

1. Einleitung

Jöbsis [1] nutzte 1977 als erster nahinfrarotes Licht, um die Sauerstoffversorgung des Gehirns nicht-invasiv zu untersuchen. Die von ihm verwendete Absorptionsspektroskopie ermittelt die Konzentration an oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im Kopf einer Katze. Somit war sehr früh eines der Ziele der *biomedizinischen Optik*, die Entwicklung einer nicht-invasiven Funktionsdiagnose des Gehirns¹. Die Motivation ist naheliegend: Das Gehirn des Menschen reagiert sehr empfindlich auf eine Sauerstoffunterversorgung, so dass es bei diversen pathologischen Änderungen, wie z.B. nach einer Verstopfung der Karotisarterie oder bei einem Herzinfarkt irreversibel geschädigt werden kann [3]. Oxyhämoglobin ist der Sauerstoffträger im Blut. Sein prozentualer Anteil an der Gesamthämoglobinkonzentration, die Sauerstoffsättigung, ist ein Maß für die Bereitstellung von Sauerstoff für das Gewebe. Eine Spektroskopie, die die Sauerstoffsättigung im Gehirn quantifizieren kann, bietet somit die Aussicht auf eine wichtige klinische Untersuchungsmethode. Der Euphorie folgte die Ernüchterung: Seit Jöbsis Publikation hat es verschiedene technische und algorithmische Entwicklungen gegeben, trotzdem existiert eine wohletablierte optische nicht-invasive Funktionsdiagnose des Gehirns des Erwachsenen bis heute nicht.

Das Grundprinzip einer solchen Diagnose, also die Wechselwirkung von Licht mit Gewebe, ist gut verstanden. Tritt ein Photon in Gewebe ein, wird es an den Bestandteilen des Gewebes gestreut und verändert somit seine Bewegungsrichtung. Ein Teil der Photonen wird nach mehreren Streuereignissen absorbiert, ein anderer Teil verlässt das Gewebe. Die lokale Eigenschaft des Gewebes, Licht zu streuen oder zu absorbieren, wird über einen Streu- und Ab-

¹Eine interessante Zusammenstellung der historischen Publikationen findet sich in [2].

1. Einleitung

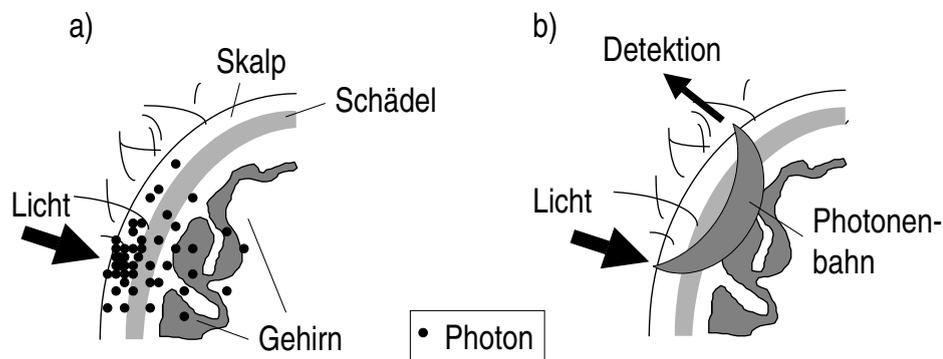


Abb. 1.1.: a) Aufgrund der Streuung durch Gewebebestandteile breiten sich die Photonen in trüben Medien in unterschiedlichen Richtungen aus. b) Die Photonen, die an einer Stelle ins Gewebe eingekoppelt und an einer anderen Stelle detektiert werden, bewegen sich vorzugsweise auf Trajektorien in dem Raumgebiet, dass die Form einer Banane hat.

sorptionskoeffizienten beschrieben. Für nahinfrarotes Licht im Wellenlängenbereich von 600 bis 900 nm ist der Absorptionskoeffizient zwei Größenordnungen kleiner als der Streukoeffizient. Aus diesem Grunde kann nahinfrarotes Licht, wie in Abbildung 1.1a) dargestellt, ein bis zwei Zentimeter tief in Gewebe eindringen.

Für die Messungen mit der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), wird NIR-Licht mit einem Lichtleiter (Optode) an einer Stelle am Kopf eingekoppelt und wenige Zentimeter davon entfernt mit einer zweiten Optode ausgekoppelt. Das Licht wird spektral zerlegt detektiert. Die wahrscheinlichsten Trajektorien der detektierten Photonen fallen in einen Raumbereich, der die Form einer Banane hat (Abb. 1.1). Für ein tomographisches (ortsaufgelöstes) Verfahren könnten mehrere solcher Optoden am Kopf angebracht werden. Ein Fernziel ist es, die optischen Eigenschaften, insbesondere den Absorptionskoeffizienten des Gehirns, orts-, zeit- und spektralaufgelöst zu bestimmen. Die Absorption ist im Nahinfraroten durch Oxy- und Desoxyhämoglobin dominiert. Ein bei mehreren Wellenlängen korrekt quantifizierter Absorptionskoeffizient liefert demnach die Oxy- und Desoxyhämoglobinkonzentration an ein oder mehreren interessierenden Stellen im menschlichen Gehirn.

