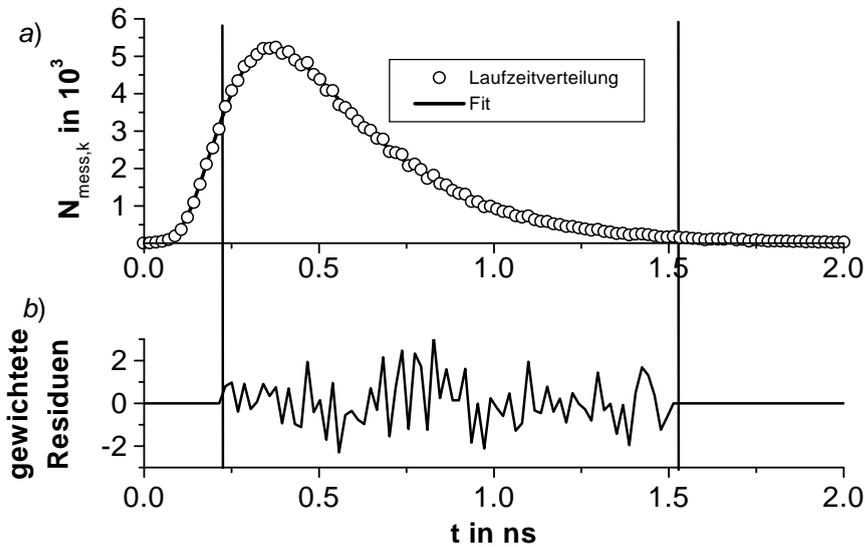
Die folgenden Methoden zur Bestimmung der optischen Eigenschaften des homogenen semi-infiniten Mediums sind publiziert:

1. Die Verwendung eines gemessenen räumlichen Profils von Laufzeitverteilungen wird in [30] mit einem gepulsten Laser und einer Streakkamera vorgeführt. Dies ist die Messmethode durch die größte Information über die optischen Eigenschaften des Mediums zugänglich sein müssten.
2. Aber schon mit einer einzigen Laufzeitverteilung sind am homogenen semi-infiniten Phantom die optischen Eigenschaften bestimmbar. In Abbildung 2.3 ist eine am semi-infiniten Flüssigphantom gemessene Laufzeitverteilung, eine Fitkurve und die zugehörigen Residuen gezeigt. Der Fit wird durchgeführt, indem die berechnete Laufzeitverteilung aus Gleichung (2.24) mit der gemessenen Apparatfunktion der Messapparatur gefaltet wird. Die Fitvariablen sind  $\mu_a$ ,  $\mu'_s$  und  $t_0$ . Diese Messvariante ist in [31] veröffentlicht. Das Verfahren wird in Abschnitt 9.2 detaillierter dargestellt. Mehrere Autoren haben das Funktionieren des Algorithmus durch Phantommessungen demonstriert [15, 29, 31, 32, 33, 31].

---

<sup>19</sup>In vielen Arbeiten ist das Rauschen  $\sigma_k$  in den Messkanälen nicht bekannt und die Autoren wählen in der Not  $\sigma_k = \text{const}$ .

## 2.5. Photonentransport in Diffusionsnäherung



**Abb. 2.3.:** a) Eine am Rand eines trüben Phantoms gemessene Laufzeitverteilung (offene Kreise). Der Fit ergab sich nach der Faltung von (2.24) mit der gemessenen Apparatefunktion und der Minimierung von  $\chi^2$  (Farbstofflaser bei 675 nm, 10s Messzeit mit einem MCP-PMT und einer Zählrate von 100kHz). b) Die gewichteten Residuen sind über dem Fitintervall gleichverteilt.

3. Für die meisten Anwendungen der Nahinfrarotspektroskopie wäre die Bestimmung von  $\mu_a$  ausreichend. Dies kann mit (2.25) gelingen, ohne dass Fitroutinen notwendig wären. Aus dem Anstieg der Laufzeitverteilung für späte Photonen könnte  $\mu_a$  direkt ermittelt werden. Die Nachteile dieses Verfahrens sind: Die Laufzeitverteilung müsste entfaltet werden, das Photonenrauschen ist für die wenigenspäten Photonen sehr hoch und das Ergebnis ist von dem Untergrundrauschen in der Laufzeitverteilung abhängig.
4. In [34] zeigt der Autor, dass es prinzipiell ausreichend ist, die Laufzeitverteilung durch zwei Zahlen (die mittlere Laufzeit und die zeitliche Position des Maximums der Laufzeitverteilung) auszudrücken, um die Eigenschaften des homogenen Mediums zu bestimmen. Phantomexperimente hierzu existieren nicht.
5. Technisch wenig aufwändig ist die Messung eines räumlichen cw-

