

Tomographische Verfahren zur kombinierten photoakustischen Bildgebung

Dissertation
zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

von

Milan Öri

Saarbrücken

2016

Tag des Kolloquiums: 30.03.2017

Dekan: Prof. Dr.-Ing. Michael Vielhaber

Mitglieder des Prüfungsausschusses: Prof. Dr. Günter Fuhr
Prof. Dr. Uwe Hartmann
Prof. Dr. Frank Wilhelm-Mauch
Dr. Thomas John

Kunst gibt nicht das Sichtbare wieder, sondern macht sichtbar.

Paul Klee

Zusammenfassung. Die photoakustische Tomographie stellt in der Bildgebung ein neuartiges, hoch-sensitives Verfahren dar, von der die Diagnose rheumatoider Arthritis profitieren könnte. Das Krankheitsbild ist geprägt durch chronische Entzündungen der Fingergelenke, die zum Abbau des Knorpels bis zur Immobilität der Gelenke führen können. Erste Indikatoren sind die verstärkte Durchblutung und Mikrovaskularisierungen, die eine Früherkennung ermöglichen. Die Photoakustik zeichnet sich gegenüber etablierten Methoden wie der Computertomographie und Doppler-Ultraschall durch die nicht-ionisierende, benutzerunabhängige und für Blutgefäße kontrastreiche Charakteristik aus und könnte mit dem hier verfolgten Ansatz der Tomographie erstmals den Weg in die klinische Routine finden. In der vorliegenden Arbeit wurden daher unterschiedliche Sende- und Detektionskonzepte sowie algorithmische Fragestellungen der Bildrekonstruktion, denen in der tomographischen Bildgebung besondere Bedeutung zukommen, mit dem Ziel der Auslegung eines Tomographen zur kombinierten Bildgebung an Fingergelenken erforscht. Sowohl optische als auch akustische Aspekte der Photoakustik wurden in den Untersuchungen adressiert. Die Auslegung des Systems erfolgte vor dem Hintergrund der Kombination mit Ultraschall, wodurch dem Anwender die gewohnte anatomische Orientierung verschafft wird. Für den klinischen Einsatz ist die Abbildungsgüte ein entscheidendes Kriterium. Anhand von Simulationen und der Realisierung eines tomographischen Aufbaus konnten auftretende Artefakte frühzeitig identifiziert, deren Entstehung mathematisch hergeleitet und Lösungsansätze entwickelt werden. Die Algorithmen ermöglichten die Kompensation abweichender Laufzeiten, die aus Wandlerfehlstellungen resultierten, was durch Validierungen am Phantom und am Kleintier bewiesen wurde. Die Bedeutung der Kompensation konnte schließlich in der Umsetzung des ausgelegten Tomographen eingebracht werden. Die Eignung des Systems für die echtzeitfähige, kombinierte photoakustische und Ultraschall-Bildgebung konnte an unterschiedlichen Phantomen eindrucksvoll nachgewiesen werden. Erste in-vivo-Bilder vom menschlichen Finger geben Anlass dazu, dass der Tomograph die frühzeitige Diagnose der Arthritis verbessern könnte.

Summary. Photoacoustic tomography is an emerging, high-sensitive modality from which the diagnosis of rheumatoid arthritis might benefit. The disease pattern is characterized by chronic inflammations of the finger joints that might lead to the degradation of cartilage to the immobility of the joints. Hyperperfusion and microvasculature are indications enabling the early diagnosis of the disease. Hybrid photoacoustic excels well-established imaging methods as computed tomography and Doppler imaging by its non-ionizing, user-independent and high-contrast nature, especially for blood vessels, and therefore could find its way into clinical routine for the first time with the approach of tomography pursued here. In this work, different detection concepts, transmission strategies and algorithmic challenges of image reconstruction, which are particularly important in tomographic imaging, have been investigated with the aim of a tomograph intended for combined finger imaging. Both the optical and acoustic aspects of photoacoustic tomography were addressed in the investigations. The system was laid-out in consideration of the combination with ultrasound providing the user the accustomed anatomical orientation. For the clinical use of a system the imaging quality is a decisive criterion. By means of simulations and the implementation of a tomographic measurement setup, artefacts could be identified at an early stage, their occurrence mathematically described and solution approaches developed. These algorithms enabled the compensation of deviating time of flights, resulting from positioning mismatches, which was demonstrated by optimized tomographic images of phantoms and small animals. The importance of the compensation was transferred to the implementation of the tomograph. The suitability of the system for real-time, combined photoacoustic and ultrasound imaging was impressively demonstrated on different phantoms. First in-vivo-images of a human finger give rise to the fact that the developed tomograph could contribute to the early diagnosis of arthritis.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
----------	-------------------------	----

Teil I Grundlagen

2	Stand der Technik	19
3	Physikalische Grundlagen	25
3.1	Gewebsoptische Grundlagen	25
3.1.1	Lichtausbreitung nach Lambert-Beer	26
3.1.2	Monte-Carlo-Ansatz	27
3.1.3	Absorption im Gewebe	29
3.2	Akustische Grundlagen	31
3.2.1	Photoakustischer Effekt: Laserinduzierte akustische Signale	31
3.2.2	Ausbreitung photoakustischer Druckwellen	32
3.2.3	Empfang durch Piezokeramiken und cMUTs	33
3.3	Vorteile der Tomographie	36
3.3.1	B-Mode vs. Tomogramm	36
3.3.2	Medizinisches Anwendungsfeld: Rheumatoide Arthritis	38

Teil II Algorithmen und Simulationen

4	Simulation und Rekonstruktion	43
4.1	Simulation photoakustischer Signale	43
4.1.1	Signalformende Einflussfaktoren	43
4.1.2	Analytische Approximation	44
4.2	Tomographische Rekonstruktion	47
4.2.1	Delay-and-Sum in der Photoakustik	47
4.2.2	Delay-and-Sum im Ultraschall	50
4.3	Auflösung in der PA-Tomographie	51
5	Auslegung eines Systems zur kombinierten photoakustischen Tomographie an Fingergelenken	55
5.1	Polygone Detektionsgeometrien auf cMUT-Basis	55
5.2	Simulationen zur Lichtleitung und -ausbreitung	59

8	Inhaltsverzeichnis	
	5.2.1	Modell zur optischen Ausbreitung 59
	5.2.2	Lichtleitung 61
	5.2.3	Reales Modell: Rekonstruktion mit a-priori Wissen 62
6	Entwicklung von Kalibriermethoden zur Lokalisierung linearer Wandler in der Tomographie	65
6.1	Artefakte durch Fehlstellung linearer Wandler	65
6.1.1	Neigung in der Bildebene und radialer Abstand	66
6.1.2	Elevationale Neigung	69
6.1.3	Winkelzuordnung	70
6.2	2D-Kalibrierung linearer Wandler	71
6.2.1	Lösung der Kreisgleichung	71
6.2.2	TOF-Kalibrieralgorithmus	73
6.3	Kalibrierung für 3D-Aufnahmen unter gedrehter Wandlergeometrie	76
6.3.1	3D-Artefakte	77
6.3.2	Kalibriermöglichkeiten	78
7	Lokalisierung beliebiger Detektionsgeometrien: Photoakustische Trilateration	81
7.1	Trilateration	82
7.2	Methode der photoakustischen Trilateration	83
7.2.1	Signal-Tracking	83
7.2.2	Berechnung der Detektorposition	84
7.3	Validierung am numerischen Phantom	85
<hr/>		
Teil III Experimentelle Arbeit		
<hr/>		
8	PAUS-Tomographie mit Linearwandlern	89
8.1	Systemkomponenten	89
8.1.1	Optische Anregungsquelle	90
8.1.2	Lichtleitung	91
8.1.3	Akustische Detektion durch Arrays	92
8.1.4	Beamforming-Plattform	93
8.2	Tomographisches Messprinzip	94
8.3	Validierung am Phantom und Kleintier in 2D	96
8.3.1	Charakterisierung des Auflösungsvermögens anhand einer Punktquelle	97
8.3.2	Rekonstruktion eines synthetischen Phantoms	98
8.3.3	Kombinierte ex-vivo PAUS-Bildgebung am Mausmodell	99
8.4	3D-PAUS-Tomographie durch gedrehte Wandleranordnung	101
8.4.1	Auflösungsvermögen 2D	101
8.4.2	3D-Bildgebung	102
9	Dedizierter PAUS-Tomograph zur kombinierten Bildgebung	105
9.1	Systemaufbau	105
9.1.1	Optische Anregungsquelle	106
9.1.2	Lichtleitung	106

9.1.3	cMUT-Detektionsring	107
9.1.4	Beamforming-Plattform	108
9.1.5	Messprinzip	109
9.2	Kalibrierung PAUS-System	111
9.2.1	CAD-Ansatz	111
9.2.2	Trilateration	112
9.3	Validierung am Phantom	115
9.3.1	Photoakustische Tomographie	115
9.3.2	2D/3D PAUS-Tomographie	116
9.4	Erste in-vivo-Aufnahmen am Probanden	118
10	Diskussion	121
11	Schlussbetrachtung und Ausblick	127
<hr/>		
Teil IV Anhang		
<hr/>		
	Literaturverzeichnis	131
A	Danksagung	141
B	Lebenslauf	143
C	Eidesstattliche Versicherung	147

Einleitung

Bildgebende Verfahren sind zu einem unverzichtbaren Bestandteil moderner medizinischer Diagnostik geworden. Die nicht-invasive Bildgebung von Gewebe und Organen leistet einen entscheidenden Beitrag in der medizinischen Diagnose und liefert relevante Informationen für die Früherkennung, therapeutische Planung und das Monitoring unterschiedlicher Krankheitsbilder. Eine wichtige Gruppe der medizinischen Bildgebung stellen Schnittbildverfahren dar. Anders als Projektionsverfahren, in dem wie beim klassischen Röntgen Strukturen innerhalb eines Strahlengangs einander überdecken, eröffnen tomographische Verfahren eine überlagerungsfreie Möglichkeit der Objektvisualisierung. Allen tomographischen Verfahren ist die Messung physikalischer Prozesse durch eine das untersuchte Objekt teilweise oder vollständig umschließende Detektionsgeometrie gemein.

In der Computertomographie (CT) werden durch Applikation von Röntgenstrahlen aus unterschiedlichen Projektionswinkeln Absorptionsprofile des Untersuchungsobjektes erzeugt. Hierdurch können Knochen und Gelenke besonders hochauflösend ($0,3\text{ mm}$) dargestellt werden [1]. Unter Injektion spezieller Kontrastmittel kann das Anwendungsspektrum der CT außerdem auf den Bereich der Gefäßdarstellung erweitert werden. Ein auf den Zerfall verabreichter Radionuklide basierendes, nuklearmedizinisches Verfahren stellt die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) dar. Radioaktiv markierte Substanzen (Radionuklide) reichern sich in metabolisch stark aktiven Regionen an und liefern infolge des Positronenzerfalls intrinsische Signale. Die Lebensdauer der Positronen definiert das räumliche Auflösungsvermögen ($5\text{-}8\text{ mm}$) und die Anreicherung des Radionuklids in der Zielstruktur die vergleichsweise hohe Spezifität des Systems. Der Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) erlaubt dagegen eine nicht-ionisierende Bildgebung von Weichteilen mit einem Auflösungsvermögen von 1 mm . Mithilfe starker Magnetfelder werden Wasserstoffkerne in Resonanzschwingung versetzt, wodurch am Empfänger elektrische Signale induziert werden. Ein Nachteil dieses Verfahrens liegt in den hohen Anschaffungs- und Betriebskosten, wodurch der Einsatz auf wenige Indikationen eingeschränkt wird. Optische Bildgebungsverfahren, wie die optische Kohärenztomographie (OCT), kommen ebenso ohne ionisierende Strahlung aus und ermöglichen außerdem einen starken Kontrast bei einem großem Auflösungsvermögen von wenigen μm . In der OCT-Bildgebung wird Letzteres durch interferometrische Entfernungsmessungen umgesetzt. Wegen der vergleichsweise geringen Eindringtiefe von $1\text{-}3\text{ mm}$ eignet sich das Verfahren jedoch ausschließlich zur Darstellung von Strukturen an der Hautoberfläche sowie im Bereich der Ophthalmologie zur nicht-invasiven Untersuchung der Retina [2].

Aufgrund des breiten Anwendungsfeldes und der Fähigkeit kosteneffizient und echtzeitfähig Bildgebung zu betreiben, ist Ultraschall (US) eine bevorzugte Methode medizinischer Diagnostik [3]. Infolge der Applikation und Detektion reflektierter Schallwellen (Reflexionsmodus) können Gewebearten hinsichtlich ihrer Echogenität unterschieden werden. Mehrkanalige Systeme, bei denen eine Vielzahl an Wandlerelementen parallel betrieben wird, eignen sich zur echtzeitfähigen Bildgebung. Üblicherweise liegt der Frequenzbereich zwischen 2 und 40 MHz, wobei die Applikation hochfrequenter Signale im Vergleich zu niederfrequenten Signalen in einer niedrigeren Eindringtiefe resultiert, jedoch eine höhere Auflösung ermöglicht. Die Eindringtiefe akustischer Wellen übertrifft dabei die von optischen Verfahren bei Weitem. Ein Nachteil der Ultraschall-Bildgebung gegenüber anderen Verfahren wie Röntgen besteht in dem geringen Kontrast. Der Grund hierfür liegt darin, dass sich verschiedene Gewebestrukturen hinsichtlich ihres akustischen Impedanzverhaltens nur geringfügig unterscheiden. Das Anwendungsspektrum der US-Bildgebung für die medizinische Diagnose kann durch das Doppler-Verfahren, das die Visualisierung von Blutflüssen ermöglicht, erweitert werden. Die Grundlage dieser Methode besteht in der Bestimmung der Verschiebung zwischen der ausgesandten und empfangenen Signalfrequenz (Doppler-Frequenz) aus der sich der Blutfluss berechnen lässt. Die Abhängigkeit der Messergebnisse von der Orientierung des Schallwandlerkopfes zum untersuchten Gefäß resultiert in der Praxis in einer starken Benutzerabhängigkeit. Aus diesen Gründen werden neben Ultraschall häufig weitere bildgebende Verfahren hinzugezogen.

Ein vergleichsweise junges Verfahren, welches die physikalischen Vorzüge optischer und akustischer Bildgebung kombiniert, ist die photoakustische Bildgebung (PA) [4]. Hierbei macht man sich den photoakustischen Effekt zunutze, bei dem Energie in Form von gepulstem Licht auf das Untersuchungsobjekt appliziert wird. Zur Erzeugung photoakustischer Signale dienen Lasersysteme, die Licht der Wellenlängen im Bereich des diagnostischen Fensters (700-1100 nm), innerhalb dessen die Eindringtiefe in Gewebe besonders hoch ist, erzeugen. Der Grund hierfür liegt in der vergleichsweise geringen Absorption durch Wasser, Proteine und Hautchromophore, wie z. B. Melanin, in diesem Bereich. Die Energiedeposition führt zur elastischen Ausdehnung der Struktur, welche in Form induzierter, akustischer Wellen über herkömmliche Ultraschallwandler detektiert werden kann [5, 6]. Im Gegensatz zu den geringen Impedanzunterschieden von Gewebe im Ultraschall, variiert die Absorption stark für verschiedene Gewebetypen, wodurch in der PA-Bildgebung ein hoher Kontrast geschaffen wird. Als hybride, bildgebende Modalität vereint die Photoakustik die Vorzüge aus hohem Kontrast und großer Eindringtiefe akustischer Wellen [7]. Das Verfahren ist nicht-invasiv und kommt ohne Verwendung ionisierender Strahlung aus. Auf der Grundlage charakteristischer Gewebeabsorption können Strukturen selektiv angeregt und die resultierenden Signale über inverse Methoden zu einem aussagekräftigen Bild rekonstruiert werden. Anders als im Ultraschall ist die empfangene Signalfrequenz proportional zur Größe der Zielstruktur. Dieser Zusammenhang wird in der vorliegenden Arbeit in der Auslegung des Systems berücksichtigt. Anwendungsfelder der Photoakustik beschränken sich bislang vorwiegend auf die Visualisierung oberflächlicher Strukturen, wie Vaskularisierungen und Hauttumore [8, 9, 10, 11]. Zum Einsatz kamen hierbei Messungen durch Einzelwandler oder lineare Ultraschallarrays im konventionellen Reflexionsmodus, bei denen das Objekt nur aus einer Richtung erfasst wird. Die Nachteile dieser Messmethode liegen in der langen Messzeit größerer Bereiche durch das Scannen des untersuchten Objektes [12, 13] bzw. in der

anisotropen Auflösung des rekonstruierten Bildes in axiale (Tiefe) und laterale (entlang des Wandlers) Richtung. Mehrkanalige Systeme besitzen das Potential die Messzeiten zu verringern. Infolge der anisotropen Auflösung bei Messungen aus einer Richtung können in der Photoakustik jedoch nur solche Oberflächen dargestellt werden, die parallel zur Wandlerapertur orientiert sind. Im Unterschied zu den etablierten tomographischen Verfahren (CT, MRT, PET) können geschlossene Konturen von Zielstrukturen, wie Blutgefäße, daher nicht korrekt abgebildet werden. Ein Ansatz zur Realisierung einer isotropen Auflösung ist die tomographische Bildgebung aus unterschiedlichen Winkeln (Circular Compounding), bei der das Untersuchungsobjekt teilweise oder komplett von Detektoren umschlossen ist. Hierbei kamen bisher piezokeramische, lineare Ultraschallwandler [14] und aufwendig gefertigte, gekrümmte Ultraschallwandler [15], bei denen entweder das untersuchte Objekt oder der Wandler zur Aufnahme tomographischer Messdaten rotiert wird, zum Einsatz.

Ein medizinisches Anwendungsfeld, das von der kombinierten photoakustischen und Ultraschall-Tomographie (PAUS) profitieren könnte, stellt die Früherkennung der rheumatoiden Arthritis (RA) dar. Symptomatisch für das Krankheitsbild sind Entzündungen im Bereich der Fingergelenke. Alle drei Gelenke, d. h. an proximaler (MCP), zentraler (PIP) und distaler (DIP) Seite, können hiervon betroffen sein. Proliferierende Blutgefäße dienen hierbei der Versorgung der Entzündungsprozesse mit Sauerstoff. Die fortgeschrittene RA bedingt den Abbau des Knorpels sowie die Entzündung des Synoviums, einem Fluid des Fingergelenks. Eine späte Diagnose der RA resultiert bei Betroffenen in schwer therapierbaren Deformationen und Funktionsstörungen der Fingergelenke. Bei schwerem Verlauf des Krankheitsbildes führt dies vom Funktionsverlust bis zur vollständigen Immobilität der Finger und Hand. Um eine Minderung der Lebensqualität des Patienten zu vermeiden und die Ausgaben für die Behandlung durch Gabe von Antirheumatika oder operative Eingriffe zu senken, ist die Früherkennung und Klassifizierung des Krankheitsbildes innerhalb der ersten drei Monate notwendig [16, 17]. Obwohl die Ursachen für die Erkrankung noch ungeklärt sind, stellt die erhöhte Proliferation kleinster Blutgefäße, sogenannter Mikrovaskularisierungen, infolge der einsetzenden Entzündung einen wichtigen Schlüsselparameter zur Frühdiagnose dar.

Bisher eingesetzte, tomographische Verfahren wie MRT, CT und (Doppler-)Ultraschall erreichen nicht die hierfür nötige Auflösung, Sensitivität oder Benutzerunabhängigkeit. Das Verfahren der photoakustischen Tomographie kommt ohne ionisierende Strahlung aus, wodurch sich die Attraktivität des zudem noch kosteneffizienten Verfahrens für den Einsatz in der klinischen Diagnose von RA erhöht. Der entscheidende Vorteil der PAT-Bildgebung besteht hier in der Fähigkeit selektiver Darstellung von Gefäßnetzwerken. In Kombination mit Ultraschall, der die Visualisierung von Knochen und Gelenkspalten ermöglicht, könnte ein tomographisches System mit einer das Objekt umschließenden Detektionsoberfläche eine Alternative zu den etablierten Verfahren darstellen. Für den Einsatz in einem klinischen Umfeld muss außerdem die Anforderung einer echtzeitfähigen Bildgebung erfüllt werden. Mit dem tomographischen Messumfeld steigt jedoch die Anfälligkeit der Bildrekonstruktion für Artefakte, die sich durch die Detektionsgeometrie ergeben können. Die Präzision der der Rekonstruktion zugrundeliegenden Laufzeiten-Berechnung zwischen Detektoren und Pixeln im Bildbereich ist in hohem Maße von der Exaktheit der Detektorpositionierung bzw. -orientierung abhängig. Abweichende Positionierungen resultieren in fehlerhaften Laufzeiten, wodurch die Signale nicht mehr phasengerecht berücksichtigt werden. Unkompensierte

Laufzeiten-Abweichungen führen schließlich zur Herabsetzung des Auflösungsvermögens. In der Tomographie, in der z. B. mittels Circular Compounding das Bild aus der Überlagerung verschiedener Messwinkel resultiert, sind die auftretenden Artefakte besonders präsent.

Im Fokus der vorliegenden Arbeit steht daher die Auslegung und Charakterisierung eines für die kombinierte, photoakustische und Ultraschall-Tomographie (PAUS) geeigneten Systems vor dem Hintergrund des klinischen Anwendungsbereiches zur Bildgebung von Fingergelenken und -gefäßen. In der Realisierung wird der Einsatz eines neuartigen Schallwandlerkonzeptes berücksichtigt. Neben den etablierten Detektionsprinzipien, z. B. durch piezokeramische Schallwandler, haben zuletzt kapazitive, mikromaschinerte Ultraschallwandler (cMUT) Einzug in die Medizin gehalten. Deren erhöhte Bandbreite, verbesserte Sensitivität und kosteneffizientere Produktion begünstigen den Einsatz in der medizinischen Bildgebung [18, 19]. Die möglichen tomographischen Detektionsgeometrien sind durch die Fertigungsprozesse auf eine polygone Anordnung beschränkt. In der vorliegenden Arbeit soll daher eine Vielzahl an linearen Arrays eine kreisartige Detektionsoberfläche formen. Um die Auswirkungen der Approximationen an eine ideale Ring-Geometrie auf das Auflösungsvermögen des Systems zu untersuchen, wurde ein Programm zur Simulation unterschiedlicher Konfigurationen entwickelt. Mithilfe synthetischer Phantomdaten konnte eine geeignete Geometrie identifiziert werden, die für die Visualisierung aller Fingergelenke geeignet ist. Eine weitere Komponente, die für die Optimierung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR) entscheidend ist, stellt die Absorption der Energie applizierten Lichts durch die Struktur dar. Aus diesem Grund ist eine geeignete Lichtleitung von der Quelle bis zur Zielstruktur im Gewebe von großer Bedeutung. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher unterschiedliche Konfigurationen der Lichtleitung betrachtet.

Zur Untersuchung von Rekonstruktionsalgorithmen und frühzeitigen Identifizierung möglicher Bildartefakte, die infolge tomographischer Detektion aus verschiedenen Messwinkeln auftreten können und denen man sich im ausgelegten Tomographen ausgesetzt sieht, wurde ein experimenteller Messaufbau zur Realisierung der PAUS-Tomographie umgesetzt. Als Detektionseinheit diente zunächst ein kommerziell erhältlicher, linearer Ultraschallwandler, der durch Rotation des Untersuchungsobjekts tomographische Messungen ermöglichte. Angesichts der auf Berechnungen von Laufzeiten zwischen Signalquelle und Detektorelementen basierenden Rekonstruktion ist die Kenntnis der tatsächlichen Position der Detektoren erforderlich. In einem tomographischen Messaufbau werden Detektoren auf einer das Objekt umfassenden Oberfläche angeordnet. In der vorliegenden Arbeit bilden lineare Ultraschall-Arrays ein Polygon, die das Objekt aus 360° erfassen. Diese Geometrie kann einerseits durch Rotation eines Linearwandlers und andererseits durch ein System aus einer Vielzahl an linearen Arrays umgesetzt werden. Die tangentiale Ausrichtung einzelner Arrays hinsichtlich des Tomographen-Zentrums und die Erfassung des radialen Abstandes der Arrays sind entscheidend, um eine artefaktfreie Rekonstruktion des untersuchten Objektes zu gewährleisten. Weder Tracking-Verfahren noch aufwändig gefertigte Phantome erlauben die Bestimmung beider Parameter oder nur unzureichend, d. h. unter geringer Auflösung. Zum Stand der vorliegenden Arbeit existierte kein analytisches Verfahren zur Bestimmung von Radius und Orientierung linearer Ultraschall-Arrays. Ein Schwerpunkt dieser Arbeit bestand daher darin, mögliche hieraus resultierende Artefakte zu identifizieren. Mit dem Ziel die Artefakte zu minimieren, wird deren Auftreten zunächst mathematisch hergeleitet, bevor ein Verfahren zur Bestimmung des radialen Detektionsabstandes sowie der

Verkippung linearer Arrays entwickelt wurde. Verkippungen gegenüber dem Tomographen-Zentrum treten zum Beispiel als Folge kleinster Produktionsungenauigkeiten auf und mindern hierdurch das Auflösungsvermögen. Die Präzision und Anwendbarkeit dieses analytischen Kalibrieralgorithmus wurde zunächst anhand numerischer Simulationen und schließlich an synthetischen Phantomen sowie Kleintieren *ex vivo* eindrucksvoll bewiesen. Durch Anwendung des Algorithmus wurden artefaktfreie Bilder mit einer um bis zu 50 % (in Abhängigkeit vorliegender Verkippungen) verbesserten, isotropen Auflösung von $160 \mu\text{m}$ erreicht. Hiermit wurde ein Verfahren bereitgestellt, das die flexible Verwendung linearer Ultraschallwandler zu tomographischen Untersuchungen gewährleistet. Eine modifizierte Anordnung, bei der die Orientierung des Linearwandlers um 90° gedreht wird und der Wandler schließlich ebenso um das Objekt rotiert, erlaubt die parallele Aufnahme mehrerer Schichten, wodurch die Messzeit gegenüber der vorangegangenen 2D-Aufnahme verkürzt werden könnte. Mithilfe von Simulationen wurde daher das Verständnis von durch Verkippung bedingter Artefakte von 2D auf 3D vertieft und um einen Algorithmus zur Bestimmung des radialen Abstandes des Wandlers aus einer 3D-Anordnung erweitert. Die Evaluierung an einem Phantom zeigte exemplarisch, dass hierdurch Volumen-Bildgebung betrieben werden und die Aufnahmezeit für 3D-Daten verkürzt werden kann.

Die experimentellen Ergebnisse aus der Rotation des Linearwandlers gaben Anlass dazu, den Fokus schließlich auf die Optimierung der Laufzeiten-Berechnung und damit des Auflösungsvermögens des ausgelegten PAUS-Tomographen zu richten. Die vorangegangenen Zusammenhänge aus der fehlerhaften Positionierung von Detektoren und resultierenden Bildartefakten gaben Anlass dazu, einen speziell für die PAUS-Tomographen-Geometrie geeigneten Kalibrieralgorithmus zu entwickeln. Zur Validierung des Systems für den klinischen Einsatz konnte auf eine hierfür entwickelte Beamforming-Plattform zurückgegriffen werden. Die Plattform sieht eine Möglichkeit zur Integration verschiedener Sendekonzepte vor. Im Gegensatz zur Photoakustik, bei der die Signalquelle intrinsisch ist, werden im Ultraschall zur Anregung akustische Wellen ausgesendet. Für das ausgelegte PAUS-System wurden zwei mögliche Sende-Strategien untersucht und verglichen. Im Subarray-Compounding sendet jedes lineare Array ebene Wellen aus. Im Plane-Wave-Verfahren formen verschiedene Arrays zusammen unter zeitverzögertem Aussenden eine ebene Welle. Die ebenen Wellen propagieren in Richtung des Tomographen-Zentrums. Die Eignung des ausgelegten Systems zur PAUS-Bildgebung konnte an synthetischen Phantomen und ersten *in-vivo*-Messungen am gesunden, menschlichen Fingergelenk erfolgreich nachgewiesen werden.

Das folgende Kapitel soll zunächst ein Überblick über den aktuellen Forschungsstand des vergleichsweise jungen Bildgebungsverfahrens der Photoakustik geben. Der Fokus wird hierbei schließlich auf die Entwicklung tomographischer Verfahren für den Einsatz in der präklinischen und medizinischen Bildgebung, z. B. in der Mammographie, an Kleintieren und menschlichen Extremitäten, gerichtet. Im Anschluss hieran wird in Kapitel 3 auf die physikalischen Grundlagen zur Erzeugung photoakustischer Signale durch Laser sowie auf die Ausbreitung und Detektion akustischer Wellen durch ein neuartiges, in dieser Arbeit zum Einsatz kommendes Detektionskonzept eingegangen. Die in dieser Arbeit untersuchten Simulations- und Rekonstruktionsalgorithmen (Kapitel 4) schaffen die Grundlage zur Auslegung des PAUS-Tomographen in Kapitel 5. Einen Schwerpunkt dieser Arbeiten bilden die Kapitel 6 und 7, in denen sich mit der Identifikation, Herleitung und Behebung von Rekonstruktionsartefakten der PAUS-Tomographie befasst wird. In den Kapiteln 8 und 9

werden die in dieser Arbeit entwickelten Algorithmen und Messkonzepte anhand von synthetischen Phantomen, Kleintieren ex vivo sowie Aufnahmen vom Finger in vivo validiert und detailliert auf die zugrundeliegenden, technischen Systeme eingegangen.

Grundlagen

Stand der Technik

Mit der Photoakustik, die auch unter dem Begriff der Optoakustik bekannt ist, steht ein physikalisches Phänomen im Fokus dieser Arbeit, das zuerst 1880 durch die Untersuchungen zum Photophon durch die Gruppe um Tainter und Bell Erwähnung fand [20]. In der Studie konnte gezeigt werden, dass die Applikation von Schallwellen unter Zuhilfenahme von Sammellinsen eine Modulation von Licht ermöglicht und damit eine kabellose Übertragung gewährleistet. Der zugrundeliegende, physikalische Zusammenhang ist durch den thermoelastischen Effekt gegeben. Trifft Licht einer geeigneten, kurzen Pulslänge auf einen Absorber, so ist dessen kurzzeitige Ausdehnung infolge des Zusammenspiels aus kurzzeitiger Energiedeposition und -abgabe in Form breitbandiger akustischer Wellen im Frequenzbereich von Ultraschall messbar und damit prinzipiell der medizinischen Bildgebung zugänglich.

Da für solch kurze Pulsdauern zunächst keine geeigneten Lichtquellen existierten, wurden alternative Energieträger untersucht. Als einer der ersten Forscher untersuchte Bowen 1981 den Zusammenhang der thermischen Erzeugung akustischer Wellen durch radiofrequente (RF) Signale und Mikrowellen zur Charakterisierung biologischen Gewebes [21]. Die große Wellenlänge von RF-Signalen resultierte in einer vergleichsweise geringen Auflösung einiger Zentimeter [22]. Erst die Entwicklung leistungsstarker Lasersysteme, durch die mithilfe einer Güteschaltung mittels Q-switch ns -Pulslängen erreicht werden, lenkte den Fokus auf die ursprüngliche Anregung mittels optischer Lichtquellen nach dem Modell von Tainter und Bell. Während anfangs vor allem spektroskopische Untersuchungen das Anwendungsfeld der Photoakustik ausmachten [23], konnte infolge technologischer Fortschritte in der Erzeugung von Pulsenergien im mJ -Bereich und höheren Repetitionsraten (oberhalb 20 Hz) sowie im Bereich der Detektion und Signalverarbeitung der Einsatz in den letzten Jahren auf den Bereich biomedizinischer Bildgebung erweitert werden [24, 25, 26]. Hier konnten die Vorteile der Photoakustik ausgenutzt werden: zum einen gewährleistet die monochromatische Anregung mittels Laser eine hohe Spezifität für absorbierende Strukturen, zum anderen wird durch die Detektion akustischer Wellen eine gegenüber rein optischen Verfahren um ein Vielfaches größere Eindringtiefe erreicht [27]. Über die Erweiterung der Lasersysteme durch optisch-parametrische Oszillatoren (OPO) konnten außerdem unterschiedliche Gewebetypen spektral angeregt werden [4]. Ein wesentlicher, begrenzender Faktor ist die limitierte Eindringtiefe eingestrahlt Lichts, dessen Wellenlängen wegen der geringeren Absorption durch umgebende Chromophore wie Melanin, im Bereich von $700\text{-}1100\text{ nm}$ liegen sollte. Aus diesem Grund sind die Untersuchungen vorwiegend auf die Bildgebung oberflächlicher

Strukturen oder Kleintieren eingegrenzt.

Auf die wesentlichen Fortschritte in der Optimierung des Verfahrens vor dem Hintergrund des Ziels der klinischen Anwendung wird im Folgenden näher eingegangen. Der Bereich der optischen Anregung durch Laser hat einen Technikstand erreicht, der geeignete Systeme auf Festkörper-, Dioden- oder Faserbasis kommerziell zugänglich macht. Wegen der Proportionalität zwischen der absorbierten Energie und der Signalamplitude, werden in tieferen Bereichen durch Streu- und Absorptionsprozesse vergleichsweise schwache PA-Signale induziert ($<10 \text{ kPa}$) [28].

Aus diesem Grund sind hoch-sensitive und außerdem breitbandige Schallwandler erforderlich. Das häufigste zum Einsatz kommende Detektionsprinzip, das seit langem bereits in der Ultraschall-Bildgebung eingesetzt wird, basiert auf einer Piezokeramik (PZT) [14, 29] oder auf einem Polymer-Film [30]. Ein PZT-Wandler mit einer Mittenfrequenz von 5 MHz erreicht unter Aussendung eines Einzelpulses beispielsweise eine axiale Auflösung (Tiefe) von etwa $150 \mu\text{m}$. Der Forschungsgruppe um Beard et al. gelang es einen Fabry-Perot Polymer-Film zu etablieren [31, 32]. Hierbei modulieren auftreffende Schallwellen zusammen mit der optischen Dichte auch die Reflektivität des mit einem Laser kontinuierlich beleuchteten Films. Diese Änderung ist in Form eines Intensitätsunterschieds messbar. Letzterer verläuft für geringe Phasenverschiebungen linear bis etwa 5 MPa [33, 34]. Gegenüber der piezoelektrischen Detektion besitzt die auf Interferometrie zurückzuführende Methode den Vorteil besonderer Empfangscharakteristika. So sind Signalfrequenzen bis zu 30 MHz bei einer Bandbreite von 20 MHz messbar [31]. Das Auflösungsvermögen liegt im Bereich von 100-200 μm . Der Einsatz der zumeist im Infrarot transparenten Filme ist vorteilhaft bei Anwendungen, wo Licht direkt durch den Empfänger geleitet wird, zum Beispiel im Umfeld endoskopischer Untersuchungen [35]. Die Forscher um Paltauf und Burgholzer untersuchten ein weiteres optisches Messkonzept auf Basis eines Mach-Zehnder-Interferometers und demonstrierten eine verbesserte Sensitivität gegenüber PZT-Wandlern bei einem Auflösungsvermögen von 150-250 μm [36]. Ein relativ junges Wandlerkonzept, das sich in den letzten Jahren etabliert und von den Fortschritten in der Mikrosystemtechnik profitiert hat, stellt die Detektion über kapazitive, mikromaschinerte Ultraschallwandler (*Micromachined Ultrasound Transducer* cMUT) dar. Die aktiven Strukturen werden hier mithilfe von Silizium-Wafern in Form von dünnen Membranen mit einem Durchmesser von 30 μm bis 1 mm (je nach Frequenz) hergestellt [37]. Auftreffende Druckwellen resultieren in der Oszillation dieser metallbeschichteten Membranen, deren Ausgangsstellung durch eine angelegte Ruhespannung aufrechterhalten wird. Die hierdurch hervorgerufenen Änderungen der Kapazitäten zwischen der schwingenden Membran und einer festen Elektrode führen zu einer messbaren, elektrischen Spannung. Gleichmaßen kann die Technologie zum Senden akustischer Wellen eingesetzt werden. Untersuchungen zur Optimierung der cMUTs für den Einsatz in der medizinischen Bildgebung wurden vor allem von der Gruppe um Oralkan und Khuri-Yakub vorangetrieben [38]. Der Vorteil dieses Messprinzips liegt in der verbesserten Bandbreite von typischerweise 120 %, damit um etwa 30-40 % höher als bei PZT-Wandlern, und im erhöhten Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) bei einem mit PZT-Wandlern vergleichbaren Auflösungsvermögen. Ein weiterer Vorteil der Technologie ist die Möglichkeit, direkt Schaltungen und elektronische Bauteile auf dem Wafer zu integrieren. Dadurch konnte beispielsweise die anfangs gegenüber PZT-Wandlern unterlegene Sensitivität verbessert werden [39]. Kürzlich konnte in einer vergleichenden Untersuchung

außerdem gezeigt werden, dass die verbesserte Empfangsdirektivität für den Einsatz der cMUTs in der biomedizinischen Bildgebung spricht [40].

In der wenig zeitkritischen, photoakustischen Mikroskopie (PAM) werden häufig Einzel-elemente, deren Fokussierung über spezielle Linsen eingestellt wird, in scannender Form eingesetzt. Das erreichbare Auflösungsvermögen kann hierbei auf unter $1\ \mu\text{m}$ herabgesetzt werden. Als Vorreiter photoakustischer Bildgebung ist die Forschergruppe um Wang et al. zu erwähnen. Als Wegbereiter biomedizinischer Anwendungen initiierten sie unter anderem die Verfahren von 3D-PAM, photoakustischer Tomographie (PAT), Mikrowellen-Tomographie sowie photoakustischer Dopplermessungen [5, 41]. Als eine der ersten Gruppen gelangen ihnen funktionelle, photoakustische Aufnahmen des Hirns einer Ratte in vivo [42]. Die Ergebnisse, die nicht-invasiv und transkraniel aufgenommen wurden, waren vergleichbar mit etablierten Verfahren wie fMRT und PET. Ein einzelner, fokussierter $3,5\text{-MHz}$ -Detektor mit einer -6-dB -Bandbreite von 80 % rotierte dabei um das Objekt und ermöglichte die Darstellung von Blutgefäßen zwischen 50 und $400\ \mu\text{m}$. Vergleichende Aufnahmen vor bzw. nach Stimulation der Tasthaare zeigten unterschiedliche, aktive Bereiche des Gehirns in Form stärker durchbluteter Gefäße bzw. Bereiche stärkerer Absorption. Die Aufnahmezeit für eine 2D-Schicht lag für eine 360° -Messung mit $1,5^\circ$ Schrittweite bei 16 Minuten. Der hohe intrinsische Kontrast kann durch Applikation spezieller Kontrastmittel, z. B. in Form von Nanopartikeln (NP), weiter erhöht werden. Die Gruppe um Wang et al. demonstrierte eine NP-vermittelte, um 63 % gesteigerte Absorption durch Gefäße [43]. Gegenwärtige Forschungsarbeiten beschäftigen sich mit der gezielten Lokalisierung der NP, zum Beispiel durch spezifische Antikörper, und alternativen NP-Geometrien. So zeigten Fournelle et al., dass stäbchenförmige Nanorods im Vergleich zu runden Partikeln effizienter sind. Deren Einsatzfähigkeit in Kombination mit spezifischen Antikörpern konnte eindrucksvoll an in-vivo-Untersuchungen einer Maus zur Lokalisierung arthritischer Entzündungen belegt werden [44]. Herauszuheben ist außerdem die Gruppe um Ntziachristos et al., die die multispektrale, photoakustische Bildgebung (MSOT) vorangetrieben hat. In ihren Arbeiten zeigen sie eindrucksvolle Visualisierungen des Hirns eines Zebrafischs, der in einem Gel eingebettet wurde, bis zur in-vivo-Darstellung von Mausextremitäten und -hirn [45, 46]. Die volumetrischen Messdaten wurden über die Rotation des untersuchten Objektes erreicht und mittels Maximum-Intensitäts-Projektionen in ein semi-tomographisches Bild überführt.

Der Einsatz der Photoakustik in einem tomographischen Messumfeld ist dagegen Teil der jüngeren Vergangenheit. Drei unterschiedliche Gruppen beschäftigen sich mit der Etablierung eines PAT-Tomographen für die Diagnose von Brustkrebs. Beim *Photoacoustic Mammoscope* der Gruppe van Leeuwen et al. kommt im Vergleich zu den vorangegangenen Konfigurationen eine Vielzahl an 1-MHz -PVDF-Wandlern, die auf einer Matrix zu insgesamt 588 Elementen zusammengefasst und einzeln verarbeitet werden, zum Einsatz [47]. Die Ansteuerung der Elemente wurde unter Verwendung einer einkanaligen Elektronik und Multiplexern realisiert. Über Translation des lichtleitenden Systems ($1064\ \text{nm}$, Q-switch Nd:YAG) konnten 3D-Bilder mit einer Auflösung zwischen 3,1 und $4,4\ \text{mm}$ erzeugt werden. Für einen Aufnahmebereich von $52 \times 52\ \text{mm}$ wurden anfangs 46 und in zweiter Version 30 Minuten benötigt [48]. Wegen der planen Detektorkonfiguration leidet die Entwicklung mit dem Nachteil sogenannter Limited-View-Artefakte. Rekonstruktionsmethoden, die dieses Problem adressieren, um trotz fehlender Messdaten hoch-aufgelöste Bilder zu erhalten, sind Gegenstand aktueller Forschung [49]. Um tomographische Aufnahmen zu realisieren,

entwickelten Kruger et al. einen Tomographen, bei dem anfangs ein gekrümmter Detektor aus 64 Elementen um 360° um die untersuchte Brust rotierte und auf Basis der Thermoakustik bei einer Anregungsfrequenz von 434 MHz tomographische Schnittbilder ermöglichte. Der Einsatz eines Mehrkanalsystems und die parallele Verarbeitung beschleunigten die Messdauer auf 9,5 Minuten für einen Patienten. Das Auflösungsvermögen konnte außerdem auf $1,5\text{ mm}$ verbessert werden [50]. Das System wurde in den letzten Jahren durch einen photoakustischen Tomographen ersetzt (OptoSonics, Oriental, NC, USA) [51]. Insgesamt 512 Schallwandler (2 MHz mit 70% Bandbreite) sind auf einer Hemisphäre angeordnet. Die Messpositionen werden durch Rotation des Schallwandler-Arrays vervielfacht. Durch den Einsatz divergenter Linsen trifft das Laserlicht (756 nm) konisch auf die Brust. Die Aufnahmedauer für volumetrische Aufnahmen der Brust liegt bei 3,2 Minuten. Für die Rekonstruktion (25 Minuten) werden Grafikkarten eingesetzt. Das System ermöglicht die Darstellung der Brust-Vaskularisierung unter einem Auflösungsvermögen von $0,42\text{ mm}$. Das *Laser Photoacoustic Imaging System* (LOIS) der Oraevsky-Gruppe beruht auf photoakustischer Tomographie und 120° -Messungen mittels gekrümmtem, kreisartigen Wandler, der aus 32 PDVF-Elementen besteht. Als Ergebnis konnte eine Auflösung von 1 mm gezeigt werden [52].

Gegenwärtige Untersuchungen beschäftigen sich insbesondere mit der Optimierung von PAT-Systemen. Vor dem Hintergrund der Limitation von PAT durch die begrenzte Eindringtiefe des Lichts stehen bislang Untersuchungen an Kleintieren und am menschlichen Finger im Fokus. Eine Vielzahl an Forschern beschäftigt sich daher aktuell mit der in-vivo-Ganzkörper-Darstellung von Kleintieren für den Einsatz in der biomedizinischen Forschung, wobei unterschiedliche Detektorgeometrien umgesetzt werden [53]. Gegenüber PET, μCT und μMRT erweist sich PAT hierbei als besonders kostengünstiges und mit Ultraschall kombinierbares Verfahren. Verwendet werden überwiegend Mehrkanalsysteme mit linearen [54] und speziell entwickelten, gekrümmten Ultraschall-Arrays [14, 55] auf PZT- oder PVDF-Basis. Die Beleuchtungseinheiten unterscheiden sich in der Anzahl verwendeter Fasern bzw. Beleuchtungswinkel sowie im applizierten Beleuchtungsmuster. Das erreichte Auflösungsvermögen liegt im Bereich von $150\text{ }\mu\text{m}$ und ist isotrop in axiale und laterale Richtung. Fortschritte in der Computer-Rechenleistung ermöglichen die Beschleunigung der Bilderzeugung durch den Einsatz parallelisierter, Grafikkarten-basierter (GPU) Rekonstruktionen [56]. Durch diese Optimierung rücken auch iterative Algorithmen zunehmend in den Fokus aktueller Forschung. Außerdem kann die multispektrale, quantitative Bildgebung zur Ganzkörper-Kleintier-Tomographie eingesetzt werden [57].

Eine Möglichkeit der Vereinfachung der bisher vorgestellten Systeme, bei denen kosten-aufwändige, gekrümmte Ultraschallwandler eingesetzt wurden, ist der Einsatz linearer Ultraschallarrays, die aufgrund ihrer kommerziellen Verfügbarkeit und flexiblen Einsatzes im Ultraschallbereich besonders interessant sind. In dieser Arbeit kommen lineare Arrays daher als Modell an das entwickelte, kombinierte Photoakustik/Ultraschall-System (PAUS) zum Einsatz, um die zum Stand der Arbeit unzureichende Positionsbestimmung von Detektoren in einem tomographischen Zusammenhang zu untersuchen. Mithilfe der Identifizierung und mathematischen Charakterisierung von durch Ungenauigkeiten der Positionierung hervorgerufenen Bildartefakten, konnten in Kapitel 6 und 7 für unterschiedliche Detektionsgeometrien geeignete Kalibriermethoden entwickelt werden, wodurch die Präzision der Laufzeiten-Berechnung erhöht wurde.

Gegenüber der Rotation von Arrays, liegt der Vorteil von PAT-Systemen, die eine 360°-Detektionsgeometrie aufweisen, in der Echtzeitfähigkeit und der Minimierung von Bildartefakten, die aus den ansonsten unzureichenden Messwinkeln oder Bewegungen des untersuchten Objektes resultieren. Zum derzeitigen Stand existieren zwar Systeme, die unter Verwendung von 32 bis 512 Ultraschallwandlern und Multiplexern echtzeitnahe Bildgebung ermöglichen [58]. Diese Systeme sind jedoch weitestgehend auf die Kleintier-Bildgebung und experimentelle Untersuchungen beschränkt und von der klinischen Routine weit entfernt [53]. Aus Kapitel 1 geht hervor, dass ein großes Potential der PAT-Bildgebung in der Visualisierung menschlicher Fingergelenke besteht, da hier die begrenzte Eindringtiefe von Licht ausreicht, um tomographische Schnittbilder zu erzeugen. Damit könnten von rheumatoider Arthritis (RA) Betroffene im Vergleich zu den bisher angewandten Verfahren, wie Röntgen, MRT und (Doppler-)US, von der hohen Spezifität und Auflösung durch PAT profitieren. Vor dem Hintergrund, die kombinierte PAUS-Bildgebung mit dem medizinischen Anwendungsfeld der RA der klinischen Routine zugänglich zu machen, wird ein Tomograph ausgelegt, der eine kombinierte Bildgebung aller 3 Fingergelenke gewährleistet. Gegenüber den jüngsten Forschungsergebnissen der Gruppen Oraevsky, Manohar, Razansky und Jiang [59, 60, 61, 62] unterscheidet sich das Vorhaben dieser Arbeit in der Auslegung eines ringförmigen Tomographen mit einer Vielzahl an Detektorelementen, die über Multiplexer verschaltet sind und bei denen das Potential der cMUT-Detektionstechnologie ausgeschöpft werden soll. Des Weiteren sollen durch das Verfahren des Scanners volumetrische Messdaten realisiert werden. Die Auslegung des PAUS-Tomographen konnte in der vorliegenden Arbeit mithilfe von Simulationen, in denen sowohl geeignete optische Komponenten als auch akustische Detektionsgeometrien untersucht wurden, umgesetzt werden. Zur frühzeitigen Identifikation und Ausschluss möglicher Bildartefakte wurden zunächst experimentelle Messungen durchgeführt. Mithilfe der Kenntnisse, die hieraus abgeleitet wurden, konnten dedizierte Kalibrieralgorithmen entwickelt werden. Zum Verständnis wird im folgenden Kapitel zunächst auf die hierfür relevanten physikalischen Grundlagen photoakustischer Tomographie eingegangen.

Physikalische Grundlagen

Als hybrides Verfahren unterliegt die photoakustische Tomographie den Prinzipien der Lichtausbreitung und -umwandlung sowie der Erzeugung und Fortpflanzung akustischer Wellen im Gewebe. Weil sich Photoakustik und Ultraschall in ihrer Natur ähneln und die vorliegende Arbeit kombinierte Bildgebung thematisiert, wird in Teilen auch auf die Charakteristiken der Ultraschall-Bildgebung eingegangen und die Unterschiede zur Photoakustik hervorgehoben. Insbesondere in den Kapiteln zu den Detektionsprinzipien (3.2.3) und zur Rekonstruktion (4.2.2) wird auf beide Verfahren eingegangen. Zunächst werden die physikalischen Grundlagen der in dieser Arbeit im Fokus stehenden Photoakustik im nachfolgenden Kapitel nach optischen und akustischen Prozessen unterschieden. Neben der technischen Voraussetzung von gepulstem Licht zur Erzeugung photoakustischer Signale ist das Verständnis der Theorie der Lichtausbreitung erforderlich, weshalb im folgenden Kapitel auf die optische Wechselwirkungen eingegangen wird und entscheidende Absorptionscharakteristika von Gewebe vorgestellt werden.

3.1 Gewebsoptische Grundlagen

Die medizinische Nutzung von Lasern beispielsweise in der Gewebediagnostik [63] oder im Zuge minimal-invasiver Eingriffe in der Ophthalmologie, wie etwa bei der Keratektomie [64], erfordert die Vorkenntnis der Strahlungsausbreitung im Gewebe. Lasersysteme werden dabei hinsichtlich ihrer Betriebsart, des eingesetzten Mediums und der Wellenlänge des emittierten Lichtes klassifiziert und sind dementsprechend variabel einsetzbar. Der Einsatz eines Lasersystems für die photoakustische Bildgebung ermöglicht eine spezifische Anregung von Gewebechromophoren mit gepulstem Licht und ermöglicht dadurch schließlich die Erzeugung akustischer Wellen. Technische Details des in der Arbeit verwendeten Lasersystems sind Gegenstand von Kapitel 8.1.1. Zunächst wird auf die Wechselwirkung von Licht mit Materie eingegangen und zwei Konzepte vorgestellt, die sich der Lichtausbreitung zum einen durch analytische Betrachtung (Lambert-Beer), zum anderen durch eine numerische Beschreibung von Streu- und Absorptionsprozessen (Monte-Carlo) innerhalb des Gewebes nähern.

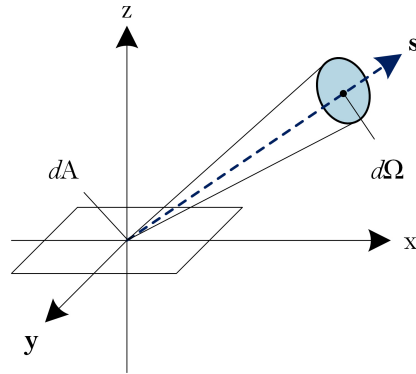


Abb. 3.1. Die Strahlungsdichte entspricht der Strahlungsleistung einer projizierten Fläche entlang Richtungsvektor s .