Bis heute konnte keine Forschungsgruppe den Absorptionskoeffizienten des

Gehirns nicht-invasiv bestimmen. Das Vorwärtsproblem (Berechnung der optischen Messgrößen aus einer gegebenen räumlicher Verteilung der optischen Eigenschaften) ist nur mit numerischen Methoden möglich². Das Inverse Problem (Bestimmung der räumlichen Verteilung der optischen Eigenschaften aus optischen Messgrößen) erfordert einen hohen rechnerischen Aufwand und besitzt nur für einfache Spezialfälle eine eindeutige Lösung [4, 5]. Das Inverse Problem vereinfacht sich wesentlich, wenn es auf die Ermittlung von Absorptionsänderungen reduziert wird. Zeitliche Änderungen der Oxy- und Desoxyhämoglobin-Konzentration im Gehirn führen zu einer Änderungen des Absorptionskoeffizienten. Eine der Fragestellungen dieser Arbeit war die Quantifizierbarkeit der Absorptionsänderungen im Gehirn des Menschen aus Reflexionsmessungen. Hierzu müssen diese intrazerebralen³ tiefliegenden Absorptionsänderungen von den extrazerebralen unterschieden werden. Die Trennung ist mit einer Methode möglich, die in dieser Arbeit entwickelt wurde und deren Funktion zum erstenmal an gewebesimulierenden Phantomen und am Kopf des Erwachsenen gezeigt wird.

Die Methode der *Tiefenbestimmung von Absorptionsänderungen* nutzt die unterschiedliche Verweildauer der Photonen im Gewebe aus. Mit der zeitkorrelierten Einzelphotonenzählung kann die Laufzeit eines jeden detektierten Photons gemessen werden. Die Verteilung der Photonenflugzeiten nennt man *Laufzeitverteilung*. Bei einem typischen Optodenabstand von 30 mm ist die mittlere Verweildauer (Flugzeit) der detektierten Photonen im Kopf ungefähr eine Nanosekunde. Die Tiefenbestimmung von Absorptionsänderungen nutzt folgenden Gedanken: Das Ensemble der Photonen, die lange im Gewebe verweilen (späte Photonen), werden durch Absorptionsänderungen in allen Tiefen des Kopfes beeinflusst, hingegen Photonen mit kurzen Flugzeiten (frühe Photonen) nur durch Absorptionsänderungen in den oberen Schichten.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich wie folgt. In dem zweiten Kapitel werden die Grundlagen der Photonenausbreitung in trüben, d.h. stark streuenden und absorbierenden Medien beschrieben. Es wird auf verschiedene Möglichkeiten der Modellierung dieses Prozesses eingegangen und gezeigt, wie aus gemessenen Laufzeitverteilungen die optischen Eigenschaften eines homoge-

²Finite Elemente Methoden und Monte-Carlo Simulationen

³zerebral = das Gehirn betreffend

1. Einleitung

nen Mediums bestimmt werden können. Die experimentellen Aufbauten und der in dieser Arbeit entwickelte zeitaufgelöste klinische Messplatz werden im dritten Kapitel dargestellt. Das vierte Kapitel erläutert den neu entwickelten Algorithmus zur Tiefenbestimmung von Absorptionsänderungen und beschreibt seine experimentelle Überprüfung. Für die Auswertung der *in vivo* Messungen wird im dritten Kapitel ein Schichtmodell für den Kopf des Menschen aufgestellt. Hierzu ist eine kurze Einführung in die Anatomie und die optischen Eigenschaften der Gewebekompartimente (Skalp, Schädel, Gehirn etc.) des Kopfs notwendig. Die physiologischen Grundlagen dieser Arbeit werden im sechsten Kapitel erläutert. Besonders zu beachten ist hierbei Abschnitt 6.4, in dem die potentiellen klinischen Anwendungen der NIRS am Kopf dargelegt werden. Im siebten Kapitel wird die Relevanz der Tiefenbestimmung von Absorptionsänderungen bei Messungen an gesunden Menschen demonstriert.

Von größerer klinischer Bedeutung als die Änderung von Hämoglobinkonzentrationen wäre ein Parameter, der absolutquantifizierbar ist. Im achten Kapitel wird an simulierten Messdaten gezeigt, wie die Sauerstoffsättigung des Blutes im Gehirn prinzipiell bestimmt werden kann. Für eine besser Lesbarkeit wurden die Analysemethoden und die Beschreibung der Monte-Carlo Simulation in einem extra Kapitel zusammengefasst.

1.1. Literatur

- [1] F. T. Jöbsis. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, **198**:1264–1266, 1977.
- [2] J. W. Severinghaus und P. B. Astrup. History of blood gas analysis: VI Oximetry. *J. Clin. Mon.*, **2**:270–288, 1986.
- [3] A. Villringer und B. Chance. Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *TINS*, **20**(10):435–442, 1997.
- [4] H. Rinneberg. *The Inverse Problem*, Kapitel: Scattering of laser light in turbid media: optical tomography for medical diagnostics?, S. 107–141. Akademie Verlag Berlin, 1995.

1.1. Literatur

- [5] S. R. Arridge. Optical tomography in medical imaging. *Inv. Probl.*, **15**:41–93, 1999.