## 2. Photonentransport

Intensitätsprofils. Hierzu wird entweder die Detektionsfaser oder die Quellfaser an einem Ort fixiert und der Photonenfluss bei verschiedene Quell-Detektorabständen gemessen. In [35] wird gezeigt, dass die optischen Eigenschaften des semi-infiniten Mediums durch einen Aufbau mit Optodenabständen kleiner als 5 mm bestimmbar sind. Wenn diese kleinen Optodenabstände nicht realisierbar sind, so ist es nach einer Absolutkalibrierung der gemessenen Photonenflüsse immer noch möglich, die optischen Eigenschaften des Gewebes zu bestimmen. Der Nachteil dieser Methode für nicht-invasive Messungen am Gehirn liegt also auf der Hand: Durch Optodenabstände kleiner als 5 mm sind die optischen Eigenschaften des Gehirns nicht zugänglich, und eine Absolutkalibrierung ist durch die unterschiedlichen Kopplungskoeffizienten an den unterschiedlichen Optodenpositionen schwer denkbar.

6. Mit einem Messgerät<sup>20</sup>, das in der Frequenzdomäne arbeitet und mit dem bei vier verschiedenen Optodenabständen die Phasenverzögerung und die cw-Intensität zugänglich sind können ebenfalls die optischen Eigenschaften des semi-infiniten Mediums bestimmt werden (Multi-Distance-Methode). Zur Auswertung der Messung wurde in [36] ein Algorithmus beschrieben. Man kann diesen Algorithmus herleiten indem (2.27) und (2.26) mit (2.12) für  $z_0^2 \ll \rho^2$  entwickelt werden. Die erhaltenen Gleichungen sind nicht-linear in den optischen Eigenschaften. In [36] ist ein Iterationsalgorithmus angegeben, mit dem die Gleichungen gelöst werden und mit dem somit die optischen Eigenschaften aus dem ortsabhängigen Profil der Phasenverzögerung und der cw-Intensität bestimmt werden können. Diese Methode ist bezüglich experimenteller Tests am Phantom und am Tiermodell oft validiert worden[36, 37, 38, 39, 40, 41, 42].
7. In [43] zeigen die Autoren die Möglichkeit auf, über die durch eine kleine Absorptionsänderung  $\Delta\mu_a$  induzierte Veränderung der mittleren Photonenlaufzeit und der Attenuation den absoluten Absorptionskoeffizienten zu bestimmen. Ein experimenteller Test am semi-infiniten Blutphantom ist publiziert [44].

---

<sup>20</sup>model 96208, ISS Inc., Champaign, IL, USA

## 2.5. Photonentransport in Diffusionsnäherung

Der menschliche Kopf wird durch das homogene, semi-infinite Medium schlecht beschrieben. Über dem interessierenden Medium, dem Gehirn, befinden sich Schichten wie der Skalp und der Schädel. Aus diesem Grunde wurden für die in den Punkten 2 und 6 beschriebenen Methoden Untersuchungen an Zweischicht-Modellen durchgeführt. Hierbei geht es um die Frage, inwiefern ein Algorithmus, der ein homogenes Medium voraussetzt, noch funktioniert, wenn sich über dem interessierenden Medium eine weitere Schicht (superficial layer) befindet. Für die in Punkt 6 beschriebene Methode kommen die Autoren [41] durch eine Studie an 150 Phantomen zu dem Schluss, dass abhängig von ihren optischen Eigenschaften die obere Schicht bis zu 6 mm dick sein darf, so dass trotzdem noch die optischen Eigenschaften des unteren semi-infiniten Mediums richtig bestimmt werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen die Autoren mit der unter Punkt 2 beschriebenen Methode [33].

Der Abstand des Gehirns des Erwachsenen von der Kopfoberfläche liegt im Bereich von 8 bis 12 mm. Insofern sind diese beiden Methoden ungeeignet, die optischen Eigenschaften des Gehirns zu bestimmen. In Kapitel 8 werden eigene Ansätze und Experimente erläutert, die einen Ausweg aus diesem Dilemma beschreiben.