3.1.1 Lichtausbreitung nach Lambert-Beer

Die Wechselwirkung von Licht und Gewebe bedarf einer umfassenden Beschreibung komplexer Probleme. Vor dem Hintergrund einer Approximation des realen Strahltransportes beschreibt die Strahlungsdichte L die Strahlungsleistung P von einem Punkt der Strahlungsquelle je Raumwinkelement $d\Omega$ und Flächenelement dA unter dem Richtungsvektor s :

$$L = \frac{dP}{\mathbf{s} \cdot dA \cdot d\Omega} \quad (3.1)$$

Die resultierende Strahlungsdichte ist folglich vom Ort des Strahlers, der Richtung der Strahlung sowie des Abstandes zur Quelle der Strahlung abhängig. Das Durchsetzen von Materie durch einen Lichtstrahl läuft jedoch nicht verlustfrei ab. Infolge von Absorption beträgt der Verlust der Strahlungsdichte:

$$- \int_V \mu_a \cdot L(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t) dV \quad (3.2)$$

Hierbei ist der Absorptionskoeffizient μ_a (m^{-1}) ein gewebespezifisches Maß für die Wahrscheinlichkeit eines Absorptionsereignisses auf der im Gewebe zurückgelegten Strecke. Nach Lambert-Beer ergibt sich für den tiefenabhängigen (z) Intensitätsverlust durch Absorption von Lichtteilchen (Photonen) folgender exponentieller Zusammenhang in einem Medium, in dem ausschließlich Absorption vorliegt (d. h. Streuung $\mu_s = 0$):

$$I(z) = I_0 \cdot \exp(-\mu_a z) \quad (3.3)$$

Die Absorption von Lichtteilchen durch das Medium ist irreversibel und führt zu einem Energietransfer der Lichtenergie, z. B. zu Wärmeenergie. Überdies ist das Ausmaß des Energieverlustes abhängig von der Wellenlänge des eindringenden Lichtes. Der in Gleichung 3.2 definierte Verlust an Strahlungsdichte durch absorbierendes Medium beschreibt die Wechselwirkungen jedoch unvollständig. Stärker als infolge von Absorption führen Streuvorgänge zu erheblichen Verlusten der Strahlungsdichte entlang des Richtungsvektors s . Der Koeffizient μ_s beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Photon durch Streuereignisse

von seiner Trajektorie abweicht. Die Richtungsänderung in azimuthaler und Vorwärtsrichtung durch Streuung des nach dem Vorgang weiterhin vorliegenden Photons kann über die analytische Streuphasenfunktion (Heney-Greenstein-Funktion), die ihren Ursprung in der Beschreibung astrophysikalischer Streuprozesse besitzt, beschrieben werden.

$$p(\theta) = \frac{1}{4\pi} \cdot \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}} \quad (3.4)$$

Hierin charakterisiert der Anisotropiefaktor $g = \langle \cos \theta \rangle$ das Streuereignis hinsichtlich seiner Richtungsabhängigkeit. Der Wertebereich liegt zwischen -1 (rein rückwärts gerichtet) und 1 (rein vorwärts gerichtet).

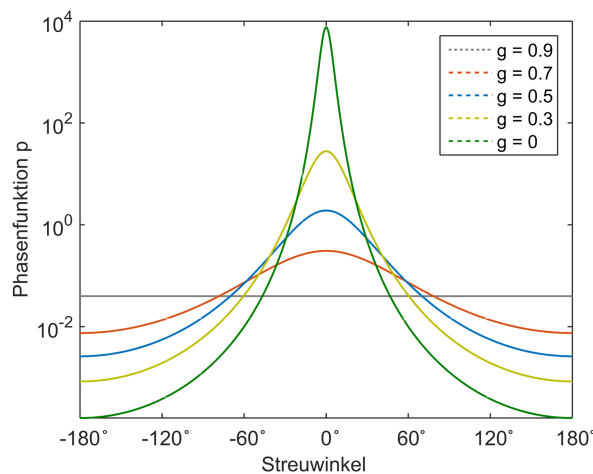


Abb. 3.2. Phasenfunktion nach Heney-Greenstein exemplarisch für Anisotropiewerte g zwischen 0 und 0.9

In biologischem Material nimmt der Anisotropiefaktor Werte größer Null an, sodass im Allgemeinen von einer Vorwärtsstreuung ausgegangen werden kann. Mie-Streuung, die den Hauptteil an Streuvorgängen im Gewebe ausmacht, wird als jener Prozess bezeichnet, der an vergleichsweise großen Streukörpern ($R \geq \lambda$) wie Strukturen biologischen Gewebes eine stark vorwärts gerichtete Streucharakteristik bedingt. Größere Volumen mit heterogenen Strukturen und hieraus resultierenden geweboptischen Unterschieden stellen eine größere Herausforderung dar und übertreffen infolge komplexer Wechselwirkungen die Möglichkeit analytischer Lösbarkeit.

3.1.2 Monte-Carlo-Ansatz

Die Eigenschaften biologischen Gewebes weichen von der vereinfachten Annahme homogener Schichten ab. Aus diesem Grund kann die Annahme nach Lambert-Beer nur als erste Approximation gesehen werden. Stark heterogenes Gewebe, wie zum Beispiel die Haut mit ihren komplexen Gefäßnetzwerken, erzwingt einen alternativen Ansatz zur Vorhersage von Licht-Gewebe-Wechselwirkungen. Als numerische Methode ermöglicht die Monte-Carlo-Simulation eine Aussage über die räumliche Wahrscheinlichkeitsverteilung von Licht. Eine

detaillierte Herleitung des Formalismus ist in [65] aufgeführt. In der vorliegenden Arbeit wird ein bestehendes Modell verwendet und daher nur auf die Bedeutung und den Ablauf der Simulation eingegangen [66].

Das Potenzial der Monte-Carlo-Simulation liegt in der statistischen Formulierung des Weges von Licht durch Materie. Die Genauigkeit des Verfahrens geht dabei mit der Anzahl betrachteter Ereignisse N , also der Menge an simulierten Photonen, mit \sqrt{N} [67]. Aus diesem Grund hielt das Verfahren erst durch die Entwicklung von Computern mit starker Rechenleistung Einzug in die Biowissenschaften, zum Beispiel zur Erzeugung von Modellen zur Laser-Gewebe-Wechselwirkung [68, 69].

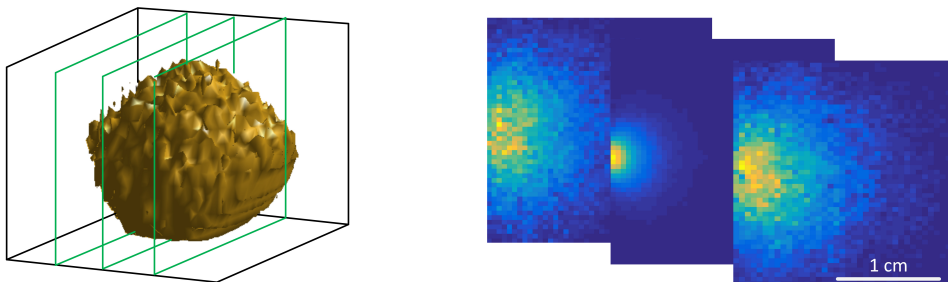


Abb. 3.3. *Links:* Volumen-Darstellung der Intensitätsverteilung innerhalb eines homogenen Mediums (mit Matlab[®] (MathWorks, Natick, USA)). *Rechts:* Exemplarische Darstellung dreier Schichten der Monte-Carlo-Simulation. Das Bild in der Mitte weist die höchste Intensität auf.

Unter Angabe von Einstrahlort, -richtung und -intensität sowie Streu- und Absorptionseigenschaften vorab modellierter Gewebeschichten werden zufällige Trajektorien sogenannter Photonenpakete erzeugt. Die Ortsauflösung des Modells ist durch die Voxelgröße definiert. Details zu den in dieser Arbeit betrachteten Geometrien und Simulationsparametern werden in Kapitel 5.2.2 erläutert. Abbildung 3.3 soll einen Eindruck über die Resultate der Monte-Carlo-Simulationen für ein einfaches Beispiel (entfernte, punktförmige Lichtquelle, homogenes Medium) vermitteln. Auf der rechten Seite sind die Verteilungen zum besseren Vergleich untereinander nicht normiert, d. h. die tatsächliche Intensität ist an der Position der Lichtquelle am höchsten (mittlere Schicht). Im vorliegenden Modell wurde die Abnahme von Photonenpaketen-Gewichten je zurückgelegtem Weg durch das untersuchte Medium simuliert [66]. Darüber hinaus liegt dem Modell eine vorab definierte Verteilung von Photonen an der Oberfläche des untersuchten Objektes zugrunde, die Schrittweite wird als variabel definiert, um den Rechenaufwand zu verringern.

Nach jeder Schrittweite kann die Bahn und Energie der Photonenpakete durch Streuung und Absorption beeinflusst werden. Das Auftreten der unterschiedlichen Szenarien wird durch eine zufällige Verteilung berücksichtigt. Werden Photonen absorbiert, so reduziert sich das Gesamtgewicht des Photonenpakets, zugleich wird die bisherige Energie des betreffenden Voxels entsprechend erhöht. Die absorbierten Photonen stehen nachfolgend nicht mehr zur Verfügung. Liegt ein Streuereignis vor, so bleibt das Gewicht des Photonenpakets erhalten, während die Richtung der Photonen von der linearen Ausbreitungsrichtung abweicht. Die Positionsänderung durch Streuvorgänge wird dabei durch die in Gleichung 3.2 definierten Henyey-Greenstein-Funktion und in Abhängigkeit einer Zufallszahl berechnet. Das Photonenpaket durchläuft oben genannte Prozesse solange, bis es zu einer kompletten Absorption des Pakets kommt oder eine vorab definierte Wegstrecke zurückgelegt wurde.

Eine vereinfachte Darstellung des Entscheidungspfades im Monte-Carlo-Modell ist in Abbildung 3.4 zu sehen. Das Ergebnis ist eine Wahrscheinlichkeitsverteilung der Photonen innerhalb des Objektes.

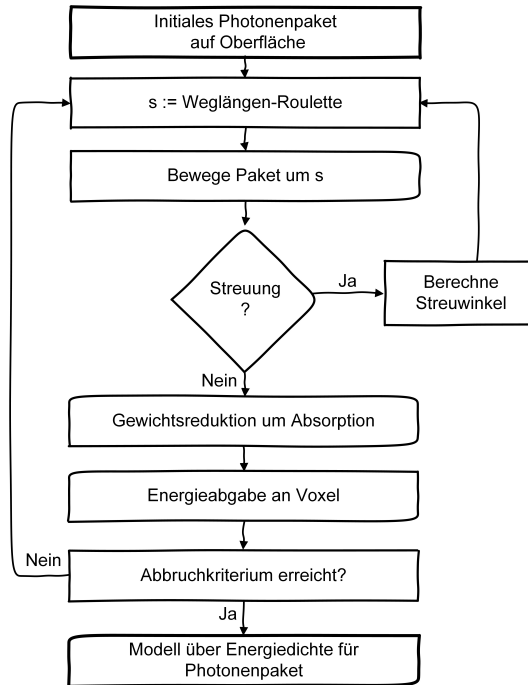


Abb. 3.4. Vereinfachtes Prinzip des Monte-Carlo-Algorithmus zur Beschreibung der Verteilung von Photonenpaketen im Gewebe

3.1.3 Absorption im Gewebe

In biologischem Gewebe wird die Eindringtiefe eingestrahlt Lichtes durch die absorbierenden Bestandteile der Haut bestimmt. Einen wesentlichen Anteil an Letzterer bilden Wassermoleküle, Proteine und Fette. Die Zusammensetzung verschiedener Gewebe mit Chromophoren beeinflusst den Kontrast optischer bzw. kombiniert optisch-akustischer Bildgebungsverfahren, wie die in dieser Arbeit thematisierte Photoakustik. Bevor die hierfür zugrundeliegenden physikalischen Mechanismen ausführlich in 3.2 erläutert werden, soll auf den Zusammenhang zwischen den Gewebeeigenschaften und deren Nutzen für die diagnostische Bildgebung eingegangen werden.

In der medizinischen Bildgebung wird die Wechselwirkung von elektromagnetischen Wellen bzw. Feldern mit dem untersuchten Gewebe ausgenutzt. Während sich zum Beispiel die Magnetresonanztomographie (MRT) die unterschiedlichen Relaxationszeiten von Gewebe zunutze macht, um so zu einer morphologischen und funktionellen Darstellung der untersuchten Struktur zu gelangen, bedienen sich optische bzw. optisch-akustische Verfahren der charakteristischen Absorptionseigenschaften von Gewebe. Die Bandbreite der in der Photoakustik applizierten Licht-Wellenlängen reicht über den Bereich sichtbaren Lichts (400-700 nm) hinaus bis ins nahe Infrarote (NIR) bis etwa 1100 nm . Da der Grad der Absorption eines Chromophores den erreichbaren Kontrast bestimmt, sollte

die Wahl des applizierten Lichtes unter Berücksichtigung der Absorptionscharakteristik des im Gewebe vorwiegend vorliegenden Chromophore geschehen. Abbildung 3.5 zeigt die wellenlängenabhängige Absorption der häufigsten Gewebe-Chromophore. Die unterschiedlichen Spektren verdeutlichen, weshalb bildgebende Verfahren, die auf Licht-Gewebe-Wechselwirkungen basieren, für eine kontrastreiche Darstellung attraktiv sind. So lässt sich durch die Anregung mittels monochromatischem Laserlichts gezielt das charakteristische Absorptionsverhalten des untersuchten Gewebetypen ausnutzen. Während Melanin und weitere als Hauptbestandteil der Hautoberfläche (Epidermis) typischerweise stark im kurzwelligeren Bereich ($< 400 \text{ nm}$), d. h. im Ultravioletten (UV), absorbiert, erreicht die Absorption durch Fette und Wasser im mittleren bis fernen Infrarot ($> 2000 \text{ nm}$) ihr Maximum. Die Mehrheit an Proteinen absorbiert Licht einer Wellenlänge unterhalb von 500 nm . Wegen der vergleichsweise geringen Absorption der zuvor genannten Moleküle als Hauptbestandteile der Haut, wird die maximale Eindringtiefe von Licht in Gewebe auf den Bereich von 700 bis 1000 nm erreicht. Da für die meisten optischen Verfahren Strukturen unterhalb der Hautoberfläche relevant sind, ist dieser Bereich - auch optisches oder diagnostisches Fenster genannt - besonders interessant.

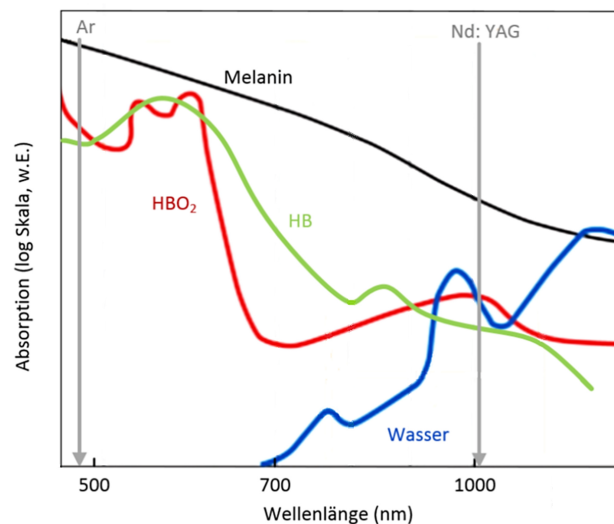


Abb. 3.5. Absorptionsspektrum der häufigsten Gewebechromophore im Bereich $400\text{-}1100 \text{ nm}$

Als optische Lichtquellen werden Gas-, Farbstoff- bzw. Festkörperlaser verwendet. Argon-Ionen-Laser werden aufgrund ihrer hohen Strahlungsleistung und zahlreichen emittierenden Wellenlängen unter anderem im blauen (488 nm) oder grünen Bereich (514 nm), z. B. zur Behandlung des grünen Stars (Glaukoma), eingesetzt. Diodenlaser sind Halbleiter-dotierte Lichtquellen, bei der durch Wahl des Halbleitermediums der komplette spektrale Bereich vom UV bis IR abgedeckt wird. Wegen ihrer besonderen Effizienz und kommerziellen Verfügbarkeit sind Nd:YAG-Laser die wichtigsten Vertreter der Festkörperlaser. Die emittierte Wellenlänge liegt bei 1064 nm . Mithilfe eines Frequenzverdopplers kann die Grundwellenlänge halbiert werden (532 nm). Die gegenüber anderen Gewebestrukturen stärkere Absorption des Laserlichts durch Hämoglobin ermöglicht eine kontrastreiche Darstellung der Blutgefäße. Auf das Funktionsprinzip des auch in dieser Arbeit eingesetzten Nd:YAG-Lasers wird in Kapitel 8.1.1 näher eingegangen.

3.2 Akustische Grundlagen

Im Folgenden wird auf die weiteren physikalischen Randbedingungen, die für die Bildung akustischer Wellen nach der Lichtapplikation notwendig sind, eingegangen und schließlich deren Ausbreitung und Empfang thematisiert.

3.2.1 Photoakustischer Effekt: Laserinduzierte akustische Signale

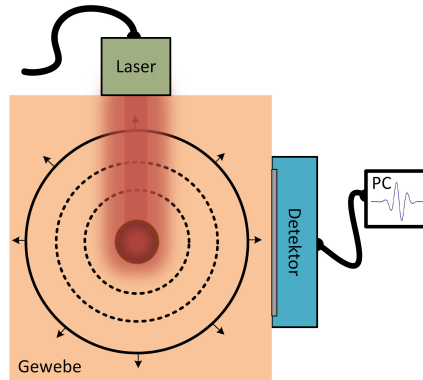


Abb. 3.6. Schematische Darstellung des photoakustischen Messprinzips: Laser-induzierte, thermoelastische Drucktransienten im Ultraschallbereich in einem Absorber, die über einen Schallwandler umgewandelt werden.

Der Begriff des photoakustischen Effekts bezeichnet die Umwandlung elektromagnetischer Energie in Form von Licht in akustische Drucktransienten. In der photoakustischen Bildgebung nutzt man die lichtinduzierte Aussendung von Schallwellen zur Ableitung anatomischer Strukturen. 3.6 veranschaulicht das Messprinzip der Photoakustik stark vereinfacht. Für den Aufbau photoakustischer Drucktransienten ist nur der Lichtanteil relevant, der absorbiert wird. Die absorbierte Energie H entspricht also nur dem absorbierten Anteil der in 3.3 eingeführten Strahlungsdichte. Die vorab erläuterten Streu- und Reflexionsvorgänge müssen zwar in der Energiebilanz des für die Erzeugung der Signale notwendigen Gesamtenergieeintrags berücksichtigt werden, sind hinsichtlich des Konversionsprozesses jedoch unbedeutend. Voraussetzung für das Zustandekommen thermoelastischer Expansion ist das Zusammenspiel folgender physikalischer Zusammenhänge: Thermische Relaxation und Druckaufbau. Wird elektromagnetische Strahlung durch ein Partikel absorbiert, so führt dies zur Erwärmung. Der Abbau der thermischen Energie bedingt innerhalb des Partikels einen Druckaufbau und führt zur Ausdehnung des Partikels unter Abgabe des Drucktransienten an seine Umgebung. Hierfür muss folgender Zusammenhang zwischen der Laserpulsdauer, der thermischer Relaxation und dem Druckaufbau gewährleistet sein [70]

$$\tau \ll \frac{\Delta l^2}{4k} \quad \text{und} \quad \tau \ll \frac{\Delta l}{c} \quad (3.5)$$

Die Pulsdauer des Lasers wird durch τ beschrieben, Δl bezeichnet die optische Eindringtiefe und k die Wärmeleitfähigkeit. Die Geschwindigkeit von Schall im Medium wird mit c angegeben. Folglich muss die Pulsdauer derart kurz gewählt werden ($< 50ns$), dass die

thermische Diffusion (*Thermal Confinement*) vernachlässigbar ist. In dieser Arbeit werden Laser einer Pulsdauer unterhalb von 10 ns betrieben. Für solch kurze Pulse lässt sich der durch den Energieeintrag H aufgebaute, initiale Druck $p_0(r)$ zum Zeitpunkt der Beleuchtung über den Grüneisen-Parameter γ ausdrücken

$$p_0(\mathbf{r}, t = 0) = H(\mathbf{r}) \cdot \gamma \quad (3.6)$$

Der Grüneisen-Parameter stellt vereinfacht ein Maß für die Effizienz der Energieumwandlung von Wärme in mechanische Energie in Form von Druck dar, ist außerdem temperaturabhängig und kann für unterschiedliche Gewebetypen näherungsweise als konstant angenommen werden.

3.2.2 Ausbreitung photoakustischer Druckwellen

Zur Beschreibung der hervorgerufenen Druckwelle muss der zeitliche Verlauf von Gleichung 3.6 betrachtet werden. Unter der vereinfachten Annahme eines akustisch homogenen Mediums ergibt sich der Druck in Abhängigkeit von Ort r und Zeit t durch die Lösung der folgenden Differentialgleichung [71]

$$\left[\nabla^2 - \frac{1}{c^2} \frac{\partial}{\partial t^2} \right] p(\mathbf{r}, t) = -\frac{\beta}{C_p} \frac{\partial}{\partial t} H(\mathbf{r}, t) \quad (3.7)$$

Innerhalb Gleichung 3.7 bezeichnet β den Wärmeausdehnungskoeffizienten und beschreibt das Verhältnis aus der Volumenausdehnung ∂V und der Temperaturänderung ∂T ($\beta = \frac{1}{V} \frac{\partial V}{\partial T}$). C_p ist die spezifische Wärmekapazität und beschreibt das Vermögen eines Mediums Wärme zu speichern.

Eine Beschreibung des Verlaufs photoakustischer Signale gelingt durch die Lösung der Wellengleichung. $H(\mathbf{r}, t)$ in Gleichung 3.6 kann durch das Produkt aus der zeitlichen Laserintensität, die infolge sehr kurzer Pulsdauern als Dirac-Impuls $\delta(t)$ angenommen werden kann, und der räumlichen Absorptionsfunktion $A(r)$ umformuliert werden

$$H(\mathbf{r}, t) = A(\mathbf{r})\delta(t) \quad (3.8)$$

Die analytische Lösung zu Gleichung 3.7 für komplexe Absorbergeometrien und für den Signalempfang auf einer geschlossenen Detektoroberfläche S kann mittels Poisson-Integral berechnet werden und ist gegeben als [72]

$$p(\mathbf{r}_D, t) = \frac{1}{4\pi c} \frac{\partial}{\partial t} \int dS \frac{p_0(\mathbf{r})}{|\mathbf{r}_D - \mathbf{r}|} \Big|_{ct=|\mathbf{r}_D - \mathbf{r}|} \quad (3.9)$$

Der Abstand eines Detektorelements vom Absorber ist definiert durch \mathbf{r}_D . Anhand dieser Gleichung lassen sich photoakustische Signale, die durch einen entfernten Detektor empfangen werden, nach Ort und Zeit beschreiben.

Die zirkuläre Integration der Druckwellen ausgehend vom Detektorelement gemäß $ct = |\mathbf{r}_D - \mathbf{r}|$ stellt eine Verbindung des Messvorgangs der Photoakustik mit klassischen tomographischen Verfahren her. In der Computertomographie (CT) werden die gemessenen Signale durch ein gewichtetes Linienintegral zwischen Quelle und Detektorelement

beschrieben und in den sogenannten Radonraum überführt. Das in Gleichung 3.9 eingeführte Poisson-Integral kann vereinfacht dargestellt als Radon-Integral für (mehrdimensionale) homogene Räume aufgefasst werden, mit dem Unterschied, dass in der Photoakustik aufgrund der kugelförmigen Ausbreitung der Signale entlang von Kugeloberflächen (3D) bzw. Kreissegmenten integriert wird, anstatt entlang von Strahlen (Röntgen).

Sphärische Absorber

Gleichung 3.9 stellt die allgemeine Form der laserinduzierten Oszillation für unregelmäßige Absorbergeometrien dar. Häufig lassen sich die für die photoakustische Bildgebung im medizinischen Umfeld relevanten Strukturen auf symmetrische Formen zurückführen (z. B. Zylinder und Sphären). Setzt man einen hinreichend großen Detektorabstand r zum homogen beleuchteten Absorber mit Radius R voraus ($r \gg R$), so ergibt sich das Poisson-Integral in Gleichung 3.9 im Bereich $R > r \geq 0$ zu [70]

$$p(r, t) = \frac{r + ct}{2r} p_0(r + ct) + \frac{r - ct}{2r} p_0(-r + ct) + \frac{r - ct}{2r} p_0(r - ct) \quad (3.10)$$

Der Druckverlauf besteht offenbar aus drei Anteilen. Der erste Term beschreibt eine nach innen gerichtete Druckwelle (konvergierend), die wiederum eine divergierende Druckwelle auslöst (zweiter Term). Der zuerst am Detektor ankommende Anteil der Druckwelle wird durch den dritten Term dargestellt. Zusammen bilden die Terme in Gleichung 3.10 eine für die Photoakustik charakteristische Signalform, auf die in Kapitel 4.1.1 genauer eingegangen wird. Im Unterschied zur Ultraschall-Bildgebung, in der die Wandlerfrequenz die generierte Signalfrequenz definiert, bestimmt hier die Absorbergröße (r) die Frequenz des photoakustischen Signals. Diese Tatsache kann dafür genutzt werden, um das Detektionssystem hinsichtlich maximaler spektraler Ausbeute anhand des zu erwartenden Spektrums relevanter Strukturen auszulegen. Die Durchmesser der im Gewebe vorliegenden Absorber reicht von wenigen μm bis mm , weshalb man in der Photoakustik ein gegenüber Ultraschall breitbandigeres Signalspektrum im MHz -Bereich generiert.

Die zuvor vorgestellten, zeitlichen Druckverläufe stellen eine idealisierte Abbildung unter Vernachlässigung weiterer, signalformender Prozesse dar. Im folgenden Abschnitt werden zwei in dieser Arbeit zu trage kommenden Verfahren der Schallwellen-Detektion betrachtet. Deren Einfluss auf die Signalformung ist Teil von Kapitel 4.

3.2.3 Empfang durch Piezokeramiken und cMUTs

Aufgrund der vergleichbaren Signalspektren von Ultraschall und Photoakustik im Bereich zwischen 1 und 20 MHz profitiert Letztere von bereits etablierten Schallwandlern. Am meisten verbreitet sind Detektionssysteme auf Basis piezoelektrischer Keramiken. Das junge Schallwandlerprinzip der *Capacitive Micromachined Ultrasound Transducer* (cMUT) nutzt Fortschritte in Fertigungstechnologie und Materialentwicklung und stellt daher eine interessante Alternative dar. Zunächst werden beide Methoden kurz erläutert und schließlich deren Vor- und Nachteile herausgestellt.

Piezowandler

Piezoelektrizität bezeichnet die durch Verformung generierte elektrische Polarisationsänderung, wodurch eine elektrische Spannung hervorgerufen wird. Umgedreht wird durch Änderung der Polarisation durch Anlegen einer elektrischen Spannung die Aussendung einer Druckwelle forciert. Als piezoelektrische Materialien werden typischerweise Keramiken, zum Beispiel in der Zusammensetzung Blei-Zirkonat-Titanat (PZT), eingesetzt. Trifft eine Druckwelle auf diesen kristallinen Stoffverbund, so erzeugt diese eine Stauchung. Diese elastische Verformung des Materials ruft eine Verschiebung der Ladungsverhältnisse hervor, die als elektrische Spannung messbar ist.

cMUTs

Profitierend von der Entwicklung mikromaschinierter Herstellungsprozesse und integrierter Schaltungen besitzt das Schallwandler-Prinzip der cMUTs großes Potential für die medizinische Schalldetektion. cMUTs sind speziell hergestellte Kondensator-Zellen, deren Aufbau schematisch in Abbildung 3.7 dargestellt ist. Eine eintreffende Druckwelle ruft an dünnen, metallbeschichteten Membranen, etwa aus Silizium oder Siliziumnitrid, Oszillationen hervor. Silikonsubstrate, in die Kavitäten eingebracht werden, dienen als Grundelektroden [73, 39]. Die kapazitiven Veränderungen zwischen der schwingenden Membran und der festen Elektrode sind in Form einer elektrischen Spannung messbar. Um eine Druckwelle detektieren zu können, liegt im Empfangsfall eine Ruhespannung an (*Bias Voltage*). Die Bias Voltage wird außerdem im Sendefall dazu genutzt, um die nicht-lineare Eigenschaft der cMUTs zu unterdrücken. Eine Erhöhung der *Bias Voltage* resultiert in einer verbesserten Sensitivität. Ein Verkleben der Membran mit dem Grundsubstrat durch eine zu große *Bias Voltage* sollte jedoch vermieden werden. Die Signalamplitude kann als Funktion von der erzeugten cMUT-Kapazität, der Größe der Kavität bzw. Membrandicke, der *Bias Voltage* sowie der Frequenz eintreffender Druckwellen beschrieben werden [39, 38].

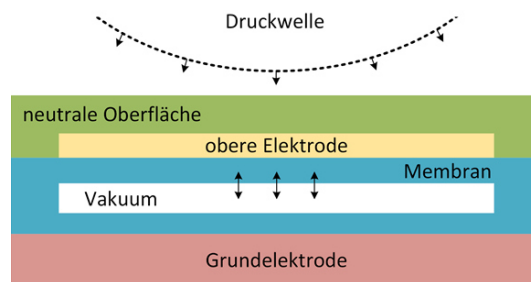


Abb. 3.7. Vereinfachter Aufbau eines cMUT-Kondensators zur Detektion akustischer Wellen durch elektrostatische Kräfte auf eine eingeschlossene Membran

Vergleich

Für bildgebende Systeme sind das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR), die Bandbreite sowie die Dynamik wichtige Kriterien. Das Prinzip der kapazitiven Schallwandlung konnte sich zunächst in der Bildgebung gegenüber PZT-Wandlern aufgrund des für eine vergleichbare Sensitivität erforderlichen, großen elektrischen Feldes von 10^6 V/cm (gegenüber kV/cm) nicht durchsetzen. Die Verwendung integrierter Schaltbausteine und mikromaschinierter Prozessierung ermöglichte die Fertigung kleinster Kavitäten ($< 0,1 \mu\text{m}$), für die die erforderliche Feldstärke bereits bei wenigen Volts erreicht wird. Damit konnte die

Anforderung an eine verbesserte Leistung der cMUTs nicht nur erfüllt, sondern außerdem eine miniaturisierte Anwendung im medizinischen Umfeld, z. B. im Bereich intravaskulärer Bildgebung [74], ermöglicht werden. Die Sensitivität von Piezowandlern geht dagegen unter anderem mit deren Aperturgröße einher. Abbildung 3.8 zeigt einen Vergleich der experimentellen Aufnahme eines Fadenphantoms mittels zweier, vergleichbarer cMUT- und PZT-Wandler. Exemplarisch wurde jeweils ein A-Scan dargestellt. Unter Verwendung des cMUT-Wandlers ist der SNR um ein Vielfaches erhöht. Die zeitlichen Abstände der gemessenen Signale lassen sich durch die von Hand positionierten Ultraschallwandler erklären und haben auf den Vergleich keinen Einfluss.

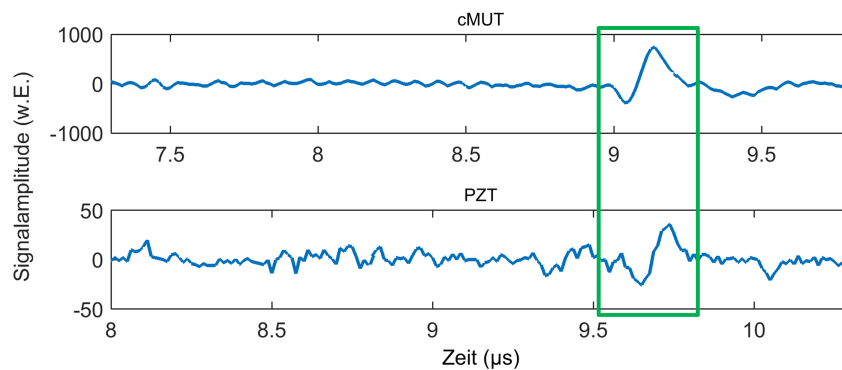


Abb. 3.8. Zwei A-Scans eines Fadenphantoms im Vergleich für einen linearen PZT- und cMUT-Wandler. In dem experimentellen Beispiel liegt der SNR bei Verwendung des cMUT-Wandlers um ein Vielfaches höher. Man berücksichtige die unterschiedliche Ordinaten-Skalierung für beide Aufnahmeverfahren.

Gegenüber PZT-Wandlern besitzen cMUTs außerdem den Vorteil einer erhöhten Bandbreite (etwa 30 % höher), geringeren Direktivität sowie gestiegene Integrierbarkeit bei vergleichbarer Leistung [75, 40]. Abbildung 3.9 zeigt die Direktivität der unterschiedlichen Sensoren im Empfangsfall für Frequenzen zwischen 2 und 10 MHz. Darunter ist deren Einfluss auf die Bildgebung anhand eines rekonstruierten Bildes eines standardisierten Ultraschallphantoms dargestellt. Die Methoden der Bilderzeugung aus akustischen Signalen sind Gegenstand von Kapitel 4. Für den Vergleich beider Detektionstechniken ist relevant, dass die Abbildungen in 3.9 (unten) unter möglichst identischen Bedingungen (Anzahl der Elemente, Arbeitsfrequenz, Rekonstruktion) bei einer Anregungsfrequenz von 8 MHz erzeugt wurden [75]. Der Vergleich zeigt, dass cMUTs hinsichtlich der erzeugten Bildgüte mit PZT-Wandlern Schritt halten können, der Kontrast außerdem verbessert wird. Sowohl bei PZTs als auch cMUTs kann es in Abhängigkeit der Wandlergeometrie im Empfangsfall zu *Acoustic Crosstalk* kommen, einer Übergangsschwingung benachbarter Zellen. Das an einer Zelle detektierte Signal erfährt hierdurch unerwünschte Nebenschwingungen und beeinträchtigt damit direkt die Bildgüte. Die Reduktion von Crosstalk ist Teil gegenwärtiger Forschung [76, 77]. Vor dem Hintergrund des oben aufgeführten Potentials der cMUTs für die medizinische Bildgebung [19], kommt die Technologie in der vorliegenden Arbeit unter anderem in einer neuartigen, tomographischen Anordnung zum Einsatz.

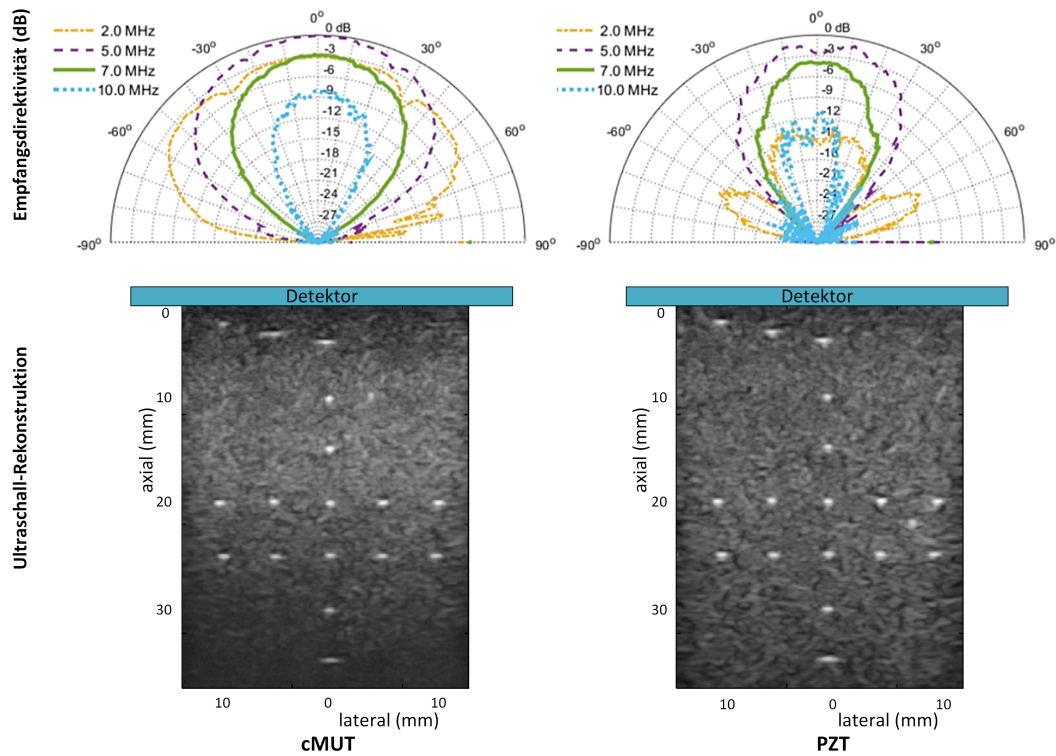


Abb. 3.9. Vergleich der Empfangsdirektivität (oben) von cMUT (links) und PZT (rechts) für unterschiedliche Arbeitsfrequenzen (Abb. nach [40]). Darunterliegende Abbildungen zeigen Ultraschall-Rekonstruktionen des gleichen Phantoms im Vergleich für cMUT- und PZT-Wandler unter vergleichbaren Bedingungen (Abb. nach [75]).

3.3 Vorteile der Tomographie

Im Folgenden soll der Vorteil tomographischer Untersuchungen gegenüber Aufnahmen, bei denen aus einer Richtung gemessen wird, herausgestellt werden. Zunächst wird hierfür der Messvorgang im B-Mode der tomographischen Akquisition gegenüber- und schließlich relevante Detektionsgeometrien vorgestellt.

3.3.1 B-Mode vs. Tomogramm

Für die meisten technischen und medizinischen Anwendungen ist das klassische Messprinzip (eine Richtung) ausreichend, z. B. wenn Grenzschichten bzw. Gewebe untersucht werden, zu denen der Schallwandler nahezu parallel ausgerichtet ist, bei der Darstellung sehr kleiner Strukturen oder wenn das Auflösungsvermögen unkritisch ist ($> cm$), wie z. B. in der Sonarbildgebung.

B-Mode bezeichnet die parallele Anordnung vieler Amplituden-Darstellungen (A-Scans) zu einem zweidimensionalen Bild (axiale Tiefe, laterale Breite), in dem die Amplitudeninformation in Grauwerte überführt wird. In der Photoakustik wird die Abbildungstiefe weiter infolge der begrenzten Eindringtiefe des Lasers eingeschränkt. Aufgrund der anisotropen Abbildungsqualität in axiale und laterale Richtung, ist eine geschlossene Darstellung von Objektgeometrien in der klassischen Reflexions-Bildgebung nicht möglich. In der Medizin

kann dieser Umstand zum Beispiel die Beurteilung von Gefäßen erschweren. In Kapitel 5 wird auf den Zusammenhang zwischen der Fähigkeit ausgedehnte Strukturen real abzubilden und der angewandten Detektionsgeometrie anhand von Simulationen eingegangen.

Abhilfe gegenüber anisotroper Auflösung verschafft die tomographische Akquisition von Messdaten in Form von Tomogrammen. Hierbei ist das Untersuchungsobjekt teilweise oder komplett vom Messsystem eingeschlossen, d. h. es liegt eine Vielzahl an Messrichtungen zugrunde. Man unterscheidet tomographische Messungen in Transmission, bei der die Abschwächung und die Schallgeschwindigkeit charakterisiert werden können, und in Reflektion zur Darstellung der Echogenität, der Reflektions- und Streueigenschaften im Gewebe. Letztere wird auch *Circular Compounding* genannt und ist Gegenstand dieser Arbeit.

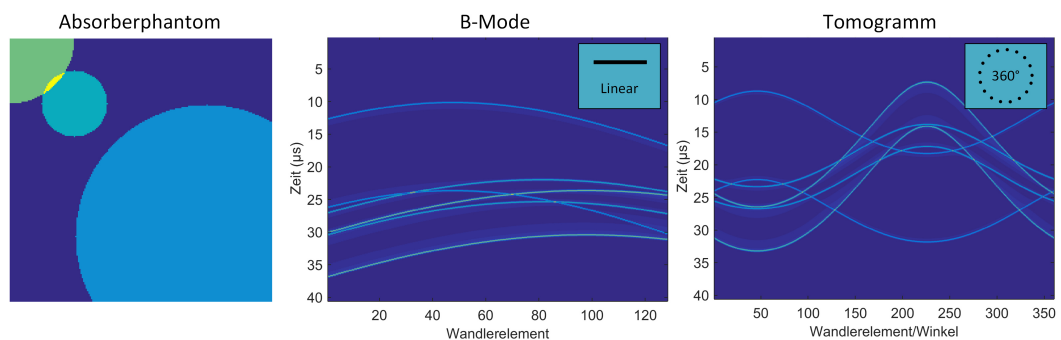


Abb. 3.10. Simuliertes, numerisches Phantom bestehend aus 3 unterschiedlich stark absorbierenden Sphären (links) und dazugehörige Messdatensätze. Verglichen wird eine Messung im B-Mode, d. h. aus einer Sichtrichtung, anhand eines linearen Detektorarrays (mittig) mit dem Tomogramm, zusammengesetzt aus einer Vielzahl von Messrichtungen, für eine kreisförmige Detektionsgeometrie (rechts). Die Messdaten zeigen die Wellenfronten der photoakustischen Druckwellen.

Abbildung 3.10 zeigt anhand eines numerischen, photoakustischen Absorberphantoms (links) die (simulierten) Messdaten unter einem Sichtwinkel (B-Mode) mittels linearem Array im Vergleich zu der Aufnahme von 360 kreisförmig angeordnete Punktdetektoren (rechts). Zur Generierung der Messdaten wurde auf die Lösung der Wellengleichung für sphärische Absorber in Gleichung 3.10 zurückgegriffen. Die hierfür verwendeten Parameter (Frequenzen, Schallgeschwindigkeit etc.) sind identisch und daher für den Vergleich der Aufnahmemodi zunächst nicht von Bedeutung. Jeder sphärische Absorber generiert in Abhängigkeit der Absorptionscharakteristik (exemplarisch farbcodiert) infolge des in Gleichung 3.10 beschriebenen Druckverlaufs je zwei Wellenfronten im Datensatz. Die winkelabhängige Darstellung der Messdaten im tomographischen Fall zeigt die Analogie zu der aus der Computertomographie bekannten Repräsentation in Form von Sinogrammen im Radonraum. Während in der CT-Bildgebung Messungen bis 180° infolge der Objekt durchdringenden Röntgenstrahlung ausreichen, um die untersuchte Struktur abzubilden, ist beim Circular Compounding jedoch eine geschlossene Aufnahme aus 360° notwendig. Im Fall eines kreisförmigen Detektors formen die Druckamplituden einen sinusförmigen Verlauf in der Tomogramm-Darstellung.

Tomographische, photoakustische Systeme, die das untersuchte Objekt aus unterschiedlichen Richtungen erfassen, ermöglichen ein isotropes räumliches Auflösungsvermögen, realistische Abbildung ausgedehnter Strukturen und erweitern das Sichtfeld der Anwendung. Zur

Umsetzung photoakustischer Tomographie kommen verschiedene Systeme zum Einsatz. So werden rotierende Einzelwandler, lineare Arrays, Kreissegmente oder geschlossene Systeme angewandt, um Schnittbilder zu generieren. Untersuchungen zum Prinzip der tomographischen Bildgebung, der Optimierung der Abbildungsgüte sowie zur Charakterisierung eines hybriden photoakustischen Tomographen zur Bildgebung an Extremitäten bzw. Kleintieren sind Gegenstand dieser Arbeit.

3.3.2 Medizinisches Anwendungsfeld: Rheumatoide Arthritis

Photoakustische Tomographen sind aufgrund der limitierten Eindringtiefe der Beleuchtungseinheit auf gut zugängliche Organe bzw. Objekte beschränkt. Ein medizinisches Anwendungsfeld liegt zum Beispiel im Bereich der Früherkennung von Brustkrebs [78]. Geschlossene, das Objekt einschließende Tomographen eignen sich zur Kleintierbildgebung oder im medizinischen Umfeld zur Visualisierung von Extremitäten. Ein interessanter Anwendungsbereich liegt in der Darstellung der Fingervaskularisierung.

Das Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis (RA) ist geprägt durch entzündete Schwellungen im Bereich der Fingergelenke. Etwa 2 % der Weltbevölkerung sind hiervon betroffen [79]. Durch den autoimmunen Angriff im Knochenzwischenraum wird die Synovium-Membran beschädigt. Es kommt zur Unterversorgung des Knorpels mit Sauerstoff (Hypoxie). Entzündungsprozesse setzen ein und führen zum Abbau des Knorpels und zu Mikrovaskularisierungen am Fingergelenk, die sich nach außen als schmerzhafte Schwellung bemerkbar machen.

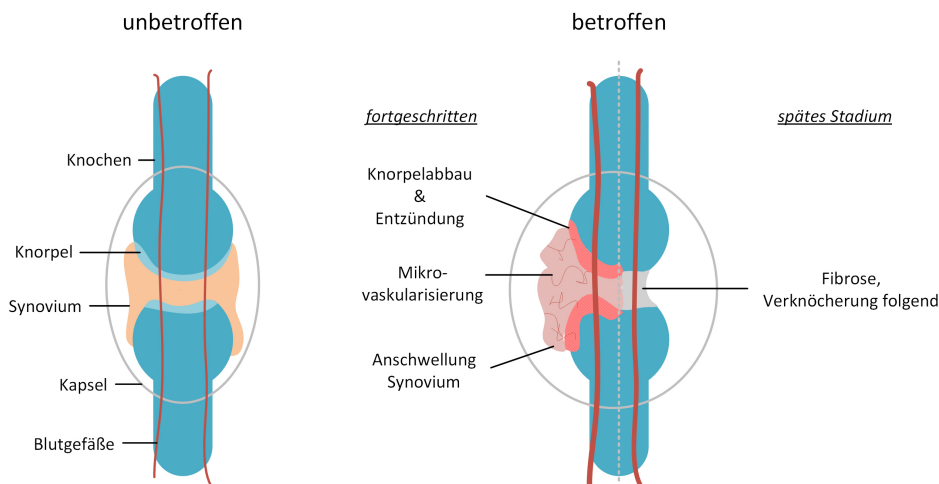


Abb. 3.11. Vereinfachte Darstellung der Fingergelenkspalte und von rheumatoider Arthritis betroffener Bereiche. Infolge von Entzündungsprozessen kommt es zu Mikrovaskularisierungen und dem Abbau des Synoviums. Die einsetzende Fibrose kann zur Versteifung des Fingergelenks führen.

Im späten Stadium führt die einsetzende Fibrose zu einer festen Verbindung zwischen den Knöcheln. Das Fingergelenk wird unbeweglich und damit für Betroffene zu einer starken Belastung. Alle drei Fingergelenke können hiervon gleichermaßen betroffen sein. Vom distalen Ende aus sind dies folgende Gelenke: DIP (Articulationes interphalangeales distales), PIP (A. interph. proximales) und MCP (A. metacarpophalangeae). In Abbildung 3.11 ist der

betroffene Bereich um das Fingergelenk für unterschiedliche Stadien des Krankheitsbildes schematisch dargestellt. Um schwerwiegende Folgen wie den Verlust der Finger- oder Handmobilität zu verhindern, bedarf es einer frühen Diagnose. Auch wenn die genaue Ursache von RA bislang unverstanden ist, ermöglicht nur die Früherkennung innerhalb der ersten Monate eine wirksame Behandlung mit Entzündungshemmern [80]. Gegenüber den etablierten Bildgebungsverfahren (MRT, CT, Röntgen) ermöglicht Ultraschall eine nicht-ionisierende, kostensparende und hochauflösende Darstellung von Fingergelenken (vgl. Kapitel 2). Für die Visualisierung kleinster, entzündungsbedingter Vaskularisierungen ist dieses Verfahren jedoch nicht geeignet. Hierin besteht das Potential der tomographischen photoakustischen Bildgebung. In Kombination mit Ultraschall liefert die Photoakustik Informationen, die zur frühen RA-Diagnose an auffälligen Fingergelenken hilfreich sein können. Durch Ultraschall können pathogene Veränderungen des Knorpelgewebes und durch Photoakustik verstärkte Durchblutungen visualisiert werden (vgl. Kapitel 3.1). Aus diesem Grund könnte sich die Kombination beider Verfahren zur Erkennung und Klassifizierung der RA eignen.

Algorithmen und Simulationen

Simulation und Rekonstruktion

Im vorangegangenen Kapitel wurden die physikalischen Prozesse, die zu der Entstehung photoakustischer Signale beitragen, erläutert und eine Näherung zur mathematischen Beschreibung des zeitlichen Druckverlaufs vorgestellt. Mithilfe dieser Approximationen und anhand von Simulationen ist es möglich ein bildgebendes System anwendungsgerecht auszulegen. So kann das System hinsichtlich der relevanten Signalfrequenzen spezifiziert und eine Beurteilung der erreichbaren Abbildungsgüte sowie die Identifikation auftretender Artefakte vorgenommen werden. Die vorliegenden Simulationen dienen also der optimalen Signalausbeute hinsichtlich des SNR und damit der Optimierung des Systems. In diesem Kapitel wird die Simulation und Rekonstruktion photoakustischer Signale betrachtet.

Aufbauend auf Kapitel 3.2.2 wird zunächst auf wesentliche Einflussfaktoren eingegangen, die die Form des Signals beeinflussen, und zwei unterschiedliche Herangehensweisen zur Signalsimulation erläutert. Anschließend wird sich dem inversen Problem zur Berechnung des Ortes der Signalquelle angenommen. Über die Rekonstruktion zeitaufgelöster Signale gelangt man zu Grauwert-Bildern. Der in dieser Arbeit angewandte und für tomographische Bedürfnisse modifizierte Algorithmus wird für den zwei- und dreidimensionalen Fall erläutert. Das Verständnis hierüber ist zugleich eine Voraussetzung der in dieser Arbeit zentralen Aufgabe der Optimierung der Abbildungsgüte.

4.1 Simulation photoakustischer Signale

4.1.1 Signalformende Einflussfaktoren

Im vorangegangenen Kapitel wurde eine analytische Lösung zur Beschreibung der Wellenausbreitung am Beispiel eines sphärischen Absorbers vorgestellt. Abbildung 4.1 (links) veranschaulicht exemplarisch die von Absorbern unterschiedlicher Durchmesser (1, 0,5 und 0,1 mm) generierten photoakustischen Signale. Auf die Erzeugung solcher simulierter Signale wird im nächsten Abschnitt genauer eingegangen. Daneben ist deren Spektrum nach Fouriertransformation in Abhängigkeit der unterschiedlichen Partikeldurchmesser dargestellt. Wie anfangs erwähnt, kann diese Information zur Auslegung eines photoakustischen Systems genutzt werden.