### 2.5.4. Semi-infinites Zwei-Schicht System

In den Arbeiten [45, 46] wurde eine Lösung der Diffusionsgleichung für ein Zwei-Schicht System, bestehend aus einer homogenen Schicht der Dicke  $l$  auf einem semi-infiniten Medium, vorgeschlagen vorgeschlagen <sup>21</sup>. Die zu lösenden Gleichungen lauten

$$\left( \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} - D_1 \nabla^2 + \mu_{a,1} \right) n_{ph,1}(\vec{r}, t) = S_0 \quad (2.30)$$

$$\left( \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} - D_2 \nabla^2 + \mu_{a,2} \right) n_{ph,2}(\vec{r}, t) = 0 \quad (2.31)$$

Für die Quelle wird  $S_0 = N_0 \delta(\vec{r}) \delta(t)$  angenommen. Die Autoren lösen dieses Gleichungssystem, indem  $n_{ph}$  bezüglich der Variablen  $(t, x, y)$  in den Fourier-

<sup>21</sup>Inzwischen existiert eine Nachfolgearbeit, die den Photonentransport im randnahen Bereich mit einer MC-Simulation löst und ab einer bestimmten Tiefe mit der Diffusionsgleichung weiter rechnet [47].

## 2. Photonentransport

raum transformiert wird ( $n_{ph}(x, y, z, t) \rightarrow \tilde{n}_{ph}(s_1, s_2, z, \omega)$  mit  $s^2 = s_1^2 + s_2^2$ ). Es verbleiben 2 lineare Differentialgleichungen, die Ableitungen zweiter Ordnung in  $z$  besitzen. Das Problem ist zylindersymmetrisch um die Quelle, so dass  $\rho^2 = x^2 + y^2$  verwendet wird. Die Randbedingung<sup>22</sup> an der Mediumsgrenze lauten wie für das homogene semi-infinite Medium

$$n_{ph,1}(\rho, z, t=0) = 0. \quad (2.32)$$

Wie dort verschwindet die Photonendichte im Unendlichen

$$n_{ph,2}(\rho, \infty, t) = 0. \quad (2.33)$$

An der Trennfläche zwischen den beiden Schichten ( $z = l$ ) ist die Stetigkeit der Photonendichte

$$n_{ph,1}(\rho, l, t) = n_{ph,2}(\rho, l, t) \quad (2.34)$$

zu fordern. Die Photonенflussdichte aus der ersten Schicht muss dem Flussdichte in das semi-infinite Medium entsprechen. Es gilt also

$$cD_1 \frac{\partial}{\partial z} n_{ph,1}(\rho, l, t)|_{z=l} = cD_2 \frac{\partial}{\partial z} n_{ph,2}(\rho, l, t)|_{z=l}. \quad (2.35)$$

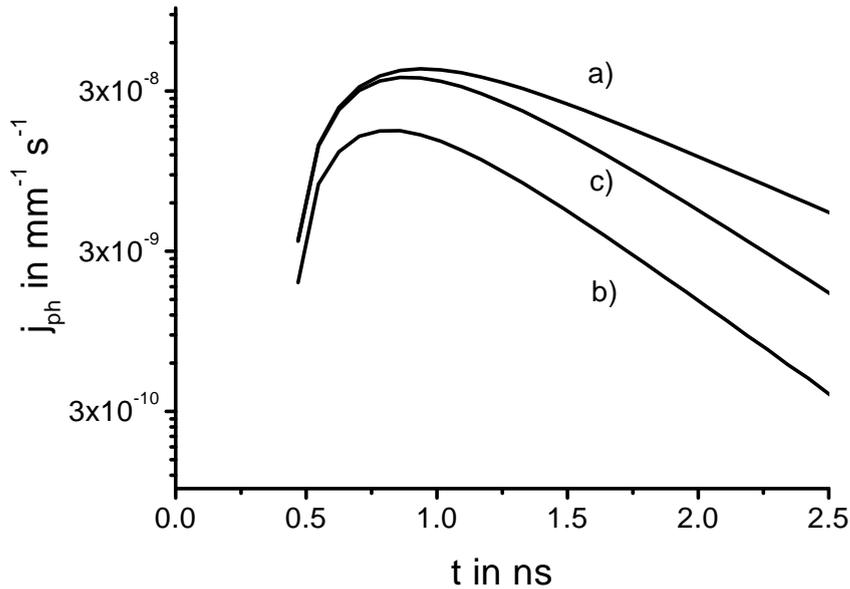
Als Lösung der Diffusionsgleichungen unter diesen Randbedingungen ergibt sich

$$n_{ph}(\rho, z, \omega) = \frac{N_0}{c} \int \phi_i(s, l, \mu_{a,1}, \mu_{a,2}, \mu'_{s,1}, \mu'_{s,2}, \omega, z) s J_0(s\rho) ds, \quad (2.36)$$

wobei die hier nicht angegebene Funktion  $\phi_i$  den oben zitierten Publikationen entnommen werden kann und  $J_0$  die Besselfunktion nullter Ordnung ist. Um die Flussdichte aus dem Medium angeben zu können, muss noch der Gradient in  $z$ -Richtung analog zu (2.23) bestimmt werden. In Abbildung 2.4 ist die zeitabhängige Flussdichte  $j_{ph}$  für einige Kombinationen von optischen Eigenschaften dargestellt.

Mit zunehmendem  $\rho$  müssen die Besselfunktion zur numerischen Berechnung des Integrals in (2.36) mit sehr vielen Stützpunkten versehen werden. Bei einem Optodenabstand von 30 mm sind dies ca. 1000 Stützpunkte. Eine Laufzeitverteilung erhält man, indem  $n_{ph}(\rho, z, \omega)$  für verschiedene Frequenzen berechnet und mittels einer Fouriertransformation in den Zeitraum überführt

<sup>22</sup>In [45, 46] wird nicht, wie hier, die ZBC sondern die EPB als Randbedingung verwendet.



**Abb. 2.4.:** Drei zeitabhängige Photonenflussdichten berechnet für die Oberfläche des des Zwei-Schichtsystem. Für alle drei Kurven ist  $\mu'_{s,1} = \mu'_{s,2} = 1 \text{ mm}^{-1}$ . Die Absorptionskoeffizienten sind im Fall a)  $\mu_{a,1} = \mu_{a,2} = 0.01 \text{ mm}^{-1}$  b)  $\mu_{a,1} = \mu_{a,2} = 0.02 \text{ mm}^{-1}$  und c)  $\mu_{a,1} = 0.01 \text{ mm}^{-1}$   $\mu_{a,2} = 0.02 \text{ mm}^{-1}$ ; wobei  $n = 1.4$ ,  $\rho = 20 \text{ mm}$  und die Dicke der oberen Schicht  $l = 6 \text{ mm}$  gesetzt wurde.

wird. Die Photonenflussdichte aus dem Medium kann mit (2.23) ermittelt werden. Die Berechnung einer Laufzeitverteilung dauert so mit einem in Matlab<sup>23</sup> entwickelten Programm bei der Verwendung eines 133 MHz Pentium Prozessors zirka ein bis drei Minuten. In [46] wird gezeigt, wie bei bekannter Dicke der oberen Schicht die optischen Eigenschaften in einem Zwei-Schicht Phantom aus zwei Laufzeitverteilungen bestimmt werden können. Der Fehler in der Bestimmung des Absorptionskoeffizienten  $\mu_{a,2}$  war kleiner als 10%, für die anderen Koeffizienten jedoch bedeutend größer. Der Autor argumentiert, dass insbesondere  $\mu_{a,2}$  wichtig für eine klinische Anwendung ist.

Abbildung 2.4 zeigt berechnete Laufzeitverteilungen an einem Zwei-Schicht-System. Interessant ist, dass eine Änderung der Absorption in der unteren Schicht ( vergleiche a) und c) ) die Steigung der Laufzeitverteilung bei langen Laufzeiten ändert, während eine Absorptionsänderung in der oberen Schicht (

<sup>23</sup>The MathWorks, Inc.

## 2. *Photonentransport*

b) und c) ) im wesentlichen die Amplitude der Laufzeitverteilung beeinflusst.

## 2.6. Zusammenfassung

Ziel dieses Kapitel war es, die grundlegenden Konzepte und den Stand der Literatur zum Photonentransport in trüben Medien im Hinblick auf nicht invasive Messungen am Gehirn des Erwachsenen darzulegen. Es sollte das Handwerkszeug für die weiteren Kapitel bereit gestellt werden, so dass eine Diskussion dessen, was die Nahinfrarotspektroskopie am Kopf leisten kann, möglich ist.