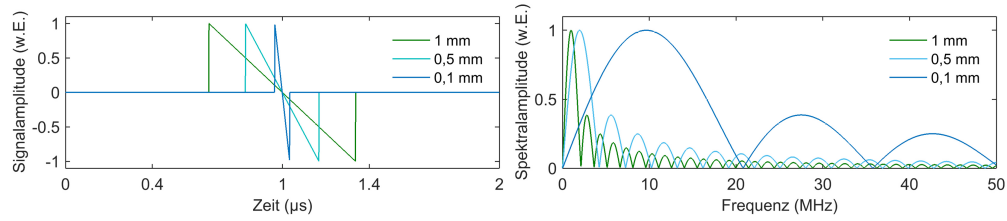


Abb. 4.1. Exemplarischer photoakustischer Signalverlauf für sphärische Absorber unterschiedlicher Durchmesser (links) und korrespondierende Spektren (rechts)

Die idealisierte Darstellung in Gleichung 3.10 vernachlässigt die zeitliche Ausdehnung des Laserpulses und weitere Einflussfaktoren, die zu einer Umformung des Signals bei dessen Detektion führen. Für eine Approximation von realen Messdaten müssen daher neben der Partikelgröße auch Faktoren wie Laserpulsdauer und -verlauf, Empfangscharakteristik des Detektors und Dämpfung berücksichtigt werden. Das an einem Detektor gemessene Signal kann über die Faltung der einzelnen Funktionen im Zeitbereich beschrieben werden. Der an einer Detektorposition r_d gemessene Drucktransient ergibt sich demnach wie folgt:

$$s(r_d, t) = i(t) * a(t) * d(t) * p(r_d, t) \quad (4.1)$$

Hierin beschreibt $i(t)$ den zeitlichen Verlauf des Laserpulses, $a(t)$ die tiefenabhängige Dämpfung des Signals und $d(t)$ die Impulsantwort des Detektors. Durch Faltung dieser Funktionen mit dem Druckprofil $p(r_d, t)$ ergibt sich die verbreiterte Signalantwort $s(r_d, t)$. Die Signalbreite ist abhängig von der zeitlichen Halbwertsbreite (FWHM) des Laserprofils. Eine Verbreiterung des zeitlichen Laserprofils bedingt eine spektrale Verschiebung des photoakustischen Signals hin zu niedrigeren Frequenzen. Obwohl photoakustische Signale wie in Kapitel 3.2.2 erläutert und in Abbildung 4.1 dargestellt prinzipiell breitbandig sind, unterliegt deren Messung wegen der eingeschränkten Empfangsbandbreite von Detektoren einer Begrenzung.

4.1.2 Analytische Approximation

Die Simulation photoakustischer Signale erfolgte in der Programmiersprache Matlab[®] (MathWorks, Natick, USA), die insbesondere für die Signalverarbeitung und -analyse numerischer Daten ausgelegt ist. Sofern nicht anders angegeben, werden die in dieser Arbeit eingesetzten Algorithmen und Simulationen auf Grundlage dieser Sprache umgesetzt.

Geometrischer Ansatz

In einem ersten, geometrischen Ansatz werden (zweidimensionale) Absorber als kreisförmige Objekte und zugehörige photoakustische Signale innerhalb einer eigens hierfür implementierten Umgebung erzeugt. Hierfür wird zunächst der Ultraschallwandler unter Vorgabe vom Pitch, der den Abstand zwischen den Mittelpunkten zweier benachbarter Elemente beschreibt, und Mittenfrequenz generiert und positioniert. Anschließend wird der Durchmesser festgelegt und der Absorber im Raum positioniert. Weiterhin werden dem Programm relevante Systemeigenschaften wie die Digitalisierungsrate zur Verfügung gestellt. Auf Grundlage des Absorberdurchmessers und der angenommenen Schallgeschwindigkeit

wird zunächst der initiale Drucktransient gemäß 3.10 berechnet und nach der Berechnung einer geeigneten Sampleanzahl entsprechend des Abstandes zwischen einem Detektorelement und der jeweiligen Absorbermitte im Signal eingeordnet. Werden mehrere Absorber erzeugt, so resultiert das Gesamtsignal aus der Summe aller Einzelsignale.

Das erzeugte Signal entspricht jedoch noch nicht dem am Detektor gemessenen Druckverlauf. Die in Abschnitt 4.1.1 aufgeführten Einflussfaktoren führen zu einer weiteren Signalumformung. Die Berücksichtigung dieser Faktoren erfolgte außerhalb der Summationsschleife. Eine effiziente Umsetzung der Faltung erfolgte mithilfe der in Matlab[®] verfügbaren Funktion (FFT (*Fast Fourier Transformation*)). Der Prozess ist in Form eines Flussdiagramms in Abbildung 4.2 zusammengefasst.

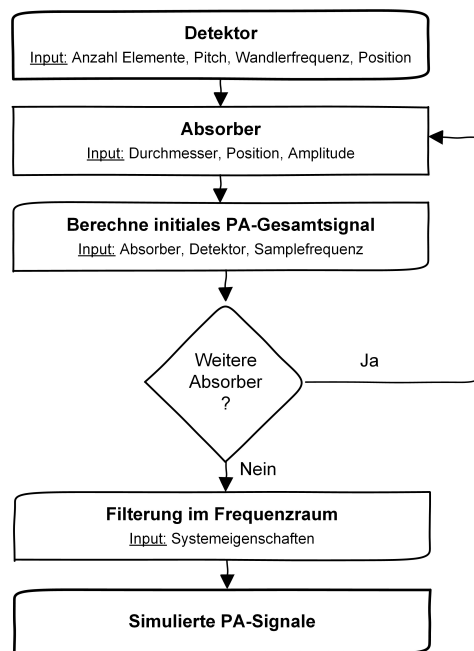


Abb. 4.2. Schematische Zusammenfassung des Algorithmus zur Erzeugung simulierter photoakustischer Daten für kreisförmige Absorber

Weiterhin unterliegen Detektoren, zum Beispiel in linearer Anordnung, einer winkelabhängigen Empfangsensitivität. So empfangen entfernte Detektorelemente, auf die die akustische Wellenfront unter einem großen Winkel auftrifft, ein gegenüber anderen Elementen abgeschwächtes Signal. Man kann diese Empfangscharakteristik als Gewichtung der innerhalb der Signalerzeugung berücksichtigen (Apodisierung).

In der vorliegenden Arbeit werden die simulierten Signale zur Charakterisierung und Auslegung eines tomographischen Systems herangezogen. Über einen Vergleich vom Initialdruck nach Gleichung 3.10, der Approximation des an einem Detektor gemessenen Signals mit einem experimentell gemessenen Signal kann der hier verwendete Ansatz validiert werden. Hierfür wurden zunächst photoakustische Daten von einem runden Absorber mit einem Durchmesser von $350 \mu\text{m}$ erhoben und mit den simulierten Signalen verglichen. Für den Vergleich ist es notwendig, dass für die Simulation und Messung identische Systembedingungen vorausgesetzt werden können. Aus diesem Grund wurde ein linearer Ultraschallwandler mit einer Mittenfrequenz von 5 MHz und einer Bandbreite

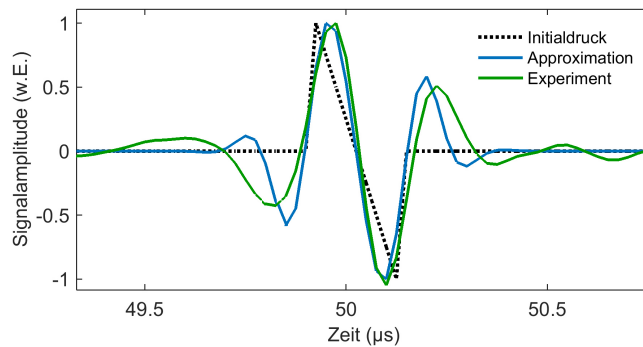


Abb. 4.3. Der Vergleich von simulierten und gemessenen photoakustischen Signalen anhand eines runden Absorbers zeigt die Gültigkeit der Approximation für weitere Untersuchungen.

von 80 % verwendet und eine Gaußverteilung der spektralen Sensitivität angenommen. Der kreisförmige Absorber wurde etwa $7,5\text{ cm}$ vor dem Detektor platziert und mit kurzen Laserpulsen im ns -Bereich ausgeleuchtet. Photoakustische Signale werden mit einer Digitalisierungsrate von 40 MHz gemessen. Das Ergebnis ist in Abbildung 4.3 festgehalten und belegt die Gültigkeit der Approximation an die Analytische Lösung unter Annahme vereinfachter Symmetrien (Kreisabsorber, homogene Ausleuchtung).

Voxel-basierter Ansatz

Vor dem Hintergrund der Integration optischer Streu- und Absorptionssimulationen anhand des Monte-Carlo-Modells, das wie in Kapitel 3.1.2 erläutert in Voxel diskretisiert ist, wird die bislang zweidimensionale, geometrische Simulation um eine dreidimensionale, Voxel-basierte Methode erweitert. Die Methode besitzt außerdem den Vorteil, dass sie Simulationen photoakustischer Signale von komplexeren Geometrien ermöglicht. Dieser Ansatz wird im Verlauf der Arbeit dazu verwendet, um Signale von dreidimensionalen Objekten zu erzeugen und realistischere Modelle zu integrieren.

Im Gegensatz zur vorangegangenen Methode, in der einem Objekt jeweils ein N-förmiges Signal zugeordnet wird, setzt sich ein Objekt nun aus einer Vielzahl von Voxeln einer vorab festgelegten Größe zusammen. Jedem einzelnen Voxel wird ein N-Signal zugeordnet. Erst die Gesamtheit aller Voxel ergibt das simulierte photoakustische Signal eines Absorbers, sodass die Integration spezifischer Streu- und Absorptionsverhalten, die innerhalb einer ausgedehnten Struktur variieren, nun berücksichtigt werden können. Die charakteristische Form des in der vorangegangenen Abbildung dargestellten N-Signals in der Photoakustik gilt für sphärische bzw. runde Strukturen. In Abbildung 4.4 ist das Gesamtsignal, das sich aus der Summe vieler Einzelquellen (je Voxel) gebildet wird, für einen Absorber gleichen Durchmessers dargestellt. Die Überlagerung aller N-förmigen Einzelsignale beeinflusst das Spektrum des Gesamtsignals. Erst nach der Faltung mit der Wandlertransferfunktion, die hier genauso wie im vorhergehenden Fall als gaußverteilt bei einer Mittenfrequenz von 5 MHz angenommen wird, ergibt sich das N-förmige photoakustische Signal. Der Voxel-basierte Ansatz stellt folglich eine gute Näherung dar und kommt zur Vorhersage der Bildqualität unter Berücksichtigung eines Monte-Carlo Modells zum Einsatz.

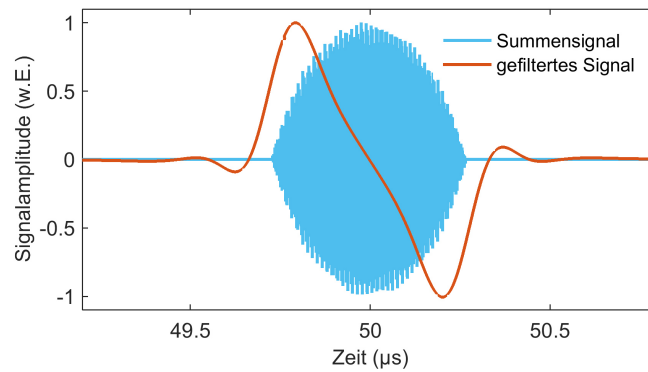


Abb. 4.4. Photoakustisches Signal einer Sphäre als Summsignal und nach Filterung mit der Wandlertransferfunktion

4.2 Tomographische Rekonstruktion

Im vorangegangenen Kapitel wurde auf die Erzeugung von Signalen anhand von Simulationen eingegangen. Wie aus 3.3 hervorgeht, unterscheidet man zwischen A-Scan und B-Mode. Letzteres beschreibt mehrkanalige Systeme und stellt die Grundlage für die medizinische Bildgebung dar. Im Vergleich zu anderen tomographischen Bildgebungsverfahren kann mithilfe einer Laufzeiten-Berechnung die Quelle der Schallwellen über ausgelegte Rekonstruktionsalgorithmen direkt zurückverfolgt werden.

Die Vorteile tomographischer Aufnahmen für die (photo-)akustische Bildgebung, unter anderem deren Potential zur isotropen Auflösung, wurden in 3.3 im Detail eingegangen. Die Rekonstruktion von Schnittbildern erfordert die Lösung des inversen Problems, bei dem die ursprüngliche Signalquelle gesucht wird. Wie aus Kapitel 3.1.3 hervorgeht, stellen in der Photoakustik die absorbierenden Strukturen im Gewebe solche Signalquellen dar, während man in der Ultraschall-Anwendung auf deren reflektierende Eigenschaft zurückgreift, sofern nicht in Transmission gemessen wird. Die Zuordnung von Signalen, deren Ursprung zunächst unbekannt ist, innerhalb eines Messfeldes ist Aufgabe der Rekonstruktion.

4.2.1 Delay-and-Sum in der Photoakustik

In der Photoakustik haben sich diverse Methoden zur Rekonstruktion etabliert. Die Algorithmen reichen von der inversen, zirkulären Radon Transformation (bzw. *Universal Backprojection*) in Form des in 3.9 aufgestellten Integrals im Zeit- oder Frequenzbereich [81, 82, 24], über aufwendige, optimierte Verfahren, wie *Time Reversal* und Finite-Element-Methoden, bis zu rechenaufwendigen iterativen Methoden, die eine Modellierung von physikalischen Prozessen ermöglichen [83, 84]. Letztere Methoden sind Gegenstand aktueller Forschung und bislang wenig geeignet für die echtzeitfähige Bildgebung.

Im Folgenden soll daher kurz auf das Prinzip der *Universal Backprojection* eingegangen werden, bevor ein hierzu verwandter und in dieser Arbeit zum Tragen kommender Algorithmus im Detail erläutert wird. In seinem Konzept der Repräsentation einer unbekanntenen Verteilung in Form von Integralen, ist das Verfahren der *Universal Backprojection* mit der Rekonstruktion in anderen bildgebenden Verfahren verwandt. Die gemessenen Daten werden

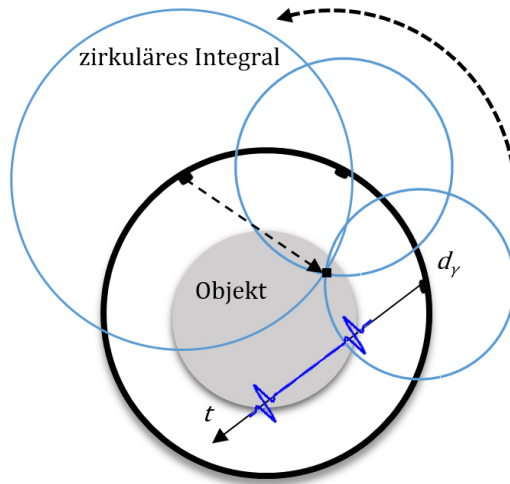


Abb. 4.5. Schematische Darstellung der Beschreibung der Druckverteilung über zirkuläre Integrale entsprechend des Abstandes zum Detektorelement d_γ

hierbei als zirkuläres Integral über nicht-negative Werte beschrieben. Der Radius der Kreise, entlang derer die Werte aufsummiert werden, entspricht dem räumlichen bzw. zeitlichen Abstand einer Druckwelle zum Detektorelement. Auf gleiche Weise können die gemessenen Werte als radiale Verteilung zurück in den Bildbereich projiziert werden. Hierbei wird der Wert in alle möglichen Positionen im Bildbereich verteilt. Die Überlagerung aller Werte ergibt schließlich das rückprojizierte Bild. Abbildung 4.5 fasst das Prinzip der Einordnung der Messwerte gemäß ihrer zeitlichen Abstände zu auf einer kreisförmigen Oberfläche (schwarzer Kreis) angeordneten Detektorelementen d_γ zusammen. Das rekonstruierte Objekt, von dem exemplarisch ein Pixel gezeigt wird, erhält man über die zeitgerechte Rückprojektion der Werte (gestrichelte Linie). Die Rückprojektion kann unter Einsatz weiterer Filter im Frequenz- oder Ortsbereich ($x - z$ -Raum) umgesetzt werden [85, 86, 87]. Das anfangs erwähnte inverse Problem vereinfacht sich im Fall der Photoakustik bzw. Ultraschall zu einer Laufzeiten-Berechnung. Im Folgenden wird das Zeitbereich-Äquivalent ($x - t$ -Raum) zur *Universal Backprojection*, der *Delay-and-Sum* (DnS) Algorithmus [88], beschrieben und aufgezeigt, wie über Laufzeitberechnung Bilder erzeugt werden können. Außerdem wird herausgestellt, welche Bedeutung dabei der Lokalisierung der Detektorelemente, insbesondere in einem tomographischen Messaufbau, zukommt. Zunächst wird auf die Rekonstruktion photoakustischer Signale eingegangen. Die Rekonstruktion von Ultraschall-Signalen ist außerdem stark von der Methode der Anregung abhängig. Dieser Umstand wird im Anschluss genauer erklärt.

Der DnS-Algorithmus basiert auf der Überlagerung von Signalen entsprechend der Tiefe, in der sie gemessen werden. Die Laufzeit vom Detektorelement mit der Position $\mathbf{d}(x, y)$ zu einem Pixel im Bildfeld an Position $\mathbf{u}(x, y)$ ergibt sich zu:

$$\tau_d = \frac{\|\mathbf{u} - \mathbf{d}\|_2}{c} \quad (4.2)$$

Die Gesamtheit aller zeitlichen Abstände zu den einzelnen Elementen wird fortan als Delay, der sich durch die zeitlichen Unterschiede zwischen zwei benachbarten Elementen ergibt, bezeichnet. Die Schallgeschwindigkeit c ist abhängig vom untersuchten Medium. In dieser

Arbeit wird zwischen Untersuchungen in Wasser und in menschlichem bzw. tierischem Gewebe unterschieden und konstante Schallgeschwindigkeiten von 1480 m/s bzw. 1530 m/s angenommen [89, 90]. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Delays (τ_d), unter denen ein Signal auf die Wandlerelemente ($d = 1, \dots, D$) trifft, können die photoakustischen Signale überlagert werden. Die aus tomographischen Aufnahmen resultierenden, unterschiedlichen Messwinkel werden in der Variable α in Form der Wandlerpositionen berücksichtigt. Der resultierende Wert in einem Pixel kann dann wie folgt berechnet werden:

$$f(x, y) = \sum_{d=1}^D p(\alpha, \tau_d) \quad (4.3)$$

Gleichung 4.3 beschreibt den Erhalt eines Pixelwertes durch zeitgerechte Überlagerung von Signalanteilen. Um ein aussagekräftiges Bild zu rekonstruieren, durchläuft man zwei weitere Schleifen. Für ein quadratisches Bild mit M^2 Pixeln durchläuft der DnS-Algorithmus $M \times M \times D$ Zyklen. Die Laufzeit kann folglich mit $\mathcal{O}(n^3)$ abgeschätzt werden. Gegenüber anderen Methoden, wie z. B. iterative Verfahren, hat sich der DnS-Algorithmus als robust und echtzeitfähig erwiesen und kommt daher in dieser Arbeit zum Einsatz [88].

Exemplarisch zeigt Abbildung 4.6 simulierte, photoakustische Messdaten für einen runden Absorber (blauer Kreis) (links). Dargestellt sind die durch den ausgedehnten Absorber (5 mm Durchmesser) erzeugten Wellenfronten. Unter Verwendung des in Gleichung 4.3 aufgeführten DnS-Algorithmus können die Signale zeitgerecht eingeordnet werden und resultieren in der rekonstruierten Struktur. In dem vorliegenden Beispiel wurde ein linearer Ultraschallwandler mit 128 Elementen und einem Pitch von $300 \mu\text{m}$ simuliert. Auffällig ist das in Kapitel 3.3 erläuterte einschränkte, räumliche Auflösungsvermögen. In Abbildung 4.6 ist die Rekonstruktion aus nur einem Winkel dargestellt. Es zeigt sich, dass ausgedehnte Strukturen nicht geschlossen abgebildet werden können. Hierin liegt der wesentliche Vorteil der Tomographie, die durch Überlagerung mehrerer Aufnahmen aus unterschiedlichen Winkeln eine isotrope Auflösung ermöglicht.

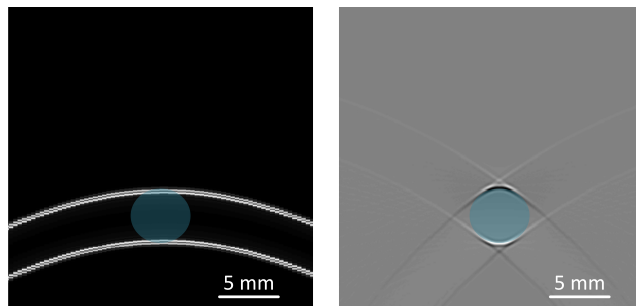


Abb. 4.6. Simulierte, photoakustische Messdaten eines Kreisabsorbers mit einem Durchmesser von 5 mm (links) und Rekonstruktion der Struktur durch einen Linearwandler. Der blaue Kreis zeigt die Position des synthetischen Phantoms in den Messdaten und im rekonstruierten Bild.

4.2.2 Delay-and-Sum im Ultraschall

Zur Rekonstruktion von Ultraschallbildern muss neben der Laufzeit vom Pixel zum Detektorelement (Rückweg) auch die Laufzeit der emittierten Ultraschallwelle zum Bildpunkt (Hinweg) berücksichtigt werden. In Abhängigkeit der angewandten Sendestrategie erfolgt die Berechnung auf unterschiedliche Weise. Das Aussenden einer ebenen Welle, im Folgenden als Plane Wave bezeichnet, beschreibt die (elektronische) Ansteuerung aller Sende-Delays derart, dass Einzelquellen in Summe eine ebene Wellenfront formen. Für lineare Wandleranordnungen ist eine gleichzeitige Aussendung von Sendepulsen ausreichend. Die Wellenfront der ebenen Welle wird als geschlossen angenommen. Die Ausbreitungsrichtung der Wellen wird durch die Einstellung der Delays festgelegt. Durch Compounding können unterschiedliche Richtungen umgesetzt werden. Das Gesamtbild ergibt sich aus der Überlagerung der unter den unterschiedlichen Winkeln aufgenommenen Bilder.

Im klassischen Ansatz einer fokussierten Anregung wird der Fokus, der durch Interferenzen sich überlagernder Elementarwellen entsteht, in Abhängigkeit der Anwendung an verschiedenen Positionen gesetzt. Fokussierte Anregung hat den Vorteil erhöhter Energiedeposition und folglich verbesserter Auflösung. Letzteres ist jedoch auf einen Bereich um den Fokus begrenzt. Benachbarte Bereiche werden stattdessen erheblich schlechter aufgelöst. Das Gesamtbild ergibt sich aus der Summe über alle Elemente und Fokusse. In Abbildung 4.7 werden die unterschiedlichen Anregungsarten gegenübergestellt. Im Vergleich zur fokussierten Anregung, liegt der Vorteil des Plane-Wave-Verfahrens unter Verwendung von Wandlerarrays in der homogenen Auflösung eines größeren Bildbereichs und kommt daher in dieser Arbeit zum Einsatz.

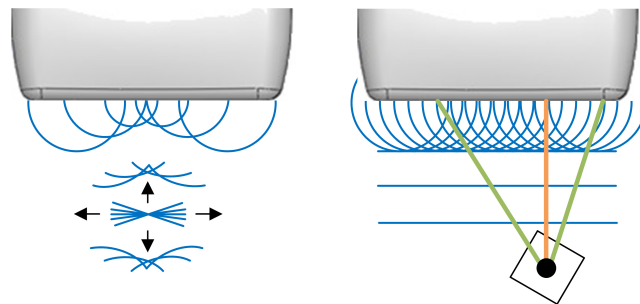


Abb. 4.7. Vergleich der Anregungsstrategien im Ultraschall. Gegenüber der fokussierten Anregung (links), bei dem der Fokus innerhalb des Bildbereiches verfahren wird (angedeutet durch Pfeile), erlaubt das Plane Wave Verfahren (rechts) eine echtzeitfähige Bildgebung unter homogener Verteilung der Energie eines gegenüber der fokussierten Anregung größeren Bereichs.

In der tomographischen Bildgebung ergibt sich die Laufzeit der Anregung (τ_p) aus dem Abstand zwischen einem Pixel im Bildfeld und der Wellenfront. Wird die Wellenfront durch eine nicht-lineare Wandleranordnung nicht unmittelbar vor den Detektorelementen geformt (z. B. bei runden Detektionsgeometrien), so wird der Zeitpunkt berücksichtigt, ab dem das zeitlich letzte Element Schall emittiert bzw. eine Formation zu einer Wellenfront möglich ist. Der Unterschied zur Photoakustik liegt folglich darin, dass hier die Laufzeit der anregenden Welle dem minimalen Abstand (bzw. Lot) entspricht (Abbildung 4.7, orange Line). Die so erhaltene Laufzeit ist, anders als beim Rückweg, für alle Elemente identisch. Die Gesamt-

Laufzeit ergibt sich aus der Summe von Hin- und Rückweg der akustischen Welle. Somit ergibt sich der Wert in einem Pixel zu:

$$f(x, y) = \sum_{d=1}^D \left(p(d, \tau_p + \tau_d) \right) \quad (4.4)$$

Die Laufzeiten-Berechnung des Rückwegs (τ_d) der akustischen Welle entspricht der Berechnung in der Photoakustik gemäß Gleichung 4.3. Das Gesamtbild ergibt sich analog zum DnS-Algorithmus in der Photoakustik durch Überlagerung der Signale über den gesamten Bildbereich. Für einen infinitesimal kleinen Reflektor (blauer Punkt) sind in Abbildung 4.8 die simulierten Messdaten unter Plane-Wave-Anregung und die mithilfe von Gleichung 4.4 rekonstruierte Signalherkunft des Reflektors dargestellt. Analog zur Photoakustik unterscheiden sich die axiale und laterale Auflösung bei Messungen aus einem Sichtwinkel. Aus Gleichung 4.4 wird deutlich, dass die Bildauflösung maßgeblich durch die Präzision der Laufzeiten-Berechnung beeinflusst wird. Aus diesem Grund ist eine exakte Lokalisierung der Detektorelemente notwendig. In Kapitel 6 wird der Einfluss von Laufzeiten-Abweichungen untersucht und eine Methode zur Bestimmung der Wandlerpositionen entwickelt.

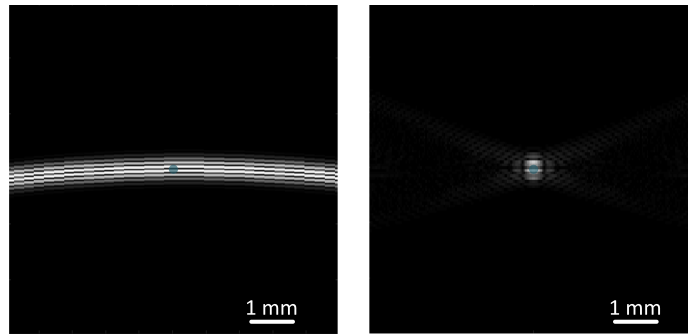


Abb. 4.8. Simulierte Ultraschall-Messdaten (links) eines Reflektors (blauer Punkt) mit der berechneten Verteilung des Signals unter Verwendung der Plane-Wave-Anregung und der Rekonstruktion nach Gleichung 4.4.

4.3 Auflösung in der PA-Tomographie

In den vorangegangenen Kapiteln wurde die Rekonstruktion akustischer Signale anhand simulierter Messungen aus einem Sichtwinkel (B-Mode) vorgestellt. Die Auflösung der Strukturen war sowohl im US- als auch im photoakustischen Modus anisotrop. Auf diese Weise konnte der tomographische Messaufbau motiviert werden. Zunächst soll daher das Auflösungsvermögen einer Punktquelle bei einer tomographischen Detektionsgeometrie am Beispiel eines photoakustischen Absorbers untersucht werden. Hierfür wird die Punktquelle an verschiedenen Positionen innerhalb eines Tomographen platziert. 4 dezentrale Positionen und eine Position im Zentrum des Bildfeldes, fortan mit FOV abgekürzt, werden hierfür berücksichtigt. Der Tomograph wird hier als geschlossener Ring aus 360 Elementen simuliert. Erneut wird die Rekonstruktion exemplarisch für eine Wandlerfrequenz von

5 MHz durchgeführt. Es sei darauf hingewiesen, dass das Auflösungsvermögen hinsichtlich der Frequenz skalierbar ist. Die rekonstruierten Punktquellen an den 4 unterschiedlichen Positionen sind in Abbildung 4.9 (links) dargestellt. Exemplarisch werden in Abbildung 4.9a-b zwei Positionen detailliert dargestellt.

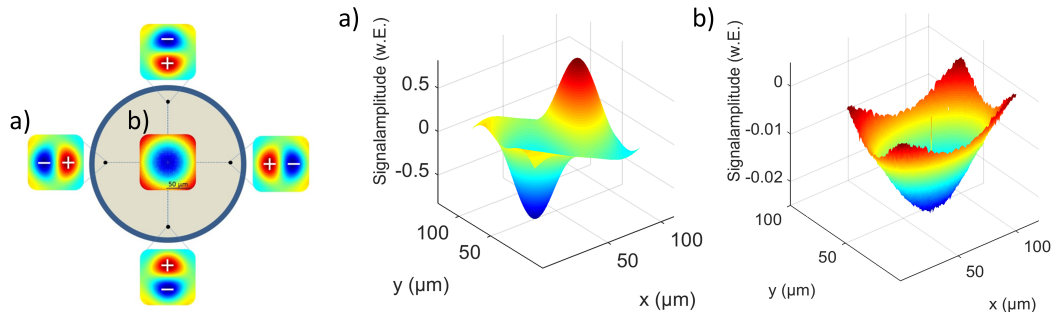


Abb. 4.9. Charakterisierung der Auflösung nach Rekonstruktion einer photoakustischen Punktquelle an verschiedenen Positionen innerhalb einer tomographischen Detektionsgeometrie: a) außermittig und b) im Zentrum.

In Kapitel 3.2 wurde die charakteristische N-Form photoakustischer Signale vorgestellt. In Abhängigkeit der Position einer Punktquelle im Raum und unter Berücksichtigung positiver sowie negativer Signalanteile der Druckwelle resultiert die tomographische Rekonstruktion in einer typischen Punktspreizfunktion (PSF). Die Form der PSF unterliegt denen in Kapitel 4.1.1 aufgeführten Einflussfaktoren sowie der Anzahl an Detektorelementen und der Art der Rekonstruktion. Die Rekonstruktionen dezentraler Punktquellen (a) zeigen, dass es zu einer Orientierung positiver und negativer Signalspitzen (Peak) innerhalb des FOV kommt. Eine zentral positionierte Punktquelle resultiert in einem idealisierten System, in denen aus allen Richtungen identische Signale empfangen werden, in einer Auslöschung der positiven und negativen Signalanteile (b). Bei experimentellen Aufnahmen sind Messabweichungen unumgänglich, weshalb dieser Zustand nur im idealisierten Modell erreicht wird. Die Ergebnisse tragen zum Verständnis der PSF unter tomographischen Detektionsgeometrien bei. Auf sie wird in den folgenden experimentellen Charakterisierungen tomographischer Messaufbauten zurückgegriffen. Die in Abbildung 4.9 gezeigten Verteilungen werden im Folgenden erläutert.

Für eine im idealisierten System zentrierte Punktquelle ergibt sich für jedes Detektorelement eine identische Laufzeit zum Zentrum der Punktquelle. Dies hat zur Folge, dass innerhalb der Rekonstruktion identische Samples aufsummiert werden. Da die Detektoren zeitlich zuerst den positiven Signal-Peak empfangen, resultiert eine mittig positionierte Punktquelle im Auslöschen positiver und negativer Signalanteile. Anschaulich gesprochen, wird das Signal an einem gegenüberliegenden Detektor innerhalb eines Tomographen "gespiegelt". Alternativ kann auch von einer zeitgerechten Rückstreuung des Signals in den Bildbereich gesprochen werden. Dieser ist unabhängig von der Ausrichtung der Detektoren. Abbildung 4.10 zeigt zwei PA-Signale, wie sie von gegenüberliegenden Detektorelementen empfangen werden. Letzteres erklärt auch das Zustandekommen der homogenen Verteilung in Abbildung 4.9 (b) und den Null-Wert des zentralen Pixels. Für dezentrale Punktquellen erhält man eine hiervon abweichende PSF. Um die tatsächliche Position der Punktquelle bilden sich zwei Peaks aus. Der positive Peak zeigt stets ins Zentrum des PA-Tomographen, der negative Peak

in Gegenrichtung. Aus dieser Orientierung lässt sich die tatsächliche Lage der Punktquelle einem von 4 Quadranten zuteilen.

Anhand Abbildung 4.10 lässt sich die charakteristische Verteilung für eine Punktquelle im 1. Quadranten des Tomographen erklären. Rot hinterlegte Anteile beschreiben jene Detektorelemente, die aufgrund der Lage der Punktquelle im Raum (schwarzer Punkt) während der Rekonstruktion positive Signalanteile beitragen. Blau hinterlegte Anteile tragen dagegen negative Signalanteile bei. Grüne Anteile beschreiben den Beitrag von Detektoren zum Nulldurchgang des N-Signals.

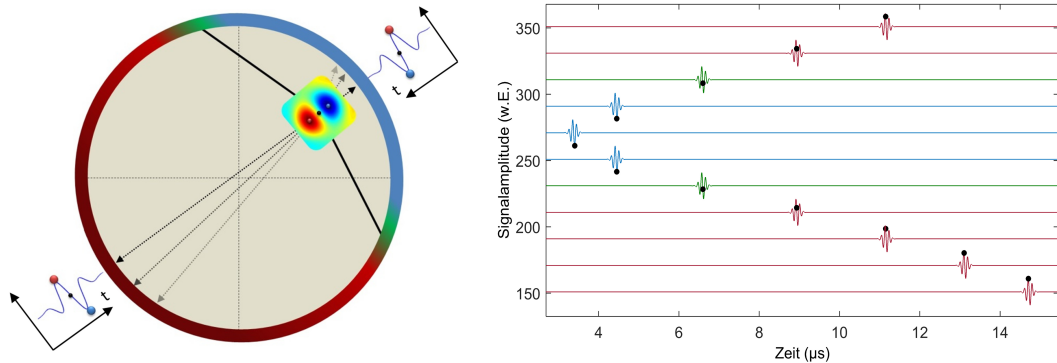


Abb. 4.10. *Links:* Die Farbcodierung der auf einem Kreis angeordneten Detektoren entspricht der Anteile des N-Signals, die zur Rekonstruktion der Punktquelle beitragen (rot: positiv, grün: Null und blau: negativ). *Rechts:* Signalanteile des positiven Peaks. Die Farbcodierung zeigt entsprechende Werte für ausgewählte A-Scans (insgesamt 360). Die Mehrheit aus den positiven Anteil (rote A-Scans) ergibt den entsprechenden Peak.

Die ungleiche Verteilung dieser Anteile führt zur Ausprägung zweier Signal-Peaks. Die Differenz dieser Amplituden nimmt mit dem Abstand vom Zentrum zu. Ein Blick auf Abbildung 4.10 (rechts) verdeutlicht die zur Rekonstruktion des positiven Peaks beitragenden Signalwerte (schwarze Punkte) exemplarisch für 11 von insgesamt 360 A-Scans. Die A-Scans sind wie zuvor farblich codiert. Die Mehrheit positiver Signalwerte überwiegt und beweist zugleich das Zustandekommen des positiven Peaks im rekonstruierten Bild.

Im nachfolgenden Kapitel wird die Auslegung eines tomographischen Systems zur kombinierten Bildgebung thematisiert. Hierfür werden die akustischen und optischen Komponenten des Systems anhand von Simulationen ausgelegt. Auf der Grundlage der untersuchten Detektionsgeometrie und der Rekonstruktion realistischer, synthetischer Daten eines Fingergelenks werden schließlich Vorhersagen zur erreichbaren Abbildungsgüte getroffen.

Auslegung eines Systems zur kombinierten photoakustischen Tomographie an Fingergelenken

Vor dem Hintergrund der in Kapitel 4 erläuterten Nachteile konventioneller B-Mode-Aufnahmen, zum Beispiel für die Bildgebung an Fingergelenken, soll mithilfe von Simulationen eine Auslegung einer tomographischen Detektionsgeometrie und Lichtleitung erzielt werden. Die Simulationen ermöglichen eine frühzeitige Erkennung auftretender Artefakte bzw. Einschränkungen für die tomographische Bildgebung. In einem ersten Schritt werden die Eigenschaften der in dieser Arbeit eingesetzten neuartigen Detektionstechnologie berücksichtigt. Auf Grundlage der hieraus abgeleiteten Detektionsgeometrie werden zwei Möglichkeiten des optimierten Lichttransports untersucht.

5.1 Polygone Detektionsgeometrien auf cMUT-Basis

In Kapitel 3.2.3 wurde gezeigt, dass cMUT-Detektoren unter anderem wegen der verbesserten Bandbreite und Direktivität für die medizinische Bildgebung ein großes Potential besitzen. Gegenüber Piezo-Detektoren sind sie aufgrund ihrer mikromaschinieren Prozessierung in großer Stückzahl kostengünstiger herzustellen. Für tomographische Anwendungen werden Detektoren typischerweise auf einer Kreisbahn positioniert. In dieser Arbeit kommen cMUTs in Form linearer Arrays zum Einsatz, sodass die kreisförmige Konfiguration der Detektionsoberfläche eingeschränkt wird. Angesichts dessen werden polygone Wandlergeometrien umgesetzt. Des Weiteren wird der Einfluss der von einer das Objekt umschließenden Detektion abweichenden Geometrie untersucht. Grund hierfür ist die Auslegung eines Tomographen für die Bildgebung an allen drei Fingergelenken. Eine geschlossene Apertur würde die Messung am MCP-Gelenk ausschließen. Fortan wird der Kreisbogen, der von einem Detektor ausgefüllt wird, als Apertur bezeichnet. Zusammen soll aus den Simulationen eine Aussage zur optimalen Konfiguration (Apertur des Wandlers, Polygonanzahl) abgeleitet werden. Anhand numerischer Phantome wird der Einfluss der Detektionsgeometrie auf das Auflösungsvermögen und die Fähigkeit ausgedehnte Strukturen in ihrer Form korrekt abzubilden untersucht. In Matlab[®] wurde zunächst ein Programm mit Bedienoberfläche (GUI) entwickelt. In Abbildung 5.1 ist der Funktionsumfang des Programms dargestellt, zu denen unter anderem Phantomauswahl, Detektorparameter und -geometrie (Polygonzahl, Apertur, koinzident bzw. Einzelring), Messdaten-Kontrolle sowie Rekonstruktionsparameter und Filtermöglichkeiten zählen.

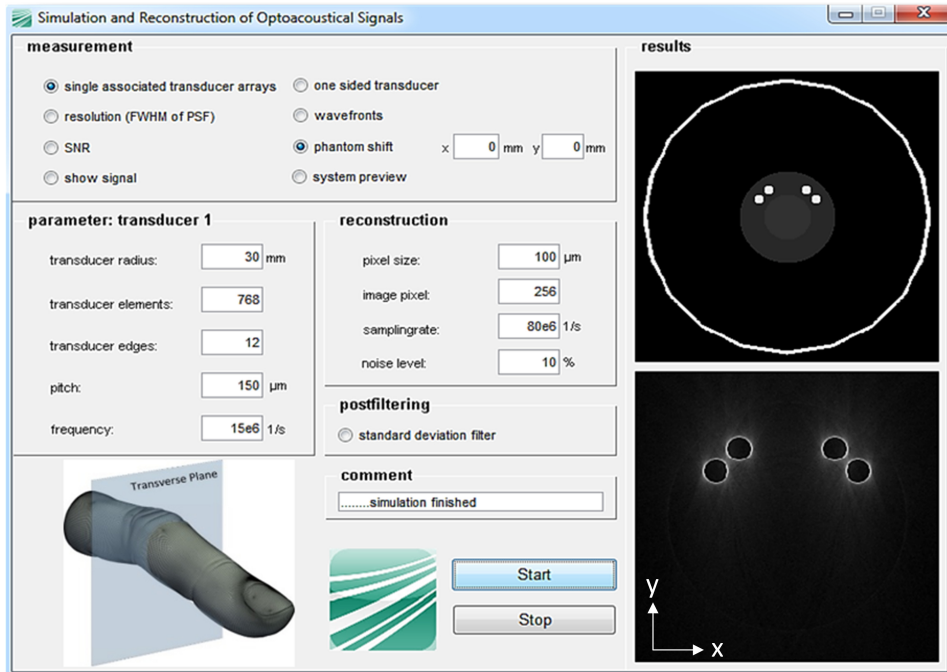


Abb. 5.1. Simulationsprogramm zur Optimierung der Detektionsgeometrie bei der Tomographie

Das gemäß Gleichung 4.3 bzw. 4.4 rekonstruierte Bild (unten rechts) wurde schließlich dem numerischen Phantom in Abhängigkeit der Geometrie (oben rechts) gegenübergestellt. Die Wandlergeometrien reichten von zwei gegenüberliegenden Arrays bis zu einem geschlossenen System zusammengesetzt aus einem Polygon von 2-30 Kanten, wobei 30 Kanten eine Kreisgeometrie approximierten. Insgesamt werden 768 Wandlerelemente einbezogen. Die Anzahl der Elemente ergibt sich aus der Unterteilung der Detektionsoberfläche in 4×128 Detektionseinheiten, die nachfolgend parallel verarbeitet werden, und dem Pitch der cMUT-Arrays ($150 \mu\text{m}$). Die Übertragungsfunktion der Schallwandler ist innerhalb der Signalgenerierung nach 4.1 als Gaußsche Verteilung zunächst mit einer Mittenfrequenz von 5 MHz bei einer Bandbreite von 80 % berücksichtigt. Die Apertur beschreibt den Öffnungswinkel eines Kreissegmentes. In den Simulationen wurden Aperturen im Bereich von 40° bis 180° betrachtet. Die rekonstruierten Bilder wurden zunächst anhand der Auflösung (FWHM) einer Punktquelle beurteilt. Die Arbeiten hierzu wurden in [91] veröffentlicht.

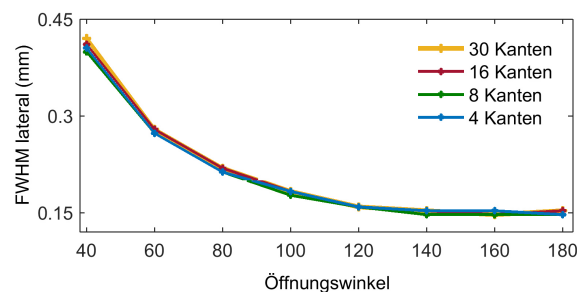


Abb. 5.2. Auflösungsvermögen in Abhängigkeit der angewandten Polygonzahl zur Approximation an einer kreisförmige Detektionsgeometrie

In Abbildung 5.2 ist die laterale Auflösung (FWHM) in Abhängigkeit des Öffnungswinkels (Apertur) und für unterschiedliche Anzahlen an Kanten bzw. Polygonformen (4, 8, 16 und 30) dargestellt. Lateral bezeichnet hier die x-Richtung (vgl. Abbildung 5.1). Ein größerer Öffnungswinkel resultiert in der Zunahme des lateralen Auflösungsvermögens. Letztere ist, wie in Kapitel 4.2.1 erwähnt wurde, der begrenzende Faktor isotroper Auflösung. Ab einer Apertur von 60° resultieren unterschiedliche Polygon-Geometrien in einer vergleichbaren Auflösung. Des Weiteren ist der Einfluss der Anzahl an Polygonen auf die Rekonstruktion einer Punktquelle aufgrund des gegenüber der infinitesimalen Punktquelle großen Abstandes der Detektoren gering. Aus diesem Grund wird die Abbildungsgüte an einem numerischen Fingerphantom untersucht.

Exemplarisch zeigt Abbildung 5.3 jeweils zwei der untersuchten Konfigurationen (Polygon- und Aperturvariation). Deren Einfluss auf die Rekonstruktion ist dem Bild darunter zu entnehmen. Als Objekt wurde ein numerisches Phantom mit jeweils zwei unterschiedlich großen Absorbern (100 und $200 \mu\text{m}$ Durchmesser) generiert. Die rekonstruierten Bilder (untere Reihe) zeigen, dass eine Bildgebung mittels linearer Wandleranordnung (a) zu einer anisotropen Abbildungsqualität der Struktur führt. Die Kontur des Objektes kann hierdurch nicht vollständig abgebildet werden. Mit Erhöhung der Polygonzahl (Kanten) und unter Einschluss des Objektes wird diese Einschränkung bereits bei geringer Polygonzahl überwunden (b). Analog verhält sich die Abbildungsgüte mit der Erhöhung des Apertur-Winkels. Gegenüber einer Apertur von 50° (c), ermöglicht der Einsatz einer 90° -Apertur (d) eine verbesserte Abbildung runder Strukturen.

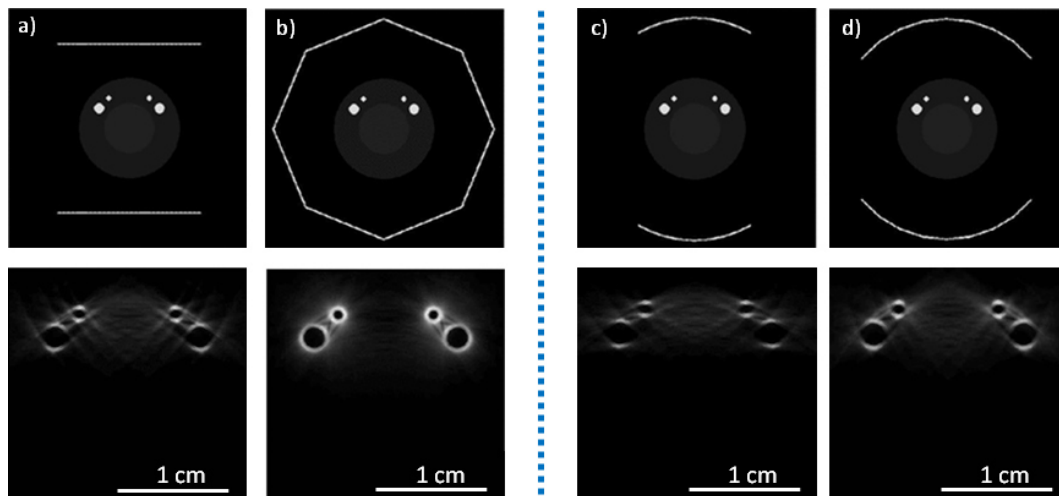


Abb. 5.3. Rekonstruierte Ergebnisse (unten) eines numerischen Fingerphantoms (oben) für ausgewählte Konfigurationen: a) lineare Anordnung, b) 8er-Polygon, c) 50° -Apertur und d) 90° -Apertur. Eine das Objekt umschließende Detektionsgeometrie bzw. eine möglichst große Apertur führen zur optimalen Abbildung ausgedehnter Strukturen.

Die Ergebnisse zur Detektionsgeometrie zeigen, dass eine geschlossene Apertur zu einer isotropen Auflösung und optimalen Darstellung ausgedehnter Strukturen führt. Da in dieser Arbeit ein Tomograph zur Bildgebung aller Fingerlenke (MCP, PIP und DIP) ausgelegt wird, würde eine geschlossene 360° -Geometrie zwar die Messung an zwei der Fingergelenke (PIP und DIP) ermöglichen, am Fingergrundgelenk (MCP) jedoch verhindern. Um die Messung des MCP-Gelenks an unterschiedlichen Fingern zu gewährleisten, darf

die Apertur 90° nicht überschreiten. Gleichmaßen ist wegen der vorab gezeigten Vorteile umschließender Geometrien eine Detektion aus 360° an den verbleibenden Fingergelenken bevorzugt. Eine Detektionsoberfläche, die dieses Problem löst, ist in Abbildung 5.4 zu sehen und resultiert aus der Unterteilung eines polygonen Detektionsringes in 4 Segmente. Die Segmente gliedern sich in jeweils zwei gleichartige Teile. Für die beiden Segmente (1 und 3), die zur Diagnose des MCP-Gelenks von den restlichen unabhängig aber geschlossen verfahren werden sollen, wurden für die Positionierung der Detektoren ein größerer Radius vorgesehen. Der Radius der verbleibenden Segmente (2, 4) orientiert sich an den typischen Ausmaßen menschlicher Fingergelenke. Die Bildgebung an Kleintieren bleibt hierdurch ebenso möglich. Zusammen bilden die Segmente eine Apertur von 360° , sodass gemäß vorhergehender Untersuchungen eine isotrope Auflösung aufrechterhalten wird, und eine Messung der zwei distalen Gelenke (PIP, DIP) mit allen Detektoren betrieben werden kann. Die Segmente unterteilen sich außerdem in eine definierte Anzahl linearer Arrays mit jeweils 32 Elementen. Um ausgedehnte Strukturen formgerecht abbilden zu können, setzen sich die großen Segmente aus 8×32 Elementen zusammen, während die Segmente kleineren Radius aus 4×32 Elementen besitzen. Zusammen ergeben sich für die ausgelegte Detektionsgeometrie 768 Elemente. Auf eine Strategie zur Verarbeitung der Signale aller Elemente, die es ermöglicht den Aufwand für die Entwicklung der Elektronik zu verringern und gleichzeitig Echtzeit-Bildgebung ermöglichen, wird in Kapitel 9 eingegangen.

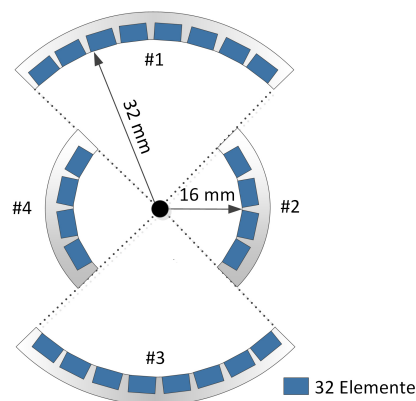


Abb. 5.4. Auslegung der tomographischen Detektionsgeometrie für die kombinierte, photoakustische Bildgebung an allen drei Fingergelenken. Anstatt eines geschlossenen Ringdetektors wird ein in 4 Segmente unterteiltes System ausgelegt und damit eine 360° -Detektion am DIP- und PIP-Gelenk ermöglicht.