Es hat sich gezeigt, dass es für das homogene semi-infinite Medium diverse Messmethoden gibt, die optischen Eigenschaften zu bestimmen. Die komplexe Struktur des Kopfes mit den Kompartimenten Skalp, Schädel, Liquorraum und Gehirn kann bisher jedoch nicht berücksichtigt werden. Wie kann eine Weiterentwicklung aussehen? Apparative Entwicklungen, die über das Konzept des Messens der Laufzeitverteilungen bei verschiedenen Optodenabständen hinausgehen, sind nicht denkbar, und schon die Lösung des Zwei-Schicht-Problems benötigt eine lange Rechenzeit. Aus diesem Grund erscheint ein Besinnen auf die eigentliche medizinische Fragestellung sinnvoll. Ist es notwendig, die absoluten Werte der optischen Eigenschaften zu bestimmen? Es gibt medizinische, Fragestellungen für die dieser Anspruch überhöht ist. So können bereits quantifizierte *Absorptionsänderungen* von Interesse sein. Im übernächsten Kapitel wird aus dieser Motivation heraus ein Verfahren vorgestellt, mit dem zumindest kleine Absorptionsänderungen in der Tiefe lokalisiert werden können. Damit ist eine Trennung von Absorptionsänderungen innerhalb und außerhalb des Gehirns (intra- und extrazerebral) möglich. Weiterhin gibt es eine relevante physiologische Größe, die Sauerstoffsättigung des Blutes, die durch den Quotienten der Absorptionskoeffizienten bei zwei Wellenlängen charakterisiert werden kann. Der Anspruch, diesen Quotienten korrekt zu bestimmen, ist geringer, als die Absorptionskoeffizienten absolut zu ermitteln. Ein zugehörige Konzept zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung wird in Kapitel 8 vorgestellt.

## 2.7. Literatur

- [1] J. J. Duderstadt und L. J. Hamilton. *Nuclear reactor analysis*. Wiley, New York, 1997.
- [2] K. M. Case und P. F. Zweifel. *Linear Transport Theory*. Addison Wesley, 1997.
- [3] R. Willenbrock. *Streuung von ps Laserimpulsen in turbiden Medien: Abbildung mittels Photonendichtewellen*. Diplomarbeit, FU-Berlin, 1993.
- [4] S.R. Arridge, M. Cope und D.T. Delpy. The theoretical basis of the determination of optical pathlengths in tissue: temporal and frequency analysis. *Phys. Med. Biol.*, **37**(7):1531–1560, 1992.
- [5] E. Okada, M. Schweiger, S. R. Arridge, M. Firbank und D. T. Delpy. Experimental validation of Monte Carlo and finite-element methods for estimation of the optical path length in inhomogeneous tissue. *Appl. Opt.*, **35**(19):3362–3371, 1996.
- [6] M. Cope. *The development of a near infrared spectroscopy system and its application for non invasive monitoring of cerebral blood and tissue oxygenation in the newborn infant*. Dissertation, Dep. of Med. Phys. and Bioeng., University College London, 1991.
- [7] J. M. Schmitt und G. Kumar. Optical scattering properties of soft tissue: a discrete particale model. *Appl. Opt.*, **37**(13):2788–2795, 1998.
- [8] S.T. Flock, B.C. Wilson und M.S. Patterson. Total attenuation coefficients and scattering phase functions of tissues and phantom materials at 633 nm. *Med. Phys.*, **14**:835–841, 1987.
- [9] S. L. Jacques, C. A. Alter und S. A. Prahl. Angular dependence of HeNe laser light scattering by human dermis. *Laser Life Sci.*, **1**:309–333, 1987.
- [10] L. G. Henyey und J. L. Greenstein. Diffuse radiation in the galaxy. *Astrophys. J.*, **93**:70–83, 1941.

## 2. Photonentransport

- [11] J. S. Mourant, J. Boyer, A. H. Hielscher und I. J. Bigio. Influence of the scattering phase function on light transport measurements in turbid media performed with small source-detector separations. *Opt. Exp.*, **21**(7):546–548, 1996.
- [12] M. Hammer, D. Schweitzer, B. Michel, E. Thamm und A. Kolb. Single scattering by red blood cells. *Appl. Opt.*, **37** (31):7410–7418, 1998.
- [13] V. Twersky. Absorption and multiple scattering by biological suspension. *J. Opt. Soc. Am.*, **60**:1084–1093, 1970.
- [14] F. Liu, K. M. Yoo und R. R. Alfano. How to describe the scattered ultrashort laser pulse profiles measured inside and at the surface of a random medium using the diffusion theory. *SPIE*, **1888**:103–106, 1993.
- [15] J. S. Madsen, B. C. Wilson, M. S. Patterson, Y.D. Park, S. L. Jacques und Y. Hefetz. Experimental tests of a simple diffusion model for the estimation of scattering and absorption coefficients of turbid media from time-resolved diffuse reflectance measurements. *Appl. Opt.*, **31**(18):3509–3517, 1992.
- [16] S.R. Arridge und M. Schweiger. Direct calculation of the moments of the distribution of photon time of flight in tissue with a finite-element method. *Appl. Opt.*, **34**(15):2683–2687, 1995.
- [17] S.R. Arridge, M. Hiraoka und M. Schweiger. Statistical basis for the determination of optical pathlength in tissue. *Phys. Med. Biol.*, **40** :1539–1558, 1995.
- [18] E. Tinet, S. Avrillier und J. M. Tualle. Fast semianalytical Monte Carlo simulation for time-resolved light propagation in turbid media. *J. Opt. Soc. Am. A*, **13**(9):1903–1915, 1996.
- [19] A. Sassaroli, C. Blumetti, F. Martelli, L. Alianelli, D. Contini, A. Ismaelli und G. Zaccanti. Monte Carlo procedure for investigating light propagation and imaging of highly scattering media. *Appl. Opt.*, **37**(31):7392–7400, 1998.

- [20] G. Zaccanti. Monte Carlo study of light propagation in optically thick media: point source case. *Appl. Opt.*, **30**(15):2031–2041, 1991.
- [21] G. Zaccanti, D. Contini, M. Gurioli, A. Ismaelli, H. Liszka und A. Sassaroli. Detectability of inhomogeneities within highly diffusing media. *Proc. SPIE*, **2389**:755–762, 1995.
- [22] S.A. Prahl, M. Keijzer, S.L. Jacques und A.J. Welch. A Monte Carlo model of light propagation in tissue. *SPIE Series*, IS 5:102–111, 1989.
- [23] E. Okada, M. Firbank, M. Schweiger, S.R. Arridge, M. Cope und D. T. Delpy. Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head. *Appl. Opt.*, **36**(1):21–31, 1997.
- [24] K. Furutsu. Diffusion equation derived from space-time transport equation. *J. Opt. Soc. Am.*, **70**(4):360–366, 1980.
- [25] R. Graaff und J. J. Ten Bosch. Diffusion coefficient in photon diffusion theory. *Opt. Lett.*, **25**(1):43–45, 1997.
- [26] M. Bassani, F. Martelli, G. Zaccanti und D. Contini. Independence of the diffusion coefficient from absorption: experimental and numerical evidence. *Opt. Exp.*, **22** (12):853–855, 1997.
- [27] M. S. Patterson, B. Chance und B. C. Wilson. Time resolved reflectance and transmittance for the noninvasive measurement of tissue optical properties. *Appl. Opt.*, **28**(12):2331–2336, 1989.
- [28] R. C. Haskell, L. O. Svaasand, T.-T. Tsay, T.-C. Feng, M.S. Mc Adams und B. J. Tromberg. Boundary conditions for the diffusion equation in radiative transfer. *J. Opt. Soc. Am. A.*, **11** (10):2727–2741, 1994.
- [29] A. H. Hielscher, S.L. Jacques, L. Wang und F. K. Tittel. The influence of boundary conditions on the accuracy of diffusion theory in time-resolved reflectance spectroscopy of biological tissues. *Phys. Med. Biol.*, **40**:1957–1975, 1995.
- [30] J.-M. Tualle, B. Gelebart, E. Tinet, S. Avrillier und J.P. Ollivier. Real time optical coefficients evaluation from time and space resolved reflectance measurements in biological tissues. *Opt. Com.*, **124**:216–221, 1995.