Weiterhin kann eine Abschätzung der Arbeitsfrequenz vorgenommen werden. Mithilfe der für photoakustische Signale charakteristischen Proportionalität zwischen der Absorbergröße und der resultierenden Frequenz ($f \sim \frac{c}{2r}$) kann die Frequenz des Detektors ausgelegt werden. Für die photoakustische Anwendung an Fingergelenken vor dem Hintergrund der Früherkennung rheumatoider Arthritis sind die Blutgefäße relevante Absorber. Arteriolen und Venolen besitzen einen Durchmesser von $50\text{-}150 \mu\text{m}$. Die infolge des thermoelastischen Effekts induzierten Ultraschallwellen weisen daher eine Frequenz von etwa $5\text{-}15 \text{ MHz}$ auf. Wie anhand Abbildung 4.1 gezeigt wurde, ist das Verhältnis der Absorbergröße zur ausgelösten Signalfrequenz umgekehrt proportional, d. h. die Darstellung kleinerer Gefäßnetzwerke erfordert den Einsatz höherer Arbeitsfrequenzen zur Detektion der Signale. Folglich erfüllt

eine Arbeitsfrequenz von 10 MHz und eine -6 dB Bandbreite von etwa 80 % die Anforderungen an ein System zur Darstellung von Gefäßen und Fingergelenken. Die ausgelegte Detektionsgeometrie wurde unter Berücksichtigung der vorab genannten Systemparameter in das Simulationsprogramm aufgenommen und anhand einer Punktquelle die erreichbare Auflösung untersucht. Die isotrope Auflösung liegt für idealisierte Bedingungen bei 100 μm . Zusammen bildet die in diesem Kapitel vorgenommene Auslegung der Detektionsgeometrie und Arbeitsfrequenz eine Grundlage zur Entwicklung der cMUT-Wandler. Der Prototypen-Ultraschallwandler wurde extern gefertigt (Vermon, Tours). Details zum Prototypen sind Teil von Kapitel 9.

5.2 Simulationen zur Lichtleitung und -ausbreitung

Der Begriff der Photoakustik zeigt, dass Akustik nur eine von zwei Komponenten ist. Um hoch-sensitive photoakustische Bildgebung betreiben zu können, muss gewährleistet sein, dass ausreichend Licht zur Zielstruktur gelangt. Ein wesentlicher, begrenzender Faktor ist die geringe Eindringtiefe von Licht. Nach Gleichung 3.3 nimmt die Intensität durch Absorption mit der Tiefe exponentiell ab. Der Energieeintrag ist außerdem abhängig von der applizierten Wellenlänge. Weiterhin beeinflussen Streuvorgänge die verbleibende Energie (vgl. Kapitel 3.1.1). Über die Aufnahme dieser Energieeinträge entscheiden schließlich die charakteristischen Absorptionseigenschaften von Gewebe. In Abbildung 3.5 wurde das Absorptionsverhalten für wesentliche Chromophore im menschlichen Gewebe dargestellt. Um den Lichttransport von der Lichtquelle zur Zielstruktur zu analysieren, werden zwei Methoden angewendet. Bevor eine optimale Lichtleitung untersucht wird, soll zunächst die Lichtverteilung im Gewebe berücksichtigt werden.

5.2.1 Modell zur optischen Ausbreitung

Im Folgenden soll die Absorption auf ein Phantom applizierten Lichts simuliert werden. Die Simulationen dienen der Optimierung der Einstrahlgeometrie für den im vorangegangenen Kapitel ausgelegten PAUS-Tomographen. Ziel ist es, die Bildebene des Wandlers möglichst homogen auszuleuchten. Anhand von Monte-Carlo-Simulationen (vgl. Kapitel 3.1.2) kann die räumliche Verteilung absorbierter Energie vorhergesagt werden.

Einstrahlgeometrie

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei unterschiedliche Einstrahlgeometrien untersucht, die ein rechteckiges (z. B. Glaskörper) bzw. kreisförmiges (z. B. Fasern) Beleuchtungsmuster gewährleisten. Die Einstrahlgeometrien orientieren sich an der kreisförmigen Geometrie der Wandlersegmente des Tomographen. Ein bestehendes Programm erlaubt die Simulationen von Beleuchtungen aus einer Richtung [66], nicht aber die Simulation einer Beleuchtung aus verschiedenen Abständen und Richtungen, wie es für die ausgelegte Wandlergeometrie erforderlich wäre. Durch Überlagerung einzelner Simulationen in Matlab[®] konnten die Ergebnisse für den tomographischen Aufbau dargestellt werden.

Phantom

Vor dem Hintergrund der Anwendung zur tomographischen Bildgebung an Fingergelenken wird ein zylindrischer Körper untersucht. Zur Vorhersage der räumlichen Variation absorbiertes Energie in biologischem Gewebe durch Streuprozesse, werden die Streueigenschaften wie folgt berücksichtigt: $\mu_s = 8 \text{ mm}^{-1}$ und $g = 1$ (Vorwärtsstreuung). Die emittierte Wellenlänge liegt bei 800 nm , bei der die Absorption durch Wasser, Melanin und Proteine eine untergeordnete Rolle spielt. Die Lichtverteilung im Gewebe wird mit insgesamt $5 \cdot 10^6$ Photonenpaketen simuliert.

Simulation

In den Simulationen wurde der Einfluss der Beleuchtungsgeometrie auf die Lichtverteilung im Gewebe untersucht. Die Lichtverteilung wurde für beide Einstrahlgeometrien für unterschiedliche Einstellungen des Beleuchtungswinkels umgesetzt. Als mögliche Szenarien wurden Beleuchtungen (analog zur Geometrie des Tomographen) von einem Segment (90°), von 2 gegenüberliegenden Segmenten (180°) sowie von allen 4 Segmenten (360°) simuliert. Die Ergebnisse in Abbildung 5.5 stellen die Lichtverteilungen für die zuvor genannten Einstellungen jeweils für die Umsetzung einer rechteckigen Beleuchtungseinheit sowie mittels mehrerer Fasern (kreisförmiges Beleuchtungsmuster) dar.

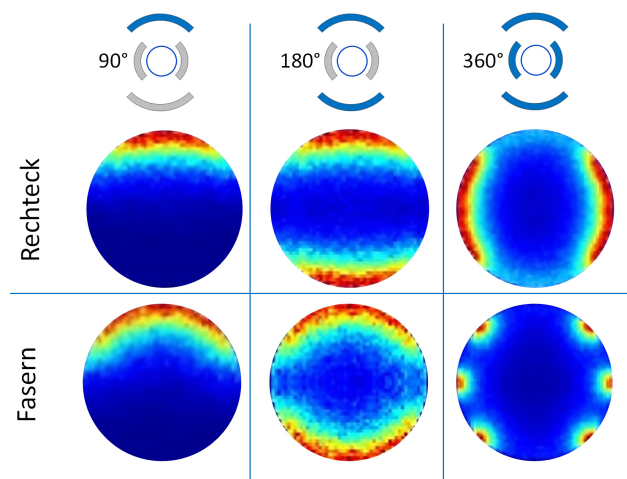


Abb. 5.5. Monte-Carlo-Simulationen für verschiedene Konfiguration der Faser- bzw. rechteckigen Beleuchtung eines Gewebemodells in der Schicht der Lichtquelle. Die Konfigurationen variieren zwischen einer Beleuchtung aus 90° , 180° und 360° .

Die Simulationen berücksichtigen die technische Voraussetzung einer gleichmäßigen Verteilung des eingekoppelten Lichts auf 4 unterschiedliche Segmente. Der Abstand der Segmente ist unterschiedlich und liegt bei 16 bzw. 32 mm (vgl. 5.4). Aus diesem Grund ergibt sich für näher positionierte Segmente eine Erhöhung des Energieeintrages gegenüber entfernter Beleuchtung. In Abbildung 5.5c, der eine 360° -Beleuchtung zugrunde liegt, äußert sich dieser Unterschied, wenn man die Lichtverteilungen auf der Ober- und Unterseite des Phantoms mit denen der anderen Seiten (links/rechts) vergleicht. Eine Beleuchtung des Objektes aus 90° bzw. 180° resultierte in der Simulation in einer eingeschränkten Lichtverteilung parallel zur Einstrahlquelle. Die hierbei erreichte Lichtverteilung ist für die photoakustische Tomographie nicht ausreichend, da der Bereich absorbiertes Energie und folglich der

Bereich, indem Signale induziert werden können, stark eingeschränkt wird. Im Vergleich zur Beleuchtung über 3 radial angeordnete Fasern, wird in der Simulation durch das rechteckige Beleuchtungsmusters eine homogenere Verteilung der Energie erzielt. Im Folgenden werden diese Ergebnisse unter dem Aspekt ihrer technischen Umsetzbarkeit eingeordnet.

5.2.2 Lichtleitung

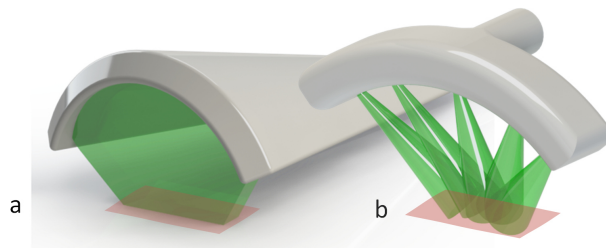


Abb. 5.6. Untersuchte Modelle zur Lichtleitung im Vergleich

Mithilfe eines Programms zum Design optischer Systeme (Zemax[®]) werden zwei Möglichkeiten der Lichtleitung untersucht, mithilfe derer sich die in Abbildung 5.5 gezeigten Lichtverteilungen realisieren lassen. Abbildung 5.6 verschafft einen Eindruck über die Realisierung möglicher Lichtleiter wie sie in dem ausgelegten System zum Einsatz kommen könnten. Mit Abbildung 5.6a wird die Umsetzung als Licht leitender Glaskörper bezeichnet. Die radiale Anordnung mehrerer Fasern ist daneben abgebildet (Abb. 5.6b). Die Optik in Abbildung 5.6a wurde vom Partner (Ekspla, Vilnius, Litauen) als ein Glaskörper, in dem Licht über Totalreflexion auf den Finger geleitet werden soll, simuliert. Faktoren, die die Lichtleitung durch den Glaskörper beeinflussen, sind die Dicke des Glaskörpers und die Gesamtlänge, innerhalb dessen eingekoppeltes Licht gebündelt wird.

Um die optimale Lichtleitung zu finden, werden unter Berücksichtigung des Radius der kleineren Segmente (15 mm) und unter Betrachtung der vorab genannten Einflussfaktoren die Ausleuchtung der Ebene verglichen, bei der Licht auf die Fingeroberfläche trifft. Zur Simulation werden $5 \cdot 10^6$ Strahlen berücksichtigt. Ziel einer hierfür geeigneten Lichtleitung ist eine homogene Beleuchtung der Oberfläche. Außerdem soll der Finger entlang seiner Länge in einem schmalen Bereich ausgeleuchtet werden. Grund hierfür sind der erhöhte Energieeintrag und in diesem Zusammenhang der verbesserte SNR im photoakustischen Modus. Abbildung 5.7 zeigt die Ergebnisse aus den optischen Simulationen unter Verwendung von Zemax[®].

Die Abbildungen 5.7a-c stellen die Ergebnisse für die Simulation der Lichtleitung mithilfe des Glaskörpers dar. Ein zu kurz ausgelegtes Glaskörper-Modell (26 mm) lässt keine Beleuchtung über die gesamte Breite des Fingers zu (Abb. 5.7a). Gegenüber einer Glaskörper-Dicke von 3 mm (Abb. 5.7b), erwies sich eine Dicke von 2 mm bei einer Glaskörper-Länge von 86 mm als optimal, um ein schmales, homogenes Beleuchtungsfeld auf der Fingeroberfläche zu gewährleisten (Abb. 5.7c). Diesem Modell ist die Lichtleitung über mehrere radial angeordnete Lichtfasern gegenübergestellt (Abb. 5.7d). Die numerische Apertur (NA) der Fasern beträgt 0.22 . Letzteres erzielt infolge überlappender Lichtkegel eine weniger homogene Lichtverteilung, stellt ansonsten aber eine erwägenswerte Alternative dar.

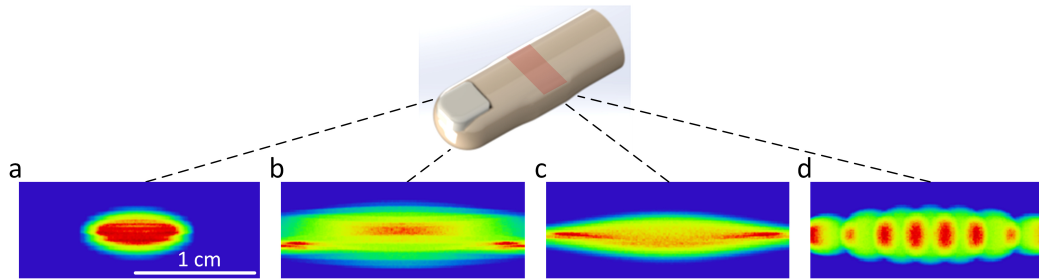


Abb. 5.7. Lichtverteilung auf der Fingeroberfläche unter Berücksichtigung unterschiedlicher Längen und Dicken der Glas-Optik (a-c) und Lichtleitung durch radial angeordnete Fasern (d)

Die durch die optischen Simulationen erhaltenen Parameter dienen der Realisierung einer geeigneten Optik für die in Kapitel 5.1 ausgelegten Tomographen. Vor dem Hintergrund der für eine optimale Ausleuchtung notwendigen, geringfügigen Dicke wird die Umsetzung mittels Lichtfasern (vgl. Abb. 5.6b) dem optischen Glaskörper, dessen Ausführung als zu komplex bewertet wird, vorgezogen. Hierfür werden 6 Fasern radial entsprechend der Wandlerkurvatur angeordnet. Die Beleuchtungseinheit soll schließlich dem Wandler vorangestellt werden, d. h. an die Spitze des Wandlers montiert werden. In dieser Position würde senkrecht einfallendes Licht nicht in die Ebene der Detektion fallen. Aus diesem Grund ist eine rückwärtsgerichtete Emission des Lichts vorgesehen, sodass dieses im Bereich der Detektionsebene auf die Fingeroberfläche trifft.

5.2.3 Reales Modell: Rekonstruktion mit a-priori Wissen

In den vorangegangenen Kapiteln wurden Lösungen zur Lichtleitung für das ausgelegte Detektionssystem gefunden. Außerdem konnte die Lichtverteilung für zwei Beleuchtungskonfigurationen für ein einfaches Fingerphantom modelliert werden. Unter der Berücksichtigung eines realistischen Fingermodells, das sich aus geometrischen Daten (Anatomie) sowie den charakteristischen Absorptions- und Streueigenschaften der Gewebe zusammensetzt, kann die Vorhersage zur absorbierten Energie als Gewichtung in der Rekonstruktion berücksichtigt werden. Das Ergebnis soll eine im Vergleich zu den Rekonstruktionsergebnissen in Abbildung 5.3 realistischere Vorhersage der erreichbaren Abbildungsqualität liefern.

Ein Fingermodell, das sowohl anatomische Geometrien als auch zugehörige 3D Monte-Carlo-Simulation beinhaltet, wurde von einem Partner (Norwegian University of Science and Technology (NTNU), Trondheim, Norwegen) zur Verfügung gestellt [92]. Das Modell berücksichtigt eine realistische Abbildung der Finger-Anatomie wie sie typischerweise bei RA-Betroffenen vorliegt. Im Bereich der Fingergelenke kommt es infolge von Entzündungsvorgängen zu Hypotrophien. Es kommt zum Austritt der Synovium-Flüssigkeit und Verbreiterung der Synovium-Membran (vgl. Abb. 3.11). Der Schlüsselparameter zur Früherkennung liegt jedoch in der Darstellung kleinster Blutgefäße, die die Entzündung versorgen. Eine detailliertere Beschreibung dieses Krankheitsbildes ist in Kapitel 3.3.2 aufgeführt.

In Abbildung 5.8 ist die Energiedeposition, d. h. die normierte, volumetrische Leistungsdichte mit Einheit $\frac{J}{mm^{-3}s^{-1}}$, unter Berücksichtigung der optischen Eigenschaften (Absorption, Streuung, Anisotropiefaktor und Brechung) der unterschiedlichen Gewebetypen

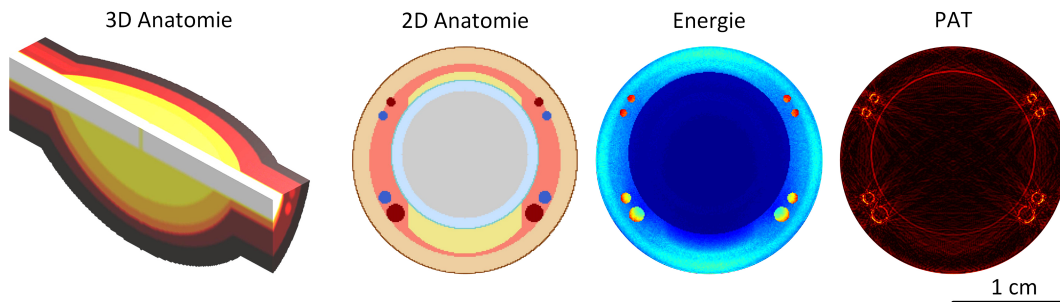


Abb. 5.8. Synthetisches Modell eines arthritischen Fingergelenks auf Basis von CT- und MRT-Bilddaten [92]. Dem anatomischen Modell erkrankter Fingergelenke wird eine Karte über die Energiedeposition nach Emission zugeordnet. Grundlage hierfür ist die Beleuchtung aus 360°. Dieses a-priori Wissen liefert zusammen mit dem Voxel-basierten Algorithmus ein realistischeres Abbild der Fähigkeit des PAT-Systems zur Visualisierung der Blutgefäße des Fingers.

pen dargestellt. Orte höherer Energiedeposition sind rötlich dargestellt, weniger stark absorbierende Strukturen dagegen blau. Basis für die folgende Rekonstruktion waren drei verschiedene Datensätze bestehend aus einem anatomischen Fingermodell, optischen Eigenschaften sowie die hieraus resultierende absorbierte Energie unter Annahme einer homogenen Beleuchtung aus 360°. Die Monte-Carlo-Simulation wurde bei einer Anzahl der Photonenpakete von $3 \cdot 10^7$ für eine Nahinfrarot-Lichtquelle (1064 nm), bei der das Licht besonders tief ins Gewebe eindringt, durchgeführt. Wie aus dem Absorptionsspektrum hervorgeht (vgl. Abb. 3.5), unterscheidet sich das Absorptionsverhalten bei dieser Wellenlänge sowohl venöser (rot) als auch arterieller (blau) Blutgefäße nur geringfügig. Die Energiedeposition ist nur bei den kleineren Gefäßen homogen. Neben der Epidermis (braun), wegen des großen Melaninanteils, ist lediglich die Synovium-Membran (türkis) weiterer, absorbierender Bestandteil des Fingers. Knochen, Knorpel (grau) sowie Sehnen (gelb) absorbieren kaum Licht (vgl. Abb. 5.8).

Dieser Zusammenhang zeigt sich auch im tomographisch rekonstruierten PAT-Bild. Mithilfe des in Kapitel 4.1.2 beschriebenen Voxel-basierten Ansatzes konnte die Energieverteilung aus der Monte-Carlo-Simulation vom Fingermodell als Gewichtungsfaktor in der Rekonstruktion berücksichtigt und damit um a-priori Wissen ergänzt werden. Die frühzeitige Identifikation und Behebung möglicher Artefakte, denen man in der tomographischen Bildgebung ausgesetzt sein kann, ist Gegenstand des folgenden Kapitels.

Entwicklung von Kalibriermethoden zur Lokalisierung linearer Wandler in der Tomographie

Nachdem mithilfe von Simulationen ein geeignetes tomographisches System ausgelegt und an numerischen Phantomen validiert werden konnte, soll nun die Identifizierung von Artefakten, die in einem tomographischen Messaufbau auftreten können, im Fokus stehen. Das der Photoakustik- und Ultraschall-Rekonstruktion zugrunde liegende Prinzip besteht in einer präzisen Berechnung von Laufzeiten. Letztere ist innerhalb der tomographischen Bildgebung, in der in der Regel Anordnungen von Detektorelementen entlang einer kreisartigen Oberfläche vorliegen, infolge kleinster Abweichungen von einer angenommenen Position besonders fehleranfällig. In einem Verfahren, in dem Auflösungen weniger $100 \mu\text{m}$ erreicht werden, ist die Bestimmung der relativen Wandlerpositionen zueinander daher entscheidend. Bevor in Kapitel 8 schließlich ein Modell, bestehend aus linearen Ultraschallwandlern, zur Untersuchung kombinierter, photoakustischer Tomographie herangezogen wird, sollen auftretende Artefakte identifiziert, deren Entstehung hergeleitet und Algorithmen zur Kompensation entwickelt werden.

6.1 Artefakte durch Fehlstellung linearer Wandler

Im Kontrast zur konventionellen Bildgebung, bei der Messdaten nur aus einer Richtung (B-Mode) aufgenommen werden, wird das untersuchte Objekt in tomographischen Messungen aus unterschiedlichen Richtungen aufgenommen. In Kapitel 5.1 wurde gezeigt, dass auch polygone Wandlergeometrien isotrope Auflösungen erzielen. Wandlerarrays können so genutzt werden, um aus verschiedenen Winkelstellungen über Rotation einen virtuellen Tomographen zu erzeugen. In Kapitel 2 wurde auf die Vorteile kommerziell erhältlicher, linearer Ultraschallwandler gegenüber speziell gefertigten, gekrümmten Arrays für die tomographische Bildgebung hingewiesen. Analog zur Rotation des Arrays, lässt sich ein solcher Tomograph auch durch Rotation des untersuchten Objektes realisieren. Gegenüber dem B-Mode-Verfahren, ist man in der Tomographie den Problemen der Radiusbestimmung und der Abweichung des Arrays von einer tangentialen Ausrichtung ausgesetzt. Letzteres gilt für tomographische Untersuchungen in der Photoakustik und im Ultraschall gleichermaßen. Unzureichende Informationen hierüber führen zu einer verfälschten Laufzeiten-Berechnung und resultieren schließlich in einem artefaktbehafteten Bild. Die Identifikation und Herleitung auftretender Artefakte sind Gegenstand der folgenden Kapitel und dienen der Vorbetrachtung experimenteller Messungen.

6.1.1 Neigung in der Bildebene und radialer Abstand

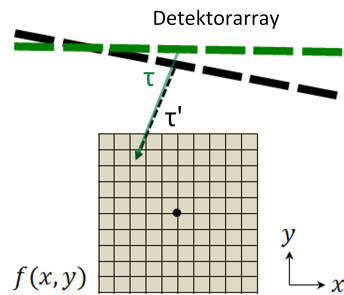


Abb. 6.1. Abweichende Laufzeiten (τ'), hervorgerufen durch unpräzise Radiusbestimmung und Verkipfung des Wandlerarrays, resultieren in einer verfälschten Rekonstruktion der auf einem Gitter diskretisierten Signalquellen $f(x, y)$.

In einem System, in dem ein Objekt mithilfe linearer Detektorsegmente aus unterschiedlichen Sichtwinkeln aufgenommen wird, ist deren präzise Lokalisierung erforderlich, um eine korrekte Rekonstruktion zu gewährleisten. Unabhängig davon, ob Detektoren um das Objekt rotieren oder ein Objekt gedreht wird, ist die Kenntnis über die Orientierung des Wandlers sowie dessen Abstand zum Zentrum der Rotation erforderlich. Im Folgenden wird die Verkipfung des Wandlerarrays auch als Tilt bezeichnet. Abbildung 6.1 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen der angenommenen (grün) und tatsächlichen (schwarz) Ausrichtung eines Detektorarrays und der hierdurch verursachten Laufzeitänderung τ' während der DnS-Rekonstruktion (vgl. Kapitel 4.2) exemplarisch für eine Messposition. Wie im vorangegangenen Abschnitt bereits angedeutet wurde, führen kleinste Abweichungen in der Laufzeiten-Berechnung zu verfälschten Zuordnungen der Signale hinsichtlich ihrer tatsächlichen Quellorte.

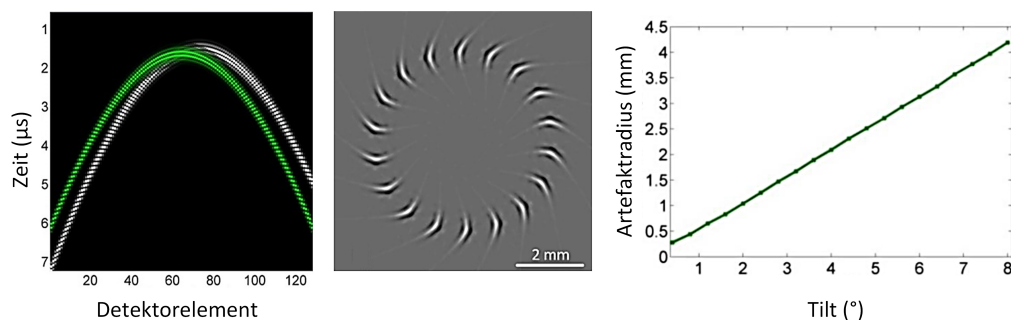


Abb. 6.2. Numerische Simulation einer vorliegenden Positionsabweichung (5° Tilt), die einen Laufzeiten-Unterschied verursacht (links, grüne und weiße Wellenfront), am Beispiel der Aufnahme einer Punktquelle durch ein 128-Elemente-Array. Das unter naiver Rekonstruktion resultierende, artefaktbehaftete Bild ist daneben dargestellt. In diesem Beispiel verteilen sich die Signalanteile aus 18 Winkelpositionen auf einer Kreisbahn. Eine unpräzise Radiusbestimmung führt gleichermaßen zu einem Kreisartefakt.

Abbildung 6.2 zeigt den Vergleich zwischen einer idealen Aufnahme und jener unter Verkipfung und abweichendem Radius anhand simulierter Messdaten (Abb. links) und deren Einfluss auf das tomographisch rekonstruierte Bild ohne Kompensation der vorliegenden

Laufzeiten-Unterschiede (Abb. mittig). Die Signalanteile der synthetischen Punktquelle, für die eine Aufnahme aus 18 Winkeln simuliert wurde, verteilen sich auf einer Kreisbahn und erzeugen ein charakteristisches Artefakt. Je Winkel wird ein Punkt rekonstruiert. In Summe ergibt sich eine kreisartige Anordnung der Punkte. Eine Überlagerung der einzelnen Punkte ist nur mithilfe einer Korrektur der Laufzeiten-Berechnung möglich. Hierfür ist die Kenntnis über den radialen Abstand und den Tilt des Linearwandlers nötig. Wie Abbildung 6.2 (rechts) zu entnehmen ist, verhält sich die Ausdehnung des Kreisartefaktes linear zur Verkippung und Abweichung vom tatsächlichen Radius.

Zum Verständnis des verursachten Artefakts und mit dem Ziel eine Methode zu entwickeln, die dessen Kalibrierung ermöglicht, wird das Zustandekommen analytisch hergeleitet. Die Ergebnisse hierzu wurden in [93] veröffentlicht. Hierfür wird eine Funktion aufgestellt, die das Kreisartefakt in Abhängigkeit von Tilt und radialer Abweichung hinsichtlich eines Rotationszentrums beschreibt. Für die folgenden Untersuchungen sei erneut hervorgehoben, dass zwischen der Rotation des Wandlerarrays und der Drehung des untersuchten Objektes kein Unterschied besteht. Zunächst soll der geometrische Zusammenhang anhand 6.3 erläutert werden. Für die Berechnung der Wandlerposition auf einer Kreisbahn wird zwischen zwei Koordinatensystemen unterschieden: das globale System Σ_{gl} , innerhalb dessen das Gesamtbild rekonstruiert wird und dessen Bezug die Rotationsmitte darstellt, sowie ein lokales, Wandlersystem Σ_1 . Die Transformation zwischen beiden Systemen ist über die Translation T und Rotation R gegeben. Zur Herleitung des Artefakts werden r und δ als Variablen innerhalb des Messvorgang berücksichtigt. Im Folgenden wird zunächst die Transformation für den (fehlerbehafteten) Messvorgang aufgeführt.

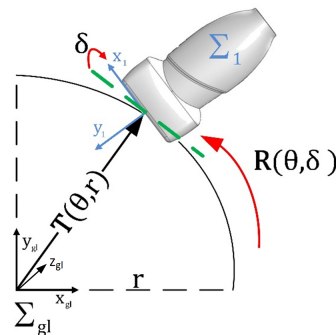


Abb. 6.3. Die Lage eines Wandlerarrays auf einer Kreisbahn kann über eine Translation T und Rotation R beschrieben werden. Unkenntnis über den tatsächlichen Radius r und eine Verkippung δ des Wandlers gegenüber seiner im Idealfall tangentialen Ausrichtung (grün gestrichelte Linie) resultieren in einem artefaktbehafteten Bild.

Vorwärtstransformation: Σ_{gl} nach Σ_1 (Messung mit Fehlstellung)

Gegeben ist eine Punktquelle innerhalb des globalen Systems an der Position (x_{gl}, y_{gl}) . Mithilfe einer Translation und Rotation kann deren Position aus der Sicht des Wandlersystems Σ_1 über den Zusammenhang

$$\begin{pmatrix} x_1 \\ y_1 \end{pmatrix} = R^{-1}(\theta, \delta) \cdot \left[\begin{pmatrix} x_{gl} \\ y_{gl} \end{pmatrix} - T(\theta, r) \right] \quad (6.1)$$

beschrieben werden. Hierin sind R die vom Dreh- und Verkippwinkel (θ bzw. δ) abhängige Rotationsmatrix und T die Translationsmatrix. Der Radius, auf dem der Wandler rotiert (bzw. den Abstand des Wandlers bei Rotation des Objektes) ist durch r gegeben. Im Folgenden werden die Matrizen definiert.

$$R(\theta, \delta) = \begin{pmatrix} \cos(\theta + \delta) & -\sin(\theta + \delta) \\ \sin(\theta + \delta) & \cos(\theta + \delta) \end{pmatrix} \quad \text{und} \quad T(\theta, r) = \begin{pmatrix} r \cos \theta \\ r \sin \theta \end{pmatrix} \quad (6.2)$$

Im Idealfall gilt, dass eine anschließende Rücktransformation von \sum_1 nach \sum_{gl} zur Position der Punktquelle führt. In diesem Fall sind $\delta = 0$ und der Radius bekannt. In der Realität unterliegt der Messvorgang jedoch einer unvermeidlichen Wandler-Fehlstellung. Die fehlende Kompensation dieser Abweichungen führt zu einem Artefakt, wie es in Abbildung 6.2 gezeigt wurde. Aus diesem Grund wird im Folgenden die Rücktransformation ohne Kompensation der Fehlstellungen bzw. Kalibrierung durchgeführt.

Rücktransformation: \sum_1 nach \sum_{gl} (Rekonstruktion ohne Kompensation)

Obschon Gleichung 6.1 eine Berücksichtigung der Fehlstellungen motiviert, soll diesmal innerhalb der Rücktransformation $\delta = 0$ gesetzt und r als bekannt angenommen werden. So kann der reale Messvorgang simuliert werden: Aufnahme mit Fehlstellung und Rekonstruktion ohne Kompensation. In der nachfolgenden Gleichung ist die Rücktransformation zusammengefasst.

$$\begin{pmatrix} x'_{gl} \\ y'_{gl} \end{pmatrix} = R^{-1}(\theta, \delta = 0) \cdot \begin{pmatrix} x_1 \\ y_1 \end{pmatrix} + T(\theta, r) \quad (6.3)$$

Die Position, unter der sich ein am Ort (x_{gl}, x_{gl}) befindlicher Punkt dargestellt wird, wenn die Verkippung nicht berücksichtigt wird, ist durch (x'_{gl}, x'_{gl}) definiert. Mit Einsetzen von Gleichung 6.1 in 6.3 und der Vereinfachungen von $A = \cos \delta$ und $B = \sin \delta$ ergibt sich der Zusammenhang

$$\begin{pmatrix} x'_{gl} \\ y'_{gl} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} Ax_{gl} + By_{gl} + r \cos \theta \cdot (1 - A) - Br \sin \theta \\ -Bx_{gl} + Ay_{gl} + r \sin \theta \cdot (1 - A) + Br \cos \theta \end{pmatrix} \quad (6.4)$$

Beweis des Kreisartefaktes

Zum Beweis, dass die in Gleichung 6.4 zusammengefasste Rücktransformation ohne Kompensation zum charakteristischen Kreisartefakt führt, wird sie zunächst zu

$$\begin{pmatrix} x'_{gl} \\ y'_{gl} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} Ax_{gl} + By_{gl} \\ Ax_{gl} - By_{gl} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r((1 - A) \cos \theta - B \sin \theta) \\ r((1 - A) \sin \theta + B \cos(\theta)) \end{pmatrix} \quad (6.5)$$

umgeformt. Durch Quadrieren des Ausdrucks und Summation beider Zeilen kann Gleichung 6.4 schließlich in eine Kreisgleichung überführt werden:

$$[x'_{gl} - (Ax_{gl} + By_{gl})]^2 + [y'_{gl} - (Ax_{gl} - By_{gl})]^2 = r^2[(1 - A)^2 + B^2] = R_c^2 \quad (6.6)$$

Hierin beschreibt R_c den Radius des Kreisartefaktes sowie $(Ax_{gl} + By_{gl})$ und $(Ay_{gl} - Bx_{gl})$ dessen Zentrum im globalen Koordinatensystem. Damit ist gezeigt, dass ohne Kompensation vorliegender Fehlstellungen die auf einer Kreisbahn aufgenommenen Signale einer Punktquelle gemäß Gleichung 6.6 kreisartig verteilt werden anstatt sich idealerweise in einem Punkt zu überlagern. Auf Grundlage der in diesem Abschnitt hergeleiteten Transformationen, wird in Kapitel 6.2 ein Algorithmus zur Kalibrierung der Fehlstellungen linearer Detektorsegmente für die Anwendung der tomographischen PAUS-Bildgebung entwickelt.

6.1.2 Elevationale Neigung

Bislang wurden Fehlstellungen in der Ebene der Detektion (x-y-Ebene) berücksichtigt. Im Folgenden soll der Fall der Neigung des Wandlers in elevationale Richtung betrachtet und deren möglicher Einfluss auf das rekonstruierte Bild beschrieben werden. Abbildung 6.4 verdeutlicht die fehlerhafte Ausrichtung. Aus dem vorangegangenen Kapitel ist bekannt, dass aus der unpräzisen Messung des radialen Abstandes sowie aus der Verkipfung des Wandlers gegenüber der tangentialen Ausrichtung ein charakteristisches Kreisartefakt resultiert.

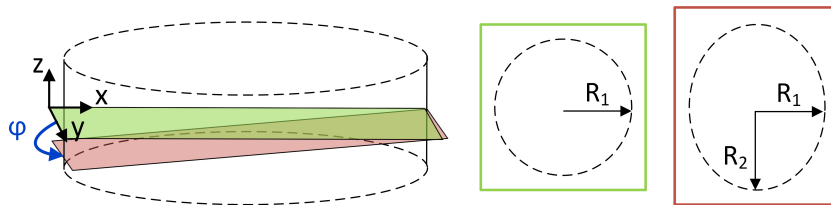


Abb. 6.4. Die elevationale Neigung führt zur Aufnahme einer gegenüber der angenommenen Schicht (grün) um φ verkippten Fläche (rot). Das vorab hergeleitete Kreisartefakt (mittig) wird so zu einer Ellipse (rechts).

Infolge der Neigung des Wandlers im tomographischen Aufbau wird statt der x-y-Ebene (grün) ein um φ gedrehter Schnitt des Volumens erzeugt (rot). Statt eines Kreisartefaktes, kann man die Verteilung der Signalanteile unter zusätzlicher elevationaler Neigung als elliptisch beschreiben, innerhalb derer die Laufzeiten-Berechnung an den Messpositionen, an denen das untersuchte Objekt vergleichsweise entfernt ist, besonders von Abweichungen betroffen sind. Die resultierenden geometrischen Verteilungen ohne Kompensation von Fehlstellungen (vgl. Abb. 6.4) weisen jedoch einen gemeinsamen Radius (R_1) auf. Über den Zusammenhang

$$\arccos(\varphi) = \frac{R_1}{R_2} \quad (6.7)$$

kann daher der Neigungswinkel φ mithilfe der Radien der Ellipse berechnet werden. Der Einfluss der Neigung ist proportional zum Drehradius des Wandlers und innerhalb des Bildbereichs (FOV) unterschiedlich stark ausgeprägt. Die Kenntnis über die Wandlerneigung kann genutzt werden, um den Wandler neu auszurichten.

6.1.3 Winkelzuordnung

Rotiert man ein Wandlerarray um ein Objekt bzw. bei gleichzeitiger Fixierung des Wandlers das Objekt selbst, um tomographische Bildgebung betreiben zu können, so ergibt sich eine weitere, mögliche Fehlerquelle. Hierbei kann es bei der Zuordnung der gemessenen Daten zu den entsprechenden Aufnahmewinkeln zu Messungenauigkeiten kommen. Gleiches gilt für tomographische Ultraschallsysteme, in der eine polygone Anordnung linearer Wandlersegmente aufgrund von Fertigungsungenauigkeiten von den angenommen Winkeln abweicht. In dem Fall des aufgebauten Tomographen kann die Winkelzuordnung linearer cMUT-Zellen im Zuge des in Kapitel 5.1 ausgelegten Systems fertigungsbedingt abweichen. Letzteres hat erneut zur Folge, dass innerhalb der Rekonstruktion falsche Laufzeiten angenommen werden. Im Unterschied zu Kapitel 6.1.1 setzt sich die Missorientierung nicht konstant über verschiedene Messungen fort, sondern kann für unabhängige Segmente unterschiedlich ausgeprägt sein.

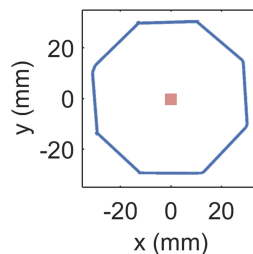


Abb. 6.5. Simulation von 8 Array-Positionen (blau) zur tomographischen Aufnahme einer numerischen Punktquelle im Zentrum (rot). Hierin unterliegt jede der 8 Winkelstellungen einer minimalen Abweichung, deren Ausprägung variiert.

Exemplarisch wird dieser Einfluss auf die Abbildungsgüte einer Punktquelle für die Rotation eines linearen Wandlersegmentes simuliert (vgl. Abb. 6.5). Hierbei wird an 8 verschiedenen Positionen gemessen ($r=30\text{ mm}$), wobei alternierende Abweichungen im Bereich von $\pm 0,2^\circ$, $\pm 0,5^\circ$ und $\pm 1^\circ$ je Winkelposition zugrunde gelegt werden.

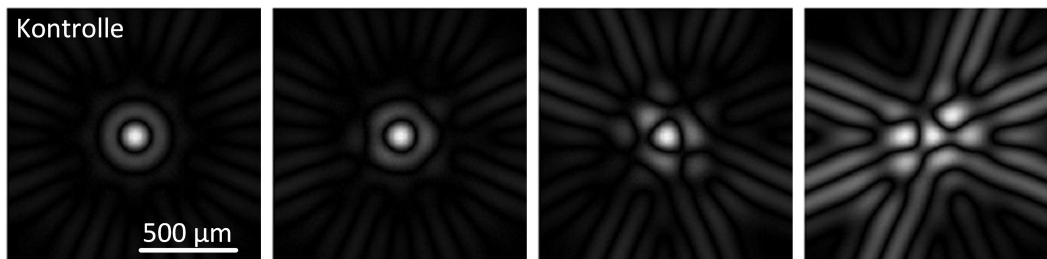


Abb. 6.6. Rekonstruktionen einer numerischen Punktquelle für unterschiedlich stark ausgeprägte Ungenauigkeiten in der Winkelzuordnung ($0^\circ, \pm 0,2^\circ, \pm 0,5^\circ$ und $\pm 1^\circ$). Aufgrund der zunehmenden Laufzeiten-Abweichungen (von links nach rechts) wird das Bild degradiert.

Abbildung 6.6 zeigt die resultierten Rekonstruktionen für drei verschiedene Grade von fehlerhaften Winkelzuordnungen im Vergleich zum Idealfall (Abb. links). Die Präzision der Winkelzuordnung ist in großem Maße von der eingesetzten Technologie abhängig (Kompass, Winkelencoder). Im Falle hochpräziser Methoden können Artefakte hierdurch

unterbunden werden. Bevor die Bedeutung der Kompensation der betrachteten Artefakte für die Optimierung der tomographischen Bildgebung anhand experimenteller Aufnahmen von Phantomen und Kleintieren validiert wird, soll zunächst eine Methode entwickelt werden, die eine analytische Bestimmung des tatsächlichen Radius sowie der Wandlerverkipfung ermöglicht.

6.2 2D-Kalibrierung linearer Wandler

In PAUS-Systemen, in denen durch Rotation (Objekt oder Wandler) ein virtueller Tomograph realisiert wird, ist eine akkurate Laufzeiten-Berechnung essentiell, um eine hohe, isotrope Auflösung zu erreichen. Wie in Kapitel 6.1.1 gezeigt wurde, besteht die Herausforderung darin, den radialen Abstand des Wandlers zu bestimmen. Des Weiteren liegt in der Realität eine geringfügige Verkipfung des Wandlers in der Bildebene vor. Bleibt die Abweichung der Wandlerausrichtung in der Rekonstruktion unberücksichtigt, so wird eine konstruktive Überlagerung der Signalanteile verhindert.

Bisher eingesetzte Verfahren zur Kalibrierung von Ultraschallwandlern verwenden elektromagnetische Tracker zur mehrdimensionalen Ausrichtung, zum Beispiel zur Registrierung unterschiedlicher Bildmodalitäten oder in der Freihand-Bildgebung [94, 95, 96]. Die Auflösung dieser Tracker liegen jedoch im Bereich von $250 \mu\text{m}$ [94], womit sie für die tomographische, photoakustische bzw. Ultraschall-Bildgebung weniger geeignet sind. In einem tomographischen System, in dem der Wandler fixiert und das Objekt gedreht wird, ist dieses vergleichsweise kostenintensive Verfahren nicht dazu fähig, den tatsächlichen radialen Abstand bzw. Orientierung des Wandlers zur Rotationsmitte zu bestimmen. Weiterhin wird eine Kombination aus Sender und Empfänger verwendet, um Abstände in rotierenden Systemen zu ermitteln [97]. Zusammen mit der bildbasierten Methode, in der ein erstes, naiv rekonstruiertes Bild iterativ unter Anpassung des radialen Abstandes optimiert wird, sind letztere zeitaufwendig und die Bestimmung der Wandlerausrichtung bleibt hierbei unberücksichtigt. Eine Möglichkeit, die die Kalibrierung von Verkipfungen und radialen Abständen erlaubt, ist die Verwendung speziell gefertigter Phantome (sog. Wedge Pattern) [98, 3, 99]. Definierte Kanten und Orientierungen am Phantom werden dafür verwendet, um den Wandler manuell zu positionieren. Auch dieses Verfahren ist vergleichsweise zeitaufwendig, aber vor allem nicht präzise genug.

Zusammengefasst erlauben die Verfahren keine präzise Bestimmung des radialen Abstandes linearer Ultraschallwandler sowie deren Ausrichtung hinsichtlich der Rotationsachse. In Kapitel 6.1.1 konnte außerdem belegt werden, dass eine Kompensation dieser Fehlstellungen notwendig ist, um artefaktfreie Bilder rekonstruieren zu können. Aus diesem Grund wird über eine erste Näherung eine Methode angestrebt, die eine analytische Bestimmung der Parameter zulässt.

6.2.1 Lösung der Kreisgleichung

Im Folgenden soll eine Methode entwickelt werden, die relevante Fehlstellungen linearer Ultraschallwandler kompensiert bzw. kalibriert und somit eine akkurate Laufzeiten-Berechnung gewährleistet. In einem ersten Ansatz wird eine Funktion hergeleitet, in der der

radiale Abstand und die Verkippung des Wandlers in Beziehung zum Kreisartefakt gesetzt werden soll. Hierfür soll eine Lösung zu Gleichung 6.6 entwickelt werden, mithilfe derer der Verkippwinkel aus der Verteilung der Punkte auf einem Kreis hergeleitet werden kann. Dieser Ansatz ist schließlich Grundlage für einen TOF-Kalibrieralgorithmus, der im Anschluss vorgestellt wird. In Kapitel 6.1.1 wurde eine Gleichung hergeleitet, die das Kreisartefakt zur Verkippung in Beziehung setzt. Gleichung 6.6 soll nochmal aufgegriffen werden und als allgemeine Kreisgleichung der Form

$$(x'_{gl} - K_x)^2 + (y'_{gl} - K_y)^2 = R_c^2 \quad (6.8)$$

aufgestellt werden. Hierin ist (K_x, K_y) der Mittelpunkt des kreisartigen Artefakts, wie es in Abbildung 6.2 dargestellt wurde. Die Messdaten, die unter Verkippung zu einer kreisartigen Verteilung rekonstruiert werden, sind erneut durch (x'_{gl}, y'_{gl}) gegeben. Durch Auflösen des Ausdrucks erhält man

$$x'_{gl}{}^2 - 2x'_{gl}K_x + K_x^2 + y'_{gl}{}^2 - 2y'_{gl}K_y + K_y^2 = R_c^2 \quad (6.9)$$

Weiteres Umstellen der Variablen ergibt

$$\underbrace{K_x^2 + K_y^2 - R_c^2}_C - \underbrace{2K_x}_D x'_{gl} - \underbrace{2K_y}_E y'_{gl} = -\underbrace{(x'_{gl}{}^2 + y'_{gl}{}^2)}_b \quad (6.10)$$

Hiermit werden bekannte Parameter durch den Term auf der rechten Seite repräsentiert. Aus Kapitel 6.1.1 geht hervor, dass als Voraussetzung zur Beschreibung des Kreisartefaktes Messungen aus unterschiedlichen Winkeln (mindestens 3) durchgeführt werden müssen. Im nächsten Schritt wird Gleichung 6.10 in eine Matrixform überführt. Zur Vereinfachung wurden die Koeffizienten zusammengefasst (C, D, E) . Damit kann Gleichung 6.10 bei $n = 1, \dots, N$ Messungen auf die Form $\mathbf{Ax} = \mathbf{b}$ gebracht werden:

$$\underbrace{\begin{pmatrix} 1 & x_1 & y_1 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_N & y_N \end{pmatrix}}_{\mathbf{A}} \cdot \underbrace{\begin{pmatrix} C \\ D \\ E \end{pmatrix}}_{\mathbf{x}} = \underbrace{\begin{pmatrix} b_1 \\ \vdots \\ b_N \end{pmatrix}}_{\mathbf{b}} \quad (6.11)$$

Das überbestimmte LGS kann zum Beispiel durch Minimierung der Fehlerquadrate über $\mathbf{A}^T \mathbf{Ax} = \mathbf{A}^T \mathbf{b}$ gelöst werden. Mit Kenntnis des Lösungsvektors \mathbf{x} lässt sich der Radius des Kreisartefaktes R_c berechnen. Einsetzen in die Kreisgleichung 6.6 ergibt

$$R_c^2 = r^2[(1 - \cos \delta)^2 + \sin^2 \delta] = r^2(1 - 2 \cos^2 \delta + \cos^2 \delta + \sin^2 \delta) \quad (6.12)$$

Durch weiteres Umstellen erhält man schließlich einen Ausdruck zur Berechnung des Verkippwinkels δ :

$$\delta = \arccos\left(1 - \frac{R_c^2}{2r^2}\right) \quad (6.13)$$

Gleichung 6.13 stellt eine Bestimmung des Verkippwinkels auf Grundlage der in Kapitel 6.1.1 hergeleiteten Kreisform des Artefaktes dar. Einzig der radiale Abstand des Wandlers r kann unter Verwendung dieses Ansatzes nicht analytisch bestimmt werden, weshalb eine Näherung an den tatsächlichen Radius zum Beispiel durch zwei gegenüberliegende Messungen einer Punktquelle und Bildung des Mittelwertes der Abstände möglich ist.

Validierung am Phantom

Zur Validierung dieses Ansatzes wurde in einer ersten Vorstudie eine Bleistiftmine unter tomographischer, photoakustischer Messung aus 8 Winkeln (Schrittweite: 45°) aufgenommen. Details zu den experimentellen Messungen folgen in Kapitel 8 und sind für die Validierung diesen Ansatzes zunächst nicht relevant. Die Ergebnisse in Abbildung 6.7 sollen stattdessen zeigen, dass die Rekonstruktion der Bleistiftmine von der Bestimmung und Laufzeiten- bzw. TOF-Kompensation des Verkippwinkels ($\delta = 2,3$) profitiert, Artefakte jedoch noch nicht vollständig behoben wurden (vgl. Pfeile in Abb. 6.7). Grund hierfür ist der radiale Abstand des Ultraschallwandlers, der bisher manuell gemessen wurde. Die geringe Präzision der Messung des Radius kann zu Fehlern in der Laufzeiten-Berechnung führen.

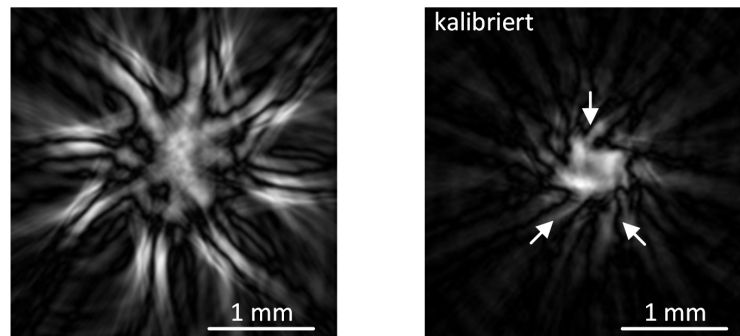


Abb. 6.7. Tomographische Rekonstruktion einer Bleistiftmine ($0,5 \text{ mm}$) ohne Kalibrierung (links) und nach Berücksichtigung des Verkippwinkels von $2,3^\circ$ gemäß 6.13. Das Ergebnis ist eine erhöhte Bildqualität unter Einschränkung des kreisartigen Artefakts. Verbesserungspotential besteht in der Berechnung des radialen Abstandes.

6.2.2 TOF-Kalibrieralgorithmus

Im Vergleich zur vorangegangenen Lösung soll ein Algorithmus entwickelt werden, der sowohl die Bestimmung des Verkippwinkels als auch des radialen Abstandes ermöglicht, wovon die in dieser Arbeit untersuchte photoakustische Tomographie durch lineare Ultraschallwandler profitieren soll. Mit Kenntnis der Parameter kann die Laufzeiten-Berechnung an die tatsächliche Messgeometrie adaptiert werden. Innerhalb des unterbestimmten Systems in Gleichung 6.6 wurde r anfangs als messbar angenommen und daher als Bekannte definiert. Trotz der Kompensation der Verkippung, weist das Ergebnis in Abbildung 6.7 (rechts)

Artefakte auf, die aus der unpräzisen Messung des radialen Abstandes resultieren. Die präzise Messung dessen wird in Messaufbauten, in denen das Objekt rotiert wird, weiter erschwert. Im Folgenden werden daher der radiale Abstand r sowie der Verkippwinkel δ als Variablen in die Kreisgleichung berücksichtigt. Innerhalb der Rotationsmatrix wird zu θ der Term $\pi/2$ addiert, um die tangentielle Ausrichtung des Wandlers umzusetzen (vgl. Abb. 6.3). Gleichung 6.4 wird nun ausformuliert und, statt den Verkippungswinkel $\delta = 0$ zu setzen, wird dieser als Variable beibehalten. Für die Rücktransformation ins globale Koordinatensystem ergibt sich nun:

$$\begin{pmatrix} x'_{gl} \\ y'_{gl} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos(\delta + \theta + \pi/2)x_1 - \sin(\delta + \theta + \pi/2)y_1 + r \cos(\theta) \\ \sin(\delta + \theta + \pi/2)x_1 - \cos(\delta + \theta + \pi/2)y_1 + r \sin(\theta) \end{pmatrix} \quad (6.14)$$

Die Position einer im lokalen Wandleresystem rekonstruierten Punktquelle ist durch (x_1, y_1) gegeben. Mithilfe trigonometrischer Zusammenhänge ergibt sich

$$\begin{pmatrix} x'_{gl} \\ y'_{gl} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -x_1(\sin \delta \cos \theta + \cos \delta \sin \theta) - y_1(\cos \delta \cos \theta - \sin \delta \sin \theta) + r \cos \theta \\ x_1(\cos \delta \cos \theta - \sin \delta \sin \theta) - y_1(\sin \delta \cos \theta + \cos \delta \sin \theta) + r \sin \theta \end{pmatrix} \quad (6.15)$$

und nach Ausklammern unbekannter Terme

$$\begin{pmatrix} x'_{gl} \\ y'_{gl} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sin \delta(-\cos \theta x_1 + \sin \theta y_1) + \cos \delta(-\sin \theta x_1 - \cos \theta y_1) + r \cos \theta \\ \sin \delta(-\sin \theta x_1 - \cos \theta y_1) + \cos \delta(\cos \theta x_1 - \sin \theta y_1) + r \sin \theta \end{pmatrix} \quad (6.16)$$

Im Weiteren wird der Ausdruck mit $\frac{1}{\cos \delta}$ multipliziert und zur Formulierung der Gleichungen in eine Matrixform überführt. So werden folgende zwei Gleichungen entwickelt:

$$\begin{aligned} \tan \delta \underbrace{(-\cos \theta x_1 + \sin \theta y_1)}_C + \underbrace{r \cos \theta}_D \frac{1}{\cos \theta} - \frac{x'_{gl}}{\cos \theta} &= \underbrace{\sin \theta x_1 + \cos \theta y_1}_E \\ \tan \delta \underbrace{(-\sin \theta x_1 - \cos \theta y_1)}_F + \underbrace{r \sin \theta}_G \frac{1}{\cos \theta} - \frac{y'_{gl}}{\cos \theta} &= \underbrace{-\cos \theta x_1 + \sin \theta y_1}_H \end{aligned} \quad (6.17)$$

Erneut wird die Überbestimmtheit des LGS infolge weiterer Messungen $n = 1, \dots, N$ aus unterschiedlichen Winkeln ausgenutzt, um die Gleichungen in 6.17 in eine Matrixform der Art $\mathbf{Ax} = \mathbf{b}$ zu überführen. Man erhält damit den **TOF-Kalibrieralgorithmus** zu:

$$\boxed{\begin{pmatrix} C_1 + F_1 & D_1 + G_1 & -1 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ C_N + F_N & D_N + G_N & -1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \tan \delta \\ \frac{r}{\cos \delta} \\ \frac{x'_{gl} + y'_{gl}}{\cos \delta} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(E_1 + H_1) \\ \vdots \\ -(E_N + H_N) \end{pmatrix}} \quad (6.18)$$

Das LGS in Gleichung 6.18 dient der Bestimmung der Fehlstellungen linearer Wandler, die zur Kompensation von Laufzeiten- bzw. TOF-Abweichungen in der tomographischen, photoakustischen Bildgebung verwendet werden können. Das Ergebnis gilt gleichermaßen für die Ultraschallbildgebung. Anhand des Flussdiagramms 6.8 soll der Kalibrierprozess veranschaulicht werden.

Formal lässt sich Gleichung 6.18 durch Messungen einer Punktquelle aus unterschiedlichen Richtungen erklären (Schritt 1). Die gemessenen Signale werden innerhalb des Wandler-Koordinatensystems Σ_1 rekonstruiert (Schritt 2). Mindestens 3 Messpositionen sind hierfür erforderlich. Die Präzision der Kalibrierung erhöht sich mit der Anzahl an Messungen. Die jeweiligen Positionen der Punktquelle (x_1, y_1) sind schließlich Eingabeparameter zur Lösung des LGS (Schritt 3). Die Berechnungen, denen eine Minimierung zugrunde liegt, wurden in Matlab[®] umgesetzt. Als Ergebnis erhält man die Wandlerverkipfung δ und den tatsächlichen radialen Abstand r zur Rotationsachse (Schritt 4). Mithilfe dieser Parameter kann das Modell, das die Wandlerpositionen berücksichtigt, aktualisiert und die Laufzeiten-Berechnung korrigiert werden (Schritt 5).

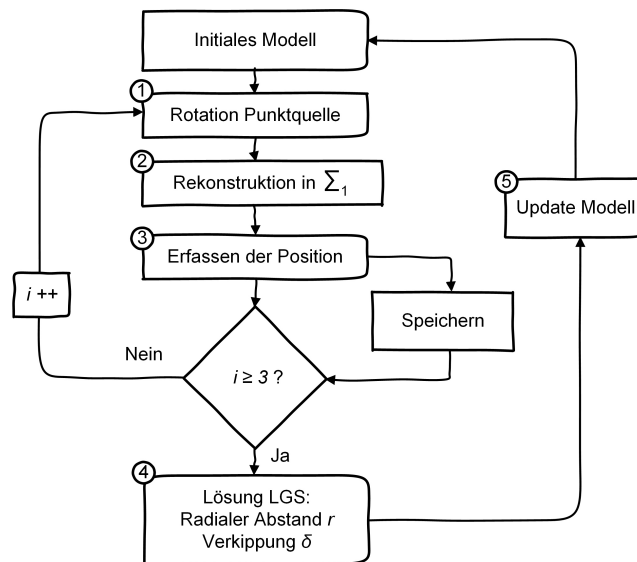


Abb. 6.8. Flussdiagramm zur Beschreibung des TOF-Kalibrieralgorithmus

Validierung am numerischen Phantom

Anhand einer Simulation, in der eine Wandlerverkipfung von $1,2^\circ$ und eine Abweichung des radialen Abstandes von $0,5 \text{ mm}$ umgesetzt wurden, soll die Eignung des TOF-Kalibrieralgorithmus zur Kompensation von Fehlstellungen validiert werden. Hierfür werden Signale einer photoakustischen Punktquelle aus 19 Messpositionen von einem 128-Elemente-Array aus einem Abstand von 30 mm simuliert. In Abbildung 6.9 sind die Positionen des Wandlers, das Kreisartefakt sowie die unter Kalibrierung erhaltene, korrekte Rekonstruktion einer Punktquelle dargestellt. Nach der Kalibrierung ist die Ausprägung der rekonstruierten Punktquelle analog zu denen in Abbildungen 4.9 (links) und 4.10 (links), d. h. positiver Peak in Richtung des Rotationszentrums. Zum Vergleich zeigt Abbildung 6.9 (links) die Lage des rekonstruierten Bildausschnittes (rote Fläche) innerhalb des simulierten Tomographen. Die Validität der Methode konnte damit erfolgreich am numerischen Modell gezeigt werden.

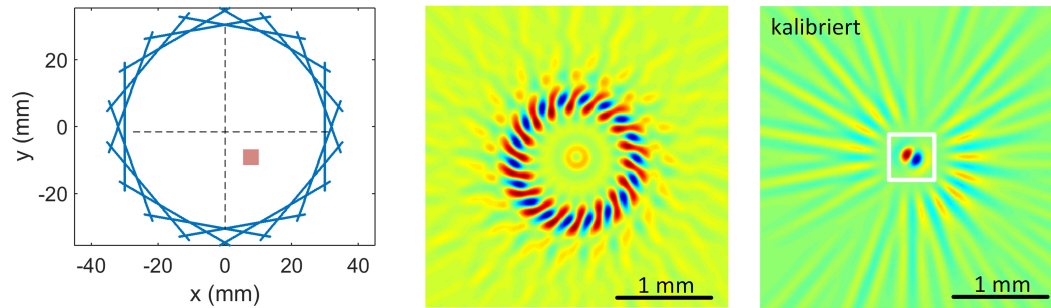


Abb. 6.9. Simulation eines rotierenden Arrays (links, blaue Linien). Das unter Verkipfung und radialer Abweichung resultierende Artefakt (mittig) wird zur Bestimmung der Fehlstellungen verwendet. Eine Kompensation der veränderten Laufzeiten ergibt das kalibrierte Ergebnis einer Punktquelle (rechts). Positive (rot) und negative (blau) Signalanteile werden farbcodiert dargestellt.

Zu Beginn des Kapitels wurde die Auswirkung von unkompensierten Laufzeit-Abweichungen durch Wandler-Fehlstellungen anhand von Simulationen (Abb. 6.2) und Phantommessungen (Abb. 6.7) demonstriert. Gegenüber den anfangs erwähnten Möglichkeiten der Bestimmung von Wandlerpositionen, zum Beispiel durch elektromagnetische Tracker und spezielle Wedge-Pattern-Phantome, konnte damit eine Methode entwickelt werden, die eine objektive, analytische TOF-Kalibrierung ermöglicht. Des Weiteren konnte eine in Kapitel 6.2.2 noch notwendige, zumeist unpräzise Messung des radialen Abstandes vermieden werden. Der Algorithmus erlaubt außerdem die Bestimmung der 2D-Fehlstellungen sowohl unter Wandler- als auch Objektrotation. Die Entwicklung des TOF-Kalibrieralgorithmus wurde unter [93] veröffentlicht.

6.3 Kalibrierung für 3D-Aufnahmen unter gedrehter Wandlergeometrie

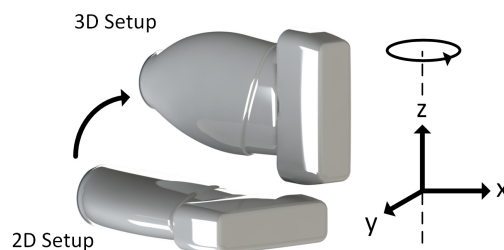


Abb. 6.10. Der lineare Ultraschallwandler ist um 90° gedreht und ermöglicht somit die Aufnahme volumetrischer Daten. Das Verfahren in z-Richtung kann hierdurch mit dem Ziel der Zeitersparnis unterbunden werden.

Mit dem vorangegangenen Algorithmus wurde eine Methode bereitgestellt, die hoch-aufgelöste 2D-PAUS-Tomographie an Phantomen und Kleintieren ermöglicht. Für weitere Schichtbilder muss der Ultraschallwandler bzw. das Objekt in z-Richtung verfahren werden. Die tomographische Aufnahme durch eine um 90° -gedrehte Wandlergeometrie, in der die laterale

Wandlerrichtung parallel zur Rotationsachse ist, könnte hier Abhilfe schaffen. In Abbildung 6.10 ist die modifizierte Aufnahmegeometrie dargestellt. Analog zu Kapitel 6.1 werden mit dem Ziel einer Vorhersage auftretender Artefakte unterschiedliche Fehlstellungen untersucht, bevor Lösungsansätze hierzu gegeben werden.

6.3.1 3D-Artefakte

Gegenüber der 2D-Anordnung, in der der Wandler in z -Richtung verfahren wird, um weitere Schichten aufzunehmen, wird in der 3D-Anordnung die Aufnahmezeit reduziert. Die in Kapitel 6.1 entwickelte Lösung zur Bestimmung von Wandler-Fehlstellungen kann in der gedrehten Anordnung nicht übernommen werden. Daher sollen zunächst auftretende Fehlstellungen und hieraus resultierende Artefakte modelliert werden. Erneut dienen numerische Simulationen einer unter Fehlstellung aufgenommenen Punktquelle als Methode zur Charakterisierung der Artefakte. Die Simulationsergebnisse sind in Abbildung 6.11 zusammengefasst.

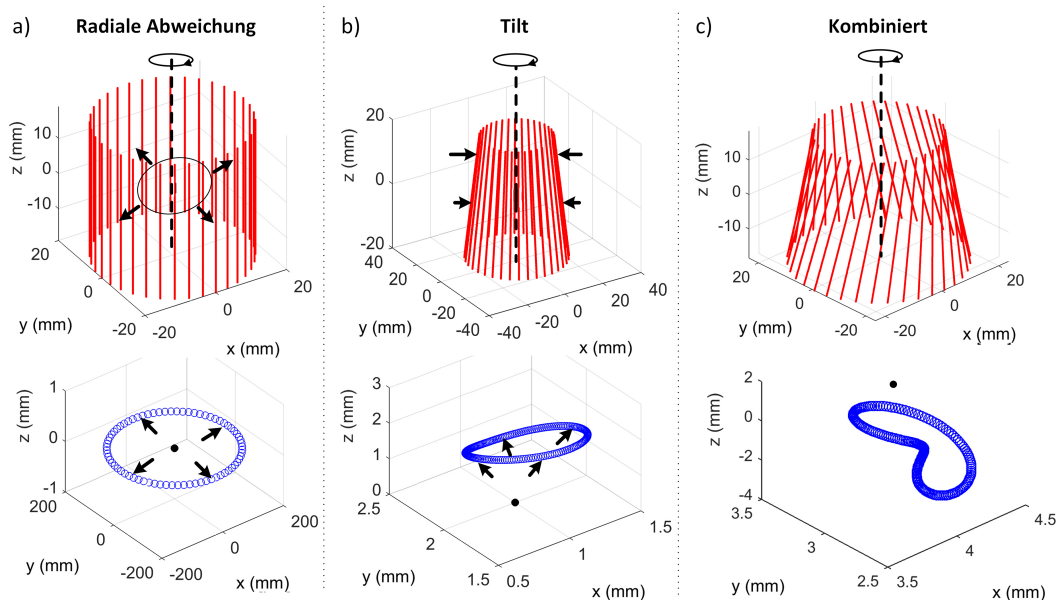


Abb. 6.11. Simulationen unterschiedlicher Wandler-Fehlstellungen (oben) in der modifizierten Anordnung: a) radiale Abweichung, b) Verkippung der lateralen Wandlerrichtung und c) kombinierte Fehlstellung, d. h. radiale Abweichung und Tilt. Die durch die jeweilige Fehlstellung hervorgerufene fehlerhafte Verteilung (blau) in der Rekonstruktion einer Punktquelle (schwarzer Punkt) ist in den darunterliegenden Abbildungen dargestellt.

Die Abbildung zeigt die berücksichtigten Wandler-Fehlstellungen: radiale Abweichung (a), Verkippung der lateralen Wandlerrichtung (b) und die Kombination letzterer (c). Die roten Linien repräsentieren die Position eines Arrays während seiner 360°-Rotation um die Rotationsachse (gestrichelte Linie). Mit Pfeilen werden die Abweichungen der Wandlerpositionen hervorgehoben. Die resultierenden Artefakte (blau) werden anhand der fehlerbehafteten Verteilung der Signalanteile einer Punktquelle (schwarzer Punkt) demonstriert. Aus der radialen Abweichung (a) ergibt sich analog zu Abbildung 6.2 das Kreisartefakt in einer Ebene. Die Verkippung des Wandlers zur Rotationsachse (b)

führt zusammen mit der kombinierten Fehlstellung (c) zu dreidimensionalen Artefakten, deren komplexe Verteilung eine mathematische Lösung stark erschwert. Dennoch sollen im folgenden Kapitel Möglichkeiten der Kalibrierung aufgezeigt werden.

6.3.2 Kalibriermöglichkeiten

Im vorhergehenden Kapitel wurde angedeutet, dass kombinierte, komplexe Fehlstellungen im 3D-Fall limitiert kompensierbar sind. Die Bestimmung einer relevanten Größe, nämlich die des radialen Abstandes, soll daher im Fokus dieses Kapitels stehen. Ziel ist es hierbei, die 3D-Bildgebung durch lineare Ultraschallwandler und unter Kompensation der Artefakte hinsichtlich des Auflösungsvermögens zu optimieren.

In einer Simulation werden zunächst Detektoren auf einer Kreisoberfläche angeordnet. Innerhalb dieser wird eine PA-Punktquelle positioniert. In Abbildung 6.12 sind die Detektorpositionen (rot) während der tomographischen Aufnahme für eine Schicht in der x-y-Ebene dargestellt. In Abhängigkeit der unterschiedlichen Winkelpositionen der Detektoren (2° Winkel-Schrittweite) wird das Signal einer PA-Quelle zu verschiedenen Zeitpunkten bzw. Abständen empfangen (vgl. Abb. 6.12, rechts).

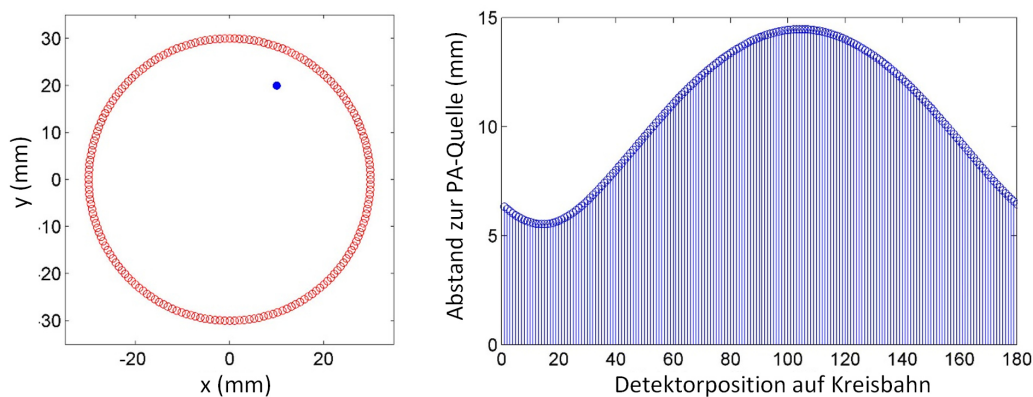


Abb. 6.12. Links: Tomographische Anordnungen von Detektorelementen mit Winkel-Schrittweite 2° für eine x-y-Schicht der volumetrischen Aufnahme (rot) mit einer außermittig platzierten PA-Punktquelle (blau). Rechts: Detektiert man das PA-Signal für jeden A-Scan, so ergibt sich ein sinusartiges Abstandsschema (rechts).

Im Unterschied zur 2D-Geometrie ist die laterale Wandlerrichtung nun parallel zur Rotationsachse. An einer Winkelposition befindet sich in der x-y-Ebene nur 1 Detektorelement anstatt 128 (bei einem Array). Die Verwendung des TOF-Kalibrieralgorithmus aus Gleichung 6.18 in der modifizierten Aufnahmegeometrie ist daher nicht möglich. Der Grund hierfür ist die Voraussetzung des Algorithmus, dass die Punktquelle durch die Aufnahme aus einer Richtung rekonstruiert werden kann. Im 2D-Fall ist dies durch die Rekonstruktion von Signalen aus 128 Kanälen gegeben. Im 3D-Aufbau ist dies nicht der Fall, sodass hier A-Scans berücksichtigt werden. Aus den A-Scans lassen sich dennoch wichtige Informationen zur Bestimmung des Rotationsradius entnehmen. Der Abstand zwischen einem Detektorelement und der Quelle wird im A-Scan als Nulldurchgang des photoakustischen Signals festgelegt und kann über

$$b_n = \sqrt{(r \cos \alpha_n - x_s)^2 + (r \sin \alpha_n - y_s)^2} \quad (6.19)$$

definiert werden. Hierin sind die Wandlerpositionen in Polarkoordinaten angegeben. Der Aufnahmewinkel ist durch α , der radiale Abstand durch r gekennzeichnet. Insgesamt ergeben sich für N Winkelstellungen $n = 1, \dots, N$ Abstände. Weiter ergeben sich $i = 1, \dots, 128$ x-y-Schichten, in denen der radiale Abstand mitunter variieren kann. Im Folgenden wird mit $i = 64$ eine zentrale Schicht des Linearwandlers als Ausgang zur Berechnung des radialen Abstandes verwendet. Gleichung 6.19 kann in ein überbestimmtes LGS der Form $\mathbf{Ax} = \mathbf{b}$ überführt werden:

$$\begin{pmatrix} 1 & -2 \cos \alpha_1 & -2 \sin \alpha_1 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & -2 \cos \alpha_N & -2 \sin \alpha_N \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x_s^2 + y_s^2 + r^2 \\ x_s r \\ y_s r \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} b_1^2 \\ \vdots \\ b_N^2 \end{pmatrix} \quad (6.20)$$

Die weiterhin unbekanntenen Koordinaten der Punktquelle sind durch (x_s, y_s) definiert. Die Lösung des LGS ergibt schließlich den radialen Abstand r in der zentralen Wandlerschicht. Eine Verkippung des Wandlers gegenüber der Rotationsachse (vgl. Abb. 6.11b) wird nun anhand der verbleibenden Schichten $i = 1, \dots, 63, 65, \dots, 128$ kompensiert. Nachstehende Abbildung 6.13 zeigt eine simulierte Verkippung des Wandlerarrays. Der Grad der Verkippung ist durch die Steigung gegeben und kann im Beispiel zu $1,4^\circ$ berechnet werden.

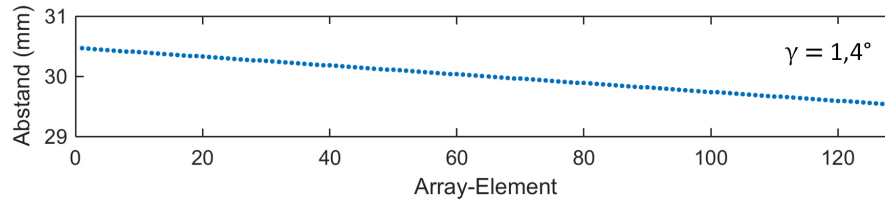


Abb. 6.13. Simulation eines hinsichtlich der Rotationsachse verkipperten Wandlerarrays (1, ..., 128 Elemente). Über den vorab bestimmten Radius in der zentralen Schicht und der Verkippung in einer Winkelstellung können die verbleibenden radialen Abstände hergeleitet werden.

Mit Erhalt des Wandlerradius an Element 64 und der Verkippung γ kann die Verkippung in den verbleibenden Ebenen hergeleitet und innerhalb der Laufzeiten-basierten Rekonstruktion kompensiert werden. Damit konnten im vorliegenden Kapitel Artefakte identifiziert und eine Methode zur Bestimmung der Wandlerdistanz in einer 3D-Aufnahmegeometrie, in der der Wandler gegenüber den 2D-Schichtaufnahmen um 90° gedreht wurde, entwickelt werden. Die Validierung der Algorithmen an experimentellen Messungen folgt in Kapitel 8.4. Die Entwicklung des 3D-Kalibrieralgorithmus und die Ergebnisse aus der kombinierten 2D/3D-PAUS-Tomographie an Phantomen und Kleintieren ex vivo durch lineare Ultraschallwandler (Kapitel 8) wurden unter [100] veröffentlicht.

Zusammengefasst wurden in Kapitel 6 für die PAUS-Tomographie am Modell linearer Wandlerarrays relevante Artefakte identifiziert, deren Entstehung mathematisch beschrieben und Methoden zur Kompensation von abweichenden Laufzeiten, die aus Wandler-

Fehlstellungen resultieren, entwickelt und an Phantomen validiert. Damit konnten die experimentellen Messungen vorbereitet und das Auflösungsvermögen unter Kalibrierung der Wandler-Fehlstellungen erhöht werden. Im folgenden Kapitel erfolgt nun der Übergang vom Modell linearer Wandler zum aufgebauten PAUS-Tomographen und die Identifizierung und Kompensation von Fehlstellungen, die sich durch die ausgelegte Detektionsgeometrie ergeben.

Lokalisierung beliebiger Detektionsgeometrien: Photoakustische Trilateration

Der Einfluss der Präzision der Laufzeiten-Berechnung auf die tomographische Bildgebung wurde aus dem vorangegangenen Kapitel bereits deutlich. Anders als die Tomographie am Modell rotierender Linearwandler bzw. Objekte bei statischem Wandler, soll nun der ausgelegte Prototypen-Tomograph (vgl. Abb. 5.4) im Fokus stehen. Im Gegensatz zu linearen Detektorarrays, in denen die Elementpositionen in laterale Richtung fest definiert sind, liegen dem Prototypen aufgrund der Unterteilung in 4 Segmente weitere Freiheitsgrade zugrunde. Die relative Position der cMUT-Arrays kann unter Umständen weiteren Fertigungsungenauigkeiten unterliegen. Analog zu der im vorangegangenen Kapitel identifizierten Winkelzuordnung, können so infolge der Prototypen-Fertigung Abweichungen in der Orientierung und Winkel der cMUT-Arrays zueinander variieren. Gegenüber dem vorangegangenen Modell setzt sich die Detektionsgeometrie nun aus insgesamt 24 Arrays (à 32 Elemente), die jeweils unabhängig voneinander positioniert werden, zusammen. Abbildung 7.1 verdeutlicht das Ausmaß möglicher Fehlstellungen der Wandlersegmente auf die Rekonstruktion einer Punktquelle (grün). Allein die abweichende Position gesamter Segmente resultiert anstatt in einer korrekten Überlagerung (grün) in 4 (analog zur Anzahl der Segmente) räumlich verteilte Signalanteile (schwarz).

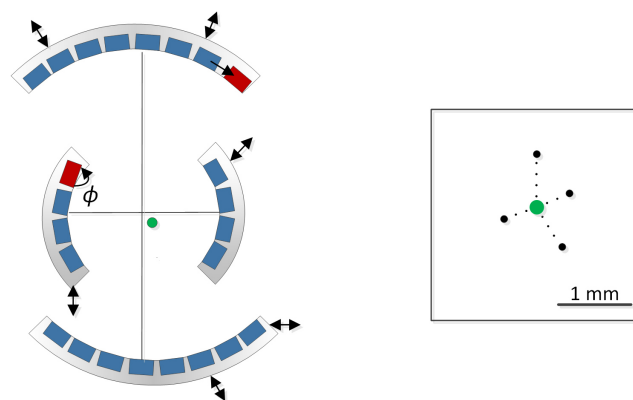


Abb. 7.1. Identifikation möglicher Fehlpositionierungen durch Fertigungsprozesse bzw. Zusammenbau des Prototypen. Wegen der vielen Freiheitsgrade (4 unabhängige Segmente) bedarf es einer neuen Kalibrieremethode, innerhalb derer einzelne Detektorelemente lokalisiert werden können.

Damit ergeben sich für die Kalibrierung der Laufzeiten-Berechnung neue Anforderungen. Eine Rotation des Objektes bzw. des Wandlers ist wegen der Geschlossenheit und

Voraussetzung der Echtzeitfähigkeit des ausgelegten Systems nicht weiter erforderlich. Die in Kapitel 6 entwickelten Algorithmen dienen zwar der Kalibrierung linearer Wandler für die Tomographie, sind jedoch wegen der ausbleibenden Rotation nicht auf den PAUS-Tomographen übertragbar.

7.1 Trilateration

Die in Abbildung 7.1 veranschaulichten Abweichungen legen nahe, dass für eine Korrektur der Laufzeiten-Berechnung die Kenntnis der relativen Positionen einzelner Elemente zueinander erforderlich ist. Eine naheliegende Möglichkeit besteht in der Zuhilfenahme des CAD-Modells (Computer Aided Design). Aus diesem Modell lassen sich Informationen zur Position bzw. Ausrichtung der cMUT-Arrays extrahieren. Die durch den Zusammenbau entstandenen Abweichungen der relativen Segmentpositionen können anhand der fehlerhaft rekonstruierten Signalquellen-Anteile (vgl. Abb. 7.1, rechts) kompensiert werden. Hierfür werden die rekonstruierten Punktquellen den Segmenten zugeordnet und deren räumliche Abweichung zu einem definierten Bezugspunkt in einer Korrektur-Matrix gespeichert (CAD-basierter Ansatz). Letztere findet schließlich Anwendung innerhalb der Laufzeiten-Berechnung.

Beim vorliegenden Prototypen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Orientierung einzelner cMUT-Arrays von der idealen, tangentialen Ausrichtung abweicht. Des Weiteren können die Abstände der Arrays untereinander variieren. Eine optimale Herangehensweise zur Kalibrierung des Systems liegt daher in der Lokalisierung einzelner Detektorelemente. Ein Messverfahren, das die Lokalisierung eines Empfängers mithilfe der Detektion von Signalen, deren Ursprung an definierten Positionen liegt, ist die Trilateration.

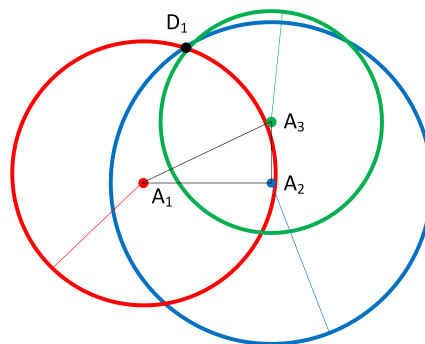


Abb. 7.2. Lokalisierung eines Detektors durch Empfang der Signale von 3 definiert positionierten, photoakustischen Quellen (A_1 - A_3). Auftragen der Abstände als Radien führt zu einem gemeinsamen Schnittpunkt: Detektorelement D_1 .

Das Verfahren kann auf die vorliegende Problemstellung der Elemente-Lokalisierung übertragen werden. Die Erzeugung photoakustischer Signale durch Laserlicht beeinflusst die Berechnung der Abstandsmessung nicht. Das Prinzip der Trilateration wird in Abbildung 7.2 veranschaulicht. Der Empfang photoakustischer Signale dreier definiert positionierter Absorber (A_1 - A_3) kann über radiales Auftragen des gemessenen Abstandes zur Lokalisierung

eines Detektorelementes (D_1) verwendet werden. Voraussetzung der Trilateration ist die einmalige Zuweisung der Signalamplituden zu den einzelnen Signalquellen.

7.2 Methode der photoakustischen Trilateration

Für beliebig angeordnete Detektionsgeometrien soll eine Methode entwickelt werden, die es ermöglicht unter Verwendung von photoakustischen Messungen dreier Punktquellen relative Elementpositionen zueinander zu bestimmen. Zunächst muss hierfür ein Programm realisiert werden, das die Trennung der Signalamplituden nach den Signalquellen gewährleistet. Mit der Kenntnis der Absorberpositionen kann dann der Abstand zwischen Detektor und Quelle als Kreis definiert werden. Insgesamt ergeben sich für 3 Kreise mehrere Schnittpunkte, von denen nur einer zur Lösung des nicht-linearen Gleichungssystems, das zunächst aus drei Kreisgleichungen besteht, beiträgt. Infolge von Diskretisierungen und der begrenzten Präzision der Absorberpositionierung werden sich in experimentellen Messungen die auf Kreise übertragenen Abstände überdies nicht eindeutig in einem Punkt schneiden. Diesen Problemstellungen wird sich im Folgenden angenommen und eine Methode bereitgestellt, die als Ergebnis die tatsächlichen relativen Detektorpositionen liefert.

7.2.1 Signal-Tracking

Das von einem beliebig positionierten Detektor empfangene photoakustische Signal (A-Scan) enthält in der Regel Informationen aller Signalquellen. Da eine definierte Ausleuchtung einzelner Absorber unter gleichzeitiger Abschottung der verbleibenden Absorber technisch aufwendig ist, wird eine Methode zur Zuweisung der Signalamplituden eines A-Scans zu den entsprechenden Quellen entwickelt. Abbildung 7.3 zeigt die Klassifikation simulierter PA-Signale für 3 Absorber. Für Detektorelemente, die auf einer kreisartigen Oberfläche verteilt sind, ändert sich die Reihenfolge, in der die Signale der Absorber empfangen werden. Matlab[®] bietet eine Möglichkeit, alle relevanten Peaks innerhalb eines A-Scans zu filtern. Innerhalb experimenteller Messdaten liefert das Ergebnis in der Regel eine Vielzahl an Signal-Peaks. Aus diesem Grund werden aus den Ergebnissen die drei Signale der höchsten Amplitude gefiltert und anschließend nach der Empfangszeit sortiert. Die Verfolgung der wechselnden Reihenfolge für verschiedene Detektorelemente erfolgt zunächst über den Ausschluss hierfür ungeeigneter Signale durch 4 Fallunterscheidungen. A-Scans werden verworfen, sofern:

1. das Detektorelement Störungen aufweist,
2. benachbarte Peaks mögliche Distanzen hinsichtlich der bekannten Absorberpositionen überschreiten
3. der Abstand zwischen benachbarten Peaks zweier A-Scans den Schwellwert überschreitet oder
4. der Abstand zweier Peaks ein definiertes Intervall, ab dem ein Reihenfolgentausch stattfindet, unterschreitet.

Die verbleibenden A-Scans durchlaufen im Anschluss einer Tausch-Kontrolle. Hierin werden die Reihenfolgen benachbarter A-Scans verglichen. Ein Intervall-Wert gibt vor, ab welchem Abstand zwei aufeinander zulaufende Signalpeaks getauscht werden. Die neue Reihenfolge wird solange übergeben, bis ein neuer Tausch eintritt. Das Ergebnis liefert eine eindeutige Zuordnung der Wellenfronten, die durch die gesamte Detektionsgeometrie gebildet wird, zu den entsprechenden Absorbern und liefert damit die Grundlage zur Ermittlung der Elementpositionen durch Lösung des Gleichungssystems.

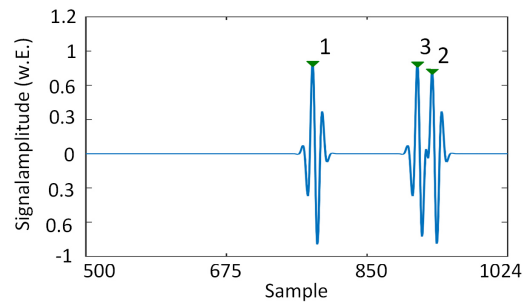


Abb. 7.3. Zuordnung dreier simulierter photoakustischer Signale, die in Abhängigkeit der auf einer kreisartigen Oberfläche verteilten Detektorelemente ihre Positionen tauschen. Das Verfolgen der Signale erfolgt über Vergleiche benachbarter A-Scans.

7.2.2 Berechnung der Detektorposition

Unter Verwendung der im vorangegangenen Kapitel eingeführten Peak-Tracking-Methode erhält man für jeden Empfänger 3 Abstände entsprechend der definiert positionierten 3 PA-Quellen. Die Schnittpunkte der als Kreise repräsentierten Abstände können über mehrere Berechnungen bestimmt werden. Zunächst werden hierfür 3 Kreisgleichungen unter bekanntem Radius aufgestellt und untereinander gleichgesetzt. Mithilfe von Matlab[®] können dann alle Schnittpunkte der Kreise durch Lösung der erhaltenen Kreisgleichungen berechnet werden.

Abbildung 7.4 (links) zeigt die auf Kreisen aufgetragenen Abstände dreier PA-Quellen mit den Koordinaten: $([-1,0.5], [0,0]$ und $[1,0])$. Die Simulation verdeutlicht, dass nicht alle der berechneten Schnittpunkte (schwarz) zur Lokalisierung des Empfängers führen. Aus diesem Grund müssen solche Schnittpunkte, die vom eigentlichen Ort des Empfängers weit entfernt sind, ausgeschlossen werden. Die 3 relevanten Schnittpunkte konnten durch Eingrenzen möglicher Empfängerpositionen klassifiziert werden (a-priori). Weiterhin konnten die Schnittpunkte mithilfe des k-means-Verfahrens und unter Vorgabe einer Cluster-Anzahl sortiert werden. Diese Klassifizierungsmethode erlaubt die Unterteilung in relevante und irrelevante Schnittpunkte. Details zum k-means-Verfahren werden in [101] gegeben.

Das Ziel der in dieser Arbeit aufgestellten Lokalisierungsmethode ist jedoch die Vermeidung des Einbringens jeglichen a-priori Wissens. Aus diesem Grund wird zwischen den zwei Schnittpunkten, die durch zwei Kreise gebildet werden, eine Gerade berechnet. Zwei Geraden sind hierfür ausreichend, da diese sich im Bereich des Empfängers schneiden. Daher kann der Schnittpunkt zweier Geraden (gelb) genutzt wird, um die 3 relevanten Kreis-Schnittpunkte mit Verzicht auf a-priori Wissen zu klassifizieren.

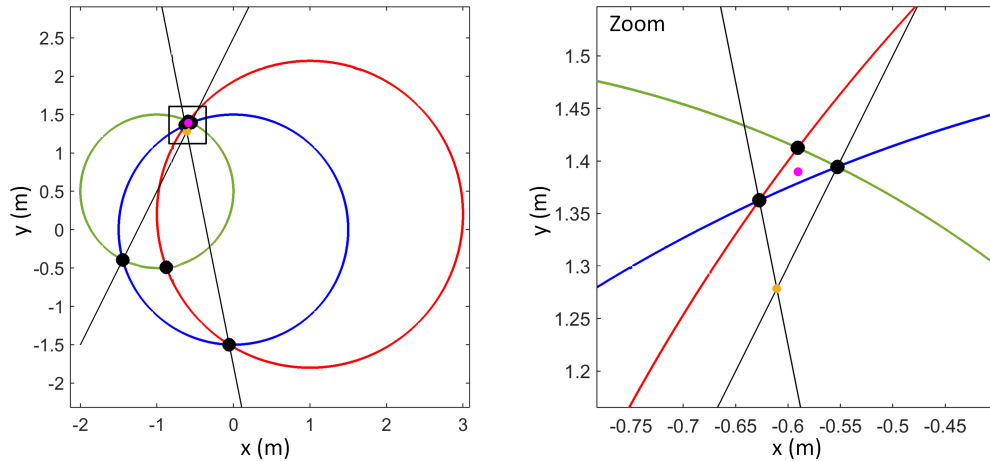


Abb. 7.4. Berechnung und Clustering relevanter Schnittpunkte der als Kreise präsentierte Abstände (bzw. Laufzeiten) (links) und Bestimmung der relativen Detektorposition als Schwerpunkt der relevanten Schnittpunkte (rechts).

Abbildung 7.4 (rechts) zeigt eine Vergrößerung des zur Berechnung der Detektorposition relevanten Bereichs. Im Vergleich zum idealisierten System, in dem die klassifizierte Schnittpunkte die gleichen Positionen besitzen, ist man in experimentellen Messungen Abweichungen ausgesetzt. Grund hierfür sind minimale Abweichungen der relativen Positionen der PA-Quellen und die Diskretisierung der Zeitsignale durch das Ultraschallsystem. Über Bildung des Schwerpunktes (lila) aus den verbleibenden Punkten erhält man schließlich die approximierte Position des Detektorelementes.

7.3 Validierung am numerischen Phantom

Die Methode soll im Folgenden anhand einer Simulation validiert werden. Zunächst werden die Positionen von drei numerischen Absorbern definiert. Photoakustische Rohdaten werden nach der Vorschrift in Kapitel 4.1.2 generiert. In experimentellen Messungen sind diese Messwerte ohne Positionsbezug. In der Simulation dagegen dienen die Detektorpositionen aus dem CAD-Modell der Kontrolle des Algorithmus.

In einem ersten Schritt erfolgt eine initiale Zuordnung der Amplituden zu den 3 PA-Quellen, zum Beispiel am A-Scan des ersten Detektorelementes. Hieran schließt sich die in Kapitel 7.2.1 eingeführte Methode zum Signal-Tracking an. Analog zu Abbildung 7.3, in der die Zuweisung für einen A-Scan zu sehen ist, wird die Signalverfolgung auf alle Detektorelemente (hier: 256 Elemente des oberen Kreissegmentes) übertragen. Abbildung 7.3 repräsentiert demzufolge ein Linie in Abbildung 7.5 (links). Letztere demonstriert, wie die anfangs ungeordneten Wellenfronten durch Signal-Tracking den einzelnen PA-Quellen zugeordnet werden können, auch wenn sich die Reihenfolge, in der sie an unterschiedlichen Elementen empfangen werden, tauscht. Die Stellen, an denen die Signalpeaks tauschen, sind mit einem Pfeil markiert. Die Signale innerhalb eines Intervalls um den Reihenfolgenwechsel können nicht verwendet werden, da durch Überlagerung keine Unterscheidung möglich ist.

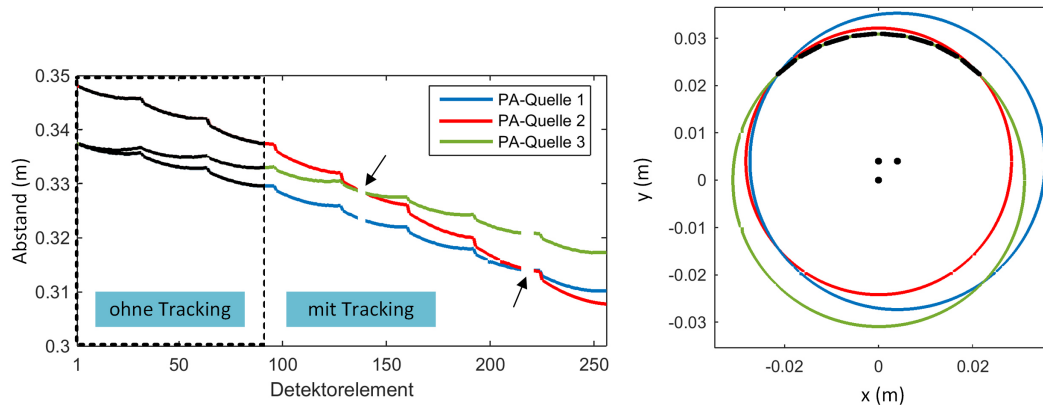


Abb. 7.5. Links: Nach initialer Zuordnung der PA-Quellen ermöglicht das Peak-Tracking die Signalverfolgung, auch wenn sich die Reihenfolge aus Sicht der Detektoren ändert. Rechts: Mithilfe der einzelnen Abstände und unter Anwendung der Trilateration können die Positionen der kreisförmig angeordneten Detektoren berechnet werden (schwarze Linien).

Mit Kenntnis der einzelnen Abstände zwischen den Detektoren und den 3 PA-Quellen können die Kreisgleichungen aufgestellt und das Gleichungssystem nach der Vorschrift in Kapitel 7.2.2 gelöst werden. Das Ergebnis liefert die relativen Detektorpositionen in der x-y-Ebene. Die Abbildung 7.5 (rechts) belegt, dass die photoakustische Trilateration in der Simulation in den Positionen des äußeren Wandlersegmentes (schwarze Linien) resultiert, weshalb diese Methode als Teil von Kapitel 9 experimentell untersucht wird und die Lokalisierung der Detektorelemente des Prototypen sowie die Identifikation von Fehlstellungen ermöglichen soll.

Mit der entwickelten Methode der photoakustischen Trilateration steht ein Verfahren zur Verfügung, das es ermöglicht ohne Zuhilfenahme von a-priori Wissen die Positionen beliebiger Detektionsgeometrien zu bestimmen, wovon die photoakustische und Ultraschallbildgebung profitieren könnten.

Am Modell linearer Ultraschallwandler wurde gezeigt, dass der Einfluss von Fehlstellungen und hieraus folgenden Abweichungen innerhalb der Laufzeiten-Berechnung infolge tomographischer Bildgebung verstärkt wird. Sowohl für das experimentelle Modell linearer Arrays als auch für den kreisförmigen Prototypen wurden Algorithmen aufgestellt, die die Kalibrierungen ermöglichen können. In den folgenden Kapiteln wird auf die in der kombinierten PAUS-Tomographie zum Einsatz kommenden Messaufbauten im Detail eingegangen und die entwickelten Algorithmen anhand von Phantomen und Kleintieren evaluiert.

Experimentelle Arbeit

PAUS-Tomographie mit Linearwandlern

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Möglichkeiten der kombinierten, photoakustischen Tomographie experimentell untersucht. Voraussetzung tomographischer Bildgebung ist die Aufnahme des untersuchten Objektes aus unterschiedlichen Richtungen. Der Begriff der Tomographie lässt zunächst Messungen in Transmission und Reflexion zu. In der Transmission liegen sich die Lichtquelle (PA) bzw. der Sender (US) und der Empfänger gegenüber. In der Ultraschall-Tomographie kommen, analog zur CT-Bildgebung, neben der koinzidenten Sende-Empfänger-Anordnung auch Fächer- bzw. Kegelgeometrien zum Einsatz [102, 103]. Weiterhin finden gegenüberliegende Reflektoren, die den Empfang durch das Sendelement erlauben, Verwendung [104]. Photoakustische Messungen in Transmission beschränken sich vorwiegend auf mikroskopische Untersuchungen [105]. Die bislang auf präklinische Einsätze begrenzte photoakustische Bildgebung wird durch Reflexionsmessungen realisiert.

Bevor in Kapitel 9 mit einem in dieser Arbeit für die klinische Finger- und präklinische Kleintier-Bildgebung ausgelegten Tomographen ein echtzeitfähiges PAUS-System vorgestellt wird, sollen am Modell kommerziell erhältlicher, linearer Ultraschallwandler die in Kapitel 6 entwickelten Methoden zum Einsatz kommen und durch einen Rotationsmessaufbau PAUS-Tomographie an biologischem Gewebe realisiert werden. Die hierfür eingesetzten Systemkomponenten werden im folgenden Kapitel erläutert.

8.1 Systemkomponenten

Das Bildgebungssystem zur Realisierung eines kombinierten, photoakustischen tomographischen Messsystems setzt sich aus verschiedenen Komponenten, die untereinander abgestimmt werden müssen, zusammen. Um eine optimale Abbildungsgüte des untersuchten Objektes zu erzielen, kommen speziell hierfür geeignete Lichtquellen, Sende- und Empfangsdetektoren sowie Systeme zur Verarbeitung und Rekonstruktion der gemessenen Daten zum Einsatz. Wegen der Anfälligkeit tomographischer Bildgebungssysteme für abweichende Laufzeiten-Berechnungen ist außerdem auf eine präzise Umsetzung der Aufnahme aus verschiedenen Winkeln zu achten.

8.1.1 Optische Anregungsquelle

Eine Komponente des photoakustischen Systems ist die Quelle, mittels derer die Signale induziert werden. Vor dem Hintergrund der maximalen Energiedeposition im untersuchten Objekt, müssen zwei Aspekte berücksichtigt werden. Zum einen die Erzeugung von Licht geeigneter Wellenlänge, zum anderen die möglichst verlustfreie Leitung sowie ein geeignetes Beleuchtungsmuster des Lichts an der Objektoberfläche, ab der Absorptions- und Streuprozesse einsetzen.

Zunächst soll auf die verwendete Lichtquelle eingegangen werden. Aus Abbildung 3.5 geht hervor, dass biologische Gewebe in Abhängigkeit der applizierten Wellenlänge unterschiedlich stark Energie absorbieren. Gerade der Bereich zwischen 700 und 1100 nm erlaubt eine für die Visualisierung von Blutgefäßen vorteilhafte, große Eindringtiefe. Der Grund hierfür liegt in der vergleichsweise geringen Absorption durch gewebeeigene Chromophore, wie zum Beispiel Melanin und Hämoglobin, sowie Wasser. Neben der Wellenlänge sind Faktoren wie die Wiederholrate sowie Pulsdauer und -energie entscheidend. In Kapitel 3.2 und 4.1.1 wurde der Einfluss der Parameter auf die Erzeugung und Formgebung photoakustischer Signale erläutert.

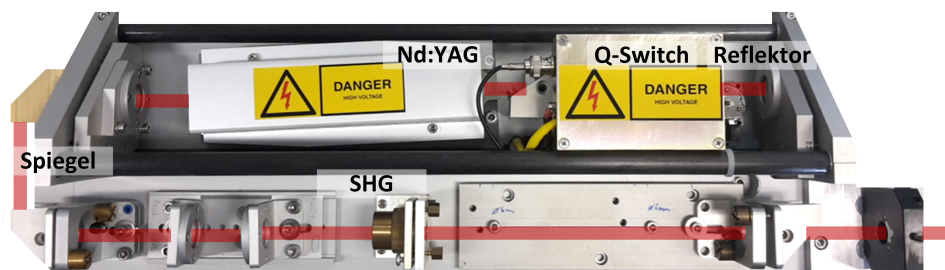


Abb. 8.1. Einblick in den Nd:YAG-Laser von Quanta System

Nd:YAG-Laser gehören zur Gruppe der Festkörperlaser, die sich im klinischen Alltag aufgrund ihrer Robustheit und vergleichsweise geringen Anschaffungskosten bewährt haben. So werden sie zum Beispiel in der Ophthalmologie zur Behandlung von Glaukomen eingesetzt [106]. Vor dem Hintergrund einer klinischen Anwendung besitzt der Laser folglich das Potential in dieser Arbeit eingesetzt zu werden. Der Betrieb von Nd:YAG-Lasern ist sowohl im kontinuierlichen als auch im gepulsten Modus möglich. Letzterer wird für die photoakustische Tomographie benötigt. In dieser Arbeit kam ein System (Quanta System, El.En Group, Florenz, Italien) zum Einsatz, das die gepulste Emission unter Einsatz einer Pockels-Zelle (sog. Q-switch) erreicht, und in Abbildung 8.1 dargestellt ist.

In einem solchen Lasersystem existieren 4 Energiezustände, deren Übergänge anhand des Jablonski-Diagramms in Abbildung 8.2 erklärt werden. Mit Einsetzen der am Nd:YAG-Kristall positionierten optischen Pumpe (Blitzlampe) werden Teilchen aus dem Grundzustand (E_0) in einen höheren Energiezustand E_3 versetzt. Die Lebensdauer der Teilchen dieses Zustands ist vergleichsweise kurz. Was folgt, ist ein strahlungsfreier Übergang in den energieärmeren Zustand E_2 . Der Übergang von E_2 zu E_1 erfolgt langsamer. Vor dem Hintergrund eines weiteren schnellen, strahlungsfreien Übergangs von E_1 in

den Grundzustand, entstehen Besetzungsunterschiede, die schließlich zur Inversion führen. Der Energieunterschied zwischen E_2 und E_1 wird in Form von Strahlung der Energie $E_2 - E_1 = hf$ abgegeben. Mit einer Emissionswellenlänge von 1064 nm erfüllt der Nd:YAG-Laser also die Spezifikationen, wie sie im vorangegangenen Abschnitt aufgeführt wurden.

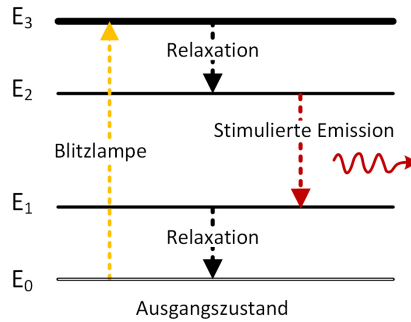


Abb. 8.2. Jablonski-Diagramm für 4-Level-Lasersysteme

Die erforderliche Pulslänge wird in dem verwendeten Laser über einen Q-switch realisiert. Ein elektrooptisches Bauteil fungiert als Güteschalter innerhalb des Resonators. Hierbei wird die Reflektion der Strahlung innerhalb des Resonators an einem der beiden gegenüberliegenden Spiegel unterbrochen. Diese Unterbrechung hat eine Zunahme der Besetzungsinversion zur Folge. Erst bei Erreichen der maximalen Besetzungsinversion, schaltet der Q-switch um. Die Strahlung wird dann innerhalb des Resonators reflektiert, wodurch der Prozess stimulierter Emission eingeleitet wird. Die Güteschaltung wird hier über eine Pockels-Zelle realisiert. Eine Polarisierung der Zelle erzeugt ein Beugungsgitter, wodurch die Strahlen nicht den reflektierenden Spiegel erreichen können. Auf der anderen Seite kann durch eine spannungsgesteuerte Modulation die Polarisierung derart geändert werden, dass die Strahlung im Resonator reflektiert wird. Auf diese Weise werden in dem verwendeten System Pulslängen zwischen 8 und 9 ns erzielt. Das Lasersystem kann bei einer Wiederholrate von 20 Hz mit einer Pulsenergie von bis zu 200 mJ betrieben werden.