## 2. Photonentransport

- [31] V. Ntziachristos, H. Ma, A.G. Yodh und B. Chance. Multichannel photon counting instrument for spatially resolved near infrared spectroscopy. *Rev. Sci. Instr.*, **70**(1):193–201, 1999.
- [32] S. L. Jacques. Time-resolved reflectance spectroscopy in turbid tissues. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **36**(12):1155–1161, 1989.
- [33] A. H. Hielscher, H. Liu, B. Chance, F. K. Tittel und S.L. Jacques. Time-resolved photon emission from layered turbid media. *Appl. Opt.*, **35**(4):719–727, 1996.
- [34] S. J. Matcher. Closed-form expression for obtaining absorption and scattering coefficients of a turbid media with time-resolved spectroscopy. *Appl. Opt.*, **36**(31):8298–8302, 1997.
- [35] M. G. Nichols, L. H. Edward und T. H. Foster. Design and testing of a white-light, steady-state diffuse reflectance spectrometer for determination of optical properties of highly scattering systems. *Appl. Opt.*, **36**(1):93–104, 1997.
- [36] S. Fantini, M. Franceschini und E. Gratton. Semi-infinite-geometry boundary problem for light migration in highly scattering media: a frequency-domain study in the diffusion approximation. *J. Opt. Soc. Am. B*, **11**(10):2128–2138, 1994.
- [37] S. Fantini, M. A. Franceschini, J. B. Fishkin, B. Barbieri und E. Gratton. Quantitative determination of the absorption spectra of chromophores in strongly scattering media: a light-emitting-diode based technique. *Appl. Opt.*, **33** :5204–5213, 1994.
- [38] S. Fantini, M. A. Franceschini, D. Hueber, G. Greisen, N. C. Brun, B. Quistorff, J. Ballesteros, Q. Zhang, H. Ma, V. Ntziachristos und B. Chance. Quantitative optical monitoring of the hemoglobin concentration and saturation in the piglet brain. *Technical Digest of the OSA Biomedical Topical Meetings, Miami Beach, Florida*, S. 79–86, 2000.
- [39] S. Fantini, M. A. Franceschini-Fantini, J. S. Maier und S. A. Walker. Frequency-domain multichannel optical detector for non-invasive tissue spectroscopy and oximetry. *Opt. Eng.*, **34** (1):32–42, 1995.

- [40] J. B. Fishkin, P. T. C. So, A. E. Cerussi, S. Fantini, M. A. Franceschini und E. Gratton. Frequency-domain method for measuring spectral properties in multiple-scattering media: methemoglobin absorption spectrum in a tissuelike phantom. *Appl. Opt.*, **34**(7):1143–1155, 1995.
- [41] M. A. Franceschini, S. Fantini, L. A. Paunescu, J. S. Maier und E. Gratton. Influence of a superficial layer in the quantitative spectroscopic study of strongly scattering media. *Appl. Opt.*, **37**(31):7447–7458, 1998.
- [42] G. Zhang, A. Katz, R. R. Alfano, A. D. Kofinas, D. A. Kofinas, P. G. Stubblefield, W. Rosenfeld, D. Beyer, D. Maulik und M. R. Stankovic. Brain perfusion monitoring with frequency-domain and continuous-wave near-infrared spectroscopy: a cross-correlation study in newborn piglets. *Phys. Med. Biol.*, **45**:3143–3158, 2000.
- [43] M. Kohl, R. Watson und M. Cope. Optical properties of highly scattering media determined from changes in attenuation, phase and modulation depth. *Appl. Opt.*, **36**(1):105–115, 1997.
- [44] V. Ntziachristos, M. Kohl, H. Ma und B. Chance. Oximetry based on diffuse photon density wave differentials. *Med. Phys.*, **27**(2):410–421, 2000.
- [45] T. Kienle, A. Glanzmann, G. Wagnieres und H. van den Bergh. Investigation of two-layered turbid media with time-resolved reflectance. *Appl. Opt.*, **37**(28):6852–6862, 1998.
- [46] A. Kienle, M. S. Patterson, N. Dognitz, R. Bays, G. Wagnieres und H. van den Bergh. Noninvasive determination of the optical properties of two-layered turbid media. *Appl. Opt.*, **37**(4):779–791, 1998.
- [47] G. Alexandrakis, T. J. Farrell und M. S. Patterson. Monte Carlo diffusion hybrid model for photon migration in a two layer-turbid medium in the frequency domain. *Appl. Opt.*, **39**(13):2235–2244, 2000.