8.1.2 Lichtleitung

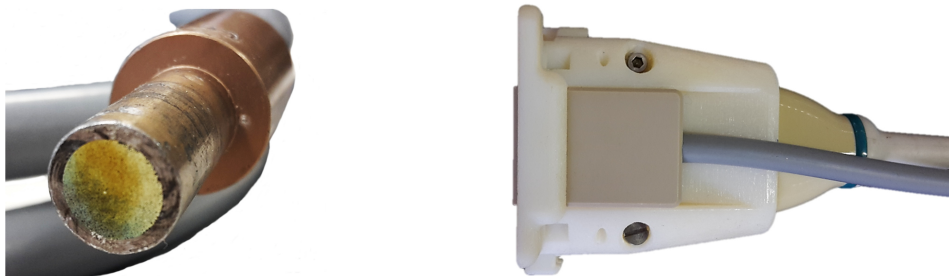


Abb. 8.3. Für die Tomographie mittels Linearwandler kam in dieser Arbeit ein Lichtleiter mit geteiltem Faseraustritt mit rechteckigem Spalt zum Einsatz. Die Fasern wurden unter einem Winkel von 4° und parallel zur Detektionsfläche angeordnet.

Nachdem Details zur Lichtquelle gegeben wurden, soll nun kurz auf die Leitung des Lichtes vom Austritt aus dem Lasersystem bis zur Oberfläche der untersuchten Phantome bzw. biologischen Gewebes. Das Laserlicht tritt unter einem Durchmesser von 7 mm aus dem in Abbildung 8.1 dargestellten Lasersystem. Im Folgenden wurde das Licht in ein Glasfaserbündel mit einem Durchmesser, der dem des Laserspots entspricht, eingekoppelt. Abbildung 8.3 zeigt den in der Tomographie mit linearen Wandlern zum Einsatz kommenden Lichtleiter (FiberOptic, Spreitenbach, Schweiz) im Bereich der Einkopplung (links) bzw. Auskopplung (rechts). Das Beleuchtungsmuster unter der Einsatz einer geteilten Faser, die in 2 rechteckigen Spaltöffnungen mündet, ist schematisch in Abbildung 8.4 dargestellt.

Die Abbildung zeigt das resultierende Beleuchtungsmuster in Abhängigkeit der Distanz zum Wandler. Das Licht tritt unter einem Winkel von insgesamt etwa 24° gegenüber der Detektionsebene aus. In einer Entfernung von etwa 15 mm überlagert sich das Licht derart, dass ein schmaler Beleuchtungsstreifen von etwa $2 \times 30\text{ mm}$ entsteht. Bei einer applizierten Pulsenergie von 40 mJ lag die Fluenz bei 67 mJ/cm^2 und damit innerhalb der Begrenzungen für die Applikation nahinfraroter Laserstrahlung bei 1064 nm auf menschliche Haut (100 mJ/cm^2) [107]. Zur Realisierung dieser Faseranordnung wurde mithilfe von SolidWorks® (Dassault Systèmes, Waltham, USA), einem Werkzeug zur 3D-CAD-Modellierung, eine gemeinsame Aufnahme für Wandler und Fasern konstruiert, die die Anforderung zur Überlagerung des Lichtes in der Detektionsebene erfüllt. Die in Abbildung 8.3 (rechts) dargestellte Halterung wurde durch einen 3D-Prototypen-Drucker (Connex500, Stratasys, Rheinmünster, Deutschland) realisiert.

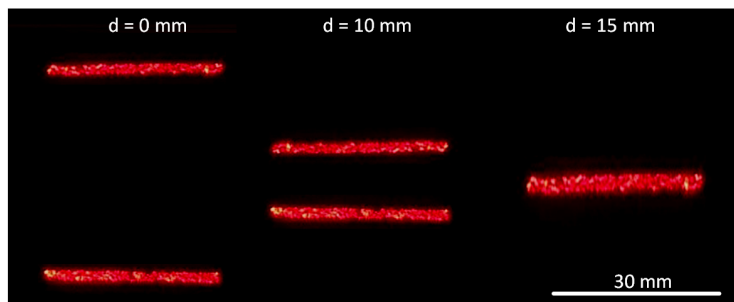


Abb. 8.4. Beleuchtungsmuster durch die geteilte Faser mit rechteckigem Spalt in Abhängigkeit der Distanz zum Lichtaustritt

8.1.3 Akustische Detektion durch Arrays

Die Detektion der durch Anregung mit gepulstem Laserlicht induzierten akustischen Wellen erfolgte über ein mehrelementiges Ultraschallarray. Solche Ultraschallwandler sind kommerziell erhältlich. Darüber hinaus reduziert die parallele Aufnahme durch Linearwandler die Aufnahmezeit. Hierfür wurde ein 5 MHz -PZT-Array (Vermon, Tours, Frankreich) mit einer -6 dB -Bandbreite von 80% und insgesamt 128 Elementen verwendet. Abbildung 8.5 zeigt den eingesetzten Detektor. Gemäß des in Kapitel 4.1.1 eingeführten Zusammenhangs zwischen der Absorbergröße und der induzierten Frequenz ist der Ultraschallwandler daher für photoakustische Signale von Absorbern bis zu einem Durchmesser von etwa $150\text{ }\mu\text{m}$

empfänglich. Der Pitch der Wandler wird als Distanz zwischen den Mittelpunkten zweier benachbarter Detektorelementen bezeichnet und beträgt $300\ \mu\text{m}$.



Abb. 8.5. 128-kanaliger, linearer Ultraschallwandler

In Messungen, bei denen das Objekt aus einer Richtung aufgenommen wird, weisen die Rekonstruktionsergebnisse typischerweise eine abweichende Auflösung in laterale (entlang Wandlerelemente) und axiale (Tiefe) Richtung auf, die durch tomographische Messaufnahmen überwunden und in eine isotrope Auslösung überführt werden kann.

8.1.4 Beamforming-Plattform

Akustische Signale müssen für die weitere Signalverarbeitung digitalisiert werden. Unabhängig von der Empfangstechnik wird die mechanische Energie der Ultraschallwellen in elektrische Energie umgewandelt. Bei PZT-Wandlern geschieht dies wie in Kapitel 3.2.3 bereits erläutert durch Polarisationsänderungen, die eine Spannung induzieren. Gleichmaßen dienen Spannungen der Erzeugung von Ultraschallwellen. In dieser Arbeit werden Signale parallel an mehreren Kanälen empfangen. Während die Aufnahmezeit hierdurch reduziert wird, führt dieser Umstand zur besonderen Anforderung an das signalverarbeitende System.



Abb. 8.6. DiPhAS-System zur parallelen Aufnahme und Verarbeitung von 128 Kanälen. Umgekehrt ermöglicht das System auch das Aussenden von Ultraschallwellen.

In dieser Arbeit wird das am Fraunhofer IBMT (St. Ingbert, Deutschland) entwickelte DiPhAS (Digital Phased Array System), eine Elektronik zur Verarbeitung mehrkanaliger Ultraschallsignale, unter einer Wiederholrate von 40 *Hz* verwendet. Datenmengen von bis zu 128 Kanälen werden mit einer Dynamik von 12 Bit aufgenommen und anschließend verarbeitet. Die Digitalisierungsrate von 40 *MHz* bedeutete bei der verwendeten Mittenfrequenz von 5 *MHz* eine 4-fache Überabtastung der Signale. Für die kombinierten, tomographischen Messungen waren Aufnahmetiefen von etwa 30 bis 60 *mm* ausreichend.

Das in Abbildung 8.6 dargestellte System erlaubte außerdem das Ansteuern des in Kapitel 8.1.1 erwähnten Lasersystems. Nur unter Synchronisation des Lasers mit dem Empfang photoakustischer Messdaten sind diese zeitlich bzw. räumlich einzuordnen. Das Lasersystem beansprucht zwei unterschiedliche Signale zur externen Synchronisierung. Mit dem ersten Trigger wurde die Blitzlampe ausgelöst. Anhand Abbildung 8.2 wurde gezeigt, wie hierdurch Teilchen des aktiven Mediums aus ihrem Grundzustand in einen energetisch höheren Zustand versetzt werden. Ein weiteres Triggersignal steuerte die Güteschaltung des Q-switch.

Im Ultraschall-Modus erlaubte das DiPhAS-Messsystem die Ansteuerung einzelner Elemente zur Entsendung akustischer Wellen. In Kapitel 4.2.2 wurden die Vorteile unfokussierten gegenüber fokussierten Ultraschalls herausgestellt. Für die kombinierte Tomographie an Kleintieren wurden Aufnahmen aus einer Vielzahl an Winkelstellung durchgeführt und typischerweise größere Bildbereiche rekonstruiert. Die Anforderungen an die unfokussierte Anregung durch lineare Ultraschallwandler sind gering. Zur Umsetzung der Plane-Wave-Anregung, bei der die ebene Welle parallel zur lateralen Wandlerrichtung verläuft, müssen lediglich alle Elemente des Ultraschallwandlers gleichzeitig senden. Beim Circular Compounding wird dieser Schritt für Aufnahmen aus unterschiedlichen Richtungen wiederholt. Das tomographische Bild ergibt sich dann aus der Überlagerung aller Messrichtungen. In dieser Arbeit wurde das DiPhAS-System ausschließlich zur Aufnahme der Messdaten verwendet. Die hierbei erzeugten Rohdaten wurden über ein Ethernet auf einen PC übertragen und über die in Kapitel 4 vorgestellten Algorithmen (DnS-Methode) zu tomographischen Schichtbildern rekonstruiert. Nachdem die verwendeten, technischen Systemkomponenten beschrieben wurden, wird im Folgenden auf den Messaufbau, mit dem die tomographische Bildgebung durch lineare Ultraschallwandler realisiert wurde, eingegangen.

8.2 Tomographisches Messprinzip

Im Fokus der vorliegenden Arbeit steht die Untersuchung kombinierter, tomographischer Verfahren zur PAUS-Bildgebung. In den vorangegangenen Kapiteln 6 und 7 konnte die Bedeutung einer geeigneten Kalibrieremethode für die Bestimmung und Kompensation von Wandler-Fehlstellungen in der Berechnung der Laufzeiten herausgestellt werden. Bevor in Kapitel 9 mit dem ausgelegten 360°-Tomographen ein echtzeitfähiges System, bei dem keine Rotation von Arrays erforderlich ist, zum Einsatz kommt, soll an einem experimentellen Aufbau PAUS-Tomographie durch lineare Ultraschallwandler umgesetzt werden. Anhand von Messungen am Phantom und Kleintier *ex vivo* wurde die entwickelte TOF-Kalibrieremethode validiert.

Zur Realisierung tomographischer Aufnahmen durch Linearwandler können prinzipiell 2 Messprinzipien in Betracht gezogen werden. Hierfür kann entweder der Wandler oder

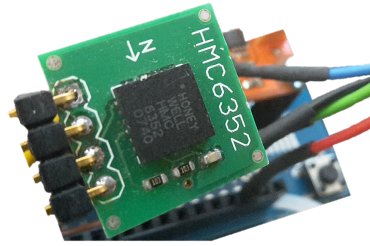


Abb. 8.7. Zuordnung der Messwinkel durch einen mittels Arduino Uno[®] ausgelesenen Kompass

das untersuchte Objekt rotiert werden. In einem ersten Ansatz wurde der Wandler schrittweise um ein Phantom gedreht. Die Rotationsschritte wurden über einen Kompass-Modul (HMC6352, Morristown, USA) mit einer Genauigkeit von $0,5^\circ$ kontrolliert. Die Drehwinkel konnten über das Mikrocontroller-Board des Arduino Uno[®] (Arduino, Turin, Italien) ausgelesen und im Zuge der Winkelzuordnung in die Rekonstruktion einfließen. Die Komponenten sind in Abbildung 8.7 zu sehen. Als Nachteile dieses Ansatzes stellten sich die Störanfälligkeit und geringe Auflösung des Kompasses sowie die unpräzise Drehbewegung des Wandlers, die aus den Rückstellkräften des Wandlerkabels und Lichtbündels verursacht wurde, heraus. In Kapitel 6.1.3 wurde bereits gezeigt, welche Artefakte durch die resultierenden Ungenauigkeiten in der Winkelzuordnung hervorgerufen werden können. Zusammen waren diese Gründe Anlass für den folgenden, optimierten Aufbau. Die folgenden Untersuchungen und Validierungen am Phantom und Kleintier wurden in einem Artikel veröffentlicht [100].

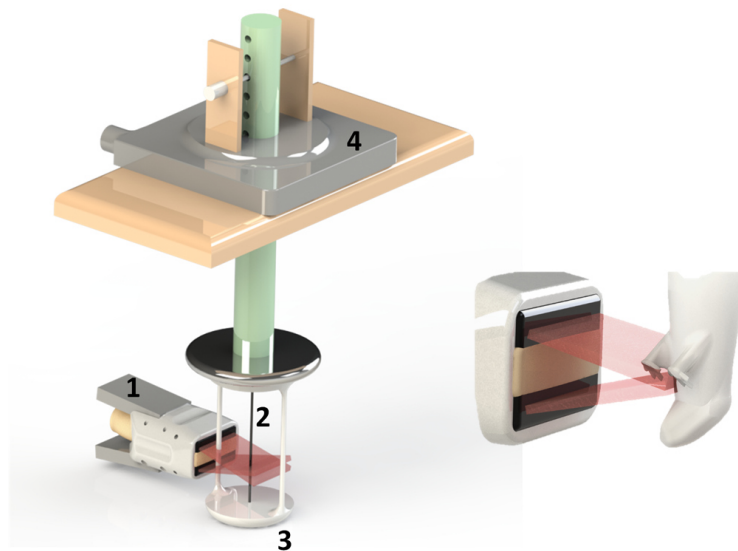


Abb. 8.8. Messaufbau zur Realisierung tomographischer PAUS-Bildgebung durch Linearwandler. Das Array (1) wird fixiert und stattdessen das Objekt (2), das von einer speziellen Halterung (3) aufgenommen wird, gedreht, um Ungenauigkeiten der Wandler-Drehbewegung zu minimieren. Eine hochpräzise Rotationsachse (4) gewährleistet die kontrollierte Drehung des untersuchten Objektes.

Im Gegensatz zum vorangegangenen Ansatz wurde im optimierten Aufbau, der in Abbildung 8.8 schematisch dargestellt ist, der Wandler (1) fixiert und stattdessen das untersuchte

Objekt gedreht. In einem ersten Schritt wurde an einem Nylonfaden (2) mit einem Durchmesser von $25\ \mu\text{m}$ (NYL02DS, Vetsuture, Paris, Frankreich) der entwickelte TOF-Algorithmus validiert und das Auflösungsvermögen bestimmt. Zur Gewährleistung der Spannung des Fadens wurde mithilfe von SolidWorks® ein 3D-Modell für eine Phantomhalterung (3) entwickelt. Zwei $2\ \text{mm}$ schmale Stützen sorgten für die Stabilität der Halterung. Der Linearwandler wurde zusammen mit den Fasern in der Halterung (vgl. Abb. 8.3) befestigt. Eine speziell gefertigte Aufnahme der Phantomhalterung vereinfachte das flexible Austauschen des Fadens durch andere Phantome bzw. Kleintiere. Des Weiteren wird der Einfluss des Systems durch Bewegungen des Wandlers bzw. der Rotationswelle (z. B. durch Hochziehen) unterbunden. Die Aufnahme wurde an der Unterseite einer Welle befestigt, die mechanisch an eine hochpräzise Rotationsachse (PIM061PD, Physik Instrumente, Karlsruhe, Deutschland) gekoppelt ist. Der Einsatz dieser Achse lieferte eine Winkelauflösung von $0,001^\circ$ und erhöhte damit die Präzision der Winkelzuordnung verschiedener Messung, sodass ein Artefakt, wie es in Kapitel 6.1.3 gezeigt wurde, durch den optimierten Messaufbau vermieden werden konnte.

Der tomographische Messaufbau wurde derart konzipiert, dass die Aufnahmen in einem Wasserbecken durchgeführt werden konnten. Eine passende Auflage ermöglichte den Einlass der in Abbildung 8.8 gezeigten Komponenten in Wasser. Für die Positionierung des Linearwandlers in x-, y- und z-Richtung konnte auf eine bestehende Kombination dreier Linearachsen (Limes 84N, Owis, Staufen im Breisgau, Deutschland) zurückgegriffen werden. Die Anforderungen an die Präzision waren, anders als an die Rotationsachse in der x-y-Ebene, wegen des später eingesetzten Kalibrieralgorithmus geringer. Eine dritte Linearachse ermöglichte mehrdimensionale Schichtaufnahmen. Der Zusammenhang zwischen den einzelnen Messkomponenten wird in Abbildung 8.9 zusammengefasst.

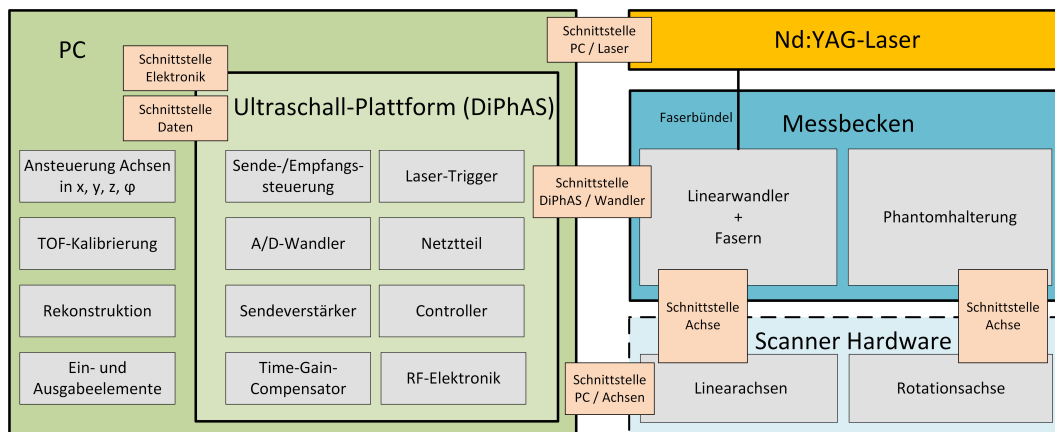


Abb. 8.9. Zusammenfassung des Messprinzips

8.3 Validierung am Phantom und Kleintier in 2D

Die vorangegangenen Kapitel zeigten, dass die tomographische Rekonstruktion photoakustischer und Ultraschall-Daten stark von der Präzision der Laufzeiten-Berechnung abhängig ist. Abweichende Laufzeiten, die z. B. durch Fehlpositionierungen hervorgerufen

werden, sind unvermeidbar und führen zu Artefakten im rekonstruierten Bild. Am Modell tomographischer Bildgebung durch lineare Ultraschallwandler wurde daher der Einfluss der Ungenauigkeit der Laufzeiten-Berechnung untersucht. Es konnten Algorithmen entwickelt werden, die durch Bestimmung des Rotationsradius und Verkippwinkels ermöglichen, Laufzeiten-Abweichungen zu kompensieren und damit das Potential zur tomographischen PAUS-Bildgebung an biologischem Gewebe besitzen.

Die Charakterisierung der Abbildungsgüte erfolgte zunächst anhand kleinster Punktabsorber. Aus der Rekonstruktion letzterer konnten Informationen über die Validität des TOF-Algorithmus und des räumlichen Auflösungsvermögens des verwendeten Systems gewonnen werden. Des Weiteren konnte die korrigierte Rekonstruktion einer Punktquelle als Kontrolle aufgefasst werden und war somit gleichzeitig Basis für Messungen am Phantom und Kleintier.

8.3.1 Charakterisierung des Auflösungsvermögens anhand einer Punktquelle

Zur Validierung der Simulationen von Wandlerverkippungen und radialen Abweichungen sowie der entwickelten TOF-Kalibrieralgorithmen wurden den numerischen Ergebnissen (vgl. Abb. 6.9) experimentelle, photoakustische Aufnahmen gegenübergestellt. Hierfür wurde ein $25\ \mu\text{m}$ Faden im Phantomhalter gespannt und ein Schnittbild in der x-y-Ebene erzeugt. Zur Realisierung tomographischer Messungen wurde der Faden über die Rotationsachse um 360° gedreht und photoakustische Messungen vom gesamten Ultraschallarray und unter Beleuchtung mit Laserlicht der Wellenlänge $1064\ \text{nm}$ an 36 Positionen (Schrittweite: 10°) durchgeführt. In der Rekonstruktion des Fadens wurde die Schallgeschwindigkeit in Wasser von $1480\ \text{m/s}$ verwendet. Die Annahme konstanter Schallgeschwindigkeit während des Kalibriervorgangs stellt für einen derart schmalen Absorber eine gute Approximation dar. Die Darstellung der photoakustischen Rekonstruktionen erfolgte zur Unterscheidung von Ultraschallbildern fortan in roter Farbcodierung.

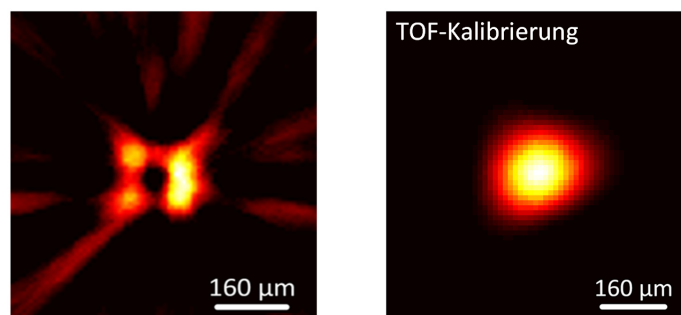


Abb. 8.10. Photoakustische Rekonstruktion eines Schnitts durch einen Nylonfaden vor (links) und nach (rechts) Anwendung des TOF-Kalibrieralgorithmus. Die rekonstruierte Verteilung ist nach der Kalibrierung isotrop und frei von Artefakten.

Abbildung 8.10 zeigt die Rekonstruktionsergebnisse in Abhängigkeit der Kompensation von Fehlstellungen (Radius, Verkippung). Hochfrequente Störungen der Signale, z. B. durch die Elektronik, wurden vor der Rekonstruktion mittels Bandpassfilter (4-MHz Bandbreite um Mittenfrequenz) beseitigt. Ohne Anwendung des in dieser Arbeit entwickelten TOF-Algorithmus wurde eine kreisartige Verteilung der Signalanteile rekonstruiert (links). Diese

Verteilung ist analog zu den numerischen Simulationen und deutet auf die Existenz einer radialen Ungenauigkeit und Verkipfung des Wandlers hin, die innerhalb der Rekonstruktion zu fehlerhaften Laufzeiten führen. Im Gegensatz hierzu konnte eine isotrope Verteilung unter Anwendung der TOF-Kalibrierung (vgl. Gl. 6.18) erreicht werden. Das Auflösungsvermögen ergibt sich aus der Projektion in zwei Dimensionen (P_x, P_y) und beträgt $160 \mu m$ (FWHM). Die Projektionen sind in Abbildung 8.11 zusammengefasst.

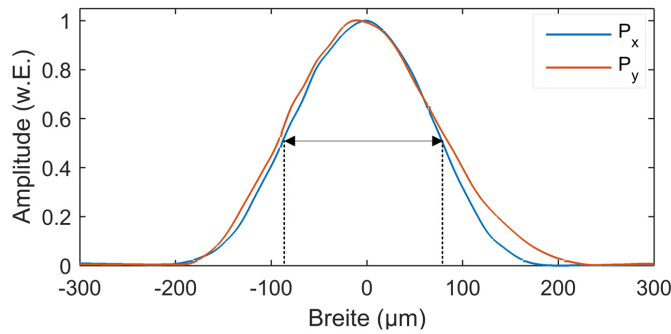


Abb. 8.11. Die Projektionen der rekonstruierten Punktquelle in zwei Dimensionen zeigen ein isotropes Auflösungsvermögen von $160 \mu m$.

Grundlage zur Kalibrierung stellten die Berechnungsschritte gemäß Flussdiagramm 6.8 dar. Der radiale Abstand (r) konnte zu $31,34 mm$ und die vorliegende Verkipfung des Wandlers gegenüber der Rotationsachse (δ) zu $1,5^\circ$ berechnet werden. Mithilfe dieser Parameter konnten die Positionen der Detektorlemente, für die ein initialer, radialer Abstand von $30 mm$ angenommen wurde, angepasst und die Laufzeiten entsprechend korrigiert werden. Das Artefakt bleibt nach der TOF-Kalibrierung aus.

8.3.2 Rekonstruktion eines synthetischen Phantoms

Die korrigierte Rekonstruktion aus dem vorangegangenen Kapitel diene folgend als Kontrolle der System-Kalibrierung, die vor der eigentlichen photoakustischen oder Ultraschallaufnahme ablief. Die Isotropie der Auflösung der Punktquelle zeigte die präzise Kalibrierung des Bildgebungssystems. In einem nächsten Schritt wurde der Einfluss des TOF-Kalibrieralgorithmus auf die Abbildungsgüte des tomographischen Systems auf Basis von Linearwandlern an einem Phantom validiert.

Die in dieser Arbeit verwendeten Phantome wurden durch eine Kollegin gefertigt. Auf die Vorteile des Gels wird im Folgenden eingegangen. Als Gewebeimitat wurde ein Zylinder (Durchmesser: $20 mm$) auf Grundlage von Polyvinylalkohol (PVA) verwendet. Die Schallgeschwindigkeit des Mediums lag bei $1440 m/s$, ähnlich zu der von Wasser ($1480 m/s$). Des Weiteren weist es mit biologischem Gewebe vergleichbare Streueigenschaften auf [108, 109]. PVA ist außerdem nicht-toxisch, haltbar, vergleichsweise einfach in eine Form zu bringen. Innerhalb dieses Grundkörpers wurden 3 Röhren aus Polyvinylchlorid (PVCP) eines Durchmessers von $4 mm$ eingelassen, die mit einem im Nahinfrarot absorbierenden Farbstoff gefüllt wurden (vgl. Abb. 8.12 (links)). Die Konzentrationen unterschieden sich und ergaben folgende Absorptionskoeffizienten: $\mu_2 = 0,026 mm^{-1}$ (1),

$\mu_1 = 0,160 \text{ mm}^{-1}$ (2) und $\mu_3 = 0,019 \text{ mm}^{-1}$ (3). Aus Kapitel 4.1.1 geht hervor, dass höhere Konzentration zur vermehrten Absorption führen und damit PA-Signal verstärken sollten. Nach Austausch des Fadens durch das synthetische Phantom wurden Messungen erneut aus 36 Stellungen aufgenommen. Abbildung 8.12 zeigt das Phantom sowie die Rekonstruktionen mittels DnS-Algorithmus ohne und mit Anwendung des TOF-Kalibrieralgorithmus. Die Rekonstruktionen unterliegen einer Bandpassfilterung analog zu den im vorigen Abschnitt präsentierten Daten.

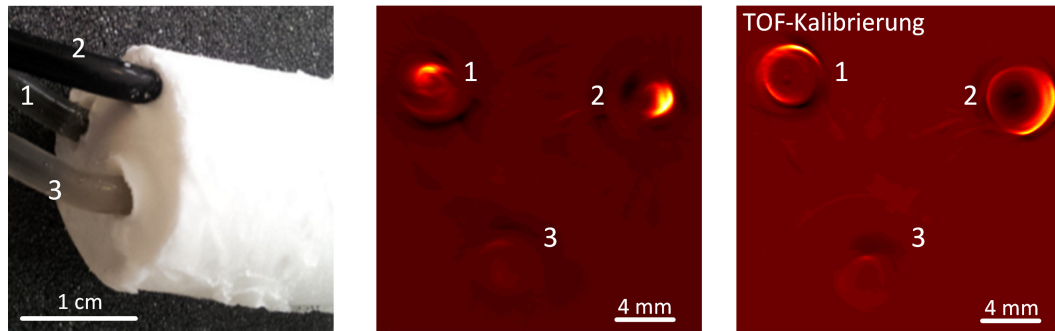


Abb. 8.12. PVA-Phantom mit zylindrischen Absorbern (links) und PAT-Rekonstruktionen einer Phantomschicht ohne (mittig) und mit TOF-Kalibrierung (rechts)

Die Ergebnisse zeigen, dass ohne Bestimmung des Wandlerabstandes bzw. dessen Verkippung mithilfe des TOF-Kalibrieralgorithmus keine exakte Rekonstruktion der Absorberverteilung möglich ist. Stattdessen erhält man eine verschmierte Verteilung, die keinen Rückschluss auf die tatsächliche Größe der gefäßartigen Absorber zulässt. Die Erklärung hierfür liegt in den Laufzeiten-Unterschieden, die zur fehlerhaften Verteilung innerhalb bzw. außerhalb des Objektes führen und es hierdurch verzerren. Im Vergleich hierzu zeichnen sich die kreisförmigen Strukturen in Abhängigkeit ihres Absorptionsgrads unter Kalibrierung deutlich ab. Die nahezu transparente Röhre (3) ist infolge geringer Absorption kaum darstellbar. Die Intensitäten absorbiertener Energien sind innerhalb des Phantoms wegen der geringeren Lichtintensitäten niedriger gegenüber der Oberfläche zugewandten Bereichen des Phantoms.

8.3.3 Kombinierte ex-vivo PAUS-Bildgebung am Mausmodell

Am Tiermodell soll belegt werden, dass die TOF-Kalibrierung unter Verwendung linearer Ultraschallwandler das Potential zur Visualisierung biologischen Gewebes besitzt und eine kombinierte PAUS-Bildgebung ermöglicht. Hierfür kamen kommerziell erhältliche avitale, 2-3 Tage alte Mäuse (B.A.F. Group, Thalmässig), die herkömmlich als Frostfutter eingesetzt werden, zur Verwendung. Insgesamt wurden 30 Schichten der Maus durch Verfahren des Wandlers in z -Richtung (Schrittweite: 1 mm) aufgenommen. In Abbildung 8.13 sind die Ergebnisse für die Ultraschall-Tomographie exemplarisch aus 6 Schichten (Thorax bis Cranium) dargestellt.

Die Rekonstruktionen (Abb. 8.13) zeigen Strukturen, wie z. B. die Wirbelsäule (1), rechten und linken Lungenflügel (2), Herz (3), Sternum (4), rechten Vorderarm (5). Signale größerer

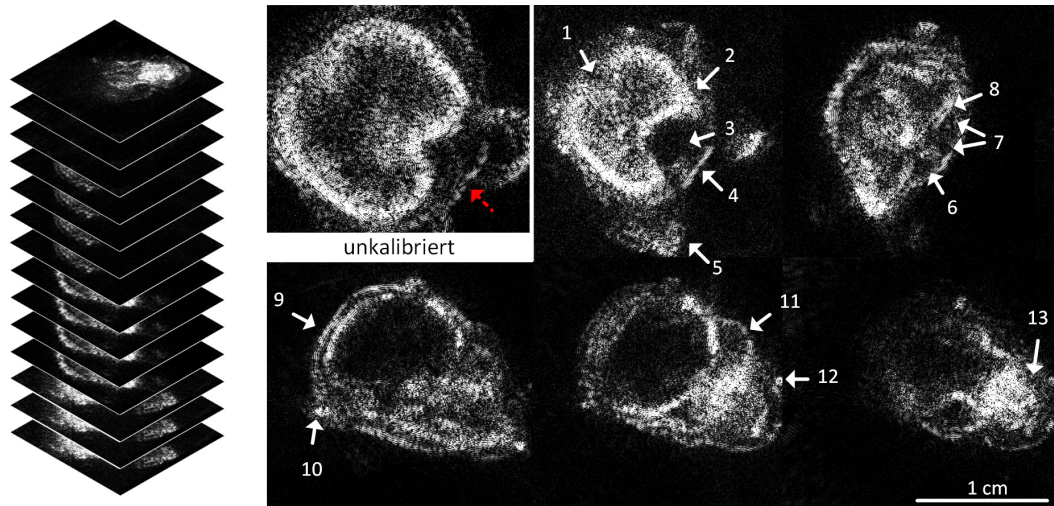


Abb. 8.13. Ultraschall-Tomographie (UST) einer Maus ex-vivo in verschiedenen Schichten vom Oberkörper bis zum Kopf. Unter TOF-Kalibrierung können Artefakte verhindert und kleinste Strukturen visualisiert werden.

Gefäße könnten von der Vena cava superior (6), der Aorta (7) und Vena subclavia (8) stammen. Außerdem konnten Cranium (9), rechtes Ohr (10), Unterkiefer (11), Vibrisse (12) und Maxilla visualisiert werden. Zur Veranschaulichung des Einflusses der TOF-Kalibrierung zeigt Abbildung 8.14 (links oben) die Rekonstruktion ohne TOF-Kalibrierung. Die Schicht, in der das Bild rekonstruiert wurde ist identisch zum benachbarten Bild rechts. Der rote Pfeil weist auf ungeschlossene Strukturkonturen, die infolge fehlerhafter Laufzeiten-Berechnungen auftreten.

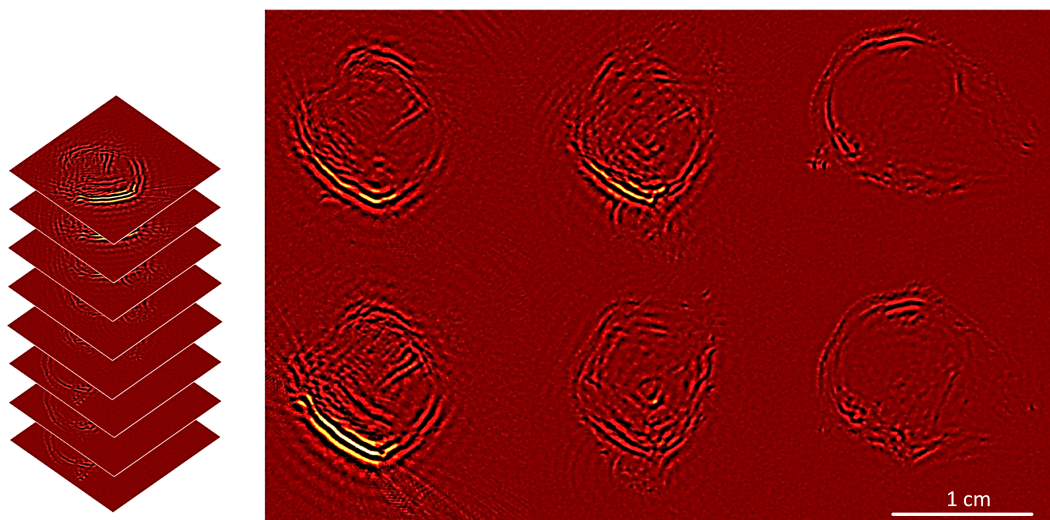


Abb. 8.14. Photoakustische Tomographie (PAT) einer Maus ex-vivo exemplarisch für 6 Schichten vom Thorax bis zum Cranium

Den Aufnahmen der Ultraschall-Daten folgend, wurden photoakustische Messungen des Kleintiers durchgeführt. Die Beleuchtungseinheit begrenzte die Anzahl rekonstruierbarer Schichten, wovon 6 exemplarisch in Abbildung 8.14 dargestellt werden. Bei einer Emissionswellenlänge von 1064 nm zeigte sich insbesondere an der an Blutgefäßen

reichhaltigen Lungenoberfläche eine starke Absorption. Weiterhin resultieren PA-Signale aus der Absorption oberflächlicher Gefäße. Damit liefern die PAT-Rekonstruktionen gegenüber der Weichteil- und Knochen-Darstellung durch Ultraschall zusätzliche Informationen zur Anatomie des untersuchten Kleintiers.

In einem nächsten Schritt wurden die Ergebnisse aus der UST- und PAT-Rekonstruktionen zur Verbesserung der räumlichen Orientierung überlagert. Hierfür wurden exemplarisch 3 Schnittbilder aus dem Bereich des Thorax sowie Cranium ausgewählt. Abbildung 8.15 zeigt 3 Schnittbilder, die unter kombinierter PAUS-Tomographie rekonstruiert wurden. Das Ergebnis zeigt hybride Informationen über das akustische Impedanzverhalten sowie absorbierende Bereiche der Lunge (links), des Herzens (mittig) und des Schädels (rechts) darstellen.

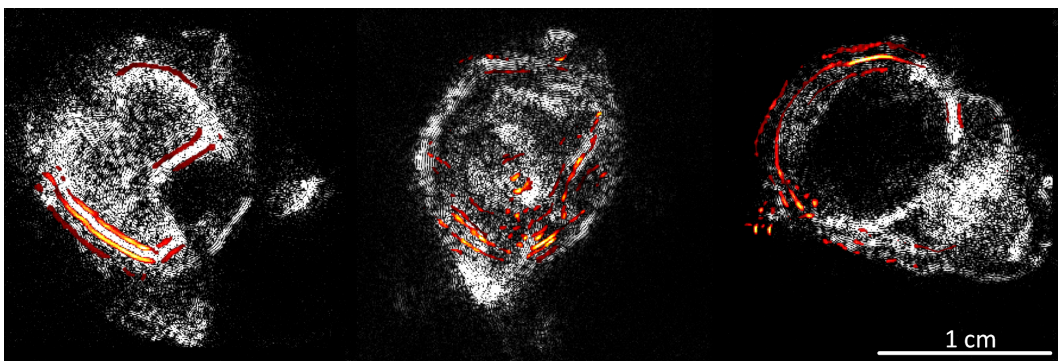


Abb. 8.15. PAUS-Tomographie einer Maus ex-vivo exemplarisch für 3 Schichten vom Thorax bis zum Cranium

8.4 3D-PAUS-Tomographie durch gedrehte Wandleranordnung

In diesem Kapitel soll mit der um 90° modifizierten Orientierung des linearen Ultraschallwandlers (vgl. Abb. 6.10) eine Möglichkeit der Beschleunigung der Aufnahmezeit mehrdimensionaler Messdaten erreicht werden. Während die Aufnahmezeit unter der 2D-Anordnung noch bei mehr als 10 Minuten lag, soll die modifizierte Anordnung die Aufnahmezeit auf unter 3 Minuten reduzieren. Nach Identifikation möglicher Artefakte konnte ein Algorithmus zur Berechnung des radialen Abstandes bzw. der Verkippung unter der veränderten Geometrie entwickelt werden (vgl. Kapitel 6.3.2). Im folgenden Abschnitt wird der entwickelte 3D-Kalibrieralgorithmus am Phantom validiert werden.

8.4.1 Auflösungsvermögen 2D

Zur Bestimmung des Wandlerabstandes zur Rotationsachse wurde erneut ein Nylon-Faden rotiert. Analog zur Simulation in Abbildung 6.12 wurden aus den photoakustischen Messdaten des Detektorelementes 64 die Abstände zum Absorber in Abhängigkeit des Drehwinkels bestimmt. Die entsprechenden Distanzen sind in Abbildung 8.16 (links) dargestellt. Infolge der geringen Schallfeldbreite in der x-y-Ebene und der Beleuchtung

parallel zum Faden, zeigte sich an einigen Positionen der Einfluss der Phantomhalterung auf die gemessenen Abstände. Diese Artefakte (rot) konnten über einen Gewichtungsterm, der starke Abweichungen von der sinusartigen Kurve (blau) bestraft, herausgefiltert werden. Die gemessenen Distanzen waren schließlich Eingabeparameter zur Lösung des in Gleichung 6.20 aufgestellten LGS, mithilfe dessen der radiale Abstand zu $30,32 \text{ mm}$ berechnet wurde. Mit Kenntnis des Radius konnte die tomographische Rekonstruktion photoakustischer Signale des Fadens in einer Schicht, für die der Detektorabstand ermittelt wurde, erfolgen. In Abbildung 8.16 (rechts) wird die PAT-Rekonstruktion für die entsprechende Schicht gezeigt. Das Auflösungsvermögen von 250 bzw. $170 \mu\text{m}$ wurde erneut anhand der FWHM der Projektionen in x - bzw. y -Richtung bestimmt. Der Grund für die weniger isotrope Auflösung liegt in der Phantomaufnahme, die an einigen Messpositionen zu nicht verwertbaren A-Scans führt.

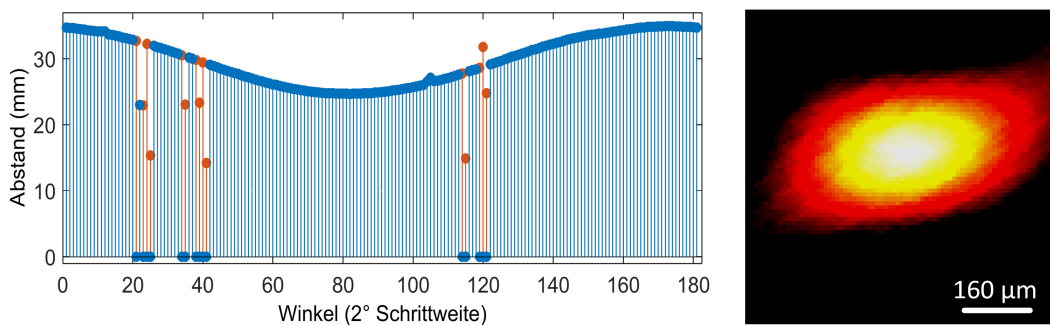


Abb. 8.16. Links: Extraktion der Abstände aus den Signalpeaks (blau). Artefakte (rot), die an wenigen Positionen aus der Phantomhalterung resultieren, wurden herausgefiltert. Rechts: PAT-Rekonstruktion des Absorbers nach Bestimmung des Wandlerabstandes

8.4.2 3D-Bildgebung

Zur 3D-Rekonstruktion des Volumens, in der alle (virtuellen) Detektorpositionen herangezogen wurden, ist die Bestimmung des Abstandes in einer Schicht nicht ausreichend. Wie die Abbildung 6.11 zeigte, unterliegt das lineare Array unter Umständen einer Verkipfung hinsichtlich der Rotationsachse. Als Konsequenz dessen erhält man in den unterschiedlichen Schichten, die durch die Positionen einzelner Detektorelemente und deren Pitch zu benachbarten Elementen definiert werden, von dem im vorigen Abschnitt berechneten Radius abweichende Distanzen. Letztere führen zu Laufzeiten-Fehlberechnungen und damit zu Bildartefakten. Aus diesem Grund wurde der Absorber aus einer Winkelstellung von allen Elementen ($1, \dots, 128$) aufgenommen und deren Abstände bestimmt. Das Ergebnis ist in Abbildung 8.17 (links) dargestellt. Über die Steigung der linear approximierten Abstände konnte auf die Neigung des Ultraschallwandlers geschlossen werden ($\delta_z = 0,05^\circ$). Mit Kenntnis des radialen Abstandes in den unterschiedlichen Schichten konnte der Faden zu einem 3D-PAT-Bild rekonstruiert werden (vgl. Abb. 8.17 rechts) und zeigt damit die Validität der 3D-Kalibrierung. Die Ergebnisse sollen das Potential der modifizierten Anordnung aufzeigen.

Die experimentellen Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung der Lokalisierung der Detektionseinheiten für die Bildqualität. Die entwickelten Algorithmen wurden anhand

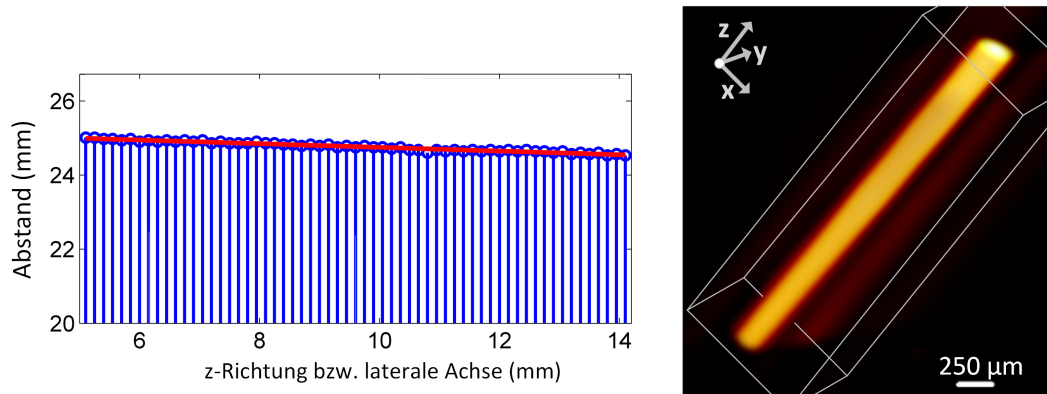


Abb. 8.17. Links: Extraktion der Abstände in den Ebenen, die durch die Detektorelemente aufgespannt werden. Rechts: 3D-PAT-Rekonstruktion des Absorbers

synthetischer Phantome und an biologischem Gewebe am Kleintier-Modell *ex vivo* validiert. Was bislang am Modell linearer Ultraschallwandler umgesetzt wurde, soll im Folgenden Kapitel schließlich am geschlossenen PAUS-Tomographen untersucht und validiert werden. Hierbei kommt der in Kapitel 7 entwickelte Ansatz der photoakustischen Trilateration zur Lokalisierung unabhängiger Detektorelemente zum Einsatz.

Dedizierter PAUS-Tomograph zur kombinierten Bildgebung

Mit der Entwicklung des in dieser Arbeit ausgelegten Prototypen-Aufbaus zur kombinierten, tomographischen Bildgebung, z. B. für die Visualisierung von Fingergelenken mit dem Ziel der Früherkennung rheumatoider Arthritis, stand gegenüber dem Modellaufbau aus dem vorhergehenden Kapitel eine echtzeitfähige, 360°-Detektionsgeometrie zur Verfügung. Bevor diese mithilfe des in Kapitel 7 entwickelten Ansatzes zur Lokalisierung beliebiger Detektorgeometrien anhand von experimentellen Validierungen der Abbildungsgüte charakterisiert wird, soll auf die sich von Kapitel 8.1 unterscheidenden Systemkomponenten eingegangen werden.

9.1 Systemaufbau

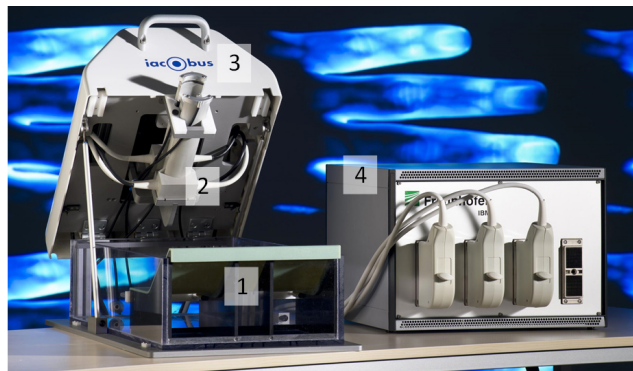


Abb. 9.1. Tomographisches Messsystem zur kombinierten Bildgebung an Fingergelenken und Kleintieren. Die Messung findet in einem Wasserbecken (1) statt. Das Verfahren des Wandlers über den Finger wird mittels mechanischer Einheit (3) und die aufgenommenen Daten im Beamforming-System verarbeitet (4). Foto: © Bernd Müller

Das Gesamtkonzept des für den klinischen Einsatz konzipierten Bildgebungssystems (vgl. Abbildung 9.1) besteht aus folgenden Komponenten: ein Wasserbecken (1), das für die Messung am Patienten ausgelegt ist, ein Detektorring auf cMUT-Basis (2), eine mechanische Ansteuerungseinheit, die den gekoppelten Scanablauf aller Fingergelenke gewährleistet (3), das Digitalisierungssystem, das außerdem die synchronisierte Erzeugung, Aufnahme und Verarbeitung (photo-)akustischer Signale ermöglicht sowie ein Lasersystem

zur Lichterzeugung und -leitung (nicht auf Bild). Im Zuge der vorliegenden Arbeit stand die Auslegung des Systems (vgl. Kapitel 5), die Kompensation von Wandler-Fehlstellungen (mechanisch und mathematisch durch angepasste Algorithmen) sowie die Validierung der entwickelten photoakustischen Trilateration im Fokus. Die Fertigung und Integration der im Folgenden erläuterten Komponenten wurde am Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) oder durch Projektpartner vorgenommen.

9.1.1 Optische Anregungsquelle

Zunächst wird auf das verwendete Lasersystem eingegangen. Zur Anwendung kam ein diodengepumpter, Q-switch Nd:YAG-Laser (NT232, Ekspla, Vilnius, Litauen). Mithilfe eines Optisch-Parametrischen-Oszillators (OPO), mittels dessen die emittierte Wellenlänge über die Bewegung zweier nicht-linearer Kristalle einstellbar war, gewährleistete der Laser eine multispektrale Anregung. Das Licht durchlief hierfür zunächst einen Frequenzverdoppler (SHG), der die Grundwellenlänge von 1064 nm auf 532 nm halbierte. Mittels OPO konnten Wellenlängen in einem einstellbaren Bereich zwischen 680 nm und 980 nm erreicht werden. Das Licht wird schließlich über weitere Spiegel in 4 parallele Strahlengänge der gleichen Wellenlänge geteilt. Dieser Zusammenhang war zugleich Grundlage zur Beleuchtung des untersuchten Objektes aus 4 Richtungen, analog zu den 4 Wandlersegmenten. Abbildung 9.2 zeigt das Lasersystem und den Strahlengang. Erneut resultiert der Einsatz einer Pockels-Zelle in kurzen Pulslängen von $3\text{-}6\text{ ns}$. Die Repetitionsrate ist mit 100 Hz höher und beschleunigt damit die Messgeschwindigkeit.

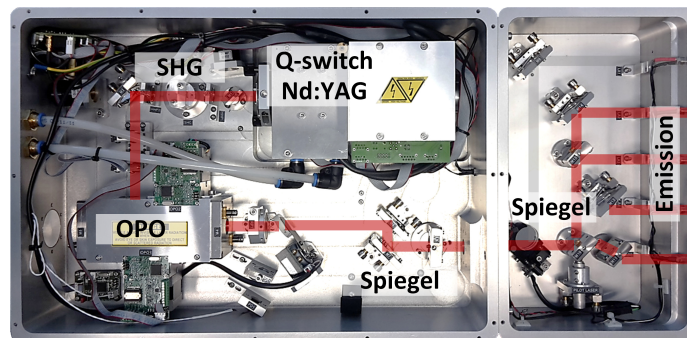


Abb. 9.2. Nd:YAG-Laser mit angeschlossenem OPO, der Emissionswellenlängen im Bereich $680\text{-}980\text{ nm}$ gewährleistet.

9.1.2 Lichtleitung

Um das Licht an 4 Strahlenausgängen in die Ebene der Detektion zu führen, kommen Lichtfasern zum Einsatz. Grundlage hierfür waren die Simulationsergebnisse aus Kapitel 5.2.2, in dem das Konzept der Anordnung mehrerer Fasern entlang des Wandlerradius gegenüber dem eines schmalen Glaskörpers favorisiert wurde. Innerhalb des Gehäuses, das in Abbildung 9.3 (rechts) zu sehen ist, wurde von einem Partner eine Vielzahl an Fasern zu 6 Gruppen gebündelt. Die Emission erfolgte unter einem Winkel von $4,5^\circ$ (16 mm Radius)

bzw. 13° (32 mm Radius), damit das Licht entsprechend des Abstandes des Wandlersegments vom Tomographen-Zentrum in die Detektionsebene fiel. Vom Lasersystem austretendes Licht wurde zur Homogenisierung des Strahls zunächst in *Single Mode* Fasern geleitet. Die Effizienz des Lichttransportes war mit 15 % zunächst nicht ausreichend. Unter anderem durch Verschmelzen der Fasern auf der Eintrittsseite des Lasers konnte der Hersteller die Absorption und Streuung durch Verringerung der Faser-Zwischenräume (vgl. Abb. 9.3a-b) senken, wodurch die Effizienz auf 68 % erhöht wurde. Des Weiteren wurde die Anforderung an Wasserdichtigkeit erfüllt. Die Komponenten konnten schließlich an die Spitze des Wandlers montiert werden, wobei das Licht rückwärts gerichtet auf das untersuchte Objekt traf (vgl. Abb. 9.3 (rechts)).

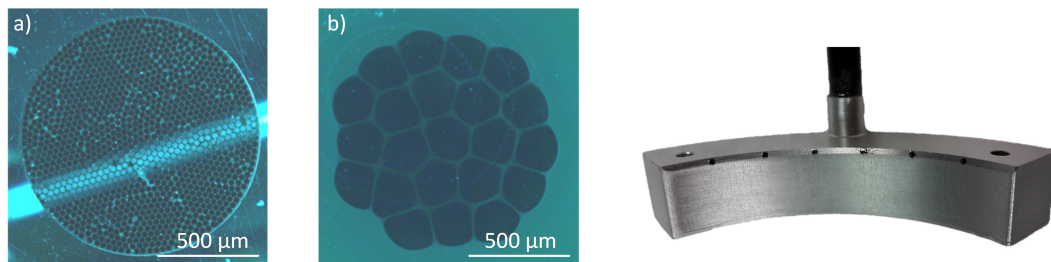


Abb. 9.3. Erhöhung der Effizienz des Lichttransportes durch Verschmelzen der Fasern am Lichteintritt (links). Das Konzept der auf einem Radius angebrachten Fasern wurde zur 360°-Beleuchtung umgesetzt. Jeweils 6 Faserausgänge wurden radial entlang des Gehäuses eingebracht (rechts).

9.1.3 cMUT-Detektionsring

Zur Realisierung tomographischer Aufnahmen konnte das in Kapitel 5 entwickelte Konzept aus 4 kreisförmigen, unabhängigen Wandlersegmenten durch einen Projektpartner (Vermon S.A., Tours, Frankreich) umgesetzt werden. Das Prototypen-Detektionssystem profitierte hierbei von den Vorteilen der cMUT-Technologie (vgl. Kapitel 3.2.3). 768 Elemente, basierend auf 32-elementigen Arrays, besitzen das Potential zur echtzeitfähigen PAUS-Tomographie, setzen jedoch gleichzeitig eine geeignete Elektronik zur Ansteuerung und Verarbeitung voraus, auf die im folgenden Abschnitt eingegangen wird. Gemäß der Spezifikationen besteht der geteilte Detektionsring aus jeweils 2 Segmenten mit einem Radius von 16 bzw. 32 mm.

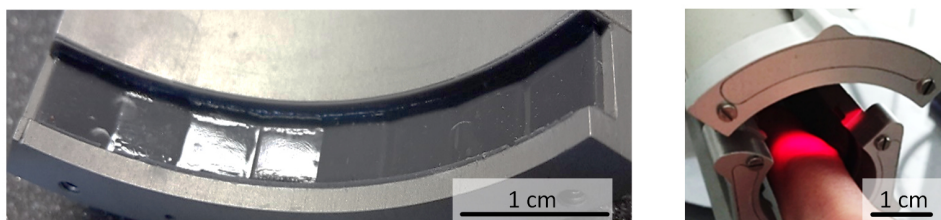


Abb. 9.4. Nahaufnahme eines Wandlersegments größeren Radius (links) und die komplette Apertur nach Montieren der Fasern (rechts). Licht wird unter einem Winkel rückwärts gerichtet in die Detektionsebene emittiert.

Größere Wandlersegmente bestehen aus 8×32 Elementen, während die Segmente kleineren Radius aus 4×32 Elementen zusammengesetzt sind. Ein Detektorelement hat die Maße $0,138 \times 3 \text{ mm}$ mit einem Abstand (Pitch) zum benachbarten Element von $150 \mu\text{m}$. Die vergleichsweise aufwendige Elektronik der cMUTs resultierte in einem Längsmaß der Detektorsegmente von 25 cm (vgl. Abb. 9.1). In Abbildung 9.4 ist exemplarisch eine Nahaufnahme eines Wandlersegments dargestellt. Anhand von photoakustischen Messungen eines Nylonfadens wurden die Segmente hinsichtlich ihrer Arbeitsfrequenzen, Bandbreiten und SNRs charakterisiert. Hierfür wurde stellvertretend je Segmenttyp ein 128- bzw. 256-Elemente Ringsegment betrachtet. Die Ergebnisse sind exemplarisch für 2 Elemente in Abbildung 9.5 im Zeit- (links) und Frequenzbereich (rechts) dargestellt. Der SNR des photoakustischen Signals eines punktförmigen Absorbers wurde über $SNR_{dB} = 20 \log\left(\frac{A_s}{A_n}\right)$ zu 42 dB berechnet. Die Mittenfrequenz entsprach in beiden Fällen den vorab ausgelegten Anforderungen von 10 MHz bei einer -6dB Bandbreite von bis zu 150% , wobei das kleinere Segment einen Einbruch der Bandbreite zwischen 15 und 20 MHz aufwies.

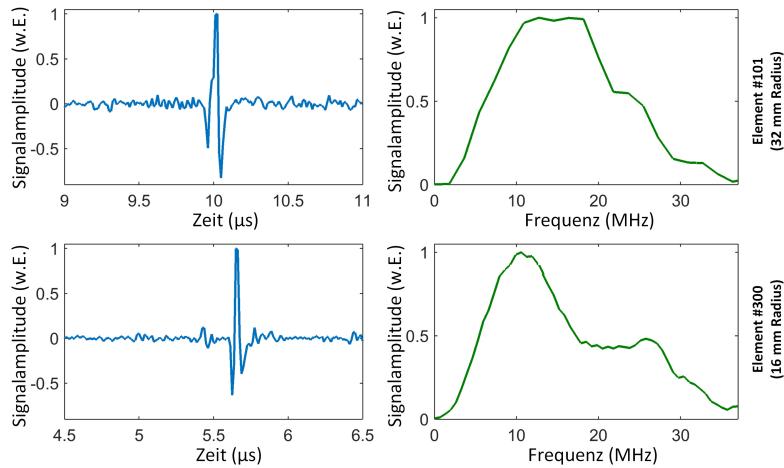


Abb. 9.5. Charakterisierung des Prototypen anhand photoakustischer Messung eines Punktabsoberers. Die PA-Signale sind exemplarisch für beide Segmenttypen (16 bzw. 32 mm) sowohl im Zeit- (links) als auch Frequenzbereich (rechts) abgebildet.

9.1.4 Beamforming-Plattform

Photoakustische als auch Ultraschall-Daten wurden über ein frei-programmierbares Beamforming-System mit einer Digitalisierungsrate von 80 MHz aufgenommen. Die besondere Anforderung an das System, von dem die wesentlichen Hardware-Komponenten (Hauptplatine, Front Ends, Stromversorgung, Multiplexer) in Abbildung 9.6 dargestellt sind, bestand in der Ansteuerung der großen Anzahl an Detektorelementen. Durch Realisierung mittels Multiplexer (MUX) konnten jeweils 128 Elemente sowohl zur Emission (US) als auch zum Empfang (PA/US) adressiert werden. Für insgesamt 768 Detektoren ergaben sich damit 6 Multiplexer-Stellungen. Zur Erzeugung tomographischer Messdaten wurden die verschiedenen Stellungen abwechselnd in PA/US-Mode durchlaufen und das Bild über eine angepasste Rekonstruktion rekonstruiert. Die echtzeitfähige Rekonstruktion war durch die GPU-basierte Verarbeitung gewährleistet. Zunächst wurden die Rekonstruktionen

experimenteller Messdaten auf einem externen Computer durchgeführt. Analog zum DiPhAS-System, das für die PAUS-Messungen durch lineare Ultraschallwandler verwendet wurde, ermöglicht die hier eingesetzte Beamforming-Plattform die Synchronisation des Lasersystems (vgl. Abb. 9.2) durch Steuerung der Pump-Diode sowie des Q-switch. Wie in Kapitel 4.2.2 bereits erwähnt wurde, können in der Entsendung von Ultraschallwellen verschiedene Strategien verfolgt werden. Die Vorteile des Plane-Wave-Konzeptes gegenüber fokussierter Anregung wurden bereits herausgestellt. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei für den Tomographen geeignete Anregungskonzepte der Ultraschall-Bildgebung, deren Umsetzung Thema des folgenden Abschnitts ist, untersucht.

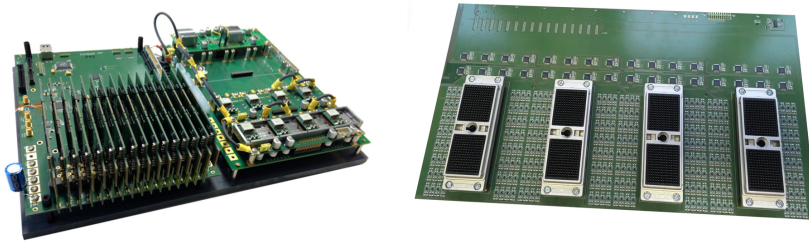


Abb. 9.6. Links: Hauptplatine mit Front Ends und Stromversorgung; Rechts: Multiplexer zur Ansteuerung von bis zu 1024 Elementen (8 MUX-Stellungen)

9.1.5 Messprinzip

Mechanisches Konzept

Das mechanische Konzept ist in Abbildung 9.7 dargestellt. Während die Wandlersegmente kleineren Radius (4) über das lineare Gleitlager (QJRM0520, Igus, Köln, Deutschland) geführt wurden (1), stellte eine motorisierte Linearachse (VT-80 200-2SM, Micos, Eschbach, Deutschland) die Grundlage zur Translation (2) des oberen/unteren Wandlersegments (3) dar. Für die Messung an allen Fingergelenken wurden 2 Zustände definiert: gekoppeltes und entkoppeltes Verfahren. Hierbei wurde die Kopplung über einen Magneten (5) realisiert.

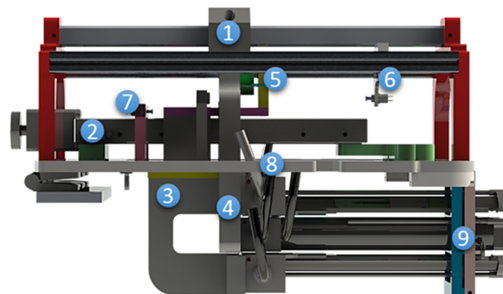


Abb. 9.7. Das mechanische Konzept erlaubte das getrennte Verfahren kleinerer und größerer Wandlersegmente (MCP-Gelenk) und weiterhin eine Kopplung zum gemeinsamen Verfahren über die PIP- und DIP-Gelenke.

Schalter schränken die Verfahrstrecke beider Wandler in zwei Richtungen ein (6 und 7). Eine Auflage vorne (9) diente der Stabilität der Wandlersegmente. Die Mechanik ist oberhalb des Untersuchungsbeckens integriert (8) und kann vor dem Hintergrund des klinischen Einsatzes zur Reinigung der Wandler hochgestellt werden.

Der Scanablauf wurde wie im Folgenden festgelegt. Aus dem initialen Zustand, in dem alle Wandlersegmente gleichermaßen in der Grundstellung stehen und der Magnet die beiden Führungen der Wandlersegmente koppelt, wurde parallel bis zum Finger-Zwischenraum (vor das MCP-Gelenk) verfahren (vgl. Abb. 9.8). Durch Entkopplung des Magneten, konnten allein obere/untere Wandler im Folgenden an die proximale Seite des MCP-Gelenks fahren. Diese Stellung wurde als Ausgangsposition der eigentlichen Messung festgelegt. Im Anschluss scannen die Wandler, mit Ausnahme des MCP-Gelenks, gemeinsam eine vorab definierte Region-of-Interest (ROI).



Abb. 9.8. Ablauf eines Scans der Fingergelenke über getrennte, kreisförmige Wandlersegmente in einem geschlossenen Messsystem. Die Mechanik zur Gewährleistung des Scankonzeptes ist oberhalb der Wandler integriert.

US-Sendestrategie

In der Ultraschall-Bildgebung wurden zunächst zwei Anregungsarten untersucht: Plane Wave (PW) bzw. Subarray Compounding (SC). Der Vergleich ist schematisch in Abbildung 9.9 festgehalten.

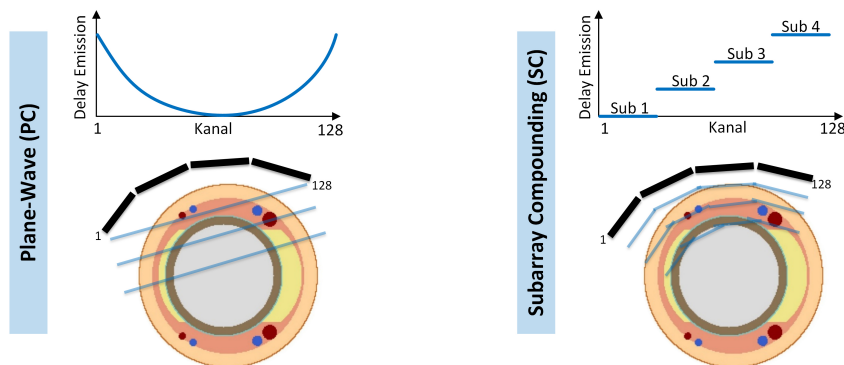


Abb. 9.9. Vergleich der untersuchten Anregungskonzepte: Plane Wave bzw. Subarray Compounding. Während über die Elektronik in der Plane-Wave-Anregung eine Zeitverzögerung der Sendeelemente eingestellt wird ($\text{Delay} \neq 0$), um aus unterschiedlichen Winkelpositionen eine ebene Welle zu erzeugen, besteht das Subarray Compounding aus einer Abfolge zeitgleicher Emissionen von je 32 Elementen ($\text{Delay} = 0$).

Während die PW-Anregung die abweichenden Laufzeiten der 32-Elemente-Arrays infolge der Krümmung des Wandlers als Zeitverzögerung (Delays) innerhalb der Emissionskette berücksichtigt und damit eine Quasi-Wellenfront aus 128 beitragenden Elementen erzeugt, liegen der SC-Anregung getrennte Emissionen ebener Wellen je 32-Elemente-Array zugrunde.

Die erreichte Abbildungsgüte durch die SC-Anregung wurde mit jener unter PW-Anregung verglichen. Hierfür wurden Ultraschallsignale eines Punktrefektors, die durch die beiden unterschiedlichen Anregestrategien erzeugt wurden, von einer MUX-Stellung (128 Elemente des Kreissegments (Radius 16 mm)) aufgenommen und unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Laufzeiten jeweils zu einem Bild rekonstruiert (Abb. 9.10). Während die Plane-Wave-Anregung infolge nachgelagerter Schallwellen zu Nachschwingungen (vgl. Pfeil) führt, können diese mithilfe von Subarray Compounding durch eine verbesserte Überlagerung der Schallwellen reduziert werden. Für das Beispiel eines zentral positionierten Reflektors erhält man außerdem einen erhöhten SNR (vgl. normierte Skala). Das axiale Auflösungsvermögen (Tiefe) konnte von 200 μm auf 150 μm optimiert werden. Die Vorteile der SC-Anregung gaben Anlass das Konzept für die weiteren Ultraschall-Messungen zu übernehmen.

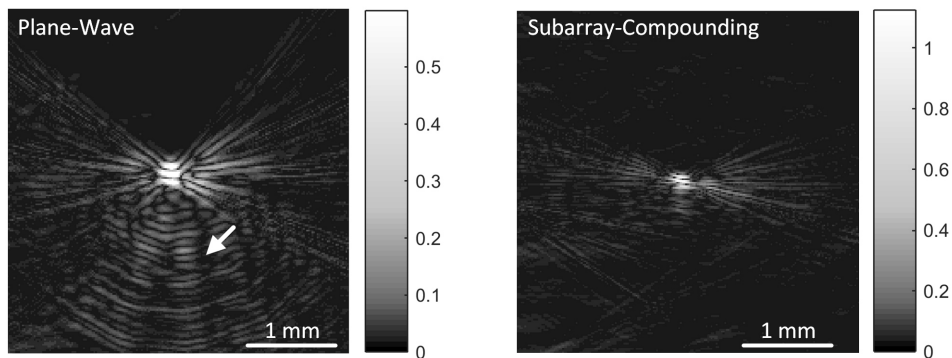


Abb. 9.10. Rekonstruktionen einer Punktquelle, denen unterschiedliche Anregungskonzepte zugrunde liegen: Plane Wave (links) bzw. Subarray Compounding (rechts). Durch Subarray-Compounding können Nachschwingungen, die im Bild zu Artefakten führen (vgl. Pfeil), reduziert werden.

9.2 Kalibrierung PAUS-System

9.2.1 CAD-Ansatz

Aus Abbildung 7.1 ging hervor, dass im Vergleich zum Aufbau mit Linearwandlern das dedizierte, tomographische System infolge unabhängiger Wandlersegmente und Auslenkungen die Kalibrierung relativer Detektorpositionen durch den TOF-Kalibrieralgorithmus aus Kapitel 6 nicht gewährleistet werden konnte. Stattdessen wurde der CAD-Ansatz sowie der in dieser Arbeit entwickelte Ansatz photoakustischer Trilateration für beliebige Detektionsgeometrien (vgl. Kapitel 7.2) auf die Fähigkeit der Kalibrierung untersucht. Zunächst wurde der CAD-Ansatz, in dem ein Haar als Absorber diente, validiert. Die

initiale Rekonstruktion erfolgte auf Basis der Detektorpositionen gemäß CAD-Modell des Herstellers, d. h. ohne Kalibrierung von Fehlstellungen. Das Ergebnis ist in Abbildung 9.11 dargestellt.

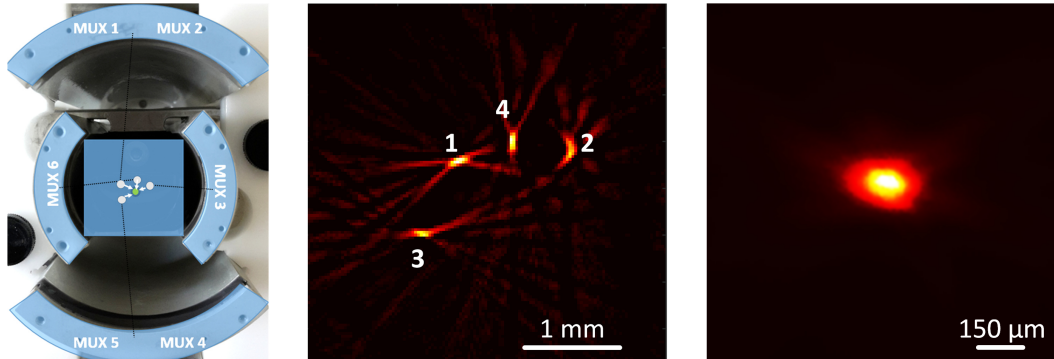


Abb. 9.11. Front-Ansicht des Tomographen mit Zuordnung der MUX-Positionen (links). Die Rekonstruktion ohne Kalibrierung resultierte in 4 Signalfragmenten des Absorbers, nummeriert analog zu 4 unabhängigen Wandlersegmenten (mittig). Die Transformation der Wandlerpositionen auf Basis des Artefaktes ermöglichte eine phasengerechte Rekonstruktion des Absorber mit einer isotropen Auflösung von $150 \mu\text{m}$ (rechts).

Die Rekonstruktion des Absorbers resultierte ohne Berücksichtigung von Fehlstellungen (im Sub-*mm*-Bereich), die sich z. B. beim Zusammenbau ergeben haben, in 4 Signalfragmenten, die analog zur Anzahl unabhängiger Wandlersegmente (links) zu einem Artefakt (mittig), nicht aber zur Überlagerung in einem Punkt führt. Die Positionen der Fragmente konnten jedoch zur Korrektur der relativen Segmentpositionen verwendet werden. Hierfür wurde zunächst ein Bezugspunkt definiert. Die Entfernungen der einzelnen Fragment-Peaks (mittig) zum Bezugspunkt dienen als Eingabeparameter für die Transformation der Segmentpositionen. Auf diese Weise konnte der Absorber mit einer homogenen Auflösung von $150 \mu\text{m}$ rekonstruiert werden (rechts). Voraussetzung hierfür ist jedoch a-priori Wissen über die Orientierung der 32-Elemente-Arrays und über den Radius, auf dem die Elemente angeordnet sind. Im Folgenden wird daher der CAD-Ansatz mit dem Konzept der photoakustischen Trilateration verglichen.

9.2.2 Trilateration

Mit dem entwickelten Ansatz der photoakustischen Trilateration für beliebige Detektionsgeometrien (vgl. Kapitel 7.2) steht eine Methode zur Verfügung, die ohne a-priori Wissen über die Detektorpositionen auskommt. Zur Validierung des entwickelten Programms wurde eine Maske zum Spannen dreier Haare ($\approx 100 \mu\text{m}$) angefertigt. Die Positionierung der Absorber erfolgte unter großer Präzision, da sie das Auflösungsvermögen der Methode bestimmt und wurde an einem Mikroskop (Axio Vision V12, Zeiss, Oberkochen, Deutschland) kontrolliert (vgl. Abb. 9.12a).

Als Voraussetzung zur Lösung des nicht-linearen Gleichungssystems der Trilateration wurde das in Kapitel 7.2.1 eingeführte Signal-Tracking angewandt, womit nach einer initialen Zuordnung alle photoakustischen Peaks verfolgt werden konnten (b). Auf diese Weise wurden

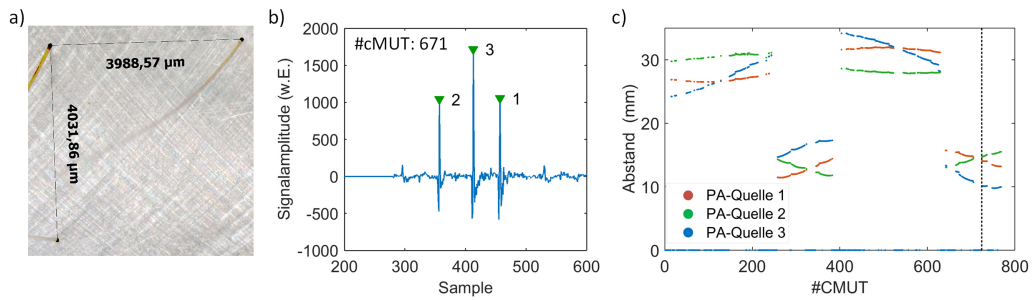


Abb. 9.12. Kontrolle der Absorberpositionen am Mikroskop (a); Exemplarisch ist die Peak-Zuordnung für einen A-Scan dargestellt (b). Das dynamische Signal-Tracking über alle Elemente lieferte mit den Distanzen die Voraussetzung zur Lösung der Trilateration.

die Wellenfronten über alle cMUT-Detektoren den entsprechenden PA-Quellen zugewiesen (c). Als Ergebnis des Signal-Trackings erhielt man, analog zur Simulation in 7.5, Distanzen zwischen den Absorbern und Detektorelementen, über die das Gleichungssystem gelöst und die relativen Detektorpositionen berechnet wurden. Damit konnte der Algorithmus von den Simulationen erfolgreich auf experimentelle Signale übertragen werden.

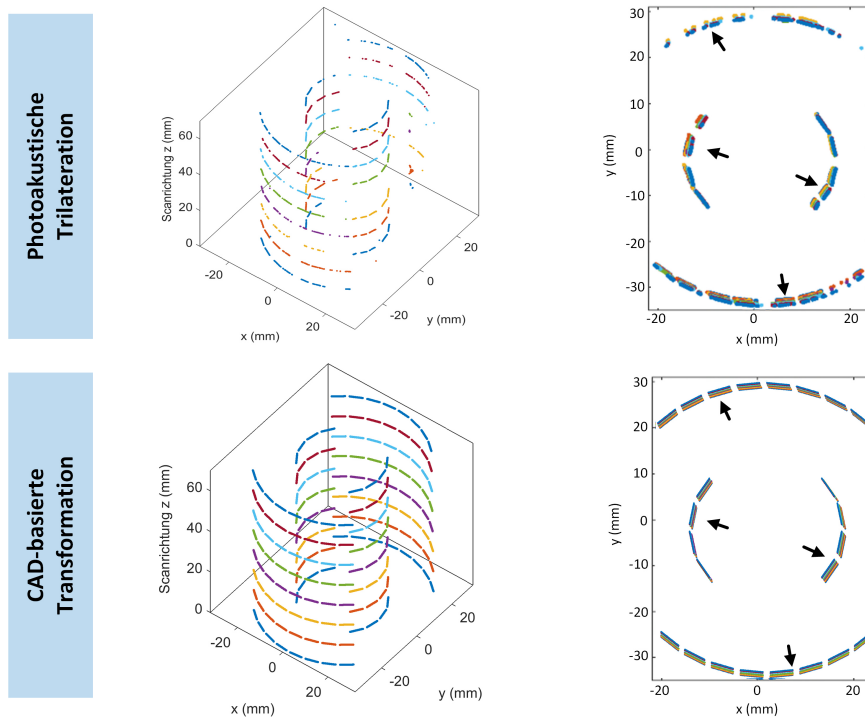


Abb. 9.13. Vergleich der Ergebnisse zur Lokalisierung relativer Detektorpositionen unter Anwendung photoakustischer Trilateration (oben) bzw. Transformation auf Basis des CAD-Modells (unten). Abweichende Positionen im Scanverlauf sind mit Pfeilen markiert.

Die Trilateration wurde über eine Verfahrstrecke des Scanners von 70 mm mit einer Schrittweite von 1 mm (8 Positionen) wiederholt, da eine Auslenkung des Prototypen-Wandlers nicht ausgeschlossen werden konnte. Analog hierzu wurde der CAD-Ansatz zur Kalibrierung der Detektorpositionen um die Scandistanz erweitert. In Abbildung 9.13 sind die Ergebnisse der berechneten Wandlerpositionen in 2 Ansichten dargestellt. Der

Vergleich zeigt, dass die photoakustische Trilateration mit Ausnahme nicht verwertbarer Detektorelemente (z. B. durch Artefakte) und analog zur CAD-basierten Transformation Hinweise auf Verschiebungen der Wandlersegmente (Pfeile) von bis zu 1 mm während des Scanablaufs lieferte. Im Unterschied zur CAD-basierten Transformation gelang die Bestimmung relativer Detektorpositionen ohne a-priori Wissen und stellt damit eine geeignete Kalibrieremethode für beliebige Wandlergeometrien dar.

Im Folgenden wurden die Ergebnisse beider Kalibrierungsansätze, wie in Abbildung 9.14 dargestellt, exemplarisch für eine Scan-Position ($z = 60\text{ mm}$) überlagert. Die rot markierten Bereiche zeigen eine Abweichung der Array-Orientierung bzw. des Abstandes zwischen den Arrays, z. B. durch Fertigungsungenauigkeiten. Die Abweichungen wurden als linearer Fit an die Trilaterations-Ergebnisse der Trilateration berechnet und sind für die insgesamt 24 cMUT-Arrays in Abbildung 9.14c dargestellt. Es wurden nur solche Arrays berücksichtigt, von denen mehr als 2 A-Scans verwertbar waren. Im Vergleich zur Rekonstruktion des Haares durch den CAD-basierten Ansatz (vgl. Abb. 9.11) konnte das Auflösungsvermögen (FWHM) mithilfe der korrigierten Laufzeiten durch den Trilaterationsalgorithmus auf $130\text{ }\mu\text{m}$ um 20 % verbessert werden.

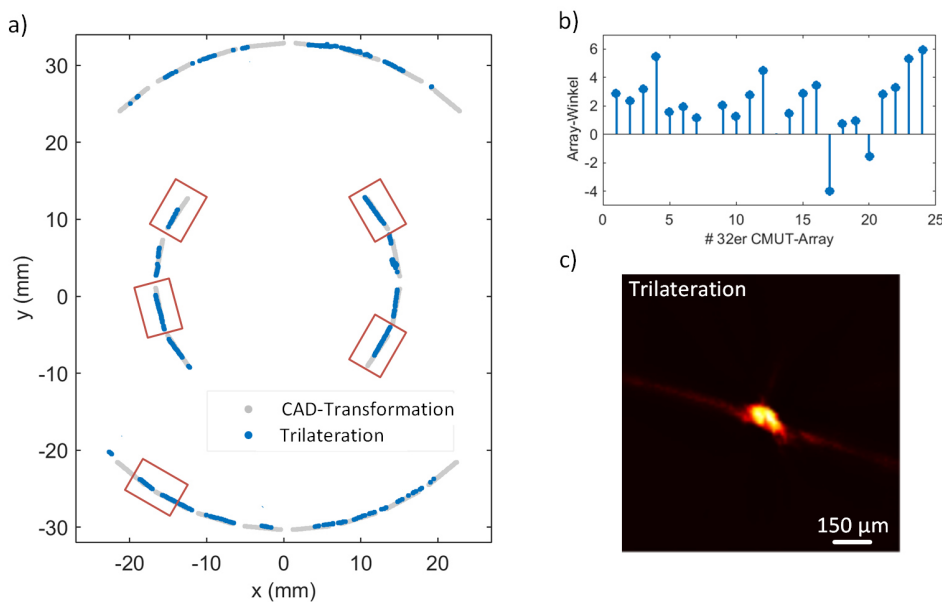


Abb. 9.14. Der direkte Vergleich beider Verfahren für eine Scan-Position (a) zeigt Abweichungen der Array-Orientierungen (rot markiert), die für die einzelnen Arrays berechnet wurden (b). Unter Rekonstruktion nach Trilateration, durch die solche Fehlstellungen kalibriert wurden, konnte das Auflösungsvermögen auf $130\text{ }\mu\text{m}$ verbessert werden.

Mit dem Verfahren der photoakustischen Trilateration wurde anstatt eines Rekonstruktions-basierten (CAD-Ansatz), ein Verfahren zur Laufzeiten-basierten Kalibrierung entwickelt. A-priori Wissen, wie das vom Radius, Pitch oder der Orientierung, gemäß derer die Detektorelemente auf einer kreisartigen Oberfläche verteilt wurden, war zur Bestimmung der relativen Positionen nicht erforderlich. Im Vergleich zum CAD-basierten Ansatz, bei dem ganze Wandlersegmente durch einen Korrekturvektor erfasst wurden, kann die Trilateration als Einzelelement-Analyse betrachtet werden. Gegenüber des CAD-Ansatzes mussten jedoch solche Elemente ausgespart werden, die im Zuge des Signal-Tracking als artefaktbehaftet

identifiziert wurden oder im dem Intervall lagen, in dem Signalpeaks voneinander nicht unterscheidbar waren. Wegen der verminderten Elementanzahl wurde das System daher im Folgenden vor den experimentellen Messungen an Phantomen und biologischem Gewebe durch den CAD-Ansatz kalibriert.

Die Resultate gaben außerdem Anlass die Auslenkung der Wandlersegmente während des Scanweges vor dem Hintergrund optimaler optischer und akustischer Emission zu reduzieren. Hierfür wurde die lineare Gleitlagerführung durch eine hochpräzise Kugellagerführung ausgetauscht. Des Weiteren wurden alle 4 Wandlersegmente vorne durch eine angepasste PVC-Führung in die vom CAD-Modell des Wandlers vorgegebenen Positionen gezwungen. Die veränderten Komponenten sind nachfolgend in Abbildung 9.15 dargestellt.

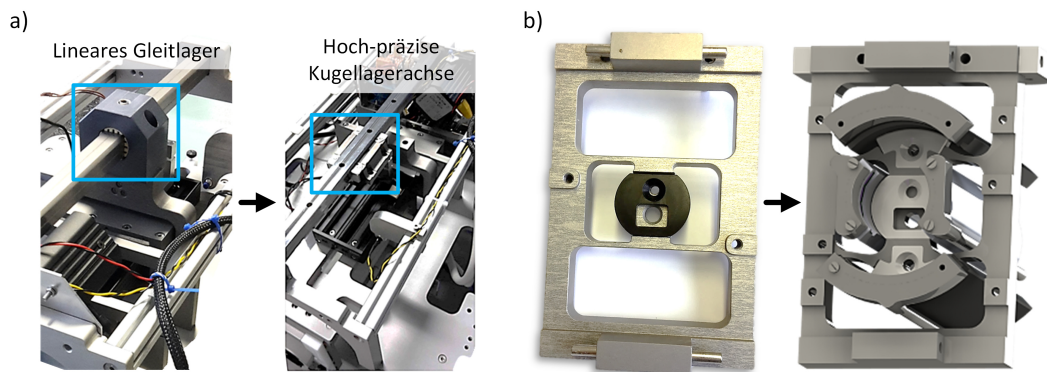


Abb. 9.15. Erhöhung der Präzision der Wandlerführung durch hoch-präzise Kugellagerachse (a) und verbesserte, vollständige Führung der Wandlersegmente vorne (b).

9.3 Validierung am Phantom

9.3.1 Photoakustische Tomographie

Unter der Voraussetzung der Laufzeiten-Korrektur auf Grundlage der tatsächlichen Detektorpositionen wurde das PAUS-System hinsichtlich seiner Fähigkeit zur photoakustischen und Ultraschall-Bildgebung validiert. Zunächst wurden zwei photoakustische Phantome bei einer applizierten Wellenlänge von 700 nm untersucht. Hierfür konnte auf PVA-Phantome mit unterschiedlichen Einlässen zurückgegriffen werden. Zunächst wurde ein Phantom mit 3 Bleistiftminen mit einem Durchmesser zwischen $0,5$ und 1 mm betrachtet. Durch Rekonstruktion mittels DnS-Algorithmus konnten die photoakustischen Signale zum tomographischen Schnittbild rekonstruiert werden. Das Ergebnis, das in Abbildung 9.16 festgehalten ist, zeigt eine Rekonstruktion der Strukturen in Übereinstimmung mit dem auf dem Foto abgelichteten Phantom. Im Anschluss hieran wurde ein zum vorangegangenen experimentellen Aufbau von Linearwandlern vergleichbares PVA-Phantom mit zylindrischen Absorbern (4 mm Durchmesser, $\mu_a = 0,160\text{ mm}^{-1}$) untersucht und zu einem tomographischen PAT-Schnittbild rekonstruiert (vgl. Abb. 9.16). Der SNR wurde auf Bildbasis aus dem Quotienten des maximalen Signal- und mittleren Rauschwertes, der in einem Bereich von $5 \times 5\text{ mm}$ im Hintergrund erfasst wurde (vgl. Quadrat in Abb. 9.16), berechnet und betrug 7:1 (Bild oben) und 6:1 (Bild unten).

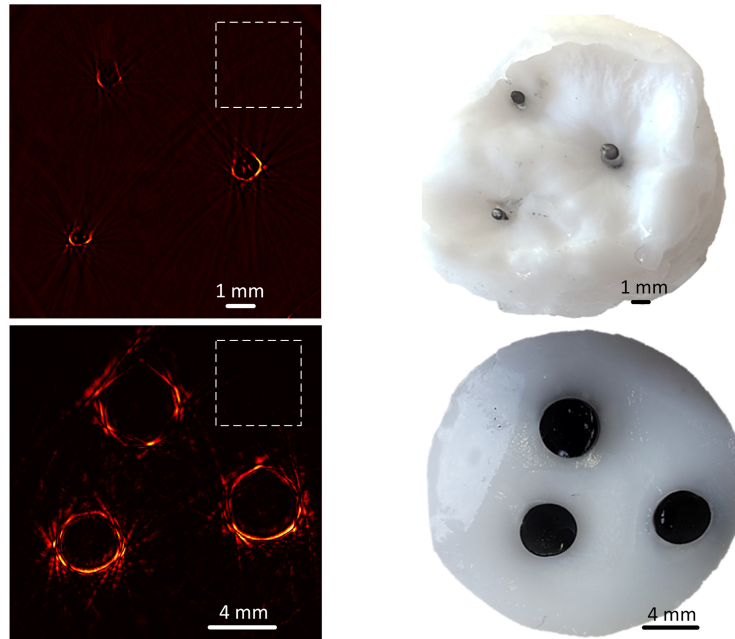


Abb. 9.16. Oben: Die PAT-Rekonstruktion (links) eines PVA-Phantoms mit Bleistiftminen entspricht der daneben dargestellten Kontrolle (rechts). Unten: Tomographische Rekonstruktion photoakustischer Signale (links) eines PVA-Phantoms mit zylindrischen Absorbern (rechts).

9.3.2 2D/3D PAUS-Tomographie

Zylinder

Im nächsten Schritt wurde die photoakustische Bildgebung um die Ultraschall-Tomographie erweitert. Zur Validierung der PAUS-Bildgebung wurde ein Zylinderstab mit einem Durchmesser von $9,75\text{ mm}$ verwendet. Der Zylinder lieferte sowohl akustische als auch photoakustische Signale. Ultraschallsignale wurden mithilfe der SC-Anregung (vgl. Kapitel 9.1.5) erzeugt. Wie in Kapitel 9.1.4 beschrieben wurde, konnte zwischen den Modalitäten umgeschaltet werden, um eine kombinierte PAUS-Bildgebung zu erreichen. In Abbildung 9.17 sind die Ergebnisse nach der Rekonstruktion mittels DnS-Algorithmus festgehalten. Eine erste Rekonstruktion photoakustischer Signale wies Störungen auf, die sich über die Signale mehrerer Arrays ausbreiteten. Die Bereiche im Bild, in denen die Störungen nach der Rekonstruktion als Bildartefakte identifiziert werden konnten, sind mit Pfeilen markiert (Abb. 9.17a). Da die Frequenz des Störsignals im Bereich der Signalfrequenzen des untersuchten Objektes lag, wäre eine Bandpassfilterung nicht zielführend gewesen. Die Störungen der betroffenen Rohdaten konnten schließlich über eine Sobel-Filterung (Kantenfilter) entfernt werden. Das mithilfe der Filterung verbesserte Rekonstruktionsergebnis ist in Abbildung 9.17b dargestellt. Daneben ist das zugehörige Ultraschall-Bild zu sehen. Das Ergebnis der Kombination beider bildgebender Verfahren ist in Abbildung 9.17d dargestellt.

Realistisches Fingerphantom

In einer weiteren Messung wurde ein realistisches Fingerphantom untersucht. Das Phantom setzte sich erneut aus einem zylinderförmigen PVA-Körper zusammen. In dem Phantom wurden zwei Hühnerknochen, deren Enden aneinandergereiht wurden, mittig positioniert. Auseinanderlaufende Fäden (Durchmesser $100\ \mu\text{m}$), die entlang der Knochen verliefen,

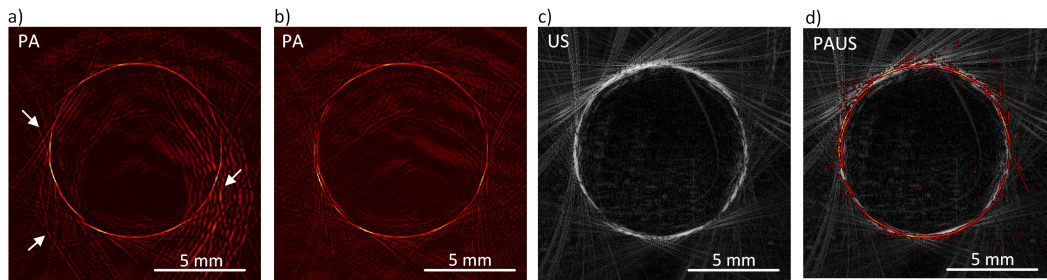


Abb. 9.17. Tomographische Rekonstruktionen eines Zylinder-Phantoms definierten Durchmessers. Nach der Sobel-Filterung konnten Artefakte im Bild (a) entfernt werden (b). Das akustische Bild (c) konnte schließlich mit dem photoakustischen Bild überlagert werden (d). Die Ergebnisse lieferten die Kontrolle dafür, dass die PAUS-Bildgebung durch das ausgelegte System erfolgreich umgesetzt wurde.

simulierten Blutgefäße. Das Phantom wurde mit einer Schrittweite von $300 \mu\text{m}$ über eine Länge von $3,9 \text{ cm}$ (129 Schichten) aufgenommen. Abbildung 9.18 zeigt die Projektionen der Maximalwerte (MIP) in coronale und sagittale Richtung.

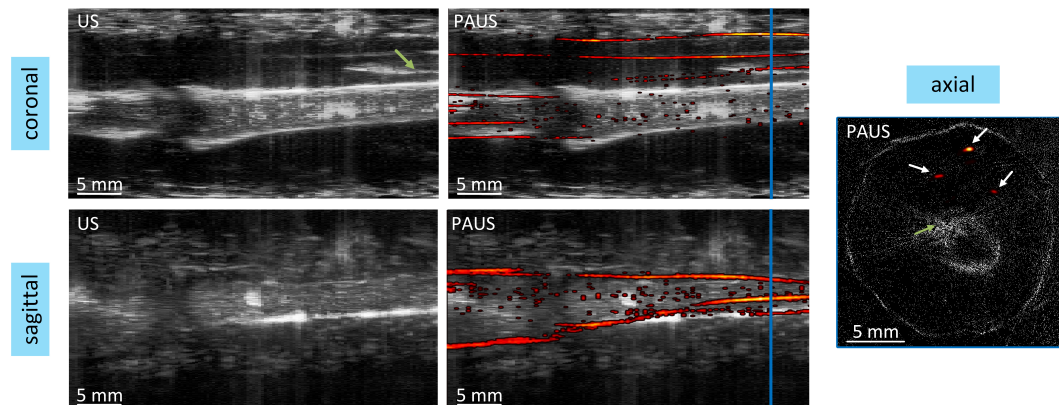


Abb. 9.18. MIP-Darstellungen des Fingerphantoms im Ultraschall- und kombinierten PAUS-Verfahren in coronale (oben) und sagittale (unten) Richtung sowie axialer Querschnitt des Phantoms in der kombinierten PAUS-Darstellung (rechts).

Zur Darstellung der Knochen blieben die sie überlagernden Schichten von der Projektion unberücksichtigt. Insbesondere in der coronalen Projektion konnten beiden Knochen deutlich identifiziert werden. Neben Knochen konnte die Oberfläche des Fingerphantoms visualisiert werden. Der grüne Pfeil weist auf die Spitze der Phantombefestigung, mittels derer das Phantom im Scanner positioniert wurde. Die benachbarten Abbildungen zeigen die kombinierte PAUS-Darstellung des Fingerphantoms, bei der auch die Fäden (als Simulation von Blutgefäßen) visualisiert werden. Rechts daneben ist das axiale Schnittbild, das in dem mit der blauen Linie gekennzeichneten Bereich des Fingerphantoms liegt, dargestellt. Die weißen Pfeile deuten auf die in dieser Schicht rekonstruierten Fäden. Die insgesamt 129 Schichten wurden weiterhin mithilfe von Amira[®] (FEI Visualization Sciences Group, Oregon, USA) zu einer Volumendarstellung verarbeitet. Das Ergebnis ist in Abbildung 9.19 dargestellt. Für die Messung wurden etwa 20 Sekunden zum Verfahren der Achse benötigt. Die GPU-basierte Rekonstruktion der einzelnen Schichten erfolgte in Echtzeit.

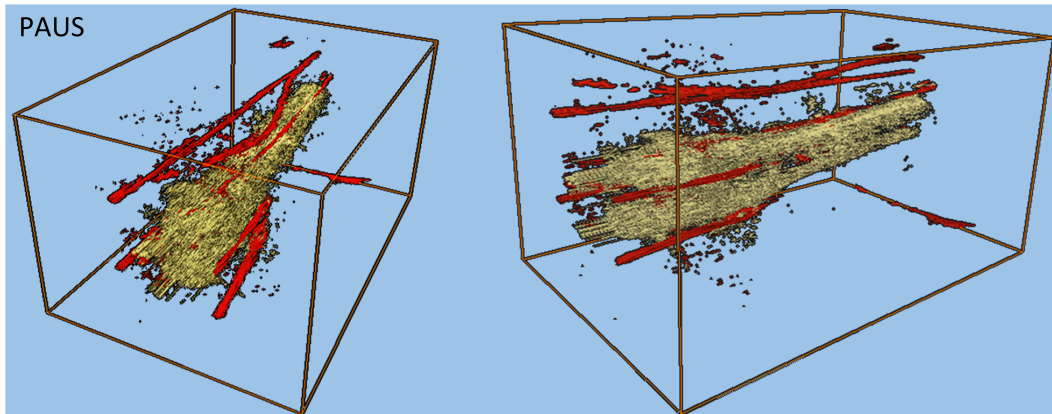


Abb. 9.19. Kombinierte 3D-PAUS-Darstellung des Fingerphantoms

9.4 Erste in-vivo-Aufnahmen am Probanden

Das PAUS-System wurde außerdem in ersten Messungen für die in-vivo-Bildgebung am eigenen Finger validiert (Wellenlänge: 700 nm). Exemplarisch wurden vom linken, kleinen Finger im Bereich vom mittleren Gelenk (PIP) bis zum distalen Gelenk (DIP) 68 Schichten bei einer Schrittweite von 300 μm aufgenommen. Das kombinierte PAUS-Bild ist in Abbildung 9.20 dargestellt. Die MIP-Darstellung (links) verschafft eine Orientierung innerhalb des untersuchten Fingers und erlaubt die Visualisierung besonders echogener Strukturen, wie Knochen und Hautoberflächen. Exemplarisch ist ein axialer Querschnitt in der Position unmittelbar hinter dem PIP-Gelenk (vgl. blaue Linie) in kombinierter PAUS-Darstellung rekonstruiert.

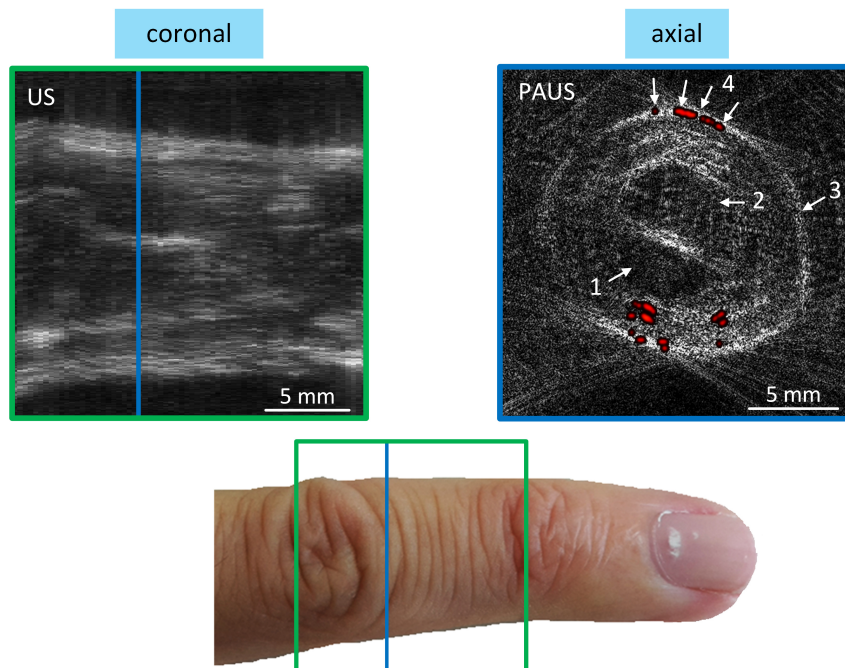


Abb. 9.20. Ultraschall-MIP-Darstellung eines Fingers zwischen dem PIP- und DIP-Gelenk in coronale Richtung (links) und axialer Querschnitt in kombinierter PAUS-Darstellung, der Strukturen, wie Sehnen, Knochen und Blutgefäße sichtbar macht.

Das in dieser Arbeit ausgelegte PAUS-System ermöglichte damit die kombinierte Darstellung von Strukturen, wie der Sehne (1), Knochen (2), der Hautoberfläche (3), und Mikrovascularisierungen (4). Letztere können nur durch den Einsatz photoakustischer Bildgebung visualisiert werden und zur weiteren Beurteilung des Krankheitsbildes ausgewertet werden. Weitere echogene Bereiche, z. B. zwischen dem Knochen und der Hautoberfläche, könnten auf die obere Sehnenplatte (Aponeurosis) zurückzuführen sein.

Insgesamt war die Abbildungsqualität durch die unerwartet niedrige Sensitivität des eingesetzten cMUT-Prototypen in der Anwendung an biologischem Gewebe limitiert. Der Vorteil des verbesserten SNR der cMUTs gegenüber PZT-Wandlern konnte beim vom Partner entwickelten Prototypen für die in dieser Arbeit ausgelegte Geometrie nicht eingehalten werden. Überdies beeinflussten Störungen, die auf den Wandler zurückzuführen waren, die Abbildungsgüte. Durch eine Filterung konnte deren Einfluss auf das rekonstruierte Bild gemindert werden. Die Optimierung der Sensitivität der cMUT-Schallwandler bedarf umfassende Untersuchungen seitens des Entwicklers und war im Rahmen dieser Arbeit nicht umsetzbar, könnte jedoch die Darstellbarkeit kleinster Strukturen der Finger verbessern und den hier ausgelegten, hybriden PAUS-Tomographen gegenüber anderen Verfahren, wie Röntgen, CT und MRT, im Anwendungsfeld der Früherkennung rheumatoider Arthritis zu einer leistungsfähigen Alternative machen.

Diskussion

Das junge Verfahren der photoakustischen Bildgebung besitzt gegenüber klinisch etablierten Methoden wie CT, MRT und PET das Potential der spezifischen Darstellung von Gewebestrukturen, die aufgrund des hohen, intrinsischen Kontrastes ganz ohne ionisierende Strahlung auskommt. Eine Einschränkung des Verfahrens in der Anwendung zur Darstellung von Strukturen wie z. B. Blutgefäßen besteht dann, wenn das Objekt nur aus einer Richtung aufgenommen wird. Die Detektion (photo-)akustischer Signale aus einer Richtung limitiert die Darstellung auf parallel zum Empfänger orientierte Strukturen bzw. Oberflächen. Vaskularisierungen können im rekonstruierten Bild folglich nicht als runde Strukturen identifiziert werden, stattdessen werden nur Ober- bzw. Unterseite des Gefäßes dargestellt. Knochen können überdies die Aufnahme von Gefäßen verhindern, wenn das Objekt nicht aus 360° erfasst wird. Um diese Einschränkung zu bewältigen und mithilfe eines isotropen Auflösungsvermögens eine realistische Gefäßdarstellung zu erreichen, wurden in dieser Arbeit unterschiedliche, algorithmische Ansätze der tomographischen Bildgebung erforscht und ein System ausgelegt, das der photoakustischen Tomographie den Weg in die klinische Anwendung bereiten könnte.

Bislang beschäftigten sich nur wenige Forschungsgruppen mit tomographischen Anwendungen von Photoakustik und Ultraschall (PAUS). Häufig wurde der tomographische Ansatz durch Rotation von Einzelwandlern oder linearen Arrays vereinfacht [47, 50, 52]. Diese Systeme sind in der Regel limitiert auf präklinische Anwendungen. Der Grund hierfür liegt vor allem in der zeitaufwändigen, mechanischen Verfahrensweise. Da sie keine echtzeitfähige Tomographie erlauben, sind sie derzeit noch weit entfernt von einem Einsatz in der klinischen Routine. Ein Schwerpunkt der Arbeit bestand daher in der Realisierung eines Systems, das das untersuchte Objekt umschließt, eine kombinierte PAUS-Tomographie ermöglicht und außerdem für den klinischen Alltag geeignet ist. Ein interessantes, medizinisches Anwendungsfeld der PAUS-Tomographie besteht in der Diagnose der rheumatoiden Arthritis. Hierbei kommt es im Bereich der Fingergelenke zunächst zu Entzündungsprozessen, die sich im Abbau des Knorpels fortsetzen und schließlich bis zur Immobilität des Gelenks führen können. Als wichtiger Schlüsselparameter zur frühzeitigen Identifizierung des Krankheitsbildes gelten zunehmende Mikrovaskularisierungen. Hier liegt der Vorteil der PAUS-Bildgebung, die sich aufgrund der hohen Spezifität der Photoakustik für die Visualisierung von Durchblutungen und mithilfe von Ultraschall für Darstellung der anatomischen Umgebung (u.a. Knochen und Sehnen) eignet.

Der proportionale Zusammenhang zwischen der Signalfrequenz und der Größe der unter-

suchten Struktur erlaubte das auszulegende System zunächst hinsichtlich der erwarteten Empfangsfrequenzen, die maßgeblich durch die Größe der Blutgefäße vorgegeben werden, zu optimieren. Der Grund hierfür liegt darin, dass eine geeignete Abstimmung aus der Signal- und Empfangsfrequenz in einem optimalen Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) resultiert. Zum Einsatz hierfür kam ein Simulationsprogramm, das die Ausbreitung akustischer Wellen über eine approximierte, analytische Lösung der Wellengleichung beschreibt. Anhand eines Vergleichs simulierter und experimenteller, photoakustischer Signale konnte erfolgreich gezeigt werden, dass die Simulationen eine gute Näherung an reale Signale darstellten. Des Weiteren ist der SNR photoakustischer Signale in hohem Maße von der Absorption des eingestrahlten Lichts durch den Absorber abhängig. Um das Modell zur Signalsimulation weiter zu verbessern, wurde das Programm daher erweitert, sodass auch realistische Streu- bzw. Absorptionsmodelle, die zum Beispiel durch Monte-Carlo-Simulationen hergeleitet werden können, in der Simulation Berücksichtigung finden. Der Vergleich mit den vorab simulierten Signalen bestätigte die Validität der aufgestellten Voxel-basierten Methode. Dieser Ansatz konnte dazu genutzt werden, um unter Berücksichtigung eines realistischen Monte-Carlo-Modells eines synthetischen Datensatzes eines arthritischen Fingergelenks eine Vorhersage zur erreichbaren Abbildungsgüte des PAUS-Tomographen abzuleiten.

Zur Rekonstruktion von Schnittbildern und zur Validierung der Abbildungsgüte der Systeme wurde der effiziente Delay-and-Sum-Algorithmus, der eine echtzeitfähige Bildgebung erlaubt, für die tomographische Anwendung modifiziert. Zur Ultraschall-Bildgebung können unterschiedliche Anregungskonzepte zum Einsatz kommen. Wegen der homogenen Auflösung im Bildfeld und der schnellen Datenakquise, die für den Einsatz in einem klinischen Umfeld relevant ist, wurde das Konzept der Aussendung ebener Wellen (*Plane Wave*) anstatt fokussierter Anregung verfolgt. Dieses Konzept erlaubte den parallelen Betrieb einer Vielzahl an Schallwandlerelementen und ermöglichte eine Reduzierung der Aufnahmezeit. Voraussetzung hierfür ist die Möglichkeit, die Signale parallel verarbeiten zu können. In dieser Arbeit konnte auf ein mehrkanaliges (128 Kanäle) Beamforming-System zurückgegriffen werden, über das die Aussendung, der Empfang sowie die Verarbeitung von Signalen umgesetzt werden konnte. Die unterschiedlichen tomographischen Rekonstruktionsmethoden in der Photoakustik und im Ultraschall wurden erfolgreich sowohl an synthetischen als auch experimentellen Phantomdaten validiert.

In der Bildgebung stellt das Auflösungsvermögen einen wichtigen Aspekt in der Validierung von Systemen dar. Zur Bestimmung der Auflösung kann die Halbwertsbreite einer rekonstruierten Punktquelle herangezogen werden. Systeme, bei denen das untersuchte Objekt nur aus einer Richtung aufgenommen wird, weisen ein anisotropes Auflösungsvermögen auf. Demgegenüber konnte in der vorliegenden Arbeit die besondere Charakteristik tomographischer Untersuchungen, die isotrope Systemauflösung, anhand simulierter Messungen und Rekonstruktionen für eine 360°-Detektionsoberfläche herausgestellt werden. Es wurde gezeigt, dass sich unterschiedliche Ausprägungen positiver bzw. negativer Signalanteile des photoakustischen Absorbers in Abhängigkeit dessen Lage im Tomographen formen, die zu einer Ausrichtung in Bezug zum Tomographen-Zentrum führen. Gegenüber Aufnahmen aus einer Richtung, zeigten die Simulationen tomographischer Rekonstruktionen bei einer Mittenfrequenz von 10 MHz ein isotropes Auflösungsvermögen von 150 μm . Bei einer Bandbreite der eingesetzten Detektoren von 100-120 % war damit das Spektrum von Vaskularisierungen abdeckt. Die Ergebnisse aus den Simulationen konnten anhand von

experimentellen Messungen in einem tomographischen Aufbau erfolgreich bestätigt werden. Eine weitere Herausforderung stellte die Identifikation einer zur Bildgebung an Fingergelenken geeigneten Detektionsgeometrie dar. Die Einsatzfähigkeit des Systems im klinischen Alltag sowie die kombinierte Bildgebung aller Fingergelenke durch Photoakustik und Ultraschall bildeten den Rahmen für die Untersuchungen. Eine erste Einschränkung möglicher Geometrien war durch die Fertigung der Schallwandler gegeben, die eine kreisförmige Anordnung verhinderte. Zuletzt zeigten verschiedene Forschungsgruppen [38, 40], dass die Anwendung neuartiger cMUT-Technologie für die medizinische Bildgebung infolge der verbesserten Bandbreite und Sensitivität gegenüber den bis dahin häufig eingesetzten PZT-Schallwandlern von Vorteil ist. Anhand eines experimentellen Vergleichs zu Beginn der Arbeit konnte dieser Zusammenhang erfolgreich bestätigt werden, weshalb in der vorliegenden Arbeit das Messprinzip der cMUTs favorisiert und in der Auslegung des Systems berücksichtigt wurde. Mehrere, linear angeordnete Zellen, die zu einer polygonen Oberfläche zusammengesetzt wurden, kamen für die Schallwandlung als Näherung an eine kreisförmige Geometrie zum Einsatz. Um die unterschiedlichen Konfigurationen und deren Einfluss auf das erreichbare Auflösungsvermögen zu erforschen, wurde ein Programm entwickelt, über das verschiedene, polygone Detektionsgeometrien simuliert werden konnten. Anhand von Rekonstruktionen synthetischer Phantomdaten von Punktquellen und gefäßähnlichen Strukturen konnte die entsprechende Konfiguration identifiziert werden, die eine optimale Auflösung ermöglichte und gleichzeitig die geschlossene Darstellung der Konturen der untersuchten Objekte gewährleistete.

Das PAUS-System wurde für insgesamt $32 \times 24 = 768$ cMUT-Detektoren ausgelegt, die auf einer 360° -umfassenden, polygonen Oberfläche verteilt wurden. Anstatt der Umsetzung des Tomographen als geschlossenen Ring wurde der Tomograph in 4 Segmente unterteilt. Auf diese Weise konnte sichergestellt werden, dass alle Fingergelenke visualisiert werden konnten. Für die Aufnahme der distalen DIP- und PIP-Gelenke wurden alle 4 Segmente berücksichtigt, während das MIP-Gelenk am Handrücken durch zwei größer ausgelegte Segmente (Radius 32 mm im Vergleich zu 16 mm) aufgenommen werden konnte. Um gegenüber den bisherigen Systemen den Vorteil der Vielzahl an Detektorelementen auszunutzen und Echtzeitfähigkeit zu gewährleisten, wurden unter anderem Multiplexer verwendet. Sie ermöglichten das schnelle Umschalten zwischen den insgesamt 6 Stellungen mit jeweils 128 Elementen, die parallel mithilfe des Beamforming-Systems angesteuert und ausgelesen werden konnten.

Zusätzlich zur Identifikation einer geeigneten Konfiguration der Detektionsgeometrie muss eine weitere Anforderung erfüllt sein, um in der photoakustischen Bildgebung einen optimalen SNR zu erzielen. Vor dem Hintergrund der Proportionalität zwischen der Signalamplitude und der absorbierten Energie erhöht eine effiziente Ausleuchtung der Zielstruktur den SNR. Eine Beleuchtung des Objektes aus einer Richtung ist für die meisten Anwendungen ausreichend. Im Bereich der Tomographie erhöht eine vollständige Beleuchtung des Objektes aus 360° die Isotropie der Auflösung und erweitert den darstellbaren Bildbereich. Unter Berücksichtigung der ausgelegten Detektionsgeometrie wurden daher unterschiedliche Möglichkeiten der Lichtleitung simuliert und hinsichtlich ihrer Effizienz sowie ihrer technischen Umsetzbarkeit untersucht. Das Konzept der radial angeordneten Faserbündel setzte sich gegenüber einem Glaskörper aufgrund der erhöhten Effizienz und vereinfachten Fertigung durch. Um eine möglichst homogene Ausleuchtung

des Objektes zu erreichen, kamen je Wandlersegment 6 Fasern zum Einsatz. Neben den vorangegangenen Untersuchungen zu geeigneten Systemkomponenten ermöglicht die Identifikation möglicher, auftretender Artefakte eine frühzeitige Optimierung der Abbildungsgüte, die für die Praxistauglichkeit des Systems einen kritischen Punkt darstellt. Mithilfe von Simulationen und experimentellen Vorstudien, für die ein tomographischer Messaufbau konzipiert wurde, konnten nachgelagerte, zeit- und kostenaufwändige Anpassungen verhindert werden. Die Untersuchung der besonderen Empfindlichkeit tomographischer Messungen gegenüber abweichenden Laufzeiten, die z. B. durch Fehlstellungen des Wandlers hervorgerufen werden können, bildeten einen Schwerpunkt der Arbeit. In einem ersten Schritt konnten die relevanten Artefakte charakterisiert bzw. deren Entstehung mathematisch hergeleitet werden. Für die meisten bildgebenden Verfahren ist der Einsatz von Tracking-Methoden oder speziellen Phantomen zur System-Kalibrierung ausreichend [94, 95, 96]. Zum Stand der Arbeit existierte jedoch kein geeignetes Verfahren, das eine für die tomographische PAUS-Bildgebung ausreichende Genauigkeit zur Bestimmung von Wandlerfehlstellungen und radialen Abständen ermöglichte. In der vorliegenden Arbeit wurden Algorithmen entwickelt, die dieses Problem für unterschiedliche Aufnahmegeometrien (2D/3D) adressierten. Die entwickelten Methoden erhöhten die Präzision der Laufzeiten-Berechnung durch die Anpassung der angenommenen an die tatsächliche Wandlerstellung. Um dies experimentell zu validieren, wurde ein tomographischer Messaufbau mithilfe eines fixierten Linearwandlers und der codierten Rotation des untersuchten Objektes realisiert. In Form von experimentellen Untersuchungen an synthetischen Phantomen und Kleintieren ex vivo konnte die Eignung der entwickelten Kalibriermethode zur Artefakt-Reduktion eindrucksvoll bewiesen werden und erstmals hoch-aufgelöste Schnittbilder erzeugt werden. Unter Verwendung des Algorithmus und eines Linearwandlers (Mittelfrequenz 5 MHz) wurde ein isotropes Auflösungsvermögen von $160 \mu m$ erreicht und Artefakte unterbunden. Im Hinblick auf den dedizierten PAUS-Tomographen ergaben sich weitere Freiheitsgrade für mögliche Fehlstellungen, die die Abbildungsgüte herabsetzen können. Grund hierfür ist zum einen die unabhängige Fertigung einzelner Wandlersegmente (insgesamt 4), die wiederum aus einem Polygon von cMUT-Arrays zusammengesetzt sind, zum anderen abweichende, relative Positionen der Segmente zueinander. Letztere können sich aus kleinsten Abweichungen beim Zusammenbau des Tomographen ergeben und außerdem durch Auslenkungen im Verlauf des Scanweges verstärkt werden. Die in dieser Arbeit entwickelte Methode der photoakustischen Trilateration ermöglichte eine Bestimmung der Lage einzelner Detektorelemente ohne a-priori Wissen für beliebige Detektionsgeometrien. Im Zuge der Arbeit wurde ein Programm entwickelt, das die Berechnung der Detektorpositionen ermöglicht. Voraussetzung zur Lokalisierung der Elemente war die erfolgreiche Verfolgung bzw. Zuordnung dreier Signale in den A-Scans sowie die Lösung des nicht-linearen Gleichungssystems, aus der sich die Elementepositionen ergaben. Der Vorteil dieses Verfahrens ist die Adressierung einzelner Elemente, durch die auch Verschiebungen und Abweichungen einzelner cMUT-Arrays von der tangentialen Orientierung berücksichtigt werden konnten. Unter Anwendung dieser Kalibriermethode konnte das Auflösungsvermögen einer Punktquelle nachweislich um 20 % optimiert werden. Des Weiteren konnte eine Korrekturmatrix, deren Einträge aus den tatsächlichen Wandlerpositionen für den gesamten Scanverlauf bestanden, aufgestellt und für die Kompensation von Fehlstellungen eingesetzt werden. Ein Nachteil dieses Ansatzes bestand darin, dass solche Elemente, deren A-Scans keine eindeutige Unterscheidung der 3

Signale zuließen, nicht lokalisiert werden konnten. Beim ausgelegten System war dies für etwa 5 % der Elemente der Fall. Deren Positionen könnten jedoch aus benachbarten Elementen interpoliert werden.

Die Bedeutung der Laufzeiten-Korrektur für die Verbesserung der Abbildungsqualität und die Machbarkeit tomographischer PAUS-Bildgebung mit dem in dieser Arbeit ausgelegten System konnten zunächst anhand von Messungen synthetischer Phantome erfolgreich nachgewiesen werden. Störungen, die die Signale einiger Wandler Elemente überlagerten und im rekonstruierten Bild zu Artefakten führten, konnten durch den Einsatz eines Kantenfilters reduziert werden. Die erreichte Bildqualität ermöglichte die Identifizierung unterschiedlicher Strukturen der Phantome sowohl im kontrastreichen, photoakustischen als auch im Ultraschall-Bild. Das isotrope Auflösungsvermögen, durch das sich die Tomographie von Messungen, bei denen aus einer Richtung aufgenommen wird, unterscheidet, konnte mithilfe des entwickelten Kalibrieralgorithmus auf bis zu $130 \mu\text{m}$ verbessert werden. Die Rekonstruktionsergebnisse eines realistischen Fingerphantoms zeigten, dass sich Strukturkonturen wie Knochen vollständig mithilfe von Ultraschall und Fäden, die Blutgefäße simulierten, mithilfe der Photoakustik visualisieren lassen und dem Anwender als kombinierte Darstellung eine räumliche Orientierung mit guter Bildqualität bieten.

Um die klinische Praxistauglichkeit des Systems zu untersuchen wurden erste in-vivo-Messungen am Probanden vorgenommen. Im Gegensatz zu Phantommessungen ist die Anforderung an die in-vivo-Bildgebung aufgrund der Inhomogenität der Schallgeschwindigkeit in biologischem Gewebe ungleich höher. Überdies ist das Absorptions- und Streuverhalten deutlich komplexer, als es durch Phantome abgebildet werden kann. Bewegungen der Finger während der Aufnahme können zu Bildartefakten führen und somit die Bildqualität weiter herabsetzen. Die Ergebnisse der kombinierten Finger-Bildgebung zeigen jedoch, dass eine Sichtbarmachung oberflächlicher Vaskularisierungen durch den Tomographen möglich ist. Weiterhin verschafft das überlagerte Ultraschall-Bild Zugang zur Anatomie des Fingerknochens sowie der Sehnen. Die kombinierte Darstellung der PAUS-Bildgebung bietet dem Anwender die gewohnte Umgebung aus der Ultraschall-Bildgebung im untersuchten Bereich des Fingers. In einer nachgelagerten klinischen Studie soll die Eignung des Systems für die Extraktion klinischer Parameter (z. B. Durchmesser bzw. Anzahl der Gefäße) zur Früherkennung der rheumatoiden Arthritis untersucht werden.

Die gute Bildqualität, die noch für die Phantome erzielt wurde, konnte jedoch nicht vollständig erreicht werden. Eine dreidimensionale Darstellung der Schichtaufnahmen, wie sie für das Fingerphantom in Abbildung 9.19 gezeigt wurde, konnte am menschlichen Finger nicht reproduziert werden. Die Ergebnisse aus den Phantommessungen und die ersten in-vivo-Aufnahmen geben insgesamt jedoch Anlass zur Annahme, dass der in dieser Arbeit ausgelegte Tomograph unter Optimierung einiger Randbedingungen den Schritt in die medizinische Anwendung schaffen könnte. Während die meisten Voraussetzungen hierfür erfüllt sind, besteht noch Optimierungsbedarf hinsichtlich der Wandler-Sensitivität. Der eingesetzte Prototyp konnte die hohen Erwartungen an die Sensitivität von cMUTs, die sich durch die Ergebnisse anderer Forschungsgruppen und vergleichende Messungen zu Beginn der Arbeit ergaben, nicht vollständig erfüllen. Ein vielversprechender Ansatz, der für die Extraktion weiterer Informationen und für die Diagnose der Krankheit förderlich sein könnte, besteht in der multispektralen Bildgebung. Die Anwendung von Kontrastmitteln könnte das Potential des Tomographen zur Finger-Bildgebung zusätzlich erhöhen, wird jedoch aufgrund

der kaum untersuchten Bioverträglichkeit und der Notwendigkeit einer Injektion zurecht kontrovers diskutiert.

Schlussbetrachtung und Ausblick

Der Ansatz der kombinierten, photoakustischen Tomographie wurde in der vorliegenden Arbeit mit dem Ziel der Bildgebung an Fingergelenken und Kleintieren unter verschiedenen Aspekten untersucht. Zu diesem Zweck wurde ein neuartiger Tomograph ausgelegt, der die Anforderungen an einen klinischen Einsatz erfüllt.

In einem Wechsel aus theoretischen Betrachtungen und Simulationen optischer und akustischer Parameter konnten die wesentlichen Voraussetzungen für eine optimale Abbildungsqualität in der tomographischen Bildgebung abgeleitet werden. Die besonderen Herausforderungen, die sich für tomographische Systeme durch die Überlagerung unterschiedlicher Messrichtungen ergeben, erforderten eine Charakterisierung möglicher auftretender Artefakte. Der großen Empfindlichkeit der tomographischen Rekonstruktion gegenüber abweichenden Laufzeiten konnte durch die Entwicklung dedizierter Algorithmen Rechnung getragen werden. Mithilfe der Algorithmen wurden Fehlstellungen kompensiert und das Auflösungsvermögen nachweislich verbessert. Die Machbarkeit der kombinierten Tomographie mit dem in dieser Arbeit ausgelegten System konnte erfolgreich zunächst an synthetischen Phantomen, am Mausmodell *ex vivo* und vor dem Hintergrund einer möglichen klinischen Anwendung unter realistischen Bedingungen am Probanden *in vivo* gezeigt werden.

Der technische Stand zu Beginn der Arbeit, zu dem keines der bestehenden, präklinischen Systeme eine echtzeitfähige Tomographie erlaubte, konnte durch den hier ausgelegten Tomographen vorangetrieben werden. Vor dem Potential zur Früherkennung der rheumatoiden Arthritis durch die Visualisierung pathogener Vaskularisierungen eröffnete sich der photoakustischen Tomographie ein interessantes Anwendungsfeld, das im Fokus dieser Arbeit stand. Gegenüber konkurrierenden Verfahren wie CT, MRT und PET stellt die Photoakustik eine nicht-ionisierende, kontrastreichere und kostengünstigere Alternative dar. Der Ansatz der photoakustischen Tomographie versprach gegenüber Messungen aus einer Richtung überdies eine isotrope Darstellung der Vaskularisierungen des Fingers. Die Erkenntnisse aus den Simulationen und die experimentellen Untersuchungen bestätigten diesen Eindruck.

Zur Realisierung eines echtzeitfähigen Systems, das den Schritt in die klinische Anwendung schaffen könnte, wurde für den Tomographen eine Vielzahl an Detektorelementen vorgesehen. Überdies ermöglichte der Einsatz eines am Institut bestehenden Beamforming-Systems die parallele Ansteuerung und GPU-gestützte Verarbeitung großer Datensätze. Des Weiteren erleichterte die Kombination photoakustischer Tomographie mit Ultraschall die räumliche

Orientierung im untersuchten Bereich.

Obwohl insbesondere die Ergebnisse aus den Messungen an Phantomen eine gute Bildqualität zeigten, besteht in der Optimierung der Wandler-Sensitivität Handlungsbedarf. Am Prototypen konnten die Stärken der cMUTs gegenüber piezokeramischen Schallwandlern nicht vollständig ausgespielt werden. Der Einsatz von Kontrastmitteln könnte zwar die photoakustischen Signale verstärken, die Ultraschall-Bildgebung würde davon jedoch nicht profitieren. Weitere Untersuchungen zur Optimierung der Wandler-Sensitivität sind notwendig, um das Potential der Technologie auch klinisch ausnutzen zu können. In einer auf die vorliegende Arbeit folgenden klinischen Studie des medizinisch zugelassenen Tomographen sollte die diagnostische Relevanz der rekonstruierten Schnittbilder untersucht werden.

Teil IV

Anhang

Literaturverzeichnis

- [1] J. T. Bushberg and J. M. Boone. *The essential physics of medical imaging*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2011.
- [2] A. G. Podoleanu, J. A. Rogers, D. A. Jackson, and S. Dunne. Three dimensional OCT images from retina and skin. *Optics Express*, 7(9):292–298, 2000.
- [3] A. Fenster and D. B. Downey. Three-dimensional ultrasound imaging. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 2:457–475, 2000.
- [4] L. V. Wang. Multiscale photoacoustic microscopy and computed tomography. *Nature Photonics*, 3(9):503–509, 2009.
- [5] M. Xu and L. V. Wang. Photoacoustic imaging in biomedicine. *Rev. Sci. Instrum.*, 77:041101: 1–22, 2006.
- [6] R. A. Kruger. Photoacoustic ultrasound. *Med. Phys.*, 21:127–131, 1995.
- [7] A. A. Oraevsky and A. A. Karabutov. *Optoacoustic tomography*. CRC Press, Washington DC, 2003.
- [8] Y. Lao, D. Xing, S. Yang, and L. Xiang. Noninvasive photoacoustic imaging of the developing vasculature during early tumor growth. *Phys. Med. Biol.*, 53(15):4203–4212, 2008.
- [9] R. M. Kolkman, E. Hondebrink, W. Steenbergen, and F. M. de Mul. In vivo photoacoustic imaging of blood vessels using an extreme-narrow aperture sensor. *IEEE J. Sel. Topics Quantum Electron.*, 9(2):343–346, 2003.
- [10] S. Hu and L. V. Wang. Photoacoustic imaging and characterization of the microvasculature. *J. Biomed. Opt.*, 15(1):011101, 2010.
- [11] S. Mallidi, G. P. Luke, and S. Emelianov. Photoacoustic imaging in cancer detection, diagnosis, and treatment guidance. *Trends Biotechnol.*, 29(5):213–222, 2011.
- [12] C. G. Hoelen, F. F. de Mul, R. Pongers, and A. Dekker. Three-dimensional photoacoustic imaging of blood vessels in tissue. *Optics Letters*, 23(8):648–650, 1998.

- [13] G. Ku, X. Wang, X. Xie, and G. Stoica and L. V. Wang. Imaging of tumor angiogenesis in rat brains in vivo by photoacoustic tomography. *Applied Optics*, 44(5):770–775, 2005.
- [14] D. Yang, D. Xing, S. Yan, and L. Xiang. Fast full-view photoacoustic imaging by combined scanning with a linear transducer array. *Optics Express*, 15(23):15566–15575, 2007.
- [15] X.i Yang, A. Maurudis, J. Gamelin, A. Aguirre, Q. Zhu, and L. V. Wang. Photoacoustic tomography of small animal brain with a curved array transducer. *J. Biomed. Opt.*, 14(5):054007, 2009.
- [16] F. Breedfeld. The value of early intervention in RA - a window of opportunity. *Clin. Rheumatol.*, 30:Suppl. 1: 33–39, 2011.
- [17] D. Huscher, S. Merkesdal, K. Thiele, H. Zeidler, M. Schneider, and A. Zink. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in germany. *Ann. Rheum. Dis.*, 65:1174–1183, 2006.
- [18] O. Oralkan, A. S. Ergun, C. Cheng, J. A. Johnson, M. Karaman, T. H. Lee, and B. T. Khuri-Yakub. Volumetric ultrasound imaging using 2-D CMUT arrays. *IEEE Trans. Ultrason.*, 50(11):1581–1594, 2003.
- [19] D. M. Mills. Medical imaging with capacitive micromachined ultrasound transducer (cMUT) arrays. *IEEE Ultrasonics Symposium*, 1:384–390, 2004.
- [20] C. S. Tainter and A.G. Bell. Selenium and the photophone. *Nature*, 22:500–503, 1880.
- [21] T. Bowen. Radiation-induced thermoacoustic soft tissue imaging. *IEEE Ultrasonics Symposium*, pages 817–822, 1981.
- [22] S. K. Patch. Thermoacoustic tomography - consistency conditions and the partial scan problem. *Med. Phys.*, 49(11):2305–2315, 2004.
- [23] A. Rosencwaig and J. Opsal. Thermal wave imaging with thermoacoustic detection. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 33:516–528, 1975.
- [24] M. Xu and L. V. Wang. Universal back-projection for photoacoustic computed tomography. *Phys. Rev.*, E 71:016706, 2006.
- [25] R. M. Weight, J. A. Viator, P. S Dale, C. W. Caldwell, and A. E. Lisle. Photoacoustic detection of metastatic melanoma cells in the human circulatory system. *Optics Letters*, 31(20):2998–3000, 2006.
- [26] J. Laufer, E. Zhang, G. Ravich, and P. Beard. Three-dimensional noninvasive imaging of the vasculature in the mouse brain using a high resolution photoacoustic scanner. *Appl. Opt.*, 48(10):299–306, 2009).
- [27] L. V. Wang. Prospects of photacoustic tomography. *Med. Phys.*, 35(12):5758–5767, 2008.

- [28] P. C. Beard. Biomedical photoacoustic imaging. *Royal Society Interface Focus*, 1(4):602–631, 2011.
- [29] R. J. Zemp, R. Bitton, M. Li, Shung, G. Stoica K. Kirk, and L. V. Wang. Photoacoustic imaging of the microvasculature with a high-frequency ultrasound array transducer. *J. Biomed. Opt.*, 12(1):010501, 2007.
- [30] B. Bonno, L. Laporte, and R. Tascón d’León. Determination of thermal parameters of pvdf using a photoacoustic technique. *Measurement Science and Technology*, 12(6):671–675, 2001.
- [31] E. Y. Zhang and P. C. Beard. Ultrahigh-sensitivity wideband fabry-perot ultrasound sensors as an alternative to piezoelectric PVDF transducers for biomedical photoacoustic detection. *Proc. SPIE*, 531160, 2004.
- [32] E. Y. Zhang, J. Laufer, and P. C. Beard. Backward-mode multiwavelength photoacoustic scanner using a planar Fabry-Perot polymer film ultrasound sensor for high-resolution three-dimensional imaging of biological tissues. *Appl. Opt.*, 47(4):561–577, 2008.
- [33] P. C. Beard, F. Perennes, and T. N. Mills. Transduction mechanisms of the fabry-perot polymer film sensing concept for wideband ultrasound detection. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 46(5):1575–1582, 1999.
- [34] E. Y. Zhang, J. G. Laufer, R. B. Pedley, and P. C. Beard. In vivo high-resolution 3D photoacoustic imaging of superficial vascular anatomy. *Phys. Med. Biol.*, 54(4):1035–1046, 2009.
- [35] C. Broadway, D. Gallego, G. Woyessa, A. Pospori, G. Carpintero, K. Sugden O. Bang, and H. Lamela. Fabry-perot micro-structured polymer optical fibre sensors for optoacoustic endoscopy. *Proc. SPIE*, 953116, 2015.
- [36] R. Nuster, S. Gratt, K. Passler, H. Grün, T. Berer, P. Burgholzer, and G. Paltauf. Comparison of optical and piezoelectric integrating line detectors. *Proc. SPIE*, 7177, 2009.
- [37] M. S. Salim, M. F. Malek, R. B. Heng, K. M. Juni, and N. Sabri. Capacitive micro-machined ultrasonic transducers: Technology and application. *J. Med. Ultrasound*, 20(1):8–31, 2012.
- [38] O. Oralkan, A. S. Eergun, J. A. Johnson, M. Karaman, U. Demirci, K. Kaviani, T. H. Lee, and B. T. Khuri-Yakub. Capacitive micromachined ultrasonice transducers: next-generation arrays for acoustic imaging? *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 49:1596–1610, 2002.
- [39] B. T. Khuri-Yakub and O. Oralkan. Capacitive micromachined ultrasonic transducers for medical imaging and therapy. *J. Micromech. Microeng.*, 21:054004: 1–14, 2011.
- [40] O. Warshavski, C. Meynier, N. Senegond, P. Chatain, J. Rebling, D. Razansky, N. Felix, and A. Nguyen-Dinh. Experimental evaluation of cmut and pzt transducers

- in receive only mode for photoacoustic imaging. *Proc. SPIE, Imaging and Sensing*, 9708, 2016.
- [41] L. V. Wang, X. M. Zhao, H. T. Sun, and G. Ku. Microwave-induced acoustic imaging of biological tissues. *Rev. Sci Instrum.*, 70(9):3744–3748, 1999.
- [42] X. Wang, Y. Pang, G. Ku, X. Xie, G. Stoica, and L. V. Wang. Noninvasive laser-induced photoacoustic tomography for structural and functional in vivo imaging of the brain. *Nature Biotechnology*, 21(7):803–806, 2003.
- [43] Y. Wang, X. Xe, X. Wang, G. Ku, K. L. Gill, D. P. O’Neal, G. Stoica, and L. V. Wang. Photoacoustic tomography of a nanoshell contrast agent in the in vivo rat brain. *Nano Letters*, 4(9):1689–1692, 2004.
- [44] M. Fournelle, W. Bost, I. H. Tarner, T. Lehmberg, E. Weiß, R. Lemor, and R. Dinser. Antitumor necrosis factor? Antibody-coupled gold nanorods as nanoprobe for molecular photoacoustic imaging in arthritis. *Nanomedicine: Nanotechn., Biol. and Med.*, 8(3):346–354, 2012.
- [45] D. Razansky, C. Vinegon, and V. Ntziachristos. Multispectral photoacoustic imaging of fluorochromes in small animals. *Optics Letters*, 32(19):2891–2893, 2007.
- [46] D. Razansky, M. Distel, C. Vinegoni, R. Ma, N. Perrimon, R. W. Köster, and V. Ntziachristos. Multispectral opto-acoustic tomography of deep-seated fluorescent proteins in vivo. *Nature Photonics*, 3(7):412–417, 2009.
- [47] S. Manohar, S. E. Vaartjes, J. G. van Hespén, J. M. Klaase, F. M. van den Engh, W. Steenbergen, and T. G. van Leeuwen. Initial results of in vivo non-invasive cancer imaging in the human breast using near-infrared photoacoustics. *Optics Express*, 15(19):12277–12285, 2007.
- [48] D. Piras, W. Xia, W. Steenbergen, T. G. van Leeuwen, and S. Manohar. Photoacoustic imaging of the breast using the twente photoacoustic mammoscope: Present status and future perspectives. *IEEE J. Sel. Top. Quantum*, 16(4)(4):730–739, 2010.
- [49] X. Liu, D. Peng, X. Ma, W. Guo, Z. u Liu, D. Han, X. Yang, and J. Tian. Limited-view photoacoustic imaging based on an iterative adaptive weighted filtered backprojection approach. *Appl. Opt.*, 52(15):3477–3483, 2013.
- [50] R. A. Kruger, K. D. Miller, H. E. Reynolds, W. L. Kiser, D. R. Reinecke, and G. A. Kruger. Breast cancer in vivo: contrast enhancement with thermoacoustic CT at 434 MHz - feasibility study. *Radiology*, 216(1):279–283, 2000.
- [51] R. A. Kruger, C. M. Kuzmiak, R. B. Lam, D. R. Reinecke, S. P. Del Rio, and D. Steed. Dedicated 3d photoacoustic breast imaging. *Medical Physics*, 40(11):113301, 2013.
- [52] A. A. Oraevsky, A. A. Karabutov, S. V. Solomatin, E. V. Savateeva, V. A. Andreev, Z. Gatalica, H. Singh, and R. D. Fleming. Laser optoacoustic imaging of breast cancer in vivo. *Proc. SPIE*, 4256, 2001.

- [53] J. Xia and L. V. Wang. Small-animal whole-body photoacoustic tomography: a review. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 61(5):1380–1389, 2014.
- [54] Y. Zeng, D. Xing, Y. Wang, B. Yin, and Q. Chen. Photoacoustic and ultrasonic coimage with a linear transducer array. *Optics Letters*, 29(15):1760–1762, 2004.
- [55] H. P. Brecht, R. Su, M. Fronheiser, S. A. Ermilov, A. Conjusteau, and A. A. Oraevsky. Whole-body three-dimensional photoacoustic tomography system for small animals. *J. Biomed. Opt.*, 14(6):0640071, 2009.
- [56] X. L. Deán-Ben, A. Ozbek, and D. Razansky. Volumetric real-time tracking of peripheral human vasculature with GPU-accelerated three-dimensional photoacoustic tomography. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 32(11):2050–2055, 2013.
- [57] D. Razansky, A. Buehler, and V. Ntziachristos. Volumetric real-time multispectral photoacoustic tomography of biomarkers. *Nature Protocols*, 6(8):1121–1129, 2011.
- [58] J. Gamelin, A. Maurudis, A. Aguirre, F. Huang, P. Guo, L. V. Wang, and Q. Zhu. A real-time photoacoustic tomography system for small animals. *Optics Express*, 17(13):10489–10498, 2009.
- [59] S. Ermilov, R. Su, M. Zamora, T. Hernandez, V. Nadvoretzky, and A. A. Oraevsky. Photoacoustic angiography of peripheral vasculature. *Proc. SPIE*, 8223, 2012.
- [60] P. van Es, S. K. Biswas, H. B. Moens, W. Steenbergen, and S. Manohar. Initial results of finger imaging using photoacoustic computed tomography. *J. Biomed. Opt.*, 19(6):060501, 2012.
- [61] C. Lutzweiler, R. Meier, E. Rummeny, V. Ntziachristos, and Daniel Razansky. Real-time photoacoustic tomography of indocyanine green perfusion and oxygenation parameters in human finger vasculature. *Optics Letters*, 39(14):4061–4064, 2014.
- [62] Y. Sun, E. Sobela, and H. Jiang. Quantitative three-dimensional photoacoustic tomography of the finger joints: an in vivo study. *Journal of Biomedical Optics*, 14(6):064002, 2009.
- [63] D. R. Lazzaro, D. H. Haight, S. C. Belmont, R. P. Gibraltar, I. M. Aslanides, and M. G. Odrich. Excimer laser keratectomy for astigmatism occurring after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, 103:458–464, 1996.
- [64] R. M. Cothren, R. Richards-Kortum, M. V. Sivak Jr., M. Fitzmaurice, R. P. Rava, M. Doxtader, R. Blackman, T. B. Ivanc, G. B. Hayes, M. S. Feld, and R. E. Petras. Gastrointestinal tissue diagnosis by laser-induced fluorescence spectroscopy at endoscopy. *Gastrointest. Endosc.*, 36:105–111, 1990.
- [65] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, and E. Teller. Equation of state calculations by fast computing machines. *J. Chem. Phys.*, 21:1087–1092, 1953.

- [66] M. Fournelle. *Optoakustische molekulare Bildgebung*. PhD thesis, Fakultät 7 - Naturwissenschaftlich-Technische Fakultät II, Universität Saarbrücken, 2010.
- [67] M. H. Niemz. *Laser tissue interactions: fundamentals and applications*. Springer, Berlin, 1196.
- [68] B. C. Wilson and G. Adam. A monte carlo model for the absorption and flux distribution of light in tissue. *Med. Phys.*, 10:824–830, 1983.
- [69] S.T. Flock, M. S. Patterson, B. C. Wilson, and D. R. Wyman. Monte carlo modeling of light propagation in highly scattering tissues-i: model predictions and comparison with diffusion theory. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 36:1162–1168, 1989.
- [70] L. V. Wang. Tutorial on photoacoustic microscopy and computed tomography. *IEEE J. Sel. Top. Quantum*, 14:171–179, 2008.
- [71] M. Xu and L. V. Wang. Time-domain reconstruction for thermoacoustic tomography in a spherical geometry. *IEEE Med. Imag.*, 21:814–822, 2001.
- [72] C. Lutzweiler and D. Razansky. Optoacoustic imaging and tomography: reconstruction approaches and outstanding challenges in image performance and quantification. *Sensors*, 13:7345–7384, 2013.
- [73] A. Caronti, G. Caliano, R. Carotenuto, A. Savoia, M. Pappalardo, E. Cianci, and V. Foglietti. Capacitive micromachined ultrasonic transducer (cMUT) arrays for medical imaging. *Microelectr. J.*, 37:770–777, 2006.
- [74] F. L. Degertekin, R. O. Guldiken, and M. Karaman. annular-ring cMUT arrays for forward-looking IVUS: transducer characterization and imaging. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 53:474–482, 2006.
- [75] M. Legros, C. Meynier, R. Dufait, G. Ferin, and F. Tranquart. Piezocomposite and cmut arrays assessment through in vitro imaging performances. *IEEE Ultrasonics Symposium*, pages 1142–1145, 2008.
- [76] B. Bayram, G. G. Yaralioglu, M. Kupnik, and B. T. Khuri-Yakub. Acoustic crosstalk reduction method for cmut arrays. *IEEE Ultrasonics Symposium*, pages 590–593, 2006.
- [77] T. L. Christiansen, J. A. Jensen, and E. V. Thomsen. Acoustical cross-talk in row-column addressed 2-d transducer arrays for ultrasound imaging. *Ultrasonics*, 63:174–178, 2015.
- [78] M. Heijblom, D. Piras, W. Xia, J. G. van Hespén, J. M. Klaase, F. M. van den Engh, T. G. van Leeuwen, W. Steenbergen, and S. Manohar. Visualizing breast cancer using the twente photoacoustic mammoscope: what do we learn from twelve new patient measurements? *Opt. Express*, 20(11):161771, 2012.
- [79] A. Gribofsky. Overview of epidemiology, pathophysiology and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am. J. Manag. Care*, 18:295–302, 2012.

- [80] E. Tsakonas, A. A. Fitzgerald, M. A. Fitzcharles, A. Cividino, J. C. Thorne, A. MSeffar, L. Joseph, C. Bombardier, and J. M. Esdaile. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J. Rheumatol.*, 27(3):623–639, 2006.
- [81] M. Xu, Y. Xu, and L. V. Wang. Time-domain reconstruction algorithms and numerical simulations for thermoacoustic tomography in various geometries. *IEEE Biomed. Eng.*, 50(9):1086–1099, 2003.
- [82] M. Haltmeier. Universal inversion formulas for recovering a function from spherical mean. *SIAM J. Math. Ana.*, 46(1):214–232, 2014.
- [83] A. Rosenthal, V. Ntziachristos, and D. Razansky. Model-based optoacoustic inversion with arbitrary-shape detectors. *Med. Phys.*, 38(7):4285–4295, 2011.
- [84] G. Paltauf, J. Viator, S. Prah, and S. Jaques. Iterative reconstruction method for three-dimensional optoacoustic imaging. *Proc SPIE, Biomedical Optoacoustics II*, 4256, 2001.
- [85] K. Köstli and P. Beard. Two-dimensional photoacoustic imaging by use of fourier-transform image reconstruction and a detector with an anisotropic response. *Appl. Opt.*, 42(10):138–146, 2003.
- [86] P. C. Beard. Photoacoustic imaging of blood vessel equivalent phantoms. *Proc. SPIE, Biomedical Optoacoustics III*, 4681, 2002.
- [87] M. Xu and L. V. Wang. Microwave-induced thermoacoustic tomography: Filtered backprojection in a circular measurement configuration. *Med. Phys.*, 29(8):1661–1669, 2002.
- [88] J. Sperl, K. Zell, P. Menzenbach, C. Haisch, S. Ketzer, M. Marquart, H. Koenig, and M. Vogel. Photoacoustic image reconstruction - a quantitative analysis. *Proc. SPIE, Novel Opt. Instr. for Biomed. Appl. III*, 6631, 2007.
- [89] P. Wells. Absorption and dispersion of ultrasound in biological tissue. *Ultrasound in Med. and Biol.*, 1:369–376, 1975.
- [90] V. A. Del Grosso and C. W. Mader. Speed of sound in pure water. *J. Acoust. Soc. Am.*, 52:1442, 1972.
- [91] M. Oeri, W. Bost, K. Rojan, and M. Fournelle. Simulation-based evaluation of edged ultrasound transducer shapes for optoacoustic tomography in biomedical imaging. *Biomed. Tech.*, 58(1), 2013.
- [92] M. Milanic, L. A. Paluchowski, and L. L. Randeberg. Simulation of light transport in arthritic- and non-arthritic human fingers. *Proc. SPIE, Design and Quality for Biomedical Technologies VII*, 8936, 2014.

- [93] M. Oeri, W. Bost, and M. Fournelle. Analytical calibration of linear transducer arrays for photoacoustic tomography. *Proc. SPIE, Opto-Acoustic Methods and Applications in Biophotonics II*, 9539, 2015.
- [94] L. Mercier, T. Lango, F. Lindseth, and L. D. Collins. A review of calibration techniques for freehand 3-D ultrasound systems. *Ultrasound Med. Biol.*, 31(4):449–471, 2005.
- [95] T. Arbel, X. Morandi, R. M. Comeau, and D. L. Collins. Automatic non-linear MRI-ultrasound registration for the correction of intra-operative brain deformations. *Comput. Aided Surg.*, 9(4):123–136, 2004.
- [96] J.B. West and C. R. Maurer. Designing optically tracked instruments for image-guided surgery. *EEE Trans. Med. Imag.*, 23(5):533–545, 2004.
- [97] K. Meyer and F. A. Biocca. A survey of position trackers. *Presence: Teleop. and Virt. Env.*, 1:173–200, 1992.
- [98] S. Sherebrin, A. Fenster, R. N. Rankin, and D. Spence. freehand three-dimensional ultrasound: implementation and applications. *Proc. SPIE, Physics of Med. Imag.*, 2708, 1996.
- [99] J. M. Abeysekera and R. Rohling. Alignment and calibration of dual ultrasound transducers using a wedge phantom. *Ultrasound Med. Biol.*, 37(2):271–279, 2011.
- [100] M. Oeri, W. Bost, , S. Tretbar, and M. Fournelle. Calibrated linear array driven PA/US-tomography. *Ultrasound Med. Biol.*, in press:1–11, 2016.
- [101] K. Wagstaff, C. Cardie, S. Rogers, and S. Schroedl. Constrained k-means clustering with background knowledge. *Proc Int. Conf. Mach. Learn. Appl.*, 18:577–584, 2001.
- [102] M. Ashfaq and H. Ermert. A new approach towards ultrasonic transmission tomography with a standard ultrasound system. *Proc. IEEE Intern. Ultras. Ferr.*, 3:1848–1851, 2004.
- [103] A. Koch, F. Stiller, R. Lerch, and H. Ermert. An ultrasound tomography system with polyvinyl alcohol (PVA) moldings for coupling: in vivo results for 3-D pulse echo imaging of the female breast. *IEEE T. Ultrason. Ferr.*, 62(2):266–279, 2015.
- [104] A. Schasse, C. Hansen, N. Hüttebräuker, and H. Ermert. Rekonstruktion von schallgeschwindigkeitsverteilungen mittels ultraschall-CT. *Biomed. Tech.*, 52 (Suppl.), 2007.
- [105] K. Maslov, H. F. Zhang, S. Hu, , and L. V. Wang. Optical-resolution photoacoustic microscopy for in vivo imaging of single capillaries. *Optics Letters*, 33(9):929–931, 2008.
- [106] M. A. Latina, S. A. Sibayan, D. H. Shin, R. J. Noecker, and G. Marcellino. Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective lasertrabeculoplasty). *Ophthalmology*, 105(11):2082–2090, 1998.

- [107] American Institute of America. American national standard for safe use of lasers, ansi z136.1. Technical Report 37(2), American Institute of America, 2007.
- [108] A. Kharine, S. Manohar, R. Seeton, R. M. Kolkman, R. A. Bolt, W. Steenbergen, and F. M. de Mul. Poly(vinyl alcohol) gels for use as tissue phantoms in photoacoustic mammography. *Phys. Med. Biol.*, 48:357–370, 2003.
- [109] S. Sethuraman, S. R. Aglyamov, J. H. Amirian, R. W. Smalling, and S. Y. Emelianov. Intravascular photoacoustic imaging using an IVUS imaging catheter. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 54 (5):978–986, 2007.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Günter R. Fuhr für die Möglichkeit meine Promotion am Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) zu erarbeiten. Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Dr. Marc Fournelle und Dr. Wolfgang Bost für die Gelegenheit an dieser interessanten und abwechslungsreichen wissenschaftlichen Thematik forschen zu können. Darüber hinaus möchte ich meinen Kollegen aus der Hauptabteilung Ultraschall für anregende Diskussionen danken.

Saarbrücken,
den 7. November 2016

Milan Öri

B

Lebenslauf

Lebenslauf

Milan Öri

Geboren am	30. November 1986
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch
Adresse	Mainzer Straße 73 66121 Saarbrücken

Ausbildung

11/2012	Abschluss Master of Science, Masterarbeit: Einfluss des Partialvolumeneffekts auf die SUV-Messung am PET/CT unter Berücksichtigung verschiedener Rekonstruktionsmethoden, Note: 1,7
10/2010 - 11/2012	Masterstudium der Med. Ingenieurwissenschaften (M.Sc.), Universität zu Lübeck
09/2010	Abschluss Bachelor of Science, Masterarbeit: Laser-induzierte Freisetzung von an Nanopartikeln gekoppelten Enzymen als Modell der gesteuerten Wirkstofffreisetzung, Note: 1,3
10/2007 - 09/2010	Bachelorstudium der Med. Ingenieurwissenschaften (B.Sc.), Universität zu Lübeck
09/1998 - 07/2007	Goethelymnasium Rostock, Abschluss mit dem Abitur

Berufserfahrung

03/2013 - aktuell	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik (IBMT), Abteilung Ultraschallforschung
-------------------	--

10/2012 - 11/2012	Hilfswissenschaftler am Institut für Medizintechnik (IMT), Universität zu Lübeck: Tutor Programmierveranstaltung der Medizinischen Bildgebung
04/2012 - 09/2012	Hilfswissenschaftler am Institut für Medizintechnik (IMT), Universität zu Lübeck: Tutor Signal- und Bildverarbeitung in der Medizintechnik
10/2011 - 02/2012	Praktikum, Olympus <i>R&D</i> Design Telescopes: Entwicklung und Charakterisierung einer LED-Lichtquelle mit LED-Clip als Energie-Schnittstelle für Ureteroskope
04/2011 - 07/2011	Hilfswissenschaftler am Institut für Physik, Universität zu Lübeck: Tutor Physikpraktikum
09/2009	Projektpraktikum am Institut für Medizintechnik (IMT), Universität zu Lübeck: Magnetic Particle Imaging (MPI)

Kenntnisse und Interessen

Software	Sehr gute Kenntnisse in Matlab, Grundkenntnisse in C, C# und Java, 3D-CAD (SolidWorks, UniGraphics), Arduino
Laborkenntnisse	Laserlabor, Nuklearmedizin (Klinik), mechanische Labore
Weiterbildung	Projektmanagement, Patentrecht, Englisch für Ingenieure, Präsentationen auf int. Konferenzen
Freiwilligenarbeit	Leitung Doktorandenseminar am Fraunhofer IBMT, Vorstand Basketball Universität zu Lübeck
Fremdsprachen	Englisch (sehr gut in Wort und Schrift), Ungarisch (zweite Muttersprache), Französisch (gut in Wort und Schrift), Spanisch (Grundkenntnisse)
Fachliche Interessen	Medizinische Bildgebung und -verarbeitung, Tomographische Verfahren, Physikalische Simulationen, Signalverarbeitung Ultraschall und Photoakustik, Prototypenbau

Publikationen

2016

Milan Oeri, Wolfgang Bost, Steffen Tretbar, Marc Fournelle: *Calibrated linear array-driven PA/US-tomography*, Vollständiger Artikel in *Ultrasound in Medicine and Biology (UMB)*, 42(11):2697-2707.

Milan Oeri, Wolfgang Bost, Marc Fournelle, Steffen Tretbar: *Hybrid CMUT-driven photoacoustic/ultrasound scanning tomograph*, Poster anlässlich IEEE Ultrasound Symposium in Tours.

Milan Oeri, Wolfgang Bost, Nicolás Sénégond, Steffen Tretbar, Marc Fournelle. *Hybrid photoacoustic/ultrasound tomograph for real-time finger imaging*, Vollständiger Artikel in *Ultrasound in Medicine and Biology* (UMB), eingereicht 10/2016.

2015

Milan Oeri, Wolfgang Bost, Marc Fournelle: *Analytical calibration of linear transducer arrays for photoacoustic tomography*, Vortrag und Proceedings Paper anlässlich der int. World of Photonics/SPIE Konferenz in München, 9539.

Lutz Frank Schelper, Milan Oeri, Inga Buchmann: *Accuracy of a topical PET/CT scanner on SUV measurements of small volumes*. Vollständiger Artikel in *Current Medical Imaging Review*, 11(4):262–271.

2014

Milan Oeri, Wolfgang Bost, Marc Fournelle: *A novel system calibration method in photoacoustic tomography*. Poster anlässlich int. Biomedizintechnik Konferenz (BMT) in Hannover .

2013

Milan Oeri, Wolfgang Bost, Katharina Rojan, Marc Fournelle: *Simulation-based evaluation of edged ultrasound transducer shapes for photoacoustic tomography in biomedical imaging*, Vortrag und Proceedings Paper anlässlich int. Biomedizintechnik Konferenz (BMT) in Graz, 58(1).

7. November 2016

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem Verfahren zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt.

Saarbrücken,
den 7. November 2016

Milan Öri

